

转化医学与我国肝脏外科的发展



陈孝平

华中科技大学同济医学院附属同济医院外科学系

2016年6月13日，中德医学会年会，北京

1960年代，

中国医生提出如何进行临床研究：

在临床实践中发现问题，

提出解决问题的假设，

针对这个假设，走进实验室去研究、验证，

找出解决问题的办法和具体措施，

返回到临床去治疗疾病，为病人解除疾苦。

—————美国转化医学概念晚30年

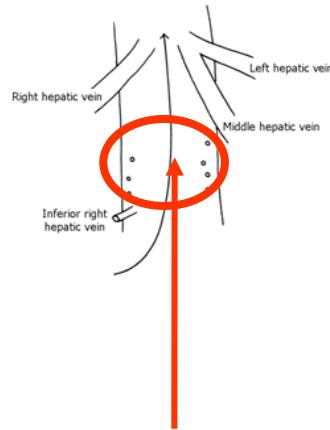
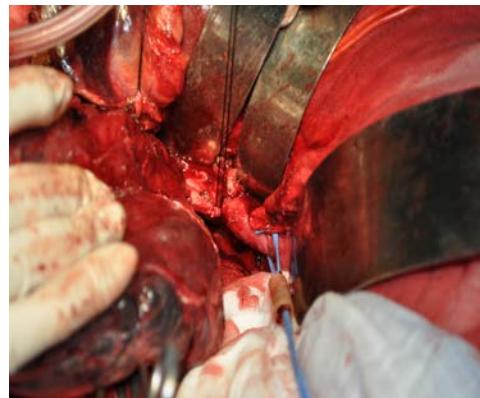
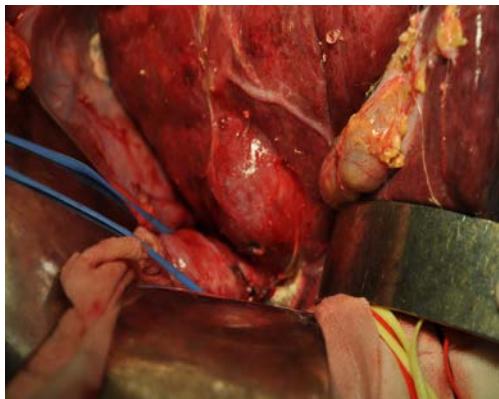
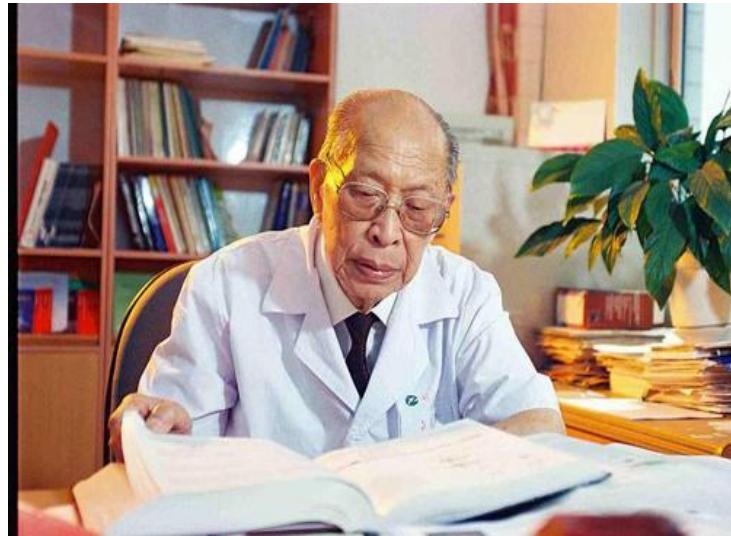
一. 肝切除术

中国第一篇肝癌肝切除论文，1958年3月

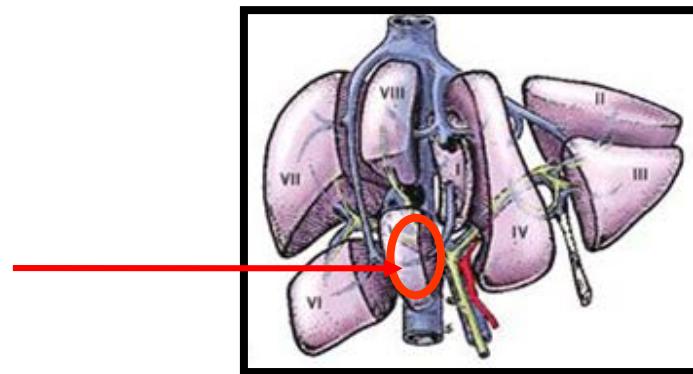
裘法祖院士

— from bench to bedside

研究肝门解剖
— 建立解剖性肝切除



第三肝门



肝部分切除术
武汉医学院学报
1958, 1: 31

肝叶切除后代谢改变的动物实验和临床观察

吴孟超院士

中华外科杂志（增刊）1964, 58



- 1、建立非解剖性肝切除
- 2、间歇第一肝门阻断法控制肝切除术中出血
(阻断10分钟, 开放5分钟, 然后再阻断)
- 3、国人肝内管道的解剖、肝脏5叶4段分区

死亡率30-40%

降至10-20%

1. 肝癌太大，不能够手术切除？

背景：小肝癌≤5cm, 大肝癌>5cm

- 手术切除主要适应于小的早期（肝）癌肿.....。
- 对大肝癌，先经肝动脉栓塞治疗，使肿瘤缩小后再作二期手术切除。
- “小肝癌切除→大肝癌二期切除”这一肝外科历史进程，.....是肝癌治疗史上的又一新进步。

1979～1994

中华肿瘤杂志1987, 2: 118
实用肿瘤杂志1994, 1: 1

认识误区：

肿瘤大

——切肝多

——体内剩余肝组织少

——肝功能衰竭

——死亡

那个期间手术死亡率为**10-20%**

是否肿瘤越大切肝越多？

不同肝叶占全肝的百分比

- 右后叶 35%
- 右前叶 30%
- 左内叶 20%
- 左外叶 15%

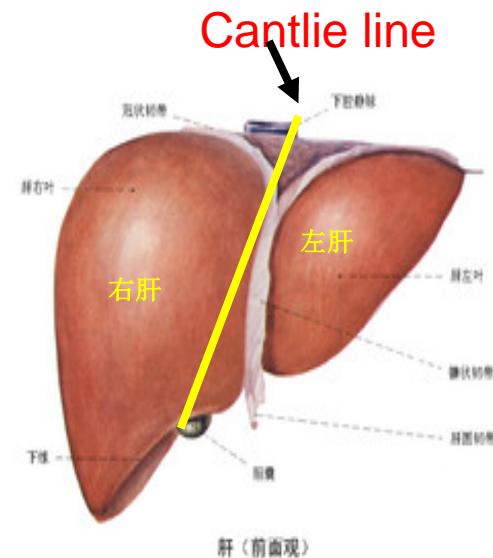


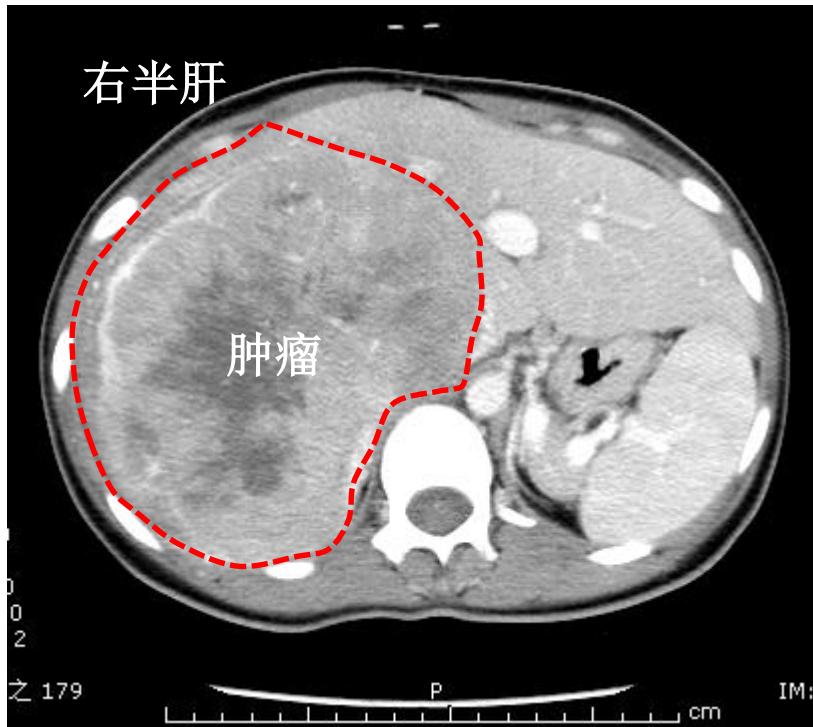
James Cantlie

1898年Cantlie:

人的肝通过胆囊窝至下腔静脉窝的平面分为左右半肝，此线为Rex-Cantlie线——**功能性肝脏解剖**。

- 右半肝切除 65%， 左半肝切除 35%





肿瘤组织容积 1848mL

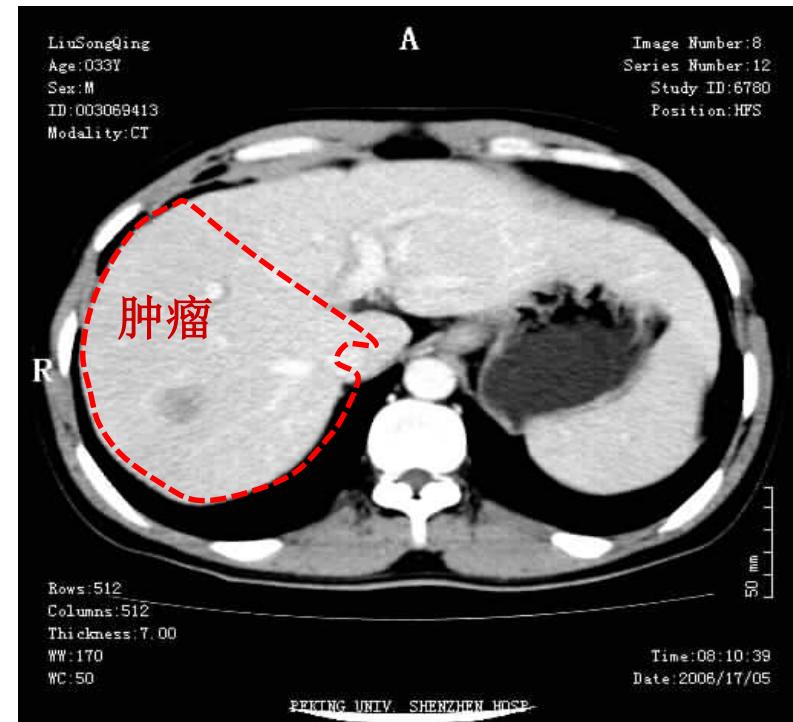
右肝组织容积: 116mL (16%)

左肝脏容积: 712mL (84%)

在大肝癌病人，

由于肿瘤压迫和破坏, 病侧肝有功能的肝组织量很少。为了代偿肝脏功能, 无瘤侧的肝慢慢增大。此时, 病人主要依赖无肿瘤一侧的肝组织维持肝脏功能。

从理论上说, 切除大肝癌一侧的肝脏不会发生肝功能衰竭, 应该是安全的。



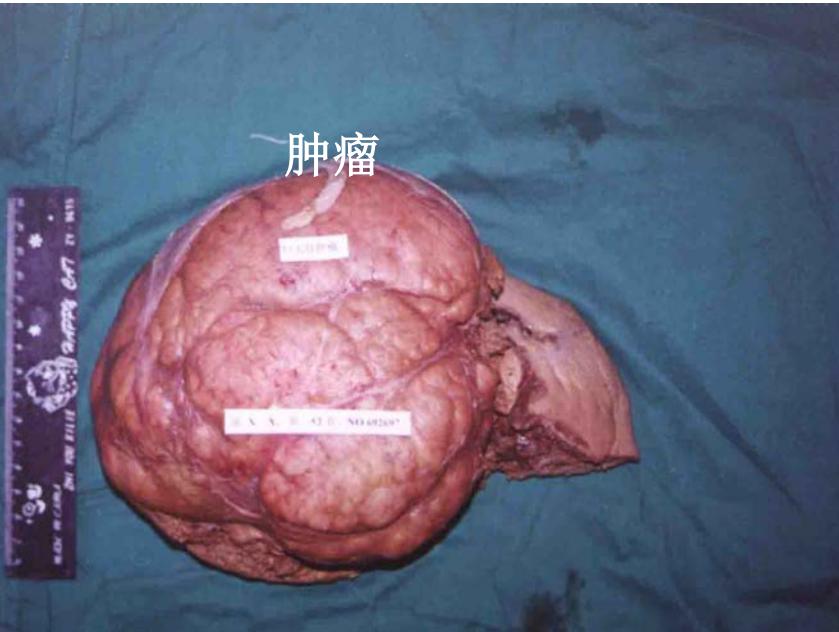
肿瘤组织容积 226mL

右肝组织容积 573mL (61%)

左肝脏容积 397mL (39%)

陈孝平, 肝胆外科杂志 1994

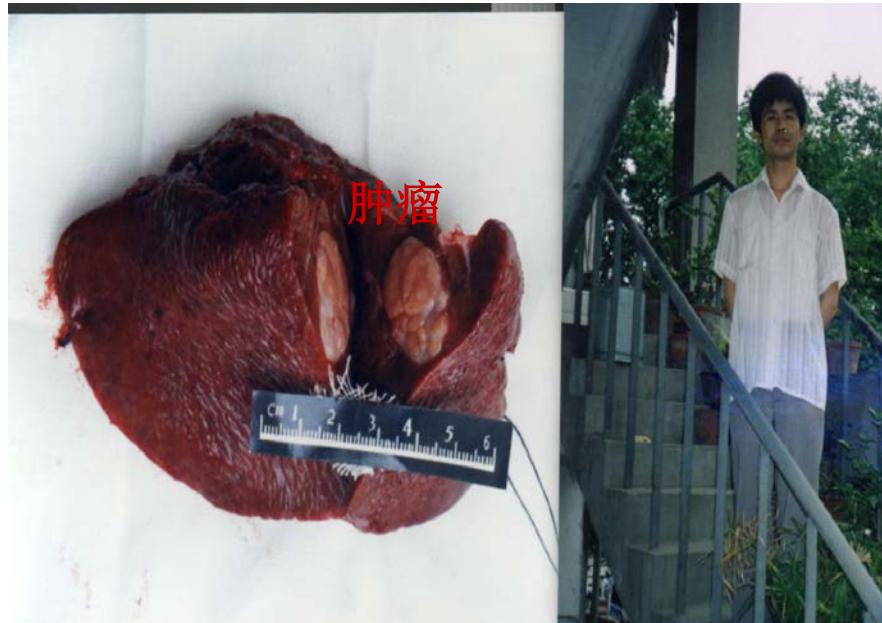
巨大肝癌右半肝切除, 1988



右半肝切除 肿瘤体积 1648 ml

肝组织体积 216 ml (13%)

小肝癌右半肝切除, 1988



肿瘤体积 27 ml

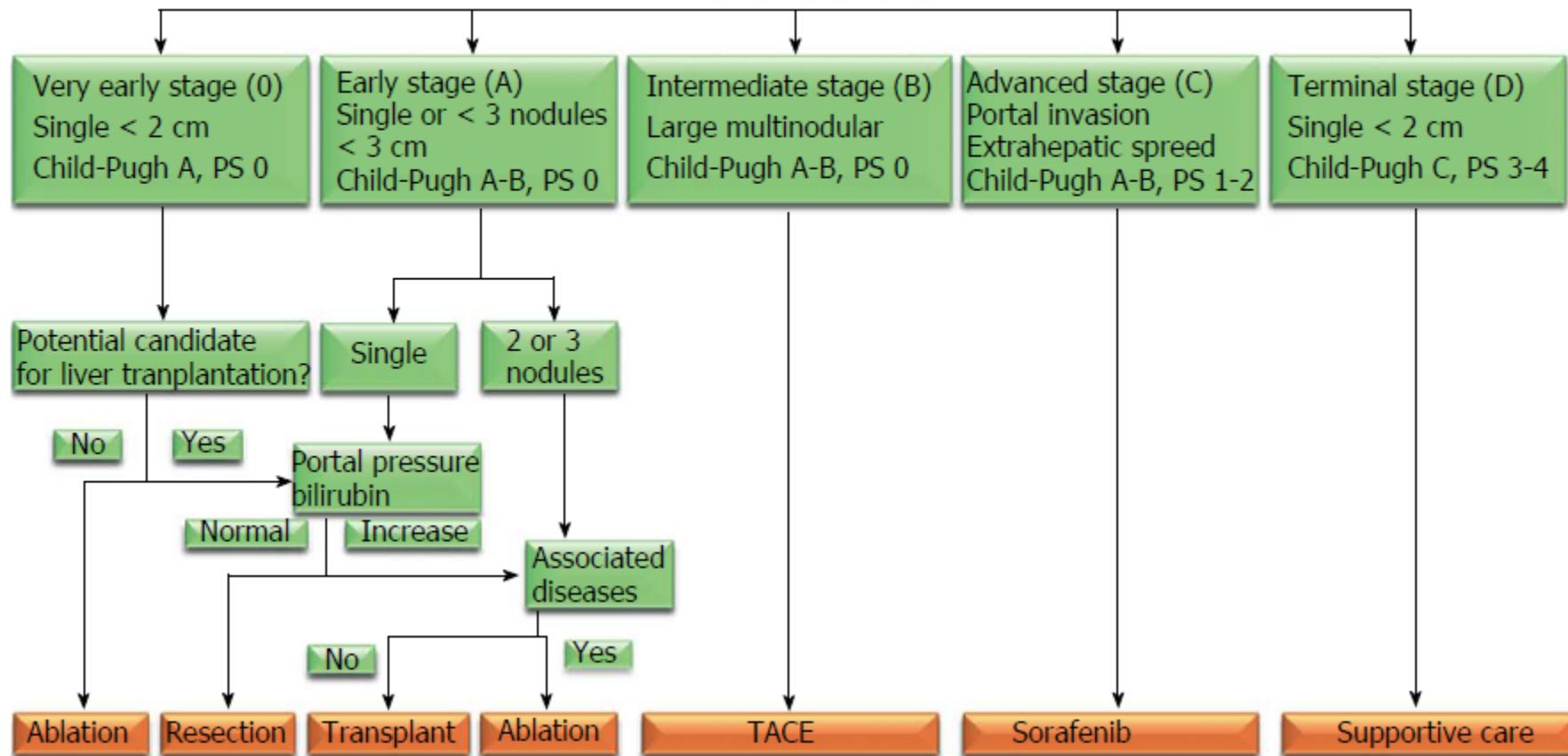
肝组织体积 883 ml (91%)

相同解剖范围内的肝切除: 肿瘤越小, 切除的正常肝组织量越多
肿瘤越大, 切除的正常肝组织越少

陈孝平: 肝胆外科杂志 1994

HCC

2008年



Barcelona clinic liver cancer algorithm for treatment of hepatocellular carcinoma^[9]. HCC: Hepatocellular carcinoma; TACE: Transarterial chemoembolization.

我们比国外早20年（2014年）

Review Article

JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL HEPATOLOGY



Resection for Hepatocellular Carcinoma

Hariharan Ramesh

Lakeshore Hospital & Research Center, Cochin, Kerala, India

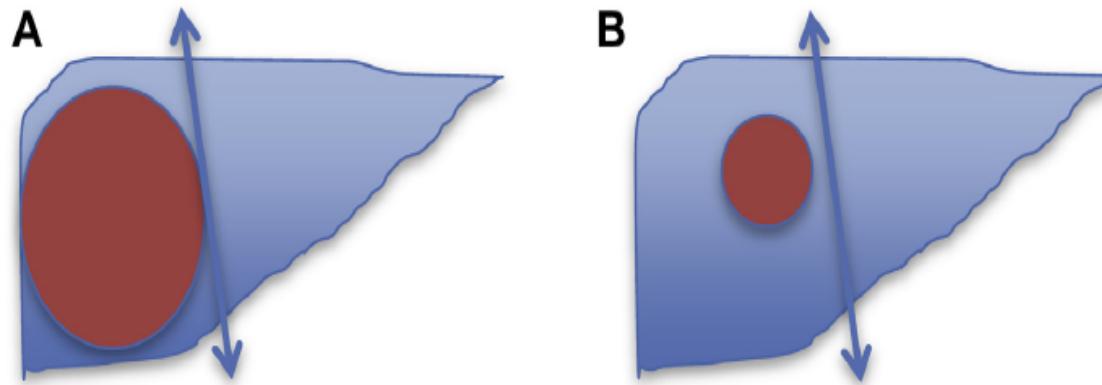


Figure 2 A: resected liver is largely tumor, and so the tumor free functional residual volume is greater, with a lower likelihood of postoperative liver failure. B: Resected liver is largely normal liver and the functional residual volume is less, and a greater likelihood of postoperative liver failure.

2. 理论上认为大肝癌可安全切除，而如何做到安全地切除（当年死亡率10-20%）？关键问题是有效地控制肝切除手术中大出血（当时约2000ml）。

为此，我们建立了三种有效的控制肝切除术中的出血技术。

陈孝平编著：
湖北科技出版社
(第1版) 1992年5月



三、分离肝脏周围韧带

肝切除术时，通常是腹腔探查后即游离肝脏周围韧带及粘连组织，以便充分显露病侧肝脏。分离得多少，一般依肝切除的范围而定。例如，施行肝左外叶切除术或左半肝切除术时，须将肝圆韧带、镰状韧带、左侧冠状韧带、左侧三角韧带及肝胃韧带等全部离断；作右半肝切除术或肝右三叶切除术时，应将肝圆韧带、镰状韧带、右冠状韧带、右三角韧带、肝胃韧带及肝结肠韧带完全离断，同时还要将肝裸区予以充分的分离，至显露出下腔静脉，使右侧肝脏完全游离，便于手术者作肝切除术。但对于病度较小，且位于肝脏下部各段，仅需作楔形肝切除术或肝段切除术，如肝脏第Ⅶ段或第Ⅷ段切除术，可不必将上述韧带完全离断，仅将病变周围的粘连及有关韧带离断即可。总之，肝脏周围韧带分离得多少，应以达到手术者便于作肝切除术的程度为目的。

对于肝脏恶性肿瘤，王成恩提出施行“原位肝切除术”。开始时只分离肝圆韧带及镰状韧带；然后处理入病侧肝的血管及胆管，断离肝实质。在这两个步骤的进行中，肝脏的位置基本上未变动。最后才分离其它有关韧带，摘出已离断的肿瘤及肝组织。“原位肝切除术”实际上属于规则性肝切除术。手术中操作顺序的改变，目的是减少肿瘤在手术中扩散的机会。我们已施行24例，并取得了较好的效果。

分离肝周韧带时应注意的一些问题：

1. 分离肝圆韧带及镰状韧带，肝切除术时往往需要将它们切断。在施行肝Ⅰ、Ⅱ段联合切除术（即肝左外叶切除

(1) 第一肝门联合肝下下腔静脉阻断法

传统控制出血技术：

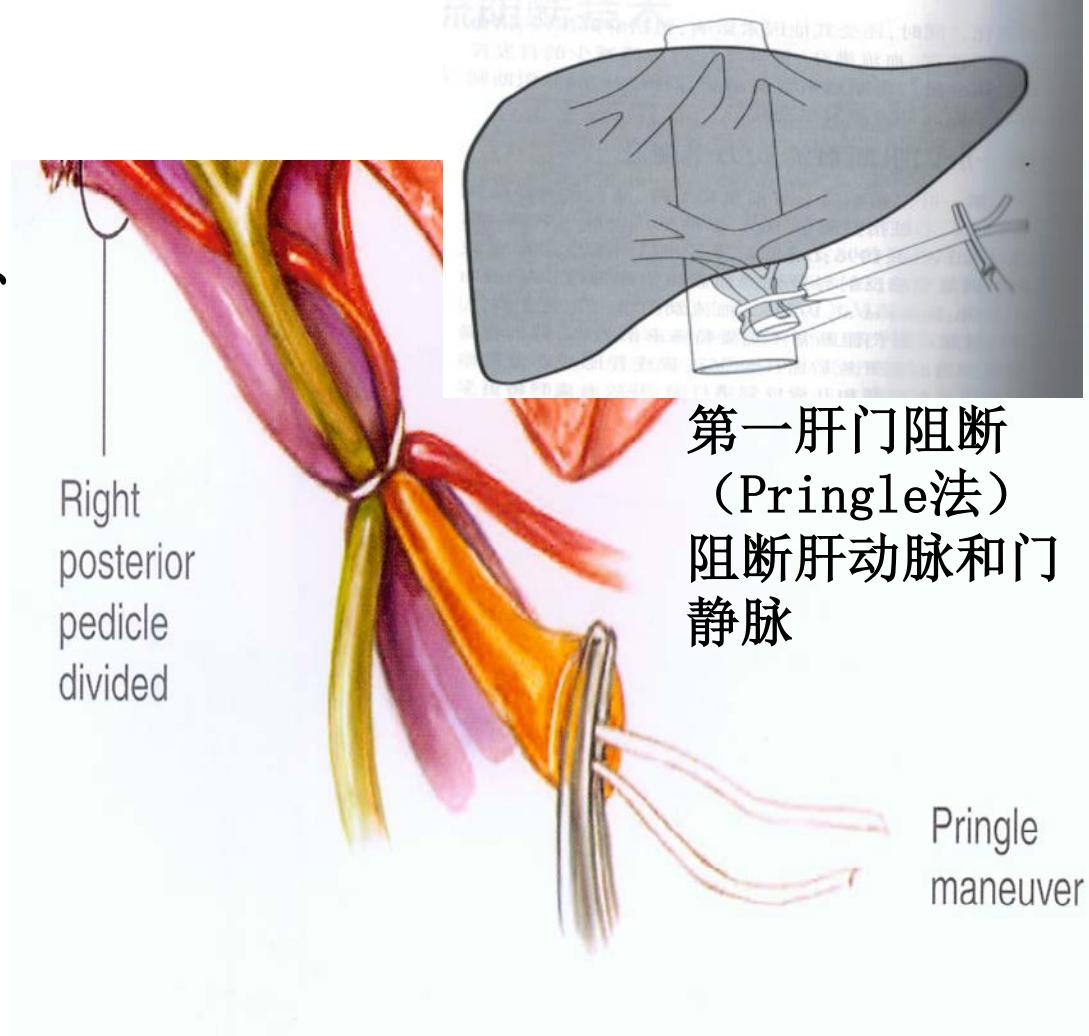
1、解剖第一肝门：复杂、费时、出血较多。

2、第一肝门阻断技术
缺点：

不能解决来自腔静脉和肝静脉的出血

解决办法：

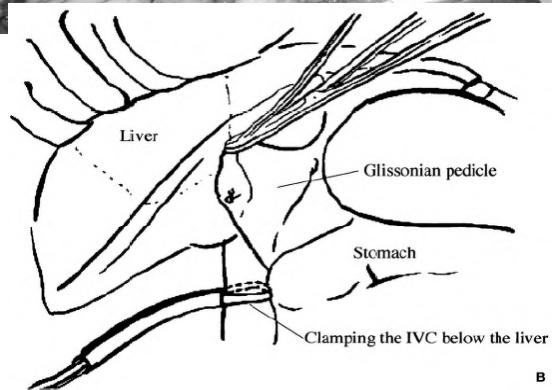
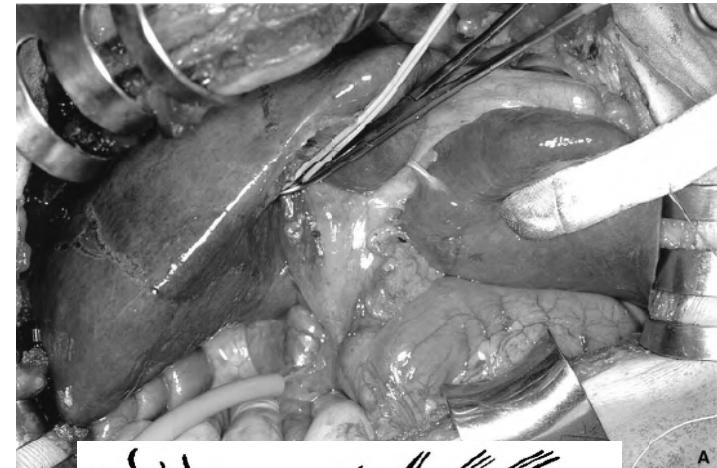
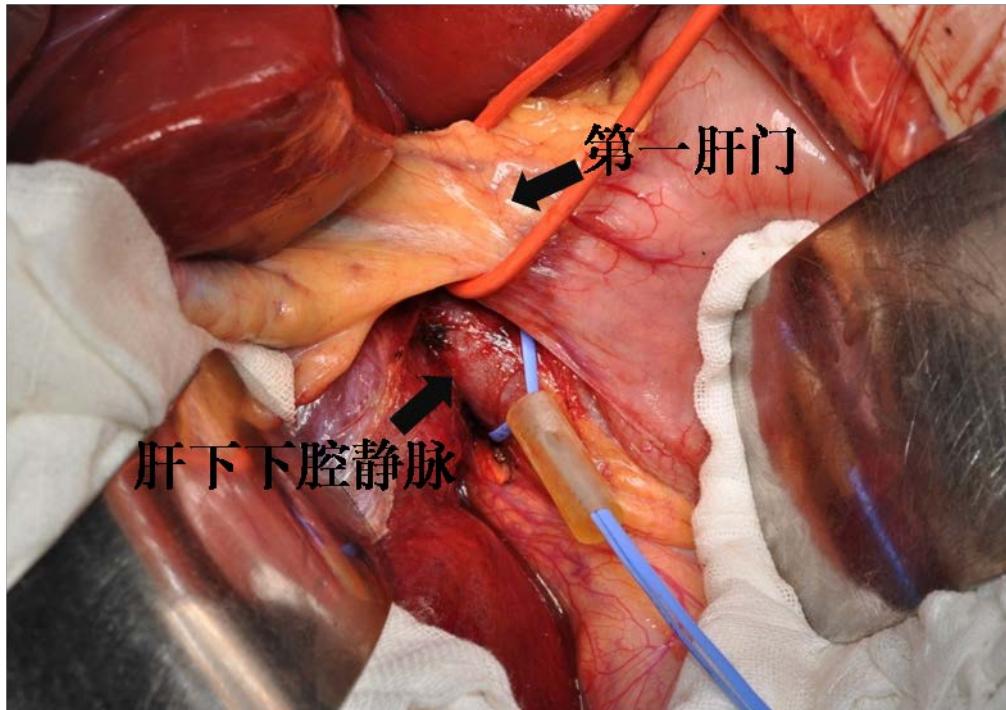
阻断下腔静脉血流



陈孝平，等. 中华外科杂志 1990

Chen XP. Langerbecks Arch Surg 2006; 391:209-15

我们比日本人早14年

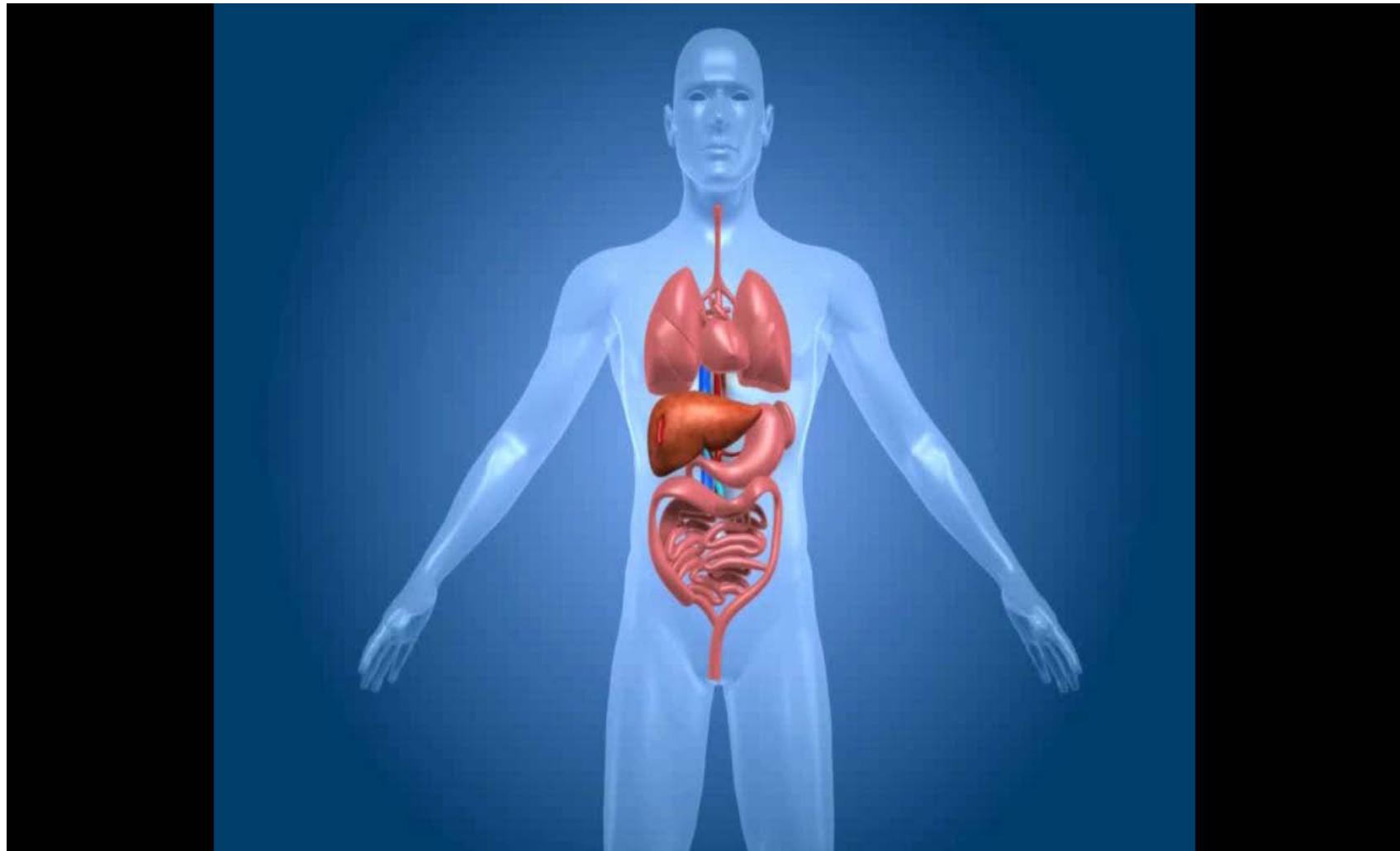


*Otsubo T, Takasaki K, Yamamoto M, et al.
Bleeding during hepatectomy can be reduced by clamping the inferior
vena cava below the liver. Surgery, 2004, 135(1):67-73.*

陈氏肝血流阻断动画

Chen's method

阻断入肝血流
阻断肝下下腔静脉

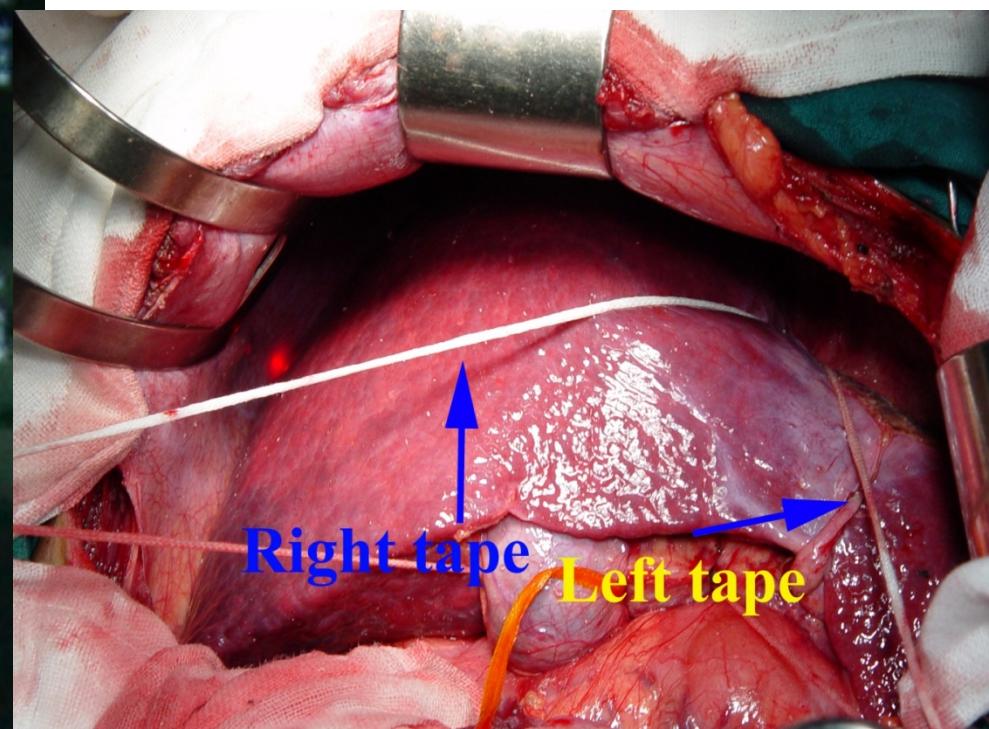
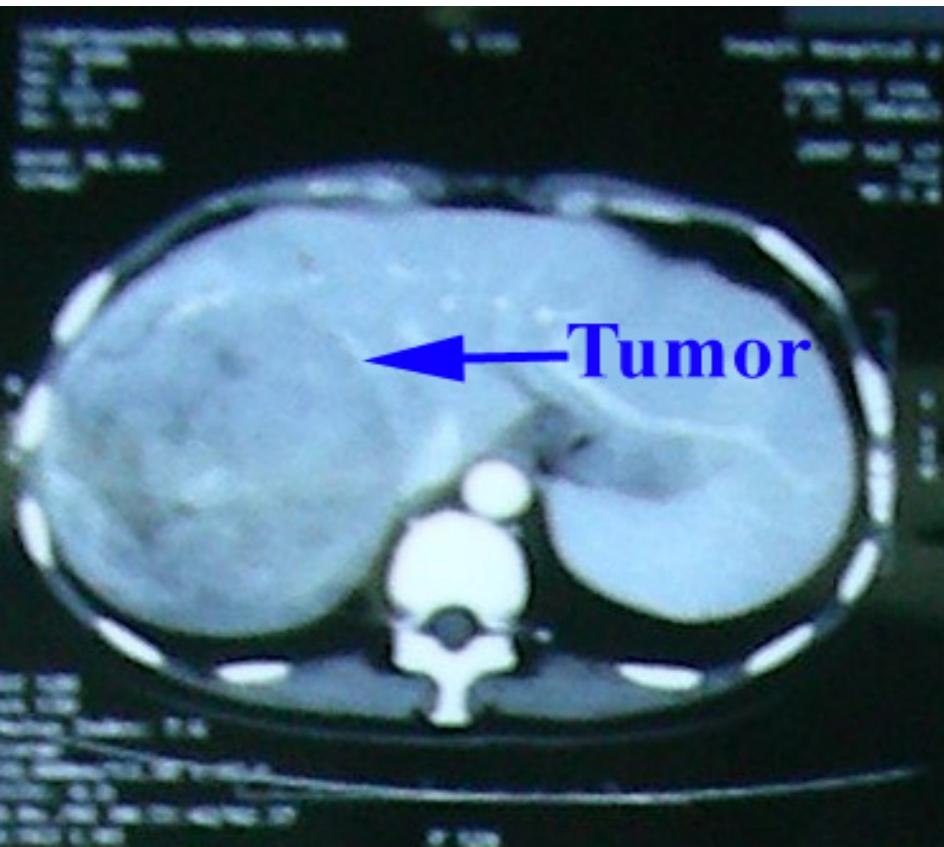
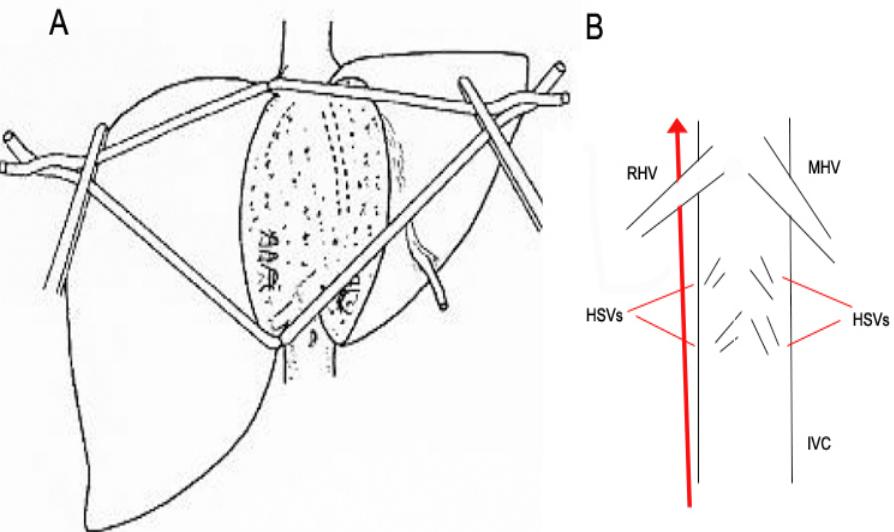


肝脏双悬吊技术

陈孝平,裘法祖,等.

中华外科杂志 2007

Surgery, 2008



Chen's double-hanging manoeuvre (刘允怡院士) (Operative demonstration)



(3) 不解剖肝门的解剖性肝切除技术

(1987年建立)

优点：

- A. 仅将病侧肝的血流完全阻断，符合肿瘤学处理原则
- B. 对血液动力学影响小
- C. 方法简便、省时及断肝时出血少

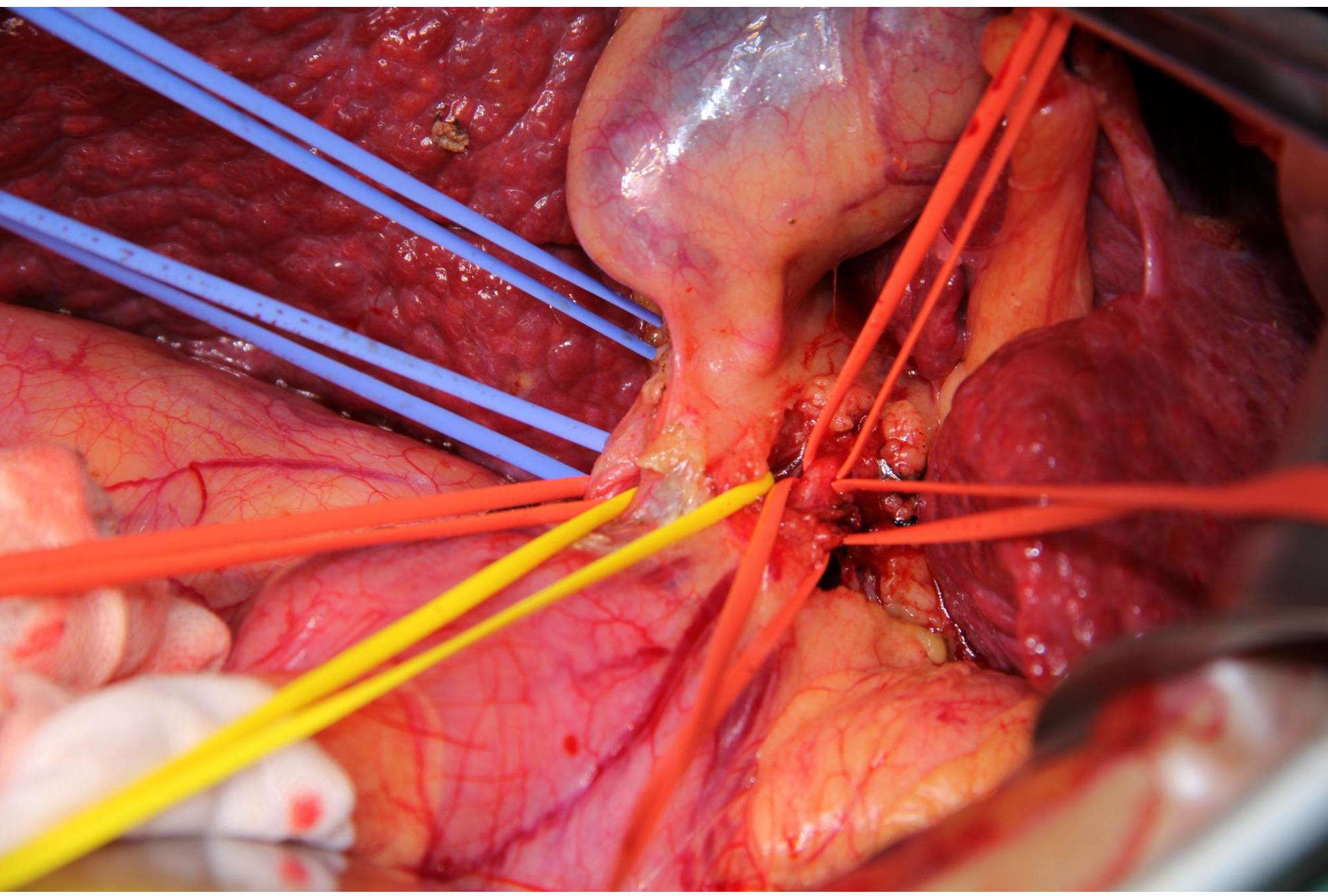


陈孝平编著：1992年5月
(第1版) 湖北科技出版社

(二) 不解剖肝门法

主要适用于左半肝切除术和肝左外叶切除术(Ⅱ、Ⅲ段切除术)。

1. 解剖基础：第一肝门部左半肝的血管、胆管蒂(即左半肝肝蒂)较长。由于左、右半肝的血管、胆管分叉位于第一肝门的右侧，所以左半肝肝蒂经过第一肝门中央部向左行走，位于左内叶(Ⅳ段)和尾叶(Ⅰ段)脏面之间的横沟



Prof. Makauuchi (Japan) name it Chen's method in 2007



A Standardized Technique for Right Segmental Liver Resections

Marcel Autran C. Machado, MD; Paulo Herman, MD; Marcel C. C. Machado, MD



陈孝平编著：
1992年5月
(第1版) 湖北
科技出版社

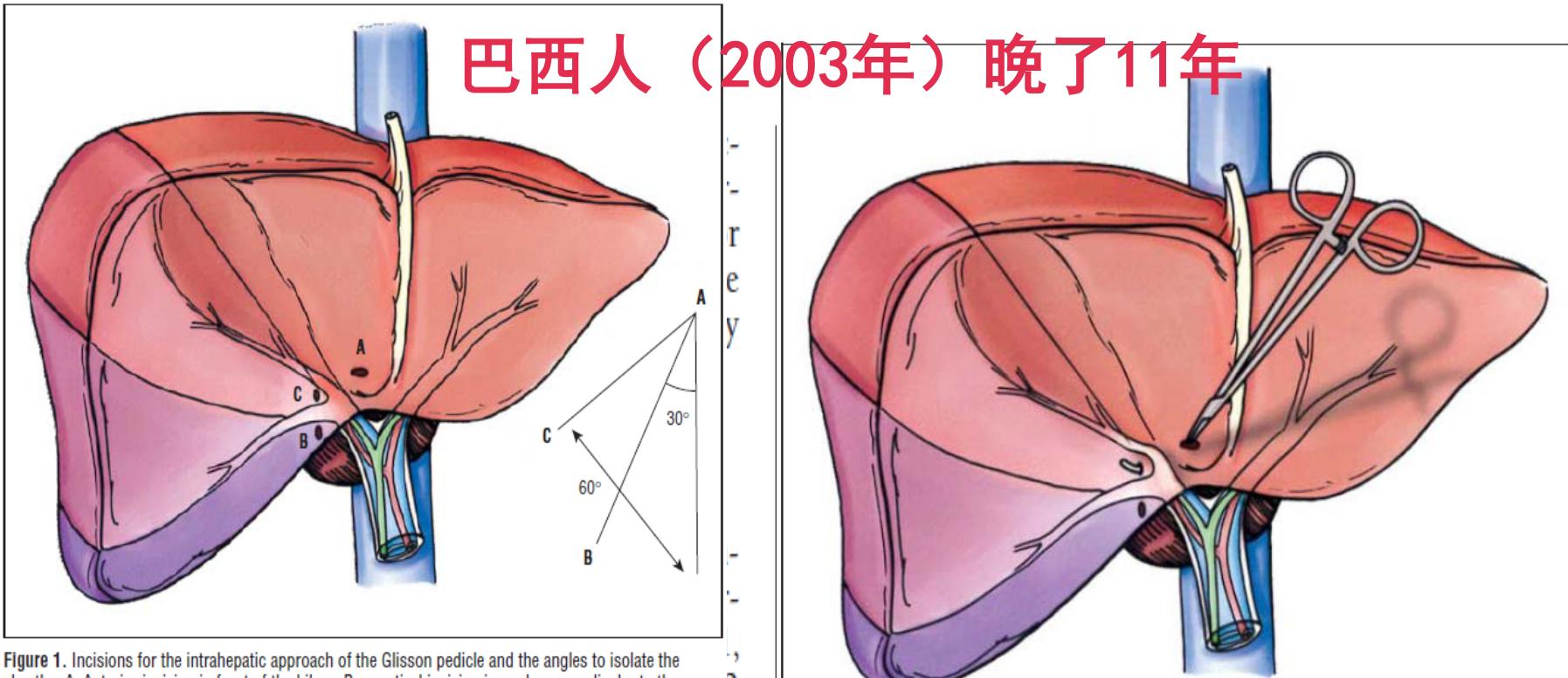


Figure 1. Incisions for the intrahepatic approach of the Glisson pedicle and the angles to isolate the sheaths. A, Anterior incision in front of the hilum; B, a vertical incision is made perpendicular to the hepatic hilum in segment VII; C, a third incision is performed on the right edge of the gallbladder bed. When a clamp is passed from A to B, access to the right main sheath (containing arterial, portal, and bile duct branches of segments V to VII) is obtained. This maneuver is used for right hepatectomy. When a clamp is passed from A to C, access to the right anterior sheath (containing arterial, portal, and bile duct branches of segments V and VIII) is obtained. This maneuver is used for en bloc resection of segments V and VIII or resection of segment V or VIII alone. When a clamp is passed from C to B, access to the right posterior sheath (containing arterial, portal, and bile duct branches of segments VI and VII) is obtained. This maneuver is used for en bloc resection of segments VI and VII or resection of segment VI or VII alone.

Figure 2. Schematic view of right anterior pedicle dissection (containing arterial, portal, and bile duct branches of segments V and VIII).

Arch Surg. 2003;138:918-920

Long-term outcome of resection of large hepatocellular carcinoma

X.-P. Chen, F.-Z. Qiu, Z.-D. Wu, Z.-W. Zhang, Z.-Y. Huang and Y.-F. Chen

Hepatic Surgery Centre, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China
Correspondence to: Mr X.-P. Chen (e-mail: chenxp@medmail.com.cn)

Br J Surg 2006

Background: The role of hepatectomy in the treatment of large hepatocellular carcinoma (HCC) is still controversial. This retrospective study evaluated whether the long-term outcome of hepatectomy for large HCC improved over 14 years in one centre.

Methods: Data from 2102 patients who underwent hepatectomy for large HCC were collected prospectively and divided into two time intervals for analysis: before end of December 1996 (group 1) and after December 1996 (group 2). Clinicopathological data for the two groups were compared, and factors associated with long-term prognosis were further analysed.

Results: Cumulative 1-, 3- and 5-year overall survival rates were 71.2, 58.8 and 38.7 per cent respectively in group 2, and were significantly better than respective rates of 67.8, 50.7 and 27.9 per cent in group 1. Cumulative 1-, 3- and 5-year disease-free survival rates were 61.5, 38.6 and 23.8 per cent respectively in group 2, and 56.5, 34.7 and 18.9 per cent in group 1. There was a significant difference in median survival time.

Conclusion: During the past 14 years, the overall survival rate of patients with large HCC who underwent hepatic resection has been significantly improved.

Paper accepted
Published online

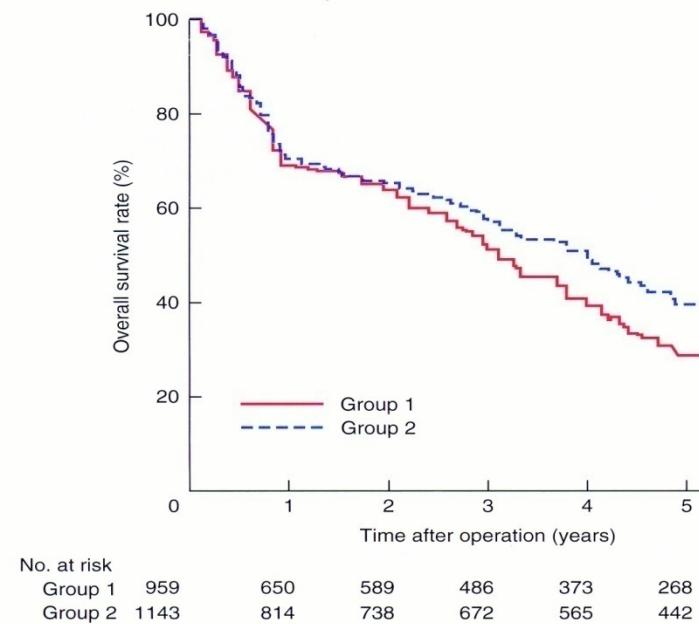


Fig. 1 Cumulative overall survival curves for patients who underwent hepatic resection before the end of December 1996 (group 1) or after December 1996 (group 2). $P < 0.001$ (log rank test)

手术切除大肝癌的效果

	对照组	研究组
术中出血量	860 ml	450 ml
术后死亡率	3.6%	0.7%
5年生存率	27.9%	38.7%

Table 2 Comparison of surgical and postoperative data for group 1 (before the end of December 1996) and group 2 (after December 1996)

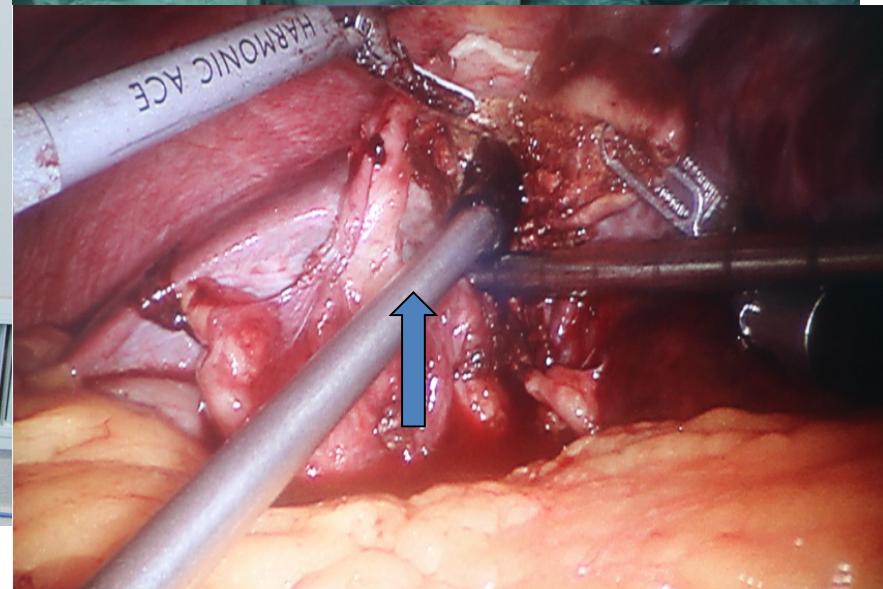
	Group 1 (n = 959)	Group 2 (n = 1143)	P†
Extent of hepatic resection			0.215
Major	709 (73.9)	872 (76.3)	
Minor	250 (26.1)	271 (23.7)	
Combined organ resection			0.413
Partial diaphragm resection	17 (1.8)	26 (2.3)	
Right adrenal gland resection	26 (2.7)	18 (1.6)	
Distal gastrectomy	0 (0)	2 (0.2)	
Transverse colectomy	11 (1.1)	22 (1.9)	
Splenectomy	27 (2.8)	49 (4.3)	
Splenectomy + devascularization	19 (2.0)	19 (1.7)	
Portal vein thrombectomy	160 (16.7)	206 (18.0)	0.187
Total operating time (min)*	132(75)	110(54)	0.044‡
Intraoperative blood loss (ml)*	860(1150)	450(730)	< 0.001‡
Blood transfusion during operation	744 (77.6)	474 (41.5)	< 0.001
Intraoperative blood transfusion (ml)*	520(710)	240(590)	0.021‡
Total hepatic inflow occlusion time (min)*	11.2(3.9)	6.3(5.7)	0.017‡
Total time of IVC clamping below the liver (min)*¶	4.8(2.7)	3.1(2.2)	0.169‡
Surgical margin (mm)			0.088
> 10	204 (21.3)	314 (27.5)	
≤ 10	755 (78.7)	829 (72.5)	
Vascular invasion			0.185
Yes	395 (41.2)	464 (40.6)	
No	564 (58.8)	679 (59.4)	
Operative death	35 (3.6)	8 (0.7)	0.036
Postoperative complication	281 (29.3)	199 (17.4)	0.002
Postoperative recurrence	840 (87.6)	885 (77.4)	0.044

新技术在腔镜下肝切除和机器人肝切除手术中 应用获得成功，控制出血效果显著

腔镜下肝切除



Prof. XP Chen



二、肝移植

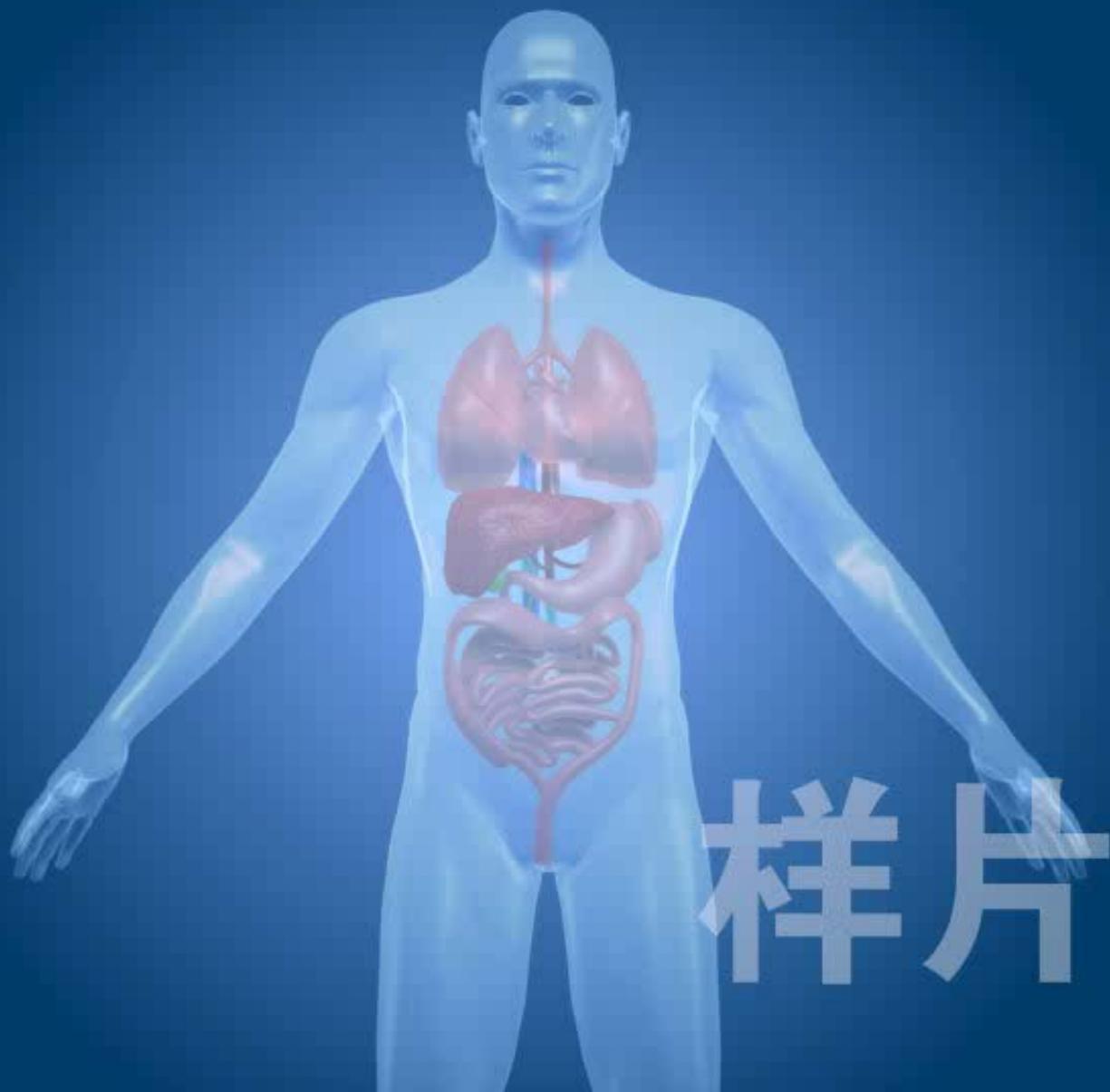
肝移植

130例狗原位肝移植动物实验和临床应用

武汉医学院器官移植研究所

夏穗生 吴在德 武忠弼 楊冠群 刘敦贵 袁法祖

为了开展肝移植,我院自1973年起有计划地系统地施行了狗的原位肝移植术130例。几经改进术式,定型手术98次,其中狗清醒21条,最长存活65小时,能咬物、饮水、站立、行走和奔跑。取得了较多有益的经验和有用的教训后,于1977年开始,应用于临床,共2例,受者均为原发性肝癌患者。第一例存活6天,第二例术后肝功能恢复较好,存活93天,存活期间一般情况良好,食欲、睡眠正常,术后56天开始下床活动。先后经受6次急性排斥反应,死于曲菌性败血症。



1977年，上海瑞金医院，武汉同济医院
肝移植术式：原位全肝移植（动画显示）

背景：供肝严重缺乏（仅满足1%需求量）

为什么要将这些病人的肝脏全部切除？

1、先天性肝脏代谢性疾病（单一功能缺陷）

A1 - 抗胰蛋白酶缺乏症

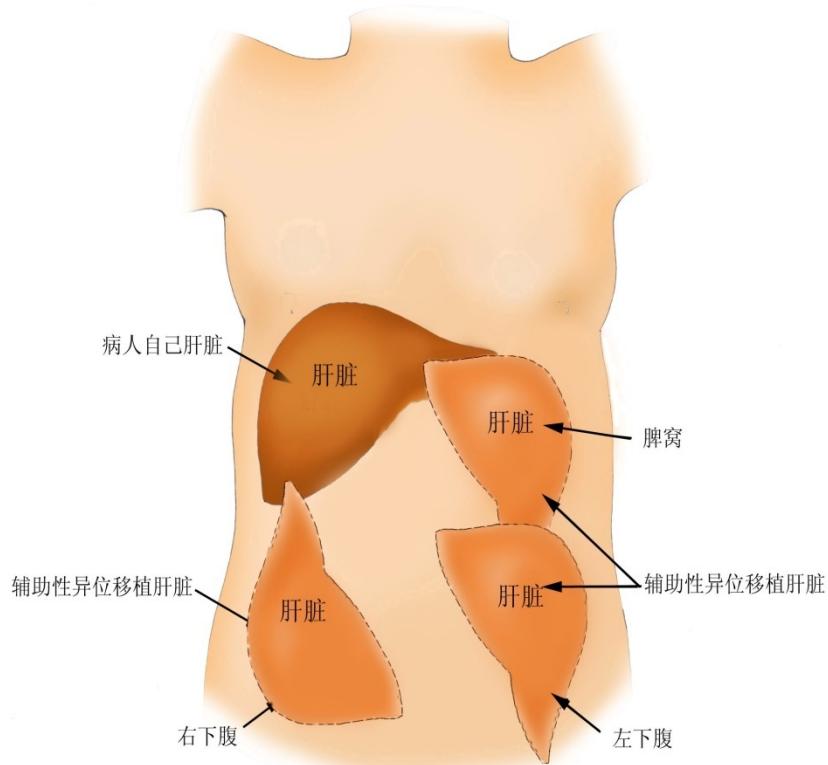
Wilson 病

遗传性高酪氨酸血症

糖原储积症，等

2、暴发性肝功能衰竭

解决办法—辅助性肝移植



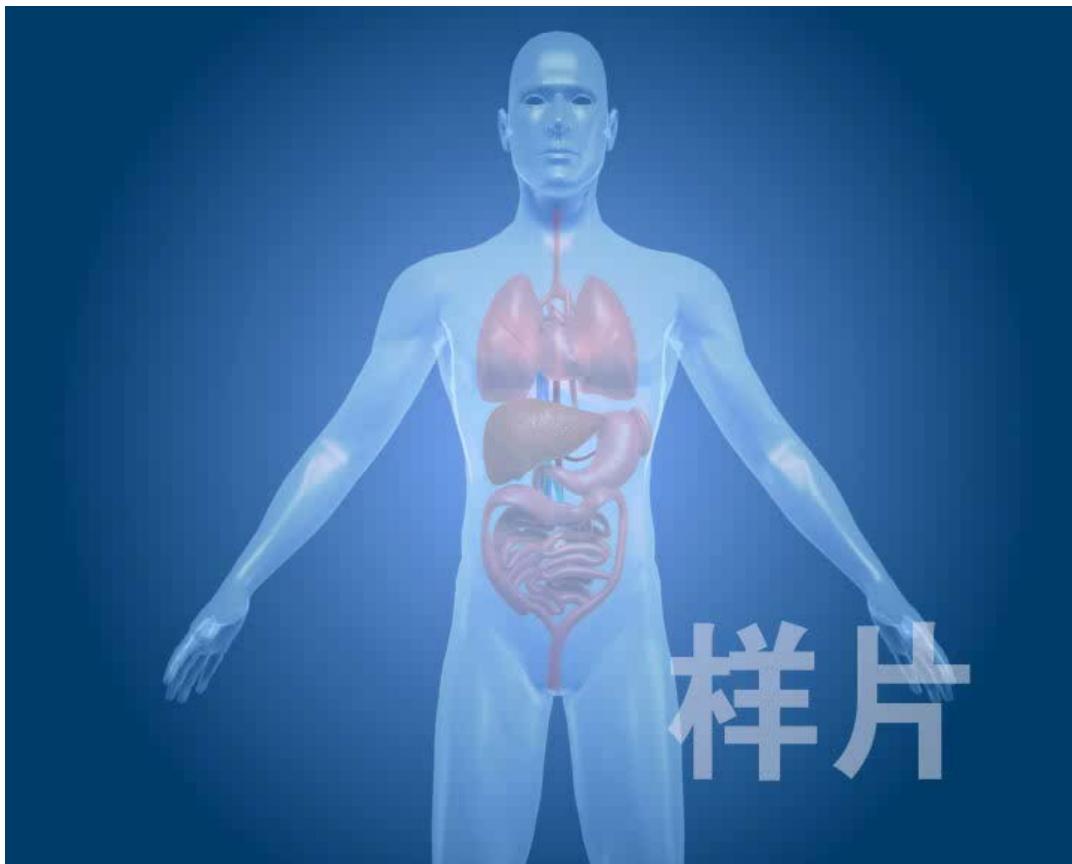
病人肝脏不切除，辅助肝只能放置腹腔不同的部位，
如切除脾，放在脾凹。

辅助性肝移植的问题：

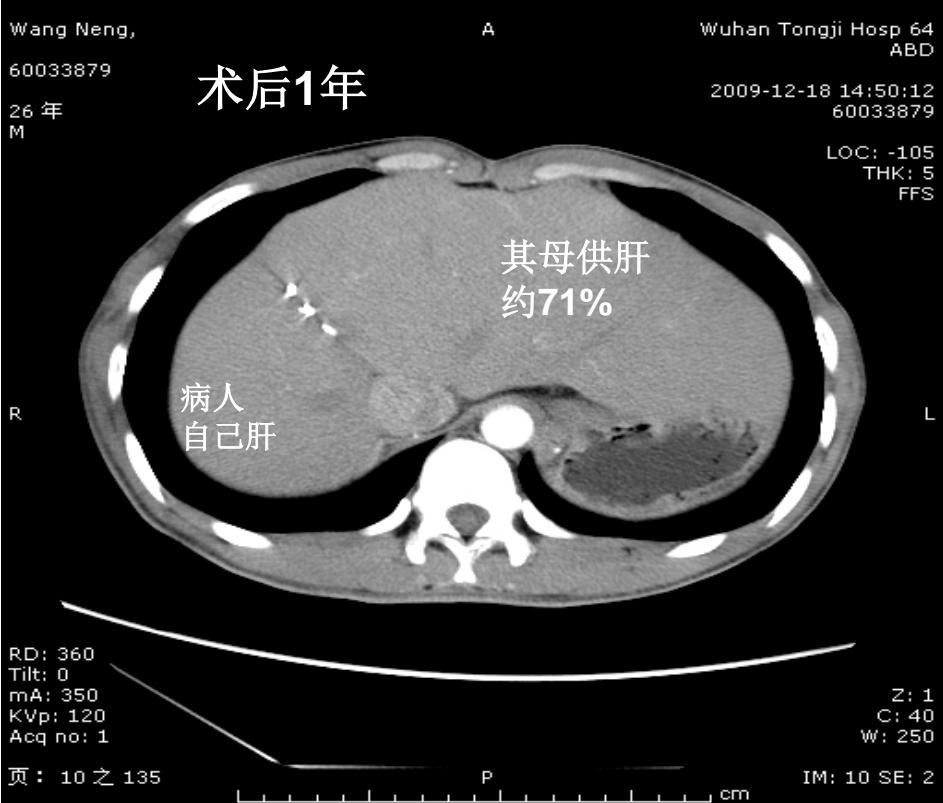
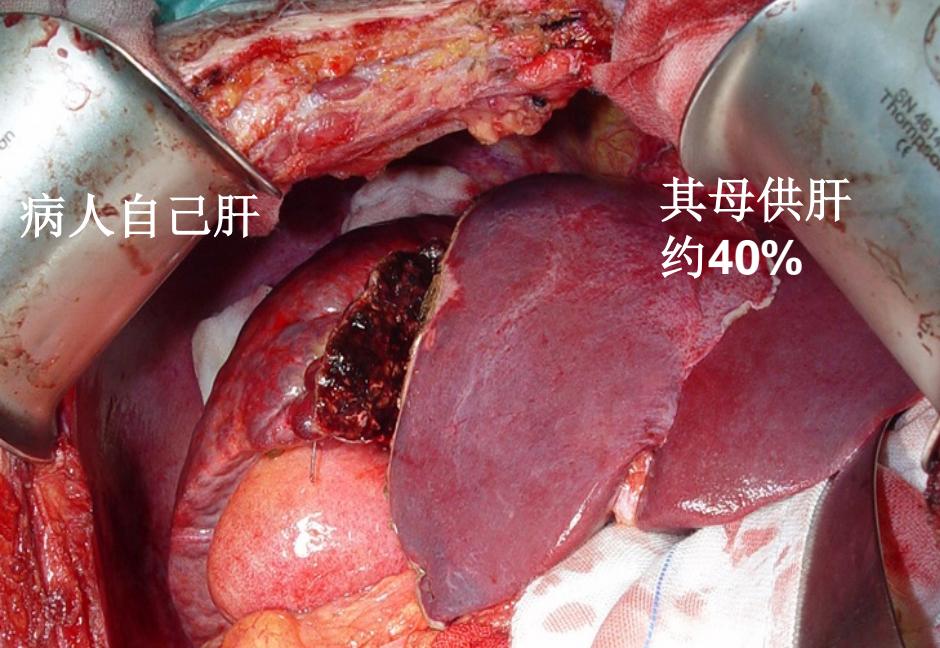
1. 病人肝脏不切除，腹腔没有空间放置新的肝脏；
2. 不利建立可靠的血循环和通畅的胆道引流，影响新移植肝的长期存活。

手术2个月失败率高达90%左右。

1983年4月——1985年5月
世界首个狗辅助性部分肝原位移植模型



陈孝平、裘法祖, 等: 狗辅助性部分肝移植实验研究
武汉国际器官移植大会, 1985
中华器官移植杂志, 1987



Which is better?

two soccer tactics for a goal

华中科技大学（武汉）

同济医学院附属同济医院开放床位5000张

外科开放床位2000张

欢迎到同济医院指导工作！

谢谢！

