

# 山东省重点研发计划 项目任务书

项目编号： 2016GSF201108

项目名称： 肝硬化状态下联合肝脏离断和门静脉结扎两阶段  
肝切除术(ALPPS)的应用研究

项目主管部门（甲方）： 省卫生和计划生育委员会

项目承担单位（乙方）： 山东省千佛山医院

项目协作单位：

项目负责人： 田虎

联系电话： 053189268684

起止时间： 20 17 年 1 月至 20 18 年 12 月

山东省科学技术厅

二〇一〇年制

## 一、填写基本信息

### 填写说明

1. 本任务书系省科技厅为组织山东省重点研发计划项目研究而设计，任务书甲方为科技发展计划项目主管部门，乙方为项目承担单位。

2. 本任务书部分内容由山东省科技计划管理信息系统自动生成，承担单位可根据项目实际情况进行补充修改。

3. 本任务书需用 A4 纸打印，一式四份，项目主管部门一份，项目承担单位一份；省科技厅两份。

## 一、项目基本信息表

单位名称	山东省千佛山医院			主管部门	省卫生和计划生育委员会	
单位类型	[ 10 ]	01.高等院校 02.科研院所 03.国有企业 04.集体企业 05.私营企业 06.有限责任公司 07.股份有限公司 08.股份合作企业 09.联营企业 10.其它				
通讯地址	济南市经十路 16766 号			邮政编码	250014	
项目负责人	姓名	性别	出生年月	身份证号码		联系电话
	田虎	男	1968-03-16	370204196803160815		053189268684
	传真		手机	E-mail		
	053182963647		15853161228	tianhu6585@163.com		
职工总数	1289 人		大专以上人员	1089 人	研究开发人员	15 人
项目起始时间	2017/1/1			计划完成时间	2018/12/31	
技术领域	[ 17 ]	电子信息 02.新材料 03. 先进制造 04. 新能源与高效节能 05. 交通运输 06. 现代服务业 07. 化工及建材 08. 轻工纺织 09.农业高技术 10. 农业生产 11. 农业设施装备 12. 农业现代产业 13. 新农村建设 14. 海洋科技 15. 资源与节约 16. 环境与可持续发展 17. 人口与健康 18. 中医药现代化 19. 公共安全 20. 生物技术 21.城镇发展与其他社会事业				
项目类别	[ 1 ] 1.科研 2.中试 3.新产品开发					
研究方式	[ 1 ] 1.本单位独立完成 2.产学研结合 3.引进消化再创新					
主要优势	[ 5 ] [ 6 ] [ 1 ] (按优势大小选择三项) 1.重大理论突破 2.技术工艺创新突出 3.市场前景广阔 4.经济效益显著 5.社会效益显著 6.形成自主知识产权 9.其它					
项目完成时 预期成果走向	知识产权情况	专利	其中发明专利	技术标准	著作权	动植物新品种
		1	1	0	0	0
	科技报告情况	立项报告	年度技术报告	中期技术报告	专题报告	最终(技术)报告(必填项)
						1
	技术水平	[ 2 ] 1.国际领先 2.国际先进 3.国内领先 4.国内先进 5.省内领先 6.省内先进				
	市场前景	[ 3 ] 1.出口创汇 2.替代进口 3.填补国内空白 4.填补省内空白				
	产业化后经济效益	年增销售收入(万元)	年增税收(万元)	年增利润(万元)	创汇(万美元)	
		0	0	0	0	



## 二、主要研究内容

### 主要研究内容:

- 一、肝硬化比格犬ALPPS手术模型的建立
- 二、不同阶段血清肝细胞增殖促进因子的检测
- 三、不同阶段肝硬化组织细胞增殖状况检测
- 四、不同阶段剩余肝脏增殖微血管密度检测
- 五、不同阶段肝脏肝动脉和门静脉系统血流动力学检测
- 六、不同阶段肝组织病理学检测
- 七、肝硬化剩余肝脏增生转录因子的microRNA筛选
- 八、ALPPS术后肝脏剩余体积测量和三维重建,肝硬化剩余肝脏体积安全极限评估
- 九、3D打印技术精准模拟肝脏模型,精准规划手术方案
- 十、ALPPS手术外科肝脏劈离技巧和门静脉结扎途径的研究

肝脏剩余体积(FLR)是影响肝脏手术围手术期死亡率和术后并发症发生率的主要因素。联合肝脏离断和门静脉结扎的两阶段肝切除术(ALPPS)在肝胆外科临床领域发现了一种促进FLR快速增生的方法,通过测量FLR的大小,能够部分解决巨大肝癌或不可切除肝癌的手术难题,避免术后肝功能衰竭,尤其对合并肝硬化的肝脏肿瘤患者有重要临床意义。我国是乙肝大国,乙型肝炎病毒携带者具有非常大的人口基数。我国的原发性肝癌70%左右合并有乙型肝炎背景,90%以上与HBV感染相关。肝硬化后,由于肝脏再生功能减退,术后FLR的体积需要达到标准肝脏体积的40%以上才能保证患者安全,常规途径的肝脏再生或者增殖很难达到这一要求,而ALPPS术后的FLR的快速增长为肝硬化患者带来希望。因此,研究肝硬化背景下剩余肝脏组织的增生机制,对国人肝脏外科的发展,尤其具有现实意义。关于ALPPS术后剩余肝硬化肝脏组织的增生机制还不清楚,是急需解决的科学问题。

本课题建立肝硬化比格犬ALPPS手术模型,通过剩余肝脏血流动力学检测、有效增殖肝组织病理学检测、FLR的CT测量和三维重建、3D打印技术精准模拟、剩余肝脏微血管密度检测、细胞增殖指标检测和肝脏细胞增生转录因子筛选和调控,并且与无肝硬化肝脏组织对照研究,研究肝硬化状态下ALPPS术后剩余肝脏体积增生状况和肝功能失代偿极限体积,以期发现促进肝硬化状态下肝脏组织快速增殖的有效方法。

对于巨大肝脏原发或继发肿瘤,根治性肝切除术是获得长期预后的最佳选择。剩余肝脏体积(future liver remnant, FLR)不足导致术后肝衰竭是主要原因之一。联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术(ALPPS)是近年提出的一种手术方式,能使患者在较短时间内获得较快的FLR增长,从而获得根治性切除的机会。正常肝脏标准肝体积(standard liver volume, SLV)和FLR可以经过CT扫描计算出来。 $FLR/SLV > 30\%$ ,或对合并肝病(如化疗肝损害、脂肪肝、胆汁淤积、肝纤维化等)的肝脏 $FLR/SLV > 40\%$ ,才能在手术后维持肝脏功能[3]。ALPPS术式能促进FLR较快增长,使部分原来无法行切除手术的患者获得根治手术的机会。

然而,剩余肝脏短期内体积快速增长是细胞增生还是肝脏充血水肿、剩余肝脏血流动力学改变、剩余肝脏肝硬化组织有效肝细胞增殖的数量变化、血管密度变化和增殖细胞因子调控、肝脏增生转录因子转录调控网络等问题仍需大量的临床应用基础研究来探讨。目前,ALPPS促进剩余肝脏体积增大的具体机制尚不清楚,可能与多因素联合作用相关:结扎肝脏单侧门静脉后,剩余肝脏血流量显著增加;肝脏局部创伤、炎症反应等刺激肝脏增生;细胞内信号通路激活和细胞因子分泌增加,促进细胞增殖;肝增殖过程中差异基因表达调控的分子机制。



### 三、主要技术指标

1. 建立肝硬化比格犬 ALPPS 手术模型
2. 肝细胞增殖促进因子：肝细胞生长因子(HGF)、表皮生长因子(EGF)、转化生长因子 $\alpha$  (TGF- $\alpha$ )和 Ki67 检测
3. 血流动力学检测：CDFI 观察左右侧肝脏肝动脉和门静脉系统血流动力学改变
4. 肝组织病理学改变：采用肝组织活检穿刺方法，不同时段病理检测确定肝硬化形成过程和不同时段剩余肝脏肝组织病理学改变
5. 肝脏剩余体积(FLR)测量：剩余肝脏容积率 CT 测定及三维计算机重建，评估肝硬化失代偿极限体积
6. 3D 打印技术精准模拟肝脏模型，精准规划手术方案
7. 剩余肝脏增殖微血管密度检测：免疫组化检测剩余肝脏增殖过程中微血管密度
8. 细胞增殖检测：EdU 染色流式细胞仪检测 DNA 复制活性，免疫组化检测增殖细胞核抗原 PCNA 和  $\gamma$ -肌动蛋白
9. 肝脏增生转录因子的 microRNA 筛选：运用转录因子活性谱芯片对肝硬化剩余肝脏增生的转录因子进行高通量筛选

### 四、主要创新点及先进性

联合肝脏离断和门静脉结扎的两阶段肝切除术(ALPPS)是近年来肝胆外科标志性和挑战性的外科手术，成为肝胆外科前沿性研究热点。目前关于 ALPPS 的研究工作大多集中在无肝硬化临床病例方面，对合并肝硬化的肝脏组织，针对 ALPPS 的应用研究相对薄弱，而这又是临床上最常面临的实际问题和作为合并肝硬化肝癌切除的治疗难点。

先进性：建立大型实验动物比格犬肝硬化 ALPPS 手术动物实验模型，对剩余肝脏中肝硬化肝组织的增生状况进行全面对照研究，通过肝硬化剩余肝脏组织的血流动力学检测、FLR 的 CT 扫描和三维重建、3D 打印技术精准模拟、病理学肝脏组织增殖状况和汇管区结构变化观察、剩余肝脏微血管密度(MVD)变化、增殖细胞因子的检测以及和肝脏细胞增生转录因子筛选和调控，筛选并鉴定出调控硬化肝脏增殖的关键作用因子干预靶点和措施，评估肝硬化失代偿极限体积。本课题对合并肝硬化状态下的 ALPPS 进行应用研究，以期发现促进肝硬化状态下肝脏组织快速增生的有效方法。

创新点：1. 建立大型实验动物比格犬肝硬化 ALPPS 手术动物实验模型；2.肝硬化状态下 ALPPS 术后剩余肝脏体积增殖状况的应用研究；3. 3D 打印技术精准模拟肝硬化肝脏模型，精准规划 ALPPS 手术方案。

## 五、项目经费预算

项目计划总投资		10     万元	其中已完成投资	0     万元
计划新增投资来源	单位自筹		0     万元	
	金融贷款		0     万元	
	财政 拨款	10     万元	其中:国家财政拨款	0     万元
			省科技经费	10     万元
			地方政府配套	0     万元
	其它		0     万元	
新增投资中省科技 经费支出预算	仪器设备购置及维修费		1     万元	
	能源及材料消耗费		5     万元	
	场地租赁费		0     万元	
	试验外协费		1     万元	
	资料印刷费		0.5     万元	
	调研差旅费		1     万元	
	鉴定验收费		0.5     万元	
	管理费		0.5     万元	
	其它费用		0.5     万元	

## 六、项目进度安排

计划进度	开始时间	截止时间	完成的主要指标(要可考核)
	2017-01-01	2017-06-30	肝硬化比格犬 ALPPS 手术建模和对照组建模
	2017-07-01	2017-12-31	增殖指标检测, CT 三维重建, 血流检测, 病理检测等
	2018-01-01	2018-06-30	增生转录因子的 microRNA 筛选
	2018-07-01	2018-12-31	补充实验, 论文撰写, 结题



## 七、项目课题组成员

姓名	性别	出生年月	职称/职务	工作单位	项目中分工	参加月/年
田虎	男	1968-03-16	主任医师	山东省千佛山医院	课题设计	6
刘炬	男	1970-07-07	教授	山东省千佛山医院	课题指导	3
李杰	男	1961-05-04	主任医师	山东省千佛山医院	课题指导	3
刘锋	男	1977-04-06	主治医师	山东省千佛山医院	课题实施	6
孙青	女	1962-10-01	主任医师	山东省千佛山医院	病理检查	3
刘竞芳	女	1965-08-06	副主任医师	山东省千佛山医院	超声检查	3
马振申	男	1975-04-15	副主任医师	山东省千佛山医院	CT 检查	3
修鹏	男	1984-03-06	主治医师	山东省千佛山医院	资料统计	6
李涛	男	1985-08-08	主治医师	山东省千佛山医院	资料收集	6
徐宗珍	男	1979-06-04	主治医师	山东省千佛山医院	课题实施	6
温庆彬	男	1989-11-12	硕士研究生	山东中医药大学	动物喂养	10

## 八、任务书签订各方意见

项目主管部门（甲方）

负责人（签字）



年 月 日

项目承担单位（乙方）

项目负责人（签字）

财务负责人（盖章）



年 月 日

省科技厅主管处、单位

负责人（签字）



年 月 日



## 九、共同条款

1. 乙方必须按要求编报年度计划执行情况、下一年度经费预算和有关统计报表，交甲方汇总后，及时上报省科技厅。逾期不报，省科技厅有权暂停拨款。

2. 任务书执行过程中，乙方如需调整任务，向甲方提出变更内容及其理由的申请报告，经甲方审核后报省科技厅审定后实施。未接到正式批准书以前，双方须按原任务书履行，否则后果由自行调整的一方负责。

3. 乙方因某种原因（如：与项目申请书内容有出入、挪用经费、技术措施或某些条件不落实）致使计划无法执行，而要求中止，应视不同情况，部分、全部退还所拨经费；如乙方没有提出中止任务书的要求，甲方可根据调查情况有权提出中止的处理建议，报省科技厅审核批准后执行。

4. 甲方根据应用技术研发资金开支的规定，监督经费的使用情况。凡不符合规定的开支，甲方负责提出调整意见。必要时，省科技厅有权直接提出调整或撤销意见。

5. 乙方应严格按照规定提交相应的科技报告：立项下达后、任务书签署前，应呈交立项报告；项目执行中，年度或中期审核前应呈交进展报告；专题报告[指实验（试验）报告、调研报告、工程报告、测试报告、评估报告等蕴含科研活动细节及基础数据的报告]根据项目执行情况据实呈交；项目完成后三个月内、申请验收前，须呈交最终（技术）报告。对未提交相应科技报告或者科技报告质量达不到合格标准的项目，按不通过验收或不予结题处理。

6. 本任务书签订各方均负有相应的责任。若有争议或纠纷时，按山东省重点研发计划管理办法有关条款处理。