

- [1] Chang W J, Du Y, Zhao X, et al. Inflammation-related factors predicting prognosis of gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(16): 4586-4596.
- [2] Watanabe H, Enjoji M, Imai T. Gastric carcinoma with lymphoid stroma: its morphologic characteristic and prognostic correlations[J]. *Cancer*, 1976, 38(1): 232-243.
- [3] Liang J Y, Hao J CH. The research progress of lymph epithelioma carcinoma of stomach[J]. *J Diag Pathol*, 2011, 18(2): 144-146.
- [4] Huang K H, Wang R F, Yang M H, et al. Advanced gastric cancer patients with lymphoid stroma have better survival than those without[J]. *J Surg Oncol*, 2013, 107(5): 523-528.
- [5] Song H J, Srivastava A, Lee J, et al. Host inflammatory response predicts survival of patients with Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139 (1): 84-92.
- [6] Bosman F T, Carneiro F, Hruban R H, et al. WHO classification of tumours of the digestive system[M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2010: 53.
- [7] Gafa R, Maestri I, Matteuzzi M, et al. Sporadic colorectal adenocarcinomas with high-frequency microsatellite instability[J]. *Cancer*, 2000, 89(10): 2025-2037.
- [8] Colomer A, Erill N, Vidal A, et al. A novel logistic model based on clinicopathological features predicts microsatellite instability in colorectal carcinomas[J]. *Diagn Mol Pathol*, 2005, 14(4): 213-223.
- [9] Greenon J K, Huang S C, Herron C, et al. Pathologic predictors of microsatellite instability in colorectal cancer[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(1): 126-133.
- [10] Irvine D J, Stachowiak A N, Hori Y, et al. Lymphoid tissue engineering: invoking lymphoid tissue neogenesis in immunotherapy and models of immunity[J]. *Semin Immunol*, 2008, 20(2): 137-146.
- [11] Castino G F, Cortese N, Capretti G, et al. Spatial distribution of B cells predicts prognosis in human pancreatic adenocarcinoma[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(4): e1085147.
- [12] Neyt K, GeurtsvanKessel C H, Deswarte K, et al. Early IL-1 signaling promotes iBALT induction after influenza virus infection[J]. *Front Immunol*, 2016, 7(8): 1-11.
- [13] Schrama D, Voigt H, Eggert A O, et al. Immunological tumor destruction in a murine melanoma model by targeted LT α independent of secondary lymphoid tissue[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2008, 57(1): 85-95.
- [14] Rangel Moreno J, Carragher D M, de la Luz Garcia Hernandez M, et al. The development of inducible bronchus-associated lymphoid tissue depends on IL-17[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(7): 639-646.

吲哚菁绿排泄试验、血清前白蛋白、Child-Pugh评分指导肝脏切除的临床研究

夏联山, 佘永泉, 张 洁, 张彩云, 邓 静 (广东医科大学附属第三医院、佛山市顺德区龙江医院, 广东佛山 518318)

摘要: 目的 探讨吲哚菁绿排泄试验、血清前白蛋白、Child-Pugh评分指导肝脏切除的效果。方法 对80例行肝脏切除的患者术前常规行Child-Pugh评分, 检测吲哚菁绿15 min排泄率(ICGR15)、血清前白蛋白(PA); 患者根据Child-Pugh评分A、B级分为A、B组; 根据ICGR15分为ICG A组(ICGR15<10%)、ICG B组(10%<ICGR15<20%)和ICG C组(ICGR15 \geq 20%); 术后患者分为肝功能正常组(G组)、轻度肝功能不全组(M组)、重度肝功能不全组(S组), 比较各组患者的差异。结果 不同Child-Pugh评分组及ICGR15分组患者的术后肝功能代偿情况差异有统计学意义($P<0.01$)。不同术后肝功能代偿患者(G、M、S组)的Child-Pugh评分、ICGR15及PA水平差异有统计学意义($P<0.01$)。结论 ICGR15、PA、Child-Pugh评分有助于更好评估肝切除术后患者肝功能代偿情况。

关键词: 肝脏切除术; 吲哚菁绿排泄试验; 血清前白蛋白; Child-Pugh评分

中图分类号: R 657.3

文献标识码: A

文章编号: 2096-3610(2017)06-0621-04

收稿日期: 2017-07-24; 修订日期: 2017-11-27

作者简介: 夏联山(1979-), 男, 本科, 主治医师。

Clinical study on hepatectomy guided by indocyanine green excretion test, serum prealbumin and Child-Pugh score

XIA Lian-shan, WU Yong-quan, ZHANG Jie, ZHANG Cai-yun, DENG Jing (The Third Affiliated Hospital of Guangdong Medical University (Longjiang Hospital of Shunde District in Foshan City, Foshan 518318, China))

Abstract: **Objective** To investigate the effect of the combination of indocyanine green excretion test, serum prealbumin and Child-Pugh score on guiding the hepatectomy. **Methods** 80 patients with hepatectomy were subject to preoperative Child-Pugh scoring and detection of indocyanine green retention rate at 15 minutes (ICGR15) and serum prealbumin (PA); the patients were divided into Group A and B according to Child-Pugh score; divided into Group ICG A (ICGR15<10%), Group ICG B (10%<ICGR15<20%) and Group ICG C (ICGR15≥20%) according to ICGR 15; and divided into Group G (normal liver function), Group M (mild hepatic dysfunction) and Group S (severe hepatic dysfunction) after the operation. The differences among different groups were compared. **Results** There were significant differences in the postoperative liver function compensation among the groups with different Child-Pugh scores and among ICGR 15 groups ($P<0.01$). There was statistical difference in the Child-Pugh score, ICGR15 and PA among Group G, M and S ($P<0.01$). **Conclusion** The ICGR15, PA and Child-Pugh score are conducive to the evaluation of the hepatic function compensation after hepatectomy.

Key words: hepatectomy; ICGR15; serum prealbumin; Child-Pugh score

原发性肝癌在我国高居癌症死因的第2位,且大都有肝硬化的背景,术前往往存在不同程度的肝功能受损。肝切除仍然是原发性肝癌治疗的主要方法之一,肝切除术后肝脏功能衰竭成为围手术期死亡的重要原因,正确的肝脏储备功能的评估对把握切肝范围降低术后肝脏功能衰竭发生率具有重要意义。肝脏储备功能的评估方法包括各种肝脏的生化指标,以Child-Pugh为代表的各种肝功能评分系统以及吲哚菁绿排泄试验为代表的各种定量试验,这些肝功能评估指标各有优缺点,联合使用这些方法有望更好地评估肝脏功能。近年我院开展了吲哚菁绿排泄试验(ICGR15)、血清前白蛋白(PA)以及Child-Pugh评分进行肝储备功能评估的研究,了解指导肝脏切除的效果,现将结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

2014年7月至2017年1月,按以下纳入及排除标准收集病例。纳入标准:年龄20~70岁,肝部分切除范围不少于3个肝段,术中肝门阻断时间不得超过20 min, Child-Pugh A级和B级,心功能I和II级,肺通气功能正常或轻度或中度障碍。排除标准:年龄小于20岁或大于70岁,肝部分切除范围少于3个肝段,术中肝门阻断时间超过20 min, Child-Pugh分级C级,心功能III和IV级、肺通气功能重度障碍。共收集我院普通外科行肝脏手术的患者80例,其中男70例,女10例;年龄31~69岁,平均(51.2±9.2)岁;乙肝表面抗原阳性71例,乙肝表面抗原阴性9例。手

术方式:右半肝切除术32例,左半肝切除术19例,右肝三叶切除术15例,肿瘤局部切除14例。

1.2 试剂、仪器和方法

1.2.1 吲哚菁绿试剂 吲哚菁绿为辽宁丹东医药工业有限责任公司提供,25 mg/安瓿。分析系统为日本光电工业株式会社提供的DDG-3300K。其余均为检验科常用试剂和仪器。

1.2.2 术前准备 对所有纳入的病例进行术前凝血功能检查、肝功能生化检查、腹部多普超声、肝脏增强CT检查。根据Child-Pugh分级进行术前评分,其中A级和B级行择期手术。ICGR15检测:行ICG实验前记录体质量、身高、血红蛋白水平等信息;检查前应禁水4 h,禁食6~8 h,排空大小便。行碘过敏实验,无过敏后患者取平卧位,排除其他干扰。以体质量每千克0.5 mg用药配置ICG溶液:ICG粉末量(mg)=0.5 mg/kg×体质量(kg)。使用注射器抽取无菌注射水5 mL,与25 mg ICG安瓿混合,使ICG稀释为5 g/L溶液,将ICG完全溶解。于一侧肘正中静脉穿刺,固定静脉留置针。操作方法:打开DDG系统软件,输入患者ICG、Hb、体质量、身高,将探头夹在患者手指或鼻翼上,行ICG外周静脉一次性输注,10 s内完成,15 min后打印DDG分析系统检测结果。

1.2.3 治疗方法 均行常规剖腹探查和肝脏部分切除术。

1.2.4 术后检查 术后5 d行凝血功能、肝功能检查及腹部彩超检查,临床评估其肝性脑病情况,根据上述指标评估术后肝功能恢复情况。

1.3 观察指标及分组

术前根据Child-Pugh评分,所有患者分为Child-Pugh A组及Child-Pugh B组,术前患者根据ICGR15检测值分为ICG A组(ICGR15<10%)、ICG B组(10%<ICGR15<20%)和ICG C组(ICGR15≥20%):

术后根据肝功能及临床评估分为:(1)肝功能正常组(G组),白蛋白>35 g/L、总胆红素<34.2 μmol/L,无肝性脑病和腹水;(2)肝功能代偿轻度不全组(M组),白蛋白为(30~35) g/L、总胆红素为(34.2~51.3) μmol/L、无肝性脑病,有少量腹水;(3)重度肝功能不全组(S组),白蛋白<30 g/L,总胆红素>51.3 μmol/L,有肝性脑病或大量腹水。

1.4 统计学处理

采用SPSS 16.0软件进行统计学处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多样本均数比较采用单因素方差分析,并进行方差齐性检验,组间比较方差齐则采用LSD法,方差不齐则采用Dunnnett'T3法;计数资料采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

不同Child-Pugh分级或ICGR15分组患者的术后肝功能代偿情况差异有统计学意义($P<0.01$),详见表1、2。不同肝功能代偿组的Child-Pugh评分、白蛋白检测值、ICGR15检测值差异有统计学意义($P<0.01$),详见表3。

表1 不同Child-Pugh分级患者术后肝功能情况的比较 (例)

组别	肝功能正常	肝功能轻度不全	肝功能重度不全
Child-Pugh A级	36	13	4
Child-Pugh B级	6	14	7

两组间比较: $P<0.01$ 。

表2 不同ICGR15分组患者术后肝功能情况的比较 (例)

组别	肝功能正常	肝功能轻度不全	肝功能重度不全
ICGR15 A组	9	2	0
ICGR15 B组	33	20	3
ICGR15 C组	0	5	8

两组间比较: $\chi^2=35.98, P<0.01$ 。

3 讨论

肝胆外科已经迈入精准外科时代,肝切除术在

表3 不同肝功能代偿组患者ICGR15、PA及Child-Pugh评分的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ICGR15	PA	Child-Pugh评分
G组	44	12.4±3.1	235.2±71.0	5.8±0.9
M组	26	16.8±4.3 ^a	164.7±54.4 ^a	6.6±1.2 ^a
S组	10	21.8±2.3 ^{ab}	105.8±39.8 ^{ac}	7.0±1.0 ^a

与G组比较: ^a $P<0.01$; 与M组比较: ^b $P<0.01$, ^c $P<0.05$ 。

肝癌、肝内胆管结石、肝血管瘤、巨大肝囊肿等疾病中广泛应用。我国是原发性肝癌高发国家,原发性肝癌高居癌症死因的第二位,我国原发性肝癌患者多存在肝硬化背景,术前多存在不同程度的肝功能不全,肝切除术后的最重要并发症就是术后肝功能不全,是肝切除术后患者死亡的主要原因之一,只有准确评估肝脏储备功能,才能准确把握安全切除范围,减少术后并发症。

肝储备功能的评估方法较多,主要分为4大类:(1)肝脏血清生化试验,包括肝脏损伤的指标(谷丙转氨酶、谷草转氨酶)、代谢指标、合成指标等。这些单一指标可以反映肝功能的一个侧面,但无法全面反应肝功能代偿情况;(2)各种评分系统,如临床常用Child-Pugh评分,终末期肝病模型等;(3)以吡啶菁绿排泄试验为代表的各种肝功能定量实验;(4)肝脏体积测定。

Child-Pugh评分是临床中最常用的肝功能评估方法,一直被认为是肝功能评估的金标准,但该评分系统包括的5个指标没有区分权重,导致不同肝病患者即使Child-Pugh评分分值相同但预后评估误差很大,此外检测方法及患者的营养状况也影响其评分,故Child-Pugh评分对肝功能评估仍不够准确^[1],很多Child-Pugh评分A级患者术后仍出现较严重的肝功能不全^[2-4]。定量研究发现同一分级内的患者肝功能仍有较大的差异^[5]。本研究中Child-Pugh分组之间差异显著,但仍有部分Child-Pugh A患者术后出现严重肝功能不全,而Child-Pugh B级患者部分患者肝功能代偿良好。说明Child-Pugh分组对肝功能储备功能的评估仍有不足,其特异性、敏感性均不高。

吡啶菁绿是一种深蓝绿色染料,无毒,具有较好的吸光性,故其血液中的浓度可以用其吸光度反应;该物质注入血后与血清蛋白结合,选择性的被肝脏摄取后分泌至胆汁,不参与肝肠循环,故其血中浓度只与肝脏的摄取能力有关。肝脏功能正常时吡啶菁绿迅速被肝脏摄取、排出,其血液浓度迅速下降,反应为检测的吸光度迅速下降。肝功能不全时肝脏不能有效摄取吡啶菁绿,导致其血浓度

下降缓慢,反应为ICGR15较高。一般认为ICGR15超过14%是肝功能不全的高危指标^[6],且是预测肝功能不全死亡的唯一可靠指标^[7-8]。本文发现Child-Pugh评分在轻、重度肝功能不全之间差异无统计学意义,而ICGR15的差异有统计学意义,可见吲哚菁绿实验是更灵敏的反应肝脏储备功能的指标,但也有部分ICG分组为A组的患者术后出现轻度甚至重度肝功能不全,可见吲哚菁绿排泄试验正常并不是术后肝功能良好的保证。

但是吲哚菁绿排泄实验容受肝脏血流及胆红素代谢的影响,肝硬化门静脉高压患者,由于肝内存在动静脉分流等原因,部分吲哚菁绿注射后不经过肝脏代谢直接进入腔静脉,导致ICGR15异常,而明显阻塞性黄疸患者由于其胆红素代谢异常,也可以导致ICGR15异常^[9-10],可见吲哚菁绿排泄试验影响因素较多,特异性不强。

血清前白蛋白是一种急性时相反应蛋白,由肝脏合成,因其电泳速度快于血清白蛋白而得名。传统上血清白蛋白可以反映肝脏的合成功能,也反映患者的营养状况,但是白蛋白半衰期长达19 d,当肝脏损害不明显时,血清白蛋白在一定范围内保持不变,且临床上常用的白蛋白或者血浆输注治疗可以干扰血白蛋白浓度^[11],故血白蛋白不能及时准确地反映肝脏功能。而血清前白蛋白半衰期仅1.9 d,且受外源性营养支持治疗的影响较小,能够及时地反映肝功能的改变。PA可以作为Child-Pugh评分的补充,多个研究均证实PA值可以反映肝脏储备功能。即使是Child-Pugh评分A级患者如PA下降明显仍有极高的手术风险^[12-14]。本研究中不同肝切除术后肝功能损害情况的患者术前PA值差异明显,可见术前检测血清PA有助于术后肝功能损害的评估。

综上,依靠单一的评估手段无法准确、全面地把握手术群体,可能出现评价误差而对不能行肝脏切除患者进行手术,术后出现并发症;而评价误差还可导致可行手术的患者失去手术机会,耽误治疗。因此,必须根据具体病情进行分析,综合建立评分体系,准确评估肝脏储备功能并指导治疗,判断预后,这将是今后肝脏储备功能评估研究的发展趋势。

参考文献:

[1] 李灵敏,肖天利,陈文生. MELD与CHILD-PUGH评分评分

系统对TIPS术后患者预后的评价作用[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31 (8): 733-736.

- [2] 罗皓,王瑞丰,陈涛,等. 吲哚菁绿测定与Child-Pugh分级在肝储备评估中的价值[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2011, 18 (12): 1314-1316.
- [3] 殷舞,杨建荣,唐耘天,等. Child-Pugh A级肝癌患者癌旁肝组织病理改变与术后肝功能衰竭发生的相关性分析[J]. 中国临床新医学, 2016, 9(10): 861-864.
- [4] 陈绪涛,翟健,张一军,等. Child-Pugh A级肝细胞癌患者术后肝功能衰竭发生的危险因素分析[J]. 肝胆外科杂志, 2012, 20(3): 170-173.
- [5] Pimstone N R, Stadalnik R C, Vera D R, et al. Evaluation of hepatocellular function by way of receptor-mediated uptake of a technetium-99m-labeled asialoglycoprotein analog[J]. *Hepatology*, 1994, 20(4 Pt 1): 917-923.
- [6] Fan S T. Liver functional reserve estimation: state of the art and relevance for local treatments: the Eastern perspective [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2010, 17(4): 380-384.
- [7] 秦华,王文政,王占兰. 吲哚菁绿清除试验及肝脏有效血流量评估慢性肝炎患者肝脏储备功能的意义[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(2): 141-144.
- [8] Makuuchi M, Kokudo N, Arii S, et al. Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan[J]. *Hepatol Res*, 2008, 38(1): 37-51.
- [9] 劳向明,张亚奇,林小军,等. 吲哚菁绿清除率判断切肝量及其与肝癌术后肝功能不全的关系[J]. 癌症, 2005, 24(3): 337-340.
- [10] 庄波,金如燕,许龙堂,等. 血清胆红素与吲哚菁绿清除试验相关性研究[J]. 肝胆胰外科杂志, 2013, 25(6): 514-515.
- [11] Liu F, Cai L Y, Zhong L, et al. Model for end-stage liver disease combined with serum prealbumin to predict the prognosis of patients with decompensated liver cirrhosis[J]. *J Dig Dis*, 2010, 11: 352-357.
- [12] Zhao W C, Zhang H B, Yang N, et al. Preoperative predictors of short-term survival after hepatectomy for multinodular hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastro-enterol*, 2012, 18: 3272-3281.
- [13] 朱倩,李云,段睿,等. 血清前白蛋白水平对肝切除术后肝功能不全发生的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(1): 109-114.
- [14] 张戡,谢新生,邹洪兴. 血清前白蛋白检测在重型肝炎中的临床应用[J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(4): 512.