

活体猪肝第一,二肝门区的单极灌注式射频消融的安全性观察

赵 明^{1,2}, 吴沛宏^{1,2}, 谢 强³, 姜 勇^{1,2}, 李 旺^{1,2}, 张海波⁴

Safety of Perfused Needle Electrode Radiofrequency Ablation in the First and Second Portal Region Parenchyma in Swine

ZHAO Ming^{1,2}, WU Pei-Hong^{1,2}, XIE Qiang³, JIANG Yong^{1,2}, LI Wang^{1,2}, ZHANG Hai-Bo⁴

1. 华南肿瘤学国家重点实验室,
广东 广州 510060

2. 中山大学肿瘤防治中心
影像介入中心,
广东 广州 510060

3. 武警广东省总队医院
肿瘤科,
广东 广州 510507

4. 广东省中医院芳村分院
肿瘤科,
广东 广州 510370

1. State Key Laboratory of Oncology in
South China,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China

2. Medical Imaging and Interventional
Center,
Cancer Center,
Sun Yat-sen University,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China

3. Department of Oncology,
Guangdong Armed Police Hospital,
Guangzhou, Guangdong, 510507,
P. R. China

4. Department of Oncology,
Fangcun Branch of Guangdong
Provincial Traditional Chinese Medicine
Hospital,
Guangzhou, Guangdong, 510370,
P. R. China

通讯作者: 吴沛宏

Correspondence to: WU Pei-Hong

Tel: 86-20-87343272

Fax: 86-20-87343272

E-mail: wupeihong@yahoo.com

基金项目: 广东省自然科学基金项目
(No. 06021218)

Grant: Natural Science Foundation of
Guangdong Province (No. 06021218)

收稿日期: 2007-05-31

修回日期: 2007-07-18

[ABSTRACT] BACKGROUND & OBJECTIVE: When tumor invaded the hepatic portal, the difficulty of surgical resection is increased and the probability of hepatic tumor relapse is increased. Whether the perfused needle radiofrequency ablation (RFA), as a mature technique, has more advantages in the treatment of tumors involving the portal region is a hot topic in clinic. This study was to investigate the correlation of ablation time to tumor necrosis area, and observe the pathologic changes of the vessel and bile duct after application of perfused needle RFA in the first and second portal region parenchyma in swine. METHODS: Six healthy swine weighted (47.0 ± 2.5) kg were treated with RFA at 60 W in 5 areas of the liver: 3 min, 5 min, and 10 min for 3 regions in different segments, 10 min for the first portal region, and 5 min for the second portal region. The swine were killed at 7-10 days after RFA. The necrosis area was measured. The pathologic changes of the vessel and bile duct were observed. RESULTS: In the hepatic parenchyma, the necrotic areas were oval, the length diameters of necrotic areas were (2.7 ± 0.2), (4.6 ± 1.1), and (5.8 ± 0.7) cm respectively when ablated for 3, 5, and 10 min. In the first and second hepatic portal regions, the width diameters of necrotic areas were (3.2 ± 1.1) cm and (3.3 ± 0.4) cm; no obvious damage was observed in the vessel and bile duct, but chronic inflammation was observed in the wall. In the second hepatic portal region, hepatic tissue close to the vessel wall showed complete necrosis in 5 swine and partial necrosis in 1 swine after ablation; in the first hepatic portal region, hepatic tissue close to the vessel wall showed complete necrosis in 4 swine and partial necrosis in 2 swine after ablation. CONCLUSIONS: The necrotic area in ablated tissue is enlarged along with the duration of RFA. Ablation has little impact on the vessel and bile duct grossly and microscopically, therefore, it is safe for the hepatic portal area.

KEYWORDS: Radiofrequency; perfused needle; Liver; Swine

【摘 要】背景与目的: 肿瘤在累及肝门区域时, 外科切除的难度大, 肿瘤易复发。射频消融作为一种成熟的方法在累及肝门区肿瘤治疗中是否具有更大优势, 是临床关注的问题。本实验观察单极射频消融时间与消融范围的相关性; 对第一和第二肝门区组织消融处理, 了解消融对血管及胆管系统的影响及其病理改变。方法: 选用健康家猪 6 只, 体重 (47.0 ± 2.5) kg/只。常规麻醉, 开腹, 在每一肝脏实质内共确定 3 个位点进行射频消融, 射频消融基础功率设定为 60 W, 时间分别为 3 min、5 min、10 min。对第二肝门的部位和第一肝门的位置分别进行 5 min 和 10 min 射频消融处理, 然后关闭腹部伤口, 继续饲养 7~10 天, 将猪放血处死, 完整取出肝脏。结果: 大体标本上不同时间产生的结果为组织消融范围不同, 均呈椭圆形。3 min、5 min、10 min 消融时间产生坏死区长径分别为 (2.7 ± 0.2) cm、(4.6 ± 1.1) cm、(5.8 ± 0.7) cm; 在大体标本上第一和第二肝门区消融坏死范围宽径

分别为 $(3.2\pm 1.1)\text{cm}$ 、 $(3.3\pm 0.4)\text{cm}$,第一肝门区和第二肝门区血管壁、胆管系统未见有明确破坏,病理结果显示血管壁和胆管壁有炎症细胞浸润。第二肝门区消融,病理结果显示:5只邻近血管壁的消融区域完全坏死,1只显示在邻近血管壁正常肝组织中合并有大片状坏死。第一肝门区消融结果,病理分析消融中心部位肝组织完全坏死,4只邻近血管壁的消融区域完全坏死,2只显示在邻近血管壁正常肝组织中合并有大片状坏死。结论:射频消融时间影响消融组织的坏死范围。消融对门静脉、肝动脉、肝门区胆管系统影响较少,在肝门区组织中实行消融是安全的。

关键词:消融;单极射频;肝脏;猪;安全性

中图分类号:R736.5 文献标识码:A

文章编号:1000-467X(2007)11-1194-05

手术切除仍然是治疗肝脏肿瘤的主要方法。肿瘤较大或生长累及到肝门区域时,由于其结构复杂,手术切除治疗风险提高,并发症发生率高,如对大血管及胆管的损伤和肿瘤残留和复发的机会增加,不少患者放弃手术切除治疗^[1,2]。射频消融治疗通过控制热凝固性坏死范围达到消灭肿瘤的作用,对大血管功能影响小,对肝门区域的肿瘤治疗是否具有优势,对该部位消融实验研究国内外均少见报道。本研究探讨射频消融对血管和胆管系统的影响及其病理改变。为临床治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 实验仪器

射频消融仪使用德国 Viamedic 公司(德国)生产 Elektrotom 106 HiTT 单极“灌注式”射频消融(Radiofrequency ablation, RFA)治疗机。肝内组织射频消融额定功率为 60 W,消融时间可根据机器自定义设定。单极“灌注式”射频消融电极外径为 14 G,裸露热端位于针尖,长度为 2 cm,在距离针尖 0.5~1.5 cm 有 6 只侧孔,每只侧孔长 0.5 cm,宽 0.2 cm。随机附属设备有微电脑控制微量注射泵,50 ml 注射器内装生理盐水 50 ml,在消融电极植入组织内未行消融处理前,生理盐水基础流量(电极放置到病变中未行消融时)可设置为 10 ml/h 或 20 ml/h,防止血液反流入消融电极内腔产生凝固。在进行射频消融治疗时,电极侧孔生理盐水流量升高到 120 ml/h,如电极阻抗增加,生理盐水流量“脉冲式”升高到 600 ml/h,在生理盐水流过针孔后在高频电流的作用下后迅速气化成高温蒸汽,其作用一方面避免针尖“炭化”或“结痂”,同时高温气体容易穿透周围组织,组织间离子也发生高频振荡发热,共同使组织发生凝固性坏死。

1.2 实验对象

选用中山大学动物实验中心饲养的健康家猪共 7 只(1 只麻醉中死亡),平均体重 $(47\pm 2.5)\text{kg}$ 。消融处理前禁食 12 h。消融前对实验猪进行麻醉,待猪处于麻醉状态,将猪侧卧并固定于手术台上。术前常规备皮,消毒,按外科手术式打开腹壁并暴露肝脏 3 个叶面。

1.3 实验方法

实验中对肝脏内共行 3 个位点单极射频消融,消融过程中,在肝叶和肝叶间、肝叶和胃壁间,肝叶和肠管间用冷盐水纱布保护,防止消融对其它组织、器官等结构的影响和破坏。

实验中,在肝脏实质较厚部分共确定 3 个位点进行射频消融。对每个位点行 3 min、5 min、10 min 的消融处理,测定消融范围和消融区域中组织的坏死程度。比较两组间消融范围大小(长×宽×高)及消融区域的坏死程度。

在膈顶部位探查到下腔静脉出肝段并明确第二肝门的部位,单极射频消融电极在距第二肝门 $(6\pm 1)\text{cm}$ 处进针,平均进针 $(5.5\pm 0.5)\text{cm}$,进针过程力度保持一致,保证电极距离第二肝门入下腔入口 $(0.5\sim 1.5)\text{cm}$ 以内,同时避免消融电极直接插入血管内。在第二肝门区共进行 5 min 消融处理。

将肝脏中叶提起,暴露肝胃韧带,明确第一肝门出肝的位置。在距离第一肝门 $(6\pm 1)\text{cm}$ 处进针,平均进针 $(5.5\pm 0.5)\text{cm}$,进针注意事项同第二肝门。避免消融电极直接进入血管及胆管内。为保证第一肝门区实体组织的彻底消融及对胆管结构的观察,行 10 min 消融处理。

术后关闭伤口,用庆大霉素 24 万单位肌注预防感染,第 1 天让实验猪进半流质饮食,后按正常饮食饲养。手术后 7~10 天,对猪进行放血处死 $(10\text{ min}\pm 3\text{ min})$,完整取出肝脏,立即用 40 g/L 甲醛固定肝脏组织,并在大体标本上测量消融区域坏死有效范围。血管周围取以血管横断面为取材方向,取出部分包括相邻下腔静脉肝后段、肝右静脉血管及门静脉血管,周围消融区域肝实质同时作病理分析,共间隔取 3~5 个不连续层面,测量坏死范围,然后进行石蜡包埋,取材,HE 染色,作病理玻片,镜下观察并分析其坏死程度。

2 结果

2.1 实验猪肝大体标本观察结果

1 只实验猪因麻醉过深消融过程中死亡,其余

6只实验猪均成活,在处死前观察猪巩膜均未见黄染。肝脏取出后色泽正常,未见黄染,在解剖第二肝门区切割部分横膈膜和右心房时见右心房有少量血液流出,下腔静脉肝后段、肝静脉、门静脉内未见有血块及血栓形成。

大体标本上消融的时间不同显示消融范围不同,形态相似,呈椭圆型。3 min、5 min、10 min 肝实质内消融范围及体积见表 1。

在大体标本上解剖第一肝门区和第二肝门区结果显示:第一肝门区域坏死最大宽径为(3.2±1.1)cm,第二肝门区域坏死最大宽径为(3.3±0.4)cm。肝门区域消融成功,肝门区域血管壁未见有破坏,全部有解剖命名血管内未见有血栓形成,血管周围组织大体标本显示坏死明显。

2.2 实验猪肝病理结果

镜下病理结果显示消融区域见小血管内部分处于闭合状态,消融区域周围部分为纤维化改变。

第二肝门区消融病理结果显示 5 只邻近血管壁的消融区域完全坏死,1 只显示在邻近血管壁见大片状坏死组织中有正常活肝组织。

4 只肝静脉血管壁有炎症细胞浸润,纤维组织增生,其中 1 只肝静脉血管内膜坏死,3 只血管内膜未见异常;2 只中病理显示血管壁结构完好。

第一肝门区消融病理结果显示消融中心部位肝组织完全坏死,4 只邻近门静脉血管壁周围组织的消融区完全坏死,2 只显示在邻近血管壁大片状坏死合并有正常肝组织。

4 只门静脉血管壁有炎症细胞浸润,纤维组织增生,其中 1 只门静脉血管内膜坏死,3 只肝静脉血管内膜未见异常;2 只肝静脉血管壁结构完好。图 1,图 2。

6 只消融区域胆管系统未见扩张,1 只见小胆管内有少量胆汁淤积,1 只见肝内胆管增生(图 3)。

表 1 不同射频消融时间猪肝射频消融坏死区检查结果

Table 1 The necrosis areas after one cycle of radiofrequency ablation (RFA)

Ablation time (min)	Length diameter (cm)	Width diameter (cm)	Volume (cm ³)	Pathology	Bleeding
3	2.7±0.2	2.0±0.1	5.6±1.1	Partial necrosis	Continuous
5	4.6±1.1	3.3±0.3	26.2±4.3	Complete necrosis	No
10	5.8±0.7	3.5±0.1	37.1±5.5	Complete necrosis	No

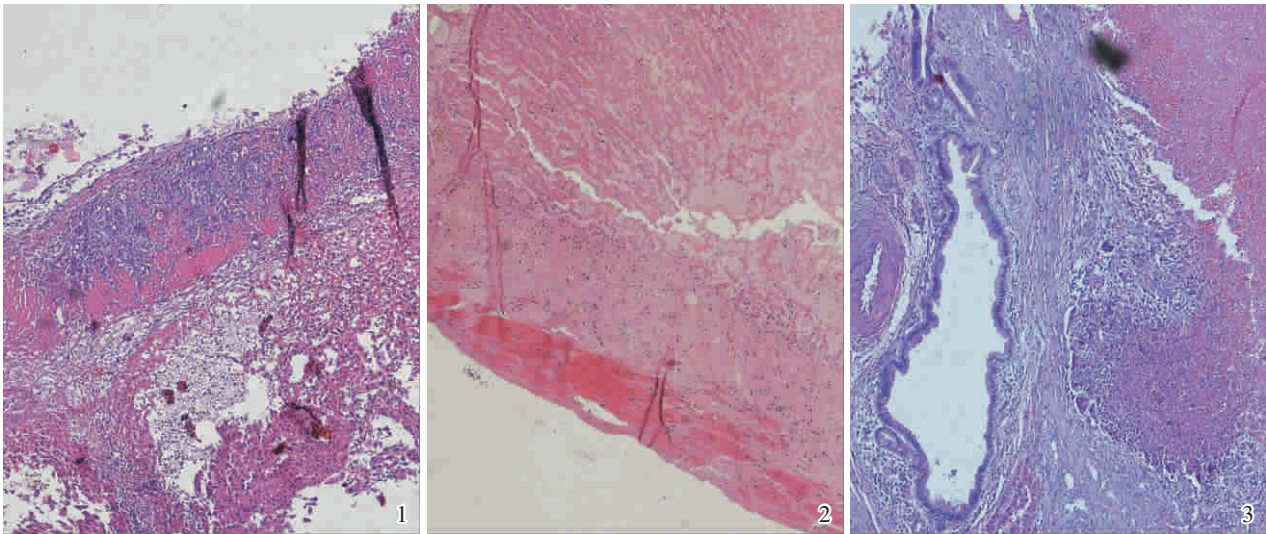


图 1 单极射频消融后活体猪肝第一肝门区域消融治疗 1 周后,病理结果(HE ×100)

图 2 第二肝门区域消融治疗后 1 周,病理结果(HE ×100)

图 3 第一肝门区消融,胆管周围病理改变(HE ×100)

Figure 1 Pathologic changes of the first portal area at 1 week after radiofrequency ablation (HE ×100)
The hepatic tissue close to the portal vein shows complete necrosis with chronic inflammatory cell infiltration; the portal vein endothelium is damaged, but its shape is normal.

Figure 2 Pathologic changes of the second portal area at 1 week after radiofrequency ablation (HE ×100)
The hepatic tissue close to the second hepatic vein showed complete necrosis.

Figure 3 Pathologic changes of the bile duct in the first portal area at 1 week after radiofrequency ablation (HE ×100)
The bile duct is surrounded by fibrosis and chronic inflammation, with no obvious dilation.

3 讨论

射频消融具有安全、微创、重复性好、疗效确切等优点被广泛运用肝脏等实体肿瘤的治疗中,在肿瘤微创治疗中发挥越来越重要的作用^[1,2]。

射频消融治疗肝脏肿瘤的禁忌证中包括肝门区肿瘤^[3,4],主要因为肝门区消融治疗肿瘤难以彻底坏死,并发症发生率高,如对胆管的损伤。肿瘤消融治疗不彻底的发生机理主要是由于“热沉降”(“heat sink”)效应导致血管壁周围有肿瘤组织残留^[5,6],但也有在大血管旁,病变组织也可以彻底坏死^[7]的报道;射频消融处理中胆管内胆汁流动慢,对肝门区肿瘤行射频处理可能损伤较大的胆管分支,增加并发症发生几率^[8]。

但射频消融对于第一肝门和第二肝门区域肿瘤治疗临床已见报道,张智坚等^[9]报道第一肝门区小肝癌射频消融治疗;钱超文等^[10]报道部分特殊部位肿瘤的超声冷循环消融治疗包括胆囊旁,大血管旁等部位;但以上报道均为临床研究,得出结论是该部位治疗如方法控制得当是安全可行、疗效确切的一种方法。但这些部位的消融究竟对肝门区域的胆管系统、门静脉、肝静脉血管影响程度如何?病理改变如何?从临床角度均难以验证。对该部位消融治疗的实验研究国内外均少见报道。

在活体动物实验中显示,对门静脉、肝静脉、胆管及下腔静脉从解剖大体标本所见均无明显损伤。胆管系统未见明确损伤,分析原因胆管内有胆汁流动降低胆管内温度,胆管系统紧邻门静脉和肝动脉,大血管的“heat sink”效应对胆管系统可能也起到一定的保护作用。显微镜下观察肝门区,显示血管壁和胆管壁有炎症细胞浸润。第二肝门区消融,病理结果显示:邻近血管壁的消融区域完全坏死5只,显示在邻近血管壁正常肝组织中合并有大片状坏死1只。第一肝门区消融结果,病理分析消融中心部位肝组织完全坏死,邻近血管壁消融区域完全坏死4只,显示在邻近血管壁正常肝组织中合并有大片状坏死2只。

本实验中,对猪第一和第二肝门区消融过程中,未发现有包括术中血管壁的损伤、大出血,梗阻性黄疸等严重的并发症,这为肝门区肝癌的临床射频消融治疗提供理论基础。如肝内实体瘤血供丰富的情况下,可先行栓塞治疗,或适当增加

消融时间,弥补血液流动所导致的额外能量散失,但同时注意增加时间的量,这也是要进一步研究的内容。

单极消融针经过的路径明确,消融前可以设计路径,在CT或超声导向下精确完成,可避开对Gilsson系统直接的物理性穿透所造成的大出血和胆管系统直接性损伤。这对于一些特殊部位病变消融有更大意义^[11]。

单极“灌注式”射频消融行5 min及以上消融可达到消融范围内组织的完全坏死,但行3 min消融处理,虽然理论上达到长径2.7 cm的坏死区域,对直径2 cm病变理论上可以达到彻底坏死,但本组实验中发现,拔针后针道出血明显,不易自行止血,盐水纱布加压5 min以上仍见出血。分析出血原因:针道区域组织不完全坏死,消融范围未能达到肝脏表面,导致肝脏组织表面出血;另一方面,单极“灌注式”射频消融中,不完全坏死组织粘连于针尖及侧孔部分针杆形成未碳化的组织“结痂”,末端针杆呈“杵状”,在拔针后,肝组织在针道上留有更大创面。本实验中有2只末端针杆上附着结痂组织使针尖呈“杵状”,最大直径分别达到2.5 mm和3 mm。实验中我们运用离肝表面5 mm距离的深度进行电凝,结合细线缝合,明胶海绵填塞才使消融针道的彻底止血。

实验中要注意由于消融电极部分侧孔堵塞,生理盐水不规则弥散使得坏死区域呈不规则形态;生理盐水在出侧孔后处于高温状态,在治疗中可气化并喷射到肝脏表面,如果在经皮消融时,该气体可喷射到腹壁下可导致正常组织损伤,或加重患者术后症状和并发症。对于高温灌注的盐水可能沿穿刺针道和针杆间潜在间隙反流,形成“拖尾”现象,影响消融范围。

总之,实验中使用单极射频可根据病灶大小决定消融时间,单点消融保证时间在5 min以上;对肝门区组织消融,可根据时间确定消融范围;它在消融过程中对门静脉、肝动脉、下腔静脉,肝门区胆管系统功能上影响较少,相对安全,对外科手术难度较大的肝门区肿块(肝实质起源)可考虑运用单极“灌注式”射频消融治疗。

[参考文献]

- [1] 吴沛宏. 原发性肝癌的介入治疗基本模式的转变-TACE治疗到TACE联合消融治疗[J]. 中华放射学杂志, 2003, 37(10): 870-871.

- [2] 陈敏山,李锦清,张耀军,等.小肝癌的射频消融治疗 [J]. 癌症, 2007,26(5):449-452.
- [3] Ng K K, Lam C M, Poon R T, et al. Delayed portal vein thrombosis after experimental radiofrequency ablation near the main portal vein [J]. Br J Surg, 2004,91(5):632-639.
- [4] Kotoh K, Morizono S, Kohjima M, et al. Evaluation of liver parenchymal pressure and portal endothelium damage during radiofrequency ablation in an *in vivo* porcine model [J]. Liver Int, 2005,25(6):1217-1223.
- [5] Goldberg S N, Hahn P F, Halpern E F, et al. Radio-frequency tissue ablation: effect of pharmacologic modulation of blood flow on coagulation diameter [J]. Radiology, 1998, 209(3):761-767.
- [6] Goldberg S N, Hahn P F, Tanabe K K, et al. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? [J]. J Vasc Interv Radiol, 1998,9 (1 Pt 1):101-111.
- [7] Ng K K, Poon R T, Lam C M, et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for perivascular hepatocellular carcinoma without hepatic inflow occlusion [J]. Br J Surg, 2006,93(4):440-447.
- [8] Allgaier H P, Galandi D, Zuber I, et al. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma [J]. Dig Dis, 2001,19(4):301-310.
- [9] 张智坚,吴孟超,陈 汉. 第一肝门区小肝癌射频消融治疗 [J]. 中华外科杂志, 2004,42(5):265-268.
- [10] 钱超文,陈丽羽,陈俊英,等. 部分特殊部位肝脏恶性肿瘤的超声引导下冷循环射频消融治疗 [J]. 中华超声影像学杂志, 2005,14(9):659-663.
- [11] 张智坚,吴孟超,陈 汉. 射频消融治疗肝脏恶性肿瘤并发症的防治 [J]. 中国微创外科杂志, 2005,5(2):113-115. [编辑及校对:杨允贵]

汕头大学医学院诚聘附属肿瘤医院院长启事

汕头大学医学院是国际著名的企业家和公益慈善家李嘉诚先生捐巨资兴办的汕头大学的重要组成部分,近年来整体实力和办学水平不断提高,引起国内外同行的高度关注。通过“211工程”部门预审及“十五”“211工程”建设项目整体验收,步入国家重点建设行列,具有博士学位授予权点和博士后流动站。附属肿瘤医院是粤东地区唯一肿瘤专科医院,已成为粤东地区肿瘤防治中心和人才培训基地,医院现有病床400张。为加快医院发展和尽快将汕大医学院建成国内一流、世界知名的医学院校,现向国内外公开招聘附属肿瘤医院正院长。

要求:

1. 具有博士学位和正高职称。
2. 具有开拓创新精神、国际视野和较强的组织管理能力。
3. 具有较高的学术、医疗和英语水平,同等条件下肿瘤学专业者优先。
4. 思想道德素质好,身体健康。

待遇从优。

有意应聘者请填写附表(登录网站 www.med.stu.edu.cn 下载)通过电子邮件发送到我院,并将个人简历、学历证书、专业技术资格证书、学术成果、奖励证书复印件等寄送:广东省汕头市新陵路22号汕头大学医学院组织宣传部。

联系人:蔡老师、余老师

邮编:515041

联系电话:0754-8900487

传真:0754-8557562

电子邮箱:xyyao@stu.edu.cn

经我院初审合格者将组织面试答辩,有关材料恕不退回。

2007年9月18日