

文章编号:1005-6947(2006)07-0529-04

· 基础研究 ·

射频联合多齿针无水酒精注射的实验研究

黄健清, 刘海鹰, 余南荣

(广州医学院附属肿瘤医院 腹外科, 广东 广州 510095)

摘要: **目的** 探讨单纯射频与射频联合多齿针无水酒精注射对活体猪肝脏的消融毁损情况。**方法** 将健康家猪12头分为2组:A组为射频联合多齿针无水酒精注射组(RFA+EI组),B组为单纯射频消融组。分别记录每次射频消融达到最高阻抗时的时间及相应功率值,消融完成后均即刻将猪处死,取出肝脏,沿射频针道方向切开毁损灶,观察并测量其毁损范围大小,在每个毁损灶的中心、边缘及距边缘旁1cm处取材送检,观察其病理学变化。**结果** 病理检查显示,消融毁损灶中央组织均呈完全性坏死,边缘组织可见变性、坏死、充血、出血、血管腔堵塞及炎性细胞浸润现象,距边缘旁1cm处少量细胞变性和大量白细胞、淋巴细胞浸润,未见有组织坏死。RFA+EI组标本中组织炭化现象普遍较RFA组轻。RFA+EI组毁损灶平均最长直径为(4.7±0.4)cm,RFA组为(4.1±0.2)cm($P < 0.05$)。RFA+EI组平均射频毁损时间为(9.8±0.9)min,RFA组为(14.7±1.3)min($P < 0.05$)。**结论** 射频联合多齿针无水酒精注射具有协同作用,可增大肝组织消融毁损范围,缩短射频消融时间。

关键词: 肝肿瘤; 射频热毁损; 注射, 病灶内

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A

Radiofrequency ablation combined with ethanol injection by multi-pronged injection needle in a hepatic porcine model

HUANG Jian-qing, LIU Hai-ying, YU Nan-rong

(Department of Abdominal Surgery, Affiliated Tumor Hospital, Guangzhou Medical College, Guangzhou 510095, China)

Abstract: **Objective** To compare radiofrequency ablation (RFA) alone and RFA combined with ethanol injection (EI) by multi-pronged injection needle (Quadra-Fuse) in ablating the pig liver. **Methods** Twelve pigs were divided into two groups. Groups A underwent a combination of RFA and EI ablation of the liver, group B underwent RFA alone as control. All pigs were sacrificed immediately after treatment. Ablated area with surrounding liver parenchyma was excised for gross and histological examination. **Results** The longest diameter of ablation area of the liver was 4.7 ± 0.4 cm and 4.1 ± 0.2 cm in group A and group B, respectively ($P < 0.05$). The durations of ablation in group A and group B were 9.8 ± 0.9 and 14.7 ± 1.3 min, respectively ($P < 0.05$). Histological staining revealed no viable hepatocytes from the center to margins of the ablated area in two groups. There was a zone of transition surrounding the ablated necrotic area that showed hepatocytes degeneration, necrosis, hyperemia and hemorrhage, etc; infiltration of leucocytes and lymphocytes could be seen in tissues 1 cm distal to the margin of necrotic area. **Conclusions** RFA combined with ethanol injection can induce more great necrotic area and short ablating time than that of RFA alone did in normal pig liver tissue.

Key words: Liver Neoplasms; Radio Frequency Ablation; Injections, Intralesional

CLC number: R735.7 **Document code:** A

基金项目:广东省科技厅科技攻关项目(2001281)。

收稿日期:2006-04-11; **修订日期:**2006-06-24。

作者简介:黄健清,男,广东广州人,广州医学院附属肿瘤医院主治医师,主要从事肝癌的基础与临床方面的研究。

通讯作者:刘海鹰 E-mail:gddlhy@yahoo.com。

原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一,整体疗效差,预后恶劣。目前,手术切除仍是治疗肝癌的首选方法和最有效的措施^[1]。但由于其早期诊断率低、且多数合并有肝硬化、或因其它原因,能行手术切除者一般不超过30%^[2]。而射频消融(radiofrequency ablation, RFA)是一种有效的局部治疗肝癌的方法,安全、微创、易操作。无水酒精注射也早已被用于治疗肝癌,并取得较好效果。同时,二者的联合运用在大肝癌的治疗中亦取得了较好效果。但临床中注射无水酒精多数采用的是普通单针注射技术,采用多齿针者较少。本研究旨在通过对活体猪肝脏进行射频消融实验,比较多齿针无水酒精注射联合射频与单纯射频消融两种方法对猪肝脏的影响,包括射频毁损时间、组织毁损的范围、程度以及组织病理学改变,为临床治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 实验动物与仪器

健康普通家猪12头,体重(30 ± 2.5) kg,雌雄不限,由广州医学院实验动物中心提供。射频热毁损采用RF2000™射频发生系统(美国Radio Therapeutics公司生产),无水酒精注射采用美国宾州Rexmedical公司生产的多齿针(Quadra-Fuse Multi-Pronged Injection Needle),该针由1根母针和3根可伸缩的子针构成,每根子针有4个侧孔,连同母针一起,可同时向十三个不同方向喷射酒精(图1)。

图1 多齿针粗18G,长15cm,由1根母针和3根可伸缩的子针构成,每根子针有4个侧孔

1.2 实验方法

将家猪随机分为2组,即单纯射频消融组(RFA组)和射频联合多齿针无水酒精注射组(RFA+EI组),每组各6头。采用氯胺酮静脉全麻(先肌肉

注射氯胺酮 $6 \sim 10$ mg/kg,随后间断静脉注射氯胺酮约首剂一半或更少剂量维持麻醉)满意后,正中切口进腹、显露肝脏后,如未发现异常情况,即可开始实验。选择每一肝叶肝实质超过5cm处进行穿刺,尽量避开肝门区大的脉管,4个肝叶各行1点穿刺,每头猪共完成4点射频消融。射频联合多齿针无水酒精注射时,先在肝叶组织较厚的部位插入多齿针进行无水酒精注射,1个毁损点注射无水酒精量为10mL,每头猪共注射40mL。注射完后退出多齿针,改用射频电极针进行射频消融毁损,射频针和多齿针由同一针鞘引导,以确保两者能作用于同一部位。射频时初始功率为20W,以后每一分钟增加10W,直至90W,当阻抗达到最高后,其功率会自动下降至10W以下,即完成1个点的毁损。记录每次射频消融毁损的时间及达最高阻抗时相应功率值。射频结束后即刻将猪处死,取出肝脏,沿射频针道方向切开毁损灶,测量其最长直径。同时分别在毁损点的中心、边缘(为肉眼所见的毁损组织与正常组织交界处)、旁1cm(距边缘旁1cm)处取材,置于10%福尔马林固定、石蜡包埋、切片、HE染色,观察组织病理学变化情况。

1.3 观察指标

(1)记录射频毁损的时间。(2)测量毁损灶范围的大小。(3)观察毁损后肝组织的病理学变化。(4)达到最高阻抗时相应功率值。

1.4 统计学处理

全部数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用SPSS11.0软件包处理,组间比较用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

共完成2组实验猪肝脏毁损灶48处,每组为24处。沿射频针道方向切开毁损灶,可看到由中心向外依次为空心或炭化区,灰白区和边缘暗红充血带,充血带宽度约(0.2 ± 0.05) cm(图2)。

病理检查见毁损灶中心均呈完全性坏死改变,毁损灶边缘可见有大量组织细胞变性、坏死、血管内充血、出血、血管堵塞及炎性细胞浸润等现象。距暗红充血带1cm处见少量细胞变性、空泡样变,大量炎性细胞浸润,未见组织坏死(图3)。

图2 毁损灶由中心向外依次为空心或炭化区(箭头所指),灰白区和边缘暗红充血带

统一以边缘充血带外缘为界测量毁损灶的最长直径,结果提示,RFA + EI 组标本中组织炭化现象普遍较 RFA 组轻。RFA + EI 组毁损灶平均最长直径为 (4.7 ± 0.4) cm, RFA 组为 (4.1 ± 0.2) cm ($P < 0.05$)。RFA + EI 组平均射频毁损时间为 (9.8 ± 0.9) min, RFA 组为 (14.7 ± 1.3) min ($P < 0.05$)。两组达到最高阻抗时的功率值差异无统计学意义(见表1)。

表1 各组毁损灶平均最长直径,毁损时间及功率比较

项目	RFA 组	RFA + EI 组	P 值
大小 cm	4.1 ± 0.2	4.7 ± 0.4	$P < 0.05$
时间 min	14.7 ± 1.3	9.8 ± 0.9	$P < 0.05$
功率 W	87.9 ± 1.9	88.3 ± 1.7	$P > 0.05$

3 讨论

临床上,对于直径 < 5 cm,特别是 < 3 cm 小肝癌的射频治疗,疗效令人满意^[3-4]。但对大肝癌治疗效果欠佳,需与其它方法,如肝动脉化疗栓塞(TACE)、无水酒精注射(EI)等联合应用^[5-6]。其中,无水酒精注射治疗肿瘤的原理是,利用其高浓度酒精成份的物理特性,使局部组织细胞脱水、蛋白变性,引起凝固性坏死及纤维化,注射区域及周边血管的内皮细胞受损坏死、脱落、血栓形成、血管闭塞、血供障碍,最终使被滋养区组织坏死。然而,在临床肝肿瘤治疗中,多数采用单纯射频治疗或单纯无水酒精注射治疗。即使将射频与无水酒精注射两种方法联合运用,亦多采用单针注射无水酒精方式进行,运用多齿针者较少。与普通单针相比,多齿针注射时酒精在组织中的分布范围更广、分布更均匀,并可减少穿刺次数,与射频针同一针道穿刺治疗,可以最大限度地使两者的治

图3 光镜下,肝细胞变性、坏死,并可见较多炎性细胞浸润(HE $\times 100$)

疗区域重叠,达到最佳的联合治疗的效果,具有良好的临床运用价值。

临床上,采用普通单针注射无水酒精时,由于受到组织中纤维间隔的影响较大,无法广泛渗透,从而可引起肿瘤细胞残留^[7]。虽然可通过多点、多平面、多方向注射大剂量无水酒精的办法来提高它的弥散范围^[8]。但增大无水酒精的注射剂量后,会加大对肝功能的损害及并发症的发生率。另外,还增加了酒精注射针的穿刺次数,增加肿瘤种植转移的机会。而利用多齿针,则可相对避免此现象的发生。

关于瘤内无水酒精注射的剂量,国内外尚无统一标准。Livraghi 等^[9]报告的注射剂量为 $V = 4/3\pi(r + 0.5)^3$ (V 为总剂量, r 为病灶半径 cm),而国内有报告为,按瘤体直径计算,以 $1.0 \sim 1.5$ mL/cm 为宜,初次注射量可略多,以后逐渐减少^[10]。或等于肿瘤直径 + 1 (< 5 cm) 与肿瘤直径 + 2 (> 5 cm)^[11]。由于本次实验的对象是正常猪肝组织,只是对不同射频治疗方法进行对比研究。因此,笔者在参考国内外文献报道的基础上,结合自己的临床治疗经验,每个毁损点注射酒精剂量均为 10 mL。实验结果发现,射频联合无水酒精注射组比单纯射频组引起的组织毁损范围大,完成毁损的时间更短。说明 EI 与 RFA 两者之间有协同毁损组织的作用,可增加局部组织的毁损范围、缩短毁损全过程的时间。原因是注射无水酒精后,由于高浓度酒精成份的物理特性,使局部组织凝固坏死,注射区域及周边血管的内皮细胞受损坏死、局部毛细血管网破坏、闭塞等,进而类似于阻断入肝血流后一样减轻了“热丢失”,综合增大了组织

毁损的范围,且使整个毁损区组织快速达到有效毁损的温度,缩短了完成毁损全过程的时间。同时,射频所引起的高温亦可提高无水酒精的弥散能力,从而使两者相互补充、共同毁损组织。在肝细胞癌中,常为多血管型,大的肿瘤经常可见动静脉瘘,因此,为避免其对射频治疗效果的影响,有效破坏肿瘤周边滋养血管很重要。而无水酒精注射则具有此优势,它可协同 RFA,更有效地破坏肿瘤周边小血管、毁损肿瘤组织。

由于本实验对象是活体猪肝组织,与人肝组织不同,与人体肿瘤组织更是有差异。因此,它仅仅是为临床治疗提供参考。同时,由于是即刻处死动物,无法观察其远期效果。另外,关于无水酒精注射的最适剂量和注射时间等问题,均需要进一步研究探讨。

参考文献:

- [1] 中华外科学会肝脏外科学组. 原发性肝癌外科治疗方法的选择[J]. 肝胆胰外科杂志, 2004, 16(4): 235 - 236.
- [2] Allgaier HP, Rossi S, Deibert P, *et al.* Hepatocellular carcinoma: percutaneous ethanol injection/transarterial chemoembolization/radiofrequency thermal ablation [J]. Schweiz Rundsch Med Prax, 2000, 89(24): 1056 - 1060.
- [3] Solbiati L, Ierace T, Goldberg SN, *et al.* Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients [J]. Radiology, 1997, 202(1): 195 - 203.
- [4] 陈敏山 李锦清 梁惠宏, 等. 经皮射频微创治疗小肝癌 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2004, 10(1): 6 - 8.
- [5] Mirza AN, Fornage BD, Sneige N, *et al.* Radiofrequency ablation of solid tumors [J]. Cancer J, 2001, 7(2): 95 - 102.
- [6] 刘海鹰 唐云强 崔书钟, 等. 原发性及转移性肝癌射频毁损治疗 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2001, 7(11): 657 - 658.
- [7] Ohnishi K, Yoshioka H, Ito S. Prospective randomized controlled trial comparing percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 1998, 27(1): 67 - 72.
- [8] Livraghi T, Benedini V, Lazzaroni S, *et al.* Long term results of single session percutaneous ethanol injection in patients with large hepatocellular carcinoma [J]. Cancer, 1998, 83(1): 48 - 57.
- [9] Livraghi T, Salmi A, Bolondi L, *et al.* Small hepatocellular carcinoma: percutaneous alcohol injection - results in 23 patients [J]. Radiology, 1988, 168(2): 313 - 317.
- [10] 郭佳, 杨甲梅, 吴孟超, 等. 超声介入无水酒精瘤内注射治疗肝癌的意义(附 2000 例报告) [J]. 中国实用外科杂志, 2001, 21(8): 494 - 495.
- [10] 孙铁. 超声导向注射无水酒精治疗肝癌 50 例报告 [J]. 实用癌症杂志, 1997, 12(4): 307 - 308.

《中华现代外科学杂志》征稿

《中华现代外科学杂志》刊号: ISSN 1681 - 102X, CN 98 - 0525/R, 半月刊。被《中文生物医学期刊文献数据库》、国家科技部《中文科技期刊数据库》、中华首席医学网等收录, 国内外读者均可以在中华首席医学网(www.shouxi.net)免费阅读杂志全文。主要栏目: 论著、综述、临床研究、实验研究、临床医学、讲座、经验交流、误诊分析、病例报告、临床教学、会议纪要等。

本刊欢迎下列稿件:

1. 有实际指导意义的述评、临床研究、经验介绍、临床病理(例)讨论和病例报告, 以及反映国内外外科重要进展的文献综述等。
2. 探讨大外科领域(普通外科、骨外科、神经外科、泌尿外科等)某一方面的理论研究、临床基础研究和实验研究工作成果的论文。
3. 中医药、中西医结合防治常见耳鼻咽喉 - 头颈外科疾病的经验和科研进展。
4. 新技术、新疗法、新器械的创制, 书评, 学术讨论, 学术动态等。

本刊发表周期短, 免收审稿费。论文发表后颁发论文证书。对省/部级以上部门科研基金资助项目的论文优先刊登。

投稿信箱: 北京 100035 - 55 信箱《中华现代外科学杂志》编辑部, 邮编: 100035。电话: 010 - 62242528, 传真: 010 - 62245829。E-mail: waikexue@sohu.com。网址: www.shouxi.net www.cmmj.net。网络实名: 首席医学网。