

肝部分切除术后肝再生的最新研究进展

苏晓霞¹, 王志鑫^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肝胆胰外科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年8月19日; 录用日期: 2022年9月12日; 发布日期: 2022年9月21日

摘要

肝脏是人体内最主要的代谢器官, 拥有强大的再生潜力。各种损伤性刺激引起肝脏损害后, 再生能力增强, 残肝体积及重量增加, 致使肝组织结构的重建及肝功能的恢复。目前, 肝脏占位病变及胆道良恶性病变在肝胆外科较为常见, 肝切除术是治疗上述疾病的主要方案, 术后残余肝组织不足, 导致残留肝组织无法适应机体正常新陈代谢的需要, 残余肝脏再生将受到影响, 进而可能导致术后严重的并发症如肝功能衰竭。基于此, 本文就目前关于肝切除术后肝再生过程、影响因素、评估方法等方面的研究进展作一综述。

关键词

肝再生模型, 肝再生, 肝部分切除术, 因素, 评估

Research Progress of Liver Regeneration after Partial Hepatectomy

Xiaoxia Su¹, Zhixin Wang^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Aug. 19th, 2022; accepted: Sep. 12th, 2022; published: Sep. 21st, 2022

Abstract

The liver is the most important metabolic organ in the human body and has a strong regenerative potential. After liver damage caused by various damaging stimuli, the regeneration ability is enhanced, and the volume and weight of the residual liver increase, resulting in the reconstruction of

*通讯作者。

liver tissue structure and the recovery of liver function. At present, liver space-occupying lesions and benign and malignant lesions of the biliary tract are more common in hepatobiliary surgery. Hepatectomy is the main solution for the treatment of the above diseases. The residual liver tissue after surgery is insufficient, resulting in the residual liver tissue unable to meet the needs of normal metabolism of the body, and the regeneration of the residual liver will be affected, which may lead to serious postoperative complications such as liver failure. Based on this, this article reviews the current research progress on the process of liver regeneration after hepatectomy, influencing factors, and evaluation methods.

Keywords

Liver Regeneration Model, Liver Regeneration, Partial Hepatectomy, Factors, Evaluation

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝脏是人体内最主要的代谢器官, 拥有强大的再生潜力。各种损伤性刺激引起肝脏损害后, 再生能力增强, 残肝体积及重量增加, 致使肝组织结构的重建及肝功能的恢复。本文就目前关于肝切除术后肝再生的动物模型、肝再生的过程、影响因素、评估方法等方面的研究进展作一综述。

2. 肝切除术后肝再生的动物模型

由于基础肝脏背景及肝组织的获取困难, 目前对于肝切除术后肝再生大多基于动物试验研究[1]。动物模型包括部分肝切除模型、门静脉结扎模型、化学损伤模型等。部分肝切除模型, 大鼠 70% 肝切除模型为主要的模型, 对残余肝脏细胞的损伤程度影响较小[2]; 门静脉结扎模型是将结扎动物的门静脉部分分支, 结扎的肝叶出现萎缩, 而未结扎的肝叶出现代偿性增生肥大[3]; 化学损伤模型是指四氯化碳如细胞因子配体 4 (cytokine ligand 4, CCL4)、酒精等长时间大剂量使用可导致肝脏损害、延缓肝脏再生的进程。Foroutan 等[4]通过注射 CCl₄ 构建模型, 大鼠生化指标(天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶和碱性磷酸酶)水平平均呈现升高趋势, 肝实质细胞死亡。应用不同的模型来模拟不同肝脏疾病的病理特点, 推动了肝切除术后肝再生的进程。

3. 肝切除术后肝脏再生的过程

肝脏再生分成三个重要的阶段, 第一阶段是起始或引发阶段, 是指在各种损伤性刺激的影响下, 肝脏实质细胞(主要是肝细胞)进入 G₁ 期的过程, 这一过程包括是某些基因的过表达以使肝细胞复制, 其中细胞因子 TNF- α 和 IL-6 作为主要介质, 驱动急性时相反应并启动细胞保护和肝细胞增殖, 在肝切除术后肝再生中的关键作用; 第二阶段是增殖阶段, 指肝细胞在各种有丝分裂原的驱动下, 发生 G₁/M 期转变, 而有丝分裂原包括完全有丝分裂原和辅助有丝分裂原; 第三阶段是终止阶段, 当所需的肝脏质量达到身体质量比时, 控制肝脏再生速度和方向的分子受到抑制, 细胞增殖停止。在细胞增殖抑制剂中, 主要是非实质肝细胞合成的 IL-1 抑制 HGF、EGF 和 TGF- α 诱导的 DNA 合成, 调节肝细胞分化, 促进肝再生的终止[5]。

4. 肝切除术后肝再生的临床应用

目前肝胆外科常见疾病主要包括各种肝脏占位性疾病及胆道良恶性病变, 肝部分切除术是治疗该疾病的主要方案, 术后残余肝组织不足, 导致残留肝组织的正常再生无法适应机体正常新陈代谢的需要出现, 术后并发症发生率可能增加。因此, 保留足够的剩余肝脏体积是极为关键的。现目前临床技术的应用均建立在肝再生的理论上, 对肝再生功能的估计与判断影响以上临床实践研究结果, 而影响肝切除后肝再生功能的原因很多, 明确其具体因素对于防止肝脏功能衰竭尤为重要。我们就肝切除术后肝再生的研究进展综述如下。

4.1. 年龄

肝脏再生能力随年龄的增长而逐渐减退。Daniel Heise [6]等在研究年龄对肝切除术后早期肝再生的影响, 老年患者轻微并发症的发生率略有增加; Russolillo 等[7]证实 PVO 后的肝脏再生不会因年龄而受损。这表明年龄并不成为肝切除术的禁忌证。造成矛盾结果的主要因素, 可能在于围手术期准备不规范、对手术指征缺乏严格规范、病人基础肝背景差异, 对术后残余肝再生情况的观察时限较短, 有待于我们对此进行长期而深入的研究。

4.2. 营养物质对肝再生的作用

葡萄糖作为临床上常用的碳水化合物制剂, 可抑制肝切除及肝损伤后的肝脏再生[8]。此外, 部分的临床数据也间接反映了血糖水平改变和肝组织再生之间的关联。Margonis *et al.* [9]等研究了围手术期葡萄糖水平对肝脏再生及肝部分切除术后长期结局的影响, 结果表明, 葡萄糖值正常病人比较, 术前葡萄糖高的患者, 可抵消肝功能不全的代谢刺激, 利于肝切除术后肝体积的增加, 促进了肝切除术后肝脏再生。

肝再生大多依赖于脂肪酸的氧化来提供能量, 处于抑制状态时可影响肝再生的进程。在肝再生过程中, 经历了许多反应步骤, 当磷脂从胃肠道内或胃肠外部输入后可被全部整合到肝细胞。Binhao Zhang 等[10]分析了 n-3 脂肪酸的肠外营养对肝癌合并肝硬化患者术后的影响, 证实上述营养成分促进了肝切除术后肝功能恢复, 脂肪酸为肝再生提供能量的源泉, 促进肝切除术后肝再生。

氨基酸是在生物体内构成蛋白质分子的基本单位, 支链氨基酸, 是蛋白质中的三种常见氨基酸, 即亮氨酸、缬氨酸和异亮氨酸的统称支链氨基酸, 在肝脏再生中起着重要作用。支链氨基酸可促进肝脏骨髓干细胞转化为新生肝细胞, 促进肝再生的进程[11]。支链氨基酸, 尤其是亮氨酸, 有利于合成代谢信号, 进而促进蛋白质合成以推进肝再生的进程。林建华[12]等证明了亮氨酸在促进肝切除术后肝再生方面明显优于支链氨基酸。

4.3. 激素对肝再生的作用

肝切除术后体内激素变化明显, 激素通过对肝细胞的基因表达、酶的活性和肝再生各种因子的含量的调节而影响肝细胞增殖和再生。大部分研究认为生长抑素抑制了肝再生能力, 而部分研究则指出生长抑素可有效减少肝硬化大鼠肝切除后门静脉高压和门静脉血流量, 促进肝再生。Jo HS 等[13]使用 70%肝切除术猪模型评估内脏血管活性剂(特利加压素和奥曲肽)对肝功能恢复和再生的影响, 发现两者可有效降低门静脉压力及减轻大面积肝切除术后的肝损伤。以上研究针对动物试验阶段, 临床试验研究发现生长抑素和特利加压素都没有改善肝切除术后肝功能的恢复, 两者组合似乎延迟了肝功能的恢复[14]。

4.4. 脂肪变性

目前, 关于脂肪与肝再生之间的关系研究大多集中于对肥胖患者中, 引起机体一系列代谢改变, 对

肝脏的再生能力产生影响。肝脂肪变性的程度不同, 其对肝再生的影响也有所不同。临床和基础研究都表明重度脂肪肝切除后肝再生遭到抑制, 肝细胞受损则较严重, 增加了术后并发症风险。然而, 对于轻度脂肪变性对肝脏再生的影响, 持有不同观点。部分研究人员提出轻度脂肪变性对术后肝再生具有不利影响, 而 Garnol 和 Sydorn [15] [16] 等人在探讨了肝脏的脂肪变性对部分肝切除后小鼠肝再生的影响后, 表明可以诱导肝脏再生。所以, 肝脂肪变性能否干扰肝切除后的肝再生能力, 仍需进一步研究论证。

4.5. 肝切除量、残余肝脏体积对肝再生的作用

肝切除量与术后肝脏的再生速度及程度有密切关系。随着肝切除量的增大, 术后肝再生逐渐增强。Inoue 等[17]通过回顾性分析 538 例患者肝切除术后残肝再生的速度与切除的肝实质数量之间的关系, 结果表明肝脏再生速率约在术后 1 周到达峰值并逐渐降低; 肝脏大范围切除的再生时间比小范围切除长且残余肝再生率显著降低, 术后 5 个月残肝再生趋于平稳状态。纵然在残余肝脏容积偏小或达到边缘状况时, 容积超负荷易引起小肝综合征或者肝功能不全, 从而影响肝脏的再生, 所以设定了防止因“小肝综合征”以及其他相关并发症所引起的残留肝脏容积下限值后, 较少的残留肝脏容积对肝再生仍有促进作用的[18]。

4.6. 肝硬化对肝再生的作用

肝硬化患者行肝切除术后残余肝脏再生能力延迟、再生过程推迟, 研究肝硬化对 PH 术后肝再生的影响对提高患者的远期生存至关重要。Nagsue [19]等发现 4 例合并肝硬化的肝细胞癌患者行右半肝切除术后均发生了残余肝脏的再生, 且 2 例患者在术后 0.75-1 年, 残肝组织恢复到原来大小。Suárez-Cuenca JA 等[20]通过动物试验证实, 肝硬化大鼠切除 70% 的肝脏组织后, 残余肝脏可在术后 4 周恢复到原来大小的 4/5, 肝功能得到了一定程度的恢复。考虑到了肝硬化的利弊因素, 采用吲哚菁绿(ICG)排泄试剂可以在术中准确测量患者的残存肝容积和肝功能质量, 将 ICG 技术运用到术中染色, 可更好的分清解剖结构, 减少手术操作的难度、对术后肝脏再生起到积极作用[21]。

4.7. 手术方式对肝再生的作用

ALPPS 术式最早应用于治疗结直肠肝转移, 随着手术技术的进展和更好的患者选择, ALPPS 逐渐被引入到肝胆疾病的治疗, 为有甚至广泛的肝肿瘤负担的患者提供了切除的机会[22]。相关研究证实, 与传统的两期肝切除术相比, ALPPS 在晚期结直肠肝转移患者中提高了可切除性, 降低并发症和短期死亡率[23]。PVE 起初用于治疗肝门部胆管癌, 随着外科技术的进步及相关技术的改良, 逐渐推广运用到治疗各种肝脏恶性肿瘤。Taku Aoki [24]等提出改进的 PVE 术后并发症的发生率低于 ALPPS。

4.8. 脾切除术对肝再生的作用

研究表明, 肝部分切除术联合脾切除术能够通过减少门静脉压力促使肝功能恢复, 从而防止术后肝脏衰竭。Yamada [25]等的研究结果证实: 对术前脾脏体积 ≥ 650 mL、血清 Alb ≥ 33 g/L 的患者行肝切除术联合脾切除术较单纯脾切除术, 前者利于术后肝脏容积扩大和肝功能改善。Athanasίου 等[26]证实肝部分切除术联合脾切除术或者给予特里加压素, 可减轻因“小肝综合征”导致的门静脉压力增高, 从而防止了小尺寸综合征的发展, 控制肝纤维化发展速度, 促使肝细胞再生, 并防止因残肝体积不足而所致的术后并发症[27]。

4.9. 梗阻性黄疸对肝再生的影响

梗阻性黄疸主要由于肝外或肝内胆管部分或完全梗阻, 阻碍胆汁排入十二肠道, 导致胆汁中的胆红

素、胆盐等返流入血引起黄疸, 严重干扰肝脏切除术后患者的肝脏功能恢复[28]。研究证明合并黄疸症状患者行肝切除术后因胆汁淤积使肝脏缺氧、缺血、再灌注损伤等炎症反应导致肝功能衰竭及肝功能不全[29]。目前, 临床上对肝脏占位性疾病合并梗阻性黄疸的患者, 多采用内镜逆行胰胆管造影或经皮肝穿刺胆道引流进行减黄, 但以上方法会增加感染概率, 增加手术风险及肝功能衰竭的发生[30]。因此, 明确了黄疸对肝脏再生的影响及减黄治疗的利弊后, 做好围手术期准备, 避免残肝体积不足引起的术后并发症。

4.10. 其他因素对肝再生的影响

大多研究成果证实 HBV 感染会抑制肝脏再生。HBV 感染的大鼠在肝切除术早期可促进 IL-6 的分泌, 控制肝细胞 DNA 的复制与生长, 抑制肝脏再生能力[31]。

目前相关研究证实血小板对肝脏再生具有重要作用, 学者们通过使用血小板生成素(thrombopoietin, TPO)、脾切除、输入富血小板血浆等方法增加血小板的数量, 可以改善啮齿类动物肝脏切除或部分肝移植术后的肝功能、肝再生情况[32] [33]。相关学者收集了结肠癌肝转移行肝切除术(术前肝功能正常)的患者相关数据进行研究, 得出术后血小板计数与术后肝功能恢复延迟发病风险呈负相关。

大多数文献证明, 化学治疗方法对肝脏切除后肝脏的再生能力和肝脏的修复并没有显著影响[34], 而 Valverde A 等[35]研究贝伐珠单抗(Bevacizumab BVZ)对肝切除术后肝功能以及再生能力的影响, 发现即使在高剂量下, BVZ 也不会损害肝脏状态。在 BVZ 治疗的动物中, 延长肝切除术后的肝脏再生也得到了很好的保存。

我们在临床实践中观察到肝切除后产生胆漏的病人肝功能恢复速度缓慢, Bednarsch 等[36]已经证明术后胆漏严重影响了肝切除术后肝再生能力和肝功能的恢复。Lederer 等人[37]在大鼠的实验结果显示出现腹腔胆漏的大鼠细胞有丝分裂指数下降了 89%, 而 IbisC 等[38]报告了术后胆漏对肝再生率并无显著的影响。

相关文献研究表明在患者术后存在大量腹水, 术后肝再生率在肝切除术后显著降低, 有的呈现滞缓状态, 其原因可能是与肝窦内皮细胞损伤相关与门静脉血流量有关, 研究将手术时间 > 300 分钟、失血量 > 300 mL、术前白蛋白 < 4.0 g/dL 作为为肝脏切除后产生大量腹水的主要风险因素, 可避免术后腹水的出现[39]。

5. 肝再生评估

评估肝再生的指标较多, 目前应用较多的有以下几种: 1) 相对肝重量: 肝重/体重; 2) 肝细胞有丝分裂指数测定; 3) 肝细胞核 DNA 含量测定; 4) 肝细胞增殖细胞核抗原检测(PCNA); 5) 肝脏体积以及残肝体积测定。这四种评估方法均是在动物研究阶段, 因肝组织不容易获取, 临床应用受到限制。肝脏体积直接反映肝脏的容量和肝细胞的数量, 能更为准确评估肝脏的储备功能, 而更重要的是术后肝体积不仅能反映肝脏容积和肝细胞数量的变化, 也可以在一定程度上间接反映术后肝功能的恢复情况, 也可作为临床医生预计术后肝再生的较为直观的方法。

目前医学上对肝体积的测量方法有 B 超测定法、CT 测量法和 MRI 测定法。B 超检测法所受主观干扰相对较强, 操作员的个体差异和超声图象的清晰率直接关系检查的精度。MRI 由于软组织的图像中分辨率较高, 对肝边界形态的描述更加清晰、精确, 但在医学上患者肝切除术时并不是常规进行 MRI 检查。因此, CT 是目前临床上肝脏体积的测定最常见的方式, 且具备很大的准确率。随着现代外科技术的发展, 腹腔镜技术、三维可视化技术等微创技术和辅助技术的出现, 取代传统的二维图像, 优化肝切除术方案, 提高了手术效率, 降低术后发生肝脏衰竭的可能性。

三维(3D)可视化是指使用计算机处理软件根据高质量的 CT 或 MRI 图像数据, 划定阈值分割出二维

图像,采用相关编辑操作重建三维图像,为临床医师提供一种直观、立体和准确的方法[40]。目前肝占位性病变的主要治疗方式是手术治疗,术前利用计算机软件评估肝脏肿瘤患者的肿瘤体积,手术医师可直观、准确地发现这些肝内脉管结构及其解剖变异,明确肝脏肿瘤、血管之间的解剖结构,但肿瘤过大及毗邻血管受压导致血管在CT中难以呈现、难以获取足够清晰准确的薄层CT扫描结果等因素的存在,三维可视化结果不可避免地存在异质性,帮助医生进行临床决策仍然是一个主要挑战[41]。未来仍需要临床医师进行大量研究及实践,提出统一化标准,促进肝胆外科的发展。

6. 结语

肝再生是由多种细胞因子以及信号通路共同调控的结果。近年来,随着外科手术技术和影像学方法的不断发展,肝脏占位性病变患者拥有了更多的可选择方案,但手术切除仍然是主要的治疗方案。三维可视化的运用,提高了手术精准度,但前者缺乏统一的标准,仍然是一个主要挑战。未来仍需要临床医师进行大量研究及实践,提出统一化标准,促进肝胆外科的发展。影响肝切除术后肝再生的因素大多是基于动物试验开展的,需要大量临床数据进一步研究,未来可以利用影响因素构建对肝再生的预测模型,评估肝再生能力,优化肝切除手术方案,提高了手术效率,降低术后发生肝脏衰竭的可能性,提高患者的预后情况,促进肝胆外科疾病的诊疗水平发展。

参考文献

- [1] 李嘉兴,李明意. 肝脏再生动物模型研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(23): 4629-4633.
- [2] Lara, C., Hannah, E., Meritxell, H., *et al.* (2021) Liver Regeneration and Inflammation: From Fundamental Science to Clinical Applications. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **22**, 608-624. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00373-7>
- [3] 马凯琪, 薛焕洲, 申权, 等. 联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(4): 414-416.
- [4] Tahereh, F., Fatemeh, A., Fariborze, M., *et al.* (2020) Effects of Intraperitoneal Injection of Magnetic Graphene Oxide on the Improvement of Acute Liver Injury Induced by CCl₄. *Biomaterials Research*, **24**, 14. <https://doi.org/10.1186/s40824-020-00192-5>
- [5] Kiseleva, Y.V., Antonyan, S.Z., Zharikova, T.S., *et al.* (2021) Molecular Pathways of Liver Regeneration: A Comprehensive Review. *World Journal of Hepatology*, **13**, 270-290. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i3.270>
- [6] Heise, D., Bednarsch, J., Kroh, A., Schipper, S., Eickhoff, R., Lang, S., Neumann, U. and Ulmer, F. (2021) Operative Time, Age, and Serum Albumin Predict Surgical Morbidity after Laparoscopic Liver Surgery. *Surgical Innovation*, **28**, 714-722. <https://doi.org/10.1177/1553350621991223>
- [7] Russolillo, N., Ratti, F., Viganò, L., *et al.* (2015) The Influence of Aging on Hepatic Regeneration and Early Outcome after Portal Vein Occlusion: A Case-Control Study. *Annals of Surgical Oncology*, **22**, 4046-4051. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4478-3>
- [8] Alexander, W., Eric, H., Vered, G., *et al.* (2009) p21 Is Required for Dextrose-Mediated Inhibition of Mouse Liver Regeneration. *Hepatology*, **50**, 207-215. <https://doi.org/10.1002/hep.22979>
- [9] Antonios, M.G., Neda, A., Stefan, B., *et al.* (2016) Impact of Perioperative Phosphorus and Glucose Levels on Liver Regeneration and Long-Term Outcomes after Major Liver Resection. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **20**, 1305-1316. <https://doi.org/10.1007/s11605-016-3147-6>
- [10] Zhang, B.H., Wei, G., Li, R., *et al.* (2017) n-3 Fatty Acid-Based Parenteral Nutrition Improves Postoperative Recovery for Cirrhotic Patients with Liver Cancer: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Clinical Nutrition*, **36**, 1239-1244. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.08.002>
- [11] Peng, Y.-C., Zhao, X.-H., Zeng, C.-F., *et al.* (2022) Klebsiella Integrated Omics Analysis: The Relationship between Significantly Increased Post-Hepatectomy and Decreased Hub-Metabolite 3-methyl-2-oxobutanoic Acid Is Associated with Induced Liver Failure. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **13**, 326-343. <https://doi.org/10.21037/jgo-21-906>
- [12] 林建华, 洪重, 周斌. 亮氨酸对大鼠肝部分切除术后肝再生的影响[J]. 温州医科大学学报, 2019, 49(10): 753-755+759.
- [13] Jo, H.-S., Han, J.H., Choi, Y.Y., *et al.* (2021) The Beneficial Impacts of Splanchnic Vasoactive Agents on Hepatic

- Functional Recovery in Massive Hepatectomy Porcine Model. *The Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, **10**, 325-336. <https://doi.org/10.21037/hbsn.2019.11.31>
- [14] Ye, J., Liu, Z. and Xu, X. (2021) Effects of Terlipressin and Somatostatin on Liver Function after Major Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Asian Journal of Surgery*, **44**, 1016-1018. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2021.04.042>
- [15] Garnol, T., Kucera, O., Stanková, P., et al. (2016) Does Simple Steatosis Affect Liver Regeneration after Partial Hepatectomy in Rats? *Acta Medica*, **59**, 35-42. <https://doi.org/10.14712/18059694.2016.87>
- [16] Sydor, S., Gu, Y., Schlattjan, M., et al. (2013) Steatosis does Not Impair Liver Regeneration after Partial Hepatectomy. *Laboratory Investigation*, **93**, 20-30. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2012.142>
- [17] Inoue, Y., Fujii, K., Ishii, M., et al. (2018) Volumetric and Functional Regeneration of Remnant Liver after Hepatectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **23**, 914-921. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3985-5>
- [18] Pagano, D. and Gruttadauria, S. (2014) Impact of Future Remnant Liver Volume on Post-Hepatectomy Regeneration in Non-Cirrhotic Livers. *Frontiers in Surgery*, **1**, Article No. 10. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2014.00010>
- [19] Nagasue, N. (1987) Human Liver Regeneration after Major Hepatic Resection. *Annals of Surgery*, **206**, 30-39. <https://doi.org/10.1097/00000658-198707000-00005>
- [20] Suárez-Cuenca Juan, A., et al. (2008) Partial Hepatectomy-Induced Regeneration Accelerates Reversion of Liver Fibrosis Involving Participation of Hepatic Stellate Cells. *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*, **233**, 827-839. <https://doi.org/10.3181/0709-RM-247>
- [21] 杜波, 王志旭, 吴泓. ICG 荧光染色在 HCC 伴肝硬化腹腔镜解剖性切除术中的应用[J]. 中南医学科学杂志, 2021, 49(5): 555-558.
- [22] Lang, H., Baumgart, J. and Mittler, J. (2020) Associated Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS) Registry: What Have We Learned? *Gut Liver*, **14**, 699-706. <https://doi.org/10.5009/gnl19233>
- [23] Sandström, P., Røsok, B., Sparrelid, E., et al. (2018) ALPPS Improves Resectability Compared with Conventional Two-Stage Hepatectomy in Patients with Advanced Colorectal Liver Metastasis: Results from a Scandinavian Multi-center Randomized Controlled Trial (LIGRO Trial). *Annals of Surgery*, **267**, 833-840. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002511>
- [24] Taku, A. and Keiichi, K. (2016) Preoperative Portal Vein Embolization for Hepatocellular Carcinoma: Consensus and Controversy. *World Journal of Hepatology*, **8**, 439-445. <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i9.439>
- [25] Yamada, S., Morine, Y., Imura, S., et al. (2016) Liver Regeneration after Splenectomy in Patients with Liver Cirrhosis. *Hepatology Research*, **46**, 443-449. <https://doi.org/10.1111/hepr.12573>
- [26] Athanasiou, A., Spartalis, E., Hennessy, M., et al. (2018) Effects of Terlipressin versus Splenectomy on Liver Regeneration after Partial Hepatectomy in Rats: What We Know So Far? *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **17**, 91-92. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2018.01.003>
- [27] 王建雄, 魏奉贤, 谢文强, 等. 脾切除对肝硬化门静脉高压脾功能亢进患者影响的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(1): 123-131.
- [28] Liu, M. and Chen, P. (2017) Proliferation-Inhibiting Pathways in Liver Regeneration (Review). *Molecular Medicine Reports*, **16**, 23-35. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6613>
- [29] Iacono, C., Ruzzenente, A., Campagnaro, T., et al. (2013) Role of Preoperative Biliary Drainage in Jaundiced Patients Who Are Candidates for Pancreatoduodenectomy or Hepatic Resection: Highlights and Drawbacks. *Annals of Surgery*, **257**, 191-204. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31826f4b0e>
- [30] Olthof, P.B., Wiggers, J.K., Groot Koerkamp, B., et al. (2017) Postoperative Liver Failure Risk Score: Identifying Patients with Resectable Perihilar Cholangiocarcinoma Who Can Benefit from Portal Vein Embolization. *Journal of the American College of Surgeons*, **225**, 387-394. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.06.007>
- [31] Quétier, I., Brezillon, N., Duriez, M., et al. (2013) Hepatitis B Virus HBx Protein Impairs Liver Regeneration through Enhanced Expression of IL-6 in Transgenic Mice. *Journal of Hepatology*, **59**, 285-291. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.021>
- [32] Liang, C., Takahashi, K., Furuya, K., et al. (2021) Platelets Stimulate Liver Regeneration in a Rat Model of Partial Liver Transplantation. *Liver Transplantation*, **27**, 719-734. <https://doi.org/10.1002/lt.25962>
- [33] Yamazaki, S., Takayama, T., Mitsuka, Y., et al. (2020) Platelet Recovery Correlates Parenchymal Volume Recovery after Liver Resection. *Hepatology Research*, **50**, 620-628. <https://doi.org/10.1111/hepr.13488>
- [34] Inoue, Y., Fujii, K., Ishii, M., et al. (2018) The Relationship between Postoperative Chemotherapy and Remnant Liver Regeneration and Outcomes after Hepatectomy for Colorectal Liver Metastasis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **23**, 1973-1983. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3952-1>
- [35] Valverde, A., Ciria, R., Caballero-Villarraso, J., et al. (2019) Bevacizumab Allows Preservation of Liver Function and

-
- its Regenerative Capacity after Major Hepatectomy. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **19**, 1388-1398. <https://doi.org/10.2174/1871520619666190417162409>
- [36] Bednarsch, J., Blüthner, E., Malinowski, M., *et al.* (2016) Regeneration of Liver Function Capacity after Partial Liver Resection Is Impaired in Case of Postoperative Bile Leakage. *World Journal of Surgery*, **40**, 2221-2228. <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3524-z>
- [37] Lederer, A., Seehofer, D., Schirmeier, A., *et al.* (2013) Postoperative Bile Leakage Inhibits Liver Regeneration after 70% Hepatectomy in Rats. *Journal of Investigative Surgery*, **26**, 36-45. <https://doi.org/10.3109/08941939.2012.691603>
- [38] Ibis, C., Asenov, Y., Akin, M., *et al.* (2017) Factors Affecting Liver Regeneration in Living Donors after Hepatectomy. *Medical Science Monitor*, **23**, 5986-5993. <https://doi.org/10.12659/MSM.908136>
- [39] Inoue, Y., Ishii, M., Fujii, K., *et al.* (2022) Volumetric and Functional Regeneration of Remnant Liver with Massive Ascites after Hepatectomy. *The American Surgeon*, **88**, 1369-1373. <https://doi.org/10.1177/0003134820947392>
- [40] Fang, C.H., An, J., Bruno, A., *et al.* (2020) Consensus Recommendations of Three-Dimensional Visualization for Diagnosis and Management of Liver Diseases. *Hepatology International*, **14**, 437-453. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10052-y>
- [41] Nakayama, K., Oshiro, Y., Miyamoto, R., *et al.* (2017) The Effect of Three-Dimensional Preoperative Simulation on Liver Surgery. *World Journal of Surgery*, **41**, 1840-1847. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-3933-7>