



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.01.013
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.01.013
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(1):104-114.

· 文献综述 ·

多囊肝的临床诊疗进展

张泽宇, 黄云, 王志明

(中南大学湘雅医院 肝脏外科, 湖南 长沙 410008)

摘要

多囊肝 (PLD) 是一种罕见的遗传性疾病, 可以独立成病也可作为常染色体显性多囊肾和常染色体隐性多囊肾的伴随症状。PLD 的致病基因以及形成机制复杂多样, 尚未完全明了, 目前认为与多因素引起的先天胆管发育异常有关。PLD 表现为散在的多发肝脏囊肿, 大多数 PLD 患者无症状, 但在少数患者中, 随着囊肿数量及体积的不断增长而增大的肝脏会压迫周围器官导致腹胀, 呼吸急促, 食管反流, 腹痛和背痛等症状, 从而影响生活质量。使用超声检查、CT 或 MRI 可以帮助诊断 PLD, 在无家族史的患者中, 肝囊肿数量 >20 个时可予以 PLD 的诊断, 若可进行基因分析则可从基因层面进行 PLD 的诊断并明确具体疾病分类。对于伴随症状的 PLD 患者, 根据患者的全身情况以及病变范围的不同, 可选择不同的治疗方案。目前对于 PLD 的治疗主要分为药物治疗与外科治疗。在药物治疗方案中, 研究表明生长抑素类似物、哺乳动物西罗莫司靶蛋白、熊去氧胆酸、血管加压素 2 受体拮抗剂等具有潜在治疗能力, 但目前被广泛认可并应用于临床仅有生长抑素类似物, 其余种类药物仍需进一步高质量研究以确定其安全性及有效性。常使用的外科治疗手段包括囊肿穿刺抽液及硬化治疗、囊肿开窗去顶术、经导管动脉栓塞术、肝切除术和肝移植术等, 其中, 肝移植是唯一可以根治的术式。需要注意的是, 近年来临床上 PLD 的诊疗尚未有重大突破。笔者针对目前 PLD 临床诊疗的进展状况以及各治疗方案临床应用的方方面面进行总结, 以期加深对目前 PLD 临床诊疗状况的理解以及指引未来可能的突破方向。另外根据所在医疗中心的经验总结, 提供了本中心针对 PLD 的诊疗流程以供参考。

关键词

多囊肝 / 诊断; 多囊肝 / 治疗; 综述文献
中图分类号: R657.3

Progresses of treatment and diagnosis of polycystic liver disease

ZHANG Zeyu, HUANG Yun, WANG Zhiming

(Department of Liver Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract

Polycystic liver disease (PLD) is a rare inherited disorder that can exist independently, or as an accompanying symptom of autosomal dominant polycystic kidney disease and autosomal recessive polycystic kidney disease. The pathogenic genes and associated mechanisms of PLD are complex and diverse, which are still not completely clear, and are now considered to be associated with the developmental abnormalities of the bile ducts caused by various factors. PLD is characterized by multiple scattered liver cysts, which cause no symptoms in majority of cases, but will cause symptoms in some cases such as abdominal distention, tachypnea, esophageal reflux, abdominal pain and back pain as cysts grow in size and number, and thereby affect the quality of life. The use of ultrasound, CT or magnetic MRI can help to diagnose PLD. Among patients with no family history, the diagnosis

收稿日期: 2019-10-17; 修订日期: 2019-12-19。

作者简介: 张泽宇, 中南大学湘雅医院硕士研究生, 主要从事肝脏肿瘤及肝脏疾病方面的研究。

通信作者: 王志明, Email: 13808462382@163.com

of PLD can be made when the number of hepatic cysts exceeds 20. Furthermore, if genetic analysis is available, PLD can be diagnosed at the genetic level and classified. For symptomatic PLD patients, different treatment schemes can be selected according to the different general conditions and the ranges affected by the lesions. The treatments of PLD mainly include the pharmacotherapy and surgical intervention. For pharmacotherapy, studies have shown that somatostatin analogues, mammalian target of rapamycin, ursodeoxycholic acid, vasopressin 2 receptor antagonists have potentially therapeutic capacity, however currently only the somatostatin analogues are widely accepted and used in clinical practice, while the others need further researches to validate the safety and effectiveness. The commonly used surgical intervention includes cyst aspiration and sclerosis, fenestration, transcatheter arterial embolization, hepatic resection, and liver transplantation, in which liver transplantation is the only method of radical treatment. However, it should be noted that there is no breakthrough in diagnosis and treatment of PLD at present. In this article, the authors address the progress of clinical diagnosis and treatment of PLD and comprehensive information of clinical application of the treatments in order to deepen the understanding of the current clinical diagnosis and treatment of PLD and guide the future direction. In addition, the diagnosis and treatment process according to the experience of our medical center are provided for reference.

Key words

Polycystic Liver Disease/diag; Polycystic Liver Disease/ther; Review

CLC number: R657.3

多囊肝 (polycystic liver disease, PLD) 是一种罕见的遗传性疾病, 常被定义为肝脏弥漫性多发囊肿, 常>20个^[1]。PLD既可以作为孤立性多囊肝 (isolated polycystic liver disease, PCLD) 独立存在, 也可以作为常染色体显性多囊肾 (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) 和常染色体隐性多囊肾 (autosomal recessive polycystic kidney disease, ARPKD) 的伴随症状。PLD, PKD中囊肿的形成机制十分复杂, 因其均与胆管上皮细胞原发性纤毛病变及纤毛功能中关键蛋白组成有关, 所以均可被分类为纤维囊性病或纤毛病^[2]。又因PLD囊肿来源于先天胆管发育异常, 也有学者将其分类为胆管病^[3]。大多数PLD患者无症状, 少数患者因增大的肝脏压迫周围器官导致相应并发症^[4-5], 从而影响生活质量^[6-7]。目前对于PLD的治疗主要分为药物治疗^[8]与外科治疗^[9]。目前对于PLD的治疗以采用外科治疗减少肝脏体积以控制症状为主^[10], 然而随着针对PLD发病机制研究的进一步深入, 药物治疗及新药物靶点的开发逐渐成为热点^[11]。但需要注意的是, 近年来临床上PLD的诊疗仍未有重大突破^[12]。故本文针对目前PLD临床诊疗的进展状况以及各治疗方案临床应用方面进行总结, 以期加深对目前PLD临床诊疗状况的理解以及指引未来可能的突破方向。

1 流行病学与分类

除了发病相关的基因不同, PCLD、ADPKD合并PLD在肝脏上的自然病程基本相同, 均表现为囊肿数量与体积的持续性增长^[13]。但在研究PLD过程中, 明确PLD存在的各种形式十分重要 (表1)。

表1 PLD 各类疾病小结

Table 1 Summary of various kinds of PLD

疾病	变异基因	肾脏病变
ADPKD	PKD1 (16号染色体) PKD2 (6号染色体)	有
ARPKD	PKHD1 (6号染色体)	有
PCLD	PRKCSH、SEC63、LRP5、GANAB、 ALG8、SEC61B、PKHD1	常无

1.1 ADPKD 合并 PLD

ADPKD是肾脏最常见的单基因遗传病, 全球发病率约为1%~2%。2种基因 (PKD1和PKD2) 的突变造成了其发生发展。PKD1基因定位于染色体16p13.3位点, 80%~85%的患者与它有关, 而PKD2基因定位于染色体4q21-22位点, 15%~10%的患者与其突变有关。PKD3基因一度被认为与ADPKD有关, 但在最近的PKD3家族再分析中被排除^[14]。PLD是ADPKD最常见的肾外症状, 94%的ADPKD患者同时伴有PLD^[15]。

1.2 ARPKD 合并 PLD

ARPKD很罕见,常发生于儿童,发生率约为1:20 000,其中30%的新生患儿死于严重的肺发育不良以及继发的呼吸衰竭,其临床主要表现为肾集合管扩张,胆管发育不良和门脉纤维化^[16]。其病因为6号染色体短臂上编码纤维囊肿蛋白的多囊肾基因和肝病1型基因(PKHD1)突变。纤维囊肿蛋白的功能目前尚未完全阐明,但与多囊蛋白1、多囊蛋白2一样参与形成肝肾原始纤毛的过程,其编码基因的突变导致囊肿形成^[2]。

1.3 PCLD

与ADPKD和ARPKD不同,PCLD常不累及肾脏^[17]。根据PCLD患者变异基因的研究,GANAB是第一个被发现与PCLD有关的基因,所占比例较小(~1%),PRKCSH基因突变所占比例最高,约15%。但仍有大部分PCLD患者无法找到发病基因。PRKCSH、SEC63、GANAB基因的产物均为参与糖蛋白在内质网中共翻译转运和成熟过程的重要蛋白,而LRP5基因编码的单向跨膜分子可与Frizzled受体结合后再与Wnt蛋白结合,从而启动Wnt信号通路,参与PCLD的病理生理变化^[18]。在最近的PCLD致病基因研究中发现,ALG8、SEC61B、PKHD1三种基因的突变也参与了PCLD的发生发展,与上文提到的PRKCSH、SEC63、LRP5、GANAB基因一起可解释近50%的患者^[19]。ALG8基因编码的 α -1,3-糖基转移酶是一种内质网整合膜蛋白^[20],而SEC61B基因编码产物是内质网上SEC63蛋白复合体的重要组成部分,两者均通过在糖蛋白质量调控上发挥重要作用,从而参与疾病发展^[21]。

2 临床表现

大部分PLD患者无任何临床症状。约20%的患者因体积巨大的肝脏压迫周围器官或囊肿并发症而产生相应的临床症状,如呼吸困难、早饱、腹胀、营养不良、胃食管反流、腰背部疼痛以及囊肿破裂、扭转、出血、感染等,症状严重时严重影响生存质量^[13,22-23]。研究报道多囊肝患者的病肝生长速度约为每6~12个月增长1.8%^[24-25]。

Gabow等^[26]发现在ADPKD患者中,表现出明显症状的高危因素有高龄,女性及多次妊娠史。

也有研究^[28]表明在女性患者中,在激素的影响下,肝囊肿会快速增长^[27],而这可能与雌激素受体 α 、 β 的表达有关。

在大多数PLD患者中,由于肝实质未完全被破坏,肝功能检查通常是正常的^[29],但在一些严重患者中,有 γ -谷氨酰转氨酶(γ -GT)、碱性磷酸酶(AKP)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)与总胆红素(TBIL)升高的报导^[30-31]。其中 γ -GT和AKP的升高可能是胆管细胞激活的结果^[27,32],而TBIL的升高可见于一些囊肿压迫胆管的患者。另外,PLD患者中糖类抗原199(CA19-9)水平可升高。Waanders等^[33]的研究发现在收集的103例PLD患者中,有45%的患者表现出CA19-9升高,且其升高程度与多囊肝体积呈正相关。CA19-9显著升高的患者则需要考虑囊肿合并感染的可能,这种情况下有效的抗感染治疗可以使其水平下降。

3 诊断

PCLD目前缺乏统一的诊断标准。在无家族史的患者中,肝囊肿数量>20个时可予以PLD的诊断^[31]。但在有家族史的患者中,囊肿数量>4个即可诊断^[17]。如无多囊肾需考虑PCLD,若合并多囊肾则需考虑ADPKD及ARPKD,而如前所述,绝大部分成年患者为ADPKD。需要注意的是,因PCLD患者可有肾囊肿且ADPKD患者可以肝囊肿为主要临床表现,所以PCLD与无家族史的ADPKD的鉴别仍很困难,需要进行基因分析。基因分析中相关基因变异可从基因水平明确PLD疾病分类。

目前对PLD有两种分型,Gigot分型(表2)^[34]与Schnelldorfer分型(表3)^[35],两者都以囊肿数量、大小以及剩余肝实质体积作为分型的标准,而后者增加了对预保留肝脏血供的评估,更有利于对不同情况的患者选择合适的治疗方式。

表2 Gigot分型

Table 2 Gigot classification of PLD

分型	囊肿数量	囊肿大小	剩余肝实质体积
Gigot I型	< 10个	大(>10 cm)	大量
Gigot II型	大量	中小	大量
Gigot III型	大量	中小	少量

表3 Schnelldorfer 分型
Table 3 Schnelldorfer classification of PLD

分型	症状	囊肿特征	正常肝实质	预保留肝叶的门静脉或肝静脉阻塞
A型	无或轻度	任何	任何	任何
B型	中等或严重	数量少且体积大	>2个肝叶	无
C型	严重(或中等)	任何	>1个肝叶	无
D型	严重(或中等)	任何	<1个肝叶	有

4 治疗

无临床症状的PLD患者不需要任何治疗,对于这类患者,最好避免不必要的影像学检查,以避免积累辐射暴露和不必要的紧张情绪^[2]。只有当部分PLD患者因肝体积增大引起器官衰竭或出现囊肿破裂、感染、出血等并发症时需要考虑干预^[36]。目前对于PLD的治疗分为药物治疗和外科治疗两大类。

4.1 药物治疗

4.1.1 生长抑素类似物(somatostatin analogues)

生长抑素是一种神经激素,作用十分广泛。虽然目前没有公认的PLD药物治疗方案,但近年来生长抑素类似物治疗PLD的研究有所进展^[37]。生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)一共有5种亚型,分别是SSTR-1至SSTR-5,在人体许多组织中均有表达。而奥曲肽、兰瑞肽、帕瑞肽等生长抑素类似物,能通过其表面的SSTR相互作用从而降低胆管上皮细胞的cAMP水平、抑制囊液分泌并胆管细胞增生,从而抑制肝囊肿的生长^[38-39]。

多个对照试验表明,生长抑素类似物可显著减小肝体积^[24-25,40-41]。Caroli等^[40]每月给予患者40 mL长效奥曲肽,发现实验组在6个月内肝体积减少了(71±57) mL。Hogan等^[24]每月予严重ADPKD伴PLD患者以40 mg长效奥曲肽,发现试验组肝体积在1年内减少了(4.95±6.77)%。在一部分伴有症状的PLD患者中,使用奥曲肽4年可减缓疾病进展、减轻症状并提高生活质量^[42]。部分研究者对另一种生长抑素类似物也进行了相应的研究,Keimpema等^[25]予以兰瑞肽治疗,其试验组肝体积在6个月内平均减少了2.9%,1年内平均减少4.0%。另2项研究提供了其药效是剂量依赖性的证据,与服用90 mg兰瑞肽组以及对照组相比,服用120 mg兰瑞肽组获益更大^[41],且将对兰瑞肽无反

应者的治疗剂量从90 mg提高到120 mg,部分患者仍可获益^[43]。

帕瑞肽是比奥曲肽更稳定的生长抑素类似物,其半衰期为12 h,目前常用于治疗库欣综合征。与奥曲肽和兰瑞肽不同的是,它可以与除了SSTR-4之外的所有SSTR亚型结合以发挥作用^[44]。已有研究^[45]表明在PKD小鼠模型中,帕瑞肽比奥曲肽在缓解肝肾囊肿生成方面的疗效更佳。

此外,有研究系统回顾了1966年1月—2014年8月的7项PLD药物治疗研究,发现尽管使用生长抑素类似物能显著减少肝体积,但在提高患者生活质量和减轻临床症状方面作用有限。也有研究表明生长抑素类似物治疗疗效只能持续2年,且存在个体差异^[46],若停药则囊肿将继续开始增长^[42,47]。

4.1.2 哺乳动物西罗莫司靶蛋白(mammalian target of sirolimus, mTOR)抑制剂

mTOR是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,属于磷脂酰肌醇3-激酶相关激酶(PI3K)家族,在调控许多通路的信号传导中发挥着重要作用,它主要出现在两种不同的复合物中:哺乳动物西罗莫司靶蛋白复合物1(mTORC1)和哺乳动物西罗莫司靶蛋白复合物2(mTORC2)。mTORC1是一种能感知并聚集营养因子和环境因子的生长调节因子,而mTORC2能促进细胞存活、调控细胞骨架重构、离子转运以及生长^[48]。mTOR抑制剂是一种目前用于肿瘤治疗的靶向药,包括西罗莫司和依维莫司。在PKD动物模型中,这两种药物均表现出了抑制囊肿生长、延缓疾病发展的作用^[49-52]。Qian等^[53]的研究表明在肾移植术后的ADPKD患者中,西罗莫司可显著减小肝脏体积(11.9%)。但在Serra等^[54-55]的临床随机对照试验中,分别使用了18个月西罗莫司与2年依维莫司,两者均没有对肾囊肿生成有明显的疗效。与此同时,Chrispijn等^[56]对PCLD和ADPKD患者使用不同用药方案疗效分析发现,相对于奥曲肽单一疗法来说,依维莫司-奥曲肽联

合疗法在减少肝体积方面与前者无明显差别。

mTOR抑制剂作为免疫抑制剂，长期应用会增加感染及恶性肿瘤的发生率，其他副作用包括血脂异常、血栓形成及肺部疾病。综上所述，目前尚未有足够的证据证明mTOR抑制剂能使PLD患者获益。在获得更系统、更全面、更综合的实验结果前，暂不推荐使用mTOR抑制剂治疗PLD。

4.1.3 熊去氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA) UDCA是肝细胞和胆管上皮细胞中的Ca²⁺激动剂，并且已在PLD动物模型实验中证实其具有延缓肝囊肿生长的作用。其作用机制为通过抑制囊性胆管上皮增殖和抑制肝内细胞毒性胆汁酸水平，通过PI3K/AKT/MEK/ERK1/2通路抑制胆管上皮细胞囊性增生^[57]。多中心的随机对照试验^[58]表明，经过24周UDCA治疗后的PLD患者肝体积增长(4.6±7.7)%，对照组增长(3.1±3.8)%，表明UDCA的使用并没有减小肝体积，但亚组分析表明其在ADPKD患者中延缓了肝囊肿体积增长。

4.1.4 血管加压素2受体 (vasopressin 2 receptor, V2R) 拮抗剂 V2R定位在肾小管上皮，它可以通过上调cAMP从而促进囊液分泌与细胞增殖^[59]。研究^[60]表明在PCK小鼠模型中通过拮抗肾脏中V2R可以使延缓肾囊肿增长并改善肾功能。在Torres等^[61]设计的临床随机对照试验中，使用托伐普坦的治疗组肾囊肿增长速度(2.8%/年，95%CI=2.5~3.1)小于对照组(5.5%/年，95%CI=5.1~6.0)。同时，即使是在晚期的ADPKD患者中，托伐普坦也表现出了保护肾功能的作用^[62]。虽然目前认为V2R在胆管上皮细胞中不表达，所以V2R拮抗剂对多囊肝无效^[61]，但近来也有用V2R治疗方案，成功使PLD患者肝体积减小的患者报道^[63]。

4.1.5 药物新靶点 Masyuk等^[11]的研究发现在PLD患者中胆管上皮细胞的自噬增加，进而激活了cAMP-PKA-CREB信号通路，导致肝囊肿生成。这可以成为未来新药开发的方向。

4.2 外科治疗

4.2.1 囊肿穿刺抽液及硬化治疗 (cyst aspiration & sclerosis) 这种治疗方案常用于单个巨大囊肿，即Gigot I型患者^[64]，直径>5 cm的单个囊肿也是其指征^[11]。使用这种治疗方案时，在把囊肿内容物

抽吸干净后将硬化剂注入囊腔内，通过破坏囊壁上皮细胞抑制囊液的产生，使囊腔逐渐闭合。最常用的硬化剂为乙醇，其次为乙醇胺油酸酯、米诺环素、四环素等^[64-65]。Benzimra等^[66]的回顾性研究收集了从2003年12月—2011年9月接受了穿刺乙醇硬化治疗并随访超过1年的58例肝囊肿患者，囊肿体积平均减少94%，症状缓解率为95%。在1篇囊括了34个研究共292例患者的关于囊肿穿刺抽液及硬化治疗的综述中，22%的患者完全缓解，19%的患者部分缓解，21%的患者囊肿复发^[67]。也有研究者^[68]报导穿刺抽液硬化治疗下囊肿复发率高达80%，症状复发率高达50%。因PLD患者被诊断时常为多发囊肿，故囊肿穿刺抽液及硬化治疗在PLD患者中应用较少。

4.2.2 开窗去顶术 (fenestration) 与囊肿穿刺抽液及硬化治疗不同，开窗去顶术常用于多发囊肿的治疗，即Gigot I、II型患者。此外，该术式也可应用于囊肿穿刺抽液及硬化治疗失败的患者^[69]。随着腹腔镜技术的发展，该术式常在腹腔镜下完成，但有时也因无法控制的出血、腔镜盲区、技术等原因在开腹下完成^[11]。92%的患者在去顶术后症状能得到极大程度的缓解，但有24%的患者在随访中发现囊肿复发，22%的患者症状复发^[70]，且有多个直径>5 cm囊肿的患者较囊肿体积小的患者复发率更高^[71]。也有Meta分析表明开腹较腹腔镜途径而言，囊肿复发率更低(5% vs. 6%)，并且大多数复发的囊肿不需要再次手术治疗^[72]。该术式的常见并发症有腹水、胸腔积液、出血、胆漏等。开腹行开窗去顶术较腹腔镜下行开窗去顶术并发症发生率更高(40% vs. 29%)^[70]。而最新数据表明腹腔镜下行开窗去顶术并发症发生率显著下降(10%)，这可能与手术器械不断更新和术者经验逐渐丰富有密切关系^[72]。

4.2.3 经导管动脉栓塞术 (transcatheter arterial embolization, TAE) TAE是使用栓塞剂选择性的栓塞给予囊肿供血的动脉分支，从而达到破坏囊壁细胞，切断囊液来源，控制疾病进展的目的^[73-74]。这种治疗方案主要得益于近年来研究发现PLD中囊肿主要由肝动脉供血^[75]。Zhang等^[76]进行的小样本回顾性研究中发现TAE术后PLD患者的肝体积在1、2、3年时分别与术前对比减少了32%、31%、33%，同时肝囊肿体积减少了

36%、37%、38%。Hoshino 等^[77]收集了2001—2012年间因PLD行肝TAE术的244例,发现在术后6个月和术后1年分别与术前相比肝体积减少了94.7% (95% CI=93.5~95.8%)、90.8% (95% CI=88.7~92.9%)。也有证据表明在严重PKD的患者中,肾TAE术可改善症状并提高生存率^[78]。同时,肝TAE术虽然可以显著减少肝体积,但其失败率高达69.6%,其中包括死亡、术后肝衰竭和症状未得到控制的患者^[79]。目前虽有证据证明PLD患者可从TAE术中获益,但在广泛推广之前仍需要设计精良的多中心大型研究证明其安全性与有效性。

4.2.4 肝切除术 (hepatic resection) 在PLD中,肝切除术常应用于严重的Gigot II型患者。且患者肝脏必须有至少1个未被囊肿影响的肝段^[35]。切除范围由囊肿大小及分布情况而定,最大可行肝三叶切除术。由于囊肿的压迫,扭曲变形的肝内格林森氏系统以及肝静脉系统一定程度上增加了手术难度。此术式常与开窗去顶术合用以处理无法切除的囊肿^[3]。由于上述原因,PLD患者行肝切除术时出血与胆瘘发生率相对较高,约为51%,包括腹水、胸水、胆瘘、出血和伤口感染等,而病死率约为3%,死因多为脑内出血、感染性休克。与通常的肝脏手术一样,临床建议至少保留25%~30%的肝实质。术后86%的患者症状能得到较大缓解,34%的患者囊肿复发,又由于其潜在的腹腔粘连将导致未来肝移植难以实施,故临床上不主张将其列为一线治疗方案^[1, 80]。但在1项纳入了186例肝切除术后PLD患者的回顾性研究中,患者术后肝体积较术前平均减少61%,症状明显改善,术后并发症发生率为21%,病死率为2.7%,展现出了良好的疗效^[81]。同时,肝切除术后应用生长抑素类似物可抑制剩余囊肿生长并预防新囊肿的发生^[82]。总之,肝切除术治疗PLD尚有争议,虽其短期疗效可观,但长期疗效与安全性仍需更高质量的证据。

4.2.5 肝移植 (liver transplantation) 肝移植是目前唯一能治愈PLD的方法,其指征为患者出现影响生活质量的严重症状,以及出现门静脉高压、营养不良等不可治疗的并发症。在Schnelldorfer等^[35]设计的PLD分级中,肝移植适用于D型患者,即有严重症状、没有可保留且肝实质足够的肝叶、预保留肝叶的门脉或肝静脉在肝叶外闭塞的患者。在PLD患者中,肝移植治疗效果良好,与肝

细胞癌和慢性肝衰竭相比,PLD的移植后生存率明显高于前两者,3、5年生存率分别为88.8%、85.1%^[83],91%的患者在移植后健康相关生活质量评价有显著的提升^[84]。其术后并发症发病率为41%,病死率为17%^[11]。但由于缺乏供肝、PLD患者优先级不高等因素,临床选择肝移植时需谨慎评估病情。

4.3 基因治疗

基因编辑是通过使目的DNA双链断裂后刺激内源性细胞修复机制,从而转运DNA达到扩增内源性基因表达的目的。为了纠正各种不同的PLD相关基因变异,基因编辑系统必须要有足够的特异性以避免对其余的基因组造成伤害。需要注意的是,因PLD患者基因变异的差异性,纠正这些变异就需要个性化基因治疗方案。这就要求综合的基因变异分析和指导RNA的个性化定制。同时疾病基因的异质性也对个性化基因治疗造成了很大的阻碍,但随着致病基因GANAB在PCLD和ADPKD患者中均被发现^[85],表明PCLD和ADPKD各自的肝囊肿产生机制之间可能为共同的通路,这为PLD的基因治疗提供了基础。但限于目前知识的局限与技术的成熟,基因治疗进入临床仍有待时日。

5 诊疗流程

目前国际上并无关于PLD治疗的权威指南,其治疗方案仍在探索阶段。不同医疗中心对于不同分型PLD的治疗也并无统一的标准。Schnelldorfer等^[35]基于Schnelldorfer分型给出了相应的首选治疗方案。而笔者根据所在医疗中心治疗PLD的临床经验,对其方案进行了改良,并整理出PLD诊疗流程(图1)。首诊的患者宜以彩超作为筛查手段,安全且快速。符合多囊肝诊断的患者再行增强CT以确定Schnelldorfer分型。再基于分型、肝功能及计算机三维成像手术模拟切除后剩余肝体积等情况确定治疗方案。目前,绝大多数PLD患者无任何症状,如前述,这部分患者不需要手术干预。对于这些无症状或症状轻微的患者,即Schnelldorfer A型患者,仅予以观察或长效生长抑素类似物制剂治疗即可。对于囊肿体积大,但囊肿数量尚少的Schnelldorfer B型患者予以开窗去顶术,减小囊肿体积,减轻症状。

对于囊肿数量过多，症状明显，肝功能正常，但预计剩余肝体积仍然足够的Schnelldorfer C型患者，仅行开窗去顶术已不能达到长期减轻症状的目的。在保证预保留肝叶流入道以及流出道安全的前提下，选择肝切除术+开窗去顶术较为合适，尽量切除被囊肿占据的肝段，最大程度的减小肝

体积以长期控制症状。但即使Schnelldorfer分型为C型，若肝功能已经受损（Child-pugh评分B级或C级）或剩余肝体积不足（剩余肝体积/标准肝体积 $<30\%$ ），则行肝移植较为适宜。Schnelldorfer D型患者已无条件行肝切除术，无论肝功能是否完好，选择肝移植较为合适。

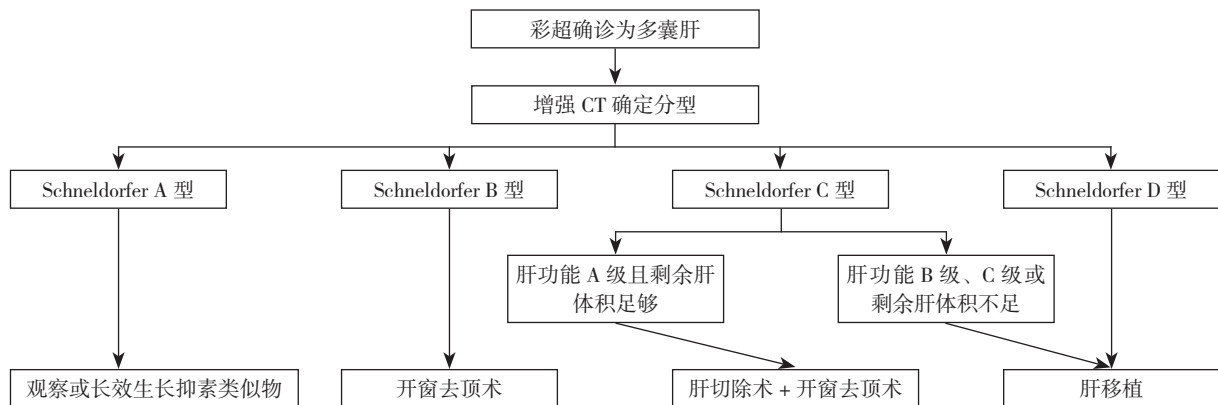


图 1 基于 Schnelldorfer 分型的 PLD 诊疗流程

Figure 1 Treatment procedures of our medical center based on Schnelldorfer classification

6 总 结

PLD是一种遗传性基因病，虽然PLD会随着年龄逐渐进展，但只有少部分患者出现症状而需要治疗。目前对于PLD的治疗主要为外科干预，主要有囊肿穿刺抽液及硬化治疗、开窗去顶术、经导管动脉栓塞术、肝切除术、肝移植等。肝移植是治疗PLD的最佳术式，但由于肝源有限等原因无法大量开展。除肝移植外，其余4种外科治疗方案可常规应用于不同病情的PLD患者，但均需慎重考虑其应用指征。PLD的临床药物治疗目前集中在生长抑素类似物的领域，但与此同时，许多其他药物靶点也正在被不断开发。不论如何，这些研究终将把PLD治疗的发展潮流推向个体与精准化。目前国际上并无关于PLD治疗的权威指南，其治疗方案仍在探索阶段。笔者根据文献以及所在医疗中心的经验总结了基于Schnelldorfer分型的PLD诊疗流程，但其合理性与有效性仍有待大型研究证据支持。

参考文献

[1] Drenth JP, Chrispijn M, Nagorney DM, et al. Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease[J]. Hepatology, 2010,

52(6):2223–2230. doi: 10.1002/hep.24036.

[2] Chandok N. Polycystic liver disease: a clinical review[J]. Ann Hepatol, 2012, 11(6):819–826.

[3] Wong MY, McCaughan GW1, Strasser SI. An update on the pathophysiology and management of polycystic liver disease[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 11(6):569–581. doi: 10.1080/17474124.2017.1309280.

[4] Barbier L, Ronot M, Aussilhou B, et al. Polycystic liver disease: Hepatic venous outflow obstruction lesions of the noncystic parenchyma have major consequences[J]. Hepatology, 2018, 68(2):652–662. doi: 10.1002/hep.29582.

[5] Bernits LHP, Drenth JPH, Tjwa ETTL. Management of portal hypertension and ascites in polycystic liver disease[J]. Liver Int, 2019, 39(11):2024–2033. doi: 10.1111/liv.14245.

[6] Besse W, Choi J, Ahram D, et al. A noncoding variant in GANAB explains isolated polycystic liver disease (PCLD) in a large family[J]. Hum Mutat, 2018, 39(3):378–382. doi: 10.1002/humu.23383.

[7] Neijenhuis MK, Kievit W, Verheesen SM, et al. Impact of liver volume on polycystic liver disease-related symptoms and quality of life[J]. United European Gastroenterol J, 2018, 6(1):81–88. doi: 10.1177/2050640617705577.

[8] van Aerts RMM, Kolkman M, Kievit W, et al. Drug holiday in patients with polycystic liver disease treated with somatostatin

- analogues[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2018, 11:322973648. doi: 10.1177/1756284818804784.
- [9] Yan JY, Zhang JL, Yuan K, et al. Transarterial embolisation with bleomycin and N-butyl-2-cyanoacrylate-Lipiodol mixture for symptomatic polycystic liver disease: preliminary experience[J]. *Clin Radiol*, 2019, 74(12):975. doi: 10.1016/j.crad.2019.08.009.
- [10] Bernts LHP, Echternach SG, Kievit W, et al. Clinical response after laparoscopic fenestration of symptomatic hepatic cysts: a systematic review and meta-analysis[J]. *Surg Endosc*, 2019, 33(3):691–704. doi: 10.1007/s00464-018-6490-8.
- [11] Masyuk AI, Masyuk TV, Lorenzo Pisarello MJ, et al. Cholangiocyte autophagy contributes to hepatic cystogenesis in polycystic liver disease and represents a potential therapeutic target[J]. *Hepatology*, 2018, 67(3):1088–1108. doi: 10.1002/hep.29577.
- [12] van Aerts RMM, Kievit W de Jong ME, et al. Severity in polycystic liver disease is associated with aetiology and female gender: Results of the International PLD Registry[J]. *Liver Int*, 2019, 39(3):575–582. doi: 10.1111/liv.13965.
- [13] Abu-Wasel B, Walsh C, Keough V, et al. Pathophysiology, epidemiology, classification and treatment options for polycystic liver diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(35):5775–5786. doi: 10.3748/wjg.v19.i35.5775.
- [14] Xue C, Zhou CC, Wu M, et al. The Clinical Manifestation and Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in China[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2016, 2(3):111–119. doi: 10.1159/000449030.
- [15] Pirson Y. Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2010, 17(2):173–180. doi: 10.1053/j.ackd.2010.01.003.
- [16] Sharp AM, Messiaen LM, Page G, et al. Comprehensive genomic analysis of PKHD1 mutations in ARPKD cohorts[J]. *J Med Genet*, 2005, 42(4):336–349. doi: 10.1136/jmg.2004.024489.
- [17] Qian Q. Isolated Polycystic Liver Disease[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2010, 17(2):181–189. doi: 10.1053/j.ackd.2009.12.005.
- [18] van de Laarschot LFM, Drenth JPH. Genetics and mechanisms of hepatic cystogenesis[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(4 Pt B):1491–1497. doi: 10.1016/j.bbdis.2017.08.003.
- [19] Besse W, Dong K, Choi J, et al. Isolated polycystic liver disease genes define effectors of polycystin-1 function[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(5):1772–1785. doi: 10.1172/JCI90129.
- [20] Breitling J, Aebi M. N-linked protein glycosylation in the endoplasmic reticulum[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(8):a13359. doi: 10.1101/cshperspect.a013359.
- [21] Park E, Rapoport T A. Mechanisms of Sec61/SecY-Mediated Protein Translocation Across Membranes[J]. *Annu Rev Biophys*, 2012, 41(1):21–40. doi: 10.1146/annurev-biophys-050511-102312.
- [22] Qian Q, Li A, King BF, et al. Clinical profile of autosomal dominant polycystic liver disease[J]. *Hepatology*, 2003, 37(1):164–171. doi: 10.1053/jhep.2003.50006.
- [23] Bistriz L, Tamboli C, Bigam D, et al. Polycystic liver disease: experience at a teaching hospital[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(10):2212–2217. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.50258.x.
- [24] Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(6):1052–1061. doi: 10.1681/ASN.2009121291.
- [25] van Keimpema L, Nevens F, Vanslebrouck R, et al. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5):1661–1668. doi: 10.1053/j.gastro.2009.07.052.
- [26] Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, et al. Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *Hepatology*, 1990, 11(6):1033–1037. doi: 10.1002/hep.1840110619.
- [27] Alvaro D, Barbaro B, Franchitto A, et al. Estrogens and insulin-like growth factor 1 modulate neoplastic cell growth in human cholangiocarcinoma[J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(3):877–888. doi: 10.2353/ajpath.2006.050464.
- [28] Alvaro D, Alpini G, Onori P, et al. Alfa and beta estrogen receptors and the biliary tree[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2002, 193(1–2):105–108. doi: 10.1016/s0303-7207(02)00103-x.
- [29] Everson GT, Scherzinger A, Berger-Leff N, et al. Polycystic liver disease: quantitation of parenchymal and cyst volumes from computed tomography images and clinical correlates of hepatic cysts[J]. *Hepatology*, 1988, 8(6):1627–1634. doi: 10.1002/hep.1840080626.
- [30] Arnold HL, Harrison SA. New advances in evaluation and management of patients with polycystic liver disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(11):2569–2582. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00263.x.
- [31] Van Keimpema L, De Koning DB, Van Hoek B, et al. Patients with isolated polycystic liver disease referred to liver centres: clinical characterization of 137 cases[J]. *Liver Int*, 2011, 31(1):92–98. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02247.x.
- [32] Hoevenaren IA, Wester R, Schrier RW, et al. Polycystic liver: clinical characteristics of patients with isolated polycystic liver disease compared with patients with polycystic liver and autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *Liver Int*, 2008, 28(2):264–270. doi: 10.1111/j.1478-3231.2007.01595.x.
- [33] Waanders E, van Keimpema L, Brouwer JT, et al. Carbohydrate

- antigen 19-9 is extremely elevated in polycystic liver disease[J]. *Liver Int*, 2009, 29(9):1389-1395. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02055.x.
- [34] Gigot JF, Jadoul P, Que F, et al. Adult polycystic liver disease: is fenestration the most adequate operation for long-term management?[J]. *Ann Surg*, 1997, 225(3):286-294. doi: 10.1097/0000658-199703000-00008.
- [35] Schnellendorfer T, Torres VE, Zakaria S, et al. Polycystic liver disease: a critical appraisal of hepatic resection, cyst fenestration, and liver transplantation [J]. *Ann Surg*, 2009, 250(1):112-118.
- [36] van Keimpema L, Höckerstedt K. Treatment of polycystic liver disease[J]. *Br J Surg*, 2009, 96(12):1379-1380. doi: 10.1002/bjs.6738.
- [37] Gevers TJ, Drenth JP. Somatostatin analogues for treatment of polycystic liver disease[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2011, 27(3):294-300. doi: 10.1097/MOG.0b013e328343433f.
- [38] Masyuk TV, Masyuk AI, Torres VE, et al. Octreotide inhibits hepatic cystogenesis in a rodent model of polycystic liver disease by reducing cholangiocyte adenosine 3',5'-cyclic monophosphate[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(3):1104-1116. doi: 10.1053/j.gastro.2006.12.039.
- [39] Patel YC. Somatostatin and its receptor family[J]. *Front Neuroendocrinol*, 1999, 20(3):157-198. doi: 10.1006/frne.1999.0183.
- [40] Caroli A, Antiga L, Cafaro M, et al. Reducing polycystic liver volume in ADPKD: effects of somatostatin analogue octreotide[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(5):783-789. doi: 10.2215/CJN.05380709.
- [41] Temmerman F, Vanslebrouck R, Coudyzer W, et al. 1395 The reduction in liver volume in polycystic liver disease with lanreotide is dose dependent and is most pronounced in patients with the highest liver volume [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(2 Suppl):S547. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(12\)61406-8](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(12)61406-8).
- [42] Hogan MC, Masyuk T, Bergstralh E, et al. Efficacy of 4 Years of Octreotide Long-Acting Release Therapy in Patients With Severe Polycystic Liver Disease[J]. *Mayo Clin Proc*, 2015, 90(8):1030-1037. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.05.011.
- [43] Temmerman F, Ho TA, Vanslebrouck R, et al. Lanreotide Reduces Liver Volume, But Might Not Improve Muscle Wasting or Weight Loss, in Patients With Symptomatic Polycystic Liver Disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(13):2353-2359. doi: 10.1016/j.cgh.2015.05.039.
- [44] Lesche S, Lehmann D, Nagel F, et al. Differential effects of octreotide and pasireotide on somatostatin receptor internalization and trafficking in vitro[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(2):654-661. doi: 10.1210/jc.2008-1919.
- [45] Masyuk TV, Radtke BN, Stroope AJ, et al. Pasireotide is more effective than octreotide in reducing hepatorenal cystogenesis in rodents with polycystic kidney and liver diseases[J]. *Hepatology*, 2013, 58(1):409-421. doi: 10.1002/hep.26140.
- [46] Hogan MC, Masyuk TV, Page L, et al. Somatostatin analog therapy for severe polycystic liver disease: results after 2 years[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(9):3532-3539. doi: 10.1093/ndt/gfs152.
- [47] Chrispijn M, Nevens F, Gevers TJ, et al. The long-term outcome of patients with polycystic liver disease treated with lanreotide[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(2):266-274. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04923.x.
- [48] Ren XS, Sato Y, Harada K, et al. Activation of the PI3K/mTOR pathway is involved in cystic proliferation of cholangiocytes of the PCK rat[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e87660. doi: 10.1371/journal.pone.0087660.
- [49] Temmerman F, Chen F, Libbrecht L, et al. Everolimus halts hepatic cystogenesis in a rodent model of polycystic-liver-disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(30):5499-5507. doi: 10.3748/wjg.v23.i30.5499.
- [50] Wahl PR, Serra AL, Le Hir M, et al. Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han:SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(3):598-604. doi: 10.1093/ndt/gfi181.
- [51] Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, et al. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(14):5466-5471. doi: 10.1073/pnas.0509694103.
- [52] Tao Y, Kim J, Schrier RW, et al. Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 16(1):46-51. doi: 10.1681/ASN.2004080660.
- [53] Qian Q, Du H, King B F, et al. Sirolimus reduces polycystic liver volume in ADPKD patients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(3):631-638. doi: 10.1681/ASN.2007050626.
- [54] Serra AL, Poster D, Kistler AD, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(9):820-829. doi: 10.1056/NEJMoa0907419.
- [55] Walz G, Budde K, Mannaa M, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(9):830-840. doi: 10.1056/NEJMoa1003491.
- [56] Chrispijn M, Gevers TJ, Hol JC, et al. Everolimus does not further reduce polycystic liver volume when added to long acting octreotide: Results from a randomized controlled trial[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(1):153-159. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.004.

- [57] Munoz-Garrido P, Marin JJ, Perugorria MJ, et al. Ursodeoxycholic acid inhibits hepatic cystogenesis in experimental models of polycystic liver disease[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(4):952–961. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.023.
- [58] D'Agnolo HM, Kievit W, Takkenberg RB, et al. Ursodeoxycholic acid in advanced polycystic liver disease: A phase 2 multicenter randomized controlled trial[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(3):601–607. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.009.
- [59] Gattone VH 2nd, Wang X, Harris PC, et al. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist[J]. *Nat Med*, 2003, 9(10):1323–1326. doi: 10.1038/nm935.
- [60] Wang X, Gattone V 2nd, Harris PC, et al. Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(4):846–851. doi: 10.1681/ASN.2004121090.
- [61] Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(25):2407–2418. doi: 10.1056/NEJMoa1205511.
- [62] Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20):1930–1942. doi: 10.1056/NEJMoa1710030.
- [63] Mizuno H, Hoshino J, Suwabe T, et al. Tolvaptan for the Treatment of Enlarged Polycystic Liver Disease[J]. *Case Rep Nephrol Dial*, 2017, 7(3):108–111. doi: 10.1159/000477664.
- [64] Yamada N, Shinzawa H, Ukai K, et al. Treatment of symptomatic hepatic cysts by percutaneous instillation of minocycline hydrochloride[J]. *Dig Dis Sci*, 1994, 39(11):2503–2509. doi: 10.1007/bf02087673.
- [65] Nakaoka R, Das K, Kudo M, et al. Percutaneous aspiration and ethanolamine oleate sclerotherapy for sustained resolution of symptomatic polycystic liver disease: an initial experience[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193(6):1540–1545. doi: 10.2214/AJR.08.1681.
- [66] Benzimra J, Ronot M, Fuks D, et al. Hepatic cysts treated with percutaneous ethanol sclerotherapy: time to extend the indications to haemorrhagic cysts and polycystic liver disease[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(5):1030–1038. doi: 10.1007/s00330-014-3117-x.
- [67] Okano A, Hajiro K, Takakuwa H, et al. Alcohol sclerotherapy of hepatic cysts: its effect in relation to ethanol concentration[J]. *Hepatol Res*, 2000, 17(3):179–184. doi: 10.1016/s1386-6346(99)00067-4.
- [68] Russell RT, Pinson CW. Surgical management of polycystic liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(38):5052–5059. doi: 10.3748/wjg.v13.i38.5052.
- [69] van Keimpema L, Ruurda JP, Ernst MF, et al. Laparoscopic fenestration of liver cysts in polycystic liver disease results in a median volume reduction of 12.5%[J]. *Ann Surg*, 2008, 12(3):477–482. doi: 10.1007/s11605-007-0376-8.
- [70] Martin IJ, Mckinley AJ, Currie EJ, et al. Tailoring the management of nonparasitic liver cysts[J]. *Ann Surg*, 1998, 228(2):167–172. doi: 10.1097/0000658-199808000-00004.
- [71] van Keimpema L, de Koning DB, Strijk SP, et al. Aspiration-sclerotherapy results in effective control of liver volume in patients with liver cysts[J]. *Dig Dis Sci*, 2008, 53(8):2251–2257. doi: 10.1007/s10620-007-0121-x.
- [72] Pantè S, Di Dio V, Putorti A, et al. Laparoscopic cyst fenestration in the treatment of polycystic liver disease[J]. *Ann Ital Chir*, 2014, 85(3):298–303.
- [73] 南志宇, 谢春明, 冯对平, 等. 超选择性肝动脉栓塞治疗症状性多囊肝临床效果[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24(5):388–391. doi:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.05.006.
- Nan ZY, Xie CM, Feng DP, et al. The clinical efficacy of transcatheter super-selective hepatic artery embolization for the treatment of symptomatic polycystic liver disease[J]. *Journal of Interventional Radiology*, 2015, 24(5):388–391. doi:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.05.006.
- [74] Ubara Y, Takei R, Hoshino J, et al. Intravascular embolization therapy in a patient with an enlarged polycystic liver[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(4):733–738. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.12.035.
- [75] Ubara Y. New therapeutic option for autosomal dominant polycystic kidney disease patients with enlarged kidney and liver[J]. *Ther Apher Dial*, 2006, 10(4):333–341. doi: 10.1111/j.1744-9987.2006.00386.x.
- [76] Zhang JL, Yuan K, Wang MQ, et al. Transarterial Embolization for Treatment of Symptomatic Polycystic Liver Disease: More than 2-year Follow-up[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(16):1938–1944. doi: 10.4103/0366-6999.211882.
- [77] Hoshino J, Ubara Y, Suwabe T, et al. Intravascular embolization therapy in patients with enlarged polycystic liver[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63(6):937–944. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.422.
- [78] Hoshino J, Suwabe T, Hayami N, et al. Survival after arterial embolization therapy in patients with polycystic kidney and liver disease[J]. *J Nephrol*, 2015, 28(3):369–377. doi: 10.1007/s40620-014-0138-0.
- [79] Yang J, Ryu H, Han M, et al. Comparison of volume-reductive therapies for massive polycystic liver disease in autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(2):183–191. doi: 10.1111/hepr.12560.
- [80] Aussilhou B, Douflé G, Hubert C, et al. Extended liver resection for

- polycystic liver disease can challenge liver transplantation[J]. Ann Surg, 2010, 252(5):735-743. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181fb8dc4.
- [81] Chebib FT, Harmon A, Irazabal Mira MV, et al. Outcomes and Durability of Hepatic Reduction after Combined Partial Hepatectomy and Cyst Fenestration for Massive Polycystic Liver Disease[J]. J Am Coll Surg, 2016, 223(1):118-126. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.051.
- [82] Tseng J, Orloff SL. Management of symptomatic polycystic liver disease with hepatic resection[J]. JAMA Surg, 2015, 150(1):81-82. doi: 10.1001/jamasurg.2014.307.
- [83] Doshi SD, Bittermann T, Schiano TD, et al. Waitlisted Candidates With Polycystic Liver Disease Are More Likely to be Transplanted Than Those With Chronic Liver Failure[J]. Transplantation, 2017, 101(8):1838-1844. doi: 10.1097/TP.0000000000001711.
- [84] Kirchner GI, Rifai K, Cantz T, et al. Outcome and quality of life in patients with polycystic liver disease after liver or combined liver-kidney transplantation[J]. Liver Transplant, 2006, 12(8):1268-1277. doi: 10.1002/lt.20780.
- [85] Porath B, Gainullin VG, Corneec-Le Gall E, et al. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase II α Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease[J]. Am J Hum Genet, 2016, 98(6):1193-1207. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.05.004.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式：张泽宇，黄云，王志明. 多囊肝的临床诊疗进展[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(1):104-114. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.01.013

Cite this article as: Zhang ZY, Huang Y, Wang ZM. Progresses of treatment and diagnosis of polycystic liver disease[J]. Chin J Gen Surg, 2020, 29(1):104-114. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.01.013

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计：应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计（分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究）；实验设计（应交代具体的设计类型，如自身配对设计、成组设计、交叉设计、正交设计等）；临床试验设计（应交代属于第几期临床试验，采用了何种盲法措施等）。主要做法应围绕 4 个基本原则（随机、对照、重复、均衡）概要说明，尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述：用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料，用 $M(QR)$ 表达呈偏态分布的定量资料；用统计表时，要合理安排纵横标目，并将数据的含义表达清楚；用统计图时，所用统计图的类型应与资料性质相匹配，并使数轴上刻度值的标法符合数学原则；用相对数时，分母不宜小于 20，要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择：对于定量资料，应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的，选用合适的统计分析方法，不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析；对于定性资料，应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备条件以分析目的，选用合适的统计分析方法，不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析，应结合专业知识和散布图，选用合适的回归类型，不应盲目套用简单直线回归分析，对具有重复实验数据的回归分析资料，不应简单化处理；对于多因素、多指标资料，要在一元分析的基础上，尽可能运用多元统计分析方法，以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达：当 $P < 0.05$ （或 $P < 0.01$ ）时，应说明对比组之间的差异有统计学意义，而不应说对比组之间具有显著性（或非常显著性）的差别；应写明所用统计分析方法的具体名称（如：成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等），统计量的具体值（如 $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等）应可能给出具体的 P 值（如 $P=0.0238$ ）；当涉及到总体参数（如总体均数、总体率等）时，在给出显著性检验结果的同时，再给出 95% 置信区间。

中国普通外科杂志编辑部