

•肝胆疾病专题

聚乙烯醇载药微球介入栓塞治疗
原发性肝癌患者的临床研究

张 耐

(徐州矿务集团总医院介入放射科, 江苏 徐州 221006)

摘要: **目的** 探讨聚乙烯醇载药微球介入栓塞治疗原发性肝癌对患者肝功能、血管新生控制情况的影响。**方法** 采用随机数字表法将2019年7月至2021年7月徐州矿务集团总医院收治的60例原发性肝癌患者分为对照组和观察组, 每组30例, 给予对照组患者常规栓塞治疗, 给予观察组患者聚乙烯醇载药微球介入栓塞治疗, 两组患者均于治疗后随访2个月。比较两组患者治疗后2个月临床疗效, 治疗前、治疗后2个月肝功能指标及血清低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子 (VEGF)、骨桥蛋白 (OPN) 水平, 以及治疗后2个月血管新生控制情况。**结果** 治疗后2个月, 观察组患者客观缓解率 (ORR) 为73.33%, 显著高于对照组的46.67%, 治疗后2个月, 两组患者血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBiL)、HIF-1 α 水平均显著低于治疗前, 且观察组 ALT、AST、HIF-1 α 显著低于对照组, 对照组患者血清 VEGF、OPN 水平均显著高于治疗前, 观察组血清 VEGF、OPN 水平均显著低于对照组; 观察组、对照组血流0级患者的占比分别为70.00%、36.67%, 观察组显著高于对照组; III级患者占比分别为3.33%、26.67%, 观察组显著低于对照组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 聚乙烯醇载药微球介入栓塞相比于常规栓塞, 可减轻原发性肝癌患者肝组织损伤, 进而改善肝功能, 并可降低肿瘤细胞增殖、转移能力, 控制肿瘤组织新生血管形成, 疗效显著。

关键词: 原发性肝癌; 聚乙烯醇; 载药微球; 介入栓塞; 肝功能; 血管新生

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.04.0014.04

原发性肝癌患者早期无特异性临床表现, 且病情进展较快, 多数患者就诊时肿瘤恶化程度较高, 严重影响患者的生命安全。目前原发性肝癌的首选治疗方式为手术切除, 但中晚期原发性肝癌患者采用手术治疗的效果不佳, 临床上对于无法手术切除的原发性肝癌患者多实施经导管动脉栓塞 (TACE) 术治疗, 其中碘化油与化疗药物混合栓塞作为常规 TACE 栓塞剂, 可有效阻断肿瘤营养供给, 但 TACE 术治疗后诱导的血管新生可造成肿瘤复发转移, 导致临床应用受限^[1-2]。研究发现, 聚乙烯醇载药微球作为一种新型载药介入栓塞系统, 可缓慢持续地释放抗肿瘤药物, 在提高局部有效浓度的同时降低外周血药浓度, 延长药物作用时间, 减少不良反应的发生^[3]。基于此, 本研究旨在探讨聚乙烯醇载药微球介入栓塞治疗原发性肝癌对患者肝功能、血管新生控制情况的影响, 现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用随机数字表法将2019年7月至2021年7月徐州矿务集团总医院收治的60例原发性肝癌患者分为对照组和观察组, 每组30例。对照组患者中男性19例, 女性11例; 年龄32~70岁, 平均(51.23 \pm 9.34)岁; 肿瘤直径2~8 cm, 平均(4.89 \pm 1.23) cm; 有肝硬化21例, 无肝硬化9例。观察组患者中男性20例, 女性10例; 年龄30~72岁, 平均(50.98 \pm 10.21)岁; 肿瘤直径3~9 cm, 平均(5.11 \pm 0.99) cm; 有肝硬化23例, 无肝硬化7例。对比两组患者一般资料, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 可实施组间对比。纳入标准: 符合《原发性肝癌诊疗规范 (2017年版)》^[4]中的相关诊断标准者; Child-Pugh 分级^[5]A级或B级者; 凝血功能正常者等。排除标准: 患有严重心、脑、肺等功能障碍者; 伴有其他恶性肿瘤者; 对碘化油、聚乙烯醇及化疗药物存在过敏反应

作者简介: 张耐, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 恶性肿瘤介入和外周血管疾病腔内治疗。

3178-3179.

- [10] 华鹏, 崔翔, 周荣赛, 等. 奥曲肽联合普萘洛尔治疗肝硬化上消化道出血患者效果及对炎症指标水平和门、脾静脉血流影响[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(5): 44-48.
- [11] 施媛, 张仪, 胡月. 奥曲肽联合普萘洛尔治疗肝硬化上消化道出

血的疗效和对脾静脉与门静脉内径及血流的影响[J]. 医学临床研究, 2018, 35(8): 1575-1577.

- [12] 王新宇. 内镜下套扎联合普萘洛尔和奥美拉唑治疗肝硬化上消化道出血对血流动力学、血清 hs-CRP、皮质醇的影响[J]. 中西医结合消化杂志, 2019, 27(6): 466-469.

者等。研究经徐州矿务集团总医院医学伦理委员会审核批准,患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 术前采用 Seldinger 法对右侧股动脉进行穿刺,并通过肠系膜上动脉和腹腔干造影来观察原发性肝癌肿瘤供血动脉、肝动脉等基本情况。选择性将微导管插至肿瘤供血动脉(根据病变范围及肿瘤大小、血供情况等选择),并进行药物灌注化疗,对照组患者根据肿瘤大小和血供情况选择栓塞剂,即 10 mL 碘化油注射液(烟台鲁银药业有限公司,国药准字 H37022398,规格:10 mL/剂)与 20~30 mg 盐酸表柔比星注射液(山东新时代药业有限公司,国药准字 H20123260,规格:10 mg/剂)充分混合,透视下将乳化后的混合液通过微导管经供血动脉缓慢注入,采用明胶海绵完成栓塞。观察组患者则将 1 瓶 100~300 μm 或 300~500 μm 聚乙烯醇栓塞微球(苏州恒瑞迦利生物医药科技有限公司,国械注准 20153131072)与 45 mg 盐酸表柔比星充分混合,静置 25~35 min,使化疗药物在微球中得以充分吸收,采用与对照组相同方法进行栓塞治疗。治疗后两组患者均进行保肝、抗感染等常规处理。两组患者均于治疗后随访 2 个月。

1.3 观察指标 ①临床疗效。治疗后 2 个月,参照《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》^[4] 中的相关标准评估临床疗效,其中完全缓解(CR)为病灶完全消失且至少维持 1 个月;部分缓解(PR)为病灶的长径与短径乘积减少 $>50\%$;疾病稳定(PD)为病灶的长径与短径乘积减少 $\leq 50\%$ 或增大 $\leq 25\%$;疾病进展(SD)为原病灶的长径与短径乘积增大 $>25\%$ 或出现新的病灶。客观缓解率(ORR)=(CR+PR)例数/总例数 $\times 100\%$ 。②肝功能指标。于治疗前、治疗后 2 个月,分别抽取两组患者空腹静脉血 4 mL,以 3 500 r/min 的转速离心 10 min 取血清,采用比色法测定血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平,采用胆红素氧化法测定血清总胆红素(TBiL)水平。③血清低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)、骨桥蛋白(OPN)水平。血样采集与血清制备方法同②,采用酶联免疫吸附实验法检测两组患者治疗前、治疗后 2 个月血清 HIF-1 α 、VEGF、OPN 水平。④血管新生控制情况。治疗后 2 个月,肿瘤

血管情况采用彩色多普勒能量成像评价,其中Ⅲ级:血管 >2 条,且肿瘤内点状血流 >4 个;Ⅱ级:血管 1~2 条,且肿瘤内有 3~4 个点状血流;Ⅰ级:肿瘤内有 1~2 个点状血流;0 级:肿瘤内没有血流信号^[6]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件处理数据,计数资料以[例(%)]表示,行 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 治疗后 2 个月,观察组患者 ORR 为 73.33%,显著高于对照组的 46.67%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR
对照组	30	2(6.67)	12(40.00)	10(33.33)	6(20.00)	14(46.67)
观察组	30	6(20.00)	16(53.33)	5(16.67)	3(10.00)	22(73.33)
χ^2 值						4.444
P 值						<0.05

注:CR:完全缓解;PR:部分缓解;SD:疾病进展;PD:疾病稳定;ORR:客观缓解率。

2.2 肝功能指标 治疗后 2 个月,两组患者血清 ALT、AST 水平均显著低于治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),血清 TBiL 水平均显著低于治疗前,但组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 血清 HIF-1 α 、VEGF、OPN 水平 治疗后 2 个月,两组患者血清 HIF-1 α 水平均显著低于治疗前,对照组患者血清 VEGF、OPN 水平均显著高于治疗前,观察组血清 HIF-1 α 、VEGF、OPN 水平均显著低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 3。

2.4 血管新生控制情况 治疗后 2 个月,观察组与对照组血流 0 级患者占比分别为 70.00%、36.67%,观察组显著高于对照组;Ⅲ级患者占比分别为 3.33%、26.67%,观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 4。

3 讨论

原发性肝癌发病病因目前尚未完全明确,相关研究显

表 2 两组患者肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT(U/L)		AST(U/L)		TBiL($\mu\text{mol/L}$)	
		治疗前	治疗后 2 个月	治疗前	治疗后 2 个月	治疗前	治疗后 2 个月
对照组	30	62.01 \pm 4.97	58.54 \pm 4.21*	70.21 \pm 1.98	64.67 \pm 6.44*	25.05 \pm 3.51	19.44 \pm 3.45*
观察组	30	62.65 \pm 5.07	30.34 \pm 3.87*	70.44 \pm 1.67	29.56 \pm 4.57*	25.86 \pm 3.45	18.34 \pm 1.98*
t 值		0.494	27.010	0.486	24.353	0.901	1.515
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天门冬氨酸氨基转移酶;TBiL:总胆红素。

表 3 两组患者血清 HIF-1α、VEGF、OPN 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)							
组别	例数	HIF-1α(ng/L)		VEGF(pg/L)		OPN(ng/mL)	
		治疗前	治疗后 2 个月	治疗前	治疗后 2 个月	治疗前	治疗后 2 个月
对照组	30	64.78±8.97	60.67±0.87*	11.65±1.97	15.56±1.79*	74.29±18.34	99.45±21.45*
观察组	30	64.76±9.01	56.45±0.42*	11.76±2.01	11.43±1.42	74.38±18.32	76.57±18.99
t 值		0.009	23.926	0.214	9.900	0.019	4.374
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，*P<0.05。HIF-1α：低氧诱导因子-1α；VEGF：血管内皮生长因子；OPN：骨桥蛋白。

表 4 两组患者血管新生控制情况比较 [例 (%)]					
组别	例数	0 级	I 级	II 级	III 级
对照组	30	11(36.67)	4(13.33)	7(23.33)	8(26.67)
观察组	30	21(70.00)	5(16.67)	3(10.00)	1(3.33)
χ ² 值		6.696	0.000	1.920	4.706
P 值		<0.05	>0.05	>0.05	<0.05

示，该病的发生可能与肝硬化、酒精性肝病等易感因素有关^[7]，患者多伴有肝区疼痛、乏力、发热等临床表现，具有发病率、致死率高的特点。现阶段，对于原发性肝癌患者，临床优先选择肿瘤切除术治疗，但由于原发性肝癌患者就诊时大部分已经是中晚期，肿瘤切除术的实施率并不高，因此，需探究一种安全有效的治疗方式以进一步提高原发性肝癌的治疗效果。

原发性肝癌肿瘤的血供主要来源于肝动脉供血，TACE 术通过阻断肝动脉供血促使肿瘤死亡，碘化油联合化疗药物混合作为传统栓塞可有效抑制原发性肝癌肿瘤的增殖，但由于部分病灶药物浓度不高，难以彻底清除肿瘤细胞，从而导致临床疗效不理想。由于碘化油联合化疗药物混合栓塞化疗药物随血流动至机体循环系统，从而对肝脏造成损害，而聚乙烯醇载药微球介入栓塞治疗过程中将栓塞剂注入肿瘤组织后，导管位置较固定，避免了化疗药物随血流进入循环系统，进而可降低肝组织的损伤，起到改善原发性肝癌患者肝功能的作用；同时聚乙烯醇一方面通过阻断肿瘤细胞的养分供给，另一方面通过抑制细胞连接处 R-连环蛋白的功能来阻断内皮细胞迁移，并促使 β-连环蛋白降解，进而可影响基因表达功能，有效抑制肿瘤血管新生，使血管新生得以控制^[8-9]。本研究发现，治疗后 2 个月观察组患者 ORR、血流 0 级患者的占比显著高于对照组，血清 ALT、AST 水平显著低于对照组，III 级患者的占比显著高于对照组，进一步提示聚乙烯醇载药微球介入栓塞治疗原发性肝癌可减少化疗药物对机体肝组织的危害，同时可控制肿瘤血管新生，进而提高疗效。

HIF-1A 在肿瘤细胞缺氧调节中起重要作用，能够增强肿瘤细胞在缺氧环境中的适应能力，其水平与肿瘤细胞的增殖活性呈正比；VEGF 是促血管生长因子，作为原发

性肝癌肿瘤转移和预后的重要指标，反映了肿瘤细胞的侵袭能力，具有促进血管内皮细胞增殖、迁移等作用，其水平越高代表肿瘤细胞侵袭能力越强；OPN 是一种高度糖基化和磷酸化的酸性活性蛋白，可作为肿瘤细胞生长的指标，具有降解细胞外基质、推进肿瘤细胞黏附及迁移的作用，其水平越高，代表肿瘤细胞的生长能力越强^[10]。本研究发现，对照组患者治疗后血清 VEGF、OPN 水平显著升高，这是由于单纯采用 TACE 术治疗无法彻底消灭肿瘤细胞，残存的肿瘤细胞可通过促进微血管生成因子和蛋白水解酶系统，诱导肿瘤发生复发、转移^[11]；治疗后观察组患者血清 HIF-1A、VEGF、OPN 水平均显著低于对照组，进一步说明相比传统栓塞，聚乙烯醇载药微球介入栓塞可有效控制肿瘤细胞增殖及转移，进而控制原发性肝癌患者病情。其原因可能为，聚乙烯醇载药微球介入栓塞加载量大，可根据情况选择合适药量，满足治疗需求；同时，导管的位置比较固定，药物进入肿瘤细胞后可减少进入人体循环系统的浓度，从而提高肿瘤组织内的药物浓度，延长肿瘤组织的停留时间，并可持续释放药物，进而可降低血清 HIF-1A、VEGF、OPN 水平，控制肿瘤细胞增殖及转移。常江等^[12]研究显示，聚乙烯醇载药微球介入栓塞可满足原发性肝癌患者治疗中需要的药物浓度，并延长药物释放时间，从而提高药物的利用率，抑制肿瘤细胞表达，缓解病情，与本研究结果基本相符。

综上，聚乙烯醇载药微球介入栓塞相比于常规栓塞，可减轻原发性肝癌患者肝组织损伤，进而改善肝功能，并可降低肿瘤细胞增殖、转移能力，控制肿瘤组织新生血管形成，疗效显著，值得临床进一步推广。

参考文献

- [1] 杨焕刚,李兆芳. 恩度联合经肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌患者的临床疗效及对患者血管新生的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(22): 3617-3621.
- [2] 王雅哲,赵捷,张小杉,等. 经导管动脉化疗栓塞术联合其他综合技术治疗原发性肝癌的研究进展 [J]. 中国医学影像学杂志, 2021, 29(8): 856-860.
- [3] 郝爱芹,张栋华,李文,等. 载药微球经导管动脉栓塞化疗治疗

•肝胆疾病专题

不同手术时机行腹腔镜胆囊切除联合快速康复外科护理治疗急性胆囊炎患者的随机对照研究

屠越, 郑意莉, 高琳瑜*

(无锡市第二中医医院普外科, 江苏 无锡 214121)

摘要: **目的** 探讨不同手术时机腹腔镜胆囊切除术联合快速康复外科护理对急性胆囊炎患者炎症因子、应激反应及免疫功能的影响, 为临床治疗提供依据。**方法** 回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 10 月无锡市第二中医医院收治的 66 例急性胆囊炎患者的临床资料, 根据不同手术治疗时机分为早期组 (发病均 <7 d) 与延期组 (发病均 ≥7 d), 各 33 例。两组患者均行腹腔镜胆囊切除术联合快速康复外科护理治疗。比较两组患者手术相关指标, 术前与术后 1 d 炎症因子、应激反应、免疫功能指标水平及术后并发症发生率。**结果** 早期组患者手术时间、肛门首次排气时间、住院时间、术后下床活动时间均显著短于延期组, 术中出血量显著少于延期组; 与术前比, 术后 1 d 两组患者血清 C-反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平均显著升高, 而早期组均显著低于延期组; 术后 1 d 两组患者免疫球蛋白 A (IgA)、免疫球蛋白 G (IgG)、免疫球蛋白 M (IgM) 水平均显著降低, 而早期组均显著高于延期组; 早期组患者术后并发症总发生率为 6.06%, 显著低于延期组的 24.24% (均 $P < 0.05$)。与术前比, 术后 1 d 两组患者肾上腺素 (E) 水平均升高, 但组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 急性胆囊炎患者早期行腹腔镜胆囊切除术联合快速康复外科护理可缩短手术时间、减少术中出血量, 促进术后康复, 缩短住院时间, 促进术后炎症消退, 减少对免疫功能的抑制和损伤, 且安全性较高。

关键词: 急性胆囊炎; 腹腔镜胆囊切除术; 炎症因子; 应激反应; 免疫功能

中图分类号: R657.4

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.04.0017.04

手术治疗是目前临床治疗急性胆囊炎的首选方式, 腹腔镜胆囊切除术是临床常用的微创术式, 具有创伤小、恢复快等优点, 已被广泛应用于急性胆囊炎的治疗, 且疗效良好^[1]。但手术治疗具有一定创伤性, 易导致机体产生氧化应激反应, 出现不同程度的免疫抑制^[2]。手术时机与患者个体差异均为影响手术疗效的重要因素, 尽可能地降低

手术创伤对患者预后具有重要作用, 但目前关于手术时机的选择仍存在一定争议。有研究报道, 将 72 h 设定为急性胆囊炎急诊手术的时限, 且认为越早进行手术, 效果越好^[3]; 但也有研究认为, 病情超过 72 h 的急性胆囊炎患者, 在炎症刺激作用下随着病情进展, 会于胆囊浆膜形成大量纤维粘连, 此时若强行手术可能会误伤胆管, 影响患

作者简介: 屠越, 大学本科, 副主任护师, 研究方向: 普外科护理。

通信作者: 高琳瑜, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 普外科疾病的诊疗。E-mail: meilidetutuma@126.com

- 肝癌的有效性及其安全性 [J]. 癌症进展, 2020, 18(16): 1700-1703.
- [4] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范 (2017 年版) [J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(7): 635-647.
- [5] 黄静文, 黎继昕, 苏赞, 等. MR T1rho 成像诊断肝硬化及其与肝功能 Child-Pugh 分级的关系 [J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(1): 81-85.
- [6] 李杰, 马晓洁, 杜小波, 等. 原发性肝癌血管生成拟态表达对患者预后的影响 [J]. 实用医院临床杂志, 2014, 11(2): 102-106.
- [7] 赵文菊. TACE 联合重组人 p53 腺病毒治疗对原发性肝癌患者免疫应答及预后的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(19): 3425-3430.
- [8] 黄文浩, 冯广森. 聚乙烯醇载药微球介入栓塞治疗原发性肝癌的临床分析 [J]. 实用肿瘤杂志, 2020, 35(3): 260-264.
- [9] 杜品清, 刘云国, 王东. 载药微球经导管动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌患者的疗效及对血清胎盘生长因子、异常凝血酶原水平的影响 [J]. 癌症进展, 2020, 18(13): 1358-1362.
- [10] 袁洪, 马彦寿, 李焕祥, 等. 硫普罗宁对原发性肝癌患者血清 MMP-9、VEGF 及肝功能的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(20): 109-112.
- [11] 李阳, 吴兴军. 经肝动脉化疗栓塞术联合血管内抑制素治疗肝癌的近期疗效及对血清标志物的影响 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(11): 1353-1356.
- [12] 常江, 郑琳, 赵妍, 等. 对比载药微球经导管动脉化疗栓塞与常规经导管动脉化疗栓塞治疗中晚期肝细胞癌的效果及安全性 [J]. 中国介入影像与治疗学, 2021, 18(5): 270-274.