

·临床研究 Clinical research·

CalliSpheres 载药微球治疗原发性肝癌并发肝脓肿 4 例分析

朱孟超, 张庆桥, 徐浩, 刘洪涛, 魏宁, 崔艳峰, 祖茂衡

【摘要】 目的 探讨 CalliSpheres 载药微球治疗原发性肝癌并发肝脓肿的原因及治疗效果。**方法** 回顾性分析 4 例原发性肝癌患者采用 CalliSpheres 载药微球行肝动脉化疗栓塞术(DEB-TACE)后并发肝脓肿的临床资料,分析肝脓肿发生的原因,总结治疗方案及预后。**结果** 4 例患者均在彩超引导下经皮肝穿刺脓腔引流术,脓液行细菌培养及药敏试验,脓液分别培养出表皮葡萄球菌、产气荚膜梭菌、脆弱拟杆菌、普通变形杆菌,经抗菌药物及引流治疗后临床症状均缓解,脓腔吸收 2 例,明显缩小 2 例。3 例患者随访 6~12 个月存活,1 例患者于引流术后 3 个月因脑梗死死亡。**结论** CalliSpheres DEB-TACE 治疗原发性肝癌可并发肝脓肿且原因较多,采用经皮穿刺脓腔引流可取得较好的治疗效果。

【关键词】 原发性肝癌;肝脓肿;CalliSpheres 载药微球;肝动脉化疗栓塞术

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2020)-09-0939-03

Liver abscess formation caused by CalliSpheres beads treatment for primary liver cancer: analysis of 4 patients ZHU Mengchao, ZHANG Qingqiao, XU Hao, LIU Hongtao, WEI Ning, CUI Yangfeng, ZU Maoheng. Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu Province 221006, China

Corresponding author: ZHANG Qingqiao, E-mail: 1427286069@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the causes of liver abscess formation caused by CalliSpheres drug-eluting beads(DEB) treatment for primary liver cancer, and to discuss its management and curative effect. **Methods** The clinical data of 4 patients with primary liver cancer, who developed liver abscess after receiving CalliSpheres DEB transcatheter arterial chemoembolization(TACE), were retrospectively analyzed. The causes of liver abscess formation were analyzed, and the therapeutic scheme and prognosis of liver abscess were summarized. **Results** Under the guidance of color Doppler ultrasound, percutaneous transhepatic abscess drainage was performed in all the 4 patients. Pus was used for bacterial culture and drug sensitivity test. The abscesses were flushed with antibiotics. Through cultivation of pus, staphylococcus epidermidis, clostridium perfringens, bacteroides fragilis and common proteus were separately detected in the 4 patients' pus. After percutaneous transhepatic catheter drainage and antibiotic lavage, the clinical symptoms caused by liver abscess were dramatically improved. The liver abscesses were absorbed in 2 patients and significantly diminished in the other 2 patients. Three patients have lived during the follow-up of 6, 6 and 12 months respectively after abscess drainage, and one patient died of cerebral infarction 3 months after drainage. **Conclusion** The liver abscess occurring after CalliSpheres DEB-TACE treatment for primary liver cancer may be caused by many reasons. Percutaneous transhepatic drainage of abscess can achieve favorable therapeutic effect. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 939-941)

【Key words】 primary liver cancer; liver abscess; CalliSpheres drug-eluting bead; transcatheter arterial chemoembolization

原发性肝癌是临床常见疾病, TACE 是目前首选的非手术治疗方法,文献报道传统 TACE 术后肝脓肿的发生率为 0.2%~4.5%^[1-2]。近年来 CalliSpheres

药物洗脱微球(drug-eluting beads, DEB)TACE 治疗原发性肝癌的临床应用逐渐增多^[3]。2018 年 1 月至 10 月徐州医科大学附属医院收治的 167 例原发性

肝癌患者施行了 CalliSpheres DEB-TACE 治疗, 对其中 4 例(2.3%)术后并发肝脓肿患者的临床资料进行了回顾性分析, 以助于该疾病的诊断和治疗。

1 材料与方法

1.1 临床资料

本组 4 例, 其中肝细胞肝癌 3 例, 胆管细胞癌 1 例。3 例患者为首次行 TACE 治疗, 1 例患者曾行 2 次传统 TACE 治疗。4 例患者术中均使用 CalliSpheres 载药微球 1 g(表 1)。1 例患者(例 1)术中使用碘油 10 mL 及 PVA 颗粒(350~560 μm)100 mg 补充栓塞。1 例(例 2)患者术后 9 d 联合经皮微波消融(功率 50 W, 时间 8 min)治疗。该例患者于微波消融后 2 d, 其余 3 例分别于 TACE 术后 6、8、18 d, 开始出现高热(39.5℃以上), 伴寒战、右上腹痛。4 例患者行实验室检查: 白细胞计数分别为 $8.0 \times 10^9/\text{L}$ 、 $13.9 \times 10^9/\text{L}$ 、 $30.7 \times 10^9/\text{L}$ 、 $41.2 \times 10^9/\text{L}$; 中性粒细胞比值升高, 分别为 78.4%、92.3%、93.6%、96.8%; 降钙素原(PCT)升高, 分别为 5.08 ng/mL、13.76 ng/mL、15.41 ng/mL 和 29 ng/mL; C 反应蛋白(CRP)升高, 分别为 87 mg/L、144 mg/L、165.1 mg/L 和 192 mg/L; 血沉升高, 分别为 45 mm/h、62 mm/h、70 mm/h 和 90 mm/h。4 例患者行 CT 平扫检查: 3 例肝脏病灶可见气液平面影(其中 1 例为大小 2 个脓腔), 1 例病灶内见大量气体密度影。

表 1 4 例原发性肝癌患者 CalliSpheres 载药微球 TACE 并发肝脓肿情况

病 例	性 别	年 龄 /岁	合 并 疾 病	CalliSpheres 直径/ μm	吡柔比星 剂量/mg	TACE 术 后肝脓 肿形成 时间/d	肝脓肿大 小/cm×cm
1	男	54	乙肝	300~500	60	8	11.6×11.0
2	男	53	胆囊结石	100~300	60	11	5.4×4.6
3	男	53	乙肝	300~500	40	18	11.0×13.1
4	女	73	胆道支架 植入史	100~300	40	6	7.2×5.6

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 患者取左侧卧位, 彩超定位选择穿刺点, 常规聚维酮碘消毒铺巾。2%盐酸利多卡因 5 mL 局麻皮肤穿刺点, 彩超引导下将 18 G 穿刺针送入肝脓肿内, 退出针芯, 回抽见脓液流出, 交换进入 8.5 F 猪尾引流管(美国 COOK 公司), 皮肤固定引流管, 外接引流袋, 引流出脓液后进行细菌培养及药敏试验, 随后用甲硝唑注射液反复冲洗脓腔, 直至冲洗液变清。4 例患者留置引流管后, 每天经引流管给予甲硝唑注射液(1.25 g:250 mL)冲洗 1 次。

根据药敏试验结果, 1 例改用利福霉素钠注射液(500 mg/d, 6 d)进行冲洗, 3 例仍采用甲硝唑注射液冲洗, 同时静脉滴注抗菌药物治疗。符合下列条件时拔出引流管: ①脓腔冲洗液清亮, 未见明显浑浊及脓性液体; ②每日引流液 <10 mL; ③患者体温连续 3 d 正常, 腹痛、寒战等症状消失; ④实验室检查示白细胞、中性粒细胞、PCT、CRP 等相关感染指标恢复正常; ⑤CT 检查示脓腔明显缩小或消失。

1.2.2 术后随访 患者引流管拔除后 1、3、6 个月及以后每 6 个月进行随访, 随访内容包括: 血常规、PCT、CRP 等实验室检查及上腹部 CT 检查。

2 结果

4 例患者肝脓肿经穿刺引流后均治疗成功, 细菌培养结果及敏感抗菌药物应用等情况见表 2。3 例患者引流管拔除后分别随访 6、6 和 12 个月, 均存活, 均未再次发生肝脓肿; 1 例(例 4)患者术后 3 个月因脑梗死死亡。

表 2 4 例原发性肝癌患者肝脓肿治疗情况

病 例	感染细菌	敏感抗 菌药物	每日 用量 /d	抗菌 药物 疗程/d	引流 时间 /d	引流后脓 腔情况
1	表皮葡萄球菌	左氧氟沙星	0.5 g	6	27	吸收
2	产气荚膜梭菌	青霉素	960 万 U	17	60	缩小 80%
3	脆弱拟杆菌	硫酸阿米卡星	0.2 g	26	70	吸收
4	普通变形杆菌	左氧氟沙星	0.5 g	20	53	缩小 70%

3 讨论

近年来, 载药微球在原发性肝癌介入治疗中发展迅速, 治疗原发性肝癌的近期疗效较好^[4]。CalliSpheres 载药微球是由聚乙烯醇为原料, 具有栓塞时间长、可持续释放化疗药物等特点。本组 4 例患者 TACE 术中均使用 CalliSpheres 载药微球及吡柔比星后形成肝脓肿, 分析基本原因主要为: ①肝内胆管的血供来自于伴行的肝动脉分支, 载药微球栓塞损伤了胆管血管网, 导致肝内胆管部分坏死, 肠道内细菌经胆道进入坏死区域, 进而形成肝脓肿; ②肿瘤周围门脉血供内带来的肠道细菌侵入肿瘤坏死区域内, 使肝脓肿形成的风险进一步加大。文献报道过度栓塞可导致肿瘤及周围组织(胆管等)缺血坏死加重, 从而加重肝脓肿形成的风险^[5]。本组 1 例患者 TACE 术中 CalliSpheres 载药微球栓塞后继续追加碘油及 PVA 颗粒进行补充栓塞, 导致“过度”栓塞, 加大了肿瘤组织的坏死程度, 进而诱发肝脓肿形成。此外, 文献报道胆道系统相关疾病

为 TACE 术后形成肝脓肿的极高危因素^[6],可能与胆道疾病或手术易引起胆管损伤导致胆道致病菌感染有关。本研究中 2 例患者分别有胆囊结石病史和胆管支架植入史,脓肿形成原因与上述文献报道相类似。TACE 联合微波消融引起肝脓肿的发生率较低,文献报道 126 例原发性肝癌患者行传统 TACE 联合 MWA 治疗,其中 1 例形成胆脂瘤,提示肝内胆道损伤^[7]。本组 1 例患者 CalliSpheres DEB-TACE 联合微波消融治疗后出现肝脓肿,其原因可能与这一方法致肿瘤及周围胆道坏死、损伤程度加重有关。

传统 TACE 术后肝脓肿形成的主要致病菌包括大肠埃希菌、奇异变形杆菌、表皮葡萄球菌、肠球菌和消化链球菌等,其中以大肠埃希菌感染最多见^[1,5,8]。与上述文献报道的主要致病菌不同,本组 3 例患者脓液分别培养出产气荚膜梭菌、普通变形杆菌和脆弱拟杆菌,此 3 种菌落均为条件致病菌,普遍存在于肠道中,为人体肠道内正常菌群,肝脓肿形成原因可能是 CalliSpheres DEB-TACE 术后,人体抵抗力下降,肠道菌落平衡被破坏,上述菌群易位成为条件致病菌导致肝脓肿形成。产气荚膜梭菌是一种革兰阳性厌氧芽胞杆菌,是导致气性坏疽的主要致病菌,既可以产生强烈的外毒素,又有多种侵袭性酶,产气荚膜梭菌所致肝脓肿的主要特性是气性坏疽和菌血症^[9]。与既往传统 TACE 术后主要致病菌引起的肝脓肿表现不同,本研究中 1 例患者肝脓肿由产气荚膜梭菌引起,CT 表现为病灶内大量的气体密度影,考虑原因主要为 CalliSpheres DEB-TACE 术后,病灶及周围肝组织局部微循环缺血、灌注不足,缺氧状态使产气菌易于扩增和气体形成。文献报道 2 例产气荚膜梭菌引起肝脓肿患者均行外科切开引流治疗,其中 1 例成功、1 例死亡^[10]。与上述文献不同,本组 1 例 CalliSpheres DEB-TACE 后产气荚膜梭菌感染引起的肝脓肿,采用经皮肝穿刺引流治疗成功。文献报道传统 TACE 术后肝脓肿引流治疗时间 2~30 d^[11]。本组 4 例患者脓肿引流时间为 27~70 d,高于上述文献报道,可能与

CalliSpheres 载药微球栓塞时间长且缓慢释放化疗药物致肿瘤组织在脓肿引流期间仍有坏死有关。

国产 CalliSpheres DEB-TACE 治疗原发性肝癌后可形成肝脓肿且因素较多,经皮肝穿刺引流及应用敏感抗菌药物可获得较好疗效。

[参考文献]

- [1] Lü WF, Lu D, He YS, et al. Liver abscess formation following transarterial chemoembolization[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] 张 辉, 张庆桥, 徐 浩, 等. 国产 CalliSpheres 载药微球治疗原发性肝癌的疗效评价[J]. *临床放射学杂志*, 2019, 38: 530-533.
- [4] Zuo MX, Huang JH. The history of interventional therapy for liver cancer in China[J]. *J Intervent Med*, 2018, 1:70-76.
- [5] 施长果, 吕维富, 鲁 东, 等. 肝动脉化疗栓塞术后并发肝脓肿 5 例治疗分析[J]. *介入放射学杂志*, 2011, 20:373-375.
- [6] 姜敏霞, 陈旭高, 姚红响, 等. 肝癌肝动脉化疗栓塞术后发生感染影响因素分析[J]. *介入放射学杂志*, 2018, 27:133-136.
- [7] 赵 鹏, 郑加生, 张红梅, 等. 肝动脉化疗栓塞联合 CT 引导精准微波消融治疗原发性肝癌的疗效及影响因素[J]. *中华肿瘤学杂志*, 2016, 38:138-145.
- [8] Son DJ, Hong JY, Kim KH, et al. Liver abscess caused by *Clostridium haemolyticum* infection after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a case report[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2018, 97:e0688.
- [9] 张树泽, 王科深, 任彦先, 等. 产气荚膜梭菌引起的糖尿病患者肝脓肿 1 例报告[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34:1979-1981.
- [10] Oshima S, Takaishi K, Tani N, et al. Two cases of liver abscess caused by *Clostridium perfringens* after transcatheter arterial chemoembolization[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2013, 40:1795-1797.
- [11] 尹 军, 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.

(收稿日期:2019-07-09)

(本文编辑:俞瑞纲)