

· 临床研究 ·

微波消融对老年原发性肝癌患者肝功能的影响

董雪娟, 于晓玲, 韩治宇, 于 杰, 梁 萍*

(解放军总医院介入超声科, 北京 100853)

【摘要】目的 比较老年组与中青年组原发性肝癌(HCC)患者微波消融治疗后肝功能、胆碱酯酶、白蛋白等实验室检测指标的变化。**方法** 回顾性地研究2013年1月1日至2013年12月31日于解放军总医院介入超声科行超声引导下微波消融治疗的单发HCC患者343例,其中老年组(年龄>60岁)131例,中青年组(年龄≤60岁)212例。**结果** 老年组患者微波消融治疗后白细胞(WBC)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TB)均较治疗前明显升高,血清白蛋白(Alb)及胆碱酯酶(ChE)较治疗前明显下降($P < 0.01$),中青年组HCC患者微波消融治疗后WBC、ALT、AST、TB显著升高($P < 0.01$),而消融治疗后ChE轻度升高及Alb轻度下降,但与治疗前相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。将两组患者消融治疗前后WBC、ChE、ALT、AST、Alb、TB的差值进行组间比较,发现中青年组患者ALT升高较老年组患者明显($P = 0.048$),余指标消融治疗前后改变两组之间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 微波消融治疗后两组患者均出现反映肝功能的指标明显升高,反映肝脏储备功能的ChE和Alb在老年患者较中青年患者下降更加明显,说明老年患者肝脏储备功能更差。

【关键词】 老年人;胆碱酯酶;白蛋白;肝癌;微波消融

【中图分类号】 R592; R735.7

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.06.0101

Influence of microwave ablation on liver function in the elderly with hepatocellular carcinoma

DONG Xue-Juan, YU Xiao-Ling, HAN Zhi-Yu, YU Jie, LIANG Ping*

(Department of Interventional Ultrasonography, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】Objective To compare the change in liver function, cholinesterase (ChE) and albumin (Alb) between the old and young patients with hepatocellular carcinoma (HCC) before and after microwave ablation (MWA). **Methods** Three hundred and forty-three HCC patients with single hepatic lesion admitted in our department from Jan. 2013 to Dec. 2013 were recruited in this retrospective study. The patients were divided into the aged group (>60 years old, $n = 131$) and the young group (≤60 years old, $n = 212$), and all given percutaneous ultrasound guided MWA. **Results** The white blood cell (WBC) count, and alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and total bilirubin (TB) levels were significantly increased, while the levels of Alb and ChE were decreased obviously in the aged group after MWA ($P < 0.01$). But for the young group, the WBC count and levels of ALT, AST and TB were remarkably elevated ($P < 0.01$) after the treatment, and that of ChE was raised slightly while that of Alb reduced, though without significant difference when compared with the levels before MWA ($P > 0.05$). The young group had the level of ALT increased more significantly than the aged group ($P = 0.048$), but no such differences were found in other indicators. **Conclusion** The indicators of liver function are increased in both young and aged HCC patients after MWA. But the levels of ChE and Alb, indicating liver reserve function, are decreased more obviously in the aged group than in the young group, which suggested that the elderly HCC patients have worse liver reserve function.

【Key words】 aged; cholinesterase; albumin; hepatocellular carcinoma; microwave ablation

This work was supported by the Key Project of National Natural Science Foundation of China (81430039).

Corresponding author: LIANG Ping, E-mail: liangping301@126.com

在世界范围内,原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)居男性癌症相关死亡的第2位^[1],

其中的50%发生在中国。肝癌居我国恶性肿瘤的第2位,人群中肝炎病毒的广泛感染是其中重要的

收稿日期: 2016-03-02; 修回日期: 2016-04-06

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(81430039)

通信作者: 梁 萍, E-mail: liangping301@126.com

原因之一^[2]。近几年,对于肝癌的治疗,已由传统的手术切除逐步向影像技术引导下的微创治疗方式转变。其中经皮超声引导下微波消融(microwave ablation, MWA)治疗经过长时间、大样本的多中心研究,其治疗的安全性及有效性得到了广泛的认可,已被列入小肝癌的根治性治疗方式之一^[3],实现了肿瘤的精准治疗。

微波治疗前对患者肝脏基础功能的全面、准确评估是治疗是否成功的决定性影响因素,其与消融治疗后患者的恢复、并发症的发生等多个方面有明显的相关性。本研究的目的是比较老年组与中青年组患者肝癌 MWA 治疗后胆碱酯酶(cholinesterase, ChE)、白蛋白(albumin, Alb)等实验室检测指标的变化有无差异性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2013年1月1日至2013年12月31日在解放军总医院介入超声科接受超声引导下MWA治疗的单发HCC患者343例,其中老年组(年龄>60岁)131例,中青年组(年龄≤60岁)212例。

入组标准:穿刺活检病理确诊或影像学诊断为HCC;Child分级A或B级;凝血酶原时间<25s,凝血酶原活动度>40%;肝内单个病灶;影像检查无明确静脉及胆管癌栓及肝外脏器转移;病灶能在超声下清楚显示并有合适的进针路径;未合并其他严重的全身性疾病。

记录入组患者性别、年龄、肿瘤最大径、MWA治疗前、治疗后第1天白细胞(white blood cell, WBC)、ChE、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST),血清白蛋白(albumin, Alb)、总胆红素(total bilirubin, TB)的检测值。

1.2 MWA治疗

所有患者治疗前均常规行超声及超声造影检查、增强CT/MRI检查,了解病灶大小、位置、血供特点、与周围脏器的位置关系,确定超声引导下进针路径。治疗前常规禁食8h,治疗日当天,根据病灶位置选择患者体位,超声检查再次确定进针部位后患者行心电监护、吸氧,常规消毒、铺巾,在超声引导下将微波电极植入病灶预定部位。之后给予静脉麻醉,启动微波治疗仪,同时监测患者生命体征变化及治疗区声像图变化。当消融区达到肿瘤周边>5mm

的安全边界时,停止热辐射。本研究使用的微波仪为KY-2000型智能微波仪(南京康友),工作频率2450MHz,输出功率1~100W。天线为15G水冷式微波天线,长18cm,直径1.9cm。超声仪为Sequoia 512(Acuson, Mountain View, 加拿大),采用2.0~4.0MHz变频相控阵探头(4V1)及配套穿刺引导系统,超声造影配套软件(contrast pulse sequences, CPS)。

患者入院后第1天晨空腹及MWA治疗后次日晨空腹抽取患者静脉血,送实验室行WBC、ChE、ALT、AST、Alb、TB检测,并记录结果。

1.3 统计学处理

应用SPSS17.0软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示,不符合正态分布的计量资料以四分位间距[M(Q₁, Q₃)]表示,组间比较分别采用t检验和秩和检验。以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料

本研究老年组共有患者131例,其中男性99例,女性32例;年龄61~86(69.92±6.06)岁;肿瘤最大径1~10(2.96±1.75)cm。中青年组共有患者212例,其中男性190例,女性22例;年龄32~60(51.88±7.03)岁;肿瘤最大径1~8.3(2.70±1.67)cm。两组间肿瘤最大径差异无统计学意义(P>0.05)。

2.2 老年组患者MWA前后血液检测结果的比较

表1结果表明,MWA后1d与治疗前相比,老年组患者WBC、ALT、AST和TB均明显升高,而ChE、Alb则明显下降,差异均有统计学意义(P<0.01)。

2.3 中青年组患者MWA前后血液检测结果的比较

表2结果表明,在中青年组患者中,MWA后1d与治疗前相比,WBC、ALT、AST和TB均明显升高,与老年组患者相似,差异均有统计学意义(P<0.01)。而ChE在治疗后轻度升高,Alb在治疗后轻度下降,但差异均无统计学意义(P>0.05)。

2.4 两组患者MWA前后血液检测结果差值的比较

将老年及中青年患者MWA治疗前后WBC、ChE、ALT、AST、Alb、TB的差值进行组间比较,发现中青年组患者ALT升高较老年组患者明显(P=0.048),余指标MWA治疗前后改变两组之间差异无统计学意义(P>0.05;表3)。

表1 老年组患者 MWA 前/后相关血液检验结果比较

Table 1 Comparison of related blood test results before and after MWA in the elderly group

Time point	WBC ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	ChE (U/L, $\bar{x} \pm s$)	ALT [U/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	AST [U/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	Alb (g/L, $\bar{x} \pm s$)	TB [$\mu\text{mol/L}$, M(Q ₁ , Q ₃)]
Before MWA	4.57 $\pm$ 1.97	5380.61 $\pm$ 1645.93	24.50(16.20, 38.10)	28.66(22.00, 44.20)	38.82 $\pm$ 4.54	14.40(10.60, 21.50)
After MWA	6.28 $\pm$ 2.37	5171.08 $\pm$ 1731.13	90.90(56.70, 142.00)	137.80(104.30, 222.10)	37.99 $\pm$ 4.32	21.30(15.80, 31.20)
P value	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000

MWA: microwave ablation; WBC: white blood cell; ChE: cholinesterase; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; Alb: albumin; TB: total bilirubin

表2 中青年组患者 MWA 前/后相关血液检验结果比较

Table 2 Comparison of related blood test results before and after MWA in the young group

Time point	WBC ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	ChE (U/L, $\bar{x} \pm s$)	ALT [U/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	AST [U/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	Alb (g/L, $\bar{x} \pm s$)	TB [$\mu\text{mol/L}$, M(Q ₁ , Q ₃)]
Before MWA	4.59 $\pm$ 1.71	6072.86 $\pm$ 1681.62	28.10(20.30, 42.40)	26.20(21.10, 36.60)	40.32 $\pm$ 5.39	14.20(10.00, 19.70)
After MWA	6.31 $\pm$ 2.23	6225.77 $\pm$ 4806.69	99.90(64.10, 172.00)	131.50(89.10, 196.40)	39.77 $\pm$ 5.01	22.80(16.60, 30.30)
P value	0.000	0.619	0.000	0.000	0.072	0.000

MWA: microwave ablation; WBC: white blood cell; ChE: cholinesterase; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; Alb: albumin; TB: total bilirubin

表3 MWA 前后两组患者间相关血液检验结果变化的比较

Table 3 Comparison of the changed results of related blood test before and after MWA between the two groups

[M(Q ₁ , Q ₃)]						
Group	WBC ($\times 10^9/L$)	ChE (U/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	Alb (g/L)	TB ($\mu\text{mol/L}$)
Elderly	1.48(0.31, 2.41)	-161.00(-579.00, 207.60)	69.70(29.30, 102.30)	106.40(62.80, 197.60)	-0.80(-2.70, 1.00)	6.00(1.90, 10.80)
Young	1.38(0.58, 2.80)	-54.10(-572.47, 321.15)	58.55(25.30, 117.43)	196.80(51.23, 163.98)	-0.45(-3.08, 1.60)	7.75(3.33, 13.63)
P value	0.535	0.288	0.048	0.176	0.433	0.092*

MWA: microwave ablation; WBC: white blood cell; ChE: cholinesterase; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; Alb: albumin; TB: total bilirubin

3 讨论

血清 ChE 是由肝脏合成之后分泌入血,半衰期约为 10~11 d。肝细胞受损时,肝细胞合成功能下降,该酶合成减少。而该酶长期的降低往往提示肝脏功能不可逆性损害,预后不良。

血清 Alb 主要由肝脏合成,半衰期为 21 d。血清 Alb 水平不仅受肝脏合成功能限制,同时受患者饮食和输 Alb、输血等治疗因素的影响。因 Alb 半衰期较长,即使肝脏合成 Alb 停止 8 d 后,外周血 Alb 浓度也仅下降 20%,故该指标并不能及时反映肝功能受损程度。

ChE 与血浆 Alb 一样,是公认的能反映肝脏合成功能和判断肝病预后的指标。而 ChE 因半衰期更短,能更加敏感而特异地反映肝脏合成功能^[4]。而近年的研究发现,ChE 不仅是反映肝脏合成及储备功能的重要标志,也是负性炎症反应物^[5,6]、肝硬化预后因子^[7,8],及肝癌肝切除后复发和终末期肝

病肝移植预后因子^[9,10],肿瘤治疗的近期疗效判断指标^[11]。

在本研究中发现,虽老年组患者与中青年组患者因基础条件不同,无法行组间比较。但在肿瘤大小无明显差异的基础上,老年组患者 ChE 在 MWA 治疗前(5380.61 $\pm$ 1645.93)较中青年组(6072.86 $\pm$ 1681.62)U/L 水平低,这可能与我国的肝癌产生原因相一致。我国的 HCC 患者多为母婴传播乙肝、肝硬化逐步演变而来,老年患者较年轻患者有更长的肝炎、肝硬化病史,故老年患者肝脏受损更加严重。ChE 活力变化主要反映肝脏合成功能受损程度^[12],ChE 活力的下降程度与肝脏病理损害程度有良好相关性,可作为判断肝病预后良好指标^[13]。所以,老年组患者 ChE 的基础水平较中青年组患者更低,而这也可能是 ChE 在 MWA 后老年患者下降明显而中青年患者无明显下降的部分原因。

两组患者在肝癌 MWA 治疗后,反映肝功能的

相关血液检测指标均发生明显变化,其中两组患者 MWA 治疗后 WBC、ALT、AST、TB 均显著升高 ($P < 0.01$)。老年组患者 ChE 和 Alb 在 MWA 治疗后显著降低 ($P < 0.01$),而中青年组患者 MWA 治疗后 ChE 轻度升高,Alb 轻度降低 ($P > 0.05$)。前已提及,ChE 和 Alb 均反映肝脏的合成功能。MWA 治疗在原位灭活肿瘤的同时,可致消融安全边界范围内的肝细胞物理性损伤,导致一过性转氨酶及胆红素的升高。而肿瘤细胞的凝固性坏死可引起机体的无菌性炎性反应,出现 WBC 的升高,这与本研究结果相一致。肝细胞的受损,出现 ALT、AST 及 TB 的升高,导致其合成功能受影响,致 ChE 和 Alb 下降^[14]。而 MWA 治疗后中青年组 ChE 较治疗前轻度升高应当如何解释呢?首先,中青年患者 MWA 治疗后未出现老年组患者的 ChE 明显下降,说明中青年患者肝脏储备功能较老年患者更好,这与前文提到的老年患者较中青年患者有更长的肝炎、肝硬化病史,肝脏损害更加严重相一致。其次,虽然中青年患者 MWA 治疗后 ChE 较治疗前有所升高,差异无统计学意义,但与老年组患者 MWA 治疗后 ChE 下降明显相比,说明 MWA 在灭活肿瘤的同时,有利于减轻肝脏负担,改善肝脏储备功能^[15,16]。

根据表 3 结果发现,除 ALT,两组间患者消融治疗前后 WBC、ChE、AST、Alb、TB 的变化差异均无统计学意义。这与 MWA 治疗的原理及优势相一致。MWA 治疗以热辐射破坏肿瘤细胞为主,肝脏实质受到的损伤较轻。而 ALT 恰恰反映的是肝细胞浆的损伤,而反映细胞核损伤的 AST 在两组患者治疗前后变化无明显差异。

本研究是回顾性单中心研究,样本量相对较少。可进一步增加病例数,MWA 治疗后多个时间点检测患者相关指标的变化,进一步研究分析 ChE 在实际工作中的指导意义。

综上所述,ChE 与 Alb 一样,可反映患者肝脏合成功能。而 ChE 因半衰期较短,可更加灵敏地反映肝脏储备功能及患者预后。

【参考文献】

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Chen JG, Zhang SW. Liver cancer epidemic in China: past, present and future[J]. Semin Cancer Biol, 2011, 21(1): 59-69.
- [3] Fitzmorris P, Shoreibah M, Anand BS, *et al.* Management of hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2015, 141(5): 861-876.
- [4] Li DY, Liu L, Zhou J. The application of TBA, CHE and PA on diagnosing different types of liver diseases [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2011, 20(11): 1043-1044. [李多云, 刘黎, 周健. 血清 TBA、CHE 及 PA 联合检测在不同类型肝病诊断中的应用[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2011, 20(11): 1043-1044.]
- [5] Lampon N, Hermida-Cadahia EF, Riveriro A, *et al.* Association between butyrylcholinesterase activity and low-grade systemic inflammation[J]. Ann Hepatol, 2012, 11(3): 356-363.
- [6] Jin QH, He XJ, Li TL, *et al.* Predictive value of serum cholinesterase for the prognosis of aged patients with systemic inflammatory response syndrome [J]. Chin Med J, 2011, 124(17): 2692-2695.
- [7] Ramachandran J, Sajith KG, Priya S, *et al.* Serum cholinesterase is an excellent biomarker of liver cirrhosis[J] Trop Gastroenterol, 2014, 35(1): 15-20.
- [8] Chen XQ, Zhou L, Jiang Q, *et al.* The value of determining the serum cholinesterase for the curative effect and prognosis of hepatocirrhosis patients[J]. Guizhou Med J, 2003, 25(2): 102-103. [陈晓琴, 周力, 姜琼, 等. 测定血清胆碱酯酶活力在肝硬化疗效及预后观察中的意义[J]. 贵州医药杂志, 2003, 25(2): 102-103.]
- [9] Kaihori M, Matsui K, Saito T, *et al.* Risk factors for early death due to recurrence after resection of large hepatogastroenterology [J]. Hepatogastroenterology, 2008, 55(88): 2151-2156.
- [10] Weisuller TJ, Prokein J, Becker T, *et al.* Prediction of survival after liver transplantation by pre-transplant parameters[J]. Scand J Gastroenterol, 2008, 43(6): 736-746.
- [11] Gong YF, Zhang XJ. The clinical value of assay of serum apoptosis-related enzyme in tumor patients[J]. Chin J Chin Oncol Rehabil, 2003, 10(4): 296-298. [龚玉丰, 张学军. 细胞凋亡相关酶测定在肿瘤治疗中的价值[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2003, 10(4): 296-298.]
- [12] Ma YC. Detecion and significance of TBA, PA, Cys C, GLDH, CHE of patients with liver diseases[J]. Chin J Liver Dis(Electron Vers), 2012, 4(1): 23-25. [马艳春. 肝病患者 TBA、PA、Cys C、GLDH、CHE 检测分析[J]. 中华肝脏病杂志(电子版), 2012, 4(1): 23-25.]
- [13] Zhang MY, Wen ZL, Xu YH. Clinical significance of alkaline phosphatase, γ -glutamyl transpeptidase and cholinesterase detection in chronic hepatitis B, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma and biliary tract disease[J]. J Nanchang Univ (Med Sci), 2012, 52(2): 34-36. [张梅英, 温志立, 许艳华. ALP、 γ -GT、和 CHE 在检测慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌、胆道疾病中的临床意义[J]. 南昌大学学报(医学版), 2012, 52(2): 34-36.]
- [14] Huang T, Liang TB. The prognostic value of perioperative serum cholinesterase levels in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Zhejiang Med J, 2006, 28(9): 704-706. [黄涛, 梁廷波. 肝癌患者围手术期血清胆碱酯酶水平评估手术预后的意义[J]. 浙江医学, 2006, 28(9): 704-706.]
- [15] Huang H. An analysis of biochemical parameter for liver reserve function in patients with liver cancer[J]. J Oncol, 2009, 15(3): 232-233. [黄慧. 肝癌患者肝脏储备功能生化指标分析[J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15(3): 232-233.]
- [16] Zhao YL. Clinical significance of serum AFU, PA and CHE detection in patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Med Lit (Electron Ed), 2015, 2(8): 1406. [赵永良. 动态监测血清 AFU、PA、CHE 水平对评估原发性肝癌患者预后的临床价值[J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2(8): 1406.]

(编辑:周宇红)