

单纯性肝囊肿酒精硬化治疗的进展

钱林学, 贵玉, 冯彦红

钱林学, 贵玉, 冯彦红, 首都医科大学附属北京友谊医院超声科 北京市 100050

钱林学, 主任医师, 博士, 硕士生导师, 擅长B超引导下肝脏疾病的诊断及放射介入治疗。担任职位: 中国医学影像技术研究会超声介入专业委员会常委兼秘书长, 中国医学影像研究会超声分会常委, 中国超声医学工程学会肌骨学会常委, 中华医学会北京超声分会委员, 中国医师协会超声分会委员, 世界华人消化杂志、中国医学影像技术杂志编委, 中华临床医师杂志常务编委, 中华现代影像杂志常务编委等。

通讯作者: 钱林学, 100050, 北京市, 首都医科大学附属北京友谊医院超声科。qianlinxue2002@yahoo.com.cn

电话: 010-63138576/63139826

收稿日期: 2007-03-23 修回日期: 2007-08-20

Research progress in alcohol sclerotherapy for simple liver cysts

Lin-Xue Qian, Yu Gui, Yan-Hong Feng

Lin-Xue Qian, Yu Gui, Yan-Hong Feng, Department of Ultrasound, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China

Correspondence to: Lin-Xue Qian, Department of Ultrasound, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China. qianlinxue2002@yahoo.com.cn

Received: 2007-03-23 Revised: 2007-08-20

Abstract

Ultrasound-guided alcohol sclerotherapy is the first-line treatment for simple hepatic cysts, having a history of 22 years. However, there are no guidelines for hepatic cysts either in China or abroad. The cure rate differs significantly between medical institutions. Therefore, it is necessary to write guidelines for standardizing treatment programs to increase the efficacy of alcohol sclerotherapy. The key issues include the choice of therapy, minimal alcohol concentration for curing cysts, and maximal alcohol doses within safe limits, etc.

Key Words: Liver cyst; Alcohol; Interventional therapy

Qian LX, Gui Y, Feng YH. Research progress in alcohol sclerotherapy for simple liver cysts. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2007; 15(31): 3253-3256

摘要

单纯性肝囊肿酒精硬化治疗已有22年的历史,

目前已成为治疗单纯性肝囊肿的一线方案。然而, 至今国内外一直没有肝囊肿治疗标准方案(Guideline), 致使不同医疗机构囊肿治愈率明显不同。目前有必要规范囊肿治疗方案, 提高囊肿治愈率。规范方案目前存在的主要问题包括囊肿酒精硬化治疗方法的选择、治愈囊肿的最低有效酒精浓度、最大酒精用量及安全性等。

关键词: 肝囊肿; 酒精; 介入治疗

钱林学, 贵玉, 冯彦红. 单纯性肝囊肿酒精硬化治疗的进展. 世界华人消化杂志 2007;15(31):3253-3256

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/3253.asp>

0 引言

自1985年Bean首先报道在超声引导下肝囊肿置管引流酒精硬化治疗以来^[1], 目前, 酒精硬化治疗已成为治疗单纯性肝囊肿的一线方案。国外多采用囊肿置管保留酒精方法^[2-5], 而国内多采用细针穿刺短时间保留酒精法及酒精反复冲洗置换囊液法(即: 冲洗法)^[6-7]。上述方法的优缺点如何? 哪一种方法较好? 另外, 肝囊肿酒精硬化治疗疗效的关键在于保证囊腔内有较高的酒精浓度且囊壁均能接触到酒精。那么, 囊腔内酒精浓度多高才能够治愈囊肿? 治愈囊肿需要多少酒精? 多长时间? 及其对人的安全性如何? 酒精硬化治疗肝囊肿的确切机制是什么? 这些都是治愈肝囊肿的关键问题。本文将对以上问题逐一探讨。

1 酒精硬化治疗肝囊肿的机制

囊肿腔内的囊液是由囊壁上皮细胞所分泌, 上皮细胞不断分泌, 囊肿不断增大。Bean^[8]1981年的试验证明950 mL/L酒精与囊肿壁上皮接触1-3 min, 就可使上皮细胞固定、失活, 但未见其确切的病理报道。酒精使囊壁上皮细胞脱水, 蛋白凝固变性, 势必降低或消除膜蛋白的功能, 改变生物膜蛋白和脂质的比例, 使之转运氨基酸的能力降低和钙的内流异常, 导致细胞死亡, 不再

背景资料

乙醇硬化治疗肝囊肿已有22年的历史, 是一种微创、经济、简便、安全、有效的治疗方法, 目前已被广泛应用并成为单纯性肝囊肿的一线治疗方法。

研发前沿
如何规范囊肿治疗方法, 提高囊肿治愈率, 特别是在治疗方法的选择、治愈囊肿的最低有效乙醇浓度、最大酒精用量及安全性方面, 目前尚无定论, 成为亟待解决的问题。

分泌囊液, 并产生无菌性炎症使囊壁黏连, 纤维组织增生, 从而囊腔闭合, 囊肿消失^[9]。目前国内外对囊肿上皮细胞变性、坏死的过程, 期间上皮细胞胞膜、细胞器的超微结构的改变等未见报道。

2 酒精硬化治疗肝囊肿的方法及其疗效、优缺点和适应征

超声引导下酒精硬化治疗肝囊肿的方法较多, 大体可分为保留法和冲洗法2类。保留法: 在超声引导下借助Seldinger技术, 将6-8 F猪尾巴导管置入囊腔内(或细针直接穿刺), 注入造影剂, 证实囊腔与胆道系统及腹腔不相通, 抽尽囊液, 向囊内注入20 mL/L利多卡因5-10 mL后, 再注入囊腔容积1/5-1/3的950或990 mL/L的酒精, 最多不超过100 mL, 保留20 min。期间置管者应变换体位, 每个体位保持5 min, 以确保囊壁与酒精充分接触。硬化完毕, 抽尽酒精结束治疗(即: 单次保留法)。若囊肿较大, 可即刻或隔日重复硬化(即: 多次保留法)。冲洗法: 在超声引导下置管或插入PTC针后, 抽尽囊液, 用20-50 mL(或用抽出囊液量1/5-1/3)的990 mL/L酒精冲洗, 再反复注入酒精直至囊液澄清, 拔针, 即单阶段(single-session)冲洗法。囊肿较大者, 亦可隔日重复上述治疗, 即多阶段(multiple-sessions)冲洗法。

目前国外治疗囊肿策略: 小囊肿采取置管后单次或2次保留囊腔容积1/5-1/3的酒精20 min, 大囊肿采取多次保留法^[1,10-13], 治愈率71%-100%^[14-15], 有效率83%-100%^[14,16-17]。国内多主张冲洗法治疗囊肿, 治愈率在58.5%-81.5%, 有效率97.7%-100%^[6-7]。

国外采取的保留法需要置管, 其优势在于可将囊液抽尽, 减少因残液稀释酒精而降低疗效。同时还可让患者来回侧身, 让所有囊壁均能接触到酒精, 保证所有囊壁上皮的变性。但该方法较置入PTC针冲洗法创伤大, 出血率高, 需要住院治疗, 增加了医疗费用。而后者虽不能完全抽尽囊液, 但经反复冲洗后囊腔酒精浓度基本可达到990 mL/L。其还可使囊内沉淀的蛋白及时抽出, 防止因蛋白贴壁而影响硬化。此外加压冲洗可冲开皱缩的囊壁, 使酒精与囊壁上皮接触更充分, 硬化显著。该法创伤小, 简便易行, 无需住院, 门诊术后观察数小时即可回家, 费用低, 更易推广。

崔屹 *et al*^[18]用单阶段冲洗法治疗141例非寄生虫性肝囊肿, 结果发现囊径 ≤ 10 cm, 治愈率

59%, 有效率95%; >10 cm者治愈率18%, 有效率76%, 并提出此法治疗囊径在10 cm以内者, 疗效好。黄敏 *et al*^[7]对于 ≥ 10 cm的肝囊肿采取多阶段冲洗法治疗, 冲洗2次/d, 治疗2-3 d, 并未使得疗效有所改善。分析其原因, 可能与囊肿较大时, 单纯冲洗不侧身, 无法保证所有囊壁均能接触到酒精及硬化时间短有关。而用多次保留法治疗巨大肝囊肿(囊径 ≥ 10 cm), 治愈25个(86.2%), 有4例未闭合, 其中2例为注射4次后导管脱落, 2例为直径20和23 cm的特大囊肿, 但此4例囊肿经治疗后均 <5 cm且症状消失^[19]。由此可见, 酒精单阶段冲洗法对10 cm以内的肝囊肿有较好的疗效, 而多次保留法对10 cm以上者疗效较好。目前治疗的肝囊肿以直径 ≤ 10 cm的多见, 故单阶段冲洗法更值得推广, 其治愈率高, 即使有个别未治愈的, 因其最终直径 <5 cm, 亦无临床症状, 无需治疗。

3 影响酒精硬化治疗肝囊肿疗效的因素

3.1 酒精硬化治疗肝囊肿的有效浓度 目前常用950-990 mL/L酒精作为硬化剂治疗囊肿, 均有较好疗效。因囊液常无法抽尽, 使得注入的酒精被稀释, 故最终治疗囊肿的有效酒精浓度常不得而知。Okano *et al*^[20]用990 mL/L酒精治疗8例巨大肝囊肿(直径10-16 cm, 容积350-1590 mL), 每次保留20-100 mL, 平均保留1.4次, 结果有5例囊肿直径缩小一半以上, 6例症状消失。经公式推算后发现, 这5例患者囊内酒精浓度 $>40\%$ 。因此提出囊内酒精浓度 $>40\%$ 时即可取得最佳疗效且副作用少。但此试验例数少, 最终酒精浓度是推算得出, 且以囊腔缩小一半以上作为最佳疗效的标准, 值得怀疑, 故尚需大规模的、精确的临床试验验证。

3.2 囊肿大小 文献报道囊肿直径愈小, 硬化效果愈好。据报道^[18], 肝囊肿囊径 <6 cm, 6-10 cm, >10 cm的治愈率分别为80%, 44.5%, 18.2%; 有效率分别为100%, 92.1%, 75.8%。俞同福 *et al*^[21]研究亦显示 <5 cm组与5-8 cm及 >8 cm组疗效有显著性差异, 囊肿直径愈小, 治疗后消失率愈高。因此肝囊肿符合适应征者应尽早治疗, 以获得最佳疗效。

3.3 硬化次数 据报道, 多次硬化有效率(95%)显著高于单次硬化有效率(57%; $P<0.001$)^[22], 且2次酒精硬化复发率(0%)较1次硬化复发率(32%)低^[23]。李宗狂 *et al*^[19]采用多次硬化治疗29个巨大肝囊肿, 11个注射4次, 8个注射5次, 6个注射6次,

4个注射7次, 使巨大肝囊肿的治愈率增至86.2%, 这也证实多次硬化的有效性。

3.4 硬化时间 酒精硬化治疗囊肿的时间, 依囊肿大小和方法而定。保留法治疗小囊肿时, 多采用单次保留20-60 min, 而大囊肿则采用多阶段保留, 曾有220 min的报道^[12], 有较好疗效。而Larssen *et al*^[24]采用单次保留酒精10 min治疗肝囊肿, 平均随访23 mo, 结果囊肿平均容积缩小95% ($P<0.005$)。Yang *et al*^[25]分别用950 mL/L酒精保留4或2 h治疗肝囊肿, 结果表明两组间疗效无差异。而冲洗法以冲洗至囊液完全澄清为标准, 不强调冲洗时间。因此, 不同疗法治疗囊肿的最佳时间有待于进一步研究。

4 肝囊肿二次治疗时机的选择

较多报道显示, 在囊肿硬化后的短时间内(1 wk-3 mo)会有囊液的再次产生, 随后经长期随访发现其逐渐消失或缩小^[10,26-28]。分析其原因可能是酒精致囊肿炎症反应, 炎性渗出所致, 而非治疗无效。此时酒精已使囊壁上皮变性、失活, 不再分泌囊液。随着炎症的吸收, 囊腔最终闭塞^[27]。Larssen从细胞学和生化学角度, 研究肝囊肿经酒精硬化前后囊液成分的变化, 结果表明硬化后, 细胞学和生化学参数均支持有炎症反应参与^[29]。因此, 酒精初次硬化治疗肝囊肿后, 其疗效评价和二次治疗至少应在3 mo后进行。

5 酒精硬化治疗肝囊肿安全性的探讨

酒精治疗囊肿时, 因囊壁对酒精的吸收和渗漏等原因, 常出现醉酒反应: 口中呼出酒味、恶心、面色潮红、头晕、呼吸和心率加快等。郑怀竞 *et al*^[30], 报道急性乙醇饮用者全血中乙醇达1 g/L时即为法定醉酒, 达2 g/L时即为中毒量, 达5 g/L时为致死量。为防止出现严重的神经毒性反应, 现认为单次注入囊腔内的酒精不能超过100 mL。经临床试验验证, 该剂量较安全, 仅少数患者在治疗后有醉酒反应, 经对症治疗或休息后可缓解。Larssen保留不超过100 mL的酒精10-20 min, 术后1 h血酒精浓度为0-0.3 g/L^[28]。Kairaluoma *et al*^[10]将保留时间增至40-60 min, 结果术后20 min平均血酒精浓度为 0.43 ± 0.38 g/L, 最高达1.02 g/L; 术后80 min平均血酒精浓度为 0.38 ± 0.32 g/L, 最高达0.92 g/L。

Yang *et al*^[25]尝试用单次保留囊腔容积30%-40%的950 mL/L酒精2或4 h治疗27例巨大肝囊肿(8-23 cm), 平均酒精用量为138.3 mL, 最

多用200 mL。有7例血压下降(26%), 25例出现醉酒反应(93%)。检测的9例患者术后每小时血酒精浓度显示: 血酒精浓度在3或4 h时达到高峰, 0.6-1.99 g/L(平均1.28 g/L), 其副反应大, 血酒精浓度高可能与其酒精用量大及保留时间长有关。这与Kairaluoma *et al*^[10]报道注入酒精的总量与每公斤体质量血中酒精含量的增加显著相关一致。但Akinci *et al*^[31]硬化治疗肾囊肿97例, 单次最多用酒精200 mL, 取得良好疗效且无并发症。Bozkurt *et al*^[32]在成功治愈1例20 cm×25 cm×16 cm的肾囊肿时, 单次最多用酒精350 mL, 随访8 mo亦无并发症。因此选择单次保留超过100 mL的酒精治疗囊肿时应谨慎, 其安全性还有待于探讨。

以上我们介绍了国内外对肝囊肿酒精硬化治疗的研究现状和进展, 而肝囊肿酒精硬化治疗的确切机制等还需进一步研究, 我们建议, 对酒精硬化治疗肝囊肿方法进行一项多中心、随机对照研究, 比较保留法和冲洗法的临床疗效, 有助于规范囊肿治疗方法。建议囊肿直径<10 cm建议行单阶段冲洗法, 囊肿直径>10 cm行多次保留法。囊肿越小, 治疗效果越好, 因此建议肝囊肿>5 cm或有明显的因囊肿引起的压迫症状者即可治疗。当然, 囊肿硬化治疗还有许多没有解决的问题, 如治愈肝囊肿的最低有效治愈囊肿的囊内酒精浓度, 以及该浓度下酒精最短保留时间、最佳注入囊内酒精量, 人体对酒精的最大耐受量, 酒精对正常肝细胞的影响, 囊壁上皮细胞的坏死过程等, 都有待于进一步研究。

总之, 超声引导下无水酒精硬化治疗肝囊肿是一种微创、经济、简便、安全、有效的方法。

6 参考文献

- 1 Bean WJ, Rodan BA. Hepatic cysts: treatment with alcohol. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 144: 237-241
- 2 Ferris JV. Serial ethanol ablation of multiple hepatic cysts as an alternative to liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 472-474
- 3 Blonski WC, Campbell MS, Faust T, Metz DC. Successful aspiration and ethanol sclerosis of a large, symptomatic, simple liver cyst: case presentation and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2949-2954
- 4 Larssen TB, Jensen DK, Viste A, Horn A. Single-session alcohol sclerotherapy in symptomatic benign hepatic cysts. Long-term results. *Acta Radiol* 1999; 40: 636-638
- 5 Kimura F, Miyazaki M, Itoh H, Suwa T, Sugiura T, Shinoda T. Repeated instillation of a limited volume of ethanol for the treatment of symptomatic hepatic cysts. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1147-1150
- 6 张云山, 贺声, 朱世华, 辛红, 沈燕华, 贾文凯, 余泽辉,

创新盘点
先前学者对乙醇硬化治疗肝囊肿的报道, 大多侧重于疗效、适应症、有效浓度、硬化次数、保留时间及安全性中某一方面的研究。本文对于硬化治疗肝囊肿的诸多方面文献进行综述, 寻求其结合点, 以求探讨一种最佳治疗方案。

应用要点
高浓度乙醇硬化治疗肝囊肿已成为囊肿治疗的一线方案, 但其最佳治疗方案尚待研究, 如何能最大发挥其微创、安全的优势, 同时又提高治愈率减少复发, 必将成为新的研究方向。

同行评价

本文引用文献较全面, 撰写简明扼要, 有条理, 对临床医师有较重要的参考价值。

- 任贺. 彩色多普勒超声导向硬化剂治疗肝肾囊肿的疗效. *中国介入影像与治疗学* 2005; 2: 200-202
- 7 黄敏, 郭建峰, 邓学东, 严禹, 孙勤, 金秋龙, 顾军, 周一群, 徐颖. 超声引导肝肾囊肿介入治疗的方法再探. *中国介入影像与治疗学* 2006; 3: 112-114
- 8 Bean WJ. Renal cysts: treatment with alcohol. *Radiology* 1981; 138: 329-331
- 9 史宇恒, 周华. 超声引导下肾囊肿无水酒精固化疗法临床分析. *临床超声医学杂志* 2002; 4: 113-114
- 10 Kairaluoma MI, Leinonen A, Stahlberg M, Paivansalo M, Kiviniemi H, Siniluoto T. Percutaneous aspiration and alcohol sclerotherapy for symptomatic hepatic cysts. An alternative to surgical intervention. *Ann Surg* 1989; 210: 208-215
- 11 Conzo G, Bicchetti F, Vacca R, Campione M, Di Marzo M, Ruotolo E, Santini L. Role of ultrasound-guided percutaneous alcohol administration in the treatment of solitary cysts of the liver. *G Chir* 2001; 22: 37-40
- 12 vanSonnenberg E, Wroblecka JT, D'Agostino HB, Mathieson JR, Casola G, O'Laoide R, Cooperberg PL. Symptomatic hepatic cysts: percutaneous drainage and sclerosis. *Radiology* 1994; 190: 387-392
- 13 Mohsen T, Gomha MA. Treatment of symptomatic simple renal cysts by percutaneous aspiration and ethanol sclerotherapy. *BJU Int* 2005; 96: 1369-1372
- 14 Montorsi M, Torzilli G, Fumagalli U, Bona S, Rostai R, De Simone M, Rovati V, Mosca F, Filice C. Percutaneous alcohol sclerotherapy of simple hepatic cysts. Results from a multicentre survey in Italy. *HPB Surg* 1994; 8: 89-94
- 15 Kakizaki K, Yamauchi H, Teshima S. Symptomatic liver cyst: special reference to surgical management. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5: 192-195
- 16 Pozniczek M, Wysocki A, Bobrzynski A, Krzywon J, Kostarczyk W, Budzynski P. Sclerosant therapy as first-line treatment for solitary liver cysts. *Dig Surg* 2004; 21: 452-454
- 17 Tikkakoski T, Makela JT, Leinonen S, Paivansalo M, Merikanto J, Karttunen A, Siniluoto T, Kairaluoma MI. Treatment of symptomatic congenital hepatic cysts with single-session percutaneous drainage and ethanol sclerosis: technique and outcome. *J Vasc Interv Radiol* 1996; 7: 235-239
- 18 崔屹, 叶远红. 超声引导下治疗非寄生性肝囊肿141例疗效分析. *医学影像学杂志* 2001; 11: 329-330
- 19 李宗狂, 刘金新, 崔培元, 谈焱, 鲁正. 分次注射无水酒精治疗巨大肝囊肿的临床观察. *肝胆外科杂志* 2002; 10: 264-265
- 20 Okano A, Hajiro K, Takakuwa H, Nishio A. Alcohol sclerotherapy of hepatic cysts: its effect in relation to ethanol concentration. *Hepatol Res* 2000; 17: 179-184
- 21 俞同福, 王德杭, 陈家荣. 肾囊肿穿刺硬化治疗及疗效观察. *临床放射学杂志* 1999; 18: 50-52
- 22 Chung BH, Kim JH, Hong CH, Yang SC, Lee MS. Comparison of single and multiple sessions of percutaneous sclerotherapy for simple renal cyst. *BJU Int* 2000; 85: 626-627
- 23 Hanna RM, Dahniya MH. Aspiration and sclerotherapy of symptomatic simple renal cysts: value of two injections of a sclerosing agent. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 781-783
- 24 Larssen TB, Rosendahl K, Horn A, Jensen DK, Rorvik J. Single-session alcohol sclerotherapy in symptomatic benign hepatic cysts performed with a time of exposure to alcohol of 10 min: initial results. *Eur Radiol* 2003; 13: 2627-2632
- 25 Yang CF, Liang HL, Pan HB, Lin YH, Mok KT, Lo GH, Lai KH. Single-session prolonged alcohol-retention sclerotherapy for large hepatic cysts. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187: 940-943
- 26 黄丽英. 改良式超声引导下无水酒精治疗腹内囊肿的探讨. *影像诊断与介入放射学* 2004; 13: 176-177
- 27 李文燕, 张澍田, 于中麟, 杨成奎. 超声导向注射无水酒精治疗肝囊肿33例次对照观察. *中级医刊* 1998; 33: 22-24
- 28 Larssen TB, Viste A, Jensen DK, Sondenaa K, Rokke O, Horn A. Single-session alcohol sclerotherapy in benign symptomatic hepatic cysts. *Acta Radiol* 1997; 38: 993-997
- 29 Larssen TB, Rorvik J, Horn A, Karwinski B, Skadberg O, Pedersen OM, Rosendahl K. Biochemical and cytologic analysis of cystic contents in benign non-parasitic symptomatic hepatic cysts before and after ethanol sclerotherapy. *Acta Radiol* 2004; 45: 504-509
- 30 郑怀竞, 李金明. 实验室血中乙醇浓度的检测. *中华肝病学会肝脏病杂志* 1995; 3: 237-238
- 31 Akinci D, Akhan O, Ozmen MN, Karabulut N, Ozkan O, Cil BE, Karcaaltincaba M. Percutaneous drainage of 300 intraperitoneal abscesses with long-term follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28: 744-750
- 32 Bozkurt FB, Boyvat F, Tekin I, Aytekin C, Coskun M, Ozkardes H. Percutaneous sclerotherapy of a giant benign renal cyst with alcohol. *Eur J Radiol* 2001; 40: 64-67

编辑 程剑侠 电编 何基才