

• 临床研究 Clinical research •

肝动脉化疗栓塞术发生栓塞综合征的相关因素分析

高明珠, 贺克武, 郭广静, 李丽丽

【摘要】 目的 分析研究经肝动脉化疗栓塞术(TACE)后发生栓塞综合征(PES)的相关影响因素。**方法** 选择 2021 年 2 月至 2023 年 3 月期间合肥市第一人民医院收治的 107 例接受 TACE 的肝癌患者,其中 56 例发生 PES,纳入 PES 并发组,51 例未发生 PES,纳入 PES 未并发组。比较两组患者人口学资料,病史、病理资料及实验室指标、手术相关资料,分析 PES 发生的危险因素。**结果** 两组患者肿瘤直径、白蛋白(ALB)、术前体力状态(ECOG)评分、栓塞剂类型、载药微球、微球数量、载药剂量差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 多因素分析显示,载药微球、微球数量、载药剂量是 TACE 后发生 PES 的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** 使用载药微球、微球数量多、载药剂量高的肝癌患者 TACE 后发生 PES 的风险更大,围手术期对具备上述危险因素的患者制定对应干预策略可能利于规避 PES 发生,提高 TACE 安全性。

【关键词】 肝癌;经肝动脉灌注化疗栓塞术;并发症;栓塞综合征;危险因素;干预策略

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2024)-11-1225-04

Post-embolization syndrome occurring after transhepatic arterial chemoembolization: analysis of its related factors GAO Mingzhu, HE Kewu, GUO Guangjing, LI Lili. Department of Interventional

Vascular Surgery, Hefei Municipal First People's Hospital, Hefei, Anhui Province 230001, China

Corresponding author: GUO Guangjing, E-mail: 523416014@qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the factors influencing the occurrence of post-embolization syndrome(PES) after transhepatic arterial chemoembolization(TACE). **Methods** A total of 107 patients with hepatocellular carcinoma(HCC), who received TACE treatment at authors' hospital between February 2021 and March 2023, were included in the study. Among them, 56 patients developed PES(PES group) and 51 patients did not develop PES(non-PES group). The demographic data, medical history, pathological findings, laboratory indicators and operation-related materials were compared between the two groups, and the risk factors for PES were analyzed. **Results** There were statistically significant differences in tumor diameter, albumin(ALB) level, preoperative physical condition(ECOG) score, type of embolization agent, drug-loaded microspheres, number of microspheres, and dosage of loaded drug between the two groups (all $P < 0.05$). Multivariate Logistic analysis revealed that drug-loaded microspheres, number of microspheres, and dosage of loaded drug were the independent risk factors for PES occurring after TACE (all $P < 0.05$). **Conclusion** HCC patients treated with TACE using drug-loaded microspheres, large amount of microspheres and high dosage of loaded drug have a higher risk of PES occurring after TACE. For patients having the above risk factors, the formulation of corresponding perioperative intervention strategies is necessary so as to avoid the occurrence of PES and to improve the safety of TACE.

【Key words】 hepatocellular carcinoma; transhepatic arterial chemoembolization; complication; post-embolization syndrome; risk factor; perioperative intervention strategy

TACE 被认为是治疗不可切除肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的首选方法,但术

后可能伴随着栓塞综合征(post-embolization syndrome, PES),其发生率高达 55%,影响患者预

后^[1]。PES 会导致癌因性死亡风险升高,寻找 TACE 后发生 PES 的相关因素并对其进行干预,可以提高 TACE 安全性,但国内外关于 TACE 后发生 PES 的相关研究并不多见。本研究探究 TACE 后发生 PES 的相关因素,并提出针对性干预策略。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择 2021 年 2 月至 2023 年 3 月期间合肥市第一人民医院(下称“我院”)收治的 107 例接受 TACE 的患者为研究对象。纳入标准:①经手术病理结果证实为 HCC;②年龄在 18 周岁及以上;③均在我院接受 TACE 治疗;④临床资料完整。排除标准:①TACE 后转院患者;②接受 TACE 联合其他手术的患者;③合并其他恶性肿瘤;④TACE 禁忌证。按照 TACE 后是否发生 PES 将患者分为 PES 并发组(56 例)和 PES 未并发组(51 例)。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

收集患者以下资料:①人口学资料及病史:性别、年龄、文化程度、体质量指数(BMI)、既往病史、饮酒史、吸烟史。②病理资料及实验室指标:查阅病历采集肿瘤数量、肿瘤直径、肿瘤位置、肝包膜浸润、组织分化程度、肝功能 Child-Pugh 分级、肝癌 BCLC 分期等;术前患者实验室指标,包括白蛋白(ALB)、白细胞计数(WBC)、碱性磷酸酶(ALP)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)、乳酸脱氢酶(LDH)、中性粒细胞和淋巴细胞数比值(NLR)、甲胎蛋白(AFP)。③手术相关资料:术前体力状态(ECOG)评分、栓塞剂类型、微球种类、微球数量、微球最大直径、载药药物种类、载药剂量、术后表现。ECOG 评分 0~5 分,得分越高体力状态越差。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。连续性变量满足正态分布,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;分类变量以频数和百分比表示,组间差异采用 χ^2 检验进行比较,有序分类变量的比较采用 Mann-Whitney U 检验;采用 Logistic 回归分析 TACE 后发生 PES 的影响因素; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口学资料及病史比较

两组患者人口学资料及病史比较差异无统计学

意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组人口学资料及病史比较

参数	PES 并发组 ($n = 56$)	PES 未并发组 ($n = 51$)	$\chi^2/U/t$ 值	P 值
性别[$n(\%)$]			0.225	0.635
男	49(87.50)	43(84.31)		
女	7(12.50)	8(15.69)		
年龄[岁, $\bar{x} \pm s$]	54.82 \pm 9.16	53.65 \pm 10.42	0.618	0.538
BMI[kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$]	22.23 \pm 2.91	22.31 \pm 2.60	0.149	0.882
既往病史[$n(\%)$]				
高血压	17(30.36)	14(27.45)	0.110	0.741
糖尿病	13(23.21)	10(19.61)	0.206	0.650
心脏病	2(3.57)	3(5.88)	0.320	0.572
肝硬化	25(44.64)	26(50.98)	0.430	0.512
乙型肝炎病毒感染	45(80.35)	40(78.43)	0.061	0.806
饮酒史[$n(\%)$]	25(44.64)	22(43.14)	0.025	0.875
吸烟史[$n(\%)$]	35(62.50)	31(60.78)	0.033	0.855

2.2 病理资料及实验室指标比较

两组患者肿瘤直径、ALB 差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者肿瘤数量、肿瘤位置、肝包膜浸润、组织分化程度、肝功能 Child-Pugh 分级、肝癌 BCLC 分期、WBC、ALP、ALT、AST、TBil、LDH、NLR、AFP 差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 手术相关资料比较

两组患者术前 ECOG 评分、栓塞剂类型、载药微球、微球数量、载药剂量比较差异有统计学意义($P < 0.05$);两组微球种类、微球最大直径、载药药物种类、术后表现比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

2.4 TACE 后发生 PES 相关因素 logistic 分析

以 TACE 后是否发生 PES 为因变量(是 = 1, 否 = 0),肿瘤直径($\leq 3 \text{ cm} = 0, 3 \sim 5 \text{ cm} = 1, 5 \sim 10 \text{ cm} = 2, > 10 \text{ cm} = 3$)、ALB(连续变量)、术前 ECOG 评分(连续变量)、栓塞剂类型(微球 = 0、微球 + 碘化油 = 1、碘化油 = 2)、载药微球(载药微球 = 1, 常规微球 = 0)、微球数量(连续变量)、载药剂量(连续变量)为协变量,经过 Logistic 逐步回归筛选变量,结果显示载药微球、微球数量、载药剂量是 TACE 后发生 PES 的独立危险因素($P < 0.05$),见表 4。

3 讨论

TACE 是目前公认的中晚期 HCC 首选治疗方法,具有创伤小、不良反应少、可多次反复治疗等优

表 2 两组患者病理资料及实验室指标比较

参数	PES 并发组 (n = 56)	PES 未并发组 (n = 51)	$\chi^2/U/t$ 值	P 值
肿瘤数量[n(%)]			2.097	0.350
单发病灶	24(42.86)	29(56.86)		
双病灶	6(10.71)	4(7.84)		
多发病灶	26(46.43)	18(35.29)		
肿瘤直径[n(%)]			11.778	0.008
≤ 3 cm	19(33.93)	32(62.75)		
3~5 cm	10(17.86)	7(13.73)		
5~10 cm	15(26.79)	10(19.61)		
> 10 cm	12(21.43)	2(3.92)		
肿瘤位置[n(%)]			0.246	0.884
左侧	27(48.21)	24(47.06)		
右侧	25(44.64)	22(43.14)		
双侧	4(7.14)	5(9.80)		
肝包膜浸润[n(%)]			0.038	0.845
是	23(41.07)	20(39.22)		
否	33(58.93)	31(60.78)		
组织分化程度[n(%)]			0.117	0.732
中-高分化	30(53.57)	29(56.86)		
低分化	26(46.43)	22(43.14)		
肝功能 Child-Pugh 分级[n(%)]			1.094	0.295
A	51(91.07)	49(96.08)		
B	5(8.93)	2(3.92)		
肝癌 BCLC 分期[n(%)]			6.010	0.050
A	3(5.36)	6(11.76)		
B	18(32.14)	25(49.02)		
C	35(62.50)	20(39.22)		
ALB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	38.90 \pm 3.45	40.49 \pm 3.26	2.444	0.016
WBC($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	5.12 \pm 1.29	4.98 \pm 1.36	0.546	0.586
ALP(U/L, $\bar{x} \pm s$)	198.42 \pm 18.25	196.57 \pm 19.58	0.506	0.614
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	95.16 \pm 9.35	96.48 \pm 7.24	0.811	0.419
AST(U/L, $\bar{x} \pm s$)	83.25 \pm 10.31	82.86 \pm 8.62	0.211	0.833
TBil($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	107.68 \pm 3.15	108.34 \pm 3.66	1.017	0.311
LDH(IU/L, $\bar{x} \pm s$)	89.54 \pm 18.49	90.35 \pm 15.30	0.246	0.807
NLR($\bar{x} \pm s$)	2.71 \pm 0.84	2.65 \pm 0.63	0.415	0.679
AFP(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	968.66 \pm 221.58	959.60 \pm 236.39	0.205	0.838

点^[2]。但 TACE 后常伴随多种并发症,以 PES 最为常见,发生率超过 50%。PES 作为一种复杂的临床综合征,其发生涉及局部血流改变、缺氧、炎症反应、肿瘤溶解和免疫系统的相互作用,这些因素共同导致了 PES 的发生^[3-4]。PES 不利于预后,据研究发现,PES 会使接受 TACE 治疗的患者死亡风险提升将近 2 倍,平均总生存率显著低于未发生 PES 的患者(17.4% vs 42.6%)^[5]。因此,明确诊断 PES 并采取相应的专业干预措施,是提高 TACE 治疗安全性及改善患者预后的关键基础,也是改善 HCC 患者临床获益的重要途径。

表 3 两组患者手术相关资料比较

参数	PES 并发组 (n = 56)	PES 未并发组 (n = 51)	$\chi^2/U/t$ 值	P 值
术前 ECOG 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	1.86 \pm 0.54	1.27 \pm 0.33	6.739	0.000
栓塞剂类型[n(%)]			18.837	0.000
微球	10(17.86)	4(7.84)		
碘化油	12(21.43)	32(62.75)		
微球 + 碘化油	34(60.71)	15(29.41)		
微球种类[n(%)]				
常规微球	14(25.00)	13(25.49)	0.003	0.954
载药微球	26(46.43)	4(7.84)	19.696	0.000
常规微球 + 载药微球	4(7.14)	2(3.92)	0.523	0.469
明胶海绵微粒	5(8.93)	2(3.92)	1.094	0.295
微球数量(个, $\bar{x} \pm s$)	2.17 \pm 0.68	1.55 \pm 0.45	5.504	0.000
微球最大直径(μm , $\bar{x} \pm s$)	315.34 \pm 6.52	312.89 \pm 7.23	1.843	0.068
载药药物种类[n(%)]			2.575	0.276
表柔比星	18(32.14)	24(47.06)		
多柔比星	28(50.00)	19(37.25)		
伊达比星	10(17.86)	8(15.69)		
载药剂量(mg, $\bar{x} \pm s$)	426.52 \pm 100.14	476.84 \pm 80.65	2.845	0.005
术后表现[n(%)]				
发热	48(85.71)	42(82.35)	0.226	0.635
腹痛	25(44.64)	20(39.22)	0.323	0.570
恶心呕吐	48(85.71)	7(13.73)	0.035	0.851

表 4 TACE 后发生 PES 相关因素 Logistic 分析

因素	β	SE	wald χ^2	OR	95%CI		P 值
					上限	下限	
肿瘤直径							
≤ 3 cm	参照						
3~5 cm	0.546	0.478	1.305	1.726	0.376	4.406	0.254
5~10 cm	0.485	0.365	1.766	1.624	0.794	3.321	0.185
> 10 cm	0.677	0.415	2.661	1.968	0.872	4.439	0.104
ALB	0.956	0.742	1.660	2.601	0.608	11.138	0.198
术前 ECOG 评分	1.043	1.014	1.058	2.838	0.389	20.706	0.304
栓塞剂类型	0.575	0.498	1.333	1.777	0.670	4.717	0.249
载药微球	1.236	0.268	21.270	3.442	2.035	5.820	0.000
微球数量	1.305	0.357	13.362	3.688	1.832	7.424	0.000
载药剂量	0.112	0.036	9.679	1.119	1.042	1.200	0.002
常量	21.366	7.258	8.666				0.003

经过 Logistic 多因素分析,本研究结果发现载药微球、微球数量、载药剂量是 TACE 后发生 PES 的独立危险因素。本研究比较了 TACE 中使用的微球种类和微球数量,发现使用载药微球的 HCC 患者更易诱发术后 PES。载药微球的主要作用之一是将药物直接送至 HCC 病变区域,从而提高局部治疗效果,减少对周围健康组织的损害。但化疗药物本身具有一定药物毒性,病灶局部周围组织仍会受到损伤,导致机体出现明显不良反应;而随着微球数量增多,肿瘤区域的炎症反应更剧烈,炎症反应会激活免疫系统和炎症介质,进一步加

刷周围组织的受损,这些都会增加术后 PES 发生风险。另外,载药微球的机械性栓塞作用还可能导致栓塞更彻底,进而引起组织坏死和炎症反应,表现为栓塞综合征的典型症状,如疼痛、发热和恶心等。李娟等^[6]也发现微球个数、微球种类是 HCC 患者 TACE 后发生 PES 的影响因素,与本研究结果相似。本研究结果表明,载药剂量越大,TACE 后发生 PES 概率越高。载药微球内高浓度的化疗药物可能会接触到周围组织,使机体免疫系统过度反应,致免疫失衡,并且不同的化疗药物也具有不同的毒性特点。He 等^[7]研究认为载药微球、ALB 和载药剂量是首次 TACE 后 PES 的预测因子。针对载药微球、微球数量、载药剂量这 3 个危险因素,临床可以从以下方向入手进行干预^[8-10]:术前应充分评估患者病情,以获得全面的相关指标数据,制定个体化精准治疗方案;对于使用载药微球数量多、载药剂量高的患者,尽可能地通过控制微球数量和精确药物剂量来预防 PES 发生风险;术后可以给予物理降温及止吐、镇静、保肝、抗炎等药物进行对症预防,这也可以在一定程度预防 PES 的发生。

综上所述,载药微球、微球数量、载药剂量是 HCC 患者 TACE 后发生 PES 的独立危险因素,可针对性实施干预手段来提高 HCC 患者 TACE 安全性及临床获益。但本研究仍存在一些不足之处,首先研究对象来自单一中心,变量筛选可能存在偏倚;其次研究样本量较小。有待开展多中心、大样本量研究来验证结果并细化深入。

[参 考 文 献]

- [1] Arslan M, Degirmencioglu S. Risk factors for postembolization syndrome after transcatheter arterial chemoembolization[J]. *Curr Med Imaging Rev*. 2019, 15: 380-385.
- [2] 罗朝霞, 夏 辉, 龚 昭, 等. 肝动脉化疗栓塞联合阿帕替尼治疗中晚期肝癌有效性和安全性 Meta 分析[J]. *临床外科杂志*, 2022, 30: 1129-1132.
- [3] 于 翔, 成思航, 曹 磊, 等. 术前全身免疫炎症指数与 DEB-TACE 治疗肝癌患者预后相关性分析[J]. *介入放射学杂志*, 2021, 30: 461-465.
- [4] 周禄科, 杨 洁, 刘 林, 等. 92 例老年肝癌患者 TACE 后肝功能代偿不全的危险因素分析[J]. *临床消化病杂志*, 2022, 34: 189-193.
- [5] 高斯媛, 杨晓冬, 王丽萍, 等. 肝细胞癌 TACE 术后出现栓塞后综合征对患者临床死亡率的相关性分析[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25: 230-233.
- [6] 李 娟, 李 晓, 周纪妹. 肝癌经导管动脉化疗栓塞术后发生栓塞综合征的影响因素[J]. *癌症进展*, 2023, 21: 499-501.
- [7] He J, Yin X, Wang T, et al. Factors influencing postembolization syndrome in patients with hepatocellular carcinoma undergoing first transcatheter arterial chemoembolization[J]. *J Cancer Res Ther*, 2021, 17: 777-783.
- [8] 孔令玲, 钟丽霞, 杨 洋, 等. 经导管肝动脉化疗栓塞术后栓塞综合征的研究现状及护理进展[J]. *中华现代护理杂志*, 2021, 27: 976-980.
- [9] 何佳枫, 戚龙菊, 余 静, 等. 居家有氧运动对肝癌肝动脉化疗栓塞术患者症状群的干预研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2022, 37: 470-475.
- [10] 周春梅. 循证护理干预原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术后患者并发症的效果[J]. *慢性病学杂志*, 2021, 22: 792-794.

(收稿日期: 2023-11-20)

(本文编辑: 茹 实)