

# Child-Pugh分级联合ICG与肝瞬时弹性值 评估肝部分切除术肝细胞癌患者 肝储备功能

李宝亮, 穆毅, 蒋力, 张珂, 贾哲, 黄容海, 鲁岩, 赫嵘, 丁振昊, 李勤涛, 郭立民 (首都医科大学附属北京地坛医院 肝胆外科, 北京 100015)

**摘要:** 目的 探讨以肝瞬时弹性值(Fibroscan)和吲哚氰绿试验(ICG measurement)补充Child-Pugh分级形成的肝储备功能新评分系统在评估原发性肝细胞癌患者肝储备功能中的可行性。方法 选择2011年10月至2012年10月间本科室接受肝部分切除原发性肝细胞癌病例93例, 分别于术前及术后1个月内以Child-Pugh分级与新评分系统评估肝储备功能, 了解两种方法预测术后肝功能代偿情况的准确率。结果 Child-Pugh预测术后肝功能代偿良好准确率为62.22%, 新分级预测术后肝功能代偿良好准确率为83.33% ( $P = 0.033$ ); Child-Pugh预测术后肝功能代偿轻度不良准确率为64.58%, 新分级预测术后肝功能代偿轻度不良准确率为87.23% ( $P = 0.009$ )。结论 新分级系统较Child-Pugh评分能够更全面评价原发性肝细胞癌合并肝硬化患者围手术期肝储备功能。

**关键词:** Child-Pugh分级; 吲哚氰绿; 肝瞬时弹性值; 肝储备功能; 癌, 肝细胞

## Evaluation on hepatic reserve function of patients with hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy by Child-Pugh classification with Fibroscan and ICG measurement

LI Bao-liang, MU Yi, JIANG Li, ZHANG Ke, JIA Zhe, HUANG Rong-hai, LU Yan, HE Rong, DING Zhen-hao, LI Qin-tao, GUO Li-min (Department of Hepatobiliary Surgery, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

**Abstract: Objective** To investigate the feasibility of hepatic reserve function evaluation by new classification based on Child-Pugh combination with Fibroscan and ICG measurement. **Methods** From October 2011 to October 2012, 93 patients with hepatocellular carcinoma (HCC) were evaluated by Child-Pugh classification and new classification for their pre-and-post operative hepatic reserve function, and the precision of two classifications to predict hepatic functional compensation were measured. **Results** The precision of Child-Pugh classification to predict hepatic functional compensation and mild hepatic functional decompensation was 62.22% and 64.58%, respectively, which were 83.33% and 87.23% for new classification, respectively. **Conclusions** New classification is better than Child-Pugh classification in evaluating hepatic reserve function for HCC patients complicated with liver cirrhosis.

**Key words:** Fibroscan; Indocyanine green; Child-Pugh classification; Hepatic reserve function; Carcinoma, hepatocellular

手术治疗是原发性肝细胞癌重要的治疗方法<sup>[1]</sup>, 而其前提是患者具有良好肝功能储备。目前临床最常用的肝功能评价体系为Child-Pugh分级, 但Child-

Pugh分级只反映静态条件下肝功能代偿情况, 不能反映肝脏在受到麻醉打击情况下肝功能代偿情况, 存在明显局限性<sup>[2]</sup>。在长期临床实践中, 笔者发现在Child-Pugh分级基础上, 联合肝瞬时弹性值(Fibroscan)和吲哚氰绿排泄试验(ICG)的15分

钟潞留率,能更准确的评估肝储备功能,并已形成新的肝储备功能评价系统,见表1。本研究总结了93例接受肝部分切除术的原发性肝细胞癌患者临床资料,分别以Child-Pugh分级及新分级评价术后患者肝功能恢复情况,现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2011年10月至2012年10月在本科室接受肝部分切除术的原发性肝细胞癌患者93例,其中男性63例,女性30例,平均年龄为(46.4 ± 9.5)岁。患者均在合并病毒性肝炎后肝硬化且完善病毒标志物检测及通过肝功能及肝脏超声或者CT评价肝硬化及其程度。93例患者包括HBV感染75例及HCV感染18例;肿瘤位于肝左叶者30例,肝右前叶者26例,肝右后叶者37例。93例患者均为单发肿瘤,其中50例患者肿瘤直径< 5 cm,31例肿瘤直径≥ 5 cm且< 10 cm,12例肿瘤直径≥ 10 cm。93例患者包括肝细胞性肝癌80例、胆管细胞性肝癌8例、混合细胞肝细胞癌5例,均经术后病理证实。患者均在气管插管及静脉复合麻醉下手术,包括不规则肝段切除55例、规则性肝段切除20例、左半肝切除11例、右半肝切除7例。93例患者中,有65例患者行术中肝门阻断,阻断时间为15~25分钟,术中出血为200~1500 ml,平均为520 ml。

**1.2 方法** 术前1周检测肝瞬时弹性值(Fibroscan)、吲哚氰绿(ICG)15分钟潞留率,常规肝功能评价指标,分别以Child-Pugh评分系统和新评价系统进行围手术期肝储备功能评估。

**1.2.1 Child-Pugh分级** 术前1周及术后2周分别测定患者血清白蛋白、总胆红素、凝血酶原时间、腹部CT或超声探查有无腹水,腹水若对治疗反应好,

则判断为腹水易消退;若反应差,则判断为腹水不易消退;肝性脑病判断根据血氨、神志、计算力、定向力、扑翼样震颤等确定。

**1.2.2 肝瞬时弹性值测量** 应用法国ECHOSENS公司产品Fibroscan,检测方法参照Fibroscan用户手册。检测点选择右侧腋前线至腋中线第7、8肋间或8、9肋间,要求连续有效检测10次,取中位数为最终测定结果,并以弹性值(kPa)表示;最终检测要求成功率> 60%,四分位间距低于测量值中位数1/3为可靠测量。

**1.2.3 吲哚氰绿排泄试验** 应用日本光电工业株式会社生产DDG-3300K分析仪及相应分析软件,吲哚氰绿试剂(25 mg/支)0.5 mg/kg静脉输注,操作按说明书严格进行。选取吲哚氰绿15分钟潞留率(ICGR15)作为新评价体系的补充指标。

**1.3 监测指标** 术后2周评价患者肝功能恢复情况,以Child-Pugh分级为评价术后肝功能恢复标准,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。比较术前不同Child-Pugh分级与新分级患者术后肝功能恢复情况。

**1.4 统计学处理** 应用SPSS 13.0统计软件包进行数据的统计学处理,计数资料采用Fisher's确切检验法,计量资料采用独立样本t检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

所有患者手术过程顺利,无围术期死亡病例,患者均于术后1个月内出院。Child-Pugh评分预测术后肝功能代偿良好及轻度代偿不良率准确率分别为62.22%和64.58%,新分级预测术后肝功能代偿良好及轻度代偿不良率准确率分别为83.33%和87.23%。

表1 新肝储备功能评分系统

	异常程度得分		
	1	2	3
血清总胆红素( $\mu\text{mol/L}$ )	< 34.2	34.2 ~ 51.3	> 51.3
血清白蛋白(g/L)	> 35	28 ~ 35	< 28
凝血酶原时间的延长(sec)	1 ~ 3	4 ~ 6	> 6
肝性脑病	无	轻度	中度以上
腹水	无	少量,易控制	中等量及以上,不易控制
ICGR15(%)	< 20	20 ~ 40	> 40
肝瞬时弹性值(kPa)	< 14	14 ~ 21	> 21

注:评分标准:①≤9分者为代偿良好(I);②10~15分者轻度代偿不良(II);③≥16分以上者重度代偿不良(III)

表2 术后肝功能恢复情况[例(%)]

术前肝功能	术后Child A级	术后Child B级	术后Child C级
术前Child A级 (n = 45)	28 (62.22)	17 (37.78)	0 (0)
术前Child B级 (n = 48)	12 (25.00)	31 (64.58)	5 (10.41)
术前新分级 I 级 (n = 42)	35 (83.33) <sup>a</sup>	7 (16.67)	0 (0)
术前新分级 II 级 (n = 47)	4 (8.51)	41 (87.23) <sup>b</sup>	2 (4.25)
术前新分级 III 级 (n = 4)	0 (0)	1 (25.00)	3 (75.00)

注: <sup>a</sup>新分级和Child-Pugh分级预测术后肝功能代偿良好(新分级 I 级与Child A级)准确率比较,  $P = 0.033$ ; <sup>b</sup>新分级和Child-Pugh分级预测术后肝功能轻度代偿不良(新分级 II 级与Child B级)准确率比较,  $P = 0.009$

表3 术后肝功能恢复情况与ICGR15及FS关系 ( $\bar{x} \pm s$ )

术后肝功能恢复情况	术前Child A 级 (n = 45)		术前Child B级 (n = 48)	
	ICGR15 (%)	FS (kPa)	ICGR15 (%)	FS (kpa)
Child A级	10.12 $\pm$ 6.23	16.13 $\pm$ 8.56	20.05 $\pm$ 8.20	22.56 $\pm$ 9.50
Child B级	17.05 $\pm$ 9.58	23.00 $\pm$ 10.02	28.03 $\pm$ 12.56	29.43 $\pm$ 9.12
<i>t</i>	-2.9463	-2.4471	-2.0317	-2.1908
<i>P</i>	0.0052	0.0186	0.0487	0.0342

新分级预测肝功能代偿良好率与Child-Pugh分级比较, 差异有统计学意义 ( $P = 0.033$ ); 预测肝功能代偿轻度不良率有统计学差异 ( $P = 0.009$ ), 见表2。进一步结果表明, 术后肝功能分级下降患者与肝功能分级不变患者比较, 其ICG R15及FS值均较高, 且差异有统计学意义, 见表3。

### 3 讨论

绝大多数肝细胞癌患者合并不同程度肝硬化<sup>[3]</sup>, 手术的前提是患者具备良好的肝储备功能。目前临床最常用肝功能储备评价方法为Child-Pugh评分, 但该方法是针对肝硬化患者设计, 其只反映静态条件下肝功能情况, 仅在一定程度上反映肝实质损害程度与肝细胞代偿功能现状, 并不能准确反映原发性肝细胞癌患者在受到麻醉或手术等打击下肝储备功能情况<sup>[4,5]</sup>, 故术前精确肝功能评价即是术前评估的关键要素。

肝细胞坏死导致肝细胞网状结构塌陷且无法一期修复, 造成肝星状细胞大量增生、肝细胞外基质成分增生过度 and 异常沉积而导致肝纤维化及肝硬化, 是对损伤的反应性改变, 同时伴有肝细胞异常增生及假小叶形成, 肝脏结构改变同时会影响肝脏血供及导致微循环异常。肝脏失去正常肝板结构, 使肝细胞功能受损。肝纤维化及肝硬化越重, 其肝实质细胞功能越差。理论上, 肝纤维化及硬化程度能反映肝脏储备功能。肝组织活检结果为肝纤维化及肝硬化诊断的金标准, 但由于其为有创检查且存

在多种并发症<sup>[6,7]</sup>、存在取样误差<sup>[8]</sup>等缺点, 难以在临床广泛及重复应用。2003年, 法国学者Sandrin等<sup>[9]</sup>提出了肝瞬时弹性值测量原理及方法。FS的原理是利用低频率弹性波 (50 Hz) 将机械性脉冲传导至皮下肝组织, 频率为3.5 MHz的声象图传感器通过实时监测弹性波进程而确定传导速度, 该速度与媒介机械性质呈正比例, 即速度越高, 媒介越硬, 因而通过测定传导速度可推测肝脏弹性及肝纤维化程度。研究<sup>[10,11]</sup>证实, FS值与肝组织纤维化程度具有高度相关性。有荟萃分析<sup>[11]</sup>表明, 肝纤维化程度越重, FS准确性越高, 尤其对于肝硬化诊断价值更大。FS操作简单, 可重复性好, 有学者<sup>[12,13]</sup>指出, 同一检查者多次检查和不同检查者之间的变异系数小, 分别为3.2%和3.3%。目前FS目前已用于肝细胞癌的预测, Fung等<sup>[14]</sup>及Masuzaki等<sup>[15]</sup>分别以FS研究了乙型肝炎及丙型肝炎患者, 提示初始FS值较高患者更容易罹患肝细胞癌。本研究显示Child-Pugh A级患者FS值低于B级患者, 说明FS与Child-Pugh分级具有较好的一致性。进一步分析术后2周肝功能Child-Pugh分级下降及肝功能Child-Pugh分级不变者, 其术前FS值均较高, 两者比较均有统计学意义 ( $P = 0.0186$ 、0.0342), 这说明患者术前FS是预测肝功能储备的敏感指标。

吲哚氰绿 (ICG) 是一种合成的三羰花氰系红外感光染料, 其进入人体后, 大部分迅速被肝细胞摄取, 以原形排泄进入肠道, 不参与肠肝循环。

ICG 排泄的快慢取决于正常功能肝细胞数量,因此测定血ICG R15能够反映肝细胞代谢功能,同时也可作为评估功能肝细胞的定量指标<sup>[16,17]</sup>。但ICG R15也容易受到肝血流量、胆红素水平等的影响,故朱继业等<sup>[17]</sup>建议ICG与Child-Pugh分级结合应用。基于ICG R15及Child-Pugh分级,日本学者<sup>[18]</sup>及董家鸿等<sup>[19]</sup>均提出了其肝胆中心的肝切除术肝功能储备评价标准。本研究中,术后2周肝功能Child-Pugh分级下降患者与肝功能Child-Pugh分级不变者比较,其术前ICG R15滞留率均较高,两组比较差异均有统计学意义( $P = 0.0052$ 、 $0.0487$ ),提示患者术前ICG R15是预测肝功能储备的敏感指标。

长期临床实践表明,ICG R15能反映肝脏代能,肝瞬时弹性值能反映肝脏硬化程度,结合Child-Pugh评分,能更准确反映原发性肝细胞癌特别是合并肝硬化患者的肝储备功能。本研究中,93例原发性肝细胞癌且接受手术患者,术前同时以Child-Pugh评分和新评分系统行肝储备功能评估,Child-Pugh评分及新分级预测术后肝功能代偿良好准确率分别为62.22%和83.33%,而Child-Pugh评分及新分级预测术后肝功能轻度代偿不良率准确率分别为64.58%和87.23%,两组比较差异均有统计学意义( $P = 0.033$ 、 $0.009$ ),证实新分级与Child-Pugh分级比较,能够更全面准确地反映原发性肝细胞癌特别是合并肝硬化患者承受麻醉及手术打击时的肝脏储备功能。

由于肝切除术复杂、创伤大、出血多,术后并发症较多,本研究中Child-Pugh分级为Child B级患者,虽然经过围手术期治疗、控制创伤及出血等措施,术后仍有5例出现肝功能严重代偿不良。分析上述病例发现,Child B级患者的ICG R15、肝瞬时弹性值均较差,在新分级中为III级,这亦说明ICG R15及肝瞬时弹性值为肝功能储备较敏感指标,能够提高肝储备功能评价的准确性。

以Child-Pugh评分为基础,联合ICG R15、肝瞬时弹性值,可以更准确地评价原发性肝细胞癌特别是合并肝硬化患者肝储备功能。通过数理分析,初步形成新评分分级系统,可以提高术前肝储备功能

评价准确性,可在临床实践中进一步推广。

#### 参考文献

- [1] Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134: 1908-1916.
- [2] 陈学颖, 殷保兵. 肝脏储备功能的评估方法及意义[J]. *国外医学外科分册*, 2005, 32: 97-101.
- [3] 陈孝平, 唐正华, 张裕华, 等. 合并肝硬化的肝癌的手术切除[J]. *中国普通外科杂志*, 2005, 14: 87-89.
- [4] 钱刚, 吴宝灵, 余海滨, 等. 肝脏储备功能检测在肝硬化诊疗中的临床应用[J]. *实用临床医学*, 2009, 10: 22-24.
- [5] 秦凯, 聂双发, 曾勇. 血清7-球蛋白与Child-Pugh肝功能分级在肝脏储备功能评估中的价值[J]. *西部医学*, 2011, 23: 342-344.
- [6] Saadch S, Cammel C, Carey WD. The role of liver biopsy in chronic hepatitis[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2001, 33: 467-474.
- [7] Poynard T, Raiziu V, bedossa P. Appropriateness of liver biopsy[J]. *Can J Gastroenterol*, 2000, 14: 543-548.
- [8] Siddique I, Naga HA, Madda JP. Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2003, 38: 427-432.
- [9] Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2003, 29: 1705-1713.
- [10] Goodman ZD, Becker RL Jr, Pockros PJ, et al. Progression of fibrosis in advanced chronic hepatitis C: evaluation by morphometric image analysis[J]. *Hepatology*, 2007, 45: 886-884.
- [11] Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, et al. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5: 1214-1220.
- [12] Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease[J]. *Gut*, 2007, 56: 968-973.
- [13] Afdhal NH, Curry M. Technology evaluation: a critical step in the clinical utilization of novel diagnostic tests for liver fibrosis[J]. *J Hepatol*, 2007, 46: 543-545.
- [14] Fung J, Lai CL, Seto WK, et al. Prognostic significance of liver stiffness for mortality in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. *J Viral Hepat*, 2011, 18: 738-744.
- [15] Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography[J]. *Hepatology*, 2009, 49: 1954-1961.
- [16] Faybik P, Hetz H. Plasma disappearance rate of indocyanine green in liver dysfunction[J]. *Transplant Proc*, 2006, 38: 801-802.
- [17] 李哲夫, 陈孝平. 肝脏储备功能的检测方法及意义[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2006, 12: 714-716.
- [18] 幕内雅敏, 高山忠利. 肝脏外科要点与盲点[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社. 2010: 98-99.
- [19] 董家鸿, 郑树森, 陈孝平, 等. 肝切除术术前肝脏储备功能评估的专家共识(2011版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2011, 10: 20-25.

收稿日期: 2013-02-01