

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.06.0683

血小板及血小板源性 5-羟色胺对早期肝癌切除术患者预后的影响:前瞻性队列研究

费国雄^{1△}, 崔龙久^{2△}, 曹梅利¹, 杨 远³, 俞卫锋^{1*}

1. 第二军医大学东方肝胆外科医院麻醉科, 上海 200438

2. 第二军医大学东方肝胆外科医院特殊二科, 上海 200438

3. 第二军医大学东方肝胆外科医院肝外三科, 上海 200438

[摘要] **目的** 探索血小板(PLT)以及 PLT 源性 5-羟色胺(5-HT)对早期肝癌切除患者术后肝功能、术后复发、远期生存率等的影响。**方法** 采用前瞻性队列研究设计。选取第二军医大学东方肝胆外科医院从 2009 年 1 月至 12 月连续收治的符合 Milan 标准的 297 例原发性肝癌切除的患者, 收集患者临床资料, 用 ELISA 试剂盒检测患者血清 5-HT 浓度。定期对患者进行随访, 分析肝癌切除术后肝功能不全(LD)、总生存(OS)时间、无瘤生存(RFS)时间的相关危险因素。**结果** 术后发生 LD 的患者术前和术后的 PLT 计数均较术后未发生 LD 患者低($P < 0.001$)。血清 5-HT 浓度与 PLT 计数呈正相关($r = 0.712, P < 0.001$)。术前低 PLT 计数 (OR=2.952, 95%CI: 1.206~7.229, $P = 0.018$) 和低血清 5-HT 浓度 (OR=4.989, 95%CI: 2.004~12.422, $P = 0.001$) 是早期肝癌切除术后 LD 的独立危险因素。术前低 PLT 计数 (OR=1.782, 95%CI: 1.086~2.924, $P = 0.022$) 和低血清 5-HT 浓度 (OR=1.754, 95%CI: 1.014~3.034, $P = 0.015$) 是 OS 时间的独立危险因素, 但术前 PLT 计数和血清 5-HT 浓度高低与 RFS 时间无明显关系。**结论** 术前低 PLT 和低 5-HT 的早期肝癌切除患者术后围术期预后和远期预后均较差。

[关键词] 肝肿瘤; 血小板; 血清素; 肝功能不全; 复发; 队列研究**[中图分类号]** R 735.7**[文献标志码]** A**[文章编号]** 0258-879X(2016)06-0683-07

Influences of platelet and platelet-derived 5-hydroxytryptamine on prognosis of early stage hepatocellular carcinoma patients following curative resection: a prospective cohort study

FEI Guo-xiong^{1△}, CUI Long-jiu^{2△}, CAO Mei-li¹, YANG Yuan³, YU Wei-feng^{1*}

1. Department of Anesthesiology, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

2. Department of Special Treatment II, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

3. Department of Hepatic Surgery III, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

[Abstract] **Objective** To explore the influences of platelet and platelet-derived 5-hydroxytryptamine (5-HT) on liver function, post-operative recurrence and long-term survival of patients with early stage hepatocellular carcinoma (HCC) following curative resection. **Methods** Prospective cohort study was employed in this research. A total of 297 consecutive patients who met the Milan criteria and received HCC curative resection from January 2009 to December 2009 in our hospital were selected, and their clinical data were collected. Patients' serum samples were stored at -80°C . Serum 5-HT concentration was detected by ELISA kits. Patients were regularly followed-up to observe their health condition after operation. The influences of PLT and 5-HT on liver dysfunction (LD), overall survival (OS) and recurrence-free survival (RFS) of patients with early stage HCC resection were analyzed via Cox' proportional hazard regression model. **Results** It was found that the pre- and post-operation PLT counts of patients with post-operation LD were significantly lower than those with normal post-operation liver function ($P < 0.001$). Serum 5-HT concentration was positively correlated with PLT count ($r = 0.712, P < 0.001$). Low pre-operative PLT (OR = 2.952, 95% CI: 1.206-7.229, $P = 0.018$) and low preoperative serum 5-HT

[收稿日期] 2015-08-02 **[接受日期]** 2015-10-11**[作者简介]** 费国雄, 硕士, 主治医师, E-mail: fgx95@163.com; 崔龙久, 硕士, 住院医师, E-mail: longjiu2006@126.com

△共同第一作者 (Co-first authors).

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81875236, E-mail: ywf808@sohu.com

concentration (OR=4.989, 95%CI: 2.004-12.422, $P=0.001$) were the independent risk factors of LD after early stage HCC resection. Low pre-operative PLT (OR=1.782, 95%CI: 1.086-2.924, $P=0.022$) and low pre-operative serum 5-HT concentration (OR=1.754, 95%CI: 1.014-3.034, $P=0.045$) were also the independent risk factors of OS; however, the pre-operative PLT and 5-HT were not the independent risk factors of RFS. **Conclusion** Early stage HCC patients with low pre-operative 5-HT and PLT tend to have poorer perioperative and long-term outcomes after curative hepatic-resection.

[Key words] liver neoplasm; platelet; serotonin; hepatic insufficiency; recurrence; cohort studies

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(6): 683-689]

原发性肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球最常见的致死性恶性肿瘤之一。2012 年我国新增肝癌患者约 40 万例, 死亡 37 万例, 约占全球肝癌新发和死亡病例的 50% 以上^[1], 防治形势十分严峻。早期肝癌最常用的治疗方法为手术切除^[1]。随着医疗技术水平的提高, 肝癌切除患者的围术期死亡率已经大幅降低, 但是术后肝功能不全 (liver dysfunction, LD)、肝衰竭 (liver failure, LF) 仍然是围术期最主要的死亡原因, 围术期实行肝保护是降低 LD 和 LF 发生的重要措施^[2-4]。然而目前肝保护的措施均非特异性, 在保护肝细胞的同时也可能会保护残存在患者体内的肿瘤细胞, 促进肝癌切除术后复发^[5]。而术后复发是肝癌切除患者术后远期最主要的死亡原因^[6], 因此在使用肝保护措施时, 不得不考虑其对患者术后远期预后的影响。

肝再生是肝保护的重要措施之一, 是肝损伤和肝切除术后肝功能恢复的基础^[7]。抑制术后肝再生, 将导致患者肝功能恢复缓慢, LD、LF 发生率增高, 死亡率增加^[3]。目前有多项研究表明血小板 (platelet, PLT) 和 PLT 源性 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 是促进小鼠以及人肝再生的重要影响因素^[3, 7-8]。抗 PLT、5-HT 治疗及 PLT 的改变均可影响肝再生^[4, 8]。然而 PLT 及 5-HT 不但可促进肝细胞生长, 也有研究表明其还可促进肝癌细胞生长, 而抗肝癌细胞凋亡是 HCC 存活的重要因素^[9]。目前关于 PLT 及 5-HT 是否影响肝癌切除患者术后肝功能以及术后复发尚不清楚, 本研究采用不对患者的 PLT、5-HT 进行实验性干预的前瞻性队列研究, 观察了术前 PLT 及 5-HT 水平对肝癌切除患者术后肝功能、无瘤生存 (recurrence-free survival, RFS) 时间、总生存 (overall survival, OS) 时间等预后指标的影响。

1 资料和方法

1.1 研究对象 采用前瞻性队列研究设计, 连续入组第二军医大学东方肝胆外科医院 2009 年 1 月至 12 月行手术切除的 HCC 患者。入选标准: (1) 符合 Milan 标准^[10]的原发性肝癌患者, 患者单个肿瘤直径 ≤ 5 cm, 或多发的肿瘤 < 3 个且最大直径 ≤ 3 cm, 无大血管侵犯现象, 无淋巴结或肝外转移现象; (2)

T₁₋₂N₀M₀ 期; (3) 肝功能 Child-Pugh 评分 A 级; (4) 手术切除标本肉眼及病理切缘阴性。排除标准: (1) 术前肝功能异常; (2) 合并梗阻性黄疸; (3) 术前合并导致凝血功能异常的疾病; (4) 合并其他恶性肿瘤; (5) 年龄超过 75 岁。本研究取得第二军医大学东方肝胆外科医院医学伦理委员会批准。

1.2 一般资料采集 根据文献^[11]将 17 个可能影响预后的因素纳入本研究, 包括性别、年龄、肝硬化、HBsAg (阳性或阴性)、血清甲胎蛋白 (AFP, > 20 或 ≤ 20 ng/mL)、PLT、肿瘤数量、肿瘤侵入微血管、肿瘤分化、肿瘤包膜、手术部位边缘长度 (> 1 或 ≤ 1 cm)、TNM 分期、术中失血量、术中输血、手术切除范围、脾切除、术前血清 5-HT 浓度。从第二军医大学东方肝胆外科医院信息库和病案室获取患者住院信息, 负责收集整理资料的研究者不参与患者的各项检查治疗。血清 5-HT 的检测: 术前抽取患者血液样本于普通试管中, 常温下放置 30 min, 离心收集上清液 -80 °C 保存。按 ELISA 试剂盒 (Sigma) 说明书进行操作, 测定血清 5-HT 浓度。根据 Starlinger 等^[3]的研究将 73.0 ng/mL 作为血清 5-HT 高、低浓度的分界值, 将患者分为低 5-HT 组和 5-HT 正常组。

1.3 术后随访 患者术后第 1 年每 2~3 个月复查随访 1 次, 后每 3~6 个月复查随访 1 次。每次复查 AFP 定量和肝脏超声, 检查皆由与本研究无关的医生独立完成。如果怀疑复发, 立即行 CT 或 MRI 以进一步明确。复发患者将进行相关治疗。随访截止时间为术后 60 个月。

1.4 相关定义 肝切除范围: 肝切除范围 < 3 段定义为局部切除, 切除范围 ≥ 3 段为大部切除^[12]。术后 LD: 术后 1 周内出现凝血酶原活动度 $< 50\%$ 和血清胆红素 (serum bilirubin, SB) > 50 μ mol/L 视为 LD 或术后肝功能恢复延迟^[12]。LF 是指由多种因素引起的严重肝脏损害, 导致肝脏合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿, 出现以凝血机制障碍和黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群^[13]。OS 时间: 从手术当天到患者发生疾病相关死亡或者失访的时间; 疾病相关死亡: 患者死于肿瘤复发、复发治疗过程的并发症。其他原因的死亡记为删失病例。RFS 时间: 指患者手术当天到证实肿瘤复

发,或非复发肿瘤患者从手术当天到失访之间的时间。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计分析。定性资料以百分率表示,采用 χ^2 检验比较组间差异;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或中位数与 95% 可信区间(confidence interval, CI)表示,相关参数比较用 t 检验、方差分析或 Wilcoxon 秩和检验。用 Kaplan-Meier 法绘制 OS 和 RFS 时间生存曲线,log-rank 法比较组间差异。用 Cox 比例风险回归模型分析影响术后生存的相关危险因素。LD 相关因素分析采用单因素和多因素 logistic 回归分析,首先将影响预后的各因素进行单因素分析, $P < 0.5$ 的因素纳入多因素分析中进行逐步回归分析,将 $P < 0.05$ 的因素纳入下一步回归分析。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 患者基本情况 符合纳入标准的患者共 297

例,其中男性 259 例(87.21%),女性 38 例(12.79%)。年龄 25~75 岁,中位年龄 55 岁。发生术后 LD 的患者 28 例(9.43%);围术期死亡 3 例(1.01%),死亡原因均为术后 LF。术后 5 年内复发 126 例(42.42%),死于肝癌 79 例(26.60%),失访或死于其他原因 13 例(4.28%)。术后 1、3、5 年 OS 率分别为 94.61%(281/297)、75.08%(223/297)、69.02%(205/297);1、3、5 年 RFS 率分别为 84.13%(249/297)、63.49%(189/297)、53.57%(159/297)。

术前患者血清 5-HT 浓度与术前 PLT 计数呈正相关($r=0.712, P < 0.001$)。根据术前 PLT 计数将患者分为低 PLT 组($< 100 \times 10^9/L$)和 PLT 正常组($\geq 100 \times 10^9/L$),两组间基线资料比较见表 1。低 PLT 组患者的肝硬化比例($P < 0.001$)、HbsAg 阳性率($P = 0.021$)、脾切除率($P < 0.001$)均高于 PLT 正常组,血清 5-HT 浓度($P < 0.001$)低于 PLT 正常组,其他因素差异无统计学意义。

表 1 患者一般资料及两组组间基线资料比较

Tab 1 Comparison of the base line data of participants between the two groups

Index	Total N=297	PLT low ($< 100 \times 10^9/L$) N=73	PLT normal ($\geq 100 \times 10^9/L$) N=224	χ^2	P value
Sex $n(\%)$				0.071	0.840
Male	259(87.21)	63(86.30)	196(87.50)		
Female	38(12.79)	10(13.70)	28(12.50)		
Age(year), median(range)	55(25-75)	54(25-71)	55(27-75)	1.034	0.344
Cirrhosis $n(\%)$	194(65.32)	69(94.52)	125(55.80)	36.433	< 0.001
HBsAg positive $n(\%)$	274(92.26)	72(98.63)	202(90.18)	5.505	0.021
Serum AFP > 20 ng/mL $n(\%)$	180(60.60)	44(60.30)	136(60.70)	0.004	0.966
Tumor number $n(\%)$				0.110	0.756
Solitary	224(75.42)	54(73.97)	170(75.89)		
Multiple	73(24.58)	19(26.03)	54(24.11)		
Microvenous invasion $n(\%)$	79(26.60)	18(24.66)	61(27.23)	0.187	0.761
Tumor differentiation $n(\%)$				0.228	0.675
Well or moderately	107(36.02)	28(38.36)	79(35.27)		
Poor	190(63.97)	45(61.64)	145(64.73)		
Tumor encapsulation $n(\%)$	149(50.17)	32(43.84)	117(52.23)	1.553	0.227
Resection margin $n(\%)$				0.077	0.861
≤ 1 cm	245(82.49)	61(83.56)	184(82.14)		
> 1 cm	52(17.51)	12(16.44)	40(17.86)		
Tumor staging $n(\%)$				1.341	0.275
T ₁ N ₀ M ₀	174(58.59)	47(64.39)	127(56.70)		
T ₂ N ₀ M ₀	123(41.41)	26(35.62)	97(43.30)		
Intra-operative blood loss V/mL, median(range)	200(50-2 000)	200(50-2 000)	200(50-1 800)	1.306	0.463
Intra-operative transfusion $n(\%)$	10(3.37)	4(5.48)	6(2.68)	1.328	0.268
Extent of resection $n(\%)$				0.524	0.572
Major hepatectomy	104(35.01)	23(31.51)	81(36.16)		
Minor hepatectomy	193(64.99)	50(68.49)	143(63.84)		
Splenectomy $n(\%)$	14(4.71)	11(15.07)	3(1.34)	23.105	< 0.001
Serum 5-HT $n(\%)$				87.183	< 0.001
< 73.0 ng/mL	96(32.32)	56(76.70)	40(17.90)		
≥ 73.0 ng/mL	201(67.68)	17(23.30)	184(82.10)		

PLT: Platelet; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; AFP: Alpha-fetoprotein; 5-HT: 5-Hydroxytryptamine

2.2 术前和术后 LD 对患者 PLT 的影响 术后未发生 LD 患者 PLT 与术前相比下降,第 5 天时有所恢复;且患者术前、术后 PLT 差异无统计学意义。术后发生 LD 患者术后 PLT 与术前比较降低($P < 0.01$),第 5 天仍未恢复正常;且术前、术后 PLT 均低于肝功能正常患者($P < 0.01$)。见图 1。

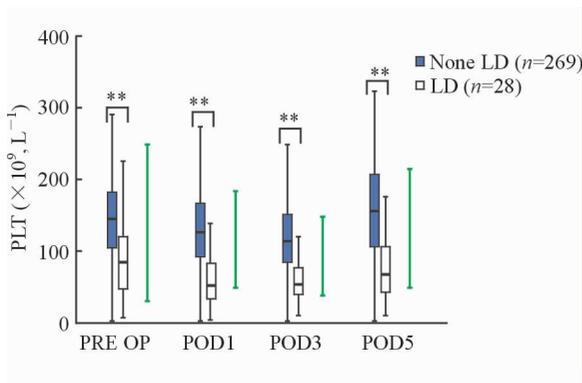


图 1 术前和术后 LD 对 PLT 的影响
Fig 1 Influence of pre-operation and post-operation LD on the level of PLT

LD: Liver dysfunction; PRE OP: Pre-operative; POD1: Post-operative day 1; POD3: Post-operative day 3; POD5: Post-operative day 5; PLT: Platelet. ** $P < 0.01$

2.3 术后 LD 相关危险因素分析 经单因素和多因素分析后发现,肝硬化、手术切缘、术前 PLT 计数和术前 5-HT 浓度是术后发生 LD 的独立危险因素(表 2)。

2.4 RFS 和 OS 相关危险因素 单因素分析(表 3)和多因素分析(表 4)结果示,RFS 的独立危险因素为肿瘤分化、肿瘤 TNM 分期、肿瘤侵犯微血管和 HBsAg 阳性或阴性;OS 时间的独立危险因素有肝硬化、肿瘤分化、肿瘤 TNM 分期、肿瘤侵犯微血管、术前 PLT 计数和术前 5-HT 浓度。可见术前 PLT 计数和术前 5-HT 浓度是 OS 时间的独立危险因素,但不是 RFS 时间的独立危险因素。

2.5 术前 PLT 计数、5-HT 浓度对 RFS 和 OS 的影响 由图 2 可见,低 PLT 组 1、3、5 年 OS 率分别为 86.30%、61.64%、50.68%,PLT 正常组分别为 95.98%、81.69%、75.00%;低 PLT 组 1、3、5 年 RFS 率分别为 72.60%、53.42%、47.95%,PLT 正常组分别为 78.57%、63.39%、56.70%。术前低 PLT 计数的患者的 OS 率低于术前 PLT 正常患者($P = 0.012$),但术前 PLT 水平对 RFS 率的影响无统计学意义($P = 0.687$)。

表 2 LD 相关因素的单因素分析和多因素分析

Tab 2 Univariate analysis and multivariate analysis of risk factors for LD

Index	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Wald	P	OR(95%CI)	Wald	P	OR(95%CI)
Sex	0.119	0.730	1.246(0.357,4.347)			
Age	0.164	0.686	1.203(0.491,2.945)			
Cirrhosis	6.540	0.011	4.931(1.452,16.769)	5.732	0.017	5.090(1.343,19.286)
HBsAg	0.911	0.340	2.405(0.312,18.551)			
Serum AFP	3.924	0.048	0.451(0.205,0.992)			
PLT count	9.794	0.002	3.559(1.607,7.883)	5.934	0.018	2.952(1.206,7.229)
Tumor number	0.265	0.607	1.255(0.528,2.985)			
Microvenous invasion	0.040	0.841	0.912(0.372,2.236)			
Tumor differentiation	0.202	0.653	1.210(0.527,2.778)			
Tumor encapsulation	0.143	0.705	1.162(0.533,2.536)			
Resection margin	18.775	<0.001	6.079(2.687,13.753)	20.201	<0.001	8.316(3.302,20.944)
Tumor staging (TNM)	0.931	0.335	1.468(0.673,3.201)			
Intra-operative blood loss	4.339	0.037	4.491(1.093,18.459)			
Intra-operative transfusion	4.339	0.037	4.491(1.093,18.459)			
Extent of resection	0.828	0.363	1.443(0.655,3.178)			
Splenectomy	0.089	0.765	0.729(0.092,5.793)			
Serum 5-HT	15.162	<0.001	5.034(2.182,11.615)	11.926	0.001	4.989(2.004,12.422)

LD: Liver dysfunction; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; AFP: Alpha-fetoprotein; PLT: Platelet; 5-HT: 5-Hydroxytryptamine

表3 RFS和OS相关因素的单因素分析

Tab 3 Univariate analysis of risk factors for OS time and RFS time

Index	n	OS				RFS			
		5-years rate(%)	Median time t/month	Wald	P value	5-years rate(%)	Median time t/month	Wald	P value
Sex				3.541	0.060			1.471	0.225
Male	259	67.57	60			53.67	60		
Female	38	76.32	60			60.53	60		
Age				0.032	0.858			0.220	0.639
≤50 years	213	69.01	60			55.40	60		
>50 years	84	69.05	60			52.38	60		
Cirrhosis				8.131	0.004			4.387	0.036
Yes	194	64.43	60			47.47	60		
No	103	77.67	60			62.14	60		
HBsAg				3.996	0.046			5.972	0.015
Positive	275	67.27	60			52.36	60		
Negative	22	86.36	60			81.82	60		
Serum AFP				0.100	0.752			1.428	0.232
≤20 ng/mL	117	70.94	60			53.84	60		
>20 ng/mL	180	67.78	60			55.00	60		
PLT counts				7.083	0.008			0.298	0.585
<100 ×10 ⁹ /L	73	50.68	60			46.58	44		
≥100 ×10 ⁹ /L	224	75.00	60			57.14	60		
Tumor number				7.577	0.010			9.204	0.002
Solitary	224	72.32	60			58.92	60		
Multiple	73	58.90	60			40.10	33		
Microvenous invasion				33.883	<0.001			46.717	<0.001
Present	79	50.00	53			29.11	22		
Absent	218	76.61	60			62.94	60		
Tumor differentiation				17.508	<0.001			18.940	<0.001
Well or moderately	107	82.24	60			65.71	60		
Poor	190	61.58	60			45.78	49		
Tumor encapsulation				9.655	0.002			8.206	0.004
Present	149	74.50	60			62.42	60		
Absent	148	63.51	60			46.62	46		
Resection margin				0.547	0.459			0.274	0.601
≤1 cm	245	70.20	60			54.29	60		
>1 cm	52	63.46	60			55.77	60		
Tumor staging				21.325	<0.001			30.925	<0.001
T ₁ N ₀ M ₀	174	77.01	60			66.09	60		
T ₂ N ₀ M ₀	123	57.72	60			38.21	31		
Intra-operative blood lose				6.621	0.010			1.701	0.192
≥800 mL	10	40.00	33			30.00	8		
<800 mL	287	70.03	60			55.40	60		
Intra-operative transfusion				2.253	0.133			1.166	0.280
Yes	10	40.00	46			30.00	14		
No	287	70.03	60			55.40	60		
Extent of resection				1.233	0.267			1.239	0.266
Major	104	64.42	60			52.88	60		
Minor	193	71.50	60			55.44	60		
Splenectomy				0.914	0.339			0.015	0.903
Yes	14	50.00	60			35.71	40		
No	283	69.96	60			55.48	60		
Serum 5-HT				8.206	0.004			0.004	0.952
<73.0 ng/mL	96	58.33	60			50.00	60		
≥73.0 ng/mL	201	74.13	60			56.72	60		

OS: Overall survival; RFS: Recurrence free survival; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; AFP: Alpha-fetoprotein; PLT: Platelet; 5-HT: 5-Hydroxytryptamine

表4 RFS和OS相关因素的多因素分析

Tab 4 Multivariate analysis of risk factors for OS time and RFS time

	Wald	P value	OR(95%CI)
RFS			
Tumor differentiation	8.362	0.003	1.653(1.182, 2.312)
Tumor staging(TNM)	5.243	0.025	1.609(1.061, 2.440)
Microvenous invasion	16.780	<0.001	2.375(1.574, 3.584)
HBsAg	6.266	0.013	3.521(1.298, 9.553)
OS			
Cirrhosis	5.216	0.024	1.768(1.017, 3.073)
Tumor differentiation	9.655	0.002	2.168(1.322, 3.556)
Tumor staging(TNM)	4.394	0.032	1.811(1.054, 3.113)
Microvenous invasion	9.655	0.002	2.258(1.340, 3.806)
PLT counts	5.279	0.022	1.782(1.086, 2.924)
Serum 5-HT	5.962	0.015	1.754(1.014, 3.034)

OS: Overall survival; RFS: Recurrence-free survival; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; PLT: Platelet; 5-HT: 5-Hydroxytryptamine

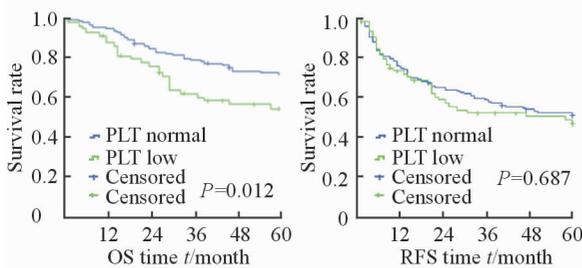


图2 PLT对RFS和OS的影响

Fig 2 The influence of PLT on RFS and OS

PLT: Platelet; RFS: Recurrence-free survival; OS: Overall survival

由图3可见,术前低5-HT组1、3、5年OS率分别为88.54%、72.92%、58.33%,5-HT正常组分别为96.02%、80.10%、74.13%;低5-HT组1、3、5年RFS率分别为76.04%、59.37%、50.00%,5-HT正常组分别为74.40%、60.70%、56.72%。术前血清5-HT浓度低的患者的OS率低于术前血清5-HT正常患者($P=0.004$),但术前5-HT浓度对RFS的影响组间差异无统计学意义($P=0.562$)。

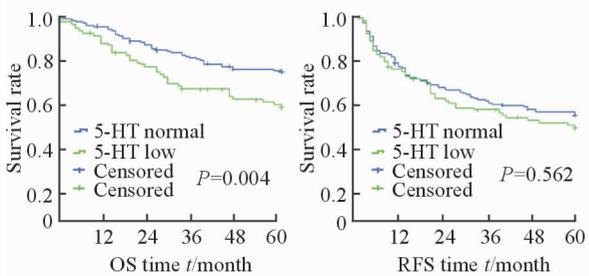


图3 5-HT对RFS和OS的影响

Fig 3 The influence of 5-HT on RFS and OS

5-HT: 5-Hydroxytryptamine; RFS: Recurrence-free survival; OS: Overall survival

3 讨论

PLT是储存和运输5-HT的重要物质,其中PLT储存转运的5-HT占体内5-HT总和的8%(体内大部分5-HT作为神经递质存在于神经系统),占外周性5-HT的95%,但PLT并不能合成5-HT^[7]。外周性5-HT由小肠嗜铬细胞合成,PLT摄取血液循环中的5-HT并储存于 α 颗粒中。在PLT被激活时,其释放 α 颗粒中的5-HT和其他物质,从而发挥作用^[7]。本研究中5-HT与PLT呈正相关,说明患者的PLT变化可间接反映5-HT浓度变化。多项研究表明肝细胞、肝癌细胞均表达5-HT_{2B}受体,5-HT是促进肝细胞和肝癌细胞生长的重要因子,抑制5-HT_{2B}受体、改变PLT计数、抗PLT治疗等都能影响肝细胞和肝癌细胞生长^[7,9]。本研究也证实术前PLT、5-HT是术后LD的独立危险因素,术前低PLT、低5-HT预示术后发生LD风险较高;且围术期死亡的3例患者皆因LF而发生死亡,这3例患者术前PLT计数和5-HT浓度均低于正常值,表明术前低PLT、5-HT患者围术期的预后较差。以上进一步证实了PLT、5-HT对肝癌切除术后肝再生具有重要作用。

恶性肿瘤切除术后患者体内可能存在微小残留病灶(minimal residual disease, MRD),而MRD是肿瘤复发的基础,促进MRD生长能促使肿瘤复发^[5]。由于PLT和5-HT能促进肝癌细胞生长,故PLT和5-HT可能会促进肝癌切除术后患者体内残余的肝癌细胞生长,导致肝癌的复发。然而本研究发现PLT和5-HT不是肝癌切除术后RFS的危险因素,不影响肝癌切除术后复发;反而低PLT和5-HT患者术后5年OS率较低,是OS的独立危险因素。PLT和5-HT对肝癌患者RFS无影响可能与肝癌恶性程度较高有关,而RFS主要受肿瘤分化、TNM分期以及微血管侵犯等因素的影响,且目前广泛认为肝癌术后抗复发治疗手段依然缺乏^[6]。

综上所述,术前低PLT、5-HT是肝癌切除术后LD发生的独立危险因素,但PLT和5-HT不影响术后复发。提高PLT和PLT源性5-HT水平有可能改善术前低PLT和PLT源性5-HT肝癌切除患者的预后。但本研究为前瞻性队列研究,病例数不够多,也未检测患者术后5-HT浓度以检验术后5-

HT浓度的变化对肝癌切除术患者预后的影响,相关结论仍需随机对照研究进一步验证。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R, MA J, ZOU Z, JEMAL A. Cancer statistics, 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64: 9-29.
- [2] KAUFFMANN R, FONG Y. Post-hepatectomy liver failure[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2014, 3: 238-246.
- [3] STARLINGER P, ASSINGER A, HAEGELE S, WANKE D, ZIKELI S, SCHAUER D, et al. Evidence for serotonin as a relevant inducer of liver regeneration after liver resection in humans [J]. *Hepatology*, 2014, 6: 257-266.
- [4] BALZAN S, BELGHITI J, FARGES O, OGATA S, SAUVANET A, DELEFOSSE D, et al. The “50-50 criteria” on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy[J]. *Ann Surg*, 2005, 242: 824-829.
- [5] SNYDER G L, GREENBERG S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence[J]. *Br J Anaesth*, 2010, 105: 106-115.
- [6] BRUIX J, GORES G J, MAZZAFERRO V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives[J]. *Gut*, 2014, 63: 844-855.
- [7] LESURTEL M, GRAF R, ALEIL B, WALTHER D J, TIAN Y, JOCHUM W, et al. Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration [J]. *Science*, 2006, 312: 104-107.
- [8] NOCITO A, GEORGIEV P, DAHM F, JOCHUM W, BADER M, GRAF R, et al. Platelets and platelet-derived serotonin promote tissue repair after normothermic hepatic ischemia in mice [J]. *Hepatology*, 2007, 45: 369-376.
- [9] SOLL C, JANG J H, RIENER M O, MORITZ W, WILD P J, GRAF R, et al. Serotonin promotes tumor growth in human hepatocellular cancer [J]. *Hepatology*, 2010, 51: 1244-1254.
- [10] MAZZAFERRO V, LLOVET J M, MICELI R, BHOORI S, SCHIAVO M, MARIANI L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10: 35-43.
- [11] YANG T, LU J H, ZHAI J, LIN C, YANG G S, ZHAO R H, et al. High viral load is associated with poor overall and recurrence-free survival of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative resection: a prospective cohort study[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38: 683-691.
- [12] STRASBERG S M. Nomenclature of hepatic anatomy and resections; a review of the Brisbane 2000 system [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2005, 12: 351-355.
- [13] SCHRECKENBACH T, LIESE J, BECHSTEIN W O, MOENCH C. Posthepatectomy liver failure [J]. *Dig Surg*, 2012, 29: 79-85.

[本文编辑] 周燕娟,孙岩