

肝切除术前肝脏储备功能的评估及研究进展

刘洪恩, 任利*

青海大学附属医院肝胆胰外科, 青海 西宁

Email: 987962620@qq.com, *renliweimin_xn@126.com

收稿日期: 2021年8月17日; 录用日期: 2021年9月9日; 发布日期: 2021年9月18日

摘要

术后肝脏衰竭仍然是肝脏手术的主要并发症之一。肝功能的术前评价对于降低肝切除或肝移植术后的并发症至关重要。随着医疗技术的发展及精准肝脏切除理念的提出, 术前肝脏储备功能的评估显得越来越重要。目前应用于肝脏储备功能评估的各种方法主要包括血清学指标、临床评分系统(如Child-Pugh、MELD评分和白蛋白-胆红素(ALBI)评分)、动态定量检测肝脏清除功能(如吲哚菁绿清除试验)、CT容量评估等。目前针对评价肝功能的检查方法很多, 但是没有哪一种评估方法能够全面且精准有效地评价肝脏储备功能。因此, 需要结合多种检查方法以更加全面地评价肝脏储备功能。本文针对肝脏储备功能评估检查新近进展予以综述。

关键词

肝脏, 肝脏储备功能评估, 肝功能, 肝切除

Assessment and Research Progress of Liver Reserve Function before Hepatectomy

Hong'en Liu, Li Ren*

Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Email: 987962620@qq.com, *renliweimin_xn@126.com

Received: Aug. 17th, 2021; accepted: Sep. 9th, 2021; published: Sep. 18th, 2021

*通讯作者。

Abstract

Postoperative liver failure is still one of the main complications of liver surgery. Preoperative evaluation of liver function is critical to reducing complications after liver resection or liver transplantation. With the development of medical technology and the proposal of precise liver resection, the evaluation of preoperative liver reserves is more important. The various methods currently applied to the liver reserve functional assessment mainly include serological indicators, clinical scoring systems (such as Child-Pugh, MELD rating and albumin-bilirubin (ALBI) score), dynamic quantitative detection of liver clearance function (such as indocyanine green retention test), CT capacity assessment, etc. There are currently a lot of inspection methods for evaluating liver function, but no evaluation method can comprehensively and accurately evaluate liver reserves. Therefore, there is a need to combine a variety of inspection methods to the more comprehensive evaluation of liver reserves. This paper summarizes new progress on the evaluation of liver reserves.

Keywords

Liver, Liver Reserve Function Assessment, Liver Function, Hepatectomy

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. 引言

肝脏是人体内以代谢、排泄功能为主的最大的实质器官,负责一系列的功能变化,主要包括各种内、外源性物质的摄取、代谢、结合和排泄等重要作用。肝脏还参与机体的免疫功能,肝脏的网状内皮结构在吞噬作用中起作用,并且从门静脉血液中清除微生物和内毒素[1]。胆汁的分泌及排泄是肝脏的重要功能。肝脏在人体发育的不同时期、不同的疾病状态时,其承担的作用是不同的,如儿童时期有一定的造血功能、在骨髓造血功能减弱或不能满足人体需要时在肝脏则会有一定的造血能力。因为肝脏的功能是复杂多样的,所以目前尚没有任何一种检测方法可以包括以上肝脏功能储备的评估,而且没有任何一种方法可以准确地预测肝脏大部分切除术后或肝脏移植术后肝衰竭的危险性。随着医疗技术及精准外科的发展,肝脏手术成功率日益上升,但肝脏手术后肝功能衰竭仍是危及患者生命的主要并发症之一,肝功能衰竭在肝切除术后发生率约为1.2%~32%,而肝功能衰竭相关的死亡率则在0%~6.2% [2]。因此,寻找减少术后肝功能衰竭发生的预测方法,以提高肝切除术后长期生存率是急需解决的问题。

肝脏储备功能是肝脏耐受手术、创伤以及抗打击的额外潜能评估指标,即肝脏应对外界或自身打击时,肝脏在保证机体正常功能需求的前提下进行自我修复或再生的潜能。肝脏储备功能作为肝脏耐受手术、创伤以及抗打击的额外潜能评估指标,已在肝脏手术前安全性评估中发挥着越来越重要的作用。经验丰富的肝胆外科医生已经制定了选择标准,在避免或限制出现肝切并发症的前提下,行部分肝脏切除术。在某种程度上,这一决策过程需要得到临床分类系统的帮助,例如 Child-Pugh 分级和各种肝功能检查。尽管有这些工具,但对于一些临床医生而言,肝功能衰竭仍然是术后发病率和死亡率的重要原因,由于功能性残余肝脏体积的质与量不足等问题导致肝功能衰竭。部分肝脏切除术后肝脏功能在很大程度上取决于残余肝脏的数量和质量,而残余肝脏的质量与潜在的肝脏疾病成反比,如脂肪变性,肝硬化和

胆汁淤积。因此, 术前肝脏功能的储备评估对于肝切除患者术后的预后至关重要。

人们对肝功能测试, 包括血清学指标, 临床分级系统, 动态肝功能测试(基于时间的摄取或输注化合物的代谢能力), CT 容量评估等。但每一种方法都有其局限性, 并不能反映肝脏的全部功能及状态。“亚肝功能”及“后肝功能”概念的提出则可以进一步解释其局限性。肝脏的功能是复杂多样的, 亚肝功能是指目前尚没有办法进行评估的哪一部分肝功能(例: 不同时期肝脏功能的定量分析免疫作用等); 后肝功能是指肝脏因自身病变而导致机体其他组织、器官、靶腺功能轴的结构或功能的改变, 而进一步反映肝功能不全的症状或体征, 例腹水的形成则是众多因综合共同作用的结果, 肝性脑病亦如此。因此, 肝功能评估只能选择性肝脏的评估肝脏的某一部分功能, 且是肝脏切除手术患者的一个至关重要的工具。它不仅对评估患者的耐受切除能力很重要, 而且对个体患者所对应的适当的切除范围的选择也起到一定作用。这些因素是基于对足够切除边缘的要求与任何潜在肝功能损害的平衡。

2. 血清学指标

肝功能主要包括摄取、代谢、结合和排泄。严格地说, 血液中的酶, 包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和碱性磷酸酶(ALP), 都是肝脏损伤的指标。在健康人中, 这些酶的血液浓度相对较低, 但在肝细胞中浓度较高。在肝病患者和肝切除患者中, 这些酶由肝细胞释放到血流中, 因此, 这些酶的血液浓度增加。然而, 这些酶反映了肝脏损伤的程度, 不是残留的肝功能。

胆红素是血红蛋白的分解产物, 由肝脏产生。胆红素反映机体的摄取、结合和排泄功能, 是严重肝损伤和肝功能损害的特异性标志物。当红细胞降解时, 未结合胆红素被血红蛋白释放到血液中, 在那里它与血清白蛋白结合并被输送到肝脏。胆红素被肝细胞吸收, 在那里经历一系列代谢步骤, 将其转化为结合胆红素。结合胆红素随后通过小管膜排出到胆汁中。黄疸可能反映肝功能, 尽管非肝脏因素也会影响胆红素水平, 如被破坏的红细胞数量和胆管阻塞, 及一些食物的影响[3]。因为溶血会导致额外的血红蛋白释放到血液中, 所以胆红素的浓度会降低[4]。黄疸可能反映了肝功能, 但非肝性因素也会影响胆红素的水平, 如被破坏的红细胞数量和胆道阻塞[5]。因为溶血会导致额外的血红蛋白释放到血液中, 所以胆红素的浓度。胆总管梗阻会阻碍胆汁排泄, 使结合胆红素和非结合胆红素浓度显著升高。因此, 血浆胆红素浓度可能不是肝功能的完美生物标志物。

许多重要的蛋白质都是由肝脏合成的, 如白蛋白和凝血因子, 包括 V、VII、VIII、IX、X、XI 和 XII。因此, 这些蛋白的血浆浓度亦可以反映了肝脏的合成能力。肝脏的部分损伤或切除会减少肝脏合成这些蛋白质。血浆白蛋白浓度、凝血酶原时间和国际标准化比率(INR)是肝功能的指标。这些测试总是与动态测试和定量测试一起使用。

3. 临床评分系统

3.1. Child-Pugh 评分

Child-Pugh 评分系统最早于 1964 年提出, 最初用于预测肝硬化门静脉高压症手术治疗患者的预后。该评分系统包括五个简单参数: 有无脑病和腹水, 血清总胆红素和白蛋白浓度, 以及营养状态[6]。1973 年, Pugh 等人[7]对该系统进行了修改, 主要参数有: 肝性脑病和腹水、血清总胆红素、凝血酶原时间、白蛋白浓度。其参数基于常规实验室测试, 反映肝脏疾病的不同方面, 易于测量。Child-Pugh 评分可用于评估整体肝功能, 在选择肝癌和肝硬化患者进行切除或移植时特别有用[7]。根据总分, Child-Pugh 分数可分为 A、B 和 C 类。一般来说, 手术在 A 类患者中相对安全, 在 C 类患者中不推荐, 在 B 类受试者中有不同的结果。

Child-Pugh 分数的主要缺点是设计缺陷。该系统评估整体肝功能, 但不能指出安全清除的肝脏数量。

此外, 选择胆红素、白蛋白浓度和凝血酶原时间的临界点是因为它们易于记忆, 降低了 Child-Pugh 评分评估肝功能的准确性。此外, 由于每个评分都是几个参数的组合, 相同评分的患者的实际肝功能可能不同。此外, 用于计算 Child-Pugh 评分的参数容易受到外部因素的影响。最后, 在没有肝硬化的外科候选者中, 肝功能可能仅轻微或中度受损; 因此, 在这些患者中, Child-Pugh 评分可能无法预测术后肝功能障碍。

3.2. MELD 评分

Child-Pugh 评分的局限性导致了 MELD 的发展。MELD 评分最初用于评估接受经颈静脉肝内门体分流术的患者的生存率, 后来被修改用于评估接受手术的肝病患者。MELD 评分是血清胆红素、肌酐浓度、INR 和肝病病因的一个组合, 使用以下公式计算: $11.2 \times \text{Ln}(\text{INR}) + 9.57 \times \text{Ln}[\text{肌酐}(\text{mg/dL})] + 3.78 \times \text{Ln}[\text{胆红素}(\text{mg/dL})] + 6.43 \times (\text{病因: 胆汁淤积或酒精中毒为 } 0, \text{ 否则为 } 1)$, 得分四舍五入到最接近的整数[8]。

MELD 评分在预测等待肝移植患者 3 个月内死亡方面表现良好, 是预测终末期肝病患者死亡风险的可靠系统。应用该系统确定器官分配可降低肝移植候选者 15% 的死亡率[9]。在随后的临床应用中, 相同分数和不同血清钠浓度的患者的结果是不同的。因此在 2006 年, Biggins 等人[10]设计了 MELD Na 评分, 该评分可以更好地预测 9 个月内的死亡率。该分数使用以下公式计算: $\text{MELD-Na} = \text{MELD} + 1.59 \times [135 - \text{钠}(\text{mmol/L})]$ 。在血清钠浓度为 125 至 140 mmol/L 的患者中, 钠浓度降低 1 mmol/L 会增加 5% 的死亡风险[11], 也有一些改良的 MELD 公式被提出用于预测肝病的预后, 如综合 MELD (iMELD)、MELD 到钠 (MESO)、英国终末期肝病(UKELD)等[12] [13]。

MELD 可以预测终末期肝病患者的预后。然而, 它不能准确预测接受肝切除术患者的实际生存时间。目前, MELD 主要用于评估慢性肝病的严重程度和预后, 以及评估等待肝移植的患者[14]。

3.3. 白蛋白 - 胆红素(ALBI)评分

C-P 系统通常用于评估肝功能, 包括白蛋白、胆红素、PT/INR、腹水和肝性脑病等参数[15]。腹水和肝性脑病是主观参数, 由临床医生判断。此外, C-P 系统用于肝功能客观评估的另一个缺点是腹水和肝性脑病可以通过药物治疗得到改善。而 MELD 评分在预测等待肝移植患者 3 个月内死亡方面表现良好, 是预测终末期肝病患者死亡风险的可靠系统。白蛋白 - 胆红素(ALBI)评分包括白蛋白和胆红素两个参数, 这两个参数都是客观指标, 因此可以更客观地评估肝脏储备功能且简单易行[16]。可以更准确地评估患者的预后和生存期。目前已有文献支持 ALBI 评分在肝切除术后预后、射频消融(RFA)、肝动脉化疗栓塞(TACE)、放疗和全身治疗中的应用。因此, ALBI 评分值得临床应用。

4. 动态定量检测肝脏清除功能

4.1. 吲哚菁绿清除试验

ICG 清除试验是危重病患者和慢性肝功能受损及肝脏切除患者最广泛使用的定量肝功能试验。ICG 是一种水溶性惰性质阴离子化合物。静脉注射后, 它在 2 到 3 分钟内均匀分布在血液中, 与白蛋白、 α 1-脂蛋白和 β -脂蛋白结合[17], ICG 然后被肝细胞选择性摄取, 肝细胞不依赖于三磷酸腺苷(ATP)。肝脏摄取的所有 ICG 均未改变地排泄到胆汁中通过依赖 ATP 的运输系统。

清晨从患者身上抽取血液测出血红蛋白值, 然后静脉注射 ICG, 并在 5、10 和 15 分钟后采集静脉血。注射 ICG 后, 其血液水平呈指数下降约 20 分钟, 到那时, 大约 97% 的染料已排泄到胆汁中[18], 从分配阶段到消除阶段的过渡大约持续 20 到 30 分钟。ICG 清除率测试也可以在染料密度图(DDG)分析仪下使用置于手指脉冲上的光学传感器自动计算[19], 该机扩大了 ICG 清除试验在当前临床情况下的应用。

在正常情况下, ICG 的摄取仅受血流的限制[20]。由于 ICG 不经历肝-肠循环, 胆汁中的 ICG 排泄率反映了肝脏的排泄功能和肝脏的能量状态[21]。在大鼠身上的研究发现, 肝脏 ICG 的清除由两个过程决定, 即肝窦摄取和小管排泄。在人类中, 肝窦转运主要由有机阴离子转运多肽介导, 起主要作用[22]。多药耐药相关蛋白(MRP2)和多药耐药 P-糖蛋白(MDR3)可能参与了有机阴离子的小管外流。正如预期的那样, 肝硬化患者 ICG 的血浆清除率明显低于健康人[23]。这是由于肝脏从血浆中摄取 ICG 减少所致; 相反, 肝脏向胆汁中的 ICG 排泄相对保持完好。因此, ICG 清除试验反映了肝脏的几个重要功能参数, 包括血流依赖性清除、细胞摄取和胆汁排泄。

正如预期的那样, 肝硬化患者 ICG 的血浆清除率明显低于健康受试者。这是由于肝脏从血浆中摄取 ICG 减少所致; 相比之下, 肝脏向胆汁中的 ICG 排泄保持相对完整[24]。因此, ICG 清除试验反映了肝脏的几个重要功能参数, 包括血流依赖性清除率、细胞摄取和胆汁排泄[25]。

ICG 试验的结果可以用几种方式表示, 包括大剂量注射后最初 15 分钟内循环中保留的 ICG 百分比(ICG-R15)、血浆消失率(ICG-PDR)和消除速率常数(ICG-k)。肝硬化患者 ICG-R15 升高可能是由于从体循环到肝脏的 ICG 转运减少, 以及从肝窦到肝细胞的摄取减少所致[26], ICG-R15 > 15% 是肝切除术后严重并发症的高危因素, 尽管 Lau 等人提出了 14% 的临界值[27]。高 ICG-R15 表明非肿瘤肝切除量必须最小化[28]。在无腹水且胆红素水平正常的肝癌患者中, ICG-R15 是可切除性的主要决定因素。例如, ICG-R15 < 10% 的患者认为右肝切除术是安全的; 左肝切除术亦被认为是安全的。

ICG-PDR 的范围为每分钟 18% 到 25%, 是术后恢复和生存的另一个标志物。ICG-PDR 并不代表肝脏血流, 而是代表肝细胞对 ICG 的摄取、其在胆汁中的排泄、依赖于血流的肝脏代谢和能量状态[29]。由于 ICG-R15 试验价格低廉、易于实施, 且在各机构之间具有可比性, 因此已广泛用于评估肝脏功能储备[30]。在日本, ICG 试验已成为肝切除术前检测肝功能的方法之一。然而, 在某些情况下, ICG-R15 与肝脏组织学或临床结果无显著相关性[31]。由于 ICG-R15 的结果在很大程度上取决于肝脏血流, 因此肝内-肝外分流的存在(通常存在于门脉高压症患者中)显著影响 ICG 的结果[32], 该试验对胆汁淤积患者的价值也可能有限。此外, ICG 清除试验的结果反映了整体肝功能, 而不是肝切除术后保留的肝段功能。

4.2. 代谢定量肝功能试验

药物和其他外来物质几乎完全由肝脏细胞色素 P450 系统通过一系列氧化过程代谢; 因此, 对其主要代谢物的测量构成了肝功能的标志[33]。例如, 半乳糖清除能力试验测量血液中半乳糖的消除速率, 这主要取决于肝细胞胞浆内半乳糖激酶对半乳糖的磷酸化。半乳糖清除是在静脉注射半乳糖 50 分钟后计算的。根据半乳糖和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)与半乳糖内酯和 NAD-氢的反应, 用分光光度法测定血浆和尿液中的半乳糖浓度, 并用来计算半乳糖清除率[34]。因此, 这项测试是肝脏代谢能力的间接决定因素, 尤其是在慢性肝病、慢性活动性肝炎和原发性胆汁性肝硬化患者中[35]。低的半乳糖清除率是肝衰竭和其他疾病的指示性指标。因此, 这项测试是肝脏代谢能力的间接决定因素, 特别是在慢性肝病、慢性活动性肝炎和原发性胆汁性肝硬化患者中[34]。低的半乳糖清除能力是肝功能衰竭和其他疾病的指示性指标[35]。

类似的动态定量肝功能测试包括利多卡因代谢测试和氨基比林呼吸测试, 用于测量肝功能的能力以及肝脏损伤的程度。然而, 这些试验很容易受到肝细胞色素 P450 的质量和功能以及肝血流的影响[36]。因此, 在临床实践中, 这些试验应与其他试验相结合, 以确定肝功能。此外, 这些试验不能用于评估肝切除术的安全范围。

5. CT 容量评估

由于接受肝移植的患者数量增加, 迫切需要关于肝脏体积的数据。Urata 等人[37]得到了一个计算日

本患者标准肝脏体积的公式, 即 $706.2 \times \text{体表面积}(\text{m}^2) + 2.4$ 。这些估计值对于其他种族群体并不准确, 因此, 其他种族或民族应该有自己的公式。

目前, CT 容积测量是判断肝切除是否安全的最常用的影像方法。CT 扫描后, 用三维重建软件将切除的肝脏体积(TLV)减去切除的肝脏体积(TLV), 计算出剩余肝体积(RLV), 再用 RLV 除以 TLV 计算剩余肝脏体积的百分比[38]。如果 RLV/TLV 比率大于 25%~30%, 则认为肝切除是安全的。对于活体供肝移植, 移植的供肝体积应大于受体肝脏体积的 30%~35% [39]。

然而, 肝体积并不等于肝功能。CT 容积测量用于术前计算切除肝脏的体积, 但不能证明病变肝实质对肝功能的影响。由于 CT 仅显示肝脏的解剖形态和体积, 活体肝移植前需要进行肝活检以评估供肝功能。此外, 肝手术前肝功能的评估取决于 CT 容积测定结果与其他肝功能检查结果的结合。

6. 小结

尽管在大多数主要医疗中心接受肝切除术的患者的围手术期死亡率大幅下降, 但术后肝功能衰竭仍然是威胁生命的并发症, 特别是在脂肪变性、肝硬化和肝癌患者中, 因为肝脏本身的质量就差。RLV 与肝切除术后的肝功能障碍或肝功能衰竭密切相关。因此, 肝切除术前准确测量肝脏储备和残余肝功能对于有潜在实质疾病且需要进行大范围切除的患者至关重要[40]。

肝功能相当复杂, 这排除了使用单一测试来评估肝功能的可能性。传统的检查, 如血清学指标、Child-Pugh 评分、MELD 评分和 ICG 清除试验, 在预测和降低肝切除风险方面具有重要意义。然而, 这些测试只提供了整个肝脏的功能数据, 而不是肝脏的特定解剖部分。CT 容积测量已成为广泛使用的标准方法, 它提供的三维图像可以让外科医生模拟肿瘤的切除过程, 计算 RLV 百分比, 并确定是否可以安全地进行切除。CT 容积测量已经成为一种广泛使用的标准方法, 它可以提供三维图像, 使外科医生能够模拟肿瘤的切除, 计算 RLV 百分比, 并确定是否可以安全地进行切除[41]。然而, 肝体积并不总是反映肝功能, 特别是在脂肪变性、纤维化和肝硬化患者中。理想情况下, 肝功能评估应包括解剖信息以及全肝和部分肝的功能, 为准确评估手术风险提供可靠的信息。

目前肝脏手术虽已无禁区, 但是术后肝功能衰竭仍是制约手术的重要因素。因此术前全面的评估肝脏储备功能及残肝功能, 对于肝脏外科医师是十分必要的, 而如何准确评估肝脏储备功能, 是值得进一步深入研究。评估肝脏功能的检查有很多, 但各有利弊。现如今评估肝脏功能的方法有很多, 但是仍无一种方法可精准的评估肝脏的这个功能。每种方法都具有一定的局限性, 而多种方法相结合联合预后模型的建立是进一步更加全面地评估肝脏功能的趋势, 且更多有效的综合评估方法有待进一步的积极探索。

参考文献

- [1] Schindl, M.J., *et al.* (2006) The Adaptive Response of the Reticuloendothelial System to Major Liver Resection in Humans. *Annals of Surgery*, **243**, 507-514. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000205826.62911.a7>
- [2] Benjamin, N., *et al.* (2016) Delayed Diagnosis of Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Following Post-Hepatectomy Liver Failure: A Case Report. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 3289-3295. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i11.3289>
- [3] Chand, N. and Sanyal, A.J. (2007) Sepsis-Induced Cholestasis. *Hepatology*, **45**, 230-241. <https://doi.org/10.1002/hep.21480>
- [4] Kathryn, M. (2008) Field and Chris Dow and Michael Michael. Part I: Liver Function in Oncology: Biochemistry and beyond. *The Lancet Oncology*, **9**, 1092-1101. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70279-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70279-1)
- [5] Koo, K.Y., Kim, D.K., Cui, J., *et al.* (2008) Hepatocellular carcinoma. World Scientific Publishing, Singapore, 834-840.
- [6] Child, C.G. and Turcotte, J. (1979) Surgery and Portal Hypertension. *Clinics in Gastroenterology*, **8**, 525-541. [https://doi.org/10.1016/S0300-5089\(21\)00439-9](https://doi.org/10.1016/S0300-5089(21)00439-9)
- [7] Pugh, R.N., Murray-Lyon, I.M., Dawson, J.L., *et al.* (1973) Transection of the Oesophagus for Bleeding Oesophageal

- Varices. *The British Journal of Surgery*, **60**, 646-649. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817>
- [8] Malinchoc, M., *et al.* (2000) A Model to Predict Poor Survival in Patients Undergoing Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, **31**, 864-871. <https://doi.org/10.1053/he.2000.5852>
- [9] Philipp, D., *et al.* (2011) The Model for End-Stage Liver Disease Allocation System for Liver Transplantation Saves Lives, But Increases Morbidity and Cost: A Prospective Outcome Analysis. *Liver Transplantation*, **17**, 674-684. <https://doi.org/10.1002/lt.22228>
- [10] Biggins, S.W., *et al.* (2006) Evidence-Based Incorporation of Serum Sodium Concentration into MELD. *Gastroenterology*, **130**, 1652-1660. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.02.010>
- [11] Kim, W.R., *et al.* (2008) Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List. *New England Journal of Medicine*, **359**, 1018-1026. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801209>
- [12] Teh-Ia, H., *et al.* (2008) Comparison of Four Model for End-Stage Liver Disease-Based Prognostic Systems for Cirrhosis. *Liver Transplantation*, **14**, 837-844. <https://doi.org/10.1002/lt.21439>
- [13] Mizuguchi, T., *et al.* (2014) Preoperative Liver Function Assessments to Estimate the Prognosis and Safety of Liver Resections. *Surgery Today*, **44**, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s00595-013-0534-4>
- [14] Abradelo, M. and Jimenez, C. (2013) Splitting Liver Grafts for Two Adults: Suboptimal Grafts or Suboptimal Matching? *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, **2**, 242-243.
- [15] Bruix, J. and Sherman, M. (2011) Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Hepatology*, **53**, 1020-1022. <https://doi.org/10.1002/hep.24199>
- [16] Johnson, P.J., *et al.* (2015) Assessment of Liver Function in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A New Evidence-Based Approach—The ALBI Grade. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 550-558. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.9151>
- [17] Schneider, P.D. (2004) Preoperative Assessment of Liver Function. *Surgical Clinics of North America*, **84**, 355-373. [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(03\)00224-X](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(03)00224-X)
- [18] Paumgartner, G. (1975) The Handling of Indocyanine Green by the Liver. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, **105**, 1-30.
- [19] Akita, H., *et al.* (2008) Real-Time Intraoperative Assessment of Residual Liver Functional Reserve Using Pulse Dye Densitometry. *World Journal of Surgery*, **32**, 2668-2674. <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9752-0>
- [20] Wissler, E.H. (2011) Identifying a Long Standing Error in Single-Bolus Determination of the Hepatic Extraction Ratio for Indocyanine Green. *European Journal of Applied Physiology*, **111**, 641-646. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1678-1>
- [21] Bernal, W., *et al.* (2002) Blood Lactate as an Early Predictor of Outcome in Paracetamol-Induced Acute Liver Failure: A Cohort Study. *The Lancet*, **359**, 558-563. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07743-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07743-7)
- [22] Sathirakul, K., *et al.* (1993) Kinetic Analysis of Hepatobiliary Transport of Organic Anions in Eisai Hyperbilirubinemic Mutant Rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **265**, 1301-1312.
- [23] Kusuhara and Sugiyama (2010) Pharmacokinetic Modeling of the Hepatobiliary Transport Mediated by Cooperation of Uptake and Efflux Transporters. *Drug Metabolism Reviews*, **42**, 539-550. <https://doi.org/10.3109/03602530903491824>
- [24] Imamura, H., *et al.* (2005) Assessment of Hepatic Reserve for Indication of Hepatic Resection: Decision Tree Incorporating Indocyanine Green Test. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, **12**, 16-22. <https://doi.org/10.1007/s00534-004-0965-9>
- [25] de Graaf, W., *et al.* (2011) Transporters Involved in the Hepatic Uptake of ^{99m}Tc-Mebrofenin and Indocyanine Green. *Journal of Hepatology*, **54**, 738-745. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.07.047>
- [26] Kawasaki, S., *et al.* (1988) Hepatic Clearances of Antipyrine, Indocyanine Green, and Galactose in Normal Subjects and in Patients with Chronic Liver Diseases. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **44**, 217-224. <https://doi.org/10.1038/clpt.1988.140>
- [27] Das, B.C., Isaji, S. and Kawarada, Y. (2001) Analysis of 100 Consecutive Hepatectomies: Risk Factors in Patients with Liver Cirrhosis or Obstructive Jaundice. *World Journal of Surgery*, **25**, 266-273. <https://doi.org/10.1007/s002680020059>
- [28] Lau, H., *et al.* (1997) Evaluation of Preoperative Hepatic Function in Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Hepatectomy. *British Journal of Surgery*, **84**, 1255-1259. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1997.02770.x>
- [29] Faybik, P. and Hetz, H. (2006) Plasma Disappearance Rate of Indocyanine Green in Liver Dysfunction. *Transplantation Proceedings*, **38**, 801-802. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.01.049>
- [30] Fan, S.T., *et al.* (1995) Hospital Mortality of Major Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma Associated with Cirrhosis. *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)*, **130**, 198-203. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1995.01430020088017>

-
- [31] Lam, C.M., *et al.* (1999) Major Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma in Patients with an Unsatisfactory Indocyanine Green Clearance Test. *British Journal of Surgery*, **86**, 1012-1017. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1999.01204.x>
- [32] Caesar, J., *et al.* (1961) The Use of Indocyanine Green in the Measurement of Hepatic Blood Flow and as a Test of Hepatic Function. *Clinical Science*, **21**, 43-57.
- [33] Tarantino, G. (2009) Could Quantitative Liver Function Tests Gain Wide Acceptance among Hepatologists? *World Journal of Gastroenterology*, **15**, 3457-3461. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.3457>
- [34] Tygstrup, N. (1966) Determination of the Hepatic Elimination Capacity (Lm) of Galactose by Single Injection. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. Supplementum*, **18**, 118-125.
- [35] Jepsen, P., *et al.* (2009) The Galactose Elimination Capacity and Mortality in 781 Danish Patients with Newly-Diagnosed Liver Cirrhosis: A Cohort Study. *BMC Gastroenterology*, **9**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-9-50>
- [36] Redaelli, C.A., Dufour, J.F., Wagner, M., Schilling, M., Hüsler, J., Krähenbühl, L., *et al.* (2002) Preoperative Galactose Elimination Capacity Predicts Complications and Survival after Hepatic Resection. *Annales de Chirurgie*, **127**, 407-408. [https://doi.org/10.1016/S0003-3944\(02\)00786-1](https://doi.org/10.1016/S0003-3944(02)00786-1)
- [37] Urata, K., *et al.* (1995) Calculation of Child and Adult Standard Liver Volume for Liver Transplantation. *Hepatology*, **21**, 1317-1321. <https://doi.org/10.1002/hep.1840210515>
- [38] Hshieh, T.T. and Sundaram, V. (2013) Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Are International Guidelines Possible? *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, **2**, 113-116.
- [39] Shoup, M., *et al.* (2003) Volumetric Analysis Predicts Hepatic Dysfunction in Patients Undergoing Major Liver Resection. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **7**, 325-330. [https://doi.org/10.1016/S1091-255X\(02\)00370-0](https://doi.org/10.1016/S1091-255X(02)00370-0)
- [40] Schindl, M.J., *et al.* (2005) The Value of Residual Liver Volume as a Predictor of Hepatic Dysfunction and Infection after Major Liver Resection. *Gut*, **54**, 289-296. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.046524>
- [41] Bruix, J. and Sherman, M. (2005) Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Hepatology*, **53**, 1208-1236. <https://doi.org/10.1002/hep.20933>