

# ALPPS 动物模型及其基础研究进展



杨先伟<sup>1</sup>, 杨令鹏<sup>1</sup>, 杨闯<sup>1,2</sup>, 邱逸闻<sup>1</sup>, 王文涛<sup>1</sup>

1. 四川大学华西医院肝脏外科(成都 610041)

2. 绵阳市第三人民医院肝胆胰外科(四川绵阳 621000)

**【摘要】** 目的 了解联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术(ALPPS)动物模型及其基础研究的最新进展,为ALPPS的基础研究和临床应用提供新的思路。方法 收集有关ALPPS的基础研究和动物模型的相关文献进行分析并作综述。结果 至2018年3月,国内外公开报道的ALPPS动物模型相关文献共计19篇,其中大鼠模型11篇,小鼠模型4篇,猪模型2篇,兔模型1篇,羊模型1篇。文献以正常肝背景下模拟的ALPPS手术为主(16篇),其他包括结直肠肝转移小鼠ALPPS模型2篇,肝硬化背景下的ALPPS动物模型仅有1篇中文文献报道。ALPPS建模时,门静脉分支的结扎比例为50%~90%,根据缺血线及肝脏韧带来定位和分割肝脏,断面多以缝扎、电凝等方式止血。以上动物模型在术后均能观察到剩余肝组织增生,增生的主要原因:一是来自于细胞因子,如肝细胞生长因子(HGF)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)等参与诱导肝细胞增殖相关基因表达的上调,二是剩余肝的门静脉及肝动脉血流增加,加速了肝脏细胞增殖。**结论** 动物模型是研究ALPPS手术安全性及术后肝脏增生机制的主要工具,但涉及伴有肝硬化背景的肝脏肿瘤模型的研究仍较少。ALPPS术后肝脏再生的机制仍处于探索中,还需要更多的基础实验和临床病例来进一步研究。

**【关键词】** 联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术;动物模型;肝硬化;再生;综述

## Animal models for ALPPS: achievements and research development

YANG Xianwei<sup>1</sup>, YANG Lingpeng<sup>1</sup>, YANG Chuang<sup>1,2</sup>, QIU Yiwen<sup>1</sup>, WANG Wentao<sup>1</sup>

1. Department of Liver Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, P. R. China

2. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The Third Hospital of Mianyang City, Mianyang, Sichuan 621000, P. R. China

Corresponding author: WANG Wentao, Email: wwt02@163.com

**【Abstract】 Objective** To understand the advances in animal model and basic research of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS), and to provide new ideas for basic research and clinical application of ALPPS. **Methods** The literatures on the basic research and animal models of ALPPS were analyzed and reviewed. **Results** By March 2018, there were 19 articles related to ALPPS animal models published, including 11 rat model articles, 4 mouse model articles, 2 pig model articles, 1 rabbit model article, and 1 sheep model article. These models of ALPPS were mainly simulated in normal liver background (16 articles), only 2 mouse model of colorectal liver metastasis and 1 rat model of ALPPS under the sclerotic liver background on Chinese article. In cases of rat's models, portal blood flow deprivation of 50%–90% was finished by portal vein ligation, and the liver was localized and segmented according to the ischemic line and the ligaments of the liver, and the liver partition was mostly sutured and electrocoagulated to stop bleeding. In the above models, remnant liver hyperplasia was observed after surgery. The main causes of hyperplasia were serum cytokines [hepatocyte growth factor (HGF), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and so on.]-mediated enhancement of proliferative gene expression, and secondly preservation of the portal vein lobes to increase blood volume and to accelerate liver proliferation. **Conclusions** The animal model is the main tool to study the safety of ALPPS and liver regeneration, but there are still few studies in the models with liver cirrhosis and liver tumors. The mechanism of liver regeneration after ALPPS is still unclear, and more basic experiments and clinical cases are needed for further study.

**【Keywords】** associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy; animal model; cirrhosis; regeneration; review

DOI: 10.7507/1007-9424.201805102

基金项目: 四川省科技厅支撑项目(项目编号: 2016FZ0076)

通信作者: 王文涛, Email: wwt02@163.com

肝切除术是原发性和继发性肝脏肿瘤的主要治疗选择。随着外科技术的进步,大多数肝癌在技术上都是可切除的,但因为切除后剩余肝体积(future liver volume, FLV)和肝功能不足,有10%~25%的病例无法实现根治性切除<sup>[1]</sup>。当没有其他肝脏基础疾病(纤维化、肝硬变、脂肪变性等)或肝实质损伤存在时,肝脏可以承受多达75%的实质损失,但如果伴有肝硬变或者患者既往多次接受化疗,FLV至少需要30%或40%,甚至更多<sup>[2-3]</sup>。失去大量的功能性肝组织极易导致危及生命的急性术后肝功能衰竭。自从2011年德国Schlitt医生<sup>[4]</sup>在南非肝胆胰大会报道联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术(ALPPS)后,这项新技术便进入了外科研究的聚光灯下,成为了临床和基础研究的焦点。ALPPS的主要目的是为了解决巨大肝肿瘤切除后FLV不足的问题,也优于单纯门静脉结扎术(PVL)和门静脉栓塞术(PVE)<sup>[4]</sup>,但术后并发症发生率、二期手术失败率和死亡率仍较高。于是,亟需ALPPS相关的基础研究来进一步评估其近远期疗效及机制,但实验(动物)研究和已发表的相关文章的数量仍然有限<sup>[5-23]</sup>。建立较稳定的、可复制的ALPPS动物模型,需要实验员具备相对娴熟的显微外科技术,并且需要具有较大肝脏体积的物种。尽管如此,也很难建立一个完美的动物模型来模仿人类不同肝背景条件下行ALPPS后的肝再生过程。因此,笔者检索了Web of Science、Medline、PubMed、万方、维普及中国知网数据库,同时通过手工检索相关研究文献的参考文献作为补充[检索时间为2012年1月至2018年3月,英文检索词包括“associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy”“ALPPS”“rat”“animal model”等,中文检索词包括“联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术”“ALPPS”“大鼠”“动物模型”等],分析上述检索出的已发表的文献,探讨ALPPS的基础动物研究现况并展望未来研究趋势。

## 1 ALPPS 动物模型概述

2012年1月至2018年3月期间,有19篇(表1)文献报道了ALPPS动物模型的技术要点,并探索了肝脏增生的机制。最常用的模型动物是啮齿动物<sup>[6,19]</sup>,尤其是Sprague Dawley大鼠(SD大鼠)。对于中型动物模型,兔实验模型也是肝再生的研究材料,但是兔肝脏的复杂解剖结构使ALPPS的实施较为困难,缺乏较宽的横断肝脏平面来模拟

ALPPS模型<sup>[18]</sup>。猪和绵羊的肝脏较大,含有ALPPS可分隔的肝实质区域<sup>[14,22]</sup>,尚可用于ALPPS造模。灵长类动物也被用于外科研究<sup>[24]</sup>,具有很大的转化潜力,但是这种动物需要很复杂的设备和操作技巧,因而被研究者较少使用。ALPPS的关键在于第1步手术中有效地分隔肝脏,在动物实验中游离第一肝门后,操作者将拟结扎的门静脉结扎1~3 min后,肝脏表面出现缺血线及结扎肝叶颜色变暗,沿此解剖特点可完成肝脏分隔。肝脏的断面常采用传统缝扎方式止血,部分研究采用电凝止血<sup>[18]</sup>。

从以上研究分析,Schlegel等<sup>[5]</sup>第1次建立了小鼠ALPPS模型,一期将90%门静脉血管予以结扎,仅保留10%的门静脉供应剩余肝脏体积。该研究<sup>[5]</sup>表明,与单纯PVL对比,ALPPS术后FLV增生较快。同时,该研究组把1组小鼠的肝脏行PVL后,对小鼠的肾脏、脾脏或肺叶行消融处理(而不行肝切除或离断),完成消融后1 h立即采集血清再经下腔静脉注入另外的PVL组,最后惊奇地发现,注入血清的PVL组的FLV增长速度与原始ALPPS组无差异( $P<0.05$ )<sup>[5]</sup>。这表明,ALPPS术后FLV增生的主要原因是来自于炎症细胞因子,如肝细胞生长因子(HGF)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)等,通过IL-6-TNF- $\alpha$ -信号传导及转录激活因子-3(STAT3)通路来提高增殖基因的表达。在后续的研究<sup>[9,14]</sup>中,进一步从不同角度论证了ALPPS术后炎症因子参与了肝脏再生。值得注意的是,近期有2篇<sup>[20-21]</sup>结肠癌肝转移小鼠模型的研究,结果表明,在一期ALPPS术后未发现肿瘤在短期内有显著进展(肝内转移灶),但上述研究限于术后12 d和21 d,还需要更长周期和更多样本的研究来证实。

## 2 ALPPS 后的肝脏病理生理学改变

既往研究<sup>[25]</sup>表明,肝脏有强大的增生能力,通常在肝切除术后12 h达到峰值,此时相关增殖基因表达最多。肝切除术后肝脏细胞的增殖常由IL-6、HGF、表皮因子、转化因子等介导的复杂信号通路来实现<sup>[26]</sup>,这些因子的作用已在PVE术后的肝再生研究中被证实<sup>[27]</sup>。然而,ALPPS与传统的PVL和PVE相比,明显加速了肝脏再生,所以机制并非原来那样简单。除了上述的细胞因子参与外,目前研究还表明,ALPPS术后产生肝脏细胞显著增殖的机制可能包括:①结扎后剩余门静脉血流的再分布和肝营养因子的重新分布可能发挥重要作用<sup>[27-28]</sup>;②结扎肝叶剩余的肝动脉可以作为辅助肝脏(auxiliary liver),在早期(二期手术前)可以通过调

表 1 已发表的 ALPPS 动物模型文献及其主要特点

序号	年份	作者	物种	增生叶	门静脉结扎大致比例 (%)	二期手术	主要再生评价指标	主要特点
1	2014	Schlegel 等 <sup>[5]</sup>	C57Bl/6 小鼠	LML	90	是	POD2 Ki-67、pH3	附加损伤(脾、肾或肺的部分消融), 实验组提示了局部创伤或炎症反应是 ALPPS 诱导肝细胞增生的重要原因
2	2014	Almau Trenard 等 <sup>[6]</sup>	SD 大鼠	RML	80	否	体质量、体积	首个 ALPPS 大鼠模型报道
3	2014	Yao 等 <sup>[7]</sup>	SD 大鼠	RML	80	否	Ki-67	术前、术后激光散斑成像观察肝中叶微循环, 部分细胞因子表达上调
4	2015	Dhar 等 <sup>[8]</sup>	SD 大鼠	RML	80	否	Ki-67	早期 ALPPS 增生细胞数目高于 PVL 组, 1 周后相当; ALPPS 组早期中性粒细胞趋化因子-1 和白细胞介素-6 显著升高
5	2015	Shi 等 <sup>[9]</sup>	SD 大鼠	LML	90	是	POD2 Ki-67、PCNA	磁共振(MRI)评估术前术后肝脏体积变化; 细胞周期调控蛋白检测
6	2015	García-Pérez 等 <sup>[10]</sup>	SD 大鼠	LML+CL	70	是	POD8 Ki-67	ALPPS 在 12 周时也可引起轻微的增殖刺激; 抗增殖细胞因子(IL1-β 和 TGF-β)表达增强
7	2015	Croome 等 <sup>[11]</sup>	家猪	根据猪肝脏结构	75~80	是	POD7 Ki-67	首个大动物 ALPPS 模型报道; 术前及术后 7 d 行 CT 评估肝脏情况
8	2016	Wei 等 <sup>[12]</sup>	SD 大鼠	RML	80	是	POD25-溴脱氧尿嘧啶核苷	μCT 和三维重建评估大鼠肝脏血管及指导 ALPPS 精准实施
9	2017	Andersen 等 <sup>[13]</sup>	SD 大鼠	RML	80	否	Ki-67、体质量	射频消融引入 ALPPS 动物实验; 基因分析
10	2017	Budai 等 <sup>[14]</sup>	美利奴羊	根据羊肝脏结构	80	否	肝脏体积	动物模型研究综述; 羊 ALPPS 模型研究
11	2017	Sheng 等 <sup>[15]</sup>	SD 大鼠	RML	80	是	POD7 Ki-67	MRI 影像学技术评价 ALPPS 术前和术后特征(扩散峰度成像和弥散加权成像)
12	2017	Kawaguchi 等 <sup>[16]</sup>	SD 大鼠	RML	80	否	Ki-67	改良 ALPPS 法(ALPPS+结扎叶肝静脉阻断)
13	2017	Langiewicz 等 <sup>[17]</sup>	C57Bl/6 小鼠	LML	90	否	Ki-67	RNA 深度测序; 印度刺猬因子; 人类临床病例类比
14	2017	Liao 等 <sup>[18]</sup>	新西兰白兔	根据比例变化	20~70	否	Ki-67	多种门静脉结扎比例的 ALPPS
15	2017	Schadde 等 <sup>[19]</sup>	SD 大鼠	RML	80	否	Ki-67	ALPPS 大鼠模型详细操作视频
16	2018	Kikuchi 等 <sup>[20]</sup>	BALB/c 小鼠	RL+RML+CL	50	否	Ki-67	转移性肝癌小鼠模型; 早期(2 周内)与 PVL 组对照, 增生叶肿瘤进展无统计学差异
17	2018	Kambakamba 等 <sup>[21]</sup>	C57BL6 和 Balb/c 小鼠	LML	90	是	POD7 Ki-67	结肠癌肝转移小鼠模型; 人类临床病例类比; 肺转移进程研究
18	2018	Deal 等 <sup>[22]</sup>	约克郡长白猪	根据猪肝脏结构	80	是	POD7 Ki-67	部分肝脏分隔的 ALPPS 模型; 血管铸型研究门静脉侧支循环是否形成及其影响
19	2018	肖遵强等 <sup>[23]</sup>	SD 大鼠	RML+CL	70	否	无	肝硬变 ALPPS 模型建立, 手术成功率为 80%

RL: 右叶; LML: 左中叶; RML: 右中叶; LLL: 左外叶; CL: 尾状叶(乳头叶); POD: 术后时间, 如 POD2 表示术后第 2 天; Ki-67、pH3 及 PCNA 均为细胞周期增殖相关蛋白

节增殖肝和萎缩肝之间的血液流入, 使 FLV 能够增生<sup>[29-33]</sup>; ③此外, 肝脏实质的分割阻断了病肝和剩余肝之间门静脉及肝动脉的血供和侧支血管的形成, 并引起断面的强烈炎症反应, 释放出大量刺激肝再生的生长因子, 从而加速肝再生。

德国协作组<sup>[4]</sup>首次通过临床 25 例 ALPPS 术后患者的病理学检查发现, 在 ALPPS 一期术后, 肝细胞有较强的增殖活性和增殖能力。另一项研究<sup>[34]</sup>对 14 例 ALPPS 病例的肝脏活检结果进行了分析, 结

果表明, 术前平均 Ki-67 指数为 0, 术后为 (14±3)%, 提示 ALPPS 术后肝脏新生细胞增殖明显。最近一项研究<sup>[35]</sup>发现, ALPPS 后剩余肝中新生肝细胞数量显著增加, 同时在细胞水平上也有显著的形态学变化, 以及增殖活性分子标志物的表达上调, 表明静止的肝细胞可再次进入细胞周期并在 ALPPS 期间进行复制。另一项研究<sup>[36]</sup>比较了 ALPPS 手术组和 PVE 组术后剩余肝的组织学结果, 发现 ALPPS 组患者的肝细胞密度和肝细胞体积要比 PVE 组大。



同时,他们还证实,ALPPS组中剩余肝叶的肝细胞比PVE组的肝细胞更不成熟。de Santibañes等<sup>[37]</sup>研究表明,PCNA阳性增殖细胞与脱氧核苷酸末端转移酶介导的dUTP缺口末端标记的凋亡细胞(TUNEL技术)比值是一个良好的ALPPS后增殖评估指数(PI),PI在第一阶段到第二阶段可以从 $-3.78 \text{ cells/mm}^2$ 上升到 $2.32 \text{ cells/mm}^2$ 。Shi等<sup>[9]</sup>在大鼠模型中发现,ALPPS组剩余肝的肝细胞增生速度比单纯PVL组快2倍,ALPPS组的Ki-67和PCNA的阳性细胞计数比单纯肝脏离断组高10倍,比PVL组高4倍,聚合酶链式反应(PCR)测定表明,TNF- $\alpha$ 、IL-6和HGF的表达量比对照组(PVL组)均高3倍,并且发现ALPPS术后剩余肝组织中核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、STAT3、p65和Yap基因的表达上调,这些细胞因子及表达蛋白在细胞周期诱导和维持中起着重要作用,进一步证明了增殖基因协同表达并共同参与ALPPS术后的肝脏增生。同期,Yao等<sup>[7]</sup>的动物模型研究也证实了这些主要的细胞因子促进了肝脏增生。

血流动力学的改变,即升高的肝血窦压力和肝细胞剪切应力,可能是另一种刺激因素,最终驱动细胞进入分裂周期。经典的门静脉结扎术后剩余门静脉再灌注的肝实质(即剩余肝),可能通过已经存在的以及新形成的门静脉-肝静脉侧支循环来减轻诱导的血流动力学变化<sup>[38]</sup>。在ALPPS的情况下,肝实质离断去除了部分门静脉、肝静脉或门静脉间分流,从而导致更多的血液流经剩余肝。增加的肝血窦压力和流量导致更大的剪切应力,导致激活的各种途径,最终也可诱导肝再生<sup>[39]</sup>。除了上述的机制外,升高的门静脉压力还可能激活肠-肝轴,对肝再生过程产生影响<sup>[40]</sup>。

### 3 ALPPS一期和二期手术的间隔时间

ALPPS的技术难点在于如何避免术后因FLV不足而导致的急性肝功能衰竭,因此在第一阶段和第二阶段之间的间隔时间是该术式关注的核心问题。有研究<sup>[41-42]</sup>已经指出,影像学评估的肝脏体积的变化、实验室生化结果、炎症因子检测等并不能直接反映肝脏功能的恢复,FLV的需求在不同患者中有不同的标准。Matsuo等<sup>[36]</sup>研究发现,ALPPS术后增殖的肝细胞的体积较小,且功能不成熟,尽管从数量上多于PVL组,但细胞间存在狭小间隙、肝窦扩张、纤维化、淤血等病理变化更明显。目前的肝肿瘤肝切除术治疗共识<sup>[43-44]</sup>指出,肝切除术时FLV>30%或者FLV/体质量(BW)>0.8%,对于伴有

肝硬变者FLV至少40%以上,对于ALPPS的二期可行性应根据实际情况进行修正,影像学测定的FLV有时不能反映实际的功能性FLV。临床上,多排螺旋CT(MDCT)常作为术后8~10d及4周内检查FLV是否足够的工具。Schadde等<sup>[45]</sup>分析ALPPS国际注册网320例患者的数据后发现,有86%的患者通过MDCT评估后提示一期到二期之间肝脏增生可达到足够的肝脏体积,从而能耐受二期切除,术后没有发生肝功能衰竭。另外,<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>二甲基亚氨乙酸(HIDA)闪烁扫描技术摄取量也可以作为评估肝脏功能的评估手段<sup>[31]</sup>。然而在基础研究<sup>[9,14]</sup>中,大鼠或者其他物种在术后2~7d即可恢复至术前的体质量,FLV可耐受二期手术,这与人类有显著差异,这也是动物模型的弊端之一。但值得注意的是,一期和二期手术的间隔时间越长,腹腔粘连越严重,会在一定程度上增加二期手术的难度。

### 4 长期的肿瘤学效果

此外,需要关注的另一个重要问题是ALPPS治疗后肝脏肿瘤的长期结果,即是否能延迟复发、降低转移率和死亡率。由于上述仅有的2篇<sup>[20-21]</sup>报道了结肠癌肝转移ALPPS动物模型,研究周期较短,从结果上尚不能判定远期肿瘤复发或转移情况。到目前为止(2018年3月),已发表的临床ALPPS研究结果多来自回顾性病例报道<sup>[34,46-47]</sup>,其中大部分系列还包括不同恶性肿瘤患者(异质组)。这些病例样本量较小,无法单独评估不同病因所致肿瘤的术后生存率和复发率,作出有肯定意义的结论是困难的。Oldhafer等<sup>[48]</sup>研究了7例结肠癌肝转移患者,尽管二期完成率达100%,但术后有6例患者复发,3例患者出现肺转移。最近临床医师Fukami等<sup>[49]</sup>报道,肝肿瘤行ALPPS一期后Ki-67指数的增加明显,指出第一阶段到第二阶段之间的等待时间越短,肿瘤生长的概率就越低,但仍需进一步研究,参考更敏感的肿瘤标志物或检测工具。

### 5 改良ALPPS在基础研究中的运用

近年来,临床工作中为了降低病死率和并发症发生率,不断改进了ALPPS手术方式,比如部分ALPPS(partial-ALPPS)<sup>[50]</sup>、联合右胆管阻断ALPPS法<sup>[51]</sup>、微波消融法<sup>[52]</sup>等。但这些改良方法的临床病例较少,也缺乏相应的基础研究。Kawaguchi等<sup>[16]</sup>施行大鼠ALPPS联合肝静脉结扎术(ALPPS+C,即一期同时行门静脉、肝脏分隔及肝静脉流出道结扎),结果显示,肝再生率在术后48h和术后7d均

高于传统 ALPPS 组 ( $P < 0.01$ ), 但临床尚无类似报道证实或尝试, 因为阻断结扎叶肝静脉后肝脏“流出道”和“流入道”均同时被阻断, 短期内可能容易造成肝脏迅速坏死及腹腔感染。

## 6 肝硬变 ALPPS 模型的研究现状

我国是乙肝后肝硬变肝癌患者最多的国家, 许多医疗中心已尝试在这部分患者中应用 ALPPS<sup>[32]</sup>。Cai 等<sup>[53]</sup>报道了 12 例肝硬变患者行 ALPPS, 二期完成率为 83.3%, 6 例患者因 FLV 不足导致术后肝功能衰竭而死亡, 仅 2 例在随访期间 (16 个月) 未见复发。最后该研究者<sup>[55]</sup>指出, ALPPS 在肝硬变肝细胞癌的治疗中可能是一把双刃剑, 必须精心挑选患者, 对于 FLV/标准肝体积 (SLV)  $< 30\%$  的患者, 不应推荐实施 ALPPS。Levi Sandri 等<sup>[54]</sup>报道了 1 例经动脉化疗栓塞 (TACE)、急诊肝切除术、免疫球蛋白等多模式治疗的肝硬变肝癌伴门静脉癌栓 (PVTT) 患者, 仍成功实施了 ALPPS, 并于术后 21 d 出院, 但后续随访结果未知。从动物模型检索结果来看, 仅有 1 篇中文报道了肝硬变大鼠实施 ALPPS 技术上是可行的<sup>[23]</sup>, 但该研究缺乏对照分组及分子水平等进一步研究, 尚不能判定在肝硬变背景下 ALPPS 增生能力是否优于 PVL 或 PVE 等。鉴于肝硬变肝癌患者接受 ALPPS 临床实践逐渐增多<sup>[32]</sup>, 治疗中存在的问题及争议亟需基础实验进一步研究, 因此笔者相信, 将会有越来越多的肝硬变 ALPPS 模型以及合并肝脏肿瘤的动物 ALPPS 模型的研究报道。

## 7 小结

目前, ALPPS 的基础研究仍然有限, 极度缺乏不同肝背景及肝肿瘤模型的基础研究。根据临床的初步结果, ALPPS 的安全性仍然值得商榷, 目前仍需要谨慎地应用 ALPPS, 且应限于经验丰富的肝胆外科中心。

### 参考文献

- Lin SM. Recent advances in radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma and metastatic liver cancers. *Chang Gung Med J*, 2009, 32(1): 22-32.
- Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, *et al*. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg*, 2009, 250(4): 540-548.
- Shindoh J, Tzeng CW, Aloia TA, *et al*. Safety and efficacy of portal vein embolization before planned major or extended hepatectomy: an institutional experience of 358 patients. *J Gastrointest Surg*, 2014, 18(1): 45-51.
- 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. *Ann Surg*, 2012, 255(3): 405-414.
- Schlegel A, Lesurtel M, Melloul E, *et al*. ALPPS: from human to mice highlighting accelerated and novel mechanisms of liver regeneration. *Ann Surg*, 2014, 260(5): 839-846.
- Almau Trenard HM, Moulin LE, Padin JM, *et al*. Development of an experimental model of portal vein ligation associated with parenchymal transection (ALPPS) in rats. *Cir Esp*, 2014, 92(10): 676-681.
- Yao L, Li C, Ge X, *et al*. Establishment of a rat model of portal vein ligation combined with in situ splitting. *PLoS One*, 2014, 9(8): e105511.
- Dhar DK, Mohammad GH, Vyas S, *et al*. A novel rat model of liver regeneration: possible role of cytokine induced neutrophil chemoattractant-1 in augmented liver regeneration. *Ann Surg Innov Res*, 2015, 9: 11.
- Shi H, Yang G, Zheng T, *et al*. A preliminary study of ALPPS procedure in a rat model. *Sci Rep*, 2015, 5: 17567.
- García-Pérez R, Revilla-Nuin B, Martínez CM, *et al*. Associated liver partition and portal vein ligation (ALPPS) vs selective portal vein ligation (PVL) for staged hepatectomy in a rat model. Similar regenerative response? *PLoS One*, 2015, 10(12): e0144096.
- Croome KP, Mao SA, Glorioso JM, *et al*. Characterization of a porcine model for associating liver partition and portal vein ligation for a staged hepatectomy. *HPB (Oxford)*, 2015, 17(12): 1130-1136.
- Wei W, Zhang T, Zafarnia S, *et al*. Establishment of a rat model: associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy. *Surgery*, 2016, 159(5): 1299-1307.
- Andersen KJ, Knudsen AR, Jepsen BN, *et al*. A new technique for accelerated liver regeneration: an experimental study in rats. *Surgery*, 2017, 162(2): 233-247.
- Budai A, Fulop A, Hahn O, *et al*. Animal models for associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): achievements and future perspectives. *Eur Surg Res*, 2017, 58(3-4): 140-157.
- Sheng RF, Wang HQ, Jin KP, *et al*. Histogram analyses of diffusion kurtosis indices and apparent diffusion coefficient in assessing liver regeneration after ALPPS and a comparative study with portal vein ligation. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 47(3): 729-736.
- Kawaguchi D, Hiroshima Y, Kikuchi Y, *et al*. Associating liver partition and portal vein occlusion, including venous congestion, induction in rats. *Anticancer Res*, 2017, 37(6): 2919-2925.
- Langiewicz M, Schlegel A, Saponara E, *et al*. Hedgehog pathway mediates early acceleration of liver regeneration induced by a novel two-staged hepatectomy in mice. *J Hepatol*, 2017, 66(3): 560-570.
- Liao M, Zhang T, Wang H, *et al*. Rabbit model provides new insights in liver regeneration after transection with portal vein ligation. *J Surg Res*, 2017, 209: 242-251.
- Schadde E, Hertl M, Breitenstein S, *et al*. Rat model of the associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) procedure. *J Vis Exp*, 2017, (126): 10.
- Kikuchi Y, Hiroshima Y, Matsuo K, *et al*. Impact of associating liver partition and portal vein occlusion for staged hepatectomy on

- tumor growth in a mouse model of liver metastasis. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44(1): 130-138.
- 21 Kambakamba P, Linecker M, Schneider M, *et al.* Impact of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) on growth of colorectal liver metastases. *Surgery*, 2018, 163(2): 311-317.
  - 22 Deal R, Frederiks C, Williams L, *et al.* Rapid liver hypertrophy after portal vein occlusion correlates with the degree of collateralization between lobes—a study in pigs. *J Gastrointest Surg*, 2018, 22(2): 203-213.
  - 23 肖遵强, 黄静, 于茜, 等. 肝硬化大鼠 ALPPS 模型的建立. *浙江医学*, 2018, (5): 465-467, 550.
  - 24 Lainas P, Boudechiche L, Osorio A, *et al.* Liver regeneration and recanalization time course following reversible portal vein embolization. *J Hepatol*, 2008, 49(3): 354-362.
  - 25 Riehle KJ, Dan YY, Campbell JS, *et al.* New concepts in liver regeneration. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(Suppl 1): 203-212.
  - 26 Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science*, 1997, 276(5309): 60-66.
  - 27 Yokoyama Y, Nagino M, Nimura Y. Mechanisms of hepatic regeneration following portal vein embolization and partial hepatectomy: a review. *World J Surg*, 2007, 31(2): 367-374.
  - 28 Lauth WW. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol*, 1985, 249(5 Pt 1): G549-G556.
  - 29 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. *Ann Surg*, 2015, 261(4): 723-732.
  - 30 de Santibañes E, Clavien PA. Playing play-doh to prevent postoperative liver failure: the “ALPPS” approach. *Ann Surg*, 2012, 255(3): 415-417.
  - 31 de Santibañes E, Alvarez FA, Ardiles V. How to avoid postoperative liver failure: a novel method. *World J Surg*, 2012, 36(1): 125-128.
  - 32 严律南. 努力加强联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步切肝法的临床应用和研究. *中国普外基础与临床杂志*, 2017, 24(12): 1425-1426.
  - 33 刘允怡, 刘晓欣. 对联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术评价——兼评洪德飞教授文章. *中国实用外科杂志*, 2016, 36(1): 93-95.
  - 34 Hernandez-Alejandro R, Bertens KA, Pineda-Solis K, *et al.* Can we improve the morbidity and mortality associated with the associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) procedure in the management of colorectal liver metastases? *Surgery*, 2015, 157(2): 194-201.
  - 35 Tong YF, Meng N, Chen MQ, *et al.* Maturity of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy-derived liver regeneration in a rat model. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(10): 1107-1119.
  - 36 Matsuo K, Murakami T, Kawaguchi D, *et al.* Histologic features after surgery associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy versus those after hepatectomy with portal vein embolization. *Surgery*, 2016, 159(5): 1289-1298.
  - 37 de Santibañes M, Dietrich A, Alvarez FA, *et al.* Biological substrate of the rapid volumetric changes observed in the human liver during the associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy approach. *J Gastrointest Surg*, 2016, 20(3): 546-553.
  - 38 Szijártó A, Fülöp A. Triggered liver regeneration: from experimental model to clinical implications. *Eur Surg Res*, 2015, 54(3-4): 148-161.
  - 39 Braet F, Shleper M, Paizi M, *et al.* Liver sinusoidal endothelial cell modulation upon resection and shear stress in vitro. *Comp Hepatol*, 2004, 3(1): 7.
  - 40 van de Laarschot LF, Jansen PL, Schaap FG, *et al.* The role of bile salts in liver regeneration. *Hepatol Int*, 2016, 10(5): 733-740.
  - 41 de Graaf W, van Lienden KP, van den Esschert JW, *et al.* Increase in future remnant liver function after preoperative portal vein embolization. *Br J Surg*, 2011, 98(6): 825-834.
  - 42 Nadalin S, Testa G, Malagó M, *et al.* Volumetric and functional recovery of the liver after right hepatectomy for living donation. *Liver Transpl*, 2004, 10(8): 1024-1029.
  - 43 Adams RB, Haller DG, Roh MS. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement by Abdalla *et al.* *Ann Surg Oncol*, 2006, 13(10): 1281-1283.
  - 44 文天夫. 原发性肝癌诊疗规范 (2017 年版) 解读. *中国普外基础与临床杂志*, 2018, 25(1): 32-34.
  - 45 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. *Ann Surg*, 2015, 262(5): 780-786.
  - 46 Linecker M, Björnsson B, Stavrou GA, *et al.* Risk adjustment in ALPPS is associated with a dramatic decrease in early mortality and morbidity. *Ann Surg*, 2017, 266(5): 779-786.
  - 47 文天夫. ALPPSLPPS 在肝细胞癌治疗中的地位. *中国普外基础与临床杂志*, 2016, 23(1): 1-4.
  - 48 Oldhafer KJ, Donati M, Jenner RM, *et al.* ALPPS for patients with colorectal liver metastases: effective liver hypertrophy, but early tumor recurrence. *World J Surg*, 2014, 38(6): 1504-1509.
  - 49 Fukami Y, Kurumiya Y, Kobayashi S. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): an analysis of tumor activity. *Updates Surg*, 2014, 66(3): 223-225.
  - 50 Petrowsky H, Györi G, de Oliveira M, *et al.* Is partial-ALPPS safer than ALPPS? A single-center experience. *Ann Surg*, 2015, 261(4): e90-e92.
  - 51 Dokmak S, Belghiti J. Which limits to the “ALPPS” approach? *Ann Surg*, 2012, 256(3): e6-e16.
  - 52 Chen JX, Ran HQ, Sun CQ. Associating microwave ablation and portal vein ligation for staged hepatectomy for the treatment of huge hepatocellular carcinoma with cirrhosis. *Ann Surg Treat Res*, 2016, 90(5): 287-291.
  - 53 Cai X, Tong Y, Yu H, *et al.* The ALPPS in the treatment of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma with cirrhosis: a single-center study and literature review. *Surg Innov*, 2017, 24(4): 358-364.
  - 54 Levi Sandri GB, Vennarecci G, Lepiane P, *et al.* Associating liver partition and portal vein ligation for bleeding hepatocellular carcinoma in HBV cirrhosis: a safety strategy. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2: 20.

收稿日期: 2018-05-29 修回日期: 2018-09-09

本文编辑: 罗云梅