

精准肝切除与常规肝切除对肝癌患者免疫功能的影响

李菠, 吕明, 周帅

中南大学湘雅医学院附属海口医院肝胆外科, 海南 海口 570208

摘要: **目的** 探讨精准肝切除与常规肝切除对肝癌患者免疫功能的影响。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2018 年 6 月收治的 220 例经手术病理证实的原发性肝癌患者为研究对象, 随机将入组患者分为观察组 (110 例) 和对照组 (110 例), 给予观察组精准肝切除术, 对照组给予常规肝切除术, 比较两组术中失血量、手术时间、术后引流量、住院时间、术后肝功能变化情况及并发症发生情况, 分析两组治疗前后外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平。**结果** 观察组术中失血量 [(509.74 ± 32.19) ml vs (694.88 ± 44.97) ml] 及术后引流量 [(1 419.36 ± 197.56) ml vs (1 916.34 ± 243.92) ml] 明显少于对照组 ($P < 0.01$), 住院时间 [(18.16 ± 4.68) d vs (23.04 ± 6.19) d] 明显短于对照组 ($P < 0.01$), 而手术时间 [(329.65 ± 50.12) min vs (301.74 ± 30.43) min] 明显长于对照组 ($P < 0.01$); 观察组术后 1 周 AST 和 ALT 水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$); 两组术后 1 周 AST 和 ALT 水平与术前比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 与对照组比较, 观察组术后总并发症发生率明显降低 (22.73% vs 35.45%, $P < 0.05$); 与对照组比较, 观察组术后 1 周外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平明显较高 ($P < 0.05$); 观察组术后 1 周 IgG 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 精准肝切除更利于肝癌患者术后免疫功能的保护及肝脏功能的恢复, 且安全性更高。

关键词: 肝癌; 精准肝切除; 常规肝切除; 免疫功能; 肝功能; 并发症

中图分类号: R 735.7 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)06-0806-04

Precise hepatectomy versus conventional liver resection on immune function in patients with hepatocellular carcinoma

LI Bo, LV Ming, ZHOU Shuai

Department of Hepatobiliary Surgery, Haikou Hospital Affiliated to Xiangya Medical College, Central South University, Haikou, Henan 570208, China

Abstract: Objective To investigate the effect of precise hepatectomy and conventional liver resection on immune function in patients with primary hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 220 patients with primary HCC confirmed by operation and pathology from January 2016 to June 2018 were selected and randomly divided into observation group and control group ($n = 110$, each). The precise hepatectomy was performed in observation group, and the routine hepatectomy was conducted in control group. The intra-operative blood loss, operation time, postoperative drainage, hospital stay, postoperative changes in liver function and complications were compared, and the levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ in peripheral blood were observed and analyzed before and after treatment between two groups. **Results** The blood loss [(509.74 ± 32.19) ml vs (694.88 ± 44.97) ml], postoperative drainage volume [(1 419.36 ± 197.56) ml vs (1 916.34 ± 243.92) ml] and hospital stay [(18.16 ± 4.68) d vs (23.04 ± 6.19) d] in observation group were significantly lower than those in control group (all $P < 0.01$), but the operation time was significantly longer than that in control group ($P < 0.01$). At 1 week after operation, the levels of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) were significantly lower in observation group than those in control group ($P < 0.05$), and there were statistical differences in AST and ALT levels before and after operation in both groups ($P < 0.05$). Compared with control group, the total incidence of complications significantly reduced (22.73% vs 35.45%, $P < 0.05$), and the levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ and IgG significantly increased in observation group one week after operation (all $P < 0.05$). **Conclusion** Accurate hepatectomy is more conducive to the protection of immune function and the recovery of liver function and higher safety in patients with hepatocellular carcinoma after operation.

Key words: Hepatocellular carcinoma; Precise hepatectomy; Conventional hepatectomy; Immune function; Liver

function; Complication

肝癌为临床常见的恶性肿瘤之一,其临床发病率及死亡率呈逐年上升趋势^[1]。目前,手术切除是治疗原发性肝癌的首选治疗方式^[2]。随着临床外科学的发展进步,以精确术前评估和精细手术操作为核心的精准肝脏外科技术越来越受临床重视^[3]。有报道,与传统肝切除术比较,精准肝切除术可提高患者生存率、减少并发症,但上述优势是否与治疗前后患者机体免疫功能改变有关,临床尚未明确^[4]。因此,本研究对 80 例经手术病理证实的原发性肝癌患者进行研究,探讨精准肝切除术与常规肝切除术对患者免疫功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2018 年 6 月我院收治的原发性肝癌患者 220 例,均经手术治疗且术后病理证实为原发性肝癌,肝段切除数量均 ≤ 4 个,术前均未接受化学药物及放射治疗。随机将入组患者分为观察组(110 例)和对照组(110 例),其中,观察组男性 67 例,女性 43 例;年龄 33 ~ 84 (62.77 ± 8.03)岁;肿瘤直径为 1.0 ~ 9.2 cm;肝切除类型:1 段 19 例,2 段 31 例,3 段 23 例,半肝 21 例,肝三叶 16 例;Child-Pugh 分级:A 期 51 例,B 期 59 例。对照组男性 60 例,女性 50 例;年龄 34 ~ 82 (61.85 ± 6.57)岁;肿瘤直径为 1.1 ~ 9.5 cm;肝切除类型:1 段 20 例,2 段 33 例,3 段 22 例,半肝 20 例,肝三叶 15 例;Child-Pugh 分级:A 期 48 例,B 期 62 例。两组一般资料比较无统计学差异($P > 0.05$)。本研究经医院伦理学委员会批准,入组患者均知情同意。

1.2 方法 对照组术前均经 CT、MRI、B 超检查,以评估手术风险及切除范围。术中给予常规肝切除术,阻断第一肝门,大块钳夹后结扎肝组织,缝扎创面组织。术后给予保肝、抗炎等治疗。观察组术前给予超声造影、CT 血管三维呈像、模拟肝切除残肝体积测定、吲哚菁绿 15 min 滞留率等检查,精确规划手术切除范围。术中给予精准肝切除术,充分游离肝周韧带,再经 B 超检查以了解肿瘤深度及范围,是否侵犯或压迫重要脉管,是否有淋巴结转移等,再次精确手术范围;根据病变具体部位,决定游离程度后对相应部分肝脏进行充分游离;结扎相应肝组织,血运分界线出现后应用超声刀逐步切除病变肝组织;采用 4-0 或 5-0 血管缝合线对肝创面进行缝扎止血,保持引流畅通。术后在常规保肝、抗炎等治疗的基础上,

根据肝功能检测结果,输注 20% 人血白蛋白 20 ~ 30 g/d;鼓励患者早期进行锻炼活动,以促进胃肠功能的恢复;根据术后恢复情况,尽早拔除引流管。

1.3 观察指标 (1)两组术中失血量、手术时间、术后引流量、住院时间;(2)两组术前及术后第 1 周、2 周的肝功能评价指标变化情况,包括天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)及总胆红素(STB);(3)术后并发症发生情况;(4)两组治疗前及治疗后 1 周外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平及免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 G(IgG)及免疫球蛋白 M(IgM)水平。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以 % 表示,组间比较采用 χ^2 检验;各时间点指标比较采用方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组手术指标比较 观察组术后引流量、术中失血量均明显少于对照组($P < 0.01$),住院时间明显短于对照组($P < 0.01$),而手术时间明显长于对照组($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 两组肝功能指标比较 两组术后肝功能指标呈先上升后下降趋势,至术后 2 周接近正常水平;观察组术后 1 周 AST 和 ALT 水平均明显低于对照组($P < 0.05$);两组术后 1 周 AST 和 ALT 水平与术前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组手术前及术后 2 周肝功能指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 术后两组并发症比较 与对照组比较,观察组术后总并发症发生率明显降低($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组手术前后 T 细胞亚群水平比较 与术前比较,两组术后 1 周外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均明显下降($P < 0.05$);术后 1 周,观察组外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平显著高于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组手术前后免疫球蛋白水平比较 两组术后 1 周免疫球蛋白 IgA、IgG 与 IgM 水平与术前比较均有所下降,其中 IgG 与术前比较差异显著($P < 0.05$);观察组术后 1 周 IgG 水平显著高于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 1 两组手术指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	术中失血量(ml)	手术时间(min)	术后引流量(ml)	住院时间(d)
观察组	110	509.74 ± 32.19	329.65 ± 50.12	1419.36 ± 197.56	18.16 ± 4.68
对照组	110	694.88 ± 44.97	301.74 ± 30.43	1916.34 ± 243.92	23.04 ± 6.19
<i>t</i> 值		35.111	4.992	16.606	6.596
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 两组肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	评价指标	术前	术后 1 周	术后 2 周
观察组(<i>n</i> = 110)	AST(U/L)	67.29 ± 12.94	121.63 ± 15.39 ^{ab}	57.03 ± 15.89
	ALT(U/L)	47.83 ± 9.54	94.62 ± 11.93 ^{ab}	52.64 ± 10.28
	STB(μmol/L)	27.56 ± 4.35	31.74 ± 4.66	28.93 ± 5.42
对照组(<i>n</i> = 110)	AST(U/L)	66.74 ± 10.03	185.68 ± 24.31 ^b	61.26 ± 23.43
	ALT(U/L)	48.31 ± 11.37	177.39 ± 14.96 ^b	56.02 ± 15.11
	STB(μmol/L)	28.05 ± 6.11	32.19 ± 5.45	30.43 ± 6.25

注:与对照组同时间比较,^a*P* < 0.05;与同组术前比较,^b*P* < 0.05。

表 3 两组术后并发症比较 例(%)

组别	例数	胆汁漏	胸腔积液	切口感染	腹腔出血	消化道出血	总并发症
观察组	110	6(5.45)	8(7.27)	5(4.55)	3(2.73)	3(2.73)	25(22.73)
对照组	110	13(11.82)	15(13.64)	4(3.64)	3(2.73)	4(3.64)	39(35.45)
χ^2 值							4.319
<i>P</i> 值							0.038

表 4 两组手术前后 T 细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (%)
观察组(<i>n</i> = 110)	术前	63.09 ± 4.76	37.12 ± 3.69	27.69 ± 2.45	1.90 ± 0.53
	术后 1 周	54.86 ± 4.28 ^{ab}	29.81 ± 2.76 ^{ab}	21.57 ± 3.46 ^{ab}	1.41 ± 0.66 ^{ab}
对照组(<i>n</i> = 110)	术前	62.77 ± 5.35	37.93 ± 4.52	28.13 ± 4.17	1.87 ± 0.71
	术后 1 周	48.25 ± 4.10 ^b	24.16 ± 2.53 ^b	17.93 ± 2.43 ^b	1.29 ± 0.47 ^b

注:与对照组同时间比较,^a*P* < 0.05;与同组术前比较,^b*P* < 0.05。

表 5 两组手术前后免疫球蛋白水平比较 (g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	IgA	IgG	IgM
观察组(<i>n</i> = 110)	术前	2.10 ± 0.27	14.93 ± 4.06	1.26 ± 0.34
	术后 1 周	1.82 ± 0.43	12.01 ± 3.45 ^{ab}	1.11 ± 0.29
对照组(<i>n</i> = 110)	术前	2.13 ± 0.36	15.17 ± 3.37	1.27 ± 0.42
	术后 1 周	1.80 ± 0.28	9.44 ± 2.14 ^b	1.08 ± 0.35

注:与对照组同时间比较,^a*P* < 0.05;与同组术前比较,^b*P* < 0.05。

3 讨论

目前,临床对于原发性肝癌患者常采用肝切除术进行治疗,由于癌症患者自身免疫功能下降^[5],而手术创伤可致使患者免疫功能再次下降,从而增加患者术后出现感染并发症或肿瘤发展、转移的可能,不利于患者预后^[6-7]。以往临床多采用非规则性肝切除术治疗肝功能基础状况较差的原发性肝癌^[8-9],近年来,随着临床研究的不断深入,精准肝切除术逐步被应用于临床,有研究报道,与传统肝切除术比较,精准肝切除术具有术中创伤小、剩余肝脏结构完整、并发症少、复发率低等优势^[10]。但要达到上述目的,这就要求在精准肝切除术围术期中实施一系列措施,主要

包括:术前精确的评估,术中精细离断肝实质组织,术后系统性的管理^[11-12]。目前临床对精准肝切除术与常规肝切除术的选择运用仍有争议。

本研究通过对比分析两种术式对肝癌患者术后免疫功能的影响,发现观察组术中失血量及术后引流量明显较少,住院时间明显较短,但手术时间明显较长,这与胡洋^[13]研究报道的结果一致。观察组手术时间较长主要是因为术中需要根据肝段的解剖关系而实施操作。此外,本研究发现,术后总并发症发生率明显低于对照组,提示精准肝切除术的临床安全性更高。本研究显示,两组术后 1 周 AST 和 ALT 水平与术前比较,差异均有统计学意义,且观察组术后 1 周 AST 和 ALT 水平均明显低于对照组。结果提示,精准肝切除术更利于患者术后肝功能的保护。魏云生^[14]研究报道,实施精准肝切除术的肝癌患者其术后肝功能指标明显优于常规肝切除术。

T 淋巴细胞亚群水平越高,代表机体免疫力就越高,本研究表明,与术前比较,两组术后 1 周外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均明显下降,说明肝癌患者经手术治疗后机体免疫功能下降。但

与对照组比较, 观察组术后 1 周外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平明显较高, 提示精准肝切除术可能在一定程度上促进了患者免疫功能的恢复。魏晓平等^[15] 学者研究报道, 实施肝切除术后患者术后 7 d 的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平明显下降, 且精准肝切除组下降程度小于常规肝切除组, 这与本研究结果一致。本研究发现, 观察组术后 1 周 IgG 水平显著高于对照组, 免疫调节是通过 IgA、IgG 与 IgM 等免疫球蛋白来阻止病原体与细胞结合, 尤其是 IgG, 本研究结果提示, 精准肝切除术利于肝癌患者术后免疫功能的保护。

综上所述, 精准肝切除更利于肝癌患者术后免疫功能的保护及肝脏功能的恢复, 且安全性更高。

参考文献

[1] 马双双. 原发性肝癌合并肝动脉-门静脉瘘的介入治疗及疗效分析[D]. 济南: 济南大学, 2016.

[2] 胡军, 鲁光锐, 鲁玲, 等. 不同肝血流阻断方式手术治疗原发性肝癌的临床体会[J]. 临床外科杂志, 2017, 25(3): 190-193.

[3] 李光耀. 精准肝切除在大肝癌治疗中的临床应用[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2016.

[4] 王新青, 卜阳, 于松宁, 等. 精准肝切除治疗原发性肝癌近期疗效的 Meta 分析[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(1): 57-67.

[5] 程勇, 张晓庆. 丙泊酚对肝癌患者围术期免疫功能的影响[J].

实用癌症杂志, 2016, 31(3): 483-485.

[6] 莫凯迪, 杨建荣, 李碧锦, 等. 原发性肝癌外科治疗方式选择及术后肿瘤复发防治相关性研究[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(1): 124-127, 130.

[7] 张建刚, 叶知锋, 郭俊华, 等. 手术前后经肝动脉化疗治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 中国现代医生, 2016, 54(1): 88-91.

[8] 王润之. 原发性肝癌规则性肝切除和非规则性肝切除的手术适应证分析[J]. 肝脏, 2016, 21(2): 114-116.

[9] 吴友祥, 路远, 晏彬, 等. 血清白介素-35 水平对索拉菲尼联合非规则性肝切除术治疗的原发性肝癌患者临床疗效及预后的影响[J]. 广西医学, 2017, 39(6): 782-785.

[10] 何坤, 胡泽民, 余元龙, 等. 精准肝切除在原发性肝癌中的应用[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2016, 5(2): 81-85.

[11] 张达. 精准肝脏外科在 HCC 治疗中的应用[J]. 中国现代普通外科进展, 2017, 20(5): 362-364.

[12] 薛冬冬, 脱红芳, 彭彦辉. 精准肝切除技术在减轻肝切除术后炎症方面的作用[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(7): 1063-1068.

[13] 胡洋. 精准肝切除治疗原发性肝癌的临床疗效分析[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2016.

[14] 魏云生. 常规肝切除术与精准肝切除术治疗肝细胞癌的临床疗效比较[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2013, 20(9): 963-965.

[15] 魏晓平, 胡明道, 于恒海, 等. 精准肝切除与常规肝切除对肝癌患者 T 细胞亚群变化影响的比较[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(7): 855-860.

收稿日期: 2018-10-23 编辑: 王国品

(上接第 805 页)

[10] Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango JA, et al. Guillain-barré syndrome associated with zika virus infection in colombia[J]. N Engl J Med, 2016, 375(16): 1513-1523.

[11] Wu XJ, Shen DH, Li T, et al. Distinct clinical characteristics of pediatric guillain-barré syndrome: a comparative study between children and adults in northeast China [J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151611.

[12] 殷文明. 吉兰-巴雷综合征的治疗研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(5): 875-877.

[13] 张志翔. 两种剂量丙种球蛋白联合糖皮质激素冲击治疗小儿中重度 GBS 疗效与安全性[J]. 河北医药, 2018, 40(2): 224-226, 231.

[14] 焦劲松, 矫毓娟, 王国相, 等. 激素冲击对血浆置换治疗吉兰-巴雷综合征疗效的影响: 临床疗效对比观察[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2006, 13(6): 347-350.

[15] 高永英, 袁红梅, 郭英君. 丙种球蛋白联合激素治疗急性格林巴利综合征 20 例[J]. 陕西医学杂志, 2011, 40(4): 485-486.

[16] 马小云, 李昭, 王雪君, 等. 不同剂量丙种球蛋白联合糖皮质激素治疗小儿中重度急性吉兰-巴雷综合征的疗效比较[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(12): 1286-1290.

[17] 陈晶晶. 静脉丙种球蛋白在自身免疫性及炎症性疾病中作用机制研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2013, 40(6): 549-551.

[18] 谷玉平, 何小燕, 陈俊斌. 甲泼尼龙联合鞘内注射激素治疗中枢神经系统脱髓鞘疾病的疗效分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(2): 182-183.

[19] Visser LH, Schmitz PIM, Doorn PAV, et al Treatment of Guillain-Barré syndrome with high-dose immune globulins combined with methylprednisolone: a pilot study. The Dutch Guillain-Barré Study Group[J]. Ann Neurol, 1994, 35(6): 749-752.

[20] 饶雪梅, 麦朗君, 李丽华. 激素联合丙种球蛋白治疗小儿格林巴利综合征的疗效观察[J]. 重庆医学, 2012, 41(17): 1739-1741.

收稿日期: 2019-01-10 编辑: 王国品