第二军医大学学报　　2019 年 1 月第 40 卷第 1 期　　*http*：//www.ajsmmu.cn
Academic Journal of Second Military Medical University, Jan. 2019, Vol. 40, No. 1

· 61 ·

· 论　著 ·

术前天冬氨酸转氨酶与血小板比值指数预测原发性肝癌肝切除术后肝衰竭的价值

麦荣云[1△]，曾　洁[1△]，叶甲舟[1]，苏奇斌[1]，龙中荣[1]，施显茂[1]，黄　山[1]，吴飞翔[1]，黎乐群[1]，连　芳[2]，邬国斌[1*]

1. 广西医科大学附属肿瘤医院肝胆外科，南宁 530021
2. 广西医科大学基础医学院生理学教研室，南宁 530021

[摘要]　目的　探讨术前天冬氨酸转氨酶与血小板比值指数（APRI）预测原发性肝癌患者发生肝切除术后肝衰竭（PHLF）的价值。方法　回顾性分析 2013 年 9 月至 2016 年 12 月在广西医科大学附属肿瘤医院接受首次肝切除术治疗的原发性肝癌患者资料，采用 logistic 回归分析和受试者工作特征（ROC）曲线评估 Child-Pugh 评分、终末期肝病预后模型（MELD）评分、白蛋白-胆红素（ALBI）评分及 APRI 预测 PHLF 的能力。结果　纳入本研究的 1 108 例原发性肝癌肝切除术患者中，共有 217 例（19.58%）发生 PHLF。Logistc 回归分析显示，Child-Pugh 评分、MELD 评分、ALBI 评分及 APRI 是 PHLF 的预测因素（P 均<0.05）；ROC 曲线分析显示，术前 APRI [曲线下面积（AUC）为 0.745，95% 置信区间（CI）：0.709～0.781，P<0.001] 预测 PHLF 发生的能力明显优于 Child-Pugh 评分（AUC 为 0.561，95% CI：0.516～0.605，P=0.005）、MELD 评分（AUC 为 0.650，95% CI：0.610～0.691，P<0.001）和 ALBI 评分（AUC 为 0.662，95% CI：0.621～0.703，P<0.001）。根据约登指数得到术前 APRI 的最佳截断值为 0.55，此时 APRI 预测 PHLF 的灵敏度和特异度分别为 71.9% 和 68.5%，APRI>0.55 的患者 PHLF 的总体发病率及 PHLF A、B、C 各等级的发病率均高于 APRI≤0.55 的患者（P 均<0.05）。结论　术前 APRI 预测原发性肝癌患者发生 PHLF 的能力优于 Child-Pugh 评分、MELD 评分及 ALBI 评分，对于原发性肝癌的临床治疗决策具有一定的指导意义。

[关键词]　肝肿瘤；肝切除术后肝衰竭；天冬氨酸转氨酶与血小板比值指数；Child-Pugh 评分；终末期肝病预后模型评分；白蛋白-胆红素评分

[中图分类号]　R 735.7　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　0258-879X(2019)01-0061-07

Clinical value of preoperative aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index in predicting liver failure after hepatectomy for primary liver cancer

MAI Rong-yun[1△], ZENG Jie[1△], YE Jia-zhou[1], SU Qi-bin[1], LONG Zhong-rong[1], SHI Xian-mao[1], HUANG Shan[1], WU Fei-xiang[1], LI Le-qun[1], LIAN Fang[2], WU Guo-bin[1*]

1. Department of Hepatobiliary Surgery, Tumor Hospital Affiliated to Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

2. Department of Physiology, School of Preclinical Medicine, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

[Abstract]　Objective　To explore the predictive value of preoperative aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) for post-hepatectomy liver failure (PHLF) after hepatectomy in the patients with primary liver cancer (PLC). Methods　A retrospective study was conducted on the data from the PLC patients who underwent first hepatectomy in Tumor Hospital Affiliated to Guangxi Medical University between Sep. 2013 and Dec. 2016. The logistic regression model and receiver operating characteristic (ROC) curve were performed to determine the predicting values of APRI, Child-Pugh score, model for end-stage liver disease (MELD) score and albumin-bilirubin (ALBI) score for PHLF. Results　A total of 1 108 PLC patients were included in this study, and PHLF occurred in 217 (19.58%) patients. The logistic regression analysis showed that Child-Pugh score, MELD score, ALBI score and

APRI were predicting factors for PHLF (all $P < 0.05$). The ROC curve analysis showed that preoperative APRI (area under curve [AUC]: 0.745, 95% confidence interval [CI] 0.709-0.781, $P < 0.001$) was significantly better for predicting PHLF compared with Child-Pugh score (AUC 0.561, 95% CI 0.516-0.605, $P = 0.005$), MELD score (AUC 0.650, 95% CI 0.610-0.691, $P < 0.001$) and ALBI score (AUC 0.662, 95% CI 0.621-0.703, $P < 0.001$). Based on Youden index, the best cut-off value of preoperative APRI was 0.55 for predicting PHLF in PLC patients, with a sensitivity of 71.9% and a specificity of 68.5%, and the patients with APRI > 0.55 had significantly higher overall incidence of PHLF, and higher incidence of PHLF A, B and C compared with ones with APRI ≤ 0.55 (all $P < 0.05$). **Conclusion**　Preoperative APRI is more accurate for predicting PHLF after hepatectomy in PLC patients versus the Child-Pugh, MELD and ALBI scores, providing guiding significance for clinical treatment of PLC.

　　[Key words]　liver neoplasms; post-hepatectomy liver failure; aspartate aminotransferase to platelet ratio index; Child-Pugh score; model for end-stage liver disease score; albumin-bilirubin score

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(1): 61-67]

　　原发性肝癌（primary liver cancer，以下简称肝癌）是全球发病率排名第 6 位的常见恶性肿瘤及第二大癌症相关死因[1]。目前，肝切除术是治疗肝癌首选且最有效的手段[2]。但是大多数肝癌患者存在慢性肝疾病，容易导致肝癌患者发生肝切除术后肝衰竭（post-hepatectomy liver failure，PHLF），这是肝切除术后围手术期死亡的主要原因，降低了肝切除术的安全性[3-4]。因此，术前如何准确地预测肝癌患者的肝功能至关重要。

　　目前，Child-Pugh 评分是临床应用最广泛的术前评估肝功能储备的方法[2]，为评估患者肝脏疾病的严重程度及肝功能是否适应手术治疗奠定了基础，但其存在明显的自身缺陷[5]，最主要的是该评分在评估肝性脑病或腹水时具有较大的随意性和主观性[6]，限制了其预测肝癌患者肝切除术后发生 PHLF 的准确性。为了弥补 Child-Pugh 评分的不足，Malinchoc 等[7]提出了终末期肝病预后模型（model for end-stage liver disease，MELD），该模型已经成功应用于经颈静脉肝内门体分流术治疗的患者的短期病情预测、肝硬化患者行肝移植时供肝的分配和行手术治疗时的预后分析[8]。但 MELD 评分是针对终末期肝硬化患者设计的，此时患者大都失去了手术机会，且用于识别肝癌患者围手术期并发症及死亡率的风险仍存在不确定性[7]。近年来，Johnson 等[9]提出了白蛋白-胆红素（albumin-bilirubin，ALBI）评分，在循证基础上提供了一个简单、客观的评估肝癌患者肝功能的模型，消除了肝性脑病和腹水对于肝功能评估的随意性和主观性。Kuo 等[10]和 Hiraoka 等[11]的研究均表明 ALBI 评分预测肝癌患者长期生存时间的准确性明显高于 Child-Pugh 或 MELD 评分。我们前期研究证实 ALBI 评分预测肝癌患者肝切除术后发生 PHLF 的准确性优于 Child-Pugh 评分[12]，但是 ALBI 评分不宜作为梗阻性黄疸患者评估肝功能的评判指标，而且不能有效地评估肝硬化对肝功能造成的损害。

　　因此，术前如何准确地预测伴有肝硬化的肝癌患者肝切除术后发生 PHLF 的风险仍然是一个难题。Wai 等[13]提出了一个简单、客观、无创的预测肝纤维化和肝硬化的指标，即天冬氨酸转氨酶与血小板的比值指数（aspartate aminotransferase to platelet ratio index，APRI），并证实 APRI 评估肝纤维化和肝硬化的准确性与肝穿刺活组织检查一致。Shen 等[14]及 Cheng 等[15]的研究进一步证实术前 APRI 与肝切除术后并发症的发生率呈正相关，可作为评估肝癌患者肝切除术后 PHLF 风险增加的指标。但目前对于术前 APRI 是否可以真实反映肝癌患者的肝功能尚未达成共识，仍需进一步研究。本研究将 APRI 与 Child-Pugh 评分、MELD 评分及 ALBI 评分进行比较，探讨术前 APRI 预测肝癌患者肝切除术后发生 PHLF 风险的价值。

1　资料和方法

1.1　一般资料　回顾性分析 2013 年 9 月至 2016 年 12 月在广西医科大学附属肿瘤医院接受首次肝切除术的 1 108 例肝癌患者的临床病理资料，所有患者术后病理均证实为肝癌（肝细胞癌 1 044 例，胆管细胞癌及混合性癌 64 例），并伴有不同程度的肝硬化。排除肝脏转移瘤患者，术前接受放射治疗、化学治疗或介入治疗的患者，以及接受复发手术及因全身性疾病不能耐受手术的患者。

1.2　手术方法及术后随访　根据患者的一般状

况、临床症状、肿瘤直径、肿瘤数目、肝脏储备功能及残余肝体积决定手术方式及切除范围。切除范围≥3 个肝段定义为大范围肝切除，≤2 个肝段定义为小范围肝切除[16]。具体手术方式包括肿瘤剜除、肝段切除、肝叶切除、半肝切除以及扩大半肝切除等[17]。出院后，患者于术后 1 个月开始随访，每 3 个月 1 次，第 2 年每 3～6 个月 1 次，随访指标包括血常规、肝功能、凝血功能、血清甲胎蛋白（α-fetoprotein，AFP）水平、腹部增强计算机断层扫描（computed tomography，CT）或磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）等。根据患者一般状况、临床症状、肝脏储备功能、肿瘤侵犯程度等情况给予复发患者行肝切除术、经皮乙醇注射、射频消融、肝动脉化学栓塞或索拉非尼等治疗[18]。

1.3　观察指标与评估方法　Child-Pugh 评分包括血清胆红素、白蛋白、凝血酶原时间、腹水、肝性脑病 5 项指标，分别按照不同的程度进行评分，每项 1～3 分，分为 3 级：5～6 分为 A 级，7～9 分为 B 级，10～12 分为 C 级[2]；MELD 评分根据文献 [7] 的公式计算，结果取整数[7]；ALBI 评分计算公式为：0.66×lg（总胆红素，μmol/L]）－0.085×（白蛋白，g/L）[9]；APRI 计算公式为：[（天冬氨酸转氨酶/正常值上限）/（血小板计数，×10^9/L）]×100[13]。分别于术后第 1、3、5、7 天常规检测血常规、肝功能等指标，动态监测肝癌患者肝切除术后 2 周内相关并发症，并根据一般情况、临床症状及肝功能指标等来评估肝功能恢复情况。临床意义显著的门静脉高压（clinically significant portal hypertension，CSPH）通过内镜诊断伴有食管胃底静脉曲张或超声、CT 等影像学检查证实有脾肿大（直径超过 12 cm）与血常规检测血小板计数低于 100×10^9/L 来确定[19]。PHLF 根据 2011 年国际肝脏外科学会（International Study Group of Liver Surgery，ISGLS）提出的标准定义进行判断，具体如下：在排除胆道梗阻的前提下，与术前的数值相比，若术后 5 d 或之后国际标准化比值升高同时伴有血清总胆红素水平升高，即可视为 PHLF；A 级 PHLF 患者无需特殊治疗，B 级 PHLF 患者需非侵入性治疗，C 级 PHLF 患者需要侵入性治疗[20]。

1.4　统计学处理　采用 SPSS 23.0 软件（美国 IBM 公司）进行统计学分析。正态分布的连续资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验；非正态分布的连续资料以中位数（下四分位数，上四分位数）表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验；分类资料以频数表示，组间比较采用 χ² 检验。将单因素分析有统计学意义（P＜0.05）的变量纳入多变量 logistic 回归模型，确定 PHLF 的独立预测因子。用受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线确定曲线下面积（area under curve，AUC），分别评估 Child-Pugh 评分、MELD 评分、ALBI 评分及 APRI 预测 PHLF 的能力，根据约登指数选择最佳截断值并计算其灵敏度和特异度。检验水准（α）为 0.05。

2　结　果

2.1　PHLF 的发病率　纳入的 1 108 例患者中，年龄≥60 岁有 233 例（21.0%），年龄＜60 岁有 875 例（79.0%）；男性 939 例（84.7%），女性 169 例（15.3%）；乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）阳性 954 例（86.1%），肝硬化 438 例（39.5%）。共有 217 例（19.6%）发生 PHLF，其中 A 级 PHLF 有 101 例（9.1%），B 级 PHLF 有 109 例（9.8%），C 级 PHLF 有 7 例（0.6%）。纳入患者的基线资料见表 1。

2.2　PHLF 的相关因素分析　单因素分析结果见表 1。将单因素分析中有统计学意义（P＜0.05）的指标纳入多变量 logistic 回归模型。为避免共线性，多因素分析采用不同的 logistic 回归模型对 Child-Pugh 评分、MELD 评分、ALBI 评分及 APRI 进行分析，结果见表 2。由表 2 可见，男性、HBV DNA、肝硬化、肿瘤直径、肿瘤数目、术中出血、切除范围、Child-Pugh 评分、MELD 评分、ALBI 评分及 APRI 等因素均与 PHLF 密切相关（P 均＜0.05）。其中 Child-Pugh 评分的比值比为 1.599 [95% 置信区间（confidence interval，CI）：1.223～2.091，P＝0.001]，MELD 评分的比值比为 1.084（95% CI：1.035～1.136，P＝0.001），ALBI 评分的比值比为 2.259（95% CI：1.385～3.683，P＝0.001），APRI 的比值比为 1.932（95% CI：1.475～2.532，P＜0.001），提示 Child-Pugh 评分、MELD 评分、ALBI 评分及 APRI 均可作为 PHLF 的独立预测指标。

表 1　1 108 例原发性肝癌患者的基线资料及 PHLF 预测因子的单因素分析

Tab 1　Baseline data of 1 108 patients with primary liver carcinoma and univariable analysis to identify predictors of PHLF

Variable	Total $N=1\ 108$	Without PHLF $N=891$	With PHLF $N=217$	P value
Age ($\geqslant$60 years/<60 years) n	233/875	183/708	50/167	0.417
Gender (male/female) n	939/169	740/151	199/18	0.001
HBsAg (positive/negative) n	954/154	757/134	197/20	0.026
HBV DNA ($\geqslant5\times10^2$ U $\cdot$ mL^{-1}/<5×10^2 U $\cdot$ mL^{-1}) n	694/414	529/362	165/52	<0.001
PLT count (L^{-1},$\times10^9$), M (Q_L, Q_U)	212.08 (164.79, 273.91)	218.68 (174.00, 277.94)	174.87 (131.58, 245.51)	<0.001
TBil c_B/(μmol $\cdot$ L^{-1}), M (Q_L, Q_U)	11.5 (8.5, 15.7)	10.9 (8.1, 14.5)	15.4 (11.8, 19.6)	<0.001
PA ρ_B/(mg $\cdot$ L^{-1}), M (Q_L, Q_U)	180.0 (131.5, 232.0)	187.0 (139.0, 238.0)	146.5 (114.0, 204.5)	<0.001
ALB ρ_B/(g $\cdot$ L^{-1}), $\bar{x}\pm s$	40.28$\pm$4.64	40.50$\pm$4.64	39.38$\pm$4.51	<0.001
ALT z_B/(U $\cdot$ L^{-1}), M (Q_L, Q_U)	37.0 (28.0, 56.0)	31.0 (21.0, 44.0)	43.0 (28.0, 60.5)	<0.001
AST z_B/(U $\cdot$ L^{-1}), M (Q_L, Q_U)	33.0 (22.0, 48.0)	35.0 (27.0, 51.0)	51.5 (35.0, 72.0)	<0.001
Cr c_B/(μmol $\cdot$ L^{-1}), M (Q_L, Q_U)	78.0 (68.0, 88.0)	78.0 (68.0, 88.0)	77.0 (68.0, 87.0)	0.195
PT t/s, M (Q_L, Q_U)	12.8 (12.1, 13.7)	12.7 (12.0, 13.5)	13.4 (12.6, 14.4)	<0.001
INR M (Q_L, Q_U)	1.04 (0.96, 1.12)	1.03 (0.95, 1.11)	1.09 (1.01, 1.20)	<0.001
AFP ($\geqslant$400 ng $\cdot$ mL^{-1}/<400 ng $\cdot$ mL^{-1}) n	476/632	370/521	106/111	0.051
Cirrhosis (yes/no) n	438/670	569/322	116/101	<0.001
CSPH (yes/no) n	90/1 018	60/831	30/187	0.001
Ascites (yes/no) n	105/1 003	75/816	30/187	0.015
Hepatic encephalopathy (yes/no) n	0/1 108	0/891	0/217	
Child-Pugh score M (Q_L, Q_U)	5 (5, 5)	5 (5, 5)	5 (5, 6)	<0.001
Child-Pugh grade (A/B/C) n	1 074/34/0	871/20/0	203/14/0	0.001
MELD score M (Q_L, Q_U)	4 (2, 6)	4 (2, 6)	6 (4, 7)	<0.001
ALBI score M (Q_L, Q_U)	−2.76 (−2.97, −2.45)	−2.80 (−3.01, −2.51)	−2.56 (−2.86, −2.22)	<0.001
APRI M (Q_L, Q_U)	0.46 (0.31, 0.75)	0.42 (0.30, 0.64)	0.80 (0.49, 1.18)	<0.001
Tumor size d/cm, M (Q_L, Q_U)	6.5 (4.0, 10.0)	6.0 (4.0, 10.0)	7.5 (5.0, 11.3)	<0.001
Tumor number ($\geqslant$3/<3) n	107/1 001	71/820	36/181	<0.001
Operation time t/min, M (Q_L, Q_U)	200 (160, 240)	195 (160, 240)	210 (170, 250)	0.064
Blood loss ($\geqslant$400 mL/<400 mL) n	439/669	323/568	116/101	<0.001
Extent of resection (major/minor) n	416/692	302/589	114/103	0.006

PHLF: Post-hepatectomy liver failure; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; HBV: Hepatitis B virus; PLT: Platelet; TBil: Total bilirubin; PA: Prealbumin; ALB: Albumin; ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; Cr: Creatinine; PT: Prothrombin time; INR: International normalized ratio; AFP: α-Fetoprotein; CSPH: Clinically significant portal hypertension; MELD: Model for end-stage liver disease; ALBI: Albumin-bilirubin; APRI: Aspartate aminotransferase to platelet ratio index; M (Q_L, Q_U): Median (lower quartile, upper quartile)

2.3　Child-Pugh 评分、MELD 评分、ALBI 评分及 APRI 预测 PHLF 能力比较　采用 ROC 曲线确定 AUC，评估 Child-Pugh 评分、MELD 评分、ALBI 评分及 APRI 预测 PHLF 的能力。结果（图 1）显示，Child-Pugh 评分的 AUC 为 0.561（95% CI：0.516～0.605，$P=0.005$），MELD 评分的 AUC 为 0.650（95% CI：0.610～0.691，$P<0.001$），ALBI 评分的 AUC 为 0.662（95% CI：0.621～0.703，$P<0.001$），APRI 的 AUC 为 0.745（95% CI：0.709～0.781，$P<0.001$），可见 APRI 预测 PHLF 的能力优于 Child-Pugh 评分、MELD 评分及 ALBI 评分。

2.4　APRI 与 PHLF 之间的关系　根据约登指数，APRI 的最佳截断值为 0.55，此时 APRI 预测 PHLF 的灵敏度与特异度分别为 71.9% 和 68.5%。依据 APRI 的最佳截断值，将 1 108 例患者分为高风险组（APRI>0.55，437 例）和低风险组（APRI≤0.55，671 例），结果显示，高风险组 PHLF 总体发病率及 PHLF A、B、C 各等级的发病率分别为 35.7%（156/437）、15.3%（67/437）、18.8%（82/437）、1.6%（7/437），低风险组分别为 9.1%（61/671）、5.1%（34/671）、4.0%（27/671）、0%（0/671），两组间差异均有统计学意义（P 均<0.05，图 2）。

表 2　多变量 logistic 回归分析识别 PHLF 预测因子

Tab 2　Multivariable logistic analysis identifying predictors of PHLF

Variable	Model 1 (Child-Pugh score)		Model 2 (MELD score)		Model 3 (ALBI score)		Model 4 (APRI)	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Male	0.311 (0.172, 0.565)	<0.001	0.359 (0.194, 0.666)	0.001	0.331 (0.181, 0.608)	<0.001	0.327 (0.174, 0.613)	<0.001
Positive HBsAg	0.787 (0.426, 1.453)	0.444	0.685 (0.368, 1.274)	0.232	0.724 (0.389, 1.345)	0.307	0.847 (0.451, 1.587)	0.603
HBV DNA	1.535 (1.059, 2.224)	0.024	1.545 (1.016, 2.349)	0.042	1.561 (1.027, 2.374)	0.037	1.590 (1.040, 2.430)	0.032
PLT count	0.991 (0.989, 0.994)	<0.001	0.991 (0.989, 0.994)	<0.001	0.992 (0.989, 0.994)	<0.001		
TBil							1.059 (1.034, 1.085)	<0.001
PA	0.995 (0.992, 0.998)	<0.001	0.995 (0.992, 0.997)	<0.001	0.997 (0.994, 1.000)	0.047	0.997 (0.994, 0.999)	0.017
ALB			0.993 (0.950, 0.995)	0.764			0.990 (0.949, 1.034)	0.658
ALT	1.001 (0.996, 1.006)	0.567	1.001 (0.996, 1.006)	0.695	1.002 (0.997, 1.007)	0.544	0.998 (0.993, 1.003)	0.514
AST	1.008 (1.004, 1.012)	<0.001	1.008 (1.004, 1.012)	<0.001	1.007 (1.004, 1.011)	<0.001		
PT			1.257 (1.086, 1.454)	0.002	1.295 (1.126, 1.489)	<0.001	1.303 (1.132, 1.500)	<0.001
INR					1.459 (0.047, 25.525)	0.830	2.576 (0.097, 68.350)	0.572
Child-Pugh score	1.599 (1.223, 2.091)	0.001						
MELD score			1.084 (1.035, 1.136)	0.001				
ALBI score					2.259 (1.385, 3.683)	0.001		
APRI							1.932 (1.475, 2.532)	<0.001
Cirrhosis	1.579 (1.109, 2.247)	0.011	1.539 (1.078, 2.198)	0.018	1.574 (1.103, 2.246)	0.012	1.543 (1.093, 2.180)	0.014
CSPH	1.106 (0.625, 1.956)	0.730	1.067 (0.598, 1.901)	0.827	1.021 (0.570, 1.829)	0.994	0.939 (0.510, 1.730)	0.839
Ascites			0.978 (0.579, 1.651)	0.993	0.984 (0.582, 1.664)	0.951	1.016 (0.598, 1.727)	0.952
Tumor size	1.053 (1.004, 1.012)	<0.001	1.052 (1.003, 1.103)	0.037	1.076 (1.027, 1.127)	0.002	1.055 (1.016, 1.095)	0.005
Tumor number	1.846 (1.136, 3.002)	0.013	1.904 (1.163, 3.118)	0.010	1.877 (1.150, 3.063)	0.012	1.819 (1.114, 2.971)	0.017
Blood loss	1.507 (1.065, 2.133)	0.021	1.457 (1.023, 2.074)	0.037	1.470 (1.035, 2.088)	0.031	1.616 (1.146, 2.278)	0.006
Major resection	1.777 (1.217, 2.596)	0.003	1.899 (1.282, 2.786)	0.001	1.820 (1.240, 2.672)	0.002	1.860 (1.299, 2.660)	0.001

PHLF: Post-hepatectomy liver failure; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; HBV: Hepatitis B virus; PLT: Platelet; TBil: Total bilirubin; PA: Prealbumin; ALB: Albumin; ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; PT: Prothrombin time; INR: International normalized ratio; MELD: Model for end-stage liver disease; ALBI: Albumin-bilirubin; APRI: Aspartate aminotransferase to platelet ratio index; CSPH: Clinical significant portal hypertension; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval
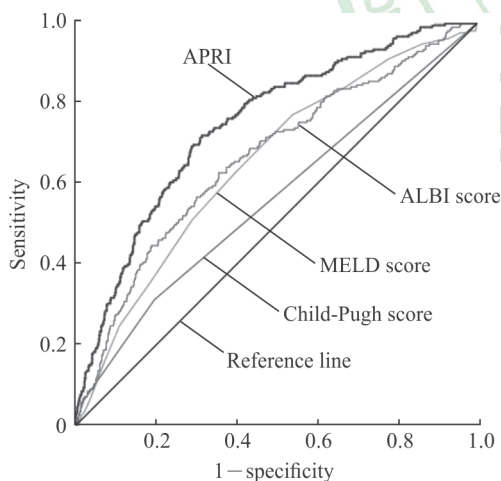

图 1　术前 Child-Pugh 评分、MELD 评分、ALBI 评分及 APRI 预测 PHLF 的 ROC 曲线

Fig 1　ROC curves for preoperative Child-Pugh score, MELD score, ALBI score and APRI in predicting PHLF

The AUC of Child-Pugh score was 0.561, AUC of MELD score was 0.650, AUC of ALBI score was 0.662, and AUC of APRI was 0.745. MELD: Model for end-stage liver disease; ALBI: Albumin-bilirubin; APRI: Aspartate aminotransferase to platelet ratio index; PHLF: Post-hepatectomy liver failure; ROC: Receiver operating characteristic; AUC: Area under curve
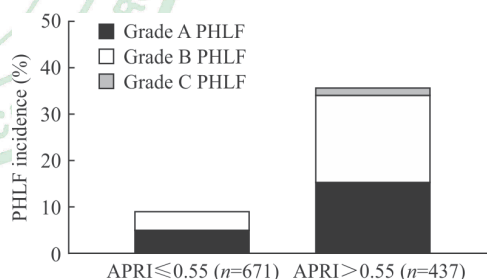

图 2　术前 APRI 与 PHLF 之间的关系

Fig 2　Correlation between preoperative APRI and PHLF

APRI: Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index; PHLF: Post-hepatectomy liver failure

3　讨　论

　　肝切除术是目前治疗肝癌的首选而且最有效的方法[2]。PHLF 是肝癌患者肝切除术后围手术期死亡的主要原因，降低了肝切除术的安全性[3]。大多数肝癌患者存在慢性肝疾病，如乙型肝炎、丙型肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝等，研究证实约 80%～90% 的肝癌患者存在着不同程度的肝硬化[7]，是限制肝脏再生能力而导致 PHLF 最重要的因素之一。伴有肝硬化的肝癌患者行肝切除术后极

易发生顽固性腹水、门静脉高压、肝性脑病、肝衰竭等并发症，这与肝细胞生长因子水平降低、转录因子受损和 DNA 合成减少导致的再生肝脏体积减少相关[21]，进而很大程度上增加了 PHLF 的死亡风险。因此，术前对伴有肝硬化的肝癌患者的肝功能进行准确的评估十分重要。

肝穿刺活组织检查是确诊肝纤维化或肝硬化及其严重程度的金标准[22]，但是肝穿刺属于有创操作，且存在取材不准，术中、术后出血及术后疼痛等风险。术前采用准确、客观、无创的评估方法来预测伴有肝硬化的肝癌患者术后发生 PHLF 的风险至关重要。Wai 等[13]于 2003 年提出 APRI 这一指标，并证实 APRI 评估肝纤维化和肝硬化的准确性与肝穿刺活组织检查一致。研究认为 APRI 可作为诊断肝纤维化和肝硬化的一个简单、客观、无创的替代肝穿刺活组织检查的指标[23]。在肝纤维化及肝硬化进程中，天冬氨酸转氨酶与血小板存在着相反的变化趋势，线粒体的损伤会导致天冬氨酸转氨酶释放增加及清除减少，出现血清天冬氨酸转氨酶显著上升[24]；同时肝硬化和门静脉高压恶化导致脾功能亢进，使血小板破坏增多，血小板明显下降。因此，随着肝纤维化严重程度的进展 APRI 有增大的趋势。近年来 APRI 被用于术前预测 PHLF，Ichikawa 等[25]的研究表明当 APRI＞10 时肝癌患者存在较高的 PHLF 风险；Shen 等[14]及 Cheng 等[15]的研究进一步证实术前 APRI 与术后并发症的发生率呈正相关，可作为评估肝癌患者 PHLF 风险的指标。

本研究通过单因素分析和多变量 logistic 回归分析表明，术前 APRI 可作为肝癌患者肝切除术后发生 PHLF 的独立预测指标；通过 ROC 曲线分析发现，术前 APRI 预测 PHLF 的能力明显优于 Child-Pugh 评分、MELD 评分及 ALBI 评分；此外，根据约登指数得到术前 APRI 的最佳截断值为 0.55，此时 APRI 预测 PHLF 的灵敏度和特异度分别为 71.9% 和 68.5%；根据最佳截断值将患者分为高风险组（APRI＞0.55）和低风险组（APRI≤0.55），高风险组 PHLF 总体发病率及 PHLF A、B、C 不同分级的发病率均高于低风险组（P 均＜0.05）。

本研究也存在局限性。首先，本研究入选的研究对象大部分为 HBV 相关的肝癌患者，需要进一步拓展在其他慢性肝病背景病因人群中的研究；其次，本研究采用的是回顾性研究，只是初步发现术前 APRI 可作为客观、快速的预测 PHLF 的指标，仍需扩大样本量及采用前瞻性研究，以进一步证实术前 APRI 对 PHLF 的预测价值。

综上所述，本研究显示术前 APRI 预测肝癌患者肝切除术后 PHLF 的效能优于 Child-Pugh 评分、MELD 评分及 ALBI 评分。作为一个简便、无创、可靠的指标，术前 APRI 对于预测肝癌患者肝切除术后发生 PHLF 及提高手术安全性和肝癌患者预后有积极的意义。

[参 考 文 献]

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67: 7-30.

[2] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69: 182-236.

[3] MCCORMACK L, PETROWSKY H, JOCHUM W, FURRER K, CLAVIEN P A. Hepatic steatosis is a risk factor for postoperative complications after major hepatectomy: a matched case-control study[J]. Ann Surg, 2007, 245: 923-930.

[4] SHIHA G, IBRAHIM A, HELMY A, SARIN S K, OMATA M, KUMAR A, et al. Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update[J]. Hepatol Int, 2017, 11: 1-30.

[5] DURAND F, VALLA D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD[J]. J Hepatol, 2005, 42(Suppl 1): S100-S107.

[6] WIESNER R, EDWARDS E, FREEMAN R, HARPER A, KIM R, KAMATH P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers[J]. Gastroenterology, 2003, 124: 91-96.

[7] MALINCHOC M, KAMATH P S, GORDON F D, PEINE C J, RANK J, TER BORG P C. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts[J]. Hepatology, 2000, 31: 864-871.

[8] BROWN R S Jr, LAKE J R. The survival impact of liver transplantation in the MELD era, and the future for organ allocation and distribution[J]. Am J Transplant, 2005, 5: 203-204.

[9] JOHNSON P J, BERHANE S, KAGEBAYASHI C, SATOMURA S, TENG M, REEVES H L, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based

approach-the ALBI grade[J]. J Clin Oncol, 2015, 33: 550-558.

[10] KUO Y H, WANG J H, HUNG C H, RAU K M, WU I P, CHEN C H, et al. Albumin-bilirubin grade predicts prognosis of HCC patients with sorafenib use[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32: 1975-1981.

[11] HIRAOKA A, KUMADA T, MICHITAKA K, TOYODA H, TADA T, UEKI H, et al. Usefulness of albumin-bilirubin grade for evaluation of prognosis of 2 584 Japanese patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31: 1031-1036.

[12] WANG Y Y, ZHONG J H, SU Z Y, HUANG J F, LU S D, XIANG B D, et al. Albumin-bilirubin versus Child-Pugh score as a predictor of outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma[J]. Br J Surg, 2016, 103: 725-734.

[13] WAI C T, GREENSON J K, FONTANA R J, KALBFLEISCH J D, MARRERO J A, CONJEEVARAM H S, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C[J]. Hepatology, 2003, 38: 518-526.

[14] SHEN S L, FU S J, CHEN B, KUANG M, LI S Q, HUA Y P, et al. Preoperative aspartate aminotransferase to platelet ratio is an independent prognostic factor for hepatitis B-induced hepatocellular carcinoma after hepatic resection[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21: 3802-3809.

[15] CHENG J, ZHAO P, LIU J, LIU X, WU X. Preoperative aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) is a predictor on postoperative outcomes of hepatocellular carcinoma[J/OL]. Medicine (Baltimore), 2016, 95: e5486. doi: 10.1097/MD.0000000000005486.

[16] POL B, CAMPAN P, HARDWIGSEN J, BOTTI G, PONS J, LE TREUT Y P. Morbidity of major hepatic resections: a 100-case prospective study[J]. Eur J Surg, 1999, 165: 446-453.

[17] 麦荣云,叶甲舟,曾洁,施显茂,龙中荣,刘劲梧,等. 血清前白蛋白-胆红素评分预测乙肝相关性肝细胞癌肝切除术后肝衰竭的价值[J]. 中华肝胆外科杂志,2018,24:737-741.

[18] 麦荣云,叶甲舟,王言焱,白涛,陈洁,黄山,等. ALBI 联合APRI 对 HBV 相关肝细胞癌肝切除术后肝衰竭发生的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志,2018,34:292-297.

[19] BERZIGOTTI A, REIG M, ABRALDES J G, BOSCH J, BRUIX J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Hepatology, 2015, 61: 526-536.

[20] RAHBARI N N, GARDEN O J, PADBURY R, BROOKE-SMITH M, CRAWFORD M, ADAM R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)[J]. Surgery, 2011, 149: 713-724.

[21] SHIRABE K, SHIMADA M, GION T, HASEGAWA H, TAKENAKA K, UTSUNOMIYA T, et al. Postoperative liver failure after major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the modern era with special reference to remnant liver volume[J]. J Am Coll Surg, 1999, 188: 304-309.

[22] DIENSTAG J L. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C[J]. Hepatology, 2002, 36(5 Suppl 1): S152-S160.

[23] LOAEZA-DEL-CASTILLO A, PAZ-PINEDA F, OVIEDO-CÁRDENAS E, SÁNCHEZ-AVILA F, VARGAS-VORÁCKOVÁ F. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis[J]. Ann Hepatol, 2008, 7: 350-357.

[24] SOOKOIAN S, CASTAÑO G O, SCIAN R, FERNÁNDEZ GIANOTTI T, DOPAZO H, ROHR C, et al. Serum aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease are a signature of liver metabolic perturbations at the amino acid and Krebs cycle level[J]. Am J Clin Nutr, 2016, 103: 422-434.

[25] ICHIKAWA T, UENISHI T, TAKEMURA S, OBA K, OGAWA M, KODAI S, et al. A simple, noninvasively determined index predicting hepatic failure following liver resection for hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2009, 16: 42-48.

[本文编辑]　孙　岩