

门静脉限流联合肝动脉结扎对肝再生及肝细胞肝癌发展影响的实验研究

张文卓¹, 侯栋升¹, 李超², 王辉², 邵永², 朱孝成², 姚立彬²

(1. 徐州医科大学, 江苏 徐州 221000; 2. 徐州医科大学附属医院, 江苏 徐州 221000)

摘要: [目的] 研究门静脉限流联合肝动脉结扎对肝再生及肝细胞肝癌发展的影响。[方法] 使用 McA-RH7777 肝癌细胞系悬液原位种植于大鼠肝左叶所成功建立的 40 只肝细胞肝癌大鼠随机分为假手术组 (Sham 组)、肝动脉结扎组 (HAL 组)、门静脉结扎组 (PVL 组)、门静脉限流+肝动脉结扎组 (PVRHAL 组), 每组 10 只。Sham 组仅做开关腹处理; HAL 组和 PVL 组均先结扎肝乳头叶及右外侧叶和三角叶的门静脉分支, 然后对 HAL 组行肝左动脉结扎, 及 PVL 组行门静脉左支结扎后关腹; PVRHAL 组在 HAL 组的基础上, 使用直径为 0.6mm 细针与门静脉左支捆绑结扎后拔出细针完成限流, 关腹。观察术后第 7 d 各组大鼠肝左叶肿瘤变化及肝中叶增生情况并计算肝再生率, 肝脏病理组织学变化及免疫组化结果等。[结果] PVRHAL 组肿瘤长径较术前增长 (1.60 ± 0.84) mm, VEGF 阳性率为 $26.91\% \pm 8.37\%$, 明显低于 Sham 组 $[(6.15 \pm 2.86) \text{ mm}, 37.69\% \pm 8.26\%]$ ($P=0.039, 0.003$) 和 PVL 组 $[(11.80 \pm 8.94) \text{ mm}, 39.76\% \pm 8.10\%]$ ($P<0.001, P=0.001$), 与 HAL 组 $[(1.40 \pm 1.13) \text{ mm}, 24.24\% \pm 5.32\%]$ 相比差异无统计学意义 ($P=0.925, 0.439$)。PVRHAL 组肝中叶重量、肝再生率和 Ki-67 阳性率分别为 $(5.78 \pm 1.42) \text{ g}, 198.32\% \pm 72.13\%, 50.51\% \pm 7.38\%$, 明显高于 Sham 组 $[(2.53 \pm 0.50) \text{ g}, 30.94\% \pm 24.86\%, 3.14\% \pm 1.13\%]$ (P 均 <0.001) 及 HAL 组 $[(2.93 \pm 0.58) \text{ g}, 53.09\% \pm 29.83\%, 3.68\% \pm 1.28\%]$ (P 均 <0.001), 但低于 PVL 组 $[(6.55 \pm 1.68) \text{ g}, 232.81\% \pm 81.66\%, 66.14\% \pm 10.74\%]$ ($P=0.145, 0.191, P<0.001$)。[结论] 门静脉限流联合肝动脉结扎能够在有效诱导预留侧肝叶代偿性增生的同时抑制阻塞侧肝叶肿瘤 (以肝动脉供血为主肝细胞肝癌) 的生长。

关键词: 门静脉限流; 肝动脉结扎; 肝再生; 肿瘤发展; 大鼠

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)08-0654-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.08.B009

Effect of Portal Vein Restriction Combined with Hepatic Artery Ligation on Liver Regeneration and Development of Hepatocellular Carcinoma in Rats

ZANG Wen-zhuo¹, HOU Dong-sheng¹, LI Chao², WANG Hui², SHAO Yong², ZHU Xiao-cheng², YAO Li-bin²

(1. Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China; 2. Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China)

Abstract: [Objective] To investigate the effect of portal vein restriction combined with hepatic artery ligation on liver regeneration and development of hepatocellular carcinoma in rats. [Methods] Rat hepatocellular carcinoma (HCC) McA-RH7777 cells were inoculated in the left lobe of the liver of male AD rats to establish HCC model. Forty HCC rats were randomly divided into Sham operation group (Sham group), hepatic artery ligation group (HAL group), portal vein ligation group (PVL group), and portal vein restriction combined with hepatic artery ligation group (PVRHAL group), with 10 rats in each group. The sham surgery was performed in Sham group; in HAL group and PVL group portal vein branches in the hepatic papillary lobe, right lateral lobe and triangular lobe were ligated, then left hepatic artery ligation was performed in HAL group and left portal vein ligation was performed in PVL group; in the PVRHAL group, on the basis of HAL group, a fine needle with a diameter of 0.6 mm was used to bind and ligate the left portal vein. The tumor size in the left lobe and the hyperplasia of the middle lobe of the liver in each group were observed on d7 after the operation, and the liver regeneration rate, liver histopathological changes and immunohistochemical results were analyzed. [Results] The tumor diameter of PVRHAL group was (1.60 ± 0.84) mm and the positive rate of VEGF was $26.91\% \pm 8.37\%$, which were significantly lower than those of Sham group $[(6.15 \pm 2.86) \text{ mm and } 37.69\% \pm 8.26\%]$ ($P=0.039, 0.003$) and PVL group $[(11.80 \pm 8.94) \text{ mm and } 39.76\% \pm 8.10\%]$ ($P<0.001, P=0.001$); but had no significant differ-

基金项目: 徐州市科技计划项目重点研发计划 (KC17201)

通信作者: 姚立彬, 副主任医师, 副教授, 博士; 徐州医科大学附属医院普外科, 江苏省徐州市淮海西路 99 号 (221000); E-mail: yaolibin_123@126.com

收稿日期: 2020-07-23; **修回日期:** 2021-02-18

ences with HAL [(1.40±1.13) mm and 24.24%±5.32%; $P=0.925, 0.439$]. The median liver weight, liver regeneration rate and ki-67 positive rate in PVRHAL group were (5.78±1.42) g, 198.32%±72.13% and 50.51%±7.38%, respectively, which were significantly higher than those in Sham group [(2.53±0.50) g, 30.94%±24.86% and 3.14%±1.13%, respectively; all $P<0.001$] and HAL group [(2.93±0.58) g, 53.09%±29.83% and 3.68%±1.28%, respectively; all $P<0.001$], however, it was lower than those in PVL group [(6.55±1.68) g, 232.81%±81.66% and 66.14%±10.74%; $P=0.145, 0.191, P<0.001$]. [Conclusion] Portal vein restriction combined with hepatic artery ligation can effectively induce compensatory hyperplasia in the reserved hepatic lobe and inhibit the growth of tumor in the blocked hepatic lobe in rats with hepatocellular carcinoma.

Subject words: portal vein restriction; hepatic artery ligation; liver regeneration; tumor development; rat

选择性门静脉栓塞 (portal vein embolization, PVE)或选择性门静脉结扎(portal vein ligation, PVL)被肝胆外科医生广泛应用于需接受大范围肝切除手术而剩余肝体积不足的患者,通过术前实施 PVE/PVL,使阻塞侧肝叶萎缩,对侧预留肝叶体积代偿性增大,满足手术需要,此项技术使部分原本因剩余肝体积不足无法实施手术的患者重新获得了手术机会,开创了肝胆外科领域的一项创举^[1-2]。然而,术前 PVE 或 PVL 本身也存在一些缺点,如等待时间过长、肿瘤性疾病进展等;尤其对于以肝动脉血供为主的原发性肝细胞肝癌病例,术前行 PVE/PVL 后,因阻塞侧肝叶肝动脉血流反射性增加 (Buffer 效应),使肿瘤在等待肝再生期间可能更加容易发生进展,最终失去手术机会^[3-4]。鉴于此,本研究通过对拟阻塞侧肝叶(肿瘤侧)实施门静脉限流联合肝动脉结扎(阻断肿瘤动脉血供),观察其对肿瘤发展及肝再生的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

McA-RH7777 肝癌细胞系制备 0.2 ml 细胞悬液,含细胞数 $8\times 10^6\sim 10\times 10^6$ 个,采用开腹法 1 h 内种植于大鼠肝左叶建立大鼠肝细胞肝癌模型,超声检查建模成功的雄性 SD 肝细胞肝癌大鼠 40 只,体重 (280.40±13.19) g,并确认肿瘤内部以肝动脉供血为主。

1.2 方法

1.2.1 实验分组

将 40 只大鼠随机分为假手术组(Sham 组)、肝

动脉结扎组(HAL 组)、门静脉结扎组(PVL 组)、门静脉限流+肝动脉结扎组(PVRHAL 组) 4 组,每组 10 只。各组大鼠均于术前 2 h 禁水,8 h 禁食。

1.2.2 手术方式

采用七氟烷吸入麻醉,麻醉成功后,将大鼠妥善固定在手术操作台上,消毒、铺无菌洞巾,打开原腹部切口并向下方延伸,自制腹腔拉钩牵开腹壁以充分暴露肝脏及肝门部血管。先观察并使用游标卡尺测量肿瘤长径进行记录,然后行以下操作:①Sham 组:仅做开腹处理;②HAL 组:先结扎供应肝乳头叶及三角叶和右外侧叶的门静脉血管,然后再结扎肝左动脉后关腹;③PVL 组:使用②中方法先结扎供应肝乳头叶及三角叶和右外侧叶的门静脉血管,然后再结扎门静脉左支后关腹;④PVRHAL 组:经游标卡尺测量大鼠门静脉直径约为 (1.21±0.11) mm,在②的基础上参照 Yokoyama 等^[5]限流技术使用直径为 0.6 mm 细针与门静脉左支捆绑结扎后拔出细针完成限流,关腹(Figure 1~3)。

血管处理完成后,使用超声血流仪(动物血管血流测量仪)探测 PVL 组及 PVRHAL 组两组肝门静脉左支结扎或限流前后其内血流量。结果显示:两组结扎或限流前肝门静脉左支内血流量平均为 (6.35±0.50) ml/min;PVL 组肝门静脉左支结扎后其内无血流通, PVRHAL 组肝门静脉左支限流完成后其内血流量平均为 (2.23±0.62) ml/min,约为限流前的 35%,即限流程度约为 65%(1%~35%)。

1.2.3 标本留置

各组大鼠分别于术后第 7 天称重,麻醉后开腹观察肝脏大体形态并使用游标卡尺再次测量肿瘤长径,抽取下腔静脉血离心后留置血浆标本于 -80 ℃

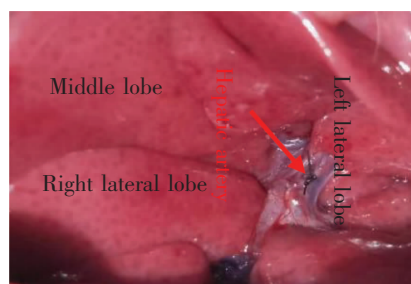


Figure 1 HAL group: ligation of left hepatic artery

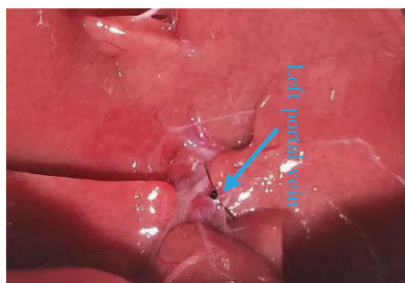


Figure 2 PVL group: ligation of the left portal vein

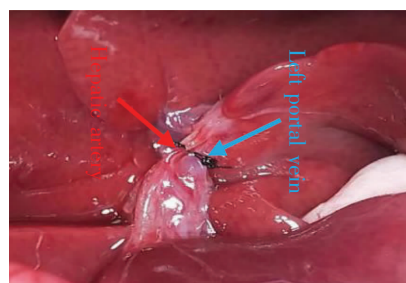


Figure 3 PVRHAL group: Portal vein restriction combined with hepatic artery ligation

冰箱中以备用肝功能和细胞因子浓度检测, 切除整个肝脏后使用电子天平称量全肝重量及预留侧肝叶(肝中叶)重量, 并剪取部分肝中叶及肝左叶肿瘤组织放于 4% 甲醛溶液中固定保存, 待行 HE 染色及 Ki-67(肝中叶)或 VEGF(肝左叶肿瘤组织)免疫组化染色。

1.2.4 观察指标

(1) 各组大鼠肿瘤变化情况。(2) 计算肝中叶肝再生率(HRR), 公式为: $HRR = (W_A - W_1) / W_1 \times 100\%$, 其中 W_A 代表检测时所称量的肝中叶重量(g), W_1 代表术前预估的肝中叶重量(g), 当大鼠体重在 250~280 g 之间时, 肝中叶重量(W_1) 约为大鼠体重的 0.74%^[6]。(3) 血清肝功能[天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)]及细胞因子[白介素-6(IL-6)、肝细胞生长因子(HGF)]浓度。(4) 肝中叶和肝左叶肿瘤组织 HE 染色病理组织学变化及免疫组化染色结果。

1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 统计学软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示; 计数资料多组比较

使用单因素方差分析(One-Way ANOVA), 假设检验水准按照 $\alpha=0.05$ 判定, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 肝中叶大体形态及肝左叶肿瘤变化情况

Sham 组及 HAL 组肝中叶较术前无明显改变; PVL 组及 PVRHAL 组肝中叶肥厚, 肝缘圆钝, 体积较术前明显增大, 未见明显转移病灶。Sham 组和 PVL 组肝左叶肿瘤较术前明显增大, 部分标本肿瘤组织表面可出现黄色坏死灶。HAL 组和 PVRHAL 组肝左叶肿瘤较术前增大不明显, 部分标本肿瘤组织几乎全部坏死(Figure 4)。

Sham 组、HAL 组、PVL 组、PVRHAL 组 4 组术前肿瘤长径均值分别为 (12.46 ± 2.64) mm、 (12.59 ± 2.63) mm、 (11.74 ± 1.74) mm 和 (12.09 ± 1.87) mm, 差异无统计学意义($P=0.833$); 术后第 7 d, PVRHAL 组肿瘤长径为 (13.69 ± 2.29) mm, 较术前增长 (1.60 ± 0.84) mm, 明显低于 Sham 组 $[(18.61 \pm 2.94)$ mm, (6.15 ± 2.86) mm] $(P=0.030, 0.039)$ 和 PVL 组 $[(23.54 \pm$

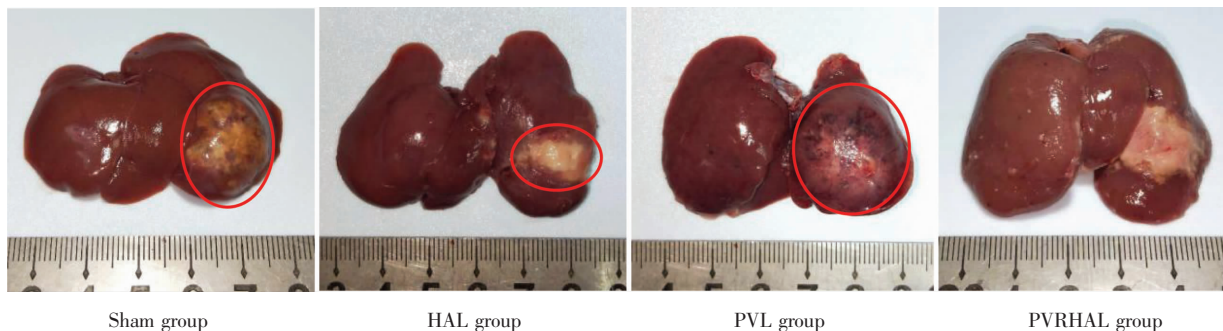


Figure 4 Liver middle lobe and left lobe tumors of the different group on the 7th day after surgery

8.63) mm, (11.80±8.94) mm] (P 均<0.001),与 HAL 组 [(13.99±2.48) mm, (1.40±1.13) mm] 相比差异无统计学意义 ($P=0.891, 0.925$) (Figure 5)。

2.2 肝中叶增生指标

PVRHAL 组肝中叶重量、肝中叶占全肝重量百分比和肝中叶肝再生率均明显高于 Sham 组 (P 均<0.001) 和 HAL 组 (P 均<0.001), 低于 PVL 组 ($P=0.145, 0.307, 0.191$) (Table 1)。

2.3 血清肝功能水平及细胞因子浓度

PVRHAL 组 AST 值和 ALT 值低于 Sham 组 ($P=0.025, 0.037$) 和 HAL 组 ($P=0.017, 0.012$), 与 PVL 组相比无统计学差异 ($P=0.774, 0.748$); 4 组间 ALB 和 TBIL 值均无明显统计学差异 ($P=0.151, 0.589$) (Table 2), PVRHAL 组血清 IL-6 和 HGF 浓度分别为 (47.54±14.27) pg/ml 和 (720.66±187.38) pg/ml, 高于 Sham 组 [(19.87±5.14) pg/ml, (480.89±132.09) pg/ml] ($P<0.001, P=0.007$) 和 HAL 组 [(23.07±5.35) pg/ml, (500.16±144.99) pg/ml] ($P<0.001, P=0.013$), 与 PVL 组 [(51.82±17.12) pg/ml, (795.01±260.99) pg/ml] 相比差异无统计学意义 ($P=0.421, 0.383$) (Figure 6)。

2.4 肝脏病理组织学改变

Sham 组和 HAL 组肝中叶肝细胞及汇管区结构正常, 肝细胞以中央静脉为中心呈放射状排列, 胞质红染, 核蓝染 (A1); PVL 组和 PVRHAL 组肝中叶肝细胞体积增大, 数目增多, 排列紧密 (B1)。Sham 组和 PVL 组肿瘤组织细胞呈圆形或卵圆形, 成索状和片状不规则排列, 肿瘤细胞大小不等, 核大深染, 核分裂相增多, 可见多核瘤巨细胞 (C1); HAL 组和

Table 1 Comparison of hepatic middle lobe hyperplasia indexes in each group on the 7th day after operation (n=10)

Group	Weight of liver middle lobe(g)	The percentage of liver middle lobe in total liver weight(%)	Liver regeneration rate(%)
Sham group	2.53±0.50	20.30±3.77	30.9±24.86
HAL group	2.93±0.58	23.48±3.12	53.09±29.83
PVL group	6.55±1.68	42.12±6.04	232.81±81.66
PVRHAL group	5.78±1.42 ^{**}	39.77±6.50 ^{**}	198.32±72.13 ^{**}
P	<0.001	<0.001	<0.001

Note: *: $P<0.05$, compared with Sham group; #: $P<0.05$, compared with HAL group

Table 2 Serum liver function indexes of rats in each group on the 7th day after operation ($\bar{x}\pm s, n=10$)

Group	AST(U/L)	ALT(U/L)	ALB(g/L)	TBIL(μ mol/L)
Sham group	794.70±308.85	187.60±81.26	27.81±1.80	0.94±0.55
HAL group	819.00±504.69	202.30±97.07	25.80±5.39	0.97±0.29
PVL group	482.70±194.14	113.00±35.65	23.56±4.54	1.30±0.69
PVRHAL group	438.70±275.74 ^{**}	122.70±25.85 ^{**}	26.58±3.90	1.01±1.91
P	0.026	0.009	0.151	0.589

Note: *: $P<0.05$, compared with Sham group; #: $P<0.05$, compared with HAL group

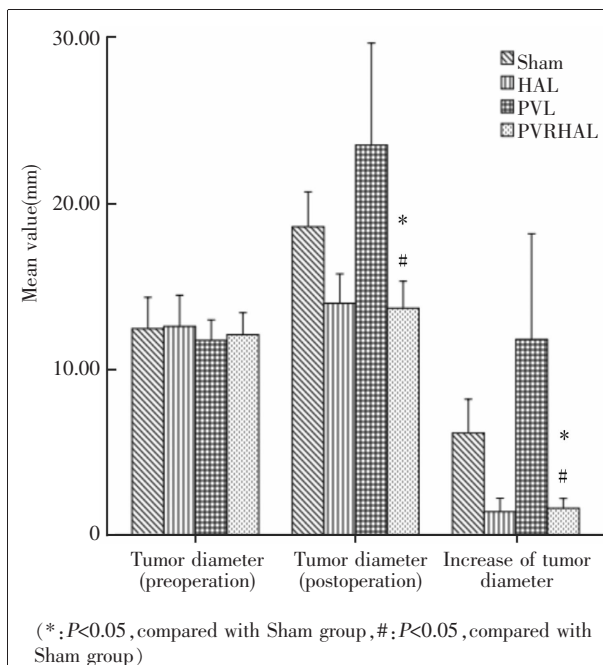


Figure 5 Tumor changes

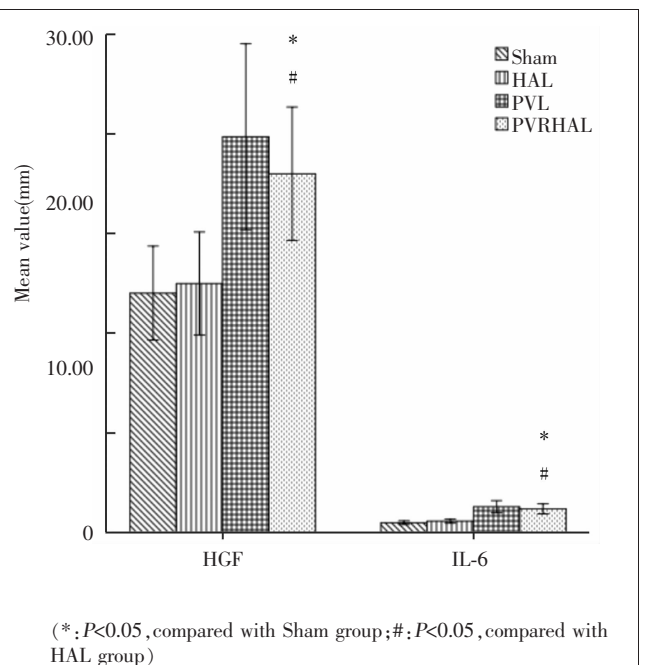


Figure 6 Serum cytokine concentration

PVRHAL 组肿瘤组织可见大片状坏死灶,表现为细胞结构消失,细胞核溶解、碎裂及消失,坏死部位呈均一红染,其间散在分布核大深染的肿瘤细胞,周围可见炎性细胞浸润(D1)(Figure 7~8)。

2.5 肝脏免疫组化结果

PVRHAL 组肝中叶 Ki-67 阳性率为 $50.51\% \pm 7.38\%$,明显高于 Sham 组 ($3.14\% \pm 1.13\%$) 和 HAL 组 ($3.68\% \pm 1.28\%$),稍低于 PVL 组 ($66.14\% \pm 10.74\%$),差异均有统计学意义 ($P < 0.001$);PVRHAL 组肿瘤组织 VEGF 阳性率为 $26.91\% \pm 8.37\%$,较 Sham 组 ($37.69\% \pm 8.26\%$) 和 PVL 组 ($39.76\% \pm 8.10\%$) 低,差异均有统计学意义 ($P = 0.003, 0.001$),与 HAL 组 ($24.25\% \pm 5.32\%$) 相比差异无统计学意义 ($P = 0.439$) (Figure 9)。

3 讨论

本实验首先将大鼠肝乳头叶及三角叶和右外侧叶的门静脉分支结扎,仅保留肝左叶和中叶的门静脉分支以更好地模拟人肝脏的门静脉血供。通过阻断肿瘤侧肝叶(肝左叶)的动脉血供,同时限制其门静脉血流来观察肿瘤发展情况和预留侧肝叶(肝中叶)再生情况。

在肿瘤生长影响方面,术前先通过超声检查筛选肝左叶成瘤且肿瘤大小相近的大鼠进行下一步实验,而对于肿瘤长径测量,为了降低测量方式不同所引起的误差,则是通过开腹后使用游标卡尺进行,与术后测量方法一致。本实验结果显示,肝左动脉结扎后肝左叶内肿瘤生长程度明显受限,且有坏死表现,主要是由于缺少肝动脉供血所导致^[7]。本实验中还发现尽管在行肝动脉结扎后,一些肿瘤也会明显增大,这可能与肝动脉血管变异或肝内动脉侧支循环重新建立有关,有文献报道在肝动脉血流被阻断之后,肝外侧支循环成为肿瘤供血的主要动脉^[8];此外,研究表明在缺乏新生血管的情况下,肿瘤将会保持其原有大小难以继续增长^[9],而缺血会刺激血管再生促

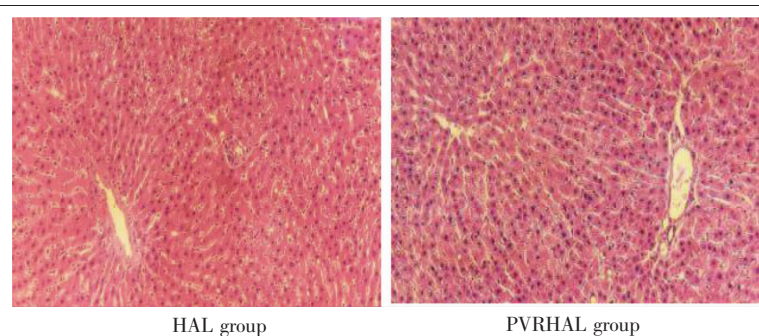


Figure 7 The histopathological changes of liver middle lobe in HAL group and PVRHAL group ($\times 200$)

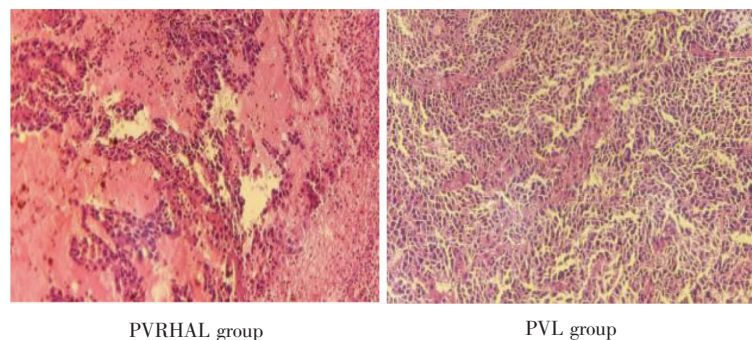


Figure 8 The histomathological changes of tumor in left lobe of liver in PVRHAL group and PVL group, respectively ($\times 200$)

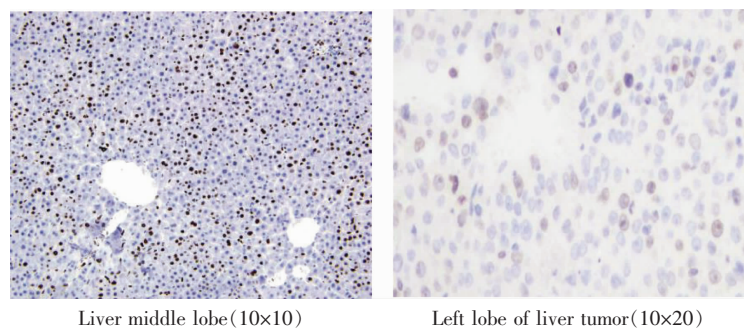


Figure 9 The result of Ki-67 immunohistochemistry in liver middle lobe and left lobe of liver tumor of PVRHAL group ($\times 100$)

进肿瘤生长。本实验结果显示 PVL 组肿瘤增大最为明显,主要是因为门静脉血流阻断之后,肝左叶的动脉血流会反射性增加(肝动脉 Buffer 效应),进而营养肿瘤使其增大^[10];徐睿等^[11]的研究发现在行门静脉结扎后,结扎侧肝叶动脉血流较之前增加 2 倍以上 [(4.34 ± 0.53) ml/min vs (2.05 ± 0.34) ml/min],从血流动力学角度证实了门静脉阻断肝叶其肝动脉血流量增加与肿瘤生长的相关性。Ki-67 阳性表达是检测细胞增殖最常用的指标之一^[12]。温建燊等^[13]实验表明,在肝癌发生发展的过程中 Ki-67 阳性表达

率与细胞增殖情况及恶性程度呈正相关,本实验研究结果显示 PVRHAL 组肿瘤内部 Ki-67 阳性表达率较 HAL 组无明显统计学差异,低于 Sham 组和 PVL 组,与肿瘤生长情况相一致。为了阻断肿瘤动脉血供,临床上常采用的是经肝动脉化疗栓塞(TACE)技术以达到抑制肿瘤生长、增加手术可切除率的目的,但是此项技术一方面不能实现肝脏代偿性增生,对于术后剩余肝体积不足的患者治疗仍有一定局限性,甚至会延误病情;另一方面,一次栓塞效果不理想以及化疗药物对机体的毒副反应较等众多弊端也更能突显 PVRHAL 术的优势^[14-15]。

在预留侧肝叶(肝中叶)代偿性增生方面,首先,研究表明在门静脉限流或结扎后,门静脉血流重新分布,使得预留侧肝叶内门静脉压力增高,并且在一定压力范围内,随着肝血流力学增加,肝再生程度也会增加^[16]。本实验结果显示 PVRHAL 组术后第 7 d 大鼠全肝总重量和肝中叶重量以及肝再生率均明显高于 Sham 组和 HAL 组,低于 PVL 组,表明肝再生的程度和门静脉限流程度有关,与文献报道一致。本实验免疫组化结果显示 PVL 组和 PVRHAL 组肝中叶 Ki-67 阳性表达明显高于 Sham 组和 HAL 组,表明 PVL 组和 PVRHAL 组肝再生程度强于 Sham 组和 HAL 组,即门静脉结扎或限流能有效促进肝再生,与肝再生率结果相一致。其次,相关研究表明肝再生的调控是通过包括 IL-6、HGF 等在内的多种细胞因子通过“起始—增殖—终止”过程来实现的,IL-6 是起始阶段的主要调控者,HGF 在肝再生增值阶段起至关重要的作用,而终止的调控机制目前尚不清楚,可能与细胞信号通路的反馈抑制有关^[17-18]。本实验研究结果显示 PVL 组和 PVRHAL 组血清 IL-6 和 HGF 浓度均明显高于 Sham 组和 HAL 组,表明细胞因子会参与肝再生调控,且浓度和肝再生程度呈正相关,与研究报道一致。与 PVRHAL 相比,联合肝脏分割和门静脉结扎的二步肝切除术(ALPPS)能够在短期内促进预留侧肝叶的代偿性增生,但是,此项技术操作难度和创伤较大,由肝劈离所带来的并发症发生率和死亡率较高,且此项手术只能在大的医疗中心由经验丰富的外科医师实施^[19-20]。

本实验结果显示,术后第 7 d,PVRHAL 组血清 AST 和 ALT 水平均低于 Sham 组和 HAL 组;但与 PVL 组相比均无明显差异,表明肿瘤的生长和坏死

均可使肝功能受损,而代偿性增生的肝叶在一定程度上可满足肝受损程度的代偿,PVRHAL 所引起的残余肝叶肝增生可改善肝功能。ALB 主要由肝细胞合成,而胆红素在肝细胞内代谢,这两者均是反应肝功能的重要指标,当肝功能严重受损时,会导致血液中白蛋白水平下降,胆红素值升高。本实验结果显示 PVRHAL 组术后第 7 d ALB 和 TBIL 值与其他 3 组相比无显著性差异,表明 PVRHAL 并不会对肝脏合成及代谢产生影响。

综上所述,本实验结果表明门静脉限流联合肝动脉结扎在有效促进预留肝再生的同时亦能抑制阻塞侧肝叶肿瘤(以肝动脉供血为主肝细胞肝癌)生长,一次性解决了两方面问题,为临床上原发性肝癌的治疗提供潜在可能性。但是,由于我国原发性肝癌患者多合并不同程度肝硬化,肝脏储备功能已明显受限,因此,在肝硬化基础上,肿瘤如何发展以及代偿性增生的肝叶能否满足手术需要仍有待进一步研究,此外,本研究是在假说基础上先进行动物实验,证明其具有一定的可行性,想要真正将其应用于临床,还有很多研究工作要做,至于临床上如何实施,可根据将来技术手段选择,包括介入栓塞、腹腔镜手术等措施。

参考文献:

- [1] Okabe H, Beppu T, Ishiko T, et al. Preoperative portal vein embolization (PVE) for patients with hepatocellular carcinoma can improve resectability and may improve disease-free survival[J]. J Surg Oncol, 2011, 104(6): 641-646.
- [2] Glantzounis GK, Tokidis E, Basourakos SP, et al. The role of portal vein embolization in the surgical management of primary hepatobiliary cancers. A systematic review[J]. Eur J Surg Oncol, 2017, 43(1): 32-41.
- [3] Isfordink CJ, Samim M, Braat MNGJ, et al. Portal vein ligation versus portal vein embolization for induction of hypertrophy of the future liver remnant: a systematic review and meta-analysis[J]. Surg Oncol, 2017, 26(3): 257-267.
- [4] Lim C, Cauchy F, Azoulay D, et al. Tumour progression and liver regeneration—insights from animal models[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 10(8): 452-462.
- [5] Yokoyama Y, Wawrzyniak A, Sarmadi AM, et al. Hepatic arterial flow becomes the primary supply of sinusoids following partial portal vein ligation in rats [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2006, 21(10): 1567-1574.

- [6] Yao L, Li C, Ge X, et al. Establishment of a rat model of portal vein ligation combined with in situ splitting[J]. *PloS One*, 2014, 9(8):e105511.
- [7] 武中林, 李智岗, 吴晓云, 等. 经导管肝动脉栓塞与肝动脉灌注化疗栓塞在原发性肝癌介入治疗中的远期疗效比较[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(11):1292-1296.
Wu ZL, Li ZG, Wu XY, et al. Long-term efficacy of TAE and TACE in primary liver cancer interventional treatment [J]. *Chinese General Practice*, 2016, 19(11):1292-1296.
- [8] 李志. 肝癌介入治疗中肝动脉狭窄闭塞及肝外侧支血管对肝癌供血的观察分析 [J]. *中国卫生标准管理*, 2015, 6(2):1674-9316.
Li Z. Hepatic artery stenosis occlusion in interventional therapy of liver cancer and liver lateral vascular observation analysis of the blood supply of liver cancer [J]. *China Health Standard Management*, 2015, 6(2):1674-9316.
- [9] 宋杰, 王黎洲, 李兴, 等. 肝动脉灌注化疗栓塞联合 DSA 引导下射频消融术治疗肝癌 100 例疗效评估 [J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22(10):810-813.
Song J, Wang LZ, Li X, et al. Hepatic arterial chemoembolization combined with DSA-guided radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: evaluation of the therapeutic effect[J]. *Journal of Interventional Radiology*, 2013, 22(10):810-813.
- [10] Hayashi S, Baba Y, Ueno K, et al. Acceleration of primary liver tumor growth rate in embolized hepatic lobe after portal vein embolization[J]. *Acta Radiologica*, 2016, 48(7):721-727.
- [11] 徐睿, 孙江阳, 袁玉峰, 等. 肝癌大鼠部分门静脉结扎术后血流动力学变化与不同肝叶肿瘤生长的关系 [J]. *中华实验外科杂志*, 2013, 30(10):2044-2045.
Xu R, Sun JY, Yuan YF, et al. The relationship between liver hemodynamic changes and liver tumor growth of different lobes of rat after partial portal vein ligation [J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2013, 30(10):2044-2045.
- [12] Yifan T, Ming X, Yifan W, et al. Hepatic regeneration by associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) is feasible but attenuated in rat liver with thioacetamide-induced fibrosis [J]. *Surgery*, 2019, 165(2):345-352.
- [13] 温建燾, 张刚庆, 高训锋, 等. 原发性肝癌中 FYVE-CENT/Ki-67 的表达及意义 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(10):969-972.
Pan JF, Zhang GQ, Gao XF, et al. Expression and significance of FYVE - CENT and Ki-67 in hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2016, 15(10):969-972.
- [14] Kong JY, Kim JS, Kang MH, et al. Transarterial chemoembolization extends long-term survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *BMC Geriatr*, 2020, 20(1):462.
- [15] 王辉, 潘裕国, 夏金堂, 等. 经肝动脉化疗栓塞术在原发性肝癌治疗中的应用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(2):414-418.
Wang H, Pan YG, Xia JT, et al. Clinical effect of transcatheter arterial chemoembolization in treatment of primary liver cancer: application and research advances [J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2018, 34(2):414-418.
- [16] 马心逸, 喻智勇, 马铎, 等. 大鼠部分肝切除术后门静脉压力变化可激活黏着斑激酶促进肝再生[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2015, 21(12):840-843.
Ma XY, Yu ZY, Ma D, et al. Portal vein pressure promotes liver regeneration through focal adhesion kinase in partial liver resection rat model [J]. *Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery*, 2015, 21(12):840-843.
- [17] 马铎, 喻智勇. 肝再生研究的相关进展和现状[J]. *世界华人消化杂志*, 2016, 24(30):4193.
Ma D, Yu ZY. Current status of research on liver regeneration[J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2016, 24(30):4193.
- [18] 吴雄伟, 郑永霞, 蔺红梅. 肝再生机制的研究进展[J]. *四川生理科学杂志*, 2016, 38(2):100-103.
Wu XW, Zheng YX, Lin HM, et al. Study progress on the mechanism of liver regeneration [J]. *Sichuan Journal of Physiological Sciences*, 2016, 38(2):100-103.
- [19] Voskanyan SE, Chuchuyev ES, Artemiyev AI, et al. Associated liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) in focal liver diseases management [J]. *Khirurgiya(Mosk)*, 2018, (2):39-44.
- [20] Tong Y, Meng N, Chen M, et al. Maturity of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy-derived liver regeneration in a rat model[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(10):1107-1119.