

文章编号:1005-6947(2008)01-0006-04

· 肝肿瘤专题研究 ·

# 肝癌伴脾功能亢进症行肝脾联合切除术后的免疫功能变化

左朝晖<sup>1</sup>, 张柏和<sup>2</sup>, 姜小清<sup>2</sup>, 谭春祁<sup>1</sup>, 莫胜川<sup>1</sup>, 欧阳永忠<sup>1</sup>, 周德善<sup>1</sup>

(1. 湖南省肿瘤医院 腹部外科, 湖南 长沙 410013; 2. 第二军医大学上海东方肝胆外科医院 胆道科, 上海 200438)

**摘要:**目的 探讨肝细胞癌(HCC)伴脾功能亢进患者肝脾联合切除术后免疫功能和肝功能的变化。方法 回顾性分析126例HCC伴脾功能亢进患者的临床资料。根据不同手术方式分2组:肝脾联合切除58例(A组),单纯肝癌切除68例(B组)。比较两组术后血清总胆红素、转氨酶及免疫功能状况。结果 术后7d血清总胆红素A、B组分别为 $(25 \pm 6) \mu\text{mol/L}$ 和 $(38 \pm 12) \mu\text{mol/L}$ ,差异有显著性( $P < 0.05$ );术后7d,A组和B组谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)分别为 $(49.8 \pm 35.8) \text{U/L}$ 和 $(71.8 \pm 57.4) \text{U/L}$ , $(45.6 \pm 39.3) \text{U/L}$ 和 $(61.4 \pm 41.2) \text{U/L}$ ,两组差异均有显著性( $P < 0.05$ )。A、B组两个月后 $\text{CD}_4$ 和 $\text{CD}_4/\text{CD}_8$ 分别为 $(41.7 \pm 4.2)$ 和 $(32.6 \pm 3.5)$ , $(1.9 \pm 0.21)$ 和 $(1.1 \pm 0.18)$ ,差异均有显著性( $P < 0.05$ )。A、B组术后并发症发生率分别为7.24%(10/58)和16.18%(11/68),差异无显著性( $P > 0.05$ ),A、B组3和5年无瘤生存率分别为50.0%(14/28)和32.26%(10/31),37.50%(3/8)和20.0%(2/10),差异均有显著性( $P < 0.05$ )。结论 肝脾联合切除治疗HCC伴脾功能亢进可促进机体T细胞亚群恢复平衡,改善机体抗肿瘤免疫功能,并可减轻术后肝脏胆红素代谢的负担,促进肝功能恢复。术后并发症发生率并不增加,3年和5年无瘤生存率明显提高。

[中国普通外科杂志,2008,17(1):6-9]

**关键词:** 癌,肝细胞;脾功能亢进;脾切除术;免疫功能

中图分类号:R 735.7

文献标识码:A

## Change of immune function in hepatocellular carcinoma with hypersplenism after concomitant splenectomy and liver resection

ZUO Chaohui<sup>1</sup>, ZHANG Baihe<sup>2</sup>, JIANG Xiaoqing<sup>2</sup>, TAN Chunqi<sup>1</sup>, MO Shengchuan<sup>1</sup>, OUYANG Yongzhong<sup>1</sup>, ZHOU Deshan<sup>1</sup>

(1. Department of Abdominal Surgery, Hunan Province Tumor Hospital, Changsha 410008, China; 2. Eastern Hospital of Hepatobiliary Surgery, the Second Military Medical University, Shanghai 200438, China)

**Abstract: Objective** To investigate the change of immune function and liver function in cases of hepatocellular carcinoma (HCC) with hypersplenism after concomitant splenectomy and liver resection.

**Methods** The clinical data of 126 cases of HCC with hypersplenism were analyzed retrospectively. They were divided into two groups according to the different treatment: 58 cases underwent concomitant splenectomy and hepatectomy (group A), 68 cases underwent hepatectomy only (group B). The total serum bilirubin and aminotransferase levels and immune function were compared between the two groups. **Results** At 7 days after operation, the total serum bilirubin (TBIL) concentration was  $(25 \pm 6) \mu\text{mol/L}$  and  $(38 \pm 12) \mu\text{mol/L}$  respectively in group A and group B ( $P < 0.05$ ); The alanine aminotransferase (ALT) and the

**基金项目:**湖南省科学技术计划项目(2005109)。

**收稿日期:**2007-08-28; **修订日期:**2007-01-07。

**作者简介:**左朝晖,男,湖南省肿瘤医院副主任医师,主要从事腹部肿瘤术后复发转移和肿瘤微创外科的临床及基础方面的研究。

**通讯作者:**左朝晖 E-mail:zuochoahui@vip.sina.com

aspartate aminotransferase (AST) were  $(49.8 \pm 35.8)$  u/L and  $(71.8 \pm 57.4)$  u/L,  $(45.6 \pm 39.3)$  u/L and  $(61.4 \pm 41.2)$  u/L respectively, in group A and group B on the 12th postoperative day (all  $P < 0.05$ ). The levels of  $CD_4$  and  $CD_4/CD_8$  were  $(41.7 \pm 4.2)$  and  $(32.6 \pm 3.5)$ ,  $(1.9 \pm 0.21)$  and  $(1.1 \pm 0.18)$ , respectively in group A and group B (all  $P < 0.05$ ). The postoperative morbidity was 7.24% (10/58) and 16.18% (11/68), respectively, in group A and group B ( $P > 0.05$ ). The 3- and 5-year disease-free survival rates in group A were 50.0% (14/28) and 77.50% (3/8) respectively, which were significantly higher than those of group B [32.26% (10/31) and 20.0% (2/10),  $P < 0.05$ ].

**Conclusions** Concomitant splenectomy and hepatectomy for HCC with hypersplenism may promote the recovery of balance in the subgroup of T-cell, and improve the patient's antitumor immune function. It can alleviate the bilirubin metabolism burden, and promote recovery of liver function. The 3- and 5-year tumor-free survival rates were improved significantly with no increase of postoperative morbidity.

[ Chinese Journal of General Surgery, 2008, 17(1): 6-9 ]

**Key words:** Carcinoma, Hepatocellular; Hypersplenism; Splenectomy; Immune Function

**CLC number:** R 735.7

**Document code:** A

肝细胞癌(HCC)是我国常见的恶性肿瘤之一。85%~90%的肝癌合并不同程度的肝硬化,约30%合并脾功能亢进(脾亢),HCC合并脾亢传统上视为手术禁忌证。笔者曾报道肝脾联合切除和/或贲门周围血管离断术治疗HCC合并脾亢和/或门静脉高压症,证明手术是安全有效的,并为肝癌的进一步治疗创造了条件<sup>[1]</sup>。在此基础上笔者观测了HCC合并脾亢患者实施肝脾联合切除术后免疫功能和肝功能的变化。现报道如下。

## 1 临床资料与方法

### 1.1 一般资料

选自湖南省肿瘤医院和第二军医大学上海东方肝胆外科医院2002年1月—2006年12月收治的126例患者的临床资料。均经术后病理学检查证实为HCC,且有肝硬化。血小板(PLT)计数 $< 100 \times 10^9/L$ ,白细胞(WBC)计数 $< 4.0 \times 10^9/L$ 。影像学检查示脾脏横径 $> 4$  cm。根据手术方式分组:(1)肝脾联合切除组(A组),58例。男49例,女9例;平均年龄55(28~72)岁。HBsAg阳性53例;脾肿大I度3例,II度48例,III度7例;食管静脉曲张(轻中度)46例;肝功能分级Child A级31例,B级27例;肿瘤直径平均7.9(2.2~17)cm;甲胎蛋白(AFP) $> 20$  mg/mL者35例。(2)肝癌单纯切除组(B组),68例。男58例,女10例;平均年龄54(26~71)岁。HBsAg阳性62例;脾肿大I度48例,II度19例,III度1例;食管静脉曲张(轻中度)39例;Child A级39例,B级29例;肿瘤直径8.1(2.3~19)cm;AFP $> 20$  ng/mL者41例。两组一般资料差异无显著性( $P > 0.05$ ),具可比性。

### 1.2 手术指征及术前准备

所有患者术前给予4~5d护肝和改善凝血功能的治疗。对于谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)大于80 U/L,总胆红素(TBIL)大于 $34 \mu\text{mol/L}$ 的活动性肝炎,术前均经1~3周护肝,待胆红素接近正常,ALT在正常2倍以内( $< 80$  U/L)者可考虑手术。两组病例术前未接受放疗、化疗及免疫治疗等抗肿瘤治疗。

### 1.3 手术方法

两组均在全麻下手术,对于切脾者则按肝肿瘤的切口设计相应延长3~5 cm。探查后先游离脾周围韧带,再断脾蒂;若脾脏巨大则先解剖脾动静脉再游离脾周围韧带,完整切除脾。然后切断部分胃结肠韧带,游离胃短血管,显露胃底。从胃小弯幽门处开始,切断胃右动静脉,切开肝胃韧带,结扎切断胃冠状静脉及胃左动脉通过胃前壁的分支,直达食管下端的右侧缘。分离出食管右侧的食管升支静脉,并予双重结扎。继而游离肝脏周围韧带,根据肝硬化情况,决定是否选择性阻断第一肝门,距肝肿瘤边缘约2~3 cm,采用指捏法加钳夹法对肝肿瘤进行肝段(叶)规则性肝切除或不规则性肝切除术。A、B组规则性肝切除分别为20例和24例,非规则性肝切除分别为38例和44例。其中A组行贲门周围血管离断术11例。A、B组阻断第一肝门分别为35例和41例,时间为10~15 min。

### 1.4 手术后治疗

术后根据患者的一般情况、残肝量、肝动静脉状况而调整化疗药物的剂量,A组行肝区域性化疗47例,B组行区域性化疗40例。常用化疗药物和剂量如下:5-氟尿嘧啶(5-FU)1 000 mg,顺铂80~100 mg,丝裂霉素8~20 mg或阿霉素

40~60 mg,超液化碘油 5~20 mL。术中未置药泵者采取 TACE 一次性冲击注入,对于置药泵者采用肝动脉化疗栓塞(HAI)和(或)门静脉化疗栓塞(PVI)注射器推注方式给药或持续灌注化疗。预防性化疗一般为 1~3 次(A组 28 例,B组 19 例),治疗性化疗一般 3~5 次(A组 19 例,B组 21 例)。注药前作 B 超、肝功能、血常规及 AFP 检查,部分(A组 47 例,B组 38 例)患者作 CT 或经泵行血管造影。

### 1.5 检测指标及方法

术前及术后 7d 检测 TBIL,ALT,AST,术后 2 个月检测 T 细胞亚群 CD<sub>4</sub>,CD<sub>8</sub> 和 CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>。CD<sub>4</sub>,CD<sub>8</sub>,CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 采用流式细胞仪检测(FCM)。CD<sub>4</sub>和 CD<sub>8</sub> 单抗为美国 Coulter 公司生产,标记方法为 CD<sub>4</sub>-FTTTC,CD<sub>8</sub>-PE。流式细胞仪为美国 BD 公司生产,型号为 FACS420,激发波长 488 nm,功率 300 mW,HP-300 Consort 30 计算机处理数据。

### 1.6 统计学处理

所有数据采用 SPSS11.0 软件包进行处理。计量资料采用独立样本 *t* 检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。

## 2 结果

### 2.1 两组术后早期 TBIL,AST,ALT 的变化

两组术前 TBIL,ALT,AST 差异无显著性( $P>0.05$ )。术后 TBIL 均较术前升高( $P<0.05$ ),A 组术后约 3 d 达到高峰,术后约 7 d 恢复到正常或术前水平;B 组术后约 5 d 达高峰,峰值高于 A 组,而且下降缓慢,术后 10~14 d 才达到正常范围或术前水平。术后 ALT 和 AST 均较术前有较大升高( $P<0.05$ ),A 组术后约 7d 恢复至正常或术前水平,而 B 组术后约 11~14 d 才达至正常范围或术前水平(表 1)。

表 1 两组术前及术后 7 d 肝功能的改变( $\bar{x}\pm s$ )

检测指标	术前		术后	
	A 组	B 组	A 组	B 组
TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	28.9 $\pm$ 15.4	29.3 $\pm$ 16.2	25 $\pm$ 6	38 $\pm$ 12 <sup>1)</sup>
ALT(U/L)	48.2 $\pm$ 31.2	49.7 $\pm$ 30.2	49.8 $\pm$ 35.8	71.8 $\pm$ 57.4 <sup>1)</sup>
AST(U/L)	48.3 $\pm$ 32.8	47.9 $\pm$ 30.1	45.6 $\pm$ 39.3	61.4 $\pm$ 41.2 <sup>1)</sup>

注:1)与 A 组比较, $P<0.01$

### 2.2 两组术后 T 细胞亚群的变化

A 组和 B 组术前 CD<sub>4</sub>,CD<sub>8</sub>,CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 差异无显著性( $P>0.05$ )。术后两组 CD<sub>4</sub> 和 CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 升

高,CD<sub>8</sub> 下降;A 组 CD<sub>4</sub> 和 CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 高于 B 组,CD<sub>8</sub> 低于 B 组( $P<0.05$ )(表 2)。

表 2 两组术前及术后 2 个月 T 细胞亚群比较( $\bar{x}\pm s$ )

细胞因子	术前		术后	
	A 组	B 组	A 组	B 组
CD <sub>4</sub>	32.5 $\pm$ 4.3	31.8 $\pm$ 4.1	41.7 $\pm$ 4.2 <sup>1)</sup>	32.5 $\pm$ 3.5
CD <sub>8</sub>	31.5 $\pm$ 4.4	32.6 $\pm$ 5.1	22.6 $\pm$ 3.5 <sup>1)</sup>	29.9 $\pm$ 3.8
CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub>	1.1 $\pm$ 0.19	1.2 $\pm$ 0.2	1.9 $\pm$ 0.21 <sup>1)</sup>	1.1 $\pm$ 0.18

注:1)与 B 组比较, $P<0.05$

### 2.3 两组并发症发生率和生存率比较

A 和 B 组术中阻断第一肝门比例分别为 65.52% (38/58) 和 64.71% (44/68),A 和 B 组阻断第一肝门时间分别为 (8 $\pm$ 3.1) min 和 (7.8 $\pm$ 3.0) min;出血量分别为 (490 $\pm$ 180) mL 和 (420 $\pm$ 160) mL;输血量分别为 (380 $\pm$ 120) mL 和 (320 $\pm$ 100) mL,差异均无显著性( $P>0.05$ )。A 和 B 组并发症发生率分别为 17.24% (10/58) 和 16.18% (11/68),其中 A 组反应性胸腔积液 3 例,腹水 1 例,胆瘘 2 例,上消化道出血 1 例,肺部感染 1 例,切口感染 1 例,肝功能衰竭 1 例;B 组反应性胸腔积液 3 例,腹水 2 例,胆瘘 1 例,上消化道出血 2 例,肺部感染 1 例,切口感染 1 例,肝功能衰竭 1 例。A 组 1 例因肝功能衰竭致肝昏迷于术后 11d 死亡,B 组 1 例因消化道出血于术后 12d 死亡,A 和 B 组病死率分别为 1.72% (1/58) 和 1.47% (1/68),两组差异无显著性( $P>0.05$ )。A 组 1,3,5 年无瘤生存率分别为 84.48% (49/58),50.0% (14/28),37.50% (3/8);B 组 1,3,5 年无瘤生存率分别为 83.82% (57/68),32.26% (4/31),20.0% (2/10),两组 3,5 年无瘤生存率差异有显著性( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

肝切除仍是 HCC 最有效的治疗方法,对伴脾亢的 HCC 根据个体情况实行肝脾联合切除加贲门周围血管离断术是最为理想的治疗方法<sup>[2]</sup>。笔者曾对 86 例 HCC 伴脾亢的患者施行肝癌切除同时联合脾切除术和/(或)贲门周围血管离断术并与单纯肝癌切除组相比,两组术后并发症的发生率差异无显著性( $P>0.05$ ),术后 PLT 和 WBC 的回升,肝脾联合组 3 年和 5 年生存率明显优于肝癌单纯切除组( $P<0.01$ )<sup>[1]</sup>。Oh 等<sup>[3]</sup>发现,肝癌合并脾亢行脾切除虽然有一定风险,但 PLT 计

数迅速升高,而 PLT 的聚集性增强,血中纤维蛋白原含量明显增多,因而可改善患者的凝血功能,减少了术后出血的可能,提高了手术安全性。且术后 PLT 和 WBC 回升为肝癌的化疗等提供了条件,也符合肝癌综合治疗的原则。上述研究表明,采用肝癌切除同时联合脾切除和/或贲门周围血管离断术不仅安全,而且可提高疗效。

脾脏作为体内最大的免疫器官,对肿瘤发生和发展也有抑制作用<sup>[4]</sup>。Noma 等<sup>[5]</sup>通过流式细胞检测分析 CD62L 和 CD<sub>4</sub> 与胃癌的关系,认为脾脏抗肿瘤免疫具有“双向性”和“时相性”。在肿瘤早期,脾脏中淋巴细胞接触肿瘤抗原后释放大量的淋巴因子和抗体,并激活免疫细胞,呈现正性免疫作用。随着肿瘤的发展,肿瘤产生的免疫抑制因子及体内激素(前列腺素、糖皮质激素)等的增多,使脾脏抑制性淋巴细胞和抑制性巨噬细胞的活性增强,数量增多,并释放免疫抑制因子,呈负性免疫作用。故 Ikeguchi 等<sup>[6]</sup>指出在胃癌等恶性肿瘤早期,在保证根治的前提下应保留脾脏;在恶性肿瘤的中晚期应予切除脾脏,可提高手术疗效和延长患者生存时间。肿瘤免疫以 T 细胞免疫为核心。CD<sub>4</sub> 细胞主要分泌细胞因子以调节抗肿瘤免疫<sup>[7]</sup>,CD<sub>8</sub> 细胞主要分泌抑制性 T 细胞因子发挥特异性免疫抑制作用。因此,测定 CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub> 和 CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 可在一定程度上反映机体免疫功能。本研究结果显示 A 组 CD<sub>4</sub> 和 CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 高于 B 组,而 CD<sub>8</sub> 则低于 B 组。说明肝癌伴脾亢患者的脾脏对机体免疫功能存在一定的抑制作用,即使肝癌切除后,这一抑制作用仍然存在。因此肝癌切除联合脾切除不但不会降低机体免疫功能,反而有利于机体 T 细胞亚群恢复平衡,可提高机体抗肿瘤免疫功能。

肿瘤术后肝转氨酶和总胆红素升高是影响患者康复的重要因素。Akahoshi 等<sup>[8]</sup>认为脾切除可促进肝脏代谢,减慢肝硬化进程,降低血清胆红素浓度,改善肝功能。研究表明,脾切除术后血清胆红素恢复快,约 7d 恢复至正常水平或术前水平,而未切脾组术后血清胆红素水平高、下降缓慢,约 10~14 d 才达到正常范围或术前水平;A 组术后 7d,ALT 和 AST 恢复至正常或术前水平;而 B 组,术后 11~14d 才达正常范围或术前水平。

确定 HCC 能否切除,不能简单地根据肿瘤大小和部位,更重要的是根据肝硬化的程度,肝储备

功能和是否有肝内转移。伴脾亢的 HCC 实施肝脾联合切除和/或贲门周围血管离断术辅以术后肝区域性化疗可明显提高 HCC 的疗效。本研究中,58 例伴脾亢的 HCC 实施了肝脾联合切除和/或贲门周围血管离断术,与单纯肝切除相比,两组并发症发生率分别为 17.24% 和 16.18%,差异无显著性,而术后 3,5 年无瘤生存率 A 组明显高于 B 组。这一结果表明,肝脾联合切除和/或贲门周围血管离断术治疗 HCC 是安全有效的。A 组中 81.03% 的患者实施了肝区域性化疗,而 B 组只有 58.82% 实施了化疗,其中大部分患者因 PLT 和 WBC 偏低未按计划完成化疗,这可能是单纯肝切除无瘤生存率较低的原因之一。

综上所述,对肝癌合并脾功能亢进,行肝脾联合切除可祛除脾脏对机体的免疫抑制,提高机体的抗肿瘤免疫力,对降低血清胆红素浓度,改善肝功能有一定作用。在术后并发症发生率并不增加的情况下,患者的无瘤生存时间延长,3,5 年无瘤生存率都明显提高。因此,笔者认为伴脾亢的 HCC 行肝脾联合切除和/或贲门周围血管离断术是较理想的有效方法。

#### 参考文献:

- [1] 左朝晖,王心见,莫胜川,等. 原发性肝癌伴脾功能亢进的治疗(附 140 例报告)[J]. 中国医师杂志, 2005, 7(8):1083-1084.
- [2] 李忠铭,吴红,罗满生,等. 肝切除治疗原发性肝癌自发性破裂出血[J]. 中国普通外科杂志, 2006, 15(1):57-59.
- [3] Oh JW, Ahn SM, Kim KS, *et al.* The role of splenectomy in patients with hepatocellular carcinoma and secondary hypersplenism [J]. *Yonsei Med J*, 2003, 44(6): 1053-1058.
- [4] Yang X, Guo D, Zhang J, *et al.* Characterization and antitumor activity of pollen polysaccharide [J]. *Int immunopharmacol*, 2007, 7(4):427-434.
- [5] Noma K, Ymaaguchi Y, Okita R, *et al.* The spleen plays an immunosuppressive role in patients with gastric cancer: involvement of CD62L+ cells and TGF- $\beta$  [J]. *Anticancer Res*. 2005, 25(1):643-649.
- [6] Ikeguchi M, Kaibara N. Lymph node metastasis at the splenic hilum in proximal gastric cancer [J]. *Am Surg*. 2004; 70(7):645-648.
- [7] 陈中,倪家连,刘鲁岳,等. CD<sub>4</sub>+ + CD25+ 调节性 T 细胞在肝癌微环境中的分布状况与局部免疫状态的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2007, 16(7):571-575.
- [8] Akahoshi T, Hashizume M, Tanoue K, *et al.* Role of the spleen in liver fibrosis in rats may be mediated by transforming growth factor beta-1 [J]. *J Gastroenterol*, 2002, 17(1): 59-65.