DOI:10.16016/j.2097-0927.202206085

ALPPS 一期术后未能行二期手术原因的临床分析

邓青松[1],何明莲[2],欧晏娇[1],冯 凯[1],马宽生[1],张雷达[1] 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院:全军肝胆外科研究所[1],神经外科[2]

[摘要] **目的** 总结联合肝脏分隔和门静脉结扎二步肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)一期术后未能行二期手术的常见临床原因,进一步探讨影响二期手术进行的危险因素。**方法** 采用横断面研究方法,收集 2013 年 10 月至 2021 年 12 月期间连续行 ALPPS 治疗的肝脏肿瘤患者的临床资料。其中男性 54 例,女性 8 例,年龄(49.1±10.4)岁。按是否成功行二期手术分为二期手术组和未行二期手术组。收集统计患者未行二期手术的临床原因,分析比较患者肿瘤直径、临床分期、Child-Pugh 评分和肝脏分隔方式等基线特征、一期术前术后肝功能(转氨酶、胆红素和白蛋白水平)、术后并发症等临床资料。**结果** 62 例患者,有 45 例患者成功行二期手术,17 例患者未行二期手术,其占比为 27.4%。未行二期手术患者中开腹 ALPPS 组 2 例,射频辅助 ALPPS(RALPPS)组 11 例,腹腔镜 ALPPS 组 4 例。在二期手术组和未行二期手术组患者中,肿瘤最大直径、门静脉癌栓形成差异具有统计学意义($P<0.05$)。肝功能方面,一期术前白蛋白、总胆红素和一期术后谷草转氨酶、总胆红素两组差异具有统计学意义($P<0.05$)。肺部炎症、胸水、腹水为常见一期术后并发症,其中一期术后腹水两组患者差异具有统计学意义($P<0.05$),两组患者Ⅲ级及以上并发症发生率差异具有统计学意义($P<0.001$)。未行二期手术的患者的临床原因为肝脏未明显增生,未来残肝体积(future liver remnant volume, FLRV)不足,肝脏功能和储备功能差,并发症发生和肿瘤进展。多因素分析显示影响二期手术进行的危险因素为肿瘤最大直径、癌栓形成和一期术后并发症等级。**结论** 对于肿瘤较大、门静脉癌栓形成肝癌患者选择 ALPPS 手术需慎重。

[关键词] 联合肝脏分隔和门静脉结扎二步肝切除术;肝癌;未来残肝体积;影响因素
[中图法分类号] R181.32; R730.56; R735.7 [文献标志码] A

Failure to perform second-stage operation after first one of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: analysis of 62 cases

DENG Qingsong[1], HE Minglian[2], OU Yanjiao[1], FENG Kai[1], MA Kuansheng[1], ZHANG Leida[1] [1]Institute of Hepatobiliary Surgery, [2]Department of neurosurgery, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To summarize the clinical reasons for failing to perform the second stage of operation after the first stage of operation of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS), and to explore the risk factors affecting the second stage of operation. **Methods** A sectional-cross study was conducted on 62 patients (54 males and 8 females, age: 49.1±10.4) with liver tumors who were continuously treated with ALPPS from October 2013 to December 2021. The patients were divided into the second stage of operation group and the non-second-stage operation group according to whether they accepted the second stage of operation or not. The clinical reasons why patients were failing to have the second stage of operation were collected. The data of patients, including the tumor diameter, clinical stages, Child-Pugh score, liver separation mode, liver function (levels of transaminase, bilirubin and albumin) in the

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81972760)
[通信作者] 张雷达,E-mail:2518569931@qq.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

preoperative and postoperative of first stage operation period, and complications were analyzed. **Results** Among the 62 patients, 45 patients successfully underwent the second stage of operation, and 17 patients failed to accept the second stage of operation, accounting for 27.4%. Among the patients who failed to accept the second stage of operation, there were 2 cases in the open ALPPS group, 11 cases in the radiofrequency assisted ALPPS (RALPS) group, and 4 cases in the laparoscopic ALPPS group. The difference of maximum tumor diameter and the formation of portal vein tumor thrombus was statistically significant ($P<0.05$). In terms of liver function, the differences in the level of albumin and total bilirubin tested before the first stage of operation and the level of aspartate aminotransferase and total bilirubin tested after the first stage of operation were statistically significant ($P<0.05$). Pulmonary inflammation, pleural effusion and ascites were common complications of the first stage operation. There was significant difference between the 2 groups in complications of ascites of the first stage of operation ($P<0.05$). There was significant difference in the incidence of complications (≥grade Ⅲ) between the 2 groups ($P<0.001$). The clinical causes that patients failed to accepted the second stage of operation were no obvious liver hyperplasia, insufficient future liver remnant volume (FLRV), poor liver function and hepatic reserve function, complications and progression of tumor. Multivariate analysis showed that the risk factors affecting the second stage of operation were the maximum tumor diameter, the formation of tumor thrombus and the grade of complications of the first stage operation. **Conclusion** ALPPS should be selected carefully for patients with large tumor and portal vein thrombosis.

[**Key words**] associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy; liver cancer; future liver remnant volume; influencing factors

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81972760). Corresponding author: ZHANG Leida, E-mail: 2518569931@qq.com.

原发性肝癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一。肝脏恶性肿瘤的R0切除受未来残肝体积(future liver remnant volume, FLRV)的限制,FLRV不足常是外科切除的禁忌。我国肝癌患者大多数伴有不同程度的肝硬化,这与没有肝硬化基础的肝癌患者相比,行肝肿瘤切除手术要求保留更多的FLRV。而大部分患者发现时肿瘤体积大,FLRV不足,因此这部分患者往往无手术切除机会,预后差,是肝胆外科学者面临的科学问题。

联合肝脏分隔和门静脉结扎二步肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)为该部分患者带来根治性手术机会。该术式主要应用于FLRV不足[正常肝脏质地,FLRV/TLV(全肝体积,total liver volume)<30%,肝纤维化FLRV/TLV<40%被认为是FLRV不足]的肝癌患者[1]。将患者肝肿瘤切除手术分两期进行,一期手术将病侧肝脏与保留侧正常肝脏分割,同时病侧肝脏门静脉进行结扎,一段时间后待健侧肝脏代偿性增生FLRV达到可切除标准后再行二期手术切除病侧肝肿瘤。目前ALPPS临床技术已较成熟,相关研究也较好的阐明了促进剩余肝脏增生的机制。但ALPPS手术有一定的二期手术未完成率,而影响二期手术进行的原因目前未见明确的研究分析报道。本研究纳入2013年10月至2021年12月期间连续行ALPPS治疗的肝脏肿瘤患者的临床资料。收集统计患者未行二期手术的临床原因,分析影响二期手术进行的危险因素。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究采用横断面研究方法,纳入2013年10月至2021年12月期间我院行ALPPS手术治疗的肝脏肿瘤患者,共62例。纳入标准:①主要诊断为肝脏肿瘤;②手术方式为ALPPS;③FLRV不足(FLRV百分比即FLRV占标准肝体积百分比:肝硬化<40%,非肝硬化<30%)。排除行ALPPS但FLRV百分比>40%的肝脏肿瘤患者。共62例。收集统计患者未行二期手术的临床原因,分析比较患者的性别、年龄、肝硬化、乙肝情况、肿瘤直径、临床分期、Child-Pugh评分和肝脏分隔方式等基线特征、一期术前术后肝功能(转氨酶、胆红素和白蛋白水平)、一期术后FLRV增长情况、一期术后肿瘤情况、一期和二期手术的间隔时间、住院天数和术后并发症等临床资料。本研究通过陆军军医大学

第一附属医院伦理委员会审查(KY2021069)。

1.2 研究方法

1.2.1 患者 所有患者在接受 ALPPS 术前排除可能存在的远处转移,通过肝体积测算(Amira, Visage Imaging, Australia)计算 FLRV。患者 Child-Pugh 分级 A-B 级,未接受术前全身化疗。

1.2.2 外科手术 开腹 ALPPS 和腹腔镜 ALPPS 一期步骤:患者全身麻醉后,行右侧肋缘下切口进腹或者腹腔镜方式探查整个腹腔以排除肿瘤播种。评估肝脏质地,仔细检查门静脉系统以确定是否存在肝外侧支循环或门体分流。超声检查残余肝脏以排除可能存在的病灶,评估门静脉血流方向。显露肝门后,分离出门静脉右支并加以结扎(图 1A,a)。前入路法沿中肝静脉右侧 1 cm 进行肝脏分割,完全离断肝脏,直至显露肝后下腔静脉前壁。中肝静脉结扎或保存(图 1A,b~c)。

射频辅助 ALPPS(radiofrequency assisted ALPPS, RALPPS)一期步骤:取右上腹肋缘下切口入腹,超声探查肝脏及肿瘤情况。不游离肝脏,切除胆囊后解剖出右肝动脉、门静脉右支及右肝管。结扎门静脉右支(图 2A, a)。用射频装置(Habib 4X, RITA 4401L, AngioDynamics Inc,USA)沿预切割线烧灼,直达弹性束带的前壁,以在病一健侧肝叶间建立 1 条无血带(图 2A,b~d)。射频消融后行术中超声检查以确定两侧肝叶间无血液循环。于右肝动脉、右肝管及肝后隧道留置可吸收线(0 PDS)作为标记,肝门部及烧灼线表面放置防粘连膜后,关闭腹腔。

ALPPS 一期术后,每 7~10 d 进行 CT 扫描以监测 FLRV 的再生情况。一旦 FLRV 达到安全水平,即进行 ALPPS 二期手术。简要步骤如下:从原切口进腹,仔细分离粘连,循预置在右侧肝蒂的标记,解剖出肝门部结构,离断右肝蒂; 对于开腹或者腹腔镜 ALPPS,游离出右肝静脉并切断缝扎,切除病肝(图 1B, d~h);对于射频辅助 ALPPS,离断左右肝相连的肝脏组织直至下腔静脉表面,再游离出右肝静脉并切断缝扎,切除病灶,残肝创面妥善止血(图 2B,e~g)。

1.2.3 术后管理和随访 根据 Clavien-Dindo 分类法记录并分析并发症[2],根据“50-50”标准定义肝切除术后肝功能衰竭[3]。记录患者的术后住院时间、术后 1 天肝功能主要指标[主要包括谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白和总胆红素(total bilirubin, TBIL)],术后并发症情况(主要有肺部感染、出血、腹腔积液、胸腔积液等)。

1.3 统计学方法

本研究采用 R 4.0.3 统计软件处理数据。计量资料使用 Shapiro-Wilk 正态性检验判定正态性,如果符合正态分布,采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 t 检验;如果不符合正态分布,采用中位数(四分位数)表示,两组比较采用 Wilcoxon 检验。计数资料采用例数(%)表示,两组比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。影响二期手术进行的危险因素的多因素分析采用二元 Logistic 回归分析。$P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

共 62 例患者行 ALPPS 手术进行治疗。其中男性 54 例,女性 8 例。平均年龄(49.1±10.4)岁。开腹 ALPPS 9 例,RALPPS 29 例,腹腔镜 ALPPS 24 例。45 例患者成功行第二期手术,其一期和二期手术平均间隔等待时间为 21(17, 28)d。17 例患者未行二期手术,其中开腹 ALPPS 组 2 例,RALPPS 组 11 例,腹腔镜 ALPPS 组 4 例。

62 例患者中有 55 例原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC),4 例肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC),2 例转移性肝癌,1 例上皮样血管内皮瘤。乙肝表面抗原阳性患者 51 例。40 例患者有不同程度的肝硬化。肿瘤最大直径平均为(9.6±4.1)cm。13 例患者伴有门静脉癌栓形成。58 例患者巴塞罗那分期为 B~C 期。肿瘤均位于肝脏右叶,肿瘤侵犯肝段数目平均为 3 (2,4)个。一期术前 ICG R15 测值平均为 4.0%(3.0%,7.0%),一期术前 FLRV 百分比为 29.0%(25.0%,33.0%),60 例患者一期术前肝功能 Child-Pugh 分级为 A 级,2 例为 B 级(7 分)。具体见表 1。

2.2 患者手术结局

二期手术总体失败率为 27.4%(17/62),ALPPS 组二期失败率为 22.2%(2/9),RALPPS 组二期失败率为 37.9%(11/29),腹腔镜 ALPPS 组二期失败率为 16.7%(4/24),RALPPS 组二期手术失败率最高。

结果显示肿瘤最大直径和门静脉癌栓形成在二期手术组和未行二期手术组患者中差异具有统计学意义($P<0.05$)。年龄、性别和肝硬化程度等指标差异无统计学意义,具体见表 1。

2.3 患者术后肝功能指标的比较

所有患者一期术前和一期术后肝功能情况见表 2,结果提示二期手术组和未行二期手术组患者的一期术前白蛋白和总胆红素水平、一期术后谷草转氨酶和总胆红素水平差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。

表 1 ALPPS 患者人口统计学特征表[例(%),$\bar{x}\pm s$, $M(P_{25},P_{75})$]

项目	总体(n=62)	未行二期手术组(n=17)	二期手术组(n=45)	统计值	P
性别				0.35	0.556
女	8(12.9)	1(5.9)	7(15.6)		
男	54(87.1)	16(94.1)	38(84.4)		
年龄/岁	49.1±10.4	49.9±7.7	48.8±11.3	0.45	0.658
肿瘤侵犯肝段数目/个	3(2, 4)	4(2, 4)	2(2, 4)	0.71	0.480
肿瘤最大直径/cm	9.6±4.1	11.3±3.9	9.0±4.0	2.09	0.041
门静脉癌栓				7.58	0.006
无	49(79.0)	9(52.9)	40(88.9)		
有	13(21.0)	8(47.1)	5(11.1)		
肝硬化程度				1.46	0.227
无	22(35.5)	4(23.5)	18(40.0)		
有	40(64.5)	13(76.5)	27(60.0)		
临床巴塞罗那分期				4.65	0.098
A	4(6.5)	0	4(8.9)		
B	37(59.7)	8(47.1)	29(64.4)		
C	21(33.9)	9(52.9)	12(26.7)		
乙型肝炎表面抗原				0.15	0.701
阳性	51(82.3)	15(88.2)	36(80.0)		
阴性	11(17.7)	2(11.8)	9(20.0)		
一期术前肝功能评分/分				-	0.219
5	47(75.8)	11(64.7)	36(80.0)		
6	13(21.0)	6(35.3)	7(15.6)		
7	2(3.2)	0	2(4.4)		
一期术前 ICG(%)	4.0(3.0, 7.0)	6.0(3.0, 11.0)	4.0(3.0, 5.0)	1.36	0.174
一期术前剩余肝体积比(%)	29.0(25.0, 33.0)	27.0(25.0, 32.0)	29.0(24.0, 34.0)	−0.73	0.468
一期手术时长/分	242.4±63.5	219.8±66.4	251.0±60.9	−1.75	0.085
一期手术方式				3.13	0.209
开腹 ALPPS	9(14.5)	2(11.8)	7(15.6)		
RALPPS	29(46.8)	11(64.7)	18(40.0)		
腹腔镜 ALPPS	24(38.7)	4(23.5)	20(44.4)		
一期术中失血量/mL	200.0(112.5, 337.5)	200.0(100.0, 400.0)	200.0 (200.0, 300.0)	−0.04	0.968
患者总住院天数/d	42.0(24.0, 52.2)	35.0 (24.0, 63.0)	43.0 (30.0, 48.0)	0.19	0.850
肿瘤类型				-	-
右肝上皮样血管内皮瘤	1(1.6)	0	1(2.2)		
右肝内胆管细胞癌	4(6.4)	0	4(8.9)		
原发性肝癌	55(88.7)	16(94.1)	39(86.7)		
右肝转移癌	2(3.3)	1(5.9)	1(2.2)		

表 2 ALPPS 患者一期术前、术后肝功能情况[$\bar{x}\pm s$, $M(P_{25},P_{75})$]

指标	未行二期手术组(n=17)	二期手术组(n=45)	统计值	P
术前谷丙转氨酶/IU·L^{-1}	56.0 (34.0, 64.9)	40.0 (27.9, 61.5)	0.96	0.336
术前谷草转氨酶/IU·L^{-1}	60.0 (39.0, 83.2)	41.0 (31.4, 67.0)	1.75	0.080
术前白蛋白/g·L^{-1}	38.7±3.1	41.4±4.3	−2.33	0.023
术前总胆红素/μmol·L^{-1}	20.3(16.6, 27.9)	14.6(11.4, 20.2)	2.64	0.008
术后谷丙转氨酶/IU·L^{-1}	567.0 (322.0, 879.0)	395.0 (296.2, 598.4)	1.70	0.090
术后谷草转氨酶/IU·L^{-1}	743.0 (489.3, 1 069.8)	505.0 (284.2, 707.0)	2.53	0.011
术后白蛋白/g·L^{-1}	31.0±5.5	32.7±4.0	−1.31	0.195
术后总胆红素/μmol·L^{-1}	26.7(17.4, 37.5)	18.8(13.1, 24.9)	2.21	0.027

2.4 患者术后并发症的比较

我们统计了 ALPPS 患者一期术后并发症发生的情况。结果显示肺部炎症、胸水、腹水为常见并发症。其中一期术后腹水两组患者差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 ALPPS 患者一期术后并发症情况[例(%)]

项目	未行二期手术组($n=17$)	二期手术组($n=45$)	统计值	P
肺部感染			-	0.324
无	9(52.9)	20(44.4)		
有	8(47.1)	25(55.6)		
腹腔感染			-	0.328
无	17(100.0)	43(95.6)		
有	0	2(4.4)		
胸水			-	0.465
无	4(23.5)	8(17.8)		
有	13(76.5)	37(82.2)		
腹水			-	0.038
无	2(11.8)	14(31.1)		
有	15(88.2)	31(68.9)		
出血			-	0.274
无	16(94.1)	45(100.0)		
有	1(5.9)	0		
死亡			-	0.274
无	16(94.1)	45(100.0)		
有	1(5.9)	0		
发热			-	0.566
无	16(94.1)	40(88.9)		
有	1(5.9)	5(11.1)		

我们进一步统计分析了严重并发症发生情况,结果显示未行二期手术组患者发生Ⅲ级及以上并发症 11 例,二期手术组患者仅有 4 例发生Ⅲ级及以上并发症,两组患者Ⅲ级及以上并发症发生率差异具有显著统计学意义($P<0.001$)。见表 4。

表 4 ALPPS 患者一期术后严重并发症统计表[例(%)]

指标	未行二期手术组($n=17$)	二期手术组($n=45$)	统计值	P
并发症等级			18.027	<0.001
<Ⅲ级	6(35.3)	41(91.1)		
≥Ⅲ级	11(64.7)	4(8.9)		

注:根据 Clavien-Dindo grade 进行分级

2.5 一期术后未能行二期手术的原因及影响因素分析

我们进一步分析一期术后未能行二期手术的主要临床结局原因,结果显示主要临床因素为肝脏未明显增生、FLRV 不足、肝脏功能和肝脏储备功能差、并发症发生和肿瘤进展。具体见表 5。

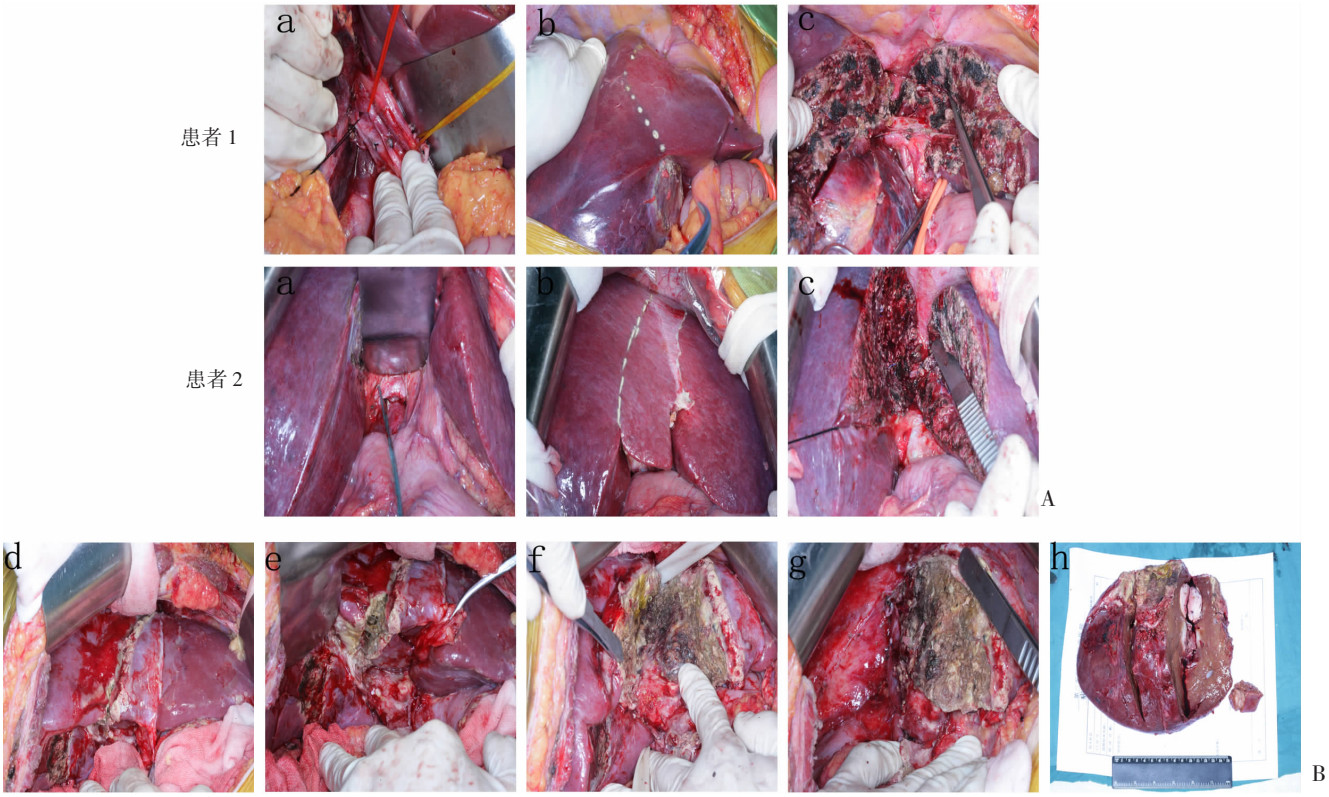
上述因素是临床结局,这些临床结局决定患者无法行二期手术。因此我们进一步分析了影响二期手术进行的危险因素,我们将肿瘤最大直径、癌栓形成、一期术前白蛋白、一期术前总胆红素水平和并发症等级进行二元 Logistic 回归分析,结果显示肿瘤直径、癌栓形成和并发症的等级是影响二期手术能否进行的独立影响因素(均 $P<0.05$)。见表 6。

表 5 一期术后未行二期手术的临床原因

病例	一期手术方式	未行二期手术原因
1	开腹 ALPPS	ICG R15 持续高(27%),顽固性胸腹水,C 级肝功能
2	开腹 ALPPS	FLRV 不足
3	RALPPS	ICG R15 持续高(16.8%),FLRV 34%(术后 1 月余),B 级肝功能
4	RALPPS	门静脉主干、右支癌栓形成,左肝转移灶
5	RALPPS	失访
6	RALPPS	胆红素持续高,300 μmol/L 以上,C 级肝功能
7	RALPPS	ICG R15 持续高(17.3%),FLRV 不足,腹水,C 级肝功能
8	RALPPS	C 级肝功能
9	RALPPS	ICG R15 持续高(21.3%),FLRV 不足
10	RALPPS	死亡
11	RALPPS	ICG R15 持续高(17%),回肠末端出血,肝右叶病灶增大,左肝多发转移灶
12	RALPPS	右侧胸腔大量积液、大量腹水,凝血功能差
13	RALPPS	剖腹探查发现肝内多发转移
14	腹腔镜 ALPPS	多器官功能衰竭,自动出院
15	腹腔镜 ALPPS	FLRV 不足
16	腹腔镜 ALPPS	门静脉主干血栓,海绵样变,FLRV 不足
17	腹腔镜 ALPPS(中转开腹)	FLRV 不足,腹水,左肝内叶转移病灶

表 6 影响 ALPPS 二期手术进行的危险因素分析

危险因素	*B*	*SE*	*Z*	*P*	*OR*(95%*CI*)
肿瘤最大直径	−0.29	0.14	−2.16	0.031	0.75(0.57~0.97)
癌栓形成	−1.94	0.96	−2.02	0.044	0.14(0.02~0.95)
一期术前白蛋白水平	−0.01	0.12	−0.10	0.922	0.99(0.78~1.25)
一期术前总胆红素水平	−0.05	0.05	−0.84	0.399	0.96(0.86~1.06)
并发症等级(<Ⅲ级/≥Ⅲ级)	−3.65	1.21	−3.01	0.003	0.03(0~0.28)



A:两例患者一期手术过程图片 a:游离肝门,门静脉右支结扎,b:肝脏表面画出预切除线,c:沿预切除线离断肝脏实质,行肝脏分割;B:二期手术过程图片 d:开腹后游离粘连,显示肝脏分割线,e~f:分离肝脏分割断面的粘连,g:切除肿瘤后显示肝脏断面,h:切除肿瘤剖面大体观察

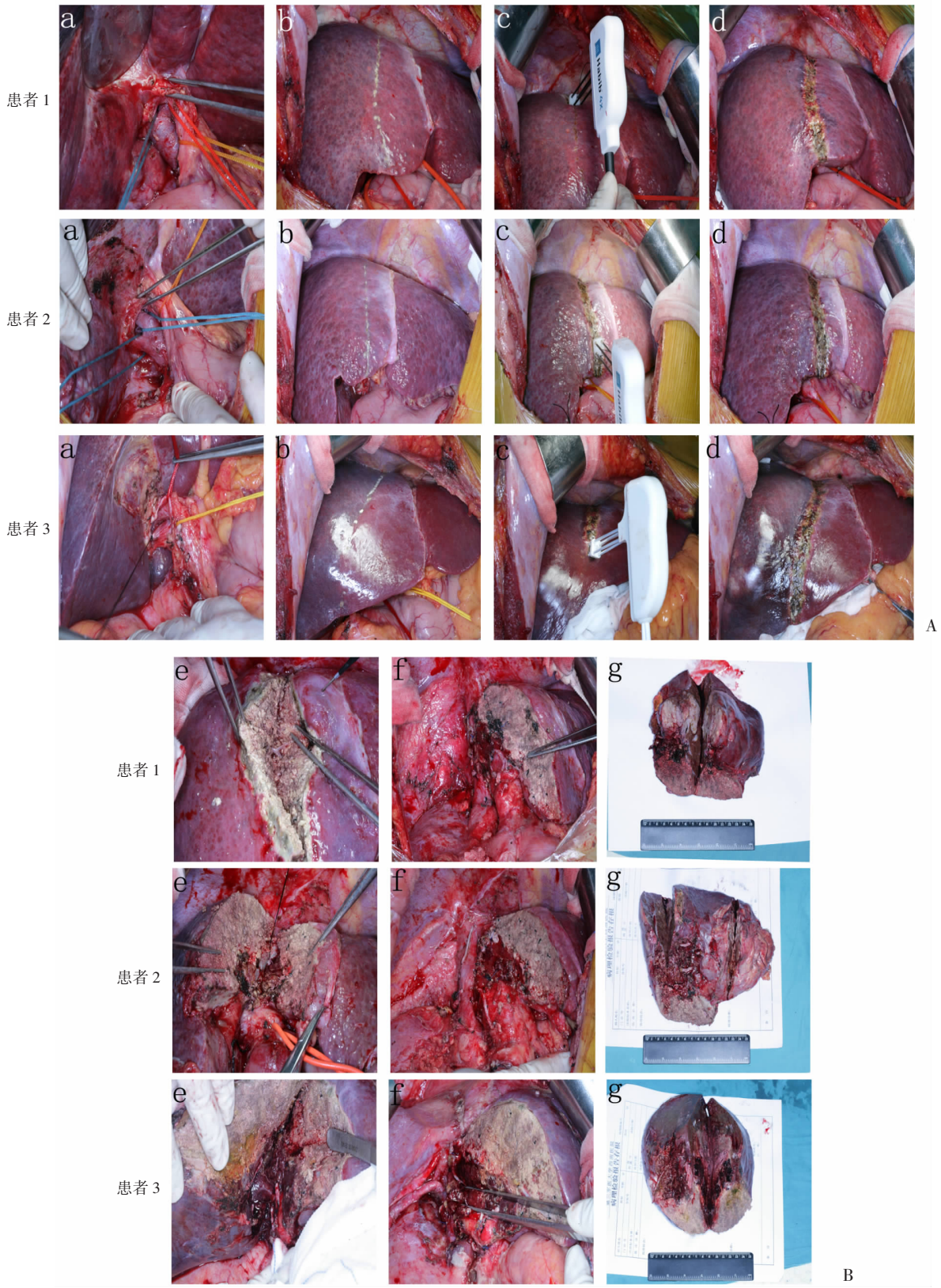
图 1 开腹 ALPPS 一期和二期手术过程术中典型图片

3 讨论

ALPPS 手术可在短期内诱导剩余肝脏显著增生[4]。SCHADDE 等[5]多中心临床研究结果显示 ALPPS 手术一期术后 7 d 内 FLRV 可增加 80%。ALPPS 手术肿瘤根治切除率高达 90%~100%[6],让因 FLRV 不足而无法行常规同期根治性切除的肝癌患者有了治愈的希望,能够提高进展期原发性和继发性肝癌的可切除率,显著改善病人生存。文献报道 ALPPS 术后的长期生存率明显优于 TACE,与常规同期肝癌切除术后的长期生存率相似,认为 ALPPS 是选择性无法同期切除的肝癌患者的可行治疗方案[4,7]。

由于 ALPPS 手术过程本身涉及两期手术,因此存在一期术后因为各种原因导致二期手术有可能不能完成。目前文献报道 ALPPS 二期手术完成率和 R0 切除率分别达 97%和 91%[8]。但该综述总结的文献大多数是国外文献,病种为直肠癌肝转移,因此二期手术完成率较高,且有国外指南已将 ALPPS 术式列入直肠癌肝转移的手术治疗。国内文献报道肝癌 ALPPS 二期手术完成率约为 66.7%[9]。但是从我们中心结果来看,ALPPS 二期手术完成率和 R0 切除率分别达 72.6%(45/62)和 100%。

剩余肝脏增生到足够体积是 ALPPS 二期手术能够进行的主要因素之一。文献指出肝脏分隔方式、采用腹腔镜、肝硬化和新辅助化疗为可能影响 ALPPS 一期术后剩余肝脏增生的临床因素,但需大样本或前瞻性研究进一步明确[10]。此外,增加残余肝脏血供是促进 ALPPS 一期术后剩余肝脏增生的关键因素[11]。在基础研究方面,研究指出骨髓来源肝血窦内皮祖细胞参与 ALPPS 术后肝脏的快速再生[12]。



A:代表每例患者一期手术过程图片;B:代表每例患者二期手术过程图片 a:游离肝门,门静脉右支结扎,b:肝脏表面画出预切除线,c:沿预切除线行射频消融凝固肝脏实质,d:建立的消融带;e:开腹后沿消融带离断肝脏实质,f:切除肿瘤后显示肝脏断面,g:切除肿瘤剖面大体观

图 2 RALPPS 一期和二期手术过程术中典型图片

肿瘤进展是影响 ALPPS 二期手术成功进行的另外一个因素。但其实 ALPPS 一期术后剩余肝脏快速急剧增生可以避免过长的手术间隔时间导致肿瘤进展而失去二期手术机会,手术时间间隔长的主要因素之一也就是剩余肝脏增生不足,没有达到肝切除的条件而无法实施二期手术,进而肿瘤有可能发生发展。因为 ALPPS 一期手术没有切除肿瘤,而是行门静脉结扎,因此与 TACE 原理一样,缺血缺氧环境有可能促进肿瘤发生进展。因此一期术后肿瘤出现肝内转移,特别是预留侧肝脏的转移是影响二期手术进行的临床因素。

并发症的发生也是影响 ALPPS 二期手术成功进行的一个因素。ALPPS 一期术后常见并发症为肺部炎症、胸水[13]。我们结果显示未行二期手术组患者发生腹水的比例高于二期手术组患者,差异具有统计学意义。此外,未行二期手术组患者一期术后发生 III 级及以上并发症的比例也高于二期手术组患者,差异具有显著统计学意义。因此,严重并发症的发生可能是导致二期手术不能进行的临床原因。本研究发现未能成功行二期手术的直接临床原因为肝脏未明显增生,肝储备功能差,严重并发症发生和肿瘤进展。进一步多因素分析结果显示肿瘤直径、癌栓形成和并发症的等级是影响二期手术能否进行的独立影响因素。

在肝脏分隔方式方面,有文献指出由于 RALPPS 一、二期手术间隔等待时间较长,因此不建议肝癌患者采用 RALPPS 手术[14]。我们结果也提示未能行二期手术的患者主要集中在 RALPPS 组。射频消融肝实质建立隔离带时能刺激肝细胞再生,但是建立消融隔离带时消融肝脏的时间短,刺激肝细胞增生的持续作用时间也短,此外,该方式没有完全阻断肝实质间血液侧支循环,无法使门静脉血完全供给剩余肝脏。因此 RALPPS 一期术后出现肝脏增生不明显的原因可能是射频消融刺激肝细胞增生的效果无法代偿肝实质没有完全分割阻断门静脉侧支循环带来的不良影响,因此部分患者,特别是肝硬化很重的患者肝脏增生能力较差。因此我们对于 ALPPS 一期术后肝脏增生不明显的患者可以采用经皮穿刺多次补救性射频消融刺激残余肝脏增生[15]。因为射频消融能够活化成纤维细胞和巨噬细胞,能够诱导肝细胞增殖[16],另一方面,射频消融可增加循环 IL-6[17-18],IL-10[17] 以及 TNF-α[18] 的水平,而这些因子可明显刺激肝脏增生。此外,RALPPS 术后可见肝组织库普弗细胞浸润,且库普弗细胞缺失会显著抑制细胞因子表达并延迟肝再生[18]。目前 RALPPS 治疗边缘不可切除的肝癌是安全可行的[19-20],但可能需要选择合适的患者。

随着 ALPPS 技术的发展,一期手术方式越来越微创化,诞生了很多改良式 ALPPS 技术,具有代表性的有 RALPPS、TACE 联合选择性门静脉栓塞[21],经皮微波或射频消融肝实质分隔联合门静脉栓塞[22]。这些微创的一期手术在肝癌分步肝切除中应用越来越广泛,但是还需大样本、长期随访的结果进一步证实其安全性和有效性。我们认为 ALPPS 手术在不可同期一步切除的肝癌患者的治疗中可能发挥越来越大的作用,而且一期手术使用微创的方法可能会改善预后,降低并发症发生率。

志谢:感谢陆军军医大学第一附属医院肝胆外科季渝军提供肝体积测算服务

参考文献:

[1] CLAVIEN P A, PETROWSKY H, DEOLIVEIRA M L, *et al*. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation[J]. N Engl J Med, 2007, 356(15): 1545-1559. DOI: 10.1056/NEJMra065156.

[2] KATAYAMA H, KUROKAWA Y, NAKAMURA K, *et al*. Extended Clavien-Dindo classification of surgical complications: Japan Clinical Oncology Group postoperative complications criteria[J]. Surg Today, 2016, 46(6): 668-685. DOI: 10.1007/s00595-015-1236-x.

[3] KAMBAKAMBA P, STOCKER D, REINER C S, *et al*. Liver kinetic growth rate predicts postoperative liver failure after ALPPS[J]. HPB (Oxford), 2016, 18(10): 800-805. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.07.005.

[4] WANG Z, PENG Y F, HU J W, *et al*. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy for unresectable hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a single center study of 45 patients[J]. Ann Surg, 2020, 271(3): 534-541. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002942.

[5] SCHADDE E, RAPTIS D A, SCHNITZBAUER A A, *et al*. Prediction of mortality after ALPPS stage-1: an analysis of 320 patients from the international ALPPS registry[J]. Ann Surg, 2015, 262(5): 780-785; discussion 785-786. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001450.

[6] SCHADDE E, ARDILES V, ROBLES-CAMPOS R, *et al*. Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry[J]. Ann Surg, 2014, 260(5): 829-836; discussion 836-838. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000947.

[7] DENG Z F, JIN Z R, QIN Y H, *et al*. Efficacy of the association liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy for the treatment of solitary huge hepatocellular carcinoma: a retrospective single-center study[J]. World J Surg Oncol, 2021, 19(1): 95. DOI: 10.1186/s12957-021-02199-1.

[8] SCHADDE E, SCHNITZBAUER A A, TSCHUOR C, *et al*. Systematic review and meta-analysis of feasibility, safety, and efficacy of a novel procedure: associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy[J]. Ann Surg Oncol, 2015,

22(9): 3109-3120. DOI: 10.1245/s10434-014-4213-5.

[9] 吴心强, 陈亚进. 肝硬化肝再生的研究进展[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(2): 210-214. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.02.019.
WU X Q, CHEN Y J. Research progress in liver regeneration of cirrhosis[J]. Chin J Dig Surg, 2017, 16(2): 210-214. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.02.019.

[10] 林为东, 莫经刚. ALPPS 促进剩余肝脏快速增生机制及相关因素研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(8): 1065-1070. DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2017.08.016.
LIN W D, MO J G. Mechanisms of ALPPS promoting rapid hypertrophy of future liver remnant and relevant factors: recentadvances[J]. Chin J Gen Surg, 2017, 26(8): 1065-1070. DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2017.08.016.

[11] 金望迅, 王兵, 黄灵, 等. 影响二步肝切除术肝脏再生的主要因素研究[J]. 中华全科医学, 2019, 17(6): 927-931, 1032. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000827.
JIN W X, WANG B, HUANG L, *et al*. A retrospective study on the key factors that influence the liver regeneration after the stage-1 associating liver partition and portal ligation for staged hepatectomy[J]. Chin J Gen Pract, 2019, 17(6): 927-931, 1032. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000827.

[12] 黄粲宸, 黄民, 肖乐, 等. ALPPS 一期术后刺激残肝再生及其相关因素的研究[J]. 第三军医大学学报, 2018, 40(13): 1198-1204. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201803122.
HUANG C C, HUANG M, XIAO L, *et al*. Liver regeneration and related factors after first step of ALPPS surgery in SD rats[J]. J Third Mil Med Univ, 2018, 40(13): 1198-1204. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201803122.

[13] 曹永, 揭彬, 郑树国, 等. 26 例肝癌行 ALPPS 围手术期并发症的观察分析[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(15): 1491-1496. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201902155.
CAO Y, JIE B, ZHENG S G, *et al*. Clinical analysis of perioperative complications of 26 cases of liver cancer after ALPPS[J]. J Third Mil Med Univ, 2019, 41(15): 1491-1496. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201902155.

[14] ZHANG J W, HUANG H C, BIAN J, *et al*. Safety, feasibility, and efficacy of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy in treating hepatocellular carcinoma: a systematic review[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(19): 1246. DOI: 10.21037/atm-20-2214.

[15] 王强, 闫军, 冯晓彬, 等. 补救性射频消融或门静脉栓塞术联合射频辅助肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术治疗肝硬化肝癌[J]. 中华消化外科杂志, 2016, 15(5): 455-460. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.05.011.
WANG Q, YAN J, FENG X B, *et al*. Remedial radiofrequency ablation or portal vein embolization combined with radiofrequency ablation-assistant associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma with cirrho[J]. Chin J Dig Surg, 2016, 15(5): 455-460. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.05.011.

[16] ROZENBLUM N, ZEIRA E, BULVIK B, *et al*. Radiofrequency ablation: inflammatory changes in the periablative zone can induce global organ effects, including liver regeneration[J]. Radiology, 2015, 276(2): 416-425. DOI: 10.1148/radiol.15141918.

[17] ERINJERI J P, THOMAS C T, SAMOILIA A, *et al*. Image-guided thermal ablation of tumors increases the plasma level of interleukin-6 and interleukin-10[J]. J Vasc Interv Radiol, 2013, 24(8): 1105-1112. DOI: 10.1016/j.jvir.2013.02.015.

[18] ZHANG W K, ZHU X W, TANG Y, *et al*. Kupffer cells depletion alters cytokine expression and delays liver regeneration after Radio-frequency-assisted Liver Partition with Portal Vein Ligation[J]. Mol Immunol, 2022, 144: 71-77. DOI: 10.1016/j.molimm.2022.02.016.

[19] GALL T M, SODERGREN M H, FRAMPTON A E, *et al*. Radio-frequency-assisted Liver Partition with Portal vein ligation (RALPP) for liver regeneration[J]. Ann Surg, 2015, 261(2): e45-e46. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000607.

[20] WANG Q, YAN J, FENG X B, *et al*. Safety and efficacy of radiofrequency-assisted ALPPS (RALPPS) in patients with cirrhosis-related hepatocellular carcinoma[J]. Int J Hyperthermia, 2017, 33(7): 846-852. DOI: 10.1080/02656736.2017.1303752.

[21] 陈耿, 张琳, 周毅, 等. 联合同期超选择性肝动脉栓塞和门静脉栓塞的二步肝切除术治疗合并肝硬化的原发性肝癌[J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25(4): 249-253. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2019.04.003.
CHEN G, ZHANG L, ZHOU Y, *et al*. Simultaneous superselective hepatic arterial and portal vein embolization for stagedhepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and cirrhosis[J]. Chin J Hepatobil Surg, 2019, 25(4): 249-253. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2019.04.003.

[22] 张远标, 洪德飞, 黄东胜, 等. 经皮微波或射频消融肝实质分隔联合门静脉栓塞计划性肝切除术治疗肝硬化肝癌[J]. 中华消化外科杂志, 2016, 15(5): 510-514. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.05.020.
ZHANG Y B, HONG D F, HUANG D S, *et al*. Percutaneous microwave or radiofrequency ablation liver partition and portal vein embolization for planned hepatectomy[J]. Chin J Dig Surg, 2016, 15(5): 510-514. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.05.020.

(**收稿**:2022-06-14;**修回**:2023-02-20)

(编辑 邓强庭)