

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.04.16

❖ 论著 ❖

白蛋白-胆红素评分联合凝血酶原时间预测肝癌患者肝切除术后肝功能衰竭的价值

黄博, 杨林, 孙艺波, 杨涛, 柏强善, 阴继凯

(空军军医大学唐都医院普外科, 陕西 西安 710038)

【摘要】目的: 分析白蛋白-胆红素 (ALBI) 评分联合凝血酶原时间 (PT) 预测肝癌患者肝切除术后肝功能衰竭 (PHLF) 的价值。**方法:** 选取 171 例原发性肝癌患者行回顾性研究, 根据是否发生 PHLF 将 171 例患者分为研究组 (发生 PHLF) 和对照组 (未发生 PHLF), 比较分析两组患者术前血液指标、ALBI 评分、吲哚菁绿 (ICG) 试验结果及 PHLF 发生情况。**结果:** 研究对象中共有 36 例患者发生 PHLF, 发生率为 20.93%。研究组患者中大范围切除术比例高于对照组 ($P < 0.05$), PT 水平高于对照组, 血清白蛋白水平低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 研究组患者 ALBI 评分和 ICR-R15 均高于对照组 ($P < 0.05$); PT、ALBI 评分、ICG-R15 预测 PHLF 的受试者工作特征曲线下面积 (AUCROC) 分别为 0.62、0.738、0.730 ($P < 0.05$); 当 ALBI 评分与 PT 进行联合检测时, AUCROC 提高至 0.875 ($P < 0.05$), 灵敏度为 0.944, 均高于 ICG-R15 与 PT 的联合检测 (AUCROC 为 0.734, 灵敏度为 0.444)。**结论:** 相对于传统的 ICG 试验, ALBI 评分预测原发性肝癌 PHLF 的价值较高, 将其与 PT 进行联合应用能够提高预测效率。

【关键词】 白蛋白-胆红素评分; 凝血酶原时间; 原发性肝癌; 肝切除术后肝功能衰竭

【中图分类号】 R735.7 **【文献标志码】** A

Analysis on the value of albumin-bilirubin score combined with prothrombin time in predicting posthepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma

HUANG Bo, YANG Lin, SUN Yi-bo, YANG Tao, BAI Qiang-shan, YIN Ji-kai

(Department of General Surgery, Tangdu Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi, China)

【Abstract】 Objective: To analyze the value of albumin-bilirubin (ALBI) score combined with prothrombin time (PT) in predicting posthepatectomy liver failure (PHLF) in patients with hepatocellular carcinoma. **Methods:** 171 patients with primary hepatocellular carcinoma were selected as the study subjects, they were divided into the study group (with PHLF) and the control group (without PHLF) according to whether PHLF occurred or not. The preoperative blood indexes, ALBI scores, Indocyanine Green (ICG) test results and the occurrence of PHLF were analyzed retrospectively. **Results:** 36 cases had PHLF, the incidence was 20.93%. The proportion of large-scale resection of the patients in the study group was higher than that in the control group ($P < 0.05$), the PT level of the patients in the study group was higher than that in the control group, the serum albumin level was lower than that in the control group, and the differences between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). The ALBI score and ICR-R15 of the patients in the study group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The area under receiver operating characteristic curve (AUCROC) of PT, ALBI score and ICR-R15 were 0.62, 0.738 and 0.730, respectively ($P < 0.05$). When ALBI score and PT were combined, AUCROC was increased to 0.875 ($P < 0.05$), and the sensitivity was 0.944, which were higher than those of ICR-R15 combined with PT (AUCROC = 0.734, the sensitivity was 0.444). **Conclusion:** Compared with the conventional ICG test, ALBI score has a higher value in predicting PHLF of primary hepatocellular carcinoma. When it is combined with PT, the prediction efficiency can be improved.

【Key words】 Albumin - bilirubin score; Prothrombin time; Primary hepatocellular carcinoma; Posthepatectomy liver failure

原发性肝癌是我国临床常见的恶性肿瘤之一, 全球有一半的原发性肝癌患者出现在中国^[1], 其发

病率位居恶性肿瘤的第4位, 死亡率高居第2位^[2], 对我国人群的身心健康造成了严重的威胁。肝切除

基金项目: 陕西省科技统筹创新工程计划项目(2015KTCL03-05)

作者简介: 黄博(1985-), 男, 硕士, 主治医师。E-mail: king1355@yeah.net

通讯作者: 阴继凯。E-mail: 326026382@qq.com

术是治疗肝癌的最重要方法,但手术会对剩余肝脏造成严重的创伤,术前肝功能欠佳的患者可能在术后出现暴发性肝衰竭而死亡。肝切除术后肝衰竭(posthepatectomy liver failure, PHLF)也成为导致肝癌患者围手术期死亡的主要原因,其发生率超过 13%,占全部肝切除术后死亡原因的 18% ~ 75%^[3]。因此,在术前对患者的 PHLF 风险进行有效的预测和评价,对于指导临床医生选择适当的术式和开展围术期临床工作具有十分重要的意义。近年来,临床研究采用白蛋白-胆红素(ALBI)评分、Child-Pugh(CP)评分、终末期肝病预后模型(MELD)评分、冬氨酸转氨酶与血小板比值指数(APRI)等多种评分体系及吲哚菁绿(ICG)试验等多种方法对肝癌患者术前肝功能和 PHLF 风险进行了预测^[4],取得了一定的进展,但尚无任何一种单一指标能够满足临床要求。相对来说,ALBI 评分在预测 PHLF 方面的价值优于 CP、MELD 等其它评分系统^[5]。凝血功能障碍是肝功能下降的重要表现,术前凝血功能可在一定程度上反映肝储备能力,进而提示 PHLF 发生风险,但国内外采用 ALBI 评分与凝血功能指标联合检测预测 PHLF 的研究较为缺乏。基于这一现状,本研究以传统的 ICG 试验为对照方法,对 ALBI 评分联合凝血酶原时间(PT)预测肝癌患者 PHLF 的价值进行了对比分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究资料

连续选取 2016 年 10 月至 2019 年 10 月在空军军医大学唐都医院肝胆外科就诊且符合本研究入选标准的 171 例原发性肝癌患者作为研究对象。对患者术前血液指标、ALBI 评分、ICG 试验结果及 PHLF 发生情况进行回顾性分析。

纳入标准:均符合中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局制订的《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》中的原发性肝癌诊断标准及根治性切除术指征^[6],巴塞罗那肝癌分期系统(BCLC)分期均为 B 期;均为择期于全身麻醉下行开腹肝癌根治性切除术;以 Pringle 法阻断肝门,均经术后病理检查证实;临床资料完整,术后生存时间长于 5 d。排除标准:合并心脏卒中、自身免疫疾病及肺、肾等其它重要器官功能不全的患者;合并其它部位恶性肿瘤的患者;合并血液疾病、凝血功能障碍或长期应用抗凝药物的患者;入组前已接受抗肿瘤治疗的患者。

1.2 观察指标

1.2.1 PHLF 发生情况 根据国际肝脏外科研究

组(ISGLS)制订的 PHLF 诊断标准^[7]对患者 PHLF 发生情况进行分析,并根据是否发生 PHLF 将其分为研究组(发生 PHLF)和对照组(未发生 PHLF)。

1.2.2 基线资料 对两组患者的年龄、性别、肝硬化史、合并基础疾病、手术范围、肿瘤直径等一般资料情况进行对比和分析。

1.2.3 术前血液指标 对两组患者术前常规检查的血清总胆红素(TBIL)、白蛋白(Alb)、甲胎蛋白(AFP)、谷丙转氨酶(GPT)、谷草转氨酶(GOT)水平及全凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)进行对比分析。

1.2.4 术前 ALBI 评分和 ICG 试验 根据术前 TBiL、Alb 水平,对两组患者的 ALBI 评分进行计算和对比,计算公式为 $ALBI \text{ 评分} = 0.66 \times \log TBiL - 0.085 \times Alb$ 。对两组患者术前 ICG 试验结果进行对比,试验方法为按 0.5 mg/kg 剂量静脉推注 ICG,注射 15 min 后采集静脉血样,测定血液 ICG 滞留量,以血液滞留量占注射总量的百分比计算 ICG 试验 15 min 代谢率(ICG-R15)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组均数比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法进行分析;各观察指标预测 PHLF 的价值采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行分析,以 ROC 曲线下面积(AUCROC)作为衡量依据,以曲线拟合方式计算多指标联合检测的 AUCROC,取 Youden 指数最大时作为 Cut-off 值并计算在 Cut-off 值下的灵敏度和特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

171 例原发性肝癌患者中有 36 例发生 PHLF,发生率为 20.93%。研究组患者中大范围切除术比例高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者在年龄、性别、肝硬化史、合并基础疾病、肿瘤直径等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者术前血液指标比较

研究组患者的 PT 水平高于对照组,血清 Alb 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者其它术前血液指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者术前 ALBI 评分和 ICG-R15 比较

研究组患者的 ALBI 评分和 ICR-R15 均高于对

对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表1 两组患者基线资料的比较($\bar{x} \pm s$)

资料	研究组($n=36$)	对照组($n=135$)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.003	0.957
男性	30	113		
女性	6	22		
年龄(岁)	56.62 ± 3.18	55.64 ± 4.07	1.339	0.136
肝硬化史			0.181	0.670
是	21	84		
否	15	51		
糖尿病			0.041	0.840
是	9	36		
否	27	99		
高血压			0.555	0.456
是	11	33		
否	25	102		
切除范围			17.455	<0.001
≤3个 Couinaud 段	17	110		
>3个 Couinaud 段	19	25		
肿瘤直径(cm)	5.16 ± 1.26	5.08 ± 1.34	0.322	0.679

表2 两组患者术前血液指标的比较($\bar{x} \pm s$)

血液指标	研究组($n=36$)	对照组($n=135$)	t 值	P 值
AFP($\mu\text{g/L}$)	326.56 ± 46.68	337.64 ± 49.06	1.216	0.147
PT(s)	15.00 ± 3.28	13.82 ± 1.96	2.066	0.045
APTT(s)	34.81 ± 6.25	34.59 ± 4.87	0.226	0.785
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	13.51 ± 5.06	12.96 ± 4.78	0.606	0.396
Alb(g/L)	37.05 ± 2.68	41.02 ± 2.05	9.641	<0.001
GPT(U/L)	34.45 ± 9.82	33.82 ± 9.15	0.361	0.642
GOT(U/L)	35.56 ± 7.93	35.69 ± 8.17	0.085	0.917

表3 两组患者术前 ALBI 评分和 ICG-R15 比较($\bar{x} \pm s$)

指标	研究组($n=36$)	对照组($n=135$)	t 值	P 值
ALBI 评分(分)	-2.19 ± 0.66	-2.90 ± 0.78	4.982	<0.001
ICG-R15(%)	8.34 ± 2.86	6.02 ± 1.96	4.606	<0.001

2.4 ALBI 评分、ICG-R15、PT 预测 PHLF 的价值分析

PT、ALBI 评分、ICG-R15 预测 PHLF 的 AU-CROC 分别为 0.62、0.738、0.730($P < 0.05$); 当将 ALBI 评分与 PT 进行联合检测时, AUCROC 提高至 0.875($P < 0.05$), 灵敏度为 0.944, 均高于 ICG-R15 与 PT 的联合检测(AUCROC = 0.734, 灵敏度为 0.444)。见表4、图1。

表4 PT、ALBI 评分、ICG-R15 预测 PHLF 的 ROC 曲线分析

检测指标	AUCROC	标准误	P 值	AUCROC 的 95% CI	Cut-off 值	灵敏度	特异度
PT	0.620	0.065	<0.001	0.492 ~ 0.747	16.180	0.472	0.852
ALBI 评分	0.738	0.042	<0.001	0.656 ~ 0.821	-2.735	0.806	0.563
ICG-R15	0.730	0.052	<0.001	0.629 ~ 0.832	9.720	0.417	1.000
ALBI 评分联合 PT	0.875	0.029	<0.001	0.818 ~ 0.932		0.944	0.681
ICG-R15 联合 PT	0.734	0.053	<0.001	0.630 ~ 0.838		0.444	0.985

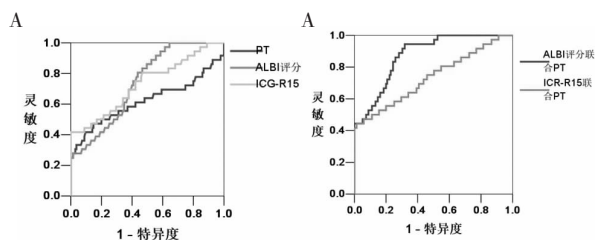


图1 PT、ALBI 评分、ICG-R15 预测 PHLF 的 ROC 曲线

A. PT、ALBI 评分、ICG-R15 单一指标预测 PHLF 的 ROC 曲线;
B. ALBI 评分联合 PT、ICG-R15 联合 PT 预测 PHLF 的 ROC 曲线。

3 讨论

本研究结果显示,肝癌患者的 PHLF 发生率约 20%,与国内的一些相关研究^[8]基本一致,但略高于其它一些国内报道^[9]和国外报道^[10],这可能与本研究选取的研究对象均为 BCLC B 期的中期肝癌患者而未纳入早期患者有关。本研究结果提示,发生 PHLF 患者中大范围切除比例较高,与相关循证医学研究^[11]结果基本一致。但其它的研究^[12]也提示,术中失血量、肿瘤直径、合并肝硬化、术中输血等因素可影响肝癌患者的 PHLF 风险。而且其它研

究^[13]结果显示,手术术式也可对 PHLF 风险产生影响,当肝癌的肿瘤最大径为 2 ~ 5 cm 且肝功能储备较好时,应尽量选用解剖性肝切除术;而对于肿瘤最大径 > 5 cm、微血管侵犯且肝硬化较重的患者,要重点预防 PHLF,此时应考虑行非解剖性肝切除术。可见,影响肝癌患者 PHLF 风险的因素十分复杂,不仅包括术前肝功能状态、肿瘤病情,也包括围术期治疗中的多种因素。临床医生应对于各类患者进行认真评估,加强围术期各个环节的把握和控制,努力降低 PHLF 的发生率,确保手术治疗效果。

本研究结果显示,与 PT、ICG-R15 相比,ALBI 评分在预测 PHLF 中的价值较高,这与国内的相关研究^[14]基本一致。还有研究^[15]将 ALBI 评分与 CP 评分做了比较,也证实了其具有较高的价值。侯玉丽等^[16]发现,ALBI 评分在预测肝硬化急性上消化道出血患者院内死亡、肝癌患者立体定向消融放射治疗后诱导放射性肝损伤、肝硬化合并肝性脑病等方面均具有一定的价值。究其原因是 ALBI 评分是以 TBIL 和 Alb 两个客观指标为依据建立的评分系统,规避了症状、体征等易受主观因素影响的指标,

而这两个指标能够较好地反映肝储备功能。胆汁的分泌量和胆汁成分水平均与肝功能存在着密切的联系,一般来说,在原发性肝癌切除术后,患者的血清总胆红素于术后4 d达到峰值,在术后14 d可降至正常水平,但也有一部分患者出现术后高胆红素血症,而术前胆红素水平是肝切除术后高胆红素血症的独立相关因素^[17-18]。血清蛋白水平的下降是慢性肝功能损害的重要表现,终末期慢性肝病患者会出现Alb、前白蛋白、转铁蛋白等多种血清蛋白水平的降低,而围术期输注Alb可改善肝切除术后患者的肝功能指标,降低手术对肝功能的损害^[19],此外,血清-腹水白蛋白梯度也与肝硬化患者的食管静脉曲张破裂出血风险及肝功能损害程度具有相关性^[20]。因此,在众多术前肝功能评分体系中,ALBI评分的评价准确度相对较高。尽管如此,采用ALBI评分单一指标进行肝切除术前肝功能评价仍然具有一定的局限性。本研究中,ALBI评分在Cutoff值下的灵敏度处于一般水平,特异度较低,显然难以满足临床需求,将ALBI评分与其它指标进行联合应用是目前提高评价效率的重要手段,近年来学者们也开展了相应的尝试性研究,并取得了一定的进展^[21]。本研究采用了PT作为联合检测指标,原因是原发性肝癌患者的凝血功能指标及组织因子、抗凝血酶Ⅲ等的活性变化能够反映患者的肝脏损害程度,与介入治疗和保守治疗相比较,手术治疗能够更加确切地改善凝血指标,而围术期凝血功能的变化与患者的远期生存率具有相关性^[22],故凝血功能指标与肝癌患者的病情和预后均具有相关性,具有一定的应用价值。本研究提示了相对于临床上常用的ICG试验,将ALBI与PT进行联合应用,对于PHLF具有更高的预测价值,其原因可能是ALBI评分与PT分别能够从不同的角度全面反映肝脏合成和物质代谢功能,进而能够有效评价肝切除术前围术期肝储备功能,但其确切机制仍需要进一步的研究予以讨论和证实。

综上所述,相对于传统的ICG试验,ALBI评分预测原发性肝癌PHLF的价值较高,将其与PT进行联合应用时,能够提高预测效率。

参考文献

[1] Liu Z, Mao X, Jiang Y, et al. Changing trends in the disease burden of primary liver cancer caused by specific etiologies in China[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(12): 5787-5799.
[2] Zheng R, Qu C, Zhang S, et al. Liver cancer incidence and mortality in China: Temporal trends and projections to 2030[J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(6): 571-579.
[3] Schreckenbach T, Liese J, Bechstein WO, et al. Posthepatectomy liver failure[J]. *Dig Surg*, 2012, 29(1): 79-85.

[4] 麦荣云,曾洁,叶甲舟,等.术前天冬氨酸转氨酶与血小板比值指数预测原发性肝癌肝切除术后肝衰竭的价值[J]. *第二军医大学学报*, 2019, 40(1): 61-67.
[5] 尹子霄,曹源,单人锋,等. Child-Pugh、MELD、ALBI评分预测肝癌R0切除术后肝衰竭风险的比较[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(7): 847-854.
[6] 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]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 24(12): 886-895.
[7] 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.
[8] 江多斯·帕依孜吾拉,吐尔洪江·吐逊,李涛,等. TSP-1和TGF- β 在肝切除术后肝衰竭预测中的价值[J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2019, 8(2): 149-153.
[9] 曾柏强,吴祥,冉义洪,等. 大范围肝切除术后肝衰竭危险因素分析[J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2018, 7(2): 143-146.
[10] Cai W, He B, Hu M, et al. A radiomics-based nomogram for the preoperative prediction of posthepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Surg Oncol*, 2019, 28(2): 78-85.
[11] 尹天圣,易亚阳,毛熙贤,等. 肝癌肝切除术后肝衰竭危险因素的Meta分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2014, 30(10): 1009-1014.
[12] 陈锐俊,薛梅,高燕灵,等. 乙型肝炎相关肝硬化肝癌和无肝硬化肝癌患者围术期情况及肝衰竭危险因素分析[J]. *河北医科大学学报*, 2018, 39(6): 640-644.
[13] 张雅敏,王建. 解剖性肝切除与非解剖性肝切除对肝癌预后影响的研究进展[J]. *中华外科杂志*, 2016, 54(12): 947-950.
[14] 麦荣云,叶甲舟,曾洁,等. 血清前白蛋白-胆红素评分预测乙肝相关性肝细胞癌肝切除术后肝衰竭的价值[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2018, 21(11): 737-741.
[15] 曾勇超,戴朝六,卜献民,等. ALBI评分与Child-Pugh评分对肝癌肝切除术后肝衰竭预测的比较[J]. *中华普通外科杂志*, 2019, 34(8): 649-651.
[16] 侯玉丽,高梦丹,郭鸿雁,等. 白蛋白-胆红素指数与血氨联合检测对肝硬化并发肝性脑病的诊断价值评估[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(2): 127-131.
[17] Liu JY, Postlewait LM, Etra JW, et al. Post-hepatectomy hyperbilirubinemia: The point of no return[J]. *Am J Surg*, 2017, 214(1): 93-99.
[18] Yim J, Hyun D, Cho SK, et al. Effect of Hyperbilirubinemia on Hepatic Hypertrophy after Portal Vein Embolization and Liver Failure after Hepatectomy in Primary Biliary Malignancy[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2019, 30(1): 31-37.
[19] Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. Impact of Branched-Chain Amino Acid Granule Therapy in Patients with Hepatocellular Carcinoma Who Have Normal Albumin Levels and Low Branched-Chain Amino Acid to Tyrosine Ratios[J]. *Nutr Cancer*, 2019, 71(7): 1132-1141.
[20] Carr BI, Guerra V. Serum albumin levels in relation to tumor parameters in hepatocellular carcinoma patients[J]. *Int J Biol Markers*, 2017, 32(4): 391-396.
[21] 刘朔辉,严俊,张奇煜,等. 白蛋白-胆红素评分联合标准化残肝体积比对肝细胞癌患者肝切除术后肝功能衰竭的预测价值[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2019, 26(5): 545-550.
[22] 刘妮,赵珊,彭晶,等. 原发性肝癌患者治疗方式间凝血功能的交互效应及其对远期生存率的评价[J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(13): 1537-1540.

(收稿日期:2020-01-06)

学术编辑:李震宇)