

改良 DEB-TACE 治疗不可手术切除 富血供大肝癌的疗效与安全性

刘松, 李龙, 王庆东, 于广计

临沂市肿瘤医院介入科, 山东 临沂 276034

摘要: **目的** 回顾分析改良的载药微球的经动脉化疗栓塞术 (DEB-TACE) 治疗不可手术切除富血供大肝癌的临床疗效与安全性。**方法** 回顾性分析 2019 年 1 月至 2022 年 9 月临沂市肿瘤医院收治的 169 例不可手术切除富血供大肝癌的临床资料, 所有患者均接受改良的 DEB-TACE 治疗。应用修订后实体瘤疗效评价标准评价患者介入术后 1、3、6 个月的肿瘤反应; 记录患者的疾病进展时间、总生存期; 记录不同时间点肝功能指标及治疗过程中不良反应。**结果** 169 例患者共行改良 DEB-TACE 治疗 403 次, 平均 (2.38 ± 0.74) 次; 首次介入术后 1 个月、3 个月、6 个月, 患者的客观缓解率 (ORR) 分别为 100%、85.1%、75.5%, 疾病控制率 (DCR) 分别为 100%、97.5%、88.8%。截至 2023 年 9 月 30 日, 随访 (27.46 ± 9.22) 个月, 接受治疗患者中位生存时间为 25.0 个月, 中位疾病进展时间为 10.0 个月。与改良 DEB-TACE 相关的不良反应主要为发热、疼痛、恶心呕吐等, 且均较轻, 经对症治疗后缓解, 未出现异位栓塞等严重并发症发生。DEB-TACE 术后 1 周患者的丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 较术前有不同程度升高, 术后 1 个月内均恢复到正常。**结论** 应用改良 DEB-TACE 治疗不可手术切除富血供大肝癌疗效显著且安全。

关键词: 肝细胞肝癌; 经导管肝动脉化疗栓塞术; 载药微球; 明胶海绵颗粒; 不良反应

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2024)11-1746-06

The efficacy and safety of modified DEB-TACE in the treatment of unresectable large hypervascular hepatocellular carcinoma

LIU Song, LI Long, WANG Qingdong, YU Guangji

Department of Intervention, Linyi Cancer Hospital, Linyi, Shandong 276034, China

Corresponding author: YU Guangji, E-mail: 531641406@qq.com

Abstract: **Objective** To retrospectively analyze the clinical efficacy and safety of the modified drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization (DEB-TACE) in the treatment of unresectable large hypervascular hepatocellular carcinoma. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 169 cases of unresectable large hypervascular hepatocellular carcinoma admitted to Linyi Cancer Hospital from January 2019 to September 2022. All patients received modified DEB-TACE treatment. The tumor response of patients at 1, 3, and 6 months after intervention was analyzed using the mRECIST standard. The disease progression time and overall survival of patients were recorded. **Results** A total of 169 patients underwent 403 rounds of modified DEB-TACE treatment, with an average of (2.38 ± 0.74) . At 1, 3, and 6 months after the first intervention, the objective remission rate (ORR) of the patients was 100%, 85.1%, and 75.5%, and the disease control rate (DCR) was 100%, 97.5%, and 88.8%, respectively. As of September 30, 2023, with a mean follow-up of (27.46 ± 9.22) months, the median overall time for treated patients was 25.0 months and the median time to progression was 10.0 months. Adverse reactions associated with modified DEB-TACE were mainly fever, pain, nausea and vomiting, which were mild and relieved by symptomatic

treatment, and no serious complications such as ectopic embolism occurred. ALT and AST of the patients at 1 week after DEB-TACE were differently elevated compared with the preoperative period, and all of them were returned to normal within 1 month after the operation. **Conclusion** The application of modified DEB-TACE in the treatment of unresectable large hypervascular hepatocellular carcinoma is significantly effective and safe.

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Transcatheter arterial chemoembolization; Drug-eluting beads; Gelatin sponge particles; Adverse reactions

Fund program: Shandong Province Medical and Health Technology Development Plan Project(202309040623)

在中国,80%以上肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)失去外科根治性手术切除机会,经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)作为肝癌局部性治疗手段,是治疗不可切除大肝癌的核心技术^[1-2]。以TACE为基础的综合治疗旨在进一步提高肝癌患者肿瘤控制率,尽管TACE联合分子靶向、免疫检查点抑制剂可以提高中位生存期,但临床疗效并不让大家满意^[3-6]。微粒型栓塞剂近年来成为TACE研究的热点,尤其是载药微球的应用进一步提高了肿瘤控制率。Meta分析显示载药微球的经动脉化疗栓塞术(DEB-TACE)与传统的经动脉化疗栓塞术(cTACE)相比有效性和安全性更好^[7-8]。大肝癌往往血供丰富,单一载药微球难以达到满意的栓塞终点,增加载药微球用量则会增加治疗费用,并可能增加并发症发生率。目前在大肝癌DEB-TACE治疗时往往先采用一支载药微球进行栓塞,然后用较大粒径的明胶海绵颗粒或空白微球补充栓塞至肿瘤供血动脉血流停滞,该方法的缺陷是载药微球只栓塞一部分肿瘤,大部分肿瘤为非载药微球栓塞,疗效受到一定的影响。有学者尝试应用载药微球联合碘化油TACE治疗大肝癌取得了一定的疗效^[9]。本研究旨探讨改良DEB-TACE治疗不可手术切除富血供大肝癌的安全性和有效性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 选取2019年1月至2022年9月间在山东省临沂市肿瘤医院确诊并治疗的富血供大肝癌患者作为研究对象。所有患者接受治疗前均经过医院多学科综合诊疗(MDT)评估,明确为不可手术切除。纳入标准:(1)经临床或肝脏穿刺病理活检诊断为肝细胞性肝癌,并接受至少1个周期的改良DEB-TACE治疗;(2)单结节直径>5 cm或多结节直径之和>5 cm的富血供肝癌;(3)巴塞罗那临床肝癌分期(BCLC分期)B期或C期,Child分级A级或B级,ECOG体力评分0~2分;(4)治疗依从性好,随访资料完整。排除标准:(1)转移性肝癌;(2)合并肝

癌外其他重要脏器严重功能障碍。该研究经过医院伦理委员会批准[伦理号:KY2316],所有患者在治疗前均签署介入手术知情同意书。

1.2 改良DEB-TACE治疗方法

1.2.1 混合颗粒的微球制备 (1) CalliSpheres 载药微球制备:选择300~500 μm 载药微球(1 g/瓶,苏州恒瑞迦俐生生物医药科技有限公司,国械注准20153771072),用20 mL注射器抽出微球及生理盐水,将注射器树立放置2~3 min,直至微球沉降,将上清液尽可能推出。采用灭菌注射用水5 mL溶解表柔比星60 mg,使用三通连接装有微球的注射器(20 mL)和表柔比星注射器(5 mL),将表柔比星溶液缓慢推入装有微球的注射器中。将含有微球和化疗药物的注射器盖上针帽,每5 min摇匀一次,共计30 min。将携载表柔比星的微球与非离子型对比剂碘克沙醇按1:1混匀,静置5 min备用。(2)明胶海绵颗粒制备:根据肿瘤大小、肿瘤染色情况选择350~560 μm 明胶海绵颗粒(100 mg/瓶,杭州艾力康医药科技有限公司,国械注准20193131657)1~2瓶。采用灭菌注射用水3 mL溶解表柔比星20 mg后再与明胶海绵颗粒混合,待药物充分吸附在明胶海绵颗粒后加入非离子型对比剂碘克沙醇3~6 mL制成微粒悬浮液备用。(3)将载有表柔比星的载药微球和吸附有表柔比星的明胶海绵颗粒充分混合后备用。

1.2.2 TACE技术 采用Seldinger法穿刺右侧股动脉,引入RH肝管常规行腹腔动脉、肝总动脉造影,根据肿瘤部位、大小及肿瘤染色是否完整等情况,辅助行膈动脉、肠系膜上动脉、胃左动脉、右肾动脉等异位供血动脉造影,以明确肿瘤所有供血动脉。微导管超选择入肿瘤供血动脉,以脉冲式注射法缓慢(1 mL/min)注入预先配置好的载药微球与明胶海绵颗粒混合物。栓塞停止标准:肿瘤染色完全消失,肿瘤动脉血流完全停止。

1.2.3 其他治疗 术后常规给予保肝、补液、镇痛、止吐等治疗3~7 d。依据指南推荐并根据患者病情、肿瘤分期等联合分子靶向、免疫治疗,期间肿瘤进展或不良反应难以耐受时亦停止或更换系统治疗。在

临床实践中,对部分肿瘤供血动脉纤细难以超选择栓塞导致局部残留病灶的患者,行物理消融补充治疗;消融由 CT 或彩超引导进行,根据残存病灶位置大小选择射频消融或者微波消融。

1.3 疗效评价 所有患者在术后 5~7 d 复查上腹部强化 CT/MRI,以后每 1~3 月行 1 次上腹部增强 CT/MRI 以观察病灶大小、坏死程度及有无新发病灶。依据影像学结果参照修订后实体瘤疗效评价标准 (mRECIST) 行短期疗效评价^[10]。

疗效评价标准:完全缓解 (CR),CT 或 MRI 显示所有目标病灶动脉期强化消失;部分缓解 (PR),目标病灶(动脉期强化显影)的直径总和减少 $\geq 30\%$;进展 (PD),目标病灶(动脉期强化显影)的直径总和增加 $\geq 20\%$,或出现新病灶;稳定 (SD),目标病灶(动脉期强化显影)的直径总和减少未达到 PR 或增加未达到 PD。

客观缓解率 (objective response rate, ORR) 定义为达到 CR 及 PR 患者的比例;疾病控制率 (disease control rate, DCR) 定义为达到 CR、PR 和 SD 患者的比例。重点观察肿瘤具有活性的范围,综合评估介入效果及确定是否再次接受介入治疗。评价中如患者为 CR 则进入临床随访;如为 PR 或 SD 或 1 次治疗内为 PD,予重复治疗,重复治疗前确保肝功能恢复到基线水平;对于接受过 2 次 DEB-TACE 后仍为 PD 的患者,不再继续接受本 TACE 技术治疗。记录疾病进展时间 (time to progression, TTP) 和总生存期 (overall survival, OS)。OS 定义为首次介入治疗开始到患者死亡或未次随访的时间。TTP 定义为首次介入治疗开始到患者疾病客观进展的时间。

1.4 不良反应观察 所有患者于术前、术后 7 d、术后 30 d 静脉采血提取血清,通过 CA-800C 全自动生化分析仪 (山东博科科学仪器有限公司,鲁械注准 20192220157) 测定丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBIL)、白蛋白 (ALB) 水平。根据美国国立癌症研究所 (NCI) 常见不良反应分级标准 (CTCAE) 5.0 版判定不良反应,标准分为 0~4 级^[11]。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 20.0 软件分析数据。计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数表示,组间比较行 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法计算生存期并绘制生存曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料 符合入组标准患者 169 例。男

性 131 例,女性 38 例,年龄 (65.5 \pm 8.1) 岁;肿瘤最大径 (8.7 \pm 2.6) cm;MELD 评分 9.3 \pm 2.1。患者其他基线情况,包括肝病病史、肝功能情况、ECOG 评分、肿瘤大小、肿瘤数目等见表 1。

2.2 近期疗效情况 全组 169 例患者共完成 403 次 DEB-TACE 治疗,范围 1~5 (2.38 \pm 0.74) 次。大部分患者术后 5~7 d 内强化 CT 提示肿瘤基本完全坏死,部分呈蜂窝状改变。首次治疗后 1 个月,169 例患者中 167 例可获得影像学评价,治疗后 3 个月,161 例可获得影像学评价,治疗后 6 个月,143 例可获得影像学评价。根据 mRECIST 评价标准,首次介入治疗后 1、3、6 个月,研究组患者 ORR 分别为 100%、85.1%、75.5%,DCR 分别为 100%、97.5%、88.8%。见表 2。

2.3 生存时间与生存曲线图 随访截至 2023 年 9 月 30 日,全部患者进行了完整的跟踪和随访,随访时间 10~50 (27.46 \pm 9.22) 个月,中位随访时间 24.0 个月。TTP 为 10.0 个月 (95% CI 9.59~10.41),中位生存期为 25.0 个月 (95% CI 22.98~27.01),1、2、3 年累积生存率分别为 98.2%、53.7%、27.2%。见图 1。

表 1 169 例不可切除大肝癌患者的临床特征

Tab. 1 Clinical characteristics of 169 patients with unresectable large hepatocellular carcinoma

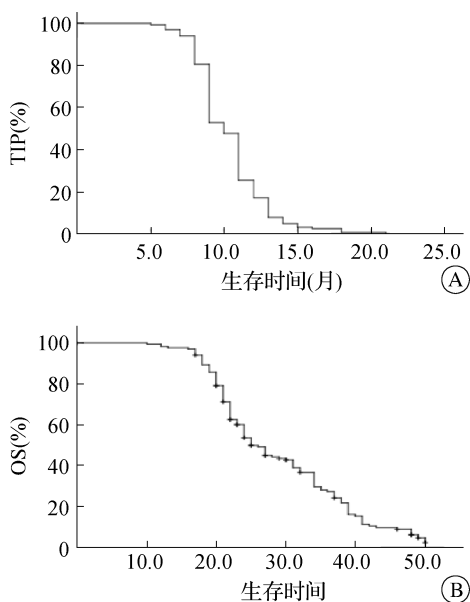
项目	例数 (%)	项目	例数 (%)
性别		血管侵犯	
男	131 (77.5)	是	44 (26.0)
女	38 (22.5)	否	125 (74.0)
肝病病史		肝外转移	
乙肝	132 (78.1)	是	25 (14.8)
丙肝	19 (11.2)	否	144 (85.2)
其他	18 (10.7)	BCLC 分期	
肝功能分级		B 期	81 (47.9)
A 级	101 (59.8)	C 期	88 (52.1)
B 级	68 (40.2)	AFP 水平	
ECOG 评分		≤ 400 ng/mL	43 (25.4)
0	106 (62.7)	>400 ng/mL	126 (74.6)
1~2	63 (37.3)	病灶数目	
病灶数目		≤ 3	100 (59.2)
≤ 3	100 (59.2)	>3	69 (40.8)
>3	69 (40.8)		

表 2 169 例患者 DEB-TACE 术后近期疗效情况 [例 (%)]

Tab. 2 Recent outcomes after DEB-TACE in 169 patients [case (%)]

项目	1 个月 (n=167)	3 个月 (n=161)	6 个月 (n=143)
CR	65 (38.9)	38 (23.6)	27 (18.9)
PR	102 (61.1)	99 (61.5)	81 (56.6)
SD	0	20 (12.4)	19 (13.3)
PD	0	4 (2.5)	16 (11.2)
ORR	167 (100)	137 (85.1)	108 (75.5)
DCR	167 (100)	157 (97.5)	127 (88.8)

2.4 不良反应 接受 DEB-TACE 相关不良反应有发热、疼痛、恶心呕吐,均≤Ⅲ级,持续时间 5~7 d,经内科对症处理后均得到缓解。未出现肝脓肿、胃肠道穿孔、肝肾功能衰竭等严重并发症。患者在 DEB-TACE 术后 1 周 ALT、AST 较术前有不同程度升高,术后 1 个月内均恢复到正常。见表 3、表 4。



注:A 为 TTP;B 为 OS。

图 1 169 例不可切除大肝癌患者介入治疗后生存曲线
Fig. 1 Survival curve after intervention in 169 patients with unresectable large hepatocellular carcinoma

表 3 169 例大肝癌患者行 DEB-TACE 治疗相关不良反应发生情况 [例(%)]

Tab. 3 Occurrence of adverse reactions associated with DEB-TACE treatment in 169 patients with large hepatocellular carcinoma [case (%)]

不良反应	I 级	II 级	III 级
发热	91(53.8)	42(24.9)	5(3.0)
疼痛	77(45.6)	21(12.4)	5(3.0)
恶心呕吐	57(33.7)	20(11.8)	7(4.1)
肝功能损害	43(25.4)	8(4.7)	2(11.8)
骨髓抑制	14(8.3)	0	0
胆汁瘤	3(1.8)	0	0

表 4 169 例大肝癌患者行 DEB-TACE 治疗前后肝功能变化情况 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 4 Changes in liver function before and after DEB-TACE treatment in 169 patients with large hepatocellular carcinoma ($\bar{x}\pm s$)

项目	术前	术后 7 d	术后 30 d	P 值
ALT(u/L)	42.70±14.15	79.33±23.53	39.25±12.38	<0.01
AST(u/L)	49.00±15.30	67.79±21.91	53.37±14.29	<0.01
ALB(g/L)	36.10±9.91	34.20±8.76	37.00±11.36	0.109
TBIL(mmol/L)	24.53±10.13	27.00±8.53	22.15±6.92	0.065

3 讨论

HCC 是全球第 3 大致死性恶性肿瘤,每年约有

78 万人死于肝癌,其中 50% 来自中国^[12-13]。最新数据表明,我国肝癌发病率居恶性肿瘤第 4 位,病死率居恶性肿瘤第 3 位^[14]。因早期肝癌临床症状并不明显,70%~80% 患者就诊时已为不可手术切除的中晚期。近年来,靶向和免疫治疗在不可手术切除的肝癌治疗中取得长足发展,但单纯靶向免疫治疗并不满意,ORR 仅 20%~30%^[15],局部治疗联合靶向免疫治疗使疗效大大提高,ORR 可达 50% 以上^[16-18],可见局部治疗在不可手术切除肝癌综合治疗中的重要作用。

当肿瘤直径>5 cm,临床称之为大肝癌,约 32% 初诊即为大肝癌^[19]。与小肝癌比较,大肝癌患者预后更差。可手术切除患者术后 5 年生存率不到 40%^[20]。对于不可切除大肝癌,TACE 是国内外公认的治疗手段。cTACE 是将碘化油和化疗药物混合乳化后对肿瘤供血动脉进行选择性的栓塞,通过细胞缺血和药物毒性作用使肿瘤细胞坏死。但并非所有的肝癌组织都有良好的碘油沉积效应,且受血流不断冲刷,碘化油释放化疗药物过快,化疗药物会进入全身循环,导致局部药物效能降低、全身不良反应增加,最终影响局部治疗效果。新型栓塞材料——载药微球被应用于 TACE 治疗中。载药微球可以携带化疗药物,既有永久性栓塞肿瘤血管的作用,同时可以缓慢释放化疗药,弥补了 cTACE 的不足,可以获得更高的肿瘤局部控制率,成为一种更加理想的栓塞材料^[21]。

在大肝癌 TACE 治疗中,DEB-TACE 相比 cTACE 可以获得更好的 ORR 和 DCR,并可以有效延长患者生存时间^[22]。有研究显示,在 DEB-TACE 治疗肝癌后,肿瘤坏死组织与多柔比星荧光显像分布范围一致,提示化疗药物的作用可能是组织坏死重要原因^[23]。研究发现第一次 TACE 达到完全缓解是 HCC 预后良好的最强预测因子^[24]。这些研究提示在 DEB-TACE 治疗肝癌中,化疗药物和完全栓塞均是保证 TACE 疗效的重要因素。但由于大肝癌血供多丰富,完全栓塞载药微球需求量大,不仅费用昂贵且栓塞风险明显加大,因此单用载药微球难以做到大肝癌一次性完全栓塞。为减少治疗费用和降低栓塞风险,常规先用 1 支载药微球栓塞,然后用 PVA 颗粒或明胶海绵颗粒进行补充以达到肿瘤供血动脉的完全栓塞。这种栓塞方法缺点是载药微球仅在小部分肿瘤组织内存在,大部分肿瘤为不携带化疗药物的 PVA 颗粒或明胶海绵颗粒栓塞,化疗药物不能覆盖整个肿瘤,因此疗效欠佳;此外大肝癌往往存在粗大的回流静脉或动静脉分流,小粒径载药微球很容易通过回流静脉或动静脉分流“跑掉”,使肿瘤组织载药微球量

大大减少;导致了 DEB-TACE 疗效受到一定限制。

本研究采用改良的 DEB-TACE,载药微球与明胶海绵颗粒均匀混合后栓塞,其目的是一次达到完全栓塞,又使载药微球(化疗药物)覆盖整个肿瘤,同时明胶海绵吸附的化疗药物快速释放,使整个肿瘤内化疗药物快速达到饱和量,随后载药微球缓慢释放药物维持肿瘤内高浓度化疗药物,持续杀伤肿瘤细胞,术后 5~7 d 大部分肿瘤即可完全坏死,肿瘤内充满小气泡,整个肿瘤成蜂窝状。由于高浓度的化疗药物可以沿癌栓自由扩散,渗透,导致癌栓坏死,同时由于使用较大颗粒载药微球及明胶海绵颗粒,可以堵塞回流静脉及动静脉分流,防止载药微球流失,因而改良 DEB-TACE 大大提高了不可手术切除富血供大肝癌栓塞效果和疗效。结果显示,经过改良的 DEB-TACE 治疗富血供大肝癌,ORR 和 DCR 较前期研究均有提高^[25]。在后续的随访中,中位 TTP 为 10.0 个月,中位 OS 达 25.0 个月,优于部分研究结果^[26],这可能与改良的 DEB-TACE 控制作用更强、肿瘤反应率更高相关。由于肿瘤在短期内快速完全坏死,坏死后的整个肿瘤内没有血流通过,坏死物不能快速入血,因而发热、恶心、腹胀等症状明显减轻。本研究也显示术后并发症多为 I~II 级,多为一过性,对症治疗后大部分于 1 周内缓解,未出现肝脓肿、异位栓塞、肝性脑病等严重并发症。合适粒径微球选择是 HCC 供血动脉有效栓塞的基础保证,邹英华团队应用 DEB-TACE 治疗伴门静脉癌栓(PVTT)的 HCC,通过对不同粒径的微球 TACE 进行比较,研究发现 300~500 μm 的粒径微球是最佳选择,因为伴有 PVTT 的 HCC 患者,往往合并“分流”,较小粒径的载药微球是无法达到有效栓塞的^[27]。选择 300~500 μm 粒径微球混合 350~560 μm 明胶海绵颗粒可以更好地栓塞 HCC 的载瘤动脉。

改良 DEB-TACE 治疗富血供大肝癌显示了局部治疗的极大优势,部分患者可长时间维持完全缓解状态。但是肝癌的发病特点受地域影响较大,治疗反应和预后差别也非常明显。由于医疗费用和国情的限制,一种合理的更为经济的治疗手段仍是一线医生在制定方案时需要考虑的重要内容。总之,改良的 DEB-TACE 提高了我国富血供大肝癌患者的临床受益率。本研究尚存在一定的不足,单中心回顾性数据分析存在一定的局限性,如缺少标准化数据等均可能造成一定偏倚,后续需要进行大样本量的多中心前瞻性临床研究加以验证,以进一步观察该方法的疗效和

安全性。此外,其作用机制亦需进一步深入研究。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(3): 681-693.
- [2] Park JW, Chen MS, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study[J]. *Liver Int*, 2015, 35(9): 2155-2166.
- [3] Lencioni R, Llovet JM, Han GH, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(5): 1090-1098.
- [4] Meyer T, Fox R, Ma YT, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(8): 565-575.
- [5] 范晓华,陈存国,管建民,等.原发性肝癌患者行 DSA 引导下肝动脉化疗栓塞后疗效评估中超声造影的价值[J]. *中华全科医学*, 2022, 20(2): 294-297.
- [6] 杜尚云,翁莉,武敏.TACE 联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期原发性肝癌患者临床疗效研究[J]. *实用肝脏病杂志*, 2023, 26(1): 116-119.
- [7] 杜尚云,翁莉,武敏. TACE 联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期原发性肝癌患者临床疗效研究[J]. *实用肝脏病杂志*, 2023, 26(1): 116-119.
- [8] Du SY, Weng L, Wu M. Clinical observation of camrelizumab therapy after TACE in the treatment of patients with advanced primary liver cancer[J]. *J Pract Hepatol*, 2023, 26(1): 116-119.
- [9] Bzeizi KI, Arabi M, Jamshidi N, et al. Conventional transarterial chemoembolization versus drug-eluting beads in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancers*, 2021, 13(24): 6172.
- [10] Ayyub J, Dabhi KN, Gohil NV, et al. Evaluation of the safety and efficacy of conventional transarterial chemoembolization (cTACE) and drug-eluting bead (DEB)-TACE in the management of unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review[J]. *Cureus*, 2023, 15(7): e41943.
- [11] 张训,徐燕能,张向琼,等.CalliSpheres 载药微球联合碘化油治疗大肝癌 14 例[J]. *介入放射学杂志*, 2020, 29(1): 39-44.
- [12] Zhang X, Xu YN, Zhang XQ, et al. CalliSpheres drug-eluting beads combined with lipiodol for TACE treatment of large liver cancer in 14 patients[J]. *J Interv Radiol*, 2020, 29(1): 39-44.
- [13] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30(1): 52-60.

(下转第 1757 页)

- [9] 中共中央 国务院关于实施全面两孩政策改革完善计划生育服务管理的决定[J]. 中华人民共和国国务院公报, 2016(2): 12.
Decision of the CPC Central Committee and the State Council on implementing the reform of the universal two-child policy and improving the administration of family planning services[J]. State Council Gazette of the People's Republic of China, 2016(2): 12.
- [10] Chen HY, Wei T, Wang HY, et al. Association of China's two-child policy with changes in number of births and birth defects rate, 2008—2017[J]. BMC Public Health, 2022, 22(1): 434.
- [11] 何敬轩. 2017—2019年甘肃省围生儿出生缺陷空间聚集性特征与影响因素分析研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2021.
He JX. Spatial clustering characteristics and influencing factors of perinatal birth defects in Gansu Province from 2017 to 2019[D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2021.
- [12] 陈寄梅, 庄建, 刘小清, 等. 先天性心脏病产前产后“一体化”诊疗模式中国专家共识[J]. 中国心血管病研究, 2022, 20(2): 97.
Chen JM, Zhuang J, Liu XQ, et al. The integrated pre- and post-natal management program on congenital heart disease; a consensus of Chinese experts[J]. Chin J Cardiovasc Res, 2022, 20(2): 97.
- [13] Stallings EB, Isenburg JL, Aggarwal D, et al. Prevalence of critical congenital heart defects and selected co-occurring congenital anomalies, 2014—2018; a U.S. population-based study[J]. Birth Defects Res, 2022, 114(2): 45–56.
- [14] 淮安市统计局. 淮安统计年鉴[EB/OL]. <http://tjj.huaian.gov.cn/tjnj/list.html>.
Huai'an Municipal Bureau of Statistics. Huai'an statistical yearbook[EB/OL]. <http://tjj.huaian.gov.cn/tjnj/list.html>.
- 收稿日期: 2024-05-06 修回日期: 2024-06-07 编辑: 李方

(上接第 1750 页)

- [11] Freitas-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE-version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. Actas Dermosifiliogr, 2021, 112(1): 90–92.
- [12] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209–249.
- [13] Runggay H, Arnold M, Ferlay J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040[J]. J Hepatol, 2022, 77(6): 1598–1606.
- [14] Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1): 1–9.
- [15] Ren ZG, Xu JM, Bai YX, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI₃05) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(7): 977–990.
- [16] 朱行伍, 邱麦轩, 李静, 等. 乙肝相关性肝细胞癌患者术后早期复发与晚期复发影响因素分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2023, 37(3): 247–251.
Zhu XW, Qiu MX, Li J, et al. Influencing factors of early and late recurrence of HBV-related hepatocellular carcinoma after operation[J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2023, 37(3): 247–251.
- [17] Cai MY, Huang WS, Huang JJ, et al. Transarterial chemoembolization combined with lenvatinib plus PD-1 inhibitor for advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study[J]. Front Immunol, 2022, 13: 848387.
- [18] Qin J, Huang YS, Zhou HJ, et al. Efficacy of sorafenib combined with immunotherapy following transarterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma: a propensity score analysis[J]. Front Oncol, 2022, 12: 807102.
- [19] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2018, 391(10127): 1301–1314.
- [20] Ettore GM, Levi Sandri GB, Colasanti M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma ≥ 5 cm[J]. Transl Gastroenterol Hepatol, 2017, 2: 22.
- [21] Shi ZX, Wang DQ, Kang TR, et al. Comparison of CalliSpheres[®] microspheres drug-eluting beads and conventional transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients: a randomized controlled trial[J]. Radiol Oncol, 2023, 57(1): 70–79.
- [22] Duan XH, Liu JF, Han XW, et al. Comparison of treatment response, survival profiles, as well as safety profiles between CalliSpheres[®] microsphere transarterial chemoembolization and conventional transarterial chemoembolization in huge hepatocellular carcinoma[J]. Front Oncol, 2021, 11: 793581.
- [23] Imai Y, Hirooka M, Koizumi Y, et al. Histological assessment of the efficacy of drug-eluting beads in portal tumor thrombosis of hepatocellular carcinoma[J]. Radiol Case Rep, 2017, 12(1): 179–184.
- [24] Kim BK, Kim SU, Kim KA, et al. Complete response at first chemoembolization is still the most robust predictor for favorable outcome in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2015, 62(6): 1304–1310.
- [25] Liu S, Yu GJ, Wang QD, et al. CalliSpheres[®] microspheres drug-eluting bead transhepatic artery chemoembolization with or without sorafenib for the treatment of large liver cancer: a multi-center retrospective study[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(12): 13931–13940.
- [26] Li NJ, Chen J. Efficacy and safety of drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) plus apatinib versus DEB-TACE alone in treating huge hepatocellular carcinoma patients[J]. Ir J Med Sci, 2022, 191(6): 2611–2617.
- [27] Lyu TS, Yao H, Wang J, et al. Treatment response, survival and safety profile of transarterial chemoembolization using different sizes of drug-eluting beads in hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2022, 46(4): 101819.
- 收稿日期: 2023-11-29 修回日期: 2024-01-05 编辑: 李方