

# 平阳霉素碘油乳剂栓塞治疗原发性肝癌的临床研究

曾庆乐 李彦豪 陈勇 许小立 陈卫国

**【摘要】** 目的:评价平阳霉素碘油乳剂(PLE)肝动脉栓塞对原发性肝癌肿瘤血管的祛血管作用及其强度和相应临床疗效。方法:对11例原发性肝癌肝动脉注入PLE,同期18例原发性肝癌以丝裂霉素碘油乳剂(MLE)作对照,观察并比较两组栓塞后肿瘤血管及肿瘤体积变化。结果:PLE组和MLE组栓塞后肿瘤血管均明显减少( $P < 0.01$ ),而前者较后者减少更显著( $P < 0.01$ )。栓塞后1~3个月复查两组肿瘤血管均明显缩小( $P < 0.05$ ),但组间变化无明显差异( $P > 0.05$ )。结论:PLE对原发性肝癌肿瘤血管有祛血管作用,其强度大于MLE。祛血管同时伴随肿瘤体积缩小。

**【关键词】** 平阳霉素碘油 乳剂 动脉 栓塞 原发性肝癌 治疗应用

**Pingyangmycin-lipiodol emulsion hepatic arterial embolization for primary hepatocellular carcinoma** Zeng Qingle, Li Yanhao, Chen Yong, et al. Department of Radiology, Nanfang Hospital, Guangzhou, 510515

**【Abstract】 Objective:** To evaluate the devascular effect (DE) of pingyangmycin-lipiodol emulsion(PLE) on tumor vessel of primary hepatocellular carcinoma (PHC), and investigate the curative effects of PLE embolization. **Methods:** Hepatic arterial embolization was performed with PLE (n= 11) in PHC, and mytomy cin-lipiodol emulsion (MLE) as a contrast group (n= 18). The changes of the quantity of tumor vessel and tumor size were reviewed and compared. **Results:** The tumor vessels of primary hepatocellular carcinoma in PLE and MLE groups had significantly decreased ( $P < 0.01$ ). This was more significant in the PLE groups ( $P < 0.01$ ). The tumor size of two groups decreased after 1~ 3 months of the procedure ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference between two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusions:** PLE has DE to tumor vessel of primary hepatocellular carcinoma, it is stronger than that of MLE, and tumor size decreases at the same period.

**【Key words】** Pingyangmycin-lipiodol Emulsion Arterial Embolization Primary hepatocellular carcinoma Clinical application

平阳霉素(pingyangmycin, PYM)为国产抗肿瘤抗生素,属细胞周期非特异性药物。其主要成分与国外博莱霉素(bleomycin, BLM)相似。临床上主要用于恶性淋巴瘤、睾丸癌等的全身化疗<sup>[1]</sup>,亦有用于原发性肝癌的报道<sup>[2]</sup>。既往应用发现PYM对幼稚血管有破坏和抑制作用。本研究拟以平阳霉素之碘油乳剂为栓塞剂对原发性肝癌肝动脉栓塞化疗,以观察其对肿瘤血管的作用及由此产生的临床疗效。

## 材料与与方法

### 1. 临床资料

1997年5月~1998年12月,对45例经实验室检查、B超、CT、DSA造影或病理活检确诊的原发性肝癌采用平阳霉素超乳化碘油乳剂(PLE)行肝动脉化疗栓塞,其中13例原发性肝癌病人于第一次栓塞后1~3个月再次行肝动脉栓塞治疗。收集资料完整的11例设为实验组,同期用丝裂霉素超乳化碘油乳剂(mitomycin-lipiodol emulsion, MLE)肝动脉栓塞的18例原发性肝癌患者设为对照组。

PLE组男9例,女2例,年龄22~66岁,平均年龄

46.1岁,瘤体面积 $2.5\text{cm} \times 2.2\text{cm} \sim 13.8\text{cm} \times 9.6\text{cm}$ ,平均 $9.2\text{cm} \times 6.5\text{cm}$ ,AFP阳性9例,阴性2例。巨块型8例,结节型2例,小肝癌1例。II期7例,II期4例。MLE组男15例,女3例,年龄33~73岁,平均年龄48.7岁,瘤体面积 $5.3\text{cm} \times 5.2\text{cm} \sim 13.9\text{cm} \times 9.9\text{cm}$ ,平均 $8.6\text{cm} \times 7.0\text{cm}$ ,AFP阳性12例,阴性6例。巨块型15例,结节型3例。II期10例,II期6例,I期2例。

### 2. 治疗方法

采用Seldinger技术穿刺插管,5F导管超选择入靶动脉,DSA造影明确为富血管肿瘤后,以碘必乐(Iopamiro 300)2~10ml溶解PYM 8~40mg,按0.5~1:1比例加入相当量超乳化碘油,同时加入卡铂200~300mg、表阿霉素20~40mg或吡柔吡星20~40mg等后反复抽吸充分乳化联合栓塞。同期用于对照的原发性肝癌病人以丝裂霉素10~12mg取代平阳霉素联合上述药物肝动脉栓塞。栓塞时尽量使PLE或MLE在肿瘤区域完全填充。

观察指标:①栓塞前后靶动脉造影瘤区直径1mm的肿瘤血管支数。②栓塞前后靶动脉造影时肿瘤最大投影面积上的长径(L)、短径(D)及肿瘤体积(V)。③栓塞前及栓塞后1周血常规数值及并发症发生情况。

指标计算方法:①瘤区肿瘤血管计数以靶动脉

作者单位:510515 广州第一军医大学附属南方医院放射科

\* 本研究由国家九五攻关课题资助(课题号:96-907-03-01)

表 1 原发性肝癌祛血管作用对照表

	PLE 组肿瘤血管支数		MLE 组肿瘤血管支数		栓塞前后差值	
	术前	术后	术前	术后	PLE 组	MLE 组
$\bar{x} \pm s$	16.9±9.4	8.2±6.4	11.6±3.0	9.2±2.9	8.7±5.2	2.4±3.1
<i>t</i> 值	5.548		3.241		4.110	
df	10		17		27	
<i>P</i> 值	< 0.01		< 0.01		< 0.01	

表 2 原发性肝癌临床疗效对照表

	PLE 组肿瘤体积		MLE 组肿瘤体积		栓塞前后差值	
	术前	术后	术前	术后	PLE 组	MLE 组
$\bar{x} \pm s$	260.4±201.8	122.6±111.3	258.9±185.8	166.1±139.6	137.8±165.4	92.9±150.9
<i>t</i> 值	2.763		2.617		0.752	
df	10		17		27	
<i>P</i> 值	< 0.05		< 0.05		> 0.05	

DSA 照片动脉期 1mm 直径肿瘤血管为单位计算。② 肿瘤体积计算: 利用实体瘤计算公式  $V = L \times D^2 \times 1/2$  计算而得<sup>[3]</sup>。

统计方法: 随机样本 *t* 检验, 采用 SPSS 7.5 版统计软件。

## 结 果

### 1. 祛血管作用观察

栓塞前肿瘤血管粗大迂曲, 栓塞后 1~3 个月再次造影显示部分肿瘤血管变细或消失, 血管数量减少, 未见明确侧支循环参与肿瘤供血(图 1、2)。其中栓塞前 PLE 组瘤血管平均为 16.9 支, MLE 组 11.6 支, 栓塞后 PLE 组平均为 8.2 支, MLE 组 9.2 支。PLE 与 MLE 组组内及组间栓塞前后肿瘤血管差值, 经统计学处理有明显差异(表 1)。

### 2. 临床疗效判定

栓塞前 DSA 照片上肿瘤染色明显, 栓塞后 1~3 个月再次造影, 结果显示肿瘤局部碘油沉积, 实质期染色面积部分缩小(图 3、4)。栓塞前肿瘤体积 PLE 组平均为 260.4cm<sup>3</sup>, MLE 组 258.9cm<sup>3</sup>, 栓塞后 1~3 个月肿瘤体积 PLE 组平均为 122.6cm<sup>3</sup>, MLE 组 166.1cm<sup>3</sup>, 栓塞前后 PLE 组和 MLE 组组内肿瘤体积变化经统计学处理有明显差异。而 PLE 组和 MLE 组栓塞前后组间肿瘤体积差值相比, 经统计学处理则无明显差异(表 2)。

### 3. 毒副作用及并发症

原发性肝癌 PLE 组栓塞前 WBC 值  $\bar{x} + s$  为 (6.70+ 0.25) × 10<sup>9</sup>/l, 栓塞后为 (6.30+ 0.32) × 10<sup>9</sup>/l, 两均值经 *t* 检验统计学处理无明显差异。发热反应发生

率 76%, 呕吐反应发生率为 82%, 未见间质性肺炎和肺纤维化并发症发生。

## 讨 论

富血管肿瘤与正常血管在病理生理上存在着较大差异。恶性肿瘤如原发性肝癌等肿瘤供血动脉主干往往增粗, 管径增宽, 血流量大, 血流速度增快。分支则增多, 管腔粗细不均, 走行扭曲不规则, 常有中断现象。管壁内缺乏肌层及弹力层, 缺乏神经调节。瘤组织内缺乏单核巨噬细胞和淋巴细胞。对血管舒缩药反应差, 对经血管途径进入的物质廓清速度缓慢<sup>[4,5]</sup>。

当平阳霉素临床使用累积剂量达 450~500mg 时, 30% 患者可产生肺纤维化。研究证明此并发症原发病变位于肺毛细血管, 早期表现为内皮细胞固缩破碎、血小板粘着及微血栓形成, 肺纤维化则为后续继发病变。Matalon 及 Hay 等<sup>[6,7]</sup>以博莱霉素(平阳霉素的类似药物)对鼠进行支气管内一次性灌注, 发现最初 48h 内肺组织学上的改变主要为毛细血管坏死、退变, 血管通透性增加、蛋白渗出、血管周围水肿, 同时伴有肺泡内出血和肺泡壁增厚, 间质内巨噬细胞和单核细胞轻度聚集。1 周后成纤维细胞增生, 胶原沉积, 最终产生肺纤维化。因此认为平阳霉素具有破坏组织血管的作用, 我们称之为祛血管作用 (devascular effect)。笔者的经兔耳动脉注入 PLE 的实验亦证实可造成兔耳动脉内膜脱落、血栓形成及相应的组织梗死, 但该作用的发生较其它栓塞剂相对缓慢并呈渐进性。本研究拟将平阳霉素的祛血管作用及超乳化碘油在肿瘤血管中选择性沉积特性叠加, 使平阳霉素在靶器官局部形成高度浓集并缓慢释放, 发挥祛血管和抗肿瘤双重作用, 从而控制原发性肝癌生长与转移。此即为经供血动脉注入

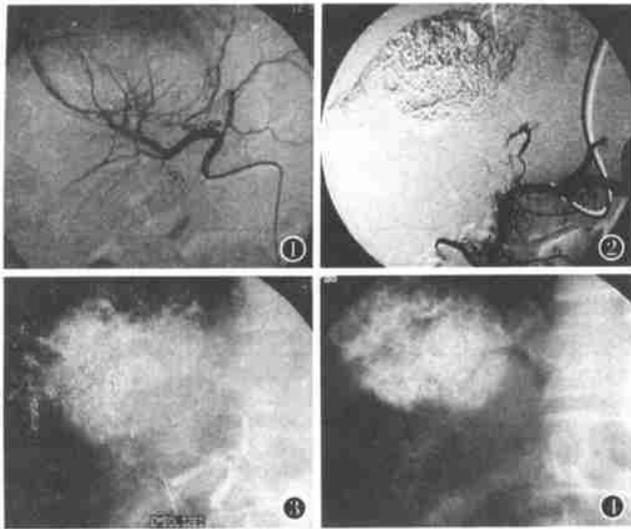


图1 肿瘤血管粗大迂曲,呈抱球状,肿瘤血管数为13支。  
图2 肿瘤血管主干变细,分支减少,肿瘤血管数2支。  
图3 肿瘤团块状染色,边界清晰,肿瘤体积为 $313.6\text{cm}^3$ 。  
图4 肿瘤区局部碘油仍沉积,实质期染色面积部分缩小,肿瘤体积为 $105.6\text{cm}^3$ 。

#### PLE 治疗原发性肝癌的理论基础。

本研究表明 PLE 组和 MLE 组栓塞后瘤区 1mm 肿瘤血管分支数均减少,两组内栓塞前后对比, P 值均小于 0.01,说明 PLE 和 MLE 对肿瘤血管均有祛血管作用。而两组之间栓塞后相比亦有明显差异 ( $P < 0.01$ ),即 PLE 和 MLE 虽均具有祛血管作用,但在常用剂量及相近条件下,PLE 之祛血管作用较 MLE 更强。PLE 组和 MLE 组经栓塞治疗后肿瘤体积亦均有缩小,统计学上有明显差异。两组栓塞前后组间肿瘤体积统计学上则无明显差异。初步结果显示短期内 PLE 与 MLE 相比,在对原发性肝癌治疗中疗效相近,但并未随肿瘤血管减少而伴有相应程度的肿瘤体积的缩小。原因可能与观察期较短、观察例数较少有关。尚需进一步长期观察大组病例验证祛血管作用和临床疗效之

相关关系。

本研究显示 PLE 组栓塞前后 WBC 计数无明显差异,说明 PLE 对机体免疫能力影响较小,对骨髓造血功能无明显损害,因而临床上使用时具有较大选择优势。由于 PLE 的祛血管作用较强,在非超选择性插管和用药剂量较大时,可能损伤正常血管而造成并发症,如胆囊和胃十二指肠的损伤等,故建议在使用 PLE 时应尽量超选择性插管,一次使用剂量以 16~32mg 为宜,不宜经导管药盒系统长期大量使用本剂。

单纯 PYM 肌肉注射或动脉灌注的并发症主要为发热、胃肠道反应、急性过敏性反应和间质性肺炎及肺纤维化<sup>[8]</sup>。前三者可对症处理,后者为 PYM 应用的严重并发症,呈剂量依赖性,用药量超过 450mg 时发生率明显增加。本组用药量明显小于毒性剂量,未发生严重并发症。鉴于平阳霉素的祛血管作用和抗肿瘤作用,可望成为肝癌介入治疗的用药选择之一。

#### 参考文献

- 王文锦. 平阳霉素作用机制和临床应用[J]. 中国肿瘤临床, 1992, 19(3): 223-224.
- 争光霉素协作组. 平阳霉素治疗恶性肿瘤的临床疗效评价[J]. 中华肿瘤杂志, 1979, 1(3): 172-174.
- 李沛雨, 袁玫, 夏红天, 等. 抗新生血管内皮细胞单克隆抗体 BLE-1 治疗实体瘤的实验研究[J]. 中华肿瘤杂志, 1998, 20(4): 280-283.
- 李麟荪. 临床介入治疗学[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1994. 86.
- Bhattacharya S, Dhilbn AP, Winslet M C, et al. Humor liver cancer cells and endothelial cells incorporate iodised oil[J]. British Journal of Cancer, 1996, 73: 877-881.
- Matalon S, Harper WV, Goldinger JM, et al. Modification of pulmonary oxygen toxicity by bleomycin treatment[J]. J Appl Physiol, 1985, 58: 1802-1809.
- Hay JG, Hasham PL, Dewar A, et al. The development of acute lung injury following the combination of intravenous bleomycin and exposure to hyperoxia in rats[J]. Thorax, 1987, 42: 374-382.
- Hay J, Shahzeidi S, Laurent G. Mechanisms of bleomycin induced lung damage[J]. Arch Toxicol, 1991, 65(2): 81-84.

(1999-10-06 收稿)

#### 书讯

由同济医科大学附属同济医院周燕发教授主编的《胸部 X 线、CT、MRI 诊断学》一书已由科学出版社于 1999 年 11 月出版。全书共 37 章,第 1~9 章为总论,全面介绍了胸部 X 线、CT、MRI 检查技术及胸部正常组织器官的密度和信号强度,并强调了如何正确认识和分析胸部影像特征对心肺疾病的诊断价值与限度。第 10~37 章为各论,系统地分别阐述了肺脏、纵隔、胸膜、横膈、心血管、乳腺等各种疾病的临床基本知识和 X 线、CT、MRI 影像学表现,尤其对肺肿瘤、纵隔肿瘤、心血管疾病等均作了详尽的叙述。

全书采用进口铜版纸(精装)印刷,127 万余字,线图 120 余幅,照片图 1100 余幅,与文字相辅相成,利于读者阅读理解,系从事影像学专业及胸内、外科工作者参与使用的专著。

本书每册 180 元(含邮费 12 元)。请欲购者写明通讯地址,汇款请寄武汉:同济医科大学附属同济医院放射科甘新莲副教授收 邮编 430030