

肝癌肝切除围手术期管理中国专家共识 (2021 年版)

海峡两岸医药卫生交流协会肿瘤防治专家委员会

通信作者:吴健雄, 国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肝胆外科 100021, Email: dr.wujx@hotmail.com

【摘要】 肝切除术是肝癌最主要的根治性治疗手段。肝脏解剖结构复杂、血供丰富,手术难度大,但随着手术设备的不断升级以及手术技术的发展,目前多数治疗中心的围手术期死亡率 $<5\%$ 。然而,肝切除术后并发症发生率仍然高达 $15\% \sim 50\%$,如何进一步降低术后并发症的发生率是目前亟待解决的临床问题。为了规范肝切除围手术期管理,肿瘤防治专家委员会特邀国内不同领域专家,以原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)为指导,结合国内肝癌诊疗特点,遵循加速康复外科理念,修订并更新形成肝癌肝切除围手术期管理中国专家共识(2021 年版)。

【主题词】 肝肿瘤; 肝切除术; 围手术期; 共识

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210314-00228

Chinese expert consensus on the peri-operative management of hepatectomy for liver cancer (2021 Edition)

Cancer Prevention and Treatment Expert Committee, Cross-Straits Medicine Exchange Association

Corresponding author: Wu Jianxiong, Department of Hepatobiliary Surgery, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China, Email: dr.wujx@hotmail.com

【Abstract】 Hepatectomy is a major radical treatment for liver cancer. Although the hepatectomy is of great difficulty for the complicated anatomical structure and rich blood supply of liver, the operative mortality is less than 5% in most treatment centers currently along with the upgrading surgical instruments and developing surgical technology. Nevertheless, it is urgent clinical topic to furtherly reduce the incidence of complication in the wake of hepatectomy, which reaches up to $15\% \sim 50\%$. To standardize the peri-operative management of hepatectomy, on the basis of the standardization for diagnosis and treatment of primary hepatic carcinoma (2019), the Cancer Prevention and Treatment Expert Committee revise and update to produce the expert consensus on the peri-operative management of hepatectomy for liver cancer (2021) according to the opinions of experts in different areas. This consensus takes account of the Chinese characteristics of diagnosis and treatment of liver cancer and follows the concept of enhanced recovery after surgery (ERAS), which will provide reference for the peri-operative management.

【Subject words】 Liver neoplasms; Hepatectomy; Peri-operative period; Consensus

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210314-00228

肝切除术是肝癌患者获得长期生存最重要的外科手段之一,遵循加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)路径优化围手术期的管理策略是实践精准肝切除术的重要保障^[1]。本共识旨在将多学科诊疗(multidisciplinary team, MDT)理念引入肝癌肝切除围手术期的管理,结合各相关临床学科的特点,形成MDT模式下的围手术期管理体系,使肝癌肝切除患者实现ERAS,减轻患者创伤应激反应,减少术后并发症的发生,从而提高患者的长期生存。

一、肝切除术的基本原则

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、降低手术死亡率。

二、肝切除术适应证

《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》结合中国的具体国情及实践积累,依据患者一般情况、肝肿瘤情况和肝功能情况,建立中国肝癌(China liver cancer, CNLC)分期方案,包括CNLC Ia 期、Ib 期、II a 期、II b 期、III a 期、III b 期和IV 期^[2]。

1. CNLC I a 期、I b 期、II a 期:肝脏储备功能良好的 CNLC I a 期、I b 期、II a 期肝癌是手术切除的首选适应证。尽管以往研究结果显示,对于直径 ≤ 3 cm 的肝癌,切除和局部消融疗效无差异^[3],但有研究显示,手术切除后肝癌局部复发率显著低于射频消融术,接受两种治疗方式后,患者总生存时间(overall survival, OS)和无病生存时间(disease-free survival, DFS)差异无统计学意义,其原因可能在于复发后患者接受了更多的挽救性治疗^[4]。有研究显示,手术切除的远期疗效更优^[5-6]。

2. CNLC II b 期:对于 CNLC II b 期肝癌患者,在多数情况下手术切除疗效并不优于经动脉化疗栓塞治疗(transarterial chemoembolization, TACE)等非手术治疗。但如果肿瘤局限在同一肝段或同侧半肝者,或可同时行术中射频消融处理切除范围外的病灶,即使肿瘤数目 >3 个,手术切除有可能获得比其他治疗方式更好的疗效^[7-8],因此,也推荐行手术切除,但需更为谨慎的术前评估。

3. CNLC III a 期:对于 CNLC III a 期肝癌,如有以下情况也可考虑手术切除:(1)合并门静脉主干或分支癌栓者,若肿瘤局限于半肝范围,门静脉分支癌栓(程氏分型 I 或 II 型)为手术适应证,可考虑手术切除肿瘤并经门静脉取栓,术后再实施 TACE、门静脉化疗或其他系统治疗;门静脉主干癌栓(III 型)者手术切除有争议,其手术疗效可能与 TACE 或体外放射治疗相当,因此,门静脉主干癌栓(III 型)不是手术切除的绝对适应证^[9]。随机对照研究显示,对于可切除的有门静脉癌栓(portal vein tumor thrombosis, PVTT)的患者,术前接受三维适形放疗,可改善术后生存^[10]。(2)合并胆管癌栓且伴有梗阻性黄疸,肝内病灶亦可切除者。(3)伴有肝门部淋巴结转移者,切除肿瘤的同时行淋巴结清扫或术后体外放射治疗。(4)周围脏器受侵犯,可一并切除者。

4. 其他:对于术中探查发现不适宜手术切除的肝癌,可考虑行术中肝动脉、门静脉插管化疗或术中其他的局部治疗措施等。

三、肝癌根治性切除标准

1. 术中判断标准:(1)肝静脉、门静脉、胆管以及下腔静脉未见肉眼癌栓;(2)无邻近脏器侵犯,无肝门淋巴结转移或远处转移;(3)肝脏切缘距肿瘤边界 >1 cm;如切缘 ≤ 1 cm,但切除肝断面组织学检查无肿瘤细胞残留,即切缘阴性。

2. 术后判断标准:(1)术后 1~2 个月行超声、

CT、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查未发现肿瘤病灶(必须有其中 2 项);(2)如术前血清甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)升高,则要求术后 2 个月血清 AFP 定量检测,其水平降至正常范围内(极个别患者血清 AFP 降至正常的时间会 >2 个月)。血清 AFP 下降速度可早期预测手术切除的彻底性^[11]。

四、术前治疗和评估

(一)术前治疗

1. 不可切除肝癌降期转化治疗:对于不可切除肝癌,术前 TACE、体外放射治疗等可能促进肿瘤降期从而使部分患者获得手术切除的机会,降期后切除肝癌的患者可能获得较好的长期生存^[12]。

2. 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)抗病毒保肝治疗:对于 HBV 相关肝癌患者,术前如果 HBV-DNA 水平较高,且谷氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平 >2 倍正常值上限(upper limit of normal, ULN),可先给予抗病毒和保肝治疗,待肝功能好转后再行手术切除,提高手术安全性。对于 HBV-DNA 水平较高、但肝功能未见明显异常的患者,可尽快手术,同时给予有效的抗病毒治疗。抗 HBV 治疗不仅能够控制基础肝病,还有助于降低术后肿瘤复发率^[13-14]。

(二)术前评估

1. 全身状况评估

(1)体能评估:当前,国际上多项诊疗指南均将体力状态作为手术评估的重要指标。美国东部肿瘤协作组体能状态评分标准(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG-PS)评分简便、易行,是一个通行评估标准。有研究显示,ECOG-PS 评分 0~1 分为无手术禁忌证;ECOG-PS 评分 2 分应慎重决策;ECOG-PS 评分 3~4 分的肝切除患者,术后并发症发生率大大增加,为手术禁忌证^[15]。

(2)营养状态评估:入院 24 h 内应采用营养风险筛查 2002(Nutritional Risk Screening 2002, NRS 2002)工具进行全面的营养风险筛查,当 NRS 2002 总评分 ≥ 3 分视为有营养不良风险,需要制定营养诊断与治疗计划。采用全球 4 个肠外肠内营养学会(欧洲、美国、亚洲和拉丁美洲)于 2019 年发布的“全球(营养)领导人发起的营养不良”诊断标准和分级,或者根据美国肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)推荐的患者主观整体评估量表(Patient-Generated Subjective Global Assessment,

PG-SGA)进行营养评估(表1)。当合并下述任一情况时应视为存在严重营养不良:6个月内体重下降>10%,NRS 2002 评分>5 分,体质指数<18.5 kg/m²,PG-SGA 达到 C 级,血清白蛋白浓度<30 g/L。对严重营养不良患者应在术前给予 7~14 d 营养支持治疗,首选肠内营养(enteral nutrition, EN)^[16]。当口服不能满足营养需要或患者合并十二指肠梗阻时,可行静脉营养支持治疗。严重营养风险患者可能需要更长时间的营养支持,以改善患者营养状况,降低术后并发症发生率^[17]。

(3)全身重要器官功能评估:肝切除术创伤较大且手术时间较长,良好的心肺等重要器官功能是保障手术安全的关键。重要器官功能的评估应该从病史开始,首先了解患者是否存在心血管、呼吸、泌尿、消化、神经、血液、内分泌免疫等系统的疾病病史,详细了解患者是否服用了治疗高血压、心脏病等方面的药物(可乐定类抗高血压药物,华法林等抗凝、抗血小板类药物应该停用或调整)。通过病史和体检可以对患者的心、肺功能等状况做出初步的评估(如心功能分级等)。肝切除术前建议行胸部CT、肺功能、心电图等检查,必要时行 24 h 动态心电图或心脏超声检查。对于合并糖尿病或空腹血糖异常升高的患者,应常规监测 4 个时间点(早晨空腹和三餐后 2 h)的血糖值。有研究显示,术前糖化血红蛋白与术后并发症的发生有关^[18],应予以重视。

(4)心理状况评估:严重的精神疾病和人格异常应列为肝切除的禁忌证。

2. 肝脏功能评估

(1)基础肝病状况的评估

①HBV 或丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染:我国施行肝切除的患者大多合并慢性乙型肝炎或丙型肝炎和肝硬化。有研究显示,手术创伤对 HBV 有激活的可能,因此,对患者术前 HBV 复制状态必须做出评估^[19]。目前,公认的方法是血清 HBV 相关抗原抗体和血清 HBV-DNA 的拷贝数测定;对于乙型肝炎病毒表面抗原(HBV surface antigen, HBsAg)阳性,尤其是 HBV-DNA 阳性的患

者术前应予以抗病毒治疗;围手术期监测血清 HBV-DNA 对及时了解 HBV 的复制和激活情况非常重要,且术后应尽早使用抗病毒治疗^[19]。在 HCV 相关的肝硬化肝癌患者中,切除前或切除后使用直接作用抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)治疗可有助于控制肝功能。

②肝硬化:术前合并严重肝硬化的患者术后并发症发生率显著升高,目前较为简便的评估肝硬化的方法是肝纤维化天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)/血小板(platelet, PLT)指数(APRI 指数)。有研究表明,术前 APRI 指数可预测术后并发症发生的风险^[20]。APRI 指数=(AST/ULN)×100/PLT(×10⁹/L),术前通过 Fiberscan 等方法检测肝硬化程度,对评估肝切除术耐受性亦有裨益。

③门静脉高压症:临床显著门静脉高压症(肝静脉压力梯度≥10 mm Hg)是影响肝硬化肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者生存的重要影响因素;巴塞罗那临床肝癌(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)分期中,严重的门静脉高压是肝切除术的禁忌证。有研究显示,经选择的门静脉高压患者仍可接受肝切除术,其术后长期生存优于接受其他治疗者;因此,精确地评价门静脉压力和门静脉高压的程度,不仅有助于筛选适合肝癌手术切除的患者,且可大大减少术后肝功能衰竭的发生,提高肝切除的安全性^[21]。对合并慢性肝病行肝切除术的患者,术前应常规行胃镜检查评估食管胃底静脉曲张的情况,行白细胞、红细胞、PLT 检测结合 CT 扫描评估脾脏大小和脾功能亢进情况,同时行术前超声或 CT 评估腹腔积液情况。

④梗阻性黄疸:对于严重梗阻性黄疸(直接胆红素水平>200 μmol/L)、梗阻持续时间>1 个月的高位胆道梗阻以及合并胆管炎或重要脏器功能不全的患者,应于术前行胆道减压,手术方式包括经皮经肝胆管引流术、内镜下鼻胆管引流术和内镜下胆管支架引流术(endoscopic retrograde biliary drainage, ERBD)等。ERBD 不仅可引流胆汁,且不干扰其肝

表 1 恶性肿瘤患者主观整体营养状况评估量表

级别	评分(分)	体重	营养摄入	营养相关症状	身体功能	体格检查
A 级(营养良好)	0~1	无下降或近期明显改善	无不足或近期明显改善	无症状或近期明显改善	无不足或近期明显改善	无消耗或慢性消耗但近期有临床改善
B 级(中度或可疑营养不良)	2~3 或 4~8	1 个月内丢失≤5% 或 6 个月丢失≤10%	确切的摄入减少	存在相关症状	中度功能减退或近期身体功能下降	轻、中度皮下脂肪和肌肉消耗
C 级(严重营养不良)	≥9	1 个月内丢失>5% 或 6 个月丢失>10%	严重摄入不足	存在明显症状	严重功能减退或近期身体功能明显下降	明显营养不良体征,如严重的皮下组织消耗、水肿

肠循环,避免因胆汁外引流导致的电解质紊乱,可作为术前减轻黄疸的首选方法^[22]。

(2) 肝脏基本功能评估

①Child-Pugh 评分系统(表 2):Child-Pugh 评分系统是基于常规的实验室检查,可以反映肝损害的已有状态和(或)肝脏的代偿现状,决定肝癌患者是否可行肝切除^[23]。Child-Pugh C 级(10~15 分)是公认的肝切除手术禁忌证,Child-Pugh B 级(7~9 分)的患者经过护肝治疗后 Child-Pugh 评分接近 A 级(5~6 分)且肝切除范围较小时也可以考虑接受手术。

②终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分系统:在肝切除术中 MELD 评分成为 Child-Pugh 分级的重要补充。目前 MELD 评分用于预测严重肝脏衰竭患者的死亡率和决定终末期肝病患者是否可行肝移植。MELD 评分系统考虑了患者的肾功能状况,能对病情的严重程度和患者的预后进行准确评估。术前 MELD 评分<9 分,术后肝功能衰竭发生率较低;术前 MELD 评分>11 分,术后肝功能衰竭的发生率较高^[24]。

(3) 肝脏储备功能评估

吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)清除试验评估:当前,临床应用最广的肝脏储备功能检测是 ICG 清除试验,通常以 15 min 后血清中 ICG 的滞留率(ICG-R15)为评估肝功能储备功能的指标。

(4) 剩余肝脏体积评估

通过多排螺旋 CT 或 MRI 等现代影像学手段精确测量拟切除和预留肝实质的体积并计算肝实质切除率,对于合理选择手术方式和确定肝脏切除安全限量具有重要价值。目前较为常用的计算肝实质切除率的方法为肝切除术前测算患者标准肝体积,通过 EFLV 比值确定安全合理的切肝量。

①CT 评估:利用 CT 三维成像技术不仅能够计算出解剖性肝脏体积,还可根据影像学准确对门静脉、肝动脉、肝静脉支配区域进行模拟,精确描述肿瘤与邻近血管、胆管的位置,从而准确计算出解剖性肝切除后的剩余肝体积,进而评估是否可行肝切除术,特别对于扩大半肝切除患者非常重要。肝脏无

实质性病变,行 70%~75% 的肝切除被认为是安全的;而肝脏有实质性病变,如肝硬化、脂肪肝等,安全切除范围就被限制为 40%~60%^[25]。CT 计算的肝脏体积是形态学水平的评估,常需要联合其他肝储备评估方法来提高预测肝储备功能的准确性。对于 Child-Pugh 评分为 A 级的正常肝脏患者,预留肝体积/标准肝体积(essential functional liver volume, EFLV)比值应≥30%;对于 Child-Pugh 评分为 A 级的肝硬化患者,若 ICG-R15<10%,EFLV 比值应≥40%;若 ICG-R15 为 10%~20%,EFLV 比值应≥60%;若 ICG-R15 为 21%~30%,EFLV 比值应≥80%。若 ICG-R15 为 31%~40%,只能行限量肝切除;若 ICG-R15>40%或 Child-Pugh 评分为 B 级,建议只能行肿瘤剜除术^[26]。

②MRI 评估:肝脏储备功能主要从灌注加权成像、弥散加权成像、波谱分析等方面进行分析。增强 MRI 相较于 CT 提供了更为准确的解剖信息,已经成为肝癌切除术前评估的一部分,但同 CT 容积法一样,仍然只是基于肝脏体积的评估,缺乏对肝功能情况的准确评估。普美显 MRI 作为一种新兴技术不断发展,有望成为诊断 HCC 和术前肝储备功能评估的一站式技术^[27]。普美显为一种新型的磁共振造影剂,能够在较大程度上反映出病灶的性质,该造影剂兼具非特异性细胞外对比剂与肝胆特异性对比剂的双重特性,可有效缩短检查时间,并获得较为准确的检查结果。

(5) 术前 3D 可视化精准评估

肝癌 3D 可视化是指用于显示、描述和解释肝癌立体解剖和形态特征的一种影像学工具,其借助 CT 和(或)MRI 检查图像数据,采用计算机图像处理技术对数据进行分析、融合、计算、分割和渲染等,将肝脏、胰腺、胆道、血管、肿瘤等的形态、空间分布等进行描述、解释,并可直观、准确、快捷地将目标从视觉上分离出来,为术前准确诊断、手术方案个体化规划和手术入路选择提供决策。

依据中华医学会数字医学分会、中国医师协会肝癌专业委员会、中国医师协会精准医学专业委员会和中国研究型医院学会数字智能化外科专业委员

表 2 Child-Pugh 评分系统

评分	白蛋白(g/L)	总胆红素(μmol/L)	凝血酶原时间*(s)	腹水	肝性脑病
1 分	>35	<34	<4	无	无
2 分	28~35	34~51	4~6	早期,易控制	I~II 期
3 分	<28	>51	>6	难控制	III~IV 期

注:*大于凝血酶原时间正常值

Q2xvdWKWZXJzaW9uLQo?

会等联合制定的《原发性肝癌三维可视化技术操作及诊疗规范(2020 版)》^[28], 肝癌术前 3D 可视化精准评估主要流程如下:

① 3D 可视化同质化处理与质控体系建立: 三维模型制作除软件的自动化分割, 有时还需要辅助手动分割, 因此, 需对原始数据的可辨识程度和手动分割优化的比例进行标准化规定, 同时遵循同质化处理流程与质控体系标准才有可能实现高标准的三维可视化处理, 一般原始数据要求保存格式为 DICOM 3.0 全部扫描数据, 其中包括平扫、动脉期、门静脉期、静脉期数据, 层厚为 0.625~1.0 mm。对于 3D 可视化软件, 应使用通过药监局注册审批的医疗软件, 确保软件的可靠性和准确性, 此外, 使用国外软件还要考虑患者健康和疾病信息的安全性和保密性。

② 3D 可视化模型建立后虚拟手术分析: 基于建立的 3D 可视化模型, 应使用专用模拟手术软件进行虚拟手术分析, 主要包括: 确定动脉、门静脉、肝静脉等血管的变异情况, 明确血管的三维分布, 观察血管走行、变异及其与肿瘤的关系, 优先评估有无血管变异情况, 有助于肝切除术平面的选择; 确定占位所在肝段体积, 可使用 Couinaud 肝段划分法或更高级的门静脉流域分析功能进行分析、确定占位所在肝段体积, 设定模拟手术规划; 确定模拟手术方案, 对比筛选最优治疗方案, 对于非巨块型肝癌, 建议常规使用占位扩展功能, 在占位(肿瘤)扩展 10 mm 形成新模拟占位的基础上实施模拟手术计划, 以确保手术规划获得阴性切缘, 对于巨块型肝癌, 考虑到标准残肝比(EFLV 比值)约为 30%~40%, 应结合患者肝功能储备评估情况确定可切除性。

此外, 作为术前精准规划的有效工具, 为了在术中更准确实施已设计的规划路径, 确定离断血管和切除面, 做到术前和术中的一致性, 针对有条件的单位, 可考虑联合术中超声加 ICG 分子荧光影像技术, 实现术前精准评估与术中精准切除联动。

③ 3D 可视化精准评估适用范围: 3D 可视化技术已常规用于复杂肝癌术前精准规划设计和术后评估: 消融术前消融范围模拟和进针穿刺路径设计, 联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术术前了解肝脏形变情况、肿瘤大小、血管有无变异、第一次肝脏分隔平面所需离断的重要管道数目与位置, 肝移植特别是儿童肝移植的术前规划与供体体积测量, 经多学科会诊后接受新辅助化疗患者的治疗前后疗效评估等。

(6) 术前进行术后复发风险的评估

对于术后高复发风险的患者, 应采取有针对性的治疗方案, 积极防治术后肿瘤复发或转移, 而不能仅仅等待常规手术后病理结果, 再给予补救性的治疗。目前, 对于大血管瘤栓、卫星结节、侵犯肝被膜等高危复发因素, 可以通过术前增强 MRI 明确检出。但是, 微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)作为肿瘤转移的起始阶段, 由于其体积微小的特点, 很难在术前影像检查中明确发现。目前术前预测 MVI 的研究主要围绕血清标志物和影像学特征展开, 但均存在一定的局限性。综合血清标志物和影像学特征, 建立列线图预测模型, 准确率高, 临床使用简单可靠, 具有较高实用性^[29]。对于术前明确具有高危复发因素的患者, 可以通过术前新辅助治疗(靶向药物、放疗、TACE 等)或扩大切除范围(解剖性切除或宽切缘肝切除)等措施, 以期减少术后复发, 改善患者预后。

(三) 术前准备要点

ERAS 理念和方法已被广泛接受。有研究显示, 肝胆手术实施 ERAS 安全、有效^[1]。临床实践表明, 肝切除围手术期实施 ERAS 可有效提高患者对手术的耐受性, 对术后康复和疾病预后积极影响^[1,30]。但是, 肝切除术前准备中还有一些特殊情况需要加以重视。

1. 慢性肝损害的处理: 在我国, 接受肝切除术的患者大多数合并基础肝病, 急、慢性肝损害是常见表现。除针对病因的治疗(包括抗病毒、抗感染、梗阻性黄疸引流等)以外, 还应该高度重视术前的护肝治疗。术前 ALT>2×ULN, 需在术前给予护肝药物。术前 ALT 为(2~10)×ULN, 应在护肝治疗 1 周后复查, 如果 ALT 显著下降, 可如期手术, 反之则应当延期手术。对于术前 ALT>10×ULN 者, 应暂缓手术^[31]。

2. 术前胃肠道准备: 传统术前胃肠道准备包含饮食、营养支持和肠道内容物清理。根据 ERAS 理念和方法, 对于胃肠道结构完整、胃肠功能未受明显损害的患者, 术前不主张采用传统的方法行胃肠道准备, 患者术前可正常进食, 无需清洁肠道。肝切除术前适量给予患者口服 EN 制剂, 可使胃肠道对 EN 制剂产生预适应, 加快术后肝功能和胃肠道功能恢复, 缩短住院天数^[32]。可于术前 3 d 给予整蛋白型或短肽型 EN 制剂, 采用少量、多次口服的方式, 并由患者选择自觉口感较好的剂型, 术后早期服用 EN 剂可以获得较好的效果。术前 1 d 可给予患者适量

通便药,减少肠道内宿便蓄积,有利于术后早期肠蠕动恢复,并可避免宿便所致的血氨升高。肝脏切除术中和术后恶心呕吐(post-operative nausea and vomiting, PONV)发生率很低,通常无需预置胃肠减压管。

3. 术前补液:根据 ERAS 理念,患者术前正常进食且无需大量导泄以清理肠内内容物,故术前无需大量补液。如需术前补液,须满足 2 点基本要求:(1)避免长时间禁食禁饮,导致血容量不足,因而影响内脏器官灌注;(2)控制中心静脉压 $<6\text{ cm H}_2\text{O}$,从而减少术中肝静脉系统血液反流。通常术前 8 h 内液体摄入量 $<5\text{ ml/kg}$,优先选择口服 5%葡萄糖或功能性饮料。

4. 术前预防性抗生素的使用:慢性肝病患者多存在肠道屏障功能损害,有潜在的肠道菌群易位和内毒素血症,肝切除术的创伤可加重上述损害。因此,依据 ERAS 理念,术前应预防性使用抗生素。肝切除多为 II 类切口,常见易感菌为革兰阴性杆菌和厌氧菌(如脆弱拟杆菌),推荐使用第一代、第二代头孢菌素或头孢曲松 \pm 甲硝唑或头霉素类。在麻醉前 30 min 静脉滴注抗生素,如手术时间 $>3\text{ h}$ 或超过所用抗菌药物半衰期的 2 倍,或成年患者术中出血量 $>1\,500\text{ ml}$,术中应追加 1 次抗生素的使用。如果需要也可在术后 24 h 追加 1 次抗生素的使用^[33]。

五、术中管理

(一)麻醉和补液

ERAS 理念指导下的麻醉和围手术期管理,以追求对机体稳态的最佳控制和最小应激创伤为目的,是保障肝切除术完美实践的重要环节。

1. 麻醉评估与准备:除全面了解患者术前全身状况及重要脏器功能外,麻醉医师术前应与手术医师充分沟通,预估术中外科操作相关的循环系统风险,主要包括:(1)出血风险及应对手段;(2)是否需长时间阻断重要血管,尤其是下腔静脉,以做好循环容量补充及有效循环灌注压维持的准备。

2. 麻醉药物选择:麻醉药物选择应注意以下内容:(1)镇静药物:低蛋白血症可使游离咪达唑仑浓度升高,应注意控制给药剂量;(2)阿片类药物:肝脏储备功能下降或行大部肝切除术的患者,存在芬太尼和舒芬太尼蓄积风险,应控制药物剂量;(3)肌肉松弛药物:肝脏疾病患者可表现出对非去极化肌肉松弛药物的耐受和抵抗,所需剂量更大,术后存在肌肉松弛恢复延迟可能,建议常规使用肌肉松弛拮抗药物(乙酰胆碱酯酶抑制剂)^[34]。

3. 麻醉管理要点:血流动力学管理:(1)血流动力学监测:常规进行有创动脉压和中心静脉压监测;对循环严重波动风险极高患者,推荐使用脉搏指数连续心输出量监测。(2)血流动力学管理:采用控制性低中心静脉压技术结合目标导向液体治疗,维持重要脏器有效灌注。根据肝切除术不同阶段,调控中心静脉压。肝脏游离解剖阶段,控制中心静脉压 $<6\text{ cm H}_2\text{O}$;肝实质离断阶段,中心静脉压调控目标设定为 $<5\text{ cm H}_2\text{O}$;目标病灶切除后阶段,逐渐恢复中心静脉压至正常水平。因高中心静脉压会造成剩余肝脏瘀血,不利于术后肝功能恢复,因此,建议中心静脉压应 $<10\text{ cm H}_2\text{O}$ 。为实现控制中心静脉压稳定,在围术期麻醉全程都应严格控制液体入量。麻醉诱导阶段入液量 $<2.5\text{ ml/kg}$,手术切除过程中入液量 $<1\text{ ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$,手术标本完全离断后至手术结束入液量 $<5\text{ ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。

4. 凝血功能监测与血液制品、凝血因子的使用:术前合并凝血功能异常、术中大量出血(出血量 $>800\text{ ml}$)的患者,推荐使用血栓弹力图监测凝血功能,并以此指导凝血因子的补充纠正^[35]。

5. 内环境监测及维护:(1)常规监测体温,利用变温毯、加温输液措施,保持患者体温 $>36^\circ\text{C}$ ^[35]。(2)定时血气分析:监测酸碱与电解质水平。(3)血糖:肝病患者糖原储备减少,长时间手术有发生低血糖风险,应根据监测结果适时补充葡萄糖。(4)过度炎症反应控制:肝切除术的多种损伤因素均可引起促炎症因子过度释放,引起局部和全身炎症反应。水解酶抑制剂(如乌司他丁)能保护肝脏及全身其他器官,减少术后并发症^[36],可在肝血流阻断前开始泵注(10^5 U/h),持续至手术结束。

(二)术式选择及技术

根据患者、临床分期以及术者的技术等状况,可选择腹腔镜手术、机器人手术或开放手术等。创伤是患者最主要的应激因素,而术后并发症直接影响术后康复的进程,提倡在精准、微创和损伤控制理念下完成手术,以降低创伤应激。术者尤应注意保障手术质量并通过减少术中出血、缩短手术时间、避免术后并发症等环节促进术后康复。

1. 术式选择

与开放手术比较,腹腔镜肝切除术具有创伤小、并发症少和术后恢复快等优点^[37-38]。回顾性研究显示,腹腔镜肝切除的长期疗效(总生存率和无病生存率)与开腹手术相似^[39],但仍有待前瞻性多中心随机对照研究证实。因此,对于适宜的患者,首选

腹腔镜手术。但应严格掌握手术指征,充分考虑设备、技术和患者的基本条件,强行腹腔镜手术导致的大量出血或其他损伤不利于患者快速康复,更不符合微创理念。除与开腹肝切除术相同的手术禁忌证外,不能耐受气腹、腹腔严重粘连;病灶紧贴第一、第二或第三肝门难以显露;肝门部受侵需行大范围肝门部淋巴结清扫的患者,需谨慎选择腹腔镜手术。当腹腔镜手术中出现止血困难、患者不能耐受气腹、病灶暴露不佳或肝门等关键部位解剖难度过大时,可考虑中转开腹手术。开放肝切除术的主要切口类型包括正中切口、反 L 型切口、Mercedes 型切口、右肋下缘切口延伸至左侧等。4 种切口的术后肺炎发生率差异无统计学意义^[40]。反 L 型切口易于显露肝脏,而 Mercedes 型切口有切口疝形成的可能。尽管开放手术较腹腔镜肝切除术更有利于止血,但临床研究显示,腹腔镜肝切除较开放肝切除术中出血量更小^[41]。对于开放手术和腹腔镜手术时间的差异,与术者手术技巧、熟练程度和肝切除范围具有关^[22]。有研究显示,机器人辅助肝切除术的中位手术时间(253 min)和中位总病房时间(342 min)均长于腹腔镜手术(分别为 199 min 和 262 min),但二者在出血量、输血率、R0 阴性切缘率、术后胆红素峰值、术后重症监护病房住院率、住院时间和 90 d 死亡率方面差异无统计学意义^[42]。

2. 出、入肝血流的阻断

肝脏血流阻断是控制肝实质离断过程中出血的最有效手段。反复多次的肝血流阻断对患者的打击远小于大量出血和大量输注异体血。根据阻断目标不同,肝脏血流阻断可分为选择性或非选择性入肝血流阻断、出肝血流阻断和全肝血流阻断。术者应根据手术方式和术中具体情况,选择不同的血流阻断方式,倡导个体化肝脏血流控制技术。

(1) Pringle 法:操作简单,效果可靠,适用于其他阻断方式难以可靠控制肝断面出血时。每次阻断 10~15 min,间歇 5 min 后重复。

(2) 肝区域血流选择性、适时阻断的方法:在中央型肝肿瘤的切除术中,为了肝外阻断血流操作的便利,根据肿瘤所累及的肝段,决定不同区域出、入肝血流的阻断方式。适时阻断最重要的意义在于动态阻断,做到收放自如,既能有效控制出血,又能将阻断时间缩短至最低限。如肝中叶切除时,切肝右缘时阻断右侧入肝血流,切肝左缘时先解除右侧血流阻断后,再阻断左侧入血流;在切肝或修补血管破损时,个别病例需要酌情再次阻断区域血流。

(3) 选择性入肝血流阻断(解剖性阻断):适用于解剖性肝切除术。先解剖目标肝段灌注血管,于血管鞘内或鞘外阻断或封闭,区域血流隔绝效果确切、范围精准,可降低剩余肝脏缺血再灌注损伤,尤其适用于肝实质离断平面位于血流阻断区域内的肝切除术。但因肝段间存在广泛交通支,若肝实质离断面与缺血平面一致时,此血流阻断方式仍有出血可能。

(4) 选择性门静脉阻断:保持肝动脉开放,单独阻断门静脉。门静脉血流量占肝脏总灌注量的 70%,门静脉持续阻断可有效控制肝断面出血,而富氧肝动脉血流持续开放,可将门静脉持续阻断时间安全延长至 >100 min。这种新型肝脏血流阻断方式,操作简单,效果可靠,尤其适用于肝硬化明显或胆汁淤积性肝损伤患者。

(5) 肝静脉系统血流阻断:病灶压迫或累及肝静脉,需对肝静脉行较为复杂的修复重建时,需在入肝血流阻断的同时附加肝静脉系统血流阻断。于第二肝门处自根部分离出肝静脉,阻断目标血管,也可合并阻断肝上和(或)肝下下腔静脉。

(6) 全肝血流阻断:同时阻断入肝和出肝血流。在短时间内将肝脏隔绝于体循环外,能有效控制肝断面出血,但因全肝血流阻断显著改变血流动力学,较大扰乱血液循环,应严格掌握适应证。全肝血流阻断主要适用于侵犯肝后下腔静脉和主肝静脉的中央型占位性病变。阻断前应充分游离肝脏和肝上、肝下下腔静脉,并扩充循环容量,先行 5 min 预阻断,若血流动力学稳定,再行确定性阻断操作。

3. 肝脏离断

(1) 肝实质离断平面确定:非解剖性肝切除术肝实质离断平面以目标病灶边界为中心设定,恶性肿瘤的肝实质离断平面应为肿瘤边界外的安全切缘。借助术中 B 超探测肿瘤边缘对准确设定肿瘤安全切缘具有一定价值。解剖性肝切除术中肝实质离断平面有以下确定方法:①利用解剖标志确定。如利用肝圆韧带或镰状韧带,确定肝左内叶和肝左外叶界限平面;利用 Cantlie 线确定左、右半肝分界线等;主肝静脉根部可预判肝静脉肝内走行方向,标示肝段间分界。②通过肝脏病理学改变确定。如肝胆管结石病造成肝段萎缩的自然界线,肝段血管或胆管受累引起的相应肝段颜色改变。③通过肝脏缺血范围确定。解剖性肝切除术预先阻断目标肝段的门静脉、肝动脉、肝静脉,可清晰显示缺血、瘀血范围,从而确定离断平面。④门静脉穿刺染色技术。

在术中超声检查引导下,对目标肝段门静脉支穿刺注射生物染料或向预留肝段门静脉支注射染料可精确确定目标肝段界面。⑤ICG 荧光显像技术。利用特殊荧光显像设备,结合肝脏缺血范围以及门静脉穿刺技术可进行目标肝段的反染和正染,在肝实质内长时间立体显示离断平面。⑥数字影像技术确定离断平面。术中超声与 CT、MRI 影像融合导航技术,三维影像增强现实技术可实现病灶及肝内脉管实时定位甚至虚拟透视,极大提高了确定肝实质离断平面的精度。

(2)肝实质离断原则:①操作精细,控制肝实质损失,保护剩余肝脏脉管结构。②目标明确,后续步骤可预见、可掌控。③操作由表面向深部推进,离断面显露充分,利于断面脉管辨认及处理,避免在狭小范围内向深部进行挖掘式操作。

(3)肝实质离断方法:①先离断肝实质后封闭脉管,如经典钳榨法、超声吸引刀、Waterjet、彭氏解剖器;②同步行肝实质离断和脉管封闭,如超声刀、TissueLink、LigaSure 等;③先封闭脉管后离断肝实质,如 Habib RFA 辅助肝切除术。肝实质离断具体方法应根据肝脏目标病灶位置、与重要脉管结构的关系、肝脏质地等因素综合考虑,选择适合的一种或几种离断方法。在接近肝脏表面的乏血管区域,可采用钳榨法、超声刀等方法,在接近中央区域或裸化肝内脉管时,采用超声吸引刀等精细器械。

4. 引流管放置

肝切除术后是否需要常规留置腹腔引流,存在争议。有研究显示,除较为复杂的肝脏手术以外,一般肝切除术后肝创面引流管的留置,并不能减少术后并发症,也不能降低术后重新穿刺置管的发生率^[43];但也有研究显示,术后引流管的放置降低了膈下脓肿和腹腔局部淤胆的发生率^[44-45]。由于多种因素影响术后引流管留置与否的临床转归,包括手术方式和技巧、肝切除部位、手术的复杂程度等,前述研究结论^[44-45]互相矛盾之处推测为选择偏倚所致,目前尚无确切的临床研究可以评估预防性引流管留置对患者术后康复的利弊权重。留置引流管最主要的意义在于术后 48 h 内观察有无创面继发出血,术后 72 h 内观察有无创面胆瘘。对于肝切除范围不大,创面止血处理满意,估计不会出现胆瘘的患者,术中可以考虑不放置引流管。值得注意的是,放置腹腔引流管的目的是为了引流腹水,只有在大量顽固性腹水的情况下,才考虑谨慎地适当引流腹水治疗。总体而言,是否放置和如何放置腹腔引

流管,手术医师必须根据具体情况来慎重决定。

六、术后管理

(一)术后早期监护和处理

复杂肝切除手术对机体的创伤较大,术后当天应考虑将患者转入重症监护病房。术后早期的监护和处理包括以下要点。

1. 血流动力学维护:术后血流动力学的平稳至关重要,维持平均动脉压 >100 mm Hg(1 mm Hg $=0.133$ kPa)有利于维持正常的血流灌注,保护器官功能。对于血红蛋白 <80 g/L 的患者可酌情输注 1~2 U 红细胞悬液,用于改善组织的氧合状态。同时,在维持液体平衡的前提下,对低血压患者可给予小剂量的苯肾上腺素或去甲肾上腺素维持满意的血压。

2. 呼吸管理:患者手术结束后转入监护病房,在未拔出气管插管时可给予 5 cm H₂O(1 cm H₂O $=0.098$ kPa)呼气末正压通气作为保护性通气策略。同时积极清理呼吸道分泌物,避免肺不张。随着麻醉后患者意识的清醒,应采用自主呼吸模式(同步间歇指令通气+压力支持通气,双水平气道正压通气)协助患者恢复自主呼吸。

(二)术后疼痛管理和多模式镇痛

术后应强调疼痛评分,在评分指导下采用多模式的疼痛管理^[46]。联合作用机制不同的镇痛方法或镇痛药物,使镇痛作用协同或相加,同时减少每种药物的剂量,降低相应不良反应,达到最大的镇痛效应/不良反应比。肝脏手术患者术后疼痛非常剧烈,严重疼痛可引起术后肺部并发症发生,下床活动延迟,影响胃肠道功能的恢复。根据 ERAS 理念,可首选硬膜外吗啡注射(2 mg)联合自控静脉镇痛方案。对于未行硬膜外镇痛的患者,术后采用自控静脉镇痛或腹横肌平面神经阻滞等方案:8~10 μ g/ml 芬太尼复合地塞米松和五羟色胺 3 受体(5-HT₃)拮抗剂,以 2 ml/h 静脉持续输注^[47-49]。考虑到阿片类止痛药带来的恶心呕吐等消化道不良反应,建议术后 24 h 后可根据患者的疼痛程度给予非甾体类抗炎药,使患者运动和静止疼痛评分 <3 分。

(三)术后早期拔出引流管

有研究显示,长期留置胃管患者发热、肺不张、肺炎、胃食管反流等并发症发生率较高,而不留置胃管患者胃肠功能恢复较快^[22,50-52];长期留置导尿管有增加泌尿系感染等风险^[22,52-54]。建议对于无前列腺病变的患者,术后第 1~2 天拔除导尿管。未行胃肠道重建患者可不放置胃管或于手术结束时拔除胃管;行胃肠道重建患者根据引流情况于术后第 1~2 天

拔除胃管。

腹腔引流管的目的主要是观察术后早期有无创面继发出血和胆瘘,而非为了引流腹水。因此,术后如无出血、胆瘘、腹腔感染等发生,应在术后 3~4 d 拔除腹腔引流管。合理早期拔除腹腔引流管可使患者获益。

(四) 心理辅导和咨询

肝切除术后,心理干预是一个连续的、不间断的过程,应贯彻始终。患者术后由于疼痛、卧床以及各种置管可能引发恐惧、焦虑等不良情绪。这些不良情绪会对患者的神经、内分泌和循环系统产生不良影响,从而影响患者的顺利康复。因此,进行必要的术后心理干预能提高患者在治疗过程中的依从性和耐受性。

(五) 术后营养治疗

肝切除术后营养治疗提倡“先肠内、后肠外、肠内不足肠外补”。EN 有助于改善术后过度炎症反应,维护肠道屏障功能,防止肠道细菌易位,保护肝脏网状内皮系统,营养肝脏。在营养素方面,可先给予易消化的短肽型营养制剂,待肠道功能恢复后再给予需消化的整蛋白制剂,遵循能量密度从低到高的原则。患者围手术期的目标营养量为每日热量 20~25 kcal/kg (1 kcal = 4.184 kJ),蛋白质 1.2~1.5 g/(kg·d)。肠外营养方案的设计应考虑到患者术后的高应激状态,初始不要求给予全量的热量,应重视合适的热氮比(非蛋白热量:氮量)。普通肝脏手术非蛋白质热量(kcal)与氮量(g)的比例一般应保持在(100~200):1;重症患者宜增加蛋白供给,比例可降至 80:1。糖脂比(糖:脂)保持为 6:5 较为适宜。中长链脂肪乳或者橄榄油脂肪乳对于肝脏保护相对更有益。

根据北京医学会肠外肠内营养学分会以及欧洲临床营养和代谢学会指南,预计患者围手术期不能经口进食>5 d,应启动围手术期营养治疗;经口摄入量不足需求量的 50%>7 d,也应启动营养治疗;经口进食和 EN 治疗无法满足患者能量和营养需求>7 d,应采用 EN 联合肠外营养(parenteral nutrition, PN)治疗;如果患者存在 EN 禁忌证,应采用 PN 治疗;禁食>12 h 但<72 h 的患者无需 PN,可给予静脉补充葡萄糖 2~3 g/(kg·d),禁食>72 h 的患者,可给予 PN 治疗。PN 推荐使用静脉配液中心配制的“全合一”混合营养袋,或工业三腔袋,应避免使用单瓶输注或多瓶串输^[54-55]。

肝切除术后患者在术后麻醉清醒 8 h 可开始适

量饮水,术后 24 h 可开始清流饮食,根据消化道耐受情况,48~72 h 恢复半流饮食,肛门排气后恢复正常饮食。饮食量不足时可辅以口服 EN。

玉米肽是从玉米中提取、经过定向酶切及特定小肽分离技术获得的小分子多肽物质,含有人体必须的各种氨基酸,可用于提供氨基酸和肽能营养。玉米肽支链氨基酸含量很高,可用于肝昏迷、肝硬化、重症肝炎和慢性肝炎的治疗。目前,围手术期应用玉米肽辅助肝癌术后早期恢复的研究已经基本完成,深入的结果分析正在进行中[“十三五”国家重点项目——基于营养代谢基因组学的慢病营养健康食品创制及产业化(2016YFD0400604)]。

(六) 术后液体和治疗

1. 术后液体管理:可根据患者的引流量、尿量和中心静脉压补充液体,维持液体出入量平衡,避免过度补液。根据血气分析结果,血红蛋白和乳酸等指标评估患者的内环境状态,并做及时调整。有研究显示,控制过度液体输注与肝胆疾病患者术后康复密切相关,可避免产生大量胸腹腔积液、感染等并发症^[56]。推荐术后早期(术后 5 d 内)准确记录患者的液体出入量,根据液体出入量和体重的变化,适当使用利尿剂,调控围手术期的液体平衡。总液体入量控制范围为 30~50 ml/kg,其中可适当补充一定的人工胶体溶液。

2. 合理使用利尿剂:肝切除围手术期利尿剂的合理使用颇为重要,须在有必要的情况下应用。目前推荐尽量采用口服利尿剂的方法增加利尿效果,保证安全性并节省治疗费用。肝硬化腹腔积液诊疗指南推荐开始服用利尿剂的指征:(1) 24 h 尿量<1 000 ml 或入量>500 ml/d;(2) 体重增加>1 kg/d 或体重增加>700 g/3 d;(3) 超声提示存在中等以上腹腔积液^[57]。肝硬化腹腔积液的一线治疗药物主要为螺内酯和呋塞米,二者可协同利尿并减少低钾或高钾血症的发生。螺内酯和呋塞米从小剂量开始联合用药(螺内酯与呋塞米比例为 100:40 联合用药),初始剂量分别为 100 mg/d 和 40 mg/d,每日清晨口服。如患者体重下降不明显,或体重增加>1 kg/d 或体重增加>700 g/3d,或入量>500 ml/d,可每隔 2~3 d 加大用药剂量,逐渐增至最大剂量(螺内酯 400 mg/d,呋塞米 160 mg/d)。若体重仍不下降或下降甚微,尿钠排泄量<50 mmol/d,提示顽固性腹腔积液,利尿剂无效^[58]。若无外周性水肿的患者体重下降速度>0.5 kg/d 或合并外周性水肿的患者体重下降速度超过 1 kg/d,则螺内酯与呋塞米剂

量分别减少至 50 mg/d 和 20 mg/d。若患者体重继续下降 >0.5 kg/d (无外周性水肿的患者) 或下降速度 >1 kg/d (合并外周性水肿的患者), 则单用螺内酯 50 mg/d。在治疗过程中应注意及时复查血电解质和肾功能, 防治电解质紊乱和肝、肾功能不全的并发症。

(七) 术后肝功能的监测和护肝治疗

术后肝功能不全是肝切除术后最常见和最凶险的并发症, 良好的术前评估和准备是预防该并发症最为有效的方法。但即便如此, 仍有一些患者术后不可避免地出现不同程度的肝功能损害和肝功能不全。因此, 应高度重视肝切除术后肝功能的监测和护肝治疗。

1. 术后肝功能监测: 肝切除术由于术中肝脏血流的阻断、失血以及肝组织的丢失不可避免地出现术后肝损害。术后肝脏酶谱的变化 (ALT、AST 等), 尤其是术后前 2~3 d 的肝脏酶谱变化, 常常反映手术机械损伤对于肝细胞的破坏, 并不一定意味着严重的肝功能不全, 但是随后严重的酶学改变 (如 ALT $>10 \times$ ULT) 有可能继发肝功能不全。研究表明, 术后早期 (一般在术后 2 h) 检测 PLT 计数, 有助于对术后肝功能恢复的判断。当术后 2 h PLT 下降至 $<100 \times 10^9/L$, 应警惕术后肝功能不全和相关并发症 (如出血等) 的发生^[59]。

2. 术后护肝药物的合理使用: 当前临床应用的护肝药物种类较多, 应综合考虑药物的作用机制、处方剂量、配伍禁忌以及不良反应, 有选择地合理使用药物。常用的护肝药物包括: (1) 抗炎类药物。甘草酸制剂针对炎症通路, 广泛抑制各种病因介导的相关炎症反应, 减轻肝脏的病理学损害, 改善受损的肝细胞功能; 代表药物有异甘草酸镁注射液、甘草酸二胺肠溶胶囊等, 该类药物具有较强的抗炎作用, 疗效强, 不良反应少, 可以作为首选的基本护肝药物。有高血压史者慎用抗炎类药物。(2) 磷脂类。多磷脂酰胆碱可以促进肝细胞膜再生、协调磷脂和细胞膜功能、降低脂肪浸润。与抗炎类药物联合使用有助于发挥协调效应。(3) 解毒类药物。通过提供巯基或葡萄糖醛酸, 增强解毒功能, 如谷胱甘肽、水飞蓟素等。(4) 利胆类药物。腺苷蛋氨酸作为甲基提供的前体, 有助于防止胆汁淤积。熊去氧胆酸可增加胆汁分泌, 促进胆汁排泄, 腺苷蛋氨酸和熊去氧胆酸可作为治疗术后高胆红素血症的首选用药。不同抗炎护肝药物的联合应用有可能起到更理想的抗炎护肝效果。护肝具体的药理机制、适应证和处方剂

量可参考《肝脏炎症及防治专家共识》。

(八) 术后并发症的预防和处理

1. 恶心呕吐的预防: PONV 可为胃肠道刺激、硬膜外麻醉后迷走神经张力增加和术后阿片类药物的使用导致。严重恶心呕吐可造成切口裂开、水电解质酸碱平衡紊乱, 影响患者恢复。依据 PONV 共识推荐, 提倡使用 2 种止吐药以减少 PONV^[46]。5-HT₃受体拮抗剂为一线用药, 可以联合小剂量地塞米松 (4~8 mg)。二线用药包括抗组胺药、丁酰苯和吩噻嗪类药物等。成年患者推荐 5-HT₃受体拮抗剂+地塞米松方案, 严重恶心呕吐的患者采用 5-HT₃受体拮抗剂+氟哌利多+地塞米松的三联治疗。也可依据患者的高危因素采取其他措施降低 PONV 的风险, PONV 的危险因素包括年龄 (<50 岁)、女性、非吸烟者、晕动病或 PONV 病史以及术后给予阿片类药物。预防 PONV 的推荐措施包括麻醉诱导和维持使用丙泊酚, 避免使用挥发性麻醉药, 术中术后阿片类药物用量最小化及避免液体过负荷等。

2. 感染的预防和治疗: 肝切除术后常见感染部位为腹腔和肺部。腹腔感染诱因多为: (1) 手术区域积液; (2) 肝断面发生胆汁漏; (3) 肠道菌群移位。肺部感染多因患者卧床, 术后疼痛导致呼吸动度减小、咳嗽排痰无力造成。

肝切除术后感染性并发症的风险与患者的原发疾病、术前全身及肝功能状态、手术范围和术中失血等因素密切相关。术前控制潜在的感染病灶, 维护肝脏功能, 术中精细操作, 避免过度失血是预防术后感染的重要措施。对于合并肝硬化以及术中反复、长时间肝血流阻断的患者, 应该注重防治肠道菌群移位导致的内毒素血症。对于术前合并局部化脓性感染的患者, 在术前控制感染的同时应尽可能在术前获得细菌学和药物敏感试验结果, 以便正确指导术后用药。对于合并大量腹腔积液的患者, 首先应通过综合措施改善肝功能, 纠正低蛋白血症, 同时加强腹腔积液的细菌学监测, 如果发现合并细菌感染, 应及时选择敏感的抗生素治疗。另一方面, 应该通过加强胃肠道的管理, 控制肠道菌群移位和内毒素血症。肝切除术后胆漏容易并发感染, 应高度重视。肝切除术后胆漏的诊断标准为术后第 3 天或以后出现腹腔引流液或腹腔内液体中胆红素增高 (积液或引流液中胆红素大于同时检测的血清胆红素的 3 倍以上)。对于合并感染的胆漏应该遵循以下原则进行抗菌治疗: (1) 均应进行胆汁或引流液培养, 必要时需要进行血液培养; (2) 有化脓性感染证据的患

者均应立即使用抗菌药物;(3)开始可进行经验性治疗,以后应根据药物敏感试验结果选择合适的抗菌药物;(4)中度、重度感染者抗菌治疗应至少持续 5~7 d,之后根据症状、体征、体温、白细胞、C-反应蛋白和降钙素原来确定停抗菌治疗的时间。

对明确发生感染的患者,应首先根据院内感染流行病学调查结果选择覆盖最常见病原菌的抗生素行经验性抗感染治疗,同时尽可能全面留取体液、组织、体内植入材料行病原学检查,明确病原菌,并筛选出最合适的抗生素。

3. 深静脉血栓的预防:肝脏恶性肿瘤手术增加了深静脉血栓形成和肺动脉栓塞发生的风险。预防性抗凝是降低深静脉血栓发生率的有效手段。预防性抗凝措施包括基础预防即早期活动,机械预防常用措施为间歇性空气加压(intermittent pneumatic compression, IPC),药物预防的用药主要有普通肝素、低分子肝素、阿司匹林等。肝切除术后采用药物预防性抗血栓治疗的主要障碍为术后出血。回顾性研究显示,采用药物预防性抗血栓治疗并未增加术后出血^[60]。目前,肝切除手术实施 ERAS 是否采用预防性抗血栓治疗尚有争议。建议术前 2~12 h 使用低分子肝素,并在术后持续使用低分子肝素可降低静脉血栓形成风险,IPC 和弹力袜也可预防血栓形成。

4. 术后低蛋白血症的治疗:在我国,肝切除术的主要适应证为原发性肝癌,患者大多伴有肝硬化,肝功能较差。当施行部分肝脏切除手术时,尤其对已有肝功能损害的患者来说,可能严重影响血清白蛋白的合成,导致术后严重的低蛋白血症并诱发一系列严重的并发症。外源性补充人血白蛋白是公认的纠正肝切除围手术期低蛋白血症的有效方法。有学者认为,合并肝硬化患者肝切除术后使用等渗性白蛋白制剂,可有效稳定患者血液循环、保障器官有效灌注,达到更好的治疗效果^[61]。

七、肝癌 ERAS 理念

ERAS 以循证医学证据为基础,通过外科、麻醉、护理、营养等多科室协作,对围手术期处理的临床路径予以优化,从而缓解患者围手术期的应激反应,减少术后并发症,缩短住院时间,促进患者康复。这一优化的临床路径贯穿于住院前、手术前、手术中、手术后、出院后的完整诊疗过程,包括但不限于术前禁食不超过 6 h,无需肠道准备,术中控制性低中心静脉压,减少使用阿片类药物,早期进食,早期拔除引流管,早期下床活动等,其核心是强调以服务

患者为中心的诊疗理念。有研究显示,ERAS 相关路径的实施,有助于提高患者围术期的安全性和满意度,术后住院时间可缩短约 30%,从而减少医疗支出,并不增加术后并发症的发生率和再住院率^[62]。

八、出院标准

设定合理的出院标准并严格执行是 ERAS 实践的重要一环。

1. 一般情况:患者生活基本自理,正常进食,排气、排便正常,精神尚可。

2. 症状:无发热,口服非甾体抗炎药可缓解疼痛,切口愈合良好、无感染,不必等待拆线。

3. 实验室指标:白细胞计数正常,转氨酶、血清总胆红素基本正常。对于出院时肝功能尚未完全恢复正常的患者,可于出院后继续口服抗炎保肝药物。

九、术后辅助治疗

肝癌切除术后 5 年肿瘤复发转移率高达 40%~70%,这与术前可能已存在微小播散灶或多中心发生有关^[2],故所有患者术后需要接受密切随访。术后复发模式分为早期复发和晚期复发。术后 2 年之内的复发属于早期复发,其高危因素有 MVI、非解剖性肝切除、肿瘤较大(长径>5 cm)、残余微小病灶以及血清 AFP>32 ng/ml 等。术后 2 年之后的复发为晚期复发,其高危因素有慢性病毒性活动性肝炎、肝硬化进展以及多发性瘤灶等。目前,尚无全球公认的肝癌术后辅助治疗方案。对于具有高危复发因素的患者,临床上给予高度重视,往往积极采取干预措施,以期阻止或者推迟复发,包括抗病毒药物、肝动脉介入治疗、含奥沙利铂的系统化疗、分子靶向治疗药物以及中医药治疗等,可能有一定的疗效,但是除了抗病毒药物治疗之外,其他治疗尚缺乏强有力的循证医学证据支持。因此,仍然提倡多学科合作和个体化的综合治疗,基于遗传信息的精准肿瘤学治疗是未来的发展方向。

1. 抗病毒治疗:合并有 HBV 感染,特别是病毒复制活跃的肝癌患者,口服核苷(酸)类似物抗病毒治疗应贯穿治疗全过程。抗 HBV 治疗不仅能够控制 HBV 复制和 HBV 相关的肝损伤,还有助于降低术后肿瘤复发率^[14,63]。宜选择强效低耐药的药物,如恩替卡韦、替诺福韦酯或丙酚替诺福韦。对于 HCV 相关肝癌,只要有 HCV-RNA 阳性,建议应行 DAAs 或聚乙二醇干扰素 α 联合利巴韦林抗病毒治疗^[64]。

2. 射频消融:对多发性肝癌患者,肝切除术中

可同期对肝切除范围外的瘤灶进行射频消融,可以获得较满意的病灶固化和消融疗效。射频消融在肝切除术中的辅助性应用包括:(1)当肝癌体积较大或者肿瘤位于被膜下容易破裂出血时,先行肝癌主灶的预消融再行肝切除,可有效预防肿瘤破裂,还能最大程度缩小肿瘤体积,有利于肝切除术的安全进行^[65]。(2)对围手术期发生破裂的肝癌行射频消融,可获得有效的止血效果^[66]。(3)在肝癌切除术中,利用射频电极对肝脏断面细小血管进行快速、有效止血,可降低术中出血量,提高手术安全性,并降低术后并发症发生率^[67]。(4)切除肝脏肿瘤后,对安全切缘<1 cm 的区域可进行射频消融,有利于获得足够的安全切缘。

3. TACE:TACE 是肝癌术后可选的辅助治疗方法,但其效果仍存在争议。国内有研究显示,术后预防性 TACE 对早期原发性肝癌患者的复发率和总生存率无显著改善,且可能增加无 MVI 患者的复发风险^[68]。其他研究显示,与单纯手术相比,术后辅助 TACE 能使肝癌伴 PVTT 患者和肝癌伴肝静脉癌栓患者获益,而下腔静脉癌栓患者无明显获益^[69]。另外,对于具有高危复发风险的患者,随机对照研究证实,术后 TACE 治疗具有减少复发、延长生存时间的效果^[70-71]。由此可见,单纯 TACE 作为肝癌辅助治疗存在一定局限性,选择合适的患者或者联合治疗方式可能是影响 TACE 辅助治疗结果的重要因素。

4. 放疗:调强放疗技术(intensity modulated radiation therapy, IMRT)较既往的常规放疗技术显著提高局部肿瘤放疗剂量的同时,可以保护更多正常肝组织。随着 IMRT 在临床的广泛应用,肝癌术后放疗开始发挥重要作用。多项临床研究显示,肝癌患者接受宽切缘切除的预后显著优于窄切缘患者,而解剖性切除优于非解剖性切除,手术将尽可能实现宽切缘和解剖性切除^[72-76]。但一方面,由于肝癌患者多合并肝硬化,部分肿瘤位置采用解剖性切除时剩余肝体积不足,患者无法耐受解剖性肝切除;另一方面,部分肿瘤贴临或包绕大血管,手术无法实现宽切缘切除,这些非解剖性肝切除和窄切缘手术患者,尤其是手术切缘<1 cm 甚至切缘阳性的患者,局部复发风险显著升高,此外,MVI 阳性患者也将增加局部复发风险^[72-76]。在此情况下,术后放疗成为一个重要的降低局部复发风险的治疗手段。回顾性研究和前瞻性 II 期临床研究显示,对于手术切缘<1 cm 的窄切缘患者,窄切缘术后放疗较窄切缘单纯手术显著降低了局部复发率,而同时也降低肝内转

移率和肝外转移率,提高 OS 和 DFS,达到了与宽切缘相当的控制率和生存率,术后放疗患者未出现放射性肝病,耐受性好^[72-74]。同时,肝癌术后 MVI 阳性患者术后放疗较术后 TACE 和术后保守治疗,显著提高中位无复发生存时间(relapse-free survival, RFS)和中位 OS,尤其对于 MVI 阳性同时伴有切缘<1 cm 者受益最显著;对于术后切缘<1 cm,尤其术后零切缘患者,推荐行基于 IMRT 为基础的术后放疗^[72-76]。

5. 系统治疗:系统治疗在晚期肝癌已取得突破进展。除索拉非尼外,仑伐替尼、瑞戈非尼、阿帕替尼、卡瑞利珠单抗及阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗相继获批用于晚期肝癌的治疗(表 3)。

表 3 晚期肝癌一线和二线治疗药物推荐

治疗线数	I 级推荐	II 级及以上推荐
一线药物 推荐	索拉非尼	仑伐替尼联合帕博利珠单抗
	仑伐替尼	仑伐替尼联合纳武利尤单抗
	阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗	阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗
	多纳非尼	亚砷酸注射液
	奥沙利铂为主的系统化疗	索拉非尼联合奥沙利铂为主的系统化疗;卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂为主的系统化疗
二线药物 推荐	瑞戈非尼	雷莫芦单抗
	阿帕替尼	卡博替尼
	纳武利尤单抗	纳武利尤单抗联合伊匹木单抗
	帕博利珠单抗	卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼
	卡瑞利珠单抗	卡瑞利珠单抗联合 FOLFOX4

注:FOLFOX4:奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶

我国原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)^[2]、美国肝病研究协会肝癌指南^[77]和欧洲肝脏研究协会肝癌指南^[78]均无推荐的辅助治疗方案。

虽然全球性大规模 III 期随机对照试验(NCT00692770)结果显示,对于已接受肝切除术和消融术的肝癌患者,索拉非尼辅助治疗并不能带来生存获益^[79],但是小型临床研究显示,对于复发高危患者,术后应用索拉非尼治疗可减少肿瘤复发,并延长生存时间^[80-82]。国内研究显示,阿帕替尼术后辅助治疗合并 PVTT 的肝癌患者中位 RFS 为 7.6 个月,长于既往研究报道的 4.1 个月,提示阿帕替尼有延迟合并 PVTT 肝癌患者的术后复发时间、延长生存的趋势^[83]。2020 年 ASCO 年会上公布的 LANCE 研究中期数据显示,TACE 联合仑伐替尼用于高复发风险 HCC 患者术后辅助治疗相比单纯 TACE,可显著延长患者的中位 DFS(分别为 12.0 和 8.0 个月,HR 为 0.5,P=0.035 9),降低了 50%的术后复发风

险^[84]。2020 年 ASCO 年会上,有学者报道了纳武利尤单抗单药对比纳武利尤单抗联合伊匹木单抗,用于可切除 HCC 术前新辅助治疗和术后辅助治疗的Ⅱ期临床研究结果,联合用药组达到了安全性的主要终点,病理缓解率达到 40%^[85]。2021 年美国肿瘤学会胃肠道肿瘤研讨会上,有学者报道了卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼,用于高复发风险肝癌患者根治性切除术后辅助治疗的多中心随机对照Ⅱ期研究的初步结果,卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组患者的中位 RFS 未达到,对照组(肝动脉灌注化疗治疗)患者的中位 RFS 为 10.5 个月(*HR* 为 0.38)^[86]。目前,帕博利珠单抗对比安慰剂用于 HCC 术后或局部消融治疗后,获得影像学完全缓解者辅助治疗的Ⅲ期 KEYNOTE-937 研究(NCT03867084)正在进行中;阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗治疗可手术切除肝癌的研究也正在进行中,分别针对肝癌根治术后或消融术后伴高复发风险人群的辅助治疗(NCT04639180)和可切除围手术期的肝癌治疗(NCT04521153),更多免疫检查点抑制剂(阿替利珠单抗、纳武利尤单抗、度伐利尤单抗和特瑞普利单抗等)单药或联合抗血管生成药物(贝伐珠单抗、仑伐替尼等)术后辅助治疗高危复发肝癌或围手术期肝癌的研究正在开展(表 4),这些研究将为 HCC 围手术期治疗提供更丰富的循证医学证据。

6. 中药治疗:中医中药治疗能够改善患者的临床症状,提高机体的抵抗力和患者的生活质量。一项随机、对照、全国多中心的临床研究结果显示,对于 BCLC 分期为 A 期和 B 期的肝癌患者,在根治性切除术后服用现代中药制剂槐耳颗粒,可使 RFS 明显延长,肝外复发率明显降低^[87]。

十、随访计划
应加强患者出院后的随访,建立明确的再入院绿色通道。在患者出院后 24~48 h 内应常规进行电话随访及指导,术后 7~10 d 应至门诊进行回访,进行切口拆线、告知病理检查结果和讨论进一步的抗肿瘤治疗等。一般而言,ERAS 的临床随访至少应

持续到术后 30 d。
十一、结语
肝癌围手术期管理各环节需要各学科医师通力合作,从术前评估、术中和术后营养支持、术后治疗,ERAS 理念贯穿始终。同时,随着数字医学信息技术及应用技术科学的快速发展,肝癌的外科治疗更加精细、规范。随着基因组和蛋白组学在其他肿瘤领域的应用,生物信息对围手术期肝癌疗效的预测和系统治疗的选择提供可参考的依据。未来临床实践中将积累更多的循证依据来评价和优化肝癌肝切除围手术期的管理。

专家组组长 吴健雄(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肝胆外科)
执笔专家 许建萍(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、荣维淇(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肝胆外科)、王黎明(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肝胆外科)
专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序) 车旭(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院肝胆外科)、陈波(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院放射治疗科)、陈剑(北京医院肝胆胰外科)、陈莲珍(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药剂科)、戴朝六(中国医科大学附属盛京医院肝胆脾外科)、邓和军(重庆大学附属肿瘤医院肝胆胰肿瘤科)、高杰(北京大学人民医院肝胆外科)、韩风(河南省肿瘤医院肝胆胰外科)、郝纯毅(北京大学肿瘤医院肝胆胰外科)、胡凯文(北京中医药大学东方医院肿瘤科)、胡明根(解放军总医院第一医学中心肝胆胰外科)、华向东(辽宁省肿瘤医院肝胆胰外科)、荚卫东(安徽省立医院普外科)、金晶(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院放射治疗科)、郎韧(首都医科大学附属朝阳医院肝胆外科)、李娟(首都医科大学附属北京佑安医院重症肝病科)、梁鲁(内蒙古包头中心医院普外科)、梁萍(解放军总医院第一医学中心介入超声科)、刘付宝(安徽医科大学第一附属医院肝胆胰外科)、刘吉奎(北京大学深圳医院肝胆胰外科)、刘荣(解放军总医院第一医学中心肝胆胰外科)、毛一雷(北京协和医院肝脏外科)、孟庆华(首都医科大学附属北京佑安医院重症肝病科、肿瘤内科)、牛丽娟(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院超声科)、彭涛(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院输血科)、祁付珍(南京医科大学附属淮安第一医院肝胆胰外科)、邱宝安(解放军第六医学中心肝胆外科)、任骅(中国医学科学院肿瘤医院

表 4 肝癌术后辅助治疗在研项目

研究简称	研究方案	对照组	NCT 登记号
IMbrave 050 研究	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗	定期监测	NCT04102098
EMERALD-2 研究	度伐利尤单抗;度伐利尤单抗+贝伐珠单抗	安慰剂	NCT03847428
-	卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	定期监测	NCT04639180
Checkmate 9DX 研究	纳武利尤单抗	安慰剂	NCT03383458
KEYNOTE 937 研究	帕博利珠单抗	安慰剂	NCT03867084
-	特瑞普利单抗	安慰剂	NCT03859128

注:-为无此项

QZxvdWKWZXJzaW9uLQo?

深圳医院放射治疗科)、荣维淇(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肝胆外科)、石素胜(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院病理科)、史颖弘(复旦大学附属中山医院肝胆外科)、宋京海(北京医院肝胆外科)、宋天强(天津医科大学肿瘤医院肝胆外科)、宋岩(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、孙惠川(复旦大学附属中山医院肝胆外科)、王黎明(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肝胆外科)、王宏光(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肝胆外科)、王维虎(北京大学肿瘤医院放射治疗科)、王震侠(内蒙古医科大学附属医院肝胆胰脾外科)、韦军民(北京医院普外科)、卫立辛(上海东方肝胆专科医院肿瘤免疫与基因治疗中心)、吴凡(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肝胆外科)、吴健雄(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肝胆外科)、吴宏亮(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院麻醉科)、吴问汉(北京大学第一医院普通外科)、许建萍(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、杨定华(南方医科大学南方医院肝胆外科)、杨尹默(北京大学第一医院普外科)、杨志英(中日友好医院肝胆胰外科)、叶枫(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院影像诊断科)、于红卫(首都医科大学附属北京佑安医院重症肝病科)、曾辉英(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院介入治疗科)、曾文龙(福建龙岩市肿瘤医院肝胆外科)、张洪义(首都医科大学附属北京天坛医院普外科)、张克明(北京大学国际医院肝胆外科)、赵海平(内蒙古医科大学附属医院肝胆胰脾外科)、赵海涛(北京协和医院肝脏外科)、郑虹(天津市第一中心医院移植外科)、郑建伟(首都医科大学附属北京天坛医院普外科)、智绪亭(山东大学齐鲁医院肝胆外科)、周爱萍(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、周乐杜(中南大学湘雅医院肝脏外科)、周伟平(上海东方肝胆专科医院肝胆外科)、邹亮(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院麻醉科)、朱继业(北京大学人民医院肝胆外科)、朱巍(内蒙古包头中心医院肿瘤科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Hughes MJ, McNally S, Wigmore SJ. Enhanced recovery following liver surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. HEPB (Oxford), 2014, 16(8):699-706. DOI:10.1111/hpb.12245.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(2):121-138. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.02.01. Department of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Standardization for diagnosis and treatment of primary hepatic carcinoma (2019 edition)[J]. Chin J Pract Surg, 2020, 40(2):121-138. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.02.01.
- [3] Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg, 2006, 243(3):321-328. DOI:10.1097/01.sla.0000201480.65519.b8.
- [4] Mohkam K, Dumont PN, Manichon AF, et al. No-touch multipolar radiofrequency ablation vs. surgical resection for solitary hepatocellular carcinoma ranging from 2 to 5 cm[J]. J Hepatol, 2018, 68(6):1172-1180. DOI:10.1016/j.jhep.2018.01.014.
- [5] Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, et al. Surgical resection versus radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm in a propensity score model[J]. Ann Surg, 2016, 263(3):538-545. DOI:10.1097/SLA.0000000000001178.
- [6] Feng K, Yan J, Li XW, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2012, 57(4):794-802. DOI:10.1016/j.jhep.2012.05.007.
- [7] Xu QH, Kobayashi S, Ye X, et al. Comparison of hepatic resection and radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 16, 103 patients[J]. Sci Rep, 2014, 4:7252. DOI:10.1038/srep07252.
- [8] Yin L, Li H, Li AJ, et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: a RCT[J]. J Hepatol, 2014, 61(1):82-88. DOI:10.1016/j.jhep.2014.03.012.
- [9] Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC east-west study group[J]. Ann Surg, 2013, 257(5):929-937. DOI:10.1097/SLA.0b013e31828329b8.
- [10] Wang K, Guo WX, Chen MS, et al. Multimodality treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a large-scale, multicenter, propensity matching score analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(11):e3015. DOI:10.1097/MD.0000000000003015.
- [11] Li XL, Zhu XD, Cai H, et al. Postoperative alpha-fetoprotein response predicts tumor recurrence and survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis[J]. Surgery, 2019, 165(6):1161-1167. DOI:10.1016/j.surg.2019.01.009.
- [12] Tang ZY, Uy YQ, Zhou XD, et al. Cytoreduction and sequential resection for surgically verified unresectable hepatocellular carcinoma: evaluation with analysis of 72 patients[J]. World J Surg, 1995, 19(6):784-789. DOI:10.1007/BF00299771.
- [13] Yin J, Li N, Han Y, et al. Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-stage longitudinal clinical study[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(29):3647-3655. DOI:10.1200/JCO.2012.48.5896.
- [14] Huang G, Lau WY, Wang ZG, et al. Antiviral therapy improves postoperative survival in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial[J]. Ann Surg, 2015, 261(1):56-66. DOI:10.1097/SLA.0000000000000858.
- [15] Abbass MA, Slezak JM, DiFronzo LA. Predictors of early postoperative outcomes in 375 consecutive hepatectomies: a single-institution experience[J]. Am Surg, 2013, 79(10):961-967.
- [16] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)恶性肿瘤患者营养治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2019. Guideline Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese society of clinical oncology (CSCO) nutrition in cancer patients (2019)[M]. Beijing:People's Medical Publishing House, 2019.
- [17] Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials[J]. Clin Nutr, 2003, 22(3):321-336. DOI:10.1016/s0261-5614(02)00214-5.
- [18] Goodenough CJ, Liang MK, Nguyen MT, et al. Preoperative

- glycosylated hemoglobin and postoperative glucose together predict major complications after abdominal surgery[J]. J Am Coll Surg, 2015, 221(4):854-861.e1. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2015.07.013.
- [19] 肝细胞癌抗病毒治疗专家组. HBV/HCV 相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(5):321-326. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.05.001. Expert Panel of Antiviral Therapy for Hepatocellular Carcinoma. Expert consensus on antiviral therapy to treat hepatitis B/C virus-related hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Hepatol, 2014, 22(5):321-326. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.05.001.
- [20] Shen SL, Fu SJ, Chen B, et al. Preoperative aspartate aminotransferase to platelet ratio is an independent prognostic factor for hepatitis B-induced hepatocellular carcinoma after hepatic resection[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(12):3802-3809. DOI:10.1245/s10434-014-3771-x.
- [21] Duan YF, Li XD, Sun DL, et al. A preliminary study on surgery for hepatocellular carcinoma patients with portal hypertension[J]. Am J Surg, 2015, 210(1):129-133. DOI:10.1016/j.amjsurg.2014.08.022.
- [22] 中华医学会外科学分会, 中华医学会麻醉学分会. 加速康复外科中国专家共识暨路径管理指南(2018):肝胆手术部分[J]. 中华麻醉学杂志, 2018, 38(1):13-18. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2018.01.003. Chinese Society of Surgery, Chinese Society of Anesthesiology. Consensus on ERAS and guidelines for pathway management in China (2018): Hepatobiliary surgery part[J]. Chin J of Anesthesiol, 2018, 38(1):13-18. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2018.01.003.
- [23] Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, et al. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection[J]. Ann Surg, 2006, 243(3):373-379. DOI:10.1097/01.sla.0000201483.95911.08.
- [24] Ross SW, Seshadri R, Walters AL, et al. Mortality in hepatectomy: model for end-stage liver disease as a predictor of death using the national surgical quality improvement program database[J]. Surgery, 2016, 159(3):777-792. DOI:10.1016/j.surg.2015.08.021.
- [25] Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, et al. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation[J]. N Engl J Med, 2007, 356(15):1545-1559. DOI:10.1056/NEJMr065156.
- [26] 何鹏, 仇毓东, 丁义涛, 等. 脉动色素浓度测定法行 ICG 清除试验检测肝储备功能的准确性评价[J]. 中华肝胆外科杂志, 2007, 13(9):588-590. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2007.09.004. He P, Qiu YD, Ding YT, et al. Accuracy of ICG clearance test for hepatic reserve function by pulse dye densitometry[J]. Chin J Hepatobiliary Surg, 2007, 13(9):588-590. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2007.09.004.
- [27] 董家鸿, 郑树森, 陈孝平, 等. 肝切除术术前肝储备功能评估的专家共识(2011 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2011, 10(1):20-25. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2011.01.006. Dong JH, Zheng SS, Chen XP, et al. Consensus on evaluation of hepatic functional reserve before hepatectomy(2011 Edition)[J]. Chin J of Dig Surg, 2011, 10(1):20-25. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2011.01.006.
- [28] 中华医学会数字医学分会, 中国医师协会肝癌专业委员会, 中国医师协会精准医学专业委员会, 等. 原发性肝癌三维可视化技术操作及诊疗规范(2020 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(9):991-1011. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.09.02. Chinese Society of Digital Medicine, Chinese Medical Association, Liver Cancer Committee of Chinese Medical Doctor Association, et al. Specification for technical operation and clinical application of three-dimensional visualization technology for primary liver cancer (2020 edition)[J]. Chin J Pract Surg, 2020, 40(9):991-1011. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.09.02.
- [29] Lin ST, Ye F, Rong WQ, et al. Nomogram to assist in surgical plan for hepatocellular carcinoma: a prediction model for microvascular invasion[J]. J Gastrointest Surg, 2019, 23(12):2372-2382. DOI:10.1007/s11605-019-04140-0.
- [30] 白雪莉, 李国刚, 梁廷波. 术后加速康复理念在肝胆胰外科手术应用现状及策略[J]. 中国实用外科杂志, 2015(4):360-363. DOI:10.7504/cjps.Issn1005-2208.2015.04.05. Bai XL, Li GG, Liang TB. Implementation of enhanced recovery protocols after hepatobiliary and pancreatic surgery[J]. Chin J Pract Surg, 2015(4):360-363. DOI:10.7504/cjps.Issn1005-2208.2015.04.05.
- [31] 中华医学会感染病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(2):94-103. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.02.006. Chinese Society of Infectious Diseases Chinese Medical Association, Expert Committee for Prevention and Management of Liver Inflammation. Consensus statement by the expert committee for prevention and management of liver inflammation in China[J]. Chin J Hepatol, 2014, 22(2):94-103. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.02.006.
- [32] 陈颖君, 范英华, 乔羽, 等. 肝癌患者肝切除前后口服肠内营养混悬液的效果观察[J]. 中华护理杂志, 2012(5):399-401. Chen YJ, Fan YH, Qiao Y, et al. Effects of perioperative oral enteral nutrition therapy in liver cancer patients[J]. Chin J Nurs, 2012(5):399-401.
- [33] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015. Revisions working group of Principles of Clinical Use of Antibiotics. Guiding Principles of Clinical Use of Antibiotics (2015 Edition)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015.
- [34] Cammu G, Bossuyt G, De Baerdemaeker L, et al. Dose requirements and recovery profile of an infusion of cisatracurium during liver transplantation[J]. J Clin Anesth, 2002, 14(2):135-139. DOI:10.1016/s0952-8180(01)00370-1.
- [35] 陈荣珠, 王桂红, 蒺卫东, 等. 综合保温措施在肝癌手术患者快速康复外科中的应用[J]. 实用肝脏病杂志, 2014, (4):384-387. DOI:10.3969/j.issn.1672-5069.2014.04.013. Chen RZ, Wang GH, Jia WD, et al. Application of comprehensive insulation measures under fast-track surgery in patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Pract Hepatol, 2014, (4):384-387. DOI:10.3969/j.issn.1672-5069.2014.04.013.
- [36] Koch M, Garden OJ, Padbury R, et al. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the international study group of liver surgery[J]. Surgery, 2011, 149(5):680-688. DOI:10.1016/j.surg.2010.12.002.
- [37] Jiang HT, Cao JY. Impact of laparoscopic versus open hepatectomy on perioperative clinical outcomes of patients with primary hepatic carcinoma[J]. Chin Med Sci J, 2015, 30(2):80-83. DOI:10.1016/s1001-9294(15)30016-x.
- [38] Slakey DP, Simms E, Drew B, et al. Complications of liver resection: laparoscopic versus open procedures[J]. JSLS, 2013, 17(1):46-55. DOI:10.4293/108680812X13517013317716.
- [39] Wu XQ, Huang ZJ, Lau WY, et al. Perioperative and long-term outcomes of laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma with well-preserved liver function and cirrhotic background: a propensity score matching study[J]. Surg Endosc, 2019, 33(1):206-215. DOI:10.1007/s00464-018-6296-8.
- [40] Melloul E, Hubner M, Scott M, et al. Guidelines for perioperative care for liver surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS) society recommendations[J]. World J Surg, 2016, 40(10):2425-2440. DOI:10.1007/s00268-016-3700-1.
- [41] Coelho FF, Kruger JA, Fonseca GM, et al. Laparoscopic liver resection: experience based guidelines[J]. World J Gastrointest

- Surg, 2016, 8(1):5-26. DOI:10.4240/wjgs.v8.i1.5.
- [42] Tsung A, Geller DA, Sukato DC, et al. Robotic versus laparoscopic hepatectomy: a matched comparison[J]. Ann Surg, 2014, 259(3):549-555. DOI:10.1097/SLA.0000000000000250.
- [43] Wong-Lun-Hing EM, van Woerden V, Lodewick TM, et al. Abandoning prophylactic abdominal drainage after hepatic surgery: 10 years of no-drain policy in an enhanced recovery after surgery environment[J]. Dig Surg, 2017, 34(5):411-420. DOI:10.1159/000455246.
- [44] Kyoden Y, Imamura H, Sano K, et al. Value of prophylactic abdominal drainage in 1269 consecutive cases of elective liver resection[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2010, 17(2):186-192. DOI:10.1007/s00534-009-0161-z.
- [45] Fisher WE, Hodges SE, Silberfein EJ, et al. Pancreatic resection without routine intraperitoneal drainage[J]. HPB (Oxford), 2011, 13(7):503-510. DOI:10.1111/j.1477-2574.2011.00331.x.
- [46] American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American society of anesthesiologists task force on acute pain management[J]. Anesthesiology, 2012, 116(2):248-273. DOI:10.1097/ALN.0b013e31823c1030.
- [47] Nathan N. Management of postoperative nausea and vomiting; the 4th consensus guidelines[J]. Anesth Analg, 2020, 131(2):410. DOI:10.1213/ANE.0000000000004996.
- [48] Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting[J]. Anesth Analg, 2014, 118(1):85-113. DOI:10.1213/ANE.0000000000000002.
- [49] Gan TJ, Belani KG, Bergese S, et al. Fourth consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting[J]. Anesth Analg, 2020, 131(2):411-448. DOI:10.1213/ANE.0000000000004833.
- [50] 骆鹏飞, 英卫东, 许戈良, 等. 加速康复外科理念在原发性肝癌患者肝切除围手术期中的应用[J]. 中华普通外科杂志, 2015, 30(11):862-865. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2015.11.007.
- Luo PF, Jia WD, Xu GL, et al. Clinical pathway of enhanced recovery after surgery in patients undergoing hepatectomy for primary liver cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 30(11):862-865. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2015.11.007.
- [51] Awad S, Constantin-Teodosiu D, Constantin D, et al. Cellular mechanisms underlying the protective effects of preoperative feeding: a randomized study investigating muscle and liver glycogen content, mitochondrial function, gene and protein expression[J]. Ann Surg, 2010, 252(2):247-253. DOI:10.1097/SLA.0b013e3181e8f6e6.
- [52] 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会. 精准肝切除术专家共识[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(9):883-893. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.09.001.
- Chinese Research Hospital Association, Society for Hepatopancreatobiliary Surgery. Expert consensus on precision liver resection[J]. Chin J Dig Surg, 2017, 16(9):883-893. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.09.001.
- [53] 英卫东, 陈浩. 肝细胞肝癌精准外科诊治[J]. 外科理论与实践, 2020, 25(1):15-19. DOI:10.16139/j.1007-9610.2020.01.004.
- Jia WD, Chen H. Precision surgical diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. J Surg Concepts Pract, 2020, 25(1):15-19. DOI:10.16139/j.1007-9610.2020.01.004.
- [54] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会. 终末期肝病临床营养指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(5):330-342. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.05.003.
- Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Clinical guidelines on nutrition in end-stage liver disease[J]. Chin J Hepatol, 2019, 27(5):330-342. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.05.003.
- [55] Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease[J]. Clin Nutr, 2019, 38(2):485-521. DOI:10.1016/j.clnu.2018.12.022.
- [56] 中华医学会外科学分会. 外科病人围手术期液体治疗专家共识(2015)[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(9):960-966. DOI:10.7504/cjps.Issn1005-2208.2015.09.14.
- Society for Surgery, Chinese Medical Association. Expert consensus on perioperative fluid therapy for surgical patients (2015)[J]. Chin J Pract Surg, 2015, 35(9):960-966. DOI:10.7504/cjps.Issn1005-2208.2015.09.14.
- [57] Chen XP, Wu ZD, Huang ZY, et al. Use of hepatectomy and splenectomy to treat hepatocellular carcinoma with cirrhotic hypersplenism[J]. Br J Surg, 2005, 92(3):334-339. DOI:10.1002/bjs.4776.
- [58] 毛青. 肝硬化顽固性腹腔积液的内科治疗[J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30(11):976-978.
- Mao Q. Medical therapy for refractory ascites of cirrhosis[J]. Chin J Pract Intern Med, 2010, 30(11):976-978.
- [59] Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the international study group of liver surgery (ISGLS)[J]. Surgery, 2011, 149(5):713-724. DOI:10.1016/j.surg.2010.10.001.
- [60] 中华医学会外科学分会肝脏外科学组. 肝切除术围手术期管理专家共识[J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(5):525-530. DOI:10.19538/j.cjps.Issn1005-2208.2017.05.17.
- Section of Liver Surgery, Branch of Surgery, Chinese Medical Association. Expert consensus on perioperative management of hepatectomy[J]. Chin J Pract Surg, 2017, 37(5):525-530. DOI:10.19538/j.cjps.Issn1005-2208.2017.05.17.
- [61] 毛一雷, 桑新亭, 杨志英, 等. 肝脏手术后病人白蛋白临床应用研究[J]. 中国实用外科杂志, 2007, 27(8):616-618. DOI:10.3321/j.issn.1005-2208.2007.08.013.
- Mao YL, Sang XT, Yang ZY, et al. Clinical application of albumin administration in patients following liver surgery[J]. Chin J Pract Surg, 2007, 27(8):616-618. DOI:10.3321/j.issn.1005-2208.2007.08.013.
- [62] Zheng Y, Wang L, Wu F, et al. Enhanced recovery after surgery strategy for cirrhosis patients undergoing hepatectomy: experience in a single research center[J]. Ann Surg Treat Res, 2020, 98(5):224-234. DOI:10.4174/ast.2020.98.5.224.
- [63] Yin JH, Li N, Han YF, et al. Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-stage longitudinal clinical study[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(29):3647-3655. DOI:10.1200/JCO.2012.48.5896.
- [64] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018[J]. J Hepatol, 2018, 69(2):461-511. DOI:10.1016/j.jhep.2018.03.026.
- [65] 国土刚, 宁纯民, 李敖雷, 等. 射频消融在腹腔镜解剖性半肝切除术中的辅助性应用策略[J]. 中华肝胆外科杂志, 2020, 26(6):412-416. DOI:10.3760/cma.j.cn113884-20200309-00125.
- Guo SG, Ning CM, Li AL, et al. The auxiliary application strategy of radiofrequency ablation in laparoscopic anatomical hemihepatectomy[J]. Chin J Hepatobiliary Surg, 2020, 26(6):412-416. DOI:10.3760/cma.j.cn113884-20200309-00125.
- [66] 许力, 高君, 柯山, 等. 早期腹腔镜下射频消融治疗肝细胞癌自发性破裂出血[J]. 国际外科学杂志, 2018, 45(12):811-815. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2018.12.005.
- Xu L, Gao J, Ke S, et al. Early laparoscopic radiofrequency ablation for spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma[J]. Int J Surg, 2018, 45(12):811-815. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2018.12.005.

- [67] 孙文兵. 射频消融治疗肝癌三十年:学术地位困境与展望[J]. 中华肝胆外科杂志, 2020, 26(6):401-405. DOI:10.3760/cma.j.cn113884-20200109-00017.
- Sun WB. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma for 30 years; the plight of academic status and the prospect[J]. J Hepatobiliary Surg, 2020, 26(6):401-405. DOI:10.3760/cma.j.cn113884-20200109-00017.
- [68] Liu S, Guo L, Li H, et al. Postoperative adjuvant trans-arterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(7):2098-2104. DOI:10.1245/s10434-018-6438-1.
- [69] Zhang XP, Liu YC, Chen ZH, et al. Postoperative adjuvant transarterial chemoembolization improves outcomes of hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein invasion: a propensity score matching analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(5):1465-1473. DOI:10.1245/s10434-019-07223-z.
- [70] Wang Z, Ren Z, Chen Y, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization for HBV-related hepatocellular carcinoma after resection: a randomized controlled study[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(9):2074-2081. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-2899.
- [71] Wei W, Jian PE, Li SH, et al. Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization after curative resection for hepatocellular carcinoma patients with solitary tumor and microvascular invasion: a randomized clinical trial of efficacy and safety[J]. Cancer Commun (Lond), 2018, 38(1):61. DOI:10.1186/s40880-018-0331-y.
- [72] Wang LM, Chen B, Li Z, et al. Optimal postoperative adjuvant treatment strategy for HBV-related hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: a propensity score analysis[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12:1237-1247. DOI:10.2147/OTT.S179247.
- [73] Wang LM, Wang WH, Yao XS, et al. Postoperative adjuvant radiotherapy is associated with improved survival in hepatocellular carcinoma with microvascular invasion[J]. Oncotarget, 2017, 8(45):79971-79981. DOI:10.18632/oncotarget.20402.
- [74] Wang LM, Wang WH, Rong WQ, et al. Postoperative adjuvant treatment strategy for hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: a non-randomized interventional clinical study[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1):614. DOI:10.1186/s12885-020-07087-7.
- [75] Klein J, Dawson LA. Hepatocellular carcinoma radiation therapy: review of evidence and future opportunities[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 87(1):22-32. DOI:10.1016/j.ijrobp.2012.08.043.
- [76] Wang WH, Wang Z, Wu JX, et al. Survival benefit with IMRT following narrow-margin hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma close to major vessels[J]. Liver Int, 2015, 35(12):2603-2610. DOI:10.1111/liv.12857.
- [77] Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma; 2018 practice guidance by the American association for the study of liver diseases[J]. Hepatology, 2018, 68(2):723-750. DOI:10.1002/hep.29913.
- [78] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines; management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69(1):182-236. DOI:10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- [79] 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[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(13):1344-1354. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00198-9.
- [80] Huang Y, Zhang Z, Zhou Y, et al. Should we apply sorafenib in hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion after curative hepatectomy? [J]. Onco Targets Ther, 2019, 12:541-548. DOI:10.2147/OTT.S187357.
- [81] Wang SN, Chuang SC, Lee KT. Efficacy of sorafenib as adjuvant therapy to prevent early recurrence of hepatocellular carcinoma after curative surgery: a pilot study[J]. Hepatol Res, 2014, 44(5):523-531. DOI:10.1111/hepr.12159.
- [82] Zhang XP, Chai ZT, Gao YZ, et al. Postoperative adjuvant sorafenib improves survival outcomes in hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion after R0 liver resection: a propensity score matching analysis[J]. HPB (Oxford), 2019, 21(12):1687-1696. DOI:10.1016/j.hpb.2019.04.014.
- [83] Sun JX, Shi J, Li N, et al. Portal vein tumor thrombus is a bottleneck in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Biol Med, 2016, 13(4):452-458. DOI:10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0059.
- [84] Chen JH, Lu L, Wen TF, et al. Adjuvant lenvatinib in combination with TACE for hepatocellular carcinoma patients with high risk of postoperative relapse (LANCE): Interim results from a multicenter prospective cohort study[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(Suppl 15):4580. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4580.
- [85] Ahmed OK, Hop STC, Yehia IM, et al. Final results of a randomized, open label, perioperative phase II study evaluating nivolumab alone or nivolumab plus ipilimumab in patients with resectable HCC[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(Suppl 15):4599. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4599.
- [86] Zhao H, Zhao JJ, Jiang L, et al. Anti-PD-1 antibody SHR-1210 combined with apatinib as adjuvant treatment in patients with hepatocellular carcinoma at high risk of recurrence after radical resection: preliminary results from a multicenter, randomized, controlled phase II trial[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(Suppl 3):285. DOI:10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.285.
- [87] Chen Q, Shu C, Laurence AD, et al. Effect of huaier granule on recurrence after curative resection of HCC: a multicentre, randomised clinical trial[J]. Gut, 2018, 67(11):2006-2016. DOI:10.1136/gutjnl-2018-315983.

(收稿日期:2021-03-14)