

# 肝切除术后肝衰竭的研究进展

何少帅<sup>1</sup>, 阳丹才让<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院普通外科二科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年9月21日; 录用日期: 2022年10月14日; 发布日期: 2022年10月24日

## 摘要

肝切除术后肝衰竭(PHLF)是肝切除术后一种极为严重的并发症,严重影响着肝切除术患者术后的生存时间。总结其定义、诊断标准、影响PHLF的因素、术前肝脏储备功能评估方法及预防措施,得出了术前积极进行肝脏功能评估和合理设计手术方式,术中精细操作减少出血和保留更多的功能性肝脏体积,术后早期评估肝功能和积极识别肝衰竭的发生对于减少PHLF的发生有重要意义,改善患者的预后。

## 关键词

肝功能衰竭, 肝切除术, 肝脏储备功能, 危险因素, 综述

# Progress in the Study of Post-Hepatectomy Liver Failure

Shaoshuai He<sup>1</sup>, Cairang Yangdan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of General Surgery II, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Sep. 21<sup>st</sup>, 2022; accepted: Oct. 14<sup>th</sup>, 2022; published: Oct. 24<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Post-hepatectomy liver failure (PHLF) is an extremely serious complication after hepatectomy, which seriously affects the survival time of hepatectomy patients after surgery. Summarizing its definition, pathogenesis, factors leading to PHLF, preventive measures and preoperative liver function assessment methods, we concluded that active preoperative liver function assessment and rational design of surgical approach, precise intraoperative operation to reduce bleeding and preserve more functional liver volume, early postoperative assessment of liver function and active

文章引用: 何少帅, 阳丹才让. 肝切除术后肝衰竭的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(10): 9477-9484.

DOI: 10.12677/acm.2022.12101372

identification of liver failure are important to reduce the occurrence of PHLF and improve the prognosis of patients.

## Keywords

Liver Failure, Hepatectomy, Liver Reserve Function, Risk Factors, Review

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

肝切除术作为肝脏良恶性肿瘤最常见的治疗方式, 尽管随着外科技术的不断发展, 提高了手术的安全性, 但是, 仍然存在着相对较高的术后并发症及死亡率。在各种并发症中, 肝切除术后肝功能衰竭 (post-hepatectomy liver failure, PHLF) 被认为是最严重的并发症之一, 据研究报道, 患者行肝切除术后, 尤其是在大范围肝切除术( $\geq 3$  个肝段)后, 有 0.7%~34% 的概率出现 PHLF, 严重影响着患者的预后, 术后死亡率增加, 住院时间延长, 长期生存率下降[1]。与此同时, 有研究指出, 在具备肝切除术手术指征并接受肝切除术治疗后死亡的患者中, 有 70% 的患者符合 PHLF 的诊断标准, 并且超过 50% 的患者直接死因是 PHLF [2]。鉴于肝切除术后肝衰竭的严重性, 本文将对其目前的临床研究进展展开综述。

## 2. 肝衰竭的定义及 PHLF 的诊断标准

肝衰竭是多种因素引起的严重肝脏损害, 大量肝细胞坏死, 导致肝脏的合成、解毒、代谢和转化功能发生障碍或失代偿, 出现以黄疸、凝血功能异常、肝肾综合征、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群[3]。术后肝衰竭的临床表现主要包括明显的低蛋白血症、高胆红素血症、大量的腹腔积液或胸腔积液、肝性脑病和肝肾综合征等, 临床症状复杂, 进展迅速, 预后极差, 病死率高。

目前关于 PHLF 的诊断标准仍有异议, 国际上存在着三种主要的诊断标准: 一种是由 Balzan 等[4]人提出的“50-50 标准”, 即术后第 5 日的凝血酶原活动度  $< 50\%$  和血清总胆红素水平  $> 50 \mu\text{mol/L}$ ; 其次是 Mullen 等[5]人提出的“术后最高胆红素水平  $> 120 \mu\text{mol/L}$ ”; 最后是由国际肝脏外科研究小组于 2011 年提出的新的 ISGLS 标准[6], 即“术后第 5 日后以国际标准化比率(INR)升高和高胆红素血症为特征的后天性肝功能恶化”。对于前两种标准, 有研究指出, 第二种标准在以最高胆红素  $> 120 \mu\text{mol/L}$  的表征更简便, 并且预测肝切除术后死亡率的灵敏度和特异度均较高, 分别为 93.3% 和 94.3%; 而“50-50”标准的灵敏度较低但特异度较高, 分别为 69.6% 和 98.5% [7]; 对于 ISGLS 标准而言, 尽管进一步将 PHLF 按严重程度划分为 A、B、C 三个等级, 但是在临床治疗实践中, 一般认为 B 级和 C 级患者才需进行特殊的、有创的临床治疗, 而 A 级常常无需改变当前治疗方案。因为这三种评判标准在国内外关于 PHLF 的文献报道外中均有不同程度的使用, 同时也暂无相关研究比较这三种标准的优劣性, 故目前暂未达到统一的诊断共识, 但 ISGLS 标准的定义及分级系统在临床中具有良好的适用性, 同时也在其他研究中也得以验证, 目前使用的频率正逐步升高。

## 3. 影响 PHLF 的危险因素

影响 PHLF 发生的因素, 主要集中在三个方面, 即患者因素、手术相关因素、肝脏自身因素[8], 其

中最重要的便是肝脏自身因素对 PHLF 的影响。

### 3.1. 患者因素

在所有的患者因素中, 目前的研究表明, 糖尿病是影响术后 PHLF 发病率及病死率最密切的因素之一。Little 等[9]人对 727 名因为结直肠癌肝转移(colorectal liver metastases, CRLM)而接受肝切除术的患者进行的研究结果表明, 糖尿病组患者的术后死亡率显著高于非糖尿病组。并且 Huo 等[10]人还指出, 与非糖尿病患者相比, 糖尿病患者肝切除术后发生肝功能不全的长期风险更高。而解释糖尿病与 PHLF 之间的关系, 便可能是由于胰岛素在肝脏再生和肝细胞代谢功能中有一定的关联而导致的, 但其具体影响 PHLF 发生的机制仍需进一步的探索[8]。

除糖尿病外, 其他的因素, 诸如肥胖, 营养不良, 高磷血症也与 PHLF 的高发病率有关。一些研究认为年龄是术后预后较差的独立风险因素[11], 高龄(>66 岁)是肝切除术后出现严重并发症和死亡的独立危险因素, 分析原因认为年龄较大患者肝细胞的再生能力较年轻患者降低, 机体自身相关功能与年轻患者相比明显下降有关。

### 3.2. 手术相关因素

与手术相关的因素也能导致 PHLF 的发生。例如术中出血量和输血都与 PHLF 有关[12], 术中出血 > 1000 ml 与术后并发症的发生率有关, 术中出血过多可能导致凝血功能障碍、低血压和体液移位, 术中输血可能存在免疫抑制的作用, 导致机体免疫能力降低, 从而导致细菌的移位, 增加术后全身感染的风险, 进而影响肝功能及预后。而目前对出血量的控制主要是通过不断的提高外科技术的水平以及在肝切除术中尽量降低中心静脉压来实现。

另一个与手术相关的重要因素就是避免“小体积综合征”(small for size syndrome, SFSS), 确保肝切除术后有足够的剩余肝脏体积(future liver remnant, FLR)和功能[13]。PHLF 的发生取决于剩余肝组织维持正常生理功能的能力及其再生能力, 而体积大小可以作为评估其功能的重要指标。依据患者的自身情况的不同, 对肝切除术后所需保留的体积的要求也不尽相同。因此, 术前需借助三维 CT 成像等影像学检查方法, 仔细评估肝切除术的范围及 FLR, 以降低术后 PHLF 的发生率。

### 3.3. 肝脏自身因素

除了与患者和手术相关的因素外, 与肝脏自身相关的问题也是导致 PHLF 发生的重要因素。一方面基础性肝病, 主要通过影响肝细胞再生能力而间接导致 PHLF 的发生。在所有的基础疾病中, 肝硬化作为肝脏损伤纤维化的最终阶段, 动物实验表明肝硬化动物行肝切除后会出现明显的肝再生能力下降和肝功能失调[14], 原因是肝硬化可导致细菌移位和免疫系统受损, 从而导致术后感染的风险增高。也有研究指出肝脏脂肪变性是大范围肝切除术后出现严重并发症的独立危险因素。

另一方面是术前高胆红素血症(胆汁淤积)和胆管炎症与肝切除术后 PHLF 的发生率和死亡率的增加相关[15], 因为胆肠系统紊乱可能损害肝脏的再生能力, 并且可能导致术后感染等并发症的出现, 因此, 建议在行大范围的肝切除术前, 对黄疸患者先行胆汁引流, 尤其是在伴有胆管炎、营养不良或者肝功能不全的情况下。除此之外, 化疗的肝毒性作用, 也可能导致术后肝功能障碍的潜在因素, 例如使用伊利替康与术后脂肪肝有关, 而奥沙利铂则与肝窦性损伤有关[8][16]。

## 4. 术前肝脏储备功能评估指标

肝脏储备功能指肝脏应对生理负荷增加时可动员的额外代偿潜能, 需满足肝脏自身组织修复和再生的需要, 这取决于功能性肝细胞群的数量及其组织结构的完整性[17]。

#### 4.1. Child 评分及 MELD 评分

这两个评分系统一直是评估慢性肝病患者预后的重要量表,在一定程度上,仍然是临床手术治疗决策的指导因素。尽管 Child 评分已广泛用于术前风险评估的分层,C 级在某种程度上是肝脏手术的禁忌症,但是 Child 评分并不适用于非肝硬化患者。对于终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分,Hyder 等人报告了 MELD 评分 > 11 分的患者有较高的死亡率和发生 PHLF 的风险( $P < 0.001$ ),而 Rahbari 等人指出 MELD 评分对预测 PHLF 的发病率和死亡率的敏感性分别只有 51%和 70%。尽管这两种评分在临床中使用的最为广泛,但是在预测 PHLF 发生的敏感性和特异性方面仍有欠缺[16][18]。

#### 4.2. ICG R<sub>15</sub>

吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)静脉注入后全部被肝细胞摄入后由胆道迅速排出, ICG 15 分钟滞留率(ICG R<sub>15</sub>)是目前常用的评估术前肝功能的指标,因此被用来预测术后 PHLF 的发生率和死亡率。一般认为患者的胆红素值在正常范围内且无腹水的情况下, ICG R<sub>15</sub> < 14%就可以安全的接受大范围的肝切除术。除此之外,也由此出现了一些衍生的指标用于预测 PHLF 的发生,如 Maruyama 等[19]人最近报道了使用未来残肝的 ICG 清除率(future liver remnant plasma clearance rate of indocyanine green, ICGK-F)来评估门静脉栓塞术(portal vein embolization, PVE)后的未来残肝功能,他们发现并指出 ICGK-F 对预测 PHLF 比%FLR (future liver remnant volume-to-total liver volume ratio)更实用。然而, ICG R<sub>15</sub> 反映的是整个肝脏的功能,而不是残肝功能,且受到胆汁排泄及肝脏血流影响,因此对于术前存在梗阻性黄疸、或血流动力学紊乱如行 PVE 的患者, ICG R<sub>15</sub> 的应用仍有其局限性,但这并不限制其在临床中的应用。

#### 4.3. ALBI 评分

ALBI 评分[20]是近年来较新颖的评分系统,其计算公式为:  $0.66 \times 1 \text{ g [总胆红素}(\mu\text{mol/L)} - 0.085 \times \text{白蛋白}(\text{g/L})]$ ,根据其得分进一步划分为 3 个等级: 1 级  $\leq -2.60$ ; 2 级  $-2.60 < \leq -1.39$ ; 3 级  $> -1.39$ 。在一项 meta 分析研究中,结果显示分级较高的患者发生 PHLF 的风险和死亡的风险分别是较低等级患者的 1.48 倍和 1.35 倍,并且 ALBI 评分每增加 1 个单位,发生 PHLF 的风险增加 2.16 倍,表明 ALBI 评分可以作为一个肝切除术后短期疗效的稳定预测模型[1]。同时,也有研究指出 ALBI 评分在预测 PHLF 的灵敏度和特异度为 77.3%和 64.0%,比 Child 评分、MELD 评分和 ICG R<sub>15</sub> 更准确(AUC 值: 0.745、0.665、0.649、0.668) [21],因此 ALBI 评分有着良好的应用前景。

#### 4.4. 血小板

因为血小板减少可能暗示着肝脏的合成功能较差,或存在潜在的门脉高压以及其他的血液系统疾病。Wai 等[22]人最早提出的天冬氨酸转氨酶/血小板比值指数(aspartate aminotransferase platelet ratio index, APRI),属于一种无创性的实验,可评估肝脏纤维化和肝硬化的严重程度及作为 PHLF 的预测指标,并得到了世卫组织及亚太肝脏共识指南研究协会的认可。并且, Mai 等[23]人指出 APRI > 0.55 是预测 PHLF 发生的指标。此外,现有研究指出一些蛋白质,如血管内皮生长因子或血小板反应素-1,已被认为可以调节肝再生功能[24],尽管目前的机制尚不清楚,但是这些发现表明血小板可能在肝再生中发挥着一定的作用。

#### 4.5. 肝脏体积测量

随着影像技术和计算机技术的不断发展,三维重建(three-dimensional reconstruction, 3D)技术将 CT 和 MR 的二维影像数据通过软件进行分析后导出三维模型,从而可以准确地测算出 FLR,帮助进行术后残

留肝脏储备功能的评估。据报道, 未接受化疗的患者的 FLR 应  $\geq 20\%$ , 化疗患者的 FLR 应  $\geq 30\%$ , 严重的脂肪变性和胆汁淤积的患者的 FLR 应  $\geq 30\% \sim 40\%$ , 肝硬化患者的 FLR 应  $\geq 40\% \sim 50\%$  [8] [25], 否则发生 PHLF 及其它并发症的概率将增加。但由于肝脏体积存在个体化差异, 该标准存在一定的局限性, 因此基于不同患者的身高体重, 必需功能性肝脏体积(essential functional liver volume, EFLV)与标准肝脏体积(standard liver volume, SLV)的比值  $\alpha$  可能是表征个体化肝脏切除安全限量较可靠的方法[17], SLV 是根据体表面积决定, 指生理状态下个体相对稳定的肝脏体积, EFLV 是指个体维持肝脏功能充分代偿所需要的最小功能性肝脏体积, 当肝脏储备功能正常时,  $\alpha \approx 20\% \sim 25\%$ ; 若肝实质有病变且伴肝脏储备功能降低, 则  $\alpha > 20\% \sim 25\%$ ; 此外, 剩余肝脏体积与体重之比(remnant liver volume to body weight ratio, RLV-BWR)理念, 可用于评估残肝体积是否可以满足肝再生的要求, 若是正常肝脏, 则该值应  $\geq 0.5\%$ , 若存在脂肪变性或胆汁淤积, 则应  $\geq 0.75\%$ , 若有肝硬化, 则需  $\geq 1\%$  [25] [26]。两者在一定程度上减少了肝脏体积个体化差异带来的干扰。

## 5. PHLF 的预防措施

为了降低肝切除术后出现 PHLF 的发生率, 首先在术前应尽可能地改善患者肝功能, 防止其进一步恶化, 并在可能的情况下逆转致病因素; 其次, 对于残余功能性肝脏体积(remnant functional liver volume, RFLV)不足的患者, 为了能安全地接受大范围的肝切除术, 需术前尽可能地增加剩余肝脏体积, 目前常用的增加肝脏体积的方式有如下几种:

1) 门静脉栓塞术(PVE)或门静脉结扎术(portal vein ligation, PVL), 通过将门静脉血流定向的转移到残余的肝脏, 刺激其部位的肝细胞代偿性增殖。现研究表明, PVE 成功后的 4~6 周内, 超过 80% 的患者会出现 30%~40% 的肝脏体积的增大, 被推荐用于存在肝硬化且 FLR  $< 40\%$  或 FLR  $< 20\%$  但肝功能正常的患者[16]。也有研究指出联合肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)后, 比单独的 PVE 相比, FLR 增大的体积更多, 同时也因为 TACE 导致肿瘤细胞的坏死从而防止了 PVE 术后肿瘤增大的可能, 并且 PVE 可以减轻由术前化疗而导致的肝脏萎缩的影响[27]。有人认为, PVL 术后的增大程度可能低于表现良好的 PVE [28], 而最近的一项研究却指出这两种方式在增大程度及安全性方面没有显著差异[29]。

2) 联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS), 这是一种近年来较新颖的两期肝切除法。与传统的两期切除术相比, 此法更加节省时间, 缩短了肿瘤进展的时间。并且其术后效果可观, 据 Schnitzbauer 等[30]人报道, 术后 9 天 FLR 平均增加了 74%。但是限制此方式推广的最大障碍在于术后并发症发生率较高, 鉴于此, 此种方式应由有经验的医师并且挑选高度适合的患者后开展。

3) 肝静脉栓塞(hepatic vein embolization), 是 PVE 失败后的另一种选择, 虽然没有被广泛推广, 但同侧的肝静脉栓塞可能有助于刺激残余肝脏增生肥大[8]。

4) 缺血性预处理: 分为直接缺血预处理(ischemic preconditioning, IPC)和远程缺血预处理(remote ischemic preconditioning, RIPC)。IPC 大多应用于动物模型实验, 大部分的结果指出这对门静脉血流动力学存在不利影响[16], 而在 RIPC 中, 远程器官在目标器官之前就受到了缺血刺激的处理, 这一策略为降低 PHLF 的发生率提供了新思路, 据 Kanoria 等[31]人报道, 与对照组相比, 在接受 RIPC 的患者中, ALT 降低了 43%, AST 降低了 50%, 同时 ICG 清除率也有所提高。

5) 其他处理措施: 治疗梗阻性黄疸所引起的淤疽性肝损害, 研究指出, 梗阻性黄疸导致高胆红素血症的患者应积极进行术前胆道引流, 减黄治疗给患者带来的受益是明确的[32], 采用经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)或经皮肝穿刺胆道引流(percutaneous transhepatic

cholangial drainage, PTCD)进行胆汁引流;术中精细操作以减少对剩余肝脏功能的影响,采用 Pringle 法间歇性阻断肝门减少操作中出血,术中注意控制中心静脉压  $< 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ,进行个体化肝脏血流控制技术[33]。

## 6. 总结

PHLF 是肝切除术后罕见而致命的并发症,其发生概率有可能在术前被预测和最小化。评估肝脏储备功能及预防 PHLF 发生风险的方法很多,包括血清生化学试验、综合评分系统、肝功能定量试验、肝脏体积测量,目前倾向于同时应用多种方法进行综合评定以提高对肝脏储备功能评估的准确性[17],且需要更多的研究及样本量去验证并推广这些指标的使用价值。尽管包括 PVE 和 ALPPS 在内的使 FLR 增加的方式改善了大范围肝切除术的安全性,但合理设计手术方式以及精准外科手术操作仍然是降低 PHLF 发生率的重要措施。因此,未来的研究应加强对 PHLF 的机制及相关危险因素探索,最终完善更有效的治疗策略来应对这一具有挑战性的肝切除术后并发症。

## 参考文献

- [1] Pang, Q., Zhou, S., Liu, S., *et al.* (2022) Prognostic Role of Preoperative Albumin-Bilirubin Score in Posthepatectomy Liver Failure and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Updates in Surgery*, **74**, 821-831. <https://doi.org/10.1007/s13304-021-01080-w>
- [2] Jara, M., Reese, T., Malinowski, M., *et al.* (2015) Reductions in Post-Hepatectomy Liver Failure and Related Mortality after Implementation of the LiMAx Algorithm in Preoperative Work-Up: A Single-Centre Analysis of 1170 Hepatectomies of One or More Segments. *HPB: The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, **17**, 651-658. <https://doi.org/10.1111/hpb.12424>
- [3] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(1): 38-44.
- [4] Balzan, S., Belghiti, J., Farges, O., *et al.* (2005) The "50-50 Criteria" on Postoperative Day 5: An Accurate Predictor of Liver Failure and Death after Hepatectomy. *Annals of Surgery*, **242**, 824-828. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000189131.90876.9e>
- [5] Mullen, J.T., Ribero, D., Reddy, S.K., *et al.* (2007) Hepatic Insufficiency and Mortality in 1059 Noncirrhotic Patients Undergoing Major Hepatectomy. *Journal of the American College of Surgeons*, **204**, 854-862. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2006.12.032>
- [6] Rahbari, N.N., Garden, O.J., Padbury, R., *et al.* (2011) Posthepatectomy Liver Failure: A Definition and Grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*, **149**, 713-724. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.10.001>
- [7] Kishi, Y. and Vauthey, J.N. (2021) Issues to Be Considered to Address the Future Liver Remnant Prior to Major Hepatectomy. *Surgery Today*, **51**, 472-484. <https://doi.org/10.1007/s00595-020-02088-2>
- [8] Rahneimai-Azar, A.A., Cloyd, J.M., Weber, S.M., *et al.* (2018) Update on Liver Failure Following Hepatic Resection: Strategies for Prediction and Avoidance of Post-Operative Liver Insufficiency. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **6**, 97-104. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2017.00060>
- [9] Little, S.A., Jarnagin, W.R., DeMatteo, R.P., *et al.* (2002) Diabetes Is Associated with Increased Perioperative Mortality but Equivalent Long-Term Outcome after Hepatic Resection for Colorectal Cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, **6**, 88-94. [https://doi.org/10.1016/S1091-255X\(01\)00019-1](https://doi.org/10.1016/S1091-255X(01)00019-1)
- [10] Huo, T.I., Lui, W.Y., Huang, Y.H., *et al.* (2003) Diabetes Mellitus Is a Risk Factor for Hepatic Decompensation In Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Resection: A Longitudinal Study. *The American Journal of Gastroenterology*, **98**, 2293-2298. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07688.x>
- [11] Kim, J.M., Cho, B.I., Kwon, C.H., *et al.* (2015) Hepatectomy Is a Reasonable Option for Older Patients with Hepatocellular Carcinoma. *American Journal of Surgery*, **209**, 391-397. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.06.010>
- [12] Shiba, H., Ishida, Y., Wakiyama, S., *et al.* (2009) Negative Impact of Blood Transfusion on Recurrence and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma after Hepatic Resection. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, **13**, 1636-1642. <https://doi.org/10.1007/s11605-009-0963-y>
- [13] Gonzalez, H.D., Liu, Z.W., Cashman, S., *et al.* (2010) Small for Size Syndrome Following Living Donor and Split

- Liver Transplantation. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, **2**, 389-394. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v2.i12.389>
- [14] Kuramitsu, K., Sverdlov, D.Y., Liu, S.B., *et al.* (2013) Failure of Fibrotic Liver Regeneration in Mice Is Linked to a Severe Fibrogenic Response Driven by Hepatic Progenitor Cell Activation. *The American Journal of Pathology*, **183**, 182-194. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.03.018>
- [15] 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>
- [16] Ray, S., Mehta, N.N., Golhar, A., *et al.* (2018) Post Hepatectomy Liver Failure—A Comprehensive Review of Current Concepts and Controversies. *Annals of Medicine and Surgery*, **34**, 4-10. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2018.08.012>
- [17] 董家鸿, 郑树森, 陈孝平, 等. 肝切除术前肝脏储备功能评估的专家共识(2011 版) [J]. 中华消化外科杂志, 2011(1): 20-25.
- [18] Søreide, J.A. and Deshpande, R. (2021) Post Hepatectomy Liver Failure (PHLF)—Recent Advances in Prevention and Clinical Management. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, **47**, 216-224. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.09.001>
- [19] Maruyama, M., Yoshizako, T., Araki, H., *et al.* (2018) Future Liver Remnant Indocyanine Green Plasma Clearance Rate as a Predictor of Post-Hepatectomy Liver Failure after Portal Vein Embolization. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, **41**, 1877-1884. <https://doi.org/10.1007/s00270-018-2065-2>
- [20] Johnson, P.J., Berhane, S., Kagebayashi, C., *et al.* (2015) Assessment of Liver Function in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A New Evidence-Based Approach—The ALBI Grade. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **33**, 550-558. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.9151>
- [21] Zou, H., Yang, X., Li, Q.L., *et al.* (2018) A Comparative Study of Albumin-Bilirubin Score with Child-Pugh Score, Model for End-Stage Liver Disease Score and Indocyanine Green R15 in Predicting Posthepatectomy Liver Failure for Hepatocellular Carcinoma Patients. *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)*, **36**, 236-243. <https://doi.org/10.1159/000486590>
- [22] Wai, C.T., Greenon, J.K., Fontana, R.J., *et al.* (2003) A Simple Noninvasive Index Can Predict both Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md)*, **38**, 518-526. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50346>
- [23] Mai, R.Y., Ye, J.Z., Long, Z.R., *et al.* (2019) Preoperative Aspartate Aminotransferase-to-Platelet-Ratio Index as a Predictor of Posthepatectomy Liver Failure for Resectable Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Management and Research*, **11**, 1401-1414. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S186114>
- [24] Starlinger, P., Haegele, S., Offensperger, F., *et al.* (2016) The Profile of Platelet  $\alpha$ -Granule Released Molecules Affects Postoperative Liver Regeneration. *Hepatology (Baltimore, Md)*, **63**, 1675-1688. <https://doi.org/10.1002/hep.28331>
- [25] Memeo, R., Conticchio, M., Deshayes, E., *et al.* (2021) Optimization of the Future Remnant Liver: Review of the Current Strategies in Europe. *The Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, **10**, 350-363. <https://doi.org/10.21037/hbsn-20-394>
- [26] Truant, S., Oberlin, O., Sergent, G., *et al.* (2007) Remnant Liver Volume to Body Weight Ratio  $\geq 0.5\%$ : A New Cut-Off to Estimate Postoperative Risks after Extended Resection in Noncirrhotic Liver. *Journal of the American College of Surgeons*, **204**, 22-33. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2006.09.007>
- [27] Esposito, F., Lim, C., Lahat, E., *et al.* (2019) Combined Hepatic and Portal Vein Embolization as Preparation for Major Hepatectomy: A Systematic Review. *HPB: The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, **21**, 1099-1106. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.02.023>
- [28] Wilkinson, D.J., Hossain, T., Limb, M.C., *et al.* (2018) Impact of the Calcium Form of  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate upon Human Skeletal Muscle Protein Metabolism. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, **37**, 2068-2075. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.09.024>
- [29] Isfordink, C.J., Samim, M., Braat, M., *et al.* (2017) Portal Vein Ligation versus Portal Vein Embolization for Induction of Hypertrophy of the Future Liver Remnant: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surgical Oncology*, **26**, 257-267. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2017.05.001>
- [30] Schnitzbauer, A.A., Lang, S.A., Goessmann, H., *et al.* (2012) Right Portal Vein Ligation Combined with *in Situ* Splitting Induces Rapid Left Lateral Liver Lobe Hypertrophy Enabling 2-Stage Extended Right Hepatic Resection in Small-for-Size Settings. *Annals of Surgery*, **255**, 405-414. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31824856f5>
- [31] Kanoria, S., Robertson, F.P., Mehta, N.N., *et al.* (2017) Effect of Remote Ischaemic Preconditioning on Liver Injury in Patients Undergoing Major Hepatectomy for Colorectal Liver Metastasis: A Pilot Randomised Controlled Feasibility Trial. *World Journal of Surgery*, **41**, 1322-1330. <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3823-4>
- [32] Mansour, J.C., Aloia, T.A., Crane, C.H., *et al.* (2015) Hilar Cholangiocarcinoma: Expert Consensus Statement. *HPB*:

*The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, **17**, 691-699.  
<https://doi.org/10.1111/hpb.12450>

- [33] 李相成, 卢倩, 段伟东, 等. 精准肝切除术专家共识[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(9): 883-893.