

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

肝门部胆管癌门静脉栓塞后剩余肝脏体积
增生速度预测因素分析

黄 剑, 张小锋, 闫少磊, 徐振远, 王向东, 何成健, 周 静, 徐 伟,
葛乃建, 杨业发

【摘要】 目的 分析肝门部胆管癌术前门静脉栓塞(PVE)后剩余肝脏体积(FLR)增生速度的影响因素及其简单预估模型。**方法** 回顾性分析 2017 年 1 月至 2022 年 1 月在海军军医大学附属东方肝胆外科医院完成 PVE 治疗的 63 例肝门部胆管癌患者临床资料。重线性回归分析 PVE 后 FLR 增生速度的影响因素,并建立简单预测增生速度模型。配对 t 检验分析 PVE 前后患者各项指标。分析 PVE 及胆管癌根治术后并发症发生率。**结果** 63 例患者 PVE 后 (25.43 ± 11.01) d, FLR 由 PVE 前 (581.44 ± 159.42) mL 增加至 PVE 后 (762.86 ± 184.18) mL ($P=0.01$)。每日 FLR 增生速度为 $(0.47 \pm 0.29)\%$ 。多重线性回归分析结果显示,术前胆道感染($t=-2.07, P=0.04$)、碱性磷酸酶(ALP)升高($t=-2.99, P=0.004$)是 FLR 增生速度的影响因素。每日 FLR/全肝体积(TLV)增生的简单预测公式为 $Y=0.61-0.001X_1-0.22X_2$ 。PVE 前后总胆红素、白蛋白、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、ALP、国际标准化比值、血小板计数比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。PVE、肝门部胆管癌术后 3~4 级并发症分别为 9 例次、30 例次。**结论** PVE 可有效促进肝门部胆管癌患者 FLR 增生,胆道感染和 ALP 升高会减缓 FLR 增生速度。

【关键词】 肝门部胆管癌; 门静脉栓塞; 剩余肝脏体积; 增生速度

中图分类号:R735.8 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2023)-10-0970-05

Predictors for the proliferation rate of the residual liver volume in patients with hilar cholangiocarcinoma after portal vein embolization HUANG Jian, ZHANG Xiaofeng, YAN Shaolei, XU Zhenyuan, WANG Xiangdong, HE Chengjian, ZHOU Jing, XU Wei, GE Naijian, YANG Yefa. Department of Interventional Radiology, Affiliated Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Naval Military Medical University, Shanghai 200438, China

Corresponding author: YANG Yefa, E-mail: yangyefa66@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the influencing factors for the future liver remnant (FLR) proliferation rate in patients with hilar cholangiocarcinoma after portal vein embolization (PVE), and to establish its simple predication model. **Methods** The clinical data of 63 patients with hilar cholangiocarcinoma, who were admitted to the Affiliated Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital of China to receive PVE treatment between January 2017 and December 2021, were retrospectively analyzed. Multiple linear regression analysis was used to determine the factors influencing the FLR proliferation rate after PVE, and a simple model which was used to predict proliferation rate was established. A paired t -test was used to analyze the various indicators of the patients before and after PVE. The incidences of complications after PVE and radical surgery of cholangiocarcinoma were recorded. **Results** In 63 patients, the FLR volume increased from pre-PVE (581.44 ± 159.42) mL to post-PVE (762.86 ± 184.18) mL in a mean of (25.43 ± 11.01) days after PVE ($P=0.01$), with a daily FLR proliferation rate of $(0.47 \pm 0.29)\%$. Multiple linear regression analysis showed that preoperative biliary tract infection ($t=-2.07, P=0.04$) and increased alkaline phosphatase (ALP) level ($t=-2.99, P=0.004$) were the factors affecting FLR proliferation rate. The simple prediction formula for the daily proliferation rate of FLR/total liver volume (TLV) was $Y=0.61-0.001X_1-0.22X_2$. No statistically significant differences in the total bilirubin, albumin, ALT,

AST, ALP, international normalized ratio(INR) and platelet count existed between their pre-PVE values and post-PVE values(all $P>0.05$). Grade III - IV complications after PVE and after radical surgery of hilar cholangiocarcinoma were seen in 9 patients and 30 patients respectively. **Conclusion** PVE can effectively promote the proliferation of FLR in patients with hilar cholangiocarcinoma, and biliary tract infection and elevated ALP can slow down the proliferation speed of FLR. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 970-974)

【Key words】 hilar cholangiocarcinoma; portal vein embolization; future liver remnant; proliferation rate

肝门部胆管癌恶性程度很高、预后较差,仅 20%~35% 患者就诊时符合手术指征^[1],外科手术切除范围大,术后并发症多^[2-3]。并发症中最严重的是剩余肝脏体积(future liver remnant, FLR)保留不足导致的急性肝衰竭,发生率为 22%~33%,病死率高达 52%~68%,因此术前增加 FLR 是防止术后肝衰竭最有效策略^[3-6]。目前临床上广泛采用的增加 FLR 方式为门静脉栓塞(portal vein embolization, PVE),但术后仍有约 32% 患者无法完成根治性手术,主要因为等待 FLR 增生时肿瘤进展,其次为 FLR 增生缓慢或不增生^[7-8]。

本中心既往研究发现,PVE 后约 3 周部分患者肝脏体积复测时 FLR 增生不理想,不得不花更长时间等待增生。目前鲜见研究报道肝门部胆管癌 PVE 后患者 FLR 增生与时间的关系。本研究分析肝门部胆管癌 PVE 后 FLR 增生的影响因素及 FLR 增生与时间的关系,以指导预测 PVE 后大致外科手术时间。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集 2017 年 1 月至 2022 年 1 月在海军军医大学附属东方肝胆外科医院完成 PVE 治疗的 107 例肝门部胆管癌患者临床资料。排除临床资料收集不全、失访及未按要求接受 2 次三维体积测定的 44 例患者,最终 63 例纳入本次研究。

1.2 患者纳入与排除标准

纳入标准:①术前病理或临床诊断为肝门部胆管恶性肿瘤;②有胆管癌根治术手术指征并签署知情同意书;③FLR 经三维成像测定 $<45\%$;④肝功能 Child-Pugh 分级为 A 级,或梗阻性黄疸经皮经肝胆管引流术(PTCD)后胆红素下降至 $85.5\ \mu\text{mol/L}$ 以下。排除标准:①三维成像测定 $\text{FLR} \geq 45\%$;②肿瘤肝内转移无法切除或肝外转移;③Child-Pugh 分级为 B/C 级;④预保留肝叶内门静脉闭塞、血栓或癌栓无法穿刺;⑤伴有其他疾病不适合行 PVE 或外科手术治疗。

1.3 手术操作

患者 PVE 前 1 周内及 PVE 后 2 周后接受三维体积测量,主要计算左右半肝体积、肿瘤体积、全肝体积(total liver volume, TLV)、FLR,并计算 FLR/TLV 比值^[9]。PVE 手术:彩色超声引导下 21 G EV 针由对侧路径穿刺门静脉左/右支并置管造影,黑泥鳅导丝联合导管超选门静脉一级分支,再微导管超选进入二级分支;以 α -氰基丙烯酸正丁酯(NBCA)组织胶或聚乙烯醇(PVA)微球联合弹簧圈栓塞门静脉各分支,可于距门静脉主干开口 1 cm 远侧使用可解脱带纤维毛弹簧圈(美国 Boston 科技公司)栓塞,防止栓塞剂移位致异位栓塞^[10]。待第 2 次三维体积明确 FLR 符合要求后,再行外科肝门部胆管癌根治切除手术。

1.4 观察指标

主要观察指标:FLR 增生速度影响因素、FLR 增生速度 $[(\text{PVE 后 FLR/TLV} - \text{PVE 前 FLR/TLV}) / \text{PVE 后至复查肝脏增强 CT 时间}]$ 及简单预测增生速度模型公式。次要观察指标:PVE 及外科手术并发症、肝门部胆管癌手术率。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差表示,PVE 前后资料对比用配对 t 检验;分类计算资料以例数或百分比表示,用 χ^2 检验。多重线性回归分析 FLR 增生速度的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

63 例患者中 43 例因梗阻性黄疸 PVE 前接受 PTCD 减黄治疗,8 例术前出现胆道感染。PVE 前后总胆红素(total bilirubin, TBil)、白蛋白(ALB)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、国际标准化比值(INR)、血小板计数(PLT)比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 1。

PVE 前后体积变化见表 2。PVE 后(2543 ± 1101) d 患者 FLR、FLR/TLV 与 PVE 前相比显著增加(均 $P<0.05$),每日 FLR 增生速度为 $(0.47 \pm 0.29)\%$,PVA 组、NBCA 组分别为 $(0.40 \pm 0.27)\%$ 、 $(0.56 \pm 0.30)\%$ ($t=2.213$,

表 1 患者一般临床资料

参数	数值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	57.49±9.98	
性别(男/女,例)	44/19	
肝硬化(有/无,例)	6/57	
肿瘤分型(Ⅲ/Ⅳ期,例)	52/11	
术前 PTCD(是/否,例)	43/20	
胆道感染(有/无,例)	8/55	
栓塞材料(NBCA/PVA,例)	26/37	
TBil($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)		0.82
PVE 前	57.81±38.65	
PVE 后	57.33±38.47	
ALB(g/L, $\bar{x} \pm s$)		0.31
PVE 前	39.03±4.81	
PVE 后	38.52±4.00	
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)		0.11
PVE 前	75.84±70.75	
PVE 后	86.56±102.70	
AST(U/L, $\bar{x} \pm s$)		0.78
PVE 前	55.06±36.38	
PVE 后	56.14±47.19	
ALP(U/L, $\bar{x} \pm s$)		0.24
PVE 前	226.92±155.25	
PVE 后	242.86±153.35	
INR($\bar{x} \pm s$)		0.30
PVE 前	0.95±0.09	
PVE 后	0.98±0.10	
PLT($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)		0.14
PVE 前	266.52±105.29	
PVE 后	255.98±102.72	
PVE 至体积测定时间(d, $\bar{x} \pm s$)	25.43±11.01	

表 2 PVE 前后体积变化 ($\bar{x} \pm s$)

参数	数值	P 值
FLR(mL)		<0.01
PVE 前	581.44±159.42	
PVE 后	762.86±184.18	
TLV(mL)		0.13
PVE 前	1 525.81±341.18	
PVE 后	1 565.65±360.20	
FLR/TLV(%)		<0.01
PVE 前	37.92±5.75	
PVE 后	48.34±7.58	
PVE 后 FLR/TLV-PVE 前 FLR/TLV(%)	10.42±5.23	
每日 FLR 增生速度(%)	0.47±0.29	

$P=0.03$)。多重线性回归分析显示,胆道感染($t=-2.07$, $P=0.04$)、ALP 升高($t=-2.99$, $P=0.004$)是 FLR 增生速度的影响因素(见表 3),且胆道感染及 ALP 升高会减缓 FLR 增生速度。获得每日 FLR/TVL 增生的简单预测公式为: $Y=0.61-0.001X_1-0.22X_2$ (Y 为 FLR/TVL 每日增生速度, X_1 为 ALP, X_2 为胆道感染)。

手术相关并发症见表 4。1 例栓塞部位胆汁瘤, 1 例 NBCA 胶脱落移位致门静脉左支远端误栓,均未影响后续手术;1 例(1.59%)出现门静脉主干血栓,致左肝体积较 PVE 前缩小,失去手术指征。

表 3 多重线性回归分析 FLR 增生速度的影响因素

参数	t 值	P 值
年龄	0.09	0.93
性别(男/女)	-1.92	0.06
肝硬化(有/无)	-0.53	0.60
肿瘤分型(Ⅲ/Ⅳ期)	-0.11	0.91
术前 PTCD(是/否)	-0.41	0.68
胆道感染(有/无)	-2.07	0.04
栓塞材料(NBCA/PVA)	1.62	0.11
TBil	-0.68	0.50
ALB	1.15	0.26
ALT	-1.03	0.31
AST	-0.77	0.45
ALP	-2.99	0.004
INR	-1.34	0.19
PLT	0.43	0.67

表 4 手术相关 3~4 级并发症

并发症	$n(\%)$
PVE 术后	9(14.29)
胆道感染	5(7.94)
门静脉血栓	1(1.59)
胆漏	1(1.59)
栓塞剂移位	1(1.59)
菌血症	1(1.59)
胆管癌根治术后	30(54.55)
胸腔积液	9(16.36)
腹腔积液	8(14.55)
腹腔感染	7(12.73)
肺部感染	2(3.64)
脓胸	1(1.82)
出血	1(1.82)
肠梗阻	1(1.82)
门静脉血栓	1(1.82)

PVE 后肝门部胆管癌根治术及预后显示,63 例 PVE 患者中 55 例(87.30%)最后成功完成肝门部胆管癌根治术,8 例未接受肝门部胆管癌根治术患者中肿瘤进展及转移 5 例,FLR 增生不足 2 例,PVE 后门静脉血栓致 FLR 减少 1 例。30、90 d 内各死亡 2 例。

3 讨论

肝门部胆管癌术后肝衰竭发生率及病死率均较高,主要原因为术后 FLR 不足^[3,6],FLR<45%患者术后因肝衰竭死亡高达 29%,90 d 内病死率达 31%^[8]。PVE 是临床上促进 FLR 增生的标准治疗方法,可有效拓宽肝门部胆管癌手术适应证,降低手术相关并发症发生率及术后死亡率,但部分患者即使接受 PVE,也仍无法完成二期手术切除肿瘤^[2-3,6]。有 Meta 分析发现,PVE 后仍无法二期手术切除肝恶性肿瘤患者占 24.1%~36.0%,主要原因为肿瘤进展及肝脏增生不足^[8]。本研究中 PVE 至二期手术

时间为(25.43±11.01) d, 8 例(12.7%)未完成胆管癌根治术患者中 5 例因等待 FLR 增生时肿瘤进展, 2 例为 FLR 增生不足, 1 例为 PVE 术后门静脉血栓致 FLR 较术前反而减少。多项研究认为, PVE 至二期外科手术时间为 16~49 d^[3,11]。这很难让临床医师把握, 等待 FLR 增生时间太长会因肿瘤进展失去手术机会, 太短 FLR 增生又不足。

提高 FLR 增生速度有利于缩短二期手术时间, 增加患者手术机会。PVE 多主张门静脉近侧联合远侧全程栓塞, 近侧避免门静脉再通, 远侧减少动脉门静脉分流^[11-12]。国内外研究认为, NBCA 组织胶对 FLR 增生的效果可能比 PVA、明胶海绵等更好^[13-14]。本中心 2019 年前采用 PVA 颗粒联合弹簧圈行肝门部胆管癌术前 PVE 治疗, 之后开始以 NBCA 胶栓塞门静脉, 发现其促进 FLR 增生的效果较好于 PVA 联合弹簧圈^[10]。本研究中多重线性回归分析结果虽未说明栓塞材料优劣, 但进一步独立样本 *t* 检验对比了两种材料对 FLR 增生速度的影响, 结果 NBCA 还是优于 PVA ($t=2.213, P=0.03$), 与既往国内外研究报道结果类似。

多种调控因子和相关因素均可影响肝细胞增生, 主要生长因子包含肝细胞生长因子、内皮细胞生长因子及转化生长因子- α , 相关影响因素包含糖尿病、营养不良、年龄、感染、慢性肝脏炎症及胆道梗阻等^[15-17]。为了明确各因素对 FLR 增生速度的影响及简单预测增生速度的模型, 本研究对患者各因素行多重线性回归分析, 结果显示胆道感染及 ALP 是影响 FLR 增生速度的因素。肝门部胆管癌常伴发梗阻性黄疸及胆道感染。胆道感染后肝实质内出现严重炎症反应, 各种炎症因子损伤破坏肝细胞可导致肝细胞增生不良^[15]。胆道梗阻检验上表现为 TBil 和 ALP 升高, ALP 值代表肝脏胆汁淤积程度, 胆汁淤积严重时肝细胞增生也较慢^[16]。本研究显示 TBil 并非影响 FLR 增生速度的因素, 可能与 43 例患者术前接受 PTCD 减黄治疗有关, PVE 前 TBil 并不能真实反应肝脏胆汁淤积程度; 肝硬化也不是 FLR 增生速度的影响因素, 仅有 6 例患者有肝硬化且并不严重, 肝门部胆管癌与肝细胞癌病因不同, 与乙型肝炎、肝硬化关系并不大, 故小样本病例不一定能反应真实情况。本研究最终得到每日 FLR/TVL 增生的简单预测公式为: $Y=0.61-0.001X_1-0.22X_2$, 可简单预测 PVE 后复测 FLR 时间, 避免盲目选择手术时间。

本研究存在一定局限性: ①患者第 2 次测量肝脏 FLR 时间因无确切的体积增生模型, 均依据

国内外研究估算 2~6 周, 故不排除部分患者可能会因等待时间太长错过手术机会; ②有 44 例患者未纳入研究, 今后将严格加强患者诊治规范与随访; ③样本量相对较小, 不排除可信度下降, 需进一步扩大样本量, 以改良 FLR/TVL 增生估算公式。

综上所述, PVE 可有效促进肝门部胆管癌患者 FLR 增生, 胆道感染及 ALP 升高会减缓 FLR 增生速度, FLR/TVL 增生速度简易预测公式有助于指导选择二期手术时间。尚需通过扩大样本量, 进一步提高 PVE 后 FLR 增生速度模型的准确性和实用性。

[参考文献]

- [1] Dondossola D, Ghidini M, Grossi F, et al. Practical review for diagnosis and clinical management of perihilar cholangiocarcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26: 3542-3561.
- [2] Olthof PB, van Gulik TM. ASO author reflections: essential to reduce adverse outcomes in perihilar cholangiocarcinoma surgery-portal vein embolization [J]. Ann Surg Oncol, 2020, 27: 2319-2320.
- [3] Franken LC, Schreuder AM, Roos E, et al. Morbidity and mortality after major liver resection in patients with perihilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Surgery, 2019, 165: 918-928.
- [4] Olthof PB, Wiggers JK, Groot Koerkamp B, et al. Postoperative liver failure risk score: identifying patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma who can benefit from portal vein embolization[J]. J Am Coll Surg, 2017, 225: 387-394.
- [5] Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis[J]. Ann Surg, 2008, 247: 49-57.
- [6] Olthof PB, Aldrighetti L, Alikhanov R, et al. Correction to: portal vein embolization is associated with reduced liver failure and mortality in high-risk resections for perihilar cholangiocarcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2020, 27: 968.
- [7] Higuchi R, Yamamoto M. Indications for portal vein embolization in perihilar cholangiocarcinoma [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2014, 21: 542-549.
- [8] Abdelrafee A, Nunez J, Cano L, et al. Predictors of unresectability after portal vein embolization for centrally located cholangiocarcinoma[J]. Surgery, 2020, 168: 287-296.
- [9] 徐伟, 蔡飞, 黄剑, 等. 三维可视化技术在巨块型肝癌 PVE 治疗中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30: 1006-1009.
- [10] 黄剑, 葛乃建, 徐伟, 等. NBCA 组织胶与 PVA 微球联合弹簧圈在肝门部胆管癌术前 PVE 中的应用对比[J]. 临床放射学杂志, 2021, 40: 1993-1999.
- [11] Glantzounis GK, Tokidis E, Basourakos SP, et al. The role of portal vein embolization in the surgical management of primary hepatobiliary cancers. A systematic review[J]. Eur J Surg Oncol,

- 2017, 43: 32-41.
- [12] Dhaliwal SK, Annamalai G, Gafoor N, et al. Portal vein embolization: correlation of future liver remnant hypertrophy to type of embolic agent used[J]. Can Assoc Radiol J, 2018, 69: 316-321.
- [13] Jaber A, Toor SS, Rajan DK, et al. Comparison of clinical outcomes following glue versus polyvinyl alcohol portal vein embolization for hypertrophy of the future liver remnant prior to right hepatectomy[J]. J Vasc Interv Radiol, 2016, 27: 1897-1905.
- [14] de Baere T, Denys A, Paradis V. Comparison of four embolic materials for portal vein embolization: experimental study in pigs [J]. Eur Radiol, 2009, 19: 1435-1442.
- [15] Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration [J]. Hepatology, 2006, 43: S45-S53.
- [16] Thorgeresen EB, Barratt-Due A, Haugaa H, et al. The role of complement in liver injury, regeneration, and transplantation [J]. Hepatology, 2019, 70: 725-736.
- [17] Qian Y, Shang Z, Gao Y, et al. Liver regeneration in chronic liver injuries: basic and clinical applications focusing on macrophages and natural killer cells [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2022, 14: 971-981.
- (收稿日期: 2022-12-10)
(本文编辑: 谷 珂)

《介入医学杂志(英文)》

Journal of interventional medicine

国内统一刊号 CN 31-2138/R

国际标准刊号 ISSN 2096-3602

收录数据库: DOAJ, PubMed Central, Scopus

网址: www.keaipublishing.com/JIM