



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.007  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.007  
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(1):34-38.

· 肝肿瘤专题研究 ·

## 肝癌手术切除术前总胆汁酸预测其安全性的价值

于里涵, 沈伟峰, 李叶晟, 郑涛, 张敏峰, 杨甲梅

(第二军医大学附属东方肝胆外科医院 特需治疗一科 / 肝移植科, 上海 200438)

### 摘要

**目的:** 探讨肝细胞癌(HCC)患者术前总胆汁酸(TBA)水平测定的临床意义。

**方法:** 回顾性分析176例行手术治疗的HCC患者临床资料, 其中Child-Pugh A级173例, B级3例。分析患者术前TBA及其他相关肝功能指标判断肝硬化的敏感性, 以及术前TBA水平与手术并发症的关系。

**结果:** 病理确诊为肝硬化患者88例; 非肝硬化患者中, Knodell分级达S4的患者6例, 全组出现手术相关并发症27例(15.3%)。与非肝硬化患者比较, 肝硬化患者术前TBA水平明显升高( $P<0.05$ ), 而其他肝功能指标均无统计学差异(均 $P>0.05$ ); 非肝硬化患者中, Knodell S4级患者术前TBA水平较S1~3级患者明显升高(均 $P<0.05$ ); 术前TBA水平诊断肝硬化的ROC曲线下面积为0.685, 明显大于其他指标(均 $P<0.05$ )。术前TBA水平 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 患者手术并发症发生率明显高于TBA水平 $<10 \mu\text{mol/L}$ 患者( $P<0.05$ )。

**结论:** 术前TBA是评价HCC患者肝功能的敏感指标, 当术前TBA $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ , 建议选择单一肝段切除或局部切除。

### 关键词

癌, 肝细胞; 肝切除术; 总胆汁酸; 肝功能  
中图分类号: R735.7

## Value of preoperative total bile acid level in predicting safety in hepatectomy for hepatocellular carcinoma

YU Lihan, SHEN Weifeng, LI Yesheng, ZHENG Tao, ZHANG Minfeng, YANG Jiamei

(The First Department of Special Treatment/Department of Liver Transplantation, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200438, China)

### Abstract

**Objective:** To evaluate the clinical significance of determination of the preoperative level of total bile acid (TBA) in hepatocellular carcinoma (HCC) patients.

**Methods:** The clinical data of 176 HCC patients undergoing surgical treatment were retrospectively analyzed. Of the patients, 173 cases had Child-Pugh A and 3 cases had Child-Pugh B liver function. The sensitivity of the preoperative TBA level and other liver function indexes in estimating liver cirrhosis, and the relationship between preoperative TBA level and operative complications were analyzed.

**Results:** Eighty-eight patients were diagnosed with liver cirrhosis and 6 cases among the non-cirrhotic patients were diagnosed as Knodell stage S4 by postoperative pathology, and surgery-associated complications occurred

收稿日期: 2014-11-09; 修订日期: 2014-12-16。

作者简介: 于里涵, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院博士研究生, 主要从事肝胆外科疾病诊治方面的研究(沈伟峰为共同第一作者)。

通信作者: 杨甲梅, Email: jmyang@smmu.edu.cn

in 27 patients (15.3%) in the entire group. Compared with non-cirrhotic patients, the preoperative TBA level in patients with liver cirrhosis was significantly increased ( $P<0.05$ ), while parameters irrelevant to liver function showed no significant difference (all  $P>0.05$ ), and in non-cirrhotic patients, the preoperative TBA level were significantly higher in cases with Knodell stage S4 than that in those with Knodell stage S1 to S3 (all  $P<0.05$ ). The incidence of operative complications in patients with preoperative TBA level  $\geq 10 \mu\text{mol/L}$  was significantly higher than in those with preoperative TBA level  $< 10 \mu\text{mol/L}$  ( $P<0.05$ ).

**Conclusion:** Preoperative TBA level is a sensitive indicator for assessing liver function in HCC patients, and in those with preoperative TBA  $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ , uni-segmental or local hepatectomy should be considered.

**Key words**

Carcinoma, Hepatocellular; Hepatectomy; Total Bile Acid; Liver Function

**CLC number:** R735.7

肝细胞癌(HCC)是我国常见恶性肿瘤之一,手术为治疗的关键环节。在我国,HCC患者有65.4%~84.4%合并存在肝硬化<sup>[1]</sup>,肝脏的储备功能较差,肝脏手术的并发症发生率较高<sup>[2]</sup>,术前正确评估肝硬化程度和肝脏潜在功能,可以提高手术安全性、减少手术并发症的发生。

肝脏活检是评估肝脏纤维化和诊断肝硬化的金标准,但鉴于其安全性和可能出现的取样误差,肝脏活检在临床使用受到限制,为了替代这一方法,非侵入式检查手段的应用逐渐增多,而准确性也在逐年提高<sup>[3-4]</sup>。这些检查方法主要分为3种:(1)可以反映肝功能的常见血清学指标;(2)可以反映细胞外基质合成、降解情况的酶类和纤维化指标;(3)影像学检查如CT、MRI。其中血清学指标检测成本低且具有广泛的有效性,最为常用。近30年的研究证实,多种原因引起的肝脏损伤均可出现血清总胆汁酸(TBA)升高<sup>[5]</sup>。因此,作为临床常用的一项实验室指标,TBA检测可单独或联合其他指标如谷草转氨酶(AST)等<sup>[5]</sup>作为肝脏疾病诊断的参考。笔者推测,HCC患者的胆汁酸水平是判断肝硬化敏感指标,并能反映肝脏潜在功能,在临床工作中可作为术前判断肝硬化的参考,指导手术方式的选择,从而减少手术并发症。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

2011年1月—2011年12月期间,于东方肝胆外科医院特需治疗一科、肝移植科住院治疗行肝切除术,术后病理诊断为HCC的患者,共178例。

2例患者经检查发现为胆道癌栓阻塞肝内胆管引起TBA异常升高,予以剔除。其中男161例,女15例;年龄17~74岁,中位年龄51岁;HBsAg阳性155例(87.1%),AFP $>20 \mu\text{g/L}$ 者99例(56.2%);Child-Pugh分级为A级173例,B级3例;术前检查发现合并食道静脉曲张患者25例,其中轻度19例,中度及重度曲张各3例;合并脾功能亢进患者8例。

肿瘤直径 $\leq 5 \text{ cm}$ 者108例,5~10 cm者41例, $\geq 10 \text{ cm}$ 者27例;术中行局部切除36例,单一肝段切除82例,联合肝段切除58例;术中未行血流阻断38例,第一肝门阻断111例,平均阻断时间21 min,第一肝门联合肝下腔静脉阻断27例;术中出血量最少为50 mL,最多为5 000 mL,平均305 mL。

### 1.2 方法

术前及肝切除术后第1、3、7天空腹相关血清学检查,收集与肝功能相关的数据,包括TBA、总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、前白蛋白(PALB)、谷丙转氨酶(ALT)、谷氨酰转肽酶(GGT)。手术并发症依据Dindo等<sup>[6]</sup>样本分析结果,达到III级以上为外科手术并发症,记录并发症发生情况。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 18.0统计学软件对相关数据进行分析,数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )或中位数(第一四分位数~第三四分位数)[ $M(Q1 \sim Q3)$ ]表示,计量资料符合正态分布采用 $t$ 检验及单因素方差分析,偏态分布数据采用独立样本秩和检验和符号秩和检验;计数资料样本采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血清 TBA 与肝硬化的关系

经术后病理证实, 入组176例患者中, 肝硬化88例, 占50%, 非肝硬化的慢性乙型肝炎患者共78例, 余10例HCC患者非肝炎也无肝硬化; 按肝纤维化Knodell分级S1共6例, S2共41例, S3共25例, S4共6例。以病理诊断肝硬化有无分组, 两组间术前TBA存在统计学差异 ( $P < 0.05$ ) (表1), TBIL、ALB、PALB、ALT、GGT无统计学差异 (均  $P > 0.05$ ); 以肝纤维化Knodell等级

分组进行统计, 当肝纤维化达到S4, 术前TBA水平明显高于其他3组 (表2), 其他指标无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。通过受试者工作特征 (ROC) 曲线, 比较TBA、TBIL、ALB、ALT、GGT在诊断肝硬化中的敏感度和特异性 (图1), 结果显示, TBA曲线下面积 (0.685) 大于TBIL (0.534)、ALB (0.492)、ALT (0.519)、GGT (0.575), 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。术后第1天TBA水平较术前明显降低, 而在术后第3天开始升高 (均  $P < 0.05$ ), 术后第7天恢复至术前水平 ( $P > 0.05$ ) (表3)。

表1 术前检验指标与肝硬化的关系 ( $n=88$ )

Table 1 Relations of preoperative laboratory parameters with liver cirrhosis ( $n=88$ )

组别	TBA ( $\mu\text{mol/L}$ )	TBIL ( $\mu\text{mol/L}$ )	ALB (g/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)	PALB (mg/L)
非肝硬化组	$6.01 \pm 5.33$	$14.73 \pm 14.64$	$42.48 \pm 3.64$	$45.19 \pm 41.73$	$83.43 \pm 90.33$	$233.85 \pm 66.07$
肝硬化组	$8.89 \pm 7.23$	$15.01 \pm 12.01$	$42.32 \pm 4.47$	$39.61 \pm 26.53$	$93.86 \pm 82.02$	$221.49 \pm 57.70$
Z/t	-3.644	0.78	0.26	0.42	1.71	1.47
P	<0.001	0.438	0.794	0.672	0.087	0.144

表2 术前检验指标与 Knodell 分级的关系

Table 2 Relations of preoperative laboratory parameters with Knodell's classification

Knodell 分级	n	TBA ( $\mu\text{mol/L}$ )	TBIL ( $\mu\text{mol/L}$ )	ALB (g/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)	PALB (mg/L)
S1	6	$4.83 \pm 3.19$	$10.33 \pm 4.03$	$42.83 \pm 4.54$	$33.33 \pm 13.41$	$111.83 \pm 168.67$	$259.83 \pm 78.25$
S2	41	$5.65 \pm 4.25$	$16.63 \pm 20.32$	$42.41 \pm 3.81$	$52.56 \pm 45.45$	$84.37 \pm 85.71$	$228.54 \pm 65.80$
S3	25	$5.16 \pm 3.17$	$12.96 \pm 6.06$	$41.68 \pm 3.56$	$44.12 \pm 45.14$	$88.52 \pm 79.38$	$215.56 \pm 51.89$
S4	6	$13.67 \pm 8.64$	$15.00 \pm 9.74$	$43.83 \pm 3.43$	$33.83 \pm 16.13$	$91.67 \pm 141.58$	$260.50 \pm 87.97$
F/Z/t		8.380	3.15	0.61	4.51	2.01	0.42
P		0.039	0.368	0.609	0.211	0.571	0.281

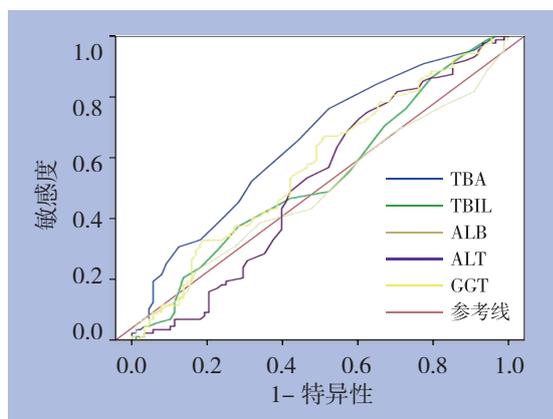


图1 术前化验指标诊断肝硬化的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves of the preoperative laboratory parameters for diagnosing liver cirrhosis

表3 围手术期 TBA 变化

Table 3 Change of TBA level during perioperative period

时间	TBA ( $\mu\text{mol/L}$ )	Z	P
术前	$7.47 \pm 6.49$		
术后第1天	$3.23 \pm 4.80$	-8.771	<0.001
术后第3天	$9.61 \pm 13.13$	-9.656	<0.001
术后第7天	$8.65 \pm 8.80$	-0.432	0.666

### 2.2 血清 TBA 与手术并发症的关系

入组176例患者中, 术前TBA异常 ( $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ ) 44例 (25.0%), 其中10~20  $\mu\text{mol/L}$ 之间36例,  $>20 \mu\text{mol/L}$ 患者8例。Dindo等<sup>[6]</sup>将并发症分级, 其中III级并发症为需要外科、内镜科或放射科参与治疗, IV级为引起器官功能障碍的危及生命的并发症或需要入住重症监护病房的情况, V级为患者死亡。全组出现手术相关并发症27例 (15.3%), 各类并发症合计32次 (表4), 以术

前TBA是否高于正常分成两组, TBA  $\geq 10 \mu\text{mol/L}$  组, 手术并发症发生率明显增加, 具有统计学差异 ( $P < 0.05$ ), 进一步按手术切除范围分层显示联合肝段切除时, TBA  $\geq 10 \mu\text{mol/L}$  组手术并发症明显高于TBA  $< 10 \mu\text{mol/L}$  组 ( $P < 0.05$ ), 而肝段

及段以下切除时, 两组手术并发症差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (表5)。术前TBA水平与术中肝门阻断时间及出血量无明显关系 (均  $P > 0.05$ ) (表6)。

表4 手术并发症情况

Table 4 Operative complications

并发症	n (%)
III级并发症	
大量胸腔积液需要治疗	15 (8.5)
中等量以上腹腔积液	12 (6.8)
术中创面渗血需纱布填塞	5 (2.8)
IV级并发症	
重要器官功能障碍	0 (0)
V级并发症	
死亡	0 (0)

表5 术前TBA水平与肝切除术并发症发生率的关系 (%)

Table 5 Relationship between preoperative TBA level and incidence of complications associated with liver resection (%)

TBA ( $\mu\text{mol/L}$ )	段及段以下切除	联合肝段切除	全组
$< 10$	7.2 (7/97)	11.4 (4/35)	8.3 (11/132)
$\geq 10$	19 (4/21)	52.2 (12/23)	36.4 (16/44)
P	0.105	0.001	$< 0.001$

表6 不同术前TBA水平患者手术情况比较 [M (Q1~Q3)]

Table 6 Comparison of intraoperative conditions between patients with different preoperative TBA levels [M (Q1~Q3)]

TBA ( $\mu\text{mol/L}$ )	段及段以下切除		联合肝段切除	
	第一肝门阻断时间 (min)	术中出血量 (mL)	第一肝门阻断时间 (min)	术中出血量 (mL)
$< 10$	18 (10~23)	100 (80~200)	18 (12~25)	300 (200~600)
$\geq 10$	16.5 (10~21)	150 (100~300)	22.5 (17~26)	300 (100~600)
Z	0.77	0.91	0.75	0.10
P	0.442	0.363	0.454	0.921

### 3 讨论

胆汁酸是胆固醇在肝脏代谢的终产物。胆固醇通过肝血窦被肝细胞摄取, 继而由经典或替代途径转换为初级胆汁酸分泌进入胆汁中<sup>[7]</sup>。这个过程在肝细胞中完成, 因此, 当发生肝细胞损伤, 造成摄取障碍、合成功能、分泌功能下降时, 胆汁酸就会发生蓄积<sup>[8]</sup>, 引起血清TBA升高。

评价化验指标能否反映肝功能, 很重要的一点就是在肝内产生后直接排出<sup>[7, 9]</sup>, 胆汁酸作为内源性物质符合这一代谢特点。国内外大量临床和基础研究证实<sup>[10-12]</sup>, TBA水平在肝脏各种病理生理过程中都会发生变化, 如急慢性肝炎、药物性肝损伤、肝硬化、胆汁淤积症、HCC, 多用于评价胆道梗阻情况<sup>[13]</sup>, 也可用于动态观察慢性丙型肝炎的治疗效果并判断预后情况<sup>[5]</sup>, 但其在HCC手术中的价值尚无报道。

本研究中, 术前存在肝硬化的患者Child-Pugh分级大部分为A级, 肝脏功能处于代偿期, 相关的各项生化指标, 除TBA明显升高外, 其余各项指标无明显异常, 这与国内外研究<sup>[5, 14-15]</sup>结果一致, 同时ROC曲线结果显示, 在评估是否存在肝

硬化时, TBA的特异性和敏感性优于ALT、TBIL、GGT、ALB。而在非肝硬化的慢性肝炎患者中, 当Knodell分级达到S4, 即肝纤维化发展至出现早期肝硬化时, TBA水平也出现明显升高, 此时因肝实质损伤较轻微, 肝细胞代谢及分泌功能尚可, 其它血清学检查无变化或呈轻微改变, 但由于纤维间隔、假小叶开始形成, 胆汁酸的排出受到影响, 即引起TBA升高。所以作为一项术前常规检查, TBA能够敏感的反应纤维化严重程度。

虽然肝硬化会引起TBA水平上升, 但本研究发现在各组中, 术后第1天TBA明显降低, 而在术后第3天复查中基本恢复至术前水平。国外学者<sup>[16-17]</sup>认为这与“细胞因子风暴”有关, 在手术后, 大量细胞因子释放, 以保护或促进机体恢复, 但部分细胞因子下调了肝细胞中的胆汁酸转运体<sup>[16, 18-19]</sup>, 使TBA降低。这与本研究的观察结果吻合。

本研究中入组患者176例, 其中术前出现非梗阻性TBA升高的患者共44例, 仅占25.0%, 因患者均为初次接受手术治疗且术前肝功能较好, 故与国内部分研究结果相比患者TBA升高的发生率较低<sup>[15]</sup>。本组中, 未出现IV级或V级并发症, 多为III级并发症如大量胸腹水及术中凝血功能异常。

尽管III级并发症经过及时处理治疗,未发生严重后果,但并发症的出现,预示着肝脏功能受损,有可能出现不可逆转的肝功能衰竭。因此,应重视胆汁酸水平和相应的手术方式,尽可能避免发生此类并发症发生。

我国HCC患者多合并存在肝硬化<sup>[2]</sup>,手术前肝脏的储备功能已降低,但在代偿状态下有时仅通过Child-Pugh分级体系难以发现,如何在手术前判断肝功能,决定切除范围,直接关系到患者手术安全和术后恢复。吡啶氰氯排泄实验(ICGR15)是较为常用的判断肝脏储备功能的检查,大量临床试验证实了其在指导肝脏手术切除范围、保证手术安全方面的价值<sup>[20-21]</sup>。但作为常规肝功能检查,TBA具有成本低、应用广泛的优点。如上所述,在排除梗阻因素后,TBA是反映肝功能的敏感指标;术前TBA水平可以作为HCC切除范围的参考指标,当TBA>10 μmol/L,联合段切除术后并发症发生率升高,需谨慎选择手术切除范围,推荐行肿瘤局部切除或单一肝段切除手术。

#### 参考文献

- [1] 吴孟超. 原发性肝癌治疗的进展及展望[J]. 第二军医大学学报, 2002, 23(1):1-4.
- [2] Russell MC. Complications following hepatectomy[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2015, 24(1):73-96.
- [3] Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 2012, 56(1):198-208.
- [4] Nguyen D, Talwalkar JA. Noninvasive assessment of liver fibrosis[J]. Hepatology, 2011, 53(6):2107-2110.
- [5] Shlomain A, Halfon P, Goldiner I, et al. Serum bile acid levels as a predictor for the severity of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C[J]. J Viral Hepat, 2013, 20(2):95-102.
- [6] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey[J]. Ann Surg, 2004, 240(2):205-213.
- [7] Lalisang TJ. Serum bile acid: an alternative liver function marker in the obstructive jaundice patient[J]. Acta Med Indones, 2012, 44(3):233-238.
- [8] Webster CR, Usechak P, Anwer MS. cAMP inhibits bile acid-induced apoptosis by blocking caspase activation and cytochrome c release[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2002, 283(3):G727-738.
- [9] Neumaier M, Braun A, Wagener C. Fundamentals of quality assessment of molecular amplification methods in clinical diagnostics. International Federation of Clinical Chemistry Scientific Division Committee on Molecular Biology Techniques[J]. Clin Chem, 1998, 44(1):12-26.
- [10] 武飞, 关养时. 阻塞性黄疸与肝细胞能量变化[J]. 中国普通外科杂志, 2008, 17(5):491-493.
- [11] Hotta T, Kobayashi Y, Taniguchi K, et al. Liver functional analysis by total bile acid level of C-tube bile after hepatectomy[J]. Hepatogastroenterology, 2005, 52(64):1211-1215.
- [12] Luo L, Schomaker S, Houle C, et al. Evaluation of serum bile acid profiles as biomarkers of liver injury in rodents[J]. Toxicol Sci, 2014, 137(1):12-25.
- [13] 刘驰, 万春, 曾峰. 肝部分切除术治疗肝内胆管结石46例疗效观察[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(2):233-235.
- [14] Hady HM, Metwally F, Gendy MF, et al. Serum bile acid as a screening tool in workers occupationally exposed to mixtures of organic solvents[J]. Toxicol Ind Health, 2012, 30(7):645-652.
- [15] 吕磊, 张国庆, 金彦, 等. 体内胆汁酸质量浓度变化的临床意义及研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(9):159-161.
- [16] Kurumiya Y, Nagino M, Nozawa K, et al. Biliary bile acid concentration is a simple and reliable indicator for liver function after hepatobiliary resection for biliary cancer[J]. Surgery, 2003, 133(5):512-520.
- [17] Wiezer MJ, Meijer C, Vuylsteke R, et al. Is major liver surgery associated with an increased systemic inflammatory response? A prospective comparison of hemihepatectomy and other major abdominal surgery[J]. Liver, 1999, 19(3):220-227.
- [18] Böhm F, Köhler UA, Speicher T, et al. Regulation of liver regeneration by growth factors and cytokines[J]. EMBO Mol Med, 2010, 2(8):294-305.
- [19] Halilbasic E, Claudel T, Trauner M. Bile acid transporters and regulatory nuclear receptors in the liver and beyond[J]. J Hepatol, 2013, 58(1):155-168.
- [20] Lisotti A, Azzaroli F, Buonfiglioli F, et al. Indocyanine green retention test as a noninvasive marker of portal hypertension and esophageal varices in compensated liver cirrhosis[J]. Hepatology, 2014, 59(2):643-650.
- [21] Ren Z, Xu Y, Zhu S. Indocyanine green retention test avoiding liver failure after hepatectomy for hepatolithiasis[J]. Hepatogastroenterology, 2012, 59(115):782-784.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 于里涵, 沈伟峰, 李叶晟, 等. 肝癌手术切除术前总胆汁酸预测其安全性的价值[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(1):34-38. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.007

Cite this article as: YU LH, SHEN WF, LI YS, et al. Value of preoperative total bile acid level in predicting safety in hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(1):34-38. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.007