文章编号:1000-5404(2006)14-1529-03

论著

根治性肝切除肝细胞癌术后患者肝功能与其预后关系的临床研究

吕文平[1],于学军[2],董家鸿[1] (第三军医大学:[1]西南医院全军肝胆外科研究所,重庆 400038,[2]新桥医院心血管内科,全军心血管内科中心,重庆 400037)

提 要:目的 评价肝脏功能指标对根治性肝切除肝细胞癌(HCC)术后长期存活的影响。**方法** 选取1991年1月-2002年6月西南医院肝胆外科实施根治性肝切除,且具有完整随访资料、临床资料的234例HCC,分析血清ALT(谷丙转氨酶)、AST(谷草转氨酶)、GGT(谷氨酰转肽酶)、ALP(碱性磷酸酶)、TBIL(总胆红素)、ALB(白蛋白)和Child-Pugh分级及肝硬化等肝功能指标对于HCC肝切除后长期存活的影响。寿命表法计算生存率,Kaplan-Meier乘积极限法绘制生存曲线,log-rank检验比较生存时间差异。**结果** 血清ALP、GGT、TBIL和Child-Pugh分级及肝硬化显著影响HCC术后生存时间($P<0.05$),而血清ALT、AST、ALB不影响HCC预后($P>0.05$)。**结论** 肝脏功能损伤对HCC预后具有明显的影响,而ALP、GGT、TBIL、Child-Pugh分级和肝硬化是影响HCC预后的重要指标。

关键词:肝细胞癌;预后;肝脏功能
中图法分类号:R333.4;R730.7;R735.7 **文献标识码**:A

Prognostic value of liver function in patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection

LU Wen-ping[1], YU Xue-jun[2], DONG Jia-hong[1] ([1]Department of Hepatobiliary Surgery, Southwest Hospital, Chongqing 400038, [2]Department of Cardiology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To evaluate the prognostic value of liver function in patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection. **Methods** A retrospective study was carried out in 234 patients after hepatic resection for HCC (214 men and 20 women), form January 1991 to June 2002 at Southwest Hospital. Survival rate was analyzed by using the actuarial life-table method. Kaplan-Meier and log-rank tests were used to compare survival rate of our patients with different liver function. **Results** Kaplan-Meier log-rank analysis revealed that gamma-glutamyl transferase (GGT) ($\chi^2=13.44$, $P=0.000\ 2$), alkaline phosphates (ALP) ($\chi^2=7.56$, $P=0.006\ 0$), total bilirubin (TBIL) ($\chi^2=16.73$, $P<0.001$), liver cirrhosis ($\chi^2=6.19$, $P=0.012\ 9$), Child-Pugh classification ($\chi^2=26.19$, $P<0.001$) were significant predictors in patients with HCC after hepatic resection, but alanine aminotransferase (ALT) ($\chi^2=0.388\ 1$, $P=0.388\ 1$), aspartate aminotransferase (AST) ($\chi^2=0.89$, $P=0.344\ 3$) and albumin (ALB) ($\chi^2=0.87$, $P=0.352\ 0$) were not significant prognostic factors. **Conclusion** Impaired liver function affects the long-term survival in HCC after hepatic resection. Significant prognostic factors were GGT, ALP, TBIL, liver cirrhosis and Child-Pugh classification.

Key words: hepatocellular carcinoma; prognosis; liver function

中国属于全球肝癌发病率较高的地区,肝癌死亡率达20.4/10万,占全部恶性肿瘤死亡的18.8%,仅次于胃癌位居第二[1],其中大多数为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC),多数是在慢性肝病基础上发展起来的,肿瘤以外的肝组织肝功能状态也是影响HCC预后的关键因素。因此,明确影响HCC预后的肝脏功能指标,不仅有利于判断患者预后,而且还可以指导临床合理选择治疗方案。

本研究以我院具有完整随访资料和临床资料的234例根治性切除HCC为研究对象,明确影响HCC术后长期存活的肝脏功能指标。

作者简介:吕文平(1973-),男,河北省景县人,博士,主治医师,主要从事肝细胞癌诊治方面的研究,现在中国人民解放军总医院全军肝胆外科研究所。电话:(010)66937322, E-mail: lwpss@tmmu.com.cn
通讯作者:董家鸿,电话:(023)68754168, E-mail: jhongdong@hbsky.org
收稿日期:2005-06-16;修回日期:2005-10-11

1 对象与方法

1.1 病例选择

纳入标准:1991 年 1 月至 2002 年 6 月西南医院肝胆外科实施根治性肝切除且病理证实为 HCC 的病例。排除标准:围手术期出现严重影响身体健康并发症或死亡的病例;随访中非肝癌致死的病例。根治性肝切除标准[2]:①各种检查证实无远处转移;②术中 B 超证实剩余肝脏无病灶和大静脉癌栓完全取净;③病理证实切缘无癌细胞;④术后 1 个月复查 CT 或超声无病灶。

1.2 病例资料

本组病例共 234 例,男性 214 例,女性 20 例,年龄 11 ~ 80 (48.73 ± 11.41)岁,发病至就诊时间为(94.24 ± 14.56) d。

1.3 方法

①回顾性收集患者血清 ALT(谷丙转氨酶)、AST (谷草转氨酶)、GGT(谷氨酰转肽酶)、ALP(碱性磷酸酶)、TBIL(总胆红素)、ALB(白蛋白)和 Child-Pugh 分级及肝硬化等肝功能病例资料。②随访:电话或书信随访患者的生存状况,并明确死亡患者的具体死亡时间(以死亡通知书为准),随访时间 1.43 ~ 158.8 个月。

1.4 统计学处理

用 SPSS 11.0 统计软件进行统计分析,寿命表法计算生存率,Kaplan-Meier 乘积极限法绘制生存曲线,log-rank 检验比较生存时间差异,计量资料用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 234 例 HCC 病例生存情况

中位存活时间为 26.35 个月,1、3、5 年生存率分别是(69.66 ± 3.01)%、(41.02 ± 3.31)%、(29.08 ± 3.55)%。

2.2 各因素生存时间的比较

应用 log-rank 检验比较各组生存时间,发现 ALP、GGT、TBIL、肝硬化和 Child-Pugh 分级显著影响 HCC 根治性切除术的预后(表 1),而 ALT、AST、ALB 不影响 HCC 预后。

2.3 生存曲线比较

ALP ≤ 200 IU/L 病例 3、5 年生存率(44.27 ± 3.74)% 和 32.98 ± 4.20)%,ALP > 200 IU/L 病例 3 年生存率(21.81 ± 9.84)%,术后 5 年无存活病例;GGT ≤ 50 IU/L 病例 3、5 年生存率(53.35 ± 5.37)% 和(34.93 ± 6.19)%,GGT > 50 IU/L 病例 3、5 年生存率(29.90 ± 4.15)% 和(21.82 ± 4.40)%;TBIL ≤ 21 μmol/L 病例 3、5 年生存率(44.49 ± 3.92)% 和(32.19 ± 4.29)%,TBIL > 21 μmol/L 病例 3、5 年生存率(29.04 ± 6.00)% 和(18.06 ± 5.94)%;Child-Pugh A 级 3、5 年生存率(42.12 ± 3.52% 和(28.41 ± 3.83)%;Child-Pugh B 级 3 年生存率(5.88 ± 5.71)%,5 年无存活病例(图 1);不合并肝硬化病例 3、5 年生存率为(52.90 ± 6.02)% 和(40.96 ± 6.48)%,合并肝硬化病例 3、5 年生存率(36.28 ± 3.93)% 和(23.33 ± 4.24)%(图 2)。

表 1 肝功能指标对 234 例肝切除 HCC 预后影响(log-rank 检验)

临床因素	病例数	构成比(%)	中位存活时间(月, CI 95%)	χ^2	P
ALT (IU/L)				0.388 1	0.388 1
≤40	116	49.6	30.47(21.97 - 38.97)		
>40	118	50.4	21.40(12.77 - 30.03)		
AST (IU/L)				0.89	0.344 3
≤40	66	28.2	36.63(12.86 - 60.40)		
>40	168	71.8	23.83(17.80 - 29.86)		
ALP (IU/L)				7.56	0.006 0
≤200	213	91.0	27.03(18.29 - 35.77)		
>200	21	9.0	8.43 (4.06 - 12.8)		
GGT (IU/L)				13.44	0.000 2
≤50	96	41.0	41.70 (28.71 - 54.69)		
>50	138	59.0	18.00(14.69 - 21.31)		
TBIL (μmol/L)				16.73	P < 0.001
≤21	175	74.8	32.4(25.26 - 39.54)		
>21	59	25.2	8.87(3.27 - 14.27)		
ALB (g/L)				0.87	0.352 0
≤35	18	7.7	15.77(14.25 - 17.29)		
>35	216	92.3	25.53(18.73 - 32.33)		
Child-Pugh				26.19	P < 0.001
A	217	92.7	27.67(20.67 - 34.67)		
B	17	7.3	6.07(1.36 - 10.78)		
肝硬化				6.19	0.012 9
无	68	29.1	40.33(27.02 - 53.64)		
有	166	70.9	22.97 (18.35 - 27.59)		

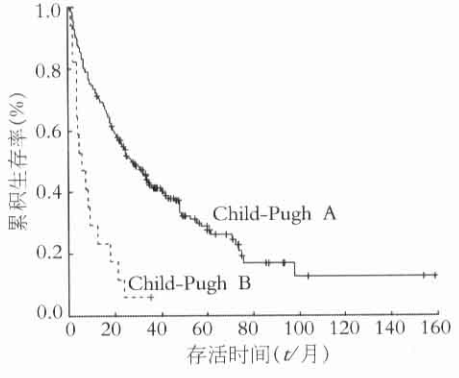


图 1 234 例根治性肝切除 HCC Child-Pugh 分级对预后的影响

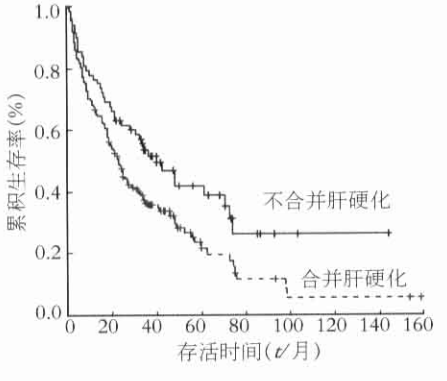


图 2 234 例根治性肝切除 HCC 肝硬化对预后的影响

3　讨论

我国肝癌大多数是在严重的肝病基础上发生的，全国肝癌协作组报道 30 年尸检中肝癌合并肝硬化高达 84.6%[3]，因此，肝脏功能成为影响 HCC 预后的重要因素，而明确影响 HCC 预后的肝脏功能指标具有重要临床实际意义。

3.1　ALP、GGT、TBIL 对 HCC 预后的影响

肝脏是血清中 ALP 主要来源之一，肝癌中升高原因可能系局限性胆道梗阻而致使胆汁诱导肝胆细胞合成升高[4]，我们研究结果提示 ALP 超过 200 IU/L 严重影响根治性切除术后的 HCC 病例的术后存活时间（$P=0.006$）。Leung 等研究中也证实 ALP 超过 200 IU/L 是影响 HCC 长期存活的独立因素[5]，甚至在结直肠癌转移性肝癌病例中，ALP 升高也是预后不良的重要因素[6]。HCC 病例血清 ALP 水平与血清激活素（activin）和卵泡抑素（follistatin）浓度具有明显的相关性，而激活素和卵泡抑素在肝细胞再生和维持肝脏正常体积中具有重要的作用[7]。

GGT 存在于肝细胞和胆管内皮细胞中，是催化谷胱甘肽水解和谷氨酰残基转移的重要酶，其不仅与 HCC 发生发展密切相关，而且 HCC 癌组织和癌旁组织中高表达 GGT mRNA 与肿瘤的早期复发和死亡密切相关[8]，我们研究结果提示血清 GGT 水平超过 50 IU/L HCC 累积生存率和中位存活时间明显下降（$P=0.000\ 2$）。

当 TBIL 超过 21 μmol/L 时，HCC 术后累积生存率和中位存活时间明显降低（$P<0.01$），血清 TBIL 水平与肝脏功能、胆汁分泌以及红细胞溶解有关，其可能是最能够真实是反应肝脏功能的指标，不仅在肝脏功能判断标准如 Child-Pugh 分级和 MELD 模型（终末期肝病预后模型）中是重要变量之一，而且在 HCC 预后预测系统中也是独立影响因素之一[5]。

3.2　肝硬化和 Child-Pugh 分级对 HCC 预后的影响

随着人们对于 HCC 肝脏基础的重视，越来越多研究发现合并肝硬化 HCC 较不合并肝硬化 HCC 预后差，肝硬化已经是临床判断 HCC 的重要因素之一，不合并肝硬化病例 3、5 年生存率为（52.90 ± 6.02）和（40.96 ± 6.48）%，合并肝硬化病例 3、5 年生存率为（36.28 ± 3.93）和（23.33 ± 4.24）%，二者存在显著性差异（$P=0.012\ 9$）。而相当比例的 HCC 是在乙型肝炎肝硬化的基础上发展来的，本组病例合并肝硬化者 70.9%，而我国肝炎血清流行病学调查显示，乙型肝炎表面抗原流行率为 9.75%，HBV 总感染流行率约 60%[9]，因此乙型肝炎肝硬化已经成为严重影响我国肝癌预后的重要疾病。

我们研究还发现 Child-Pugh 分级也是影响 HCC 的重要因素，Child-Pugh A 级 5 年生存率为（28.41 ± 3.83）%，实施肝切除效果较好，因此，根治性肝切除成为 Child-Pugh A 级早期 HCC 的一线治疗方案[10]，而 Child-Pugh B 级术后 5 年已无存活病例，实施肝切除后效果较差，肝切除不应当为其手术适应证，肝移植成为其首选的治疗方案[11]。

总之，肝脏功能可严重影响 HCC 的预后，对于合并 GGT、ALP、TBIL 升高的肝硬化病例以及 Child-Pugh 分级 B 级等严重肝功能损害的早期 HCC，实施肝切除无疑更进一步加重肝脏功能的损害，进而导致术后预后不良，而肝移植已成为这些病例选择的最佳的治疗方案[11]。

参考文献：

[1] 张思维，李连弟，鲁凤珠，等. 中国 1990～1992 年原发性肝癌死亡调查分析[J]. 中华肿瘤杂志，1999，21(4)：245－249.

[2] IIZUKA N，OKA M，YAMADA-OKABE H，*et al*. Oligonucleotide microarray for prediction of early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. Lancet，2003，361(9361)：923－929.

[3] 应越英. 肝细胞癌与肝硬变和乙型肝炎的关系[J]. 中华医学杂志，1982，62(5)：257－261.

[4] 吕文平，董家鸿. 肝细胞癌分期评价与展望[J]. 消化外科，2005，4(5)：374－378.

[5] LEUNG T W，TANG A M，ZEE B. *et al*. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system，the Okuda staging system，and the Cancer of the Liver Italian Program staging system：a study based on 926 patients[J]. Cancer，2002，94(6)：1760－1769.

[6] KLOMPJE J，PETRELLI N J，HERRERA L，*et al*. The prognostic value of preoperative alkaline phosphatase for resection of solitary liver metastasis from colorectal carcinoma[J]. Eur J Surg Oncol，1987，13(4)：345－347.

[7] YUEN M F，NORRIS S，EVANS L W，*et al*. Transforming growth factor－beta 1，activin and follistatin in patients with hepatocellular carcinoma and patients with alcoholic cirrhosis[J]. Scand J Gastroenterol，2002，37(2)：233－238.

[8] SHEEN I S，JENG K S，TSAI Y C. Is the expression of gamma-glutamyl transpeptidase messenger RNA an indicator of biological behavior in recurrent hepatocellular carcinoma ?[J]. World J Gastroenterol，2003，9(3)：468－473.

[9] 戴志澄，祁国明. 乙型病毒性肝炎的流行特征[M]//中国病毒性肝炎血清流行病学调查. 上卷. 北京：科学技术文献出版社，1997：39－59.

[10] POON R T，FAN S T，LO C M，*et al*. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function：implications for a strategy of salvage transplantation[J]. Ann Surg，2002，235(3)：373－382.

[11] LAU W Y. Management of hepatocellular carcinoma[J]. J R Coll Surg Edinb，2002，47(1)：389－399.

（编辑　王　红）