

• 综 述 •

肝癌术后肝功能储备评估的研究进展^{*}

李悦国 综述, 张 鹏 审校

(天津医科大学附属肿瘤医院检验科 300060)

关键词: 肝肿瘤; 手术后期间; 肝储备功能

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.10.036

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)10-1225-03

大量研究证明,术后肝衰竭是肝癌手术乃至术后死亡的主要原因^[1]。良好肝储备功能是治疗肝癌的基础,为能正确预测术后肝储备功能、提高生存率、预防术后并发症,通过对简便、易行、高特异性、高灵敏性指标不断的关注,追踪术后肝功能状况,采取早期干预措施,从而真正实现肝切除安全界限的确立及术后肝衰竭的预测,近些年来对肝储备功能的研究越来越多,现综述如下。

1 血清学检查

1.1 前清蛋白(PA) 血清 PA 是肝脏细胞合成的一种快速转运蛋白质,主要包括视黄醇结合蛋白(RBP)和甲状腺素转运蛋白(TTR),其主要生理功能是运输维生素 A 和甲状腺素,半衰期仅为 1.9 d,较清蛋白(ALB)半衰期(15~19 d)短,可早期反应急性肝细胞损伤,敏感地反映各类肝炎及肝硬化者肝功能损害程度及储备能力,是较 ALB、胆红素及 c-球蛋白等更敏感和准确的指标,且有助于判断肝病严重程度^[2]。徐泱等^[3]研究表明 PA<0.18 mg/dl 是肝癌肝移植危险因素,提示预后不良。

1.2 ALB ALB 由肝实质细胞合成,是血浆中含量最多的蛋白质,占血浆总蛋白的 40%~60%。由于半衰期长,急性肝炎时下降不明显,敏感性差且不能反映肝脏病变严重程度。同时目前保肝治疗措施中均补充外源性 ALB,且其检测受多方面影响。因此,检测血清 ALB 不能真实反映肝脏合成状况和肝细胞受损程度。

1.3 γ -谷氨酰转氨酶(GGT) GGT 广泛分布于体内,以肾脏、肝脏、胰腺、小肠等脏器最为丰富,其中又以肾脏活性最高,但血清中 GGT 多来自于肝脏。人类 GGT 在胚胎期活性较高,出生后迅速下降至低水平,主要存在于肝细胞和肝内胆管上皮细胞中。在癌变肝组织中 GGT 重新大量表达,表现出胎肝特点,在外周血中出现特异性同工酶区带。GGT 在肝内异常表达与肝细胞性肝癌(HCC)发生和进展有密切联系,已成为 HCC 早期诊断指标之一^[4]。有研究表明 GGT 是 HCC 术后复发及长期生存的重要影响因素,高 GGT 组患者 5 年生存率(35.70%)明显低于 GGT 正常组(62.67%)。其机制可能为两方面:(1)高 GGT 组患者肝硬化比例高(91.5%比 83.4%),程度也相对较重,大肿瘤多见,手术切除范围大,术后残肝体积小,如再合并肝炎活动,易出现肝功能失代偿而影响生存;(2)复发分析证实高 GGT 患者术后 2 年肿瘤复发率较高,也是此类患者预后不佳的重要原因^[5]。据报道在 HCC 患者体内会出现比肝硬化、转移性肝癌更高水平的 GGT,在肝癌鉴别诊断上具有较高特异性^[6]。

1.4 胆碱酯酶 胆碱酯酶是一类催化酰基胆碱水解的酶类,又称酰基胆碱水解酶。人体主要有两种即乙酰胆碱酯酶(AChE,又称真性胆碱酯酶)和丁酰胆碱酯酶[又称假性胆碱酯酶或拟乙酰胆碱酯酶(PChE)]。临床上常规检查的胆碱酯酶指后者。胆碱酯酶在肝脏中合成后立即释放入血,半衰期为 11 d,故血浆水平能反映其合成速率,是评价肝脏合成功能的良好指标。许多研究证实血清胆碱酯酶活性与肝脏损害严重程度呈反比^[7],测定血清胆碱酯酶活性可以在一定程度上了解肝脏功能状态。血清胆碱酯酶评价肝脏储备功能的作用与 Child 分级一致,且受肝脏以外因素影响很小,可以单纯反映肝脏合成能力,半衰期较短,可以更敏感地反映肝脏合成功能。其检测方法也很方便,所以,血清胆碱酯酶可以作为临床评价肝脏储备功能的手段之一。通过检测血清胆碱酯酶活性评估肝脏储备功能可弥补传统 Child 分级不足。当血清胆碱酯酶小于 2 000 U/L 时术后出现肝衰竭的可能性较大。

1.5 总胆汁酸(TBA) TBA 是胆固醇经肝组织代谢的最终产物,是人类胆汁的主要成分,其合成、分泌、代谢与肝脏有十分密切的关系。肝脏是合成胆汁酸的惟一场所,胆道是胆汁酸排泄最主要途径。健康者血中 TBA 水平低,且恒定。在肝细胞仅有轻微坏死时 TBA 就升高。肝胆疾病时可致 TBA 代谢障碍,使血清 TBA 水平显著升高,且血清 TBA 水平升高与肝细胞受损程度呈正比,尤其是肝硬化失代偿期,且患者其他功能指标恢复正常时 TBA 仍维持在较高水平^[8]。有文献报道术后高水平 TBA(>17 μ mol/L)是肝切除后影响生存的独立危险因素,会造成术后急性肝衰竭^[9]。相关研究表明,血清 TBA 水平升高程度与肝功能 Child 分级呈正相关,与血清总胆红素(TBIL)及 ALB 相比更能敏感地反映肝癌患者肝功能损伤程度。对术前肝功能 Child A 级肝癌患者术后出现一过性血清 TBA 水平升高,一般于 1 周内可基本恢复正常;而术前肝功能 Child B、C 级肝癌患者术后血清 TBA 水平升高时间较长^[10-11],提示预后不佳。

1.6 吲哚氰绿(ICG)排泄试验 ICG 是一种对人体无害色素,静脉注入后选择性地被肝细胞摄取,与 ALB 和 B-脂蛋白完全结合,再逐步排入胆汁中。ICG 不从肾脏排泄,也不参加肠肝循环,是反映肝储备功能的理想色素。其主要是测量肝脏血流量和反映肝内门静脉压力及肝窦毛细血管。一般正常人静脉注射 ICG 15 min 后 97%从血中代谢,通常以 15 min 血中 ICG 滞留率(ICGR)作为衡量肝储备功能指标。ICG 排泄试验能够客观反映病肝储备功能,对外科术式选择、手术时机的确

* 基金项目:国家高技术研究发展计划(863 计划)基金资助项目(2011AA02A111)。

定有一定作用^[12]。目前许多研究证明, ICG 排泄试验可以取代费劲的检测和反复采血, 红外线数字化测量脉冲光度法可在床边进行, 可准确预测术后肝衰竭^[13]。

2 血小板计数(Plt)

一般情况下如需判断患者有、无出血倾向和有、无止血能力需进行血小板检查, 其中最常见是进行 Plt。近年来许多研究发现, HCC 切除术前 Plt 与术后预后、并发症、死亡率密切相关。Taketomi 等^[14]证实术前 $Plt < 100 \times 10^9/L$ 是术后并发症发生的独立预测因素。有报道术前 $Plt < 100 \times 10^9/L$ 与肝切除术后大量腹水形成密切相关^[15]。Tian 等^[1]发现对于合并一些潜在肝疾病(如肝硬化)HCC 患者行肝切除术后 $Plt < 100 \times 10^9/L$ 是造成术后肝衰竭、死亡率增加的危险因素。近年来一些相关动物实验结果表明, 血小板在切除术后肝再生中起重要作用^[16-19]。

3 凝血酶原时间(PT)

PT 是检查外源性凝血因子的一种过筛试验, 而肝脏是凝血因子形成的主要场所, 当肝功能受损时凝血因子不能正常合成, 导致 PT 延长, 可见 PT 可反映肝功能状态。近年来有研究显示, PT 可反映肝功能, 且与肝癌切除术后患者生存密切相关^[11]。有研究表明术前 $PT > 14 s$ 是伴有潜在肝疾病 HCC 患者术后发生肝衰竭的危险因素, 将术后肝衰竭定义为血清 $TBA > 60 \mu mol/L$ 、 $PT > 18 s$ 和(或)发生肝性脑病。

4 影像学检查

术前残余肝功能的精确评估对肝脏外科手术来说非常重要, 同样也是术后预后的关键。去唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)是一种存在于人和哺乳动物肝细胞表面的特异性受体, 据文献报道在肝切除术后肝再生过程中 ASGPR 会发生变化, 且术后 ASGPR 表达与切除肝功能体积、范围呈负相关^[20]。用锝标记的去唾液酸糖蛋白类似物半乳糖化人血清 ALB(^{99m}Tc -GSA)作为配体, 用单光子发射型计算机断层显像(SPECT)扫描测定肝脏 ASGPR 量正在被临床逐步运用, 并认为是不受胆红素等影响的测定残余肝功能的无创新方法^[21-22]。其可以测定功能性肝脏体积, 对于确定手术范围和预测术后情况比肝体积测定更有意义。有文献报道残余肝功能体积与肝功能障碍或肝切除术后肝衰竭有紧密联系, 标准残余肝功能体积小于 $250 mL/m^2$ 患者发生肝衰竭概率为 38%, 反之大于 $250 mL/m^2$ 患者发生肝衰竭概率为 0%^[23-24]。

目前评价肝脏储备功能方面的方法众多, 从广泛应用的生化指标到定量肝功能试验及影像学检查, 每种均有其优越性和局限性。综合评价体系不断被提取和更新。一系列肝功能储备评分模型各有利弊。因此, 建立综合性评价体系对准确评估肝功能非常重要, 可不断指导临床治疗, 提高患者生存率, 尤其对肝癌术后患者, 在预防术后并发症方面有重要意义, 从而实现早发现、早诊断、早干预的目的, 以挽救患者生命。

参考文献:

[1] Tian Yang, Jin Zhang, Jun-Hua Lu, et al. Risk Factors Influencing Postoperative Outcomes of Major Hepatic Resection of Hepatocellular Carcinoma for Patients with Underlying Liver Diseases [J]. World J Surg, 2011, 35(9):2073-2082.
[2] Yasmin MY, Aziz B, Nazim M, et al. Prealbumin rather than albumin is a more sensitive indicator of acute liver disease[J]. Malays

J Pathol, 1999, 15(2):147-150.
[3] 徐洪, 樊嘉, 周俭, 等. 术前肝功能评价在肝癌肝移植预后判断中的价值[J]. 中华肝胆外科杂志, 2008, 14(1):3-5.
[4] 沈卫东, 黄介飞. 肝癌特异性 GGT 诊断肝癌的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(9):1119-1122.
[5] 殷欣, 张博恒, 陈晓泓, 等. γ -谷氨酰转肽酶与肝细胞癌根治术后复发模式及预后的关系[J]. 中华消化杂志, 2010, 30(7):480-481.
[6] Takikawa Y, Suzuki K, Yamazaki K, et al. Plasma abnormal prothrombin(PIVKA- II): a new and reliable marker for the detection of hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterol Hepatol, 1992, 7:1-6.
[7] 蒋超, 周苏君, 钟玉兵. 围手术期血清胆碱酯酶测定评估肝储备的意义[J]. 重庆医学, 2009, 38(22):2851-2854.
[8] 张文利, 刘莉平, 邓宏, 等. 血清前白蛋白、胆碱脂酶、总胆汁酸在肝硬化中的检测价值[J]. 华西医学, 2009, 24(10):2683-2684.
[9] Yang T, Zhang J, Lu JH, et al. A new staging system for resectable hepatocellular carcinoma: comparison with six existing staging systems in a large Chinese cohort[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2011, 137:739-750.
[10] 范晨, 刘一之. 原发性肝癌介入化疗栓塞治疗术前术后血清总胆汁酸测定的价值[J]. 介入放射学杂志, 2005, 14(3):249-250.
[11] Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, et al. High Serum Des-gamma-carboxy Prothrombin Level Predicts Poor Prognosis After Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma[J]. Cancer, 2009, 115(3):571-580.
[12] Sheung Tat Fan. Liver functional reserve estimation: state of the art and relevance for local treatments[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2010, 17:380-384.
[13] de Liguori Carino N, O'Reilly DA, Dajani K, et al. Perioperative use of the LiMON method of indocyanine green elimination measurement for the prediction and early detection of post-hepatectomy liver failure[J]. Eur J Surg Oncol, 2009, 35(9):957-962.
[14] Taketomi A, Kitagawa D, Itoh S, et al. Trends in morbidity and mortality after hepatic resection for hepatocellular carcinoma: an institute's experience with 625 patients [J]. J Am Coll Surg, 2007, 204:580-587.
[15] 魏猛, 钱红纲, 丘辉, 等. 肝细胞肝癌术后大量腹水预测评分体系的建立[J]. 中华外科杂志, 2010, 48(20):1534-1538.
[16] Myronovych A, Murata S, Chiba M, et al. Role of platelets on liver regeneration after 90% hepatectomy in mice[J]. J Hepatol, 2008, 49:363-372.
[17] Murata S, Matsuo R, Ikeda O, et al. Platelets promote liver regeneration under conditions of Kupffer cell depletion after hepatectomy in mice[J]. World J Surg, 2008, 32:1088-1096.
[18] Watanabe M, Murata S, Hashimoto I, et al. Platelets contribute to the reduction of liver fibrosis in mice[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24:78-89.
[19] Matsuo R, Ohkohchi N, Murata S, et al. Platelets strongly induce hepatocyte proliferation with IGF-1 and HGF in vitro[J]. J Surg Res, 2008, 145:279-286.
[20] Li XF, Taki J, Kinuya S, et al. Asialoglycoprotein receptor concentration in tumor-bearing livers and its fate early after their sectorial resection[J]. Ann Nucl Med, 2003, 17:489-493.
[21] Iimuro Y, Yamanaka J, Hirano T, et al. Preoperative estimation of asialoglycoprotein receptor expression in the remnant liver from

- CT/99mTc-GSA SPECT fusion images correlates well with post-operative liver function parameters[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2010, 17: 673-681.
- [22] Wilmar de Graaf, Roelof J, Bennink, et al. Nuclear Imaging Techniques for the Assessment of Hepatic Function in Liver Surgery and Transplantation[J]. J Nucl Med, 2010, 51: 742-752.
- [23] Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KC, et al. Edinburgh Liver Surgery and Transplantation Experimental Research Group (eLISTER). The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection[J]. Gut, 2005, 54: 289-296.
- [24] Zheng-Gui Du, Bo Li, Yong-Gang Wei, et al. A new scoring system for assessment of liver function after successful hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2011, 10(3): 265-269.
- (收稿日期: 2011-10-15)

• 综 述 •

猪带绦虫 cC1 疫苗研制现状*

李文桂[△]综述, 陈雅棠 审校

(重庆医科大学附属第一医院传染病寄生虫病研究所 400016)

关键词: 有钩绦虫; 囊尾蚴; 疫苗; 综述; cC1

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.10.037

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)10-1227-02

猪囊尾蚴病(cysticercosis cellulosae)又称猪囊虫病(bladder disease), 是国家卫生部规划防治的重点寄生虫病之一。

猪囊尾蚴病常用吡喹酮、阿苯达唑和甲苯达唑等药物治疗, 但长期使用化疗药物具有一定不良反应, 且易产生抗药性, 这就需要研究更有效的防治措施。Molinari 等^[1]用 120 μg 猪带绦虫(taenia solium, Ts)囊尾蚴抗原皮下注射免疫仔猪, 在免疫后 7 d 进行加强, 在加强后 15 d 口服 8.4×10^3 个 Ts 虫卵进行攻击, 在攻击后 99 d 剖杀发现免疫组减蚴率为 85.1%, 完全保护力达 33.3%(2/6), 提示 Ts 囊尾蚴抗原可诱导宿主产生有效保护力。方文等^[2]发现囊虫病猪肝、脑、骨骼肌和心肌等组织中白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor α , TNF- α) 和可溶性白细胞介素 2 受体(soluble interleukin 2 receptor, SIL-2R) 在感染后 40~80 d 升高, 在感染后 40 d 达较高水平。叶红和王丽^[3]研究表明脑囊虫病患者外周血 CD3⁺ T 细胞数目减少, 该细胞可分泌高水平 IL-4、IL-10, 以及低水平 IL-2、 γ 干扰素(interferon γ , IFN- γ); 经丙硫咪唑治疗后 CD3⁺ T 细胞接近正常, 并可分泌高水平 IL-2、IFN- γ , 以及低水平 IL-4、IL-10, 表明免疫细胞和细胞因子在猪囊虫病免疫发病机制中具有重要作用。国内外学者对 Ts cC1 疫苗进行了深入研究, 本文从 cC1 起源、DNA 疫苗和蛋白质疫苗三方面综述如下。

1 cC1 起源

1997 年孙树汉等^[4]对 Ts 囊尾蚴 cDNA 文库进行免疫学筛选时发现了一个具有免疫保护作用的抗原, 命名为 cC1 抗原。由于该抗原基因序列具有 4 个膜联蛋白家族保守序列, 故将其归属于膜联蛋白家族, 命名为膜联蛋白 32。王庆敏等^[5]发现 cC1 抗原位于 Ts 囊尾蚴囊壁, 头部和肌肉组织含量较少, 推测是一种分泌蛋白。进一步研究表明, cC1 抗原可抑制磷脂酶 A2 活性, 具有抗血栓和抗凝血功能, 可能参与寄生虫与宿主之间信号传导。杨湘越等^[6]克隆了 cC1 抗原的一个

cDNA 片段, 其长度为 1 350 bp, 其中开放阅读框为 1 014 bp, 可编码 347 个氨基酸蛋白质, 理论相对分子质量为 38×10^3 。Zhang 等^[7]发现 cC1 抗原的主要二级结构是 α -螺旋, 当其与 Ca^{2+} 结合时可提高热稳定性。

2 cC1 DNA 疫苗

2.1 pCD-cC1 Wolff 等(1990 年)将编码功能蛋白的质粒 DNA 肌注小鼠, 发现质粒 DNA 可在局部肌肉组织表达。这种 DNA 既是载体, 又是抗原来源, 故称为 DNA 疫苗, 从而为疫苗发展开拓了一条崭新途径。吴丹等^[8]以 pUC-cC1 为模版进行 PCR 扩增 1.35 kb cC1 基因, 插入 pCDNA3.1, 构建 pCD-cC1。将 50 μg 重组质粒肌注免疫昆明种小鼠, 在第 1 次免疫后 2 周进行加强, 发现免疫鼠血清 IgG 在第 1 次免疫后 3~8 周升高, 在第 1 次免疫后 8 周达较高水平; IgG2a 在第 1 次免疫后 3~10 周升高, 在第 1 次免疫后 4 周达较高水平。随后将 100 μg 重组质粒肌注免疫仔猪, 在第 1 次免疫后 2 周进行加强, 在加强后 1 周用 2×10^4 个 Ts 虫卵灌胃进行攻击, 在攻击后 90 d 剖杀发现免疫组减蚴率为 73.0%, 提示 pCD-cC1 可诱导宿主产生一定保护力。

Wang 等^[9]采用脂质体转染法将 pCD-cC1 转染 COS7 真核细胞, 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 6~72 h 经酶联反应吸附试验证实该细胞表达 cC1 蛋白。然后将 100 μg 重组质粒肌注免疫 BALB/c 小鼠, 在免疫后 2、4 周加强 2 次, 在末次免疫后 1 周发现免疫鼠脾细胞明显增殖, 可分泌高水平 IL-2, 但不分泌 IL-4; 末次免疫后 8 周鼠血清可与猪囊尾蚴囊壁细胞起反应。随后用 500 μg 重组质粒肌注免疫仔猪, 在第 1 次免疫后 2 周进行加强, 在加强后 1 周用 2×10^4 个 Ts 虫卵灌胃进行攻击, 在攻击后 90 d 剖杀发现免疫组减蚴率为 73.3%; 免疫组猪囊尾蚴细胞凋亡数明显增加, 提示 Th1 应答可能参与 pCD-cC1 诱导的保护性免疫反应。

吴丹等^[10]用 100 μg pCD-cC1 肌注免疫 BALB/c 小鼠, 在

* 基金项目: 国家自然科学基金委员会资助项目(30801052、30671835、30500423、30200239)。 [△] 通讯作者, Tel: 13883202226; E-mail: cqliwengui@163.com。