

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术后腹痛的发生规律及影响因素

罗 君, 邵国良, 郑家平, 陈玉堂, 姚 征, 曾 晖, 郝伟远

【摘要】 目的 调查原发性肝癌(PHC)患者行肝动脉化疗栓塞(TACE)术后腹痛的发生规律及影响因素。**方法** 入组 121 例患者, 均为浙江省肿瘤医院介入放射科 2012 年 12 月至 2013 年 6 月收住的 PHC 患者。观察患者在 TACE 术后 48 h 内腹痛的发生和持续时间、程度及吗啡用量等。**结果** 121 例患者中有 96 例(96/121, 78.5%) 在介入术后感到不同程度的腹痛, 其中 72 例(72/121, 59.5%) 为视觉模拟评分(VAS)4 分以上的中重度疼痛。平均吗啡用量为 19.7 mg/例次。统计分析发现 TACE 术后腹痛与年龄(≥ 60 对 < 60 ; odd ratio(OR)0.307, $P=0.008$), 术前 ECOG 评分(2 对 0~1; OR 0.195, $P=0.006$), 肿瘤至肝包膜距离(> 1 cm 对 ≤ 1 cm; OR 0.296, $P=0.007$), 动脉栓塞时所用化疗药物表柔比星(THP)对其他药物(非 THP 对 THP; OR 0.232, $P<0.0034$)。具有上述危险因素 1 个以上的患者更易发生疼痛。**结论** 腹痛是 TACE 术后的高频事件, 更年轻者、更好的 ECOG 评分、距肝包膜更近的肿瘤位置以及使用 THP 混合碘油栓塞者是腹痛发生的独立影响因素。因此对于腹痛的中高危患者, 在术前至术后 12 h 内常规使用止痛药物预防疼痛发生是有必要的。

【关键词】 肝动脉化疗栓塞术(TACE); 肝细胞肝癌; 腹痛; 危险因素

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2017)-07-0613-05

The regularity of abdominal pain and its influence factors in patients with primary hepatocellular carcinoma after receiving TACE LUO Jun, SHAO Guoliang, ZHENG Jiaping, CHEN Yutang, YAO Zheng, ZENG Hui, HAO Weiyan. Department of Interventional Radiology, Zhejiang Provincial Cancer Hospital, Hangzhou, Zhejiang Province 310022, China

Corresponding author: SHAO Guoliang, E-mail: 1438238471@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the regularity of abdominal pain and its influence factors in patients with primary hepatic carcinoma (PHC) after receiving transcatheter arterial chemoembolization (TACE). **Methods** A total of 121 patients with PHC were enrolled in this study. All patients were admitted to the Department of Interventional Radiology of Zhejiang Provincial Cancer Hospital from December 2012 to June 2013, and all patients were suffered from PHC. The occurrence, duration and severity of the abdominal pain as well as the used dosage of morphine within 48 hours after TACE were documented. The results were statistically analyzed. **Results** A total of 96 patients (96/121, 78.5%) complained of different degrees of abdominal pain after interventional therapy, and 72 patients (72/121, 59.5%) showed moderate to severe pain, with the VAS score being more than 4 points. The average dosage of morphine used each time for one patient was 19.7 mg. Statistical analysis indicated that these patients were more prone to develop abdominal pain after TACE if they carried more than one of the following risk factors: age ≥ 60 years (when compared with patients < 60 years, OR:0.307, $P=0.008$), preoperative ECOG score > 2 (when compared with a ECOG score of 0-1, OR:0.195, $P=0.006$), the distance between tumor and liver capsule > 1 cm (when compared with the distance ≤ 1 cm, OR:0.296, $P=0.007$), the use of THP in performing chemoembolization (when compared with other chemotherapeutic drugs, OR:0.232, $P<0.0034$). **Conclusion** After TACE abdominal pain is a high-frequency event. The independent factors affecting the occurrence of abdominal pain are age

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.07.009

基金项目: 浙江省卫生高层次创新人才培养工程基金(浙卫发 2012-241 号)

作者单位: 310022 杭州 浙江省肿瘤医院介入科

通信作者: 邵国良 E-mail: 1438238471@qq.com

60 years, preoperative ECOG score >2, tumor located close to liver capsule, and the use of THP-lipiodol mixture as embolic agent. Therefore, for patients carrying moderate-high risk of abdominal pain, routine use of analgesics before TACE as well as within 12 hours after TACE to prevent the occurrence of abdominal pain is quite necessary. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 613-617)

【Key words】 hepatic arterial chemoembolization; hepatocellular carcinoma; abdominal pain; risk factor

原发性肝癌(PHC)为全球第 5 大常见恶性肿瘤,每年约有 50 万新发患者^[1],其病死率位居所有恶性肿瘤的第 3 位。在我国,多数患者明确诊断时已为中晚期,失去了手术机会。而 TACE 经过 30 年的临床应用和发展,已成为无法手术治疗的中晚期肝癌患者的首选治疗方法^[2]。

虽然 TACE 已被证明可有效治疗中晚期肝癌,但同时也应重视该治疗给患者带来的某些不良反应和并发症。其中,腹痛是最为常见的并发症之一。有相当数量的患者在介入治疗期间有不同程度的腹痛经历,严重者甚至无法继续治疗或拒绝下次治疗。本研究的目的为分析 TACE 后腹痛的发生规律及其影响因素,从而为围介入期止痛规范化治疗提供可靠的循证医学证据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究经浙江省肿瘤医院伦理委员会批准实行。所有研究病例均来自 2012 年 12 月至 2013 年 6 月,本院介入科收住的原发性肝癌患者。原发性肝癌诊断标准依据中华人民共和国卫生部制定的《原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)》^[2]。

1.1.1 临床纳入标准 患者年龄 ≥ 18 岁且 ≤ 75 岁,男女不限;临床或病理确诊首治原发性肝癌^[2];肿瘤负荷 $< 70\%$ 肝脏;血液检查:血小板(PLT) $\geq 60 \times 10^9/L$,血红蛋白(HB) $\geq 85 g/L$;肝功能 Child-Pugh A、B 级;临床分期 BCLC B、C 期,没有肝外转移;ECOG 评分 0~2;预计生存期 ≥ 3 个月;术前无明显腹痛症状及长期服用止痛药物的病史。

1.2 方法

1.2.1 术前准备 符合入组条件的患者,入院时完善术前检查,予以肿瘤疼痛相关知识宣教。告知家属并取得其同意,愿意配合完成本研究。

1.2.2 TACE 患者取仰卧位,双侧腹股沟区皮肤常规消毒铺巾,经股动脉 Seldinger 改良法穿刺,置入 5 F 动脉鞘,随后经鞘插入 4 F RH 导管,先后至肠系膜上动脉、肝总动脉、膈动脉等处,造影显示肿

瘤染色情况。再将导管或微导管超选入肿瘤供血动脉并造影证实。经导管灌注表柔比星(THP)或其他化疗药物(奥沙利铂、奈达铂、羟基喜树碱或者雷替曲塞),并注入适量碘油(预混化疗药物)栓塞肿瘤血管,观察碘油在病灶内沉积,根据需要注入明胶海绵、PVA 颗粒等强化栓塞,观察无明显血管内反流现象,告术毕。

1.2.3 术后治疗 患者术后予还原型谷胱甘肽、甘草酸甘制剂保肝,奥美拉唑抑酸,盐酸昂丹司琼止吐等治疗。术后 24 h 内心电监护,严密观察 TACE 相关并发症(发热、呕吐、腹痛、肝功能不全等)的出现并予以处理。

1.2.4 疼痛观察 以患者主观感受作为观察指标,记录术中及术后 1、2、4、6、8、12、24 和 48 h 内疼痛发作的频次、程度、性质、持续时间等。必要时予阿片类药物对症处理,记录止痛药物的种类和剂量。

1.2.5 疼痛指标 主观评价法采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)作为标准:0 分,无痛; < 3 分,有轻微的疼痛,患者能忍受;4~6 分:患者疼痛并影响睡眠,尚能忍受;7~10 分,患者有较强烈的疼痛,疼痛难忍。客观评价法利用术中、术后使用止痛药的剂量为标准。

1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计学软件,疼痛发生率采用 u 检验,不同影响因素组间的疼痛程度比较采用 t 检验,构成比和率的比较采用卡方检验。将单因素分析得到的疼痛影响因素代入 logistic 二分类多元回归模型,统计得到 TACE 期间疼痛发生的独立影响因素。不同危险分级的组间比较,若为正态分布数据,可采用单向方差分析(one-way ANOVA),若为非正态分布数据,采用中位数及四分位距表示。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共观察 121 例患者,其中男 110 例,女 11 例;年龄 30~84 岁,平均 56 岁;首次行介入者

30 例,非首次介入 91 例;所有患者术前均无明显腹痛主诉;手术耗时 15~115 min,每例平均耗时 43.3 min;碘油栓塞前灌注化疗药者 101 例,碘油栓塞前未灌注化疗药者 20 例;栓塞剂采用碘油混合吡柔吡星(THP)者 106 例,碘油混合其他化疗药 15 例;碘油栓塞量平均 8.5 ml,其中<10 ml 者 77 例,≥10 ml 者 44 例;未使用明胶海绵或 PVA 颗粒强化栓塞者 67 例,强化栓塞者 54 例;栓塞程度由 2 名介入科主治医师根据术后 CT 复查结果评估得到;将碘油沉积率≥90%患者定义为栓塞完全;将碘油沉积率未达到 90%者定义为栓塞不完全,本研究中栓塞完全者 38 例,栓塞不完全者 83 例。

2.2 疼痛发生情况

在术中及术后观察的 48 h 内,共有 96 例患者发生程度不等的疼痛,发生率为 78.5%(96/121),疼痛持续时间为 123 min/例;其中 72 例患者发生了 VAS 评分 4 分以上的中重度疼痛,发生率为 59.5%(72/121),中重度疼痛的平均持续时间为 38 min/例;其中术中发生疼痛的平均 VAS 评分为 4.2 min,术后 1、2、4、6、8、12、24 及 48 h 发生疼痛的平均 VAS 评分分别为 3.5、3.0、2.9、2.5、2.5、2.3、1.8 和 1.9;围介入期共使用止痛药物吗啡的剂量为 2 379 mg,平均 19.7 mg/例。术后随时间延续疼痛持续时间(见图 1)。

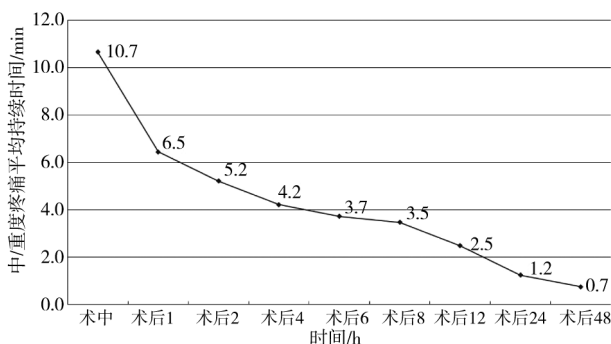


图 1 TACE 术后腹痛的发生规律

2.3 疼痛的影响因素

以围介入期是否发生 VAS 评分 4 分以上的中重度疼痛为标准,将所有病例分为疼痛组及非疼痛组。通过卡方检验行单因素分析,发现两组间不存在性别、是否首次介入、手术耗时、碘油用量、肿瘤大小、是否强化栓塞及单药栓塞等因素的统计学差异($P>0.05$);而与年龄、ECOG 评分、肿瘤位置、是否用 THP 混合碘油及栓塞程度显著相关($P<0.05$ 见表 1)。将上述因素代入 logistic 多元回归模型,统计发现年龄、ECOG 评分、肿瘤位置以及是否用 THP

混合碘油此 4 个因素为介入术后疼痛发生的独立影响因素($P<0.05$,见表 2)。

表 1 TACE 术后中-重度腹痛与临床病理学参数的关系

参数	例数(n)	中/重度疼痛		χ^2	P 值
		发生	未发生		
性别				0.001	0.977
男	110	66	44		
女	11	6	5		
年龄/岁				9.164	0.002
≥60	47	20	27		
<60	74	52	22		
首次行 TACE				0.243	0.622
是	30	19	11		
否	91	53	38		
手术耗时/min				1.766	0.184
≤30	41	21	20		
>30	80	51	29		
肿瘤大小 cm				0.009	0.926
>5	71	42	29		
≤5	50	30	20		
碘油用量/ml				0.490	0.484
<10	77	44	33		
≥10	44	28	16		
加用明胶海绵/PVA				0.484	0.487
是	54	34	20		
否	67	38	29		
栓塞前行动脉灌注化疗				3.783	0.052
是	101	64	37		
否	20	8	12		
与碘油混合的化疗药物				7.662	0.006
THP	106	68	38		
其他	15	4	11		
ECOG 评分				7.294	0.007
0~1	102	66	36		
2	19	6	13		
栓塞程度				4.623	0.032
不完全	83	44	39		
完全	38	28	10		
至肝包膜距离/cm				7.398	0.007
>1	42	18	24		
≤1	79	54	25		

表 2 影响 TACE 术后腹痛的多因素分析

变量	B	S.E.	Walds	P 值	OR(95%CI)值
年龄	-1.182	0.448	6.949	0.008	0.307(0.127~0.739)
ECOG 评分	-1.635	0.591	7.652	0.006	0.195(0.061~0.621)
肿瘤位置	-1.216	0.453	7.189	0.007	0.296(0.122~0.721)
使用 THP	-1.461	0.689	4.499	0.034	0.232(0.060~0.895)

2.4 疼痛的危险级别分类比较

根据上述分析,更小的年龄、更低的 ECOG 评分、肿瘤位置更靠近包膜以及使用 THP 混合碘油作为栓塞剂是疼痛发生的危险因素。据此将所有患者划分为高危组(存在 4 个危险因素),中危组(存在 2~3 个危险因素)及低危组(存在 0~1 个危险因素)。本研究中高危组 37 例,中危组 75 例,低危组 9 例。高危组中发生中重度疼痛的中位持续时间为

150 min/例,四分位距为 60~210 min,中危组中分别为 60 min/例和 0~150 min/例,低危组中仅 0 min/例,无明显术后疼痛发生。为治疗中重度疼痛,高危

组平均每例消耗 (30.05 ± 26.04) mg 吗啡,中危组消耗 (16.89 ± 8.34) mg/例,而低危组未使用药物干预,3组间的差异具有统计学意义($P < 0.05$)(见图 2)。

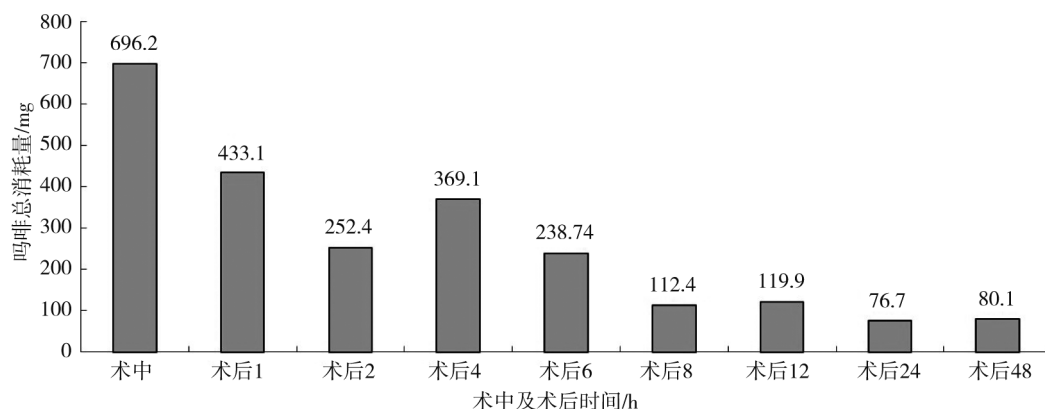


图 2 TACE 术后腹痛的危险因素分析

3 讨论

TACE 是目前中晚期肝癌公认的首选治疗手段,但相当数量的患者在 TACE 术中或术后会发生腹痛症状。轻者延长住院天数^[3],严重者甚至中止或拒绝再次治疗,可以说疼痛问题已经直接影响到 TACE 的疗效,应予重视。从理论角度推测,疼痛发生可能与下列因素有关^[4-5]:①栓塞致使血管阻断、痉挛导致靶器官和瘤体周围组织急性缺血;②化疗药物刺激血管引起痉挛;③术后肿瘤坏死导致所在组织肿胀、被膜压力增高或病灶坏死水肿牵拉肿块包膜;④肿瘤坏死释放前列腺素 E、缓激肽等致痛炎性介质;⑤误栓邻近正常脏器(如胆囊等)导致其缺血疼痛;⑥患者个体对疼痛敏感性的差异。

相比介入方法和材料方面的进展,目前学界对 TACE 相关性腹痛的研究可谓鲜有亮点。部分文献涉及到介入后腹痛发生率的统计,但不同报道间存在较大差异。如在神经内分泌性肝肿瘤的 TACE 治疗期间,有报道称腹痛发生率仅为 8%^[6]。而在胆管细胞癌中的报道,TACE 后腹痛发生率为 26.9%^[7]。在肝细胞性肝癌中,Salem 等^[8]报道的 TACE 术后腹痛发生率约为 38%(46/122),但其为回顾性研究,受干扰因素偏多,因此参考价值亦较为有限。本研究作为一项前瞻性临床试验,采取了严格的实验设计和入组标准,尽可能排除了人为因素的影响。结果发现,围介入期疼痛的客观发生率达 78.5%,而需要临床干预的中重度疼痛发生率也达 59.5%,高于上述研究数据。因此可以说疼痛是 TACE 治疗期间的高频事件,是需要预先干预的。

目前普遍认为,不同的术中操作、栓塞材料、栓

塞程度及药物剂量等因素都可能对介入相关性疼痛的发生产生影响。对碘油混合化疗药物的介入栓塞方式(简称传统法),未预防性止痛的患者疼痛发生率为 32.4%(12/37)^[5]。而使用载药微球的介入栓塞方式,疼痛发生率可达 62%(13/21)^[9]。根据 Carter 等^[10]的 meta 分析,同样使用载药微球的方法,介入相关腹痛的发生率从 44%~80%,这可能与不同操作者对栓塞程度的把握不同有关。前文所引 Lee 等^[5]的研究,常规剂量的传统法碘油栓塞组,疼痛发生率为 32.4%。而 Gu 等^[11]采用碘油联合无水乙醇进行肿瘤动脉栓塞,其观察的 15 例患者全部在术中或术后出现不同程度的上腹部疼痛,复习文献发现,除无水乙醇的作用之外,该研究病例中对肿瘤血管的栓塞较为彻底,平均碘油-无水乙醇混合液剂量为 (10.8 ± 5.4) ml,最大剂量达 54 ml。

Cole 等^[12]发现老年患者对于慢性疼痛的适应能力降低,因此其更易感到疼痛。但对急性疼痛而言,因为老年人的痛觉敏感性较低,因此往往显示出对疼痛的耐受力更强^[13]。本研究也发现年轻人更易发生介入后腹痛情况,这也许和老年人大脑纹状体的痛觉调节功能下降有关^[12]。TACE 术后腹痛的另一个重要原因是肿瘤供血血管的栓塞,若肿瘤位置靠近肝包膜,其栓塞后的细胞坏死、水肿则更易使肝包膜张力提高,引起疼痛。本研究结果验证了这一理论。某些化疗药物对血管壁有刺激作用,甚至引起血管痉挛,这种情况下亦可使患者感到剧烈疼痛。临床观察和统计结果均显示,THP 混合碘油作为栓塞剂的患者较其他化疗药物更易发生疼痛。当然,非 THP 组仅有 15 例,也许还需要进一步研究

以充分证明这一结论。难以解释的是,术前 ECOG 评分更佳者反而更常发生 TACE 后的疼痛,推测此现象也许和介入操作者对于一般情况欠佳的患者在栓塞程度与化疗药物剂量等方面把握较松有关。Pomoni 等^[14]认为疼痛发生与栓塞程度有关。理论上,栓塞越充分,细胞坏死及炎症反应导致的疼痛也会越明显。本研究中,单因素分析提示栓塞程度与术后疼痛具有相关性,但多因素分析时并未将其纳入独立影响因素,这也许是因为统计学上存在交互作用。事实上研究者观察到,无论在疼痛发生率方面或 VAS 评分方面,栓塞充分者均较栓塞不充分者更为显著。有理由相信,通过扩大样本量,栓塞程度对疼痛的影响可能也会具有统计学意义。

根据上述 4 个疼痛的危险因素进行划分,将 121 例 PHC 患者分为高危组、中危组及低危组。统计结果显示低危组的中重度疼痛发生次数显著低于中高危组。因此提出:对于具有 1 个以上危险因素的患者,有必要常规使用止痛药物预防介入后疼痛的发生。观察疼痛发生的规律,可以发现大部分疼痛事件都发生在介入术后 12 h 内,超过 12 h,中重度疼痛事件仅发生 5 例次,低于总次数的 5%。另外,从对症止痛所消耗的啡剂剂量来看,前 12 h 啡用量达 2 221.8 mg,占有啡用量的 93.4%,而 12 h 以后仅仅消耗 156.8 mg,与疼痛的发生频率基本相符。因此预防性止痛可能需维持到术后 12 h。

综上所述,本研究前瞻性分析了 TACE 术后腹痛的发生规律及影响因素。根据上述的数据,我们提出:对于中高危患者采取介入前常规的止痛治疗,时间由介入前至术后 12 h 为宜。下一步研究,将为找到 TACE 术后最佳的止痛药物及给药途径,以期对介入规范化治疗提供有益的参考。

[参考文献]

- [1] Nouno K, Kobayashi Y, Nakamura S, et al. Evolution of prognostic factors in hepatocellular carcinoma in Japan[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 31: 407-414.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)[J].

临床肝胆病杂志, 2011, 27: 1141-1159.

- [3] 臧爽, 徐阳, 梁松年. 原发性肝癌患者经肝动脉化疗栓塞术后住院天数影响因素的多元线性回归分析[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 80-83.
- [4] 李彦豪. 实用临床介入诊疗学图解[M]. 北京: 科学出版社, 2007: 139.
- [5] Lee SH, Hahn ST, Park SH. Intraarterial lidocaine administration for relief of pain resulting from transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: its effectiveness and optimal timing of administration[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2002, 24: 368-371.
- [6] Bhagat N, Reyes DK, Lin M, et al. Phase II study of chemoembolization with drug-eluting beads in patients with hepatic neuroendocrine metastases: high incidence of biliary injury[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2013, 36: 449-459.
- [7] Kuhlmann JB, Euringer W, Spangenberg HC, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma: conventional transarterial chemoembolization compared with drug eluting bead-transarterial chemoembolization and systemic chemotherapy[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2012, 24: 437-443.
- [8] Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2011, 140: 497-507.
- [9] Muros-Ortega M, Diaz-Carrasco MS, Vila-Clerigues N, et al. Experience using doxorubicin-loaded DC Beads® during hepatic chemoembolisation[J]. Farm Hosp, 2011, 35: 172-179.
- [10] Carter S, Martin Li RC. Drug-eluting bead therapy in primary and metastatic disease of the liver[J]. HPB(Oxford), 2009, 11: 541-550.
- [11] Gu YK, Luo RG, Huang JH, et al. Transarterial embolization ablation of hepatocellular carcinoma with a lipiodol-ethanol mixture[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16: 5766-5772.
- [12] Cole LJ, Farrell MJ, Gibson SJ, et al. Age-related differences in pain sensitivity and regional brain activity evoked by noxious pressure[J]. Neurobiol Aging, 2010, 31: 494-503.
- [13] Dell'atti L, Borea PA, Russo GR. Age: "a natural anesthetic" in pain perception during the transrectal ultrasound-guided prostate biopsy procedure[J]. Urologia, 2011, 78: 257-261.
- [14] Pomoni M, Malagari K, Moschouris H, et al. Post embolization syndrome in doxorubicin eluting chemoembolization with DC bead[J]. Hepatogastroenterology, 2012, 59: 820-825.

(收稿日期:2016-10-05)

(本文编辑:俞瑞纲)