

• 论 著 •

有效肝脏血流量与 TBA、PA 等指标相关性分析及其在肝储备功能评估中的意义

李 昆¹, 王 超¹, 张玉君², 郑 平², 王槐志²

(1. 成都军区总医院全军医学中心基础实验室, 成都 610083;

2. 第三军医大学西南医院全军肝胆外科研究所, 重庆 400038)

摘要:目的 探讨肝癌患者有效肝脏血流量(EHBF)与血清总胆红素(TBIL)、总胆汁酸(TBA)、清蛋白(ALB)、前清蛋白(PA)等指标的关系及其在肝储备功能评估中的意义。方法 288 例肝癌患者经脉动色素浓度测定法(PDD)检测吲哚菁绿 15 min 滞留率(ICGR₁₅)、EHBF, 并与常规肝功能指标作相关性分析。结果 EHBF 随着 ICGR₁₅ 的升高显著降低, 当 ICGR₁₅ > 40% 时, EHBF 仅为 ICGR₁₅ (0% ~ ≤10%) 时的 26.15%。EHBF 与 ICGR₁₅ 两者间呈显著负相关 (EHBF = 1.259 - 0.270 × ICGR₁₅, r = -0.716, P < 0.001)。随着 ICGR₁₅ 的升高, ALB、PA 显著降低, TBIL、TBA 显著升高, 凝血酶原时间(PT)延长, 各指标变化均与 ICGR₁₅ 和 EHBF 显著相关。结论 PDD 法具有无创、实时、便捷等优点, EHBF 对评估肝储备功能、把握手术方式和范围有一定的参考价值。血清 TBA、PA、ALB、TBIL、PT 等指标有助于评估肝癌患者肝储备功能与判断预后。

关键词:有效肝脏血流量; 肝功能指标; 肝储备功能; 肝肿瘤

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.01.007

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)01-0018-02

Analysis of correlation between effective hepatic blood flow and liver function indexes and its significance for the assessment of liver reserve function

Li Kun¹, Wang Chao¹, Zhang Yujun², Zheng Ping², Wang Huaizhi²

(1. Basic Laboratory for Medical Center of People's Liberation Army of China, Chengdu Military General Hospital, Chengdu 610083, China; 2. Hepatobiliary Surgery Institute of People's Liberation Army of China, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between effective hepatic blood flow (EHBF) and total bilirubin (TBIL), total bile acids (TBA), albumin (ALB) and prealbumin (PA), and its clinical significance for the assessment of liver reserve function. **Methods** Both indocyanine green 15 minutes retention rate (ICGR₁₅) and EHBF were detected by pulse dye densitometry (PDD) in 288 patients with hepatocellular carcinoma and the correlation between ICGR₁₅, EHBF and other liver function indexes were analyzed. **Results** EHBF decreased significantly as ICGR₁₅ increasing. When ICGR₁₅ was higher than 40%, EHBF was only 26.15% of that when ICGR₁₅ was less than 10%. EHBF was significantly negatively correlated with ICGR₁₅ (EHBF = 1.259 - 0.270 ICGR₁₅, r = -0.716, P < 0.001). As ICGR₁₅ increased, ALB and PA decreased significantly, whereas TBIL, TBA and PT increased significantly. The liver function indexes were significantly correlated with ICGR₁₅ and EHBF. **Conclusion** PDD assay could be noninvasive, real-time and convenient. EHBF might be helpful for surgeons to judge the mode and range of operation. Serum TBA, PA, ALB, TBIL and PT could be helpful for the assessment of liver reserve function and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma.

Key words: effective hepatic blood flow; liver function index; liver reserve function; liver neoplasms

术前评估肝脏储备功能是预防术后肝功能衰竭及判断预后的有效措施, 吲哚菁绿 (ICG) 15 min 滞留率 (ICGR₁₅) 可以准确评估肝脏储备功能, 是一种成熟、稳定且得到公认的方法^[1-2]。有效肝脏血流量 (EHBF) 可反映肝脏血流灌注和细胞代谢状况的变化, 是评价肝脏区域灌注和代谢是否有效的敏感指标^[3], 但因操作复杂, 且多为有创侵入, 临床上较少开展检测。DDG 肝脏储备功能检测系统采用脉动色素浓度 (PDD) 测定原理检测 ICGR₁₅, 并可同时检测 EHBF。本文报道 288 例肝癌患者术前经 DDG-3300K 肝脏储备功能检测系统检测 ICGR₁₅、EHBF 的结果, 并与部分常规肝功能生化指标作相关性分析, 探讨其在肝脏储备功能评估中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2008 年 10 月至 2009 年 3 月住院治疗的经影像学及临床检验确诊, 且无胆道梗阻的肝癌患者 288 例, 其中

男 243 例, 女 45 例; 年龄 15~79 岁, 平均 (48.62 ± 6.83) 岁, 经医师问诊并告知检测目的。

1.2 仪器与试剂 注射用 ICG (25 毫克/瓶) 由沈阳济世制药有限公司生产; DDG-3300K 肝脏储备功能检测系统由日本光电工业株式会社生产。

1.3 方法 以 5 mL 无菌注射用水稀释 25 mg ICG, 配成 5 mg/mL 的溶液。患者静卧, 开启 DDG-3300K 仪器, 将仪器的鼻探头连接于患者鼻翼处, 检测开始时, 自肘静脉处 5 s 内注入 ICG 溶液, 注入量按 0.5 mg ICG 每公斤体质量计算, 同时启动仪器。30 s 后仪器显示心搏出量和心系数; 6 min 后显示血容量和 K 值 (ICG 血浆清除率), 检测完成, 仪器自动拟算出各相关结果。

1.4 常规肝功能检测 患者入院次日晨空腹抽血, 采用 Beckman Coulter LX20 全自动生化分析仪行常规肝功能检查,

Sysmex CA-1500 型全自动凝血仪检测凝血指标,使用配套试剂,并按规程操作。纳入统计的指标包括:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、清蛋白(ALB)、总胆汁酸(TBA)、前清蛋白(PA)、凝血酶原时间(PT)等。

1.5 统计学处理 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS13.0 统计软件进行样本均数间比较、线性回归相关性分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 将患者按 ICGR₁₅ 检测结果分组,见表 1。各组患者在年

龄、体质量、性别等方面差异无统计学意义。可见,72.22% 的患者肝脏储备功能良好(ICGR₁₅ < 10%)。随着 ICGR₁₅ 的升高,EHBF、ALB、PA 显著降低,TBIL、TBA 显著升高,PT 时间延长,ALT 仅在 ICGR₁₅ 为 (>30% ~ ≤40%) 时有显著变化。当 ICGR₁₅ > 40% 时,EHBF 降低至 (0% ~ ≤10%) 时的 26.15%,ALB 和 PA 分别降至 66.40% 和 31.62%;TBIL 和 TBA 则分别较 ICGR₁₅ 为 (0% ~ ≤10%) 时升高了 2.58 倍和 3.80 倍。

表 1 不同 ICGR₁₅ 检测结果各检测指标变化

分组	n	ICGR ₁₅ (%)	EHBF(L/min)	ALT(IU/L)	ALB(g/L)
0%~≤10%	208	4.88±2.33	1.151±0.333	44.86±38.71	41.01±5.99
>10%~≤20%	32	14.69±3.19**	0.670±0.183**	50.72±31.68	36.60±6.46**
>20%~≤30%	27	24.58±3.17**	0.488±0.119**	54.33±61.67	36.23±4.30**
>30%~≤40%	12	34.69±3.34**	0.416±0.089**	72.50±45.68*	32.29±3.13**
>40%	9	47.22±5.70**	0.301±0.112**	49.00±47.38	27.23±5.81**

*: P<0.05, **: P<0.001, 与 0%~≤10% 组比较。

续表 1 不同 ICGR₁₅ 检测结果各检测指标变化

分组	n	TBIL(mmol/L)	TBA(μmol/L)	PA(g/L)	PT(s)
0%~≤10%	208	17.02±10.07	12.08±19.61	0.136±0.058	12.40±1.26
>10%~≤20%	32	24.43±10.53**	14.26±10.95	0.095±0.043**	13.02±1.38*
>20%~≤30%	27	25.65±7.26**	21.04±16.71*	0.082±0.032**	14.05±1.53**
>30%~≤40%	12	29.61±11.70**	36.56±22.83**	0.075±0.034**	14.33±1.39**
>40%	9	43.98±21.05**	45.86±32.98**	0.043±0.009**	15.74±2.80**

*: P<0.05, **: P<0.001, 与 0%~≤10% 组比较。

2.2 ICGR₁₅ 与 EHBF 相关性检验结果显示,两者具有良好的相关性(EHBF = 1.259 - 0.270 × ICGR₁₅, r = -0.716, P < 0.001)。其余各指标与 ICGR₁₅ 和 EHBF 相关性检验结果,见表 2。

表 2 各指标与 ICGR₁₅ 和 EHBF 的相关性检验

指标	ICGR ₁₅	EHBF
ALT	r=0.132, P<0.05	r=-0.106, P=0.073
TBIL	r=0.505, P<0.001	r=-0.357, P<0.001
ALB	r=-0.508, P<0.001	r=0.373, P<0.001
PT	r=0.529, P<0.001	r=-0.305, P<0.001
TBA	r=0.409, P<0.001	r=-0.326, P<0.001
PA	r=-0.459, P<0.001	r=0.449, P<0.001

3 讨 论

肝脏部分切除手术是治疗肝脏恶性肿瘤的有效手段,肝癌患者多合并有不同程度的肝硬化,因而,术前准确评估肝脏的储备能力对术中掌握合适的切肝量、避免术后肝功能衰竭的发生具有重要意义。

用于评估肝脏储备功能的方法很多,ICGR₁₅ 是最常用的一种。通常认为,ICGR₁₅ < 10% 表明肝脏储备功能良好,可耐受较大范围的肝切除手术。随着 ICGR₁₅ 的升高,肝脏储备功

能逐渐降低,患者耐受肝切除手术的能力也随之下降^[4-5]。ICG 的清除不仅受肝实质细胞功能的影响,也受到肝血流量的影响^[6]。健康人全肝血流量约为 1 500 mL/min,其中门静脉血流量占 70%~80%,肝动脉血占 20%~30%。在发生肝硬化时,初期表现为门静脉血流量下降,肝动脉血流量增加,全肝血流量不变或轻度下降;后期则表现为全肝血流量的下降^[7]。EHBF 检测方法包括直接测定和间接测定,直接测定采用电磁流量计、热交换法、超声流量计等,均为有创侵入,难以在人体常规进行,文献报道中多用于动物实验。间接测定多为色素、药物或同位素标志物的清除或稀释技术,需要进行肝静脉导管插管和股动脉穿刺取血,选择性连续采集进出肝脏的血样,这同样限制了其临床研究和应用。

DDG-3300K 肝脏储备功能分析系统依据脉搏色素密度测定原理^[8-9],以两个不同的波长(805、890 nm)照射组织,获得透过光的脉冲,测量血中两种吸光物质的浓度比。根据首次循环的色素浓度图面积和初始的稀释色素浓度,计算出 ICGR₁₅、EHBF 等相关指标,检测过程仅需 6 min,具有无创、实时、便捷的优点。本研究表明,随着 ICGR₁₅ 升高,EHBF 显著降低,两者间变化呈显著负相关。提示当肝脏发生病变,特别是肝硬化时,由于肝纤维化增生、肝窦毛细血管化、假小叶形成、门静脉阻力升高,以及侧支循环开放等因素,使 EHBF 灌注减少;而 EHBF 的显著降低,又进一步导致肝脏储备功(下转第 22 页)

胞外,还能感染 T 或者 NK 细胞并产生大量细胞因子,以抑制受感染的细胞。这也是引起 T 细胞免疫功能紊乱不可忽视的原因之一。

本研究通过健康儿童的相应指标对 IM 患儿急性期、恢复期 T 细胞亚群的对比分析,初步揭示了正常免疫感染 EBV 之后不同时期 T 细胞亚群的变化规律,对监测 IM 患儿不同时期细胞免疫状态,及时了解患儿病情发展和预后,警惕 EBV 相关疾病的发生有重要意义。IM 患儿急性期外周血 T 淋巴细胞亚群的明显异常,导致机体免疫功能改变是 IM 发病的主要原因之一,监测 IM 患儿的免疫功能状况对疾病的预后有重要的临床意义。

参考文献

- [1] Delecluse HJ, Feederle R, O'Sullivan B, et al. Epstein-Barr virus-associated tumours; an update for the attention of the working pathologist[J]. J Clin Pathol, 2007, 60(12): 1358-1364.
- [2] 胡亚美, 江载芳. 诸福堂实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 821-825.
- [3] Peterson MR, Emery SC, Yung GL, et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder following lung transplantation is more commonly of host origin[J]. Arch Pathol Lab Med, 2006, 130(2): 176-180.

(上接第 19 页)

能及代谢状态低下。因此,对于合并有肝硬化的肝癌患者,加强围术期间肝脏储备功能的维护和支持,改善肝脏有效血流供给,具有重要的意义。

肝脏是体内胆汁酸代谢的惟一器官,胆汁酸进入肠腔后绝大部分在回肠和结肠被重吸收,经门静脉进入肝脏。肝硬化时,肝细胞功能降低使肝脏对胆汁酸的摄取清除功能下降,门体分流使门脉血流避开肝脏而直接进入体循环,使血清 TBA 进一步升高。PA 半衰期仅 1.9 d,且 99% 来源于肝脏,能敏感而特异地反映肝脏合成代谢功能。TBA 和 PA 浓度变化可灵敏地反映肝脏损害程度及储备功能,并与预后密切相关^[10-11]。TBIL、ALB 和 PT 是 Child-pugh 分级中重要的客观指标,对判断肝功能状态有重要意义。结果显示,上述指标随疾病严重程度发生变化,且与 ICGR₁₅ 和 EHBV 显著相关($P < 0.001$),表明这些常规指标亦可作为评价肝癌患者肝脏储备功能的补充,对反映病情变化及判断预后具有良好的临床参考价值。

参考文献

- [1] Omagari K, Ohba K, Kadokawa Y, et al. Comparison of the grade evaluated by "liver damage" of liver cancer study group of Japan and child-pugh classification in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Res, 2006, 34(4): 266-272.
- [2] 熊炬, 张金辉, 张朝霞, 等. 原发性肝癌患者术前肝储备功能的预测和术后评价[J]. 肝胆外科杂志, 2007, 15(2): 93-96.
- [3] Mizushima Y, Tohira H, Mizobata Y, et al. Assessment of effec-

- [4] 张明. 传染性单核细胞增多症分析[J]. 医药论坛杂志, 2004, 25(20): 51.
- [5] Nikiforow S, Bottomlu K, Miller G. Cytolytic CD4(+) T-cell clones reactive to EBNA1 inhibit Epstein-Barr virus-induced B cell proliferation[J]. J Virol, 2003, 77(22): 12088-12104.
- [6] Yamashita N, Kimura H, Morishima T. Virological aspects of Epstein-Barr virus infections[J]. Acta Med Okayama, 2005, 59(6): 239-246.
- [7] 曾宾, 肖燕, 金润铭, 等. 儿童 EB 病毒感染的免疫功能状况[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(22): 1549-1550.
- [8] 王明圣, 靳杭红, 陈宇英, 等. 传染性单核细胞增多症患儿免疫功能变化及其临床意义[J]. 中国优生与遗传杂志, 2009, 17(4): 19-20.
- [9] Marshall NA, Culligan DJ, Johnston PW. CD4+ T-cell responses to Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 in infectious mononucleosis and EBV-associated non-Hodgkin lymphoma; Th1 in active disease but Tr1 in remission[J]. British Journal of Haematology, 2007, 139(1): 81-89.
- [10] Inashuku S. Clinical features and treatment strategies Epstein-Barr virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2002, 44(3): 259-272.

(收稿日期: 2011-10-08)

tive hepatic blood flow in critically ill patients by noninvasive pulse dye-densitometry [J]. Surg Today, 2003, 33(2): 101-105.

- [4] 戴朝六. 合并肝功能不全外科病人的处理[J]. 中国实用外科杂志, 2005, 25(12): 708-710.
- [5] Fazakas J, Mandli T, Ther G, et al. Evaluation of Liver Function for Hepatic Resection[J]. Transplantation Proceedings, 2006, 38(3): 798-800.
- [6] Hashimoto M, Watanabe G. Hepatic parenchymal cell volume and the indocyanine green tolerance test[J]. Surg Res, 2000, 92: 222-227.
- [7] 漆德芳. 肝硬化[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2000: 210-222.
- [8] Imai T, Takahashi K, Goto F, et al. Measurement of blood concentration of indocyanine green by pulse dye densitometry-comparison with the conventional spectrophotometric method[J]. Clin Monit, 1998, 14: 477-484.
- [9] Iijima T, Aoyagi T, Iwao Y, et al. Cardiac output and circulating blood volume analysis by pulse dye-densitometry [J]. Clin Monit, 1997, 13(2): 81-89.
- [10] Matsuzaki Y, Saito Y, Kobayashi K, et al. Clinical significance of serum total bile acids and indocyanine green test for the estimation of plasma free etoposide ratio in anicteric hepatocellular carcinoma patients [J]. Hepatology Research, 1997, 9: 113-123.
- [11] 陶春华, 申振宇, 孙斌, 等. BA、CHE、PA 测定在肝硬化中的临床意义[J]. 同济大学学报: 医学版, 2008, 29(2): 57-58.

(收稿日期: 2011-11-08)