

25-二羟基维生素D的生成减少可能通过破坏核DNA聚合酶和蛋白激酶的调控,刺激免疫细胞的活化^[42]。这种干扰可能影响FOXP3基因和调节性T细胞的激活^[43]、细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)和白细胞介素(IL)-10的分泌、通过类Toll样受体的炎症反应调控,以及谷胱甘肽的合成和转化,以及氧化应激水平^[32-43-46]。需要更多的研究来揭示免疫细胞增殖背后的过程,以及它们是促进还是阻碍肝硬化的发展。与此相关的是,Eliades等人提出了维生素D缺乏可能促进肝纤维化的途径,包括肝星状细胞的激活、基质金属蛋白酶功能的抑制以及胶原堆积的增强^[47]。

在慢性肝损伤背景下,炎症、免疫反应和纤维化反应的不足调节是维生素D缺乏、治疗效果不佳和肝硬化发生之间的共同联系^[32, 47]。向肝衰竭的进展可能会妨碍肝脏中维生素D3的转化,从而导致肝移植的需要或肝相关死亡的发生。这一概念表明,维生素D的缺失可能同时作为诊断指标和致病因子,分别指示肝衰竭的开始和扰乱平衡。这些结果强调了未来临床研究的必要性,以评估维生素D补充作为治疗的有效性。进一步的研究需要确定维生素D补充对改善UDCA反应的潜在益处。肝硬化的原因复杂多样,单个患者中存在多种诱因可能加速肝硬化的进展。此外,肝硬化的根本原因还可能影响其他疾病的出现,例如在NAFLD患者中代谢综合症的发生率更高^[31]。导致肝硬化的因素包括病毒感染、酒精摄入、代谢异常、免疫系统功能障碍和药物使用^[31]。在仔细审查了最近肝硬化文献和相关研究后,我们确定了许多临床重要的因素,包括慢性乙型肝炎(CHB)、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、原发性硬化性胆管炎(PSC)和维生素A^[31]。随后,进行了多变量孟德尔分析,将维生素D与这些因素结合,显示维生素D对肝硬化的发展可能有独立的影响(OR: 0.39, 95% CI: 0.16~0.94, $P=0.035$)。

目前,缺乏一致的证据支持微量营养素对肝硬化的保护或有害作用,也缺乏随机化的MR分析来探讨维生素D与肝硬化发生之间的关联。这强调了我们在这一领域研究的独创性。尽管大多数微量营养素尚未证明与肝硬化之间存在直接联系,但我们正在进行的MR研究以其更大的样本量和可靠的工具,提供了强有力的证据,支持基因预测的循环维生素D水平与肝硬化易感性之间的直接联系(OR: 0.53, 95% CI: 0.37~0.76, $P<0.001$)。MR-Egger回归截距在水平多重性检验中没有表现出多重性迹象($P=0.178$)。SNP效应估计的异质性检验显示维生素D没有多样性($P=0.799$)。

我们的研究展示了多个优势。这是首个大规模的

MR分析,系统评估循环微量营养素或维生素D水平与肝硬化发生之间的因果关系,利用覆盖超过9,851,867个SNP和460,351名参与者的全基因组关联研究数据,成为该领域最全面的研究。此外,我们的MR分析在MR假设未被破坏的情况下进行,这通过MR-Egger及其他方法得到了确认。我们进行了关注可能混杂因子的MVMR分析,从而最小化这些因素导致。

作者贡献:

所有作者对所报告的工作做出了重要贡献,并同意对工作的所有方面负责。林俊龙、陈嘉林和李智超进行了实验并准备了初稿。华赟鹏、林俊龙和钱柏锋设计了实验,并负责后续论文的修订。华赟鹏在研究过程中或在手稿写作期间提供了关键反馈。所有作者均对最终版本进行了批准,并就期刊发表达成一致。

感谢:

我们要感谢FinnGen研究的参与者和研究人员。

利益冲突声明:

林俊龙、陈嘉林、李智超、钱柏锋和华赟鹏声明他们没有利益冲突。

参考文献:

- [1] Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol.* 2021; 56(7): 593-619. doi: 10.1007/s00535-021-01788-x
- [2] Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, et al. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019; 70(1):151-171. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
- [3] Fabrellas N, Kunzler-Heule P, Olofson A, et al. Nursing care for patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2023; 79(1):218-225. doi: 10.1016/j.jhep.2023.01.029
- [4] Nahon P, Bamba-Funck J, Layese R, et al. Integrating genetic variants into clinical models for hepatocellular carcinoma risk stratification in cirrhosis. *J Hepatol.* 2023; 78(3): 584-595. doi: 10.1016/j.jhep.2022.11.003
- [5] Gernand AD, Schulze KJ, Stewart CP, et al. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12(5): 274-89. doi: 10.1038/nrendo.2016.37
- [6] Pop TL, Sirbe C, Benta G, et al. The Role of Vitamin D and Vitamin D Binding Protein in Chronic Liver Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18). doi: 10.3390/ijms231810705
- [7] O'Sullivan M. Symposium on 'The challenge of translating nutrition research into public health nutrition'. Session 3: Joint Nutrition Society and Irish Nutrition and Dietetic Institute Symposium on 'Nutrition and autoimmune disease'. *Nutrition in Crohn's disease. Proc Nutr Soc.* 2009; 68(2): 127-34. doi: 10.1017/S0029665109001025
- [8] Nguyen GC, Munsell M, Harris ML. Nationwide prevalence and prognostic significance of clinically diagnosable protein-calorie

- malnutrition in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(8): 1105-11. doi: 10.1002/ibd.20429
- [9] Weissshof R, Chermesh I. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015; 18(6): 576-81. doi: 10.1097/MCO.0000000000000226
- [10] Magee PJ, McCann MT. Micronutrient deficiencies: current issues. *Proc Nutr Soc.* 2019;78(2):147-149. doi: 10.1017/S0029665118002677
- [11] Guideline: Vitamin A Supplementation in Infants and Children 6-59 Months of Age. 2011. Bookshelf ID: NBK185172
- [12] Shergill R, Syed W, Rizvi SA, et al. Nutritional support in chronic liver disease and cirrhotics. *World J Hepatol.* 2018; 10(10): 685-694. doi: 10.4254/wjh.v10.i10.685
- [13] Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, et al. [ESPEN Practical Guideline: clinical nutrition in liver disease]. *Nutr Hosp.* 2022; 39(2):434-472. doi: 10.20960/nh.03856
- [14] Jamiol-Milc D, Gudan A, Kazmierczak- Siedlecka K, et al. Nutritional Support for Liver Diseases. *Nutrients.* 2023; 15(16). doi: 10.3390/nu15163640
- [15] Keane JT, Elangovan H, Stokes RA, et al. Vitamin D and the Liver- Correlation or Cause? *Nutrients.* 2018; 10(4). doi: 10.3390/nu10040496
- [16] Elangovan H, Chahal S, Gunton JE. Vitamin D in liver disease: Current evidence and potential directions. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017; 1863(4):907-916. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.01.001
- [17] Davey SG, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies. *Hum Mol Genet.* 2014; 23(R1): R89-98. doi: 10.1093/hmg/ddu328
- [18] Verduijn M, Siegerink B, Jager KJ, et al. Mendelian randomization: use of genetics to enable causal inference in observational studies. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(5): 1394-8. doi: 10.1093/ndt/gfq098
- [19] Sanderson E. Multivariable Mendelian Randomization and Mediation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2021; 11(2). doi: 10.1101/cshperspect.a038984
- [20] Ference BA, Holmes MV, Smith GD. Using Mendelian Randomization to Improve the Design of Randomized Trials. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2021; 11(7). doi: 10.1101/cshperspect.a040980
- [21] Sekula P, Del GMF, Pattaro C, et al. Mendelian Randomization as an Approach to Assess Causality Using Observational Data. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27(11): 3253-3265. doi: 10.1681/ASN.2016010098
- [22] Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol.* 2018; 69(4): 896-904. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.036
- [23] Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA.* 2020; 323(12): 1175-1183. doi: 10.1001/jama.2020.2298
- [24] Vancells LP, Vinas EE, Sacanella ME. Overview of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and the Role of Sugary Food Consumption and Other Dietary Components in Its Development. *Nutrients.* 2021;13(5). doi: 10.3390/nu13051442
- [25] Davies NM, Holmes MV, Davey SG. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians. *BMJ.* 2018; 362: k601. doi: 10.1136/bmj.k601
- [26] Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf B, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomisation (STROBE-MR): explanation and elaboration. *BMJ.* 2021; 375: n2233. doi: 10.1136/bmj.n2233
- [27] Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg.* 2012; 10(1): 28-55. doi: 10.1136/bmj.c869
- [28] Yu Y, Tong K, Hu G et al. Love-hate relationship between hepatitis B virus and type 2 diabetes: a Mendelian randomization study. *Front Microbiol.* 2024; 15:1378311. doi: 10.3389/fmicb.2024.1378311
- [29] Brion MJ, Shakhbuzov K, Visscher PM. Calculating statistical power in Mendelian randomization studies. *Int J Epidemiol.* 2013; 42(5):1497-501. doi: 10.1093/ije/dyt179
- [30] Auton A, Brooks LD, Durbin RM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature.* 2015 ;526(7571): 68-74. doi: 10.1038/nature15393
- [31] Gines P, Krag A, Abraldes JG, et al. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2021; 398(10308): 1359-1376. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X
- [32] Ebadi M, Ip S, Lytvyak E, et al. Vitamin D Is Associated with Clinical Outcomes in Patients with Primary Biliary Cholangitis. *Nutrients.* 2022; 14(4). doi: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X
- [33] Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016; 96(1): 365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015
- [34] Agmon-Levin N, Kopilov R, Selmi C, et al. Vitamin D in primary biliary cirrhosis, a plausible marker of advanced disease. *Immunol Res.* 2015; 61(1-2): 141-6. doi: 10.1007/s12026-014-8594-0
- [35] Sun S, Xu M, Zhuang P, et al. Effect and mechanism of vitamin D activation disorder on liver fibrosis in biliary atresia. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 19883. doi: 10.1038/s41598-021-99158-3
- [36] Iruzubieta P, Teran A, Crespo J, et al. Vitamin D deficiency in chronic liver disease. *World J Hepatol.* 2014; 6(12):901-15. doi: 10.4254/wjh.v6.i12.901
- [37] Lim LY, Chalasani N. Vitamin d deficiency in patients with chronic liver disease and cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012;14(1):67-73. doi: 10.1007/s11894-011-0231-7
- [38] Stokes CS, Volmer DA, Grunhage F, et al. Vitamin D in chronic liver disease. *Liver Int.* 2013; 33(3): 338-52. doi: 10.1111/liv.12106
- [39] Xu H, Wu Z, Feng F, et al. Low vitamin D concentrations and BMI are causal factors for primary biliary cholangitis: A mendelian randomization study. *Front Immunol.* 2022; 13: 1055953. doi: 10.3389/fimmu.2022.1055953
- [40] Kempinska-Podhorodecka A, Milkiewicz M, Wasik U, et al. Decreased Expression of Vitamin D Receptor Affects an Immune Response in Primary Biliary Cholangitis via the VDR-miRNA155-SOCS1 Pathway. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(2). doi: 10.3390/ijms18020289

- [41] Udomsinprasert W, Jittikoon J. Vitamin D and liver fibrosis: Molecular mechanisms and clinical studies. *Biomed Pharmacother.* 2019; 109:1351-1360. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.140
- [42] Artaza JN, Sirad F, Ferrini MG, et al. 1,25(OH)₂vitamin D₃ inhibits cell proliferation by promoting cell cycle arrest without inducing apoptosis and modifies cell morphology of mesenchymal multipotent cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010; 119(1-2): 73-83. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.01.001
- [43] Kang SW, Kim SH, Lee N, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ promotes FOXP3 expression via binding to vitamin D response elements in its conserved noncoding sequence region. *J Immunol.* 2012; 188(11): 5276-82. doi: 10.4049/jimmunol.1101211
- [44] Jeffery LE, Burke F, Mura M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol.* 2009; 183(9): 5458-67. doi: 10.4049/jimmunol.0803217
- [45] Dickie LJ, Church LD, Coulthard LR, et al. Vitamin D₃ down-regulates intracellular Toll-like receptor 9 expression and Toll-like receptor 9-induced IL-6 production in human monocytes. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49(8): 1466-71. doi: 10.1093/rheumatology/keq124
- [46] Jain SK, Micinski D. Vitamin D upregulates glutamate cysteine ligase and glutathione reductase, and GSH formation, and decreases ROS and MCP-1 and IL-8 secretion in high-glucose exposed U937 monocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013; 437(1):7-11. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.06.004
- [47] Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, et al. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38(3): 246-54. doi: 10.1111/apt.12377 .

术前抗乙肝病毒治疗对肝细胞癌合并微血管癌栓患者预后价值的研究以及生存预测模型的建立

张磊¹, 杨嘉睿¹, 夏龙², 陈浩琦², 谌小龙², 钱相君¹, 李宇轩³, 杨佳伟³, 胡雪乔³, 彭文广¹, 潘卫东¹

¹中山大学附属第六医院胰腺肝胆外科, 广州 510655; ²中山大学附属第三医院肝脏外科, 广州 510630; ³中山大学附属第三医院肝胆外科, 广州 510630

摘要:目的 肝癌合并微血管癌栓的患者预后差, 术前抗病毒治疗对肝癌合并微血管癌栓患者术后预后的影响尚不明确。本研究以合并微血管癌栓的肝癌患者为研究对象, 探究术前抗病毒治疗对这类患者的预后影响, 并建立这类患者肝癌根治性切除术后预后预测模型。方法 本研究收集了153名2013年1月至2015年12月在中山大学附属第三医院接受了根治性切除术的合并微血管癌栓的肝癌患者的临床病理资料以及生存资料。使用Kaplan-Meier法计算生存曲线, 并采用Log-rank检验进行比较术前抗病毒与未抗病毒治疗患者的预后, 使用单因素、多因素Cox比例风险回归模型筛选预测因子, 使用R软件制作预测列线图, 使用区分度和校准度评价建立的预测模型。结果 术前抗病毒治疗可明显改善总体生存与复发情况(HR:0.478, 95% CI:0.133~0.718, $P<0.001$)。根据多因素回归分析结果, 术前抗病毒治疗、甲胎蛋白、肿瘤大小是总体生存的重要预后因素, 3年生存预测模型的AUC值为0.749(95% CI:0.712~0.782), 5年生存预测模型的AUC值为0.755(95% CI:0.724~0.793), 校准度好。结论 术前抗乙肝病毒治疗可明显改善合并微血管癌栓的肝癌患者根治性切除术的预后。将术前抗乙肝病毒治疗、血清甲胎蛋白含量和肿瘤直径作为预测因素, 建立3年和5年的生存率预测模型, 以及中位生存时间的预测模型, 可为临床工作提高参考, 使患者获益。

关键词:肝细胞癌; 乙肝; 微血管癌栓; 预后

Study on the prognostic value of preoperative anti hepatitis B virus therapy in patients with hepatocellular carcinoma complicated with microvascular tumor thrombus and establishment of survival prediction model

Lei Zhang¹, Jiarui Yang¹, Long Xia², Haoqi Chen², Xiaolong Chen², Xiangjun Qian¹, Yuxuan Li³, Jiawei Yang³, Xueqiao Hu³, Wenguang Peng¹, Weidong Pan¹

¹Department of Pancreatic-Hepato-Biliary-Surgery, The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China; ²Department of Hepatobiliary Surgery, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; ³Department of Hepatic Surgery, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510630, China

Abstract: Background The prognosis of patients with liver cancer and microvascular tumor thrombus is poor. The effect of preoperative antiviral therapy on the postoperative prognosis of patients with liver cancer and microvascular tumor thrombus is still unclear. This study took liver cancer patients with microvascular tumor thrombi as the research object, explored the effect of preoperative antiviral therapy on the prognosis of these patients, and established a prognostic prediction model for these patients after radical resection of liver cancer. **Methods** The clinicopathological data and survival data of 153 HCC patients with microvascular tumor thrombus who underwent radical resection in the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from January 2013 to December 2015 were collected. Kaplan Meier method was used to calculate the survival curve, and log rank test was used to compare the prognosis of patients with and without antiviral treatment before operation. Univariate and multivariate Cox proportional hazard regression model was used to screen predictive factors. R software was used to make predictive nomogram, and discrimination and calibration degree were used to evaluate the prediction model. **Results** preoperative antiviral therapy significantly improved overall survival and recurrence (HR: 0.478, 95% CI: 0.133-0.718, $P<0.001$). According to the results of multivariate and lasso regression analysis, preoperative antiviral therapy, alpha fetoprotein and tumor size were important prognostic factors for overall survival. The AUC value of 3-year survival prediction model was 0.749(95% CI: 0.712-0.782), and that of 5-year survival prediction model was 0.755(95% CI: 0.724-0.793), with good calibration. **Conclusion** Preoperative anti HBV therapy can significantly improve the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma complicated with microvascular tumor thrombus.

Taking pre-operative anti hepatitis B virus treatment, serum alpha fetoprotein content and tumor diameter as predictive factors, the prediction models of 3-year and 5-year survival rate and the prediction model of median survival time can improve the reference for clinical work and benefit patients.

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Hepatitis B; Microvascular tumor thrombus; Prognosis

基金项目:国家自然科学基金(82002587); 中国博士后科学基金(2020TQ0370); 中山大学临床研究项目(YHJH201910)

Sun Yat-Sen University Clinical Research Program (YHJH201910), China Postdoctoral Science Foundation (2020TQ0370) and National Science Foundation of China (82002587)

Correspondence to: Weidong Pan, Email: panwd@mail.sysu.edu.cn

1 背景

肝细胞癌是导致世界范围内肿瘤相关死亡的主要肿瘤之一,每年的致死量位于所有肿瘤的第三位^[1]。目前手术切除是根治肝癌的首选^[2]。然而,术后5年的复发率高达70~80%,高复发率导致肝癌术后的长期生存情况不令人满意^[3]。在众多影响肝癌预后的因素中,微血管癌栓(microvascular invasion, MVI)是最重要的影响因素之一,它与肝癌术后的早期复发密切相关,是公认的影响肝癌术后总生存和无瘤生存时间的独立因素^[4,5]。微血管癌栓是指在显微镜下,在内皮细胞衬覆的血管腔内的癌细胞巢团,当脉管腔内出现悬浮癌细胞数目超过50个时,即可称为微血管癌栓^[6,7]。肝癌中微血管癌栓的发生率在15%~57%之间^[8]。

慢性乙型病毒性肝炎(CHB)是另一个影响肝癌术后预后的重要因素,CHB可促进肝癌的形成和进展,超过50%的肝癌患者合并CHB^[9]。CHB促进肝癌形成的机制可能与CHB促进肝组织纤维化、基因突变以及激活病毒编码蛋白有关^[10]。现有的研究表明,CHB与微血管癌栓存在很强的相关性,多个微血管癌栓的术前预测模型均将乙肝病毒DNA含量纳入其中^[11,12]。术前抗乙肝病毒治疗可以有效的控制乙肝病毒DNA含量,改善肝功能,同时减轻肝脏内的炎症情况,抑制肝癌细胞的增殖和转移^[13]。然而对于术前抗乙肝病毒治疗是否可以改善已合并有微血管癌栓的肝癌患者预后,目前缺少相应的研究。所以,本回顾性研究的目的是探讨术前抗乙肝病毒治疗对肝癌合并微血管癌栓患者预后的影响,同时建立这类患者的术后生存预测模型。

2 研究方法

2.1 研究队列和数据

本研究纳入了从2013年1月至2015年12月在中山大学附属第三医院接受肝癌根治性切除术的405名原发性肝癌患者,172名患者的术后病理报告微血管癌栓阳性。在这些患者中,我们排除了4名术前乙肝表面抗原阴性的患者,以及15名没有预后数据的患者。最终共纳入153名患者。

本研究纳入了以下数据:患者的性别、年龄、抗乙肝病毒治疗史;术前甲胎蛋白(AFP)、血小板(PLT)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素、肿瘤大小、淋巴转移、BCLC分期、手术方式;术后病理卫星灶、肿瘤包膜完整情况、肿瘤坏死情况;总生存时间、无复发生存时间等指标。

肝癌切除术后的患者都会定期接受常规的影像学及抽血检查。若在检查过程中疑似出现肿瘤复发,则会进一步进行MR、肿瘤指标、骨扫描甚至穿刺活检。随访时长从术后第1天开始计算,最后随访时间或死亡为止。

2.2 建立试验组和对照组,以及建立预测模型的建模组

将纳入的153名患者按照是否接受术前抗病毒治疗分为试验组和对照组,最终62名接受了术前抗病毒治疗的患者被分到试验组,91名没有接受术前抗病毒治疗的患者被分到对照组。生存预测模型所需的建模组由纳入的153名患者组成,由于本研究为单中心研究,所以没有外部验证组。

2.3 数据分析

本研究的终点是总生存率(OS)和无复发生存率(RFS)。总生存时间从术后第1天开始计算,以最后随访时间或死亡时间为终点。无复发生存时间是以术后第1天开始计算,以复发时间为终点。采用Kaplan-Meier法计算生存曲线,并采用Log-rank检验进行比较,同时报告中位生存时间及其95%置信区间。

连续变量使用均值±标准差(SD)表示,使用未配对双侧 t 检验或Mann-Whitney U 检验差异。分类变量使用卡方检验或Fisher精确检验。包括AFP和肿瘤大小在内的连续变量均转换为等级分类变量,各连续变量的分界值根据现有文献确定^[11]。使用单因素分析总体生存的影响因素,由log-rank检验决定待纳入的影响因子($P<0.05$),然后对这些影响因子进行多因素分析。使用Cox比例风险回归模型估计每个潜在风险因素的风险比HR(和相应的95%置信区间[CI])。使用R语言(glmnet, survival, foreign, rms代码包, version4.0)建立预测模型并绘制列线图。列线图基于将Cox比例风险回归中的每个回归系数按比例转换为0-100点的尺度。具有最高纯净系数(绝对值)的变量的效果被分配100分。

开发的模型使用C指数对其区分能力进行验证,使用Hosmer-Lemeshow (H-L)卡方统计量对其校准能力进行验证。区分能力是指模型正确区分非事件和事件的能力,可以通过计算生存模型的C指数来量化^[14]。模型的校准度使用calibration校准图评估。

P 值为双侧, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。所有数据的分析以及生成基于多元预测模型的列线图均由R软件完成。

3 结果

3.1 纳入患者的基本临床病理特征

共纳入153名肝癌切除术患者,这些患者的基本临床病理特征见表1。40.5%的患者术前接受超过1个月的规律抗乙肝病毒治疗,59.5%的患者术前未接受抗乙肝病毒治疗。所有患者的平均年龄为51.3岁,67.3%的患者术后5年内出现肿瘤复发,50.3%的患者术后5年内死亡,28.8%的患者为低分化肝癌,65.4%的患者为中分化肝癌。大部分患者接受开腹的肝癌切除术(92.8%)。

表1 患者的基本信息

因素	分组	病人数量(%)
抗病毒	是	62(40.5%)
	否	91(59.5%)
甲胎蛋白,ng/mL	<20	35(22.9%)
	20-400	42(27.5%)
	>400	76(49.7%)
肿瘤直径,均数(标准差) mm		62.8(34.5)
年龄,均数(标准差)年		51.3(11.7)
肿瘤复发	否	50(32.7%)
	是	103(67.3%)
死亡	否	76(49.7%)
	是	77(50.3%)
谷丙转氨酶,U/L	<44	90(58.8%)
	≥44	63(41.2%)
总胆红素,mg/dL	<17.1	106(69.3%)
	≥17.1	47(30.7%)
血小板,x10e3/uL	<100	19(12.4%)
	≥100	134(87.6%)
淋巴转移	否	131(85.6%)
	是	22(14.4%)
BCLC分期	A	65(42.5%)
	B	20(13.1%)
	C	68(44.4%)
手术方式	腹腔镜	11(7.2%)
	开腹	142(92.8%)
卫星灶	否	119(77.8%)
	是	34(22.2%)
肿瘤包膜	不完整	78(51.0%)
	完整	75(49.0%)
分化程度	低分化	44(28.8%)
	中分化	100(65.4%)
	高分化	9(5.9%)
肿瘤坏死	否	106(69.3%)
	是	47(30.7%)
肝硬化	否	72(47.1%)
	是	81(52.9%)
总胆红素,mg/dL	>1.0	46(30.1%)
	≤1.0	107(69.9%)
HBV DNA,IU/mL	>10e4	93(60.8%)
	≤10e4	60(39.2%)

3.2 术前抗乙肝病毒治疗与未抗病毒治疗患者术后预后的比较

术前抗病毒治疗与未抗病毒患者的总体生存比较见图1A,无复发生存比较见图1B,Kaplan-Meier生存曲线结果显示术前抗病毒治疗可明显改善总体生存与复发情况(HR:0.478,95% CI: 0.133-0.718,P<0.001)。

3.3 肝癌合并MVI行根治性肝癌切除术患者总体生存的危险因素

患者的平均生存时间为47.5±27.3月,中位生存时间为60.0月,平均无复发生存时间为31.8±28.3月,中位

无复发生存时间为20月。单因素分析显示术前抗病毒治疗、甲胎蛋白、肿瘤大小和肿瘤包膜完整和总体生存密切相关(表2)。对这四个因素进行多因素分析,结果显示术前抗病毒治疗、甲胎蛋白、肿瘤大小是总体生存的独立相关因素。

3.4 绘制总体生存预测的列线图

根据多因素回归分析结果,将术前抗病毒治疗、甲胎蛋白、肿瘤大小纳入总体生存的预测模型中。图2为3年和5年生存率的列线图,该图可根据患者的实际情况预测其3年和5年生存的概率。3年生存预测模型的

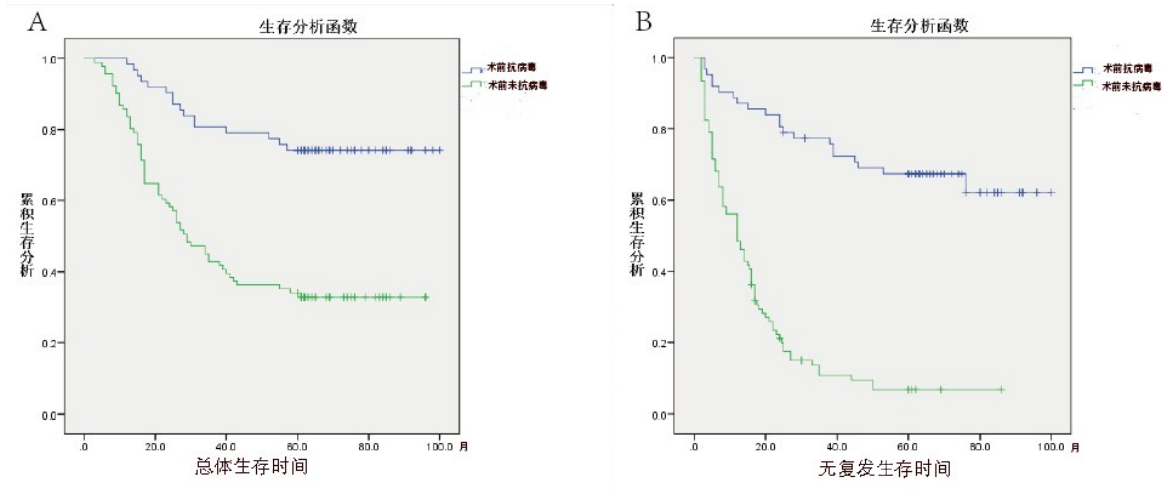


图1 术前抗病毒治疗与未抗病毒患者的Kaplan-Meier生存曲线。
A:总体生存;B:无复发生存。

表2 总体生存危险因素的单因素与多因素分析

因素	分组	单因素分析			多因素分析		
		HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
抗病毒	否	1			1		
	是	0.478	0.133-0.718	<0.001	0.301	0.171-0.532	<0.001
甲胎蛋白,ng/mL	<20	1			1		
	>20	1.331	1.125-1.812	0.023	1.226	1.157-1.776	0.032
肿瘤直径,均数(标准差) mm	<40	1.287	1.089-1.782	0.036	1.237	1.089-1.698	0.041
	>40	1.009	1.001-1.017	0.045	1.008	1.001-1.016	0.02
年龄,均数(标准差)年		0.993	0.972-1.015	0.531			
谷丙转氨酶,U/L	<44	1					
	≥44	1.459	0.862-2.468	0.159			
总胆红素,mg/dL	<17.1	1					
	≥17.1	0.847	0.489-1.466	0.553			
血小板,x10e3/uL	<100	1					
	≥100	1.593	0.642-3.954	0.316			
淋巴转移	否	1					
	是	0.823	0.409-1.655	0.584			
BCLC分期	A	1					
	B	1.735	1.113-3.200	0.281			
	C	1.104	0.483-2.525	0.815			
手术方式	腹腔镜	1					
	开腹	1.077	0.429-2.700	0.875			
卫星灶	否	1					
	是	1.238	0.666	2.304			
肿瘤包膜	不完整	1			1		
	完整	0.632	0.368-0.884	0.014	0.691	0.436-1.095	0.116
分化程度	低分化	1					
	中分化	0.678	0.253-1.816	0.441			
	高分化	0.556	0.212-1.459	0.233			
肿瘤坏死	否	1					
	是	0.679	0.394-1.170	0.163			

ROC曲线见图3A,截断值为0.44,即概率不足44%认为死亡,超过44%认为生存,曲线下面积为0.749(95% CI: 0.712~0.782),区分度好。5年生存预测模型的ROC曲

线见图3B,截断值为0.53,即概率不足53%认为死亡,超过53%认为生存,曲线下面积为0.755(95% CI: 0.724~0.793),区分度好。3年生存模型的calibration曲

线图见图3C,5年生存模型的 calibration 曲线见图3D,校准度良好。以0.44为截断值时3年生存的KM曲线见图4A, $P<0.001$;以0.53为截断值时5年生存的KM曲线

见图4B, $P<0.001$ 。同时我们还建立了中位生存时间及前25%生存时间的预测模型列线图(见图5)。

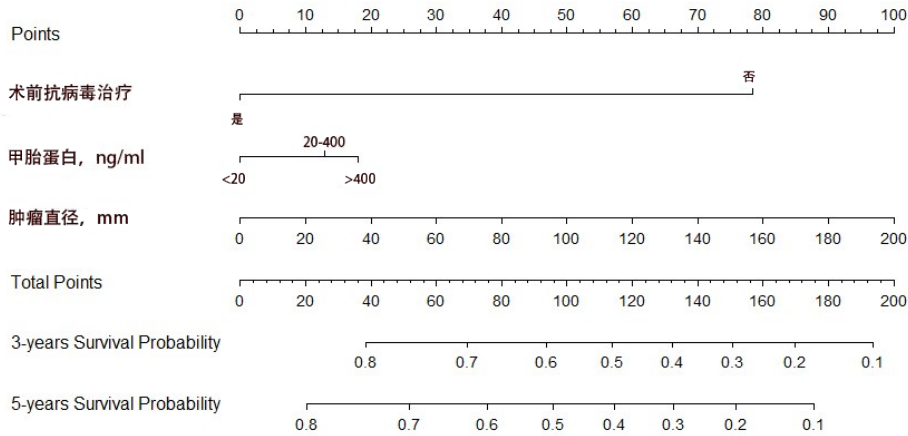


图2 3年和5年生存率的列线图.

使用方法:根据患者每项的临床指标,在图顶端的数值尺上找出对应的数值,将所得数值全部相加,所得总和在总体分数的标记尺上找出对应位置,该位置即为3年生存概率和5年生存概率坐标尺的位置,坐标尺上标记的数值即为该患者3年及5年生存的概率.

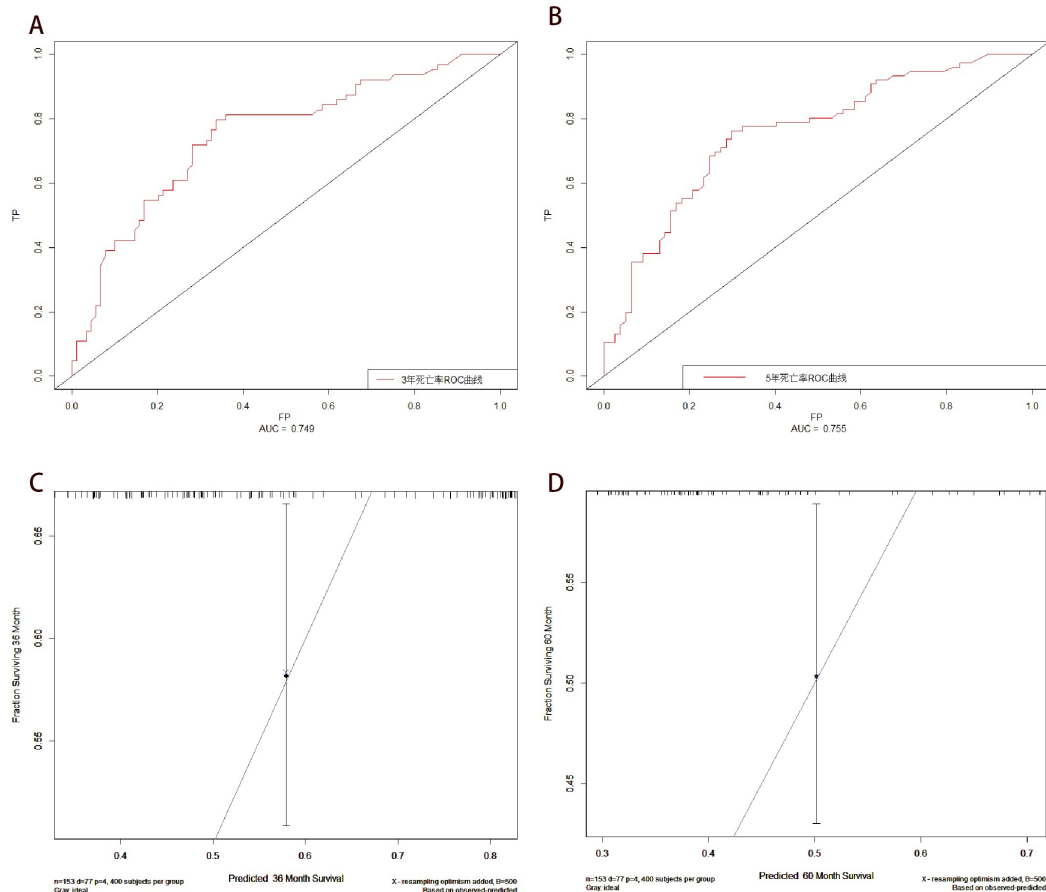


图3 总体生存预测模型的区分度和校准度评价.

A:3年生存预测模型的ROC曲线;B:5年生存预测模型的ROC曲线;C:3年生存模型的 calibration 曲线;D:5年生存模型的 calibration 曲线.

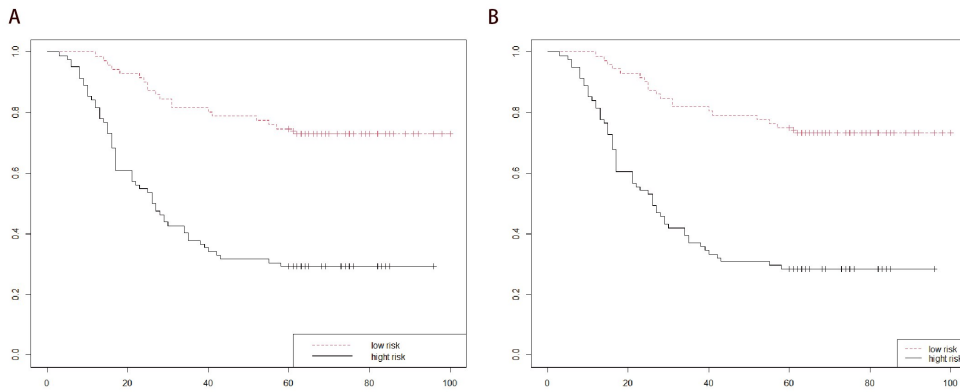


图4 不同截断值时的KM曲线图。
 A:以0.44为截断值时3年生存的KM曲线图, $P<0.001$;B:以0.53为截断值时5年生存的KM曲线图, $P<0.001$ 。

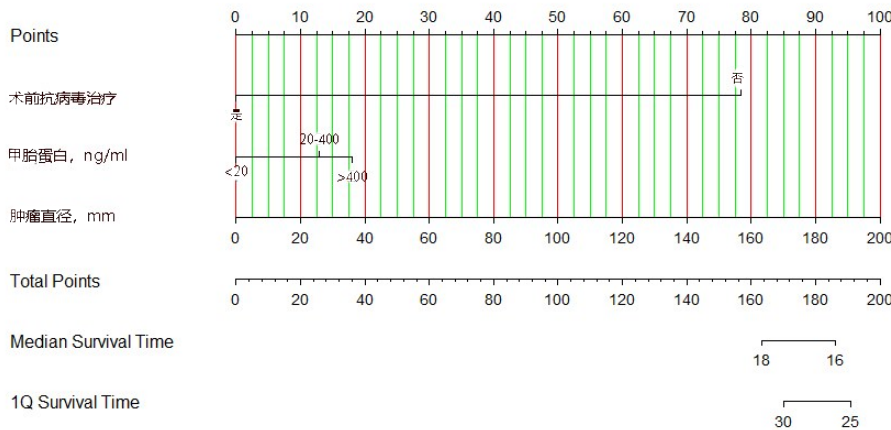


图5 中位生存时间及前25%生存时间的预测模型列线图。
 使用方法:根据患者每项的临床指标,在图顶端的数值尺上找出对应的数值,将所得数值全部相加,所得总和在总体分数的标记尺上找出对应位置,该位置即为3年生存概率和5年生存概率坐标尺的位置,坐标尺上标记的数值即为该患者3年及5年生存的概率。

4 讨论

微血管癌栓是肝癌根治性切除术后影响预后的重要因素。合并微血管癌栓的患者早期复发的风险远高于没有微血管癌栓的患者^[5]。现有的预测模型主要将微血管癌栓作为预测预后的一个指标,缺少针对已经合并微血管癌栓患者预后的预测模型。所以本研究以肝癌根治性切除术后微血管癌栓阳性的患者为研究对象,结合术前和术后的各项指标,建立了这类患者3年和5年生存率的预测模型以及中位生存时间的预测模型。

中国的肝癌病人绝大多数合并慢性乙型病毒性肝炎,随着对乙肝和肝癌关系研究的深入,乙肝是导致肝癌发生的重要因素已获得广泛认同。因此,抗乙肝病毒药物目前已获得广泛使用,现有的研究表明,抗乙肝

治疗不仅可以降低肝癌发生的发现,还可以提高肝癌患者手术后的无复发生存时间和总体生存时间^[15, 16]。本研究发现,合并微血管癌栓的肝癌患者术前使用抗病毒药物可显著延长无复发生存时间和总体生存时间,这可能与抗病毒治疗减轻了肝脏的负担,同时改变了肿瘤微环境,影响肿瘤的增殖和转移有关。分子研究还表明,HBV DNA整合到宿主基因组中,导致基因组不稳定,可能导致肝癌复发^[17]。抗病毒药物减少乙肝病毒的复制,从而使被篡改基因的肝细胞数量减少,降低了肝癌发生的风险,从而导致了肝癌复发率降低,乙肝病毒复制的减少,缓解肝脏炎症情况,对改善肝功能有积极影响,从而延长了患者的生存时间^[18]。更加深层的分子机制需要更多的研究证据予以支持。

随着抗乙肝药物的进步和对抗乙肝治疗的重视,越来越多的患者可将乙肝病毒DNA控制在一个极低的水平。本研究发现,绝大多数术前规律服用抗乙肝病毒药物的患者的乙肝病毒DNA含量小于100IU/ml,二者的关联性极强,所以本研究并没有将乙肝病毒DNA含量纳入预测模型中。

影响肝癌切除术后预后的因素非常多,目前公认的几个因素有肿瘤直径、肿瘤数量、血清甲胎蛋白含量、乙肝病毒DNA载量、血小板等。本研究将这些因素纳入,针对合并微血管癌栓的肝癌患者,最终发现术前抗病毒治疗、肿瘤直径、血清甲胎蛋白含量与这类患者预后有关。肿瘤直径代表了肿瘤的增殖情况,越大的肿瘤增殖和侵袭能力越强,术后肝脏内残留肿瘤细胞的可能性就越大,导致术后预后不佳。血清甲胎蛋白含量与肿瘤合成分泌蛋白的活动有关,甲胎蛋白含量越高,肿瘤细胞的活性越强,侵袭和转移的风险会大大提高。

本研究可能无法详细揭示HBV感染和活跃复制如何影响肝癌合并微血管癌栓患者手术后的预后,以及抗乙肝病毒治疗如何减少这类患者术后复发及延长生存时间。此外,抗病毒治疗方案的差异和患者使用的手术入路的不同可能对我们的结果有轻微的影响。然而,尽管存在这些缺陷,HBV感染和活跃的复制是肝癌合并微血管癌栓患者预后差的独立危险因素。本研究发现并详细分析了抗乙肝病毒治疗对肝癌合并微血管癌栓患者术后的保护作用。最后,本研究只研究了乙肝病毒相关的HCC,该结论不适用于其他肝病病毒引起的HCC。

本研究建立的预测模型具有使用方便快捷、解释性强的优点,在预测了患者3年和5年生存率,以及中位生存时间之后,临床医生可根据预测结果制定长期的联合治疗方案,使患者受益以及对未来生存有具体的预期。本研究存在以下不足:首先,本研究为单中心研究,缺少外部病例对预测模型进行验证。其次,没有文献具体提到术前使用多久抗病毒治疗可以被认为是术前规律接受抗病毒治疗,所以我们凭借临床经验认为术前使用抗病毒治疗超过一个月即可认为是术前接受了规律抗病毒治疗。

5 结论

本研究是一项回顾性的病例对照研究,发现了术前抗乙肝病毒治疗可明显改善合并微血管癌栓的肝癌患者根治性切除术的预后。将术前抗乙肝病毒治疗、血清甲胎蛋白含量和肿瘤直径作为预测因素,建立3年和5年的生存率预测模型,以及中位生存时间的预测模

型,可为临床工作提高参考,使患者获益。

参考文献:

- [1] Chen W, Sun K, Zheng R, Zeng H, Zhang S, Xia C, Yang Z, Li H, Zou X, He J. Cancer incidence and mortality in China, 2014 [J]. *Chin J Cancer Res.* 2018; 30(1): 1-12.
- [2] Maluccio M, Covey A. Recent progress in understanding, diagnosing, and treating hepatocellular carcinoma [J]. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62(6): 394-9.
- [3] Dhir M, Melin AA, Douaiher J, Lin C, Zhen WK, Hussain SM, Geschwind JF, Doyle MB, Abou-Alfa GK, Are C. A Review and Update of Treatment Options and Controversies in the Management of Hepatocellular Carcinoma [J]. *Ann Surg.* 2016; 263(6): 1112-25.
- [4] Rodríguez-Perálvarez M, Luong TV, Andreana L, Meyer T, Dhillon AP, Burroughs AK. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability [J]. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20(1): 325-39.
- [5] Barreto SG, Brooke-Smith M, Dolan P, Wilson TG, Padbury RT, Chen JW. Cirrhosis and microvascular invasion predict outcomes in hepatocellular carcinoma [J]. *ANZ J Surg.* 2013; 83(5): 331-5.
- [6] Du M, Chen L, Zhao J, Tian F, Zeng H, Tan Y, Sun H, Zhou J, Ji Y. Microvascular invasion (MVI) is a poorer prognostic predictor for small hepatocellular carcinoma [J]. *BMC Cancer.* 2014; 14: 38.
- [7] Huang C, Wang Y, Liu S, Ding G, Liu W, Zhou J, Kuang M, Ji Y, Kondo T, Fan J. Quantitative proteomic analysis identified paraoxonase 1 as a novel serum biomarker for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma [J]. *J Proteome Res.* 2013; 12(4): 1838-46.
- [8] Roayaie S, Blume IN, Thung SN, Guido M, Fiel MI, Hiotis S, Labow DM, Llovet JM, Schwartz ME. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology.* 2009; 137(3): 850-5.
- [9] Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, Janssen HL, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy [J]. *J Hepatol.* 2015; 62(4): 956-67.
- [10] Zhu H, Wu J, Shen X. Genome-wide association study: new genetic insights into HBV/HCV-related hepatocellular carcinoma genomes [J]. *Scand J Gastroenterol.* 2017; 52(2): 209-215.
- [11] Lei Z, Li J, Wu D, Xia Y, Wang Q, Si A, Wang K, Wan X, Lau WY, Wu M, Shen F. Nomogram for Preoperative Estimation of Microvascular Invasion Risk in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Within the Milan Criteria [J]. *JAMA Surg.* 2016; 151(4): 356-63.
- [12] Yan Y, Zhou Q, Zhang M, Liu H, Lin J, Liu Q, Shi B, Wen K, Chen R, Wang J, Mao K, Xiao Z. Integrated Nomograms for Preoperative Prediction of Microvascular Invasion and Lymph Node Metastasis Risk in Hepatocellular Carcinoma Patients [J]. *Ann Surg Oncol.* 2020; 27(5): 1361-1371.
- [13] Liu K, Duan J, Liu H, Yang X, Yang J, Wu M, Chang Y. Precancer antiviral treatment reduces microvascular invasion of early-stage

- Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 2220.
- [14] Fenlon C, O'Grady L, Doherty ML, Dunnion J. A discussion of calibration techniques for evaluating binary and categorical predictive models[J]. *Prev Vet Med.* 2018; 149: 107-114.
- [15] Liu GM, Huang XY, Shen SL, Hu WJ, Peng BG. Adjuvant antiviral therapy for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative treatment: A systematic review and meta-analysis [J]. *Hepatol Res.* 2016; 46(1): 100-10.
- [16] Qu LS, Jin F, Huang XW, Shen XZ. Interferon- α therapy after curative resection prevents early recurrence and improves survival in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. *J Surg Oncol.* 2010; 102(7): 796-801.
- [17] Brechot C, Pourcel C, Louise A, Rain B, Tiollais P. Presence of integrated hepatitis B virus DNA sequences in cellular DNA of human hepatocellular carcinoma[J]. *Nature.* 1980; 286(5772): 533-5.
- [18] Yin J, Li N, Han Y, Xue J, Deng Y, Shi J, Guo W, Zhang H, Wang H, Cheng S, Cao G. Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-stage longitudinal clinical study[J]. *J Clin Oncol.* 2013; 31(29): 3647-55.

经皮经肝穿刺一期胆道造瘘硬质胆道镜联合一次性电子胆道镜治疗肝胆管结石病的应用

朱灿华, 岑钧华, 汪国营

广州医科大学附属第一医院, 广东 广州 510120

摘要:目的 探讨经皮经肝穿刺一期胆道造瘘(percutaneous transhepatic puncture one-stage choledostomy PTOBF)硬质胆道镜联合一次性电子胆道镜治疗肝胆管结石病的效果。方法 回顾性分析2024年1月-2024年6月15例肝胆管结石病患者资料,所有患者均施行PTOBF硬质胆道镜联合一次性电子胆道镜取石手术,观察手术时间、术中出血量、手术次数、住院时间、结石取净率和并发症等。结果 15例患者均成功施行PTOBF,13例患者建立1个PTOBF通道,2例患者分别建立2个PTOBF通道,术中平均出血量(21.0±7.6) ml,平均手术次数(1.2±0.4)次,术后平均住院时间为(6.0±2.2) d,疗程结束后复查仅1例结石残留,结石取净率93.3%(14/15),并发症发生率13.3%(2/15)。结论 PTOBF硬质胆道镜联合一次性电子胆道镜治疗肝胆管结石病安全有效,可减少手术次数,节省治疗费用,值得推广应用。

关键词:经皮经肝穿刺 硬质胆道镜 胆道镜 肝胆管结石

肝胆管结石是指原发于左右肝管汇合部以上的胆管结石及其引起的多种继发病变,伴或不伴肝外胆管结石。其具有病因复杂,治疗相当棘手。治疗方法多样,但多数手术方式创伤大,并发症多,结石易复发、残留。随着微创技术以及设备的发展,微创治疗肝胆管结石取得独特的临床效果。尤其是一次性电子胆道镜的出现,以其纤细、末端可弯的特点收到青睐,本文最近开展经皮经肝穿刺一期胆道造瘘硬质胆道镜联合一次性电子胆道镜治疗15例肝胆管结石病,疗效满意,报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾分析广州医科大学附属第一医院肝胆外科2024年1月至2024年6月收治的15例肝胆管结石患者资料。其中男5例,女10例,年龄

42.0~77.0岁,平均(58.2±10.1)岁。I型结石5例,II型结石10例,其中9例合并胆总管结石,2例患者有胆肠吻合手术史,全部患者均经询问病史,超声,CT或MRI检查明确诊断。

1.2 纳入和排除标准

(1)纳入标准:症状性肝胆管结石患者不伴急性感染;伴有肝内胆管扩张(≥ 3.0 mm)或铸型结石便于经皮肝胆管穿刺;单纯硬镜取石预期无法取净;术前肝功能分级Child-Pugh A、B级。(2)排除标准:Child-Pugh C级合并大量腹水、严重凝血功能障碍;肝组织萎缩;胆管肿瘤;血小板严重低下($< 20 \times 10^9$);无安全路径建立一期经皮肝通道;心肺功能不全难以耐受手术。

1.3 设备与器材

Esaote MyLab60 彩色多普勒超声机、3.5MHz的

Esaote CA431 腹部探头,外置式角度20、30°的金属穿刺架。12 F×33 cm 硬质胆道镜(德国Wolf公司);腔内灌注泵、气压腔内碎石机,液电碎石机,取石钳,18G的PTC穿刺针,0.035 inch×150 cm 亲水导丝,8~16 F 筋膜扩张器,16F 胆道保护性鞘管,4.5 F×65 cm 取石网篮。直径4.2 mm 的一次性使用电子胆道成像导管(瑞派医疗)。

1.4 方法

气管插管全麻成功后,超声确定靶胆管。暂停机械通气1~2 min,在超声实时引导下,18G经皮经肝穿刺入靶胆管,回抽见胆汁后,恢复通气,超声监视下置入导丝至胆管内,并记录穿刺深度,沿导丝用8 F~16 F的筋膜扩张器逐步扩张瘘道至16 F,然后将配有16 F胆道保护性鞘管的扩张器,沿导丝送入胆道,退出扩张器,留置胆道保护性鞘管。硬质胆管镜经鞘管进入胆道,取石网篮取出结石,结石较大无法取出可碎石后取出。取出所见结石后,术中超声扫查了解结石残留的位置,更换一次性电子胆道软镜,经16F鞘管进入,超声引导一次性软镜进入结石残留的肝内胆管探查取出结石(图1),再次超声扫查确保结石已取净,最后探查胆总管或胆肠吻合口、胆管吻合口情况。

1.5 统计学处理

采用SPSS 21.0软件进行数据分析,其中并发症发生率、结石取净率以百分率表示,符合正态分布的剂量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,否则以中位数(四分位区间距)表示。

1.6 随访

所有患者最后一次住院治疗的疗程结束后接受胆道造影及B超、CT等检查,评估结石取净率。



图1 经皮经肝穿刺一期胆道造瘘硬质胆道镜联合一次性电子胆道镜取石术中图像

(1)超声引导下经皮经肝胆管穿刺;(2)成功穿刺胆管后置入导丝;(3)超声引导下扩张经皮肝窦道;(4)置入经皮肝保护性鞘管;(5)硬质胆道镜经鞘管进入胆道取石;(6)一次性电子软镜经鞘管进入取石。

2 结果

15例患者共行经皮肝胆管穿刺17例次,穿刺及窦道扩张成功率100%,6例穿刺III段胆管、5例穿刺VIII段胆管,1例穿刺右肝管,1例穿刺6段胆管,2例分布穿刺III、VIII段胆管建立2个经皮肝通道。其中有3例患者需二期取石,平均取石次数 (1.2 ± 0.4) 次。患者术中平均出血量为 (21.0 ± 7.6) ml,术后平均住院时间为 (6.0 ± 2.2) d;手术时间为 (81.3 ± 19.8) min。疗程结束后结石残留率为6.7%(1/15),手术并发症率13.3%(2/15)。其中1例胸腔积液,1例术后胆道感染均治愈出院,无死亡。

3 讨论

经皮经肝穿刺一期胆道造瘘(PTOBF)是指在超声引导下经皮经肝穿刺胆管成功后,扩张经皮肝窦道建立一期通道,并留置16F保护性鞘管,同时胆道镜经一期通道进入胆道进行碎石取石的微创手术^[1]。PTOBF联合硬质胆道镜取石是目前治疗肝胆管结石的常用方法之一^[2],其具有创伤小,取石效率高,治疗周期短等优点,但由于肝胆管结石病因复杂,伴发因素多,结石分布散乱,治疗难度较大^[3,4],且硬质胆道镜镜身不能弯曲,无法探查部分角度较大的胆管,因此导致一定的结石残留,往往需经历多次手术,建立多个经皮肝通道才有可能取净结石。

随着多镜联合在肝胆管结石治疗的广泛应用,很多学者尝试等待一期经皮肝窦道成熟后(约4周),二期手

术时充分扩张窦道至18F以上,联合纤维胆道镜进行取石,可取出部分结石^[5,6],但纤维胆道镜身较粗,无法进入二、三级的胆管,效果也不甚满意,且纤维胆道镜存在易损耗,维修周期长、成本高等缺点。因此在疗效上并未真正减少手术次数,减少结石残留,且治疗周期长。

随着一次性电子胆道软镜的上市,由于其纤细的镜身、末端可弯曲的特点,可轻易经16F保护性鞘管进入肝内外胆道,且能进入三、四级胆管,为取净结石提供便利。目前大多讲其等同于传统的纤维胆道镜进行应用,未能真正发挥其优势。

本研究将PTOBF技术与硬镜、一次性胆道软镜联合应用,通过一期建立经皮肝通道后,同期联合应用硬镜和一次性胆道软镜进行取石,以硬镜为主,一次性软镜为辅,由于硬镜取石效率高,可快速处理肝内外大部分结石,部分残留结石或无法探查的胆道可采用一次性软镜探查。一次性胆道软镜除了可协助探查肝外胆道如胆总管或胆肠、胆管吻合口,了解其通畅情况,避免硬镜大角度牵拉引起肝脏或胆道撕裂出血^[7]。同时还可以探查肝内角度较大的胆管,定点处理胆管残留结石,弥补硬镜的不足,缩短住院周期的同时,减少结石残留率。本研究平均取石次数 (1.2 ± 0.4) 次,与文献报道的PTOBF联合硬镜取石平均取石次数 (2.1 ± 1.0) 次相比,取石次数明显减少,得益于一期手术可联合应用软硬镜协同取石,进一步提高效率,也就可以减少住院次数以及节省医疗资源。

PTOBF联合硬镜取石适应症广,主要适用于肝内

外胆管结石,复发性结石,取石术后残留结石,以及胆管或胆肠吻合术后继发结石等^[8,9]。但对于结石量较大,弥漫性、铸型结石的患者来讲,一期取净结石的可能性较小,此时在PTOBF基础上联合应用软硬镜优势不明显,且没必要,可在取石最后疗程根据结石残留位置再采用软镜协助定点清除结石,因此需掌握好联合使用的指征。本研究病例基本是I型或I型合并肝外胆管结石,一期取净结石可能性大,适合软硬镜联合取石,成功率也高。

一次性软镜的使用不同于硬镜,使用前需调整显示方向,避免软镜进入胆道后迷失方向;软镜进入胆道后需左、右手协调,一手负责协助软镜进入结石所在胆管附近,另一手通过旋转、弯曲镜身,到达结石所在胆管进行取石,因此软、硬镜联合使用有一定的学习曲线,只有熟练掌握好软镜操作才能充分发挥软镜的优势。

参考文献:

[1] 朱灿华,王平,孙北望,等. 超声引导经皮肝I期胆道造瘘联合硬质胆道镜治疗复杂肝胆管结石[J]. 中华肝胆外科杂志, 2020, 26

(02):103-107. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2020.02.005

[2] 刘禹,黄蔚,杨智岗,等. 腹腔镜联合胆道镜治疗复杂性肝内外胆管结石的效果分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2017, 22(1): 27-30.

[3] 李忠,左旭辉,肖越华,等. 三镜(腹腔镜、胆道镜、十二指肠镜)联合治疗复杂性肝内外胆管结石的研究[J]. 肝胆外科杂志, 2015, 23(1): 46-48.

[4] 张庆勇,周黔川,赵松,等. 三维可视化指导不同手术方法联合硬胆道镜治疗复杂性肝胆管结石临床研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2018,21(4):613-616.

[5] 林树文,方颖华,吉成岗. 经皮经肝穿刺硬式胆道镜治疗困难性胆总管结石[J]. 肝胆胰外科杂志, 2018, 30(1): 54-57.

[6] 毛艳平,张雄杰,匡勇军,等. 经皮经肝胆道镜术在复杂肝内外胆管结石中的应用[J]. 安徽医药, 2016, 20(12): 2313-2316.

[7] 陆光生,文辉清,刘衍民. 经皮肝穿刺胆道引流管周瘘道形成的实验研究[J]. 中国内镜杂志, 2004, 10(11): 44-46, 50. doi: 10.3969/j.issn.1007-1989.2004.11.016 .

[8] 方兆山,黄海,王平,等. 经皮肝穿刺硬质胆道镜治疗复发性肝胆管结石的疗效[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(18): 3034-3037.

[9] Wang P, Sun B, Huang B, et al. Comparison between percutaneous transhepatic rigid cholangioscopic lithotripsy and conventional percutaneous transhepatic cholangioscopic surgery for hepatolithiasis treatment [J]. Surg Laparosc Endosc Percut tech, 2016, 26(1): 54-59.

以早期气管拔管主导的快速康复在肝癌肝移植中的临床应用实践

袁峰,代天星,李凯,王小明,汪国营
广州医科大学附属第一医院肝胆外科

快速康复外科(enhanced recovery of surgery, ERAS),是基于循证医学依据及临床应用实践的一系列围手术期优化处理措施和方法,以达到术后快速康复的目标。ERAS通过加强术前管理、减轻术后应激反应、加强疼痛、早期恢复饮食、早期活动、尽早拔管等措施来降低术后并发症发生率,促进术后快速康复,缩短住院时间,减少医疗费用,从而使医疗资源的利用得到优化,患者获益最大化。ERAS理念最早于1999年由Kehlet等^[1]提出,目前已被临床广泛认可和应用,并在促进患者术后恢复方面取得了显著成果,但是对于风险高、难度大、创伤大且术后并发症发生率高的肝移植手术,ERAS能否安全可行地应用尚无统一认识。

同种异体肝移植手术患者术后均会进行抗排斥治疗,降低自身免疫能力,故感染是肝移植术后最主要的并发症之一,且一旦发生感染将严重影响患者的术后恢复。其中肺部感染是肝移植术后最常见的感染部位。对于术前并无肺部基础疾病的患者,术中气管插管机械通气无疑是一个影响患者术后发生肺部感染的重要因素^[2]。因此,为了减少肝移植术后肺部感染的风险,1990年Rossaint团队^[3]首次成功报道了肝移植术后立即气管拔管,揭开了肝移植术后快速康复的研究序幕,之后,全球范围内的其他移植中心也开始了快速康复的临床实践和深入研究^[4-8]。历经30多年的研究,许多研究报道发现,术后手术室立即气管拔管及术后数小时气

管拔管均安全可行,但是“早”与“晚”的临界时间目前尚无定论^[7,9-10]。有相关研究^[11]比较了术后手术室立即气管拔管与术后24h内气管拔管的效果,发现两者的差异无统计学意义;但二者与24h后气管拔管比较,效果差异明显,具有统计学意义。这是否意味着术后24h即为早与晚的临界时间点,还需要进一步研究。但越早进行气管拔管,无疑会增加患者术后舒适度,改善患者体验。

肝移植患者早期气管拔管技术已经形成了较为成熟的模式,并已成功应用于临床^[12]。但因多种原因,肝移植术后手术室立即拔除气管导管的报道并不多见,笔者结合本中心近期积累的肝移植术后手术室即刻拔管的经验,就肝癌肝移植早期气管拔管主导的快速康复在临床中的应用实践作一阐述。

本中心2024年截至目前进行了4例肝癌肝移植术后手术室即刻拔除气管导管的临床实践并取得了良好效果。相关临床资料见表1。手术时长平均在5h左右,无肝期平均时长46min,1例术中出血量仅为50ml,其中2例无需输注红细胞,手术时间、无肝期、出血量的优异表现都为术后即刻气管拔管奠定了基础。其中3例拔管后转入ICU,观察1~2d后即转回普通病房,中期1例在拔除气管导管后未转入ICU,直接转回普通病房,为肝移植快速康复做出了重要保障。术后平均住院天数16天,缩短了常规肝移植术后住院天数。

表1 4例肝癌肝移植术后手术间即刻气管拔管患者临床资料

病例	性别	年龄(岁)	手术时长	无肝期(min)	术中出血量(ml)	术中输血量	拔管后去向	ICU住院天数	术后住院天数
1	男	43	4 h58 min	38	200	血浆400 ml	ICU	2	14
2	男	39	4 h15 min	42	50	血浆400 ml	ICU	1	12
3	男	34	6 h20 min	65	600	红细胞6 U,血浆600 ml	普通病房	0	24
4	男	62	5 h15 min	39	600	红细胞6 U,血浆550 ml	ICU	1	17

肝移植是普外科最大的手术,手术时间长,创伤大,风险高,一般术后都是在ICU过渡一段时间,待病情稳定才拔除气管导管。同种异体原位肝移植手术创伤大,对血流动力学稳定及体内电解质酸碱平衡是一个沉重的打击,国内能达到术后在手术室内快速清醒并拔气管

导管的医院屈指可数。本中心进行了4例相关的尝试并取得了成功。并且其中1例在手术室实现术毕手术间即刻拔除气管导管,不去ICU,直接转回普通病房,术后3周便快速康复出院,取得了良好效果(图1)。为肝癌肝移植术后快速康复提供了本中心的宝贵经验。

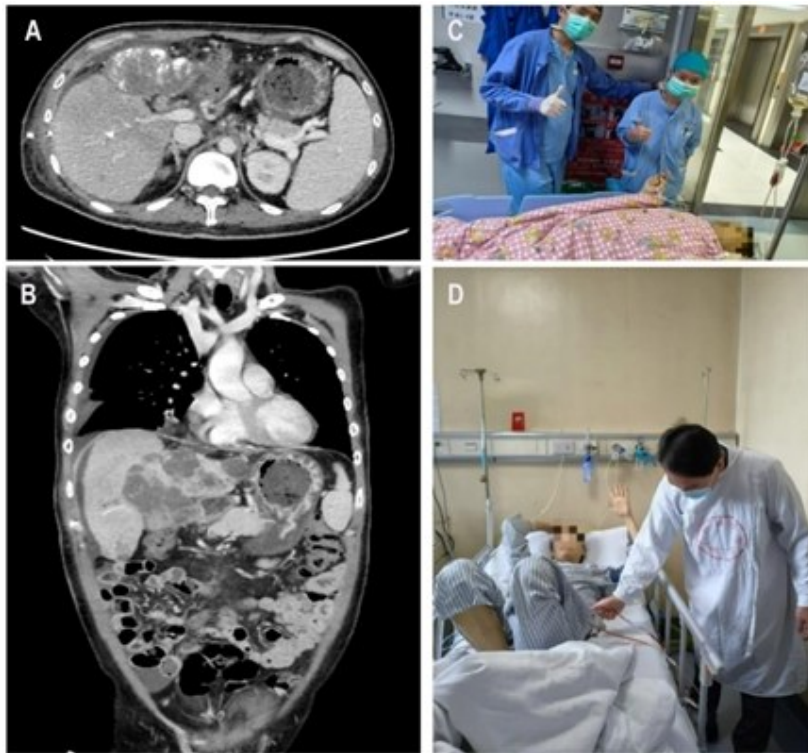


图1 1例肝癌肝移植术后即刻气管拔管后直接转回普通病房. A-B: 术前CT影像学资料; C: 肝移植术后手术间即刻气管拔管后, 麻醉医生护送病人回普通病房; D: 汪国营主任医师在普通病房查看患者情况.

在本中心实施的4例肝癌肝移植术后手术间即刻气管拔管, 无疑依赖于术中麻醉医师的围术期精细管理。麻醉科运用每搏量变异监测(SVV)和脑电双频指数监测(BIS), 结合监测手段, 为围术期提供心功能的指标、容量反应性及麻醉深度的参考数据, 对围术期维持血流动力学稳定、精准控制合适的麻醉深度、及时纠正内环境紊乱起到至关重要的作用, 为术后即刻气管拔管提供了重要支撑。

总体来讲, 在快速康复麻醉技术、进步的肝移植外科技术以及多学科团队协作的共同努力下, 术后早期气管拔管在肝移植手术中是安全可行的^[13], 甚至选择合适的病例, 充分评估后, 在术后手术间即刻拔管也是可行的, 大大提高患者对肝移植的恐惧, 改善患者的体验, 大大提高患者的舒适度, 同时并不增加患者术后并发症, 可减少住院费用, 使患者获益最大化。笔者相信, 在众多致力于肝移植临床实践及基础研究的专家们的共同努力下, 肝移植术后快速康复一定会取得更大的成功。

参考文献:

[1] H. Kehlet, T. Mogensen. Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. *The British journal of surgery*, 1999, 86(2): 227-230

[2] 佟辉, 陈鹏, 张家强, 等. 加速康复外科在肝癌肝移植中的临床应用[J]. *外科理论与实践*, 2020, 25(1): 45-49.

[3] R. Rossaint, K. Slama, M. Jaegeret al. Fluid restriction and early extubation for successful liver transplantation. *Transplantation proceedings*, 1990, 22(4): 1533-1534

[4] Moira E. O'Meara, Simon M. Whiteley, Jane M. Sellorset al. Immediate extubation of children following liver transplantation is

safe and may be beneficial. *Transplantation*, 2005, 80(7): 959-963

[5] M. S. Mandell, J. Lockrem, S. D. Kelley. Immediate tracheal extubation after liver transplantation: experience of two transplant centers. *Anesthesia and analgesia*, 1997, 84(2): 249-253.

[6] G. Biancofiore, A. M. Romanelli, M. L. Bindiet al. Very early tracheal extubation without predetermined criteria in a liver transplant recipient population. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 2001, 7(9): 777-782.

[7] Nora M. Fullington, Ryan P. Cauley, Kristina M. Potanoset al. Immediate extubation after pediatric liver transplantation: a single-center experience. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 2015, 21(1): 57-62.

[8] G. Biancofiore, M. L. Bindi, A. M. Romanelliet al. Fast track in liver transplantation: 5 years' experience. *European journal of anaesthesiology*, 2005, 22(8): 584-590.

[9] Guy Cammu, Johan Decruyenaere, Roberto Troisiet al. Criteria for immediate postoperative extubation in adult recipients following living- related liver transplantation with total intravenous anesthesia. *Journal of clinical anesthesia*, 2003, 15(7): 515-519.

[10] P. Nina Scalise, Donna C. Koo, Steven J. Staffaet al. Immediate extubation after pediatric liver transplantation: Update on a single-center experience. *Pediatric transplantation*, 2024, 28(1): e14669.

[11] M. Glanemann, J. Langrehr, U. Kaiserset al. Postoperative tracheal extubation after orthotopic liver transplantation. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 2001, 45(3): 333-339.

[12] 李琳, 李超, 张洋等. 加速康复外科的关键进展及其在肝移植围手术期中的应用[J]. *中国现代普通外科进展*, 2022, 25(11): 906-910.

[13] 杨家印, 严律南. 以早期气管拔管为主的快速康复在肝移植手术中的应用[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2018, 25(8): 900-904.

¹⁸F-FDG PET/CT 对显像阳性原发性肝癌 ¹²⁵I 粒子植入治疗疗效价值的评估

张冰¹, 李鹤平², 王晓燕¹, 杨建勇³, 陈伟³, 林润³, 沈俊杰³

中山大学附属第一医院¹PET/CT中心,²肿瘤科,³介入放射科, 广东 广州 510080

摘要:目的 探讨¹⁸F-FDG PET/CT对显像阳性的原发性肝癌行¹²⁵I粒子植入治疗疗效价值的评价。方法 原发性肝癌患者39例,共55个肿瘤病灶,均于放射性¹²⁵I粒子植入治疗前确定病灶为¹⁸F-FDG PET/CT显像阳性;放射性¹²⁵I粒子植入治疗后2月行PET/CT检查评价疗效,之后进行常规影像学(CT或MR)随访6月,随访结果作为肿瘤病灶是否有治疗后残留的标准。结果 55个肿瘤病灶中常规影像学(CT或MR)随访6月证实有肿瘤残留的病灶为21个,其中19个放射性¹²⁵I粒子植入治疗后2月行PET/CT评价为有残留,另外2个PET/CT评价为无残留;随访6月证实无肿瘤残留的病灶34个,其中31个放射性¹²⁵I粒子植入治疗后2月行PET/CT评价为无残留,另外3个PET/CT评价为有残留。¹⁸F-FDG PET/CT在判断肿瘤残留方面的灵敏度和特异度分别为90.4%、91.2%。结论 ¹⁸F-FDG PET/CT对显像阳性的原发性肝癌¹²⁵I粒子植入后坏死灶与残留灶的区分有较高的灵敏度和特异度,能够较好地评价疗效,并能为进一步治疗提供指导作用。

关键词:原发性肝癌; ¹²⁵I; ¹⁸F-FDG PET/CT

原发性肝癌起病隐匿,发现时多已处于中晚期,失去手术切除机会。目前对此类患者的治疗方法主要包括经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、消融治疗(射频、微波、酒精、冷冻、高强度聚焦超声)等^[1]。对于血供不丰富行经导管动脉化疗栓塞效果欠佳,而且位置特别如位于膈顶,胆管、门静脉等重要管道结构旁不适合行消融治疗的部分肝癌病灶,¹²⁵I放射性粒子植入作为一种有效补充综合治疗手段,具有局控率高、创伤小的特点,在临床已经得到较广泛应用^[2-5]。

放射性粒子植入后的疗效评价关系到进一步治疗方案的制定,本文通过对39例原发性肝癌患者(共有¹⁸F-FDG PET/CT显像阳性的55个病灶)行¹²⁵I放射性粒子植入后¹⁸F-FDG PET/CT检查结果与常规影像学(CT或MR)随访6个月实际结果的对比分析,判断PET/CT在评价粒子植入治疗疗效及寻找肿瘤残留灶中的价值。

1 材料与方法

1.1 材料

患者入选条件:(1)选取经影像检查(CT、MR、超声),甲胎蛋白以及乙型肝炎病史等确诊的原发性肝癌患者,含初发和部分外科术后复发患者,部分经穿刺活检或手术病理检查证实;(2)肝癌病灶、肝功能等情况不适合或患者拒绝行外科切除手术或肝脏移植;(3)需要治疗及评价的肝癌病灶血供不丰富,经评估或已经行经导管动脉化疗栓塞效果欠佳,而且病灶位置特别如位于膈顶,胆管、门静脉等重要管道结构旁经评估不适合行消融治疗;(4)肝功能Child-Pugh分级A-B级,患者预期

生存时间大于等于6个月;(5)需要治疗及评价的肝癌病灶于粒子植入术前¹⁸F-FDG PET/CT检查病灶为阳性显像(放射性浓聚);(6)所有患者均知情同意。入选患者及病灶情况:2008年9月~2010年3月入选符合条件患者39例,其中男性31例,女性8例,年龄41~75岁,平均56岁±8岁,接受研究的病灶(行放射性¹²⁵I粒子植入治疗及¹⁸F-FDG PET/CT评价疗效)每个患者有1~3个,病灶总数55个,病灶直径2 cm~5 cm,平均直径3.4±0.9 cm。放射性粒子治疗计划系统(treatment planning system, TPS)及粒子植入器械由珠海和佳医疗设备有限公司提供;¹²⁵I放射性粒子由北京智博高科生物技术有限公司提供,采用¹²⁵I钛合金管密封籽源,为4.5 mm×0.3 mm的圆柱体,平均粒子源活度为0.78 mCi(0.73~0.81 mCi),半衰期为60.1天,粒子释放27.4 keV和31.4 keV的X射线及35.5 keV的γ射线(主要为γ射线);采用Toshiba Asteion螺旋CT引导穿刺操作并植入粒子。PET/CT检查采用Philips公司Gemini GXL-16型PET/CT扫描仪,显像剂为¹⁸F-FDG,由IBA公司Cyclone-10型医用回旋加速器和正电子放射性药品自动合成模块生产,放化纯度大于95%。CT检查采用Toshiba Aquilion 64层螺旋CT;MR检查采用Siemens公司Magnetom Trio Tim 3.0T超导MR成像仪。

1.2 方法

1.2.1 放射性¹²⁵I粒子植入治疗术前CT扫描判断肿瘤范围,根据扫描结果利用TPS系统判断最佳进针点及所需粒子数目,根据治疗计划在CT引导下植入¹²⁵I放射性粒子,将穿刺针以0.8~1.0 cm的间隔平行插入肿瘤内部,确定位置合适后,拔出针芯,装上粒子植入枪,再以0.8~1.0 cm的间距顺序地逐一植入,使粒子在瘤体内均匀排

布。术后止血、抗炎、止痛等对症处理。全部病灶共植入粒子484颗,每个病灶最少3颗,最多52颗,术前计划肿瘤匹配周缘剂量(matched peripheral dose MPD)为50~150 Gy。

1.2.2 PET/CT检查与疗效评价放射性¹²⁵I粒子植入治疗后2个月行¹⁸F-FDG PET/CT检查,肿瘤丧失活性或坏死表现为放射性摄取明显减低或放射性缺损,肿瘤残留表现为放射性浓聚。以上图像分析诊断均经PET/CT中心两位医生各自单独阅片完成。

1.2.3 随访所有接受研究的患者均于¹²⁵I放射性粒子植入治疗2个月后进行¹⁸F-FDG PET/CT检查,之后按常规每4~8周进行常规影像学(CT或MR)随访,共随访6个月,每个病人随访3~6次。CT或MR平扫和动态增强检查:存在典型“快进快出”影像表现的区域及虽靶病灶无上述典型影像表现但范围扩大,均评价为肿瘤有残留;靶病灶未见明显强化区提示肿瘤丧失活性或坏死评价肿瘤无残留;以上诊断均经放射科两位医生各自单独阅片完成。¹²⁵I放射性粒子植入治疗2个月后进行¹⁸F-FDG

PET/CT检查评价为肿瘤有残留的病灶,按以下原则处理:(1)如果范围较小,继续随访观察;(2)如果范围较大,立即行粒子植入补充治疗,治疗后影像学复查(CT或MR)发现强化灶消失,推断前一次治疗后为肿瘤有残留。

本研究以粒子植入治疗的肿瘤病灶为靶病灶,肝内外其它病灶在本文中不做研究。

2 结果

55个肿瘤病灶中常规影像学(CT或MR)随访6个月证实有肿瘤残留的病灶为21个,其中19个放射性¹²⁵I粒子植入治疗后2个月行PET/CT评价为有残留,另外2个PET/CT评价为无残留;随访6个月证实无肿瘤残留的病灶34个,其中31个放射性¹²⁵I粒子植入治疗后2个月行PET/CT评价为无残留,另外3个PET/CT评价为有残留。¹⁸F-FDG PET/CT在判断肿瘤残留方面的灵敏度和特异度分别为90.4%、91.2%。典型病例见图1。

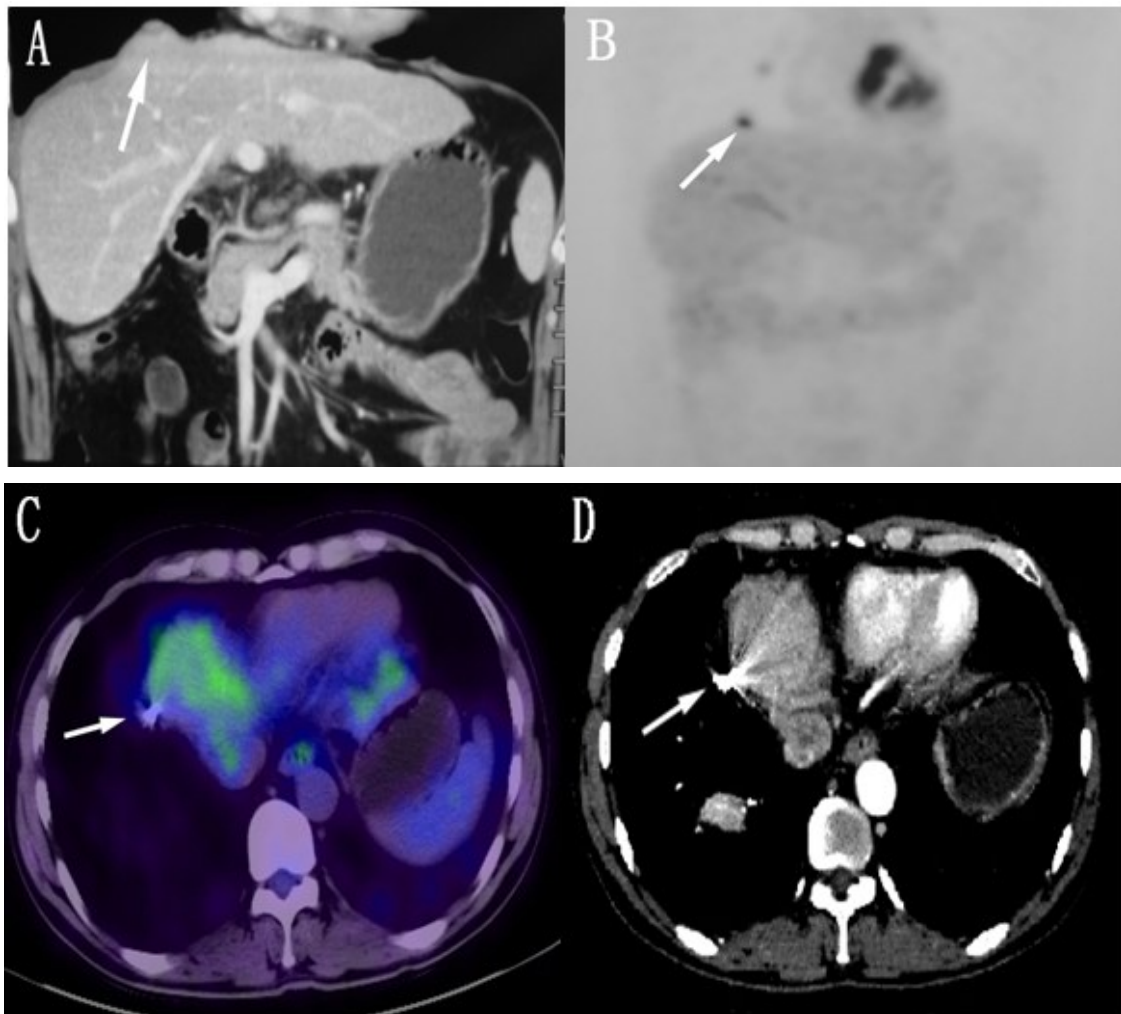


图1 原发性肝癌患者近膈顶转移灶行放射性粒子¹²⁵I植入术。A:术前病灶位置;B:术前PET最大密度投影(maximum intensity projection MIP)图像示相应病灶显像阳性(高代谢);C:粒子植入术后2月,PET/CT示病灶代谢与肝脏本底接近,认为病灶灭活;D:CT随访复查病灶未见异常强化或病灶扩大,证实PET/CT评价结果。

3 讨论

放射性粒子¹²⁵I能够持续释放27.4 keV、31.4 keV的X射线和35.5 keV的γ射线(主要为γ射线),其通过射线对DNA分子链的影响(单链断裂、双键断裂)及射线与水分子产生的氧自由基,破坏肿瘤细胞的生物大分子,进而杀灭肿瘤。其在组织内有效半径约1.7 cm,植入后,放射源处于瘤体内,达到高度适形,局部治疗剂量高,周围正常组织受影响小,再加上持续照射(半衰期为60.1天),使肿瘤的再增殖减少,生物效应提高。部分学者^[6-8]通过动物实验研究表明肿瘤组织中央靠近粒子处为凝固性坏死区,距籽源稍远处为变性坏死的肿瘤细胞,但远离粒子处由于照射不足肿瘤细胞继续增殖。这些继续增殖肿瘤细胞就成为残留或复发的根源,治疗后影像学评价就在于判断靶病灶的坏死及残留情况。

PET/CT是一种将代谢显像和解剖影像融合的检查手段,¹⁸F-FDG(氟代脱氧葡萄糖)是目前临床上应用最广泛的正电子显像剂,结构与葡萄糖相似,仅葡萄糖2位碳原子上的羟基被¹⁸F取代,其代谢形成的磷酸化产物6-PO₄-¹⁸F-DG较长时间滞留于细胞内,滞留量基本与体内组织细胞葡萄糖消耗一致,能够反映体内葡萄糖代谢情况^[9]。肿瘤细胞分裂增殖加快,葡萄糖代谢水平通常较高,使得6-PO₄-¹⁸F-DG逐渐聚集在肿瘤细胞内,在PET图像上表现为肿瘤病灶放射性异常浓聚,融合CT图像,可对肿瘤部位、范围、代谢活跃程度可做出判断。对于治疗后的肿瘤,形态变化往往迟于代谢变化,早期即可通过监测肿瘤组织代谢的变化判别坏死与存活的残余瘤组织,理论上肿瘤坏死区域放射性放射性摄取明显减低或放射性缺损,而残留区域因瘤细胞继续增殖而代谢增高。

对于原发性肝癌,PET/CT诊断有一定局限性,文献报道¹⁸F-FDG PET/CT的诊断敏感性为50-65%^[10-11]。这主要与原发性肝癌细胞分化程度有关,分化差的肝癌病灶,表现为放射性高浓聚,此类肝癌细胞内葡萄糖-6-磷酸酶浓度或表达相对较低,¹⁸F-FDG滞留较多,而分化较好的肝癌病灶则表现与肝脏本底放射性分布相同或更低,导致假阴性^[12-13]。由于残留的肝癌组织的生物学特性一般与原病灶相同,原病灶的分化程度也就决定了PET/CT成像的敏感性。本研究患者粒子植入术前行¹⁸F-FDG PET/CT检查,以术前¹⁸F-FDG PET/CT显像阳性(放射性浓聚)的患者作为研究对象,一方面避免了肿瘤分化程度不同对结果判断产生的影响,另一方面避免了显像阴性患者不必要的重复检查。所以对于¹⁸F-FDG PET/CT显像阳性的患者,其在判断肿瘤残留方面的灵敏度和特异度远高于原发性肝癌诊断的敏感性,这些残留灶发现后并能及时补充治疗。而对于¹⁸F-FDG PET/CT显像阴性的患者,因其肿瘤病灶的放射性摄取无法

从肝脏本底中区分出来,不建议利用其作为疗效评价工具。

目前对于¹²⁵I放射性粒子植入治疗原发性肝癌,最常用的评价手段为CT平扫和动态增强扫描,其主要以是否存在强化来判断肿瘤的残留情况。但是,肿瘤的强化受诸多因素影响:比如部分肝癌并不表现为典型的“快进快出”强化征象;另外,由于放射性粒子的金属特性,行此治疗的病灶会因为金属伪影的存在,影响到肿瘤及周边强化情况的判断;还有部分大肝癌患者在TACE基础上行粒子植入补充治疗,加上高密度碘油的干扰,更影响强化区域观察。因此,上述各种因素的存在会干扰判断肿瘤的活性区域判断,进而导致假阴性。PET/CT则能很好的解决上述问题,因为PET图像只反映糖代谢的活跃程度,而不受肿瘤强化方式差异及金属伪影的干扰,CT图像用来定位,虽仍存在伪影却不影响结果判断。这些因素决定了PET/CT做为疗效评价工具有较大的优势。本研究结果亦显示¹⁸F-FDG PET/CT在¹²⁵I放射性粒子植入治疗原发性肝癌后判断肿瘤残留方面的灵敏度和特异度分别高达90.4%、91.2%,是一种较好的评价方法。另外,PET/CT作为一项较全面的检查手段,不但可以评价接受治疗的靶病灶,而且可以发现同时存在的肝内外新发病灶^[14],为下一步治疗方案制定提供指导。

本文中¹⁸F-FDG PET/CT评价存在2例假阳性及3例假阴性。假阳性可能与治疗后肿瘤周围炎症反应有关,局部炎性细胞代谢旺盛,导致FDG摄取增高。吴湖炳等^[15]研究发现肿瘤残留病灶的FDG浓聚程度高于炎症反应,且与治疗前病灶相近,而炎性反应性浓聚则低于治疗前病灶,可将二者鉴别开。而对于肝癌放射性粒子植入治疗后是否符合上述结论,尚需较大宗病例的验证。假阴性则可能与放射性粒子近距离照射使肝癌细胞在特定细胞周期生长阻滞^[16-17]有关,此时肿瘤细胞代谢减低,显像阴性,但在放射性解除后部分未凋亡肿瘤细胞继续生长,代谢增加。

总之,PET/CT作为一种将功能与形态结合的影像检查手段,对于显像阳性的原发性肝癌患者行¹²⁵I放射性粒子植入治疗后进行疗效评价,能够较好的区分肿瘤坏死及残留灶,有利于指导进一步治疗,与其它常规影像手段相比具有明显的优势。

参考文献:

- [1] 刘蒙,董卫国. 原发性肝癌非手术治疗的研究进展. 世界华人消化杂志, 2009; 17: 1224-8.
- [2] 罗开元,郑江华,李波,等. ¹²⁵I粒子永久性植入组织间放射治疗肝癌. 肝胆胰外科杂志, 2004; 16: 29-31.
- [3] 徐静,梅铭惠,陈谦,等. 术中组织间植入¹²⁵I粒子治疗肝恶性肿瘤. 中华实验外科杂志 2005; 22: 368-9.

- [4] 陈开运, 向国安, 王汉宁, 等. 粒子植入放疗联合肝动脉化疗栓塞治疗肝癌的临床研究. 中华放射肿瘤学杂志, 2007;16: 447-50
- [5] 张福军, 李传行, 吴沛宏, 等. 肝癌肝移植术后复发及肝外转¹²⁵I粒子植入治疗. 中华医学杂志, 2007; 87: 956-9.
- [6] 程宝兴, 吴浩荣, 刘增礼, 等. ¹²⁵I粒子组织间植入治疗小鼠H22原位移植性肝癌. 中华核医学杂志 2006; 26: 241-4.
- [7] 欧超, 韦长元, 杨伟萍, 等. 组织间植入¹²⁵I粒子诱导H22肝肿瘤细胞凋亡的研究. 中华实验外科杂志, 2007; 24:797-9.
- [8] 邵文博, 韩建奎, 宋金龙, 等. ¹²⁵I粒子植入治疗荷人肝癌裸鼠移植瘤的实验研究. 中华核医学杂志, 2006; 26: 23-25.
- [9] 李天然, 陈自谦, 郑春雨. 临床PET/CT诊断学. 第1版. 北京: 人民军医出版社, 2008: 61.
- [10] Hain SF, Fogelman I. Recent advances in imaging hepatocellular carcinoma: Diagnosis, staging and response assessment: Functional imaging. Cancer 2004; 10:121-127. [PMID:15130271]
- [11] Sun L, Wu H, Guan YS. Positron emission tomography/computer tomography: Challenge to conventional imaging modalities in evaluating primary and metastatic liver malignancies. World J Gastroenterol 2007; 13: 2775-2783. [PMID:17569111]
- [12] Khan MA, Combs CS, Grunt EM, Lowe VJ, Wolverson MK, Solomon H, Collins BT, Di Bisceglie AM. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. Hepatol 2000; 32: 792-797. [PMID:10845666]
- [13] 潘中允, 屈婉莹, 周诚, 等. PET/CT诊断学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2009; 589.
- [14] Kuker R A, Mesoloras G, Gulec SA. Optimization of FDG-PET/CT imaging protocol for evaluation of patients with primary and metastatic liver disease. Int Semin Surg Oncol 2007; 4:17. [PMID: 17623095]
- [15] 吴湖炳, 王全师, 黄祖汉, 等. 用¹⁸F-FDG PET显像评价恶性肿瘤射频消融术疗效. 中华核医学杂志, 2003 ;23: 153-5.
- [16] 宋金龙, 邵文博, 唐宪民. ¹²⁵I粒子近距离照射治疗原发性肝癌的实验研究. 肿瘤防治杂志, 2005; 12: 750-2.
- [17] 邵文博, 宋金龙. ¹²⁵I粒子近距离照射对BEL-7402肝癌细胞增殖和细胞周期的影响. 中国医学物理学杂志, 2005; 22: 563.

PD-1 单抗在肝癌肝移植术后复发、转移患者中应用的临床案例

代天星,汪国营

广州医科大学附属第一医院肝胆外科

肝移植作为肝癌的主要根治性治疗方式之一,可为患者带来显著的生存获益,5年总体生存率可达70%以上,但肿瘤复发是肝癌肝移植术后不可忽视的重要问题。既往研究发现约33.7%的肝癌患者在移植术后5年可能出现复发,而复发后约有31.7%的患者出现复发相关死亡事件,这是限制肝癌肝移植疗效的主要因素。在移植后免疫抑制的背景下,肿瘤往往进展迅速,治疗效果差,且目前尚无确切有效的预防复发的措施。因此,针对肝癌肝移植术后复发的综合防治是提高整体预后的关键。

免疫检查点抑制剂,如PD-1单抗,作为一种新兴的系统性治疗方案,为中晚期肝癌患者提供了新的治疗选择并取得了良好的生存获益,但在肝移植背景下应用PD-1单抗目前仍存在争议。PD-1单抗主要是通过增强T细胞的抗肿瘤免疫功能发挥作用,这与移植后的免疫抑制策略存在矛盾;此外,研究显示PD-1/PD-L1通路同样参与肝移植术后的免疫耐受过程。在肝移植后应用PD-1单抗可能导致潜在排斥反应的风险增加,严重情况下可导致移植丢失或致死性排斥反应。既往已有多项个案报道及综述研究表明肝移植后应用PD-1单抗发生排斥反应的风险约为30%,通过评估移植肝脏的PD-L1表达可在一定程度上预测排斥反应的发生风险,但这一预测仍需进一步验证。基于上述背景,我们开展了一项前瞻性研究,探讨PD-1单抗在肝癌肝移植术后复发或转移患者中的安全性与有效性,现对相关典型病例进行报道:

该患者为一名60岁老年男性,既往有“慢性乙型肝炎”病史多年并规律服用恩替卡韦进行抗病毒治疗。患者4年前因“腹痛”在当地医院体检,通过彩超发现“肝占位性病变”,后至外院进一步诊治,血液学检查提示甲胎蛋白(AFP)升高(59.3 ng/mL),增强MRI及PET-CT提示“肝内S5(69×66 mm),S8(50×32 mm)多发病灶考虑原发性肝癌,伴门静脉右前支癌栓形成”,诊断考虑“肝细胞癌(BCLC C期)”;考虑患者同时合并“肝硬化及门静脉高压”,暂无直接手术切除指征,遂于2020年4月8日行肝动脉化疗栓塞(TACE)治疗。由于患者有肝移植意愿且未见明确肝移植禁忌证,后于2020年5月3

日顺利接受了同种异体肝移植术,病理结果提示为“中分化肝细胞癌伴多量大片坏死灶”;术后患者接受了他克莫司+麦考酚钠(米芙)抗排斥治疗,恢复过程顺利,定期返院复诊。约1年前患者至外院复查时,CT扫描提示“双肺多发结节,考虑转移瘤可能”;为进一步评估肺部结节的性质并寻求治疗,患者来我院汪国营主任门诊就诊并收住入院。

因患者在肝癌肝移植术后发现可疑的肺转移瘤,免疫抑制状态下的肿瘤进展往往较快,因此需要尽快明确肺部病灶的性质及全身情况。为此,患者入院后立即安排相关检查。在肿瘤学方面,患者AFP水平(2023-2-15,2.74 ng/mL)未见明显升高,胸腹部增强CT(2023-2-15,图1)提示“移植肝内未见肿瘤复发征象;右上肺前段(8×7 mm)及右中肺外侧段(16×12 mm)实性结节,拟转移瘤可能性大;余两肺散在实性结节,考虑炎性结节可能性大”;进一步PET-CT(2023-02-17,图1)结果提示“移植肝未见明确肿瘤复发征象;肝门区、腹膜后未见高代谢淋巴结转移灶征象;右上肺前段、右中肺外侧段实性结节,代谢轻微增高,考虑转移瘤可能;余双肺散在微小结节,代谢未见增高,考虑炎性结节”。因此,诊断考虑患者为右肺转移瘤(共2处病灶),移植肝内及其他部位未见转移。肝肾等器官功能评估均未见明显异常。综合患者的病情及全身情况,建议优先采用仑伐替尼靶向治疗,同时可考虑联合免疫检查点抑制剂PD-1单抗以控制肿瘤进展。经与患者及其家属充分沟通并告知免疫治疗相关风险后,患者及其家属表示知情理解并签字同意接受联合PD-1单抗在内的综合治疗方案。因此,按照既定的肝移植术后应用PD-1单抗诊治流程,我们首先为患者安排了移植肝的超声引导下穿刺活检及病理学检查,应用PD-L1 22C3及28-8两种克隆号的抗体评估其PD-L1的表达状态及水平。在病理结果回报前,患者采用仑伐替尼(8 mg/次,每天1次)单药抗肿瘤治疗。2周后病理结果提示移植肝PD-L1表达为阴性(图2);在排除相关禁忌后,患者于2023年3月30日顺利接受肝移植术后第一次PD-1单抗治疗(卡瑞利珠单抗,200mg/次,建议每3周一),用药过程未见明显不适。同时,患者抗排斥方案在他克莫司+麦考酚钠(米

美)基础上加用西罗莫司,同时降低了他克莫司的剂量;靶向药物则继续使用仑伐替尼,治疗期间密切检测患者血常规、肝肾功能、免疫指标及AFP水平的变化。

截至2024年8月31日,患者已接受卡瑞利珠单抗免疫治疗共10次,总体情况良好,期间曾因新冠病毒感染出现间质性肺炎而暂时中断治疗(2024年4月至6月)。肺炎经过治疗,恢复良好后予继续应用。用药过程中未见明显肝功能异常,免疫细胞计数及炎症指标均相对稳定(图3),且未见排斥反应发生;同时,AFP水平持续阴性

(图3),复查胸腹部增强CT(图4)提示原右肺两处转移瘤病灶未见明显进展,其他部位也未见新发转移灶。参考最新胸腹部CT(2024-07-15,图4)检查结果,患者右上肺前段及右中肺外侧段转移瘤大小分别为8×8mm和14×12mm;移植肝未见复发转移征象;骨扫描(2024-7-16)未见骨转移征象。因此,按照RECIST1.1实体肿瘤疗效评价标准,患者整体疗效评估为稳定(SD),获得了良好的生存获益。

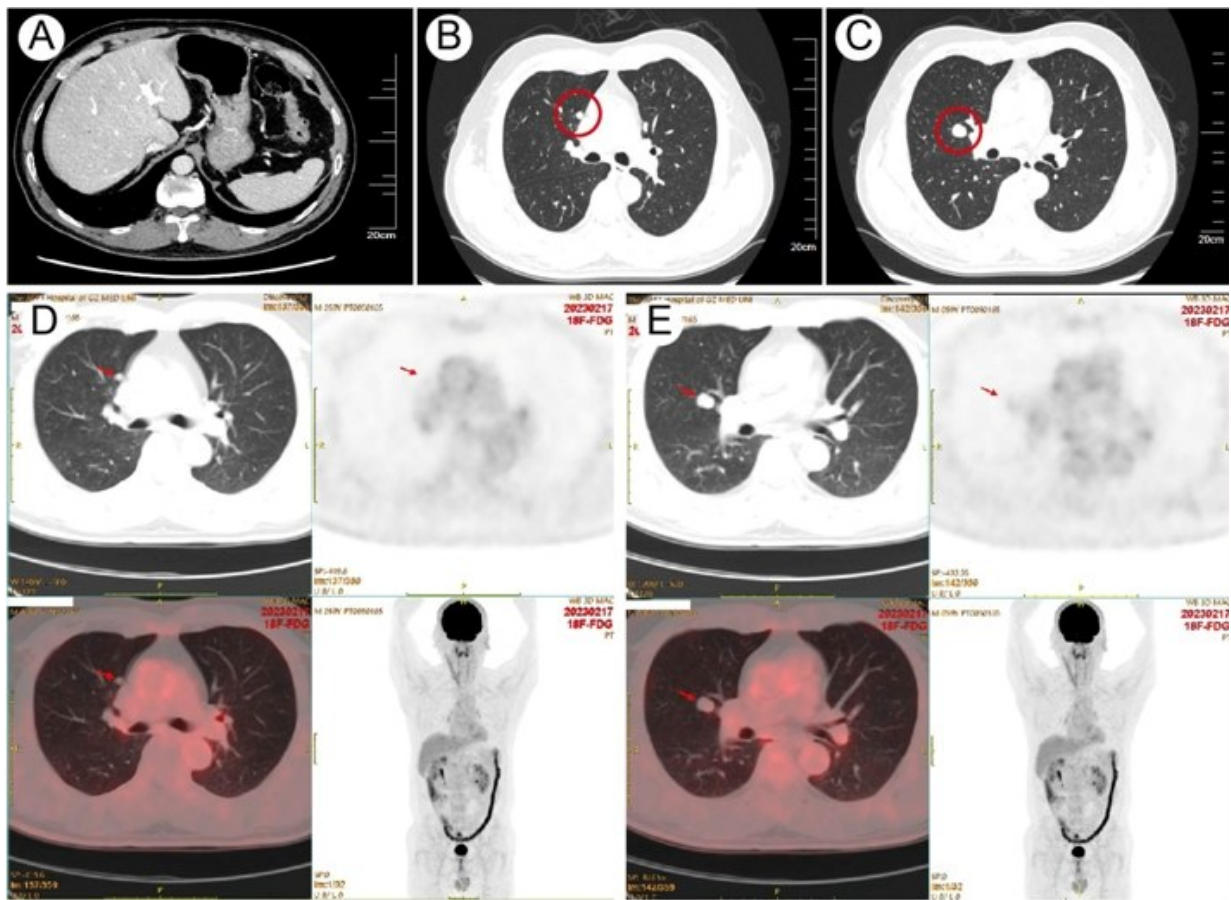


图1 PD-1治疗前影像学评估。

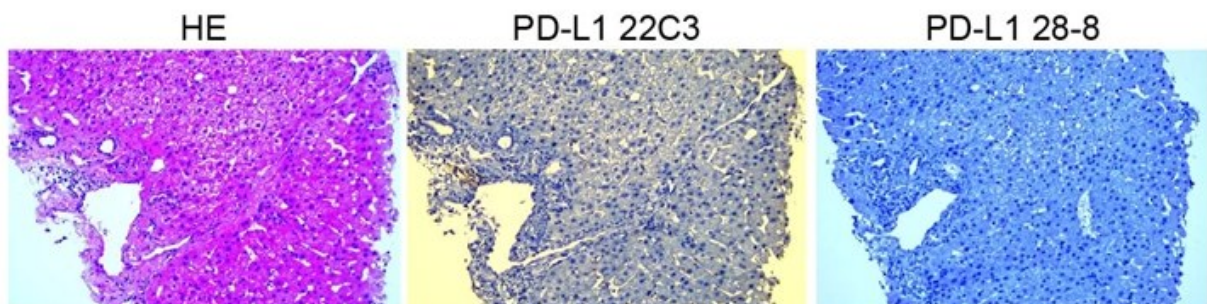


图2 移植肝组织PD-L1免疫组化检测。

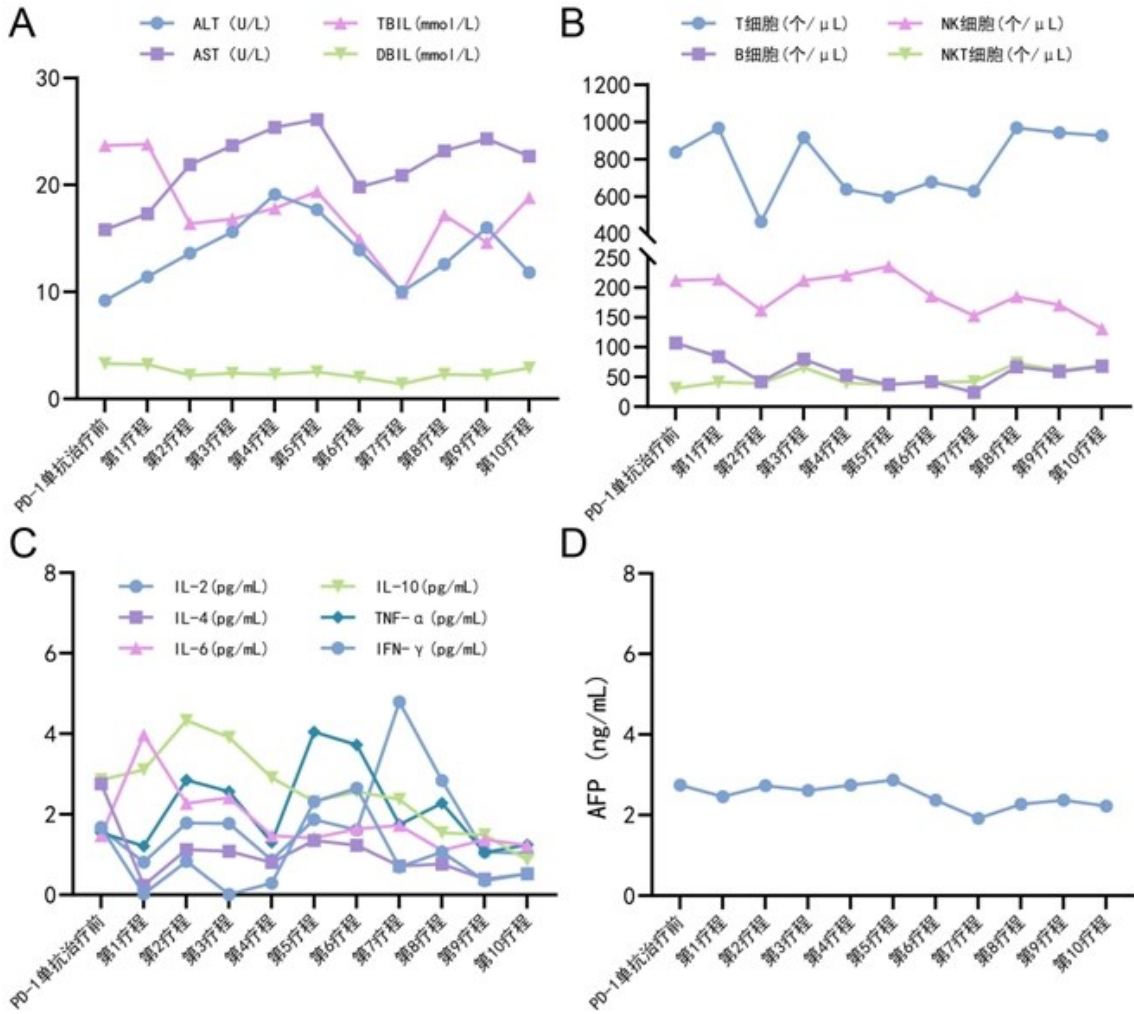


图3 PD-1单抗治疗过程中各指标变化。A: 肝功能指标变化; B: 免疫细胞计数变化; C: 炎症因子指标变化; D: AFP指标变化。

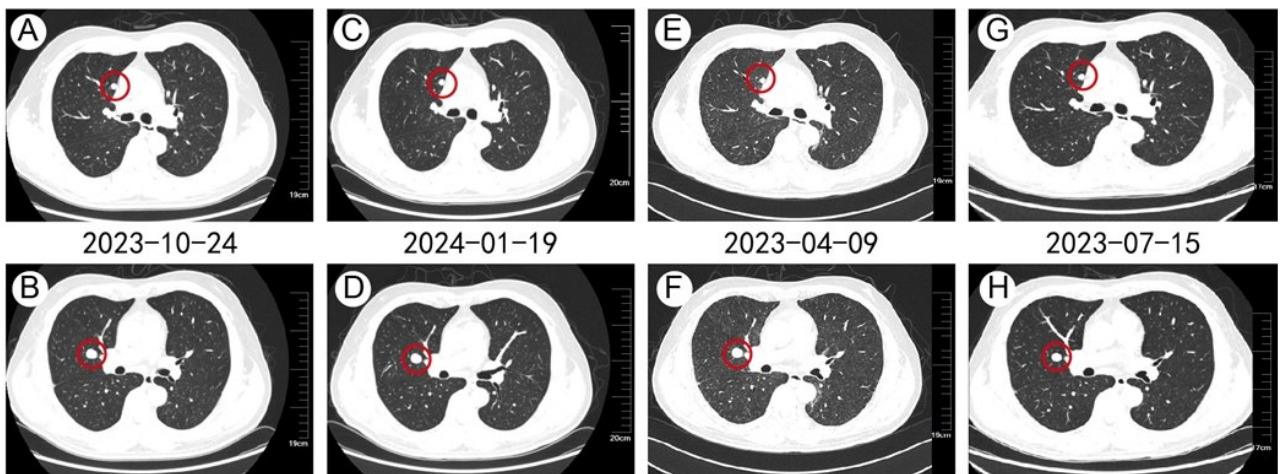


图4 PD-1单抗治疗过程中右肺病灶变化。

PD-1 单抗在晚期肝细胞癌患者肝移植术前应用的临床案例

代天星,汪国营

广州医科大学附属第一医院肝胆外科

免疫检查点抑制剂如PD-1/PD-L1单抗等作为新的系统性治疗药物,其可通过提高机体的抗肿瘤免疫功能发挥抑制或杀伤肿瘤的作用,目前在中晚期肝癌中的应用得到越来越多的关注,靶免联合治疗方案也进一步提高了中晚期肝癌患者的整体疗效,部分患者实现了良好的肿瘤控制或达到肿瘤“降期”的效果。尽管如此,能够获得根治性手术机会的中晚期肝癌患者比例仍相对较低,且部分患者可能因肝功能较差难以接受手术切除。在此基础上,肝移植作为各类终末期肝病的“终极治疗武器”,可能为这部分患者提供潜在的根治性治疗机会,从而进一步提高中晚期肝癌患者的整体预后。结合目前国内外文献报道,中晚期肝癌患者经有效的降期治疗后接受肝移植手术其5年总体生存率可达60%以上,整体疗效显著优于未接受肝移植的患者。但由于其复发率可能较高,尤其是合并脉管侵犯或癌栓的患者,目前国际及国内指南并未将肝移植作为优选方案推荐给这类中晚期肝癌患者。此外,肝移植术前应用PD-1单抗作为桥接或降期治疗方案的安全性及有效性目前仍有诸多争议,主要聚焦于其诱发排斥反应及导致移植失功的风险。基于上述背景,我们开展了一项多中心回顾性研究,探讨了应用包括PD-1单抗在内的综合治疗作为中晚期肝癌患者肝移植术前桥接或降期治疗方案的安全性及有效性,现对相关典型病例予以报道:

该患者为1名64岁老年男性,既往有“高血压”病史8年余、“2型糖尿病”病史半年余,经药物治疗后血压及血糖均控制良好;同时该患者还合并有“慢乙肝”,目前规律服用“恩替卡韦”抗乙肝病毒治疗。患者半年前因“反复腹胀伴双下肢水肿”于外院就诊,完善相关检查后诊断考虑“晚期肝癌”。患者因肝功能较差且肿瘤存在血管侵犯,综合评估考虑无根治性手术切除机会,遂在医生建议下开始接受系统性综合治疗,其中靶向治疗选择了仑伐替尼(8 mg/次,1次/d),并分别于2022-5-8、2022-6-2、2022-7-27、2022-8-24、2022-9-27和2022-10-28接受了6次替雷利珠单抗(PD-1单抗,200 mg/次)免疫治疗。经过上述靶免综合治疗后,患者于2022-11-16复查PET-CT发现“肝内多个低密度肿块、结节出现坏死,以肝右叶S7、S8较明显”,考虑肿瘤控制良好且未见肝外转移。但患者治疗期间仍存在腹胀及双下肢水肿,

考虑合并中-大量腹水及低蛋白血症,后于2022-11-24行腹腔穿刺置管引流术,腹胀情况较前好转。为了寻求更好的治疗方案与机会,该患者经多方咨询后来到我院汪国营主任门诊就诊,经初步评估考虑患者具有潜在接受肝移植治疗的机会,后于2022-11-22收住入院以完善移植术前的综合评估。

因患者为合并血管侵犯的晚期肝癌患者,入院重点评估肝内肿瘤及血管侵犯情况、有无肝外转移、肝功能状态、感染情况及多器官功能状态等。肿瘤学方面,AFP未见明显升高(3.72 ng/mL),头胸腹部增强CT(2022-11-23,图1)提示“肝内见多发大小不等结节状、团片状稍低密度影,边界欠清,部分融合,大者位于肝右叶,增强扫描边缘轻度强化,边界不清,大小约55×40mm,门静脉右支闭塞显示不清,门静脉主干管壁环形充盈缺损影,诊断考虑肝右叶主病灶轻度强化,余肝内多发子灶/转移未见强化,门静脉主干部分充盈缺损(血栓或癌栓待排),门静脉右支闭塞(血栓或癌栓待排)”,未见明确肺、骨、脑等肝外转移,且门静脉内栓子强化不明显,不排除血栓或癌栓坏死可能。肝功能方面,患者转氨酶及胆红素水基本正常(ALT 21.1 U/L,AST 43.3 U/L,TBIL 14.1 mmol/L,DBIL 3.7 mmol/L),白蛋白水平轻度降低(33.3 g/L),凝血功能轻度异常(PT 14.9 s,APTT 40.5 s,INR 1.15);腹部彩超提示少量腹水;肝功能Child Pugh评分为7分(B级)。感染方面未见明显肺部、腹腔、血源性等难治性感染;心脏、肾脏等重要器官功能良好。因此,该患者经综合评估后未见明确肝移植禁忌;与患者及其家属充分沟通病情并签署相关知情同意后,顺利完成肝移植等待登记。与此同时,患者开始停用PD-1单抗,继续口服仑伐替尼进行抗肿瘤治疗,以保障患者等待期内仍有良好的肿瘤控制,同时降低后期肝移植的潜在排斥风险。

经过CORTS系统的匹配与分配,该患者于2023-1-8成功获得同血型肝源,并于2023-1-9接受同种异体肝移植术,术中发现肝脏萎缩、呈结节性肝硬化改变,右肝膈面可见局部隆起形肿物及瘢痕样凹陷,质地较硬;门静脉主干及右支可见黄白色、附壁、机化样癌栓,术中同期行门静脉取栓并送病理检查,后直接将供受体门静脉主干端端吻合,术中超声评估门静脉吻合口未见狭窄且

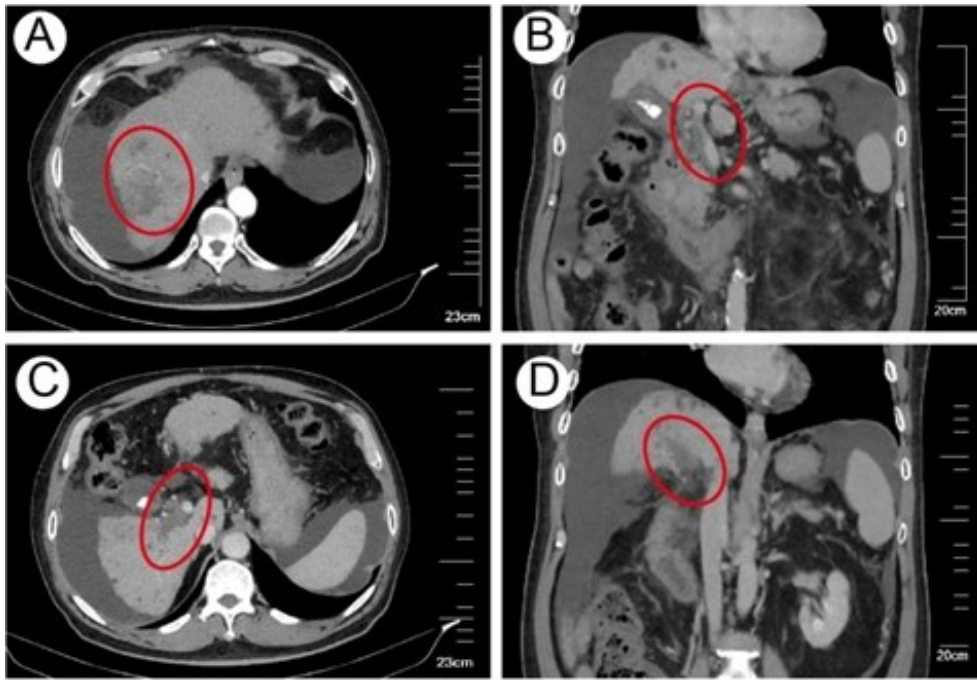


图1 患者术前增强CT。A: 右肝肿瘤病灶动脉期表现; B: 门静脉主干癌栓冠状位表现; C: 门静脉右支癌栓横断面表现; D: 门静脉右支癌栓冠状位表现。

血流通畅。本次移植手术时长为6 h50 min,其中无肝期为71 min,术中出血仅300 ml。患者术后第1天即于ICU顺利脱离呼吸机、拔除气管插管,并于术后第二天转回普通病房进一步治疗。术后全肝病理结果提示“肿瘤组织呈多灶性分布,瘤床最大径约0.7cm~3.5 cm,大部分为坏死、纤维化及炎症区域,散在小灶区域可见残

留活性癌细胞;门静脉脉管内可见癌栓(大部分为坏死,仅见个别活性癌细胞);肝门处脉管切缘及胆管切缘均未见癌”,送检门静脉主干癌栓病理结果提示“镜下为坏死及纤维素样物质,部分区隐约可见细胞轮廓,但细胞核已消失,未见活性肿瘤细胞;结合临床,考虑为癌组织治疗后改变”(图2)。

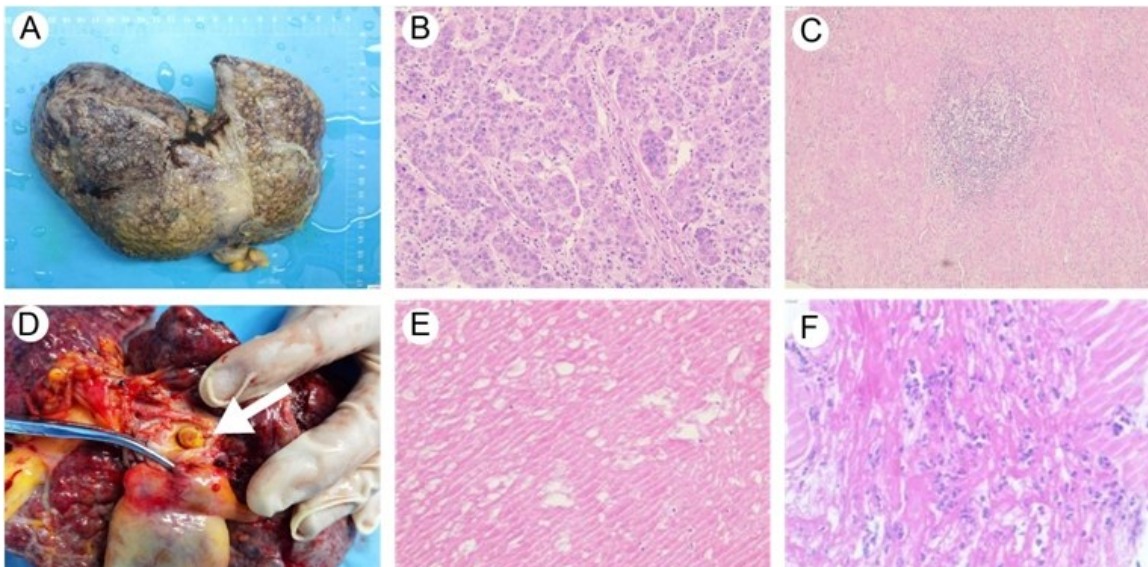


图2 病理标本与组织学评估。A: 切除病肝大体标本; B: 活性肝癌组织镜下表现; C: 坏死肝癌组织镜下表现; D: 门静脉癌栓; E: 门静脉癌栓镜下纤维素样改变; F: 门静脉癌栓镜下少量活性细胞。

综合患者既往PD-1单抗治疗史及感染风险等,抗排斥诱导方案为术中激素500 mg+巴利昔单抗(舒莱)

20mg(术中+术后第3天),维持方案为他克莫司+麦考酚钠(米芙)+激素,其中他克莫司于术后第1天即开始应

用并维持谷浓度 5-8 ng/mL,激素为递减方案并于 2 周内停用。患者围术期未见排斥反应发生,同时肝功能恢复良好,转氨酶及胆红素分别于术后第 1 天及第 3 天达到峰值后开始降低,并均于术后第 10 天恢复至正常水平;凝血功能也于术后第 5 天恢复至正常水平。术后第 1 天、第 3 天及后续多次复查彩超评估门静脉吻合口均未见狭窄,门静脉主干血流通畅,未见血栓新生或癌栓

复发。患者于第 21 天顺利出院。

出院后患者规律门诊复诊,目前一般情况良好。在最近(2024-8-6,术后 19 个月)一次复查中,患者肝功能正常,AFP 仍为阴性,胸腹部增强 CT(2024-6-25,图 3)未见肿瘤复发或转移征象,门静脉血流通畅;随诊期间未见排斥反应发生。

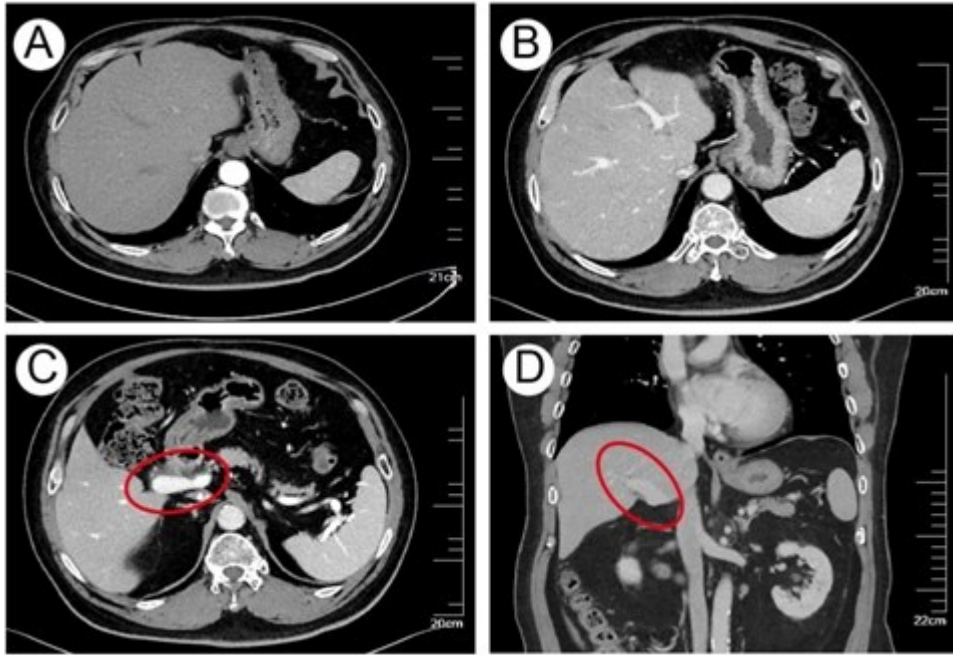


图3 患者术后1年增强CT. A: 移植肝动脉期表现; B: 移植肝门脉期表现; C: 门静脉主干横断面表现; D: 门静脉主干冠状位表现.

经皮经肝穿刺一期胆道造瘘硬质胆道镜联合一次性电子胆道镜治疗肝胆管结石病的应用

朱灿华, 岑钧华, 汪国营

广州医科大学附属第一医院, 广东 广州 510120

摘要:目的 探讨经皮经肝穿刺一期胆道造瘘(percutaneous transhepatic puncture one-stage choledostomy PTOBF)硬质胆道镜联合一次性电子胆道镜治疗肝胆管结石病的效果。方法 回顾性分析2024年1月-2024年6月15例肝胆管结石病患者资料,所有患者均施行PTOBF硬质胆道镜联合一次性电子胆道镜取石手术,观察手术时间、术中出血量、手术次数、住院时间、结石取净率和并发症等。结果 15例患者均成功施行PTOBF,13例患者建立1个PTOBF通道,2例患者分别建立2个PTOBF通道,术中平均出血量(21.0±7.6) ml,平均手术次数(1.2±0.4)次,术后平均住院时间为(6.0±2.2) d,疗程结束后复查仅1例结石残留,结石取净率93.3%(14/15),并发症发生率13.3%(2/15)。结论 PTOBF硬质胆道镜联合一次性电子胆道镜治疗肝胆管结石病安全有效,可减少手术次数,节省治疗费用,值得推广应用。

关键词:经皮经肝穿刺 硬质胆道镜 胆道镜 肝胆管结石

肝胆管结石是指原发于左右肝管汇合部以上的胆管结石及其引起的多种继发病变,伴或不伴肝外胆管结石。其具有病因复杂,治疗相当棘手。治疗方法多样,但多数手术方式创伤大,并发症多,结石易复发、残留。随着微创技术以及设备的发展,微创治疗肝胆管结石取得独特的临床效果。尤其是一次性电子胆道镜的出现,以其纤细、末端可弯的特点收到青睐,本文最近开展经皮经肝穿刺一期胆道造瘘硬质胆道镜联合一次性电子胆道镜治疗15例肝胆管结石病,疗效满意,报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾分析广州医科大学附属第一医院肝胆外科2024年1月至2024年6月收治的15例肝胆管结石患者资料。其中男5例,女10例,年龄

42.0~77.0岁,平均(58.2±10.1)岁。I型结石5例,II型结石10例,其中9例合并胆总管结石,2例患者有胆肠吻合手术史,全部患者均经询问病史,超声,CT或MRI检查明确诊断。

1.2 纳入和排除标准

(1)纳入标准:症状性肝胆管结石患者不伴急性感染;伴有肝内胆管扩张(≥ 3.0 mm)或铸型结石便于经皮肝胆管穿刺;单纯硬镜取石预期无法取净;术前肝功能分级Child-Pugh A、B级。(2)排除标准:Child-Pugh C级合并大量腹水、严重凝血功能障碍;肝组织萎缩;胆管肿瘤;血小板严重低下($< 20 \times 10^9$);无安全路径建立一期经皮肝通道;心肺功能不全难以耐受手术。

1.3 设备与器材

Esaote MyLab60 彩色多普勒超声机、3.5MHz的

Esaote CA431 腹部探头,外置式角度20、30°的金属穿刺架。12 F×33 cm 硬质胆道镜(德国Wolf公司);腔内灌注泵、气压腔内碎石机,液电碎石机,取石钳,18G的PTC穿刺针,0.035 inch×150 cm 亲水导丝,8~16 F 筋膜扩张器,16F 胆道保护性鞘管,4.5 F×65 cm 取石网篮。直径4.2 mm的一次性使用电子胆道成像导管(瑞派医疗)。

1.4 方法

气管插管全麻成功后,超声确定靶胆管。暂停机械通气1~2 min,在超声实时引导下,18G经皮经肝穿刺入靶胆管,回抽见胆汁后,恢复通气,超声监视下置入导丝至胆管内,并记录穿刺深度,沿导丝用8 F~16 F的筋膜扩张器逐步扩张瘘道至16 F,然后将配有16 F胆道保护性鞘管的扩张器,沿导丝送入胆道,退出扩张器,留置胆道保护性鞘管。硬质胆管镜经鞘管进入胆道,取石网篮取出结石,结石较大无法取出可碎石后取出。取出所见结石后,术中超声扫查了解结石残留的位置,更换一次性电子胆道软镜,经16F鞘管进入,超声引导一次性软镜进入结石残留的肝内胆管探查取出结石(图1),再次超声扫查确保结石已取净,最后探查胆总管或胆肠吻合口、胆管吻合口情况。

1.5 统计学处理

采用SPSS 21.0软件进行数据分析,其中并发症发生率、结石取净率以百分率表示,符合正态分布的剂量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,否则以中位数(四分位区间距)表示。

1.6 随访

所有患者最后一次住院治疗的疗程结束后接受胆道造影及B超、CT等检查,评估结石取净率。



图1 经皮经肝穿刺一期胆道造瘘硬质胆道镜联合一次性电子胆道镜取石术中图像
 (1)超声引导下经皮经肝胆管穿刺;(2)成功穿刺胆管后置入导丝;(3)超声引导下扩张经皮肝窦道;(4)置入经皮肝保护性鞘管;(5)硬质胆道镜经鞘管进入胆道取石;(6)一次性电子软镜经鞘管进入取石。

2 结果

15例患者共行经皮肝胆管穿刺17例次,穿刺及窦道扩张成功率100%,6例穿刺III段胆管、5例穿刺VIII段胆管,1例穿刺右肝管,1例穿刺6段胆管,2例分布穿刺III、VIII段胆管建立2个经皮肝通道。其中有3例患者需二期取石,平均取石次数(1.2±0.4)次。患者术中平均出血量为(21.0±7.6) ml,术后平均住院时间为(6.0±2.2) d;手术时间为(81.3±19.8) min。疗程结束后结石残留率为6.7%(1/15),手术并发症率13.3%(2/15)。其中1例胸腔积液,1例术后胆道感染均治愈出院,无死亡。

3 讨论

经皮经肝穿刺一期胆道造瘘(PTOBF)是指在超声引导下经皮经肝穿刺胆管成功后,扩张经皮肝窦道建立一期通道,并留置16F保护性鞘管,同时胆道镜经一期通进入胆道进行碎石取石的微创手术^[1]。PTOBF联合硬质胆道镜取石是目前治疗肝胆管结石的常用方法之一^[2],其具有创伤小,取石效率高,治疗周期短等优点,但由于肝胆管结石病因复杂,伴发因素多,结石分布散乱,治疗难度较大^[3,4],且硬质胆道镜镜身不能弯曲,无法探查部分角度较大的胆管,因此导致一定的结石残留,往往需经历多次手术,建立多个经皮肝通道才有可能取净结石。

随着多镜联合在肝胆管结石治疗的广泛应用,很多学者尝试等待一期经皮肝窦道成熟后(约4周),二期手术时充分扩张窦道至18F以上,联合纤维胆道镜进行取

石,可取出部分结石^[5,6],但纤维胆道镜身较粗,无法进入二、三级的胆管,效果也不甚满意,且纤维胆道镜存在易损耗,维修周期长、成本高等缺点。因此在疗效上并未真正减少手术次数,减少结石残留,且治疗周期长。

随着一次性电子胆道软镜的上市,由于其纤细的镜身、末端可弯曲的特点,可轻易经16F保护性鞘管进入肝内外胆道,且能进入三、四级胆管,为取净结石提供便利。目前大多讲其等同于传统的纤维胆道镜进行应用,未能真正发挥其优势。

本研究将PTOBF技术与硬镜、一次性胆道软镜联合应用,通过一期建立经皮肝通道后,同期联合应用硬镜和一次性胆道软镜进行取石,以硬镜为主,一次性软镜为辅,由于硬镜取石效率高,可快速处理肝内外大部分结石,部分残留结石或无法探查的胆道可采用一次性软镜探查。一次性胆道软镜除了可协助探查肝外胆道如胆总管或胆肠、胆管吻合口,了解其通畅情况,避免硬镜大角度牵拉引起肝脏或胆道撕裂出血^[7]。同时还可以探查肝内角度较大的胆管,定点处理胆管残留结石,弥补硬镜的不足,缩短住院周期的同时,减少结石残留率。本研究平均取石次数(1.2±0.4)次,与文献报道的PTOBF联合硬镜取石平均取石次数(2.1±1.0)次相比,取石次数明显减少,得益于一期手术可联合应用软硬镜协同取石,进一步提高效率,也就可以减少住院次数以及节省医疗资源。

PTOBF联合硬镜取石适应症广,主要适用于肝内外胆管结石,复发性结石,取石术后残留结石,以及胆管或胆肠吻合术后继发结石等^[8,9]。但对于结石量较大,

弥漫性、铸型结石的患者来讲,一期取净结石的可能性较小,此时在PTOBF基础上联合应用软硬镜优势不明显,且没必要,可在取石最后疗程根据结石残留位置再采用软镜协助定点清除结石,因此需掌握好联合使用的指征。本研究病例基本是I型或I型合并肝外胆管结石,一期取净结石可能性大,适合软硬镜联合取石,成功率也高。

一次性软镜的使用不同于硬镜,使用前需调整显示方向,避免软镜进入胆道后迷失方向;软镜进入胆道后需左、右手协调,一手负责协助软镜进入结石所在胆管附近,另一手通过旋转、弯曲镜身,到达结石所在胆管进行取石,因此软、硬镜联合使用有一定的学习曲线,只有熟练掌握好软镜操作才能充分发挥软镜的优势。

参考文献:

- [1] 朱灿华,王平,孙北望,等. 超声引导经皮肝I期胆道造瘘联合硬质胆道镜治疗复杂肝胆管结石[J]. 中华肝胆外科杂志, 2020, 26(02):103-107. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2020.02.005
- [2] 刘禹,黄蔚,杨智岗,等. 腹腔镜联合胆道镜治疗复杂性肝内外胆管结石的效果分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2017, 22(1): 27-30.
- [3] 李忠,左旭辉,肖越华,等. 三镜(腹腔镜、胆道镜、十二指肠镜)联合治疗复杂性肝内外胆管结石的研究[J]. 肝胆外科杂志, 2015, 23(1): 46-48.
- [4] 张庆勇,周黔川,赵松,等. 三维可视化指导不同手术方法联合硬胆道镜治疗复杂性肝胆管结石临床研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(4):613-616.
- [5] 林树文,方颖华,吉成岗. 经皮经肝穿刺硬式胆道镜治疗困难性胆总管结石[J]. 肝胆胰外科杂志, 2018, 30(1): 54-57.
- [6] 毛艳平,张雄杰,匡勇军,等. 经皮经肝胆道镜术在复杂肝内外胆管结石中的应用[J]. 安徽医药, 2016, 20(12): 2313-2316.
- [7] 陆光生,文辉清,刘衍民. 经皮肝穿刺胆道引流管周瘘道形成的实验研究[J]. 中国内镜杂志, 2004, 10(11): 44-46, 50. doi: 10.3969/j.issn.1007-1989.2004.11.016 .
- [8] 方兆山,黄海,王平,等. 经皮肝穿刺硬质胆道镜治疗复发性肝胆管结石的疗效[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(18): 3034-3037.
- [9] Wang P, Sun B, Huang B, et al. Comparison between percutaneous transhepatic rigid cholangioscopic lithotripsy and conventional percutaneous transhepatic cholangioscopic surgery for hepatolithiasis treatment [J]. Surg Laparosc Endosc Percut tech, 2016, 26(1): 54-59.

肝细胞癌发生发展进程中肠-肝轴作用的新视角

李智超¹, 沈瑞¹, 华贇¹, 闫媛²

¹中山大学附属第一医院肝胆胰外科中心, 广州 510080; ²南方医科大学基础医学院组织学与胚胎学系, 广州 510515

摘要:越来越多的证据表明肠道菌群与肝脏免疫微环境息息相关;肠道菌群不仅调节肠道和肝脏的免疫微环境,而且与肝癌的发生发展息息相关。肠道菌群参与调控胆汁酸,进而通过激活胆汁酸受体、诱导肝细胞中炎性基因的表达,促进肝细胞癌的发展。本文拟就肠道菌群与肝脏和肝癌免疫微环境的研究进展,以及现有“肠道菌群-胆汁酸-肝癌轴”的研究进展作一综述。

关键词:肠道菌群;肝细胞癌;胆汁酸

Advancements in the Gut Microbiome-Liver Axis: Implications for Hepatocellular Carcinoma Progression

Zhichao Li¹, Rui Shen¹, Yunpeng Hua¹, Yuan Yan²

¹Hepatobiliary and Pancreatic Center, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, P. R. China; ²Department of Histology and Embryology, School of Basic Medical Science, Southern Medical University, Guangzhou, P. R. China

Abstract: A burgeoning body of research indicates a profound interplay between the gut microbiota and the hepatic immune microenvironment. The gut microbiota exerts a regulatory influence not merely on the immunological milieu of the gastrointestinal tract and liver but also plays a pivotal role in the etiology and advancement of hepatic carcinoma. It is instrumental in modulating bile acids, which subsequently activate bile acid receptors and induce the expression of inflammatory genes within hepatocytes, thereby catalyzing the progression of hepatocellular carcinoma. This manuscript endeavors to provide an in-depth review of the current scientific advancements concerning the interconnection between the gut microbiota and the immunological microenvironments of the liver and hepatic carcinoma. Additionally, it aims to elucidate the contemporary understanding of the "gut microbiota-bile acid-liver cancer axis," highlighting the intricate mechanisms that underpin this triad's influence on hepatic health and disease.

Keywords: intestinal flora; hepatocellular carcinoma; bile acid

肝癌(liver cancer)是全世界与癌症相关死亡的第四大最常见原因,而肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)占有原发性肝癌病例的90%,每年约有800,000例新病例^[1,2]。我国是肝癌高发区,肝癌相关死亡率居癌症相关死亡第三位,死亡人数占全世界肝癌的45%。据统计超过90%的HCC病例患有慢性肝病(chronic liver disease, CLD),而肝硬化是HCC最主要的危险因素,HCC是肝硬化患者的主要死亡原因^[3]。HCC的主要危险因素包括长期饮酒,糖尿病或与肥胖相关的非酒精性脂肪肝炎(Non-alcoholic steatohepatitis, NASH),以及乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)或丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染^[4]。越来越多的证据表明肠道菌群与肝脏免疫微环境息息相关;肠道菌群不仅调节肠道和肝脏的免疫微环境,而且与肝癌的发生发展息息相关^[5]。本文拟就肠道菌群与肝脏和肝癌免疫微环境的调控研究进展作一综述。

1 肠道菌群与肝脏和肝癌免疫微环境的关系

HCC的发生机制是一个复杂的多步骤过程,各种因素的相互作用导致肝细胞恶性转化和HCC发生,而这些因素包括遗传易感性,病毒和非病毒因素之间的相互影响,细胞微环境和各种免疫细胞以及原有CLD的严重程度^[4,6]。众所周知,HCC是一种典型的炎症相关性癌症,免疫微环境的改变是HCC的关键特征之一。免疫微环境参与了恶性进展的所有阶段,从最初的恶性转化阶段一直到侵袭,最终到转移^[7]。在HCC中免疫浸润的存在提示更有效的抗肿瘤免疫,与更好的预后相关联^[8]。然而,免疫反应也会加速HCC的发展,已有研究在HCC小鼠模型发现免疫信号可加速HCC的发展并影响肿瘤侵袭性,如白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6),淋巴毒素 α (lymphotoxin- α)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)^[9,10]。

越来越多的证据表明肠道菌群与肝脏免疫微环境息息相关;肠道菌群不仅调节肠道局部免疫微环境,也影响着肝脏的免疫微环境^[5,11-13]。肝脏与肠道通过门静

脉的解剖结构紧密联系在一起,肝脏不仅接受来自肠道的营养物质,同时也是肠道细菌、病原相关分子模型(microbe-associated molecular patterns, MAMPs)以及细菌代谢物进入机体后的第一个靶器官。正常生理状态下,肠道的多层屏障将肠道细菌与机体严密隔离;这层屏障是由肠道完整的上皮系统构成,包括黏膜粘液、潘氏细胞、杯状细胞、黏膜相关淋巴组织及其分泌的因子(如IgA、防御素)。肠道潘氏细胞分泌的抗菌肽可调节细菌生长从而使肠道形成特定的微生物菌群;反之亦然,肠道细菌也会调节肠上皮细胞生长及肠道屏障^[14, 15]。

当肠道屏障功能障碍、肠道菌群失调时, MAMPs、细菌代谢物或者肠道细菌自身通过门静脉进入肝脏,作用于肝脏固有细胞(如肝细胞、肝星形细胞(hepatic stellate cells, HSC)、Kupffer细胞)诱导肝脏的慢性炎症,促进CLD的发生发展^[15, 16]。目前宏基因组测序结果显示,从CLD、肝硬化到HCC的各个阶段肝脏疾病患者肠道菌群组成存在明显变化^[17, 18]。晚期肝脏疾病及肝硬化患者,肠道菌群组成的改变主要表现为病原菌丰度增加,有益菌丰度减少^[19, 20]。但是,目前研究发现HCC患者以及肝癌动物模型中具体肠道细菌的改变并不一致。有研究发现早期肝癌的Ruminococcus, Oscillibacter, Faecalibacterium, Clostridium IV, Coprococcus减少了, Klebsiella 和 Haemophilus 增加^[21]。有研究提示,肝硬化及HCC患者肠道中大肠埃希菌(*Escherichia coli*)生长增加^[22]。而最近的一篇文献报道,非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的肝硬化及HCC患者肠道拟杆菌属(*Bacteroides*)和瘤胃菌科(*Ruminococcaceae*)增加, Akkermansia 菌和双歧杆菌(*Bifidobacterium*)则减少^[23]。而在DEN诱导的大鼠肝癌模型中,乳酸菌(*Lactobacillus species*)、双歧杆菌(*Bifidobacterium species*)、肠球菌(*Enterococcus species*)等益生菌减少,青霉素诱导的菌群失调则增加HCC发生^[24]。一些益生菌可以通过调节小鼠的肠道细菌来抑制肝癌的生长和肿瘤血管生成^[25],而双歧杆菌可以通过增强树突状细胞的功能增强抗肿瘤性从而增强抗PD-L1的疗效^[26, 27]。但是,到目前为止,肠道菌群的作用机制仍然尚未明确。

2 肠道菌群与肝癌发生发展的关系

肠道菌群失调导致细菌代谢物的改变,进而影响肝脏疾病及HCC的疾病发生及进展。这些代谢物包括胆汁酸(bile acids, BAs),如脱氧胆酸(DCA)和石胆酸(lithocholic acid, LCA),它参与消化过程或作为致病因子^[11, 28, 29];胆碱,它参与脂质的运输,甲基化反应和神经递质的合成^[30, 31];神经递质,例如甘氨酸(glycine),谷氨酸(glutamate)和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)^[32];和短链脂肪酸(short-chain fatty acids,

SCFAs),如乙酸和丁酸,作为宿主细胞和肠道微生物的能量来源^[33, 34]。胆汁酸作为多种内源性代谢物中最具有代表性的宿主-肠道菌群共代谢物目前受到越来越多的关注。

初级BA鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)和胆酸(cholic acid, CA)在肝脏合成以后大多数与甘氨酸(Glycine)结合,通过胆道转运至十二指肠。在小鼠中大部分CDCA进一步转化为 α -鼠胆酸(α -muricholic acid, α -MCA)和 β -鼠胆酸(β -muricholic acid, β -MCA),大多数与牛磺酸(Taurine)结合。远端小肠和结肠的菌群先通过BSH将BAs解偶联,再将初级胆酸CDCA和CA转化为次级胆酸:石胆酸(lithocholic acid, LCA),脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)和熊去氧胆酸(urso-deoxycholic acid, UDCA)。小鼠中, MCA进一步转化为猪去氧胆酸(hyodeoxycholic acid, HDCA)^[11, 35, 36]。

胆汁酸作为微生物的代谢产物,除了促进脂质吸收外,还可以诱导肝细胞的损伤^[37]。一般来说,疏水性胆汁酸LCA, DCA和CDCA具有细胞毒性,而亲水性胆汁酸UDCA和其与牛磺酸(taurine)衍生物牛磺熊去氧胆酸(tauroursodeoxycholic acid, TUDCA)具有细胞保护作用^[38, 39]。除此之外, BAs还具有直接或间接的抗菌作用来调节微生物群的构成,进而影响自身的表达^[40]。

越来越多的证据表明,胆汁酸与微生物群的相互联系在HCC发生发展中起着至关重要的作用^[11, 41]。有研究表明,肠道菌群代谢产物次级胆酸DCA水平升高会诱导肝星状细胞衰老相关的分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)以及各种炎症和肿瘤促进因子的分泌,这些因子促进7,12-二甲基苯并蒽(7,12-dimethylbenzanthracene, DMBA一种化学致癌物可致癌性Ras突变)诱导的小鼠HCC的发展^[42, 43]。相反,亲水性胆汁酸TUDCA减少了Mst1/2突变体诱导的肝脏过度生长和肿瘤的发生^[44]。还有研究表明,在非酒精性脂肪性肝炎-肝细胞癌(nonalcoholic steatohepatitis-hepatocellular carcinoma, NASH-HCC)小鼠模型中,血浆和肝脏中疏水性BAs的水平(包括DCA;牛磺胆酸, Taurocholic acid TCA;牛磺去氧胆酸 Taurochenodeoxycholic acid, TCDCA和牛磺石胆酸 Tauroolithocholate acid, TLCA)显著增加。此外,通过添加2%的考来烯胺(Cholestyramine)来增强NASH-HCC模型小鼠中疏水性BAs的肠道排泄,可以显著抑制HCC的发展^[45]。

因此,“肠道菌群-胆汁酸轴”与HCC的发生发展可能成为HCC机制探讨和诊疗靶点开发中的热点。

3 肠道菌群参与调控的胆汁酸代谢与肝癌发生发展的关系

胆汁酸(BAs)是胆汁的主要成分,是一种由肝脏合

成的胆固醇代谢产物,属于亲水脂性类固醇分子。胆汁酸由肝细胞合成后被分泌至胆管,然后随胆汁排泄到小肠,促进肠腔中脂肪、胆固醇和脂溶性维生素的消化和吸收^[46]。总BAs包括初级BA(CA、CDCA和啮齿类动物中的MCA)和次级BA(DCA、LCA、UDCA和啮齿类动物中的HDCA)^[35]。

此外,大多数BAs与甘氨酸(glycine)(主要在人类中)或牛磺酸(taurine)(主要在小鼠中)结合,以降低其酸度系数(Acidity coefficient, PKa值)和增加它的溶解度,有助于在十二指肠中形成胶束^[46,47]。进食后BAs随胆囊收缩而排入小肠,促进脂质的乳化和吸收,到达回肠末端,结合的和未结合BAs都通过主动转运机制几乎全部(约95%)被重新吸收进入门静脉。剩余的初级BA在远端小肠和结肠中首先被肠道菌群内部胆汁盐水解酶(BSH)去偶联,然后通过7- α -脱羟基酶(7- α -dehydroxylase)或7- α -羟基类固醇脱氢酶(7- α -hydroxysteroid dehydrogenase, HSDH)转化为次级BAs。最后,这些次级BAs可以经过被动转运重新吸收,构成“胆汁酸池”的一部分,继续参与胆汁酸的肠肝循环,而LCA的大部分从粪便中排泄^[48]。

BAs除了促进脂质吸收外,还可以通过激活胆汁酸受体,如FXR受体(Farnesoid X receptor, FXR)、G蛋白偶联胆汁酸受体1(G Protein-coupled bile acid receptor 1, TGR5)等,调节自身的合成以及其他代谢过程,例如葡萄糖、脂质代谢并维持能量代谢稳态^[48-50]。Cariou B等发现人体中CDCA、CA和DCA的血清浓度与胰岛素抵抗程度呈正相关^[51]。Jiao N等指出,非酒精性脂肪性肝病(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者的血清总胆汁酸升高^[52]。Xie GX等发现在小鼠肝纤维化期(第12周龄~第20周龄),TCA、GCA、TCDCA、DCA、TDCA、TUDCA、TLCA和总的肝脏浓度显著增加,而粪便BAs浓度在同一阶段降低^[53]。此外,Allen K等教授发现DCA诱导了肝细胞中炎症基因的表达,促进了肝细胞癌的发展^[54]。

文献指出,疏水性的TCA、LCA、DCA和CDCA细胞毒性最大,可直接破坏肝细胞膜,或诱导细胞凋亡、衰老和炎症因子释放,促肝癌形成,而亲水的结合型次级胆汁酸具有细胞保护作用^[28,55]。Xie GX等发现,与健康对照小鼠相比,HCC阶段小鼠血浆和肝脏中的初级结合型BAs(TCA和TCDCA)有所增加,cholestyramine的治疗可以加速疏水性BAs的肠排泄,从而抑制小鼠模型中HCC的发展^[53]。同样的,Kakiyama G的研究发现晚期肝硬化患者存在类似的现象,即晚期肝硬化患者的粪便中次级胆汁酸、次级胆汁酸/初级胆汁酸比率降低,而初级胆汁酸升高。此外,一项研究证实,亲水性胆汁酸TUDCA通过减弱未折叠的蛋白反应(unfolded protein re-

sponse, UPR)抑制肝脏过度生长和肿瘤的发生^[56]。由此推测,结合型次级胆汁酸水平的降低可能是HCC演进的重要因素。

HCC的胆汁酸代谢、胆汁酸谱变化受何因素调控? 文献报道,肠道菌群可以通过解偶联和下游修饰影响“胆汁酸池”的构成,其中胆汁盐水解酶(BSH)解偶联是次级胆汁酸形成的重要影响因素。饮食中的胆固醇会加速小鼠NAFLD相关HCC的形成^[57]。Ponziani FR教授研究表明与NAFLD相关HCC病人Bacteroides(拟杆菌)和Ruminococcaceae(瘤胃球菌)升高,而Bifidobacterium(双歧杆菌)减少^[58]。

综上所述,肠道菌群与肝脏免疫微环境及肝癌发生发展密切相关,肠道微生物-胆汁酸轴可能是其主要的调控机制,这一领域的研究将为肝癌的防治提供有益的依据。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J/OL]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] YANG J D, HAINAUT P, GORES G J, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management [J/OL]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2019, 16(10): 589-604. DOI:10.1038/s41575-019-0186-y.
- [3] FILLIOL A, SAITO Y, NAIR A, et al. Opposing roles of hepatic stellate cell subpopulations in hepatocarcinogenesis[J/OL]. Nature, 2022, 610(7931): 356-365. DOI:10.1038/s41586-022-05289-6.
- [4] Hepatocellular carcinoma[J/OL]. Nature Reviews. Disease Primers, 2021, 7(1): 7. DOI:10.1038/s41572-021-00245-6.
- [5] FAN Y, PEDERSEN O. Gut microbiota in human metabolic health and disease[J/OL]. Nature Reviews Microbiology, 2021, 19(1): 55-71. DOI:10.1038/s41579-020-0433-9.
- [6] SINGAL A G, KANWAL F, LLOVET J M. Global trends in hepatocellular carcinoma epidemiology: implications for screening, prevention and therapy[J/OL]. Nature Reviews. Clinical Oncology, 2023, 20(12): 864-884. DOI:10.1038/s41571-023-00825-3.
- [7] LIU Y, XUN Z, MA K, et al. Identification of a tumour immune barrier in the HCC microenvironment that determines the efficacy of immunotherapy[J/OL]. Journal of Hepatology, 2023, 78(4): 770-782. DOI:10.1016/j.jhep.2023.01.011.
- [8] LU C, RONG D, ZHANG B, et al. Current perspectives on the immunosuppressive tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma: challenges and opportunities[J/OL]. Molecular Cancer, 2019, 18(1): 130. DOI:10.1186/s12943-019-1047-6.
- [9] ROSENBERG N, VAN HAELE M, LANTON T, et al. Combined hepatocellular- cholangiocarcinoma derives from liver progenitor cells and depends on senescence and IL-6 trans-signaling[J/OL]. Journal of Hepatology, 2022, 77(6): 1631-1641. DOI:10.1016/j.jhep.2022.07.029.
- [10] ROEHLEN N, MULLER M, NEHME Z, et al. Treatment of HCC

- with claudin-1-specific antibodies suppresses carcinogenic signaling and reprograms the tumor microenvironment [J/OL]. *Journal of Hepatology*, 2023, 78(2): 343- 355. DOI:10.1016/j.jhep.2022.10.011.
- [11] COLLINS S L, STINE J G, BISANZ J E, et al. Bile acids and the gut microbiota: metabolic interactions and impacts on disease [J/OL]. *Nature Reviews. Microbiology*, 2023, 21(4): 236-247. DOI: 10.1038/s41579-022-00805-x.
- [12] SCHWABE R F, GRETEN T F. Gut microbiome in HCC - Mechanisms, diagnosis and therapy [J/OL]. *Journal of Hepatology*, 2020, 72(2): 230-238. DOI:10.1016/j.jhep.2019.08.016.
- [13] SCHNEIDER K M, MOHS A, GUI W, et al. Imbalanced gut microbiota fuels hepatocellular carcinoma development by shaping the hepatic inflammatory microenvironment [J/OL]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 3964. DOI:10.1038/s41467- 022- 31312-5.
- [14] PETERSON L W, ARTIS D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis [J/OL]. *Nature Reviews. Immunology*, 2014, 14(3): 141-153. DOI:10.1038/nri3608.
- [15] OKUMURA R, TAKEDA K. Roles of intestinal epithelial cells in the maintenance of gut homeostasis [J/OL]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2017, 49(5): e338. DOI:10.1038.emm.2017.20.
- [16] GUILLIAMS M, SCOTT C L. Liver macrophages in health and disease [J/OL]. *Immunity*, 2022, 55(9): 1515-1529. DOI:10.1016/j.immuni.2022.08.002.
- [17] CHOPYK D M, GRAKOU I A. Contribution of the Intestinal Microbiome and Gut Barrier to Hepatic Disorders [J/OL]. *Gastroenterology*, 2020, 159(3): 849-863. DOI:10.1053/j.gastro.2020.04.077.
- [18] TREBICKA J, MACNAUGHTAN J, SCHNABL B, et al. The microbiota in cirrhosis and its role in hepatic decompensation [J/OL]. *Journal of Hepatology*, 2021, 75 Suppl 1(Suppl 1): S67-S81. DOI:10.1016/j.jhep.2020.11.013.
- [19] BAJAJ J S, KHORUTS A. Microbiota changes and intestinal microbiota transplantation in liver diseases and cirrhosis [J/OL]. *Journal of Hepatology*, 2020, 72(5): 1003- 1027. DOI:10.1016/j.jhep.2020.01.017.
- [20] SOLÉ C, GUILLY S, DA SILVA K, et al. Alterations in Gut Microbiome in Cirrhosis as Assessed by Quantitative Metagenomics: Relationship With Acute-on-Chronic Liver Failure and Prognosis [J/OL]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1): 206- 218. e13. DOI:10.1053/j.gastro.2020.08.054.
- [21] REN Z, LI A, JIANG J, et al. Gut microbiome analysis as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for early hepatocellular carcinoma [J/OL]. *Gut*, 2019, 68(6): 1014- 1023. DOI:10.1136/gutjnl-2017-315084.
- [22] RODERBURG C, LUEDDE T. The role of the gut microbiome in the development and progression of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma [J/OL]. *Gut Microbes*, 2014, 5(4): 441- 445. DOI:10.4161/gmic.29599.
- [23] FANG J, YU C H, LI X J, et al. Gut dysbiosis in nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis, diagnosis, and therapeutic implications [J/OL]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, 12: 997018. DOI:10.3389/fcimb.2022.997018.
- [24] ZHANG H L, YU L X, YANG W, et al. Profound impact of gut homeostasis on chemically-induced pro-tumorigenic inflammation and hepatocarcinogenesis in rats [J/OL]. *Journal of Hepatology*, 2012, 57(4): 803-812. DOI:10.1016/j.jhep.2012.06.011.
- [25] LI J, SUNG C Y J, LEE N, et al. Probiotics modulated gut microbiota suppresses hepatocellular carcinoma growth in mice [J/OL]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(9): E1306-1315. DOI:10.1073/pnas.1518189113.
- [26] ZHENG Y, WANG T, TU X, et al. Gut microbiome affects the response to anti- PD- 1 immunotherapy in patients with hepatocellular carcinoma [J/OL]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2019, 7(1): 193. DOI:10.1186/s40425-019-0650-9.
- [27] REZASOLTANI S, YADEGAR A, ASADZADEH AGHDAEI H, et al. Modulatory effects of gut microbiome in cancer immunotherapy: A novel paradigm for blockade of immune checkpoint inhibitors [J/OL]. *Cancer Medicine*, 2021, 10(3): 1141- 1154. DOI:10.1002/cam4.3694.
- [28] MA C, HAN M, HEINRICH B, et al. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells [J/OL]. *Science (New York, N.Y.)*, 2018, 360(6391): eaan5931. DOI: 10.1126/science.aan5931.
- [29] FUCHS C D, TRAUNER M. Role of bile acids and their receptors in gastrointestinal and hepatic pathophysiology [J/OL]. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 2022, 19(7): 432- 450. DOI:10.1038/s41575-021-00566-7.
- [30] GLUNDE K, BHUJWALLA Z M, RONEN S M. Choline metabolism in malignant transformation [J/OL]. *Nature Reviews. Cancer*, 2011, 11(12): 835-848. DOI:10.1038/nrc3162.
- [31] SARTER M, PARIKH V. Choline transporters, cholinergic transmission and cognition [J/OL]. *Nature Reviews. Neuroscience*, 2005, 6(1): 48-56. DOI:10.1038/nrn1588.
- [32] HYMAN S E. Neurotransmitters [J/OL]. *Current biology: CB*, 2005, 15(5): R154-158. DOI:10.1016/j.cub.2005.02.037.
- [33] VINOLO M A R, RODRIGUES H G, NACHBAR R T, et al. Regulation of inflammation by short chain fatty acids [J/OL]. *Nutrients*, 2011, 3(10): 858-876. DOI:10.3390/nu3100858.
- [34] MORRISON D J, PRESTON T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism [J/OL]. *Gut Microbes*, 2016, 7(3): 189- 200. DOI:10.1080/19490976.2015.1134082.
- [35] CAI J, RIMAL B, JIANG C, et al. Bile acid metabolism and signaling, the microbiota, and metabolic disease [J/OL]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2022, 237: 108238. DOI:10.1016/j.pharmthera.2022.108238.
- [36] SAYIN S I, WAHLSTRÖM A, FELIN J, et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist [J/OL]. *Cell Metabolism*, 2013, 17(2): 225-235. DOI:10.1016/j.cmet. 2013. 01. 003.
- [37] ZHUANG Y, ORTEGA-RIBERA M, THEVKAR NAGESH P, et al. Bile acid-induced IRF3 phosphorylation mediates cell death, inflammatory responses, and fibrosis in cholestasis-induced liver and kidney injury via regulation of ZBP1 [J/OL]. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2024, 79(4): 752-767. DOI:10.1097.HEP.000000 0000000611.
- [38] PATHIL A, WARTH A, CHAMULITRAT W, et al. The synthetic

- bile acid-phospholipid conjugate ursodeoxycholyly lysophosphatidylethanolamide suppresses TNF α -induced liver injury[J/OL]. *Journal of Hepatology*, 2011, 54(4): 674-684. DOI:10.1016/j.jhep.2010.07.028.
- [39] BEUERS U, NATHANSON M H, ISALES C M, et al. Tauroursodeoxycholic acid stimulates hepatocellular exocytosis and mobilizes extracellular Ca⁺⁺ mechanisms defective in cholestasis[J/OL]. *The Journal of Clinical Investigation*, 1993, 92(6): 2984-2993. DOI:10.1172/JCI116921.
- [40] ODENWALD M A, LIN H, LEHMANN C, et al. Bifidobacteria metabolize lactulose to optimize gut metabolites and prevent systemic infection in patients with liver disease [J/OL]. *Nature Microbiology*, 2023, 8(11): 2033-2049. DOI:10.1038/s41564-023-01493-w.
- [41] JIA W, XIE G, JIA W. Bile acid- microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis [J/OL]. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 2018, 15(2): 111- 128. DOI:10.1038/nrgastro.2017.119.
- [42] HOLTSMANN T M, INZAUGARAT M E, KNORR J, et al. Bile Acids Activate NLRP3 Inflammasome, Promoting Murine Liver Inflammation or Fibrosis in a Cell Type-Specific Manner [J/OL]. *Cells*, 2021, 10(10): 2618. DOI:10.3390/cells10102618.
- [43] ALLARD B, JACOBBERGER-FOISSAC C, COUSINEAU I, et al. Adenosine A2A receptor is a tumor suppressor of NASH-associated hepatocellular carcinoma [J/OL]. *Cell Reports. Medicine*, 2023, 4(9): 101188. DOI:10.1016/j.xcrm.2023.101188.
- [44] WU H, WEI L, FAN F, et al. Integration of Hippo signalling and the unfolded protein response to restrain liver overgrowth and tumorigenesis[J/OL]. *Nature Communications*, 2015, 6: 6239. DOI: 10.1038/ncomms7239.
- [45] XIE G, WANG X, HUANG F, et al. Dysregulated hepatic bile acids collaboratively promote liver carcinogenesis [J/OL]. *International Journal of Cancer*, 2016, 139(8): 1764-1775. DOI:10.1002/ijc.30219.
- [46] RUSSELL D W. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis[J/OL]. *Annual Review of Biochemistry*, 2003, 72: 137-174. DOI:10.1146/annurev.biochem.72.121801.161712.
- [47] XU Y. Recent Progress on Bile Acid Receptor Modulators for Treatment of Metabolic Diseases[J/OL]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2016, 59(14): 6553-6579. DOI:10.1021/acs.jmedchem.5b00342.
- [48] XIANG J, ZHANG Z, XIE H, et al. Effect of different bile acids on the intestine through enterohepatic circulation based on FXR [J/OL]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1949095. DOI:10.1080/19490976.2021.1949095.
- [49] CHEN Y Y, ARNDTZ K, WEBB G, et al. Intrahepatic macrophage populations in the pathophysiology of primary sclerosing cholangitis[J/OL]. *JHEP reports: innovation in hepatology*, 2019, 1(5): 369-376. DOI:10.1016/j.jhepr.2019.10.003.
- [50] HONG T, ZOU J, HE Y, et al. Bisphenol A induced hepatic steatosis by disturbing bile acid metabolism and FXR/TGR5 signaling pathways via remodeling the gut microbiota in CD-1 mice[J/OL]. *The Science of the Total Environment*, 2023, 889: 164307. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.164307.
- [51] CARIOU B, VAN HARMELEN K, DURAN-SANDOVAL D, et al. The farnesoid X receptor modulates adiposity and peripheral insulin sensitivity in mice[J/OL]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2006, 281(16): 11039-11049. DOI:10.1074/jbc.M510258200.
- [52] JIAO N, BAKER S S, CHAPA-RODRIGUEZ A, et al. Suppressed hepatic bile acid signalling despite elevated production of primary and secondary bile acids in NAFLD [J/OL]. *Gut*, 2018, 67(10): 1881-1891. DOI:10.1136/gutjnl-2017-314307.
- [53] XIE G, JIANG R, WANG X, et al. Conjugated secondary 12 α -hydroxylated bile acids promote liver fibrogenesis[J/OL]. *EBioMedicine*, 2021, 66: 103290. DOI:10.1016/j.ebiom.2021.103290.
- [54] ALLEN K, KIM N D, MOON J O, et al. Upregulation of early growth response factor-1 by bile acids requires mitogen-activated protein kinase signaling [J/OL]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2010, 243(1): 63-67. DOI:10.1016/j.taap.2009.11.013.
- [55] FICKERT P, HIRSCHFELD G M, DENK G, et al. norUrsodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis[J/OL]. *Journal of Hepatology*, 2017, 67(3): 549-558. DOI:10.1016/j.jhep.2017.05.009.
- [56] KAKIYAMA G, PANDAK W M, GILLEVET P M, et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis[J/OL]. *Journal of Hepatology*, 2013, 58(5): 949-955. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.01.003.
- [57] ZHANG X, COKER O O, CHU E S, et al. Dietary cholesterol drives fatty liver-associated liver cancer by modulating gut microbiota and metabolites[J/OL]. *Gut*, 2021, 70(4): 761-774. DOI:10.1136/gutjnl-2019-319664.
- [58] PONZIANI F R, BHOORI S, CASTELLI C, et al. Hepatocellular Carcinoma Is Associated With Gut Microbiota Profile and Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease [J/OL]. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2019, 69(1): 107-120. DOI:10.1002/hep.30036.

露玛声波垂直振动技术对2型糖尿病患者血糖调控效应的疗效观察

徐谷根

广东省第二人民医院糖胖病逆转中心

本观察通过广东省第二人民医院内分泌科临床观察和文献综述法总结声波垂直振动方式对2型糖尿病患者血糖调控效果的观察,为改善2型糖尿病患者血糖控制提供理论依据支持。研究表明:声波垂直振动是调控中老年2型糖尿病患者血糖水平的有效方式,但其干预效应与运动强度、运动时间、运动频率及患者病情程度等因素有关系。全身振动运动作为新的运动方式,对改善2型糖尿病患者的血糖水平有着重要作用,对于周围神经病变和活动能力受限的2型糖尿病患者,声波垂直振动运动是较佳选择,未来应加强该方面的研究,丰富2型糖尿病患者运动和治疗形式。

2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)是世界范围内最常见的代谢性疾病之一,患病率和发病率在全球范围内呈上升趋势。其特征是胰岛素分泌或作用受损,继而出现高血糖。据统计,2019年中国已有1.16亿成人糖尿病患者“世界排名第一”。糖尿病会导致一系列复杂的代谢改变,造成血糖控制障碍,而且与神经病变相关,从而损害心脑血管功能,导致心血管并发症,增加发病率和死亡率。此外,由糖尿病所导致的血糖控制障碍,会导致有害的糖基化、氧化应激增加和各种代谢途径的紊乱,引起与代谢、内皮和自主神经系统相关的微血管障碍。声波垂直振动能通过多种机制改善血管功能障碍,提高血糖控制,提升靶组织的胰岛素敏感性和葡萄糖摄取,从而影响糖脂代谢,增加内皮依赖性血管舒张功能,是糖尿病的有效治疗方法。声波垂直振动也被证实可以改善血糖控制,并能提高微血管反应性,提升患者能量代谢水平。基于此,本研究通过广东省第二人民医院内分泌科临床观察和文献综述法总结T2DM患者声波垂直振动方式干预效果的研究进展,为改善T2DM患者血糖控制提供理论依据支持。

1 临床资料

1.1 一般资料

25例为我院内分泌科2023年10月~2024年1月住院患者,均经病史、查体及检验诊断,均确诊为2型糖尿病患者。25例患者其中,男性14例,女性11例;年龄为21~80岁。患者在医院住院7d。患者在年龄、疾病程度及病程经统计学处理无差异,具有可比性。

1.2 治疗方法

治疗采用中山市露玛医疗器械有限公司生产的LM-VM04P/S露玛声波垂直振动机和LM-VM-076-P1露玛声波垂直振动床。患者采取每天称重、采血检测空腹血糖、采血检测餐后2h血糖、振动后1h采血检测血糖、振动后2h采血检测血糖和采血检测前后一个月的糖化血红蛋白变化。

1.3 疗效标准

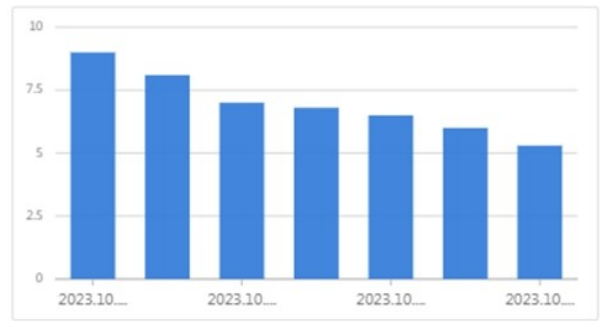
依据文献报告及部分诊疗标准。

2 结果

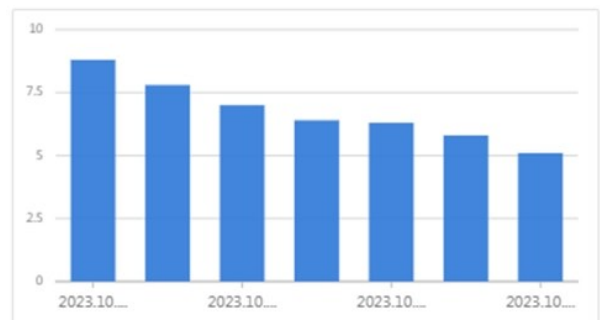
患者治疗时间7d,治疗期间体重均有不同程度减轻,血糖在振动后也有不同程度下降;糖化血红蛋白观察1月后结果对比明显降低。

受观察者姓名:舒某某,性别:女,年龄:21,床号:20,住院号:60***

律动后1小时逐步下降, 2023.10.15降幅为11.67%



律动后2小时逐步下降, 2023.10.15降幅为12.07%



日期	2023.10.9	2023.10.10	2023.10.11
----	-----------	------------	------------