

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.15.021

TACE 联合 TIPS 治疗肝癌并发门静脉高压的疗效及对肝功能的影响

杨拴元¹, 周密旺^{2△}

1. 陕西省铜川市人民医院普通外科, 陕西铜川 727100; 2. 陕西省延安市宜川县人民医院
普通外科, 陕西延安 716200

摘要:目的 探究肝动脉化疗栓塞术(TACE)联合经颈静脉肝内门静脉内支架分流术(TIPS)在治疗肝癌并发门静脉高压中的疗效及对患者肝功能的影响。**方法** 选择2016年4月至2018年3月于铜川市人民医院接受治疗的82例肝癌并发门静脉高压患者为研究对象,采用随机数字表法分为研究组与对照组,每组41例。对照组患者在常规治疗基础上进行TIPS治疗,研究组患者在常规治疗基础上采用TACE联合TIPS治疗。比较2组患者肿瘤治疗有效性,术前、术后15 d及术后30 d的谷氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平,统计2组患者术后并发症发生率及术后6、12、18个月生存率。**结果** 研究组患者肿瘤治疗有效率明显高于对照组($P<0.05$),门静脉压力显著低于对照组($P<0.05$)。术后15 d,2组患者ALT及AST水平较术前有明显提高($P<0.05$);术后30 d复查显示,2组患者ALT及AST均低于术后15 d($P<0.05$),同时研究组显著低于对照组($P<0.05$)。术后15 d和术后30 d,2组患者甲胎蛋白异质体3(AFP-L3)及甲胎蛋白(AFP)水平均较术前显著降低($P<0.05$),术后30 d 2组患者AFP-L3及AFP水平均低于术后15 d($P<0.05$);术后15 d和术后30 d,研究组AFP-L3及AFP水平均显著低于对照组($P<0.05$)。术后研究组患者并发症发生率低于对照组($P<0.05$)。术后18个月时研究组患者累积生存率显著高于对照组($P<0.05$)。**结论** TACE联合TIPS治疗对肝癌并发门静脉高压具有较好的治疗效果,能够改善其肝功能和标志性指标水平,降低各类并发症发生率,提高其术后远期生存率。

关键词:肝动脉化疗栓塞术; 肝癌; 经颈静脉肝内门静脉内支架分流术; 门静脉高压; 肝功能
中图分类号:R735.7 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2020)15-2182-04

Efficacy of TACE combined with TIPS in the treatment of liver cancer complicated with portal hypertension and its effect on liver function

YANG Shuanyuan¹, ZHOU Miwang^{2△}

1. Department of General Surgery, Tongchuan People's Hospital, Tongchuan, Shaanxi 727100, China;
2. Department of General Surgery, Yichuan County People's Hospital, Yan'an, Shaanxi 716200, China

Abstract: **Objective** To explore the effect of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with transjugular intrahepatic portal stent shunt (TIPS) in the treatment of liver cancer complicated with portal hypertension and its influence on liver function. **Methods** From April 2016 to March 2018, 82 patients with liver cancer complicated with portal hypertension who were treated in Tongchuan People's Hospital were selected as the study objects. The patients were divided into study group and control group by random number table method, 41 cases in each group. The patients in the control group were treated with TIPS on the basis of conventional treatment, while those in the study group were treated with TACE combined with TIPS on the basis of conventional treatment. The effect of tumor treatment, the levels of ALT and AST before operation, 15 days and 30 days after operation were compared between the two groups, the incidence of postoperative complications and the survival rate of 6, 12, 18 months were analyzed. **Results** The efficiency of tumor treatment in the study group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$), and the pressure of portal vein was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). On the 15 days after operation, the levels of ALT and AST in the two groups were significantly higher than those before operation ($P<0.05$); on the 30 days after operation, the levels of ALT and AST in the two groups were significantly lower than those on the 15 days after operation ($P<0.05$), and the study group was significantly lower than the control group ($P<0.05$). On 15 days and 30 days after operation, the levels of α -fetoprotein heterogeneity 3 (AFP-L3) and α -fetoprotein (AFP) in the two groups were significantly lower than those before operation ($P<0.05$); the levels of AFP-L3 and AFP in both groups on 30 days after operation were lower than those on the 15 days ($P<0.05$); on 15 days and 30 days after operation, the levels of AFP-L3 and AFP in the study

group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of postoperative complications in the study group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). At the 18 months after operation, the cumulative survival rate of the patients in the study group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** TACE combined with TIPS has a better therapeutic effect on liver cancer complicated with portal hypertension. It can improve the liver function and the level of markers, reduce the incidence of various complications, and improve the long-term survival rate.

Key words: transcatheter arterial chemoembolization; liver cancer; transjugular intrahepatic portal stent shunt; portal hypertension; liver function

肝癌是指发生于肝脏部位的癌症,按照其发病来源可分为原发性肝癌和转移性肝癌,其中原发性肝癌较为普遍。数据显示,肝癌发病率位居恶性肿瘤第 5 位,致死人数在肿瘤中位居第 3 位^[1]。流行病学调查显示,全球每年肝癌新发患者数可达 60 多万,占同期癌症发病数的 5.6%。我国肝癌新发患者数约占全世界的 55%,约占亚洲地区的 80%,我国的一项调研指出,国内现有肝癌例数占同期癌症发病例数的 11.6%^[2]。临床研究发现,有 85%~95% 的原发性肝癌是由肝硬化逐渐演变而来,其中合并不同程度门静脉高压的患者占 15%~20%^[3]。肝癌合并门静脉高压患者病情复杂、治疗难度大、手术风险高,尤其是部分患者早期临床症状不明显,绝大多数患者就诊时已属中晚期,受肿瘤体积大、肝内多发转移、身体机能等因素影响无法实施肿瘤切除,尤其是合并门静脉高压患者,身体状况较差,不能耐受外科手术^[4]。肝动脉化疗栓塞术(TACE)是指将导管选择性地插入到肿瘤供血靶动脉中,注入适量的栓塞剂使靶动脉闭塞,使肿瘤组织缺血坏死,以达到治疗目的的手术方式,该方式是多数中晚期肝癌患者首选的姑息治疗方法^[5],但临床上关于 TACE 治疗肝癌并发门静脉高压的研究较少。本研究主要探讨 TACE 联合经颈静脉肝内门静脉内支架分流术(TIPS)治疗肝癌并发门静脉高压的疗效及对患者肝功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 4 月至 2018 年 3 月于铜川市人民医院接受治疗的 82 例肝癌并发门静脉高压患者为研究对象,采用随机数字表法将其分为研究组与对照组,每组 41 例。研究组患者中男 22 例,女 19 例;年龄 38~70 岁,平均(53.26±3.21)岁;肝癌分期:Ⅰ期 23 例,Ⅱ期 12 例,Ⅲ期 6 例。对照组患者中男 20 例,女 21 例;年龄 39~69 岁,平均(52.98±3.66)岁;肝癌分期:Ⅰ期 23 例,Ⅱ期 11 例,Ⅲ期 7 例。2 组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

纳入标准:(1)经病理检测及影像学检查确诊为肝癌并发门静脉高压;(2)出现门静脉高压症状及体征,包括门静脉高压症伴食管静脉曲张破裂大出血经保守治疗无效、断流术后再出血、中度以上腹水等;(3)病历资料齐全;(4)意识清晰能够配合进行研究;(5)研究经铜川市人民医院伦理学会批准实施;(6)患

者及其家属对本次研究过程、方法、原理清楚明白并签署知情同意书。排除标准:(1)合并精神疾病;(2)合并全身性感染疾病;(3)预计生存期≤3 个月;(4)合并其他恶性肿瘤;(5)对本研究应用药物过敏;(6)门静脉主干及左右支有癌栓。

1.2 方法 2 组患者均实施相同的术前准备,包括禁食水、常规消毒备皮、实施麻醉等。研究组患者在常规治疗基础上接受 TACE 术联合 TIPS 治疗。TACE 术具体过程为:由股动脉实施穿刺,高压注射对比剂后使用灌注造影系统对肝脏肿瘤部位进行确认,而后选择插管对供血动脉进行药物灌注,观察肿瘤动脉供血栓塞情况良好即可。TIPS 具体过程为:由右颈内静脉穿刺,以美国 COOK 公司 TIPS 专用鞘及穿刺器经上腔静脉、下腔静脉上部等穿刺至门静脉左右分支或分叉部,测定门静脉压力并造影,然后以覆膜支架穿刺,并将裸支架置于门静脉与肝静脉、下腔静脉口之间,测定门静脉压力并造影,观察冠状动脉栓塞情况良好,结束手术。对照组患者在常规治疗基础上接受 TIPS 治疗,操作方法同研究组。

1.3 观察指标及评价标准

1.3.1 治疗有效性 采用 WHO 实体肿瘤客观疗效评价标准对 2 组患者治疗近期疗效进行评估,评估时间为术后 2 个月时,选择方式为 CT 增强扫描,治疗效果如下:完全缓解(CR),肿瘤完全消退;部分缓解(PR),肿瘤消退面积>50%且无新发病灶出现;无变化(NR),肿瘤消退面积≤50%或肿瘤面积出现增大且≤25%;病情进展(PD),肿瘤面积出现增大且>25%。治疗有效率(%)=(CR 例数+PR 例数)/总例数×100%。比较 2 组患者治疗后的门静脉压力。

1.3.2 术前及术后肝功能比较 分别于术前、术后 15 d 及 30 d 采集 2 组患者空腹静脉血,并使用全自动生化分析仪检测 2 组患者谷氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平,并进行组间比较。

1.3.3 患者血清中标志性指标甲胎蛋白异质体 3 (AFP-L3)及甲胎蛋白(AFP)水平的检测 分离患者血清,采用 Axs YM System 全自动化学发光分析仪检测 2 组患者血清中 AFP 水平,所用试剂为仪器配套试剂。采用酶联免疫吸附试验法检测 AFP-L3 水平。

1.3.4 术后并发症发生率 统计 2 组患者术后各类

并发症如术后疼痛、消化道出血、黄疸、凝血功能异常等的发生率,并进行组间比较。

1.3.5 术后生存率比较 对 2 组患者均实施远期随访,记录其术后 6、12、18 个月的生存率并进行组间比较。

1.4 统计学处理 使用 SPSS22.0 对采集的数据进行统计分析,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗有效性 研究组患者肿瘤治疗有效率明显高于对照组($P < 0.05$),门静脉压力显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 治疗前后肝功能变化 治疗前 2 组患者 ALT 及 AST 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后 15 d,2 组患者 ALT 及 AST 水平较术前有明显提高($P < 0.05$);术后 30 d 复查显示,2 组患者 ALT 及 AST 水平均低于术后 15 d,但高于术前($P < 0.05$),同时研究组低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 治疗前后肝功能变化($\bar{x} \pm s$, U/L)

组别	n	ALT			AST		
		术前	术后 15 d	术后 30 d	术前	术后 15 d	术后 30 d
研究组	41	41.62±10.16	70.59±18.88 ^a	56.23±16.98 ^{ab}	51.65±10.51	74.89±26.51 ^a	60.23±16.35 ^{ab}
对照组	41	40.88±11.59	89.65±20.91 ^a	70.12±17.51 ^{ab}	50.98±11.65	97.15±21.81 ^a	76.32±19.65 ^{ab}
t		0.307	4.338	3.645	0.273	4.152	4.044
P		0.760	<0.001	<0.001	0.786	<0.001	<0.001

注:与术前比较,^a $P < 0.05$;与术后 15 d 比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 治疗前后肝癌标志性指标水平的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AFP-L3(ng/L)			AFP(μ g/L)		
		术前	术后 15 d	术后 30 d	术前	术后 15 d	术后 30 d
研究组	41	1 758.95±234.67	1 156.85±185.88 ^a	885.95±152.74 ^{ab}	642.77±39.34	577.09±36.90 ^a	462.51±38.10 ^{ab}
对照组	41	1 762.34±229.81	1 368.19±163.76 ^a	1 158.63±187.68 ^{ab}	650.98±41.03	602.22±37.23 ^a	574.55±34.92 ^{ab}
t		0.066	5.463	7.216	0.925	3.070	13.881
P		0.948	<0.001	<0.001	0.358	0.003	<0.001

注:与术前比较,^a $P < 0.05$;与术后 15 d 比较,^b $P < 0.05$ 。

表 4 2 组患者治疗术后并发症发生率比较[n(%)]

组别	n	术后疼痛	消化道出血	黄疸	凝血功能异常	肝性脑病	总发生率
研究组	41	3(7.32)	0(0.00)	1(2.33)	1(2.33)	1(2.33)	6(14.63)
对照组	41	7(17.07)	4(10.26)	3(5.13)	2(5.13)	4(9.76)	20(48.78)
χ^2							11.038
P							0.001

2.5 术后生存率比较 经评估比较发现,术后 18 个月时研究组患者累积生存率为 60.47%,显著高于对照组的 51.28%($\chi^2 = 5.145, P = 0.023$)。

3 讨 论

肝癌是威胁人类健康的重要因素,2012 年检测资料显示,我国肝癌发病率约为 27.04/10 万,且该发病率呈逐年递增趋势^[6]。有研究指出,肝癌发病率会随着年龄的递增呈现上升趋势,随着我国人口老龄化趋

2.3 治疗前后肝癌标志性指标水平的变化 术前 2 组患者 AFP-L3 和 AFP 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后 15 d 和术后 30 d,2 组患者 AFP-L3 及 AFP 水平均较术前显著降低($P < 0.05$);2 组患者术后 30 d AFP-L3 及 AFP 水平均低于术后 15 d($P < 0.05$);术后 15 d 和术后 30 d,研究组 AFP-L3 及 AFP 水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 术后并发症发生率比较 术后研究组患者并发症发生率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 2 组患者治疗有效性比较

组别	n	CR (n)	PR (n)	NR (n)	PD (n)	治疗有效率 [n(%)]	门静脉压力 ($\bar{x} \pm s$, cm H ₂ O)
研究组	41	6	28	5	2	34(82.93)	26.98±6.54
对照组	41	3	20	14	4	23(56.10)	32.65±7.12
χ^2						6.963	3.755
P						0.008	<0.001

势的显现,肝癌将成为影响我国经济和社会发展的的重要因素。肝癌患者合并肝硬化的概率为 70%~90%,而肝硬化导致的肝组织弥散型纤维化是诱发门静脉高压的重要病因之一,部分患者还可因肝小叶内结节增生压迫肝窦导致门静脉回流受阻从而诱发门静脉高压^[7]。除上述原因外,导致门静脉高压的原因还有^[8-9]:(1)肿瘤病灶内动脉门静脉短路导致门静脉压力显著升高;(2)肝癌侵犯门静脉,形成门静脉癌栓升

高门静脉压力;(3)肝癌病灶直接压迫门静脉导致其回流受阻,压力升高。

与单纯肝癌手术治疗相比,肝癌合并门静脉高压的治疗难度更大,因门静脉高压会导致患者出现腹水、食管胃底静脉曲张破裂等各类并发症,增加手术并发症的发生率。尤其是对上消化道静脉曲张破裂的防治,文献报道,27.0%~35.7%的肝癌并发门静脉高压患者会并发食管胃底静脉曲张,15.0%~28.0%的肝癌患者会因食管胃底静脉曲张破裂出血死亡,占肝癌患者直接死亡原因的第2位,因而对肝癌并发门静脉高压患者的术式应慎重选择^[10]。TACE 属于近年发展起来的介入治疗方式,通过栓塞阻断肿瘤组织供血来加快病灶的缺血坏死,进而达到减小病灶、缓解病情的目的。相比于传统的切除术,该治疗方式更适用于身体状况较差,无法耐受切除治疗的肝癌并发门静脉高压患者,短期疗效确切^[11]。乔彬彬等^[12]通过对 65 例原发性肝癌患者分别实施 TACE 及肝动脉栓塞术(TAE)治疗比较发现,TACE 能够显著提高肝癌患者的中位无进展生存时间及中位总生存期时间,且治疗后不良反应较少。付宁等^[13]通过将 68 例中晚期肝癌患者进行分组干预发现,TACE 术中对患者植入化学栓塞药物能够有效杀灭肝癌细胞,改善患者免疫水平及远期疗效,且治疗不良反应发生率较低。

本研究结果显示,TACE 联合 TIPS 治疗的研究组患者术后肿瘤治疗有效性明显高于单纯实施 TIPS 治疗的对照组患者,且门静脉高压明显低于对照组,同时,研究组患者术后 15 d、30 d 的肝功能和肝癌标志性指标也优于对照组患者。本文笔者分析认为,不同于单纯肝癌患者,一些晚期肝癌合并门静脉高压患者机体耐受力较差,一般不能选择常规的肿瘤切除术进行治疗,此时,TACE 就成为姑息治疗的首选治疗手段。周思佳^[14]通过将 50 例肝癌合并肝硬化门静脉高压患者进行分组干预发现,TACE 能够显著降低肝癌并发门静脉高压患者术后门静脉压力,治疗成功率达 100%,且术后患者肝性脑病、再出血等并发症发生率较低,这与本文研究结果类似。笔者认为,肝癌并发门静脉高压患者外科手术风险较高,而常规的药物治疗、血管套扎等方式效果并不明显,患者预后较差,TACE 能够通过阻断肿瘤供血达到缩小瘤体的效果,上文提到肝癌病灶对门静脉的压迫是导致门静脉高压的重要原因之一,通过缩小瘤体能够显著缓解病灶对门静脉的压迫,从而起到缓解门静脉高压的效果,压力的下降也显著降低了术后再出血的可能,本研究中研究组患者术后消化道出血概率明显低于对照组也证实了这一点。本研究结果显示,研究组患者术后 18 个月生存率高于对照组患者,说明 TACE 联合 TIPS 对提高肝癌并发门静脉高压患者远期生存率也有积极意义,与学者姚征等^[15]的研究结果相一致。

TACE 联合 TIPS 对肝癌并发门静脉高压具有较好的治疗效果,同时能够改善其肝功能和标志性指标水平,降低各类并发症发生率,提高其术后远期生存率。

参考文献

- [1] 魏矿荣,彭侠彪,梁智恒,等.全球肝癌流行概况[J].中国肿瘤,2015,24(8):621-630.
- [2] 李科,林国桢,李燕,等.广州市 2004—2013 年原发性肝癌流行现况和趋势分析[J].中华肿瘤防治杂志,2016,23(23):1527-1530.
- [3] 李爱军,马森林,吴孟超.分子靶向药物在肝癌治疗中的作用[J].肝胆胰外科杂志,2015,27(3):255-258.
- [4] 柏斗胜,赵伟,蒋国庆,等.同步腹腔镜肝切除联合脾切除术治疗原发性肝癌并发肝硬化门静脉高压性脾功能亢进[J].中华消化外科杂志,2015,14(9):750-754.
- [5] 李文华,刘晓红,朱国艳,等.N-乙酰半胱氨酸对 TACE 肝癌患者凝血酶原、胆红素和谷丙转氨酶的影响[J].肝脏,2019,24(3):83-85.
- [6] WANG K,JIANG G,JIA Z,et al. Effects of transarterial chemoembolization combined with antiviral therapy on HBV reactivation and liver function in HBV-related hepatocellular carcinoma patients with HBV-DNA negative[J]. Medicine,2018,97(22):e10940.
- [7] 徐小元,丁惠国,贾继东,等.肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血防治指南(2015)[J/CD].中华胃肠内镜电子杂志,2015,2(4):1-21.
- [8] 赵连晖,贾继东.应重视门静脉高压症的病因诊断及规范治疗[J].临床肝胆病杂志,2019,35(1):12-14.
- [9] WAKED I,BERHANE S,TOYODA H,et al. Transarterial chemo-embolisation of hepatocellular carcinoma: impact of liver function and vascular invasion[J]. British J Cancer,2017,116(4):448-454.
- [10] 柏斗胜,赵伟,蒋国庆,等.同步腹腔镜肝切除联合脾切除术治疗原发性肝癌并发肝硬化门静脉高压性脾功能亢进[J].中华消化外科杂志,2015,14(9):750-754.
- [11] 陈岚芬,李丹丹,黄进,等.超声引导单极冷循环射频消融联合 TACE 治疗肝癌的比较研究[J].中国超声医学杂志,2014,30(3):238-242.
- [12] 乔彬彬,虞希祥,王舒婷,等.TACE 术中灌注氟尿嘧啶、奥沙利铂及吡柔比星治疗原发性肝癌的临床效果分析[J].介入放射学杂志,2015,24(4):349-353.
- [13] 付宁,李正平,罗道蕴.肝动脉化疗栓塞术中植入氟尿嘧啶、奥沙利铂、吡柔比星治疗中晚期原发性肝癌的临床研究[J].成都医学院学报,2015,10(6):652-656.
- [14] 周思佳.肝癌合并肝硬化门脉高压行 TACE 联合 TIPS 治疗的安全性及疗效[J].重庆医学,2017,46(35):4958-4962.
- [15] 姚征,陈玉堂,陈波,等.TACE 联合 RFA 治疗原发性肝癌中长期生存率研究[J].中国现代医生,2015,53(22):1-4.