

实时组织弹性成像技术对原发性肝细胞癌切除术后发生肝衰竭的价值分析

陈晓杰, 黄敬杨, 翁 亮, 王 露, 洪峻峰

【摘要】 目的 探讨利用实时组织弹性成像技术(RTE)测得术前肝纤维化指数(LFI)以对原发性肝细胞癌(HCC)患者肝切除术后发生肝衰竭的价值。**方法** 回顾性分析 2015 年 11 月至 2017 年 9 月间福州总医院行肝切除术的 HCC 116 例患者资料。所有患者术前均行实验室检查及 RTE 检查,获取相关实验室指标及 LFI,记录术中可能影响术后肝衰竭的指标。按术后是否出现肝衰竭,对相关因素进行单因素分析后行多元线性回归分析,得到术前诊断肝衰竭模型(LFM),并且利用受试者工作特性曲线(ROC)评价其诊断效能。**结果** 116 例中发生肝衰竭 17 例(14.7%),未发生肝衰竭 99 例(85.3%)。单因素分析表明总胆汁酸($P=0.008$)、国家标准化比值(INR) ($P=0.002$)、LFI ($P=0.006$)、是否有肝硬化($P<0.000$)及术中出血量($P=0.013$)为影响术后发生肝衰竭的因素。多元线性回归分析表明 INR 和 LFI 是影响术后肝衰竭发生的独立风险因素,预测方程 $LFM=1.075 \times INR + 2.050 \times LFI - 11.738$ 。INR、LFI 和 LFM 的 ROC 曲线下面积分别为 0.712(95%CI:0.614~0.797, $P=0.0104$)、0.690(95%CI:0.597~0.772, $P=0.009$)和 0.839(95%CI:0.759~0.900, $P<0.001$)。**结论** 术前 LFI 的测量有助于外科医师判断 HCC 术后肝衰竭预后及选择合适的治疗方案。

【关键词】 肝细胞肝癌;超声弹性成像;术前肝纤维化指数;肝切除术;肝衰竭**【中图分类号】** R445.1;R735.7 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2018)06-0575-05**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.06.004

The study of real time tissue elastography for predicting the value of liver failure after hepatectomy in patients with primary hepatocellular carcinoma

CHEN Xiao-jie¹, HUANG Jing-yang², WENG Liang¹, WANG Lu¹, HONG Jun-feng¹

(1.Department of Ultrasound, Clinical Medical College of Fujian Medical University / Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, Fuzhou 350025, Fujian, China; 2.Department of Ultrasound, Mingqing Country General Hospital, Fuzhou 350800, Fujian, China)

【Abstract】 Objective To investigate the usefulness of preoperative liver fibrosis index (LFI) measured by real-time tissue elastography (RTE) in predicting postoperative liver failure (PLF) after hepatectomy for primary hepatocellular carcinoma(HCC).**Methods** The study included 116 consecutive patients with HCC who underwent hepatectomy between November 2015 and September 2017. Detailed examinations included related laboratory indexes and LFI performed pre-operative and relevant signs performed intra-operative. According to whether liver failure occurred after operation, patients were divided into groups. The univariate analysis was carried out firstly, and then the factors influencing the results were analyzed by multiple linear regression to establish the model of liver failure diagnosis (LFM) and to evaluate diagnostic efficiency by the receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** 17 patients**基金项目:**福建省科技厅引导性项目(2015Y0027)**作者单位:**350025 福州,福建医科大学福总临床医学院(南京军区福州总医院)超声科(陈晓杰、翁 亮、王 露、洪峻峰);
350800 福州,福建省闽清县总医院超声科(黄敬杨)**通信作者:**洪峻峰, E-mail: jfhong_fj@163.com(14.7%) with liver failure and 99 patients (85.3%) without liver failure in 116 patients. Univariate analysis showed that the influencing factors of liver failure were total bile acid ($P=0.008$), INR ($P=0.002$), LFI ($P=0.006$), cirrhosis ($P<0.000$) and hemorrhage ($P=0.013$). Multivariate linear re-

gression analysis showed that INR and LFI were independent risk factors for postoperative liver failure. The prediction equation was $LFM = 1.075 * INR + 2.050 * LFI - 11.738$. The AUC of INR, LFI and LFM were 0.712 (95% CI: 0.614–0.797, $P = 0.0104$), 0.690 (95% CI: 0.597–0.772, $P = 0.009$) and 0.839 (95% CI: 0.759–0.900, $P < 0.001$), respectively.

Conclusion The measurement of LFI can help surgeons to determine the prognosis of HCC after surgery and select the appropriate treatment.

[Key words] hepatocellular carcinoma; ultrasound elastography; liver fibrosis index; hepatectomy; liver failure

0 引言

原发性肝细胞癌(primary hepatocellular carcinoma, HCC)是我国最常见的恶性肿瘤之一,大部分与乙型肝炎病毒感染有关,常发展自肝纤维化和肝硬化。目前手术切除仍然是其首选的治疗方式^[1],而手术后肝衰竭的发生对患者的预后具有显著影响,甚至导致死亡。因此,术前预测肝衰竭的发生对外科医师具有重要的临床价值。术后肝衰竭主要是肝储备功能不足导致,而肝纤维化及肝硬化是影响肝储备功能的最主要原因,因此肝纤维化及肝硬化直接或间接影响着术后肝衰竭的发生。实时组织弹性成像(real-time tissue elastography, RTE)是超声弹性成像技术中的一种,利用超声对肝硬度进行无创检查,并应用内置软件计算肝纤维化指数(liver fibrosis index, LFI),从而实现对于肝纤维化和肝硬化程度的检测^[2]。本研究旨在探讨 LFI 预测 HCC 手术切除患者发生术后肝衰竭的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2015 年 11 月至 2017 年 9 月间福州总医院行肝切除术 HCC 患者 116 例,术前 Child-pugh 分级均为 A 级,无黄疸,无门静脉、肝静脉或胆管癌栓,未行经导管动脉化学栓塞、射频消融等治疗。

1.2 临床观察指标 ①术前 1 d 空腹查血常规、肝功和凝血指标,包括白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)和血小板(PLT);总胆红素(TBIL)、总胆汁酸(TBA)、清蛋白(Alb)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST);凝血酶原时间(PT)、国家标准化比值(INR)和活化部分凝血活酶时间(APTT)。②术中记录中的指标,包括手术方式(单一肝段切除,联合肝段切除)、有无肝门阻断、术中失血量和有无术中输血。③术后病理中的指标,包括肿瘤位置(左叶,右叶)、肿瘤数目(单

发,多发)、是否有包膜和周边肝组织是否有肝硬化。

1.3 术前 RTE 检查 使用 HI Vision Preirus 型彩色多普勒超声诊断仪(日立公司),线阵探头 EUP-L52,频率 5 MHz,进行实时组织弹性成像检查。患者取平卧位,以腋前线至腋中线第 5、8 肋间隙行肝检查。选取距离肝包膜约 1 cm 肝实质区,避开大血管及胆管,感兴趣区(ROI)大小为 2.5 cm×2.5 cm,嘱患者屏住呼吸后,利用心血管的搏动进行 RTE 成像。在压力感受器显示连续 5 次以上形态一致正弦波曲线后,在波谷处选取不少于 ROI 区域 1/2 面积的相对均质区进行测定,由内置软件计算出 LFI。每次测量操作重复 5 次,取平均值。

1.4 术后肝衰竭诊断标准 根据肝脏外科国际协作小组(ISGLS)提出的标准,综合考虑临床实际情况,出现如下其中任何 1 种均可被定义为术后肝衰竭(posthepatectomy liver failure, PHLF)^[3]。①术后 1 周后发生顽固性腹水而延迟伤口愈合需要介入引导腹水或腹水排量超过 500 mL/d,以及 TBIL 超过 60 μmol/L;②术后 5 d 或 5 d 以后 INR 过高或较术前增高,需要通过输注新鲜冰冻血浆才能将 INR 维持在正常水平。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 18.0 及 Medcalc 10.0 完成。符合正态分布且方差齐性的数据采用两独立样本的 t 检验进行组间比较,方差不齐时用非参数秩检验。分类变量采用百分比表示,利用卡方检验分析。采用偏最大似然估计的前进法进行自变量的筛选,入选标准为 0.05,剔除标准为 0.10,进行多元线性回归分析,构建诊断术后肝衰竭模型(model of diagnosis of liver failure, LFM)。运用受试者工作特征曲线(ROC)评价 LFM 的曲线下面积(AUC),并根据 Youden 指数最大来确定最佳阈值,根据最佳临界点计算出敏感度、特异度,所有的统计分析均为双边检测,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基本情况 见表 1。

表 1 116 例原发性肝细胞癌患者基本情况

指标	数值
男/女(<i>n</i>)	97/19
年龄(岁)	50.9±9.6
BMI(kg/cm ²)	22.79±2.74
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	5.57±2.36
血红蛋白(g/L)	142.72±17.03
血小板计数(×10 ⁹ /L)	157(42~409)
总胆红素(μmol/L)	14.18±5.44
总胆汁酸(μmol/L)	10.50±8.90
清蛋白(g/L)	41.85±3.04
ALT(U/L)	29(11~280)
AST(U/L)	29(12~210)
PT(s)	11.9(10~14.3)
INR	0.99(0.84~11.0)
APPT(s)	19.45(17.3~23.8)
LFI	3.00±0.76
手术术式(单一肝段切除/ 联合肝段切除)	62/54(53.44%/46.56%)
肝门阻断(有/无)	89/27(75.86%/24.14%)
出血量(mL)	300(50~3400)
术中输血(有/无)	9/107(7.76%/92.24%)
肿瘤位置(左叶/右叶)	28/88(24.14%/75.86%)
肿瘤数目(单发/多发)	81/35(69.83%/30.17%)
肿瘤大小(cm)	6.41±4.52
肿瘤包膜(有/无)	82/34(70.69%/29.31%)
肝硬化(有/无)	38/78(32.76%/67.24%)

2.2 单因素分析 116 例 HCC 患者中术后发生肝衰竭 17 例(14.7%),未发生肝衰竭 99 例(85.3%)。肝衰竭组 LFI 显著高于无肝衰竭组[(3.46±0.86) *vs* (2.92±0.71), *P* = 0.006]。单因素分析表明,总胆汁酸、INR、LFI、肝硬化及术中出血量为影响术后发生肝衰竭的因素。见表 2。

表 3 HCC 术后肝衰竭相关多因素分析

变量	β	标准误	Wals	df	<i>P</i> 值	EXP(β)	95%CI
INR×100	0.072	0.036	3.956	1	0.047	1.075	1.001~1.154
LFI	0.718	0.381	3.553	1	0.059	2.050	0.972~4.326
总胆汁酸	0.330	0.027	1.500	1	0.221	1.304	0.980~1.091
常量	-11.738	3.729	9.907	1	0.002		

表 2 HCC 术后肝衰竭相关的单因素分析

因数	无肝衰竭组 (<i>n</i> =99)	肝衰竭组 (<i>n</i> =17)	<i>P</i> 值
男/女(<i>n</i>)	81/18	16/1	0.208
年龄(岁)	50.52±9.29	53.35±11.23	0.264
BMI(kg/cm ²)	22.78±2.79	22.85±2.51	0.914
白细胞计数(X10 ⁹ /L)	5.62±2.45	5.28±1.78	0.586
血红蛋白(g/L)	142.46±17.62	144.18±13.51	0.704
血小板计数(X10 ⁹ /L)	165.92±66.61	151.82±68.38	0.424
总胆红素(umol/L)	14.45±5.67	12.61±3.58	0.198
总胆汁酸((umol/L))	9.69±8.08	15.78±11.66	0.008
清蛋白(g/L)	42.03±3.13	40.79±2.27	0.122
ALT(U/L)	39.22±43.48	47.35±28.48	0.459
AST(U/L)	37.42±29.05	48.17±44.65	0.199
PT(s)	12.04±0.92	11.85±0.80	0.426
INR	0.98±0.66	1.04±0.11	0.002
APPT(s)	19.56±1.50	19.38±1.49	0.662
LFI	2.92±0.71	3.46±0.86	0.006
术式(单一肝段切除/ 联合肝段切除)	48/51	6/11	0.297
阻断肝门(有/无)	86/13	3/14	0.619
术中出血量(mL)	200(50~3400)	300(50~3100)	0.013
术中输血(有/无)	8/91	1/16	0.599
肿瘤位置(左叶/右叶)	21/78	7/10	0.071
肿瘤数目(多发/单发)	33/66	2/15	0.075
肿瘤大小(cm)	6.02±4.58	7.68±4.04	0.212
肝硬化(有/无)	26/73	12/5	0.000

2.3 多元线性回归分析 将总胆汁酸、INR 和 LFI 为自变量进行多元线性回归分析显示,INR 和 LFI 是影响术后肝衰竭发生的风险因素,预测方程 LFM = 1.075×INR+2.050×LFI-11.738。见表 3。

2.4 ROC 曲线分析 以出现 ISGLS 提出的术后肝衰竭临床表现为标准,将 INR、LFI 和 LFM 进行 ROC 曲线分析,显示 LFM 的曲线下面积大于 INR 和 LFI。根据约登指数最大原则,INR、LFI 和 LFM 诊断肝衰竭的截断值分别为 1.02、3.31 和-3.856,其诊断敏感性分别为 58.8%、58.8%和 88.24%,特异性分别为 84.9%、73.7%和 72.73%。见表 4、图 1。

表 4 INR、LFI 和 LFM 预测 HCC 术后肝衰竭 ROC 曲线分析

指标	曲线下面积	95%CI	截断值	敏感性 (%)	特异性 (%)	约登指数	P 值
INR	0.712	0.614~0.797	1.02	58.80	84.90	0.473	0.010
LFI	0.690	0.597~0.772	3.31	58.80	73.70	0.325	0.009
LFM	0.839	0.759~0.900	-3.86	88.24	72.73	0.610	<0.001

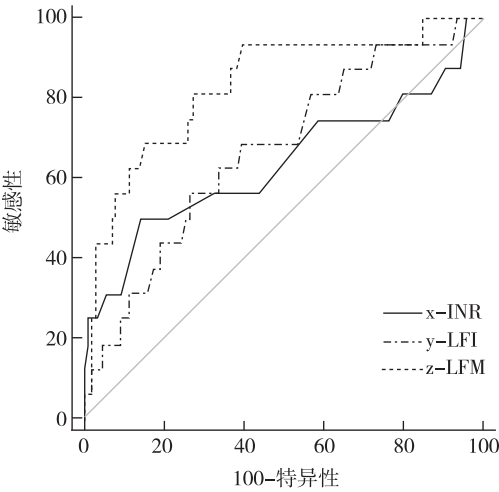


图 1 INR、LFI 和 LFM 预测诊断 HCC 术后肝衰竭的 ROC 曲线

3 讨论

3.1 超声弹性成像 超声弹性成像包括瞬时弹性成像 (fibroscan, FS)、实时组织弹性成像 (RTE)、声辐射力脉冲成像 (acoustic radiation force impulse, ARFI) 和超音速剪切波成像 (supersonic shear imaging, SSI), 常用于乳腺等浅表脏器的良恶性肿瘤鉴别^[4-5], 而在肝脏中的应用主要测量肝组织硬度来评价肝纤维化和硬化程度, 其中 FS 被欧洲肝病研究学会 (European Association for the Study of Liver, EASL) 写入丙型肝炎的临床实践指南^[6], 而本研究中采用的 RTE 技术也被广泛应用于乙型肝炎和丙型肝炎的检查^[7-8]。

3.2 肝储备功能评估 作为治疗 HCC 的首选方式, 肝切除术的技术水平不断提高, 但手术后发生的肝衰竭仍然是影响生存率的一个重要原因^[9]。影响 HCC 手术预后的因素比较多, 包括肿瘤因素、手术因素及肝本身的储备功能, 其中最重要的是评价肝本身的储备功能^[10]。2017 版肝癌诊疗规范^[11]引用了美国东部肿瘤协作组提出的功能状态评分 (ECOG PS) 来评估患者的全身情况; 采用 Child-Pugh 评分、吲哚氰绿 (ICG) 清除试验或 FS 测定肝

硬度评价肝储备情况, 认为 Child-Pugh A 级、15 min 的滞留率 (ICG15) <20%~30% 是实施手术切除的必要条件。本研究中均为 Child-pugh A 级的患者, 术后仍然有 17 例肝衰竭发生, 因此该指标并不能精确评估肝储备功能, 需要进一步寻找一种简单易行的评价方法。而 ICG 清除试验要求多次抽血, 操作时间较长, 作为一种成本较高的自费项目, 在我国并未大规模实施。相比而言, 肝的弹性测定无创且更为简便, Cescon 等^[12]认为 FS 测量肝硬度可预测 HCC 术后预后, 而 RTE 作为另一种弹性成像技术, 同样可通过对肝硬度检查得出的肝纤维化指数 LFI, 判断肝纤维化或肝硬化程度^[13], 间接评估肝储备功能。

3.3 影响术后肝衰竭的因素分析 术后肝衰竭的定义目前无明确标准, 本研究采用 ISGLS 提出的术后肝衰竭临床标准, 该评价标准较为被广泛接受^[14-15], 其以总胆汁酸和 INR 为主要实验室指标, 结合其他临床表现, 作为本研究的终点值。INR 为凝血功能的指标, 由于肝功能损害造成凝血因子的破坏, 因此凝血异常预示肝储备功能减退, 凝血功能的降低与肝衰竭有相关性^[16]。总胆汁酸为反映肝实质损伤的重要生化指标, 但 HCC 本身也会引起其升高^[17], 并且其肝肠循环过程中也有可能引起异常, 因此其作为体现肝实时功能状态的指标时意义较大, 但对预后判定意义有限。

王守光等^[18]认为术中出血量多合并严重肝硬化是 HCC 手术后发生肝衰竭的重要原因。本研究的多因素分析中, 虽然肝硬化严重影响手术后肝的预后, 是术后肝衰竭最重要的原因^[19], 但其诊断的确立需要依靠手术或者穿刺活检后的组织病理, 因此不适合作为一个术前检查的预测指标, 在本研究建立的预测方程中未将其纳入。而术中出血量由于其为术中指标, 受影响因素比较多, 包括凝血机制异常、手术时间、手术难度和术者技巧水平等, 也未将其纳入多因素分析研究。

最后本研究将总胆汁酸、INR 和 LFI 进行多元回归分析, 表明 INR 和 LFI 为术后发生肝衰竭的

独立风险因子,构建诊断肝衰竭模型 $LFM = 1.075 \times INR + 2.050 \times LFI - 11.738$ 。当 LFM 以 -3.856 为界值,其预测 HCC 患者术后发生肝衰竭的效能良好 (AUC:0.839),其综合诊断结果要较于单独使用 INR (AUC:0.712) 或者 LFI (AUC:0.690) 诊断肝衰竭的效能高,这表明术后肝衰竭的发生是多因素作用的结果,与临床及既往研究一致^[20-21]。这些研究数据都表明,利用 LFI 及 INR 构建诊断术后肝衰竭具有一定的临床价值,相比于其他预测肝储备功能的指标,此两者简单易获得,临床医师也更容易判断及预测术后患者的状况,从而做出更为客观的治疗方案。

3.4 本研究局限性 在研究中发现: RTE 易受检查者肥胖程度的影响,皮下脂肪厚的患者成像质量较差;发生肝衰竭的样本量较少,有些相关的参数无法做亚组分析;预测方程的相关参数较少,有些相关因素由于条件限制未纳入研究,比如剩余肝体积比。因此,进一步进行技术改进,扩大样本量和指标收集,将提高研究质量和可信度。

综上所述, RTE 所测量出来的 LFI 作为一个评估肝组织硬度的指标,有助于外科医师术前判断 HCC 术后的肝衰竭预后及选择合适的治疗方案。

[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 (7): 1908-1916.
- [2] Shi Y, Wang XH, Zhang HH, *et al.* Quantitative analysis of real-time tissue elastography for evaluation of liver fibrosis [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(4): 1014-1021.
- [3] Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, *et al.* Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) [J]. *Surgery*, 2011, 149(5): 713-724.
- [4] 胡彦, 徐超丽, 杨斌. 超声弹性成像定量参数对乳腺实性肿块的鉴别诊断分析 [J]. *医学研究生学报*, 2016, 29(8): 836-840.
- [5] 蔡石龙, 马芬芬, 陈烨, 等. 声触诊组织成像鉴别临床不易触诊乳腺小结节的应用价值 [J]. *东南国防医药*, 2017, 19(2): 167-170.
- [6] European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines; management of hepatitis C virus infection [J]. *J Hepatol*, 2014, 60(1): 183-184.
- [7] Wang J, Guo L, Shi X, *et al.* Real-time elastography with a novel quantitative technology for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B [J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(1): e31-36.
- [8] Morikawa H, Fukuda K, Kobayashi S, *et al.* Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C [J]. *J Gastroenterol*, 2011, 46(3): 350-358.
- [9] Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, *et al.* Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1803 consecutive cases over the past decade [J]. *Ann Surg*, 2002, 236(4): 397-407.
- [10] Lafaro K, Buettner S, Maqsood H, *et al.* Defining Post Hepatectomy Liver Insufficiency: Where do We stand? [J]. *J Gastrointest Surg*, 2015, 19(11): 2079-2092.
- [11] 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]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(8): 1419-1431.
- [12] Cescon M, Colecchia A, Cucchetti A, *et al.* Value of transient elastography measured with FibroScan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg*, 2012, 256(5): 706-713.
- [13] 陈杨, 罗燕. 超声实时组织弹性成像评价乙型肝炎肝纤维化 [J]. *华西医学*, 2015, 30(9): 1671-1674.
- [14] Qadan M, Garden OJ, Corvera CU, *et al.* Management of Post-operative Hepatic Failure [J]. *J Am Coll Surg*, 2016, 222(2): 195-208.
- [15] 倪俊声, 周伟平. 肝脏切除术后并发症及肝功能衰竭评价标准 [J]. *中华普通外科杂志*, 2014, 29(7): 566-568.
- [16] 刘慧敏, 毛青. 乙型肝炎肝衰竭的预警指标研究及预后效果评价 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2017, 27(2): 83-85.
- [17] 岳菊. 血清肿瘤标志物铁蛋白 (FER)、甲胎蛋白 (AFP) 和总胆汁酸 (TBA) 联合检测对原发性肝癌早期诊断的临床价值 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(43): 8358, 8360.
- [18] 王守光, 马长林, 卢云, 等. 原发性肝癌肝切除术后肝功能衰竭的相关因素分析及防治 [J]. *陕西医学杂志*, 2007, 36(6): 691-693.
- [19] 邢时龙, 贾彬. 肝细胞癌预后影响因素的研究进展 [J]. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2015, 9(24): 140-144.
- [20] Nishio T, Taura K, Koyama Y, *et al.* Prediction of posthepatectomy liver failure based on liver stiffness measurement in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Surgery*, 2016, 159(2): 399-408.
- [21] 刘朝辉, 杜振双, 林建泉, 等. 原发性肝癌肝切除术后发生肝功能衰竭的围术期影响因素分析 [J]. *肝胆外科杂志*, 2016, 24(5): 375-377.

(收稿日期: 2018-01-23; 修回日期: 2018-02-10)

(责任编辑: 叶华珍; 英文编辑: 吕锴烽)