

少,故夜间PPI的抑酸作用较白天弱^[8]。由于饮食原因,夜间睡眠时缺少相应的食物刺激,激活的质子泵数量少,故PPI的抑酸作用降低。另外,夜间迷走神经兴奋性高,胃酸分泌增多亦与此有关^[1]。

3.2 控制NAB发生的方案探讨 由于单独应用PPI在部分个体中不能达到令人满意的抑酸效果,所以有学者提出联合应用H₂受体阻滞剂治疗酸相关性疾病,并控制NAB的发生。

从我们的结果来看,D组有5例发生,占62.5%。无论是每日一次奥美拉唑加睡前一次法莫替丁,每日2次奥美拉唑或者是每日2次奥美拉唑加睡前一次法莫替丁,均能有效控制NAB的发生。其中以后者为最佳,单纯从控制NAB的目的出发,这3组均可以达到满意疗效。如果考虑药品价格因素,早一次PPI,睡前一次H₂受体阻滞剂是一种经济有效的方案。

总体来讲,酸相关疾病的胃酸控制要求达到PH值>4,而且要达到持续稳定。pH值<4的百分比反映了胃酸未达到有效控制的时间,越高说明胃酸控制的稳定性越差,抑酸的质量越差。我们发现,睡前同时加服奥美拉唑和法莫替丁,24h胃内pH值<4的时间仅为7.91%,睡前单独加服奥美拉唑或法莫替丁组为15.72%和16.47%,明显优于晨一次奥美拉唑组(29.97%)。

总之,对于老年十二指肠溃疡患者,每日一次奥

美拉唑口服NAB的发生率较高,睡前加服奥美拉唑或法莫替丁可有效控制NAB的发生,睡前同时加服奥美拉唑和法莫替丁可以更稳定地控制夜间胃酸分泌。上述结果与国内报道的其他年龄组十二指肠溃疡患者的NAB发生情况相似^[9-11]。

4 参考文献

- 1 Katsube T, Adachi K, KawaMura A, Shirai N. *Helicobacter pylori* infection influences nocturnal gastric acid breakthrough. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1049-1056
- 2 沙卫红,李瑜元,聂玉强,戴寿军,余庆珠. 十二指肠溃疡患者夜间酸突破现象分析. *中华消化杂志* 2001;12:723-725
- 3 范学工,彭小宇. 螺杆菌属及其相关性疾病. *世界华人消化杂志* 2001;9:979-983
- 4 周惠萌,范欣敏. 胃十二指肠疾病与幽门螺杆菌感染的相关性分析. *世界华人消化杂志* 2004;12:497-498
- 5 张万岱,萧树东,胡伏莲,胡品津,徐智民. 幽门螺杆菌若干问题的共识意见. *中华医学杂志* 2000;80:394-395
- 6 王凯娟,王润田. 中国幽门螺杆菌感染流行病学 Meta 分析. *中华流行病学杂志* 2003;24:443-446
- 7 Ernst PB, Jin Y, Reyes VE, Crowe SE. The role of the local immune response in the pathogenesis of peptic ulcer formation. *Scand J Gastroenterol* 1994;205:22-28
- 8 Maton PN. Omeprazole. *N Engl J Med* 1991;324:965-975
- 9 徐有青,王丽华,崔桂兰,田自然. 老年人消化性溃疡幽门螺杆菌感染的探讨. *中华老年医学杂志* 1999;18:41
- 10 张玫,汤哲. 老年人消化性溃疡病与相关因素的影响. *中华内科杂志* 1998;37:702-703
- 11 Pilotto A. *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer diseases in older patients: current management strategies. *Drug Aging* 2001;18:487-494

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 临床经验 •

可切除性小肝癌冷循环射频消融治疗 15 例

李文亮,陈明清,李云峰,李强,高屹,张洪涛,蔡昕怡,余昆

李文亮,陈明清,李云峰,李强,高屹,张洪涛,蔡昕怡,余昆,云南省肿瘤医院腹部肿瘤外科 云南省昆明市 650118
项目负责人:陈明清,650118,云南省昆明市人民西路174号,云南省肿瘤医院腹部肿瘤外科, ruralsun@163.com
电话:0871-8181942 传真:0871-8181942
收稿日期:2004-07-23 接受日期:2004-09-09

摘要

目的:探讨射频消融(RFA)治疗可切除性小肝癌的近期疗效和可行性。

方法:采用冷循环电极对可手术切除的小肝癌患者进行RFA治疗,共治疗小肝癌患者15例,17个病灶,肿瘤直径1.2-5 cm,平均3.5 cm,其中12例行经皮途径,3例

行开腹射频,均在B超引导下治疗,治疗前对AFP阴性者行细针肝穿活检,治疗前后查肝功、AFP、增强CT扫描、彩超,观察RFA治疗的并发症、复发率和肿瘤完全坏死率,并随访患者的生存情况。

结果:15例患者共行RFA治疗20次,每次治疗时间为12-15 min, RFA 治疗的主要并发症包括高热(1例),疼痛(1例)。肝功能1 wk后恢复正常,AFP阳性的9例患者在治疗后6 mo内转阴, RFA 治疗后6 mo以上的CT复查,肿瘤完全坏死率为100%,随访6-20 mo,患者全部存活。

结论:RFA对可切除性小肝癌的治疗,近期疗效良好,有

可能成为一种可供选择的微创治愈方法。

李文亮, 陈明清, 李云峰, 李强, 高屹, 张洪涛, 蔡昕怡, 余昆. 可切除性小肝癌冷循环射频消融治疗 15 例. 世界华人消化杂志 2004;12(10):2517-2519
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2517.asp>

0 引言

手术切除或肝移植是目前有可能治愈原发性小肝癌最有效的治疗手段^[1], 但由于手术的创伤、费用、术后肝衰竭的发生和术后复发的再切除率以及肝移植体缺乏的影响, 使近年来国内外兴起了一股肝癌微创治疗热潮. 在许多的微创治疗方法中, 射频消融(radiofrequency ablation RFA)越来越受到学者们的重视. 因其安全, 操作简单, 可重复多次治疗, 在国外一些治疗中心, 对小肝癌的治疗已取得了和手术切除相近的治疗效果, RFA 已成为小肝癌治疗最有效的方法之一^[2]. 2001-12/2003-08 云南省肿瘤医院应用 RFA 治疗可切除性小肝癌 15 例, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 小肝癌患者 15 例, 共 17 个病灶, 其中男 12 例, 女 3 例, 年龄 42-69 岁, 平均年龄 52.8 ± 2.32 岁. 肿瘤直径 1.2-5 cm, 平均 3.5 cm. 单病灶 13 例(86.7%), 双病灶 2 例(13.3%), 双病灶者肿瘤大小算其最大直径之和. 合并肝硬化者 11 例, 占 73.3%. AFP 阳性者 9 例, 占 60%. 肿瘤位于右肝者 10 例, 左肝者 5 例. 3 例开腹治疗者癌肿邻近膈肌和胆囊. AFP 阴性 6 例, 患者行肝穿刺活检证实. 所有病例均无远处转移或门静脉癌栓、腹水及黄疸, 肝功能 Child 分级均为 A 级, 心肺功能正常, 能耐受手术, 均同意接受 RFA 治疗. 射频消融治疗仪为美国 Radionics 公司生产的冷循环超能射频治疗仪, 射频电极针分单束和集束两种, 单束针尖端露电极长度采用 3.0 cm, 集束针电极为 3.0 cm, 针外径为 1.1 mm. 超声为 ACUSON SEQUOIA 512 型, CT 扫描设备使用西门子公司 Somatom AR.C.

1.2 方法

1.2.1 操作方法 12 例患者行经皮 B 超引导下途径, 3 例行开腹射频消融治疗, 经皮途径者治疗前给予镇静剂及止痛剂, 肝右叶病变采用左侧卧位或斜位, 左叶病变采用仰卧位. 超声检查确定肿块位置及深度, 选择穿刺点和路径, 局部皮肤消毒, 20 mL/L 盐酸利多卡因局部麻醉, 在超声引导下将射频针插入肿瘤内部, 针尖位于癌肿深部近边缘, 针体位于癌肿中央, 超声确定位置后开始射频能量输出治疗, 持续时间为 12 min, 肿瘤直径 2.0 cm 者选用单束针, 裸露尖端 3.0 cm, 直径 >2.0 cm 者选用集束针, 治疗过程中超声监测治疗过程, 并用计算机监测输出能量、阻抗和针尖温度. 对开腹途径者, 在硬膜外麻醉下选右肋缘下斜切口, 切口长约 5 cm, 术中超声确定位置, 其他操作同经皮途径. 在开始射频前, 用 Pringle 氏法阻断肝门血流. 治疗结

束常规处理后将患者送入病房监测.

1.2.2 疗效评价方法和标准 治疗后 1 wk 复查肝功、AFP, 1 mo 后行 CT 断层扫描及 B 超检查, 了解肿瘤的变化, 此后每 2-3 mo 复查 1 次, 随访 6-20 mo, 观察患者的生存情况. 疗效评价标准采用病变是否缩小及 CT 扫描后是否有强化, CT 检查病区无强化为肿瘤完全坏死, 坏死范围在 90-99% 为不完全坏死, 50-89% 为部分坏死.

2 结果

2.1 并发症 全组病例未见严重并发症, 经皮治疗过程中患者诉肝区或全身发热感, 肝区轻中度胀痛, 能忍受, 仅 1 例患者治疗过程中疼痛剧烈, 治疗 8 min 后终止治疗. 1 例出现术后高热, 体温达 39 °C, 给予抗炎治疗 1 wk 后体温恢复正常. 治疗过程中未出现与治疗相关的死亡病例. 肝功能 1 wk 后复查均恢复正常.

2.2 随访 全组病例中 12 例患者仅治疗一次, 6 mo 后的 CT 增强扫描确定为完全坏死. 1 例患者为不完全坏死, 该病例为治疗中疼痛而终止治疗者, 治疗后 1 mo 复查提示为不完全坏死, 改在硬膜外麻醉下行经皮射频治疗, 另 2 例患者于随访过程中出现射频治疗病灶外的肝内复发(各自为 1 个复发病灶), 给予再次射频消融治疗, 3 例患者再次治疗后 6 mo 之内的 CT 增强扫描为完全坏死, 全组病例坏死率为 100%, 共行 20 次射频治疗. 经随访 6-20 mo, 复发者 2 例, 复发率为 13.3%, 患者全部存活. 9 例 AFP 阳性患者 6 mo 后全部转为阴性.

3 讨论

3.1 RFA 对小肝癌的治疗效果 目前对小肝癌的治疗主要采取手术切除和肝移植治疗, 但因大部分患者合并 HBV 感染后的肝硬化, 手术切除后肝功能衰竭的发生率较高, 手术创伤大. 且原发性肝癌为多中心起源, 术后可能发生肝内的复发, 我们研究的病例中 2 例就出现消融原位外的肝内复发. 对术后出现的复发由于残留肝脏储备功能的影响, 再手术切除率低. 因此对能手术切除的患者而言, 手术切除可能是一次性的治疗^[3]. 在国外, 可切除性小肝癌是肝移植的主要适应证之一, 虽然小肝癌肝移植的 5 a 生存率优于手术切除^[4], 但治疗的价格昂贵, 加上 HBV 病毒的重新侵入和供体缺乏的影响, 以及术后需应用免疫抑制剂, 显然是不符合我国的国情. 为了寻找一种更安全和有效的有可能治愈小肝癌的方法, 以替代手术切除和肝移植, 近年来国内外学者进行了积极的探索, 开展了多种局部消融治疗术方法, 如: 无水酒精注射(PEI)、醋酸注射(PAI)、微波凝固治疗(PMCT)、射频消融(RFA)等. 在这些局部消融治疗术的比较研究中, 由于 RFA 治疗的单次毁损的肿瘤直径较大且所需的治疗次数较少, 而受到多数学者的推崇^[5]. 从回顾性资料分析^[6]看, RFA 与手术切除的治疗效果相当, 但目前仍无前瞻性随机临床试验结果报告. Livraghi *et al*^[7]报道单个 <5 cm 小肝癌伴肝硬化者,

RFA 治疗的 3 a 生存率高达 85%。Olschewski *et al*^[8] 新近报道了一组 52 例肿瘤直径 < 5 cm 的小肝癌 RFA 治疗病例, 随访结果分析显示, 12 mo 和 24 mo 的生存率分别为 100% 和 98%。首次开展肝癌 RFA 治疗的美国学者 Rossi *et al*^[2] 长期随访了 39 例 ≤ 3 cm 的原发小肝癌 RFA 治疗后的结果, 其 1、3、5 a 生存率分别为 94%、86%、40%。国内学者陈敏山 *et al*^[9] 采用 B 超引导下经皮 RFA 治疗肿瘤直径小于 3 cm 的小肝癌(原发性 30 例, 术后复发 16 例, 肝转移癌 7 例), 1 a 生存率为 98.1%。我们的治疗病例经 6–20 mo 的随访, 全部存活, 近期治疗效果良好。对于术后复发的小肝癌患者, RFA 治疗更能发挥其微创治疗的优越性。陈孝平 *et al*^[10] 对 256 例共 339 个病灶的复发小肝癌(肿瘤直径为 2.6 ± 1.7 cm) 行 B 超引导下 RFA 治疗, 1、3 a 生存率分别为 78.3% 和 56.2%。从 RFA 开始应用于临床治疗肝癌到目前为止, RFA 仍然被认为是一种姑息性治疗手段, 因此大量的临床治疗病例仅仅是针对不能手术切除的小肝癌患者, 如若将 RFA 应用于可手术切除的小肝癌患者, 其治疗的生存率可能会有更大的提高, RFA 可以作为一种治愈性的治疗手段于实践应用。

3.2 RFA 治疗可切除性小肝癌的可行性 射频消融治疗肝癌的开始阶段, 因技术上的限制, 仅能应用单电极毁损小于 1.6 cm 的病灶, 疗效不佳, 而随着技术的进步, 相继出现了双电极、伞状电极、盐水增强电极、冷循环电极(Cooled-Tip)等, 在射频能量输出时应用脉冲波发送, 这些技术的应用使单次毁损的体积不断增大, 一次毁损坏死率不断提高, 从大量的临床应用治疗效果看, 对小于 5.0 cm 的肿瘤可以一次性完全彻底毁损。我们采用的冷循环电极为中空电极, 可持续灌注冰水使针尖温度降低, 避免电极针尖周围组织的炭化而影响热量的传导, 单束电极(针尖裸露端为 3.0 cm)射频毁损直径可达 3.0 cm 左右, 而集束电极针为 6.0 cm。单纯从射频技术角度上讲, 小肝癌一次毁损是完全可行的, 并可保证覆盖 1 cm 的癌旁正常组织, 达到手术根治的要求。

原发性小肝癌 90% 以上为肝动脉供血, 癌肿血流丰富, 射频能量可被血流带走而减少了热量的沉积(热丢失效应), 特别是邻近大血管的肿瘤^[11], 影响了消融的范围, 为了避免这种效应的发生, 治疗前可先行 TACE 或治疗时球囊、Pringler 氏法、降低血压等减少和阻断癌肿血流, 增大消融范围。我们对开腹射频者采用 Pringler 氏策略阻断肝门血流, 使 3 例治疗者一次彻底毁损。

RFA 可采用经皮穿刺、腹腔镜和开腹三种途径, 各种都有其优点。对小肝癌患者而言, 多采用经皮影像学引导穿刺途径, 我们治疗的病例 80%(12/15) 采用该途径。但对于癌肿邻近膈肌、结肠和胆囊者, 为避免脏器的穿孔和损伤而采用开腹或腹腔镜途径。我们的 3

个病例因癌肿邻近膈肌和胆囊而采用开腹射频, 开腹射频与经皮穿刺途径相比, 虽手术的创伤增大, 不能体现微创技术的优势, 但与手术切除相比, 创伤仍相对较小, 且在直视下更能准确的确定癌肿的位置, 使用术中超声发现肝内微小病灶一并进行治疗, 同时可阻断肝门血流, 将邻近的器官隔开以减少周围器官的损伤。可切除性小肝癌行 RFA 治疗, 创伤小、操作简单方便、可多次重复, 尤其对手术后期肝内复发者, 可避免正常肝组织的损伤, 减少了术后肝衰和并发症的发生率。我们的研究中仅 1 例高热, 考虑癌肿坏死合并感染, 经抗炎治疗后恢复。1 例疼痛剧烈, 考虑癌肿位于肝表面, 射频能量对壁层腹膜的刺激引起, 全部病例的肝功能于 1 wk 后恢复正常, 充分体现了 RFA 治疗技术的安全性。

小肝癌患者 HBV 的感染率为 87% 以上, 往往合并肝硬化, 对合并肝硬化的癌肿, 由于肝纤维组织的增多, 导热性下降, 射频热量不易散发, 可形成所谓的“烤箱效应(oven effect)”^[5, 11], 使小肝癌单次治疗的坏死率高, 可以实现一次完全毁损。根据部分基础研究的推测, RFA 的热效应可改变肿瘤的免疫原性, 使机体的免疫力和抗肿瘤免疫作用增强, 抑制肿瘤的复发。

总之, 随着 RFA 技术的不断进步和治疗经验的积累, RFA 完全有可能取代手术切除和肝移植术, 成为小肝癌的首选治疗方法。

4 参考文献

- 1 Schafer DF, Sorrell MF. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1999; 353:1253-1257
- 2 Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, Quaretti P, Garbagnati F, Squassante L, Paties CT, Silverman DE, Buscarini L. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *Am J Roentgenol* 1996;167:759-768
- 3 McGahan JP, Dodd GD 3rd. Radiofrequency ablation of the liver: current status. *Am J Roentgenol* 2001;176:3-16
- 4 Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implication for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* 2002;235:373-382
- 5 Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1992;210:655-661
- 6 Lau WY, Leung TW, Yu SC, Ho SK. Percutaneous local ablative therapy for hepatocellular carcinoma: a review and look into the future. *Ann Surg* 2003;237:171-179
- 7 Livraghi T, Lazzaroni S, Meloni F. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma. *Eur J Ultrasound* 2001;13:159-166
- 8 Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, Frings H, Laubenberger J, Zuber I, Blum HE, Bartolozzi C. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228: 235-240
- 9 陈敏山, 梁惠宏, 李锦清. 直径小于 3 cm 肝癌的经皮射频微创治疗. *中国肿瘤* 2002;11:242-243
- 10 陈孝平, 李东华. 射频灭活治疗肝癌的适应证及疗效评价. *中国微创外科杂志* 2003;3:1890-191
- 11 Gazelle GS, Goldberg SN, Solbiati L, Livraghi T. Tumor ablation with radio-frequency energy. *Radiology* 2000;217:633-646