

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.18.013

TAE 和 TACE 治疗原发性肝癌的效果及对肝功能分级的影响

李成业¹, 孙丽娟^{2△}

铜川矿务局中心医院:1. 介入科;2. 影像科, 陕西铜川 727000

摘要:目的 探讨肝动脉栓塞术(TAE)和肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗原发性肝癌的效果及对肝功能分级的影响。方法 选取该院肿瘤科 2014 年 2 月至 2017 年 12 月收治的 200 例原发性肝癌患者开展回顾性分析,依据介入治疗方式不同将以上研究对象分为 TAE 组(95 例)和 TACE 组(105 例),TAE 组行 TAE 治疗,TACE 组行 TACE 治疗,比较两组的临床疗效、病灶直径、介入次数、甲胎蛋白(AFP)水平、肝功能分级及并发症发生情况。随访 1 年,比较两组的生存率。结果 TAE 组的有效率为 55.79%,TACE 组的有效率为 55.24%,两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组的病灶直径及 AFP 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);TAE 组的介入手术次数显著低于 TACE 组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组术后肝功能分级均有好转,且两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);TAE 组的并发症发生率为 22.11%,TACE 组的并发症发生率为 26.67%,两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);TAE 组的 1 年生存率为 54.74%,TACE 组的 1 年生存率为 55.24%,两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 TAE 与 TACE 均能有效治疗原发性肝癌,且两者疗效相当,TAE 相较于 TACE 能够减少介入治疗次数,避免化疗药物对于肝脏的损伤。

关键词:肝动脉栓塞术; 肝动脉化疗栓塞术; 原发性肝癌

中图分类号:R605

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)18-2634-04

Effects of TAE and TACE in the treatment of primary liver cancer and its influence on liver function grading

LI Chengye¹, SUN Lijuan^{2△}

1. Department of Intervention; 2. Department of Imaging, Central Hospital of Mining Bureau of Tongchuan, Tongchuan, Shaanxi 727000, China

Abstract: Objective To explore the effects of transcatheter arterial embolization (TAE) and transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in the treatment of primary liver cancer and its influence on liver function grading. **Methods** A total of 200 patients with primary liver cancer admitted to department of oncology of our hospital from February 2014 to December 2017 were retrospectively analyzed. The above subjects were divided into TAE group (95 cases) and TACE group (105 cases) according to different interventional methods. TAE group was given TAE treatment, and TACE group was given TACE therapy. The clinical efficacy, lesion diameter, interventions frequency, alpha fetoprotein (AFP) level, liver function grading and complications were compared between the two groups. The survival cycle was compared between the two groups. **Results** The effective rates of TAE group and TACE group were 55.79% and 55.24%, differences were not statistically ($P>0.05$). There were no significant differences in the lesion diameter and AFP level between the two groups ($P>0.05$). The frequency of interventional procedures in TAE group was significantly lower than that in TACE group ($P<0.05$). The liver function grading in the two groups was improved, and there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). The incidence rates of complications in TAE group and TACE group were 22.11% and 26.67%, and there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). The 1-year survival rates of TAE group and TACE group were 54.74% and 55.24%, and there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Both TAE and TACE could effectively treat primary liver cancer, and the two methods have similar efficacy. TAE could reduce the frequency of interventional treatments and avoid the liver damage caused by chemotherapy drugs compared with TACE.

Key words: transcatheter arterial embolization; transcatheter arterial chemoembolization; primary liver cancer

原发性肝癌作为世界范围内第五大常见肿瘤,其病死率居恶性肿瘤第三位,我国人群的肝癌患病率仅

次于肺癌。相关研究证实,原发性肝癌发病率占全国恶性肿瘤的 10.03%,病死率占全国恶性肿瘤

的 14.56%，严重威胁患者的生命安全^[1]。目前临床上针对肝癌患者的主要治疗方式有手术切除、介入治疗、肝移植术、分子靶向药物治疗等，介入治疗是临床治疗原发性肝癌的重要方法，其中肝动脉栓塞术(TAE)虽具有一定临床效果，但仍有不少学者对其安全性及疗效存在争议。而相关研究表明，肝动脉灌注化疗可通过增加肿瘤区域化疗药物的浓度而持续作用于瘤体，因此，肝动脉化疗栓塞术(TACE)逐渐运用于临床，该方法成为不能接受手术切除的原发性肝癌患者的首选治疗方式之一，但 TACE 并不能使肿瘤病灶完全坏死，残留肿瘤组织通过血管建立侧支循环，从而导致复发或转移，影响患者的远期疗效^[2]。既往关于对比 TAE 与 TACE 治疗肝癌疗效及对患者远期生存情况的研究较为少见，因此本研究通过回顾性分析本院收治的 200 例原发性肝癌患者的临床资料，旨在探讨两种介入治疗方式治疗原发性肝癌的疗效及对肝功能、生存率的影响，现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院肿瘤科 2014 年 2 月至 2017 年 12 月收治的 200 例原发性肝癌患者为研究对象，纳入标准：符合《原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015 年版)》中的相关标准^[3]；肝内病灶>5 cm；巴塞罗那肝癌临床(BCLC)分期为 B 期或 C 期；卡氏评分>60 分；预计生存期>3 个月；接受 TAE 或 TACE 治疗；病例资料及随访资料完整。排除标准：合并其他恶性肿瘤；近期内有感染或手术史；严重凝血功能障碍；心、肝、肾等重要器官严重功能不全或障碍；大量腹腔积液或顽固性腹腔积液；自身免疫性疾病及全身性疾病；伴有远处转移；弥漫性原发性肝癌；动脉-门静脉瘘、肝静脉瘘、门静脉主干或左、右主干癌栓。

依据介入治疗方式不同将以上研究对象分为 TAE 组和 TACE 组。TAE 组 95 例，其中男 58 例，女 37 例；年龄 40~65 岁，平均(58.11±5.46)岁；卡氏评分 70~80 分，平均(77.11±3.47)分；BCLC 分期 B 期 67 例，C 期 28 例；乙型肝炎 52 例，酒精性肝炎 26 例，其他类型肝炎 17 例。TACE 组 105 例，男 61 例，女 44 例；年龄 42~65 岁，平均(59.08±5.10)岁；卡氏评分 70~80 分，平均(76.89±3.11)分；BCLC 分期 B 期 72 例，C 期 33 例；乙型肝炎 55 例，酒精性肝炎 30 例，其他类型肝炎 20 例。两组研究对象性别、年龄、卡氏评分、临床分期及病因等一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

1.2 方法 TAE 组行 TAE 治疗，患者取平卧位，聚维酮碘常规消毒后采用 Seldinger 法行股动脉穿刺，成功插入导管后进行肝动脉造影，并经微导管注入碘化油(上海旭东海普药业有限公司，国药准字 H31021603, 10 mL)3~5 mL 进行栓塞。分析造影图像，并结合患者上腹部的增强 CT 或 MRI 表现确定瘤体大小、部位、数量及血供情况。TACE 组行 TACE

治疗，患者取平卧位，聚维酮碘常规消毒后采用 Seldinger 法行股动脉穿刺，插入导管成功后进行肝动脉造影，并经导管灌注表柔比星(浙江海正药业股份有限公司，国药准字 H20041211, 5 mL, 10 mg)40 mg，然后在肿瘤供血动脉插入微导管，并经微导管注入碘化油(上海旭东海普药业有限公司，国药准字 H31021603, 10 mL)3~5 mL 进行栓塞。两组患者治疗后均予以止吐、保肝、抑酸等常规对症处理。所有患者均于清晨空腹静脉采血 3~5 mL，以 3 000 r/min 离心 10 min 后收集血清，并于-20℃冷冻保存。

1.3 观察指标 (1)于治疗后 6 个月对两组患者行疗效评价，两组患者均行增强 CT 检查，依据改良实体瘤疗效评价标准对疗效进行评价：完全缓解(CR)，所有靶病灶均无动脉期增强；部分缓解(PR)，靶病灶增强扫描动脉期的直径总和缩小 $\geq 30\%$ ；疾病稳定(SD)，靶病灶的缩小程度未达到 PR 标准，且增大程度未达到疾病进展(PD)标准；PD，靶病灶增强扫描动脉期的直径增大 $\geq 20\%$ 或有新的肿瘤灶出现。有效率=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ 。(2)比较两组治疗前及治疗后 6 个月的病灶直径及介入次数。(3)采用 ELISA 法检测两组治疗前及治疗后 6 个月的甲胎蛋白(AFP)水平。(4)采用肝功能 Child-Pugh 分级评估两组治疗前及治疗后 6 个月的肝功能分级情况。(5)比较两组治疗后并发症的发生情况。(6)治疗后采用电话随访、门诊随访的方式对两组患者进行为期 1 年的随访，每 1 个月进行 1 次，以患者死亡或随访截止时间为随访终点，比较两组的生存期。

1.4 统计学处理 所有数据均为双人独立录入 Microsoft Excel 2010，导入统计学软件 SPSS 22.0 进行分析处理。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采取 t 检验；非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验。计数资料以百分数表示，组间比较采用 χ^2 检验；等级资料比较采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 TAE 组的有效率为 55.8%(53/95)，TACE 组的有效率为 55.2%(58/105)，两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)，见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD
TAE 组	95	28(29.5)	25(26.3)	22(23.2)	20(21.1)
TACE 组	105	31(29.5)	27(25.7)	25(23.8)	22(21.0)

2.2 两组病灶直径及 AFP 水平比较 治疗前后，两组的病灶直径及 AFP 水平比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，TAE 组的介入手术次数显著少于 TACE 组($P<0.05$)，见表 2。

表 2 两组病灶直径及 AFP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	病灶直径(cm)		AFP(ng/mL)		介入次数(次)
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
TAE 组	95	6.88±1.75	5.08±1.41	772.36±59.41	436.27±45.73	2.36±0.68
TACE 组	105	6.84±1.83	5.12±1.33	775.18±60.23	429.19±46.55	3.68±0.95
t		0.158	0.206	0.333	1.083	11.194
P		0.875	0.837	0.740	0.280	<0.001

2.3 两组肝功能分级情况比较 治疗后,两组的肝功能分级均有好转,且两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 两组 Child-Pugh 肝功能分级情况比较[n(%)]

组别	n	治疗前		治疗后	
		A 级	B 级	A 级	B 级
TAE 组	95	36(37.9)	59(62.1)	58(61.1)	37(38.9)
TACE 组	105	42(40.0)	63(60.0)	63(60.0)	42(40.0)
U		0.300		0.150	
P		0.762		0.881	

2.4 两组并发症发生情况比较 TAE 组的并发症发生率为 22.11%(21/95),TACE 组的并发症发生率为 26.67%(28/105),两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 两组并发症发生情况比较[n(%)]

组别	n	胃肠道反应	肝区疼痛	肝功能不全	骨髓抑制
TAE 组	95	9(9.5)	7(7.4)	3(3.2)	2(2.1)
TACE 组	105	12(11.4)	9(8.6)	5(4.8)	2(1.9)

2.5 两组生存情况比较 截至随访终点,TAE 组的 1 年生存率为 54.74%(52/95),中位生存时间为 10.7(6.5,12.0)个月;TACE 组的 1 年生存率为 55.24%(58/105),中位生存时间为 11.0(7.2~12.0)个月,两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

肝癌是临床常见恶性肿瘤之一,其恶性程度高,具有较高的患病率及病死率,我国是肝癌的高发国家之一,相关研究证实,我国肝癌的死亡人数位居世界第一^[3]。原发性肝癌发展迅速、易发生转移、预后较差,且早期症状较为隐匿,大部分患者就诊时已属中晚期,因此及时、正确的治疗对于改善患者预后至关重要。TAE 和 TACE 作为介入治疗手段,其能有效控制肿瘤的恶性生长,延长患者生存周期,已在全球范围内广泛使用,已成为非手术方式治疗肝癌的有效方法^[4]。

肝脏接受肝动脉、门静脉的双重供血,当肝动脉血流受阻时,门静脉供血代偿性增加以维持肝脏的正常功能,而 TAE 治疗肝癌的理论基础是肿瘤 95%~99%的血供源于肝动脉,TAE 能够有效阻断并减少

肝动脉对于肿瘤的供血,同时门静脉的供血将保持肝脏组织的正常运转^[5]。而 TACE 则是通过微创技术将导管选择性插入肿瘤的供血动脉中,同时向其中注入化疗药物及栓塞剂,化疗药物具有细胞毒性作用,可通过损伤细胞中的遗传物质而起到诱导细胞凋亡的目的。虽然理论上 TAE 或 TACE 治疗肝癌可获得较好的临床疗效,但上述方法仍不可避免地会引起肝损伤。门静脉虽然可提供正常肝细胞的血供,但肝脏能量代谢所需要的氧气仍需要肝动脉提供,因此当栓塞剂沉淀于肝脏组织的小动脉与毛细血管时,可造成肝组织的缺血、缺氧进而引起肝损伤^[6]。

大部分肝癌患者伴有不同程度的肝硬化或肝功能下降,因此采用 TAE 或 TACE 治疗时保护正常肝组织是关键。既往研究证实,TACE 中的化疗药物可造成非肿瘤组织中的肝细胞凋亡,加重患者的肝损伤,从而影响恢复及生存周期^[7-8]。因此,TACE 能否使肝癌患者生存获益并改善预后具有一定争议。而本研究结果显示,两组的近期疗效及远期生存情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),说明 TACE 中的化疗药物未使患者生存获益,可能原因如下:由于肝癌细胞的耐药性,化疗药物难以发挥抗肿瘤作用;肝癌患者多伴有一定程度的肝硬化及肝功能障碍,导致化疗药物难以被吸收;化疗药物不仅损伤肝细胞,还可通过刺激肝脏间质内细胞增殖加重肝纤维化。同时,本研究还表明,两组治疗前后病灶直径及 AFP 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),而既往研究证实,肝癌患者的 AFP 水平明显高于健康人^[9-11],猜测其与肿瘤的发生、发展均具有一定联系,因此其可作为评估肝癌病情严重程度及疾病转归的重要血清标志物,提示 TACE 使用的化疗药物并未能显著改善患者病情。另外,两组的肝功能分级比较,差异无统计学意义($P>0.05$),进一步说明 TACE 使用的化疗药物未能使患者生存获益。两组的并发症发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明化疗药物既不能使得患者生存获益,改善其预后,同时也不会显著增加并发症的发生风险。

综上所述,TAE 与 TACE 均是治疗原发性肝癌的有效手段,且近期疗效相当,两组的远期疗效相似,且 TAE 能够减少介入治疗次数,降低患者的治疗费用,避免化疗药物引起的肝损伤。(下转第 2639 页)

化、智能化,但是任何先进的仪器在对患者标本进行检测前,均必须对其分析性能进行评价,确保其分析结果能满足临床需求^[8-9]。血细胞分析仪的主要性能评价指标包括精密度、准确度、线性范围、WBC 分类等^[10]。

关于精密度性能评价的方案比较多,2014 年 CLSI 最新发布的 EP5-A3 方案中说明,由于其实验操作和统计学处理均比较复杂,因此建议更多情况下使用厂商及研究开发者提供的方法^[1]。EP15-A3 实验设计较为简单,主要用于验证临床实验室检测程序的精密度^[8]。本实验室考虑到新鲜的血细胞分析标本的保留时间比较短,因此采用《临床血液学检验常规项目分析质量要求(WS/T 406-2012)》中的方案。精密度良好是一切实验的基础,本次精密度实验中标本的批内精密度均小于 1/4EQA,批间精密度 CV 均小于 1/3EQA,说明仪器精密度良好。

准确度实验中,仅第 5 份标本的 WBC 偏倚 > 1/2EQA,可能低值检测时误差较大或者是操作时存在偶然误差,其余检测项目偏倚均 < 1/2EQA,而且各检测项目结果均在 EQA 的允许范围内,血小板(PLT)与红细胞(RBC)都偏向靶值的一侧,仪器在 RBC 与 PLT 分析时存在系统误差,可进行适当校准。血红蛋白(Hb)、血细胞比容(HCT)均等于或接近靶值,准确性良好。

本研究各参数的携带污染率、线性范围结果良好,WBC 分类中的中性粒细胞、淋巴细胞与手工法的结果相关性较好($R^2 > 0.91$),单核细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞 R^2 较小,可能原因为单核细胞在血涂片中分布不均匀,推片时容易堆在片尾和边缘,嗜酸和嗜碱性粒细胞则与其在外周血中数量少有关^[11]。仪器对异常细胞报警有较高的灵敏度,实际工作中可结合复检规则进行涂片镜检,以提高检验结果的准确度^[12]。

综上所述,MEK-7300P 血细胞分析仪的性能良好,细胞报警信息真阳性率高,可适用于临床实验室。

参考文献

[1] Clinical Laboratory Standards Institute. Evaluation of pre-

cision of quantitative measurement procedures; approved guideline-third edition; EP05-A3[S]. Wayne, PA: CLSI, 2014.

[2] ENGLAND J M, ROWAN R M, VAN ASSENDELFT O W, et al. Guidelines for the evaluation of blood cell analyzers including those used for differential leucocyte and reticulocyte counting and cell marker application[J]. Clin Lab Haemat, 1994, 16(2): 157-174.

[3] Clinical Laboratory Standards Institute. Measurement procedure comparison and bias estimation using patient samples; approved guideline-third edition; EP9-A3[S]. Wayne, PA: CLSI, 2013.

[4] 中国合格评定国家认可委员会. 医学实验室质量和能力认可准则: ISO15189:2012[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.

[5] 中华人民共和国卫生部. 临床血液学检验常规项目分析质量要求: WS/T 406-2012[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.

[6] 陈文祥, 申子瑜, 杨振华. 临床检验分析质量指标的设定[J]. 继续医学教育, 2007, 21(26): 38-40.

[7] 中华人民共和国卫生部. 白细胞分类计数参考方法: WS/T 246-2005[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.

[8] Clinical Laboratory Standards Institute. User verification of precision and estimation of bias; approved guideline-third edition; EP115-A3[S]. Wayne, PA: CLSI, 2014.

[9] 张秀明, 范勇利, 温冬梅, 等. 临床化学自建检测系统性能确认的精密度与正确度及准确度的研究[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(9): 715-719.

[10] 谭海明, 皮永红. MEK-7222K 血细胞分析仪器性能评价[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(14): 1968-1969.

[11] 普程伟, 尚柯, 王建中, 等. UniCel DxH 800 血细胞分析仪临床应用评价[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(7): 643-646.

[12] 熊仲波, 金孝燕, 陆波, 等. Sysmex XN-9000 全自动血细胞分析仪性能评价[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(10): 1373-1375.

(收稿日期:2019-02-05 修回日期:2019-05-08)

(上接第 2636 页)

参考文献

[1] 赵荣荣, 邓永东, 袁宏. 236 例原发性肝癌患者流行病学及临床特点分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(8): 1538-1542.

[2] 梁宏元, 卢再鸣. 原发性肝癌综合介入治疗现状与困惑[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(1): 44-48.

[3] 丛文铭, 步宏, 陈杰, 等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015 年版)[J]. 解放军医学杂志, 2015, 21(11): 833-

839.

[4] 宋慧娴, 乔飞, 邵铭. 中医药治疗原发性肝癌的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(1): 174-177.

[5] 武中林, 李智岗, 吴晓云, 等. 经导管肝动脉栓塞与肝动脉灌注化疗栓塞在原发性肝癌介入治疗中的远期疗效比较[J]. 中国全科医学, 2016, 19(11): 1292-1296.

[6] 王甦, 黄一枫, 刘佳, 等. TACE 治疗原发性肝癌对肝功能的影响及相关因素的研究[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2016, 25(8): 881-884.

(收稿日期:2019-01-20 修回日期:2019-04-21)