

• 论 著 •

## 载药微球联合肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌患者的疗效观察

代树本,李海霞<sup>△</sup>,王秀香,李 辉  
沧州市第三医院介入科,河北沧州 061001

**摘要:目的** 分析载药微球联合肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗原发性肝癌(PHC)的疗效。**方法** 选择沧州市第三医院 2019 年 9 月至 2021 年 2 月诊治的 134 例 PHC 患者作为研究对象,使用随机数字表法将患者分成 C-TACE 组及 D-TACE 组,每组 67 例。C-TACE 组使用传统的碘化油栓塞治疗,D-TACE 组使用载药微球联合 TACE 治疗。检测并比较两组治疗前、治疗结束后 6 个月时的肝功能指标[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)]、肝癌细胞活力指标[甲胎蛋白异质体 3(AFP-L3)、高尔基体跨膜糖蛋白 73(GP73)、 $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶(AFU)]水平,观察并比较两组近期疗效及治疗过程中的不良反应发生情况。**结果** D-TACE 组临床总有效率高于 C-TACE 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗前,两组血清 ALT、AST、TBIL、AFP-L3、GP73、AFU 水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,D-TACE 组 ALT、AST、TBIL、AFP-L3、GP73、AFU 水平低于 C-TACE 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。D-TACE 组不良反应发生率低于 C-TACE 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 载药微球联合 TACE 治疗 PHC 能明显改善肝功能,提高近期疗效,降低肝癌细胞活力,提升治疗安全性。

**关键词:**载药微球; 肝动脉化疗栓塞术; 原发性肝癌; 肝功能; 近期疗效

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2022.22.014

**中图法分类号:**R735.7

**文章编号:**1673-4130(2022)22-2759-04

**文献标志码:**A

### Efficacy of drug-loaded microspheres combined with transcatheter arterial chemoembolization in patients with primary hepatic carcinoma

DAI Shuben, LI Haixia<sup>△</sup>, WANG Xiuxiang, LI Hui

Department of Interventional, the Third Hospital of Cangzhou, Cangzhou, Hebei 061001, China

**Abstract: Objective** To analyze the efficacy of drug-loaded microspheres combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in the treatment of primary hepatic carcinoma (PHC). **Methods** A total of 134 PHC patients diagnosed by the Third Hospital of Cangzhou from September 2019 to February 2021 were selected as the research subjects, and they were divided into the C-TACE group and the D-TACE group by random number table method, with 67 cases in each group. The C-TACE group was treated with traditional lipiodol embolization, and the D-TACE group was treated with drug-loaded microspheres combined with TACE. The levels of liver function indicators [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL)] and the liver cancer cell viability indicators [alpha-fetoprotein heterodimer 3 (AFP-L3), Golgi transmembrane glycoprotein 73 (GP73),  $\alpha$ -L-fucosidase (AFU)] before treatment and 6 months after treatment were detected and compared between the two groups. The short-term effects and the occurrence of adverse reactions during the treatment were observed and compared between the two groups. **Results** The total clinical effective rate of the D-TACE group was higher than that of the C-TACE group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Before treatment, there were no statistically significant differences in the serum levels of ALT, AST, TBIL, AFP-L3, GP73 and AFU between the two groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, the levels of ALT, AST, TBIL, AFP-L3, GP73 and AFU in the D-TACE group were lower than those in the C-TACE group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the D-TACE group was lower than that in the C-TACE group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Drug loaded microspheres combined with TACE in the treatment of PHC can significantly improve liver function, short-term efficacy, reduce liver cancer cell viability and improve treatment safety.

**Key words:** drug loaded microspheres; transcatheter arterial chemoembolization; primary hepatic carcinoma; liver function; short-term efficacy

原发性肝癌(PHC)居于我国恶性肿瘤第 4 位,死亡率位于第 3 位<sup>[1]</sup>。PHC 恶性程度较高,早期没有明显症状,肝功能轻微受损,而大部分中晚期患者失去了外科手术指征。肝动脉化疗栓塞术(TACE)是治疗 PHC 非手术治疗首选标准方式,经证实能缩小肿瘤体积,改善患者生存情况<sup>[2-3]</sup>。既往研究结果显示,TACE 疗效并不稳定,PHC 患者 1 年总体生存率为 70.30%,2 年为 51.58%,3 年为 40.40%,5 年仅有 32.40%<sup>[4]</sup>,亟待提升。载药微球是一种新型技术,属一种不可降解型载药微球<sup>[5]</sup>,它通过加载正电荷葱环类化疗药并促使其缓慢释放到病灶部位,进而辅助提升局部化疗药物浓度。目前关于载药微球联合 TACE 治疗 PHC 的研究已有报道,但未能完全明确其疗效。本研究探讨载药微球联合 TACE 治疗 PHC 的疗效,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择沧州市第三医院 2019 年 9 月至 2021 年 2 月诊治的 134 例 PHC 患者作为研究对象,使用随机数字表法将患者分成 C-TACE 组及 D-TACE 组,每组 67 例。C-TACE 组中男性 40 例,女性 27 例;年龄 41~73 岁,平均(58.50±4.15)岁;临床分期(TNM):I~II 期 11 例,III~IV 期 56 例;肝功能分级(Child-Pugh 分级):A 级 59 例,B 级 8 例;病灶数目:多发 20 例,单发 47 例。D-TACE 组,男性 41 例,女性 26 例;年龄 40~77 岁,平均(58.51±4.19)岁;TNM 分期:I~II 期 10 例,III~IV 期 57 例;Child-Pugh 分级:A 级 61 例,B 级 6 例;病灶数目:多发 22 例,单发 45 例。两组患者性别、年龄、TNM 分期、Child-Pugh 分级及病灶数目比较,差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ ),具有可比性。纳入标准:(1)符合 PHC 规范化诊治专家共识中相关诊断标准;(2)无肝外转移;(3)患者知情同意;(4)预计生存期大于 3 个月。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤患者;(2)伴有心脑血管疾病患者;(3)合并门静脉主干癌栓或梗阻性黄疸患者;(4)妊娠期、哺乳期患者;(5)严重癌因疲乏患者。本研究经沧州市第三医院医学伦理委员会审核批准(审批号:20BZX072)。

**1.2 治疗方法** C-TACE 组进行传统 TACE 治疗,治疗期间隔 4 周,在数字减影心血管造影设备监测下,导管经右侧股动脉插管进入肠系膜上动脉。造影后根据肿瘤大小及供血情况进行碘化油(上海万代制药有限公司,国药准字 H20064893,规格 10 mL)栓塞治疗,多次交替注射丝裂霉素(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20023070,规格 2 mg)10~15 mg、吡柔比星(浙江海正药业股份有限公司,国药准字 H20045983,规格 10 mg)20~40 mg、5-氟尿嘧啶(海南中化联合制药工业股份有限公司,国药准字 H20051627,规格 0.5 g,按氟尿嘧啶计)500~1 000 mg。治疗后 7 d 进行常规保肝治疗。D-TACE

组使用载药微球联合 TACE 治疗,TACE 治疗方案同 C-TACE 组。载药微球使用 CalliSpheres 微球(苏州恒瑞迦利生物医药科技有限公司),在栓塞时向动脉内缓慢推注,直至达到栓塞终点。终点标准:肿瘤血管血流变缓,2~5 个心跳造影剂消失。

## 1.3 评价指标

**1.3.1 标本采集** 治疗前 1 d 及治疗结束后 6 个月时抽取两组患者外周肘静脉血 8 mL,3 000 r/min 离心处理 10 min,取上层血清保存待检。

**1.3.2 肝功能指标检测** 使用全自动生化分析仪(NSA-400 型,沈阳东软医疗系统有限公司)检测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)水平。

**1.3.3 肝癌细胞活力指标检测** 使用酶联免疫吸附试验检测血清甲胎蛋白异质体 3(AFP-L3)、高尔基体跨膜糖蛋白 73(GP73)、 $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶(AFU)水平。AFP-L3 试剂盒(货号 EY2683)购于上海一研生物科技有限公司,GP73 试剂盒(专利产品号 200710107505.1)购于北京热景生物技术有限公司。 $\alpha$ AFU 试剂盒(货号 FY-A014459)购于上海富雨生物科技有限公司。

**1.3.4 不良反应** 统计两组患者恶心呕吐、发热、腹痛发生情况。

**1.3.5 近期疗效** 治疗结束后随访 6 个月时,采用实体瘤疗效评价标准(mRECIST)评定近期疗效。完全缓解(CR):肝癌肿瘤消失至少 4 个月。部分缓解(PR):肝癌肿瘤缩小 50%及以上至少 4 个月。病灶稳定(SD):肝癌肿瘤缩小不足 50%或增大不足 25%。疾病进展(PD):肝癌肿瘤增大 25%及以上,或者出现一个或多个肝癌新病灶。临床总有效率=(CR 例数+PR 例数)/总例数 $\times$ 100%。

**1.4 统计学处理** 使用 SPSS19.00 统计软件进行数据处理。计量资料首先进行正态性检验均符合正态分布,故采用  $\bar{x}\pm s$  表示,使用两独立样本  $t$  检验进行比较;计数资料采用例数、率表示,使用  $\chi^2$  检验进行比较。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组近期疗效比较** D-TACE 组临床总有效率高于 C-TACE 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组近期疗效比较

组别	<i>n</i>	CR ( <i>n</i> )	PR ( <i>n</i> )	SD ( <i>n</i> )	PD ( <i>n</i> )	总有效 [ <i>n</i> (%)]
C-TACE 组	67	27	20	14	6	47(70.1)
D-TACE 组	67	43	16	6	2	59(88.1)
$\chi^2$						6.501
<i>P</i>						0.011

**2.2 两组肝功能比较** 治疗前,两组 ALT、AST、TBIL 水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,D-TACE 组 ALT、AST、TBIL 水平低于 C-TACE 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

**2.3 两组肝癌细胞活力比较** 治疗前,两组 AFP-

L3、GP73、AFU 水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,D-TACE 组 AFP-L3、GP73、AFU 水平低于 C-TACE 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 2 两组患者肝功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ALT(U/L)		AST(U/L)		TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
C-TACE 组	67	62.9 $\pm$ 3.5	58.1 $\pm$ 2.6	83.5 $\pm$ 4.8	71.8 $\pm$ 4.5	81.5 $\pm$ 4.4	72.7 $\pm$ 2.9
D-TACE 组	67	62.1 $\pm$ 3.5	50.4 $\pm$ 2.1	84.8 $\pm$ 4.2	64.9 $\pm$ 4.1	81.6 $\pm$ 4.6	63.6 $\pm$ 2.2
t		1.323	18.858	1.668	9.278	0.129	20.463
P		0.188	<0.001	0.098	<0.001	0.898	<0.001

表 3 两组肝癌细胞活力比较( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )

组别	n	AFP-L3		GP73		AFU	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
C-TACE 组	67	214.3 $\pm$ 12.2	103.9 $\pm$ 3.2	276.9 $\pm$ 16.6	132.7 $\pm$ 12.4	84.7 $\pm$ 2.4	27.8 $\pm$ 1.9
D-TACE 组	67	214.9 $\pm$ 12.3	65.9 $\pm$ 3.1	276.8 $\pm$ 16.2	87.9 $\pm$ 12.9	84.3 $\pm$ 2.6	16.1 $\pm$ 1.6
t		0.283	69.814	0.035	20.494	0.925	38.555
P		0.777	<0.001	0.972	<0.001	0.356	<0.001

**2.4 两组不良反应发生情况比较** D-TACE 组患者不良反应发生率低于 C-TACE 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 4 两组不良反应发生情况比较

组别	n	恶心呕吐 (n)	发热 (n)	腹痛 (n)	合计
					[n(%)]
C-TACE 组	67	7	6	4	17(25.4)
D-TACE 组	67	1	2	1	4(6.0)
$\chi^2$					9.543
P					0.002

### 3 讨论

PHC 发生机制较复杂,与多种因素有关,包括致癌基因、抑癌基因、吸烟、饮酒及遗传。对于 PHC 治疗以手术、栓塞为主<sup>[6-7]</sup>。中晚期不能进行手术的患者可以进行 TACE 治疗<sup>[8-9]</sup>。多项研究表明,TACE 为主的综合治疗可以延长中晚期 PHC 患者生存时间,改善生存质量<sup>[10-11]</sup>。既往研究表明,TACE 在促使肿瘤完全坏死上的有效率可高达 20%,对 PHC 患者疗效较确切<sup>[12]</sup>。虽然 TACE 治疗可以控制 PHC 发展,延长患者生命,但反复 TACE 治疗会导致肝功能恶化,最终加重病情<sup>[13]</sup>。VOGL 等<sup>[14]</sup>认为,TACE 治疗后肝癌组织会发生广泛性缺氧,诱导血管内皮生长因子的激活和血管化,导致复发和转移。故而本研究建议使用 TACE 联合其他方式进行治疗。目前市

场上的载药微球主要有生物降解型、非生物降解型两种,我国临床主要使用非生物降解型微球<sup>[15-16]</sup>。HepaSphere 微球从药代动力学上可获得良好的栓塞效果,且释放药物能力突出。CalliSpheres 载药微球是一种新型药物运输系统,通过向肿瘤体内注入相对大剂量的化疗药物,可以延迟药物释放时间,减少化疗药物进入全血系统引起的不良反应,可以同时发挥栓塞剂的栓塞作用和化疗药物的局部毒性,肿瘤的局部反应明显优于 TACE。本次治疗使用 50~100  $\mu\text{m}$  规格 HepaSphere 微球,经加载药物后其粒径达到了 200~300  $\mu\text{m}$ 。

李富永等<sup>[17]</sup>的研究发现,使用载药微球联合 TACE 治疗后 PHC 患者 AST、ALT 及 TBIL 水平明显降低,总有效率为 89.47%,该研究得出 PHC 患者治疗后的肝功能结果及近期疗效与本研究一致。TACE 可抑制肝癌细胞活力,诱导肝癌细胞发生凋亡。载药微球具有较好韧性及可塑性,对肿瘤病灶供血血管的栓塞作用更好。载药微球用于 TACE 能更有效地诱导肝癌细胞发生凋亡,进而抑制肝癌细胞活力,本研究中 D-TACE 组 AFP-L3、GP73、AFU 水平较 C-TACE 组低,也证实了该结论。同时,D-TACE 组患者不良反应率为 6.0%,明显低于 C-TACE 组的 25.4% ( $P < 0.05$ ),也低于蒲长宇等<sup>[18]</sup>报道的 21.36%。常规 TACE 栓塞剂由碘化油及化疗药物混合而成,碘化油乳剂随血液进入全身循环系统,从而增加了恶心呕吐、发热、腹痛等不良反应。同时病灶

部位局部药物浓度降低,肿瘤周围侧支循环冲刷碘化油,引起栓塞不彻底,进而影响预后效果。载药微球配合 TACE 的加载药物量大,能满足治疗需求,其位置相对固定,不易随血流移动,既能提高肿瘤组织内的药物浓度,延长化疗药物作用时间,也能减少相应化疗药物进入人体循环系统<sup>[19-20]</sup>,减轻不良反应。

综上所述,载药微球联合 TACE 治疗 PHC,既能改善肝功能,提升近期疗效,又能抑制肝癌细胞活力,减轻不良反应。

## 参考文献

- [1] 温玉蓉,张玉婷,王瑞霞,等.原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术后出现电解质紊乱与治疗有效率相关性分析[J].实用放射学杂志,2021,37(3):471-474.
- [2] 卓恩挺,郑扬慈,符国宏,等.肝动脉化疗栓塞术联合无水酒精消融术在老年原发性肝癌中的临床效果[J].中国老年学杂志,2021,41(14):2956-2958.
- [3] 李清桂,唐瑛,龙禹.雷替曲塞联合顺铂在原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术中应用的临床观察[J].解放军医药杂志,2021,33(2):29-32.
- [4] 蒋富强,卢伟,杜鹏,等.三氧化二砷联合经导管肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌对肿瘤标志物、免疫能及凋亡分子的影响[J].胃肠病学和肝病学杂志,2021,30(12):1354-1357.
- [5] 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(2):186-190.
- [6] 王文辉,李宝华,李雷,等.载药微球治疗中期原发性肝癌 25 例[J].介入放射学杂志,2021,30(3):270-274.
- [7] 张大闯,马富权,马富平,等.载药微球与传统 C-TACE 在治疗乏血供型原发性肝癌中的临床疗效对比[J].现代消化及介入诊疗,2021,26(6):689-692.
- [8] 陈品,田世江,张宏坤,等. CalliSpheres 载药微球栓塞治疗原发性巨块型肝癌病人的疗效及对肿瘤标志物、肝功能的影响[J].蚌埠医学院学报,2021,46(4):512-517.
- [9] 朱孟超,张庆桥,徐浩,等. CalliSpheres 载药微球治疗原发性肝癌并发肝脓肿 4 例分析[J].介入放射学杂志,2020,29(9):939-941.
- [10] 杜品清,刘云国,王东,等.载药微球经导管肝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.

- [11] 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.
- [12] 李亚华,段旭华,韩新巍,等. TACE 术中应用三氧化二砷 CalliSpheres 载药栓塞微球治疗 BCLC B 期原发性肝癌 13 例[J].介入放射学杂志,2019,28(3):232-236.
- [13] SCOGGINS C R. TACE or TARE for unresectable neuroendocrine liver metastases: can we finally start to focus on value? [J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(4): 1876-1877.
- [14] VOGL T J, MARKO C, LANGENBACH M C, et al. Transarterial chemoembolization of colorectal cancer liver metastasis: improved tumor response by DSM-TACE versus conventional TACE, a prospective, randomized, single-center trial [J]. Eur Radiol, 2021, 31(4): 2242-2251.
- [15] 刘金,曹刚,张根山,等.国产 CalliSpheres 载药微球治疗原发性肝癌 12 例[J].介入放射学杂志,2017,26(11):993-998.
- [16] 王文辉,段旭华,李浩,等.经肝动脉化疗栓塞术中应用三氧化二砷载药微球与三氧化二砷碘化油治疗不可切除原发性肝癌的成本效益分析[J].临床肝胆病杂志,2021,37(9):2125-2129.
- [17] 李富永,孙玉敏,石明波.载药微球及超液化碘油用于肝癌肝动脉栓塞术的价值比较[J].现代消化及介入诊疗,2020,25(5):4.
- [18] 蒲长宇,陈琦.载药微球用于中晚期肝癌 TACE 术对肝功能及免疫功能的影响[J].肝脏,2020,25(1):145-150.
- [19] KUSHWAH V, LOPES D G, KOUTSAMANIS I, et al. Evolution of the microstructure and the drug release upon annealing the drug loaded lipid-surfactant microspheres [J]. Eur J Pharm Sci, 2020, 147: 105278.
- [20] JAHROMI A B, SALAHINEJAD E. Competition of carrier bioresorption and drug release kinetics of vancomycin-loaded silicate macroporous microspheres to determine cell biocompatibility [J]. Ceram Int, 2020, 46(16): 26156-26159.

(收稿日期:2022-03-15 修回日期:2022-09-14)

(上接第 3758 页)

- [14] 童辉,徐胜前,龚勋,等.维生素 D 结合蛋白在类风湿关节炎继发骨质疏松中的临床研究[J].中华风湿病学杂志,2018,22(10):694-698.
- [15] 蒋欢欢,金晨慈,颜孙舜,等.老年人慢性阻塞性肺疾病稳定期维生素 D 结合蛋白基因多态性研究[J].中华老年医

学杂志,2019,38(12):1348-1352.

- [16] 周静,程军.超声结合血清维生素 D 结合蛋白检测在急性胰腺炎诊断中的价值[J].安徽医药,2018,22(1):96-99.

(收稿日期:2021-12-27 修回日期:2022-08-16)