

吲哚菁绿清除试验联合EHBF对肝储备功能评估应用的研究现状

杜俊毅, 任 宾*

青海大学附属医院, 肝胆胰外科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月29日; 录用日期: 2022年6月21日; 发布日期: 2022年6月30日

摘 要

肝脏发生病变时将影响肝储备功能, 若不能准确评估, 并及时进行临床干预, 将会导致患者的病情不良进展, 发生肝功能衰竭甚至死亡的可能将会大大增加。目前临床上常用来评估肝脏储备功能的方法很多, 但据相关研究报告显示, 单一的评估方法易受到多因素影响。吲哚菁绿清除试验联合EHBF及Child评分, 可更加有效、准确地评估患者的肝储备功能, 并提高预后价值。通过查阅相关国内外文献资料, 并结合文献重点对肝脏疾病患者的肝储备功能评估应用及预后的相关问题进行综述。

关键词

吲哚菁绿清除试验(ICG), 有效肝血流量(EHBF), Child-Pugh评分, 预后, 生存率

Research Status of Indocyanine Green Clearance Test Combined with EHBF in the Evaluation of Liver Reserve Function

Junyi Du, Bin Ren*

Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: May 29th, 2022; accepted: Jun. 21st, 2022; published: Jun. 30th, 2022

Abstract

Liver lesions will affect the liver reserve function. If it cannot be accurately evaluated and clinical

*通讯作者。

intervention is not carried out in time, it will lead to bad progress of the patient's condition, and the possibility of liver failure or even death will be greatly increased. At present, there are many methods used to evaluate liver reserve function in clinic, but according to relevant research reports, a single evaluation method is vulnerable to multiple factors. Indocyanine green clearance test combined with EHBF and child score can more effectively and accurately evaluate the liver reserve function of patients and improve the prognostic value. By consulting the relevant literature at home and abroad, combined with the literature, this paper focuses on the application of liver reserve function evaluation and prognosis in patients with liver diseases.

Keywords

Indocyanine Green Clearance Test (ICG), Effective Hepatic Blood Flow (EHBF), Child-Pugh Score, Prognosis, Survival Rate

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝脏储备功能是指肝实质细胞发挥正常功能的总和, 其结果易受到有效肝细胞数量、线粒体功能以及肝血供情况等因素的影响, 主要反映肝脏在受到各种致病因子损伤或部分切除后的代偿能力。肝切除术是原发性及继发性肝脏恶性肿瘤的首选治疗方式[1], 但肝切除术后肝功能衰竭(Post-hepatectomy liver failure, PHLF)的发生率较高[2], 术后余肝体积(Postoperative liver volume, RLV)和功能不全是 PHLF 发生的决定性因素[3] [4]。术前肝脏储备功能的准确评估对预防 PHLF 至关重要。有研究提出, 有些巨大肝癌患者原本具有手术切除的机会, 但是术前储备功能的评估系统不完善导致没有选择手术治疗而错失了机会[5]; 17.1%因肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)接受肝切除术的患者确定了术后并发症[6], 这些大多数均由于术前的肝脏储备功能评估不完善所导致。由于患者肝脏伴有不同程度的基础改变, 导致相同体积下的肝脏功能并不完全相同[7], 因此如何更加有效、准确地评估肝脏储备功能对掌握病情进展、制定手术方案、观察治疗效果及判断预后等具有重要意义。本文总结了近年来 ICG 清除试验及 Child 评分在肝病患者的应用进展, 为更加有效的评估患者肝脏储备功能及预后提供参考依据。

2. ICG 清除试验

目前临床上常用于评估肝脏储备功能的方法比比皆是, 其中吲哚菁绿(ICG)清除试验因其易操作、创伤小而相对应用最为广泛。同时, 有些专家提出 ICG 清除试验不仅能准确地评估肝储备功能, 也是最可靠的方法之一[8]。另有研究表明: 在临床工作当中, 吲哚菁绿清除试验也可以作为早期诊断肝硬化的重要辅助指标[9]。其在肝病外科领域中的研究还是相对较多的, 主要被用在肝脏切除术前的肝脏储备功能评估以及预后的判断[10] [11]。其中所检测的吲哚菁绿 15 分钟滞留率(Retention rate of indocyanine Green at fifteen minutes, ICG-R15 min)不仅能很好地反映肝储备功能, 并可用于指导临床术式的选择[12]。一项关于 98 例肝病患者中短期死亡率的预测研究[12]表明, ICG-K、ICG-R15 min、EHBF 在 1、3、6、12 个月的预后生存率方面表现出良好的预测性(见表 1)。但是也有个别病例报导[13] [14], 单一的指标评估并不能真实反映临床状况。

Table 1. Prognostic value of ICG-related indicators in short-term survival of liver disease**表 1.** ICG 相关指标在肝病中短期生存率的预后价值

	1 month			3 months			6 months			12 months		
	AUC	灵敏度	特异度	AUC	灵敏度	特异度	AUC	灵敏度	特异度	AUC	灵敏度	特异度
ICG-K	0.885	100.0	79.1	0.854	82.4	84.0	0.803	90.5	63.6	0.831	84.0	72.6
ICG-R15	0.885	100.0	79.1	0.854	82.4	84.0	0.803	90.5	63.6	0.831	84.0	72.6
EHBF	0.882	91.7	70.9	0.801	76.5	80.2	0.761	67.7	80.5	0.757	64.0	82.2

注: CTP, Child-Turcotte-Pugh; EHBF, 肝有效血流量, 计算公式为: $EHBF = \text{肝脏循环血量}(BV) \times \text{血浆清除率}(Km)$; ICG-K, 吲哚菁绿血浆清除率; ICG-R15 min, 吲哚菁绿 15 min 滞留率。

通过阅读文献得知, ICG 血浆清除率不仅和肝脏本身的代谢能力有关, 也容易受到肝脏循环血流量、血清的胆红素水平、胆道梗阻与否、低白蛋白血症以及动静脉瘘等多种因素的影响, 虽然灵敏[15], 但是如果出现肝脏血流异常、血清胆红素升高或者胆道排泄障碍等不可预知的临床情况时, 亦可对其准确性产生影响。于是, Adrian Köller 等[16]在 2021 年研究并建立了一个基于生理学的 ICG 清除模型(PBPK1), 该模型可仅根据患者术前 ICG-R15 min 和术中切除范围来预测术后生存率。这项研究通过分类模型预测的 ICG 药物动力学参数, 来评估患者肝切除术后的生存率, 目前这是一种全新的方法。但其临床数据显示 ICG 药物动力学参数在测量上仍存在差异, 主要是由于个体间差异造成的, 这也是临床上不可避免的难题。

临床疾病的进展是不可预知的, 如果出现这些难以规避的情况时, 将不能真实反映肝脏的储备功能。因此单一使用 ICG 清除试验评估术前肝储备功能并预测预后尚不能满足临床需求。

3. 有效肝脏血流量(EHBF)

有效肝脏血流量(Effective hepatic blood flow, EHBF)指能够与肝细胞直接接触且可使肝脏发挥其正常代谢功能的部分肝脏血流量[17]。据研究[18]统计, 在肝硬化患者中 EHBF 较正常人有显著降低, 因此, EHBF 也被认为可以通过反映肝脏的血流灌注和细胞代谢状况来评估肝脏的储备功能, 是评价肝功能的敏感指标。另据一项对肝病患者的研究[12] [19]发现, ICG 相关指标均与 CTP 显著相关: ICG-R15 min 与 CTP 之间呈正相关($r = 0.642$), ICG-K、EHBF 与 CTP 之间呈负相关($r = -0.642$, $r = -0.612$) (表 2)。当肝脏发生病变时, 特别在肝硬化期, 肝细胞坏死及纤维化增生、假小叶形成, 以及肝内微循环异常等, 更易使 EHBF 灌注减少; 而 EHBF 的减少, 又会进一步加重肝储备功能显著降低[17] [20], 这些研究结果均一致。综上所述, EHBF 对评估肝脏储备功能、选择手术方式及切除范围有一定的参考价值[21]。因此, 在临床治疗当中, 对于肝硬化的患者, 更应加强围术期间肝脏储备功能的维护与支持, 改善肝脏有效血流量供给, 对患者预后具有重要意义。

Table 2. Correlation between ICG-related indicators and CTP**表 2.** ICG 相关指标与 CTP 的相关性

	CTP	
	r	P
ICG-K	-0.642	<0.001
ICG-R15	0.642	<0.001
EHBF	-0.612	<0.001

注: CTP, Child-Turcotte-Pugh; EHBF, 肝有效血流量; ICG-K, 吲哚菁绿血浆清除率; ICG-R15 min, 吲哚菁绿 15 min 滞留率。

同时, EHBF 又易受到多因素的影响, 比如门静脉癌栓的形成、门静脉栓塞、肝内动静脉瘘等[22], 凡是患者出现这些临床特征, 均会对检测的结果产生较为明显的影响。

4. Child-Pugh 评分

通过计算血清胆红素水平($\mu\text{mol/L}$)、白蛋白计数(g/L)、凝血酶原时间(S)、肝性脑病(分期)和腹水来确定肝硬化严重程度的测试, 即 Child-Turcotte-Pugh 评分(CTP)。该评分系统在最初主要被用作评估肝硬化患者的肝脏储备功能, 是临床上较为常用的分级标准之一, 按照 5~6 分、7~9 分、 ≥ 10 分将其分为 A、B、C 3 个等级, 它能够有效的预测终末期肝病和肝硬化患者的生存率[23]。据研究[12] [20]表明, 肝功能为 A 级的患者对手术耐受性最佳, 预后最好; 而 C 级患者禁忌行肝脏切除手术治疗, 预后也最差; B 级患者对手术的耐受程度在 A 和 C 之间, 行手术治疗也具有一定的风险。临床医生对于腹水量和肝性脑病严重程度的评估带有主观性, 且它们的严重程度会随着临床治疗而发生改变; 所使用的相关指标也未给予权重, 如白蛋白水平位于 28~34 g/L 之间的患者与肝性脑病 2 级的患者均计 2 分, 最后总分值相同时两者的预后可能差异很大[24] [25]。另一方面[26], 符合相关手术治疗指征的患者有很大比例属于 B 级, 但并不是所有的 B 级患者均可以接受手术治疗, 该评分系统的不足之处在于无法进一步精确区分 B 级患者中仍不能耐受手术治疗的, 导致部分 A 级或 B 级的患者在接受肝切术后仍并发了肝功能衰竭甚至死亡。显然该肝功能评估系统是缺乏精确度的。Child-Pugh 评分虽在评估整体肝功能上表现出优势, 但其不能准确地评估肝脏被切除的安全范围及预测术后并发症的发生率[27]; 虽然每一个评分等级都是由这几个参数构成, 但是在相同评分的患者中, 实际的自身营养状况和肝功能可能不同, 则预后肯定也不同[28]; 这些研究说明该评分系统不能真实反映患者肝脏的体积状态, 也不能评估患者的预后, 因而单独依赖 Child-Pugh 肝功能评分系统评估肝切术后可能发生的风险具有明显的局限性。

5. EHBF-Child 评分模型

临床上对肝病患者术前的肝脏储备功能较传统[29], 另外仅依靠医生的临床经验来确定手术方式及范围, 造成术后并发症的发生率大大增加, 从而影响患者生存期。有研究[30] [31]发现: 在不同肝病患者组间的血浆清除率(K)、ICG-R15 min、EHBF 均有意义。另一项对 HCC 患者的临床研究[32]表明: CTP 分级 A、B 组间的 ICG 相关指标相比较, 均具有统计学意义(表 3)。

Table 3. Comparison between CTP grading groups
表 3. CTP 分级组间比较

	ICG-K	ICG-R15 min	EHBF
CTP-A 组	0.222 \pm 0.038	4.03 \pm 1.71	1.333 \pm 0.343
CTP-B 组	0.107 \pm 0.036	24.13 \pm 11.19	0.622 \pm 0.289
P	0.001	0.000	0.001

注: CTP, Child-Turcotte-Pugh; EHBF, 肝有效血流量; ICG-K, 吲哚菁绿血浆清除率; ICG-R15 min, 吲哚菁绿 15 min 滞留率。

另基于一项对 116 例肝病患者的短期预后研究[33]表明: ICG 相关指标联合 CTP 评分, 获得 CTP + ICG-R15 min、CTP + EHBF 预后模型, 曲线下面积分别为: 0.862、0.875, 联合预测模型的曲线下面积、敏感度、特异度均比单一指标高(表 4)。综合考虑, 联合模型 CTP + ICG-R15、CTP + EHBF 可提高对肝病患者肝脏储备功能的评估效能, 预测价值更高。

Table 4. Efficacy of ICG-related indicators combined with CTP in evaluating liver reserve function
表 4. ICG 相关指标联合 CTP 对肝储备功能的评估效能

预后模型	AUC	敏感度	特异度
ICG-R15 min	0.770	0.849	0.542
EHBF	0.804	0.727	0.759
CTP	0.815	0.727	0.759
CTP + ICG-R15 min	0.862	0.849	0.807
CTP + EHBF	0.875	0.788	0.819

注: CTP, Child-Turcotte-Pugh; EHBF, 肝有效血流量; ICG-R15 min, 吲哚菁绿 15 min 滞留率。

因此建立 EHBF-Child 评分联合模型更加准确的对肝病患者术前肝脏储备功能进行评估, 便于临床医生选择更加适合患者的手术方式, 降低术后并发症的发生以及预测生存率。

6. 展望与小结

目前, 各种对肝储备功能的评估方法在临床上均得到一定程度的应用, 但尚不清楚哪种方法是最可靠有效的, 必要时应选择多种恰当的方法进行联合评估, 力求在术前能更加准确有效地评估肝功能的储备情况, 最大程度地降低手术风险以及术后并发症的发生。ICG 吲哚菁绿清除试验联合 EHBF 及 Child 评分新模型是否对肝病患者术前肝储备功能评估及预测术后生存率更具有价值? 上述联合指标的临床研究还较少, 仍需进一步扩大临床验证以证明其可行性及准确性。

参考文献

- [1] 林伟鸿, 李凯. 肝切除术前肝脏储备功能评估方式的新进展[J]. 中华外科杂志, 2021, 59(5): 392-396. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112139-20200506-00362>
- [2] 邢颖, 程石, 俞巍, 刘峥嵘, 李有国, 刘洋, 等. 肝切除术后肝衰竭预测模型的建立[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(4): 445-449.
- [3] 尹子霄, 曹源, 单人锋, 叶仰真. Child-Pugh, MELD, ALBI 评分预测肝癌切除术后肝衰竭风险的比较[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(7): 847-854.
- [4] 王瑶, 钱叶本. 肝切除术后肝衰竭的早期诊断和预防[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2020, 9(3): 206-208.
- [5] 黄文琪, 许金超, 闵峰, 吴卫兵, 范荣华, 张丽. 吲哚菁绿清除试验对原发性肝癌患者术前肝脏储备功能的评估价值[J]. 肝脏, 2017, 22(1): 11-14.
- [6] Harimoto, N., Shirabe, K., Ikegami, T., Yoshizumi, T., Maeda, T., Kajiyama, K., Yamanaka, T., et al. (2015) Post-operative Complications Are Predictive of Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. *The Journal of Surgical Research*, **199**, 470-477. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.06.012>
- [7] Mizuguchi, T., Kawamoto, M., Meguro, M., Hui, T.T. and Hirata, K. (2014) Preoperative Liver Function Assessments to Estimate the Prognosis and Safety of Liver Resections. *Surgery Today*, **44**, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s00595-013-0534-4>
- [8] 唐宽银, 单静, 田方圆, 曹武奎. 吲哚菁绿清除试验联合终末期肝病评分对 HBV 相关性慢加急性肝衰竭短期预后的评估[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(3): 190-194. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.03.009>
- [9] 刘义荣, 范作鹏, 杨薇, 高原, 陈煜. 吲哚菁绿滞留测试对肝储备功能的评价[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(6): 476-477.
- [10] 李江发, 胡虞乾, 何松青. 肝脏储备功能评估的研究进展[J]. 中国医药导报, 2013, 10(24): 41-44.
- [11] 袁吉林, 丁佑铭, 汪斌. ICG_{R15}在肝硬化断流术前评估肝脏储备功能的应用价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(9): 671-673.
- [12] Cheng, X.-P., Zhao, J., Chen, Y., Meng, F.-K., Xu, B., Yu, H.-W., Meng, Q.-H., et al. (2016) Comparison of the Abil-

- ity of the PDD-ICG Clearance Test, CTP, MELD, and MELD-Na to Predict Short-Term and Medium-Term Mortality in Patients with Decompensated Hepatitis B Cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **28**, 444-448. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000538>
- [13] 郭震, 陈辉, 钱群. 肝癌术前肝脏储备功能评估的相关研究进展[J]. 临床外科杂志, 2014(1): 67-69.
- [14] Li, H., Li, B. and Wei, Y. (2013) Potential Factors Dedicated to Postoperative Liver Dysfunction in Patients with Normal Preoperative ICG-15 Clearance Rate. *Digestive Diseases and Sciences*, **58**, 1163-1164. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2440-9>
- [15] 劳向明, 张亚奇, 关远祥, 郭荣平, 林小军, 元云飞, 等. 肝癌术前 ICG_{R15} 测定对肝脏储备功能的评估[J]. 癌症, 2004, 23(10): 1213-1217.
- [16] Köller, A., Grzegorzewski, J., Tautenhahn, H.-M. and König, M. (2021) Prediction of Survival after Partial Hepatectomy Using a Physiologically Based Pharmacokinetic Model of Indocyanine Green Liver Function Tests. *Frontiers in Physiology*, **12**, Article ID: 730418. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.730418>
- [17] 孟翔飞, 周宁新, 高立杰, 张爱群. 肝有效血流量无创检测在评估术前肝储备功能中的价值[J]. 医学临床研究, 2007, 24(3): 367-369.
- [18] Pan, Z., Wu, X.J., Li, J.S., Liu, F.N., Li, W.S. and Han, J.M. (2004) Functional hepatic Flow in Patients with Liver Cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, **10**, 915-918. <https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i6.915>
- [19] Møller, S., la Cour Sibbesen, E., Madsen, J. L. and Bendtsen, F. (2019) Indocyanine Green Retention Test in Cirrhosis and Portal Hypertension: Accuracy and Relation to Severity of Disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **34**, 1093-1099. <https://doi.org/10.1111/jgh.14470>
- [20] Johnson, P.J., Berhane, S., Kagebayashi, C., Satomura, S., Teng, M., Reeves, H.L., et al. (2015) Assessment of Liver Function in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A New Evidence-Based Approach—The ALBI Grade. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 550-558. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.9151>
- [21] 李昆, 王超, 张玉君, 郑平, 王槐志. 有效肝脏血流量与 TBA, PA 等指标相关性分析及其在肝储备功能评估中的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(1): 18-19+22.
- [22] 张泽天, 陈帅, 季慧范, 张国山, 高阳, 安爽, 等. 肝癌术前应用吲哚菁绿清除试验评估肝脏储备功能的影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(1): 257-258.
- [23] Kok, B. and Abraldes, J.G. (2019) Child-Pugh Classification: Time to Abandon? *Seminars in Liver Disease*, **39**, 96-103. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676805>
- [24] 董家鸿, 郑树森, 陈孝平, 窦科峰, 樊嘉, 别平, 等. 肝切除术前肝脏储备功能评估的专家共识[J]. 中华消化外科杂志, 2011, 10(1): 20-25.
- [25] 殷晓煜, 陈东. 复杂肝脏手术围术期风险评估进展[J]. 中国实用外科杂志, 2010, 30(8): 700-703.
- [26] 沈英皓, 孙惠川, 周俭. 肝切除术前肝脏储备功能评估[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2019, 8(6): 469-472.
- [27] 李宝亮, 穆毅, 蒋力, 张珂, 贾哲, 黄容海, 鲁岩, 等. Child-Pugh 分级联合 ICG 与肝瞬时弹性值评估肝部分切除术肝细胞癌患者肝储备功能[J]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2013, 5(3): 5-8.
- [28] 熊思, 唐建中, 王峻峰, 费振浩, 刘林. Child-Pugh 分级结合 ICG R15、肝瞬时弹性值及肝脏 3D 打印技术评估肝癌切除手术安全性的临床研究[J]. 中国医药导刊, 2018, 20(3): 146-150.
- [29] 王子文. 原发性肝癌术前肝脏储备功能的综合评估研究进展[J]. 临床普外科电子杂志, 2017, 5(4): 44-49+58.
- [30] 魏荣荣, 李爱玲, 李红, 张缭云. 慢性肝炎肝硬化和肝衰竭患者吲哚菁绿清除试验的变化及其临床意义[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(1): 91-94.
- [31] 赖瑞敏, 王明芳, 朱月永. 吲哚菁绿清除试验对乙型肝炎肝硬化患者肝脏储备功能的评估价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(9): 1739-1742.
- [32] 徐晓鸾, 孟繁坤, 郑颖, 孙丽娟, 李欣. ICG 清除试验及肝脏弹性值在肝癌术前的应用研究[J]. 肝脏, 2020, 25(3): 264-266+281.
- [33] 都泓莲, 何鸿雁, 王波, 盛云建, 陈文, 李强, 等. CTP 分级评分联合吲哚菁绿清除试验对 HBV 相关性慢加急性肝衰竭患者短期预后的评估[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(12): 1679-1683.