

(2);199-203.

[16] 王书敏,于鹏,段相林,等.膜铁转运蛋白 1:铁调素的靶分子[J].生物物理学报,2006,22(1):12-18.

[17] Jenkitkasemwong S, Broderius M, Nam H, et al. Anemic Copper-deficient Rats, but Not Mice, Display Low Hepcidin Expression and High Ferroportin Levels[J]. J Nutr, 2010, 140(4):723-730.

[18] Fleming RE, Sly WS. Hepcidin; a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease [J]. Proc Natl Acad Sci, 2001, 98(15):8160-8162.

[19] Drueke T. Hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin [J]. Nephrol Dial Transplant, 2001, 16 (Suppl 7):25-28.

[20] Nicolas G, Viatte I, Bennoun M, et al Hepcidin a new iron regulatory peptide[J]. Blood Cells Mol Dis, 2002, 29(3): 327-333.

[21] 吴晓亮,戴世学. Hepcidin-25 配合促红细胞生成素治疗大鼠肾性贫血的疗效分析[J]. 实用医技杂志, 2008, 15 (16):2055.

[22] Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, et al. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease[J]. Kidney Int, 2009, 75(9):976-981.

[23] Valenti I, Girelli D, Valenti GF, et al. HFE mutations modulate the effect of iron on serum hepcidin-25 in chronic hemodialysis patients [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(8):1331-1337.

[24] Kamai T, Tomosugi, Abe H, et al. Increased serum hepcidin-25 level and increased tumor expression of hepcidin mRNA are associated with metastasis of renal cell carcinoma[J]. BMC Cancer, 2009, 9:270.

[25] Kartioglu ZA, Sarper RM, Rinsvelt HA, et al. Trace element concentration in renal cell carcinoma [J]. Cancer 1978, 42(3):1330-1340.

[26] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators; Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study [J]. JAMA 2005, 294(7):813-818.

[27] Kulaksiz H, Theilig F, Bachmann S, et al. The iron-regulatory peptide hormone hepcidin; expression and cellular localization in the mammalian kidney [J]. J Endocrinol, 2005, 184(2):361-370.

[28] Ho J, Lucy M, Krokhn O, et al. Mass spectrometry-based proteomic analysis of urine in acute kidney injury following cardiopulmonary bypass: a nested case-control study [J]. Am J kidney Dis, 2009, 53(4):584-595.

[29] Haase-Fielitz A, Mertens PR, Plass M, et al. Urine hepcidin has additive value in ruling out cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury; an observational cohort study[J]. Critical Care, 2011, 15(4):R186.

[30] Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2006, 1 (1):19-32.

(收稿日期:2012-01-10)

原发性肝癌射频消融研究进展

匡远黎 综述, 吴忠均 审校(重庆医科大学附属第一医院肝胆外科 400016)

【关键词】 射频消融; 原发性肝癌; 治疗
DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 14. 035 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)14-1748-03

原发性肝癌(PHC)是最常见的恶性肿瘤之一,占全球肿瘤相关死亡的第三位^[1]。目前最有效的治疗方法仍是外科手术切除^[2],但因患者就诊时大多属于中晚期,又因肝癌的多中心起源、肿瘤临近大血管和胆管以及合并肝硬化导致肝脏储备功能差等因素,使根治性手术切除率低,术后肿瘤复发率高^[3]。为解决这一难题各国学者一直在探寻新的治疗方法。射频消融(RFA)是目前治疗 PHC 的一种有效方法,合理掌握适应证,选择合适的治疗途径,并辅以其他治疗能使患者获得满意的疗效。

1 RFA 的历史

RFA 是一种热凝固疗法,其历史最早可追溯到几千年前古埃及和古希腊人利用烧灼的方法治疗表浅溃疡、灭活新生物的医疗实践。1868 年, Darsonval 首次将 RFA 技术用于活体组织,以后人们逐渐将 RFA 应用于神经外科来治疗肿瘤和功能性疾病、用 RFA 来消融心脏的异常传导通路治疗心律失常。1990 年 Rossi 等利用射频电极针对豚鼠和猪的肝脏进行了消融治疗,首先提出不能手术切除的小肝癌有可能通过 RFA 治疗达到根治。20 世纪 90 年代中期射频治疗肝癌逐渐进入临

床应用阶段,它作为一种较新的肝癌治疗手段,因其可以对肿瘤组织进行比较彻底的毁损而有可能提高肝癌患者的生存率而在全球范围内得到了越来越多的重视。

2 RFA 的基本原理

射频消融系统由射频发生器、电极针和中性电极板所组成,三者与患者一起构成闭合环路。通过影像引导将射频电极插入肿瘤组织并输出射频能量,通过电流方向的改变引起局部组织中离子振动,相互摩擦产热,局部温度增高(中心温度可达 100℃左右)使肿瘤组织迅速发生凝固性坏死。同时肿瘤周围的血管组织凝固形成一个反应带,使之不能继续向肿瘤供血和防止肿瘤转移,达到与开腹手术切除同样的效果,又最大限度地保存了正常肝组织(尤其是位于肝脏中心部的肿瘤)。

3 RFA 治疗途径

RFA 治疗途径主要有 3 种:(1)影像引导下经皮 RFA;(2)腹腔镜下 RFA;(3)开腹术中 RFA。目前最常用的方法是 B 超导向下经皮 RFA,其创伤小,操作简便,可反复应用,术后恢复快,大多数患者术后 24 h 可出院,部分可在门诊进行治疗。但若肿瘤较大,穿刺途径困难或病变邻近肝内主要血管、胆管、十

二指肠、胃、胆囊、膈肌等,经皮 RFA 有较大风险时应选择经腹腔镜或开腹途径。优点在于直视下了解病变情况,及其与邻近脏器的关系,治疗时可予以分离和保护,还可以临时阻断第一肝门,减少血流冷却作用增大组织消融范围,从而改善治疗效果。RFA 的精髓在于对肿瘤整体精准灭活并尽量减少正常肝组织损伤,近年来有学者提出超声造影技术(CEUS)有助于确认肿瘤的实际大小和形态,界定肿瘤浸润范围,检出微小肝癌、卫星灶,为消融方案的制定提供了可靠的参考依据。而且 CEUS 对进行 RFA 治疗的残余肿瘤有良好的显示,其敏感性与 CT、MRI 相似,术中应用 CEUS 可使肿瘤残余的发生率显著降低^[4-5]。

4 适应证和禁忌证

4.1 适应证 (1)预期存活在 3 个月以上;(2)病灶直径小于或等于 5 cm 的单结节型肝癌;(3)肝内病灶数小于或等于 3 个,最大直径小于或等于 3 cm;(4)原发灶已切除的转移性肝癌,转移灶直径小于 5 cm,数目小于 3 个;(5)无肝外转移,无门静脉、肝静脉或下腔静脉侵犯;(6)合并肝硬化,肝功能 Child-Pugh A 级或 B 级,且无大量腹腔积液;(7)接受烧灼的肿瘤应距胆管、胆囊、肝门部、胃肠等器官 0.5~1.0 cm 以上。

4.2 禁忌证 (1)位于肝脏脏面,其中 1/3 以上外裸的肿瘤;(2)多发(病灶超过 5 个)或弥散性病灶;(3)合并门脉主干至二级分支癌栓或肝静脉癌栓、邻近器官侵犯或远处转移;(4)肝功能分级为 Child-Pugh C 级,有大量腹腔积液或深度黄疸者;(5)合并活动性感染,尤其是胆管系统炎症等;(6)存在严重出血倾向者;(7)近 1 个月内有食管胃底静脉曲张破裂出血;(8)全身衰竭或恶病质者;(9)安装有心脏起搏器者。

5 临床疗效

自 1995 年 Rossi 报道经皮 RFA 治疗小肝癌取得良好效果后,已有数万肝癌患者接受了 RFA 治疗,目前 RFA 对可手术切除的 PHC 患者的疗效基本可以肯定,但与手术切除进行比较的研究仍较少。

Livraghi^[6]通过 3 个随机对照实验(RCT)比较直径小于或等于 2 cm 的 PHC 患者经皮 RFA 与肝切除的 1、3、5 年总生存率和肿瘤复发率,3 个 RCT 都不能证明肝切除优于 RFA,而患者的创伤、术后并发症、住院时间、费用均显著超过后者。他认为直径小于或等于 2 cm 的肝癌的治疗应优先选择 RFA,而把肝切除、经皮无水乙醇注射(PEI)、经导管动脉化学栓塞(TACE)等其他治疗作为少数 RFA 不成功或不能行 RFA 的补救治疗。Kudo^[7]报道在日本肝癌研究中心登记的 RFA 患者的 5 年生存率高达 57%,肝功 Child-Pugh A 级且肿瘤直径小于或等于 2 cm 或 2~5 cm 分别为 83.8%、76.3%,与肝切除相当。这和他自己的实验结果相符,Child-Pugh A 级的小肝癌(肿瘤直径小于或等于 3 cm)患者 RFA、肝切除的 5 年生存率分别为 84%和 78%。台湾 Liu 等^[8]对日本 1990~2008 所有小肝癌病例的荟萃分析显示,RFA 组与肝切除组术后 1 年、3 年和随访截止时总生存率差异无统计学意义($P>0.05$),术后 1 年和 3 年肿瘤复发率差异无统计学意义($P>0.05$),但 RFA 组在随访截止时肿瘤复发率低于肝切除组($P=0.03$)。这 3 个研究都指出 RFA 与手术切除的疗效相似甚至更佳,而在安全性、操作性以及经济等方面 RFA 明显优于后者,似乎可认为 RFA 可以取代手术成为小肝癌的首选治疗。

但日本一项前瞻性研究^[9]纳入 7 185 例小肝癌患者,分为手术切除组、RFA 组和 PEI 组,发现手术组肿瘤复发率明显低于 RFA 和 PEI 组,更加趋向于手术切除,但三组的总生存率

差异无统计学意义。国内四川大学华西医院的一项回顾性研究^[10]纳入 1 061 例 Child-Pugh A 级且肿瘤直径小于或等于 5 cm 的 PHC 患者,在直径 3~5 cm 亚群中肝切除组 5 年生存率、肿瘤复发率、无瘤生存时间均优于 RFA 组,但在直径小于或等于 3 cm 的亚群中二者差异无统计学意义。然而这两项都不是 RCT,且两组间肝功能水平差异有统计学意义,可能引起研究的偏移产生。

肿瘤直径的大小可直接影响 RFA 的效果,对小肝癌治疗效果与肝切除相当,因其微创、经济等优点可作为小肝癌的优先选择。对单发直径在 3~5 cm 的肿瘤效果也相当显著,总生存率与肝切除差异无统计学意义,但在无瘤生存时间和复发率方面,手术具有优势,肝切除仍然是第一选择,这一观点在相关的回顾性研究中也得到了较一致的证实^[11-12]。而对在 Milan 标准下的多发病灶及肝功能为 Child B 级或 C 级的患者,RFA 或肝切除对预后无统计学意义^[13],而 RFA 联合 TACE 可扩大消融的范围,更好地控制局部肿瘤的进展^[14-15]。对于直径大于 5 cm 的肝癌,易遗漏小卫星灶,难以获得根治性疗效,而造成复发率高,是否可以多位点或分次消融或开腹或腹腔镜下消融,目前还缺乏充分的循证医学证据。

6 并发症

随着 RFA 的广泛应用和治疗病例的增加,有关 RFA 引起的并发症的报道也逐渐增多。常见的并发症包括:术后肝功能损害、肝脓肿、发热、气胸、胸腔积液、皮肤烧伤、包膜下出血、针道种植、肝区疼痛、胆管损伤、门静脉或肝静脉栓塞、低氧血症、血压不稳、心血管意外,其中肝功能衰竭为最严重的并发症。Mulier 等^[16]统计了 3 670 例肝癌患者 RFA 的并发症:总病死率为 0.5%,总并发症发生率为 8.9%,其中腹腔出血 1.6%、腹腔感染 1.1%、胆管损伤 1.0%、肝功能衰竭 0.8%、肺部并发症 0.8%、皮肤灼伤 0.6%、肝血管伤 0.6%、内脏损伤 0.5%、心脏并发症 0.4%、肌红蛋白尿 0.2%、肾衰竭 0.1%、肿瘤种植 0.2%、凝血症 0.2%、激素并发症 0.1%。经皮、经腹腔镜、简单开腹及联合开腹的并发症发生率分别是 7.2%、9.5%、9.9%和 31.8%,各自的病死率为 0.5%、0.0%、0.0%和 4.5%。

Kong 等^[17]总结了 255 例患者 RFA 术后并发症,其中 7 例患者出现了 2 个以上并发症,肝功能衰竭为最严重的并发症,认为术后肝功能衰竭与 Child-Pugh 分级和手术路径的选择有关,而与患者年龄、肿瘤大小和数量无关。术中仔细操作、选择合适的患者和最佳手术路径将大大减少 RFA 术后并发症发生率和病死率。为了预防高危位置的肿瘤而导致的邻近脏器损伤,Ohnishi 等^[18]用冰生理盐水胆道内灌注预防胆管热损伤,也有学者提倡提前注入人工腹腔积液^[19]或胸腔积液^[20]以减少对膈肌和肺的热损伤,而 Lee 等^[21]报道此方法可使肿瘤在超声波下视野更加清晰。

7 结 论

RFA 是一种微创、有效、安全、可重复的治疗方法,其在肝癌治疗的近期和远期疗效方面都取得了满意的效果。RFA 可作为小肝癌的优先选择,但能否取代肝切除而成为可手术切除的直径 3~5 cm 肝癌的首选方法,目前仍存在争议。随着射频电极的不断优化,操作技术水平的进一步提高及经验的积累,RFA 必将取得更好的临床疗效。

参考文献

[1] Livraghi T, Makisalo H, Line PD. Treatment options in

- hepatocellular carcinoma today[J]. Scand J Surg, 2011, 100(1):22-29.
- [2] Jarnagin WR. Management of small hepatocellular carcinoma; a review of transplantation, resection, and ablation [J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(5):1226-1233.
 - [3] Muller C. Hepatocellular carcinoma-rising incidence, changing therapeutic strategies [J]. Wien Med Wochenschr, 2006, 156(13-14):404-409.
 - [4] Masuzaki R, Shiina S, Tateishi R, et al. Utility of contrast enhanced ultrasound with Sonazoid in radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(4):759-764.
 - [5] Frieser M, Kiesel J, Lindner A, et al. Efficacy of contrast enhanced US versus CT or MRI for the therapeutic control of percutaneous radiofrequency ablation in the case of hepatic malignancies [J]. Ultraschall Med, 2011, 32(2):148-153.
 - [6] Livraghi T. Single HCC smaller than 2 cm: surgery or ablation; interventional oncologist's perspective [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2010, 17(4):425-429.
 - [7] Kudo M. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma; updated review in 2010 [J]. Oncology, 2010, 78 Suppl 1:113-124.
 - [8] Liu JG, Wang YJ, Du Z. Radiofrequency ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma; a meta analysis [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(27):3450-3456.
 - [9] Hasegawa K, Makuuchi M, Takayama T, et al. Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma; A preliminary report of the Japanese nationwide survey [J]. J Hepatol, 2008, 49(4):589-594.
 - [10] Huang J, Hernandez-Alejandro R, Croome KP, et al. Radiofrequency ablation versus surgical resection for hepatocellular carcinoma in Childs A cirrhotics: a retrospective study of 1061 cases [J]. J Gastrointest Surg, 2011, 15(2):311-320.
 - [11] Guglielmi A, Ruzzenente A, Valdegamberi A, et al. Radiofrequency ablation versus surgical resection for the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis [J]. J Gastrointest Surg, 2008, 12(1):192-198.
 - [12] Hung HH, Chiou YY, Hsia CY, et al. Survival rates are comparable after radiofrequency ablation or surgery in patients with small hepatocellular carcinomas [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011, 9(1):79-86.
 - [13] Ueno S, Sakoda M, Kubo F, et al. Surgical resection versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma with the Milan criteria [J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2009, 16(3):359-366.
 - [14] Morimoto M, Numata K, Kondou M, et al. Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma; a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization [J]. Cancer, 2010, 116(23):5452-5460.
 - [15] Kim JH, Won HJ, Shin YM, et al. Medium-sized (3.1-5.0 cm) hepatocellular carcinoma; transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation versus radiofrequency ablation alone [J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(6):1624-1629.
 - [16] Mulier S, Muller P, Ni Y, et al. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours [J]. Br J Surg, 2002, 89(10):1206-1222.
 - [17] Kong WT, Zhang WW, Qiu YD, et al. Major complications after radiofrequency ablation for liver tumours; analysis of 255 patients [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(21):2651-2656.
 - [18] Ohnishi T, Yasuda I, Nishigaki Y, et al. Intraductal chilled saline perfusion to prevent bile duct injury during percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(8Pt2):e410-415.
 - [19] Kang TW, Rhim H, Lee MW, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma abutting the diaphragm; comparison of effects of thermal protection and therapeutic efficacy [J]. AJR Am Roentgenol J, 2011, 196(4):907-913.
 - [20] Cecchi A, Hulikova A, Pastorek J, et al. Carbonic anhydrase inhibitors. Design of fluorescent sulfonamides as probes of tumor associated carbonic anhydrase IX that inhibit isozyme IX-mediated acidification of hypoxic tumors [J]. J Med Chem, 2005, 48(15):4834-4841.
 - [21] Lee ES, Gao Z, Bae YH. Recent progress in tumor pH targeting nanotechnology [J]. J Control Release, 2008, 132(3):164-170.

(收稿日期:2011-12-29)

导乐分娩应用进展

杨四吉 综述, 雷素琴 审校(重庆市江津区第二人民医院妇产科 402289)

【关键词】 导乐分娩; 产科护理

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.14.036 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)14-1750-03

“导乐”一词出自希腊文“Doula”,国外通常将有生育经历、富有奉献精神和接生经验的女性称为“导乐”,专司指导产妇进

行顺利自然的分娩^[1-2]。美国在世界上最早开展导乐分娩,随后“导乐”理念被引入我国,国内至今已有近 4 000 例产妇享受