

吲哚青绿在腹腔镜下肝切除临床价值分析

郑 鹏¹, 韩从辉^{2*}, 郑文龙², 倪忠鹏², 杨怀亮²

¹蚌埠医学院附属徐州市中心医院, 江苏 徐州

²徐州市中心医院, 江苏 徐州

Email: hanchdoctor@qq.com, 584607674@qq.com

收稿日期: 2021年1月23日; 录用日期: 2021年2月7日; 发布日期: 2021年2月26日

摘 要

随着精准肝切除理念在肝胆外科临床治疗中的推广, 腹腔镜肝切除成为肝肿瘤的重要治疗手段, 吲哚菁绿荧光融合影像技术是在肝肿瘤手术中得到广泛认可的一种新兴成像技术, 在肝切除术中展现出较好的临床治疗效果和使用价值。

关键词

吲哚菁绿, 腹腔镜肝切除术, 荧光染色

To Analyze the Clinical Value of Laparoscope Hepatectomy with Indocyanine Green

Peng Zheng¹, Conghui Han^{2*}, Wenlong Zheng², Zhongpeng Ni², Huailiang Yang²

¹Xuzhou Central Hospital Affiliated to Bengbu Medical College, Xuzhou Jinagsu

²Xuzhou Central Hospital, Xuzhou Jinagsu

Email: hanchdoctor@qq.com, 584607674@qq.com

Received: Jan. 23rd, 2021; accepted: Feb. 7th, 2021; published: Feb. 26th, 2021

Abstract

With the popularization of the concept of precise hepatectomy, laparoscopic hepatectomy has become an important treatment for primary liver cancer. Indocyanine green (ICG) fluorescence fusion imaging is a new and widely accepted imaging technique in Hepatoma surgery, which shows good clinical effect and application prospect.

*通讯作者。

文章引用: 郑鹏, 韩从辉, 郑文龙, 倪忠鹏, 杨怀亮. 吲哚菁绿在腹腔镜下肝切除临床价值分析[J]. 临床医学进展, 2021, 11(2): 773-779. DOI: [10.12677/acm.2021.112110](https://doi.org/10.12677/acm.2021.112110)

Keywords

Indocyanine Green, Laparoscope Hepatectomy, Fluorescence Staining

Copyright © 2021 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. 前言

原发性肝癌(primary hepatocellular carcinoma, PHC)是世界范围内恶性肿瘤的主要死因之一[1], 其中肝细胞癌为原发性肝癌最常见的类型[2], 临床上主要采取肝切除为主的综合性临床治疗方案。随着精准肝切除理念在肝胆外科临床治疗中的推广, 腹腔镜手术逐渐成为主流, 但是腹腔镜手术过程中对肝肿瘤大小的评估及其边界的界定仍然是手术面临的一大短板。虽然 CT、MRI 等手段在肝癌的术前诊断和切除边界界定方面已经发展得相当成熟, 但是在手术中将二维的平面图像转换成立体的肝脏结构对术者来说具有一定的挑战难度。虽然术中超声在术中对肿瘤定位效果非常明显, 但是不能持续提供可视化影像成了其一大弊端。近些年研究发现, 吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)荧光染色在肝切除手术中是一种安全、便捷、有效的提高肝脏解剖结构可视化的方法[3]。

2. ICG 的成像原理及临床发展史

吲哚菁绿是一种具有荧光染料特性的有机阴离子, 在近红外光照射下(750~810 nm) [4], 能与血清蛋白结合发出蓝色荧光, 发出的荧光仅能穿透大约 5~10 mm 的结缔组织[5], 在 840 nm 处达到峰值, 在峰值处几乎不被血红蛋白和水吸收, 但能被正常肝组织快速吸收并迅速经胆汁排泄, 且无需进行生物转化或肠肝循环[6]。但是在肝脏肿瘤或者肝硬化结节中, 胆道对 ICG 的排泄功能明显降低, 导致 ICG 在病变组织中长时间滞留, 构成肿瘤组织荧光显像的基础。

目前吲哚菁绿荧光影像技术(indocyanine green fluorescence imaging, ICG-FI)在临床中应用了近 60 年, 在淋巴结活检、肿瘤定位、神经外科、视网膜血管造影、心脏外科、精准肝切除等众多领域广泛应用[7] [8] [9] [10]。然而在肝胆方向手术中却很少有人关注 ICG 的应用, 可能与 ICG 一直被用来评估肝功能和肝脏有效血流量有一定关联。

直到 2006 年, 日本外科医生使用 ICG-FI 进行了肝脏和胆管内部结构的可视化研究[11]。Ishizawa 研究小组于 20 年前首次公开报道了在肝癌切除术中利用 ICG 荧光进行实时导航[12]。2010 年以后随着 ICG 荧光图像与腹腔镜图像融合技术的发展, 使术中荧光图像与腹腔镜正常(白光)图像呈现在同一屏幕上, 使目标肝段的显影更加清晰, 肝脏的解剖切除更加精确[13]。

3. ICG 分子在腹腔镜肝切除中的应用

3.1. 目前临床上肝肿瘤的定位

在进行肝肿瘤切除时, 手术切除范围是对评估手术成败的重中之重。如果术中切除病灶范围过少, 导致肿瘤组织残余, 无法达到根治的效果; 如果病灶的切除的范围过多, 会进一步加重肝脏损伤, 影响患者的预后。以往学者认为肝肿瘤的理想切除范围是距离肿瘤边界 2 cm 左右。但是一些巨大的肝肿瘤按照这个标准进行切除后, 肝脏的功能几乎被完全破坏, 该标准无法适用[14]。所以有学者提出在保证

切缘阴性的前提下,最大限度的保留正常肝组织,提高手术的安全性及患者的生活质量。因此对肿瘤边界的精准识别成为手术的核心。主要通过CT、磁共振、超声等影像学手段。但是上述检查手段针对于1 cm以下的病灶检出率不满意,严重影响手术方案的制定。通过术前静脉注射吲哚菁绿,影像采集系统可以识别出直径小于1 cm的原发病灶及肝转移癌[15],手术过程中利用吲哚菁绿进行实时成像,对于肿瘤边界的界定具有重大意义。

3.2. 显影模式

由于分化程度不同的肝癌细胞对ICG摄取能力不同,肿瘤的荧光模式分为均匀性荧光、部分荧光、边缘性荧光,可以根据显影模式对肿瘤的恶性程度初步评估。均匀性荧光常见于大多数分化程度较高的肝肿瘤[16],中度分化肝肿瘤主要为部分荧光,而低分化HCC或转移性病灶则为边缘性荧光[17],而在其他部位的恶性病灶(例如胃癌、结肠癌等)转移至肝脏形成的继发性病灶,转移灶较小时可出现较好的绿色荧光,但当转移灶体积比较大时,因转移灶自身不出现荧光而呈现出环状荧光图像[18]。荧光模式也与HBV感染、肿瘤的直径和血管浸润的范围等有关[16]。根据肿瘤的荧光模式能对肝癌的分化程度及病理类型进行一个初步评估,有利于治疗方案的制定。一些学者也证实了手术区域周围的绿色荧光并不全是肿瘤组织,也可能是被病灶压迫的正常肝实质,ICG呈现的边界反比病灶的边界要宽[19]。

3.3. 染色方法

目前临床上应用解剖性肝切除的荧光染色方法包括正向染法和反向染法[20]。(1)正向染色法:借助影像学手段(例如术中超声等)识别目标肝段肝蒂的门静脉分支,将ICG经门静脉分支注入对预切除肝段或肝叶进行荧光显影。正向染色法荧光显影更加清晰,同时操作难度系数也相对较高,成功的难点在于目标肝蒂的识别和精确穿刺。具有较少肝蒂(1~2支)供应的肝段或亚肝段染色常采用正染法。目前多应用于右肝的解剖性肝段切除或者因粘连较重无法通过肝外解剖阻断肝段的患者。(2)反向染色法:借助Glisson蒂鞘外解剖的方法找到目标肝蒂并将其阻断后,通过向外周静脉注射ICG行目标肝段以外肝组织的染色,相对正染法其操作简单便捷但荧光显影较弱,也常因肝内门脉交通支的存在导致荧光渗入目标肝段而造成染色失败[3]。反染法一般适用于体积较大的联合目标肝段或半肝切除,染色时间一般可持续4~6小时,术后可以直接对操作断面进行检测是否存在胆漏的问题,有效避免了二次胆囊管穿刺风险[21][22],但需特别注意的是正常肝组织的荧光会掩盖肝组织深部的肿瘤。因此,肝实质内的肿瘤无法采用反向染色进行辨认。

Glisson蒂鞘外剖解的方法是在目标肝蒂彻底显露后利用Endo-GIA或血管直接进Glisson蒂横断,操作难度较低。但是在存在变异管道的情况下更容易误伤周围管道,术前应通过影像学检查来判断肝Glisson系统有无变异。在腹腔镜下,除了S3、S4b、S6肝段,其余肝段肝蒂解离难度较高。必要时目标肝段可通过阻断其周围肝段的肝蒂来显示。目前应用较多的是:肝叶切除、半肝切除、中肝(S4, S5, S8)切除、S3切除等[23]。ICG荧光染色的效果除了与染色方法有关,还与ICG的剂量和给药时间相关,但是目前并没有统一的标准。

3.4. 给药方式

根据给药时间不同可以分为术前给药和术中给药两种方式,(1)术前给药:术前通过静脉注射ICG,正常肝组织可在5~10分钟内出现均匀的荧光显影,注射后20~24 h内彻底清除ICG[24],手术时正常肝组织中ICG已经被清除,荧光消失,而病灶内仍有ICG滞留,因而出现清晰的荧光显影。大多数研究表明,在手术前1~14 d通过静脉注入ICG,术中可见肿瘤组织荧光显影,可应用于辨认肝脏病灶边界[25]。

(2) 术中给药: 通过剖解第一肝门或借助术中超声向目标肝蒂的门静脉内注入 ICG, 从而对目标肝段进行正向染色, 在病灶边界呈现出清晰、准确的绿色荧光界线, 有利于病灶边界的界定。在术中也可通过分离肝实质或剖解第一肝门的方法来阻断预切除肝段血液供应后, 通过静脉注射 ICG 完成术中预切除肝段的反向染色。

3.5. 注意事项及局限性

ICG 因为其独特的分子构成在使用生理盐水或其他溶液配制溶液时, 会导致 ICG 分子间相互聚集, 临床 ICG 的配制首选灭菌的注射用水[26]。配置好的 ICG 溶液稳定性降低, 使用时间不超过 10 小时[27]。目前 ICG 主要副作用表现为过敏反应(休克、发热等), 但是发生的概率低于万分之一, 但是远比传统染色剂(美蓝等)安全系数高, 且不良反应发生率低[28], 临床应用中碘过敏的患者禁止使用。

3.6. ICG 荧光的捕获方法

(1) 荧光成像系统包括近红外摄像头、激光激发器以及显示屏三部分。(2) 手术过程中游离和显露肝脏后, 将红外摄像机探头放在距离探测部位 10~15 cm 进行扫描。(3) 操作医生可通过手柄按钮自由切换正常模式(白光)、黑白荧光和绿色荧光三种模式。

3.7. ICG 荧光成像系统识别肝段的是否成功

(1) 肝表面的观察: 当荧光区和非荧光区之间的分界与通过钳夹门脉肝蒂观察到的缺血区分界一致时, ICG 荧光成像系统识别肝段被认为是成功的; (2) 肝实质切除以荧光区和非荧光区为界, 假设荧光区为肝段边界, 我们通过回顾术后的录像, 将肝实质切除的时间分为三个相等的间隔, 并在每个间隔对肝段边界的识别进行评估。当我们在超过两个间隔的实质切除中能够识别 80%以上的肝段时, 我们认为肝段的识别是成功的[29]。

4. ICG-FI 在解剖性肝切除术中的应用价值及局限

有部分学者认为 HCC 在肝脏中的生长过程中会侵袭门静脉及其分支, 顺着门静脉血流方向在肝内肝外转移, 这是肝癌术后再次复发的主要原因, 然而进行解剖性肝切除术是以门静脉为主的 Glissonean 蒂供血范围以及肝静脉引流区域为剖解边界, 彻底清除肝内微小转移灶, 最大限度地保留正常肝脏组织, 以维持肝脏的正常功能[30]。解剖性肝段切除术是根据肝脏解剖结构和功能单位进行目标肝段切除的手术方法, 术后可获得较好的手术切缘及预后[31]。

传统识别目标肝段常用的方法有经门静脉穿刺注射美蓝染色或者根据阻断相应入肝血流后出现的缺血线两种方法, 但是对目标肝段识别的精确性较差, 难以界定肝脏的三维结构, 且持续时间较短, 难以作为手术提供清晰而持久的“实时导航”, 增加了病灶切缘阳性的风险[32]。有学者主张将 ICG 经门静脉注射进行导航, 术中可获得肝表面及其实质内确切持久的三维立体荧光染色[7], 解决了美蓝染色时间短以及因肝脏表面粘连或肝硬化造成的缺血线辨识度低, 有利于肝断面胆漏的检出, 有效避免了二次胆管穿刺风险, 且无须阻断肝动脉[13], 但是荧光信号仅能穿透 10 mm 的组织, 对肝包膜下的肿瘤敏感度高, 识别深部肿瘤的敏感性低。近年来 ICG-FI 不仅能够清晰呈现出肝实质表面肝段分界线, 还能稳定而持久提供一个肝段面间的不规则荧光图形, 在肝肿瘤手术切除过程中, 能够使术者更直观、更精准地判断肝实质内部立体结构[33] [34]。此外还可以利用 ICG 体内代谢特征, 可以清晰高效的检测是否存在胆漏及遗漏的病灶。

ICG 染色对肝癌病灶具有非常敏锐的洞察能力, 比术中触诊、术中超声、MRI 等具有更高的敏感性, 特别是在寻找微小病灶中具有独到的价值, 有时能发现 2 mm 的病灶[35]。而肝癌治疗的关键思路就是早

发现、早治疗。研究表明, ICG 发出的荧光仅能穿透的组织深度 < 10 mm, 存在技术上的限制, 对于位置较深的 HCC 无法进行识别, 联合术前三维重建和术中超声可以一定程度上解决这一短板[36]。可以实现术中实时成像, 弥补腹腔镜下触觉和视觉的缺失, 且不受组织焦痂的影响, 术中可以通过调整手术切除平面对病灶切除范围进行精准界定, 减少术中盲目操作对患者带来的损伤, 这种联合方式在“精准肝切除”中展现出广阔的应用前景。

ICG 荧光显像的假阳性率可高达 40% [16], 例如患者伴有不同程度的肝硬化、炎症增生、肝实质表面微小囊肿、FNH (Focal Nodular Hyperplasia)等也可在术中出现假阳性[37], 可能与术前化疗导致的肝功能减退有关, 因此需要对术中新发现的病灶进行评估判断, 必要时通过术中冰冻检查确定病灶的性质。可以通过调整 ICG 的剂量和适当延长注射 ICG 与手术之间的时间间隔, 降低假阳性率。肝脏的变异交通支相对较多, 存在少量 ICG 在注入门静脉分支进入体循环导致 ICG 染色失败[3]。

由于 ICG 分子在人体内的代谢特征, 导致 ICG 在肿瘤组织和非肿瘤的病变肝组织中都出现聚集, 易出现假阳性的情况。所以有学者提出是否能找到一种与 ICG 结合的特定靶向探针, 使 ICG 能够在肿瘤组织中聚集能力增强, 而在非肿瘤组织中聚集性差, 提高 ICG 对肿瘤组织的专项识别能力[38], 有利于手术向更加精准、根治的方向靠近。

5. 总结和未来展望

随着精准肝切除时代的到来和病人对预后期待值的提高, ICG 在腹腔镜解剖性肝切除术中受到越来越广泛的重视。ICG 分子在肝肿瘤定位方面展现出巨大的临床应用前景, 但是目前检测仪器对深部病灶无法检测, 相信在不久的将来通过不断地优化升级腹腔镜器械、染色方式和光学仪器进行不断地优化, 将会摆脱这一弊端。随着吲哚青绿荧光腹腔镜融合显影技术的进一步发展, 这将成为肝肿瘤手术过程中的一种首选导航工具。

参考文献

- [1] Petrick, J.L., Braunlin, M., Laversanne, M., *et al.* (2016) International Trends in Liver Cancer Incidence, Overall and by Histologic Subtype, 1978-2007. *International Journal of Cancer*, **139**, 1534-1545. <https://doi.org/10.1002/ijc.30211>
- [2] Sartorius, K., Sartorius, B., Aldous, C., *et al.* (2015) Global and Country Underestimation of Hepatocellular Carcinoma (HCC) in 2012 and Its Implications. *Cancer Epidemiology*, **39**, 284-290. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.04.006>
- [3] Majlesara, A., Golriz, M., Hafezi, M., *et al.* (2017) Indocyanine Green Fluorescence Imaging in Hepatobiliary Surgery. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **17**, 208-215. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2016.12.005>
- [4] Landsman, M.L., Kwant, G., Mook, G.A., *et al.* (1976) Light-Absorbing Properties, Stability, and Spectral Stabilization of Indocyanine Green. *Journal of Applied Physiology*, **40**, 575-583. <https://doi.org/10.1152/jap.1976.40.4.575>
- [5] Kitai, T., Inomoto, T., Miwa, M., *et al.* (2005) Fluorescence Navigation with Indocyanine Green for Detecting Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer. *Breast Cancer*, **12**, 211-215. <https://doi.org/10.2325/jbcs.12.211>
- [6] de Graaf, W., Bennink, R.J., Vetelainen, R., *et al.* (2010) Nuclear Imaging Techniques for the Assessment of Hepatic Function in Liver Surgery and Transplantation. *The Journal of Nuclear Medicine*, **51**, 742-752. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.069435>
- [7] Zhang, Y.M., Shi, R., Hou, J.C., *et al.* (2017) Liver Tumor Boundaries Identified Intraoperatively Using Real-Time Indocyanine Green Fluorescence Imaging. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **143**, 51-58. <https://doi.org/10.1007/s00432-016-2267-4>
- [8] Doi, N., Izaki, T., Miyake, S., *et al.* (2019) Intraoperative Evaluation of Blood Flow for Soft Tissues in Orthopaedic surgery Using Indocyanine Green Fluorescence Angiography: A Pilot Study. *Bone & Joint Research*, **8**, 118-125. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.83.BJR-2018-0151.R1>
- [9] Vermersch, C., Raia-Barjat, T., Chapelle, C., *et al.* (2019) Randomized Comparison between Indocyanine Green Fluorescence plus (99m) Technetium and (99m) Technetium Alone Methods for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 6943. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43473-3>
- [10] Hiwatashi, K., Okumura, H., Setoyama, T., *et al.* (2018) Evaluation of Laparoscopic Cholecystectomy Using Indocya-

- nine Green Cholangiography Including Cholecystitis: A retrospective Study. *Medicine (Baltimore)*, **97**, e11654. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011654>
- [11] Kubota, K., Kita, J., Shimoda, M., *et al.* (2006) Intraoperative Assessment of Reconstructed Vessels in Living-Donor Liver Transplantation, Using a Novel Fluorescence Imaging Technique. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, **13**, 100-104. <https://doi.org/10.1007/s00534-005-1014-z>
- [12] Ishizawa, T., Fukushima, N., Shibahara, J., *et al.* (2009) Real-Time Identification of Liver Cancers by Using Indocyanine Green Fluorescent Imaging. *Cancer*, **115**, 2491-2504. <https://doi.org/10.1002/cncr.24291>
- [13] Inoue, Y., Arita, J., Sakamoto, T., *et al.* (2015) Anatomical Liver Resections Guided by 3-Dimensional Parenchymal Staining Using Fusion Indocyanine Green Fluorescence Imaging. *Annals of Surgery*, **262**, 105-111. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000775>
- [14] 张雅敏, 侯建存, 史源, 等. 吲哚菁绿荧光光显像技术在术中确定肝脏肿瘤边界的应用[J]. 中华肝胆外科杂志, 2016, 22(7): 487-488.
- [15] Guan, T., Shang, W., Li, H., *et al.* (2017) From Detection to Resection: Photoacoustic Tomography and Surgery Guidance with Indocyanine Green Loaded Gold Nanorod@liposome Core-Shell Nanoparticles in Liver Cancer. *Bioconjugate Chemistry*, **28**, 1221-1228. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.7b00065>
- [16] Ishizawa, T., Masuda, K., Urano, Y., *et al.* (2014) Mechanistic Background and Clinical Applications of Indocyanine Green Fluorescence Imaging of Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, **21**, 440-448. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3360-4>
- [17] Kaibori, M., Matsui, K., Ishizaki, M., *et al.* (2016) Evaluation of Fluorescence Imaging with Indocyanine Green in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Imaging*, **16**, 6. <https://doi.org/10.1186/s40644-016-0064-6>
- [18] 张中林. 吲哚菁绿荧光光成像在腹腔镜肝脏外科手术中的应用[J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25(2): 81-86.
- [19] Zhou, Y., Lin, Y., Jin, H., *et al.* (2019) Real-Time Navigation Guidance Using Fusion Indocyanine Green Fluorescence Imaging in Laparoscopic Non-Anatomical Hepatectomy of Hepatocellular Carcinomas at Segments 6, 7, or 8 (with Videos). *Medical Science Monitor*, **25**, 1512-1517. <https://doi.org/10.12659/MSM.914070>
- [20] Ishizawa, T., Zuker, N.B., Kokudo, N., *et al.* (2012) Positive and Negative Staining of Hepatic Segments by Use of Fluorescent Imaging Techniques during Laparoscopic Hepatectomy. *The Archives of Surgery*, **147**, 393-394. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2012.59>
- [21] Kaibori, M., Kon, M., Kitawaki, T., *et al.* (2017) Comparison of Anatomic and Non-Anatomic Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, **24**, 616-626. <https://doi.org/10.1002/jhbp.502>
- [22] Diana, M., Usmaan, H., Legner, A., *et al.* (2016) Novel Laparoscopic Narrow Band Imaging for Real-Time Detection of Bile Leak during Hepatectomy: Proof of the Concept in a Porcine Model. *Surgical Endoscopy*, **30**, 3128-3132. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4569-z>
- [23] 刘景丰, 黄尧, 曾永毅, 等. 腹腔镜解剖性肝切除手术切面确定原则[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2019, 13(3): 220-223.
- [24] Zarrinpar, A., Dutson, E.P., Mobley, C., *et al.* (2016) Intraoperative Laparoscopic Near-Infrared Fluorescence Cholangiography to Facilitate Anatomical Identification: When to Give Indocyanine Green and How Much. *Surgical Innovation*, **23**, 360-365. <https://doi.org/10.1177/1553350616637671>
- [25] Nakaseko, Y., Ishizawa, T. and Saiura, A. (2018) Fluorescence-Guided Surgery for Liver Tumors. *Journal of Surgical Oncology*, **118**, 324-331. <https://doi.org/10.1002/jso.25128>
- [26] Desmettre, T., Devoisselle, J.M. and Mordon, S. (2000) Fluorescence Properties and Metabolic Features of Indocyanine Green (ICG) as Related to Angiography. *Survey of Ophthalmology*, **45**, 15-27. [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(00\)00123-5](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(00)00123-5)
- [27] Alander, J.T., Kaartinen, I., Laakso, A., *et al.* (2012) A Review of Indocyanine Green Fluorescent Imaging in Surgery. *International Journal of Biomedical Imaging*, **2012**, Article ID: 940585. <https://doi.org/10.1155/2012/940585>
- [28] Speich, R., Saesseli, B., Hoffmann, U., Neffel, K.A. and Reichen, J. (1988) Anaphylactoid Reactions after Indocyanine-Green Administration. *Annals of Internal Medicine*, **109**, 345-346. https://doi.org/10.7326/0003-4819-109-4-345_2
- [29] Gon, H., Komatsu, S., Murakami, S., *et al.* (2019) Real-Time Navigation during Hepatectomy Using Fusion Indocyanine Green-Fluorescence Imaging: Protocol for a Prospective Cohort Study. *BMJ Open*, **9**, e030233. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030233>
- [30] Margonis, G.A., Buettner, S., Andreatos, N., *et al.* (2017) Anatomical Resections Improve Disease-Free Survival in Patients with KRAS-Mutated Colorectal Liver Metastases. *Annals of Surgery*, **266**, 641-649. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002367>

-
- [31] Ahn, K.S., Kang, K.J., Park, T.J., Kim, Y.H., Lim, T.J. and Kwon, J.H. (2013) Benefit of Systematic Segmentectomy of the Hepatocellular Carcinoma: Revisiting the Dye Injection Method for Various Portal Vein Branches. *Annals of Surgery*, **258**, 1014-1021. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318281eda3>
- [32] Yang, J., Tao, H.S., Cai, W., *et al.* (2018) Accuracy of Actual Resected Liver Volume in Anatomical Liver Resections Guided by 3-Dimensional Parenchymal Staining Using Fusion Indocyanine Green Fluorescence Imaging. *Journal of Surgical Oncology*, **118**, 1081-1087. <https://doi.org/10.1002/jso.25258>
- [33] Miyata, A., Ishizawa, T., Tani, K., *et al.* (2015) Reappraisal of a Dye-Staining Technique for Anatomic Hepatectomy by the Concomitant Use of Indocyanine Green Fluorescence Imaging. *Journal of the American College of Surgeons*, **221**, e27-e36. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.05.005>
- [34] 王宏光, 许寅喆, 陈明易, 卢实春. 吲哚菁绿荧光融合影像引导在腹腔镜解剖性肝切除术中的应用价值[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(4): 405-409.
- [35] Liu, Y., Zhao, Y.M., Akers, W., *et al.* (2013) First In-Human Intraoperative Imaging of HCC Using the Fluorescence Goggle System and Transarterial Delivery of Near-Infrared Fluorescent Imaging Agent: A Pilot Study. *Translational Research*, **162**, 324-331. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2013.05.002>
- [36] Abo, T., Nanashima, A., Tobinaga, S., *et al.* (2015) Usefulness of Intraoperative Diagnosis of Hepatic Tumors Located at the Liver Surface and Hepatic Segmental Visualization Using Indocyanine Green-Photodynamic Eye Imaging. *European Journal of Surgical Oncology*, **41**, 257-264. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.09.008>
- [37] Tanaka, T., Takatsuki, M., Hidaka, M., *et al.* (2014) Is a Fluorescence Navigation System with Indocyanine Green Effective Enough to Detect Liver Malignancies? *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, **21**, 199-204. <https://doi.org/10.1002/jhbp.17>
- [38] Chi, C., Du, Y., Ye, J., *et al.* (2014) Intraoperative Imaging-Guided Cancer Surgery: From Current Fluorescence Molecular Imaging Methods to Future Multi-Modality Imaging Technology. *Theranostics*, **4**, 1072-1084. <https://doi.org/10.7150/thno.9899>