

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

## CalliSpheres D-TACE 与 c-TACE 治疗原发性肝癌对肝纤维化和肝功能的影响

张 辉, 张庆桥, 袁 磊, 曹生亚, 孟亚会, 王剑宇, 耿 冲

**【摘要】 目的** 比较 CalliSpheres 载药微球经动脉化疗栓塞术(D-TACE)与传统经动脉化疗栓塞术(c-TACE)治疗原发性肝癌对肝纤维化和肝功能的影响。**方法** 纳入 2020 年 10 月至 2022 年 10 月徐州市肿瘤医院诊断为原发性肝癌的患者 40 例,其中 D-TACE 20 例,c-TACE 20 例。对比两组患者 TACE 术前、术后 5 d 和 1 个月的透明质酸酶(HA)、Ⅲ型前胶原肽(PⅢNP)、Ⅳ型胶原(CⅣ)和层黏蛋白(LN)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)、白蛋白(Alb)、凝血酶原时间(PT)指标。**结果** D-TACE 组与 c-TACE 组技术成功率均为 100%,全部患者栓塞后造影均示肿瘤染色完全消失。术后 5 d,两组患者 HA、LN、PⅢNP、CⅣ均较术前升高( $P<0.05$ );c-TACE 组 HA、LN、CⅣ值高于 D-TACE 组( $P<0.05$ )。术后 1 个月,D-TACE 组 HA 较术前升高( $P<0.05$ );c-TACE 组 HA、LN 较术前升高( $P<0.05$ );c-TACE 组 HA、LN 值高于 D-TACE 组( $P<0.05$ )。术后 5 d,D-TACE 组 AST、PT 较术前升高,Alb 较术前下降( $P<0.05$ );c-TACE 组 ALT、AST、TBil、PT 较术前升高,Alb 较术前下降( $P<0.05$ );c-TACE 组 ALT、AST 高于 D-TACE 组,Alb 低于 D-TACE 组( $P<0.05$ )。**结论** CalliSpheres D-TACE 与 c-TACE 术后均会加重肝纤维化并引起肝功能损伤,CalliSpheres D-TACE 对于肝纤维化和肝功能的损伤程度均较 c-TACE 轻。

**【关键词】** 原发性肝癌; CalliSpheres 载药微球; 经动脉化疗栓塞术; 肝纤维化; 肝功能

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2024)-03-0259-05

**The effect of CalliSpheres DEB-TACE and c-TACE on liver fibrosis and liver function in treating primary hepatocellular carcinoma** ZHANG Hui, ZHANG Qingqiao, YUAN Lei, CAO Shengya, MENG Yahui, WANG Jianyu, GENG Chong. Xuzhou Municipal Cancer Hospital, Xuzhou, Jiangsu Province 221000, China

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

**【Abstract】 Objective** To compare the effects of CalliSpheres drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization(DEB-TACE) and conventional TACE (c-TACE) on liver fibrosis and liver function in the treatment of primary hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods** A total of 40 patients diagnosed with HCC at Xuzhou Municipal Cancer Hospital of China between October 2020 and October 2022 were enrolled in this study. According to therapeutic scheme, the patients were divided into DEB-TACE group ( $n=20$ ) and c-TACE group ( $n=20$ ). The preoperative, and postoperative 5-day and one-month hyaluronidase(HA), type Ⅲ procollagen peptide (PⅢNP), type Ⅳ collagen(CⅣ) and laminin(LN), alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil), albumin (Alb), and prothrombin time (PT) were compared between the two groups. **Results** The technical success rate was 100% in both groups, and tumor staining completely disappeared immediately after TACE in all patients. The postoperative 5-day levels of HA, LN, PⅢNP, and CⅣ in both groups were remarkably higher than the preoperative ones( $P<0.05$ ). One month after TACE, HA level in the DEB-TACE group was prominently higher than its preoperative value( $P<0.05$ ); HA and LN levels in the c-TACE group were obviously higher than their preoperative values( $P<0.05$ ); and the HA and LN levels

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2024.03.006

基金项目: 江苏大学 2021 年度临床医学科技发展基金(JLY2021083)

作者单位: 221000 江苏徐州 徐州市肿瘤医院(张 辉、袁 磊、曹生亚、孟亚会、王剑宇、耿 冲);徐州医科大学附属医院(张庆桥)

通信作者: 张庆桥 E-mail: 1427286069@qq.com

in c-TACE group were significantly higher than those in DEB-TACE group ( $P < 0.05$ ). Five days after TACE, in the DEB-TACE group the AST and PT levels were higher than their preoperative values while the Alb level was lower than its preoperative value ( $P < 0.05$ ); in the c-TACE group the ALT, AST, Tbil and PT were higher than their preoperative values while the Alb level was lower than its preoperative value ( $P < 0.05$ ); the ALT and AST levels in the c-TACE group were strikingly higher than those in the DEB-TACE group while Alb level was strikingly lower than that in the DEB-TACE group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Both CalliSpheres DEB-TACE and c-TACE can aggravate liver fibrosis and cause liver function damage. However, the degree of liver fibrosis and liver function damage caused by CalliSpheres DEB-TACE is less than that caused by c-TACE. (J Intervent Radiol, 2024, 33: 259-263)

**【Key words】** primary hepatocellular carcinoma; CalliSpheres bead; transcatheter arterial chemoembolization; liver fibrosis; liver function

经动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是不能手术切除肝癌患者的首选治疗方法<sup>[1]</sup>。TACE在引起肿瘤细胞坏死的同时,不可避免地会损伤正常肝组织,引起肝功能损伤和肝纤维化加重<sup>[2]</sup>,而肝纤维化程度、肝功能状态又是影响TACE疗效的主要因素。因此,TACE对肝癌患者肝功能和肝纤维化的影响值得临床关注。传统TACE(c-TACE)会加重患者肝纤维化程度,引起肝功能损伤<sup>[3-4]</sup>。CalliSpheres载药微球(drug-eluting beads, DEB)为近年来应用于临床的一种新型栓塞剂,具有可持续释放化疗药物、栓塞时间长等优点<sup>[5]</sup>。有关载药微球TACE(D-TACE)临床疗效的研究报道较多<sup>[6-7]</sup>,但对于肝功能、肝纤维化影响的研究较少。本研究通过与c-TACE对比,探讨CalliSpheres D-TACE对肝功能和肝纤维化的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

纳入2020年10月至2022年10月徐州市肿瘤医院诊断为原发性肝癌的患者40例,年龄46~83岁,其中由病理学确诊的患者16例,由临床确诊的患者24例。

纳入标准:①合并乙型肝炎、肝硬化病史;②原发性肝癌的诊断符合相关指南<sup>[1]</sup>;③ECOG-PS评分0~2分,肝功能Child-Pugh分级A、B级;④既往未施行TACE、局部消融、放射治疗的患者;⑤使用CalliSpheres载药微球进行D-TACE治疗或者施行c-TACE治疗的患者,TACE术后未施行局部消融、粒子植入、靶向和免疫等治疗;⑥HBV DNA  $< 10 \times 10^2$  IU/mL。排除标准:①门静脉主干癌栓;②凝血功能严重障碍;③肝功能Child-Pugh分级C级;④心、肺、脑、肾等重要脏器功能不全,不能耐受手术者;⑤依从性

差,失访者;⑥预计生存期 $< 3$ 个月。

40例患者根据栓塞剂的不同分为D-TACE组20例,c-TACE组20例。患者术前均完善血常规、肝肾功能、凝血功能、肝纤维化四项、心电图等检查,术前均施行了肝脏彩色多普勒超声、动态增强MRI或动态增强CT检查。患者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

TACE过程:局部麻醉后,采用改良Seldinger法穿刺右股动脉,超滑导丝配合下将4 F肝弯导管选择性插管至肝总动脉、膈动脉及肠系膜上动脉等肿瘤供血动脉造影,明确肿瘤大小、位置及供血情况。采用微导管同轴法,超选择插入肿瘤供血动脉内。D-TACE组患者使用1 g CalliSpheres微球(苏州恒瑞迦俐生生物医药科技有限公司,直径100~300  $\mu\text{m}$ 或300~500  $\mu\text{m}$ )加载60 mg表柔比星,然后用2 mL注射器缓慢推注,待对比剂流速缓慢直至5个心动周期仍停滞时停止栓塞,具体过程参考文献[6]。c-TACE组患者透视下经微导管缓慢推注60 mg盐酸表柔比星与碘化油的混合乳剂5~15 mL。栓塞后造影,仍有肿瘤染色者,追加明胶海绵颗粒进行栓塞,直至复查造影肿瘤染色消失。

### 1.3 术后处理及随访

TACE术后给予患者保肝、抑酸、止吐等治疗3~5 d,观察有无并发症,术后5 d和1个月检查HA、PⅢNP、CIV、LN、ALT、AST、Tbil、Alb、PT等指标。术后1、3、6、9、12个月以及之后每3个月行肝脏动态增强MRI或CT检查,按照mRECIST<sup>[1]</sup>标准评价疗效。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件进行分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,治疗前后肝纤维化指标及肝功能指标变化采用配对样本 $t$ 检验,组间比较应用独立样本 $t$ 检验;计数资料以例数(%)

表示,比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者术前基线情况比较

两组患者术前基线特征对比,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者术前基线特征比较

参数	D-TACE 组 (n=20)	c-TACE 组 (n=20)	$t/\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁)	64.5±10.7	61.9±9.6	0.17	0.69
性别(例)				
男/女	16/4	14/6	0.53	0.47
乙型肝炎(例)	20	20	0.00	1.00
肿瘤个数				
1/2~3/≥4	15/5/0	11/9/0	1.76	0.19
肿瘤直径(例)				
≥5 cm/<5 cm	12/8	14/6	0.44	0.51
门静脉分支癌栓(例)	4	5	0.14	0.71
Child-Pugh 分级(例)				
A/B	13/7	12/8	0.11	0.74
ECOG 评分(例)				
0/1	5/15	4/16	0.00	1.00

### 2.2 介入治疗情况

两组患者手术成功率为 100%,所有患者栓塞后造影均示肿瘤染色完全消失。D-TACE 组 20 例中,11 例出现栓塞后综合征;c-TACE 组 20 例中,15 例次出现栓塞后综合征。所有患者经对症治疗后均恢复,未出现肝脓肿、胆汁瘤等严重并发症。

### 2.3 肝纤维化指标对比

术前两组患者 HA、LN、PⅢNP、CIV 对比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。术后 5 d,两组患者 HA、LN、PⅢNP、CIV 均较术前升高( $P<0.05$ );c-TACE 组 HA、LN、CIV 值高于 D-TACE 组( $P<0.05$ )。术后 1 个月, D-TACE 组 HA 较术前升高( $P<0.05$ ),c-TACE 组 HA、LN 较术前升高( $P<0.05$ ),且 c-TACE 组 HA、LN 值高于 D-TACE 组( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.4 肝功能指标对比

术前两组患者 ALT、AST、Alb、TBil、PT 对比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。术后 5 d,D-TACE 组 AST、PT 较术前升高,Alb 较术前下降( $P<0.05$ );c-TACE 组 ALT、AST、TBil、PT 较术前升高,Alb 较术前下降( $P<0.05$ );c-TACE 组 ALT、AST 高于 D-TACE 组,Alb 低于 D-TACE 组( $P<0.05$ )。术后 1 个月,两组患者肝功能与术前对比,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。

### 2.5 临床疗效对比

D-TACE 组随访(8.62±2.82)个月,术后 1、3、6、9 和 12 个月疾病控制率(CR+PR+SD)分别为 100%、95%、80%、72.7%、60%。c-TACE 组随访(8.33±3.13)个月,术后 1、3、6、9 和 12 个月疾病控制率(CR+PR+SD)分别为 100%、85%、75%、44.4%、25%。

## 3 讨论

TACE 在有效杀伤肿瘤的同时不可避免地伤及

表 2 D-TACE 组与 c-TACE 组术前、术后 5 d、术后 1 个月肝纤维化指标比较(ng/mL,  $\bar{x}\pm s$ )

指标与分组	例数	术前	术后 5 d	术后 1 个月	$t$ 值*	P 值*	$t$ 值 <sup>△</sup>	P 值 <sup>△</sup>
CIV								
D-TACE 组	20	62.2±37.5	76.3±41.2	62.7±37.2	-5.094	<0.01	-1.852	0.080
c-TACE 组	20	50.2±28.5	107.6±32.2	52.6±28.4	-7.535	0.002	-2.072	0.052
$t$ 值	-	-0.533	2.680	0.970	-	-	-	-
P 值	-	0.605	0.011	0.338	-	-	-	-
HA								
D-TACE 组	20	151.5±87.4	175.2±94.6	201.3±87.4	-8.892	<0.01	-8.885	<0.01
c-TACE 组	20	142.0±64.4	237.3±67.5	314.8±88.5	-12.894	<0.01	-12.300	<0.01
$t$ 值	-	0.833	2.390	-3.830	-	-	-	-
P 值	-	0.423	0.022	<0.01	-	-	-	-
LN								
D-TACE 组	20	51.2±61.6	61.0±68.6	50.2±61.3	-4.888	<0.01	1.333	0.198
c-TACE 组	20	51.1±68.7	163.4±94.0	132.2±81.3	-11.503	<0.01	-8.743	<0.01
$t$ 值	-	0.278	3.930	-3.600	-	-	-	-
P 值	-	0.786	<0.01	0.001	-	-	-	-
PⅢNP								
D-TACE 组	20	53.9±35.4	61.0±35.5	51.3±31.9	-6.077	<0.01	-0.353	0.728
c-TACE 组	20	46.7±23.1	66.2±31.1	48.1±23.0	-4.565	<0.01	0.512	0.145
$t$ 值	-	0.280	0.500	0.714	-	-	-	-
P 值	-	0.785	0.620	0.479	-	-	-	-

\* 术后 5 d 与术前对比;<sup>△</sup>术后 30 d 与术前对比

表 3 D-TACE 组与 c-TACE 组术前、术后 5 d、术后 1 个月肝功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

指标与分组	例数	术前	术后 5 d	术后 1 个月	<i>t</i> 值 <sup>*</sup>	<i>P</i> 值 <sup>*</sup>	<i>t</i> 值 <sup>△</sup>	<i>P</i> 值 <sup>△</sup>
ALT(U/L)								
D-TACE 组	20	44.8±16.7	41.4±22.9	44.6±17.9	0.581	0.568	0.103	0.919
c-TACE 组	20	52.9±24.3	153.4±99.2	49.7±19.4	-4.762	<0.01	1.384	0.182
<i>t</i> 值	—	1.230	4.918	-0.881	—	—	—	—
<i>P</i> 值	—	0.063	<0.01	0.384	—	—	—	—
AST(U/L)								
D-TACE 组	20	49.5±19.4	86.1±14.9	51.3±20.5	-10.660	<0.01	-1.603	0.125
c-TACE 组	20	55.0±22.4	171.9±102.3	57.1±20.6	-5.468	<0.01	-1.405	0.176
<i>t</i> 值	—	0.832	3.710	-0.895	—	—	—	—
<i>P</i> 值	—	0.282	<0.01	0.376	—	—	—	—
Alb(g/L)								
D-TACE 组	20	41.2±4.2	38.8±4.8	41.2±2.7	3.162	0.005	-0.038	0.970
c-TACE 组	20	38.1±4.6	32.6±9.3	37.6±5.3	-4.550	<0.01	-2.013	0.059
<i>t</i> 值	—	-1.810	-3.371	5.186	—	—	—	—
<i>P</i> 值	—	0.184	0.048	0.052	—	—	—	—
TBil(μmol/L)								
D-TACE 组	20	21.0±13.5	24.5±14.4	19.8±12.5	-1.192	0.248	1.625	0.121
c-TACE 组	20	23.1±10.5	32.6±15.3	22.6±10.7	-4.550	<0.01	1.494	0.152
<i>t</i> 值	—	0.542	1.709	-0.766	—	—	—	—
<i>P</i> 值	—	0.574	0.662	0.448	—	—	—	—
PT(s)								
D-TACE 组	20	12.9±1.1	13.6±1.3	12.7±1.0	-2.724	0.013	1.363	0.189
c-TACE 组	20	12.5±1.5	13.8±1.3	12.4±1.4	-5.529	<0.01	-0.176	0.862
<i>t</i> 值	—	-1.000	0.369	0.765	—	—	—	—
<i>P</i> 值	—	0.065	0.596	0.449	—	—	—	—

\* 术后 5 d 与术前对比;<sup>△</sup>术后 30 d 与术前对比

正常肝脏组织,使肝组织缺血、缺氧,加重患者的肝损伤。国内 80% 的原发性肝癌患者与 HBV 感染有关,多合并肝纤维化及肝硬化<sup>[8]</sup>。对于这类患者,c-TACE 会加重其肝纤维化,影响预后<sup>[9-10]</sup>。有研究者将肝癌患者以术中应用化疗药物剂量不同分为常规剂量组 30 例和低剂量组 28 例进行 c-TACE 治疗,结果显示常规剂量组 HA、PⅢNP 和 CⅣ上升高于低剂量组( $P<0.05$ )<sup>[11]</sup>。本研究中 c-TACE 术后 5 d 肝纤维化指标明显升高,术后 1 个月有所恢复,但是仍较术前偏高,与上述研究结果相似。

本研究显示,D-TACE 术后肝纤维化指标变化与 c-TACE 类似,但 D-TACE 的肝纤维化程度明显轻于 c-TACE。其原因为:①碘化油可通过肝窦和毛细血管造成门静脉分支异位栓塞,使肝组织缺氧,加重肝脏损伤。同时碘化油栓塞可以使 VEGF 等因子前体升高,通过激活肿瘤周围细胞分泌多种细胞因子而加重肝纤维化<sup>[12]</sup>。而 CalliSpheres 载药微球无法通过肝窦和毛细血管,避免了这种原因造成的门静脉分支异位栓塞。②c-TACE 在体循环中化疗药物的达峰时间为 5 min<sup>[13]</sup>。大剂量的化疗药物进入肝脏中,难以避免对肝细胞造成损伤,而 D-TACE 却可以使化疗药物在体内缓慢持续释放,降低了体循环的血药浓度<sup>[14]</sup>。

一过性肝功能异常是 TACE 术后常见的不良反应,刘娟芳等<sup>[15]</sup>回顾性分析了 CalliSpheres D-TACE ( $n=31$ ) 和 c-TACE ( $n=40$ ) 治疗原发性肝癌,其中 D-TACE 组的 ALT、AST、TBil 明显低于 c-TACE 组( $P<0.05$ ),Alb 明显高于 c-TACE 组( $P<0.05$ )。本研究中 D-TACE 组术后肝功能损伤明显轻于 c-TACE 组,原因为:①CalliSpheres 微球是一种无毒无副作用、可加载多种化疗药物、具有良好生物相容性的高分子生物材料聚乙烯醇;②CalliSpheres 载药微球可以缓慢持续释放化疗药物,明显降低体循环的血药浓度,减少了化疗药物对于正常肝脏组织的损伤;③碘化油栓塞可导致门静脉分支异位栓塞,加重肝组织的缺血、缺氧,导致肝细胞的 ATP 酶功能障碍,激活溶酶体引起肝细胞坏死,并且使肝细胞对于化疗药物的耐受性降低,从而加重肝功能的损伤<sup>[16]</sup>。

综上所述,CalliSpheres D-TACE 与 c-TACE 术后均会加重肝纤维化,引起肝功能损伤;术后 1 个月肝功能可恢复至术前水平,但肝纤维化较术前有所加重。CalliSpheres D-TACE 对于肝纤维化和肝功能的损伤程度均轻于 c-TACE。本研究的不足之处:病例数相对较少,且随访时间短,后续需增加样本和继续观察随访。

## [参考文献]

- [1] 国家卫生健康委办公厅.原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38:288-303.
- [2] Kudo M, Ueshima K, Chan S, et al. Lenvatinib as an initial treatment in patients with intermediate - stage hepatocellular carcinoma beyond up-to-seven criteria and child-pugh A liver function: a proof-of-concept study[J]. Cancers (Basel), 2019, 11: 1084.
- [3] 赵 倩,颜志平. 载药微球经导管动脉化疗栓塞治疗肝癌研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26:1052-1056.
- [4] 李 梅,宋娟荣,翟鹏涛,等. 载药微球在原发性肝癌 TACE 治疗中疗效及安全性分析[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30:186-190.
- [5] 彭一晨,何 攀,朱 刚,等. CalliSpheres 载药微球与传统经动脉化疗栓塞术治疗肝细胞癌效果和安全性比较的 Meta 分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37:1841-1847.
- [6] 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.
- [7] Massani M, Stecca T, Ruffolo C, et al. Should we routinely use DEBTACE for unresectable HCC? cTACE versus DEBTACE: a single-center survival analysis[J]. Updates Surg, 2017, 69: 67-73.
- [8] 中国医师协会介入医师分会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗(TACE)临床实践指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27:172-181.
- [9] Rawla P, Sunkara T, Muralidharan P, et al. Update in global trends and aetiology of hepatocellular carcinoma[J]. Contemp Oncol(Pozn), 2018, 22: 141-150.
- [10] Qu K, Yan Z, Wu Y, et al. Transarterial chemoembolization aggravated peritumoral fibrosis via hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  dependent pathway in hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30: 925-932.
- [11] 何敬波,雷 琳,袁 佳,等. 不同的 TACE 化疗剂量对肝癌患者血清纤维化指标和生存率的影响[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32:444-447.
- [12] 郭 斌,吴增城,张宪光,等. 肝动脉栓塞化疗治疗肝癌的应用进展[J]. 中华肝胆外科杂志, 2016, 22:137-141.
- [13] Sottani C, Poggi G, Quaretti P, et al. Serum pharmacokinetics in patients treated with transarterial chemoembolization(TACE) using two types of epirubicin-loaded microspheres[J]. Anticancer Res, 2012, 32: 1769-1774.
- [14] Luz JHM, Luz PM, Martin HS, et al. DEB TACE for intermediate and advanced HCC: initial experience in a Brazilian cancer center[J]. Cancer Imaging, 2017, 17: 5.
- [15] 刘娟芳,段旭华,任建庄,等. CalliSpheres 载药微球与碘油经导管动脉化疗栓塞治疗原发性巨块型肝癌的疗效对比[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27:460-462.
- [16] 贺爱军,任 羽,姬 乐,等. 肝动脉化疗栓塞术(TACE)对原发性肝癌患者的肝功能影响及相关因素分析[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20: 1507-1510.

(收稿日期:2023-04-05)

(本文编辑:新 宇)

欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告