

肝细胞癌合并周围型动-门静脉瘘介入治疗方案及效果

魏建, 李洪璐, 郭江, 李常青 (首都医科大学附属北京地坛医院 肿瘤介入科, 北京 100015)

摘要: **目的** 探讨肝细胞癌合并周围型动-门静脉瘘 (artery-portal fistula, APF) 介入治疗方案及效果。**方法** 选取2009年8月至2016年9月于首都医科大学附属北京地坛医院诊治的肝细胞癌合并周围型动-门静脉瘘 (artery-portal fistula, APF) 患者82例为研究对象。所有患者均经肝动脉化学栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 治疗, 根据术中造影显示的分流量选择1~2种栓塞剂, 常用的栓塞剂为碘化油、罂粟乙碘油、明胶海绵颗粒栓塞剂 (1400~2000 μm), 均用洛铂稀释后化疗灌注, 观察并比较患者治疗后的疗效。**结果** 介入治疗前合并食管胃底静脉曲张者51例, 中度至重度腹水者30例, 门静脉癌栓者41例, 治疗后11例患者腹水症状消失, 17例患者腹水明显减少。65例 (79.3%) 患者APF瘘口术后完全消失, 11例 (13.4%) 瘘口部分闭合, 15例患者术后继续治疗中发现APF瘘口再次复发, 11例患者出现新的APF。52例 (63.4%) 患者肿瘤明显缩小, 19例 (23.3%) 肿瘤增大, 11例 (13.4%) 肿瘤无明显变化。术前59例甲胎蛋白阳性患者介入治疗后41例甲胎蛋白水平下降。术后有4例患者出现上消化道出血。随访中61例病死患者的中位生存期为11.4个月。**结论** 对于肝细胞癌合并周围型APF患者, 应根据不同分流量选择合理的栓塞剂, 可有效缓解患者临床症状并提高生活质量, 最大程度降低术后并发症。

关键词: 肝细胞癌; 周围型动-门静脉瘘; 并发症; 介入治疗

Interventional treatment and effects of hepatocellular carcinoma with peripheral artery-portal fistula

WEI Jian, LI Hong-lu, GUO Jiang, LI Chang-qing (Department of Oncology of Interventional Radiology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of interventional therapy for hepatocellular carcinoma with peripheral artery-portal fistula (APF). **Methods** Total of 82 hepatocellular carcinoma patients with artery-portal fistula in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from August 2009 to September 2016 were selected. All patients were given transcatheter arterial chemoembolization (TACE) therapy. According to the different flow rate showed by intraoperative angiography, 1~2 kinds of embolization agents were selected. Common embolic agents included lipiodol, ethiodized poppyseed oil and spongia gelatinosa particle (1400~2000 μm). The effects after treatment were compared. **Results** Before treatment, 51 cases were with esophageal gastric varices, 30 cases were with moderate to large ascites, and 41 cases were with portal vein tumor thrombus. After treatment, the ascites symptoms disappeared in 11 cases and significantly decreased in 17 cases. There were 11 (13.4%) cases whose fistula was partially closed, 15 patients whose shunts reopened in later therapy and 11 patients emerged new shunts. There were 52 (63.4%) cases whose tumors volume decreased, 19 (23.3%) cases whose tumors volume increased and 11(13.4%) cases whose tumors volume had no significant change. Before treatment, there were 59 cases with positive alpha fetoprotein (AFP), and after treatment, the levels of AFP in 41 patients decreased. Total of 4 cases occurred postoperative upper gastrointestinal bleeding. The median survival period of 61 patients with death during follow-up was 11.4 months. **Conclusion** For hepatocellular carcinoma patients with peripheral artery-portal fistula, different embolic agents should be selected according to flow rate so as to relieve the clinical symptoms, and to improve the quality of life and reduce the postoperative complications of the patients.

Key words: Hepatocellular carcinoma; Peripheral artery-portal fistula; Complications; Interventional therapy

我国初次就诊的肝癌患者中,符合巴塞罗那C期的人群在临床上较为多见,且合并动-门静脉瘘比例较高,以周围型肝-门静脉瘘为主。肝动脉化栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是此类患者的首选治疗方法^[1],尤其是对于瘘口的处理,介入治疗是首选^[2]。为最大程度减轻介入治疗术后的不良反应并提高疗效,目前临床中栓塞材料的选择及围介入期的治疗方法有多种不同方案。本文回顾性分析了首都医科大学附属北京地坛医院2009年8月至2016年9月间应用明胶海绵颗粒栓塞剂联合洛铂与碘油混合乳剂治疗的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)合并周围型动-门静脉瘘(artery-portal fistula, APF)患者的治疗及术后情况,探讨其方法的安全性和有效性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2009年8月至2016年9月于首都医科大学附属北京地坛医院诊治的肝细胞癌合并周围型动-门静脉瘘患者82例为研究对象,诊断标准符合《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》^[3]。乙型肝炎的诊断符合中华医学会肝病学分会和感染病学分会于2010年制定的《慢性乙型肝炎防治指南》^[4]。所有患者均行超声、CT和(或)MRI检查,影像学检查均发现巨块型或多发结节状占位性病灶且呈异常强化改变,其中45例患者甲胎蛋白(alpha fetal protein, AFP) > 400 ng/ml,结合慢性乙型肝炎及肝硬化病史,临床诊断为肝细胞癌。

1.2 治疗方法 采用Seldinger技术,穿刺右侧股动脉,成功后置入血管鞘,再将5F肝管插入腹腔干,超选择进入肝固有动脉、左右肝动脉造影,了解肿瘤位置、血供及APF情况。再经肠系膜上动脉、膈下动脉造影显示是否存在肝外异常供血血管。肝内肿瘤病灶及APF同时治疗,每个病例均行微导管超超选择至病变靶血管处。每个病例均用洛铂10~20 mg化疗灌注,常用的栓塞剂为碘化油6~12 ml、罂粟乙

碘油5~12 ml和明胶海绵颗粒(1400~2000 μm),根据术中造影情况,选择1种或2种栓塞剂。所有病例术后予以生长抑素(3~6 mg) 4~6 ml/h持续性泵入,奥美拉唑40 mg静脉输注等支持治疗。

1.3 治疗方案 在肝动脉造影时动脉期可见肝动脉和门静脉II、III级分支同时显影,考虑分流量较为丰富;门静脉IV级及以上分支显示为分流量少^[5-7]。根据不同分流量采用不同的治疗方案,分流量小的周围型APF:小范围或血液分流量少的APF可直接行TACE治疗,以碘化油或罂粟乙碘油作为主要栓塞剂,行肝动脉和门静脉局部完全性的双血管栓塞(图1),其中18例采用碘化油+洛铂方案,20例采用超液化碘油+洛铂方案;分流量丰富的周围型APF:将微导管超超选择至瘘口前给予明胶海绵颗粒栓塞剂栓塞,再常规TACE治疗,或将微导管先超超选择越过瘘口给予常规TACE,待肿瘤完全栓塞后将微导管退至瘘口处给予明胶海绵颗粒栓塞瘘口(图2),其中21例采用碘化油+洛铂+明胶海绵方案,23例采用超液化碘油+洛铂+明胶海绵方案。

1.4 疗效标准 术后所有病例复查平扫CT,根据病灶处碘油沉积程度分级^[8]评估。肝细胞癌介入治疗效果按照mRECIST(revised response evaluation criteria in solid tumors)标准评估:完全缓解(complete response, CR)为所有目标病灶动脉期增强显影均消失;部分缓解(partial response, PR)为目标病灶(动脉期增强显影)的直径总和缩小 $\geq 30\%$;进展(progressive disease, PD)为目标病灶(动脉期增强显影)的直径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶;稳定(stable disease, SD)指病灶缩小未达PR或者增大未达PD^[9]。

2 结果

2.1 一般资料 本研究82例患者中男性57例(69.5%),女性25例(30.5%),年龄23~78岁,平均年龄(50 \pm 5)岁。在首次TACE肝动脉造影时均

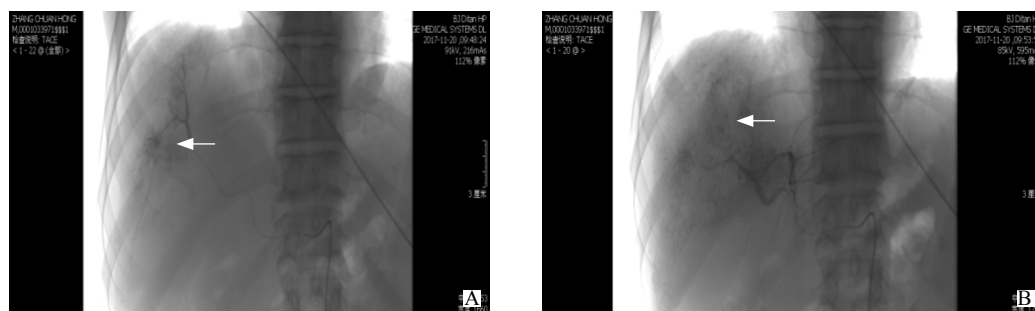


图1 肝动脉造影显示S5、S8处门静脉分支显影

注:A. APF分流量较少,箭头显示动脉期门静脉分支显影(周围型分流量少的APF);B. 罂粟乙碘油栓塞后可见门静脉分支栓塞,白色箭头显示网状门静脉小分支内碘化油沉积影

合并周围型APF。介入治疗前行恩替卡韦抗病毒治疗者70例；合并食管胃底静脉曲张者51例（重度曲张23例），合并纳差、腹泻者（ ≥ 3 次/天）36例，中量腹水者19例，大量腹水者11例，无明显临床症状者41例。患者肝癌为多结节者37例，巨块型者45例。肝功能Child-Pugh分级：A级61例，B级21例。患者术前甲胎蛋白1.03~68310.05 ng/ml，平均811.54 ng/ml（参考值0.89~8.78 ng/ml），CA19-9为3~121 U/ml，平均54 U/ml（参考范围 < 37 U/ml），癌胚抗原（carcinoembryonic antigen, CEA）为3~16 ng/ml，平均4 ng/ml（参考范围 < 5 ng/ml），甲胎蛋白阳性患者59例，阴性患者23例。门静脉癌栓患者41例，其中门静脉癌栓分型为IV型患者8例。周围型APF均经数字血管减影术（digital subtraction angiography, DSA）下肝动脉造影证实，APF位于肝右叶者69例，肝左叶者11例，左右叶累及者1例，同时合并肝动脉-肝静脉瘘者1例。

2.2 治疗效果 经TACE治疗后，52例患者肝内肿瘤碘油沉积情况良好，其中31例门静脉癌栓处有明显碘油沉积。术前30例腹水患者，TACE术后11例腹水症状消失，17例腹水显著减少。术前出现腹泻、纳差症状者经TACE治疗后症状显著改善者22例。术后1个月内出现上消化道出血4例。术后复查59例AFP阳性患者中41例APF水平下降。所有患者术后肝酶水平、总胆红素、 γ -GGT均有不同程度升高，经积极保肝、退黄等支持治疗后1个月恢复

至术前水平。术后2例患者1个月内出现肝功能衰竭合并腹腔感染而死亡。随访结果显示，21例患者目前仍然存活，61例病死患者的中位生存期为11.4个月。具体治疗效果见表1。

2.3 周围型APF瘘口术后反应 65例患者APF瘘口术后完全消失，占79.3%；11例患者瘘口部分闭合，占13.4%，15例患者介入术后继续治疗中发现APF瘘口再次复发，11例患者出现新的APF。

3 讨论

3.1 肝细胞癌伴APF发病机制及DSA表现 癌细胞可分泌大量血管生长因子，引起Glission系统内肝动脉与门静脉间广泛形成交通血管网，并且在此基础上巨噬细胞功能受损，导致体内抗原抗体复合物（immune complex, IC）沉积在小动脉血管壁使其受损，继而引起第Ⅷ因子相关抗原（von willebrand factor, vWF）在血管内皮细胞的表达下调^[10]，导致大量胶原酶分泌增加，胶原纤维降解，血管壁胶原纤维及弹性纤维被破坏，通透性增加，管壁支撑力减弱^[5]。肿瘤细胞大量增殖，经受损血管壁侵犯门静脉系统，不仅使肿瘤供血动脉与门静脉相通，并且使门静脉成为出瘤血管，再者由于门静脉血富含营养因子、血流速度慢且黏度高，肿瘤细胞更易着床生长，这也是肝细胞癌合并APF同时出现门静脉癌栓的病理生理发病基础。

血管造影数字减影是APF的重要诊断方法^[11, 12]，根据动-门静脉瘘发生部位，APF可分为中央型及周

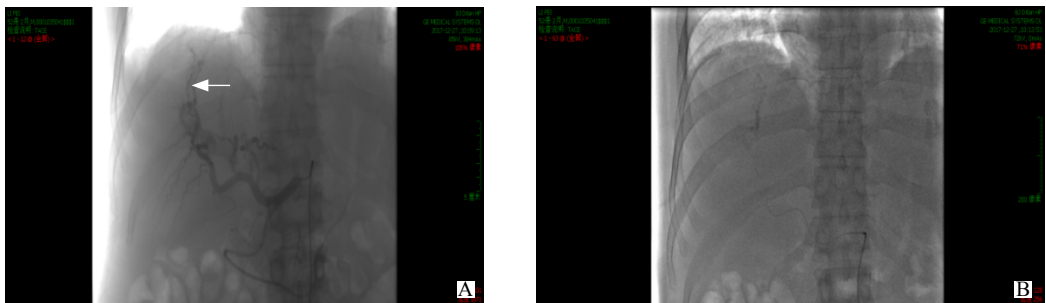


图2 S8处动脉早期门静脉分支显影

注：A. 分流量较丰富 APF，与动脉分支伴行，呈“双轨征”（箭头处所示）；B. 经肝右动脉分支跨过瘘口给予超液化碘油栓塞肿瘤后，再给予明胶海绵颗粒栓塞剂（1400~2000 μ m）1/4支栓塞，再次造影肿瘤染色及 APF 均消失

表 1 不同 TACE 治疗方案对周围型 APF 肿瘤的介入治疗效果

治疗方案	完全缓解+部分缓解（例）	无效（例）	总数（例）	有效缓解率（%）
碘化油+洛铂+明胶海绵	10	11	21	47.6
超液化碘油+洛铂+明胶海绵	16	7	23	69.6
碘化油+洛铂	11	7	18	61.1
超液化碘油+洛铂	15	5	20	75.0

围型。中央型即瘻口发生部位在门静脉主干或左右分支(I级),肝动脉造影表现为动脉早期门静脉主干及I级分支显示和(或)肿瘤组织染色发生在门静脉显影之后,呈“门静脉窃血现象”改变。周围型即瘻口位于门静脉II级及II级分支以下,肝动脉造影表现为门静脉分支与肝动脉分支同时显示,呈伴行的“双轨”征或相互交错的“网格”征^[13]。临床上以周围型APF较常见,在进行肝动脉造影尤其是将微导管超选择至肝段动脉分支造影时,根据造影情况(血流动力学特点)又将其分为分流量少及分流量丰富的周围型APF,分流量较少的周围型APF多位于接近肝脏边缘、肝实质亚段以下,在不规则形肿瘤染色区域中呈紊乱分布网状门静脉小分支的血管影,可给予常规TACE治疗,由于术后血管内皮生长因子水平上调^[14],肿瘤侧支循环再次建立,为进一步提高肿瘤栓塞效果,介入医师在术中不仅将肿瘤供血动脉末梢进行完全栓塞,并且用栓塞剂封堵病灶区域门静脉小分支,形成肿瘤的双重血供栓塞,肿瘤组织坏死更加完全,并且门静脉小分支栓塞对于门静脉压力影响相对较小,术后并发症极少。但对于分流量较丰富的周围型APF,造影可见门静脉段支显示明显,甚至出现门静脉血流逆向显影,瘻口直径较大,分流量明显增多^[15],同时门体分流造成门静脉离肝血流的形成,除了加重肝功能损伤外,进一步增加了肝性脑病的发生率^[16],若给予常规栓塞,大量碘油进入门静脉系统,会引起术后门静脉压力急剧升高,引发一系列并发症,尤其是上消化道出血,极其凶险,需要介入医师仔细分析瘻口情况,慎重选择栓塞方案。

3.2 周围型APF的处理及围介入期的治疗 周围型APF多位于肿瘤分布区域内,癌组织内大量扩张的异常血窦经瘻口与门静脉分支相通,增加了癌细胞进入门静脉系统的机会,尤其是分流量丰富的APF,造成癌细胞肝内播散及门静脉转移,严重影响患者预后。分流量较多的APF对于门静脉压力影响较大,动脉血流经瘻口进入门静脉分支血流,从层流转变为涡流,这种门静脉血流动力学的改变极易造成门静脉癌栓,进一步加重了门静脉高压症,这也是分流量丰富的周围型APF患者门静脉癌栓发生率较高的主要原因,因此栓塞瘻口可显著降低门静脉高压。沈新颖等^[17]研究认为术后此类患者门静脉压力可下降至少20%。本研究肝动脉造影中所见到的肝细胞癌合并周围型APF,肿瘤染色区域与APF相关血管难以区分,故先用微导管尽可能超选择跨过瘻口,透视下直接缓慢地以脉冲方式给药行肿瘤局部区域性化

疗栓塞,给药后期,伴随着血管阻力增大,部分碘化油逆流经瘻口进入门静脉分支,再将微导管退至瘻口处给予明胶海绵颗粒栓塞剂(1400~2000 μm)栓塞,术者透视下将对对比剂与明胶海绵颗粒栓塞剂混悬液栓塞瘻口,至局部病变血管呈“铸型”改变,再次造影肿瘤染色及APF均消失考虑完全栓塞,因此门静脉高压能够在一定程度上有所缓解,促进腹水再吸收^[18,19]。由于瘻口直径大小、数量难以客观测量,对于分流量明显增多的APF,栓塞过程中部分明胶海绵颗粒极有可能经瘻口进入门静脉,与碘化油先后进入门静脉分支,进一步加重门静脉高压,诱发术后肝硬化上消化道出血及腹水、腹腔感染等严重并发症。因此,本研究在常规给药方案基础上将碘化油更换为罂粟乙碘油(超液化碘油),罂粟乙碘油含有大量麻醉性生物碱类物质,不仅能够明显缓解栓塞后的肝区疼痛,并且可对局部微小血管起到扩张作用,在一定程度上缓解门静脉高压,最大程度上降低消化道出血风险,同时超液化碘油每支(10 ml)含4.8 g碘,而常规碘化油含2.96~3.28 g碘,可明显抑制细菌繁殖,降低术后感染风险。

肿瘤直径、数目、Child-Pugh分级、是否有包膜和门静脉癌栓分级等均是影响肝癌患者预后的危险因素^[20]。红细胞计数是为数不多降低患者病死率的保护性因素,Siegel等^[21]提出了红细胞免疫系统的概念。Shau等^[22]研究发现正常的红细胞不仅能够激活自然杀伤(natural killer, NK)细胞及淋巴因子激活的杀伤(lymphokine activated killer, LAK)细胞的活性,从而加强杀伤肿瘤细胞的作用,并且能够通过促吞噬作用、清除循环免疫复合物及效应细胞样作用达到抑制肿瘤细胞的生长及转移^[23]。本研究对于分流丰富的周围型APF在围介入期积极给予生长抑素持续性泵入,术后24小时禁食水,加用抑酸、补液、预防性止血等支持治疗,最大程度降低了术后消化道出血和腹水等严重并发症的发生。而降低肝癌合并APF患者上消化道出血不仅可在围介入期维持有效循环血量甚至抗失血性休克,还可提高肿瘤的远期治疗效果。对于肝细胞癌合并周围型APF,以往文献多侧重于栓塞瘻口以减少癌细胞播散而达到延长生存期的目的,对于分流量不同的周围型APF,为最大程度提高肿瘤疗效及减少并发症,如何选择最优介入治疗方案的研究较少。本文对于分流量较少的周围型APF,建议首选超液化碘油联合洛铂方案,可显著提高肿瘤治疗效果;对于分流量丰富的APF首选超液化碘油+洛铂+明胶海绵,不仅能够显著提高肿瘤疗效,且可最大程度降

低围介入期相关并发症的发生率。

总之,肝癌合并周围型APF的介入治疗过程中,由于瘘的形成会造成门静脉血流动力学的改变、门静脉瘤栓的形成、肝内转移及消化道出血、腹水等严重并发症,有效封堵瘘口、合理栓塞肿瘤区域血管以及围介入期的积极治疗能够最大程度降低并发症,有助于改善肝癌患者的预后,近年来也有学者提出,肝癌合并APF先行TACE再行放射治疗可显著降低瘘口分级^[24],但还需进一步探讨。由于本文属于回顾性研究,病例数有限,对于周围型APF的分流量无法进行定量分析,还需要大样本量进一步分析以优化介入治疗方案。

参考文献

- [1] Plequezuolo M, Marelli L, Misseri M, et al. TACE versus TAE as therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*,2008,8(10):1623-1641.
- [2] 杨洋,郭武华.肝细胞癌合并动-门静脉瘘的诊治进展[J]. *临床肝胆病杂志*,2017,33(2):364-368.
- [3] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. *临床肝胆病杂志*,2017,33(9):1655-1657.
- [4] 中华医学会肝病学分会,感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2011,3(1):40-56.
- [5] Zhu LX, Geng XP, Fan ST. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma and vascular injury[J]. *Arch Surg*,2001,136(6):682-687.
- [6] 程树群,吴孟超,陈汉,等.癌栓分型对肝细胞性肝癌合并门静脉癌栓治疗预后的指导意义[J]. *中华医学杂志*,2004,84(1):3-5.
- [7] 何士诚,滕皋军,郭金和,等.原发性肝癌合并不同类型动-门静脉瘘的介入放射治疗[J]. *中国肿瘤临床与康复*,2001,8(6):64-67.
- [8] Edelman RR, Zhao B, Liu C, et al. MR angiography and dynamic flow evaluation of the portal venous system[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1989,153(4):755-760.
- [9] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. *Semin Liver Dis*,2010,30(1):52-60.
- [10] Miyayama S, Matsui O, Yamashiro M, et al. Iodized oil accumulation in the hypovascular tumor portion of early-stage hepatocellular carcinoma after ultraselective transcatheter arterial chemoembolization[J]. *Hepatol Int*,2007,1(4):451-459.
- [11] Rosai J. *Ackerman's surgical pathology*[M]. 8th ed. New York: Mosby-Year Book, Inc,1999:2194-2216.
- [12] Murata S, Tajima H, NaKazawa K, et al. Initial experience of transcatheter arterial chemoembolization during portal vein occlusion for unresectable hepatocellular carcinoma with marked arteriportal shunt[J]. *Eur Radiol*,2009,19(8):2016-2023.
- [13] Wachsberg RH, Bahramipour P, Sofocleous CT, et al. Hepatofugal flow in the portal venous system: pathophysiology, imaging findings, and diagnostic pitfalls[J]. *Radiographics*,2002,22(1):123-140.
- [14] 梁宇,段留新,郝法涛,等.血清VEGF对肝癌TACE治疗疗效的判断价值[J]. *肿瘤药*,2017,6(7):355-359.
- [15] Vauthery JN, Tomczak RJ, Helmberger T, et al. The arteriportal fistula syndrome: clinicopathologic features, diagnosis, and therapy[J]. *Gastroenterology*,1997,113(4):1390-1401.
- [16] Huang MS, Lin Q, Jiang ZB, et al. Comparison of long-term effects between intra-arterially delivered ethanol treatment of severe arteriportal shunt in patient with hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*,2004,10(6):825-829.
- [17] 沈新颖,单鸿.肝癌合并肝动脉-门静脉分流影响门静脉血流动力学的定量研究[J]. *介入放射学杂志*,2005,14(1):21-23.
- [18] 魏波,李肖,唐承薇.动静脉门静脉瘘在门静脉高压中的作用及诊治[J]. *中华消化杂志*,2011,31(7):500-502.
- [19] 姜在波,李征然,单鸿,等.原发性肝癌合并肝动脉-门静脉瘘的介入治疗:105例临床结果分析[J]. *中华放射学杂志*,2004,38(1):36-39.
- [20] Takayasu K, Arii S, Ikai I, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients[J]. *Gastroenterology*,2006,131(2):461-469.
- [21] Siegel I, Liu TL, Gleicher N. The red-cell immune system[J]. *Lancet*,1981,2(8246):556-559.
- [22] Shau H, Gupta RK, Golub SH. Identification of a natural killer enhancing factor(NKEF) from human erythroid cell[J]. *Cell immunol*,1993,147(1):1-11.
- [23] Emlen W, Burdick G, Carl V, et al. Binding of model immune complex to erythrocyte CR1 facilitates immune complex uptake by U937 cells[J]. *J Immunol*,1989,142(12):4366-4371.
- [24] Oh D, Shin SW, Park HC, et al. Changes in arteriportal shunts in hepatocellular carcinoma patients with portal vein thrombosis who were treated with chemoembolization followed by radiotherapy[J]. *Cancer Res Treat*,2015,47(2):251-258.

收稿日期: 2018-02-07

魏建,李洪璐,郭江,等.肝细胞癌合并周围型动-门静脉瘘介入治疗方案及效果[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2018,10(2):68-72.