

• 临床研究 Clinical research •

经桡动脉途径对肝癌患者行亚叶酸/5-氟尿嘧啶/奥沙利铂
肝动脉持续灌注化疗的临床应用

钱超一, 郝伟远, 邵国良, 郑家平

【摘要】 目的 探讨经桡动脉(radial artery, RA)途径行亚叶酸/5-氟尿嘧啶/奥沙利铂(folinic acid/5-fluorouracil/oxaliplatin, FOLFOX)-肝动脉持续灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)的可行性及安全性。**方法** 回顾性分析行 2 周期 FOLFOX-HAIC 治疗的肝癌患者 140 例,其中经桡动脉途径 60 例,经股动脉(femoral artery, FA)途径 80 例。观察并记录两组患者的手术时间及辐射剂量,穿刺和手术成功率,术中、术后并发症发生情况。**结果** RA 组 60 例患者中,52(86.67%)例成功置管化疗,FA 组 80 例(100%)均成功置管化疗,差异有统计学意义($P<0.05$)。在手术时间和患者所受辐射剂量方面,RA 组高于 FA 组($P<0.05$)。RA 组和 FA 组术后并发症发生率为 19.23%和 20.00%,差异无统计学意义($P>0.05$)。RA 组患者在 HAIC 过程中也可下床活动。**结论** 采用经 RA 途径行 FOLFOX-HAIC 术安全、可行,患者舒适性明显提高,但在手术难度、手术操作时长及辐射剂量方面存在一定的不足。

【关键词】 肝恶性肿瘤;桡动脉;FOLFOX 方案;肝动脉灌注化疗

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2023)-05-0474-04

Clinical application of hepatic arterial infusion chemotherapy via radial artery access by using FOLFOX scheme in treating patients with liver cancer QIAN Chaoyi, HAO Weiyan, SHAO Guoliang, ZHENG Jiaping. Department of Interventional Therapy, Zhejiang Provincial Cancer Hospital, Hangzhou, Zhejiang Province 310022, China

Corresponding author: HAO Weiyan, E-mail: lingyi910@163.com

【Abstract】 Objective To discuss the feasibility and safety of hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) via radial artery(RA) access by using folinic acid/5-fluorouracil/oxaliplatin(FOLFOX) scheme in treating patients with liver cancer. **Methods** The clinical data of a total of 140 patients with liver cancer, who had received 2 cycles of FOLFOX-HAIC treatment, were retrospectively analyzed. Of the 140 patients, via RA access was adopted in 60(RA group) and via femoral artery(FA) access was adopted in 80(FA group). The time spent for procedure, the radiation dose, the success rate of puncturing and surgery, and the intraoperative and postoperative complications were recorded. **Results** In RA group and FA group, the successful catheterization plus HAIC was accomplished in 52 patients (86.67%) and 80 patients (100%) respectively, the difference between the two groups was statistically significant($P<0.05$). The time spent for procedure and the radiation dose in RA group were remarkably higher than those in FA group($P<0.05$). No statistically significant difference in the incidence of postoperative complications existed between the two groups(19.23% vs 20.00%, $P>0.05$). During HAIC, the patients in the RA group could get out of bed for daily activities. **Conclusion** FOLFOX-HAIC via RA access is clinically safe and feasible, it can remarkably improve the comfort degree of patients, but it also carries some certain shortcomings such as the high difficulty of manipulation, the long time spent for the surgical procedure, and the high radiation dose received by the patients. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 474-477)

【Key words】 liver malignancy; radial artery; FOLFOX scheme; hepatic artery infusion chemotherapy

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2023.05.013

基金项目:浙江省中医药科学研究基金项目(2022ZA028)

作者单位:310022 浙江杭州 浙江省肿瘤医院介入科

通信作者:郝伟远 E-mail: lingyi910@163.com

肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)是一种治疗晚期肝癌或转移性肝癌的有效方法。HAIC 通过经皮穿刺置管于肝动脉行长时间持续性灌注化疗药物,相较于全身静脉化疗而言,其提高了局部药物浓度和肿瘤对药物的摄取率,改善疗效的同时也降低了全身毒性^[1]。近年来,亚叶酸/5-氟尿嘧啶/奥沙利铂(folinic acid/5-fluorouracil/oxaliplatin, FOLFOX)方案在肝癌治疗领域逐渐兴起,该方案提高了晚期肝癌患者生存预后。文献报道,HAIC 主要通过股动脉(femoral artery, FA)穿刺并留置导管,但是经 FA 途径行 FOLFOX-HAIC 术不仅置管持续给药时间长,且拔管压迫后制动要求高,严重影响患者的舒适度。本研究比较经桡动脉(radial artery, RA)及 FA 途径行 FOLFOX-HAIC 术治疗肝恶性肿瘤患者的安全性及可行性。

1 材料与方法

1.1 临床资料

2019 年 12 月至 2021 年 12 月在浙江省肿瘤医院行 2 周期 FOLFOX-HAIC 术治疗的肝癌患者 140 例,年龄为(61.4±10.8)岁。在尊重患者治疗意愿和征询知情同意后,根据 FA、RA 治疗途径将患者分为 FA 组和 RA 组,其中 RA 组 60 例,FA 组 80 例。RA 组术前经超声检查提示桡动脉无狭窄及闭塞,Allen 试验阳性。

1.2 介入治疗

RA 组患者平卧,左上臂或右上臂外旋外展,并与躯干形成 45°角,常规消毒铺巾,触及桡动脉搏动点,2%利多卡因局部麻醉。采用改良 Seidinger 方法穿刺桡动脉,成功后置入 4 F 桡动脉鞘(日本 Terumo 公司),经鞘注入肝素、硝酸甘油后,4 F MPA 导管(美国 Cordis 公司)在导丝(日本 Terumo 公司)配合下进入腹主动脉,再在导丝引导下将导管置于腹腔干,行造影,依据肝肿瘤分布情况,决定是否引入微导管(美国 Merit 医疗系统公司)。最后保留 MPA 导管或微导管在目标血管内,返回病房按照 FOLFOX 方案(奥沙利铂 85 mg/m² 2 h,左亚叶酸钙 400 mg/m² 1 h,5-FU 400 mg/m² 15 min,5-FU2 400 mg/m² 46 h)行动脉灌注化疗,每 3 周重复。

FA 组患者平卧,选择右侧股动脉作为穿刺点,常规消毒铺巾,2%利多卡因局部麻醉。采用改良 Seidinger 方法穿刺股动脉,成功后置入 4 F 导管鞘(日本 Terumo 公司),在泥鳅导丝引导下将 4 F RH 导管(美国 Cordis 公司)成襻后送至腹腔动脉造影,

明确肿瘤供血血管,依据肝肿瘤分布情况,决定是否引入微导管(日本 Terumo 公司),最后保留 RH 导管或微导管在目标血管内,返回病房采用 FOLFOX 方案(同上)行动脉灌注化疗。

1.3 观察指标

观察记录两组穿刺及手术成功率、手术时间(从动脉穿刺至置管包扎)、辐射剂量(用剂量-面积乘积表示)、术中及术后并发症发生情况。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 19.0 统计学软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间对比采用 *t* 检验;计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的基线特征

两组患者的基线特征见表 1。两组患者在性别、年龄分布及肿瘤分期等方面差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 1 两组患者基线特征(例)

基线特征	RA 组(n=60)	FA 组(n=80)	χ^2 值	P 值
性别			0.03	0.96
男	40	53		
女	20	27		
年龄			0.32	0.58
≥60 岁	41	51		
<60 岁	19	29		
肝功能分级			0.57	0.45
A 级	39	47		
B 级	21	33		
肿瘤分期			0.01	0.91
II 期	17	22		
III 期	43	58		

2.2 穿刺及手术成功率

RA 组 60 例患者中,52 例(86.67%)成功经 RA 行 HAIC 治疗(左侧 RA 47 例,右侧 RA 5 例);4 例因反复穿刺失败致使血管痉挛,无法置入导管鞘;2 例患者右侧穿刺成功后,因术中导管进入降主动脉困难而失败;2 例由于术中置入导管导致血管痉挛,不能继续实施手术。上述 8 例均改行 FA 途径行 HAIC 治疗。FA 组 80 均成功行 HAIC 治疗。与 RA 组相比,FA 组所用手术时间和患者接受辐射剂量均较少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 术中情况

RA 组术中操作情况:52 例患者中出现 7 例 MPA 导管进入降主动脉困难情况,更换 C2 导管交

表 2 两组患者行 HAIC 的相关指标

相关指标	RA 组 (n=60)	FA 组 (n=80)	统计值	P 值
穿刺成功率 (%)	56(93.3)	80(100)	$\chi^2=5.49$	0.19
手术成功率 (%)	52(86.7)	80(100)	$\chi^2=11.31$	0.01
手术时间(min)	27.97±6.82	19.10±2.40	$t=8.20$	0.01
DAP($\mu\text{Gy}\cdot\text{m}^2$)	1 419.10±387.59	724.25±186.23	$t=13.28$	0.01

换后方能进入;共 10 例出现 MPA 导管超选腹腔干困难情况,需配合使用微导管方能进入目标动脉。

2.4 两组术后并发症发生情况

RA 组:52 例患者成功行 RA 持续灌注化疗,共有 10 例(19.23%)出现并发症,其中 7 例(13.46%)发生第 1 次 HAIC 后 RA 狭窄或闭塞,无法行该血管第二周期 HAIC;1 例(1.92%)在动脉持续灌注化疗中出现 RA 血栓形成,中断化疗,予动脉置管使用尿激酶溶栓后好转;1 例(1.92%)出现穿刺部位血肿,1 例(1.92%)出现假性动脉瘤,经对症处理后均好转。

FA 组:80 例患者中,16 例(20.00%)出现并发症,其中 7 例(8.75%)发生尿潴留而留置导尿;5 例(6.25%)因保留导管化疗过程中患者活动明显,引起穿刺部位血肿;2 例(2.50%)发生下肢深静脉血栓(VTE),经抗凝治疗后好转;2 例(2.50%)发生假性动脉瘤,经对症处理后好转。

FA 组尿潴留发生率高于 RA 组,而血管狭窄及闭塞发生率低于 RA 组。两组间并发症总体发生率差异无统计学意义($\chi^2=0.01, P=0.91$),见表 3。

表 3 两组并发症的发生情况[例(%)]

并发症	RA 组 (n=60)	FA 组 (n=80)	χ^2 值	P 值
穿刺部位血肿	1(1.92)	5(6.25)	1.36	0.24
假性动脉瘤	1(1.92)	2(2.50)	0.05	0.83
血管狭窄或闭塞	7(13.46)	0	11.37	0.01
尿潴留	0	7(8.75)	4.81	0.03
VTE	0	2(2.50)	1.32	0.25
动脉血栓形成	1(1.92)	0	1.55	0.21
合计	10(19.23)	16(20.00)	0.01	0.91

3 讨论

FOLFOX-HAIC 在晚期肝癌的治疗中取得了明显临床疗效,联合靶向和免疫治疗进一步提高了临床疗效^[2,4]。传统的肝癌介入治疗途径为经 FA,常采用 FA 留置导管行 HAIC 治疗。由于 FOLFOX-HAIC 治疗一般需动脉持续给药近 50 h,经 FA 留置导管行 HAIC 治疗结束后,还需要再压迫并平卧 24 h 后方能下床。患者总卧床时间长达 3 d,显著降低了患者的舒适度。尽管有研究表明,电子灌注泵能减少患者的卧床时间,但是术后出血仍需要警惕^[5]。

与 FA 途径相比,RA 途径 HAIC 术操作路径较长,且没有专用的腹腔干超选导管。本中心所能获得的手术器械中,选择的是 125 cm MPA 造影导管和 150 cm 微导管,均确保导管能到达肝动脉。在本研究中,更多的患者选择左侧 RA 途径是因为能获得较短的操作路径,尽可能减少主动脉弓型的影响,导管的操控性和支撑力更好,更容易进入目标导管。本研究有 7 例 MPA 导管较难通过主动脉弓,需使用其他导管交换后方能进入降主动脉;另有 10 例 MPA 导管难以进入腹腔干,可能的原因是 MPA 导管头端形状可塑性较差,难以进入相对扭曲的血管。

对照 FA 途径,因可选用专用的 RH 导管,其勾选腹腔干的操作难度降低。本研究显示,RA 组和 FA 组的手术时间和 X 线辐射剂量有明显差异。也有研究报道,经 RA 比经 FA 辐射量更大,但是这些研究主要集中在心脏介入治疗^[6,8]。胡晓钢等^[9]发现,经 RA 和 FA 途径行前列腺动脉栓塞术的患者在手术时间和辐射剂量方面无明显差异。本研究结论与其不同,主要考虑与髂动脉走行相对简单,MPA 导管易于勾选,腹腔干走形的变异较大有关。张秩源等^[10]对肝癌患者行 TACE 研究发现,RA 组的手术时间和 X 线透视时间高于 FA 组($P<0.05$),与本研究结论相符。因此,建议在行 FOLFOX-HAIC 治疗时,术前应分析患者主动脉弓型及腹腔干走行,进而决定选择哪根血管做为 HAIC 的置管动脉,从而避免无谓增加手术时间及辐射剂量。文献报道,在行 DEB-TACE 的 HCC 患者中,TRA 组和 TFA 组的辐射剂量(1 578.9 mGy 比 1 383.0 mGy)、透视时间(26.8 min 比 24.8 min),差异无统计学意义($P>0.05$)^[11]。

近年来关于心脏介入术后并发症相关研究显示,经 RA 途径的穿刺部位并发症发生率明显少于 FA 途径($MD=0.34, 95\%CI:0.24\sim0.48, P<0.01$)^[12]。本研究中,两组间并发症发生率无明显差异,但两组间在血管损伤方面存在一定的差异。一项回顾性分析显示,经 RA 途径冠状动脉介入术后神经系统并发症发生率为 0.11%^[13]。本研究未发生神经系统并发症,考虑与术中使用 4 F 造影导管有关。

在血管损伤方面,RA 痉挛的发生率为 5%~10%^[14],主要与穿刺技术不良、局部血肿、导丝操作过多等相关。本研究中发生 4 例 RA 痉挛,可能与术者穿刺时使用硝酸甘油扩张血管有关。刘小方等^[15]观察重复经同一 RA 行冠状动脉介入术的 120 例患者,发现 RA 狭窄及闭塞 21 例(17.5%);多因素回归分析结果显示,女性、糖尿病、鞘管留滞时间均为

RA 狭窄或闭塞发生的危险因素。本研究结果显示,第 1 次经 RA 的 HAIC 治疗后 RA 狭窄及闭塞的发生率为 13.46%,5 例为女性;1 例在灌注化疗药物期间发生上肢动脉血栓形成。而经 RA 的 FOLFOX-HAIC 是否需预防性抗凝治疗,目前尚无相关文献支持。本研究中发生 1 例术后拔管压迫止血后发生 RA 假性动脉瘤,考虑与该患者凝血功能差相关。

综上,经 RA 途径行 FOLFOX-HAIC 术是安全可行的,患者动脉药物输注中即可下床活动,大大提高了患者的舒适度,并且技术成功率高。但也需注意,受限于目前经 RA 途径行 HAIC 治疗无专用的导管,及本组患者样本量较小,经 RA 途径 HAIC 增加手术时间及辐射剂量这一结论仍需多中心、前瞻性随机对照研究进一步验证。

[参考文献]

- [1] Lewandowski RJ, Geschwind JF, Liapi E, et al. Transcatheter intraarterial therapies: rationale and overview[J]. Radiology, 2011, 259: 641-657.
- [2] Kondo M, Morimoto M, Kobayashi S, et al. Randomized, phase II trial of sequential hepatic arterial infusion chemotherapy and sorafenib versus sorafenib alone as initial therapy for advanced hepatocellular carcinoma: SCOOP-2 trial[J]. BMC Cancer, 2019, 19:954.
- [3] Li QJ, He MK, Chen HW, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus transarterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2022, 40: 150-160.
- [4] He M, Li Q, Zou R, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin vs sorafenib alone for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2019, 5:953-960.
- [5] Zhao X, Sun X, Jing J, et al. Safety study of Folfex-HAIC in relieving bed restriction[J]. J Interv Med, 2021, 4: 203-207.
- [6] Plourde G, Pancholy SB, Nolan J, et al. Radiation exposure in relation to the arterial access site used for diagnostic coronary angiography and percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet, 2015, 386: 2192-2203.
- [7] Anjum I, Khan M, Aadil M, et al. Transradial vs. transfemoral approach in cardiac catheterization: a literature review[J]. Cureus, 2017, 9: e1309.
- [8] Shah B, Bangalore S, Feit F, et al. Radiation exposure during coronary angiography via transradial or transfemoral approaches when performed by experienced operators[J]. Am Heart J, 2013, 165: 286-292.
- [9] 胡晓钢, 杨晓仙, 郭晓华, 等. 经桡动脉途径前列腺动脉栓塞术可行性及安全性研究[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26:399-402.
- [10] 张秩源, 王 勇, 徐 浩, 等. 经桡动脉及股动脉入路对肝癌患者行 TACE 的前瞻性研究[J]. 医学影像学杂志, 2022, 32:254-258.
- [11] Ghosh A, Gupta V, Al Khalifah A, et al. Transradial versus transfemoral arterial access in DEB-TACE for hepatocellular carcinoma [J]. J Clin Imaging Sci, 2022, 12: 38.
- [12] 卜国森, 刘志强, 何鹏义, 等. 经桡动脉与经股动脉途径介入治疗 ST 段抬高心肌梗死疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2015, 7:170-175, 187.
- [13] Ratib K, Mamas MA, Routledge HC, et al. Influence of access site choice on incidence of neurologic complications after percutaneous coronary intervention[J]. Am Heart J, 2013, 165:317-324.
- [14] Kanei Y, Kwan T, Nakra NC, et al. Transradial cardiac catheterization: a review of access site complications[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2011, 78: 840-846.
- [15] 刘小方, 李国庆, 程 慧, 等. 重复经桡动脉途径冠状动脉介入术后桡动脉狭窄或闭塞的相关危险因素分析[J]. 医学综述, 2020, 26: 5.

(收稿日期:2022-06-07)

(本文编辑:新 宇)