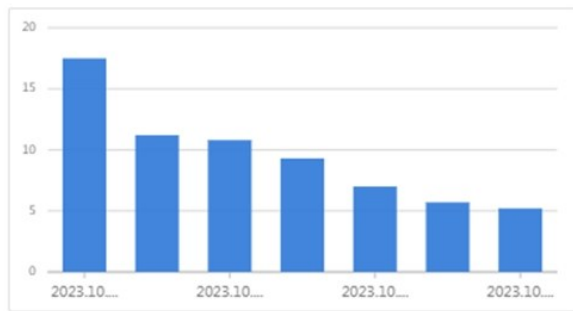


受观察者姓名:余某某,性别:女,年龄:56,床号:18,住院号:6****

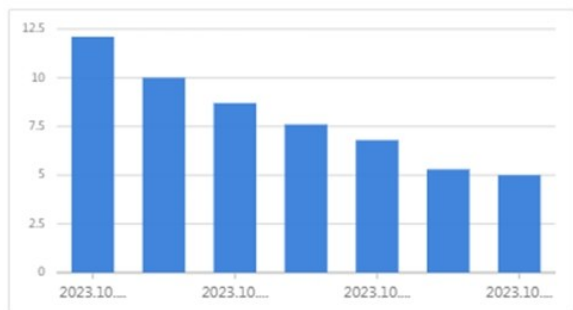
受观察者姓名:谢某某,性别:男,年龄:45,床号:23,院号:6****

律动后1小时逐步下降, 2023.10.22降幅为8.77%



日期 2023.10.16 2023.10.17 2023.10.18

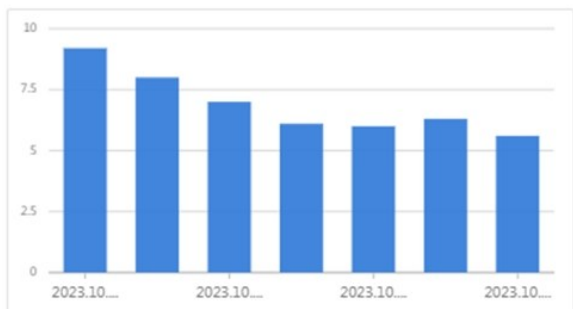
律动后2小时逐步下降, 2023.10.22降幅为5.66%



日期 2023.10.16 2023.10.17 2023.10.18

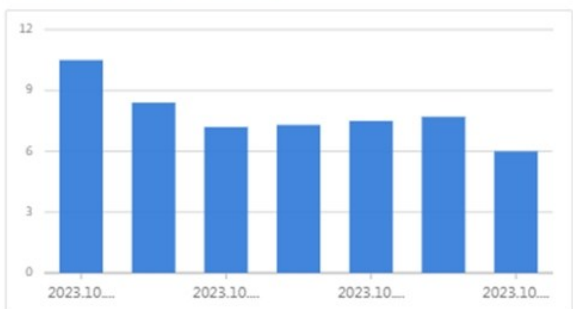
受观察者姓名:陈某某,性别:女,年龄:72,床号:16,住院号:5****

除2023.10.21有所增长外,律动后1小时持续下降



日期 2023.10.16 2023.10.17 2023.10.18

餐后2小时血糖随着时间整体下降



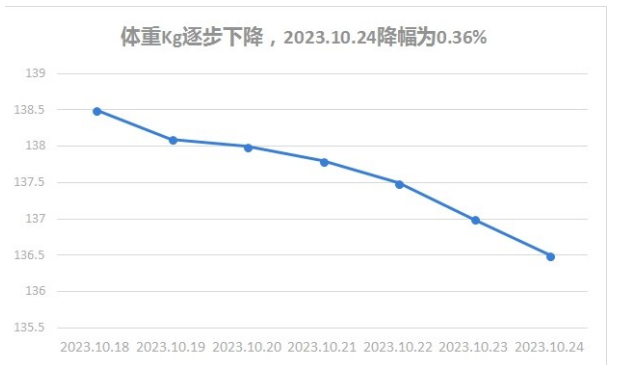
日期 2023.10.16 2023.10.17 2023.10.18

体重Kg随着时间整体下降



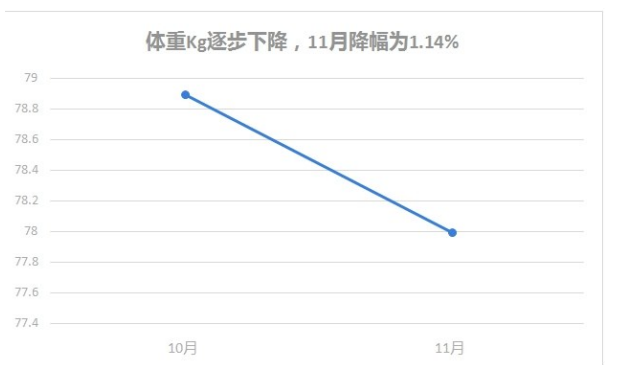
受观察者姓名:马某某,性别:女,年龄:53,床号:44,住院号:6****

体重Kg逐步下降, 2023.10.24降幅为0.36%



受观察者姓名:程某某,性别:男,年龄:47,床号:22,住院号:6****

体重Kg逐步下降, 11月降幅为1.14%



3 结论

全身振动(Whole body vibration, WBV)是一种身体活动形式,是指通过施加振荡力,能量从制动器(振动装置)传递到人体。这种疗法已被用于改善不同人群的身体状况,特别是有神经或肌肉骨骼问题的人群。研究发现,周围小纤维神经性疼痛的T2DM患者,经过4

周针对脚部的振动治疗后,疼痛程度和步态模式明显改善。另有研究发现,与安慰剂组相比,一次WBV治疗T2DM患者VPT升高,表明T2DM患者在WBV训练后振动感知阈值提高。还有一项研究发现,6周的WBV训练前后患者热痛阈和冷痛阈均无明显变化,但振动知觉阈值有明显改善。研究证实,短期的WBV可以改善T2DM患者的血糖控制、多饮、多尿和尿液渗透压等症状,同时减轻炎症。“这可能是因为振动训练激活了PI3K/AKT胰岛素信号通路,同时也增加了GLUT4的表达,Kitti率、2-脱氧葡萄糖摄取率和糖原水平降低,振动训练改善了与糖尿病状态相关的代谢问题”。另外,Robinson研究证实,与不对照组相比,WBV干预使空腹血糖在12小时内显著降低,干预12周糖化血红蛋白、心血管危险因素以及体能和功能能力得到改善,WBV对T2DM患者的血糖控制有轻微的改善作用,且呈暴露依赖性。以上研究表明,不同时间的全身振动运动能改善T2DM患者的血糖、脂质相关心血管危险因素,是一种可行、安全和有效的干预方法。研究发现,持续6周、每周3次的WBV结合平衡能力训练比单纯的平衡能力训练更能提高T2DM神经病变患者的静平衡、动平衡和肌力,降低糖化血红蛋白以及12周WBV是改善T2DM患者的平衡提供了一种安全且耐受性良好的方法。Kordi认为,WBV在T2DM周围神经病变患者中的应用增强了肌肉力量和平衡,这些变化可能是由于肌肉调节和姿势控制策略的改变”。此外,全身振动疗法可能对T2DM患者的肌肉力量和平衡有积极的影响。Rodríguez的研究发现,12周的全身振动训练后,患者的HbA1c水平和敏感性均无明显变化,但TcPO₂浓度增加了7mmHg。综上,全身振动能提高患者TcPO₂水平,促进下肢的血液循环和血流灌注水平,促使营养物质和氧气供应到组成细胞,对预防或处理与糖尿病足综合征血流灌注受限相关的并发症有重要意义。WBV疗法作为一种新的、有效的、安全的、可供选择的治疗方法,在调控2型糖尿病血糖中有着重要的应用前景,但一些因素也会影响治疗效果:(1)WBV干预的次数和强度的差异;(2)进行干预的目标人群的类型;(3)实验对象的年龄。随着年龄的增长,调节振动刺激的传入脊髓束逐渐失去了向中枢神经系统传递有关刺激幅度的信息能力。此外,还应考虑到每个患者的特点,例如是否有糖尿病神经病变。总体而言,应用WBV疗法改善T2DM患者身体功能的证据仍然没有定论,需要对T2DM患者使用更具体的WBV治疗方案进行更多的试验。

4 讨论与建议

声波垂直振动可以改善T2DM患者血糖控制,提高身体活动能力,被认为是糖尿病的有效治疗策略,但

是不同的运动方式对T2DM患者干预效应存在差异。有氧运动是调控中老年T2DM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。T2DM患者选择有氧运动作为运动项目时,运动周期应不低于6周,运动频率不低于3次/周,运动时间不低于60 min/次。全身振动运动作为新的运动方式,对改善T2DM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T2DM患者,全身振动运动是较佳选择,未来应加强该方面的研究,丰富T2DM患者运动形式。

参考文献:

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, Ninth edition 2019 [EB/OL]. [2020-08-12]. <https://www.diabetesatlas.org/en/resources/>.
- [2] Budoff MJ, Raggi P, Beller GA, et al. Noninvasive cardiovascular risk assessment of the asymptomatic diabetic patient: the imaging council of the American College of Cardiology [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(2): 176-192.
- [3] Lenasi H, Klonizakis M. Assessing the evidence: Exploring the effects of exercise on diabetic microcirculation [J]. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 2016, 64(4): 663-678.
- [4] Colberg SR, Albright AL, Blissmer BJ, et al. Exercise and type 2 diabetes: American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. Exercise and type 2 diabetes [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2010, 42(12): 2282-2303.
- [5] Reid RD, Tulloch HE, Sigal RJ, et al. Effects of aerobic exercise, resistance exercise or both, on patient-reported health status and well-being in type 2 diabetes mellitus: a randomised trial [J]. *Diabetologia*, 2010, 53(4): 632-640.
- [6] 耿雪, 申晋波. 不同运动方式干预2型糖尿病机制的研究进展 [J]. *体育科研*, 2018, 39(2): 91-99.
- [7] 袁爱国, 刘辉文, 雷雨. 2型糖尿病有氧运动疗法的最新研究进展 [J]. *中国康复医学杂志*, 2016, 31(6): 702-706.
- [8] De Filippis E, Cusi K, Ocampo G, et al. Exercise induced improvement in vasodilatory function accompanies increased insulin sensitivity in obesity and type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(12): 4903-4910.
- [9] Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007, 14(6): 837-843.
- [10] 李红金, 赵敏, 綦雯雯, 等. 2010美国糖尿病协会糖尿病治疗指南 [J]. *中国卒中杂志*, 2011, 6(4): 316-324.
- [11] Bauer TA, Reusch JE, Levi M, et al. Skeletal muscle deoxygenation after the onset of moderate exercise suggests slowed microvascular blood flow kinetics in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(11): 2880-2885.
- [12] Krcma M, Cechurova D, Jankovec Z, et al. Effect of mild increase of physical activity on microvascular reactivity in obese subjects with diabetes mellitus type 2 [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2009, 117(3): 150-152.
- [13] 朱巧迪, 高炳宏. 运动对小鼠骨骼肌皮肤微循环的影响 [A]. 中国体育科学学会. 第十一届全国体育科学大会论文摘要汇编 [C]. 中国

- 体育科学学会: 中国体育科学学会, 2019: 2.
- [14] 黄少丽. 糖尿病一级运动处方对2型糖尿病微循环及糖尿病周围神经病变的影响[D]. 广西医科大学, 2010.
- [15] 张 轶, 朱逊康, 马圣楠. 有氧运动对肺活量指数不及格大学生人群甲斐微循环影响的研究[J]. 中外医疗, 2019, 38(31): 19-21.
- [16] Suntraluck S, Tanaka H, Suksom D. The relative efficacy of land based and water-based exercise training on macro-and microvascular functions in older patients with type 2 diabetes[J]. *J Aging Phys Act*, 2017, 25(3): 446-452.
- [17] Green DJ, Carter HH, Fitzsimons MG, et al. Obligatory role of hyperaemia and shear stress in microvascular adaptation to repeated heating in humans[J]. *J Physiol*, 2010, 588: 1571-1577.
- [18] Williams DT, Harding KG, Price PE. The influence of exercise on foot perfusion in diabetes [J]. *Diabet Med*, 2007, 24(10): 1105-1111.
- [19] Mitranun W, Deerochanawong C, Tanaka H, et al. Continuous vs interval training on glycaemic control and macro-and microvascular reactivity in type 2 diabetic patients[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2014, 24(2): 69-76.
- [20] Hamdy O, Ledbury S, Mullooly C, et al. Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(7): 2119-2125.
- [21] Middlebrooke AR, Elston LM, Macleod KM, et al. Six months of aerobic exercise does not improve microvascular function in type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(10): 2263-2271.
- [22] Krcma M, Cechurova D, Jankovec Z, et al. Effect of mild increase of physical activity on microvascular reactivity in obese subjects with diabetes mellitus type 2 [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2009, 117(3): 150-152.
- [23] 沈小雨, 章代亮, 付 慧, 等. 运动处方对老年2型糖尿病患者影响的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(05): 1270-2.
- [24] 陈亚楠, 王一妃, 苏立苓, 等. 2型糖尿病患者弹力带抗阻运动的研究进展[J]. 护理学杂志, 2020, 35(9): 96-99.
- [25] Ng CL, Tai ES, Goh SY, et al. Health status of older adults with type 2 diabetes mellitus after aerobic or resistance training: a randomised trial[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2011, 9(1): 59-64.
- [26] Hsieh PL, Tseng CH, Tseng YJ, et al. Resistance training improves muscle function and cardiometabolic risks but not quality of life in older people with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial[J]. *Journal of Geriatric Physical Therapy*, 2018, 41(2): 65-76.
- [27] Ibañez J, Izquierdo M, Argüelles I, et al. Twice-weekly progressive resistance training decreases abdominal fat and improves insulin sensitivity in older men with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(3): 662-667.
- [28] Colberg SR, Parson HK, Nunnold T, et al. Effect of an 8 week resistance training program on cutaneous perfusion in type 2 diabetes[J]. *Microvascular research*, 2006, 71(2): 121-127.
- [29] Naylor LH, Davis EA, Kalic R, et al. Exercise training improves vascular function in adolescents with type 2 diabetes[J]. *Physiol Rep*, 2016, 4(4): 12713-12725.
- [30] 马莎莎, 许红梅, 熊银环, 等. 抗阻运动在2型糖尿病病人应用中的研究进展[J]. 护理研究, 2019, 33(20): 3513-3516.
- [31] Winnick JJ, Gaillard T, Schuster DP. Resistance training differentially affects weight loss and glucose metabolism of White and African American patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Ethn Dis*, 2008, 18(2): 152-156.
- [32] Sukala WR, Page R, Rowlands DS, et al. South pacific islanders resist type 2 diabetes: comparison of aerobic and resistance training [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2012, 112(1): 317-325.
- [33] Mavros Y, Kay S, Anderberg KA, et al. Changes in insulin resistance and HbA1c are related to exercise-mediated changes in body composition in older adults with type 2 diabetes: interim outcomes from the GREAT2D trial[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(8): 2372-2379.
- [34] Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(11): 2518-2527.
- [35] Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(5): 1228-1237.
- [36] Schwingshackl L, Missbach B, Dias S, et al. Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Diabetologia*, 2014, 57(9): 1789-1797.
- [37] 刘 倩, 李冬静, 李艳丽, 等. 有氧运动联合抗阻运动在2型糖尿病病人中的应用[J]. 护理研究, 2021, 35(09): 1670-1672.
- [38] 马翠红, 孙京文, 朱连华. 有氧加抗阻运动对2型糖尿病患者脂代谢的影响[J]. 实用临床护理学电子杂志, 2019, 4(22): 67.
- [39] Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, et al. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: the italian diabetes and exercise study (IDES) [J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(20): 1794-1803.
- [40] Pan B, Ge L, Xun YQ, et al. Exercise training modalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta analysis [J]. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 2018, 15(1): 72-83.
- [41] Mannucci E, Bonifazi A, Monami M. Comparison between different types of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2021, 31(7): 1985-1992.
- [42] 王 箫, 马红梅, 陈 媛, 等. 2型糖尿病运动疗法与护理的研究进展 [J]. 职业与健康, 2018, 34(13): 1867-1869+1872.
- [43] Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American college of sports medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2011, 43 (7): 1334-1359.
- [44] Karstoft K, Winding K, Knudsen SH, et al. Mechanisms behind the superior effects of interval vs continuous training on glycaemic control in individuals with type 2 diabetes: a randomised controlled trial [J]. *Diabetologia*, 2014, 57(10): 2081-2093.
- [45] Robinson E, Durrer C, Simtchouk S, et al. Short-term high-intensity interval and moderate-intensity continuous training reduce leukocyte TLR4 in inactive adults at elevated risk of type 2 diabetes [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2015, 119(5): 508-516.
- [46] Shaban N, Kenno KA, Milne KJ. The effects of a 2 week modified high intensity interval training program on the homeostatic model

- of insulin resistance (HOMA-IR) in adults with type 2 diabetes[J]. *J Sports Med Phys Fitness*, 2014, 54(2): 203-209.
- [47] 王娟, 王正珍, 罗曦娟, 等. 高强度间歇训练降低2型糖尿病和糖尿病前期人群心血管疾病风险的有效性和安全性[J]. *中国运动医学杂志*, 2016, 35(6): 561-567.
- [48] Little J, Gillen JB, Percival ME, et al. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes[J]. *J Appl Physiol*, 2011, 111(6): 1554-1560.
- [49] Karstoft K, Christensen CS, Pedersen BK, et al. The acute effects of interval- vs continuous-walking exercise on glycemic control in subjects with type 2 diabetes: a crossover, controlled study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(9): 3334-3342.
- [50] Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients[J]. *Circulation*, 2007, 115(24): 3086-3094.
- [51] Tjonna AE, Lee SJ, Rognmo O, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study[J]. *Circulation*, 2008, 118(4): 346-354.
- [52] Terada T, Friesen A, Chahal BS, et al. Exploring the variability in acute glycemic responses to exercise in type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2013, 2013: 591574-591579.
- [53] Little JP, Gillen JB, Percival ME, et al. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2011, 111(6): 1554-1560.
- [54] Terada T, Wilson BJ, Myette C, Côté E, et al. Targeting specific interstitial glycemic parameters with high-intensity interval exercise and fasted-state exercise in type 2 diabetes[J]. *Metabolism*, 2016, 65(5): 599-608.
- [55] 闫增印, 闫平平, 秦春莉, 等. 连续性及高强度间歇运动对2型糖尿病血糖调控影响的研究进展[J]. *中国全科医学*, 2021, 24: 1575-1580.
- [56] Heidarianpour A, Hajizadeh S, Khoshbaten A, et al. Effects of chronic exercise on endothelial dysfunction and insulin signaling of cutaneous microvascular in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007, 14(6): 746-752.
- [57] Mortensen SP, Winding KM, Iepsen UW, et al. The effect of two exercise modalities on skeletal muscle capillary ultrastructure in individuals with type 2 diabetes[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2019, 29(3): 360-368.
- [58] Rittweger J. Vibration as an exercise modality: how it may work, and what its potential might be[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2010, 108(5): 877-904.
- [59] Or R. The effect of whole body vibration exposure on balance and functional mobility in older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Maturitas*, 2015, 80(4): 342-358.
- [60] Hong J, Barnes M, Kessler N. Case study: use of vibration therapy in the treatment of diabetic peripheral small fiber neuropathy[J]. *J Bodyw Mov Ther*, 2013, 17(2): 235-238.
- [61] Dominguez-Muñoz FJ, Hernandez-Mocholi MA, Villafaina S, et al. Acute effects of a whole body vibration session on the vibration perception threshold in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020, 17(12): 4356-4365.
- [62] Lee K. Effects of whole-body vibration therapy on perception thresholds of type 2 diabetic patients with peripheral neuropathy: a randomized controlled trial[J]. *J Phys Ther Sci*, 2017, 29(9): 1684-1688.
- [63] Yin H, Berdel HO, Moore D, et al. Whole body vibration therapy: a novel potential treatment for type 2 diabetes mellitus[J]. *Springer-Plus*, 2015, 4: 578-585.
- [64] Liu Y, Liu C, Lu ML, et al. Vibration exercise decreases insulin resistance and modulates the insulin signaling pathway in a type 2 diabetic rat model[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8): 13136-13144.
- [65] Robinson CC, Barreto RP, Sbruzzi G, et al. The effects of whole body vibration in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Braz J Phys Ther*, 2016, 20(1): 4-14.
- [66] Del Pozo-Cruz B, Alfonso-Rosa RM, del Pozo-Cruz J, et al. Effects of a 12-wk whole body vibration based intervention to improve type 2 diabetes[J]. *Maturitas*, 2014, 77(1): 52-58.
- [67] Lee K, Lee S, Song C. Whole-body vibration training improves balance, muscle strength and glycosylated hemoglobin in elderly patients with diabetic neuropathy[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2013, 231(4): 305-314.
- [68] Del Pozo-Cruz J, Alfonso-Rosa RM, Ugia JL, et al. A primary care based randomized controlled trial of 12-week whole-body vibration for balance improvement in type 2 diabetes mellitus[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2013, 94(1): 2112-2118.
- [69] Kordi Yoosefinejad A, Shadmehr A, Olyaei G, et al. Short-term effects of the whole body vibration on the balance and muscle strength of type 2 diabetic patients with peripheral neuropathy: a quasi-randomized-controlled trial study[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2015, 14: 45-52.
- [70] Zhang BSc J, Zhang H, Kan L, et al. The effect of whole body vibration therapy on the physical function of people with type II diabetes mellitus: a systematic review[J]. *Journal of Physical Therapy Science*, 2016, 28(9): 2675-2680.
- [71] Rodriguez Reyes G, Nunez Carrera L, Alessi Montero A, et al. Effect of mechanical vibration on transcutaneous oxygen levels in the feet of type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Med Clin (Barc)*, 2017, 148(1): 16-19.
- [72] 宋平, 彭永, 朱欢. 不同运动方式对2型糖尿病患者血糖调控效应的研究进展[A]. *群众体育*, 文章编号: 1005-0256(2022)03-0091-6

以文献计量学方法视角看肝细胞癌免疫治疗的研究进展与现状

沈建明, 华贇鹏

中山大学附属第一医院肝胆胰外科中心, 广州 510080

摘要:目的 肝细胞癌(HCC)是最常见的恶性肿瘤之一,许多患者在确诊时已处于晚期。近年来,由于免疫治疗药物的应用,晚期肝癌的治疗取得了显著进展。尽管已发表了大量关于HCC免疫疗法的研究,但尚未发表相关的文献计量学研究。本研究旨在通过对HCC免疫疗法的文献计量分析,更好地了解当前状况并识别潜在的新研究方向。方法 我们检索了Web of Science Core Collection (WoSCC)中与HCC免疫疗法相关的文章。主要使用3种软件(VOSviewer、CiteSpace和Python)来评估各个国家/地区、机构、期刊和作者的贡献和共现关系,并识别该研究领域的研究热点和有前景的未来趋势。结果 共收集了2011年至2020年间发表的1,641篇英文文章,该研究方向的文章数量几乎每年递增,其中大多数来自中国(893篇,54.42%),其次是美国和日本。在研究机构方面,中山大学贡献了最多的出版物(97篇,5.91%)。Nakatsura Tetsuya(26篇)和Llovet JM(366篇)分别位列前十作者和共引作者之首。《Cancer Immunology Immunotherapy》是HCC免疫疗法最富有成效的学术期刊($n=46$, 2.80%; 2020年影响因子(IF)= 6.9679)。共引网络中关键节点的聚合和识别显示了HCC免疫疗法领域的转变。早期的研究热点主要是“磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(Glypican-3, GPC-3)”、“细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer cells, CIK)”和“ny-eso-1”,而近年来的研究重点已转向“免疫微环境(landscape)”、“卡瑞利珠单抗(camrelizumab)”、“联合治疗(combination therapy)”和“免疫细胞浸润(immune score)”等。结论 随着免疫疗法的不断进步,国内外学者对其在HCC综合治疗的研究关注不断增加。目前,最活跃的前沿集中在更好地理解肝癌的免疫微环境、筛选能够从免疫疗法中受益的人群,以及免疫检查点抑制剂的临床应用,特别是在与其他治疗选择(如局部治疗和靶向治疗)结合的情况下。

关键词:肝细胞癌;免疫疗法;文献计量学研究;VOSviewer;CiteSpace

肝细胞癌(HCC)是全球第六大常见癌症,也是癌症相关死亡的第四大主要原因^[1]。此外,大多数HCC患者在确诊时已处于中晚期,需要姑息治疗^[2]。

肿瘤免疫疗法作为一种新兴且行之有效的治疗方法,在晚期HCC治疗中具有广阔的前景。尽管多种免疫治疗方法均可用于治疗晚期HCC,如免疫检查点抑制剂、肽疫苗、树突状细胞疫苗、Car-T细胞和溶瘤病毒等^[3],但利用免疫检查点抑制剂的免疫疗法已成为癌症治疗研究的主要焦点。免疫检查点抑制剂(ICIs)是主要针对肿瘤微环境中几种免疫检查点蛋白的单克隆抗体,包括细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA-4)、程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)及其配体(PD-L1)^[4]。在肝癌治疗方面,PD-1抗体显著改善了晚期肝癌患者的预后,实现了17%-20%的客观反应率(ORR)并在一些患者中实现了完全缓解(CR)^[5,6]。鉴于ICI单药治疗似乎只在一小部分患者中有效,在不可切除HCC患者中寻找ICIs反应的预测因子和联合疗法成为当前国内外学者持续关注热点问题^[7]。此外,与ICIs联合使用的目标药物在晚期肝癌中具有更高的ORR,显示出有利的治疗潜力,FDA也已批准其作为不可切除或转移性肝癌的一线治疗^[8-10]。因此,免疫疗法可能代表了HCC研究的一个重要新概念和有希望的未来视角,并可能在不久的将来成为HCC治疗方案中不可或缺的一部分^[11]。

在过去的几十年中,关于HCC免疫疗法的研究数量不断增加。然而,尚无文献系统评估已发表的相关文

献。文献计量学可以使用数学和统计方法定量分析特定研究领域的大量文献,揭示该领域的多个方面和研究趋势^[12,13]。目前,文献的科学计量分析主要使用CiteSpace(14)、VOSviewer^[15]和HistCite^[16]进行。许多研究人员已使用此策略评估其各自的研究领域^[17-20]。

然而,迄今为止尚未进行有关HCC免疫疗法知识图谱的特定科学计量研究。本研究评估了2011年至2020年间关于HCC免疫疗法的文献,以描述该领域的当前状况并识别新的研究方向。

1 材料和方法

1.1 数据收集

2021年9月27日,我们在Web of Science核心合集(WoS)中检索了2011年至2020年间与HCC免疫疗法相关的文献。使用科学引文索引扩展(SCI-E)作为数据源,并将出版物类型限制为“文章”。主要检索词为“primary liver carcinoma”、“primary liver cancer”、“immunotherapy”和“immunotherapeutic”。两位作者独立检索WoSCC数据库中的相关文献,并下载了相关信息(标题、关键词、作者信息、摘要、参考文献等)为TXT格式。随后,另外两位作者排除了不符合上述标准的文献。不同观点将通过讨论或经由第三方解决。

1.2 统计方法

使用Microsoft Office Excel 2019(美国华盛顿州雷德蒙德的微软公司)处理数据并构建多项式回归模型($f(x) = p_0x^n + p_1x^{n-1} + p_2x^{n-2} + p_3x^{n-3} + \dots + p_n$)

以预测2021年发表的文章数量。使用Python(Python Software Foundation, Wilmington, DE)绘制直观展示出版物国家分布的可视化地图。VOSviewer(1.6.11)用于探索作者/机构/国家/期刊之间的合作网络。在VOSviewer中,节点用于表示国家、机构、期刊和作者,其大小由它们在标题和摘要中的共现频率决定。CiteSpace 5.7.R5(Chaomei Chen, Drexel University, USA)可以从出版物中提取高引用突发的关键词和参考文献,并构建期刊的双图叠加。因此,CiteSpace可用于研究特定主题的研究趋势。CiteSpace参数包括:链接保留因子(LRF=3),e为前N(e=2)、时间跨度(2011-2020年)、每年切片(1)、回溯年数(LBY=8)、链接(强度:余弦,范围:切片内)、选择标准(g指数:k=25)和最小持续时间

(MD=1)。

2 结果

2.1 出版物年度趋势分析

在检索WoSCC数据库后,我们共获得了2011年至2020年间发表的关于HCC免疫疗法的1,641篇文章。如图1所示,自2015年以来,年度产出稳步增长,2020年达到顶峰($n=406$, 24.74%)。2012年发表的文章数量最少($n=71$, 4.33%),年平均发表文章数为164。通过拟合数据,我们观察到年份与发表文章数量之间存在统计学上显著的关系($R^2=0.9717$)。根据拟合曲线,我们估计2021年关于HCC免疫疗法的发表文章数量将达到470篇。

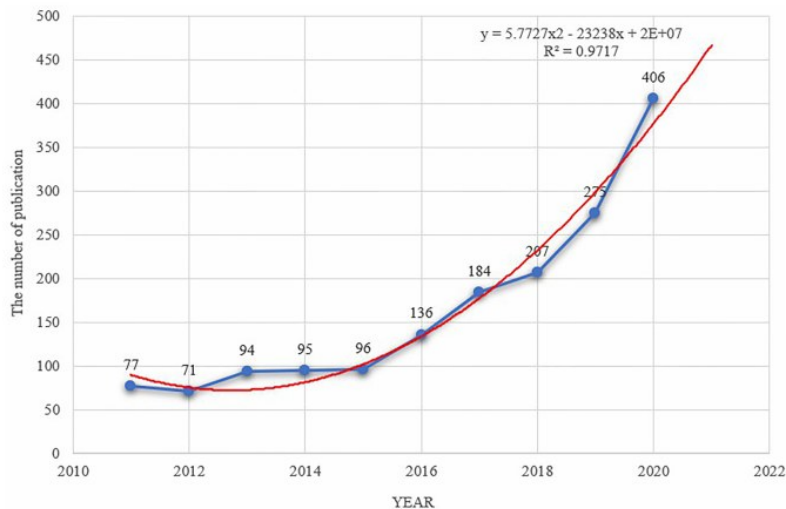


图1 HCC免疫疗法出版物增长的多项式曲线拟合。

2.2 国家/地区和机构分析

共有来自58个国家的1,641篇文章。根据发表数量,如图2A和国家分布图(图2B)所示,前3个国家/地区分别是中国($n=893$, 54.42%)、美国($n=392$, 23.89%)和日本($n=157$, 9.57%)。此外,图2C还观察到许多国家/地区之间的广泛合作,尤其是中国和美国之间。这些文章由1,815个机构贡献,前10的机构共贡献了520篇文章,占有所有文章的28.65%(见图3A)。此外,中国在前10个机构中占了七个。中山大学排名第1($n=97$, 5.91%),其次是复旦大学($n=69$, 4.21%)。如图3B所示,机构之间的合作比国家之间的合作更为广泛。中山大学与许多中国大学和研究中心以及新加坡、美国等国家的机构有着密切的合作。

2.3 作者和共引作者分析

超过10,000名研究人员参与了HCC免疫疗法相关

的研究。其中,发表文章最多的前3位作者是Nakatsura Tetsuya($n=26$)、Kaneko Shuichi($n=20$)和Fan Jia($n=19$)。在前10位共引作者中(见表1),Llovet JM($n=366$)排名第1,其次是El-Khoueiry AB($n=269$)和Bruix J($n=260$)。使用VOSviewer研究作者之间的合作和引用网络(见图4)。图中的每个节点代表每位作者,圆圈的大小反映了研究人员发表的文章数量,连接圆圈的线条表示作者之间的共现关系。作者和共引作者之间存在密切的共现关系,发表文章更多的作者往往与其他作者的共现更为频繁(图4)。

2.4 期刊和共引学术期刊

共有466个学术期刊发表了与肝癌免疫疗法相关的文章,其中《Cancer Immunology Immunotherapy》($n=46$, 2020年IF=6.9679)排名第1,其次是《Oncoimmunology》($n=46$, 2020年IF=8.1097)。在前十个期刊中

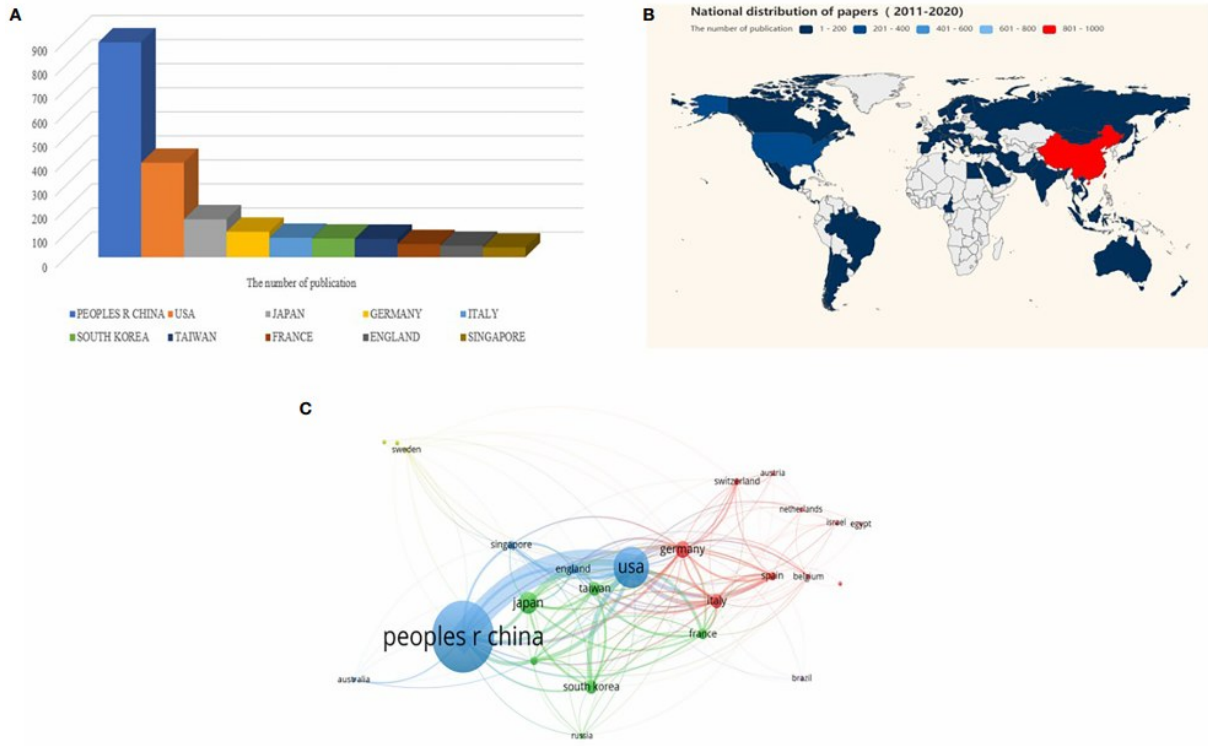


图2 参与HCC免疫疗法研究的国家/地区分析.

A:出版物最多的10个国家/地区;B:发表论文的国家分布情况;C:显示参与HCC免疫疗法研究的国家/地区的网络图.

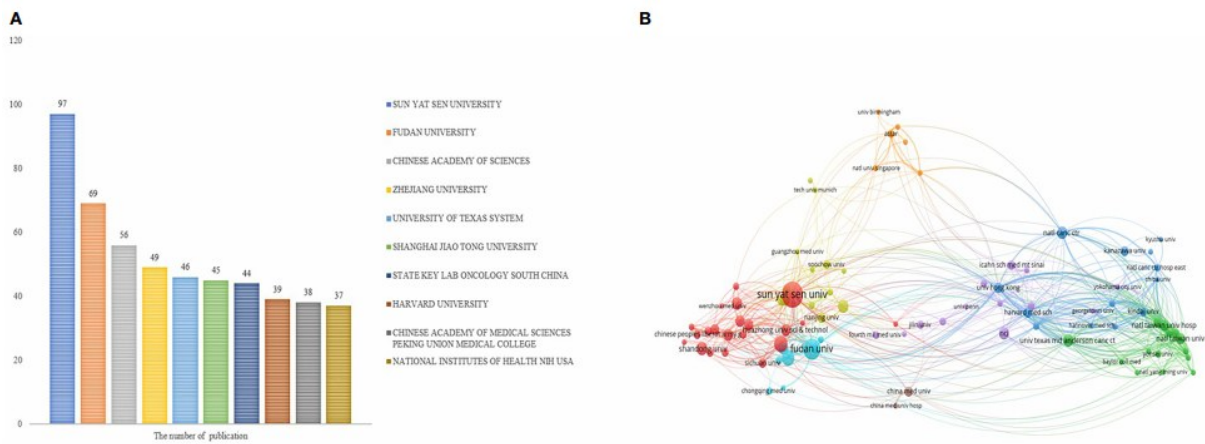


图3 参与HCC相关免疫疗法研究的机构分析.

A:参与HCC相关免疫疗法研究的前10家机构;B:显示参与HCC相关免疫疗法研究的机构的网络图.

表1 参与HCC相关免疫疗法研究的前10位作者和共同引用作者

Rank	Author	Count	Co-cited Author	Count
1	Nakatsura Tetsuya	26	Llovet JM	366
2	Kaneko Shuichi	20	EL-Khoueiry AB	269
3	Fan Jia	19	Bruix J	260
4	Mizukoshi Eishiro	19	Zhu AX	181
5	Kudo Masatoshi	18	Kudo M	171
6	Yoshikawa Toshiaki	18	Gao Q	158
7	Zhou Jian	17	El-Serag HB	158
8	Zheng Limin	16	Topalian SL	158
9	Arai Kuniaki	15	Cheng AL	128
10	Yamashita Tatsuya	15	Gretten TF	127

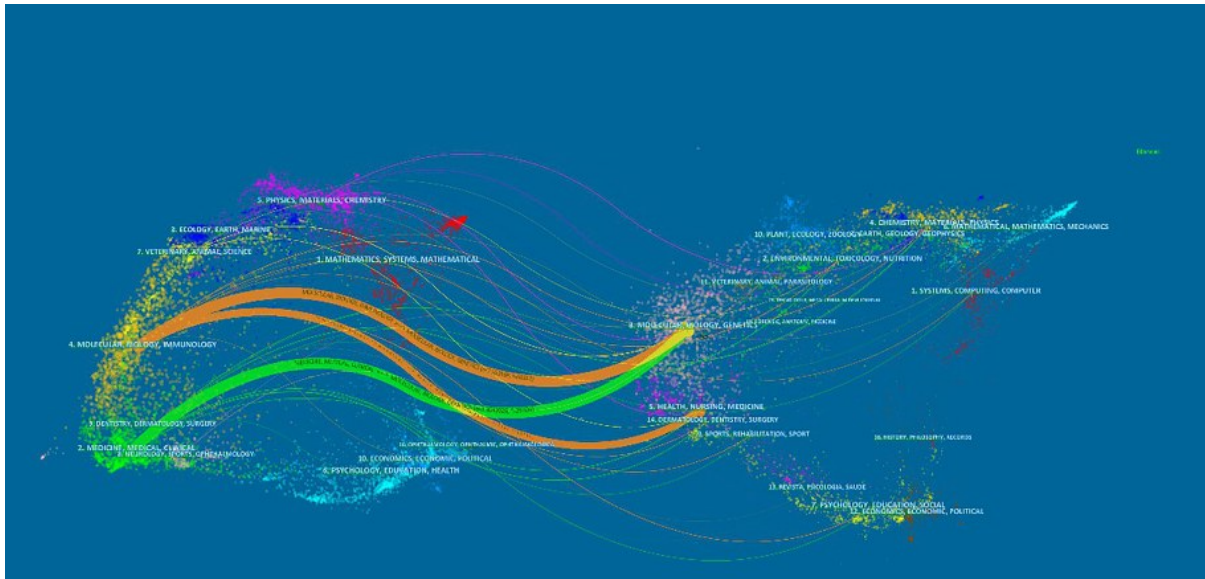


图6 显与 HCC 免疫疗法研究相关的期刊双图叠加。

2.5 共引参考文献分析

表3总结了前10个共引参考文献。其中,由El-Khoueiry AB等人发表的题为“Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, noncomparative, phase 1 non-comparative 2 dose-escalation and expansion trial”的论文共引次数最多($n=256$)。此外,共引次数超过100的文献($n=4$)全部由《柳叶刀》或其子刊发表。使用CiteSpace构建共引参考文献的网络,并进行聚类分析,发现了14个聚类(见图7A)。模块化Q值(0.6764)和平均轮廓值(0.761)均大于0.5。知识图谱上的第一个聚类标签是“#0 glypican-3”,第二个聚类标签是“#1 programmed cell death-1”。同时,我们构建了共引参考文献的时间线展示(见图7B)。时间线视图是一种结合聚类和时间切片技术的数据可视化方法。聚类标签根据它们出现的时间早晚进行排序,不仅展示了该领域的主题分布,还展示了研究主题的趋势和时间关系。在时间线视图中,同一行上不同颜色的节点表示不同的年份。

因此,左侧的节点代表较旧的参考文献,而右侧的节点代表较新的参考文献。同一水平位置上的直线表示所有聚类的参考文献集合,聚类标签位于行的最右端。时间线上最接近的聚类是“#2 pd-11”、“#3 regorafenib”、“#4 immune score”、“#6 murine model”、“#7 combination therapy”、“#8 liver neoplasms”、“#10 prognostic”和“#11 camrelizumab”。使用CiteSpace评估引用突发的参考文献。引用突发表明参考文献随时间被广泛引用,且参考文献的研究结果在该领域广为人知(见图8)。

2.6 关键词分析

使用VOSviewer构建了关键词的网络图(图9A),并通过CiteSpace确定了具有强烈引用突发的关键词(见图9B)。在图9B中,绿线表示2011年至2020年的时间段,而每个突发关键词的时期由红线绘制。在2015年后出现引用突发的关键词有“vaccination”(2015-2017年,强度5.1)、“resistance”(2018-2020年,强度6)、“landscape”(2019-2020年,强度8.92)和“pd 1 blockade”(2019-2020年,强度5.66)。

表3 涉及 HCC 免疫疗法研究的前 10 篇共同引用参考文献

Rank	Co-cited reference	Count	Type	IF (2020)#
R-1	El-Khoueiry AB, 2017, <i>Lancet</i> , V389, P2492	256	Clinical Trial	79.321
R-2	Bruix J, 2017, <i>Lancet</i> , V389, P56	117	Clinical Trial	79.312
R-3	Zhu AX, 2018, <i>Lancet Oncol</i> , V19, P940	108	Clinical Trial	41.316
R-4	Kudo M, 2018, <i>Lancet</i> , V391, P1163	102	Clinical Trial	79.312
R-5	Topalian SL, 2012, <i>New Engl J Med</i> , V366, P2443	94	Clinical Trial	91.245
R-6	Bray F, 2018, <i>CA-Cancer J Clin</i> , V68, P394	88	Epidemiological Study	508.702
R-7	Sangro B, 2013, <i>J Hepatol</i> , V59, P81	86	Clinical Trial	25.083
R-8	Pardoll DM, 2012, <i>Nat Rev Cancer</i> , V12, P252	75	Review	60.716
R-9	Prieto J, 2015, <i>Nat Rev Gastro Hepat</i> , V12, P681	74	Review	46.802
R-10	Ferlay J, 2015, <i>Int J Cancer</i> , V136, P0	73	Epidemiological Study	7.396

#IF, impact factor.

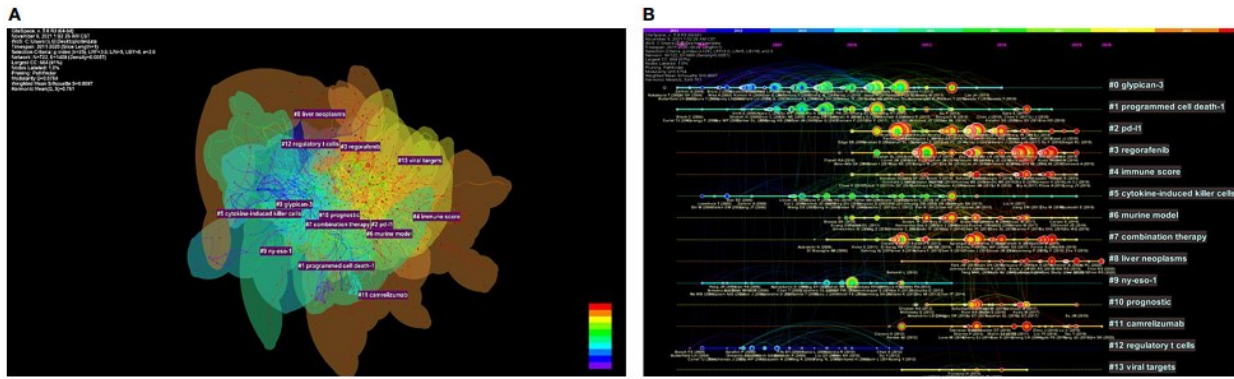


图7 与 HCC 免疫疗法研究相关的参考文献的知识图谱(A)和时间轴视图(B).

Top 15 References with the Strongest Citation Bursts

References	Year	Strength	Begin	End	2011 - 2020
Fu JL, 2007, GASTROENTEROLOGY, V132, P2328, DOI 10.1053/j.gastro.2007.03.102, DOI	2007	16.74	2011	2015	██████████
Gao Q, 2009, CLIN CANCER RES, V15, P971, DOI 10.1158/1078-0432.CCR-08-1608, DOI	2009	15.78	2011	2017	██████████
Butterfield LH, 2006, CLIN CANCER RES, V12, P2817, DOI 10.1158/1078-0432.CCR-05-2856, DOI	2006	14.69	2011	2014	██████████
Palmer DH, 2009, HEPATOLOGY, V49, P124, DOI 10.1002/hep.22626, DOI	2009	13.83	2011	2017	██████████
Gao Q, 2007, J CLIN ONCOL, V25, P2586, DOI 10.1200/JCO.2006.09.4565, DOI	2007	13.77	2011	2015	██████████
Hoechst B, 2008, GASTROENTEROLOGY, V135, P234, DOI 10.1053/j.gastro.2008.03.020, DOI	2008	12.64	2011	2016	██████████
Komori H, 2006, CLIN CANCER RES, V12, P2689, DOI 10.1158/1078-0432.CCR-05-2267, DOI	2006	10.87	2011	2014	██████████
Kuang DM, 2009, J EXP MED, V206, P1327, DOI 10.1084/jem.20082173, DOI	2009	10.6	2011	2017	██████████
Llovet JM, 2008, NEW ENGL J MED, V359, P378, DOI 10.1056/NEJMoa0708857, DOI	2008	25.24	2012	2016	██████████
Hodi FS, 2010, NEW ENGL J MED, V363, P711, DOI 10.1056/NEJMoa1003466, DOI	2010	13.29	2013	2018	██████████
Jemal A, 2011, CA-CANCER J CLIN, V61, P69	2011	13.29	2013	2018	██████████
Cheng AL, 2009, LANCET ONCOL, V10, P25, DOI 10.1016/S1470-2045(08)70285-7, DOI	2009	12.31	2013	2017	██████████
Sawada Y, 2012, CLIN CANCER RES, V18, P3686, DOI 10.1158/1078-0432.CCR-11-3044, DOI	2012	12.03	2013	2017	██████████
Zhu AX, 2018, LANCET ONCOL, V19, P940, DOI 10.1016/S1470-2045(18)30351-6, DOI	2018	19.29	2019	2020	██████████
El-Khoueiry AB, 2017, LANCET, V389, P2492, DOI 10.1016/S0140-6736(17)31046-2, DOI	2017	17.04	2019	2020	██████████

图8 引用率最高的 15 篇参考文献.

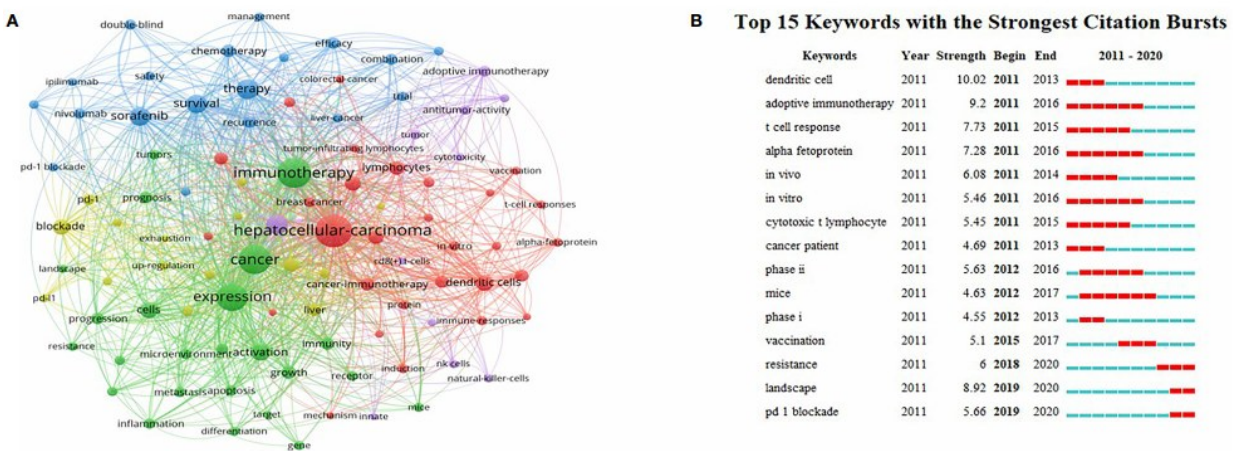


图9 (A) 关键词的网络图(B) 在与 HCC 免疫疗法研究相关的文章中被大量引用的关键词.

3 讨论

3.1 一般信息

在本研究中,我们对过去十年内 Web of Science 数据库中关于 HCC 免疫疗法的文章进行了系统文献检索(2011-2020)。在排除不符合筛选标准的研究报告后,这项科学计量研究包括了在 466 个期刊上发表的 1,641 篇英文论文,这些期刊来自 58 个国家/地区的 1,815 个机构,共有 77,338 个共引参考文献。从结果中可以观察到,HCC 免疫疗法相关出版物的数量总体呈上升趋势,表明这一主题近年来受到了显著关注。此外,2015 年、2018 年和 2019 年出现了三个关键的拐点。这一现象可能与 HCC 免疫疗法领域的重大事件有关。美国食品药品监督管理局(FDA)在 2014 年底批准了 PD-1 检查点抑制剂(nivolumab 和 pembrolizumab)用于非小细胞肺癌和黑色素瘤的治疗,为 HCC 免疫疗法研究开启了一个新时代。2017 年 9 月 30 日,FDA 批准 nivolumab 用于治疗晚期 HCC 患者。一年后,使用检查点抑制剂的癌症免疫疗法获得了诺贝尔奖。此后,HCC 免疫疗法相关研究进入了一个新的水平,其临床应用成为近年来的研究热点。尽管中国是唯一进入前十名的最生产国家/地区的发展中国家,但它占了所有出版物的一半以上。这可能的解释是,中国占全球肝癌病例的 55%,表明中国是一个肝癌高发国家。机构分布与国家分布大致一致。中国在前 10 个机构中占了七个,其次是美国有三个机构。观察到国家/地区和机构之间的合作;然而,机构之间的合作比国家之间的合作更为密切,这意味着应加强国际合作(见图 3B)。前十大活跃作者至少发表了 15 篇文章。所有前 10 名活跃作者都来自亚洲,包括 7 名日本学者和 3 名中国学者。这一发现可能意味着亚洲研究人员在 HCC 免疫疗法研究中扮演了重要角色,并做出了重要贡献。当考虑到共引作者时,至少有 127 次共引的前 10 名作者对该领域做出了重要贡献。Llovet JM(366 次共引)排名第 1,其次是 Anthony B El-Khoueiry(269 次共引)和 Bruix J(260 次共引)。Llovet JM 以其在肝癌治疗指南制定^[25]、肝癌治疗方法探索^[26]和免疫疗法机制^[27]方面的重大贡献而闻名。Anthony B El-Khoueiry 主持了几项评估免疫疗法药物用于晚期肝癌治疗的临床试验。CheckMate-040(5)在 FDA 批准 Opdivo(nivolumab)用于治疗对索拉非尼无反应或不耐受的原发性肝癌患者中发挥了关键作用。Bruix J 专注于肝癌治疗的目标药物研究,并为 HCC 管理指南的发展做出了贡献^[28,29],这在影响 HCC 免疫疗法研究方向方面非常重要。只有 341 篇出版物发表在前十大学术期刊上,仅占所有文章的 20.78%。《Cancer Immunology Immunotherapy》(30)在总出版物数量上排名第一,其次是《Oncoimmunology》(30)和《Oncotarget》(31),表明这些期刊对 HCC 免疫疗法研究的文章特别感兴趣。这些数据将有助于未来的科学家在选择提交 HCC 免疫疗法

相关稿件的期刊时做出决策。

3.2 知识基础

当两篇出版物被第 3 篇引用出版物共同引用时,这被称为共引关系。一篇文献被引用得越频繁,它在某个领域中被认为越重要。因此,最常被引用的出版物或高影响力文献可以被视为特定领域的知识基础和主要研究重点。如表 3 所示,它们主要来自排名靠前的期刊,包括六项临床试验、两篇综述和两项流行病学研究。首先,这六项临床研究为 HCC 免疫疗法的发现和开发过程提供了概述。索拉非尼在 2007 年开启了肝癌靶向治疗的时代。在过去的十年中,尽管免疫疗法显示出了希望,但肝癌的靶向治疗探索大多停滞不前。Topalian SL 等^[33](R-5)在 2012 年进行了一项多中心 I 期临床试验(NCT00729664),评估抗 PD-L1 单克隆抗体在多种晚期实体瘤中的疗效。尽管该研究中纳入的患者不包括肝癌患者,但结果显示抗-PD-L1 抗体在晚期癌症患者中的安全性和活性,促使学者们研究抗-PD-L1 在治疗晚期肝癌中的应用。1 年后,Sango 等^[34](R-7)发表了使用 CTLA-4 抗体(tremelimumab)治疗 HCC 的临床试验结果。该临床试验显示 CTLA-4 抗体显示出抗肿瘤和抗病毒活性,药物不良反应可控。在接下来的几年中,进行了相关的临床研究。El-Khoueiry AB 等人(5)(R-1)在 2017 年发表了被引用次数最多的研究(CheckMate040),共 268 次引用。这项研究报告了使用抗 PD-1 抗体(nivolumab)治疗晚期 HCC 的结果。结果显示,无论是否接受过索拉非尼治疗,nivolumab 都具有良好的反应率和总生存时间,药物安全且耐受性良好。同时,另一项使用新型靶向药物 regorafenib 的临床试验也取得了良好的结果。Bruix J 等^[35](R-2)报告了这项研究(NCT01774344)。FDA 在 2017 年 4 月批准 regorafenib 用于之前接受过索拉非尼治疗的 HCC 患者。另一项临床试验(Keynote-224)(NCT02702414)(R-3)由 Zhu AX 等^[6]在 2018 年发表,评估了抗 PD-1 药物 Pembrolizumab 在 104 名之前接受过索拉非尼治疗的晚期 HCC 患者中的安全性和有效性。同样,Kudo M 等^[36](R-4)介绍了 REFLECT 试验(NCT01761266)的结果,比较了 lenvatinib 与索拉非尼作为不可切除肝细胞癌的一线治疗的总体生存率。基于 REFLECT 试验的结果,FDA 批准 lenvatinib 作为不可切除肝癌患者的单药一线治疗。GLOBOCAN 是国际癌症研究机构(IARC)的一个重要项目,追踪全球 185 个国家和地区 36 种癌症的发病率、死亡率和癌症发展趋势,总结全球癌症的流行病学及其对人类健康的影响。在 2012 年和 2018 年,Ferlay J 等人^[37](R-10)和 Bray F 等^[24](R-6)分别报告了全球癌症发病率和死亡率,这些文章为肝细胞癌提供了重要的流行病学数据,从它们在多篇出版物中被引用的事实可以看出。在 2012 年和 2015 年,Pardoll DM 等^[38](R-8)和 Prieto J 等^[39](R-9)分别发表了两篇关

于肝癌免疫疗法的高质量综述。这两篇文章都提供了当时肝癌免疫疗法机制的完整概述。总的来说,这十个被高度引用的参考文献展示了肝癌的当前流行病学、晚期肝癌免疫疗法的探索 and 开发,以及这些治疗的临床应用。共引分析可以为我们提供大量有用的信息,使我们能够更好地了解HCC免疫疗法知识结构的演变。

3.3 研究热点

为了进一步调查和描述HCC新免疫疗法的热点,我们使用CiteSpace检查了共引参考文献。如图7所示,早期研究侧重于研究HCC的各种免疫疗法方法,如“#0 glypican-3”、“#5 cytokine-induced killer cells”和“#9 nyeso-1”,而当前研究侧重于“#3 regorafenib”、“#7 combination therapy”和“#11 camrelizumab”。同时,目前阶段侧重于如何筛选对免疫疗法有反应的患者,例如“#4 immune score”。靶向治疗是晚期肝癌治疗的关键组成部分,regorafenib是代表性药物之一^[40]。尽管索拉非尼上市已超过十年,总体治疗效果不充分,大约30%的患者受益,这些人群通常在6个月内产生药物抗性^[41]。Regorafenib在2017年被FDA批准作为对索拉非尼耐药的HCC患者的二线标准治疗,因为它在对索拉非尼耐药的HCC患者中显示出疗效^[35]。随后对regorafenib的临床研究表明,它是一个对晚期肝细胞癌患者(索拉非尼耐药)良好且相对安全的治疗选择^[42]。这可能解释了为什么regorafenib在过去两年成为学者研究的优先事项。同时,研究人员调查了更有效的治疗方法。日本研究人员Tasuku Honjo在1992年发现了T细胞抑制受体PD-1,为开发负性免疫调节癌症疗法铺平了道路^[43]。Camrelizumab是最具代表性的药物之一。Catalizumab在2020年被国家药品监督管理局(NMPA)批准作为晚期肝癌的二线系统治疗药物,基于各种临床试验的发现^[31]。这为晚期肝癌患者的治疗选择增加了新的选项。目前正在进行大量的免疫检查点抑制剂的临床试验,肝癌的治疗也进入了免疫时代^[44]。这可能是Catalizumab成为研究热点的原因。然而,免疫检查点抑制剂作为单一疗法在大多数未经选择的HCC患者中可能具有有限的活性,这使得研究人员考虑联合疗法的前景^[45]。抗VEGF抗体可以正常化肿瘤血管,使T细胞更有效地侵入肿瘤,而VEGF抑制剂可以重新编程肿瘤微环境(TME)为免疫刺激性环境^[30, 46]。针对PD-1和PD-L1的抗体可以增强T细胞针对肿瘤的能力。这些机制为靶向治疗和免疫疗法的结合提供了理论基础。IM-brave150的结果表明,Atezolizumab联合Bevacizumab是晚期不可切除肝细胞癌患者的合理治疗选择^[47]。随后,FDA批准了Atezolizumab联合Bevacizumab作为晚期不可切除肝细胞癌患者的一线治疗选择。这些发现激发了研究人员对联合疗法探索的热情,提出了各种疗法的新组合,包括PD-1/PD-L1免疫疗法与CTLA-4免疫检查点抑制剂的结合,经肝动脉化疗栓塞(TACE)

或肝动脉灌注化疗(HAIC)与免疫检查点抑制剂或靶向治疗的结合等^[48, 49]。毫无疑问,联合疗法是当前的研究热点。遗憾的是,并非所有HCC患者都能从免疫疗法或联合疗法中受益,这可能是由于他们免疫环境的差异^[50]。肿瘤微环境由免疫细胞、基质细胞、内皮细胞、炎症介质和细胞外基质分子组成,其中免疫细胞和基质细胞是两个主要的非肿瘤组成部分^[51]。通过使用表达数据估算恶性肿瘤组织中基质和免疫细胞的ESTIMATE方法,可以计算出基质和免疫评分^[52]。免疫评分是预测肿瘤预后的优良标记,指导临床医生做出治疗决策^[53]。因此,开发合理和准确的免疫疗法生物标记物,结合其他疗法,实现精准医疗治疗至关重要。此外,我们使用CiteSpace识别了突发关键词,这可能是研究热点或研究前沿随时间变化的重要指标。如图9B所示,过去十年中突发关键词的演变展示了HCC免疫疗法研究领域的持续进展。基于此,我们发现“landscape”一词被确认为2019年最强的突发关键词。“免疫微环境”一词主要指与癌症相关的免疫和代谢微环境。众所周知,癌症免疫疗法是近年来出现的一种新颖且有前景的治疗方式。虽然这种治疗能够产生显著的临床效果,但肿瘤类型多样且不可避免地存在异质性。因此,建立系统和详细的肿瘤免疫景观有助于肿瘤免疫疗法的发展,识别有效的靶点和生物标记物^[54],并理解免疫逃逸和药物抗性^[55]。文献计量学是一种描绘科学知识演变及其结构关系的方法,揭示了知识群落间复杂的隐含关系^[56]。因此,通过理解这些复杂的知识关系,研究人员可以了解特定领域的知识趋势。我们的文献计量学研究阐明了发现更多免疫靶标、阐明肝癌免疫微环境的免疫特征、探索预测免疫疗法效果的生物标记物以及增加尝试结合治疗的努力可能在未来几年在肝癌免疫疗法中发挥重要作用。

3.4 优点和局限性

本研究首次以直接、客观和准确的方式系统分析了晚期HCC免疫疗法相关出版物及其发表趋势,一定意义上可以为在该领域工作的临床医生和学者提供全面的指导。同时,我们使用了多种文献计量软件,从多个维度研究研究热点。不可避免的是,本研究存在一些局限性。首先,我们研究中包含的文献可能不是全面的。一方面,我们的研究仅调查了WoSCC的数据;来自其他重要搜索引擎如PubMed、Embase和Ovid的数据被排除在外。另一方面,由于检索到的文章仅限于英文出版物,引入了一些语言偏见。因此,识别出的文章可能无法充分代表所有HCC免疫疗法研究。其次,由于引用率低,最近发表的高质量文章可能没有得到应有的关注。这也表明了未来研究更新的重要性。最后,尽管由于数据不足排除了2021年的出版物,但本研究包括了2011年至2020年间在HCC免疫疗法领域发表的绝大多数论文;新数据可能对最终结果影响不大。

4 结论

总的来说,晚期肝癌治疗已经进入了个性化精准治疗阶段。通过检测疾病的免疫景观来了解肝癌的免疫环境,通过计算免疫评分来筛选可能从免疫疗法中受益的人群,评估联合治疗策略的疗效,特别是免疫检查点抑制剂与其他药物的结合,是迫切需要解决的问题,也是未来肝癌免疫疗法研究的方向。

参考文献:

- [1] Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and Surveillance for Hepatocellular Carcinoma: New Trends. *J Hepatol* (2020) 72(2): 250-61. doi: 10.1016/j.jhep.2019.08.025
- [2] Pascual S, Herrera I, Irurzun J. New Advances in Hepatocellular Carcinoma. *World J Hepatol* (2016)8(9):421-38. doi: 10.4254/wjh.v8.i9.421
- [3] Mizukoshi E, Kaneko S. Immune Cell Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *J Hematol Oncol* (2019) 12(1):52. doi: 10.1186/s13045-019-0742-5
- [4] Schachtschneider KM, Schwind RM, Darfour-Oduro KA, De AK, Rund LA, Singh K, et al. Transitional and Translational Porcine Model of Hepatocellular Carcinoma. *Oncotarget* (2017) 8(38): 63620-34. doi: 10.18632/oncotarget.18872
- [5] El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma(CheckMate 040): An Open-Label, Non-Comparative, Phase 1/2 Dose Escalation and Expansion Trial. *Lancet*(2017)389(10088): 2492502. doi:10.1016/s01406736(17)31046-2
- [6] Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattani S, Ogasawara S, Palmer D, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib (KEYNOTE-224): A Non-Randomised, Open-Label Phase 2 Trial. *Lancet Oncol* (2018) 19(7):940-52. doi: 10.1016/s
- [7] Rizzo A, Brandi G. Biochemical Predictors of Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Treat Res Commun*(2021)27:100328. doi: 10.1016/j.ctarc.2021.100328
- [8] Rizzo A, Dadduzio V, Ricci AD, Massari F, Di Federico A, Gadaleta-Caldarola G, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab: The Next Frontier for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma? *Expert Opin Investig Drugs* (2021) 30:1-8. doi: 10.1080/13543784.2021.1948532
- [9] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular Carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* (2021) 7(1):6. doi: 10.1038/s41572-020-00240-3
- [10] Rizzo A, Ricci AD, Brandi G. Immune-Based Combinations for Advanced Hepatocellular Carcinoma: Shaping the Direction of First-Line Therapy. *Future Oncol* (2021) 17(7):755-7. doi: 10.2217/fon-2020-0986
- [11] Inarrairaegui M, Melero I, Sangro B. Immunotherapy of Hepatocellular Carcinoma: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res* (2018) 24(7):1518-24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0289
- [12] Feng LF, Yan PJ, Chu XJ, Zhang N, Li JY, Li JW, et al. A Scientometric Study of the Top 100 Most-Cited Publications Based on Web-Of-Science Regarding Robotic Versus Laparoscopic Surgery. *Asian J Surg* (2021) 44(2):440-51. doi: 10.1016/j.asjsur.2020.10.026
- [13] Agarwal A, Baskaran S, Panner Selvam MK, Barbarosie C, Master K. Unraveling the Footsteps of Proteomics in Male Reproductive Research: A Scientometric Approach. *Antioxid Redox Signal* (2020) 32(8):536-49. doi: 10.1089/ars.2019.7945
- [14] Synnestevedt MB, Chen C, Holmes JH. CiteSpace II: Visualization and Knowledge Discovery in Bibliographic Databases. *AMIA Annu Symposium Proc AMIA Symposium* (2005) 2005:724-8.
- [15] van Eck NJ, Waltman L. Citation-Based Clustering of Publications Using CitNetExplorer and VOSviewer. *Scientometrics* (2017) 111(2):1053-70. doi: 10.1007/s11192-017-2300-7
- [16] Guo Y, Hao Z, Zhao S, Gong J, Yang F. Artificial Intelligence in Health Care: Bibliometric Analysis. *J Med Internet Res* (2020) 22(7):e18228. doi: 10.2196/18228
- [17] Fang J, Pan L, Gu QX, Juengpanich S, Zheng JH, Tong CH, et al. Scientometric Analysis of mTOR Signaling Pathway in Liver Disease. *Ann Transl Med* (2020) 8(4):93. doi: 10.21037/atm.2019.12.110
- [18] Yang DW, Wang XP, Wang ZC, Yang ZH, Bian XF. A Scientometric Analysis on Hepatocellular Carcinoma Magnetic Resonance Imaging Research From 2008 to 2017. *Quant Imaging Med Surg* (2019) 9(3):465-76. doi: 10.21037/qims.2019.02.10
- [19] Zhong D, Luo S, Zheng L, Zhang Y, Jin R. Epilepsy Occurrence and Circadian Rhythm: A Bibliometrics Study and Visualization Analysis via CiteSpace. *Front Neurol* (2020) 11:984. doi: 10.3389/fneur.2020.00984
- [20] Ke L, Lu C, Shen R, Lu T, Ma B, Hua Y. Knowledge Mapping of Drug-Induced Liver Injury: A Scientometric Investigation (2010-2019). *Front Pharmacol* (2020) 11:842. doi:10.3389/fphar.2020.00842
- [21] Xie L, Chen Z, Wang H, Zheng C, Jiang J. Bibliometric and Visualized Analysis of Scientific Publications on Atlantoaxial Spine Surgery Based on Web of Science and VOSviewer. *World Neurosurg* (2020) 137:435-42.e4. doi: 10.1016/j.wneu.2020.01.171
- [22] Chen C, Hu Z, Liu S, Tseng H. Emerging Trends in Regenerative Medicine: A Scientometric Analysis in CiteSpace. *Expert Opin Biol Ther* (2012) 12(5):593-608. doi: 10.1517/14712598.2012.674507
- [23] Jiang Q, Song X, Chen Z, Wang C, Luo H. Effects of Remifentanyl on Hemodynamics, Liver Function and ICAM-1 Expression in Liver Cancer Patients Undergoing Surgery. *Oncol Lett* (2017) 14(1):872-6. doi: 10.3892/ol.2017.6247
- [24] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* (2018) 68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492
- [25] European Association For The Study Of The L, European Organisation For R, Treatment Of C. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatol* (2012) 56(4):908-43. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.001
- [26] Zucman-Rossi J, Villanueva A, Nault JC, Llovet JM. Genetic Landscape and Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* (2015) 149(5):1226-39.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.061
- [27] Ruiz de Galarreta M, Bresnahan E, Molina-Sanchez P, Lindblad KE, Maier B, Sia D, et al. Beta-Catenin Activation Promotes

- Immune Escape and Resistance to Anti-PD-1 Therapy in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Discov* (2019) 9(8):1124-41. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-0074
- [28] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular Carcinoma. *Lancet* (2018) 391(10127):1301-14. doi: 10.1016/s0140-6736(18)30010-2
- [29] Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*(2016) 150(4):835-53. doi: 10.1053/jgastro.2015.12.041
- [30] Gabrilovich DI, Chen HL, Girgis KR, Cunningham HT, Meny GM, Nadaf S, et al. Production of Vascular Endothelial Growth Factor by Human Tumors Inhibits the Functional Maturation of Dendritic Cells. *Nat Med* (1996) 2(10):1096-103. doi: 10.1038/nm1096-1096
- [31] Chen Z, Lu X, Koral K. The Clinical Application of Camrelizumab on Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*(2020) 14(11):1017-24. doi: 10.1080.17474124.2020.1807939
- [32] Small H. Co-Citation in the Scientific Literature: A New Measure of the Relationship Between Two Documents. *J Am Soc Inf Sci* (1973) 24(4):265-9. doi: 10.1002/asi.4630240406
- [33] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N Engl J Med* (2012) 366(26):2443-54. doi: 10.1056/NEJMoa1200690
- [34] Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, Inarrairaegui M, Garralda E, Barrera P, et al. A Clinical Trial of CTLA-4 Blockade With Tremelimumab in Patients With Hepatocellular Carcinoma and Chronic Hepatitis C. *J Hepatol*(2013) 59(1):81-8. doi: 10.1016/j.jhep.2013.02.022
- [35] Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, et al. Regorafenib for Patients With Hepatocellular Carcinoma Who Progressed on Sorafenib Treatment (RESORCE): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet* (2017) 389(10064):56-66. doi: 10.1016/s0140-6736(16)32453-9
- [36] Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, 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(10126):1163-73. doi: 10.1016/s0140-6736(18)30207-1
- [37] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* (2015) 136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210
- [38] Pardoll DM. The Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy. *Nat Rev Cancer* (2012) 12(4):252-64. doi: 10.1038/nrc3239
- [39] Prieto J, Melero I, Sangro B. Immunological Landscape and Immunotherapy of Hepatocellular Carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* (2015) 12(12):681-700. doi: 10.1038/nrgastro.2015.173
- [40] Regorafenib Approved for Liver Cancer. *Cancer Discov* (2017) 7(7):660. doi: 10.1158/2159-8290.Cd-nb2017-070
- [41] Tang W, Chen Z, Zhang W, Cheng Y, Zhang B, Wu F, et al. The Mechanisms of Sorafenib Resistance in Hepatocellular Carcinoma: Theoretical Basis and Therapeutic Aspects. *Signal Transduct Target Ther* (2020) 5(1):87. doi: 10.1038/s41392-020-0187-x
- [42] Facciorusso A, Abd El Aziz MA, Sacco R. Efficacy of Regorafenib in Hepatocellular Carcinoma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* (2019) 12(1). doi:10.3390/cancers12010036
- [43] Granier C, Karaki S, Roussel H, Badoual C, Tran T, Anson M, et al. Cancer Immunotherapy: Rational and Recent Breakthroughs. *La Rev Med Interne* (2016) 37(10):694-700. doi: 10.1016/j.revmed.2016.05.023. Immunothérapie des cancers: rationnel et avancées récentes.
- [44] Xu F, Jin T, Zhu Y, Dai C. Immune Checkpoint Therapy in Liver Cancer. *J Exp Clin Cancer Res: CR* (2018) 37(1):110. doi: 10.1186/s13046-018-0777-4
- [45] Uson Junior PLS, Liu AJ, Sonbol MB, Borad MJ, Bekaii-Saab TS. Immunotherapy and Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Hepatocellular Carcinoma. *Chin Clin Oncol* (2021) 10(1):11. doi: 10.21037/cco-20-231
- [46] Hegde PS, Wallin JJ, Mancao C. Predictive Markers of Anti-VEGF and Emerging Role of Angiogenesis Inhibitors as Immunotherapeutics. *Semin Cancer Biol* (2018) 52(Pt 2):117-24. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.12.002
- [47] Qin S, Ren Z, Feng YH, Yau T, Wang B, Zhao H, et al. Atezolizumab Plus Bevacizumab Versus Sorafenib in the Chinese Subpopulation With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Phase 3 Randomized, Open-Label IMbrave150 Study. *Liver Cancer* (2021) 10(4):296-308. doi: 10.1159/000513486
- [48] Zhou H, Song T. Conversion Therapy and Maintenance Therapy for Primary Hepatocellular Carcinoma. *Biosci Trends* (2021) 15(3):155-60. doi: 10.5582/bst.2021.01091
- [49] El Dika I, Khalil DN, Abou-Alfa GK. Immune Checkpoint Inhibitors for Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* (2019) 125(19):3312-9. doi: 10.1002/cncr.32076
- [50] Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A Global View of Hepatocellular Carcinoma: Trends, Risk, Prevention and Management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* (2019) 16(10):589-604. doi: 10.1038/s41575-019-0186-y
- [51] Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the Crime: Functions of Cells Recruited to the Tumor Microenvironment. *Cancer Cell* (2012) 21(3):309-22. doi: 10.1016/j.ccr.2012.02.022
- [52] Yoshihara K, Shahmoradgoli M, Martinez E, Vegesna R, Kim H, Torres-Garcia W, et al. Inferring Tumour Purity and Stromal and Immune Cell Admixture From Expression Data. *Nat Commun* (2013) 4: 2612. doi: 10.1038/ncomms3612
- [53] Bruni D, Angell HK, Galon J. The Immune Contexture and Immunoscore in Cancer Prognosis and Therapeutic Efficacy. *Nat Rev Cancer* (2020)20(11):662-80. doi: 10.1038/s41568-020-0285-7
- [54] Sun Y, Wu L, Zhong Y, Zhou K, Hou Y, Wang Z, et al. Single-Cell Landscape of the Ecosystem in Early-Relapse Hepatocellular Carcinoma. *Cell* (2021) 184(2):404-21.e16. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.041
- [55] Qiu Z, Li H, Zhang Z, Zhu Z, He S, Wang X, et al. A Pharmacogenomic Landscape in Human Liver Cancers. *Cancer Cell* (2019) 36(2):179-93.e11. doi: 10.1016/j.ccell.2019.07.001
- [56] Zou X, Yue WL, Vu HL. Visualization and Analysis of Mapping Knowledge Domain of Road Safety Studies. *Accid Anal Prev* (2018) 118:131-45. doi: 10.1016/j.aap.2018.06.010

单细胞测序揭示肝细胞癌 PD-1 免疫治疗的细胞景观和细胞通讯

张博翔¹, 陈希瑶¹, 宋欣¹, 郑杏容¹, 潘韬², 彭亮¹, 谢婵¹

¹广东省广州市中山大学附属第三医院传染科; ²广东省广州市中山大学附属第三医院介入科

摘要:目的 肝细胞癌是目前国家重要的健康问题之一,其中肝癌的治疗是研究的重点。PD-1 免疫治疗是肝细胞癌治疗的重要方法之一,但仍有相当一部分患者无法从中获益。本研究旨在通过单细胞测序观察探讨肝细胞癌患者 PD-1 免疫治疗细胞景观和细胞通讯结果。**方法** 我们利用单细胞测序方法分析了来自多个人类样本的肝癌组织和癌旁组织样本,对不同治疗反应和不同样本的免疫特征进行了系统分析和统计比较。**结**我们发现了肝癌中恶性细胞的明显异质性,针对不同反应患者其免疫细胞的基因表达差异。**结**我们发现的恶性细胞异质性和免疫细胞差异为肝癌患者个性化治疗提供了理论基础,并进一步指导了相关信号通路针对性治疗在肝癌治疗临床转化中的应用。

关键词:肝癌;单细胞测序;免疫治疗

肝癌是最常见的恶性肿瘤之一,据统计全世界每年大约有 90 万新发病例和 80 万死亡病例。由于早期诊断标志物的缺乏,相当一部分病人在诊断时已处于中晚期,1 年生存率低于 50%,5 年生存率仅为 10%。在针对晚期肝癌患者的治疗中,传统的靶向治疗药物以多激酶抑制剂(MKI)如索拉菲尼、仑伐替尼等为主。免疫检查点抑制剂的出现,改变了晚期肝癌的治疗方法,以 PD-L1 抑制剂阿替利珠单抗,与抗血管生成药物贝伐珠单抗的联合治疗方案被证明相较于索拉菲尼单药治疗有着更长的 OS 和 PFS,但联合治疗的 ORR 仍差强人意,因此预测及提高肝癌免疫治疗的效果是目前亟待解决的问题。

肝癌免疫微环境在肝癌的进展及预后起着举足轻重的作用。在癌症免疫微环境中,基于 PD-1/PD-L1 的免疫信号通路已被证实通过影响抗原特异性 T 细胞和抑制性 T 细胞等免疫细胞的细胞凋亡来影响肝癌的发展,免疫检查点抑制剂通过特异性针对 PD-1/PD-L1 从而激活免疫系统来消灭肿瘤。尽管如此,其中详细的免疫和耐药机制仍不清楚,有研究认为肿瘤突变负荷、PD-L1 表达水平等可以被用来预测其疗效,但目前仍缺乏更为精准的预测指标。

传统的实验方法因为均一化组织内相关细胞和基因表达情况,导致癌症内明显的异质性指标被掩盖。基于单细胞测序对单独细胞的表达基因等分析,能够进一步挖掘肿瘤和免疫微环境内的差异,已有诸多研究利用单细胞测序揭示了诸多癌症中肿瘤微环境的免疫表型,这些发现为解释特定细胞亚群在癌症进展中的作用及治疗提供了重要意义,我们的研究展现了肝癌免疫治疗的细胞景观,揭示了肝癌组织内肝癌细胞和免疫细胞明

显的异质性,分析讨论了不同治疗反应者的差异。

1 方法

1.1 病人样本

本研究纳入 3 例病人的肝癌组织和癌旁组织样本的单细胞测序,患者样本均于介入手术取得。根据实体瘤疗效评估标准(RECIST V.1.1),每隔 2 个月进行一次放射学评估,以评估抗 PD-1 单一疗法患者的临床益处,将患者分为疾病进展组(PD)和疾病缓解组(PR)。

1.2 单细胞测序主要指标

单细胞 RNA 测序的质量控制与处理

我们利用 cellranger,对测序质量进行质控,去除测序质量低的 reads,并对每个样本测的 reads 数和测序质量进行初步统计,将 reads 与参考基因组进行比对,将 reads 注释为特定基因;再对 UMI 进行修正和统计后,获得未过滤的 feature-barcode 矩阵;根据未过滤的 feature-barcode 矩阵,cellranger 对数据中的细胞和非细胞进行识别和区分,并绘制为 rank-plot 图,直观体现有效细胞鉴定结果。

单细胞亚群分类:

在去除低质量细胞后,我们使用 Seurat 进行表达量均一化,寻找细胞间高特征基因,

排除因批次效应引起的转录本差异,进行表达量归一化。然后利用均一化后的表达量值进行 PCA(Principal component analysis)分析。

亚群上调基因分析:

采用 Seurat 的秩和检验分别对不同类细胞群进行基因差异表达分析,筛选亚群上调表达的基因。上调基因的筛选条件为:目标亚群或对照亚群中,基因在 25%

以上的细胞中有表达。P值 ≤0.01; 基因表达倍数 log2FC ≥0.36, 即基因上调的倍数 ≥1.28。并对其进行 KEGG 和 GO 富集分析。

细胞亚群鉴定:

细胞亚群鉴定是进行单细胞转录组分析的最基础一步, 是赋予细胞数据以生物学意义的关键过程。细胞亚群鉴定主要借助 marker 基因在各个细胞亚群的表达情况来判断细胞亚群所属细胞类型。

2 结果

2.1 单细胞测序绘制了免疫治疗肝癌和癌旁图谱

通过对共计 6 例样本进行单细胞测序, 我们最后绘

制了一幅包含 51058 个细胞的涵盖了肝癌和癌旁组织的综合单细胞图谱。在共计 21 个细胞簇中, 涵盖了肝细胞、内皮细胞、成纤维细胞、巨噬细胞、T 细胞和 B 细胞等(图 1A)。肿瘤及癌旁的微环境中的细胞类型是丰富且多样的(图 1B)。不同样本间在细胞的类型上都大致相同, 但是在比例上却有着明显的差异, 这表明差异较大的细胞群可能影响了免疫治疗的疗效。我们通过气泡图展示了各个细胞类型的标记基因情况(图 1C)。从整体的图谱来看, 不同细胞类型存在一定的间隔, 同时相同的细胞类型中也包含了许多细胞簇, 这说明不同细胞类型和相同细胞类型的细胞簇间, 都存在着一定的差异性。

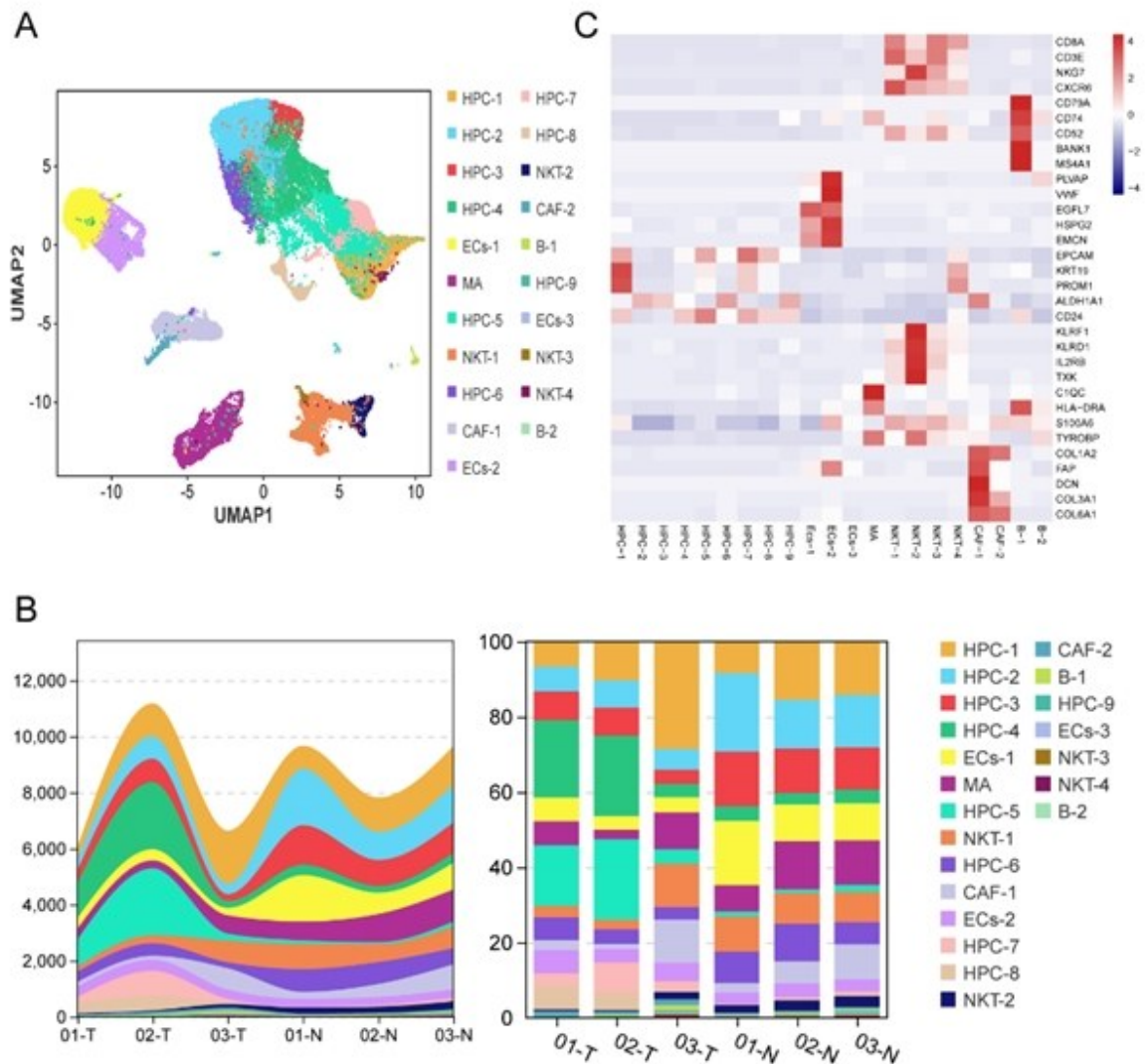


图 1 肝细胞癌和癌旁治疗图谱。

A: 包含了共计 21 个细胞簇的单细胞图谱, 细胞类型包括肝细胞(HPC), 内皮细胞(EC), 巨噬细胞(MA), NK 细胞和 T 细胞(NKT), 成纤维细胞(CAF), B 细胞; B: 不同样本间各个细胞簇的细胞数量和占比情况, 不同免疫反应和癌和癌旁间的差异更为明显; C: 各个细胞簇的细胞类型标记基因气泡图。

2.2 T细胞的免疫抑制性的表现是导致免疫治疗疗效较差的原因之一。

T细胞是肿瘤免疫微环境的重要细胞之一,参与肿瘤细胞的清除、豁免等多个生物活动。我们将肝癌中的NK细胞和T细胞提取后进一步亚分群,来探究T细胞在不同治疗反应的差异及其对免疫治疗的影响。通过亚分群分析,我们共计得到7个亚群(图2A)。根据各个细胞亚群上调的基因对这7个亚群进行鉴定和命名(图2B和图2C)。根据细胞的百分比情况(图2D),我们发现在PD组中,Tc-CTLA4细胞亚群的比例明显增高,Tc-CD8A和Tc-ANK3这两群细胞的比例也有一定程度的下降。这表示在癌组织内的免疫微环境中,可能存在导致T细胞类型转变的原因,同时T细胞类型的转变也将是免疫治疗疗效不明显的原因之一。同时,T细胞数量的绝对减少也是免疫微环境抑制的主要表现。我们对

这三个亚群进行功能富集分析(图2E),显示Tc-CD8A细胞功能为细胞杀伤、抗原呈递。Tc-ANK3群则主要参与T细胞受体、PD-1/PD-L1相互作用等。而Tc-CTLA4则以NF-kappa B、TNF、JAK-STAT和铁死亡等相关信号通路富集为特点。通过功能的分析我们发现,在PD组中,杀伤性T细胞数量的减少,和免疫抑制的辅助性T细胞的增多,是PD组肝癌内免疫微环境的主要表现之一。同时Tc-CTLA4亚群中上调的信号通路,可能也是导致免疫治疗疗效不佳的原因之一。同时,我们对不同组内不同细胞亚群的免疫检查点基因表达量作图(图2F)。我们发现在PD组中PD-1在各个T细胞亚群的表达量较PR组相比均有降低。同时其他一些免疫检查点基因诸如CTLA-4、TIGIT等则在PD组中表达量上调。这可能说明肿瘤微环境内PD-1表达量的减少可能是PD-1抑制剂的效果不显著的原因之一。

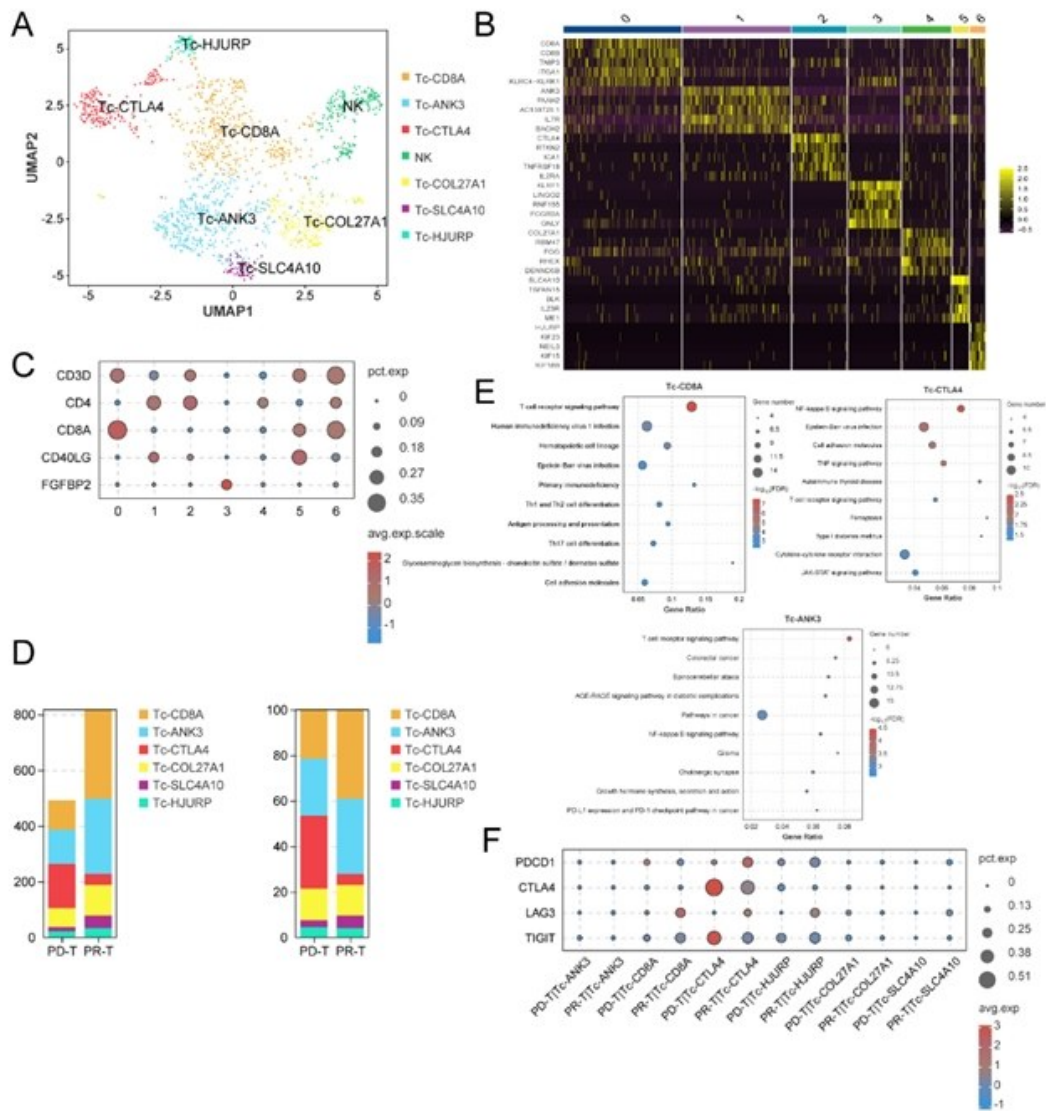


图2 T细胞的免疫抑制性的表现是导致免疫治疗疗效较差的原因。

A: T细胞和NK细胞亚分群后的细胞图谱; B: 各个细胞亚群的上调基因的前5个基因热图展示; C: 各个亚群CD4相关基因和CD8相关基因表达情况气泡图展示; D: 不同组内T细胞数量和比例差异柱状图; E: 细胞亚群上调基因功能富集图; F: 不同亚群的免疫检查点基因表达情况气泡图。

2.3 巨噬细胞的免疫表现可能导致免疫治疗疗效较差

巨噬细胞作为组织内的免疫细胞,通过参与抗原提呈而参与人体的非特异和特异性免疫中,既是机体的重要免疫细胞组成之一,又是肿瘤内重要的免疫细胞。我们将肿瘤相关巨噬细胞(TAM)进行进一步的亚分群后,共计得到5个亚群(图3A)。根据亚群上调的基因进行鉴定和命名(图3B)。通过TAM的百分比情况(图3C),我们发现PD组中,TAM-DHRS9这一细胞亚群的比例明显增高,同时其他亚群的比例也有一定程度的下降。通过功能富集分析(图3D),我们发现TAM-

DHRS9以铁死亡、内吞和表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药性为主,而下降最为显著的TAM_MANCR则以B细胞受体信号通路、内吞等为主。这说明在肝癌肿瘤微环境中,TAM是导致免疫抑制微环境形成的原因之一。其作用包括通过铁死亡进一步导致巨噬细胞的数量减少和比例的失衡。同时由于功能的转变导致其原有的吞噬功能减弱,这进一步导致了肿瘤的生长、增殖。另外其还可能通过参与表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药性的方式来影响肝癌免疫治疗患者的疗效。

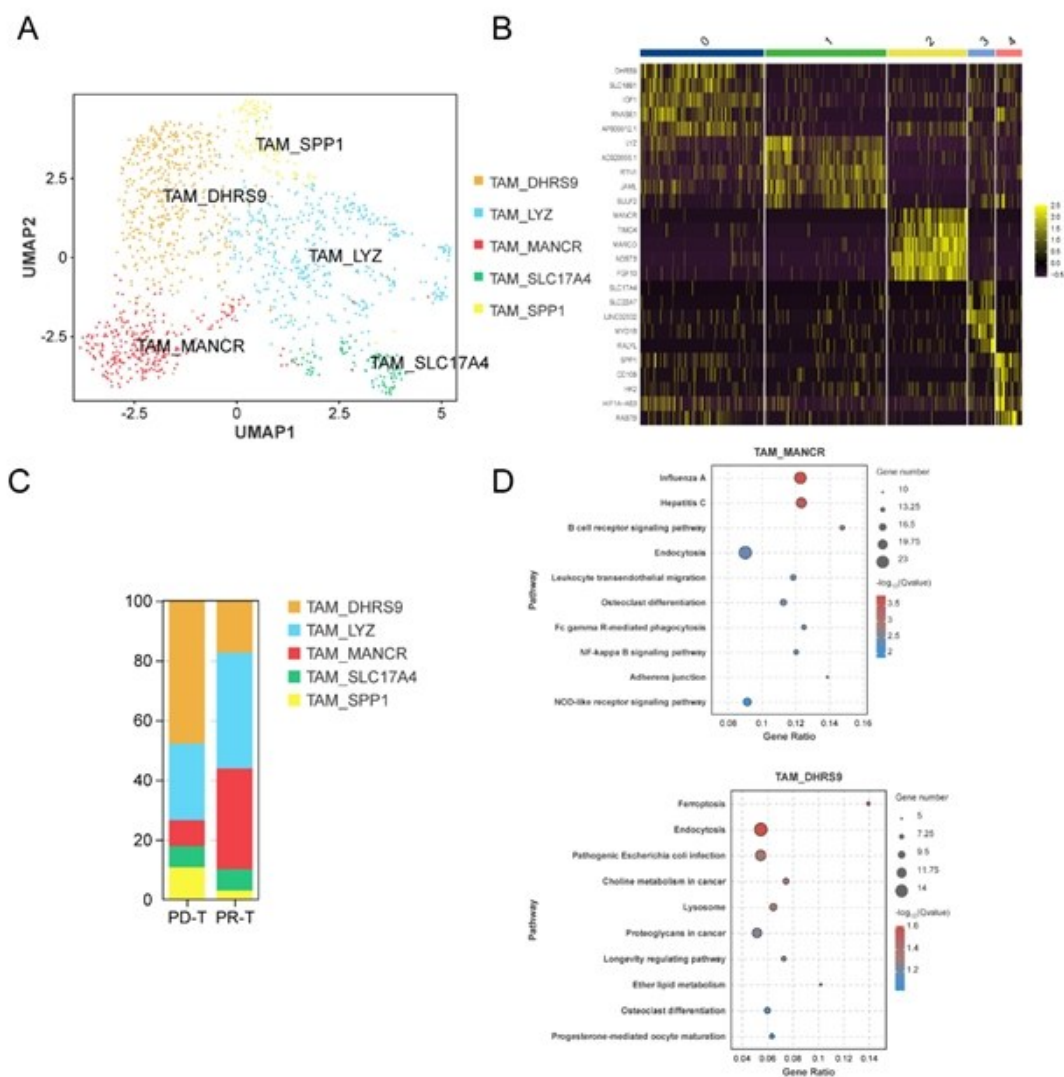


图3 巨噬细胞的免疫表现可能导致免疫治疗疗效较差。

A: 巨噬细胞亚分群细胞图谱; B: 各个细胞亚群的上调基因的前5个基因热图展示; C: 不同组间巨噬细胞比例差异柱状图; D: TAM-DHRS9和TAM_MANCR亚群功能富集图。

2.4 肝癌细胞表现出明显的代谢增强和功能异质性

我们进一步对肿瘤细胞进行亚群分析(图4A)。我们发现,PD组的肿瘤细胞有多达12个亚群,这表明肿

瘤细胞在不同个体间和不同治疗方法存在明显差异,尤其在PD组中异质性更明显。

从比例来看(图4B),PD组的不同亚群并没有表现

出以某一组亚群为主,而是各个亚群的比例非常接近。这表明肿瘤细胞可能已经发生了功能分化,而且不同肿瘤细胞之间的功能差异很大。我们对不同的肿瘤细胞亚群进行了功能富集(图4C),发现PD组,大多数肿瘤细胞亚群显示出能量代谢通路的富集,包括脂肪酸的合成和降解、能量代谢通路、胆固醇代谢通路以及与葡萄

糖代谢相关的胰岛素相关通路。这可能表明,在免疫治疗效果不佳的肿瘤中,肿瘤能量代谢旺盛是免疫治疗无法抑制肿瘤生长的原因之一。同时,在其他通路上,PD组内的肿瘤细胞也表现出显著差异,如HPC-DGKJ富集了肝细胞癌相关通路,HPC-LEF1富集了铁死亡相关通路,HPC-KIF18B富集了DNA复制相关通路。

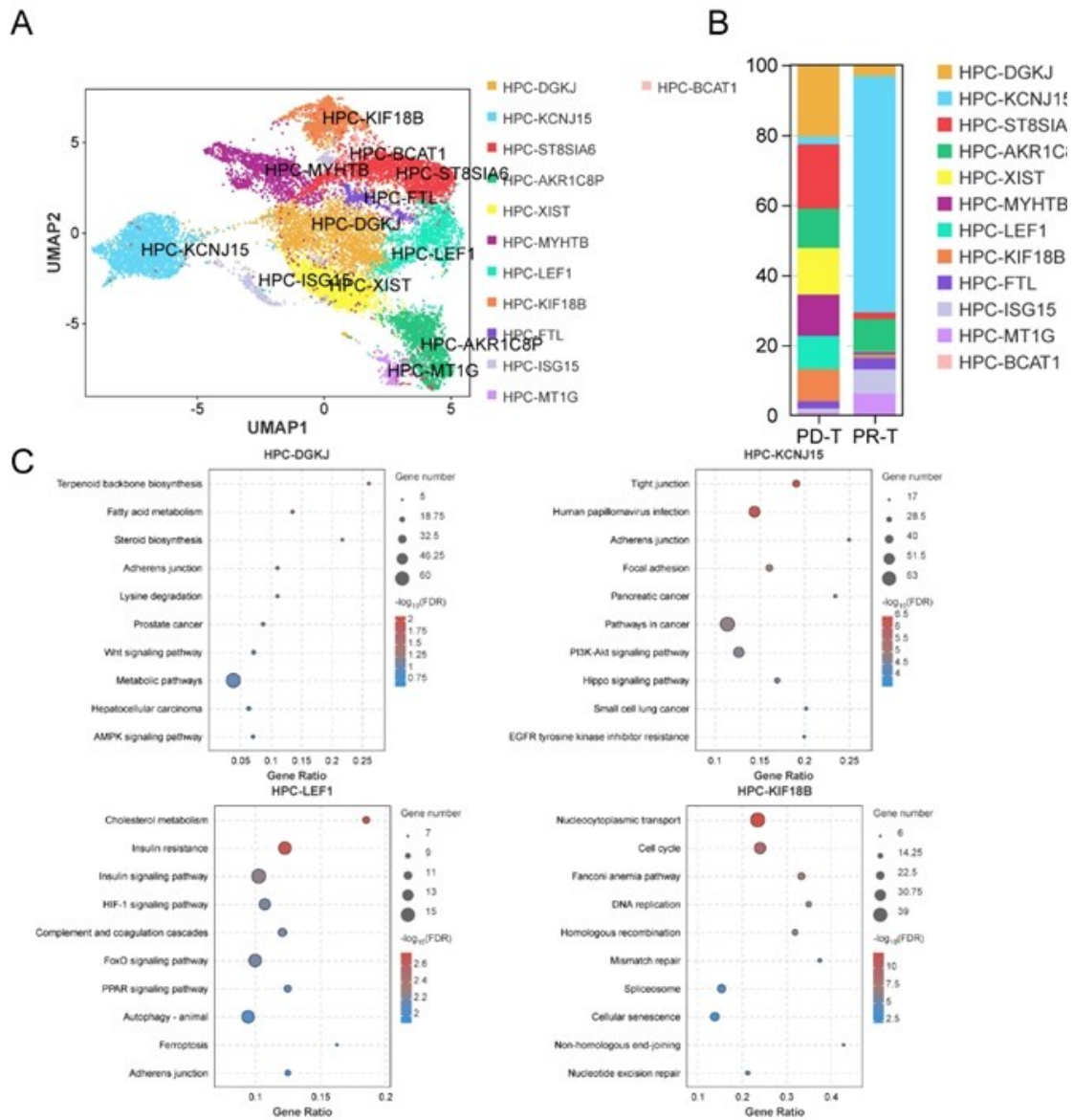


图4 肝癌细胞表现出明显异质性。

A: 肝癌细胞亚群细胞图谱; B: 组间肝癌细胞比例差异柱状图; C: 肝癌细胞亚群功能富集图。

在PR组中,主要的HPC-KCNJ15群功能富集主要集中在细胞连接相关途径,如间隙连接和粘附连接。这方面可能表明,细胞粘附连接的衰减是产生细胞异质性的前提条件。此外,我们推测粘附连接更紧密的肿瘤细胞可能对免疫疗法更敏感。总之,肿瘤细胞亚群的增

加,一方面是能量代谢的显著增强导致治疗无法抑制肿瘤生长,另一方面,不同亚群的功能差异可能导致对免疫疗法的反应不同,这两者可能是免疫疗法疗效较差的原因。

3 讨论

免疫检查点抑制剂的出现再次改变了肝癌的治疗,在临床研究中被证实其有良好的客观缓解率,但是很大一部分患者仍不能获益,其中的机制仍不是十分清楚。目前肿瘤内细胞异质性和免疫微环境的研究已经取得了很大进展,通过单细胞测序等等技术对癌细胞、免疫细胞异质性分类使人们对异质性和免疫微环境有了更新更深层次的认识。基于PD-1免疫治疗治疗,我们进行了单细胞测序,发现了肝癌中癌细胞的明显的异质性以及免疫细胞的特点及差异。

免疫检查点抑制剂,PD1抑制剂其目前主要的作用是抑制PD-1与PD-L1的结合,促进肿瘤特异性T细胞活化、增殖和杀伤效应,实现肿瘤细胞的清除。在本研究中,PD组的杀伤性T细胞的减少和抑制性辅助性T细胞的增加,都说明了肿瘤内存在明显的免疫抑制微环境。免疫抑制微环境的形成,不但导致了肿瘤内免疫细胞的衰竭,而且还对免疫治疗的疗效产生了巨大的影响。后续在对PD组和PR组T细胞亚群进行差异分析时,发现PD组内T细胞的PD-1的表达量相较PR组也有下降,这可能说明在肿瘤微环境中,可能存在着相应的因子导致免疫细胞尤其是T细胞功能的抑制,表现为细胞杀伤的作用能力减弱,对其他免疫细胞的抑制性增强,以及通过降低免疫检查点相关基因的表达量从而来帮助肿瘤细胞躲避免疫治疗。同时,逆转肿瘤免疫抑制微环境的形成,和寻找到免疫细胞功能转变的重要因子

也是肝癌研究的重点之一。

在肿瘤免疫微环境中,巨噬细胞扮演着重要的作用,其对特异性和非特异性免疫均有不同程度的作用。在固有免疫中巨噬细胞是重要的组成部分,我们发现,肿瘤免疫抑制微环境的形成导致了TAM的数量的下降,同时我们还发现TAM很可能是抑制免疫细胞功能的推手之一。我们发现在PD组中富集的TAM细胞其功能更倾向于铁死亡相关和表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药性。一方面TKI药物的耐药性导致了肝癌患者联合治疗的疗效变差。另一方面对于肿瘤免疫微环境而言,TAM导致的铁死亡会进一步导致肿瘤内免疫细胞比例的失调和功能的抑制。这为促进肿瘤的进一步发展提供了沃土。因此,针对TAM免疫抑制功能的研究可能会对肝癌免疫治疗起到重要作用。同时寻找到肿瘤内TAM细胞状态转变的重要因子也将是未来的研究重点之一。

本研究中PD组内肝癌细胞在能量代谢相关通路方面表现出来了明显的增强,这不但为癌症提供生长发育的便利条件外,还破坏了身体内代谢稳态,胆固醇代谢等通路其产物堆积,为肝癌的并发症提供了良好的条件。这些结果一方面说明肿瘤内明显的癌异质性,这很可能是导致疗效差异的原因之一,同时也是肿瘤难以治疗的原因。另外能量代谢在肝癌中表现的作用可能会进一步提示相关能量代谢通路的研究和药物,或者针对病人的营养管理等,都会对肝癌起到积极作用。

胆汁酸代谢与肝癌发生发展关系的研究进展

林俊龙¹, 柯立鑫¹, 闫媛², 华赞鹏¹

¹中山大学附属第一医院肝外科; ²南方医科大学基础医学院

摘要: 肝癌患者发现时多属于晚期, 转移复发率高, 预后不甚理想。迫切需要探讨肝癌发生和发展的新机制, 寻找治疗肝癌的新方法。本综述系统地探讨了胆汁酸的生理功能、其相关受体的作用机制及其在肝癌(HCC)中的影响。胆汁酸受体如FXR和TGR5在肝癌发生和发展中起到了关键作用。FXR的下调和TGR5的失活分别与肝癌的增殖、转移及肿瘤微环境的变化密切相关。此外, 不同胆汁酸在不同细胞表现出不同的作用。疏水性胆汁酸在较低浓度下即可引发肝细胞损伤和凋亡。而亲水性胆汁酸则通过缓解疏水性胆汁酸的毒性并增强细胞膜稳定性来保护肝细胞, 从而对肝癌的进展产生影响。胆汁酸通过调控肝脏免疫微环境, 特别是影响Kupffer细胞的极化状态和炎症因子的释放, 进一步影响了肝癌的进展。本文旨在综述胆汁酸及其受体在肝癌中的具体作用机制, 并探讨其作为潜在治疗靶点的可能性。

关键词: 肝癌; 胆汁酸代谢; 肠道菌群

Advancements in bile acid metabolism and hepatocellular carcinoma development

LIN Junlong¹, KE Lixin¹, YAN Yuan², HUA Yunpeng¹

¹Department of Hepatic Surgery, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University; ²Department of Histology and Embryology, School of Basic Medical Sciences, Southern Medical University

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) is often diagnosed at advanced stages with high rates of metastasis and recurrence, leading to poor prognoses. There is an urgent need to explore novel mechanisms underlying HCC initiation and progression and to identify new therapeutic approaches. This review systematically investigates the physiological functions of bile acids, the mechanisms of their associated receptors, and their implications in HCC. Bile acid receptors, such as Farnesoid X receptor (FXR) and TGR5, play pivotal roles in HCC development and progression. Downregulation of FXR and inactivation of TGR5 are closely linked to HCC proliferation, metastasis, and changes in the tumor microenvironment. Moreover, different bile acids exhibit distinct effects in various cellular contexts. Hydrophobic bile acids can induce hepatocellular injury and apoptosis even at low concentrations. Conversely, hydrophilic bile acids protect hepatocytes by counteracting the toxic effects of hydrophobic bile acids and enhancing cellular membrane stability, thereby influencing HCC progression. Bile acids also modulate the hepatic immune microenvironment, particularly by affecting the polarization of Kupffer cells and the release of inflammatory mediators, which further impacts HCC progression. This review aims to elucidate the specific mechanisms through which bile acids and their receptors influence HCC and to explore their potential as therapeutic targets.

Keywords: Liver cancer; bile acid metabolism; gut microbiota.

尽管近年来肝癌在诊断和治疗方面已经取得了许多进展, 但2022年全国原发性肝癌新发病例为36.77万例, 同年, 因原发性肝癌导致的死亡人数达31.65万, 死亡人数和死亡率均居第二位, 仅次于肺癌^[1]。肝癌的危险因素主要包括病毒性肝炎(主要为乙型或者丙型肝炎感染)、酗酒、非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)、各种原因造成的肝硬化等^[2]。尽管目前肝癌已有多种治疗方式, 包括手术治疗、消融、经动脉化疗栓塞、放疗、免疫靶向治疗、系统治疗、中医中药治疗等, 但是肝癌患者发现时多属于晚期、转移复发率高, 预后不甚理想, 5年的生存率仅约12%^[3]。迫切需要探讨肝癌发生和发展的新机制, 寻找治疗肝癌的新方法。

现有研究已初步明确, 胆汁酸在肝细胞癌(hepato-

cellular carcinoma, HCC)的发生发展中具有重要作用。早在1960年Mirvish S等人^[4]就已经发现胆汁酸的组成和含量与肝癌之间存在一定联系, 且胆汁酸对肝脏及肝癌细胞的影响往往取决于其亚型、生化特性和浓度, 以及细胞类型和表达的受体^[5]。关于胆汁酸与HCC, 目前虽然相关的研究指出疏水性的胆汁酸促进HCC的发展^[6, 7], 而亲水性的胆汁酸, 如UDCA可以通过抑制肝癌细胞增殖、诱导凋亡^[8], 但不同研究间尚存在矛盾的结果^[9, 10], 具体作用机制仍不明确。本文拟就该领域的研究进展作一综述。

1 胆汁酸的生成及其在肝脏中的作用

胆汁酸是肝细胞以胆固醇为原料, 经过肝脏一系列酶促反应生成的代谢物。根据存在的形式分类, 可分为

游离型和结合型胆汁酸;根据来源分类,可分为初级和次级胆汁酸。胆固醇在肝细胞中经酶的催化生成胆酸(cholic acid, CA)和鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA),被称为初级胆酸(primary bile acids)。由于CA和CDCA的可溶性差,被称为游离型初级胆酸。在分泌到胆小管前,游离型初级胆酸与甘氨酸(G-)或牛磺酸(T-)缀合,前者人体为主,后者小鼠为主,形成可溶性高的结合型初级胆酸^[5, 11, 12]。

进入肠道的初级胆酸有95%在远端回肠重吸收入血,经门静脉回到肝脏。剩余的初级胆酸进入结肠,由富含胆盐水解酶(bile salt hydrolase, BSH)的肠道细菌分泌BSH发挥去结合作用,将结合型的胆汁酸代谢成游离型的胆汁酸。然后,肠道菌群发挥脱羟基、脱氢、异构化等作用,对胆汁酸进行进一步修饰,形成游离型次级胆汁酸:CA转变成脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA),CDCA转变成石胆酸(lithocholic acid, LCA)和熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA),小鼠次级胆酸还包括 ω -鼠胆酸(ω -Muricholic acid, ω -MCA)。除LCA大部分经粪便排出外,其余胆汁酸被重吸收入血回到肝脏,次级胆酸在肝脏再次与甘氨酸(G-)或牛磺酸(T-)缀合,形成可溶性高的结合型次级胆汁酸:甘氨脱氧胆酸(glycodeoxycholic acid, GDCA)、甘氨熊脱氧胆酸(glycoursodeoxycholic acid, GUDCA)、牛磺脱氧胆酸(taurodeoxycholic acid, TDCA)和牛磺鹅去氧胆酸(taurochenodeoxycholic acid, TCDCA)等^[13]。

胆汁酸具有许多生理功能,如充当乳化剂,促进脂类消化吸收^[14, 15];抑制胆汁中胆固醇的析出,防止胆石形成^[16]。充当信号分子和新陈代谢调节剂,参与脂肪、葡萄糖和能量代谢,维持代谢动态平衡^[17];参与免疫调节^[18]。目前也有文献提出,胆汁酸及其受体与肥胖、糖尿病、脂肪性肝炎和动脉粥样硬化等代谢疾病密切相关,可成为有效治疗的干预靶点^[19]。

胆汁酸可能通过血液循环影响肝脏的免疫微环境,进而影响肝癌免疫治疗的效果。例如,肠道菌群产生的次级胆汁酸如脱氧胆酸(DCA)能够通过肠-肝轴促进肝星状细胞的衰老相关分泌表型(SASP),从而促进HCC的进展^[20]。Sun RQ等^[21]报道了肝细胞中胆汁酸合成失调导致初级胆汁酸异常,影响肿瘤相关巨噬细胞(TAM)极化和重塑微环境并促进肝癌细胞免疫逃逸。有研究^[18]也认为初级胆汁酸增加CXCL16表达,次级胆汁酸显示相反的效果。清除介导初级-次级胆汁酸转化的细菌可以诱导肝NKT细胞聚集,减少肝肿瘤生长,而小鼠喂养次级胆汁酸或定植胆汁酸代谢细菌也产生相反效果。综合以上等,可以认为胆汁酸不仅参与了肝脏的代谢调节,还可能影响肿瘤的发生和发展。因此,进一步研究胆汁酸在肝癌中的具体作用机制,有望为肝癌

的预防和治疗提供新的思路和靶点。

2 胆汁酸受体与肝癌的关系

常见的胆汁酸受体有法尼醇X受体(Farnesoid X receptor, FXR,也称为NR1H4)和G蛋白偶联胆汁酸受体1(G protein-coupled bile acid receptor 1, GPBAR1,也称为TGR5)^[13]。此外,胆汁酸还可以通过激活核受体并促进M2型巨噬细胞的极化,作为信号介质创造了一个有利于肿瘤起始细胞生长的免疫抑制性肿瘤微环境^[22]。

FXR主要在肝脏、胆管、肠、肾脏中高表达,同时在心脏、乳腺、胰腺等也有表达^[23],它的作用包括:在胰岛B细胞中调节胰岛素分泌并参与胰岛素抵抗^[24];防止小肠细菌过度生长,保护上皮屏障,下调包括巨噬细胞和单核细胞在内的多种免疫细胞中炎症因子的表达^[25];参与肝脏中胆汁酸合成、代谢和肠肝循环,在胆汁酸稳态中发挥重要作用^[13],但过度滞留的胆汁酸也会导致FXR激活,促进脂肪性肝病的发展。同时,目前研究也发现FXR与肝癌的发生发展密切相关^[13, 26]。有研究表明,FXR的内源性胆汁酸配体的亲和力大小依次为:CDCA>DCA>LCA>CA。在肝细胞癌(HCC)中,FXR受体的表达下调;年老的FXR敲除小鼠会自发地发展为HCC,而FXR激动剂能够减少小鼠体内HCC的生长和转移^[22]。

而TGR5在胎盘和脾脏中高表达,在心脏、肝脏、肺、胃、肠和棕色脂肪组织等其他组织中相对低表达^[27]。TGR5可以通过干扰NF- κ B通路活性抑制巨噬细胞的炎症反应,进而抑制动脉粥样硬化^[28];胆汁酸通过TGR5可以促进肠道细胞分泌胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1),对糖代谢进行调节^[29]。有研究发现^[30],胆汁淤积性肝硬化患者的血清胆汁酸(BA)和TGR5水平升高。敲除动物体内的TGR5基因显著加重了胆管结扎(BDL)引起的肝损伤,增加了氧化应激,促进了Kupffer细胞的M1主导极化,并提高了血清中炎症因子的水平。这些过程与肝癌(HCC)的发生和进展密切相关,慢性炎症和肝损伤的恶化通常是HCC发展的重要前奏。相反,激活TGR5可以抑制Kupffer细胞中活性氧(ROS)的产生,减少促炎细胞因子的分泌和M1主导的极化,可能有助于抑制HCC的病理进程。研究发现,对于TGR5受体,敲除该受体的小鼠在DEN诱导下会表现出显著的HCC发展,而进一步探讨相关机制发现,TGR5通过抑制NF- κ B信号通路和激活核因子2(Nrf2)/HO-1信号通路发挥保护作用,或TGR5通过介导JAK2和STAT3的活性,以及MMP、ROCK1和RhoA的表达,影响了HCC的发生和迁移^[22, 31, 32]。这种保护机制在防止HCC发展中可能具有重要意义。通过药物激

活 TGR5 受体,或许能够作为一种潜在的治疗策略,以减缓或阻止 HCC 的发展。

3 不同类型胆汁酸在肝癌发生发展中发挥不同作用

根据胆汁酸对水的亲和力,又可分为亲水和疏水两种,疏水性的胆汁酸主要包括 CA、DCA、CDCA、LCA 等。疏水性强的胆汁酸,在较低的浓度下就可以诱导炎症级联反应^[33],并且引起氧化应激和 DNA 损伤^[34],与炎症性肠病和结直肠癌病因^[27, 28]相关。疏水性胆汁酸还可以通过破坏线粒体和内质网的稳态,激活 TRAIL-2、Fas 受体,促进细胞因子和炎症介质产生和释放等方式导致肝细胞的损伤和凋亡^[35]。进一步的研究支持了这一观点,表明去氧胆酸(DCA)的给药刺激了肝星状细胞(HSC)的衰老,并导致这些细胞表现出肝恶性肿瘤的生物学行为和表型^[36]。亲水性胆汁酸主要包括 UDCA、牛磺熊脱氧胆酸(tauroursodeoxycholic acid, TUDCA)等,能对抗疏水性胆汁酸的毒性作用,使得细胞膜稳定性提高,抑制细胞的凋亡,起到细胞保护的作用^[37]。Jew MH 等人的研究也表明,肠道内疏水性的非结合胆汁酸水平升高,对肝细胞膜更具破坏性^[38],从而可能促使炎症反应和氧化应激,进而引发肝细胞凋亡或坏死,持续的炎症和细胞再生增加了基因突变和细胞转化的风险,这种慢性损伤环境为肝细胞癌(HCC)的发生发展创造了有利条件。

不同胆汁酸在不同细胞表现出不同的作用。CA、TCA、TUDCA 对多种细胞类型发挥增殖作用,包括肝细胞、胆管细胞和肠上皮细胞^[39],但也有文献发现 TCA 和 TUDCA 能促进肝细胞凋亡^[40, 41]。虽然目前有观点认为,胆汁酸发挥保护作用或毒性作用可能取决于它们的类型、生化特性和浓度,以及不同细胞类型中差异表达的胆汁酸受体^[42]。但是,不同类型的胆汁酸与肝癌的关系仍未能完全明确。

关于胆汁酸和肝癌的研究,随着研究的深入和知识的积累,部分胆汁酸的抑癌或促癌功能被逐渐发现。Xie G 等人^[43]的研究结果表明 NAFLD 相关的肝细胞癌小鼠模型的疏水性胆汁酸在肝脏中显著增加,包括 DCA、牛磺胆酸(taurocholic acid, TCA)、TCDCA、牛磺石胆酸(tauroolithocholic acid, TLCA),如增加疏水性胆汁酸的肠道排泄则可阻止 HCC 的发展。多篇文献指出^[6, 9, 44],DCA 通过诱导肝星状细胞衰老,促进相关分泌表型因子的产生,炎症因子和促癌因子增加,抗肿瘤免疫受抑制,从而促进肥胖相关肝癌的发生,增强肝癌的迁移和侵袭,相反,减少肠道细菌和 DCA 的生成,能减缓肝癌的发展。但 DCA 近期也被发现可能通过干扰 miR-92b-3p,使 PI3K/AKT 通路失活,而发挥抑制胆管癌的作用^[10],仍需进一步探索明确相关机制。Ma C 等

人^[12]给小鼠喂食次级胆汁酸 LCA 或 ω -MCA 逆转了抗生素所致的肝癌生长抑制,而初级胆酸 CDCA 则增强了肿瘤抑制,提出初级胆汁酸诱导肝脏 NKT 细胞聚集,而次级胆酸作用相反。近年研究亦表明,肠道回收的胆汁酸会影响肝脏 NKT 细胞的招募和活化。部分初级胆汁酸通过激活初级胆酸受体,增强肝窦内皮细胞(LSECs)分泌趋化因子 16(CXCL16),从而招募和活化 NKT 细胞发挥抗肿瘤效应^[18]。临床观察提示,UDCA 的使用可能与丙型肝炎病毒(HCV)相关的肝硬化患者中 HCC 发病率的降低存在潜在的负相关性^[45]。UDCA 可以通过抑制癌细胞增殖、诱导凋亡来抑制肝癌的发生,同时保护肝细胞免受氧化损伤,防止其进一步发展为肝癌^[6]。部分研究探讨了 UDCA 抗 HCC 的多种机制,包括促进细胞凋亡、增强自噬以及抑制血管生成^[46]。然而,目前临床上批准使用的初级胆酸种类较少,且激活活性普遍较低。有研究团队筛选出了一种高效的初级胆酸受体激动剂-奥贝胆酸(OCA)。OCA 是鹅脱氧胆酸(CDCA)的一种新型衍生物,其活性是 CDCA 的 100 余倍,已被 FDA 批准用于治疗原发性胆汁性胆管炎。直接应用 OCA 存在靶向性差、LSECs 利用率低的问题,并且高剂量 OCA 可能导致严重副作用甚至死亡。LSECs 与 Kupffer 细胞共同构成肝脏的主要细胞,用于捕获和清除血液循环中的纳米颗粒。基于此,该研究采用纳米技术,将 OCA 精准递送到 LSECs,促进 CXCL16 的分泌,并招募 NKT 细胞到肿瘤部位,通过 IFN- γ 的分泌进一步抑制肝肿瘤的生长^[47]。

围绕胆汁酸与肝癌,本团队已经开展了相关研究。首先,利用超高效液相色谱-质谱联用法(ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, UHPLC-MS/MS)和 16S rDNA 扩增子测序(16S rDNA Amplicon Sequencing)技术对正常人与 HCC 患者血清胆汁酸谱、粪便肠道菌群进行检测分析,发现 HCC 患者粪便中富含 BSH 的细菌(双歧杆菌目、拟杆菌目、梭状杆菌目、乳酸杆菌目等)的相对丰度降低,血清中次级胆酸和总胆汁酸的百分比也显著降低(尤其是结合型的 DCA)。在化学诱导的肝癌小鼠中也观察到同样的现象。这一现象也得到其他相关研究支持。例如,Zhang X 教授指出在高胆固醇饮食喂养的小鼠中观察到肠道微生物组中 Bifidobacterium(双歧杆菌)的减少,这在高胆固醇血症患者中得到了证实。另外,饮食中的胆固醇会加速小鼠 NAFLD 相关 HCC 的形成^[48]。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^[49]。亦有研究发现,脆弱拟杆菌(Bacteroides fragilis)水平下降会导致 GUDCA 水平增加,从而通过激活 FXR/RXR 通路减轻

HCC^[50]。

肠道微生物群如双歧杆菌属、拟杆菌属、梭状杆菌属、乳酸杆菌属等通过酶修饰参与次级胆酸合成的过程已得到证明^[51]，Chen T等^[52]也在肝癌患者中观察到了甘氨酸结合型DCA(GDCA)比例降低的现象，与我们的研究结果一致。Zhang W等人^[53]通过KEGG通路和COG分析，进一步探究老年HCC组与健康对照组之间微生物组功能组成的潜在差异。结果表明，老年HCC组中毛螺菌科、红螺菌科、伊格尔兹氏菌科和互养菌科的丰度明显下降($P<0.05$)。肠杆菌科、梭杆菌科、乳酸菌科和丹毒丝菌科的细菌丰度显著增加($P<0.05$)，因此原发性肝癌患者肠道细菌的稳态失调与氨基酸代谢、复制和修复、核苷酸代谢、细胞运动、细胞生长和死亡、转录等多种途径有关。

肝癌通常在晚期被发现，具有高转移和复发率，预后较差。因此，探索其发生和发展的新机制及寻找新的治疗方法至关重要。胆汁酸及其受体(如FXR和TGR5)在肝癌中扮演了关键角色。疏水性胆汁酸在较低浓度下即可引发炎症反应、氧化应激和DNA损伤，导致肝细胞损伤和凋亡；而亲水性胆汁酸则通过抵消疏水性胆汁酸的毒性作用并提高细胞膜稳定性来保护细胞，影响肝癌的进展。胆汁酸的保护或毒性作用可能取决于其类型、生化特性和浓度，以及不同细胞类型中胆汁酸受体的差异表达。FXR的下调和TGR5的失活与肝癌的增殖、转移及肿瘤微环境变化密切相关。此外，胆汁酸通过调节肝脏免疫微环境，特别是影响Kupffer细胞的极化状态和炎症因子的释放，进一步促进肝癌的进展。因此，明确这些机制和靶点可能为肝癌的早期诊断和治疗提供新的思路和方法。综上所述，胆汁酸及其受体在肝癌的发生和发展中发挥了重要作用，相关机制的研究和靶点的确认可能会为肝癌的诊断和治疗带来新的见解。

参考文献：

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(4): 475-530.
- [2] Zhou J, Sun H, Wang Z, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Primary Liver Cancer (2022 Edition) [J]. Liver Cancer, 2023,12(5): 405-444.
- [3] Zheng R, Qu C, Zhang S, et al. Liver cancer incidence and mortality in China: Temporal trends and projections to 2030 [J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(6): 571-579.
- [4] MIRVISH S, GILLMAN J. Bile acid composition and bile volume in butter yellow fed rats in relation to liver cancer[J]. Br J Cancer, 1960, 14(2): 346-361.
- [5] Sanyal A J, Ling L, Beuers U, et al. Potent suppression of hydrophobic bile acids by aldafermin, an FGF19 analogue, across metabolic and cholestatic liver diseases[J]. JHEP Rep, 2021, 3(3): 100255.
- [6] Nguyen P T, Kanno K, Pham Q T, et al. Senescent hepatic stellate cells caused by deoxycholic acid modulates malignant behavior of hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146(12): 3255-3268.
- [7] Golonka R M, Yeoh B S, Saha P, et al. Loss of toll-like receptor 5 potentiates spontaneous hepatocarcinogenesis in farnesoid X receptor-deficient mice[J]. Hepatol Commun, 2023, 7(6).
- [8] Lee J, Hong E M, Kim J H, et al. Ursodeoxycholic acid inhibits epithelial-mesenchymal transition, suppressing invasiveness of bile duct cancer cells: An in vitro study[J]. Oncol Lett, 2022, 24(6): 448.
- [9] Loo T M, Kamachi F, Watanabe Y, et al. Gut Microbiota Promotes Obesity-Associated Liver Cancer through PGE(2)-Mediated Suppression of Antitumor Immunity[J]. Cancer Discov, 2017, 7(5): 522-538.
- [10] Lin R, Zhan M, Yang L, et al. Deoxycholic acid modulates the progression of gallbladder cancer through N(6)-methyladenosine-dependent microRNA maturation [J]. Oncogene, 2020, 39(26): 4983-5000.
- [11] Fuchs C D, Trauner M. Role of bile acids and their receptors in gastrointestinal and hepatic pathophysiology [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 19(7): 432-450.
- [12] Boyer J L, Soroka C J. Bile formation and secretion: An update[J]. J Hepatol, 2021, 75(1):190-201.
- [13] Jia W, Xie G, Jia W. Bile acid- microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(2): 111-128.
- [14] Camilleri M, Gores G J. Therapeutic targeting of bile acids[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2015, 309(4): G209-G215.
- [15] Tveter K M, Mezhibovsky E, Wu Y, et al. Bile acid metabolism and signaling: Emerging pharmacological targets of dietary polyphenols[J]. Pharmacol Ther, 2023, 248: 108457.
- [16] Jiang Z Y, Parini P, Eggertsen G, et al. Increased expression of LXR alpha, ABCG5, ABCG8, and SR- BI in the liver from normolipidemic, nonobese Chinese gallstone patients[J]. J Lipid Res, 2008, 49(2):464-472.
- [17] Chiang J, Ferrell J M. Bile Acids as Metabolic Regulators and Nutrient Sensors[J]. Annu Rev Nutr, 2019, 39: 175-200.
- [18] Ma C, Han M, Heinrich B, et al. Gut microbiome- mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells[J]. Science, 2018, 360(6391).
- [19] van de Peppel I P, Rao A, Dommerholt M B, et al. The Beneficial Effects of Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter Inactivation Depend on Dietary Fat Composition [J]. Mol Nutr Food Res, 2020, 64(24): e2000750.
- [20] Lin J, Rao D, Zhang M, et al. Metabolic reprogramming in the tumor microenvironment of liver cancer[J]. J Hematol Oncol, 2024, 17(1): 6.
- [21] Sun R, Zhang Z, Bao R, et al. Loss of SIRT5 promotes bile acid-induced immunosuppressive microenvironment and hepatocarcinogenesis[J]. J Hepatol, 2022, 77(2): 453-466.
- [22] Song Y, Lau H C, Zhang X, et al. Bile acids, gut microbiota, and therapeutic insights in hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Biol Med, 2023, 21(2):144-162.
- [23] Massafra V, Pellicciari R, Gioiello A, et al. Progress and challenges

- of selective Farnesoid X Receptor modulation[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 191: 162-177.
- [24] Popescu I R, Hellebood-Chapman A, Lucas A, et al. The nuclear receptor FXR is expressed in pancreatic beta-cells and protects human islets from lipotoxicity[J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(13): 2845-2851.
- [25] Gadaleta R M, van Erpecum K J, Oldenburg B, et al. Farnesoid X receptor activation inhibits inflammation and preserves the intestinal barrier in inflammatory bowel disease[J]. *Gut*, 2011, 60(4):463-472.
- [26] Kuipers F, Bloks V W, Groen A K. Beyond intestinal soap-bile acids in metabolic control[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(8): 488-498.
- [27] Maruyama T, Miyamoto Y, Nakamura T, et al. Identification of membrane-type receptor for bile acids (M-BAR) [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 298(5): 714-719.
- [28] Pols T W. TGR5 in inflammation and cardiovascular disease[J]. *Biochem Soc Trans*, 2014, 42(2): 244-249.
- [29] Katsuma S, Hirasawa A, Tsujimoto G. Bile acids promote glucagon-like peptide-1 secretion through TGR5 in a murine enteroendocrine cell line STC-1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 329(1): 386-390.
- [30] Yang H, Luo F, Wei Y, et al. TGR5 protects against cholestatic liver disease via suppressing the NF-kappaB pathway and activating the Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(14):1158.
- [31] Li C L, Lin Y K, Chen H A, et al. Smoking as an Independent Risk Factor for Hepatocellular Carcinoma Due to the alpha7- Nachr Modulating the JAK2/STAT3 Signaling Axis[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(9).
- [32] Cai Y, Zeng M, Chen Y Z. The pharmacological mechanism of Huashi Baidu Formula for the treatment of COVID-19 by combined network pharmacology and molecular docking[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(4): 3864-3895.
- [33] Brady L M, Beno D W, Davis B H. Bile acid stimulation of early growth response gene and mitogen-activated protein kinase is protein kinase C-dependent[J]. *Biochem J*, 1996, 316 (Pt 3)(Pt 3): 765-769.
- [34] Ajouz H, Mukherji D, Shamseddine A. Secondary bile acids: an underrecognized cause of colon cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12: 164.
- [35] Malhi H, Kaufman R J. Endoplasmic reticulum stress in liver disease[J]. *J Hepatol*, 2011, 54(4): 795-809.
- [36] Nguyen P T, Kanno K, Pham Q T, et al. Senescent hepatic stellate cells caused by deoxycholic acid modulates malignant behavior of hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(12): 3255-3268.
- [37] Woolbright B L, Jaeschke H. Novel insight into mechanisms of cholestatic liver injury [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(36): 4985-4993.
- [38] Jew M H, Hsu C L. Alcohol, the gut microbiome, and liver disease [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 38(8): 1205-1210.
- [39] Wang Y, Aoki H, Yang J, et al. The role of sphingosine 1-phosphate receptor 2 in bile-acid-induced cholangiocyte proliferation and cholestasis-induced liver injury in mice[J]. *Hepatology*, 2017, 65(6): 2005-2018.
- [40] Hou Y, Yang H, Cui Z, et al. Tauroursodeoxycholic acid attenuates endoplasmic reticulum stress and protects the liver from chronic intermittent hypoxia induced injury[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(3): 2461-2468.
- [41] Hohenester S, Gates A, Wimmer R, et al. Phosphatidylinositol-3-kinase p110gamma contributes to bile salt-induced apoptosis in primary rat hepatocytes and human hepatoma cells[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(5): 918-926.
- [42] Shapiro H, Kolodziejczyk A A, Halstuch D, et al. Bile acids in glucose metabolism in health and disease[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(2): 383-396.
- [43] Xie G, Wang X, Huang F, et al. Dysregulated hepatic bile acids collaboratively promote liver carcinogenesis[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(8): 1764-1775.
- [44] Yoshimoto S, Loo T M, Atarashi K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome[J]. *Nature*, 2013, 499(7456): 97-101.
- [45] Wang F, Qin C, Li Y, et al. Ursodeoxycholic acid induces autophagy via LC3B to suppress hepatocellular carcinoma in vivo and in vitro[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(12): 11805-11813.
- [46] Lin W, Li S, Meng Y, et al. UDCA Inhibits Hypoxic Hepatocellular Carcinoma Cell-Induced Angiogenesis Through Suppressing HIF-1alpha/VEGF/IL-8 Intercellular Signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 755394.
- [47] Ji G, Ma L, Yao H, et al. Precise delivery of obeticholic acid via nanoapproach for triggering natural killer T cell-mediated liver cancer immunotherapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(11): 2171-2182.
- [48] 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]. *Gut*, 2021, 70(4): 761-774.
- [49] 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]. *Hepatology*, 2019, 69(1): 107-120.
- [50] Zeng D, Zhang L, Luo Q. Celastrol-regulated gut microbiota and bile acid metabolism alleviate hepatocellular carcinoma proliferation by regulating the interaction between FXR and RXRalpha in vivo and in vitro[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1124240.
- [51] Foley M H, O'Flaherty S, Barrangou R, et al. Bile salt hydrolases: Gatekeepers of bile acid metabolism and host-microbiome crosstalk in the gastrointestinal tract[J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(3): e1007581.
- [52] Chen T, Zhou K, Sun T, et al. Altered bile acid glycine : taurine ratio in the progression of chronic liver disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(1): 208-215.
- [53] Zhang W, Xu X, Cai L, et al. Dysbiosis of the gut microbiome in elderly patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 7797.

肿瘤病人康复期健康管理探讨

丁明

广州市萝岗区夏港街社区卫生服务中心, 广东 广州 510730

摘要:探讨肿瘤病患康复期的相关管理问题。从健康管理对肿瘤病患的意义,及健康管理在肿瘤病患管理方面的应用及社区服务中心在健康管理工作中的定位及作用角度探讨问题。

关键词:肿瘤病患;康复期;健康管理

肿瘤康复期指的是在肿瘤某一段落治疗结束后,至完全康复或治疗失败的时间段。原来认定是手术切除病灶开始,现在认为是结束全部的规定治疗后方可被视为进入康复期。肿瘤康复期的定义提示患者并非肿瘤被治愈了,而是进入另一阶段,康复期的患者不仅要密切关注病情变化,警惕复发的现象,并且要积极调动各种因素,利用各种可用的方式,以保证控制肿瘤的复发。因此,对肿瘤患者而言,康复期是一个关键的时间段,必须给予其足够的重视,正确把握这一生死攸关的关键阶段。

康复期何时结束?一般是5年,但对于肿瘤病人来说也可以是终生的。比如:胃癌,第1年复发率为80%,第2年为12%,以后的复发率在8%左右,一般5年后复发的机会已经很小了,但不能绝对化。对于带瘤生存的患者,康复期可能是他生命的全部。

1 健康管理在肿瘤病人中的意义

世界卫生组织(world health organization, WHO)定义^[1]恶性肿瘤为慢性病的一种,并且指出,约有1/3的肿瘤可以预防,1/3的肿瘤能够被治愈,1/3的肿瘤患者可延长生存期。

综合翻阅国内外健康管理的相关内容与实践^[2, 3],发现健康管理是一种对个体或者群体进行健康检测,并对其状况进行评估和分析,制定健康指导与计划,并实施危险因素干预和管理方法的过程。对于肿瘤康复期病友也可以按照这样的方法进行全面的健康管理。肿瘤康复期指的是肿瘤经过各种治疗后,包括手术、化疗、放疗等,处于躯体和心理恢复期的病人。持续进行各种治疗是该时期的基本内容。实践证明:不间断、全程性是治疗肿瘤的根本的原则。在对于肿瘤患者

选择科学合理的治疗方案使肿瘤得到有效控制或者消除后,使生存率和生活质量得到提高,是这一阶段的重要目标。康复期的治疗所涉及到的内容包括医学、药品学、护理学、心理学、社会学、伦理学、营养学,在中

国还包括:针灸、按摩、推拿等治疗。在肿瘤治疗中不但要将消除肿瘤作为目的,同时要加强机体的抗癌能力,这要求患者做好长时间甚至终生抗癌的思想准备。

2 健康管理在肿瘤病人中的运用

进行危险因素筛查,确定肿瘤人群的高危行为/生活方式、环境和遗传因素密切相关。2005年,国际癌症合作者研究结果表明^[4],改变或避免主要的危险因素可使40%以上的癌症得到预防。通常认为以下因素为危险因素:超重、肥胖、吸烟、饮酒、低蔬菜和水果摄入、缺乏锻炼、经性行为传播的HPV感染、城市空气污染、家庭用固体燃料引起的室内污染等。通过问卷调查了解患者个性化风险因素,运用癌症预防的主要策略,进行行为干预,纠正或减少肿瘤的高危行为。

以健康教育为手段,预防和控制肿瘤的发生健康教育本身就是健康管理干预实施过程中的主要手段手段之一。纵观近50年来国内外的防癌经验^[5],至少约30%的肿瘤患者通过健康教育的方式,有效预防或控制了肿瘤的发展进程。健康教育伴随肿瘤康复的全过程。加强肿瘤相关内容的健康教育,可使肿瘤人群对相关的预防复发的知识有更加深刻的认识,有利于改善其态度、信念以及行为,能够帮助患者充分明确肿瘤复发的危险因素、早期表现以及预防措施等;建立起治愈肿瘤的信心和信念;转变不良行为或生活方式,比如科学搭配饮食、进行适当的锻炼、戒烟戒酒、保持体质量、保持乐观心态等,避免肿瘤复发危险因素的影响。行为转变是控制癌症复发最终目标。另外,通过健康教育传授的知识,对家属及亲友具有普及和放大效应。研究表明,健康教育在肿瘤防治方面具有积极作用。

3 群体抗癌

群体抗癌(也叫“抱成团”抗癌)是指众多的癌症患者自发地聚集一起,实行自救互助,群策群力,共同对付病魔并与之作顽强不懈的斗争。群体抗癌是具有中

国特色的抗癌方式,是癌症康复历史上的一项伟大创举!是广大的中国癌症患者为全人类健康事业所做的巨大贡献。据2008年全国肿瘤防治办公室调查:死于康复期的肿瘤患者约占恶性肿瘤死亡患者总人数的80%。临床医学指出^[6]:肿瘤患者承受的心理压力远高于其他疾病,约有30%~40%临床肿瘤患者伴有抑郁症的发生,意志消沉,严重影响着康复效果。肿瘤的康复效果与患者自身的情绪以及心智息息相关,因此,针对性格内敛的肿瘤患者应借助群体抗癌组织的力量,不断的调整自己的心态,早日踏上科学的康复之路。一些肿瘤治疗的专家也指出:目前临床对癌症患者的治疗,不仅仅局限于单纯的肿瘤本身,更加重视整体治疗,将患者的身心健康纳入治疗的范畴。群体抗癌能够为患者提供有利的条件和环境,建议将其作为肿瘤患者整体治疗和康复的模式之一。夏港街社区卫生服务中心自2012年起,成立肿瘤康复俱乐部,2016年正式加入广东省生命之光肿瘤康复协会,促进了“群体抗癌”的快速发展,会员中主要是康复效果良好的病友,目前有80%会员重返工作岗位,说明“群体抗癌”发挥了积极作用。

3.1 肿瘤康复期健康管理

因恶性肿瘤死亡的病例中,其中80%死于康复期。做好肿瘤康复期医学保健指导和干预,是一项重要的工作,对于肿瘤康复期人员,健康管理主要侧重于疾病管理,有别于健康人群或亚健康人群,对于疾病期病友的健康管理主要运用在下列几个方面:(1)定期复查,特别是肿瘤标志物动态监测和一些辅助检查的监测,有利于早期发现、早期治疗;(2)治疗肿瘤治疗过程中产生的并发症和副作用,有利于支持病友渡过难关。(3)引导病友进行心理疏导和心理治疗,

特别是“群体抗癌”的模式运用,有利于帮助病

友渡过突发严重事件的心理难关,配合医护人员坚持抗癌。

3.2 社区卫生服务中心在健康管理中的作用

肿瘤随访是我国社区卫生服务中心的一项公共卫生服务,工作内许多地区都是由公共卫生医师或护理人员承担,不能很好地吸引肿瘤病人或家属,反而在工作中常常遇到阻力或不理解,实际上是我们的工作没有给病在或家属带来实际的帮助,甚至可能给病友或者说家属带来事实上的骚扰。

4 小结

本中心从自2012年起,成立肿瘤康复俱乐部,同时构建以全科医疗为支撑的基层医疗服务,不断为患者逐步提供中医药适宜技术、处理一些常见的医学问题、定期进行一些常见的辅助检查,降低肿瘤病人的医药费。2015年起本中心通过与广州医学院附属肿瘤医院的合作,提高了专业的服务能力,对于超出服务范围的医学问题通过双向转诊,为病友开通了绿色通道,方便病人的进一步诊治。

参考文献:

- [1] 卫生部. 中国癌症预防与控制规划纲要(2004-2010)[J]. 中国肿瘤, 2004, 13(2): 65.
- [2] 高萍,夏芹,李浴峰. 健康管理在肿瘤防治中的具体方法探析[J]. 中国社会医学杂志, 2012, 29(6): 390-2.
- [3] 刘冬梅,薛基,蹇芳,等. 社区医院在肿瘤防治中作用与地位的调查分析[J]. 中华全科医学, 2011, 9(10): 1598-9.
- [4] 莫冰泉. 中医“治未病”理论在恶性肿瘤防治中的作用[J]. 中国实用医药, 2013, 8(8): 166-7.
- [5] 贾蕾. 中药在恶性肿瘤防治中的作用机制研究进展[J]. 陕西中医, 2014, 35(5): 631-3.
- [6] 代敏,石菊芳,李霓. 中国城市癌症早诊早治项目设计及预期目标[J]. 中华预防医学杂志, 2013, 47(2): 179-182.

征稿通知

《广东老年保健》由广东省老年保健协会主办,其创办是贯彻党和国家的老年保健工作方针,坚持理论与实践,普及与提高相结合的编辑思想。《广东老年保健》重视科学性和实用性,要求论点明确、论据可靠。以“服务中国老年群体、打造健康乐活航母”为己任,创办以健康顾问,长寿之友,普及保健知识,介绍抗老防病为一体的综合性协会读物!

《广东老年保健》栏目设置:专家论坛、协会新闻动态、会讯、行业信息、护理、养生康复等栏目。

一、投稿格式:投稿文章标题-作者姓名-联系电话-联系地址。

二、投稿文章不违反宪法和法律,不损害公共利益。

三、投稿文章是作者独立原创,不侵犯任何著作权和版权,不损害第三方的其他权利。

四、投稿邮箱: gdlxxh@126.com

五、联系电话: 020-83344853

六、联系人: 谭老师 13660754110

舒老师 18022960069

刘老师 13570558387

《广东老年保健》编辑部

中山大学附属第一医院肝胆胰外科中心简介

一、肝胆胰外科中心基本情况

肝胆胰外科中心(肝外科、胆胰外科)是中山一院国家临床重点学科和卫生部国家重点临床专科、复旦专科排行榜全国排名第八的普通外科的支柱专科,是国内最早成立的肝胆外科之一,华南最大的肝胆胰外科疾病诊治中心之一,每年收治肝脏、胆道、胰腺及脾脏良恶性疾病2700余例,开展各种开腹、腹腔镜及机器人辅助肝胆胰外科手术2000余例,现有高级职称医生36人,包括教授6人、主任医师19人、副主任医师6人、主治医师11人。博士生导师9人、硕士生导师16人。

二、医疗特色

本中心坚持多学科团队诊疗协作模式(MDT),在肝脏、胆道、胰腺及脾脏各种外科疾病、疑难复杂疾病的诊断与治疗方面居国内领先水平,形成了精准医学理念引导下的肝脏肿瘤外科、以机器人手术为特色的胆胰肿瘤外科、以及微创技术引领的胆胰管内镜外科三个方向,开设华南地区首个肝胆胰疑难疾病MDT门诊。

肝癌精准多学科诊疗使早期肝癌5年生存率达74%,中期肝癌为49.3%,晚期肝癌中位生存时间长达17.8月,治疗效果达到了国际领先水平,开展多项大型临床试验推动多部国际权威指南的更新,本中心是国家卫健委《原发性肝癌诊疗指南》外科组副组长单位、国家癌症中心《中国肝癌规范诊疗质量控制指标》副主委单位以及华南肝癌协作组(START Group)牵头单位。个人完成机器人辅助下肝胆胰手术突破1000例,胰腺机器人手术量高居全国第三,华南第一,建设了达芬奇手术机器人中国肝胆胰外科临床手术教学示范中心,并成为“华南机器人肝胆胰外科联盟”牵头单位;建立多镜联合精准可视化的胆胰管疾病诊疗模式,发展胆胰管结石的前沿治疗方案,在国内率先提出了肝切除治疗肝内胆管结石的技术规范,推广ERCP、胆道镜、腹腔镜多镜联合技术,开展了9项ERCP引导联合胆胰管可视化系统下内镜新技术。成为广东省健康管理学会消化内镜MDT专业委员会主委单位、广东省ERCP联盟理事长单位以及广东省肝胆管结石联盟理事长单位。牵头和参与制定《原发性肝癌诊疗规范2022版》、《原发性肝癌诊疗规范2024版》等权威指南10余部。

三、科研情况

肝胆胰外科中心主要研究方向包括肝胆胰外科疾病的临床研究与应用基础研究,集中于原发性肝癌、胆管癌与胆囊癌、胰腺癌及胰腺神经内分泌肿瘤的临床与基础研究。本中心临床及科研成果近年在JCO、Cancer Cell、Ann Oncol、Hepatology、J Hepatology、Adv Sci、Radiology及Nature子刊等学术刊物上发表高质量论文百余篇,其中,IF>10 SCI论著达18篇。承担了国家杰出青年基金(350万)、国家自然科学基金重点项目(290万)、科技部2030-“新一代人工智能”重大项目(550万)、国家重大专项课题(100万)广州市重点研发计划(275万)等国家/省部级基金60余项,总经费近4000万。本中心学科带头人匡铭教授在近3年连续受邀在ASCO大会主会场发言(中国唯一),并荣获2017年亚洲肿瘤消融年会最高奖“杰出成就奖”和国际介入肿瘤峰会当年唯一的“临床创新金奖”,成果获广东省科技进步奖一等奖1项、广东省丁颖科技奖1项和中华医学奖二等奖1项。

四、教学工作

本中心梁力建教授曾荣获“国家级教学名师”,匡铭教授、赖伟明教授等教授曾获得教育部首批“黄大年式教师团队”骨干成员、“南粤优秀教师”、全国“优秀住培基地负责人”等荣誉称号;曾获广东省教育教学成果奖一等奖和二等奖等奖项;匡铭教授主持的“外科无菌术虚拟仿真教学项目”入选首批国家级一流本科课程,并担任“十三五”、“十四五”本科规划教材副主编,担任国家卫健委能力和继续教育外科学专家委员会副主委,中国医师协会毕业后医学教育专家委员会培训质量工作委员会和外科专委会副主委。近三年来,本支部总计培养博士后20名,博士33名,硕士43名,313名实习生、468名住院医师以及72名进修生。主办6个国家继续教育项目、5个省级继续教育项目。

五、人才培养及学术任职

肝胆胰外科中心以“高水平、复合型、国际化肝胆胰外科人才”为人才培养的总体目标,提出中心特色的“DGA”人才培养体系,实行“按领域”、“按层次”和“按志向”的精细化培养,坚持通过本土化与国际化联合,近半数医生曾在美国、日本等国家进修培训。近5年新增国务院政府特殊津贴(医疗卫生)专家1人、国家癌症中心肝癌质控委员会等全国副主委/常委5人,广东省医学领军人才1人,广东省医学会肝癌委员会、广东省医师协会胰腺外科医师分会、广东省健康管理学会消化内镜MDT专委会和肝胆疾病专委会、广东省老年保健协会肝癌MDT专委会等主任委员8人。

国家杰出青年基金获得者1人,国家百千万人才工程入选者1人,广东省“珠江学者”特聘教授1人。青年骨干中,新增国家级青年人才项目入选者1人,中山大学“百人计划”引进人才1人,广东省杰出青年医学人才1人,中国博士后创新人才1人,柯麟新星3人,柯麟新苗4人。

