

◇临床医学◇

# 精准肝切除术对原发性肝癌患者免疫功能及血清炎性因子的影响

王国良,徐贤刚,刘隽,倪平志,汤可立,黄建钊,柳严,刘延,王俊,刘江伟

(贵州省人民医院肝胆胰外科,贵州 贵阳 550002)

**摘要:****目的** 探讨精准肝切除治疗对原发性肝癌患者免疫功能、炎性因子及远期疗效影响。**方法** 回顾性分析2011年8月至2013年12月原发性肝癌于贵州省医肝叶切除术的患者临床资料,根据手术方式分为精准肝切除术组和Pringle法阻断快速肝切除的对照组各41例。对照组用电刀在距肿瘤边缘1~2 cm作一预切除线,行Pringle法阻断快速肝切除。精准肝切除术组采用术中超声定位肿瘤附近的主要肝静脉支,用电刀在肝表面标记其主要走向。采用超声刀、水刀等逐步由浅及深、由前向后逐步将肝组织离断。比较两组免疫功能、炎性因子、并发症等指标。**结果** 术后3 d,观察组CD3+、CD4+/CD8+、NK含量均明显高于对照组[(60.46±5.82比55.28±5.13)%,1.12±0.11比1.03±0.09,(8.69±1.24比7.33±1.15)pg·mL<sup>-1</sup>]( $t=4.275,4.055,4.149,P<0.05$ );血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)含量明显低于对照组[(15.46±2.27比20.38±3.56)ng·mL<sup>-1</sup>,(20.36±3.18比25.78±4.26)mg·L<sup>-1</sup>,(117.52±12.38比131.67±13.49)pg·mL<sup>-1</sup>]( $t=7.461,6.528,4.948,P<0.05$ );随访1年,观察组胸腔积液、胸腔感染、腹腔感染、肺部感染、肝功能衰竭、胆漏、术后出血的发生率均明显低于对照组(2.44%比19.51%,2.44%比26.83%,2.44%比21.95%,0.00%比26.83%,2.44%比19.51%,2.44%比14.63%)( $\chi^2=6.117,9.762,7.289,12.704,6.117,3.904,P<0.05,P<0.001$ )。**结论** 精准肝切除术有助于保护原发性肝癌患者机体免疫功能,缓解术后炎性反应,减少并发症,促进患者康复。

**关键词:**肝肿瘤;肝切除术;免疫学试验;白细胞介素类;肿瘤坏死因子 $\alpha$

**doi:**10.3969/j.issn.1009-6469.2018.10.008

## Effect of precise hepatectomy on immune function and serum inflammatory factors in patients with primary liver cancer

WANG Guoliang, XU Xiangang, LIU Jun, NI Pingzhi, TANG Keli, HUANG Jianzhao,

LIU Yan, LIU Yan, WANG Jun, LIU Jiangwei

(Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China)

**Abstract:****Objective** To explore the effect of precise hepatectomy on immune function, inflammatory factors and long-term efficacy in patients with primary liver cancer. **Methods** The clinical data of patients with primary liver cancer who underwent hepatectomy in Guizhou Province People's Hospital from August 2011 to December 2013 were retrospectively analyzed. According to the surgical method, the patients were assigned into the precise hepatectomy group and the pringle method to block rapid hepatectomy as control group, 41 cases in each group. In the control group, an electrosurgical knife was used to make a pre-resection line 1 to 2 cm from the edge of the tumor, and the pringle method was used to block rapid hepatectomy. In the precision hepatectomy group, intraoperative ultrasound was used to locate the main hepatic vein branch near the tumor, and the main direction was marked on the liver surface with electric knife. The liver tissues were gradually removed by ultrasonic scalpels, water jets and so on from the shallow and deep or from the front to the back. The immune function, inflammatory factors, and complications of the two groups were compared. **Results** At 3 days after operation, the levels of CD3+, CD4+/CD8+ and NK in the observation group were significantly higher than those in the control group [(60.46±5.82)% vs. (55.28±5.13)%, (1.12±0.11) vs. (1.03±0.09), (8.69±1.24) pg·mL<sup>-1</sup> vs. (7.33±1.15) pg·mL<sup>-1</sup>]( $t=4.275,4.055,4.149,P<0.05$ ); the levels of serum tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ), C-reactive protein(CRP) and interleukin-6(IL-6) were significantly lower than those of the control group. [(15.46±2.27) ng·mL<sup>-1</sup> vs. (20.38±3.56) ng·mL<sup>-1</sup>, (20.36±3.18) mg·L<sup>-1</sup> vs. (25.78±4.26) mg·L<sup>-1</sup>, (117.52±12.38) pg·mL<sup>-1</sup> vs. (131.67±13.49) pg·mL<sup>-1</sup>]( $t=7.461,6.528,4.948,P<0.05$ ); after 1 year of follow-up, the incidence of pleural effusion, abdominal infection, pulmonary infection, liver failure, bile leakage, and postoperative bleeding in the pleural effusion was significantly lower in the observation group than

基金项目:贵州省科技厅联合基金项目(黔科合LS字[2011]018号)

通信作者:刘隽,男,副主任医师,研究方向为肝脏疾病的基础与临床,E-mail:liujun2018@126.com

that in the control group [(2.44% vs. 19.51%), (2.44% vs. 26.83%), (2.44% vs. 21.95%), (0.00% vs. 26.83%), (2.44% vs. 19.51%), (2.44% vs. 14.63%)] ( $\chi^2=6.117, 9.762, 7.289, 12.704, 6.117, 3.904, P<0.05, P<0.001$ ). **Conclusions** Accurate hepatectomy can help protect the immune function of patients with primary liver cancer, relieve postoperative inflammatory reaction, reduce complications and promote rehabilitation of patients.

**Key words:** Liver neoplasms; Hepatectomy; Immunologic tests; Interleukins; Tumor necrosis factor-alpha

原发性肝癌(primary liver cancer)作为一种消化道肿瘤,其发病率较高,肝移植和肝切除是治疗肝癌的主要手段<sup>[1]</sup>。由于肝脏血流丰富,为减少肝切除术中出血,以往临床中常采用阻断全肝入肝血流阻断法(Pringle法)。但随着肝切除术病例的增多,Pringle法阻断全肝入肝血流后对残肝症状造成的缺血、再灌注损伤也逐渐受到临床的关注<sup>[2]</sup>。精准肝切除术(precise hepatectomy)的核心内容为术前精准评估及规划,术中精细操作,术后精良管理,能彻底去除肝肿瘤病灶,最大程度保存残肝结构功能完整,且创伤小,术后康复快<sup>[3-4]</sup>。相关文献的报道比较多,各学者的观察指标也不同,本文采用随机对照的方法研究,来探讨精准肝切除治疗对原发性肝癌患者的炎性因子、免疫功能及其远期的疗效。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 回顾性分析2011年8月至2013年12月原发性肝癌于贵州省人民医院肝胆胰外科行肝叶切除术的患者的临床资料,纳入标准:所选患者的术前诊断必须要符合2011版的原发性肝癌诊疗规范中相关标准<sup>[5]</sup>,术后的病理结果为肝细胞性肝癌;Child-Pugh分级均为A级;术前均未行TACE、全身化疗及靶向治疗等措施。排除标准:肝癌无法切除;合并心肺疾病;已经接受过手术或全身化疗、TACE及靶向治疗;其他部位存在肿瘤;合并严重感染者;不愿参与及随访资料不完善者。具体见表1,可见两组患者具有可比性。本次的研究报贵州省人民医院医院伦理委员会批准,所有患者在告知研究事项后均签署了知情同意书,手术的方式分为采用精准肝切除术的观察组和Pringle法阻断快速切除的对照组每组各41例。

## 1.2 方法

**1.2.1 术前评估** 两组患者的术前肝功能评估及肝切除范围参考《肝切除术前肝脏储备功能评估的专家共识》<sup>[6]</sup>的要求。术前都给予积极保肝、抗病毒和改善凝血功能等处理。术前评估均根据肝功能的Child-Pugh分级、吲哚氰绿15 min滞留率(ICGR15)以及增强CT检查并行三维重建,评估肿瘤的部位、大小、数目以及重要血管和周围脏器的关系。观察组术前还需对肿瘤的边界进行精确

计算,要求残肝的体积与标准肝的体积比大于30%;伴有肝硬化肝脏的残肝体积与标准肝的体积比大于40%<sup>[7]</sup>。由同一组医师完成两组的患者手术。

**1.2.2 对照组患者行Pringle法阻断快速肝切除** 气管插管全麻下,以上腹部人字形切口逐层入腹,依次切断肝圆韧带、镰状韧带、左或右肝的韧带后,用电刀在距肿瘤边缘1~2 cm作一预切除线,使用8号红色导尿管Pringle法阻断入肝血流,每次阻断20 min后开放5 min再阻断,采用钳夹法、刮吸法以及电凝快速离断肝组织,对肝断面的残留血管及单管予以结扎或缝扎肝。仔细检查无胆漏及出血,肝断面予以对拢并缝合肝,放置腹腔引流管结束手术。术后予以积极止痛、抗病毒、保肝、纠正低蛋白及控制腹腔积液等治疗,预防术后肝衰竭。

**1.2.3 观察组行精准肝切除** 全麻后逐层入腹,仔细解剖分离第一肝门,预切除侧半肝或相应肝叶的肝动脉和门静脉分支予以结扎或阻断,电刀标记半肝缺血界线;采用术中超声定位肿瘤附近的主要肝静脉支,用电刀在肝表面标记其主要走向。如半肝缺血界线不明显,则超声定位肝中静脉后再确定切除平面。如肿瘤邻近第二肝门,则充分游离第二肝门和肝右静脉根部,以备出血过多时用无损伤血管钳钳夹控制肝静脉血流<sup>[8]</sup>。随后用电刀标记断肝平面,控制中心静脉压<5 cmH<sub>2</sub>O,采用超声刀、水刀等逐步由浅及深、由前向后逐步将肝组织离断。术中注意保护肝静脉属支和主干,避免撕破致出血,对直径≤3 mm的脉管用双极电凝直接凝固切断,对>3 mm的管道用Kelly钳钳夹切断后结扎或用Prolene线缝扎。切除病肝后开放入、出肝血流,提高中心静脉压,对肝断面渗血及漏胆处用Prolene线予以缝扎,放置腹腔引流管后结束手术。术后鼓励患者及早进食和下床活动,术后1 d开始进流食,并逐渐过渡到半流质及正常饮食。

## 1.3 观察指标

**1.3.1 免疫功能** 采集患者术前、术后3 d的空腹静脉血4 mL,3 000 r·min<sup>-1</sup>离心10 min(离心半径3 cm)取血清待检。采用北京东迅天地医疗仪器有限公司BD FACSCalibur流式细胞仪测定两组患者

CD3 +、CD4 +、CD8 + 等 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞水平。

**1.3.2 炎症因子** 术前、术后 3 d,同样取血清,采用日立 7600 型全自动生化分析仪检测血清肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-6 (IL-6) 含量,检测方法:酶联免疫吸附法,于北京晶美生物工程有限公司购买所用试剂。

**1.3.3 并发症** 两组患者均持续随访 1 年,随访期间无脱落、失访病例,统计分析胸腔积液胸腔感染、腹腔感染、肝功能衰竭、肺部感染、胆漏、术后出血、术后死亡等。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 21.0 软件进行分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料用例 (%) 表示,连续性资料符合正态使用两独立样本  $t$  检验 (免疫功能等),连续性资料不符合正态分布的采用秩和检验,计数分组资料采用  $\chi^2$  检验 (随访结果等)。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 两组患者的年龄、性别、类型以及切除部位等资料的比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。如表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

| 指标                              | 对照组          | 观察组          | $t(\chi^2)$ 值 | $P$ 值 |
|---------------------------------|--------------|--------------|---------------|-------|
| 性别/例                            |              |              | (0.202)       | 0.654 |
| 男                               | 26           | 24           |               |       |
| 女                               | 15           | 17           |               |       |
| 年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )        | 44.26 ± 3.55 | 44.30 ± 3.42 | 0.052         | 0.959 |
| 类型/例                            |              |              | (0.053)       | 0.925 |
| HbsAg 阳性                        | 24           | 25           |               |       |
| 抗-HCV 阳性                        | 1            | 1            |               |       |
| AFP 阳性                          | 16           | 15           |               |       |
| 肿瘤直径/<br>(cm, $\bar{x} \pm s$ ) | 6.78 ± 1.52  | 6.81 ± 1.55  | 0.097         | 0.923 |
| 切除部位/例                          |              |              | (0.048)       | 0.926 |
| 右半肝                             | 19           | 17           |               |       |
| 左半肝                             | 11           | 12           |               |       |
| 右后叶                             | 3            | 5            |               |       |
| 右前叶                             | 4            | 3            |               |       |
| 左外叶                             | 3            | 2            |               |       |
| 扩大右半肝                           | 1            | 2            |               |       |

**2.2 免疫功能** 术前 1 d,两组患者的 CD3 +、CD4 +/CD8 + 以及 NK 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );术后 3 d,两组均明显降低,观察组的 CD3 +、CD4 +/CD8 + 以及 NK 均高于对照组 ( $P < 0.05, P < 0.001$ ),见表 2。

表 2 两组手术前后 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞水平比较/ $\bar{x} \pm s$

| 组别     | 例数 | CD3 + /%                   | CD4 + /CD8 +              | NK/pg · mL <sup>-1</sup>  |
|--------|----|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 对照组    | 41 |                            |                           |                           |
| 术前 1 d |    | 73.04 ± 6.36               | 1.25 ± 0.12               | 13.11 ± 1.47              |
| 术后 3 d |    | 55.28 ± 5.13 <sup>a</sup>  | 1.03 ± 0.09 <sup>a</sup>  | 7.33 ± 1.15 <sup>a</sup>  |
| 观察组    | 41 |                            |                           |                           |
| 术前 1 d |    | 72.67 ± 6.32               | 1.24 ± 0.13               | 12.97 ± 1.58              |
| 术后 3 d |    | 60.46 ± 5.82 <sup>ab</sup> | 1.12 ± 0.11 <sup>ab</sup> | 8.69 ± 1.24 <sup>ab</sup> |

注:两组术后与术前 1 d 比较,<sup>t</sup>  $t = 9.100, 4.512, 13.645, 13.917, 9.391, 19.830, ^a P < 0.001$ ;术后 3 d 观察组与对照组比较,<sup>t</sup>  $t = 4.275, 4.055, 5.149, ^b P < 0.001$

**2.3 血清炎症因子** 术前 1 d,患者两组的血清 TNF-α、CRP、IL-6 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );术后 3 d,两组血清炎症因子均明显升高,观察组血清 TNF-α 等炎症因子含量明显低于对照组 ( $P < 0.05, P < 0.001$ ),见表 3。

表 3 两组手术前后血清炎症因子含量比较/ $\bar{x} \pm s$

| 组别     | 例数 | TNF-α/ng · mL <sup>-1</sup> | CRP/mg · L <sup>-1</sup>   | IL-6/pg · mL <sup>-1</sup>   |
|--------|----|-----------------------------|----------------------------|------------------------------|
| 对照组    | 41 |                             |                            |                              |
| 术前 1 d |    | 12.09 ± 1.45                | 13.45 ± 2.13               | 92.57 ± 10.83                |
| 术后 3 d |    | 20.38 ± 3.56 <sup>a</sup>   | 25.78 ± 4.26 <sup>a</sup>  | 131.67 ± 13.49 <sup>a</sup>  |
| 观察组    | 41 |                             |                            |                              |
| 术前 1 d |    | 12.24 ± 1.28                | 14.01 ± 2.22               | 93.64 ± 11.25                |
| 术后 3 d |    | 15.46 ± 2.27 <sup>ab</sup>  | 20.36 ± 3.18 <sup>ab</sup> | 117.52 ± 12.38 <sup>ab</sup> |

注:两组术后 3 d 与术前 1 d 比较,<sup>t</sup>  $t = 7.912, 10.484, 9.141, 13.809, 16.576, 14.472, ^a P < 0.001$ ;术后 3 d 观察组与对照组比较,<sup>t</sup>  $t = 7.461, 6.528, 4.948, ^b P < 0.001$

**2.4 并发症** 随访 1 年,两组均无 1 例死亡事件。观察组胸腔积液胸腔感染、腹腔感染、肺部感染、肝功能衰竭、胆漏、术后出血发生率均较对照组明显降低 ( $P < 0.05, P < 0.001$ )。见表 4。

表 4 两组术后并发症比较/例 (%)

| 组别         | 例数 | 胸腔积液胸腔感染  | 腹腔感染       | 肺部感染      | 肝功能衰竭      | 胆漏        | 术后出血      |
|------------|----|-----------|------------|-----------|------------|-----------|-----------|
| 对照组        | 41 | 8 (19.51) | 11 (26.83) | 9 (21.95) | 11 (26.83) | 8 (19.51) | 6 (14.63) |
| 观察组        | 41 | 1 (2.44)  | 1 (2.44)   | 1 (2.44)  | 0 (0.00)   | 1 (2.44)  | 1 (2.44)  |
| $\chi^2$ 值 |    | 6.117     | 9.762      | 7.289     | 12.704     | 6.117     | 3.904     |
| $P$ 值      |    | 0.011     | <0.001     | 0.009     | <0.001     | 0.011     | 0.034     |

### 3 讨论

在我国肝叶切除术是肝脏外科最常见的手术之一<sup>[9]</sup>。在传统肝切除手术中,主要依据肝功能 Child-Pugh 分级、ICGR15 以及肝脏 CT 等手段进行术前评估,且术中切肝与医生的临床经验关系密切,准确性不高。手术时,一般会采用 Pringle 法阻断第一肝门的血流,该法运用不当会造成保留侧的肝脏发生缺血-再灌注损伤、肠源性内毒素血症等并发症,从而影响患者的预后<sup>[10]</sup>。作为全新的技术体系和外科理念,精准肝切除通过综合应用整套的现代科学理论和技术,在肝切除手术中实现彻底清除病灶、创伤侵袭最小、肝脏保护力度最大和康复效果最佳<sup>[11]</sup>。精准肝切除要求术前进行准确的评估、术中进行准确的定位。在手术过程中,使用选择阻断入肝血流的方式,以缺血界线及肝静脉主支为参照平面,确定肝离断平面,手术出血量大大减少,同时实现了对肝内 Glisson 系统、血管和残肝结构的有力保护<sup>[12]</sup>。

肝切除术会对患者产生较为严重的应激反应,直接影响其免疫功能。而患者的免疫功能下降则影响着术后的康复情况。T 淋巴细胞和 NK 细胞是调节机体免疫功能的重要细胞群,参与了初次免疫、再次免疫和抗原提呈过程<sup>[13]</sup>。精准肝切除术最大程度的降低了手术对患者带来的创伤,术中出血少,组织损伤小,患者的应激反应轻,免疫功能受影响程度相应较小。本试验研究结果显示:术前 1 d,两组患者的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 以及 NK 比较无统计学差异( $P>0.05$ );术后 3d,两组均明显降低,观察组的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 以及 NK 均高于对照组( $P<0.05$ ,  $P<0.001$ ),由此推测精准肝切除有助于保护患者免疫功能。有研究<sup>[14]</sup>通过对 90 例原发性肝癌切除术患者的随机对照研究中,报道精准肝切除的对照组血清中 CD44、CD90 等免疫分子含量明显低于对照组,认为精准肝切除术有助于部分保护患者免疫功能,这与我们所得结论观点一致。

TNF- $\alpha$  和 IL-6 是机体免疫细胞产生的细胞因子,对免疫反应和炎症应激状态有调控作用。CRP 是炎症反应的重要指示因子,对机体已经产生的炎症水平有放大的作用。血清炎症细胞因子水平的升高可诱导炎症反应的进一步激化,蛋白溶解酶的大量释放,对局部和整个机体均造成损伤<sup>[15]</sup>。手术打击、术中出血量、以及手术时间长短以及肝脏缺血再灌注损伤等会使患者产生不同程度的炎症反应<sup>[16]</sup>,本研究中,术后 3 d 时,观察组血清 TNF- $\alpha$ 、

CRP、IL-6 含量均明显低于对照组,国内外学者也有类似的文献报道<sup>[17-18]</sup>,精准肝切除术对机体的刺激相对较轻,组织破坏程度较小,局部炎性反应轻,不会刺激血清细胞因子水平的大幅度升高。提示精准肝切除术有助于缓解原发性肝癌围手术期血清炎症症状,这也可以从两组术后感染等并发症比较中得到证实。

本研究表明,精准肝切除术对原发性肝癌患者的机体免疫功能有保护作用,可以缓解患者的术后炎性反应以及减少患者的术后并发症的发生。本研究的局限性在于样本的数量相对较少且样本对象来源于同一家医院,并且缺乏对远期疗效的比较研究,可能对所得结论的准确性有一定影响,有待今后通过扩大样本展开前瞻性的研究去进行求证。

### 参考文献

- [1] 彭驰涵,李川,文天夫,等. 原发性肝癌行 ALPPS 的适应证与禁忌证初探(附 15 例报道)[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2015,22(10):1183-1186.
- [2] 向伦建,李建伟,陈健,等. 腹腔镜肝切除术在肝细胞癌中的应用[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志,2016,5(5):285-289. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2016.05.004.
- [3] GUAN TP, FANG CH, YANG J, et al. A comparison between three-dimensional visualization guided hepatectomy and ultrasonography guided radiofrequency ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma within the milan criteria[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016:8931732. DOI:10.1155/2016/8931732.
- [4] 李齐根,夏强,张建军,等. 精准肝切除的应用及其价值[J]. 中华消化外科杂志,2010,9(1):24-27.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 版)摘要[J]. 中华肝脏病杂志,2012,20(6):419-426.
- [6] 董家鸿,郑树森,陈孝平,等. 肝切除术前肝脏储备功能评估的专家共识(2011 版)[J]. 中华消化外科杂志,2011,10(1):20-25.
- [7] 关连越,杨水生,刘宏宇,等. 多层螺旋计算机体层摄影术三维重建在肝细胞肝癌患者治疗中的应用价值[J/CD]. 中华肝脏外科手术学电子杂志,2013,2(1):7-13.
- [8] KOKUDO T, HASEGAWA K, YAMAMOTO S, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein tumor thrombosis[J]. J Hepatol, 2014,61(3):583-588.
- [9] AZOULAY D. Resection for hepatocellular carcinoma with hepatic vein tumour thrombus: pushing the limits beyond the guidelines frontiers[J]. J Hepatol, 2014,61(3):462-463.
- [10] CAPARELLI ML, ROBERTS NJ, BRAVERMAN TS, et al. Metastatic recurrence to a solitary lymph node four years after hepatic lobectomy for primary hepatocellular carcinoma[J]. World J Hepatol, 2016,8(23):994-998.
- [11] 曾宁,方驰华,范应方,等. 肝门部胆管癌三维可视化精准诊疗平台构建及临床应用[J]. 中华外科杂志,2016,54(9):680-685.