

门静脉栓塞的临床应用进展

陈健 王曙光

随着肝胆外科手术技巧的提高,行肝部分切除患者的围手术期越来越安全。而扩大肝切除的患者(≥ 5 段)仍然具有较高的并发症发生率,使患者在 ICU 的时间延长,恢复延后。特别是对于那些巨块型肝癌,根治术后往往剩余的肝偏小,会发生肝功能衰竭。对此,诸多医师提出了门静脉栓塞(portal vein embolization, PVE)作为此类患者的术前准备,使剩余肝体积增大,帮助患者平安度过围手术期。本文就这一技术的临床应用进展作一综述。

1 余肝体积的测量及功能评价

PVE 后相应的栓塞肝段和非栓塞肝段会发生萎缩和增生。这种变化在很短时间内(2 周内)就会显著发生,并且可以延续到肝切除术后^[1]。同时栓塞肝段的萎缩和非栓塞肝段的增生是不平衡的。它们的变化都具有相关的临床依据。所以,同时进行栓塞肝段的萎缩和非栓塞肝段的增生的评价都具有重要意义^[2]。但外科医师更关心的是非栓塞肝段的增生情况。众多的研究表明:无论具有何种背景的基础疾病,非栓塞肝段的增生可达到 9% ~ 30%^[1-2]。

CT 是测量肝脏体积的基本手段。血管增强便于识别各期的血管标识,也便充分识别相应的肝段,然后将各层体积相加便可计算出全肝体积(total estimated liver volume, TELV)和余肝体积(future liver remnant, FLR)。然后采用余肝体积占全肝体积的比率来了解 PVE 的效果以及据此来推断进行扩大肝切除术的安全性。

目前有两种计算方法来推算正常的全肝体积。第一种是计算出全肝体积,然后减去肿瘤的体积,便得到正常肝的全体积。这种方法具有两个缺陷:(1)当患者有 2 个以上肿瘤时,计算肿瘤体积时易出现较大的误差;(2)当存在血管癌栓、慢性肝病和胆管扩张时,它不能准确地计算出正常全肝体积。另一种测量全肝体积的方法是根据患者体重或体表

面积(body surface area, BSA)来推算,称为患者的理论全肝体积,公式是: $TELV = 1\,267.28 \times BSA - 794.41$ ^[3]。从公式中可看出它更能体现“全肝”的意义,所以很多学者采用了此类评价方法。

在对余肝进行形态的评价时,外科医师也进行了余肝的功能评价。香港外科医师采用综合的评价方法,包括肝脏的生化检测,血小板计数,肝功的 Child-Pugh 分级以及吲哚氰绿试验。必要时他们还选用腹腔镜探查来确定余肝的大小。如果以上指标不正常则进行 PVE^[4]。显然,他们的评价方法太复杂,也不准确。现在大家倾向用吲哚氰绿(indocyanine green, ICG)这个单一指标来评价余肝功能。韩国学者建议使用吲哚氰绿 15 min 滞留率(ICG R15)和三维 CT 成像来评价肝功能的储备。他们将 ICG R15 > 15% 和 FLR < 40% 作为 PVE 的适用标准^[5]。日本学者也建议使用它来进行 PVE 前后的研究。他们在注射 ICG 前、注射后 5、10 和 15 min 分别测量 ICG 的浓度,据此建立 ICG 清除直线,获得 K 值。然后用公式 $K_{ICG} \times FLR / TELV$ 获得余肝的 ICG K 值。他们发现患者在 PVE 后余肝的增生是不尽相同的,但长期存活的患者都具有一个共同的特点,就是余肝 K_{ICG} 均高于 0.05。因此他们也将此值作为 PVE 的适应证分界线和 PVE 的目的。同时结合肝脏的形态变化,使患者的手术安全性大大提高了^[6]。

近年来,随着影像技术的发展,采用⁹⁹Tc^m标记的半乳糖白蛋白能特异地与肝细胞膜上无唾液酸糖蛋白结合,通过闪烁显像法能实时检测它的代谢,并且它的代谢与 ICG 的代谢是相关的^[7]。能对患者同时进行形态和功能的检测,但该技术有待于进一步的完善。

2 PVE 的适应证和禁忌证

2.1 适应证

在进行 PVE 前应考虑如下几个问题:(1)是否有其他慢性肝病;(2)患者的体型;(3)预计切除的肝脏大小和是否进行肝以外的脏器切除。以上 3 个方面应结合患者年龄以及是否有合并症——糖尿病

作者单位: 400038 重庆,第三军医大学西南医院全军肝胆外科研究所、中国人民解放军西南肝胆外科医院

通讯作者: 王曙光, E-mail: sgwang1959@sina.com

来考虑。

随着准确测量肝体积方法的建立和理论全肝体积概念的提出, PVE 的适应证能明确定义: 对于正常的肝脏来讲, FLR/TELV 要 $< 25\%$ [8]。对于合并有肝硬化的患者来讲, 余肝体积不能 $< 40\%$ (在切肝之前) [9]。

由于肝脏各段的多变性, PVE 适应证采用的最低余肝体积在全肝形态上到底有多大呢? 研究表明是因人而异的。对 102 例肝体积的分析表明, 在 75% 的无代偿肝增生的患者中, 左外叶 (II、III 段) 体积占全肝体积不到 20%; 有超过 10% 患者的左半肝体积未超过全肝体积的 20%。同时临床上仍有相当一部分患者虽然发现右肝的肿瘤, 但左肝并未进行有效的代偿性增生。为了彻底切除肿瘤需进行右三肝切除, 这部分患者进行右门静脉的栓塞就具有迫切的需要 [10]。

2.2 禁忌证

除非门静脉受累或癌栓形成, 临床上很少看到由于门静脉血流增加导致的增生, 所以理论上患者均有进行扩大肝切除的可能, 那么 PVE 就没有绝对的禁忌证。只有相对禁忌证 [11]: (1) 余肝、肝外脏器或门静脉周围淋巴结转移; (2) 难以纠正的凝血障碍; (3) 肿瘤累及到门静脉; (4) 肝内转移灶; (5) 余肝并发胆管扩张; (6) 存在门静脉血流增加导致的肝增生; (7) 在 PVE 期间出现的肝内转移。

3 PVE 技术

有 3 条途径进行门静脉栓塞: (1) 经对侧肝 (余肝); (2) 经同侧肝; (3) 术中经回结肠静脉。这 3 种途径的选择根据术者喜好、预计切除的肝、是否进行超半肝栓塞和栓塞剂的种类来确定。

经余肝途径是在 1996 年提出 [12]。现已进行多次修改和更新, 其优点就是直接和易操作, 但也会造成左门静脉和左肝实质的损害, 影响余肝的增生。

经同侧肝途径是 Madoff 等 [13] 首先报道的。现正被广大医师所接受和选择。由于右门静脉分支解剖不稳定, 分支之间成角较大, 有时需要使用反转穿刺, 所以操作起来相对困难。另一方面, 当穿刺管拔出后, 栓塞剂易游走而可能造成余肝的栓塞。但在实际操作中未观察到此类现象的发生, 可能与病例数少有关。

经回结肠静脉途径指在剖腹探查时, 经回结肠静脉插入导管到门静脉分支后进行栓塞。此种方法在亚洲比较盛行, 可能是缺乏相对固定的介入医生

所致。

近年来, 采用了经颈静脉途径进行门静脉栓塞的初步研究 [14]。由于过去 10 年积累的 TIPS 技术使此种方法成为可能。在对 15 例患者的研究中未出现严重的并发症, 余肝增生情况也理想, 有 12 例患者进行了右半肝的切除。虽然此技术似乎安全有效, 但仍需进行大量的临床研究才能广泛用于临床。对于合并有肝硬化的患者, 此种途径有很好的适用性。

4 栓塞剂

栓塞剂的选用与余肝的增生并无相关性。常用的栓塞剂有纤维蛋白胶、氰基丙烯酸酯 (n-butyl-2-cyanoacrylate, NBCA)、碘油、明胶海绵、凝血酶、金属圈、微粒、三丙烯基微粒和无水酒精等。总之, 理想的栓塞剂应具有如下特点: (1) 有效性: 能导致肝段的增生和萎缩; (2) 持久性: 至少半持久性; (3) 高不透 X 线性; (4) 使用方便、安全和经济 [15]。以上栓塞剂没有一个满足所有条件的, 所以人们仍在研究新型栓塞剂, 希望它能完全持久地阻塞门静脉, 从而减少再通, 使余肝充分地增生。

在早期的门静脉栓塞研究中, 明胶海绵使用得较多。但在栓塞后 2 周容易发生再通, 余肝的增生效果也差。所以一些医师更倾向于 NBCA 和碘油的混合物。它们能显著缩短 PVE 至肝切除的时间。但 NBCA 有两个缺点: (1) 可引发门静脉炎导致门静脉纤维化, 使切肝手术难度加大; (2) 不易在临床上使用, 特别对于慢性肝病的患者, 往往伴有门静脉血流的减少, 常导致余肝的栓塞而引发治疗失败 [12]。所以近年来少有医师选择它来进行 PVE。

无水酒精由于具有能导致强烈的凝固性坏死和引发门静脉纤维化, 内皮细胞坏死, 再通率低, 余肝增生率高等特性, 在肝癌的治疗中具有特别的效果。但令人遗憾的是其对余肝的功能影响最大, 往往伴有剧烈疼痛, 少有患者能耐受。加之临床报道病例太少, 还不能得到明确的结论 [16]。

目前, 常用的栓塞剂为聚乙烯醇 (polyvinyl alcohol, PVA) 微粒。此种微粒便宜, 安全, 很少引发门静脉炎, 与金属圈合用可引发持久的门静脉栓塞。从理论上讲, PVA 微粒阻塞小的“流出道”血管 (如三级门静脉分支), 金属圈阻塞大的“流入道” (门静脉的二级分支)。它们协同进行彻底的门静脉栓塞。在对 26 个病例的研究中发现用 $300 \sim 1\,000\ \mu\text{m}$ 的 PVA 微粒加金属圈进行门静脉栓塞, 相对余肝增

生率增加了 7.8%, 绝对增生体积可达 47%^[13]。近年来随着更小的球形微粒和金属圈的联合使用, 使余肝增生率越来越高, 手术切除率也越来越高, 因而 PVA 微粒和金属圈更具前景^[17]。

5 并发症

一般来讲, PVE 的技术并发症有: 肝包膜下出血、腹腔出血、胆道出血、假性动脉瘤、动静脉漏、动静脉分流、门静脉栓塞、暴发性肝衰竭、气胸、败血症等。法国的 Di Stefano 等^[9]报道了 188 例采用对侧肝实质途径的 PVE 的并发症, 总的并发症为 12.8%, 包括 3 例余肝的栓塞, 1 例腹腔出血, 1 例胆囊转移癌的破裂, 1 例暂时性胆道出血, 6 例暂时性肝功能衰竭, 2 例肝包膜下出血和 10 例移位门静脉栓塞。总之, 调查提示, 总的技术性并发症发生率为 9.1% ~ 12.8%, 与是否进行 IV 段的栓塞没有相关性^[17]。

6 门静脉栓塞后肝切除的结局

6.1 合并有慢性肝病的患者

对于慢性肝病的肝癌患者, PVE 后肝切除并发症的发生率、严重程度、术后肝衰及死亡率均明显低于非 PVE 组^[18]。Tanaka 等^[18]报道了大宗病例, 发现合并有肝硬化的肝癌患者进行 PVE 有如下价值: 虽然无瘤生存率相似, 但累积生存率要高于非 PVE 组, 而且长期存活率要高于非 PVE 组, 在复发后也易于进行进一步的治疗。德国和日本的经验均表明, 合并有慢性肝病的巨块性肝癌在进行 PVE 后余肝的增生有时不能达到肝大部切除的要求^[1, 19]。他们建议同时再进行选择性肝动脉栓塞 (selective transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 来促进余肝的进一步增生。虽然动脉和静脉的栓塞对肝功能有较大的影响, 但他们观察患者均在 1~2 周后完全恢复正常, 并且 TACE 能抑制肝癌的生长, 起到初步的治疗作用。Aoki 等^[1]发现 PVE 联合 TACE 后余肝的增生可达到 (22 ± 4)%, 远远高于单 PVE 组, 并且后续的肝切除率明显提高 (16/17)。并发症发生率也较轻微, 无一例发生肝功能衰竭。5 年生存率为 55.6%, 5 年无瘤生存率为 46.7%。获得满意的效果。

6.2 无慢性肝病的患者

无慢性肝病的患者进行 PVE 后肝切除的效果较有慢性肝病更依赖于 PVE 的技术。因为合并有肝硬化患者不会进行右三肝的切除也就不会栓塞到

IV 段, 而不伴有慢性肝病的肝门部胆管癌、肝转移性癌常需要进行右半肝 + IV 段和 (或) I 段的切除, 或者进行左半肝 + V、Ⅷ段和 (或) I 段的切除。而这部分患者其 II、Ⅲ段往往未代偿性增生。PVE 是必须的^[10]。理论上讲只有将所有的门静脉血流转向 FLR 上才能获得理想的增生, 那么 PVE 就应将右门静脉、IV 段门静脉及侧枝全部栓塞, 并且切除时也应将栓塞的部分完全切除。这样才能安全, 彻底地切除病变。Modoff 等^[13]证实了“右三肝”的栓塞不仅使手术安全而且能使 FLR 增生达 (122 ± 39) cm³。远远高于右肝 PVE 组 (66 ± 35) cm³。以后的研究也证实了他们的观点^[17], 并且有所发展。他们建议使用小微粒栓塞剂, 能提高增生率和手术效果。但 Capussotti 等^[20]采用对比研究来证实进行 IV 段的门静脉栓塞是否有必要。他们发现右门静脉栓塞组余肝的绝对增生和相对增生情况是 (348.4 ± 83.1) cm³、(67.8 ± 30.8)%, 而合并有 IV 段的右门静脉栓塞组是 (391.2 ± 78.05) cm³、(56.1 ± 35.1)%, *P* 值分别为 0.20 和 0.40, 差异无统计学意义。这提示在进行右三肝的切除前只进行右门静脉的栓塞就足够满足临床的需要了。总之, 在进行右三肝的切除时, 是否再进行 IV 段门静脉的栓塞还需要进一步的研究。

对于无慢性肝病的胆管癌和胆囊癌, 日本外科医师进行了大宗病例的研究。Nagino 等^[6]对 150 例胆管癌和 90 例进展期胆囊癌进行了 PVE, 2~3 周后再进行肝大部切除术。结果有 47 例 (19.6%) 失去了手术机会, 其中 7 例是在等待期间肿瘤进一步长大而致; 40 例是腹腔镜探查发现有腹膜等远处转移而放弃手术。在 47 例患者中有 29 例胆囊癌, 18 例胆管癌, 胆囊癌的手术率远远低于胆管癌 (*P* < 0.005)。在 193 例的手术患者中, 总的死亡率为 8.8% (17/193), 但近 5 年的死亡率为 4.8% (4/84), 是可以接受的。死亡原因为 2 例腹腔出血, 1 例心肌梗死, 14 例肝衰或多器官功能衰竭。远期疗效为胆管癌患者 3、5 年生存率分别为 41.7% 和 26.8%; 胆囊癌患者分别为 25.3% 和 17.1%, 胆管癌的疗效明显优于胆囊癌 (*P* = 0.011)。由于他们的病例中含有预后差的胆囊癌和一部分晚期的胆管癌患者, 所以总的疗效并不理想, 但他们发现有 5 例患者生存超过 5 年。提示适当的选择患者, 在进行 PVE 后进行大部肝切除是有巨大的前景的。

我们知道 PVE 可能导致肿瘤的生长、转移, 随着 PVE 的深入开展, 这一顾虑也明显起来, 也是大

家争论的焦点。Elias 等^[21]认为 PVE 失败后,肿瘤肝内转移的速度将加快,但他们没有进行 PVE 前后肿瘤大小的对比研究,并且病例也只有 5 例。Abdalla 等^[22]在对 PVE 前后肿瘤大小的研究中发现,虽然肿瘤肝脏被完全栓塞,它仍继续长大,但并不影响手术切除率。总之,没有新证据表明 PVE 导致的肿瘤体积变化具有临床意义。相反 PVE 的临床实用意义却清楚地建立起来。

7 结论及展望

PVE 是一项已得到证实能提高余肝体积和功能的技术。它能增加合并有慢性肝病的肝癌切除的安全性;能扩大多个肝转移癌的可切除病例数;能弥补肝实质不足的缺陷。特别提起注意的是应测量 FLR,应估算 FLR/TELV 率。因为它能准确评估术后肝功能。同时推荐进行 PVE 的适应证是 FLR/TELV < 25% (正常肝)或 < 40% (伴有慢性肝病)。

当然 PVE 也存在争论。它对患者到底有益还是有害,能否提高远期治疗效果,还需进一步的深入研究。特别是对于 PVE 技术的影响因素应进一步研究以促进余肝的增生和提高肿瘤的切除率。我们相信随着 PVE 的深入研究,应该能分析出影响 PVE 的关键因素,以丰富 PVE 的适应证,从而改善 PVE 的结局,使更多的患者受益。

参 考 文 献

- [1] Aoki T, Imamura H, Hasegawa K, *et al*. Sequential preoperative arterial and portal venous embolizations in patients with hepatocellular carcinoma. *Arch Surg*, 2004, 139(7): 766–774.
- [2] Fuji Y, Shimada H, Endo I, *et al*. Risk factors of posthepatectomy liver failure after portal vein embolization. *Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2003, 10(3): 226–232.
- [3] Vauthey J N, Chaoui A, Do K A, *et al*. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection; methodology and clinical associations. *Surgery*, 2000, 127(5): 512–519.
- [4] Poon R T, Fan S T. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: how I do it. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2005, 12(1): 31–37.
- [5] Lee S G, Hwang S. How I do it: assessment of hepatic functional reserve for indication of hepatic resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2005, 12(1): 38–43.
- [6] Nagino M, Kamiya J, Nishio H, *et al*. Two hundred forty consecutive portal vein embolizations before extended hepatectomy for biliary cancer surgical outcome and long-term follow-up. *Ann Surg*, 2006, 243(3): 364–372.
- [7] Nanashima A, Yamaguchi H, Shibasaki S, *et al*. Relationship between CT volumetry and functional liver volume using technetium-99m galactosyl serum albumin scintigraphy in patients undergoing preoperative portal vein embolization before major hepatectomy: a preliminary study. *Dig Dis Sci*, 2006, 51(7): 1190–1195.
- [8] Abdalla E K, Barnett C C, Doherty D, *et al*. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg*, 2002, 137(6): 675–681.
- [9] Di Stefano D R, de Baere T, Denys A, *et al*. Preoperative percutaneous portal vein embolization; evaluation of adverse events in 188 patients. *Radiology*, 2005, 234(2): 625–630.
- [10] Abdalla E K, Denys A, Chevalier P, *et al*. Total and segmental liver volume variations: implications for liver surgery. *Surgery*, 2004, 135(4): 404–410.
- [11] Madoff D C, Hicks M E, Vauthey J N, *et al*. Transhepatic portal vein embolization; anatomy, indications, and technical considerations. *Radiographics*, 2002, 22(6): 1063–1076.
- [12] De Baere T, Roche A, Elias D, *et al*. Preoperative portal vein embolization for extension of hepatectomy indications. *Hepatology*, 1996, 24(7): 1386–1391.
- [13] Madoff D C, Hicks M E, Abdalla E K, *et al*. Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for major liver resection for hepatobiliary malignancy; safety and effectiveness—study in 26 patients. *Radiology*, 2003, 227(1): 251–260.
- [14] Perarnau J M, Daradkeh S, Johann M, *et al*. Transjugular preoperative portal embolization (TJPE) a pilot study. *Hepatogastroenterology*, 2003, 50(51): 610–613.
- [15] Park S, Yoon H K, Lee N, *et al*. Portal vein embolization with use of a new liquid embolic material: an experimental study. *J Vasc Interv Radiol*, 1999, 10(3): 339–345.
- [16] Satake M, Tateishi U, Kobayashi T, *et al*. Percutaneous transhepatic portal vein embolization; effectiveness of absolute ethanol infusion with balloon catheter in a pig model. *Acta Radiol*, 2005, 46(4): 344–352.
- [17] Madoff D C, Abdalla E K, Gupta S, *et al*. Transhepatic ipsilateral right portal vein embolization extended to segment IV; improving hypertrophy and resection outcomes with spherical particles and coils. *J Vasc Interv Radiol*, 2005, 16(2 Pt 1): 215–225.
- [18] Tanaka H, Hirohashi K, Kubo S, *et al*. Preoperative portal vein embolization improves prognosis after right hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with impaired hepatic function. *Br J Surg*, 2000, 87(7): 879–882.
- [19] Neuhaus P, Jonas S. Surgery for hilar cholangiocarcinoma—the German experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2000, 7(2): 142–147.
- [20] Capussotti L, Muratore A, Ferrero A, *et al*. Extension of right portal vein embolization to segment IV portal branches. *Arch Surg*, 2005, 140(11): 1100–1103.
- [21] Elias D, de Baere T, Roche A, *et al*. During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Br J Surg*, 1999, 86(6): 784–788.
- [22] Abdalla E K, Smith D, Madoff D C, *et al*. Portal vein embolization of the entire tumor-bearing liver prior to major hepatectomy is not associated with significant tumor growth [Abstract]. Presented at: 6th World Congress of the International Hepato Pancreato Biliary Association (IHPBA), June 2–6, 2004, Washington, DC.

(收稿日期: 2006-09-14)

(本文编辑: 毛蜀)