

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.10.1230

半肝血流完全阻断法在肝细胞癌肝切除术中的应用:前瞻性随机对照研究

隋承军,张敏峰,戴炳华,沈伟峰,陆炯炯,杨甲梅*

第二军医大学东方肝胆外科医院特需治疗一科、肝移植科,上海 200438

[摘要] **目的** 评估半肝血流完全阻断法(THHVE)在肝细胞癌肝切除术中的应用价值及其对肿瘤复发、转移和患者生存期的影响。**方法** 2011年8月至2013年8月期间在我科住院拟行手术切除的肝癌患者中,选择符合标准的患者纳入本研究。将所有入选患者随机分为两组,THHVE组患者在肝切除术中采用THHVE法控制血流,Pringle组采用Pringle法控制血流。对两组患者的术中总出血量、断肝过程中出血量、输血率、手术时间、血流阻断时间、并发症发生率、死亡率、术后住院时间、术后肝功能指标、无瘤生存期和总生存期等进行比较。**结果** 剔除不符合纳入标准的患者,共有143例符合标准的患者纳入最终分析,THHVE组71例,Pringle组72例。与Pringle组相比较,THHVE组患者的术中总出血量[250.0(150.0~400.0)mL vs 350.0(200.0~637.5)mL, $P<0.001$]及断肝过程中出血量[100.0(50.0~200.0)mL vs 215.0(100.0~380.0)mL, $P<0.001$]均减少。THHVE组患者的血流阻断时间长于Pringle组[27.0(20.0~31.0)min vs 20.0(16.0~24.0)min, $P<0.001$],术后第1、第3、第7天的丙氨酸氨基转移酶水平低于Pringle组($P<0.05$),术后第7天的总胆红素水平低于Pringle组($P=0.013$)、血清前白蛋白高于Pringle组($P=0.038$)。THHVE组并发症发生率低于Pringle组(21.1% vs 37.5%, $P=0.032$)。THHVE组患者的总生存期长于Pringle组($P=0.036$),Cox比例风险回归模型多因素分析结果显示采用THHVE法是影响患者总生存期的独立因素之一,采用THHVE法的患者的死亡风险是采用Pringle法的47.6%。**结论** THHVE法是肝癌肝切除术中一种安全、有效的血流控制方法,可减少术中出血、减轻术后肝功能损害、降低并发症发生率,较Pringle法明显延长了患者的总生存期。

[关键词] 肝肿瘤;肝细胞癌;肝切除术;半肝血流阻断法;手术失血;存活率分析

[中图分类号] R 735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2016)10-1230-09

Total hemihepatic vascular exclusion versus Pringle maneuver in liver resection for hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial

SUI Cheng-jun, ZHANG Min-feng, DAI Bing-hua, SHEN Wei-feng, LU Jiong-jiong, YANG Jia-mei*

Department of Special Medical Care I and Liver Transplantation, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical value of total hemihepatic vascular exclusion (THHVE) for liver resection in hepatocellular carcinoma (HCC) patients and its effect on tumor recurrence, metastasis and patient survival. **Methods** Consecutive patients who were scheduled for elective hepatic resection were screened and allocated randomly to THHVE and Pringle maneuver groups. The total intraoperative blood loss, blood loss during transection, blood transfusion rate, operation time, vascular clamping time, complication, mortality, postoperative hospital stay, postoperative liver function index, overall survival time and disease-free survival time were analyzed and compared between the two groups. **Results** From Aug. 2011 to Aug. 2013, 143 patients were eligible and were analyzed, with 71 in THHVE group and 72 in Pringle group. Baseline data were similar between the two groups. Total blood loss (250.0 [150.0-400.0] mL vs 350.0 [200.0-637.5] mL, $P<0.001$) and blood loss during hepatic transection (100.0 [50.0-200.0] mL vs 215.0 [100.0-380.0] mL, $P<0.001$) in the THHVE group were significantly less than those in the Pringle group. The vascular clamping time in THHVE group was significantly longer than that in Pringle group (27.0 [20.0-31.0] min vs 20.0 [16.0-24.0] min, $P<0.001$); the serum ALT levels ($P<0.05$) on postoperative day 1, 3, 7 and the serum total bilirubin levels ($P=0.013$) on postoperative day 7 in the THHVE group were

[收稿日期] 2016-05-23 **[接受日期]** 2016-07-05

[基金项目] 上海市科委医学引导项目(134119a7000). Supported by Medical Guiding Project of Shanghai Science and Technology Committee (134119a7000).

[作者简介] 隋承军,博士,主治医师. E-mail: suichengjun1978@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81875598, E-mail: jiameiyang@smmu.edu.cn

significantly lower than those in the Pringle group, and the serum pre-albumin level was significantly higher in the THHVE group than that in the Pringle group on postoperative day 7 ($P=0.038$). The incidence rate of postoperative complication in THHVE group was significantly lower than that in Pringle group (21.1% vs 37.5%, $P=0.032$). The overall survival time in THHVE group was significantly longer than that in Pringle group ($P=0.036$). Multivariate analysis by the Cox proportional hazard regression model showed that THHVE was one of the independent factors affecting overall survival, and the death risk of the patients in THHVE group was 47.6% that of the patients in Pringle group. **Conclusion** THHVE is a safe and effective method in liver resection for patients with HCC, and the method is associated with less intraoperative bleeding, better postoperative liver function recovery, lower incidence rate of complication and better overall survival compared with Pringle maneuver.

[Key words] liver neoplasms; hepatocellular carcinoma; hepatectomy; hemihepatic vascular exclusion; blood loss; survival analysis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(10): 1230-1238]

目前肝切除术仍是治疗肝细胞癌最有效的手段,在肝切除术中如何有效地控制术中出血一直是肝胆外科医生关心的主要问题之一。经过多年的发展,肝脏的血流控制技术已经非常成熟,而且随着超声吸引装置(CUSA)等的出现,在一些手术中已经可以做到不行血流阻断而直接进行肝切除。但在一些较大的肝切除术中,仍需要阻断血流减少术中出血。Pringle法是目前肝切除术中最常用的控制出血方法,此外还有半肝入肝血流阻断法、全肝血流阻断法以及选择性肝静脉阻断法等^[1-4],但这些方法都存在各自的缺点^[5-7]。我科在 Belghiti 等^[8]肝脏悬吊法(liver hanging maneuver)的基础上,于 2006 年自创了一种半肝血流完全阻断法(total hemihepatic vascular exclusion, THHVE)。此法不仅可以同时阻断切除侧半肝的入肝血流及出肝血流,还可以阻断左右肝之间的交通血管,使肿瘤所在侧的半肝处于血流完全隔离状态。经过初步的回顾性研究,我们发现此方法可以明显减少术中出血、减轻患者肝功能的损伤、降低术后并发症的发生率,而且有助于降低肝癌切除术后早期肺转移的发生率,提高术后近期无瘤生存率^[9-12]。鉴于我们此前研究均为回顾性研究,循证医学证据等级较低,而且对于 THHVE 对患者总生存期的影响未作长时间的随访研究,因此我们设计了一项前瞻性的随机对照研究,旨在进一步证实 THHVE 在肝细胞癌肝切除术中的作用,现将研究结果报告如下。

1 资料和方法

1.1 研究方案 在我科住院拟行手术切除的肝癌患者中,选择符合标准的患者纳入本研究。将所有入选患者随机分为两组,一组在肝切除术中采用 THHVE 法控制血流(THHVE 组),另一组采用

Pringle 法控制血流(Pringle 组)。为避免操作上的差异可能对手术结果造成影响,所有入选患者的手术均由同一术者主持完成。本研究获得第二军医大学东方肝胆外科医院伦理委员会的批准,并且在国际临床试验登记中心(ClinicalTrials.gov)进行了注册(注册号:NCT00827047)。

纳入标准:(1)自愿入组参加,并签署知情同意书;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)经临床、影像学等检查可明确诊断为肝细胞癌,并经术后病理确认;(4)经全面检查无手术禁忌证;(5)切除范围为右半肝或左半肝切除,或右肝 2 个及 2 个以上肝段的肝切除(右肝 2 个肝段以下的肝切除以及左外叶切除因切除范围较小故被排除);(6)肝功能分级为 Child-Pugh A 级;(7)初次诊断为肝癌,术前未接受过任何抗癌治疗。排除标准:(1)肿瘤有淋巴结和(或)肝外转移者;(2)有门静脉主干癌栓或下腔静脉癌栓者;(3)之前有过肝脏手术史或其他腹部手术史者;(4)无法定期来院随访者。

1.2 随机方法 本研究采用完全随机方法进行随机化分组。由 Microsoft Office Excel 2003 软件(Microsoft, Inc., Redmond, WA)生成随机表,将随机数字装在连续编号的不透明信封内并封闭信封。患者签署知情同意书后,在手术室里进行随机入组。即经过开腹探查后,如果患者符合本研究的纳入标准,则将患者编号相应信封内的随机号取出,根据随机号将患者分入 THHVE 组或 Pringle 组。

1.3 手术干预 所有患者均采用右侧肋缘下切口。打开腹腔后仔细探查,确定病灶的位置及切除范围,并探查有无肝外及淋巴结转移。必要时行术中 B 超检查以明确肿瘤的大小、数目及与血管结构之间的关系。根据切除需要游离肝脏。

THHVE 组患者在肝脏完全游离后,于第二肝

门处分离肝右静脉与肝中、肝左静脉共干之间的陷窝,以直角钳沿肝后下腔静脉(inferior vena cava, IVC)前壁向下分离约 2 cm。然后由助手用乳胶带将肝十二指肠韧带稍向左上方侧牵开,暴露出尾状叶和 IVC 的连接处,在连接处用电刀稍切开肝下 IVC 前壁的腹膜,使用血管钳在尾状叶和肝下 IVC 之间进行钝性分离;根据需要可结扎切断周围的肝短静脉,如果存在肝右下静脉,根据切除的范围决定是否将其结扎切断。然后换长弯血管钳沿肝后 IVC 的前壁逐渐向第二肝门处钝性分离,左手示指于先前在第二肝门分离的陷窝处引导,直至血管钳尖端在陷窝可触及,即成功建立肝后隧道。以血管钳的尖端牵引一根乳胶管,乳胶管另一端牵引 2 根 8 号导尿管,从肝后隧道穿过(图 1A)。然后将乳胶管解除,其中一根导尿管(Tape A)的下端留待放置右半肝阻断带时一起从左、右肝蒂之间穿过,向上环绕肝脏,在切肝时用来收紧以悬吊肝脏及阻断左、右肝之间的交通血管;将另一根导尿管(Tape B)拉向右侧,于肝后下方环绕右肝静脉及下腔静脉右侧壁

的肝短静脉,切肝时收紧可阻断右半肝脏的所有出肝血流(图 1B)。如果在右侧尾状叶靠下的位置有明显的肝短静脉进入下腔静脉,在阻断前将其结扎切断,避免在收紧阻断带时将其撕裂而导致出血。如切除侧为左肝,则向左侧环绕。最后放置半肝入肝血流阻断带。在左右肝管汇合部上方与肝组织交界处稍切开肝十二指肠韧带前方的腹膜,采用钝性分离,使肝门板和肝脏下缘尽量分离。然后在 Glisson 鞘外左右肝管汇合部上方与肝实质之间以血管钳向肝十二指肠韧带后方门静脉分叉以上与尾状叶交界处穿出,牵引一根 8 号导尿管(Tape C)环绕右侧肝蒂,用来阻断右半肝入肝血流(图 1C);如切除左半肝则阻断左半肝的入肝血流。此时用血管钳将 Tape A 的下端从左、右肝蒂之间拉出向上环绕肝脏。切肝时首先阻断半肝入肝血流(Tape C),阻断后可见半肝颜色改变,呈现缺血表现。再收紧 Tape A 阻断左、右肝叶间的交通血管,最后收紧环绕肝右静脉及肝短静脉或肝左静脉的 Tape B。切除手术完成后,以相反的顺序解除阻断。

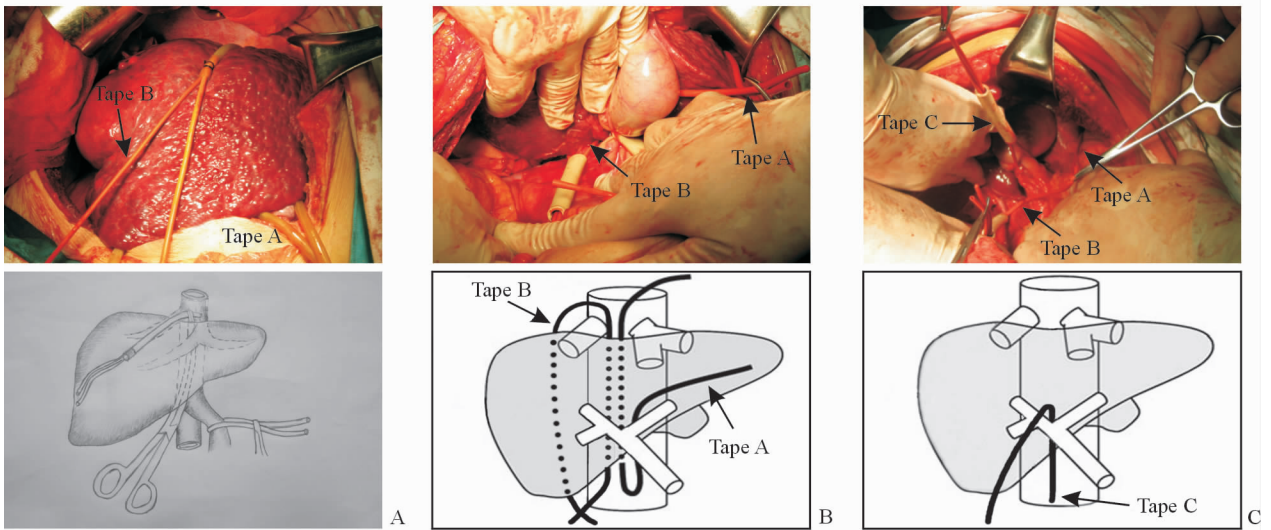


图 1 THHVE 手术操作

Fig 1 Surgical procedures of THHVE

A: A 5-mm-diameter rubber tube with two 8 Fr urinary catheters (Tape A and Tape B) bond together and it was seized with the clamp and pulled down through the retrohepatic space. B: Tape A was passed between the right and left Glisson's pedicles and was pulled upward to wrap around the liver. It was clamped during parenchymal transection for suspension and occlusion of the communicating blood between the right and left hemiliver. Tape B was pulled to right when performing right hepatectomy to wrap around and to occlude the RHV, the short hepatic veins along the right side of the retrohepatic IVC and the inferior right hepatic vein. C: An 8 Fr urinary catheter (Tape C) was pulled between the right and left Glisson's pedicles and wrapped around the right or left branch of portal pedicle. The 3 pictures above were real operation, and the below were sketch maps. THHVE: Total hemihepatic vascular exclusion; RHV: Right hepatic vein; IVC: Inferior vena cava

Pringle 组患者则是在游离肝脏后,直接用乳胶管收紧阻断肝十二指肠韧带。

所有患者均采用指捏+钳夹法离断肝组织。创面直径 ≥ 1 mm 的血管及胆管均予以结扎, < 1 mm 的

血管及胆管予以电凝。解除阻断后,仔细检查创面,如有出血点或胆漏处给予缝扎。创面处理完成后,在术区部位根据情况放置一双套管负压引流。

1.4 麻醉方法 所有患者均采用全身麻醉。术前常规给予吗啡 10 mg、阿托品 0.5 mg、苯巴比妥 100 mg。诱导麻醉采用舒芬太尼 (1~2 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、异丙酚 (2 mg/kg) 及罗库溴铵 (0.6~0.8 mg/kg)。维持麻醉用七氟烷,术中间断静脉推注阿曲库铵维持肌松。术中静脉输液速度维持在 8~12 mL/(kg·h)。

1.5 术后治疗及随访 所有患者术后均给予相同的护理及支持治疗,并给予相同的保肝药物治疗,除非患者病情变化需要加用额外治疗。乙型肝炎病毒 (HBV) DNA 阳性的患者均在术前接受至少 1 周以上的口服抗病毒药物治疗,并且术后继续服药。所有患者于术后 1 个半月行包括 B 超、胸片及血液检验在内的全面复查;若肝功能允许则行一次辅助性介入 (TACE) 治疗,如术中造影肿瘤血管未见显影,则于肝固有动脉灌注由超液化碘油 5 mL、表柔比星 20 mg、5-氟尿嘧啶 1 000 mg、卡铂 100 mg (或丝裂霉素 10 mg) 制成的混悬剂栓塞。术后 3 个月无复发表现的患者再行全面检查,包括 B 超、CT、胸片以及甲胎蛋白 (AFP)、血常规、肝功能、生化等。术后第 1 年内每 2 个月随访 1 次,第 2 年开始每 3 个月随访 1 次。每次随访常规行肝功能、AFP 以及肝脏 B 超检查;如无复发表现,每 6 个月 1 次加做肝脏增强 CT 及胸片。对于有复发或转移的患者,根据肿瘤位置、肝功能以及全身情况选择相应的治疗方法。肝内复发的患者,根据复发时间、部位、大小、数目以及肝功能情况选择再手术切除、射频消融 (PRFA)、肝动脉插管化疗过程栓塞 (TACE)、口服化疗药物或口服索拉非尼等;肝外转移的治疗方法有支气管动脉灌注化疗、放疗、口服化疗药物、口服索拉非尼以及中医中药治疗等。

1.6 观察指标 主要观察指标包括术中总出血量、断肝过程中出血量、总生存期和无瘤生存期。其他观察指标包括输血率、手术时间、血流阻断时间、并发症发生率、病死率、术后住院时间和术后肝功能指标。术中总出血量是用吸引器吸引量与纱布吸收的血的质量换算成出血量 (1 g 约为 1 mL) 的总和减去冲洗的水量。断肝过程中出血量为从阻断开始到解除阻断这段时间内的出血量。总生存期为从随机化开始到因任何原因引起患者死亡的时间。无瘤生存

期为从手术后第 1 天开始到发现患者出现肿瘤复发或转移的时间。输血标准为术中或术后出血量达到 800 mL 或血红蛋白低于 80 g/L。血流阻断时间:THHVE 组为右侧或左侧肝门阻断的时间,Pringle 组为第一肝门阻断的时间。并发症发生率按照 Clavien-Dindo 分级法进行评估,分为轻微并发症 (I~II 级) 和严重并发症 (III~V 级) [13]。术后第 1、第 3、第 7 天常规行肝功能检查,记录患者血清总胆红素、丙氨酸转氨酶及前白蛋白值。

1.7 统计学处理 根据主要观察指标即术中总出血量来推算所需样本量。结合前期 Pringle 法研究结果,本研究假设应用 THHVE 法可以使出血量降到 300 mL,取检验水准 (α) 为 0.05,检验效能 (1- β) 为 80%,按此推算得每组需要 >50 例患者即可以达到差异有统计学意义。假设随机入组后因各种原因 (如无法按预定计划完成手术、术后病理结果不符合、术后失访等) 导致的患者退出率为 30% 左右,初步设定样本量为每组 75 例。

采用 SPSS 11.0 软件进行数据分析。定量资料根据其是否为正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 或中位数 (四分位间距) 表示,组间比较采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验;定性资料以例数和构成比表示,组间比较选用 χ^2 检验。生存曲线的描述采用 Kaplan-Meier 法,两组的生存曲线比较采用 log-rank 检验。运用 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析,判定影响肝癌患者总生存期的独立预后因素。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 分组情况及患者临床、病理资料 对 2011 年 8 月至 2013 年 8 月在我科行肝切除术的 462 例患者进行评估筛选,通过初选的 150 例患者被随机分为 THHVE 组或 Pringle 组,每组 75 例患者。随机后共有 7 例患者因不符合纳入标准退出研究:THHVE 组有 1 例患者建立肝后隧道失败,放弃 THHVE 法;有 4 例患者术后病理诊断为非肝细胞癌,其中 3 例胆管细胞癌,1 例局灶性结节增生;1 例患者术后病理提示淋巴结转移;1 例患者术中发现门静脉主干癌栓。最终对 143 例符合本研究标准的患者资料进行了分析,THHVE 组 71 例,Pringle 组 72 例。两组患者的基线资料及术前实验室检查结果差异均无统计学意义;术后病理学结果显示两组

患者的肿瘤大小、多发肿瘤的病例数、切缘 > 1 cm 及合并有肝硬化或慢性活动性肝炎的病例数差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者的基线资料、实验室检查结果及术后病理学资料

Tab 1 Clinical and pathologic data of patients in two groups

Index	THHVE group N=71	Pringle group N=72	P value
Male/female n/n	66/5	65/7	0.563
Age (year), $\bar{x} \pm s$	51.1 ± 11.4	51.8 ± 11.3	0.704
α -Fetoprotein > 400 $\mu\text{g/L}$ n(%)	33(46.5)	31(43.1)	0.681
Hepatitis B surface antigen(+) n(%)	66(93.0)	67(93.1)	0.982
Anti-HCV(+) n(%)	1(1.4)	2(2.8)	0.990
HBV DNA(+) n(%)	24(33.8)	28(38.9)	0.527
Total bilirubin $c_B/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$, $\bar{x} \pm s$	14.6 ± 6.3	15.5 ± 9.1	0.460
Alanine aminotransferase $z_B/(\text{U} \cdot \text{L}^{-1})$, $\bar{x} \pm s$	38.8 ± 20.7	39.4 ± 18.0	0.863
Pre-albumin $\rho_B/(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$, $\bar{x} \pm s$	232.8 ± 60.5	229.8 ± 54.2	0.760
Tumor size d/cm, $\bar{x} \pm s$	7.8 ± 3.0	7.3 ± 3.1	0.376
Multiple tumors n(%)	6(8.5)	4(5.6)	0.726
Surgical margin ≥ 1 cm n(%)	38(53.5)	42(59.7)	0.562
With naked-eye tumor vascular invasion n(%)	16(22.5)	14(19.4)	0.650
With microscopic tumor vascular invasion n(%)	23(32.4)	26(36.1)	0.640
Liver cirrhosis n(%)	26(36.6)	22(30.6)	0.443
Chronic active hepatitis n(%)	30(42.3)	32(44.4)	0.792

THHVE: Total hemihepatic vascular exclusion; HCV: Hepatitis C virus; HBV: Hepatitis B virus

2.2 术中资料 两组患者的切除范围具有可比性。输血率比较差异无统计学意义(11.3% vs 20.8%, $P=0.120$)。两组患者的中位手术时间分别为低于 Pringle 组(350.0 mL, $P<0.001$)。THHVE 142.0 min 和 135.5 min, 差异无统计学意义($P=0.282$),但 THHVE 组的血流阻断时间长于 Pringle 组(27.0 min vs 20.0 min, $P<0.001$,表 2)。和 Pringle 组需要输血的患者分别为 8 例和 15 例,

表 2 两组患者的术中资料

Tab 2 Intraoperative data of patients in two groups

Index	THHVE group N=71	Pringle group N=72	P value
Extent of hepatic resection n(%)			0.956
Right hemihepatectomy	21(29.6)	19(26.4)	
Right hemihepatectomy + caudate lobectomy	3(4.23)	2(2.78)	
Resection of ≥ 3 segments of right sided liver	7(9.86)	6(8.33)	
Resection of 2 segments of right sided liver	31(43.7)	35(48.6)	
Left hemihepatectomy	9(12.7)	10(13.9)	
Total blood loss V/mL, median(interquartile range)	250.0(150.0-400.0)	350.0(200.0-637.5)	<0.001
Blood loss during transection V/mL, median(interquartile range)	100.0(50.0-200.0)	215.0(100.0-380.0)	<0.001
Patients requiring blood transfusion n(%)	8(11.3)	15(20.8)	0.120
Operation time t/min, median(interquartile range)	142.0(120.0-159.0)	135.5(119.3-150.8)	0.282
Clamping time t/min, median(interquartile range)	27.0(20.0-31.0)	20.0(16.0-24.0)	<0.001

THHVE: Total hemihepatic vascular exclusion

2.3 术后资料 两组患者术后并发症主要有术后出血、胆漏、大量腹水、胸腔积液、切口感染、肺部感染以及肝功能不全(表 3)。THHVE 组并发症发生率低于 Pringle 组($P=0.032$),其中严重并发症发生率与 Pringle 组比较差异无统计学意义($P=0.689$)。THHVE 组患者术后无肝功能不全发生,

Pringle 组有 1 例患者发生肝功能不全, 经支持治疗后好转。两组患者均无围手术期死亡。THHVE 组患者术后中位住院时间为 12.0 d, Pringle 组为 13.0 d, 两组比较差异无统计学意义 ($P=0.071$, 表 3)。

表 3 两组患者术后资料

Tab 3 Postoperative data of patients in two groups

Index	THHVE group N=71	Pringle group N=72	P value
Overall complications $n(\%)$	15(21.1)	27(37.5)	0.032
Total minor complications(grade I-II)	13(18.3)	23(31.9)	0.060
Total major complications(grade III-V)	2(2.8)	4(5.6)	0.689
Type of complications $n(\%)$			
Intra-abdominal hemorrhage	2(2.8)	4(5.6)	0.689
Bile leakage	2(2.8)	1(1.4)	0.990
Massive ascites	7(9.9)	12(16.7)	0.230
Massive pleural effusion	12(16.9)	17(23.9)	0.318
Wound infection	3(4.2)	2(2.8)	0.987
Pulmonary infection	2(2.8)	2(2.8)	0.622
Hepatic failure	0(0.0)	1(1.4)	0.994
Postoperative hospital stay t/d , median(interquartile range)	12.0(10.0-14.0)	13.0(11.0-15.7)	0.071

THHVE: Total hemihepatic vascular exclusion

THHVE 组患者术后第 1、第 3、第 7 天的丙氨酸转氨酶水平均低于 Pringle 组 ($P<0.05$); 术后第 7 天总胆红素水平低于 Pringle 组 ($P=0.013$), 前白蛋白水平高于 Pringle 组 ($P=0.038$, 表 4)。

术后 1 个半月时 THHVE 组和 Pringle 组分别有 62 例 (87.3%) 和 60 例 (83.3%) 患者接受了辅助性 TACE 治疗 ($P=0.500$)。两组患者在研究期间内均按时来我院复查或于当地医院进行检查, 无失访患者。存活患者的最短随访时间为 32 个月。在随访期间, THHVE 组和 Pringle 组分别有 35 例 (49.3%) 和 44 例 (61.1%) 患者出现肝内复发或者远处转移; 其中两组因肝内复发行再手术切除者分别为 1 例和 2 例, 行 PRFA 治疗者分别为 6 例和 5

例, 先后接受 TACE 治疗者分别为 30 例和 38 例, 因肝功能差仅给予保肝及口服化疗药物治疗者分别为 2 例和 4 例。THHVE 组和 Pringle 组分别有 4 例和 8 例患者先后出现肺部转移, 接受过放疗者分别为 2 例和 4 例, 接受过支气管动脉灌注化疗者分别为 2 例和 6 例。THHVE 组和 Pringle 组分别有 2 例和 3 例患者出现腹腔淋巴结转移, 另分别有 1 例和 2 例患者给予了局部放疗。THHVE 组有 1 例患者出现右侧肾上腺转移, 接受了局部放疗。Pringle 组有 1 例患者出现骨转移。两组患者中分别有 4 例和 6 例联合应用了索拉非尼治疗。所有复发患者均同时给予口服保肝药物治疗及中成药辅助治疗。两组复发患者的治疗策略无区别。

表 4 两组患者术后肝功能情况

Tab 4 Postoperative liver function of patients in two groups

Index	THHVE group N=71	Pringle group N=72	P value
Total bilirubin $c_B/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$			$\bar{x} \pm s$
Day 1 st	28.5 ± 14.6	29.6 ± 13.9	0.648
Day 3 rd	35.3 ± 17.6	38.5 ± 16.4	0.260
Day 7 th	24.7 ± 11.1	30.3 ± 15.2	0.013
Alanine aminotransferase $z_B/(\text{U} \cdot \text{L}^{-1})$			
Day 1 st	789.8 ± 292.0	1 014.3 ± 497.9	0.001
Day 3 rd	442.3 ± 221.5	546.1 ± 273.0	0.014
Day 7 th	126.3 ± 76.8	164.7 ± 82.0	0.004
Pre-albumin $\rho_B/(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$			
Day 1 st	165.6 ± 37.2	162.0 ± 38.7	0.567
Day 3 rd	99.1 ± 38.6	94.6 ± 25.7	0.415
Day 7 th	103.9 ± 37.2	92.4 ± 27.9	0.038

THHVE: Total hemihepatic vascular exclusion

2.4 生存结果 在随访期内共有 59 例患者死亡,其中 THHVE 组 23 例(32.4%),Pringle 组 36 例(50.0%)。THHVE 组患者的中位生存期 >47 个月,Pringle 组为 37 个月,log-rank 检验显示 THHVE 组患者的总生存期长于 Pringle 组($P=0.036$,图 2A)。THHVE 组和 Pringle 组的中位无瘤生存期分别为 38 和 25 个月,差异无统计学意义($P=0.078$,图 2B)。

用 Cox 比例风险回归模型对可能影响患者总生存期的预后因素进行分析,自变量包括患者性别、年龄、术前 AFP >400 $\mu\text{g/L}$ 、HBV DNA(+),肿瘤

大小、多发肿瘤、肿瘤切缘 <1 cm、肉眼或镜下癌栓、合并肝硬化、合并慢性活动性肝炎、术中总出血量、是否输血以及采用的阻断方式(THHVE 或 Pringle 法)。结果显示应用 THHVE($RR=0.476,95\%CI 0.279\sim0.812,P=0.006$)、多发肿瘤($RR=2.200,95\%CI 1.080\sim4.481,P=0.030$)、肿瘤切缘 <1 cm($RR=2.155,95\%CI 1.255\sim3.698,P=0.005$)以及肉眼或镜下癌栓($RR=2.759,95\%CI 1.481\sim5.139,P=0.001$)是影响患者总生存期的独立因素,应用 THHVE 法的患者的死亡风险是应用 Pringle 法的 47.6%。

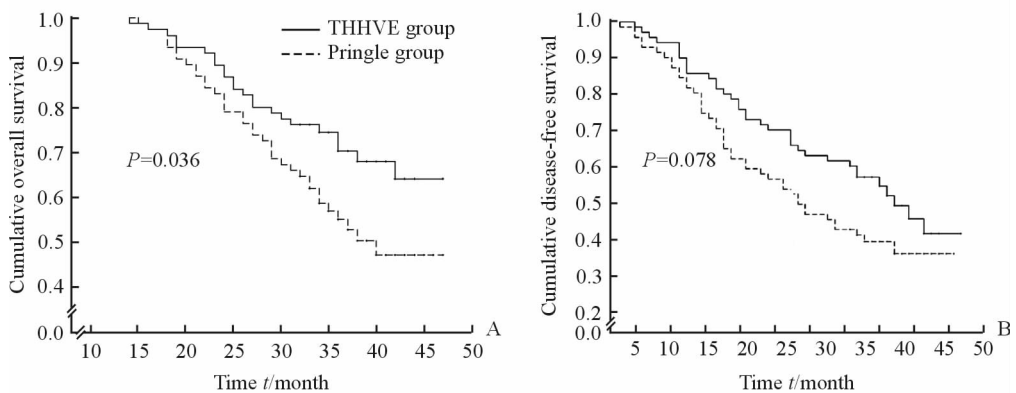


图 2 两组患者的总生存期(A)和无瘤生存期(B)比较

Fig 2 Overall survival (A) and disease-free survival (B) of the patients in the two groups

THHVE: Total hemihepatic vascular exclusion

3 讨论

肝脏的血供非常丰富,肝切除术中容易发生大出血。大量出血及其导致的输血可明显增加术后并发症的发生率及死亡率,尤其是对于有肝硬化的患者^[14]。输血也会增加患者术后肿瘤复发的风险^[15]。因此在肝切除术中,有效控制术中出血是手术成功的关键。

Pringle 法简便易行,可以有效减少术中出血,在我国被广泛应用。但该法易使残留肝脏发生缺血再灌注损伤,增加术后发生肝功能衰竭的风险^[16];并且完全阻断门静脉系统的血液回流可导致胃肠道淤血、黏膜屏障功能破坏,发生细菌及毒素的移位^[17],又会加重残肝损伤。对于合并门脉高压的患者,长时间肝门阻断还会增加上消化道出血及门静脉、肠系膜上静脉血栓形成的风险^[6]。半肝入肝血流阻断虽可避免健侧半肝的缺血再灌注损伤,降低术后肝功能不全甚至肝衰的风险^[18],但该法在断肝

时会有大量来自未阻断侧肝脏的交通支的出血;尤其是对于有肝硬化的患者,其交通支更加丰富,出血量更多^[6-7]。而且半肝入肝血流阻断和 Pringle 法都未阻断流出道血管,断肝时会有大量来自于肝静脉系统的反流出血,尤其是在中心静脉压(CVP)较高的时候^[19]。全肝血流阻断(total hepatic vascular exclusion, THVE)及选择性全肝血流阻断(selective hepatic vascular exclusion, SHVE)虽可以控制肝静脉系统的反流出血,但前者需阻断肝上、肝下 IVC,易引起全身血流动力学的不稳定,且手术操作复杂,并发症发生率明显高于 Pringle 法^[3],很少常规应用;后者需要在肝外解剖出 3 根肝静脉的始端分别予以阻断^[4],虽能保持下腔静脉通畅,但是技术难度较大,费时较多。

THHVE 法既有半肝入肝血流阻断法的优点,又克服了其来自健侧肝脏交通支血管出血及肝静脉反流出血的缺点。根据本研究结果,在两组患者的基线资料、切除范围、术前实验室检查结果以及病理

结果均具有可比性的情况下, 应用 THHVE 法的患者术中总出血量及断肝过程中的出血量均低于应用 Pringle 法的患者, 结果证实了在肝癌肝切除术中 THHVE 法较 Pringle 法更能有效地减少出血。此外, THHVE 组在血流阻断时间长于 Pringle 组的情况下, 术后第 1、第 3、第 7 天的丙氨酸转氨酶水平和术后第 7 天的总胆红素水平均低于 Pringle 组, 前白蛋白水平高于 Pringle 组。结果证实了 THHVE 组术后的肝功能损害更轻、恢复更快。

THHVE 组无与阻断方法相关的并发症发生和围手术期死亡病例, 并发症总发生率低于 Pringle 组, 证明了 THHVE 法在肝切除术中应用的安全性。我们认为, 手术中更少的出血、对创面更加精细的处理、对残余肝脏更轻的缺血再灌注损伤以及避免长时间的门静脉淤血对 THHVE 组术后并发症发生率的降低都具有重要作用。

原发性肝癌最常见通过门静脉播散, 在肝内形成转移癌结节, 癌细胞还可通过肝静脉播散到全身, 发生肺、骨、脑等其他部位的转移。手术操作过程中对肿瘤的挤压易导致癌细胞通过以上途径发生医源性转移。THHVE 法阻断了肿瘤所在侧的肝静脉以及左、右肝之间的交通支血管, 可以大大降低肿瘤从以上途径发生转移的概率。因此, THHVE 法对减少肝癌患者的复发、转移具有潜在的肿瘤学优势。本研究随访结果也显示, THHVE 组患者的中位生存期及中位无瘤生存期均长于 Pringle 组。多因素分析结果也显示, 应用 THHVE 法是影响总生存期的独立因素之一, 应用 THHVE 法患者的死亡风险仅为应用 Pringle 法的 47.6%。

应用 THHVE 法还可以易化断肝。位于肝后 IVC 前壁及侧面的 2 根导尿管收紧后可以使从肝脏表面到肝后 IVC 的切面距离变短, 还可以指示切除方向, 能有效地保护 IVC, 避免切除过程中误伤, 减少外科医生在切肝时因害怕损伤 IVC 而产生的精神压力^[8,20]。

应用 THHVE 法的关键步骤是盲法建立肝后隧道, 该方法最早是在 2001 年由 Belghiti 等^[8]报道。随后许多学者进行了大量的解剖学研究, 发现在肝后 IVC 前壁 10 点到 11 点的位置, 有一约 1 cm 宽的无血管区, 通过这个空间进行钝性分离建立肝后隧道不会引起明显的出血, 证实了该方法的安全

性^[20-21]。我们在应用中发现, 经过适当的练习, 该法并不难掌握。本研究中只有 1 例患者因肿瘤压迫 IVC, 分离过程十分困难, 导致出血较多而放弃继续操作, 其余患者均成功建立了肝后隧道, 且没有与此相关的并发症发生。本研究所有病例均在 5~8 min 以内完成此操作, 并不会因此而明显延长手术时间。THHVE 法可应用于肿瘤位于半肝以内、切除范围不超过半肝的右肝或左肝肿瘤切除。因肿瘤压迫或侵犯 IVC、炎症或手术导致的肝脏与肝后 IVC 紧密粘连等原因无法分离出肝后隧道者, 该法则不能应用。

综上所述, 本次随机对照研究不仅进一步证实了 THHVE 法在肝切除术中的应用具有减少术中出血、减轻术后肝功能损伤、降低并发症发生率等优点, 还明确了 THHVE 法能够延长肝细胞癌患者的总生存期。因此, THHVE 作为一种血流控制方法, 在肝切除术中较 Pringle 法更具应用价值。

[参考文献]

- [1] PRINGLE J H. Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma[J]. *Ann Surg*, 1908, 48: 541-549.
- [2] MAKUUCHI M, MORI T, GUNVEN P, YAMAZAKI S, HASEGAWA H. Safety of hemihepatic vascular occlusion during resection of the liver[J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1987, 164: 155-158.
- [3] KO S, KIRIHATAYA Y, MATSUMOTO Y, TAKAGI T, MATSUSAKA M, MUKOGAWA T, et al. Retrocaval liver lifting maneuver and modifications of total hepatic vascular exclusion for liver tumor resection[J]. *World J Hepatol*, 2016, 8: 411-420.
- [4] FU S, LAU W, YANG Y, YUAN S, WANG Z, HUANG G, et al. Pringle manoeuvre versus selective hepatic vascular exclusion in partial hepatectomy for tumours adjacent to the hepatocaval junction: a randomized comparative study[J]. *Int J Surg*, 2014, 12: 768-773.
- [5] SPOLVERATO G, PAWLIK T M. Liver-directed therapies: surgical approaches, alone and in combination with other interventions[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2014: 101-110.
- [6] YANG Y, ZHAO L H, FU S Y, LAU W Y, LAI E C, GU F M, et al. Selective hepatic vascular exclusion

- versus Pringle maneuver in partial hepatectomy for liver hemangioma compressing or involving the major hepatic veins[J]. *Am Surg*, 2014, 80: 236-240.
- [7] HACKL C, SCHLITT H, RENNER P, LANG S. Liver surgery in cirrhosis and portal hypertension[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22: 2725-2735.
- [8] BELGHITI J, GUEVARA O A, NOUN R, SALDINGER P F, KIANMANESH R. Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization[J]. *J Am Coll Surg*, 2001, 193: 109-111.
- [9] 杨甲梅,隋承军. 半肝血流完全阻断下无血肝切除术的临床应用:附 14 例报告[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2007, 13: 297-299.
- [10] 隋承军,徐峰,沈伟峰,阚彤,谢峰,耿利,等. 半肝血流完全阻断法在肝细胞癌右肝切除术中的应用[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2012, 18: 769-773.
- [11] 隋承军,陆炯炯,徐峰,沈伟峰,耿利,谢峰,等. 半肝血流完全阻断法在肝功能受损的肝细胞癌患者肝切除术中的应用[J]. *中华外科杂志*, 2013, 51: 331-334.
- [12] 童颖,杨甲梅. 半肝血流完全阻断预防肝癌切除术中肿瘤播散的作用[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2012, 18: 512-514.
- [13] DINDO D, DEMARTINES N, CLAVIEN P. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6 336 patients and results of a survey[J]. *Ann Surg*, 2004, 240: 205-213.
- [14] GOUBRAN H A, ELEMARY M, RADOSEVICH M, SEGHAATCHIAN J, EL-EKIABY M, BURNOUF T. Impact of transfusion on cancer growth and outcome [J]. *Cancer Growth Metastasis*, 2016, 9: 1-8.
- [15] SCHIERGENS T S, RENTSCH M, KASPAREK M S, FRENES K, JAUCH K W, THASLER W E. Impact of perioperative allogeneic red blood cell transfusion on recurrence and overall survival after resection of colorectal liver metastases[J]. *Dis Colon Rectum*, 2015, 58: 74-82.
- [16] VAN RIEL W G, VAN GOLEN R F, REINIERS M J, HEGER M, VAN GULIK T M. How much ischemia can the liver tolerate during resection? [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2016, 5: 58-71.
- [17] SU Y, PAN H, GUO Z, ZHOU W, ZHANG B. Bacterial translocation and endotoxemia after Pringle maneuver in cirrhotic rats[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60: 414-419.
- [18] NI J S, LAU W Y, YANG Y, PAN Z Y, WANG Z G, LIU H, et al. A prospective randomized controlled trial to compare Pringle manoeuvre with hemi-hepatic vascular inflow occlusion in liver resection for hepatocellular carcinoma with cirrhosis [J]. *J Gastrointest Surg*, 2013, 17: 1414-1421.
- [19] HUGHES M, VENTHAM N, HARRISON E M, WIGMORE S J. Central venous pressure and liver resection: a systematic review and meta-analysis[J]. *HPB (Oxford)*, 2015, 17: 863-871.
- [20] GAUJOUX S, DOUARD R, ETTORRE G M, DELMAS V, CHEVALLIER J M, CUGNENC P H. Liver hanging maneuver: an anatomic and clinical review[J]. *Am J Surg*, 2007, 193: 488-492.
- [21] LIDDO G, BUC E, NAGARAJAN G, HIDAKA M, DOKMAK S, BELGHITI J. The liver hanging manoeuvre[J]. *HPB (Oxford)*, 2009, 11: 296-305.

[本文编辑] 曾奇峰