

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20233028

论著·医院感染监测专题

肝癌患者经肝动脉化疗栓塞术后感染风险预测模型的构建及验证

李海兰¹, 翟惠敏², 杨慧杰², 梁思静²

(1. 南方医科大学南方医院医院感染管理科, 广东 广州 510515; 2. 南方医科大学护理学院, 广东 广州 510515)

[摘要] **目的** 构建并验证肝癌患者经肝动脉化疗栓塞术(TACE)后感染风险预测模型。**方法** 回顾性收集 2016 年 1 月—2018 年 3 月某院 1 043 例肝癌行 TACE 手术患者的临床资料, 根据 TACE 后是否发生感染分为感染组及未感染组, 采用 logistic 回归分析筛选肝癌患者 TACE 后感染的危险因素并构建列线图模型, 采用 Bootstrap 法对模型进行内部验证。收集 2020 年 1—7 月该院 349 例肝癌行 TACE 患者作为验证集对模型进行外部验证, 采用 C-统计量、校准曲线评价模型的预测性能。**结果** 1 043 例肝癌患者接受 TACE 后感染 105 例, 感染发生率为 10.07%。胆道介入手术史、最大肿瘤直径 > 5 cm、腹腔积液、肝癌破裂出血、碘化油剂量 > 12 mL 及加用补充栓塞材料是 TACE 后感染的独立危险因素(均 $P < 0.05$), 既往 TACE 史为 TACE 后感染的保护因素($P < 0.05$)。肝癌患者 TACE 后感染风险预测模型为 $\text{Logit}(P) = -4.403 + 1.874 \times \text{胆道介入手术史} - 1.101 \times \text{既往 TACE 史} + 1.253 \times \text{最大肿瘤直径} > 5 \text{ cm} + 1.163 \times \text{腹腔积液} + 1.346 \times \text{肝癌破裂出血} + 0.901 \times \text{碘化油剂量} > 12 \text{ mL} + 1.369 \times \text{加用补充栓塞材料}$ 。该模型 C-统计量为 0.857, 95%CI 为 0.822~0.892, 约登指数最大值为 0.596, 临界值为 0.109, 灵敏度为 84.8%, 特异度为 74.8%。内、外部验证 C-统计量分别为 0.847、0.829, 校准曲线和 Brier 得分均显示模型拟合良好。**结论** 研究构建的肝癌患者 TACE 后感染风险预测模型的区分度及校准度良好, 可作为临床上肝癌患者 TACE 后感染的预测工具。

[关键词] 肝癌; 肝动脉化疗栓塞术; 感染; 风险预测; 列线图

[中图分类号] R181.3⁺2 R735.7

Construction and validation of a risk prediction model for the infection after transcatheter arterial chemoembolization in patients with liver cancer

LI Hai-lan¹, ZHAI Hui-min², YANG Hui-jie², LIANG Si-jing² (1. Department of Health-care-associated Infection Management, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. School of Nursing, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

[Abstract] **Objective** To construct and validate the risk prediction model of infection in patients with liver cancer after transcatheter arterial chemoembolization (TACE). **Methods** Clinical data of 1 043 liver cancer patients underwent TACE in a hospital from January 2016 to March 2018 were collected retrospectively. According to whether infection occurred after TACE, patients were divided into infected group and non-infected group. Risk factors for the infection after TACE were screened by logistic regression analysis, and nomograph model was constructed and internally verified by Bootstrap method. 349 liver cancer patients underwent TACE from January to July 2020 in this hospital were collected as the validation set for external validation of the model. C-statistics and calibration curves were used to evaluate the prediction performance of the model. **Results** Among 1 043 liver cancer patients, 105 were infected after TACE, thus infection incidence was 10.07%. History of biliary tract interventional surgery, largest tumor diameter > 5 cm, ascites, tumor rupture hemorrhage, dosage of lipiodol > 12 mL and the use of additional embolic materials were independent risk factors for the infection after TACE (all $P < 0.05$). Previous TACE

[收稿日期] 2022-06-15

[作者简介] 李海兰(1963-), 女(汉族), 湖南省澧县人, 主任护师, 主要从事医院感染管理学研究。

[通信作者] 翟惠敏 E-mail: hlrwxjssmu@126.com

history was the protective factor for the infection after TACE ($P < 0.05$). The risk prediction model for the infection after TACE in liver cancer patients were $\text{Logit}(P) = -4.403 + 1.874 \times (\text{history of biliary tract interventional surgery}) - 1.101 \times (\text{history of previous TACE surgery}) + 1.253 \times (\text{largest tumor diameter} > 5 \text{ cm}) + 1.163 \times (\text{ascites}) + 1.346 \times (\text{tumor rupture hemorrhage}) + 0.901 \times (\text{dosage of lipiodol} > 12 \text{ mL}) + 1.369 \times (\text{use of additional embolic materials})$. C-statistic of the model was 0.857 (95% confidence interval [CI]: 0.822 - 0.892). The maximal index of Youden, critical value, sensitivity and specificity were 0.596, 0.109, 84.8%, and 74.8% respectively. C-statistics of internal and external validation were 0.847 and 0.829 respectively. Calibration curve and Brier score showed that the model fit well. **Conclusion** The prediction model of infection risk of liver cancer patients after TACE constructed in this study has good discrimination and calibration, thus can be used to predict the infection of liver cancer patients after TACE.

[Key words] liver cancer; transcatheter arterial chemoembolization; infection; risk prediction; nomogram

最新的全球癌症负担统计数据^[1]显示,我国新发肝癌病例 41 万例,占全球肝癌新发病例的 45%,死亡病例 39 万例,占全球肝癌死亡病例的 47%,位居我国癌症死亡人数的第二位。经肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)被公认为是目前最常用的肝癌局部治疗方法之一^[2]。然而,其益处会受到其并发症的限制,TACE 可导致肝肿瘤细胞及肝周组织缺血坏死,可引起多种并发症。既往研究^[3-4]表明,TACE 后继发感染的发病率较高,达 4.4%~45%。早期识别其继发感染高风险因素,尽早采取干预措施,能够避免 TACE 后感染的发生,缩短住院时间,提高患者生存质量。本研究聚焦肝癌行 TACE 的特殊重点人群,了解肝癌行 TACE 患者栓塞后感染发生率、特征,识别感染相关风险因素,初步构建风险预测模型,并将风险预测模型以列线图形式可视化,为肝癌患者 TACE 后感染发生情况提供评估工具,并为后续治疗和护理提供预警,从而减少 TACE 后感染的发生。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性收集 2016 年 1 月—2018 年 3 月广州市某三甲医院肝癌行 TACE 的住院患者 1 043 例为建模集,选取 2020 年 1—7 月该院肝癌行 TACE 的住院患者 349 例为验证集。纳入标准:①经肝癌高危因素筛查、血清甲胎蛋白、影像学特征、病理组织学检查确诊为肝细胞癌患者;②接受常规 TACE (conventional-TACE, c-TACE) 治疗。排除标准:①术前合并感染患者;② TACE 合并其他手术患者;③围手术期使用抗菌药物预防感染患者;④病案资料不全患者。本研究经该院伦理委员会批准[NFEC-2021-006]。

1.2 研究方法

1.2.1 感染诊断标准 基于 2001 年卫生部颁布的《医院感染诊断标准(试行)》^[5]及《介入放射科抗菌药物使用指南(草案)》^[6],并结合患者临床症状进行诊断,由医院感染管理专家复核确定感染诊断。主要结局指标为患者 TACE 后 30 d 内是否发生感染。感染类型主要包括腹腔感染、胆道感染、胃肠道感染、自发性腹膜炎、肝脓肿、血流感染,排除与此次 TACE 无关的感染类型,如肺部感染、尿路感染、生殖道感染等。

1.2.2 预测模型指标的收集 在查阅文献及咨询专家的基础上筛选预测因子,共收集患者 TACE 前及 TACE 中 28 项临床指标,主要包括:①一般资料,年龄、性别、身体质量指数(BMI)、病因、糖尿病史、胆道介入手术史、肝切除手术史、既往 TACE 史、Child-Pugh 分级;② TACE 前生化指标(TACE 前最后一次生化指标检查结果),凝血酶原时间、血清清蛋白、血清胆红素、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT);③术前影像学指标,最大肿瘤直径、肿瘤个数、肿瘤位置、合并门静脉癌栓、肝外转移、腹腔积液、门脉高压、胆囊炎、肝囊肿、胸腔积液、肝癌破裂出血;④ TACE 相关因素, TACE 手术时长、加用补充栓塞材料、碘化油剂量。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。根据 TACE 后是否感染分为感染组和未感染组,进行单因素分析,偏态分布的计量资料使用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料采用频数、百分比描述,组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。将单因素分析中差异具有统计学意义的变量纳入进行多因素 logistic 回归分析,完成风险因素的筛选,建立模型。应用 R 软件(Windows 版 4.1.2),加载 rms 包构建肝癌患者 TACE 后感染风险列线图模型。采用 Bootstrap 自抽样法对 TACE 后感染风险预测模型

进行内部验证,用验证集数据进行外部验证;以 C-统计量(>0.7 表示模型分辨能力较好)评价模型区分度,校准曲线和 Brier 得分(<0.25 为宜)评估模型校准度。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TACE 后感染情况 1 043 例肝癌患者接受 TACE 后感染 105 例,感染发生率为 10.07%。感染包括腹腔感染、自发性腹膜炎、胆道感染、血流感染、胃肠道感染、肝脓肿,占比最高为腹腔感染,其次为自发性腹膜炎及胆道感染等。见表 1。

2.2 TACE 后感染单因素分析 单因素分析结果显示,TACE 后感染组患者在既往 TACE 史、肝切除手术史、胆道介入手术史、Child-Pugh 分级、最大

肿瘤直径 >5 cm、腹腔积液、肝癌破裂出血、凝血酶原时间、总胆红素、ALT、AST、TACE 中加用补充栓塞材料及碘化油剂量方面,与未感染组患者比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 1 肝癌患者 TACE 后感染情况

Table 1 Infection of liver cancer patients after TACE

感染诊断	例数	构成比(%)
腹腔感染	72	68.57
自发性腹膜炎	13	12.38
胆道感染	8	7.62
血流感染	5	4.76
胃肠道感染	5	4.76
肝脓肿	2	1.91
合计	105	100

表 2 建模集肝癌患者 TACE 后感染单因素分析

Table 2 Univariate analysis on the infection in liver cancer patients after TACE in the modeling set

项目	感染组($n=105$)	未感染组($n=938$)	χ^2/Z	P
年龄[$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	53.00(46.00, 62.00)	53.00(42.00, 60.00)	-1.633	0.102
BMI [$M(P_{25}, P_{75})$, kg/m^2]	21.30(19.72, 23.44)	22.15(19.83, 24.68)	1.611	0.107
性别[例(%)]			0.105	0.745
男	89(84.76)	806(85.93)		
女	16(15.24)	132(14.07)		
糖尿病史[例(%)]			0.587	0.444
无	83(79.05)	770(82.09)		
有	22(20.95)	168(17.91)		
病因[例(%)]			0.848	0.823
乙型肝炎	99(94.29)	876(93.39)		
丙型肝炎	1(0.95)	21(2.24)		
酒精性肝炎	1(0.95)	7(0.75)		
其他	4(3.81)	34(3.62)		
既往 TACE 史[例(%)]			52.606	<0.001
无	66(62.86)	264(28.14)		
有	39(37.14)	674(71.86)		
肝切除手术史[例(%)]			5.317	0.021
无	96(91.43)	775(82.62)		
有	9(8.57)	163(17.38)		
胆道介入手术史[例(%)]			8.762	0.003
无	100(95.24)	930(99.15)		
有	5(4.76)	8(0.85)		
Child-Pugh 分级[例(%)]			7.938	0.005
A 级	83(79.05)	831(88.59)		
B 级	22(20.95)	107(11.41)		
最大肿瘤直径[例(%), cm]			56.110	<0.001
≤ 5	13(12.38)	477(50.85)		
> 5	92(87.62)	461(49.15)		

续表 2 (Table 2, Continued)

项目	感染组 ($n = 105$)	未感染组 ($n = 938$)	χ^2/Z	P
肿瘤位置			1.853	0.396
肝左叶	5(4.76)	59(6.29)		
肝右叶	42(40.00)	425(45.31)		
两叶	58(55.24)	454(48.40)		
肿瘤个数[例(%)]			1.498	0.221
≤ 3	46(43.81)	470(50.11)		
> 3	59(56.19)	468(49.89)		
门静脉癌栓[例(%)]			3.362	0.067
无	65(61.90)	662(70.58)		
有	40(38.10)	276(29.42)		
肝外转移[例(%)]			1.993	0.158
无	86(81.90)	815(86.89)		
有	19(18.10)	123(13.11)		
腹腔积液[例(%)]			58.441	< 0.001
无	53(50.48)	773(82.41)		
有	52(49.52)	165(17.59)		
胸腔积液[例(%)]			2.215	0.317
无	92(87.62)	862(91.90)		
有	13(12.38)	76(8.10)		
门脉高压[例(%)]			0.324	0.559
无	48(45.71)	457(48.72)		
有	57(54.29)	481(51.28)		
胆囊炎[例(%)]			0.801	0.371
无	65(61.90)	538(57.36)		
有	40(38.10)	400(42.64)		
肝囊肿[例(%)]			1.521	0.217
无	87(82.86)	728(77.61)		
有	18(17.14)	210(22.39)		
肝癌破裂出血[例(%)]			24.316	< 0.001
无	97(92.38)	930(99.15)		
有	8(7.62)	8(0.85)		
手术时长[例(%),h]			0.391	0.532
≤ 1	95(90.48)	865(92.22)		
> 1	10(9.52)	73(7.78)		
加用补充栓塞材料[例(%)]			39.175	< 0.001
无	7(6.67)	349(37.21)		
有	98(93.33)	589(62.79)		
碘化油剂量[$M(P_{25}, P_{75})$, mL]	15.00(10.00, 15.00)	8.00(5.00, 10.00)	-8.742	< 0.001
凝血酶原时间[$M(P_{25}, P_{75})$, s]	13.50(12.60, 14.40)	13.00(12.10, 14.20)	-2.427	0.015
总胆红素[$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	17.70(11.20, 23.50)	14.40(9.80, 20.60)	-2.655	0.008
清蛋白[$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]	36.50(32.30, 39.30)	36.60(32.80, 40.40)	-1.230	0.219
ALT[$M(P_{25}, P_{75})$, IU/L]	34.00(25.00, 49.00)	31.00(21.00, 44.00)	-2.374	0.018
AST[$M(P_{25}, P_{75})$, IU/L]	54.00(36.00, 92.00)	40.00(27.00, 61.00)	-5.248	< 0.001

2.3 TACE 后感染多因素 logistic 回归分析 将单因素分析中差异具有统计学意义的变量纳入多因

素 logistic 回归分析, 将碘化油剂量连续变量进行 ROC 曲线分析, 最佳截断值为碘化油剂量 > 12 mL。

采用基于似然比检验的向后逐步回归法,将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量作为自变量(既往 TACE 史:0 = 无,1 = 有;肝切除手术史:0 = 无,1 = 有;胆道介入手术史:0 = 无,1 = 有;Child-Pugh 分级:0 = A 级,1 = B 级;最大肿瘤直径:0 = ≤ 5 cm,1 = > 5 cm;腹腔积液:0 = 无,1 = 有;肝癌破裂出血:0 = 无,1 = 有;术中加用补充栓塞材料:0 = 无,1 = 有;碘化油剂量:0 = ≤ 12 mL,1 = > 12 mL;凝血酶原时间、总胆

红素、ALT 和 AST 均为连续性变量以实际值代入),将肝癌患者 TACE 后是否发生感染作为因变量(0 = 否,1 = 是)。结果表明,胆道介入手术史、最大肿瘤直径 > 5 cm、腹腔积液、碘化油剂量 > 12 mL、加用补充栓塞材料、肝癌破裂出血是 TACE 后感染的危险因素,而既往 TACE 史为 TACE 后感染的保护因素。见表 3。

表 3 建模集肝癌患者 TACE 后感染的多因素 logistic 回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis on the infection in liver cancer patients after TACE in the modeling set

指标	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
常数	-4.403	0.480	84.082	-	<0.001
胆道介入手术史	1.874	0.735	6.508	6.515(1.544~27.496)	0.011
既往 TACE 史	-1.101	0.239	21.301	0.333(0.208~0.531)	<0.001
最大肿瘤直径 > 5 cm	1.253	0.332	14.279	3.500(1.827~6.702)	<0.001
腹腔积液	1.163	0.239	23.760	3.198(2.004~5.105)	<0.001
肝癌破裂出血	1.346	0.621	4.697	3.840(1.137~12.966)	0.030
碘化油剂量 > 12 mL	0.901	0.250	13.019	2.461(1.509~4.015)	<0.001
加用补充栓塞材料	1.369	0.417	10.754	3.932(1.735~8.911)	0.001

2.4 TACE 后感染风险预测模型的构建 根据 logistic 回归分析结果构建肝癌患者 TACE 后感染风险预测模型, $\text{Logit}(P) = -4.403 + 1.874 \times \text{胆道介入手术史} - 1.101 \times \text{既往 TACE 史} + 1.253 \times \text{最大肿瘤直径} > 5 \text{ cm} + 1.163 \times \text{腹腔积液} + 1.346 \times \text{肝癌破裂出血} + 0.901 \times \text{碘化油剂量} > 12 \text{ mL} + 1.369 \times \text{加用补充栓塞材料}$ 。该模型的 C-统计量为 0.857,95%CI 为 0.822~0.892,最大约登指数为 0.596,临界值为 0.109,对应灵敏度为 84.8%,特异度为 74.8%,准确度为 75.8%,该模型区分度良好。对模型进行拟合优度检验,Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验值为 2.956($P = 0.814$)。绘制预测模型列线图,见图 1。根据患者资料,在列线图中每个预测变量的横轴上读取患者在此变量的对应分数,将每个预测变量的得分相加计算获得总分以对应相应风险预测概率。如 1 例肝癌行 TACE 患者,既往存在胆道介入手术史及 TACE 史,最大肿瘤直径 > 5 cm,无肝癌破裂出血,合并腹腔积液,碘化油剂量 > 12 mL 及加用补充栓塞材料,对应的总分为 $100 + 0 + 68 + 0 + 62 + 48 + 72 = 350$ 分,通过列线图预测该患者 TACE 后发生感染的概率约为 74%。

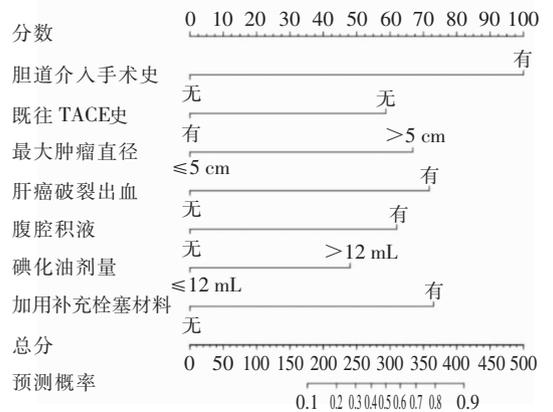


图 1 肝癌患者 TACE 后感染风险列线图

Figure 1 Nomogram for the risk of infection in liver cancer patients after TACE

2.5 TACE 后感染风险预测模型验证效能评价 建模集中采用 Bootstrap 自抽样法对构建的风险预测模型进行内部验证,重复抽样次数为 1 000 次,获得 C-统计量为 0.847,表明该模型区分度较好。校准图显示,该模型所预测的肝癌患者 TACE 后感染发生风险与实际发生风险一致性较好,Brier 得分为 0.074,校准斜率为 0.939。外部验证集 349 例肝癌

患者接受 TACE 后感染 38 例,感染率为 10.89%。利用验证集对模型进行外部验证,基于验证集数据模型 C-统计量为 0.829,95%CI 为 0.762~0.896,灵敏度为 86.8%,特异度为 65.6%,表明模型区分度较好。见图 2。校准图显示,该模型所预测的 TACE 后感染发生风险与实际发生风险一致性较好,Brier 得分为 0.081,校准斜率为 0.855。见图 3。

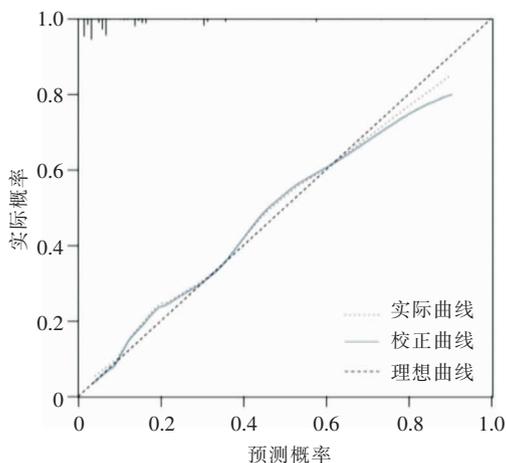


图 2 内部验证集肝癌患者 TACE 后感染风险预测模型的校准曲线

Figure 2 Calibration curve of the infection risk prediction model for liver cancer patients after TACE in the internal validation set

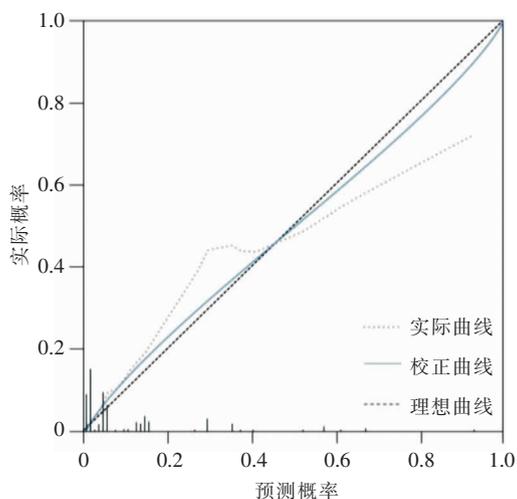


图 3 外部验证集肝癌患者 TACE 后感染风险预测模型的校准曲线

Figure 3 Calibration curve of the infection risk prediction model for liver cancer patients after TACE in the external validation set

3 讨论

3.1 肝癌患者 TACE 后感染情况 TACE 是治疗中期肝细胞癌首选的治疗方式,但其属于侵入性操作且 TACE 中通过栓塞肿瘤组织供血动脉引起组织细胞缺血坏死,形成厌氧环境,增加病原菌感染的风险。本研究结果显示,1 043 例肝癌行 TACE 治疗的患者中,感染 105 例,感染发生率为 10.07%,与马冰等^[7]报道结果相似,高于姜敏霞等^[3]报道结果,低于秦喜竹等^[4]报道结果。可能与不同研究采用的诊断标准、样本量及样本区域的差异有关。肝癌患者经 TACE 后感染的部位主要以腹腔为主,占 68.57%,与相关研究^[8]结果相似。究其原因,可能为 TACE 影响肝组织的血液供应,破坏肝脏的防御机制,导致患者胃肠屏障改变,肠道黏膜保护功能减弱,为胃肠道内条件致病菌移位至腹腔提供了有利条件^[9-10]。提示肝癌患者 TACE 后感染发生率较高,是临床上发生医院感染的高危人群。因此,肝癌患者 TACE 后感染问题仍是医护人员在临床工作中需要关注的重点之一。

3.2 肝癌患者 TACE 后感染的发生受多种因素影响 本研究结果显示,TACE 后感染的发生受 7 项因素影响。(1)胆道介入手术史。既往胆道介入手术史是 TACE 后感染的最强预测因子,OR 值为 6.515。存在胆道介入手术史患者 TACE 后感染的发生率介于 5%~25%^[11]。Lv 等^[12]对 21 例 TACE 后发生肝脓肿患者进行临床危险因素分析,发现 57.14% 的患者有胆肠吻合术或胆道支架植入术的病史。肝组织的血供由肝动脉和门静脉血双重供应,肝肿瘤组织的血液供应主要来源于肝动脉,TACE 通过阻断肝癌细胞的血液供应控制肿瘤生长。与正常肝实质不同,肝内胆管的血供仅由肝动脉分支供应,肝动脉分支在胆管周围形成血管丛(胆管周围毛细血管丛)。在 TACE 过程中,胆管毛细血管被碘化油或其他栓塞材料阻塞,因此,TACE 后易发生肝内胆管供血不足^[13-14]。既往胆道介入手术史可引起胆管局部的防御破坏,而 TACE 可引起肝内胆管供血不足坏死,胆管细菌容易透过坏死的胆管内皮进入肝脏导致感染。建议对既往合并胆道介入手术史的患者,术后可预防性使用抗菌药物,以避免 TACE 后感染的发生^[11]。(2)最大肿瘤直径 > 5 cm。Shin 等^[15]研究结果显示,肿瘤直径 ≥ 3 cm 和多发性肿瘤(≥ 3 个)是 TACE 后感染的独立危险因素。

Chen 等^[16]报道,肝癌患者接受 TACE 后 5 例肝脓肿患者中有 4 例肿瘤直径 >5 cm,其余患者双侧多发肝细胞癌直径均 <3 cm。根据巴塞罗那(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)分期标准^[17],最大肿瘤直径 >5 cm 提示肝癌患者病情已进入中晚期,肝功能存在不同程度损伤,患者自身免疫力低下,TACE 后感染风险增加,建议在 TACE 前,需仔细评估患者病情,对于巨块型或多结节性的肝癌,可以考虑分期处理^[18]。(3)腹腔积液。腹腔积液是中晚期肝癌患者常见的并发症^[19],TACE 可导致肿瘤及周围组织的缺血坏死,肝功能受损,进一步促进腹腔积液的生成,大量的腹腔积液可导致肠道的通透性增加,肠道内菌群移位,增加患者 TACE 后细菌感染的风险^[20],提示对 TACE 前合并腹腔积液的患者在围手术期应严格控制静脉液体和血液产品的输入量,控制腹腔积液,防止加重门静脉高压、细胞外液体聚集。(4)肝癌破裂出血。肝癌的自发性破裂出血是一种危及生命的并发症,需要紧急治疗。肝癌破裂出血的发生率约为 3.0%~15.0%,其致死率高达 35.6%~75.0%^[21-23],其主要治疗方式包括肝切除术和 TACE^[24-25]。由于慢性肝炎或肝硬化,晚期肝癌患者的肝功能往往较差,通常会降低患者对手术的耐受性,TACE 被认为是控制晚期肝癌患者肝癌破裂出血的首选方法^[26-27],但也会受到并发症的限制。本研究显示肝癌破裂出血为 TACE 后感染的独立危险因素,肝癌破裂出血患者,局部组织缺血缺氧,继发坏死感染,此与既往研究^[4,28]结论一致。提示对肝癌破裂出血患者接受 TACE 前可预防性使用抗菌药物,以降低 TACE 后感染的风险。(5)碘化油剂量 >12 mL。适量的碘化油可以选择性地堵塞肝癌组织的间质和毛细血管,引起细胞缺血、缺氧和坏死,导致无菌性炎症,但过量的碘化油可能通过血液循环进入其他组织器官,导致微梗塞,易引起感染^[29-30]。胡添松等^[31]研究结果显示,碘化油用量 ≥ 15 mL 是肝癌 TACE 患者并发栓塞性胆囊炎的独立危险因素,当碘化油乳剂量过大时可反流进入胆囊动脉,增加 TACE 后胆囊炎发生风险,提示 TACE 过程中需注意碘化油的用量,根据肿瘤的血供情况合理评估,对于血供丰富的肿瘤结节,在 TACE 中碘化油的用量为肿瘤直径的 2~3 倍(2~3 mL/cm),对于缺乏血供的肿瘤结节,推荐用量为 1 mL/cm 直径^[32]。碘化油单次用量不宜过大,以免因过量的剂量造成栓塞剂回流到正常肝脏或周边的非靶器官。对于巨块型肿瘤,除了使用碘化油乳剂

外,还可在此基础上加入颗粒栓塞剂,以保证其疗效。(6)加用补充栓塞材料。TACE 过程中单纯使用碘化油进行肿瘤栓塞效果有限^[33-34],加用明胶海绵对肿瘤进行补充栓塞其效果优于单纯使用碘化油乳剂。《中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2021 年版)》^[35]建议,对于体积较大的肿瘤,在碘化油乳剂栓塞的基础上加用颗粒栓塞剂,但其益处可能会受到 TACE 后缺血性和/或感染性并发症的限制^[36-37],如肝梗塞、胆囊梗塞、胆囊炎、胆管坏死和胰腺炎等。肝癌患者进行 TACE 加用补充栓塞材料发生的并发症,常与颗粒栓塞剂的非靶向栓塞有关^[38],当非靶向分支被回流的栓塞颗粒栓塞时,可能会引起缺血性和/或感染性并发症,提示在使用颗粒栓塞剂进行补充栓塞时应注意栓塞位置和栓塞量,以避免非靶向栓塞。(7)既往 TACE 史。多次行 TACE 患者栓塞后感染发生率低于首次接受 TACE 的患者^[39],可能是 TACE 后肿瘤组织坏死,促进了患者的炎症反应,而多次行 TACE 的患者在治疗后肿瘤组织坏死较少,从而降低并发症的严重程度和发生率,提示对于首次行 TACE 的患者,栓塞后应密切观察患者的症状与体征,如有异常应立即对症处理。

3.3 肝癌患者 TACE 后感染风险预测模型预测能力良好 本研究纳入胆道介入手术史、既往 TACE 史、最大肿瘤直径 >5 cm、腹腔积液、肝癌破裂出血、碘化油剂量 >12 mL、加用补充栓塞材料 7 项指标构建的 TACE 感染风险预测模型,模型在建模集和验证集的 C-统计量分别为 0.847、0.829,校准曲线中预测概率与实际概率一致性良好,表明该模型区分度与校准度良好,可较好地预测肝癌患者 TACE 后感染发生的风险。本研究中,将肝癌患者 TACE 后感染风险预测模型以列线图的形式可视化,医护人员通过该列线图可计算出每例肝癌患者接受 TACE 后感染的风险值,极大地提高了工作效率和使用依从性,且本研究中所纳入的 7 项指标可在 TACE 前和 TACE 中快速采集,方便快捷,便于临床评估。

综上所述,本研究基于胆道介入手术史、既往 TACE 史、最大肿瘤直径 >5 cm、腹腔积液、肝癌破裂出血、碘化油剂量 >12 mL、加用补充栓塞材料 7 项指标构建的 TACE 后感染风险列线图模型,简便易行,能较好地评估肝癌患者 TACE 后感染的个体化风险,为早期识别和干预提供支持。但本研究基于既往病例资料构建肝癌患者 TACE 后感染风险

预测模型,为单中心回顾性研究,样本代表性欠缺且回顾性研究本身存在影响因素收集不全的局限性,未来可进行更深入的前瞻性分析,增加样本含量及影响因素,进一步优化模型。由于时间及条件限制,外部验证仅采用同一中心时段验证,模型的外推性验证效果有限,未来可通过空间验证进一步评估该模型是否适合推广至其他医院或地区。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(4): 908–943.
- [3] 姜敏霞,陈旭高,姚红响. 肝癌肝动脉化疗栓塞术后发生感染影响因素分析[J]. *介入放射学杂志*, 2018, 27(2): 133–136. Jiang MX, Chen XG, Yao HX. The influencing factors for the infection occurring after TACE in patients with liver cancer [J]. *Journal of Interventional Radiology*, 2018, 27(2): 133–136.
- [4] 秦喜竹,王小二,高晨琛,等. 肝癌肝动脉化疗介入术后继发感染的危险因素研究[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25(4): 518–521. Qin XZ, Wang XE, Gao CC, et al. Risk factors of secondary infection after transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. *Modern Digestion & Intervention*, 2020, 25(4): 518–521.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5): 314–320. Ministry of Health of the People's Republic of China. Diagnostic criteria for nosocomial infections(proposed)[J]. *National Medical Journal of China*, 2001, 81(5): 314–320.
- [6] 倪才方,狄镇海,程永德. 介入放射科抗菌药物使用指南(草案)[J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22(5): 353–357. Ni CF, Di ZH, Cheng YD. Guidelines for antibiotic prophylaxis in interventional radiology practice (draft text)[J]. *Journal of Interventional Radiology*, 2013, 22(5): 353–357.
- [7] 马冰,白黎,赵艳,等. 原发性肝癌 TACE 术后发生感染性及并发症的影响因素研究[J]. *实用癌症杂志*, 2021, 36(12): 2033–2035. Ma B, Bai L, Zhao Y, et al. Factors influencing TACE post-operative infectious complications of primary liver cancer[J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2021, 36(12): 2033–2035.
- [8] 王燕玲,何丽,王燕燕,等. 晚期肝癌患者 TACE 术后医院感染病原菌与影响因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(4): 578–581. Wang YL, He L, Wang YY, et al. Analysis of pathogens and influence factors of nosocomial infection in patients with advanced liver cancer after TACE[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2019, 29(4): 578–581.
- [9] Milosevic I, Vujovic A, Barac A, et al. Gut-liver axis, gut microbiota, and its modulation in the management of liver diseases: a review of the literature[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 395.
- [10] 褚宇瑶,戴岳. 肠黏膜屏障及其与多种疾病相关性的研究进展[J]. *中国现代医药杂志*, 2020, 22(7): 102–105. Chu YY, Dai Y. Research progress of intestinal mucosal barrier and its correlation with many diseases[J]. *Modern Medicine Journal of China*, 2020, 22(7): 102–105.
- [11] Chehab MA, Thakor AS, Tulin-Silver S, et al. Adult and pediatric antibiotic prophylaxis during vascular and IR procedures: a Society of Interventional Radiology practice parameter update endorsed by the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe and the Canadian Association for Interventional Radiology[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2018, 29(11): 1483–1501. e2.
- [12] Lv WF, Lu D, He YS, et al. Liver abscess formation following transarterial chemoembolization: clinical features, risk factors, bacteria spectrum, and percutaneous catheter drainage [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(17): e3503.
- [13] Spina JC, Ulla M, Yeyati EL, et al. MDCT findings after hepatic chemoembolization with DC-beads: what the radiologist needs to know[J]. *Abdom Imaging*, 2013, 38(4): 778–784.
- [14] Chung J, Yu JS, Chung JJ, et al. Haemodynamic events and localised parenchymal changes following transcatheter arterial chemoembolisation for hepatic malignancy: interpretation of imaging findings[J]. *Br J Radiol*, 2010, 83(985): 71–81.
- [15] Shin JU, Kim KM, Shin SW, et al. A prediction model for liver abscess developing after transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Dig Liver Dis*, 2014, 46(9): 813–817.
- [16] Chen C, Chen PJ, Yang PM, et al. Clinical and microbiological features of liver abscess after transarterial embolization for hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Gastroenterol*, 1997, 92(12): 2257–2259.
- [17] Han K, Kim JH. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma treatment: barcelona clinic liver cancer staging system[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(36): 10327–10335.
- [18] 郭志,滕皋军,邹英华,等. 载药微球治疗原发性和转移性肝癌的技术操作推荐[J]. *中华放射学杂志*, 2019, 53(5): 336–340. Guo Z, Teng GJ, Zou YH, et al. Transarterial treatment of primary and secondary liver cancer with drug-eluting beads transarterial chemoembolization: technical recommendations [J]. *Chinese Journal of Radiology*, 2019, 53(5): 336–340.
- [19] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. *中华外科杂志*, 2022, 60(4): 273–309.

- National Health Commission of the People's Republic of China. Standardization for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma(2022 edition)[J]. Chinese Journal of Surgery, 2022, 60(4): 273-309.
- [20] 宋媛媛, 江宇泳. 自发性细菌性腹膜炎诊断与治疗的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(6): 1188-1191.
Song YY, Jiang YY. Research advances in diagnosis and treatment of spontaneous bacterial peritonitis[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2016, 32(6): 1188-1191.
- [21] Wang ZM, Lu XS, Qiu F. Hepatectomy for spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma without portal triad clamping [J]. Oncol Lett, 2017, 14(4): 3997-4004.
- [22] Zhu Q, Li J, Yan JJ, et al. Predictors and clinical outcomes for spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(48): 7302-7307.
- [23] Zhang XF, Wei T, Liu XM, et al. Spontaneous tumor rupture and surgical prognosis of patients with hepatocellular carcinoma[J]. Scand J Gastroenterol, 2012, 47(8-9): 968-974.
- [24] Zhu Q, Qiao GL, Xu C, et al. Partial hepatectomy for spontaneous tumor rupture in patients with hepatocellular carcinoma; a retrospective cohort study[J]. Cancer Manag Res, 2017, 9: 525-537.
- [25] 黄小淮, 王春玲, 黄璋侃, 等. 急诊切除或肝动脉栓塞术后二期切除治疗肝癌自发破裂出血近远期疗效的荟萃分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2021, 27(11): 852-857.
Huang XZ, Wang CL, Huang ZK, et al. Short-and long-term outcomes of emergency resection versus transarterial embolization followed by resection for spontaneous rupture hepatocellular carcinoma; a Meta-analysis[J]. Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery, 2021, 27(11): 852-857.
- [26] Wu PZ, Zhou J, Zhang YW. Gelatin sponge microparticles for the treatment of the spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma hemorrhage[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(4): 2201-2207.
- [27] Mao D, Sharon E, Chen Y, et al. Spontaneous hepatic rupture; 13-year experience of a single center[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010, 22(8): 997-1000.
- [28] 王艺歆, 刘英, 王海荣, 等. 肝癌 TACE 术后感染的危险因素及血清 IL-8 与 CRP 和 PCT 对感染的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(10): 1495-1499.
Wang YX, Liu Y, Wang HR, et al. Risk factors for postoperative infection in liver cancer patients undergoing TACE and value of serum IL-8, CRP and PCT in diagnosis of infection[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2019, 29(10): 1495-1499.
- [29] Wu GC, Chan ED, Chou YC, et al. Risk factors for the development of pulmonary oil embolism after transcatheter arterial chemoembolization of hepatic tumors[J]. Anticancer Drugs, 2014, 25(8): 976-981.
- [30] Ruan JY, Lin JT, Xiong Y, et al. Clinical characteristics of transarterial chemoembolization in treatment of primary hepatocellular carcinoma complicated with respiratory distress syndrome [J]. Technol Cancer Res Treat, 2020, 19: 1533033820970673.
- [31] 胡添松, 彭新建, 陈宗杰, 等. 影响肝癌介入治疗患者并发栓塞性胆囊炎的危险因素 Logistic 回归分析[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2020, 29(12): 1354-1358.
Hu TS, Peng XJ, Chen ZJ, et al. Logistic regression analysis of risk factors affecting embolization cholecystitis in patients with interventional therapy for liver cancer[J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2020, 29(12): 1354-1358.
- [32] Basile A, Carrafiello G, Ierardi AM, et al. Quality-improvement guidelines for hepatic transarterial chemoembolization [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012, 35(4): 765-774.
- [33] Takayasu K, Arii S, Ikai I, et al. Overall survival after transarterial lipiodol infusion chemotherapy with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma; propensity score analysis[J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 194(3): 830-837.
- [34] Miyayama S, Matsui O. Superselective conventional transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: rationale, technique, and outcome[J]. J Vasc Interv Radiol, 2016, 27(9): 1269-1278.
- [35] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2021年版)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(24): 1848-1862.
Clinical Guidelines Committee of Chinese Interventionalists College. Chinese clinical practice guidelines for transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma[J]. National Medical Journal of China, 2021, 101(24): 1848-1862.
- [36] Tu JF, Jia ZZ, Ying XH, et al. The incidence and outcome of major complication following conventional TAE/TACE for hepatocellular carcinoma[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(49): e5606.
- [37] López-Benítez R, Radeleff BA, Barragán-Campos HM, et al. Acute pancreatitis after embolization of liver tumors; frequency and associated risk factors[J]. Pancreatology, 2007, 7(1): 53-62.
- [38] Miyayama S, Yamakado K, Anai H, et al. Guidelines on the use of gelatin sponge particles in embolotherapy[J]. Jpn J Radiol, 2014, 32(4): 242-250.
- [39] Sun JH, Zhou GH, Zhang YL, et al. Comprehensive analysis of common safety profiles and their predictive factors in 520 records of liver cancer patients treated by drug-eluting beads transarterial chemoembolization [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(26): e11131.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:李海兰, 翟惠敏, 杨慧杰, 等. 肝癌患者经肝动脉化疗栓塞术后感染风险预测模型的构建及验证[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(2): 150-158. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233028.

Cite this article as: LI Hai-lan, ZHAI Hui-min, YANG Hui-jie, et al. Construction and validation of a risk prediction model for the infection after transcatheter arterial chemoembolization in patients with liver cancer[J]. Chin J Infect Control, 2023, 22(2): 150-158. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233028.