

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

## 载药微球加载不同药物化疗栓塞治疗肝细胞癌的疗效探讨

李 臻, 谢炳灿, 叶书文, 李 鑫, 吴 刚, 胡鸿涛, 陈欣菊, 吴 阳,  
于 琦, 张玉元, 余 鹏, 王若愚, 李春霞, 周纪妹, 张廷藏

**【摘要】 目的** 探讨 CalliSpheres 载药微球经动脉化疗栓塞(DEB-TACE)加载不同药物治疗肝细胞癌的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析行 DEB-TACE 治疗 150 例肝细胞癌患者的临床资料,其中载药微球加载吡柔比星(A组)、雷替曲塞(B组)、三氧化二砷(C组)各 50 例,随访 46 个月。比较治疗前与治疗 1 个月患者的肝功能和 AFP 变化,评估术后 1、3 和 6 个月的疗效及相关不良反应,比较各组患者的生存期(OS)及无进展生存期(PFS)。**结果** 治疗后 1 个月,3 组患者肝功能均有不同程度好转,AFP $\geq 400 \mu\text{g/L}$  例数均较治疗前减少,特别是 C 组患者治疗前后差异有统计学意义( $P=0.009$ )。治疗后 3 组患者肝功能指标比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),C 组 AFP $\geq 400 \mu\text{g/L}$  的例数少于其他两组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后 1 个月,A、B、C 3 组患者的 ORR 分别为 86%、68%和 84%,其中 A 组与 B 组比较差异有统计学意义( $P=0.032$ );3 组患者的 DCR 分别为 94%、88%和 98%,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后 3 个月,3 组患者的 ORR 分别为 74%、44%和 70%,A 组与 C 组均高于 B 组,差异有统计学意义( $P=0.002$ 、 $0.009$ );3 组 DCR 分别为 86%、66%和 80%,其中 A 组与 B 组比较差异有统计学意义( $P=0.019$ )。治疗后 6 个月,3 组患者的 ORR 分别为 54%、46%和 48%,DCR 分别为 66%、66%和 62%,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。A 组、B 组和 C 组患者的 OS 分别为 32.5 个月、22.1 个月和 24.9 个月,差异无统计学意义( $P>0.05$ );PFS 分别为 10.1 个月、8.5 个月和 12.0 个月,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。3 组不良反应主要表现为栓塞后综合征和骨髓抑制,B 组不良反应发生率相对较低。**结论** CalliSpheres 载药微球加载吡柔比星及三氧化二砷治疗 HCC 近期疗效优于雷替曲塞,加载不同药物对患者远期生存无显著影响,技术均安全可行。

**【关键词】** 肝细胞癌; 化疗栓塞; 载药微球

中图分类号:R735 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2022)-05-0465-06

**Microspheres carrying different drugs in transarterial chemoembolization therapy for hepatocellular carcinoma: analysis of its curative efficacy** LI Zhen, XIE Bingcan, YE Shuwen, LI Xin, WU Gang, HU Hongtao, CHEN Xinju, WU Yang, YU Qi, ZHANG Yuyuan, YU Peng, WANG Ruoyu, LI Chunxia, ZHOU Jimei, ZHANG Yancang. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450052, China

Corresponding author: LI Zhen, E-mail: lzlyct620@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the efficacy and safety of Callispheres carrying different drug-eluting beads transarterial chemoembolization(DEB-TACE) in the treatment of hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods** The clinical data of 150 HCC patients, who were treated with DEB-TACE, were retrospectively analyzed. The patients were divided into group A( $n=50$ ), using microspheres loaded with biorexacin(THP); group B( $n=50$ ), using microspheres loaded with raltitrexed(RTT); and group C( $n=50$ ), using microspheres loaded

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2022.05.009

基金项目: 国家自然科学基金(U1904143)、国家卫生健康委科技重大专项项目(2018ZX10303502-002),河南省医学科技攻关计划省部共建重点项目(SBGJ202102099)

作者单位: 450052 郑州大学第一附属医院放射介入科(李 臻、谢炳灿、叶书文、李 鑫、吴 刚、于 琦、张玉元、余 鹏、李春霞、周纪妹、张廷藏),肝胆外科(吴 阳),骨科(王若愚);郑州大学附属肿瘤医院放射介入科(胡鸿涛);河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆科(陈欣菊)

通信作者: 李 臻 E-mail: lzlyct620@163.com

with arsenic trioxide( $\text{As}_2\text{O}_3$ ). The patients were followed up for 46 months. The preoperative and postoperative one-month liver functions and AFP levels were compared, the postoperative one-month, 3-month and 6-month curative effect and procedure-related adverse reactions were evaluated. The overall survival(OS) and the progression-free survival(PFS) were compared between each other among the three groups. **Results** One month after treatment, the liver functions were improved to varying degrees in all patients of three groups. The number of patients whose  $\text{AFP} \geq 400 \mu\text{g/L}$  was decreased when compared with preoperative one, especially in group C the differences in preoperative number and postoperative number were remarkably different from those in group A and group B, the differences were statistically significant( $P=0.009$  and  $P=0.044$ ). Three months after treatment, the differences in liver function indexes were not statistically significant between each other among the three groups( $P>0.05$ ). The number of patients with an  $\text{AFP} \geq 400 \mu\text{g/L}$  was smaller than that in group A and group B, the differences were statistically significant( $P<0.05$ ). One month after treatment, in group A, B and C the ORR was 86%, 68% and 84% respectively, the difference between group A and group B was statistically significant( $P=0.032$ ); the DCR was 94%, 88% and 98% respectively, the differences between each other among the three groups were not statistically significant( $P>0.05$ ). Three month after treatment, in group A, B and C the ORR was 74%, 44% and 70% respectively, which in both group A and group C were higher than that in group B, the differences were statistically significant( $P=0.002$  and  $P=0.009$  respectively); the DCR was 86%, 66%, and 80% respectively, and the difference between group A and group B was statistically significant( $P=0.019$ ). Six months after treatment, in group A, B and C the ORR was 54%, 46% and 48% respectively, the DCR was 66%, 66% and 62% respectively, the differences were not statistically significant( $P>0.05$ ). In group A, B and C, the OS was 32.5 months, 22.1 months and 24.9 months respectively, the differences were not statistically significant( $P>0.05$ ), the PFS was 10.1 months, 8.5 months and 12.0 months respectively, the differences were not statistically significant( $P>0.05$ ). The main manifestations of adverse reactions were post-embolization syndrome and bone marrow suppression, and the incidence of adverse reactions in group B was relatively low. **Conclusion** In treating HCC, the short-term effect of Callispheres loaded with biroxacin or arsenic trioxide is superior to Callispheres loaded with raltitrexed. The loaded drugs, regardless of biroxacin, arsenic trioxide or raltitrexed, have no significant effect on patient long-term survival, and the therapeutic techniques are clinically safe and feasible. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 465-470)

**【Key words】** hepatocellular carcinoma; chemoembolization; drug-eluting beads

经动脉化疗栓塞术(transarterialchemoembolization, TACE)治疗中晚期肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)疗效已得到临床公认,并被诸多指南推荐<sup>[1]</sup>。近年来,载药微球化疗栓塞术(drug-eluting beads transarterial chemoembolization, DEB-TACE)在临床得到广泛应用,近期疗效优于传统 TACE<sup>[2-4]</sup>。DEB-TACE 治疗 HCC 常规加载的是蒽环类药物(阿霉素、表柔比星、吡柔比星等)<sup>[5]</sup>,亦有研究报道加载雷替曲塞、三氧化二砷等药物<sup>[6-7]</sup>。本研究探讨 CalliSpheres 载药微球(C-DEB)分别加载吡柔比星、雷替曲塞和三氧化二砷治疗 HCC 的临床疗效及安全性。

## 1 材料与方法

### 1.1 病例分组和纳入排除标准

回顾性分析 2016 年 6 月至 2020 年 5 月在郑州大学第一附属医院接受 DEB-TACE 治疗的 303 例 HCC 患者临床资料,排除使用不同类型微球 62 例,

术中灌注药物不一致 39 例,合并其他肿瘤 15 例,临床资料不全 37 例,最终纳入 150 例患者。根据加载药物分为 A、B、C 3 组,A 组 50 例加载吡柔比星,B 组 50 例加载雷替曲塞,C 组 50 例加载三氧化二砷。

纳入标准:①经组织病理学证实或符合诊断标准的 HCC 患者;②肝功能 Child-Pugh A 或 B 级;③无法外科切除或拒绝手术,至少有一个可测量病灶;④无心、肺、肝、肾等脏器严重功能障碍。排除标准:①肝功能 Child-Pugh C 级;②合并其他恶性肿瘤;③严重脏器功能及凝血功能障碍;④临床或随访资料不全。本研究经郑州大学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书,且至少完成一次 DEB-TACE 治疗。

### 1.2 手术器械

0.035 英寸亲水膜导丝(日本泰尔茂公司)、5 F RH 导管(美国库克公司)、穿刺针及 5 F 血管鞘(美国麦瑞通公司)、2.3 F 微导管系统(日本泰尔茂公司)、100~300  $\mu\text{m}$  及 300~500  $\mu\text{m}$  CalliSpheres 载

药微球(苏州恒瑞迦俐生生物医药科技有限公司,批号 20153131072)、普通栓塞微球(苏州恒瑞迦俐生生物医药科技有限公司,批号 20153131072)、350~560  $\mu\text{m}$  明胶海绵(杭州艾力康公司)、350~560  $\mu\text{m}$  聚乙烯醇颗粒(杭州艾力康公司)、吡柔比星(深圳万乐药业有限公司,批号 H10930105)、雷替曲塞(南京正大天晴制药有限公司,批号 H20090323)、三氧化二砷(北京双鹭药业股份有限公司,批号 H20080665)。

### 1.3 介入治疗方法

载药微球配制采用 20 mL 注射器抽取载药微球,竖直放置 2~3 min,待微球沉降后排出上清液;用 10 mL 注射器抽取 0.9%NaCl 或 5%葡萄糖水溶解 60~80 mg 吡柔比星、4 mg 雷替曲塞或 60 mg 三氧化二砷,与微球进行混合,每间隔 5 min 轻摇注射器,载药时间分别为 15 min、15 min 和 40 min。

患者取仰卧位,常规消毒铺巾,局麻后以改良 Seldingers 法穿刺右股动脉,导丝引导下引入 5 F RH 导管至肝总动脉、肠系膜上动脉或膈肌动脉等行血管造影以明确肿瘤供血动脉,评估肿瘤大小、数量及有无肝动脉-门静脉/肝静脉瘘等。以导管或微导管超选至责任血管,缓慢灌注 100 mg 奥沙利铂、500 mg 氟尿嘧啶水化液各 100 mL。分别以加载吡柔比星、雷替曲塞、三氧化二砷的载药微球栓塞肿瘤,栓塞终点为复查造影示肿瘤染色消失。若仍有肿瘤染色,可追加普通栓塞微球或明胶海绵颗粒、聚乙烯醇颗粒巩固栓塞。

### 1.4 疗效评价与随访

于治疗后 1、3 和 6 个月患者行肝脏增强 CT 或 MRI 检查,根据改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST)评估疗效:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。对影像学检查提示有肿瘤残余或新发病灶者,则行巩固栓塞治疗。评价 3 组患者术后 1、3 和 6 个月的客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)。随访 1~46 个月,记录无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。比较 3 组患者治疗前与治疗 1 个月血常规、AFP、肝功能等指标,观察有无严重不良事件发生。随访终点为 2020 年 12 月 31 日或患者死亡。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS21.0 统计学软件进行数据处理。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,3 组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以例数(%)表示,比较用  $\chi^2$  检验;疗效分析用 Kruskal-Wallis 秩和检验,生存差异采用 Log-rank 检验。 $P <$

0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

3 组患者基线资料比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 3 组患者基线资料比较

基线资料	A 组(n=50)	B 组(n=50)	C 组(n=50)	P 值
年龄(岁)	55.4±11.3	53.4±9.3	55.4±8.3	0.489
性别(n)				0.422
男	42	45	46	
女	8	5	4	0.571
肿瘤数目(n)				
1 个	25	26	21	
> 1 个	25	24	29	
肿瘤直径(mm)	80.29±36.84	87.69±38.65	80.82±36.21	0.543
Child-Pugh 分级(n)				0.320
A 级	39	43	37	
B 级	11	7	13	
BCLC 分期(n)				0.574
A 期	13	13	12	
B 期	10	7	3	
C 期	27	30	25	
TACE(次)	2.36±1.48	2.78±2.00	2.62±1.97	0.514
微球粒径(n)				0.245
100~300 $\mu\text{m}$	19	14	22	
300~500 $\mu\text{m}$	31	36	28	
血管侵犯(n)				1.000
有	17	17	17	
无	33	33	33	
靶向治疗(n)				0.174
有	27	32	36	
无	23	18	14	

### 2.2 实验室指标

治疗后 1 个月,3 组患者肝功能均有不同程度好转,AFP $\geq 400 \mu\text{g/L}$  例数均较治疗前减少,特别是 C 组患者治疗前后差异有统计学意义( $P=0.009$ )。治疗后 3 组患者肝功能指标比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),C 组 AFP $\geq 400 \mu\text{g/L}$  的例数少于其他两组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 疗效评价

治疗后 1 个月,3 组患者的 ORR 分别为 86%、68%和 84%,其中 A 组与 B 组比较差异有统计学意义( $P=0.032$ );3 组患者的 DCR 分别为 94%、88%和 98%,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

治疗后 3 个月,3 组患者的 ORR 分别为 74%、44%和 70%,A 组与 C 组均高于 B 组,差异有统计学意义( $P=0.002$ 、 $0.009$ );3 组 DCR 分别为 86%、66%和 80%,其中 A 组与 B 组比较差异有统计学意义( $P=0.019$ )。

表 2 介入治疗前后 3 组患者 AFP 和肝功能水平比较

( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	AFP $\geq 400$ $\mu\text{g/L}$	AST(U/L)	ALT(U/L)	ALP(U/L)	Alb(g/L)	TBil( $\mu\text{mol/L}$ )
A 组	50						
治疗前		30(60.0)	54.35 $\pm$ 33.33	40.13 $\pm$ 29.71	114.89 $\pm$ 35.31	37.67 $\pm$ 7.00	16.98 $\pm$ 12.87
治疗后 1 个月		25(50.0)	51.48 $\pm$ 34.15	39.42 $\pm$ 28.84	110.04 $\pm$ 29.69	34.30 $\pm$ 5.78	15.40 $\pm$ 9.72
B 组	50						
治疗前		30(60.0)	57.00 $\pm$ 31.19	47.08 $\pm$ 34.80	132.38 $\pm$ 69.72	38.69 $\pm$ 4.54	14.18 $\pm$ 5.61
治疗后 1 个月		24(48.0)	53.62 $\pm$ 37.85	43.58 $\pm$ 36.58	124.14 $\pm$ 63.41	35.77 $\pm$ 5.12	15.07 $\pm$ 9.80
C 组	50						
治疗前		21(42.0)	55.20 $\pm$ 28.57	46.86 $\pm$ 28.85	133.82 $\pm$ 78.45	36.99 $\pm$ 4.25	16.23 $\pm$ 10.50
治疗后 1 个月		12(24.0)	47.51 $\pm$ 29.79	34.04 $\pm$ 17.96	121.74 $\pm$ 51.34	35.23 $\pm$ 5.24	15.32 $\pm$ 10.90

治疗后 6 个月,3 组患者的 ORR 分别为 54%、46%和 48%,DCR 分别为 66%、66%和 62%,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。

表 3 3 组患者术后疗效比较 [例(%)]

术后疗效	A 组(n=50)	B 组(n=50)	C 组(n=50)	P 值
术后 1 个月				0.024
CR	12(24.0)	6(12.0)	13(26.0)	
PR	31(62.0)	28(56.0)	29(58.0)	
SD	4(8.0)	10(20.0)	7(14.0)	
PD	3(6.0)	6(12.0)	1(2.0)	
ORR	43(86.0) <sup>#</sup>	34(68.0)	42(84.0)	
DCR	47(94.0)	44(88.0)	49(98.0)	
术后 3 个月				0.001
CR	11(22.0) <sup>#</sup>	2(4.0)	7(14.0)	
PR	26(52.0)	20(40.0)	28(56.0)	
SD	6(12.0)	11(22.0)	5(10.0)	
PD	7(14.0) <sup>#</sup>	17(34.0)	10(20.0)	
ORR	37(74.0) <sup>#</sup>	22(44.0)	35(70.0) <sup>#</sup>	
DCR	43(86.0) <sup>#</sup>	33(66.0)	40(80.0)	
术后 6 个月				0.639
CR	7(14.0)	2(4.0)	4(8.0)	
PR	20(60.0)	21(42.0)	20(40.0)	
SD	6(12.0)	10(20.0)	7(14.0)	
PD	17(34.0)	17(34.0)	19(38.0)	
ORR	27(54.0)	23(46.0)	24(48.0)	
DCR	33(66.0)	33(66.0)	31(62.0)	

<sup>#</sup> 与 B 组相比, $P<0.05$

## 2.4 生存分析

采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,A 组、B 组和 C 组患者的 OS 分别为 32.5 个月、22.1 个月和 24.9 个月,差异无统计学意义( $P>0.05$ );PFS 分别为 10.1 个月、8.5 个月和 12.0 个月,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 2.5 不良反应

3 组患者术后不良反应主要表现为栓塞后综合征及骨髓抑制,临床表现为发热、肝区疼痛、恶心呕吐,术后经止吐、镇痛、应用升白药物及抗生素治疗后症状均好转。组间不良反应发生率比较差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。见表 4。

## 2.6 影像学表现

1 例 63 岁男性 HCC 患者的影像学表现见图 1,

表 4 3 组患者不良反应发生情况比较 [例(%)]

组别	例数	发热	肝区疼痛	恶心呕吐	骨髓抑制
A 组	50	9(18.0)	23(46.0)	13(26.0)	9(18.0)
B 组	50	4(8.0)	16(32.0)	8(16.0)	8(16.0)
C 组	50	5(10.0)	20(40.0)	8(16.0)	6(12.0)
P 值		0.120	0.356	0.343	0.698

1 例 45 岁女性 HCC 患者的影像学表现见图 2。

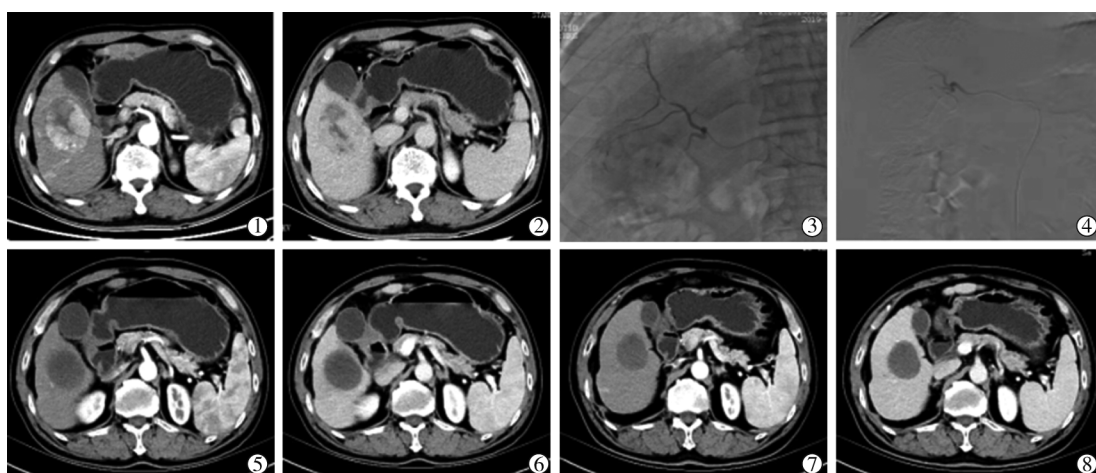
## 3 讨论

TACE 作为我国中晚期肝癌的主要治疗手段,相关指南推荐其适应证为 II b 及 III a 期,也包括不能手术的 I b 期和 II a 期患者<sup>[1]</sup>。BCLC 临床肝癌分期系统虽仅推荐 B 期患者,但研究表明,对于 A 期及 C 期患者,TACE 亦有明显疗效<sup>[8-9]</sup>。传统 TACE 是以碘化油和化疗药乳剂来栓塞肿瘤,疗效受肿瘤血供特点影响,且化疗药反复进入体循环亦增加全身不良反应<sup>[10]</sup>。DEB-TACE 是当前介入医学研究的热点之一,CalliSpheres 载药微球(C-DEB)作为国产新型栓塞剂,在缓释加载药物、提高局部药物浓度的同时,可精准栓塞肿瘤血管床<sup>[11-13]</sup>。文献报道,DEB-TACE 治疗肝癌在局部肿瘤控制和延长生存期方面,优于传统 TACE<sup>[11]</sup>。

C-DEB 主要通过自身的负电荷离子团吸引正电荷化疗药物来完成加载,常见加载药物是蒽环类,如阿霉素、表柔比星、吡柔比星等<sup>[14]</sup>。研究表明,C-DEB 可加载的药物种类在逐步增加,加载三氧化二砷的 DEB 在栓塞肝癌细胞后,能通过抑制 VEGF mRNA、VEGF 高表达而抑制 HepG2、MHCC97H 细胞<sup>[15]</sup>,其最大载药率约为 23%<sup>[7]</sup>。雷替曲塞作为一种新型细胞毒药物,通过特异性抑制胸腺嘧啶合成酶从而抑制肿瘤细胞 DNA 合成,来产生抗肿瘤作用,亦可应用于肝癌的 TACE 治疗<sup>[16-17]</sup>。研究报道,C-DEB 可加载雷替曲塞,最大载药率达 60%<sup>[6]</sup>。

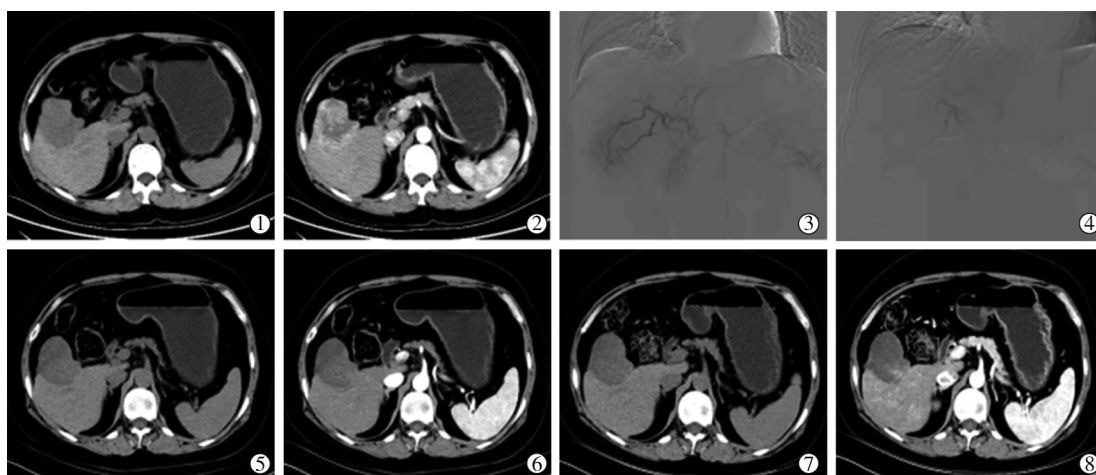
本研究回顾性分析 C-DEB 分别加载吡柔比星、雷替曲塞和三氧化二砷栓塞治疗 HCC 患者的





①②DSA 示肝右动脉多个分支参与供血;③灌注 500 mg 氟尿嘧啶、100 mg 奥沙利铂后,以 100~300  $\mu\text{m}$  载药微球(载 60 mg 三氧化二砷)栓塞;④造影复查示肿瘤染色消失;⑤~⑧术后 1 个月、3 个月复查 CT 未见强化

图 1 患者男,63 岁,CT 可见肝右叶 HCC



①②造影可见肝右动脉参与肿瘤供血;③灌注 500 mg 氟尿嘧啶、100 mg 奥沙利铂,以 100~300  $\mu\text{m}$  载药微球(载 60 mg 吡柔比星)栓塞;④造影复查示肿瘤染色消失;⑤~⑧术后 1 个月、3 个月复查 CT 未见异常强化

图 2 患者女,45 岁,CT 可见肝右叶 HCC

临床资料,结果显示术后 1 个月吡柔比星组 ORR、DCR 分别为 86%、94%,术后 3 个月 ORR、DCR 分别为 74%、86%,与王文辉等<sup>[18]</sup>报告的术后 1 个月 ORR(92%)和 DCR(100%)及术后 3 个月 ORR(76%)和 DCR(88%)结果基本一致。Lee 等<sup>[14]</sup>报道,加载吡柔比星化疗栓塞治疗 HCC 术后 1 个月 ORR 达 91.4%,与本研究相符。三氧化二砷组术后 1 个月和术后 3 个月的 ORR、DCR 与文献报告基本一致<sup>[19]</sup>。组间比较发现,吡柔比星组术后 1 个月、3 个月的 ORR 均高于雷替曲塞组;三氧化二砷组术后 3 个月 ORR 高于雷替曲塞组。分析组间疗效差异原因:①载药微球释放药物速度不同,0.5 h 药物释放率吡柔比星为 50%<sup>[20]</sup>,雷替曲塞高达 80%<sup>[6]</sup>,三氧化二砷为 31.4%<sup>[7]</sup>。与其他两组相比,雷替曲塞短时间内即可从微球内大量释放,不能长时间作用于肿瘤部位,可能影响

疗效;②药物抗肿瘤机制不同,雷替曲塞仅抑制肿瘤细胞 DNA 合成,而吡柔比星与三氧化二砷均可干扰肿瘤细胞 DNA 及 mRNA 合成,具有较强的抗肿瘤活性<sup>[21]</sup>;③术者在 DEB-TACE 术中能否做到精准超选、不遗漏寄生血管,也会影响疗效。

患者的 OS 和 PFS 是本研究的主要观察指标。吡柔比星组 OS、PFS 分别为 32.5 个月、10.1 个月,与既往报道相符<sup>[20]</sup>;雷替曲塞组分别为 22.1 个月、8.5 个月;三氧化二砷组分别为 24.9 个月、12.0 个月;3 组差异无统计学意义。本研究中多数病例配有不同方案的系统治疗,对研究结果可能有一定影响。3 组患者术后 1 个月 AFP 均有不同程度降低,肝功能均较术前好转,体现了 DEB 局部缓释药物的特性。

3 组患者术后不良反应发生率差异无统计学意义,但雷替曲塞要低于吡柔比星及三氧化二砷,相

关症状发生率与既往报道相符<sup>[18]</sup>。

总之,C-DEB 加载吡柔比星和三氧化二砷治疗 HCC 的近期疗效优于雷替曲塞,但雷替曲塞术后不良反应相对较轻,总体治疗技术安全可行。但本研究可能存在一定的干扰因素,如组间及组内载药微球粒径选择不一致,联合靶向或免疫治疗时方案亦有差别,这些可能影响研究结果。此外,必须强调肝癌的个体化综合治疗,建立以介入治疗为基础,辅助靶向、免疫等综合治疗策略。

#### [参 考 文 献]

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28:112-128.
- [2] Li Z, Ji K, Bai L, et al. A novel application of drug-eluting transarterial chemoembolization in treating non-liver cancers[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2020, 99: e20878.
- [3] Wu B, Zhou J, Ling G, et al. CalliSpheres drug-eluting beads versus lipiodol transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a short-term efficacy and safety study[J]. *World J Surg Oncol*, 2018, 16: 69.
- [4] Cun J, Xu Y, Li W, et al. Analysis of factors affecting the prognosis of transcatheter arterial chemoembolization for hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *J Intervent Med*, 2021, 4: 66-70.
- [5] Gnutzmann D, Kortess N, Sumkauskaitė M, et al. Transvascular therapy of hepatocellular carcinoma(HCC), status and developments[J]. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2018, 27: 69-80.
- [6] Wang H, Wang J, Lv T, et al. Loadability and releasing profiles in vitro and pharmacokinetics in vivo of vinorelbine and raltitrexed by CalliSpheres beads[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2020[online ahead of print].
- [7] Duan X, Zhao G, Han X, et al. Arsenic trioxide-loaded CalliSpheres: in vitro study of drug release and antitumor activity, and in vivo study of pharmacokinetics, treatment efficacy and safety in liver cancer[J]. *Oncol Rep*, 2021, 46: 124.
- [8] Kang YJ, Lee BC, Kim JK, et al. Conventional versus small doxorubicin-eluting bead transcatheter arterial chemoembolization for treating Barcelona clinic liver cancer stage 0/A hepatocellular carcinoma[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2020, 43: 55-64.
- [9] Liu Y, Huang W, He M, et al. Efficacy and safety of CalliSpheres® drug-eluting beads transarterial chemoembolization in Barcelona clinic liver cancer stage C patients[J]. *Oncol Res*, 2019, 27: 565-573.
- [10] 李 臻,石 洋,孙振昌,等. 载药微球化疗栓塞治疗不可切除软组织肉瘤初步疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30:455-460.
- [11] Chen P, Yuan P, Chen B, et al. Evaluation of drug-eluting beads versus conventional transcatheter arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2017, 41: 75-85.
- [12] 李 臻,石 洋,魏亚雯,等. 载药微球经动脉化疗栓塞治疗老年消化道癌的疗效[J]. 实用放射学杂志, 2021, 37:1173-1177.
- [13] 李 臻,李 鑫,白亮亮,等. DEB-TACE 治疗消化道肿瘤肝转移的初步观察[J]. 郑州大学学报(医学版), 2019, 54:658-662.
- [14] Lee M, Chung JW, Lee KH, et al. Korean multicenter registry of transcatheter arterial chemoembolization with drug-eluting embolic agents for nodular hepatocellular carcinomas: six-month outcome analysis[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2017, 28: 502-512.
- [15] 赵国瑞,李 浩,段旭华,等. CalliSpheres 载药栓塞微球对三氧化二砷的加载释放及抗肿瘤机制研究[J]. 中华放射学杂志, 2019, 53:737-741.
- [16] Zhao C, Fan L, Qi F, et al. Raltitrexed plus oxaliplatin-based transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Anticancer Drugs*, 2016, 27: 689-694.
- [17] Zhao H, Zhang Y, Sun J, et al. Raltitrexed inhibits HepG2 cell proliferation via G0/G1 cell cycle arrest[J]. *Oncol Res*, 2016, 23: 237-248.
- [18] 王文辉,李宝华,李 雷,等. 载药微球治疗中期原发性肝癌 25 例[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30:270-274.
- [19] Duan XH, Ju SG, Han XW, et al. Arsenic trioxide-eluting CalliSpheres beads is more effective and equally tolerant compared with arsenic trioxide/lipiodol emulsion in the transcatheter arterial chemoembolization treatment for unresectable hepatocellular carcinoma patients[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24: 1468-1480.
- [20] Mikhail AS, Negussie AH, Mauda-Havakuk M, et al. Drug-eluting embolic microspheres: state-of-the-art and emerging clinical applications[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2021, 18: 383-398.
- [21] 吕建阳,李振国,陈 林,等. 吡柔比星联合羟基喜树碱膀胱灌注对老年浅表性膀胱肿瘤经尿道膀胱肿瘤电切术后患者复发风险、生存时间及血清学指标的影响[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50:345-348, 352.

(收稿日期:2021-09-23)

(本文编辑:李 欣)