

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

转移性肝肿瘤 TACE 治疗后肝脓肿形成的
临床特征及治疗分析

周 颜, 陈 卫, 王小林, 龚高全, 李国平

【摘要】 目的 探讨转移性肝肿瘤在 TACE 后肝脓肿形成的临床特征、相关危险因素、临床治疗措施的有效性及其安全性。**方法** 采用回顾性研究方法,在 1 812 例转移性肝肿瘤 TACE 治疗后发生肝脓肿患者 23 例中,分析其临床特征及脓肿形成的危险因素,并对经皮穿刺引流(PCD)或结合经皮穿肝胆管引流(PTCD)治疗方法进行疗效和安全性分析。**结果** 收集转移性肝肿瘤在 TACE 后肝脓肿的发病率为 1.3%(23/1812),术后高热、寒战、白细胞升高及中性粒细胞比例升高为脓肿主要表现,肝脓肿确诊时间平均为介入术后(11.3±3.7) d。消化道来源的恶性肿瘤患者占 73.9%。有胃肠道手术史患者 18 例(78.3%);有糖尿病史者 12 例(52.2%);患者肝内转移灶数目大于 3 个者 19 例(82.6%);在脓肿发生后均有肝功能变差($P=0.024$);19 例(78.3%)患者动脉造影显示肿瘤为乏血供。患者血培养及脓液培养显示大肠埃希菌是肝脓肿主要的病原菌。肝脓肿液化前使用抗感染药物的平均天数为(10.4±3.3) d,脓肿液化的时间平均为(15.9±3.7) d。最大脓肿直径的平均为(9.2±2.0) cm。所有患者均行肝脓肿穿刺引流术(PCD),平均 PCD 的次数为(3.7±1.7)次。有 7 例患者存在胆汁瘤合并梗阻性黄疸行 PCD 后再行 PTCD。平均肝脓肿引流时间为(3.1±1.7)个月。PCD 和 PTCD 后均未出现感染性腹膜炎及肿瘤破裂,未发现有脓肿穿刺点肿瘤种植等并发症。所有患者肝脓肿后的中位生存期(8.0±0.7)个月。单纯行 PCD 的患者肝脓肿后的中位生存期为(9.0±1.0)个月,而 PCD+PTCD 组患者平均生存期为(5.0±0.7)个月,两者的中位生存期存在明显统计学差异($P=0.041$)。**结论** 转移性肝肿瘤 TACE 后发生肝脓肿的危险因素与原发肿瘤的部位、消化道手术有关,糖尿病可能是危险因素之一。其临床特征为病灶多发,易发于乏血供伴中央坏死病灶,主要感染细菌为消化道来源,易发胆汁瘤。积极有效的抗生素治疗,脓腔穿刺引流或结合 PTCD 是此类肝脓肿的有效治疗方法。

【关键词】 肝脓肿;转移性肝肿瘤;化疗栓塞;胆汁瘤;穿刺引流

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2018)-01-0024-05

The clinical features and treatment of liver abscess formation after TACE for metastatic liver tumors ZHOU Yan, CHEN Wei, WANG Xiaolin, GONG Gaoquan, LI Guoping. Department of Interventional Oncology, Wuxi Municipal No.5 People's Hospital, Wuxi, Jiangsu Province 214005, China

Corresponding author: LI Guoping, E-mail: gpli2001@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features, related risk factors, the efficacy and safety of clinical management about liver abscess formation occurring after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for metastatic liver cancer. **Methods** Among 1812 patients with metastatic liver tumors who were receiving TACE, 23 patients developed liver abscess. The clinical features and risk factors for abscess formation were retrospectively analyzed. The curative effects and safety of percutaneous puncture cavity drainage (PCD), or combined with percutaneous transhepatic cholangiography and drainage (PTCD) were analyzed. **Results** The incidence of liver abscess after TACE for metastatic liver tumors was 1.3% (23/1812). Postoperative high fever, chill, elevated white blood cell count and increased neutrophil proportion were the main clinical features of liver abscess. The mean time before the diagnosis of liver abscess was

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.01.007

作者单位: 214005 江苏 无锡市第五人民医院肿瘤介入科(周 颜、陈 卫);复旦大学附属中山医院介入治疗科(王小林、龚高全、李国平)

通信作者: 李国平 E-mail: gpli2001@163.com

confirmed was (11.3 ± 3.7) days after TACE. The hepatic metastatic malignancy originated from the malignant tumor of digestive tract was seen in 73.9% of patients, 18 patients (78.3%) had a history of gastroenteric surgery, and 12 patients (52.2%) had a history of diabetes mellitus. The number of hepatic metastatic lesions was more than 3 in 19 patients (82.6%). After the formation of liver abscess, the liver functions became worse in all patients ($P=0.024$). In 19 patients (82.6%), angiography showed that the metastases were hypovascular lesions. Blood and pus cultures revealed that *E. coli* was the main infectious bacteria of liver abscess. The mean time of using anti-infective drugs before hepatic abscess developed liquefaction was (10.4 ± 3.3) days, and the mean time of abscess liquefaction was (15.9 ± 3.7) days. The mean value of the maximum diameters of abscesses was (9.2 ± 2.0) cm. PCD was employed in all patients, the average times of PCD procedure was (3.7 ± 1.7) times. PCD followed by PTCD was performed in 7 patients as they had biloma associated with obstructive jaundice. The average drainage time for liver abscess was (3.1 ± 1.7) months. No infectious peritonitis, tumor rupture, or tumor implantation at puncture point was observed. The median survival time of 23 patients with liver abscess was (8.0 ± 0.7) months. The median survival time in patients who received PCD procedure only was (9.0 ± 1.0) months, while it was (5.0 ± 0.7) months in patients who received PCD together with PTCD, and statistically significant difference in the median survival time existed between the above two groups ($P=0.041$). **Conclusion** The risk factors of liver abscess formation after TACE in patients with metastatic liver tumors include the site of primary tumor and gastrointestinal surgery. Diabetes may be one of the risk factors. Clinically, the lesions of liver abscess are usually multiple and they often occur in hypovascular lesions with central necrosis. The main infectious bacteria are from digestive tract, and biloma is easy to develop. Active and effective antibiotic treatment plus puncture drainage of abscess cavity, or combined with PTCD, are effective treatment measures for this kind of liver abscess. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 24-28)

【Key words】 liver abscess; metastatic liver tumor; transcatheter arterial chemoembolization; biloma; puncture cavity drainage

TACE 对于无法手术切除的转移性肝肿瘤是一种有效延缓肿瘤生长的姑息性治疗方法。尤其是血供比较丰富的转移性肝肿瘤经过 TACE 治疗后,可以明显缩小甚至消失。但是在 TACE 治疗后的部分转移性肝肿瘤患者中,严重并发症死亡率在 13.3%~50%^[1],而肝脓肿就是一种可能致命的并发症。TACE 后肝脓肿发病率较低。随着 TACE 治疗肝肿瘤病例的增加,肝脓肿的发病数也相应增加。由于转移性肝肿瘤的生物学特性与原发性肝癌相比有自身特点,如肿瘤血供、肿瘤数量、病灶内部坏死情况等,发生肝脓肿的概率和预后也可能有不同。故本文收集转移性肝肿瘤 TACE 后发生肝脓肿的病例并分析其临床特征及治疗效果。

1 材料与方法

1.1 病例资料

本研究收集的资料来源于复旦大学附属中山医院介入治疗科和无锡市第五人民医院介入科 2008 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日住院病例,共 1 812 例转移性肝肿瘤行 TACE 治疗患者,其中发生肝脓肿的患者为 23 例。23 例患者 TACE 治疗后

出现高热、寒战症状,通过血常规、血培养及影像学检查包括 B 超、CT 或者 MRI 诊断肝脓肿。所有患者在 TACE 前均经过术前评估,无发热、血象升高等感染表现,肝功能及其它检查结果排除 TACE 禁忌证。

1.2 方法

1.2.1 TACE 方法 TACE 由主治医师以上介入专科医师进行手术,术中患者取仰卧位,消毒会阴部及双侧腹股沟区,以 2%利多卡因局麻穿刺部位,取右侧股动脉为穿刺点,穿刺动脉成功后置入 4~5 F 的血管鞘,用 4~5 F RH 导管插至肝总动脉造影,明确肝肿瘤的供血血管及血供情况后,将导管插入至肝固有动脉,先注入化疗药物。再用 4~5 F 导管或加用 3 F 微导管同轴插入至肿瘤血管,用 3~20 ml 超液化碘化油混合化疗药物制成混悬剂缓慢注入肿瘤血管内,直至肿瘤体内碘油沉积,部分患者加用明胶海绵颗粒或者细条栓塞供血血管。最后再造影确定肿瘤血管栓塞情况。

1.2.2 术后观察及肝脓肿患者的诊断 TACE 后的患者均住院观察,给予保肝、对症支持治疗。如患者存在最大转移病灶大于 5 cm 以上或病灶内大部分

存在坏死灶,有消化道手术史或者糖尿病史,则给予预防性应用第二代头孢菌素类抗生素 1~3 d,术后住院观察期为 3~7 d,患者术后症状如恶心、呕吐、腹痛等好转,能自行进食,大小便恢复正常,则可以出院继续观察。如患者出现高热、寒战、腹痛加重等情况,或者发热超过 2 周以上,则给予查患者血常规、血培养、腹部 B 超或 CT 检查。患者出现高热、寒战,白细胞及中性粒细胞比值升高,B 超或 CT 显示肝内病灶有脓肿形成的表现,则可诊断为肝脓肿。

1.2.3 肝脓肿的治疗 ①患者出现寒战、发热等感染症状,且血常规提示白细胞和/或中性粒细胞比值升高,可考虑存在感染,如血培养得到细菌,则确定合并感染。前期可根据经验用药给予广谱的抗感染药物,并进行积极的保肝及营养支持治疗。得到药物敏感试验结果后,及时更换敏感的抗生素。②在影像检查确定脓肿形成并有脓腔液化后,及时行经皮穿肝引流治疗(PTD)。具体操作:在 B 超或 CT 引导下,用细针穿刺肝内脓肿腔,抽出脓液送细菌培养。如脓液稠厚,则可使用庆大霉素 0.9%氯化钠溶液(16 万 U:100 ml)冲洗脓腔后再抽出直至冲洗液为血性液体。如脓腔大于 5 cm,则于脓腔内留置 6~8.5 F 外引流管,定期用抗生素伍入 0.9%氯化钠溶液冲洗。如存在多个脓腔,则需在 B 超引导下,逐个穿刺脓腔抽吸及冲洗。③患者如存在脓腔与胆管相通,则可在肝内形成胆汁瘤,或者合并胆道梗阻、胆管扩张,需在行 PTD 同时行经皮穿肝胆道引流术(PTCD)。同时放置脓腔引流管及胆道引流管。④疗效评估脓腔经引流及冲洗后不再增大,感染症状消失,白细胞及中性粒细胞恢复正常,则可以拔除引流管。有 PTCD 引流患者,则在脓肿控制后,胆管扩张消失,胆红素降至基本正常,患者大小便颜色恢复正常,则可拔除 PTCD 引流管。

1.3 数据收集及结果统计

收集患者临床数据包括一般病历资料,如原发疾病,肿瘤大小,数目,血供,基础疾病等。实验室数据包括血常规、肝肾功能、血培养及药敏结果,肿瘤治疗及脓肿治疗相关数据。计量资料用平均值及标准差表示;计数资料用百分比或率来表示。均值的差异用 *t* 检验,率或百分比的差异用卡方检验或精确四格表 Fisher's 检测,患者肝脓肿后生存期数值用 Kaplan-Meier 生存分析,并画出生存曲线作比较。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。所有的数据用 SPSS19.0 统计学软件计算。

2 结果

2.1 肝脓肿患者资料

23 例患者中,男 14 例(60.9%),女 9 例(39.1%),平均(56.4±11.9)岁。23 例肝脓肿患者确诊时间平均为介入术后(11.3±3.7) d(5~18 d)。脓肿发生率为 1.3%(23/1812)。其中来源为结直肠肿瘤者 14 例(60.9%),胃和十二指肠来源共 3 例(13.0%),其余的为胰腺癌 2 例,胆管癌 2 例,肺癌 1 例,乳腺癌 1 例,共占 26.1%。其中有胃肠道手术史患者 18 例,占 78.3%;有糖尿病史者 12 例,占 52.2%($P>0.05$);患者肝内转移灶数目大于 3 个者有 19 例,占 82.6%,肝内转移病灶小于等于 3 个者 4 例,占 17.4%。所有患者转移病灶中最大直径的平均值为(6.5±1.5) cm。在脓肿发生前的肝功能 Child-Pugh 分级,A 级者有 10 例,B 级者 13 例。脓肿发生前 TACE 的平均次数为(3.2±1.5)次。TACE 中,动脉造影显示肿瘤为乏血供者 19 例,占 78.3%,富血供者 4 例,占 21.7%。见表 1。

表 1 转移性肝肿瘤患者 TACE 后及肝脓肿治疗相关计量资料

参数	最小值	最大值	均值	标准差
最大病灶直径/cm	4.2	9.7	6.49	1.54
脓肿前介入次数/次	1	7	3.17	1.53
确诊肝脓肿所需天数/d	5	18	11.22	3.74
白细胞计数/($\times 10^9$)	6	25	16.3	4.91
中性粒细胞比值	76	93	85.35	5.37
脓肿大小最大直径/cm	6.3	13.7	9.23	2.04
穿刺前使用抗生素天数/d	5	16	10.39	3.27
脓肿液化天数/d	9	22	15.87	3.66
肝脓肿穿刺引流次数/次	2	8	3.74	1.69
拔除所有引流管时间/月	1	6	3.13	1.66
脓肿后总生存时间/月	4	15	8.83	3.08

穿刺引流前患者血培养结果为大肠埃希菌 11 例,占 47.8%;鲍曼不动杆菌 2 例,阴沟肠杆菌 2 例,粪肠球菌 2 例,血培养阴性 5 例;脓液培养的细菌中大肠埃希菌 15 例,占 65.2%;鲍曼不动杆菌 3 例,阴沟肠杆菌 2 例,粪肠球菌 3 例,培养阳性率 100%。故无论是血培养还是脓液培养,大肠埃希菌均为主要感染菌。

2.2 肝脓肿患者情况及治疗结果

肝脓肿液化前使用抗感染药物的平均天数为(10.4±3.3) d,发热开始至脓肿液化的时间平均为(15.9±3.7) d。脓肿数目小于等于 3 个的患者 14 例,大于 3 个者 9 例。脓肿最大径的平均为(9.23±2.04) cm。脓肿发生后肝功能 Child-Pugh 分级 B 级者 16 例,占 69.6%,C 级者 7 例,占 30.4%。与 23 例患者在肝脓肿发生前后的 Child-Pugh 评分(5~15 分)作了

比较,肝脓肿发生前患者的平均 Child-Pugh 评分为 (5.3 ± 3.1),而肝脓肿发生后平均 Child-Pugh 评分为 (9.85 ± 6.28),两者差异有统计学意义 ($P=0.024$)。所有患者均行肝脓肿 PCD,共行 86 次,平均 PCD 的次数为 (3.7 ± 1.7) 次。PCD 术后无腹腔出血、腹膜炎及肿瘤破裂,未发现有肿瘤穿刺点种植等并发症。另外有 7 例患者存在胆汁瘤合并梗阻性黄疸,均行 PCD 后再行 PTCD。平均肝脓肿引流时间为 (3.1 ± 1.7) 个月。所有患者肝脓肿后的中位生存期 (8.0 ± 0.7) 个月,平均生存期 (8.8 ± 3.9) 个月。而单纯行 PCD 的患者肝脓肿后的中位生存期为 (9.0 ± 1.0) 个月,而 PCD+PTCD 组患者平均生存期为 (5.0 ± 0.7) 个月,两者的生存期显示差异有统计学意义 ($P=0.041$)。图 1。

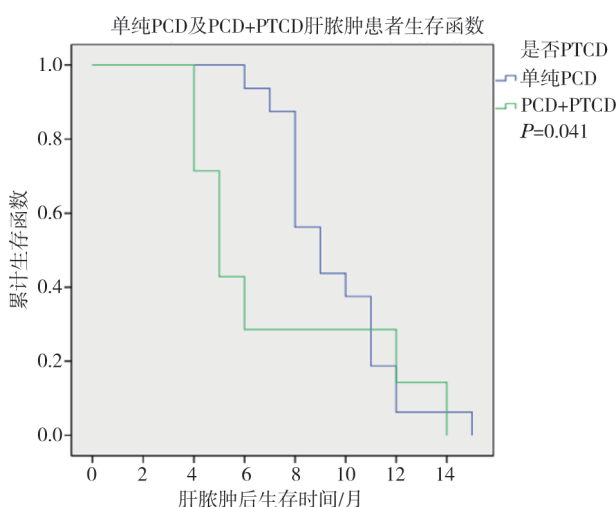


图 1 单纯 PCD 及 PCD+PTCD 肝脓肿患者生存曲线

3 讨论

随着 TACE 在肝肿瘤的介入治疗方面日益普及,肝肿瘤在 TACE 后发生肝脓肿这一并发症也较为常见。据报道,在原发性肝癌中,TACE/TAE 后发生肝脓肿的概率为 $0.2\% \sim 4.5\%$ [1-3]。本研究中收集的肝转移性肿瘤 TACE 后的肝脓肿发病率在 1.3% ($23/1812$),与原发性肝癌 TACE 后发生肝脓肿的概率相似。

由于 TACE 治疗后患者一般都存在栓塞后综合征,如腹痛、发热、呕吐等,这些症状一般在术后 1 周左右逐渐减轻。由于肿瘤的坏死吸收,会有一段较长时间的发热,长者甚至超过 1 个月,但是一般保持在低热状态 [2]。患者发生肝脓肿一般在 TACE 后 1~2 周左右,在患者发生肝脓肿的初期,由于在 CT 的影像上,脓肿未液化之前和 TACE 后的表现有相似之处,如病灶坏死,部分病灶含气,病灶周围有

水肿带等 [4]。我们只能从患者的发热特点来判断患者有无发生肝脓肿的可能。如果患者持续发生高热超过 1 周,或者伴发寒战,腹痛加重,尤其是呼吸或体位改变后出现胸痛或牵拉性的疼痛更要引起注意。

至于 TACE 后肝脓肿的发生危险因素,目前文献报道包括外科手术、胆道损伤、胆囊动脉及胆道周围动脉丛的栓塞、低蛋白血症、门静脉癌栓等 [1,3,5-6]。在我们收集的病例中,消化道肿瘤来源的占绝大多数,这与消化道肿瘤的特点有关。转移性肝肿瘤大部分为乏血供肿瘤,肿瘤周边血供丰富而中央肿瘤组织坏死,在病灶超过 5 cm 以上时表现更明显。转移性肝肿瘤病灶大部分为多发,多数患者数目在 3 个以上。在 TACE 治疗后,发生肝脓肿的病灶数目也相对较多。另外患者在行 TACE 治疗之前大部分已经行外科手术切除了原发病灶。尤其是来源于消化道的肿瘤,行原发灶的切除手术使胃肠道的脉管系统发生了一定的破坏或改变,胃肠道菌群的生态环境也会相应发生改变,使细菌更容易通过血液循环到达肝脏。因此消化系统来源的肝恶性肿瘤在行 TACE 治疗后,细菌更容易进入肝脏而诱发脓肿形成。通过血培养和脓液培养的结果我们也了解到,TACE 后肝脓肿的感染细菌绝大部分来源于肠道,其中大肠埃希菌最常见,这与既往的文献符合 [1,6-7]。糖尿病也是形成肝脓肿的危险因素之一,这在过去的不少文献中也证实 [8-9],本组病例中糖尿病患者占一半,虽然统计学上无明显差异,但合并糖尿病的患者消化道手术后,TACE 后发生肝脓肿的危险性可能更大。因此,TACE 后的肝脓肿形成一般是多个因素合并造成的结果,在 TACE 治疗之前要充分考虑到多种肝脓肿发生的危险因素,根据患者的实际情况合理给予个体化的化疗栓塞方案。

目前对于肝恶性肿瘤 TACE 是否使用预防性抗感染药物还存在争议,文献结果显示临床预防性应用抗生素对 TACE 术后肝脓肿的发生率无明显影响 [3,10]。肝脓肿的治疗在很多文献已经提及,如在发热初期积极使用广谱抗感染药物,联合使用对革兰阳性及阴性菌有效的药物。在得到血培养及药敏试验结果后,应及时更换敏感抗生素。

通过本组病例肝功能 Child-Pugh 评分比较,显示在发生肝脓肿后患者肝功能相对 TACE 治疗之前有明显的异常,大部分患者在发生肝脓肿后均出现了肝功能分级的下降,因此需要积极的保肝、输注白蛋白及营养支持治疗。在脓肿出现液化后,给

予穿刺抽吸脓液,脓肿直径大于 5 cm 者,需要放置引流管,给予抗生素伍入 0.9%氯化钠溶液冲洗脓腔。转移性肝肿瘤 TACE 后肝脓肿的治疗比原发性肝癌 TACE/TAE 后的肝脓肿更为复杂,原因在于转移性肝脓肿的病灶往往是多个,而且脓腔还可能在不同的时间形成液化,治疗时要逐个穿刺引流抽吸及冲洗脓腔。另外由于转移性肝肿瘤多数属于乏血供肿瘤,TACE 中栓塞剂的用量难以估计,容易造成过度栓塞,引起病灶周围的肝组织缺血坏死,胆管系统破坏,远端正常的肝组织产生的胆汁难以通过胆管流出,进入脓腔内,造成胆管与脓腔相通,形成胆汁瘤^[5]。胆汁瘤用单纯的穿刺抽吸无法清除,只能通过长期置放引流管治疗。因此患者治疗所需时间相对较长,对患者的全身状况的影响也较大。我们的病例平均治疗时间超过 3 个月,有存在胆汁瘤伴感染的患者治疗时间更长。本文收集的病例中,有 7 例是合并胆汁瘤的患者,在多次脓腔引流后,脓腔不能缩小,给予 PTCD 治疗后,脓腔内胆汁形成减少,脓腔最后可以缩小至消失。这种患者治疗较复杂,如果 PTCD 不能减少胆汁瘤的形成,则患者的脓肿引流管无法拔除。我们比较了单纯 PCD 的患者和 PCD 联合 PTCD 患者的生存曲线,单纯行 PCD 的患者肝脓肿后的中位生存期为(9.0±1.0)个月,而 PCD 联合 PTBD 组患者平均生存期为(5.0±0.7)个月,两者的中位生存期显示存在明显差异 $P<0.05$ 。因此,出现肝脓肿合并胆汁瘤的患者,其预后比单纯的脓肿差。

综上所述,转移性肝肿瘤 TACE 后发生肝脓肿的危险因素与原发肿瘤的部位,有无消化道手术有关,糖尿病可能是危险因素之一。其临床特征为病灶多发,易发生于乏血供伴中央坏死病灶,主要感染细菌为肠道来源,易发生与胆道相通的胆汁瘤,治疗病程长。因此,积极有效的抗生素治疗,脓腔穿

刺引流或结合 PTCD 并结合脓腔冲洗是此类肝脓肿的有效治疗方法。

[参考文献]

- [1] Lü WF, Lu D, He YS, et al. Liver abscess formation following transarterial chemoembolization: clinical features, risk factors, bacteria spectrum, and percutaneous catheter drainage[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95: e3503.
- [2] Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *Dig Liver Dis*, 2016, 48: 571-577.
- [3] Woo S, Chung JW, Hur S, et al. Liver abscess after transarterial chemoembolization in patients with bilioenteric anastomosis: frequency and risk factors[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2013, 200: 1370-1377.
- [4] Lardiere-Deguelte S, Ragot E, Amroun K, et al. Hepatic abscess: diagnosis and management[J]. *J Visc Surg*, 2015, 152: 231-243.
- [5] 龚高全, 王小林, 王建华, 等. 乏血供肝脏肿瘤经肝动脉化疗栓塞后胆汁瘤形成(附 11 例报道)[J]. *复旦学报·医学版*, 2008, 68: 597-600.
- [6] 罗剑钧, 颜志平, 王建华, 等. 肝动脉化疗栓塞后肝脓肿形成的原因及治疗[J]. *介入放射学杂志*, 2001, 10: 24-26.
- [7] 尹 君, 唐启耀, 罗 军. 细菌性肝脓肿的经皮穿刺引流治疗[J]. *介入放射学杂志*, 2014, 23: 815-818.
- [8] 李国平, 王小林, 王建华, 等. 合并糖尿病对转移性肝癌介入治疗安全性及疗效的影响[J]. *中国临床医学*, 2010, 17: 205-207.
- [9] 周 波, 王建华, 颜志平. 肝癌介入治疗后发生肝脓肿的危险因素分析[J]. *中国临床医学*, 2010, 17: 51-53.
- [10] 刘纪营, 马 南, 管 生, 等. 预防性应用抗生素的不同方法对介入治疗并发肝脓肿的影响[J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22: 474-477.

(收稿日期:2017-05-19)

(本文编辑:俞瑞纲)