



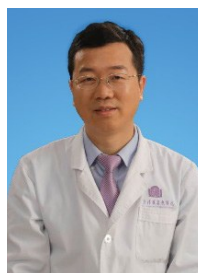
doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.12.003
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.12.003
China Journal of General Surgery, 2024, 33(12):1958-1966.

· 述评 ·

肝门部胆管癌术前预留肝叶储备功能的评估与改善

肖鸣^{1,2}, 项灿宏²

(1. 山东大学第二医院 肝胆外科, 山东 济南 250033; 2. 清华大学附属北京清华长庚医院 肝胆胰中心/清华大学临床医学院 数智肝胆病学教育部重点实验室, 北京 102218)



项灿宏

摘要

肝门部胆管癌 (PHCC) 是目前最常见胆管癌类型, 严重威胁我国人民的生命和健康。PHCC 常伴随着胆汁淤积, 肝小叶中肝细胞代谢异常, 肝脏各种功能呈现不同程度的下降, 肾脏、肠道等全身器官也受到影响, 导致对此类患者施行肝切除手术风险较高。目前, 临床现有方法无法准确地评估此类患者的区域肝脏储备功能, 评估策略还有很多问题至今尚未厘清和解决。另一方面, 肝切除术前促进预留肝叶增生策略及疗效存在争议。本文围绕这两个问题逐一讨论, 阐述其定义、特点及进展。

关键词

Klatskin 肿瘤; 肝再生; 肝叶储备功能; 门静脉栓塞
中图分类号: R735.8

Evaluation and improvement of liver reserve function before hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma

XIAO Ming^{1,2}, XIANG Canhong²

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Hospital of Shandong University, Ji'nan 250033, China; 2. Hepatopancreatobiliary Center, Beijing Tsinghua Changgung Hospital Affiliatal to Tsinghua University/Key Laboratory of Digital Intelligence Hepatology of Ministry of Education, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China)

Abstract

Perihilar cholangiocarcinoma (PHCC) is the most common type of cholangiocarcinoma and poses a serious threat to the life and health of the Chinese population. PHCC is often accompanied by bile stasis, abnormal hepatocyte metabolism within the hepatic lobules, and varying degrees of liver dysfunction. Additionally, systemic organs such as the kidneys and intestines are affected, leading to a higher risk of liver resection surgery for these patients. Currently, clinical methods are unable to accurately assess the regional liver reserve function in such patients, and many issues in assessment strategies remain unclear and unresolved. On the other hand, the strategies and efficacy of promoting hypertrophy of the future liver remnant before liver resection remain controversial. This article addresses these two issues, discussing their definitions, characteristics, and recent progress in detail.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82027807, 81930119, 82090050, 82090053); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程创新基金资助项目 (2019-I2M-5-056)。

收稿日期: 2024-07-22; **修订日期:** 2024-08-20。

作者简介: 项灿宏, 清华大学附属北京清华长庚医院主任医师, 主要从事肝胆胰外科方面的研究。

通信作者: 项灿宏, Email: roy.xx@163.com

Key words Klatskin Tumor; Liver Regeneration; Liver Reserve; Portal Vein Embolization

CLC number: R735.8

肝门部胆管癌 (perihilar cholangiocarcinoma, PHCC) 也被称为 Klatskin 肿瘤, 目前其定义尚有一定争议, 狭义上 PHCC 是指累及胆囊管开口水平至左右二级胆管汇合部之间的胆管上皮细胞恶性肿瘤, 广义上起源于肝内胆管累及肝门部胆管的肿瘤也可包括在内。PHCC 占胆管癌的 50%~60%, 是最常见的胆管癌类型^[1-2]。外科根治性切除术是 PHCC 治疗的基石, 并且往往需要大范围肝切除才能达到肿瘤根治性切除的目标^[1-2]。然而, 大范围肝切除往往导致较高的并发症发生率及病死率。一项汇集全球 24 个中心的大型研究队列^[3]表明, PHCC 术后总体并发症发生率为 80.5%, 住院期间及术后 3 个月内病死率中位数分别为 4.7% 和 7%, 其中 B 级和 C 级肝切除术后肝衰竭 (post-hepatectomy liver failure, PHLF) 发生率为 22.5%。联合血管切除重建的情况下, B/C 级 PHLF 可达 34%^[4]。为了减少术后并发症和 PHLF, 把握安全的肝切除手术范围, 术前对预留区域肝脏 (future liver remnant, FLR) 进行精确的肝功能评估十分重要。

与此同时, 对于 FLR 不足的 PHCC 患者, 随着门静脉栓塞 (portal vein embolization, PVE)、肝静脉栓塞 (hepatic vein embolization, HVE)、肝静脉剥夺术 (liver venous deprivation, LVD), 联合肝脏分割和门静脉结扎的分阶段肝切除术 (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS) 等技术的应用, PHCC 患者 FLR 肝功能优化策略也面临着不同的选择。因此, 在精准外科的时代下^[5], 这两个关键科学问题需要深思熟虑: (1) 如何准确评估 PHCC 患者肝脏区域功能; (2) 如何让 FLR 不足而丧失手术机会的 PHCC 患者重新获得肝切除机会。本文围绕以上两个问题进行如下探讨。

1 PHCC 肝功能评估研究现状及发展动态

PHCC 特殊的临床特征为患者初期临床症状通常不明显, 然而确诊时往往进展到梗阻性黄疸的

不同阶段。胆汁淤积除了影响肝脏分泌功能外, 还显著影响肝脏的代谢和合成能力。PHCC 特殊的病理特征为胆管树受累程度和范围不一, 并且肝门区血管受累亦有偏侧性。因此, PHCC 区域肝脏功能分布具有不均质性。PHCC 术前肝功能评估的重点和难点在于如何对 FLR 的功能进行精准量化评估。

1.1 肝脏血清学生化指标

传统的临床生化检测包括转氨酶、碱性磷酸酶、胆红素、白蛋白、凝血酶原时间等。这些指标尽管从一定程度上反映了整体肝脏功能, 但是并不能提供区域肝脏功能的信息, 同时这些指标也易受肝外因素影响, 如溶血、胆道梗阻以及输血制品等。

1.2 肝功能定量试验

吲哚菁绿 (indocyanine green, ICG) 是一种与血清白蛋白和 α -1 型脂蛋白结合的三碳菁染料, 被肝细胞摄取后分泌进入胆汁, 其特点是不被生物转化、不参与肝肠循环、不经肾脏代谢。临床上通常以注射后 15 min 血清中 ICG 滞留率 (ICG retention rate at 15 min, ICG-R15)、ICG 血浆清除率 (ICG plasma clearance rate, ICG-K) 作为评估肝脏储备功能的量化指标, 对手术方式的选择以及患者肝切除手术预后的判断有重要意义。然而, 任何对肝脏血流和胆汁排泄产生影响的因素都会对 ICG 的结果产生影响, 此时 ICG 清除试验不能准确反映肝储备功能。对于伴有梗阻性黄疸的 PHCC 患者, 胆红素与 ICG 在肝细胞膜表面的有机阴离子转运多肽 (organic anion transporting polypeptides, OATP) 存在竞争, 导致 ICG 清除试验结果不准确^[6]。日本名古屋大学学者^[7]一般在肝切除术前, 胆红素降至 2 mg/dL 之后进行 ICG 清除试验。ICG 清除试验无法直接对区域肝脏功能进行评估, 但是 ICG 可以联合 CT 对 FLR 进行术前评估, 术中在切除侧肝脏血流阻断的情况下也可对 FLR 进行 ICG 清除试验。国内学者^[8]报道, 当使用无创血管钳暂时夹闭切除侧肝脏流入及流出道后测定的术中 ICG-R15 > 13.8% 时, 提示术后第 3 天 PHLF 风险增加, 而 ICG-R15 > 22.7% 时, 提示术后第 5 天 PHLF 风险增加。

国外学者^[9]报道,当夹闭切除侧肝脏门静脉和肝动脉后测定的 ICG-R15 阈值为 19.5%,术中 ICG 血浆消失率(indocyanine green plasma disappearance rate, ICG-PDR)的阈值为 10.9%/min。但上述均为小样本量的研究,需进一步的研究以证明该方法在 PHCC 患者中的优势。

1.3 传统影像学方法评估及肝脏物理体积测量

临床常用 CT 检查来评估肝脏形态、脉管结构、病变性质,同时也可以在 CT 的断层扫描图像上将肝脏区段轮廓描绘出来,避开血管区和胆囊,将每层的面积相加求和后再乘以相应的层厚,即可得到相应区域的物理体积值,或者直接通过三维重建软件将目标肝脏区段的物理体积计算出来。手动勾画体积测量、半自动体积测量和全自动体积测量花费的平均时间为 39.4 min/例、27.3 min/例、0.57 min/例,半自动方法得到的结果已被证明优于全自动方法^[10]。外科医师可参考多种物理体积指标及其联合指标来制定 PHCC 手术方案:(1)肝实质切除率(parenchymal hepatic resection rate, PHRR)可以用来规划切除肝体积的上限。一般认为,无基础疾病的正常肝脏可耐受的 PHRR 为 70%~75%^[11]。(2)手术预留区域的肝体积占除去肿瘤以外的全肝体积(total liver volume, TLV)的比值。需要注意的是,当多发性肝肿瘤、胆管扩张或血管阻塞等无肝功能的区域增多时,如不剔除以上区域则 TLV 存在误差^[12-13]。(3)标化必需功能性肝体积比(ratio of essential functional liver volume to standard liver volume, R_{ES}),即手术预留区域的必需肝体积与标准肝体积(standard liver volume, SLV)的比值^[5]。成人 SLV 估算目前多采用日本东京大学 Urata 公式^[14]。SLV 让患者之间可以统一比较,但是这种方法是基于肝脏正常人群得到的,文献中没有关于病变肝脏标准化体积的数据^[12]。对于病变肝脏,当 ICG-R15<10%时, R_{ES} 至少需保留 40%^[5,15]。对于存在潜在肝功能障碍的患者,欧洲专家共识^[16]也指出,当 FLR>40%并且肝功能定量试验正常时,发生临床相关 PHLF 的风险<3%~5%。对于存在梗阻性黄疸的 PHCC 病例,目前尚缺乏明确的物理体积安全阈值的证据。van Keulen 等^[17]发现,右半肝切除手术是 PHCC 术后 90 d 内病死率的影响因素之一,并没有指出物理体积安全阈值。我国《肝门部胆管癌诊断和治疗指南(2013 版)》^[18]认为,PHCC 预留肝脏的功能性肝体积(functional volume, FV)

应不小于 TLV 的 40%。(4)结合 ICG 进行决策(the future liver remnant plasma clearance rate of indocyanine green, ICGK-F),ICGK-F 为 ICG-K 和 FLR 物理体积比例的乘积。ICGK-F 的阈值为 0.05,是预测包括 PHCC 在内的胆管癌术后短期病死率和并发症发病率的评价指标^[7,19-20]。(5)手术 FLR 体积与体质量之比(remnant liver volume to body weight ratio, RLV-BWR)。Truant 等^[21]发现 RLV-BWR<0.5% 的患者存在很高的术后肝功能障碍风险和病死率。对于 PHCC 患者, Lee 等^[22]发现,RLV-BWR<0.5% 是 PHLF 的危险因素,而对于需要进行右三区肝切除的 PHCC 患者 RLV-BWR 至少需要达到 0.65%^[23]。

在肝实质功能均匀一致的情况下,CT 的相关指标能较为准确地反映 FV。但是当存在肝脏慢性疾病、梗阻性黄疸等情况时,CT 评估肝功能的准确性会下降,因为此时肝实质功能并不是均匀一致的^[24]。病变肝脏不同区段之间的功能性肝细胞密度存在差异,单纯的物理体积测量无法反映出上述的差异,有必要探索新的方法进行区域肝脏功能准确评估。

1.4 核医学显像技术

肝脏的放射性核素检查技术可作为一种评估肝功能的无创方法,该检查提供了有关肝脏血流动力学和肝细胞功能的信息。去唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptor, ASGPR)是一种特异性的细胞表面受体,它只存在于哺乳动物肝细胞中,可与去唾液酸糖蛋白迅速结合^[25]。1991 年, Torizuka 等^[26]制成一种名为二乙烯三胺-五乙酸-半乳糖基人血清白蛋白(galactosyl human serum albumin, GSA)试剂盒并进行了一期临床试验,其后日本批准其临床使用。我国在 2008 年由 Mao 团队制成 GSA 冻干药盒,并在国内开展放射性标记的 GSA(^{99m}Tc-GSA)临床研究^[27]。随着单光子发射型计算机断层显像(SPECT)的发展以及显像药物^{99m}Tc-GSA 在临床中使用,SPECT 静态平面显像技术可以得到的肝功能参数有受体指数(LHL15)、血液清除指数(HH15)、GSA 最大清除率(R_{max})、FV 等;利用安装有快速旋转的多探头伽马相机的动态 SPECT 可以获得肝脏摄取率、肝脏摄取密度等^[28]。Taniguchi 等^[29]在使用动态 SPECT ^{99m}Tc-GSA 评估肝硬化程度时,发现利用放射性药物代谢动力学方法计算得到的肝脏清除率(hepatic clearance, HC)与传统指标有很好的相关性,能对肝硬化做

出评估。笔者团队^[30]首次在国内使用动态 SPECT/CT ^{99m}Tc-GSA 技术获得 SPECT 与 CT 的同机融合图像对肝硬化患者进行肝脏储备功能评估,发现功能性肝密度 (functional liver density, FLD) 在肝硬化肝脏、门静脉癌栓侧肝叶以及荷瘤肝段与对照组相比均呈现不同程度的下降。Sumiyoshi 等^[31]回顾性分析了 30 例 PHCC 患者的 GSA K 值 (estimated KICG by ^{99m}Tc-GSA scintigraphy, KGSA) 准确性和适用性,但是该研究样本量较小且为单中心回顾性研究。肝胆闪烁扫描 (hepatobiliary scintiscanning, HBS) 是另外一种欧洲常用的肝脏核素检查,放射性钨标记的甲溴菲宁 (^{99m}Tc-mebrofenin) 是 HBS 的造影剂。尽管有关于 HBS 对 PHLF 的预测价值的研究^[32],但胆红素与甲溴菲宁竞争肝细胞上的同一转运蛋白^[28],这使得 HBS 在有胆道梗阻的胆管癌患者中结果并不可靠。综上所述,肝脏核素显示技术的优点是可以测量区域肝脏的功能,对外科手术规划的制定有重要的参考价值,但是也存在具有放射性、图像分辨率低等缺点。

1.5 磁共振显像技术

钆塞酸二钠 (gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA) 增强 MRI 是采用快速 MRI 序列在静脉注射 Gd-EOB-DTPA 后连续采集肝脏图像,通过分析 Gd-EOB-DTPA 在肝细胞中的分布和清除过程,反映肝脏的病理生理学特性。Gd-EOB-DTPA 通过肝细胞膜上的 OATP 受体选择性进入功能性肝细胞,通过多药耐药相关蛋白 2 (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2) 排泄进入胆管。50% 的 Gd-EOB-DTPA 经过尿路排泄,另外 50% 经过 OATP/MRP 通路由胆道代谢, Gd-EOB-DTPA 被正常肝细胞摄取后可有效缩短纵向弛豫时间 (T1), 让肝实质的信号强度增加^[33]。目前核磁定量评估肝功能主要有以下两种方法: (1) 基于信号强度 (signal intensity, SI) 的指标。SI 为一项半定量指标,方法简单易行。在 Child-Turcotte-Pugh (CTP) 评分为 A~C 的患者中肝脏与肌肉的 SI 逐级下降并在 MELD 评分 >9 与 <9 的两组患者中有显著差异^[34]。Notake 等^[35]在胆道恶性肿瘤肝切除术前接受 MRI 的患者中发现预留肝脏肝细胞摄取指数 (remnant hepatocellular uptake index, rHUI) 是胆道恶性肿瘤肝切除术后 PHLF 的有用预测指标。但 SI 与肝细胞中 Gd-EOB-DTPA 浓度不是线性关系,且受机型、磁场、线

圈、射频脉冲均匀性等因素影响^[33]。(2) 基于 T1 弛豫时间的相关参数。T1 弛豫时间可客观反映肝实质 Gd-EOB-DTPA 的浓度。将动态对比增强图像中的信号强度转化为浓度信息是定量 MRI 的关键。T1 maps 在未注射对比剂时获得每个像素 T1 值,然后根据对比剂注射后弛豫率改变实现量化评估。已有研究^[36-37]表明, T1 弛豫时间有助于肝纤维化、非酒精性脂肪肝的分级。Verloh 等^[38]使用基于 T1 弛豫时间估算得到的肝功能 (estimated liver function, eLF) 指标对 FLR 进行区域功能评估,其预测术后肝功能不全的准确率和曲线下面积 (AUC) 均高于 ICG 清除试验。但是心排血量、药物剂量、肾功能变化和肥胖这些因素都可能影响肝脏 Gd-EOB-DTPA 摄取率,而且该计算方法在不同的场强条件下需要进一步验证^[39]。总之, MRI 是一种可进行区域肝脏功能评估的无创检查,其评价指标可以准确预测 PHLF,然而 PHCC 相关的前瞻性研究目前缺乏报道,将来还需要多中心的前瞻性研究对不同类型的指标进行评价^[40]。

^{99m}Tc-GSA 核素扫描以及 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 已经成为安全可行的量化评估肝功能的方法,但是哪种评估手段在 PHCC 患者中更为准确目前未见研究报道。多数研究^[41-43]只报道了核素 ^{99m}Tc-GSA 和 MRI 结果之间存在一定的相关性,最新研究发现联合 CT 物理体积、MRI 和透明质酸分析相对于 ^{99m}Tc-GSA 提高了评价严重肝纤维化的准确率^[44]。

1.6 影像组学

评估肝功能是一项复杂的任务,传统临床检查所提供的单一指标可能难以捕捉区域肝功能的全貌。然而,随着影像组学和人工智能技术的飞速发展,现在能够利用多模态影像的数据实现对肝功能储备的实时、无创评估,这为术前肝功能检测和 PHLF 的预测提供了新的解决策略。过去的研究主要集中于使用影像组学方法进行分类任务,例如预测单一肝功能评估指标和发生 PHLF 的概率。其中,以 ICG-R15 的预测最为常见,研究者通过从肝脏成像中提取多个影像组学特征,并利用最小绝对收缩和选择算法 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 等方法筛选出与肝功能指标显著相关的特征来构建预测模型。在 CT 或 Gd-EOB-DTPA MRI 等多种模态数据上,这些模型的 AUC 通常超过 0.95^[45-46]。此外,影像组学评分在预测 PHLF 分级方面也显示出了相同的效

率^[47-48]，这证明了影像组学在评估肝细胞癌患者肝功能储备方面的有效性。值得注意的是，尽管临床预测模型和影像组学模型在单一数据模态下的指标量化估计中有所应用，但这种多模态数据分析方法在PHCC的区域肝脏功能预测和肝功能储备评估的研究领域还未见报道。

1.7 评分系统

目前常用的评分系统包括CTP评分和终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分。CTP评分是临床上最常用的术前评估肝硬化患者短期预后的半定量方法，评价指标包括肝性脑病、腹水、总胆红素、白蛋白、凝血酶原时间。但是CTP评分存在局限性，其评价指标中腹水和肝性脑病严重等级的判断主观性较大，易受人为因素影响，而且无法直接对区域肝脏功能进行量化评估。根据血清胆红素、国际标准化比值、肌酐和肝病病因计算得到的MELD是衡量终末期肝病死亡风险的可靠指标^[49]，可用于PHCC患者肝移植术前的风险评估，但是并不能提供区域肝脏功能的信息^[50]。2015年首次被提出的白蛋白-胆红素(albumin-bilirubin, ALBI)评分已作为肝细胞癌患者客观的临床肝功能评估方法^[51]。此外，白蛋白与碱性磷酸酶比值(albumin-to-alkaline phosphatase ratio, AAPR)也是临床常用的预后评分。有研究^[52]表明，ALBI评分和AAPR在评估肝内胆管癌肝切除术后长期预后方面显示出比CTP评分更高的区分能力。但是目前没有上述评分用于评价PHCC区域肝功能研究的报道。

2 PHCC肝功能改善策略现状及发展动态

对于FLR不足的PHCC患者，肝脏再生功能在胆汁淤积的情况下受到损害。因此，PHCC术前肝功能改善的重点和难点在于如何选择有效的方法使FLR短期内得到增生。

2.1 胆道引流

由于缺少前瞻性随机对照试验，PHCC患者术前胆道引流(preoperative biliary drainage, PBD)的适应证、引流方法以及引流持续时间等方面，目前尚存在争议^[53]。最近有研究^[54]表明，PBD有助于减少PHCC术后并发症并提高生存率，并建议对FLR进行PBD。针对PBD对PHCC患者肝叶功能的影响，笔者团队利用GSA检查发现引流侧肝叶FLD

高于未引流侧肝叶^[55]，提示PBD可以提升PHCC患者区域肝脏功能。这也与既往文献^[56]报道一致。

2.2 PVE

PVE在20世纪80年代由日本Makuuchi教授率先采用，目前是一种临床常用的促进肝脏体积增生的策略。对于存在基础肝功能不全的患者，包括有肝毒性化疗药物使用史或肝脂肪变性，FLR<30%或FLR-BWR<0.8%的患者可考虑使用PVE。然而，对于ICG检查正常的CTP A级的患者，美国MD安德森癌症中心则会采用40%的FLR阈值，但如果ICG-R15在10%~20%之间，则FLR阈值上升为50%^[57]。日本名古屋大学对于包括PHCC在内的胆管癌患者一般会在FLR<40%的时候进行PVE，并且PVE在总胆红素降至5 mg/dL时才进行^[20]。当ICG-F达到0.05后可进行根治性手术。PVE一般采用同侧入路，拟行右三区肝切除术时，栓塞门静脉右支加门静脉左内侧支。同样，在计划行左三区肝切除术时，栓塞门静脉左支加门静脉右前支^[20]。一项囊括10个中心2 778例PHCC患者的研究^[58]指出，PVE与手术的中位间隔时间为3~4周。但是可能有20%患者FLR始终无法达到肝切除阈值^[59]。因此，临床上迫切需要发展更为高效诱导FLR增生创新技术。

2.3 LVD

2016年，由Guiu等^[60]首次提出将同时进行的PVE和HVE手术命名为LVD。LVD较PVE能让预留肝脏短期内快速增生，被一些学者认定为术前提提高FLR体积的最优选择。2021年一项多中心前瞻性单臂研究(DRAGON 1)^[61]指出，LVD比PVE可以获得更好的FLR增生率(59% vs. 48%)和可切除率(90% vs. 68%)。在原发性和继发性肝肿瘤患者中，多中心回顾性研究^[62]显示，LVD后的3年总体生存期明显长于单独PVE后的生存期。对于PHCC患者，与单独的PVE相比，LVD不仅可以更快提高FLR体积，更能增加FLR功能从而降低PHLF^[63]。然而LVD目前存在一些问题及争议：(1)肝静脉内的栓塞物存在进入下腔静脉的风险；(2)LVD后栓塞叶和FLR之间可形成肝静脉侧支，是否栓塞需依据患者情况决定；(3)LVD目前的适应证暂不明确，包括基线FLR阈值、疾病类型等。

2.4 ALPPS

ALPPS在促进FLR增生方面比PVE优势明显，ALPPS的FLR增生等待时间明显缩短并且FLR增生

幅度更大。然而, ALPPS术后并发症发生率和病死率较高。据报道^[57], ALPPS后90 d病死率为15%, 而PVE组为6%。值得注意的是, Meta分析^[64]显示, PHCC在ALPPS术后并发症发生率和病死率分别为43%和22%, PHLF发生率为23%, 1年总生存率为69%。因此, 对于高龄、有基础疾病的高风险PHCC患者需要仔细评估以减少并发症和病死率。

2.5 放疗

目前, 尽管关于放射治疗促进FLR增生的研究不多, 但现有证据显示, 无论是外照射还是内照射, 放射治疗都能在一定程度上促进FLR增长并有效控制肿瘤。钇-90 (⁹⁰Y) 微球放射栓塞是一种新型的内照射技术, ⁹⁰Y治疗既能控制肝细胞癌, 也能促进FLR增长^[57]。但是Nebelung等^[65]研究(其中只有24例胆管癌完成PVE, 2例完成⁹⁰Y治疗)发现, ⁹⁰Y促进FLR增生的效果并不如PVE(7.4% vs. 25.3%)。对于PHCC患者的放疗需进一步研究以获得更多的证据支持。

2.6 药物治疗

对于PBD效果不明显的胆汁淤积患者可以选择熊去氧胆酸或者丁二磺酸腺苷蛋氨酸辅助治疗^[66]。PBD外引流的患者可以同时进行胆汁回输以恢复胆汁酸肠肝循环。有研究^[67]表明, 胆汁经口回输有助于术后脏器功能恢复, 缩短住院时间。同时胆汁回输可对肠黏膜物理损伤进行修复, 恢复胆管癌患者的肠道屏障功能^[68]。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 项灿宏负责论文选题, 整体框架设计及修订; 肖鸣负责论文资料收集, 撰写, 修改。

参考文献

- [1] Brindley PJ, Bachini M, Ilyas SI, et al. Cholangiocarcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 65. doi: 10.1038/s41572-021-00300-2.
- [2] Lauterio A, De Carlis R, Centonze L, et al. Current surgical management of peri-hilar and intra-hepatic cholangiocarcinoma[J]. Cancers, 2021, 13(15):3657. doi:10.3390/cancers13153657.
- [3] Mueller M, Breuer E, Mizuno T, et al. Perihilar Cholangiocarcinoma—Novel Benchmark Values for Surgical and Oncological Outcomes From 24 Expert Centers[J]. Ann Surg, 2021, 274(5):780–788. doi:10.1097/sla.0000000000005103.
- [4] Mizuno T, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Combined vascular resection for locally advanced perihilar cholangiocarcinoma[J]. Ann Surg, 2022, 275(2): 382–390. doi: 10.1097/SLA.0000000000004322.
- [5] Dong J, Yang S, Zeng J, et al. Precision in liver surgery[J]. Semin Liver Dis, 2013, 33(3):189–203. doi:10.1055/s-0033-1351781.
- [6] Iimuro Y. ICG clearance test and ^{99m}Tc-GSA SPECT/CT fusion images[J]. Visc Med, 2017, 33(6): 449–454. doi: 10.1159/000479046.
- [7] Yokoyama Y, Ebata T, Igami T, et al. The predictive value of indocyanine green clearance in future liver remnant for posthepatectomy liver failure following hepatectomy with extrahepatic bile duct resection[J]. World J Surg, 2016, 40(6):1440–1447. doi:10.1007/s00268-016-3441-1.
- [8] Wang LR, Xie L, Zhang N, et al. Predictive value of intraoperative indocyanine green clearance measurement on postoperative liver function after anatomic major liver resection[J]. J Gastrointest Surg, 2020, 24(6):1342–1351. doi:10.1007/s11605-019-04262-5.
- [9] Sato N, Kenjo A, Suzushino S, et al. Predicting post-hepatectomy liver failure using intra-operative measurement of indocyanine green clearance in anatomical hepatectomy[J]. World J Surg, 2021, 45(12):3660–3667. doi:10.1007/s00268-021-06289-9.
- [10] Lim MC, Tan CH, Cai J, et al. CT volumetry of the liver: where does it stand in clinical practice?[J]. Clin Radiol, 2014, 69(9):887–895. doi:10.1016/j.crad.2013.12.021.
- [11] Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, et al. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation[J]. N Engl J Med, 2007, 356(15):1545–1559. doi:10.1056/NEJMr065156.
- [12] Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, et al. How much remnant is enough in liver resection? [J]. Dig Surg, 2012, 29(1): 6–17. doi: 10.1159/000335713.
- [13] Karanicolas PJ. Assessment of Hepatic Function[A]//Jarnagin WR. Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas, 2–Volume Set[M]. Elsevier, 2016:60–65.
- [14] Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, et al. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation[J]. Hepatology, 1995, 21(5):1317–1321.
- [15] 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会. 肝硬化患者肝切除术后肝功能不全的预防与治疗专家共识(2019版)[J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(4):297–302. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.04.001. Hepatobiliary and pancreatic Surgery Committee of Chinese Society of Research Hospitals. Expert consensus on prevention and treatment of post-hepatectomy liver function insufficiency in patients with liver cirrhosis (2019 edition) [J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2019, 18(4): 297–302. doi: 10.3760/cma.j.

- issn.1673-9752.2019.04.001.
- [16] Primavesi F, Maglione M, Cipriani F, et al. E-AHPBA-ESSO-ESSR Innsbruck consensus guidelines for preoperative liver function assessment before hepatectomy[J]. *Br J Surg*, 2023, 110(10):1331-1347. doi:10.1093/bjs/znad233.
- [17] van Keulen AM, Buettner S, Erdmann JI, et al. Multivariable prediction model for both 90-day mortality and long-term survival for individual patients with perihilar cholangiocarcinoma: does the predicted survival justify the surgical risk?[J]. *Br J Surg*, 2023, 110(5):599-605. doi:10.1093/bjs/znad057.
- [18] 中华医学会外科学分会胆道外科学组, 解放军全军肝胆外科专业委员会. 肝门部胆管癌诊断和治疗指南(2013版)[J]. *中华外科杂志*, 2013, 51(10): 865-871. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2013.10.001.
- Biliary Surgery Group, Surgery Society of Chinese Medical Association, Hepatobiliary Surgery Committee of the PLA. Hilar Cholangiocarcinoma Diagnosis and Treatment Guidelines (2013 edition)[J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2013, 51(10):865-871. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2013.10.001.
- [19] Yokoyama Y, Nishio H, Ebata T, et al. Value of indocyanine green clearance of the future liver remnant in predicting outcome after resection for biliary cancer[J]. *Br J Surg*, 2010, 97(8): 1260-1268. doi:10.1002/bjs.7084.
- [20] Nagino M, Kamiya J, Nishio H, et al. Two hundred forty consecutive portal vein embolizations before extended hepatectomy for biliary cancer: surgical outcome and long-term follow-up[J]. *Ann Surg*, 2006, 243(3): 364-372. doi: 10.1097/01.sla.0000201482.11876.14.
- [21] Truant S, Oberlin O, Sergent G, et al. Remnant liver volume to body weight ratio > or =0.5%: A new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver[J]. *J Am Coll Surg*, 2007, 204(1): 22-33. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.09.007.
- [22] Lee JW, Lee JH, Park Y, et al. Risk factors of posthepatectomy liver failure for perihilar cholangiocarcinoma: risk score and significance of future liver remnant volume-to-body weight ratio[J]. *J Surg Oncol*, 2020, 122(3):469-479. doi:10.1002/jso.25974.
- [23] Hayashi D, Mizuno T, Kawakatsu S, et al. Liver remnant volume to body weight ratio of 0.65% as a lower limit in right hepatic trisectionectomy with bile duct resection[J]. *Surgery*, 2024, 175(2): 404-412. doi:10.1016/j.surg.2023.09.037.
- [24] Espersen C, Borgwardt L, Larsen PN, et al. Comparison of nuclear imaging techniques and volumetric imaging for the prediction of postoperative mortality and liver failure in patients undergoing localized liver-directed treatments: a systematic review[J]. *EJNMMI Res*, 2021, 11(1):80. doi:10.1186/s13550-021-00816-4.
- [25] Stockert RJ, Morell AG. Hepatic binding protein: the galactose-specific receptor of mammalian hepatocytes[J]. *Hepatology*, 1983, 3(5):750-757. doi:10.1002/hep.1840030520.
- [26] Torizuka K, Ha-Kawa SK, Ikekubo K, et al. Phase I clinical study on ^{99m}Tc-GSA, a new agent for functional imaging of the liver[J]. *Kaku Igaku*, 1991, 28(11):1321-1331.
- [27] Mao YL, Du SD, Ba JT, et al. Using dynamic ^{99m}Tc-GSA SPECT/CT fusion images for hepatectomy planning and postoperative liver failure prediction[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(4):1301-1307. doi: 10.1245/s10434-014-4117-4.
- [28] de Graaf W, Bennink RJ, Veteläinen R, et al. Nuclear imaging techniques for the assessment of hepatic function in liver surgery and transplantation[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(5): 742-752. doi: 10.2967/jnumed.109.069435.
- [29] Taniguchi M, Okizaki A, Watanabe K, et al. Hepatic clearance measured with (99m)Tc-GSA single-photon emission computed tomography to estimate liver fibrosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(44):16714-16720. doi:10.3748/wjg.v20.i44.16714.
- [30] Xiang CH, Chen YM, Shao MZ, et al. Three-dimensional quantitative evaluation of the segmental functional reserve in the cirrhotic liver using multi-modality imaging[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(9): e2719. doi: 10.1097/MD.0000000000002719.
- [31] Sumiyoshi T, Shima YS, Okabayashi T, et al. Liver function assessment using ^{99m}Tc-GSA single-photon emission computed tomography (SPECT)/CT fusion imaging in hilar bile duct cancer: a retrospective study[J]. *Surgery*, 2016, 160(1): 118-126. doi: 10.1016/j.surg.2016.02.009.
- [32] Olthof PB, Coelen RJS, Bennink RJ, et al. ^{99m}Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy predicts liver failure following major liver resection for perihilar cholangiocarcinoma[J]. *HPB (Oxford)*, 2017, 19(10):850-858. doi:10.1016/j.hpb.2017.05.007.
- [33] Bártulos CR, Senk K, Schumacher M, et al. Assessment of liver function with MRI: where do we stand?[J]. *Front Med*, 2022, 9: 839919. doi:10.3389/fmed.2022.839919.
- [34] Ippolito D, Famularo S, Giani A, et al. Estimating liver function in a large cirrhotic cohort: signal intensity of gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine penta-acetic acid-enhanced MRI[J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51(10): 1438-1445. doi: 10.1016/j.dld.2019.04.009.
- [35] Notake T, Shimizu A, Kubota K, et al. Hepatocellular uptake index obtained with gadoxetate disodium-enhanced magnetic resonance imaging in the assessment future liver remnant function after major hepatectomy for biliary malignancy[J]. *BJS Open*, 2021, 5(4): zraa048. doi:10.1093/bjsopen/zraa048.
- [36] Ding Y, Rao SX, Zhu T, et al. Liver fibrosis staging using T1

- mapping on gadoxetic acid-enhanced MRI compared with DW imaging[J]. *Clin Radiol*, 2015, 70(10):1096–1103. doi:10.1016/j.crad.2015.04.014.
- [37] Ding Y, Rao SX, Meng T, et al. Usefulness of T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging in assessment of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(4): 959–966. doi:10.1007/s00330-014-3096-y.
- [38] Verloh N, Rio Bartulos C, Utpatel K, et al. Volume-assisted estimation of remnant liver function based on Gd-EOB-DTPA enhanced MR relaxometry: a prospective observational trial[J]. *Diagnostics*, 2023, 13(18):3014. doi:10.3390/diagnostics13183014.
- [39] Reeder SB. Quantification of liver function with MRI: is it ready? [J]. *Radiology*, 2019, 290(1): 134–135. doi:10.1148/radiol.2018182251.
- [40] Wang Q, Wang AR, Sparrelid E, et al. Predictive value of gadoxetic acid-enhanced MRI for posthepatectomy liver failure: a systematic review[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(3): 1792–1803. doi:10.1007/s00330-021-08297-8.
- [41] Rassam F, Zhang T, Cieslak KP, et al. Comparison between dynamic gadoxetate-enhanced MRI and ^{99m}Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for quantitative assessment of liver function[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(9): 5063–5072. doi:10.1007/s00330-019-06029-7.
- [42] Saito K, Ledsam J, Sourbron S, et al. Measuring hepatic functional reserve using low temporal resolution Gd-EOB-DTPA dynamic contrast-enhanced MRI: a preliminary study comparing galactosyl human serum albumin scintigraphy with indocyanine green retention[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(1): 112–119. doi:10.1007/s00330-013-2983-y.
- [43] Nishie A, Ushijima Y, Tajima T, et al. Quantitative analysis of liver function using superparamagnetic iron oxide- and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: comparison with Technetium-99m galactosyl serum albumin scintigraphy[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(6):1100–1104. doi:10.1016/j.ejrad.2011.02.053.
- [44] Nakazawa Y, Okada M, Hyodo T, et al. Comparison between CT volumetry, technetium-99m galactosyl-serum-albumin scintigraphy, and gadoxetic-acid-enhanced MRI to estimate the liver fibrosis stage in preoperative patients[J]. *Eur Radiol*, 2024, 34(4): 2212–2222. doi:10.1007/s00330-023-10219-9.
- [45] Shi ZQ, Cai WL, Feng X, et al. Radiomics analysis of Gd-EOB-DTPA enhanced hepatic MRI for assessment of functional liver reserve[J]. *Acad Radiol*, 2022, 29(2): 213–218. doi:10.1016/j.acra.2021.04.019.
- [46] Wu J, Xie F, Ji H, et al. A clinical-radiomic model for predicting indocyanine green retention rate at 15 min in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Front Surg*, 2022, 9: 857838. doi:10.3389/fsurg.2022.857838.
- [47] Zhu WS, Shi SY, Yang ZH, et al. Radiomics model based on preoperative gadoxetic acid-enhanced MRI for predicting liver failure[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(11): 1208–1220. doi:10.3748/wjg.v26.i11.1208.
- [48] Cai W, He BC, Hu M, et al. A radiomics-based nomogram for the preoperative prediction of posthepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Surg Oncol*, 2019, 28:78–85. doi:10.1016/j.suronc.2018.11.013.
- [49] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease[J]. *Hepatology*, 2001, 33(2):464–470. doi:10.1053/jhep.2001.22172.
- [50] Kitajima T, Hibi T, Moonka D, et al. Center Experience Affects Liver Transplant Outcomes in Patients with Hilar Cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(13):5209–5221. doi:10.1245/s10434-020-08682-5.
- [51] Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach—the ALBI grade[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6):550–558. doi:10.1200/JCO.2014.57.9151.
- [52] Li H, Li JX, Wang JJ, et al. Assessment of liver function for evaluation of long-term outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 620 patients[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 525. doi:10.3389/fonc.2020.00525.
- [53] 张宇, 王慧君, 郑卫华, 等. 肝门部胆管癌外科治疗的争议与进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(2):257–264. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.012.
- Zhang Y, Wang HJ, Zheng WH, et al. Controversies and advances in surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(2):257–264. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.012.
- [54] Clocchiatti L, Marino R, Ratti F, et al. Defining and predicting textbook outcomes for perihilar cholangiocarcinoma: analysis of factors improving achievement of desired postoperative outcomes[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(1): 209–218. doi:10.1097/JS9.0000000000000793.
- [55] Huang X, Chen YM, Shao MZ, et al. The value of ^{99m}Tc-labeled galactosyl human serum albumin single-photon emission computerized tomography/computed tomography on regional liver function assessment and posthepatectomy failure prediction in patients with hilar cholangiocarcinoma[J]. *Nucl Med Commun*, 2020, 41(11):1128–1135. doi:10.1097/MNM.0000000000001263.
- [56] Sumiyoshi T, Shima YS, Okabayashi T, et al. Functional discrepancy between two liver lobes after hemilobe biliary drainage in patients with jaundice and bile duct cancer: an appraisal using

- (99m)Tc-GSA SPECT/CT fusion imaging[J]. *Radiology*, 2014, 273(2):444-451. doi:10.1148/radiol.14132735.
- [57] Charles J, Nezami N, Loya M, et al. Portal vein embolization: rationale, techniques, and outcomes to maximize remnant liver hypertrophy with a focus on contemporary strategies[J]. *Life*, 2023, 13(2):279. doi:10.3390/life13020279.
- [58] Chaudhary RJ, Higuchi R, Nagino M, et al. Survey of preoperative management protocol for perihilar cholangiocarcinoma at 10 Japanese high-volume centers with a combined experience of 2,778 cases[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2019, 26(11):490-502. doi:10.1002/jhbp.668.
- [59] van Lienden KP, van den Esschert JW, de Graaf W, et al. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2013, 36(1): 25-34. doi: 10.1007/s00270-012-0440-y.
- [60] Guiu B, Chevallier P, Denys A, et al. Simultaneous trans-hepatic portal and hepatic vein embolization before major hepatectomy: the liver venous deprivation technique[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(12): 4259-4267. doi:10.1007/s00330-016-4291-9.
- [61] Heil J, Korenblik R, Heid F, et al. Preoperative portal vein or portal and hepatic vein embolization: DRAGON collaborative group analysis[J]. *Br J Surg*, 2021, 108(7): 834-842. doi: 10.1093/bjs/znaa149.
- [62] Korenblik R, Heil J, Smits J, et al. Liver regeneration after portal and hepatic vein embolization improves overall survival compared with portal vein embolization alone: mid-term survival analysis of the multicentre DRAGON 0 cohort[J]. *Br J Surg*, 2024, 111(4): znae087. doi:10.1093/bjs/znae087.
- [63] Marino R, Ratti F, Della Corte A, et al. Comparing Liver Venous Deprivation and Portal Vein Embolization for Perihilar Cholangiocarcinoma: Is It Time to Shift the Focus to Hepatic Functional Reserve Rather than Hypertrophy?[J]. *Cancers (Basel)*. 2023 Sep 1;15(17):4363. doi: 10.3390/cancers15174363.
- [64] Golriz M, Ramouz A, Hammad A, et al. Promising results of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma in a systematic review and single-arm meta-analysis[J]. *Cancers*, 2024, 16(4):771. doi:10.3390/cancers16040771.
- [65] Nebelung H, Wolf T, Bund S, et al. Radioembolization versus portal vein embolization for contralateral liver lobe hypertrophy: effect of cirrhosis[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2021, 46(8):4046-4055. doi:10.1007/s00261-021-03048-1.
- [66] 蒋瑶, 周长芳, 褚雨. 熊去氧胆酸联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗肝内胆汁淤积症的疗效观察[J]. *中国处方药*, 2018, 16(2):55-56. doi:10.3969/j.issn.1671-945X.2018.02.037.
- Jiang Y, Zhou CF, Chu Y. Curative effect of ursodeoxycholic acid combined with adenosylmethionine butadisulfonate on intrahepatic cholestasis [J]. *Journal of China Prescription Drug*, 2018, 16(2):55-56. doi:10.3969/j.issn.1671-945X.2018.02.037.
- [67] 李贺, 林志涛, 成龙, 等. 胆汁经口回输在恶性梗阻性黄疸患者围手术期的应用[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2022, 34(12):717-722. doi: 10.11952/j.issn.1007-1954.2022.12.003.
- Li H, Lin ZT, Cheng L, et al. Application of oral bile reinfusion in the perioperative period of patients with malignant obstructive jaundice[J]. *Journal of Hepatopancreatobiliary Surgery*, 2022, 34(12):717-722. doi:10.11952/j.issn.1007-1954.2022.12.003.
- [68] Kamiya S, Nagino M, Kanazawa H, et al. The Value of Bile Replacement During External Biliary Drainage[J]. *Ann Surg*, 2004, 239(4):510-517. doi: 10.1097/01.sla.0000118594.23874.89.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:肖鸣, 项灿宏. 肝门部胆管癌术前预留肝叶储备功能的评估与改善[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(12):1958-1966. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.12.003

Cite this article as: Xiao M, Xiang CH. Evaluation and improvement of liver reserve function before hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33(12): 1958-1966. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.12.003