

术前肝功能储备正常的肝癌患者肝切除术后肝功能衰竭的危险因素研究分析

张俊生 龚翰林 李炎钊 王海久*
青海大学附属医院 青海西宁 810001

摘要: 术前肝功能储备与肝切除术后肝功能衰竭及其他并发症的发生密切相关, 由于目前对于术后肝功能衰竭的发生机制的了解仍然有限, 所以肝切除术后肝衰竭的定义尚未统一。综述了术前肝功能储备、肝癌肝切除术后肝衰竭的定义、危险因素、肝功能评估方法。分析表明应重视术前肝功能储备并充分评估, 术中采取优化手术方式控制出血, 保留足够的功能性肝实质, 使术后剩余肝体积极充分代偿, 术后转入肝病ICU进行诊治预防, 从而降低肝癌肝切除术后肝衰竭的发生率, 进一步改善患者预后, 使患者收益最大化。

关键词: 肝癌; 肝储备功能; 肝切除术后肝功能衰竭; 影响因素; 综述

引言

目前, 肝癌的综合治疗方式虽然多种多样, 但肝原发病灶的切除仍是治疗肝细胞癌首选且预后最好的标准方式之一^[1]。肝切除术后肝功能衰竭 (Postoperative liver failure, PHLF) 是肝癌肝切除术后最能危及患者生命的并发症之一, 据报道, 肝切除术后肝功能衰竭的发生率超过8%^[2]。肝衰竭一旦发生, 治疗极其困难。随着外科手术方式的精进、对于术前肝功能储备评估的重视、围绕整个围手术期处理的改善, 肝病ICU的设立大大降低了PHLF的发生率。PHLF仍然是大肝切除术患者的一个严重问题。术前良好的肝功能储备对于预防PHLF至关重要。PHLF的重要危险因素是先前存在的肝脏疾病, 如脂肪变性、肝硬化、胆管炎、活动性病毒性肝炎和化疗相关的肝毒性^[3]。这些危险因素都可能导致患者肝功能储备功能降低。综述术前肝功能储备对于PHLF的影响研究进展。

一、肝切除术后肝功能衰竭的定义及分类

(一) PHLF的定义

迄今为止, 目前, 国际上有关PHLF的标准化概念以及术语还不统一。国内采用的是五十一五十标准。即术后第5日TBiL值 $>50\text{mmol/L}$, 且凝血酶原活化度 $<50\%$ 时, 则要考虑术后肝功能衰竭的可能性^[4]。2010年, Rahbari和国际肝脏外科研究小组 (international Study Group of Liver Surgery, ISGLS) 的其他成员将PHLF定义为“肝脏维持其合成、分泌等功能的术后持续性恶化”。

其显著特点是在术后接近第5天, 患者肝肾功能及凝血功能检验结果出现国际标准化比率增加、血清胆红素超过正常值。ISGLS还将PHLF的严重程度分为A~C三个等级。除上述两种关于肝切除术后肝衰竭的定义之外, 还存在有各式各样的定义, 但两者的定义更为清晰明了, 所以使用更为广泛。

二、术前肝功能储备与PHLF的关系

肝脏在增加生理负荷时能够调动的额外代偿潜能称为肝脏储备功能^[5]。肝脏在受到各种打击的病理状态下, 除了需应对机体代谢、免疫和解毒等基本生理功能, 肝脏储备功能还需满足肝脏对自身肝细胞的再生和对组织的构成的需要。肝脏储备功能主要取决于功能性肝细胞群的数量及其组织结构的完整性。各种原因导致的术前肝储备功能差, 肝脏经历手术损伤后肝细胞无法及时再生, 继而无法维持正常的生理功能, 最终导致肝功能衰竭的发生。早期评估肝储备功能结合切除的范围和术中病程, 可以预测肝切除术后PHLF的发生率, 对于术后患者的恢复有一定的帮助^[6]。

三、肝脏储备功能评估方法

(一) 肝脏细胞生化试验

检测患者血肝脏合成和分泌的物质含量或酶的活性在血清中的含量, 可以对肝脏是否存在损害和病变进行提示。

a. 转氨酶: 主要包括门冬氨酸氨基转移酶与丙氨酸氨基转移酶。两者是肝细胞受到外在打击的敏感指标, 其水平升高提示肝细胞受损, 但不能证实肝储备功能差

与两者有直接关联。

b.胆红素:胆红素主要由血红蛋白破坏而降解产生,其血浆浓度反映了肝细胞通过肝脏网状内皮系统对胆红素进行摄取、结合和排泄的过程。肝结构严重受损造成胆管狭窄、胆汁淤积均可导致排出障碍致使血液中胆红素水平升高^[7]。

c.白蛋白:主要由肝脏合成,是评估营养的重要标志,也是Child评分的指标之一其循环半衰期仅为不到3周,肝脏能够稳固合成白蛋白说明此时肝功能良好。

d.凝血酶原时间:凝血因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ主要在肝脏与维生素K合成。该指标反映了包括上述凝血因子和纤维蛋白原等参与外源性凝血的过程。

(二) 综合评分系统

a.Child评分:Child-Pugh评分的主要因素有:肝性脑病、胆红素水平、白蛋白指标、腹水、凝血酶原活动度,能够直观地反映患者肝功能储备情况,根据患者各项指标进行加分,5~6分对应A级;7~9分对应B级;10~15分对应C级。^[8]其评分越高,提示肝脏损伤程度越重,代偿功能越差,肝功能储备也就越差。Child-Pugh B级以上患者术前应先优化肝功能储备水平,提高肝脏对于肝实质切除耐受性和术后的安全性,防止遭遇手术打击后造成术后肝衰竭的发生。^[9]Child-Pugh评分也存在一定不足之处,由于患者与患者之间的个体差异较大,不能按照此评分系统一概而论。^[10]

b.终末期肝病模型(model for end stage liver disease, MELD)评分:该评分涵盖的指标更为全面,方法为:^[9] $MELD = 9.6 \times \ln(\text{肌酐 mg/dl}) + 3.8 \times \ln(\text{胆红素 mg/dl}) + 11.2 \times \ln(\text{凝血酶原时间国际标准化比值}) + 6.4 \times \text{病因}(\text{胆汁淤滞性和酒精性肝硬化为0,病毒等其他原因肝硬化为1})$,结果省略小数点。因此对于病情严重程度的划分更为精细,对于术后肝功能衰竭严重程度和预后更有帮助。术后MELD评分升高,患者越可能出现术后肝功能衰竭^[11]。

(三) 肝脏功能定量试验

吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)排泄试验,ICG在进入血液后只能与白蛋白和脂蛋白结合,与两者结合后继而被肝细胞摄取,不参与胆肠循环和生化转化,并且不经肾小管吸收且只能从肝胆道系统排泄,目前无毒副作用的报道,然后以游离形式分泌到胆汁,经肠、粪便排出体外,肝功能细胞数量越多和肝脏有效血流量越大,则ICG排泄越快。反之,肝功能细胞数量越少

和肝脏有效血流量不足,则ICG排泄越慢。ICG在血清中15min的滞留率(ICGR₁₅)通常作为量化评估肝脏储备功能的指标,ICGR₁₅<10%通常认为是肝储备功能正常。任何原因的胆汁排泄障碍可导致ICG排泄速率延缓,此时ICG排泄试验就不能够准确反映肝脏储备功能^[12]。

(四) 影像学实验

通过肝胆胰脾超声、CT、MRI检查所凸显出的肝脏特征、肝脏动静脉分支结构、门静脉侧支循环及肝脏血流学改变等表现可判断肝脏有无实质性病变及病变的性质和程度,并测算肝脏储备功能。

(五) 肝脏体积测量

术前估算患者标准肝脏体积(standard liver volume, SLV),成年人SLV采用东京大学Urata等^[17]创建的公式来计算: $706.2 \times BSA(m^2) + 2.4$ 。目前市面上有多种专业测算工具能够进行计算。此外术前行CT三维成像测算标准肝体积及剩余肝体积与肝体积比也对手术提供了一定的决策范围^[13],为手术可以切除的范围大小提供了依据。

四、研究进展

(一) 肝功能储备对PHLF发生的影响

Child评分5~6分、ICGR₁₅<10%提示患者拥有较好的肝功能储备,接受半肝或4个肝段的大范围肝切除术后肝功能衰竭发生率也较低;肝储备功能一般时,较少行2到3个肝段的大范围肝切除;当ICGR₁₅为20%~29%,代表肝储备功能已经受到了损伤;一般只建议行单个肝段切除;当ICGR₁₅为30%~39%,只能施行局限性小量肝切除;当ICGR₁₅≥40%,提示肝脏储备功能极差,不建议行手术治疗。ICG可快速准确反映肝功能储备情况,临床上使用非常广泛^[14]。肝储备功能低意味着肝脏的代偿能力有限。肝脏对额外打击的耐受性降低,更容易发生术后肝功能衰竭。在消化道出血、腹水、肝性脑病等并发症发生时,肝脏可能无法有效应对,从而增加PHLF的风险。肝功能储备高可能意味着肝脏有更强的代偿能力,能够耐受手术打击。因此,能较少出现PHLF。术前肝功能储备的优化能使功能性肝实质增多,从而扩大肝切除的范围。

(二) 影响肝功能储备的因素

持续的肝细胞损伤使肝再生能力失调、肝细胞能量代谢不足,肝硬化假小叶形成使肝脏微结构改变,会导致肝储备功能下降^[15]。营养不良使肝脏的合成能力减弱,白蛋白合成减少,影响肝脏正常的代谢能力和修复能力,降低肝功能储备。

(三) 术前优化肝功能储备

术前针对如脂肪变性、肝硬化、肝纤维化、活动性病毒性肝炎等病因进行治疗：核苷（酸）类似物：如替诺福韦（Tenofovir）、恩替卡韦（Entecavir）、替比夫定（Telbivudine）和巴利昔尼布（Viread）等，这些药物可以抑制病毒复制，降低病毒载量，减缓肝脏病变的进展^[16]。聚乙二醇干扰素（PEG-IFN）：这是一种生物制剂，可以调节免疫反应，帮助清除病毒。通常用于治疗慢性乙型肝炎病毒感染，尤其是对于有肝硬化风险的患者。免疫调节治疗：在某些情况下，可能会使用免疫调节剂来帮助患者的免疫系统更好地对抗病毒。这些药物可能包括干扰素或其他免疫调节药物。支持治疗：包括营养支持、避免使用可能损害肝脏的药物。其他治疗：肝脏保护药物：使用肝脏保护药物如多烯磷脂酰胆碱（Essentiale）、牛磺酸等，可以帮助保护肝脏细胞，减少进一步的肝损伤。肝脏再生促进剂：如重组人肝细胞生长因子（HGF）可能有助于促进肝脏再生，从而提高肝脏储备功能。对于肝脏储备功能严重受损的患者，可能更需要考虑肝脏移植^[17]。

(四) 优化手术方案

术中PHLF的危险因素是对剩余肝体积（FLR）有影响的切除程度、Pringle手法和手术的时间以及术中输血的需要。如果患者肝储备功能正常，保留较少的肝实质就能使剩余的肝组织发挥正常的生理功能。但术中失血量较多也会增加PHLF的风险^[18]。这种影响是由失血过多后的体液移位引起的，并因细菌传播而引起全身炎症瀑式反应。肝内小血管的过度充血、局部组织缺血一再灌注损伤和枯否细胞的吞噬能力减弱。肝切除肝门阻断可导致肝血窦内灌注相对减少，肝细胞缺氧变性，最终造成肝脏的损伤^[19]。手术时间过长麻醉药物的肝毒性对肝细胞造成的损伤，术中为了维持循环，大量液体温度小于体温从而引起患者失温，致使凝血功能障碍，导致出血量增加。

总结

PHLF仍然是目前面临的严重和危及生命的问题，由于先前存在的肝脏疾病致使患者肝功能储备有限。术前进行充分的风险评估，积极治疗原发病，提高肝储备功能，预留足够的肝体积，充足的肝储备功能对于预防PHLF至关重要^[20]。进行肝脏手术应充分评估患者的一般状况、标准肝体积、术后剩余肝实质体积、术中定位准

确、避开大血管、防治术中并发症，术后转入专业的肝病ICU监测AST、ALT、CRP、白蛋白、肌酐和凝血功能，予以特殊治疗、抗感染、继续输血以纠正凝血功能障碍、保护肝功能等对症支持处理，并定期对患者进行临床再评估，有助于及时诊断与治疗PHLF。以优化和恢复肝脏正常的生理功能，将术后发生肝衰竭的风险降至最低。

参考文献

- [1]WU DQ, GAO F, SUN DS, et al. Surgical treatment of giant primary liver cancer[J]. Chin J Clin Hepatol, 2011, 27(4): 372-374. (in Chinese)
- 吴德全, 高峰, 孙东升, 等. 巨大肝癌的外科手术治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(4): 372-374.
- [2]REN Z, XU Y, ZHU S. Indocyanine green retention test avoiding liver failure after hepatectomy for hepatolithiasis[J]. Hepatogastroenterology, 2012, 59(115): 782-784.
- [3]Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese, Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Ch. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure[J]. Chin J Clin Infect Dis, 2013, 5(6): 321-327. (in Chinese)
- [4]董家鸿. 肝细胞癌治疗理念与策略的转变. 中华消化外科杂志, 2009, 8(2): 85-87.
- [5]Schneider PD. Preoperative assessment of liver function. Surg Clin North Am, 2004, 84(2): 355-373.
- [6]Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, et al: Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). Sur-gery 2011; 149: 713-724.
- [7]Eguchi H, Umeshita K, Sakon M, Nagano H, et al: Presence of active hepatitis associated with liver cirrhosis is a risk factor for mortality caused by posthepatectomy liver failure. Dig Dis Sci 2000; 45: 1383-1388.
- [8]Van den Broek MA, Olde Damink SW, De-jong CH, Lang H, Malagó M, Jalan R, Saner FH: Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. Liver Int 2008; 28: 767-780.
- [9]Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end stage liver disease. Hepatology, 2001, 33(2): 464-470.
- [10]Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, et al. Impact of model for end stage liver disease (MELD) score on

prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Liver Transpl*, 2006, 12(6): 966–971.

[11]Cescon M, Cucchetti A, Grazi GL, et al. Indication of the extent of hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis by a simple algorithm based on preoperative variables. *ArchSurg*, 2009, 144(1): 57–63.

[12]LOCK JF, MALINOWSKI M, SEEHOFER D, et al. Function and volume recovery after partial hepatectomy: influence of preoperative liver function, residual liver volume, and obesity[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2012, 397(8) : 1297–1304.

[13]MASSIMINO KP, KOLBECK KJ, ENESTVEDT CK, et al. Safety and efficacy of preoperative right portal vein embolization in patients at risk for postoperative liver failure following major right hepatectomy[J]. *HPB (Oxford)*, 2012, 14(1) : 14–19.

[14]UrataK, Kawasaki S, Matsunami H, et al. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology*, 1995, 21(5): 1317–1321.

[15]Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, et al: Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg* 2000; 231: 480–486.

[16]Azoulay D, Castaing D, Krissat J, Smail A, Hargreaves GM, Lemoine A, et al: Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. *Ann*

Surg 2000; 232: 665–672.

[17]XU XZ, LIU JZ, LI ZF, et al. Influencing factors for liver failure after hepatectomy for primary liver cancer[J]. *Mod Instrum Med*, 2017, 23 (4) : 31–33. (in Chinese)

许显志, 刘进忠, 李志锋, 等.原发性肝癌肝切除术后发生肝衰竭的影响因素分析[J].*现代仪器与医疗*, 2017, 23 (4) : 31–33.

[18]LIU JH, ZHENG XL, ZHENG Z, et al. Perioperative risk factors for liver failure after hepatectomy of primary hepatic carcinoma[J]. *Chin Gen Pract*, 2013, 16 (6) : 2036–2038. (in Chinese)

柳己海, 郑小林, 郑直, 等.原发性肝癌肝切除术后患者发生肝衰竭的围术期危险因素分析[J].*中国全科医学*, 2013, 16 (6) : 2036–2038.

[19]SU Y, GONG Z. Analysis of factors affecting post-operative hepatic failure of hepatocellular carcinoma patients with bile duct thrombi [J]. *Pract J Cancer*, 2014, 29(2) : 233–236. (in Chinese)

苏瑛, 龚昭.肝癌伴胆管癌栓患者术后发生肝衰竭的影响因素研究[J].*实用癌症杂志*, 2014, 29 (2) : 233–236.

[20]SUN ZD, JIANG Y, ZHU F, et al. Clinical analysis of hepatic failure after hepatectomy for liver cancer associated with cirrhosis[J]. *J Hepatobiliary Surg*, 2010, 22(6) : 463–465. (in Chinese)

孙振棣, 江勇, 朱峰, 等.原发性肝癌合并肝硬化肝切除术后肝衰竭的临床分析[J].*肝胆外科杂志*, 2010, 22 (6) : 463–465.