

· 临床论著 ·

奥曲肽在肝癌合并肝炎后肝硬化患者肝切除术中
及围手术期的临床应用

鲁岩 郭立民 李勤涛 贾哲 李宝亮 蒋力

【摘要】目的 探讨奥曲肽对于肝细胞癌(HCC)合并肝炎后肝硬化和门静脉高压患者,肝切除术中肝门阻断及术后应用对术后肝功能恢复的影响。**方法** 回顾性研究94例HCC合并肝炎后肝硬化和门静脉高压症并实施了肝切除术的患者,其中25例术中至术后5 d内持续静脉泵入奥曲肽(25 $\mu\text{g/h}$),作为治疗组,另外选取69例未应用奥曲肽的患者作为对照组。观察术中肝门阻断率、术中出血量、围手术期肝功能恢复情况及前白蛋白及其水平变化。**结果** 治疗组术中肝门阻断率(60%)较对照组(82.61%)显著降低,差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.233$, $P = 0.022$);两组患者出血量无统计学意义,术后第7天ALT、AST、TBil、腹水引流量治疗组均较对照组有明显恢复,差异具有统计学意义(ALT: $t = -2.1443$, $P = 0.0346$; AST: $t = -2.2193$, $P = 0.0289$; TBil: $t = -2.2421$, $P = 0.0274$; 腹水量: $t = -3.0571$, $P = 0.0029$)。而两组间前白蛋白和ICG-R15水平差异无统计学意义。**结论** 术中及围手术期应用奥曲肽,在相同术中出血量下可降低术中肝门阻断率,并显著改善术后肝功能,且不影响肝脏的合成功能,对于此类患者具有一定的临床应用价值。

【关键词】 肝细胞癌; 门静脉高压症; 肝炎后肝硬化; 肝切除; 肝门阻断; 生长抑素; 奥曲肽

The intra- and postoperative using of octreotide in HCC patients with posthepatic cirrhosis underwent hepatectomy LU Yan, GUO Limin, LI Qintao, JIA Zhe, LI Baoliang, JIANG Li. Department of Hepatobiliary Surgery, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China
Corresponding author: JIANG Li, Email: movdush@139.com

【Abstract】Objective To investigate the effect of octreotide protecting liver function in hepatocellular carcinoma (HCC) patients with posthepatic cirrhosis and portal hypertension (PHT) treated with liver resection and hepatic portal block during operation. **Methods** Total of 94 patients with HCC of posthepatic cirrhosis and portal hypertension were analyzed, retrospectively. There were 25 patients in research group were continuously treated with octreotide (25 $\mu\text{g/h}$) through intravenous pump in postoperative 5 days. At the same time, 69 patients in control group were not used the octreotide. The rate of hepatic portal block, intraoperative blood loss and postoperative liver function recovery were observed and analyzed, respectively. **Results** The rate of hepatic portal block in research group was significantly lower than it in control group (60% vs 82.61%, $\chi^2 = 5.233$, $P = 0.022$). There were no significant difference in blood loss in the two groups. The recover of ALT, AST, TBil and ascites in 5 days after operation were significantly quickly back to normal in research group compared with which in control group (ALT: $t = -2.1443$, $P = 0.0346$; AST: $t = -2.2193$, $P = 0.0289$; TBil: $t = -2.2421$, $P = 0.0274$; ascites: $t = -3.0571$, $P = 0.0029$), while pre-albumin and ICG-R15 were with no difference in two groups. **Conclusions** The HCC patients with PHT are treated with octreotide in pre- and post-operative time could reduce the opportunities of hepatic portal block in liver resection, and which may be beneficial to liver function recovery after surgery.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Portal hypertension; Posthepatic cirrhosis; Liver resection; Pringle; Somatostatin; Octreotide

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.04.004

基金项目: 北京市科委首都临床特色应用研究(No. Z121107001012169); 首都医科大学附属北京地坛医院院内青年基金(No. QN2011-05)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院外科

通讯作者: 蒋力, Email: movdush@139.com

手术切除仍为目前治疗原发性肝癌最常用且最有效的方法。我国肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者多发生于各类肝硬化基础之上,且其中以肝炎后肝硬化最为常见,而此类患者肝脏功能多因长期肝炎病毒感染而导致不同程度的合成储备功能障碍及门静脉高压症,而进行肝切除,为减少术中出血,不可避免的需要进行肝门阻断操作,由此可造成肝脏缺血再灌注损伤、门静脉压力进一步升高,并可加重肝功损害。故如何在有效控制肝切术中出血量的前提下,降低术中肝门阻断率并促进患者术后肝功能早期恢复成为肝胆外科医师不可回避的问题。

资料与方法

一、病历资料

回顾性分析2012年1月至2013年6月本科室94例HCC合并肝炎后肝硬化并实施肝癌切除术患者的临床资料,术前均为Child-Pugh A级,BCLC A2至B期,术前均经胃镜及影像学检查明确合并门静脉高压症,但无食道胃底静脉曲张重度患者。根据术中及术后是否应用奥曲肽将其分为治疗组及对照组。治疗组患者共25例,平均年龄(49.24 ± 12.19)岁,男性19例,女性6例,其中HBV感染20例,HCV感染5例,肿瘤直径(4.24 ± 2.67)cm。对照组患者共69例,平均年龄(47.13 ± 9.38)岁,与治疗组比较差异无统计学意义($t = 0.8872$, $P = 0.3773$),男性51例,女性18例,其中HBV感染54例,HCV感染15例,肿瘤直径(3.97 ± 3.02)cm,与治疗组比较差异无统计学意义($t = 0.3944$, $P = 0.6942$)。

HBV感染者术前HBV DNA水平正常,或经抗病毒治疗(>1周)后病毒载量显著下降。

二、研究方法

所有患者均采用双肋缘下“屋顶”样切口,游离肝周韧带,预置肝门阻断带,如果术中切肝过程中出血量超过300 ml,则予以肝门阻断。单次阻断肝门时间不超过10 min。以超吸刀距肝癌组织边缘1 cm以上切断肝实质,实质内较为粗大的脉管结构予以结扎,肝脏断面氩气刀止血,较大出血点予以血管线缝扎止血,并进行褥式缝合。如肿瘤体积较大,单次肝门阻断时间内无法完成肿瘤切除,则开放肝门血流10 min后,再次阻断肝门,直至肿瘤完全切除。常规肝断面旁留置腹腔引流管一根。如开腹探查发现患者腹腔内存在少量积液、肠系膜组织有水腫表现、肝脏表面存在肉眼可见的淋巴渗出、浆膜剥离面较容易渗血等表现,则提示患者门静脉压力相对较高,根据术者经验此类患者术后肝功恢复往往较为吃力,故术中即刻予以静脉注射善宁100 μg ,随后贯序应用微量注射泵静脉注射善宁(25 $\mu\text{g}/\text{h}$),直至术后5 d,此类患者划归为治疗组。若探查未发现上述情况者术中及术后不予以应用善宁并作为对照组,两组其他治疗原则及用药相同。

三、检测指标

1. 肝门阻断率:分别记录治疗组及对照组肝门阻断例数,并求得各组肝门阻断率。

2. 肝门阻断时间:分别记录治疗组及对照组肝门阻断时间(min)。

3. 术中出血量:分别记录治疗组及对照组术中出血量(ml)。

4. 术后肝功能恢复情况:分别记录治疗组及

表1 两组患者术中肝门阻断时间及术中出血量($\bar{x} \pm s$)

组别	肝门阻断时间(min)	术中出血量(ml)
治疗组	15.72 ± 5.52 (n=15)	436.82 ± 211.42 (n=25)
对照组	19.61 ± 5.46 (n=57)	520.37 ± 346.93 (n=69)
t	-2.4497	-1.1283
P	0.0168	0.2621

注:因两组均为部分患者采取了肝门阻断措施,故例数不同

表2 两组患者术后第7天肝脏功能恢复情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	腹水引流量(ml)
治疗组	25	80.52 ± 20.76	62.47 ± 23.64	28.27 ± 15.18	151.88 ± 53.27
对照组	69	96.38 ± 34.73	76.39 ± 27.92	38.29 ± 20.36	219.94 ± 106.32
t		-2.1443	-2.2193	-2.2421	-3.0571
P		0.0346	0.0289	0.0274	0.0029

表3 两组患者术后第7天ICG-R15及前白蛋白变化情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ICG-R15 (%)	前白蛋白(g/L)
治疗组	25	20.13 ± 8.94	43.77 ± 12.63
对照组	69	18.76 ± 10.72	49.74 ± 18.37
t		0.5706	-1.4991
P		0.5697	0.1373

对照组术后第7天 ALT、AST、TBil、腹水量、ICG-R15 水平及前白蛋白水平。

四、统计学处理

采用 SPSS 16.0 软件包进行统计学分析, 组间均数比较采用 t 检验, 组间率的比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、肝门阻断率

治疗组患者内肝门阻断率为 60% (15/25), 对照组患者内肝门阻断率为 82.61% (57/69), 提示治疗组肝门阻断率低于对照组并具有统计学意义 ($\chi^2 = 5.233$, $P = 0.022$)。

二、肝门阻断时间

治疗组患者肝门阻断时间较对照组显著缩短, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

三、术中出血量

两组患者术中出血量无差异无统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

四、术后第7天肝功恢复情况

治疗组患者 ALT、AST、TBil 和腹水量均较对照组有显著改善, 且差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。而两组患者间前白蛋白水平和 ICG-R15 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2 ~ 3。

讨 论

在对 HCC 患者进行肝切除术时, 肝胆外科医师最为关注的核心问题是术中出血的控制以及术后肝脏功能的恢复。目前我国 85% 的肝癌患者均存在肝硬化基础, 其对缺血缺氧异常敏感, 陶九虎等^[1]提出, 肝切除术中, 出血量与肝动脉、门静脉及下腔静脉压力存在多元线性关系。而由于门静脉高压的存在, 此类患者术中肝脏断面出渗血量均较非硬化肝脏为高, 过多的术中失血势必造成术后肝功能恶化。肝门阻断是控制肝切除术中肝断面出血传统有效的方法, 其虽然可以有效地减少术中出血, 但肝血流阻断所造成的缺血损伤、无再灌注现象和再灌注损伤可对肝细胞在结构和功能上造成严重损伤^[2]。另外, 肝癌合并门静脉高压症患者, 肝切除术后门静脉压力往往显著升高, 有研究提示, 急剧升高的门静脉压力是此类患者术后肝功能异常的重要原因^[3]。故如果能够采取某种方法既可以避免肝门阻断带来的缺血再灌注损伤, 又可以降低术中出血量, 同时降低围手术期门静脉压力, 将大大降低此类患者术中及围手术期相关风险。

天然生长抑素是 1973 年由绵羊下丘脑中分离出来的由 14 个氨基酸组成的环状活性多肽^[4]。其可选择性收缩内脏血管平滑肌, 抑制胰高血糖素、扩血管物质的分泌释放, 阻断内脏血管扩张, 减少门静脉血流量, 同时可减少肝动脉血流量, 降低肝血管阻力^[5]。刘垚等^[6]首次证实门脉高压患者脾动静脉存在类似于人下丘脑组织的 5 种受体 (SSTR1-5) 表达, 是生长抑素发挥血管活性作用的重要直接靶点。奥曲肽为生长抑素的类似物, 被广泛应用于肝硬化门静脉高压所致的食道胃底静脉曲张破裂出血的治疗^[7]。基于以上药理作用, 本研究设想如果于手术开始时即应用奥曲肽减少门静脉血流量、降低门静脉压力, 则切肝过程中, 肝脏断面出渗血量可望降低, 减少肝门阻断的使用, 并可由此避免众多术后相关并发症的发生。本研究中, 治疗组肝门阻断率为 60%, 较对照组 (82.61%) 显著减低 ($P < 0.05$), 而同时两组患者术中出血量差异并无统计学意义。此外, 本研究结果显示, 治疗组中进行了肝门阻断操作的患者, 其术中肝门阻断时间亦较对照组显著缩短 ($P < 0.05$), 这是由于一方面治疗组在达到肝门阻断标准时, 肝切除操作往往较对照组进程更多, 另一方面, 肝癌组织切除完毕并开放肝门阻断后, 肝断面出血速度可能较快而不得不再次予以肝门阻断, 相比较而言, 治疗组病例开放肝门阻断后出血情况明显好于对照组, 所以再次阻断较少使用。故以上结果提示应用奥曲肽, 在相同的术中总出血量下, 可以显著减少肝门阻断的使用, 并可以缩短肝门阻断时间。

肝切除术后肝功能改变除与患者肝病基础、手术操作直接损伤等因素相关外, 肝缺血再灌注损伤也是其中重要因素之一。肝切除术中所进行的肝门阻断操作, 可造成肠黏膜缺血, 再灌注时进一步加重, 导致细菌增殖及内毒素血症产生^[8]。产生的这些大量内毒素及其介导的细胞因子及炎症介质是门静脉缺血再灌注时造成肝功能损害的关键因素^[9]。有文献报道奥曲肽通过降低 TNF- α 、白细胞介素-1 β 等炎症介质和降低血浆中内皮素水平对肝脏缺血再灌注损伤起到保护作用^[10]。此外肝切除术后, 由于肝体积减小, 肝血管床减少, 血流量相对残肝增大, 且因机械性切断结扎血液流出道致使肝内血液流出受阻, 故而门静脉压力明显升高^[11]。升高的门脉压力直接损伤汇管区周围细胞^[12], 导致小叶结构破坏、肝细胞坏死, 从而造成严重肝功能损伤。

本研究中, 术后第7天治疗组肝功能评估可见 ALT、AST、TBil 以及腹水量等指标较对照组均有显著改善。这一现象提示了以下几方面可能, 首先如前所述, 术中应用奥曲肽降低了术中肝门阻断率,

致使治疗组中未进行肝门阻断的患者避免了缺血再灌注损伤的发生,使得术后肝功能得以快速恢复。其次,肝切除术后由于门静脉压力的升高进而造成了肝小叶及肝细胞的破坏,应用奥曲肽后降低了门静脉压力,减轻了小叶结构的过度灌注及其对肝细胞的损害,从而使得肝脏功能得以较顺利恢复。再次,对于治疗组中那些进行了肝门阻断造成了缺血再灌注损伤的患者,应用奥曲肽后,其通过降低炎性介质水平进而对肝脏功能也起到了一定的保护作用。另外,在手术过程中笔者的主观感受是,治疗组术中腹水渗出量明显小于对照组,术中视野更加清晰,助手无需频繁使用吸引器吸净术野内不停渗出的腹水,本研究考虑其原因与奥曲肽降低了门静脉及其属枝血管的静水压相关。但因术中腹水渗出量未予以确切计量,故未作统计学分析。

尽管奥曲肽对于此类患者有着多方面益处,但有文献报道生长抑素具有抑制蛋白合成的能力,可抑制多种内分泌激素的合成,延迟胃肠溃疡的愈合,降低胃肠吻合口组织胶原含量,影响吻合口强度^[13-14], Ottesen 等^[15]研究表明生长抑素能抑制内源性 IGF-1 的释放,而 IGF-1 可促进蛋白合成和细胞增殖。白蛋白、前白蛋白和凝血酶原复合体均为肝脏合成蛋白,其变化情况能够反映肝脏的合成能力,而围手术期白蛋白及 PTA 水平因受到人血白蛋白、凝血酶原复合物、血浆等制品应用的影响,难以加以对比评估。而前白蛋白 99% 在肝脏合成,半衰期短,仅为 1.9 d,能够较为敏感地反映肝脏的近期合成能力。

吲哚靛氰绿(ICG)是一种合成的三羧花氰系红外感光深蓝绿色染料,进入机体后其排泄的速率取决于肝细胞功能,检测血 ICG-R15 水平可反应肝细胞代谢功能,同时也可作为评估功能肝细胞的定量指标^[16]。目前吲哚靛氰绿排泄试验已广泛应用于术前肝脏储备功能评估,但对于术后肝脏合成储备功能的应用尚不多见。本研究显示围手术期内奥曲肽治疗组与对照组前白蛋白水平及 ICG-R15 值变化无统计学意义。提示奥曲肽应用对于本组患者术后蛋白合成及肝脏合成储备功能无明显负面影响。

本研究可以看出,治疗组患者术中表现为门静脉压力相对较高,相对对照组来说,围手术期肝功能纠正应较为困难,但实际上应用奥曲肽后促进了术后肝功能恢复,且并未对术后肝脏合成储备功能造不利影响,故其在此类患者中有一定的应用价值。同时本研究尚存在一些问题,即存在着进一步解决并加以完善的空间:①奥曲肽的使用原因基于了术

者的临床经验及主观判断,未能予以量化判断进而做出统计学分析。②奥曲肽对于患者术后的合成功能无负面影响,可否在应用奥曲肽的基础上联合应用其他药物以促进术后肝脏合成功能的进一步恢复。③如果术前既可以通过某种无创手段对患者的门静脉高压情况做出相对准确的前瞻性判断,那么对于患者治疗方式选择、围手术期序贯治疗措施的应用等都具有积极地指导意义。故在后续的临床工作中将进一步予以关注和研究。

参考文献

- 1 陶九虎,张阳德,龚连生,等.肝切除术中出血量与相关血管压力的相关性分析[J].中国现代医学杂志,2012,22(19):18-20.
- 2 黄志强.肝切除术时肝门阻断的限度[J].肝胆外科杂志,1995,3(1):4-5.
- 3 Silva-Neto Wde B, Cavarzan A, Herman P. Intraoperative evaluation of portal pressure and immediate results of surgical treatment of portal hypertension in schistosomotic patients submitted to esophagogastric devascularization with splenectomy[J]. Arq Gas-troenterol,2004,41(3):150-154.
- 4 Brazeau P, Vale W, Burgus R, et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone[J]. Science,1973,179(4068):77-79.
- 5 李岩.上消化道出血的药物治疗[J].中国实用内科杂志,2008,28(3):167-168.
- 6 刘焘,蒋力,丁振吴,等.乙肝肝硬化门静脉高压患者不同组织中生长抑素受体mRNA表达[J].中华外科杂志,2012,50(4):361-363.
- 7 穆毅.当代门静脉高压症上消化道出血治疗方略[J].实用医学杂志,2010,26(7):1083-1085.
- 8 Nakashima K, Kitano S, Kim YI, et al. Postoperative adjuvant arterial infusion chemotherapy for patients with hepatocellular carcinoma[J]. Hepatogastroenterology,1996,43(12):1410-1414.
- 9 Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Lolis E, et al. Effects of hepatoprotective backflow on isehemic-reperfusion injuries in liver resection with the pringle maneuver[J]. J Am Coll Surg, 2003,197(6):949-954.
- 10 杨金凤,王懿春,孙辉平,等.奥曲肽对兔肝脏缺血再灌注损伤的保护作用[J].临床麻醉学杂志,2009,25(9):795-797.
- 11 Nevens F, Bustami R, Scheyls I, et al. Variceal pressure is a factor predicting the risk of a first variceal bleeding:a prospective cohort study in cirrhotic patients[J]. Hepatology,1998,27(1):15-19.
- 12 吴孟超,张志坚.肝切除手术的并发症及防治[J].中华外科杂志,2002,40(5):332-335.
- 13 Türkçapar AG, Demirel S, Sengül N, et al. The adverse effects of octreotide on healing of colonic anastomoses in rat[J]. Surg Today,1998,28(3):279-284.
- 14 Papalampros E, Felekours ES, Filis K, et al. Liver pathology and cell proliferation after octreotide administration following partial hepatectomy in rats:an experimental study[J]. Dig Dis Sci,2002,47(9):1953-1958.
- 15 Ottesen LH, Frystyk J, Kiszka-Kanowitz M, et al. Effects of octreotide on serum insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding proteins in patients with cirrhosis[J]. Scand J Clin Lab Invest,2002,62(1):39-47.
- 16 黎一鸣,李华,吉鸿,等.D-山梨醇肝清除率联合CT肝体积测量评价肝病储备功能[J].中国普外基础与临床杂志,2009,16(4):285-289.

(收稿日期:2014-02-16)

(本文编辑:孙荣华)

鲁岩,郭立民,李勤涛,等.奥曲肽在肝癌合并肝炎后肝硬化患者肝切除术中及围手术期的临床应用[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2014,8(4):469-472.