

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180301

吲哚菁绿试验联合 Child-Pugh 分级评估老年肝细胞癌患者围术期肝功能储备的价值

周元¹, 陈椽¹, 尹必辉², 周益龙¹, 邵冰峰¹, 张素青¹, 张一心^{1*}, 陈冰燕³

1. 南通大学附属肿瘤医院外科, 南通 226300

2. 南通大学医学院研究生院临床医学系肿瘤学专业, 南通 226019

3. 南通大学附属肿瘤医院检验科, 南通 226300

[摘要] **目的:**探讨吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)试验联合 Child-Pugh 分级联合评估老年原发性肝细胞癌(简称肝癌)手术患者肝功能储备的可行性。**方法:**选择2008年1月至2012年12月接受肝癌手术的患者104例,采用Child-Pugh分级和(或)联合吲哚菁绿15 min 滞留率(ICG R15)评估老年患者肝功能储备,分析术后患者肝功能恢复情况和联合评估的价值。**结果:**ICG R15与Child-Pugh评分正相关($r=0.81, P<0.0001$);经联合评分系统评估的患者术后恢复优于单独Child-Pugh分级患者。**结论:**ICG R15联合Child-Pugh评估老年肝癌患者肝功能储备的效果优于单用Child-Pugh分级。

[关键词] Child-Pugh 分级;吲哚菁绿;肝功能储备;肝细胞癌**[中图分类号]** R 735.7 **[文献标志码]** A

The value of indocyanine green test combined with Child-Pugh classification in evaluating perioperative liver function reserve in elderly patients with hepatocellular carcinoma

ZHOU Yuan¹, CHEN Yuan¹, YIN Bi-hui², ZHOU Yi-long¹, SHAO Bing-feng¹, ZHANG Su-qing¹, ZHANG Yi-xin^{1*}, CHEN Bing-yan³

1. Department of Surgery, Nantong Tumour Hospital, Nantong University, Nantong 226300, Jiangsu, China

2. The Oncology Department of Clinical Medicine, Nantong University Oncology, Nantong 226019, Jiangsu, China

3. Department of Laboratory, Nantong Tumour Hospital, Nantong University, Nantong 226300, Jiangsu, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the value of indocyanine green (ICG) test combined with Child-Pugh classification in evaluating perioperative liver function reserve in elderly patients with hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** A total of 104 elderly patients with HCC treated in our hospital from January 2008 to December 2012 were selected. The liver function was evaluated by Child-Pugh classification or Child-Pugh classification combined with ICG R15 in these patients before operation, and the liver function after operation and the value of combination assessment were analyzed. **Results:** There was positive correlation between ICG R15 score Child-Pugh ($r=0.81, P<0.0001$). Patients evaluated by Child-Pugh classification combined with ICG R15 had a better post-operation recovery than those evaluated by Child-Pugh classification alone. **Conclusions:** Child-Pugh classification combined with ICG R15 might be superior to Child-Pugh classification alone in evaluating perioperative liver function reserve in elderly patients with HCC.

[Key Words] Child-Pugh classification; indocyanine green; hepatic reserve function; hepatocellular carcinoma

术前评估对老年肝细胞癌(简称肝癌)患者治疗方式选择、降低手术死亡率和减少手术并发症尤为重要。吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)清除试验已被证实能够安全、有效地定量评估肝脏预切

除的大小,以及肝硬化和肝癌患者术前肝功能储备,帮助外科医师衡量手术安全性,制定个体化治疗方案,预防肝功能衰竭的发生。目前其已被逐渐应用于临床。

[收稿日期] 2018-03-28**[接受日期]** 2018-05-07

[基金项目] 江苏省南通市卫计委重点病种的临床规范化诊疗项目(MS32015028),江苏省南通市卫计委医学重点学科建设(YY201207)。Supported by the Standardized Clinical Diagnosis and Treatment Project of the Key Diseases of Nantong Health Planning Commission of Jiangsu (MS32015028) and the Construction Project of Key Medical Disciplines in Nantong Health Planning Commission of Jiangsu(YY201207)。

[作者简介] 周元, 博士生, 副主任医师。E-mail: zhouyuan_520@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0513-86729010; E-mail: drzhangyx@163.com

Child-Pugh 评分是临床上常用的肝癌患者肝功能储备量化评估的分级标准,被认为是肝功能分级的金标准。临床上普遍认为 Child-Pugh A 级、ICG R15<20%是实施手术切除的必要条件之一。因此,本研究联合应用 ICG 清除试验和 Child-Pugh 评分评估老年肝癌患者的手术风险,分析其评估效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析我院 2008 年 1 月至 2012 年 12 月收治的老年肝癌患者(≥60 岁)104 例,其中男性 75 例、女性 29 例。入选标准:所有患者术前评估均无肝性脑病、无高血压、糖尿病等合并症,无手术禁忌证。术后病理证实为原发性肝癌。2011 年 1 月我科开始对每例肝癌患者术前开展 ICG 检测。至 2012 年 12 月 31 例,有 51 例进行 ICG 清除试验和 Child-Pugh 评分联合术前评估,另 53 例进行单独 Child-Pugh 评估。除年龄外,两组其他一般资料及术前肝功能差异无统计学意义(表 1)。

1.2 评估方法

1.2.1 Child-Pugh 分级 术前通过体格检查、实验室及影像学检查判断患者有无肝性脑病及其程度、腹水,血清胆红素(TBIL)、血清白蛋白(ALB)浓度,以及凝血酶原时间(PT)5 个指标。参照 Child-Pugh 分级标准评估肝功能^[1]:最低分为 5 分,最高分为 15 分;按计分法分为 A、B、C 共 3 级。其中,A 级为代偿良好,B 级为轻度代偿不良,C 级为重度代偿不良。

1.2.2 吲哚菁绿 15 min 滞留率(ICG R15)测定 术前 2 d 行 ICG 检测,ICG 评价标准参照文献^[2]。ICG R15<20%时,患者可以耐受局部切除。检测流程:DDG 分析仪由日本光电工业株式会社制造,型号:DDG-3300K。ICG 试验用药(注射用吲哚菁绿)由丹东医创药业有限责任公司生产,剂量 25 mg/支,以 5 mL 无菌注射用水稀释 25 mg,配成质量浓度为 5 mg/mL 的 ICG 溶液。

检测方法:患者于安静状态下,空腹并排空大小便,去枕平卧,将鼻感光探头连于患者鼻翼处。根据患者的身高、体质量计算 ICG 应用剂量,通过肘正中静脉于 3 s 内快速注入血液循环。肝功能分析测量仪将检测到的数据导入 DDG 数据分析软件中进行保存和输出处理。

表 1 两组患者术前相关临床指标比较

n(%)

指 标	单独 Child-Pugh 评估组 (N=53)	Child-Pugh 联合 ICG 评估组 (N=51)	t/χ ²	P 值
年龄/岁	65.30±4.33	67.78±3.98	3.042*	0.003
性别				
男性	38(71.70)	37(72.55)	0.009	0.923
女性	15(28.30)	14(27.45)		
吸烟史			2.167	0.141
无	43(81.13)	35(68.63)		
有	10(18.87)	16(31.37)		
饮酒史			3.706	0.054
无	44(83.02)	34(66.67)		
有	9(16.98)	17(33.33)		
HBV			2.836	0.092
阴性	13(24.53)	6(11.76)		
阳性	40(75.47)	45(88.24)		
乙肝 DNA 定量			0.022	0.881
<1 000 U/mL	37(69.81)	42(82.35)		
≥1 000 U/mL	3(5.66)	3(5.88)		
术前 AFP			1.552	0.213
<400 μg/L	37(69.81)	41(80.39)		
≥400 μg/L	16(30.19)	10(19.61)		
腹水			0.247	0.619
无	45(84.91)	45(88.24)		
少量	8(15.09)	6(11.76)		
ALB			0.002	0.969
>35 g/L	51(96.23)	49(96.08)		
28~35 g/L	2(3.77)	2(3.92)		
<28 g/L	0(0.00)	0(0.00)		
TBIL			1.073	0.585
<34 μmol/L	47(88.68)	47(92.16)		
34~51 μmol/L	5(9.43)	4(7.84)		
>51 μmol/L	1(1.89)	0(0.00)		
PT			2.462	0.117
9~14 s	33(62.26)	39(76.47)		
14~18 s	20(37.74)	12(23.53)		
ALT			0.465	0.495
正常	33(62.26)	35(68.63)		
异常	20(37.74)	16(31.37)		
AST			0.424	0.515
正常	31(58.49)	33(64.71)		
异常	22(41.51)	18(35.29)		
Child-Pugh 分级			0.172	0.679
A	50(94.34)	49(96.08)		
B	3(5.66)	2(3.92)		
C	0(0.00)	0(0.00)		
肝硬化			2.597	0.107
无	14(26.42)	7(13.73)		
有	39(73.58)	44(86.27)		

HBV:乙型肝炎病毒;AFP:甲胎蛋白;ALB:白蛋白;TBIL:总胆红素;PT:凝血酶原时间;ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天冬氨酸氨基转移酶。*t 值

1.3 手术方式 所有患者均采用开腹手术方式,全身麻醉。Pringle 法间歇性阻断肝门,使用超声刀联合 TissueLink 电刀进行规则肝段切除或楔形切除。术后创面充分止血,确保无出血及胆漏,放置引流管并逐层关闭腹腔,记录术中出血量。具体评判标准与手术方式见图 1。

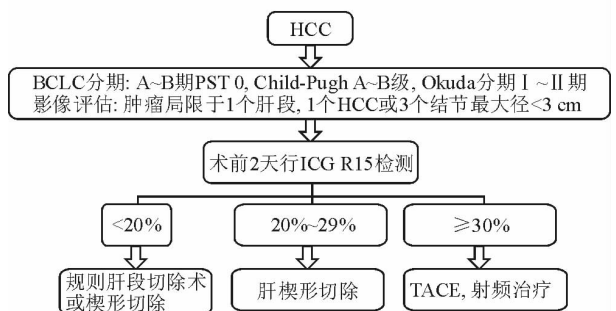


图1 HCC 患者的 Child-Pugh 联合 ICG 清除试验决策树

1.4 监测指标 术后 1 d 流质;术后 3 d 拔除镇痛泵,半流质饮食,逐渐过渡到正常饮食。术后第 1、3、7 天评价患者肝功能恢复情况、腹腔引流情况;术后 1 周拔除引流管。采用国际肝脏外科学组(International Study Group of Liver Surgery, ISGLS)提出的方法^[3]判定肝功能衰竭分级,分析两组患者术后肝衰竭风险。再以 Child-Pugh 分级标准逐条评估并比较两组患者术后肝功能恢复情况。患者出院参照 ERAS 肝切除手术推荐标准^[4]。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析;计数资料采用 Chi-square 检验,计量资料比较使用非配对 *t* 检验;相关性分析使用 Pearson 检验。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 ICGR15 与 Child-Pugh 评分间的关系 结果(表 2,图 2)表明:联合组 51 例老年肝癌患者 ICG 平均用量为(31.51±4.10)mg,测得 ICG R15 为(10.26±10.68)%;Child-Pugh 评分为(5.45±1.17)分。经 Pearson 相关分析,ICG R15 与 Child-Pugh 评分正相关($r=0.81, P<0.0001$)。

表2 ICG R15 分类与 Child-Pugh 分级关系

Child-Pugh 分级	ICG R15			<i>n</i>
	<10%	10%~20%	20%~30%	
A 级	35	8	2	
B 级	0	0	6	

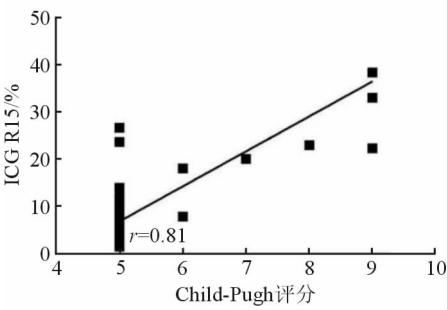


图2 老年肝癌患者 Child-Pugh 评分与 ICG R15 相关性分析

2.2 两组术后肝功能比较 结果(表 3)表明:ISGLS 分级及 Child-Pugh 评分患者术后肝衰竭分级差异无统计学意义。所有患者均于术后 1~2 周顺利出院;无围术期死亡病例。Child-Pugh 评估组出现 1 级肝性脑病 1 例、术后反应性胸水 3 例,均经治疗后好转。Child-Pugh 联合 ICG 评估组术后丙氨酸氨基转移酶(ALT)、白蛋白(ALB)、术后引流量优于单独 Child-Pugh 评估组($P<0.05$,图 3)。

表3 两组患者术后肝功能评估

组别	术后肝功能衰竭 <i>n</i>			χ^2	<i>P</i> 值
	A 级	B 级	C 级		
单纯 Child-Pugh 评估组	25	28	0	0.036	0.850
Child-Pugh 联合 ICG 评估组	25	26	0		

3 讨论

肝癌的治疗方式有多种,目前手术仍是治疗肝癌的首选^[1]。有研究^[5]表明,南通启东地区肝炎高发,多数合并有不同程度的肝硬化;老年患者肝功能储备与肝硬化的进程密切相关;部分患者长期饮酒,导致脂肪肝、肝功能受损;部分老年患者营养差,导致术后低蛋白血症,肝损害程度甚至肝功能衰竭的概率高于年轻患者。Zhang 等^[6]研究发现,大于 45 岁患者的 5 年肝癌特异性生存率(liver cancer specific survival, LCSS)低于年轻患者,5 年 LCSS 生存率只有 8.4%。而且,老年肝癌患者由于身体各个主要器官的功能退化或合并有心血管疾病、糖尿病等其他慢性疾病,导致围手术期并发症的发生率增加,在肝切除过程中所遇到的风险比年轻肝癌人群更大,手术并发症和病死率更高^[7]。老年肝癌患者在手术过程中受到的麻醉影响或手术创伤可导致其肝功能储备受损^[8],影响预后。我国研究者^[9]通过观察 1 530 例肝癌患者发现,老年患者(≥ 65 岁)的预后较年轻患者预后差,但年龄并不

是导致老年患者预后欠佳的根本因素,而肝功能及肿瘤分期是影响患者预后的关键因素^[10],建议对老

年患者采取与年轻患者相同的积极治疗方式^[9]。

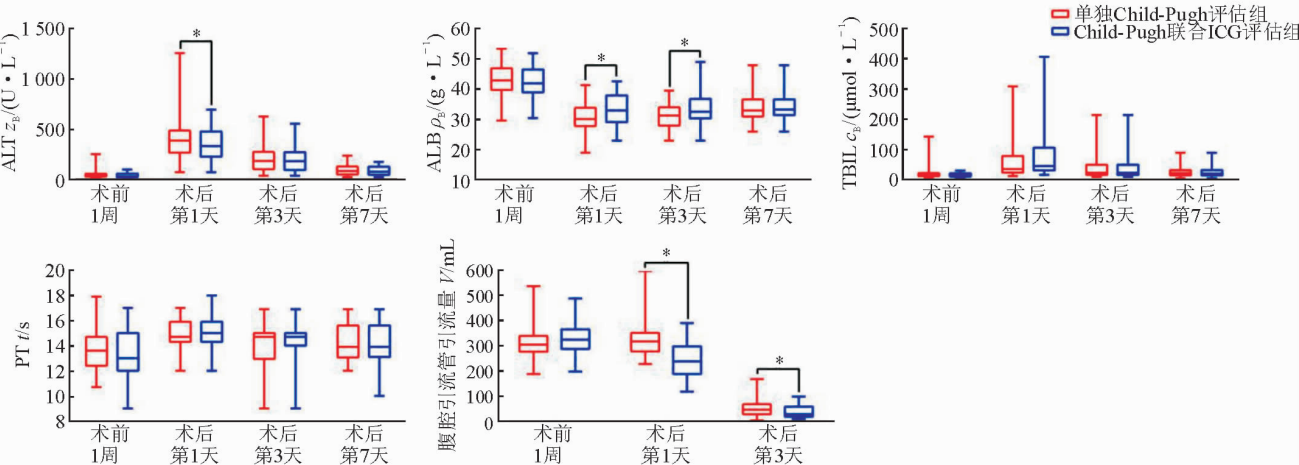


图3 两组患者围手术期各项指标的比较

* $P < 0.05$

ICG 经静脉注入体内后,能迅速与蛋白质结合,且不参与体内代谢分解,被肝脏摄取后以游离的形式经胆汁排出。ICG 排泄的快慢取决于正常功能肝细胞的数量。ICG 清除试验能敏感地反映肝功能储备、预测肝切除术后并发症。姜继华等^[2]发现术前 ICG 评分能准确评估肝脏部分切除患者的肝功能状况,有效降低肝癌患者的围手术期并发症发生率,避免患者出现肝功衰竭。ICG R15 检测方法可广泛应用于采用射频消融、肝动脉化疗栓塞(TACE)等方式治疗的患者,用于评估其治疗前后的肝功能储备情况^[11-13]。我国学者^[14]对肝癌合并肝硬化的患者进行研究发现,Child-Pugh 分级和 ICG R15 均能反映肝功能储备,且 ICG R15 与 AFP、ALT 和肝纤维化指标水平之间有很好的相关。本研究中,Child-Pugh 评分与 ICG R15 正相关,与研究^[14]结果相仿。日本学者最近采用由 ALB 和 TBIL 组成的白蛋白-胆红素(ALBI)评分标准检测原发性肝癌患者肝功能储备,发现 ICG 检测和 ALBI 评分互补,能更好地预测肝癌患者的肝功能储备情况及患者预后^[15]。

ALT 可反映肝脏的代谢和解毒能力变化,但易受到手术创伤、麻醉的影响,特异性较差。ALT 术后变化与手术时间、麻醉方式、手术方式有关。本研究发现,我院开展 ICG 前后,患者 ALT 虽然在术后第 1 天有明显差异,但逐渐均趋于一致。ALB 由肝实质细胞合成,合成后立即释放入血浆,在肝细胞中几乎没有储存;而且,其参与多种生理作用,能

较为准确地判断患者术后的肝功能储备。本研究中,两组患者术后第 3 天 ALB 差异明显。TBIL 和 PT 可因胆道处理方式和术后止血药物的运用时间不同而有所差异。两组均有部分患者术后 TBIL 偏高,可能与患者采用肝断面常规对拢缝合和 TissueLink 电刀高频电凝止血有关,但两组差异不明显。术后腹腔积液与患者的 ALB 水平、肝硬化程度及门静脉高压症情况有关。一般肝癌术后第 3~5 天,腹腔引流量最多,随着患者开始进食蛋白质逐渐减少,且少量腹水可被吸收,本研究中,单独 Child-Pugh 评估组出现了 3 例术后反应性胸水。

综上所述,本研究发现,在老年肝癌患者中,ICG R15 与 Child-Pugh 分级具有一定的相关性,且 Child-Pugh 联合 ICG 试验较单独 Child-Pugh 评估能更好地反映其围手术期肝功能储备,提高了术前肝功能储备评价准确性,可在临床中推广。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(7): 635-647.
- [2] 姜继华, 詹银楚, 姜仁鹤, 等. ICG 测定评估肝癌切除手术安全性的研究[J]. 中国现代医生, 2016, 54(21): 42-45.
- [3] 彭伟, 李川, 文天夫. 对肝切除术后肝功能衰竭的再认识[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2016, 23(12): 1530-1537.
- [4] VAN DAM R M, HENDRY P O, COOLSEN M M, et al. Initial experience with a multimodal enhanced recovery programme in patients undergoing liver resection[J]. Br J Surg, 2008, 95(8): 969-975.

- [5] CHEN J G, ZHU J, ZHANG Y H, et al. Cancer survival in Qidong between 1972 and 2011: a population-based analysis [J]. *Mol Clin Oncol*, 2017,6(6):944-954.
- [6] ZHANG W, SUN B. Impact of age on the survival of patients with liver cancer: an analysis of 27,255 patients in the SEER database[J]. *Oncotarget*, 2015,6(2):633-641.
- [7] 潘金飞, 梁中骁, 罗建强, 等. 老年肝癌患者肝切除术后近期死因[J]. *中国老年学杂志*, 2004,24(12):1205-1206.
- [8] 薛亚军, 张曙明, 沈七襄, 等. 两种不同麻醉方式对肝癌手术患者肝功能影响的比较[J]. *肿瘤防治研究*, 2006,33(8):605-608.
- [9] GUO H, WU T, LU Q, et al. Hepatocellular carcinoma in elderly: clinical characteristics, treatments and outcomes compared with younger adults [J]. *PLoS One*, 2017, 12(9):e0184160.
- [10] BORZIO M, DIONIGI E, VITALE A, et al. Management and prognosis of hepatocellular carcinoma in the elderly: results of an in-field multicenter cohort study[J]. *Liver Int*, 2017,37(8):1184-1192.
- [11] 郝 锐, 郑雪松. ICG R15 在原发性肝癌射频消融术前评估肝功能储备的临床价值[J]. *中国民康医学*, 2014,26(14):13-15.
- [12] 郝 锐, 郑雪松, 邵旭辉. 肝癌 TACE 与 RFA 治疗前后 ICG R15 及肝功能变化[J]. *中国城乡企业卫生*, 2016,(8):121-122.
- [13] AZUMI M, SUDA T, TERAIS S, et al. Prognostic impact of indocyanine green plasma disappearance rate in hepatocellular carcinoma patients after radiofrequency ablation: a prognostic nomogram study[J]. *Intern Med*, 2017,56(9):1001-1007.
- [14] XIANG Y, SONG F, YANG X H, et al. Evaluation of the significance of hepatic functional reserve for the operation of liver cancer complicated with cirrhosis[J]. *J BUON*, 2017,22(4):932-935.
- [15] KAIBORI M, ISHIZAKI M, MATSUI K, et al. Geriatric assessment as a predictor of postoperative complications in elderly patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2016,401(2):205-214.
- [本文编辑] 廖晓瑜, 姬静芳

