



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.002
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.002
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(7):761-771.

· 专题研究 ·

肝癌切除术后胸腔积液危险因素 Meta 分析

罗林¹, 陈浩², 程永浪², 高琳³

[西南医科大学附属第一医院 1. 内镜医学部 2. 普通外科(肝胆) 3. 健康管理中心, 四川 泸州 646000]

摘要

背景与目的: 全球范围内肝癌发病率呈现上升趋势, 严重影响人类健康。肝切除术通常作为肝癌首选治疗方法, 但术后并发症较高, 远期疗效待提高。胸腔积液是肝切除术后常见并发症, 研究发现血清白蛋白水平、饮酒、右肝切除等与肝切除术后胸腔积液的发生关系密切, 但目前尚无统一论。本研究旨在通过 Meta 分析的方法探讨肝癌患者肝切除术后并发胸腔积液的危险因素, 为降低肝切除术后胸腔积液发生率提供依据。

方法: 检索多个国内外数据库, 收集建库至 2020 年 10 月公开发表的关于肝癌患者肝切除术后胸腔积液影响因素的文献, 按纳入标准和排除标准进行文献筛选, 制定数据提取表提取数据后, 应用 RevMan 5.3 软件对各项指标进行 Meta 分析。

结果: 共纳入 13 篇病例对照研究文献, 合计 5 422 例患者, Meta 分析显示, 肝癌患者肝切除术后胸腔积液的主要危险因素有高龄 ($MD=5.03$, $95\% CI=1.85\sim 8.21$)、术前血清白蛋白低 ($OR=-1.28$, $95\% CI=-2.14\sim -0.42$)、有饮酒史 ($OR=1.46$, $95\% CI=1.03\sim 2.06$)、合并慢性阻塞性肺疾病 ($OR=3.15$, $95\% CI=1.15\sim 8.59$)、乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒感染 ($OR=0.98$, $95\% CI=0.72\sim 1.34$; $OR=2.17$, $95\% CI=1.18\sim 4.00$)、腹水 ($MD=7.13$, $95\% CI=3.53\sim 14.40$)、肿瘤直径大 ($MD=1.30$, $95\% CI=0.27\sim 2.33$)、肝门长时间阻断 ($MD=3.24$, $95\% CI=1.65\sim 4.83$)、术中出血量大 ($MD=482.99$, $95\% CI=183.24\sim 782.74$)、手术时间长 ($MD=67.14$, $95\% CI=47.49\sim 86.79$)、右肝肿瘤切除 ($MD=10.29$, $95\% CI=4.60\sim 22.99$)、术后总胆红素 (TBIL) 水平高 ($MD=19.83$, $95\% CI=6.17\sim 33.49$)、术后凝血酶原时间长 ($MD=2.15$, $95\% CI=0.19\sim 4.10$)、术后白蛋白低 ($MD=-4.06$, $95\% CI=-7.07\sim -1.06$)。不确定因素有术前 TBIL、肝硬化、糖尿病。

结论: 本研究确定 14 项肝切除术后并发胸腔积液的危险因素, 针对这些危险因素采取相应预防措施, 有利于降低肝切除术后胸腔积液发生。本研究结果仍有待未来大样本、更严谨的多中心随机对照试验来验证。

关键词

肝切除术; 肝肿瘤; 胸腔积液; 危险因素; Meta 分析

中图分类号: R657.3

Meta-analysis of risk factors for pleural effusion after hepatectomy for liver cancer

LUO Lin¹, CHEN Hao², CHENG Yonglang², GAO Lin³

[1. Department of Endoscopic Medicine 2. Department of General Surgery (Hepatobiliary Division) 3. Health Management Center, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China]

基金项目: 四川省医学科研青年创新基金资助项目 (Q19059)。

收稿日期: 2021-01-08; **修订日期:** 2021-06-19。

作者简介: 罗林, 西南医科大学附属第一医院护师, 主要从事消化系统良恶性疾病方面的研究。

通信作者: 高琳, Email: gaolin@swmu.edu.cn

Abstract

Background and Aims: The incidence of liver cancer is on the rise worldwide, which seriously affects human health. Hepatectomy is usually the first choice for the treatment of liver cancer, but its incidence of postoperative complications remains high and long-term efficacy needs to be improved. Pleural effusion is a common complication after hepatectomy. Studies have found that serum albumin level, alcohol consumption, right liver resection and other factors are closely related to the occurrence of pleural effusion after hepatectomy, but there is no unified conclusion at present. This study was conducted to investigate the risk factors for pleural effusion in patients with liver cancer after hepatectomy by means of Meta analysis, so as to provide a framework for reducing the incidence of pleural effusion after hepatectomy.

Methods: The studies concerning the influencing factors for pleural effusion in patients with liver cancer after hepatectomy published from the inception of databases to October 2020 were searched in several national and international databases. The literature was screened according to the inclusion and exclusion criteria, and the data extraction table was developed. Meta-analysis of each variable was performed using RevMan 5.3 software.

Results: A total of 13 case-control studies were included, involving 5 422 patients. Results of Meta-analysis showed that the main risk factors for pleural effusion after hepatectomy in patients with liver cancer included advanced age ($MD=5.03$, 95% $CI=1.85-8.21$), low serum albumin before surgery ($OR=-1.28$, 95% $CI=-2.14-0.42$), history of alcohol consumption ($OR=1.46$, 95% $CI=1.03-2.06$), concomitant chronic obstructive pulmonary disease ($OR=3.15$, 95% $CI=1.15-8.59$), hepatitis B virus and hepatitis C virus infection ($OR=0.98$, 95% $CI=0.72-1.34$; $OR=2.17$, 95% $CI=1.18-4.00$), ascites ($MD=7.13$, 95% $CI=3.53-14.40$), large tumor diameter ($MD=1.30$, 95% $CI=0.27-2.33$), prolonged hilar occlusion ($MD=3.24$, 95% $CI=1.65-4.83$), large intraoperative blood loss ($MD=482.99$, 95% $CI=183.24-782.74$), long operative time ($MD=67.14$, 95% $CI=47.49-86.79$), right liver tumor resection ($MD=10.29$, 95% $CI=4.60-22.99$), high postoperative total bilirubin (TBIL) level ($MD=19.83$, 95% $CI=6.17-33.49$), long prothrombin time after operation ($MD=2.15$, 95% $CI=0.19-4.10$), and low postoperative albumin ($MD=-4.06$, 95% $CI=-7.07-1.06$). The uncertain factors included preoperative TBIL, cirrhosis, and diabetes mellitus.

Conclusion: A total of 14 risk factors for pleural effusion after hepatectomy are identified in this study, and corresponding preventive measures against these risk factors are helpful for reducing the occurrence of pleural effusion after hepatectomy. The conclusion still needs to be verified by larger sample size and more rigorous multicenter randomized controlled trials in the future.

Key words

Hepatectomy; Liver Neoplasms; Pleural Effusion; Risk Factors; Meta-Analysis

CLC number: R657.3

肝癌是全球第六大常见癌症，也是全球癌症相关死亡的第二大常见原因^[1]，且发病率仍然呈现上升趋势，到2030年将有超过100万例死于原发性肝癌^[2]。目前根治性肝切除术在肝癌的治疗中仍然占据首要地位^[3]。胸腔积液作为一种常见的呼吸系统疾病，是肝切除术后常见并发症之一^[4]，发生率为18%~71%^[5]，严重影响患者呼吸、循环功能，增加患者痛苦，影响术后康复，降低生存质量。

目前，国内外对肝切除术后胸腔积液危险因

素的研究中，术前、术中、术后危险因素均有报道，由于当前对肝切术后胸腔积液尚缺乏统一的认识以及系统的防治策略和标准。为有效预防肝切除术后胸腔积液，有必要针对其发生的危险因素进行具体分析。因此，本研究采用Meta分析的方法，旨在评估肝切除术后并发胸腔积液与各种因素之间的关系，为临床识别高危人群，有效预防肝切除术后胸腔积液提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

参考从 Pubmed、Web of Science、Cochrane Library、CNKI、万方数据库、VIP 数据库中以“肝切除术、肝癌、肝肿瘤、胸腔积液、胸水；Hepatectomy、Liver Resection、Hepatic Resection、Hepatocellular Carcinoma、Hepatic Carcinoma、Hepatic Cancer、Hepatic Tumor、Liver Carcinoma、Liver Cancer、Liver Tumor、Pleural Effusion、Hydrothorax、Pleural Fluid”为检索词，搜索已公开发表的中英文文献，检索时间为建库至2020年10月。

1.2 文献纳入排除标准

根据 PEO-D 制定纳入标准，P (population)：接受肝切除术的肝肿瘤患者；E (exposition)：可能的危险因素；O (outcome)：术后胸腔积液；D (design)：病例对照研究。排除标准：(1) 同时分析多种术后并发症但无法单独提取术后胸腔积液患者资料的研究；(2) 重复发表的文献；(3) 评论文章、Meta 分析、会议摘要等；(4) 质量差可信度低的文献。

1.3 文献数据提取

由2名研究人员独立提取所有纳入研究中的相关数据。包括以下信息：第一作者、发表年份、研究患者、研究地点、样本量、病例组和对照组人数。比较两次数据的结果，如有差异则再次核对并校正。

1.4 文献质量评价

由2名评价者采用文献质量评价标准纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS)^[6]对文献从人群选择、可比性、暴露或结果评价等8个条目进行独立评价，达成共识后纳入文献。

1.5 统计学处理

应用 Cochrane Library 推荐的 RevMan 5.3 软件进行统计分析。按要求进行数据整理，建立数据库。对符合纳入标准的文献进行异质性检验，可认为同质的情况： $P>0.1$ 或 $I^2\leq 50\%$ ，认为异质的情况： $P\leq 0.1$ 或 $I^2>50\%$ ，同质选择固定效应模型，异质选择随机效应模型。计算合并的 *ORMD* 值及相应的 95% *CI*。合并后 $P<0.05$ 为差异有统计学意义，该因素可考虑与术后发生胸腔积液相关。

2 结果

2.1 文献检索结果

共计检出相关文献 1 227 篇。根据纳入和排除标准，通过阅读标题和摘要初步筛除后余下 256 篇文献，进一步阅读全文，最终有 13 篇文献^[7-19]，共 5 422 例肝切除手术的肝肿瘤患者入选。其中胸腔积液 1 262 例，对照组 4 160 例 (图 1)。

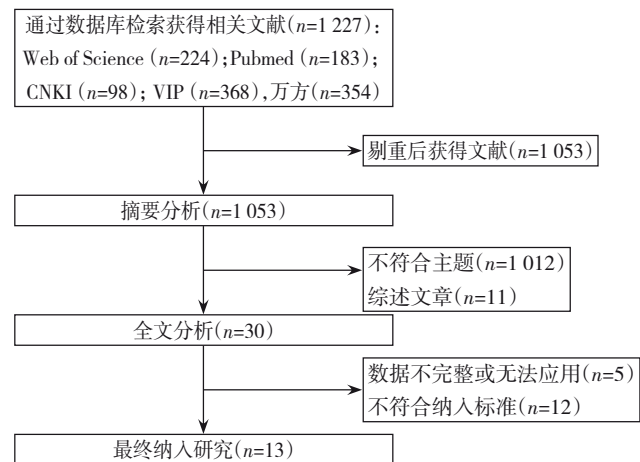


图1 文献筛选流程图

Figure 1 Literature filtering process

2.2 纳入文献基本资料及质量评价

纳入文献的基本资料见表 1。根据 NOS 质量评价量表对纳入的 13 篇文献进行质量评价。其中 ≥ 7 分的高质量文献有 11 篇^[8-9, 11-19]。

2.3 纳入文献的研究因素及 Meta 分析结果

2.3.1 Meta 分析结果 经过异质性检验，患者性别^[13-15, 18-19]、是否合并 COPD^[18-19]、是否合并 HBV 感染^[18-19]、是否合并 HCV 感染^[18-19]、美国麻醉医师协会 (American Society of Anesthesiologists, ASA) 分级^[18-19]和是否饮酒^[18-19]具有同质性，使用固定效应模型；年龄^[7, 14, 19]、是否合并肝硬化^[7, 8, 10-11, 14, 16, 18-19]、是否合并糖尿病^[18-19]、术前白蛋白^[7, 17, 19]、术前 TBIL^[14, 17]、肝门阻断时间^[7, 9, 12, 16-18]、手术失血量^[9, 14, 17-19]、肿瘤直径^[12, 17-18]、手术时间^[14, 17-19]、右肝肿瘤切除^[8, 10, 14, 16]、术后 TBIL^[14, 16-17]、术后凝血酶原时间^[16-17]、术后白蛋白^[14, 16-17]、是否合并术后腹水^[7, 11, 13-14, 16, 18]具有异质性，使用随机效应模型 (表 2)。

表1 纳入研究特征

Table 1 Main characteristics of the included studies

序号	第一作者	发表年份	研究患者	研究地点	总例数 (n)	胸腔积液组例数 (n)	对照组例数 (n)	胸腔积液发病率 (%)	质量评分 (分)
1	管军, 等 ^[7]	1996	肝细胞癌	上海	92	33	59	35.87	6
2	周健, 等 ^[8]	2001	原发性肝癌	江苏	678	87	591	12.83	8
3	施乐华, 等 ^[9]	2002	原发性肝癌	上海	130	61	69	46.92	7
4	徐斌, 等 ^[10]	2005	肝肿瘤	江苏	213	29	184	13.62	6
5	Yan, 等 ^[11]	2005	原发性肝癌	上海	523	20	503	3.82	9
6	Chu, 等 ^[12]	2007	原发性肝癌	上海	228	58	170	25.44	9
7	孙万日, 等 ^[13]	2007	肝癌	河南	256	53	203	20.70	7
8	廖培娇, 等 ^[14]	2009	肝癌	广东	1 915	526	1 389	27.47	8
9	吴二斌, 等 ^[15]	2010	肝癌	江苏	124	50	74	40.32	7
10	金亚 ^[16]	2014	原发性肝癌	浙江	183	40	143	21.86	8
11	马倩红, 等 ^[17]	2015	肝癌	广东	247	58	189	23.48	7
12	Cheng, 等 ^[18]	2016	肝肿瘤	武汉	470	171	299	36.38	9
13	Tsai, 等 ^[19]	2018	肝肿瘤	中国台湾	363	76	287	20.94	8

表2 肝切除术后胸腔积液危险因素Meta分析结果

Table 2 Results of Meta-analysis on risk factors for pleural effusion after hepatectomy

研究因素	报道文献 (篇)	异质性检验 (<i>P</i> , <i>I</i> ²)	模型	合并		改变模型	
				OR/MD(95% CI)	<i>P</i>	OR/MD(95% CI)	<i>P</i>
年龄	3	0.02, 74%	随机	5.03(1.85~8.21)	0.002	6.34(5.16~7.52)	<0.000 01
性别	5	0.41, 0%	固定	1.02(0.87~1.21)	0.79	1.02(0.86~1.20)	0.82
肝门阻断时间	6	0.008, 68%	随机	3.24(1.65~4.83)	<0.000 1	2.80(2.11~3.49)	<0.000 01
手术失血量	5	<0.000 01, 98%	随机	482.99(183.24~782.74)	0.002	179.32(150.79~207.84)	<0.000 01
术前白蛋白	3	0.52, 0%	固定	-1.28(-2.14~-0.42)	0.004	-1.28(-2.14~-0.42)	0.004
术前TBIL	2	<0.000 01, 99%	随机	38.47(-36.40~113.34)	0.31	1.92(0.08~3.76)	0.04
肿瘤直径	3	0.1, 56%	随机	1.30(0.27~2.33)	0.01	1.10(0.51~1.68)	0.000 3
肝硬化	8	<0.000 01, 96%	随机	3.15(0.97~10.23)	0.06	3.20(2.64~3.87)	<0.000 01
手术时间	4	0.000 1, 86%	随机	67.14(47.49~86.79)	<0.000 01	80.01(74.24~85.78)	<0.000 01
右肝切除	4	0.06, 65%	随机	10.29(4.60~22.99)	<0.000 01	6.69(5.20~8.60)	<0.000 01
术后TBIL	3	<0.000 01, 98%	随机	19.83(6.17~33.49)	0.004	4.17(2.66~5.68)	<0.000 01
术后凝血酶原时间	2	<0.000 01, 95%	随机	2.15(0.19~4.10)	0.03	2.97(2.74~3.19)	<0.000 01
术后白蛋白	3	<0.000 01, 96%	随机	-4.06(-7.07~-1.06)	0.008	-2.15(-2.51~-1.79)	<0.000 01
术后腹水	6	0.000 9, 76%	随机	7.13(3.53~14.40)	<0.000 01	6.72(5.01~9.01)	<0.000 01
糖尿病	2	0.13, 57%	随机	1.37(0.69~2.73)	0.36	1.36(0.87~2.12)	0.17
COPD	2	0.48, 0%	固定	3.15(1.15~8.59)	0.03	3.24(1.19~8.82)	0.02
HBV	2	0.91, 0%	固定	0.98(0.72~1.34)	0.92	0.98(0.72~1.34)	0.92
HCV	2	0.40, 0%	固定	2.17(1.18~4.00)	0.01	2.21(1.20~4.08)	0.01
ASA 3-4级	2	0.24, 28%	固定	1.56(0.94~2.58)	0.09	1.59(0.88~2.88)	0.13
饮酒	2	0.79, 0%	固定	1.46(1.03~2.06)	0.03	1.46(1.03~2.06)	0.03

2.3.2 各个因素对肝切除术后胸腔积液的影响 (1) 术前因素: Meta分析结果表明, 高龄^[7,14,19]、术前血清白蛋白低^[7, 17, 19]、肿瘤直径大^[12, 17-18]、有饮酒史^[18-19]、合并COPD^[18-19]和HCV感染^[18-19]的肝肿瘤患者术后胸腔积液的发病率高, 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$) (图2)。不同性别^[13-15,18-19]、不同术前TBIL^[14, 17]及有无合并肝硬化^[7-8, 10-11, 14, 16, 18-19]、糖

尿病^[18-19]、HBV^[18-19]患者肝切除术后胸腔积液发病率比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。(2) 术中因素: 合并结果显示, 除ASA分级^[18-19]外, 肝门阻断时间^[7, 9, 12, 16-18]、失血量^[19, 14, 17-19]、手术时间^[14, 17-19]、右肝肿瘤切除^[8, 10, 14, 16]等因素均影响肝肿瘤患者术后胸腔积液发病率, 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$) (图3)。术后: 术后TBIL^[14, 16-17]、

术后凝血酶原时间长^[16-17]、术后血清白蛋白水平低^[14,16-17]、合并术后腹水^[7, 11, 13-14, 16, 18]的肝肿瘤患者

术后胸腔积液的发病率高,差异均具有统计学意义 ($P<0.05$) (图4)。

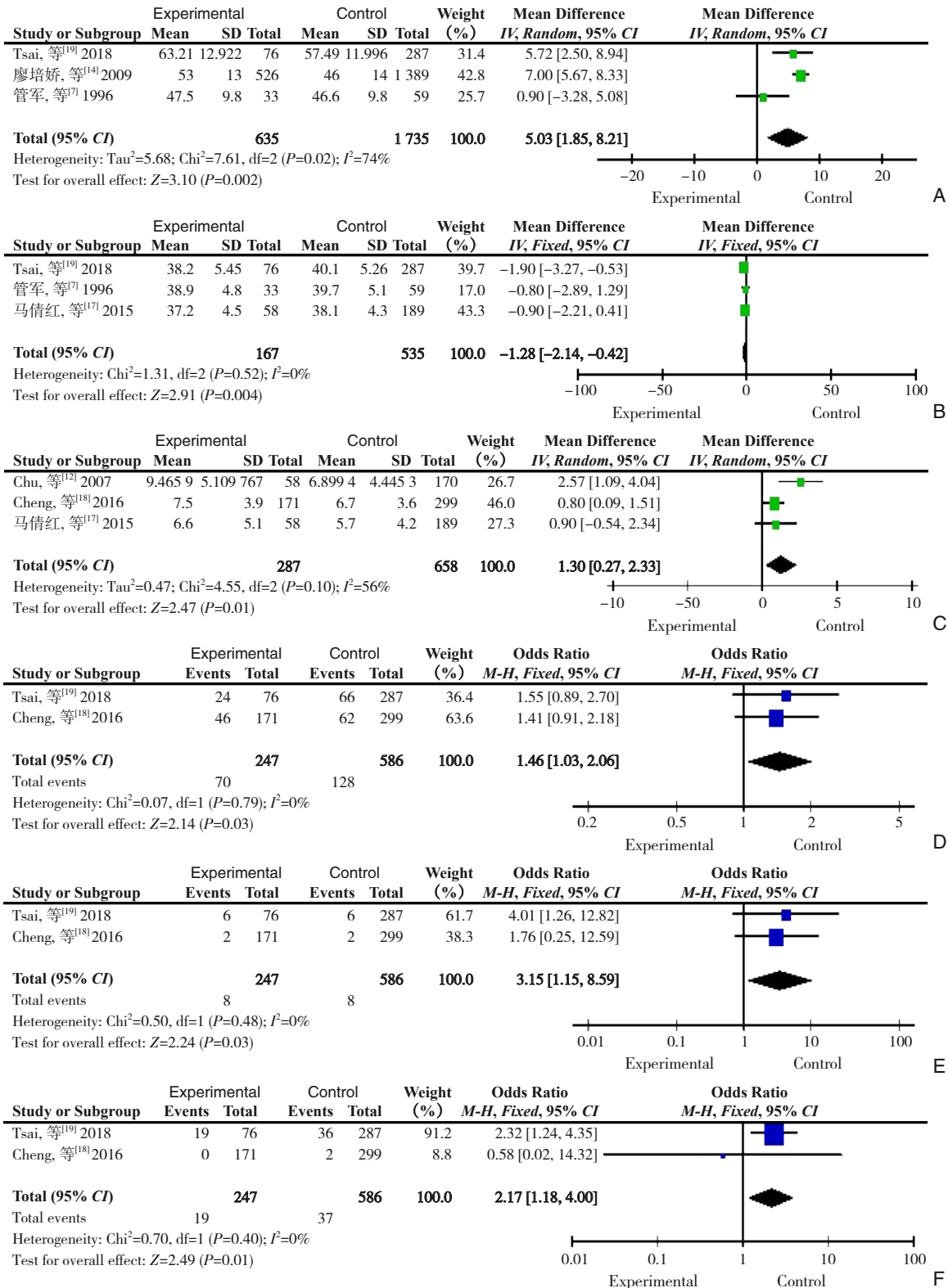


图2 术前因素与肝切除术后胸腔积液发生的Meta分析森林图 A: 年龄; B: 术前白蛋白; C: 肿瘤直径; D: 饮酒; E: 慢性阻塞性肺疾病; F: 丙型肝炎病毒

Figure 2 Meta-analysis forest diagram of preoperative factors and occurrence of pleural effusion after hepatectomy A: Age; B: Preoperative albumin; C: Tumor diameter; D: Alcohol consumption; E: Chronic obstructive pulmonary disease; F: Hepatitis C virus

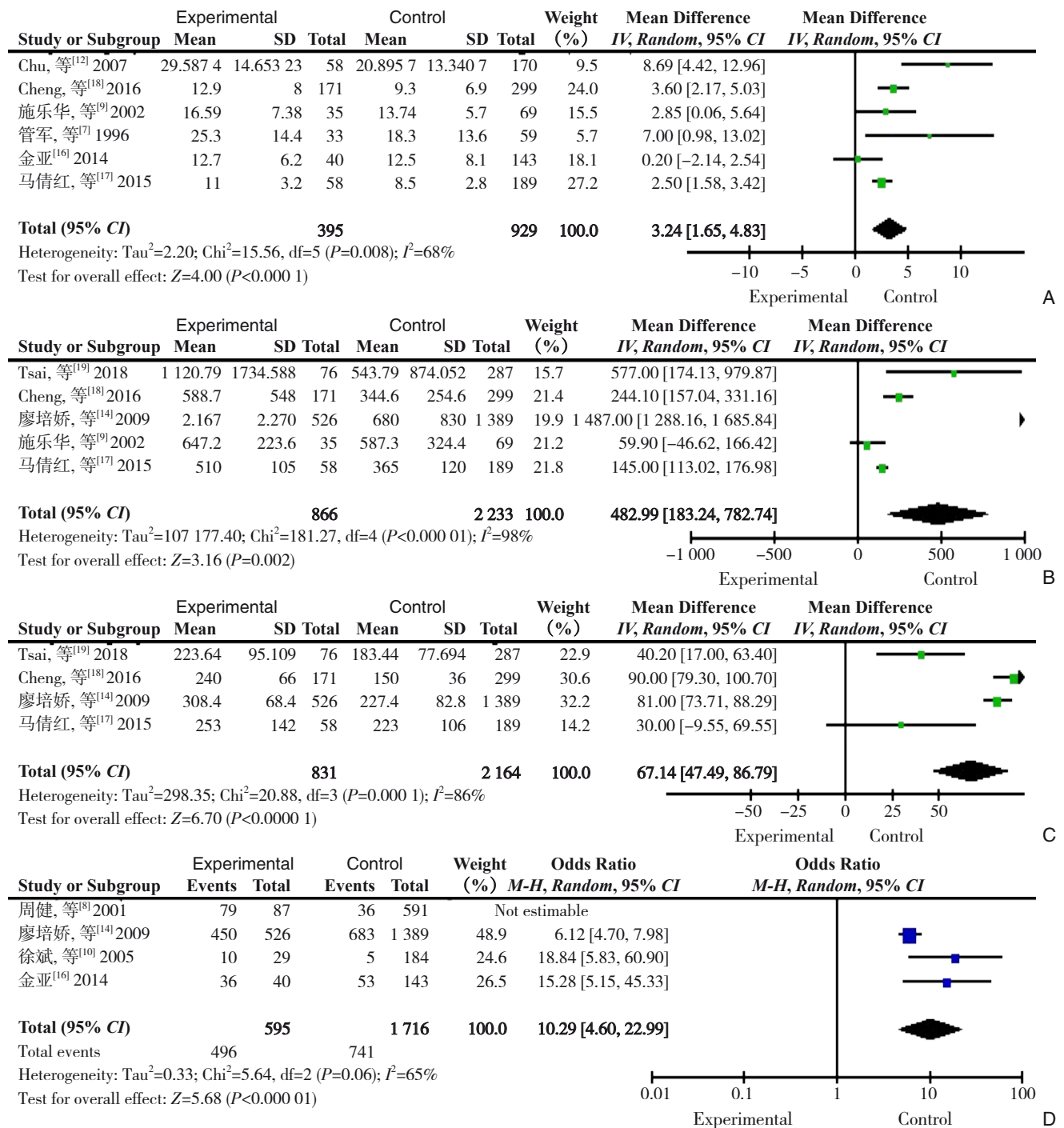


图3 术中因素与肝切除术后胸腔积液发生的Meta分析森林图 A: 肝门阻断时间; B: 失血量; C: 手术时间; D: 右肝肿瘤切除

Figure 3 Meta-analysis forest diagram of intraoperative factors and occurrence of pleural effusion after hepatectomy A: Hilar blockage time; B: Blood loss; C: Operative time; D: Right liver resection

2.3.3 敏感度分析 通过改变数据分析模型进行敏感度分析发现, 术前TBIL^[14,17]、是否合并肝硬化^[7,8,10-11,14,16,18-19]、是否合并糖尿病^[18-19]这3个因素

在变换模型后发生了实质性改变, 说明分析结果不稳定。除此之外, 其他因素的分析结果都较为稳定。

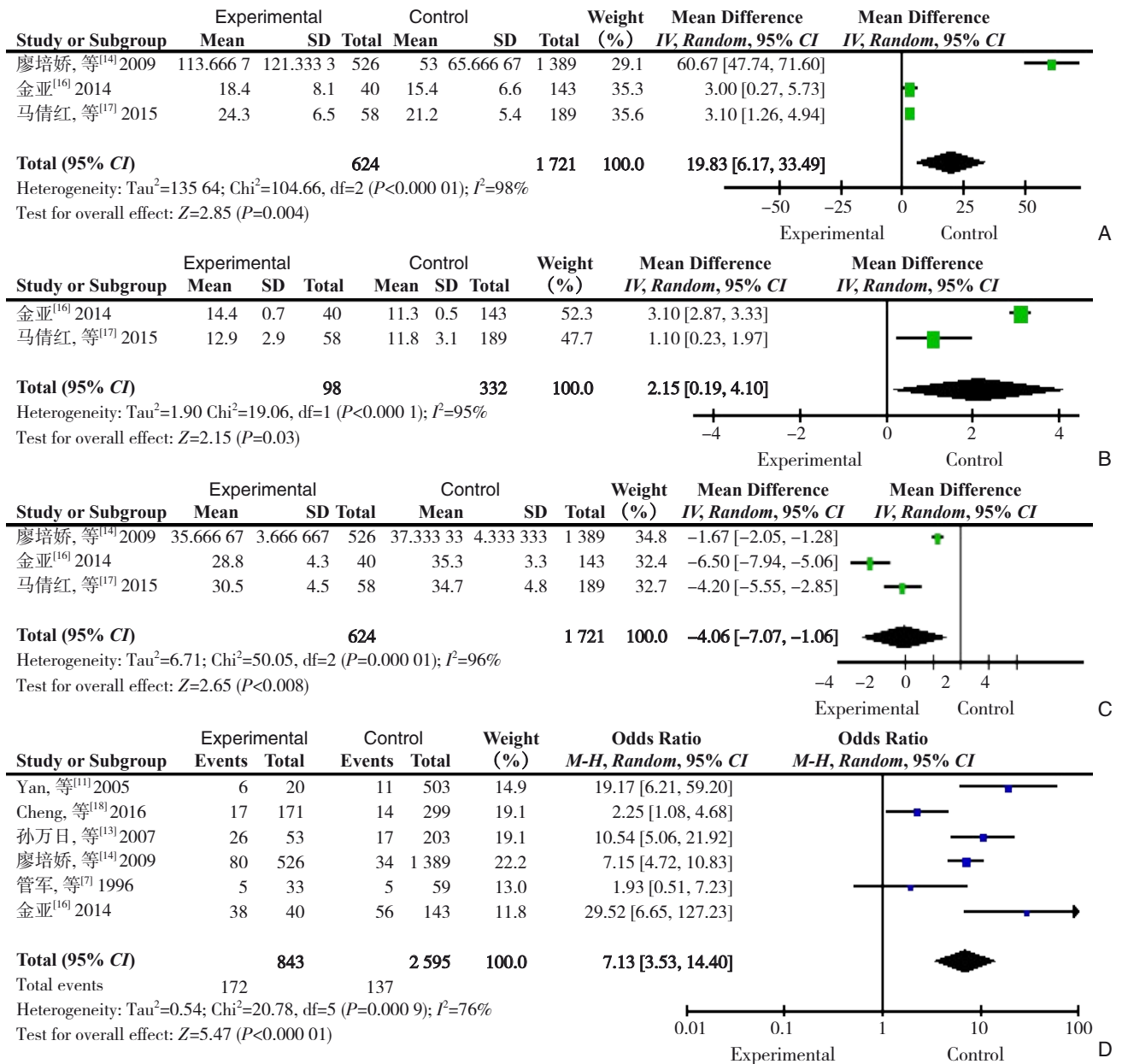


图 4 术后因素与肝切除术后胸腔积液发生的 Meta 分析森林图 A: 术后 TBIL; B: 凝血酶原时间; C: 术后白蛋白; D: 腹水
Figure 4 Meta-analysis forest diagram of postoperative factors and occurrence of pleural effusion after hepatectomy
A: Postoperative TBIL; B: Prothrombin time; C: Postoperative albumin; D: Ascites

3 讨论

3.1 术前危险因素

结果显示高龄为肝切除术后并发胸腔积液的危险因素。随着年龄增长, 人体对外界各种刺激因素的耐受力下降, 在肝切除术后, 胸腔中液体的渗出与感染、心功能不全、结核性胸膜炎、肿瘤等有关^[20]。此外, 存在 COPD 基础疾病也是肝癌患者肝切术后胸腔积液的危险因素。研究发现饮酒与肝切除术后胸腔积液有关, 与 Sivanathan 等^[21]

的研究一致, 肝硬化的主要病因是饮酒 (52%), 同时肝硬化并发症中, 胸腔积液的发生率为 14%, 因此饮酒也会增加肝切除术后并发胸腔积液的风险。值得注意的是, 本 Meta 分析中 HCV 作为肝切除术后胸腔积液的危险因素, 与 HBV 相比有明显差异 (合并结果 HCV: P<0.05; HBV: P>0.05)。这一结果与 Utsunomiya 等^[22]的研究一致, Utsunomiya 等^[22]纳入日本 11 950 例肝细胞癌 (hepatocellular Carcinoma, HCC) 患者进行比较, 结果显示 HCV-HCC 患者术后肝功能以及预后明显差于 HBV-HCC

患者。HCV-HCC患者发生肝癌的年龄显著大于HBV-HCC患者可能是出现这种差异的重要原因^[23]。胸腔积液的发生或许与HCV患者术后肝功能减低相关。术前肿瘤直径越大，则术后发生胸腔积液的风险越大，因其会对周围组织造成不同程度影响（侵犯刺激膈肌；向上的淋巴回流受阻；门-肺分流）^[24]，故术前肿瘤直径越大，切除后胸腔积液的发生率越高。肝切除术前低白蛋白血症是部分肝脏手术预后不良的独立危险因素^[25]，白蛋白水平被证明对手术结果、住院时间和术后并发症（瘘管、感染、伤口愈合和肺部疾病等）有重要影响^[26-28]。综上，为减少术后胸腔积液发生率，建议术前评估患者身体状况，了解患者是否存在心血管、呼吸、消化等系统的疾病病史，术前行血清HBV-DNA、HCV-DNA拷贝数等检查，并且在必要时行24 h动态心电图或心脏超声检查。合并COPD的患者术前可在医师指导下进行深呼吸训练。此外，术前须禁止饮酒。

3.2 术中危险因素

右肝切除是肝肿瘤术后胸腔积液的危险因素，可能与人的右半肝体积大、重量重有关，生长在右肝大而软的肿瘤尤其难以处理，因为任何移动都会增加肿瘤破裂、出血和实质撕裂的风险^[29]。与Hong等^[30]研究类似，在I、II或IV型肝门部胆管细胞癌中，左肝或右肝切除都是可选的手术方式，但相比之下，右肝切除需要更充分的术前支持、以及有着更高术后肝衰竭率，故胸腔积液发生与右肝切除有关。此外，手术时间延长作为肝肿瘤术后胸腔积液的危险因素，原因可能是较长手术时间增加了患者感染的风险，李斯特菌、芽孢杆菌、隐球菌等多种细菌感染会引发胸腔积液^[31-33]。Chacon等^[34]研究表明，与单纯肝切除术相比，接受肝切除术并伴有胆道重建的患者手术时间明显延长（429 min vs. 235 min, $P<0.001$ ）且感染并发症发生率较高（ $P<0.001$ ），这也表明手术时间的延长与术后并发症密切相关。同样的肝门阻断时间也是肝肿瘤术后胸腔积液的危险因素，肝门阻断时间与肺损伤有联系，主要原因为肝门阻断结束后的再灌注阶段来源于肠道、肝脏的大量炎症因子致肺损伤^[35]，炎症环境中，发生胸腔积液的风险增大。失血量是肝肿瘤术后并发症的独立危险因素^[36]，与Kubota等^[37]的评估结果一致。Matsuo等^[38]的研究中，采用腹腔镜肝切除的患者术中失血量相

对于开腹肝切除患者明显减少，同时术后并发胸腔积液的风险也更小，也能论证本研究结果。综上，术中有必要采取相应措施控制肝门阻断时间、手术时间、失血量等。

3.3 术后危险因素

术后腹水是胸腔积液的危险因素，这一结果与Mouroux等^[39]结果一致，与腹水经膈肌薄弱处破入胸腔有关，6例肝硬化腹水合并胸腔积液的患者经胸腔镜膈肌缺损定位闭合后，均未出现复发胸腔积液（随访7~36个月），另外2例未经膈肌闭合处理的患者则均出现积液^[38]。肝切除尤其是大肝切除（4段或4段以上切除）术后，易发生肝功能不全^[40]，白蛋白合成受限，由此可以证明术后白蛋白水平降低是肝切除术后胸腔积液的危险因素。TBIL的代谢与肝功能密切相关，Uemura等^[41]基于20例肝切除术后残余肝胆汁中TBIL的分析结果与本研究正好相反，胆汁中TBIL提示预后不良的临界值为60 mg/d，TBIL<60 mg/d的5例全部死亡，TBIL>60 mg/d的15例全部存活，这一结果或许与涉及的研究较少，研究样本及治疗质量存在差异有关。凝血酶原时间主要是反映术后肝功能的指标^[42]。合并结果显示凝血酶原时间是肝切除术后胸腔积液的危险因素，其原因可能是术后肝功能不全。Yokoyama等^[43]的回顾性分析结果表明凝血酶原时间和TBIL均是肝切除术后并发肝功能不全强有力的独立预测因子，其中的区别是TBIL表现出更明显的升高，肝切除术后胆红素代谢能力相对于肝脏合成凝血因子的能力受到的影响更显著，进而说明了术后TBIL与凝血酶原时间相比与胸腔积液的发生关系更紧密。综上，建议术后加强血液动力学维护[平均动脉压>100 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa），有利于机体器官功能的保护]，术后低白蛋白患者输注白蛋白。情况允许者，术后应减少卧床时间，早期进行康复训练。

3.4 不确定因素

肝硬化的不良反应对肝切除的结果有不利影响^[44]。合并结果显示肝硬化无统计学意义，或许与本Meta分析纳入病例有限相关，也不排除纳入数据的偶然性因素。文献^[45]报道，糖尿病不仅增加了肝切除术后并发症的风险，而且降低了术后总体生存率。但在Liang等^[46]的回顾性研究中，表现出了相反的结果，糖尿病和（或）非酒精性脂肪性肝炎相关肝细胞癌患者肝切除术后得到了比

其他肝细胞癌患者更良好的效果。因此,糖尿病作为肝切除术后胸腔积液的影响因素仍需大量病例深入研究。此外,合并结果显示术前TBIL无统计学意义,术后TBIL有统计学意义。研究^[47]表明,门静脉栓塞后5~14 d TBIL升高的患者,如果进行大肝切除术,则可能增加并发症发生率和术后30 d病死率。肝硬化、糖尿病和术前TBIL合并结果无统计学意义,但在敏感度分析结果中,这3个因素均表现出统计学的差异,故仍需慎重对待本研究中这3个因素。

3.5 总结

本Meta分析结果显示,肝切除术后并发胸腔积液已确定的危险因素包括:(1)术前:高龄、低血清白蛋白水平、肿瘤直径大、有饮酒史、合并COPD和HCV感染;(2)术中:肝门阻断时间、失血量、手术时间、右肝切除;(3)术后:TBIL升高、凝血酶原时间长、低血清白蛋白水平、合并腹水。针对这些已确定的危险因素采取合理的围手术期干预措施,可以有效降低肝切除术后胸腔积液发生率。而术前TBIL、肝硬化、糖尿病是肝切除术后胸腔积液的不确定因素。需要警惕的是,合并肝硬化的患者更容易出现胸腔积液基本是临床中较为公认的现象,如Dinu等^[48]的研究结果证实了胸腔积液的产生与肝硬化有关,但在本Meta分析结果中,肝硬化是不确定因素,可能受纳入研究质量及数量限制,有待后续研究来补充和证实。

3.6 局限性及展望

由于本研究中,纳入的病例来自武汉、广东、江浙地区及台湾地区,疾病诊断完整性、胸腔积液发生时间等没有统一规范。此外,各个医院肝癌肝切除采用的术式也有一定差异,因而肝切除术后并发症的预测因子也未统一。文章质量差异也会对本文结果产生影响。因此,针对肝癌患者肝切除术后并发胸腔积液的研究,有待未来大样本、更严谨的多中心随机对照试验来验证。

参考文献

[1] Yang A, Zhang P, Sun Z, et al. Lysionotin induces apoptosis of hepatocellular carcinoma cells via caspase-3 mediated mitochondrial pathway[J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 344: 109500. doi: 10.1016/j.cbi.2021.109500.

[2] Chen H, Jia W. Progress in hepatectomy for hepatocellular carcinoma and peri-operation management[J]. *Genes Dis*, 2020, 7

(3):320-327. doi: 10.1016/j.gendis.2020.02.001.

- [3] Kingham TP, Correa-Gallego C, D'Angelica MI, et al. Hepatic parenchymal preservation surgery: decreasing morbidity and mortality rates in 4,152 resections for malignancy[J]. *J Am Coll Surg*, 2015, 220(4):471-479. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2014.12.026.
- [4] Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, et al. Complications of Hepatectomy for Hilar Cholangiocarcinoma[J]. *World J Surg*, 2001, 25(10):1277-1283. doi:10.1007/s00268-001-0110-8.
- [5] Nitta H, Mitsuura C, Shiraishi Y, et al. Predictive model for postoperative pleural effusion after hepatectomy[J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2020, 5(3):373-380. doi: 10.1002/ags3.12417.
- [6] 曾宪涛,刘慧,陈曦,等. Meta分析系列之四:观察性研究的质量评价工具[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(4):297-299. doi: 10.3969/j.1674-4055.2012.04.004.
- Zeng XT, Liu H, Chen X, et al. The fourth session of the series of Meta-analysis: Quality assessment tools for observational studies[J]. *Chinese Journal of Evidence-based Cardiovascular Medicine*, 2012, 4(4):297-299. doi:10.3969/j.1674-4055.2012.04.004.
- [7] 管军,姚晓平,杨广顺,等. 肝切除术后胸腔积液的成因及处理[J]. *新消化病学杂志*, 1996, (8):28-29.
- Guan J, Yao XP, Yang GS, et al. Causes And Treatment Of Pleural Effusion After Liver Resection In Patients With Hepatocellular Carcinoma[J]. *Chinese Journal of New Gastroenterology*, 1996, (8): 28-29.
- [8] 周健,张志浩,袁爱军. 肝癌切除术后并发胸腔积液87例临床分析[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2001, 8(6): 89. doi: 10.3969/j.issn.1005-8664.2001.06.060.
- Zhou J, Zhang ZH, Yuan AJ. Occurrence of pleural effusion after liver resection for liver cancer: clinical analysis of 87 cases[J]. *Chinese Journal Of Clinical Oncology And Rehabilitation*, 2001, 8(6):89. doi:10.3969/j.issn.1005-8664.2001.06.060.
- [9] 施乐华,吴孟超. 原发性肝癌切除术后胸水成因的临床研究[J]. *肝胆外科杂志*, 2002, 10(2): 125-126. doi: 10.3969/j.issn.1006-4761.2002.02.021.
- Shi LH, Wu MC. Clinical study of causes for hydrothorax after hepatectomy for primary liver cancer[J]. *Journal of Hepatobiliary Surgery*, 2002, 10(2): 125-126. doi: 10.3969/j.issn.1006-4761.2002.02.021.
- [10] 徐斌,邹卫龙,黄强. 肝切除术后并发胸腔积液相关因素分析[J]. *安徽医学*, 2005, 26(2): 104-105. doi: 10.3969/j.issn.1000-0399.2005.02.008.
- Xu B, Zou WL, Huang Q. Analysis of correlative factors between pleural effusion and hepatectomy[J]. *Anhui Medical Journal*, 2005, 26(2):104-105. doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2005.02.008.
- [11] Yan JJ, Zhang XH, Chu KJ, et al. Prevention and management of pleural effusion following hepatectomy in primary liver cancer[J].

- Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2005, 4(3):375-378.
- [12] Chu KJ, Yao XP, Fu XH. Factors related to pleural effusion following hepatectomy for primary liver cancer[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2007, 6(1):58-62.
- [13] 孙万日, 赵永福, 吴阳. 肝癌切除术后胸腔积液53例影响因素分析[J]. *郑州大学学报: 医学版*, 2007, 42(3):586-587. doi:10.3969/j.issn.1671-6825.2007.03.077.
- Sun WR, Zhao YF, Wu Y. Analysis of influencing factors for pleural effusion after hepatectomy in 53 cases[J]. *Journal of Zhengzhou University: Medical Sciences*, 2007, 42(3):586-587. doi: 10.3969/j.issn.1671-6825.2007.03.077.
- [14] 廖培娇, 雷阳阳, 许红璐. 肝癌切除术后并发胸腔积液的原因分析与应对措施[J]. *中国误诊学杂志*, 2009, 9(28):6847-6848.
- Liao PJ, Lei YY, Xu HL. Causes and solutions for pleural effusion after hepatectomy for liver cancer[J]. *Chinese Journal Of Misdiagnostics*, 2009, 9(28):6847-6848.
- [15] 吴二斌, 陈青, 郭子健, 等. 124例肝癌切除术后并发胸腔积液的非条件Logistic回归分析[J]. *肝胆外科杂志*, 2010, 18(2):106-108. doi:10.3969/j.issn.1006-4761.2010.02.011.
- Wu EB, Chen Q, Guo ZJ. Logistic Regression Analysis On 124 Cases With Pleural Fluid After Hepatectomy[J]. *Journal Of Hepatobiliary Surgery*, 2010, 18(2): 106-108. doi: 10.3969/j.issn.1006-4761.2010.02.011.
- [16] 金亚. 肝癌切除术后发生胸腔积液的原因及护理体会[J]. *大家健康: 下旬版*, 2014, 8(2):321.
- Jin Y. Causes for pleural effusion after hepatectomy for liver cancer and nursing experience[J]. *For All Health*, 2014, 8(2):321.
- [17] 马倩红, 颜碧莲, 梁彦珍, 等. 肝癌肝切除术后并发胸腔积液247例原因分析及护理[J]. *齐鲁护理杂志*, 2015, 21(8):74-75. doi: 10.3969/j.issn.1006-7256.2015.08.040.
- Ma QH, Yan BL, Liang YZ, et al. Cause analysis and nursing of pleural effusion after hepatectomy for liver cancer: a report of 247 cases[J]. *Journal of Qilu Nursing*, 2015, 21(8):74-75. doi:10.3969/j.issn.1006-7256.2015.08.040.
- [18] Cheng X, Wu JW, Sun P, et al. Initial 12-h operative fluid volume is an independent risk factor for pleural effusion after hepatectomy[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2016, 36(6): 859-864. doi: 10.1007/s11596-016-1675-7.
- [19] Tsai KY, Chen HA, Wang WY, et al. Risk Factors Analysis of Postoperative Pleural Effusion after Liver Resection[J]. *Dig Surg*, 2019,36(6):514-521. doi: 10.1159/000494218.
- [20] 郑伟, 宋云平, 吕恒刚. 80岁以上老年患者胸腔积液51例病因分析[J]. *解放军预防医学杂志*, 2019, 37(11):197. doi: 10.13704/j.cnki.jyyx.2019.11.064.
- Zheng W, Song YP, Lu HG. Etiological analysis of pleural effusion in 51 elderly patients over 80 years old[J]. *Journal of Preventive Medicine of Chinese People's Liberation Army*, 2019, 37(11): 197. doi: 10.13704/j.cnki.jyyx.2019.11.064.
- [21] Sivanathan V, Kittner JM, Sprinzl MF, et al. Etiology and complications of liver cirrhosis: data from a German centre[J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2014, 139(36):1758-1762. doi: 10.1055/s-0034-1387240.
- [22] Utsunomiya T, Shimada M, Kudo M, et al. A comparison of the surgical outcomes among patients with HBV-positive, HCV-positive, and non-B non-C hepatocellular carcinoma: a nationwide study of 11,950 patients[J]. *Ann Surg*, 2015, 261(3):513-520. doi: 10.1097/SLA.0000000000000821.
- [23] Kao WY, Su CW, Chau GY, et al. A comparison of prognosis between patients with hepatitis B and C virus-related hepatocellular carcinoma undergoing resection surgery[J]. *World J Surg*. 2011, 35(4):858-867. doi: 10.1007/s00268-010-0928-z.
- [24] 石岳峰, 邵英梅. 肝切除术后并发胸腔积液的原因及防治措施[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(9):1551-1553. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2015.09.048.
- Shi YF, Shao YM. Cause and prevention of pleural effusion after liver resection[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2015, 31(9): 1551-1553. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2015.09.048.
- [25] Saito H, Noji T, Okamura K, et al. A new prognostic scoring factors available preoperatively to predict survival after operative resection of perihilar cholangiocarcinoma[J]. *Surgery*, 2016, 159(3): 842-851. doi:10.1016/j.surg.2015.10.027.
- [26] Lohsirivat V, Lohsirivat D, Boonnuch W, et al. Pre-operative hypoalbuminemia is a major risk factor for postoperative complications following rectal cancer surgery[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(8):1248-1251. doi: 10.3748/wjg.14.1248.
- [27] Lai CC, You JF, Yeh CY, et al. Low preoperative serum albumin in colon cancer: a risk factor for poor outcome[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2011, 26(4):473-481. doi:10.1007/s00384-010-1113-4.
- [28] Zaharie F, Mocan L, Tomuş C, et al. Risk factors for anastomotic leakage following colorectal resection for cancer[J]. *Chirurgia (Bucur)*, 2012, 107(1):27-32.
- [29] Chen HW, Deng FW, Wang FJ, et al. Laparoscopic Right Hepatectomy Via an Anterior Approach for Hepatocellular Carcinoma[J]. *JSLs*, 2018, 22(1): e2017.00084. doi: 10.4293/JSLs.2017.00084.
- [30] Hong SS, Han DH, Kim KS, et al. Surgical outcomes of left side hepatectomy compared with right side hepatectomy in type I, II or IV hilar cholangiocellular carcinoma[J]. *Ann Hepatobiliary Pancreat Sur*, 2021, 25(Suppl 1):S60. doi: 10.14701/ahbps.LV-OP-3-1.
- [31] Silva PAB, Ferreira PG. Pleural effusion caused by infection with *Listeria monocytogenes*: etiopathogenesis and treatment[J]. *J Bras*

- Pneumol, 2019, 45(1): e20170426. doi: 10.1590/1806-3713/e20170426.
- [32] Crisafulli E, Aredano I, Valzano I, et al. Pleuritis with pleural effusion due to a *Bacillus megaterium* infection[J]. *Respirol Case Rep*, 2019, 7(1):e00381. doi: 10.1002/rcr2.381.
- [33] Wee ACR, Seet JE, Venkatalacham J, et al. Cryptococcal pleural infection in a recurrent pleural effusion: a case report[J]. *Respirol Case Rep*, 2018, 6(3):e00294. doi: 10.1002/rcr2.294.
- [34] Chacon E, Eman P, Dugan A, et al. Effect of operative duration on infectious complications and mortality following hepatectomy[J]. *HPB(Oxford)*, 2019, 21(12): 1727-1733. doi: 10.1016/j.hpb.2019.05.001.
- [35] 徐洪来. 肝门阻断对肺组织细胞凋亡的影响[D]. 南宁: 广西医科大学, 2005.
Xu HL. Influence of hepatic inflow occlusion on apoptosis of lung cells in rat[D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2005.
- [36] Chen L, Wang YB, Zhang YH, et al. Effective prediction of postoperative complications for patients after open hepatectomy: a simplified scoring system based on perioperative parameters[J]. *BMC Surg*, 2019, 19(1):128. doi: 10.1186/s12893-019-0597-2.
- [37] Kubota K, Aoki T, Kumamaru H, et al. Use of the National Clinical Database to evaluate the association between preoperative liver function and postoperative complications among patients undergoing hepatectomy[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2019, 26(8):331-340. doi: 10.1002/jhbp.644.
- [38] Matsuo Y, Nomi T, Hokuto D, et al. Pulmonary complications after laparoscopic liver resection[J]. *Surg Endosc*, 2021, 35(4): 1659-1666. doi: 10.1007/s00464-020-07549-w.
- [39] Mouroux J, Perrin C, Venissac N, et al. Management of pleural effusion of cirrhotic origin[J]. *Chest*, 1996, 109(4):1093-1096. doi: 10.1378/chest.109.4.1093.
- [40] Fujii Y, Nanashima A, Hiyoshi M, et al. Risk factors for hepatic insufficiency after major hepatectomy in non-cirrhotic patients[J]. *Asian J Surg*, 2019, 42(1): 251-255. doi: 10.1016/j.asjsur.2018.03.002.
- [41] Uemura S, Higuchi R, Yazawa T, et al. Level of total bilirubin in the bile of the future remnant liver of patients with obstructive jaundice undergoing hepatectomy predicts postoperative liver failure[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2020, 27(9):614-621. doi: 10.1002/jhbp.784.
- [42] Furuyama T, Kudo A, Matsumura S, et al. Preoperative direct bilirubin to prothrombin time ratio index to prevent liver failure after minor hepatectomy[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2016, 23(12):763-770. doi:10.1002/jhbp.400.
- [43] Yokoyama Y, Ebata T, Igami T, et al. Predictive power of prothrombin time and serum total bilirubin for postoperative mortality after major hepatectomy with extrahepatic bile duct resection[J]. *Surgery*, 2014, 155(3): 504-511. doi: 10.1016/j.surg.2013.08.022.
- [44] Prodeau M, Drumez E, Duhamel A, et al. An ordinal model to predict the risk of symptomatic liver failure in patients with cirrhosis undergoing hepatectomy[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(5):920-929. doi:10.1016/j.jhep.2019.06.003.
- [45] Li QS, Wang Y, Ma T, et al. Clinical outcomes of patients with and without diabetes mellitus after hepatectomy: A systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171129. doi: 10.1371/journal.pone.0171129.
- [46] Liang J, Ariizumi SI, Nakano M, et al. Diabetes Mellitus and/or Nonalcoholic Steatohepatitis-related Hepatocellular Carcinoma Showed Favorable Surgical Outcomes After Hepatectomy[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(10): 5639-5643. doi: 10.21873/anticancer.13760.
- [47] Yang QO, Zhang S, Cheng QB, et al. Dynamic Change of Total Bilirubin after Portal Vein Embolization is Predictive of Major Complications and Posthepatectomy Mortality in Patients with Hilar Cholangiocarcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2016, 20(5):960-969. doi: 10.1007/s11605-016-3086-2.
- [48] Dinu M, Georgescu AC, Ciurea RN, et al. The role of cytology in the diagnosis of fluid collection syndromes associated with liver cirrhosis. Clinical, epidemiological, cytological and biochemical study of pleural effusion[J]. *om J Morphol Embryol*, 2012, 53(4): 989-995.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:罗林,陈浩,程永浪,等. 肝癌切除术后胸腔积液危险因素Meta分析[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(7):761-771. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.002

Cite this article as: Luo L, Chen H, Cheng YL, et al. Meta-analysis of risk factors for pleural effusion after hepatectomy for liver cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2021, 30(7): 761-771. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.002