

• 临床研究 Clinical research •

经支气管动脉和非支气管性体动脉栓塞治疗原发性肺癌咯血临床效果

李奋强, 苏东君, 李更相, 彭玉星, 党磊, 王文辉

【摘要】 目的 评价经支气管动脉和非支气管性体动脉栓塞(BAE+NBSAE)治疗原发性肺癌所致咯血患者的安全性和有效性, 探讨影响 BAE+NBSAE 术后无咯血时间的相关因素。**方法** 回顾性分析兰州大学第一医院 2007 年 7 月至 2018 年 12 月采用 BAE+NBSAE 术治疗的 38 例原发性肺癌伴咯血患者临床资料。其中非小细胞肺癌 30 例, 小细胞肺癌 8 例; IV 期肺癌 28 例。手术开始前 21 例为大咯血(>300 mL/24 h), 10 例为中度咯血(<300 mL/24 h), 7 例为血痰。**结果** 38 例 BAE+NBSAE 术均获成功。31 例(81.6%)取得临床成功。术后患者总平均生存时间为 141(103.7~178.3) d, 总中位生存期为 92(86.0~98.0) d; 临床成功、失败患者中位生存期分别为 92(52.7~131.3) d、21(13.3~28.7) d; 临床成功、失败患者中位无咯血时间分别为 87(76.4~97.6) d、10(7.4~12.6) d($P=0.001$)。多因素 Cox 回归分析结果显示, 大咯血($P=0.004$)、癌性空洞($P=0.001$)、肿瘤直径大($P=0.004$)为 BAE+NBSAE 术后缩短无咯血时间独立影响因素。**结论** BAE+NBSAE 术控制原发性肺癌所致咯血安全有效, 但患者死亡率仍很高。大咯血、癌性空洞、肿瘤直径大是 BAE+NBSAE 术后缩短无咯血时间的重要预测因素。

【关键词】 咯血; 肺癌; 支气管动脉; 非支气管性体动脉; 介入栓塞

中图分类号: R734 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2021)-01-0052-05

Clinical efficacy of bronchial arterial embolization together with non-bronchial systemic artery embolization for hemoptysis due to primary lung cancer LI Fenqiang, SU Dongjun, LI Gengxiang, PENG Yuxing, DANG Lei, WANG Wenhui. Department of Interventional Medicine, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu Province 730000, China

Corresponding author: WANG Wenhui, E-mail: 345326669@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and efficacy of bronchial arterial embolization (BAE) together with non-bronchial systemic artery embolization (NBSAE) in treating hemoptysis due to primary lung cancer, and to discuss the factors related to the hemoptysis-free survival time after BAE+NBSAE. **Methods** The clinical data of 38 patients with primary lung cancer complicated by hemoptysis, who were admitted to the First Hospital of Lanzhou University of China to receive BAE+NBSAE therapy during the period from July 2007 to December 2018, were retrospectively analyzed. Among the 38 patients, non-small cell lung cancer was seen in 30 patients, small cell lung cancer in 8 patients and stage IV lung cancer in 28 patients. Before BAE+NBSAE treatment, 21 patients had massive hemoptysis(>300 ml/24 h), 10 patients had moderate hemoptysis(<300 ml/24 h) and 7 patients had bloody sputum. **Results** Successful BAE+NBSAE procedure was accomplished in all 38 patients. Clinical success was achieved in 31 patients(81.6%). The total mean survival time after BAE+NBSAE was 141 days(103.7–178.3 days), the total median survival time was 92 days(86.0–98.0 days). In patients with therapeutic success and in patients with therapeutic failure, the median survival time was 92 days(52.7–131.3 days) and 21 days(13.3–28.7 days) respectively, the hemoptysis-free survival time was 87 days(76.4–97.6 days) and 10 days(7.4–12.6 days) respectively($P=0.001$). Multivariate Cox regression analysis indicated that massive hemoptysis($P=0.044$), presence of cancerous cavity($P=0.001$) and larger tumor diameter($P=0.004$) were the independent factors for the reduction of hemoptysis-free time after BAE+

NBSAE treatment. **Conclusion** For controlling hemoptysis in patients with primary lung cancer, BAE+NBSAE is a safe and effective method although the mortality in these patients is still very high. The massive hemoptysis, presence of cancerous cavity and large tumor diameter are important predictors for the reduction of hemoptysis-free time after BAE+NBSAE treatment. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 52-56)

【Key words】 hemoptysis; lung cancer; bronchial artery; non-bronchial systemic artery; interventional embolization

咯血是多种疾病的临床症状,大咯血危及生命,保守治疗预后差,死亡率超过 50%^[1]。Remy 等^[2]1974 年首次报道支气管动脉栓塞术(bronchial arterial embolization,BAE)控制危及生命的咯血,临床报道显示其治疗不同严重程度咯血安全有效^[3-6]。BAE 治疗结核所致咯血效果最好,其次是支气管扩张、支气管炎和肺炎所致咯血,且应用越来越广泛^[7-8]。原发性肺癌患者疾病过程中 10%~30%会出现咯血,其中 10%~20%表现为大咯血^[9-10]。BAE+非支气管性体动脉栓塞(non-bronchial systemic artery embolization, NBSAE)治疗肺癌所致咯血的临床效果较满意,但绝大多数研究中仅作为亚组分析且样本量小,临床应用价值未得到很好证实。本研究旨在探讨本中心 11 年施行 BAE+NBSAE 治疗肺癌所致咯血的经验,同时对无咯血时间相关影响因素进行分析。

1 材料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析兰州大学第一医院 2007 年 7 月至 2018 年 12 月收治并经病理证实后成功实施 BAE+NBSAE 术治疗的原发性肺癌伴咯血患者。研究对象纳入标准:①影像学资料证实有可见的肺部肿瘤,有明确的病理结果;②成功实施 BAE+NBSAE。排除标准:①病理结果不支持原发性肺癌诊断;②胸部增强 CT 资料缺失;③支气管动脉(BA)栓塞影像缺失;④未接受 BAE 治疗;⑤失随访;⑥未到随访期限(BAE+NBSAE 术后至死亡)。最终纳入 38 例患者,其中男 30 例,女 8 例,平均年龄(65.08±5.91)岁。所有患者本人或直系亲属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

为明确全部责任血管、避免遗漏并明确出血潜在原因,术前患者均接受胸部增强 CT 检查,纠正缺氧、稳定血压和输血等支持治疗,重症患者持续心电监护。根据胸部增强 CT 薄层扫描检查结果,选择适宜的 5 F Cobra/Yashiro/Vertebral(日本 Terumo 公司)/Mik(美国 Cook 公司)造影导管。经股动脉途径,先行选择性责任 BA 或非支气管性体动脉(NBSA)

造影,明确目标血管(肿瘤染色明确,BA 迂曲扩张,对比剂外渗,假性动脉瘤^[2-3,8,11]);同轴引入 Stride(日本 Asahi 公司)/Progreat(日本 Terumo 公司)微导管,尽可能远地送至肿瘤供血血管并避开非责任动脉,进一步造影明确诊断;根据造影表现选择栓塞剂[直径 350~710 μm 聚乙烯醇(PVA)颗粒(杭州艾力康医药科技公司)、直径 300~500 μm 三丙烯明胶微球(Embosphere)(美国 Merit Medical Systems 公司)、可吸收明胶海绵颗粒(金陵药业公司)],缓慢注射栓塞剂,责任血管内对比剂减缓后暂停注射,3~5 min 后再次缓慢注射,直至对比剂在责任动脉内停滞^[7-10]。

1.3 观察指标

技术成功:超选择进入异常 BA 或 NBSA 并进行完整栓塞。临床成功:BAE+NBSAE 术后咯血完全停止或部分停止(咯血明显减少);临床失败:BAE+NBSAE 术后咯血仍持续存在且咯血量未减少,或短期内咯血停止、减少但在住院期间再次咯血。无咯血时间:BAE+NBSAE 术至再次咯血发作或死亡时间^[3,8,10]。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计学分析。定量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,分类数据以例数和构成比表示,无咯血时间以中位数描述。无咯血时间影响因素分析分别用单因素 Kaplan-Meier 法和多因素 Cox 回归法分析,Cox 回归变量筛选用 Backward-Wald 法,变量剔除水准为 0.10。

2 结果

入组患者基线特征见表 1。原发性肺癌组织类型和肿瘤分期通过组织活检、胸部增强 CT、全身骨扫描或 PET-CT 证实。患者中 19 例(50%)为鳞癌,11 例(28.9%)为腺癌,8 例(21.1%)为小细胞肺癌。BAE+NBSAE 术开始前咳血量 21 例(55.3%)>300 mL/24 h,10 例(26.3%)<300 mL/24 h,7 例(8.4%)血痰。28 例(73.7%)为肝癌终末期(IV 期)。

表 1 38 例肺癌伴咯血患者基线特征

参数	数值
年龄/岁	65.08±5.91
性别/n(%)	30(78.9)
男	30(78.9)
女	8(21.1)
肿瘤类型/n(%)	
鳞癌	19(50.0)
腺癌	11(28.9)
小细胞肺癌	8(21.1)
肿瘤分期/n(%)	
ⅡB	1(2.6)
ⅢA	2(5.3)
ⅢB	4(10.5)
ⅢC	3(7.9)
Ⅳ	28(73.7)
肿瘤大小/cm	6.79±1.47
术前咯血量/n(%)	
大量	21(55.3)
中等量	10(26.3)
血痰	7(18.4)
癌性空洞/n(%)	
有	7(18.4)
无	31(81.6)
肿瘤位置/n(%)	
中心型	35(92.1)
外周型	3(7.9)
凝血功能/n(%)	
正常	36(94.7)
异常	2(5.3)
血流动力学/n(%)	
不稳定	2(5.3)
稳定	36(94.7)
接受抗癌治疗/n(%)	
单纯化疗	10(26.3)
单纯放疗	6(15.8)
放化疗结合	11(28.9)
手术+其他治疗	2(5.3)
未接受抗癌治疗	9(23.7)
咯血来源/n(%)	
BA	33(86.8)
BA+NBSA	5(13.2)

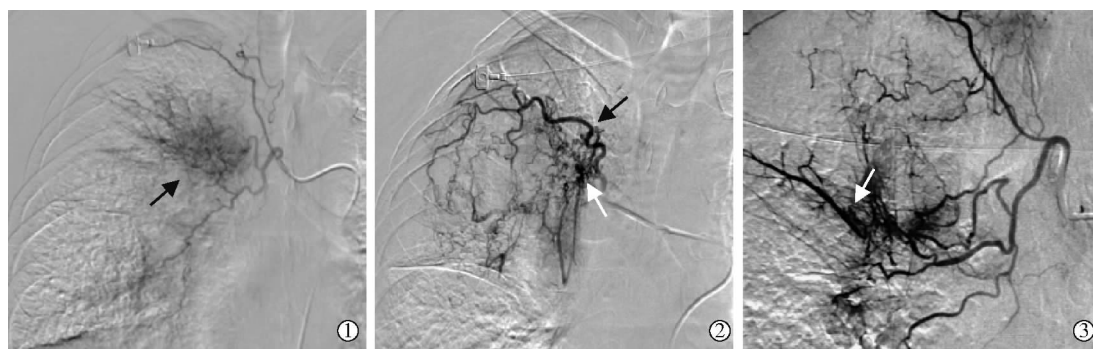
38 例 BAE+NBSAE 术均获成功。行单纯 BAE 术

33 例(86.8%),BAE+NBSAE 术 5 例;应用 PVA 颗粒栓塞 31 例(81.6%),PVA+明胶海绵颗粒 2 例(均发现胸廓内动脉参与供血,先用自制较大明胶海绵予保护性栓塞,再用 PVA 颗粒栓塞责任动脉),Embosphere 微球 4 例,明胶海绵颗粒 1 例(单纯 BAE)。超选择责任动脉造影可见所有患者肿瘤染色明显,几乎所有患者增粗、迂曲的 BA 和/或 NBSA,部分患者假性动脉瘤形成;仅 3 例(7.9%)可观察到 BA-肺动脉瘘(图 1)。

31 例(81.6%)患者取得临床成功,7 例(18.4%)失败(2 例术后咯血量未明显减少,5 例住院期间再发咯血),其中 2 例经内科保守治疗咯血停止后出院,1 例住院期肿瘤持续进展导致死亡,1 例自动放弃治疗后 1 周内因咯血死亡,3 例保守治疗后无明显好转,遂复查造影发现 1 例 BA 再次开放,再行栓塞术后咯血停止,2 例未发现异常血管。临床成功患者中有 5 例随访中发生再次咯血,再行栓塞术后咯血停止。

所有患者随访期限 6~466 d,死于咯血 6 例(15.8%)、肿瘤进展 19 例(50.0%)、感染 11 例(28.9%)、并发症 2 例(5.3%)。患者术后总平均生存时间为 141(103.7~178.3) d,总中位生存期为 92(86.0~98.0) d;临床成功、失败患者 6 个月、1 年累计生存率分别为 29.0%、9.7%、28.6%、14.3%,中位生存期分别为 92(52.7~131.3) d、21(13.3~28.7) d。临床成功、失败患者中位无咯血时间分别为 87(76.4~97.6) d、10(7.4~12.6) d($P=0.001$)(图 2)。

采用 Cox 回归法分析影响无咯血时间的因素。单因素分析显示大咯血(中位无咯血时间 54 d,95%CI=18.45~89.55, $P=0.019$)、癌性空洞(中位无咯血时间 10 d,95%CI=1.41~18.59, $P=0.001$)与无咯血时间显著相关(表 2);多因素分析显示大咯血($OR=0.504$,95%CI=0.318~0.800, $P=0.004$)、癌性空洞



①BA 造影显示明显肿瘤染色;②可见粗大、迂曲的肿瘤病理性血管(黑箭头)和假性动脉瘤形成(白箭头);③少部分可见 BA-肺动脉瘘

图 1 肺癌伴咯血患者 BA 造影特征

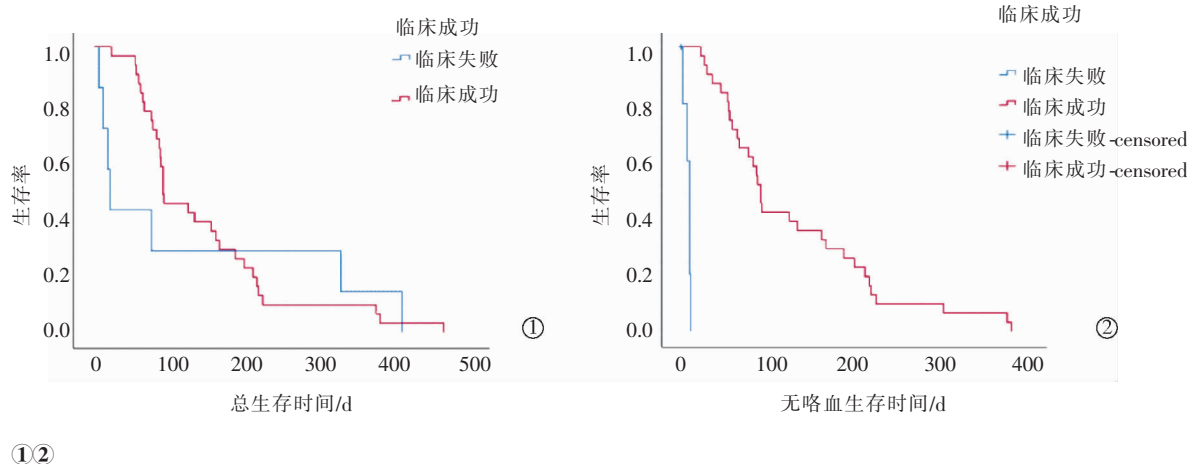


图2 临床成功、失败患者中位生存期和无咯血时间曲线

(OR=7.818, 95%CI=2.206~27.722, $P=0.001$)、肿瘤直径大 (OR= 1.517, 95%CI=1.144~2.012, $P=0.004$) (表3) 为 BAE+NBSAE 术后缩短无咯血时间的独立影响因素。

表2 BAE+NBSAE 术后影响中位无咯血时间的单因素分析

变量	患者/n	d(95%CI)	χ^2 值	P 值
性别			1.284	0.257
男	30	67(30.70~103.30)		
女	8	134(10.65~257.35)		
咯血量			7.958	0.019
大	21	54(18.45~89.55)		
中	10	87(72.54~101.46)		
血痰	7	162(90.15~233.86)		
癌性空洞			26.234	0.001
有	7	10(1.41~18.59)		
无	31	92(81.14~102.86)		
肿瘤分期			0.003	0.956
I~III	10	59(47.31~70.69)		
IV	28	87(70.04~103.96)		
BAE 术前治疗			4.575	0.334
化疗	10	65(47.47~82.53)		
放疗	6	87(0.00~201.02)		
放疗+化疗	11	83(12.87~153.13)		
外科手术	2	11		
无治疗	9	167(0.00~351.33)		
肿瘤血供			1.339	0.247
BA	33	78(47.46~108.54)		
BA+NBSA	5	125(56.29~193.71)		

表3 影响无咯血时间的 Cox 回归分析

变量	OR	95%CI	P 值
肿瘤类型	0.482	0.295~0.786	0.325
大咯血	0.504	0.318~0.800	0.004
癌性空洞	7.818	2.206~27.722	0.001
肿瘤直径大	1.517	1.144~2.012	0.004
栓塞材料	0.624	0.386~1.008	0.054

3 讨论

目前文献报道显示 BAE 是治疗原发性肺癌所致咯血的安全、有效方法,其技术成功率为 77%~100%,临床成功率为 58.3%~89%,咯血复发率为 14.3%~50%^[12-15]。本研究中技术成功率为 100%,临床成功率为 83.7%,咯血复发率为 23.8%,与既往文献报道相似。

本研究中 BAE+NBSAE 术后总平均生存时间为 141 d, 总中位生存期仅 92 d, 主要因为患者中 73.4% 为肿瘤 IV 期; 术后死亡原因主要为肿瘤进展或伴发其他疾病, 由咯血直接导致死亡仅 6 例(15.8%); 术后临床成功患者中位生存期高于临床失败患者(92 d 对 21 d), 但差异无统计学意义($P=0.052$), 与文献报道不符^[10, 12-15], 可能与样本量少有关。Witt 等^[15]前瞻性研究接受弹簧圈 BAE 治疗的 30 例支气管肺癌所致咯血患者, 并回顾性对照分析 15 例接受保守治疗患者, 发现 BAE 组患者平均生存时间明显长于对照组(162 d 对 62 d, $P<0.05$), 尽管总预后还是很差, 但 BAE 控制咯血复发持久有效, 并在一定程度上可延长此类患者总生存时间。

咯血复发原因包括潜在的疾病进展、血管再通或血运重建、不完全栓塞、出现新的如体循环血管参与肿瘤供血以及恶性肿瘤所致血管壁弹力纤维破坏, 血管破裂后最终形成肺动脉假性动脉瘤(pulmonary artery pseudoaneurysm, PAPA)^[3, 11, 13]。本研究中未发现 PAPA 形成所致咯血, 可能与病例数少有关。早期咯血复发与不完全栓塞有明确关系, 而晚期复发是疾病进展的典型表现^[11, 13, 16]。本研究中 7 例临床失败, 4 例经内科保守治疗后咯血减少或停止后出院, 仅 3 例接受复查造影, 发现 1 例 BA 再次开放, 再行栓塞术后咯血停止, 2 例未发现异常

血管。因此,由于现今临床上影像设备先进,遗漏责任血管的可能性很小,加之恶性肿瘤栓塞治疗所用主要材料为永久性栓塞剂,并予末梢完全栓塞,发生责任血管再通的可能性很低,患者接受再次 BAE 术的必要性有限。

既往文献报道中患者样本量较小或研究重点为非原发性肺癌,原发性肺癌所致咯血患者 BAE+NBSAE 术后无咯血时间相关因素尚未全面评估^[11-15]。本研究中患者术后总平均生存时间为 141 d,总中位生存期为 92 d;临床成功、失败患者中位无咯血时间分别为 87 d、10 d($P=0.001$);多因素分析显示大咯血($OR=0.504, 95\%CI=0.318\sim 0.800, P=0.004$)、癌性空洞($OR=7.818, 95\%CI=2.206\sim 27.722, P=0.001$)、肿瘤直径大($OR=1.517, 95\%CI=1.144\sim 2.012, P=0.004$)为 BAE+NBSAE 术后缩短无咯血时间的独立影响因素。江森等^[11]报道提示肺部肿瘤患者可形成 PAPA。但本研究中未发现肿瘤所致 PAPA 病例。

肺内恶性肿瘤局部组织缺氧和肿瘤细胞分泌血管生长因子刺激 BA 新生血管形成,因此肿瘤组织内血管明显增多。但是这些新生血管往往因发育不完善导致血管壁很薄,容易破裂和形成假性动脉瘤^[11-12]。因此,有研究推测肺癌患者局部肿瘤组织周围广泛的新生血管形成和假性动脉瘤形成是导致大咯血的主要原因,并可能与 BAE+NBSAE 术后复发和死亡率高相关。既往文献报道癌性空洞与大咯血有明确相关性^[10-11]。本研究结果表明癌性空洞患者大多伴有大咯血,且接受 BAE+NBSAE 术后无咯血时间明显较短。

本研究还显示肿瘤直径也是导致肺癌患者咯血的危险因素,且直径较大肿瘤患者 BAE+NBSAE 术后无咯血时间较短,与现有文献报道不同。可能肿瘤直径大小本身即为缩短 BAE+NBSAE 术后无咯血时间的危险因素。

总之,BAE+NBSAE 术控制原发性肺癌所致咯血安全有效,但患者死亡率仍很高。大咯血、癌性空洞、肿瘤直径大是 BAE+NBSAE 术后缩短无咯血时间的重要预测因素。

[参考文献]

- [1] Mal H, Rullon I, Mellot F, et al. Immediate and long-term results of bronchial artery embolization for life-threatening hemoptysis[J]. Chest, 1999, 115:996-1001.
- [2] Remy J, Voisin C, Dupuis C, et al. Treatment of hemoptysis by embolization of the systemic circulation[J]. Ann Radiol(Paris), 1974, 17: 5-16.
- [3] 张 芑, 杨 超, 张鸿文, 等. DSA 对咯血责任血管的诊断及栓塞治疗[J]. 中国介入影像与治疗学, 2015, 12:455-458.
- [4] 彭建扬, 徐荆煌, 翁志成, 等. 大咯血的支气管动脉栓塞治疗[J]. 介入放射学杂志, 2007, 16:57-59.
- [5] 黄坤林, 刘玉金. 肺癌介入治疗临床研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28:1005-1008.
- [6] Ayx I, Muller-Wille R, Wohlgemuth WA, et al. Treatment of acute hemoptysis by bronchial artery embolization with the liquid embolic agent ethylene vinyl alcohol copolymer[J]. J Vasc Interv Radiol, 2017, 28: 825-831.
- [7] 李奋保, 杨瑞民, 张铭秋, 等. 介入治疗大咯血的临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2005, 14:130-131.
- [8] 江 森, 朱晓华, 孙兮文, 等. 非支气管性体动脉引起咯血的发病情况及介入栓塞疗效分析[J]. 中华放射学杂志, 2009, 43: 629-633.
- [9] Miyano Y, Kanzaki M, Onuki T. Bronchial artery embolization: first-line option for managing massive hemoptysis[J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2017, 25: 618-622.
- [10] Han K, Yoon KW, Kim JH, et al. Bronchial artery embolization for hemoptysis in primary lung cancer: a retrospective review of 84 patients[J]. J Vasc Interv Radiol, 2019, 30: 428-434.
- [11] 江 森, 孙希文, 史景云, 等. 经肺动脉血管内栓塞治疗难治性大咯血[J]. 中华放射学杂志, 2010, 44:863-866.
- [12] Wang GR, Ensor JE, Gupta S, et al. Bronchial artery embolization for the management of hemoptysis in oncology patients: utility and prognostic factors[J]. J Vasc Interv Radiol, 2009, 20: 722-729.
- [13] Mehta AS, Ahmed O, Jilani D, et al. Bronchial artery embolization for malignant hemoptysis: a single institutional experience[J]. J Thorac Dis, 2015, 7: 1406-1413.
- [14] Seki A, Shimono C. Transarterial chemoembolization for management of hemoptysis: initial experience in advanced primary lung cancer patients[J]. Jpn J Radiol, 2017, 35: 495-504.
- [15] Witt C, Schmidt B, Geisler A, et al. Value of bronchial artery embolisation with Platinum coils in tumorous pulmonary bleeding[J]. Eur J Cancer, 2000, 36: 1949-1954.
- [16] Park HS, Kim YI, Kim HY, et al. Bronchial artery and systemic artery embolization in the management of primary lung cancer patients with hemoptysis[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2007, 30: 638-643.

(收稿日期:2019-12-17)

(本文编辑:边 皓)