

•论著•

动脉化疗栓塞术中应用超液态碘油与普通碘油在治疗不可切除的肝癌疗效对比研究

韩大千, 李浩, 尹东林, 梁超, 王满周, 琦书光, 王嘉铖, 牛洋洋, 韩新巍, 任建庄, 段旭华

郑州大学第一附属医院放射介入科, 河南郑州, 450000

通信作者: 段旭华, E-mail: xuhuaduan@163.com

【摘要】目的 对比动脉化疗栓塞术(TACE)中应用超液化碘油与普通碘油治疗不可切除的肝癌疗效, 分析影响患者预后相关因素。**方法** 回顾分析 2016 年 1 月至 2017 年 12 月于郑州大学第一附属医院行 TACE 治疗的不可切除肝癌患者资料, 共筛选 102 例患者, 分为普通碘化油组($n=50$)、超液态碘化油栓塞组($n=52$)。依据 mRECIST 评价标准比较两组疗效。比较了两组患者在手术前后的肝功能指标和肝纤维化四项指标。**结果** 两组患者在手术前后的肝功能指标比较, 差异均未达到统计学意义水平(P 均 >0.05)。两组患者的术后肝纤维化四项指标均较术前有不同程度的升高, 但在两组比较时, 发现差异具有统计学意义($P<0.05$)。与普通碘油相比, 超液态碘油能取得更好的近期疗效及无进展生存期, 且能够减少 TACE 治疗的次数, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。两种治疗方法不良反应发生率相当, 均会加重肝纤维化。**结论** 与普通碘油相比, 超液态碘化油能更好地保护肝功能且对肝纤维化影响程度较低。

【关键词】 超液态碘油; 普通碘油; 肝细胞癌; 肝动脉灌注化疗栓塞术

【文章编号】 2095-834X(2024)10-50-07

DOI: 10.26939/j.cnki.CN11-9353/R.2024.10.005

本文著录格式: 韩大千, 李浩, 尹东林, 等. 动脉化疗栓塞术中应用超液态碘油与普通碘油在治疗不可切除的肝癌疗效对比研究[J]. 当代介入医学电子杂志, 2024, 1(10): 50-56.

Comparison of efficacy between ultra-liquid iodized oil and conventional iodine in transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of unresectable liver cancer

Han Daqian, Li Hao, Kuang Donglin, Liang Chao, Wang Manzhou, Ju Shuguang, Wang Jiacheng, Niu Yangyang, Han Xinwei, Ren Jianzhuang, Duan Xuhua

Department of Interventional Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan, China

Corresponding author: Duan Xuhua, E-mail: xuhuaduan@163.com

【Abstract】 **Objective** To compare the therapeutic efficacy of ultra-liquid iodized oil and ordinary iodine applied in transcatheter arterial chemoembolization (TACE) operation to treat unresectable liver cancer, and analyze the related factors affecting the patient's prognosis. **Methods** The data of unresectable hepatocellular carcinoma patients who underwent TACE at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2012 to December 2017 were retrospectively analyzed. A total of 102 patients were screened and divided into ordinary iodine group ($n=50$) and ultra-liquid iodized oil group ($n=52$). The efficacy of the two groups was compared based on the mRECIST evaluation criteria. Preoperative and postoperative liver function indexes and four indexes of liver fibrosis were compared between the two groups. **Results** In comparison of preoperative and postoperative liver function indexes of patients in the two groups of patients, the differences were not statistically significant ($P>0.05$).

收稿日期: 2024-09-04

基金项目: 河南省科技攻关项目(242102310076); 河南省教育厅高校重点研发项目(25A320043)

For the four indicators of liver fibrosis in the two groups of patients after surgery, all had different degrees of elevation compared with the preoperative period, and the differences were statistically significant when comparing the two groups ($P<0.05$). Compared with ordinary iodine, ultra-liquid iodized oil achieved better short-term efficacy and progression-free survival, and reduced the number of TACE treatments. The incidence of adverse effects was comparable between the two treatments, and both aggravated liver fibrosis. **Conclusion** Compared with ordinary iodine, ultra-liquid iodized oil can provide better protection of liver function and have a lower impact on liver fibrosis.

[Keywords] Ultra-liquid iodized oil; Ordinary iodine; Hepatocellular carcinoma; Hepatic arterial perfusion chemoembolization

经动脉化疗栓塞术(conventional transarterial chemoembolization,cTACE)是不可切除的中晚期肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)患者的一线治疗方案,且耐受性好^[1]。日本科学家最初通过肝动脉注射碘油来治疗肝细胞癌,碘油作为栓塞剂,既可以栓塞血管,也可以作为化疗药物的载体,其具有造影剂的效果,同时具备栓塞效果好、缓释药物等优点^[2]。Wang 等^[3]通过对兔肝肿瘤行TACE治疗,发现注射化疗药物和碘油栓塞颗粒的过程中,一方面可以杀死肿瘤细胞,使肿瘤的血液供应阻断,另一方面,邻近的肝脏也会出现碘油的沉积,对正常的肝实质细胞造成损伤,引起肝纤维化。Li等^[4]也指出TACE术中不同剂量的碘油和化疗药物,损伤正常肝组织的同时,导致甚至加重肝纤维化。反复TACE治疗,促进了肝脏纤维化的进展^[5-6]。

普通碘油是一种粘稠的油性液体,具有一定的黏稠度。随着技术的发展,超液态碘油应运而生。超液态碘油在制备过程中加入了增稠剂、交联剂等,使其在保持碘油优点的同时,降低了黏稠度,提高了流动性,更易于控制栓塞剂浓度,从而提高TACE的疗效^[7]。因此本研究拟在超液态碘油与普通碘油作为栓塞剂在TACE术中治疗中晚期肝癌的临床疗效及不良反应的基础上,进一步分析其对肝纤维化指标的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究收集了2016年1月至2017年12月,在郑州大学第一附属医院(以下简称我院)首次确诊的原发性肝细胞癌病人的临床数据,共计102例。由医生及患者在术前讨论确定治疗方式,按治疗方式不同,分为普通碘油栓塞组和超液态碘油栓塞组。本研究经我院伦理委员会审批通过(伦理号:科研-2017-04)。病人知情并签署同意书。

纳入标准:(1)经影像学或病理检查诊断为中、晚期肝细胞癌;(2)无法进行外科手术或不愿意进行外科手术,且有一处可测病变(按照mRECIST评价标准),此可测病变须满足直径大于10 mm,或淋巴结短径大于15 mm的规定);(3)在确诊为肝癌后,患者未接受任何治疗,包括全身化疗、放疗、肝移植、TACE、超声

刀、手术切除、氩氦刀、射频/化学消融/微波、口服肝癌靶向药和PD-1/PD-L1/CDLA-4等免疫治疗。(4)1或3个以下的直径总和大于5 cm的肿瘤;(5)病人的肝功能需要符合Child-Pugh A级或者B级;(6)病人的年龄在18岁至75岁之间,男女均可;(7)入组前1周内,患者的ECOG体力状态评分(eastern cooperative oncology group performance status, ECOG PS)为0~1分;此外,肝内肿瘤占位必须低于全肝的75%,且预期寿命需不少于12周。

排除标准:(1)弥漫性肝癌患者;(2)无法纠正的凝血功能障碍;(3)并发心肺衰竭、肾衰;(4)有显著的胃肠出血趋势,或最近6个月有消化道出血;(5)门静脉主干彻底被瘤栓阻塞,或者有显著的动/静脉瘘者;(6)全身情况恶化或衰竭,估计存活时间不到3个月;(7)cTACE或D-TACE治疗时选择粒子植入、微波或射频消融等治疗。

1.2 术前准备 所有病人在手术前均完善III型前胶原(procollagen III, PC-III)、IV型胶原(collagen IV, IV-C)、层粘连蛋白(laminin, LN)、透明质酸(hyaluronic acid, HA)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、糖类抗原199(Carbohydrate antigen-199, CA-199)、凝血功能、肝肾功能、血常规等实验室检查。根据相关生化结果计算FIB-4指数评分、天冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数(aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI)评分评价病人肝脏纤维化的严重程度。通过腹部增强CT和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等相关的检查,确定肿瘤的数量、血管供应、位置和大小,排除禁忌在手术中进行TACE治疗。

1.3 治疗方法 采用改良Seldinger穿刺法刺入右侧股动脉,再使用5 F导管进行腹腔干及肠系膜上动脉造影,并利用微导管超选到肿瘤供血动脉。先灌注100 mg奥沙利铂,再根据分组情况选择栓塞方案。经微导管给予20~50 mg阿霉素或THP碘油(超液态碘化油,Laboratoire Guerbet, Aulnay-Sous-Bois, France;普通碘化油,烟台鲁银药业有限公司,山东)乳液栓塞肿瘤供血动脉,直至肿瘤染色消失或门脉小分支内出现碘油沉积。若碘化油乳剂使用

完毕，则追加 350~560 μm 的 PVA 或明胶海绵颗粒（Hangzhou Alikang Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Hangzhou, Zhejiang, China）栓塞至肿瘤染色消失，碘化油总量不超过 20 ml。术后 6 h 进行心电监护，并对症给予止痛、保肝、止吐等支持性治疗；对于乙肝和丙肝病人，手术后应持续使用抗病毒药物。手术后 4~6 周，对患者行增强 CT 或 MRI 复查，如果发现病灶没有彻底坏死或有新的病变发生，按照分组，再次给予 TACE 治疗，使用与第一次相同的剂量。

1.4 随访及评价 分别记录首次 TACE 术前、术后 1、6 和 12 个月患者肝功能、肝纤维四项指标的变化，并对术后疼痛进行评分，记录发热时间，肝脓肿发生率及消化道出血发生率。计算两组患者各时间点 FIB-4 指数、APRI 评分。FIB-4 计算公式：FIB-4 = (年龄 × AST) / (血小板 × ALT 的平方根)。APRI 计算公式：APRI = [(AST/ULN) × 100/PLT (10⁹/L)]。无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 定义为在接受 TACE 治疗后，首次发生疾病发展或其他原因导致的死亡，总生存期 (overall survival, OS) 定义为从第一次 TACE 治疗开始到因任何原因导致死亡。影像学评价由 2 名 10 年以上工作经验的放射科医生进行。

1.5 不良反应 首次 TACE 术后，对两组患者出现的不良反应进行标记，比较两组患者术后并发症的发生率，如恶心、呕吐、腹痛、发热等轻微不良反应；以及重度不良反应如肝肾功能衰竭、休克、胃肠道出血、门静脉血栓形成等；此外，采用 10 cm 模拟视觉评分法 (visual analogue scale, VAS) 评定患者术中的疼痛程度，评分越高，疼痛越严重。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件对两组数据进行分析，定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，定性资料采用例 (%) 表示，两组间定量资料比较采用独立样本 *t* 检验，定性资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法，采用 Logistic 回归分析影响术后 1 年肝纤维化的因素，变量引入均采用逐步向前法。并采用 Kaplan-Meier 法绘制无进展生存期生存曲线，使用 Log-rank 检验比较两组患者的生存曲线有无统计学差异，*P*<0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 来自郑州大学第一附属医院的 102 例符合适应症的受试者被纳入研究，评估合格患者 156 例，其中 54 例患者被排除（包括 30 例不符合纳入标准的患者和 24 例拒绝参与的患者），超液态碘化油组 52 例，其中男 45 例，女 7 例，年龄 (57.5 ± 10.9) 岁，乙肝患者 34 例，丙肝患者 4 例，其他类型肝炎（如酒精性肝炎等）14 例；普通碘化油组包括 50 例患者，

其中男 43 例，女 7 例，年龄 (56.8 ± 8.4) 岁，乙肝患者 33 例，丙肝患者 5 例，其他类型肝炎 12 例。两组患者的一般资料（如年龄、性别、肝炎类型、肝功能 Child 分级等）无统计学差异 (*P*>0.05)，见表 1。

表 1 患者基线情况

指标	超液态碘油组 (n=52)	普通碘油组 (n=50)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	57.5 ± 10.9	56.8 ± 8.4	0.45	0.693
性别 (例)			0.08	0.938
男	45	43		
女	7	7		
肝炎类型 (例)			0.47	0.839
乙肝	34	33		
丙肝	4	5		
其他	14	12		
ECOG 评分 (例)			0.14	0.890
1 分	35	33		
0 分	17	17		
Child-Pugh 分级 (例)			1.25	0.215
A 级	24	17		
B 级	28	33		
肿瘤直径 ($\bar{x} \pm s$, cm)	9.7 ± 4.1	9.9 ± 3.7	0.19	0.848
肿瘤数量 (例)			1.74	0.840
单个	22	13		
多个	30	37		
门静脉受侵情况 (例)			0.03	0.982
否	23	22		
是	29	28		
BCCLC 分期 (例)			0.71	0.483
B 期	10	7		
C 期	42	43		
AFP (ng/ml, 例)			0.39	0.701
>200	28	25		
≤ 200	24	25		

注：BCCLC 为巴塞罗那分期；AFP 为甲胎蛋白。

2.2 疗效评价与 TACE 治疗次数评价 普通碘化油组和超液态碘化油组的 PFS 分别为 5.51 个月、7.08 个月，两组患者的无进展生存期差异有统计学意义 (*P*=0.048)，普通碘化油组和超液态碘化油组的 OS 分别为 14.09 个月、16.78 个月，超液态碘油组生存期更长，差异有统计学意义 (*P*=0.041)，见图 1。两组患者均根据肿瘤进展情况行手术，其中超液态碘油组中 8 例行 1 次治疗，10 例行 2 次治疗，20 例行 3 次治疗，9 例行 4 次治疗，5 例患者进行超过 4 次手术。普通碘油组 5 例行 1 次治疗，10 例行 2 次治疗，18 例行 3 次治疗，6 例行 4 次治疗，11 例患者进行超过 4 次手术。超液态碘油组与普通碘油组治疗次数分别为 (2.87 ± 1.15) 次和 (3.36 ± 1.67) 次，差异无统计学意义 (*P*>0.05)。

2.3 肝功能和血清肝纤维化 对比两组首次 TACE 术前、术后 1、6 及 12 个月时 ALT、AST、TBIL、ALB

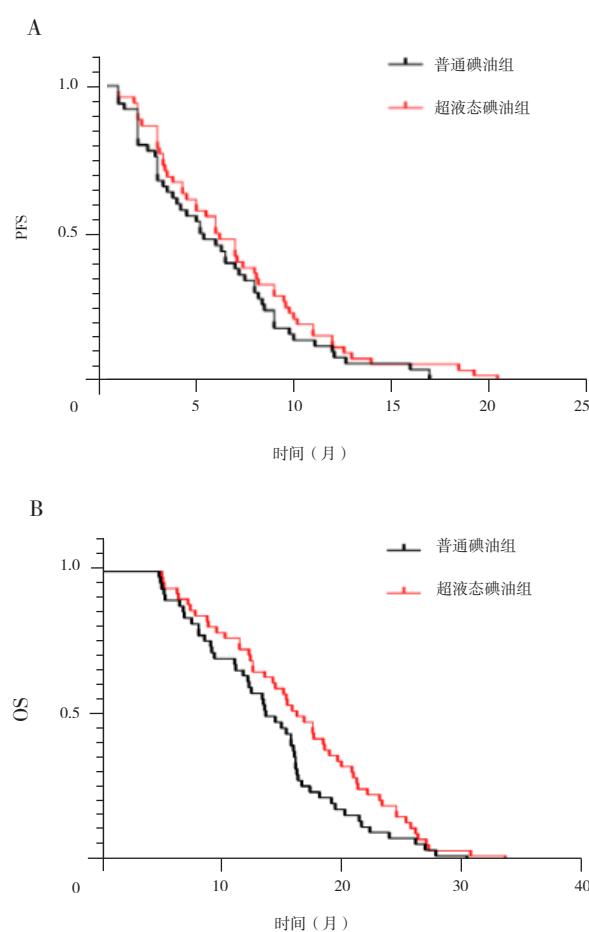


图 1 不同时间的PFS 及 OS 分析

注:A为普通碘油组与超液态碘油组的PFS值;B为普通碘油组与超液态碘油组的OS值;PFS为无进展生存期;OS为总生存期。

等指标超液态碘化油组好转程度优于普通碘化油组,差异无统计学意义(P 均 >0.05),见表2。对两组患者术后肝纤维化四项指标进行比较,均较术前有不同程度升高。两组间进行比较,比较两组患者术后12个月时的肝纤维化指标,发现普通碘化油组的上升更为明显,差异具有统计学意义($P<0.05$)见表3。

2.4 肝纤维化无创指标 治疗前,两组的APRI评分和FIB-4指数差异无统计学意义($P>0.05$);而在首次TACE术后1和6个月,两组的APRI评分和FIB-4指数均有所升高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。而在术后12个月时,普通碘油组的APRI评分和FIB-4指数升高明显,与超液态碘化油组相比,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.5 不良反应发生情况 102例病人全部成功手术,无1例发生门脉血栓,肝功能衰竭,腹腔出血及消化道出血等严重并发症。手术后并发症以呕吐,发热,恶心,疼痛为主。超液态碘化油组的恶心呕吐,疼痛发生率较低,与普通碘化油组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);超液态碘化油组发热发生率较低,与普通碘化油组相比,差异有统计学意义($P=0.017$)。患者在

术后根据主观感觉自行评估VAS,普通碘化油组评分高于超液态碘化油组,差异有统计学意义($P>0.05$),见表5。

表 2 患者肝功能变化[$\bar{x} \pm s$, (例)]

指标	超液态碘油组	普通碘油组	t 值	P 值
ALT (U/L)				
基线	35.46 ± 19.75 (52)	37.62 ± 27.27 (50)	0.53	0.598
TACE 术后 1 个月	124.11 ± 47.93 (52)	110.4 ± 38.26 (50)	1.57	0.119
TACE 术后 6 个月	96.21 ± 32.52 (48)	97.66 ± 22.65 (44)	0.26	0.808
TACE 术后 12 个月	53.56 ± 18.94 (36)	61.60 ± 16.70 (29)	1.76	0.083
AST (U/L)				
基线	50.11 ± 30.00 (52)	46.98 ± 28.03 (50)	0.54	0.591
TACE 术后 1 个月	108.67 ± 55.11 (52)	115.50 ± 65.35 (50)	0.57	0.571
TACE 术后 6 个月	92.27 ± 31.11 (48)	83.90 ± 43.20 (44)	1.07	0.289
TACE 术后 12 个月	53.11 ± 33.28 (38)	64.80 ± 16.70 (29)	1.70	0.094
ALB (g/L)				
基线	35.91 ± 4.93 (52)	34.59 ± 4.86 (50)	1.35	0.181
TACE 术后 1 个月	34.33 ± 5.32 (52)	35.64 ± 5.11 (50)	1.26	0.212
TACE 术后 6 个月	33.15 ± 4.09 (48)	31.64 ± 2.52 (44)	1.48	0.143
TACE 术后 12 个月	32.12 ± 5.02 (36)	29.50 ± 2.69 (29)	0.48	0.636
TBIL (μmmol/L)				
基线	18.00 ± 10.43 (52)	17.21 ± 12.89 (50)	0.30	0.768
TACE 术后 1 个月	20.14 ± 11.21 (52)	19.87 ± 9.18 (50)	0.13	0.902
TACE 术后 6 个月	22.89 ± 16.18 (48)	20.64 ± 7.95 (44)	0.82	0.412
TACE 术后 12 个月	21.07 ± 14.43 (36)	22.58 ± 9.49 (29)	0.48	0.636

注:ALT为丙氨酸氨基转移酶;AST为谷草转氨酶;ALB为白蛋白;TBIL为总胆红素。

表 3 TACE治疗前后肝纤维化四项指标[$\bar{x} \pm s$, (例)]

指标	超液态碘油组	普通碘油组	t 值	P 值
HA (ng/ml)				
基线	154.58 ± 28.95 (52)	154.98 ± 38.44 (50)	0.06	0.953
TACE 术后 1 个月	182.64 ± 47.62 (52)	179.30 ± 31.38 (50)	0.42	0.678
TACE 术后 6 个月	215.00 ± 48.06 (48)	219.50 ± 31.58 (44)	0.53	0.601
TACE 术后 12 个月	178.10 ± 21.82 (36)	191.10 ± 9.46 (29)	2.94	0.005
Hpc- III (μg/L)				
基线	163.71 ± 30.23 (52)	168.70 ± 43.37 (50)	0.67	0.505
TACE 术后 1 个月	229.75 ± 46.92 (52)	246.00 ± 71.80 (50)	1.35	0.182
TACE 术后 6 个月	255.48 ± 33.26 (48)	262.40 ± 72.89 (44)	0.59	0.557
TACE 术后 12 个月	224.17 ± 23.83 (36)	240.00 ± 17.05 (29)	2.97	0.004
IV.C (μg/L)				
基线	80.86 ± 14.68 (52)	78.40 ± 10.70 (50)	0.96	0.338
TACE 术后 1 个月	97.67 ± 20.19 (52)	96.98 ± 15.90 (50)	0.19	0.850
TACE 术后 6 个月	111.81 ± 17.02 (48)	112.80 ± 8.15 (44)	0.71	0.479
TACE 术后 12 个月	101.03 ± 19.17 (36)	111.10 ± 19.02 (29)	2.08	0.041
LN (ng/ml)				
基线	135.15 ± 18.55 (52)	136.10 ± 17.55 (50)	0.26	0.794
TACE 术后 1 个月	159.75 ± 27.93 (52)	156.56 ± 35.39 (50)	0.50	0.617
TACE 术后 6 个月	181.56 ± 29.28 (48)	187.00 ± 19.00 (44)	0.99	0.324
TACE 术后 12 个月	160.61 ± 36.11 (36)	176.00 ± 18.30 (29)	2.05	0.044

注:HA为透明质酸;Hpc- III为III型前胶原;IV-C为IV型胶原;LN为层黏连蛋白。

表 4 治疗前后 APRI 评分和 FIB-4 指数 [$\bar{x} \pm s$, (例)]

指标	超液态碘油组	普通碘油组	χ^2/t 值	P 值
APRI (分)				
基线	0.97 ± 0.69 (52)	1.03 ± 0.66 (50)	0.42	0.674
TACE 术后 1 月	1.18 ± 0.90 (52)	1.37 ± 1.15 (50)	0.93	0.357
TACE 术后 6 月	1.33 ± 0.55 (48)	1.63 ± 0.41 (42)	2.93	0.004
TACE 术后 12 月	0.97 ± 0.27 (39)	1.28 ± 0.58 (29)	2.86	0.006
FIB-4				
基线	3.70 ± 2.89 (52)	3.84 ± 2.33 (50)	0.28	0.780
TACE 术后 1 月	3.74 ± 3.54 (52)	4.11 ± 3.31 (50)	0.55	0.586
TACE 术后 6 月	4.41 ± 2.21 (48)	5.31 ± 2.28 (42)	1.89	0.063
TACE 术后 12 月	4.49 ± 1.17 (39)	5.47 ± 2.21 (29)	2.33	0.023

注:APRI 为天冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数;FIB-4 为 FIB-4 指数评分。

表 5 两组不良反应情况比[例(%)]

不良反应	超液态碘油组 (n=52)	普通碘油 (n=50)	χ^2 值	P 值
发热	29 (55.77)	39 (78.00)	14.974	0.017
疼痛	33 (63.46)	36 (72.00)	1.880	0.362
恶心呕吐	17 (32.69)	24 (48.00)	4.880	0.117
肝肿胀	1 (1.92)	3 (6.00)	0.428	0.294
消化道出血	1 (1.92)	3 (6.00)	15.35	0.294
疼痛 VAS 评分			<0.001	
Mean-sd	18 ± 15	23 ± 16		
中位数(范围)	2.0 (0, 10)	2.0 (0, 11)		

3 讨论

TACE 是一种将化疗与栓塞诱导相结合的治疗方法,旨在通过缺氧损伤肝肿瘤来进行治疗。在 TACE 手术中,碘油作为栓塞剂具有以下优势:既可以作为造影剂,也可以作为栓塞剂;可以在肝癌组织中特异性聚集,具有良好的生物相容性。碘化油被认为是化疗药物的载体,二者混合成乳剂栓塞肝癌供血动脉,从而达到控制肝癌生长,进而延长肝癌患者的 PFS 和 OS^[8]。经导管介入治疗后,大部分的碘油乳剂仍滞留于瘤体内,但也有一部分残留于瘤周,而非瘤区的碘油在 1 个月内才能完全清除。这会加剧非瘤区肝脏的局部缺血及缺氧,从而促进了 HSC 的活化。TACE 后肝功能衰竭、肝细胞损伤、肝纤维化和肝硬化是手术后的主要并发症^[9]。基于以上推断,可推测使用超液态碘油较普通碘油对肝纤维化的影响可能更小,从而进一步保证患者的肝功能储备,提升患者生存期。

肝纤维化是一种以肝星状细胞 (hepatocellular stellate cells, HSC) 的活化为核心,由多种病理原因引起的慢性肝损伤及肝外基质 (ECM) 过度沉积,其被认为是对肝损伤的创伤修复反应。在此过程中,HSC 被激活并增殖、收缩、诱导基质降解,合成胶原^[10]。HSC 激活和肝纤维化形成在肝损伤后肝修复、再生和纤维化的动态平衡中起关键作用^[11]。CCl₄ 等化学物引起的肝组织缺血、缺氧与动物模型中肝纤维化的发生有一定的

关系^[12]。Qu 等^[13]采用肝动脉结扎加速大鼠肝纤维化进程发现肝纤维化模型肝细胞内 HIF-1 α 的表达显著增加,诱导 VEGF 和 HIF-1 α 表达上调从而促进低氧诱导的 HSC 活化。

TACE 治疗次数的增加,肝脏会出现进行性慢性肝损伤,因此如何减少多次 TACE 后肝纤维化加重问题,增加单次 TACE 的疗效成为临床研究关注的热点问题^[14]。TACE 术中精细化的核心是把握 TACE 的栓塞终点,既保证完全栓塞肿瘤血管,同时平衡对正常肝功能的影响。碘油作为栓塞剂的栓塞终点为动脉血流明显瘀滞或瘤旁门静脉显影,碘油乳剂通过胆周血管丛和肿瘤引流入门静脉^[2],形成肝动脉和门静脉的双重栓塞,从而提高栓塞效果^[15]。超液态碘油黏稠度小,可以彻底栓塞肿瘤末梢动脉并能准确把握门静脉显影时间,从而能够进一步加强栓塞终点的时间把握,预防过度栓塞,减少对患者肝功能的影响。另外,普通碘油属于粘稠的油性液体,采用微导管进行推注,存在着操作过程中容易出现反流、沉淀不彻底、栓塞不彻底等问题。而应用超液态碘油时,粘稠度明显降低,由于碘油呈超液化状态,有利于经微导管注入,减少了阻塞导管的机率,同时也大大减轻了术者推注粘稠碘油的疲劳^[16]。

患者肿瘤的大小、肝功能储备是决定预后的主要因素^[17],因此,提高肝癌患者的预后,关键是减轻 TACE 过程中的肝损伤。肝纤维化和肝硬化确诊的金标准常为肝活检,因其有创性使肝活检在临床应用中受限^[18]。肝纤维化的进展程度可以用肝纤维四项等血清学标志物评价,在诊断或排除显著的肝纤维化和肝硬化方面,肝纤维化的血清学标志物中等可信^[19]。APRI 指数和 FIB-4 能较准确预测肝纤维化的诊断模型,APRI 指数和 FIB-4 值越高,其预测能力越强^[20-21]。本研究中两组患者治疗后肝纤维四项、APRI 评分、FIB-4 指数较术前均明显升高,普通碘油组升高更明显。这些结果表明,无论是超液态碘油还是普通碘油,治疗后都会不可避免地加重肝纤维化。然而,超液态碘油组的肝纤维加重程度相对于普通碘油组来说更轻,这提示了超液态碘油在保护肝脏受损方面更具优势。既往未见有关于普通碘油及超液态碘油对比的相关临床研究,本研究中,接受超液态碘油的患者比接受普通碘油的患者具有更好生存期,但差异无统计学意义。同时本研究发现,接受超液态碘油与普通碘油的患者相比,围手术期安全性相当,不良反应发生率无差异。

随着介入治疗技术的革新,经导管肝动脉化疗栓塞已从传统碘油栓塞 (cTACE) 逐步迈入载药微球栓塞 (DEB-TACE) 时代。载药微球通过将化疗药物负载于可降解材料中,实现局部缓释,显著降低全身毒

性并延长药物作用时间,提升了局部药物递送效率,推动了肝癌个体化治疗的发展。但碘油栓塞仍是肝癌治疗的重要组成部分,碘油充填肿瘤组织后,可以显示肿瘤的大小和形态。同时,基于肝癌异质性和患者肝功能的差异,个体化栓塞策略进一步提升了中晚期肝癌患者的生存获益。

本研究具有一定局限性,因为它是一项回顾性研究,且样本量较小,这可能会降低统计分析的可靠性,并导致统计结果存在选择偏倚。另一方面,所选取的病人未服用索拉非尼和阿帕替尼等靶向药,因为靶向药可能干扰PFS和OS,患者仅服用了金龙和槐耳颗粒等中药行抗肿瘤治疗,未进行系统的抗纤维化治疗。肝纤维化是一个长期的过程,而本研究的观察时间相对较短。因此,我们尚不清楚随着时间的推移,观察指标是否会发生进一步变化。因此,进行对照、长期、大样本研究,进一步分析TACE对肝功能和肝纤维化的影响十分必要。总之,两种治疗方法均会影响肝纤维化进程,与普通碘油相比,超液态碘化油能更好保护肝功能且对肝纤维化影响程度较低。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Teufel A, Kudo M, Qian Y, et al. Current trends and advancements in the management of hepatocellular carcinoma[J]. *Dig Dis*, 2024, 42(4): 349–360.
- [2] Raoul JL, Forner A, Bolondi L, et al. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 72: 28–36.
- [3] Wang Y, Xiong B, Liang B, et al. Hepatic parenchymal changes following transcatheter embolization and chemoembolization in a rabbit tumor model[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70757.
- [4] Li H, Hu Y, Li N, et al. Liver fibrosis and five year survival of hepatocellular cancer cases undergoing transcatheter arterial chemoembolization using small doses[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(4): 1589–1593.
- [5] Xiang C, Shen X, Zeng X, et al. Effect of transarterial chemoembolization as postoperative adjuvant therapy for intermediate-stage hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: a multicenter cohort study[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(1): 315–323.
- [6] Chen M, Xu R, Chen X, et al. Hepatic fibrosis and short-term clinical efficacy after hepatic artery embolization for unresectable hepatocellular carcinoma using doxorubicin-eluting HepaSphere[J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(3): 1361–1370.
- [7] 唐浩桓, 朱晓黎, 王万胜, 等. 超液态碘化油联合药物洗脱微球经肝动脉化疗栓塞治疗巴塞罗那B/C期肝细胞癌的效果分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(7): 1509–1513.
- [8] Tahir M, Mustafa K, Ali M, et al. Outcomes of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a tertiary center experience[J]. *Pak J Med Sci*, 2024, 40(6): 1196–1200.
- [9] Hou Z, Liu J, Jin Z, et al. Use of chemotherapy to treat hepatocellular carcinoma[J]. *Biosci Trends*, 2022, 16(1): 31–45.
- [10] Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 37–55.
- [11] Damba T, Zhang M, Buist-Homan M, et al. Hydrogen sulfide stimulates activation of hepatic stellate cells through increased cellular bio-energetics[J]. *Nitric Oxide*, 2019, 92: 26–33.
- [12] Mohammad Omar J, Hai Y, Jin S. Hypoxia-induced factor and its role in liver fibrosis[J]. *PeerJ*, 2022, 10: e14299.
- [13] Qu K, Yan Z, Wu Y, et al. Transarterial chemoembolization aggravated peritumoral fibrosis via hypoxia-inducible factor-1 α dependent pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(5): 925–932.
- [14] Zong S, Huang G, Pan B, et al. A hypoxia-related mirna-mrna signature for predicting the response and prognosis of transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2024, 11: 525–542.
- [15] Ghabili K, Windham-Herman AM, Konstantinidis M, et al. Outcomes of repeat conventional transarterial chemoembolization in patients with liver metastases[J]. *Ann Hepatol*, 2024, 29(6): 101529.
- [16] Yang G, Chen Y, Wang M, et al. Impact of microvascular invasion risk on tumor progression of hepatocellular carcinoma after conventional transarterial chemoembolization [J]. *Oncologist*, 2025, 30(2): oyae286.
- [17] Zheng X, Song X, Zhang B, et al. Evaluating the impact of treatment sequencing on outcomes in hepatocellular carcinoma: a comparative analysis of TACE and systemic therapies[J]. *Clin Exp Med*, 2024, 24(1): 238.
- [18] Aleknavičiūtė-Valienė G, Banys V. Clinical importance of laboratory biomarkers in liver fibrosis[J]. *Biochem Med (Zagreb)*, 2022, 32(3): 030501.
- [19] Kim MN, Han JW, An J, et al. KASL clinical practice guidelines for noninvasive tests to assess liver fibrosis

- in chronic liver disease[J]. Clin Mol Hepatol, 2024, 30(Suppl): S5–S105.
- [20] Tian YB, Niu H, Xu F, et al. ALBI score combined with FIB-4 index to predict post-hepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 8034.
- [21] Ho SY, Liu PH, Hsu CY, et al. Prognostic role of noninvasive liver reserve markers in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization[J]. PLoS One, 2017, 12(7): e0180408.

(本文编辑:马萌萌,许守超)