

肝脏功能评估在临床中的应用与发展

杜顺达, 车璐, 毛一雷

杜顺达, 车璐, 毛一雷, 中国医学科学院 北京协和医院肝脏外科 北京市 100730

杜顺达, 副教授, 副主任医师, 主要从事肝功能评估、肝癌诊治等方面的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30901453

作者贡献分布: 文章撰写由杜顺达与车璐完成; 文献查找由车璐完成; 文章审核校对由杜顺达与毛一雷完成。

通讯作者: 杜顺达, 副教授, 副主任医师, 100730, 北京市东城区帅府园1号, 中国医学科学院, 北京协和医院肝脏外科。

shundadu@sina.com

电话: 010-69156042

收稿日期: 2012-07-03 修回日期: 2012-09-09

接受日期: 2012-09-10 在线出版日期: 2012-09-28

Liver function assessment: Application and improvement in clinical practice

Shun-Da Du, Lu Che, Yi-Lei Mao

Shun-Da Du, Lu Che, Yi-Lei Mao, Department of Hepatic Surgery, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30901453

Correspondence to: Shun-Da Du, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Hepatic Surgery, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College Hospital, 1 Shuai-Fu-Yuan, Dongcheng District, Beijing 100730, China. shundadu@sina.com

Received: 2012-07-03 Revised: 2012-09-09

Accepted: 2012-09-10 Published online: 2012-09-28

Abstract

Preoperative liver function assessment is very important for surgical planning and prognosis. A comprehensive scoring system incorporates various parameters which reflect a certain aspect of liver function such as synthesis and secretion, as well as impact of related organs. Currently, various metabolic liver function tests differ in their ability to reflect liver function. Combination of the scoring system with metabolic tests can better assess liver function and prognosis. However, these assessments only account for overall liver function. Liver volume assessment allows obtaining every segment volume without function, especially in case of cirrhosis. Imaging technique based on asialoglycoprotein receptor (ASGPR) reflects liver function in three dimensions and is now considered a promising liver

function assessment. When combined with computer technology, it allows surgeons to perform resection simulation and evaluate surgical risk and prognosis preoperatively.

Key Words: Liver function assessment; Hepatectomy; Prognosis; Asialoglycoprotein receptor

Du SD, Che L, Mao YL. Liver function assessment: Application and improvement in clinical practice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(27): 2549-2553

摘要

术前肝功能评估对制定手术方案、判断预后非常重要。由各指标组成的综合评分系统, 考虑了肝脏合成、分泌等功能及相关脏器的影响。各种代谢性肝功能定量评估试验反映肝脏功能的能力不一, 与综合评分系统共同应用, 能更好的评估肝功能和预后。但这些评估只是针对肝脏整体。肝脏体积计算可以获得各部分的体积, 但在肝硬化肝功能受损时体积并不能准确的反映功能。去唾液酸糖蛋白受体显像技术可以三维反映肝脏功能, 结合计算机技术, 进行术前模拟切除, 可以获得手术风险信息, 判断预后, 目前被认为是一个有前途的肝功能评估方法。

关键词: 肝功能评估; 肝切除; 预后; 去唾液酸糖蛋白受体

杜顺达, 车璐, 毛一雷. 肝脏功能评估在临床中的应用与发展. *世界华人消化杂志* 2012; 20(27): 2549-2553

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2549.asp>

0 引言

在中国, 乙型肝炎病毒携带者占总人口的7.18%^[1], 这使得肝炎后肝硬化和肝癌的发病人数非常多。在肝癌的众多治疗措施中, 手术切除仍是目前首选方法^[2]。然而, 对于合并肝硬化的患者, 肝脏的储备功能受到了不同程度的损伤, 过多的肝脏切除会导致术后肝功能不足, 严重者可危及患者的生命。因此, 手术前对患者的肝功能进行准确评估非常重要。从最早的单项血

■背景资料

肝功能评估对于肝脏手术术前评价、肝损伤评价及治疗效果评价意义重大。各国学者一直试图寻找一种能准确反映肝脏功能的指标, 但并没有理想的结果。

■同行评议者

王凤山, 教授, 中国医科大学附属第一医院普外科

■ 研发前沿

本文结合作者自身在肝功能评估方面所做的工作,阐述了各种肝功能评估指标的意义及缺陷,并介绍了一种能够三维显示肝功能的方法,弥补了现有肝功能评估方法的缺陷。

清学指标,到各种综合评分系统、代谢性肝功能试验等,各国学者一直试图寻找一种能准确反应肝脏储备功能的指标,以在术前评价肝功能状况,预计肝脏最大安全切除范围,同时判断预后。结合我院在肝功能评估方面所做的工作,本文重点介绍目前临床上主要应用的肝功能评估方法及其进展。

1 单项血清学指标

单项血清学指标,诸如转氨酶,通过检测血清中肝脏合成和分泌的物质含量或酶的活性,提示肝脏损伤和病变的程度。其水平升高提示肝实质受到了不同程度的损伤,但是与肝脏储备功能并无直接的关联。碱性磷酸酶和 γ -谷氨酰转肽酶的水平增高反应了从毛细胆管到胆总管开口中的胆道梗阻和胆汁淤滞。胆红素是血红蛋白代谢的主要降解产物,其血浆浓度反映了肝细胞对胆红素进行摄取、结合和排泄的过程。肝实质损害和胆汁淤滞均可导致血浆总胆红素水平升高,是与肝切除手术预后相关的独立危险因素。白蛋白只在肝脏合成,其循环半衰期为20 d,检测白蛋白可了解肝脏稳态合成功能,是Child评分的指标之一。前白蛋白,血清快速转化蛋白,半衰期约1.9 d,其含量敏感、特异地反映肝脏合成蛋白质的功能,是良好的肝脏储备功能评价指标。凝血酶原时间,反映了肝脏合成凝血因子II、V、VII、X的能力。

血清学指标检测方便,结果直观,有助于对肝脏组织损伤及其程度作出判断,但因只反映肝脏某一方面的功能,并不适合单独用于肝脏术前评估肝脏储备功能和预测术后肝功能衰竭。

2 综合评分系统

2.1 Child系列评分 1964年,Child和Turcotte针对肝硬化曲张静脉破裂出血恢复后的患者,进行门体分流术的风险评估。他们根据临床经验,提出5个变量,包括:腹水、肝性脑病、营养状况、血清胆红素以及白蛋白水平,可以将患者分A、B或C 3级,A级预后最好,B级中度,C级预后最差。1973年,Pugh等对这一分类方法进行了改良,他们将营养状况改为凝血酶原时间,并针对每个变量,进行从1-3的评分(表1),类似的评分系统还包括Child-Campbell评分等。Child-Pugh评分因获得方便、操作简单,为临床肝功能评估广泛采用。

随着临床应用增多,Child评分的缺陷也逐渐显现:(1)是腹水和肝性脑病这两个指标,作为

表 1 Child-Pugh评分分级标准

分值	1	2	3
白蛋白(g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
胆红素(mg/mL)	<2	2-3	>3
PT(>正常s)	<4	4-6	>6
腹水	无	早期、易控制	难控制
脑病分级	无	1-2级(轻度意识紊乱/嗜睡)	3-4级(明显)

A级: 5-6分; B级: 7-9分; C级: ≥10分。

一个主观判断的参数,会因判断者的不同而产生个体差异;(2)客观指标如白蛋白、凝血酶原时间和腹水等会受到治疗手段的影响而波动,例如补充白蛋白、凝血因子、利用利尿剂等;(3)对于评分中的连续变量,如胆红素、白蛋白及凝血酶原时间这些指标选择了便于记忆和推广的数值作为分界点降低了其准确性;(4)评分中的这5项指标在评价肝功能或预后时所占的权重其实并不一致,统一使用1-3分的分配权重欠缺科学性;(5)临床上治疗措施的应用,可部分影响这5项指标的结果,从而影响判断;(6)可能其他影响预后的因素,如血清肌酐(Cr)、血清钠等因素未被纳入其中。

2.2 终末期肝病模型评分 Child评分因为其自身的缺陷,并不能满足临床上对于肝脏功能的评估。很多年前就有人发现肌酐和血钠水平是肝硬化晚期患者的重要预后因素。2000年,由Mayo Clinic领导的一项多中心临床研究随访了231例经颈静脉肝内门体静脉分流术后的患者,采用COX比例风险模型进行了生存分析,设计了终末期肝病模型(model for end stage liver disease, MELD)评分^[3]。在MELD评分中,确定的预测生存因素为:血清胆红素、肌酐浓度、INR以及肝硬化的病因,具体公式如下: $MELD = 11.2 \times \ln(INR) + 9.75 \times \ln(Cr) + 3.78 \times \ln(TBil) + 6.43 \times$ 病因(胆汁淤滞性和酒精性肝硬化为0,病毒等其他原因肝硬化为1),结果取整数。2002年,美国的移植器官分配组织将其作为评价肝移植受体优先程度的标准。应用这一评分后,肝移植等候名单中的患者死亡率大幅下降了15%。在随后的临床应用中发现,相同的MELD评分,随着血清Na水平的改变,预后改变。2006年,Biggins等首先提出MELD-Na评分,之后Kim等^[4]又将模型进行修正,得出了新的MELD-Na评分。新的MELD-Na评分可以更好地预测其后90 d内的死亡率,当

血钠在125-140 mmol/L这一区间时, 血钠每降低1 mmol/L, 死亡的风险就会升高5%。目前该评分主要用于评估慢性肝病的严重程度和预后以及肝移植术前评估。

3 代谢性肝功能定量评估试验

3.1 吲哚青绿15 min滞留试验 吲哚青绿(indocyanine green, ICG)经静脉注入患者体内, 通过肝细胞基底膜上的转运蛋白从血浆中摄取并排入胆道, 随胆汁排泄。在此过程中ICG不会被代谢分解, 也不参与肝肠循环, 其血液浓度易于测定。其检查在清晨空腹进行, 一次静脉注入一定剂量的ICG(1.0或5.0 mg/kg), 注射前及后5、10、15 min各抽血并分离血清, 在波长805 nm行光电比色查ICG浓度, 进而计算15 min滞留率(indocyanine green 15 retention, ICG R15)和最大廓清率(ICG Rmax)。为减少多次采血的创伤和烦琐的弊端, 有日本学者提出了脉动式ICG分光光度仪分析法: 通过检测在805 nm、940 nm两波长下的吸光度比值, 利用脉搏光度法原理就可以求得ICG和血红蛋白浓度比, 将外周血测得的血红蛋白浓度值就能得到ICG浓度。

ICG排泄的快慢取决于肝细胞受体量和肝细胞功能, 同时肝硬化引起的肝内动静脉分流和肝血窦血管化也会影响排泄。在一定范围内, ICG R15可以较好地预测术后肝功能衰竭的发生。Fan等^[5]认为, 对于肝硬化患者, ICG R15<14%, 半肝切除是可行的, 但当ICG R15>14%时, 半肝切除手术后肝功能衰竭死亡的风险是前者的3倍。

3.2 其他代谢性肝功能评估试验

3.2.1 利多卡因代谢试验(lidocaine metabolism test): 利多卡因进入人体后被肝脏大量摄取, 并由细胞色素P450代谢产生单乙基甘氨酸二甲苯(monoethylglycinexylidide, MEGX), 其代谢速率受到酶数量、活力及有效肝血流量的影响, 能反映有功能肝细胞的数量及肝功能损伤程度。有学者发现, MEGX试验可用于预测慢性肝病患者的并发症发生、围手术期风险及预后, 如MEGX>30 μ g/L, 则一般不会出现致命性并发症, 而MEGX<10 μ g/L则其期望寿命不超过1年^[6]。

3.2.2 氨基比林呼气试验(aminopyrine breath test, ABT): 氨基比林在肝细胞色素P450酶的催化下, 去除N位上的两个甲基产生二氧化碳, 用¹³C或¹⁴C标记, ABT通过检测呼出气中CO₂, 来间接反映肝功能。与利多卡因代谢试验类似, 其代谢其代谢速率受到酶数量、活力及有效肝血流量

的影响, 同时细胞色素P450酶可受诸多因素诱导或抑制, 如吸烟、药物等, 从而影响检测结果^[7]。

其他类似检查还有氨基酸清除率测定、半乳糖清除试验、口服葡萄糖耐量试验、胰高糖素负荷试验、咖啡因廓清试验等。相比血清学指标, 该类检测方法操作相对繁琐, 稳定性也受多种因素影响。除ICG R15外, 目前临床应用较少。另外, 上述所有检查, 均反映了肝脏的整体功能, 并不能反映各部分肝脏功能。为此, 学者们开始寻找各种能够三维反映肝脏功能的方法。

4 肝脏体积计算

严格意义讲, 肝脏体积计算并不是评估肝脏功能。只是, 当肝脏实质功能均匀一致时, 肝脏功能性细胞的数量与肝脏体积成正比关系, 因此, 正确测量肝脏体积和计算肝实质切除率具有重要的临床价值。目前肝脏体积计算可在CT或MRI下, 通过手工测算和三维重建两种方法完成。一般认为, 正常肝脏可耐受肝实质切除率为75%-80%的肝切除或剩余肝脏功能性体积为肝实质体积25%-20%的肝切除^[8]。但是在肝脏病变状态下, 肝细胞数量减少及功能受损可致不同肝脏区段之间功能性肝细胞数量的差异。因此, 肝脏体积和肝实质切除率的测量尚需结合全肝及区域肝脏功能的评估才能为肝切除范围的合理选择提供可靠依据。为此, 2011年国内学者们^[9]提出了必需功能性肝脏体积、安全的剩余功能性肝脏体积、肝脏切除安全限量等概念, 但尚需在实际应用中完善。目前CT体积计算最常用于受体肝移植中供体切除肝脏的计算。

5 综合法则的应用

综合评分系统和代谢性肝功能定量评估试验评估的只是整体肝脏, 而肝脏体积计算虽可以获得各部分肝脏体积, 但并不能涵盖功能。因此, 各种联合多种评估方法的综合法则在临床中逐渐产生, 诸如: 美国NCCN指南、日本东京的Makuuchi法则、苏黎士大学肝切除法则、巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期等, 但这些指标多针对肝癌的分期同时评估预后。另外, 就本身而言也不尽完善。实际上, 理想的方法是直接测定功能性肝脏体积, 即对肝脏不同区域内功能性肝细胞群进行定量检测。因此, 去唾液酸糖蛋白受体显像技术逐渐被人们所关注。

6 去唾液酸糖蛋白受体显像技术

早在1968年, Ashwell和Morell证实了肝脏去唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptor, AS-

■创新盘点

北京协和医院应用^{99m}Tc-GSA(专利号: 2008100572.2.1)的SPECT扫描显像, 建立两室药代动力学模型(钟氏模型)(专利申请号: 201210192086.3), 通过模拟切割, 可以获得各部分肝脏的功能情况。通过初步临床检验, 可以在术前预测术后肝功能, 并预测手术风险。该技术首次在肝功能评估中引入三维显示, 并使手术风险数据化。

■应用要点

从临床应用发展角度, 全面阐述了各种肝脏功能评估指标, 对临床有一定指导意义。

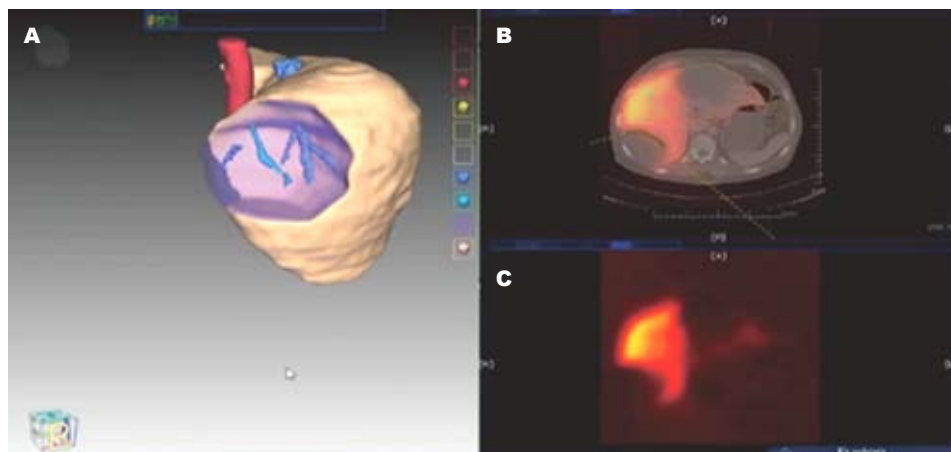


图1 钟氏模型计算机软件应用截图。A: 含解剖结构的肝脏功能显像及模拟切除后切面情况; B: CT和SPECT图像融合及模拟切除线; C: SPECT显像所显示的肝脏功能图像。

GPR)的存在。后来发现, ASGPR仅存在于哺乳动物肝细胞表面, 将糖蛋白从血液中摄取并转运到肝细胞的溶酶体, 分解为氨基酸, 维持血浆糖蛋白的动态平衡。在肝炎、肝硬化等病理状态下ASGPR水平下降, 肝细胞癌细胞内ASGPR水平很低, 而肝转移癌没有该受体, 梗阻性黄疸患者ASGPR水平有所下降, 但没有达到肝硬化时的水平。用放射性核素标记ASGPR的特异性配体GSA/NGA(galactosyl human serum albumin/neogalactosyl albumin), 采用SPECT技术可以定量地反映ASGPR的功能状态及其在肝脏的三维分布。根据 ^{99m}Tc -GSA的SPECT扫描图像, 可以得到评价肝脏功能储备的参数和肝脏功能的三维分布^[10,11]。关于 ^{99m}Tc -GSA显像肝功能参数的计算, 日本学者首先开展, 但目前仍局限于二维计算, 其主要包括两大类: (1)不同时间心、肝放射性比值HH15和LHL15两个参数, 多数学者发现其与血清学肝功能指标存在相关性, 并能用于预测肝功能衰竭的风险; (2)建立药代动力学模型^[12], 得到ASGPR受体浓度、受体总数、最大清除率等参数, 可以定量地评估有功能的肝细胞的数量, 且与血清学肝功能指标成正相关, 部分模型已应用于临床。因模型中所涉及的参数过多, 计算过程过于复杂, 故较难推广应用。

北京协和医院在21世纪初设立了一个肝脏三维立体功能评估的系列研究课题^[13]。在研究初期, 合成了去唾液酸糖蛋白类似物GSA(专利号: 200810057222.1)。基于GSA与ASGPR的特异结合, 在 ^{99m}Tc 标记GSA后, 利用SPECT技术, 获得GSA在肝脏的代谢过程。在总结原有计算方法的基础上, 建立了较为简单的两

室药代动力学模型(钟氏模型, 专利申请号: 201210192086.3), 并获得了新的评价参数: 摄取指数(uptake index, UI), 其计算过程稳定可靠。并且, UI值与传统的血清学肝功能存在显著相关性。为了更适应临床需要, 建立了计算机程序, 获得了含有肝脏管道解剖结构的三维立体功能影像(图1), 并可在此程序的界面上模拟手术切除, 计算出各部分肝脏的功能。在应用于142例患者后, 获得了模拟肝脏切除术后肝功能衰竭的风险指数模型, 但需要一个更为完善的大规模研究来进一步证实和完善相关的结果。类似的研究, 国内学者也正逐步开展。

7 结论

在肝脏手术前, 对肝脏功能储备、术后余肝功能进行较准确的评估非常重要。我们目前尚在使用的术前全肝功能指标与临床经验的结合, 以及通过CT进行剩余肝脏体积的计算都存在着一定的局限性, 有待于改进。基于ASGPR的三维肝脏功能显像技术可能是一个有前途的方式, 目前尚未完全成熟。随着人们对于ASGPR配体研究的逐渐深入, 希望新的更适合临床的肝功能评估方法将会被开发。

8 参考文献

- 1 Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 3-4
- 2 Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2005; 40: 225-235
- 3 Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864-871

- 4 Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, Edwards E, Therneau TM. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008; 359: 1018-1026
- 5 Fan ST. Methods and related drawbacks in the estimation of surgical risks in cirrhotic patients undergoing hepatectomy. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 17-20
- 6 Ravaioli M, Grazi GL, Principe A, Ercolani G, Cescon M, Gardini A, Varotti G, Del Gaudio M, Cavallari A. Operative risk by the lidocaine test (MEGX) in resected patients for HCC on cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1552-1555
- 7 唐恭顺, 匡安仁. 14C-氨基比林呼气试验在肝脏疾病中的应用. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1184-1187
- 8 Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007; 356: 1545-1559
- 9 董家鸿, 郑树森, 陈孝平, 窦科峰, 樊嘉, 别平, 耿小平, 吕文平. 肝切除术前肝脏储备功能评估的专家共识 (2011版). *中华消化外科杂志* 2011; 10: 20-25
- 10 毛一雷, 董一女, 张现忠, 杨文江, 杜顺达, 童俊翔, 王学斌. 99mTc-DTPA-半乳糖人血清白蛋白在不同小鼠肝损伤模型中肝功能显像的应用. *中国医学科学院学报* 2008; 30: 404-408
- 11 杜顺达, 毛一雷, 李方, 欧阳萌, 童俊翔, 桑新亭, 杨志英, 卢欣, 迟天毅, 赵海涛, 徐意瑶, 徐海峰, 钟守先, 黄洁夫. 二乙基乙酰苯胺亚氨基二醋酸三维显像在肝切除术前肝功能评估中的应用. *中国医学科学院学报* 2008; 30: 409-414
- 12 Miki K, Kubota K, Inoue Y, Vera DR, Makuuchi M. Receptor measurements via Tc-GSA kinetic modeling are proportional to functional hepatocellular mass. *J Nucl Med* 2001; 42: 733-737
- 13 毛一雷, 张涛, 桑新亭, 李方, 巴建涛, 卢欣, 杨志英, 钟守先, 黄洁夫. 应用单光子发射型计算机断层显像评价剩余肝功能的动物实验研究. *中华外科杂志* 2007; 45: 609-612

■同行评价
该文学术价值较好, 对临床有一定参考价值.

编辑 曹丽鸥 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》 (2011年版)

本刊讯 依据文献计量学的原理和方法, 经研究人员对相关文献的检索、计算和分析, 以及学科专家评审, 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)核心期刊。

对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种, 统计到的文献数量共计221177余万篇次, 涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

《世界华人消化杂志》在编委、作者和读者的支持下, 期刊学术水平稳步提升, 编校质量稳定, 再次被北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》(2011年版)收录。在此, 向关心、支持《世界华人消化杂志》的编委、作者和读者, 表示衷心的感谢! (编辑部主任: 李军亮 2012-03-08)。