

# 功能 CT 评价肝癌手术风险的研究进展

解云川 综述 雷正明, 唐光才 审校

**【摘要】** 手术是治疗肝癌的有效手段,准确评价肝储备功能对于临床治疗中在最佳疗效和最小风险之间取得平衡具有重要意义。目前对肝储备功能的评价方法较多,但均不够理想。本文介绍了功能 CT 术前评估肝储备功能的价值及特点,并论证其与肝癌手术风险的关系及今后的发展方向。

**【关键词】** 肝癌;体层摄影术,X线计算机;手术风险

**【中图分类号】** R814.42; R735.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2014)12-1489-03

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2014.12.038

作为有效治疗的关键,肝癌根治性手术已进入无禁忌部位的时代。但患者常伴肝炎后硬变使肝储备功能下降,在肿瘤顺利切除后部分患者出现肝功能障碍甚至死亡。因此合理评价肝储备功能和肝硬变程度进而精确界定手术范围至关重要,在保证良好疗效的同时最大程度地减小风险。本文介绍了肝储备功能的评价方法,重点阐述功能 CT 的优势和临床应用现状,并论证功能 CT 与肝癌手术风险相互印证的关系,提出功能 CT 与肝癌手术进一步结合的思路和方法。

## 目前肝储备功能和硬变程度的评价方法

肝储备功能既与肝细胞功能有关,也与功能性肝细胞总数、肝细胞微粒体功能和血-肝物质交换量有关。经定量分析肝损害程度来反映动态的肝潜在功能即储备功能,并预测对手术的耐受程度及肝损害的恢复能力以保证手术安全。

### 1. Child-Pugh 肝功能分级

该方法广泛应用于肝切除术前对肝储备功能的评估。但这一分级反映的是静态的肝功能和某一时间断面的肝代谢状况,未考虑安全性的肝切除范围,也未对肝纤维化和肝硬变程度进行评价,因此很难反映术后肝脏的潜在功能。因指标未完全量化,Child-Pugh 各个分级之间有交叉,且对轻、中度肝损害的评估存在缺陷。根据 Child-Pugh 肝功能分级来决定能否进行肝切除及其范围,更多地是建立在肝硬变门静脉高压的基础疾病上,未考虑影响预后的血清肌酐等因素;且它仅反映整体肝脏功能,不能反映局部及术后潜在的肝储备功能的变化,因此采用这一方法将带来无法预知的手术风险。

### 2. 定量肝功能试验

包括反映肝脏微粒体功能的 C13-美沙西丁呼气试验和氨基比林呼吸实验、反映肝细胞质功能的半乳糖清除实验、反映线粒体功能的  $\alpha$ -酮异戊酸呼吸实验、反映肝血流的山梨糖醇清除实验、反映肝灌注的吲哚靛青绿清除实验等<sup>[1]</sup>。吲哚靛青绿 15 分钟滞留率对评价肝储备功能的价值已得到肯定<sup>[2]</sup>,在国际上较为公认且应用较广泛<sup>[3]</sup>。但以上实验均只能评价整体肝功能而无法评价局部肝功能使其在肝脏手术方面的应用受到限制。

### 3. 终末期肝病模型评分系统

通过 Cox 风险回归模型,终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分系统采用肝、肾功能等指标来反映肝硬变患者的短、中期生存率,并能推断肝损害程度。该方法简单、可重复、包含了与肝损害程度相关的病理生理变量,由统计学方法筛选的变量能够量化,故能更客观地评价肝硬变的手术风险<sup>[4-5]</sup>。目前此方法已成为国外评价肝移植患者的重要标准<sup>[6]</sup>。但因缺乏反映门静脉高压和血流动力学的指标, MELD 评分系统仍需更多前瞻性研究来更全面地评价肝功能。使用这一方法在使肝移植死亡率下降的同时,术后并发症却有所增加,且使用这一方法的费用增高,目前其在欧美等地区的应用尚存在争议。

### 4. 肝穿刺活检评价肝硬变程度

肝穿刺活检是评价肝硬变程度的金标准。但这一方法在临床应用中存在诸多的局限性,肝硬变过程迁延,且不同部位的硬变程度及所处病程不同,而受取样部位的限制,肝穿刺很难反映肝硬变程度的全貌;因有创、并可能导致出血、感染等,很难为患者所接受;如需动态观察肝硬变程度的变化,则本方法更难以施行。

### 5. 其它影像方法评价肝储备功能的研究

目前对于 MRI 信号与肝功能的相关性国内外均有研究报道,但受呼吸、肠蠕动及化学位移等因素的影响,而且 MRI 对比剂的局部浓度与肝血流信号强度间并非线性关系,故肝血流的计算和评估很复杂且难以定量,最终导致无法准确区分正常肝功能及轻度肝功能损害<sup>[7]</sup>。对比增强 MRI 上肝组织的信号强度受组织特定弛豫时间、铁及脂肪沉积的影响,与肝硬变程度无明显相关性及特异性;且目前尚缺少有手术、组织病理学及实验室检查证据及对照的大样本病例研究<sup>[8-9]</sup>。肝细胞摄取 MR 对比剂的机制尚未完全阐明,肝功能与增强扫描肝胆期 MRI 信号的相关性尚有争论,能否定量评价肝功能需进一步研究。器官阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptide, OATP)中 OATP-1B1 和 OATP-1B3 的遗传多态性使增强扫描肝胆期 MRI 信号的变化非常复杂<sup>[10-12]</sup>。准确评价肝功能要求必须清楚哪些 MR 信号的变化是遗传多态性引起的、哪些是肝功能变化引起的、程度分别如何等,但目前还缺少相关手段。

超声能定量反映大血管的流速,却无法评价小血管(如肝动脉)和肝实质内的血流。如有侧支循环开放时,超声检查将

作者单位:646000 四川,泸州医学院附属医院放射科(解云川、唐光才),肝胆外科(雷正明)

作者简介:解云川(1969-),男,山东诸城人,博士,教授,副主任医师,主要从事腹部影像诊断工作。

基金项目:四川省卫生厅科研项目(080185)

低估肝硬化和门静脉高压的程度。且因其操作者依赖性强、观察者间变异大,超声评价肝储备功能的相关研究不多且价值有限<sup>[13]</sup>。

作为无创的定量评价技术,核医学的优势在于能同时评价整体和局部肝储备功能以及功能性肝容积,目前其它方法很难评价局部肝储备功能;但空间分辨率有限和费用昂贵限制了其临床应用,故同时结合手术及病理资料的大样本临床研究尚不多;此外,研究方法不同、参数多等,使不同研究间难以进行对比<sup>[14-16]</sup>。

## CT 评价肝储备功能的临床价值

### 1. CT 剩余肝容积测量评价肝储备功能

剩余肝容积的大小反映肝细胞总数的多少,可从形态学的角度定量衡量肝储备功能。CT 剩余肝容积测量的准确性已为手术证实,且能有效评价肝储备功能并作为预测术后肝功能障碍的指标<sup>[17-18]</sup>。因避免了出血带来的测量误差,CT 剩余肝容积活体测量比手术后测量更接近生理状况。然而,肝容积绝对值差异太大限制了其临床应用。因此,为消除个体间差异并综合与代谢密切相关的体表面积、身高、体重而通过回归计算出的标准化肝容积计算公式更合理和实用。同时 60 多年来国人营养及生活状况已发生明显变化,应对标准化肝容积的体表面积计算公式进行合理修改以使其更加客观和准确<sup>[19]</sup>。

由于对术前肝容积的评估尚无统一标准,且有无肝硬化及肝硬变的程度差异等都决定了术前肝容积的质量不同,因此安全切除的肝脏范围一直存在争议。以往研究多关注于肝切除的容积而非剩余肝的容积。缺点是未区别剩余肝容积的大小,而不同的剩余肝容积决定其储备功能、死亡率及肝衰竭发生率的差异。作为最大的独立危险因素,剩余肝容积成为决定术后是否发生肝功衰竭的关键;慢性肝病基础上,250ml/m<sup>2</sup> 的剩余肝容积是肝切除的安全线<sup>[20]</sup>。

剩余肝容积或保留肝容积的实质是术前评估术后剩余的肝脏能否代偿患者在该体重原有肝容积下的正常功能<sup>[21]</sup>,因此能反映肝储备功能。然而剩余肝容积仅反映了剩余肝脏的数量,未研究其质量即未准确评估肝脏功能性容积。由于不同患者肝病背景的差异而无法精确衡量肝储备功能,是导致术后肝功能差异的根源。而临床生化结果相近的肝硬化患者的预后差异较大,说明肝代偿能力强,肝储备功能变化差异大。仅仅测量肝剩余容积是不够的,还需要更好的方法来评价肝储备功能。

### 2. CT 活体肝剩余容积测量结合 CT 灌注术前预评估肝储备功能

肝储备功能的主要影响因素为肝细胞的数量(反映为肝容积)和血-肝物质交换量(与血流灌注相关)。

肝硬化时炎症破坏和肝纤维化伴再生结节压迫,使肝血管床减少、闭塞、扭曲。肝硬化程度的加重,功能性肝细胞数目的减少,表现为肝容积减小。以上改变导致血流进入肝静脉窦的阻力增加,入肝门静脉血流减少,肝血流的总灌注量减少;同时肝动脉血流增加,但增加的肝动脉血流因肝动脉缓冲效应而不足以弥补门静脉血流的减少。肝脏血流灌注减少导致血流与肝细胞间的交换减少,使肝营养及代谢不良,不利于肝细胞再生,结果肝窦血流灌注下降而肝功能受损,肝储备功能下降。

CT 灌注成像反映的肝血流改变与肝病变程度的相关性已为研究所证实<sup>[22]</sup>。因此肝储备功能的变化一定程度上能够被肝容积和肝血流灌注的改变所反映。

无论肝容积改变明显与否,肝血流变化都早于肝容积等形态学指标,通过在毛细血管水平定量分析肝血流,CT 灌注成像能在肝容积变化出现之前更早反映血流灌注量的变化进而量化肝储备功能的好坏。

早期肝硬化时肝容积改变不明显,肝体积稍大或正常,此时仅采用肝容积指标会将肝储备功能已下降者判断为正常。多数肝癌患者因不同程度的肝硬化导致相近的肝容积下肝储备功能存在质的差异,但单纯的肝容积测量无法全面反映。而此时血流灌注的重新分布能被 CT 灌注成像早期量化显示而反映。后期肝硬化时肝侧支循环建立,血流灌注达到新平衡,肝容积变小,而血流灌注较为稳定,此时仅用 CT 灌注成像指标反映肝储备功能也不全面。

因此,将 CT 活体肝剩余容积测量与灌注成像结合,形态与功能评价并重,将为研究肝储备功能提供新的思路<sup>[23]</sup>。不仅如此,充分发挥 CT 快速、准确、空间分辨率和密度分辨率高、显示肝血管清晰、能够模拟最佳肝癌手术路径等优势,为手术提供精确安全的影像证据。

CT 灌注成像仅反映血流相关性肝储备功能,与去唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptor)功能有关的非血流相关性肝储备功能目前能够通过核医学技术进行评价<sup>[24]</sup>。研究表明,<sup>99m</sup>Tc-GSA(Galactosyl human serum albumin)即人类半乳糖基血清白蛋白作为配体与去唾液酸糖蛋白受体特异性结合,通过核医学显像技术测量去唾液酸糖蛋白受体密度来预测术后肝功能恢复的时间和程度已得到手术证实<sup>[25]</sup>。然而核医学技术空间分辨率低,无法提供手术需要的解剖细节。因此,将 CT 与核医学技术结合起来可扬长避短、互相补充。

若能够量化指标建立新的 CT 肝体积-灌注联合参数,有可能将功能性肝细胞总数和肝血流量结合起来通过功能性剩余肝容积来定量反映肝储备功能和硬变程度及手术风险。通过与手术、核医学技术、病理、实验室检查对照的大样本多中心临床研究,建立测量标准和统一的阈值后为评价手术风险提供可靠的影像证据。同时手术等临床实践将验证功能 CT 的准确程度并促进其进一步完善。

## 参考文献:

- [1] Herold C, Heinz R, Radespiel-Troger M, et al. Quantitative testing of liver function in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C to assess disease severity[J]. *Liver*, 2001, 21(1): 26-30.
- [2] Imamura H, Sano K, Sugawara Y, et al. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2005, 12(1): 16-22.
- [3] Scheingraber S, Richter S, Igna D, et al. Indocyanine green disappearance rate is the most useful marker for liver resection[J]. *Hepatogastroenterology*, 2008, 55(85): 1394-1399.
- [4] Cucchetti A, Ercolani G, Cescon M, et al. Recovery from liver failure after hepatectomy for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meaning of the model for end-stage liver disease[J]. *J Am Coll Surg*, 2006, 203(5): 670-676.

- [5] Botta F, Gianini E, Romagnoli P, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function; a European study[J]. *Gut*, 2003, 52(1):134-139.
- [6] Dutkowski P, Oberkofler CE, Bechir M, et al. The model for End-stage liver disease allocation system for liver transplantation saves lives, but increases morbidity and cost; a prospective outcome analysis[J]. *Liver Transplantation*, 2011, 17(6):674-684.
- [7] Katsube T, Okada M, Kumano S, et al. Estimation of liver function using  $T_2^*$  mapping on gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid enhanced magnetic resonance imaging[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(7):1460-1464.
- [8] Yamada A, Hara T, Li F, et al. Quantitative evaluation of liver function with use of Gadoxetate Disodium-enhanced MR imaging[J]. *Radiology*, 2011, 263(3):727-733.
- [9] Katsube T, Okada M, Kumano S, et al. Estimation of liver function using  $T_1$  mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging[J]. *Investigative Radiology*, 2011, 46(4):277-283.
- [10] Nishie A, Ushijima Y, Tajima T, et al. Quantitative analysis of liver function using superparamagnetic iron oxide- and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI; comparison with technetium-99m galactosyl serum albumin scintigraphy[J]. *Eur J Radiology*, 2012, 81(6):1100-1104.
- [11] Sahani DV, Agarwal S, Chung RT. The double-edged sword of functional liver imaging[J]. *Radiology*, 2012, 264(3):621-623.
- [12] Keiser M, Oswald S, Modess C, et al. Visualization of Hepatic uptake transporter function in healthy subjects by using Gadoteric acid-enhanced MR Imaging[J]. *Radiology*, 2012, 264(3):741-750.
- [13] Annet L, Materne R, Danse E, et al. Hepatic flow parameters measured with MR imaging and Doppler US: correlations with degree of cirrhosis and portal hypertension[J]. *Radiology*, 2003, 229(2):409-414.
- [14] Bennink RJ, Dimant S, Erdogan D, et al. Preoperative assessment of postoperative remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy[J]. *J Nucl Med*, 2004, 45(6):965-971.
- [15] Graaf WD, Bennink RJ, Vetelainen R, et al. Nuclear imaging techniques for the assessment of hepatic function in liver surgery and transplantation[J]. *J Nuclear Medicine*, 2010, 51(5):742-752.
- [16] Bennink RJ, Tulchinsky M, Graaf WD, et al. Liver function testing with nuclear medicine techniques is coming of age[J]. *Semin Nucl Med*, 2012, 42(2):124-137.
- [17] Kubota K, Kakuuchi M, Kusaka K, et al. Measurement of liver volume and hepatic function reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors[J]. *Hepatology*, 1997, 26(5):1176-1181.
- [18] Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KCH, et al. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection[J]. *Gut*, 2005, 54(2):289-296.
- [19] 胡咏梅, 武小洛, 胡志红, 等. 关于中国人体表面积公式的研究[J]. *生理学报*, 1999, 51(1):45-48.
- [20] Shirabe K, Shimada M, Gion T, et al. Postoperative liver failure after major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the modern era with special reference to remnant liver volume[J]. *J Am Coll Surg*, 1999, 188(3):304-309.
- [21] 涂蓉, 罗建光, 郑进方, 等. CT 测量保留肝容积率对肝癌切除术前肝储备功能的评估价值[J]. *中华放射学杂志*, 2005, 39(7):710-713.
- [22] Van Beers BE, Leconte I, Materne R, et al. Hepatic perfusion parameters in chronic liver disease; dynamic CT measurements correlated with disease severity[J]. *AJR*, 2001, 176(3):667-673.
- [23] 曹觉, 杨昂, 龙学颖, 等. CT 肝容积测量结合 CT 灌注成像评价肝储备功能的应用价值[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2007, 32(3):422-426.
- [24] Yoshida M, Shiraiishi S, Sakaguchi F, et al. Fused  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECT/CT imaging for the preoperative evaluation of postoperative liver function; can the liver uptake index predict postoperative hepatic functional reserve? [J]. *Jpn J Radiol*, 2012, 30(3):255-262.
- [25] Wakamatsu H, Nagamachi S, Kiyohara S, et al. Predictive value of  $^{99m}\text{Tc}$  galactosyl human serum albumin liver SPECT on the assessment of functional recovery after partial hepatectomy; a comparison with CT volumetry[J]. *Ann Nucl Med*, 2010, 24(10):729-734.

(收稿日期:2014-03-26 修回日期:2014-06-22)