

肝切除术治疗肝细胞癌后肝再生的影响因素分析

刘洪亮¹, 江竹筠², 孙传东^{1*}, 杜文浩¹

¹青岛大学附属医院肝胆胰外科, 山东 青岛

²青岛大学附属医院胸外科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年3月26日; 录用日期: 2023年4月21日; 发布日期: 2023年4月28日

摘要

目的: 探讨肝切除术治疗肝细胞癌后肝再生的影响因素。方法: 选取青岛大学附属医院肝胆胰外科2014年1月~2020年12月因肝细胞癌行解剖性肝切除的患者, 97例具有术后3天、1月CT检查及完整临床资料的患者被纳入研究。采用Hisense CAS根据患者的CT检查进行肝脏三维重建及模拟切除, 测量残余肝体积及肝切除术后1月的肝脏体积, 计算术后1月残余肝体积的再生率。探讨肝切除术后影响肝脏再生的显著因素。结果: 97例肝细胞癌肝切除患者中左半肝切除术患者31例, 右半肝切除术患者66例。所有患者术后1月中位肝再生率为17.6%。其中右半肝切除组术后1月中位肝再生率为20.29%; 左半肝切除组术后1月中位肝再生率为12.2%。单因素分析显示年龄($P < 0.05$), 性别($P < 0.05$), 饮酒史($P < 0.05$), 肝硬化程度($P < 0.05$), 标准残肝体积($P < 0.001$)在高再生组和低再生组之间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示肝硬化程度($OR = 0.294, 95\%CI: 0.100\sim0.871, P = 0.027$)和SRLV ($OR = 0.989, 95\%CI: 0.983\sim0.994, P < 0.001$)是影响肝胆肿瘤肝切除术后肝再生的独立危险因素。

关键词

肝脏再生, 肝切除术, 肝细胞肝癌, 器官测量, 危险因素

Analysis of Influencing Factors on Liver Regeneration after Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma

Hongliang Liu¹, Zhuyun Jiang², Chuandong Sun^{1*}, Wenhao Du¹

¹Hepatobiliary and Pancreatic Surgery Department of the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Thoracic Surgery Department of the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 刘洪亮, 江竹筠, 孙传东, 杜文浩. 肝切除术治疗肝细胞癌后肝再生的影响因素分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 6855-6864. DOI: 10.12677/acm.2023.134959

Abstract

Objective: To explore the influencing factors of liver regeneration after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. **Methods:** A total of 97 patients who underwent anatomical hepatectomy for hepatocellular carcinoma from January 2014 to December 2020 in the Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Qingdao University, were included in the study, with CT scans at 3 days and 1 month after surgery and complete clinical follow-up data. Hisense CAS was used to perform three-dimensional liver reconstruction and simulated resection based on the CT findings of the patients, measure the residual liver volume and the liver volume in the first month after hepatectomy, calculate the regeneration rate of the residual liver volume in the first month after hepatectomy and discuss the significant factors that affect liver regeneration after hepatectomy. **Results:** Of the 97 patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy, 31 underwent left hemihepatectomy and 66 underwent right hemihepatectomy. The median liver regeneration rate in the first month after surgery was 17.6% in all patients. The median liver regeneration rate in the right hemihepatectomy group was 20.29%; The median liver regeneration rate in the left hemihepatectomy group was 12.2% after surgery. Univariate analysis showed age ($P < 0.05$), Gender ($P < 0.05$), history of alcohol consumption ($P < 0.05$), degree of cirrhosis ($P < 0.05$), and standard residual liver volume ($P < 0.001$) were significantly different between the high regeneration group and the low regeneration group ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that degree of cirrhosis (OR = 0.294, 95%CI: 0.100~0.871, $P = 0.027$) and SRLV (OR = 0.989, 95%CI: 0.983~0.994, $P < 0.001$) were independent risk factors for liver regeneration after hepatectomy for hepatobiliary tumors.

Keywords

Liver Regeneration, Hepatectomy, Hepatocellular Carcinoma, Organ Measurement, Risk Factors

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性肝癌是常见的恶性肿瘤，肝部分切除和肝移植对肝功能恢复具有重要意义，正常肝脏强大的再生能力保护了大多数损伤对肝脏功能的影响。然而具有肝硬化等慢性肝脏疾病背景的患者，在术后的肝再生过程明显延长，再生能力不足，处于肝切除术后 RLV 不足状态，患者的死亡原因常为肝功能的衰竭。之前对术后肝再生的研究主要利用动物肝切除模型，但其存在物种差异，并且由于术前评估肝脏体积的方法不一且都是小样本研究，导致术后肝再生率及肝切除术后影响肝再生的危险因素研究结果差异较大。因此我们此次将研究对象聚焦在临床患者身上，发挥临床外科优势，精准预测不同病理类型的肝胆肿瘤患者肝切除术后肝再生情况及其可能的影响因素，对于降低术后肝功能失代偿的发生率、提高患者远期生存率具有重要意义。此项研究，选取青岛大学附属医院肝胆胰外科临床患者的资料。采用 Hisense CAS 根据患者的 CT 检查进行肝脏三维重建及模拟切除，测量残余肝体积及肝切除术后 1 月的肝脏体积，计算术后 1 月残余肝体积的再生率。探讨肝切除术后影响肝脏再生的显著因素。

2. 资料与方法

2.1. 资料来源

选取 2014 年 1 月~2020 年 12 月在青岛大学附属医院肝胆胰外科因肝细胞肝癌行根治性解剖肝切除术的患者 97 例。纳入标准：1) 术后病理诊断为肝细胞肝癌；2) 首次于我院行解剖性肝切除术的患者；3) 术前肝功能为 Child-Pugh A 级或 B 级，及术前 15 min 吲哚菁绿试验滞留率 < 10% 的患者；4) 肝切除术后 3 天检查上腹部 CT，1 月随访复查上腹部 CT 并可完成肝脏三维重建的患者；5) 术后随访可精确记录复发时间以及死亡时间的患者。排除标准：1) 因肝胆肿瘤复发需行二次或多次肝切除术的患者；2) 合并其它器官如脾脏切除的患者；3) 术前或术后接受肝动脉化疗栓塞及 ALPPS 治疗的患者；4) 缺乏术后 CT 者；5) 随访期间患者失访；6) 临床研究资料不完善。

伦理知情同意

本研究所有实验过程均遵照《人体医学研究的伦理准则》中的要求进行，并获得青岛大学附属医院伦理委员会审核批准(批准号：QYFYWZLL26875)，患者或家属均签署知情同意书。

2.2. 研究方法

1) 海信计算机辅助手术系统(CAS)肝脏三维重建及相关体积测量。从 PACS 管理系统中将患者术后 3 天、1 月上腹部 CT 图像以 Dicom 文件格式导出，并将 Dicom 数据导入 Hisense CAS 进行肝脏的三维重建，然后 Hisense CAS 可以对已经重建完成的立体三维模型自动计算出肝脏剩余体积 RLV 以及肝切除术后 1 月残余肝体积。最后用公式计算出肝再生率。肝切除术后第 n 月的肝再生率计算公式 = 肝再生率_{POMn} = $(FRLV_{POMn} - RLV) / RLV * 100\%$ 。

2) 观察指标 收集所有纳入患者的一般资料，包括年龄、性别、身高、体重、BMI 指数、饮酒史、肝炎史等。收集入院时实验室化验结果，包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白、总胆红素、AFP 等。收集术中及术后临床资料，包括手术部位、手术时间、术中出血量、是否肝硬化，是否侵犯脉管以及是否有淋巴结转移。

2.3. 统计学方法

采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析。采用 SPSS26.0 软件进行统计学数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用 t 检验；分类资料以例(%)表示，两组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。将有统计学意义的单因素指标纳入二 Logistic 回归进行多因素分析(向前法)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般资料

本研究一共纳入 97 例患者，中位年龄 56 (50~67) 岁，其中男性患者 70 例(72.2%)，女性患者 27 例(27.8%)；患有乙型肝炎患者 75 例(77.3%)；术前肝功能分级 Child-Pugh A 期患者 64 例(6.0%)，Child-Pugh B 期患者 33 例(34%)；中位手术时间为 4 (3.5~5.0) h；术中中位出血量 300 (200~600) ml，行右半肝切除者 66 例(68%)，左半肝切除者 31 例(32%)。见表 1。

3.2. 影响患者肝再生的单因素分析

根据所有患者术后 1 月中位肝再生率 17.6% 为分界点分为 2 组，即高再生组(残肝再生率 $\geq 17.6\%$)， n

= 48)和低再生组(残肝再生率 < 17.6%, $n = 49$), 在这两组间对所提出的可能影响肝切除术后肝再生的预测因素进行单因素分析。术前单因素分析显示, 年龄($P < 0.05$)、性别($P < 0.05$)、饮酒($P < 0.05$), 乙肝病史($P < 0.05$)是肝切除术后影响肝再生的有统计学意义的预测因素。术中单因素分析显示, 高再生组和低再生组患者在手术时间、术中出血量、手术部位方面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。单因素分析结果显示, 高再生组和低再生组患者在脉管癌栓、卫星灶、Hep1tocyte, 有无淋巴结转移方面差异均无统计学意义($P > 0.05$), 对于肝硬化程度($P < 0.05$)以及标准残肝体积($P < 0.05$)两个方面均有统计学意义, 见表 2。

Table 1. General information characteristics of patients

表 1. 患者的一般资料特征

变量	例数/中位数/均数	百分比
性别		
女	27	27.8
男	70	72.2
手术方式		
右半肝	66	68.0
左半肝	31	32.0
饮酒史		
无	67	69.1
有	30	30.9
肝炎病史		
无	22	22.7
有	75	77.3
CP 分级		
A	64	66.0
B	33	34.0
手术部位		
右半肝	66	68.0
左半肝	31	32.0
脉管癌栓		
M0	20	20.6
M1	47	48.5
M2	30	30.9
卫星灶		
无	67	69.1
有	30	30.9
肝硬化程度		
肝纤维化	49	50.5
肝硬化	48	49.5
Hepatocte		
阴性	23	23.7
阳性	74	76.3

Continued

淋巴结转移		
无	94	96.9
有	3	3.1
白蛋白	39.48 ± 4.51	
年龄	56 (50~67)	
BMI	23.41 (21.42~25.83)	
AFP	134 (5~6000)	
ALT	32 (21~56)	
AST	39 (24.5~60)	
T-BIL	15 (11.54~22)	
术中出血	300 (200~600)	
手术时长	4 (3.5~5.0)	
肿瘤大小	8 (4.75~12)	

Table 2. Single factor analysis of influencing liver regeneration

表 2. 影响肝再生的单因素分析

变量	高再生组(94)	低再生组(93)	t/χ^2	P
AFP			0.018	0.892
<7	18	17		
>7	31	31		
年龄			4.927	0.026
<60	25	35		
>60	24	13		
BMI			0.008	0.929
<24	28	27		
>24	21	21		
谷丙			0.123	0.726
<40	31	32		
>40	18	16		
谷草			0.096	0.756
<40	25	26		
>40	24	22		
白蛋白			0.252	0.616
<35	9	7		
>35	40	41		
总胆			0.435	0.509
<22	36	38		
>22	13	10		

Continued

手术出血			0.25	0.617
<400	33	30		
>400	16	18		
手术时长			1.328	0.249
<4 h	26	31		
>4 h	23	17		
CP 分级			0.325	0.569
A	31	33		
B	18	15		
手术部位			2.116	0.146
左半肝	19	12		
右半肝	30	36		
脉管癌栓			0.515	0.773
M0	11	9		
M1	22	25		
M2	16	14		
卫星灶			0.005	0.946
无	34	33		
右	15	15		
Hep1tocyte			1.293	0.255
阴性	14	9		
阳性	35	39		
淋巴结			0.323	0.57
无转移	47	47		
有转移	2	1		
饮酒史			4.532	0.033
无	29	38		
有	20	10		
乙肝病史			3.979	0.046
无	7	15		
有	42	33		
肝硬化程度			5.46	0.019
肝纤维化	19	30		
肝硬化	30	18		
性别			4.419	0.036
女	9	18		
男	40	30		
标准残肝体积	558.48 ± 120.57	424.13 ± 91.33	6.177	<0.001

3.3. 影响患者肝再生的多因素逐步 Logistic 回归分析(向前法)

进一步分析影响术后肝再生的独立危险因素, 将单因素分析中具有统计学差异的指标纳入多因素 logistic 回归分析, 变量赋值为: 性别(女 = 0, 男 = 1), 年龄(<60 = 0, >60 = 1)、饮酒(否 = 0, 是 = 1), 肝硬化程度(肝纤维化 = 0, 肝硬化 = 1)。结果发现: 肝硬化程度(OR = 0.294, 95% CI: 0.100~0.871, $P = 0.027$)和 SRLV (OR = 0.989, 95% CI: 0.983~0.994, $P < 0.001$)是肝胆肿瘤患者肝切除术后肝再生的独立危险因素。见表 3。

Table 3. Logistic regression analysis of multiple factors affecting liver regeneration
表 3. 影响肝再生的多因素 logistic 回归分析

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
性别	0.446	0.674	0.438	0.508	1.562	0.417~5.849
饮酒史	-0.116	0.629	0.034	0.853	0.89	0.259~3.054
乙肝病史	-0.831	0.658	1.595	0.207	0.436	0.120~1.582
肝硬化程度	-1.223	0.553	4.882	0.027	0.294	0.100~0.871
标准残肝体积	-0.012	0.003	14.206	<0.001	0.989	0.983~0.994
乙肝病史	-0.831	0.658	1.595	0.207	0.436	0.120~1.582
肝硬化程度	-1.223	0.553	4.882	0.027	0.294	0.100~0.871
标准残肝体积	-0.012	0.003	14.206	<0.001	0.989	0.983~0.994

4. 讨论

肝脏的一个显著特点是其拥有强大的再生能力, 能够维持肝脏与体重的比例始终保持在机体稳态所需的 100%。肝切除术等急性肝损伤情况下可触发残余肝脏启动再生程序, 残余肝脏代偿性增生, 以弥补丢失的肝脏组织, 满足生理需求。目前有实验证明, 小鼠在经历肝切除此类肝损伤后, 剩余肝组织约在 5~7 天内恢复其大小和质量[1]。在肝切除模型中, 肝细胞再生始于门静脉周围, 然后沿肝小叶进入中央静脉周围[2] [3]。小鼠肝切除后的测序研究表明, 肝细胞基因表达的区域特征差异减弱。然而, 在肝切除后肝再生过程中, 肝细胞仍然表现出明显的异质性: 一些肝细胞保证重要的肝脏代谢功能, 而很大一部分肝细胞恢复到短暂的胎儿状态以促进再生[4]。近年来, 随着数字医学的快速发展, 影像学技术发展迅速, 如 Hisense CAS 系统的诞生, 我们可以精确、客观地研究肝再生的程度, 而不受手术医生的影响[5] [6]。Gong 等[7]在对肝细胞癌半肝切除术后肝再生水平的研究中发现, 肝细胞癌患者肝切除术后第 1 周肝再生率为 21.3%, 术后第 5 周为 30.9%, 但在更长时间点上, 肝再生并不显著, 表明肝切除术后第 1 周内肝再生迅速, 之后缓慢生长, 在术后第 9~13 周左右趋于稳定。

本研究单因素分析发现女性患者肝切除术后肝再生率明显高于男性患者, 性别可能影响肝切除术后肝再生。Shan 等[8]在脾脏对肝硬化大肝切除术肝再生影响的研究中发现, 肝切除术后女性的肝再生能力高于男性, 且与肝再生成正相关, 提示性别是肝再生的影响因素, 与本研究相符。其原因可能与女性肝脏在压力条件下对肝损伤的抵抗力比男性肝脏更能耐受, 与女性相比较, 男性慢性肝炎进展速度更快且更容易进展为肝硬化或肝癌[9]。此外, 也有研究发现肝切除术后, 雌二醇的分泌会增加, 此时雌二醇作用于肝细胞中的雌激素受体 α 促进肝再生的进程, 雌激素受体 α 缺乏导致肝细胞增殖减慢, 肝再生延迟[10]。Kao 等[11]在比较 ERs 敲除小鼠和野生型小鼠的肝切除术后肝再生能力的研究中发现, 雌激素信号主要通过 ER α 和 ER β 协调肝脏再生和分化, ER α 信号主要与肝细胞增殖有关, 而 ER β 主要与细胞分化和

代谢有关。Joonyong 等[12]实验研究发现, 妊娠通过增强 EGFR 和 STAT5 的信号, 改变了控制肝再生的信号分子通路, 促使肝细胞提前 12 小时迅速进入细胞周期和细胞的有丝分裂, 从而恢复肝脏原来的体积和质量。表明雌激素水平的增高可能是促进妊娠母体肝脏再生的主要原因。Chaturantabut 等[13]同样发现雌二醇激活 G 蛋白偶联雌激素受体 1 (G-Protein-Coupled Estrogen Receptor 1, GPER1) 调节磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)和 mTOR 信号, 促进斑马鱼肝脏生长和人肝细胞增殖。然而, Ibis 等[14]对活体供肝肝切除后的研究中发现, 性别不是肝再生的影响因素。结合上述研究, 性别相关的差异可能取决于肝脏中的雌激素和雄激素受体。因此性别是否影响切除术后的肝再生以及雌激素信号在肝切除术后肝再生的作用有待进一步的研究。

过量或长期饮酒是肝硬化的主要原因之一, 同时酒精与慢性病毒性肝炎、肝细胞癌的进展具有明确相关性。过量饮酒可促进肝细胞的氧化应激及乙醛、脂多糖在肝脏累积, 加重肝损伤[15] [16]。Shi 等[17]证明, 乙醇不仅抑制成人肝细胞增殖, 还可以抑制肝祖细胞的增殖, 并通过 Snail 信号抑制细胞分化, 进而影响肝脏再生。Parrish 等[18]认为在长期饮酒背景下的酒精性肝损伤使 miR-21 相关 miRNA 表达模式失调, 进而损害肝切除术后肝再生能力。本研究中, 经单因素分析发现, 低再生组长期饮酒的比例大于肝高再生组(50.5%比 21.3%), 因此, 对于长期饮酒的患者, 术后采取相应的个体化治疗措施是预防肝再生不良的关键步骤, 如严格戒酒、营养支持和肠道微生物调节[19]等治疗可降低酒精性肝损伤, 促进肝再生。

RLV 是影响术后肝再生水平的重要因素之一。Mohapatra 等[20]研究也表明, 较低的 RLV 促进肝切除术后肝脏再生。然而对于 RLV 不足 20% 的大部肝切除, 因残余肝脏无法满足代谢生理需求, 可迅速导致肝衰竭甚至死亡[21]。由于不同身高和体重的个体之间肝脏储备功能存在差异, 为了减小个体间比较的误差, 我们使用体表面积对个体间的残肝体积进行标准化, 多因素 Logistic 回归分析显示 SRLV 是半肝切除术后影响肝再生能力的独立危险因素($P < 0.001$)。可能的原因是大范围肝切除导致细胞因子和生长因子释放增加, 从而促使肝细胞迅速从 G0 期进入 G1 期, 介导一系列细胞内外信号转导, 进一步促进残肝的再生[22] [23]。Fathi 等[24]研究证实 70% 的肝脏切除后, 促进肝再生的主要炎症因子白细胞介素 6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的表达显著升高, 经 IL-6 和 TNF- α 刺激后肝细胞生长因子(HGF)水平迅速升高并与残肝生长呈正相关, 肝切除术后炎症因子或细胞因子的释放程度影响了肝再生[25]。动物研究表明, IL-6 基因敲除的小鼠大肝切除术后肝再生失败, 给小鼠联合注射 IL-6 和 sIL-6R 的研究也证实其可以加速肝切除术后肝再生[26]。

持续性肝损伤引起的肝纤维化和肝硬化与肝脏储备功能和术后残余肝脏的再生密切相关[27]。Aierken 等[28]研究表明肝纤维化严重程度是肝再生的重要预测指标, 肝脏的再生能力随着纤维化严重程度的增加而显著下降, 肝纤维化分级可预测肝切除术后肝再生率。Jang 等[29]也证明了肝细胞癌患者行右肝切除术后, 磁共振弹性成像测量的肝硬度值程度与肝再生能力之间存在负相关关系。本研究中多因素 Logistic 回归分析发现无肝硬化患者术后肝脏再生情况优于肝硬化患者, 肝硬化患者的肝再生率较低, 证实肝硬化是影响肝切除术后残肝再生的独立危险因素。这可能是由于肝硬化肝脏内细胞外基质蛋白过度积累, 导致肝脏结构扭曲, 形成纤维性瘢痕和再生结节, 使得肝功能发生改变, 肝血流阻力增加。肝切除术后门静脉过度灌注及肝静脉回流不畅导致肝动脉灌注不足, 肝脏供氧能力下降, 肝再生能力下降。此外, 肝窦内皮细胞是肝细胞增殖所需的细胞因子和生长因子的关键来源。硬化肝脏肝窦内皮细胞毛细血管化, 原有的窗孔结构消失, 阻止了肝窦和肝细胞之间的物质交换, 使得肝细胞更容易受到缺血和营养损害[27]。因此, 考虑到肝硬化肝脏肝部分切除术后肝再生相对缓慢且机制复杂, 在对肝硬化患者行大肝切除术前, 术前应仔细评估患者的肝纤维化程度及肝脏储备功能, 使处于不同纤维化阶段的患者获得更安全的 RLV, 以确保足够的 RLV 能够满足生理代谢所需, 避免肝切除术后肝功能衰竭的发生。

此外, 既往研究认为年龄是肝再生的影响因素之一。Pibiri 等[30]研究认为肝脏再生能力随着年龄的

增长而逐渐下降。Imamura 等[31]研究提出肝脏老化会导致移植后肝功能受损和肝再生能力差,肝移植时应考虑供体年龄。然而,老年患者肝再生能力的下降是由多种相互作用的细胞内外因素引起的。在我们的研究中,两组患者的年龄差异在单因素分析里面具有统计学意义,在多因素分析里面没有显著差异,年老患者与年轻患者的肝再生率相似。近年来,随着数字医学技术在肝脏外科手术技术领域的快速发展,围手术期管理的大大改善以及个性化精准医疗的广泛应用,肝脏外科大肝切除手术指征的放宽,越来越多的人认为高龄不再是手术的绝对禁忌症。Yasuda 等[32]基于 41 名肝细胞癌大肝切除术后肝再生的研究,提出肝切除术后 1 月、6 月术后并发症、生存期和肝再生体积在老年组和年轻组之间没有差异,因此肝切除术后肝再生不受年龄影响。Shin 等[33]研究发现年龄不是肝细胞癌肝切除术后无病生存期和总生存期的独立危险因素。这与本研究的结果一致。

参考文献

- [1] Nishiyama, K., Nakashima, H., Ikarashi, M., *et al.* (2015) Mouse CD11b⁺ Kupffer Cells Recruited from Bone Marrow Accelerate Liver Regeneration after Partial Hepatectomy. *PLOS ONE*, **10**, e0136774. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136774>
- [2] Sun, T., Pikirolek, M., Orsini, V., *et al.* (2020) AXIN2⁺ Pericentral Hepatocytes Have Limited Contributions to Liver Homeostasis and Regeneration. *Cell Stem Cell*, **26**, 97-107.e106. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.10.011>
- [3] Planas-Paz, L., Orsini, V., Boulter, L., *et al.* (2016) The RSPO-LGR4/5-ZNRF3/RNF43 Module Controls Liver Zonation and Size. *Nature Cell Biology*, **18**, 467-479. <https://doi.org/10.1038/ncb3337>
- [4] Chen, T., Oh, S., Gregory, S., *et al.* (2020) Single-Cell Omics Analysis Reveals Functional Diversification of Hepatocytes during Liver Regeneration. *JCI Insight*, **5**, e141024. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.141024>
- [5] Liu, Y., Qiao, L., Hao, X., Lu, H., Duan, Y. and Dong, Q. (2020) Variations of the Right Branch of Hepatic Portal Vein in Children Based on Three-Dimensional Simulation Technology. *Surgical and Radiologic Anatomy*, **42**, 1467-1473. <https://doi.org/10.1007/s00276-020-02499-3>
- [6] 吴雄伟, 刘洁, 吴琳琳, 等. 计算机辅助手术系统三维成像与二维影像在小儿肝母细胞瘤术前手术规划中的应用效果的对比分析[J]. 中华普通外科杂志, 2020, 35(9): 673-676.
- [7] Gong, W.F., Zhong, J.H., Lu, Z., *et al.* (2019) Evaluation of Liver Regeneration and Post-Hepatectomy Liver Failure after Hemihepatectomy in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Bioscience Reports*, **39**. <https://doi.org/10.1042/BSR20190088>
- [8] Shan, Y.S., Hsieh, Y.H., Sy, E.D., Chiu, N.-T. and Lin, P.-W. (2005) The Influence of Spleen Size on Liver Regeneration after Major Hepatectomy in Normal and Early Cirrhotic Liver. *Liver International*, **25**, 96-100. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2005.01037.x>
- [9] Kur, P., Kolasa-Wołoskiuk, A., Misiakiewicz-Has, K. and Wiszniewska, B. (2020) Sex Hormone-Dependent Physiology and Diseases of Liver. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**, Article 2620. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082620>
- [10] Tsugawa, Y., Natori, M., Handa, H. and Imai, T. (2019) Estradiol Accelerates Liver Regeneration through Estrogen Receptor α . *Clinical and Experimental Gastroenterology*, **12**, 331-336. <https://doi.org/10.2147/CEG.S214196>
- [11] Kao, T.L., Kuan, Y.P., Cheng, W.C., Chang, W.-C., Jeng, L.-B., Yeh, S. and Ma, W.-L. (2018) Estrogen Receptors Orchestrate Cell Growth and Differentiation to Facilitate Liver Regeneration. *Theranostics*, **8**, 2672-2682. <https://doi.org/10.7150/thno.23624>
- [12] Lee, J., Garcia, V., Nambiar, S.M., *et al.* (2020) Pregnancy Facilitates Maternal Liver Regeneration after Partial Hepatectomy. *The American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **318**, G772-G780. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00125.2019>
- [13] Chaturantabut, S., Shwartz, A., Evason, K.J., *et al.* (2019) Estrogen Activation of G-Protein—Coupled Estrogen Receptor 1 Regulates Phosphoinositide 3-Kinase and mTOR Signaling to Promote Liver Growth in Zebrafish and Proliferation of Human Hepatocytes. *Gastroenterology*, **156**, 1788-1804. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.010>
- [14] Ibis, C., Asenov, Y., Akin, M., Azamat, I.F., Sivrikoz, N. and Gurtekin, B. (2017) Factors Affecting Liver Regeneration in Living Donors after Hepatectomy. *Medical Science Monitor*, **23**, 5986-5993. <https://doi.org/10.12659/MSM.908136>
- [15] Kong, L.Z., Chandimali, N., Han, Y.H., *et al.* (2019) Pathogenesis, Early Diagnosis and Therapeutic Management of Alcoholic Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 2712.

- <https://doi.org/10.3390/ijms20112712>
- [16] Ganesan, M., Eikenberry, A., Poluektova, L.Y., *et al.* (2020) Role of Alcohol in Pathogenesis of Hepatitis B Virus Infection. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 883-903. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i9.883>
- [17] Shi, X., Chang, C.C., Basson, M.D., Upham, B.L., Wei, L. and Zhang, P. (2014) Alcohol Disrupts Human Liver Stem/Progenitor Cell Proliferation and Differentiation. *Journal of Stem Cell Research & Therapy*, **4**, Article ID: 1000205. <https://doi.org/10.4172/2157-7633.1000205>
- [18] Parrish, A., Srivastava, A., Juskeviciute, E., *et al.* (2021) Dysregulation of miR-21-Associated miRNA Regulatory Networks by Chronic Ethanol Consumption Impairs Liver Regeneration. *Physiological Genomics*, **53**, 546-555. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00113.2021>
- [19] Meroni, M., Longo, M. and Dongiovanni, P. (2019) Alcohol or Gut Microbiota: Who Is the Guilty? *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 4568. <https://doi.org/10.3390/ijms20184568>
- [20] Mohapatra, N., Sinha, P.K., Sasturkar, S.V., Patidar, Y. and Pamecha, V. (2020) Preoperative Alanine Aminotransferase and Remnant Liver Volume Predict Liver Regeneration after Live Donor Hepatectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **24**, 1818-1826. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04332-8>
- [21] Memeo, R., Conticchio, M., Deshayes, E., *et al.* (2021) Optimization of the Future Remnant Liver: Review of the Current Strategies in Europe. *The Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, **10**, 350-363. <https://doi.org/10.21037/hbsn-20-394>
- [22] Murtha-Lemekhova, A., Fuchs, J., Ghamarnejad, O., Nikdad, M., Probst, P. and Hoffmann, K. (2021) Influence of Cytokines, Circulating Markers and Growth Factors on Liver Regeneration and Post-Hepatectomy Liver Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 13739. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92888-4>
- [23] Hoffmann, K., Nagel, A.J., Tanabe, K., *et al.* (2020) Markers of liver Regeneration—The Role of Growth Factors and Cytokines: A Systematic Review. *BMC Surgery*, **20**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0664-8>
- [24] Fathi, F., Sanei, B., Ganjalikhani Hakemi, M., *et al.* (2021) Liver Resection Promotes (Regulates) Proinflammatory Cytokines in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **2021**, Article ID: 5593655. <https://doi.org/10.1155/2021/5593655>
- [25] Sparrelid, E., Johansson, H., Gilg, S., *et al.* (2018) Serial Assessment of Growth Factors Associated with Liver Regeneration in Patients Operated with Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy. *European Surgical Research*, **59**, 72-82. <https://doi.org/10.1159/000488078>
- [26] Li, D., Wang, Z., Zhang, C. and Xu, C. (2021) IL-1R1 Deficiency Impairs Liver Regeneration after 2/3 partial Hepatectomy in Aged Mice. *Turkish Journal of Biology*, **45**, 225-234. <https://doi.org/10.3906/biy-2010-51>
- [27] Zuñiga-Aguilar, E. and Ramírez-Fernández, O. (2022) Fibrosis and Hepatic Regeneration Mechanism. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, **7**, 1-23. <https://doi.org/10.21037/tgh.2020.02.21>
- [28] Aierken, Y., Kong, L.X., Li, B., *et al.* (2020) Liver Fibrosis Is a Major Risk Factor for Liver Regeneration: A Comparison between Healthy and Fibrotic Liver. *Medicine*, **99**, e20003. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020003>
- [29] Jang, S., Lee, J.M., Lee, D.H., *et al.* (2017) Value of MR Elastography for the Preoperative Estimation of Liver Regeneration Capacity in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **45**, 1627-1636. <https://doi.org/10.1002/jmri.25517>
- [30] Pibiri, M. (2018) Liver Regeneration in Aged Mice: New Insights. *Aging*, **10**, 1801-1824. <https://doi.org/10.18632/aging.101524>
- [31] Imamura, H., Hidaka, M., Soyama, A., *et al.* (2017) A Donor Age-Based and Graft Volume-Based Analysis for Living Donor Liver Transplantation in Elderly Recipients. *Transplantation Direct*, **3**, e168. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000688>
- [32] Yasuda, S., Nomi, T., Hokuto, D., Yoshikawa, T., Matsuo, Y. and Sho, M. (2020) Liver Regeneration after Major Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in the Elderly. *Journal of Investigative Surgery*, **33**, 332-338. <https://doi.org/10.1080/08941939.2018.1517839>
- [33] Shin, I.S., Kim, D.G., Cha, S.W., *et al.* (2020) Hepatocellular Carcinoma in Old Age: Are There Any Benefits of Liver Resection in Old Age? *Annals of Surgical Treatment and Research*, **99**, 65-71. <https://doi.org/10.4174/astr.2020.99.2.65>