

- 骨盆及下腰椎肿瘤手术出血[J]. 中华骨科杂志, 2001, 21: 468-470.
- [10] 林 靛, 余艳红, 杨 茵, 等. 剖宫产术中宫腔填塞联合腹主动脉远端预置球囊阻断治疗植入型凶险型前置胎盘[J]. 中国微创外科杂志, 2014, 14: 608-611.
- [11] Paull JD, Smith J, Williams L, et al. Balloon occlusion of the abdominal aorta during caesarean hysterectomy for placenta percreta[J]. Anaesth Intensive Care, 1995, 23: 731-734.
- [12] 檀增宪, 王玉河, 胡永立. 与髂外动脉有关的产后子宫大出血血管造影分析三例[J]. 中华放射学杂志, 2009, 43: 329.
- [13] Soyer P, Morel O, Fargeaudou Y, et al. Value of pelvic embolization in the management of severe postpartum hemorrhage due to placenta accreta, increta or percreta[J]. Eur J Radiol, 2011, 80: 729-735.
- [14] Shrivastava V, Nageotte M, Major C, et al. Case-control comparison of cesarean hysterectomy with and without prophylactic placement of intravascular balloon catheters for placenta accreta[J]. Am J Obstet Gynecol, 2007, 197: 402.e1-402.e5.
- [15] 阳 笑, 陈 政, 游一平. 腹主动脉球囊预置术与髂内动脉球囊预置术在植入型凶险性前置胎盘治疗中的比较研究[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32: 684-688.
- [16] No authors listed. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103[J]. Ann ICRP, 2007, 37: 1-332.
- [17] 李晓燕, 王晓黎, 李 蕾, 等. 低位腹主动脉球囊阻断在凶险型前置胎盘中的应用价值[J]. 国际妇产科学杂志, 2016, 43: 291-294.
- [18] 刘智勇. 介入治疗在凶险性前置胎盘剖宫产中应用的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2016, 9: 544-546.
- [19] 毕旭东, 崔乃强, 赵 晶. 缺血时间对肾脏影响的实验研究[J]. 中国现代医学杂志, 2003, 13: 20-23.
- [20] Dilauro MD, Dason S, Athreya S. Prophylactic balloon occlusion of internal iliac arteries in women with placenta accreta: literature review and analysis[J]. Clin Radiol, 2012, 67: 515-520.
- [21] 李继军, 左常婷, 王谢桐, 等. 腹主动脉球囊阻断术在凶险性前置胎盘并胎盘植入剖宫产术中的应用[J]. 山东大学学报·医学版, 2016, 54: 22-25.
- [22] 刘智勇, 余 雷, 易小宇, 等. 球囊阻断腹主动脉控制凶险性前置胎盘并胎盘植入剖宫产术中出血 22 例[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 624-627.
- [23] 李红霞, 左秀兰, 刘延军, 等. 介入诊疗术后股动脉穿刺点并发症的诱因及预防[J]. 医学影像学杂志, 2012, 22: 1739-1741.
- [24] 盛 晴, 赵扬玉. 介入性血管内阻断术在瘢痕部位胎盘植入中应用的思考[J]. 中国妇产科临床杂志, 2016, 17: 193-195.
- (收稿日期:2016-11-25)
(本文编辑:边 皓)

·临床研究 Clinical research·

肝细胞癌患者伴发糖尿病行肝动脉化疗栓塞术的预后因素分析

刘光华, 俞炬明, 范国平, 董国芳, 王瑞芝, 汪登斌, 欧阳强

【摘要】 目的 分析糖尿病(DM)对不可切除肝细胞癌(HCC)患者 TACE 术后预后的影响。**方法** 选取 2010 年 1 月-2015 年 6 月就诊于上海交通大学医学院附属新华医院行 TACE 术的 HCC 患者 858 例,其中合并 DM 患者 175 例(DM 组),HCC 未合并 DM 患者 683 例(非 DM 组),分析两组患者一般临床资料及总体生存的差异。生存率用 Kaplan-Meier 法计算,组间差异采用 Log-Rank 方法,采用 Cox 比例风险回归分析不可切除 HCC 患者 TACE 术预后的影响因素。**结果** 两组性别、年龄、血清总胆红素、白蛋白、凝血酶原时间、甲胎蛋白(AFP)、Child-Pugh 分级、肿瘤最大直径和数目、肝硬化、TACE 治疗次数以及 BCLC 分期比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);DM 组空腹血糖(FPG)水平高于非 DM 组($P<0.05$)。DM 组患者 1、3、5 年生存率为 60.9%、27.5%和 10.7%,非 DM 组为 70.9%、36.0%和 17.6%,经 Log-rank 检验,差异存在统计学意义($P=0.008$)。将上述变量进行多因素 Cox 比例风险回归分析结果显示,肿瘤最大直径 >5 cm、肿瘤数目多发、AFP >20 ng/ml、BCLC 分期、以及合并 DM 是影响 HCC 患者 TACE 预后的独立危

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.10.016

作者单位: 200092 上海交通大学医学院附属新华医院放射介入科(刘光华、俞炬明、范国平、董国芳、王瑞芝、欧阳强)、放射科(汪登斌)

通信作者: 汪登斌 E-mail: wangdengbin@xinhumed.com.cn

险因素。结论 DM 是影响不可切除 HCC 患者 TACE 后独立危险因素。

【关键词】 肝细胞癌; 肝动脉栓塞化疗; 糖尿病; 预后

中图分类号: R735.7 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2017)-10-0926-05

Analysis of prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma complicated by diabetes mellitus after transcatheter arterial chemoembolization LIU Guanghua, YU Juming, FAN Guoping, DONG Guofang, WANG Ruizhi, WANG Dengbin, OUYANG Qiang. Department of Interventional Radiology, Affiliated Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China

Corresponding authors: WANG Dengbin, E-mail: wangdengbin@xinhumed.com.cn

【Abstract】 Objective To analyze the effect of diabetes mellitus (DM) on the prognosis of patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) after receiving transcatheter arterial chemoembolization (TACE). **Methods** A total of 858 HCC patients, who were admitted to the Affiliated Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, China, during the period from January 2010 to June 2015 to receive TACE, were selected. Among the 858 HCC patients, 175 patients suffered from coexisting DM (DM group) and 683 patients had no DM (non-DM group). The differences in general clinical data and overall survival between the two groups were analyzed. Kaplan-Meier method was used to calculate the survival rate, the difference between the two groups was evaluated by log-rank method, and Cox proportional hazards regression was adopted to analyze the prognostic factors of HCC patients after receiving TACE. **Results** There were no statistically significant differences in sex, age, serum albumin, total bilirubin, prothrombin time, alpha fetoprotein (AFP), Child-Pugh grade, tumor size and number, cirrhosis, number of TACE treatment times and BCLC staging between the two groups ($P>0.05$); the fasting blood glucose (FPG) level in DM group was higher than that in non-DM group ($P<0.05$). The 1-, 3- and 5-year survival rates of the DM group were 60.9%, 27.5% and 10.7% respectively, which were 70.9%, 36.0% and 17.6% respectively in the non-DM group; the Log-rank test showed that the difference between the two groups was statistically significant ($P=0.008$). Multivariate Cox proportional hazard regression analysis revealed that the largest tumor diameter >5 cm, multiple tumor lesions, AFP >20 ng/ml, BCLC stage and coexisting DM were independent risk factors that affected the prognosis of HCC patients after receiving TACE. **Conclusion** The coexisting DM is an independent risk factor that may affect the prognosis of patients with inoperable HCC after receiving TACE. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 926-930)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; diabetes mellitus; prognosis

根据流行病学调查,中国居民糖尿病(DM)发病率逐年增高,DM是原发性肝细胞癌(HCC)的独立危险因素^[1-3],但是DM是否影响HCC患者的预后,不同的治疗方法有不同的结论^[4-6]。TACE是治疗不可手术切除HCC的重要治疗手段^[7];对于合并DM的不可切除HCC,TACE是否影响其预后,国内外相关的研究较少。通过对本院诊治的HCC合并DM患者的临床一般资料进行整理,探讨伴DM不可切除HCC患者行TACE术的预后影响因素。

1 材料与方法

1.1 资料来源

选取2010年1月-2015年6月就诊于上海交通大学医学院附属新华医院行TACE术的HCC患

者。纳入标准:①HCC诊断标准符合美国肝病学会(AASLD)临床诊断标准^[7];②不可切除HCC定义为:多发性HCC(>3 个)不能行“en bloc”切除;病灶体积已超过肝脏总体积 $2/3$,或吲哚菁绿(ICG)清除试验15 min滞留率大于15%;肿瘤位置深在,导致因技术原因无法切除者或不愿接受手术切除的早期HCC患者;存在影像学提示门静脉系统/腔静脉可见任何血管侵犯证据。排除标准:①非HCC,包括胆管细胞癌、混合细胞癌或合并其他恶性肿瘤的原发性肝癌;②确诊HCC前后行其他相关治疗,包括消融、放化疗、细胞靶向治疗等;③肝功能Child-Pugh C级或以上患者;④肝外转移病灶或合并其他恶性肿瘤;⑤临床资料不全或失访的患者。

1.2 方法

1.2.1 DM 诊断标准 符合美国 DM 协会(ADA)的 DM 诊断标准^[8];空腹血糖(FPG)水平为 ≥ 7.0 mmol/L;餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L;有 DM 典型症状随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L;正在应用降血糖药物的患者。

1.2.2 TACE 一般治疗方案 采用改良 Seldinger 法经右侧股动脉穿刺,用微导管尽量超选至肿瘤血管,注入奥沙利铂($50 \sim 150$ mg/m²)和 5-氟尿嘧啶注射液($500 \sim 600$ mg/m²),然后缓慢注入碘油 $5 \sim 20$ ml 与阿霉素的混悬液($25 \sim 75$ mg/m²),碘油的用量根据患者肿瘤大小及血供的富乏来确定,最后以 $1 \sim 2$ mm 的明胶海绵颗粒栓塞供血动脉^[9]。根据肿瘤的治疗反应和患者的全身情况决定是否下一次治疗,有治疗指征者间隔时间一般为 $1 \sim 2$ 个月。TACE 治疗后,根据患者反应给予止痛、止吐、预防感染和水化等治疗。

1.2.3 随访及随访终点 每 $2 \sim 3$ 个月行门诊随访,常规监测血常规、肝肾功能、AFP 和 B 超,随访期间,出现任何 AFP 异常升高或 B 超检查提示可疑结节者,即行腹部增强 CT、MRI 或血管 DSA 造影检查。对不能如期进行随访者,则采用电话方式进行随访。本组患者中位随访时间 24.6 个月($1.3 \sim 81.2$ 个月),随访截止 2016 年 9 月。观察指标为总生存率(OS),OS 定义为自确诊 HCC 开始日期至死亡日期或最后随访日期为止。

1.3 统计学分析

计量资料以均数 \pm 标准差表示,组间差异比较采用 t 检验;计数资料的分析采用 χ^2 检验;利用 Kaplan-Meier 计算总体生存时间,Log-rank 检验评估不同组别的生存差异,Cox 比例风险回归模型进行多因素分析。采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料的比较

DM 组 175 例患者,平均年龄为(56.8 ± 9.2)岁,其中男 114 例(65.1%),女 61 例(34.9%);非 DM 组 683 例,平均年龄为(55.3 ± 10.3)岁,男 435 例(63.7%),女 248 例(36.3%),DM 组 175 例患者平均行 TACE 治疗次数为(3.5 ± 1.7)次,非 DM 组 683 例 TACE 治疗次数为(3.7 ± 1.6)次,差异无统计学意义($P = 0.195$)。DM 组 FPG 为(7.2 ± 1.9),非 DM 组为(5.5 ± 0.9) mmol/L, $P < 0.001$,两组在实验室检查、肿瘤大小及数目,肝硬化,BCLC 分期等差异均无统计学意义

($P > 0.05$)(表 1)。

表 1 一般临床病理资料的比较

变量	DM 组 (n=175)	非DM 组 (n=683)	P 值
年龄/岁	56.8 \pm 9.2	55.3 \pm 10.3	0.082
性别/例(%)			0.791
男性	114(65.1)	435(63.7)	
女性	61(34.9)	248(36.3)	
乙肝表面抗原/例(%)			0.309
阳性	149(85.1)	601(88.0)	
阴性	26(14.9)	82(12.0)	
空腹血糖/(mmol/L)	7.2 \pm 1.9	5.5 \pm 0.9	<0.001
总胆红素/(μ mol/L)	14.2 \pm 6.4	13.7 \pm 6.3	0.339
白蛋白/(g/L)	42.1 \pm 4.5	42.3 \pm 4.0	0.586
凝血酶原时间/s	11.6 \pm 0.9	11.7 \pm 0.9	0.149
血小板/($\times 10^9$ /L)	199.1 \pm 77.4	197.7 \pm 74.6	0.856
甲胎蛋白/(ng/ml)			0.119
≥ 20 /例(%)	132(75.4)	482(70.6)	
< 20 /例(%)	43(24.6)	201(29.4)	
肿瘤直径/cm	6.3 \pm 3.1	6.7 \pm 3.4	0.186
肿瘤数目/例(%)			0.733
单发	75(42.9)	305(44.7)	
多发	100(57.1)	378(55.3)	
肝硬化/例(%)			0.344
无	98(56.0)	410(60.0)	
有	77(44.0)	273(40.0)	
TACE 治疗次数	3.5 \pm 1.7	3.7 \pm 1.6	0.195
BCLC 分期/例(%)			0.373
A	20(11.4)	90(13.2)	
B	144(82.3)	531(77.7)	
C	62(6.3)	62(9.1)	

2.2 Cox 比例风险回归模型分析

经 Kaplan-Meier 法评估,DM 组患者 1、3、5 年生存率为 60.9%、27.5%和 10.7%,非 DM 组为 70.9%、36.0%和 17.6%,经 Log-rank 检验,差异有统计学意义($P = 0.008$,图 1)。将其它参数同样方法行单因素分析发现,年龄 > 50 岁,AFP > 20 ng/ml,最大肿瘤直径 > 5 cm,肿瘤数目多发,BCLC 分期和 DM 是影响 TACE 术后危险因素,进一步引入 Cox 比例风险回归模型中分析,发现 AFP > 20 ng/ml($HR = 1.37$, $P = 0.001$),最大肿瘤直径 > 5 cm($HR = 1.29$, $P = 0.007$),肿瘤数目多发($HR = 1.34$, $P < 0.001$),BCLC 分期($HR = 1.27$, $P = 0.011$)和 DM($HR = 1.24$, $P = 0.025$)是影响 TACE 术后的独立危险因素(表 2)。

2.3 分层分析

根据血糖控制水平,对 DM 组进一步分层,以糖化血红蛋白(HbA1c)是否大于 7%为界,分为 HbA1c $> 7\%$ 组($n = 114$)与 HbA1c $\leq 7\%$ 组($n = 61$),HbA1c $> 7\%$ 组的 1、3、5 年的生存率为 56.2%、22.8%和 7.0%,HbA1c $\leq 7\%$ 组为 69.7%、37.1%和 18.9%,经 log-rank 检验, $P = 0.023$,差异有统计学意义(图 2)。

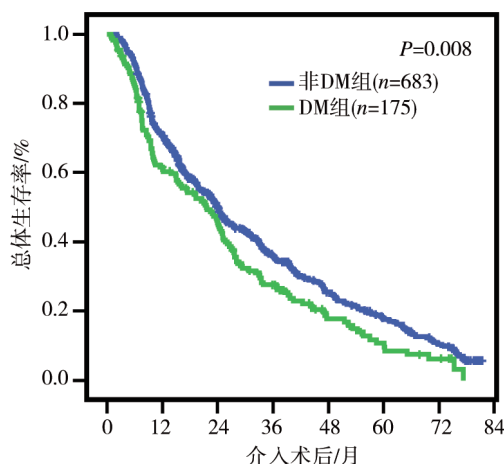


图 1 DM 组和非 DM 总体生存比较

表 2 Cox 风险比例模型分析

参数	单因素			多因素		
	P 值	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI
年龄, > 50 岁/≤ 50 岁	0.033	1.20	1.02~1.41	0.089	1.16	0.98~1.37
性别, 男性/女性	0.904	0.99	0.84~1.16			
血糖, mmol/L, > 7/≤ 7	0.083	1.19	0.98~1.44			
乙肝表面抗原, 阳性/阴性	0.886	0.98	0.76~1.26			
空腹血糖, mmol/L, > 17.1/≤ 17.1	0.083	1.19	0.98~1.44			
总胆红素, umol/L, > 17.1/≤ 17.1	0.525	0.94	0.79~1.13			
白蛋白, g/L, ≤ 35/> 35	0.276	0.82	0.58~1.17			
凝血酶原时间, s, > 12.1/≤ 12.1	0.923	1.01	0.84~1.21			
血小板, 10 ⁹ /L, ≤ 100/> 100	0.664	1.06	0.83~1.35			
甲胎蛋白, ng/ml, > 20/≤ 20	<0.001	1.46	1.21~1.77	0.001	1.37	1.13~1.67
肿瘤直径, cm, > 5/≤ 5	<0.001	1.34	1.14~1.57	0.007	1.29	1.07~1.55
肿瘤数目, 多发/单发	0.005	1.26	1.07~1.47	<0.001	1.34	1.14~1.58
肝硬化, 有/无	0.563	0.96	0.82~1.12			
TACE 治疗次数, 多次/单次	0.099	0.96	0.92~1.01			
BCLC 分期, A/B/C	<0.001	1.44	1.22~1.72	0.011	1.27	1.06~1.53
糖尿病, 有/无	0.008	1.29	1.07~1.55	0.025	1.24	1.03~1.49

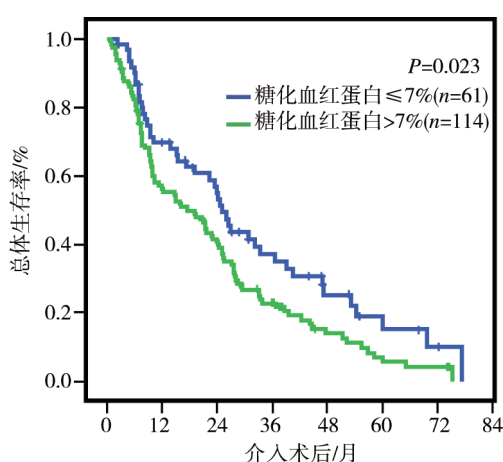


图 2 分层分析: 糖尿病组根据糖化血红蛋白水平进行的总体生存比较

3 讨论

TACE 近年来被广泛用于治疗中晚期进展性 HCC, 尤其推荐用于 BCLC B 期的 HCC 患者^[7]。然而根据国内研究报道, 对于部分选择性的 BCLC B 期的患者, 手术切除亦可提高患者长期生存^[10-11], 取得令人满意疗效。

多项国内外研究表明 DM 是 HCC 的危险因素^[1-3]。前瞻性研究的 meta 分析结果表明 DM 患者较非 DM 患者患肝癌的风险增加 2.01 倍^[12]。对于进展期 HCC, 特别是存在肝硬化的患者, 因肝脏的糖原合成及储备功能下降, 合并 DM 的比例更高。DM 血糖水平基线较普通人群高, 高血糖是影响 HCC

生存的一个重要的指标。高血糖可通过促进肿瘤细胞的增殖, 加速肿瘤细胞周期进程, 以及通过活性氧的生产, 激活蛋白激酶 C 和癌细胞的 DNA 合成增加等原因影响 HCC 长期生存^[13]。

关于 DM 是否影响 HCC 患者的长期生存, 不同的治疗有不同的结论^[4-6, 14-16]。大多研究表明, DM 可影响肝癌患者行手术切除后的长期生存; 但对于行 TACE 患者, 入选患者大多处于肿瘤进展期, 影响预后的因素很多, 如伴随疾病、肿瘤分期、肝功能状态等。国内报道, DM 是影响 BCLC 分期 B 期 HCC 患者 TACE 术后预后的独立危险因素^[6]; 但国内的临床实际情况为: 对于肝功能良好的可行“en bloc”切除的 BCLC B 期 HCC 患者, 临床医师及患者大多会选择手术切除而非 BCLC 分期推荐的 TACE 术, 这部分手术切除患者的往往全身状况良好, 合并 DM 的可能性较低, 引起行 TACE 患者的 DM 占比升高, 出现选择性偏倚, 最终影响结果的可靠性。本研究通过分析整理近 5 年的于我院行 TACE 的不可手术切除 HCC 患者, 发现 DM 是影响不可切除 HCC 患者的独立危险因素; 进一步就 DM 的患者进行分层分析发现, 对于血糖控制差的患者, 也可影响 TACE

术后长期生存率。研究整体结果与国内外报道一致^[5-6,16],对于选择性伴有 DM 的 HCC 患者,DM 可影响 HCC 各种治疗的预后。TACE 作为不可切除 HCC 的重要治疗方法,分析 DM 对其预后的影响具有重要临床意义。相比之前的研究,我们的研究具有以下特点:①选取人群样本量较大,避免抽样偏倚;②患者同质性比较好,剔除了合并门静脉癌栓(PVTT)的病例,从而避免 PVTT 等的分布差异对生存结果造成的干扰;③在分层分析中,血糖控制水平的指标选用糖化血红蛋白,从而避免单次采样测量造成的偏倚。

总之,本研究虽然为单中心研究,但样本量较大,入选的患者具有一定代表性,初步结论为 DM 是影响不可切除 HCC 行 TACE 术后的独立危险因素。下一步将进一步探索控制 DM 患者血糖是否可改善 HCC 患者行 TACE 术后的预后,这对提高进展期 HCC 的长期生存意义重大。

[参 考 文 献]

- [1] Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, et al. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study[J]. Gut, 2005, 54: 533-539.
- [2] Lai SW, Chen PC, Liao KF, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study[J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107: 46-52.
- [3] Koh WP, Wang R, Jin A, et al. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: findings from the Singapore Chinese Health Study[J]. Br J Cancer, 2013, 108: 1182-1188.
- [4] Li Q, Wang Y, Ma T, et al. Clinical outcomes of patients with and without diabetes mellitus after hepatectomy: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2017, 12: e0171129.
- [5] Zhang J, Gong F, Li L, et al. Diabetes mellitus and the neutrophil to lymphocyte ratio predict overall survival in non-viral hepatocellular C arcinoma treated with transarterial chemoembolization[J]. Oncol Lett, 2014, 7: 1704-1710.
- [6] 黄高峰, 庞志刚, 贾华磊. 糖尿病对巴塞罗那临床肝癌分期 B 期原发性肝细胞癌患者经肝动脉化疗栓塞术后预后的影响研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19: 2010-2014.
- [7] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2005, 42: 1208-1236.
- [8] American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes[J]. Diabetes Care, 2017, 40(Suppl 1): S11-S24.
- [9] 敖 劲, 张跃伟, 徐 克. 明胶海绵微粒经动脉栓塞治疗原发性肝癌的研究现状[J]. 介入放射学杂志, 2011, 20: 1010-1013.
- [10] Wada H, Eguchi H, Noda T, et al. Selection criteria for hepatic resection in intermediate-stage (BCLC stage B) multiple hepatocellular carcinoma[J]. Surgery, 2016, 160: 1227-1235.
- [11] Ciria R, Lopez-Cillero P, Gallardo AB, et al. Optimizing the management of patients with BCLC stage-B hepatocellular carcinoma: modern surgical resection as a feasible alternative to transarterial chemoembolization[J]. Eur J Surg Oncol, 2015, 41: 1153-1161.
- [12] Wang C, Wang X, Gong G, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. Int J Cancer, 2012, 130: 1639-1648.
- [13] Liu H, Ma Q, Li J. High glucose promotes cell proliferation and enhances GDNF and RET expression in pancreatic cancer cells [J]. Mol Cell Biochem, 2011, 347: 95-101.
- [14] Hosokawa T, Kurosaki M, Tsuchiya K, et al. Hyperglycemia is a significant prognostic factor of hepatocellular carcinoma after curative therapy[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19: 249-257.
- [15] Wang YY, Huang S, Zhong JH, et al. Impact of diabetes mellitus on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy[J]. PLoS One, 2014, 9: e113858.
- [16] 常中飞, 段 峰, 孙红梅, 等. 肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌合并糖尿病的预后因素分析[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2015, 3: 13-17.

(收稿日期:2017-04-06)

(本文编辑:俞瑞纲)