



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.08.016
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2017.08.016
Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(8):1065-1070.

· 文献综述 ·

ALPPS 促进剩余肝脏快速增生机制及相关因素研究进展

林为东 综述 莫经刚 审校

(浙江省台州市中心医院 肝胆外科, 浙江 台州 318000)

摘要

联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术 (ALPPS) 是近年来发展起来的一种新型二步肝切除术。ALPPS 最大特点是能够在短期内促进剩余肝脏体积 (FLR) 快速急剧增生, 相比传统二步肝切除术, 具有更高二期手术完成率和 R₀ 切除率, 让因 FLR 不足而无法行根治性切除的肝癌患者有了治愈的希望。笔者对 ALPPS 促进 FLR 快速增生机制及相关因素研究进展进行综述。

关键词

肝肿瘤; 肝切除术; 肝再生; 综述文献
中图分类号: R657.3

Mechanisms of ALPPS promoting rapid hypertrophy of future liver remnant and relevant factors: recent advances

LIN Weidong, MO Jinggang

(Department of Hepatobiliary Surgery, Taizhou Central Hospital, Taizhou, Zhejiang 318000, China)

Abstract

Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) is a new approach for two-stage hepatectomy procedure developed in recent years. The major advantages of ALPPS are offering rapid hypertrophy of the future liver remnant (FLR), and higher rates of the completion of the second-stage procedure and R₀ resection compared to the traditional two-stage hepatectomies, which give hope to patients with liver malignancies considered unresectable due to an insufficient FLR. In this paper, the authors address the research progress on the mechanisms of ALPPS causing rapid FLR hypertrophy and relevant factors.

Key words

Liver Neoplasms; Hepatectomy; Liver Regeneration; Review
CLC number: R657.3

肝切除术是原发性肝癌和结直肠癌肝转移的主要根治性治疗手段^[1]。随着肝切除技术和围手术期处理的不断进步, 大肝癌 (直径>5 cm) 和巨大肝癌 (直径>10 cm) 已不再是肝切除的手术禁忌证^[2]; 且研究^[3]表明巨大肝癌根治切除术后总体生存率约40%, 与较小肿瘤患者的生存率相近。肝

切除的一个重要前提条件是具备足够未来剩余肝脏体积 (future liver remnant, FLR), 正常肝脏行肝切除术后FLR至少需达到25%, 而肝硬化时则至少需达到40%^[4]。临床上肝癌起病隐匿, 进展迅速, 且大多数合并肝硬化, 80%患者在确诊时已是中晚期, 因此许多肝癌患者由于缺乏足够FLR而失去手术机会^[5]。为此, 许多学者致力于促进FLR增生方法的研究, 以期让FLR不足的较晚期巨大肝癌患者获得根治性手术切除的机会。

传统促进FLR增生的主要手段是门静脉结扎

收稿日期: 2016-12-19; 修订日期: 2017-06-07。

作者简介: 林为东, 浙江省台州市中心医院副主任医师, 主要从事肝胆外科方面的研究。

通信作者: 林为东, Email: linweidonglzy@163.com

术和门静脉栓塞术,其主要缺点是肝脏增生速度慢和FLR增长率低,约1/3患者因FLR增长不足或等待间歇期肿瘤进展而无法行二期根治性手术^[6]。在Abulkhir等^[7]的一项Meta分析中,1 088例行门静脉栓塞患者,最后有15%无法行二期肝切除术。其他中心报道的门静脉栓塞患者二期手术失败率也高达19%~33%^[8-10]。

联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)是一种全新的手术方式,可在短期内促进FLR快速急剧增生,为因FLR不足而无法行根治性手术切除的肝癌患者带来了希望。自2007年德国的Schlitt实施首例ALPPS以来,ALPPS迅速成为肝胆外科界的关注热点并取得重要进展,被誉为“最富有前景的肝胆技术的创新突破之一”^[11]。ALPPS最大特点是能够在短期内促进FLR快速急剧增生。Schadde等^[12]多中心临床研究结果显示:ALPPS可在一期术后7 d内使FLR增加80%;而传统门静脉栓塞和二期肝切除等只能使FLR增加10%~46%,且需要4~8周。ALPPS一期术后FLR快速急剧增生可以避免过长的手术时间间隔导致肿瘤继续进展而失去二期手术机会、第1次术后发生严重粘连而致第2次手术困难或FLR增生不足而无法实施二期手术,从而大大提高二期手术完成率和R₀切除率。已有研究^[13]表明:ALPPS二期手术完成率和R₀切除率分别达97%和91%;而传统PVE的二期手术完成率仅约70%。随着ALPPS的不断开展和完善,ALPPS促进FLR快速增生机制和相关因素的研究也不断深入,现就ALPPS促进FLR快速增生机制及相关因素最新研究进展综述如下。

1 ALPPS 促进 FLR 增生机制

ALPPS是一种新型的二期肝切除术,手术第1步是将未来残肝的肝实质与荷瘤肝脏离断,同时结扎拟切除肝脏的门静脉,但保留相应肝动脉和胆管分支;术后1周左右行第2步手术,切除荷瘤肝脏。ALPPS促进FLR快速急剧增生的机制尚未完全阐明。目前研究表明,ALPPS主要通过两种机制促进FLR快速增生:(1)血流动力学因素,即患侧门静脉结扎和肝实质离断引起的未来残肝血

流动力学改变;(2)体液因素,即患侧肝脏门静脉结扎后的缺血及肝脏分隔的附加的手术创伤,引发促进肝细胞增生的生长因子、细胞因子和激素等大量释放,从而促进剩余肝脏快速急剧再生^[14-15]。

1.1 血流动力学因素

Makuuchi等^[16]研究表明,门静脉栓塞促进FLR增生的主要机制是栓塞后门静脉高压和残肝门静脉血流供应显著增加。Schweizer等^[17]和Ferko等^[18]通过动物模型实验进一步证实,门静脉阻塞后引起的血流动力学改变是促进肝脏再生的主要因素。Furrer等^[19]在行门静脉栓塞和门静脉结扎动物模型对比研究中也发现:剩余肝脏的高灌注在剩余肝脏再生过程中具有重要作用,而且门静脉结扎比门静脉栓塞具有更高残肝增生率。ALPPS一期术中结扎患侧门静脉,导致非结扎侧未来残肝门静脉血流迅速增加,促进剩余肝脏迅速增生;同时通过肝实质分隔完全阻断肝实质间侧支循环,使门静脉血完全供给剩余肝脏,门静脉压急剧增高和大量富含营养的门静脉血为FLR快速急剧增生奠定了血流动力学基础^[20]。

1.2 体液因素

体液因素是ALPPS促进FLR快速增生的另一重要机制。Furrer等^[19]通过动物模型对比研究中发现:门静脉栓塞或结扎后剩余肝脏内Kupffer细胞大量聚集、增殖细胞核抗原(PCNA)和炎性因子如TNF- α 、IL-6、IL1 β 等表达水平显著升高,表明门静脉栓塞或结扎后残肝内体液因素改变对FLR增生具有重要作用。为了进一步探讨ALPPS促进剩余肝脏快速增生机制,一些学者尝试应用动物模型进行研究。Schlegel等^[21]通过建立大鼠ALPPS模型进行研究,其结果显示:ALPPS组的FLR增生率为PVL组的2倍,ALPPS组IL-6和PCNA等促进肝脏再生相关细胞因子水平比对照组升高10倍;ALPPS组大鼠肝脏再生组织中核转录因子 κ 、TNF- α 、IL-6和肝细胞生长因子的水平较其他组明显升高;Schlegel等对实施了门静脉结扎的大鼠进行不同处理,其中一组附加其他脏器损伤(脾、肾或肺的射频消融术),另一组则注射ALPPS一期术后大鼠的血清。研究结果显示,两组引起FLR增生的水平与ALPPS组相同。Yao等^[22]比较了单纯门静脉结扎(PVL组)和门静脉结扎联合原位肝实质分隔(PVL+ISS组)大鼠模型的肝脏增

生情况,结果显示,PVL+ISS组术后72 h和第7天的肝脏增生明显高于PVL组,PVL+ISS组Ki-67、TNF- α 、IL-6和肝细胞生长因子表达水平明显高于PVL组。这些结果提示ALPPS手术过程中肝脏分隔附加的手术创伤或炎症反应是促进肝细胞快速增生的一个重要因素。国内Shi等^[23]研究结果也表明:ALPPS组大鼠术后肝脏再生程度明显高于其他手术组;ALPPS组的Ki-67及PCNA表达水平也较其他组明显升高,ALPPS组肝脏再生组织中核转录因子 κ 、TNF- α 、IL-6和肝细胞生长因子的水平较其他组明显升高。已有研究^[24]表明,核转录因子 κ 通过上调Cyclin D1表达促进细胞增殖,IL-6可激活STAT信号通路而促进肝细胞再生;说明ALPPS可能通过激活IL-6-TNF- α -STAT3信号通路而促进剩余肝脏快速增。同时Shi等^[23]研究还表明:ALPPS可通过促进细胞周期蛋白(Cyclin D1和Cyclin E)和细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent protein kinases, Cdk)中Cdk2和Cdk4诱导而加速肝细胞进入细胞增殖周期,说明ALPPS可加速诱导肝细胞进入细胞增殖周期而促进FLR快速增生。

2 影响ALPPS一期术后FLR增生的临床因素

2.1 肝脏分隔方式

ALPPS一期术中肝脏分隔附加的手术创伤是促进剩余肝脏快速再生的一个重要因素。随着ALPPS技术不断改进,各种不同肝脏分隔技术如射频消融、肝实质捆绑和肝脏部分分隔等相继应用。目前数个相对较大样本的ALPPS研究报道表明,肝实质射频消融分隔、肝实质捆绑和肝脏部分分隔的FLR增生率与经典ALPPS无明显差异(表1)。Petrowsky等^[29]进行了一

项对比研究,2012—2014年间研究者团队共实施24例ALPPS,根据肝脏实质分隔方式不同分为完全分隔组(18例)和部分分隔组(6例),7 d内完全和部分分隔组FLR增生率无统计学差异(61% vs. 60%),研究表明肝脏实质部分分隔并不影响FLR增生率。Sodergren等^[30]进行了一项前瞻性对比研究,研究者将拟实施ALPPS的36例患者随机分为RALPP组(12例,采用肝实质射频消融分隔)和ALPPS组(24例,采用常规肝实质完全分隔),结果RALPP组FLR平均增生率为54%(27%~95.4%),而ALPPS组为66.7%(22.2%~181.7%),差异无统计学意义($P=0.353$)。当前研究结果表明,不同肝脏分隔技术并不影响FLR增生率。然而上述研究均非前瞻性对照研究,且样本量均较小,不同肝脏分隔技术是否影响剩余肝脏快速增生仍有待进一步深入研究。

2.2 腹腔镜ALPPS

腹腔镜手术治疗合并肝硬化肝癌有公认的优势:术中出血量、围术期输血率和并发症发生率等近期疗效指标优于开腹手术,而生存率和复发转移等远期肿瘤学指标与开腹手术无统计学差异^[31]。一些学者^[32-33]认为腹腔镜技术将使接受ALPPS的肝硬化肝癌患者显著受益。因此腹腔镜ALPPS是否影响FLR增生率值得临床关注。Gall等^[28]采用腹腔镜下射频消融分隔肝实质的方法实施腹腔镜ALPPS共5例,平均FLR增生率为87%。郑树国等^[34]共实施了11例腹腔镜ALPPS治疗肝硬化肝癌,与国外报道的开腹ALPPS治疗转移性肝癌比较围手术期指标,初步结果表明:腹腔镜ALPPS一期术后FLR增生率与开腹ALPPS无明显差异,且具有术中出血量少、并发症发生率低等微创优势。这些研究结果表明,腹腔镜ALPPS同样可以实现FLR快速急剧增生。

表1 不同肝脏分隔方式FLR增生率比较

Table 1 Comparison of the growth rates among different liver splitting approaches

研究者	n	年龄(岁)	肝脏分隔方式	FLR增生率(%)	R ₀ 切除率(%)	二次手术间隔(d)
Schinitzbauer,等 ^[11]	25	63	常规完全分隔	74	96	9
Torres,等 ^[25]	39	57	常规完全分隔	83	100	14
Alvarez,等 ^[26]	30	57	部分分隔	90	93.1	6
Robles,等 ^[27]	22	65	肝实质捆绑	61	100	7
Gall,等 ^[28]	5	62	射频消融	87	100	5

2.3 肝硬化

ALPPS作为一种新型的二期肝切除术，其主要适应证是原发性肝癌和转移性肝癌如结直肠癌肝转移；而原发性肝癌大多数合并不同程度的肝硬化，因此肝硬化是否影响ALPPS一期术后FLR增生具有重要临床意义。Vennarecci等^[35]对8例肝硬化患者（原发性肝癌）和5例不伴肝硬化患者（结直肠癌肝转移及胆管细胞癌）实施ALPPS，肝硬化组和非肝硬化组一期术后FLR平均增生71.7%和64.8%（ $P=0.44$ ），表明肝硬化并不影响ALPPS一期术后FLR增生。国内郑树国等^[34]研究也表明肝硬化并不影响ALPPS一期术后FLR增生。然而也有研究显示，合并肝硬化的肝癌患者FLR增生率较正常肝脏低^[36-38]。因此，肝硬化是否影响ALPPS一期术后FLR增生仍需进一步研究证实。

2.4 新辅助化疗

结直肠癌肝转移是当前ALPPS主要适应证之一，NCCN推荐结直肠癌肝转移患者均需给予新辅助化疗；因此新辅助化疗是否影响ALPPS一期术后FLR增生具有重要临床意义。Schnitzbauer等^[11]研究表明，新辅助化疗并不影响ALPPS一期术后FLR增生。在一项纳入160例结直肠癌肝转移行ALPPS的Meta分析中，78.6%患者接受新辅助化疗，化疗方案包括FOLFOX和FOLFIRI，结果表明新辅助化疗并不影响ALPPS一期术后FLR增生率^[39]。然而，Kremer^[40]等比较分析了11例予CTx方案新辅助化疗后再实施ALPPS患者（结直肠癌肝转移）和8例未行新辅助化疗的ALPPS患者（7例胆管细胞癌和1例胆囊癌）的FLR增生情况，结果显示：新辅助化疗组FLR增生显著低于非新辅助化疗组（59% vs. 98%， $P=0.027$ ）。这一研究结果表明，CTx方案新辅助化疗显著抑制ALPPS一期术后FLR增生。因此，新辅助化疗是否影响ALPPS术后一期FLR增生仍需更大样本研究进一步明确。

3 展望

综上所述，ALPPS作为一种全新的二期肝切除术，尽管对其手术安全性存在一定争议，但能通过促进FLR快速急剧增生而为许多中晚期肝癌患者带来治愈的希望^[41]。ALPPS术后残肝门静脉血流动力学改变和促进肝细胞增生的生长因子与细

胞因子等体液因素变化是FLR快速急剧增生可能机制，但确切机制仍有待进一步深入研究；同时当前研究表明不同肝脏分隔方式、腹腔镜ALPPS、肝硬化和新辅助化疗等并不影响ALPPS一期术后FLR增生，但均需更大样本的前瞻性研究进一步证实。随着手术方式不断完善、手术安全性进一步提高和FLR增生机制深入研究，ALPPS将成为名副其实的“最富有前景的肝胆外科技术”。

参考文献

- [1] Agrawal S, Belghiti J. Oncologic resection for malignant tumors of the liver[J]. *Ann Surg*, 2011, 253(4):656-665. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181fc08ca.
- [2] 李媚, 陈孝平: 实践出真知, 行者无疆界[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(7):917-919. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.001. Li M, Chen Xiaoping: Practice makes perfect, without borders[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(7):917-919. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.001.
- [3] Konstantinidis IT, Fong Y. 肝癌在当今时代: 移植、消融、开放手术或微创手术?——多学科个性化决定[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(7):920-927. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.002. Konstantinidis IT, Fong Y. Hepatocellular carcinoma in the modern era: transplantation, ablation, open surgery or minimally invasive surgery?——A multidisciplinary personalized decision[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(7):920-927. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.002.
- [4] Earl TM, Chapman WC. Conventional surgical treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Liver Dis*, 2011, 15(2):353-370. doi: 10.1016/j.cld.2011.03.008.
- [5] 郭之野, 黄飞舟. 中晚期肝细胞肝癌的靶向治疗: 困境与希望[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(1):109-115. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.01.018. Guo ZY, Huang FZ. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma of middle and advanced stage: quandaries and prospects[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2017, 26(1):109-115. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.01.018.
- [6] Robles R, Marin C, Lopez-Conesa A, et al. Comparative study of right portal vein ligation versus embolization for induction of hypertrophy in two-stage hepatectomy for multiple bilateral colorectal liver metastases[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38(7):586-593. doi: 10.1016/j.ejso.2012.03.007.
- [7] Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta analysis[J]. *Ann Surg*, 2008, 247(1):49-57.

- [8] Turrini O, Ewald J, Viret F, et al. Two-stage hepatectomy: who will not jump over the second hurdle?[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38(3):266–273. doi: 10.1016/j.ejso.2011.12.009.
- [9] Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases[J]. *Ann Surg*, 2008, 248(6):994–1005. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181907fd9.
- [10] Tsai S, Marques HP, de Jong MC, et al. Two-stage strategy for patients with extensive bilateral colorectal liver metastases[J]. *HPB(Oxford)*, 2010, 12(4):262–269. doi: 10.1111/j.1477-2574.2010.00161.x.
- [11] Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings[J]. *Ann Surg*, 2012, 255(3):405–414. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5.
- [12] Schadde E, Raptis DA, Schnitzbauer AA, 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. doi: 10.1097/SLA.0000000000001450.
- [13] Schadde E, Schnitzbauer AA, 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.
- [14] 刘连新. 联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术基础研究进展[J]. *中华消化外科杂志*, 2016, 15(5):441–443. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.05.008.
- Liu LX. Updates on associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy[J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2016, 15(5):441–443. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.05.008.
- [15] 王征, 周俭. 肝脏外科的新挑战:联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术[J]. *中华消化外科杂志*, 2016, 15(5):428–430. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.05.005.
- Wang Z, Zhou J. New challenge of liver surgery: associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy[J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2016, 15(5):428–430. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.05.005.
- [16] Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report[J]. *Surgery*, 1990, 107:521–527.
- [17] Schweizer W, Duda P, Tanner S, et al. Experimental atrophy/hypertrophy complex (AHC) of the liver: portal vein, but not bile duct obstruction, is the main driving force for the development of AHC in the rat[J]. *J Hepatol*, 1995, 23(1):71–78.
- [18] Ferko A, Lesko M, Krajina A, et al. Intrahepatic portal vein branches after extrahepatic portal vein occlusion. Experimental study[J]. *Hepatogastroenterology*, 2001, 48(38):475–479.
- [19] Furrer K, Tian Y, Pfammatter T, et al. Selective portal vein embolization and ligation trigger different regenerative responses in the rat liver[J]. *Hepatology*, 2008, 47(5):1615–1623. doi: 10.1002/hep.22164.
- [20] Bertens KA, Hawel J, Lung K, et al. ALPPS: challenging the concept of unresectability—a systematic review[J]. *Int J Surg*, 2015, 13:280–287. doi: 10.1016/j.ijssu.2014.12.008.
- [21] Schlegel A, Lesurtel M, Melloul E, et al. ALPPS: from human to mice highlighting accelerated and novel mechanisms of liver regeneration[J]. *Ann Surg*, 2014, 260(5):839–834. doi: 10.1097/SLA.0000000000000949.
- [22] Yao L, Li C, Ge X, et al. Establishment of a rat mode of portal vein ligation combined with in situ splitting[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8):e105511. doi: 10.1371/journal.pone.0105511.
- [23] Shi H, Yang G, Zheng T, et al. A preliminary study of ALPPS procedure in a rat model[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:17567. doi: 10.1038/srep17567.
- [24] Coughan N, Thillainadesan G, Andrews J, et al. β -Estradiol-dependent activation of the JAK/STAT pathway requires p/CIP and CARM1[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(6):1463–1475. doi: 10.1016/j.bbamer.2013.02.009.
- [25] Torres OJ, Fernandes ES, Oliveira CV, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): the Brazilian experience[J]. *Arq Bras Cir Dig*, 2013, 26(1):40–43.
- [26] Alvarez FA, Ardiles V, de Santibañes M, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy offers high oncological feasibility with adequate patient safety: a prospective study at a single center[J]. *Ann Surg*, 2015, 261(4):723–732. doi: 10.1097/SLA.0000000000001046.
- [27] Robles R, Parrilla P, Lopez-Conesa A, et al. Tourniquet modification of the associating liver partition and portal ligation for staged hepatectomy procedure[J]. *Br J Surg*, 2014, 101(9):1129–1134. doi: 10.1002/bjs.9547.
- [28] Gall TM, Sodergren MH, Frampton AE, et al. Radio-frequency-assisted Liver Partition with Portal vein ligation (RALPP) for liver regeneration[J]. *Ann Surg*, 2015, 261(2):e45–46. doi: 10.1097/SLA.0000000000000607.
- [29] Petrowsky H, Györi G, de Oliveira M, et al. Is partial-ALPPS safer than ALPPS? A single-center experience[J]. *Ann Surg*, 2015, 261(4):e90–92. doi: 10.1097/SLA.0000000000001087.

- [30] Sodergren MH, Lurje G, Edmondson M, et al. Bi-institutional case-matched comparison of short-term clinical outcomes of radiofrequency-assisted liver partition and portal vein ligation (RALPP) and associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) [J]. *HPB*, 2016, 18(Suppl 2):e703–704. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2016.01.112>.
- [31] Spampinato MG, Mandalá L, Quarta G, et al. One-stage, totally laparoscopic major hepatectomy and colectomy for colorectal neoplasm with synchronous liver metastasis: safety, feasibility and short-term outcome[J]. *Surgery*, 2013, 153(6):861–865. doi: 10.1016/j.surg.2012.06.007.
- [32] Brustia R, Scatton O, Perdigo F, et al. Vessel identifications tags for open or laparoscopic associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy[J]. *J Am Coll Surg*, 2013, 217(6):e51–55. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.08.020.
- [33] Xiao L, Li JW, Zheng SG, et al. Totally laparoscopic ALPPS in the treatment of cirrhotic hepatocellular carcinoma[J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(9):2800–2801. doi: 10.1007/s00464-014-4000-1.
- [34] 郑树国. 腹腔镜联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术在肝硬化肝癌治疗中的应用[J]. *中华消化外科杂志*, 2016, 15(5):438–440. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.05.007.
- Zheng SG. Preliminary experience of laparoscopic associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis[J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2016, 15(5):438–440. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.05.007.
- [35] Venaricci G, Grazi GL, Sperduti I, et al. ALPPS for primary and secondary liver tumors[J]. *Int J Surg*, 2016, 30:38–44. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.04.031.
- [36] 杨扬, 程张军, 周家华, 等. 联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术治疗肝硬化巨大肝癌2例报告并文献复习[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(7):965–972. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.006.
- Yang Y, Cheng ZJ, Zhou JH, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy in treatment of massive liver cancer with cirrhosis: a report of 2 cases and literature review[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(7):965–972. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.006.
- [37] 王志明, 陶一明, 黄云, 等. 联合肝脏离断和门静脉切断二步肝切除术在肝炎后肝硬化肝癌中的应用[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(7):867–872. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.001.
- Wang ZM, Tao YM, Huang Y, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy procedure in treatment of hepatocellular carcinoma with post-hepatic cirrhosis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2014, 23(7):867–872. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.001.
- [38] 王征, 樊嘉, 周俭. ALPPS在肝脏外科的应用前景[J]. *肝胆外科杂志*, 2015, 23(1):1–2.
- Wang Z, Fan J, Zhou J. Application prospect of ALPPS in liver surgery[J]. *Journal of Hepatobiliary Surgery*, 2015, 23(1):1–2.
- [39] Hasselgren K, Sandström P, Björnsson B. Role of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy in colorectal liver metastases: a review[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(15):4491–4498. doi: 10.3748/wjg.v21.i15.4491.
- [40] Kremer M, Manzini G, Hristov B, et al. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Hypertrophy of the Future Liver Remnant after Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy[J]. *J Am Coll Surg*, 2015, 221(3):717–728. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.05.017.
- [41] Cai YL, Song PP, Tang W, et al. An updated systematic review of the evolution of ALPPS and evaluation of its advantages and disadvantages in accordance with current evidence[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(24):e3941. doi: 10.1097/MD.0000000000003941.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 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

Cite this article as: Lin WD, Mo JG. Mechanisms of ALPPS promoting rapid hypertrophy of future liver remnant and relevant factors: recent advances[J]. *Chin J Gen Surg*, 2017, 26(8):1065–1070. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.08.016