

中晚期肝癌患者肝动脉化疗栓塞术后肝功能代偿不全影响因素分析^{*}

南方医科大学顺德医院(佛山市顺德区第一人民医院) 赵淑芬 刘卓环 黄江远 罗美华^{*} 周成宇, 佛山 528300

摘要 目的:分析中晚期原发性肝癌(HCC)首次行肝动脉化疗栓塞术(TACE)后出现肝功能代偿不全的影响因素。方法:回顾性分析103例中晚期HCC首次行TACE术患者的临床资料,根据其术后是否发生肝功能代偿不全分为2组,对2组患者术前、术后相关临床数据进行单因素与多因素分析,找出影响患者术后出现肝功能代偿不全的主要因素。结果:单因素分析显示,术前患者吸烟、年龄、门脉Ⅱ级主干癌栓、乙肝、凝血酶原时间、D-二聚体、谷氨酰转肽酶(GGT)水平、肿瘤大小均是首次TACE术后出现肝功能代偿不全的影响因素(均 $P < 0.05$);多因素logistic回归分析显示,年龄、凝血酶原时间、D-二聚体、GGT、肿瘤大小是首次TACE术后出现肝功能代偿不全的危险因素(均 $P < 0.05$)。结论:高龄、肿瘤较大、凝血酶原时间、D-二聚体、GGT升高的中晚期HCC患者行TACE术后出现肝功能代偿不全的风险高。

关键词 原发性肝癌;经肝动脉化疗栓塞;中晚期肝癌;肝功能储备;肝功能代偿不全

中图分类号 R753.7 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20190105

Multivariate analysis of liver function reserve after transcatheter arterial chemoembolization in patients with advanced liver cancer ZHAO Shu-fen, LIU Zhuo-huan, HUANG Jiang-yuan, LUO Mei-hua^{*}, ZHOU Cheng-yu. Shunde Hospital of Southern Medical University (First People's Hospital of Shunde District), Foshan 528300, China

Abstract Objective: To analyze the influencing factors of compensatory insufficiency of liver function in patients with advanced primary hepatocellular carcinoma (HCC) for the first time after transcatheter arterial chemoembolization (TACE). Methods: A total of 103 patients with primary advanced HCC who underwent TACE for treatment were reviewed, and divided into two arms according to whether insufficiency of liver function was developed after TACE. Univariate and multivariate analyses were performed on the clinical data before and after TACE to screen the main factors influencing postoperative insufficiency of liver function. Results: Univariate analysis showed that smoking, age, main portal vein (Type II) tumor thrombus, hepatitis B infection status, prothrombin time, D-dimer, GGT level and main tumor size before TACE were the influencing factors of compensatory insufficiency of liver function after the first time of TACE ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that age, prothrombin time, D-dimer and GGT and tumor size were the influencing factors of compensatory insufficiency of liver function after the first time of TACE ($P < 0.05$). Conclusion: Advanced age, larger tumor size, prothrombin time, D-dimer and elevated GGT increased the risk of compensatory insufficiency of liver function in patients with advanced HCC after TACE.

Key words Primary liver cancer; Hepatocellular carcinoma; Transcatheter arterial chemoembolization; Advanced liver cancer; Liver function reserve; Liver function compensatory insufficiency

经肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是治疗中晚期原发性肝癌的主要治疗手段^[1]。在临床工作中,部分病例于术后1个月仍未能恢复,甚至肝功能损伤加重,属于肝功能代偿不全。本研究分析影响TACE术后出现肝功能代偿不全的相关因素,为术前的评估及预防提供证据。

资料与方法

一般资料 回顾性分析2013年1月~2017年

4月佛山市顺德区第一人民医院收治的103例中晚期肝细胞癌患者的临床资料。纳入标准:肝细胞癌的诊断符合2011年的原发性肝癌诊疗规范(2011年版)^[2],经病理或细胞学或临床诊断(影像学及血清甲胎蛋白水平检测)确诊为Ⅲ期肝细胞癌,临床诊断无远处转移,无肝破裂出血,肝功能分级Child-Pugh分级A级,排除血液系统疾病,初次行TACE治疗。

观察指标 ①基本资料:如性别及年龄等;②TACE前肿瘤影像相关资料:如肿瘤大小、肿瘤单发/多发等;③TACE前生化检验指标:谷氨酰转肽酶(GGT)、活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间及D-二聚体水平等。④首次TACE后血清前白蛋

^{*}基金项目:佛山市自筹经费类科技计划项目(No: 2016AB003473);佛山市十三五高水平重点专科建设项目

^{*}通信作者:罗美华, E-mail: lizihua998@163.com

白水平、腹水、肝性脑病、血清总胆红素水平。

TACE 操作 经皮行股动脉穿刺置管至肝固有动脉或其分支,然后进行造影以明确目标血管,继以微导管插入肿瘤的供血动脉,注射表柔比星 30 mg/m^2 (辉瑞制药有限公司,国药准字 H20000496, $10 \text{ mg} \times 1 \text{ 瓶/盒}$),用 40% 超液化碘化油对比剂 $10 \sim 20 \text{ mL}$ 和明胶海绵[新乡市鸿润医疗器械有限公司,国食药监械(准)字 2012 第 3641709 号]进行靶动脉栓塞。当栓塞剂在肿瘤内充填满意后即停止推注。

经 TACE 后肝功能恢复标准 肝功能代偿良好组(良好组):术后无腹水、无肝性脑病、 $\text{TBIL} < 34.2 \mu\text{mol/L}$ 、 $\text{ALB} > 35 \text{ g/L}$ 。肝功能代偿不全组(不全组):术后 1 个月合并少量/大量腹水或 $\text{TBIL} > 34.2 \mu\text{mol/L}$ 或 $\text{ALB} < 35 \text{ g/L}$ 或肝性脑病,或死于肝衰竭。

统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计学软件。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,符合方差齐性,采用独立样本 t 检验,不符合方差齐性,采用 t 检

验;不符合正态性和方差齐性,以中位数(四分位数间距)表示,采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料用百分数(%)表示,比较采用 χ^2 检验。影响因素的分析选择单因素分析,有差异的指标进行多因素 logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

术后肝功能恢复情况 103 例(男 90,女 13)患者,年龄 $28 \sim 82$ 岁,平均 (55.5 ± 12.4) 岁。首次 TACE 术前肝功能分级均为 Child-Pugh 分级 A 级,根据首次 TACE 术后肝功能情况,分为肝功能代偿良好组 76 例,肝功能代偿不全组 27 例。

单因素分析 年龄、吸烟、门脉 II 级主干癌栓、乙肝、凝血酶原时间、D-二聚体值、GGT 值、肿瘤大小是影响肝癌患者 TACE 术后肝功能的相关因素(均 $P < 0.05$),见表 1。

多因素分析 多因素 logistic 回归分析显示年龄、凝血酶原时间、D-二聚体、GGT、肿瘤大小是影响患者首次行 TACE 术后出现肝功能代偿不良的主要因素,见表 2。

表 1 2 组间各指标的单因素分析

组别	例	性别(例)		年龄 (岁)	吸烟 (例)	门脉Ⅱ级癌 栓阳性(例)	肿瘤(例)	
		男	女				单发	多发
不全组	27	25	2	52.5 ± 12.2 *	21 *	14 *	15	12
良好组	76	65	11	58.2 ± 13.4	39	9	33	43

组别	例	乙肝 (例)	APTT (s)	PT (s)	D-二聚体 (μg/mL)	血小板计数 (×10 ⁹ /L)
不全组	27	26 *	36.85 ± 4.30	14.75 ± 1.13 *	4.60(0.73,6.99) *	211.04 ± 100.29
良好组	76	58	36.20 ± 3.49	13.98 ± 0.91	1.40(0.37,1.78)	191.53 ± 64.51

组别	例	CRP(μg/mL)	AST(U/L)	GGT(U/L)	肿瘤大小(cm)		
					<5	5~10	>10
不全组	27	14.99(5.88,31.66)	63.56 ± 30.68	275(137,465.5) *	4 *	7	16
良好组	76	5.74(3.49,16.53)	58.36 ± 49.003	159(56.75,210)	32	25	19

注:与良好组比较, $^* P < 0.05$

表 2 多因素 logistic 回归分析结果

指标	<i>B</i>	<i>Wald</i>	<i>Sig.</i>	<i>Exp(B)</i>	95.0% <i>C. I. for EXP(B)</i>	
					<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
门脉 II 级癌栓	-1.469	3.216	0.114	0.451	0.042	1.444
乙肝	-2.226	1.237	0.278	0.109	0.002	5.963
年龄	0.094	3.167	0.025	1.095	0.991	1.210
PT	1.682	5.754	0.016	5.376	1.360	2.124
D-二聚体	-0.469	9.278	0.003	0.626	0.273	0.755
GGT	-0.008	5.016	0.025	0.995	0.991	0.999
肿瘤大小	0.870	0.328	0.008	0.419	0.426	4.125
吸烟	0.363	1.603	0.206	0.695	0.786	2.224

(下转第 82 页)

- 4 Miossec P. Th1/Th2 cytokine balance in arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(12): 2105-2115.
- 5 Winchester RJ, Koffler D, Litwin SD, et al. Observations on the eosinophilia of certain patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1971, 14(5): 650-665.
- 6 Panush RS, Franco AE, Schur PH. Rheumatoid arthritis associated with eosinophilia [J]. *Ann Intern Med*, 1971, 75(2): 199-205.
- 7 Davis P, Hughes GRV. Significance of eosinophilia in gold therapy [J]. *Arthritis Rheum*, 1974, 17(6): 964-968.
- 8 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 嗜酸粒细胞增多症诊断与治疗中国专家共识(2017 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2017,

38(7): 561-565.

- 9 蔡邵哲, 明冰霞, 董凌莉. IgG4 相关性疾病研究进展 [J]. *内科急危重症杂志*, 2018, 24(2): 100-105.
- 10 Azuma N, Matsui K, Hashimoto N, et al. Successful switch to golimumab for eosinophilia and skin symptoms related to multiple biologics in a patient with rheumatoid arthritis [J]. *Intern Med*, 2017, 56(12): 1585-1590.
- 11 Cancelliere N, Barranco P, Vidaurrázaga C, et al. Subacute prurigo and eosinophilia in a patient with rheumatoid arthritis receiving infliximab and etanercept [J]. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2011, 21(3): 248-249.

(2017-10-11 收稿 2018-02-01 修回)

(上接第 20 页)

D-二聚体水平 肝功能代偿不全组 D-二聚体平均水平较肝功能代偿组高 [(5.18 ± 8.44) μg/mL vs (2.17 ± 5.00) μg/mL, $P < 0.05$]。

讨 论

术前肝的储备功能与 TACE 术后肝衰竭的发生密切相关, 肝储备功能越差, 生存期越短^[1]。现临床常用的判断肝功能分级的 Child-Pugh 分级中, 主要项目为肝性脑病、凝血酶原时间、血清白蛋白、血清总胆红素、腹水。

本研究中入组的均为 Child-Pugh 分级 A 级病例, 数据显示仍有 27 例于首次 TACE 术后即出现肝功能代偿不全。本研究发现, 年龄、凝血酶原时间、GGT、肿瘤大小是影响患者首次行 TACE 术后出现肝功能代偿不良的危险因素。这与多位研究者结论相一致^[3,4]。原发性肝癌病例中 GGT 升高主要由于癌肿肝内阻塞肝细胞产生的 GGT 及癌细胞合成 GGT 所致。多位研究者均提出 GGT 水平是影响 TACE 术后疗效及肝癌预后的因素之一^[5,6]。

本研究发现 D-二聚体是影响 TACE 术后出现肝功能代偿不全的危险因素。D-二聚体是体内血浆凝血因子活化和纤维蛋白溶解系统作用的结果, 是临床常用的判断血液高凝状态和血栓性疾病的一项敏感指标。肝癌患者血浆 D-二聚体增加主要是因为肝细胞癌变, 合成和分泌纤溶酶原激活物, 促进纤溶酶原转变成纤溶酶, 从而作用于交联纤维蛋白所致^[7]。有人认为, 血浆 D-二聚体水平与肝癌的临床

分期、癌浸润、肝损害程度密切相关^[8,9]。故 TACE 术前检测血 D-二聚体水平有重要意义。

参 考 文 献

- 1 崔艳峰, 徐浩, 李国均, 魏宁. 肝细胞癌 TACE 术后严重并发症分析 [J]. *中国介入影像与治疗学*, 2005, 2(1): 31-33.
- 2 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版) 摘要 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20(6): 419-426.
- 3 Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2002, 35(5): 1164-1171.
- 4 Savastano S, Miotto D, Casarrubea G, et al. Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with Child's grade A or B cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors [J]. *J Clin Gastroenterol*, 1999, 28(4): 334-340.
- 5 周霖, 王华明, 艾鼎伦等. 原发性肝癌患者肝动脉化疗栓塞术后肝功能失代偿的临床分析 [J]. *解放军医学杂志*, 2014, 39(2): 149-153.
- 6 Guin B, Deschamps F, Boulin M, et al. Serum gamma-glutamyl-transferase independently predicts outcome after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: external validation [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2012, 35(5): 1102-1108.
- 7 元淑巧, 杨银芳, 肾敏敏, 等. 血浆 D-二聚体及纤维蛋白(原)降解产物检测的临床意义. *解放军医学院学报*, 2014, 35(9): 896-898.
- 8 Zhang X, Liu ZQ, Zhang W, et al. A retrospective analysis of plasma D-dimer dynamic variation in terminal stage cancer patients: implications for disease progression [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(8): 2395-2401.
- 9 Sakurai M, Satoh T, Matsumoto K, et al. High Pretreatment Plasma D-dimer Levels are associated with poor prognosis in patients with ovarian cancer independently of venous thromboembolism and tumor extension [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25(4): 593-598.

(2017-11-17 收稿 2018-08-23 修回)