

文章编号: 1005-6947(2013)07-0857-05

· 肝脏肿瘤专题研究 ·

# 术中温水浴疗对肝癌切除术疗效的影响

梁安林, 李灼日, 周开伦, 郑进方, 张震生, 邢贻雷, 武金才, 孙启刚, 陈家诚

(海南省人民医院肝胆外科, 海南海口 570311)

## 摘要

**目的:** 探讨术中加用温水浴疗的安全性和对肝癌(HCC)切除术疗效的影响。

**方法:** 回顾性分析3年间行术中温水浴疗治疗(肝切除术后余肝温水浸浴1h)35例HCC患者(手术加浴疗组, 浴疗组)临床资料, 并选取同期同样例数的行单纯肝切除(手术组)和肝切除加介入(手术加介入组, 介入组)的HCC患者资料进行比较。

**结果:** 温水浴疗组术后各免疫球蛋白及可溶性白细胞介素2受体(sIL-2R)水平较术前明显升高(均 $P<0.05$ ), 而其他两组无此改变; 在复发率与生存率方面, 浴疗组与介入组无统计学差异(均 $P>0.05$ ), 但均优于手术组(均 $P<0.05$ ); 在住院费用和患者痛苦方面, 介入组较浴疗组与手术组增加; 各组间术后并发症发生率无统计学差异( $P>0.05$ )。

**结论:** 肝切除加术中温水浴疗是HCC安全、有效的治疗方法。它能提高患者术后免疫功能, 降低术后复发率, 延长患者的生存时间。

## 关键词

肝肿瘤 / 外科学; 肝切除术; 温水浴疗

中图分类号: R735.7 文献标志码: A



DOI:10.7659/j.issn.1005-6947.2013.07.008

<http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3558.shtml>

## Impact of intraoperative warm water bath on efficacy of liver cancer resection

LIANG Anlin, LI Zhuori, ZHOU Kailun, ZHENG Jinfang, ZHANG Zhensheng, XING Yilei, WU Jincan, SUN Qigang, CHEN Jiacheng

(Department of Hepatobiliary Surgery, People's Hospital of Hainan Province, Haikou 570311, China)

Corresponding author: LIANG Anlin, Email: lianganlin@yeah.net

## ABSTRACT

**Objective:** To investigate the safety of intraoperative warm water bath during liver cancer (HCC) resection and its influence on therapeutic effects.

**Methods:** The clinical data of 35 HCC patients undergoing intraoperative warm water bath (hepatectomy followed by warm water bath of the remaining liver for 1 h) over the past 3 years were reviewed (warm water bath group), which were compared with the data of the selected HCC patients, who underwent liver resection alone (hepatectomy group) or liver resection plus interventional therapy (interventional group) during the same period, with the same number of cases.

基金项目: 海南省卫生厅科研资助项目(琼卫2011-6)。

收稿日期: 2013-01-15; 修订日期: 2013-07-05。

作者简介: 梁安林, 海南省人民医院副主任医师, 主要从事肝胆外科疾病诊治和微创手术方面的研究。

通信作者: 梁安林, Email: lianganlin@yeah.net

**Results:** The levels of immunoglobulin and soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R) were significantly elevated in warm water bath group after surgery compared with those before surgery (all  $P < 0.05$ ), while no such changes were noted in the other two groups. As for the postoperative recurrence and survival, there were no significant differences between water bath group and interventional group (both  $P > 0.05$ ), but both of which were better than those in hepatectomy group (all  $P < 0.05$ ). The hospitalization costs and postoperative pain were increased in interventional group compared with water bath group and hepatectomy group. There were no significant differences in incidence of postoperative complications among groups ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion:** Liver resection plus intraoperative warm water bath is a safe and effective method for treatment of HCC, which can provide the patients with enhanced postoperative immune function, reduced recurrence and improved quality of life.

**KEY WORDS** Liver Neoplasms/surg; Hepatectomy; Warm-Water Bath Therapy

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

**DOI:** 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.07.008

原发性肝癌 (HCC) 是常见的恶性肿瘤之一, 全世界每年约有 100 万人患有 HCC, 其中约一半以上发生在中国<sup>[1]</sup>。手术切除或肝移植是治愈 HCC 的最佳方法。但患者术后复发率居高不下, 5 年内复发率达 60%~85%<sup>[2]</sup>, 远期疗效不太理想。这不得不使人担心 HCC 具有隐性和多发病灶存在或术中医源性因素造成肿瘤播撒转移, 从而影响手术切除的疗效。我院自 2009 年开展 HCC 手术切除加术中温水浴疗治疗, 效果满意, 报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

(1) 手术加浴疗组 (浴疗组): 愿意接受手术加温水浴疗患者 35 例, 其中男性 23 例, 女性 12 例, 男:女=1.64:1; 年龄 35~75 岁, 平均 51.6 岁。(2) 手术组: 随机抽取同时期单纯手术切除治疗 35 例, 其中男性 18 例, 女 17 例, 男:女=1.06:1; 年龄 37~78 岁, 平均 58.5 岁。(3) 手术加介入组 (介入组): 随机抽取同时期手术加介入治疗 35 例, 男性 22 例, 女性 13 例, 男:女=1.69:1; 年龄 23~77 岁。平均年龄 48.3 岁。其中左半肝切除 7 例, 浴疗组 3 例, 手术组 2 例, 介入组 2 例; 右半肝切除 8 例, 其中浴疗组 3 例, 手术组 2 例, 介入组 3 例。手术浴疗组左三叶切除 1 例, 其他患者根据病变情况均采取不同的肝段或肝叶规则性或不规则性切除术。所有患者肝功能术前均为 Child

A 级。患者均选择 HCC, AFP>100 U/L 入组, 便于观察和对照。浴疗组合并胆总管结石同时行胆总管切开取石 1 例; 附加胆囊切除 24 例, 浴疗组 9 例, 手术组 7 例, 介入组 8 例; 脾切除 5 例, 浴疗组 1 例, 手术组 2 例, 介入组 2 例。

### 1.2 治疗方法

浴疗组: 先手术切除肝脏病灶, 创面充分止血后应用纱布隔开胃肠, 倒入 44 °C 温水浸没所剩余肝脏, 水温维持 42~45 °C, 持续时间为 1 h。手术组: 单纯手术切除治疗。介入组: 常规手术切除肝脏病灶, 术后 2 周至 1 个月内行常规 TACE。

## 2 结果

浴疗组治疗后的 IgG, IgM, IgA, IgE, 可溶性白细胞介素 2 受体 (sIL-2R) 水平与治疗前比较, 有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其他两组治疗前后上述指标无明显变化 ( $P > 0.05$ ) (表 1)。术后 1 周内 AFP 降为正常, 浴疗组 32 例 (91.4%), 手术组 28 例 (80.0%), 介入组 27 例 (77.1%)。3 个月 AFP 正常, 手术加浴疗组 31 例 (88.6%), 手术组 25 例 (71.4%), 手术加介入组 30 例 (85.6%)。3 个月复发率中手术加浴疗组优于其他两组, 但无统计学差异 ( $P > 0.05$ ); 半年至 3 年复发率浴疗组和介入组明显低于手术组 ( $P < 0.05$ ); 浴疗组优于介入组, 但无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。1 年生存率中浴疗组和介入组稍

高于手术组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 2,3年生存率浴疗组和介入组明显优于手术组( $P<0.05$ ),而浴疗组和介入组之间差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表2-3)。各组术后并发症差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表4)。术后肝功能轻度异常中浴疗组17例,手术组18例,介入组16例;明显异常浴疗组13例,手术组11例,介入组14例,各组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

凝血功能轻度改变手术加浴疗组12例,手术组14例,介入组11例;明显改变加浴疗组11例,手术组10例,介入组12例,各组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。手术加介入组介入治疗后,每例均有不同程度的腹痛、腹胀表现,恶性、呕吐18例,发热10例,肝功能明显受影响13例。介入组较其他两组每人住院费用增加1.8~3.0万人民币不等,住院时间延长4~10d不等。

表1 各组治疗前后免疫指标比较( $n=35, \bar{x} \pm s$ )Table 1 Comparison of the immune parameters before and after surgery in each group ( $n=35, \bar{x} \pm s$ )

组别	IgA (g/L)	IgG (g/L)	IgM (g/L)	IgE (g/L)	sIL-2R (U/mL)
手术加浴疗组					
治疗前	0.9 ± 4.6	8.0 ± 10.0	0.4 ± 1.9	220 ± 177	284.5 ± 80.3
治疗后	2.1 ± 10.5 <sup>1)</sup>	8.2 ± 22.3 <sup>1)</sup>	0.7 ± 4.5 <sup>1)</sup>	235 ± 1203 <sup>1)</sup>	425.6 ± 130.6 <sup>1)</sup>
手术组					
治疗前	1.0 ± 4.3	7.0 ± 11.0	0.4 ± 1.9	210 ± 184	282.5 ± 79.5
治疗后	1.3 ± 4.1	7.37 ± 11.2	0.33 ± 2.1	221 ± 176	280.5 ± 81.2
手术加介入组					
治疗前	0.8 ± 3.8	7.5 ± 9.5	0.4 ± 1.9	225 ± 172	278.5 ± 81.3
治疗后	0.9 ± 3.3	7.3 ± 9.8	0.4 ± 1.8	219 ± 182	283.5 ± 83.3

注: 1) 与治疗前比较,  $P<0.05$

Note: 1)  $P<0.05$  vs. preoperative level

表2 各组术后复发率比较( $n=35, \%$ )Table 2 Comparison of the recurrence rates among groups ( $n=35, \%$ )

组别	3个月	6个月	1年	2年	3年
手术加浴疗组	0 (0/35)	5.7 (2/35) <sup>1)</sup>	14.3 (5/35) <sup>1)</sup>	20.0 (7/35) <sup>1)</sup>	40.0 (14/35) <sup>1)</sup>
手术组	5.7 (2/35)	14.3 (5/35)	28.6 (10/35)	45.7 (16/35)	80.0 (28/35)
手术加介入组	2.9 (1/35)	8.5 (3/35) <sup>1)</sup>	17.1 (6/35) <sup>1)</sup>	25.7 (9/35) <sup>1)</sup>	48.6 (17/35) <sup>1)</sup>

注: 1) 与手术组比较,  $P<0.05$

Note: 1)  $P<0.05$  vs. hepatectomy group

表3 各组术后生存率比较( $n=35, \%$ )Table 3 Comparison of the postoperative survival rates among groups ( $n=35, \%$ )

组别	术后生存率(%)		
	1年	2年	3年
手术加浴疗组	97.1 <sup>1)</sup>	91.4 <sup>1)</sup>	62.9 <sup>1)</sup>
手术组	85.7	68.6	37.1
手术加介入组	94.3 <sup>1)</sup>	88.6 <sup>1)</sup>	60.0 <sup>1)</sup>

注: 1) 与手术组比较,  $P<0.05$

Note: 1)  $P<0.05$  vs. hepatectomy group

表4 各组术后并发症情况( $n$ )Table 4 Postoperative complications in each group ( $n$ )

组别	死亡	肝性脑病	出血	胆瘘	切口感染(含脂肪液)	胸腔积液	总发生率(%)
手术加浴疗组	0	0	1	1	1	1	11.4
手术组	0	0	1	2	1	0	11.4
手术加介入组	0	1	2	1	3	1	20.0

### 3 讨论

HCC作为一种严重危害人类生命健康的重大

疾病,我国每年患病30~40万,其中11~12万因HCC而死亡,这使得防治HCC形势日益严峻<sup>[3]</sup>。目前HCC的治疗方法有手术与非手术治疗。手

术治疗为肝切除和肝移植。非手术方法有肝动脉介入栓塞化疗(TACE)、注射无水酒精治疗(PEI)、射频消融(RFA)、微波消融(MCT)、HCC间质激光高温治疗(ILC)、冷冻治疗、放疗以及抗激素、生物和中草药治疗等<sup>[4]</sup>。其中手术切除是HCC的首选治疗方法,也是疗效最确切,最有可能达到根治的治疗方法。手术技术经过几十年的不断发展,日趋成熟,手术切除率有很大程度提高,风险性和并发症大为减少,术后病死率也降到2%以下<sup>[5]</sup>。但HCC切除术后高复发率难于避免,梁辉等<sup>[6]</sup>报道的1,2,3年复发率分别为30.2%,47.7%,80.2%。这与本文单纯手术组结果接近。高复发率严重影响HCC外科治疗总体疗效,是制约手术治疗疗效的重要因素。

HCC切除术后TAEC是目前比较常用的术后综合治疗方法<sup>[7]</sup>。始人们担心会对手术及预后的利弊影响,存在分歧较大。近年来大多数学者<sup>[8]</sup>主张,并且经过深入的研究,已经证实HCC术后尽早实施预防性TACE可以有效的延长患者的无瘤生存期,降低复发率。从我们的资料也得到了验证并证实,确实是HCC切除术后好的综合治疗方法。但HCC术后正处在一个免疫功能低下的状态<sup>[9]</sup>,TACE有可能进一步降低患者的抵抗能力,又有可能加重了肝硬化程度和手术风险。治疗过程也增加了一笔不菲的医疗费用,明显延长住院时间,增加患者的痛苦等。这一系列问题的出现,值得进一步考量。

HCC切除术中加温水浴疗是笔者等近年开展研究的课题,就是利用肿瘤组织细胞比正常组织细胞耐热能力差的原理,先手术切除HCC病灶,后注入温水没浴所剩余肝脏,水温控制在42~45℃之间,持续时间为1h。热疗杀灭肿瘤细胞的机理:(1)高温对肿瘤细胞的选择性破坏作用。实验<sup>[10]</sup>证明42~43℃的高温对肿瘤细胞有选择性的敏感性,可杀死癌细胞,而对正常细胞无明显损害。肿瘤热疗有效治疗安全域值是43℃,正常组织的临界值是45.7℃<sup>[11]</sup>。(2)高温对肿瘤组织微循环的影响。肿瘤内血管多为新生血管,结构杂乱,扭曲,血流阻力大,血管神经感受器发育不全,反应不良;居于上述原因肿瘤组织内散热困难,热量不断蓄积使温度高于周围正常组织5~9.5℃,肿瘤中心较周边为高,不均度可达1~1.5℃以上<sup>[12]</sup>。持续的高温杀灭肿瘤细

胞。(3)高温对肿瘤代谢的影响。加热时肿瘤细胞缩小,有氧代谢减少,无氧代谢增强,肿瘤内呼吸抑制,造成肿瘤细胞缺氧死亡<sup>[13]</sup>。(4)高温对RNA,DNA和蛋白代谢的影响<sup>[14]</sup>。(5)高温对免疫系统的作用。热疗还可以刺激机体的细胞免疫力增强<sup>[15]</sup>。促白细胞介素II和肿瘤坏死因子的生成,并使肿瘤局部淋巴细胞浸润增加,发挥机体免疫系统的抗肿瘤效应。(6)热疗能诱导促细胞凋亡基因,如野生型P53的表达,能下调细胞凋亡抑制基因,使细胞凋亡率增加<sup>[16]</sup>。通过本组研究的数据中发现,温水浴疗法较其他两种治疗方法有明显提高IgA,IgG,IgM,IgE和sIL-2R水平,从而提高患者的免疫功能,增强患者的抗病能力,存在统计学差异( $P<0.05$ )。而手术加介入组与单纯手术组的数值几乎相同( $P>0.05$ )。肿瘤热疗后的确具有提高患者机体的免疫功能为大家所共识,但确切的免疫刺激机制尚不清楚,可能是一种或多种途径协同刺激机体的免疫系统而产生的结果<sup>[17]</sup>。另有研究<sup>[18]</sup>表明热疗可能是制造肿瘤疫苗的途径之一。本组资料表2和表3中显示温水治疗组和介入治疗组具有明显降低HCC的复发率,延长患者的生存时间,与单纯手术组相比效果显著( $P<0.05$ );而两组间相比较无统计学差异( $P>0.05$ )。但温水治疗与介入治疗组比较,可以大大缩短住院时间,降低医疗费用,免去因介入治疗引发的并发症和痛苦,减轻患者的恐惧心理( $P<0.05$ )。同时温水治疗并无增加手术的风险。价格低廉,操作简单,具有微创或无创的效果,可称之为“绿色疗法”。通过对HCC切除加温水浴疗和HCC术后介入治疗的研究结果分析,发现HCC切除术后高复发率原因中,肝脏可能存在肝内微小病灶或残留癌至关重要,医源原因造成的肿瘤细胞播撒不容忽视。因此,HCC必须强调以手术为主的综合性治疗的重要性。总之,肝切除加术中温水浴疗是一项安全、有效的HCC治疗方法,值得推广应用,但目前治疗例数不多,时间相对较短,相信随着治疗例数的增加和时间前移,随后将用前瞻性研究来验证。

随着热疗治疗肿瘤的基础和临床应用研究取得重大进展,伴随着基础理论研究、热疗机械及测温技术的发展,热疗已成为继手术、放疗、化疗和生物四大肿瘤治疗以外的第5种疗法<sup>[19]</sup>。热疗与手术、化疗、放疗、生物免疫治疗及基因



治疗的综合应用,将是今后抗肿瘤研究方向和重点<sup>[20]</sup>。对该领域的进一步深入研究,将可能为HCC治疗开辟新的途径。

#### 参考文献

- [1] 吴丹,冯华,赵然,等. MMP2和MMP9在HepG2肝癌细胞系及HC手术加介入组织中表达的比较研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2010, 44(1):29-32.
- [2] 吴晓健,罗放,王济明,等. 肝癌术后TACE的抗复发作用[J]. 激光杂志, 2011, 32(4):58-60.
- [3] 沈世强,陈祖兵. 原发性肝癌的治疗决策[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(31):3477-3479.
- [4] 靳殿功,孔隼. 原发性肝癌的综合介入治疗[J]. 天津医药, 2009, 37(8):695-696.
- [5] 马曾辰. 肝癌切除治疗的扬利防弊[J]. 中国临床医学, 2008, 15(4):437-440.
- [6] 梁辉. 介入治疗在原发性肝癌切除术后的应用[D]. 南宁:广西医科大学, 2010.
- [7] 孙伟,李忱瑞,周纯武,等. 经肝动脉介入治疗在预防原发性肝细胞癌术后复发中应用价值[J]. 中国介入影像与治疗学, 2012, 9(6):399-402.
- [8] Takenaka K, Yoshida K, Nishizaki T, et al. Postoperative prophylactic lipiodolization reduces the intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma[J]. Am J Surg, 1995, 169(5):400-404.
- [9] 覃英蓉,林源,莫里伟,等. 原发性肝癌患者手术前后免疫功能状态的研究进展[J]. 吉林医学, 2012, 33(8):1670-1671.
- [10] 蔡佳辰,刘文超,王倩荣,等. 热作用对人肝癌MHCC97细胞增殖、凋亡及NDRG2表达的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(3):446-450.

- [11] 刘雨声,邓小虹. 肿瘤热疗的研究进展及其在临床治疗中的应用[J]. 中国现代医生, 2008, 46(30):64-66.
- [12] 梁安林,李灼日,周开伦,等. 肝癌的热疗方法与进展[J]. 海南医学, 2013, 24(12):1789-1792.
- [13] 张力,龚明玉,李毅学,等. 放疗联合热疗诱导肝癌HepG2细胞凋亡及其与Bcl-2和Bax蛋白表达关系的研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(6):627-630.
- [14] 闫井夫,刘静. 脑肿瘤的冷热治疗及其热学问题分析[J]. 北京生物医学工程, 2006, 25(3):325-329.
- [15] 房定珠,章岳山. 肿瘤局部热疗与抗肿瘤免疫的研究进展[J]. 医学综述, 2007, 13(5):342-343.
- [16] 陈杰,陶惠民. 全身热疗在肿瘤治疗中应用机制[J]. 国外医学(骨科学分册), 2003, 24(3):157-159.
- [17] 张健,朱树干,张丙杰. 脑恶性肿瘤的热疗原理[J]. 山东医药, 2001, 41(12):54-55.
- [18] 张俊平. 肿瘤热疗及其免疫效应[J]. 国外医学(免疫学分册), 2004, 27(3):167-170.
- [19] 刘刚,欧阳德群,赵劲风,等. HSV-TK自杀基因联合热疗杀伤肝癌细胞系的实验研究[J]. 中国普通外科杂志, 2009, 18(7):713-714.
- [20] 于晓旻,李志民. 热化疗与化学治疗Ⅲ期非小细胞肺癌临床分析[J]. 临床荟萃, 2012, 27(7):597-598.

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式:梁安林,李灼日,周开伦,等. 术中温水浴疗对肝癌切除术疗效的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(7):857-861. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.07.008

Cite this article as: LIANG AL, LI ZR, ZHOU KL, et al. Impact of intraoperative warm water bath on efficacy of liver cancer resection[J]. Chin J Gen Surg, 2013,22(7):857-861. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.07.008

## 本刊 2013 年下半年各期重点内容安排

本刊 2013 年各期重点内容安排如下, 欢迎赐稿。

第 7 期 肝切除技术及肝脏外科

第 8 期 胆道肿瘤基础与临床研究及胆道外科

第 9 期 胰腺肿瘤基础与临床研究及胰腺外科

第 10 期 胃肠肿瘤诊断与治疗及胃肠道外科

第 11 期 乳腺癌早期诊断、规范化治疗及内分泌外科

第 12 期 血管外科重建及微创外科

中国普通外科杂志编辑部