



Print ISSN: 2759-1379 Online ISSN: 2759-1387

医学新视角

The New Perspectives Journal of Medicine

Volume 1, Number 1
February, 2024

www.npjmjournal.com

医学新视角

The New Perspectives Journal of Medicine



Print ISSN: 2759-1379
Online ISSN: 2759-1387
Issues/Year: 6



《医学新视角》杂志（Print ISSN: 2759-1379 Online ISSN: 2759-1387）是赤门论坛（AKAMON FOURUM）推进的，公开发行的综合性医学学术刊物。本刊是International Research and Cooperation Association for Bio & Socio-Sciences Advancement (IRCA-BSSA) Group的系列同行评审期刊之一，由 International Advancement Center for Medicine & Health Research Co., Ltd. (IACMHR Co., Ltd.) 出版，并得到了IRCA-BSSA的支持。

本刊聚焦医学科技前沿、临床诊疗及基础研究转化的发展趋势，从述评、专家论坛、专题笔谈、标准与规范、新技术新方法、医药卫生策略探讨、经验交流、疑难病例析评等角度呈现国内外学术最新动态，以实现科学信息的及时共享。文章类型包括述评、原著、简报、综述、政策论坛、病例报道、通信、评论、读者来信、及新闻报道。本刊为双月刊，同时出版电子版本与纸质版本。

本刊出版的所有文章均可通过期刊官网（<https://npjmjournal.com>）免费阅读和下载。本刊文章和图表均有版权，未经本社书面许可，不得在互联网和其他媒体上转载和翻印。



Editorial and Head Office:
Pearl City Koishikawa 603
2-4-5 Kasuga, Bunkyo-ku
Tokyo 112-0003, Japan
E-mail: office@npjmjournal.com

名誉总编辑

国土 典宏/Norihiro Kokudo 国立国际医疗研究中心

总编辑

长谷川 潔/Kiyoshi Hasegawa 东京大学医学部附属病院
唐 偉/Wei Tang 国立国际医疗研究中心 / 东京大学医学部附属病院

主任编辑

有田 淳一/Junichi Arita 秋田大学大学院医学系研究科
青木 琢/Taku Aoki 独协医科大学病院
陈 燕凌/Yanling Chen 福建医科大学协和医院
黄 纪伟/Jiwei Huang 四川大学华西医院
岸 庸二/Yoji Kishi 防卫医科大学学校病院
马 宽生/Kuansheng Ma 陆军军医大学西南医院
毛 先海/Xianhai Mao 湖南省人民医院
齋浦 明夫/Akio Saiura 顺天堂大学医学部附属 顺天堂医院
阪本 良弘/Yoshihiro Sakamoto 杏林大学医学部附属病院
佐野 圭二/Keiji Sano 帝京大学医学部附属病院

宋 培培/Peipei Song

宋 天强/Tianqiang Song
项 灿宏/Canhong Xiang
张 洪义/Hongyi Zhang
张 克明/Keming Zhang
张 彤/Tong Zhang

执行编辑

蔡 雨龙/Yulong Cai
廖 锐/Rui Liao
唐 浩文/Haowen Tang
武 强/Qiang Wu
吴 田田/Tiantian Wu
周 迪/Di Zhou

国立国际医疗研究中心 / 国立护理大校
天津医科大学肿瘤医院
清华大学附属北京清华长庚医院
首都医科大学附属北京天坛医院
北京大学国际医院
厦门大学直属翔安医院

学术编辑委员会成员

详情请参照下述在线连接：

<https://www.npmjournal.com/examples/editorial.pdf>

(2023年12月5日)



目次

述评

1-2 医学新视角
唐伟, 国土典宏

3-5 基于药物治疗新进展的肝癌外科治疗策略
長谷川潔, 市田晃彦

综述

6-8 精准肝脏外科的最新进展: 正统的“幕内范式”如何影响新时代?
高本健史

9-18 基于外科解剖学认识如何安全施行腹腔镜胆囊切除术
周迪, 张楷, 王苻, 李俊, 全志伟

19-23 胆囊的解剖变异
牛肖雅, 冯磊, 曾琦惠, 蔡雨龙

24-32 实性肝脏良性肿瘤诊治
张志鸿, 黄纪伟

33-38 可切除肝细胞癌的新辅助治疗: 研究进展与临床应用
马亚楠, 高建军, 齐芳华, 宋培培, 唐伟

39-44 可切除肝转移性结直肠癌术前化疗的进展研究
黄玉润, 姜沆, 吴嘉, 张宇华

45-51 直肠癌新辅助治疗新时代下保直肠策略研究进展
王洋洋, 陈致奋, 黄颖

52-56 劈离式肝移植的进展与展望
任钧楷, 张彤

经验荟萃

57-60 肝切除术的麻醉管理: 实践与合作
假屋太郎



CONTENTS

EDITORIAL

1-2 **The New Perspectives Journal of Medicine.**

Wei Tang, Norihiro Kokudo

3-5 **Surgical strategies to treat liver cancer based on new advances in drug therapy.**

Kiyoshi Hasegawa, Akihiko Ichida

REVIEW

6-8 **Recent advances in precision liver surgery: How will the orthodox "Makuuchi paradigm" influence the new era?**

Takeshi Takamoto

9-18 **Understanding how to safely perform laparoscopic cholecystectomy based on surgical anatomy.**

Di Zhou, Kai Zhang, Xing Wang, Jun Li, Zhiwei Quan

19-23 **Gallbladder malformations.**

Xiaoya Niu, Feng Lei, Qihui Zen, Yulong Cai

24-32 **Clinical management of solid benign liver tumors.**

Zhihong Zhang, Jiwei Huang

33-38 **Neoadjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: Advances in research and clinical applications.**

Ya-nan Ma, Jianjun Gao, Fanghua Qi, Peipei Song, Wei Tang

39-44 **Advances in research on preoperative chemotherapy for resectable liver metastasis of colorectal cancer.**

Yurun Huang, Hang Jiang, Jia Wu, Yuhua Zhang

45-51 **Advances in research on rectal preservation strategies in the new era of neoadjuvant treatment for rectal cancer.**

Yangyang Wang, Zhifen Chen, Ying Huang

52-56 **Progress of and prospects for split liver transplantation.**

Junkai Zhang, Tong Zhang

COMMUNICATION

57-60 **Anesthesia management for hepatectomy: Current practices and collaborative considerations.**

Taro Kariya

医学新视角

唐伟^{1,2}, 国土典宏¹

¹日本国立国际医疗研究中心, 东京 162-8655; ²东京大学医学部附属病院肝胆胰外科, 东京 113-8655

摘要:《医学新视角》杂志作为由赤门论坛(Akamon Forum)推进并公开发行的综合性医学学术刊物, 其发展既源于中日学界的学术沃土, 为赤门论坛的学术新窗口、新舞台, 打造国内外医学同仁进行思想碰撞、学术沟通的新平台, 聚焦医学科技前沿、临床及基础研究转化的发展趋势, 力图为医学工作者提供一个公平、开放的交流和分享平台, 为每一次创新、每一个临床问题的解决提供一个“新视角”。

关键词: 赤门论坛, 医学, 新视角, 前沿研究

The New Perspectives Journal of Medicine

Wei Tang^{1,2}, Norihiro Kokudo¹

¹National Center for Global Health and Medicine, Tokyo 162-8655, Japan; ²Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo 113-8655, Japan.

Abstract: "The New Perspectives Journal of Medicine" is a comprehensive medical academic journal promoted and published by Akamon Forum. This journal developed from the fertile academic soil of Chinese and Japanese academia and it also serves as a new academic forum and a new platform for Akamon Forum. This journal provides a new platform for medical colleagues at home and abroad to engage in a clash of ideas and academic communication. The New Perspectives Journal of Medicine focuses on trends in the advancement of the frontiers of medical science and technology, clinical diagnosis and treatment, and translation of basic research in an effort to provide medical personnel with a fair and open platform to communicate and share information. With each innovation, it provides a "new perspective" on solving each clinical problem.

Keywords: Akamon Forum, medicine, new perspectives, frontier research

医学是人类璀璨文明的一部分。医学科学也是当代世界科学技术领域最为活跃的学科之一, 同时它也随着时代变迁面临层出不穷的新问题和新的挑战。人类如何在纷繁复杂的形势下不断勇于探索健康的奥秘, 保障人类的生命健康, 提升生命的质量。或许, 我们需要有一个独辟蹊径的“新视角”。《医学新视角》正是在这样的背景下应运而生。

《医学新视角》杂志作为由赤门论坛(Akamon Forum)推进并公开发行的综合性医学学术刊物, 聚焦医学科技前沿、临床诊疗及基础研究转化的发展趋势, 力图为医学工作者提供一个公平、开放的交流和分享平台, 为每一次创新、每一个临床问题的解决提供一个“新视角”。

收稿日期: 2023-12-18; 修回日期: 2024-1-26

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 唐伟/Wei Tang, E-mail: politang-tky@umin.ac.jp

本文编辑: 唐浩文, 张彤

赤门论坛主要由东京大学肝胆胰外科、人工脏器移植外科(旧第二外科)出身的教员、研究人员以及曾在此留学、访问、交流等关联人员构成的学术团体。无论是2018年日本东京第118回日本外科学会定期学术集会的赤门论坛, 还是2019年日本札幌第十届亚太原发性肝癌专家会议的赤门高峰论坛, 以及在国内各大医院赤门论坛成员联合开展的小型赤门论坛会议, 赤门论坛成员之间的学术交流和讨论都在中日同行以及国内外相关领域中产生了很大的影响力。

从19世纪初到如今的21世纪, 作为医学的主要分支——外科学, 历经风风雨雨走过了两百多年的道路^(1,2)。从最初高死亡率到现今相对安全有效的手术, 这两百多年的艰辛历程充满了前人辛勤的探索和不断的经验总结。纵观外科学的历史, 我们可以看到外科的每一次飞跃都离不开相关学科的交叉融合、渗透和共同发展进步。被喻为外科学三大基石的无菌术、麻醉、输血三大技术推进了外科学的历史进程, 奠定了现代外科学的基础⁽¹⁾。上世纪70年代后半期, 随着微电子技术的发展、计算机信息处理和实时成像、三维重建技术、生物工程技术的应用、各种纤维光束内镜的出现, 加之核医学以及影像医学的迅速发展,

外科疾病的诊疗水平得到极大的提升，外科学又发生了一次质的飞跃⁽³⁾。近20年来，以腹腔镜或者机器人辅助腹腔镜技术为代表的微创技术的普及应用，注定将外科学推向一个新的历史起点⁽⁴⁾。腹腔镜外科的出现，使“微创”的观念逐步被医学界广泛接受和肯定。当前，一些学科有一半以上甚至更多的手术都可以通过微创技术完成。微创入路使伤口变小，意味着患者的疼痛减轻，发生感染的可能性也越小。事实上，作为光电领域最新科技与现代外科学结合的产物，微创手术本身也在发生着巨大的变革。微创手术的顶级代表——微创机器人技术的出现，再一次创造了医学奇迹⁽⁴⁻⁶⁾。近十年来，随着以靶向治疗和免疫治疗为代表的综合治疗、转化治疗、辅助及新辅助治疗的出现，把既往被认为是“不治之症”的原发性肝癌等恶性肿瘤带入一个崭新时代，为晚期恶性肿瘤患者带来新希望⁽⁷⁾。

整个外科学的发展，都伴随着人类文明、社会经济和科学技术的发展而不断演进。在每一个时代，外科学都会因科技的进步，被赋予其新的内涵，从而导致外科学理念和范式的转变。我们也很欣喜地看到，尤其在近20年的外科新进展中，诸多赤门论坛的同仁活跃在各个领域和舞台，一起助力外科的发展和进步。

无影灯下，柳叶刀锋，外科手术是一把双刃剑，如何充分发挥其在疾病综合治疗中的主体优势以改善患者预后是值得每一位外科同道深思的难题。外科学的发展历程告诉我们，每一种疾病治疗理念的变革、技术的进步以及疗效的改善，都是在实践、探索、认知和总结经验的基础上逐步实现的，最终的体现是临床诊断与治疗相关流程和指南的不断充实与完善，这才是外科学两百多年的精髓。传承百年精髓，再谱医学华章。路漫漫其修远兮，吾将上下而求索。

在创刊之际，《医学新视角》收到了来自中日多个领域、众多同仁专家的祝福和殷切希望。梭罗说过：建筑的美，来自于居住在其中的人的崇高心灵。《医学新视角》作为赤门论坛的学术新窗口、新舞台，其发展既源于中日学界的学术沃土，也依赖学界同道的倾心浇灌，

我们将和国内外医学同道一起致力于打造一个可以进行思想碰撞、学术沟通的新平台，不断产生学术新火花的思想沃土。承载希望和期待，我们定将携手同行，迎风破浪，勇往前行！

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

参考文献

1. Purcell GP. Surgical textbooks: past, present, and future. *Ann Surg* 2003;238(6 Suppl): ;S34-41.
2. Gawande A. Two hundred years of surgery. *N Engl J Med*. 2012;366:1716-1723.
3. Kokudo N, Takemura N, Ito K, Mihara F. The history of liver surgery: Achievements over the past 50 years. *Ann Gastroenterol Surg*. 2020;4:109-117.
4. Martin RF. Robotic Surgery. *Surg Clin North Am*. 2020;100:xiixiv.
5. Mirmehzabi R, Ahmed A. Surgery 3.0, artificial intelligence and the next-generation surgeon. *Br J Surg*. 2018;105:463-465.
6. Maki H, Hasegawa K. Advances in the surgical treatment of liver cancer. *Biosci Trends*. 2022;16:178-188.
7. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, *et al*. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382:1894-1905.

引用本文 / Article Citation:

唐伟, 国土典宏. 医学新视角. 医学新视角. 2024;1(1):1-2. doi:10.5582/npjm.2023.01220

Wei Tang, Norihiro Kokudo. The New Perspectives Journal of Medicine. The New Perspectives Journal of Medicine. 2024;1(1):1-2. doi:10.5582/npjm.2023.01220

基于药物治疗新进展的肝癌外科治疗策略

長谷川潔, 市田晃彦

东京大学医学部附属病院肝胆胰外科/人工脏器移植外科, 东京 113-8655

摘要: 目前, 针对肝细胞癌的药物疗法手段获得长足发展。本文简要回顾近年来日本常用的肝细胞癌药物治疗方案, 包括: 仑伐替尼单药方案、联合阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗方案以及联合度伐利尤单抗 + 曲美木单抗方案的临床疗效和不良反应特征, 比较三种药物治疗方案与传统肝癌靶向药物索拉非尼单药方案的临床疗效。进一步展望药物联合肝动脉化学栓塞以及外科手术治疗策略的发展趋势。

关键词: 肝细胞癌, 药物治疗, 仑伐替尼, 阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗, 度伐利尤单抗 + 曲美木单抗

Surgical strategies to treat liver cancer based on new advances in drug therapy

Kiyoshi Hasegawa, Akihiko Ichida

Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division and Artificial Organ and Transplantation Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo 1138655, Japan.

Abstract: Over the past few years, significant progress has been made in drug therapy for hepatocellular carcinoma. This article summarizes the efficacy of three drug treatment regimens that have been commonly used in Japan over the past few years, including lenvatinib, a combined atezolizumab + bevacizumab regimen, and a combined durvalumab + tremelimumab regimen, in comparison to the conventional drug sorafenib that targets liver cancer. This article also summarizes the characteristics of the three aforementioned regimens and adverse reactions to them. Further prospects for drug therapy combined with hepatic artery chemoembolization and surgery are also presented.

Keywords: hepatocellular carcinoma, drug therapy, lenvatinib, atezolizumab + bevacizumab, durvalumab + tremelimumab

1. 引言

近年来, 针对肝细胞癌的药物疗法手段获得长足发展。既往, 针对不可切除肝细胞癌的首选药物主要为索拉非尼。在日本, 2018年3月仑伐替尼(Lenvatinib)获批进入临床, 2020年9月联合应用阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗(Atezolizumab + Bevacizumab)方案获批, 2022年12月联合应用度伐利尤单抗 + 曲美木单抗(Durvalumab + Tremelimumab)方案获批, 丰富了传统药物治疗方案。此外, 针对二线及后线药物治疗, 瑞戈非尼(Regorafenib)、雷莫芦单抗(Ramucirumab)以及卡博替尼(Cabozantinib)可供选择。可以预见, 随着药物治疗疗效的发展, 初始不可切除肝细胞癌经过转化治疗

后变为可切除的病例将明显增多。因此, 外科医生还需要掌握主要肝细胞癌药物治疗方案的特点, 并能熟练应用。本文简要回顾仑伐替尼、联合应用阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗以及联合应用度伐利尤单抗 + 曲美木单抗三种药物治疗方案的临床疗效; 其较高的有效率, 使三种方案在今后肝细胞癌一线、二线治疗中起主要作用。虽然, 不同国家内首选药物治疗方案可能存在差异, 但药物治疗和外科治疗策略的合理配合将是世界范围内需要持续关注的重要课题。

2. 仑伐替尼方案

2018年3月, 口服多激酶抑制剂仑伐替尼在日本获批。REFLECT III期临床试验中, 仑伐替尼显示出与索拉非尼相当的总体生存率, 并在有效率及无进展生存期具备优势⁽¹⁾。仑伐替尼组中位生存期13.6个月, 索拉非尼组12.3个月。按mRECIST标准, 仑伐替尼组独立评价有效率为40.6%, 索拉非尼组有效率为12.4% ($P < 0.0001$); 依据RECIST 1.1标准, 仑伐替尼组和索拉非尼组的有效率分别为18.8%和6.5% ($P < 0.0001$); 判定为疾病进展(progressive disease, PD)的病例在仑伐替尼组和索拉

收稿日期: 2023-11-3; 修回日期: 2024-1-27

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 長谷川潔/Kiyoshi Hasegawa,

E-mail: HASEGAWA-2SU@h.u-tokyo.ac.jp

本文编辑: 周迪 吴田田

本文翻译: 周迪, 李俊

非尼组中分别占18%和32%。仑伐替尼组无进展中位生存期为7.3个月，索拉非尼组为3.6个月，劣于仑伐替尼组 ($P<0.0001$)。与治疗相关3级以上不良事件的发生率，仑伐替尼组和索拉非尼组分别为57%和49%。依据早期强化部位的直径大小作为评价指标的mRECIST标准，血流减少是仑伐替尼有效的特征之一。

起效快是仑伐替尼的另一特点。REFLECT研究中⁽¹⁾，仑伐替尼治疗开始后每隔8周进行动态CT或MRI评估，至出现有效应答的中位时间为8周。也有报道显示，40位患者接受仑伐替尼治疗2周后的CT疗效评估中，有效率达57.5%⁽²⁾。

对于初始不可切除的肝细胞癌使用仑伐替尼治疗后，转化为可外科切除的病例报道或单中心研究报告较多。2022年ASCO-GI会议上，多中心前瞻性临床研究LENS-HCC (编号jRCTs031190057) 结果发表⁽³⁾。该研究中，不仅纳入技术上不可切除病例，还纳入包含脉管侵袭、肝外转移、多发肿瘤等预后不良因素的病例；另外也将肿瘤学不可切除的病例纳入。仑伐替尼治疗8周后判定是否转化为可切除，并对技术上可切除病例进行外科手术治疗。入组49例患者中，作为主要研究终点的外科切除率为67.3%，未发生手术相关死亡。治疗1年后生存率为75.9%，中位无进展生存期为7.2个月。仑伐替尼治疗前中位ICG-R15留滞率为14.5%，治疗后17.3%，未造成显著影响。仑伐替尼相关不良事件几乎随停药消失，没有发现与仑伐替尼治疗相关的外科术后并发症。LENS-HCC试验确认了外科治疗前给予仑伐替尼的安全性，但本研究的中位观察时间仅为9.3个月，今后还需要进行长期预后分析。

3. 联合运用阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗方案

2020年9月，日本医疗保险批准联合抗PD-L1阿替利珠单抗和抗VEGF抗体贝伐珠单抗进入临床。III期IMbrave150临床研究中，该方案较索拉非尼显著延长总体生存和无进展生存期，死亡风险降低42%⁽⁴⁾。治疗开始12个月阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗组生存率为67.2%、索拉非尼组54.6%。依据mRECIST标准，阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗组和索拉非尼组有效率分别为33.2%和13.3% ($P<0.001$)。依据RECIST 1.1标准，阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗组和索拉非尼组有效率分别为27.3%和11.9% ($P<0.001$)；阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗组中PD病例占19.6%，索拉非尼组中占24.5%。阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗组和索拉非尼组的中位无进展生存期分别为6.8和4.3个月，阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗组优势显著 ($P<0.001$)。治疗相关3级以上不良事件发生率，阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗组与索拉非尼组分别为56.5%和55.1%。阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗联合方案的最大特征是高效，根据RECIST 1.1标准，完全缓解率达5.5%。

与仑伐替尼类似，初始不可切除肝细胞癌采用阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗治疗后进行外科手术治疗的前瞻性多中心RACB试验 (编号jRCTs051210148) 正在进行，病例入组登记截至2023年3月。

近期，贝伐珠单抗的停药问题成为热点。出血、消化道穿孔、创伤治愈延迟等是贝伐珠单抗特有的副作用，治疗过程中可能出现给药困难。有研究认为，这种情况

下，即使中止贝伐珠单抗治疗，同时继续阿替利珠单抗单药治疗，对生存率不造成影响⁽⁵⁾。在难以继续贝伐珠单抗的情况下，不需要过渡到二线药物治疗，可以应用阿替利珠单抗单药继续治疗。

4. 联合运用度伐利尤单抗 + 曲美木单抗方案

2022年12月，在日本获批的抗PD-L1度伐利尤单抗和抗CTLA-4曲美木单抗联合方案被称为STRIDE方案 (Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab)。III期HIMALAYA临床研究中，STRIDE方案较索拉非尼显著延长总体生存期，降低22%死亡风险⁽⁶⁾。STRIDE组中位生存期为16.4个月，索拉非尼组为13.8个月 ($P=0.0035$)。依据RECIST 1.1标准，STRIDE组和索拉非尼组有效率分别为20.1%和5.1%；PD病例分别占35.9%和30.3%。STRIDE组和索拉非尼组3或4级不良事件发生率分别为50.5%和52.4%。STRIDE组频率较高的不良事件为腹泻 (26.5%)、瘙痒症 (22.9%) 以及皮疹 (22.4%) 等。STRIDE方案结合两种免疫检查点抑制剂。在肝细胞癌治疗领域，尚无其他类似公认的方案，因此STRIDE方案具备崭新的作用机制。关于给药时机，曲美木单抗只在第一次给药300 mg，度伐利尤单抗每4周给药1500 mg。一般认为，通过抗CTLA-4抗体治疗，巨噬细胞诱导活化抗肿瘤T细胞，通过免疫记忆效应获得持久的抗肿瘤免疫。因此，曲美木单抗单次给药即可。需要注意免疫检查点抑制剂特有的不良反应，随着治疗例数的增加，其有效性和不良事件的特征将日趋显著。

5. 总结

迄今为止，新型抗肿瘤药物显著拓展初始判定为不可切除、预后不良肝细胞癌的可选治疗方案。随着仑伐替尼、联合阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗以及联合度伐利尤单抗 + 曲美木单抗方案临床应用日益增加，其有效性和不良事件的特征也将逐步明显。如何科学运用不同药物治疗方案，如何将这些药物治疗案与肝动脉化学栓塞以及外科手术合理结合，如何获得更好的临床疗效，需要今后深入的研究来探索回答。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

参考文献

1. Kudo M, Finn RS, Qin S, *et al.* Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391:1163-1173.
2. Kazuya T, Ishigami M, Ito T, *et al.* Favorable radiological antitumor response at 2 weeks after starting lenvatinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2020;50:374-381.
3. Tada M, Ichida A, Arita J, *et al.* Multicenter prospective study to

- evaluate the efficacy of lenvatinib to achieve conversion surgery for initially unresectable hepatocellular carcinoma: LENS-HCC trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(4_suppl):458.
4. Finn RS, Qin S, Ikeda M, *et al*. Atezolizumab plus Bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382:1894-190.
 5. Kudo M, Tsuchiya K, Shao YY, *et al*. IMbrave150: Exploratory analysis to examine the association between Bevacizumab (bev) ever being skipped and bev never being skipped in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with Atezolizumab + bev in a global phase III study. *J Clin Oncol*. 2023;41(44_suppl) 538-538. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.538
 6. G.K. Abou-Alfa, G. Lau, M. Kudo, *et al*. Tremelimumab plus Durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *NEJM Evid*. 2022;1. DOI: 10.1056/EVIDoa2100070
- 引用本文 / Article Citation:
- 長谷川潔, 市田晃彦. 基于药物治疗新进展的肝癌外科治疗策略. *医学新视角*. 2024;1(1):3-5. doi:10.5582/npjm.2023.01221
- Kiyoshi Hasegawa, Akihiko Ichida. Surgical strategies to treat liver cancer based on new advances in drug therapy. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2024;1(1):3-5. doi:10.5582/npjm.2023.01221

精准肝脏外科的最新进展：正统的“幕内范式”如何影响新时代？

高本健史

日本国立癌症研究中心中央医院，东京 104-0045

摘要: 本文中笔者回顾了多年来在幕内雅敏教授团队中学习的经历和体会，并从自身视角出发探讨了幕内教授开创的“肝脏外科范式”对当今“微创外科”的深远影响。笔者以“门静脉栓塞术”（PVE）为切入点，结合幕内教授对PVE的深刻理解和自身的临床实践，系统阐述了PVE在预防大范围肝切除术后肝功能衰竭中的重要意义和临床价值，展望并提出了未来PVE在肝胆胰外科诊疗中仍可进一步改进和提升的空间。

关键词: 肝癌，残肝体积，肝功能衰竭，门静脉栓塞术

Recent advances in precision liver surgery: How will the orthodox "Makuuchi paradigm" influence the new era?

Takeshi Takamoto

National Cancer Center Hospital, Tokyo, 104-0045 Japan.

Abstract: This article reviews the author's experience of learning as part of Professor Masatoshi Makuuchi's team over the years and it discusses the profound impact of the "liver surgery paradigm" devised by Professor Makuuchi on today's "minimally invasive surgery" from the author's own perspective. With "portal vein embolization" (PVE) as the starting point, the author systematically elaborates on the importance and clinical value of PVE in preventing liver failure after extensive hepatectomy while including Professor Makuuchi's deep understanding of PVE and the author's own clinical practice. Moreover, the author presents prospects and suggestions for further improvement and enhancement of PVE in the diagnosis and treatment of biliary, hepatic, and pancreatic surgery in the future.

Keywords: hepatocellular carcinoma, residual liver volume, hepatic failure, portal vein embolization

从1980年开始活跃在世界舞台上的代表亚洲的外科医生幕内雅敏教授，是无人不晓的外科界超级明星。幕内韧带、幕内术式、幕内切口、幕内基准等名词不胜枚举。现在幕内教授已经退出“江湖”，过着平静的生活。

作为外科医生，本人的职业生涯也是站在幕内雅敏教授——这位巨人的肩上开启的。1995年，我进入东京大学医学部，从那时开始就被幕内教授的手术所吸引，虽然是学生，但幕内教授还是让我出入他的研究室，参观手术，成为了他的门生。2001年，我取得医师执照后，作为幕内外科教研室的医局员积累了不少研究的心得。2007年，幕内教授从东京大学医院部退休，调任至日本红十字

会医疗中心担任院长时，我与佐野圭二老师（现为帝京大学教授、日本肝胆胰外科学会理事）一起被聘任。然后我们3人成立了新的幕内团队，向着下一个挑战进发。此后的12年里，幕内教授从日本红十字会医疗中心退休之前，我又获得了很多指导，见证了许多奇迹（图1）。

本文中，我们将一起回顾幕内教授所做的工作及其历史背景下的点点滴滴，并结合我亲耳所听、亲眼所见的事例进行介绍。然后，作为肝胆胰外科医生，我站在第一线的视角，观察并解释由幕内教授开创的肝脏外科范式，它是如何深刻影响当前快速普及的“微创外科时代”。

1. 门静脉栓塞术出现之前

1980年代，对肝细胞癌的治疗仅有根治性切除一种手段。并且，即使在大学医院，出血量也常常超过4000 ml，手术死亡率高达19%⁽¹⁾。当时尚不了解丙型肝炎病毒的存在，在被称为非甲非乙型肝炎的时代，没有延缓慢性肝炎炎症和预防纤维化的手段，更没有认识到定期筛查肝脏肿瘤的必要性。

收稿日期: 2023-11-19; 修回日期: 2024-1-24

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 高本健史/Takeshi Takamoto,
E-mail: ttakamot@ncc.go.jp

本文编辑: 陈璐 张彤

本文翻译: 周迪

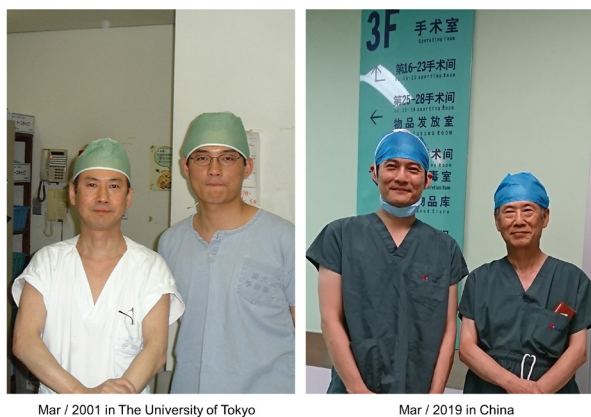


图1. 幕内雅敏教授和笔者

多数患者具有慢性肝炎、肝硬化的背景，同时被发现具有巨大的肝脏肿瘤。肝细胞癌是一种不治之症，唯一根治手段就是手术切除，号称“命悬一线”毫不过分。据说在大学医院，肝切除手术的当天，患者的家人和亲戚，为了防止大出血而聚在一起献血的情景十分常见。即使顺利完成手术，肝切除也有出现严重并发症的风险，那就是“术后肝功能衰竭”。肝脏属于腹部脏器中少数的“不可完全切除的脏器”（当然，以肝移植为前提的肝脏全切除除外）。肝切除术后残肝体积如不能满足体内代谢需要的情况下，术后黄疸、腹水等症状加重，数周后常因肝功能衰竭而导致死亡。

通常情况下，残肝体积占全肝体积的30%即可，但在病毒性肝炎或梗阻性黄疸背景下，残肝体积必须更大。因此，能够制定出与每个患者肝脏功能、肝脏储备能力相对应的足够残余肝体积的手术方式成为术后避免肝衰竭的最重要因素（该手术方式选择在“幕内基准”的原稿中详细说明）。

但是，那些只能通过大范围肝切除才能治疗的肝细胞癌，如何应对？在20世纪80年代以前，只有两种选择，要么以决死的觉悟强行手术，要么放弃手术。如果放弃手术，那患者的生命100%就会逝去。与其这样，还不如为了哪怕为一线生机而选择肝切除。令人遗憾的是，果不其然，许多患者因术后的肝衰竭而丧命，这就是50年前的肝脏外科面临的窘态。在那种情况下，门静脉栓塞术这个新的救世主，在保守治疗和肝切除之外，第3选项登场了。

2. 门静脉结扎：门静脉栓塞术登上历史舞台

1920年，美国Rouis在家兔实验中报道，门静脉支结扎阻断门静脉血流可致阻断侧肝叶萎缩和未阻断侧肝叶增生肥大，这是门静脉栓塞（PVE）和结扎术（PVL）的起源⁽²⁾。在日本，当时的肝切除大师京都大学的本庄教授，期待通过肝脏萎缩达到抗癌效果，因而在1961年将PVL引入临床应用。之后其在发表的日语论文中阐明：人类的肝脏进行门静脉结扎，非结扎侧的肝脏也会增生肥大。然而，PVL会导致很大的问题。那就是，PVL需要进行肝十二指肠韧带的剥离操作，游离出应该结扎的门静脉支并确认。本庄教授指出：“这是具有丰富经验和技术的外科医生才能进行的手术”。需要大范围肝切除的肝门部胆管癌和接近肝门部的肝细胞癌多数是无法顺利解剖门静脉分

支的病例，此种情况下PVL往往较难实现，而通过不接近肝门部的PVE技术解决了上述难题。

1970年代，随着超声引导下穿刺技术的迅速普及，通过该技术行皮经肝门静脉穿刺成为可能。另外，随着血管造影设备的开发和血管导管等医疗器械和器材的进步，1982年日本开始在肝切除前施行PVE。

1984年7月，幕内教授关于14例肝门部胆管癌施行PVE的相关临床报道在日本消化器外科学会会议上报告了。关于英文论文，木下教授等于1986年报道了PVE⁽³⁾，幕内教授则在4年之后的1990年才发表了相关论文⁽⁴⁾。从这个事实也可以看出，门静脉栓塞术不是幕内老师自己原创的技术，也不是他首先报道的技术。但是，幕内教授上世纪80年代酝酿的门静脉血流改变引起的肝脏肥大、肝脏萎缩的构思，通过超声波和血管造影这些受关注的新技术，将其融合在一起进行临床应用的是幕内教授。在幕内教授之前数年，在英文论文中向世界介绍PVE的木下教授，其实是放射科医生，关注的不是肝脏再生，而是通过经动脉血管栓塞术（TAE）增强抗肿瘤效果和防止经门静脉肝内转移提高肝细胞癌的疗效。另一方面，幕内教授作为外科医生，为了不让自己执刀的患者因术后肝功能衰竭而死亡，以确保更大的残余肝体积为目的关注了PVE技术。

幕内教授阐述了PVE的以下优点：①残肝负荷可以通过非栓塞侧的肝脏增生而减轻（肝移植中所说的Small for size graft的概念）；②栓塞物可阻断门静脉血流，栓塞后的肝脏损伤轻微；③栓塞侧出现可见的颜色变化；④肝切除术后恢复过程良好。这一点为世界范围内，给因大范围肝切除术后肝功能衰竭导致患者死亡而困惑不已的肝脏外科医生带来了福音。此外，PVE致死性并发症少，对肝脏储备功能相当差的病例（ICGR15值在20%以上等）进行肝切除指征探讨时，根据PVE后的肝储备功能和全身状态的变化，决定最终合适患者的肝切除方法在实际临床实施中也是有效的⁽⁵⁾。

3. 门静脉栓塞术的发展

原本是以肝细胞癌和肝门部胆管癌的残肝体积增生为目的而尝试的PVE，目前也用于转移性肝脏肿瘤的治疗。从2000年代开始，出现了肝切除可改善大肠癌肝转移预后的报道^(6,7)。与迄今以来的，具有强大肿瘤抑制效果的分子靶向药-全身化学疗法相结合，对于两叶多发的肝转移，肝切除也有了适应证^(8,9)。但是，术前化疗存在相关的肝损伤，大肠癌肝转移患者的肝脏质地不一定是正常的，在预定残肝体积减小而行肝切除的情况下，也必须警惕术后肝衰竭。到了2010年代，门静脉栓塞术的治疗策略^(10,11)被用于积极的外科治疗，特别是针对双叶多发的大肠癌肝转移。此外，在欧洲还提出了2步法肝切除的术式，即two-stage hepatectomy和Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy（ALPPS）。ALPPS于2012年首次由德国报道⁽¹²⁾。在第一期肝切除中，结扎、切断预定切除肝侧门静脉支，完全切断肝实质。例如，在预定右半肝切除的病例中，结扎切断门静脉右支后，在肝圆韧带的右侧（S4）完成肝脏实质离断，结扎、切开肝中静脉，保留肝右动脉、右肝管、肝右静脉。在第二期肝切除中，将这3根脉管离断，切除右半肝。报告称，通常PVE仅能达成预定残肝体积增大率为25~44%，而ALPPS

术后9天左右, 残肝就会增大74%。因此, ALPPS作为在短时间内获得更大的残肝体积增大的方法而备受关注。然而, 在后续的文献报道中, 报告了ALPPS术后90天死亡率达9%, Clavien-Dindo分类IIIb以上的并发症率达27%⁽¹³⁾, 且早期增生肝脏的储备能力尚未得到充分改善, 因此ALLPPS的适应证非常有限。

4. 门静脉栓塞术的展望

并不是说完成了门静脉栓塞后就一定可以进行大范围肝切除手术。幕内教授主张, 从制定治疗策略开始就应该充分考虑左右半肝体积平衡存在个体差异的情况, 因此, 残肝体积的精确计算十分重要⁽⁶⁾。以CT图像为基础进行的肝内区域体积的测量, 现在所说的Volumetry的方法, 在尚处于“模拟计算”时代的1990年代, 就已经确立了。该技术非常耗时, 将显示蛋糕状肝脏的CT图像胶片一张一张地拍摄在描图纸上, 将其转印到厚纸上, 用剪刀剪下, 分别称量各区域形状的厚纸片的重量, 用计算器计算残肝体积比率⁽¹⁴⁾。到了2000年, 计算机图形处理技术取得了进步, 近年来, 由于3D模拟软件的开发, 别说是亚肝段, 门静脉和肝静脉的第4级、5级分支等细枝的支配区域也能在很短时间内算出⁽¹⁴⁾。2020年以后, 人工智能可以根据CT造影图像自动制作肝脏3D模型, 本人亲自验证过其正确性⁽¹⁵⁾。

幕内教授并不是世界上第一个提倡门静脉栓塞术的学者。但是, 揭示该技术在预防肝切除术后肝功能衰竭的意义, 并提出相关的证据, 幕内教授的确是第一人。因此, 在提到门静脉栓塞术的时候, 一定会出现幕内教授的名字。门静脉栓塞术已成为肝胆胰腺外科领域日常诊疗中广泛使用的标准技术, 但仍有研究和改进的余地。例如, “门静脉栓塞术后的确定残肝功能最好的评价指标是什么?” “全身化疗对门静脉栓塞术有没有影响?” “能否开发新的栓塞材料?” 等, 世界范围内仍在研究如何能使得门静脉栓塞术更臻完美。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢: 无。

作者贡献声明: 无。

参考文献

1. Nagao T, Inoue S, Goto S, *et al.* Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Clinical features and long-term prognosis. *Ann Surg.* 1987;205:33-40.
2. Rous P, Larimore LD. Relation of the portal blood to liver maintenance: A demonstration of liver atrophy conditional on

- compensation. *J Exp Med.* 1920;31:609-632.
3. Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, *et al.* Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1986;10:803-808.
4. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, *et al.* Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery.* 1990;107:521-527.
5. Konishi T, Takamoto T, Hashimoto T, *et al.* Is portal vein embolization safe and effective for patients with impaired liver function? *J Surg Oncol.* 2021;123:1742-1749.
6. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, *et al.* Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27:3677-3683.
7. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, *et al.* Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg.* 2000;231:487-499.
8. Kawasaki S, Makuuchi M, Kakazu T, *et al.* Resection for multiple metastatic liver tumors after portal embolization. *Surgery.* 1994;115:674-677.
9. Kokudo N, Imamura H, Sugawara Y, *et al.* Surgery for multiple hepatic colorectal metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2004;11:84-91.
10. Takamoto T, Hashimoto T, Ichida A, *et al.* Surgical strategy based on indocyanine green test for chemotherapy-associated liver injury and long-term outcome in colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg.* 2018;22:1077-1088.
11. Shindoh J, Tzeng CW, Aloia TA, *et al.* Portal vein embolization improves rate of resection of extensive colorectal liver metastases without worsening survival. *Br J Surg.* 2013;100:1777-1783.
12. Takamoto T, Sugawara Y, Hashimoto T, *et al.* Associating liver partition and portal vein ligation (ALPPS): Taking a view of trails. *Biosci Trends.* 2015;9:280-283.
13. Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, *et al.* Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry. *Ann Surg.* 2014;260:829-836; discussion 836-8.
14. Takamoto T, Hashimoto T, Ogata S, *et al.* Planning of anatomical liver segmentectomy and subsegmentectomy with 3-dimensional simulation software. *Am J Surg.* 2013;206:530-538.
15. Takamoto T, Ban D, Nara S, *et al.* Automated three-dimensional liver reconstruction with artificial intelligence for virtual hepatectomy. *J Gastrointest Surg.* 2022;26:2119-2127.

引用本文 / Article Citation:

高本健史. 精准肝脏外科的最新进展: 正统的“幕内范式”如何影响新时代? 医学新视角. 2024;1(1):6-8. doi:10.5582/npjm.2023.01222

Takeshi Takamoto. Recent advances in precision liver surgery: How will the orthodox "Makuuchi paradigm" influence the new era?. The New Perspectives Journal of Medicine. 2024;1(1):6-8. doi:10.5582/npjm.2023.01222

基于外科解剖学认识如何安全施行腹腔镜胆囊切除术

周迪¹, 张楷², 王荇², 李俊¹, 全志伟³

¹ 同济大学附属第十人民医院, 上海 200072; ² 江苏大学附属宜兴医院肝胆胰外科, 宜兴 214206; ³ 上海交通大学医学院附属新华医院普外科, 上海 200092

摘要: 腹腔镜胆囊切除术 (laparoscopic cholecystectomy, LC) 在我国各地、各级医院普遍开展, 是目前治疗胆囊良性疾病的标准术式。然而, 相较开腹胆囊切除, LC的胆道和血管损伤发生率较高, 严重时可导致胆管炎、胆管狭窄、肝内胆管结石、肝萎缩及肝功能衰竭等并发症。LC引起的胆道和血管损伤原因主要包括: 解剖变异、炎症导致胆囊区域的纤维化和粘连以及外科医师手术处置策略的失误等。因此, 对于LC的初学者而言, 夯实胆囊及围肝门区域的解剖学知识储备、仔细评估炎症对胆囊区域的影响、规范手术操作、及时预判损伤的风险以及如何进行有效规避是安全施行LC的关键。

关键词: 腹腔镜胆囊切除术, 胆道损伤, 血管损伤, 外科解剖学, 初学者

Understanding how to safely perform laparoscopic cholecystectomy based on surgical anatomy

Di Zhou¹, Kai Zhang², Xing Wang², Jun Li¹, Zhiwei Quan³

¹ Tenth People's Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200072, China; ² Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Yixing Hospital Affiliated to Jiangsu University, Yixing 214206, China; ³ Department of General Surgery, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, School of Medicine, Shanghai 200092, China.

Abstract: Laparoscopic cholecystectomy (LC) is widely performed in hospitals across China and is currently the standard surgical procedure for treating benign gallbladder diseases. Compared to open cholecystectomy, however, LC has a higher incidence of bile duct and vascular damage, which can lead to complications such as cholangitis, bile duct stenosis, intrahepatic bile duct stones, liver atrophy, and liver failure in severe cases. The causes of bile duct and vascular damage mainly include anatomical variations, fibrosis and adhesions in the gallbladder region caused by inflammation, and wrong surgical management strategies. Therefore, for surgeons new to LC, a knowledge base of the anatomy of the gallbladder and periportal region, careful evaluation of the effects of inflammation on the gallbladder region, standardization of surgical procedures, and timely prediction of the risk of injury and how to effectively avoid it are the keys to safely performing LC.

Keywords: laparoscopic cholecystectomy, biliary tract injury, vascular injury, surgical anatomy, surgeons new to LC

腹腔镜胆囊切除术 (laparoscopic cholecystectomy, LC) 目前已经成为治疗胆囊良性疾病的标准术式。然而, 伴随LC在各地、各级医疗机构迅速普及的同时, 与之相关的较高的胆道损伤 (bile duct injury, BDI) 和血管损伤 (vascular injury, VI) 等并发症发生率也日益受到重视。据报道, 由LC导致的BDI发生率是开腹胆囊切除的2~3倍, 可达0.5~0.8%⁽¹⁻³⁾。严重的BDI可引起胆管炎、胆管狭窄、肝内胆管结石、肝萎缩及肝功能衰竭, 其中约有 1.9~3.5% 的病人最终需要接受肝移植⁽⁴⁾。

BDI和VI发生的原因, 主要包括解剖变异、炎症导致胆囊区域的纤维化和粘连以及外科医师手术处置策略的失误等。因此, 对于LC的初学者而言, 避免BDI的关键在于夯实胆囊及围肝门区域的解剖学知识储备、术前仔细评估炎症对胆囊区域解剖结构的影响、规范手术操作、及时预判BDI和VI损伤的风险以及如何进行有效的规避。

1. 胆囊壁的组织学层次

胆囊位于肝脏尾侧面, 其肝床侧借胆囊板与肝脏相连, 浆膜层缺如。胆囊的腹侧面凸向腹腔, 含有浆膜层。胆囊壁的组织学层次从内到外分为: 粘膜、固有肌层、浆膜下层和浆膜层。其中, 固有肌层和浆膜下层无法分离, 浆膜下层又分为内层 (subserosa inner layer, SS-IL) 和外层 (subserosa

收稿日期: 2023-9-24; 修回日期: 2024-1-12

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 全志伟/Zhiwei Quan, 张楷/Kai Zhang, E-mail: zhiwquan@163.com, zk_104@163.com

本文编辑: 蔡雨龙

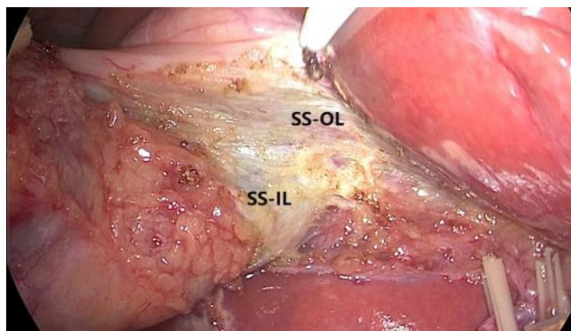


图1. 胆囊床浆膜下层的内、外层间隙。SS-IL: 浆膜下层又分为内层; SS-OL: 浆膜下层又分为外层

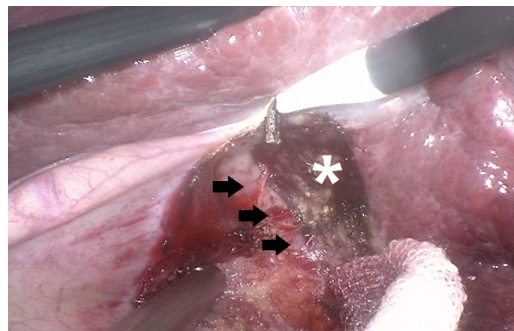


图2. 胆囊板与肝脏Laénec膜间的解剖学间隙

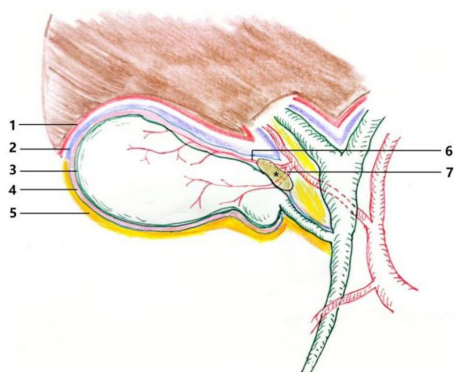


图3. 胆囊区域的解剖层次。1: 肝脏Laénec膜; 2: 胆囊板; 3: 胆囊浆膜下层的内层SS-IL; 4: 胆囊浆膜下层的下层SS-OL; 5: 胆囊浆膜层; 6: 胆囊动脉深支; 7: 胆囊动脉浅支; *: 胆囊淋巴结

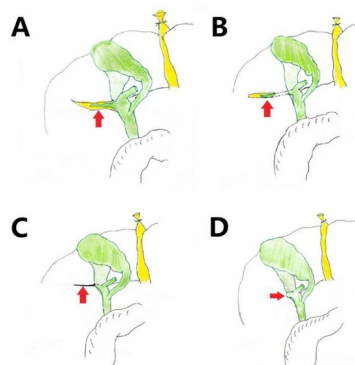


图4-1. 不同形态Rouvière沟的示意图。A: 开角沟槽型; B: 裂型; C: 瘢痕型; D: 融合型

outer layer, SS-OL) 两部分, 两层间存在疏松的组织间隙, 是常规剥离胆囊时选择进入的层次(图1)。正确进入该间隙时, 可清楚观察到SS-IL层的血管、淋巴和结缔组织形成的网格样纤维结构, 亦可游离和解剖出胆囊动脉的浅支和深支⁽⁵⁾。

若术前影像学提示存在粗大的肝中静脉V段分支(V5)紧贴胆囊床走行或存在副肝管、胆囊床胆管等解剖变异时, 正确进入SS-IL和SS-OL的间隙对于避免BDI和VI、确保LC的安全十分重要。

作为肝板系统的一部分, 胆囊板和肝实质的Laénec膜间具有潜在的间隙(图2)。解剖性肝切除术中, 利用该间隙进行胆囊板的游离, 可十分便捷地完成右前叶、右后叶Glisson蒂的鞘外解剖(图3)。

2. 应掌握的解剖标志

2.1. Rouvière沟

Rouvière沟(Rouvière's sulcus)位于右后叶、胆囊床的足侧, 右后叶Glisson蒂主干或其分支行走其中。

Rouvière沟是LC开始前须确认的第一个解剖标志, 须在Rouvière沟的头、腹侧切开浆膜下层。若在Rouvière沟的背、足侧水平进行操作可能损伤右后叶胆管、胆总管甚至误入肝总管背侧。

在切开方向上, 注意先从胆囊侧(右侧), 而非肝十二指肠韧带侧(左侧)切开胆囊浆膜下层。将胆囊颈向头侧、腹侧牵引后, 胆囊管和胆囊动脉均位于Rouvière沟平

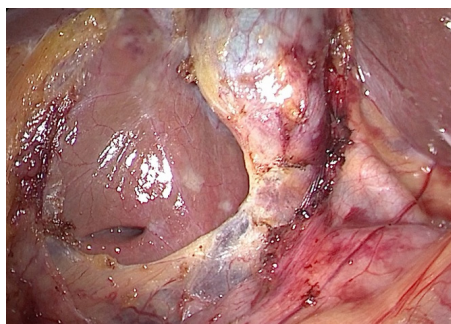


图4-2. 裂型Rouvière沟

面的腹侧, 此时肝脏面、胆囊颈和Rouvière沟所在的平面可构成“安全解剖三角”。

人群中68.1~91%的Rouvière沟是可见的。根据Zubair-Dahmane分型⁽⁶⁻⁸⁾, Rouvière沟主要分为容易辨认的瘢痕型(Scar type)、裂型(Slit type)、沟槽型(Groove type); 以及不易辨认的融合型(Fused type)(31.87%)与缺如(Absent type)型(图4-1及4-2)。炎症粘连、肝硬化或重度脂肪肝的病人中, Rouvière沟亦可能无法显露。

处置对策: (1) 应紧贴胆囊壁松解粘连, 直至显露胆囊壶腹部及胆囊颈部右侧、背侧缘后再次判断Rouvière沟的位置; (2) 对于融合型及缺如型Rouvière沟, 可参考肝右后叶Glisson蒂切迹弧线、尾状突与下腔静脉的位置关系判断右后叶胆管的走行平面^(9,10)。

2.2. IV段基底

IV段基底是LC开始前须确认的第二个解剖标志，为右前叶Glisson蒂进入肝脏的部位（图5）。LC开始前，确认Rouvière沟及IV段基底，并假想前述两点形成的连线，胆囊颈部浆膜切开起始位置应在此线头侧、腹侧，然后先后向右侧及左侧浆膜下层行进，剥离SS-IL和SS-OL之间的间隙。如此可防止损伤右后叶及右前叶Glisson蒂内的脉管结构，这一点在萎缩胆囊的LC术中尤其重要。

2.3. 第一肝门的位置

由于腹腔镜器械的操作受限于穿刺孔的固定位置和有限的活动角度，第一肝门的位置过深会影响胆囊三角的操作空间，此时需要评估是否通过游离胆囊床展开胆囊三角平面。

2.4. 胆囊淋巴结

胆囊淋巴结（sentinel node），又称为胆囊的前哨淋巴结，位于胆囊三角内（图3）。该淋巴结的右、足侧为胆囊壶腹部与胆囊管的交界部；该淋巴结的背、头侧一般有胆囊动脉走行。胆囊炎常伴该淋巴结水肿、纤维化或质脆易出血，止血时切勿滥用能量器械或随意钳夹，避

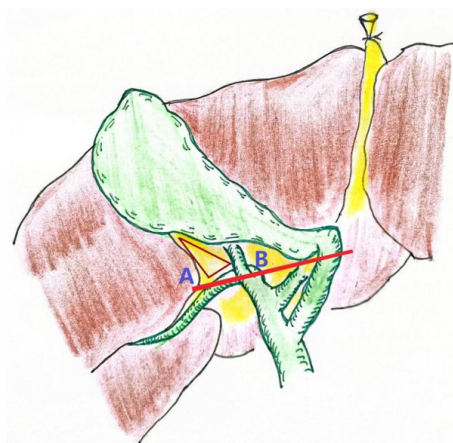


图5. Rouvière沟和安全解剖三角。Rouvière沟（A点）及IV段基底（B点）的连线以上位置为肝床。三角形区域为“安全解剖三角”

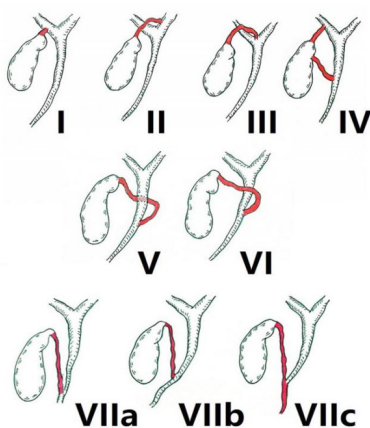


图6. 胆囊管汇合及走行异常的分型⁽¹¹⁾（基于文献11引用、改动绘制）

免误伤临近的血管和胆道。

3. 应掌握的胆道变异

3.1. 胆囊管的走行及汇合异常

胆囊管-肝总管-胆总管三管汇合部是离断胆囊管前需要确认的解剖位置。一般而言，紧贴胆囊壁进行解剖，游离出胆囊颈管的交界部可避免绝大多数胆管损伤，但该位置也存在数种变异形式，可能影响术中的即时判断。

胆囊管汇合及走行异常可分为七型⁽¹¹⁾：I型：胆囊管汇入右肝管，以汇入右后叶胆管更为常见；II型：胆囊管汇入左肝管；III型：胆囊管汇入左、右肝管汇合部；IV型：重复胆囊管；V型：胆囊管绕行于肝总管背侧并汇入其侧面；VI型：胆囊管在肝总管腹侧绕行并汇入其侧面；VII型：冗长的胆囊管低位汇入肝总管（图6）。

处置对策：完善核磁共振胰胆管显影（Magnetic Resonance Cholangiopancreatography, MRCP）等影像学检查，了解胆道系统的走行方式，充分预判损伤风险。各种变异中，I、II、III及IV型较易发生胆道损伤，术中应尽可能达成关键安全视野（critical view of safety, CVS），辨认汇合部的具体形态。对于VII型病人，可采用术中超声（intraoperative ultrasound, IOUS）扫查或吲哚菁绿（indocyanine green, ICG）显影指示胆道走行及汇合方式（图7）。此外，对于冗长的胆囊管，在术前评估及术中离断胆囊管前需注意有无小结石嵌顿其中。

3.2. 副肝管

走行于胆囊三角内或毗邻区域的副肝管是引起胆道损伤的原因之一。单独走行的肝叶、肝段胆管，在肝外汇入肝管的部分即为副肝管。按副肝管与胆囊管和左、右肝管汇合部的位置关系及汇合方式，有五种分型⁽¹¹⁾。I型：副肝管在左、右肝管汇合部及胆囊管之间汇入肝管；II型：副肝管在胆囊管足侧汇入胆总管，与胆囊管有交叉；III型：胆囊管与副肝管汇合后，以共管形式汇

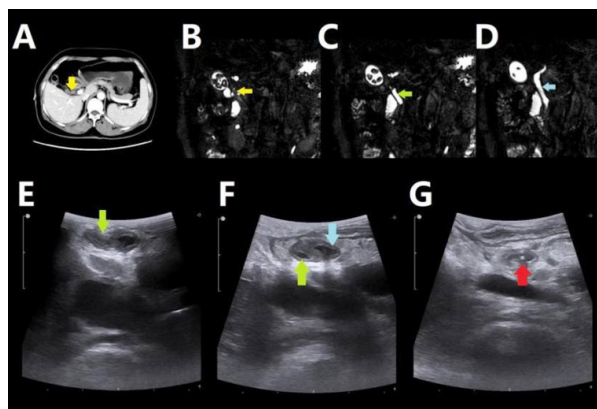


图7. 利用术中超声扫查VIIa型胆囊管的汇合方式。A、B：CT和MRCP提示冗长胆囊管内结石嵌顿（黄色箭头）；C：MRCP提示冗长的胆囊管（绿色箭头）；D：MRCP提示肝总管（蓝色箭头）；E、F：术中超声显示胆囊管（绿色箭头），胆囊管与肝总管并行；G：胆囊管在胰腺内汇入肝总管，红色箭头提示胆总管内的支架

入肝总管；IV型：胆囊管汇入副肝管，副肝管汇入肝总管；V型：副肝管在胆囊管对侧汇入肝/胆总管（图8）⁽¹¹⁾。除第V型外，I-IV型副肝管均较易被损伤。

处置对策：术前仔细进行影像学评估和风险预判，术中达成CVS对于防范副肝管损伤至关重要，无法厘清副肝管、胆囊管和肝/胆总管的毗邻和汇合关系时，可考虑借助IOUS及ICG进行判断。在胆囊三角因炎症或纤维化无法解剖时，需判断是否采用危机规避策略（bailout procedure），改行胆囊大部分切除术，避免在胆囊三角内部或肝/胆总管附近强行操作。

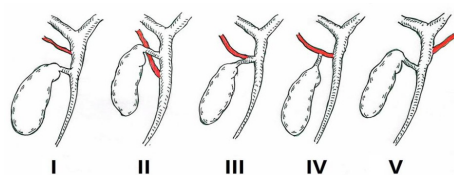


图8. 副肝管的分型⁽¹¹⁾（基于文献11引用、改动绘制）

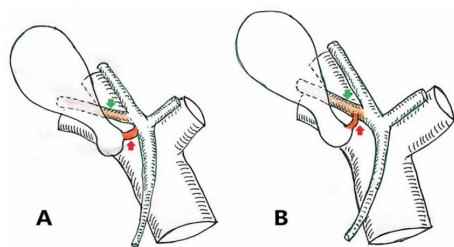


图9. 胆囊管和“南绕型”右后叶胆管的解剖毗邻关系。A：胆囊管在毗邻“南绕型”右后叶胆管的位置汇入肝总管；B：胆囊管直接汇入“南绕型”右后叶胆管。红色箭头：胆囊管；绿色箭头：“南绕型”右后叶胆管

3.3. “南绕型”右后叶胆管

人群中，约有8~17%的右后叶胆管行走于门静脉右支的足侧，即“南绕型”右后叶胆管。“南绕型”右后叶胆管和胆囊管汇入肝管的位置往往十分接近，甚至存在两者先行汇合形成共干后再汇入肝管的情况（图9）。据统计，约有15%被认为是“副肝管损伤”的病人实际是“南绕型”右后叶胆管被误断或误伤（图10）^(12,13)。

处置对策：术前完善影像学评估，术中达成CVS，必要时可借助ICG判断胆囊管和“南绕型”右后叶胆管的关系，必要时先将胆囊自肝床完全剥离，裸化胆囊颈和胆囊管，确认胆囊管与“南绕型”右后叶胆管的汇合方式，最后在不损伤“南绕型”右后叶胆管和肝管的位置离断胆囊管。

3.4. 胆囊床胆管

胆囊床胆管（subvesical bile duct, SBD）是指连接肝床和胆囊的交通性小胆管，直径1~18 mm不等，发生率可达20%以上⁽¹⁴⁾。绝大多数SBD为“毛细胆管”，直径极细，在LC术最后烧灼胆囊床阶段被凝闭。因此，临床上因损伤SBD导致“胆漏”等并发症的情况实属罕见。SBD很难通过术前影像学检查发现，一般是在剥离胆囊床过程中发现被离断的管道样结构合并胆漏或因术后胆囊床出现迟发性胆漏而诊断。此类SBD的特点：（1）直径一般可达2~3 mm；（2）SBD存在伴行的细小动静脉，结构类似于“Glisson蒂”；（3）多开口于胆囊体部；（4）引流范围可达肝段、亚肝段水平⁽¹⁵⁾。

外科医师常把胆囊床胆管与Luschka管相混淆。所谓的“Luschka管”，我国对其的命名尚未统一，常用的有“胆囊肝管”或“胆囊床迷走小胆管”等。1863年德国解剖学家Hubert von Luschka首先发现并命名了与胆囊壁相连

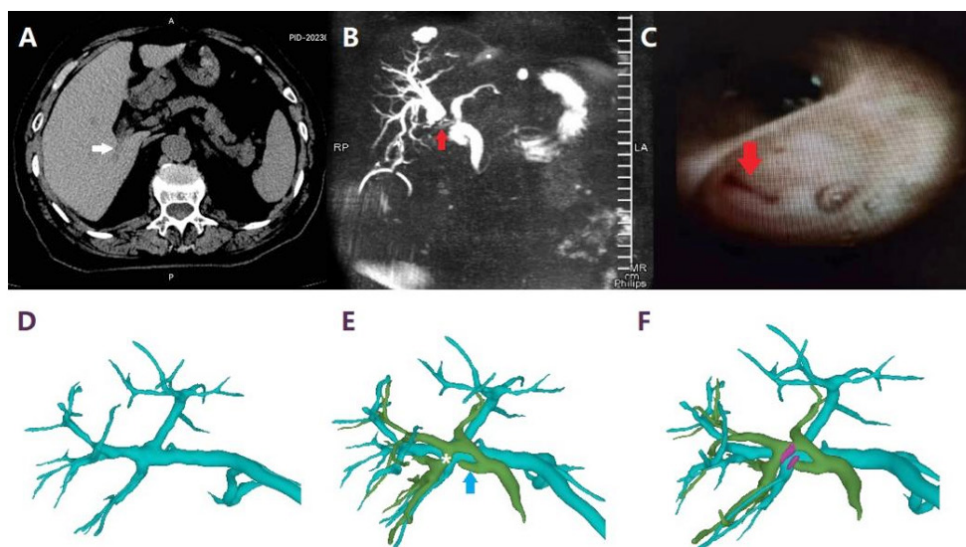


图10. LC导致“南绕型”右后叶胆管损伤实例。老年女性病人，LC术前仅行平扫CT，手术记录提示临近胆囊壶腹可见“副肝管”，术中胆漏，予以结扎夹及缝扎闭合处理，病人术后短期出现黄疸及胆漏。术后MRCP发现右前叶、右后叶胆管汇合部被横断，推测术中损伤了临近胆囊壶腹部背侧走行的“南绕型”右后叶胆管而发生胆漏，在缝合与结扎过程中导致右前叶、右后叶胆管汇合部闭合性损伤。A：术前仅行腹部CT平扫，可隐约显示右后叶胆管（白色箭头）；B：LC术后出现黄疸，行MRCP，发现右肝管主干被横断，右半肝肝内胆管显著扩张；C：LC术后ERCP，发现右肝管开口完全闭锁；D：LC术后基于双源CT的三维重建，可见病人门静脉系统为“右前、右后、左支”独立分支形态，门静脉右支主干缺如；E：LC术后三维重建，可见胆管右后叶枝呈“南绕型”（白色*），术中残留较长的胆囊管（蓝色箭头）；F：LC术后基于双源CT的三维重建，可见结扎夹（紫红色）位于右前叶、右后叶胆管汇合部，致其狭窄

两种类型的管道结构⁽¹⁶⁾。其中，一种是由胆囊黏膜内腺体通向胆囊腔的导管，即Luschka隐窝（Luschka crypts）；另一种是指围绕在胆囊床边缘的网状管道，其中多数为淋巴管，直径通常仅有1~2 mm，大多无伴行的动、静脉，不存在类似“Glisson蒂”的组织学结构。

处置对策：（1）应在SS-IL和SS-OL的间隙内剥离胆囊床；（2）发现可疑SBD样的结构时，尽量使用剪刀等非能量器械离断，不应强行热凝闭，并确认有无胆汁漏出；

（3）确认SBD胆管的直径，若直径在2 mm以下，可谨慎夹闭或缝闭，放置引流管，预防迟发性胆漏；若为直径在3 mm以上，则应通过胆道造影确认SBD的引流范围及其在肝内的交通情况⁽¹⁷⁻¹⁹⁾。若引流范围局限且交通良好，则可考虑予以夹闭或缝闭，漏口附近置腹腔引流管；若SBD引流范围较大，直径粗大适合胆肠吻合者可选择该术式；若SBD直径较细，无法行胆肠吻合者可在关闭SBD的同时通过内镜下逆行胰胆管造影术（Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP）置入支架或鼻胆管行胆道减压、并在漏口附近置腹腔引流管。

4. 应掌握的血管变异

4.1. 胆囊动脉的走行方式和变异

一般地，胆囊动脉（cystic artery, CA）CA发自肝右动脉（right hepatic artery, RHA），常见为无分支的单一CA或二重分支形态（图11），三重及以上分支者相对罕见，但也有CA呈“爪形”多个细小分支进入胆囊的报道。

CA在胆囊三角内部分可为浅支和深支。浅支多显现于胆囊浆膜下层，位于胆囊右侧，深支则在肝脏和胆囊床之间行走。再胆囊三角腹侧及背侧行走的CA分别占74.8%和12.3%，横跨胆囊管腹侧行走的CA占11.3%⁽²⁰⁾。作为解剖标志，在胆囊淋巴结（sentinel node）的背侧通常可显露CA。安全显露和离断CA的要点包括：（1）达成CVS；（2）靠近胆囊离断CA或其分支；（3）在SS-IL和SS-OL的间隙剥离胆囊床；（4）需注意在胆囊三角内离断的可能仅为CA的浅支，剥离胆囊床时应警惕CA深支的存在

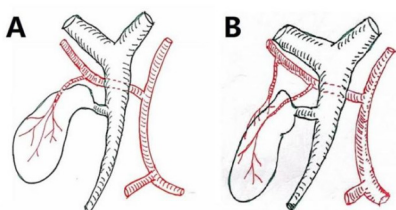


图11. 胆囊动脉的分支形态。A：无分支的单一胆囊动脉；B：二重分支的胆囊动脉

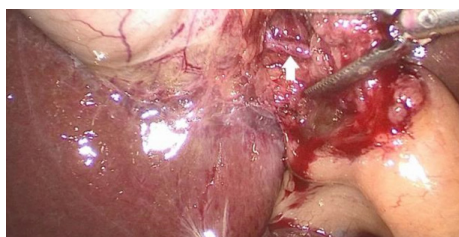


图12. 游离胆囊床SS-IL时显露粗大的胆囊动脉深支

（图12）。深支意外损伤时，应避免强行电凝止血，确切夹闭或缝扎是防范术后出血的有效手段。

从分支来源看，CA常见的变异形式有4种⁽¹¹⁾：肝左动脉型、肝固有动脉型、胃十二指肠动脉型、肠系膜上动脉型以及由肠系膜上动脉分支的副肝右/替代性肝右动脉型等（图13）。在解剖胆囊三角，达成CVS的过程中，若发现行走于胆囊管足侧，或横跨肝/胆总管腹侧的CA时，应考虑分支来源变异的可能。此时在达成CVS前，不应贸然离断胆囊三角内的血管，避免损伤肝右动脉等结构。

4.2. 胆囊三角内“驼峰样”走行的肝右动脉

人群中约1.3~6.9%的肝右动脉呈“驼峰样”形态（caterpillar hump）临近胆囊颈体部走行⁽²⁰⁾。此时CA往往较短，未达成CVS前贸然离断血管有损伤肝右动脉的风险（图14）。

4.3. 肝中静脉的V5分支

据统计，人群中约有15.38%的肝中静脉V段分支（V5）紧贴胆囊床走行，约10%的V5与胆囊床之间的距离在1 mm以内⁽²¹⁾。剥离胆囊床时，若未正确行走在SS-IL和SS-OL的间隙或因炎症纤维化导致胆囊壁正常层次消失的情况下，很容易切入肝实质、误伤V5造成大量出血。

处置对策：剥离胆囊床时应正确行走于SS-IL和SS-OL之间。术中正确评估胆囊壁组织的健康程度，若炎症和纤维化显著，胆囊壁正常层次消失时，可仅切除腹侧胆囊壁，保留肝床侧胆囊粘膜并予以电灼损毁。V5出血时，可阻断肝门，用纱布压迫止血后，选择合适的缝线迅速缝合止血。

5. 再谈关键安全视野

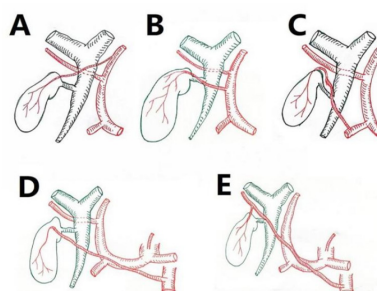


图13. 胆囊动脉来源的变异形式。A：肝左动脉型；B：肝固有动脉型；C：胃十二指肠动脉型；D：肠系膜上动脉型；E：由肠系膜上动脉分支的副肝右/替代性肝右动脉型

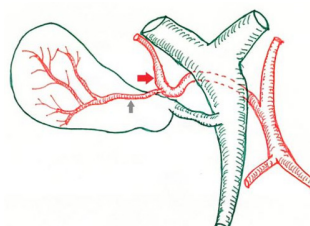


图14. 由“驼峰样”走行的肝右动脉发出的胆囊动脉。红色箭头：在胆囊三角内“驼峰样”走形的肝右动脉；灰色箭头：胆囊动脉

关键安全视野 (critical view of safety, CVS) 是1995年由Strasberg等⁽²²⁾提出的LC手术的安全黄金准则。临床实践中,多数病人的CVS简单易行。然而,有许多胆道损伤却是在达成CVS的过程中发生的。因此,有必要再次审视CVS真正的核心要义。

5.1. 影响CVS达成的因素

CVS的实质是胆囊三角内脉管结构的裸化,但需注意这是CVS的结果,不是基础,仅仅强调胆囊管和胆囊动脉的裸化有时并不能获得安全的操作空间。当胆囊管和胆囊动脉行程较长、胆囊三角易于牵引,三角内脂肪和结缔组织健康、松弛,易于分离时,稍加展开即可达成CVS。也就是说, CV S的前提是胆囊三角平面可以充分展开,操作空间充裕(图15)。反之,任何影响胆囊三角平面展开“面积”和“角度”的因素均可阻碍CVS的实现,例如:(1)胆囊管过短或缺如导致胆囊三角操作“面积”狭小;(2)胆囊长径较长,肝门位置深在,导致操作器械到达壶腹部/颈部、胆囊管-肝总管-胆总管“三管”汇合部的“行程”过长、“角度”过深(图16);(3)胆囊结石嵌顿于壶腹部或颈部导致持夹胆囊、展露三角平面困难(图17);(4)胆囊三角炎症、粘连或纤维化显著,脉管周围的正常解剖间隙挛缩、消失等。前述提及的4个影响因素中,前2个是解剖学因素,分别影响胆囊三角

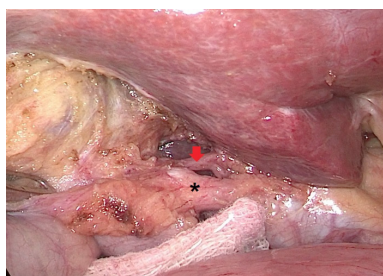


图15. 胆囊三角内组织健康、易于展开时,容易达成CVS
黑色星号: 胆囊管; 红色箭头: 胆囊动脉

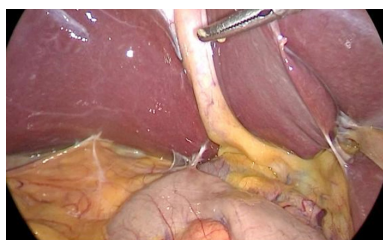


图16. 肝门位置及胆囊三角位置深在,壶腹部形态“狭长”的胆囊不易达成CVS

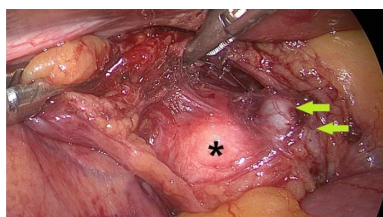


图17. 壶腹部较大结石嵌顿的胆囊不易达成CVS。黑色星号: 壶腹部嵌顿的结石; 绿色箭头: 被结石压迫扭曲的胆囊管

平面的“面积”和“角度”。后2个是病理学因素,反映的是胆囊三角的组织“松弛度”。在前述提及的第(1)~(3)情况中,三角平面的初始状态不利于器械分离,但有可能通过游离胆囊床实现三角平面的扩展。此时,胆囊床浆膜下层SS-IL和SS-OL的间隙是否存在并易于分离成为CVS能否达成的关键因素。而第(4)种情况则需要术者判断是否采用危机规避策略应对。

5.2. 胆囊床SS-IL层的充分贯通是达成CVS的关键

胆囊三角平面展开不良时,可根据需要增加穿刺孔Trocar布局。胆囊壁组织健康时,可尝试从胆囊颈及壶腹部的肝床侧开始,向胆囊体部方向,充分游离胆囊床SS-IL与SS-OL的间隙,使其右侧与左侧(肝十二指肠韧带侧)的SS-IL层逐渐贯通,不断扩展胆囊三角平面的“面积”和“角度”,并根据扩展“效果”决定胆囊床SS-IL层最终的贯通范围。当胆囊三角平面扩展到足够容纳手术器械操作时,便可安全达成CVS(图18)。

5.2.1. 胆囊管过短或缺如时

需充分贯通胆囊体部、底部的胆囊床SS-IL层。操作空间仍不足时,可“逆行”将胆囊自胆囊床剥离,获得足够的操作空间后,再选择合适的位置和方法离断胆囊管可有效避免“三管”汇合部因操作空间不足导致的狭窄或误断。

5.2.2. 肝门部或“三管”汇合部位置深在时

通过充分贯通胆囊床的SS-IL层,可使深在的三角平面和“三管”汇合部逐渐向腹侧、浅面“松弛”、“移动”。

5.2.3. 胆囊结石嵌顿于壶腹部/颈部

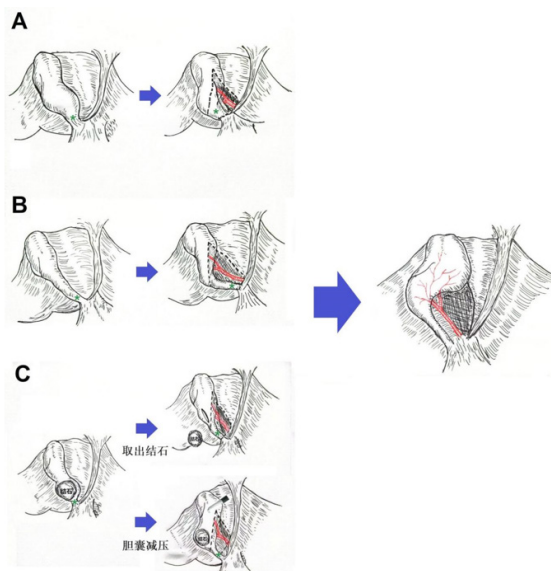


图18. 影响CVS达成的因素及处置对策。A: 过短或缺如的胆囊管; B: 胆囊三角位置深在; C: 胆囊颈管结石嵌顿; 以上三种情况导致胆囊三角平面的操作“面积”或“角度”狭小。绿色星号: 胆囊管

嵌顿的结石常导致导致胆囊管受压、无法持夹胆囊和显露三角。这时首先考虑切开胆囊或取出结石或进行减压。若无法通过上述手段扩展三角平面时，也可贯通胆囊床的SS-IL层，直至三角平面展开，出现充裕的操作空间（图19）。

5.2.4. 胆囊床SS-IL层能否贯通是胆囊三角可否展开的关键因素之一

对于中-重度胆囊炎，应首先评估：（1）胆囊三角的纤维化程度，是否存在挛缩、变形等完全不适合进一步解剖胆囊管和胆囊动脉的情况；（2）胆囊壁的健康程度，尤其是胆囊床的SS-IL层能否游离和贯通。SS-IL层可贯通且胆囊三角的纤维化程度尚可的病人仍有机会达成CVS。

关于胆囊床SS-IL层的入路，若临近胆囊三角的区域结构不清时，可选择底部（fundus first approach, FFA）或体部先行入路（body first approach, BFA）的策略，即优先贯通底部或体部胆囊床的SS-IL层，再解剖胆囊三角的技术（图20）。

在困难的LC术中，FFA和BFA有利于扩展和松弛胆囊三角平面，可使术者更从容地判断三角区域能否进一步安全地解剖，有利于降低开腹中转率以及胆道损伤的风险^(23,24)。有学者⁽²⁵⁻²⁷⁾认为，相较FFA，BFA可更安全、容易地获得正确的SS-IL层次。

当上述方法仍不能获得理想的胆囊床SS-IL层时，可

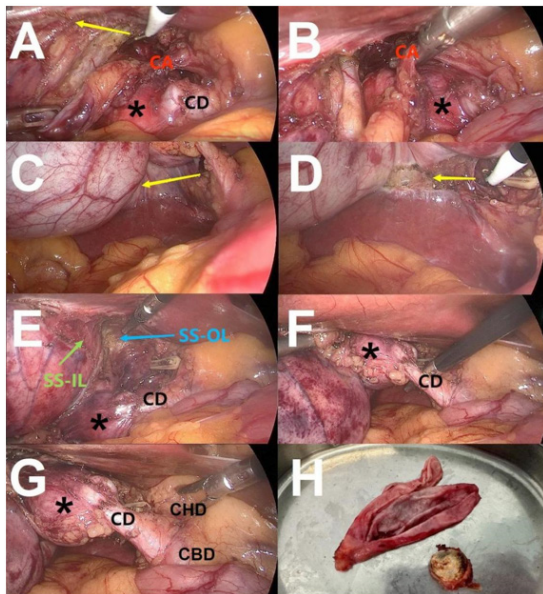


图19. 胆囊壶腹部结石嵌顿时可以通过游离胆囊床达成CVS。胆囊壶腹部3.0 cm × 2.8 cm × 3.0 cm结石嵌顿的轻度胆囊炎病人（图16中所示的同一位病人），通常情况下，可将结石挤入胆囊体部从而便于牵引壶腹部，显露胆囊三角。该病人结石与胆囊粘膜紧密结合，无法将其推挤入体部导致胆囊三角不易展开，胆囊减压亦不能达到牵引壶腹部的目的，切开胆囊壶腹部取石则需要较大的切开长度，亦可能导致胆囊横断，不宜使用。此时可尝试牵引胆囊体部，先行游离、贯通壶腹部SS-IL层，从而逐步展开胆囊三角平面。A：沿胆囊床头侧浆膜下SS-IL与SS-OL间隙的剥离；B：解剖胆囊动脉；C：胆囊床尾侧浆膜下层尚未剥离；D：胆囊床尾侧浆膜下层SS-IL与SS-OL间隙的剥离；E：胆囊床浆膜下层SS-IL与SS-OL间隙剥离完成，达成CVS，胆囊动脉已离断；F：“骨骼化”胆囊管；G：确认胆囊管-肝总管-胆总管的汇合部；H：胆囊及结石标本。可见结石紧密嵌顿于胆囊粘膜，无法分离

尝试胆囊板入路或胆囊次全切除术等危机规避策略。

5.3. 哪些情况不适合运用CVS?

并非所有的病人都适合CVS。当炎症和纤维化导致胆囊三角挛缩、解剖间隙消失；或同时造成胆囊床SS-IL和SS-OL之间、胆囊板与肝脏Laénnec膜之间的组织学间隙无法分离时，胆囊三角不能获得充分地松弛和扩展，若强行尝试CVS反而容易损伤胆道和血管。此时，可考虑采取经皮经肝胆囊穿刺引流（percutaneous transhepatic gallbladder drainage, PTGBD）、胆囊次全切除术等危机规避策略，并根据胆囊壁的组织病理学状态选择胆囊板入路LC或仅切除腹侧胆囊壁，电灼肝床侧胆囊粘膜的方式手术，有效规避胆管和血管的损伤风险。

6. 胆囊板入路LC在Mirizzi综合征中的治疗价值

Mirizzi 综合征（Mirizzi syndrome）是由于胆囊颈（管）结石嵌顿等良性疾病压迫或因炎症波及导致肝（胆）总管不同程度梗阻，以胆管炎、梗阻性黄疸为特

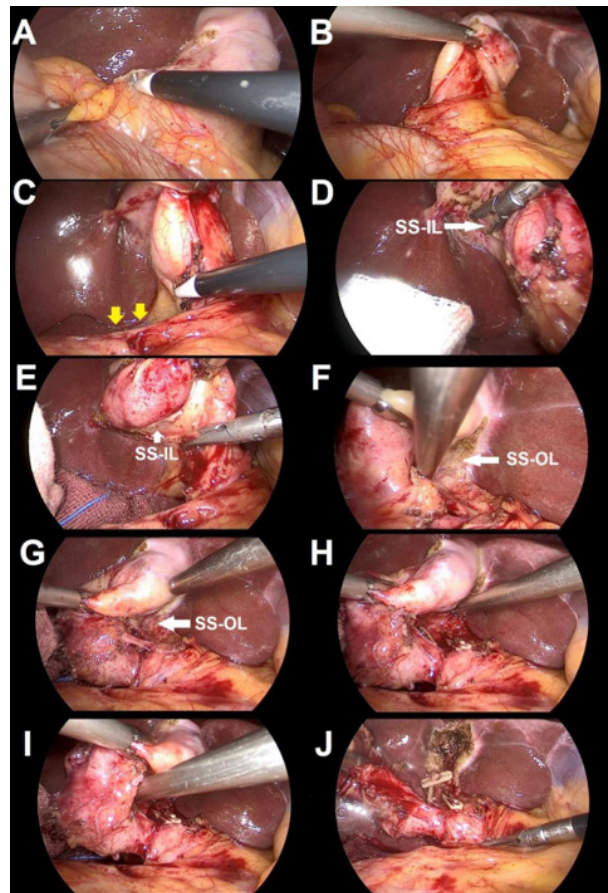


图20. 胆囊体部先行入路贯通胆囊床SS-IL层。图7所示的同一位病人，冗长的胆囊管在胰腺内汇入肝总管。A、B：胆囊壶腹部至胆囊三角显著粘连；C：松解粘连后，显露Rouvière沟（黄色箭头）；D、E：体部先行入路游离胆囊床SS-IL层（右侧）；F：体部先行入路游离胆囊床SS-IL层（左侧）；G：贯通胆囊床SS-IL层，胆囊三角平面展开，解剖出胆囊动脉；H、I：离断胆囊动脉，完全贯通颈部以上的胆囊床SS-IL层；J：胆囊自胆囊床完全剥离，拟利用术中超声确认胆管走行及汇合方式后再离断胆囊管

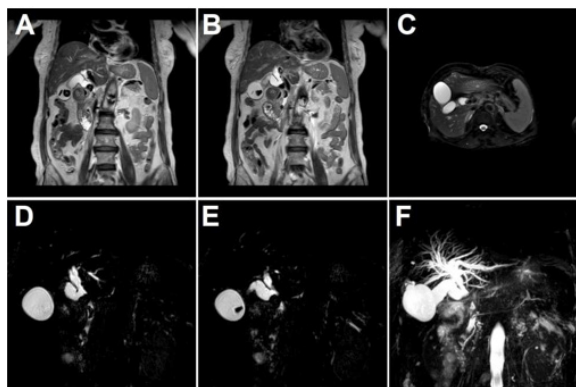


图21. III型Mirizzi综合征的MRCP影像。A、B: 冠状位图像, 可见胆囊壶腹部与胆总管形成内瘘, 内有结石嵌顿; C: 横断面T2加权图像; D、E: MRCP图像, 可见瘘管直径小于胆总管周径的2/3, 另见多发胆总管结石; F: MRCP计算机重建的胆道影像

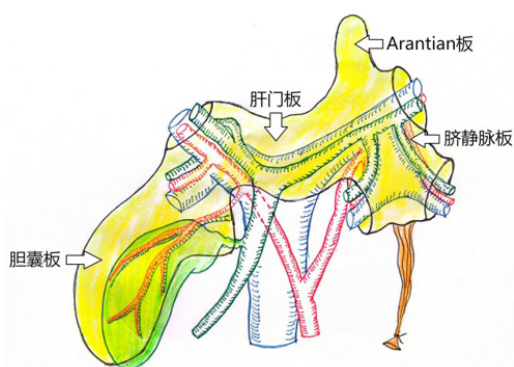


图22. 肝板系统示意图。肝板系统是一个连续性整体, 包括胆囊板、肝门板、Arantian板以及脐静脉板。肝板系统的各个部分与肝脏实质的Laénec膜之间具有潜在的间隙。与“降肝门板”、“Glisson鞘外解剖法”等技术类似, 运用“胆囊板入路”可将胆囊壁全层、胆囊动脉与胆囊静脉作为一个整体完整自肝床剥离, 可视为“降胆囊板”技术

征的一系列的症候群。1989年Csendes等⁽²⁸⁾根据胆囊胆管瘘及内瘘造成胆管壁的损伤程度分4型。I型: 胆囊管内结石, 或胆囊颈部嵌顿的结石压迫肝总管造成其变形狭窄, 未形成瘘管; II型: 结石长期压迫及炎症的长期刺激造成胆囊胆管瘘, 瘘管直径小于胆总管周径的1/3; III型: 瘘管直径小于胆总管周径的2/3; IV型: 瘘管直径大于胆总管周径的2/3至全周(图21)。

临床上常用胆囊壁作为“组织补片”对于胆囊管缺如的I型及II型Mirizzi综合征进行缺损修补, 适当条件下亦有成功修补III、IV型Mirizzi综合征的报道⁽²⁹⁾。但是, 在炎症和纤维化较重, 导致SS-IL和SS-OL层间隙无法确切剥离的情况下, “组织补片”的完整性和血供可能会受影响, 有时只能利用肝圆韧带等代替。此时, 可考虑胆囊板(cystic plate, CP)入路的LC。

作为肝板系统的一部分, CP可以被视作包括胆囊(胆道系统), 胆囊动脉(肝动脉分支)、胆囊静脉(回流至门静脉)在内的一种特殊类型的Glisson蒂结构(图22)。经CP入路切除胆囊, 不仅能完整保留胆囊壁组织, 更能保留胆囊壁的血供和回流, 这是保障“组织补片”愈合能力最重要的因素(图23)。

肝板系统是一个连续性整体, 包括胆囊板、肝门板、Arantian板以及脐静脉板。肝板系统的各个部分与肝脏实

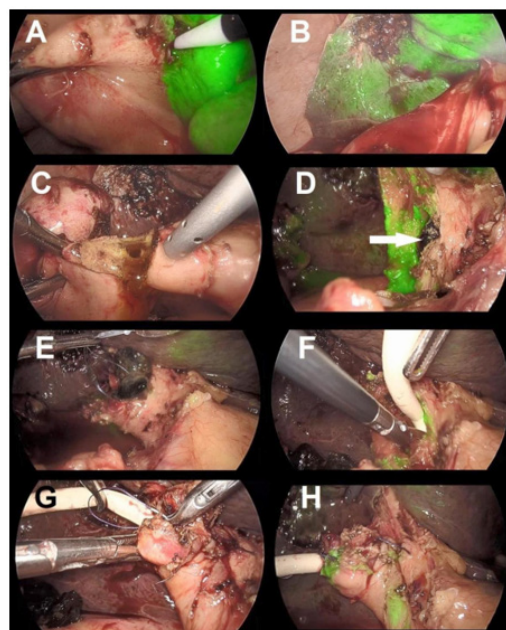


图23. 胆囊板入路LC治疗III型Mirizzi综合征。图21中所示的同一位病人。A: 底体部开始CP入路剥离胆囊, ICG可清晰指示肝实质和胆囊板的分界线; B: 胆囊已从肝床完整剥离; C: 切开胆囊壶腹部; D: 切开胆囊壶腹部的胆囊壁至接近胆总管, 可见嵌顿的结石; E: 取石网篮取出嵌顿的结石; F: 取尽胆总管结石后, 置入T管; G: 壶腹部切开的胆囊壁作为“组织补片”缝合关闭缺损; H: 手术完成

质的Laénec膜之间具有潜在的间隙。与“降肝门板”、“Glisson鞘外解剖法”等技术类似, 运用“胆囊板入路”可将胆囊壁全层、胆囊动脉与胆囊静脉作为一个整体完整自肝床剥离, 可视为“降胆囊板”技术。

考虑运用CP入路切除胆囊时, 术前应仔细进行增强CT或MRI等影像学评估, 测量胆囊壁的厚度、炎症渗出情况、判断胆囊壁连续性是否完好, 胆囊壁组织是否健康、胆囊床与肝脏的分界是否清晰等。对于严重肝硬化、可疑癌变、肝中静脉V5分支毗邻胆囊床等情况, 需要谨慎选择CP入路。具体操作时, 应由熟练掌握CP入路的医师操作, 对于肝硬化的患者, 必要时可暂时阻断肝门以减少出血。

7. 腹腔镜胆囊切除术的处置流程

7.1. 术前影像学评估

术前应完善增强MRCP, 对于体内有金属植入物的病人, 应完善上腹部的薄层增强CT。可按以下项目依次进行阅片分析。

7.1.1. 大体印象

评估项目	评估内容
• 胆囊	• 大小、胆囊张力
• 胆囊壁	• 胆囊壁厚度
• 结石	• 结石数目、大小 壶腹部/颈部有无结石嵌顿
• 胆囊三角	• 胆囊三角的结构是否清晰
• 胆囊周边	• 渗出、粘连情况

7.1.2. 胆道系统

评估项目	评估内容
肝内外胆管	胆管是否扩张及扩张部位、是否合并胆管结石
胆囊管的形态	是否宽大、粗短、缺如、是否Mirizzi综合征
胆囊管的走行和汇合方式	胆囊管是否冗长、胆囊管-肝总管-胆总管的汇合部位、是否汇合异常、胆囊管临近胆囊管-肝总管汇合部是否存在结石
副肝管	是否存在副肝管，特别注意副肝管和胆囊管的解剖关系
“南绕型”右后叶胆管	注意“南绕型”右后叶胆管与胆囊管/肝总管/胆总管之间的汇合方式

7.1.3. 血管评估

评估项目	评估内容
胆囊动脉	胆囊动脉的起源、分支形式、胆囊动脉与胆囊管的毗邻关系
肝右动脉	有无毗邻胆囊走行的“驼峰样”肝右动脉
肝中静脉的V5分支	考察肝中静脉的V5分支与胆囊床的毗邻关系

7.2. 手术流程和重要步骤的注意事项

7.2.1. 解剖标志的确认

胆囊壶腹部、胆囊颈部、Rouvière沟（注意分型）、肝脏IV段底部、第一肝门的位置、胆总管（肥胖或炎症粘连严重时可能无法辨认）、胆囊淋巴结（有时不明显）。

7.2.2. 关键解剖部位的评估

准备事项	处置要点
展开胆囊三角	胆囊三角的可展开性、松弛度、胆囊三角组织的炎症和纤维化程度
胆囊壁	胆囊壁有无水肿、纤维化、瓷化等改变
胆囊张力和颈部结石嵌顿	胆囊是否需要减压、是否需要切开取出胆囊结石

7.2.3. 胆囊壁操作层次的选择

(1) 胆囊浆膜下层SS-IL入路：在Rouvière沟腹、头侧，自胆囊侧（右侧）开始，在SS-IL和SS-OL的组织学间隙松解胆囊与肝床的附着部，然后向肝十二指肠韧带（左侧）延续切开线，直至胆囊与肝床的附着部完全松解。

(2) 胆囊板入路：胆囊床SS-IL和SS-OL层次因炎症或纤维化融合消失，但胆囊板和肝脏Laénec膜间隙存在时选择胆囊板入路。

(3) 切除腹侧胆囊壁，保留肝床侧胆囊壁：若胆囊炎症或胆囊壁的纤维化波及胆囊板，导致其与肝实质Laénec膜之间的间隙也无法分离时，可采取仅切除腹侧胆囊壁、保留肝床侧胆囊壁，电灼毁损胆囊粘膜的危机规避策略（bailout procedure），避免因损伤肝实质及其内部的脉管结构导致的大出血和胆漏。

(4) 胆囊联合肝床/肝实质切除：胆囊高度癌变时，可考虑联合肝床及部分临近肝实质的楔形切除，以保证切

缘阴性。

(5) 需要行胆囊板入路或胆囊联合肝床/肝实质切除时，需注意是否存在毗邻胆囊床的肝中静脉V5分支。

7.2.4. 胆囊三角的解剖

(1) 胆囊三角结构清晰、组织健康且能充分贯通胆囊床SS-IL层时：

达成CVS。需注意：①胆囊动脉的分支形态，浅支和深支的位置以及有无毗邻胆囊走行的“驼峰样”肝右动脉；②确认胆囊管与肝总管汇合部的位置，胆囊管与副肝管、“南绕型”右后叶胆管的关系。

(2) 胆囊三角结构纤维化、无法安全解剖出胆囊动脉和胆囊管，但可充分贯通胆囊床SS-IL层时：选择胆囊床全切除术，胆囊颈部残端予以缝合关闭。

(3) 胆囊三角结构纤维化、无法安全解剖出胆囊动脉和胆囊管、胆囊壁各层结构纤维化，无法贯通胆囊床SS-IL层时：

仅切除腹侧胆囊壁、电灼肝床侧胆囊粘膜，行胆囊床全切除术，胆囊颈部残端予以缝合关闭。

7.2.5. 胆囊动脉和胆囊管的离断

(1) 胆囊动脉的离断：达成CVS的基础上，稍靠近胆囊离断胆囊动脉；

(2) 胆囊管的离断：达成CVS的基础上，稍靠近胆囊离断胆囊管。若胆囊管较短或缺如，可在稍远离肝总管的部位，视胆囊管的宽度使用适合的结扎夹、圈套器、结扎或缝扎处理胆囊管或胆囊残端；

(3) Mirizzi综合征按Csendes分型分别处理，按胆管缺损范围和“组织补片”的血供、组织健康程度等综合判断，选择修补或胆肠Roux-en-Y吻合。条件允许者，可尝试胆囊板入路LC。

7.2.6. 胆囊床的剥离

(1) 保持剥离面在SS-IL和SS-OL之间。注意可能有胆囊动脉的深支走行，应确切夹闭、离断、避免误伤；

(2) 注意是否存在毗邻胆囊床的肝中静脉V5分支；

(3) 对于胆囊床胆管，则按其直径决定处置方案：直径 ≤ 2 mm以下，可谨慎夹闭或缝闭；若直径 ≥ 3 mm，引流范围较大，可选择胆肠吻合术，或结合ERCP置入支架或鼻胆管行胆道减压、同时放置有效的腹腔引流。

8. 总结

综上所述，LC的安全施行基于以下5个原则：(1) 对于胆囊炎症程度、LC指征和时机的准确判断；(2) 术前仔细评估胆道和血管的走行方式和变异情况，做好损伤风险预判；(3) 术中准确判断胆囊壁和胆囊三角的组织病理学状态；(4) 医师具备良好的手术基本功；(5) 合理运用CVS、胆囊板入路和危机规避策略。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明: 无。

参考文献

1. Nijssen MAJ, Schreinemakers MJM, Meyer Z, *et al.* Complications After Laparoscopic Cholecystectomy: A Video Evaluation Study of Whether the Critical View of Safety was Reached. *World Journal of Surgery.* 2015;39:1798-803.
2. Uchiyama K, Tani M, Kawai M, *et al.* Preoperative evaluation of the extrahepatic bile duct structure for laparoscopic cholecystectomy. *Surgical Endoscopy & Other Interventional Techniques.* 2006;20:1119-1123.
3. Kohn J, Trenk A, Kuchta K, *et al.* Characterization of common bile duct injury after laparoscopic cholecystectomy in a high-volume hospital system. *Surgical endoscopy.* 2018;32:1184-1191.
4. 中华医学学会外科学分会胆道外科学组.胆管损伤的诊断和治疗指南(2013版).*中华消化外科杂志.* 2013;12:15.
5. Honda G, Iwanaga T, Kurata M, *et al.* The critical view of safety in laparoscopic cholecystectomy is optimized by exposing the inner layer of the subserosal layer. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery.* 2009;16:445-449.
6. Manatakis DK, Tasis N, Antonopoulou MI, *et al.* Morphology of the sulcus of the caudate process (Rouviere's sulcus) in a Greek population and a systematic review with meta-analysis. *Anat Sci Int.* 2022;97:90-99.
7. Singh M, Prasad N. The anatomy of Rouviere's sulcus as seen during laparoscopic cholecystectomy: A proposed classification. *J Minim Access Surg.* 2017;13:89-95.
8. Cimpeanu I, Băjenaru N, Pușcașu A. A Lesser-Known Hepatic Anatomical and Surgical Structure: the Rouviere-Gans Incisura (RGI)(J). *Chirurgia (Bucur).* 2017;112:252-258.
9. 汪雷, 侯辉, 吴春利, 等. “三线一平面”解剖标记在腹腔镜胆道结石手术中的应用. *中国普通外科杂志.* 2016;25(8):1100-1104.
10. 本田五郎, 森泰寿, 大目祐介, 等. 腹腔镜下胆囊摘出術を安全に行うポイント. *胆道.* 2022;36:98-105.
11. 深見保之, 松村卓樹, 大澤高陽, 等. 腹腔镜下胆囊摘出術に必要な局所解剖. *手術.* 2020;34:749-754.
12. Kurahashi S, Komatsu S, Matsumura T, *et al.* A novel classification of aberrant right hepatic ducts ensures a critical view of safety in laparoscopic cholecystectomy. *Surgical Endoscopy.* 2020;34:2904-2910.
13. 李昂, 项灿宏, 孟翔飞. 肝门区脉管结构临床解剖学研究进展. *中国实用外科杂志.* 2019;2:181-188.
14. Thomas, Schnellendorfer, Michael, *et al.* What is the Duct of Luschka? — A Systematic Review. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2012;16:656-662.
15. Mariolis-Sapsakos T, Zarokosta M, Zoulamoglou M, *et al.* Aberrant subvesical bile ducts identified during laparoscopic cholecystectomy: A rare case report and review of the literature. *International Journal of Surgery Case Reports.* 2017;31:99-102.
16. Spanos C P, Syrakos T. Bile leaks from the duct of Luschka (subvesical duct): A review. *Langenbeck s Archives of Surgery.* 2006; 391:441-447.
17. 张宇华, 胡智明, 张成武, 等. 腹腔镜胆囊切除术中副肝管损伤的预防和处理. *中华全科医师杂志.* 2014;11:940-941.
18. 徐宙, 袁杰, 盛春, 等. 腹腔镜胆囊切除围手术期预防较大副右肝管损伤体会. *肝胆胰外科杂志.* 2022;34:744-746.
19. Spanos CP, Syrakos T. Bile leaks from the duct of Luschka (subvesical duct): A review. *Langenbecks Arch Surg.* 2006;391:441-447.
20. 梅澤昭子. 胆囊動脈のバリエーション. *臨床外科.* 2018;73: 226-231.
21. Ball CG, MacLean AR, Kirkpatrick AW, *et al.* Hepatic vein injury during laparoscopic cholecystectomy: the unappreciated proximity of the middle hepatic vein to the gallbladder bed. *J Gastrointest Surg.* 2006;10: 1151-1155.
22. Strasberg SM, Brunt LM. Rationale and use of the critical view of safety in laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg.* 2010;211: 132-138.
23. Garzali IU, Aburumman A, Alsardia Y, *et al.* Is fundus first laparoscopic cholecystectomy a better option than conventional laparoscopic cholecystectomy for difficult cholecystectomy? A systematic review and meta-analysis. *Updates Surg.* 2022;74:1797-1803.
24. van de Graaf FW, Zaïmi I, Stassen LPS, *et al.* Safe laparoscopic cholecystectomy: A systematic review of bile duct injury prevention. *Int J Surg.* 2018;60:164-172.
25. Matsumura M, Seyama Y, Takao M, *et al.* Body-first approach of laparoscopic cholecystectomy for minimizing vasculobiliary injury: Initial experience. *Asian J Endosc Surg.* 2023;10.1111/ ases.13164.
26. 本田五郎, 本間祐樹, 平田義弘, 等. 安全な胆嚢摘出術を理解するための胆嚢壁構造の局所解剖SS-Inner layer. *手術.* 2017;71:663-771.
27. 松村優, 脊山泰治, 谷圭吾, 等. Body-first approachからの bailout procedure-Critical view of safetyの確立が困難な症例に対する胆嚢体部のテーピング. *手術.* 2021;75:1457-146.
28. Csendes A, Díaz JC, Burdiles P, *et al.* Mirizzi syndrome and cholecystobiliary fistula: A unifying classification. *Br J Surg.* 1989;76:1139-1143.
29. Shirah BH, Shirah HA, Albeladi KB. Mirizzi syndrome: necessity for safe approach in dealing with diagnostic and treatment challenges. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2017;21:122-130.

引用本文 / Article Citation:

周迪, 张楷, 王苻, 李俊, 全志伟.基于外科解剖学认识如何安全施行腹腔镜胆囊切除术. *医学新视角.* 2024;1(1):9-18. doi:10.5582/npjm.2023.01224

Di Zhou, Kai Zhang, Xing Wang, Jun Li, Zhiwei Quan. Understanding how to safely perform laparoscopic cholecystectomy based on surgical anatomy. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(1):9-18. doi:10.5582/npjm.2023.01224

胆囊的解剖变异

牛肖雅, 冯磊, 曾琦惠, 蔡雨龙

四川大学华西医院普外科胆道外科, 成都 610041

摘要: 近年来随着腹腔镜技术的逐步成熟及推广, 腹腔镜胆囊切除术因其创伤小、恢复快的优势, 已成为治疗胆囊良性疾病的首选手术方式。然而术中医源性胆道损伤仍有发生, 且严重的后果为患者及医生带来巨大冲击。胆囊解剖变异时组织结构复杂, 外科医生容易混淆、误判组织结构, 从而造成胆道损伤。因此术前充分了解胆囊变异类型, 提高术中辨认能力尤为重要。但迄今为止, 关于胆囊变异类型尚缺乏系统的描述, 故本文对胆囊变异类型进行了文献回顾, 旨在提高外科医生对胆囊变异的认知, 增加手术安全性。

关键词: 胆囊, 解剖变异, 手术安全

Gallbladder malformations

Xiaoya Niu, Feng Lei, Qihui Zen, Yulong Cai

Department of Biliary tract Surgery, General Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China.

Abstract: As laparoscopic techniques have gradually developed and spread over the past few years, laparoscopic cholecystectomy has become the preferred surgical procedure for the treatment of benign gallbladder diseases because it involves less trauma and pain and allows a rapid recovery. However, iatrogenic biliary injury still occurs intraoperatively, and its serious consequences have a huge impact on the patient and the doctor. The complex structure of tissue in the event of a variation in gallbladder anatomy can easily confuse the surgeon to misidentify tissue structures, resulting in biliary tract injury. Thus, understanding types of gallbladder variations preoperatively and the ability to identify them intraoperatively is especially important. Thus far, however, systematic descriptions of the types of gallbladder variations are lacking. Therefore, this article provides a review of the literature on types of gallbladder variations in order to improve the surgeon's knowledge of gallbladder variations, increasing the safety of surgery.

Keywords: gallbladder, anatomical aberration, surgical safety

随着外科技术及手术器械的发展, 腹腔镜技术已逐步成熟并广泛应用, 其中腹腔镜胆囊切除术因创伤小、恢复快的优点, 已经成为治疗胆囊良性疾病的首选术式⁽¹⁾。腹腔镜胆囊切除术中医源性胆道损伤是危害最大的并发症, 对患者及医生均造成巨大冲击。为避免医源性胆道损伤, 术中准确辨认解剖结构尤为重要, 有研究表明⁽²⁾, 在胆囊无变异的情况下, 胆管医源性损伤的发生率为1.08%, 而在有变异时胆道损伤发生率则高达6.2%, 因此除了识别正常解剖结构外, 更要警惕变异的解剖结构。组织胚胎学研究发现⁽³⁻⁵⁾, 在胚胎发育的第四周, 前肠与卵黄囊蒂交界处的肠管内胚层增生突出形成一个肝憩室。肝憩室向腹侧生长, 突入原始横膈并分为头、尾两支。正常情况下, 第五和第六周时肝憩室的基部伸长分化成胆总管,

尾支伸长后其远端膨大成胆囊, 近端变窄成胆囊管。若在胚胎发育的过程中, 出现偏差, 即造成胆囊变异。近年来关于胆囊变异的个案报道逐步增多, 但尚缺乏对胆囊变异类型的系统综述, 现经查阅文献发现胆囊变异的种类可划分为: 数量、位置、结构、胆囊管的变异, 本文对上述变异分别进行了阐述, 以期提高外科医生对胆囊变异的全面认知, 增加手术安全性。

1. 胆囊变异的类型

1.1. 胆囊数量变异

(一), 胆囊缺如 (Gallbladder Agenesis, GA), 又称先天性无胆症, 是极罕见的胆道发育畸形, 国外发病率为0.007~0.130%⁽⁶⁾, 国内发病率 (0.032~0.070%) 略高于国外⁽⁷⁾。有报道部分称GA可能与遗传具有一定相关性⁽⁸⁻¹⁰⁾, 呈家族性发病。GA的成因尚不明确, 目前有两种理论⁽¹¹⁾: 一、胚胎第四周肝憩室尾支发育成胆囊、胆囊管时, 尾支未能正常发育; 二、在后续固相发育时, 胆囊芽周边血管发育异常, 胆囊管、胆囊再通失败导致GA,

收稿日期: 2023-10-30; 修回日期: 2024-12-25

基金项目: 无。

通讯作者/Corresponding author: 蔡雨龙/Yulong Cai, E-mail: caiyulong@wchscu.cn

本文编辑: 张旭东

该理论也是合并先天性心血管及胃肠道畸形的原因⁽¹²⁾。Singh等⁽¹³⁾根据临床症状将GA分为三型:(1)无症状型:患者无临床表现,常于术中或尸检发现^(14,15);(2)症状型:多数GA属此类^(9,14,15),常见症状有胆绞痛、消化不良、黄疸^(10,16),部分患者合并胆道结石、胆总管扩张;(3)合并其它先天性异常:常见的合并异常有胃肠道、骨骼、心血管、泌尿道系统异常^(8,9,14,17,18),如十二指肠闭锁、并指、室间隔缺损、肾缺如等。

(二),双胆囊(Duplication of the gallbladder, DG)发生率为1/3800~5000,很多肝胆科医生在执业生涯中从未遇见过⁽¹⁹⁻²¹⁾。胚胎早期肝憩室若分为两个尾支,则形成双胆囊。目前双胆囊常用Harlaftis分型,分为三型⁽²²⁾I型:双胆囊共用一个胆囊管与胆总管相连,I型又分为隔膜型、V型或Y型,隔膜型是指双胆囊腔之间仅有隔膜分隔,共用一个胆囊管,这种形式可能是胆囊发育过程中尾支没有完全分离所致;V型是指双胆囊在颈部汇合成一个胆囊管与胆总管相连;Y型是指双胆囊的两个胆囊管,汇合成主胆囊管后再与胆总管相连。I型双胆囊位置通常很靠近,常共用一个胆囊床。II型:双胆囊各自拥有独立的胆囊管,II型又分为H型和小梁型,H型比较常见,是指双胆囊管分别与胆总管相连;小梁型是指其中一个胆囊管连接左肝管或右肝管。III型是其他比较罕见的类型,包括三联胆囊和其他类型的胆囊畸形(图1)。

(三),三胆囊(Triple gallbladder, TG)是较DG更罕见的胆囊变异⁽²³⁾,目前国内外仅有十余例报道⁽²⁴⁾。TG根据胆囊管的数目及汇合方式分为三种类型:I型,三条胆囊管分别汇入胆总管;II型,两条胆囊管汇合形成共同胆囊管后汇合于胆总管,另一胆囊管单独汇入胆总管;III型,三条胆囊管汇合成一条共同胆囊管后汇合于胆总管^(24,25)。

腹部超声对胆囊数量变异的诊断灵敏度高,但有时不能区分胆总管囊肿、胆囊壁折叠和胆囊憩室。有

学者报道⁽²⁶⁾ERCP、经皮穿刺胆道造影术(Percutaneous Transhepatic Cholangiography, PTC)、术中胆道造影能准确判断胆囊数量变异,但因其为有创操作,故不推荐。MRCP是诊断胆囊数量变异的理想方法^(27,28),也有助于鉴别有无胆囊异位、有无合并的其它畸形及肝内外胆管异常,提高术前诊断率。

1.2. 胆囊位置变异

正常胆囊的解剖位置位于肝正中裂前下方胆囊窝内,是左右肝叶的分界标志。当胆囊位于其他部位时则称为胆囊异位。先天性胆囊异位(Congenital Malposition of the Gallbladder, CMG)是在胚胎发育期间由于肝憩室尾支分化过程中发生游离、移位造成胆囊位置异常,其发生率约0.1-0.7%⁽²⁹⁾。

综合国内外相关文献,胆囊异位一般有以下几种类型:一、左位胆囊:胆囊位于肝左叶下方,该类型常伴有全内脏反位,不伴有全内脏反位的肝左叶胆囊非常罕见⁽³⁰⁾;二、肝内胆囊:指胆囊大部或全部位于肝脏实质内,具体分为部分型肝内胆囊、完全型肝内胆囊,其中以部分型肝内胆囊常见⁽³¹⁾;三、先天性肝上胆囊(Suprahepatic Gallbladder, SG)是最少见的胆囊异位之一,常伴有肝右叶发育不全、结肠肝曲上移^(29,32-35);四、其他的一些少见异位胆囊,如胆囊横位、后位胆囊(肝后胆囊或腹膜后胆囊)等。

1.3. 胆囊结构变异

(一),胆囊憩室发生率极低,经文献报道其发生率为(0.08-0.2%)⁽³⁶⁾。胆囊憩室可分为先天性憩室和后天获得性憩室,先天性胆囊憩室形成的原因尚不明确,而后天获得性胆囊憩室则多数是由长期的慢性炎症及结石刺激形成⁽³⁶⁾。可根据憩室壁的病理组织学区分两者,先天性胆囊憩室壁由正常胆囊壁解剖结构组成,而后天获得性憩室壁肌层常常不完整或缺少肌层^(37,38)。理论上讲胆囊憩室可以发生在胆囊的任何一个部位⁽³⁹⁾。但Parikh等⁽⁴⁰⁾发现胆囊憩室多发生在胆囊底部。

(二),胆囊分隔是腔内形成隔膜将胆囊分成两个或多个腔室^(41,42)。按病因可分为先天性和后天性两种:先天性,胚胎第4周开始发育肝憩室,随后其尾支胆囊原基远端逐渐发育膨大形成胆囊及胆囊管,16周即可辨识胆囊各部位,在发育过程中,如果上皮细胞增生旺盛,阻塞腔室,随后又出现另一腔室,即可形成先天性分隔胆囊;后天性:多由于反复炎症刺激导致胆囊壁增厚逐渐形成。按隔膜数量可分为单分隔两腔型和多分隔多腔型,其中以单分隔两腔型居多,单分隔又多数为横隔膜,可位于胆囊底、体、颈部任意部位⁽⁴²⁾,通过隔膜通道口面积与胆囊腔横断面面积之比可再分4型⁽⁴³⁾:I型<30%,II型30~50%,III型50~70%,IV型>70%。

1.4. 胆囊管变异

1.4.1. 胆囊管数量变异

双胆囊管分为两大类型:一、合并双胆囊或三胆囊变

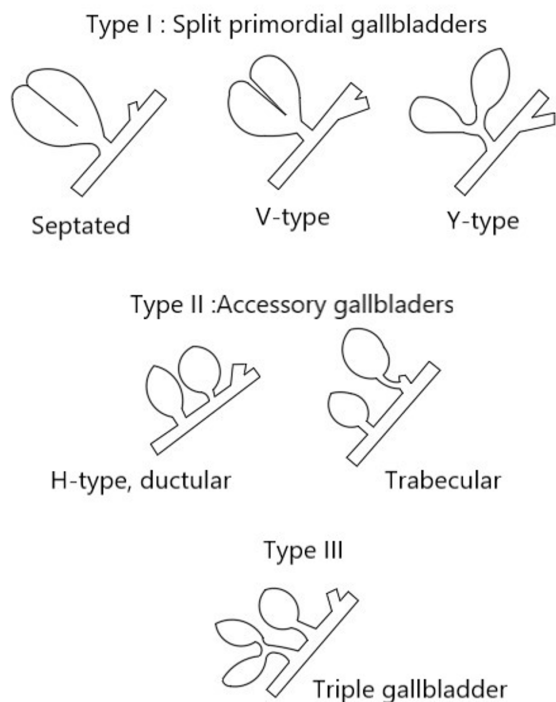


图1. 胆囊变异Harlaftis分型

异的双胆囊管, 这种类型占大多数^(44,45); 二、单一胆囊的双胆囊管, 此型非常罕见^(45,46), 占双胆囊管的比例不足20%⁽⁴⁵⁾, 且胚胎学发生机制目前尚不清楚。其中单一胆囊的双胆囊管又可根据胆囊管的汇合情况分为三型: 1) Y型, 两胆囊管汇合形成一共同管后汇合于胆总管; 2) H型, 两胆囊管分别汇合于胆道系统(汇合于肝左管、肝右管、胆总管); 3) 小梁型(Trabecular Type), 一胆囊管汇合于胆总管, 另一胆囊管走行进入肝脏实质⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾。

1.4.2. 胆囊管形态变异

先天性胆囊管囊肿 (congenital cysts of the cystic duct, CCCD) 又称先天性胆囊管囊状扩张 (Cystic dilatation of the cystic duct, CDCD) 症是一种罕见的先天性肝外胆管囊肿。CCCD也可称为先天性胆管囊肿 (congenital biliary cyst, CBC) VI型⁽⁴⁹⁻⁵³⁾, 此类型囊肿较其它类型胆管囊肿更罕见^(50,52-54), 其发病机制目前尚不清楚。

1.4.3. 胆囊管汇合变异 (图2)

正常胆囊管是指以胆囊管成斜角走行汇合于肝外胆管上2/3段或上1/2段右侧壁, 由于胆囊管的走行、汇合方位和汇合高低不同, 因此胆囊管汇合变异率较高。目前暂无统一的分型标准, 容易出现医源性胆管损伤的胆囊管汇合变异有以下几种类型: 一、短胆囊管^(55,56), 因胆囊管较短, 术中牵拉胆囊时, 易将胆囊管的汇合角度拉成钝角,

误将胆总管认成胆囊管而切断; 二、胆囊管高位汇合⁽⁵⁷⁾, 胆囊三角狭窄, 显露困难, 用电钩分离时容易导致肝总管电热损伤。

2. 讨论

腹腔镜胆囊切除术已成为治疗胆囊良性疾病的“金标准”术式, 该术式应用广泛、技术成熟, 但医源性胆道损伤因为发生无预兆、病情危重的特点仍被认为是腹腔镜胆囊切除术最严重的并发症, 正如吴金术教授所言: “胆囊切除所致医源性胆管损伤是所有肝胆外科医生的坟墓”⁽⁵⁷⁾。医源性胆道损伤 (Iatrogenic Bile duct injury, IBDI) 是指手术、有创操作等医源性因素意外导致胆道系统结构完整性破坏, 理论上来讲任何腹部手术均有可能造成医源性胆道损伤⁽⁵⁸⁾。造成胆道损伤的原因分为系统性、局部性, 其中系统性原因包括手术医生技术操作不熟练、手术视野显露欠佳、医生的责任心差等, 局部性原因包括胆囊结构变异、粘连、水肿、出血等, 其中因胆囊变异而导致术中未能明确识别胆囊管是医源性胆道损伤的独立危险因素^(59,60)。胆囊变异当遇到胆囊三角粘连时, 极易造成医源性胆道损伤, 特别是胆囊管变异, 如胆囊管汇合过短或胆囊管汇入右肝管, 故胆囊管变异被认为最危险的变异, 即使最有经验的手术医生仍难以避免, 可见充分认知胆囊各种变异尤为重要。目前医源性胆道损伤的种类很多, 目前暂无统一的分级标准, 比较经典的有包括Bismuth分型、Strasberg分型等⁽⁶¹⁾。根据IBDI分级标准对损伤位置、范围

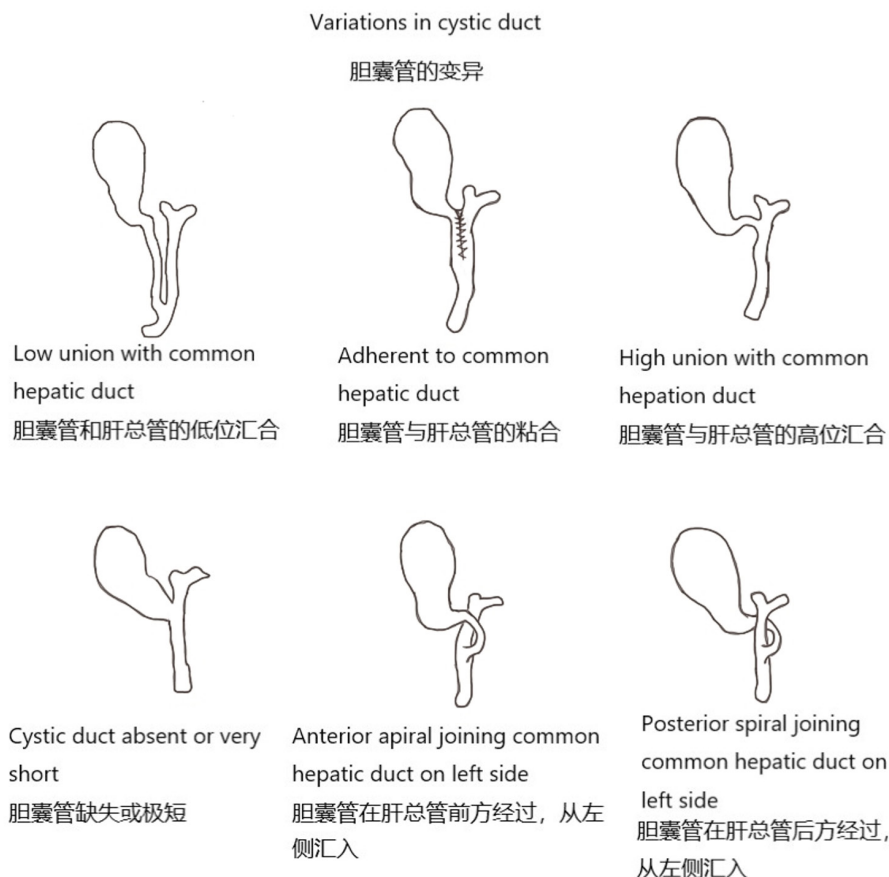


图2. 胆囊管汇合变异

和程度进全面衡量,选择最佳的手术时机并制定最恰当的手术方案,尤为重要。但IBDI治疗后仍可能给患者带来严重的远期并发症,如:胆源性肝硬化、肝脏萎缩、胆道狭窄、反流性胆管炎、甚至危及生命造成死亡,因此对于IBDI最为重要的仍是预防。预防IBDI可以从以下几个方面着手:1、加深对胆道解剖的认识,增加对胆道解剖变异的识别度;2、对于术前腹部彩超诊断困难的患者,术前MRCP、术中胆道荧光造影等均可清晰的显示胆管树^(62,63);3、坚持“关键性安全视角(critical view of safety, CVS)”原则,强调在胆囊三角区解剖辨认出胆囊管与胆囊动脉,明确胆囊管、肝总管、胆总管的关系后再离断胆囊管、胆囊动脉⁽⁶⁴⁾。当经过一段合理的时间无明显进展时,腹腔镜中转开腹胆囊切除是最安全的方式⁽⁶⁵⁾。

3. 总结

综上所述,先天性胆囊、胆囊管变异类型较多,可分为数量及位置变异,前者如先天性胆囊缺如、双胆囊、三胆囊、双胆囊管,后者如胆囊异位、胆囊管走行、汇合方位及高低异常等。胆囊变异患者无特异临床表现,常以胆绞痛、黄疸、消化不良等急、慢性胆囊炎症状就诊。术前腹部彩超对胆囊变异的诊断率不高,当术前腹部彩超诊断困难时,MRCP可作为进一步检测的首选方案,其安全、无创,且有助于明确有无胆囊变异、有无合并其它畸形,提高术前诊断率,协助制定最优手术方案。若术中意外发现胆囊变异或解剖结构复杂时,可通过术中胆管造影或ICG胆道荧光等技术,明确胆道解剖结构,切勿盲目离断管道,必要时可请教有经验的外科医生共同鉴别,最大限度降低胆道损伤的风险。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢:无。

作者贡献声明:无。

参考文献

- 1 常青,李思,周阳.手术室女护士职业相关生活事件与工作倦怠关系的研究.护理研究.2008;22:1237-1239.
- 2 Feng X, Dong J. Surgical management for bile duct injury. Biosci Trends. 2017;11:399-405.
- 3 Botsford A, Mckay K, Hartery A, et al. MRCP imaging of duplicate gallbladder: A case report and review of the literature. SurgRadiolAnat. 2015;37:425-429.
- 4 Mazziotti S, Minutoli F, Blandino A, et al. Gallbladder duplication: MR cholangiography demonstration. Abdom Imaging. 2001;26:287-289.
- 5 Ozgen A, Akata D, Arat A, et al. Gallbladder duplication: Imaging findings and differential considerations. Abdom Imaging. 1999;24:285-288.
- 6 Peloponissios N, Gillet M, Cavin R, et al. Agenesis of the gallbladder: A dangerously misdiagnosed malformation. World J Gastroenterol. 2005;11:6228-6231.
- 7 张赛,王付海,徐宗珍,等.胆囊缺如1例报告.腹腔镜外科杂志.2017;22:619-626.
- 8 Chowbey P K, Dey A, Khullar R, et al. Agenesis of gallbladder our experience and a review of literature. Indian Journal of Surgery.

- 2009;71:188-192.
- 9 Kamal E, Bani-hani. Agenesis of the gallbladder: Difficulties in management. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2005;20:671-675.
- 10 Turkel S B, Swanson V, Chandrasoma P. Malformations associated with congenital absence of the gall bladder. Journal of medical genetics. 1983;20:445-449.
- 11 Fiaschetti V, Calabrese G, Viarani S, et al. Gallbladder agenesis and cystic duct absence in an adult patient diagnosed by magnetic resonance cholangiography: Report of a case and review of the literature. Case Rep Med, 2009;2009:674768.
- 12 Blechschmidt CM. Agenesis of the gallbladder border line case of normality. Anat Anz. 1982;151:281-285.
- 13 Singh B, Satyapal KS, Moodley J, et al. Congenital absence of the gall bladder. Surg Radiol Anat. 1999;21:221-224.
- 14 Sachin M. Gallbladder agenesis diagnosed intraoperatively: A case report. J Med Case Rep. 2010;4:285.
- 15 Darnis B, Mohkam K, Cauchy F, et al. Double cholecystectomy in case of accessory gallbladder: Not as easy as two cholecystectomies. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2019;18:93-95.
- 16 Robert J, Richards, Howard T. Agenesis of the gallbladder in symptomatic adults. J Clin Gastroenterol. 1993;16:231-233.
- 17 Pierro A, Maselli G, Martucci M, et al. Agenesis of the gallbladder with the presence of a small dysmorphic cyst: Role of magnetic resonance cholangiopancreatography. Journal of Clinical Imaging Science. 2012;2:17.
- 18 McCallum I, Jones M J, Robinson S J. Gallbladder agenesis. Annals of The Royal College of Surgeons of England. 2014;96:28-29.
- 19 Al Rawahi A, Al Azri Y, Al Jabri S, et al. Successful laparoscopic management of duplicate gallbladder: A case report and review of literature. Int J Surg Case Rep. 2016;21:142-146.
- 20 Musleh MG, Burnett H, Rajashanker B, Ammori BJ. Laparoscopic double cholecystectomy for duplicated gallbladder: A case report. Int J Surg Case Rep. 2017;41:502-504.
- 21 黄志强.当代胆道外科学.上海科学技术文献出版社.1999:23.
- 22 Zhou DK, Huang Y, Kong Y, et al. Complete laparoscopic cholecystectomy for a duplicated gallbladder: A case report. Medicine (Baltimore). 2020;99:18363.
- 23 Robert D, Cummiskey, Lloyd P, et al. Duplicate gallbladder during laparoscopic cholecystectomy. Surg Laparosc Endosc. 1997;7:268-270.
- 24 Alicioglu B. An incidental case of triple gallbladder. World J Gastroenterol. 2007;13:2004-2006.
- 25 Khadim M T, Ijaz A, Hassan U, et al. Triple gallbladder: A rare entity. The American Journal of Gastroenterology. 2011;106:1861-1862.
- 26 Causey M W, Miller S, Fernelius C A, et al. Gallbladder duplication: Evaluation, treatment, and classification. Journal of Pediatric Surgery. 2010;45:443-446.
- 27 王存生,周树理,张晋岗,等.术中胆道造影在腹腔镜胆囊切除术中的临床研究.临床医药文献电子杂志.2018;59:61.
- 28 毕杰,顾炜,陆飞,等.胆囊管解剖变异的MRCP评价及临床意义.肝胆胰外科杂志.2011;23:60-62.
- 29 Rather T A, Choh N, Khan S, et al. A rare case of suprahepatic gallbladder with phocomelia and pancytopenia: Detected by tc-99m mebrofenin scintigraphy. World Journal of Nuclear Medicine. 2013;12:41.
- 30 Southam JA. Left-sided gallbladder: Calculous cholecystitis with situs inversus. Ann Surg. 1975;182:135-137.
- 31 Wu YH, Liu ZS, Mrikhi R, et al. Anatomical variations of the cystic duct: Two case reports. World J Gastroenterol. 2008;14:155-157.
- 32 Sheu B S, Lin X Z, Chen C Y, et al. Suprahepatic gallbladder and

- right lobe anomaly of the liver in patients with biliary cancers. *Dig Dis Sci.* 1995;40:2411-2416.
- 33 Youngwirth L D, Peters J C P, Perry M C. The suprahepatic gallbladder. An unusual anatomical variant. *Radiology.* 1983;149:57-58.
- 34 Sato N, Matoba N, Fujii T, *et al.* Suprahepatic gallbladder associated with cholelithiasis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1388-1389.
- 35 Faintuch J, Machado M C, Raia A A. Suprahepatic gallbladder with hypoplasia of the right lobe of the liver. *Archives of surgery.* 1980;115:658-659.
- 36 Basaranoglu M, Balci NC. Recurrent cholangitis associated with biliary sludge and Phrygian cap anomaly diagnosed by magnetic resonance imaging and magnetic resonance cholangiopancreatography despite normal ultrasound and computed tomography. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:736-740.
- 37 Doganay S, Kocakoc E, Esen M, *et al.* True diverticulum of the gallbladder. *J Ultrasound Med.* 2010;29:121-123
- 38 Lee TH, Park SH, Park JY, *et al.* Gallbladder pseudodiverticulosis mimicking a multiseptate gallbladder with stones. *Gut Liver.* 2009;3:134-168.
- 39 Jaba RaJguRu1, Shilpi Jain, Satyam KhaRe. Embryological basis and clinical correlation of the rare congenital anomaly of the human gall bladder: "The diverticulum" a morphological study. *J Clin Diagnos Res.* 2013;10:2107-2110.
- 40 Parikh HK, Deshpande RK, Desai PB. Giant gallbladder diverticulum. *Indian J Gastroenterol.* 1991;10:64-65.
- 41 刘永康, 何学军, 李富建, 等. 胆囊分隔伴胆囊结石的腹腔镜手术体会. *西南国防医药.* 2014;24:1352-1354.
- 42 陈文彰. 腹腔镜胆囊部分切除术治疗先天性隔膜胆囊合并结石. *军医进修学院学报.* 2006;27:236-237.
- 43 刘平, 艾金玲, 杨丽型, 等. 胆囊隔膜与胆囊收缩功能的相关性研究. *沈阳部队医药.* 2008;21:188-189.
- 44 Huston T L, Dakin G F. Double cystic duct. *Can J Surg.* 2008;5:E9-E10.
- 45 Shivhare R, Sikora S S. Double cystic duct: A rare biliary anomaly encountered at laparoscopic cholecystectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2002;12:391-392.
- 46 Shih Y J, Hsu K F, Yu J C, *et al.* Double cystic duct a serious challenge of laparoscopic cholecystectomy. *J Med Sci.* 2011;31:245-246.
- 47 Samnani S S, Ali A. "Y" variant of double cystic duct: Incidental finding during laparoscopic cholecystectomy. *Indian J Surg.* 2014;23:25
- 48 Hirono Y, Takita Y, Nitta N, *et al.* Double cystic duct found by intraoperative cholangiography in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc.* 1997;7:263-265.
- 49 Pracy D S. Congenital Cyst of the Cystic Duct. *Br Med J.* 1949;2:217.
- 50 Tzedakis S, Mamantopoulos A, Androulidakis E, *et al.* Cystic duct cyst: Need for new classification. *Hellenic Journal of Surgery.* 2013;85:91-95.
- 51 杨维良, 李胜龙, 张好刚, 等. 成人胆囊管囊肿 25 例临床分析. *中华普通外科杂志.* 2014;29:507-509.
- 52 Goya C, Arslan M S, Yavuz A, *et al.* A rare anomaly of biliary system: MRCP evidence of a cystic duct cyst. *Case Reports in Radiology.* 2014;2014:1-4.
- 53 Chan E S, Auyang E D, Hungness E S. Laparoscopic management of a cystic duct cyst. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons.* 2009;13:436-440.
- 54 Shah O J, Shera A, Shah P, *et al.* Cystic dilatation of the cystic duct: A type 6 biliary cyst. *Indian Journal of Surgery.* 2013;75:500-502.
- 55 陈训如. 短胆囊管—腹腔镜胆囊切除术中胆管损伤的要因素. *中国现代普通外科进展.* 2007;10:112-113.
- 56 刘哲, 段卫东, 刘永雄. 医源性胆管损伤致伤机制与分类初探. *中华肝胆外科杂志.* 2005;11:161-163.
- 57 罗丁, 陈训如, 毛静熙, 等. 腹腔镜胆囊切除术中特殊类型胆囊管的处理. *中华肝胆外科杂志.* 2004;10:103-104.
- 58 阳利顺. 医源性胆道损伤修复术后胆道狭窄的危险因素分析. *湖南师范大学.* 2021;002623.
- 59 Maddah G, Rajabi Mashhadi MT, Parvizi Mashhadi M, *et al.* Iatrogenic injuries of the extrahepatic biliary system. *J Surg Res.* 2017;213:215-221.
- 60 徐智, 邓绍庆, 侯宽永, 等. 胆囊切除术中探查胆囊管变异134例分析. *中国实用外科杂志.* 1995;16:375-377.
- 61 Lau W Y, Lai E. Classification of iatrogenic bile duct injury. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT.* 2007;6:459-463.
- 62 Giger, M. Ouaisi, S.-F. H. Schmitz, *et al.* Bile duct injury and use of cholangiography during laparoscopic cholecystectomy. *British Journal of Surgery.* 2011;98:391-396.
- 63 G. Nuzzo, F. Giuliani, I. Giovannini *et al.* Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: Results of an Italian national survey on 56 591 cholecystectomies. *Archives of Surgery.* 2005;140:986-992.
- 64 Wakabayashi G, Iwashita Y, Hibi T, *et al.* Tokyo Guidelines 2018: Surgical management of acute cholecystitis: Safe steps in laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreatic Sci.* 2018;25:73-86.
- 65 J. F. Gigot, J. Etienne, R. Aerts *et al.* The dramatic reality of biliary tract injury during laparoscopic cholecystectomy: An anonymous multicenter Belgian survey of 65 patients. *Surgical Endoscopy.* 1997;11:1171-1178
-
- 引用本文 / Article Citation:
- 牛肖雅, 冯磊, 曾琦惠, 蔡雨龙. 胆囊的解剖变异. *医学新视角.* 2024;1(1):19-23. doi:10.5582/npjm.2023.01226
- Xiaoya Niu, Feng Lei, Qihui Zeng, Yulong Cai. Gallbladder malformations. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(1):19-23. doi:10.5582/npjm.2023.01226

实性肝脏良性肿瘤诊治

张志鸿, 黄纪伟

四川大学华西医院肝脏外科, 成都 610041

摘要: 肝血管瘤、局灶性增生结节、肝腺瘤是最常见的实性肝脏良性肿瘤, 它们的诊治策略一直有争议。近年来对这三种肿瘤的病因、发病机制和自然转归的了解逐渐深入, 造影剂增强的MRI也使无创诊断准确性提高, 特别是在肝腺瘤分子亚型的识别上更具优势, 这些进步导致肝脏良性肿瘤的诊治策略发生了新的变化。微创肝切除的快速发展降低了手术的成本, 可能促使对肝脏良性肿瘤的过度治疗。本文总结了该领域的研究进展, 提出相关建议, 以期规范化这三种实性肝脏良性肿瘤的诊治。

关键词: 肝血管瘤, 局灶性增生结节, 肝腺瘤, 手术

Clinical management of solid benign liver tumors

Zhihong Zhang, Jiwei Huang

Division of Liver Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China.

Abstract: Hepatic hemangioma, focal nodular hyperplasia, and hepatic adenoma are the most common solid benign liver tumors, and their diagnosis and treatment strategies remain controversial. Over the past few years, the etiology, pathogenesis, and natural history of these tumors have been gradually understood. Contrast-enhanced MRI has improved the accuracy of noninvasive diagnosis of several tumors, and especially in terms of identifying molecular subtypes of hepatic adenomas. These advances have led to changes in the diagnosis and treatment strategies for benign liver tumors. The development of minimally invasive hepatectomy has reduced the cost of surgery, which may lead to overtreatment of benign liver tumors. This paper reviews the literature in order to standardize the diagnosis and treatment of these three solid benign liver tumors.

Keywords: hepatic hemangioma, focal nodular hyperplasia, hepatic adenoma, surgery

良性肝脏肿瘤种类繁多, 具有不同的组织形态学、临床生物学行为和影像学表现。其中, 肝血管瘤 (hepatic hemangioma, HH)、局灶性增生结节 (focal nodular hyperplasia, FNH) 和肝细胞腺瘤 (hepatocellular adenoma, HCA) 是最常见的三种实性肝脏良性肿瘤。这些病变在人群中的准确患病率不清楚, 但尸检系列报告其发生率高达50%⁽¹⁾。

超声、CT和MRI等影像学技术的广泛应用使得无症状患者中检测到肝脏肿块的机会明显增加⁽²⁾。同时, 术前无创诊断准确性不断上升, 需要穿刺、切取活检等组织学检查明确良恶性的情况愈发减少。近年来, 磁共振成像 (MRI) 与肝脏特异性造影剂的使用被证明是诊断肝脏良性肿瘤最准确、最具特异性的放射学工具, 更重要的是通

过影像学特征可获得HCA对应的分子亚型⁽³⁻⁵⁾。对大多数确定肿瘤为良性的无症状患者, 定期影像学随访的可行性和合理性似乎越来越高^(1,6)。

肝脏良性肿瘤的临床管理一直具有争议, 但总的来说, 随访观察是未来的趋势⁽⁷⁾。然而, 随着微创肝切除的不断发展, 手术代价下降, 肝良性肿瘤存在过度治疗的可能性⁽⁸⁾。另外, 外科医生所需的技术培训也有潜在的影响。随着HH, FNH和HCA病因、发病机制和自然病史的研究不断深入, 这些疾病的分类更加细致, 疾病的进展和预后也可以更准确的预测⁽⁹⁾。新的临床、生物学和分子工具已逐渐纳入诊治流程, 可分类肝脏良性肿瘤和改善患者管理。本文总结了相关研究的进展, 以期规范化HCA, FNH和HH这三种实性肝脏良性肿瘤的诊治。

1. 肝血管瘤

肝血管瘤 (HH) 是最常见的实性肝脏良性肿瘤, 发病率为1-20%, 在尸检研究中的发现率达7%, 多见于女性 (女性: 男性比例 = 5:1), 平均诊断年龄约50岁⁽¹⁰⁾。HH通常是界限分明的富血管病变, 没有恶性转化的可能

收稿日期: 2023-12-22; 修回日期: 2024-1-8

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (编号: 82170621)。

通讯作者/Corresponding author: 黄纪伟/Jiwei Huang, E-mail: huangjiwei@wchscu.cn

本文编辑: 陈璐

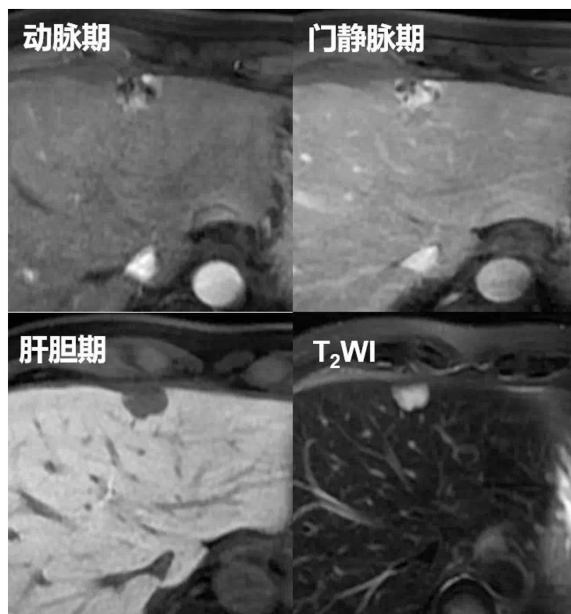


图1. HH典型MRI影像学图像，动脉期、门静脉期造影剂向心性填充，T2WI肿瘤高信号，肝胆期肿瘤低信号

性⁽¹¹⁾。由于血管生成明确与雌激素有关，而且HH在女性患者中发病率较高，导致其与雌激素的相关性被研究。然而，研究证实HH不表达雌激素或孕激素受体，血管瘤的生长模式在男性和女性之间也没有显著差异，从而排除了雌激素与HH相关这一可能性⁽¹²⁾。因此，口服雌激素避孕法可以安全使用，并且怀孕不会造成风险⁽⁹⁾。

1.1. 影像学诊断

HH大多是超声偶然诊断的，其他不确定的病例在CT和MRI下也能够诊断^(9,13)。一项包含151例血管瘤患者的研究指出，在10年的研究中只有4例患者在影像学上与血管瘤相关的诊断不确定，而且没有患者的术前诊断为血管瘤，而最终与病理学不一致的记录⁽¹⁾。因为难以排除恶性肿瘤，从而进行肝切除的决策在HH的治疗中非常罕见。典型MRI影像学图像见图1。

建议：超声能够诊断绝大部分HH，其他患者也可通过增强CT或MRI诊断。

1.2. 自然转归

大部分HH都会增大，但整体生长速度缓慢，约为每年2 mm，体积增长约为每年17.4%⁽¹⁴⁾。另一项关于HH自然病史的研究显示，血管瘤生长高峰（<30岁）为每年 0.46 ± 0.41 cm，50岁后生长速度明显下降，为每年 0.21 ± 0.40 cm；血管瘤处于8-10 cm为另一生长高峰，增速为每年 0.80 ± 0.62 cm，当血管瘤>10 cm时，增长速度迅速下降至每年 0.47 ± 0.91 cm⁽¹²⁾。考虑到血管瘤的良性特征和较为简单的转归，观察随访将是大多数患者的适当管理方法。对有明显相关临床症状的患者进行肝切除术是必要的，但也需要仔细权衡潜在的手术风险和术后症状改善质量。

建议：HH自然转归良好，对大部分患者可采取观察随访。

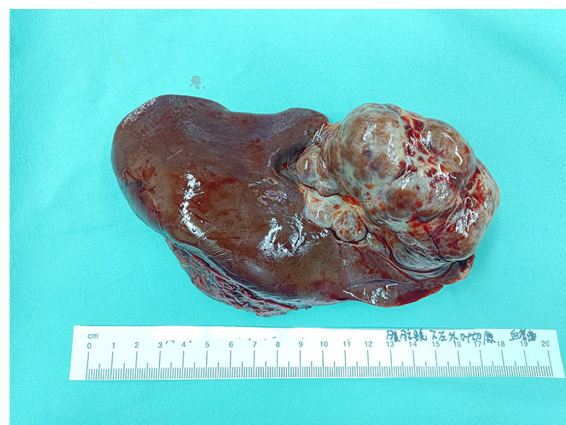


图2. 肝左外叶外生性血管瘤术后标本

1.3. 手术指征

HH的肿瘤大小被认为与临床症状相关，如压迫导致的腹痛、梗阻性黄疸和食欲下降等⁽¹⁵⁾。肿瘤>5 cm被认为是HH并发临床症状的预测因素⁽¹⁶⁾。因此，长期以来，肿瘤直径≥5 cm被视为HH的手术指征之一。但是将临床症状与肝血管瘤联系起来应该更加谨慎。一方面，应该排除其他导致上腹不适的常见疾病如胆结石、胃十二指肠病变等，另一方面，研究指出约25%患者接受肝切除术后症状依然存在^(10,17)。所以需要综合考虑后做出手术决策。

逐渐增大的血管瘤破裂也是担忧之一，血管瘤破裂出血是强制性的手术指征。但研究指出即便是巨大的血管瘤，自发破裂出血的风险也是极低的，特别是肝脏深部的血管瘤⁽¹⁸⁾。外生性血管瘤增大后外伤性破裂机会增加，压迫其他器官引起症状的可能性也增加，特别是肝左外叶外生性血管瘤（图2），压迫胃出现临床症状。另一罕见的情况是血管瘤≥10 cm引起的Kasabach-Merritt综合征，其导致血小板减少和消耗性凝血功能障碍，也是强制性手术指征之一。当然，这些罕见的情况不应该影响常规患者的管理。总的来说，HH观察期间出现相关的严重并发症是非常罕见的，通过预先治疗避免严重并发症的策略应该慎重考虑⁽¹⁹⁾。

美国胃肠病学会实践参数委员会2014年的指南提出，只有当肝血管瘤大于10 cm并出现压迫症状或反复发作的腹痛才需要进行手术⁽²⁰⁾。巴西肝病学会2015年的临床指南指出，只有存在压迫症状的巨大血管瘤，或是罕见的并发症如肿瘤破裂、Kasabach-Merritt综合征才考虑进行手术⁽²¹⁾。欧洲肝病学会2016年的临床指南指出，肿瘤持续增大，或出现压迫症状和罕见并发症如Kasabach-Merritt综合征才需要手术治疗⁽⁷⁾。最近两项研究也指出，对于HH仅出现严重并发症如Kasabach-Merritt综合征、自发性破裂、梗阻性黄疸、胃出口梗阻、Budd-Chiari综合征等情况才需要考虑手术干预^(12,17)。

建议：当出现明确的HH相关症状时考虑手术切除。HH临床管理流程见图3。

1.4. 治疗方法

肿瘤剥除术适用于病灶表浅，肿瘤与肝脏边界清楚的患者，可以保留更多的肝实质。由于没有Glisson系统穿

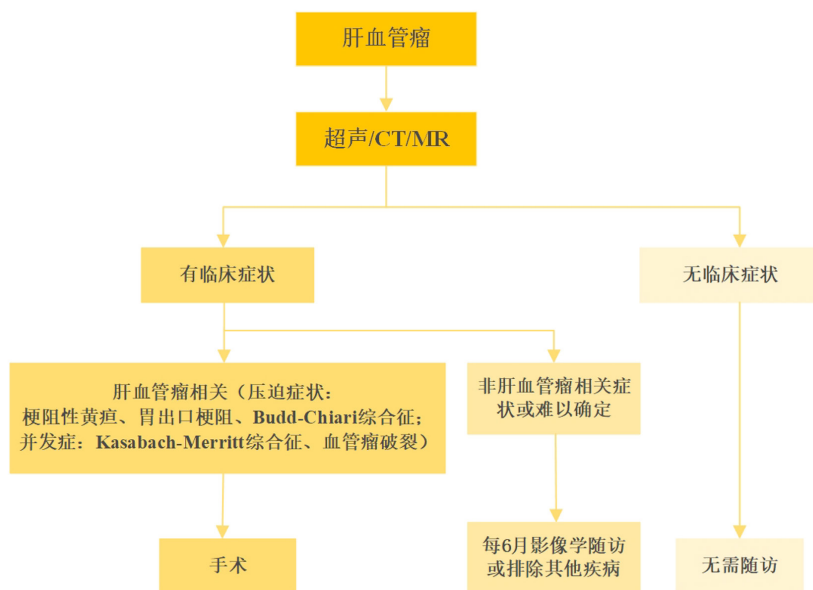


图3. 肝血管瘤诊治流程

过HH和肝实质平面，剥除术不会导致术后胆漏，出血风险也下降。不满足这一条件的应选择解剖性肝切除。经动脉化疗栓塞（transarterial chemoembolization, TACE）也被用于治疗HH，最初主要是针对于不适合肝切除术的患者，或者暂时对HH破裂的患者进行止血。最近，超选择性的TACE和博来霉素治疗巨大肝血管瘤似乎是安全有效的，一项研究纳入的所有患者临床症状均缓解，而且中期（≥3年）和长期（≥5年）随访肿瘤分别缩小85.2%和86.5%⁽²²⁾。但考虑到肝血管瘤的良性特征，特别是未来保守治疗的趋势，对良性疾病使用化疗药物是否合理，需要更谨慎的探讨，栓塞带来的其他并发症也是该技术的限制。射频消融术用于治疗HH也有报道，虽然病灶消融完全，但并发症发生率较高^(23,24)。所以，TACE和射频消融术治疗HH的基本原理和疗效数据尚不足以推荐作为一线治疗方案。

儿童HH是一种特殊情况。婴儿HH在第一年快速生长，随后大多数自发复发，可导致AFP升高、腹痛、动静脉分流引起的充血性心力衰竭、Kasabach-Merritt综合征或甲状腺功能减退^(25,26)。对于有症状的儿童HH患者，糖皮质激素和心得安可作为一线药物治疗，TACE和肝切除术是二线治疗选择⁽²⁷⁻²⁹⁾。

建议：对需要治疗的HH，首选手术切除。

2. 局灶性结节增生

局灶性结节性增生（FNH）是第二常见的实性肝脏良性肿瘤，尸检时发病率为3%⁽⁵⁾，估计全球人群患病率约为1%，在女性中发病率较高（女性：男性 = 8:1），诊断年龄30-50岁⁽³⁰⁾。FNH被认为是门静脉损伤导致动脉到静脉分流的形成和扩大，引起局部动脉的过度灌注和氧化应激，触发肝星状细胞的反应，产生中心疤痕，增生的发展局限于血管区域⁽²⁰⁾。在大多数情况下FNH是孤立且小于5 cm的，约20%的患者为多灶性⁽⁷⁾。FNH大小稳定，几乎没有恶性转化的机会⁽¹³⁾。女性性激素与FNH的关联可能性很小，所以妊娠、使用口服避孕药或合成代谢类固

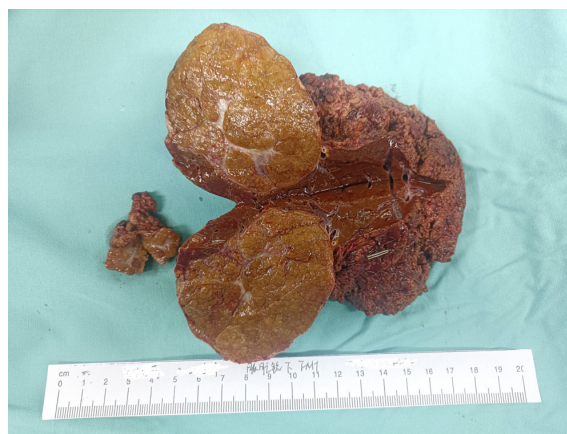


图4. 局灶性增生结节术后标本，肿瘤中央可见明显纤维性瘢痕

醇并非禁忌⁽³⁰⁾。

2.1. 影像学诊断

FNH通常无症状且是偶然诊断的。肿瘤界限清晰、无包膜，以中心纤维性瘢痕为特征（图4），纤维性间隔从瘢痕中心向周围放射呈“辐条轮”式，围绕着正常的肝细胞，形成结节状外观⁽⁵⁾。FNH的影像学特征与上述组织学表现非常相似，无论使用超声、CT或MRI，50%左右的病例都存在星状中央瘢痕^(13,20)。FNH典型MRI影像学图像见图5。含钆肝胆造影剂使得MRI可以区分FNH与HCA，因为FNH内存在胆管，会在延迟期吸收造影剂，而绝大部分HCA则不会⁽³¹⁾。研究报道肝胆造影剂增强MRI对FNH与HCA的鉴别灵敏度为90-96.9%，特异性为91-100%^(5,13)。超声造影、CT或MRI结合典型影像学特征诊断FNH的特异性接近100%，对于经常没有中央瘢痕的小FNH（<3 cm），超声造影的诊断性能高于MRI⁽⁷⁾。

建议：超声、CT和MRI通过识别典型特征诊断FNH，造影剂增强MRI可更加准确地诊断FNH。

2.2. 自然转归

FNH的自然病史平淡无奇，急性并发症罕见，其肿瘤大小随时间的变化也不显著，没有证据表明FNH会发生恶性转化⁽¹⁰⁾。只有很少的FNH患者出现临床症状，而且很难评估临床症状与FNH的关系。需要指出，儿童肝脏肿瘤恶性比例更高，因此明确的诊断更加重要。儿童FNH也更容易产生相关症状，管理方案与成人基本一致⁽³²⁾。

建议：FNH自然转归良好，关键是准确诊断FNH。

2.3. 手术指征

对有明确症状的患者，手术切除有明显的收益，可

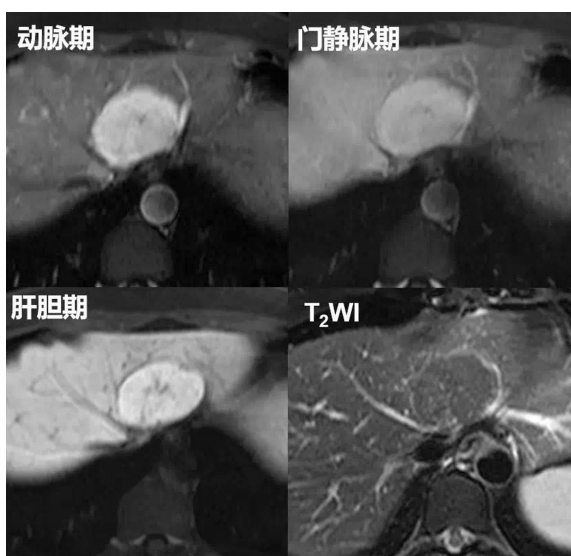


图5. FNH典型MRI影像学图像，钆喷替酸葡甲胺（Gd-DTPA）动脉期明显强化，门静脉期呈等或略高信号，中间可见明显纤维瘢痕，肝胆期呈高信号和均匀强化

显著改善患者的生活质量⁽³³⁾。临床症状与肿瘤具体情况有关，例如大的FNH位于肝左叶对胃产生的压迫症状，或带蒂肿瘤急性扭转产生腹痛。有研究建议对于确定诊断的无症状FNH，无论病变大小和数量，均无需给予治疗，随访也是不必要的⁽²⁰⁾。FNH的恶性转化，或出现急性并发症如肿瘤出血、破裂的情况也十分罕见⁽¹⁰⁾，因此研究认为预防性治疗是不必要的。当影像学检查无法判断FNH和肝细胞癌时，优先选择手术切除和病理检查，手术切除困难的可能需要肝活检，但肝活检假阴性诊断率高达30%，因此不常规推荐^(13,20)。

美国胃肠病学会实践参数委员会2014年的指南提出，只有出现明确的与肿瘤相关的症状时才需考虑手术⁽²⁰⁾。欧洲肝病学会2016年的临床指南指出，带蒂、增大或外生特征，以及存在明确的肿瘤相关症状，建议进行良性肿瘤MDT以决定是否手术⁽⁷⁾。其他几项研究提出的手术指征包括：有相关临床症状，随访期内肿瘤增大，影像学检查和活检不能排除恶性肿瘤，或诊断不确定且有恶性肿瘤病史^(9,10,13,34)。

建议：对明确相关临床症状的FNH进行手术切除，其他复杂情况建议进行良性肿瘤MDT。

FNH临床管理流程见图6。

2.4. 治疗方法

在手术方式上，由于病变周围经常存在大血管，肝切除术优于肿瘤剥除术，肝切除时选择保留更多肝实质的方法⁽¹³⁾。两项小型病例系列报道TACE可以减少成人和儿童FNH的大小，缓解患者的症状^(35,36)，但是目前在TACE中选择何种栓塞材料还没有达成共识⁽³⁷⁾。射频消融（RFA）也被报道为治疗症状性FNH的有效方法^(38,39)。尽管TACE和经皮射频消融的应用不断增加，但目前还没有足够的证据支持其作为一线治疗手段。

建议：治疗方式首选肝切除术。

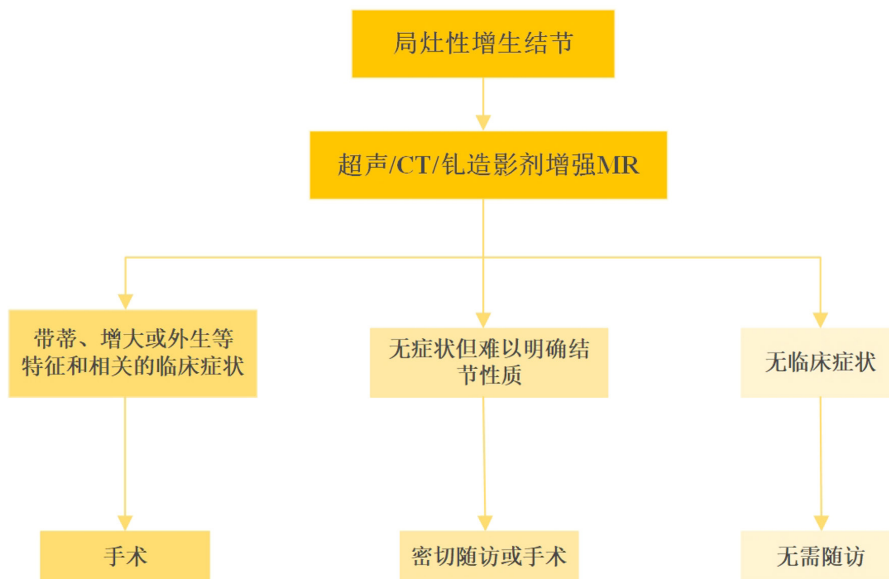


图6. 局灶性增生结节诊治流程

<p>占比: 34-50%</p> <p>炎症性HCA (IHCA) (其中40-50%为混合型 β^{ex3}-IHCA和 $\beta^{ex7,8}$-IHCA)</p> <p>病理特征: 炎症浸润; 血管窦状扩张; 无营养的动脉</p> <p>临床特征: 雌激素; 肥胖; 饮酒; 糖原储存病</p> <p>并发症风险: HCC (低); 出血 (低); 炎症副肿瘤综合征 (高)</p> <p>临床管理: 随访</p>	<p>占比: 30-40%</p> <p>肝细胞核因子1α失活型 HCA (HHCA)</p> <p>病理特征: 明显脂肪变性</p> <p>临床特征: 雌激素; HNF1α相关肝腺瘤病; MODY3</p> <p>并发症风险: HCC (低); 出血 (低)</p> <p>临床管理: 随访</p>	<p>占比: 7-15%</p> <p>β-链蛋白激活型HCA (β^{ex3}- HCA) (其中15%为混合型 β^{ex3}-IHCA)</p> <p>病理特征: 细胞异型性; 假腺体形成; 胆汁淤积; 谷氨酰胺合成酶 表达 (免疫组化)</p> <p>临床特征: 男性; 雄激素</p> <p>并发症风险: HCC (高); 出血 (低)</p> <p>临床管理: 手术</p>	<p>占比: 4-10%</p> <p>β-链蛋白激活型HCA ($\beta^{ex7,8}$- HCA) (其中10%为mixed ($\beta^{ex7,8}$-IHCA)</p> <p>病理特征: 无或微弱谷氨酰胺合成酶表达 (免疫组化)</p> <p>临床特征: 无特定</p> <p>并发症风险: HCC (低); 出血 (低)</p> <p>临床管理: 随访</p>	<p>占比: 4%</p> <p>Sonic hedgehog HCA (shHCA)</p> <p>病理特征: 组织学出血</p> <p>临床特征: 肥胖 雌激素</p> <p>并发症风险: HCC (低) 症状性出血 (高)</p> <p>临床管理: 手术</p>	<p>占比: 7-10%</p> <p>未分类</p> <p>病理特征: 无特定</p> <p>临床特征: 无特定</p> <p>并发症风险: 无特定</p> <p>临床管理: 随访</p>
--	--	--	--	--	---

图7. 不同亚型肝腺瘤的病理和临床特征、并发症风险和诊治建议

3. 肝腺瘤

肝腺瘤 (HCA) 是第三常见的实性肝脏良性肿瘤，在一般人群中的患病率小于0.05%，在女性中发病率较高 (女性: 男性 = 9:1) (6)，存在10个以上的HCA被称为肝腺瘤病。与HH和FNH不同的是，激素与HCA的发生发展有密切关系。近年来HCA主要危险因素从口服避孕药转向肥胖和代谢综合征(40)，雄激素水平升高、滥用类固醇、肥胖等也与HCA有关(41)。另外，几种罕见的遗传综合征与HCA的发展显著相关，如I型和III型糖原储存病，青少年发病的成人型糖尿病3型 (MODY 3) 和多发性骨纤维发育不良伴性早熟综合征 (McCune Albright syndrome) (42)。因为与HH和FNH完全不同的自然病史，之前的研究建议对所有HCA都进行手术切除和终身观察(43)。然而，随着对不同分子亚型HCA生物学行为的认识不断深入，宽泛的手术指征需要重新考虑。

3.1. 病理分子分型

目前在病理分子分类的基础上，已经确定至少8种的HCA亚型，具有不同的组织病理学特征、临床特征、以及并发症和恶性转化风险，管理建议也不尽相同。最主要的几种亚型为：炎症型HCA (IHCA)，肝细胞核因子1 α 失活型HCA (HNF1 α inactivated HCA, HHCA)， β -链蛋白激活型HCA包括 β -catenin exon 3 mutated HCA (β^{ex3} -HCA) 和 β -catenin exon 7,8 mutated HCA ($\beta^{ex7,8}$ -HCA)，Sonic hedgehog HCA (shHCA) 和未分类的HCA(9,41,44)。

建议：临床上对HCA进行更精确的分型。

HCA分类和诊治建议见图7。

3.2. 影像学诊断和分型

约35%的HCA被影像学偶然诊断(41)。MRI是诊断和分型的最佳选择，但HCA被假包膜包围，有时难以与FNH和其他富血管肝脏肿瘤鉴别，而且不同亚型的HCA影像学表现差异较大。针对脂肪和毛细血管扩张这两个病理特征，在MRI中使用造影剂能更好地进行诊断。绝大部分

肝腺瘤缺乏有机阴离子转运多肽 (OATP) 和胆小管，导致不摄取肝胆造影剂，肝胆期呈低信号。HCA典型影像学图像见图8。另外，其他MRI特征也可以帮助区分不同亚型的HCA，例如，利用环礁征和高信号区分IHCA，利用瘢痕和高信号区分 β -HCA，利用脂肪变性和低信号区分HHCA(45)。

整体上，造影剂增强MRI诊断HHCA的灵敏度为87-91%，特异度为89-100%；诊断IHCA的敏感性为85-88%，特异性为88-100%(46)。MRI诊断不同亚型HCA的准确性还在不断上升，最近的一项研究表明钆塞酸二钠增强MRI诊断HHCA的准确性为98%，对IHCA的准确性为83%，对 β -HCA或 β -IHCA的准确性为95%(47)。

β -HCA和未分类HCA在影像学上表现得不太典型，导致有时很难将其与肝细胞癌区分开来。最近一项研究指出，钆贝葡胺增强MRI中肝胆期肝脏特异性造影剂摄取与 β -catenin信号通路的激活密切相关，依据这一特征可以更好地在MRI中区分 β -HCA(48)。另一项病例报告也显示，钆塞酸二钠 (Gd-EOB-DTPA) 增强MRI中 β -catenin的激活程度可能与肝胆期的肿瘤信号强度相关(49)。总的来说，MRI的优势将继续被发挥，其对HCA亚型的无创诊断仍然是未来关注的重点。超声造影对HCA的亚型也有一定鉴别价值，但是敏感度和特异性均不如MRI。

建议：通过造影剂增强MRI更精确地诊断HCA并识别具体分型。

3.3. 自然转归

有并发症和恶性转化风险的HCA只占约15-20%，大部分HCA趋于稳定。一项研究对118例HCA患者进行长期MRI随访，结果显示78%的HCA长期稳定或消退(50)。当然，不同分子亚型的HCA自然病史存在区别。雌激素主要与IHCA、HHCA和shHCA亚型相关，长期以来的研究都建议HCA患者停止激素使用。然而，部分患者停止激素使用后肿瘤不消退，恶性转化风险也没有消失(51)。建议IHCA、HHCA和shHCA亚型的患者停止使用雌激素并进行影像学随访更为合理。HCA总体的恶性转化的风险约5-10%，但不同分子亚型中这一风险可以从几乎0%上升到

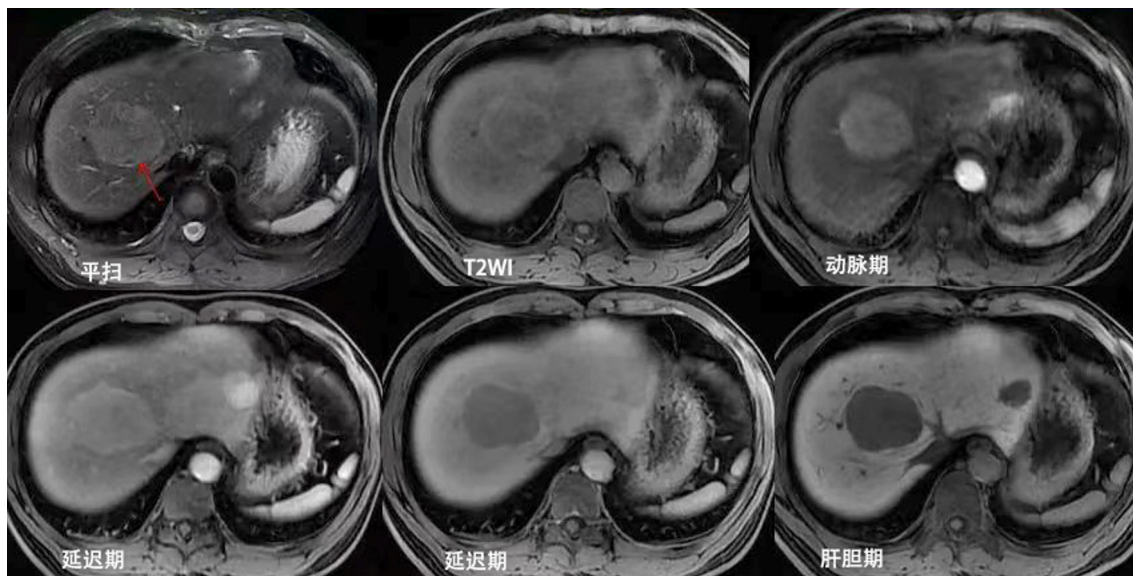


图8. HCA典型影像学图像, Gd-DTPA动脉期肿瘤明显强化, 门静脉期和延迟期呈等、低或高信号, 肝胆期呈明显低信号

近50% (β^{ex3} -HCA亚型恶性转化风险高达50%)。在男性患者中, 不论肿瘤大小, 均有更高的恶性转化风险(比女性高6-10倍), 这与之前已经叙述的分子亚型明显相关。将有恶性转化风险的HCA视为真正的癌前病变是合理的。

HCA的出血风险也需要重点考虑。高达42%的HCA表现为自发性瘤内出血, 并可出现腹膜出血和休克, 出血的危险因素包括肿瘤>5 cm、IHCA、影像学可见病变动脉、左肝肿瘤和外生性生长⁽⁵²⁾。另外, 肝腺瘤病与高的出血、坏死和恶性转化风险相关⁽⁵⁰⁾。在*HNF1a*相关肝腺瘤病中男女发病比例相当, 男性患者出血发生率更高⁽⁵³⁾。

妊娠期HCA中激素诱导的腺瘤生长和破裂的可能性需要特别考虑, 特别是与雌激素有关的IHCA、HHCA和shHCA亚型。对怀孕期间肿瘤增大到>5 cm的HCA, 目前还没有明确的建议, 可能需要在怀孕期间接受治疗。

建议: 对IHCA、HHCA和shHCA亚型患者停止激素使用, 并进行影像学随访。合并妊娠的患者进行更密切的随访。

3.4. 手术指征

大部分HCA患者无需手术治疗, 但是都需要随访, 通常是每6个月进行影像学检查, 肿瘤稳定则可以在12个月后降低随访频率。难以排除肝细胞癌的需要更频繁的MRI检查, 或采用手术切除和病理活检。总体上, 只有约15-20%的患者需要手术⁽⁹⁾。不论何种亚型, >5 cm的HCA均有更高的出血和恶性转化风险, 因此研究建议对>5 cm的HCA进行手术切除⁽⁵⁴⁾。但有研究指出肿瘤大小不应该成为单独的手术指征, 因为在部分HCA患者中, 手术或非手术减肥可以使肿瘤退缩至5 cm以下⁽⁵⁵⁾。不论手术决策是基于出血风险还是恶性转化风险, 结合分子亚型的个性化治疗决策更合理(图7)。

由于HCA与雌激素的相关性, 需要继续使用激素的女性HCA患者可能需要更频繁的影像学检查, 直到肿瘤>5 cm时接受手术⁽⁴¹⁾。因为明显升高的恶性转化风险, 所有 β^{ex3} -HCA均需要切除, shHCA需要进行MDT评估, 但也倾向于手术切除。另外, 所有男性患者的HCA均需要考

虑手术切除。

美国胃肠病学会实践参数委员会2014年的指南提出, 肿瘤>5 cm, 和 β -HCA需要手术⁽²⁰⁾。巴西肝病学会2015年的临床指南指出, 男性患者, 育龄期女性肿瘤>5 cm需要手术⁽²¹⁾。欧洲肝病学会2016年的临床指南指出, 男性患者, β -HCA, 女性患者肿瘤>5 cm, 栓塞后残余肿瘤需要进行手术⁽⁷⁾。需要指出的是, 这几项指南受限于当时对HCA的了解。最近的几项研究提出的手术指征包括: 怀疑恶性肿瘤, 男性患者, 肿瘤>5 cm, 既往出血, 出现导致生活质量受损的症状, β^{ex3} -HCA, 减肥和停止口服雌激素后肿瘤进展或仍>5 cm的女性患者^(44,54)。

对于肝腺瘤病, 由于难以完全切除所有肿瘤, 研究建议对有症状的巨大肿瘤、占据几乎整个肝脏的肿瘤、甲胎蛋白水平显著升高、确诊恶性肿瘤、进展型肿瘤(包括既往手术切除)进行肝移植⁽⁵⁶⁾。然而, 肝移植预防肿瘤出血或恶性转化的益处必须与移植本身的潜在风险进行权衡。也有研究指出并发症的风险与HCA数量无关, 肝腺瘤病患者无需肝移植, 对于大的双侧肝脏肿瘤可分两步切除⁽⁵⁷⁾。另外, 研究指出71%的多发性HCA患者肿瘤属于相同分子亚型, 在其余的病例中, 与恶性转化风险相关的 β^{ex3} -HCA是最大的肿瘤, 因此对多发HCA中最大结节进行活检来明确是否需要手术切除可能是有价值的选择⁽⁴¹⁾。

建议: 男性患者HCA、 β -HCA、shHCA亚型接受手术切除。女性患者停止激素使用后肿瘤仍进展且>5 cm的可考虑手术切除。其他亚型患者采取随访观察。

3.5. 治疗方法

关于切除方法, 由于存在恶性转化风险, 需要保证切缘, 在大多数情况下解剖性肝切除是更好的。HCA的患病率在肥胖患者中更高, 这揭示了将控制肥胖作为HCA治疗策略的可能性。一项病例系列指出2例患者的HCA在减肥手术后1-2年内完全消退, 另1例患者在减肥手术后2.5年内最大HCA直径减小大于50%, 较小的HCA完全消退⁽⁵⁵⁾。目前明确的是IHCA和shHCA亚型与肥胖相关, 因此对于这些特定亚型的患者, 如果存在超重, 减重是必要的⁽⁵⁸⁾, 然

后再观察肿瘤进展情况决定下一步治疗。然而，能否采用减重手术来治疗特定亚型的HCA是具有挑战性的议题。

TACE在HCA中的应用更为频繁，因为肿瘤出血的患者可能需要紧急的动脉栓塞作为初始治疗。研究指出TACE能够使HCA部分或完全消退，从而使得45%的患者避免手术，另外，TACE也可以先将大的、双侧肝脏或多发的肿瘤缩小，再进行手术切除⁽⁵⁹⁾。然而，TACE对患者症状的减轻情况，以及是否减弱或消除了肿瘤恶性转化风险仍不清楚。

射频消融术最初被推荐用于切除后残余和出现进展的HCA肿瘤，或是肿瘤<3 cm的情况⁽⁶⁰⁾。最近，射频消融术被用于更多的HCA患者，似乎是终身影像学随访或选择性手术的一种潜在替代方法。与肝切除、TACE或随访观察相比，这种方法似乎具有最佳的质量调整预期寿命、终身成本和净健康效益⁽⁶¹⁾。然而，消融技术不能产生用于病理分析的标本，在诊断不确定的情况下对HCA进行消融尚难接受⁽⁶¹⁾。由于总体应用数量较少，射频消融术的适应症仍未达成共识，特别是在可治疗病变的数量、大小和定位这些方面，因此该技术在HCA治疗中的确切作用仍有待确定。

建议：治疗方法首选手术切除。超重的IHCA和shHCA亚型患者需要减重。

4. 微创肝切除的角色

腹腔镜手术设备的广泛使用，以及外科医生腹腔镜肝切除技术的进步，使得手术代价被不断降低⁽⁶²⁾。之前的研究指出肝脏良性肿瘤腹腔镜手术后的生活质量评分明显优于开放手术^(33,63)。另外一项研究指出肝脏良性肿瘤术后疤痕是遗留症状的常见来源，腹腔镜手术在这一方面具有优势⁽⁶⁴⁾。另外，腹腔镜还在不断地向机器人辅助腹腔镜等更具技术优势的方向发展。微创肝切除的这些优势将持续影响肝脏良性肿瘤的治疗。无论如何，肝良性肿瘤是否需要手术治疗仍然是肝外科领域需要持续关注的问题，毕竟手术不论如何微创化，都没有合理的观察所付出的代价小。

建议：对确定需要手术治疗的肝实质性良性肿瘤，优先采取微创肝切除方法。

5. 总结

造影剂增强的MRI对实质性肝脏良性肿瘤的无创和准确诊断，特别是对HCA分子亚型的精准识别，是未来个体化临床管理的关键。手术指征方面，HH和FNH仅需关注与肿瘤明确相关的临床症状以及罕见的并发症，肿瘤大小并不重要。HCA的手术指征与分子亚型密切相关，男性患者、 β^{cat} -HCA需要手术切除，shHCA需要MDT讨论，但也倾向于手术。IHCA和shHCA需要关注肥胖问题，减重可能使肿瘤缩小甚至消退。女性患者在停止雌激素使用后肿瘤仍进展或>5 cm可考虑手术切除。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

参考文献

1. Mezhir JJ, Fourman LT, Do RK, *et al.* Changes in the management of benign liver tumours: An analysis of 285 patients. *HPB (Oxford)*. 2013;15:156-163.
2. Choi SH, Kwon HJ, Lee SY, *et al.* Focal hepatic solid lesions incidentally detected on initial ultrasonography in 542 asymptomatic patients. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41:265-272.
3. McInnes MD, Hibbert RM, Inácio JR, *et al.* Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma: Accuracy of gadoteric acid-enhanced MR imaging – A systematic review. *Radiology*. 2015;277:413-423.
4. Kim TH, Woo S, Ebrahimzadeh S, *et al.* Hepatic adenoma subtypes on hepatobiliary phase of gadoteric acid-enhanced MRI: Systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2023;220:28-38.
5. Belghiti J, Cauchy F, Paradis V, *et al.* Diagnosis and management of solid benign liver lesions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:737-749.
6. Campos Amico E, de Souza IK, Grigório Trigueiro JR, *et al.* Should focal nodular hyperplasia still be operated upon? Analysis of a case series. *Dig Dis*. 2019;37:309-314.
7. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol*. 2016;65:386-398.
8. Ardito F, Aldrighetti L, Guglielmi A, *et al.* Surgical management of hepatic benign disease: Have the number of liver resections increased in the era of minimally invasive approach? Analysis from the I Go MILS (Italian Group of Minimally Invasive Liver Surgery) Registry. *J Gastrointest Surg*. 2020;24:2233-2243.
9. Nault JC, Paradis V, Ronot M, *et al.* Benign liver tumours: Understanding molecular physiology to adapt clinical management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19:703-716.
10. Fodor M, Primavesi F, Braunwarth E, *et al.* Indications for liver surgery in benign tumours. *Eur Surg*. 2018;50:125-131.
11. Toro A, Mahfouz AE, Ardiri A, *et al.* What is changing in indications and treatment of hepatic hemangiomas. A review. *Ann Hepatol*. 2014;13:327-339.
12. Jing L, Liang H, Caifeng L, *et al.* New recognition of the natural history and growth pattern of hepatic hemangioma in adults. *Hepatol Res*. 2016;46:727-733.
13. Margonis GA, Ejaz A, Spolverato G, *et al.* Benign solid tumors of the liver: management in the modern era. *J Gastrointest Surg*. 2015;19:1157-1168.
14. Hasan HY, Hinshaw JL, Borman EJ, *et al.* Assessing normal growth of hepatic hemangiomas during long-term follow-up. *JAMA Surg*. 2014;149:1266-1271.
15. Hoekstra LT, Bieze M, Erdogan D, *et al.* Management of giant liver hemangiomas: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7:263-268.
16. Maruyama S, Matono T, Koda M. Prevalence and characteristics of hepatic hemangioma associated with coagulopathy and its predictive risk factors. *J Clin Med*. 2022;11:4347.
17. Aziz H, Brown ZJ, Baghdadi A, *et al.* A comprehensive review of hepatic hemangioma management. *J Gastrointest Surg*. 2022;26:1998-2007.
18. Mocchegiani F, Vincenzi P, Coletta M, *et al.* Prevalence and clinical outcome of hepatic haemangioma with specific reference to the risk of rupture: A large retrospective cross-sectional study. *Dig Liver Dis*. 2016;48:309-314.
19. Miura JT, Amini A, Schmock R, *et al.* Surgical management of hepatic hemangiomas: A multi-institutional experience. *HPB (Oxford)*. 2014;16:924-928.
20. Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1328-1347; quiz 1348.

21. Strauss E, Ferreira Ade S, França AV, *et al.* Diagnosis and treatment of benign liver nodules: Brazilian Society of Hepatology (SBH) recommendations. *Arq Gastroenterol.* 2015;52 Suppl 1:47-54.
22. Yuan B, Zhang JL, Duan F, *et al.* Medium and long-term outcome of superselective transcatheter arterial embolization with lipiodol-bleomycin emulsion for giant hepatic hemangiomas: Results in 241 patients. *J Clin Med.* 2022;11:4762.
23. Wen SQ, Wan M, Len KM, *et al.* Safety and efficacy of laparoscopic radiofrequency ablation for hepatic hemangiomas: A multicenter retrospective study. *Ann Hepatol.* 2018;17:268-273.
24. Wu S, Gao R, Yin T, *et al.* Complications of radiofrequency ablation for hepatic hemangioma: A multicenter retrospective analysis on 291 cases. *Front Oncol.* 2021;11:706619.
25. Zavras N, Dimopoulou A, Machairas N, *et al.* Infantile hepatic hemangioma: Current state of the art, controversies, and perspectives. *Eur J Pediatr.* 2020;179:1-8.
26. Wen R, Zhou ZZ, Chen WJ. Clinical and pathological features of congenital hepatic hemangioma in children: A retrospective analysis. *Fetal Pediatr Pathol.* 2023;42(2):198-206.doi:10.1080/15513815.2022.2114300
27. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics.* 2019;143:e20183475.
28. Odaman AI I, Demirağ B, Erdem M, *et al.* A retrospective analysis of clinical characteristics, treatment modalities and outcome of the patients with infantile hepatic hemangiomas: Single-center experience from turkey. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2023;45:e259-e265.
29. Macdonald A, Durkin N, Deganello A, *et al.* Historical and contemporary management of infantile hepatic hemangioma: A 30-year single-center experience. *Ann Surg.* 2022;275:e250-e255.
30. Kaltenbach TE, Engler P, Kratzer W, *et al.* Prevalence of benign focal liver lesions: Ultrasound investigation of 45,319 hospital patients. *Abdom Radiol (NY).* 2016;41:25-32.7
31. LeGout JD, Bolan CW, Bowman AW, *et al.* Focal nodular hyperplasia and focal nodular hyperplasia-like lesions. *Radiographics.* 2022;42:1043-1061.
32. Zarfati A, Chambers G, Pio L, *et al.* Management of focal nodular hyperplasia of the liver: Experience of 50 pediatric patients in a tertiary center. *J Pediatr Surg.* 2020;55:1885-1891.
33. Hau HM, Atanasov G, Tautenhahn HM, *et al.* The value of liver resection for focal nodular hyperplasia: Resection yes or no? *Eur J Med Res.* 2015;20:86.
34. Perrakis A, Vassos N, Grützmann R, *et al.* What is changing in indications and treatment of focal nodular hyperplasia of the liver. Is there any place for surgery? *Ann Hepatol.* 2017;16:333-341.
35. Crawford D, Naidu S, Patel I, *et al.* Bland embolization of benign liver tumors: Review of the literature and a single center experience. *J Clin Med.* 2021;10(4)doi:10.3390/jcm10040658
36. Yan JY, Duan F, Fu JX, *et al.* Outcomes of transarterial embolization for large symptomatic focal nodular hyperplasia in 17 pediatric patients. *Dig Liver Dis.* 2023;55:899-906.
37. Wang MQ, Duan F, Guan Y, *et al.* Long-term outcomes of transarterial embolization with lipiodol-bleomycin emulsion plus polyvinyl alcohol particles versus the particles alone for large symptomatic focal nodular hyperplasia: A propensity score-matched analysis. *Eur Radiol.* 2022;32:6840-6849.
38. Zhang DL, Chen S, Lin YC, *et al.* Ultrasound-guided thermal ablation versus laparoscopic surgery for focal nodular hyperplasia of the liver: A retrospective controlled study. *Front Oncol.* 2022;12:932889.
39. Yu X, Chang J, Zhang D, *et al.* Ultrasound-guided percutaneous thermal ablation of hepatic focal nodular hyperplasia – A multicenter retrospective study. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9:826926.
40. Zulfiqar M, Sirlin CB, Yoneda N, *et al.* Hepatocellular adenomas: Understanding the pathomolecular lexicon, MRI features, terminology, and pitfalls to inform a standardized approach. *J Magn Reson Imaging.* 2020;51:1630-1640.
41. Nault JC, Couchy G, Balabaud C, *et al.* Molecular classification of hepatocellular adenoma associates with risk factors, bleeding, and malignant transformation. *Gastroenterology.* 2017;152:880-894.e6.
42. Haring MPD, Peeks F, Oosterveer MH, *et al.* High childhood serum triglyceride concentrations associate with hepatocellular adenoma development in patients with glycogen storage disease type Ia. *JHEP Rep.* 2022;4:100512.
43. Cho SW, Marsh JW, Steel J, *et al.* Surgical management of hepatocellular adenoma: Take it or leave it? *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2795-803.
44. Tse JR, Felker ER, Naini BV, *et al.* Hepatocellular adenomas: molecular basis and multimodality imaging update. *Radiographics.* 2023;43:e220134.
45. Auer TA, Fehrenbach U, Grieser C, *et al.* Hepatocellular adenomas: Is there additional value in using Gd-EOB-enhanced MRI for subtype differentiation? *Eur Radiol.* 2020;30:3497-3506.
46. Ronot M, Bahrami S, Calderaro J, *et al.* Hepatocellular adenomas: Accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification. *Hepatology.* 2011;53(4):1182-1191.
47. Tse JR, Felker ER, Cao JJ, *et al.* Hepatocellular adenoma subtypes based on 2017 classification system: Exploratory study of gadoxetate disodium-enhanced MRI features with proposal of a diagnostic algorithm. *AJR Am J Roentgenol.* 2023;220:539-550.
48. Reizine E, Ronot M, Ghosn M, *et al.* Hepatospecific MR contrast agent uptake on hepatobiliary phase can be used as a biomarker of marked β -catenin activation in hepatocellular adenoma. *Eur Radiol.* 2021;31:3417-3426.
49. Minamiguchi K, Marugami N, Uchiyama T, *et al.* Imaging features of β -catenin-activated hepatocellular adenoma with weak β -catenin activation: A rare case report. *Acta Radiol Open.* 2022;11:20584601221142241.
50. Vernuccio F, Ronot M, Dioguardi Burgio M, *et al.* Long-term evolution of hepatocellular adenomas at MRI follow-up. *Radiology.* 2020;295:361-372.
51. Krause K, Tanabe KK. A shifting paradigm in diagnosis and management of hepatic adenoma. *Ann Surg Oncol.* 2020;27:3330-3338.
52. McDermott C, Ertreo M, Jha R, *et al.* Risk factors for bleeding hepatocellular adenoma in a United States cohort. *Liver Int.* 2022;42:224-232.
53. Barbier L, Nault JC, Dujardin F, *et al.* Natural history of liver adenomatosis: A long-term observational study. *J Hepatol.* 2019;71:1184-1192.
54. Haring MPD, Elfrink AKE, Oudmaijer CAJ, *et al.* A nationwide assessment of hepatocellular adenoma resection: Indications and pathological discordance. *Hepatol Commun.* 2023;7:e2110.
55. Gevers TJG, Marcel Spanier BW, Veendrick PB, *et al.* Regression of hepatocellular adenoma after bariatric surgery in severe obese patients. *Liver Int.* 2018;38:2134-2136.
56. Bellini MI, Lauro A, D'Andrea V, *et al.* Benign hepatic tumors and liver transplantation: A literature review. *Exp Clin Transplant.* 2022;20:231-236.
57. Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V, *et al.* A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterology.* 2009;137:1698-1705.
58. Goonawardena J, Ratnayake C, Cheung KT, *et al.* Should bariatric surgery be offered for hepatocellular adenomas in obese

- patients? *Surg Obes Relat Dis.* 2020;16:2117-2124.
59. van Rosmalen BV, Coelen RJS, Bieze M, *et al.* Systematic review of transarterial embolization for hepatocellular adenomas. *Br J Surg.* 2017;104:823-835.
60. van Vledder MG, van Aalten SM, Terkivatan T, *et al.* Safety and efficacy of radiofrequency ablation for hepatocellular adenoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22:787-793.
61. Laimer G, Schullian P, Scharll Y, *et al.* Stereotactic radiofrequency ablation as a valid first-line treatment option for hepatocellular adenomas. *Int J Hyperthermia.* 2022;39:780-787.
62. van Rosmalen BV, de Graeff JJ, van der Poel MJ, *et al.* Impact of open and minimally invasive resection of symptomatic solid benign liver tumours on symptoms and quality of life: A systematic review. *HPB (Oxford).* 2019;21:1119-1130.
63. Kneuert PJ, Marsh JW, de Jong MC, *et al.* Improvements in quality of life after surgery for benign hepatic tumors: Results from a dual center analysis. *Surgery.* 2012;152:193-201.
64. van Rosmalen BV, Bieze M, Besselink MG, *et al.* Long-term outcomes of resection in patients with symptomatic benign liver tumours. *HPB (Oxford).* 2016;18:908-914.
-
- 引用本文 / Article Citation:
- 张志鸿, 黄纪伟. 实性肝脏良性肿瘤诊治. *医学新视角.* 2024;1(1):24-32. doi:10.5582/npjm.2023.01225
- Zhihong Zhang, Jiwei Huang. Clinical management of solid benign liver tumors. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(1):24-32. doi:10.5582/npjm.2023.01225

可切除肝细胞癌的新辅助治疗：研究进展与临床应用

马亚楠^{1,2}, 高建军³, 齐芳华⁴, 宋培培², 唐伟^{2,5}

¹海南医学院附属海南医院, 海口市 570311; ²日本国立国际医疗研究中心, 东京 162-8655; ³青岛大学药学院, 青岛市 266021; ⁴山东第一医科大学附属省立医院中医科, 济南市 250021; ⁵日本东京大学附属医院肝胆胰外科, 东京 113-8655

摘要: 肝细胞癌（简称肝癌）的主要治疗方法是外科干预，然而，肝切除术后5年复发率高达70%，严重影响了患者的生存预后。在具有术后高复发风险的可切除肝癌患者中，新辅助治疗旨在术前缩小病灶，提高手术切除率，通过灭活可能存在的微转移灶，增强手术切除效果，降低术后复发率。本文聚焦于肝癌新辅助治疗研究进展及临床应用策略。关注到靶向程序性死亡受体-1（PD-1）、程序性死亡配体1（PD-L1）和细胞毒性T淋巴细胞抗原-4（CTLA-4）的免疫检查点抑制剂（ICI）在肝癌新辅助治疗中的应用。目前临床开展的免疫疗法联用以及与酪氨酸激酶抑制剂（TKI）、介入治疗、放射治疗等联合应用或许是解决单一疗法耐药性难题的一种有前途的方法。总之，新辅助治疗在改善肝癌患者预后、提高患者长期生存方面具有广阔的应用前景。

关键词: 新辅助治疗, 靶向治疗, 免疫治疗, 肝切除术, 临床试验, 总生存期

Neoadjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: Advances in research and clinical applications

Ya-nan Ma^{1,2}, Jianjun Gao³, Fanghua Qi⁴, Peipei Song², Wei Tang^{2,5}

¹Department of Gastroenterology, Hainan General Hospital, Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311; ²National Center for Global Health and Medicine, Tokyo 162-8655, Japan; ³Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao 266021; ⁴Traditional Chinese Medicine, Shandong Provincial Hospital affiliated to Shandong First Medical University, Ji'nan 250021; ⁵Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo 1138655, Japan

Abstract: Surgery is the main treatment for hepatocellular carcinoma (HCC). Nonetheless, HCC is associated with a recurrence rate of up to 70% within five years post-liver resection, severely impacting patient survival. For patients diagnosed with resectable HCC and at high risk of postoperative recurrence, neoadjuvant therapy aims to decrease the size of the lesion before surgery, increase the rate of surgical resection, improve surgical resection by deactivating potential micrometastases, and lower the postoperative rate of recurrence. This article focuses on advances in research and clinical strategies using neoadjuvant therapies to treat HCC. This article discusses the utilization of immune checkpoint inhibitors (ICIs) that specifically target checkpoints like programmed death-1 (PD-1), programmed death ligand 1 (PD-L1), and cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) as neoadjuvant therapy for HCC. Ongoing clinical studies are exploring the potential of using combined immunotherapies, immunotherapy in combination with tyrosine kinase inhibitors (TKIs), interventional therapies, and radiation therapies to address the challenges of single-agent resistance. Neoadjuvant therapy shows promise in improving the prognosis for and long-term survival of patients with HCC. In conclusion, these approaches have broad prospects for future application.

Keywords: neoadjuvant therapy, targeted therapy, immunotherapy, hepatic resection, clinical trials, overall survival

1. 引言

肝细胞癌（肝癌）是全球第五大常见癌症，也是导致

收稿日期: 2023-12-15; 修回日期: 2024-2-12

基金项目: 海南医学院研究生创新课题项目 (2021)

通讯作者/Corresponding author: 齐芳华/Fanghua Qi, E-mail: qifanghua2006@126.com; 宋培培/Peipei Song, E-mail: psong@it.ncgm.go.jp

本文编辑: 廖锐

癌症相关死亡的第二大原因⁽¹⁾，它约占所有肝癌病例的75-85%⁽²⁾。肝癌的主要治疗方法是外科干预，包括肝切除术和肝移植⁽¹⁾。与肝切除术相比，肝移植具有更好的治愈效果，但由于供体、伦理、费用等的限制，肝移植临床应用不及肝癌切除术广泛。此外，癌栓形成、微血管浸润、肿瘤直径大于5厘米、肿瘤分化差、切缘窄（< 1.0厘米）、多发性肿瘤、卫星结节和淋巴结转移是肝癌根治性切除术后早期复发的高危因素⁽³⁻⁵⁾。根据全球肝癌指南（包括欧洲肝脏研究协会⁽⁶⁾、巴塞罗那分期⁽⁷⁾、美国肝病研究学会⁽⁸⁾、美国国家综合癌症网络⁽⁹⁾、中国⁽¹⁰⁾、日本

肝脏学会⁽¹¹⁾、韩国肝癌协会⁽¹²⁾、印度国家肝脏研究协会⁽¹³⁾指南)中肝癌术后复发率统计(详见表1, online data: <https://npjmjournal.com/supplementaldata/194>), 70%的肝癌病例在肝切除术后5年复发, 尤其是早期复发(<2年), 占肝癌切除术后复发病例的60–70%。此外, 肝癌术后复发很少能治愈, 导致患者存活率很低⁽¹⁴⁾。因此, 寻找有效的方法来减少术后复发并提高肝癌根治性切除率以改善预后至关重要。

简单来说, 辅助治疗通常是指手术后给予的治疗, 其目的是巩固手术治疗未达到完全清除肿瘤细胞的作用。然而, 肝癌术后辅助治疗的有效性及其安全性令人担忧。比如, 切除或消融术后辅助索拉非尼治疗并未改善患者的总生存时间(overall survival, OS)和无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)⁽¹⁵⁾。索拉非尼组与安慰剂组的中位RFS相比无明显差异(33.3个月 vs. 33.7个月)($p=0.26$); 与安慰剂组相比, 索拉非尼对总生存期无明显治疗效果(23.0个月 vs. 22.0个月)($p=0.48$)⁽¹⁵⁾。根据目前的观点, 尽管常规成像或标准诊断方法可能无法检测到, 但是早期转移通常在确诊时就已存在。因此, 新辅助治疗这一术前治疗方法得到越来越多的关注。新辅助治疗适用于术后复发风险较高的可切除或潜在可切除肝癌患者。通过新辅助治疗可灭活可能存在的微转移灶, 增强手术切除效果, 降低术后复发率; 可缩小病灶, 使潜在可手术切除的患者获得R0手术切除的机会, 提高手术切除率。与辅助放疗相比, 新辅助放疗可提高患者的长期生存⁽¹⁶⁾。对新辅助治疗的研究能加深我们对肝癌发病和进展机制的理解, 促进发现治疗肝癌的更有效策略, 并对新辅助治疗的标准化实施产生积极影响。

2. 单纯肝切除术 vs. 新辅助治疗 + 肝切除术

肝癌患者行肝切除术的基本原则是: (1) 彻底性: 完整切除肿瘤, 切缘无残留肿瘤; (2) 安全性: 保留足够体积且有功能的肝组织(具有良好血供以及良好的血液和胆汁回流)以保证术后肝功能代偿, 减少手术并发症、降低死亡率⁽¹⁰⁾。然而, 可切除性的确定是一个复杂的问题。2023年日本专家对肝癌可切除性概念开展相关研究⁽¹⁷⁾, 参照胰腺癌的分类概念, 可切除性分可切除、潜在可切除和不可切除三类。不可切除肝癌被定义为具有远处转移或无法进行肉眼根治性切除的疾病⁽¹⁸⁾。并选择残余肝咧喋菁清除率(ICG-Krem)和大血管浸润作为潜在可切除肝癌的决定因素, 将潜在可切除肝癌定义为由ICG-Krem评估的临床相关肝切除术后肝衰竭和/或肝癌伴大血管浸润的高危组^(18,19)。其中, 大血管浸润定义为Vp2-Vp4和/或Vv2-Vv3受累⁽²⁰⁾。ICG-Krem = 术前ICG-K (ICG清除率) × 残余肝体积 (FLRV) / 总肝体积 (TLV)。根据研究结果及相关指南^(18,19,21), 将ICG-Krem < 0.03定义为不可切除肝癌, ICG-Krem > 0.03 – < 0.05定义为潜在可切除肝癌, 其余则归类为可切除肝癌。根据肝细胞癌转化治疗中国专家共识(2021年版), 不可切除的肝癌可分为两类。一种是手术意义上不可切除的, 包括患者在一般状况、肝功能和剩余肝脏体积不足方面无法承受手术创伤。第二类不可切除的肝癌在技术上可能是可切除的, 但在切除后, 与非手术治疗相比, 无法获得更好的疗效⁽²²⁾。

在可切除的肝癌患者中, 与只接受手术的患者相比,

接受术前新辅助治疗的患者生存率和预后明显改善。一项纳入208名可切除肝癌患者的III期多中心随机对照临床试验结果表明, 新辅助经动脉灌注化疗组患者在1年、2年和3年的总生存率(分别为92.9%、78.6%和63.5%)明显优于单纯手术组(分别为79.5%、62.0%和46.3%)($p=0.016$)⁽²³⁾。另外一项多中心III期临床试验, 共纳入487名可切除肝癌患者, 该研究发现, 接受新辅助肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)的患者1年、2年和3年的总生存率(分别为97.7%、86.3%和77.1%)明显优于单纯手术组的总生存率(分别为90.0%、80.9%和70.6%)($p=0.032$)⁽²⁴⁾。在对来自不同中心的100名复发风险高的可切除肝癌患者进行的回顾性分析发现, 与单纯手术组相比, 接受三联新辅助治疗(仑伐替尼、抗程序性死亡受体-1 (PD-1) 抗体和肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE))治疗的患者的无病生存期和总生存率均有显著改善。新辅助治疗组在第6、12、18和24个月的总生存率分别为100.0%、100.0%、100.0%和85.7%, 而手术组在第6、12、18和24个月的总生存率则分别为92.1%、73.7%、53.9%和48.7%($p<0.001$)。同时, 三联新辅助治疗组在第6、12、18和24个月的无病生存率(分别为82.2%、66.95%、48.8%和48.8%)远优于单纯手术组(分别为41.92%、28.34%、27.05%和22.99%)($p=0.003$)⁽²⁵⁾。在CNLC IIb-IIIa期可切除肝癌患者中, 接受卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼新辅助治疗1年的患者的总生存率(100%)明显优于单纯手术组(74.2%)($p=0.023$); 新辅助治疗组患者的1年复发率(42.9%)远低于单纯手术组(64.0%)($p=0.050$)⁽²⁶⁾。尤其是在在单发肿瘤的肝癌亚组中, 单纯手术组患者的1年复发率为71.0%远远高于新辅助治疗组(25.0%)($p=0.022$)⁽²⁶⁾。

新辅助治疗可改善巨大可切除肝癌(≥10厘米)患者的总生存率和无复发生存期。2004–2014年的一项10年回顾性分析, 巨大可切除肝癌(≥10厘米)患者接受新辅助TACE治疗后, 中位总生存期为32.8个月, 优于单纯手术治疗组(22.3个月)($p=0.035$)⁽²⁷⁾。新辅助治疗组无复发生存期(12.9个月)显著优于单纯手术组(6.4个月)($p=0.016$)⁽²⁷⁾。伴PVTT的可切除肝癌患者中, 新辅助放疗组第6、12、18和24个月的总生存率(分别为89.0%、75.2%、43.9%和27.4%)明显优于单纯手术组(分别为81.7%、43.1%、16.7%和9.4%)($p<0.001$)⁽²⁸⁾。而且, 新辅助放疗组患者相应的无病生存率分别为56.9%、33.0%、20.3%和13.3%, 优于单纯手术组(分别为42.1%、14.9%、5.0%和3.3%)($p<0.001$)⁽²⁸⁾。

新辅助治疗在放射学反应和病理学反应方面显示出明显的抗肿瘤疗效。17名可切除的肝癌患者在肝切除术前接受了纳武利尤单抗和伊匹木单抗新辅助治疗, 9人中有7人(78%)获得了病理学反应, 有2人(22%)获得了完全病理应答⁽²⁹⁾。进行中位随访6个月后, 观察到客观反应率为23%, 疾病控制率达到了92%⁽²⁹⁾。另一项研究中, 25例可切除肝癌患者接受了索拉非尼新辅助治疗, 在根据改良的实体瘤反应评估标准(mRECIST)进行评估的19例患者中, 有6例(32%)出现了客观反应, 而在根据Choi标准进行评估的19例患者中, 有10例(53%)出现了客观反应; 所有患者均接受了肝切除术, 88%患者的肿瘤切除边缘为阴性, 24%的病例肿瘤坏死率达到或超过50%⁽³⁰⁾。在

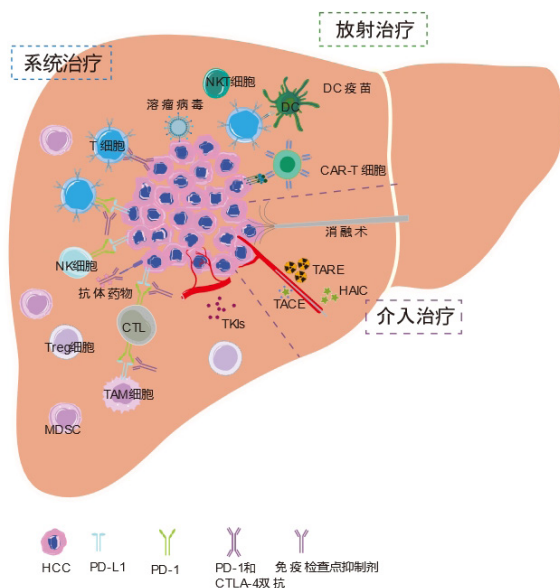


图1. 肝癌新辅助治疗策略机制示意图。肝癌新辅助治疗目前主要包括介入治疗、放射治疗、系统治疗及多种治疗方式的联合治疗(注: CAR-T细胞: 嵌合抗原受体T细胞; CTL: 细胞毒性T淋巴细胞; DC: 树突状细胞; HCC: 肝细胞癌; MDSC: 骨髓来源的抑制性细胞; NK: 自然杀伤细胞; TACE: 肝动脉化疗栓塞术; TAM: 肿瘤相关巨噬细胞; TARE: 经动脉放射栓塞术; TKI: 酪氨酸激酶抑制剂; Treg细胞: 调节性T细胞; HAIC: 肝动脉灌注化疗。)

一项II期临床试验中, 24名确诊为早期和中期肝癌的患者接受了多韦替尼的新辅助治疗, 反应率达到48%, 所有患者都接受了预先计划的局部治疗⁽³¹⁾。

3. 肝癌新辅助治疗策略

对可切除的肝癌进行新辅助治疗治疗的主要目的之一是提高全身治疗的效果, 防止术后早期转移。同时, 新辅助治疗起着生物学试验的作用, 以评估手术的可行性及肿瘤对治疗的反应性。选择适当的新辅助治疗方案非常重要, 因为这会对患者的预后产生重大影响。综合分析目前开展的相关研究, 如图1所示, 肝癌新辅助治疗策略主要包括介入治疗、放射治疗、系统治疗及联合治疗。

3.1. 介入治疗

Monden等人在1989年首次报道了新辅助TACE的应用⁽³²⁾。随后, 1990-1995年间的一项回顾性分析显示, 术前2次以上TACE治疗组、术前1次TACE治疗组和未进行术前TACE治疗组的5年无病生存率分别为51.0%、35.5%和21.4%, 三组的中位无病生存时间分别为66.4个月、22.5个月和12.5个月, 提示术前TACE新辅助治疗可显著改善患者的预后⁽³³⁾。2009年的一项研究报道了术前TACE对可切除的大肝癌(直径 $\geq 5\text{cm}$)患者的手术结局的影响, 术前TACE组的无病生存期和总生存期曲线似乎都优于对照组, 尽管并不显著⁽³⁴⁾。2010年, 一项回顾性分析比较了韩国可切除肝癌患者术前TACE治疗和单纯肝切除术患者的生存结局, 该研究纳入了1,530名肝癌患者, 结果发现在切除术前接受TACE的患者与未接受术前治疗的患者1年、2年和5年总生存率相似($p=0.11$)⁽³⁵⁾。然而, 术前接

受TACE治疗组的患者无复发生存率较低⁽³⁵⁾。2014年来自中国的一项单中心研究结果显示接受新辅助TACE的183例患者和单纯接受肝切除术的405例患者的1年、3年和5年总生存率结果相当($p=0.739$)⁽³⁶⁾。

一项来自中国的7个中心的III期临床研究结果显示, 新辅助FOLFOX-HAIC可改善超出米兰标准的可切除BCLC A/B期肝细胞癌患者的预后⁽²⁴⁾。新辅助治疗组患者中位生存期为22.7个月, 对照组患者中位生存期为10.2个月; 新辅助治疗组的OS和无进展生存期(PFS)明显优于对照组($p=0.001$ 和 $p<0.001$), 新辅助治疗组患者疾病控制率达到了97.4%⁽²⁴⁾。并且, 安全性评估结果提示, 新辅助HAIC治疗相对安全, 191例(97.9%)患者出现了轻微的HAIC相关不良事件(0-2级), 两组患者的手术相关不良事件相似($p=0.265$)⁽²⁴⁾。来自中国的5家医院的III期临床试验研究结果显示, 在2016-2020年间, FOLFOX-HAIC新辅助化疗可改善超出米兰标准的可切除BCLC A/B期肝细胞癌患者的预后, 新辅助治疗组6个月、12个月和18个月的无进展生存率分别为77.6%、50.4%和47.4%, 明显优于对照组(分别为52.7%、42.8%和34.8%)($p=0.017$)⁽²³⁾。术前Y-90经动脉放射栓塞术(transarterial radioembolization, TARE)有利于增加功能性肝残余体积⁽³⁷⁾。2023年的一项临床研究结果显示, 切除前用Y90-SIRT的局部晚期肝癌患者的5年OS和RFS明显优于前期切除的肝癌患者(5年OS为69.0% vs. 47.5%, $p=0.048$; 5年RFS为53.5% vs. 27.0%, $p=0.047$)⁽³⁸⁾。并且, 新辅助治疗组患者的5年OS和RFS与早期切除的肝癌患者相似(5年OS为69.0% vs. 62.6%, $p=0.475$; 5年RFS为53.5% vs. 39.0%, $p=0.736$)⁽³⁸⁾。

3.2. 放射治疗

早期研究发现, 术前采用131碘-脂碘醇治疗后, 70%患者的血清甲胎蛋白水平在术前下降了50%以上, 其中3名患者的指标恢复至正常水平⁽³⁹⁾。在获得的34例术后肿瘤组织中, 有25例观察到客观反应或肿瘤坏死超过90%⁽³⁹⁾。患者术后1年、2年和3年的无复发生存率分别为94%、48%和48%⁽³⁹⁾。2018年一项临床研究显示, 术前选择性内放射治疗(SIRT)可改善肝硬化肝癌患者的疗效: 80%的新辅助放疗患者术后出现了主要病理反应, 40%患者观察到病理完全反应⁽⁴⁰⁾。2019年, 在伴PVTT的可切除肝癌患者中, 与单纯手术相比, 新辅助三维适形放疗可显著降低肝癌相关死亡率和复发率(风险比(hazard ratio, HR)分别为0.35和0.45, $p<0.001$)⁽²⁸⁾。2020年一项研究表明, 与单纯手术组或术前TACE治疗组患者相比, 术前接受SIRT治疗能促进肿瘤内效应型免疫细胞的招募/激活, 肿瘤浸润淋巴细胞、CD4⁺、CD8⁺T细胞和颗粒酶B表达均显著增加⁽⁴¹⁾。2021年的一项临床研究结果提示, 新辅助放射治疗组患者5年OS率为65.3%, 而单纯手术治疗组5年OS率为46.6%, 并且新辅助放射治疗与OS获益显著相关(HR: 0.549; $p=0.023$)⁽⁴²⁾。2022年, 一项II期临床研究评估了新辅助调强放疗(intensity modulated radiotherapy, IMRT)在中央型肝癌的应用, 结果显示, 患者1年、3年、5年的生存率分别为94.6%、75.4%、69.1%, 无病生存率(disease free stage, DFS)分别为70.3%、54.1%和41.0%, 中位DFS为45.8个月⁽⁴³⁾。并且, 34.2%患者获得了

主要病理反应, 13.2%患者获得了病理完全反应⁽⁴³⁾。

3.3. 系统治疗

随着酪氨酸激酶抑制剂的问世, 开创了肝癌分子靶向治疗的新时代。索拉非尼新辅助治疗在可切除的肝细胞癌患者显示出良好的安全性⁽³⁰⁾。近些年, 免疫治疗已成为治疗肝癌的领先研究领域, 其主要作用机制包括诱导免疫反应、促进免疫原性、调节免疫反应、招募细胞毒性免疫细胞、刺激细胞毒性T细胞增殖、降低免疫耐受性以及其他相关因素。目前研究较多的免疫治疗单药治疗, 如: 靶向PD-1、程序性死亡配体1 (PD-L1)、细胞毒性T淋巴细胞抗原-4 (CTLA-4) 等免疫检查点抑制剂 (ICI)。例如, 靶向PD-1的抗体西米普利单抗 (cemiplimab) 用于可切除肝癌患者的新辅助治疗, R0切除率为95.2%, 20%的患者出现了病理完全反应 (>70% 坏死), 15%的患者出现了主要病理反应 (50–70% 坏死)⁽⁴⁴⁾。接受了特瑞普利单抗 (toripalimab) 新辅助治疗后, 80%的患者 (8/10) 完成了手术切除, 并且在20%的病例中观察到主要病理反应⁽⁴⁵⁾。可切除肝癌患者在接受纳武利尤单抗单药治疗后, 约33%的病例观察到主要病理反应⁽⁴⁶⁾。

3.4. 联合治疗

随着越来越多的临床试验开展, 相较于单药治疗, 联合治疗可提高肝癌疗效, 成为解决单一疗法耐药性难题的一种有前途的方法。

(1) PD-1抗体联合酪氨酸激酶抑制剂新辅助治疗方案: 在24名接受替雷利珠单抗 (tislezumab) 联合仑伐替尼 (lenvatinib) 新辅助治疗的可切除肝癌患者中, 17名患者 (70.8%) 进行了R0切除, 17.6%获得了完全病理反应, 35.3%获得了主要病理反应 (坏死>70%)⁽⁴⁷⁾。在接受了纳武利尤单抗 (nivolumab) 联合卡博替尼 (cabozantinib) 新辅助治疗后, 约85.7%患者成功进行了R0手术切除, 在41.7%肿瘤标本中观察到了主要或完全病理反应⁽⁴⁸⁾。特瑞普利单抗联合仑伐替尼新辅助治疗组100% (8/8) 患者进行了手术切除, 肿瘤组织免疫浸润多种免疫组化分析表明, 与无反应的肿瘤组织相比, 有反应的肿瘤组织中T细胞浸润增加⁽⁴⁹⁾。

(2) PD-1抗体联合VEGFR抑制剂新辅助治疗方案: 在具有中高复发风险的肝癌患者中, 卡瑞利珠单抗 (camrelizumab) 联合阿帕替尼 (apatinib) 的新辅助治疗显示出良好的病理反应。其中一项研究观察到, 具有高复发风险的可切除肝癌患者在接受了卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼新辅助治疗后, R0手术切除率达到100%, 38.5%病例中观察到主要病理反应, 病理完全反应率为7.7%⁽⁴⁹⁾。另一项临床试验研究显示, 具有中高复发风险的肝癌患者在接受了卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼新辅助治疗后, 约89%患者完成了手术切除, 接受手术切除的患者的主要病理反应率为46.2%⁽⁵⁰⁾。接受卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼新辅助治疗后患者手术切除率为94.4%, 主要病理反应率为29.4% (5/17), 病理完全反应率为5.9% (1/17)⁽⁵¹⁾。

(3) PD-1抗体联合CTLA-4抗体新辅助治疗方案: 与纳武利尤单抗单药相比, 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗新辅助治疗在可切除肝癌患者中估计的中位无进展生存期

(19.53个月) 显著优于纳武利尤单抗单药新辅助治疗 (9.4个月)⁽⁴⁶⁾。在接受联合新辅助治疗的患者中, 主要病理反应率为27%⁽⁴⁶⁾。但是, 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的3-4级不良事件 (43%) 高于单用纳武利尤单抗的不良事件 (23%)⁽⁴⁶⁾。在使用了伊匹木单抗联合纳武利尤单抗的新辅助治疗后, 患者疾病控制率为95%, 主要病理反应率达到了56%⁽²⁹⁾。一项正在进行的II期随机对照临床研究中, 接受纳武利尤单抗联合伊匹木单抗新辅助免疫治疗的患者中观察到了约25%的病理完全反应⁽⁵²⁾。

4. 正在开展的肝癌新辅助治疗临床研究

依据全球正在开展的肝癌新辅助治疗临床研究, 目前正在开展的肝癌新辅助局部化疗临床试验研究中, 治疗方案主要包括TACE-HAIC (FOLFOX)、mFOLFOX6-TAI、FOLFOX-HAIC、PLADOTH-TACE (详见表2A, online data : <https://npjmjournal.com/supplementaldata/194>)。开展的肝癌新辅助酪氨酸激酶抑制剂单药或联合治疗临床试验研究中, 治疗方案主要包括索拉非尼单药、索拉非尼+卡培他滨+奥沙利铂联合治疗、仑伐替尼联合TACE等 (详见表2B, online data : <https://npjmjournal.com/supplementaldata/194>)。正在开展的肝癌新辅助放射治疗临床试验研究见表2C。目前, 肝癌新辅助临床研究开展较多的是围绕免疫疗法单药或免疫疗法联合治疗 (详见表3, online data : <https://npjmjournal.com/supplementaldata/194>)。其中联合治疗方案主要分为二联及三联疗法。如PD-1抗体联合介入治疗、PD-1抗体联合放射治疗、PD-1抗体联合VEGFR抑制剂、PD-1抗体联合VEGF/VEGFR单克隆抗体、PD-1抗体联合抗CTLA-4、PD-1抗体联合CCR2/5抑制剂或IL-8抗体等二联疗法, PD-L1抗体+VEGF/VEGFR单克隆抗体+介入治疗、PD-1抗体+VEGFR抑制剂+化疗药物、PD-L1抗体+放射治疗+介入治疗、PD-L1抗体+CTLA-4抗体+放射治疗、PD-1抗体+VEGFR抑制剂+放射治疗、PD-L1抗体+酪氨酸激酶抑制剂+放射治疗等三联新辅助治疗方案。

5. 新辅助治疗展望

随着临床试验的开展, 取得的进展正逐步展示出更有效的肝癌新辅助治疗方案。肝癌患者的治疗决策应通过涉及外科、肿瘤科、放疗科、病理科、介入科等的多学科诊疗 (multidisciplinary team, MDT) 模式共同决定, 以提供最佳治疗并提高患者生存率。通过使用新辅助治疗, 获得高R0切除率, 改善肝癌患者的预后。此外, 新辅助治疗还能改善局部区域控制, 早期治疗隐藏的微转移灶, 促进患者术前康复, 并增加完成多模式治疗的可能性。而且, 新辅助治疗后的反应评估对后续治疗方案的选择提供了有利的参考价值。

然而, 新辅助治疗伴随的潜在缺点带来了新的挑战。对于更为早期的肝癌 (CNLC Ia、Ib、IIa期), 新辅助治疗能否改善患者生存、降低肝癌复发仍未明确⁽²²⁾; 新辅助治疗期间肿瘤进展的风险、新辅助治疗出现的不良反应有可能延迟根治性手术⁽⁵³⁾; 新辅助ICI治疗可能会诱发患者乙肝病毒再活化⁽⁵⁴⁾; 针对新辅助治疗期间可能出现的肿瘤迟发反应和无化疗间隔期该如何应对。此外, 亟需开发临

床指标筛选可能从新辅助治疗中获益的人群；主要病理反应在肝癌中尚无统一的界定标准，其在肝癌患者中的预后意义尚未明确；缺乏经过验证的预测手术成功的生物标志物。目前各个癌症中心在治疗方案选择方面仍存在较大的异质性。根据肝细胞癌新辅助及转化治疗中国专家共识及相关专家意见，建议新辅助治疗的周期一般为1.5-3个月（最长不超过4个月），争取达到治疗目的后尽快手术（无论病灶缩小与否）^(53,55)；接受新辅助治疗的患者在疾病出现进展时应立即接受手术治疗，还是应该推迟手术，仍需要更多的临床证据。本文主要关注了可切除肝细胞癌的新辅助治疗，对其他类型肝脏肿瘤，如肝内胆管癌的新辅助治疗我们将在后续研究中进行探讨。

总之，新辅助治疗在肝癌治疗方面具有显著优势，可改善完全病理反应、无病生存期和总生存率。肝癌新辅助治疗意味着肝癌治疗模式的转变，需要多学科合作进行疾病评估和治疗决策制定。此外，新辅助治疗中的免疫疗法对放射学、病理学及临床研究终点评估提出了新的要求。因此，需要开展进一步研究，以改进生物标志物指导下的治疗选择，并确定最佳治疗时间，从而改善肝癌患者的生存时间和生存质量。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

参考文献

1. Wen N, Cai Y, Li F, *et al.* The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide: A concise review and comparison of current guidelines: 2022 update. *Biosci Trends.* 2022;16:20-30.
2. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol.* 2020;72:250-261.
3. Erstad DJ, Tanabe KK. Prognostic and therapeutic implications of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2019;26:1474-1493.
4. Liu L, Shui Y, Yu Q, *et al.* Narrow-margin hepatectomy resulted in higher recurrence and lower overall survival for R0 resection hepatocellular carcinoma. *Front Oncol.* 2020;10:610636.
5. Wakayama K, Kamiyama T, Yokoo H, *et al.* Huge hepatocellular carcinoma greater than 10 cm in diameter worsens prognosis by causing distant recurrence after curative resection. *J Surg Oncol.* 2017;115:324-329.
6. Galle PR, Forner A, Llovet JM, *et al.* EASL clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69:182-236.
7. Reig M, Forner A, Rimola J, *et al.* BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76:681-693.
8. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, *et al.* AASLD practice guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2023;78:1922-1965.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]): Hepatocellular carcinoma (version 1.2023): National comprehensive cancer network[®]; 2023. https://medfind.link/wp-content/uploads/2023/07/%E8%82%9D%E7%BB%86%E8%83%9E%E7%99%8C_2023.V1_EN.pdf (accessed August

- 19, 2023).
10. 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版). <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202201/a01ceb75c62b486fa459e36ba0fd9abc/files/e8b02c99ab2d4e07a4c636eace9c9.pdf> (accessed August 19, 2023).
11. Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, *et al.* Management of hepatocellular carcinoma in Japan: JSH consensus statements and recommendations 2021 update. *Liver cancer.* 2021;10:181-223.
12. Association KLC. 2022 KLCA-NCC Korea practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma. *Korean J Radiol.* 2022;23:1126-1240.
13. Kumar A, Acharya SK, Singh SP, *et al.* 2023 Update of Indian national association for study of the liver consensus on management of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: The Puri III recommendations. *J Clin Exp Hepatol.* 2024;14:101269.
14. Singal AG, Kudo M, Bruix J. Breakthroughs in hepatocellular carcinoma therapies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21:2135-2149.
15. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, *et al.* Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1344-1354.
16. Lin H, Li X, Liu Y, *et al.* Neoadjuvant radiotherapy provided survival benefit compared to adjuvant radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *ANZ J Surg.* 2018;88:E718-E724.
17. Yoh T, Ishii T, Nishio T, *et al.* A conceptual classification of resectability for hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 2023;47:740-748.
18. Iguchi K, Hatano E, Yamanaka K, *et al.* Validation of the conventional resection criteria in patients with hepatocellular carcinoma in terms of the incidence of posthepatectomy liver failure and long-term prognosis. *Dig Surg.* 2015;32:344-351.
19. Kobayashi Y, Kiya Y, Sugawara T, *et al.* Expanded Makuuchi's criteria using estimated indocyanine green clearance rate of future liver remnant as a safety limit for maximum extent of liver resection. *HPB (Oxford).* 2019;21:990-997.
20. Costentin CE, Ferrone CR, Arellano RS, *et al.* Hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion: Defining the optimal treatment strategy. *Liver Cancer.* 2017;6:360-374.
21. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56:908-943.
22. Sun HC, Zhou J, Wang Z, *et al.* Chinese expert consensus on conversion therapy for hepatocellular carcinoma (2021 edition). *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2022;11:227-252.
23. Li S, Zhong C, Li Q, *et al.* Neoadjuvant transarterial infusion chemotherapy with FOLFOX could improve outcomes of resectable BCLC stage A/B hepatocellular carcinoma patients beyond Milan criteria: An interim analysis of a multi-center, phase 3, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):4008.
24. Wei W, Li S, Zhao R, *et al.* Neoadjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy with FOLFOX could improve outcomes of resectable BCLC stage A/B hepatocellular carcinoma patients beyond Milan criteria: A multi-center, phase 3, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(16_suppl):4023.
25. Wu JY, Wu JY, Li YN, *et al.* Lenvatinib combined with anti-PD-1 antibodies plus transcatheter arterial chemoembolization for neoadjuvant treatment of resectable hepatocellular carcinoma with high risk of recurrence: A multicenter retrospective study. *Front Oncol.* 2022;12:985380.
26. 夏永祥, 张慧, 张峰, 等. 肝细胞癌免疫新辅助治疗的有效性和安全性分析[J]. 中华外科杂志. 2022;60:688-694.

27. Li C, Wang MD, Lu L, *et al.* Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for surgical resection of huge hepatocellular carcinoma (≥ 10 cm): A multicenter propensity matching analysis. *Hepatol Int.* 2019;13:736-747.
28. Wei X, Jiang Y, Zhang X, *et al.* Neoadjuvant three-dimensional conformal radiotherapy for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A randomized, open-label, multicenter controlled study. *J Clin Oncol.* 2019;37:2141-2151.
29. Pinato DJ, Cortellini A, Sukumaran A, *et al.* PRIME-HCC: Phase Ib study of neoadjuvant ipilimumab and nivolumab prior to liver resection for hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer.* 2021;21:301.
30. Bouattour M, Fartoux L, Rosmorduc O, *et al.* BIOSHARE multicenter neoadjuvant phase 2 study: Results of pre-operative sorafenib in patients with resectable hepatocellular carcinoma (HCC) — From GERCOR IRC. *J Clin Oncol.* 2016;34(4_suppl):252.
31. Woei AJF, Weijl NI, Burgmans MC, *et al.* Neoadjuvant treatment with angiogenesis-inhibitor dovitinib prior to local therapy in hepatocellular carcinoma: A phase II study. *Oncologist.* 2021;26:854-864.
32. Monden M, Okamura J, Sakon M, *et al.* Significance of transcatheter chemoembolization combined with surgical resection for hepatocellular carcinomas. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1989;23 Suppl:S90-S95.
33. Zhang Z, Liu Q, He J, *et al.* The effect of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization on disease-free survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2000;89:2606-2612.
34. Zhou WP, Lai EC, Li AJ, *et al.* A prospective, randomized, controlled trial of preoperative transarterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2009;249:195-202.
35. Kang JY, Choi MS, Kim SJ, *et al.* Long-term outcome of preoperative transarterial chemoembolization and hepatic resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Korean J Hepatol.* 2010;16:383-388.
36. Jianyong L, Jinjing Z, Wentao W, *et al.* Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma: A single center analysis. *Ann Hepatol.* 2014;13:394-402.
37. Edeline J, Lenoir L, Boudjema K, *et al.* Volumetric changes after (90)Y radioembolization for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: An option to portal vein embolization in a preoperative setting? *Ann Surg Oncol.* 2013;20:2518-2525.
38. Hoang M, Chow PKH. Downstaging locally advanced hepatocellular carcinoma with selective internal radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2023;41(4_suppl):536.
39. Raoul JL, Messner M, Boucher E, *et al.* Preoperative treatment of hepatocellular carcinoma with intra-arterial injection of 131I-labelled lipiodol. *Br J Surg.* 2003;90:1379-1383.
40. Lemaire M, Lucidi V, Bouazza F, *et al.* Selective internal radiation therapy (SIRT) before partial hepatectomy or radiofrequency destruction for treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: A feasibility and safety pilot study. *HPB (Oxford).* 2018;20:641-648.
41. Craciun L, de Wind R, Demetter P, *et al.* Retrospective analysis of the immunogenic effects of intra-arterial locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: A rationale for combining selective internal radiation therapy (SIRT) and immunotherapy. *BMC Cancer.* 2020;20:135.
42. Luo Z, Che X, Cai J, *et al.* Neoadjuvant radiotherapy to improve overall survival in resectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):e16178.
43. Wu F, Chen B, Dong D, *et al.* Phase 2 evaluation of neoadjuvant intensity-modulated radiotherapy in centrally located hepatocellular carcinoma: A nonrandomized controlled trial. *JAMA Surg.* 2022;157:1089-1096.
44. Marron TU, Fiel MI, Hamon P, *et al.* Neoadjuvant cemiplimab for resectable hepatocellular carcinoma: A single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7:219-229.
45. Shi Y-H, Ji Y, Liu W-R, *et al.* Abstract 486: A phase Ib/II, open-label study evaluating the efficacy and safety of toripalimab injection (JS001) or combination with lenvatinib as a neoadjuvant therapy for patients with resectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Cancer Res.* 2021;81(13_Supplement):486.
46. Kaseb AO, Hasanov E, Cao HST, *et al.* Perioperative nivolumab monotherapy versus nivolumab plus ipilimumab in resectable hepatocellular carcinoma: A randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7:208-218.
47. Song T. A prospective, single-arm, phase II clinical study of tislelizumab in combination with lenvatinib for perioperative treatment of resectable primary hepatocellular carcinoma with high risk of recurrence. *J Clin Oncol.* 2023;41(16_suppl):e16218.
48. Ho WJ, Zhu Q, Durham J, *et al.* Neoadjuvant cabozantinib and nivolumab converts locally advanced HCC into resectable disease with enhanced antitumor immunity. *Nat Cancer.* 2021;2:891-903.
49. Cui Y, Bao X, Yu G, *et al.* Camrelizumab in combination with apatinib as a perioperative treatment for patients with hepatocellular carcinoma at high risk of recurrence: A prospective, single-arm, phase 2 study. *J Clin Oncol.* 2023;41(16_suppl):4120.
50. Zhou J, Fan J, Gu F-M, *et al.* A phase II/III study of camrelizumab plus apatinib as perioperative treatment of resectable hepatocellular carcinoma at intermediate-high risk of recurrence: Primary results of major pathologic response from phase II stage. *J Clin Oncol.* 2023;41(16_suppl):4126.
51. Xia Y, Tang W, Qian X, *et al.* Efficacy and safety of camrelizumab plus apatinib during the perioperative period in resectable hepatocellular carcinoma: A single-arm, open label, phase II clinical trial. *J Immunother Cancer.* 2022;10:e004656.
52. Kaseb A, Duda DG, Tran Cao HS, *et al.* LBA47 - Randomized, open-label, perioperative phase II study evaluating nivolumab alone versus nivolumab plus ipilimumab in patients with resectable HCC. *Ann Oncol.* 2019;30:v880.
53. 肖永胜, 郭磊, 周俭. 原发性肝癌新辅助治疗进展. *腹部外科.* 2021;34:1-3, 9.
54. Burns EA, Muhsen IN, Anand K, *et al.* Hepatitis B virus reactivation in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother.* 2021;44:132-139.
55. Su YY, Li CC, Lin YJ, *et al.* Adjuvant versus neoadjuvant immunotherapy for hepatocellular carcinoma: Clinical and immunologic perspectives. *Semin Liver Dis.* 2021;41:263-276.

[引用本文 / Article Citation:](#)

马亚楠, 高建军, 齐芳华, 宋培培, 唐伟. 可切除肝细胞癌的新辅助治疗: 研究进展与临床应用. *医学新视角.* 2024;1(1):33-38. doi:10.5582/npjm.2023.01227

Ya-nan Ma, Jianjun Gao, Fanghua Qi, Peipei Song, Wei Tang. Neoadjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: Advances in research and clinical applications. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(1):33-38. doi:10.5582/npjm.2023.01227

可切除肝转移性结直肠癌术前化疗的进展研究

黄玉润^{1,2}, 姜沆^{1,2}, 吴嘉², 张宇华²

¹浙江中医药大学第二临床医学院, 杭州 310053; ²浙江省肿瘤医院, 中国科学院杭州医学研究所, 杭州 310022

摘要: 结直肠癌是全球第三大常见肿瘤, 近一半左右的患者在疾病进展过程中会发生肝转移。肝转移瘤手术切除后约有三分之二的患者会发生疾病复发。为了降低肿瘤负担, 控制微转移灶, 预防术后复发, 术前化疗已经被广泛应用于结直肠癌的临床治疗中。所以, 充分评估患者的可切除性和复发风险, 选择合适的治疗策略是必要的。然而, 临床上在判断肝转移病灶是否可切除上仍存在偏差。同时对于可切除和潜在可切除的患者, 在术前化疗方案的选择上也存在较大差异。因此, 该综述从可切除性的认识入手, 了解术前化疗的优劣势, 并通过临床研究来分析术前化疗在不同患者中的应用, 以期提供有效的化疗方案。

关键词: 结直肠癌, 肝转移, 新辅助治疗, 转化治疗

Advances in research on preoperative chemotherapy for resectable liver metastasis of colorectal cancer

Yurun Huang^{1,2}, Hang Jiang^{1,2}, Jia Wu², Yuhua Zhang²,

¹Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; ²Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Zhejiang Cancer Hospital, Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC) Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China.

Abstract: Colorectal cancer is the third most common malignancy globally, with approximately half of the patients experiencing liver metastasis during the disease progression. Following surgical resection of hepatic metastases, around two-thirds of patients will have disease recurrence. In order to reduce the tumor burden, control micrometastases, and prevent postoperative recurrence, preoperative chemotherapy has been widely used in the clinical management of colorectal cancer. Therefore, resectability and the risk of recurrence need to be fully assess in patients and appropriate treatment strategies need to be selected. However, there is still a bias in determining whether liver metastases are resectable. There are also significant differences in the choice of preoperative chemotherapy regimens between resectable and potentially resectable cancer. Consequently, this review begins by addressing the concept of resectability, evaluating the advantages and disadvantages of preoperative chemotherapy and analyzing the use of preoperative chemotherapy for different patients in clinical studies in order to provide effective chemotherapy regimens.

Keywords: colorectal cancer, liver metastases, neoadjuvant therapy, conversion therapy

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球最常见的恶性肿瘤之一, 也是第二位最常见的导致癌症相关死亡的原因⁽¹⁾。根据2020年中国流行病学调查数据, 我国结直肠癌的发病率和死亡率呈上升趋势, 每10万人中约有23.9位患者患有结直肠癌^(2,3)。肝脏是结直肠癌最常见的转移部位, 30-50%的患者在疾病进展过程中会出现肝转移^(4,5)。肝转移性结直肠癌 (colorectal cancer liver metastasis, CRLM) 的患者预后较差, 未治疗患者的中位生存期仅6-9个月⁽⁶⁾。

结直肠癌肝转移的治疗旨在提高无复发生存期和总生存期。尽管手术切除仍是CRLM能长期生存的首选方案^(7,8), 但只有10-15%的患者能手术切除, 无法手术切除者5年生存率低于5%。术前化疗适用于可切除患者的新辅助治疗和潜在可切除患者的转化治疗。与单纯手术相比, 化疗后手术能改善可切除CRLM患者的无进展生存期^(9,10)。然而, 化疗也可能增加术后并发症的发生率。本文将对术前化疗在结直肠癌肝转移中的应用展开叙述。

1. 可切除概念的认识

多学科团队 (multidisciplinary team, MDT) 已经广泛应用于肿瘤治疗中, CRLM是否可切除等应由MDT评估判断⁽¹¹⁾。2023年中国临床肿瘤协会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 指南⁽¹²⁾认为手术能R0切除, 切缘至少>1 mm, 术后剩余肝脏体积至少≥30%且保留至少

收稿日期: 2023-12-11; 修回日期: 2023-12-22

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 张宇华/Yuhua Zhang, E-mail: drzhangyuhua@126.com

本文编辑: 武强

1根肝静脉的患者认为是可手术切除的患者。然而其他患者未进行分类。NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (13)指南提到只要能做到病灶均完整切除且剩余肝脏体积能满足机体需求的患者都能手术切除。欧洲ESMO (European Society for Medical Oncology) 对肝转移是否可切除做了较清晰的定义(14)。将患者分为可切除、潜在可切除、寡转移和不可切除患者。对明确肝转移不可切除者不建议切除原发病灶, 避免不必要的手术治疗。对可切除的判断需要从手术技术方面和患者预后角度考虑。技术上能完整切除且剩余肝脏体积大于30%则不考虑肿瘤数量、大小或是否双叶转移等。并且可联合其他局部治疗方式包括立体定向放射治疗、射频消融等以实现肿瘤完整切除且剩余足够的肝脏体积。在肿瘤的标准考虑预后的因素, 是否同时性转移、肿瘤侵袭性等可能会被认为切除后预后较差, 故也不被纳入可手术的患者, 而是建议先采用新辅助治疗来判断肿瘤的生物行为。

2. 术前化疗的利弊

多个结直肠癌诊治指南均将术前化疗加入CRLM患者的推荐治疗中(12-14)。对于初诊时可切除患者, 术前化疗在降低分期方面具有一定的优势。对于潜在可切除患者, 如果手术后能达到无疾病证据 (no evidence of disease, NED), 将显著改善患者生存预后。同时, 术前化疗还有利于减少肝实质的切除, 提高R0切除率, 并确保足够的切除边界。此外, 通过术前化疗可以更好地筛选手术候选人, 因为它提供了一个窗口期来识别那些可能患有快速进展性转移疾病的患者, 从而避免了不必要的手术。此外, 术前化疗可以治疗微转移灶来降低复发的风险。最后, 监测术前化疗提供了重要的预后信息, 可以指导后续的治疗(15)。

尽管CRLM术前化疗具有极大的潜在优势, 但也存在因化疗导致肝功能异常的情况, 甚至导致患者无法行肝切除术。5-氟尿嘧啶可引起脂肪变性, 尽管这在临床上通常被认为是微不足道的。奥沙利铂可导致肝窦损伤, 但在没有严重损伤导致门静脉高压的情况下, 通常不会导致术后死亡率增加。此外, 伊立替康与临床显著的脂肪性肝炎有关。然而, 关于术前化疗与术后并发症风险增加的关系, 证据不一。尽管在欧洲EORTC40983试验中, 接受新辅助化疗的患者比立即行肝切除术的CRLM患者的并发症发生率更高 (25%比16%, $P=0.04$) (16)。但一项多中心基于人群的研究发现, 术后并发症发生率或死亡率没有显著差异(17)。21年发表在International Journal of Surgery的日本多中心研究回顾了结直肠癌同时性肝转移的患者新辅助化疗和直接手术的差异, 结论显示新辅助化疗并不会增加术后并发症发生率和影响长期生存(18)。

3. 研究现状

3.1. 新辅助化疗在可切除患者的研究

对于首诊可切除的患者, 先行新辅助化疗或直接手术切除仍存在争议。目前较普遍认可的是对复发风险高的患者采取新辅助化疗后行手术治疗, 对于寡转移和复发风险低的患者直接手术治疗。人们开发了几种评分系统来预测CRLM的复发和预后。Fong等人提出了五个临床指标作为临床风险评分, 包括原发肿瘤淋巴结受累, 同时性肝转移或发现肝转移瘤距原发肿瘤手术小于12个月, CEA大于200 ng/mL, 肝转移瘤个数大于1个, 最大肿瘤直径大于5 cm(19)。在满足两个或以上标准的患者中, 预期会有较差的结果。目前的评分系统包括遗传因素, 如RAS和BRAF, 以及肝外疾病(20,21)。复发风险综合评价 (comprehensive evaluation of relapse risk, CERR) 评分(20)将接受治疗目的肝切除术的患者分为三组:低危 (0-1分)、中危 (2-3分) 和高危 (大于3分)。CERR评分包括:肿瘤有KRAS/NRAS/BRAF突变 (1分); 原发肿瘤淋巴结阳性 (1分); 有肝外肿瘤证据 (1分); CEA大于200 ng/mL或CA19-9大于200 U/mL (1分), 修正肿瘤负荷评分 (tumor burden score, TBS) (根据LM的大小、数量和延伸程度计算) 在5~11分 (1分), 12分及以上 (2分)。尽管上述评分系统能对病人的治疗方式选择提供参考依据, 但对总体治疗的规划仍应MDT讨论决定。

EORTC 40983试验报道了FOLFOX4围手术期化疗与单纯手术的疗效差异。这项纳入364名患者的试验表明, 与单纯手术相比, 围手术期化疗在PFS方面有更大的益处 (3年PFS率, 42.4% vs. 33.2%, $P=0.025$)。两组患者的生存期有延长的趋势, 但差异无统计学意义 (中位OS, 63.7个月 vs. 55个月, $P=0.3$) (9,16)。研究可切除CRLM全身化疗的meta分析显示, 与单独手术相比, 联合化疗和手术在DFS或PFS中具有优势。然而, OS没有显著改善, 此外, 化疗增加了术后并发症(22)。New EPOC试验评估了术前是否使用西妥昔单抗在可切除的CRLM野生型KRAS中的作用(23)。在纳入的272例患者中, 化疗组的中位PFS为22.2个月, 化疗加西妥昔单抗组则为15.5个月 ($P=0.304$)。中位OS分别为81个月和55.4个月 ($P=0.036$)。此研究表明, 围手术期化疗中加入西妥昔单抗会导致OS方面的显著劣势。见表1。虽然西妥昔单抗不适合用于CRLM的术前化疗, 但是对于贝伐珠单抗使用的研究仍在探索。2021年的meta分析结果显示, 术前化疗联合贝伐珠单抗有更好的病理反应率, 然而没统计对长期生存的影响(24)。虽然病理缓解是明确和长期预后相关, 可作为反应化疗疗效的结局终点(25)。但是该结论仍需要更高等级的研究来证实。

根据迄今为止的所有研究, 完全切除CRLM后的辅助

表1 可切除的结直肠癌肝转移患者术前化疗的三期临床研究

试验方案 (年份)	例数	试验组	对照组	DFS/PFS	OS
EORTC 40983 (2013)	304	FOLFOX+手术	手术	3年DFS: 36.2% vs. 28.1% ($P=0.041$)	中位OS 63.7 m vs. 55 m ($P=0.3$)
New EPOC (2020)	257	化疗+靶向+手术	化疗+手术	中位PFS: 15.5m vs. 22.2 m ($P=0.304$)	中位OS 55.4 m vs. 81 m ($P=0.036$)

化疗或围手术期化疗对PFS或DFS有临床益处,但对OS益处甚微。目前主流观点认为,对复发风险高的患者采取新辅助化疗能使患者获益。西妥昔单抗被认为不适合应用于新辅助治疗中。贝伐珠单抗被认为在新辅助治疗中极具应用价值的。

3.2. 转化治疗在不可切除患者的研究

在转化治疗中,多种治疗方案都在积极探索中,其中包括传统化疗、靶向治疗以及肝动脉化疗(HAIC)等方法。

目前在化疗方案中多采用两药方案,包括FOLFOX、FOLFIRI或XELOX。大型RCT研究显示,两药方案大约能有10%的转化率^(26,27)。由于两药方案的低转化率,导致三药联合化疗方案研究的开展。意大利一项3期RCT研究表明,对仅肝转移患者,FOLFOXIRI方案转化率明显优于FOLFIRI方案(R0切除转化率为36%比12%, $P=0.017$)⁽²⁸⁾。但是,三药方案不可避免会带来更多的不良反应。尽管三种药物联合治疗在治疗效果上可能带来更好的潜力,但由于其可能引发的不良反应较多,近期美国多中心开展了针对这种三药联合序贯治疗与同时治疗的疗效比较研究⁽²⁹⁾。然而,令人遗憾的是,在这些研究中并未观察到更为优越的ORR和手术切除率。

分子靶向药物已经广泛应用于转化治疗的患者中,且病人获得极大的生存获益。对于最初无法切除的CRLM,术前采用生物制剂进行全身化疗可能达到R0切除,并增加治愈或长期生存的机会。CELIM研究⁽³⁰⁾评估了加用西妥昔单抗在不可切除CRLM患者的化疗中(FOLFOX或FOLFIRI)肿瘤反应性和R0切除率。FOLFOX联合西妥昔单抗治疗组的ORR为68%,FOLFIRI联合西妥昔单抗治疗组的为57%。R0切除率分别为38%和30%。回顾性分析KRAS突变情况,结果显示KRAS野生型患者的ORR为70%,KRAS突变型患者的ORR为41%($P=0.008$)。后续还报道了CELIM研究的长期结果⁽³¹⁾,完成R0切除患者的5年OS率为46.2%。2013年中山医院的RCT研究表明⁽³²⁾,对KRAS野生型的不可切除的CRLM患者,西妥昔单抗联合化疗显著改善患者ORR率、R0切除率和生存预后。此外还有多个临床研究均反映出化疗联合西妥昔单抗能够提高KRAS野生型的CRLM的R0切除率⁽³³⁻³⁵⁾。对贝伐珠单抗的研究表明,转化治疗能改善预后并且术前4-5周停药即是安全的,但是否能提高R0切除转化率仍有争议⁽³⁶⁾。在中山医院进行的一项临床研究中⁽³⁷⁾,评估了mFOLFOX是否联合贝伐单抗在RAS突变的不可切除CRLM中的疗效。mFOLFOX联合贝伐单抗组的R0切除率为22.3%,mFOLFOX组为5.8%($P<0.01$)。ORR分别为54.5%和36.7%($P<0.01$),中位OS分别为25.7个月和20.5个月($P=0.03$)。三药联合贝伐单抗的研究也表明有极好的临床获益^(38,39)。此外,多个大型研究中心开展了西妥昔单抗和贝伐珠单抗间差异的比较研究。FIRE3试验(AIO KRK-0306)评估了FOLFIRI联合西妥昔单抗或贝伐单抗在转移性结直肠癌及手术后的疗效⁽⁴⁰⁾。对仅肝转移的亚组分析⁽⁴¹⁾,客观缓解率、早期肿瘤缩小(ETS)、反应深度(DpR)和OS等均有治疗获益,表明了FOLFIRI+西妥昔单抗优于FOLFIRI+贝伐单抗。在左侧结直肠癌中,FOLFIRI+西妥昔单抗比FOLFIRI+贝伐单抗的PFS更长

(17.6个月比14.1个月, $P=0.002$)。ATOM试验是日本开展的mFOLFOX6联合贝伐珠单抗或西妥昔单抗治疗治疗初诊不可切除的KRAS野生型转移性结直肠癌的随机试验⁽⁴²⁾。贝伐单抗组的中位PFS为11.5个月,西妥昔单抗组为14.8个月($P=0.33$)。ORR分别为68.4%和84.7%,切除率分别为56.1%和49.2%。近年来,帕尼单抗作为一种重要的治疗手段逐渐受到关注。在2014年的一项非劣性研究(ASPECCT)⁽⁴³⁾,帕尼单抗与西妥昔单抗均作为抗表皮生长因子受体(EGFR)进行了比较,结果显示二者在治疗效果上没有明显差异。随后,在2019年发表的德国多中心RCT研究中(AIO KRK0109)⁽⁴⁴⁾,三药联合疗法中加入帕尼单抗在RAS野生型患者中表现出改善了ORR和手术切除率(ORR: 87.3% vs.60.6%, $P=0.004$)(手术切除率: 33.3% vs. 12.1%, $P=0.02$)。今年年初发表的CAIRO5研究⁽⁴⁵⁾,在左半结肠、RAS和BRAFV600E野生型肿瘤患者中进行,对比了FOLFOX或FOLFIRI联合帕尼单抗与贝伐珠单抗的效果。结果显示,前者并未显示出明显的临床获益(mPFS: 10.4 m vs. 10.8 m),但却伴随着更多的毒性反应(严重不良事件: 42% vs. 36%)。同年另一项4月JAMA发表的研究中⁽⁴⁶⁾,针对RAS野生型和左半结肠转移性结直肠癌患者,与贝伐珠单抗相比,通过在标准一线化疗中添加帕尼单抗,显著提高了左侧肿瘤患者和整体人群的总生存率。概括于表2。

由于全身化疗的疗效仍没有达到大家的预期,于是对HAIC的研究抱有期待。目前有多个中心均在研究HAIC作为区域化疗对结直肠癌肝转移患者的疗效。回顾15年Annals of Surgery上发表的2期研究⁽⁴⁷⁾表明了HAIC联合全身化疗治疗结直肠癌肝转移有76% ORR率,有23名(47%)患者转化后接受了手术切除。18年发表的回顾性文章⁽⁴⁸⁾分析了64例接受HAIC联合全身化疗的患者,52%的患者转化后行手术治疗,mOS为38个月。虽然目前对于HAIC联合全身化疗的文章证据等级较低,但是高转化率表明其应用价值。目前仍有多个RCT研究正在开展探索其对患者疗效的获益。法国正在进行的3期RCT研究⁽⁴⁹⁾在比较全身或肝动脉注射奥沙利铂联合化疗加靶向治疗对于仅肝转移的结直肠癌患者的生存获益(NCT02885753)。还有两项RCT研究也在同步开展研究HAIC在不可切除的结直肠癌肝转移中能否提高转化率(NCT04003792、NCT05103020)。我们对该技术抱以期待在于、在年初ASCO摘要报告上表明对于结直肠癌肝转移术后患者HAIC注射奥沙利铂联合全身化疗相较于仅全身化疗有更好的肝脏无复发生存期(25个月 vs. 12个月, $P=0.027$),和更好的OS趋势(74个月 vs. 54个月)。这一结果提升我们对HAIC在转化治疗中的期待。

结合上述实验结论来看,对于转移性结直肠癌有潜在可切除可能的患者应选择恰当的治疗策略来提高ORR和R0切除率。其中对于潜在可切除的患者且身体状况能耐受三药联合的患者,可选择三药联合方案实现短期缩瘤,进而达到转化治疗的目的。对于左半结肠肿瘤且RAS野生型的潜在可切除的CRLM患者,建议在全身化疗中加用西妥昔单抗。对于右半结肠肿瘤或RAS突变型的患者建议标准化疗联用贝伐珠单抗治疗。对帕尼单抗的研究中可见,其在治疗结直肠癌方面具有一定的潜力。然而,不同研究中的治疗效果和毒性情况也需要更深入的研究和探讨,以更好地指导临床实践。此外,在一线治疗方法的选择中,

表2 不可切除的结直肠癌肝转移患者术前化疗的临床研究

试验方案(年份)	例数	试验方案	ORR	R0切除	中位PFS	中位OS	备注
意大利 (2007) ⁽²⁸⁾	244	FOLFOXIRI/ FOLFIRI	66% vs. 41% (<i>p</i> = 0.0002)	15% vs. 6% (<i>p</i> = 0.033)	NA	NA	
CELIM (2010) ^(30,31)	111	FOLFOX6+CET/ FOLFIRI+CET	68% vs. 57% (<i>p</i> = 0.23)	38% vs. 30%	11.2 m vs. 10.5 m (<i>p</i> = 0.4)	35.8 m vs. 29 m (<i>p</i> = 0.9)	
中山医院 (2013) ⁽³²⁾	138	mFOLFOX6+CET/ mFOLFOX6	57.1% vs. 29.4% (<i>p</i> < 0.01)	25.7% vs. 7.4% (<i>p</i> < 0.01)	NA	30.9 m vs. 21 m (<i>p</i> = 0.013)	KRAS 野生型
中山医院 (2020) ⁽³⁷⁾	241	mFOLFOX6+BEV/ mFOLFOX6	54.5% vs. 36.7% (<i>p</i> < 0.01)	22.3% vs. 5.8% (<i>p</i> < 0.01)	9.5 m vs. 5.6 m (<i>p</i> < 0.01)	25.7 m vs. 20.5 m (<i>p</i> = 0.03)	KRAS 突变型
TRIBE2 (2020) ⁽³⁹⁾	679	FOLFOXIRI+BEV/ FOLFOX+BEV	62% vs. 50% (<i>p</i> = 0.0023)	NA	19.2 m vs. 16.4 m (<i>p</i> = 0.0005)	27.3 m vs. 22.5 m (<i>p</i> = 0.032)	
FIRE-3 (2018) ⁽⁴⁰⁾	120	FOLFIRI+CET/ FOLFIRI+BEV	61% vs. 57% (<i>p</i> = 0.18)	NA	10 m vs. 10.3 m (<i>p</i> = 0.55)	28.7 m vs. 25.0 m (<i>p</i> = 0.017)	KRAS(exon 2) 野生型
ATOM (2019) ⁽⁴²⁾	122	mFLOFOX6+BEV/ mFOLFOX6+CET	68.4% vs. 84.7% (<i>p</i> = 0.048)	43.9% vs. 37.3%	11.5 m vs. 14.8 m (<i>p</i> = 0.33)	30.4 m vs. NA (<i>p</i> = 0.56)	
AIO KRK0109 (2019) ⁽⁴⁴⁾	63	mFOLFOXIRI+ panitumumab/ FOLFOXIRI	87.3% vs. 60.6% (<i>p</i> = 0.004)	33.3% vs. 12.1% (<i>p</i> = 0.02)	9.7 m vs. 9.7 m (<i>p</i> = 0.76)	35.7 m vs. 29.8 m (<i>p</i> = 0.12)	RAS 野生型
日本多中心 (2023) ⁽⁴⁶⁾	802	mFOLFOX6+ panitumumab/ mFOLFOX6+BEV	80.2% vs. 68.6%	18.3% vs. 11.6%	13.1 m vs. 11.9 m	37.9 m vs. 34.3 m (<i>p</i> = 0.03)	左半结肠 RAS野生型

对于单纯接受全身治疗无法获得足够疗效的CRLM患者，在全身治疗中加入HAIC可能是一个很好的选择，高等级证据研究需要我们持续关注。

4. 总结

随着术前化疗研究的深入，我们对结直肠癌肝转移患者的最佳治疗选择有了更清晰的认识。对于结直肠癌肝转移患者，肿瘤可切除性由术前MDT讨论决定。对于被认为是不可切除的肝转移瘤，则不建议进行原发灶切除。对于仅肝转移或潜在可切除的患者，且身体状况较好的情况下，将建议采用三药联合化疗加靶向药物的治疗方案。以此来减小肿瘤体积，提高手术转化率。如果被评估为可切除的患者存在预后高危因素，我们将建议进行新辅助治疗，以提高手术后的预后。对没有高危因素的可切除患者，建议直接手术切除。这些治疗方案和策略能够为结直肠癌肝转移患者提供更好的治疗效果和预后。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

参考文献

- Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, *et al.* Colorectal cancer. *Lancet.* 2019;394:1467-1480.
- Xia C, Dong X, Li H, *et al.* Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants. *Chin Med J (Engl),* 2022;135:584-90.
- Qiu H, Cao S, Xu R. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020. *Cancer Commun (Lond).* 2021;41:1037-1048.
- Tsilimigras DI, Brodt P, Clavien PA, *et al.* Liver metastases. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7:27.
- Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, *et al.* Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep.* 2016;6:29765.
- Stewart CL, Warner S, Ito K, *et al.* Cytoreduction for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure? *Curr Probl Surg.* 2018;55:330-379.
- Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, *et al.* Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:601-611.
- Raphael MJ, Karanicolas PJ. Regional Therapy for Colorectal Cancer Liver Metastases: Which Modality and When? *J Clin Oncol.* 2022;40:2806-2817.
- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, *et al.* Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:1208-1215.
- Kanemitsu Y, Shimizu Y, Mizusawa J, *et al.* Hepatectomy Followed by mFOLFOX6 Versus Hepatectomy Alone for Liver-Only Metastatic Colorectal Cancer (JCOG0603): A Phase II or III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39:3789-3799.
- Lv Y, Feng QY, Wei Y, *et al.* Benefits of multi-disciplinary treatment strategy on survival of patients with colorectal cancer liver metastasis. *Clin Transl Med.* 2020;10:e121
- MI M, WENG S, XU Z, *et al.* CSCO guidelines for colorectal

- cancer version 2023: Updates and insights. *Chin J Cancer Res.* 2023;35:233-238.
13. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, *et al.* Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19:329-359.
 14. Cervantes A, Adam R, Roselló S, *et al.* Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34:10-32.
 15. Portier G, Elias D, Bouche O, *et al.* Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol.* 2006;24:4976-4982.
 16. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, *et al.* Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:1007-1016.
 17. Wiseman JT, Guzman-Pruneda F, Xourafas D, *et al.* Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on the Postoperative Outcomes of Patients Undergoing Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: A Population-Based Propensity-Matched Analysis. *J Am Coll Surg.* 2019;229:69-77.e2.
 18. Ueno M, Komeda K, Kosaka H, *et al.* Prognostic impact of neoadjuvant chemotherapy in patients with synchronous colorectal liver metastasis: A propensity score matching comparative study. *Int J Surg.* 2021;94:106106.
 19. Fong Y, Fortner J, Sun RL, *et al.* Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999;230:309-321.
 20. Chen Y, Chang W, Ren L, *et al.* Comprehensive Evaluation of Relapse Risk (CERR) Score for Colorectal Liver Metastases: Development and Validation. *Oncologist.* 2020;25:e1031-e1041.
 21. Margonis GA, Sasaki K, Gholami S, *et al.* Genetic And Morphological Evaluation (GAME) score for patients with colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2018;105:1210-1220.
 22. Wang ZM, Chen YY, Chen FF, *et al.* Peri-operative chemotherapy for patients with resectable colorectal hepatic metastasis: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:1197-1203.
 23. Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T, *et al.* Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:398-411.
 24. Jácome AA, Oliveira FA, Lino F, *et al.* Effect of Adding Bevacizumab to Chemotherapy on Pathologic Response to Preoperative Systemic Therapy for Resectable Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer.* 2021;20:265-272.
 25. Blazer DG 3rd, Kishi Y, Maru DM, *et al.* Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2008;26:5344-5351.
 26. Tournigand C, André T, Achille E, *et al.* FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. *J Clin Oncol.* 2023;41:3469-3477.
 27. Adam R, Delvart V, Pascal G, *et al.* Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg.* 2004;240:644-658.
 28. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, *et al.* Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol.* 2007;25:1670-1676.
 29. Hurwitz HI, Tan BR, Reeves JA, *et al.* Phase II Randomized Trial of Sequential or Concurrent FOLFOXIRI-Bevacizumab Versus FOLFOX-Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer (STEAM). *Oncologist.* 2019;24:921-932.
 30. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, *et al.* Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:38-47.
 31. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, *et al.* Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). *Ann Oncol.* 2014;25:1018-1025.
 32. Ye LC, Liu TS, Ren L, *et al.* Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol.* 2013;31:1931-1938.
 33. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, *et al.* Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol.* 2011;22:1535-1546.
 34. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, *et al.* Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol.* 2012;4:283-301.
 35. Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, *et al.* Activity and Safety of Cetuximab Plus Modified FOLFOXIRI Followed by Maintenance With Cetuximab or Bevacizumab for RAS and BRAF Wild-type Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4:529-536.
 36. Okines A, Puerto OD, Cunningham D, *et al.* Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial. *Br J Cancer.* 2009;101:1033-1038.
 37. Tang W, Ren L, Liu T, *et al.* Bevacizumab Plus mFOLFOX6 Versus mFOLFOX6 Alone as First-Line Treatment for RAS Mutant Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases: The BECOME Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38:3175-3184.
 38. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, *et al.* Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol.* 2015;26:702-708.
 39. Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, *et al.* Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:497-507.
 40. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, *et al.* FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1065-1075.
 41. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, *et al.* Relevance of liver-limited disease in metastatic colorectal cancer: Subgroup findings of the FIRE-3/AIO KRK0306 trial. *Int J Cancer.* 2018;142:1047-1055.
 42. Oki E, Emi Y, Yamanaka T, *et al.* Randomised phase II trial of mFOLFOX6 plus bevacizumab versus mFOLFOX6 plus cetuximab as first-line treatment for colorectal liver metastasis (ATOM trial). *Br J Cancer.* 2019;121:222-229.
 43. Price TJ, Peeters M, Kim TW, *et al.* Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): A randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014;15:569-579.
 44. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, *et al.*

- FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol.* 2019;37:3401-3411.
45. Bond MJG, Bolhuis K, Loosveld OJL, *et al.* First-line systemic treatment strategies in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CAIRO5): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study from the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet Oncol.* 2023;24:757-771.
46. Watanabe J, Muro K, Shitara K, *et al.* Panitumumab vs Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival Among Patients With RAS Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;329:1271-1282.
47. D'Angelica MI, Correa-Gallego C, Paty PB, *et al.* Phase II trial of hepatic artery infusional and systemic chemotherapy for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal cancer: conversion to resection and long-term outcomes. *Ann Surg.* 2015;261:353-360.
48. Pak LM, Kemeny NE, Capanu M, *et al.* Prospective phase II trial of combination hepatic artery infusion and systemic chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases: Long term results and curative potential. *J Surg Oncol.* 2018;117:634-643.
49. Pernet S, Pellerin O, Mineur L, *et al.* Phase III randomized trial comparing systemic versus intra-arterial oxaliplatin, combined with LV5FU2 +/- irinotecan and a targeted therapy, in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer restricted to the liver (OSCAR): PRODIGE 49. *Dig Liver Dis.* 2022;54:324-330.
-
- 引用本文 / Article Citation:
- 黄玉润, 姜沆, 吴嘉, 张宇华. 可切除肝转移性结直肠癌术前化疗的进展研究. *医学新视角.* 2024;1(1):39-44. doi:10.5582/npjm.2023.01228
- Yurun Huang, Hang Jiang, Jia Wu, Yuhua Zhang. Advances in research on preoperative chemotherapy for resectable liver metastasis of colorectal cancer. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(1):39-44. doi:10.5582/npjm.2023.01228

直肠癌新辅助治疗新时代下保直肠策略研究进展

王洋洋^{1,2}, 陈致奋¹, 黄颖¹

¹福建医科大学附属协和医院结直肠外科, 福州 350001; ²山东第一医科大学第二附属医院胃肠外科, 泰安 271000

摘要: 新辅助放化疗 (neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT) 后施行全直肠系膜切除 (total mesorectal excision, TME) 手术并联合术后辅助化疗, 已成为局部进展期直肠癌 (locally advanced rectal cancer, LARC) 的标准治疗方式, 然而, 近年来, 这种传统“三明治”模式的弊端凸显, 逐渐迎来新辅助治疗。通过全程新辅助治疗 (total neoadjuvant therapy, TNT) 或者CRT联合免疫治疗等各种不同的术前治疗策略, 强化肿瘤降期来改变直肠癌手术治疗模式“从大变小, 从小变无”, 从而使LARC的治疗进入功能保留 (肛门括约肌功能、性功能和膀胱排尿功能的三保留) 和近远期肿瘤学效果并重的新时代, 因而对于获得临床完全缓解或近临床完全缓解的病人可以采取保直肠策略 (包括经肛门局部切除和非手术治疗即观察 & 等待策略) 来最大限度保全患者的器官功能。目前, 对于直肠癌新辅助治疗后保直肠策略的施行还存在很多争议的焦点问题, 本文通过文献检索结合我科的治疗经验, 对保直肠策略的必要性、筛选标准、获得临床缓解的新辅助治疗方案、保直肠策略方式的选择等方面做一评述。

关键词: 直肠肿瘤, 新辅助放化疗, 临床缓解, 局部切除, 等待观察

Advances in research on rectal preservation strategies in the new era of neoadjuvant treatment for rectal cancer

Yangyang Wang^{1,2}, Zhifen Chen¹, Ying Huang¹

¹ Department of Colorectal Surgery, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China; ² Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Shandong first medical university, Tai'an 271000, China.

Abstract: Neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) followed by total mesorectal excision (TME) combined with postoperative adjuvant chemotherapy has become the established treatment for locally advanced rectal cancer (LARC). However, the drawbacks of this conventional "sandwich" model have come to light in recent years, leading to the emergence of a new era of neoadjuvant radiotherapy. By using varied preoperative treatment strategies, such as total neoadjuvant therapy (TNT) or combining chemoradiotherapy (CRT) with immunotherapy, a tumor can be further downstaged, leading to a shift in the surgical approach to rectal cancer from a "large to small, small to none" paradigm. Consequently, the management of LARC can now embrace the era of functional preservation, encompassing the preservation of anal sphincter function, sexual function, and bladder urinary function, while also considering short-term and long-term oncological outcomes. In patients in whom clinical complete remission or near clinical complete remission has been achieved, rectal preservation strategies, such as transanal local excision and a watch & wait strategy, can be used to optimize the preservation of the patients' organ functions. Right now, there are still a number of disputes concerning the use of a rectal preservation strategy subsequent to neoadjuvant therapy for rectal cancer. This article comprehensively examines the indispensability of rectal preservation strategies, screening criteria, neoadjuvant treatment alternatives to achieve clinical remission, and the selection of rectal preservation strategies based on a thorough review of the literature and the authors' experience with treatment.

Keywords: rectal tumor, neoadjuvant radiotherapy, clinical remission, local excision, watch & wait

1. 保直肠策略的必要性

保直肠策略包括非手术治疗 (non-operation management,

NOM) 或者watch&wait策略 (W&W) 和经肛门局部切除 (local excision, LE)。新辅助放化疗后获得完全临床缓解 (cCR) 的比例可高达67%⁽¹⁾, 另外, 有研究表明TME手术后获得病理完全缓解 (pCR) 比例可高达15-40%⁽²⁾, 所以鉴于逐渐增高的cCR和pCR率, 伴随的问题是, 这些患者中是否有一部分可能被“过度治疗”⁽³⁾。2004年Habr-Gama教授发表的文章, 比较了ycT0N0期 (cCR) 和ypT0N0期 (pCR) 病人的长期预后, 发现0期患者无论是接受等待观察还是TME手术治疗其5年OS、DFS无明显

收稿日期: 2023-12-20; 修回日期: 2024-1-24

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 黄颖/Ying Huang, E-mail: fjxhhy@sina.com

本文编辑: 张旭东

差异⁽⁴⁾。在全球范围内来讲，新辅助化疗后保留或者不保留肛门括约肌的TME手术并发症发生率为30-45%，死亡率在1-3%，而且随着年龄、体弱和共病的增加而增加^(5,6)。所以对于CRT后能获得临床完全缓解或近缓解的患者采取保留直肠策略，可能会避免TME手术带来的对机体功能和生活质量的影响。虽然保留直肠策略常需要频繁的重新评估以及长时间的随访，但有研究⁽⁷⁾表明与CRT后TME的标准治疗相比，保留直肠策略在LARC中是一种具有成本效益的策略。从早期的报告到现在的器官保存经验已经发生了巨大的变化，保留直肠策略不应该再被认为仅仅是偶然或意外的结果⁽⁸⁾。直肠癌的保留直肠治疗策略模式从机会性向计划性逐渐转变，但是必须要做好人群选择、筛选标准、治疗规划和决策的全程质量控制。

2. 人群选择

2.1. 年龄

尽管最初认为保留直肠策略适用于可能涉及肛门切除、年老体弱或不愿意接受根治手术的患者⁽⁹⁾，但没有相关研究报告年龄是cCR后采取保留直肠策略影响预后的危险因素。最近，研究表明保留直肠策略在年轻和老年患者中都是安全有效的策略^(10,11)。

2.2. 分期

在保留直肠策略模式最初期，不注重初始临床分期，直肠癌CRT后临床完全缓解者在行等待观察策略时，初始分期为cT2期和cT3-4期患者2年局部再生率分别为15%和42%⁽¹²⁾，cCR后采取局部切除的患者中基线cT3或cT4期局部复发的风险也很高，因此，对于局部进展期直肠癌患者，新辅助化疗后决定治疗方案时应结合临床判断、患者意愿和风险-效益评估。在计划性保留直肠模式下，基线

cT和ycT、ycN均应作为保留直肠手术的评估重点⁽¹²⁾，有很多研究逐渐将保留直肠策略分期标准缩小到了早期直肠癌患者（cT2-3N0高中分化腺癌），肿瘤初始直径≤4 cm，占据周径≤40%⁽¹³⁻¹⁵⁾，可能这部分病人在CRT后能获得更好应答，然而，对于早期直肠癌患者并不常规给予CRT治疗，可以直接进行TME手术，采取CRT可能会让这部分患者经历与CRT相关的不必要的风险，因此，必须要与患者做好沟通并咨询其意愿。

3. 筛选标准

保留直肠策略的前提是患者分期达到或接近ycT0N0，已有研究结果^(16,17)表明TME手术后淋巴结转移情况随着pT分期的增加而增加：ypT0N+（5-13%），ypT1-2N+（17%-31%），ypT3-4N+（50%以上）。所以需要严格评判cCR、near-cCR标准。

3.1. cCR、near-cCR标准

目前临床上诊断cCR的标准较多（表1），我中心也有改良的near-cCR标准（表2）。通常建议对于某一个患者进行基线检查的医生与CRT治疗后评估肿瘤反应的医生是同一位。通过DRE、内镜和MRI（T2加权和DWI）相结合，可识别高达98%的cCR⁽¹⁸⁾，PET-CT成像可以更好的帮助判断对治疗有完全反应的患者⁽¹⁹⁾，一项Meta分析研究报告也证实了PET-CT具有很好的效果⁽²⁰⁾。Habr-Gama教授曾报道不建议在cCR的情况下仅为确认是否为ypT0而进行局部切除病理活检⁽²¹⁾。其中一个主要原因是，在新辅助治疗的情况下，局部切除后切口裂开的风险高达25.6%⁽²²⁾，切除活检的位置出现的明显的疤痕和肉芽肿结构也会影响放射影像对于局部复发或再生情况的判断⁽²³⁾。然而，结合笔者中心报道的研究⁽²⁴⁾，推荐对于near-cCR、PET-CT结合MRI判定为ycN0，予以行局部切除，然后如果病理判定为

表1 直肠癌新辅助化疗后完全临床缓解主要诊断标准

诊断标准	时间	内镜	直肠指检	影像学	病理学	血清检验
Habr-Gama标准 ⁽⁶³⁾	2010	1.无深溃疡；2.无不规则浅溃疡；3.无阻碍直肠镜的狭窄	4.未触及结节	—	—	—
Mass标准 ⁽⁶⁴⁾	2011	1.无残余肿瘤或仅有小红斑性溃疡或瘢痕	2.未触及结节	3.肿瘤退缩或残留纤维化，DWI呈低信号高b值；4.MRI可疑淋巴结转移	瘢痕、溃疡或原肿瘤位置病理活组织检查阴性	—
MSKCC标准 ⁽⁶⁵⁾	2015	1.平坦、白色瘢痕，毛细血管扩张、无溃疡或结节	2.正常	3.T2加权相稍低或中等信号；4.无可见淋巴结；5.高b值800-1000时未见肿瘤和（或）表现弥散系数图无或低信号，肿瘤以上肠壁线性信号无异常	—	—
OnCoRe标准 ⁽⁵⁹⁾	2016	1.无深溃疡；2.无不规则浅溃疡；3.无阻碍直肠镜的狭窄	4.未触及结节	5.MRI直肠系膜及盆腔无转移淋巴结	—	—
ESMO标准 ⁽⁶⁶⁾	2017	1.除扁平瘢痕、毛细血管扩张或黏膜发白，无其他可见病灶	2.未触及结节或不平整	3.MRI或EUS直肠系膜及盆腔无转移淋巴结	瘢痕或原肿瘤位置病理活组织检查阴性	癌胚抗原升高者恢复正常

注：DWI为弥散加权成像；MRI为磁共振成像；EUS为内镜超声；“—”为此项无

表2 直肠癌新辅助化疗后近完全临床缓解主要诊断标准及改进

诊断标准	时间	内镜	直肠指检	影像学	病理学
MSKCC标准 ⁽⁶⁵⁾	2015	1.黏膜不规则、小结节或异常、浅溃疡、瘢痕轻微红斑	2.平滑硬结或微小的黏膜异常	3.大部分为T2加权相低信号或中等信号，和（或）淋巴结部分退缩；4.高b值800-1000时明细分退，和（或）表观弥散系数图微小低信号	—
笔者中心改良标准 ⁽²⁴⁾	2020	1.黏膜不规则、小结节或异常、浅溃疡、瘢痕轻微红斑	2.硬结或微小的黏膜异常，直径≤2 cm	3.大部分为T2加权相低信号或中等信号；4.高b值800-1000时明细分退，和（或）表观弥散系数图微小低信号；5.PET-CT及MRI未见区域淋巴结转移	癌胚抗原升高者恢复正常

注：PET-CT为正电子发射断层显像/X线计算机体层成像；MRI为磁共振成像；“—”为此项无

ypT0者，可进入等待观察。

3.2. 评判cCR间隔时间

原发肿瘤对CRT的反应明显是时间依赖性的，多项研究表明，在CRT治疗完成后间隔时间延长，临床和病理完全缓解率更高^(25,26)。利用PET-CT代谢活性降低来衡量CRT后肿瘤反应，大多是在放疗完成后的6周内开始出现肿瘤缓解⁽²⁷⁾。在CRT完成后6周能达到≥70%的肿瘤缓解（基线原发肿瘤标准摄取值降低的百分比）是与cCR独立相关的预测因素⁽²⁸⁾。这表明，在第一次评估（6-8周）未达到显著缓解（≥70%）的患者获得cCR的可能性较小，相比之下，在第一次评估中获得良好治疗反应的患者更有可能获得cCR，并可能从间隔时间较长的第二次重新评估中获益。大多数通过采取保直肠策略能够成功保留器官的患者（近75%）在放疗完成16周后才达到cCR的所有临床、内镜和放射学判断标准，很少有患者需要超过24周达到cCR⁽²⁹⁾。总之，预判cCR的患者应在CRT后6-8周的第一轮评估中必须表现出显著缓解，然后每3-4周对肿瘤反应进行连续的重新评估，同时对于临床缓解差的患者要适时机给予TME手术干预。

3.3. 假阴性的cCR：局部再生

即使在最专业的团队中，结合临床、内窥镜和放射学信息也不是完全准确的评估cCR，仍有一部分肿瘤反应不完全的患者误诊为cCR，导致假阴性，然后短时间内出现局部再生（local regrowth, LR），LR能占到20-30%⁽³⁰⁾。同样也有发生假阳性cCR，误认为临床反应不完全的患者（行过度治疗TME切除）术后病理表现为pCR。总之，如果在最初能准确判断cCR后的患者中不太可能短时间内出现原发肿瘤的第二次生长，LR是一种误诊的cCR。因此，局部再生其实是一种在最初判断为cCR，但仍有持续存在显微残留病灶，表现为碎片状肿瘤或分散的残留瘤的微观癌岛随后导致肿瘤再生的发展^(31,32)。在LR的残留瘤中，对于放化疗敏感的克隆消失，而耐药克隆持续存在并扩大，与治疗前的原始癌症相比，LR肿瘤异质性更差，转移能力更强⁽³³⁾。有研究表明，基线T分期是LR发生的唯一重要危险因素，基线cT2、cT3和cT4出现LR发生的风险呈现逐渐升高趋势（分别为20%、30%和40%）⁽³⁴⁾。患者维持cCR的时间是LR发展的最重要的预测因素。一旦患者达到并维持cCR 3年，LR的发生风险就变得非常低（<5%）⁽³⁵⁾。而对于发生LR后，如果基线是I期直肠癌

（cT2N0）患者可以通过局部切除解救手术，而对于基线局部进展期直肠癌需行TME手术解救⁽³⁶⁾。最近报道的一项多中心合作研究（IW&WD）也调查了LR在与远处转移的关系，表明LR是发生远处转移的独立危险因素（HR 4.98, 95% CI 3.20-7.78; $P < 0.001$ ）⁽³⁵⁾。所以笔者中心认为为了减少保直肠策略患者发生LR和远处转移，核心问题仍是最大限度地提高cCR检测的准确性，避免假阳性cCR，早期发现和解救LR，并加强对远处转移的监测。

4. 获得cCR的新辅助治疗方案

4.1. TNT模式下的新辅助治疗方案

基于为了提高术后辅助化疗依从性，以达到早期控制全身微转移灶、减少远处转移的目的，在传统CRT模式基础上，将辅助化疗前移变为新辅助化疗（NeoCT），而把TME手术做为LARC治疗模式的最后一个环节，这就是全程新辅助化疗（TNT）的理念雏形。而根据全身化疗与CRT的顺序，分为两种模式：巩固策略（CRT/SCRT-NeoCT-TME）和诱导模式（NeoCT-CRT/SCRT-TME）。2017年MSKCC报道的628例回顾性大宗病例对比分析⁽³⁷⁾，是诱导TNT模式的经典代表。TNT组21.8%的患者因此没有接受手术治疗并且在CRT结束后1年时间内依然处于无瘤状态，但对照组传统CRT模式，比例仅为5.9%，发现TNT模式能让更多患者由于肿瘤完全缓解而接受W&W策略，从而保全器官功能。最近，三个名为PRODIGE-23⁽³⁸⁾（FOLFIRINOX三药联合的诱导模式），RAPIDO⁽³⁹⁾（CAPOX或FOLFOX两药联合的巩固模式）和STELLAR⁽⁴⁰⁾（CAPOX巩固模式）III期试验均表明相对于传统CRT，TNT策略可以明显提高pCR率达到28-30%，但遗憾未提及将pCR率转化为器官保留率。2022年OPRAII期前瞻性随机对照试验研究的开展⁽⁴¹⁾表明CRT后采取FOLFOX/CAPOX巩固化疗相对诱导化疗能够提高cCR率，并有更高的3年器官保留率（53% vs. 41%, $P = 0.016$ ），更低的局部再生率（27% vs. 40%, $P = 0.03$ ）。CAO/ARO/AIO-12的III期研究⁽⁴²⁾也证实了如果基于保直肠策略为目的，巩固模式是TNT的更好选择。最近也有研究基于保直肠策略纳入早期直肠癌行TNT辅助治疗，笔者中心建议，TNT模式还是要根据个人风险分层选择，避免过度治疗，应选择高危风险人群。

4.2. CRT联合免疫治疗的新辅助治疗方案

有研究⁽⁴³⁾表明通过CRT与免疫治疗（PD-1/PD-L1单克隆抗体）联合后的相互致敏作用，促进了局部和全身治疗的协同作用，从而达到更好的肿瘤消退和长期预后。2022年Wang等⁽⁴⁴⁾的一项回顾性研究评估了29例dMMR/MSI-H的LARC接受单药pd1抗体治疗显示完全缓解率为83%，包括cCR（66%）和pCR（17%），在达到cCR后的中位随访17个月后，未观察到局部或远处复发，2年DFS和OS均为100%。然而，dMMR/MSI-H肿瘤在直肠癌中所占比例不到3%，超过97%的肿瘤被归类为对单独免疫治疗不太敏感的pMMR/MSS肿瘤，考虑到免疫治疗与放化疗的相互致敏性，因此，在pMMR/MSS直肠癌中去探索CRT联合免疫治疗后肿瘤退缩程度具有更重要意义。

根据CRT联合免疫治疗的顺序，可以分为诱导免疫与巩固免疫或序贯免疫治疗，目前大部分研究巩固免疫治疗比例较多，巩固免疫的代表是在LCRT后采用PD-1单克隆抗体，日本VOLTAGE-A研究⁽⁴⁵⁾报道了巩固免疫的结果，纳入了MSS的LARC患者，采用CRT后5个疗程纳武利尤单抗，相比标准CRT方案，能够获得更好的肿瘤应答，pCR率达到38%。此外，NRG-GI002研究⁽⁴⁶⁾报道在TNT模式下即强调辅助化疗前移的基础上再联合免疫治疗，能够使LARC患者cCR率达到50%，提示TNT模式与免疫治疗相结合有利于实现肿瘤最大程度的消退。在SCRT联合免疫治疗方面，虽然有少数临床试验发表了结果，但都显示出惊人的高肿瘤消退效果，pCR率为37.5-57.1%，主要代表是Averectal⁽⁴⁷⁾和TORCH研究⁽⁴⁸⁾。遗憾的是上述研究大都是小样本II期研究，而且同样很少将cCR后保直肠策略的随访纳入研究终点。在LARC的新辅助治疗中，near-cCRT联合免疫治疗的新模式能够带来更高cCR，并突破了免疫治疗对MSS直肠癌肿瘤消退反应率低的瓶颈，但仍需通过III期大样本随机对照试验进行验证免疫毒性和临床缓解患者保直肠策略的长期生存情况。

5. 保直肠策略的方式

5.1. 局部切除（LE）

5.1.1. 适应症

LARC患者通过新辅助治疗后如果能够达到cCR或near-cCR可以考虑行经肛局部切除术，笔者中心Huang等⁽⁴⁹⁾研究报道ypT0-1N0患者为潜在保直肠手术候选者，CRT前后CEA \leq 2.25 ng/mL和CRT后残存肿瘤大小是ypT0-1N0独立预测因素。Perrez等研究⁽⁵⁰⁾提出选择LE标准主要是ycT1-2N0期，局部异常黏膜直径2-3 cm。Habr-Gama教授⁽⁵¹⁾提出LE后选择TME补救手术一般推荐在ypT \geq 2或阳性切缘（R1），或ypT1、残留肿瘤直径 \geq 2 cm、淋巴血管浸润、神经周围浸润、肿瘤出芽、分化差的情况下施行。但必须认识到在LE后大约15%至20%的患者会出现局部复发，有研究⁽⁵²⁾报道在局部复发行补救切除标本的检查中发现，这些患者中只有10%ypN+，相比之下，90%的切除标本为ypT3-4N0，因此，局部复发机制并非完全是因为区域系膜残留阳性淋巴结引起。而Smith等⁽⁵³⁾首先提出肿瘤碎片的存在可能是局部切除复发的另一种机制，CRT后肿瘤反应表现出不均衡的退缩，出现肿瘤反应的碎片化模式，未退缩的肿瘤细胞被正常或炎症组织包围而位于直肠壁深层

（肿瘤分散），如果在正常或炎症周围组织上进行切口，局部切除标本可能被认为是R0，但直肠深层的残留癌细胞岛未被切除导致复发。总之，理想情况下，治疗前影像学评估mrT2-3aN0，EMVI（-）的患者应该是LE的潜在候选者。但是GRECCAR 2研究⁽¹⁵⁾报道，纳入cT2-3N0，肿瘤直径 \leq 4 cm低位直肠癌接受CRT，cCR或near-cCR施行局部切除，如果ypT存在危险病理特征行TME补救手术，而未接近临床缓解的患者直接行TME手术，三个亚组分析对比发现，补救TME手术的患者近远期生存是最差的，那么考虑到这种情况，为了避免LE后补救手术，所以必须提高判断cCR或ncCR的准确性，提前预判临床缓解反应不良的病人，选择直接TME手术。

5.1.2. 短期和远期疗效

既往研究结果显示，CRT后局部切除的患者并发症发生率最高达70%，主要包括切口裂开、疼痛、出血、再入院率高达47%⁽⁵⁴⁾。有研究报道⁽⁵⁵⁾局部切除后补救性TME手术的难度挑战增加，常常会导致TME标本质量不理想，也有研究与始行TME手术对比，补救性TME手术中施行经腹会阴联合根治术（APR）的比例更高，笔者考虑主要原因是LE入选人群多为存在可能初始行APR手术的低位或极低直肠癌。在随访监测方面，LE后创面的疤痕不规则结构变化，有时也会对MR成像判断局部有无复发产生影响⁽⁵⁶⁾。尽管LE存在一定的缺陷，但最近的一些前瞻性研究均报道了CRT治疗后与初始TME手术相比，LE具有更好的肿瘤学效果，器官保留率为64-91%，3年和5年局部复发率为3-5%和8-10%，3年和5年DFS分别为78-91%和78-82%，3年和5年OS分别为92%和83-91%^(14,15,57)。笔者中心通过放疗后强化化疗或TNT对32例患者施行保直肠治疗，其中29例行LE，器官保留率达到87.5%，所有患者3年DFS和OS分别为89.7%和100%⁽²⁴⁾。但必须强调一点，大部分CRT研究纳入初始人群为cT2-3N0早期直肠癌患者并非LARC病人，所以需要综合考虑LE的优缺点，期待更大的数据集，通过更长时间的随访和监测，才能了解在cCR或near-cCR患者中施行LE能否替代TME手术。

5.2. 观察&等待（W&W）

最早2004年巴西学者Habr-Gama教授提出观察等待策略，目前“国际观察等待数据库”（IW&WD）纳入共有来自15个国家的880例采用W&W策略的cCR患者⁽⁵⁸⁾，局部再生率25%，其中84%发生在随访的前2年内，所有患者的5年OS为85%，局部再生患者的5年OS为75%。OnCoRe的对照研究⁽⁵⁹⁾报告W&W组局部再生率为34%，大约95%的局部再生患者可以进行补救性TME手术，3年DFS为88%，而TME手术切除组3年DFS为78%（ $P=0.043$ ），W&W组3年无结肠造口生存率为74%，而手术切除组为47%（ $P<0.0001$ ），两组3年OS无差异。最近的一项匹配对照研究还比较了W&W组和TME手术组患者在near-cCRT后的生活质量，W&W组表现为更好的身体功能、角色功能和认知功能⁽⁶⁰⁾。总的证据表明，与手术相比，对于经过严格评估达到cCR的直肠癌患者，W&W似乎是一种可行的、安全的非手术治疗模式是对患者功能（肛门括约肌功能、性功能和膀胱排尿功能的三保留）最佳的保全策略，

但也面临着挑战:首先,目前的数据多来自非随机对照试验,没有对患者初始分期选择、CRT方案、cCR定义或随访方案进行标准化,还需要进一步开展大规模随机对照研究;其次,LARC中能达到cCR的患者比例过低(20%左右),在观察等待过程中需进行主动的、密切的监测随访,这需患者有很好的依从性,一旦发现“局部再生”,应积极给予补救性干预;再次,核心问题仍是治疗前难以准确预测获cCR患者。

5.3. LE vs. W&W

对于cCR或near-cCR患者如何选择保直肠策略仍存在争议,主张W&W的学者认为LE有较高的再手术率和相对较高的并发症发生率,而且补救性TME手术的并发症更高和预后更差导致影响保肛率;主张LE的学者认为W&W需面临密切的随访以及25%的局部再生率,存在长期带瘤生存的心理负担,cCR诊断标准苛刻,灵敏度低,而LE可以纳入near-cCR患者并可以二次评估ypT情况决定是否继续保直肠治疗。Habr-Gama等⁽⁵¹⁾报道与LE对比,W&W组患者排便障碍明显少于LE组患者,在肛门静息压力、最大收缩压力、护垫使用方面结果类似,在抑郁以及尴尬方面有相反的结果,这可能与W&W组患者长期的带瘤生存压力有关。目前大部分研究都是针对LE或W&W与TME手术的比较,保直肠策略是可行的。但很少研究在器官保留率、复发情况和近远期生存方面直接比较两种不同策略如何选择。最近的回顾性研究均是在前瞻性数据库中收集cCR和near-cCR患者,cCR患者采用W&W方案,而near-cCR伴有残余溃疡患者采用LE治疗,Al-Najami等⁽⁶¹⁾报道W&W和LE患者的器官保留率分别为95.2%和73.0%,3年DFS分别为74.9%和66.2%,Park等⁽⁶²⁾报道LE组器官保留率明显高于W&W组(100% vs. 87.5%),5年RFS分别为84.6%和69.8%。但分析两个研究报道发现Park等人的研究中,LE组推荐行补救TME的11名患者都拒绝手术,而Al-Najami等人的研究中,16名患者中只有3名接受了补救性TME手术。考虑到在cCR的判断标准、新辅助治疗方案、补救手术的适应症及完成率存在广泛的异质性,使得W&W和LE的比较研究仍需高质量证据来支持。笔者认为仍需强调两个概念,局部再生是一种假阴性的cCR,而局部复发除了与区域淋巴结转移有关,更可能与原发残余肿瘤碎片分散在肠壁深层有关,局部再生和局部复发都与初始判断cCR的准确性相关。推荐精准cCR患者可施行W&W,near-cCR患者可以施行LE,判定为ypT0者,可进入等待观察,都需要采取严格密切的随访监测,如有不良特征适时采取补救手术,并保证患者完成补救手术的依从性,才能使患者在保直肠策略治疗中获益最大。

6. 结语

最初发现CRT治疗后LARC部分患者会出现cCR这种“机会性”肿瘤完全缓解,适时提出了保直肠策略研究,逐渐进入了新辅助治疗下的计划性保直肠治疗时代。除了局部进展期直肠癌患者,特别是对于早期直肠癌患者基于器官功能保留的目的,建议只有在具有丰富经验的专门的直肠癌评估管理和多学科团队配合下,可以严格筛选入选人群,并尊重患者的个人意愿,通过TNT模式或CRT联合免

疫治疗模式去提高cCR,并对其精准判断评估,确定最佳反应间隔时间,决定具有个体化的直肠保留策略。总之,器官保留作为直肠癌治疗中一个新兴的问题,还需要更多的高质量临床研究来证实和解决更多的细节和争议问题。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢:无。

作者贡献声明:无。

参考文献

1. Habr-Gama A, Sao Juliao GP, Gama-Rodrigues J, *et al.* Baseline T Classification Predicts Early Tumor Regrowth After Nonoperative Management in Distal Rectal Cancer After Extended Neoadjuvant Chemoradiation and Initial Complete Clinical Response. *Dis Colon Rectum.* 2017;60:586-594.
2. Sanghera P, Wong DW, McConkey CC, *et al.* Chemoradiotherapy for rectal cancer: An updated analysis of factors affecting pathological response. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2008;20:176-183.
3. Fleming FJ, Monson JR. The contemporary (over)treatment of rectal cancer: The goldilocks effect. *Dis Colon Rectum.* 2014;57:403-406
4. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, *et al.* Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: Long-term results. *Ann Surg.* 2004;240:711-7; discussion 17-18.
5. Paun BC, Cassie S, MacLean AR, *et al.* Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Ann Surg.* 2010;251:807-818.
6. Bedrikovetski S, Dudi-Venkata NN, Kroon HM, *et al.* Outcomes of Minimally Invasive Versus Open Proctectomy for Rectal Cancer: A Propensity-Matched Analysis of Bi-National Colorectal Cancer Audit Data. *Dis Colon Rectum.* 2020;63:778-787.
7. Rodriguez-Pascual J, Nunez-Alfonso J, Ielpo B, *et al.* Watch-and-Wait policy versus robotic surgery for locally advanced rectal cancer: A cost-effectiveness study (RECCOSTE). *Surg Oncol.* 2022;41:101710.
8. Perez RO. Expert Commentary on Organ Preservation in the Treatment of Stage II and III Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2020;63:1189-1190.
9. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, Sao Juliao GP, *et al.* Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: Impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88:822-828.
10. Smith FM, Rao C, Oliva Perez R, *et al.* Avoiding radical surgery improves early survival in elderly patients with rectal cancer, demonstrating complete clinical response after neoadjuvant therapy: Results of a decision-analytic model. *Dis Colon Rectum.* 2015;58:159-171.
11. Bahadoer RR, Peeters K, Beets GL, *et al.* Watch and wait after a clinical complete response in rectal cancer patients younger than 50 years. *Br J Surg.* 2021;109:114-120.
12. Maeda K, Shibutani M, Tachimori A, *et al.* Prognostic Significance of Neoadjuvant Rectal Score and Indication for Postoperative Adjuvant Therapy in Rectal Cancer Patients After Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *In Vivo.* 2020;34:283-289.
13. Garcia-Aguilar J, Shi Q, Thomas CR, Jr, *et al.* A phase II trial of neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2N0 rectal

- cancer: Preliminary results of the ACOSOG Z6041 trial. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:384-391.
14. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, *et al.* Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): Results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1537-1546.
 15. Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, *et al.* Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): A prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:469-479.
 16. Wan J, Liu K, Zhu J, *et al.* Implications for selecting local excision in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation. *Oncotarget.* 2015;6:11714-11722.
 17. von den Grun JM, Hartmann A, Fietkau R, *et al.* Can clinicopathological parameters predict for lymph node metastases in ypT0-2 rectal carcinoma? Results of the CAO/ARO/AIO-94 and CAO/ARO/AIO-04 phase 3 trials. *Radiother Oncol.* 2018;128:557-563.
 18. Maas M, Lambregts DM, Nelemans PJ, *et al.* Assessment of Clinical Complete Response After Chemoradiation for Rectal Cancer with Digital Rectal Examination, Endoscopy, and MRI: Selection for Organ-Saving Treatment. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:3873-3880.
 19. Perez RO, Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, *et al.* Accuracy of positron emission tomography/computed tomography and clinical assessment in the detection of complete rectal tumor regression after neoadjuvant chemoradiation: Long-term results of a prospective trial (National Clinical Trial 00254683). *Cancer.* 2012;118:3501-3511.
 20. Rymer B, Curtis NJ, Siddiqui MR, *et al.* FDG PET/CT Can Assess the Response of Locally Advanced Rectal Cancer to Neoadjuvant Chemoradiotherapy: Evidence From Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Nucl Med.* 2016;41:371-375.
 21. Habr-Gama A, Sao Juliao GP, Perez RO. Pitfalls of transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2014;23:63-69.
 22. Marks JH, Valsdottir EB, DeNittis A, *et al.* Transanal endoscopic microsurgery for the treatment of rectal cancer: Comparison of wound complication rates with and without neoadjuvant radiation therapy. *Surg Endosc.* 2009;23:1081-1087.
 23. Sao Juliao GP, Ortega CD, Vailati BB, *et al.* Magnetic resonance imaging following neoadjuvant chemoradiation and transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2017;19:O196-O203.
 24. 黄颖, 黄胜辉 池畔, 等. 低位直肠癌强化或全程新辅助治疗后保直肠手术的疗效初探. *中华胃肠外科杂志.* 2020;23:281-288.
 25. Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, *et al.* Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg.* 2009;250:582-589.
 26. Harris DA. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer (*Br J Surg* 2013; 100: 933-939). *Br J Surg.* 2013;100:939-940.
 27. Van den Begin R, Kleijnen JP, Engels B, *et al.* Tumor volume regression during preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: A prospective observational study with weekly MRI. *Acta Oncol.* 2018;57:723-727.
 28. Perez RO, Habr-Gama A, Sao Juliao GP, *et al.* Predicting complete response to neoadjuvant CRT for distal rectal cancer using sequential PET/CT imaging. *Tech Coloproctol.* 2014;18:699-708.
 29. Habr-Gama A, Sao Juliao GP, Fernandez LM, *et al.* Achieving a Complete Clinical Response After Neoadjuvant Chemoradiation That Does Not Require Surgical Resection: It May Take Longer Than You Think! *Dis Colon Rectum.* 2019;62:802-808.
 30. Dattani M, Heald RJ, Goussous G, *et al.* Oncological and Survival Outcomes in Watch and Wait Patients With a Clinical Complete Response After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Ann Surg.* 2018;268:955-967.
 31. Hayden DM, Jakate S, Pinzon MC, *et al.* Tumor scatter after neoadjuvant therapy for rectal cancer: are we dealing with an invisible margin? *Dis Colon Rectum.* 2012;55:1206-1212.
 32. Perez RO, Habr-Gama A, Smith FM, *et al.* Fragmented pattern of tumor regression and lateral intramural spread may influence margin appropriateness after TEM for rectal cancer following neoadjuvant CRT. *J Surg Oncol.* 2014;109:853-858.
 33. Bettoni F, Masotti C, Habr-Gama A, *et al.* Intratumoral Genetic Heterogeneity in Rectal Cancer: Are Single Biopsies representative of the entirety of the tumor? *Ann Surg.* 2017;265:e4-e6.
 34. Chadi SA, Malcomson L, Ensor J, *et al.* Factors affecting local regrowth after watch and wait for patients with a clinical complete response following chemoradiotherapy in rectal cancer (InterCoRe consortium): An individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:825-836.
 35. Fernandez LM, Sao Juliao GP, Figueiredo NL, *et al.* Conditional recurrence-free survival of clinical complete responders managed by watch and wait after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer in the International Watch & Wait Database: A retrospective, international, multicentre registry study. *Lancet Oncol.* 2021;22:43-50.
 36. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, *et al.* Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: A multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:957-966.
 37. Cercek A, Roxburgh CSD, Strobom P, *et al.* Total neoadjuvant chemotherapy to facilitate delivery and tolerance of systemic chemotherapy and response in locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35:3519-3519.
 38. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:702-715.
 39. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, *et al.* Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:29-42.
 40. Jin J, Tang Y, Hu C, *et al.* Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR). *J Clin Oncol.* 2022;40:1681-1692.
 41. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, *et al.* Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy. *J Clin Oncol.* 2022;40:2546-2556.
 42. Fokas E, Schlenska-Lange A, Polat B, *et al.* Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: Long-term Results of the CAO/ARO/AIO-12 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2022;8:e215445.
 43. Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, *et al.* Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res.* 2014;74:5458-5468.
 44. Wang QX, Xiao BY, Cheng Y, *et al.* Anti-PD-1-based immunotherapy as curative-intent treatment in dMMR/MSI-H rectal cancer: A multicentre cohort study. *Eur J Cancer.*

- 2022;174:176-184.
45. Bando H, Tsukada Y, Inamori K, *et al.* Preoperative Chemoradiotherapy plus Nivolumab before Surgery in Patients with Microsatellite Stable and Microsatellite Instability-High Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2022;28:1136-1146.
 46. Rahma OE, Yothers G, Hong TS, *et al.* Use of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Initial Results From the Pembrolizumab Arm of a Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7:1225-1230.
 47. Shamseddine A, Zeidan YH, El Husseini Z, *et al.* Efficacy and safety-in analysis of short-course radiation followed by mFOLFOX-6 plus avelumab for locally advanced rectal adenocarcinoma. *Radiat Oncol.* 2020;15:233.
 48. Wang Y, Shen L, Wan J, *et al.* Short-course radiotherapy combined with CAPOX and Toripalimab for the total neoadjuvant therapy of locally advanced rectal cancer: A randomized, prospective, multicentre, double-arm, phase II trial (TORCH). *BMC Cancer.* 2022;22:274.
 49. Huang SH, Chi P, Lin HM, *et al.* Selecting stage ypT0-1N0 for locally advanced rectal cancer following preoperative chemoradiotherapy: Implications for potential candidates of organ-sparing management. *Colorectal Dis.* 2016;18:989-996.
 50. Perez RO, Habr-Gama A, Sao Juliao GP, *et al.* Transanal local excision for distal rectal cancer and incomplete response to neoadjuvant chemoradiation - does baseline staging matter? *Dis Colon Rectum.* 2014;57:1253-1259.
 51. Habr-Gama A, Lynn PB, Jorge JM, *et al.* Impact of Organ-Preserving Strategies on Anorectal Function in Patients with Distal Rectal Cancer Following Neoadjuvant Chemoradiation. *Dis Colon Rectum.* 2016;59:264-269.
 52. Perez RO, Habr-Gama A, Sao Juliao GP, *et al.* Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) Following Neoadjuvant Chemoradiation for Rectal Cancer: Outcomes of Salvage Resection for Local Recurrence. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:1143-1148.
 53. Smith FM, Ahad A, Perez RO, *et al.* Local Excision Techniques for Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy: What Are We Doing? *Dis Colon Rectum.* 2017;60:228-239.
 54. Perez RO, Habr-Gama A, Sao Juliao GP, *et al.* Transanal endoscopic microsurgery for residual rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy is associated with significant immediate pain and hospital readmission rates. *Dis Colon Rectum.* 2011;54:545-551.
 55. Hompes R, McDonald R, Buskens C, *et al.* Completion surgery following transanal endoscopic microsurgery: assessment of quality and short- and long-term outcome. *Colorectal Dis.* 2013;15:e576-581.
 56. Ortega CD, Perez RO. Role of magnetic resonance imaging in organ-preserving strategies for the management of patients with rectal cancer. *Insights Imaging.* 2019;10:59.
 57. Stijns RCH, de Graaf EJR, Punt CJA, *et al.* Long-term Oncological and Functional Outcomes of Chemoradiotherapy Followed by Organ-Sparing Transanal Endoscopic Microsurgery for Distal Rectal Cancer: The CARTS Study. *JAMA Surg.* 2019;154:47-54.
 58. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, *et al.* Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): An international multicentre registry study. *Lancet.* 2018;391:2537-2545.
 59. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, *et al.* Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): A propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol.* 2016;17:174-183.
 60. Hupkens BJP, Martens MH, Stoot JH, *et al.* Quality of Life in Rectal Cancer Patients After Chemoradiation: Watch-and-Wait Policy Versus Standard Resection - A Matched-Controlled Study. *Dis Colon Rectum.* 2017;60:1032-1040.
 61. Al-Najami I, Jones HJ, Dickson EA, *et al.* Rectal cancer: Watch-and-wait and continuing the rectal-preserving strategy with local excision for incomplete response or limited regrowth. *Surg Oncol.* 2021;37:101574.
 62. Park IJ, Lee JL, Yoon YS, *et al.* Oncologic Outcomes of Organ Preserving Approaches in Patients With Rectal Cancer Treated With Preoperative Chemoradiotherapy. *Ann Coloproctol.* 2019;35:65-71.
 63. Habr-Gama A, Perez R, Proscurshim I, *et al.* Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2010;19:829-845.
 64. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, *et al.* Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:4633-4640.
 65. Smith JJ, Chow OS, Gollub MJ, *et al.* Organ Preservation in Rectal Adenocarcinoma: A phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy, and total mesorectal excision or nonoperative management. *BMC Cancer.* 2015;15:767.
 66. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, *et al.* Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28:iv22-iv40.
-
- 引用本文 / Article Citation:
- 王洋洋, 陈致奋, 黄颖. 直肠癌新辅助治疗新时代下保直肠策略研究进展. *医学新视角.* 2024;1(1):45-51. doi:10.5582/npjm.2023.01229
- Yangyang Wang, Zhifen Chen, Ying Huang. Advances in research on rectal preservation strategies in the new era of neoadjuvant treatment for rectal cancer. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(1):45-51. doi:10.5582/npjm.2023.01229

劈离式肝移植的进展与展望

任钧楷¹, 张彤²

¹中山大学孙逸仙纪念医院胆胰外科, 广州 510120; ²厦门大学附属翔安医院普通外科, 厦门 361000

摘要: 目前肝移植仍然是治疗终末期肝病的唯一有效手段, 然而, 现有的肝移植供肝的数量不能满足大量需要肝移植的患者的需求。目前外科技术和医疗设备以及抗排斥药物的进步已经最大限度地扩大了供体池, 包括亲体肝移植 (living donor liver transplantation, LDLT)、ABO血型不相容肝移植、心脏死亡供体肝移植和劈离式肝移植 (split liver transplantation, SLT)。近年来, 劈离式肝移植成为肝移植领域的热门话题。这种肝移植方式可以将一个捐献者的肝脏分割成两个部分, 分别移植给两个需要肝移植的受者, 从而增加了肝脏的利用率。然而, SLT在技术上要求很高, 可能会导致围手术期并发症的增加, 并且可能会将一个高质量的供肝转变为两个边缘供肝。因此, 有必要对适合劈离的供肝进行评估, 并仔细筛选潜在的SLT受者, 以进一步增加SLT的数量和安全性。因此, 需要全面了解劈离式肝移植的优缺点, 以便更好地评估其在临床实践中的价值。本文将对目前劈离式肝移植在国内外的研究进展进行综合分析, 探讨其在临床实践中的应用和发展趋势。

关键词: 劈离式肝移植, 亲体肝移植, 尸肝肝移植

Progress of and prospects for split liver transplantation

Junkai Zhang¹, Tong Zhang²

¹Department of Biliary and Pancreatic Surgery, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Guangzhou 510120, China; ²Department of General Surgery, Xiang'an Hospital of Xiamen University, Xiamen 361000, China.

Abstract: Right now, liver transplantation is still the only effective treatment for end-stage liver disease. However, the existing number of liver transplantation donors cannot meet the needs of a large number of patients who need a liver transplant. Current advances in surgical techniques and medical equipment and anti-rejection drugs have maximized the donor pool, including living-related liver transplantation, ABO-incompatible liver transplantation, cardiac death donor liver transplantation, and split liver transplantation. In recent years, split liver transplantation has become a hot topic in the field of liver transplantation. This form of liver transplantation can divide the liver of a donor into two parts and transplant them into two recipients who need a liver transplant, thus increasing the utilization of the liver. However, SLT is technically demanding, may result in increased perioperative complications, and may convert one quality donor into two marginal donors. Therefore, evaluation of donor livers suitable for splitting and careful screening of potential SLT recipients are necessary to further increase the number and safety of SLTs. Therefore, a comprehensive understanding of the advantages and disadvantages of split liver transplantation is needed to better assess its value in clinical practice. This article comprehensively analyzes the current advances in research on split liver transplantation at home and abroad and it explore trends in the procedure's use and development in clinical practice.

Keywords: split liver transplantation, living donor liver transplantation, deceased donor liver transplantation

1. 劈离式肝移植发展简史

Starzl于1963在一名3岁的胆道闭锁患儿身上进行了全球第一例原位全肝移植手术⁽¹⁾。在接下来的几十年里, 儿

童供肝短缺成为一个难题。20世纪80年代, Bismuth率先提出了减体积肝移植的方法, 使成人供肝移植植物能够用于儿童肝移植⁽²⁾。然而, 通过减体积的方法增加儿童的供肝来源, 却也变相加剧了成人受者的器官短缺。1988年, Pichlmayr依据Couinaud五叶八段分段法, 进行了全世界第一例劈离式肝移植, 实现了将一个供肝移植给两个受者即一个儿童和一个成人受者⁽³⁾。在不牺牲成人供肝来源的情况下, 增加了儿童供肝的数量, 在1岁以上的儿童受者中, SLT的发展与显著减少等候名单时间相关, 从192天到30天不等⁽⁴⁾。同年, Bismuth及其同事对两名成年受者进行了首次完全左/右半肝劈离手术, 两名受者都

收稿日期: 2023-8-1; 修回日期: 2024-1-10

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 张彤/Zhang Tong, E-mail: zhjeff72@sina.com

本文编辑: 沈艾

恢复了正常的肝功能,但都在移植后两个月内死亡,死因与手术技术无关⁽⁵⁾。这种劈离技术显著增加了成年人供肝。2002年,上海瑞金医院李宏为进行了国内首例劈离式肝移植尝试,手术顺利完成。由于围手术期管理经验欠缺及抗排斥药物等的限制,早期劈离式肝移植术后生存率并不理想。早在1990年, Broelsch就发表了一份关于30例劈离式移植结果的报告,25例儿童生存率为67%,5例成人生存率为20%⁽⁶⁾。有研究认为SLT会显著增加移植物丢失。Feng等人在2006年的报道显示,根据1998年至2002年美国器官移植受者科学登记系统(SRTR)的数据,在20023名成年患者中,SLT使移植物丢失的风险增加了52%⁽⁷⁾。英国移植登记处2000年至2014年间7929名患者的数据显示,SLT使移植物丢失的风险增加了60%⁽⁸⁾。近年来随着技术的进步,劈离式肝移植可获得和全肝移植相当的生存率,有研究表明SLT的1、3和5年移植物和受者生存率与尸肝移植(deceased donor liver transplantation,DDLT)组相比无显著差异⁽⁹⁾。

2. 供者的选择

在肝移植中,一些供者、受者因素已被证明会影响结果,如供者年龄、死亡原因、受者的暴发性疾病和冷缺血时间较长等⁽¹⁰⁾。与成人全肝移植相比,劈离式肝移植仍有风险。因此,针对SLT制定了严格的供者选择标准,只接受年轻、非肥胖和血流动力学稳定的供者。充分了解哪些供者适合SLT,将有助于更好地做出手术决策,并可能为促进SLT的政策提供信息。

SLT的供者选择是严格的,这意味着只选择最优质的供肝。Battula等人推荐的供者标准为:年龄小(<40岁)、体重正常(>50kg和<90 kg)、在ICU住院时间<5天、无脓毒症症状、肝功能检查轻度紊乱(转氨酶数值<2-3倍正常)⁽¹¹⁾。Liu等⁽¹²⁾为经典劈离式肝移植术推荐了以下供者标准:年龄<55岁且血流动力学稳定、ICU治疗时间<5 d、肝脏脂肪变性<30%、谷氨酰转氨酶<50 U/L、谷氨酸丙氨酸氨基转移酶<60 U/L和血清钠<160 mmol/L。尽管不同中心的标准不同,但这些标准都认识到年龄在肝缺血再灌注损伤中的重要性。目前,大多数关于SLT供者标准的讨论都集中在捐赠者的年龄上限上。Gao等人⁽¹³⁾报道了16例儿童供者的劈离式肝移植,其中8例来自7岁以下儿童供者,移植物和受者的存活率均为100%。中山大学附属第三医院牵头制定了劈裂式肝移植专家共识,其供者标准为:1.年龄<50岁;2.供肝重量(依据GRWR而定,成人受者GRWR>1.2%,儿童受者GRWR为2-4%);3. BMI<26 kg/m²;4. ICU住院时间<5 d;5.血流动力学稳定或低剂量升压药;6.肝脏脂肪变性比例<10%;7. AST/ALT<3倍正常上限;总胆红素<2倍正常上限;GGT<50 U/L;8.血清钠<160 mmol/L;9.冷缺血时间<10 h⁽¹⁴⁾。

3. 劈离方式

目前在劈离方式上主要有两种选择,在体劈离和离体劈离。1996年Rogiers X基于亲体肝移植供肝获取的经验,率先在一个循环稳定的已故供者中行在体劈离手术⁽¹⁵⁾。在体劈离是在供者血流稳定时进行肝门部的解剖和

肝实质的离断,作者认为原位劈离效果更好,主要和冷缺血时间缩短有关。在体劈离时能更清楚脉管结构,降低术后胆漏及出血等并发症的发生率。离体劈离是按正常肝脏获取流程获取到肝脏后,在冰浴的条件下进行后体劈离手术。相对于离体劈离,在体劈离的冷缺血时间相对更短,术中更清楚脉管结构以及IV段的灌注情况。其缺点在于,在体劈离仅适用于循环稳定的脑死亡供者,并且劈离手术的时间较长,可能会对同时获取的其他器官产生不利影响。通常,对于血流动力学稳定的供者,具有丰富经验的移植中心更倾向于在体劈离^(16,17)。目前的研究尚未证实两种劈离方式在术后并发症及受者和移植植物生存方面的优劣,一项包含43例成人和儿童的离体SLT和20例原位SLT的单中心研究,结果表明5年受者或移植植物的总体生存率无显著差异(成人:74% vs. 75%,儿童:59% vs. 86%)⁽¹⁸⁾。离体和体劈离的胆道和血管并发症也无显著差异。

4. 并发症及预后

4.1. 血管并发症

由于肝脏是肝动脉及门静脉双重供血,血液经肝静脉这一流出道进入下腔静脉。因此在移植时需要吻合多支血管。任何一支需要吻合的血管都可能发生血管并发症,而劈离式肝移植由于劈离的过程部分管道可能更细,在吻合时难度加大。

肝动脉并发症主要表现为急性肝动脉血栓形成、肝动脉狭窄及假性动脉瘤形成。急性肝动脉血栓形成可能与手术的技术、供受者ABO血型不合、冷缺血时间长及术后排斥反应有关。其术后表现多种多样,可能表现为转氨酶升高、胆漏及菌血症甚至急性肝衰竭。研究发现急性肝动脉血栓形成的中位时间为6.9天,因此大多数患者从术后第0天或第1天开始,在术后第1周常规进行彩色多普勒超声筛查肝动脉血供情况⁽¹⁹⁾。

肝动脉狭窄通常发生在肝动脉吻合处,其危险因素与急性肝动脉血栓形成有关,此外血管冗余或供者-受者大小不匹配导致的血管扭曲也可能引起肝动脉狭窄。肝动脉狭窄可能导致缺血、胆道并发症和移植植物丢失。出现症状的中位时间为移植后100天⁽²⁰⁾。

假性动脉瘤形成是一种少见的并发症,可能与医源性损伤(钳夹、介入、穿刺)及感染有关⁽²¹⁻²³⁾。假性动脉瘤破裂可导致危及生命的腹腔内出血。通常可采取介入栓塞及手术切除。

与肝动脉并发症相比,门静脉并发症发生率较低,门静脉吻合时通常会采用“growth factor”(生长因子)的手术技术,一旦血流恢复,可以使门静脉扩张,可降低门静脉狭窄的发生率。门静脉并发症的患者可表现为转氨酶升高,或出现胃肠道出血、腹水等门静脉高压征象⁽²⁴⁾。门静脉狭窄通常见于门静脉吻合处,可能的原因有供受者血管口径不匹配及手术技术等方面的问题,多普勒超声可表现为狭窄处血流速度加快(PSV>125 cm/s)⁽²⁵⁾。门静脉血栓形成会降低移植植物和移植后患者的生存率通常见于既往有门静脉血栓形成或高凝状态的受者,可选择手术、介入或抗凝等手段进行治疗。

肝静脉和下腔静脉狭窄在劈离式肝移植及亲体肝移

植等部分肝移植中更为常见,通常在移植后至少1年出现⁽²⁶⁾。由于劈离式肝移植通常采用背驮式,可能会因移植植物旋转而导致血管扭曲,从而引起急性流出道梗阻,并产生大量腹水的布加综合征的表现。肝静脉血栓形成也会引起类似的症状。

4.2. 胆道并发症

胆管狭窄包括吻合口狭窄和非吻合口狭窄,是最常见的胆道并发症。吻合口胆管狭窄通常位于吻合口处,其临床表现主要为梗阻性黄疸相关表现,治疗时通常采用内镜逆行胆管造影术(ERCP)联合支架置入或经皮引流⁽²⁷⁾。非吻合口胆管狭窄又称缺血性狭窄,通常是由于肝动脉血栓形成或胆管缺血性损伤引起的。非吻合口胆管狭窄位于吻合口的5 mm以上,肝外或肝内胆管均可发生非吻合口胆管狭窄,临床表现主要为黄疸及反复发热,非吻合口狭窄预后较差,由于其多灶性病变,高达50%的受者会导致移植植物丢失或死亡⁽²⁸⁾。

胆漏是肝移植早期并发症,大部分为吻合口的胆漏,也见于劈离式肝移植和亲体肝移植的肝脏断面。胆漏的临床表现主要为发热、腹痛等腹膜炎相关体征。术后引流管可见深黄色或黄绿色引流液,腹腔引流液检查胆红素水平高于血浆持续3天以上,或腹腔积液确认为胆汁。诊断通常需要经皮肝穿刺胆管造影术。小的胆漏可以保守治疗,但较大的胆漏可能需要经皮引流和/或支架置入⁽²⁹⁾。

4.3. 小肝综合征

小肝综合征(Small-for-size Syndrome, SFSS)多见于劈离及亲体等部分肝移植,通常对应的移植植物与受者体重比(GRWR)小于0.8,或者移植植物与标准肝体积之比小于40%。有研究认为亲体肝移植中移植植物最小尺寸需要满足30-35%的受者标准肝体积或0.6-0.8%的GRWR^(30,31)。在高MELD评分的患者肝移植时需要更大体积的供肝。SFSS的临床表现主要为长期大量腹水、高胆红素血症、凝血功能障碍和肝性脑病。也可观察到如败血症、肾功能不全、胃肠功能障碍(肠梗阻)和出血等其他症状。有研究表明SFSS患者的1、3、5年生存率(分别为74.1%、67.9%和67.9%)与非SFSS患者的生存率(分别为83.5%、79.7%和77.0%)相当⁽³²⁾。目前SFSS的治疗可选择结扎脾动脉以降低门静脉压力,脾动脉结扎术可使门静脉压力降低11mmHg。也可通过流出道重建以避免移植肝充血,特别是在包括肝中静脉的右半肝移植的情况^(33,34),也可通过辅助性肝移植或者双供肝肝移植等方式。保守治疗,如积极的控制液体平衡,包括加强白蛋白及利尿治疗大量腹水、败血症的抗微生物治疗和营养治疗,都是减少或预防SFSS发展的重要方法。

5. 展望

5.1. 机械灌注

由于较长的冷缺血时间,离体劈离式供肝长期以来

都属于边缘供肝。目前机械灌注已经用于肝移植的器官维护,能最大程度减小器官保存过程中冷缺血带来的损伤。机器灌注可以在低温和恒温条件下进行,这使得在器官氧合和灌注时劈离肝脏成为可能。这结合了在体和离体技术的优点,最大限度地减少冷缺血时间。Guillaume等人报道了第一例低温机械灌注下完全左/右半肝的劈离手术,两个供肝均成功移植于一名4岁儿童和一名38岁成人受者⁽³⁵⁾。术后两个受者肝功能早期恢复,血清转氨酶低,6个月时,两名受者都存活,肝脏生物学指标正常,供肝功能正常。随后该中心进行了一项单中心前瞻性研究,在2018-2020年连续进行16例低温机械灌注下的离体劈离式肝移植,结果表明中位随访7.5个月期间未发生移植植物丢失或受者死亡,且在低温灌注下手术时间没有显著延长,但是缩短了供者冷缺血时间,延长了体外保存时间⁽³⁶⁾。

5.2. 腹腔镜肝移植

近年来腹腔镜肝移植是肝移植领域的热点之一,并且国内的各大移植中心也陆续开始尝试这一技术。腹腔镜手术越来越多地应用于各种手术领域,因为它比开放手术有优势,如腹部伤口减少、疼痛减轻、住院时间缩短。在肝移植的血管吻合时由于镜头的放大功能可以让术者放弃传统移植手术的显微镜。但是目前腹腔镜技术用于肝移植存在诸多争议,一方面是手术的安全性。肝移植手术的出血量较大,在开放手术时能迅速止血,但是在腹腔镜手术中视野受限以及腹腔镜下操作更困难,可能出现难以止住的大出血。二是腹腔镜操作可能导致手术时间延长,移植物的缺血时间延长,引起缺血再灌注损伤。韩国首尔大学报道了一例纯腹腔镜取肝+腹腔镜活体肝移植手术,患者病肝从脐下约12cm的横切口取出⁽³⁷⁾。供肝获取6 h,总手术时间16 h,肝静脉吻合时间42 min,门静脉吻合时间34 min,肝动脉吻合时间49 min,胆管吻合时间45 min。温缺血时间为84 min。患者于术后第11天出院,无并发症。目前也有劈离式供肝行腹腔镜肝移植的报道,Dokmak在2019-2021年选择了6例受者行腹腔镜肝移植术,其中2例全肝,3例减体积,1例为劈离式右半肝⁽³⁸⁾。术者选用脐上纵切口,中位手术时间为405(390-450) min。中位失血量为425(250-600) mL。只有接受劈离式供者的患者需要输1U红细胞。中位冷缺血和热缺血时间分别为438(360-575) min和35(30-40) min。中位无肝期为51(40-67) min。中位随访8(8-32) mon后,所有患者均存活,无晚期并发症。

在腹腔镜肝移植中受者的选择十分重要,一方面患者有腹水,肝脏相对萎缩,腹腔容积较大,同时移植肝的体积较小,有足够充分的操作空间。另一方面患者食管胃底静脉曲张或者存在分流,可以防止门静脉阻断时肠道淤血。腹腔镜肝移植技术目前可以用于选定的受者,促进早期康复,缩短住院时间。但是目前受限于其技术,只能在经验丰富的移植中心进行尝试,在未来或许可以使用血管吻合器之类的新技术,简化手术操作,减少手术时间,使这一技术像其他腹腔镜手术一样得到普及。

综上所述,劈离式肝移植作为扩大供体池的重要方

式，临床意义在于不减少成人供肝的前提下，提供了儿童肝移植的供肝来源。劈离供肝的质量评估、供肝劈离的技术因素、供受者的匹配、OPO组织的协调合作是影响SLT的预后的重要因素。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

参考文献

1. T-E Starzl, T-L Marchioro, K-A Porter, *et al.* Homotransplantation of the liver. *Transplantation*, 1967;5:Suppl:790-803.
2. Bismuth H, Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery*. 1984;95:367-370.
3. Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, *et al.* Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation) – A new method in the further development of segmental liver transplantation. *Langenbecks Arch Chir*. 1988;373:127-130. (in German)
4. Busuttill RW, Goss JA. Split liver transplantation. *Ann Surg*. 1999;229:313-321.
5. Strong RW. 1998 Distinguished Academician Lecture: hepatic resection – A Western perspective. *Ann Acad Med Singap*. 1999;28:330-335.
6. Broelsch CE, Emond JC, Whittington PF, *et al.* Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants. *Ann Surg*. 1990;212:368-75; discussion 375-377.
7. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, *et al.* Characteristics associated with liver graft failure: The concept of a donor risk index. *Am J Transplant*. 2006;6:783-790.
8. Collett D, Friend PJ, Watson CJ. Factors Associated With Short- and Long-term Liver Graft Survival in the United Kingdom: Development of a UK Donor Liver Index. *Transplantation*. 2017;101:786-792.
9. Gavriilidis P, Tobias A, Sutcliffe RP, *et al.* Survival following right lobe split graft, living- and deceased-donor liver transplantation in adult patients: a systematic review and network meta-analysis. *Transpl Int*. 2018;31:1071-1082.
10. McDiarmid SV, Anand R, Martz K, *et al.* A multivariate analysis of pre-, peri-, and post-transplant factors affecting outcome after pediatric liver transplantation. *Ann Surg*. 2011;254:145-154.
11. Battula NR, Platto M, Anbarasan R, *et al.* Intention to Split Policy: A Successful Strategy in a Combined Pediatric and Adult Liver Transplant Center. *Ann Surg*. 2017;265:1009-1015.
12. Liu H, Li R, Fu J, *et al.* Technical Skills Required in Split Liver Transplantation. *Ann Transplant*. 2016;21:408-415.
13. Gao W, Song Z, Ma N, *et al.* Application of pediatric donors in split liver transplantation: Is there an age limit? *Am J Transplant*. 2020;20(3):817-824.
14. 中华医学会外科学分会外科学术学组, 中华医学会外科学分会移植学组. 劈离式肝移植专家共识. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2020;9:429-434.
15. Rogiers X, Malagó M, Gawad K, *et al.* In situ splitting of cadaveric livers. The ultimate expansion of a limited donor pool. *Ann Surg*. 1996 Sep;224:331-339; discussion 339-341.
16. Chan KM, Wang YC, Wu TH, *et al.* Encouraging Split Liver Transplantation for Two Adult Recipients to Mitigate the High Incidence of Wait-list Mortality in The Setting of Extreme

- Shortage of Deceased Donors. *J Clin Med*. 2019;8:2095.
17. Lee WC, Chan KM, Chou HS, *et al.* Feasibility of split liver transplantation for 2 adults in the model of end-stage liver disease era. *Ann Surg*. 2013;258:306-311.
18. Vagefi PA, Parekh J, Ascher NL, *et al.* Outcomes with split liver transplantation in 106 recipients: the University of California, San Francisco, experience from 1993 to 2010. *Arch Surg*. 2011;146:1052-1059.
19. Kutluturk K, Sahin TT, Karakas S, *et al.* Early Hepatic Artery Thrombosis After Pediatric Living Donor Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2019;51:1162-1168.
20. Abbasoglu O, Levy MF, Vodapally MS, *et al.* Hepatic artery stenosis after liver transplantation--incidence, presentation, treatment, and long term outcome. *Transplantation*. 1997;63:250-255.
21. Singh AK, Nachiappan AC, Verma HA, *et al.* Postoperative imaging in liver transplantation: what radiologists should know. *Radiographics*. 2010;30:339-351.
22. Itri JN, Heller MT, Tublin ME. Hepatic transplantation: postoperative complications. *Abdom Imaging*. 2013;38:1300-1333.
23. Bhargava P, Vaidya S, Dick AA, *et al.* Imaging of orthotopic liver transplantation: review. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(3Suppl):WS15-25 Quiz S35-85.
24. Duffy JP, Hong JC, Farmer DG, *et al.* Vascular complications of orthotopic liver transplantation: Experience in more than 4,200 patients. *J Am Coll Surg*. 2009;208:896-903; discussion 903-5.
25. Humar A, Ganesh S, Jorgensen D, *et al.* Adult Living Donor Versus Deceased Donor Liver Transplant (LDLT Versus DDLT) at a Single Center: Time to Change Our Paradigm for Liver Transplant. *Ann Surg*. 2019;270:444-451.
26. Baheti AD, Sanyal R, Heller MT, *et al.* Surgical Techniques and Imaging Complications of Liver Transplant. *Radiol Clin North Am*. 2016;54:199-215.
27. Kaldas FM, Korayem IM, Russell TA, *et al.* Assessment of Anastomotic Biliary Complications in Adult Patients Undergoing High-Acuity Liver Transplant. *JAMA Surg*. 2019;154:431-439.
28. Sharma S, Gurakar A, Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. *Liver Transpl*. 2008;14:759-769.
29. Girometti R, Pancot M, Como G, *et al.* Imaging of liver transplantation. *Eur J Radiol*. 2017;93:295-307.
30. Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, *et al.* Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation*. 1999;67:321-327.
31. Kaido T, Mori A, Ogura Y, *et al.* Lower limit of the graft-to-recipient weight ratio can be safely reduced to 0.6% in adult-to-adult living donor liver transplantation in combination with portal pressure control. *Transplant Proc*. 2011;43:2391-2393.
32. Soejima Y, Shirabe K, Taketomi A, *et al.* Left lobe living donor liver transplantation in adults. *Am J Transplant*. 2012;12:1877-1885.
33. Toshima T, Yoshizumi T, Shimokawa M, *et al.* Feasibility of All-in-One Venoplasty With a Venous Cuff Using an Opened Round Ligament for the Right Lobe Graft in Living Donor Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2019;25:171-175.
34. Uchiyama H, Yoshizumi T, Ikegami T, *et al.* Use of internal jugular vein grafts in reconstructing multiple venous orifices of right hepatic grafts without the middle hepatic vein trunk. *Liver Transpl*. 2017;23:110-116.
35. Rossignol G, Muller X, Mohkam K, *et al.* Full left/full right liver graft ex situ split during hypothermic oxygenated perfusion. *Pediatr Transplant*. 2022;26:e14284.
36. Rossignol G, Muller X, Hervieu V, *et al.* Liver transplantation

- of partial grafts after ex situ splitting during hypothermic oxygenated perfusion-The HOPE-Split pilot study. *Liver Transpl.* 2022;28:1576-1587.
37. Suh KS, Hong SK, Lee S, *et al.* Pure laparoscopic living donor liver transplantation: Dreams come true. *Am J Transplant.* 2022;22:260-265.
38. Dokmak S, Cauchy F, Aussilhou B, *et al.* Laparoscopic-assisted liver transplantation: A realistic perspective. *Am J Transplant.* 2022;22:3069-3077.
-
- 引用本文 / Article Citation:
- 任钧楷, 张彤. 劈离式肝移植的进展与展望. *医学新视角.* 2024;1(1):52-56. doi:10.5582/npjm.2023.01230
- Junkai Ren, Tong Zhang. Progress of and prospects for split liver transplantation. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(1):52-56. doi:10.5582/npjm.2023.01230

肝切除术的麻醉管理：实践与合作

假屋太郎

日本东京大学医学部附属医院麻醉科/疼痛中心，东京 113-8655

摘要: 本文简要综述东京大学医学部附属医院肝切除术的麻醉管理。对于开腹肝切除术的方法，自25年前确立至今已经得到长足进展，适应并满足现代肝切除术的内在需求。肝癌的病因学主体，由病毒性肝癌过渡为转移性肝癌，手术方式也随之不断改进；手术时间缩短、出血量减少。本文比较开腹和经腹腔镜肝切除术麻醉的相似及差异，阐述腹腔镜手术的特征性并发症：CO₂栓塞及和潜在出血问题。特殊情况下，肝切除术的麻醉管理复杂而具有挑战，需要麻醉医师和外科医师及时有效的沟通，因此充分的知识储备在团队合作中发挥极为重要的基础性作用。

关键词: 肝切除术，麻醉管理，腹腔镜手术，外科创新，多学科合作

Anesthesia management for hepatectomy: Current practices and collaborative considerations

Taro Kariya

Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, 104-0045 Japan.

Abstract: This article discusses the evolving anesthesia strategies at the University of Tokyo Hospital for hepatectomies. Initially developed for open surgeries, these techniques have transformed over 25 years to accommodate contemporary hepatectomy cases. As the patient demographic shifted from viral liver cirrhosis to metastatic liver cancer, advances in surgery have markedly reduced the duration of surgery and blood loss. This article delineates the hospital's current anesthetic management, emphasizing the differences and similarities between open and laparoscopic hepatectomies. This article emphasizes the challenges of laparoscopic hepatectomy, including potential complications including unnoticed bleeding and CO₂ embolism. Highlighting the necessity of team collaboration, this article stresses effective communication and comprehensive knowledge to manage potential complexities inherent in these surgical procedures.

Keywords: hepatectomy, anesthesia management, laparoscopic procedures, surgical innovation, multidisciplinary collaboration

东京大学医学部附属医院（以下简称本院）肝切除术中的麻醉管理，在长期大量的病例积累过程中，已经成熟定型，但主要针对开腹手术。1998年，该麻醉管理方法日语版本刊印⁽¹⁾；此后25年，随着社会变化和医学进步，更现代化的麻醉方法已经在临床应用。以往，接受肝切除术的患者多为病毒性肝硬化引起的肝细胞癌；近年来，无肝实质病变背景的转移性肝癌患者日益增多。另外，近20年肝实质离断器械不断更新，使得手术时间明显缩短、出血量大幅减少。相应的，术中输液输血策略也进行了调整。最近，经腹腔镜或机器人（如

Intuitive公司的DaVinci机器人）支持的镜下肝切除术增加，这为术中麻醉管理提出了新的要求。本文结合本院实际工作

1. 肝切除术麻醉管理的共同要点

全身麻醉是开腹肝切除术及腹腔镜下肝切除术的基本麻醉方法，一般推荐联合硬膜外麻醉。采用心电监护（肢体和胸部2导联）、常规无创血压监测、无创动脉压和血氧饱和度监测。应维持2路以上静脉通路，其中一路输液管路直径大于18G。事先确认有无食管静脉曲张、无明显出血倾向后，经口或经鼻插入胃管。在全身麻醉诱导前插入硬膜外导管。依据本院原则：若患者血小板数低于100000/ μ L，PT-INR高于1.2则不进行硬膜外穿刺，仅进行全身麻醉。尤其注意，在伴随肝纤维化的血小板降低或因肝功能不全导致凝固因子减少时，需要关注血液检查结果。穿刺部位最好在胸椎7-10椎体附近，注意镇痛区域能够覆盖至右胸部的切口范围。术中经硬膜外导

收稿日期: 2023-12-22; 修回日期: 2024-1-8

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 假屋太郎/Taro Kariya, E-mail:

kariya-ty@umin.org

本文编辑: 周迪 吴田田

本文翻译: 周迪

管以3-5 mL/h持续泵入0.2% 罗哌卡因或0.125% 左旋布比卡因。

全身麻醉多以吸入麻醉为主，目前认为，七氟醚是世界范围内主流用药选择。另外，可用异丙酚维持麻醉，但肝功能不全可能减缓药物代谢。即使肝功能正常，肝门部阻断（Pringle法）后，由于肝血流量下降，导致有效肝容积减少，导致药物代谢变缓。结果，血药浓度增高，出现药效延迟。因此，通常情况下需要控制给药量，通过脑电双频指数（Bispectral index, BIS）和患者状态指数（Patient state index, PSI）等确认药效并调整。在不使用吸入麻醉药的全身麻醉维持过程中，如上所述，丙泊酚很难维持，在日本可以选择超短效型苯二氮卓类药物瑞马唑仑持续静注。

为降低胸腔内压，以往人工通气条件中推荐较少的1次换气量（1次换气量5 mL/kg，呼吸频率14次/分钟左右）和呼气末零压（zero end-expiratory pressure, ZEEP），现在一些专家认为没有必要太在意。但是，过高气道内压和胸腔内压并不利。特别在术中肝静脉系统出血较多的情况下，尝试降低胸腔内压利于止血。阻断肝门时，从淤血的门静脉系统排泄CO₂、PaCO₂和EtCO₂呈上升趋势。高CO₂血症加重时，有时需要提高分时换气量，强化换气。

关于输液问题。以前插入中心静脉导管（CVC）监测中心静脉压（CVP）并调整输注量，近年来在本院，无心血管系统基础疾病患者不留置CVC。肝切除术中出血主要来自肝实质离断中肝静脉系统出血，因此，控制肝静脉压力利于减少出血。在此观点指导下，麻醉医师应预防过高的CVP，主流做法是在肝实质离断结束之前限制输注量。在本院，肝实质离断结束之前，依据入/出平衡 + 3~5 mL/kg/h左右的原则进行输液、输血。为保证安全，尽量保持最低水平血压（平均血压60 mmHg左右：肝实质病变情况下，为维持肝血流灌注需适当升高血压）和尿量（0.5 mL/kg/h左右），并调整输液·麻醉深度。必要时给予血管收缩药物治疗。麻醉师要经常观察术野，注意可能突然发生的出血，此时从较粗的外周静脉通路立即进行输液或输血非常重要。肝实质离断结束后，如果已经控制出血，则以入/出平衡 + 5~6 mL/kg/h左右为目标输注量。如果合并心力衰竭、肝硬化等而必须减少输注量时，通过少量持续去氧肾上腺素（phenylephrine）和去甲肾上腺素（noradrenaline, norepinephrine）等血管收缩药物，可以有效减少总输注量。但这种情况下对出血的安全允许范围很窄，所以在有数百毫升以上的出血时需要在维持血压的过程中及时给予输液和输血等应对措施。每搏变异度（stroke volume variation, SVV）的变化趋势可能成为调整输注量的参考指标，但一般情况下应限制输液，因此很难用SVV变化程度判断何时需要强化输液，何时需要放慢输液等。SVV监测具有积极意义，但依据最终指标的血压、尿量、术野出血（计数一定小于实际情况）以及血压对输液的反应（如果加入200-300 mL输液血压变好的话，那么其判断方向是正确的）等进行麻醉管理，能有效减少失误。

关于输血问题。肝硬化常导致凝血因子缺乏，手术上

半程开始就积极输注新鲜冷冻血浆（fresh frozen plasma, FFP）。由于FFP中Na⁺浓度高，输液优选1号液（[Na⁺] = 90 mEq/L）。近来，针对无肝实质病变患者，因术中少量出血，一般输注乳酸钠林格氏液和醋酸林格氏液，或选择日本独有的Physio 140（添加1%右旋葡萄糖的醋酸林格氏液）为主体输注，在出血稍多的情况下，有时也会追加5%白蛋白等输注。出血达500-1000 mL以上时，首先输注FFP，如出血持续，需要输注红细胞⁽²⁾。预先最好准备输液管路加温装置（Ranger或Level1 HOTLINE），以备大量输血之需。

关于肝门阻断，肝门阻断前与外科医生交流确定静脉注射氯化可的松100mg保护肝脏。肝门阻断中血压上升，解除阻断时血压下降的情况常见。阻断解除时，PaCO₂和EtCO₂上升明显。此外，反复阻断肝门可降低动脉血碱剩余和pH值；对此，如果循环稳定易于维持，则先不积极纠正动脉血气变化。一般而言，阻断结束后上述变化会逐渐改善。肝门阻断过程中，血糖大多呈上升趋势，在250 mg/dL范围内，往往观察。如需纠正高血糖，单次静脉注射或持续静脉泵入常规胰岛素⁽³⁾。

关于术后镇痛，在不使用硬膜外麻醉的情况下，持续静注芬太尼易于调节。联用硬膜外麻醉的情况下，持续静注低剂量（0.5 μg/kg/h左右）芬太尼；疼痛时解救剂量（rescue dose）为0.5 μg/kg左右，也方便操作。以往曾经硬膜外途径输注吗啡镇痛，最近由于芬太尼的应用而逐步停用吗啡。肝门阻断时间较长或术前肝功能较差的情况下，术后可能发生PT-INR延长或血小板减少，并持续数日。与硬膜外穿刺类似，拔出硬膜外导管操作需要血小板高于100000/μL以上、PT-INR低于1.2。不具备上述条件的情况下，拔导管导致硬膜外血肿的风险不容忽视，对此需要综合判断。

2. 腹腔镜下肝切除术麻醉管理的注意事项

腹腔镜下肝切除术（包括机器人辅助肝切除术）与开腹肝切除术的最大区别在于以头高位的体位建立并维持CO₂气腹。另外，在肝切除过程中，不能进行离断面的手压控制。CO₂容易经暴露于离断面肝静脉的小孔进入右心系统，随时增加肺CO₂栓塞风险⁽⁴⁾。一旦发现EtCO₂急剧下降、PaCO₂急剧上升、SpO₂和PaO₂急剧下降或血压急剧下降，需考虑气腹CO₂引起的肺栓塞。此时，应及时与术者沟通，在维持呼吸·循环动态稳定的同时，去除CO₂流入（关闭气腹、对拢肝断面、体位调至头低位），或者中转开腹。

另外，在腹腔镜下肝切除术中，肝断面或其他部位的出血有时未能进入术者视野，无法计入术中出血量。在估计出血量与生命体征不符的情况下，特别是心动过速和低血压不易纠正时，除上述肺CO₂栓塞之外，还应考虑未被计量出血导致休克的可能性，寻找其他客观证据的同时，进行诊断性输液负荷观察。此时，麻醉医生和外科医生应交流手术情况，不错过中转开腹的最佳时机。腹腔镜下肝切除术中，麻醉医生需要经常留意腹腔镜手术与开腹手术的视野差别、注意手术屏幕和生命监测仪器的数据并进行比较分析（图1）。

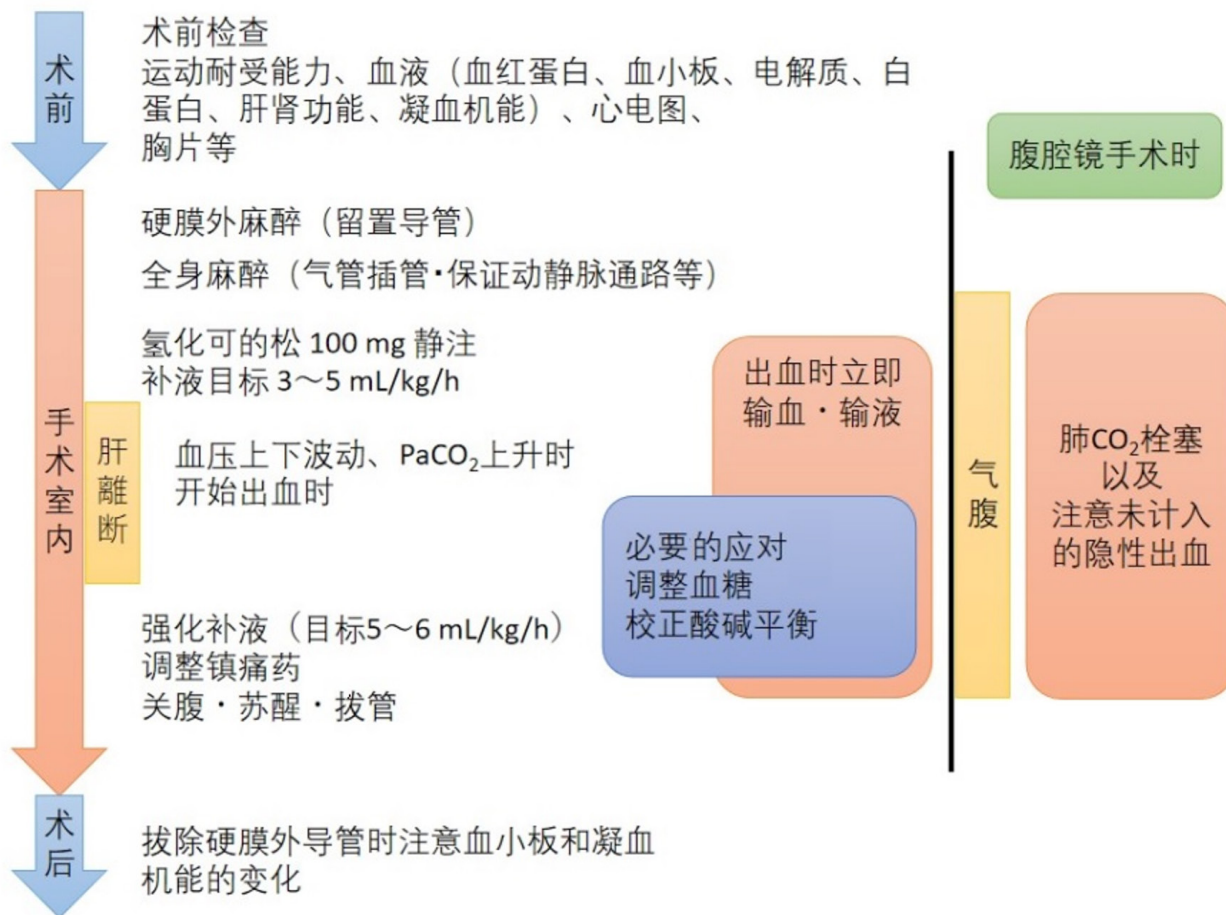


图1. 肝切除术（开腹或腹腔镜）的麻醉流程。

3. 与外科医生合作

如上所述，尽管具有突然发生出血的风险，在肝切除术中需要将输液、输血量维持较低水平，来减少肝离断面的出血，从而顺利完成手术。这导致肝切除患者输液管理的“安全范围”会客观地变窄，麻醉医生应该时刻注意这一问题。在我院，肝胆胰手术相关团队（外科医生、麻醉医生、手术护士等）就手术的方式、流程及术中处理等具备较高的熟练程度。例如，外科医生预计手术可能会非定型切除，出血可能增加；手术室应准备足够的白蛋白和备血；术中观察术野的出血状况尽早开始输血，如果出血量增加，就加快输血速度，灵活应对。麻醉团队中配合不熟练的成员在术中应对中可能存在不利，如单纯根据标准制定了较多的输血量。虽然有时会安排不熟悉的麻醉医生参加手术，但基本上很多麻醉科高年资医生都习惯肝切除手术的麻醉，具备丰富的经验。麻醉医生需要仔细了解术式，认真观察术野，注意不要错过输液和输血的最佳时机，在出血增量增多的情况下与外科医生及时沟通。虽然罕见，在大出血时，应向外科医生提出压迫创面，争取等待人员和输血到位再继续手术等建议。随着手术方式的进化和手术器械的改

进，可以更安全地实施肝切除术，但麻醉医生与外科医生及时沟通的重要性及必要性一直没有变化。

4. 总结

本文简要阐述了开腹肝切除术和腹腔镜下肝切除术的麻醉及术中管理要点（图1）。已有多家机构围绕该问题发表综述，本文就我院的临床实际情况进行总结。虽然可以比较安全地实施肝切除手术，但应注意突然出血的情况。另外，在腹腔镜肝切除术中，应该经常关注肺 CO₂ 栓塞和无法观察到的出血。处理这些情况时，不仅需要正确的理论知识，与外科医生及手术室其他成员的交流及沟通也十分重要及必要。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：感谢河村岳先生（东京大学医学部附属医院麻醉科/疼痛中心讲师）对本文的修改意见和建设性建议。

作者贡献声明：无。

参考文献

1. 折井亮. 肝切除の麻酔と管理. 肝臓外科の要点と盲点. 幕内雅敏, 高山忠利[編]. 文光堂, 東京. 1998.
2. Kubo S, Tanaka H, Shuto T, *et al.* Nihon Geka Gakkai Zasshi. 2004;105:669-673.
3. Han S, Ko JS, Jin SM, *et al.* Intraoperative hyperglycemia during liver resection: predictors and association with the extent of hepatocytes injury. PLoS One. 2014;9:e109120.
4. Lancellotti F, Coletta D, de'Liguori Carino N, *et al.* Venous thromboembolism (VTE) after open hepatectomy compared to

minimally invasive liver resection: a systematic review and meta-analysis. HPB (Oxford). 2023;25:872-880.

引用本文 / Article Citation:

假屋太郎. 肝切除術の麻酔管理: 実践と合作. 医学新视角. 2024;1(1):57-60. doi:10.5582/npjm.2023.01222

Taro Kariya. Anesthesia management for hepatectomy: Current practices and collaborative considerations. The New Perspectives Journal of Medicine. 2024;1(1):57-60.doi:10.5582/npjm.2023.01222



医学新视角

The New Perspectives Journal of Medicine

投稿须知

1. 期刊简介

《医学新视角》杂志(Print ISSN: 2759-1379 Online ISSN: 2759-1387)是赤门论坛(AKAMON FOURUM)推进的,公开发行的综合性医学学术刊物。本刊是International Research and Cooperation Association for Bio & Socio-Sciences Advancement (IRCA-BSSA) Group的系列同行评审期刊之一,由International Advancement Center for Medicine & Health Research Co., Ltd. (IACMHR Co., Ltd.)出版,并得到了IRCA-BSSA的支持。本刊聚焦医学科技前沿、临床诊疗及基础研究转化的发展趋势,从述评、专家论坛、专题笔谈、标准与规范、新技术新方法、医药卫生策略探讨、经验交流、疑难病例析评等角度呈现国内外学术最新动态,以实现科学信息的及时共享。文章类型包括述评、原著、简报、综述、政策论坛、病例报道、通信、评论、读者来信、及新闻报道。本刊为双月刊,同时出版电子版与纸质版本。

2. 文章类型

(1) 述评(Editorial):是该专业领域内导向性较强的文章,一般由编辑部约请该领域内知名专家撰写。应对某一领域的研究现状和未来发展方向进行归纳和评价,其观点应反映学术界主流趋势。撰写时可对某一领域内一个具体问题,结合已有的研究结果,介绍作者的经验,表明作者的观点,并有相应的证据支持。

(2) 原著(Original Article):记录完整、新颖,并对整个领域具有重要意义。原著文章应分为以下部分:标题、摘要、引言、材料和方法、结果、讨论、致谢、参考文献。文章的长度不应超过5000字(不包括参考文献)。补充数据是允许的,但应限于对正文中所述研究的一般理解不重要的信息,如未更改的印迹和源数据以及其他文件类型。

(3) 简报(Brief Report):明确记录实验结果或临床观察信息的简要报告将考虑在此类别中发表,但不用于发表不完整或初步的研究结果。速报文章应分为以下部分:标题、摘要、引言、材料和方法、结果和讨论、致谢、参考文献。文章的长度不应超过3000字(不包括参考文献),可以引用30篇以内的参考文献,可以包含4个以内的图和/或表。补充数据是被允许的。

(4) 综述(含Review、Meta分析、系统综述):综述是对某一领域内某一问题的研究现状,可结合作者的研究结果和观点,进行客观归纳和陈述。应选择目前研究进展较快的主题。应尽量选择5年以内的文献进行综述。Meta分析需严格选择符合要求的文献(临床随机对照研究)进行分析,有严格的选择与剔除标准,主题选择得当,方法科学严谨。检索数据库遴选全面、具有代表性,文献来源期刊也要进行适当遴选。系统综述是针对某一领域的具体问题(采用国际通用PICO格式方法明确研究问题,即患者patient,干预措施intervention,对照措施comparison和结局指标outcome),全面检索当前可得的最佳研究证据,并对纳入研究进行质量评价的一种合成研究(根据情况可对数据进行Meta分析合并,也可仅作描述)的方法。可参照PRISMA报告规范进行撰写。

通常情况下,综述类文章的长度不应超过8000字(不包括参考文献),可以引用100篇以内的参考文献,可以包含10个以内的图和/或表。也可接受小型综述(Mini-Review),文章长度不应超过4000字(不包括参考文献),可以引用50篇以内的参考文献,可以包含5个以内的图和/或表。

(5) 政策论坛(Policy Forum):政策论坛文章讨论生命科学相关领域的研究和政策问题,如公共卫生、医疗保健系统和社会科学,并可讨论地区、国家和国际层面医学领域相关的政策问题。文章的长度不应超过3000字(不包括参考文献),可以引用30篇以内的参考文献,可以包含5个以内的图和/或表。

(6) 病例报道(Case Report):病例报告应选择诊治过程有特殊之处,能够为临床诊治同类病例提供启示的病例;避免进行特殊/罕见病例的简单累积。病例资料应详尽,包括主诉、现病史、既往史、体格、实验室检查、影像学检查、诊断、治疗方式、病理学检查、预后等。尤其是对诊断、治疗有重要参考意义的检查结果,需重点描述。有创新的治疗手段也应详述。讨论部分应结合病例的诊治特点进行简要点评,避免进行文献综

述。文章的长度不应超过3000字(不包括参考文献),可以引用30篇以内的参考文献,可以包含5个以内的图和/或表。

(7) 通信(Communication),是简短而及时的文章,重点介绍医学科技前沿、临床诊疗、或基础研究转化中最重要的新研究结果,或分享作者的临床实践经验与研究成果凝练。文章的长度不应超过2000字(不包括参考文献),可以引用20篇以内的参考文献,可以包含2个以内的图和/或表。

(8) 评论(Comment),是简短的、特定约稿或自由投稿的观点文章,讨论了一个涉及医学科技前沿、临床诊疗、或基础研究转化发展趋势的至关重要的问题。文章的长度不应超过1500字(不包括参考文献),可以引用10篇以内的参考文献,可以包含1个图和/或表。

(9) 读者来信(Letter):读者来信应针对杂志已刊发的近期内容或杂志工作,简要阐述自己的观点。文章的长度不应超过1000字(不包括参考文献),可以引用10篇以内的参考文献,可以包含1个图和/或表。

(10) 新闻报道(News):新闻应报道世界各地健康科学和医学研究的最新事件,需具备时间、地点、人物、事件的起因、经过、结果六要素。消息类长度不应超过800字。

3. 撰稿要求

(1) 题名:力求简明、醒目,反映出文章的主题。除公用专有名词外,尽量不用外文缩略语。中文题名一般以25个汉字以内为宜,题名中的数字尽量用阿拉伯数字,但要避免以数字开头。请同时提供中英文题目。

(2) 作者署名:所有作者应在投稿时对署名及顺序无异议。请提供所有作者的中、英文姓名。姓名写在题目下,作者右上角码数字编号与单位前冠上编号对应,在编排过程中不应再作更改。集体署名的文章必须明确通信作者,通信作者信息列于论文题名下,包括其通信地址、电话和邮箱。

(3) 摘要:所有论著类论文(原著、速报、综述、政策论坛)均需附350字以内结构性中、英文摘要,摘要必须包括目的、方法、结果(应给出主要数据)及结论四个部分,各部分冠以相应的标题。除此之外的其他所有论文也均需提供简要的提示性中、英文摘要(非结构性,250字以内)。

(4) 关键词:所有文章需标引3~8个中、英文关键词。请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版Index Medicus中医学主题词表(MeSH)内所列的词。必要时,可采用习用的自由词并排列于最后。

(5) 研究设计:应明确描述研究设计的名称和主要做法。调查设计应阐明是前瞻性、回顾性还是横断面调查研究;实验设计应交代具体的设计类型;临床试验设计应交代属于几期、采用何种盲法、受试对象的纳入和剔除标准等。

(6) 统计学方法:应写明所用统计分析方法的具体名称(如成组设计资料的t检验、两因素析因设计资料的方差分析等)。统计量(如: $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等)和P值应给出具体值,P值精确到小数点后3位,统计量精确到小数点后2位;P小于0.000时若取有效位数到小数点后3位应写 $P<0.001$ 而不写 $P=0.000$ 。涉及多组中两两比较时,应说明比较方法,具体检验值可不提供。当涉及总体参数估计(如总体均数、总体率、RR值、OR值、HR值等)时,在给出显著性检验结果的同时,给出95%置信区间,原则上,P值不能代替置信区间。对于服从偏态分布的定量资料,应采用M(Q1, Q3)方式表达。对于定量资料和定性资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计分析方法,前者不应盲目套用t检验和单因素方差分析,后者不应盲目套用 χ^2 检验。要避免用直线回归方程描述有明显曲线变化趋势的资料。不宜用相关分析说明两种检测方法之间吻合程度的高低。对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系作出全面、合理的解释。使用相对数时,分母不宜小于20;要注意区分百分率与百分比。统计学符号按GB/T3358.1-2009《统计学词汇及符号》的有关规定书写,一律用斜体。

(7) 医学名词:尽量选用最新版《医学主题词表(MeSH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。药物名称应采用最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)中的名称,均采用国际非专利药名,不用商品名。

(8) 图表:每幅图、表应有简明的题目。要合理安排表的纵、横标目,并将数据的含义表达清楚;表内数据要求同一指标保留的小数位数相同,



一般比可准确测量的精度多一位。图不宜过大，最大宽度半栏图不超过7.5 cm，通栏图不超过17.0 cm，高与宽的比例应掌握在5:7左右。图的类型应与资料性质匹配，并使数轴上刻度值的标法符合数学原则。照片图要求有良好的清晰度和对比度。若刊用人像，应征得本人的书面同意，或遮盖其能被辨认出系何人的部分。大体标本照片在图内应有尺度标记。病理照片要求注明染色方法和放大倍数。

(9) 缩略语：题名一般不用缩略语。在摘要及正文中首次出现缩略语时应给出其中文全称。缩略语应尽量少用，以免影响文章的可读性。

(10) 致谢：置于正文后、参考文献前。用于对参与部分工作、提供技术性帮助、提供工作方便、给予指导但尚达不到作者资格者，以及提供资助的团体或个人表示感谢。文字力求简练，评价得当，并应征得被致谢者同意。

(11) 贡献声明：原创性论著须在参考文献前注明作者贡献，写明每位作者对研究的计划、实施和报告做了哪些具体工作。如：直接参与（酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据），文章撰写（起草文章、对文章的知识性内容作批评性审阅），工作支持（统计分析、获取研究经费、行政、技术或材料支持、指导、支持性贡献），其他。

(12) 参考文献：参考文献应按照其在文本中出现的顺序进行编号。不建议引用参考列表中未发表的结果、个人通信、会议摘要和论文。在参考列表中，如果有3名或更少的作者，请引用所有作者的姓名；如果有3名以上的作者，请列出前三位，然后是等。期刊名称应以PubMed中使用的样式缩写，中文期刊请写明全名。作者对参考文献的准确性负责。

举例：

Example 1 (中文参考文献):

国家卫生健康委员会办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版). 中华外科杂志. 2022; 60:273-309.

Example 2 (英文参考文献):

Darby S, Hill D, Auvinen A, *et al.* Radon in homes and risk of lung cancer: Collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*. 2005; 330:223.

Example 3 (Sample book reference):

Shalev AY. Post-traumatic stress disorder: Diagnosis, history and life course. In: *Post-traumatic Stress Disorder, Diagnosis, Management and Treatment* (Nutt DJ, Davidson JR, Zohar J, eds.). Martin Dunitz, London, UK, 2000; pp. 1-15.

Example 4 (Sample web page reference):

World Health Organization. The World Health Report 2008 – primary health care: Now more than ever. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43949> (accessed September 23, 2021).

4. 在线投稿

来稿一律实行网上投稿，请登录本刊官网 (<https://npjjournal.com>)，点击“在线投稿”进行投稿。在线投稿成功后，作者将立即收到系统的自动回复邮件告知投稿编号。如果您因任何原因无法在线提交文件，请发送电子邮件至与编辑部联系。

5. 编辑政策

(1) 本刊的出版遵循国际医学期刊编辑委员会 (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) 发布的《学术研究实施与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》 (<https://icmje.org/recommendations>)，及出版道德委员会(COPE, <https://publicationethics.org/resources/guidelines-new-principles-transparency-and-best-practice-scholarly-publishing>)、开放存取期刊目录(DOAJ, <https://doaj.org/apply/transparency>)、(OASPA, <https://oaspa.org/principles-of-transparency-and-best-practice-in-scholarly-publishing-4>)、和世界医学编辑协会 (WAME, <https://wame.org/principles-of-transparency-and-best-practice-in-scholarly-publishing>)发布的《学术出版的透明性原则和最佳实践》。

(2) 研究的伦理审批和知情同意：当报告以人为研究对象或者涉及动物的研究数据时，须经过机构审查委员会或伦理委员会的正式审查和批准，或正式审查和豁免，并应在“方法”部分进行说明。当稿件包含任何病例

细节、个人信息和/或患者或其他个人的图像时，作者必须获得适当的书面同意、许可和发布，并遵守所有有关隐私和/或个人信息安全的适用法律和法规。请在稿件的“方法”部分清楚地描述相关信息。作者还应说明研究符合《赫尔辛基宣言》(2013年修订, <https://wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki>)的规定。在报告动物实验时，作者应说明是否遵守了机构和国家的实验动物护理和使用指南。

(3) 报告临床试验：ICMJE (<https://icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html>) 将临床试验定义为任何前瞻性地将一个或一群人分配到一个干预组（无论是否同时设有对照组或对照组），以研究与健康相关的干预措施与健康结果之间关系的研究项目。在首次招募患者时或之前在公共试验登记处登记临床试验是考虑在本刊上发表文章的条件之一，试验登记号将公布在摘要末尾。注册表必须独立于营利性利益，并向公众开放。试验报告必须符合 CONSORT 2010 指南 (<https://consort-statement.org/consort-2010>)。报道随机试验结果的文章必须包含 CONSORT 流程图，显示患者在整个试验过程中的进展情况。

(4) 利益冲突：所有作者都必须披露任何实际或潜在的利益冲突，包括经济利益或与其他人或组织的关系，这些利益或关系可能会引起对所报告工作的偏见。如果每位作者不存在利益冲突，请注明“无利益冲突需要披露”。

(5) 投稿声明：在考虑向本刊投稿时，作者应确认：1) 本稿件中没有任何部分目前正在考虑在其他地方发表；2) 本稿件的全部或部分与其他地方已发表、已接受或正在审阅的稿件内容不相同，但摘要、致编辑的信、已发表的演讲或学术论文的部分内容除外；3) 已获得作者所在单位或机构的发表授权；4) 所有投稿作者均同意提交本稿件。

本刊为具有国际领先水平的创新性科研成果开辟“快速通道”。凡要求“快速通道”发表的论文，应提供关于论文创新性的说明（并附加两份不同单位的专家审议单）和查新报告。符合标准可快速审核，随时刊用。

(6) 同行评审：本刊采用单盲同行评审，即审稿人知道作者姓名，但作者不知道谁审阅了他们的稿件。所有文章均根据学术内容进行客观评估。研究文章的外部同行评审至少由两名审稿人进行，有时会征求更多审稿人的意见。同行评审人员是根据他们的专业知识以及提供高质量、建设性和公正评审的能力来选择的。对于研究性稿件，编辑可能还会征求统计审稿人的意见。每位审稿人都应遵循 COPE 指南 (https://publicationethics.org/files/cope-ethical-guidelines-peer-reviewers-v2_0.pdf)，以及时、透明和合乎道德的方式对稿件进行评估。在做出最终决定之前，我们要求作者进行充分的修改（必要时进行第二轮同行评审）。是否考虑发表取决于文章的创新性、新颖性、科学合理性以及分析的适当性。

(7) 版权与再利用：在稿件被《医学新视角》杂志接受发表之前，作者将被要求签署一份版权转让协议，该协议承认期刊和作者在版权保护方面的共同利益。我们承认有些作者（如某些国家的政府雇员）无法转让版权。编辑部将通过电子邮件向作者发送《期刊出版协议》(JPA) 表格，通讯作者代表全体作者签名的表格须通过邮件反馈至编辑部；在收到作者签署的版权协议书之前，稿件不会进入下一步出版程序。此外，如稿件内容涉及或摘录其他版权作品，作者必须获得版权所有者的书面许可，并在文章中注明出处。来稿一律文责自负。根据《著作权法》，本刊对决定刊用的文稿可作文字修改、删节，凡有涉及原意的修改，则提请作者考虑。

(8) 基金资助：稿件所涉及的课题若取得各项目基金资助，须用中英双语标注于致谢的“基金资助”部分，如：基金资助：国家自然科学基金(12345678)，Fund program: National Natural Science Foundation of China (12345678)。

(9) 本刊所刊登稿件暂不收取稿件处理费、版面费等。

(2024年2月)

《医学新视角》杂志

Editorial and Head Office
Pearl City Koishikawa 603
2-4-5 Kasuga, Bunkyo-ku
Tokyo 112-0003, Japan
E-mail: office@npjjournal.com



Print ISSN: 2759-1379 Online ISSN: 2759-1387

医学新视角

The New Perspectives Journal of Medicine

Volume 1, Number 1
February, 2024



www.njpmjournal.com