

· 综 述 ·

## 肝硬化后脾功能亢进消融治疗的研究进展\*

陈 晶 综述, 陈锦云<sup>△</sup> 审校(重庆医科大学生物医学工程学院/省部共建超声医学工程国家重点实验室/  
超声医学工程重庆市重点实验室, 重庆 400016)

关键词: 肝硬化; 脾功能亢进; 导管消融

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.17.043

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)17-2219-03

脾功能亢进(简称脾亢)指各种原因造成的伴随脾脏肿大及血细胞过度消耗的临床综合征。肝硬化门静脉高压症导致的淤血性脾肿大,是目前临床最多见的脾亢类型<sup>[1-2]</sup>,肝硬化后脾亢的发病率约为 30%。由于脾脏体积增大、血细胞毁损功能增强导致红细胞、白细胞及血小板减少并引发相应临床症状。目前针对脾肿大的减容治疗主要是外科脾切除术和脾动脉栓塞术等。但脾切除术易并发感染和出血,脾动脉栓塞术虽具有微创、保留脾脏功能的优点,但也存在栓塞面积过小难以达到改善外周血象的理想疗效或中远期复发脾亢的风险增高<sup>[3]</sup>,而栓塞面积过大易出现栓塞后综合征,例如脾脓肿、败血症、肝衰竭等并发症<sup>[4-5]</sup>。近年来,通过微创的局部消融法治疗脾亢,为降低脾脏功能,缓解其不利影响提供了新的选择,包括射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、微波消融(quantitative microwave ablation, MWA)、高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)消融术。本文就局部物理消融治疗在肝硬化后脾亢的临床研究进展综述如下。

## 1 消融定义及分类

1975 年,国际高温肿瘤学大会在华盛顿召开。自此,消融在全世界范围内被成功应用于肝癌、肺癌、肾癌和骨癌等肿瘤的治疗。随后介入放射学会(society of interventional radiology, SIR)根据消融技术的逐步发展,将消融定义为直接采用化学或热治疗的手段直达靶组织,使其得到根除或破坏,并分为化学消融和热消融两大类。化学消融主要指乙醇消融;热消融是指采用热源或冷源产生的热能破坏肿瘤,主要包括 RFA、超声消融、MWA、激光消融、冷冻消融<sup>[6]</sup>。随着消融技术以及影像监控设备的发展,该技术也逐渐运用于良性疾病,比如:子宫肌瘤、子宫内膜移位症、脾亢等。

**1.1 RFA 治疗** RFA 治疗是利用射频电流(450~500 KHz)使电极周围离子振荡、摩擦产热(>50~110 ℃)造成局部组织凝固性坏死,达到损毁病灶的目的。射频消融对富血管脾脏作用范围包括 3 个逐级放大的区域<sup>[7-8]</sup>:首先是即刻形成的中央扇形不规则的凝固性坏死;其次出现凝固性坏死周围血管性低密度梗死区;最后由于热能量沉积造成的更为广泛的皮窦热损伤和弥漫性微血栓。Wood 等<sup>[9]</sup>报道超声引导下 RFA 治疗脾脏肿瘤,无出血等并发症,术后即刻增强 MRI 显示病灶中央凝固性坏死,病灶边缘可见少许不规则强化影,术后增强 CT 随访 6 个月可见坏死区域逐渐吸收缩小,且未出现局部病灶复发和转移。刘全达等<sup>[7]</sup>在国内首先进行了 RFA 治疗脾亢的临床研究,对初期 28 例肝硬化、门脉高压性脾亢患者行开腹 RFA 治疗,平均损毁 30.7%(20%~43%),术后血小板计数逐渐升高,术后 14 d 达到峰值( $158 \pm 115$ ) $\times 10^9$ /L,经过 1 年的随访,外周血细胞减少显著改善,虽术后外周血细胞 2 个月开始出现

缓慢下降,但仍显著高于术前水平。李晓勇等<sup>[10]</sup>对 14 例脾亢患者行 RFA 治疗,其中 B 超引导下经皮脾穿刺 RFA 2 例、经腹腔镜脾脏 RFA 4 例、开腹术中脾脏 RFA 8 例,RFA 损毁范围占总体积的 28%~80%,穿刺脾脏 3 个部位以上,损毁体积达 50%以上,术后 2 周随访血小板及血细胞较术前显著升高,接近正常值,经过 6 个月的随访,术后白细胞及血小板 3~6 个月开始逐渐缓慢下降,但仍显著高于术前水平,术后死亡 1 例,皮肤烧伤 2 例,血尿 4 例,淤血 1 例,高热、左肩背疼痛 4 例。有学者对 RFA 与手术切除治疗脾亢进行 5 年随访报道,结果显示,RFA 术后脾亢症状均得到较好的缓解,但是消融率小于 50%的患者术后 6 个月复发率高,而消融率大于 70%的患者与脾切除组无明显差异,且随着消融体积的增大并发症也随着增多,得出理想的损毁体积为 50%~70%。RFA 治疗脾脏大除了相应手术入路本身的并发症外,主要是术后凝固性坏死吸收出现的低热、热传导引起的穿刺处皮肤损伤、脾区疼痛、胸腔积液等。总的来说,RFA 可以通过减少脾脏功能体积,达到治疗脾亢的目的,其适用范围、最佳消融体积尚需更多的循证医学证据。

**1.2 MWA 治疗** MWA 治疗将微波电极插入病灶内,由微波诱导超高速(2 450 MHz)的交变电场,引起水分子的旋转,产生高温致组织凝固性坏死。高飞等<sup>[11]</sup>利用 MWA 损毁活体猪脾的实验研究中得出:MWA 术后即刻与 1 周的病理均可见大片凝固性坏死区域,其范围与消融时间、功率、部位相关,并与消融时间、功率成正比,在相同时间、功率情况下,远离脾门区比靠近脾门区消融范围大。蒋贻洲等<sup>[12]</sup>分析肝硬化合并脾亢开腹行微波脾脏消融的 5 例患者,损毁体积为 7.04%~28.60%,术后血小板、白细胞均较术前有所升高,随访 6 个月后稍下降但仍较术前高,脾亢症状消失。段雅琦等<sup>[13]</sup>研究显示,微波部分热凝固固化脾脏治疗后,患者的总 T 细胞 CD3<sup>+</sup>,辅助性 T 细胞 CD4<sup>+</sup>与治疗前相比均明显升高;B 淋巴细胞水平与治疗前相比也明显升高,脾脏局部热凝固治疗可以提高患者的免疫水平,同时从患者耐受性、安全性等方面考虑得出一次凝固范围最大达到 40%时对外周淋巴细胞的提升及维持效果最好,同时并发症发生的概率最低。Duan 等<sup>[14]</sup>研究也表明,脾亢行 MWA 后外周淋巴细胞(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、NK、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)较术前明显升高,同时指出消融体积为 20%~40%的患者外周淋巴细胞升高较消融体积为 20%的患者明显,且术后 3 个月复查前者也明显高于后者。研究证实:MWA 治疗脾亢在保留脾脏组织的同时,还能维持甚至提升免疫功能,达到抗肿瘤的目的。它与 RFA 的原理及操作类似,但与 RFA 相比,微波有效产热区域范围大,在体内的传输不受到体内的组织电阻率和炭化的影响<sup>[15]</sup>。因此,微波能够达到更高的瘤内

\* 基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2010CB722401)。 作者简介:陈晶(1989-),硕士,主要从事超声消融方面的研究。

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: chenjinyun2006@126.com。

温度,能够在短时间内产生较大的消融区域,且受组织的灌注影响小,消融的形态更加规则。

**1.3 HIFU 消融** HIFU 通过一定的聚焦方式,将超声功率源发出的超声能量聚焦于人体组织,使焦点处产生的瞬态高温能在大约 1 s 内将靶区组织温度骤升至 60 °C 以上,从而使靶组织迅速出现凝固性坏死,失去增殖、浸润和转移的能力,而坏死的病灶最终被机体溶解吸收<sup>[16]</sup>。HIFU 消融治疗已广泛用于肝癌、子宫肌瘤、骨肿瘤、软组织肿瘤等实体肿瘤的治疗。贾林等<sup>[17]</sup>在 HIFU 及其非癌适应症拓展中大胆提出设想:HIFU 为无创治疗,可选择性固化脾脏的任何部分(主要为红髓部分)和固化面积,且不受患者自身情况的限制,并建议试行“HIFU 无创脾脏减容法”。国内有研究建立脾亢动物模型,并行开腹 HIFU 脾脏消融治疗,结果显示 HIFU 消融区域可见凝固性坏死,血管闭塞,血栓形成,坏死能逐渐吸收、纤维化或包裹机化,无脾脓肿、脾破裂等并发症出现,消融后脾脏体积明显缩小,外周血红细胞、血小板逐渐恢复正常<sup>[18-19]</sup>。动物实验表明,HIFU 消融脾脏治疗实验性脾肿大和脾亢是可行和有效的。

焦玉冰等<sup>[20]</sup>针对 18 例门脉高压性脾亢进行了 HIFU 治疗,治疗中 B 超显示脾脏治疗区域回声增强,血流提示明显下降或消失,治疗体积约为 20%~30%;随访术后 2 周及 1 个月血象提示,与治疗前相比血小板、白细胞显著升高,红细胞变化不明显,随访 3 个月,门静脉及脾静脉内径无明显变化,术中出现 1 例发热,体温 37.8 °C。刘妮娜等<sup>[21]</sup>回顾性分析 2003~2007 年 HIFU 治疗 30 例脾亢患者,其中 29 例患者脾脏体积显著缩小,外周血象恢复,症状缓解。1 例脾亢患者因不能耐受治疗剂量,较治疗前无改变,30 例患者中仅 1 例出现治疗区皮肤发红,予以冷敷后好转。叶欣等<sup>[22]</sup>对 3 例脾亢患者行 HIFU 治疗,近期随访结果表明:(1)术后 CT 随访 3 个月,脾脏较术前缩小约 27%~48%。(2)外周血象明显改善,在治疗后 2 周血象开始改善。随着脾脏的缩小血象改善越来越明显,尤其是血小板数量增加十分突出,3 例患者在治疗后 2 个月血小板均增加了 1 倍以上。(3)3 例患者治疗后临床症状明显好转,特别是出血情况基本消失。(4)3 例治疗前、后肝功能无明显变化,术中、术后均未发生严重的并发症。初步临床研究表明,HIFU 为治疗肝硬化后脾亢安全的微创方法,保留脾脏功能的同时近期疗效显著,并发症少。为寻求 HIFU 治疗肝硬化后脾亢疗效的最佳评估方法,朱婧等<sup>[23]</sup>分析 15 例肝硬化性脾亢 HIFU 治疗的患者,消融体积为 19.5%~38.7%,在随后的 1 年 B 超随访中,消融区域逐渐减小,坏死脾脏组织被纤维组织所取代,脾脏体积缩小,治疗前、后 2 周行同一参数、序列的 MRI 平扫和增强,观察、记录 HIFU 后脾脏消融区的大小、形态、信号、及其内部和周边的强度变化等指标后,发现 T<sub>2</sub>WI 对 HIFU 消融脾亢的凝固性坏死有较高的特异性;动态扫描可以敏感的反映 HIFU 消融靶区的血供情况和强化特征。

国外首先将 HIFU 用于脾脏破裂止血的动物研究,Noble 等<sup>[24-25]</sup>在 HIFU 脾脏止血的研究中观察到,HIFU 除了直接损伤靶区组织外,其对靶区外微血管、毛细血管网的破坏亦可使局部组织血流灌注障碍,通过 HIFU 对脾脏进行高温消融,使脾脏部分实质坏死、脾脏体积缩小,在一定程度上缓解脾亢,且脾脏是一实质脏器,热效应可使局部组织凝固坏死,组织凝固坏死可使脾脏对细胞的破坏减少,脾脏分泌的造血抑制激素减少,从而使外周血象中下降的血细胞数量有所回升,同时也保留了部分脾组织,使脾脏的免疫功能得到保留。

## 2 消融治疗脾亢存在的问题及展望

虽然目前动物实验及初步临床研究已基本证实了消融治

疗脾亢的安全性及有效性,但消融治疗脾亢的临床应用仍存在很多问题有待解决:(1)脾脏消融治疗的最佳体积;(2)脾脏消融治疗的最佳位置;(3)脾脏消融治疗适应证的筛选;(4)脾脏消融后症状的复发率及复发时间;(5)脾脏消融术后血象长期的变化规律;(6)有关消融在脾亢的临床研究中,存在样本量小、缺乏随机对照及长期随访等。同时也需要多中心、大样本的随机临床试验对照研究来明确消融治疗脾亢的疗效与手术、药物、PSE 疗效的对比,相信随着监控技术的不断发展、临床研究的不断深入,消融治疗脾亢方面会突出越来越重要的作用。

## 参考文献:

- [1] Lau WY. Primary liver tumors[J]. *Semin Surg Oncol*, 2000,19(1):135-144.
- [2] 冯凯,马宽生. 继发性脾功能亢进症的治疗现状及展望[J]. *国外医学外科学分册*,2005,32(3):183-186.
- [3] 宁文锋,张明亮. 不同脾动脉栓塞面积治疗肝硬化合并脾功能亢进临床分析[J]. *南华大学学报:医学版*,2004,32(2):170-172.
- [4] Numata S, Akagi K, Sakino I, et al. Partial splenic embolization for the treatment of liver cirrhosis with hypersplenism: assessment of clinical response and liver function[J]. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*, 1997,94(8):526-531.
- [5] Iida T, Sakino I, Akagi K. Prognosis of residual spleen after partial splenic embolization for the treatment of hypersplenism in cirrhosis[J]. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*, 1998,58(4):152-156.
- [6] Goldberg SN, Grassi CJ, John F, et al. Image-guided Tumor Ablation: Standardization of Terminology and Reporting Criteria[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2009, 20 Suppl 7:S377-390.
- [7] 刘全达,马宽生,何振平,等. 射频消融治疗继发性脾肿大脾亢可行性和安全性的实验研究[J]. *中华外科杂志*, 2003,31(4):299-302.
- [8] 刘全达,马宽生,何振平,等. 射频消融门静脉高压性脾亢的临床研究[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(15):1031-1034.
- [9] Wood BJ, Bates S. Radiofrequency thermal ablation of a splenic metastasis[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2001,12(2):261-263.
- [10] 李晓勇,刘新江,周白中,等. 射频消融治疗脾功能亢进的临床研究[J]. *中原医学*, 2006,33(18):21-22.
- [11] 高飞,顾仰葵,黄金华,等. 微波消融损毁活体猪脾的实验研究[J]. *岭南现代外科学*, 2010,19(11):888-892.
- [12] 蒋贻洲,郑云,刘英俊,等. 肝癌切除结合脾脏微波消融术的临床应用[J]. *岭南现代外科学*, 2011,11(2):109-111.
- [13] 段雅琦,高永燕,于晓玲,等. 微波定量消融脾组织治疗脾大、脾亢对患者免疫功能的影响[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2009,21(2):113-117.
- [14] Duan YQ, Gao YY, Ni XX, et al. Changes in peripheral lymphocyte subsets in patients after partial microwave ablation of the spleen for secondary splenomegaly and hypersplenism: preliminary study[J]. *Int J Hyperthermia*, 2007,23(5):467-472.

- [15] Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation; principles and application[J]. Radio Graphics, 2005, 25 Suppl 1: S69-83.
- [16] Fischer K, Gedroyc W, Jolesz FA. Focused ultrasound as a local therapy for liver cancer[J]. Cancer J, 2010, 16(2): 118-124.
- [17] 贾林, 李瑜元, 周永健, 等. 高强度聚焦超声及其非癌适应证拓展[J]. 广西医学, 2001, 32(2): 7-8.
- [18] 梅浙川, 刘永军, 廖元江, 等. HIFU 消融脾脏治疗脾功能亢进的动物实验研究[J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(5): 414-417.
- [19] 刘永军, 梅浙川, 廖元江, 等. 高强度消融脾脏治疗脾功能亢进的动物实验研究[J]. 中国超声医学杂志, 2008, 24(4): 300-302.
- [20] 焦玉冰, 胡文莉. 高强度聚焦治疗脾功能亢进的初步临床应用[J]. 中国医疗设备, 2012, 27(5): 96-97.
- [21] 刘妮娜, 张素梅. 高强度聚焦超声治疗脾功能亢进 30 例的护理[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2010, 15(12): 192.
- [22] 叶欣, 葛忠民, 吴珂, 等. 高强度聚焦超声治疗脾功能亢进的初步研究[J]. 医学研究通讯, 2004, 33(7): 59-60.
- [23] 朱婧, 朱辉, 梅浙川, 等. MRI 增强扫描在高强度超声治疗脾功能亢进疗效评估中的价值[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(10): 1415-1418.
- [24] Noble ML, Vaezy S, Keshavarzi A, et al. Spleen hemostasis using high-intensity ultrasound: survival and healing [J]. J Trauma, 2002, 53(6): 1115-1120.
- [25] Vaezy S, Marti R, Kaczkowski P, et al. Use of high-intensity focused ultrasound to control bleeding[J]. J Vasc, 1999, 29(3): 533-543.

(收稿日期: 2013-12-16 修回日期: 2014-02-26)

## · 综 述 ·

# 腺苷酸活化蛋白激酶与肿瘤的研究进展\*

孙启天<sup>1</sup>综述, 高 宇<sup>2△</sup>审校

(1. 承德医学院; 2. 承德医学院附属医院内分泌科, 河北承德 067000)

**关键词:** 腺苷酸活化蛋白激酶; 基因; 肿瘤

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.17.044

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)17-2221-03

腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是细胞重要的能量感受器, 在能量缺乏时被激活, 能量充足时被抑制。AMPK 可以被多种激素、细胞因子及上游基因 LKB1 激活, 并通过与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、p53 的相互作用、对脂肪酸合酶及其他激酶的调节实现对细胞生长代谢的抑制, 近期的研究发现 AMPK 在连接代谢综合征和肿瘤中起到重要作用, 它可以通过缺氧诱导因子 (HIF-1) 和肿瘤抑制基因 p53 降低肿瘤细胞糖酵解水平, 有可能会成为日后治疗肿瘤的新靶点。现就近年来 AMPK 的研究新进展综述如下。

AMPK 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白质激酶家族, 它包括 3 个亚单位, 1 个催化亚基 ( $\alpha$ ) 和 2 个调节亚基 ( $\beta$  和  $\gamma$ )。在哺乳动物中, 每个亚基都包括不同的亚型 ( $\alpha_1, \alpha_2; \beta_1, \beta_2; \gamma_1, \gamma_2$  和  $\gamma_3$ ), 当细胞面临代谢压力时, 细胞内 AMP/ATP 比例增高, AMP 会与  $\gamma$  亚基发生连接, 这种连接有两方面的作用, 变构催化作用和防止  $\alpha$  亚基活化环上的 172 位苏氨酸被磷酸酯酶去磷酸化。AMP 与  $\gamma$  亚基连接后,  $\alpha$  亚基可以通过多种途径被磷酸化进而使 ATP 的生成增多, 利用减少, 以维持 AMP/ATP 的平衡, 为细胞的生存提供足够的能量<sup>[1]</sup>。

## 1 AMPK 的激活

AMPK 可以被一些激素及细胞因子激活, 其中包括瘦素、脂联素、白细胞介素-6 (IL-6) 和睫状神经营养因子 (CNTF)<sup>[2]</sup>。AMPK 还可以被多种药物激活, 最典型的是 5-氨基-4-氮甲酰咪唑核糖核苷酸 (5-Aminoimidazole-4-carboxamide- $\beta$ -D-ribofuranoside AICAR), AICAR 是一种细胞通透的磷酸化物质,

可以在进入细胞后转化为 AMP 类似物 (ZMP)。此外, 两种常用的糖尿病治疗药物二甲双胍、噻唑烷二酮类也可以激活 AMPK。

AMPK 还可以被上游激酶激活, 如 AMPK 的上游基因 LKB1 是一种肿瘤抑制基因, 它可以直接磷酸化 AMPK  $\alpha$  亚基上的 172 位苏氨酸而激活 AMPK 进而参与细胞的能量代谢及细胞生长<sup>[3]</sup>。另一个激酶是钙调蛋白依赖蛋白激酶  $\beta$  (CaMKK- $\beta$ ), 它可以在细胞内  $Ca^{2+}$  升高时使 AMPK 磷酸化以减少 AMP<sup>[4]</sup>。

其他 AMPK 调节激酶还包括转化生长因子  $\beta$  激活酶-1 (TAK1) 和共济失调毛细血管突变基因 (ATM)。这些激酶与 AMPK 的具体关系尚不十分明确, 但是已有报道认为 TAK1 可以诱导与肿瘤坏死因子 (TNF) 相关的细胞凋亡配体以激活 AMPK, 导致独立于 LKB1 和 CaMKK 的自体吞噬<sup>[5]</sup>。

## 2 AMPK 抑制细胞生长的机制

**2.1 AMPK 的上游基因 LKB1** LKB1 是一种较为普遍的肿瘤抑制基因, 它的基因突变可以在多种肿瘤中发现, 例如, LKB1 的突变可以诱发宫颈癌和头部鳞状细胞癌<sup>[6-7]</sup>。此外, 人们发现在非小细胞肺癌中 LKB1 会发生突变, 但突变率在不同种族中有所不同, 在白人群体中大约占 17%~35%, 亚洲人群中占 3%~7%, 非洲人群占 6% 左右<sup>[8-10]</sup>。LKB1 接受基因 B-Raf 的抑制, 并受到细胞外调节蛋白激酶 (ERK1/2) 的调节<sup>[11]</sup>。AMPK 是 LKB1 最重要的底物, LKB1 对肿瘤的抑制很大程度上是通过激活 AMPK 实现的。

**2.2 AMPK 的下游靶点 mTOR** 哺乳动物 mTOR, 包括

\* 基金项目: 承德市科技局指导项目 (201121030)。 作者简介: 孙启天 (1987-), 硕士, 主要从事肿瘤与糖尿病研究。  $\Delta$  通讯作者, E-mail: yugao815@163.com。