论著

文章编号:1000-5404(2009)23-2358-03

脉动色素浓度测定法检测有效肝脏血流量对肝病患者的临床意义

李 昆,冯晓彬,林 恒,郑 平,张玉君,郑树国 (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 介绍一种肝储备功能与肝脏有效血流量(effective hepatic blood flow, EHBF)的检测方法,探讨其临床意义。**方法** 采用脉动色素浓度测定法(pulse dye densitometry, PDD)和传统的分光光度仪比色法同时检测92例患者吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)15 min滞留率($ICGR_{15}$),分析检测结果的相关性;采用PDD法检测1 181例肝癌、85例门脉高压和120例肝血管瘤患者$ICGR_{15}$、ICG清除率(K)、全身血容量(BV)、心输出量(CO)及EHBF。**结果** PDD测定法检测的$ICGR_{15}$与分光光度仪比色法的测定结果显著相关($y=0.789x+2.109$, $r=0.945$, $P<0.01$)。肝癌和门脉高压患者EHBF较肝血管瘤组显著降低,$ICGR_{15}$和CO显著升高。$ICGR_{15}$值小于10%的肝癌患者EHBF平均为1.233 L/min,EHBF随着$ICGR_{15}$的升高显著降低;60岁以上肝癌患者K值、CO和EHBF较60岁以下组均显著降低。**结论** 脉动色素浓度测定法具有无创、实时、便捷等优点,检测的各项数据对评估肝储备功能和EHBF,把握手术方式和范围有一定的参考价值。

关键词: 脉动色素浓度测定法;肝储备功能;有效肝脏血流量;吲哚菁绿;肝癌
中图法分类号: R197.39; R322.47; R735.7 **文献标识码:** A

Clinical significance of pulse dye densitometry in effective hepatic blood flow detection

LI Kun, FENG Xiao-bin, LIN Heng, ZHENG Ping, ZHANG Yu-jun, ZHENG Shu-guo (PLA Institute of Hepatobiliary Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To introduce a new method for measuring hepatic reserve function and effective hepatic blood flow (EHBF), and to assess its clinical significance. **Methods** The correlation between indocyanine green retention rate at 15 min ($ICGR_{15}$) measured by pulse dye densitometry (PDD) and spectrophotometry was analyzed in 92 patients. 1181 patients with hepatocellular carcinoma (HCC), 85 patients with portal hypertension and 120 patients with hepatic hemangioma were enrolled in this study. $ICGR_{15}$, plasma dye clearance rate (K), blood volume (BV), cardiac output (CO) and EHBF were detected by PDD. **Results** $ICGR_{15}$ measured by spectrophotometry in vitro in blood samples was significantly correlated with that obtained by PDD method ($y=0.789x+2.109$, $r=0.945$, $P<0.01$). EHBF obtained from patients with HCC or portal hypertension were obviously lower than those from patients with hepatic hemangioma, but $ICGR_{15}$ and CO in the two groups were higher than those in the hepatic hemangioma group. The mean value of EHBF from patients with HCC was 1.233 L/min when $ICGR_{15}$ was less than 10%. EHBF decreased with the increase of $ICGR_{15}$. K, CO and EHBF in HCC patients above the age of 60 were significantly lower than those in patients below the age of 60. **Conclusion** PDD is a kind of noninvasive, real-time and convenient approach to assess hepatic reserve function and EHBF, which is helpful for surgeons to decide the range of operation.

Key words: pulse dye densitometry; hepatic reserve function; effective hepatic blood flow; indocyanine green; hepatocellular carcinoma

手术切除肿瘤是治疗肝癌的最有效手段。由于许多肝癌患者合并有肝硬化,因而术前全面详细的了解患者肝脏功能状态,特别是评估肝储备功能越来越受到重视,已成为决定是否手术以及术式抉择和判断预后的重要前提[1,2]。对于肝硬化时肝脏血流动力学的变化检查,由于操作复杂,可重复性及患者依从性较差,往往未能得到足够重视和广泛应用。近年来,我们采用DDG-3300K肝脏储备功能检测系统,以脉动色素浓度测定法(pulse dye densitometry, PDD)检测吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)15 min滞留率($ICGR_{15}$),评估患者肝储备功能,同时检测患者心脏输出功能等

作者简介:李 昆,男,云南省昆明市人,副主任技师,主要从事肝脏储备功能及能量代谢方面的研究,发表论文8篇,现在成都军区总医院中心实验室。电话:(028)86571222,E-mail:kunli2005@sina.com
通信作者:郑树国,电话:(023)68765806
收稿日期:2009-04-20;修回日期:2009-06-06

相关血流动力学指标,包括有效肝脏血流量(effective hepatic blood flow, EHBF)[3]。本研究对 1 181 例肝癌患者的肝储备功能及 EHBF 检测结果作回顾性分析,为临床工作提供参考。

1　资料与方法

1.1　研究对象

2006 年 2 月至 2009 年 2 月我院肝胆外科收治的经影像学及临床检验确诊,且无胆道梗阻的肝癌患者 1 181 例,其中男性 1 023 例,女性 158 例,平均年龄 48.77(15 ~ 86)岁,60 岁以上患者 233 例。同期检测了门脉高压患者 85 例(男/女:61/24),平均年龄 45.42(17 ~ 70)岁;肝血管瘤患者 120 例(男/女:49/71),平均年龄 44.04(26 ~ 74)岁。

1.2　试剂仪器

注射用 ICG(25 mg/瓶)为沈阳济世制药有限公司生产,DDG-3300K 肝储备功能检测系统为日本光电工业株式会社生产。

1.3　检测方法

开启 DDG 仪器,依次输入患者血红蛋白值(Hb,g/dl)、ICG 注入量(mg)、体质量(kg)、身高(cm)。以 5 ml 无菌注射用水稀释 25 mg ICG,配成浓度为 5 mg/ml。患者静卧,将鼻探头连接于患者鼻翼处,此时可得到血氧饱和度值和脉搏值,检测开始时自肘静脉处 5 s 内注入 0.5 mg/kg ICG 溶液,同时启动仪器。30 s 后,仪器即显示心搏出量(Cardiac Output, CO;单位 L/min)和心系数(Cardiac Index, CI;单位 L/(min · m^2));6 min 后,显示血容量(blood volume, BV;单位 L)和 K 值(ICG 血浆清除率),检测完成。仪器自动拟算出各相关指标。

研究初期我们对 92 例肝癌患者同时采用分光光度法检测 $ICGR_{15}$。患者先抽取 3 ml 静脉血,在注入上述 ICG 溶液 15 min 后,自另侧肘静脉再抽取静脉血 3 ml,离心分离血清,在 805 nm 波长下比色测定吸光度,经标准曲线计算获得相应结果。

1.4　统计方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 13.0 统计软件进行样本均数间比较、线性回归相关性分析以及 χ^2 检验。

2　结果

相关性检验结果表明,DDG 仪器检测值与分光光度比色法检测值显著相关[$r = 0.945$, $y = 0.789x + 2.109$, $P < 0.01$;检测结果的差值为(2.945 ± 2.988)%,见图 1]。

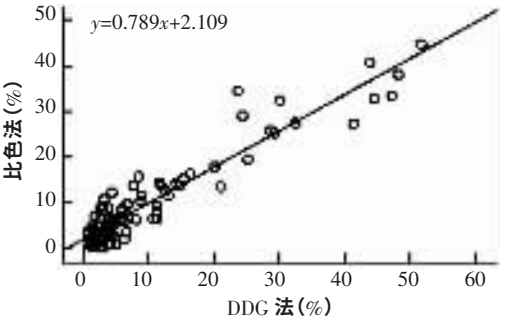


图 1　DDG 法与比色法检测 $ICGR_{15}$ 的相关性

与肝血管瘤组比较,肝癌患者 $ICGR_{15}$ 和 CO 显著升高,K 值、EHBF 和 EHBF/CO 显著降低。与肝血管瘤组和肝癌组比较,门脉高压组 $ICGR_{15}$ 显著升高,K 值、EHBF 和 EHBF/CO 显著降低(表 1)。肝血管瘤组、肝癌组和门脉高压组分别有 4.17%(5/120)、26.50%(313/1 181)和 71.76%(61/85)的患者 $ICGR_{15}$ 检测值大于 10%,经 χ^2 检验,差异显著($P < 0.01$)。

将肝癌患者按 $ICGR_{15}$ 检测值分组,各组患者在年龄、体质量、性别等方面无统计学差异。有 73.50% 的肝癌患者 $ICGR_{15}$ 值小于 10%。随着 $ICGR_{15}$ 的升高,EHBF 逐渐降低,CO 逐渐升高。当 $ICGR_{15}$ 大于 40% 时,EHBF 降低至 0 ~ 10% 组的 25.30%,仅占 CO 值的 4.0%(表 2)。

60 岁以上肝癌患者 $ICGR_{15}$ 较 60 岁以下组略有升高,而 K 值、EHBF 和 CO 分别降低了 12.82%($P < 0.05$)、19.06% 和 10.32%($P < 0.01$,表 3)。

表 1　肝血管瘤组、肝癌组、门脉高压组各检测指标变化

组别	n	$ICGR_{15}(\bar{x} \pm s,\%)$	$K(\bar{x} \pm s)$	$EHBF(\bar{x} \pm s,L/min)$	$BV(\bar{x} \pm s,L)$	$CO(\bar{x} \pm s,L/min)$	EHBF/CO (%)
肝血管瘤组	120	3.18 ± 4.27	0.255 ± 0.054	1.277 ± 0.383	5.311 ± 1.391	5.745 ± 2.025	23.1
肝癌组	1 181	9.28 ± 10.31[a]	0.190 ± 0.065[a]	1.065 ± 0.437[a]	5.638 ± 1.379	6.352 ± 2.175[a]	17.5[a]
门脉高压组	85	19.40 ± 13.95[ab]	0.133 ± 0.073[ab]	0.712 ± 0.380[ab]	5.523 ± 1.623	6.930 ± 3.370[a]	11.9[ab]

a: $P < 0.01$,与肝血管瘤组比较; b: $P < 0.01$,与肝癌组比较

表 2　1 181 例肝癌患者按 $ICGR_{15}$ 检测值分组各检测指标变化

组别	n	$ICGR_{15}(\bar{x} \pm s,\%)$	$K(\bar{x} \pm s)$	$EHBF(\bar{x} \pm s,L/min)$	$BV(\bar{x} \pm s,L)$	$CO(\bar{x} \pm s,L/min)$	EHBF/CO(%)
0 ~ 10%	868	4.39 ± 2.36	0.220 ± 0.044	1.233 ± 0.365	5.635 ± 1.380	6.432 ± 2.131	20.5
>10%,≤20%	158	13.80 ± 2.83[b]	0.134 ± 0.014[b]	0.743 ± 0.206[b]	5.547 ± 1.358	6.643 ± 2.127	12.2[b]
<20%,≤30%	79	24.43 ± 2.95[b]	0.095 ± 0.008[b]	0.529 ± 0.155[b]	5.576 ± 1.544	7.036 ± 2.709[a]	8.0[b]
>30%,≤40%	42	34.78 ± 2.91[b]	0.071 ± 0.056[b]	0.412 ± 0.096[b]	5.837 ± 1.298	6.830 ± 2.090	6.4[b]
>40%	34	46.60 ± 6.66[b]	0.052 ± 0.009[b]	0.312 ± 0.088[b]	6.021 ± 1.111	7.948 ± 1.595[b]	4.0[b]

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与 0 ~ 10% 组比较

表 3　1 181 例肝癌患者按年龄分组各检测指标变化

组别	n	$ICGR_{15}(\bar{x} \pm s,\%)$	$K(\bar{x} \pm s)$	$EHBF(\bar{x} \pm s,L/min)$	$BV(\bar{x} \pm s,L)$	$CO(\bar{x} \pm s,L/min)$	EHBF/CO(%)
<60 岁	948	8.82 ± 10.36	0.195 ± 0.066	1.107 ± 0.447	5.711 ± 1.386	6.668 ± 2.232	17.9
≥60 岁	233	11.15 ± 9.89	0.170 ± 0.057[a]	0.896 ± 0.346[b]	5.342 ± 1.311	5.980 ± 1.829[b]	16.2

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与 <60 岁组比较

3 讨论

肝功能衰竭是肝癌切除术后的严重并发症,其发生主要与肝硬化引起的肝储备功能下降有关。故术前正确评估肝储备功能,是术中合理掌握切肝量,避免肝功能衰竭的重要措施之一。$ICGR_{15}$对外科术式、手术时机的选择,确定安全肝切除量,评估预后等具有指导意义,且与肝硬化程度密切相关;在评估肝储备功能方面,$ICGR_{15}$更优于 Child-Pugh 分级[1-6]。

传统的分光光度法检测 ICG 浓度,是在 805 nm 波长下通过比色获得结果。这一方法需要多次(2 ~ 4 次)抽血,同时抽血时间的控制对结果的准确性有着直接影响。DDG 肝储备功能分析系统依据脉搏色素密度测定的原理[7,8],以 2 个不同的波长照射组织获得透过光的脉冲,测量血中 2 种吸光物质的浓度比,从而计算出各相关指标。我们将传统的采血后分光光度仪比色与 PDD 测定法检测的 ICG 浓度进行比较,结果显示 PDD 测定法检测的 $ICGR_{15}$值与比色法测得的结果显著相关,且具有不抽血、操作简便、实时动态、影响因素少等优点,与文献[6]报道相似。

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[9]。EHBF 可以反映肝脏血流灌注和细胞代谢状况的变化,是一个评价肝脏区域灌流和代谢是否有效的敏感指标。通常认为正常人全肝血流量约为 1 500 ml/min,占心搏出量的 25% ~40%,其中门静脉血流量为 1 100 ml/min,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[10]。Iijima 等[11]采用 PDD 测定法检测了 16 例胃肠肿瘤患者麻醉期间的相关指标,其中 EHBF 为(1.46 ± 0.60)L/min。我们的检测结果表明,肝血管瘤患者 EHBF 平均为 1.277 L/min,而肝癌组、门脉高压组 EHBF 显著降低;在肝癌组,当 $ICGR_{15}$小于 10%,EHBF 平均为 1.233 L/min;随着 $ICGR_{15}$升高,EHBF 显著降低,而 CO 却逐渐升高。提示当肝脏发生病变,特别是肝硬化时,一方面由于肝细胞结构和功能受损、肝纤维化增生等因素导致肝窦毛细血管化、假小叶形成以及门静脉阻力升高,从而使有效肝血流量减少,肝储备功能降低;另一方面,为提供有效的肝脏血流灌注量,机体处于高动力循环状态,心搏出量可代偿性增加。

老年患者因其生理性改变而在手术耐受方面有一定限制,我们因此比较了 60 岁以上肝癌患者各指标与小于 60 岁的差异,结果显示 60 岁以上者 K 值、EHBF 和 CO 较 60 岁以下组降低($P < 0.01$),表明除疾病因素外,随着年龄增加和机体老化,各重要器官功能有一定的衰减。

本研究得到的 EHBF 是通过血容量和 ICG 清除速率计算出来的估计值,不能区分门静脉和肝动脉入肝血流量,亦无法判断血流方向和速度,检测对象亦非正常人群,但因是无创操作,患者和医师易于接受,且不受麻醉和手术的干扰,更接近于生理状态,对临床有一定的参考意义。在检查过程中我们发现,鼻探头的轻微移动可导致出现检测曲线的噪音位差或检测中断;推注 ICG 的速度过慢,可使初始的稀释色素浓度 D_0值降低,初循环变宽,从而使计算出的 BV 值增大,造成误差。这些都需要在检测中加以注意。

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] 何 鹏, 仇毓东, 丁义涛, 等. 脉动色素浓度测定法行 ICG 清除试验检测肝储备功能的临床应用[J]. 肝胆外科杂志, 2006, 14(3): 189 - 191.

[3] 康玮玮,周 莉,刘旭华,等. 肝硬化患者吲哚菁绿清除试验的临床评价[J]. 中华消化外科杂志, 2009, 8(4): 300 - 301.

[4] 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.

[5] Fazakas J, Mandli T, Ther G, *et al*. Evaluation of liver function for hepatic resection[J]. Transplant Proc, 2006, 38(3): 798 - 800.

[6] 樊 嘉, 史颖弘. 肝癌手术治疗进展[J]. 中华消化外科杂志, 2009, 8(2): 94 - 95.

[7] 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]. J Clin Monit Comput, 1998, 14(7 - 8): 477 - 484.

[8] Iijima T, Aoyagi T, Iwao Y, *et al*. Cardiac output and circulating blood volume analysis by pulse dye-densitometry[J]. J Clin Monit, 1997, 13(2): 81 - 89.

[9] Hashimoto M, Watanabe G. Hepatic parenchymal cell volume and the indocyanine green tolerance test[J]. J Surg Res, 2000, 92(2): 222 - 227.

[10] 漆德芳. 肝硬化[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2000: 210 - 222.

[11] Iijima T, Ohishi F, Tatara T, *et al*. Effect of continuous infusion of prostaglandin E1 on hepatic blood flow[J]. J Clin Anesth, 2001, 13(4): 250 - 254.

(编辑 王 红)