

陈穴,陈耿. ALPPS 动物模型构建及相关研究的新进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(7): 142-148.

Chen X, Chen G. New progress in establishment of an ALPPS animal model and its research [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(7): 142-148.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.07.020

ALPPS 动物模型构建及相关研究的新进展

陈 穴,陈 耿*

(陆军军医大学 大坪医院肝胆外科,重庆 400042)

【摘要】 联合肝分隔和门静脉结扎的二步肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)能够促进预留肝快速增生,但其具体机制尚不明确。建立不同肝病背景下的、稳定可复制的 ALPPS 动物模型是对其进行深入研究的必备条件。本文拟对近年来关于 ALPPS 动物模型的研究进展进行简要综述。

【关键词】 联合肝分隔和门静脉结扎的二步肝切除术(ALPPS);动物模型;肝再生

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 07-0142-07

New progress in establishment of an ALPPS animal model and its research

CHEN Xue, CHEN Geng*

(Department of Hepatobiliary Surgery, Daping Hospital, Army Military Medical University, Chongqing 400042, China)

【Abstract】 Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) accelerates liver regeneration remarkably. However, the molecular mechanism of ALPPS remains unclear. It is necessary for in-deep research to establish a stable and reproducible ALPPS animal model under various liver disease backgrounds. This article reviews the research progress of ALPPS animal models in recent years.

【Keywords】 associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS); animal model; liver regeneration

肝切除术是首选的肝癌根治性治疗手段。但我国肝癌患者的手术切除率仅有 15%~25%。相当部分患者因切除肿瘤后剩余的功能性肝组织体积(future liver remnant, FLR)过小而被迫放弃手术切除。对于正常肝,FLR 必须大于 25%;而对于硬化肝,FLR 至少要求高于 40%。故 FLR 不足是目前制约肝外科发展的“阿喀琉斯之踵”^[1]。传统的促进 FLR 增生的手段主要是门静脉栓塞(portal vein embolization, PVE),但其效果非常有限。近年来,有学者先后报道了联合肝分隔和门静脉结扎的二步肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS),促进 FLR 增

生的速度和幅度远优于 PVE^[2]。目前对 ALPPS 促进余肝快速增生的机制并不十分清楚^[3]。鉴于此,在动物模型上复制 ALPPS,有助于深入研究其加速肝再生的分子机制,具有重要的理论和现实意义。

1 ALPPS 动物模型的现状

当前关于 ALPPS 动物模型的构建已经取得了诸多进展(表 1)。一般认为,理想的 ALPPS 动物模型必须具备如下条件:(1)预留肝叶必须有独立的血液流入道(门静脉和肝动脉)和流出道(肝静脉);(2)预留肝叶和待切除肝叶之间必须充分劈离,以防二者之间出现侧支循环^[4]。

【基金项目】 陆军军医大学科技创新能力提升专项(2019XLC1009)。

【作者简介】 陈穴(1996—),男,医学学士,研究方向:肝脏再生。E-mail: chenxue616@outlook.com

【通信作者】 陈耿(1976—),男,博士研究生,研究方向:肝脏移植和肝脏再生。E-mail: dr.chengeng@vip.126.com

表 1 已建立 ALPPS 动物模型一览表
Table 1 List of established ALPPS animal models

序号 Munber	年份 Year	作者 Author	动物种属 Species	预留叶 Reserved lobe	门静脉结扎比(%) Ratio of portal vein ligation	二期手术 Two-stage operation	预留叶增生情况 Hyperplasia of reserved liver lobe
1	2014	Schlegel 等 ^[5]	C57Bl/6 小鼠 C57Bl/6 mouse	左中叶 LML	90	POD2	FLR/BW 增加 220% FLR/BW increase 220%
2	2014	Almau 等 ^[6]	SD 大鼠 SD rats	右中叶 RML	80	否 No	HRR = (120.4 ± 99.5) %
3	2014	Yao 等 ^[7]	SD 大鼠 SD rats	右中叶 RML	80	否 No	HRR = (158.92 ± 9.17) %
4	2015	Dhar 等 ^[8]	SD 大鼠 SD rats	右中叶 RML	80	否 No	FLR/BW 增加 198.9% FLR/BW increase 198.9%
5	2015	Shi 等 ^[9]	SD 大鼠 SD rats	左中叶 LML	90	POD2	FLR/BW 增加 341% FLR/BW increase 341%
6	2015	顾向前等 ^[10]	SD 大鼠 SD rats	右中叶 RML	80	否 No	HRR = (181.4 ± 14.3) %
7	2015	García-Pérez 等 ^[11]	SD 大鼠 SD rats	左中叶+尾状叶 LML+CL	70	POD8	HRR = 137.5%
8	2015	Croome 等 ^[12]	家猪 Pig	右叶+尾叶 RL+CL	80	POD7	HRR = 75%
9	2016	Wei 等 ^[13]	SD 大鼠 SD rats	右中叶 RML	80	POD2	HRR = (153 ± 17) %
10	2017	Andersen 等 ^[14]	Wistar 大鼠 Wistar rats	右中叶 RML	80	否 No	HRR = (130 ± 12) %
11	2017	Kawaguchi 等 ^[15]	Wistar 大鼠 Wistar rats	右中叶 RML	80	否 No	HRR = (95.5 ± 17.9) %
12	2017	Liao 等 ^[16]	新西兰白兔 New Zealand white rabbit	按比例变化 Proportional change	20~70	否 No	HRR = (43.9 ± 13.5) %
13	2017	刘伟伟等 ^[17]	SD 大鼠 SD rats	右中叶 RML	80	否 No	HRR = 174.86%
14	2017	Sheng 等 ^[18]	SD 大鼠 SD rats	右中叶 RML	80	否 No	HRR = 168%
15	2018	Langiewicz 等 ^[19]	C57Bl/6 小鼠 C57Bl/6 mouse	左中叶 LML	90	否 No	FLR/BW 增加 130% FLR/BW increase 130%
16	2018	Sheng 等 ^[20]	SD 大鼠 SD rats	右中叶 RML	80	POD7	HRR = 167.7%
17	2017	Deal 等 ^[21]	约克郡长白猪 Yorkshire landrace pig	右中叶和右叶+尾状叶 RM 和 RL+CL	80	POD7	HRR = 164%
18	2018	Zhao 等 ^[22]	SD 大鼠 SD rats	右中叶 RML	90	POD3	HRR = (225.5 ± 13.00) %
19	2019	Dili 等 ^[23]	Wistar 大鼠 Wistar rats	左中叶 LML	87	POD2	FLR/BW 增加 150% FLR/BW increase 150%
20	2019	Yang 等 ^[24]	SD 大鼠 SD rats	左外侧叶+左中叶+尾状叶 LLL+LML+CL	50	POD7	HRR = 22.30%~58.76%
21	2019	Tong 等 ^[25]	SD 大鼠 SD rats	右中叶 RML	80	POD5	FLR/BW 增加 129% FLR/BW increase 129%
22	2020	Otsuka 等 ^[26]	SD 大鼠 SD rats	右中叶 RML	80	否 No	FLR/BW 增加 120% FLR/BW increase 120%

注:POD:术后时间;BW:体重;FLR:术后预留肝;WA:每个解剖时间点右中叶的实际重量;W1:手术前的初始右中叶重量;HRR:肝再生率, $HRR = (WA - W1) / W1 \times 100\%$ 。

Note. POD, Postoperative day. BW, Body weight. FLR, Future liver remnant. WA, Actual right midpoint weight at each anatomic time point. W1, Initial right midpoint weight before surgery. HRR, Hepatic regeneration rate, $HRR = (WA - W1) / W1 \times 100\%$.

1.1 大动物 ALPPS 模型

既往研究显示猪与人的肝在解剖学和生理学上有许多相似之处,因此长期被用于实验外科研究^[27-30]。猪肝的结构较为简单,血管铸型研究发现,猪肝是高度分叶的,肝实质能做到完全离断,肝静脉和下腔静脉很近,被尾状叶包裹。猪行 ALPPS 后 FLR 增生非常显著^[21]。但由于动物体积大,手术及麻醉操作复杂,成本较高,因而较少使用。羊也可以用于构建 ALPPS 动物模型^[4],但羊是一种反刍动物,它的胃肠道在进食后容易产气,不仅会导致胃膨胀,还会让肝门区域的游离变得困难。羊的血管壁很薄,在离断肝实质的过程中容易出血,因此操作需要非常精细。

1.2 中型动物 ALPPS 模型

兔作为中等大小的动物,也被广泛用于肝再生研究,是肝部分切除、门静脉结扎(portal vein ligation, PVL)或 PVE 动物模型的理想选择。有学者对兔的不同门静脉分支进行结扎并结合肝实质分隔,结果均能促进肝再生,但由于兔肝的解剖结构复杂,使得对其行 ALPPS 极其困难,实验中动物的死亡率较高^[16]。所以兔作为 ALPPS 动物模型的稳定性还有待进一步提高。

1.3 小动物 ALPPS 模型

小动物(大/小鼠)是一个很好的选择,因为这些动物很容易饲养和管理,且价格便宜。从生理上讲,它们生理代谢更快,解剖结构简单,手术操作更容易,并且很容易实现标准化^[31];同时对这些动物进行基因改造、诱发急性/慢性疾病、制作肿瘤模型也比较容易,且人类肝再生及肿瘤发生发展的相关基因在大鼠及小鼠中都可以找到对应的同源基因,因此来自大、小鼠的实验结论可能同样适用于大动物或者人类^[32]。另一个好处是,虽然小鼠和大鼠肝的解剖结构与人类有很大不同,但是中叶具有与人类肝相似的门脉结构,加上其强大的再生能力,完全能够满足 ALPPS 动物模型的要求。

1.4 特殊类型的 ALPPS 动物模型

我国是肝炎大国,每年新发的肝癌病例中,大部分伴有不同程度的肝炎后肝硬化^[33]。考虑到肝硬化对肝再生有明显的影 响,建立肝硬化 ALPPS 动物模型非常有必要。目前大多用四氯化碳、硫代乙酰胺制作肝硬化模型。有研究发现肝硬化时 ALPPS 诱导的肝再生效果明显减弱,且具有较高的死亡率,并且再生启动较晚,且持续的时间比正常

大鼠要长,可能与肝实质离断后肝内门体分流减少有关^[24,34]。

通过高脂饲料喂养 SD 大鼠建立非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)大鼠模型,发现与标准实验饲料喂养的大鼠相比,NAFLD 大鼠 FLR 的增长率、Ki-67(+)肝细胞和 CD68(+)肝巨噬细胞(kupffer cell)细胞减少,但术后血清中白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平较对照组明显升高。提示炎症性脂肪变性延缓了 ALPPS 手术诱导的肝再生,但其机制尚不明确,有待进一步研究^[22]。

2 大/小鼠 ALPPS 模型建立的要点

从解剖学上看,大/小鼠的肝都有明显的分叶,通常由 4 个主要的肝叶组成,分别称为右侧叶、中叶、左侧叶和尾状叶。每个叶都有自己独立的门静脉、肝动脉和胆管系统。4 个叶都通过单独的肝静脉与下腔静脉相连。其中肝中叶分别由左、右门脉供血,左右两侧的动脉供应和胆管结构各不相同,该叶的流出道由左、右、中 3 条肝静脉组成,人肝的情况也是如此。因此选择切开肝中叶最能模拟人类肝的劈离。在制作大/小鼠 ALPPS 模型时,通往右、左、尾状叶的门静脉分支必须结扎,只留下中叶门静脉灌注(图 1)^[13,35]。由于肝右中叶约占肝总体积的 20%,与临床上行 ALPPS 前的 PVL 相近^[23],因此建立模型时通常将肝右中叶作为预留肝。实验室研究发现在研究门静脉血流和压力变化、肝组织灌注和氧合等生理机制方面,大鼠模型优于小鼠模型,大鼠模型不需要切除左外侧叶和胆囊,从而避免了对相关研究结果的潜在影响。

大/小鼠 ALPPS 一期术中,除了行 PVL 外,还需要沿着肝中叶缺血线劈开(图 2,3),这也是该模型的重点与难点。正确估算肝实质劈离的深度相当困难,下腔静脉一旦损伤就难以止血,靠近下腔静脉的肝后部分劈开可减少并发症的发生。多项研究表明,保持与下腔静脉的最小距离约为 5 mm,可以避免左、中肝静脉的损伤,从而避免大出血^[4,13,17]。在离断肝实质时,可以采用 4-0 丝线结扎断面血管,也可以压迫止血、电凝止血,也可采用生物止血材料。

部分学者在动物模型中进行了二期手术切除的尝试^[5,9,12-13,20-25,36]。与人类不同,大/小鼠

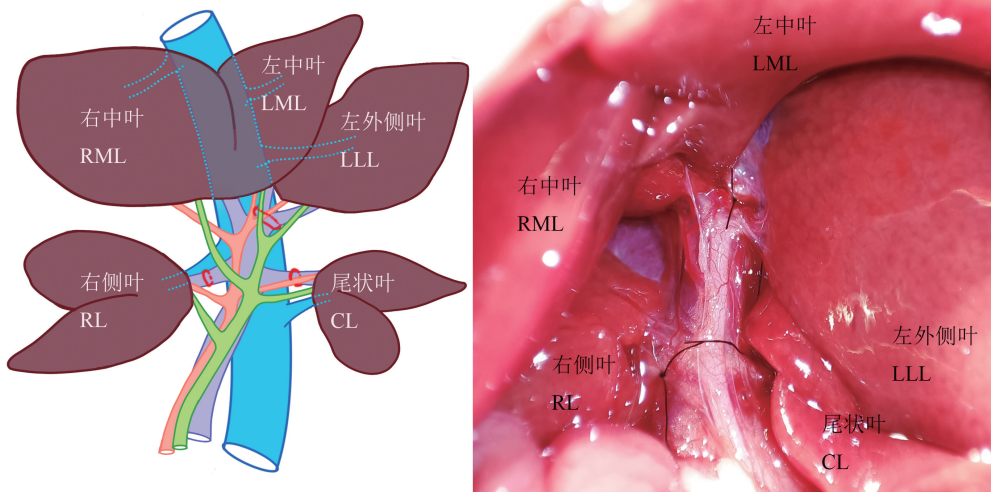


图 1 结扎右侧叶、左中叶、尾状叶及左外侧叶的门静脉分支
Figure 1 Ligation of portal vein branches of RL, LML, CL and LLL

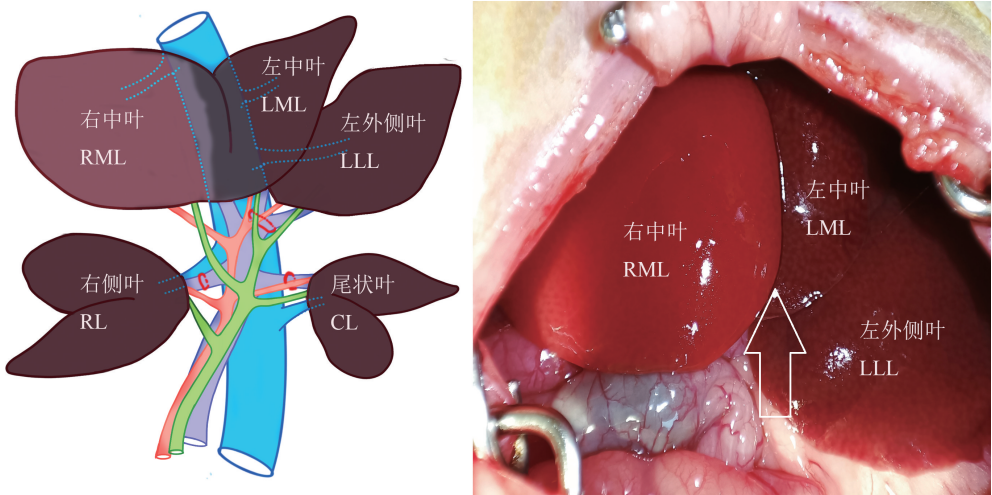


图 2 肝中叶缺血线(白色箭头)
Figure 2 Middle lobe ischemia line(white arrow)

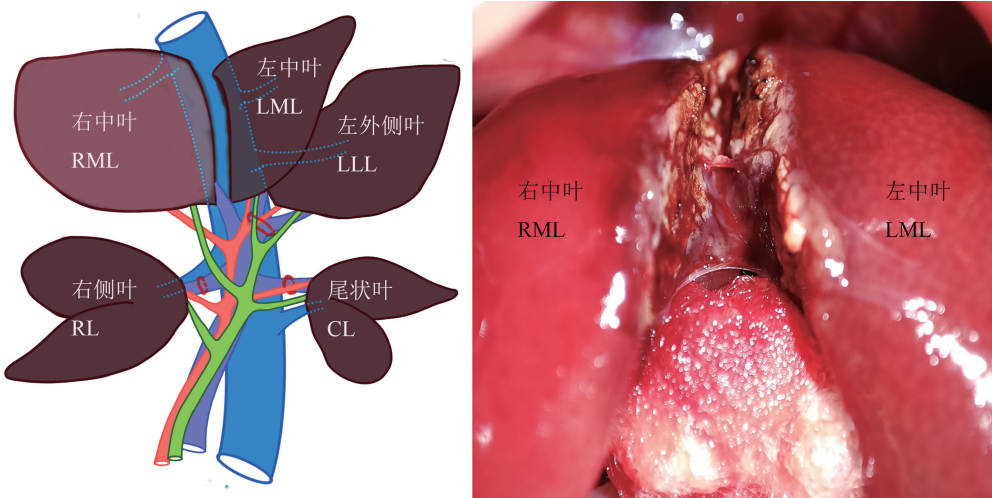


图 3 肝左、右中叶横截面
Figure 3 Cross section of left and right middle lobe

ALPPS 术后肝的增生更为迅速。有研究发现大鼠 ALPPS 一期术后 2 d FLR 即可增加 153%, 术后 4 d 可以增加 260%^[7]。当然, 由于手术方式不同, 不同的研究报道的大/小鼠 ALPPS 术后 FLR 增生幅度差异较大, 例如有研究发现 ALPPS 一期术后 7 d FLR 仅增生了 68%^[15]。不过, 大部分研究选择的一、二期手术间隔时间一般为 2~7 d。需要指出的是, 两次手术间隔时间越长, 腹腔粘连情况越明显, 第二期手术也难度越大。

3 基于 ALPPS 动物模型的相关研究

3.1 肝加速再生触发机制的研究

Kawaguchi 等^[15]建立了大鼠 ALPPS 静脉淤血模型(ALPPS+左肝静脉结扎), 发现淤血组 FLR 的增生较单纯 ALPPS 组更为明显, Ki-67 阳性肝细胞的数量也大于 ALPPS 组, 提示肝劈开后的肝实质淤血对于 ALPPS 术后肝再生有着非常显著的促进作用。Schadde 等^[37]发现由于肝动脉缓冲效应(hepatic arterial buffer response, HABR)的存在, ALPPS 一期术后预留侧肝的肝动脉血流会显著下降并导致明显的肝组织缺氧; Kron 等^[38]发现采用脯氨酰羟化酶抑制剂激活 PVL 大鼠的缺氧信号通路可以显著加速肝组织再生, 而消除 ALPPS 大鼠肝组织缺氧则可以延缓肝再生, 强烈提示组织缺氧可能是肝再生的重要加速因子; Dirscherl 等^[39]也发现缺氧的肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)中存在促血管生成因子的激活, 能诱导血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)依赖的血管生成, 在快速肝再生中可能起着关键作用。

3.2 肝再生相关细胞因子的研究

多项研究发现, ALPPS 术后早期血清及肝组织生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、TNF- α 、和 IL-6 等的表达水平显著高于 PVL 组, 其中 IL-6 的表达水平大约是 PVL 组的 6 倍, 预留肝组织中 TNF- α 、IL-6 和 HGF 水平比对照组高约 3 倍^[8,10-11]。Schlege 等^[5]将 ALPPS 组小鼠血浆注射到 PVL 组小鼠体内, 使后者的预留肝再生速度可以达到前者水平, 提示由创伤诱导增加的生长因子是 ALPPS 促进 FLR 增生的主要因素。有学者复制该模型, 发现射频消融联合 PVL 促进 FLR 增生的效果与 ALPPS 相当, 且细胞因子浓度无差异, 与细胞增殖相关的基因表达也几乎相同, 认为射频消融可以实现与肝实质离断相同的效果; 通过基因分析, 发现肝实质损

伤之后释放的生长因子激活了参与细胞再生的基因, 并下调了参与细胞动态平衡的基因^[14]。

3.3 肝再生相关信号通路的研究

Langiewicz 等^[19]发现 c-Jun 氨基末端蛋白激酶 1(JNK1)介导的肝星状细胞旁分泌 IHH (Indian hedgehog) 对于肝实质的加速再生是必需的, JNK1-IHH 轴是 ALPPS 促进肝再生所特有的机制。Shi 等^[9]发现 ALPPS 后信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 和 YAP 蛋白(yes associated protein)激活, 可能在肝再生中起重要作用。Otsuka 等^[26]在大鼠 ALPPS 模型中发现 ALPPS 加速肝再生与非受体酪氨酸激酶 2(Janus kinase 2, JAK2)/STAT3 通路的激活有密切关系, 而胰岛再生源蛋白(regenerating islet-derived protein, Reg) Reg3 α 和 Reg3 β 的表达可能在 JAK2/STAT3 通路的活化中扮演着重要角色, 作者还认为炎性细胞因子的升高并不是 ALPPS 促进 FLR 快速增生的主要原因; Colak 等^[40]分别在肝切除、ALPPS 和 PVL 术后 24 h 和 96 h 两个时间点通过转录组学的方法对肝基因表达及再生信号通路的激活进行了检测, 发现肝损伤后基因表达的改变是时间依赖性的, 大量的细胞周期相关基因、转录因子、DNA 复制调控基因、细胞和生长因子参与了这一过程。

3.4 肿瘤学相关研究

为了探究 ALPPS 是否对肿瘤的生长和转移有促进作用, Kikuchi 等^[41]分别对小鼠转移性肝癌模型行 ALPPS 和 PVL 术后的肿瘤增殖活性和相关细胞因子的水平进行了检测, 发现预留肝在术后任何时相点都没观察到肿瘤生长加速的迹象, 而门脉结扎侧肝在术后晚期(≥ 9 d)可以观察到肿瘤进展, 并且循环中的细胞因子对肿瘤生长的没有明确影响。Kambakamba 等^[36]通过体外实验和临床观察均发现 ALPPS 没有直接的促肿瘤生长作用。然而也存在争议。García-Pérez 等^[42]在大鼠 ALPPS 模型中发现 ALPPS 可以促进肿瘤在门静脉结扎侧肝叶中的进展和转移, 肝血管生成因子 VEGF 和缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)的表达急剧上升, 同时伴有枯否细胞和肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophage, TAM)的显著增加以及肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)的下降。因此, ALPPS 是否促进肿瘤生长和转移, 还需要进一步探究。

4 总结

ALPPS 是近十年来肝外科临床最重要的突破之一,其不仅提供了一种新的扩大肝切除方式,更重要的是为进一步研究肝再生机制打开了一扇希望之门。总结既往研究成果,血流动力学改变(门静脉结扎)和生长因子的释放是促进余肝快速增生不可缺少的两大要素,而在对生长因子的探索中,已经发现缺氧相关信号分子、JAK-Ihh 轴和 JAK2/STAT3 等信号通路参与其中。我们相信,随着 ALPPS 动物模型的发展和成熟,有关 ALPPS 促进肝再生机制及其病理生理特性的研究可望取得更大的突破。

参考文献:

- [1] Chapelle T, Op De Beeck B, Driessen A, et al. Estimation of the future remnant liver function is a better tool to predict post-hepatectomy liver failure than platelet-based liver scores [J]. *Eur J Surgical Oncol*, 2017, 43(12): 2277-2284.
- [2] Andreas A, Schnitzbauer M. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings [J]. *Ann Surg*, 2012, 255(3): 405-414.
- [3] Linecker M, Björnsson B, Stavrou GA, et al. Risk adjustment in ALPPS is associated with a dramatic decrease in early mortality and morbidity [J]. *Ann Surg*, 2017, 266(5): 779-786.
- [4] Budai A, Fulop A, Hahn O, et al. Animal models for associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): achievements and future perspectives [J]. *Eur Surg Res*, 2017, 58(3-4): 140-157.
- [5] Schlegel A, Lesurtel M, Melloul E, et al. ALPPS: from human to mice highlighting accelerated and novel mechanisms of liver regeneration [J]. *Ann Surg*, 2014, 260(5): 839-847.
- [6] Almau Trenard HM, Moulin LE, Padín JM, et al. Development of an experimental model of portal vein ligation associated with parenchymal transection (ALPPS) in rats [J]. *Cir Esp*, 2014, 92(10): 676-681.
- [7] Yao L, Li C, Ge X, et al. Establishment of a rat model of portal vein ligation combined with in situ splitting [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e105511.
- [8] Dhar DK, Mohammad GH, Vyas S, et al. A novel rat model of liver regeneration: possible role of cytokine induced neutrophil chemoattractant-1 in augmented liver regeneration [J]. *Ann Surg Innov Res*, 2015, 9(1): 11.
- [9] Shi H, Yang G, Zheng T, et al. A preliminary study of ALPPS procedure in a rat model [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 1-12.
- [10] 顾向前, 张鲁洲, 曹顺琪, 等. 联合肝脏分割和门静脉结扎的分期肝切除术大鼠模型的建立 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2015, 21(12): 836-839.
- [11] García-Pérez R, Revilla-Nuin B, Martínez CM, et al. Associated liver partition and portal vein ligation (ALPPS) vs selective portal vein ligation (PVL) for staged hepatectomy in a rat model. Similar regenerative response? [J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e144096.
- [12] Croome KP, Mao SA, Glorioso JM, et al. Characterization of a porcine model for associating liver partition and portal vein ligation for a staged hepatectomy [J]. *HPB (Oxford)*, 2015, 17(12): 1130-1136.
- [13] Wei WM, Zhang TM, Zafarnia SM, et al. Establishment of a rat model: Associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy [J]. *Surgery*, 2016, 159(5): 1299-1307.
- [14] Andersen KJ, Knudsen AR, Jepsen BN, et al. A new technique for accelerated liver regeneration: An experimental study in rats [J]. *Surgery*, 2017, 162(2): 233-247.
- [15] Kawaguchi D, Hiroshima Y, Kikuchi Y, et al. Associating liver partition and portal vein occlusion, including venous congestion, induction in rats [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(6): 2919-2925.
- [16] Liao M, Zhang T, Wang H, et al. Rabbit model provides new insights in liver regeneration after transection with portal vein ligation [J]. *J Surg Res*, 2017, 209: 242-251.
- [17] 刘伟伟, 刘洪, 余锋, 等. 联合肝脏分割和门静脉结扎二步肝切除术大鼠模型的建立 [J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(1): 50-56.
- [18] Sheng R, Yang L, Jin K, et al. Assessment of liver regeneration after associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: a comparative study with portal vein ligation [J]. *HPB (Oxford, England)*, 2018, 20(4): 305-312.
- [19] Langiewicz M, Graf R, Humar B, et al. JNK1 induces hedgehog signaling from stellate cells to accelerate liver regeneration in mice [J]. *J Hepatol*, 2018, 69(3): 666-675.
- [20] Sheng R, Wang H, Jin K, et al. Histogram analyses of diffusion kurtosis indices and apparent diffusion coefficient in assessing liver regeneration after ALPPS and a comparative study with portal vein ligation [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 47(3): 729-736.
- [21] Deal R, Frederiks C, Williams L, et al. Rapid liver hypertrophy after portal vein occlusion correlates with the degree of collateralization between lobes-a study in pigs [J]. *J Gastrointest Surg*, 2017, 22(2): 203-213.
- [22] Zhao J, Xu H, Li Y, et al. NAFLD induction delays postoperative liver regeneration of ALPPS in rats [J]. *Digest Dis Sci*, 2018, 64(2): 456-468.
- [23] Dili A, Lebrun V, Bertrand C, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: establishment of an animal model with insufficient liver remnant [J]. *Lab Invest*, 2019, 99(5): 698-707.
- [24] Yang X, Yang C, Qiu Y, et al. A preliminary study of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy in a rat model of liver cirrhosis [J]. *Exp Ther Med*,

- 2019, 18(2):1203–1211.
- [25] Tong YF, Xu M, Wang YF, et al. Hepatic regeneration by associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) is feasible but attenuated in rat liver with thioacetamide-induced fibrosis [J]. *Surgery*, 2019, 165(2): 345–352.
- [26] Otsuka N, Yoshioka M, Abe Y, et al. Reg3 α and Reg3 β expressions followed by JAK2/STAT3 activation play a pivotal role in the acceleration of liver hypertrophy in a rat ALPPS model [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4077.
- [27] Bruha J, Vycital O, Tonar Z, et al. Monoclonal antibody against transforming growth factor β 1 does not influence liver regeneration after resection in large animal experiments [J]. *In Vivo*, 2015, 29(3): 327–340.
- [28] Darnis B, Mohkam K, Schmitt Z, et al. Subtotal hepatectomy in swine for studying small-for-size syndrome and portal inflow modulation; is it reliable? [J]. *HPB*, 2015, 17(10): 881–888.
- [29] Liska V, Treska V, Mirka H, et al. Tumour necrosis factor- α stimulates liver regeneration in porcine model of partial portal vein ligation [J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(114): 496–500.
- [30] 桑剑锋, 马虎成, 施晓雷, 等. 巴马小型猪 85% 肝切除术后急性肝功能衰竭模型的建立 [J]. *中国实验动物学报*, 2017, 25(2): 174–180.
- [31] Casellas J. Inbred mouse strains and genetic stability: a review [J]. *Animal*, 2011, 5(1): 1–7.
- [32] Song G, Sharma AD, Roll GR, et al. MicroRNAs control hepatocyte proliferation during liver regeneration [J]. *Hepatology*, 2010, 51(5): 1735–1743.
- [33] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115–132.
- [34] Matsuo K, Murakami T, Kawaguchi D, et al. Histologic features after surgery associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy versus those after hepatectomy with portal vein embolization [J]. *Surgery*, 2016, 159(5): 1289–1298.
- [35] Schadde E, Hertl M, Breitenstein S, et al. Rat model of the associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) procedure [J]. *J Vis Exp*, 2017, 126: 1–8.
- [36] Kambakamba P, Linecker M, Schneider M, et al. Impact of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) on growth of colorectal liver metastases [J]. *Surgery*, 2018, 163(2): 311–317.
- [37] Schadde E, Tsatsaris C, Swiderska-Syn M, et al. Hypoxia of the growing liver accelerates regeneration [J]. *Surgery*, 2017, 161(3): 666–679.
- [38] Kron P, Linecker M, Limani P, et al. Hypoxia-driven Hif2 α coordinates mouse liver regeneration by coupling parenchymal growth to vascular expansion [J]. *Hepatology*, 2016, 64(6): 2198–2209.
- [39] Dirscherl K, Schläpfer M, Roth Z' Graggen B, et al. Hypoxia sensing by hepatic stellate cells leads to VEGF-dependent angiogenesis and may contribute to accelerated liver regeneration [J]. *Scientific reports*, 2020, 10(1): 4392.
- [40] Colak D, Al-Harazi O, Mustafa OM, et al. RNA-Seq transcriptome profiling in three liver regeneration models in rats: comparative analysis of partial hepatectomy, ALLPS, and PVL [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1–15.
- [41] Kikuchi Y, Hiroshima Y, Matsuo K, et al. Impact of associating liver partition and portal vein occlusion for staged hepatectomy on tumor growth in a mouse model of liver metastasis [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44(1): 130–138.
- [42] García-Pérez R, Ferrer Fábrega J, Varona-Bosque A, et al. Role of Kupffer cells in the progression of CRC liver metastases after the first stage of ALPPS [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8088–8089.

[收稿日期]2021-09-09