

原发性肝癌患者肝动脉化疗栓塞术后疼痛的影响因素分析

孟永斌, 陈红云, 翟笑枫, 陈 喆

(第二军医大学附属长海医院, 上海 200433)

摘 要: [目的] 探讨肝癌患者行经肝动脉化疗栓塞术(TACE)后疼痛的发生情况及影响因素。[方法] 对行 TACE 患者临床基线资料和术后疼痛发生情况进行分析, 运用单因素和多因素 Logistic 回归方法统计分析与 TACE 术后疼痛发生相关的因素。[结果] 研究期间共 115 例有效病例, 其中发生中重度疼痛 46 例, 发生率 40%, 无疼痛及轻度疼痛 69 例, 发生率 60%。多因素 Logistic 回归提示, 与 TACE 术后发生疼痛具有显著相关性的因素包括: 术中使用明胶海绵 ($P < 0.001$)、肿瘤位置靠近肝包膜(2cm 以内) ($P = 0.046$)。[结论] 肝癌患者行 TACE 术后发生疼痛与术中使用明胶海绵、病灶位置靠近肝脏包膜有着显著关系。

主题词: 肝肿瘤; 肝动脉化疗栓塞; 疼痛; Logistic 回归

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)09-0722-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.09.B013

Influencing Factors on the Postoperative Pain of Transcatheter Arterial Chemoembolization in Patients with Primary Liver Cancer

MENG Yong-bin, CHEN Hong-yun, ZHAI Xiao-feng, et al.

(Shanghai Changhai Hospital, Shanghai 200433)

Abstract: [Purpose] To investigate the occurrence of postoperative pain of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in patients with primary liver cancer and its related factors. [Methods] Clinical baseline data and postoperative pain of TACE were investigated, and the influencing factors on postoperative pain of TACE were analyzed by univariate and multivariate Logistic regression. [Results] During the study period a total of 115 cases were enrolled, with 46 cases of severe pain (40%); 69 cases of no pain or mild pain (60%). Multivariate Logistic regression showed that influencing factors on postoperative pain of TACE included intraoperative use of gelatin sponge ($P < 0.001$), tumor location near the liver capsule (2cm or less) ($P = 0.046$). [Conclusion] Intraoperative use of gelatin sponge, and lesion located near the liver capsule are significantly correlated to postoperative pain of TACE in patients with primary liver cancer.

Subject words: liver neoplasms; transcatheter arterial chemoembolization (TACE); pain; Logistic regression

原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤, 病死率 20.40/10 万^[1]。目前, 早期肿瘤多以手术方式切除肿瘤病灶作为首选治疗, 但多数患者疾病明确诊断时, 已失去手术指征, 据统计只有约 20% 的患者适合手术^[2]。基于正常肝脏和肿瘤组织供血血管的不同, 肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 被公认为是不能手术肝癌患者的常用治疗方法, 它是将导管选择性或超选择性插入到肿瘤供血靶动脉后, 以适当的速度注入适量的栓塞剂, 使靶动脉闭塞, 引起肿瘤组织的缺血坏死。

通讯作者: 翟笑枫, 主治医师, 讲师, 博士; 第二军医大学附属长海医院中医科, 上海市杨浦区长海路 168 号 20 号楼(200433); E-mail: zhaixiaofeng@sina.com

收稿日期: 2013-07-16; **修回日期:** 2013-08-07

TACE 术后, 患者一般可出现疼痛、发热、恶心呕吐等症状及一过性肝功能损害, 其中疼痛的发生率较高。Leung 等^[3]研究表明, TACE 术后患者出现肝区疼痛的概率达 54.3%, 严重影响了患者的术后恢复, 造成生活质量下降。导致患者 TACE 术后出现疼痛的因素很多, 但目前尚无研究表明患者出现疼痛的具体因素。早期判断肝脏 TACE 术后会出现疼痛, 尽早实施干预措施, 及时对症止痛处理, 可以有效减轻患者术后反应, 促进患者尽快恢复, 有一定临床意义。为探查影响患者术后出现疼痛的因素, 我们进行了研究, 希望能全面地评价和判断疼痛的影响因素, 为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2012年3月至2012年12月,所有研究病例均为上海长海医院中医科的住院患者,共观察了原发性肝癌患者115例。原发性肝癌的诊断根据2011年中华人民共和国卫生部发布的《原发性肝癌诊疗规范》作为诊断与分期标准^[4]。

1.2 纳入标准

不能手术切除的巨块型原发性肝癌患者,肿瘤面积<正常肝组织70%,而门脉内没有癌栓阻塞;术后复发的肝癌;可手术切除的小病灶肝细胞癌等;肝功能Child-Pugh A级或B级。术前患者无疼痛,未服用任何止痛药物。

1.3 排除标准

原发性肝癌患者肿瘤面积>正常肝脏组织70%,门脉及分支存在癌栓,肝功能Child-Pugh C级。

1.4 治疗方法

1.4.1 TACE术

按Seldinger技术行股动脉插管,成功后将导管置于腹腔干造影,明确肿瘤位置、血供后尽量进行超选择性插管,必要时行肠系膜上、胃左、膈下动脉造影,以确保无其他肿瘤供血动脉。栓塞剂为普通碘油,并予化疗药物(如氟脲苷、奥沙利铂、吡柔比星或吉西他滨)或中药华蟾素混合手工制成乳剂。

1.4.2 常规治疗

患者术前、术后予谷胱甘肽保肝、泮托拉唑钠护胃、术后予新癍片退热、盐酸昂丹司琼止吐等治疗。

1.5 观察指标

1.5.1 基线资料收集

收集患者的所有人口学信息,影像学资料:如肿瘤个数、肿瘤大小、肿瘤所在肝叶、是否靠近肝包膜(2cm以内)、是否靠近胆囊(2cm以内);TACE情况:如行肝脏TACE治疗时间、TACE治疗次数、TACE超选血管数、碘油量、是否使用明胶海绵、栓塞药物、肝脏TACE治疗前有无碘油沉积;疼痛程度(疼痛评分)、呕吐情况、药物使用情况等。

1.5.2 疼痛指标

疼痛评分使用VAS疼痛评分(按照每2h评估疼痛,记录介入术后1周期间疼痛评分,选取最高评分)(0~10分)。0分:无痛;<3分:有轻微的疼痛,患

者能忍受;4~6分:患者疼痛并影响睡眠,尚能忍受;7~10分:患者有渐强烈的疼痛,疼痛难忍。为便于统计,本研究中将0~3分计0分、4~10分计1分)。

1.6 统计学处理

数据采用SPSS 18.0软件系统统计。对于患者的一般情况资料采用描述性统计方法,各因素对于术后疼痛的影响,采用Logist回归。将性别、年龄、肿瘤个数(分为单个、多个)、肿瘤大小(分为直径≤5cm、直径>5cm)、肿瘤位置(分为单侧肝叶、两侧肝叶均有)、靠近肝包膜(2cm以内)、靠近胆囊(2cm以内)、TACE超选血管数(分为单支血管、多支血管)、碘油量(分为碘油量≤5ml、碘油量>5ml)、是否使用明胶海绵、栓塞药物(分化疗药物、中药)、既往是否行肝脏TACE、肝脏TACE治疗前有无碘油沉积使用Logistic回归单因素分析。将肿瘤个数、肿瘤大小、肿瘤在左右肝的位置、超选血管、碘油量,这5项二分类数据,在赋值时,前者为0,后者为1。计算出 $P<0.2$ 的项目,再将 $P<0.2$ 项目带入Logistic回归模型,通过Logistic回归分析统计,最后统计出与TACE术后疼痛相关的因素。

2 结果

2.1 患者情况

本研究共观察115例患者,其中男性104例,女性11例;年龄19~83岁,平均年龄55岁;临床分期:Ia期92例,Ib期8例,IIa期5例,IIb期10例。病灶个数:单个肿瘤者67例,多个肿瘤者48例;肿瘤直径大小:肿瘤直径5cm者99例,肿瘤直径>5cm者16例;病灶位置:病灶位于单侧肝叶85例,病灶位于左右肝叶均有30例;与肝包膜关系:靠近肝包膜(2cm以内)92例,远离肝包膜(超过2cm)23例;与胆囊关系:靠近胆囊(2cm以内)33例,远离胆囊(超过2cm)82例;术中超选血管数:肝脏TACE术中超选血管单支68例,超选血管多支47例;碘油栓塞量:碘油栓塞量5ml者32例,碘油栓塞量>5ml者83例;术中是否使用明胶海绵:未使用明胶海绵93例,使用明胶海绵22例;术中使用药物:术中使用化疗药物者91例,术中使用中药华蟾素者24例;既往介入治疗情况:既往未行过肝脏TACE治疗者30例,既往行肝脏TACE治疗者85例;病灶碘油情况:

行肝脏 TACE 治疗前无碘油沉积 50 例,有碘油沉积 65 例;疼痛情况:出现 0~3 分疼痛的有 69 例,4~7 分疼痛 46 例。

2.2 术后疼痛单因素分析

TACE 术后疼痛单因素分析显示, $P<0.2$ 的因素有肿瘤大小($P=0.159$)、与肝包膜关系($P=0.052$)、与胆囊关系($P=0.112$)、使用明胶海绵情况($P<0.001$)(Table 1)。

2.3 疼痛相关因素多因素分析

将单因素分析中 $P<0.2$ 的 4 个项目肿瘤大小、靠近肝包膜、靠近胆囊、使用明胶海绵带入 Logistic

回归模型,最后统计出与 TACE 术后疼痛相关的因素为:靠近肝包膜(2cm 以内)($P=0.046$);使用明胶海绵($P<0.001$)(Table 2)。

3 讨 论

原发性肝癌的血供 95%~99% 来源于肝动脉, TACE 后,肝肿瘤的血供将减少 90% 左右,从而使肿瘤细胞得不到血液营养供给而坏死、肿瘤体积缩小,这就是 TACE 控制肿瘤的根本机理。大多患者介入

Table 1 Univariate analysis on TACE postoperative pain

Variables	n(%)	B	P	OR(95%CI)
Gender				
Male	104(90.3)	-0.652	0.307	0.521(0.149~1.819)
Female	11(9.7)			
Age(years)				
≤60	50(43.5)	-0.015	0.431	0.985(0.950~1.022)
>60	65(56.5)			
Tumor number				
Multiple	48(41.7)	0.119	0.758	1.126(0.529~2.398)
Single	67(58.3)			
Tumor diameter (cm)				
>5	16(13.9)	0.768	0.159	2.154(0.740~6.271)
≤5	99(86.1)			
Tumor location				
Both left and right hepatic	30(26.1)	0.186	0.665	1.205(0.518~2.801)
Unilateral lobe	85(73.9)			
Relationship with the liver capsule				
Near the liver capsule (2 cm or less)	92(80.0)	1.063	0.052	2.894(0.990~8.460)
Away from the liver capsule (more than 2cm)	23(20.0)			
Relationship between lesion location and gallbladder				
Close to gallbladder (2cm or less)	33(28.7)	0.664	0.112	1.942(0.856~4.405)
Away from gallbladder (more than 2cm)	83(71.3)			
Number of interventional vascular surgery super choice				
Ultra-election multivessel	47(40.9)	-0.272	0.486	0.762(0.355~1.637)
Ultra menu vessel	68(59.1)			
Intraoperative use of iodized oil capacity				
Lipiodol volume > 5ml	83(72.2)	-0.392	0.351	0.676(0.296~1.541)
Lipiodol volume≤5ml	32(27.8)			
Using gelatin sponge situations				
Yes	22(19.1)	2.015	<0.001	7.50(2.524~22.303)
No	93(80.9)			
Previous interventional treatment				
Yes	85(73.9)	0.000	1.000	1.000(0.428~2.339)
No	30(26.1)			
Lesions exist lipiodol situations				
Yes	65(56.5)	0.000	1.000	1.000(0.471~2.122)
No	50(43.5)			
Intervention embolism drugs				
Traditional Chinese medicine	24(20.9)	-0.133	0.779	0.876(0.347~2.211)
Chemotherapy	91(79.1)			

Table 2 Multivariate analysis on the influencing factors of pain after TACE

Variables	B	S.E.	Wald	P	OR(95%CI)
Near the liver capsule (2cm or less)	1.200	0.602	3.970	0.046	3.319(1.020~10.802)
Using gelatin sponge	2.092	0.576	13.174	<0.001	8.099(2.617~25.062)

术后有肝区不适感,本次观察中 115 例病例,发生疼痛的 60 例(包括轻中度疼痛),占有病例的 52.1%。疼痛常在介入术中术后出现,呈持续性,大多数患者 1 周内即自行缓解,作者曾有多位患者持续时间较长,接近 1 个月,直接影响患者休息,以至于部分患者因无法耐受而不能完成后续治疗。本次研究通过收集 115 例患者的病例资料,分析 TACE 术后出现的疼痛的相关因素,最终进入 Logistic 回归模型是 4 个相关因素:肿瘤大小、肝包膜(2cm 以内)、靠近胆囊(2cm 以内)、使用明胶海绵。最后统计出与 TACE 术后疼痛呈相关因素的项目为:靠近肝包膜(2cm 以内)($P=0.046$);使用明胶海绵($P<0.001$)。报道文献通过分析疼痛与介入效果的关系,从另一个角度分析介入术后疼痛原因可能与下列因素有关^[3,5,6]:①栓塞剂使血管阻断、痉挛导致靶器官和瘤体周围组织急性缺血。②治疗后肿瘤坏死导致所在器官肿胀、被膜压力增高或病灶坏死水肿拉大肿块包膜。③化疗药物刺激血管引起痉挛。④肿瘤组织坏死释放前列腺素 E、缓激肽等致痛炎性介质。⑤误栓邻近正常脏器(如胆囊等)导致其缺血疼痛。⑥其他,如患者个体对疼痛敏感性的差异。尤其指出肿瘤包膜是患者肝脏 TACE 术后出现疼痛的首要因素,这与本次研究结果相符。除此外,沈海洋等^[7]提出肿瘤富血供和肝硬化也是影响介入术后疼痛的相关因素,并且提示介入术后出现肝区疼痛可作为治疗有效的参考。介入使用明胶海绵加强栓塞效果,造成局部缺血坏死,特别是在脾脏栓塞中也表现出巨大反应。本人在临床上观察到,直径 1~2cm 的病灶介入术后往往出现剧烈的反应,可惜在本次研究中肿瘤大小与介入术后疼痛无关,是否本次研究样本量较小,仍需要大样本证明,有待后续研究。

本次研究还记录针对疼痛的止痛治疗,介入术后出现疼痛分三种:①介入术后爆发疼痛,疼痛评分较高,术后当天疼痛明显,往往需要强阿片类药物控制疼痛,并且需要止痛药物大剂量、针剂、短时间内频繁使用,一般术后第 2d 疼痛可大幅度缓解;②短期时间内痉挛性爆发疼痛,一般以中上腹为疼痛点,

进食、喝水等可加重症状,有缓解期,但持续时间较长,多为 20d~1 个月时间,其止痛效果一般,需要同时使用多种止痛药物,如:强阿片类、非甾体类、镇静安神药物、解痉药物,必须指出:出现上述疼痛止痛效果欠佳,而且容易造成消化道巨大溃疡等并发症;③慢性隐痛,疼痛症状在术后当天不明显,术后第 2d 开始逐渐加重,呈持续性,没有缓解期,可服用强阿片类药物或弱阿片类药物,止痛效果较好,可在服用长效止痛药物 2 周后停药。

通过本次研究,我们得出肝脏 TACE 术后疼痛与病灶距离肝包膜位置、明胶海绵使用情况呈相关性,对于临床治疗有一定意义。介入术前给予一定预判,并告知患者,以消除紧张情绪,并在术后予对症处理,使其平稳渡过介入术后栓塞综合征期。

参考文献:

- [1] Zhang BH, Wu MC. Advances in surgical treatment of primary liver cancer [J]. Modern Digestion & Intervention Journal, 2004, 9 (3) :165-165. [张柏和, 吴孟超. 原发性肝癌外科的治疗进展 [J]. 现代消化及介入诊疗杂志, 2004, 9(3):165-165.]
- [2] Zhang C, Li J. Progress in the treatment of primary liver cancer [J]. Journal of Liaoning Medical College, 2012, 33 (2):175-175. [张弛, 李静. 原发性肝癌的治疗进展[J]. 辽宁医学院学报, 2012, 33(2) :175-175.]
- [3] Leung DA, Goin JE, Sickles C, et al. Determinants of postembolization syndrome after hepatic chemoembolization [J]. J Vasc Interv Radiol, 2001, 12: 321-326.
- [4] Ministry of Health of People's Republic of China. Primary liver cancer diagnosis and treatment standards (2011 edition) [J]. Chinese Journal of Hepatology, 2012, 20 (6):419-426. [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]
- [5] Li YH. The practical clinical interventional diagram[M]. Beijing: Science Press, 2007. 139. [李彦豪. 实用临床介入诊疗学图解[M]. 北京: 科学出版社, 2007. 139.]
- [6] Lee SH, Hahn ST, Park SH. Intraarterial lidocaine administration for relief of pain resulting from transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: its effectiveness and optimal timing of administration [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2001, 24: 368-371.
- [7] Shen HY, Yang G, Liu RB, et al. The clinical significance of primary liver cancer in patients with hepatic artery chemoembolization liver pain [J]. Journal of Interventional Radiology, 2004, 19(4):297-300. [沈海洋, 杨光, 刘瑞宝, 等. 原发性肝癌患者肝动脉化疗栓塞术后肝区疼痛的临床意义[J]. 介入放射学杂志, 2004, 19(4):297-300.]