

· 论 著 ·

肝动脉化疗栓塞治疗乙肝相关性肝细胞癌患者预后的影响因素

郭俊¹, 宋书红^{2,3}, 张丽¹, 杨靖³

1. 湖北医药学院附属东风医院肿瘤科, 湖北 十堰 442010;

2. 湖北医药学院附属东风医院心内科, 湖北 十堰 442010;

3. 湖北医药学院基础医学院微生物免疫教研室, 湖北 十堰 442000

摘要: **目的** 探讨影响经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)治疗乙肝相关性肝细胞癌患者预后的相关因素。**方法** 随机选取2013年1月至2015年12月收治的行TACE治疗的乙型肝炎相关性肝细胞癌患者120例作为研究对象,观察入选患者1年的生存情况,随访观察2016年12月截止。对影响TACE治疗的乙型肝炎相关性肝细胞癌患者预后的相关因素进行分析。**结果** 单因素分析结果显示,抗病毒治疗、低门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平(<80 U/L)、低血清胆红素水平(<34.2 $\mu\text{mol/L}$)、Child-Pugh 分级较低、无腹腔转移、无胸腔转移、无门静脉转移、年龄较低、介入治疗次数较多(3~4次)的患者病死率较低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。在进行TACE治疗的同时联用抗病毒治疗与不联用抗病毒治疗方案的Child-Pugh A级患者生存情况存在明显差异($P=0.003$)。多因素分析结果显示,TACE治疗次数($P=0.000$)、抗病毒治疗($P=0.000$)、胆红素水平($P=0.017$)、腹腔转移($P=0.009$)、门静脉转移($P=0.004$)是TACE治疗的乙型肝炎相关性肝细胞癌患者预后的相关影响因素。**结论** 影响TACE治疗的乙型肝炎相关性肝细胞癌患者预后的独立危险因素可能包括较高胆红素水平、腹腔转移以及门静脉转移,而其保护性因素则可能包括较多的TACE介入治疗的次数以及抗病毒治疗。

关键词: 肝肿瘤; 乙型肝炎; 经导管肝动脉化疗栓塞; 预后

中图分类号: R 735.7 R 512.6+2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)03-0317-04

Influence factors on prognosis of patients with hepatitis B-related hepatocellular carcinoma treated with transcatheter artery chemoembolization

GUO Jun*, SONG Shu-hong, ZHANG Li, YANG Jing

* Department of Oncology, Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442010, China

Corresponding author: SONG Shu-hong, E-mail: songshuhong685@163.com

Abstract: Objective To explore the influence factors on the prognosis of patients with hepatitis B-related hepatocellular carcinoma(HCC) treated with transcatheter arterial chemoembolization(TACE). **Method** A total of 120 patients with hepatitis B-related HCC, who underwent TACE from January 2013 to December 2015, were randomly selected as the study subjects and were followed up until December 2016 to observe one-year survival after treatment. The related prognostic factors of patients were screened and analyzed. **Results** The univariate analysis showed that antiviral therapy, low aspartate aminotransferase (AST) level (<80 U/L), low serum bilirubin level (<34.2 $\mu\text{mol/L}$), low Child-Pugh classification, no intra-abdominal metastasis, no pleural metastasis, no portal vein metastasis, younger and more times of interventional treatments were the factors influencing the prognosis of patients ($P<0.05$ or $P<0.01$). There was a significant difference in survival condition between patients treated with TACE plus antiviral therapy and patients treated with TACE without antiviral therapy in Child-Pugh A patients ($P=0.003$). Multivariate analysis showed that the frequency of TACE treatment ($P=0.000$), antiviral treatment ($P=0.000$), bilirubin level ($P=0.017$), peritoneal metastasis ($P=0.009$), portal vein metastasis ($P=0.004$) were related to the prognosis of hepatitis B-related HCC patients treated with TACE. **Conclusion** Higher bilirubin level, intra-abdominal metastasis and portal vein metastasis may be independent risk factors affecting the prognosis of patients with hepatitis B-related HCC treated with TACE, while antiviral therapy and more times of

interventional therapies may be the protective factors.

Key words: Hepatocellular carcinoma; Hepatitis B; Transcatheter arterial chemoembolization; Prognosis

Fund program: Scientific Research Program of Hubei Education Department (B2018117)

原发性肝癌(PHC)是临床上较为常见的一种恶性肿瘤,其发病率逐年上升^[1-3],其致死率高^[4-5]。有研究表明,在我国乙型肝炎相关性肝癌占 PHC 的 90% 以上^[6-7]。由于乙型肝炎相关性肝癌在发病初期患者并无明显不适,起病相对隐匿,而病情多数发展迅速,大多数患者被确诊时已经处于中晚期,预后相对较差^[8-9]。处于中晚期的患者,由于不能进行手术切除治疗,介入治疗是目前公认的用于其治疗的首选方法,在所有介入治疗方法中,经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)在临床上应用次数最多、最为广泛^[10-11]。本研究旨在探讨影响 TACE 治疗乙肝相关性肝细胞癌患者预后的相关因素,为临床上乙型肝炎相关性肝癌的治疗及预防提供一定的依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取 2013 年 1 月至 2015 年 12 月在本院收治的行 TACE 治疗的乙型肝炎相关性肝细胞癌患者 120 例。所有入选患者均由本院确诊为乙型肝炎相关性肝细胞癌。依据乙型肝炎病毒(HBV)DNA 检测联合 HBV 血清学标记,诊断乙型肝炎,并采用中国抗癌协会肝癌专业委员会 2001 年制订的肝癌病理学诊断及《原发性肝癌的临床诊断与分期标准》诊断肝癌。而肝硬化相关诊断则主要根据相关影像学检查进行诊断。在所有入选患者中,女 24 例,男 96 例;汉族 98 例,哈萨克族 8 例,回族 7 例,维吾尔族 5 例,其他民族共 2 例;在年龄方面,≥50 岁的患者 75 例,<50 岁的患者 45 例。在随访的 1 年内,共 67 例患者存活,53 例患者死亡。在进行 TACE 治疗前,有 7 例出现胸腔转移,29 例出现腹腔转移,66 例出现门静脉转移。在 Child-Pugh 分级方面,69 例为 A 级,46 例为 B 级,5 例为 C 级。92 例患者肿瘤直径 >5 cm,其中 47 例死亡;18 例肿瘤直径为 3~5 cm,其中 2 例死亡;10 例患者肿瘤直径 <3 cm,其中 0 例死亡。85 例患者为肿瘤多发,其中 42 例死亡;35 例患者为肿瘤单发,其中 11 例死亡。24 例乙型肝炎为 E 抗原阳性,94 例为乙型肝炎 E 抗原阴性,另外有 2 例未进行 E 抗原测定;34 例甲胎蛋白(AFP)水平正常(≤25 ng/ml),86 例 AFP 水平异常(>25 ng/ml)。68 例病毒载量高于检测下限,42 例病毒载量低于检测下限,10 例未测病毒载量。74 例

进行抗病毒治疗,其中 60 例病毒载量高于检测下限,14 例病毒载量低于检测下限;46 例未进行抗病毒治疗。

1.2 治疗方法 首先采用 Seldinger 技术行经皮 TACE 治疗。对患者一侧股动脉进行穿刺,并将动脉鞘管置入患者体内,通过 SP 微导管、cobra 导管以及 RH 导管,在肿瘤主要供血动脉处经血管造影插入导管,肝左、右动脉为绝大部分肿瘤主要供血动脉。首先采用 15 ml 40% 碘化油混悬液栓塞靶血管,然后再将化疗药物灌注入靶血管,如氟尿嘧啶、顺铂以及阿霉素等常规抗肿瘤药。每隔 4~6 周进行 1 次治疗,根据患者具体情况治疗 1~4 个周期。在随访的 1 年中,进行 TACE 治疗次数最少的为 1 次,次数最多的为 4 次,为避免对肝脏产生进一步损伤,所有患者在完成 TACE 术后需常规进行相关护肝治疗。并选择阿德福韦酯、替比夫定、恩替卡韦、拉米夫定等核苷酸类及核苷类药物作为抗病毒治疗药物,均按各药物的常规剂量口服给药。

1.3 随访与记录 通过电话随访、患者病历查阅以及问诊等方式对患者的临床资料进行记录,主要项目包括抗病毒治疗与否、影像学检查结果、Child-Pugh 分级、甲胎蛋白、HBV 血清学标志物、肝肾功能、血常规、年龄、性别、族别以及疾病的具体诊断时间等。对患者 1 年内的生存情况进行记录。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析。采用 χ^2 检验进行单因素分析;当 $1 \leq T \leq 5$ 或 $n < 40$ 时,计数资料的组间比较采用确切概率法;采用 Cox 比例风险模型的方法进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 对预后具有影响的因素的单因素分析 单因素分析结果显示,抗病毒治疗、AST、血清胆红素、Child-Pugh 分级、腹腔转移、胸腔转移、门静脉转移、年龄、介入治疗次数均是患者预后的影响因素,即抗病毒治疗、低 AST 水平(<80 U/L)、低血清胆红素水平(<34.2 $\mu\text{mol/L}$)、Child-Pugh 分级较低、无腹腔转移、无胸腔转移、无门静脉转移、年龄较低、介入治疗次数较多(3~4 次)的患者,病死率较低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),预后较好。见表 1。在进行 TACE 治疗的同时联用抗病毒治疗与不联用抗病毒治疗方案的

Child-Pugh A 级患者生存情况存在明显差异 ($P < 0.01$)。见表 2。

2.2 对预后具有影响的因素的多因素分析 多因素分析的具体方法为通过量化赋分处理对单因素分析所筛选出的对患者预后具有影响的抗病毒治疗、AST、血清胆红素、Child-Pugh 分级、腹腔转移、门静脉转移、年龄等指标,将其纳入 Cox 比例风险模型。结果显示,影响 TACE 治疗的乙型肝炎相关性肝细胞癌患者预后的独立危险因素可能包括胆红素水平较高、腹腔转移以及门静脉转移,而其保护性因素则为抗病毒治疗、介入治疗次数较多。见表 3。

3 讨论

TACE 是临床上介入治疗方法中应用次数最多、最为广泛的方法^[12-13]。但乙型肝炎相关性肝癌患者体内的乙型肝炎病毒可被高浓度的化疗药物再激活,使得患者的肝细胞遭受进一步的损伤,情况严重时患者甚至会因肝衰竭的出现而加速死亡^[14]。因此临床上对于乙型肝炎相关性肝癌的治疗方案研究也越来越重视^[15]。

本文旨在探讨影响 TACE 治疗乙肝相关性肝细胞癌患者预后的相关因素,为临床上乙型肝炎相关性肝癌的治疗及预防提供一定的科学依据。单因素分析结果显示,患者的预后受到抗病毒治疗、AST、血清胆红素、Child-Pugh 分级、腹腔转移、胸腔转移、门静脉转移、年龄、介入治疗次数的影响。由于 TACE 介入治疗会使得患者的肝功能受到进一步的损害,因此 TACE 治疗并不适用于肝功能极差的肝癌患者。本研究发现,在进行 TACE 治疗的同时联用抗病毒治疗与不联用抗病毒治疗方案的 Child-Pugh B 级及 C 级患者的生存情况差异不明显,这与类似研究的结果并不一致,笔者分析这可能是由于在本研究中 Child-Pugh B 级及 C 级患者样本相对较少,导致结果出现误差^[16]。血清胆红素作为肝细胞坏死的重要指标之一,此指标的检测在临床上相对简单,因此在其对行 TACE 肝癌患者有一定的参考价值。当肿瘤侵犯血管时会出现门静脉癌栓的形成,也使得患者肝功能出

表 1 对预后具有影响的因素的单因素分析 (例)

影响因素	例数	存活	死亡	病死率(%)	χ^2 值	P 值
抗病毒治疗						
是	74	48	26	35.14	6.385	0.012
否	46	19	27	58.70		
AST(U/L)						
<80	69	44	25	36.23	4.145	0.042
>80	51	23	28	54.90		
胆红素($\mu\text{mol/L}$)						
<34.2	98	61	37	37.76	6.798	0.033
34.2~51.3	12	4	8	66.67		
>51.3	10	3	7	70.00		
Child-Pugh 分级						
A	69	46	23	33.33	8.735	0.013
B	46	20	26	56.52		
C	5	1	4	80.00		
腹腔转移						
有	29	8	21	72.41	12.374	0.000
无	91	59	32	35.16		
胸腔转移						
有	12	2	10	83.33	8.294	0.004
无	108	65	43	39.81		
门静脉转移						
有	66	26	40	60.61	16.074	0.00
无	54	41	13	24.07		
年龄(岁)						
<50	45	20	25	55.56	3.787	0.052
>50	75	47	28	37.33		
介入治疗次数						
1~2 次	82	38	44	53.66	9.461	0.002
3~4 次	38	29	9	23.68		

表 2 联用与不联用抗病毒治疗方案的 Child-Pugh 不同分级患者生存情况 (例)

Child 分级	例数	存活	死亡	病死率(%)	χ^2 值	P 值
A 级						
是	44	35	9	20.45	9.064	0.003
否	25	11	14	56.00		
B 级						
是	28	14	14	50.00	1.239	0.266
否	18	6	12	66.67		
C 级						
是	2	1	1	50.00	-	0.400*
否	3	0	3	100.00		

注: * 表示采用确切概率法。

表 3 对预后具有影响的因素的多因素分析

影响因素	β	标准误	Wald	自由度	P 值	归因危险度	95% CI
介入治疗次数	-1.441	0.338	18.176	1	0.000	0.237	0.122~0.459
抗病毒治疗	-1.081	0.284	14.488	1	0.000	0.339	0.194~0.592
胆红素水平	0.448	0.187	5.739	1	0.017	1.565	1.085~2.258
腹腔转移	0.791	0.302	6.860	1	0.009	2.206	1.220~3.987
门静脉转移	0.935	0.327	8.176	1	0.004	2.547	1.342~4.835

现进一步的损害。当患者出现腹膜转移或腹腔淋巴结转移时表明肿瘤已开始向远处进行转移,出现此种情况的患者大多预后较差。在本研究中 Child-Pugh 分级为 C 级的患者在进行 TACE 治疗后 1 年内死亡率接近 100%,故 C 级患者在选择 TACE 治疗方案时,要对患者的肿瘤情况以及肝功能状态进行综合评估,方能选择有利于患者生存时间延长以及远期疗效提高的方案。研究表明,对于伴有活动性肝硬化的肝癌患者,使用核苷酸类及核苷类等抗病毒治疗药物不失为一种有效的治疗方法,不仅对防止肝癌患者术后复发,而且对患者预后的改善均具有一定的作用^[17-18]。本研究显示,与单独 TACE 治疗方案比较,在进行 TACE 治疗的同时联用抗病毒治疗的 A 级患者生存率明显提高。多因素分析结果显示,影响 TACE 治疗的乙型肝炎相关性肝细胞癌患者的保护性因素可能包括 TACE 介入治疗的次数以及抗病毒治疗的次数。因此临床上在对乙型肝炎相关性肝癌患者进行 TACE 治疗的同时联用抗病毒方案治疗,其总体治疗疗效以及患者的生存率有可能得到进一步的提高。

综上所述,影响 TACE 治疗的乙型肝炎相关性肝细胞癌患者预后的独立危险因素可能包括高胆红素水平、腹腔转移以及门静脉转移,而其保护性因素则可能包括较多的 TACE 介入治疗的次数以及抗病毒治疗。

参考文献

- [1] 王宏利,沙小莹,郭雅玲,等. HBx 与 p300CBP、Smad2 蛋白在乙肝相关性肝细胞癌中的表达[J]. 肝脏,2015,20(4):329-330,339.
- [2] 李包根,鄢业鸿,董春华,等. II 型毛玻璃样肝细胞在乙肝相关性肝细胞癌组织中的表达和意义[J]. 中华普通外科杂志,2016,31(11):956-957.
- [3] Lin YY, Lee RC, Tseng HS, et al. Objective measurement of arterial flow before and after transcatheter arterial chemoembolization: a feasibility study using quantitative color-coding analysis[J]. Cardiovasc Inter Rad, 2015, 38(6):1494-1501.
- [4] Wang Z, Chen R, Duran R, et al. Intraprocedural 3D quantification of lipiodol deposition on cone-beam CT predicts tumor response after transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2015, 38(6):1548-1556.
- [5] 胡其艳,杜珂. 乙肝相关性肝细胞癌患者的预防性抗病毒效果[J]. 国际病毒学杂志,2015,22(6):380-382.
- [6] Li Q, Ao GK, Duan F, et al. Incidence and therapeutic frequency of extrahepatic collateral arteries in transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: experience from 182 patients with survival time more than 3 years[J]. Eur J Radiol, 2015, 84(12):2555-2563.
- [7] Favelier S, Estivalet L, Pottecher P, et al. Novel imaging biomarkers of response to transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients[J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27(6):611-626.
- [8] 鲁睿,吕卓敏,袁鹏,等. SSBP1 在乙肝相关性肝细胞癌中的表达及临床意义[J]. 现代生物医学进展,2016,16(33):6448-6451,6490.
- [9] 周佳美,向慧玲,吕洪敏,等. 预防性抗病毒对 TACE 治疗的 HBVDNA 阴性乙肝相关性肝癌的效果[J]. 天津医药,2013,41(9):875-877.
- [10] Bennis Y, Savry A, Correard F, et al. Stability of a highly concentrated solution of epirubicin for conventional transcatheter arterial chemoembolization[J]. Int J Pharm, 2015, 495(2):956-962.
- [11] 文宠佩,林志东. 肝动脉化疗栓塞联合射频消融术在肝细胞癌中的应用价值[J]. 中国临床研究,2017,30(12):1653-1655.
- [12] 倪俊,袁文斌,岑峰,等. 抗病毒治疗在乙肝相关性肝癌术后肝内复发中的作用[J]. 中华肝胆外科杂志,2015,21(2):91-95.
- [13] 朱德东,石小军,王哲,等. 射频消融联合肝动脉化疗栓塞对大肝癌患者机体抗肿瘤免疫状态的影响[J]. 中华全科医学,2018,16(1):38-40.
- [14] 黎晓武,李金强,罗向波,等. 血清 GP73、HSP27 联合 AFP 检测在 HBV 相关早期肝细胞癌诊断的价值[J]. 实用预防医学,2016,23(11):1319-1321.
- [15] Kokabi N, Camacho JC, Xing M, et al. Immediate post-doxorubicin drug-eluting beads chemoembolization Mr Apparent diffusion coefficient quantification predicts response in unresectable hepatocellular carcinoma: a pilot study[J]. J Magn Reson Imaging, 2015, 42(4):981-989.
- [16] 高芸,李少一,高雪莹,等. FAT10 过表达对肝癌细胞 HepG2 侵袭及迁移能力的影响[J]. 实用预防医学,2013,20(5):517-520.
- [17] 陈紫桃,文小燕,易燕桃,等. LAM、ETV 抗病毒治疗对伴活动性肝硬化肝癌患者术后的影响[J]. 肝脏,2014,19(4):268-270.
- [18] 林楠,黄娇凤,李建英. 核苷(酸)类似物长期治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的 Meta 分析[J]. 中国临床研究,2017,30(2):168-174.

收稿日期:2018-08-11 编辑:王国品