肝动脉灌注结合全身化疗治疗进展期肝内胆管细胞癌的应用效果及骨髓抑制率、有效率的影响

欧阳苗

（南通市肿瘤医院　江苏南通　226000）

【摘　要】目的 分析肝动脉灌注结合全身化疗治疗进展期肝内胆管细胞癌的应用效果及骨髓抑制率、有效率的影响。方法 选取2022年8月至2024年10月进展期肝内胆管细胞癌患者80例，随机分为2组，观察组31例，对照组49例。对照组：应用全身化疗治疗，观察组：应用肝动脉灌注结合全身化疗治疗，比较治疗效果。结果 观察组骨髓抑制率、有效率，优于对照组（P＜0.05）；观察组甲胎蛋白（AFP）、癌胚抗原（CEA）、糖类抗原19-9（CA19-9）等生化指标，优于对照组（P＜0.05）；观察组白细胞计数（WBC）、中性粒细胞计数（NEUT）、血小板（PLT）、血红蛋白（Hb），等血常规指标，优于对照组（P＜0.05）；观察组肝肾功能指标，优于对照组（P＜0.05）。结论 肝动脉灌注结合全身化疗治疗进展期肝内胆管细胞癌，有效率较高，骨髓抑制率较低，还有助于患者生化指标以及血常规指标改善，对患者肝肾功能影响较小，有借鉴的价值。

【关键词】肝动脉灌注；全身化疗；进展期肝内胆管细胞癌；

The Application Effect and Impact on Bone Marrow Suppression Rate and Efficacy Rate of Hepatic Artery Perfusion Combined with Systemic Chemotherapy in Treating Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma

Ouyang Miao

（Nantong Cancer Hospital，Nantong，Jiangsu　226000）

[Abstract] Objective To analyze the efficacy of hepatic arterial infusion combined with systemic chemotherapy in treating advanced intrahepatic cholangiocarcinoma，as well as its impact on bone marrow suppression and therapeutic effectiveness. Methods Eighty patients with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma from August 2022 to October 2024 were randomly divided into two groups：an observation group（31 cases）and a control group（49 cases）. The control group received systemic chemotherapy，while the observation group received hepatic arterial infusion combined with systemic chemotherapy. The therapeutic outcomes were compared. Results The observation group demonstrated superior bone marrow suppression rates and therapeutic effectiveness compared to the control group（P ＜ 0.05）. Biochemical indicators such as alpha-fetoprotein（AFP），carcinoembryonic antigen（CEA），and carbohydrate antigen 19-9（CA19-9）were also better in the observation group（P＜0.05）. Routine blood indicators，including white blood cell count（WBC），neutrophil count（NEUT），platelet count（PLT），and hemoglobin（Hb），were superior in the observation group（P＜0.05）. Additionally，hepatic and renal function indicators were better in the observation group（P＜0.05）. Conclusion Hepatic arterial infusion combined with systemic chemotherapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma yields high therapeutic effectiveness and low bone marrow suppression rates. It also helps improve biochemical and routine blood indicators while having minimal impact on liver and kidney function，demonstrating significant reference value.

[Key words] Hepatic arterial perfusion；Systemic chemotherapy；Advanced intrahepatic cholangiocarcinoma；

肝内胆管癌细胞（ICC）是一种二级以上的肝内胆管分支的胆道上皮细胞恶性病变，其发病率居原发性肝脏恶性肿瘤第 2 位，会对患者的健康构成极大的危害。目前，肝癌的治疗仍以外科手术为主，但由于其在早期没有明确的表现，且缺乏有效的早期特异的分子标记和常规的影像学特征，导致其难以早诊早治，多已延误了最佳的外科治疗时机[1]。针对进展期肝内胆管细胞癌，全身化疗作为常用的治疗手段，能有效地缓解 ICC 患者病情，但是，以吉西他滨、卡铂及顺铂等抗肿瘤药物为代表的化疗方案，存在疗程过久、长期用药副作用大等问题，肝动脉灌注可以改善患者血清学指标，提高患者的预后，与全身化疗进行联合，有助于提升治疗效果，为此本研究将重点分析肝动脉灌注结合全身化疗治疗进展期肝内胆管细胞癌的应用效果及骨髓抑制率、有效率的影响，具体如下。

1 一般资料和方法

1.1 一般资料

选取 2023 年 8 月至 2024 年 10 月进展期肝内胆管细胞癌患者 80 例，随机分为 2 组，观察组 31 例，对照组 49 例。对照组：平均（50.11 ± 5.02）岁，男女比例 26：23；观察组：平均（50.19 ± 5.11）岁，男女比例 21：10。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（P > 0.05），本研究不违反国家法律法规，符合医学伦理原则。

1.2 方法

1.2.1 对照组

对照组采用全身化疗方案，顺铂（江苏豪森药业股份有限公司。国药准字 H20040812）25mg/m^2，与 500mL 0.9% 的氯化钠溶液混合后，静脉滴注，联合吉西他滨（哈药集团生物工程有限公司，国药准字 H20113397）30mg/m2，与 250mL 5%葡萄糖溶液混合后，静脉滴注，21d 为一个用药周期，连续用药 8 周期。

1.2.2 观察组

观察组联合肝动脉灌注，以 Seldinger 技术穿刺股动脉，插管直到肝固有动脉，将化疗药物缓慢注入，化疗药物包括，5-FU（海南中化联合制药工业股份有限公司，国药准字 H20051626）500mg/m2+顺铂（江苏豪森药业股份有限公司，国药准字 H20040812）60mg/m2，行 2 次 HAIC 治疗后再联合 2 次全身化疗，用法用量与对照组一致。并再次行 2 次 HAIC 治疗后再联合 2 次全身化疗，21d 为一个用药周期，总计用药 8 周期。

1.3 观察指标

（1）治疗后，评估临床疗效，患者治疗后，全部目标病灶消失，为完全缓解，病灶消失、至少 30%，为部分缓解。患者病灶消失小于 30%，未恶化，为疾病稳定，患者病灶面积增加，伴新病灶，为恶化。有效率=（完全缓解+部分缓解+疾病稳定）/总例数*100%。统计两组患者骨髓抑制发生率。

（2）在治疗前后，对患者生化指标，进行检测比较。

（3）在治疗前后，对患者血常规指标进行检测比较。

（4）在治疗前后，对患者 ALT（丙氨酸氨基转移酶）、AST（天门冬氨酸氨基转移酶）血肌酐（Cr）、尿素氮（BUN）等肝肾功能指标。进行检测比较。

1.4 统计学分析

以 SPSS22.0 版本软件，处理数据，计量资料以“t”计算，计数资料用 X^2 核实，分别以（$\bar{x} \pm s$）、（%）表示，$P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 有效率以及骨髓抑制率

观察组有效率及骨髓抑制率，均优于对照组（$P < 0.05$），见表 1。

2.2 生化指标

观察组治疗后，生化指标，优于对照组（$P < 0.05$），见表 2。

2.3 血常规指标

观察组治疗后，血常规指标，优于对照组（$P < 0.05$），见表 3。

2.4 肝肾功能指标

观察组治疗后，肝肾功能指标，优于对照组，（$P < 0.05$），见表 4。

表 1 有效率以及骨髓抑制率（n，%）

组别	n	完全缓解	部分缓解	稳定	疾病进展	有效率（%）	骨髓抑制率（%）
观察组	31	1	8	16	6	80.64	5（16.13）
对照组	49	0	7	21	21	57.14	18（36.73）
X^2						4.691	3.936
P 值						0.030	0.047

表 2 生化指标（n，$\bar{x} \pm s$，μg/L）

组别	n	AFP		CEA		CA19-9	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	31	534.51 ± 75.47	281.96 ± 31.15	47.88 ± 7.51	21.63 ± 2.26	125.88 ± 10.51	47.23 ± 4.26
对照组	49	534.36 ± 75.56	343.76 ± 52.15	47.83 ± 7.54	26.24 ± 2.87	125.83 ± 10.54	58.24 ± 3.87
t 值		0.009	5.952	0.029	7.575	0.021	11.921
P 值		0.993	0.000	0.977	0.000	0.984	0.000

表 3 血常规指标（n，$\bar{x} \pm s$）

组别	n	WBC（$\times 10^9$/L）	NEUT（$\times 10^9$/L）	PLT（$\times 10^9$/L）	Hb（g/L）
			治疗前		
观察组	31	5.81 ± 1.24	3.58 ± 0.72	185.78 ± 30.78	132.78 ± 15.31
对照组	49	5.83 ± 1.26	3.56 ± 0.71	185.94 ± 30.64	131.94 ± 15.24
t 值		0.070	0.122	0.023	0.240
P 值		0.945	0.903	0.982	0.811
			治疗后		
观察组	31	4.14 ± 1.06	2.56 ± 0.46	112.46 ± 8.45	108.78 ± 10.64
对照组	49	3.23 ± 0.76	1.87 ± 0.32	145.83 ± 12.84	122.34 ± 11.87
t 值		4.468	7.912	12.807	5.177
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 肝肾功能指标（n，$\bar{x} \pm s$）

组别	n	ALT（U/L）	AST（U/L）	血肌酐（μmol/L）	尿素氮（mmol/L）
			治疗前		
观察组	31	29.81 ± 6.36	31.78 ± 5.45	76.63 ± 6.56	5.32 ± 1.01
对照组	49	29.79 ± 6.43	31.87 ± 5.52	76.71 ± 6.45	5.29 ± 1.02
t 值		0.014	0.072	0.054	0.129
P 值		0.989	0.943	0.957	0.989
			治疗后		
观察组	31	48.26 ± 10.85	56.36 ± 12.28	85.76 ± 11.68	6.71 ± 1.12
对照组	49	36.63 ± 8.76	40.27 ± 8.14	80.23 ± 7.84	5.64 ± 1.05
t 值		5.269	7.055	2.536	4.327
P 值		0.000	0.000	0.013	0.000

3 讨论

ICC 作为临床上发病概率较高的恶性肿瘤，由于其早期诊断较为困难，大多数患者在确诊时，已处于进展期，无法进行手术治疗[2]。肝癌血管内灌注化疗（HAIC）是一种相对新型的肝恶性肿瘤局部治疗方法，它通过将导管精确定位到肝癌组织内，降低全身给药剂量，提高治疗效果，与全身化疗进行联合，可提升治疗有效率，降低骨髓抑制率以及改善患者生化指标、血常规和肝肾功能指标，近年来在临床上得到了有效应用。

本研究中，观察组有效率优于对照组及骨髓抑制率低于对照组，分析原因 ICC 受肝动脉供应，HAIC 可使药物在肿瘤区域形成高浓度梯度（比常规化疗强 5–10 倍），通过对肿瘤血管内皮的杀伤，诱发癌细胞凋亡，并降低门脉灌注的药物损失，防止由于首过而引起的血药浓度下降。5–FU、奥沙利铂等化疗药在肝脏中的清除效率比静脉注射高 30%～40%，在瘤内最高的血药浓度可增加 2–3 倍，能更好地阻止 DNA 的合成和细胞周期的进展。同时，HAIC 还能改善肝内微循环，加速肿瘤细胞内的代谢物向肝内的排出，并减少其在骨髓中的作用，从而能降低骨髓抑制率[3]。

本研究中，观察组治疗后，生化指标的改善优于对照组，分析原因 AFP，CEA，CA19–9 不仅可以作为 ICC 的诊断标记，而且可以反映肿瘤的负载情况和细胞活动情况。观察组在治疗中通过区域内高浓度的化学疗法，直接抑制癌细胞的生长，并减少标记物的合成和分泌（例如 FGFR 信号途径对 CA19–9 的表达有调节作用，HAIC 结合靶向药物可以阻断这一途径）[4]。化疗引起的局部组织局部缺氧、坏死，促使胞内标记物在血流中的释放，进一步消除病变部位，使得血浆标记物的峰值向后移动，明显减少，联合用药对肿瘤组织进行调控，通过降低炎症因子的释放，并阻止相关标记物的高表达，从而能有效改善患者生化指标。

本研究中，观察组治疗后，血常规指标，优于对照组，分析原因 HAIC 采用毒不减效的给药方式，在确保病灶内有效成分的前提下，有效地降低了系统的总剂量，进而降低了对 HSCs 的杀伤作用，HAIC 还可以调控骨髓内的细胞因子。使 HSCs 的增殖和分化能力增强，从而加快中性粒细胞和血小板的恢复，具有良好的血液保护作用。HAIC 能显著降低炎症反应（如 IL–1β 和 IL–8）的释放，降低骨髓炎症反应。此外，局部高剂量的化学治疗能有效地阻止 TAMs 在造血中的募集，并阻止其对 HSCs 的抑制作用，进而维护造血系统的稳定，从而有助于患者血常规指标改善。

本研究中，观察组治疗后，肝肾功能指标，优于对照组，分析原因肝脏是化疗药物代谢的主要器官，HAIC 的肝脏首过效应，为肝恶性肿瘤的治疗提供了更好的疗效。奥沙利铂经肝血管给药后，90%以上的药物在肝内被吸收，只有 10%到达体循环，这可大大降低药物对肝钠–钾泵和线粒体的损害。同时，HAIC 还可以阻断肝癌组织内的炎症反应，降低肝癌患者血清中 TNF–α 等肝脏损害因素，对肝脏起到一定的保护作用。从而能够有效促进患者 ALT、AST 指标改善，充分证实，局部给药，能对患者的肝功能进行有效保护，通过降低系统给药的用量，使肾内给药的浓度下降，有助于维护患者的肾功能稳定。

综上所述，肝动脉灌注结合全身化疗治疗进展期肝内胆管细胞癌，有效率较高，骨髓抑制率较低，还有助于患者生化指标以及血常规指标改善，对患者肝肾功能影响较小，有借鉴的价值。

参考文献：

[1]郭栋，张锋利，郑伟.阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗 TACE 抵抗中晚期肝细胞癌的疗效及安全性分析[J].肿瘤药学，2024，14（6）：731–737.

[2]潘採艳，王先正，许声江，王正文.以肝动脉灌注化疗为基础联合治疗中晚期肝细胞癌的研究现状及分析[J].腹部外科，2025，38（1）：63–69.

[3]张厚云，段永建.肝动脉化疗栓塞联合仑伐替尼治疗局部晚期肝细胞癌的临床效果[J].河南医学研究，2024，33（22）：4039–4042.

[4]周晓燕，陈勇，王媛媛，王晓贤，刘洁，林雨虹.TACE 与 TKI 联合或不联合 PD–1 抑制剂治疗晚期肝细胞癌有效性与安全性的 Meta 分析[J].中国肿瘤生物治疗杂志，2024，31（11）：1136–1145.