



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.001
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3944.shtml

· 肝肿瘤专题研究 ·

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

王志明, 陶一明, 黄云, 谭辉, 李劲东, 周乐杜, 李新营, 胡宽

(中南大学湘雅医院 普通外科, 湖南 长沙 410008)

摘要

目的: 探讨联合肝脏离断和门静脉切断二步肝切除术 (ALPPS) 在肝炎后肝硬化肝癌患者治疗中的应用价值。

方法: 回顾性分析 2014 年 3 月中南大学湘雅医院收治的 1 例乙型肝炎 (HBV) 相关性肝癌患者行 ALPPS 的临床资料。

结果: 患者术前评估未来剩余肝脏体积约占标准肝体积的 20.2%。患者一期行右侧门静脉离断和左、右半肝原位劈离; 患者一期手术后 9 d, 剩余肝脏体积达标准肝体积的 38.8% 后, 二期行右半肝含肿瘤切除。两次手术时间分别为 255 min 和 297 min, 出血量分别为 260 mL 和 350 mL。术后肝功能持续平稳。术后 21 d 出院。术后 2 个月随访, 未见复发转移, HBV-DNA 定量和 AFP 均在正常范围之内。

结论: 对于 HBV 非活动期合并肝硬化的肝癌可适度扩大 ALPPS 手术指征, 手术仍然安全可行。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(7):867-872]

关键词

肝肿瘤; 肝切除术; 肝硬化; 未来剩余肝脏体积
中图分类号: R735.7

Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy procedure in treatment of hepatocellular carcinoma with post-hepatic cirrhosis

WANG Zhiming, TAO Yiming, HUANG Yun, TAN Hui, Li Jindong, ZHOU Ledu, LI Xinying, HU Kuang

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

Corresponding author: WANG Zhiming, Email: wzmxyesu@hotmail.com

ABSTRACT

Objective: To investigate the application value of associating liver partition and portal vein ligation in staged hepatectomy (ALPPS) for hepatocellular carcinoma (HCC) with post-hepatic cirrhosis.

Methods: The clinical data of one patient with HCC associated with hepatitis B virus (HBV) cirrhosis admitted in March 2014 to Xiangya Hospital of Central South University and undergoing ALPPS were retrospectively analyzed.

Results: Preoperative assessment showed that the patient's future liver remnant (FLR) to standard liver volume

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81372630; 81372631)。

收稿日期: 2014-04-26; 修订日期: 2014-06-05。

作者简介: 王志明, 中南大学湘雅医院主任医师, 主要从事肝脏外科、肝移植和甲状腺外科、门静脉高压方面的研究。

通信作者: 王志明, Email: wzmxyesu@hotmail.com

ratio was 20.2%. The patient underwent first-stage operation of right portal vein ligation and in situ splitting of the liver parenchyma, and then underwent a second-stage operation of right hemihepatectomy for tumor resection, on postoperative day (POD) 9, when the patient's FLR to standard liver volume ratio reached 38.8% after the first-stage operation. For the first- and second-stage operation, the operative time was 255 min and 297 min, and the blood loss was 260 mL and 350 mL, respectively. The patient was discharged from the hospital on POD 21; no metastasis or recurrence occurred, and his HBV-DNA and AFP levels were within normal range during the 2-month follow-up period.

Conclusion: For HCC patients with non-active HBV cirrhosis, a proper expansion of the indications for the ALPPS procedure is safe and feasible. [Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(7):867-872]

KEYWORDS

Liver Neoplasms; Hepatectomy; Liver Cirrhosis; Future Liver Remnant

CLC number: R735.7

随着肝脏解剖学的发展和肝脏外科技术日益创新, 2007 年德国 Schlitt 首次报道了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) [1]。该术式的原理是肝脏的再生需要富含肝脏再生因子的门静脉血流供应, 通过选择性离断一侧肝的门静脉, 调整改变肝脏入肝血流, 促进未来剩余肝组织 (future liver remnant, FLR) 再生, 如此以来使得传统意义上认为不可切除的部分肝癌患者赢得手术治疗机会, 避免术后肝功能衰竭。ALPPS 术式的理念得到同道的认可和推崇 [2-3]。然而, 国人肝癌 (绝大部分是肝细胞癌, 简称肝癌或 HCC) 患者中约 90% 以上有乙型肝炎病毒 (HBV) 感染和不同程度的肝硬化背景 [4]。ALPPS 在慢性 HBV 肝炎或肝硬化肝癌患者的应用尚缺乏资料辅证。笔者回顾性分析 2014 年 3 月我科收治的 1 例合并肝硬化的 HBV 相关性肝癌患者的临床资料, 探讨 ALPPS 的手术指征、技巧和疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

患者 男, 41 岁。因发现肝脏占位性病变, 于 2014 年 3 月 13 日入我院治疗。既往乙型肝炎病史 20 余年。体格检查: 身高 172 cm, 体质量 61 kg。生化检查: 谷丙转氨酶 (ALT) 284.1 U/L, 谷草转氨酶 (AST) 308.9 U/L, 总胆红素 (TBIL) 13.1 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 (DBIL) 5.8 $\mu\text{mol/L}$, 白蛋白 43.0 g/L, 血色素 105 g/L, 凝血酶原时间

13.7 s, 活化部分凝血酶原时间 35.5 s, 凝血酶时间 20.19 s, 国际标准化比值 (INR) 1.08。病毒学检查: 抗 HBe 和抗 HBc 均为阳性, HBsAg、HBeAg 和抗 HBs 均为阴性, HBV-DNA 定量低于检测下限值 10 IU/mL (500 copies/mL)。肿瘤标志物: AFP > 1 210 ng/L。术前腹部薄层 CT 血管造影 (层厚 1.0 mm) 示: 肝右叶前上段不规则占位性病变, 截面积约为 4.4 cm \times 6.2 cm (图 1A), 临床诊断为原发性肝细胞癌。心、肺功能和肾功能等其他实验室检查均正常。

1.2 术前评估和手术策略制订

患者有明显肝硬化, 但术前肝功能为 Child Pugh A 级。通过法国 Intrasense 公司 MyrianXP-Liver 软件进行肝内三维重建, 了解肝脏体积评估、肿瘤及周围解剖结构。肿瘤边界不规则、无包膜, 紧贴第一、二肝门, 肿瘤将右肝静脉包裹在其内 (图 1B)、与肝中静脉右肝前叶支紧邻。术前评估需行右半肝切除才能保证根治性切除。肝脏体积: 全肝体积 800 cm^3 (标准肝脏体积为 1 237.5 cm^3), 肿瘤体积 46 cm^3 , 非瘤部分肝体积 754 cm^3 , 切除肝体积 (含肿瘤) 550 cm^3 , 根据 CT 检查测量肝癌右半肝根治切除后的左侧剩余肝脏体积为 250 cm^3 , 占标准肝脏体积的 20.2%。可能引起术后难以控制的肝衰竭风险。因此, 根据术前 CT 图像及软件重建三维图像, 制订的手术策略是: 遵循 ALPPS 理念, 第一步实施右侧肝门静脉结扎离断术, 同时利用活体肝移植技术将左、右半肝原位劈离, 使得两者之间不能形成侧支血管, 但保留了左侧门静脉和左、右侧肝动脉及肝内胆管, 使门静脉的血供全部供应左侧肝, 刺激残留肝增生增大。

患者术后连续监测肝功能及凝血功能指标,予以补充白蛋白、凝血因子、保肝药物,利尿对症治疗,保证内环境稳定。7~14 d后,待剩余肝脏体积迅

速增生至安全范围(40%左右),再施行第二步手术,行右半肝切除,以达到根治性切除肿瘤。

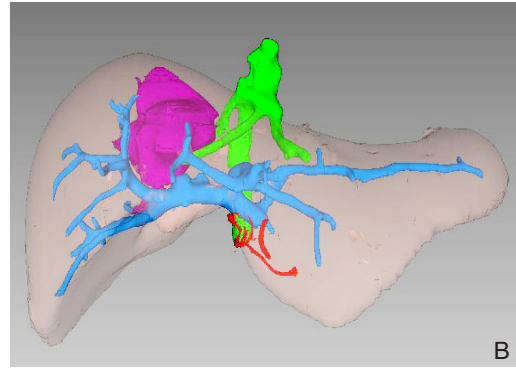
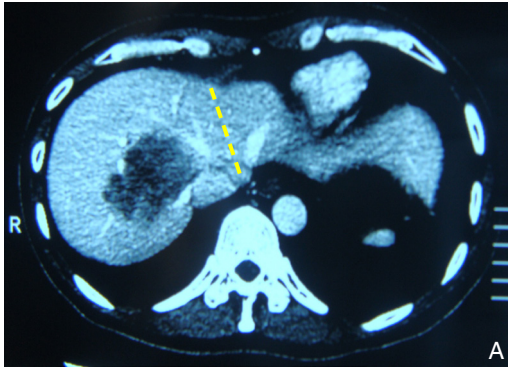


图1 患者术前影像资料 A: CT图像(黄色虚线条代表劈离肝右半肝和左半肝的分离线); B: 三维重建(中央红色部分为肿瘤)

Figure 1 Preoperative image data of the patient A: CT image (yellow broken line presenting the line for liver splitting); B: Three-dimensional reconstruction (red portion showing the tumor)

1.3 手术方法及术后处理

1.3.1 右侧门静脉离断和左、右半肝原位劈离

2014年3月20日,患者全身静脉麻醉,采用上腹部反“人”型切口,上达剑突,下至左、右第十二肋缘,辅以肝脏自动拉钩,可得到良好的术野显露。术中探查见肿瘤位于肝右叶前上段,肿瘤紧贴第一、二肝门,肿瘤将右肝静脉包裹在其内。肝表面明显硬化小结节,剩余左肝脏左右径约16 cm,最厚处厚度2.0 cm,最薄处0.8 cm(图2A)。遵循无瘤原则,避免挤压肿瘤,先进行肝周韧带游离,显露肝右静脉、肝中静脉和肝左静脉共干。切除胆囊,分离肝总管及右肝管、右肝动脉及门静脉右支,切断门静脉右支、缝合关闭断端。游离第三肝门,显露肝后下腔静脉(IVC)。通过肝静脉窝、IVC表面及左右Glisson鞘分叉上方放置1根橡皮膜管。以电刀划定左、右半肝脏分界线,切开肝实质。使用双极电凝、超声刀及超声吸引刀,离断肝实质,断面管道采用丝线或钛夹结扎(图2B)。尽可能减少术中出血以及正常肝组织的损伤,最大程度保护术后肝功能,避免腹腔感染和肝脏断面胆漏。随着肝实质离断的进一步深入,将左、右半肝劈开分离,显露保留了左侧门静脉和左、右侧肝动脉及

胆管(图2C)。用塑料肾袋包裹右半肝,防止组织粘连(图2D),并测量残留左半肝脏最大直径约16 cm(图2E)。检查无活动性出血后,分别置入2根腹腔乳胶引流管(1根置入右肝膈之间,另1根置入小网膜孔)逐层关腹。

1.3.2 右半肝含肿瘤切除术 第一步手术后第6天,经腹部CT检查,显示患者右侧肝体积因低血流量而缩小,左肝外叶体积得到快速的增长,体积达到425.6 cm³,占标准肝体积的34.4%。术后第9天,再次CT检查,发现体积达到38.8%的“安全线”,符合开展第二次手术的安全标准(图3A-B)。2014年3月31日,患者全身静脉麻醉,以原切口入腹,打开包裹右半肝的肾袋,吸出其内包裹性腹腔积液约800 mL(图4A)。剩余左肝体积明显增大,左半肝最大直径增至22 cm,未见占位性病变(图4B),最厚处厚度6.0 cm,最薄处2.0 cm。离断右侧肝动脉及右肝胆管,切断右肝静脉用血管缝线缝扎闭合断端(图4C),移除右半肝及包含的瘤体,肿瘤大小为4 cm×5 cm×6 cm,解剖发现肿块包裹右肝静脉、侵犯门静脉右支,未见静脉癌栓(图4D)。放置腹腔乳胶引流管逐层关腹。

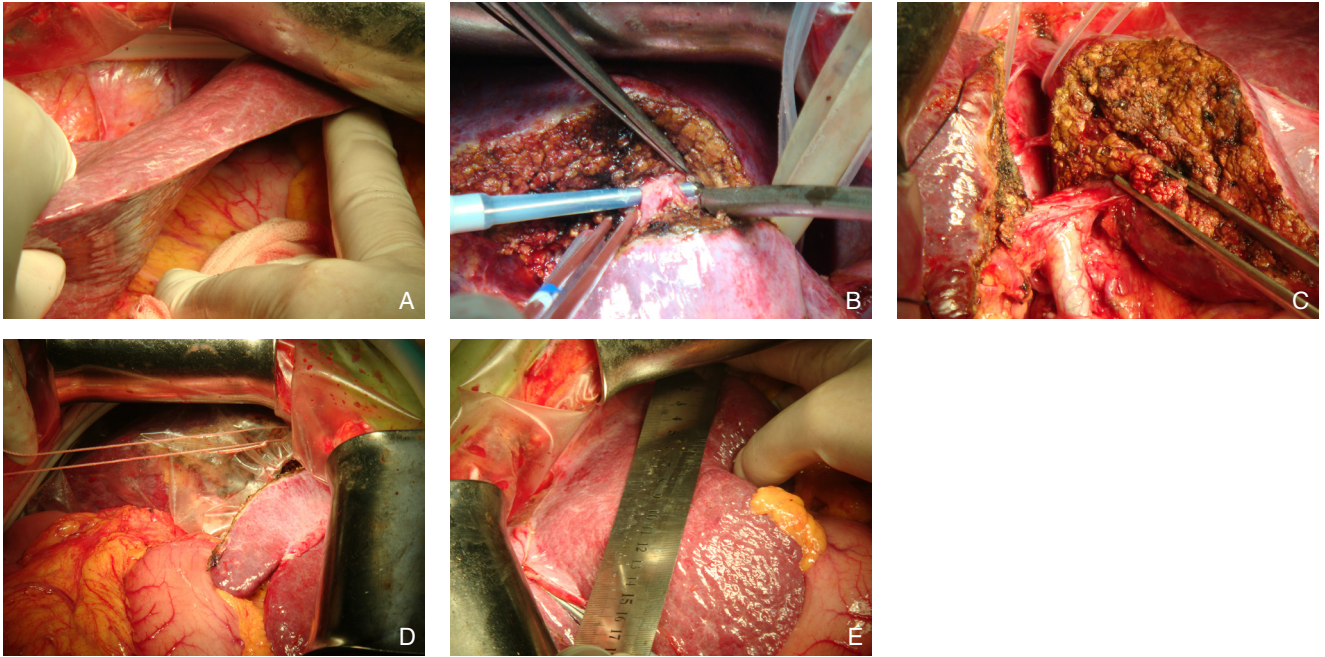


图 2 第一步手术 A: 肝表面明显硬化结节; B: 离断右侧门静脉; C: 劈离右半肝和左半肝; D: 联合肝脏离断和门静脉右支结扎后用塑料肾袋包裹的右半肝及包含的肿瘤; E: 剩余左半肝直径为 16 cm

Figure 2 The first operation A: Apparent nodules in the liver surface; B: Right portal vein ligation; C: In situ splitting of the liver parenchyma; D: Encapsulation of the right liver containing tumor after liver splitting and right portal vein ligation; E: Remnant left liver with a diameter of 16 cm

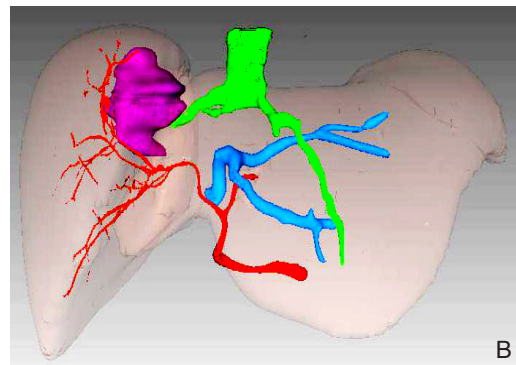
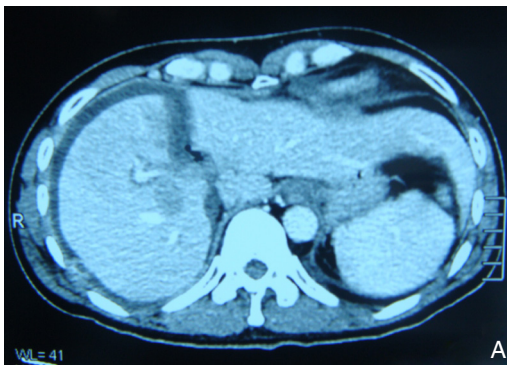


图 3 患者第一步手术第 9 天后影像学资料 A: CT 图像; B: 三维重建

Figure 3 Image data of the patient on postoperative day 9 of the first operation A: CT image; B: Three-dimensional reconstruction

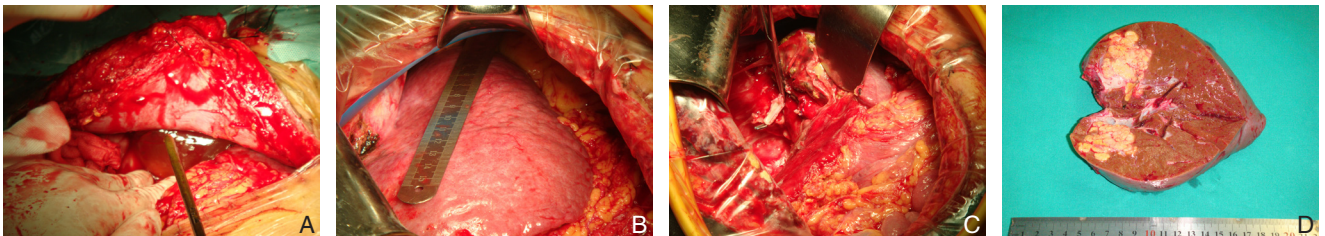


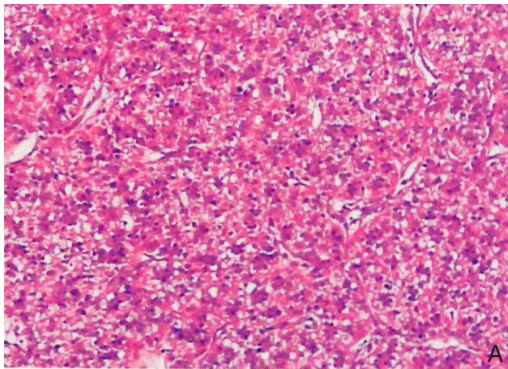
图 4 第二步手术 A: 显露右半肝; B: 剩余左半肝直径为 22 cm; C: 移除右半肝包含肿瘤, 处理肝断面; D: 肿瘤大体标本

Figure 4 The second operation A: Exposure of the right liver; B: Remnant left liver reaching a diameter of 22 cm; C: Treatment of the cutting surface after the right liver resection; D: Gross specimen of the tumor

2 结果

2.1 手术各项指标及手术后处理

患者第1次手术时间为255 min,术中出血量为260 mL,术中未输注任何血液制品。患者术后连续监测肝功能及凝血功能指标,肝功能持续平稳。予以补充白蛋白、凝血因子、保肝药物,利尿对症治疗。排气后拔除胃管,尽早恢复饮食。患者一期手术后9 d,剩余肝体积达标准肝体积的38.8%,肝脏体积已增大89.4%,达到切肝安全线,



成功行右半肝切除术。第2次手术术中出血量为350 mL,手术右半肝脏包含肿瘤切除时间为15 min。标本送病理检查:肝细胞肝癌II级,无坏死,肝脏切缘阴性(图5A)。术后21 d患者出院。

2.2 随访

术后2个月随访,患者一般情况优良,B超检查未见明显肝脏占位性病变和腹腔积液,肝功能、凝血功能、HBV-DNA定量和AFP均在正常范围之内,患者术后第2个月随访复查CT图像,未见肝内复发,未见膈下积液(图5B)。

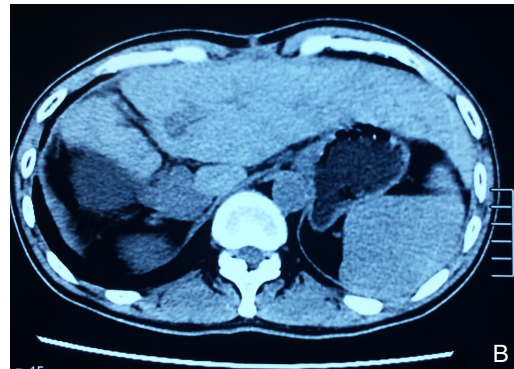


图5 患者术后病理与影像学资料 A: 肿瘤病理组织学检查结果(HE×200); B: 术后第2个月CT图像

Figure 5 Postoperative pathological and image data of the patient image on 2 months after operation

A: Histopathological examination of the tumor (HE×200); B: CT

3 讨论

肝癌患者根治性切除术旨在追求彻底清除病灶的同时,确保剩余肝脏解剖结构完整和功能最大化,并最大限度减少术中出血和全身性损伤,最终使患者获得最佳康复效果。随着肝脏外科技术的日臻完善,肝癌切除术的“禁区”被逐一打破,但当前全球肝癌手术切除率仍然低于30%,其关键原因之一是肿块累积的肝脏范围,肝功能及肝叶切除后的未来剩余肝脏体积是影响大型肝脏切除术肝衰竭的主要因素。

有的肝肿瘤,技术上虽然能切,但如果保留的正常肝体积过小,则不足以维持肝脏术后功能,患者很难度过肝功能衰竭的危险期。因此,全球外科专家都在努力探求手术新方法,解决扩大外科手术切除肝脏肿瘤,降低术后因肝衰竭死亡的发生率。ALPPS术式被认为是革命性的手术策略或肝脏技术的创新突破^[3]。ALPPS主要的优势在于第一步手术后,因为肝右动脉、肝右静脉和右肝管的保留,使得右半肝即使没有右肝门静脉血供,带癌肝脏也能发挥辅助性肝的作用。7~14 d后,剩余肝脏体积一般迅速增生74%~83%,同时,术中选

择性门静脉离断可提高肝癌切除术后无瘤生存时间^[5]。这短期内使肿瘤进展到不能切除的机会变得十分少,避免了传统二步手术之间肿瘤进展的问题。

笔者体会ALPPS术前规划的第一步是影像学评估。本例中术前借助计算机辅助影像学三维重建技术术前对患者肿瘤的位置、体积、周围血管走行和剩余肝脏体积进行精确评估,并虚拟手术切面,以获得最佳切除径路和切除范围,从而能够有效避免术中脉管结构损伤及评估未来剩余肝脏体积。本研究中,该患者如要达到根治性切除,必须将右半肝切除术,这其中就包括了肝右静脉。合并肝硬化背景情况下,残留肝体积需达到标准肝体积的40%左右才能保证术后肝功能正常,而该患者的全肝体积仅800 cm³(标准肝体积1 237.5 cm³),需要切除的肝体积达到了550 cm³,而剩余的体积则仅为250 cm³,仅占标准肝体积的20.2%,对于肝脏合并肝硬化的患者,肝脏切除术后需保留部分体积要>40%。传统上认为达不到手术切除的要求。本研究中,患者ALPPS第一步手术后第9天剩余肝脏体积已增大了89.4%,占标准肝脏体积的38.8%。故成功施行第二步手术,安全切除肝肿瘤,而且肝功能、凝血功能等实验室指标迅速恢复。

由于第一步手术中需要原位劈离左、右半肝，术后易引起原本存在慢性肝脏疾病患者肝功能异常、肝衰竭或严重感染等并发症。因而，施行 ALPPS 的患者围手术期并发症发生率和病死率相对较高，该手术围手术期死亡的主要原因是术后胆汁漏合并感染^[6-7]。不少学者认为：手术时间、出血量、输血量等都是引起术后并发症的危险因素，而且术后并发症的出现又将影响患者的总体预后情况。因此，在解剖、肝切除、止血以及胆管处理上，笔者规范合理地使用不同的手术器械进行操作，充分发挥了不同器械的优点。采用常规电刀切开表浅肝脏组织，超声刀和电凝交替应用进行肝实质的离断，根据所要处理血管和胆管口径大小分别采用相应粗细的丝线结扎、血管缝线缝扎或电凝烧灼止血等。超声刀解剖时可清楚地显露出脉管结构，以便可靠地结扎，不仅出血少，止血彻底，而且不必频繁更换手术器械，缩短手术时间；加上助手配合以双极电凝，大大减少术中血管损伤和出血风险。在遇到胆管离断后当即予以血管缝线结扎，术后未见胆汁漏发生。笔者体会 ALPPS 技术操作难度大，尤其要确保首次手术患者的术后安全和不感染，实施 ALPPS 手术外科医生必须具备一定胆识和活体肝移植的技术水平要求，目前尚不宜在基层医院推广应用。

ALPPS 不仅适用于转移性肝癌的根治性切除，也适用于原发性肝细胞癌、胆管细胞癌等^[8]。有研究^[9]结果显示：对肝纤维化合并门静脉癌栓的多发肝肿瘤患者，ALPPS 也能成功施行。目前关注的问题包括：根据中国情况和患者个体情况，合并肝硬化的 HBV 相关性 HCC 实施 ALPPS 手术是否可行？ALPPS 患者入选标准是否应进一步放宽？研究^[10-12]表明，HBV 再激活、HBeAg 呈阳性、HBV-DNA 水平高于 200 IU/mL、瘤体直径 >5 cm、卫星结节、门静脉癌栓等为无瘤生存期的独立危险因素；而 HBV-DNA 定量 $\geq 10\ 000$ copies/mL 和 HBV 再激活等为总生存期的独立危险因素。目前，ALPPS 能否在 HBV 相关性 HCC 患者安全实施尚存在争议。研究^[13]表明，术前合并腹水 >500 mL 时则列为禁忌证。本研究中，患者而 HBV-DNA 定量低于检测下限值 10 IU/mL (500 copies/mL)。术后复查而 HBV-DNA 定量未见 HBV 再激活。笔者体会在非活动性 HBsAg 携带者或低 HBV 荷载肝癌患者中实施 ALPPS 仍安全有效。有鉴于 ALPPS 切除肿瘤的远期效果尚无完整的评价，远期疗效仍需长期临床研究观察。

参考文献

- [1] Schnitzbauer AA, Lang SA, Lang H, et al. Reply to letter: "The ALPPS procedure for extended indications in liver surgery: an old finding applied in surgical oncology" [J]. *Ann Surg*, 2013, 257(6):e27. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182942e61.
- [2] 周俭, 王征, 孙健, 等. 联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术 [J]. *中华消化外科杂志*, 2013, 12(7):485-489.
- [3] 刘允怡, 刘晓欣. 对“联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术”的述评 [J]. *中华消化外科杂志*, 2013, 12(7):481-484.
- [4] Lin CL, Kao JH. Risk stratification for hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(1):10-17.
- [5] Makino I, Chijiwa K, Kondo K, et al. Prognostic benefit of selective portal vein occlusion during hepatic resection for hepatocellular carcinoma[J]. *Surgery*, 2005, 137(6): 626-631.
- [6] Vennarecci G, Laurenzi A, Levi Sandri GB, et al. The ALPPS procedure for hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(8):982-988.
- [7] Andriani OC. Long-term results with associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS)[J]. *Ann Surg*, 2012, 256(3):e5.
- [8] Sotiropoulos GC, Kouraklis G. The ALPPS procedure for extended indications in liver surgery: an old finding applied in surgical oncology[J]. *Ann Surg*, 2013, 257(6):e26.
- [9] Alvarez FA, Ardiles V, Sanchez Claria R, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): tips and tricks[J]. *J Gastrointest Surg*, 2013, 17(4):814-821.
- [10] Wang Q, Fiel MI, Blank S, et al. Impact of liver fibrosis on prognosis following liver resection for hepatitis B-associated hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(3):573-581.
- [11] Yin J, Li N, Han Y, et al. Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-stage longitudinal clinical study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29):3647-3655.
- [12] Yang T, Lu JH, Zhai J, et al. High viral load is associated with poor overall and recurrence-free survival of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative resection: a prospective cohort study[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38(8):683-691.
- [13] Zhang XF, Meng B, Qi X, et al. Prognostic factors after liver resection for hepatocellular carcinoma with hepatitis B virus-related cirrhosis: surgeon's role in survival[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2009, 35(6):622-628.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式：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

Cite this article as: 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]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(7):867-872. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.001