

· 临床研究 ·

原发性肝癌并发门静脉癌栓临床探讨

翁敬飏, 阮海兰, 韦玲, 李佳

(海南省农垦总医院消化内科, 海口 570203)

摘要:目的 探讨原发性肝癌(PHC)并发门静脉癌栓(PVTT)的临床特点。方法 回顾性分析该院自 2001 年至 2010 年 300 例 PHC 并发 132 例 PVTT 患者的临床资料,总结年龄、性别、肝硬化、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、肿瘤类型、生化指标、甲胎蛋白(AFP)、凝血酶原时间(PT)等相关因素及癌栓发生的部位与 PVTT 的相关性。结果 300 例 PVC 中合并 PVTT132 例(44%)。其中 40~60 岁年龄组、弥漫型病灶、有腹水患者发病率较高,与其他组比较差异有统计学意义。肝硬化、HBsAg 阳性、PT 延长、AFP 增高、清蛋白(Alb)降低,总胆红素(TBIL)>22 是相关危险因素。癌栓好发部位在门静脉主干,发病率为 68.9%。结论 PHC 合并 PVTT 易发生于腹水患者、HBsAg 阳性、有肝硬化基础、弥漫型病灶的中年男性,肝脏储备功能差是其危险因素,好发部位为门静脉主干。

关键词:原发性肝癌;门静脉癌栓;临床特点

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.17.044

中图分类号:R735.706

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)17-2344-02

Observation of clinical characteristics of primary hepatic cancer with portal vein tumor thrombus

WENG Jing-biao, RUAN Hai-lan, WEI Ling, et al.

(Department of Gastroenterology, Agricultural Reclamation General Hospital of Hainan Provincial, Haikou 570203, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics of primary hepatic cancer (PHC) with portal vein tumor thrombi (PVTT). **Methods** Clinical data of 132 patients with PVTT in 300 patients with PHC were analysed retrospectively from 2001 to 2010. Age, sex, cirrhosis, HBsAg, tumor type, biochemical markers, alpha-fetoprotein (AFP), prothrombin time(PT) and other relevant factors and location of cancer embolus were summarized to study its relativity with PVTT. **Results** There were 132 patients (40.4%) with PVTT in 300 patients with PHC. The incidence of this disease was higher in age group of 40-60 years, diffuse type focus and ascites patients. There were the relevant risk factors such as extended PT, increase AFP, albumin (Alb) reduced and TBIL>22. The predilection site of cancer embolus was main portal vein with the PVTT incidence of 68.9%. **Conclusion** PVC with PVTT occurs mostly in middle-aged men of ascites HBsAg positive and diffuse type focus with the basis of cirrhosis. The predilection site of cancer embolus was main portal vein.

Key words: primary hepatic cancer; portal vein tumor thrombus; clinical features

原发性肝癌(PHC)是我国常见的恶性肿瘤之一。近年来肝癌患者的总体疗效虽有一定的提高,并发门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)的肝癌因易肝内播散、远处转移及术后复发,被认为是预后差的主要指标之一。对本院 300 例 PHC 进行回顾性分析,其中并发 PVTT 的 132 例,探讨 PVTT 形成的相关因素及临床特点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院 2001 年至 2010 年 1 月共收治 PHC 患者 1 560 例,随机抽查 300 例,其中女 49 例,男 151 例;年龄 22~87 岁,平均年龄 54.3 岁。PHC 的诊断符合中国抗癌协会制订的诊断标准^[1]。PVTT 的诊断依据:影像学 B 超或 CT 或 MRI 发现的静脉有异常回声^[2]。

1.2 PVTT 诊断方法 采用美国 GE 公司 LOGIQ500 MR3PLUS 型彩色超声诊断仪,探头频率为 3.5 MHz,通过显示门静脉主干及其 3 级以下分支的二维图像及彩色多普勒血流信号改变,诊断 PVTT。声像图表现为充满式部分填充于门静脉内的低回声占位,间接征象为门静脉的侧支循环产生,栓塞段及近侧静脉的扩张及门静脉变形。

1.3 统计学处理 配对资料及多个样本构成比之间差别采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PVTT 发生率 300 例 PHC 中并发 PVTT 患者 132 例(44%),男 117 例,女 15 例;年龄 22~87 岁,平均(51±15.2)岁。

2.2 PVTT 与患者年龄、性别、HBsAg、肝硬化的关系 见表 1。

表 1 PVTT 与性别、肝硬化、HBsAg 的关系

类别	n	PVTT[n(%)]
<40(岁)	38	13(34.2)
40~60(岁)	147	86(58.5)*
>60(岁)	115	33(28.7)
男	251	117(46.6)
女	49	15(30.6)#
有肝硬化	135	89(65.9)
无肝硬化	165	43(26.1)△
HBsAg(+)	113	52(46.0)
HBsAg(-)	187	80(42.8)▲

*:与小于 40、>60 岁组比较, $P<0.01$; #:与男性组比较, $P<0.05$; △:与有肝硬化组比较, $P<0.01$; ▲:与 HBsAg 阳性组比较, $P<0.01$ 。

2.3 PVTT 与腹水、肝功能、Child 分级的关系 伴腹水、凝血

酶原时间(PT)延长,总胆红素(TBIL)增加,清蛋白(Alb)降低,甲胎蛋白(AFP)增加与 PVTT 有密切关系。Child 分级越高,发生 PVTT 可能性越大。见表 2。

表 2 PVTT 与腹水肝功能指标的关系(n)

类别	无 PVTT	PVTT
无腹水	116	52
有腹水	73	59*
PT(>3 s)	58	61#
TBIL(>20)	80	82\$
Alb(<35)	108	83△
AFP(>400)	117	107▲
Child A 级	132	58○
Child B 级	35	24
Child C 级	20	31

*: $\chi^2=5.99$; #: $\chi^2=4.2$; \$: $\chi^2=6.3$; △: $\chi^2=5.0$; ▲: $\chi^2=5.1$, $P<0.05$; ○: 与 B、C 级比较, $\chi^2=15.9$, $P<0.01$ 。

2.4 PVTT 与 PHC 类型的关系 弥漫型病灶发生 PVTT 较多,见表 3。

表 3 PVTT 与肝癌类型的关系[n(%)]

类别	n	PVTT
弥漫型	23	17(73.9)*
结节型	133	69(51.9)
块状型	144	46(31.9)

*: 与结节型、块状型比较, $\chi^2=29.4$, $P<0.01$ 。

2.5 PVTT 发生的部位 侵犯门静脉一、二级分支或以上(I+II型)的占 24.2%,门静脉主干(III型)68.9%,下腔静脉、肠系膜上静脉(IV型)6%,PVTT 发生率最高的部位在门静脉主干,见表 4。

表 4 癌栓分型[n(%)]

分型	部位	n
I+II(24.2)	门静脉右支或以上	28
	门静脉左支	4
III(68.9)	门静脉主干	51
	门静脉主干、右	31
	门静脉主干、左	6
	门静脉主干、左、右	3
IV(6.9)	门主干、下腔静脉	5
	门主干、肠系膜上静脉	1
	右束支、下腔静脉	2
	肝动脉	1

3 讨论

PHC 合并 PVTT 的机制十分复杂,其中涉及肝硬化肝脏的病理解剖学、血流动力学及分子生物学等多种机制,其中研究较多的分子机制包括癌细胞分化增殖。细胞外基质的降解、肿瘤细胞黏附力减弱和肿瘤微血管生成等^[3]。正常肝脏受肝动脉和门静脉双重供血,肝静脉是肝脏惟一输出道。门静脉是

肿瘤的出瘤血管。肝小叶中央静脉缺乏结缔组织,容易受癌结节压迫而闭塞,血流不能通过中央静脉,含有癌细胞的输出血流就向门静脉逆流在门静脉中成活并形成癌栓。门静脉内血液富含消化吸收的营养物质和消化道激素,为肿瘤细胞增殖提供了丰富的营养物质。门静脉受阻,血流淤滞,脱落的肿瘤细胞容易在门静脉内停留、着床,门静脉血流紊乱是癌栓形成的解剖学基础。此外,门静脉内微环境免疫细胞活性在不同程度上受到抑制,进入门静脉系统的肿瘤能逃避机体免疫监视,是 PVTT 形成的重要免疫原因^[4]。

本组资料回顾性研究 300 例 PHC 并发 PVTT 132 例(44%),与文献报道 20%~40%基本相符^[5],40~60 岁年龄组发病率较高为 58.5%,和文献^[5]报道的 40 岁以下青年人发生率较高不相符。男性发生率 46.6%,女性发生率 30.6%,男性发病率显著高于女性。PHC 伴腹水患者发生率较高,这与患者的病程较长,肝脏储备功能较差有关。PVTT 与 PHC 的病理类型密切相关,弥漫型肝癌 PVTT 的发病率明显高于结节型和块状型,与文献^[6]报道一致(77.8%),这可能与其病理特点有关。弥漫型肝癌常有肝硬化的背景。国内学者蒋绲等^[7]研究表明肝硬化门静脉血栓形成约占 85.4%,提示在确诊 PVTT 时要注意分辨栓子的性质,若不能明确诊断可在 B 超引导下穿刺活检。

本组研究表明有肝硬化基础、HBsAg 阳性的 PHC 的 PVTT 发生率明显高于无肝硬化、HBsAg 阴性患者。Li 等^[8]认为所有的肝癌都发生在不同程度的肝硬化背景下,均有不同程度的肝炎、肝硬化。肝硬化可引起门静脉高压,门静脉系统高压是门静脉逆流的内因,门静脉逆流可导致 PVTT^[9]。按照肝癌发病的模式,肝炎病毒的持续感染引起肝细胞的损害。慢性活动性肝炎大量肝细胞坏死和纤维化演变为肝硬化。在多病因参与和多阶段的发病过程中有多种基因发生改变,最终导致癌变。表明 PVTT 更易发生在乙肝病毒感染上的 PHC。AFP 浓度通常与 PHC 的癌灶大小呈正相关,AFP 升高直接反应肿瘤进展的进度。本组 PVTT 与 AFP 相关也证实了这一点。

本研究发现肝脏储备功能(Child 分级高、TBIL 增加,Alb 降低)差、血清 AFP 增加是 PHC 发生 PVTT 的危险因素。PT 延长,也是 PVTT 发生率高原因。因此,临床积极维持 PHC 患者良好的肝脏功能、有效控制 HBV,对于防治 PVTT 具有重要意义。

临床上可将 PVTT 分为肉眼癌栓和镜下癌栓,前者指术中可见或 B 超、CT 等影像学检查可以发现的癌栓。本组资料显示癌栓累及 III 型占 68.9%,累及 I、II 型占 24.2%,IV 型占 6.9%,根据癌栓的部位可判断预后,客观评价疗效,制订正确的治疗方案,一般认为癌栓分型越高,预后越差,I~IV 型的中位生存时间分别为 10.1、7.2、5.7、3.0 个月,I 型、II 型癌栓适合手术切除,III 型是手术切除的相对适应证,IV 型不适合手术切除。一般认为癌栓患者的自然病程为 7 个月左右,而本组资料显示 I~III 型的发生率为 93.1%,生存时间和文献^[10]报道的自然病程相符。

PHC 合并 PVTT 其发病率高,预后差,其形成机制非常复杂,是一个多因素、多环节的过程。目前与 PVTT 形成有关的分子生物学研究结果显示,恶性肿瘤的转移与细胞间黏附分子的减少有重要关系;钙黏蛋白(E-CD)表达水平低于肝癌组织。抑癌基因 nm23-H1 基因杂合性丢失(LOH)频率在伴有 PVTT 的肝癌中显著最高^[11-12]。泛素样小分(下转第 2347 页)

2.3 两组患者 LIS 比较 与对照组相比,治疗组评分在治疗前及治疗第 3 天差异无统计学意义($P>0.05$);第 7 天则明显低于对照组差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 7 d 内两组肺部病变发生率[n(%)]

组别	n	肺部感染	肺不张	ARDS
治疗组	25	4(16)	2(8)	1(4)
对照组	25	13(52)	9(36)	15(60)

表 3 两组患者肺损伤评分(分)

组别	n	治疗前	第 3 天	第 7 天
治疗组	25	0.8±0.3	1.9±0.6	1.4±0.4 [#]
对照组	25	0.7±0.4	1.8±0.3	1.9±0.9

[#]:与对照组比较, $P<0.05$ 。

3 讨 论

肺部感染、肺不张是重型颅脑损伤后最常见的并发症,其肺部感染属于院内感染。重型颅脑损伤患者的肺部感染及肺不张等并发症常在发病 1 周以内,是病情加重、病程延长甚至住院费用增加的原因,治疗不当也是患者病死率增加的原因之一。如何减少肺部并发症尤为重要。本研究观察了常规剂量的盐酸氨溴索注射液对重型颅脑损伤患者的肺部保护作用,在经典治疗的基础上加用盐酸氨溴索注射液,疗程 7 d。结果提示应用盐酸氨溴索注射液的治疗组患者肺部感染、肺不张、ARDS 发生率明显低于对照组;总住院时间和 ICU 住院时间明显短于对照组,可减轻重型颅脑损伤患者的 LIS。说明盐酸氨溴索注射液能提高重型颅脑损伤患者的临床疗效。

盐酸氨溴索注射液减少肺部并发症的机制可能为:(1)刺激肺泡 II 型细胞合成及分泌表面活性物质,降低肺泡表面张力及黏液的粘着力、改善气道黏膜纤毛区及无纤毛区痰液的运输^[2-3];(2)可作用于气道分泌细胞,调节黏液及浆液分泌率,使浆液分泌增加,从而使纤毛活动空间增加,纤毛摆动频率及强度增加,运输能力增强,痰液因而更易于排出;(3)可提高抗生素在支气管分泌物中的浓度,更快杀灭细菌,从而缩短抗生素

治疗时间^[4];(4)具有抗氧化和抗炎作用,能清除氧自由基、抑制炎症介质释放,从而减轻肺损伤。目前也有研究提示大剂量使用盐酸氨溴索注射液对减轻炎症反应、抗自由基损伤及促肺表面活性物质合成等方面有独特优势^[5-7],动物试验表明,盐酸氨溴索对急性肺损伤的保护作用可能与抑制氧化应激从而抑制细胞因子合成、减少 caspase-3 的活化和抑制肺组织凋亡有关^[8],盐酸氨溴索注射液是否在重型颅脑损伤患者具有上述作用还有待于进一步研究。

参考文献:

[1] 吴在德,吴肇汉. 外科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:259.
 [2] Gillissen A, Nowak D. Characterization of N-acetylcysteine and ambroxolol antioxidant therapy [J]. Respir Med, 2001, 92(4): 609.
 [3] 菅卫中. 沐舒坦注射液雾化吸入治疗婴幼儿重症肺炎 [J]. 医药论坛杂志, 2003, 24(12): 68.
 [4] Derelle J, Bertolo HE, Marchal F, et al. Respiratory evolution of patient with mucoviscidosis treated with mucolytic agents plus domase alfa [J]. Arch Pediatr, 2001, 5(4): 371.
 [5] 刘亚东, 伍茵. 盐酸氨溴索治疗小儿支气管肺炎 34 例的疗效观察 [J]. 重庆医学, 2009, 38(10): 1246.
 [6] 菅卫中. 盐酸氨溴索雾化吸入促进肺切除术排痰效果 [J]. 医药论坛杂志, 2005, 26(3): 44.
 [7] 朱曼, 郭代红, 刘皈阳, 等. 围手术期患者雾化吸入给药评价 [J]. 药物流行病学杂志, 2005, 18(5): 367.
 [8] 郑纪阳, 戴新建, 王万铁. 盐酸氨溴索对急性肺损伤兔模型中肺组织细胞凋亡的影响 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2009, 8(3): 238.

(收稿日期:2009-11-10 修回日期:2010-02-13)

(上接第 2345 页)

子修饰因子(SUMO)参与许多蛋白功能的调节肿瘤的发生、发展和转移, SUMO-1 基因在肝癌及肝癌细胞中表达而在癌旁组织低表达,可以推测 SUMO-1 基因和肝癌的发生、发展存在明显的相关性^[13]。但其确切的机制尚有待进一步阐明。PHC 合并 PVTT 的分析对判断预后有一定价值,在临床诊治中,建立癌栓发生的可能预测指标和治疗靶点是今后研究的方向。

参考文献:

[1] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌诊断标准 [J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(3): 133.
 [2] 欧阳颖, 张海英, 翟云, 等. 原发性肝癌门静脉癌栓的危险因素与预后分析 [J]. 药品评价, 2009, 6(5): 200.
 [3] 李哲夫, 陈孝平. 原发性肝癌并发门静脉癌栓的研究进展 [J]. 齐鲁医学杂志, 2008, 23(2): 182.
 [4] 路易龙, 巴荣. 急性白血病患者白细胞介素 12 及 γ 干扰素表达变化的研究 [J]. 临床内科杂志, 2004, 21(4): 270.
 [5] 俞婷, 孙为豪, 李嘉, 等. 原发性肝癌伴门静脉癌栓临床分析 [J]. 陕西医学杂志, 2005, 34(11): 1353.
 [6] 俞婷, 孙为豪, 俞谦, 等. 原发性肝癌门静脉癌栓形成相关

因素分析 [J]. 临床荟萃, 2004, 19(8): 424.
 [7] 蒋绚, 刘玉兰, 金鹏华, 等. 肝硬化门静脉癌栓形成的临床分析 [J]. 中华消化杂志, 2004, 24(6): 329.
 [8] Li JQ, Zhang YQ, Zhang WZ, et al. Randomized study of chemoembolization as an adjuvant therapy for primary liver carcinoma after hepatectomy [J]. J Cancer Res Oncol, 1995, 121(6): 422.
 [9] 董磊, 刘兰芬, 李新民, 等. 肝癌门静脉癌栓形成原因的探讨 [J]. 中国超声医学杂志, 1999, 15(6): 422.
 [10] 程树群, 吴孟超. 肝癌门静脉癌栓临床研究和展望 [J]. 中国微创外科杂志, 2007, 7(1): 6.
 [11] 叶颖江, 余业勤, 万大方, 等. nm23-H1 杂合性等位基因丢失与肝癌转移的关系 [J]. 中华外科杂志, 1998, 36(3): 161.
 [12] 赵炜, 高洪梅, 刘世国, 等. 人肝癌组织 nm23-H1 基因突变的检测及意义 [J]. 青岛大学医学院学报, 2007, 43(1): 63.
 [13] 郭武华, 袁丽华, 肖志华, 等. SUMO-1 基因在肝癌中的表达及意义 [J]. 重庆医学, 2009, 38(24): 3115.