小粒径聚乙烯醇微球与传统TACE治疗不可切除肝细胞癌的近期疗效及安全性比较Δ

李少伟[1*]，李建国[1]，王骏臣[1]，王淑霞[1]，马国强[1]，李育民[2]，郭　丽[1]，胡　玮[1#]（1.甘肃省第二人民医院（西北民族大学附属医院）介入与血管外科，兰州　730030；2.甘肃省第二人民医院（西北民族大学附属医院）肿瘤内科，兰州　730030）

中图分类号　R735.7；R969.4　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2026）20-2732-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2026.20.17

摘　要　目的　比较小粒径聚乙烯醇（PVA）微球经导管动脉化疗栓塞术（TACE）与传统碘油乳剂TACE治疗不可切除肝细胞癌（HCC）的近期疗效及安全性。**方法**　回顾性纳入2024年6月1日至2025年6月30日在甘肃省第二人民医院（西北民族大学附属医院）接受TACE治疗的146例不可切除HCC患者的临床资料，根据TACE方案不同将其分为对照组（传统碘油乳剂TACE治疗，79例）和观察组（小粒径PVA微球TACE治疗，67例）。采用1∶1倾向评分匹配（PSM），以匹配队列（每组各62例）为主要分析人群，比较其治疗后1、3个月时的客观缓解率（ORR）和疾病控制率（DCR），治疗前及治疗后1、3个月时的肿瘤标志物（甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体L3、维生素K缺乏或拮抗剂Ⅱ诱导蛋白）水平，不良事件发生情况，以及其无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）。以原始队列为对象，进行敏感性分析和交互作用分析。**结果**　PSM后，观察组患者治疗后1、3个月时的ORR均为59.7%，DCR分别为91.9%、93.5%，均显著高于对照组的ORR（41.9%、38.7%）和DCR（77.4%、75.8%）（$P<0.05$）；两组患者治疗后1、3个月时的肿瘤标志物水平均较同组治疗前显著降低，且观察组显著低于同期对照组（$P<0.05$）；两组患者不良事件总发生率及≥3级不良事件发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。对照组、观察组患者的中位PFS分别为10.6、14.3个月，组间比较差异无统计学意义（风险比为0.69，95%置信区间为0.44～1.09，$P=0.111$）；两组分别有8、9例患者死亡，均未达到中位OS，12个月的OS率分别为88.8%、87.3%，组间比较差异亦无统计学意义（风险比为0.88，95%置信区间为0.35～2.24，$P=0.790$）。原始队列经混杂因素校正后，观察组患者治疗后3个月时的ORR仍显著高于对照组（校正后比值比为2.67，95%置信区间为1.28～5.56，$P=0.009$），且治疗方式与巴塞罗那临床肝癌分期的交互作用对患者治疗后3个月时ORR的影响无统计学意义（$P=0.391$）。**结论**　对于不可切除HCC患者，与传统碘油乳剂TACE相比，小粒径PVA微球TACE在近期影像学缓解、肿瘤标志物改善方面的效果更优，且两种方案的安全性相当。

关键词　小粒径聚乙烯醇微球；碘油乳剂；经导管动脉化疗栓塞术；肝细胞癌；倾向评分匹配；近期疗效；安全性

A comparison of short-term efficacy and safety of small-caliber polyvinyl alcohol microsphere-based versus conventional TACE for unresectable hepatocellular carcinoma

LI Shaowei[1], LI Jianguo[1], WANG Junchen[1], WANG Shuxia[1], MA Guoqiang[1], LI Yumin[2], GUO Li[1], HU Wei[1]
[1. Dept. of Interventional and Vascular Surgery, Gansu Provincial Second People's Hospital (Affiliated Hospital of Northwest Minzu University), Lanzhou 730030, China; 2. Dept. of Oncology, Gansu Provincial Second People's Hospital (Affiliated Hospital of Northwest Minzu University), Lanzhou 730030, China]

ABSTRACT　OBJECTIVE To compare the short-term efficacy and safety of small-caliber polyvinyl alcohol (PVA) microsphere-based transcatheter arterial chemoembolization (TACE) versus conventional iodized oil emulsion-based TACE in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). **METHODS** Clinical data of 146 patients with unresectable HCC who underwent TACE at Gansu Provincial Second People's Hospital (Affiliated Hospital of Northwest Minzu University) from June 1, 2024, to June 30, 2025, were retrospectively collected. According to the treatment strategy, the patients were divided into the control group (conventional iodized oil emulsion-based TACE, $n=79$) and the observation group (small-caliber PVA microsphere-based TACE, $n=67$). One-to-one propensity score matching (PSM) was performed, and the matched cohort (62 patients in each group) was used for the primary analysis. The objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) at 1 and 3 months post-treatment, serum levels of tumor markers (alpha-fetoprotein, alpha-fetoprotein lectin-binding fraction L3, and protein induced by vitamin K absence or antagonist-Ⅱ) before

Δ**基金项目** 甘肃省自然科学基金项目（No.JSGS20240014）

＊**第一作者** 主治医师，讲师。研究方向：肿瘤介入与外周血管介入。E-mail：m15294216641@163.com

＃**通信作者** 副主任医师，硕士生导师，硕士。研究方向：肿瘤介入与外周血管介入。E-mail：89261956@qq.com

treatment and at 1 and 3 months post-treatment, the occurrence of adverse events, progression-free survival (PFS), and overall survival (OS) were compared between the two groups. Sensitivity and interaction analyses were also performed. **RESULTS** After PSM, the ORRs in the observation group at 1 and 3 months post-treatment were both 59.7%, and the DCRs were 91.9% and 93.5%, respectively, significantly higher than those in the control group (ORRs: 41.9% and 38.7%; DCRs: 77.4% and 75.8%; $P<0.05$). At 1 and 3 months post-treatment, the serum levels of tumor markers decreased significantly from baseline in both groups, with significantly lower levels in the observation group than in the control group ($P<0.05$). No statistically significant differences were observed in the overall incidence of adverse events or the incidence of grade≥3 adverse events between the two groups ($P>0.05$). The median PFS was 10.6 months in the control group and 14.3 months in the observation group, with no statistically significant difference [hazard ratio (HR) of 0.69, 95% confidence interval (CI) of 0.44-1.09, $P=0.111$]. During follow-up, 8 and 9 patients died in the control and observation groups, respectively, and the median OS was not reached in either group. The 12-month OS rates were 88.8% and 87.3%, respectively, with no statistically significant difference (HR of 0.88, 95%CI of 0.35-2.24, $P=0.790$). After adjustment for potential confounding factors in the original cohort, the ORR at 3 months post-treatment remained significantly higher in the observation group than in the control group (adjusted odds ratio of 2.67, 95%CI of 1.28-5.56, $P=0.009$). Additionally, the interaction between treatment modality and Barcelona Clinic Liver Cancer staging had no statistically significant impact on the ORR at 3 months post-treatment ($P=0.391$). **CONCLUSIONS** For patients with unresectable HCC, compared with conventional iodized oil emulsion-based TACE, small-caliber PVA microsphere-based TACE demonstrates superior efficacy in terms of early radiological response and improvement in tumor markers, and the two regimens are comparable in terms of safety.

KEYWORDS small-caliber polyvinyl alcohol microsphere; iodized oil emulsion; transcatheter arterial chemoembolization; hepatocellular carcinoma; propensity score matching; short-term efficacy; safety

原发性肝癌以肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)最为常见,是肿瘤患者死亡的重要原因[1]。临床实践表明,HCC患者的预后与诊断分期及所接受的治疗密切有关[2]。经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization,TACE)是目前临床治疗不可切除中晚期肝癌的一线微创介入手段,其通过将化疗药物与栓塞材料联合输送至病灶供血动脉,阻断病灶血供而促使其缺血坏死,从而实现药物在病灶部位的缓慢释放,最终延长患者的生存期并改善生活质量[3—4]。相关临床指南推荐,对于不适宜根治性治疗且符合介入治疗条件的肝癌患者,TACE是重要的局部治疗方式,但临床需综合评估患者肿瘤负荷、肝功能及体力状况以确定具体术式[5—6]。

聚乙烯醇(polyvinyl alcohol,PVA)微球是临床常用的血管栓塞材料,具有生物相容性好、机械强度高、栓塞效果持久等优点,在局部药物递送领域的应用备受学界关注[7]。研究指出,PVA微球粒径与其在肿瘤供血血管中的分布及栓塞效果密切相关,不同粒径微球的疗效和安全性可能存在差异[8—9]。目前,70～150、100～300 μm等规格的载药栓塞微球已被逐渐应用于肝癌TACE治疗,相关研究也报道了其近期疗效及安全性数据[10—12],但其用于不可切除HCC的效果尚缺乏相应的临床证据。本研究采用倾向评分匹配(propensity score matching,PSM)法,以传统碘油乳剂TACE为对照,评价小粒径PVA微球TACE用于不可切除HCC的近期疗效及安全性,以期为其临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准包括:(1)年龄为18～75岁;(2)经病理检查确诊为HCC,且不适宜接受手术切除、肝移植等根治性治疗,符合《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》规定的TACE治疗适应证[6];(3)美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group,ECOG)体力状况评分为0～2分;(4)Child-Pugh肝功能分级为A或B级,血常规、肝肾功能及凝血功能符合介入治疗要求;(5)至少有1个可测量靶病灶。

本研究的排除标准包括:(1)肝动脉解剖异常无法完成TACE,或存在严重门静脉高压伴食管胃底静脉曲张破裂出血史、顽固性腹水者;(2)合并其他恶性肿瘤者;(3)对表柔比星或造影剂过敏者;(4)存在活动性感染、凝血功能障碍或严重贫血者;(5)治疗前1个月内接受过TACE、消融、放疗或免疫治疗等抗肿瘤治疗者;(6)无可用随访记录,或治疗后1、3个月时的影像学资料不完整,无法评价近期疗效者。

1.2 研究对象

采用单中心回顾性队列研究,收集2024年6月1日至2025年6月30日在甘肃省第二人民医院(西北民族大学附属医院)接受TACE治疗的146例不可切除HCC患者的临床资料。按研究起始TACE方案将其分为对照组(传统碘油乳剂TACE治疗,79例)和观察组(小粒径

PVA微球TACE治疗，67例）。本研究方案经医院伦理委员会批准[批件号：（2026）伦审（科）第（08）号]。

1.3 治疗方法

对照组患者采用传统碘油乳剂TACE治疗，具体方案如下：将注射用盐酸表柔比星（瀚晖制药有限公司，国药准字H19990280，规格10 mg）溶于5～10 mL氯化钠注射液（四川科伦药业股份有限公司，国药准字H51021158，规格500 mL∶4.5 g），再与罂粟乙碘油注射液[江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字H20163348，规格10 mL（含碘480 mg/mL）]混合制成乳剂，再将所得乳剂经微导管缓慢注入肿瘤供血动脉。注射用盐酸表柔比星的剂量为50～60 mg/m^2，罂粟乙碘油注射液用量根据患者肿瘤大小及术中沉积情况调整。随后，经微导管缓慢注入明胶海绵栓塞微球（海南百迈科医疗科技股份有限公司，国械注准20233131033，型号JK-XM-211，规格100 mg/支，粒径500～710 μm），直至肿瘤供血动脉血流明显减慢或接近停滞。

观察组患者采用小粒径PVA微球TACE治疗，具体方案如下：将注射用盐酸表柔比星溶于5～10 mL氯化钠注射液，再与聚乙烯醇栓塞微球（上海汇禾医疗科技股份有限公司，国械注准20243130560，型号Y1G7ML0-40090，粒径40～90 μm，规格1 g∶7 mL）混合，于室温下振荡孵育30 min后，将所得混合液经微导管缓慢注入肿瘤供血动脉，直至该供血动脉血流明显减慢或接近停滞。注射用盐酸表柔比星的剂量为50～60 mg/m^2；聚乙烯醇栓塞微球常规用量为1 g，根据肿瘤大小、病灶数量及供血情况，必要时可增至2 g。治疗过程中，可根据治疗情况加用碘油或明胶海绵栓塞微球完成栓塞，推注过程中应持续观察患者肿瘤部位血流及反流情况。

两组患者均于TACE治疗后1个月复查影像学和实验室指标，对于仍存在残余活性病灶或新发病灶者，需根据肝功能、ECOG体力状况评分及实验室指标检查结果决定是否再次接受TACE治疗。再次TACE治疗通常应间隔4～6周，最短不少于4周；且首次治疗后3个月内TACE累计不超过3次。对于影像学完全缓解（complete response，CR）者，需继续随访，但不安排固定重复治疗[6]。后续系统治疗由主管医师结合患者病情决定。

1.4 观察指标

1.4.1 临床基本资料

收集患者人口学资料、Child-Pugh分级、ECOG体力状况评分、肿瘤负荷及分布、巴塞罗那临床肝癌（Barcelona Clinic Liver Cancer，BCLC）分期、宏观脉管侵犯、肝外转移等基本资料。其中，ECOG体力状况评分用于评价患者体力状况，宏观脉管侵犯及肝外转移根据影像学检查结果判定。同时，收集两组患者首次TACE治疗后3个月内的TACE治疗次数、再次TACE治疗间隔以及靶向、免疫治疗药物的使用情况。

1.4.2 近期影像学疗效指标

本研究的主要影像学终点为首次TACE治疗后3个月时的客观缓解率（objective response rate，ORR），次要影像学终点为首次TACE治疗后1个月时的ORR以及1、3个月时的疾病控制率（disease control rate，DCR）。上述影像学终点由放射科医师独立依据实体瘤疗效评价标准1.1（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1，RECIST .1.1）进行判断，分为CR、部分缓解（partial response，PR）、疾病稳定（stable disease，SD）和疾病进展（progressive disease，PD）；ORR＝（CR患者数+PR患者数）/患者总数×100%，DCR＝（CR患者数+PR患者数+SD患者数）/患者总数×100%[13]。

1.4.3 肿瘤标志物

收集患者首次TACE治疗前及治疗后1、3个月时的甲胎蛋白（alpha-fetoprotein，AFP）、甲胎蛋白异质体L3（alpha-fetoprotein lectin-binding fraction L3，AFP-L3）、维生素K缺乏或拮抗剂Ⅱ诱导蛋白（protein induced by vitamin K absence or antagonist-Ⅱ，PIVKA-Ⅱ）检测结果。治疗后3个月时的个体下降幅度按“（治疗前检测值－治疗后检测值）/治疗前检测值×100%”计算，结果以中位数描述。

1.4.4 安全性指标

收集首次TACE治疗开始至随访截止期间患者不良事件的发生情况。依据常见不良事件评价标准5.0版（Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0，CTCAE 5.0）[14]，报告各类不良事件的总发生率和3级及以上不良事件的发生率，并收集处理及转归信息。不良事件按患者去重后计数，同一患者同类事件按最高级别计数。

1.4.5 生存期指标

随访截至2026年1月30日，采用病历查询、门诊复查及电话随访获取患者结局指标，分析和比较两组患者的无进展生存期（progression-free survival，PFS）和总生存期（overall survival，OS）。其中，PFS定义为自首次TACE治疗之日起至影像学证实PD或任何原因死亡的时间，以先发生者为准；OS定义为自首次TACE治疗之日起至任何原因死亡的时间。对于随访期间未发生相应终点事件的患者，PFS以末次有效影像学评估日期为删失时间，OS以末次确认存活日期为删失时间，所有随访记录均不超过预设的随访截止日期。

1.5 统计学方法

采用SPSS 26.0和R 4.2.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以$\bar{x} \pm s$表示，不符合正态

分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示；计数资料以例数或率表示。

为减少非随机分组所致混杂因素的影响，本研究采用PSM调整两组基本资料，具体过程如下：首先，通过Logistic回归估计倾向评分，纳入年龄、性别、肝硬化、Child-Pugh分级、BCLC分期、肿瘤数量、最大病灶直径、肿瘤分布及治疗前肿瘤标志物水平等变量。其中，年龄和最大病灶直径为连续变量，肿瘤标志物数据采用自然对数转换。随后，采用不放回的1∶1最近邻匹配方法，将卡钳宽度设为倾向评分Logit值标准差的0.2倍[15]。最后，采用标准化均数差（standardized mean difference，SMD）评价匹配前后协变量的平衡性，以|SMD|＜0.10作为平衡性较好的判断标准。

以PSM后的队列为主要分析人群，计量资料根据数据分布特征采用配对样本t检验或Wilcoxon秩检验。两组患者的ORR、DCR及不良事件发生率采用以匹配对为聚类单位的广义估计方程（generalized estimating equations，GEE）进行分析，设定二项分布及Logit连接函数，以稳健标准误估计组间差异，并报告Wald χ^2、P、比值比（odds ratio，OR）及95%置信区间（confidence interval，CI）。对于发生例数较少的单项不良事件，其发生率组间比较采用Fisher精确检验；对于两组均未发生的事件，则仅作描述性分析。两组患者肿瘤标志物治疗前后及同期组间比较采用Wilcoxon秩检验，并采用Holm法校正多重比较。

采用反向Kaplan-Meier法估计中位随访时间，Kaplan-Meier法绘制PFS和OS曲线。采用以匹配对为聚类单位的稳健方差Cox比例风险模型比较两组患者的生存结局，并报告风险比（hazard ratio，HR）及95%CI。

在原始队列（146例）中采用多因素Logistic回归进行敏感性分析，校正年龄、性别、Child-Pugh分级、BCLC分期、最大病灶直径及治疗前AFP水平，评价治疗方式与患者治疗后3个月时ORR的关系，结果以校正后比值比（adjusted odds ratio，aOR）及95%CI表示。在匹配队列中进一步纳入治疗方式与BCLC分期的交互项，采用聚类稳健标准误进行交互作用分析，评价不同BCLC分期患者的治疗效应是否存在差异。所有检验均为双侧检验，检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 两组患者基本资料比较

PSM前，对照组患者有79例，观察组患者有67例。PSM后，两组患者均为62例，各变量的|SMD|均小于0.10，提示基线资料平衡性较好；两组患者的年龄、性别等资料比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表1。

表1 PSM后两组患者的基本资料比较（$n=62$）

项目	对照组	观察组	|SMD|	t/Wald χ^2/W	P
年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	55.7±9.8	55.7±9.6	0.004	0.032	0.975
男性/例（%）	39（62.9）	40（64.5）	0.033	0.091	0.763
肝硬化/例（%）	39（62.9）	40（64.5）	0.033	0.067	0.796
Child-Pugh分级/例（%）				0.077	0.781
A级	44（71.0）	43（69.4）	0.035		
B级	18（29.0）	19（30.6）	0.035		
ECOG体力状况评分/例（%）				0	1.000
0分	51（82.3）	51（82.3）	0		
1分	9（14.5）	9（14.5）	0		
2分	2（3.2）	2（3.2）	0		
病灶数量>3个/例（%）	51（82.3）	52（83.9）	0.043	0.200	0.654
最大病灶直径[$M(P_{25},P_{75})$]/cm	5.4（4.2，6.8）	5.7（4.4，6.9）	0.044	948.000	0.842
双叶病变/例（%）	30（48.4）	31（50.0）	0.032	0.048	0.827
BCLC分期/例（%）				0	1.000
B期	43（69.4）	43（69.4）	0		
C期	19（30.6）	19（30.6）	0		
宏观脉管侵犯/例（%）	12（19.4）	12（19.4）	0	0	1.000
肝外转移/例（%）	8（12.9）	8（12.9）	0	0	1.000

接受治疗的3个月内，对照组接受1、2、3次TACE治疗者分别为19、27、16例，观察组分别为20、26、16例，其中接受至少2次TACE治疗者分别为43、42例；首次重复TACE治疗的时间间隔分别为5.0（4.7，5.4）、5.0（4.6，5.3）周。关于后续系统治疗，两组接受单纯靶向、单纯免疫、靶向联合免疫及未接受系统治疗者分别为20、3、15、24例和19、3、15、25例。

2.2 两组患者近期影像学疗效指标比较

治疗后1个月时，观察组患者的ORR及DCR分别为59.7%和91.9%，均显著高于对照组的41.9%和77.4%（$P<0.05$）。治疗后3个月时，观察组患者的DCR为93.5%，显著高于对照组的75.8%（$P<0.05$）；ORR为59.7%，亦显著高于对照组的38.7%（$P<0.05$）；此时，两组患者ORR的绝对差为21.0%，配对OR为2.86（95%CI为1.16～8.00，$P=0.019$）。结果见表2。

表2 PSM后两组患者近期影像学疗效指标比较[$n=62$，例（%）]

时间点	组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
治疗后1个月	对照组	4（6.5）	22（35.5）	22（35.5）	14（22.6）	26（41.9）	48（77.4）
	观察组	7（11.3）	30（48.4）	20（32.3）	5（8.1）	37（59.7）	57（91.9）
	Wald χ^2					4.629	4.583
	P					0.035	0.035
治疗后3个月	对照组	5（8.1）	19（30.6）	23（37.1）	15（24.2）	24（38.7）	47（75.8）
	观察组	9（14.5）	28（45.2）	21（33.9）	4（6.5）	37（59.7）	58（93.5）
	Wald χ^2					5.629	6.637
	P					0.019	0.013

2.3 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平比较

治疗前，两组患者的AFP、AFP-L3、PIVKA-Ⅱ水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后1、3个月时，两组患者的AFP、AFP-L3、PIVKA-Ⅱ水平均较同组

治疗前显著降低，且观察组显著低于同期对照组（经Holm校正后，$P<0.05$）。治疗后3个月时，观察组患者上述3项指标个体下降幅度的中位数分别为63.0%、67.8%、68.1%，对照组分别为38.2%、43.0%、41.6%。结果见表3。

表3　PSM后两组患者肿瘤标志物水平比较[$M(P_{25},P_{75})$，$n=62$]

肿瘤标志物	时间点	对照组	观察组	W	P
AFP/（ng/mL）	治疗前	611.0（425.9，803.5）	569.6（434.6，826.0）	975.1	0.991
	治疗后1个月	384.6（298.2，588.9）[a]	284.9（221.3，538.9）[a]	423.0	<0.001
	治疗后3个月	340.5（219.7，490.6）[a]	196.2（116.9，303.5）[a]	248.3	<0.001
AFP-L3/%	治疗前	27.3（23.7，33.2）	27.4（24.7，32.7）	948.2	0.844
	治疗后1个月	18.2（12.7，27.3）[a]	14.2（9.7，20.4）[a]	384.5	<0.001
	治疗后3个月	15.3（10.2，23.0）[a]	9.2（6.1，13.8）[a]	365.5	<0.001
PIVKA-Ⅱ/（mAU/mL）	治疗前	1 239.2（932.2，1 664.3）	1 245.3（903.0，1 645.6）	894.3	0.563
	治疗后1个月	860.0（475.9，1 322.9）[a]	611.5（426.1，847.0）[a]	476.0	<0.001
	治疗后3个月	681.2（385.1，1 289.8）[a]	401.2（278.2，627.3）[a]	357.6	<0.001

a：与同组治疗前比较，校正后$P<0.05$。

2.4　两组患者不良事件发生情况比较

对照组、观察组分别有47、49例患者（分别占75.8%、79.0%）发生至少1种不良事件，分别有7、5例患者（分别占11.3%、8.1%）发生至少1种≥3级不良事件。两组患者未见非靶栓塞，以及≥3级穿刺部位出血或疼痛、恶心呕吐、肝区疼痛、肝功能延迟性异常、胆道损伤发生，其余不良事件的总发生率及≥3级不良事件的发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。两组患者的不良事件多为1～2级，其中出血、肝功能损害、感染性休克及骨髓抑制经相应处理后均稳定或好转。两组患者均未发生与TACE操作直接相关的死亡。结果见表4。

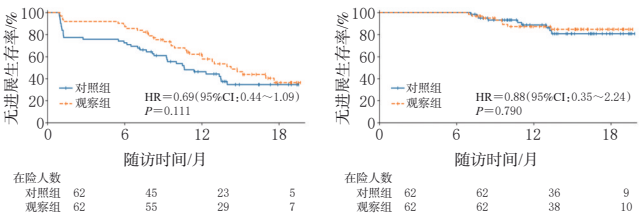
表4　PSM后两组患者不良事件发生情况比较[$n=62$，例（%）]

不良事件	总不良事件				≥3级不良事件			
	对照组	观察组	Wald χ^2	P	对照组	观察组	Wald χ^2	P
穿刺部位出血或疼痛	9（14.5）	8（12.9）	0.091	0.763	0（0）	0（0）		
恶心呕吐	25（40.3）	26（41.9）	0.059	0.808	0（0）	0（0）		
肝区疼痛	21（33.9）	19（30.6）	0.223	0.637	0（0）	0（0）		
转氨酶或胆红素升高	17（27.4）	16（25.8）	0.091	0.763	3（4.8）	2（3.2）	0.330	0.566
需干预的严重出血	3（4.8）	2（3.2）	0.330	0.566	3（4.8）	2（3.2）	0.330	0.566
肝衰竭	2（3.2）	1（1.6）	0.321	0.571	2（3.2）	1（1.6）	0.321	0.571
感染性休克	1（1.6）	1（1.6）	0	1.000	1（1.6）	1（1.6）	0	1.000
骨髓抑制	1（1.6）	1（1.6）	0	1.000	1（1.6）	1（1.6）	0	1.000
肝功能延迟性异常	3（4.8）	3（4.8）	0	1.000	0（0）	0（0）		
胆道损伤	1（1.6）	2（3.2）	0.975	0.323	0（0）	0（0）		
非靶栓塞	0（0）	0（0）			0（0）	0（0）		
合计[a]	47（75.8）	49（79.0）	0.286	0.593	7（11.3）	5（8.1）	0.498	0.480

a：同一患者可能同时发生多种不良事件，故合计≠各事件对应患者数的总和。

2.5　两组患者生存期比较

截至2026年1月30日，匹配队列经反向Kaplan-Meier法估计的中位随访时间为14.6（10.9，17.3）个月。对照组和观察组分别有37、32例患者发生了PFS事件，中位PFS分别为10.6、14.3个月，组间比较的差异无统计学意义（HR=0.69，95%CI为0.44～1.09，$P=0.111$）。两组分别有8、9例患者死亡，且所有患者均未达到中位OS；12个月的OS率分别为88.8%、87.3%，组间比较的差异亦无统计学意义（HR=0.88，95%CI为0.35～2.24，$P=0.790$）。结果见图1。



A. PFS曲线　　B. OS曲线

注：曲线上的短竖线表示删失，下方为相应时点的在险人数。

图1　PSM后两组患者的PFS、OS曲线

2.6　敏感性分析和交互作用分析

基于原始队列的敏感性分析结果显示，校正年龄、性别、Child-Pugh分级、BCLC分期、最大病灶直径及治疗前肿瘤标志物水平等变量后，观察组患者治疗后3个月时的ORR仍显著高于同期对照组（aOR=2.67，95%CI为1.28～5.56，$P=0.009$）。

基于匹配队列的交互作用分析结果显示，以BCLC B期为参照，治疗方式与BCLC分期的交互项回归系数β为−0.724，标准误（standard error，SE）为0.844（Wald $\chi^2=0.736$，$P=0.391$），提示治疗方式与BCLC分期的交互作用对患者治疗后3个月时ORR的影响无统计学意义，即尚无证据表明不同BCLC分期患者的近期治疗效果存在差异。

3　讨论

经PSM后，本研究共纳入不可切除HCC患者124例，每组各62例。近期疗效评估显示，观察组患者治疗后1、3个月时的ORR、DCR均显著高于对照组，其中3个月时的ORR较对照组高21.0%。既往研究表明，治疗前AFP水平与HCC患者的预后存在一定关联[16]。本研究在原始队列的多因素Logistic回归分析中对AFP等因素进行校正后，观察组患者治疗后3个月时的ORR仍显著高于对照组，提示治疗方式仍与治疗后3个月时ORR这一主要影像学终点相关，提示与传统碘油乳剂TACE比较，小粒径PVA微球TACE在HCC患者近期局部肿瘤控制方面可能更具优势。

研究指出，TACE可通过阻断肿瘤供血动脉并局部递送化疗药物而发挥治疗作用，栓塞范围及药物分布与治疗效果密切相关[17－18]。本研究采用粒径40～90 μm的PVA微球，该粒径区间的微球可被更顺畅地递送至肿瘤组织供血动脉，进一步提升肿瘤微血管网被栓塞的程度，并延长化疗药物的局部作用时间[8]。然而，PVA微球

实际栓塞效果还受肿瘤血管分布、供血动脉直径及术中栓塞终点等因素的综合影响，不同病理类型肝癌患者对TACE治疗的反应也存在明显差异[19]。既往研究对不同粒径载药微球的临床效果进行了探讨：Wei等[12]在联合5-氟尿嘧啶的回顾性研究中发现，与传统TACE比较，CalliSpheres载药微球TACE具有更好的近期影像学疗效；Prajapati等[20]发现，小粒径微球组患者的生存期较长，严重不良事件较少；然而，Zhang等[21]在比较100～300 μm与300～500 μm CalliSpheres微球时发现，两组患者疗效相近，但小粒径组患者3级肝毒性及肝脓肿的发生率较高。可见，微球粒径与临床疗效及不良事件之间并非简单的线性关系，具体效果还与患者病情及治疗方案有关[22]。此外，本研究参考RECIST 1.1评估近期疗效，而上述部分研究采用改良版实体瘤疗效评价标准，这两种标准对肿瘤缓解的判定存在一定差异，也可能是本研究与既往同类研究在ORR、DCR报告上存在差异的重要原因之一。

本研究发现，患者肿瘤标志物的变化与近期影像学疗效基本一致：治疗后1、3个月时，两组患者的AFP、AFP-L3、PIVKA-Ⅱ水平均较同组治疗前显著降低。研究指出，AFP、AFP-L3、PIVKA-Ⅱ与HCC肿瘤负荷及生物学行为有关，其治疗前后的水平变化可为临床疗效判断提供参考[23]。本研究还发现，观察组患者治疗后上述肿瘤标志物水平的下降均较同期对照组明显，与该组患者更高的ORR、DCR相吻合，可能与肿瘤血供被阻断及局部肿瘤活性降低有关。但肿瘤标志物还受患者肝功能及基础肝病等因素的影响，故临床在评估疗效时仍需结合影像学检查结果[6]。

安全性方面，两组患者的不良事件主要包括恶心呕吐、肝区疼痛、转氨酶或胆红素升高，多为1～2级。对照组、观察组患者不良事件总发生率分别为75.8%、79.0%，≥3级不良事件发生率分别为11.3%、8.1%，组间比较的差异均无统计学意义。此外，两组患者出血、肝功能损害、感染性休克及骨髓抑制经相应处理后均稳定或好转，均未发生非靶栓塞及与TACE操作直接相关的死亡。尽管本研究结果提示，小粒径PVA微球TACE并未增加HCC患者严重不良事件的发生率，但考虑到其粒径较小，临床仍需根据肿瘤供血特点、肝功能储备及血流变化实时控制栓塞程度，并密切关注患者胆道损伤、非靶栓塞及肝功能损害等不良事件的发生风险[11]。

本研究结果显示，观察组患者的中位PFS（14.3个月）虽较对照组（10.6个月）有所延长，但组间差异并无统计学意义；同时，两组患者的OS率比较，差异亦无统计学意义。这提示当前观察到的近期影像学疗效优势尚未转化为明确的生存获益。研究指出，HCC患者的预后除受局部肿瘤控制程度的影响外，还与肝功能储备、肿瘤分期、脉管侵犯及后续抗肿瘤治疗等多种因素有关[3,6]。本研究中，两组患者的重复TACE治疗次数、首次重复TACE治疗的时间间隔以及后续系统治疗情况基本相近，但具体药物方案、治疗持续时间及依从性差异对其生存结局的影响尚待确认。此外，两组患者死亡事件数较少，且均未达到中位OS，提示现有随访时间尚不足以充分评价患者的长期生存获益。进一步分析发现，治疗方式与BCLC分期的交互作用对患者治疗后3个月时ORR的影响无统计学意义，尚不能确定不同分期患者的治疗效果是否存在差异，故后续仍需扩大样本量、延长随访时间以进一步评估小粒径PVA微球TACE治疗用于HCC的长期疗效。

本研究存在如下不足之处：（1）本研究为单中心回顾性研究，治疗方案并非随机分配，虽然采用PSM及多因素Logistic回归分析降低了部分混杂因素的影响，但仍可能存在残余混杂。（2）本研究纳入了具有完整近期影像学资料的患者，可能产生一定的选择偏倚。（3）PSM后，两组样本量相对有限，严重不良事件和死亡事件较少，且未对部分次要疗效指标进行多重比较校正，故仍需谨慎解读所得结论。（4）本研究中，两种TACE方式除栓塞材料不同外，药物递送方式也存在差异，因此观察到的疗效差异尚不能直接归因于微球粒径。

综上所述，对于不可切除HCC患者，与传统碘油乳剂TACE相比，小粒径PVA微球TACE在近期影像学缓解、肿瘤标志物改善方面的效果更优，且2种方案的安全性相当。后续仍需通过更大样本的前瞻性研究及长期随访，进一步评价其临床疗效与安全性。

利益冲突　本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Tan E Y, Danpanichkul P, Yong J N, et al. Liver cancer in 2021: global burden of disease study[J]. J Hepatol, 2025, 82(5): 851-860.

[2] Yilma M, Houhong Xu R, Saxena V, et al. Survival outcomes among patients with hepatocellular carcinoma in a large integrated US health system[J]. JAMA Netw Open, 2024, 7(9): e2435066.

[3] Lanza C, Ascenti V, Amato G V, et al. All you need to know about TACE: a comprehensive review of indications, techniques, efficacy, limits, and technical advancement[J]. JCM, 2025, 14(2): 314.

[4] Jin K, Zeng S Y, Li B, et al. Bicarbonate-integrated transarterial chemoembolization (TACE) in real-world hepatocellular carcinoma[J]. Sig Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 281.

[5] Jipa A M, Makary M S. Locoregional therapies for hepato-

biliary tumors: contemporary strategies and novel applications[J]. Cancers, 2024, 16(7): 1271.

[6] 国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南: 2024年版[J]. 中华外科杂志, 2024, 62(6): 477-503.

[7] Lu X, Liu Q F, Yan G, et al. Engineering polyvinyl alcohol microspheres with capability for use in photothermal/chemodynamic therapy for enhanced transarterial chemoembolization[J]. J Mater Chem B, 2024, 12(21): 5207-5219.

[8] Lee B C, Kim G M, Park J, et al. Comparison of chemoembolization outcomes using 70-150 μm and 100-300 μm drug-eluting beads in treating small hepatocellular carcinoma: a Korean multicenter study[J]. Korean J Radiol, 2024, 25(8): 715-725.

[9] Mohammadzadeh V, Atapour-Mashhad H, Shahvali S, et al. Hydrogels as advanced drug delivery platforms for cancer immunotherapy: promising innovations and future outlook[J]. J Nanobiotechnol, 2025, 23(1): 545.

[10] Richter G, Radeleff B, Stroszczynski C, et al. Safety and feasibility of chemoembolization with doxorubicin-loaded small calibrated microspheres in patients with hepatocellular carcinoma: results of the MIRACLE Ⅰ prospective multicenter study[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2018, 41(4): 587-593.

[11] Cho Y, Choi J W, Kwon H, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: 2023 expert consensus-based practical recommendations of the Korean Liver Cancer Association[J]. J Liver Cancer, 2023, 23(2): 241-261.

[12] Wei M, Zhang P W, Yang C F, et al. 5-Fluorouracil combined with CalliSphere drug-eluting beads or conventional transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a propensity score weighting analysis [J]. Sci Rep, 2024, 14: 25588.

[13] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline: version 1.1[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.

[14] U.S. Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0[EB/OL]. [2026-05-15]. https://www.ctc.ucl.ac.uk/TrialDocuments/Uploaded/Common%20Terminology%20Criteria%20for%20Adverse%20Events%20(CTCAE)%20v5.0_14092023_0.pdf.

[15] Austin P C. Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies[J]. Pharm Stat, 2011, 10(2): 150-161.

[16] Mazza S, Frigerio C, Alfieri D, et al. Prognostic role of basal serum alpha-fetoprotein in patients with hepatocellular carcinoma suitable for curative treatment[J]. Medicina (Kaunas), 2024, 60(5): 692.

[17] 刘连新, 张维志. 肝细胞癌的微创治疗策略[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(4): 548-553.

[18] 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会肝脏肿瘤学分会. 精准制导技术应用于肝脏肿瘤诊断与治疗中国专家共识: 2024版[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(4): 514-526.

[19] 宣志明, 姚雪松, 宋鹏, 等. 小粒径载药微球经导管动脉化疗栓塞术治疗不可切除肝内胆管癌患者的疗效和安全性分析[J/OL]. 肝癌电子杂志, 2025, 12(4): 8-13. https://kns.cnki.net/reader/xmlinvoice=t4saLlX0LRvtrQJYSUs1pStJLD6WUJUsgS5%2BO6OQOrVOig4EjgD1PRmLZ6IqG8SXUPvkD%2BwKhfQtRO2KSxcOlhJs0zxLDVphyCopsgQxrLyTyWeGnHIgHguZ9HniT9ocRX%2BlCMlClJzgs9Vug47h4iPzVUyRtdcaVRuU%2BrO8kqQ%3D&platform=NZKPT&sourcetype=nxgp&product=CJFQ&filename=GADZ202504003&tablename=cjfdlast2026&type=JOURNAL&scope=readonline&cflag=html&dflag=xml&pages=&language=CHS&trial=&nonce=78EE782D2ED24C9A87FFEB58EAFD2147&loginType=trialRead.

[20] Prajapati H J, Xing M Z, Spivey J R, et al. Survival, efficacy, and safety of small versus large doxorubicin drug-eluting beads TACE chemoembolization in patients with unresectable HCC[J]. AJR Am J Roentgenol, 2014, 203(6): W706-W714.

[21] Zhang J, Feng G A, Li Y L, et al. Drug-eluting bead transarterial chemoembolization with medium-sized versus small-sized CalliSpheres microspheres in unresectable primary liver cancer[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2022, 18(4): 388-393.

[22] Liu H K, Fan W Z, Li H Q, et al. Idarubicin versus epirubicin in transarterial chemoembolization for Barcelona clinic liver cancer stage B hepatocellular carcinoma: an open-label, randomized, phase Ⅳ trial[J]. Radiology, 2025, 315(2): e242315.

[23] 槐聪颖, 张鑫鑫, 崔玉秀. 血清AFP、APRI及GGT/ALT检测对原发性肝癌经动脉化疗栓塞患者预后的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025, 17(1): 132-136.

(收稿日期: 2026-06-04　修回日期: 2026-10-15)

(本文责编: 张元媛)