

# 肝动脉灌注化疗治疗肝癌相关不良反应的特征分析及管理策略

吴颖<sup>#</sup>, 曾振鹏<sup>#</sup>, 杜端明

深圳大学第一附属医院, 深圳市第二人民医院介入科, 广东 深圳, 518033

通信作者: 杜端明, E-mail: dmd69@163.com

<sup>#</sup>为共同第一作者

**【摘要】** 肝动脉灌注化疗(HAIC)是中晚期肝癌治疗的重要手段,但其不良反应管理一直是临床关注的重点。本研究系统分析了11个前瞻性临床试验中HAIC及其联合治疗的不良反应数据,探讨不同治疗方案的不良反应特征及其管理策略。研究发现,HAIC单药治疗的主要不良反应包括转氨酶升高(45.3%)、血小板减少(35.2%);联合靶向治疗后,恶心(79.8%)和疲劳(75.5%)发生率显著升高;三联治疗方案可导致低蛋白血症(79.0%)和转氨酶升高(76.3%)的高发生率。在III-IV级严重不良反应中,三联治疗的中性粒细胞减少(21.3%)、血小板减少(18.4%)和转氨酶升高(14.2%)最为突出,而靶向联合治疗方案中的高血压(12.7%)和手足综合征(10.3%)也需要特别关注。针对这些特征,提出了个体化治疗方案制定、给药策略优化、早期识别干预和多学科协作管理等关键策略。这些管理措施的实施将有助于提高HAIC治疗的安全性和有效性,改善患者预后。

**【关键词】** 肝动脉灌注化疗; 肝细胞癌; 不良反应; 管理策略; 联合治疗

**【文章编号】** 2095-834X(2024)08-43-05

**本文著录格式:** 吴颖, 曾振鹏, 杜端明. 肝动脉灌注化疗治疗肝癌相关不良反应的特征分析及管理策略[J]. 当代介入医学电子杂志, 2024, 1(8): 43-47.

## Analysis and management strategies of adverse effects in hepatic arterial infusion chemotherapy treatment for hepatocellular carcinoma

Wu Ying<sup>#</sup>, Zeng Zhenpeng<sup>#</sup>, Du Duanming

Department of Intervention, the Second People's Hospital of Shenzhen, the First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518033, Guangdong, China

Corresponding author: Du Duanming, E-mail: dmd69@163.com

Wu ying and Zeng Zhenpeng are co-first author

**【Abstract】** Hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) is an important treatment modality for intermediate and advanced hepatocellular carcinoma, while the management of its adverse effects remains a clinical focus. This study systematically analyzed adverse effects data from 11 prospective clinical trials of HAIC and its combination therapies, investigating the characteristics of adverse effects and their management strategies across different treatment regimens. The study found that major adverse effects of HAIC monotherapy included elevated transaminases (45.3%) and thrombocytopenia (35.2%). When combined with targeted therapy, the incidence of nausea (79.8%) and fatigue (75.5%) increased significantly. Triple therapy led to high rates of hypoalbuminemia (79.0%) and elevated transaminases (76.3%). Based on these characteristics, key strategies including individualized treatment planning, optimization of drug administration, early identification and intervention, and multidisciplinary collaboration were proposed. The implementation of these management measures will help improve the safety and efficacy of HAIC treatment and enhance patient outcomes.

**【Keywords】** Hepatic arterial infusion chemotherapy; Hepatocellular carcinoma; Adverse effects;

## Management strategy; Combination therapy

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的肝肿瘤<sup>[1]</sup>。在我国,HCC不仅发病率居高不下,且呈现明显的年轻化趋势,新发病例数量约占全球总数的50%以上<sup>[2,3]</sup>。虽然手术切除是HCC最有效的根治性治疗手段,但由于多数患者确诊时已处于中晚期,或因基础肝功能储备不足等因素限制,能够接受手术治疗的患者的比例仅为30%左右<sup>[4]</sup>。对于不可切除的肝癌患者,局部区域治疗在临床实践中发挥着重要作用。其中,肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)凭借其独特的给药优势,成为中晚期HCC治疗的关键手段之一<sup>[5,6]</sup>。

HAIC基于HCC特有的肝动脉供血特点,直接将化疗药物输注至肝动脉,从而实现局部高浓度药物分布,降低全身药物暴露。临床研究显示,HAIC治疗可使病人获得客观缓解率为30~50%,疾病控制率为70~80%<sup>[5,7-11]</sup>。在精准医疗背景下,HAIC与靶向药物和免疫检查点抑制剂的联合应用进一步提升了疗效,成为肝癌治疗的研究热点。临床研究证实,HAIC与新的治疗方法的联合应用可以产生协同增效的作用,使治疗效果得到显著的改善,而这种联合治疗策略是肝癌治疗的热点。

然而,疗效提升的同时也带来安全管理的挑战,部分患者在HAIC治疗中出现III-IV级严重不良反应,影响生活质量及治疗依从性,甚至导致方案调整或中断,尤其在联合治疗中更为明显。因此,系统分析HAIC相关不良反应并制定优化管理策略具有重要的临床意义。本文基于临床试验中不良反应数据,探讨HAIC单药及联合治疗的不良反应特点和管理方法,旨在为临床实践提供指导,提高治疗效果和患者生活质量。

## 1 方法

**1.1 检索策略** 本综述的文献检索通过多个数据库完成,包括PubMed、Embase、Cochrane Library和中国知网。检索关键词设定为“肝动脉灌注化疗(HAIC)”、“肝癌”、“临床试验”、“前瞻性研究”等,并使用组合关键词:“(HAIC OR Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy) AND (HCC OR Hepatocellular Carcinoma) AND (Clinical Trial OR Prospective Study)”。

**1.2 筛选流程** 文献筛选步骤:首先,通过多个数据库检索得到初始结果,并将所有检索到的文献导入文献管理软件EndNote 21以便去重。接着,按照预先设定的纳入和排除标准进行初步筛选,先阅读文献标题和摘要,排除不符合主题的研究。对于初步筛选后的

文献,通读全文以进一步确认是否符合纳入标准。

**1.3 纳入和排除标准** 纳入标准:(1)研究对象为HCC患者;(2)研究主要探讨HAIC对HCC的治疗不良反应;(3)研究设计为前瞻性临床试验,包括随机对照试验和非随机对照试验;(4)提供不良反应发生率等指标。

排除标准:(1)回顾性研究、个案报告、动物实验、综述和会议摘要等非前瞻性研究;(2)非以FOLFOX方案的灌注化疗;(3)研究对象为其他类型肝癌(如胆管细胞癌)或转移性肝癌的研究;(4)未提供明确结局指标或数据不全的研究;(5)非中英文文献。

## 2 HAIC副反应现状分析

为全面评估HAIC治疗相关不良反应的特点及分布规律,我们对筛选的11个采用FOLFOX方案的HAIC及其联合治疗方案的前瞻性临床试验数据进行了系统分析<sup>[12-22]</sup>。总体数据显示,不良反应呈现出明显的治疗方案依赖性和系统特异性。雷达图分析揭示,转氨酶升高(45.3%~76.3%)、血小板减少(35.2%~59.3%)、贫血(32%~68.6%)、白细胞减少(30.5%~57.1%)和腹痛(33.1%~40.6%)构成最常见的五大不良反应(图1A)。在III-IV级严重不良反应中,中性粒细胞减少(21.3%)、血小板减少(18.4%)、转氨酶升高(17.1%)、ALT升高(14.2%)和高血压(12.7%)最为突出,需要特别关注(图1B)。

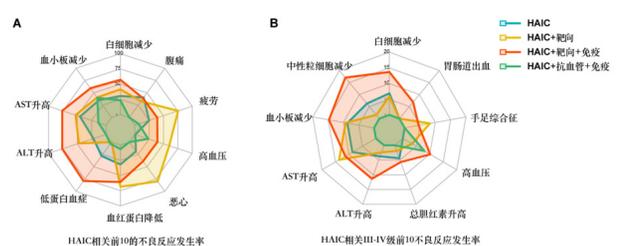


图1 HAIC相关不良反应发生率分布

注:A为HAIC相关前10不良反应发生率分布;B为HAIC相关的III-IV级前10不良反应发生率分布。

**2.1 血液系统不良反应** 血液系统不良反应是HAIC治疗中最常见且最需要关注的安全性问题。分析显示,其不良反应的发生率和严重程度随治疗方案的复杂度呈现明显的递增趋势。在单药HAIC治疗方案中,血小板减少(35.2%)、贫血(32%)、白细胞减少(30.5%)和中性粒细胞减少(25.8%)构成主要表现,其中III-IV级不良反应的发生率分别为10.9%、2.3%、8.6%和7.8%。当HAIC与靶向治疗联合时,贫血发生率显著升高至68.6%,血小板减少(40.7%)

和白细胞减少(41.4%)也有所增加。在三联治疗方案(HAIC+靶向+免疫)中,血液系统毒性达到峰值,中性粒细胞减少(62.3%)、血小板减少(59.3%)和白细胞减少(57.1%)的发生率显著升高,III-IV级不良反应的发生率分别达到21.3%、18.4%和17.1%。特别值得注意的是,牙龈出血在该方案中的发生率升至25.7%,提示出血风险的增加。

**2.2 肝胆系统不良反应** 肝胆系统不良反应展现出显著的治疗方案依赖性特征。在单药HAIC组中,转氨酶升高(45.3%)是最主要表现,其次为低蛋白血症(28.1%)、ALT升高(21.9%)和胆红素升高(17.2%)。当采用靶向联合方案时,各项指标均显著升高,转氨酶升高达53.1%(III-IV级17.1%),ALT升高47.4%,胆红素升高40.5%。在HAIC+靶向+免疫三联治疗方案中,肝功能异常进一步加重,转氨酶和ALT升高均达76.3%(III-IV级14.2%)。尤其需要关注的是低蛋白血症的发生率高达79%,较单药HAIC(28.1%)显著升高,提示联合治疗可能对患者营养状态产生显著影响。

**2.3 消化系统不良反应** 消化系统不良反应呈现多样性和累积性特点。在单药HAIC治疗中,以腹痛(40.6%)为主要表现,其次为腹泻(21.1%)、恶心(18.8%)和呕吐(16.4%)。当进入靶向联合治疗方案时,恶心发生率显著升高至79.8%(III-IV级7.3%),呕吐增至42.7%。在HAIC+靶向+免疫三联治疗方案中,食欲不振显著增加(48.6%)。特别需要关注的是胃肠道出血,虽然在单药HAIC治疗中发生率仅为0.8%,但在HAIC+靶向+免疫三联治疗方案中升至11.4%,且III-IV级发生率达8.6%,提示出血风险管理的重要性。

**2.4 其他系统不良反应** 皮肤系统不良反应随治疗方案的改变呈现明显变化。单药HAIC中皮疹(0.8%)和瘙痒(14%)发生率较低,但在靶向联合方案中出现了手足综合征(43.7%)这一特征性不良反应,其中III-IV级占10.3%。在HAIC+靶向+免疫三联治疗方案中,皮疹发生率进一步升高至31.1%。

神经系统不良反应主要表现为感觉神经病变和头晕。单药HAIC中发生率相对较低,但在HAIC+靶向+免疫三联治疗方案中,感觉神经病变发生率显著升高至30.6%,且5.6%为III-IV级,体现出神经系统毒性与治疗方案的相关性。

心血管系统方面,高血压是最主要的表现。虽然在单药HAIC中发生率仅为0.8%,但在靶向联合治疗方案中显著升高至60%,HAIC+靶向+免疫三联治疗方案中为39.5%,在抗血管联合治疗方案中也达到23.3%,且有10%为III-IV级。这一趋势充分体现了靶向药物和抗血管治疗对心血管系统的影响。

在其他不良反应中,疲劳是最常见的表现,在靶向联合治疗方案中发生率高达75.5%。蛋白尿也呈现出治疗方案相关性,在HAIC+靶向+免疫三联治疗方案中发生率达46.8%。发热在HAIC+靶向+免疫三联治疗方案中相对多见(22.9%)。这些症状虽然不会直接危及生命,但可能显著影响患者的生活质量和治疗依从性。

这些数据充分说明,随着治疗方案的复杂化,不良反应的发生率和严重程度呈现上升趋势,这提示在临床实践中需要采取个体化的监测和管理策略,平衡治疗获益与安全性风险。

### 3 HAIC不良反应的管理策略

基于前述HAIC治疗不良反应的系统分析,制定合理的管理策略对于确保治疗的安全性和有效性具有重要意义。本部分将从个体化治疗方案制定、给药策略优化、早期识别与干预以及多学科协作管理四个维度,探讨HAIC不良反应的管理要点。

**3.1 个体化治疗方案制定** 制定个体化治疗方案是预防和控制不良反应的基础策略。方案制定需综合评估患者的基线状态,包括年龄、ECOG评分和器官功能状态等。数据显示,不同治疗方案的不良反应谱存在显著差异,单药HAIC的总体不良反应发生率明显低于联合治疗方案,可作为基线状态欠佳患者的首选。

鉴于肝功能不良反应在HAIC治疗中的高发(转氨酶升高45.3%~76.3%),对于基础肝功能受损患者,建议采用单药HAIC起始,待耐受性评估良好后再考虑联合治疗。对于高龄或体能状态欠佳患者,建议采用递增给药策略,初始剂量可降至标准剂量的75%,根据耐受性逐步调整至标准剂量。通过个体化的方案调整,可以显著降低严重不良反应的发生风险<sup>[23]</sup>。

**3.2 给药方案优化** 基于不良反应分布特征,给药方案优化需要重点关注血液系统毒性、肝功能损害和消化道反应的管理。针对中性粒细胞减少(III-IV级达21.3%)和血小板减少(III-IV级达18.4%)的高发性,建议实施分级递增给药策略,合理设置治疗间期,确保骨髓功能恢复,必要时预防性应用短效和长效集落刺激因子<sup>[24,25]</sup>。

对于转氨酶升高(III-IV级达17.1%)的管理,需要调整剂量方案,并考虑预防性使用保肝药物<sup>[26]</sup>。在消化道反应的控制方面,要注意微导管置管位置,避免分流入胃肠道血管,可以将胃十二指肠、胃右等动脉用弹簧圈栓塞<sup>[27]</sup>。同时,采用预防性止吐方案,通过联合给药减轻胃肠道刺激,并及时处理消化道症状<sup>[28]</sup>。

**3.3 早期识别与干预** 建立系统化的监测体系对于不良反应的早期识别和干预至关重要。需要定期监测

血液学指标、肝肾功能和心血管指标,特别是对于联合治疗方案中高发的不良反应如高血压(靶向联合方案发生率达 60%)需要加强监测。在治疗首周应进行密切监测,随后根据患者的稳定状况调整监测频率,必要时请相关科室会诊<sup>[29]</sup>。

同时,重要的是不良反应的分级处理的建立过程及明确的剂量减量、治疗中断标准的建立。在发生不良反应的时候可以做到通过标准化的应急处理流程来确保其得到及时干预。特别需要医护协同关注患者主诉的不适症状,做到早期发现、早期干预。

通过上面对系统化管理策略的建设,可以有效控制 HAIC 治疗相关的不良反应,提高治疗的安全性,并使患者获益。这些策略需要在临床实践中不断优化和完善,并结合各医疗机构的具体情况进行个性化调整。同时,重视患者教育和随访管理,这样才能实现不良反应的全程管理,最终提升治疗效果。

#### 4 结论与展望

HAIC 作为一种重要的局部治疗手段,在肝癌综合治疗体系中发挥着不可替代的作用。本研究通过对 11 个前瞻性临床试验的系统分析显示,HAIC 单药治疗的不良反应总体可控,主要表现为可预期的血液系统反应和肝功能改变。然而,随着与靶向治疗、免疫治疗等新型治疗手段的联合应用,不良反应谱呈现出更为复杂的特点,某些严重不良反应的发生风险明显增加。

数据分析揭示,不同治疗方案的不良反应具有显著的特征性分布:单药 HAIC 以转氨酶升高和血小板减少为主;靶向联合方案中恶心和疲劳较为突出;三联治疗方案则导致低蛋白血症和转氨酶升高的高发生率。这种差异性提示我们在选择治疗方案时需要充分权衡获益与风险。通过个体化治疗方案的制定、给药策略的优化、早期识别与干预以及多学科协作管理等措施,可以显著降低严重不良反应的发生风险。

HAIC 的应用将随着肝癌治疗模式的不断革新而面临新的挑战。未来需要进一步探索更优化的给药方案,开发更精准的不良反应预测模型,建立更完善的监测体系。加强真实世界研究,积累更多的临床经验,将有助于不良反应管理策略的持续优化,最终实现提高治疗效果、改善患者预后的目标。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Wang Y, Yan Q, Fan C, et al. Overview and countermeasures of cancer burden in China[J]. *Sci China Life Sci*, 2023, 66(11): 2515–2526.
- [2] Kotsiliti E. HCC genomic landscape in Chinese individuals[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2024, 21(5): 300.
- [3] 汤钰宏, 范松松, 曹俊, 等.《原发性肝癌诊疗指南(2024 年版)》更新要点[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2024, 36(10): 583–588.
- [4] 林为东, 宋振顺. 微血管侵犯在原发性肝癌外科治疗决策中的应用研究进展[J]. *临床医学研究与实践*, 2023, 8(9): 195–198.
- [5] 张安国, 陈晓东, 罗泽斌. 肝动脉灌注化疗在中晚期肝细胞癌中的应用[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2024, 22(5): 175–176, 184.
- [6] Ge N, Wang H, He C, et al. Optimal interventional treatment for liver cancer: HAIC, TACE or iTACE?[J]. *J Interv Med*, 2023, 6(2): 59–63.
- [7] Li J, Yang B, Teng Z, et al. Efficacy and safety of first-line treatments for advanced hepatocellular carcinoma patients: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1430196.
- [8] Li Z, Xu Y, Qu W, et al. Efficacy and safety of hepatic arterial infusion chemotherapy combined with immune checkpoint inhibitors and tyrosine kinase inhibitors in advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncol Lett*, 2023, 26(6): 534.
- [9] Pei YX, Su CG, Liao Z, et al. Comparative effectiveness of several adjuvant therapies after hepatectomy for hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2024, 16(2): 554–570.
- [10] Si T, Shao Q, Jassem W, et al. Optimal candidates and surrogate endpoints for HAIC versus sorafenib in hepatocellular carcinoma: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Surg*, published online August 2, 2024.
- [11] Wang Q, Yu J, Sun X, et al. Sequencing of systemic therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, published online September 26, 2024.
- [12] Zheng K, Zhu X, Fu S, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib for hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombosis: a randomized trial[J]. *Radiology*, 2022, 303(2): 455–464.
- [13] Zhang TQ, Geng ZJ, Zuo MX, et al. Camrelizumab (a PD-1 inhibitor) plus apatinib (an VEGFR-2

- inhibitor) and hepatic artery infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma in barcelona clinic liver cancer stage c (TRIPLET): a phase II study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 413.
- [ 14 ] Lyu N, Wang X, Li JB, et al. Arterial chemotherapy of oxaliplatin plus fluorouracil versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: a biomolecular exploratory, randomized, phase III trial (FOHAIC-1)[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(5): 468-480.
- [ 15 ] Li SH, Mei J, Cheng Y, et al. Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy with FOLFOX in hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: a multicenter, phase III, randomized study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(10): 1898-1908.
- [ 16 ] Li QJ, He MK, Chen HW, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus transarterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(2): 150-160.
- [ 17 ] Lai Z, He M, Bu X, et al. Lenvatinib, toripalimab plus hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with high-risk advanced hepatocellular carcinoma: a biomolecular exploratory, phase II trial[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 174: 68-77.
- [ 18 ] He MK, Zou RH, Li QJ, et al. Phase II study of sorafenib combined with concurrent hepatic arterial infusion of oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin for unresectable hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2018, 41(5): 734-743.
- [ 19 ] He MK, Le Y, Li QJ, et al. Hepatic artery infusion chemotherapy using mFOLFOX versus transarterial chemoembolization for massive unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective non-randomized study[J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36(1): 83.
- [ 20 ] He M, Li Q, Zou R, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin vs sorafenib alone for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(7): 953-960.
- [ 21 ] Chen S, Wang X, Yuan B, et al. Apatinib plus hepatic arterial infusion of oxaliplatin and raltitrexed for hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: phase II trial[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):8857.
- [ 22 ] Liu D, Mu H, Liu C, et al. Sintilimab, bevacizumab biosimilar, and HAIC for unresectable hepatocellular carcinoma conversion therapy: a prospective, single-arm phase II trial[J]. *Neoplasma*, 2023, 70(6): 811-818.
- [ 23 ] 徐永康, 付舒敏, 李丹, 等. 肝动脉灌注化疗联合系统治疗在原发性肝癌中的研究进展[J]. *介入放射学杂志*, 2023, 32(1): 94-97.
- [ 24 ] 李娇, 张晟, 张瑾. 重组人粒细胞集落刺激因子预防乳腺癌化疗后骨髓抑制的疗效分析[J]. *中国癌症杂志*, 2014, 24(12): 925-930.
- [ 25 ] 陈木兰, 何朝光, 黄静, 等. 长短效粒细胞集落刺激因子用于乳腺癌化疗后骨髓保护的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(3): 324-327.
- [ 26 ] Nishikawa T, Asai A, Okamoto N, et al. The preventive effect of the impaired liver function for antiemetic therapy against chemotherapy-induced nausea and vomiting in hepatocellular carcinoma patients[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2017, 61(3): 222-227.
- [ 27 ] 陈晓明, 罗鹏飞, 邵培坚, 等. 胃十二指肠动脉栓塞在肝癌栓塞化疗中的应用[J]. *实用放射学杂志*, 1996, 6(9): 530-532.
- [ 28 ] 张玉. 化疗所致恶心呕吐的药物防治指南[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(5): 457-473.
- [ 29 ] 张侗, 杨雪娇. 肝癌靶向治疗相关高血压的发生与处置[J]. *外科理论与实践*, 2020, 25(1): 29-34.

(本文编辑: 马萌萌, 许守超)