



Print ISSN: 2759-1379 Online ISSN: 2759-1387

# 医学新视角

**The New Perspectives Journal of Medicine**

Volume 1, Number 4  
August, 2024

[www.npjmjournal.com](http://www.npjmjournal.com)



# 医学新视角

The New Perspectives Journal of Medicine



Print ISSN: 2759-1379  
Online ISSN: 2759-1387  
Issues/Year: 6



《医学新视角》杂志（Print ISSN: 2759-1379 Online ISSN: 2759-1387）是赤门论坛（AKAMON FOURUM）推进的，公开发行的综合性医学学术刊物。本刊是International Research and Cooperation Association for Bio & Socio-Sciences Advancement (IRCA-BSSA) Group的系列同行评审期刊之一，由 International Advancement Center for Medicine & Health Research Co., Ltd. (IACMHR Co., Ltd.) 出版，并得到了IRCA-BSSA的支持。

本刊聚焦医学科技前沿、临床诊疗及基础研究转化的发展趋势，从述评、专家论坛、专题笔谈、标准与规范、新技术新方法、医药卫生策略探讨、经验交流、疑难病例析评等角度呈现国内外学术最新动态，以实现科学信息的及时共享。文章类型包括述评、原著、简报、综述、政策论坛、病例报道、通信、评论、读者来信、及新闻报道。本刊为双月刊，同时出版电子版本与纸质版本。

本刊出版的所有文章均可通过期刊官网（<https://npjmjournal.com>）免费阅读和下载。本刊文章和图表均有版权，未经本社书面许可，不得在互联网和其他媒体上转载和翻印。

## 名誉总编辑

国土 典宏/Norihiro Kokudo 国立国际医疗研究中心

## 总编辑

长谷川 凛/Kiyoshi Hasegawa 东京大学医学部附属病院  
唐 偉/Wei Tang 国立国际医疗研究中心 / 东京大学医学部附属病院

## 主任编辑

有田 淳一/Junichi Arita 秋田大学大学院医学系研究科  
青木 琢/Taku Aoki 独协医科大学病院  
陈 燕凌/Yanling Chen 福建医科大学协和医院  
黄 丽辉/Lihui Huang 首都医科大学附属北京同仁医院  
黄 纪伟/Jiwei Huang 四川大学华西医院  
岸 庸二/Yoji Kishi 防卫医科大学校病院  
马 宽生/Kuansheng Ma 陆军军医大学西南医院  
毛 先海/Xianhai Mao 湖南省人民医院  
齋浦 明夫/Akio Saiura 顺天堂大学医学部附属顺天堂医院

阪本 良弘/Yoshihiro Sakamoto 杏林大学医学部附属病院  
佐野 圭二/Keiji Sano 帝京大学医学部附属病院  
宋 培培/Peipei Song 国立国际医疗研究中心 / 国立护理大学校

宋 天强/Tianqiang Song 天津医科大学肿瘤医院  
夏 鹰/Ying Xia 中南大学湘雅医学院附属海口医院  
项 灿宏/Canhong Xiang 清华大学附属北京清华长庚医院  
张 洪义/Hongyi Zhang 首都医科大学附属北京天坛医院  
张 克明/Keming Zhang 北京大学国际医院  
张 彤/Tong Zhang 厦门大学直属翔安医院

## 执行编辑

蔡 雨龙/Yulong Cai 四川大学华西医院  
陈 璐/Lu Chen 天津医科大学肿瘤医院  
廖 锐/Rui Liao 重庆医科大学附属第一医院  
马 亚楠/Ya-Nan Ma 中南大学湘雅医学院附属海口医院  
宋 笑冬/Xiaodong Song 广州医科大学附属第二医院  
唐 浩文/Haowen Tang 中国人民解放军总医院  
武 强/Qiang Wu 天津医科大学肿瘤医院  
吴 田田/Tiantian Wu 北京大学国际医院  
周 迪/Di Zhou 同济大学医学院附属第十人民医院

## 学术编辑委员会成员

详细请参照下述在线连接：  
<https://www.npjmjournal.com/examples/editorial.pdf>

## Editorial and Head Office:

Pearl City Koishikawa 603  
2-4-5 Kasuga, Bunkyo-ku  
Tokyo 112-0003, Japan  
E-mail: [office@npjmjournal.com](mailto:office@npjmjournal.com)



(2024年8月25日)



## 目次

### 综述

- 164-170 华蟾素：天然药物在现代医学中的应用探索  
马亚楠，罗川，宋培培，唐伟
- 171-176 超低位直肠癌保肛手术诊疗现状与展望  
李佳描，吴雪松
- 177-184 异种移植技术的发展与挑战：解决全球器官短缺的新途径  
刘振宇，张彤
- 185-189 结直肠癌淋巴结转移相关影响因素与相关评估体系的研究进展  
罗成秀，吴雪松

### 论著

- 190-198 建立并验证缺氧相关基因对模型预测肝细胞癌预后及潜在治疗肝细胞癌小分子药物的筛选  
毛树花，黎航，程宗柄，莫增益，冯宇健，杨学伟，宋泽兵
- 199-202 基于手术法所制造的大鼠肝内胆管结石模型的初步探索  
常子越，曹银彪，唐浩文
- 203-207 基于开放式虚拟仿真平台的外科技能教学改革  
肖焘，傅蕾，揭志刚

### 病例报道

- 208-211 PD-1单抗联合仑伐替尼对IVb期胆囊癌转化治疗后行根治性切除手术：病例报告及文献复习  
蒲昌盛，王强，张克明，吴田田

### 经验荟萃

- 212-214 完全胆道内塑料支架在肝胆外科中的应用和优势 - 日本东京大学内镜中心学习经验体会  
宋笑冬，唐伟
- 215-216 打造肝癌“全程管理”新模式，助力提高肝癌生存期  
师稳再，吴田田



## CONTENTS

---

### REVIEW

- 164-170 **Cinobufacini: Exploring the applications of a natural drug in modern medicine.**  
*Ya-nan Ma, Chuan Luo, Peipei Song, Wei Tang*
- 171-176 **Current status of and prospects for sparing the anus in low rectal cancer surgery.**  
*Jiamiao Li, Xuesong Wu*
- 177-184 **The development and challenges of xenotransplantation: A new approach to addressing the global organ shortage.**  
*Zhenyu Liu, Tong Zhang*
- 185-189 **Advances in research on influential factors related to lymph node metastasis of colorectal cancer and related systems of its assessment.**  
*Chengxiu Luo, Xuesong Wu*

### ORIGINAL ARTICLE

- 190-198 **An identified gene pair signature associated with hypoxia to predict outcomes and potential small molecule drugs to treat hepatocellular carcinoma.**  
*Shuhua Mao, Hang Li, Zengyi Mo, Zongbing Cheng, Yujian Feng, Xuwei Yang, Zebing Song*
- 199-202 **Preliminary exploration of a rat model of intrahepatic biliary calculi created surgically.**  
*Ziyue Chang, Yinbiao Cao, Haowen Tang*
- 203-207 **Innovation in teaching surgical skills on an open virtual simulation platform.**  
*Tao Xiao, Lei Fu, Zhigang Jie*

### CASE REPORT

- 208-211 **Radical resection for stage IVb gallbladder cancer after conversion therapy with anti-PD-1 antibodies and lenvatinib: A case report and literature review.**  
*Changsheng Pu, Qiang Wang, Keming Zhang, Tiantian Wu*

### CORRESPONDENCE

- 212-214 **Use and advantages of fully plastic stents in hepatobiliary surgery — Learning experience at the Endoscopy Center of The University of Tokyo.**  
*Xiaodong Song, Wei Tang*
- 215-216 **"Full process management" for liver cancer to help improve survival.**  
*Wenzai Shi, Tiantian Wu*



# 华蟾素：天然药物在现代医学中的应用探索

马亚楠<sup>1</sup>, 罗川<sup>2</sup>, 宋培培<sup>3</sup>, 唐伟<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>中南大学湘雅医学院附属海口医院, 海南省海口市 570208; <sup>2</sup>重庆大学生物工程学院, 重庆市 400044; <sup>3</sup>日本国立国际医疗研究中心, 日本东京 162-8655; <sup>4</sup>日本东京大学附属医院肝胆胰外科, 日本东京 113-8655

**摘要:** 20世纪50年代, 华蟾素首次从蟾蜍中提取出。华蟾素属于强心苷类物质, 具有抗肿瘤、抗炎、抗病毒和心血管调节等广泛药理作用。现代医学研究已将华蟾素应用于多种疾病的治疗, 尤其在抗癌领域显示出巨大潜力。华蟾素通过多途径发挥作用, 包括抑制细菌和病毒的生长、调节免疫系统、抑制肿瘤细胞增殖和逆转药物耐药性。华蟾素被认为是潜力巨大的药物, 正在不断优化给药途径和剂型, 以期更好地发挥其治疗效果。

**关键词:** 华蟾素, 炎症, 免疫, 肿瘤, 治疗

## Cinobufacini: Exploring the applications of a natural drug in modern medicine

Ya-nan Ma<sup>1</sup>, Chuan Luo<sup>2</sup>, Peipei Song<sup>3</sup>, Wei Tang<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou 570208, China; <sup>2</sup>Bioengineering college of Chongqing University, Chongqing 400044, China; <sup>3</sup>National Center for Global Health and Medicine, Tokyo 162-8655, Japan; <sup>4</sup>Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo 113-8655, Japan

**Abstract:** Cinobufacini, first extracted from toads in the 1950s, is a cardiac glycoside that possesses broad pharmacological effects including anticancer, anti-inflammatory, antiviral, and cardiovascular regulatory properties. Modern medical research has used cinobufacini to treatment various diseases, and demonstrated it has significant potential particularly in oncology. The function of cinobufacini is realized *via* multiple pathways, including inhibition of bacterial and viral growth, modulation of the immune system, suppression of tumor cell proliferation, and reversal of drug resistance. Cinobufacini is a promising drug, and its routes of administration and formulations are constantly being optimized to enhance its efficacy.

**Keywords:** cinobufacini, inflammation, immune, tumor, treatment

## 1. 引言

华蟾素是一种从蟾蜍皮肤腺体中提取的甾体化合物, 属于强心苷类物质<sup>(1)</sup>。蟾蜍的皮肤分泌物称为蟾酥, 其自古以来便被用于中医药, 具有多种药用功效<sup>(2)</sup>。蟾酥在《神农本草经》和《本草纲目》等古代中医典籍中被记载, 主要用于治疗心力衰竭、疔疮、痈肿、咽喉肿痛等疾病。20世纪初, 科学家开始对蟾酥进行化学成分分析, 从中分离出多种具有生物活性的化合物, 其中包括华蟾素。随着分离纯化技术和分析技术的进步, 华蟾素的化学结构被解析, 其独特的甾体结构和五元内酯环使其在生物学上具有重要作用。华蟾素的主要成分包括蟾蜍二烯羟酸内酯类、吲哚生物碱类、甾醇、肾上腺素、蛋白质、氨基酸和

多糖等多种化学活性成分<sup>(3)</sup>。近年来, 华蟾素的药理作用及其机制研究成为一个热点领域。

基于华蟾素的广泛药理作用, 现代医学研究逐渐将其应用于多种疾病的治疗中, 包括抗肿瘤、抗炎、抗病毒、心血管调节等(如图1所示)。特别是在抗肿瘤领域, 华蟾素显示出极大的潜力。在中国, 基于华蟾素的抗癌药物如华蟾素注射液已经被批准用于临床, 主要用于治疗肝癌、胃癌、肺癌等。华蟾素在中药复方中的应用也得到了广泛关注。通过与其他中药成分的配伍, 华蟾素可以发挥协同效应, 提高疗效并减少毒副作用。例如, 与黄芪、人参等补气药物配伍, 可以增强其抗肿瘤和免疫调节作用<sup>(4)</sup>。与甘草配伍, 可以缓解华蟾素的毒性反应, 提高安全性<sup>(5,6)</sup>。目前, 华蟾素的研究热点主要集中在其作用机制的深入解析、药代动力学特性的研究、复方配伍的优化以及新药开发等方面。然而, 华蟾素在临床应用中仍面临一些挑战, 如其水溶性差、毒性等问题, 需要通过改进剂型、优化给药途径等手段来解决。

本文旨在分析华蟾素的作用机制及其与其他药物的相互作用, 为新药开发提供理论基础。同时, 对这些研究进

收稿日期: 2024-6-17; 修回日期: 2024-8-6

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 唐伟/Wei Tang, E-mail: politang-tky@umin.ac.jp

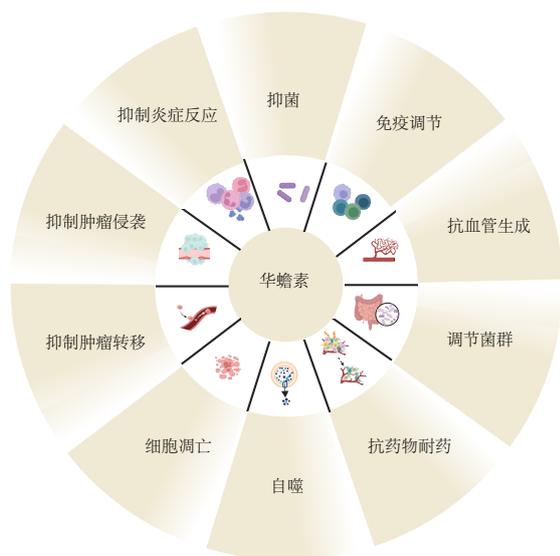


图1. 华蟾素的应用研究示意图。

行综合分析也有助于发现新的适应症，拓展华蟾素的临床应用范围。华蟾素具有多靶点作用机制，在抗肿瘤、抗炎等方面显示出独特的疗效，研究其药代动力学特性可以帮助理解其在不同病理状态下的作用方式，优化临床试验的设计，包括确定给药途径、剂量和给药频率，提升临床试验的成功率，从而更好地发挥其治疗作用。

## 2. 华蟾素的作用机制研究

### 2.1. 抗菌活性

华蟾素对多种细菌和真菌具有抑制作用，可用于治疗感染性疾病。研究表明，远华蟾毒精和海蟾毒素对大肠杆菌的最低抑菌浓度分别为64.0  $\mu\text{g/mL}$ 和16.0  $\mu\text{g/mL}$ ，而对金黄色葡萄球菌的最低抑菌浓度均为128  $\mu\text{g/mL}$ <sup>(7)</sup>。华蟾素通过直接作用于细菌细胞膜，增加其通透性，导致细胞内容物泄漏，从而抑制细菌的生长和繁殖。其作用类似于某些抗生素，通过扰乱细胞膜结构，破坏细菌的正常生理功能<sup>(8)</sup>。此外，华蟾素还能够干扰细菌的蛋白质合成过程。例如，华蟾素可以抑制细菌核糖体的功能，阻止mRNA的翻译过程，从而抑制细菌蛋白质的合成，最终导致细菌死亡<sup>(9)</sup>。同时，华蟾素可以诱导细菌细胞内产生氧化应激反应，生成过量的活性氧（reactive oxygen species, ROS），这些活性氧能够损伤细菌的DNA、蛋白质和脂质，导致细菌细胞的损伤和死亡。此外，华蟾素还可以抑制细菌细胞壁合成相关的酶，如转肽酶，从而干扰细菌细胞壁的形成，使细菌易受外界环境影响，最终导致细菌裂解<sup>(7)</sup>。

### 2.2. 抗病毒活性

华蟾素能够调节宿主的免疫反应，增强抗病毒免疫活性。研究表明，华蟾素可以促进免疫细胞（如巨噬细胞、T细胞）的活化和增殖，提高宿主抗病毒的免疫力，从而帮助清除病毒感染。一项随机对照临床试验发现，华蟾

素能显著改善患者的呼吸功能，可能对严重的COVID-19有治疗作用<sup>(10)</sup>。其活性成分布法林可以通过靶向Na/K-ATPase $\alpha$ 1亚基（ATP1A1）介导的Src信号通路抑制小鼠肝炎病毒<sup>(11)</sup>、猫传染性腹膜炎病毒、中东呼吸综合征冠状病毒和水痘性口炎病毒对细胞的感染<sup>(12,13)</sup>。在抑制埃博拉病毒和呼吸道合胞病毒中也起着关键作用<sup>(14,15)</sup>。已有多项研究证明，华蟾素具有抗乙型肝炎病毒感染的作用<sup>(16-18)</sup>。并且，研究发现在治疗带状疱疹病毒中，华蟾素能够发挥辅助治疗的作用<sup>(19)</sup>。

### 2.3. 抗炎活性

华蟾素抗炎机制复杂多样，涉及多个细胞信号通路和分子靶点。华蟾素通过抑制促炎细胞因子如肿瘤坏死因子 $\alpha$ （tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ）、白细胞介素（IL-1 $\beta$ 、IL-6）和干扰素 $\gamma$ （Interferon gamma, IFN- $\gamma$ ）的表达和释放，发挥抗炎作用。核因子 $\kappa$ B（nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B）是调控炎症反应的重要转录因子，其激活会导致多种炎症因子的表达。华蟾素通过抑制人核因子 $\kappa$ B抑制蛋白 $\alpha$ （inhibitor of NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B $\alpha$ ）的磷酸化和降解，阻止NF- $\kappa$ B从细胞质进入细胞核，从而减少炎症因子的生成<sup>(20)</sup>。此外，华蟾素能够抑制丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）信号通路的激活，特别是p38 MAPK、ERK和JNK的磷酸化。MAPK信号通路在炎症反应中起重要作用，其激活会促进炎症因子的产生。通过抑制MAPK信号通路，华蟾素可以减少炎症因子的释放<sup>(21)</sup>。华蟾素还可以抑制环氧化酶-2（cyclooxygenase -2, COX-2）的表达和活性<sup>(22)</sup>，减少前列腺素E2（Prostaglandin E2, PGE2）的生成，从而减轻炎症反应<sup>(23)</sup>。此外，华蟾素能够下调诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase, iNOS）的表达，减少一氧化氮的产生，从而抑制炎症反应<sup>(24,25)</sup>。

华蟾素还能够通过减少ROS的生成，抑制核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白3（nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3）炎症小体的激活<sup>(26)</sup>，并通过维持细胞内钾离子水平，进一步抑制NLRP3炎症小体的激活<sup>(27)</sup>。此外，华蟾素能够抑制Toll样受体（Toll-like receptors, TLR）信号通路，减少炎症因子的产生<sup>(28)</sup>。华蟾素对巨噬细胞炎症反应的抑制机制研究表明，它通过TLR4/MYD88/P-I $\kappa$ B $\alpha$ 通路抑制巨噬细胞的过度激活，从而减少炎症因子的生成<sup>(29)</sup>。华蟾素能够抑制M1型巨噬细胞的极化，促进M2型巨噬细胞的极化，增加抗炎因子IL-10的生成，从而减轻炎症反应<sup>(30)</sup>。华蟾素可以调节T细胞的功能，抑制Th1细胞和Th17细胞的活化，减少其炎症因子的释放；同时促进Treg细胞的活化，增加抗炎因子的生成<sup>(31)</sup>。总之，华蟾素通过多种途径调节炎症反应，具有潜在的抗炎作用，为炎症性疾病的治疗提供新途径。

### 2.4. 免疫调节作用

华蟾素能够增强免疫系统功能，调节免疫细胞的活化和细胞因子的分泌。华蟾素可调节多发性骨髓瘤化疗患者的CD4+/CD8+T、DC1/DC2、CD8+CD25+/CD3+T、Th1/Th2、CD4+CD25+/CD3+T水平<sup>(32)</sup>。通过增强T细胞的

增殖和活化，特别是通过上调CD3、CD4和CD8分子的表达，华蟾素可增强T细胞的抗原识别能力和效应功能<sup>(32)</sup>。华蟾素能够调节Th1和Th2细胞的比例和功能，促进Th1型细胞因子（如IFN- $\gamma$ 、IL-2）的分泌，抑制Th2型细胞因子（如IL-4、IL-10）的生成，从而增强细胞介导的免疫反应<sup>(33)</sup>。华蟾素还可以促进B细胞的增殖和分化，增加抗体的生成，特别是IgG和IgM的水平，从而增强体液免疫反应。华蟾素还能够调节树突状细胞（dendritic cells, DC）的功能，促进其成熟和抗原提呈能力的增强，通过上调MHC-II类分子和共刺激分子的表达，提高DC对T细胞的刺激能力，从而增强免疫反应。华蟾素可以通过下调调节性T细胞（Treg）的数量和功能，减少其对免疫反应的抑制作用，从而提高免疫系统的整体活性<sup>(34)</sup>。

华蟾素通过调控B细胞受体信号通路，抑制B细胞的异常活化，减少自身免疫疾病中的病理性抗体生成<sup>(35)</sup>。此外，华蟾素能够增强树突状细胞的抗原摄取和呈递能力，提高其激活T细胞的效能，从而增强免疫应答<sup>(36)</sup>。华蟾素还可以增强自然杀伤细胞（natural killer cell, NK）的细胞毒性，增加其对病毒感染细胞和肿瘤细胞的杀伤能力<sup>(37)</sup>。华蟾素能够调节自然杀伤T细胞的活化状态，促进其分泌IFN- $\gamma$ 等细胞因子，从而增强抗病毒和抗肿瘤免疫应答<sup>(38)</sup>。华蟾素可通过调控JAK/STAT信号通路，调节多种细胞因子的表达和细胞的免疫反应<sup>(39)</sup>。这些机制使华蟾素在调节免疫系统方面具有广泛的应用潜力，特别是在治疗免疫相关疾病（如自身免疫疾病、炎症性疾病和肿瘤）中显示出重要的应用前景。

## 2.5. 抗癌活性

华蟾素抗癌机制复杂多样，涉及多条细胞信号通路和多种分子靶点（如图2所示）。华蟾素能够激活非霍奇金淋巴瘤细胞中的caspase-3、抑制MAPK，诱导细胞凋亡<sup>(40)</sup>。华蟾素可能通过激活Wnt/ $\beta$ -catenin通路诱导人骨肉瘤细胞中的细胞凋亡<sup>(41)</sup>。体外实验表明，华蟾素可抑制多种人类癌细胞株的生长，并通过导致S期细胞周期停滞和抑制Bcl-2的表达来抑制人胃癌细胞株MGC-80-3和人肝癌细胞株SMC-7721细胞的增殖<sup>(42)</sup>。此外，有研究发现华蟾素能明显抑制H22腹水肝癌细胞中DNA和RNA的生物合成<sup>(43,44)</sup>，还能有效减少携带Lewis肺癌细胞的小鼠的肿瘤体积并提高存活率<sup>(45)</sup>。在胃癌细胞中，华蟾素通过调节Akt/mTOR信号传导途径抑制了肿瘤细胞的增殖<sup>(46)</sup>。研究还表明，华蟾素通过调节Fas/FasI和TNF- $\alpha$ /TNFR1通路抑制人膀胱癌细胞的增殖<sup>(47)</sup>。另外，华蟾素还通过降低HK2的表达，抑制肝癌细胞的增殖<sup>(48)</sup>。通过测量小鼠异种移植模型中的肿瘤生长情况，证实了华蟾素的体内抗肿瘤作用。研究发现，华蟾素能以时间和浓度依赖的方式显著抑制信号转导和转录激活因子3（signal transducer and activator of transcription 3, STAT3）在酪氨酸705（Y705）处的磷酸化。此外，华蟾素还能逆转IL-6诱导的STAT3核转位<sup>(49)</sup>。

华蟾素能引发TAMs从M2到M1的转变，从而减少体外三阴性乳腺癌细胞（triple-negative breast cancer, TNBC）的迁移、侵袭和上皮细胞-间充质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）。华蟾素能上调膜金属内

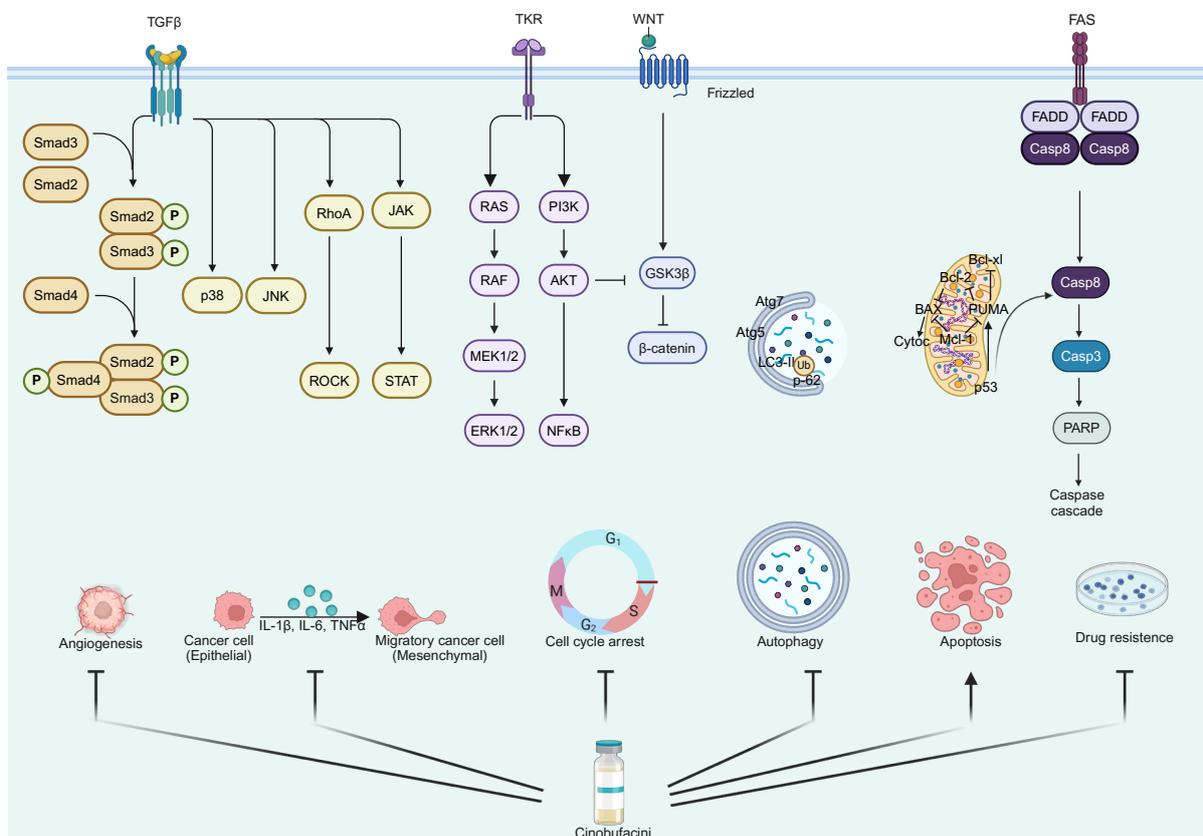


图2. 华蟾素抗肿瘤的作用机制示意图

肽酶 (membrane metallo-endopeptidase, MME) 的表达, 抑制FAK和STAT3的磷酸化。在小鼠或 (tumor-associated macrophages, TAMs) 中抑制MME可抵消华蟾素的作用, 恢复M2型TAM的优势并增强TNBC细胞的转移<sup>(50)</sup>。与FAK拮抗剂地法替尼 (Defactinib) 共处理可逆转M2型TAM极化和TNBC细胞转移<sup>(50)</sup>。值得注意的是, 在TNBC细胞中沉默MME对华蟾素抑制的恶性特性没有影响, 这表明MME通过TAM介导间接参与了TNBC细胞的行为<sup>(50)</sup>。华蟾素通过TGF- $\beta$ /Smad通路抑制胰腺癌<sup>(51)</sup>。在肝癌的治疗中, 华蟾素可通过调节糖代谢发挥治疗作用<sup>(52)</sup>。华蟾素能够抑制肿瘤细胞EMT过程, 通过降低E-cadherin的表达, 增加N-cadherin和Vimentin的表达, 从而减少癌细胞的迁移和侵袭能力。华蟾素可以下调MMP-2和MMP-9的表达, 减少肿瘤细胞外基质的降解, 阻止癌细胞的侵袭和转移<sup>(53)</sup>。此外, 华蟾素通过抑制血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及其受体的表达, 减少肿瘤血管生成, 阻止肿瘤的生长和转移<sup>(54)</sup>。华蟾素可以上调细胞周期抑制因子的表达, 阻止细胞周期的进展, 特别是在G0/G1期和G2/M期<sup>(55)</sup>。华蟾素能够下调细胞周期蛋白的表达, 减少细胞周期激酶的活性, 从而诱导细胞周期停滞<sup>(56)</sup>。华蟾素还可通过抑制肿瘤微环境中的免疫抑制细胞的活性, 如调节性T细胞和髓源性抑制细胞, 减轻免疫抑制, 从而增强抗肿瘤免疫反应<sup>(38)</sup>。综上, 华蟾素通过多种机制发挥抗癌作用, 包括诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖、抑制肿瘤侵袭和转移、诱导细胞周期停滞和调节免疫系统。这些作用使华蟾素在抗癌研究中显示出巨大的应用潜力。

## 2.6. 逆转药物耐药

华蟾素能够逆转肿瘤细胞对化疗药物的耐药性, 从而提高化疗药物的疗效 (如图2所示)。华蟾素已被证明可以逆转白细胞介素-17A引起的弥漫大B细胞淋巴瘤细胞株对利妥昔单抗的耐药性<sup>(57)</sup>。此外, 华蟾素通过调控HIF-1 $\alpha$ /VEGF通路, 逆转结肠癌HCT15/5-FU细胞的耐药性, 在体外研究中显示出显著的应用潜力<sup>(58)</sup>。在临床研究中, 华蟾素联合阿帕替尼在二线治疗失败后晚期胃癌患者中展现出对免疫细胞及预后的调节作用。研究表明, 该联合治疗能够显著调节患者的免疫细胞亚群, 治疗一个月后患者的CD4+CD25+T细胞水平显著上升, 这些患者的无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 显著改善<sup>(59)</sup>。

P糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 是一种ATP结合型跨膜转运蛋白, 能够将多种化疗药物从细胞内排出, 导致药物外流减少在细胞内的积累。华蟾素能够抑制P-gp的表达和活性, 减少其对化疗药物的排泄, 增加药物在肿瘤细胞内的浓度, 从而增强药物的抗肿瘤效果<sup>(60,61)</sup>。多药耐药联合蛋白 (multidrug resistance-associated protein, MRP) 家族成员也参与肿瘤细胞对化疗药物的耐药性。华蟾素能够调节MRP1和MRP2的表达, 减少其对药物的转运, 提高药物在细胞内的积累<sup>(62)</sup>。作为一种重要的跨膜转运蛋白, 乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistant protein, BCRP) 参与多种化疗药物的转运和耐药性。华蟾素能够影响BCRP的表达和功能, 增加化疗药物在肿瘤细胞内的有效浓度<sup>(63)</sup>。华蟾素可以影响PI3K/Akt/mTOR、MAPK等信号通路的活性, 调节其对化疗药物诱导的细胞生存和死

亡的影响。肿瘤干细胞通常表现出高度耐药性, 华蟾素能够影响肿瘤干细胞的增殖和存活, 减少其对化疗药物的耐药性<sup>(64)</sup>。此外, 华蟾素可能通过抑制DNA修复和增加辐射诱导的细胞凋亡, 增强人类肺癌细胞株的放射敏感性<sup>(65)</sup>。因此, 华蟾素作为一种潜在的耐药性逆转剂, 可通过调节多种信号通路和分子靶点, 影响肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。

## 2.7. 调节肠道菌群

目前关于华蟾素对肠道菌群的作用机制研究相对较少。华蟾素胶囊在多发骨髓瘤化疗患者中的应用效果及其对细胞免疫和肠道菌群的影响已得到初步证实<sup>(32)</sup>。此外, 华蟾素已被证明对多种致病菌具有抗菌活性, 如大肠杆菌、金黄色葡萄球菌等, 这些致病菌在肠道中可能参与病理过程或干扰正常菌群的平衡<sup>(7)</sup>。研究表明, 华蟾素可能有助于增加有益菌 (如乳酸菌属) 的相对丰度, 同时抑制有害菌的生长, 如致病菌克雷伯菌属的丰度, 从而促进肠道菌群向更健康的状态转变<sup>(66)</sup>。在一项研究中, 顺铂组和华蟾素+顺铂组小鼠的肠道益生菌 (双歧杆菌和乳酸杆菌) 的含量以及菌群丰度的Shannon指数和Chao指数均低于模型组小鼠, 但华蟾素+顺铂组小鼠显著高于顺铂组小鼠<sup>(67)</sup>。

华蟾素具有抗炎和免疫调节作用, 其可能通过调节肠道菌群间接影响肠道健康。华蟾素能够抑制多种炎症介质的释放, 减少肠道黏膜的炎症反应, 有助于维持肠道菌群的稳定性。通过影响肠道菌群的代谢产物和共生关系, 华蟾素可能调节宿主的免疫反应, 改善肠道的免疫平衡。尽管目前对于华蟾素如何精确调节肠道菌群的作用机制仍需进一步深入研究, 但已有的证据表明, 华蟾素通过抗菌活性、调节肠道环境、抗炎和免疫调节作用, 可能对肠道菌群产生积极影响。

## 3. 华蟾素的临床应用研究

临床试验表明, 华蟾素对多种癌症具有一定的抑制作用, 包括肺癌、胆囊癌、胃癌、乳腺癌、肝癌和结肠癌等<sup>(2)</sup>。2009年报道了一项临床试验, 该试验包括15名III期或IV期肝细胞癌、非小细胞肺癌或胰腺癌患者。在两个周期的高剂量华蟾素静脉注射后, 未出现剂量限制性毒性, 且6名患者的肿瘤稳定或略有缩小<sup>(68)</sup>。

在非小细胞肺癌中, 一项纳入32项研究、共2753名患者的荟萃分析研究分析了华蟾素与铂类化疗的联合应用。结果表明, 该联合治疗减轻了化疗引起的不良反应, 如中性粒细胞减少、血小板减少、恶心、呕吐、贫血、肝损伤、肾损伤和脱发, 并提高了总体缓解率、1年和2年生存率以及患者生活质量<sup>(69)</sup>。另一项临床研究对64名患者接受华蟾素与化疗联合用药作为化疗后的维持治疗效果进行了分析。结果显示, 两组患者的总生存期相似, 但与对照组相比, 联合华蟾素治疗组患者的生活质量和1年生存率均有所改善<sup>(70)</sup>。此外, 研究发现, 与单独化疗组相比, 接受华蟾素联合治疗的患者血清CTLA-4浓度降低 (12.77 $\pm$ 2.37 vs. 46.64 $\pm$ 11.21 pg/mL,  $p=0.004$ )<sup>(71)</sup>。

在胆囊癌的治疗中, 一项临床试验评估了吉西他滨-奥沙利铂联合华蟾素的疗效和安全性, 共纳入25名患者。研

究显示,联合治疗的耐受性良好,主要毒性为中度骨髓抑制。在评估的23例患者中,8例(34.8%)部分缓解,7例(30.4%)病情稳定<sup>(72)</sup>。

在胃癌治疗方面,一项纳入14项研究、共976名患者的荟萃分析研究了华蟾素联合化疗与单独化疗的比较。结果表明,联合用药能够提高缓解率和生活质量<sup>(73)</sup>。

在乳腺癌的治疗中,华蟾素联合CAF化疗方案(环磷酰胺+氟尿嘧啶+吡柔比星)治疗中晚期乳腺癌,联合治疗组的治疗有效率(75%)高于单用CAF化疗组(52.38%)<sup>(74)</sup>。华蟾素胶囊联合吡柔比星治疗晚期乳腺癌,联合治疗组的疾病控制率(78.33%)高于单用吡柔比星组(68.33%),并且能够改善患者的肿瘤标志物水平<sup>(75)</sup>。华蟾素胶囊联合NX化疗方案(长春瑞滨+卡培他滨)治疗晚期乳腺癌患者,结果显示患者的血清糖类抗原153、癌胚抗原、血管内皮细胞生长因子和基质金属蛋白酶-9水平有所降低<sup>(76)</sup>。此外,华蟾素胶囊联合内分泌药物辅助化疗治疗乳腺癌,联合治疗组的临床治疗总有效率(69.6%)显著高于单用内分泌药物组(50.7%),并且明显改善血脂水平和免疫功能<sup>(77)</sup>。直接使用华蟾素注射液对体表局限性乳腺肿瘤进行瘤体内注射治疗也有利于瘤体缩小<sup>(78)</sup>。

在肝癌的治疗中,一项临床研究比较了华蟾素与经动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)在预防小肿瘤切除后患者复发方面的效果。研究纳入379名患者,结果显示,与TACE相比,华蟾素延长了1年、2年和3年的无复发生存期,并降低了复发率,不良事件较轻<sup>(79)</sup>。另一项研究比较了华蟾素注射联合立体定向体伽玛刀放射外科与单独伽玛刀的效果。该研究纳入60名患者,结果显示,联合用药在联合治疗组中显著提高了1年生存率、总生存期和无病进展生存期,改善了生活质量,减少了副作用和镇痛药的使用<sup>(80)</sup>。此外,一项单独使用华蟾素的研究报告了较低的进展率、更高的生存率、改善的肝功能以及患者的生活质量<sup>(81)</sup>。近期一项研究纳入了130例晚期肝癌伴有血管浸润的患者,比较了肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)联合华蟾素与顺铂加5-氟尿嘧啶(CF)治疗组的疗效。结果显示,与CF组相比,HAIC联合华蟾素组在多个方面均显著优于对照组:HAIC联合华蟾素组的客观缓解率为44.9%,显著高于CF组的27.9% ( $p=0.048$ )。HAIC联合华蟾素组的中位总生存期(overall survival, OS)为14.8个月,显著长于CF组的11.1个月 ( $p=0.010$ )。HAIC联合华蟾素组的中位PFS为10.3个月,显著长于CF组的6.0个月 ( $p=0.006$ )<sup>(82)</sup>。进一步对门静脉浸润的不同分级亚组进行分析显示:Vp1-2亚组中位OS为18.3个月,显著长于CF组的14.3个月 ( $p=0.043$ ); Vp3亚组中位OS为15.0个月,显著长于CF组的11.4个月 ( $p=0.046$ )。Vp1-2亚组中位PFS为14.8个月,显著长于CF组的10.2个月 ( $p=0.028$ ); Vp3亚组中位PFS为10.8个月,显著长于CF组的6.6个月 ( $p=0.033$ )<sup>(82)</sup>。此外,HAIC联合华蟾素组患者的生存获益优于CF组(风险比(HR), 0.61;  $p=0.010$ )。门静脉浸润等级Vp4(HR, 1.78;  $p=0.032$ )和AFP水平 $>1000$ (HR, 1.61;  $p=0.039$ )被确认为影响患者预后的独立因素。此外,HAIC联合华蟾素组的不良事件总发生率显著低于CF组(60.9% vs. 82%,  $p=0.009$ )。

另外,在短期止痛、改善生活质量、减少便秘、恶心呕吐、头晕、嗜睡、厌食等不良反应方面,华蟾素联合西药镇痛药优于单独使用西药镇痛药,并且具有起效快、镇痛持续时间长的优势<sup>(83)</sup>。

#### 4. 小结

虽然华蟾素在抗肿瘤、抗炎、抗病毒等方面表现出显著的疗效,但其在临床应用中还面临一些挑战。首先,华蟾素的毒性问题仍需进一步研究和解决。虽然通过复方配伍和改进剂型可以降低其毒性,但如何在保持疗效的同时进一步减少毒副作用,仍是一个亟待解决的问题。其次,华蟾素的药代动力学特性需要进一步研究。通过深入研究华蟾素在体内的代谢途径和代谢产物,可以为其合理用药提供科学依据。此外,华蟾素的复方配伍研究需要进一步深入。通过优化复方配伍,提高疗效和安全性,可以为临床应用提供更好的选择。最后,华蟾素的新药开发需要进一步推进。通过开发基于华蟾素的新药物,如华蟾素衍生物、华蟾素纳米制剂和华蟾素复方制剂,可以进一步提高其临床疗效和安全性。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢:无。

作者贡献声明:无。

#### 参考文献

1. Qi F, Li A, Inagaki Y, *et al.* Antitumor activity of extracts and compounds from the skin of the toad *Bufo bufo gargarizans* Cantor. *Int Immunopharmacol.* 2011;11:342-349.
2. Cheng CS, Wang J, Chen J, *et al.* New therapeutic aspects of steroidal cardiac glycosides: the anticancer properties of Huachansu and its main active constituent Bufalin. *Cancer Cell Int.* 2019;19:92.
3. Wang DL, Qi FH, Xu HL, *et al.* Apoptosis-inducing activity of compounds screened and characterized from cinobufacini by bioassay-guided isolation. *Mol Med Rep.* 2010;3:717-722.
4. 张立,谷建刚. 加味五皮饮联合华蟾素腹腔热灌注治疗脾虚气滞型癌性腹水疗效及对T淋巴细胞亚群的影响. *现代中西医结合杂志.* 2017;26:4074-4076.
5. 范元芳,许秋萍,孙桂生,等. 华蟾素治疗中晚期肿瘤近期疗效观察56例. 2000;31:19-20.
6. 沈长龙,戴征强,周培鱼,等. 逍遥散联合华蟾素治疗肝郁脾虚型慢性乙型肝炎有效性与安全性研究. *江西中医药.* 2023;54:49-51.
7. Cunha Filho GA, Schwartz CA, Resck IS, *et al.* Antimicrobial activity of the bufadienolides marinobufagin and telocinobufagin isolated as major components from skin secretion of the toad *Bufo rubescens*. *Toxicon.* 2005;45:777-782.
8. 乐蓓蓓,夏乐三,袁承泰,等. 大剂量华蟾素防治恶性血液病化疗时感染及粒细胞减少. *中国中西医结合杂志.* 1992;12:145-147.
9. 任青措,李顺,赵琳,等. 传统中药及其活性成分调控抗菌肽表达及功能的研究进展. *国外医药(抗生素分册).* 2017;38:268-273.
10. Hu F CJ, Chen H, *et al.* Chansu improves the respiratory function of severe COVID-19 patients. *Pharmacological Research-Modern*

- Chinese Medicine. 2021;1:100007.
11. Burkard C, Verheije MH, Haagmans BL, *et al.* ATP1A1-mediated Src signaling inhibits coronavirus entry into host cells. *J Virol.* 2015;89:4434-4448.
  12. Laursen M, Gregersen JL, Yatime L, *et al.* Structures and characterization of digoxin- and bufalin-bound Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase compared with the ouabain-bound complex. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112:1755-1760.
  13. Amarelle L, Lecuona E. The antiviral effects of Na,K-ATPase inhibition: A minireview. *Int J Mol Sci.* 2018;19:2154.
  14. Lingemann M, McCarty T, Liu X, *et al.* The alpha-1 subunit of the Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase (ATP1A1) is required for macropinoscytic entry of respiratory syncytial virus (RSV) in human respiratory epithelial cells. *PLoS Pathog.* 2019;15:e1007963.
  15. Garcia-Dorival I, Wu W, Dowall S, *et al.* Elucidation of the Ebola virus VP24 cellular interactome and disruption of virus biology through targeted inhibition of host-cell protein function. *J Proteome Res.* 2014;13:5120-5135.
  16. Qi J, Tan CK, Hashimi SM, *et al.* Toad glandular secretions and skin extractions as anti-inflammatory and anticancer agents. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:312684.
  17. Qi FH, Wang ZX, Cai PP, *et al.* Traditional Chinese medicine and related active compounds: a review of their role on hepatitis B virus infection. *Drug Discov Ther.* 2013;7:212-224.
  18. Cui X, Inagaki Y, Xu H, *et al.* Anti-hepatitis B virus activities of cinobufacini and its active components bufalin and cinobufagin in HepG2.15 cells. *Biol Pharm Bull.* 2010;33:1728-1732.
  19. 张松涛. 华蟾素注射液治疗带状疱疹体会. *现代中西医结合杂志.* 2008;17:1952-1952.
  20. Wang JY, Chen L, Zheng Z, *et al.* Cinobufocini inhibits NF-kappaB and COX-2 activation induced by TNF-alpha in lung adenocarcinoma cells. *Oncol Rep.* 2012;27:1619-1624.
  21. 刘丹, 焦良波, 陈涛, 等. 基于对骨痛大鼠脊髓 TAK1/JNK/c-Jun 信号通路的调控探讨华蟾素镇痛机制. *中国药理学杂志.* 2021;56:108-114.
  22. 黄后宝, 沈群山, 王啸, 等. 华蟾素对大鼠膀胱癌的抑制作用. *中华实验外科杂志.* 2013;30:2514-2516.
  23. Ko WS, Park TY, Park C, *et al.* Induction of apoptosis by Chan Su, a traditional Chinese medicine, in human bladder carcinoma T24 cells. *Oncol Rep.* 2005;14:475-480.
  24. Bhuiyan MB, Fant ME, Dasgupta A. Study on mechanism of action of Chinese medicine chan su: Dose-dependent biphasic production of nitric oxide in trophoblastic BeWo cells. *Clin Chim Acta.* 2003;330:179-184.
  25. Kim M-H, Lyu, J.-H., Lyu, S., *et al.* Inhibitory effect of chan-su on the secretion of PGE2 and NO in LPS-stimulated BV2 microglial cells. *J Physiology Pathology Korean Med.* 2008;22:1315-1321.
  26. Deng YQ, Gao M, Lu D, *et al.* Compound-composed Chinese medicine of huachansu triggers apoptosis of gastric cancer cells through increase of reactive oxygen species levels and suppression of proteasome activities. *Phytomedicine.* 2024;123:155169.
  27. Forshammar J, Block L, Lundborg C, *et al.* Naloxone and ouabain in ultralow concentrations restore Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase and cytoskeleton in lipopolysaccharide-treated astrocytes. *J Biol Chem.* 2011;286:31586-31597.
  28. Gao Y, Xu Z, Li X, *et al.* Resibufogenin, one of bufadienolides in toad venom, suppresses LPS-induced inflammation via inhibiting NF-kappaB and AP-1 pathways. *Int Immunopharmacol.* 2022;113:109312.
  29. 张瑜, ジャンユ. Mechanisms of anti-inflammatory and anticancer effects of biologically active components of cinobufacini. *Diss. 東京薬科大学.* 2021.
  30. Wang SW, Bai YF, Weng YY, *et al.* Cinobufacini ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice through inhibiting M1 macrophage polarization. *J Pharmacol Exp Ther.* 2019;368:391-400.
  31. Wang XL, Zhao GH, Zhang J, *et al.* Immunomodulatory effects of cinobufagin isolated from chan su on activation and cytokines secretion of immunocyte in vitro. *J Asian Nat Prod Res.* 2011;13:383-392.
  32. 陈毅宁, 廖斌, 齐彦, 等. 华蟾素胶囊对多发性骨髓瘤化疗患者的效果及对细胞免疫和肠道菌群的影响. *中国微生态学杂志.* 2020;32:1177-1181.
  33. 徐莹莹, 韩正祥, 徐宜全, 等. 华蟾素胶囊联合同步放化疗对局部晚期食管鳞癌患者血清疼痛介质和Th1、Th2相关细胞因子的影响. *现代生物医学进展.* 2023; 23:3788-3792.
  34. Ji Q, Ren S, Li L. Bufotalin ameliorates ovalbumin-induced allergic rhinitis by restoring the Tregs. *Microb Pathog.* 2023;174:105918.
  35. Lian X, Wang H, Wei X, *et al.* BMI-1 is important in bufalin-induced apoptosis of K562 cells. *Mol Med Rep.* 2014;9:1209-1217.
  36. Kwong W-kN. The effects of Huachansu as an immunomodulatory traditional Chinese medicine on human dendritic cells. 2012. <https://theses.lib.polyu.edu.hk/handle/200/6350> (accessed June 10, 2024)
  37. Tsui SCJ. The effect of huachansu on human natural killer cell subsets. 2015. <https://theses.lib.polyu.edu.hk/handle/200/7804> (accessed June 10, 2024)
  38. Xu J, Song Z, Guo Q, *et al.* Synergistic effect and molecular mechanisms of traditional Chinese medicine on regulating tumor microenvironment and cancer cells. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1490738.
  39. Song Y, Li X, Chen J. Investigation of the role of TCM in the treatment of hepatic carcinoma based on JAK/STAT signaling pathway. *Frontiers in Medical Science Research.* 2022;4:32-37.
  40. PAN Y, COHEN L, YANG P. Huachansu mediates cell death in non-Hodgkin's lymphoma by induction of caspase-3 and inhibition of MAP kinase. *Int J Oncol.* 2015;47:592-600(9).
  41. Ma XC, Ding HQ, Shi JD, *et al.* Cinobufacini from the skin of Bufo bufo gargarizans induces apoptosis, possibly via activation of the Wnt/beta-catenin pathway, in human osteosarcoma cells. *Natural Product Communications.* 2018;13:1934578X1801300221.
  42. Meng Z, Yang P, Shen Y, *et al.* Pilot study of huachansu in patients with hepatocellular carcinoma, nonsmall-cell lung cancer, or pancreatic cancer. *Cancer.* 2009;115:5309-5318.
  43. Guan J, Zhao X, Jiang B, *et al.* Preliminary study on the antitumor mechanism of cinobufacini injection. *J Penfu Med College.* 1993;18:78-81.
  44. Yang T, Shi R, Chang L, *et al.* Huachansu suppresses human bladder cancer cell growth through the Fas/FasL and TNF-alpha/TNFR1 pathway in vitro and in vivo. *J Exp Clin Cancer Res.* 2015;34:21.
  45. Lin Y, Fu J, Chen X, *et al.* Experimental study on anticancer action of cinobufacini injection for pulmonary carcinoma. *J Guangzhou Univ Traditional Chinese Med.* 2003;20:69-71.
  46. Ni T, Wang H, Li D, *et al.* Huachansu capsule inhibits the proliferation of human gastric cancer cells via Akt/mTOR pathway. *Biomed Pharmacother.* 2019;118:109241.
  47. Yang T, Shi R, Chang L, *et al.* Huachansu suppresses human bladder cancer cell growth through the Fas/FasL and TNF-alpha/TNFR1 pathway in vitro and in vivo. *J Exp Clin Cancer Res.* 2015;34:1-10.
  48. Wu Q, Wang S-P, Sun X-X, *et al.* HuaChanSu suppresses tumor growth and interferes with glucose metabolism in hepatocellular carcinoma cells by restraining Hexokinase-2. *Int J Biochem Cell Biol.* 2022;142:106123.

49. Yan S, Ma C, Zhou F, *et al.* Cinobufagin exerts an antitumor effect in non-small-cell lung cancer by blocking STAT3 signaling. *J Cancer.* 2023;14:3309-3320.
50. Zhu Z, Wang H, Qian X, *et al.* Inhibitory impact of cinobufagin in triple-negative breast cancer metastasis: Involvements of macrophage reprogramming through upregulated MME and inactivated FAK/STAT3 signaling. *Clin Breast Cancer.* 2024;24:e244-e257 e241.
51. Wang Y, Zhang A, Li Q, *et al.* Modulating pancreatic cancer microenvironment: The efficacy of huachansu in mouse models via TGF-beta/Smad pathway. *J Ethnopharmacol.* 2024;326:117872.
52. Wu Q, Wang SP, Sun XX, *et al.* Huachansu suppresses tumor growth and interferes with glucose metabolism in hepatocellular carcinoma cells by restraining Hexokinase-2. *Int J Biochem Cell Biol.* 2022;142:106123.
53. Wang J, Cai H, Liu Q, *et al.* Cinobufacini inhibits colon cancer invasion and metastasis via suppressing wnt/beta-catenin signaling pathway and EMT. *Am J Chin Med.* 2020;48:703-718.
54. Yin JH, Zhu XY, Shi WD, *et al.* Huachansu injection inhibits metastasis of pancreatic cancer in mice model of human tumor xenograft. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14:483.
55. Ni T, Wang H, Li D, *et al.* Huachansu capsule inhibits the proliferation of human gastric cancer cells via Akt/mTOR pathway. *Biomed Pharmacother.* 2019;118:109241.
56. Zhang Q, Liu J, Li R, *et al.* A network pharmacology approach to investigate the anticancer mechanism and potential active ingredients of rheum palmatum L. Against lung cancer via induction of apoptosis. *Front Pharmacol.* 2020;11:528308.
57. 朱园, 刘秀丹, 朱志刚, 等. 华蟾素逆转白细胞介素-17A引起的弥漫大B细胞淋巴瘤细胞株对利妥昔单抗的耐药. *实用医学杂志.* 2021;37:2707-2711+2716.
58. 赵秦英, 吴悦, 桂仲璇, 等. 华蟾素调控HIF-1 $\alpha$ /VEGF通路逆转结肠癌HCT15/5-FU细胞耐药的体外研究. *安徽医科大学学报.* 2023;58:902-907.
59. 姚忠强, 李炜, 王娟毅, 等. 华蟾素胶囊联合阿帕替尼对二线治疗失败后晚期胃癌患者的免疫细胞及预后影响. *世界中医药.* 2023;18:654-657.
60. Liao Y, Wei F, He Z, *et al.* Animal-derived natural products for hepatocellular carcinoma therapy: current evidence and future perspectives. *Front Pharmacol.* 2024;15:1399882.
61. 王玲, 刘世坤, 周于禄, 等. 华蟾素对人乳腺癌细胞阿霉素多药耐药性的逆转作用. *中国药理学通报.* 2007;23:677-680.
62. Gu W, Liu L, Fang FF, *et al.* Reversal effect of bufalin on multidrug resistance in human hepatocellular carcinoma BEL-7402/5-FU cells. *Oncol Rep.* 2014;31:216-222.
63. Li Y, Liu Z, Guo X, *et al.* Overcome multidrug resistance in colorectal cancer by natural compounds. *Science of Advanced Materials.* 2020;12:933-949.
64. 刘娟, 童明慧, 郭英球, 等. 蟾酥抗肿瘤临床应用及其疗效机制的研究进展. *天然产物研究与开发.* 2022;34:1430.
65. Wang L, Raju U, Milas L, *et al.* Huachansu, containing cardiac glycosides, enhances radiosensitivity of human lung cancer cells. *Anticancer Res.* 2011;31:2141-2148.
66. Bai Y, Wang S, Xu W, *et al.* Cinobufacini ameliorates experimental colitis via modulating the composition of gut microbiota. *PLoS One.* 2019;14:e0223231.
67. 刘娟, 李春霞, 马海琳, 等. 华蟾素辅助顺铂化疗肝癌移植瘤小鼠的抑瘤作用及对肠道菌群、外周血淋巴细胞亚型的影响. *临床和实验医学杂志.* 2021;20:2249-2252.
68. Meng Z, Yang P, Shen Y, *et al.* Pilot study of huachansu in patients with hepatocellular carcinoma, nonsmall-cell lung cancer, or pancreatic cancer. *Cancer.* 2009;115:5309-5318.
69. Tan X, Liang X, Xi J, *et al.* Clinical efficacy and safety of Huachansu injection combination with platinum-based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e27161.
70. Jiang Y, Liu LS, Shen LP, *et al.* Traditional Chinese medicine treatment as maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med.* 2016;24:55-62.
71. 姜怡, 吴立波, 沈丽萍, 等. 中医综合维持治疗方案对晚期非小细胞肺癌患者血清中可溶性细胞毒T淋巴细胞相关抗原4的影响及其与预后的关系. *中华肿瘤杂志.* 2016;38:757-762.
72. Qin TJ, Zhao XH, Yun J, *et al.* Efficacy and safety of gemcitabine-oxaliplatin combined with huachansu in patients with advanced gallbladder carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2008;14:5210-5216.
73. Wu J, Zhang D, Ni M, *et al.* Effectiveness of huachansu injection combined with chemotherapy for treatment of gastric cancer in China: A systematic review and meta-analysis. *J Tradit Chin Med.* 2020;40:749-757.
74. 柯红, 崔洁, 金锦莲, 等. 华蟾素胶囊联合CAF方案治疗中晚期乳腺癌的临床效果分析. *世界中医药.* 2017;12:2358-2361.
75. 郭宁, 李彩霞, 朱德森, 等. 华蟾素胶囊联合吡柔比星治疗晚期乳腺癌的临床研究. *现代药物与临床.* 2019;34:200-204.
76. 陈浩. 华蟾素胶囊联合NX 化疗方案对晚期乳腺癌患者血清肿瘤标志物及中位生存期的影响. *河北医学.* 2019;25:533-537.
77. 于晓强, 柳杨. 华蟾素胶囊联合内分泌药物辅助化疗治疗乳腺癌疗效及对血脂和免疫功能的影响. *现代中西医结合杂志.* 2019;28:3388-3390.
78. 郑文利, 李慧杰, 裴可, 等. 基于癌毒理论探讨攻毒类中药在恶性肿瘤治疗中的应用. *中医药信息.* 2019;36:98-102.
79. Zhai XF, Chen Z, Li B, *et al.* Traditional herbal medicine in preventing recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma: A multicenter randomized controlled trial. *J Integr Med.* 2013;11:90-100.
80. Ling CQ, Fan J, Lin HS, *et al.* Clinical practice guidelines for the treatment of primary liver cancer with integrative traditional Chinese and Western medicine. *J Integr Med.* 2018;16:236-248.
81. 陈喆, 翟笑枫, 苏永华, 等. 华蟾素注射液治疗中晚期原发性肝癌临床疗效观察. *中西医结合学报.* 2003;1:184-186.
82. Xue T, Yu H, Feng W, *et al.* Efficacy and safety of hepatic arterial infusion therapy with cinobufacini in advanced hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion: A retrospective cohort study. *Cancer Manag Res.* 2024;16:163-175.
83. 许晶, 钱树树, 陈耀国, 等. 华蟾素治疗癌痛有效性和安全性的系统评价和Meta分析. *中国中药杂志.* 2019;44:2627-2636.

引用本文 / Article Citation:

马亚楠, 罗川, 宋培培, 唐伟. 华蟾素: 天然药物在现代医学中的应用探索. *医学新视角.* 2024;1(4):164-170. doi:10.5582/npjm.2024.01030

Ya-nan Ma, Chuan Luo, Peipei Song, Wei Tang. Cinobufacini: Exploring the applications of a natural drug in modern medicine. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(4):164-170. doi:10.5582/npjm.2024.01030

# 超低位直肠癌保肛手术诊疗现状与展望

李佳描, 吴雪松

昆明医科大学第二附属医院, 云南省昆明市 650000

**摘要:** 直肠癌是一种恶性程度较高的肿瘤, 在我国的发病率处于上升趋势, 占结直肠癌发病率的60%, 且大多数是位于腹膜反折以下的低位直肠癌或超低位直肠癌。肿瘤下缘距离肛缘 $<5\text{cm}$ 或距离齿状线 $<2\text{cm}$ 的直肠癌为超低位直肠癌。MILES在1908年首次提出腹会阴联合直肠癌根治术(Miles术)后, 其术式迅速成为低位直肠癌根治术的首选标准术式, 为保证肿瘤远端切缘的彻底性, 需要同时切除肛门, 采用永久造瘘的方式, 这不仅给患者带来身体上的创伤, 还严重影响了患者的日常生活, 并带来了重大的心理挑战。近些年来随着对直肠癌研究的持续深化, 越来越多的保肛方式在临床上得以开展并逐步完善。本文就超低位直肠癌保肛方式的研究进展进行了系统性总结。

**关键词:** 超低位直肠癌, 保肛手术, 等待观察治疗

## Current status of and prospects for sparing the anus in low rectal cancer surgery

Jiamiao Li, Xuesong Wu

The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan, China

**Abstract:** Rectal cancer is a highly aggressive tumor with an escalating incidence in China, constituting 60% of colorectal cancer cases. The majority are situated in the lower rectum or super-lower rectum below the umbilical fold. Super-lower rectal cancer refers to tumors located within 5 cm of the anal margin or within 2 cm of the dentate line. Following Miles' introduction of combined pelvic and perineal resection (Miles operation) for rectal cancer in 1908, it rapidly became the preferred standard procedure for treating low-lying rectal cancer, necessitating anus removal to ensure complete tumor margin resection. This not only inflicts physical trauma on patients but also significantly impacts their daily life and presents substantial psychological challenges. In recent years, as research on rectal cancer has deepened, numerous methods for preserving the anus in super-lower rectal cancer have been developed and progressively refined in clinical practice. This paper systematically summarizes advancements in preserving the anus in super-lower rectal cancer.

**Keywords:** super-lower rectal cancer, anal preservation surgery, watchand wait

### 1. 超低位直肠癌保肛手术的理论基础

#### 1.1. 解剖学基础

肿瘤下缘距离肛缘 $<5\text{cm}$ 或距离齿状线 $<2\text{cm}$ 的直肠癌为超低位直肠癌。许多学者认为应将吻合口至齿状线的距离作为判断低位和超低位保肛手术的标准, 2至5厘米的距离被归类为低位保肛手术, 而2cm以下则属于超低位保肛手术<sup>(1)</sup>。关于在进行超低位直肠癌手术时是否保留肛门括约肌功能, 普遍的担忧是, 如果只注重保留患者肛门, 可能因肿瘤切除不彻底而导致肿瘤远端扩散, 从而影响手

术的根治效果。既往临床治疗超低位直肠癌首选手术方式是腹会阴联合直肠癌根治术(abdominoperineal resection, APR), 即Miles术式, 为保证肿瘤远端切缘的彻底性, 需要同时切除肛门, 但与永久性造口随之而来的还有一系列的造口相关并发症<sup>(2)</sup>和泌尿生殖系统功能障碍<sup>(3,4)</sup>。严重影响患者的生活质量<sup>(5)</sup>。在现代外科学不断进步的背景下, 外科医生的目标已经从单纯的肿瘤切除, 转变为更加重视患者的术后恢复和生活质量的提高。保肛手术能否达到根治效果的关键在于必须确保远端切口边缘的安全性, 这是长期以来的研究热点<sup>(6)</sup>。近年来, 专注于直肠癌远端切缘长度的众多研究取得了显著的进展。Zhao等<sup>(7)</sup>对45例低位直肠癌患者进行临床研究, 认为对于行保肛手术的低位直肠癌患者切除远端直肠壁1.5cm即已足够。杨传光等<sup>(8)</sup>通过分子生物学的研究角度分析发现, 在直肠癌根治保肛手术中, 切除肿瘤下缘1cm时, 76.92%的病例能够达到安全的切缘; 而当切除肿瘤下缘2cm时, 这一比例上升至92.31%, 表明切除2cm已为绝大多数病例提供了安全的切

收稿日期: 2024-7-8; 修回日期: 2024-8-22

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 吴雪松/Xuesong Wu, E-mail: 15687373187@163.com

缘。另外还有许多相关文献证实, 1cm远端切缘不会影响直肠癌的肿瘤安全性<sup>(9,10)</sup>。这些研究结果为超低位直肠癌保肛手术的临床实践提供了重要的理论支撑。

## 1.2. 淋巴转移

直肠癌的主要扩散途径是淋巴结转移, 过去Miles指出, 在低位直肠癌中, 淋巴转移主要发生在三个方向: 向上、侧方和向下。为了彻底切除肿瘤, 许多超低位直肠癌的患者不得不面对无法保留肛门的困境。然而后续的临床病理研究显示, 在通常情况下, 直肠癌倾向于首先向上方的淋巴结扩散, 只有在疾病晚期, 当肿瘤阻塞了上部淋巴管并形成癌栓时, 才可能发生逆向下方的转移<sup>(11)</sup>。这也为开展超低位直肠癌的保肛手术提供了理论支持。

## 1.3. 排便理论基础

人类正常的排便是一个复杂而协调的生理过程, 其离不开肛门括约肌。肛门外括约肌由环绕在肛门内括约肌周围的骨骼肌构成, 与耻骨直肠肌的收缩是同步的, 这使得肛管和直肠之间的角度(92°)得以维持。此外, 还存在另一生理弯曲——乙状结肠——直肠角, 这两个角度使直肠处于折叠状态, 类似于“阀门”, 防止肠内容物下移。肛门内括约肌是控制排便的重要压力屏障, 它通常呈现收缩的状态, 关闭肛门, 并维持肛管腔内的较高压力, 防止直肠内容物的流出。当粪便容积和压力刺激直肠壁诱发直肠肛管抑制反射产生便秘时, 肛提肌群松弛, 肛门内括约肌反射性弛缓, 直肠肛管角变直, 直肠内容物下排与肛管上部粘膜接触, 并反射到高级中枢, 决定是否排便。如果周围条件允许, 肛门外括约肌开始舒张协助排便; 相反, 若条件不允许, 则可在意识的控制下主动收缩肛门外括约肌, 使粪便上移, 阻止排便。在进行低位或超低位直肠癌保肛手术的患者中, 由于切除了大部分直肠、部分或全部的肛门内括约肌, 甚至部分外括约肌, 患者可能会在短期内经历肛门括约肌功能的失调, 从而影响患者的排便功能<sup>(12)</sup>。但有研究认为对于术后吻合口狭窄、排便次数和功能的改变可以通过肛门功能的锻炼来恢复和预防<sup>(13)</sup>。

## 2. 保肛术式及原则

### 2.1. 保肛原则

当粪便积聚到一定容积, 并对肠壁产生压力, 或直肠体积扩张, 这些刺激信号会激活盆底肌肉, 引起排便反射, 因此保肛术后的肛门功能主要取决于直肠与肛管的保留情况。直肠在盆腔形成一个弧形而不是直线。在直肠完全分开, 切断双侧韧带后, 可使直肠延长至少3cm, 这使得一些经术前检查评估似乎不可能保留肛门的临床病例, 在术中直肠完全分开后, 保留肛门却又是可能的。但外科医生不能盲目追求保肛, 在进行超低位直肠癌保肛手术时, 应确保以下几点: 一是手术应遵循保留自主神经和执行全直肠系膜切除的原则; 二是维持患者的生存率, 避免增加术后局部复发的可能性; 三是术后肛门功能应尽可能保持正常, 以降低患者的生活质量<sup>(14)</sup>。

### 2.2. 直肠全系膜切除术

1982年Head首次提出全直肠系膜切除(total mesorectal excision, TME)的概念, 即直肠全系膜切除术, 并逐渐成为中下段直肠癌根治术的金标准<sup>(15)</sup>。直肠癌复发的主要原因是直肠系膜内残存的淋巴和脂肪组织, TME旨在完整地去除受癌变影响的直肠及其周围的系膜组织, 以减少局部复发风险。癌肿最先扩散的部位能够被彻底根治, 患者的肿瘤根治效果得到了较大的改善, 局部复发率下降到前所未有的水平<sup>(16)</sup>。在1998年, Heald等<sup>(16)</sup>报告了一项研究, 涉及405例TME手术的病例。该研究显示, 5年局部复发率仅为3%, 而5年生存率达到了80%, 这表明TME手术具有显著的临床效果。随着TME手术方式应用及外科手术器械的演进, 使得低位或超低位直肠癌的保肛率显著提升。腹腔镜能更精细的展示解剖层次及毗邻的神经及血管, 外科医生能够克服骨盆空间的限制, 保持一个开阔的手术视野。得益于技术的发展, 保肛手术在超低位直肠癌患者中的应用变得更加广泛。

### 2.3. 经腹直肠癌切除术

经腹直肠癌切除术(Low Anterior Resection, LAR), 又称Dixon术, 是目前应用最多的直肠癌根治术, 其肛门功能保留效果在直肠癌的根治性手术中最理想。在不同的保肛术式中, 关于LAR手术的文献报道最多、研究最为深入。LAR的适用人群仅限于距肛缘4 cm或距齿状线2 cm以上的直肠癌<sup>(17)</sup>, 由于吻合口位于肛管直肠环之上, 因此能够保持肛门内外括约肌和肛提肌的功能完整。这使得术后患者的排便功能保持良好, 并且减少了并发症的发生。有临床研究证实, 经腹会阴切除术(APR)后环形切除缘(CRM)阳性率较高, 由此引起的高局部复发率导致APR术后的结局甚至比LAR术后的结局更差。

### 2.4. 括约肌间切除术

1994年, Schiessel等<sup>(18)</sup>率先提出的括约肌间切除术(Intersphincteric Resection, ISR)是一种相对较为极限的保肛术式。ISR与直肠切除术和TME联合进行, 能够在确保肿瘤学安全的基础上完成超低位保肛, 是目前理想的低位保肛术式, 已成为治疗超低位直肠癌的首选方法<sup>(19)</sup>。其过程可分为两部分: 一为经腹途径行直肠系膜全切除术, 二为经肛门途径行肛门内括约肌切除术。取出标本后再行结肠J型储袋肛管吻合术或结肠成形肛管吻合术。ISR按内括约肌的切除范围可分为: 完全ISR(在括约肌间沟完全切除肛门内括约肌)、次全ISR(切除线在括约肌间沟与齿状线之间)和部分ISR(切除线位于齿状线水平)。ISR手术能够开展是根据直肠的内、外括约肌的组织学起源不同从而形成了间隙作为隔绝肿瘤的屏障这一理论基础来实现的<sup>(20)</sup>。直肠下端由粘膜层、粘膜下层、肌层组成。直肠下端肌层由内括约肌与外括约肌组成, 内括约肌是直肠的固有肌层, 到肛门处最低点形成肛门内括约肌; 而外括约肌则是由盆腔底部的肌肉向下的延申, 最终组成肛门外括约肌, 与排便功能息息相关。ISR手术就是最大限度的切除内括约肌而保留外括约肌, 正因为保留了外括约肌, 基本的控便功能就

不会丢失,保肛也得以实现。Rullier<sup>(17)</sup>等将低位直肠癌分为4型,根据不同分型分别实施LAR、ISR和APR术,结果显示ISR组的肿瘤学结果与LAR组相比,差异无统计学意义,且ISR组的肿瘤距肛门更近。Marti等<sup>(21)</sup>检索了三个主要数据库,统计1289名低位直肠癌患者实行了ISR,97%的ISR实现了R0切除。手术死亡率为0.8%(定义为ISR手术后30天内死亡),累计发病率为25.8%,平均局部复发率为6.7%,平均5年总生存率和无病生存率分别为86.3%和78.6%,尚可认为括约肌保存技术似乎不会对肿瘤学结果产生不利影响。Yamada等<sup>(22)</sup>对2125例接受根治性低位直肠癌ISR标准化的患者进行问卷调查,并将调查结果与系统评价结果进行比较。结果显示,虽然ISR后的死亡率和发病率相对较低,生存率较好,但局部复发率和术后大便失禁率相对较高。使用日本结肠癌和直肠癌学会(Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, JSCCR)全国登记处的患者倾向评分匹配预后分析,比较了ISR与腹会阴切除术和低位前切除术的根治性。发现ISR术后局部复发率显著升高,在T3(侵犯肛门外括约肌)和T4疾病患者中尤其高。再次确认ISR不适用于cT3和cT4疾病患者以及术前排便功能较差的患者。Hohenberger等<sup>(23)</sup>报告,53例患者中有35例(66%)接受了新辅助CRT,其中4例(11%)出现局部复发。在未接受新辅助治疗的18例患者中,有7例(39%)出现局部复发。尽管新辅助CRT无疑会降低接受ISR的患者的局部复发率,但它可能对长期功能结局产生有害影响。Shelygin等<sup>(24)</sup>对肿瘤侵及括约肌间沟或部分外括约肌的患者采用完全ISR+部分外括约肌切除术(external sphincter resection, ESR),进一步拓展了ISR的类型。虽然ISR可以保留括约肌,同时保证超低位直肠癌肿瘤学的安全性,但是,其低位吻合后所带来的排气排粪失禁、排粪频繁、排粪聚集和排粪急迫等问题,这些症状被统称为低位前切除综合征(low anterior resection syndrome, LARS)。有结直肠外科医师尝试通过改变肠道重建方式改善患者术后排粪功能,近年一项的元分析数据指出,J型储袋与大便频率的降低和排便失禁的改善之间存在独立关联。与此同时,接受结肠成形和端侧吻合手术的患者比J型储袋组更常使用止泻药。考虑到J型储袋在功能结果上优于其他三组,它应当被优先考虑作为治疗手段,但受制于骨盆狭窄和系膜肥厚的影响,J型储袋的失败率可达26%,即便如此,仍有部分医学中心选择进行结肠成形手术<sup>(25)</sup>。最新有学者提出带蒂大网膜移植(PGOT)的直肠系膜重建对超低位直肠癌(URLC)患者全ISR后的LARS有积极影响,有望成为预防和改善LARS的有效策略。但PGOT实施的选择标准尚未制定,充盈网膜尚未量化和标准化,需要进一步研究<sup>(26)</sup>。ISR术后排粪功能劣于LAR术,且ISR手术范围越大,术后功能更差。完全ISR组术后排粪功能劣于次全ISR组和部分ISR组。ISR涉及到括约肌间沟的分离,这个过程可能会损害括约肌间隙内的神经和感受器,以及内外括约肌间的复杂交织结构。这样的损伤可能会导致患者在手术后经历肛门功能的显著变化<sup>(27,28)</sup>。Denost等<sup>(27)</sup>通过对171例接受ISR的患者进行随访并使用Wexner量表评估,结果显示:44%的患者存在重度排粪失禁,25%的患者中度排粪失禁;14%的ISR患者术后出现轻度LARS,42%的患者呈现重度LARS。另外在多项研究中,ISR术后的Wexner评分也明

显高于LAR,平均为9-12分,而当Wexner评分>9分时,患者生活质量会明显下降<sup>(29)</sup>。适形保肛手术(CSPO)是在ISR基础上改进后而提出的功能性保肛术式,在术后肛门功能和患者生活质量评估上优于ISR,可作为超低位保肛手术的新选择。该术式虽然在肿瘤侧也会切除部分内括约肌,但在具体操作中与ISR存在明显的区别<sup>(30,31)</sup>。CSPO的关键点在于:(1)在腹部不进行括约肌间沟的分离,以期减少括约肌间沟的神经和感受器的损伤,从而改善患者术后的肛门功能;(2)远端根据肿瘤位置设计斜行切除线,从会阴部直视下操作,确保远切缘和侧切缘至少保留1厘米的距离,从而在肿瘤对侧保留更多的肠管和内括约肌。在臧怡雯等<sup>(32)</sup>的研究中,对于低位直肠癌患者,采用CSPO同样能够像ISR一样实现超低位的保肛目标,且能够保证肿瘤学安全性,不增加术后并发症发生率,从而增加了术后肛门功能的整体满意度。另一项研究中<sup>(33)</sup>,发现与APR和LAR相比,CSPO在肿瘤学上是安全的,并且具有与LAR相似的功能发现。

## 2.5. Parks术

结肠肛管吻合术即Parks术,是外科医生Parks于1982年提出的一种保肛术式,其操作要点是腹腔联合经肛门切除直肠肿瘤,将结肠游离后从肛门脱出体外,切除肿瘤后行残余结肠与肛管的吻合。该术式要求于齿状线上方1cm处将直肠黏膜切除,并保留3cm左右的直肠肛管,通过切除更多的肿瘤组织、远端肠管以及系膜,来增加保肛手术的安全性和彻底性<sup>(34,35)</sup>。随着外科技术的发展,腹腔镜下Parks术在超低位直肠癌中的应用逐渐得到推广。通过在腹腔镜下施行超低位直肠肿瘤Parks手术,可以将保肛手术的适应证进一步扩大,对于骨盆狭小或肥胖的患者,当残余直肠长度难以使用吻合器或闭合器时,Parks术式提供了一种有效的保肛方案,同时腹腔镜微创手术结合Noses技术,可以避免腹部辅助切口,只需要腹部几个5mm到10mm的切口就可以完成手术,减少了手术创伤,保持了直肠远端的良好血供,这有助于吻合口的快速愈合<sup>(36)</sup>。Parks手术通过肛门进行结肠与肛管的吻合,由于操作空间有限且手术视野暴露不足,给手术增加了一定的难度。由于该术式肿瘤远端仅剥离至黏膜层,可能无法确保根治性切除,鉴于此,Parks手术更适合于那些肿瘤分化程度较高且病变较为局限的病例,对医生的手术技术要求也较高。多项临床研究表明<sup>(37-41)</sup>腹腔镜辅助低位或超低位直肠癌Parks术能在根治的前提下提高保肛率,改善患者生活质量。目前对于Parks术的排粪功能研究较少,有研究显示<sup>(42)</sup>,术后短期排粪功能劣于LAR,但是随着时间延长,功能可逐步恢复。

## 2.6. 超低位直肠前切除术

2008年,英国的Williams等<sup>(43)</sup>首先报道了超低位直肠前切除术(APPEAR术),提供了一种在良恶性直肠病变手术中保留括约肌的可能性。直肠最远端——直肠无人区(rectal no-man's land),经腹手术很难到达该区域直肠及系膜,APPEAR手术的腹部操作与常规前切除术相同,将直肠分离到盆底,但与普通的前切除和经括约肌间切除术不同的是,其提供了通过前会阴平面到达远端

直肠的有效通路, 外科医生可以在直视下观察肿瘤是否侵犯直肠外层, 将直肠末端游离, 随后拖出准备切除的肠段, 切除肿瘤后, 使用吻合器或手工缝合技术来保持肛门的完整性。该术式有效保留了括约肌功能, 更易吻合、更安全, 但其增加了切口数量, 提高了手术难度和风险。但APPEAR术式作为一种新型的超低位吻合保肛方法, 在适用性、疗效评估及并发症风险等方面尚待更多的研究来明确其临床价值。Kathryn Lynes等<sup>(44)</sup>进行了一项系统评价, 回顾了使用APPEAR技术的13项研究, 结果显示APPEAR可避免永久性结肠造口术, 并具有良好的肿瘤学结果。一般认为吻合口位置越低越容易发生吻合口瘘。其发生率吻合口在腹膜返折以上小于5%, 在腹膜返折以下为5-10%, 超低位前切除术约为10-15%<sup>(45)</sup>。

## 2.7. 经肛门全直肠系膜切除术

经肛门全直肠系膜切除术(transanal total mesorectal excision, TaTME), 是体现经自然腔道内镜外科手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)的一种理念和手术方式。无论是腹腔镜、开腹还是机器人下的TME, 经腹的操作都具有相同的原理, 即从上到下解剖。传统的从上到下的解剖在大多数患者中可能是可行的, 但是对于一些体重指数增加的患者和骨盆狭窄的男性患者可能很难进行。TaTME采用了相反的概念, 可以克服这种障碍, 即经肛门入路, 进行从下到上的解剖, 这可以更好地可视化远端直肠, 从而更清晰地显示远端切除边缘。良好的经肛盆腔充气操作空间及扩大的腹腔镜视野, 有利于精细解剖: 准确进入直肠系膜周围间隙, 有利于对“神经血管束(neurovascular Bundle, NVB)”及盆神经丛的保护, 不需在直肠上进行牵引, 与腹腔镜手术相比, TME标本的预期质量更高, CRM阳性率更低<sup>(46,47)</sup>。2020年的一篇Meta分析纳入14项临床研究, 对比TaTME与腹腔镜TME的短期疗效, 结果显示, TaTME组在术后30 d内再次手术率、术后住院时间、总并发症发生率、严重并发症发生率和吻合口瘘发生率方面均优于腹腔镜TME组<sup>(48)</sup>。然而, 关于TaTME对直肠癌患者长期生存的影响一直存在争议。有研究表明, TaTME手术的学习曲线长, 对长期生存有一定的影响。初期在实践过程中, 并发症发生率明显偏高, 随着临床经验的累积, 逐渐跨越学习曲线后, TaTME的局部复发率可降至能够接受的水平, 而并发症发生率也并未高于常规的经腹TME手术<sup>(49-52)</sup>, 因此考虑到多方面因素, 该术式并不适合在全国范围内的广泛推广。目前我国尚缺乏TaTME临床研究结果的高级别循证医学证据, 期待未来我国的研究中心能开展更广泛的结构化培训和临床试验, 形成更成熟的TaTME临床实践指南, 来更安全规范地开展该技术, 为更多的直肠癌患者带来获益。

## 2.8. 新辅助同步放化疗与等待观察治疗策略

新辅助同步放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT)是进展期中低位直肠癌的推荐治疗方案, 能有效降低肿瘤分期, 提高治疗效果<sup>(53-55)</sup>。CRT+TME的组合模式, 极大地改善了低位直肠癌患者的预后。针对有强烈保留肛门需求的超低位直肠癌(cT1N0, cT2N0, cT3~4

或N+期)患者, 建议首先考虑放疗和化疗的联合治疗方案, 推荐先行放疗、联合巩固化疗的组合顺序, 有利于取得更高的肿瘤退缩率和器官保留率<sup>(56,57)</sup>。若肿瘤对治疗有良好的反应并达到临床完全缓解(clinical complete response, cCR), 患者可以选择等待观察(Watchand Wait, W&W)的治疗策略。若未能实现cCR, 则建议采取根治性手术作为治疗手段。2004年, Harb-Gama的报道中, 265位低位直肠癌患者新辅助治疗后, 71名患者达到了cCR, 并选择了W&W策略。剩余194名患者则接受了TME, 其中22名患者在术后病理检查中达到了病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)。随访数据表明, W&W组在5年总生存率和无病生存率上与手术组表现相似, 新辅助治疗后达到临床完全缓解的直肠癌患者, 如果选择W&W策略, 不仅在可行性和安全性上表现良好, 而且其长期预后与那些在根治性手术后达到病理完全缓解的患者相近<sup>(58)</sup>。尽管CRT可降低肿瘤分期、改善患者生活质量, 但只有10-30%的局部晚期直肠癌患者使用新辅助CRT后达到pCR, 且远处转移率较高<sup>(59)</sup>。全新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT)与传统的放疗、手术和辅助化疗相比, 能早期进行全身有效治疗以消除肿瘤微转移灶, 毒性更小, 同时提高患者依从性, 提高无病生存期(disease-free survival, DFS)。Liu<sup>(60)</sup>的一项Meta分析显示, 相较于标准新辅助治疗, TNT在提高局部晚期直肠癌患者的pCR的同时, 还能降低远处转移风险, 并提升DFS与总生存期(overall survival, OS)。TNT作为一种新兴的治疗策略, 对于LARC患者来说具有巨大的潜力和前景。

## 3. 结论

近年来, 随着人们饮食习惯的改变, 直肠癌的发病率正以每年递增的趋势发展。过去MILES术式作为低位和超低位直肠癌根治术的首选标准术式, 为保证肿瘤远端切缘的彻底性, 需要同时切除肛门, 采用永久造瘘的方式。随着外科医生对于直肠癌的研究的不断深入, 外科手术器械的演进, 加上术前各种判断的准确性的不断增加, 保肛手术在超低位直肠癌患者中的推广得到了理论及技术层面上的支持, 越来越多的保肛手术方式被发现。是否进行保肛手术, 肿瘤切除与肛门功能的平衡是胃肠外科医生需要考虑的因素, 肿瘤位置越低肛门功能越差, 可能导致术后患者生活质量不如人意, 因此需要医生掌握好手术度。超低位直肠癌的外科手术在追求保肛的路途上将不断向微创、个体化、综合治疗方面发展, 加上辅助放化疗的应用, 相信未来超低位直肠癌的保肛效果会越来越好。这不仅是技术的进步, 更是对病人福祉的追求。胃肠外科医生将在微创、个体化的道路上不断探索, 不仅要根治肿瘤, 更要提高患者术后生活质量, 以期为患者带来更好的治疗效果和更长的生存期。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢: 无。

作者贡献声明: 无。

参考文献

- 张苏展, 胡跃. 中低位直肠癌保肛手术:策略与目标. 外科理论与实践. 2010;15:91-95.
- Krishnamurty DM, Blatnik J, Mutch M. Stoma complications. Clin Colon Rectal Surg. 2017;30:193-200.
- Albaugh JA, Tenfelde S, Hayden DM. Sexual dysfunction and intimacy for ostomates. Clinics in colon and rectal surgery. 2017; 30:201-206.
- Zhu X, Chen Y, Tang X, *et al.* Sexual experiences of Chinese patients living with an ostomy. J Wound Ostomy Continence Nurs. 2017;44:469-474.
- Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review of outcomes after intersphincteric resection for low rectal cancer. Br J Surg. 2012;99:603-612.
- Zeng WG, Liu MJ, Zhou ZX, Wang ZJ. A distal resection margin of  $\leq 1$  mm and rectal cancer recurrence after sphincter-preserving surgery: the role of a positive distal margin in rectal cancer surgery. Dis Colon Rectum. 2017;60:1175-1183.
- Zhao GP, Zhou ZG, Lei WZ, *et al.* Pathological study of distal mesorectal cancer spread to determine a proper distal resection margin. World J Gastroenterol. 2005;11:319-322.
- 杨传光, 梁庆模. 直肠癌远端肠壁浸润及survivin, VEGF表达意义的研究. 实用临床医药杂志. 2009;13:43-46.
- Moore HG, Riedel E, Minsky BD, *et al.* Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. Ann Surg Oncol. 2003;10:80-85.
- Monson JRT, Weiser MR, Buie WD, *et al.* Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). Dis Colon Rectum. 2013;56:535-550.
- Grinnell RS. The lymphatic and venous spread of carcinoma of the rectum. Ann Surg. 1942;116:200-216.
- 刘畅, 罗翼, 汪晓东, 等. 低位/超低位直肠癌吻合术后评估肛门功能的方法. 中国普外基础与临床杂志. 2010;17:910-913.
- 黄颖, 池畔. 低位直肠癌行腹腔镜内括约肌切除术技巧与要领. 中国实用外科杂志. 2017;37:695-698.
- 魏东. 低位直肠癌外科治疗现状与展望. 世界华人消化杂志. 2016;24:3238-3247.
- 张启瑜, 钱礼. 腹部外科学. 北京: 人民卫生出版社. 2006;481.
- Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, *et al.* Rectal cancer: The basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. Arch Surg. 1998;133:894-899.
- Rullier E, Denost Q, Vendrely V, *et al.* Low rectal cancer: Classification and standardization of surgery. Dis Colon Rectum. 2013;56:560-567.
- Schiessel R, Karner-Hanusch J, Herbst F, *et al.* Intersphincteric resection for low rectal tumours. Br J Surg. 1994;81:1376-1378.
- Saito N, Ito M, Kobayashi A, *et al.* Long-term outcomes after intersphincteric resection for low-lying rectal cancer. Ann Surg Oncol. 2014;21:3608-3615.
- 王哲近, 周振旭, 朱恒梁, 等. 腹腔镜全直肠系膜切除联合经肛内括约肌切除保肛术治疗超低位直肠癌. 中国微创外科杂志. 2011;11:135-138.
- Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review of outcomes after intersphincteric resection for low rectal cancer. Br J Surg. 2012;99:603-612.
- Yamada K, Saiki Y, Takano S, *et al.* Long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer in Japan. Surg Today. 2019;49:275-285.
- Hohenberger W, Merkel S, Matzel K, *et al.* The influence of abdomino-peranal (intersphincteric) resection of lower third rectal carcinoma on the rates of sphincter preservation and locoregional recurrence. Colorectal Dis. 2006;8:23-33.
- Shelygin YA, Vorobiev GI, Pikunov DY, *et al.* Intersphincteric resection with partial removal of external anal sphincter for low rectal cancer. Acta Chir Iugosl. 2008;55:45-53.
- 池畔, 黄胜辉. 结肠肛管吻合技术研究进展. 中华消化外科杂志. 2024;23:782-788.
- Liao J, Qin H, Wang Z, *et al.* Mesorectal reconstruction with pedicled greater omental transplantation to relieve low anterior resection syndrome following total intersphincteric resection in patients with ultra-low rectal cancer. BMC Surg. 2023;23:236.
- Denost Q, Moreau JB, Vendrely V, *et al.* Intersphincteric resection for low rectal cancer: the risk is functional rather than oncological. A 25-year experience from Bordeaux. Colorectal Dis. 2020;22:1603-1613.
- Xv Y, Fan J, Ding Y, *et al.* Latest advances in intersphincteric resection for low rectal cancer. Gastroenterol Res Pract. 2020;2020:8928109.
- Konanz J, Herrle F, Weiss C, *et al.* Quality of life of patients after low anterior, intersphincteric, and abdominoperineal resection for rectal cancer--a matched-pair analysis. Int J Colorectal Dis. 2013;28:679-688.
- Sun G, Lou Z, Zhang H, *et al.* Retrospective study of the functional and oncological outcomes of conformal sphincter preservation operation in the treatment of very low rectal cancer. Tech Coloproctol. 2020;24:1025-1034.
- Ding HB, Wang LH, Sun G, *et al.* Evaluation of the learning curve for conformal sphincter preservation operation in the treatment of ultralow rectal cancer. World J Surg Oncol. 2022;20:102.
- 孙戈, 臧怡雯, 丁海波, 等. 适形切除保肛术与经括约肌间切除术治疗低位直肠癌的临床疗效. 中华消化外科杂志. 2021;20:292-300.
- Sun G, Lou Z, Zheng K, *et al.* Comparison of functional and oncological outcome of conformal sphincter preservation operation, low anterior resection, and abdominoperineal resection in very low rectal cancer: A retrospective comparative cohort study with propensity score matching. Langenbecks Arch Surg. 2023;408:208.
- 邓正梁, 刘晓平. 低位直肠癌的手术方式选择. 赣南医学院学报. 2020;40:382-385.
- Denost Q, Adam JP, Pontallier A, *et al.* Laparoscopic total mesorectal excision with coloanal anastomosis for rectal cancer. Ann Surg. 2015;261:138-143.
- 李东华, 郁宝铭. 结肠肛管吻合术不伴辅助性结肠造口(Parks'术)的改进. 肿瘤学杂志. 1997;3:208-210.
- 李炳辉, 王林忠, 赵波, 等. 腹腔镜辅助超低位直肠癌Parks术37例分析. 腹腔镜外科杂志. 2008;13:113-115.
- 吴超, 汪全新, 卢晓明. 腹腔镜改良经肛门结肠肛管吻合术切除低位直肠癌保肛手术的临床疗效分析. 临床外科杂志. 2016;24:437-439.
- 黄勇波, 张成雷, 洪新凯, 等. 无腹部辅助切口腹腔镜改良经肛门结肠肛管吻合术治疗超低位直肠癌的临床疗效. 中华胃肠外科杂志. 2017;20:105-106.
- 张毅, 洪光晨, 宋培铎, 等. 改良式结肠肛管吻合术(Parks'术)治疗中低位直肠癌. 2007 中国外科周暨第16届亚洲外科年会论文摘要集. 2007.
- 韩晓伟, 李国利, 张素云, 等. 腹腔镜下改良结肠肛管吻合术治疗超低位直肠癌的临床疗效. 大医生. 2022;7:135-137.
- 丁海波, 李坚, 杨智, 等. 腹腔镜下改良Parks术治疗超低位直肠癌的临床疗效. 中南大学学报(医学版). 2021;46:121-126.
- Williams NS, Murphy J, Knowles CH. Anterior perineal planE for ultra-low anterior resection of the rectum (the APPEAR technique): A prospective clinical trial of a new procedure. Ann Surg. 2008;247:750-758.
- Lynes K, Williams NS, Chan CL, *et al.* Anterior perineal planE for ultra-low anterior resection of the rectum (APPEAR)

- technique: A systematic review. *Int J Surg*. 2016;33:117-123.
45. 中村文彦, 森田隆幸, 伊藤卓ほか. 超低位前方切除の适应と成绩. *外科*. 1997;59:536-541.
  46. 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组. 直肠癌经肛全直肠系膜切除专家共识及手术操作指南(2017版). *中国实用外科杂志*. 2017;37:978-984.
  47. Vignali A, Elmore U, Milone M, *et al* Transanal total mesorectal excision (TaTME): Current status and future perspectives. *Updates Surg*. 2019;71:29-37.
  48. Aubert M, Mege D, Panis Y. Total mesorectal excision for low and middle rectal cancer: Laparoscopic versus transanal approach-a meta-analysis. *Surg Endosc*. 2020;34:3908-3919.
  49. Deijen CL, Tsai A, Koedam TW, *et al*. Clinical outcomes and case volume effect of transanal total mesorectal excision for rectal cancer: A systematic review. *Tech Coloproctol*. 2016;20:811-824.
  50. Koedam TWA, Veltcamp Helbach M, van de Ven PM, *et al*. Transanal total mesorectal excision for rectal cancer: evaluation of the learning curve. *Tech Coloproctol*. 2018;22:279-287.
  51. 康亮, 罗双灵, 陈文豪, 等. 经肛门全直肠系膜切除术的学习曲线. *中华胃肠外科杂志*. 2016;19:917-922.
  52. Van Oostendorp SE, Belgers HJE, Hol JC, *et al*. The learning curve of transanal total mesorectal excision for rectal cancer is associated with local recurrence: Results from a multicentre external audit. *Colorectal Dis*. 2021;23:2020-2029.
  53. 国家卫健委中国结直肠癌诊疗规范(2023版). *中国实用外科杂志*. 2023(6):602-630.
  54. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, *et al*. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: The Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol*. 1999;17:2396.
  55. 张士义, 李学波, 张玉娟, 等. 新辅助放化疗在低位直肠癌保肛手术中的作用. *医学与哲学*. 2013;34:40-41,53.
  56. Fokas E, Allgäuer M, Polat B, *et al*. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol*. 2019;37:3212-3222.
  57. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, *et al*. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol*. 2022;40:2546-2556.
  58. 中国直肠癌新辅助治疗后等待观察数据库研究协作组, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 中国医师协会结直肠肿瘤医师专业委员会, 等. 直肠癌新辅助治疗后等待观察策略中国专家共识(2024版). *中华胃肠外科杂志*. 2024;27:301-315.
  59. Nahas SC, Rizkallah Nahas CS, Sparapan Marques CF, *et al*. Pathologic complete response in rectal cancer: Can we detect it? Lessons learned from a proposed randomized trial of watch-and-wait treatment of rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2016;59:255-263.
  60. Liu S, Jiang T, Xiao L, *et al*. Total neoadjuvant therapy (TNT) versus standard neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncologist*. 2021;26:e1555-e1566.
- 
- 引用本文 / Article Citation:
- 李佳描, 吴雪松. 超低位直肠癌保肛手术诊疗现状与展望. *医学新视角*. 2024;1(4):171-176. doi:10.5582/npjm.2024.01024
- Jiamiao Li, Xuesong Wu. Current status of and prospects for sparing the anus in low rectal cancer surgery. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2024;1(4):171-176. doi:10.5582/npjm.2024.01024

# 异种移植技术的发展与挑战：解决全球器官短缺的新途径

刘振宇<sup>1</sup>, 张彤<sup>2</sup>

<sup>1</sup>厦门大学器官移植研究所, 厦门市人体器官移植质量控制中心, 厦门大学再生医学重点实验室, 福建省器官与组织再生重点实验室, 厦门大学医学院, 福建省厦门市 361102; <sup>2</sup>厦门大学器官移植临床医学中心, 厦门大学附属翔安医院普通外科, 厦门大学医学院, 福建省厦门市 361102

**摘要:** 异种移植技术被认为是一种解决全球器官短缺问题的潜在途径, 尤其以猪为供体的异种器官移植技术备受关注。通过基因编辑技术, 如CRISPR-Cas9, 科学家们能够对供体动物进行遗传物质的精确修改, 减少免疫排斥反应, 提高异种器官移植的成功率。在异种肝移植手术方式的选择上, 原位全肝移植术和辅助性肝移植是两种主要的手术方式。原位全肝移植术是一种将供体的整个肝脏移植到受体的腹腔中的手术方式, 而辅助性肝移植则是将供体的部分肝脏移植到受体的腹腔中。两种手术方式各有优缺点, 需要根据患者的具体情况选择合适的手术方式。伦理和法律问题也是异种移植技术发展中不可忽视的重要方面。在进行异种移植时, 需要深入考虑多方面的伦理和法律问题, 包括动物权益、人类健康、生物安全以及社会伦理观念的平衡。此外, 异种移植的成功也可能对医疗体系和社会伦理产生深远的影响, 需要社会各界共同关注和探讨。综上所述, 异种移植技术的发展有望为全球器官短缺问题提供新的解决方案, 但同时也面临着诸多挑战。通过进一步的研究和技术创新, 以及伦理和法律框架的完善, 我们有理由相信异种移植技术将为人类健康带来更多福祉。

**关键词:** 异种移植, 全球器官短缺, 猪器官移植, CRISPR-Cas9, 免疫排斥反应

## The development and challenges of xenotransplantation: A new approach to addressing the global organ shortage

Zhenyu Liu<sup>1</sup>, Tong Zhang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Organ Transplantation Institute of Xiamen University, Xiamen Human Organ Transplantation Quality Control Center, Xiamen Key Laboratory of Regeneration Medicine, Fujian Provincial Key Laboratory of Organ and Tissue Regeneration, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361102, China; <sup>2</sup>Organ Transplantation Clinical Medical Center of Xiamen University, Department of General Surgery, Xiang'an Hospital of Xiamen University, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361102, China

**Abstract:** Xenotransplantation is seen as a potential solution to the global organ shortage, with pig-to-human transplants being of particular interest. Advanced genetic editing techniques like CRISPR-Cas9 enable precise modifications to the donor animals' genetic makeup, reducing immune rejection and improving the success rates of xenotransplantation. In liver xenotransplantation, two main surgical techniques are used: orthotopic whole liver transplantation and auxiliary liver transplantation. Orthotopic transplantation replaces the recipient's liver entirely with the donor's liver, while auxiliary transplantation implants a portion of the donor's liver alongside the recipient's liver. Each approach has its own advantages and disadvantages, and the choice of technique should be tailored to the patient's condition. Besides medical and technical factors, ethical and legal issues are critical to xenotransplantation's progress. These include animal rights, human health, biosafety, and the balance of social ethical values. Success in xenotransplantation could have profound effects on healthcare systems and societal ethics, making it essential for all stakeholders to engage in thorough discussions. In conclusion, while xenotransplantation offers a promising solution to the organ shortage, it also faces significant challenges. With further research, technological innovation, and the development of ethical and legal frameworks, xenotransplantation holds great potential for improving human health.

**Keywords:** xenotransplantation, global organ shortage, pig organ transplantation, CRISPR-Cas9, immune rejection response

## 1. 引言

### 1.1. 异种移植的定义和重要性

异种移植是将一个物种的细胞、组织或器官移植到另一个物种体内。这一技术被认为是解决人类器官短缺的有效方法之一。科学家在动物身体上培育出新的器官，这些器官覆盖在人类干细胞培育环境中，发育的新器官可被人类身体所接受，只要人体接受这些“异种器官移植”不引起悲惨性的免疫系统反应，这将形成事实上源源不断的人体移植器官来源，从而有效解决人体移植器官严重短缺的现状。

异种移植面临的挑战包括免疫排斥反应、猪内源性逆转录病毒（PERV）的感染风险以及移植的器官能否存活并长期、有效的持续发挥正常的生理作用。猪与人的器官大小、生理构造相近，生产周期较短，是目前异种器官移植的最理想供体。但用于人的猪源异种器官移植仍面临上述主要瓶颈<sup>(1)</sup>。

此外，异种移植还涉及到伦理和法律问题。例如，如何处理移植猪器官后可能感染猪的逆转录病毒而对公共卫生产生威胁的情况，我们是否应该给参加研究的受试者的自由加上诸种限制，如剥夺受试者随时退出研究的自由、规定受试者必须接受终生的公共卫生监测、不能进行无保护的性活动、不允许捐献血液或其他组织等。此外，还涉及动物伦理学问题，即人类利用动物为人类提供器官是否可在伦理学上得到辩护，尤其是对于那些因采取不健康行为方式而导致器官衰竭的人，要非人动物（人也是动物）为他们牺牲生命，这种做法是否可以得到伦理学上的辩护等<sup>(2)</sup>。

异种移植是一个复杂的领域，涉及技术、伦理、法律和社会等多个方面。虽然面临着重大挑战，但它有潜力解决人类器官短缺的问题。

### 1.2. 当前人类器官移植面临的挑战

#### 1.2.1. 临床适应症的选择

《2018版异种移植临床研究指导意见》中指出异种移植的受者选择应遵守以下两条准则：1.具有严重或危及生命疾病的受者，且该类受者没有安全有效的替代治疗方案，生命安全得不到保障；2.受者具有完全民事行为能力，能遵守公共卫生安全行为规范和接受长期监督，并排除心理疾病障碍（必要时出具心理科医师证明）<sup>(3)</sup>。关于异种移植的适应症选择标准，应满足以下条件：1.患者有不可逆的终末期器官衰竭，经系统完善的内科治疗或常规手术无法治愈；2.在有禁忌症或严重并发症的情况下，患者不能通过植入人工肾、人工肝、人工心等疗法进行短暂辅助或长期治疗；3.同期缺乏合适的同种供体器官；4.患者的预期寿命以小时或天来计算。

----

收稿日期：2024-8-5；修回日期：2024-8-24

基金项目：无

通讯作者/Corresponding author：张彤/Tong Zhang, E-mail: zhjff72@sina.com

异种器官移植需要综合考虑患者的身体状况、年龄、病史等多方面因素，选择合适的患者进行移植。这是一个复杂的过程，因为需要确保移植的安全性和有效性<sup>(4)</sup>。

#### 1.2.2. 排斥反应

在异种移植中，相比于使用来自不同个体的人类器官的同种异体移植，排斥反应更为复杂且难以克服。这主要涉及三种排斥反应：超急性排斥反应（HAR）、急性血管性排斥反应（AVR）和急性细胞性排斥反应（ACR）。HAR通常在非协调性异种移植后迅速发生，由人体内预存的天然抗体与移植血管内皮细胞上表达的 $\alpha$ -1, 3-Gal抗原结合，触发补体系统的连锁反应，严重损害移植体。AVR则常见于协调性异种移植或已经控制了HAR的非协调性异种移植，在移植体重新灌注后的24小时内发生，导致移植体在手术后数天至数周内被排斥。这是由于受者体内产生的继发性抗体与 $\alpha$ -1, 3-Gal抗原结合，导致内皮细胞活化，进而引发凝血和炎症反应。若移植体能够成功通过前两种排斥反应，人体还会对移植体产生主要由T淋巴细胞介导的排斥反应，即ACR，目前对ACR的具体机制还不明确。因此，要深入研究异种移植，必须首先解决HAR和AVR这两大体液免疫障碍<sup>(5)</sup>。

#### 1.2.3. 功能学方面的问题

在异种移植技术中，功能学方面的问题主要涉及移植器官在受体内的生理功能表现。由于不同物种之间存在生理和代谢差异，异种移植器官可能无法完全适应受体的生理环境，从而导致功能上的问题。这些问题可能包括但不限于以下几个方面：1.代谢差异：不同物种的器官在代谢途径和酶活性上可能存在差异，这可能导致移植器官无法有效处理受体体内的代谢产物，进而影响器官功能。例如，猪肾排尿量惊人，需要患者大量饮水，还容易导致其脱水。猪肾移植后患者可能容易出现酸碱失衡或电解质异常，需要定期监测和及时调整<sup>(1)</sup>。2.激素调节：激素在调节器官功能中起着关键作用。异种移植器官可能无法正确响应受体体内的激素信号，或者产生的激素可能与受体体内的激素相互作用，导致功能异常。3.凝血功能：如上文所述，猪肾移植后患者可能容易出现酸碱失衡或电解质异常，需要定期监测和及时调整。4.免疫调节：移植器官可能会产生或释放免疫调节物质，这些物质可能影响受体的免疫系统，导致免疫抑制或过激反应。5.组织适应性：异种移植器官可能需要时间来适应受体的生理环境，这个过程可能会影响器官的早期功能。6.生物相容性：异种移植器官与受体组织的生物相容性也是一个重要的问题，这决定了移植器官是否能与受体组织有效结合并共同工作。7.长期功能稳定性：尽管异种移植在短期内可能有效，但长期来看，器官的功能稳定性仍然是一个挑战。为了解决这些问题，科学家们正在通过基因编辑、组织工程和免疫调节等方法来改造供体器官，以提高其与受体的生理相容性，并减少功能上的障碍。此外，还需要对异种移植器官在受体内的功能表现进行长期监测和研究，以便更好地理解并解决这些功能学问题<sup>(6)</sup>。

#### 1.2.4. 药物问题

在异种移植中，阻断CD154分子和CD40分子通路的抗体对异种器官移植的长期存活具有重要作用。这些药物通过阻断CD40/CD154共刺激通路，能够显著提高异种移植的成功率。研究表明，这种免疫抑制疗法在临床前异种移植模型中具有独特的有效性。例如，在一项研究中，使用CD40/CD154通路保留免疫调节策略的猪到非人灵长类动物胰岛异种移植模型中，五名接受者中有三名实现了持续的胰岛素非依赖性正常血糖，这表明CD40/CD154通路保留方案可以促进异种胰岛存活。然而，尽管这些药物在异种移植研究中显示出良好的效果，但它们仍处于试验阶段，长期风险和效果尚未完全明确。因此，尽管阻断CD154分子和CD40分子通路的抗体对异种器官移植的长期存活非常重要，但它们的使用仍需谨慎，并需要进一步的研究来验证其长期的安全性和有效性<sup>(6)</sup>。

#### 1.2.5. 临床异种移植要重视种间感染的风险

由于临床异种器官移植中的供体猪需要在无特定病原体 (specific pathogen free, SPF) 和 (或) 无指定病原体 (designated pathogen free, DPF) 的环境中培育和饲养，以降低细菌、病毒和寄生虫等微生物的跨物种传播风险<sup>(7)</sup>。尽管猪内源性逆转录病毒 (porcine endogenous retrovirus, PERV) 是一种以前病毒 DNA形式整合入猪基因组中的反转录病毒，只能通过基因编辑的手段清除，但由全球异种移植领域专家共同起草的《长沙宣言》明确阐明PERV实际传播的风险不仅很小并且可控。科学研究表明，嗜人重组 PERV-A/C原病毒只能在极少数的小型猪中发现，而在其他猪中却没有发现，即使应用高度敏感的293T细胞，将其分离为能够在人类细胞上复制的传染性病毒也极其罕见<sup>(7)</sup>。同时，我国科学家已成功筛选与鉴定出未经CRISPR/Cas9处理的PERVpol基因缺陷小型猪，有效避免了多种基因修饰对猪的健康生长造成的潜在威胁，且可大规模繁育，为批量生产符合安全标准的猪器官和组织提供了保障。

#### 1.2.6. 器官捐献与移植的供需矛盾

中国已登记等待器官移植的人数已超过14万人，但每年器官移植的数量不到2万例，大量患者在苦苦等待移植，有的在等待中去世<sup>(8)</sup>。这些挑战需要通过进一步的研究和技术创新来解决，以确保异种器官移植的安全性和有效性，并提高器官移植的效率和患者的生活质量。

### 2. 异种移植的历史

#### 2.1. 早期尝试和挑战

异种移植的历史可以追溯到17世纪。最早的异种移植尝试之一发生在1667年，当时法国医生Jean-Baptist Denis和Paul Emmerez尝试了异种输血，他们将约300毫升的羊血输入到一个15岁的男孩体内。这是早期可考的异种移植记录之一。然而，由于当时对免疫排斥、感染风险以及技术限制的理解不足，这些早期的异种移植尝试只能

以失败告终，但它们为后来的研究和应用奠定了基础<sup>(9)</sup>。

此后，异种器官移植经历了长达37年的“第一次冰河时期”。在这一时期，尽管科学家们尝试了各种异种移植的实验，如使用猪或狒狒的器官进行移植。但由于不同物种之间的免疫系统存在显著的差异，受体免疫系统攻击移植的器官，这些移植往往因为免疫排斥反应和感染风险而失败。同时，同种器官移植的研究逐渐兴起并得到了更多的关注。由于同种器官之间的免疫差异较小，同种器官移植的成功率相对较高，这也使得异种移植的研究相对被忽视。此外，在20世纪初期，人们的伦理和道德观念的相对保守。当时，群众普遍认为将动物器官用于人类移植是不道德的，这进一步限制了异种移植的研究进展。

#### 2.2. 20世纪的发展和失败案例

进入20世纪，异种移植的研究和实验继续进行，但面临的技术和伦理挑战依然巨大。例如，1920年，俄国医生甫洛诺夫等尝试将黑猩猩等动物的睾丸切片植入老龄受试者的阴囊。此后，科学家们尝试了各种异种移植的实验，如使用猪或狒狒的器官进行移植。但由于不同物种之间的免疫系统存在显著的差异，这些移植往往因为免疫排斥反应和感染风险而失败<sup>(10)</sup>。

20世纪80年代至90年代，异种移植经历了重大挫折。1984年，在美国洛杉矶，一名早产儿接受了狒狒心脏移植，但仅存活了一周。1992年，在美国匹兹堡，有医生尝试将狒狒肝脏移植给患者，但均以失败告终。同年，一名患者在接受猪肝脏移植后24小时内死亡。这些失败案例使得异种移植临床应用研究经历了长达30年的停滞<sup>(11)</sup>。

#### 2.3. 21世纪的新突破

在21世纪，异种移植领域得益于基因编辑技术的发展，特别是CRISPR-Cas9技术，实现了重要突破。美国马里兰大学医学中心和中国的空军军医大学西京医院分别进行了基因编辑猪心脏和肝脏的移植，这些成就展示了异种移植技术在解决全球器官短缺问题上的潜力<sup>(12)</sup>。

特别值得一提的是，2024年5月17日，安徽医科大学第一附属医院孙倍成教授团队与云南农业大学魏红江教授团队合作，完成了世界首例活体人的异种肝移植手术。他们使用了一只经过10基因编辑的转基因猪肝脏，成功移植给了一位71岁的右叶巨大肝癌男性患者。术后第七天，患者已能下地自由活动，肝功能等多项指标恢复正常。这一手术的成功不仅标志着中国在异种肝移植技术方面达到世界领先水平，还为人类健康作出了重要贡献。此次手术中使用的猪肝脏经过特殊基因编辑，以减少异种器官移植的超急性及急性排斥反应和凝血功能障碍。手术的成功不仅创造了许多医学奇迹，还制定了猪全肝植入、免疫抑制剂使用、异种肝移植围手术期管理等全球标准，使异种猪肝移植进入临床成为可能。这一技术的发展，将极大地推动医学领域的发展，特别是在解决器官短缺方面。

### 3. 技术进展

### 3.1. 基因编辑技术在异种移植中的应用

CRISPR-Cas9技术在异种移植领域的应用取得了显著进展,尤其是在猪器官移植到人体方面的研究。这项技术能够精确地去除猪基因组中的内源性逆转录病毒(PERV)序列,从而降低人体感染疾病的风险。此外,CRISPR-Cas9技术还能减少人体对猪器官产生的强烈免疫反应,这使得猪器官移植到人体成为可能<sup>(13)</sup>。

具体来说,浙江大学、云南农业大学、重庆第三军医大学、哈佛大学以及其他科研机构与公司的团队利用CRISPR-Cas9技术成功解决了将猪器官移植到人体内的关键难题。他们通过CRISPR-Cas9技术使猪的原代细胞系中的所有PERV序列失活,然后使用克隆技术培育出了猪的胚胎,并将这些胚胎移植到代孕的母猪体内。检测结果显示,出生的小猪体内的PERV序列继续处于失活状态,这意味着这些经过基因改造的猪器官移植到人体里的关键安全隐患已经得到了成功解决<sup>(14)</sup>。

此外,CRISPR-Cas9技术因其高效、操作简便、价格低等优势,在基因制备动物模型、治疗感染性疾病、遗传性疾病以及癌症等方面都有广阔的应用前景。这一技术的发展与临床应用进展被广泛认为是医学领域的一个重要进步。

总的来说,CRISPR-Cas9技术在异种移植领域的应用不仅解决了猪器官移植到人体时面临的关键难题,也为其他医学领域的应用提供了广阔的前景。随着技术的进一步发展和完善,未来有望在更多领域实现突破性的应用。

### 3.2. 猪器官作为异种移植供体的优势和挑战

#### 3.2.1. 优势

##### 3.2.1.1. 生理学、解剖学结构与人类相似

猪的器官大小、解剖特征和生理生化过程与人类相似,这使得猪器官成为理想的异种移植候选。

##### 3.2.1.2. 繁殖率高、生长周期短

猪的繁殖周期短,生长速度快,可以大规模养殖,从而提供充足的器官供应。

##### 3.2.1.3. 与人亲缘关系远, 传染疾病概率低

猪与人类亲缘关系较远,因此传播疾病的概率较低。

##### 3.2.1.4. 遗传背景清晰, 便于基因改造

猪的遗传背景相对清晰,这使得对其进行基因改造以降低免疫排斥反应成为可能,随着锌指核酸酶(zinc-finger nuclease, ZFN)技术、转录激活样效应因子核酸酶(transcription activator-like effector nuclease, TALEN)技术、规律间隔成簇短回文重复序列/CRISPR 关联基因(clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated, CRISPR/Cas)技术等基因编辑技术的

发展,对猪的基因编辑越来越多样化,使得移植排斥反应大大减轻,提高了供受体间的适配性<sup>(15)</sup>。

#### 3.2.2. 挑战

##### 3.2.2.1. 病毒感染风险

猪体内存在多种病毒,这些病毒可能对受体造成感染风险。通过无菌环境饲养和基因编辑技术可以降低这种风险。

##### 3.2.2.2. 免疫排斥反应

在异种移植技术中,免疫排斥反应是一个复杂且关键的问题。这些排斥反应可以分为超急性排斥反应(HAR)、急性血管排斥反应(AVR)、急性细胞性排斥反应(ACR)和慢性排斥反应(CR)。HAR是最快且破坏力最大的反应,通常在移植后数分钟至24小时内发生,与人体内天然抗体与猪血管内皮细胞表面抗原的结合有关,通过启动补体介导的免疫损伤来破坏移植器官功能。AVR一般在移植后的几天或数周内发生,是猪-人类异种移植器官长期存活的主要障碍。ACR主要由T细胞介导,而CR则通常在器官移植后的数月至数年后发生。为了抑制这些排斥反应,研究者们正在探索通过基因编辑敲除特定抗原基因、转入人源化基因的方法,以及调节先天性免疫细胞的活性等策略。目前,关于这些排斥反应的具体机制和如何更有效地应对它们的研究仍在进行中<sup>(15)</sup>。

##### 3.2.2.3. 凝血功能障碍

猪与人类在凝血功能方面存在差异,这也是异种移植需要克服的问题之一。

综上所述,虽然猪器官作为异种移植供体具有许多优势,但仍然面临病毒感染、免疫排斥反应和凝血功能障碍等挑战。通过基因编辑技术等手段,这些问题正在逐渐得到解决,使得猪器官移植成为解决人类器官短缺问题的一种潜在途径<sup>(15)</sup>。

### 3.3. 免疫排斥反应的克服方法

在异种移植中,免疫排斥反应是一个主要的挑战,但科学家们已经提出了一些克服这一挑战的方法。

#### 3.3.1. 基因编辑技术

通过基因编辑技术,如CRISPR-Cas9,可以对供体动物(如猪)进行基因改造,以减少免疫排斥反应。例如,敲除猪的 $\alpha$ -1, 3-半乳糖转移酶基因可以使其不产生 $\alpha$ -1, 3-半乳糖抗原,这是介导异种移植排斥反应的一个重要因素。此外,还可以将人的补体调节蛋白的基因转入供体猪体内,以替代猪自身的补体调节蛋白,从而抑制补体级联反应的激活,进一步阻止超急性排斥反应的发生<sup>(16)</sup>。

#### 3.3.2. 预防T细胞介导的免疫排斥反应

目前异种器官移植中预防T细胞免疫排斥的方案分为三种：从基因水平进行改造减少T细胞免疫排斥反应、直接阻断T细胞免疫排斥反应、诱导移植受体的免疫耐受能力。这些方案包括使用抗体、细胞疗法等方法来减少或阻断T细胞的活性，以及通过混合嵌合体、胸腺联合移植等方法诱导免疫耐受<sup>(17)</sup>。

### 3.3.3. 其他方法

包括使用免疫抑制剂、基因工程改造的免疫细胞、以及创造人猪嵌合体胚胎等方法，这些方法都是为了减少或避免免疫排斥反应<sup>(4)</sup>。

## 4. 移植手术方式的选择

在异种肝移植动物模型中，包括原位全肝移植、辅助性左肝或右肝移植、异位辅助性肝移植等临床常规肝移植术式均有应用研究。在 $\alpha$ -1,3-半乳糖苷转移酶( $\alpha$ -1,3-galactosyltransferase,  $\alpha$ -G T)基因敲除的小型猪(GTKO猪)出现之前, Calne进行了7例野生型猪-狒狒的原位肝移植手术实验, 移植肝和受体的最长存活时间为3.5天。随后, 多个研究小组也进行了相同的手术实验, 但存活时间均未超过4天。

这一时期, 受体死亡的原因都是超急性排斥反应。随着GTKO猪的出现, 欧洲、美国、韩国和中国的多个研究小组都开展了以GTKO猪为供体、以非人灵长类动物(non-human primate, NHP)全肝移植的动物实验, 但根据笔者的文献检索, 样本总量仅为34例, 受体和移植肝的存活时间从3小时到29天不等<sup>(18-22)</sup>。与之相比, 辅助性肝移植仅有中国、美国和韩国的3个中心开展, 样本总量为14例, 存活时间为2到34天<sup>(23-25)</sup>。

分析异种肝移植动物实验结果差异较大的原因, 除了实验样本抽样误差外, 术式选择也是一个重要因素。与全肝移植相比, 辅助性肝移植的存活时间较长, 受体出现凝血调节功能障碍的发生率也较低。考虑到肝脏的代谢功能十分复杂, 以辅助性肝移植开始异种肝移植的临床尝试似乎更有优势<sup>(26)</sup>。首先, 辅助性肝移植植入的供肝体积更小, 移植肝对受体血小板的破坏较少, 术后凝血系统功能会更为稳定, 出现致死性凝血功能紊乱的发生率较低。韩国研究小组对此进行了对比分析, 发现在存活 $\geq 3$ 天的辅助性肝移植受体中没有发生致死性血小板减少症, 且术后轻度贫血和血小板计数减少很容易通过全血输注纠正。其中有2例辅助性左肝移植受体, 在术后2周内始终维持较好的血红蛋白和血小板含量, 直到2周后才开始接受常规输血治疗。而同期完成的8例原位肝移植中, 5例很快出现致死性血小板减少症, 最长存活仅7天<sup>(27)</sup>。

其次, 从手术技术来看, 无论是全肝移植还是辅助性右肝移植, 均需要将供肝的下腔静脉与受体的肝后下腔静脉进行端端吻合, 而两者之间的口径存在较大的差异, 可能因吻合部位的扭结而引起受体的静脉回流产生湍流, 从而导致术后不良结果。而辅助性左肝移植或异位辅助性肝移植能够避免解剖和吻合下腔静脉, 相对减少术中出血和术后血管扭曲的风险。当然, 无论是哪种移植术式, 血管吻合的质量关系到手术成败, 要避免吻合口狭窄、迂曲、扭转, 保证通畅的血液流动。另外, 要引起注意的是, 移

植肝血流开放后很容易出现吻合口渗血现象。渗血程度不严重时, 可用纱布轻轻按压, 以压迫止血为主。当渗血较为严重时, 除了妥善的缝合止血外, 还应及时补充外源性血液<sup>(28)</sup>。

目前异种移植手术技术的积累主要是集中在基因敲除猪与非人灵长类动物之间, 其中应用最广泛的术式是原位全肝移植术和脾窝异位辅助性肝移植。

## 4.1. 原位全肝移植术

### 4.1.1. 供体手术步骤

在进行异种肝移植手术前, 首先对供体小型猪进行镇静处理, 使用舒泰(Telazol)药物后, 将其带入手术室。接着, 通过气管内使用异氟醚进行全身麻醉。手术开始时, 采取腹正中切口, 切口从剑突延伸至脐上。然后, 逐层切开腹壁各层次, 进入腹腔。在肾平面以下, 找到并游离、暴露腹主动脉, 随后进行插管操作, 并结扎其远端。同时, 游离肠系膜上静脉, 并置入灌注管。接下来, 游离肝脏各韧带, 小心解剖肝十二指肠韧带, 并游离肝门结构。切断胆总管, 远侧断端进行结扎。进一步解剖分离肝动脉, 并结扎胃右动脉、胃十二指肠动脉、脾动脉、胃左动脉, 同时显露腹腔动脉, 并游离附近的腹主动脉。在灌注开始前5分钟, 经静脉注射肝素300U/kg。然后, 使用冷乳酸林格溶液冲洗肝脏, 紧接着用冷UW溶液进行冲洗。最后, 切除肝脏, 并进行称重。在冰上进行胆囊切除术, 同时准备移植血管。

### 4.1.2. 受体手术步骤

受体在阿托品(0.01mg/kg)和氯胺酮(10mg/kg)药物镇静后带入手术室。进行气管插管和异氟醚全身麻醉。在无菌技术下, 将小口径经皮动脉导管置入右股动脉。通过中线切口进入腹部, 行脾切除术, 随后进行受体肝切除术。使用5-0prolene缝线完成肝上腔静脉吻合, 然后使用6-0prolene缝线完成肝下腔静脉吻合, 最后使用7-0prolene缝线完成门静脉吻合。对肝脏进行再灌注, 并在显微镜下将供体肝动脉与受体肝动脉进行端一端吻合。最后, 以6-0prolene缝线对供、受体胆管进行端一端吻合。手术完成后, 常规关闭腹部, 将受体放回笼中进行完全恢复<sup>(19,20,22,28)</sup>。

## 4.2. 脾窝异位辅助性肝移植术

### 4.2.1. 供体手术步骤

在进行脾窝异位辅助性肝移植手术时, 供体和受体的术前准备和麻醉步骤与之前描述的供体和受体手术相同。供肝的切取可以选择在体切肝或离体切肝两种方法。在体切肝时, 首先切取适当体积的肝脏, 然后进行灌注。由于受体猴的腹腔容积有限, 通常选择切取供肝的左外侧叶。肝脏离体后, 进行插管灌注和修整。离体切肝则是先将整个供肝完整切下, 然后在体外进行分离切取和修整。李等人认为在体切肝的缺血时间较短, 更有利于保护供肝的质量。当然, 在体切肝的技术难度较大, 对术中肝内外重要

管道的辨认和保护要求更高。因此，无论是采用在体切肝还是离体切肝，都应由经验丰富的高年资肝脏外科医师进行，以最大限度地保护供肝的质量。

#### 4.2.2. 受体手术步骤

受体手术的术前准备和麻醉步骤也与之之前描述的受体手术相同。首先，结扎脾动脉和静脉并切除脾脏。然后，充分解剖并暴露左肾门及左肾静脉与下腔静脉的汇合处，并游离腹主动脉，准备吻合供肝的各条管道。由于脾静脉直径较小，不适合与门静脉吻合，因此初期尝试切除脾脏后再离断左肾静脉，将移植肝动脉与受体脾动脉吻合，移植肝门静脉与受体左肾静脉远端吻合，移植肝肝静脉与受体左肾静脉近端吻合。经过反复测试各血管的压力，发现动脉流入压力不足而流出道压力偏大，因此将血流重建方案更改为肝动脉与腹主动脉、门静脉与左肾静脉远端、肝静脉与下腔静脉的吻合方式。胆道通过插管引出体外，以便观察胆汁分泌情况。如果手术操作顺利，开放两条静脉血流后，可以看到移植肝脏表面迅速变红，肝组织变得柔软，胆道引流管中会有金黄色胆汁流出，这表明移植肝逐渐恢复代谢和合成功能，手术成功<sup>(24,27,28)</sup>。

#### 4.3. 辅助性右肝移植

##### 4.3.1. 供体手术

供体手术与原位肝移植入路相同，只是在器官提取前结扎了肝下下腔静脉。

##### 4.3.2. 受体手术

进行中线剖腹手术以达到足够的暴露。通过分裂周围韧带动员肝脏后，解剖肝门，暴露右门静脉和肝动脉。结扎，随后的缺血颜色变化被分界。然后进行一个扩展的右肝切除术，包括中侧叶和右外侧叶。由于完全暴露下腔静脉对移植吻合至关重要，因此包裹下腔静脉的尾状叶也必须被切除。移植体植入时，肝静脉用6/0 Prolene与下腔静脉（端侧）吻合，门静脉用7/0 Prolene与受体门静脉主干（端侧）吻合。然后再灌注肝脏以评估移植物的循环恢复和颜色变化。满意后，用6/0 Prolene将肝动脉与肾下主动脉（端对侧）吻合，然后用6/0或7/0 PDS进行导管间吻合。所有吻合口均为连续缝合线<sup>(27)</sup>。

#### 4.4. 辅助性左肝移植

##### 4.4.1. 供体手术

供体手术与右侧辅助移植相同，只是供肝台式切除涉及中叶和右侧外侧叶，保持左叶完整。

##### 4.4.2. 受体手术

在充分暴露后，结扎左门静脉和肝动脉。随后的分界被用作指导扩展左肝切除术涉及中叶和左外侧叶。肝切除术后分离肝中静脉、左静脉干，形成一个总干，从左

外侧移植体与肝静脉吻合（端到端）。进行门静脉端侧吻合，然后利用移植体主干进行肝动脉吻合（端侧吻合）。最后，采用6/0或7/0 PDS进行手缝胆总管空肠吻合术<sup>(27)</sup>。

#### 5. 伦理和法律问题

##### 5.1. 异种移植的伦理考量

在进行异种移植时，需要深入考虑多方面的伦理和法律问题。首先，就伦理层面而言，异种移植涉及将动物器官移植到人体内，这引发了对动物权益和人类健康的权衡考虑。动物作为器官提供者时可能会受到伤害，因此必须确保在提供器官的整个过程中，动物得到充分的尊重和保护。此外，将动物器官移植到人体内可能被视为人类对动物的侵犯和剥削，引发了动物权益保护的伦理争议。在伦理审查和决策过程中，需要充分考虑动物的福利和权益，避免对其造成不必要的痛苦和伤害。此外，由于异种移植牵涉到跨越物种边界的行为，也涉及到对生物多样性和物种之间界限的尊重。同时，一些宗教和文化也对异种移植持有不同观点，认为这破坏了自然规律或神圣原则。因此，在进行异种移植时，必须考虑到不同宗教、文化和伦理观念的多样性，寻求尊重和包容的解决方案<sup>(2)</sup>。

##### 5.2. 跨物种传染病风险

跨物种传染病风险是进行异种移植时必须认真考虑的问题之一。由于动物和人类之间存在不同的病原体，器官移植涉及到带有可能对人类构成风险的病原体的风险。因此，在进行器官移植前，需要对器官进行充分的筛查和检测，以确保移植器官的安全性。此外，尽管目前已有了一些疾病筛查和预防措施，但仍然存在可能无法完全排除潜在风险的情况。因此，在进行异种移植时，必须采取严格的防控措施，确保患者和公众的健康安全<sup>(29)</sup>。

##### 5.3. 法律和政策框架

当前，针对异种移植的法律和政策框架尚不完善，需要进一步加强和完善。在制定相关法律法规时，必须考虑到对伦理和风险的全面评估，确保异种移植活动符合伦理标准和法律要求，保障公众利益和患者权益。同时，也需要明确异种移植的法律责任和法律程序，对异种移植进行监管和管理，以防止滥用和不当行为的发生。在制定法律和政策时，还需要充分考虑社会公众的意见和利益，建立透明、公正和健全的法律框架，促进异种移植技术的合理发展和应用。

#### 6. 未来展望

##### 6.1. 异种移植的潜在影响和未来发展方向

异种移植技术的发展有望为全球器官短缺问题提供新的解决方案。随着基因编辑技术的发展，尤其是CRISPR-Cas9技术，科学家能够对供体动物（如猪）的遗传物质进

行精确修改,减少免疫排斥反应,提高异种器官移植的成功率。例如,美国马里兰大学医学中心成功将基因编辑猪心脏移植到一名终末期心脏病患者体内,患者术后存活了59天,没有出现早期排斥反应。

## 6.2. 面临的挑战和可能的解决方案

尽管异种移植技术取得了显著进展,但仍面临诸多挑战。其中包括免疫排斥反应、跨物种传染病风险以及伦理和法律问题。为解决这些问题,科学家们正在研究和开发新的方法和技术,如使用免疫抑制剂、基因编辑技术等,以减少免疫排斥反应和跨物种传染病风险。同时,伦理和法律框架也在不断完善,以规范异种移植的研究和应用。

## 6.3. 公众接受度和社会影响

异种移植技术的未来发展还受到公众接受度和社会影响的影响。随着技术的不断进步和伦理问题的深入探讨,公众对异种移植的认知和接受度可能会逐渐提高。此外,异种移植的成功也可能对医疗体系和社会伦理产生深远的影响,需要社会各界共同关注和探讨<sup>(2)</sup>。

## 7. 结论

异种移植技术的发展为解决全球器官短缺问题提供了新的可能性,尤其以猪为供体的异种器官移植技术备受关注。通过基因编辑技术,如CRISPR-Cas9,科学家们能够对供体动物进行遗传物质的精确修改,减少免疫排斥反应,提高异种器官移植的成功率。在异种移植手术方式的选择上,原位全肝移植术和辅助性肝移植是两种主要的手术方式。原位全肝移植术是一种将供体的整个肝脏移植到受体的腹腔中的手术方式,而辅助性肝移植则是将供体的部分肝脏移植到受体的腹腔中。两种手术方式各有优缺点,需要根据患者的具体情况选择合适的手术方式。伦理和法律问题也是异种移植技术发展中不可忽视的重要方面。在进行异种移植时,需要深入考虑多方面的伦理和法律问题,包括动物权益、人类健康、生物安全以及社会伦理观念的平衡。此外,异种移植的成功也可能对医疗体系和社会伦理产生深远的影响,需要社会各界共同关注和探讨。

综上所述,异种移植技术的发展有望为全球器官短缺问题提供新的解决方案,但同时也面临着诸多挑战。通过进一步的研究和技术创新,以及伦理和法律框架的完善,我们有理由相信异种移植技术将为人类健康带来更多福祉。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢:无。

作者贡献声明:无。

## 参考文献

1. 金永勋,沈星辉,姜昊,等.异种器官移植研究现状及发展前景.实用器官移植电子杂志.2018;6:136-138.

2. 王琼.异种移植的伦理法律问题探析.医学与哲学.2017;38:62-65.

3. 窦科峰,陶开山,李霄,等.异种移植临床研究指导意见(2018建议版).器官移植.2018;9:405-408.

4. 张小燕,王国辉,韩士超,等.国内外异种器官移植的现状与发展.器官移植.2024;15:276-281.

5. 石炳毅,陈文.临床异种器官移植所面临的种种挑战.中华器官移植杂志.2017;38:705-707.

6. 卫浩,杨树军,王科,等.共刺激信号通路在异种移植中的作用研究进展.器官移植.2023;14:810.

7. 邱艳,陶开山,李霄,等.猪内源性反转录病毒在异种移植中的研究进展.实用器官移植电子杂志.2018;6:405-408.

8. 赖彦华,杨建荣.我国器官捐献现状及展望.中国临床新医学.2019;12:1045-1048.

9. Deschamps J Y, Roux F A, Sai P, *et al.* History of xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 2005;12:91-109.

10. Cooper D K. A brief history of cross-species organ transplantation. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2012;25:49-57.

11. Ekser B, Li P, Cooper D K C. Xenotransplantation: Past, present, and future. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017;22:513-521.

12. Mohiuddin M M, Singh A K, Scobie L, *et al.* Graft dysfunction in compassionate use of genetically engineered pig-to-human cardiac xenotransplantation: A case report. *Lancet*. 2023;402:397-410.

13. Mallapaty S, Kozlov M. First pig kidney transplant in a person: What it means for the future. *Nature*. 2024;628:13-14.

14. Niu D, Wei H J, Lin L, *et al.* Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9. *Science*. 2017;357:1303-1307.

15. 许艺红,肖义军.猪作为人类器官移植供体的研究进展.生物学通报.2022;57:1-4.

16. 陈鹏飞,聂惠蓉,戴一凡,等.基因修饰猪在异种器官移植中的研究进展.中华移植杂志(电子版).2017;11:119-124.

17. 王雨,叶学军,何盛南,等.异种器官移植过程中预防T细胞排斥反应的研究进展.器官移植.2017;8:324-327.

18. Ekser B, Long C, Echeverri G J, *et al.* Impact of thrombocytopenia on survival of baboons with genetically modified pig liver transplants: Clinical relevance. *Am J Transplant*. 2010;10:273-285.

19. Kim K, Schuetz C, Elias N, *et al.* Up to 9-day survival and control of thrombocytopenia following alpha1,3-galactosyl transferase knockout swine liver xenotransplantation in baboons. *Xenotransplantation*. 2012;19:256-264.

20. Shah J A, Navarro-Alvarez N, Defazio M, *et al.* A bridge to somewhere: 25-day survival after pig-to-baboon liver xenotransplantation. *Ann Surg*. 2016;263:1069-1071.

21. Navarro-Alvarez N, Shah J A, Zhu A, *et al.* The effects of exogenous administration of human coagulation factors following pig-to-baboon liver xenotransplantation. *Am J Transplant*. 2016;16:1715-1725.

22. Shah J A, Patel M S, Elias N, *et al.* Prolonged survival following pig-to-primate liver xenotransplantation utilizing exogenous coagulation factors and costimulation blockade. *Am J Transplant*. 2017;17:2178-2185.

23. Yeh H, Machaidze Z, Wamala I, *et al.* Increased transfusion-free survival following auxiliary pig liver xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 2014;21:454-464.

24. Ji H, Li X, Yue S, *et al.* Pig BMSCs transfected with human TFPI combat species incompatibility and regulate the human TF pathway in vitro and in a rodent model *Cell Physiol Biochem*. 2015;36:233-249.

25. Zhang X, Cooper D K C, Dou K. Genetically-engineered pig-to-human organ transplantation: A new beginning. *Sci Bull (Beijing)*. 2022;67:1827-1829.

26. Lamm V, Ekser B, Vagefi P A, *et al.* Bridging to

- allotransplantation-is pig liver xenotransplantation the best option?. *Transplantation*. 2022;106:26-36.
27. Lee K W, Park S S W, Kim D S, *et al*. Auxiliary liver xenotransplantation technique in a transgenic pig-to-non-human primate model: A surgical approach to prolong survival. *Xenotransplantation*. 2023;30:e12814.
28. 李霄, 陶开山. 异种肝移植手术的特点与难点. *临床肝胆病杂志*. 2022;38:2206-2209.
29. Fishman J A. Infectious disease risks in xenotransplantation. *Am J Transplant*. 2018;18:1857-1864.
- 

引用本文 / Article Citation:

刘振宇, 张彤. 异种移植技术的发展与挑战: 解决全球器官短缺的新途径. *医学新视角*. 2024;1(4):177-184. doi:10.5582/npjm.2024.01030

Zhenyu Liu, Tong Zhang. The Development and Challenges of Xenotransplantation: A New Approach to Addressing the Global Organ Shortage. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2024;1(4):177-184. doi:10.5582/npjm.2024.01030

# 结直肠癌淋巴结转移相关影响因素与相关评估体系的研究进展

罗成秀, 吴雪松

昆明医科大学第二附属医院, 云南省昆明市 650000

**摘要:** 临床实践和大量的研究资料证明, 结直肠癌无淋巴转移者5年生存率为80–90%, 而有淋巴结 (lymph node, LN) 转移者其5年生存率为60–68%。目前影响淋巴结转移的因素大致有遗传因素、生活习性和肿瘤病理特征等。研究淋巴结转移的相关影响因素, 根据临床上患者的病理参数, 预测淋巴结转移的风险, 对于制定个性化的治疗方案、提高患者的生存率和生活质量具有重要意义。本文对直肠癌淋巴结转移相关影响因素和评估体系进行了重点阐述。

**关键词:** 结直肠癌, 淋巴转移, 影响因素, 研究进展

## Advances in research on influential factors related to lymph node metastasis of colorectal cancer and related systems of its assessment

Chengxiu Luo, Xuesong Wu

The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan, China

**Abstract:** Clinical practice and a large amount of research data have proven that the 5-year survival rate of colorectal cancer without lymphatic metastasis is 80% to 90%. In contrast, the 5-year survival rate for colorectal cancer with lymph node (LN) metastases is 60% to 68%. The factors affecting lymph node metastasis broadly include genetic factors, lifestyle, and pathological features of the tumor. Studying the relevant factors influencing LN metastasis and predicting the risk of LN metastasis based on clinicopathological parameters would be highly significant to formulating personalized treatment plans and improving the survival rate and quality of life of patients. This article focuses on the factors influencing LN metastasis of rectal cancer and related systems of its assessment.

**Keywords:** colorectal cancer, lymphatic metastasis, influencing factors, advances in research

### 1. 引言

在全世界范围内, 结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 作为癌症死亡的第二大常见原因, 比例约占所有癌症的10%<sup>(1)</sup>。据我国国家癌症中心统计, 2022年, 在城市地区癌症发病中结直肠癌的发病率居第三位, 其中在农村地区癌症发病中发病率居第二位。CRC趋势明显上升, 男性结直肠癌患者发病人数从2016年的第4位上涨至2022年的第2位。2022年, 新发的临床病例达51.7万<sup>(2,3)</sup>。我国已成为全球每年新发CRC病例和死亡病例数量最多的国家, 这对我国居民的健康构成了严重威胁。CRC是胃肠道肿

瘤中致死率最高的恶性肿瘤, 其中大约33%的病例发生在直肠。而在直肠癌患者中, 大约25%会出现淋巴结转移<sup>(4)</sup>。临床实践经验和大量研究资料表明, 没有淋巴结转移的患者5年生存率为80–90%, 而有淋巴结转移的患者5年生存率则约为60–68%左右<sup>(3,5)</sup>。由此可见淋巴循环播散是直肠癌的重要转移途径, 淋巴结 (lymph nodes, LN) 转移的数量和位置可影响病人的治疗和预后。了解影响LN转移因素显得至关重要。

LN转移的风险评估患者进行有效治疗需要综合考虑多重因素。目前, 常规用于指导临床实践的因素主要有以下几个<sup>(3,6,7)</sup>: 遗传、生活习性和病理特征 (肿瘤的浸润深度、患者的年龄、肿瘤的大小、大体类型、组织类型、分化程、肿瘤下缘与肛缘的距离、肿瘤TNM分期、CEA、CA19-9等因素)。在临床实践中, 若患者标本中发现上述因素之一, 可以提高淋巴结是否转移筛选的准确性和效率, 为患者制定更为准确和有效的治疗方案。同时, 也可以基于大量临床数据和统计学分析。综合考虑患者以上影响因素开发和应用风险评估模型来预测患

收稿日期: 2024-6-18; 修回日期: 2024-7-31

基金项目: 无云南省昆医联合专项-面上项目 (批准号: 202001AC070154)

通讯作者/Corresponding author: 吴雪松/Xuesong Wu, E-mail: 15687373187@163.com

者淋巴结转移的风险,来提高筛选准确性<sup>(8,9)</sup>。

研究淋巴结转移的相关因素以及根据这些因素预测淋巴结转移风险的重要性不言而喻。从患者的遗传因素、生活习惯到肿瘤的病理特征,这些因素都对治疗方案的制定起着至关重要的作用。通过针对这些因素进行分析,可以精准制定个性化的治疗方案,从而提高患者的生存率和生活质量。同时,这也为直肠癌的治疗提供了重要依据。未来的研究应当深入探讨这些因素的具体作用机制,为临床治疗提供更加有力的支持。

## 2. 淋巴转移的影响因素及相关评估体系

### 2.1. 遗传因素

CRC的发病和淋巴转移可能受到遗传因素的影响<sup>(10,11)</sup>。遗传因素可通过影响个体的基因变异、基因表达或代谢等方式,增加个体对直肠癌及其淋巴转移的易感性。如果直系亲属中有较多的人患有直肠癌,可能会增加个体患病和淋巴转移的风险。直肠癌和淋巴转移可能具有家族遗传倾向。有研究指出<sup>(12)</sup>,CRC患者具有明显的家族肿瘤史,这种情况可能与遗传性非家族性息肉病性结直肠癌(hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC, 又称Lynch综合征)有关。Lynch综合征是由MMR (mismatch repair) 基因的突变引起的一种显性遗传病,其中90%以上的患者表现出微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)特征。与此相比,散发性结直肠癌只有约15%的患者表现出MSI,因此在临床上可以通过MSI检测来筛查Lynch综合征。

癌症家族史是CRC发病风险和淋巴结最强的预测因素之一<sup>(13)</sup>;家族患病人数越多及发病年龄越小,这种风险会更高。有研究表明,20-25%的所有CRC患者至少有1名亲属患有该疾病,这可能是由共同的遗传和/或环境因素造成的。CRC遗传易感性通常与非息肉病病例的DNA错配修复(MMR)基因 $MLH1$ 、 $MSH2$ 、 $MSH6$ 和 $PMS2$ 以及腺瘤性结肠息肉病的 $APC$ 和 $MUTYH$ (隐性遗传)中的种系突变或表现突变相关。然而,许多CRC的遗传学易感性未知<sup>(14)</sup>,可能是多因素所致,如多个中低危遗传学变体同时存在所致,也可能是与环境或生活方式共同所致。激发组织细胞可能迅速生长,进而发展成癌症。

直肠癌的发病和淋巴转移可能受到遗传因素的影响。如果直系亲属中有较多的人患有直肠癌,确实可能会增加个体患病和淋巴转移的风险。因此,对于有家族史的人群来说,建议定期进行筛查和监测,以便早期发现和治疗潜在的直肠癌及其淋巴转移。虽然遗传因素不是个体能够完全控制的,但通过改善生活习惯(如健康饮食、规律锻炼等),可以降低直肠癌的发病风险。

### 2.2. 环境因素

长期居住在环境污染严重的地方可能会增加直肠癌发病风险和淋巴转移的概率<sup>(15)</sup>。长期居住在环境污染严重的地方,人们可能会接触到各种有害物质,这些物质可能通过各种途径进入人体,对肠道细胞产生损害,从而增加直肠癌的风险。同时,这些有害物质还可能影响人体的免疫系统,使得机体对癌症的防御能力下降

<sup>(16,17)</sup>。此外,饮食习惯也是一个重要的环境因素,常吃低纤维、高脂肪食物的人群更易发生直肠癌,并可能增加淋巴转移的几率<sup>(18)</sup>。高脂肪食物会增加肠道内胆酸的分泌,而胆酸在高温或厌氧环境下可能转化为致癌物质<sup>(19)</sup>。同时,低纤维饮食则可能导致肠道蠕动减慢,使有害物质在肠道内停留时间延长,从而增加有害物质对肠道黏膜的刺激和损害。便秘时大便中的有害物质会长时间刺激肠道黏膜,这不仅可能引发直肠癌,还可能促进已有的癌细胞向淋巴系统转移。因此,保持健康的饮食习惯,多吃富含纤维的食物,减少高脂肪食物的摄入,对于预防直肠癌及其淋巴转移具有重要意义。

因此,环境污染和不良的饮食习惯都是直肠癌淋巴转移的重要影响因素。为了降低风险,建议人们尽量避免长期居住在环境污染严重的地方,改善家庭环境,同时保持健康的饮食习惯。

### 2.3. 肿瘤的病理特征

肿瘤的分化程度、组织亚型、大体类型和浸润深度是影响结直肠癌淋巴转移的重要独立危险因素<sup>(20,21)</sup>。低分化癌组织易呈浸润性生长,浸润周围组织,从而增加淋巴结转移的风险。同时,不同的肿瘤大体类型(如浸润型、溃疡型、肿块型)也会影响淋巴转移的强度,其中浸润型的淋巴结转移风险最高。

肿瘤分化程度是一个重要的生物学指标,它反映了肿瘤细胞与其相应正常组织细胞的相似度。早在20世纪末,结直肠癌的分化程度与淋巴结转移风险之间的相关性已受到关注。分化程度的高低直接影响肿瘤的恶性程度以及淋巴结转移的风险。高分化的肿瘤细胞与正常细胞相似度高,形态、生物学行为等方面都极为接近。这类肿瘤通常恶性程度较低,转移的可能性也较小。因此,高分化肿瘤的患者往往预后较好,不需要或仅需要较少的后续治疗。相比之下,低分化或未分化的肿瘤细胞与正常细胞的差异明显。它们往往具有更高的恶性程度和侵袭性,因此更容易发生淋巴结转移。低分化肿瘤通常需要更积极的治疗措施,如联合免疫、靶向以及化疗等,以控制病情并减少转移的风险。未分化的肿瘤细胞分化程度极低,甚至无法判断其具体来源,这类肿瘤的恶性度最高,临床上极易出现快速播散和转移。具体到低位直肠癌,低分化肿瘤由于其高恶性度和侵袭性,更容易侵犯淋巴管并导致淋巴结转移。因此,对于这类患者,医生通常会建议更广泛的手术切除和淋巴结清扫,以降低淋巴结转移的风险。

浸润深度是指肿瘤从原发部位向周围组织的浸润程度,反映了肿瘤细胞的侵袭能力和恶性程度。随着肿瘤浸润深度的增加,癌细胞更有可能侵犯淋巴管。当癌细胞侵犯淋巴管后,它们会随淋巴液流动,进而到达淋巴结,并在淋巴结内增殖,形成淋巴结转移。因此,浸润深度越深,淋巴结转移的风险也就越高。浸润深度的评估通常依赖于病理检查结果。通过显微镜观察肿瘤组织切片,医生可以判断肿瘤浸润的深度,从而预测淋巴结转移的风险。对于浸润深度较深的肿瘤,医生通常会建议患者进行更广泛的手术切除和淋巴结清扫,以降低淋巴结转移的风险。

肿瘤的类型也是影响淋巴结转移的重要因素。不同

的大体类型和组织类型具有不同的生物学行为和侵袭性。例如，一些类型的肿瘤可能具有更强的浸润性和侵袭性，更容易侵犯淋巴管并导致淋巴结转移。而另一些类型的肿瘤可能相对较为惰性，淋巴结转移的风险相对较低。因此，了解肿瘤的类型对于预测淋巴结转移风险至关重要。在低位直肠癌中，常见的肿瘤类型包括溃疡型、隆起型、浸润型等。不同类型的肿瘤在淋巴结转移风险上存在差异。例如，浸润型肿瘤由于其强大的浸润性，更容易侵犯淋巴管并导致淋巴结转移。而隆起型肿瘤由于其生长方式相对较为局限，淋巴结转移的风险可能相对较低。结直肠癌中肿瘤的大小和类型是影响淋巴结转移风险的重要因素。医生在诊疗过程中应密切关注这些因素，并结合其他临床病理参数进行综合评估，从而更好的为临床上的患者制定更合理的个性化治疗方案。

此外，有研究表明患者的年龄与LNM (lymph node metastasis) 风险成反比关系<sup>(22)</sup>、肿瘤下缘与肛缘的距离 $\leq 50\text{mm}$ 时，盆腔侧淋巴结转移为100%<sup>(23)</sup>、肿瘤侵犯脉管时淋巴结转移的风险显著增加<sup>(24)</sup>、肿瘤大小和肿瘤分级是T1 CRC癌症患者淋巴结转移的重要预测因子，肿瘤较大、TNM分期 (TNM Classification of Malignant Tumors) 较晚的患者淋巴结转移的发生率更高<sup>(25)</sup>。通过对以上因素可以初步判断患者淋巴结转移的可能性。

#### 2.4. 相关评估体系

Kawachi等<sup>(26)</sup>基于回顾性分析，聚焦于806例结直肠癌患者的相关资料进行深入探索。结果显示，共有97例患者，约占总样本的12%，出现了淋巴结转移。通过对数据的进一步分析，研究确定了两个独立的淋巴结转移危险因素，分别是黏膜下层深度浸润 (OR=5.56, 95%CI: 2.14-19.10) 和高级别肿瘤出芽 (OR=3.14, 95%CI: 1.91-5.21)。基于此，研究构建了一个三级风险预测模型，分类结果具有显著差异。高风险组的患者同时存在黏膜下层深度浸润和高级别肿瘤出芽，其淋巴结转移率达到了29%；中风险组仅存在黏膜下层深度浸润而无高级别肿瘤出芽，淋巴结转移率为9%；低风险组则只有黏膜下层浅表浸润，淋巴结转移率最低，仅为2%。尽管这个模型在风险分层上具有一定的指导意义，但由于缺乏进一步的研究来验证模型的敏感性与特异性，因此其临床应用价值仍有待考证。

Oh等<sup>(27)</sup>在他们的研究中回顾了833例和722例经内镜治疗或根治性手术的结直肠癌患者，发现侵犯脉管、肿瘤低分化、黏膜下层深度浸润、高级别肿瘤出芽以及背景腺瘤缺失是淋巴结转移的独立危险因素。他们建立了预测模型并通过列线图评估了淋巴结转移风险的相对高低，相关的AUC值在开发集和验证集中分别为0.812和0.771。虽然这一模型成功定义了早期结直肠癌淋巴结转移的风险，但仍需要更多多中心、大样本的临床数据来验证其可靠性。

研究者除了基于病理学特征的风险预测模型外，还尝试通过基因和分子层面来探索预测结直肠癌淋巴结转移的风险因子。Wada等<sup>(28)</sup>利用液体活检技术，开发出适用于血清检测的分子标志物组合，其中包括4种miRNA (miR-181b、miR-193b、miR-195和miR-411) 以及5种

mRNA (AMT、MMP9、FOXA1、MMP1和PIGR)。这些分子标志物作为淋巴结转移风险预测模型，在测试集和验证集人群中表现出很高的AUC曲线面积，分别为0.86和0.82。此外，当将传统病理学高危因素纳入后，预测模型的诊断灵敏度和特异度进一步提高，AUC值升至0.90。

#### 3. 淋巴结转移风险预测与治疗方案制定

基于以上因素，我们可以通过综合分析患者的年龄、肿瘤大小、类型、分化程度、浸润深度、TNM分期以及肿瘤标志物水平、液体活检技术等因素来对结直肠癌患者的淋巴结转移风险进行预测。综合考虑患者的家族史、生活习性和肿瘤病理特征等因素，我们可以初步评估患者淋巴结转移的可能性。同时，研发和使用风险评估模型也是提高筛选精确性的有效途径。这些模型通常基于大量临床数据和统计学分析，通过综合考虑患者的年龄、性别、肿瘤分期、病理类型、遗传基因情况等因素，用模型测试来预测患者淋巴结转移的风险。根据不同淋巴结转移风险的患者，制定个性化的治疗计划。

手术治疗<sup>(29-32)</sup>：对于低风险患者，可采用局部切除或保留肛门功能的手术方式；对于高风险患者，则需考虑更广泛的手术切除范围，包括淋巴结清扫等，以降低淋巴结转移的风险。此外，对于高风险患者，术前、术后辅助化疗或放疗也是提高治疗效果、减少复发的重要手段。辅助化疗<sup>(33-36)</sup>：术后给予化学药物治疗，如氟尿嘧啶、亚叶酸钙和奥沙利铂等药物，可以杀灭可能残留的微小病灶，进一步降低复发率和死亡率。靶向治疗与免疫治疗<sup>(37-40)</sup>：针对特定的分子靶点进行靶向治疗，或者使用免疫治疗药物如PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂等，可以增强患者自身免疫系统对肿瘤的应答，从而改善预后。同时，我们也应关注临床实践中遇到的新问题和新的挑战，不断优化治疗方案，提高低位直肠癌患者的生存率和生活质量。

#### 4. 总结与展望

结直肠癌淋巴转移的影响因素众多，涉及肿瘤本身的特点 (如肿瘤的分化程度、大小和形态，以及浸润深度) 和患者的个体差异 (如遗传因素、免疫状态和其他疾病)。通过深入研究这些因素，我们可以更好地预测淋巴结转移的风险。例如，利用多因素分析模式，结合肿瘤的分化程度、大体类型及浸润深度等综合因素，可以更准确地评估淋巴结转移的风险。此外，分子生物学和基因组学等技术的发展为我们提供了更深入了解结直肠癌淋巴转移分子机制的机会。例如，血管内皮生长因子家族 (VEGF C, D) 及其同源受体 (VEGFR3) 在淋巴管形成中起重要作用，与淋巴转移密切相关。通过评估淋巴结转移的风险，可以为患者制定更加合理的治疗方案。在临床实践中，我们应根据患者的具体情况制定个性化的治疗方案，包括手术切除、放射治疗、化学药物治疗和靶向治疗等多种方法的组合应用。治疗结束后，患者需要定期进行随访和监测，以检测复发和转移的迹象。未来，随着科学技术的不断进步和研究的深入，我们有理由相信，能更深入地了解结直肠癌淋巴转移的分子机制，为精准治疗提供更有力的支持。这将有助于提高低

位直肠癌患者的生存率和生活质量，为患者带来更好的治疗效果。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

#### 参考文献

1. Al-Shamsi H O, Musallam K M. Not only a western world issue: Cancer incidence in younger individuals in the United Arab Emirates. *CA Cancer J. Clin.* 2024;74:227-228.
2. Che K, Zeng Z, Hong C, *et al.* Association between serum C-reactive protein (CRP) and Omicron variant COVID-19 pneumonia in cancer patients: A multicenter cross-sectional study at the end of 2022 in China. *Medicine.* 2024;103:e36965.
3. 李军, 刘成成, 林国乐, 等. 中国结直肠癌早诊早治专家共识 (2023版). *中华普通外科学文献(电子版).* 2024;18:1-13.
4. Luo D, Shan Z, Liu Q, *et al.* The correlation between tumor size, lymph node status, distant metastases and mortality in rectal cancer patients without neoadjuvant therapy. *J Cancer.* 2021;12:1616-1622.
5. 上海市抗癌协会大肠癌专业委员会. 结直肠癌早筛、早诊、早治上海方案 (2023年版). *中国癌症杂志.* 2024;34:13-66.
6. 周欣毅, 丁克峰, 李军. 早期结直肠癌的淋巴结转移风险评估体系的现状及研究进展. *中华胃肠外科杂志.* 2023;26:492-498.
7. Nguyen L H, Goel A, Chung D C. Pathways of colorectal carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2020;158:291-302.
8. Kudo S-e, Ichimasa K, Villard B, *et al.* Artificial intelligence system to determine risk of T1 colorectal cancer metastasis to lymph node. *Gastroenterology.* 2021;160:1075-1084.
9. Kapelanski-Lamoureux A, Tsamchoe M, Krzywon L, *et al.* AI-powered multi-omic signature to predict treatment response of patients with colorectal cancer liver metastasis. *J. Clin. Oncol.* 2023;41:252-252.
10. Naxerova K, Reiter J G, Brachtel E, *et al.* Origins of lymphatic and distant metastases in human colorectal cancer. *Science.* 2017;357:55-60.
11. Xin J, Gu D, Li S, *et al.* Integration of pathologic characteristics, genetic risk and lifestyle exposure for colorectal cancer survival assessment. *Nat Commun.* 2024;15:3042-3052.
12. Valle L. Recent discoveries in the genetics of familial colorectal cancer and polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:809-819.
13. Fuchs C S, Colditz G A, Hunter D J, *et al.* A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1994;331:1669-1674.
14. Bodmer W, Bonilla C. Common and rare variants in multifactorial susceptibility to common diseases. *Nat Genet.* 2008;40:695-701.
15. Li T, Hsieh M-C, McDaniel L S, *et al.* Abstract PO-172: The impact of environmental quality on colorectal cancer incidence rates in the United States. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 2022;31:172-172.
16. Bruni D, Angell H K, Galon J. The immune contexture and immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy. *Nat Rev Cancer.* 2020;20:662-880.
17. 章梓郁, 杜楠楠, 李源茂, 等. 肿瘤淋巴结转移: 肿瘤细胞与免疫系统的博弈. *中华转移性肿瘤杂志.* 2022;05:357-361.
18. 黄威, 程忠平. 脂肪酸代谢与肿瘤的发生、发展和转移的关系. *肿瘤研究与临床.* 2018;12:879-882.

19. Lee CK, Jeong SH, Jang C, *et al.* Tumor metastasis to lymph nodes requires YAP-dependent metabolic adaptation. *Science.* 2019;363:644-649.
20. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, *et al.* Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2020;25:1-42.
21. Payandeh M, Sadeghi M, Sadeghi E, *et al.* P-234 - Mucinous and non-mucinous adenocarcinoma in colorectal cancer patients. *Ann. Oncol.* 2017;28:iii83.
22. Zhang Q W, Sun L C, Tang C T, *et al.* Inverse association of age with risk of lymph node metastasis in superficial colorectal cancer: A large population-based study. *Oncologist.* 2020;25:920-927.
23. Bae J H, Song J, Kim J H, *et al.* Lateral lymph node size and tumor distance from anal verge accurately predict positive lateral pelvic lymph nodes in rectal cancer: A multi-institutional retrospective cohort study. *Dis Colon Rectum.* 2023;66:785-795.
24. Minsky B D, Mies C, Rich T A, *et al.* Lymphatic vessel invasion is an independent prognostic factor for survival in colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17:311-318.
25. Singh J K, Ramai D, Bhandari P, *et al.* Predictors of lymph node metastasis in T1 colorectal cancer in young patients: Results from a national cancer registry. *J Clin Med.* 2021;39:e15590.
26. Kawachi H, Eishi Y, Ueno H, *et al.* A three-tier classification system based on the depth of submucosal invasion and budding/sprouting can improve the treatment strategy for T1 colorectal cancer: A retrospective multicenter study. *Mod Pathol.* 2015;28:872-879.
27. Oh JR, Park B, Lee S, *et al.* Nomogram development and external validation for predicting the risk of lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *Cancer Res Treat.* 2019;51:1275-1284.
28. Wada Y, Shimada M, Murano T, *et al.* A liquid biopsy assay for noninvasive identification of lymph node metastases in T1 colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2021;161:151-162.
29. Wong S L. Lymph node evaluation in colon cancer: Assessing the link between quality indicators and quality. *JAMA.* 2011;306:1139-1141.
30. Nathan B, Maija K, Peter H, *et al.* Colorectal cancer: Summary of NICE guidance. *BMJ.* 2020;368:m461.
31. Ikematsu H, Yoda Y, Matsuda T, *et al.* Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers. *Gastroenterology.* 2013;144:551-559.
32. West N, Morris E, Finan P, *et al.* Study to identify the optimum surgical technique in colon cancer. *Lancet.* 2014;383:S107.
33. Chiang J M, Hung H Y. "Real world" effectiveness of different postoperative adjuvant chemotherapy regimens in stage III colon cancer patients. *J Clin Oncol.* 2016;34:754-754.
34. Sabbagh C, Manceau G, Mege D, *et al.* Is adjuvant chemotherapy necessary for obstructing stage II colon cancer? Results from a propensity score analysis of the french surgical association database. *Ann Surg.* 2022;275:149-156.
35. Carvalho C, Glynn-Jones R. Challenges behind proving efficacy of adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Lancet Oncol.* 2017;18:e354-e363.
36. Hubbard J, Jatoi A. Adjuvant chemotherapy in colon cancer: Ageism or appropriate care?. *J Clin Oncol.* 2011;29:3209-3210.
37. Xun Y, Yang H, Kaminska B, *et al.* Toll-like receptors and toll-like receptor-targeted immunotherapy against glioma. *J Hematol Oncol.* 2021;14:176-207.
38. Fattori S, Roux H, Connen E, *et al.* Therapeutic targeting of tumor-infiltrating regulatory T cells in breast cancer. *Cancer Res.* 2022;82:3868-3879.
39. Long J, Lin J, Wang A, *et al.* PD-1/PD-L blockade in

- gastrointestinal cancers: Lessons learned and the road toward precision immunotherapy. *J Hematol Oncol.* 2017;10:146.
40. Rastelli L, Rajagopal S, Gajendran C, *et al.* Novel, small molecule inhibitors of PD-1/PD-L1 pathway. *J Clin Oncol.* 2022;40:2597-2597.

----

引用本文 / Article Citation:

罗成秀, 吴雪松. 结直肠癌淋巴结转移相关影响因素与相关评估体系的研究进展. *医学新视角.* 2024;1(4):185-189. doi:10.5582/npjm.2024.01023

Chengxiu Luo, Xuesong Wu. Advances in research on influential factors related to lymph node metastasis of colorectal cancer and related systems of its assessment. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(4):185-189. doi:10.5582/npjm.2024.01023

# 建立并验证缺氧相关基因对模型预测肝细胞癌预后及潜在治疗肝细胞癌小分子药物的筛选

毛树花<sup>1</sup>, 黎航<sup>2</sup>, 程宗柄<sup>2</sup>, 莫增益<sup>2</sup>, 冯宇健<sup>2</sup>, 杨学伟<sup>2</sup>, 宋泽兵<sup>2</sup>

<sup>1</sup>广州医科大学附属第二医院药学部, 广东省广州市 510260; <sup>2</sup>广州医科大学附属第二医院肝胆外科, 广东省广州市 510260

**摘要:** 肝细胞癌 (Hepatocellular Carcinoma, HCC) 发病率高且预后差。为提高对HCC预后预测的准确性, 我们创建了一种基于缺氧相关基因对 (hypoxia-related gene pair, HRGP) 的模型。本研究的数据来源是从癌症基因组图谱和国际癌症基因组数据库获取的HCC患者的临床数据和RNA测序数据, 并通过Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO)及单因素COX和多因素COX回归分析构建了预后预测模型。此外我们还构建了一个列线图来帮助预测HCC患者的总生存期 (Overall Survival, OS)。还进行药物敏感性分析以识别治疗HCC的潜在有效的小分子药物。相比于肿瘤分级、病理分期和其他三个已发表的预后模型, HRGP预后模型能更准确地预测了HCC的OS。Cox多变量回归分析显示, HRGP模型的风险评分是HCC OS的独立影响因素。结合风险评分和临床病理分期建立的列线图对OS的预测价值不低于理想模型。此外我们筛选出五种可能有效治疗低风险患者的小分子药物, 而两种药物可能对高风险患者显示出潜在的疗效。结论: 我们创建并验证了一个基于HRGP的模型, 能有监测和预测HCC的预后。

**关键词:** 缺氧相关基因对, 肝细胞癌, 基于缺氧相关基因对模型, 癌症基因组图谱, 国际癌症基因组

## An identified gene pair signature associated with hypoxia to predict outcomes and potential small molecule drugs to treat hepatocellular carcinoma

Shuhua Mao<sup>1</sup>, Hang Li<sup>2</sup>, Zengyi Mo<sup>2</sup>, Zongbing Cheng<sup>2</sup>, Yujian Feng<sup>2</sup>, Xuewei Yang<sup>2</sup>, Zebing Song<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangdong 510260, Guangzhou, China; <sup>2</sup>Department of Hepatobiliary Surgery, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangdong 510260, Guangzhou, China

**Abstract:** Background: Hepatocellular carcinoma (HCC) is a leading cause of cancer-related deaths worldwide and is associated with a high recurrence rate. To improve the prediction of prognosis for HCC, we developed a signature based on hypoxia-related gene pair (HRGP). Methods: Our research utilized clinical data and RNA-sequencing data from HCC patients obtained from The Cancer Genome Atlas (TCGA) and the International Cancer Genome Consortium (ICGC) databases. We used a combination of least absolute shrinkage and selection operator analysis, as well as Cox univariate and multivariate regression analysis, to construct our prognostic signature. A nomogram was constructed to help predict the overall survival (OS) of HCC patients. Drug sensitivity analysis was performed to identify potential small molecule drugs for HCC. Results: The HRGP-based prognostic signature accurately predicted the OS of HCC compared to tumor grade, pathological stage, and three other published prognostic signatures. Cox multivariate regression analysis revealed that the risk score derived from the signature was an independent prognostic factor for HCC. A nomogram that combines the risk-score and clinicopathological features showed accurate prediction values for prognosis compared to an ideal model. Five small molecule drugs may prove effective in treating patients classified as low-risk, while two drugs may show promise in treating patients classified as high-risk. Conclusions: A HRGP-based signature was developed to predict prognosis and verified, and it may serve as a critical tool in the monitoring and predicting the prognosis for HCC.

**Keywords:** hypoxia-related gene pair, hepatocellular carcinoma, hypoxia-related gene pair based signature, the Cancer Genome Atlas, the International Cancer Genome Consortium

## 1. 引言

肝细胞癌 (Hepatocellular Carcinoma, HCC) 是全球发病率排名第六, 死亡率排名第三的恶性肿瘤<sup>(1)</sup>。无论是接受手术切除和非手术治疗, HCC患者的预后都不太满意, 而不良预后主要由高复发率导致<sup>(2)</sup>。实体肿瘤由于高侵袭性的特征, 常表现为缺氧<sup>(3)</sup>。缺氧能诱导癌细胞从上皮向间质状态的转变, 导致转移。这一过程涉及多条途径的激活, 包括TGF- $\beta$ 、PI3K/Akt、Wnt和Jagged/Notch<sup>(4)</sup>。此外, 缺氧能够刺激癌细胞内血管生成, 促进癌症侵袭和转移<sup>(5)</sup>。在某些极端条件下, 缺氧还能触发肿瘤细胞的代谢变化, 使其能够更好地逃逸和存活<sup>(6)</sup>。这些研究突出了缺氧在HCC中的重要性。目前仍然存在一些尚待解决的问题, 其中之一就是构建一个基于缺氧相关基因 (Hypoxia-Related Genes, HRGs) 构建预后模型, 用来帮助改善肿瘤患者的预后。Yang等基于HRG, 构建了一个能有效预测前列腺癌患者预后的模型<sup>(7)</sup>。同样的, Huo等基于HRGs构建了一个预测胃癌患者预后的模型<sup>(8)</sup>。然而, HRGs在HCC中的预后价值仍不清楚。在本研究中, 我们利用International Cancer Genome Consortium (ICGC) 和The Cancer Genome Atlas (TCGA) 数据库, 基于缺氧相关基因对 (Hypoxia-Related Gene Pair, HRGP), 构建了一个HCC预后预测模型。

## 2. 数据与方法

### 2.1. 数据来源

从ICGC和TCGA公共数据库获取HCC的临床数据和转录组数据作为后续分析数据来源。将TCGA数据库中370名患者随机分为训练集和测试集, 分别用于构建和内部验证预后模型; 将ICGC数据集中232名患者用于外部验证预后模型。表1显示了训练集、测试集和TCGA数据集中患者的人口学特征, 各项指标在训练集和测试集之间的亚组中没有统计学差异 (表1)。

从GSEA在线数据库下载了名为h.all.v7.1.symbols.gmt的基因集用来获取HRGs。ICGC和TCGA是公共数据库, 其数据的获取无需伦理批准。此外, 在本研究中, 我们遵循它们的出版和数据访问政策和指南。

### 2.2. 确定中枢基因

利用STRING在线工具构建了基于HRGs的蛋白质-蛋白质相互作用 (Protein-Protein Interaction, PPI) 网络, 以获取中枢HRGs。在随后的分析中, 我们重点关注了前50个中枢HRGs。为了揭示这些中枢HRGs的功能, 我们进行了Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) 和Gene Ontology (GO) 功能分析。

----

收稿日期: 2024-7-5; 修回日期: 2024-8-17

基金项目: 广州医科大学科研能力提升项目和2023-LCYJ-ZF-57项目

通讯作者/Corresponding author: 宋泽兵/Zebing Song, E-mail: 534636566@qq.com

### 2.3. 构建预后模型

由于HCC患者的总生存率 (Overall Survival, OS) 较低, 我们选择OS作为本研究的主要研究终点。为了确定每个HRGP的评分, 我们对比每个HCC样本中中枢HRGs的表达谱。根据提出的算法<sup>(9)</sup>, 如果第一个HRG的表达水平高于第二个HRG, 则将HRGP的分数设定为1; 否则为0。在训练或测试集中, HRGP在超过80%的样本中得分为0或1的被舍弃, 剩下的HRGP用于下一步分析。然后, 在训练集中进行单因素Cox比例风险回归分析, 以确定与OS相关的HRGP。为了防止过度拟合, 我们进行了最小绝对收缩和选择运算符 (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator, LASSO) 分析。最后, 基于与OS相关的HRGP进行Cox多因素回归分析, 建立预后预测模型。 $p < 0.05$  设为统计学差异的阈值。通过将Cox回归系数与相应的基因表达数据相乘来计算模型的风险评分 (risk score)。

### 2.4. 预后模型的评估与验证

本研究采用训练集评估模型的有效性, 随后采用测试集、TCGA和ICGC数据集进行验证。根据训练集的中位风险评分, 将患者分为高风险和低风险组。使用Kaplan-Meier (KM) 方法比较这两组之间的OS。为了评估预后模型的预测效能, 我们绘制了受试者工作特征曲线 (Receiver Operating Characteristic Curve, ROC), 并计算曲线下面积 (Area Under The Curve, AUC)。我们将临床病理因素和风险评分进行了单因素和多因素Cox回归分析, 来探讨影响HCC的独立预后因素。此外, 我们还比较了我们的预后模型与已发表的两个预后模型之间的AUC值。进一步进行亚组分析, 扩展预后模型的应用范围。最后, 通过分析风险评分与临床病理特征之间的关系, 探索风险评分的临床意义。

### 2.5. 潜在小分子药物的筛选

基于癌症药物敏感性基因组学数据库 (Genomics of Drug Sensitivity in Cancer, GDSC, <https://www.cancerrxgene.org>) 的数据, 评估了训练集、测试集、TCGA集和ICGC集中每位HCC患者对药物治疗的反应, 分析使用了'prophetic' R包 (<https://github.com/paulgeeher/pRRophetic>)。这些药物的有效性是基于药物半数抑制浓度 (Half Maximal Inhibitory Concentration, IC<sub>50</sub>) 值来评估的,  $p < 0.05$  为统计差异阈值。

### 2.6. 构建列线图

本研究通过整合风险评分与临床病理特征开发了列线图。该列线图能够预测HCC患者在1年、3年和5年期间的OS。通过比较观察到的实际概率与校准曲线来验证列线图的准确性。校准曲线与参考线之间的一致程度直接反映了列线图的准确性。

### 2.7. 统计分析

使用R (4.2.2) 和Perl软件进行统计分析。Survival R包

表1 肝细胞癌患者在训练、测试和TCGA数据集中的临床病理参数

参数	分组	TCGA集	训练集	测试集	p值
年龄	≤65	232 (62.7%)	114 (61.6%)	118 (63.8%)	0.7471
	>65	138 (37.3%)	72 (38.4%)	67 (36.2%)	
	缺失	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
性别	女性	121 (32.7%)	54 (29.2%)	67 (36.2%)	0.1836
	男性	249 (67.3%)	131 (70.8%)	118 (63.8%)	
肿瘤分级	G1-2	232 (62.7%)	112 (60.5%)	120 (64.9%)	0.4063
	G3-4	133 (36%)	71 (38.4%)	62 (33.5%)	
	缺失	5 (1.3%)	2 (1.1%)	3 (1.6%)	
病理分期	I-II	256 (69.2%)	132 (71.3%)	124 (67%)	0.391
	III-IV	90 (24.3%)	41 (22.2%)	49 (26.5%)	
	缺失	24 (6.5%)	12 (6.5%)	12 (6.5%)	
T	T1-2	274 (74.1%)	141 (76.2%)	133 (71.9%)	0.4027
	T3-4	94 (25.4%)	43 (23.3%)	51 (27.6%)	
	缺失	2 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	
M	M0	266 (71.9%)	127 (68.7%)	139 (75.1%)	0.5627
	M1	4 (1.1%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	
	缺失	100 (27%)	55 (29.7%)	45 (24.4%)	
N	N0	252 (68.1%)	123 (66.5%)	129 (69.7%)	0.6591
	N1	4 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	
	缺失	114 (30.8%)	61 (33%)	53 (28.7%)	

注：使用卡方检验比较两组之间的差异。T代表肿瘤，N代表淋巴结，M代表转移。

用于Cox单因素和多因素回归分析。使用survival ROC包计算AUC值。使用gplots包和heatmap包生成了火山图和聚类热图。实验clusterProfiler R进行了GO和KEGG分析。 $p < 0.05$ 为统计学差异阈值。

### 3. 结果

#### 3.1. 识别中枢基因

基于从GSEA数据库下载的HRG基因集，从TCGA和ICGC数据集中提取了200个共同HRGs的表达谱。将这200个HRGs进行PPI网络分析以识别中枢HRGs（图S1A，<https://npjmjournal.com/supplementaldata/209>）。其中，选择了前50个中心HRGs构建HRGPs。GO分析显示，“糖酵解过程”、“膜转运”和“碳水化合物结合”是这些中枢HRGs最常见的生物功能（图S1B，<https://npjmjournal.com/supplementaldata/209>）。此外，KEGG分析显示，与这些中枢HRGs相关的主要通路主要涉及缺氧过程，包括HIF-1信号通路、糖酵解/糖异生和碳代谢（图S1C，<https://npjmjournal.com/supplementaldata/209>）。

#### 3.2. 基于HRGP预后模型的构建

从TCGA和ICGC获得的表达谱数据中提取了287个HRGPs。通过单因素Cox回归分析，识别出40个与OS显著相关的HRGPs（图1A）。随后，LASSO回归分析确定了8个可用于建立预后模型的HRGPs（图1B）。最后通过多因素Cox回归分析，有5个HRGPs纳入了预后模型的构建（图1C）。纳入的HRGPs的Cox回归系数分别为：

ALDOA|PGM1为0.8729，SLC2A3|SLC2A1为-0.4246，SERPINE1|FBP1为0.4602，PGK1|UGP2为0.4090，ENO1|SDC4为0.6608。

#### 3.3. 预后模型的评估和验证

基于训练集建立的模型公式确定了训练、测试、TCGA和ICGC数据集中患者的风险评分。根据训练集的中位数风险评分，将这些集合中的HCC患者分为高风险组和低风险组。如图2A-D所示，通过KM分析显示高风险组的OS明显较低风险组差。

1年OS预测的AUC值，训练、测试、TCGA和ICGC数据集分别为0.749、0.768、0.756和0.791；2年OS预测的AUC值分别为0.760、0.678、0.712和0.712；3年OS预测的AUC值分别为0.773、0.660、0.702和0.722（图2E-H）。与年龄、性别、肿瘤分级和病理分期相比，训练（图2I）、测试（图2J）、TCGA（图2K）和ICGC数据集（图2L）的AUC值均最高，分别为0.764、0.773、0.766和0.791。

决策曲线（DCA）显示，与年龄、性别、肿瘤分级和病理分期等临床因素相比，风险评分的预测价值更准确（图2M-P）。

此外，单因素和多因素Cox回归分析表明，即使在调整其他临床病理特征之后，风险评分仍然是独立预后因素（图S2，<https://npjmjournal.com/supplementaldata/209>）。

#### 3.4. 亚组分析和临床相关性分析

我们基于年龄、性别、肿瘤分级、病理分期、肿



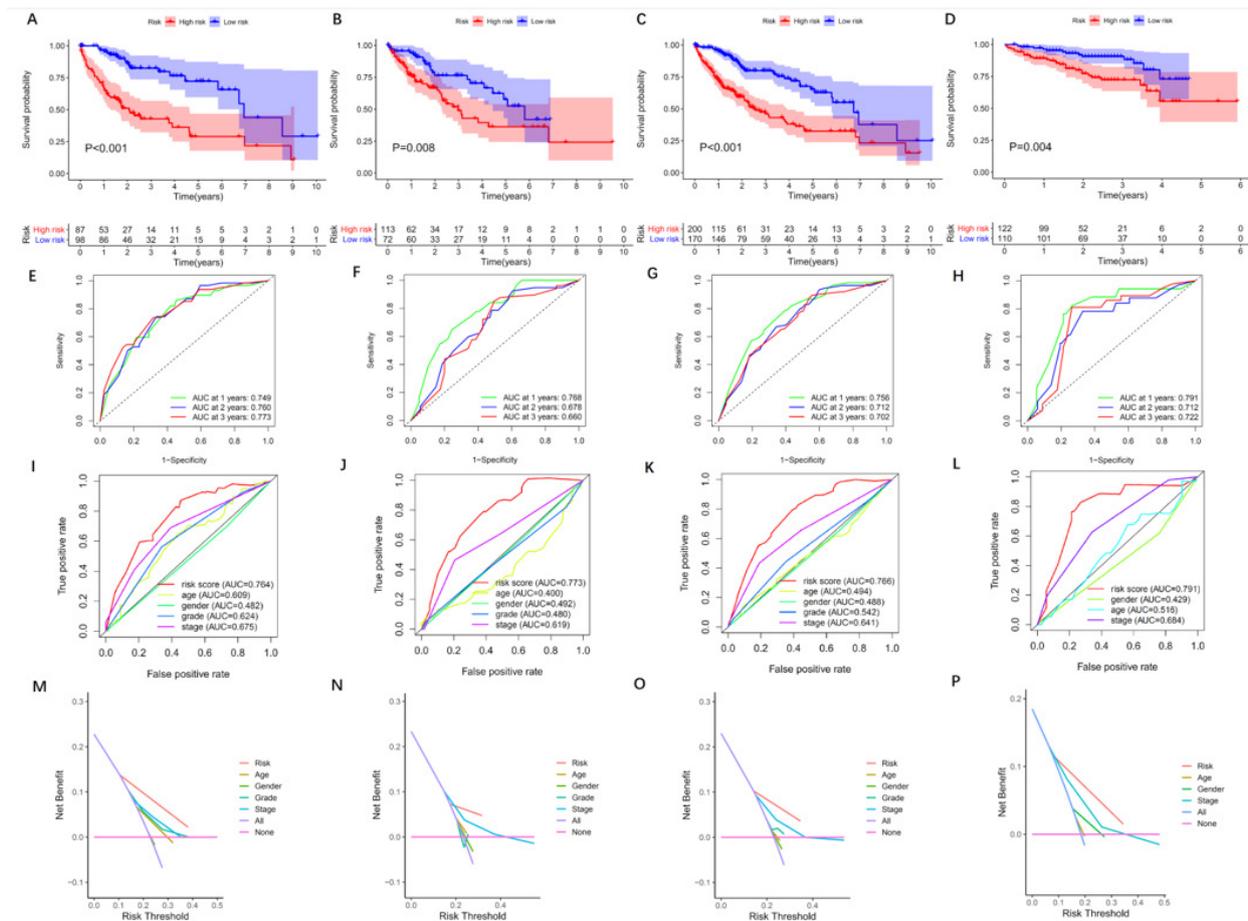


图2. 预后模型预测价值的评估和验证。预后模型在训练集 (A)、测试集 (B)、TCGA集 (C) 和ICGC集 (D) 中预测的高风险组和低风险组患者OS的Kaplan-Meier分析; 训练集 (E, I)、测试集 (F, J)、TCGA集 (G, K) 和ICGC集 (H, L) 预后模型的ROC曲线; 训练集 (M)、测试集 (N)、TCGA集 (O) 和ICGC集 (P) 中预后模型的DCA曲线。

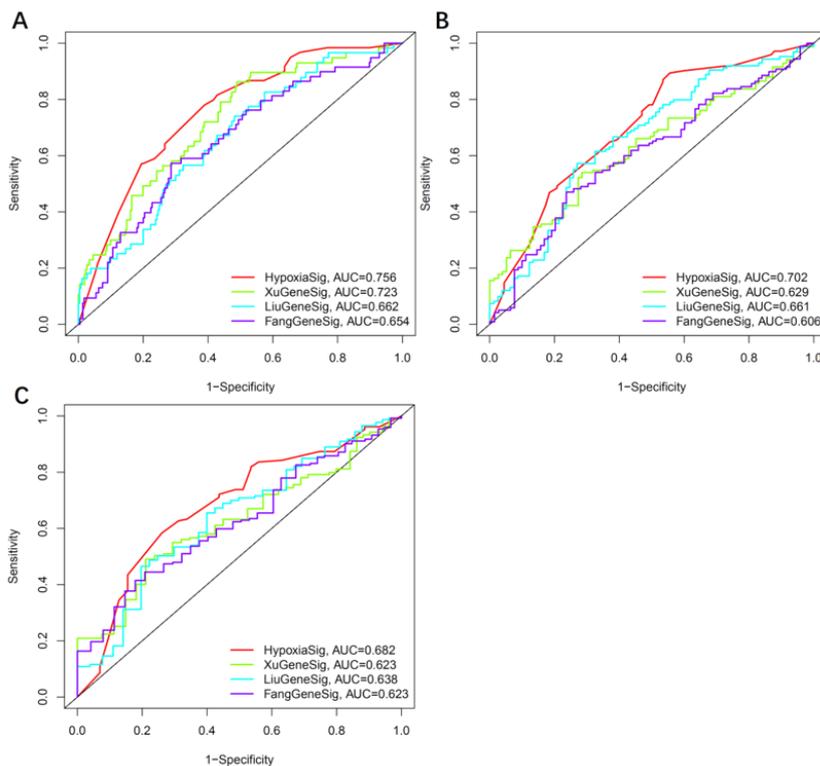


图3. HypoxiaSig、XuGeneSig、LiuGeneSig和FangGeneSig预后模型在HCC患者1年 (A)、3年 (B) 和5年OS (C) 预测AUC值的比较分析。

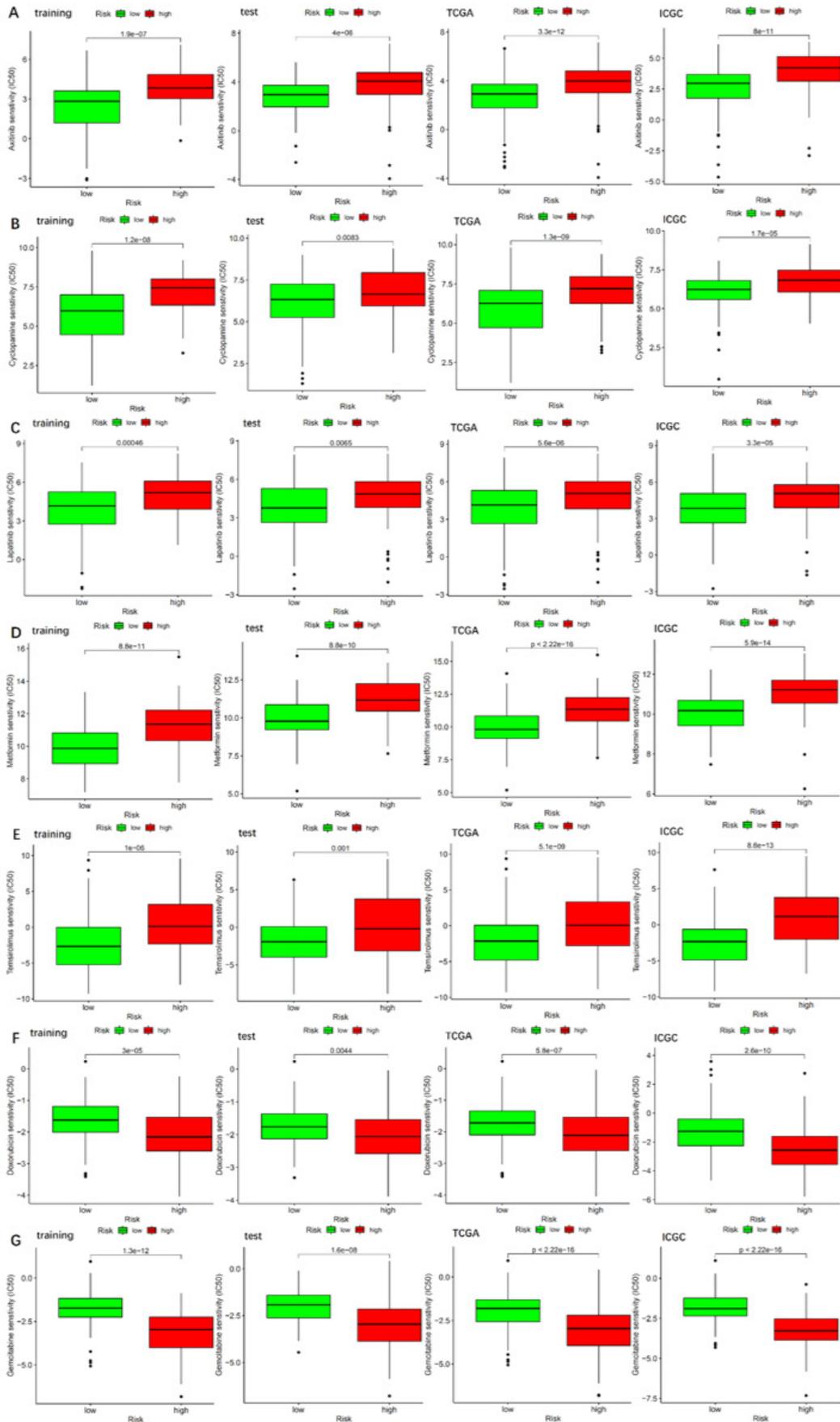


图4. HRPG高、低风险组与不同数据集中小分子药物治疗反应的关系。(A-G)阿昔替尼(Axitinib)、环巴胺(Cyclopamine)、拉帕替尼(Lapatinib)、二甲双胍(Metformin)和西罗莫司脂化物(Temozolimus)、阿霉素(Doxorubicin)和吉西他滨(Gemcitabine)在训练、测试、TCGA和ICGC数据集中高、低风险组中的IC<sub>50</sub>值。

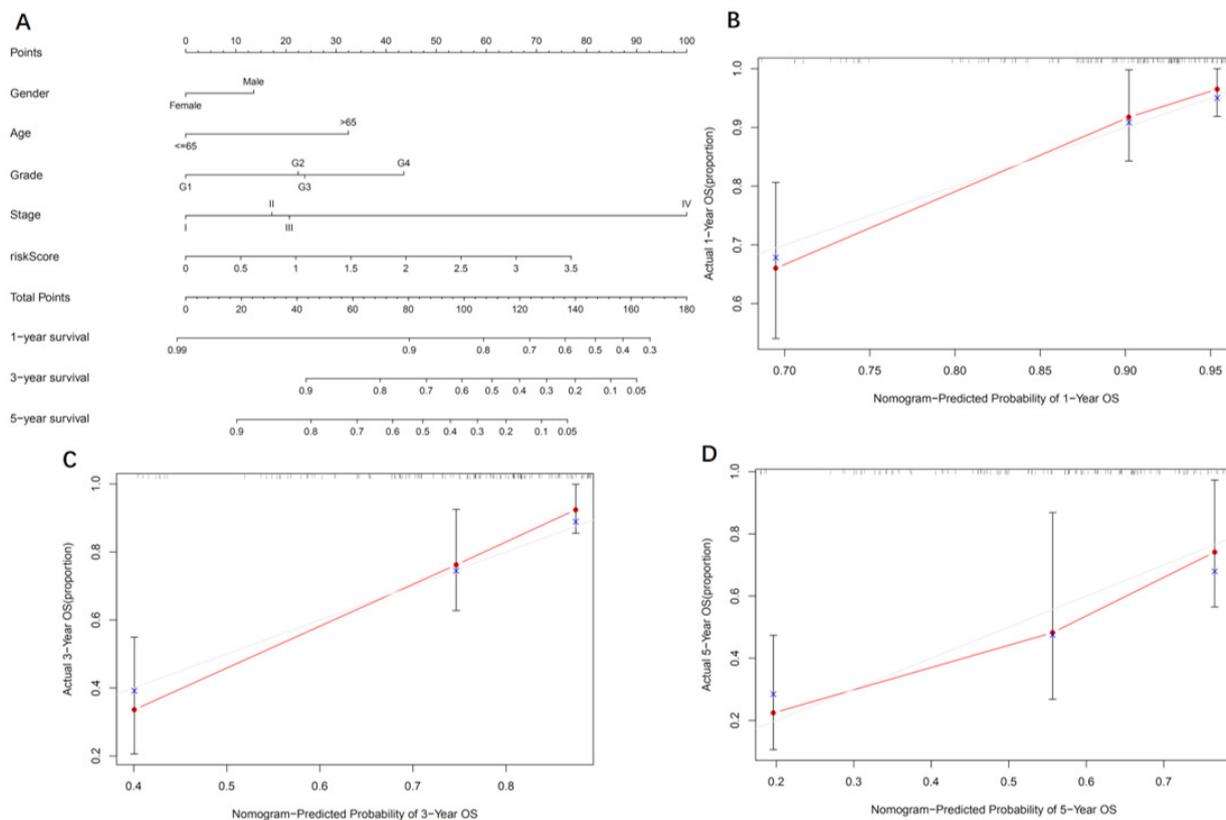


图5. 列线图的构建和验证。(A) 联合风险评分与临床病理因素的列线图, 用来预测HCC患者在1年、3年和5年的OS; 校准曲线验证列线图在预测HCC患者1年(B)、3年(C)和5年(D) OS的预测价值。

化物 (Temsirrolimus) 的 $IC_{50}$  值在低风险组中较低, 表明这5种小分子药物对该组患者显示更好的疗效 (图4)。相反, 阿霉素 (Doxorubicin) 和吉西他滨 (Gemcitabine) 在低风险组中的 $IC_{50}$ 值较高 (图4), 表明其对于高风险患者更为有效。

### 3.7. 创建预测HCC患者OS的列线图

我们将风险评分和肿瘤分期整合起来创建了一个列线图, 能有效预测HCC患者1年、3年和5年的OS。与理想模型比较, 该列线图显示其良好的预测准确性 (图5)。

## 4. 讨论

本研究创建了由五个与OS相关的HRGP组成的预后预测模型, 包括ALDOA|PGM1, SLC2A3|SLC2A1, SERPINE1|FBP1, PGK1|UGP2和ENO1|SDC4。在HCC中, PGM1被发现下调, 并且能有效抑制HCC的进展<sup>(13)</sup>。ALDOA是Krebs循环中的关键催化酶, 能促进HCC<sup>(14)</sup>、非小细胞肺癌<sup>(15)</sup>和胃癌<sup>(16)</sup>等肿瘤的进展。SLC2A3和SLC2A1作为葡萄糖转运蛋白, 在结直肠癌中被发现上调, 并与预后不良相关<sup>(17,18)</sup>。此外, SLC2A3在恶性胶质瘤和乳腺癌中也被发现上调<sup>(19,20)</sup>。既往研究表明, SERPINE1可以作为肉瘤和胃癌的预后生物标志物<sup>(21,22)</sup>。在HCC中, FBP1作为糖异生的重要调节因子, 在HCC细胞和组织中被发现下调, 并且能抑制HCC细胞迁移和增

殖的能力<sup>(23)</sup>。此外, PGK1作为参与ATP生产的关键酶, 能促进HCC<sup>(24)</sup>、乳腺癌<sup>(25)</sup>和前列腺癌<sup>(26)</sup>的增殖和侵袭。UGP2在不同类型的癌症中表现出异常表达, 包括胆囊癌<sup>(27)</sup>、结直肠癌<sup>(28)</sup>和HCC, 并且与预后相关<sup>(29)</sup>。ENO1在各种癌症中上调, 并在HCC中能促进癌细胞增殖和转移<sup>(30)</sup>。SDC4作为四个跨膜蛋白多糖的成员, 能促进甲状腺乳头状癌和HCC中癌细胞生长和上皮间质转化<sup>(31)</sup>。结合文献, 预后模型中大多数HRGs与HCC相关, 这样是预后模型更适用于HCC患者。根据GO和KEGG结果, 这些关键HRG参与了与癌变相关的HIF通路。因此, 我们推测这些基因可能在HCC预后中起着关键作用。

进一步的验证结果发现与低风险组相比, 高风险组OS更低。根据多变量Cox回归分析发现风险评分是影响HCC患者预后的独立预后因素。此外, 与肿瘤分级、病理分期和三个已发表的预后模型相比, 我们的预后模型AUC值最高, 表明我们的模型在预测HCC患者OS的准确性更高。亚组分析进一步验证了该模型的预测价值, 在大多数亚组中都能准确预测HCC患者的OS。上述结果在测试、TCGA和ICGC数据集中都得到了验证, 进一步增强了我们预后预测模型在预测HCC患者OS的可靠性。

根据文献和我们的研究结果, 我们猜想与缺氧相关的小分子药物可能被用来治疗HCC患者。因此, 我们进行了药物敏感性分析, 探索对HCC患者可能有效的小分子药物。我们识别了7种药物, 阿昔替尼 (Axitinib)、环巴胺 (Cyclopamine)、拉帕替尼 (Lapatinib)、二甲双胍 (Metformin) 和西罗莫司脂化物 (Temsirrolimus)、阿霉

素 (Doxorubicin) 和吉西他滨 (Gemcitabine)。近期研究表明, 阿昔替尼作为多受体酪氨酸激酶抑制剂, 通过抑制血管内皮生长因子受体、血小板源性生长因子受体和表皮生长因子受体可用于治疗多种癌症<sup>(32)</sup>。Lin等人报道阿昔替尼作为一种有效用于治疗晚期HCC患者的第二线治疗药物<sup>(33)</sup>。二甲双胍不仅用于治疗糖尿病, 还被用于治疗肿瘤。例如, 二甲双胍通过AMPK非依赖方式, 通过靶向mTOR复合物1抑制肿瘤细胞的增殖<sup>(34)</sup>。DeWaal等报道二甲双胍可以通过靶向mTOR诱导HCC细胞的细胞周期停滞<sup>(35)</sup>。这些研究表明, 二甲双胍的非依赖AMPK途径的抗癌作用可能是一个新的发现。总体而言, 本研究及其他临床前研究揭示了这些小分子药物在治疗HCC方面可能具有潜在的有效性, 需要进一步的临床试验来验证这些结果。

## 5. 结论

我们创建并验证了一个基于HRGP的HCC预后预测模型, 和已发表的两个预后模型相比, 其在预测HCC患者的OS方面准确性更好。此外, 我们还筛选了7种小分子药物, 可能在治疗HCC方面具有有效性。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢: 无。

作者贡献声明: 无。

数据来源: 本研究数据来源于多个公共数据库, 包括TCGA数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov/>)、ICGC数据库 (<https://dcc.icgc.org/>)、GSEA (<http://www.gseamsigdb.org/gsea/index.jsp>)、以及CistromeCancer (<http://cistrome.org/CistromeCancer/>)。

## 参考文献

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-249.
- Joliat GR, Allemann P, Labgaa I, *et al.* Treatment and outcomes of recurrent hepatocellular carcinomas. *Langenbecks Arch Surg.* 2017;402:737-744.
- Tirpe AA, Gulei D, Ciortea SM, *et al.* Hypoxia: Overview on hypoxia-mediated mechanisms with a focus on the role of HIF genes. *Int J Mol Sci.* 2019;20:6140.
- Schliekelman MJ, Taguchi A, Zhu J, *et al.* Molecular portraits of epithelial, mesenchymal, and hybrid states in lung adenocarcinoma and their relevance to survival. *Cancer Res.* 2015;75:1789-1800.
- Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N Engl J Med.* 1971;285:1182-1186.
- Al Tameemi W, Dale TP, Al-Jumaily RMK, *et al.* Hypoxia-modified cancer cell metabolism. *Front Cell Dev Biol.* 2019;7:4.
- Yang L, Roberts D, Takhar M, *et al.* Development and validation of a 28-gene hypoxia-related prognostic signature for localized prostate cancer. *EBioMedicine.* 2018;31:182-189.
- Huo J, Wu L, Zang Y. Eight-gene prognostic signature associated with hypoxia and ferroptosis for gastric cancer with general applicability. *Epigenomics.* 2021;13:875-890.
- Heinäniemi M, Nykter M, Kramer R, *et al.* Gene-pair expression signatures reveal lineage control. *Nat Methods.* 2013;10:577-583.
- Xu Y, Wang Z, Li F. Survival prediction and response to immune checkpoint inhibitors: A prognostic immune signature for hepatocellular carcinoma. *Transl Oncol.* 2021;14:100957.
- Liu T, Wu H, Qi J, *et al.* Seven immune-related genes prognostic power and correlation with tumor-infiltrating immune cells in hepatocellular carcinoma. *Cancer Med.* 2020;9:7440-7452.
- Fang F, Wang X, Song T. Five-CpG-based prognostic signature for predicting survival in hepatocellular carcinoma patients. *Cancer Bio Med.* 2018;15:425-433.
- Jin GZ, Zhang Y, Cong WM, *et al.* Phosphoglucomutase 1 inhibits hepatocellular carcinoma progression by regulating glucose trafficking. *PLoS Biol.* 2018;16:e2006483.
- Li X, Jiang F, Ge Z, *et al.* Fructose-bisphosphate aldolase a regulates hypoxic adaptation in hepatocellular carcinoma and involved with tumor malignancy. *Dig Dis Sci.* 2019;64:3215-3227.
- Fu H, Gao H, Qi X, *et al.* Aldolase A promotes proliferation and G(1)/S transition via the EGFR/MAPK pathway in non-small cell lung cancer. *Cancer Commun (London).* 2018;38:18.
- Jiang Z, Wang X, Li J, *et al.* Aldolase A as a prognostic factor and mediator of progression via inducing epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. *J Cell Mol Med.* 2018;22:4377-4386.
- Gao H, Liang J, Duan J, *et al.* A prognosis marker SLC2A3 correlates with EMT and immune signature in colorectal cancer. *Front Oncol.* 2021;11:638099.
- Jun YJ, Jang SM, Han HL, *et al.* Clinicopathologic significance of GLUT1 expression and its correlation with Apaf-1 in colorectal adenocarcinomas. *World J Gastroenterol.* 2011;17:1866-1873.
- Kuo MH, Chang WW, Yeh BW, *et al.* Glucose transporter 3 is essential for the survival of breast cancer cells in the brain. *Cells.* 2019;8:1568.
- Flavahan WA, Wu Q, Hitomi M, *et al.* Brain tumor initiating cells adapt to restricted nutrition through preferential glucose uptake. *Nat Neurosci.* 2013;16:1373-1382.
- Xu B, Bai Z, Yin J, *et al.* Global transcriptomic analysis identifies SERPINE1 as a prognostic biomarker associated with epithelial-to-mesenchymal transition in gastric cancer. *PeerJ.* 2019;7:e7091.
- Li YL, Gao YL, Niu XL, *et al.* Identification of subtype-specific metastasis-related genetic signatures in sarcoma. *Front Oncol.* 2020;10:544956.
- Yang J, Wang C, Zhao F, *et al.* Loss of FBP1 facilitates aggressive features of hepatocellular carcinoma cells through the Warburg effect. *Carcinogenesis.* 2017;38:134-143.
- Xie H, Tong G, Zhang Y, *et al.* PGK1 drives hepatocellular carcinoma metastasis by enhancing metabolic process. *Int J Mol Sci.* 2017;18:1630.
- Fu D, He C, Wei J, *et al.* PGK1 is a potential survival biomarker and invasion promoter by regulating the HIF-1 $\alpha$ -mediated epithelial-mesenchymal transition process in breast cancer. *Cellular Physiol Biochem.* 2018;51:2434-2444.
- Goldstein M, Kastan MB. The DNA damage response: Implications for tumor responses to radiation and chemotherapy. *Annual Rev Med.* 2015;66:129-143.
- Wang Q, Yang ZL, Zou Q, *et al.* SHP2 and UGP2 are biomarkers for progression and poor prognosis of gallbladder cancer. *Cancer Invest.* 2016;34:255-264.
- Bi X, Lin Q, Foo TW, *et al.* Proteomic analysis of colorectal cancer reveals alterations in metabolic pathways: Mechanism of tumorigenesis. *Mol Cell Proteomics.* 2006;5:1119-1130.
- Hu Q, Shen S, Li J, *et al.* Low UGP2 expression is associated

- with tumour progression and predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Dis Markers*. 2020;2020:3231273.
30. Ji M, Wang Z, Chen J, *et al*. Up-regulated ENO1 promotes the bladder cancer cell growth and proliferation via regulating  $\beta$ -catenin. *Biosci Rep*. 2019;39:BSR20190503.
31. Yang H, Liu Y, Zhao MM, *et al*. Therapeutic potential of targeting membrane-spanning proteoglycan SDC4 in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis*. 2021;12:492.
32. Cancer Genome Atlas Network Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015;517:576-582.
33. Lin ZZ, Chen BB, Hung YP. *et al*. A multicenter phase II study of second-line axitinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma failing first-line sorafenib monotherapy. *Oncologist*. 2020;25:e1280-e1285.
34. Kalender A, Selvaraj A, Kim S. *et al*. Metformin, independent of AMPK, inhibits mTORC1 in a rag GTPase-dependent manner. *Cell Metab*. 2010;11:390-401.
35. DeWaal D, Nogueira V, Terry A R, *et al*. Hexokinase-2 depletion inhibits glycolysis and induces oxidative phosphorylation in hepatocellular carcinoma and sensitizes to metformin. *Nat Commun*. 2018;9:446.
- 
- 引用本文 / Article Citation:
- 毛树花, 黎航, 程宗柄, 莫增益, 冯宇健, 杨学伟, 宋泽兵. 建立并验证缺氧相关基因对模型预测肝细胞癌预后及潜在治疗肝细胞癌小分子药物的筛选. *医学新视角*. 2024;1(4):190-198. doi:10.5582/npjm.2024.01028
- Shuhua Mao, Hang Li, Zengyi Mo, Zongbing Cheng, Yujian Feng, Xuewei Yang, Zebing Song. An identified gene pair signature associated with hypoxia to predict outcomes and potential small molecule drugs to treat hepatocellular carcinoma. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2024;1(4):190-198. doi:10.5582/npjm.2024.01028

# 基于手术法所制造的大鼠肝内胆管结石模型的初步探索

常子越, 曹银彪, 唐浩文

中国人民解放军总医院第一医学中心, 北京市 100089

**摘要:** 目的: 初步探索大鼠肝胆管结石造模方法。方法: 12只SPF级SD大鼠采用手术法胆管逆行注射脂多糖后结扎造成胆管部分梗阻。术后在1, 2, 3, 4周时对大鼠进行二次手术取材并处死, 对血液、胆管及胆汁进行后续的实验分析。结果: 截止取材时, 共有6只大鼠死亡, 其中1周组及2周组中共有2只存活(66.7%), 3周与4周组中均仅有1只存活(33.3%)。外周血及胆汁涂片结果提示大鼠胆管结石造模成功。结论: 采用手术法进行大鼠胆管结石造模具备可行性, 但应进一步完善手术方案。

**关键词:** 肝内胆管结石病, 动物模型

## Preliminary exploration of a rat model of intrahepatic biliary calculi created surgically

Ziyue Chang, Yinbiao Cao, Haowen Tang

First Medical Center, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100089, China

**Abstract:** Objective: To explore the preliminary methods for creating a rat model of biliary calculi. Methods: Twelve SPF-grade SD rats underwent surgery to induce partial obstruction of the bile duct by ligating it after retrograde injection of lipopolysaccharide. Rats underwent secondary surgery and were euthanized at 1, 2, 3, and 4 weeks postoperatively. Blood, bile duct, and bile samples were collected for subsequent experimentation and analysis. Results: By the time of specimen collection, a total of 6 rats had died, with 2 surviving in the 1-week and 2-week groups (66.7%) and only 1 surviving in the 3-week and 4-week groups (33.3%). Peripheral blood and bile smear results indicated successful modeling of biliary calculi in rats. Conclusion: Surgical induction of biliary calculi in rats is feasible but requires further refinement of the surgical protocol.

**Keywords:** intrahepatic biliary calculi disease, animal model

## 1. 引言

肝内胆管结石是指左右肝管汇合处近端胆管中存在胆结石, 而与总胆管和/或胆囊中同时存在胆结石无关<sup>(1)</sup>。目前肝内胆管结石的发病机制尚未明确, 可能与胆道细菌和寄生虫感染、胆管炎和胆汁淤积等其多种因素有关。其特征是肝内胆管在汇入肝总管之前出现色素结石, 结石主要由胆红素钙组成, 胆固醇含量较少, 主要病理生理机制包括胆管炎、胆汁感染和胆道狭窄, 从而形成一个自我维持的循环, 使疾病长期存在, 其特点是细菌感染经常反复发作, 被称为“复发性化脓性胆管炎”综合征。此外, 久治不愈的肝胆管炎也是肝内胆管癌的一个已知风险因素<sup>(2)</sup>。

一个已知风险因素<sup>(2)</sup>。

实验动物模型的产生为揭示胆道和胆汁淤积性损伤引发的多种病理生理机制以及验证其临床相关性提供了基本线索<sup>(3)</sup>。目前肝内胆管结石病的动物模型大都由兔等动物通过手术造模法制作<sup>(4-6)</sup>, 而大鼠等实验动物更加贴合人类的胆汁代谢, 因此, 我们探索了一种大鼠肝胆管结石造模方法, 并希望继续完善以成为一种较为标准的造模方案。

## 2. 材料及方法

### 2.1. 材料

#### 2.1.1. 实验动物

无特殊病原体(SPF)级健康雄性大鼠12只, 体重250-300g, 由北京斯贝福生物技术有限公司提供, 实验动物许可证SCXK桂2011-0001。大鼠放置于饲养笼, 室内温度控制在23-25°C, 湿度保持在48-62%, 适应性饲养7d后进行实验。

收稿日期: 2024-6-25; 修回日期: 2024-8-2

基金项目: 青年人才托举工程: Young Elite Scientists Sponsorship Program by CAST. 第八届青托工程项目编号: 2022QNRC001

通讯作者/Corresponding author: 唐浩文/Haowen Tang, E-mail: haowen\_tang@163.com

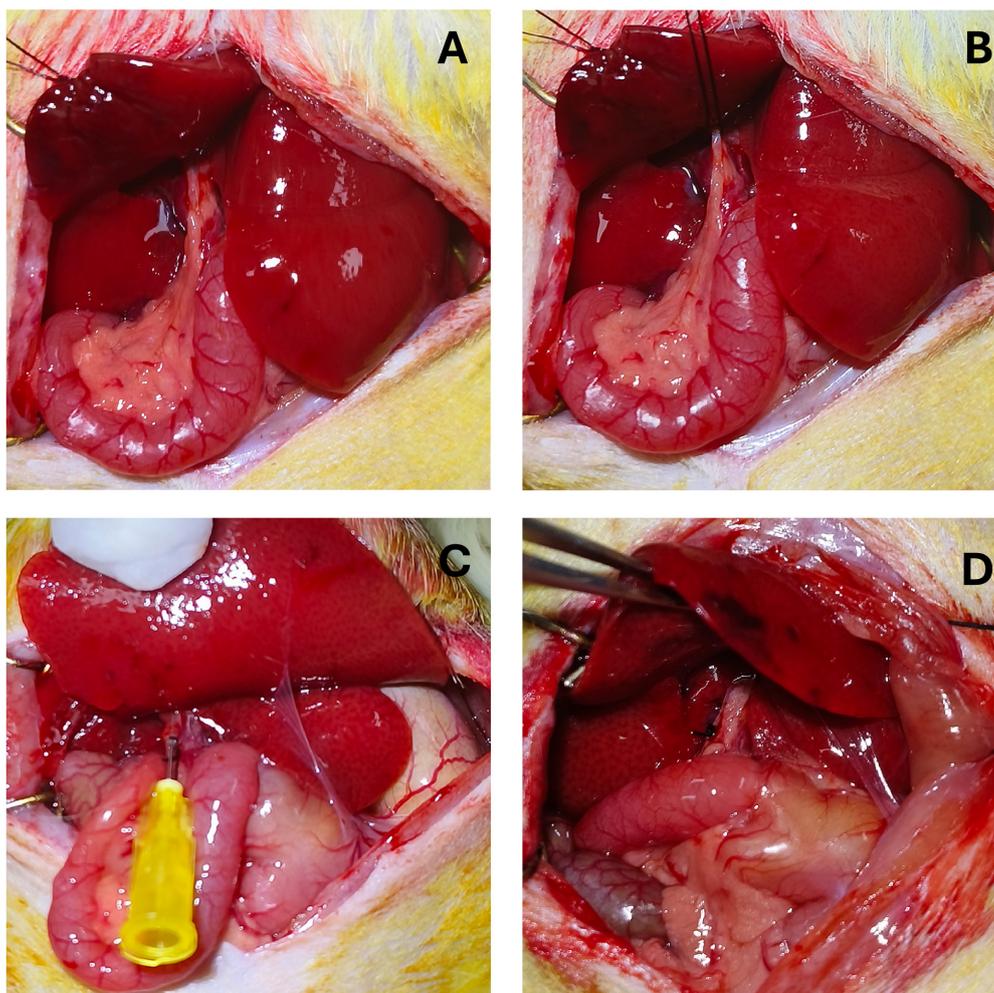


图1. 大鼠胆管结石造模术中图片。A: 沿腹腔正中切口入腹; B: 找到并游离部分胆总管; C: 32G针头逆行穿刺胆管, 注射LPS溶液; D: 撤出注射针, 观察无明显胆汁渗漏后关腹。

## 2.2. 方法

### 2.2.1. 实验动物分组及模型建立

将12只SPF级SD大鼠依照动物实验后不同的取材时间点随机分为1周、2周、3周和4周组。术前12小时禁食, 6小时禁水。以异氟烷吸入的方式麻醉大鼠, 将其四肢固定, 剃去腹部区域毛发, 沿腹正中切口入腹。沿十二指肠系膜找到胆管, 以32G针头逆行穿刺入胆管, 胆管外套扎5-0线固定穿刺针头并造成部分胆管梗阻, 循针头按大鼠体重0.5mg/kg逆行注射LPS溶液(0.25mg/mL)后拔出穿刺针头, 按压胆管至无明显渗出后关腹。

### 2.2.2. 标本采集

依据分组, 分别于术后饲养至1周、2周、3周和4周时进行二次手术, 循原切口入腹, 经下腔静脉取血液标本进行肝功能检测, 包括血清谷丙转氨酶(ALT)及血清总胆红素水平, 经胆道取胆汁标本, 室温下12000转每分钟高速离心后, 取沉淀进行涂片检查, 以镜下观察到黄色晶体或结石形成作为成功构建依据<sup>(7)</sup>。沿胆管两侧剪开肠系膜, 向上游离至大鼠肝门, 围肝门剪除部分肝实质

(大小约1×1cm左右), 获得大鼠肝门部实质及胆管标本留待后续实验。手术后截至取材时间内死亡的大鼠解剖尸体明确死亡原因。

### 2.2.3. 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 计数资料以频数或百分率表示。

## 3. 结果

### 3.1. 大鼠存活率

12只大鼠均成功进行造模手术(图1)。截止取材时, 共有6只大鼠死亡(造模死亡率50%), 其中1周组及2周组中有2只存活(66.7%), 3周与4周组中均仅有1只存活(33.3%)。对死亡大鼠剖验尸体, 发现其中5只(83.3%)死于胆漏, 1只未发现明确死亡原因。

### 3.2. 造模后大鼠肝功能的变化

1周、2周、3周和4周组大鼠血清总胆红素的平均水平

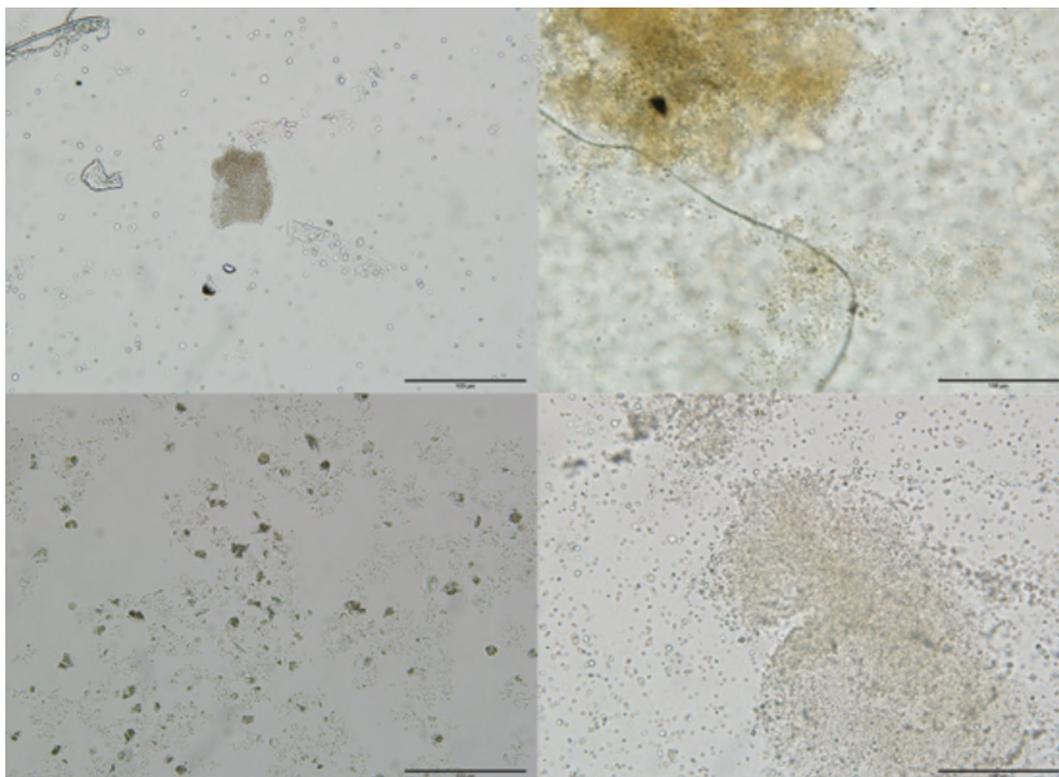


图2. 镜下观察胆汁沉淀涂片, 可见黄色晶体或者结石形成(20倍镜下视野, 分别为1, 2, 3, 4周取材组胆汁涂片)。

分别为20.05, 23.40, 50.44, 78.00 (umol/L), ALT分别为95.35, 95.88, 96.32, 92.45 (U/L)。

### 3.3. 造模后大鼠胆汁性状观察

取造模大鼠胆汁, 12000r/min离心10分钟后观察, 发现与正常大鼠胆汁相比, 造模后的大鼠胆汁沉淀明显变多, 颜色偏深, 质地更加浓稠。镜下观察可见造模大鼠胆汁内存在更多黄色晶体(图2)。

## 4. 讨论

本研究系初期探索性研究, 探讨大鼠手术法建立肝胆管结石模型的可行性。相较于其他动物, 大鼠为基础的胆管结石模型更加能够模拟人类的胆汁代谢。在本实验中, 结合大鼠取材样本的验证, 我们认为这种手术造模方法尽管尚不成熟, 但具备一定的有效性, 在大鼠的胆汁和血液样本的检测中均有体现。对于肝内胆管结石其他的炎性标记物等也有待进一步研究验证。

既往在以兔子为模型动物建立肝内胆管结石模型的研究中<sup>(8)</sup>, 常从十二指肠乳头逆行插管, 注射细菌后半结扎胆总管以达到胆道感染, 胆管狭窄, Oddis括约肌功能紊乱状态从而诱使结石发生。因此在大鼠为基础构建胆结石模型的过程中, 我们参考了黄丽芳<sup>(9)</sup>等制作大鼠胆管炎模型的造模方案, 取用最适宜引起大鼠胆管炎浓度的LPS直接经由胆管穿刺逆行注射后进行半梗阻操作, 通过胆管炎症结合胆道狭窄诱发胆管结石的发生<sup>(8)</sup>。术后肝功能化验结果提示大鼠出现了肝功能的损伤。胆汁的镜下观察结果亦提示结晶或镜下可见的结石形成, 提示初步验

证该方法具有可行性。而对于二次手术取材的肝门部肝实质, 胆管组织的进一步检测或将进一步佐证胆管的炎性改变。

结合术后死亡率及尸体剖验结果, 我们认为大部分大鼠死于术后胆漏。由于术中经胆管逆行注射了LPS, 因此造模大鼠的胆漏更易引发腹腔感染及脓毒血症。结合在兔等实验动物中进行肝内胆管结石的造模经验, 我们认为或可经十二指肠穿刺或者在胆管穿刺后缝合穿刺口避免胆漏。

本研究的创新性在于尝试构建了一种大鼠作为实验动物的肝内胆管结石模型, 不足之处为该造模方案目前仍处于探索阶段, 成模验证尚不完整, 手术方案仍需改善以降低术后死亡风险, 提高成模率。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢: 无。

作者贡献声明: 唐浩文: 实验设计、实验动物手术指导、文稿撰写与修改; 常子越: 实验动物手术、实验指标采集与记录、统计分析、文章撰写; 曹银彪: 实验动物饲养与手术辅助、统计分析、文章撰写。

### 参考文献

1. Sakpal SV, Babel N, Chamberlain RS. Surgical management of hepatolithiasis. *HPB (Oxford)*. 2009;11:194-202.
2. Motta RV, Saffioti F, Mavroeidis VK. Hepatolithiasis: Epidemiology, presentation, classification and management of a

- complex disease. *World J Gastroenterol.* 2024;30:1836-1850.
3. Mariotti V, Strazzabosco M, Fabris L, *et al.* Animal models of biliary injury and altered bile acid metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864:1254-1261.
  4. Yang Q, Wu Z, Liu F, *et al.* Effective treatment of chronic proliferative cholangitis by local gentamicin infusion in rabbits. *Biomed Res Int.* 2018;2018:6751952.
  5. 沈爱玲, 周家华, 胡亮, 等. 肝内胆管结石和胆管炎的兔模型. *海南医学.* 2010;21:31-34.
  6. 常伟华, 李智华, 陈飞. Oddi括约肌功能异常在兔肝内胆管结石形成中的作用. *中国普通外科杂志.* 2009,18:131-135.
  7. 张震. 白藜芦醇调控Nrf2表达及易位在胆色素结石形成中的作用机制研究. *中国医科大学.* 2023.DOI:10.27652/d.cnki.gzyku.2023.002120.
  8. 常伟华, 李智华, 陈飞. Oddi括约肌功能异常在兔肝内胆管结石形成中的作用. *中国普通外科杂志.* 2009,18:131-135.
  9. 黄丽芳, 许彦, 唐乾利, 等. 脂多糖构建大鼠肝内胆管炎症动物模型的浓度研究. *重庆医学.* 2021,50:2889-2893.
- 
- 引用本文 / Article Citation:
- 常子越, 曹银彪, 唐浩文. 基于手术法所制造的大鼠肝内胆管结石模型的初步探索. *医学新视角.* 2024;1(4):199-202. doi:10.5582/npjm.2023.02016
- Ziyue Chang, Yinbiao Cao, Haowen Tang. Preliminary exploration of a rat model of intrahepatic biliary calculi created surgically. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(4):199-202. doi:10.5582/npjm.2023.02016

# 基于开放式虚拟仿真平台的外科技能教学改革

肖焘<sup>1,2</sup>, 傅蕾<sup>3</sup>, 揭志刚<sup>1</sup>

<sup>1</sup>南昌大学第一附属医院, 江西南昌市 330006; <sup>2</sup>东京大学医学部附属病院, 日本东京 113-8655; <sup>3</sup>南昌大学第三附属医院, 江西南昌市 330006

**摘要:** 外科技能教学质量直接影响各类外科医生培养的最终结局。当前技能教学仍以传统讲授形式为主, 课堂枯燥呆板, 学员主动参与度低, 教学效果欠佳。为此, 课题组开发了一个开放式的虚拟仿真实验平台, 并以此为基础革新传统外科技能教学。新模式下, 学员可以通过虚仿实验软件观察三维重建虚拟模型, 更好理解外科学解剖和技能操作内容。由于开放式虚仿系统后台位于网络云端, 可任意时段容纳数百人同时在线实验, 故学员能线上访问虚仿实验系统体验技能操作过程, 将枯燥的理论和抽象的技能要点通过游戏般的虚仿教学过程内化并掌握, 进而与后期临床实践紧密衔接。初步教学实践结果显示学生对新教学模式反馈积极, 新模式有效提升外科技能教学质量。

**关键词:** 外科技能教学, 虚拟现实技术, 三维重建, 虚拟仿真实验课程

## Innovation in teaching surgical skills on an open virtual simulation platform

Tao Xiao<sup>1,2</sup>, Lei Fu<sup>3</sup>, Zhigang Jie<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi, China; <sup>2</sup>The University of Tokyo Hospital, Tokyo 113-8655, Japan; <sup>3</sup>The Third Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi, China

**Abstract:** The quality of surgical skills teaching directly affects the outcome of various surgeons' cultivation. However, the current skill teaching mode is still dominated by traditional teaching methods. The classroom is dull, without the active participation of students, so the teaching effect is not satisfied. To this end, our research group has developed an open virtual simulation experiment platform, and based on this platform, the traditional teaching mode of surgical skills has been innovated. In the new mode, students can observe the three-dimensional reconstructed virtual model through the virtual simulation experiment software and better understand the critical points of surgical anatomy and operation skills. Since the technical support of an open virtual simulation system is located in the network cloud, it can accommodate hundreds of people for online experiments at any time. Students can access the virtual simulation experiment system online to experience the operation process and practice surgical skills. The boring theoretical knowledge and abstract surgical skills could be internalized and mastered through the game-like virtual imitation teaching process, then smoothly transitioned to the clinical practice. Preliminary teaching practice results show that students have positive feedback on the new teaching model, which effectively improves the teaching quality of surgical skills training.

**Keywords:** surgical skill teaching, virtual reality technology, three-dimensional reconstruction, virtual simulation experiment course

## 1. 引言

临床医学自诞生之日起就以实践科学为本体特征, 临床医学理论之所以能应用于救助病患并体现其科学价

值, 离不开实践技能的物质支撑。如果说临床理论是临床医学的灵魂, 那么实践技能则是临床医学的躯壳, 因此在临床医学教学中实践技能教学举足轻重。而外科学作为临床医学的重要组成部分, 则更加鲜明的体现了临床医学的实践科学特征, 无论是外科手术还是其他外科治疗都是直接以临床实践技能为依托, 绝大多数外科医生的成长都需要通过大量且扎实的临床技能训练得以实现。因此, 外科技能教学质量的优劣直接影响到各类外科医生培养的最终结局<sup>(1)</sup>, 而如何提高临床技能教学的教育质量一直都是临床教育工作者的重要课题。

在当前我国外科教学一线, 技能教学仍以传统课堂教授形式为主。这种教学模式培养学员参与度低, 课堂

收稿日期: 2023-7-26; 修回日期: 2024-8-15

基金项目: 中国医药学研究生在线教育教学研究课题(重点项目, A-YXC20200202-05)、教育部产学合作协同育人项目(201901090002)

通讯作者/Corresponding author: 肖焘/Xiao Tao, E-mail: xiaotao@ncu.edu.cn

枯燥乏味难理解,教学效果不满意。而限于伦理和复杂医疗环境,学生在临床实训中鲜有临床技能实际操作机会<sup>(2)</sup>。虽然在传统技能教学中,学校会使用实验动物来部分替代人体辅助完成技能训练,但动物毕竟不同于人体结构,并不能帮助学员准确掌握临床实践技能。再则,这些实验动物价格不菲且不能重复使用,所以依然无法解决临床技能实训所面临的困境。由此可见,当前的外科技能教学模式显然难以适应新时代的外科学教育需求,如何为中国这样一个人口众多、经济欠发达,又有着巨量外科医生培养任务的特殊教学环境,寻找到具备即时性、廉价、可重复且又能完美模拟真实临床实践的实验技术成为有效提高临床实践技能培训质量的关键<sup>(3)</sup>。

## 2. 项目背景

从国内看,早在2018年4月13日我国教育部印发的《教育信息化2.0行动计划》中,就反复强调要“持续推动信息技术与教育深度融合,促进两个方面水平提高。促进教育信息化从融合应用向创新发展的高阶演进,信息技术和智能技术深度融合教育全过程,推动改进教学、优化管理、提升绩效”。再从国际来看,2020年9月欧盟委员会发布的《数字教育行动计划(2021-2027年)》也提出要在数字教育中运用数字技术开展教与学以及培养学习者的数字能力,明确欧盟层面未来需要推进“促进高性能的数字教育生态系统的发展”和“提高数字技能和能力以实现数字化转型”两大战略重点<sup>(4)</sup>。由此可见,积极利用信息技术有效改革创新医学技能教育是全球教育学界的普遍共识。

2022年10月16日,习近平总书记在中共二十大报告中提出要求:“推进教育数字化,建设全民终身学习的学习型社会、学习型大国”。因此如何利用好新兴信息技术有效改善传统临床医学技能教育的不足是临床技能教育工作者亟待回答的问题。虽然早年的PPT+多媒体信息技术手段引入大大改善了外科学理论教学的面貌,相较于传统黑白板书,声光电手段使得理论教学内容生动形象,对学生更为友好,提高了学生学习效率。但在外科学技能教育领域,PPT+多媒体教学并不具有成熟的互动属性,本质上还是老师讲,学生听,学生主动参与具备现实局限<sup>(5)</sup>。

近年来,以虚拟现实技术为代表的现代信息技术在医学临床应用中大放异彩。虚拟现实技术(virtual reality, VR)是指利用计算机对现实场景进行三维模拟仿真的虚拟环境,集成了计算机图形、三维建模仿真技术、传感技术、人工智能、显示技术等,可提供使用者关于各种器官的模拟,进行可视化操作与交互<sup>(6)</sup>。虽然直至2016年虚拟现实技术才真正走进大众视野,因此被称为“虚拟现实元年”<sup>(7)</sup>。但其实早在本世纪初,虚拟现实技术就已经进入我国临床教学应用,2004年首都医科大学率先引进美国的HPS和高级智能型综合数字虚拟人,在国内开展模拟急诊医学教学。而在技能教学领域,由彭坤等利用虚拟现实技术构建的虚拟半自动生化分析仪实训教学系统,实现了理论学习与实践能力的培养相结合<sup>(8)</sup>。

虚拟现实技术在医学教育中的应用显得越来越重要,医学教育逐渐向模拟培训方向发展。早期,我国一些知名医院如北大医院等投入巨资购买进口虚拟手术平台建

设虚拟技能培训中心,在临床医生训练中取得了明显效果<sup>(9)</sup>。如今部分院校也已将这类封闭式的虚拟手术系统投入到外科学的技能教学实践中,并发现能够有效改善外科技能教学的效率<sup>(10,11)</sup>。但这类虚拟手术平台封闭于复杂、昂贵的固态物理系统内,无法实现共享互融,且无法实现大量学员同时使用,更无法实现在线学习、随时使用。而且对绝大多数医学院校而言,尤其让占我国国土大半的欠发达中西部地区大量购入这类昂贵的手术平台用于教学显然不合实际。故这类封闭式的虚拟仿真教学系统离现实的外科技能教学需求相距甚远。这时,开放式虚拟仿真实验教学系统成为当前医学技能教学改革的可现实工具<sup>(12)</sup>。

开放式虚拟仿真实验教学系统属于共享类教学系统,以JAVA+ Eclipse为开发环境,MySQL作为数据库,采用B/S架构,为虚拟仿真实验教学与开放共享搭建起一个稳定、开放、兼容的运行平台。这种教学系统在功能上涵盖“线上”虚拟仿真实验教学项目的开放运行,以及“线下”实验教学管理的全过程,可实现流程化、规范化和信息化的管理模式<sup>(12)</sup>。开放式虚拟仿真教学系统也可以像虚拟手术平台一样逼真模拟外科技能操作,但不需要昂贵的物理平台支撑,只要普通多媒体教室就可以完成教学,而且这种教学系统数据支持在云端服务器,可不限区域多终端同时使用,由于具备良好的通用性,只要是按照其架构设计的教学软件均可上传服务器,任意授权网络用户均可使用,这显然更适合我国临床医学技能教育的实际环境。尤其在新冠疫情已经反复肆虐的近3年,线上平台能在疫情当下为外科技能教学提供了更为可靠且有效的替代教学方式,甚至在隔离检疫等特殊环境下成为唯一的有效教学方式<sup>(13)</sup>。此外,开放式虚拟仿真实验系统具备很好的共享属性,有利于在不同地区院校间实现共建共享。尤其像“实验空间”<sup>(14)</sup>,这类国家级虚拟仿真实验教学课程共享平台搭建后,各院校能在平台上组建外科学技能教学的群组课程,以集约化的发展模式创建基于开放式虚拟仿真实验平台的外科学技能教学新模式。

虽然开放式虚拟仿真实验平台能够有效改善外科学技能教学质量,但是在实际开发中却并不容易。由于外科学技能操作涉及人体解剖和病理解剖的大量场景建设,而其中有许多操作以局部解剖学的细节内容为基础开展,操作步骤中有很多动作必须配以精细的三维刻画才能清楚表达操作内容,因此单位课时的虚拟仿真内容建设工作量极大,开发难度也远大于其他学科的临床操作虚拟仿真平台。

此外,实际教学设计中如何将虚拟仿真实验平台有效融入临床教学也是一个复杂的课题,需要做到既利用好新兴信息化手段改善教学质量,但又不致削足适履,为了创新技能教学模式而舍弃基础性教学内容影响教学质量。

鉴于以上,本研究团队以南昌大学第四批校级示范性虚拟仿真实验教学项目为基础,先后通过南昌大学校级教改课题(NCUJGLX-19-131)、教育部产学研合作协同育人项目(201901090002)、中国医药学研究生在线教育教学研究重点课题(A-YXC20200202-05)等项目进行教学研究攻关。在南昌大学临床医学实验中心和“全国优秀教育工作者”揭志刚教授的指导下,学校多名老中青外科学

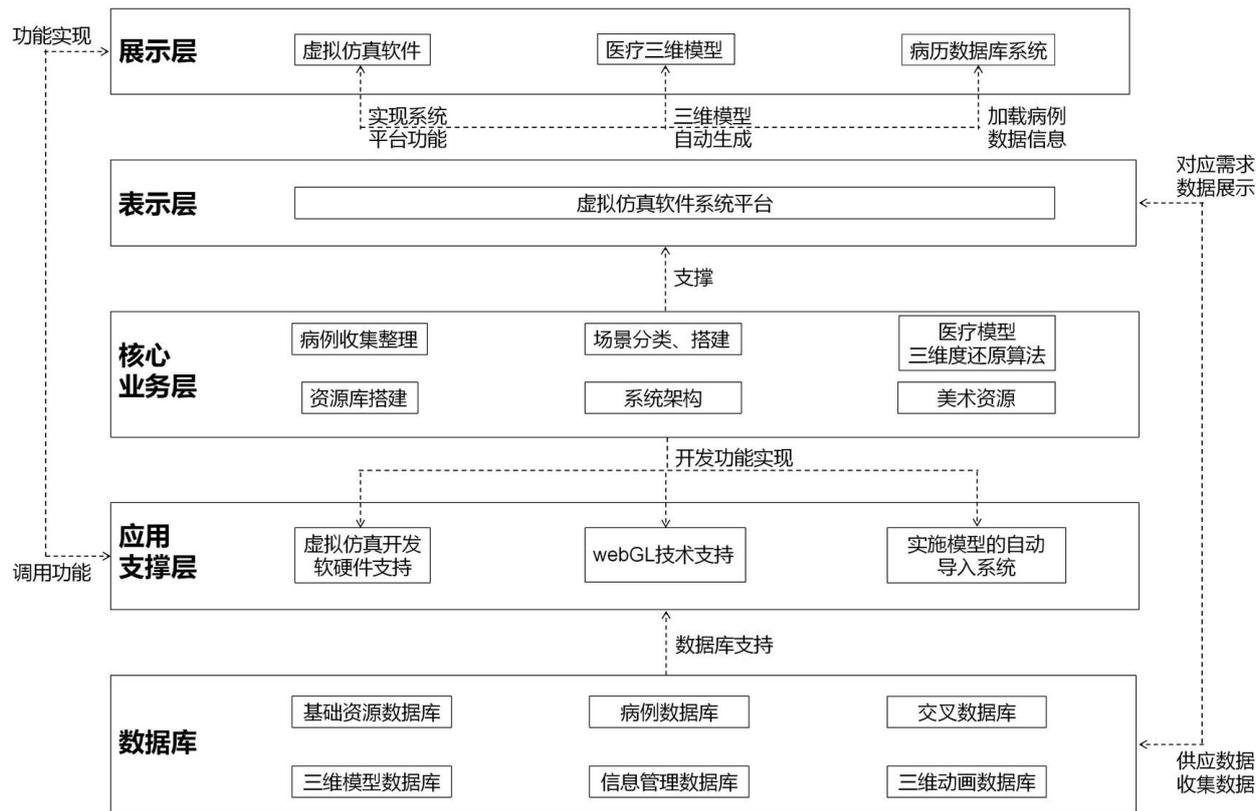


图1. 虚拟仿真教学平台的系统架构图。

一线教师反复讨论修改后设计了一套基于开放式虚拟仿真实验平台的外科学技能教学新模式，并以此为基础获批江西省虚拟仿真实验教学一流本科课程。在本文中我们就将研究团队在教改探索过程中的相关经验和教训进行详细阐述。

### 3. 项目内容

#### 3.1. 开放性虚拟仿真实验平台的建设

如图1所示，支撑项目运行的平台架构共分为五层，包括展示层、表示层、核心业务层、应用支撑层、数据库层，每一层都为其上层提供服务或为对应的其他层提供数据支持，直至完成虚拟仿真教学实训程序构建。

根据上述系统架构，项目团队开发了系列外科学虚拟仿真实验教学系统，已初步运用于临床医学本科生及外科学专业型硕士研究生的外科学技能教学。这一虚拟仿真实验教学系统使学生可以通过3D动态模拟和交互式控制实现了三维交互式学习，可以从多个方位、多个视角、剖视、透视、360度旋转、对操作部位放大缩小等多种方式对操作步骤进行观看和学习，可以在各视角模式下显现技能操作细节并提供原理模式，在原理模式下可以清楚了解病例相关的病理机制和各个操作步骤间的相互关系。

#### 3.2. 基于开放式虚拟仿真教学系统的教学方案设计

(1) 教师根据教学大纲要求，通过虚拟仿真实验教学软件系统讲解，向学生展示三维重建后的正常人体三维解剖结构与病理三维重建解剖图像，并同时告知需要掌握的重要知识点。

(2) 教师利用虚拟仿真教学软件演示技能操作过程，并通过软件设计的虚拟手术操作功能对各组织器官进行模拟大体解剖，逐层展示各组织及器官的名称、位置、结构，与病变组织或器官的解剖关系，详细讲述外科学技能操作的手术入路、操作平面、技巧方法等。

(3) 教师授课完成后大致讲解虚拟仿真教学平台的基本功能和操作要点，随后培训学员开始计算机线上通过虚拟仿真教学软件系统完成虚拟技能实践，实践完成后设置小组讨论，并布置课后作业。

(4) 授课结束后，教师在虚拟实验教学平台上对学生进行调查，主要从提高学习积极性、学习效率、自主学习能力、培养临床思维等方面进行调查，由三位不参与授课的临床外科教师结合问卷调查结果对教学新模式的教学效果做出客观评价。

### 4. 项目结果

本项目团队已成功开发腹腔镜阑尾切除术虚拟仿真手术平台，并取得软件著作权（国家版权局登记号：2022SR1119440）。项目团队设计了一套以开放式虚拟现实实验平台为依托的外科学临床技能教学新模式，以此教学模式为基础创建的《腹腔镜阑尾切除术技能训练虚拟仿



图2. 项目建设相关成果。

《真实实验教学》课程被评定为2021年江西省虚拟仿真实验本科教学一流课程。(见图2)

目前相关教学课程已初步在校内推广应用。在新的教学模式下,教师借助平台对学生进行指导,利用三维重建与虚拟现实技术构建可以满足学生与教师需求的3D图像,提升学生在教学过程中的主动参与意愿和学习兴趣。学员整体反馈学习主动性有显著加强,学员对新教学模式的满意度达到91%。从后期跟踪反馈信息来看,学员普遍反映该教学模式对学员后期的医院临床实践有着显著的辅助增益价值。

## 5. 结论与讨论

本研究团队创建的新教学模式能显著改传统外科临床技能教学的效率与质量,随着课程内容扩展丰满有望形成完整的外科学技能实验教学体系,研究达到预期目标。但在研发过程中,我们遇到了许多困难,同时在解决问题过程中积累了不少经验教训。

### 5.1. 教学改革过程中的问题

#### 5.1.1. 软件创作过程中的技术问题

教学平台前期建设过程中发现虚仿场景整体偏暗但一直难以排除,最后经技术人员多次讨论后发现是linear空间和Gamma空间差异所导致。后期通过调整贴图格式解决了场景亮度问题。再例如软件引导对白的连贯性问题,学术团队与技术团队反复讨论比对,不断调整完成对白审核矫正。此外,虚仿软件内容设计中临床专业知识的体现深度把控也是技术实现中的一个突出矛盾,教学所选技能操作虽然为常规手术操作,但是细节不少,如果把所有的手术细节都呈现在产品上,不仅大大增加技术难度和工程复杂度,而且会导致学生实训操作困难,使其失去学习信心和乐趣,这些在实践过程中均需

要课题主要设计人员去平衡取舍。

#### 5.1.2. 软件目标人群和市场定位问题

考虑到临床专业知识在产品中的内容表达量是非常现实的问题,专业知识表达量的多少直接决定了产品的整体技术工程强度,即:能否在有限的研发时间内包含诸多的临床内容。由于初期的软件设计主要是以学院教学为市场环境,因此产品设计服务对象上主要为外科学专业硕士研究生,因此我们根据外科专硕培养技能教学大纲要求和最终规培结业考核要求,来设计教学软件中的所有内容表达量与基本考核点。但研发后期,我们在实际设计过程中还增加了足够的知识冗余以更好的在最后测评中区别高级学员的操作能力差异,这是考虑到未来该平台在基层医师的继续教育中适用性问题而丰富的功能储备。但由此所增加的技术内容势必大大增加整体软件交付完成的进度和实际成本,这显然是课题设计之初所未曾想到的。

#### 5.1.3. 教学模式打造过程中的标准化问题

虽然在实际教学过程中,对所有外科学在岗教师组织了集体备课,并反复探讨和交代了不同入组对象的教学方案。但在实际教学过程中,我们发现有些教师虽然有应用三维虚拟仿真教学平台,但在传统教学内容上并不愿意做出调整。而在规定学时中,如果仍大部保留传统教学内容则不可避免减少教师演示虚拟教学软件使用的讲解内容,这将增加学员课后独立使用教学软件的困难程度,减损虚拟仿真教学的趣味性和引导能力。

#### 5.1.4. 外科技能教学体系建设的完整性问题

外科技能教学实训内容包括:脓肿切开引流、腹股沟疝、乳腺等诸多基本手术技能操作。因此,尚需体系化

构建外科学虚拟仿真技能教学内容, 只有这样才能完整呈现新信息技术手段对外科技能教学改革的实际效能。显然, 对于单个单位而言, 成体系的外科三维虚拟仿真课程内容建设肯定是非常吃力的。

## 5.2. 研究建议

我们建议在利用三维重建和虚拟现实技术改革外科技能培训的实际过程中, 务必还是让具备实际开发经验的教师团队来负责组织实施。因为整个开发过程中, 需要系统构建和有效平衡好研究目标与现实基础之间的矛盾, 从而以更快的时间实现新教学模式的高质量开发与应用。

其次, 在实际教学模式的应用过程中, 要多次组织教学研讨会, 教研室内部完成一定量的公开课和示范课教学, 从而标准化新教学模式, 以更好的为学员有效利用开放式虚拟仿真教学平台创造条件, 进而提高新模式教学的实际教学效果与质量。并建议利用好“实验空间”这类国家级虚拟仿真实验教学共享平台, 实现已有虚拟仿真实验的课程院校间共享共建, 从而在现实环境下尽快形成一套可行的课程体系支持教学改革的顺利推进。

此外, 建议学校出台持续的经济和政策以有效支持开放式虚拟仿真教学项目的开发与运行, 从而保护好教师团队改革创新传统教学模式的信心和能力。并在已投入的新模式教学应用中完善管理与运行机制, 让虚拟仿真教学资源得到可持续性发展。

最后, 建议设立虚拟现实技术教学创新工作坊, 让各高校、各教学医院内有志于利用新型信息技术工具创新和改革传统外科技能教学模式的相关教师聚集在一起, 互相沟通自身经验教训和处理方案, 并联合组建区域性工作联盟以集团化、系统性的解决教学改革过程中遇到的困难和问题, 并站在行业的高度指导后续的医学技能教学改革方向。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢: 无。

作者贡献声明: 肖焱: 论文构思及撰写论文初稿; 傅蕾:

文稿修改及文献检索; 揭志刚: 审订论文。

## 参考文献

1. 杨强, 孙梯业, 颜伟, 等. 医学生临床实践技能评估指标体系的研究. 中华医学教育杂志. 2006;26:84-86.
2. Evans C H, Schenarts K D. Evolving educational techniques in surgical training. *Surg Clin North Am.* 2016;96:71-88.
3. Bresler L, Perez M, Hubert J, *et al.* Residency training in robotic surgery: The role of simulation. *J Visc Surg.* 2020;157:S123-S129.
4. 董丽丽, 金慧, 李卉萌, 等. 后疫情时代的数字教育新图景: 挑战、行动与思考—欧盟《数字教育行动计划(2021-2027年)》解读. 远程教育杂志. 2021;39:16-27.
5. 刘勤勇, 刘晓燕. 信息化与医学教学变革. 解放军医院管理杂志. 2019;26:183-187.
6. 曾宁, 范应方, 杨剑, 等. 数字虚拟技术在肝胆外科临床教学中的应用研究. 中国继续医学教育. 2018;10:16-19.
7. 田继红, 蒋岱. 从虚拟现实(VR)发展看未来医学教育的变革. 中国管理信息化. 2017;20:209-210.
8. 彭坤, 王易振, 张静文, 等. 虚拟半自动化生化分析仪实训教学系统的构建. 重庆医学. 2010;39:2430-2432.
9. 霍刚. 计算机虚拟现实技术在临床医学教育中的应用初探. 继续医学教育. 2008;02:24-27.
10. 鲍运平, 程帆, 朱正荣, 等. 虚拟仿真实验教学平台在普外科教学中的应用. 中国继续医学教育. 2022;14:98-102.
11. 陶维, 张佳怡, 王维. 数字虚拟仿真系统在普通外科教学中的应用. 中国继续医学教育. 2020;12:38-40.
12. 张楠, 刘寅. 医学虚拟现实实验教学平台的建设和实践. 实验室科学. 2020;23:43-46.
13. 魏秀艳, 李雨璘, 胡一梅, 等. 新冠疫情影响下五年制临床医学专业临床实习应对策略研究. 成都中医药大学学报(教育科学版). 2021;23:30-32.
14. 顾黎, 周明华. 国家虚拟仿真实验教学项目共享服务平台对现代远程教育实验教学的启示. 成人教育. 2022;42:47-52.

## 引用本文 / Article Citation:

肖焱, 傅蕾, 揭志刚. 基于开放式虚拟仿真平台的外科技能教学改革. 医学新视角. 2024;1(4):203-207. doi:10.5582/npjm.2024.01027

Tao Xiao, Lei Fu, Zhigang Jie. Innovation in teaching surgical skills on an open virtual simulation platform. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(4):203-207. doi:10.5582/npjm.2024.01027

# PD-1单抗联合仑伐替尼对IVb期胆囊癌转化治疗后行根治性切除手术：病例报告及文献复习

蒲昌盛, 王强, 张克明, 吴田田

北京大学国际医院肝胆外科, 北京市, 102206

**摘要:** 本研究报告了一例国内外罕见的临床病例。患者为IVb期胆囊癌伴肝转移及腹膜转移。我们通过免疫治疗和靶向治疗（卡瑞利珠单抗+仑伐替尼）进行转换治疗后进行根治性手术。术后患者继续接受免疫治疗和靶向治疗，后续检查均未发现复发。

**关键词:** PD-1, 仑伐替尼, 胆囊癌, 转化治疗, 根治性切除

## Radical resection for stage IVb gallbladder cancer after conversion therapy with anti-PD-1 antibodies and lenvatinib: A case report and literature review

Changsheng Pu, Qiang Wang, Keming Zhang, Tiantian Wu

Department of General Surgery, Peking University International Hospital, Beijing, 102206, China

**Abstract:** Reported here is a clinical case that has rarely been reported domestically or internationally. The patient had stage IVb gallbladder cancer with liver metastases and peritoneal metastases. Conversion therapy involving immunotherapy and targeted therapy (camrelizumab plus lenvatinib) was administered, and then radical surgery was performed. The patient continued to receive immunotherapy and targeted therapy after the surgery, and recurrence was not noted in subsequent examinations.

**Keywords:** PD-1, lenvatinib, camrelizumab, gallbladder cancer, conversion therapy, radical resection

### 1. 引言

胆囊癌 (gallbladder cancer, GBC) 是胆道最常见的原发性恶性肿瘤之一，根治性手术切除是治疗胆囊癌的唯一方法，但在大多数GBC病例中，患者在诊断时已经局部进展或远处转移。在不能手术的情况下，患者只能依靠化疗和放疗，但由于肿瘤耐药或治疗副作用的不耐受，整体疗效较差。近年来，免疫治疗和靶向治疗在晚期肿瘤的治疗中取得了显著的效果，也为转换治疗提供了更多的选择，为本病例的晚期胆囊癌患者带来了希望。我们报告一例罕见的临床病例，患者被诊断为IVb期胆囊癌伴肝转移和腹膜转移，我们进行了包括免疫治疗和靶向治疗，通过转化治疗，患者最终进行了根治性手术。术后患者继续接受免疫治疗和靶向治疗。在随后的复查中未见复发。

### 2. 病例报告

----

收稿日期: 2024-5-10; 修回日期: 2024-8-8

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 吴田田/Tiantian Wu, E-mail: matthewwu1979@hotmail.com

67岁女性患者于2021年2月以右上腹不适主诉来到北京大学国际医院。临床病史为慢性胆囊炎伴胆结石30年。除了墨菲氏征呈阳性外，体格检查一切正常。实验室检查CA199 > 1000 U/ml，其余均正常。

上腹部增强磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 显示 (图1): 1. 胆结石合并胆囊炎; 2. 胆囊底壁不规则，胆囊床附近肝脏有异常信号，不排除恶性。正电子发射断层扫描/计算机断层扫描 (Positron emission tomography/computed tomography, PET/CT) 进一步诊断显示 (图2): 1. 胆囊底部肿块糖代谢增高，应考虑胆囊癌; 2. 胆囊壁周围肝实质糖代谢增高，应考虑肝内转移; 3. 考虑肝包膜、脾包膜、肝门区、双侧肋膈角区、腹腔及盆腔周围多发腹部结节、腹膜及多发淋巴结转移的糖代谢增高。为进一步明确诊断，指导后续辅助治疗，对胆囊旁实性结节行超声引导下穿刺活检。活检病理结果显示肝组织可见低分化腺癌浸润，影像学及免疫组化分析结果支持胆囊癌肝转移的诊断。

结合患者的病史、临床表现、实验室检查及影像学检查结果，诊断为胆囊癌 (T3N1M1, IVb期)、肝脏继发恶性肿瘤、腹腔继发恶性肿瘤、胆结石合并胆囊炎。根据指南，患者不符合根治性手术的条件，应考虑姑息性放疗和全身治疗。在对患者病理标本进行基因检测的基础

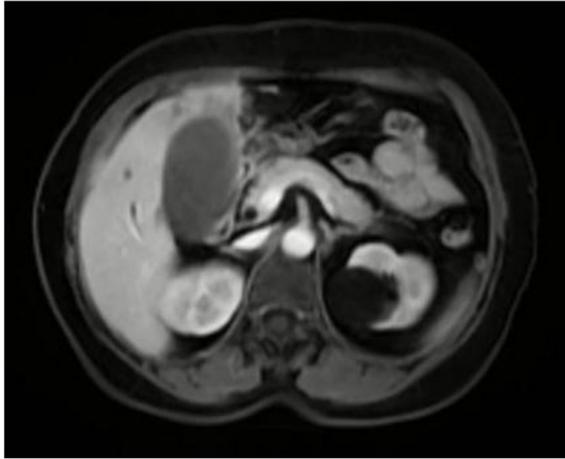


图1. 上腹部增强磁共振成像（转化治疗前）。

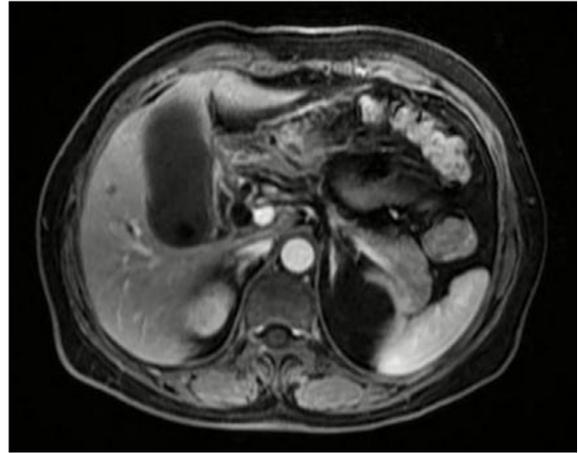


图3. 上腹部增强磁共振成像（转化治疗后）。

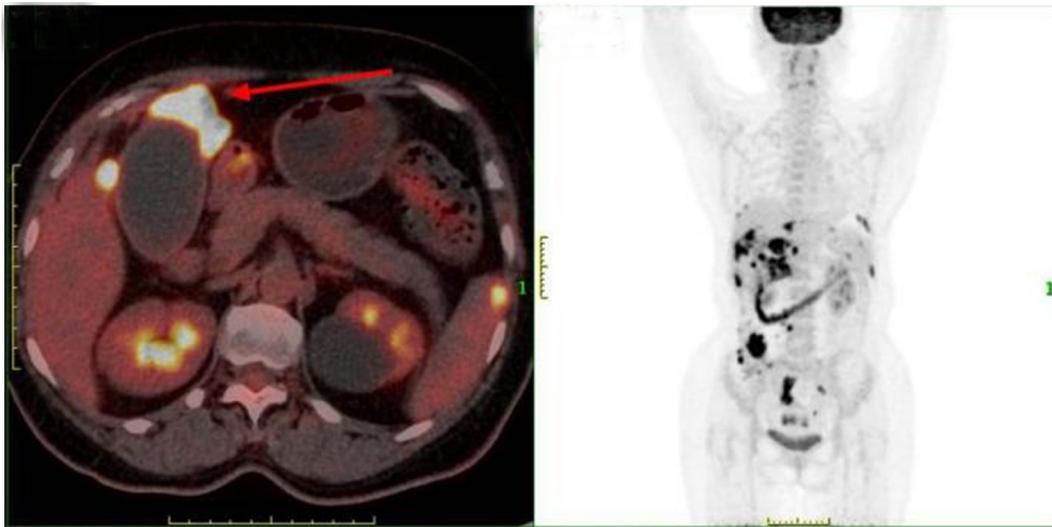


图2. 正电子发射断层扫描/计算机断层扫描（转化治疗前）。

上，免疫组化检测PD-L1的结果显示，肿瘤细胞阳性比例分数（TPS）为30%，表明PD-L1表达，患者可能受益于抗PD-1治疗。根据试验结果综合考虑后，采用轮伐替尼（8mg/天，po）+卡瑞利珠单抗（200mg/三周，iv）治疗方案，于2021年3月5日开始治疗。

后续第二次复查是在2021年10月。CA199值270 U/ml，上腹部MRI增强显示（图3）：1. 与既往MRI比较，胆囊底部病变略小；2. S4肝病变范围基本相同；3. 胆结石合并胆囊炎。PET/CT显示（图4）：1. 与既往PET/CT比较，胆囊底部肿块范围较既往略小，糖代谢降低；2. 肝包膜、脾包膜、肝门区、双侧肋膈角区、腹腔及盆腔周围结节及淋巴结较术前缩小，糖代谢降低，部分PET/CT未见肿物；3. 胆囊壁周围肝实质糖代谢范围缩小，糖代谢降低。

转化治疗8个月后，我们重新评估患者的情况：1. 患者一般情况评价，体能状态（performance Status, PS）ECOG评分标准0分，Child Pugh评分A5分，吲哚菁绿（ICG）15min滞留率6.5%；2. 检查结果显示远处转移灶消失，符合标准RECIST 1.1标准，达到部分缓解（partial response, PR），肿瘤分期为T3N1M0，IIIb期，考虑可切除，计划于2021年11月3日行胆囊癌根治性手术：胆囊+S5+S4b+淋

巴清扫（图5）。

术后病理分析显示：1. 胆囊壁广泛纤维化，未见覆盖上皮，间质有少量炎性细胞浸润，泡沫细胞聚集，未见明显残留癌细胞；2. 胆囊壁周围肝实质见纤维性坏死结节及坏死癌组织，未见明显残留癌细胞；3. 胆囊S5节段附近见坏死结节，残留癌组织图像；4. 囊管残端和肝残端未见癌组织；5. 送检的圆韧带结节、腹壁结节、大网膜结节均为癌组织坏死结节伴纤维化；6. 第8、9、12、16组淋巴结未见癌转移，免疫组化显示CK（+），提示癌组织坏死；7. 肿瘤消退分级（tumor regression grading, TRG）按照Ryan标准为0级（肿瘤完全消退）。

术后治疗：术后给予抗炎及保肝治疗，2周后顺利出院。术后第二周继续给予卡瑞利珠单抗和仑伐替尼治疗。术后第10天CA199为11.6 U/ml，术后1个月CA199为9.9 U/ml。门诊随访29个月，未见复发转移。

### 3. 讨论

胆道癌（biliary tract cancer, BTC）是肝胆系统第二常见的恶性肿瘤。其中GBC是胆道最常见的原发性恶性肿

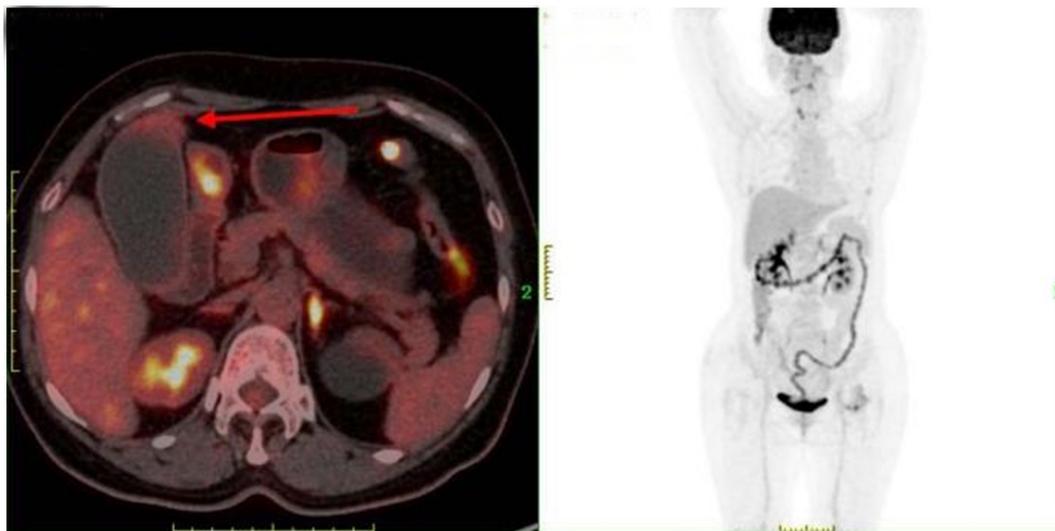


图4. 正电子发射断层扫描/计算机断层扫描（转化治疗后）。



图5. 胆囊根治性手术。

瘤之一，恶性程度高，预后极差，患者的中位总生存期（median overall survival, mOS）约为4-7个月<sup>(1)</sup>。根治性手术切除仍是GBC患者长期生存的主要治疗方法，但由于GBC早期诊断困难，根治性手术切除率较低。只有30%的患者有机会进行根治性手术切除，而大多数患者需要进行放疗、化疗等综合治疗<sup>(2,3)</sup>。晚期GBC的标准一线化疗方案为吉西他滨+顺铂（gemcitabine and cisplatin, GC），但GC的客观缓解率（objective response rate, ORR）仅为30%，mOS仅为11.7个月<sup>(4)</sup>，化疗后5年总生存率（overall survival, OS）不足5%。因此，探索新的治疗方案对提高患者生存率至关重要。

免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICIs）作为免疫治疗领域的重大突破，已成功应用于肺癌和黑色素瘤的治疗中<sup>(5)</sup>。这些药物通过阻断程序性细胞死亡蛋白-1（programmed cell death protein-1, PD-1）/程序性细胞死亡配体-1（programmed cell death ligand-1, PD-L1）信号通路，缓解免疫细胞的免疫抑制，使免疫细胞再次发挥抗肿瘤细胞免疫功能，杀伤肿瘤细胞<sup>(6)</sup>。一项对66例GBC患者的研究报告称，54%的患者免疫组化PD-L1表达阳性<sup>(7)</sup>。

此外，血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）/血管内皮生长因子受体（vascular

endothelial growth factor receptor, VEGFR）轴引导新血管和新淋巴管的形成，被认为是BTC肿瘤发生的重要过程<sup>(8)</sup>。最近，Xu等发现GBC患者血清中VEGF明显升高，提示VEGF促进血管生成、细胞增殖和侵袭，但抑制GBC细胞凋亡<sup>(9)</sup>。

因此，探索联合VEGF/VEGFR的靶向药物也成为了治疗GBC的可能。仑伐替尼是一种新型抗癌药物，通过抑制VEGFR1-3等的表达起作用，在中国被广泛用于不可切除或转移性肝细胞癌（HCC）<sup>(10)</sup>。然而，仑伐替尼对GBC的影响尚不清楚。仑伐替尼作为单药治疗，用于不可切除BTC患者的二线治疗，疾病控制率（disease control rate, DCR）为88%，mOS为7.4个月<sup>(11)</sup>。

近年来的研究表明，PD-1单抗能够通过改变免疫系统来增强仑伐替尼的疗效<sup>(12)</sup>，而仑伐替尼则通过减少肿瘤相关巨噬细胞的数量来影响抗肿瘤免疫应答。仑伐替尼与PD-1单抗合用时，可增强干扰素信号通路的激活，从而提高抗肿瘤效果<sup>(13)</sup>。然而，PD-1或PD-L1免疫检查点抑制剂联合仑伐替尼治疗晚期胆囊癌尚无系统的临床试验。

本病例采用PD-1单抗联合仑伐替尼治疗VIb期胆囊癌。患者血清学及影像学检查结果显示，治疗效果明显，患者达到PR，行根治性手术后腹部转移灶消失。IVb期胆囊癌转化治疗的类似成功案例在世界范围内尚未报道。PD-1单抗联合仑伐替尼可能是晚期胆囊癌患者转化治疗的新选择。此外，我们还需要进一步研究抗PD-1单抗联合酪氨酸激酶抑制剂的协同作用机制，需要更多的临床数据来支持这一假设。本例患者的治疗经验表明，转换治疗在局部晚期胆囊癌中是可行的，可以提高R0切除术的成功率。但本研究是基于个体临床实践的病例报告，尚需开展高质量、前瞻性的随机对照试验，进一步证实PD-1单抗联合仑伐替尼治疗晚期GBC的价值。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

参考文献

1. Palucka AK, Coussens LM. The basis of oncoimmunology. *Cell*. 2016;164:1233-1247.
2. Valle JW, Borbath I, Khan SA, *et al*. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016; 27:v28-v37.
3. Høgdall D, O'Rourke CJ, Taranta A, *et al*. Molecular pathogenesis and current therapy in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Dig Dis*. 2016; 34:440-451.
4. Park K, Kim KP, Park S, *et al*. Comparison of gemcitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017;13:13-20.
5. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, *et al*. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:2018-2028.
6. Salmanejad A, Valilou SF, Shabgah AG, *et al*. PD-1/ PD-L1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy. *Cell Physiol*. 2019;234: 16824-16837.
7. Lin JZ, Long JY, Wan XS, *et al*. Classification of gallbladder cancer by assessment of CD8+ TIL and PD-L1 expression. *BMC Cancer*. 2018;18:766.
8. Simone V, Brunetti O, Lupo L, *et al*. Targeting angiogenesis in biliary tract cancers: An open option. *Int J Mol Sci*. 2017;18:418.
9. Xu DQ, Li JW, Jiang FF, *et al*. The effect and mechanism of vascular endothelial growth factor (VEGF) on tumor angiogenesis in gallbladder carcinoma. *Iran J Public Health*. 2019;48:713-721.
10. Kudo M, Finn RS, Qin S, *et al*. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391:1163-1173.
11. Ueno M, Ikeda M, Sasaki T, *et al*. Phase 2 study of lenvatinib monotherapy as second-line treatment in unresectable biliary tract cancer: Primary analysis results. *BMC Cancer*. 2020; 20:1105.
12. Gunda V, Gigliotti B, Ashry T, *et al*. Anti-PD-1/PD-L1 therapy augments lenvatinib's efficacy by favorably altering the immune microenvironment of murine anaplastic thyroid cancer. *Int J Cancer*. 2019;144:2266-2278.
13. Kato Y, Tabata K, Kimura T, *et al*. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates CD8+ T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway. *PLoS One*. 2019;14:e0212513.

----  
引用本文 / Article Citation:

蒲昌盛, 王强, 张克明, 吴田田. PD-1单抗联合仑伐替尼对IVb期胆囊癌转化治疗后行根治性切除手术: 病例报告及文献复习. *医学新视角*. 2024;1(4):208-211. doi:10.5582/npjm.2024.01016

Changsheng Pu, Qiang Wang, Keming Zhang, Tiantian Wu. Radical resection for stage IVb gallbladder cancer after conversion therapy with anti-PD-1 antibodies and lenvatinib: A case report and literature review. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2024;1(4):208-211. doi:10.5582/npjm.2024.01016

# 完全胆道内塑料支架在肝胆外科中的应用和优势 — 日本东京大学内镜中心学习经验体会

宋笑冬<sup>1</sup>, 唐伟<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>广州医科大学附属第二医院, 广东省广州市 510260; <sup>2</sup>日本国立国际医疗研究中心, 日本东京 162-8655; <sup>3</sup>日本东京大学附属医院肝胆胰外科, 日本东京 113-8655

**摘要:** 内镜下胆道内支架植入术广泛应用于各类肝胆外科疾病的诊治。在日本, 学者通过研究认为将胆道支架完全放置在胆道内, 即远端放置在十二指肠Oddi括约肌以上的方式, 能够更好地改善胆道支架堵塞, 支架移位, 胆道感染等并发症。因此东京大学附属医院自主设计研发一种可适应于临床的完全胆道内支架, 并已广泛应用于内镜下胆道内支架植入术治疗中。

**关键词:** 胆道内支架, 胆道支架堵塞, 内镜下胆道支架植入术

## Use and advantages of fully plastic stents in hepatobiliary surgery — Learning experience at the Endoscopy Center of The University of Tokyo

Xiaodong Song<sup>1</sup>, Wei Tang<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China; <sup>2</sup>National Center for Global Health and Medicine, Tokyo 162-8655, Japan; <sup>3</sup>Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo 113-8655, Japan;

**Abstract:** Endoscopic biliary stent placement is widely used to treat many diseases in hepatobiliary surgery. In Japan, researchers have studied such stent placement and concluded that placing the biliary stent entirely within the bile duct, with the distal end above the sphincter of Oddi, can better alleviate complications such as stent occlusion, stent migration, and biliary tract infection. Therefore, the University of Tokyo Hospital has independently designed and developed a biliary stent that is suitable for clinical use, and it is widely used in routine endoscopic biliary stent placement.

**Keywords:** biliary stent, stent occlusion, endoscopic biliary stenting

内镜下胆道内支架植入术广泛应用于肝胆外科。临床上, 针对不可切除胰腺或胆道恶性肿瘤; 肝移植术后的胆道梗阻, 胆道手术后胆道损伤, 或胆道梗阻施行外科手术前进行退黄治疗等, 内镜下胆道内支架植入术均可以在微创的前提下达到疏通胆道, 解除梗阻的要求。

目前, 在我国使用的内镜下胆道内支架均为突出十二指肠乳头外, 远端放置在十二指肠腔内的支架(图1)。尽管塑料支架的外形和规格各不相同, 但它们的远端都被设计为放置在十二指肠腔内。究其原因, 主要是便于内镜医生在下次内镜更换塑料支架中的操作。已有许多报道提及胆道内支架移位后难以取出的情况<sup>(1)</sup>, 这是临床上困扰肝胆外科医生, 和内镜医生的并发症之

一。然而, 这种胆道支架放置方式带来了其他的临床问题。第一, 支架堵塞。支架堵塞被认为最常见的原因是细菌粘附在支架内壁上<sup>(2-6)</sup>。细菌粘附会导致胆汁盐沉积钙化成沉淀物, 堵塞支架内壁。尽管通过尝试各种方法<sup>(7-9)</sup>改变支架的材质和设计希望能够预防支架堵塞, 但此问题仍未能改善。第二, 支架脱落。由于支架突出肠腔, 缺乏固定, 随着食物的消化和肠道的运动, 经常会出现塑料支架脱落的现象。第三, 反流性胆管炎。支架越过十二指肠乳头的放置方式, 使十二指肠乳头括约肌天然的预防肠道细菌反流入胆道的屏障消失。肠道细菌可沿着支架进入胆道, 反复出现胆管炎。

因此, 多个学者提出<sup>(10-12)</sup>将胆道内支架完全放置在胆管内的放置方式, 能够改善支架堵塞, 支架移位, 和反流性胆管炎等临床问题。即把支架远端放在十二指肠乳头括约肌上方(图2)。日本学者将完全胆道内支架放置与传统的支架放置方式进行了对照研究<sup>(10)</sup>。结果显示, 所有用此方法的病例没有发生胆道支架移位。支架通畅率比较中, 完全胆道内支架通畅时间显著延长。(支

收稿日期: 2024-3-22; 修回日期: 2024-7-25

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 宋笑冬/Xiaodong Song, E-mail: ky\_drsong@163.com



图1. 显示胆道内支架远端突出十二指肠腔。



图2. 支架远端放在十二指肠乳头括约肌上方（完全在胆道内）。

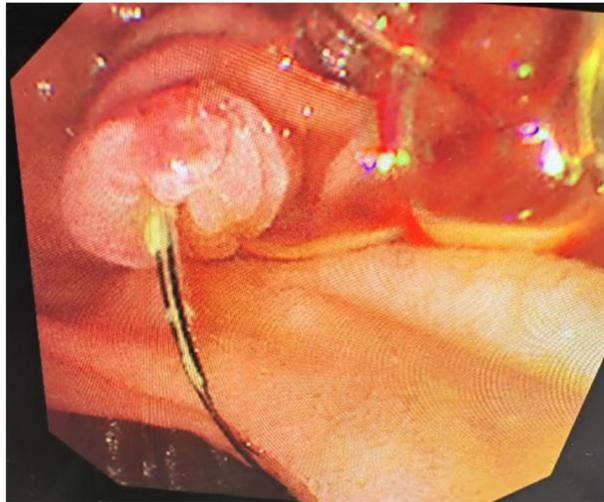
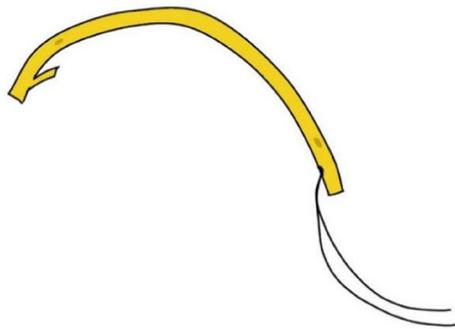


图3. A: 完全胆道内支架外观示意图。B: 十二指肠内镜图所见。



图4. 多个支架同时越过十二指肠乳头。

架堵塞率：完全胆道内支架37.5% vs. 传统胆道内支架93.8%），有显著的统计学差异。后来经过逐步对这种方式的改良，目前，东京大学消化科内镜中心与日本企业GADELIUS合作研发一种更易于更换的胆道塑料支架，已广泛应用于日本肝胆外科，移植科的临床工作中。设计原理，就是支架远端用牵引线固定，该线长度约10cm左右，埋在支架释放前的鞘管内。当操作时支架完全在胆道内释放后，外鞘管脱离，胆道支架留在胆道内，只将牵引线留在十二指肠腔内可见（图3）。即使在胆管内放置多个支架，也只需将线越过十二指肠乳头，留在十二指肠腔。避免了在同样情况下，传统方式为了使支架顺利通过十二指肠乳头，必需先破坏十二指肠乳头括约肌，方能完成多个支架放置（图4）。

目前，这种完全胆道内支架尚未在国内应用，而在日本已经广泛应用于临床。其被认为对于保护十二指肠乳头括约肌功能，保护其生理性预防细菌定植和感染有重要作用。在肝胆外科相关疾病内镜治疗中有良好前景，期待未来可在国内引进该类型支架，在临床中推广应用。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

#### 参考文献

1. Granata A, Curcio G, Ligresti D, *et al.* Single-step retrieval of a proximally migrated biliary stent. *Endoscopy.* 2015;47:E284-E285.
2. Weickert U, Venzke T, Konig J, *et al.* Why do bilioduodenal plastic stents become occluded? A clinical and pathological investigation on 100 consecutive patients. *Endoscopy.* 2001;31:789-790.
3. Leung JW, Liu YL, Chan RCY, *et al.* Early attachment of anaerobic bacteria may play an important role in biliary stent blockage. *Gastrointest Endosc.* 2000;52:725-729.
4. Speer AG, Cotton PB, Rode J, *et al.* Biliary stent blockage with bacterial biofilm. *Ann Intern Med.* 1988;108:546-553.
5. Leung JW, Liu YL, Desta T, *et al.* Is there a synergistic effect between mixed bacterial infection in biofilm formation on biliary stents? *Gastrointest Endosc.* 1998;48:250-257.
6. Maillot N, Aucher P, Robert S, *et al.* Polyethylene stent blockage: A porcine model. *Gastrointest Endosc.* 2000;51:12-18.
7. Sung JY, Chung SCS, Tsui CP, *et al.* Omitting side-holes in biliary stents does not improve drainage of the obstructed biliary system: A prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 1994;40:321-325.
8. Van Berkel AM, Boland C, Redekop WK, *et al.* A prospective randomized trial of Teflon versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Endoscopy.* 1998;30:681-686.
9. Costamagna G, Mutignani M, Rotondano G, *et al.* Hydrophilic hydromer-coated polyurethane stents versus uncoated stents in malignant biliary obstruction: A randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 2005;1:8-11.
10. Naohito U, Kunihiko T, Toru E, *et al.* Estimation of the stent placement above the intact sphincter of Oddi against malignant bile duct obstruction. *J Gastroenterol.* 2005;40:291-296.
11. Geoghegan JG, Branch MS, Costerton JW. Biliary stents occlude earlier if the distal tip is in the duodenum in dogs. *Gastrointest Endosc.* 1991;37:257.
12. Pedersen FM, Lassen AT, Muckadell OBS. Randomized trial of stent placed above and across the sphincter of Oddi in malignant bile duct obstruction. *Gastrointest Endosc.* 1998;48:574-579.

----

#### 引用本文 / Article Citation:

宋笑冬, 唐伟. 完全胆道内塑料支架在肝胆外科中的应用和优势 — 日本东京大学内镜中心学习经验体会. *医学新视角.* 2024;1(4):212-214. doi:10.5582/npjm.2023.02015

Xiaodong Song, Wei Tang. Use and advantages of fully plastic stents in hepatobiliary surgery — Learning experience at the Endoscopy Center of The University of Tokyo. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(4):212-214. doi:10.5582/npjm.2023.02015

# 打造肝癌“全程管理”新模式，助力提高肝癌生存期

师稳再, 吴田田

北京大学国际医院肝胆外科, 中国北京市, 102206

**摘要:** 肝癌是全球第六位常见癌症, 也是全球第三位癌症致死原因, 尤其在中国发病率高。治疗方法多样, 但需避免主观经验性治疗。北京大学国际医院建立肝胆肿瘤多学科综合会诊平台 (MDT), 整合各学科资源, 为患者提供个性化、精准化的全程管理方案。MDT有助于提高肝癌诊疗水平, 降低医疗成本, 减轻患者负担。未来, 北京大学国际医院将继续研究肝癌的诊疗策略, 努力改善肝癌患者的生存状况。

**关键词:** 肝癌, 多学科综合治疗

## "Full process management" for liver cancer to help improve survival

Wenzai Shi, Tiantian Wu

Department of General Surgery, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China

**Abstract:** Liver cancer is the sixth most common cancer worldwide and the third leading cause of cancer-related mortality, with a particularly high incidence in China. There are various treatments, but avoiding subjective empirical treatments is essential. Peking University International Hospital (PKUIH) has established a multidisciplinary treatment (MDT) team for hepatobiliary tumors, integrating resources from different disciplines to offer patients personalized and precise full-process management. The MDT helps improve the level of liver cancer diagnosis and treatment, reduce medical costs, and alleviate the burden of the patient. PKUIH will continue to research liver cancer treatment strategies and strive to improve the survival status of liver cancer patients in the future.

**Keywords:** liver cancer; multidisciplinary treatment (MDT)

### 1. 引言

肝癌是全球第六位常见癌症, 是全球第三位癌症致死原因, 复发率高, 预后差。中国是肝癌发生的第一大国, 其发病率占全球55%, 且多合并乙肝病毒感染和肝硬化, 大多数患者就诊时分期已偏晚, 具有累及全肝和肝外转移倾向的病理特点, 死亡率占全球45%<sup>(1,2)</sup>。肝癌的治疗方法复杂多样。半个世纪以来, 一系列创新理念和方法不断地应用于肝癌治疗过程中, 形成了包括手术、消融治疗、经肝动脉介入治疗、分子靶向治疗、化疗、立体定向放疗、生物治疗等多元化治疗格局<sup>(3)</sup>。

复杂难治的肝癌患者初次来到医院, 常常为不知道该怎么“先”看哪科而“为难”, 导致在临床实践中会有很多管理不佳的案例。以前, 单一专科的医生面对肝癌时常常是“单打独斗”, 遇到本科室无法处理的问题时, 再去邀请相关科室专家会诊。后来, 一些志同道合的同行相互协

助, 自发地围绕某个疑难问题展开讨论, 共同解决患者难题, 逐渐形成了多学科诊疗模式, 也就是MDT<sup>(4)</sup>。这样可以避免在患者治疗过程中主观经验性的进行治疗选择, 导致后面的路越走越窄, 无法给患者带来好的生存获益。

### 2. 北京大学国际医院经验

2022年10月10日, 北京大学国际医院与中国医学科学院肿瘤医院、北京清华长庚医院、中国医学科学院北京协和医院及北京大学肿瘤医院共5家北京市医疗单位, 获选首批国家癌症中心肝癌规范诊疗质量控制试点单位<sup>(5)</sup>。根据相关建设要求, 为更好的规范诊疗, 制定个体化、精准化的全程管理方案, 在北京大学国际医院以梁军教授为项目负责人和学科带头人的主导下, 整合北京大学国际医院相关学科平台的核心资源建立了肝胆肿瘤多学科综合会诊平台 (MDT), 包括肿瘤内科、肝胆外科、介入血管外科、肝病科、放疗科、放射科及病理科等肝癌诊疗相关科室, 为患者打造肝癌“全程管理”诊疗模式。尤其对于部分复杂难治的肝癌患者, 以MDT探索符合患者“个性化私人定制”的治疗模式, 从而最终让患者受益。

收稿日期: 2024-7-10; 修回日期: 2024-8-17

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 吴田田/Tiantian Wu, E-mail: wutiantian@pkuih.edu.cn

采用多学科联合诊疗可打破专业偏见和技术壁垒,推动多学科间的交流与合作,促进肝癌诊疗技术和经验的全面融合,在达到良好治疗效果的同时,将医疗资源的浪费降至最低,避免单一治疗、重复治疗、过度治疗等问题,降低医疗成本、减轻病人经济负担,为患者制定合适的个体化治疗方案,全面提高肝癌治疗的水平。患者在初始治疗时,MDT团队做出整体、全面的规划,随后按照指南开展规范化治疗,并在每一个关键的时间节点进行最佳的管理安排,通过医疗团队的随访观察,不定期地进行远期校正,以达到最佳的治疗效果<sup>(4)</sup>。

同时,北京大学国际医院也在门诊系统启用了肝胆肿瘤多学科综合会诊平台,目前该诊疗模式已接诊数十例复杂肝癌患者,经过门诊多学科综合会诊平台的全面评估,这些患者精准分流入肝胆外科、肿瘤内科、放疗科、介入科等肝癌诊疗相关科室,避免患者门诊就医的盲目性和重复性,极大提高了肝癌疾病的诊疗效率。

### 3. 总结与展望

北京大学国际医院肝癌MDT诊疗团队结合既往多年的临床工作经验,参照国内外权威肝癌诊疗指南的框架思路,积极进行肝癌合并门静脉癌栓的临床研究,特别是自2021年开始对Vp3、Vp4型门静脉癌栓这一肝癌领域的超难病种发起挑战,首先通过手术切除原发肝癌并进行门静脉切除重建取出癌栓来达到临床根治,进一步联合多学科肿瘤治疗团队,为患者进行科学序贯的术后辅助抗肿瘤治疗,使本已面临绝境的晚期肝癌患者达到长时间的无瘤生存,进而获得长时间的生存获益<sup>(6)</sup>。

未来,北京大学国际医院还将重点研究复发性肝癌的诊疗策略,已经通过科研课题立项来有序推进该研究工作的进展。相信在北京大学国际医院肝癌MDT诊疗团队的积极努力下,肝癌患者的生存状况将获得有效的改善提

升,为肝癌诊疗领域的发展贡献力量。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢:无。

作者贡献声明:无。

### 参考文献

1. Kaya E, Daniel Mazzolini G, Yilmaz Y, *et al.* Prevention of hepatocellular carcinoma and monitoring of high-risk patients. *Hepato Forum.* 2022;3:33-38.
2. 赫捷,陈万青,沈洪兵,等.中国人群肝癌筛查指南(2022,北京). *临床肝胆病杂志.* 2022;38:1739-1758+1954-1967.
3. Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, *et al.* Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2022;400:1345-1362.
4. 中华人民共和国国家卫生健康委员会.原发性肝癌诊疗指南(2024年版). *临床肝胆病杂志.* 2024;40:893-918.
5. 国家癌症中心关于印发第一批肝癌规范诊疗质量控制试点单位名单及有关工作要求的通知,2022年9月20日. <http://117.133.40.88:3927/#/workTrend/detail?id=358> (accessed August 2, 2021)
6. 师稳再,吴田田,索晓鹏,等.肝癌肝内转移合并VP4型门静脉癌栓治疗后长期无瘤生存一例报告及文献复习. *医学新视角.* 2024;1:110-112.

----  
引用本文 / Article Citation:

师稳再,吴田田. 打造肝癌“全程管理”新模式,助力提高肝癌生存期. *医学新视角.* 2024;1(4):215-216. doi:10.5582/npjm.2024.01025

Wenzai Shi, Tiantian Wu. "Full process management" for liver cancer to help improve survival . *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(4):215-216. doi:10.5582/npjm.2024.01025



# 医学新视角

The New Perspectives Journal of Medicine

## 投稿须知

### 1. 期刊简介

《医学新视角》杂志(Print ISSN: 2759-1379 Online ISSN: 2759-1387)是赤门论坛(AKAMON FOURUM)推进的,公开发行的综合性医学学术刊物。本刊是International Research and Cooperation Association for Bio & Socio-Sciences Advancement (IRCA-BSSA) Group的系列同行评审期刊之一,由International Advancement Center for Medicine & Health Research Co., Ltd. (IACMHR Co., Ltd.)出版,并得到了IRCA-BSSA的支持。本刊聚焦医学科技前沿、临床诊疗及基础研究转化的发展趋势,从述评、专家论坛、专题笔谈、标准与规范、新技术新方法、医药卫生策略探讨、经验交流、疑难病例析评等角度呈现国内外学术最新动态,以实现科学信息的及时共享。文章类型包括述评、原著、简报、综述、政策论坛、病例报道、通信、评论、读者来信、及新闻报道。本刊为双月刊,同时出版电子版与纸质版本。

### 2. 文章类型

(1) 述评(Editorial):是该专业领域内导向性较强的文章,一般由编辑部约请该领域内知名专家撰写。应对某一领域的研究现状和未来发展方向进行归纳和评价,其观点应反映学术界主流趋势。撰写时可对某一领域内一个具体问题,结合已有的研究结果,介绍作者的经验,表明作者的观点,并有相应的证据支持。

(2) 原著(Original Article):记录完整、新颖,并对整个领域具有重要意义。原著文章应分为以下部分:标题、摘要、引言、材料和方法、结果、讨论、致谢、参考文献。文章的长度不应超过5000字(不包括参考文献)。补充数据是允许的,但仅限于对正文中所述研究的一般理解不重要的信息,如未更改的印迹和源数据以及其他文件类型。

(3) 简报(Brief Report):明确记录实验结果或临床观察信息的简要报告将考虑在此类别中发表,但不用于发表不完整或初步的研究结果。速报文章应分为以下部分:标题、摘要、引言、材料和方法、结果和讨论、致谢、参考文献。文章的长度不应超过3000字(不包括参考文献),可以引用30篇以内的参考文献,可以包含4个以内的图和/或表。补充数据是被允许的。

(4) 综述(含Review、Meta分析、系统综述):综述是对某一领域内某一问题的研究现状,可结合作者的研究结果和观点,进行客观归纳和陈述。应选择目前研究进展较快的主题。应尽量选择5年以内的文献进行综述。Meta分析需严格选择符合要求的文献(临床随机对照研究)进行分析,有严格的选择与剔除标准,主题选择得当,方法科学严谨。检索数据库遴选全面、具有代表性,文献来源期刊也要进行适当遴选。系统综述是针对某一领域的具体问题(采用国际通用PICO格式方法明确研究问题,即患者patient,干预措施intervention,对照措施comparison和结局指标outcome),全面检索当前可得的最佳研究证据,并对纳入研究进行质量评价的一种合成研究(根据情况可对数据进行Meta分析合并,也可仅作描述)的方法。可参照PRISMA报告规范进行撰写。

通常情况下,综述类文章的长度不应超过8000字(不包括参考文献),可以引用100篇以内的参考文献,可以包含10个以内的图和/或表。也可接受小型综述(Mini-Review),文章长度不应超过4000字(不包括参考文献),可以引用50篇以内的参考文献,可以包含5个以内的图和/或表。

(5) 政策论坛(Policy Forum):政策论坛文章讨论生命科学相关领域的研究和政策问题,如公共卫生、医疗保健系统和社会科学,并可讨论地区、国家和国际层面医学领域相关的政策问题。文章的长度不应超过3000字(不包括参考文献),可以引用30篇以内的参考文献,可以包含5个以内的图和/或表。

(6) 病例报道(Case Report):病例报告应选择诊治过程有特殊之处,能够为临床诊治同类病例提供启示的病例;避免进行特殊/罕见病例的简单累积。病例资料应详尽,包括主诉、现病史、既往史、体格、实验室检查、影像学检查、诊断、治疗方式、病理学检查、预后等。尤其是对诊断、治疗有重要参考意义的检查结果,需重点描述。有创新的治疗手段也应详述。讨论部分应结合病例的诊治特点进行简要点评,避免进行文献综

述。文章的长度不应超过3000字(不包括参考文献),可以引用30篇以内的参考文献,可以包含5个以内的图和/或表。

(7) 通信(Communication),是简短而及时的文章,重点介绍医学科技前沿、临床诊疗、或基础研究转化中最重要的新研究结果,或分享作者的临床实践经验与研究成果凝练。文章的长度不应超过2000字(不包括参考文献),可以引用20篇以内的参考文献,可以包含2个以内的图和/或表。

(8) 评论(Comment),是简短的、特定约稿或自由投稿的观点文章,讨论了一个涉及医学科技前沿、临床诊疗、或基础研究转化发展趋势的至关重要的问题。文章的长度不应超过1500字(不包括参考文献),可以引用10篇以内的参考文献,可以包含1个图和/或表。

(9) 读者来信(Letter):读者来信应针对杂志已刊发的近期内容或杂志工作,简要阐述自己的观点。文章的长度不应超过1000字(不包括参考文献),可以引用10篇以内的参考文献,可以包含1个图和/或表。

(10) 新闻报道(News):新闻应报道世界各地健康科学和医学研究的最新事件,需具备时间、地点、人物、事件的起因、经过、结果六要素。消息类长度不应超过800字。

### 3. 撰稿要求

(1) 题名:力求简明、醒目,反映出文章的主题。除公用专有名词外,尽量不用外文缩略语。中文题名一般以25个汉字以内为宜,题名中的数字尽量用阿拉伯数字,但要避免以数字开头。请同时提供中英文题目。

(2) 作者署名:所有作者应在投稿时对署名及顺序无异议。请提供所有作者的中、英文姓名。姓名写在题目下,作者右上角码数字编号与单位前冠上编号对应,在编排过程中不应再作更改。集体署名的文章必须明确通信作者,通信作者信息列于论文题名下,包括其通信地址、电话和邮箱。

(3) 摘要:所有论著类论文(原著、速报、综述、政策论坛)均需附350字以内结构性中、英文摘要,摘要必须包括目的、方法、结果(应给出主要数据)及结论四个部分,各部分冠以相应的标题。除此之外的其他所有论文也均需提供简要的提示性中、英文摘要(非结构性,250字以内)。

(4) 关键词:所有文章需标引3~8个中、英文关键词。请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版Index Medicus中医学主题词表(MeSH)内所列的词。必要时,可采用习用的自由词并排列于最后。

(5) 研究设计:应明确描述研究设计的名称和主要做法。调查设计应阐明是前瞻性、回顾性还是横断面调查研究;实验设计应交代具体的设计类型;临床试验设计应交代属于几期、采用何种盲法、受试对象的纳入和剔除标准等。

(6) 统计学方法:应写明所用统计分析方法的具体名称(如成组设计资料的t检验、两因素析因设计资料的方差分析等)。统计量(如: $t=3.45$ ,  $\chi^2=4.68$ ,  $F=6.79$ 等)和P值应给出具体值,P值精确到小数点后3位,统计量精确到小数点后2位;P小于0.000时若取有效位数到小数点后3位应写 $P<0.001$ 而不写 $P=0.000$ 。涉及多组中两两比较时,应说明比较方法,具体检验值可不提供。当涉及总体参数估计(如总体均数、总体率、RR值、OR值、HR值等)时,在给出显著性检验结果的同时,给出95%置信区间,原则上,P值不能代替置信区间。对于服从偏态分布的定量资料,应采用M(Q1, Q3)方式表达。对于定量资料和定性资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计分析方法,前者不应盲目套用t检验和单因素方差分析,后者不应盲目套用 $\chi^2$ 检验。要避免用直线回归方程描述有明显曲线变化趋势的资料。不宜用相关分析说明两种检测方法之间吻合程度的高低。对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系作出全面、合理的解释。使用相对数时,分母不宜小于20;要注意区分百分率与百分比。统计学符号按GB/T3358.1-2009《统计学词汇及符号》的有关规定书写,一律用斜体。

(7) 医学名词:尽量选用最新版《医学主题词表(MeSH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。药物名称应采用最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)中的名称,均采用国际非专利药名,不用商品名。

(8) 图表:每幅图、表应有简明的题目。要合理安排表的纵、横标目,并将数据的含义表达清楚;表内数据要求同一指标保留的小数位数相同,



一般比可准确测量的精度多一位。图不宜过大，最大宽度半栏图不超过7.5 cm，通栏图不超过17.0 cm，高与宽的比例应掌握在5:7左右。图的类型应与资料性质匹配，并使数轴上刻度值的标法符合数学原则。照片图要求有良好的清晰度和对比度。若刊用人像，应征得本人的书面同意，或遮盖其能被辨认出系何人的部分。大体标本照片在图内应有尺度标记。病理照片要求注明染色方法和放大倍数。

(9) 缩略语：题名一般不用缩略语。在摘要及正文中首次出现缩略语时应给出其中文全称。缩略语应尽量少用，以免影响文章的可读性。

(10) 致谢：置于正文后、参考文献前。用于对参与部分工作、提供技术性帮助、提供工作方便、给予指导但尚达不到作者资格者，以及提供资助的团体或个人表示感谢。文字力求简练，评价得当，并应征得被致谢者同意。

(11) 贡献声明：原创性论著须在参考文献前注明作者贡献，写明每位作者对研究的计划、实施和报告做了哪些具体工作。如：直接参与（酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据），文章撰写（起草文章、对文章的知识性内容作批评性审阅），工作支持（统计分析、获取研究经费、行政、技术或材料支持、指导、支持性贡献），其他。

(12) 参考文献：参考文献应按照其在文本中出现的顺序进行编号。不建议引用参考列表中未发表的结果、个人通信、会议摘要和论文。在参考列表中，如果有3名或更少的作者，请引用所有作者的姓名；如果有3名以上的作者，请列出前三位，然后是等。期刊名称应以PubMed中使用的样式缩写，中文期刊请写明全名。作者对参考文献的准确性负责。

举例：

Example 1 (中文参考文献):

国家卫生健康委员会办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版). 中华外科杂志. 2022; 60:273-309.

Example 2 (英文参考文献):

Darby S, Hill D, Auvinen A, *et al.* Radon in homes and risk of lung cancer: Collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*. 2005; 330:223.

Example 3 (Sample book reference):

Shalev AY. Post-traumatic stress disorder: Diagnosis, history and life course. In: Post-traumatic Stress Disorder, Diagnosis, Management and Treatment (Nutt DJ, Davidson JR, Zohar J, eds.). Martin Dunitz, London, UK, 2000; pp. 1-15.

Example 4 (Sample web page reference):

World Health Organization. The World Health Report 2008 – primary health care: Now more than ever. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43949> (accessed September 23, 2021).

#### 4. 在线投稿

来稿一律实行网上投稿，请登录本刊官网 (<https://npjjournal.com>)，点击“在线投稿”进行投稿。在线投稿成功后，作者将立即收到系统的自动回复邮件告知投稿编号。如果您因任何原因无法在线提交文件，请发送电子邮件至与编辑部联系。

#### 5. 编辑政策

(1) 本刊的出版遵循国际医学期刊编辑委员会 (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) 发布的《学术研究实施与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》 (<https://icmje.org/recommendations>)，及出版道德委员会(COPE, <https://publicationethics.org/resources/guidelines-new-principles-transparency-and-best-practice-scholarly-publishing>)、开放存取期刊目录(DOAJ, <https://doaj.org/apply/transparency>)、(OASPA, <https://oaspa.org/principles-of-transparency-and-best-practice-in-scholarly-publishing-4>)、和世界医学编辑协会 (WAME, <https://wame.org/principles-of-transparency-and-best-practice-in-scholarly-publishing>)发布的《学术出版的透明性原则和最佳实践》。

(2) 研究的伦理审批和知情同意：当报告以人为研究对象或者涉及动物的研究数据时，须经过机构审查委员会或伦理委员会的正式审查和批准，或正式审查和豁免，并应在“方法”部分进行说明。当稿件包含任何病例

细节、个人信息和/或患者或其他个人的图像时，作者必须获得适当的书面同意、许可和发布，并遵守所有有关隐私和/或个人信息安全的适用法律和法规。请在稿件的“方法”部分清楚地描述相关信息。作者还应说明研究符合《赫尔辛基宣言》(2013年修订, <https://wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki>)的规定。在报告动物实验时，作者应说明是否遵守了机构和国家的实验动物护理和使用指南。

(3) 报告临床试验：ICMJE (<https://icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html>) 将临床试验定义为任何前瞻性地将一个或一群人分配到一个干预组（无论是否同时设有对照组或对照组），以研究与健康相关的干预措施与健康结果之间关系的研究项目。在首次招募患者时或之前在公共试验登记处登记临床试验是考虑在本刊上发表文章的条件之一，试验登记号将公布在摘要末尾。注册表必须独立于营利性利益，并向公众开放。试验报告必须符合 CONSORT 2010 指南 (<https://consort-statement.org/consort-2010>)。报道随机试验结果的文章必须包含 CONSORT 流程图，显示患者在整个试验过程中的进展情况。

(4) 利益冲突：所有作者都必须披露任何实际或潜在的利益冲突，包括经济利益或与其他人或组织的关系，这些利益或关系可能会引起对所报告工作的偏见。如果每位作者不存在利益冲突，请注明“无利益冲突需要披露”。

(5) 投稿声明：在考虑向本刊投稿时，作者应确认：1) 本稿件中没有任何部分目前正在考虑在其他地方发表；2) 本稿件的全部或部分与其他地方已发表、已接受或正在审阅的稿件内容不相同，但摘要、致编辑的信、已发表的演讲或学术论文的部分内容除外；3) 已获得作者所在单位或机构的发表授权；4) 所有投稿作者均同意提交本稿件。

本刊为具有国际领先水平的创新性科研成果开辟“快速通道”。凡要求“快速通道”发表的论文，应提供关于论文创新性的说明（并附加两份不同单位的专家审议单）和查新报告。符合标准可快速审核，随时刊用。

(6) 同行评审：本刊采用单盲同行评审，即审稿人知道作者姓名，但作者不知道谁审阅了他们的稿件。所有文章均根据学术内容进行客观评估。研究文章的外部同行评审至少由两名审稿人进行，有时会征求更多审稿人的意见。同行评审人员是根据他们的专业知识以及提供高质量、建设性和公正评审的能力来选择的。对于研究性稿件，编辑可能还会征求统计审稿人的意见。每位审稿人都应遵循 COPE 指南 ([https://publicationethics.org/files/cope-ethical-guidelines-peer-reviewers-v2\\_0.pdf](https://publicationethics.org/files/cope-ethical-guidelines-peer-reviewers-v2_0.pdf))，以及时、透明和合乎道德的方式对稿件进行评估。在做出最终决定之前，我们要求作者进行充分的修改（必要时进行第二轮同行评审）。是否考虑发表取决于文章的原创性、新颖性、科学合理性以及分析的适当性。

(7) 版权与再利用：在稿件被《医学新视角》杂志接受发表之前，作者将被要求签署一份版权转让协议，该协议承认期刊和作者在版权保护方面的共同利益。我们承认有些作者（如某些国家的政府雇员）无法转让版权。编辑部将通过电子邮件向作者发送《期刊出版协议》(JPA) 表格，通讯作者代表全体作者签名的表格须通过邮件反馈至编辑部；在收到作者签署的版权协议书之前，稿件不会进入下一步出版程序。此外，如稿件内容涉及或摘录其他版权作品，作者必须获得版权所有者的书面许可，并在文章中注明出处。来稿一律文责自负。根据《著作权法》，本刊对决定刊用的文稿可作文字修改、删节，凡有涉及原意的修改，则提请作者考虑。

(8) 基金资助：稿件所涉及的课题若取得各项目基金资助，须用中英双语标注于致谢的“基金资助”部分，如：基金资助：国家自然科学基金(12345678)，Fund program: National Natural Science Foundation of China (12345678)。

(9) 本刊所刊登稿件暂不收取稿件处理费、版面费等。

(2024年2月)

《医学新视角》杂志

Editorial and Head Office  
Pearl City Koishikawa 603  
2-4-5 Kasuga, Bunkyo-ku  
Tokyo 112-0003, Japan  
E-mail: office@npjjournal.com





Print ISSN: 2759-1379 Online ISSN: 2759-1387

# 医学新视角

The New Perspectives Journal of Medicine

Volume 1, Number 1  
February, 2024



[www.njpmjournal.com](http://www.njpmjournal.com)