



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

医学新视角

The New Perspectives Journal of Medicine

Volume 1, Number 2
April, 2024

www.npjmjournal.com

医学新视角

The New Perspectives Journal of Medicine



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



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

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

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



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

名誉总编辑

国土 典宏/Norihiro Kokudo 国立国际医疗研究中心

总编辑

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

主任编辑

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

阪本 良弘/Yoshihiro Sakamoto 杏林大学医学部附属病院
佐野 圭二/Keiji Sano 帝京大学医学部附属病院

宋 培培/Peipei Song

宋 天强/Tianqiang Song
项 灿宏/Canhong Xiang
张 洪义/Hongyi Zhang
张 克明/Keming Zhang
张 彤/Tong Zhang

执行编辑

蔡 雨龙/Yulong Cai
廖 锐/Rui Liao
唐 浩文/Haowen Tang
武 强/Qiang Wu
吴 田田/Tiantian Wu
周 迪/Di Zhou

国立国际医疗研究中心 / 国立护理大校
天津医科大学肿瘤医院
清华大学附属北京清华长庚医院
首都医科大学附属北京天坛医院
北京大学国际医院
厦门大学直属翔安医院

学术编辑委员会成员

详情请参照下述在线连接：

<https://www.npmjournal.com/examples/editorial.pdf>

(2023年12月5日)



目次

综述

61-66 示意图对于年轻肝胆胰外科医生的重要性
工藤宏樹, 長谷川潔

67-71 代谢组学在肝内胆管癌诊疗中的研究进展
康美清, 吴忠均, 廖锐

72-77 胆囊息肉恶变相关研究进展
胡晨巍, 张伟, 常仁安

78-81 透明细胞型肝癌的研究进展
徐静轩, 陈祖舜

82-88 RNA m⁶A甲基化修饰及其在肝癌中的作用
孔令旺, 沈艾

论著

89-95 淋巴细胞/白细胞比预测肝细胞癌肝切除术患者预后的多中心研究
覃莉, 张宇, 谢飞, 余钰, 冷书生, 李川

96-100 基于三维重建技术的S6/S7段间静脉的研究及临床意义
韩梦玲, 黎航, 邵子力, 宋笑冬

101-105 胆总管直径≥8mm的继发性胆管结石胆道探查单纯一期缝合与内镜下鼻胆管引流的比较性研究
邵国辉, 张志鸿, 李珂佳, 李炎阳, 佟鑫, 刘昂, 郭志唐, 姚静雯, 戈佳云

经验荟萃

106-109 胰腺导管癌的机器人胰腺远端切除术: 顺天堂大学附属医院术式介绍
三瀬祥弘, 齋浦明夫

病例报道

110-112 肝癌肝内转移合并VP4型门静脉癌栓治疗后长期无瘤生存一例报告及文献复习
师稳再, 吴田田, 索晓鹏, 蒲昌盛, 吴宪佳, 王强, 刘俊, 张克明



CONTENTS

MINI-REVIEW

- 61-66 **Importance of schematic diagrams for young hepatobiliary and pancreatic surgeons.**
Hiroki Kudo, Kiyoshi Hasegawa
- 67-71 **Advances in metabolomics in the diagnosis and treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma.**
Meiqing Kang, Zhongjun Wu, Rui Liao
- 72-77 **Advances in the study of malignant transformation in gallbladder polyps.**
Chenwei Hu, Wei Zhang, Renan Chang
- 78-81 **Recent advances in research on clear cell hepatocellular carcinoma.**
Jingxuan Xu, Zushun Chen
- 82-88 **Methylation modification of RNA m⁶A and its role in hepatocellular carcinoma.**
Lingwang Kong, Ai Shen

ORIGINAL ARTICLE

- 89-95 **The preoperative lymphocyte-to-white-blood-cell ratio predicts the survival of patients with hepatocellular carcinoma after liver resection: A multicenter study.**
Li Qin, Yu Zhang, Fei Xie, Yu Yu, Shu-Sheng Leng, Chuan Li
- 96-100 **Study of the intersegmental veins between S6 and S7 based on 3D reconstruction.**
Mengling Han, Hang Li, Zili Shao, Xiaodong Song
- 101-105 **A comparative study of primary suture and endoscopic nasobiliary drainage for secondary bile duct stones with a diameter \geq 8 mm.**
Guohui Shao, Zhihong Zhang, Kejia Li, Yanyang Li, Xin Tong, Ang Liu, Zhitang Guo, Jingwen Yao, Jiayun Ge

COMMUNICATION

- 106-109 **Robotic distal pancreatectomy for pancreatic ductal carcinoma – How we do it at Juntendo University Hospital.**
Yoshihiro Mise, Akio Saiura

CASE REPORT

- 110-112 **Analysis of clinical diagnosis and treatment of 1 cases of hepatocellular carcinoma with intrahepatic metastasis complicated with VP4 portal vein cancer embolus.**
Wenzai Shi, Tiantian Wu, Xiaopeng Suo, Changsheng Pu, Xianjia Wu, QiangWang, Jun Liu, Keming Zhang

示意图对于年轻肝胆胰外科医生的重要性

工藤宏樹¹, 長谷川潔²

¹独立行政法人地域医療機能推進機構東京山手医療中心外科, 日本東京 169-0071; ²东京大学医学部附属医院肝胆胰外科/人工脏器移植外科, 日本東京 113-8655

摘要: 对于年轻的肝胆胰外科医生来说, 尽力养成在术前通过示意图的形式进行手术模拟, 术后通过示意图复盘手术的习惯是很重要的。特别地, 肝脏作为立体形态的脏器, 其侧面色泽较深。肝切除术手术策略的制定十分重要。每个病例的解剖和形状等要素都不同且丰富。仅通过定型化的图示, 有时不能充分记录手术的要点, 在这种情况下, 要求自己画出示意图。即使对于不属于自己负责的病人, 外科医生也应进行示意图的绘图训练。术前、术后进行反复的绘图训练是年轻的肝胆胰外科医生成长为熟练医生之前必须经历的钻研的过程。如果术前设想的虚拟场景在术中得到展现, 手术会获得更多乐趣, 若能制成动态的示意图, 手术本身的技能也会提高。

关键词: 医学示意图, 手术记录, 虚拟肝切除术

Importance of schematic diagrams for young hepatobiliary and pancreatic surgeons

Hiroki Kudo¹, Kiyoshi Hasegawa²

¹Department of Surgery, Tokyo Yamate Medical Center, Japan Community Health Care Organization, Tokyo 169-0073, Japan; ²Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division and Artificial Organ and Transplantation Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo 113-8655, Japan.

Abstract: The habit of simulating and reviewing surgery needs to be fostered through schematic diagrams for young hepatobiliary and pancreatic surgeons. In specific terms, the liver is a three-dimensional organ, and its lateral aspect appears darker in color. The formulation of surgical strategies for liver resection is crucial. Elements such as the anatomy and shape differ in each patient. Sometimes, the key points of surgery cannot be recorded solely through standardized illustrations. In such instances, a schematic diagram has to be drawn by the surgeon himself. Surgeons should undergo training in drawing schematic diagrams even for patients who are not their responsibility. Repeated training in schematic drawing is a necessary process for young hepatobiliary and pancreatic surgeons before they grow into skilled physicians. If the virtual scene envisioned before surgery is evident during surgery, surgery will be more enjoyable. If dynamic schematic diagrams can be created, then surgical skills will also be improved.

Keywords: medical illustration, operative report, virtual hepatectomy

1. 引言

医学绘图在每天的诊疗中非常有用。在医疗者之间共享信息或向患者说明病情时, 经常使用绘图的形式, 为了准确地传达信息, 仅仅依靠模式图有时无法充分说明病情。在书写手术记录的时候, 也有很多时候必须自己画示意图。

在本文中, 以肝切除为例, 叙述了制作示意图的步骤, 以及为了画出优质的示意图需要的注意事项。包括: 纸、铅笔、橡皮, 还有复印机和彩色铅笔的的模拟应用场景, 可以认为是现今使用数字工具的情况下也适用的内容。

2. 背景

在我们科室, 在以脉管的解剖为基础制定手术策略的肝胆胰外科领域的手术中, 作为年轻的负责医生在术前参照CT等绘制示意图, 需要在术前讨论会上进行展示并取得上级医生的通过。在提供病史之后最后展示含有解剖和手术要点的示意图, 医生们都能直观把握术前影像的关键要点。

近年来发展起来的三维模拟软件, 使得任何人都可以

收稿日期: 2023-12-20; 修回日期: 2024-3-5

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 工藤宏樹/Hiroki Kudo, E-mail: hiroki.kudo001@gmail.com

本文翻译: 周迪

本文编辑: 陈璐

在短时间内制作术前的三维演示图。在2008年的诊疗费用变动中，与设定图像等手术支援加算之前相比，本科室利用该软件对所有病例的拟定肝切除量进行预测。但除此之外，也很重视示意图的绘制。强调肿瘤与脉管的局部解剖，如肿瘤与脉管的距离、接触或浸润，或省略与手术无关的局部解剖等情况，都难以通过模拟软件处理。而通过灵活处理上述信息并在此基础上绘制的示意图，是体现手术前仔阅片的证明。

另外，在进行手术后通过“示意图”的形式完成手术记录，可以明确意识到脉管解剖和手法的目的，向指导医生请教的要点也变得清晰。

迄今为止，医生记录的手术记录，在追求高质量手术的基础上，也能使教育方面获益。在本科室，像这样在实际术前和术后都进行“虚拟”手术，对于同一病例进行了“3次”手术，对于“自我钻研”大有裨益⁽¹⁾。

肝胆胰外科高技能专科医师制度要求，在高技能专科医师资格的新申请中提交的手术记录中必须包括示意图。其意义在于：用一个病例、一个病例、反复画来表现手术的要点，是年轻的肝胆胰外科医生成为熟练医生之前必须经过的钻研过程。

3. 示意图的绘制方法

肝脏在术中，作为立体脏器，其侧面也有很多需要反映的信息。关于肝切除手术有关的示意图，笔者认为以下三点很重要。

(1) 对于右肝的肿瘤，不仅需要描绘正面观察的示意图，还需要描绘从外侧方向观察右肝游离后的视野。这样可以准确地体现右前区、右后区Glisson鞘和肝中静脉、肝右静脉的三维结构。由于需要通过术中超声在二维层面进行连续扫查，如果在三维层面无法正确理解脉管解剖以及肿瘤与脉管的关系，那么术中超声时，就无法立即识别自己看到的脉管是哪条脉管，就会不知所措。

(2) 在手术记录中，一定要绘制一张肝脏离断过程中的示意图。离断前或离断后的肝脏示意图，只要能读CT就很容易画出来，但离断中的示意图，由于在离断过程中拍摄术中照片的情况也不多，术前很难预想到。但是，在肝离断中，如何使用左手，向哪个方向展开肝脏，隐藏在病例中的每个要点，通过在术后复盘，可以培养在术前模拟各种肝脏离断面的能力。这种能力是通过在负责病例以外的手术中，在术野之外观察、描绘而锻炼出来的。

(3) 标本整理也要画示意图，这也是学习解剖的机会。如果是大型的肝脏切除手术，则可以熟悉动脉、门静脉、胆管、静脉在肝门中的位置关系。另外，通过思考在相邻的肝脏的切片截面上同一脉管如何接续，是想象三维结构的良好训练方法。

3.1. 实际步骤

笔者用HB或B的铅笔和橡皮擦在复印纸等普通A4纸上进行绘图。术前示意图和复杂手术中的示意图应在一张纸上尽量放大绘制。如果描绘大致的整体图像，后续加上阴影，表现出立体感，则大致可以结束绘制。因为

想尽量在短时间内完成之后的工序，所以绘制的示意图在复印机上印刷得很深（比起用圆珠笔加深，在短时间内就能完成），所以不需要反复涂色，只需用由脏器所需颜色的彩色铅笔涂色即可。使用的彩色铅笔也不必过于讲究，只要有8种颜色就足够了。

3.2. 术前

术前示意图，如果有冠状断面的门静脉期的CT，则以其为基础，如果没有，则以水平断面的CT为基础，从变异可能性最低的门静脉系统开始绘制，然后绘制肝静脉系统。有时也参考动脉系统和EOB-MRI的肝细胞相等来描绘胆道系统。画完脉管后，画上肿瘤。最后画下腔静脉和肝的边缘完成。如上所述，在右肝有肿瘤的情况下，一边观察水平断面的CT，一边描绘从右侧观察的图像。

所有的脉管都描绘了像蛇腹一样的阴影，以便知道走行的方向。通过拉开或缩小阴影的间隔来画出立体感。

在手术中，一边考虑如何进行离断，在怎样的部位切开Glisson鞘和显露静脉，一边画入重要的脉管，为了在术中实施超声时等能够参照，将术前画的示意图贴在从术野可以看到的位置上，对确认脉管和肿瘤很有效。

3.3. 术后

肝离断中的示意图是“动态”的，有时必须在术后一边回想实际看不到的画面一边进行绘制。诀窍是要有意识地记住重要的脉管在离断中出现时离断面的角度和形状。离断面，如果是正常肝，则具有可塑性，如果是硬变肝，则接近刚性物体。在肝离断的工序中，离断面的倾斜排列表现为“<”字。“<”字的角度、大小、朝向和间隔，加上渐变排列，表现为斜面。即，如果画得大，则在眼前，如果画得小，则是位置深在的斜面，如果将“<”字的角度设为锐角，则成为陡坡，如果画得钝角，则成为平缓的斜面。如果是硬化肝的话，在离断中，残肝和切除肝之间很难打开，如果是正常肝的话，两者的斜面会不断打开，所以想画出反映了肝硬度的示意图。一边描绘切除侧和残留侧的离断面，一边在两者之间放置脉管，即告完成。关于离肝脏断中的示意图，个人来说，不是从脉管而是从离截面的形状开始描绘比较好。

其他示意图的绘制要点：肝十二指肠间膜内的骨骼化和离断后的示意图，皮肤切开和游离后、关腹后的示意图等，活用其通用性，对于开腹探查所见，一边使用术中照片和术中超声图像，一边在短时间内完成。

4. 病例

病例是一位70岁的男性病人，经动脉导管栓塞后的乙肝感染为背景的肝细胞癌。ICG-R15分钟修正值为18.0%。对于在背侧与右肝门板相接的肝S5/6/4的肿瘤，设想扩大肝S5/6切除（扩大到S4）（肝切除量为总肝容量的21.6%），进行肝切除。手术时间5小时45分，出血量210mL。

4.1. 术前

一般来说,在正面观察的术前示意图(图1a)中,有意识地描绘出肝上下腔静脉,不要离肝门部太远。以肝门部为中心描绘门静脉系统后,从肝上部下腔静脉稍远处开始描绘肝静脉系统,两者需要间隔必要的距离。肝后表面下腔静脉的长度平均为70.1mm,另一方面,右肝静脉汇入下腔静脉1cm下方,下腔静脉和门静脉左右分叉部的距离平均为31.2mm的报道⁽²⁾、右肝静脉汇入部和门静脉左右分叉部的距离平均为4.4cm⁽³⁾的报道,因此,可以认为肝上部下腔静脉和门静脉分叉部的距离约为4cm多⁽⁴⁾。因此,门静脉分叉部不应该位于肝下缘,而应该大约位于肝的中央或尾侧的位置。

从右侧观察的右肝游离后的表现(图1b),将头尾方向、左右方向、腹背方向的三维确定于纸面上,只关注右肝,还是从肝门部描绘。一边看水平断面的CT,一边决定作为记号的脉管,因为这个脉管通过记号的腹侧,所以在纸面上是左上,这个脉管通过记号的外侧,所以在纸面上是跟前……像这样踏实地构筑三维构造来描绘。这个工作对于初学者来说也很难,但是通过反复练习,

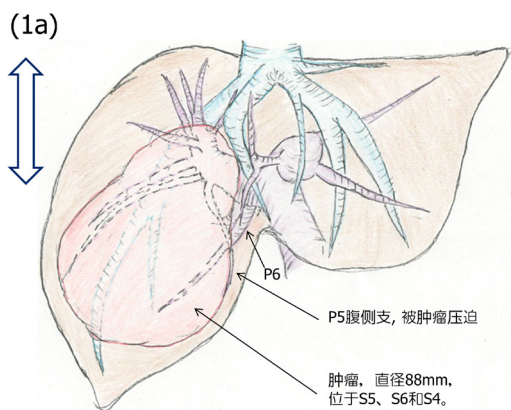


图1a. 术前示意图(冠状位视图)。应注意肝静脉-下腔静脉汇合部与门静脉分叉部(双头箭头)的距离不要比实际距离长太多

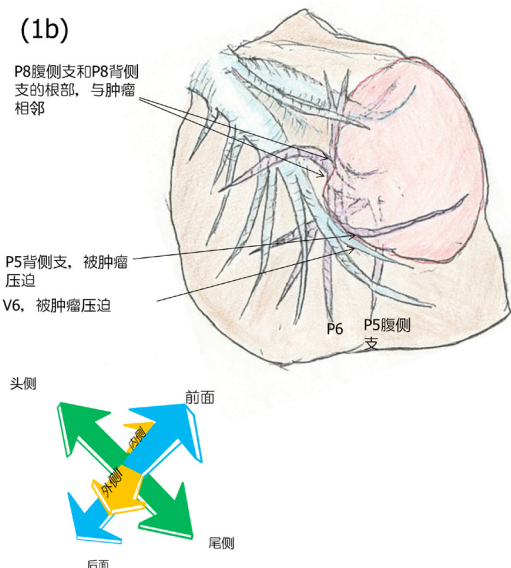


图1b. 术前示意图(右侧视图)。绘制前应确定头尾侧轴、前后侧轴和内侧轴

在画了正面视角的示意图后就能顺利地画出来。

4.2. 术后

使用术中照片、术中超声图像、术前示意图,记录皮肤切开(本文省略)、开腹观察(图2a)、术中超声扫查(图2b)、胆囊动脉及胆囊管切开后右肝(图2c)、进行门静脉染色的步骤(图2d)。

由于肝切除离断过程中显露了许多Glisson鞘和肝静脉的脉管结构,所以离断中的示意图画了不止1张,而是6张(图2e-h)。

在Pringle法的基础上,从肿瘤左侧开始离断肝脏,在离断初期,离断数支朝向S4尾侧的Glisson鞘的末梢分支(图2e),进一步离断静脉(图2f)。然后,显露右侧肝门板,离断2支V6的分支以及2支朝向S5背侧的Glisson鞘,在此之后,再移向肿瘤左侧开始进行背侧的离断。

在肝脏离断最后阶段,确认向S6发出分支的Glisson鞘(图2g),仅进行结扎。一边切开已经显露的从肝门板发出分支的Glisson鞘,一边以类似于收紧向S6发出的Glisson鞘分支的方式进行离断并完成肝脏的劈离(图2h)。最后,在根部切离该Glisson鞘,取出标本。肝离断后的离断面,不仅可以拍摄照片并留在记录中,还可以用同样的构图画出示意图(图2i),除了关腹的示意图(图2j)之外,本科室还会贴附术后X射线图像(本文省略)。最后,作为在台下巡回的医生对标本进行了绘制(本文省略),与标本照片一起附记(图2k-m)。

在本病例中,笔者担任了第一助手,但在游离右肝(图2c)时,第一助手经常不能观察到术野。在术野深

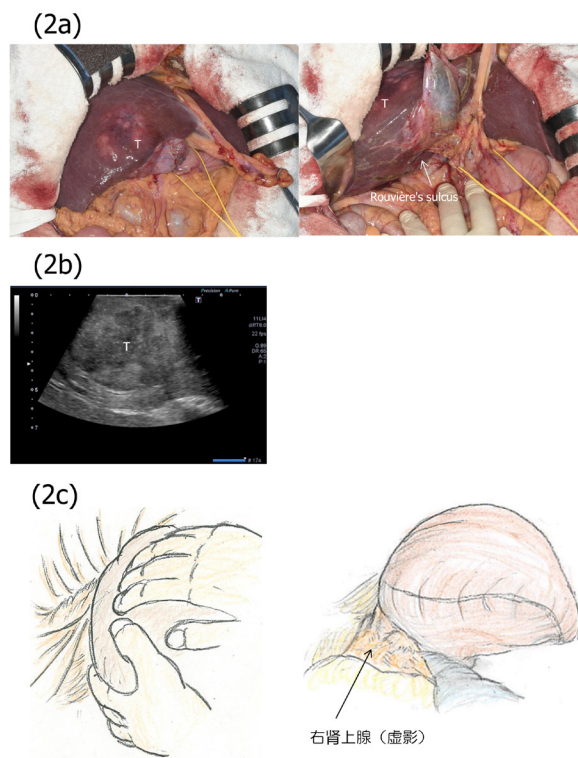


图2a. 开腹探查结果。在展示肝脏的形状方面,术中照片胜过示意图;2b. 术中超声检查结果。与预期一致,肿瘤被确认;2c. 图示右半肝切被游离后

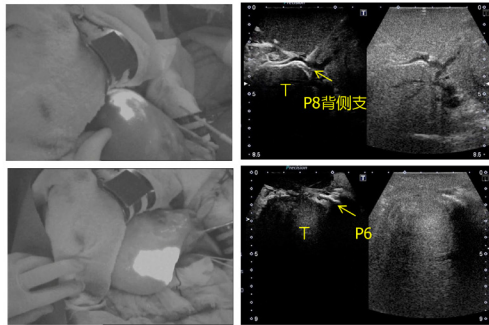
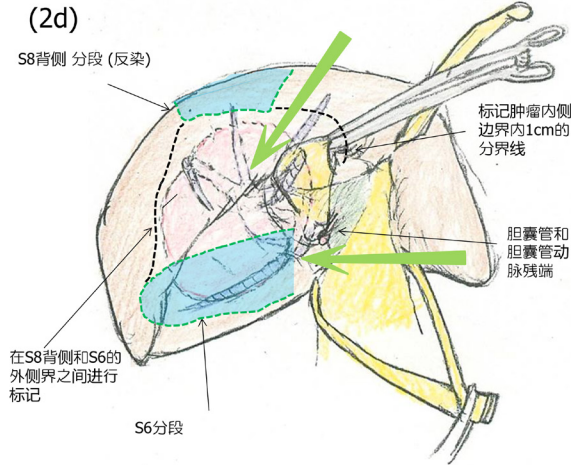


图2d. 肝脏分段步骤。在超声引导下穿刺P8dor和P6（箭头），然后注射靛蓝胭脂红溶液。在肝脏表面上识别S8dor和S6的边界（虚线）。并通过电刀进行标记。由S8dor的下界线、S6的下界线，连接S8dor和S6的外侧线，以及距离肿瘤内侧边界1cm的线形成断面

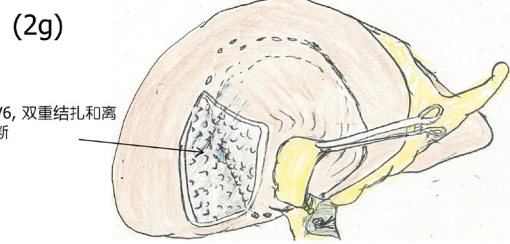


图2g. 肝脏横断#3。肝实质离断，S6的肝静脉被结扎并离断

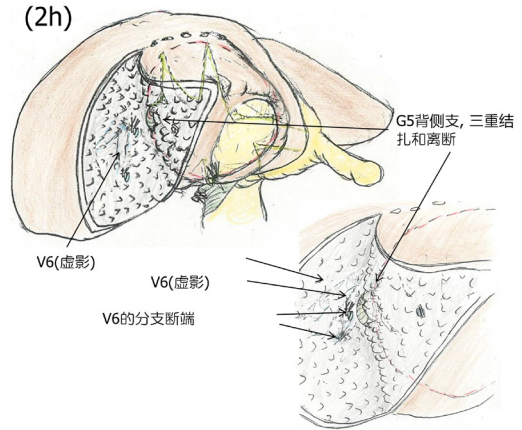


图2h. 肝脏横断#4。G5背侧支被肿瘤压迫，予以离断

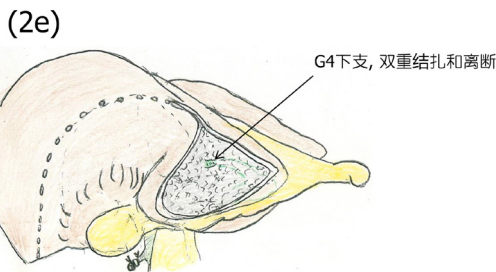


图2e. 肝脏离断#1。将在离断平面的内侧部分遇到的G4下支结扎并离断

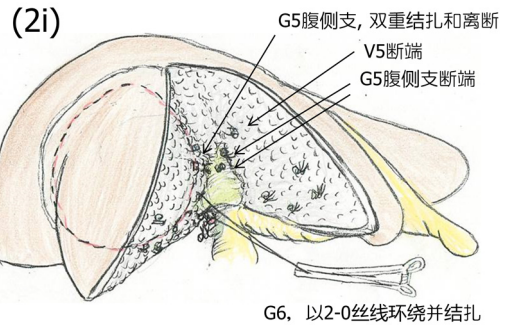


图2i. 肝脏横断#5。除了肝门的解剖外，还对G6进行了环绕和结扎

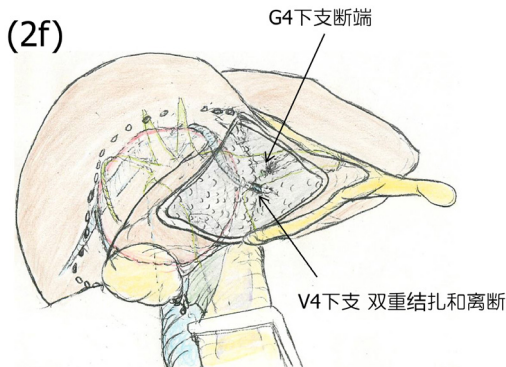


图2f. 肝脏离断#2。经肝门背侧行至肝门左、右侧，环绕，结扎S4下段的肝蒂

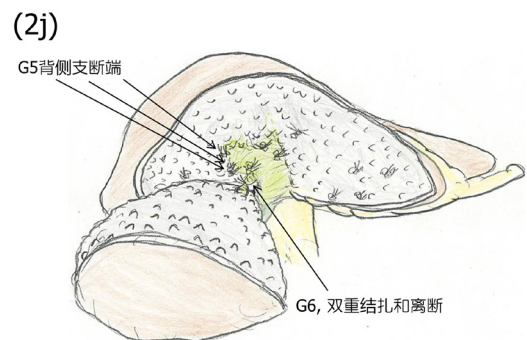


图2j. 完成肝脏横断，然后离断G6

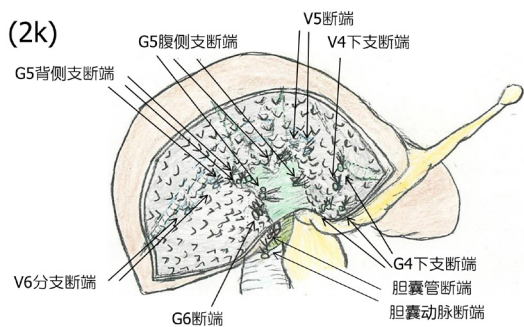


图2k. 通过离断G6, 完成肝切除术。术中照片和示意图一同描绘了肝脏断面

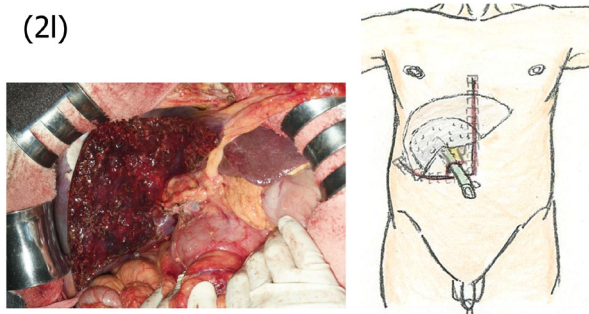


图2l. 放置引流、关腹

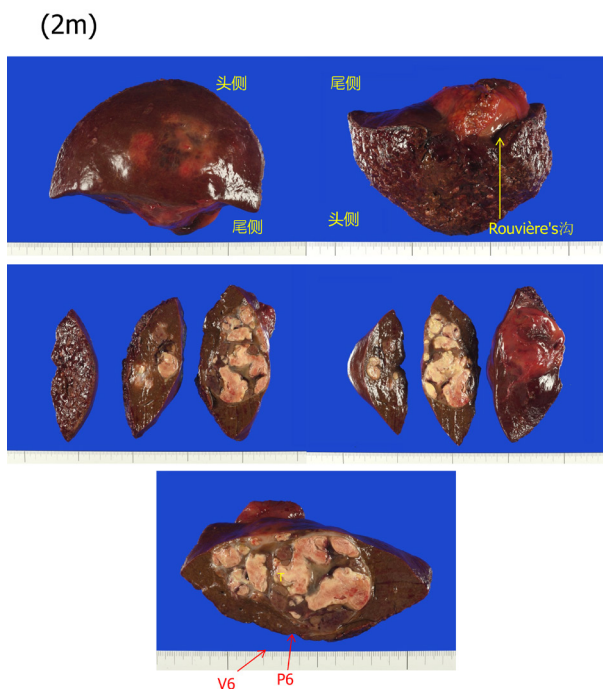


图2m. 标本的示意草图。确认了关键的脉管

处进行肝脏离断时, 有时第一助手也必须一边想象术者侧的视角一边进行手术。也需要一边想象术者一侧的场景一边绘制示意图。

5. 讨论

在本科室, 在同一组内不直接负责的病人的手术中, 经常会担任外勤“巡回”, 这种情况下, 即使不进入术野, 也有很多机会从术野描绘手术和标本来学习。实际上, 左、右肝的游离等, 在某种程度上是模式化的手术场景, 在其他病人的手术中也有很多参考价值。以“现在进行时”的形式来描绘手术, 画出快速而大致的示意图, 并非是艺术性地描绘而是详细地描绘手术有关的信息, 会提高观察力和绘画能力⁽⁵⁾。

起初画肝离断这个动态的示意图, 感觉很难。但是, 如果手术前的示意图印入脑海的话, 离断中遇到的脉管也很容易明确, 自己的对于解剖的理解和术中的答案一致的同时进行手术会很有趣, 手术的场景也能记忆得很清楚。

示意图优于照片的一点是, 能够按照记录者的意图留下更灵活多变(变形、强调、省略)的信息。利用照片, 可直接记录开腹所见的肝的形态, 例如明显的肝硬化, 术中照片更易直接传达意图。另外, 例如在肝离断面, 通过术中照片, 可以通过显露静脉表达解剖学切除的依据。但是, 如果利用示意图, 则简化(省略)了肝脏断面的细微结构, 使埋藏在离断面中的粗脉管的断端浮起(变形), 用虚线表示(强调)在肝实质内行驶的脉管等, 具有术中照片所不具备的优点。

在画示意图时, 不画一条不确切的线是理想状态, 但实际上很难⁽⁶⁾。不需要完全做到写实。在诊疗记录中留下的插图, 如果是单纯但正确的绘图, 即使是粗略描绘的绘图也能充分传达意图⁽⁵⁾。为了让画看起来漂亮, 介绍了使用复印机涂色的一个办法, 但希望不要花费多余的工夫。

6. 结论

通过病例介绍了术前阅读冠状断面CT的同时绘制正面观的术前示意图, 然后阅读水平断面的CT的同时绘从右前斜位看的视角, 从平时直接负责之外的病人的手术中学习, 训练培养观察视角, 提高作图能力, 术后在回想动态示意图的同时进行绘制, 最后在综合思考及想象自己看不到手术场景的同时描绘这一系列的示意图。

通过示意图进行学习, 绘制出来可增加乐趣。与手术在训练中会变好一样, 绘制示意图也会在训练中变好。而且两者密切相关。这是因为, 如果头脑中的虚拟肝切除在实际的手术中有被活用的实际体验感, 手术本身就会变得快乐。本文作为年轻肝胆胰外科医生以提高手术技术为目标进行的训练方法之一, 希望能得到参考。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢: 无。

作者贡献声明: 无。

参考文献

1. Kokudo N and Sakamoto Y. Operative Records of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery at the University of Tokyo Hospital:

- Our Surgical Style. Tokyo: Nankodo, 2017.
2. Yu SP, Chu GL, Yang JY, *et al*. Direct intrahepatic portocaval shunt through transhepatic puncture via retrohepatic inferior vena cava: Applied anatomical study. *Surg Radiol Anat.* 2009;31:325-329.
 3. Rivera-Sanfeliz G, Kinney TB, Rose C, *et al*. The posterior portocaval anatomy and its implications for transvenous portosystemic shunts: A necropsy study. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15:S233-4.
 4. Garramon Merkle B. Drawn to science. *Nature.* 2018;562:S8-S9
 5. Stone CA. Can a picture really paint a thousand words? *Aesth Plast Surg.* 2000;24:185-191.
 6. Shinohara H. Illustrated Abdominal Surgery: Based on

Embryology and Anatomy of the Digestive System. pp.vii-ix. Singapore: Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2020.

引用本文 / Article Citation:

工藤宏樹, 長谷川潔. 示意图对于年轻肝胆胰外科医生的重要性. *医学新视角.* 2024;1(2):61-66. doi:10.5582/npjm.2023.01050

Hiroki Kudo, Kiyoshi Hasegawa. Importance of schematic diagrams for young hepatobiliary and pancreatic surgeons. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(2):61-66. doi:10.5582/npjm.2023.01050

代谢组学在肝内胆管癌诊疗中的研究进展

康美清, 吴忠均, 廖锐

重庆医科大学附属第一医院肝胆外科, 重庆 400016

摘要: 肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 是肝内第二常见的原发性恶性肿瘤, 起病隐匿, 死亡率高, 迫切需要新的早期诊断标志物和治疗靶点。代谢组学可通过高通量代谢物测序来分析机体内源性小分子代谢物的动态变化规律, 从而为ICC生物标志物筛选、疾病诊疗提供新途径。本文主要概述代谢组学并介绍其在ICC预防和早期检测、鉴别诊断以及治疗相关方面的研究进展。

关键词: 肝内胆管癌, 代谢组学, 早期检测, 鉴别诊断, 治疗, 生物标志物

Advances in metabolomics in the diagnosis and treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma

Meiqing Kang, Zhongjun Wu, Rui Liao

Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China

Abstract: Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is the second most common primary malignant liver cancer, with insidious clinical symptoms and a high mortality rate. Thus, there is an urgent need for new markers for early detection and therapeutic targets. Metabolomics can acquire dynamic information on endogenous metabolites through high-throughput metabolite sequencing and analyzing, providing a new approach for ICC biomarker screening as well as disease diagnosis and treatment. This review describes metabolomics and summarizes advances in research on early detection, prevention, differential diagnosis, and treatment of ICC.

Keywords: intrahepatic cholangiocarcinoma, metabolomics, early detection, differential diagnosis, treatment, biomarkers

1. 引言

肝内胆管癌 (Intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 是第二高发的原发性肝脏癌症, 起病隐匿, 死亡率高^(1,2)。已知的ICC危险因素包括感染性疾病 (肝吸虫、病毒性肝炎)、胆道疾病 [原发性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC)、肝内胆管结石 (intrahepatic bile duct stone, IBDS)、胆囊性疾病]、代谢综合征、生活方式 (酗酒、吸烟) 和肝硬化等⁽³⁾。ICC患者早期症状不明显, 多为腹痛、体重减轻或仅仅表现为轻度不适, 因此其早期发现主要依赖于影像学检查和CA19-9的水平, 但是这两者均缺乏特异性^(2,4)。多数ICC病人在诊断时即为中晚期, 只有约20-30%的病人有根治性手术的机会, 即使在根治性术后联合标准卡培他滨化疗方案, ICC患者的5年总生存率也只有20-35%^(2,4,6)。对于70-80%局部不能切除或远处转移的患者, 尽管目前已有多种治疗方案, 包括吉西

他滨联合顺铂的一线化疗方案、全身治疗和局部治疗 (放射栓塞、化疗栓塞或肝动脉灌注)、免疫治疗, 以及靶向成纤维细胞生长因子受体和异柠檬酸脱氢酶的分子疗法等, 患者的中位总生存期也仅为1年左右^(4,6-9)。因此, 寻找ICC的早期特异性诊断标志物, 进一步认识ICC在分子层面的进展机制, 开发新的治疗手段, 对ICC诊疗具有重要意义。

代谢组学作为高通量组学技术的后起之秀, 可对机体内源性小分子代谢物进行全面分析⁽¹⁰⁾。内源性小分子代谢物是细胞新陈代谢的直接参与者, 可更加直观地反映癌细胞的状态变化⁽¹¹⁾。利用代谢组学方法, 将差异改变的内源性代谢物作为生物标志物, 在此基础上深入了解ICC癌细胞在糖、脂质、氨基酸、核苷酸等方面的代谢异常, 并进一步研究这些代谢异常对肿瘤细胞发生、发展、转移及抗药性的作用机制, 可最终帮助ICC的临床诊疗⁽¹²⁾。本文主要综述代谢组学在ICC预防及早期检测、鉴别诊断以及治疗研究相关方面的研究进展。

2. 代谢组学概述

代谢组学是一种针对小分子代谢物 (50-1500Da) 的高通量组学研究方法, 可同时鉴定数百至数千种小分子化合物⁽¹⁰⁾; 其样本来源主要是实验室培养的细胞和组织、实验

收稿日期: 2024-2-5; 修回日期: 2024-3-15

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 廖锐/Rui Liao, E-mail: lliaorui99@163.com

本文编辑: 唐浩文

动物身上采集的标本, 以及临床标本(包括癌与癌旁组织、血液、血清、尿液、粪便、胆汁等)^(10,12-15)。按照研究目的代谢组学可分为靶向代谢组学和非靶向代谢组学, 靶向代谢组学研究的目的是鉴定和定量少数已知的化合物, 属于验证性研究; 而非靶向代谢组学则通过广泛的分析和代谢物的相对定量, 以初步获取具有进一步研究意义的差异代谢物^(16,17)。

代谢组学主要的研究技术是核磁共振法(nuclear magnetic resonance, NMR)和质谱(mass spectrography, MS)法。NMR可用于液相、固相或气相生物样本, 通过将样品置于强磁场中, 代谢物中特定的原子核就会发生弛豫, 从而产生一种特征光谱模式(化学位移), 而根据这种模式就可以获取代谢物的分子组成和结构信息。NMR分析过程中不会消耗生物样本, 其缺点是灵敏度相对较低⁽¹⁸⁾。质谱则是代谢组学中应用最广泛的分析技术, 它依赖于特定分子或分子碎片的质荷比(质量与电荷之比, m/z), 当含有小分子代谢物的样品被注入质谱仪后, 代谢物先被电离, 然后根据其 m/z 进行分离, 再经加速电场的作用, 形成不同的离子束, 之后在质量分析器中, 利用电场和磁场使不同的离子束发生色散, 从而得到质谱图, 进而确定代谢物分子量和分子结构。质谱通常与色谱分析联用, 可提高化合物的分辨率, 提高对低含量物质的检测灵敏度。质谱分析方法主要包括气相色谱-质谱联用法(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)、液相色谱-质谱联用法(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)以及毛细管电泳-质谱联用法(capillary electrophoresis - mass spectrometry, CE-MS)。GC-MS技术灵敏度高, 可用于分析大多数的易生成挥发性衍生物的小分子代谢物; LC-MS适合分析液相生物标本和含磷化合物; CE-MS则多用于检测丰度低、样品量极少的带电化合物^(19,20)。由于LC-MS可检测生物液体, 且灵敏度高、可测量的代谢物范围广, 分析时间也随着超高液相色谱-质谱联用法(ultra high liquid chromatography-mass spectrometry, UPLC-MS)的推广进一步缩短, 因此是代谢组学中最全面、使用最广泛的分析方法。通过代谢组学获取ICC的小分子代谢物数据, 再与多种生化及代谢的数据库比对, 继而筛选鉴定差异分子, 可为ICC诊疗提供新的见解。

3. 代谢组学在ICC中的应用

3.1. ICC预防与早期检测

工业环境化合物暴露是常见的癌症风险因素。卤代烃溶剂1,2-二氯丙烷(1,2-DCP)是工业领域常用的化合物, Toyoda等应用UPLC-MS/MS对1,2-DCP喂养的大小鼠胆汁进行非靶向代谢组学研究发现, 1,2-DCP可在肝脏中与谷胱甘肽结合, 而1,2-DCP谷胱甘肽结合物(含有氯原子的致癌物质)可通过胆小管膜转运蛋白ABCC2排泄到胆汁中, 增加胆管上皮细胞癌变的风险⁽²¹⁾, 提示1,2-DCP防护对预防ICC的重要性。

在我国, 华支睾吸虫感染是ICC重要的诱发因素之一, 临床中尽早发现华支睾吸虫感染并进行有效治疗是ICC的有效预防措施⁽¹⁾。一项基于UPLC-MS/MS的兔华支睾吸虫感染阶段性血清非靶向代谢组学研究鉴定了天冬氨

酸转氨酶、谷氨酰胺转氨酶、次黄嘌呤、L-哌啶酸和D-葡萄糖醛酸等潜在的非侵入性华支睾吸虫感染生物标志物。此外, 相关性分析显示谷氨酰胺转氨酶和D-葡萄糖醛酸水平与感染呈正相关, 提示这些标志物对于筛查华支睾吸虫感染的良好性能⁽²²⁾, 尽管其灵敏度和特异性还函待大样本的人群研究。此外, Haznadar等基于UPLC-MS/MS的尿液靶向代谢组学研究发现, 相较于肝吸虫感染的ICC高危人群和健康人, ICC患者尿液中四种代谢物, 肌昔, N-乙酰神经氨酸, 硫酸皮质醇和脂质分子561+均显著升高, 在验证队列中这四种代谢物与CA19-9的联合模型还可提高ICC诊断的精确度, 提示监测这四种代谢物在尿液中的浓度变化, 不仅可以提高ICC的诊断效率, 还可以为监测肝吸虫性感染患者的癌症转化过程提供参考⁽¹³⁾。此外, 相较于健康人, 肝吸虫感染患者尿液中肌昔, N-乙酰神经氨酸水平升高, 提示这两种尿液代谢物对于肝吸虫感染的诊断价值⁽¹³⁾。

肝内胆管结石(IBDS)是ICC发生的重要危险因素, IBDS可以导致肝内胆汁淤积, 加重结石形成的同时, 使得胆汁中的化合物与胆管上皮细胞相互作用增强, 进而促进胆管上皮细胞的癌变^(1,23), Li等应用GC-MS对9例IBDS患者病理组织及25例ICC患者的癌与癌旁组织上清液进行非靶向代谢组学分析提示IBDS和ICC代谢差异主要富集在亚油酸代谢途径上, IBDS病理组织中9,12-十八碳二烯酸几乎是ICC的两倍。同时, Spearman相关分析表明IBDS和ICC组织中9,12-十八碳二烯酸水平与外周血中 γ -谷氨酰转氨酶和碱性磷酸酶水平呈负相关, 这两个指标既是肝脏肿瘤的癌化监测标志, 也是IBDS的疾病监测指标, 表明长期监测IBDS患者亚油酸代谢产物及血清中肝功能蛋白指标变化, 对早期发现IBDS向ICC转化的患者具有重要意义。此外, 进一步了解亚油酸代谢途径紊乱与肝功能变化之间的机制, 可以为IBDS和ICC治疗提供新的靶点⁽²⁴⁾。

3.2. ICC鉴别诊断

Liang等通过UPLC-MS/MS对86个ICC、90个肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, ECC)和85个健康人进行血清非靶向代谢组学分析鉴定了21-脱氧皮质醇、胆红素、溶血卵磷脂(14:0)和溶血卵磷脂(15:0)在胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)患者中的异常改变, 可用于高准确性诊断CCA。此外, 研究进一步表明, 相较于ECC, ICC患者中的胆红素和溶血卵磷脂(15:0)水平显著升高; 而21-脱氧皮质醇和溶血卵磷脂(14:0)水平显著降低, 该代谢特征能够用于区分ICC和ECC⁽¹⁴⁾。

另一项纳入98个ICC患者, 85个肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者的LC/MS血清脂代谢组学研究揭示了14种脂代谢物的癌症代谢改变, 它们主要参与甘油磷脂代谢、初级胆汁酸生物合成等生物过程。相较于ICC组, HCC组中磷脂酰乙醇胺(19:0/0:0)、磷脂酰胆碱(14:0/0:0)和磷脂酰胆碱(18:0/0:0)水平显著升高, 磷脂酰乙醇胺(18:2(9Z,12Z)/0:0)显著降低, 这4个脂代谢标志物不仅有助于区分HCC和ICC, 还可以作为HCC和ICC的早期预警生物标志物⁽²⁵⁾。

胆汁酸(bile acid, BA)代谢异常被认为是胆管癌的致癌因素, 也是ICC早期发生发展的重要因素之一⁽¹⁾,

Zhang等使用UPLC-MS/MS法测量了总共329名受试者（包括良性胆道疾病、CCA、胆囊癌、HCC患者和健康受试者）血清中15种BA的浓度变化,发现鹅脱氧胆酸和牛磺鹅脱氧胆酸显示出高胆管癌差异诊断性能,与临床上使用的CCA生物标志物CA19-9相比,具有更高的AUC、敏感性和特异性,提示这两种胆汁酸对于ICC精准医疗的诊断价值⁽²⁶⁾。

Banales等通过超高效液相色谱-飞行时间质谱技术检测ICC、HCC、PSC及健康人血清代谢物发现,相较于健康人, ICC患者血清中共有52种代谢物发生了改变,其中磷脂酰胆碱、氨基酸、鞘磷脂和甾醇是改变最丰富的代谢物;而与HCC患者相比,共有58种代谢物存在差异,主要是氨基酸、鞘磷脂、甘油三酯、甘油二酯;而与PSC患者相比, ICC患者血清中有102种代谢物发生了改变,主要是磷脂酰胆碱和溶血磷脂酰胆碱,两者在ICC中较低⁽²⁷⁾。Banales等还基于ICC、HCC及PSC患者典型血清代谢差异分子构建了组合诊断模型,其中甘氨酸、天冬氨酸、鞘磷脂(42:3)和鞘磷脂(43:2)四代谢物模型及鞘磷脂(43:2)、磷脂酰胆碱(O-16:0/20:3)、磷脂酰胆碱(O-18:0/18:2)、鞘磷脂(d18:2/16:0)、鞘磷脂(42:3)和神经酰胺(d18:1/16:0)六代谢物模型为ICC及HCC鉴别诊断提供了新的方法,相较于传统的CA19-9和AFP,这些代谢物组合具有更高的特异性和灵敏度;此外,磷脂酰胆碱(34:3)和组氨酸联合代谢分析可协助区分PSC和ICC患者。通过分析血清代谢物可以对两种类型的原发性肝癌及PSC进行高准确性无创诊断,同时避免肿瘤活检的固有风险⁽²⁷⁾。

3.3. ICC治疗相关的研究进展

循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)是从肿瘤细胞基因组上断裂脱落后,再经修复酶连接形成的双链DNA,在宿主细胞外液中广泛存在,由于ctDNA多带有肿瘤细胞的部分遗传信息,因此ctDNA对肿瘤诊疗具有重要的应用价值⁽²⁸⁾。Winter等通过UPLC-MS对4名接受放射栓塞治疗的ICC患者和4名健康人进行非靶向血清代谢组学及ctDNA测序研究发现,含有IDH1突变ctDNA的ICC个体,血清中2-羟基戊二酸(2-hydroxyglutaric acid, 2-HG)的浓度在多个检测节点显著升高⁽²⁹⁾。而IDH1/2突变是ICC患者常见的基因组改变之一,其编码的变异酶使得细胞内异常代谢物2-HG堆积,2-HG是 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α -KG)的类似物,可影响 α -KG依赖的双加氧酶的活性,导致正常细胞表观遗传重塑和DNA修复异常^(30,31)。有研究指出, IDH1/2突变的癌细胞需依赖谷氨酰胺分解来获得足够的 α -KG供应,同时产生2-HG⁽³²⁾;谷氨酰胺在转变为谷氨酸后,谷氨酸向 α -KG的转化由谷氨酰胺脱氢酶催化,该酶可被抗疟疾药物氯喹和抗糖尿病药物二甲双胍抑制⁽³³⁾。一项Ib期临床试验证明ICC患者对二甲双胍和氯喹的联合治疗方案耐受性良好,但未能取得预期的治疗效果,另外该试验还证明了血清中D/L-2-HG比值作为生物标志物的临床实用性⁽³⁴⁾,另一项IB/II期临床试验也正在评估这两种药对包括ICC在内的实体瘤的联合治疗效果(NCT02496741)⁽³⁵⁾。此外,代谢组学及ctDNA测序的联合研究还检测出乳清酸(嘧啶代谢产物)的显著上升,在ctDNA中发现的嘧啶代谢相关性体细胞突变可能是

其原因,表明嘧啶代谢紊乱可能是ICC一个有效的干预靶点。ctDNA测序和代谢组学的联合研究为识别新的血清标志物和ICC治疗提供了参考依据,同时血液中相关代谢物具有监测治疗反应或疾病进展的潜力⁽²⁹⁾。

Li等通过质谱技术对10个ICC患者癌与癌旁组织进行原位脂代谢组学分析,鉴定了十种不同的脂代谢物,并构建了癌变区域与邻近正常区域的鉴别方程式,促进了ICC肿瘤边缘的病理判断和肿瘤异质性研究,对ICC患者的术后治疗和预后判断具有指导意义⁽¹⁵⁾。此外, Li等发现与癌旁区域相比,脂肪酸(22:4)、磷脂酸(P-18:0/0:0)和葡萄糖神经酰胺(d18:1/12:0)在ICC组织中从I期到II期呈上升趋势,而其他七种代谢物溶血磷脂酸(16:0)、磷脂酰乙醇胺(34:2)、磷脂酰乙醇胺(36:4)、磷脂酰乙醇胺(38:3)、磷脂酰乙醇胺(40:6)、磷脂酰乙醇胺(40:5)和溶血磷脂酰乙醇胺(16:0)从I期到II期呈递减趋势,为ICC精准分期及治疗提供了新的分子参照物⁽¹⁵⁾。

人体内细菌代谢可以和宿主的代谢过程相互作用。Chai等研究发现P. fungorum细菌在ICC中有抗肿瘤作用,通过进一步LC/MS代谢组学分析P. fungorum对裸鼠皮下ICC肿瘤代谢的影响,发现差异代谢产物主要富集在丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢途径中,提示该菌群可能通过氨基酸代谢影响ICC的进展过程⁽³⁶⁾,为ICC治疗提供了新的研究方向。

另一项基于ICC癌与癌旁组织的基因组学、转录组学及代谢组学联合研究鉴定了四个不同的ICC分子亚型,其中C2亚型与肥胖, T细胞浸润及胆汁酸代谢异常有关。C2亚型中牛磺鹅脱氧胆酸、牛磺胆酸和甘氨酸鹅脱氧胆酸的水平显著升高⁽³⁷⁾,有研究表明牛磺鹅脱氧胆酸可通过激活IL-6/JAK1/STAT3通路促进正常胃上皮细胞的增殖⁽³⁸⁾,提示肝内牛磺鹅脱氧胆酸浓度的升高可能是胆管上皮细胞过度增殖的一个重要因素。该研究基于三大组学的联合应用,促进了ICC的分子分型,为进一步指导ICC用药以及预后判断提供了参考依据。

4. 小结

ICC起病隐匿,死亡率高,且近十年来其发病率逐年上升⁽²⁾,因此如何在早期检测ICC并为无法进行根治性手术的患者提供新的治疗方式成为新的挑战。高通量代谢组学以小分子代谢物为研究焦点,极大地促进了人们对癌症代谢重编程的认识,为ICC的早期检测,鉴别诊断提供了许多新的代谢标记物,同时为ICC的治疗提供了许多新的作用靶点^(2,12,31)。然而,尽管ICC代谢组学已经在多个方面取得了进展,一些不足之处仍然函待改善。首先,高通量数据分析平台和样本上机前准备流程的多样性造成许多研究结论重复性欠佳;其次,尽管代谢组学可以一次性鉴定上千种差异代谢物,但是对于低丰度的代谢物,目前的研究方法灵敏度仍然不足;此外,对已鉴定出代谢物的变化机制研究大多仍不明确,难以直接指导临床诊疗。另一方面,虽然有研究通过代谢组学鉴定了一些胆管癌血清中吉西他滨及顺铂敏感性的预测性生物标志物⁽³⁹⁾,但代谢组学本身在ICC转移⁽⁴⁰⁾,多灶性ICC以及化疗耐药等方面的研究仍然欠缺。在高通量测序时代,进一步完善代谢组学研究的标准流程,通过代谢

组学与基因组学、转录组学、表观组学、蛋白组学、单细胞测序组学以及微生物组学等多组学联合研究⁽⁴¹⁾对ICC实现从基因到代谢的全局性探索,将有利于进一步阐释ICC的发生发展机制和分子表型,为ICC患者的个性化治疗提供更合理的科学指导。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢:无。

作者贡献声明:无。

参考文献

- Banales J M, Marin J J G, Lamarca A, *et al.* Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17:557-588.
- Moris D, Palta M, Kim C, *et al.* Advances in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: An overview of the current and future therapeutic landscape for clinicians. *CA Cancer J Clin.* 2023;73:198-222.
- Gupta A, Dixon E. Epidemiology and risk factors: intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2017;6:101-104.
- EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2023;79:181-208.
- El-Diwany R, Pawlik T M, Ejaz A. Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2019;28:587-599.
- Primrose J N, Fox R P, Palmer D H, *et al.* Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): A randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019, 20: 663-73.
- Kelley R K, Bridgewater J, Gores G J, *et al.* Systemic therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2020;72:353-363.
- Valle J, Wasan H, Palmer D H, *et al.* Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010, 362: 1273-1281.
- Woods E, Le D, Jakka B K, *et al.* Changing Landscape of Systemic Therapy in Biliary Tract Cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14:2137.
- Danzi F, Pacchiana R, Mafficini A, *et al.* To metabolomics and beyond: a technological portfolio to investigate cancer metabolism. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8:137.
- Elia I, Haigis M C. Metabolites and the tumour microenvironment: from cellular mechanisms to systemic metabolism. *Nat Metab.* 2021;3:21-32.
- Schmidt D R, Patel R, Kirsch D G, *et al.* Metabolomics in cancer research and emerging applications in clinical oncology. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:333-538.
- Haznadar M, Diehl C M, Parker A L, *et al.* Urinary Metabolites Diagnostic and Prognostic of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28:1704-1711.
- Liang Q, Liu H, Zhang T, *et al.* Serum metabolomics uncovering specific metabolite signatures of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Mol Biosyst.* 2016;12:334-340.
- Li J, Chen Q, Guo L, *et al.* In situ Detecting Lipids as Potential Biomarkers for the Diagnosis and Prognosis of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Manag Res.* 2022;14:2903-2912.
- Schrimpe-Rutledge A C, Codreanu S G, Sherrod S D, *et al.* Untargeted Metabolomics Strategies-Challenges and Emerging Directions. *J Am Soc Mass Spectrom.* 2016;27:1897-1905.
- Ribbenstedt A, Ziarrusta H, Benskin J P. Development, characterization and comparisons of targeted and non-targeted metabolomics methods. *PLoS One.* 2018;13:e0207082.
- Emwas A H, Roy R, McKay R T, *et al.* NMR Spectroscopy for Metabolomics Research. *Metabolites.* 2019;9:123.
- Breitkopf S B, Ricoult S J H, Yuan M, *et al.* A relative quantitative positive/negative ion switching method for untargeted lipidomics via high resolution LC-MS/MS from any biological source. *Metabolomics.* 2017;13:30.
- Ramautar R. Capillary Electrophoresis-Mass Spectrometry for Clinical Metabolomics. *Adv Clin Chem.* 2016;74:1-34.
- Toyoda Y, Takada T, Suzuki H. Halogenated hydrocarbon solvent-related cholangiocarcinoma risk: biliary excretion of glutathione conjugates of 1,2-dichloropropane evidenced by untargeted metabolomics analysis. *Sci Rep;* 2016;6:24586.
- Qiu Y Y, Chang Q C, Gao J F, *et al.* Multiple biochemical indices and metabolomics of *Clonorchis sinensis* provide a novel interpretation of biomarkers. *Parasit Vectors.* 2022;15:172.
- Roy S, Glaser S, Chakraborty S. Inflammation and Progression of Cholangiocarcinoma: Role of Angiogenic and Lymphangiogenic Mechanisms. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:293.
- Li J, Lu J, Lv S, *et al.* Linoleic acid pathway disturbance contributing to potential cancerization of intrahepatic bile duct stones into intrahepatic cholangiocarcinoma. *BMC Gastroenterol.* 2022;22:269.
- Liang Q, Wang C, Li B B, *et al.* Lipidomics analysis based on liquid chromatography mass spectrometry for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *RSC Adv.* 2015;5:63711-8.
- Zhang X, Yang Z, Shi Z, *et al.* Analysis of bile acid profile in plasma to differentiate cholangiocarcinoma from benign biliary diseases and healthy controls. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2021;205:105775.
- Banales J M, Iñarrairaegui M, Arbelaz A, *et al.* Serum Metabolites as Diagnostic Biomarkers for Cholangiocarcinoma, Hepatocellular Carcinoma, and Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology.* 2019;70:547-562.
- Cheng M L, Pectasides E, Hanna G J, *et al.* Circulating tumor DNA in advanced solid tumors: Clinical relevance and future directions. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:176-190.
- Winter H, Kaisaki P J, Harvey J, *et al.* Identification of Circulating Genomic and Metabolic Biomarkers in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancers (Basel).* 2019;11:1895.
- Pirozzi C J, Yan H. The implications of IDH mutations for cancer development and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18:645-661.
- Raggi C, Taddei M L, Rae C, *et al.* Metabolic reprogramming in cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2022;77:849-864.
- Chen R, Nishimura M C, Kharbanda S, *et al.* Hominoid-specific enzyme *GLUD2* promotes growth of *IDH1R132H* glioma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:14217-22.
- Peterse E F P, Niessen B, Addie R D, *et al.* Targeting glutaminolysis in chondrosarcoma in context of the *IDH1/2* mutation. *Br J Cancer.* 2018;118:1074-1083.
- Khurshed M, Molenaar R J, van Linde M E, *et al.* A Phase Ib Clinical Trial of Metformin and Chloroquine in Patients with *IDH1*-Mutated Solid Tumors. *Cancers (Basel).* 2021;13:16.
- Molenaar R J, Coelen R J S, Khurshed M, *et al.* Study protocol of a phase IB/II clinical trial of metformin and chloroquine in patients with *IDH1*-mutated or *IDH2*-mutated solid tumours. *BMJ Open.* 2017;7:e014961.
- Chai X, Wang J, Li H, *et al.* Intratumor microbiome features reveal antitumor potentials of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Gut Microbes.* 2023;15:2156255.
- Chaisaingmongkol J, Budhu A, Dang H, *et al.* Common Molecular Subtypes Among Asian Hepatocellular Carcinoma and Cholangiocarcinoma. *Cancer cell.* 2017;32:57-70.e3.
- Wang S, Kuang J, Zhang H, *et al.* Bile Acid-Microbiome Interaction Promotes Gastric Carcinogenesis. *Adv Sci (Weinh).*

- 2022;9:e2200263.
39. Suksawat M, Phetcharaburanin J, Klanrit P, *et al.* Metabolic Phenotyping Predicts Gemcitabine and Cisplatin Chemosensitivity in Patients With Cholangiocarcinoma. *Front Public Health.* 2022;10:766023.
 40. Nascentes Melo L M, Lesner N P, Sabatier M, *et al.* Emerging metabolomic tools to study cancer metastasis. *Trends Cancer.* 2022;8:988-1001.
 41. Jia Q, Chu H, Jin Z, *et al.* High-throughput single-cell sequencing in cancer research. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7:145.

引用本文 / Article Citation:

康美清, 吴忠均, 廖锐. 代谢组学在肝内胆管癌诊疗中的研究进展. *医学新视角.* 2024;1(2):67-71. doi:10.5582/npjm.2024.01002

Meiqing Kang, Zhongjun Wu, Rui Liao. Advances in metabolomics in the diagnosis and treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(2):67-71. doi:10.5582/npjm.2024.01002

胆囊息肉恶变相关研究进展

胡晨巍^{1,2}, 张伟^{1,2}, 常仁安¹

¹南通大学附属医院肝胆胰脾外科, 南通市 226001; ²南通大学医学院, 南通市 226001

摘要: 随着健康体检的普及和影像学技术的发展, 胆囊息肉检出率越来越高。胆囊息肉作为一种常见的胆道疾病, 其恶性变性风险一直是外科领域研究的热点。随着医疗技术的进步和科学研究的深入, 我们对胆囊息肉恶变的认识也在不断更新。胆囊癌是发生于胆囊的恶性肿瘤, 恶性程度高, 预后差。尽管胆囊息肉的总体恶变率较低, 可是一旦演变为胆囊癌, 将对患者的健康造成严重威胁。因此, 深入研究胆囊息肉的恶变对于提高胆囊癌的早期诊断率和改善患者预后具有重要意义。本文将对胆囊息肉的病理类型、恶变危险因素以及监测治疗等方面进行的回顾和归纳, 以期能为临床实践提供参考。

关键词: 胆囊息肉, 胆囊息肉样病变, 胆囊癌, 恶变, 危险因素

Advances in the study of malignant transformation in gallbladder polyps

Chenwei Hu^{1,2}, Wei Zhang^{1,2}, Renan Chang¹

¹Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, China;

²Department of Surgery, School of Medicine, Nantong University, Nantong 226001, China

Abstract: With the widespread availability of health check-ups and the development of imaging technology, the rate of detection of gallbladder polyps has increased. As a common biliary disease, the risk of malignant transformation of gallbladder polyps has always been a topic of interest in research on surgery. With advances in medical technology and more in-depth scientific research, our understanding of the malignant transformation of gallbladder polyps is constantly being updated. Gallbladder cancer, a malignant tumor developing in the gallbladder, is highly malignant and has a poor prognosis. The overall malignancy rate of gallbladder polyps is low, but once a polyp transforms into gallbladder cancer, it poses a serious threat to the patient's health. Therefore, in-depth research on the malignant transformation of gallbladder polyps is of great significance to improving the early rate of diagnosis of gallbladder cancer and improving the patient's prognosis. This article reviews and summarizes the pathological types of gallbladder polyps, risk factors for malignant transformation, and monitoring and treatment in order to provide a reference for clinical practice.

Keywords: gallbladder polyp, polypoid lesion of the gallbladder, gallbladder cancer, malignant transformation, risk factors

1. 引言

胆囊息肉 (gallbladder polyp, GP) 又称胆囊息肉样病变 (polypoid lesion of gallbladder), 是指胆囊粘膜向胆囊腔内突出或隆起的病变, 患病率大致在6.3~9.5%之间, 通常在影像学检查中偶然发现, 或在急性胆囊炎、胆绞痛的患者胆囊切除术后发现⁽¹⁻³⁾。GP大多临床意义不大, 但它潜在的恶性进展能力给临床实践带来挑战。胆囊癌

(gallbladder cancer, GC) 是胆道系统的恶性肿瘤, 发病隐匿, 侵袭性强, 易通过淋巴转移、血行转移或直接侵入肝脏而早期扩散, 因此大多数患者在诊断时已处于晚期, 预后较差^(4,5)。如果肿瘤穿透浆膜或累及淋巴结, GC患者的5年生存率低于25%; 但是如果癌变局限于粘膜肌层或肌层周围结缔组织, 5年生存率可以分别提高到100%和57~72%⁽⁶⁾。尽管大多数GP本质上是良性的, 但尽早发现并处理恶性的或有恶变潜能的GP, 对GC的防治和提高患者的长期生存有重大意义。

2. GP主要病理类型

GP可分为真性息肉 (肿瘤性息肉) 和假性息肉 (非肿瘤性息肉) 两大类。前者包括胆囊腺瘤、间叶组织肿瘤、腺癌等, 后者包括胆固醇性息肉、炎性息肉、胆囊腺肌症、增生性息肉等^(7,8)。此外, 影像学诊断的假阳性结果包

收稿日期: 2023-12-27; 修回日期: 2024-4-3

基金项目: 吴阶平医学基金项目 (编号: 320.6750.2023-10-1);

江苏省政府留学奖学金项目 (苏教办外函 (2019) 134号)

通讯作者/Corresponding author: 常仁安/Renan Chang, E-mail:

cra@ntu.edu.cn

本文编辑: 蔡雨龙

括粘附在胆囊壁上的结石、强回声胆泥和黏膜褶皱⁽³⁾。

2.1. 胆固醇性息肉和炎性息肉

胆固醇性息肉是最常见的病理类型，约占60~90%，与胆固醇代谢紊乱有关，通常是由胆固醇在胆囊黏膜下形成^(9,10)。胆固醇性息肉不具有恶变潜能，但也有病例在手术前仅发现胆固醇性息肉，术后病理证实其与腺癌共存⁽¹¹⁾。炎性息肉是胆囊炎症的一种表现形式，约占全部GP的10%，同样不具有恶变潜能，病理特征是炎细胞浸润和纤维化，其形成与继发于慢性炎症的局部上皮细胞增殖有关^(8,9)。

2.2. 胆囊腺肌症

胆囊腺肌症 (gallbladder adenomyomatosis, GADM) 是一种退行性和增生性疾病，发病机制尚不清楚，其特征是黏膜上皮肥大，陷入增厚的肌层的间隙，形成罗-阿窦 (Rokitansky-Aschoff sinuse, RAS)，窦内常形成结石或胆固醇结晶^(12,13)。目前尚无充分证据证明GADM就是癌前病变，但当GADM继发胆囊结石和胆囊炎时，可能导致异型增生和GC⁽¹⁴⁾。

2.3. 胆囊腺瘤

胆囊腺瘤是一种良性肿瘤，由胆囊黏膜上皮细胞增生形成。虽然腺瘤本身是良性的，但其有一定的恶变风险，其直径越大、镜下呈乳头状的数量越多，其恶变的风险就越大⁽¹⁵⁾。目前在胆囊腺瘤-腺癌序列方面仍存在争议。已有研究描述了胆囊腺瘤-腺癌序列是胆囊癌形成的重要途径^(16,17)。

3. GP恶变的危险因素

3.1. 年龄

大量研究认为年龄是影响GP恶变的因素之一，不同的研究所采用的年龄阈值也有所不同。Elmasry等回顾了包含5482例GP患者的12项研究后指出，年龄>60岁是增加GP恶变风险的可能危险因素⁽¹⁸⁾。Onda等的多变量分析显示年龄≥65岁是恶性GP的独立预测因子 ($P=0.005$, 比值比 (odds ratio, OR) =5.98, 95% CI: 1.73-20.7)⁽¹⁹⁾。

3.2. 种族

部分研究表明亚裔或印度裔患者GP恶变的可能性更高。Babu等分析了43项研究的11685例GP指出，亚洲人群中病理表现为恶性的比例为14.1%，而欧洲人群只有6.2%，同时作者建议患有GP的亚洲人群延长检测时间⁽²⁰⁾。Aldouri等以搜集的71431位患者的胆囊检查异常超声报告为基础，开展有关GP引起风险的多种族研究后发现，有印度种族背景的GP患者中，其恶性GP的比例 (5.5%) 远高于白种人 (0.08%) ($P<0.001$)⁽²¹⁾。

3.3. 大小

大量的研究表明，当GP超过10mm时，其恶性概率显著增加，从22.8%至88%不等⁽²²⁾。Park等在对1558名患者的长期随访中发现，GP≥10mm时的恶性风险是GP<10mm时的24.2倍⁽²³⁾。Bhatt等分析了54项研究的8701例GP发现，84.7%的恶性GP>10mm，15.3%的恶性GP<10mm。他们的进一步分析表明，恶性的概率随着GP大小的增加而显著增加；以大小10mm作为提示手术的分界点，可以最小化整体假阳性率和假阴性率⁽²²⁾。Wenmacher等的一项大型观察性研究提出，将10mm作为阈值不足以进行胆囊切除手术，这是由于肿瘤性和非肿瘤性GP的平均大小存在显著差异 (分别为18.1mm和7.5mm, $P<0.001$)⁽²⁴⁾。但是在目前没有更高质量证据的阈值代替下，仍可将≥10mm作为胆囊切除术的阈值⁽²⁵⁾。

3.4. 形态

GP的形态区别主要包括单发性 (孤立性) 或多发性、有蒂或无蒂。Bhatt等发现，10mm以下的无蒂GP恶性比例为13.9%，而10mm以下的单发性无蒂GP恶性比例为24.8%；如果GP无蒂，则恶性的几率增加7.32倍 (95% CI: 4.18-12.82)⁽²²⁾。Kwon等分析了291例经手术确诊的GP发现，恶性组比良性组更倾向于无蒂形态 (60.0% vs. 10.5%, $P<0.001$) 和单发性 (65.7% vs. 44.1%, $P=0.016$)。其中无蒂形态可视为恶性GP的独立危险因素 ($P<0.001$, OR=7.70, 95% CI: 2.48-23.95)⁽²⁶⁾。尽管关于单发GP的恶性风险有待进一步研究，但合并有其他明确风险因素时，单发性强化了恶性潜能存在的证据⁽²⁵⁾。

3.5. 生长速度

有报告提出GP生长速度可以预测肿瘤性GP。Shin等进行的一项研究表明，单变量分析中，GP生长速度>0.6mm/月与肿瘤性GP有关 ($P=0.025$)；而多变量分析显示没有显著关联 ($P=0.580$)⁽²⁷⁾。但在Han等的类似研究中，GP生长速≥3mm/年，是预测肿瘤性GP的独立危险因素 ($P=0.020$, OR=2.97, 95% CI: 1.16-7.38)⁽²⁸⁾。

3.6. 原发性硬化性胆管炎

原发性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC) 是一种少见的慢性胆汁淤积性疾病，与消化道恶性肿瘤风险增加有关，其特征是肝内或肝外胆管的狭窄、纤维化以及持续性炎症^(29,30)。Van Erp等对453名PSC患者进行研究，16% (71/453) 的患者在随访期内查出GP；其中17例接受胆囊切除术，术后病理证实18% (3/17) 为恶性⁽³¹⁾。Torabi等的研究纳入了236例PSC患者，GP发生率为10.6% (25/236)。接受胆囊切除术的16例中6例 (37.5%) 为恶性，其中2例恶性GP分别只有4mm和7mm。因此研究者建议，无论GP有多大，胆囊切除术可使患有GP的PSC人群获益⁽³⁰⁾。

3.7. 胆囊结石和胆囊炎

胆囊结石可引起慢性炎症，炎症介质的持续释放有助于突变细胞的增殖、抗凋亡、血管生成和逃避免疫反

应,从而导致GC的发生⁽³²⁾。Aldouri等进行的多因素风险分析显示,胆囊结石的存在与GC发生风险增加独立相关($P=0.005$, 风险比(hazard ratio, HR)=3.20, 95% CI: 1.42-7.22)⁽²¹⁾。另一项研究也表明胆囊结石是GP恶性风险增加的独立预测因子($P=0.001$, 95% CI: 1.849-9.854)⁽²³⁾。但是Park等的研究发现,合并胆囊结石对GP恶性风险的影响没有统计学意义($P=0.268$)⁽³³⁾。

3.8. 胆囊壁增厚

GC可在影像学下表现出胆囊壁的局灶性不规则壁增厚,当发现胆囊壁不对称或不规则的明显增厚(>10mm)时,应引起对恶性肿瘤的足够关注⁽³⁴⁾。Guo等的研究中,良性GP组与恶性GP组之间,胆囊壁的厚度并没有统计学差异($P=0.504$)⁽³⁵⁾。不过Wenmacker等发现恶性GP比腺瘤性(包括不典型增生)GP更容易表现为局灶性胆囊壁增厚(分别为37.9%和17.9%, $P<0.001$)⁽²⁴⁾。Aldouri等进行的多因素风险分析显示,胆囊壁增厚>5mm($P<0.001$, HR=33.45, 95% CI: 13.47-83.05)和胆囊壁不规则增厚($P<0.001$, HR=17.88, 95% CI: 4.25-75.16)分别与GC发生风险增加独立相关⁽²¹⁾。

3.9. 肿瘤标志物

只有CEA和CA19-9两项肿瘤标志物可用于辅助诊断GC,它们最常在GC晚期升高,特异性较低⁽³⁶⁾。由于大多数恶性GP属于早期GC,肿瘤标志物在区别良恶性GP方面作用很有限。Kwon等将良性GP组与恶性GP组的术前血清CEA、CA19-9水平相比,并没有发现明显差异($P=0.210$)⁽²⁶⁾。

3.10. 其他

其他与GC发展相关的危险因素包括女性⁽³⁷⁻³⁹⁾、烟草⁽³⁹⁻⁴¹⁾、糖尿病^(39,42,43)、肥胖^(37,38,44)以及先天性胆道异常⁽⁴⁵⁾等。特别是在绝经前女性中,肥胖对GC风险的提高尤为显著⁽⁴⁴⁾。

4. 临床表现

大多GP是患者体检或为非相关疾病进行检查时偶然发现,只有少数是因患者出现直接相关症状就诊发现。首发症状通常是非特异性的消化系统症状,如腹痛、恶心、呕吐等;如果胆固醇碎片从胆囊黏膜上脱落可引起间歇性梗阻,导致间歇性右上腹隐痛;少数情况下,一些GP可阻塞胆囊管引起急性胆囊炎,或者脱落并阻塞胆管引起胆管炎,从而导致腹痛、梗阻性黄疸等相关表现^(9,46)。

5. 影像学检查

5.1. 超声

对GP的常规初步检查应是传统腹部超声(transabdominal ultrasound, TAUS),在有条件的中心,高分辨超声(high-resolution ultrasound, HRUS)、内镜超

声(endoscopic ultrasound, EUS)、超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)等可能有助于我们在疑难病例中做出决策⁽²⁰⁾。TAUS很擅长区分胆囊有无息肉,而且有着经济、方便等优点,但在鉴别真性与假性GP以及GP的良恶性方面不太准确,而且容易混淆GP与胆囊嵌顿性结石^(9,47)。HRUS与TAUS相比可以更好地评估胆囊壁层,更准确地分析GP的内部回声变化⁽⁴⁸⁾。比如肿瘤性GP中的低回声灶,这是预测肿瘤性GP的强烈因素⁽⁴⁹⁾。此外,HRUS有助于区分GADM和早期胆囊壁增厚型GC,也有助于对GC进行TNM分期中的T类(Tumor)分期^(49,50)。EUS的超声探头可在比TAUS更近的距离检查胆囊,具有较高的空间分辨率,所以在GP定性诊断和肿瘤浸润深度评估方面更详细⁽⁵¹⁾。CEUS在鉴别GP良恶性方面同样具有重要价值。CEUS可实时显示病灶内的血流灌注,通过观察病灶的增强模式、血管形态特征以及局部胆囊壁连续性,可对病灶性质做出判断^(52,53)。如果CEUS发现病灶内出现分枝状、线状血管以及胆囊壁破坏,则高度提示恶性GP⁽⁵⁴⁾。Zhang等发现,与TAUS相比,CEUS诊断胆囊恶性病变,敏感度(94.1% vs. 82.4%, $P=0.301$)和特异度(95.5% vs. 89.8%, $P=0.124$)略有提高⁽⁵⁵⁾。

5.2. 计算机成像

计算机成像(computed tomography, CT)诊断GP的灵敏度不高,特别是对于<10mm的GP作用有限,但有助于鉴别肿瘤性GP、恶性GP以及术前定位^(1,9,56)。Sato等的研究发现,CT对GC的检出率明显高于胆固醇型GP(73% vs. 10%, $P<0.01$),这与病变的脂质含量和细胞密度有关⁽⁵⁷⁾。而且,在CT上的可检测性是预测GC的独立预测因子($P=0.045$, OR=27.1, 95% CI: 1.07-685)。CT仿真内镜(CT virtual endoscopy, CTVE)可以重建出空腔器官内表面的立体图像,显示GP的立体结构。对比增强CT(contrast-enhanced CT, CE-CT)比CT平片更有助于鉴别GP的良恶性⁽⁵⁸⁾。Yuan等的研究中CE-CT对于肿瘤性GP的敏感度和特异度分别为83.87%和77.59%,整体准确性与CEUS相当($P=0.406$);而对于恶性GP的敏感度和特异度分别为93.15%和75.00%,同样与CEUS相当($P=0.362$)⁽⁵⁹⁾。不过此研究的局限是只纳入了>10mm的GP。对于已出现明显胆囊壁侵犯并高度怀疑恶性的GP,CE-CT可用于判断病灶的分期和肝脏浸润深度⁽⁶⁰⁾。此外,CT检查结果结合炎症指标在术前鉴别和预测GP的良恶性方面具有良好的效能(AUC=0.964)⁽⁶¹⁾。

5.3. 磁共振成像

恶性GP在磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)上通常表现为早期和持续的强化影,而良性GP表现为早期的强化影并迅速消退⁽⁶²⁾。此外,在弥散加权磁共振成像(diffusion-weighted magnetic resonance imaging, DWI)上,恶性GP的信号强度也高于良性GP⁽⁶³⁾。Kitazume等使用DWI测定病变形态学特征与表观弥散系数(ADC)和病灶/脊髓的信号强度比值(LSR),指出巨大肿块、黏膜受损以及双线征消失是恶性GP的典型特征,其灵敏度、特异性和准确度分别可达73.0%、96.2%和92.9%⁽⁶⁴⁾。

6. 随访与治疗时机

中华医学会胆囊良性疾病外科治疗专家共识（2021版）将能否影像测及血流作为确定手术指征的重要指标⁽⁶⁵⁾。共识推荐，对于测及血流的GP，无论其大小，均应及时实施胆囊切除术。而对于未测及血流的GP，再根据其大小选择合适的方案：（1）最大径>10mm，尽早行胆囊切除术；（2）最大径6-9mm，每半年复查一次超声等影像学检查；（3）最大径<5mm每年行一次超声检查。当出现临床症状或合并GC危险因素（年龄>50岁、6个月内GP增大>2mm、胆囊壁增厚>3mm等）时，尽早行胆囊切除术。对于GADM患者推荐适时实施胆囊切除术，反对胆囊部分切除术，并且术中需行快速病理学检查，以免造成GC漏诊。

欧洲多学会GP治疗与随访联合指南（2021版）推荐：

（1）GP≥10 mm的患者，建议行胆囊切除术；（2）GP≤5mm且没有恶变危险因素，则不需要随访；（3）GP为6~9 mm且患者无恶变危险因素，或GP直径≤5mm且患者有恶变危险因素时，建议在6个月、1年和2年进行超声检查随访。危险因素包括：年龄>60岁、有PSC病史、亚洲人群、无蒂状态(包括局灶性胆囊壁增厚>4mm)。如果随访期间GP没有增大，2年后应停止随访；如果增大到10mm，则建议行胆囊切除术；如果GP在2年的随访期内增大2mm或更多，那么此时的大小应与危险因素一起考虑是否有必要继续监测或切除胆囊。同时指南推荐可通过多学科会议的方式讨论患者的最佳管理方案⁽²⁵⁾。

另外，美国超声放射科医师协会建议对大小≥15mm的息肉进行手术咨询，对于10-14mm的息肉，可以根据患者因素或随访影像的增长证据来决定是否需要手术咨询⁽⁶⁶⁾。如果对息肉进行随访，最多3年足以识别绝大多数息肉相关恶性肿瘤。

7. 手术基本原则

与开放式胆囊切除术相比，腹腔镜下胆囊切除术（laparoscopic cholecystectomy, LC）具有术后并发症更少、疼痛轻、失血量少、住院时间短、恢复快的优点，现已成为胆囊良性疾病治疗的金标准⁽⁶⁷⁾。胆囊标本取出后应行全面检查（包括胆囊管），同时根据术中病理学检查结果决定后续处理方案⁽⁶⁵⁾。针对胆固醇性GP、炎性GP等良性病变，腹腔镜下保胆取息肉手术（laparoscopic gallbladder-preserving polypectomy, LGPP）可以保留胆囊功能以及减少部分LC术后并发症，但是术后复发率较高。Tian等前瞻性观察LGPP术后患者，结果显示1年和3年息肉复发率分别为13.2%和23.4%⁽⁶⁸⁾。另外，并不推荐对胆囊腺瘤性息肉行LGPP，因其无法去除息肉的蒂部以避免息肉复发，而且，如果使含有肿瘤细胞的胆汁外溢至腹腔，极易导致肿瘤腹腔种植转移⁽⁶⁹⁾。LC治疗肿瘤性GP是可行的，但如果外科医生认为术中胆囊穿孔的风险很高，应转为剖腹手术，以避免潜在的腹腔内肿瘤播散⁽⁷⁰⁾。

如果病理提示原位癌或侵及固有层（Tis期和T1a期），只要术中胆囊完整切除，无破溃，无胆汁溢出，且胆囊置入标本袋内完整取出，单纯胆囊切除术已达根治目的；如果侵及肌层或更多时（≥T1b期）需行根治性手术^(71,72)。由于存在腹腔内播散和穿孔孔转移的风险，在LC后

再行GC根治术时，建议切除所有穿孔孔、肝脏IVb段和V段，并进行完整的淋巴结切除术^(73,74)。

8. 总结

尽管GP中恶性的发生率较低，但是考虑到部分良性GP的恶变风险和GC极差的预后，应综合考虑患者的临床表现、合并症以及GP的大小、形态等，充分考虑其恶变危险因素，选择合理的监测、随访和治疗策略。考虑到这些因素，医生需要对患者的情况进行全面评估，以便制定最佳的治疗方案。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

参考文献

1. Andrén-Sandberg A. Diagnosis and management of gallbladder polyps. *N Am J Med Sci.* 2012;4:203-211.
2. Runde R, Auyang ED, Ng R, Llorente K, Tiwari HA, *et al.* The gallbladder: What's new in 2022. *Abdom Radiol (NY).* 2023;48:2-28.
3. Riddell ZC, Corallo C, Albazaz R, Foley KG. Gallbladder polyps and adenomyomatosis. *Br J Radiol.* 2023;96:20220115.
4. Ertel AE, Bentrem D, Abbott DE. Gall Bladder Cancer. *Cancer Treat Res.* 2016;168:101-120.
5. Roa JC, Garcia P, Kapoor VK, Maithel SK, Javle M, Koshiol J. 2022. Gallbladder cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8:69.
6. Misra MC, Guleria S. Management of cancer gallbladder found as a surprise on a resected gallbladder specimen. *J Surg Oncol.* 2006;93:690-698.
7. Wiles R, Thoeni RF, Barbu ST, Vashist YK, Rafaelsen SR, *et al.* Management and follow-up of gallbladder polyps : Joint guidelines between the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR), European Association for Endoscopic Surgery and other Interventional Techniques (EAES), International Society of Digestive Surgery-European Federation (EFISDS) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Eur Radiol.* 2017;27:3856-3866.
8. Dilek ON, Karasu S, Dilek FH. Diagnosis and Treatment of Gallbladder Polyps: Current Perspectives. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2019;9:40-48.
9. Kalbi DP, Bapatla A, Chaudhary AJ, Bashar S, Iqbal S. Surveillance of Gallbladder Polyps: A Literature Review. *Cureus.* 2021;13:e16113.
10. Lim SH, Kim DH, Park MJ, Kim YS, Kim CH, *et al.* Is Metabolic Syndrome One of the Risk Factors for Gallbladder Polyps Found by Ultrasonography during Health Screening. *Gut Liver.* 2007;1:138-144.
11. Sasaki T, Kajiwara M, Ishii F, Hamada Y, Hasegawa S. Gallbladder Intramucosal Carcinoma Arising in a Cholesterol Polyp: A Case Report. *Cureus.* 2022;14:e22898.
12. Bonatti M, Vezzali N, Lombardo F, Ferro F, Zamboni G, *et al.* Gallbladder adenomyomatosis: imaging findings, tricks and pitfalls. *Insights Imaging.* 2017;8:243-253.
13. Lee KF, Hung E, Leung H, Lai P. A narrative review of gallbladder adenomyomatosis: what we need to know. *Ann Transl Med.* 2020;8:1600.

14. Pang L, Zhang Y, Wang Y, Kong J. Pathogenesis of gallbladder adenomyomatosis and its relationship with early-stage gallbladder carcinoma: An overview. *Braz J Med Biol Res.* 2018;51: e7411.
15. Katabi N. Neoplasia of gallbladder and biliary epithelium. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:1621-1627.
16. Albores-Saavedra J, Chablé-Montero F, González-Romo MA, Ramírez Jaramillo M, Henson DE. Adenomas of the gallbladder. Morphologic features, expression of gastric and intestinal mucins, and incidence of high-grade dysplasia/carcinoma in situ and invasive carcinoma. *Hum Pathol.* 2012;43:1506-1513.
17. Lin J, Peng X, Dong K, Long J, Guo X, *et al.* Genomic characterization of co-existing neoplasia and carcinoma lesions reveals distinct evolutionary paths of gallbladder cancer. *Nat Commun.* 2021;12:4753.
18. Elmasry M, Lindop D, Dunne DF, Malik H, Poston GJ, Fenwick SW. The risk of malignancy in ultrasound detected gallbladder polyps: A systematic review. *Int J Surg.* 2016;33 Pt A:28-35.
19. Onda S, Futagawa Y, Gocho T, Shiba H, Ishida Y, *et al.* A Preoperative Scoring System to Predict Carcinoma in Patients with Gallbladder Polyps. *Dig Surg.* 2020;37:275-281.
20. Babu BI, Dennison AR, Garcea G. Management and diagnosis of gallbladder polyps: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400:455-462.
21. Aldouri AQ, Malik HZ, Waytt J, Khan S, Ranganathan K, *et al.* The risk of gallbladder cancer from polyps in a large multiethnic series. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:48-51.
22. Bhatt NR, Gillis A, Smoothey CO, Awan FN, Ridgway PF. Evidence based management of polyps of the gall bladder: A systematic review of the risk factors of malignancy. *Surgeon.* 2016;14:278-286.
23. Park JY, Hong SP, Kim YJ, Kim HJ, Kim HM, *et al.* Long-term follow up of gallbladder polyps. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24:219-222.
24. Wennmacker SZ, van Dijk AH, Raessens J, van Laarhoven C, Drenth J, *et al.* Polyp size of 1 cm is insufficient to discriminate neoplastic and non-neoplastic gallbladder polyps. *Surg Endosc.* 2019;33:1564-1571.
25. Foley KG, Lahaye MJ, Thoeni RF, Soltes M, Dewhurst C, *et al.* Management and follow-up of gallbladder polyps: Updated joint guidelines between the ESGAR, EAES, EFISDS and ESGE. *Eur Radiol.* 2022;32:3358-3368.
26. Kwon W, Jang JY, Lee SE, Hwang DW, Kim SW. Clinicopathologic features of polypoid lesions of the gallbladder and risk factors of gallbladder cancer. *J Korean Med Sci.* 2009;24:481-487.
27. Shin SR, Lee JK, Lee KH, Lee KT, Rhee JC, *et al.* Can the growth rate of a gallbladder polyp predict a neoplastic polyp. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:865-868.
28. Han JW, Choi YH, Lee IS, Choi HJ, Hong TH, You YK. Gallbladder polyps growth rate is an independent risk factor for neoplastic polyps. *United European Gastroenterol J.* 2022;10:651-656.
29. Dyson JK, Beuers U, Jones D, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet.* 2018;391:2547-2559.
30. Torabi Sagvand B, Edwards K, Shen B. Frequency, Risk Factors, and Outcome of Gallbladder Polyps in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis: A Case-Control Study. *Hepatol Commun.* 2018;2:1440-1445.
31. van Erp LW, Cunningham M, Narasimman M, Ale Ali H, Jhaveri K, *et al.* Risk of gallbladder cancer in patients with primary sclerosing cholangitis and radiographically detected gallbladder polyps. *Liver Int.* 2020;40:382-392.
32. Li Y, Zhang J, Ma H. 2014. Chronic inflammation and gallbladder cancer. *Cancer Lett.* 2014;345:242-248.
33. Park JK, Yoon YB, Kim YT, Ryu JK, Yoon WJ, *et al.* Management strategies for gallbladder polyps: is it possible to predict malignant gallbladder polyps. *Gut Liver.* 2008;2:88-94.
34. Runner GJ, Corwin MT, Siewert B, Eisenberg RL. Gallbladder wall thickening. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;202:W1-1W12.
35. Guo J, Wu G, Zhou Z. Polypoid lesions of the gallbladder: report of 160 cases with special reference to diagnosis and treatment in China. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8:11569-11578.
36. Sharma A, Sharma KL, Gupta A, Yadav A, Kumar A. 2017. Gallbladder cancer epidemiology, pathogenesis and molecular genetics: Recent update. *World J Gastroenterol.* 2017;23:3978-3998.
37. Malik H, Izwan S, Ng J, Teng R, Chan E, *et al.* Incidence and management of gallbladder cancer in cholecystectomy specimens: A 5-year tertiary centre experience. *ANZ J Surg.* 2023;93:2481-2486.
38. Larsson SC, Wolk A. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2007;96:1457-1461.
39. Jain K, Sreenivas V, Velpandian T, Kapil U, Garg PK. Risk factors for gallbladder cancer: a case-control study. *Int J Cancer.* 2013;132:1660-1666.
40. Lugo A, Peveri G, Gallus S. Should we consider gallbladder cancer a new smoking-related cancer? A comprehensive meta-analysis focused on dose-response relationships. *Int J Cancer.* 2020;146:3304-3311.
41. Park JH, Hong JY, Han K. Threshold dose-response association between smoking pack-years and the risk of gallbladder cancer: A nationwide cohort study. *Eur J Cancer.* 2023;180:99-107.
42. Gu J, Yan S, Wang B, Shen F, Cao H, *et al.* Type 2 diabetes mellitus and risk of gallbladder cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32:63-72.
43. Lai HC, Chang SN, Lin CC, Chen CC, Chou JW, *et al.* Does diabetes mellitus with or without gallstones increase the risk of gallbladder cancer? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol.* 2013;48:856-865.
44. Borena W, Edlinger M, Bjørge T, Häggström C, Lindkvist B, *et al.* A prospective study on metabolic risk factors and gallbladder cancer in the metabolic syndrome and cancer (Me-Can) collaborative study. *PLoS One.* 2014;9:e89368.
45. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol.* 2014;6:99-109.
46. McCain RS, Diamond A, Jones C, Coleman HG. Current practices and future prospects for the management of gallbladder polyps: A topical review. *World J Gastroenterol.* 2018;24:2844-2852.
47. Wennmacker SZ, Lamberts MP, Di Martino M, Drenth JP, Gurusamy KS, van Laarhoven CJ. Transabdominal ultrasound and endoscopic ultrasound for diagnosis of gallbladder polyps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8:CD012233.
48. Cocco G, Basilico R, Delli Pizzi A, Cocco N, Boccacorda A, *et al.* Gallbladder polyps ultrasound: what the sonographer needs to know. *J Ultrasound.* 2021;24:131-42.
49. Kim JH, Lee JY, Baek JH, Eun HW, Kim YJ, *et al.* High-resolution sonography for distinguishing neoplastic gallbladder polyps and staging gallbladder cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204:W150-59.
50. Joo I, Lee JY, Kim JH, Kim SJ, Kim MA, *et al.* Differentiation of adenomyomatosis of the gallbladder from early-stage, wall-thickening-type gallbladder cancer using high-resolution ultrasound. *Eur Radiol.* 2013;23:730-738.
51. Tanaka K, Katanuma A, Hayashi T, Kin T, Takahashi K. Role of endoscopic ultrasound for gallbladder disease. *J Med Ultrason (2001).* 2021;48:187-198.
52. 费翔, 刘强, 吕发勤, 武荣, 姚春晓等. 超声造影在胆囊占位性病鉴别诊断中的临床应用. *中华医学超声杂志(电子版).*

- 2011;8:2550-2557.
53. Sun LP, Guo LH, Xu HX, Liu LN, Xu JM, *et al.* Value of contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis between gallbladder adenoma and gallbladder adenoma canceration. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:1115-1121.
54. Liu LN, Xu HX, Lu MD, Xie XY, Wang WP, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of gallbladder diseases: A multi-center experience. *PLoS One.* 2012;7:e48371.
55. Zhang HP, Bai M, Gu JY, He YQ, Qiao XH, Du LF. Value of contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of gallbladder lesion. *World J Gastroenterol.* 2018;24:744-751.
56. Matos AS, Baptista HN, Pinheiro C, Martinho F. Gallbladder polyps: how should they be treated and when. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2010;56:318-321.
57. Satoh T, Kikuyama M, Sasaki K, Ishiwatari H, Kawaguchi S, *et al.* Detectability on Plain CT is an Effective Discriminator between Carcinoma and Benign Disorder for a Polyp >10 mm in the Gallbladder. *Diagnostics (Basel).* 2021;11:388.
58. Vijayakumar A, Vijayakumar A, Patil V, Mallikarjuna MN, Shivaswamy BS. Early diagnosis of gallbladder carcinoma: an algorithm approach. *ISRN Radiol.* 2013;2013:239424.
59. Yuan Z, Liu X, Li Q, Zhang Y, Zhao L, *et al.* Is Contrast-Enhanced Ultrasound Superior to Computed Tomography for Differential Diagnosis of Gallbladder Polyps? A Cross-Sectional Study. *Front Oncol.* 2021;11:657223.
60. 陈涛, 王坚. 胆囊息肉影像学诊断新进展. *中华肝胆外科杂志.* 2019;25:394-397.
61. Zhang J, Wu Y, Feng Y, Fu J, Jia N. The value of CT findings combined with inflammatory indicators for preoperative differentiation of benign and malignant gallbladder polypoid lesions. *World J Surg Oncol.* 2023;21:51.
62. Catalano OA, Sahani DV, Kalva SP, Cushing MS, Hahn PF, *et al.* MR imaging of the gallbladder: A pictorial essay. *Radiographics.* 2008;28:135-155; quiz 324.
63. Yu MH, Kim YJ, Park HS, Jung SI. Benign gallbladder diseases: Imaging techniques and tips for differentiating with malignant gallbladder diseases. *World J Gastroenterol.* 2020;26:2967-2986.
64. Kitazume Y, Taura S, Nakaminato S, Noguchi O, Masaki Y, *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging to differentiate malignant from benign gallbladder disorders. *Eur J Radiol.* 2016; 85:864-873.
65. 中华医学会外科学分会胆道外科学组, 中国医师协会外科医师分会胆道外科医师委员会. 胆囊良性疾病外科治疗的专家共识 (2021版). *中华外科杂志.* 2022;60:4-9.
66. Kamaya A, Fung C, Szpakowski JL, Fetzer DT, Walsh AJ, *et al.* Management of Incidentally Detected Gallbladder Polyps: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Recommendations. *Radiology.* 2022;305:277-289.
67. Haomin L, Jinchang Z, Xujia L, Yuanquan L, Song S. Comparative outcomes of single-incision laparoscopic, mini-laparoscopic, four-port laparoscopic, three-port laparoscopic, and single-incision robotic cholecystectomy: a systematic review and network meta-analysis. *Updates in Surgery.* 2023;75:41-51.
68. Tian F, Ma YX, Liu YF, Liu W, Hong T, *et al.* Management Strategy for Gallbladder Polypoid Lesions: Results of a 5-Year Single-Center Cohort Study. *Dig Surg.* 2022;39:263-273.
69. 中华医学会外科学分会胆道外科学组, 中国医师协会外科医师分会胆道外科医师委员会. 《胆囊良性疾病外科治疗的专家共识 (2021版)》解读. *中华外科杂志.* 2022;60:337-342.
70. Valibouze C, El Amrani M, Truant S, Leroy C, Millet G, *et al.* The management of gallbladder polyps. *J Visc Surg.* 2020;157:410-417.
71. Krell RW, Wei AC. Gallbladder cancer: surgical management. *Chin Clin Oncol.* 2019;8:36.
72. 中华医学会外科学分会胆道外科学组, 中国医师协会外科医师分会胆道外科专业委员会. 胆囊癌诊断和治疗指南 (2019版). *中华外科杂志.* 2020;58:243-251.
73. Jin K, Lan H, Zhu T, He K, Teng L. Gallbladder carcinoma incidentally encountered during laparoscopic cholecystectomy: how to deal with it. *Clin Transl Oncol.* 2011;13:25-33.
74. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klumpen HJ, *et al.* Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34:127-140.
-
- 引用本文 / Article Citation:
- 胡晨巍, 张伟, 常仁安. 胆囊息肉恶变相关研究进展. *医学新视角.* 2024;1(2):72-77. doi:10.5582/npjm.2024.01003
- Chenwei Hu, Wei Zhang, Renan Chang. Advances in the study of malignant transformation in gallbladder polyps. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(2):72-77. doi:10.5582/npjm.2024.01003

透明细胞型肝癌的研究进展

徐静轩^{1,2}, 陈祖舜^{1,2}

¹广西医科大学附属肿瘤医院肝胆外科, 南宁市 530021; ²广西医科大学, 南宁市 530021

摘要: 原发性透明细胞型肝癌是肝细胞癌的一种特殊组织类型, 恶性程度较普通类型肝细胞癌更低。近年来, 透明细胞型肝癌相关研究取得新的进展而对其系统回顾尚有缺乏。现将透明细胞型肝癌相关临床及分子生物学研究做一回顾分析总结。

关键词: 透明细胞型肝癌, 诊断, 预后, 基础研究

Recent advances in research on clear cell hepatocellular carcinoma

Jingxuan Xu^{1,2}, Zushun Chen^{1,2}

¹Department of Hepatobiliary Surgery, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021, China; ²Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Abstract: Primary clear-cell hepatocellular carcinoma is a particular type of hepatocellular carcinoma with a lower rate of malignancy than ordinary hepatocellular carcinoma. Despite recent advances, a systematic review of the research on clear-cell hepatocellular carcinoma is still lacking. This review summarizes the clinical and molecular biology research on clear-cell hepatocellular carcinoma.

Keywords: clear cell hepatocellular carcinoma, diagnosis, prognosis, basic research

1. 引言

透明细胞型肝癌 (clear cell hepatocellular carcinoma, CCHCC) 作为肝细胞癌 (Hepatocellular carcinoma HCC) 的一种特殊亚型, 相较于HCC, CCHCC有着更好的预后, 近年来在CCHCC的分型、治疗及分子生物学等方面研究取得了新的进展。因此有必要以综述的形式进行总结和分析, 这也为我们理解HCC的发病机制提供了新的见解。

2. CCHCC的研究背景

在乙肝疫苗注射已广泛普及的今天, 肥胖和糖尿病作为HCC的危险因素越来越受到重视^(1,2)。此外, 一种相对罕见的先天性代谢疾病, 即肝糖原储存病 (hepatic glycogen storage disease, glycogenesis), 是青春期患者发生肝细胞腺瘤 (HCA) 和HCC的危险因素⁽³⁾。大多数

HCC患者的预后较差, 是癌症相关死亡的第二大常见原因⁽⁴⁾。然而, 一种的特定形式的HCC — 透明细胞肝细胞癌 (CCHCC), 有更好的预后。CCHCC很早就被发现具有肝糖原蓄积的表现, 在HE染色中, 透明细胞出现“空泡”、“泡沫”甚至“膨胀”, 积累糖原^(5,6)和 (或) 脂肪^(6,7)。除CCHCC外, 在局灶性结节性增生^(8,9)和许多透明细胞肝细胞腺瘤中也发现了含有丰富糖原的透明细胞。糖原蓄积也出现在上述良性疾病中, 其与CCHCA是否存在相关性, 尚不清楚。美国学者Salani F等在2020年也报道了类似的发现, 在73例的HCC病理切片中, 发现有18例 (13%) 含有透明细胞癌⁽¹⁰⁾。这似乎说明含有CCHCC成分的病理表现可能并不罕见。全世界范围内, 单纯的CCHCC占HCC比例的差异很大, 从不到1%到37%⁽¹¹⁻¹³⁾的均有报道, 这可能不仅反映了地理分布和患者群体的差异, 而且还取决于不明确的诊断标准。一些学者认为 <30%的透明细胞癌成分就足够了^(14,16), 只有在肝癌中超过30%^(17,18)甚至要求大于50%的透明细胞癌成分时才能诊断CCHCC^(11,12)。

3. CCHCC的临床研究进展

3.1. CCHCC的诊断进展

目前的诊断标准一直未能完全统一, 在30-70%比例的

收稿日期: 2023-06-25; 修回日期: 2024-03-14

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 陈祖舜/Zushun Chen, E-mail: gxmu_14795487642@126.com

本文编辑: 张旭东

透明细胞癌成分作为诊断标准的均有报道。人们普遍认为，CCHCC中积累糖原和/或脂肪的透明细胞通常与各种其他类型的细胞混合。最新的进展来之于2019年世界卫生组织（WHO）《消化系统肿瘤分类》的发表，几种具有透明细胞质的HCC亚型被进一步分类，包括脂肪性肝炎型肝癌（steatohepatic, SH-HCC），嫌色细胞型肝癌（chromophobe, C-HCC）和透明细胞型肝癌这几个亚型。然而，前两者并没有明确定义该亚型细胞应该占比多少才能诊断。其中，透明细胞亚型的诊断值为透明细胞含量超过80%，但没有阐述定义该数值的理由⁽¹⁹⁾。还提出了一种脂肪变性亚型（steatotic subtype, S-HCC），包括有或没有脂肪性肝炎的肿瘤内含脂质肝细胞癌，尽管该亚型目前尚未在WHO分类中得到承认⁽²⁰⁾。

总之，目前的形态学定义是，将含有80%以上的“透明细胞”的肝细胞癌进一步分类为C-HCC、SH-HCC、S-HCC或WHO定义的CCHCC。然而，这些亚型并没有明确的诊断标准。C-HCC具有明确的形态学特征，一组高发复发风险的亚型。尽管SH-HCC与肝脏背景的关系以及该肿瘤的生物基础机制尚不清楚。在真正开始研究这些亚型的生物学相关性之前，还需要进行更多的研究来建立广泛的共识定义，并可以重复应用。

CCHCC需要与肾细胞癌和其他类型的肝外透明细胞癌的转移瘤区分开来⁽²¹⁻²³⁾。最近，一种由嗜酸细胞和透明细胞组成的纤维层细胞HCC⁽²⁴⁾，透明细胞胆管瘤^(25,26)和透明细胞胆管瘤⁽⁷³⁻⁷⁷⁾被描述为非常罕见的实体，这也需要鉴别诊断。在纤维层状HCC的透明细胞变异中，透明的细胞质是由于空泡，可能是由线粒体的改变引起的，而不是糖原或脂肪⁽²⁴⁾。透明细胞胆管瘤和胆管癌的细胞质变化的性质存在争议。一些研究者从组织化学或电子显微镜方法得出结论，透明细胞积累了粘液物质，但没有脂质或糖原^(25,27)；其他学者观察到粘液与淀粉酶敏感周期酸席夫（PAS）阳性物质，可能是糖原，或无法证明任何粘液物质^(28,29)，但脂质液泡或糖原。偶尔，肝血管平滑肌脂肪瘤可能主要由具有清晰细胞特征的上皮样细胞（糖细胞）组成，也应与CCHCC区分开来。黑素细胞标记物的表达，如黑素a-a和HMB-45，以及细胞角蛋白的缺失，有利于血管平滑肌脂肪瘤的诊断⁽³⁰⁾。除此以外，一些肿瘤标记物也被发现也有助于鉴别诊断，大量的标记物如肝细胞标记物HepPar-1（图1G）、精氨酸酶-1抗体和细胞角蛋白如CK8/18^(31,32)均可用于CCHCC的鉴别诊断。Oliveira等人提出，白蛋白mRNA是区分CCHCC与其他类型透明细胞癌的可靠标记物^(33,34)。已报道了2例同时发生CCHCC和RCC的病例，但通过应用上述一些细胞标记物，排除了将其误解为转移性疾病的可能性。通过应用抑制素- α 和类固醇生成因子-1的染色，可以区分⁽³⁵⁾ CCHCC与肾上腺皮质癌的转移瘤⁽³⁶⁾。

3.2. CCHCC的预后及治疗进展

CCHCC的预后取决于透明细胞的比例。Lai等⁽³⁷⁾将具有弥漫性透明细胞或局灶性透明细胞模式的HCC患者与肿瘤中无透明细胞的HCC患者区分开来，发现CCHCC比普通HCC患者预后更好，随着透明细胞比例的增加，生存率有所提高。这一结论得到了包括本研究中心在内的国内几项关于术后患者的生存研究的证实^(21, 22, 38)。Li等⁽²⁰⁾观察

到与普通HCC相比，CCHCC血管侵犯程度更少，分化程度更高，手术切除后复发时间更晚。Lao等⁽³⁹⁾没有直接比较CCHCC与普通HCC，但强调手术切除CCHCC是获得良好预后甚至长期生存的有效途径。笔者的临床研究还发现，CCHCC患者的AFP水平明显降低，Ki-67水平显著降低⁽⁴⁰⁾。除此之外，CCHCC的预后还取决于透明细胞的比例及温和的二倍体DNA含量。Orsatti等⁽⁴¹⁾将CCHCC分为两组，一组具有温和的形态和二倍体DNA含量，另一组具有侵袭性的形态特征和非整倍体DNA含量，提示这一发现可能解释了这类肿瘤预后的差异报道。

对于CCHCC的治疗，与HCC的治疗策略一致，均以手术治疗为主，但有研究表明CCHCC对Nivolumab联合Ipilimumab的治疗方案敏感的临床报道，患者经过4个周期的治疗，肿瘤大量坏死⁽⁴²⁾。如果含有透明细胞癌成分是肝癌免疫治疗的获益人群，那将影响CCHCC乃至HCC的整个治疗模式。F. Salani等⁽⁴³⁾通过液体活检和组织活检对CCHCC做进一步分型，根据疾病分期和治疗类型，评估患者的无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）的基线特征和预后。在49例的病例中，液体活检显示，KRAS/NRAS（RAS）和BRAF突变的患病率分别为26.5%和10.2%。组织和血浆RAS野生型患者预后最好，同时还发现，即使在转移性患者中也有相对良好的结果，这与之前发表的数据一致。但是也观察到使用酪氨酸激酶抑制剂的效果较差，而手术似乎即使在转移性环境中也有效。免疫检查点抑制剂在CCHCC中的作用有待进一步探索。更广泛的多中心经验是有必要来阐明这种不算罕见的HCC亚型。

4. CCHCC的基础研究进展

4.1. CCHCC可能是肝癌发生过程中细胞的形态学变化中的一个阶段

在不同菌株的HBV转基因小鼠在肝癌发生过程中，观察到了从早期脂肪性肝炎中，完全由糖原细胞或糖原细胞、中间细胞和缺乏糖原的嗜碱性细胞类型的混合物组成，它们完全整合到肝实质中。随后，中间细胞和混合细胞群通常形成良性结节性病变。其中，在脂肪肝、良性增生结节及高分化HCC中糖原变性/脂肪变性透明细胞占优势，到发展到了低分化的HCC则糖原变性/脂肪变性透明细胞的比例明显下降，以嗜碱性细胞为主^(44,45)。同时还有学者观察到，在化学肝癌和病毒性肝癌发生的动物模型中，在从脂肪性肝炎向肝细胞腺瘤、CCHCC和HCC发展的过程中，细胞增殖逐渐增加，其程度与糖原的储存呈负相关⁽⁴⁶⁾。因此，细胞内糖原的变化可能是连接CCHCC和HCC之间联系的重要线索。

4.2. 糖原的丢失是肝脏从癌前病变到肿瘤恶变的基本代谢途径之一

Hou和McFadzean描述了人HCC中糖原的含量随分化程度而变化，在分化良好的肿瘤中含量较高，糖代谢从糖原合成不完全向乳酸转移到乳酸形成⁽⁴⁷⁾。有氧糖酵解和激活磷酸戊糖途径可以在许多可移植肝癌动物模型观察到^(48,49)。Reuber研究表明，高分化、生长缓慢的可移植肝癌在经过几代移植后，分化较少，失去糖原，生长得

更快⁽⁵⁰⁾。另外，小鼠肝癌发生晚期胰岛素信号级联反应的下调也间接提示了肝癌细胞经历了糖原逐步丢失的过程。

在从高度分化的糖原的清晰和嗜酸性细胞越来越去分化混合和糖原嗜碱性细胞群FAH, HCA 和HCC, 早期的过度表达的胰岛素信号级联如IR, IGF-IR, IRS-1和IRS-2逐渐下调^(51,52)。此外, 在初期糖原会短暂的出现过度蓄积, 然后在逐渐减少, 脂肪也会取代糖原, 大量蓄积, 但是也短暂的, 在完全转化的嗜碱性细胞中消失, 就像糖原一样⁽⁵³⁾。Calvisi等人使用原癌基因Akt的激活形式在小鼠模型中诱导肝癌发生, 并观察到完全相同的事件序列。这些FAH发展为HCA, 主要由透明细胞组成, 最终, 到HCC。完全转化的肿瘤细胞显示嗜碱性增多, 但胞浆内糖原和脂质丢失⁽⁵⁴⁾。

4.3. 糖尿病合并肝癌的研究提示肝脏恶变可以不经过肝硬化阶段

目前关于糖尿病患者HCC的发病机制的讨论主要集中在慢性非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 上。最近的证据表明, NAFLD可能直接促进肝癌的发生, 而不需要经过肝硬化阶段^(55,56)。在142例HCC患者中, Mcfadzean观察了38例患者的低血糖(11)。低分化的、快速生长的HCC, 在死亡前两周内发生低血糖, 其机制是葡萄糖促进糖酵解和磷酸戊糖途径需求逐渐增加的结果; 而分化良好、缓慢生长的HCC, 在死亡前2-10个月发生低血糖, 则可能与富含糖原的肿瘤和残留肝组织发生继发性糖原病变有关。最近, Guzman等⁽¹²⁾人证实了HCC和发育不良的肝细胞中己糖激酶II的增加, 这可能代表了肿瘤前糖原分裂期末期的癌前状态。在大多数HCC中, 己糖激酶II表达的增加与高亲和力GLUT1的过表达相关, 这与更高的细胞增殖、肿瘤晚期和分化差显著相关^(21,22,38)。

5. 结语

总之, CCHCC是HCC罕见病理变异中第二常见的亚型。近年来的研究根据透明细胞质的成分进一步分了亚型, 但对临床的指导意义不大。尽管有流行病学、临床、放射学和分子特性的研究报道, 但CCHCC还没有专门的治疗指南和临床试验。CCHCC的发展过程可能与肝癌的其他类型不同, 它更具演变性, 可能是肝癌细胞向恶性程度更高级别发展的一个特定阶段, 这种假说还需进一步研究证实。因此, 研究这种类型肝癌的发展机制和靶点, 对于更好地预防和治疗肝癌具有重要意义。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢: 无。

作者贡献声明: 无。

参考文献

1. Natarajan Y, El-Serag HB. Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma: A Historical Perspective. Clin Liver Dis (Hoboken).

- 2021;18(Suppl 1):1-13.
2. Ozakyol A. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma (HCC epidemiology). J Gastrointest Cancer. 2017;48:238-240.
3. Bannasch P. Glycogenotic hepatocellular carcinoma with glycogen-ground-glass hepatocytes: A heuristically highly relevant phenotype. World J Gastroenterol. 2012;18:6701-6708.
4. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61:69-90.
5. Anthony PP. Primary carcinoma of the liver: a study of 282 cases in Ugandan Africans. J Pathol. 1973;110:37-48.
6. Murakata LA, Ishak KG, Nzeako UC. Clear cell carcinoma of the liver: A comparative immunohistochemical study with renal clear cell carcinoma. Mod Pathol. 2000;13:874-881.
7. Yeung RTT, Yeung DCY, Au KS. Hypoglycemia associated with lipid accumulation in primary hepatocellular carcinoma. Cancer. 1973;32:1482-1489.
8. Bannasch P, Haertel T, Su Q. Significance of hepatic preneoplasia in risk identification and early detection of neoplasia. Toxicol Pathol. 2003;31:134-139.
9. Edmondson HA. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Armed Forces Institute of Pathology, 1958.
10. Kim H, Leow W Q, Lo R, et al. Clear Cell Hepatocellular Carcinoma: Atlas of Hepatocellular Carcinoma Pathology. Singapore, Springer Nature Singapore, 2022:57-59.
11. Lao X M, Zhang Y Q, Jin X, et al. Primary clear cell carcinoma of liver – clinicopathologic features and surgical results of 18 cases. Hepatogastroenterology. 2006;53:128-132.
12. Liu Z, Ma W, Li H, et al. Clinicopathological and prognostic features of primary clear cell carcinoma of the liver. Hepatol Res. 2008;38:291-299.
13. Sakhuja P, Mishra PK, Rajesh R, et al. Clear cell hepatocellular carcinoma: back to the basics for diagnosis. J Cancer Res Ther. 2015;11:656.
14. Murakata LA, Ishak KG, Nzeako UC. Clear cell carcinoma of the liver: a comparative immunohistochemical study with renal clear cell carcinoma. Mod Pathol. 2000.13:874-881.
15. Orikasa H, Ohyama R, Tsuka N, et al. Lipid-rich clear-cell hepatocellular carcinoma arising in non-alcoholic steatohepatitis in a patient with diabetes mellitus. J Submicrosc Cytol Pathol. 2001;33:195-200.
16. Emile JF, Lemoine A, Azoulay D, et al. Histological, genomic and clinical heterogeneity of clear cell hepatocellular carcinoma. Histopathology. 2001;38:225-231.
17. Chen ZS, Zhu SL, Qi LN, et al. Long-term survival and prognosis for primary clear cell carcinoma of the liver after hepatectomy. Onco Targets Ther. 2016;9:4129-4135.
18. Buchanan Jr TF, Huvos AG. Clear-cell carcinoma of the liver: A clinicopathologic study of 13 patients. Am J Clin Pathol. 1974;61:529-539.
19. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histopathology. 2020;76:182-188.
20. Chan AW, Yu S, Yu YH, et al. Steatotic hepatocellular carcinoma: a variant associated with metabolic factors and late tumour relapse. Histopathology. 2016;69:971-984.
21. Liu Z, Ma W, Li H, et al. Clinicopathological and prognostic features of primary clear cell carcinoma of the liver. Hepatol Res. 2008;38:291-299.
22. Ji SP, Li Q, Dong H. Therapy and prognostic features of primary clear cell carcinoma of the liver. World J Gastroenterol. 2010; 16:764-769.
23. Carballo GB, Honorato JR, de Lopes GPF, et al. A highlight on Sonic hedgehog pathway. Cell Commun Signal. 2018;16:11.
24. Cheuk W, Chan JKC. Clear cell variant of fibrolamellar

- carcinoma of the liver. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125:1235-1238.
25. Albores-Saavedra J, Hoang M P, Murakata L A, *et al.* Atypical bile duct adenoma, clear cell type: A previously undescribed tumor of the liver. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:956-960.
26. Wu WW, Gu M, Lu D. Cytopathologic, histopathologic, and immunohistochemical features of intrahepatic clear cell bile duct adenoma: A case report and review of the literature. *Case Rep Pathol.* 2014;2014:874826.
27. Falta EM, Rubin AD, Harris JA. Peripheral clear cell cholangiocarcinoma: A rare histologic variant. *Am Surg.* 1999;65:592-595.
28. Haas S, Gütgemann I, Wolff M, *et al.* Intrahepatic clear cell cholangiocarcinoma: immunohistochemical aspects in a very rare type of cholangiocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:902-906.
29. Toriyama E, Nanashima A, Hayashi H, *et al.* A case of intrahepatic clear cell cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2010;16:2571-2576
30. Makhoulouf H R, Ishak KG, Shekar R, *et al.* Melanoma markers in angiomyolipoma of the liver and kidney: A comparative study. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126:49-55.
31. Radwan NA, Ahmed NS. The diagnostic value of arginase-1 immunostaining in differentiating hepatocellular carcinoma from metastatic carcinoma and cholangiocarcinoma as compared to HepPar-1. *Diagn Pathol.* 2012;7:149.
32. Maitra A, Murakata LA, Albores-Saavedra J. Immunoreactivity for hepatocyte paraffin 1 antibody in hepatoid adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. *Am J Clin Pathol.* 2001;115:689-694.
33. Oliveira A M, Erickson L A, Burgart L J, *et al.* Differentiation of primary and metastatic clear cell tumors in the liver by in situ hybridization for albumin messenger RNA. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:177-182.
34. Zhang W, Wang Q, Jiang Y X, *et al.* Simultaneous double primary clear cell carcinomas of liver and kidney: A case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8:995-999
35. Mentrikoski MJ, Wendroth SM, Wick MR. Immunohistochemical distinction of renal cell carcinoma from other carcinomas with clear-cell histomorphology: Utility of CD10 and CA-125 in addition to PAX-2, PAX-8, RCCma, and adipophilin. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2014;22:635-641.
36. Sangoi AR, Fujiwara M, West RB, *et al.* Immunohistochemical distinction of primary adrenal cortical lesions from metastatic clear cell renal cell carcinoma: A study of 248 cases. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:678-686.
37. Lai CL, Wu PC, Lam KC, *et al.* Histologic prognostic indicators in hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1979;44:1677-1683.
38. Chen ZS, Zhu SL, Qi LN, *et al.* Long-term survival and prognosis for primary clear cell carcinoma of the liver after hepatectomy. *Onco Targets Ther.* 2016;9:4129-4135.
39. Li T, Fan J, Qin L X, *et al.* Risk factors, prognosis, and management of early and late intrahepatic recurrence after resection of primary clear cell carcinoma of the liver. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:1955-1963.
40. Deng Y, Zhu S, Yan W, *et al.* Influence of clear cell carcinoma on the post-hepatectomy prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Future Oncol.* 2022;18:543-552.
41. Orsatti G, Arnold MM, Paronetto F. DNA image cytometric analysis of primary clear cell carcinoma of the liver. *Arch Pathol Lab Med.* 1994;118:1226-1229.
42. Seth R, Konala VM, Adapa S. Nivolumab Plus Ipilimumab in Primary Clear Cell Hepatocellular Carcinoma (CCHCC): A Case Report and Literature Review. *Ann Clin Case Rep.* 2019;4:1752.
43. Salani F, Pecora I, Vivaldi C, *et al.* P-219 Clear cell variant of hepatocellular carcinoma (HCC-CC): A single-center observational study of an uncommon subtype. *Ann Oncol.* 2020; 31:S161-S162.
44. Teng CF, Hsieh WC, Wu HC, *et al.* Hepatitis B virus pre-S2 mutant induces aerobic glycolysis through mammalian target of rapamycin signal cascade. *PLoS One.* 2015;10:e0122373.
45. Teng CF, Wu HC, Shyu WC, *et al.* Pre-S2 mutant-induced mammalian target of rapamycin signal pathways as potential therapeutic targets for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Cell Transplant.* 2017;26:429-438.
46. Radaeva S, Li Y, Hacker HJ, *et al.* Hepadnaviral hepatocarcinogenesis: in situ visualization of viral antigens, cytoplasmic compartmentation, enzymic patterns, and cellular proliferation in preneoplastic hepatocellular lineages in woodchucks. *J Hepatol.* 2000;33:580-600.
47. Hindson J. Glycogen phase separation and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18:831.
48. Burk D, Woods M, Hunter J. On the significance of glucolysis for cancer growth, with special reference to Morris rat hepatomas. *J Natl Cancer Inst.* 1967;38:839-863.
49. Ngoka L. Dramatic down-regulation of oxidoreductases in human hepatocellular carcinoma hepG2 cells: Proteomics and gene ontology unveiling new frontiers in cancer enzymology. *Proteome Science.* 2008;6:1-21.
50. Reuber MD. Histopathology of transplantable hepatic carcinomas induced by chemical carcinogens in rats. *Gann Monograph.* 1966;1:43-54.
51. Aleem E, Nehrbass D, Klimek F, *et al.* Upregulation of the insulin receptor and type I insulin-like growth factor receptor are early events in hepatocarcinogenesis. *Toxicol Pathol.* 2011;39:524-543.
52. Nehrbass D, Klimek F, Bannasch P. Overexpression of insulin receptor substrate-1 emerges early in hepatocarcinogenesis and elicits preneoplastic hepatic glycogenosis. *Am J Pathol.* 1998;152:341-345.
53. Bannasch P, Klimek F, Mayer D. Early bioenergetic changes in hepatocarcinogenesis: preneoplastic phenotypes mimic responses to insulin and thyroid hormone. *J Bioenerg Biomembr.* 1997;29:303-313.
54. Calvisi DF, Wang C, Ho C, *et al.* Increased lipogenesis, induced by AKT-mTORC1-RPS6 signaling, promotes development of human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2011;140:1071-1083.e5.
55. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, *et al.* Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: A pathological analysis. *Hepatology.* 2009;49:851-859.
56. Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic steatohepatitis and noncirrhotic hepatocellular carcinoma: Fertile soil. *Semin Liver Dis* 2012;32:30-38.
-
- 引用本文 / Article Citation:
- 徐静轩, 陈祖舜. 透明细胞型肝癌的研究进展. *医学新视角.* 2024;1(2):78-81. doi:10.5582/npjm.2024.01004
- Jingxuan Xu, Zushun Chen. Recent advances in research on clear cell hepatocellular carcinoma. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(2):78-81 doi:10.5582/npjm.2024.01004

RNA m⁶A甲基化修饰及其在肝癌中的作用

孔令旺, 沈艾

重庆大学附属肿瘤医院肝胆胰肿瘤中心, 重庆 400030

摘要: N⁶-甲基腺苷 (m⁶A) 是真核生物中最丰富的RNA内部转录后修饰, 这种类型的修饰是由甲基转移酶、去甲基化酶和识别m⁶A修饰的蛋白质协同调控的动态可逆的表观遗传修饰。m⁶A修饰在基因表达的转录后调节起着至关重要的作用, 其通过影响RNA代谢的各个过程, 例如RNA的加工、核输出和翻译等, 参与多种细胞功能、代谢和疾病过程。肝癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率在全球均位居前列。已有的研究结果表明m⁶A修饰参与了肝癌的发生发展, 但具体的分子机制以及作用未得到充分阐明。本文介绍了目前已知的m⁶A修饰因子在肝癌中的作用, 归纳总结了m⁶A修饰在肝癌中的最新研究进展。此外, 本文还阐述了针对m⁶A修饰参与的肝癌治疗策略, 为进一步探索m⁶A修饰在肝癌中的作用, 寻找肝癌治疗靶点提供参考。

关键词: N⁶-甲基腺苷, 肝癌, 研究进展, 治疗策略

Methylation modification of RNA m⁶A and its role in hepatocellular carcinoma

Lingwang Kong, Ai Shen

Hepatobiliary Pancreatic Cancer Center, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China

Abstract: N⁶-methyladenosine (m⁶A) is the most prevalent internal RNA post-transcriptional modification in eukaryotes. This type of modification is dynamically reversible and epigenetically regulated by a collaborative interplay of methyltransferases, demethylases, and m⁶A-binding proteins. Modification of m⁶A plays a critical role in post-transcriptional regulation of gene expression, involving various processes in RNA metabolism, such as RNA processing, nuclear export, and translation, thereby participating in diverse cellular functions, metabolism, and disease processes. Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant tumors, ranking high in both incidence and mortality globally. Existing research indicates that m⁶A modification is involved in the development and progression of HCC. However, its specific molecular mechanisms and functions have not been fully elucidated. This review describes the current understanding of the roles of known m⁶A modification factors in HCC and it summarizes the latest advances in research on m⁶A modification in HCC. This review also discusses therapeutic strategies targeting m⁶A modification involvement in HCC, providing a valuable reference to further explore the role of m⁶A modification as a potential therapeutic target in HCC.

Keywords: N⁶-methyladenosine, hepatocellular carcinoma, research progress, therapeutic strategies

1. 引言

肝脏是人体重要器官, 具有代谢、免疫等多种功能⁽¹⁾。但各种肝脏疾病威胁着人类健康, 例如肝炎、肝硬化和肿瘤⁽²⁾, 酒精、肥胖和病毒感染等都是导致肝脏疾病发生发展的危险因素, 肝癌是全球第六大常见癌症和第二大癌症相关死亡原因⁽³⁾。目前肝癌的治疗手段包括手术、放

化疗、分子靶向治疗和免疫检查点治疗⁽⁴⁾, 它们在提高患者生存率和减少肿瘤复发等方面发挥了重要作用, 尽管如此, 治疗的效果仍不理想。因此, 深入研究肝癌发生发展的分子机制, 寻找新的治疗靶点以及有效的治疗手段, 是当前肝癌研究过程中亟待解决的问题。新的证据显示m⁶A修饰在肝癌的发生发展中扮演着重要角色。N⁶-甲基腺苷 (m⁶A) 是指在腺苷酸的N⁶位置上添加一个甲基基团, 主要在终止密码子区和3'非编码区 (3'UTR) 附近富集, 发生在DRACH或RRACH固定基团中 (D代表A、G或U, R代表A或G, H代表A、C或U)。m⁶A是真核生物mRNA中最丰富的mRNA修饰之一, 它几乎影响mRNA生命周期的每个阶段⁽⁵⁾。m⁶A是通过甲基转移酶、去甲基化酶和结合蛋白完成动态可逆的修饰过程, 这使得其在细胞通讯间起到关键作用, 对于调节RNA代谢、mRNA稳定性和剪切翻

收稿日期: 2023-8-4; 修回日期: 2024-3-14

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目 (2023MSXM104)

通讯作者/Corresponding author: 沈艾/Ai Shen, E-mail: shenai200808@163.com

本文编辑: 宋笑冬

译等方面发挥重要作用^(6,7)。同时,异常的m⁶A修饰会导致细胞的恶性增殖,从而促进肿瘤发生。由于m⁶A修饰在基因调控方面有着重要作用,对m⁶A修饰在肝癌中研究进展的归纳总结有助于全面揭示肝癌的分子机制。本文将介绍目前已知的m⁶A修饰因子在肝癌中的作用以及最新的研究进展,为寻找肝癌治疗靶点提供参考。

2. m⁶A甲基化过程的修饰因子

m⁶A修饰过程中的参与者可以根据其功能分为“书写器(writers)”、“擦除器(erasers)”和“阅读器(readers)”三种类型。其中“书写器(writers)”即甲基转移酶,功能是催化形成m⁶A修饰,“擦除器(erasers)”即去甲基化酶,功能是消除m⁶A修饰,而“阅读器(readers)”即结合蛋白,负责识别已经形成的m⁶A修饰。三种参与者在m⁶A修饰过程中建立动态可逆的信号调节网络。33个m⁶A RNA甲基化调节因子如表1所示。

2.1. m⁶A甲基转移酶(writers)

甲基转移酶是以S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)作为甲基供体参与催化RNA的甲基化修饰过程。这些甲基转移酶包括METTL3、METTL14、WTAP、RBM15/RBM15B、ZC3H13、KIAA1429、CBLL1、

ZCCHC4、METTL16、METTL5、PCIF1⁽⁸⁻¹⁰⁾。METTL3是最早被证明具有m⁶A催化作用的酶,近些年来发现METTL3与另一活性成分METTL14可以组合成为异二聚体核心,并与其他分子形成甲基转移酶复合物(MTC)⁽¹¹⁾,如WTAP、RBM15/RBM15B、ZC3H13、KIAA1429、CBLL1。在复合物结构中METTL3是主要的催化因子,而METTL14则是重要的支撑结构。在细胞核中,METTL3与调节因子WTAP(Wilms Tumor 1 associated protein)结合,该蛋白将整个METTL3:METTL14:WTAP三元复合物重新定位到核斑点⁽¹²⁾,而核斑点是丰富的mRNA底物,最终使WTAP在体内发挥作用,目前在哺乳动物、苍蝇、酵母和植物中都发现了这三种蛋白的同源物⁽¹³⁾。该复合体中其他研究较少的亚基包括病毒样m⁶A甲基转移酶相关蛋白(KIAA1429,也称VIRMA)、RNA结合基序蛋白15/15B(RBM15/15B)和锌指CCCH型含13蛋白(ZC3H13)。与WTAP一样,这些辅助蛋白也能调节体内细胞的m⁶A水平。除了MTC外,还确定了其他的m⁶A修饰因子,METTL16负责对U6 snRNA、lncRNA和pre-mRNA的内含子进行m⁶A修饰,METTL5负责18S rRNA的m⁶A修饰,ZCCHC4负责28S rRNA的m⁶A修饰⁽¹⁴⁾。PCIF1(一种与RNA聚合酶II的丝氨酸-5-磷酸化羧基末端结构域相互作用的因子)是一种帽特异性腺苷甲基转移酶(CAPAM),目前被鉴定出负责m⁶Am(N⁶、2'-O-二甲基腺苷)的N⁶甲基化⁽¹⁵⁾。

表1 33个m⁶A RNA甲基化调节因子列表

m ⁶ A-related Molecule	Full name	type
METTL3	Methyltransferase like 3	“writers”
METTL14	Methyltransferase like 14	“writers”
WTAP	WT1 associated protein	“writers”
RBM15	RNA binding motif protein 15	“writers”
RBM15B	RNA binding motif protein 15B	“writers”
ZC3H13	Zinc finger CCCH-type containing 13	“writers”
KIAA1429	Vir like m ⁶ A methyltransferase associated	“writers”
CBLL1	Cbl proto-oncogene like 1	“writers”
ZCCHC4	Zinc finger CCHC-type containing 4	“writers”
METTL16	Methyltransferase like 16	“writers”
METTL5	Methyltransferase like 5	“writers”
PCIF1	Phosphorylated CTD interacting factor 1	“writers”
FTO	Fat mass and obesity-associated protein	“erasers”
ALKBH5	α -ketoglutarate-dependent dioxygenase AlkB homolog 5	“erasers”
ALKBH3	α -ketoglutarate-dependent dioxygenase AlkB homolog 3	“erasers”
YTHDF1	YTH N ⁶ -methyladenosine RNA binding protein 1	“readers”
YTHDF2	YTH N ⁶ -methyladenosine RNA binding protein 2	“readers”
YTHDF3	YTH N ⁶ -methyladenosine RNA binding protein 3	“readers”
YTHDC1	YTH N ⁶ -methyladenosine RNA binding protein C1	“readers”
YTHDC2	YTH N ⁶ -methyladenosine RNA binding protein C2	“readers”
EIF3A	Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit A	“readers”
EIF3H	Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit H	“readers”
IGF2BP1	IGF2 mRNA-binding protein 1	“readers”
IGF2BP2	IGF2 mRNA-binding protein 2	“readers”
IGF2BP3	IGF2 mRNA-binding protein 3	“readers”
HNRNPA2B1	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2B1	“readers”
HNRNPC	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C	“readers”
HNRNPG	RNA binding motif protein X-linked	“readers”
LRPPRC	leucine rich pentatricopeptide repeat containing	“readers”
ELAVL1	ELAV like RNA binding protein 1	“readers”
PRRC2A	The proline-rich coiled-coil 2A	“readers”
FMR1	Fragile X messenger ribonucleoprotein 1	“readers”
SND1	Staphylococcal nuclease and tudor domain containing 1	“readers”

2.2. m⁶A去甲基化酶 (erasers)

这类酶的作用与甲基转移酶的作用相反, 通过去除RNA中的N⁶-甲基腺苷使m⁶A修饰过程保持动态可逆, 被称为“erasers”。目前被发现的有FTO、ALKBH5、ALKBH3^(16,17)。FTO (脂肪量和肥胖相关蛋白) 是第一个被鉴定出具有去除甲基化修饰作用的蛋白, 对体外RNA中的N⁶-甲基腺苷残基具有高效的去甲基化活性⁽¹⁸⁾。ALKBH5是第二种被确定的去甲基化酶, 其具有催化结构域, 能够使单链RNA (ssRNA) 和单链DNA (ssDNA) 去甲基化, 特别是催化ssRNA中m⁶A的去甲基化⁽¹⁹⁾。ALKBH5的去甲基化酶活性显著影响核斑点中mRNA的输出、RNA代谢和mRNA加工因子的组装⁽²⁰⁾。ALKBH3可以去甲基化RNA中的1-meA和3-meC以及tRNA中的N⁶-meA, 并且ALKBH3修饰的tRNA可以提高蛋白质翻译效率⁽²¹⁾。

2.3. m⁶A结合蛋白 (readers)

要实现下游生物学功能的调节作用, m⁶A修饰信息需要被具有解析功能的蛋白质识别。m⁶A结合蛋白 (readers) 通过与m⁶A修饰区域特异性结合或改变RNA二级结构使蛋白质更容易与RNA结合等方式完成对m⁶A修饰信息的识别⁽²²⁾。“readers”包括YT521-B同源结构域家族蛋白1、2和3 (分别为YTHDF1、YTHDF2、YTHDF3), YT521-B同源结构域包含1和2 (分别为YTHDC1和YTHDC2), 真核翻译起始因子3 (EIF3A/H), 胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白 (IGF2BP, 包括IGF2BP1/2/3), 和异质核糖核蛋白 (HNRNPs, 包括HNRNPA2B1、HNRNPC/G)⁽²³⁾。富含亮氨酸的五肽重复序列 (PPR) 基序蛋白 (LRPPRC)、ELAV样RNA结合蛋白1 (ELAVL1)、PRRC2A (The proline-rich coiled-coil 2A)⁽²⁴⁾。脆弱X信使核糖核蛋白1 (FMR1, 也称FMRP)、含有葡萄糖核酸酶结构域的蛋白1 (SND1)⁽²⁵⁾。这些结合蛋白的功能丰富多样, 负责识别不同位点的m⁶A修饰。在YTH域家族中, YTHDF1通过与起始因子相互作用来增强mRNA翻译效率和蛋白质合成⁽²⁶⁾。YTHDF2通过识别m⁶A修饰, 将mRNA募集到衰变位点来诱导其降解⁽²⁷⁾。YTHDF3与YTHDF1协同作用促进mRNA的翻译⁽²⁸⁾。YTHDC1和YTHDC2主要在核内实现甲基化识别功能, 分别起到调节mRNA剪切⁽²⁹⁾和刺激mRNA翻译的功能。EIF3蛋白可以和mRNA的5'UTR端的m⁶A修饰位点结合促进翻译效率⁽³⁰⁾。IGF2BP1/2/3被认为能结合m⁶A修饰位点, 并通过增强mRNA稳定性的方式促进mRNA表达⁽³¹⁾。HNRNP家族成员也可以识别m⁶A修饰, HNRNPA2B1具有调节转录本交替剪接的能力, 它通过与DGCR8蛋白相互作用, 以m⁶A依赖性方式加速初级miRNA (pri-miRNA) 的处理过程^(32,33), 而HNRNPC/G识别m⁶A后可以调控mRNA的丰度和剪接。IGF2BP1/2/3被认为可以增强m⁶A修饰的mRNA稳定性和翻译效率⁽³⁴⁾。LRPPRC是由大量的PPR蛋白构成, PPR蛋白与RNA结合可以调节RNA的转录加工等过程⁽³⁵⁾。ELAVL1是一种RNA结合蛋白, 优先与3'UTR中富含AU或U的元素结合⁽³⁶⁾, 参与多种肿瘤生物过程。PRRC2A可以特异性结合甲基化RNA, 类似于IGF2BPs的RNA结合结构域 (RBD) 的情况, 它可以识别m⁶A的转录本并

调节mRNA稳定性⁽³⁷⁾。FMR1是一种与临床相关的、依赖于RNA序列的m⁶A结合蛋白, FMR1通过与核糖体结合, 抑制目标mRNA的翻译⁽³⁸⁾。SND1是一种多功能蛋白质, 具有在转录后水平调节基因表达的作用, SND1还可以结合m⁶A修饰的mRNA并保持mRNA稳定性⁽³⁹⁾。总的来说, m⁶A修饰对RNA代谢的各个方面都有重要影响, 但具体的作用取决于不同m⁶A修饰因子的功能。

3. m⁶A修饰在肝癌发生发展中的双重作用

3.1. “writers”在肝癌发生发展中的作用

m⁶A修饰通过多种方式调节RNA的剪切、翻译和降解, 对肝癌的发育和转移都有着不同的影响 (促癌或抑癌)。METTL3和METTL14作为甲基转移酶复合物的关键组分在肝细胞癌中的表达作用恰恰相反, 单独对METTL3或METTL14敲低, 肝细胞癌中所表现出的mRNA表达以及各种生物过程均不相同, 这表明二者之间可能存在相反的调节作用⁽⁴⁰⁾。事实上, METTL3通过m⁶A-YTHDF2依赖性方式抑制肝细胞癌中SOCS2的表达, 将METTL3敲除后, SOCS2 mRNA的表达增加, 并且大大减少了肝细胞癌的增殖和迁移⁽⁴¹⁾。而缺氧导致的METTL14抑制导致了YTHDF2依赖性SLC7A11沉默, 防止肝细胞癌铁死亡, 促进肝细胞癌发展⁽⁴²⁾。此外, METTL14还通过介导lncRNA和circRNA的m⁶A修饰来参与肝细胞癌的进展^(43,44)。WTAP是甲基转移酶的另一关键组分, 在肝癌中显著上调。WTAP的敲低提高了肝细胞癌的自噬水平, 抑制肝细胞癌的增殖, 而WTAP的过表达抑制肝细胞癌的自噬并促进肝癌发展⁽⁴⁵⁾。RBM15/15B的上调也与肝癌的不良预后相关, 有研究表明RBM15B可以被YY1转录激活, 通过m⁶A依赖方式调节TRAM2 mRNA的稳定性, 促进肝细胞癌的侵袭和增殖, 同时也提高了肝细胞癌的索拉非尼耐药性⁽⁴⁶⁾。ZC3H13在肝癌中起到抑制作用, 有研究证实ZC3H13在肝细胞癌中的表达显著降低, 其上调抑制了肝细胞癌 (HCC) 的生长和增殖⁽⁴⁷⁾。KIAA1429被认为是最大的m⁶A甲基转移酶, 在大多数癌症中都具有致癌作用。KIAA1429可以通过上调ID2 mRNA的m⁶A修饰水平来抑制ID2表达, 促进肝细胞癌的侵袭与增殖⁽⁴⁸⁾。ZCCHC4主要作用于人28S rRNA, 同时其在肝癌中高表达, ZCCHC4能够促进28S rRNA中的m⁶A修饰, 促进肝癌细胞生长⁽⁴⁹⁾。甲基转移酶METTL16也在肝癌中起着关键的作用, 其可以通过m⁶A依赖性方式下调lncRNA RAB11B-AS1, 抑制肝细胞癌凋亡⁽⁵⁰⁾。CBL1也称为HAKAI, 是负责稳定甲基转移酶复合物的关键成分⁽⁵¹⁾, 在结直肠癌 (CRC) 中, 其过表达会带动上皮细胞向间充质细胞的转化, 随着E-钙粘蛋白的下调和N-钙粘蛋白的上调, 使肿瘤细胞更具侵袭性⁽⁵²⁾。此外, CBL1过表达会引起体内肿瘤细胞的非微转移⁽⁵³⁾。在肝癌中, HAKAI在HCC细胞中的过表达显著增加了锚定依赖性生长、球形细胞形成能力和异种移植中的肿瘤生长, 而HAKAI缺失会导致相反的效果, 表明其在HCC中的致癌作用⁽⁵⁴⁾。METTL5是一种修饰特定位点的甲基转移酶, 可增加癌症中的蛋白质翻译效率, 据最新的研究报道, METTL5的上调可以促进c-Myc的稳定性, 激活其下游的糖酵解基因, 驱动葡萄糖的代谢重编程信号通路, 从而

促进HCC的增殖和转移⁽⁵⁵⁾。PCIF1是催化mRNA 5'端2'-O-甲基化腺苷的m⁶A甲基化的酶，有实验揭示了PCIF1在调节VSV发病机制方面的作用⁽⁵⁶⁾，最新的研究表明PCIF1表达在CRC中上调并与患者生存呈负相关，具体来讲，PCIF1通过m⁶A修饰靶向作用于FOS、IFITM3和STAT1，以一种环境依赖性机制调节CRC的生存以及对抗病毒药物PD-1的反应⁽⁵⁷⁾。目前关于PCIF1的研究较为不足，在肝癌中的促癌或抑癌机制还需进一步探索。

3.2. “erasers”在肝癌发生发展中的作用

与其他的有明确促癌或抑癌作用的m⁶A修饰因子不同，FTO和ALKBH5在肝癌中的作用并不固定。一方面，FTO过表达与HCC的不良结局相关，其可以通过介导PKM2 mRNA的去甲基化，加速翻译进程，从而促进HCC⁽⁵⁸⁾。同时，有研究表明，AMD1在人HCC中富集提示预后不良，而高水平的AMD1增强了IQGAP1与FTO之间的相互作用，提高FTO表达并增加HCC干性⁽⁵⁹⁾。另一方面，FTO在HCC中也可以起到保护作用，在HCC起始过程中Cul4a的FTO依赖性动态mRNA去甲基化有助于抑制HCC的发展⁽⁶⁰⁾。其他实验也证明了这一现象，目前新鉴定出一种circGPR137B，其能够通过circGPR137B/miR-4739/FTO反馈回路抑制HCC肿瘤发生和转移⁽⁶¹⁾。另一个去甲基化因子ALKBH5也在HCC发挥双重作用，具体来说，LINC02551是HCC生长和转移所必须的lncRNA，而ALKBH5对LINC02551的m⁶A修饰增强了DDX24的稳定性，促进HCC的发展⁽⁶²⁾。但ALKBH5介导的m⁶A去甲基化还会导致LYPD1的转录后抑制，进而抑制HCC进展⁽⁶³⁾。可能是由于这些蛋白质结构存在差异导致其底物具有特异性，通过作用不同的靶点使得在肿瘤中具有不同的促癌抑癌作用，但具体的双重作用机制还有待进一步探索。与前两个去甲基化因子不同的是，ALKBH3过表达在肝癌中具有促癌作用⁽⁶⁴⁾，HIF-1 α 激活的lncRNA ALKBH3-AS1可以增强ALKBH3 mRNA的稳定性，从而促进肝癌细胞的增殖与侵袭⁽⁶⁵⁾。

3.3. “readers”在肝癌发生发展中的作用

结合蛋白主要通过识别和结合RNA的m⁶A修饰位点来参与RNA的各种进程。最近的研究表明，YTHDF1过表达与HCC不良预后、T细胞浸润低密切相关⁽⁶⁶⁾。具体来讲，YTHDF1可以通过激活PI3K / AKT / mTOR信号通路并诱导EMT来促进HCC的进展⁽⁶⁷⁾。乙型肝炎病毒（HBV）感染是HCC的主要危险因素，YTHDF2介导的m⁶A修饰稳定了MCM2和MCM5的mRNA，从而促进细胞周期进展和HBV相关的HCC进展⁽⁶⁸⁾。与同家族的酶一样，HCC中的YTHDF3表达显著，其通过促进磷酸果糖激酶PFKL的表达来促进HCC的有氧糖酵解⁽⁶⁹⁾。YTHDC1/2也在HCC起到重要作用，据研究报道YTHDC1/2都是疾病治疗的靶点⁽⁷⁰⁾，m⁶A修饰的FAM111A-DT/YTHDC1/KDM3B/FAM111A调控通路促进了HCC的生长⁽⁷¹⁾。目前关于EIF3A/H在肝癌中的研究较少，但YTHDF3可以招募EIF3A促进靶基因翻译，引起结直肠癌（CRC）的化学耐药性⁽⁷²⁾。METTL3也可以与EIF3H相互作用增强翻译、形成密集堆积的多核糖体和致癌转化⁽⁷³⁾。

IGF2BP1/2/3是作用于关键靶RNA的翻译和稳定性的转录后调节。其中IGF2BP1不仅调节c-Myc/p16轴促进肝内胆管癌（ICCA）生长和抑制衰老，还激活ZIC2/PAK4/AKT/MMP2通路诱导肿瘤转移⁽⁷⁴⁾；新发现的一种癌症睾丸相关lncRNA（LINC01977）与IGF2BP2相关，IGF2BP2介导的m⁶A修饰增强了LINC01977的稳定性，数据表明LINC01977与RBM39相互作用，通过抑制Notch2泛素化和降解促进肝细胞癌的进展⁽⁷⁵⁾。同样的，敲低IGF2BP3可显著抑制HCC中的细胞增殖和迁移⁽⁷⁶⁾。CHD1L是HCC的驱动基因，而最新的研究表明，CHD1L可以通过激活HNRNP A2 / B1-nmMYLK通路预防LPS诱导的HCC细胞死亡⁽⁷⁷⁾。另外，HNRNPC/G参与着核酸代谢，从机制上来讲，HNRNPC下调通过降低HIF6A表达来抑制IL-3/STAT1介导的HCC转移⁽⁷⁸⁾。LRPPRC是最新发现的m⁶A修饰因子，有研究证明了其在肝癌中的促癌作用。LRPPRC在人肝癌组织中表现出显著的上调，同时LRPPRC与PD-L1呈正相互作用，与CD8+、CD4+T细胞浸润和趋化因子CXCL9和CXCL10呈负相关，此外，LRPPRC抑制减轻了小鼠模型中的肿瘤生长，并改善了肿瘤的抗肿瘤免疫和免疫浸润⁽⁷⁹⁾。ELAVL1也被称为HuR，其可以通过与miR-122的3'末端强结合而对miR-122生物发生至关重要，同时，有实验证明了PLK1-ELAVL1 / HuR-miR-122信号传导促进了HCV的增殖⁽⁸⁰⁾。PRRC2A在肿瘤发生和免疫调节中起着至关重要的作用，在肝癌中的PRRC2A表达上调，体外实验证实沉默PRRC2A可以抑制HCC细胞的增殖和转移能力⁽⁸¹⁾。FMR1也称为FMRP，其可以调节STAT3 mRNA的定位和翻译，最新的研究显示，FMRP在HCC组织中高表达，FMRP敲低在体外和体内有效抑制HCC转移⁽⁸²⁾。SND1是miRNA调节复合物RISC的一个亚基，已被列为HCC的癌基因。具体来讲，SND1与磷酸甘油酸变位酶5（PGAM5）相互作用促进线粒体自噬以及肝癌进展⁽⁸³⁾。

4. m⁶A在肝癌临床治疗中的作用

4.1. m⁶A在肝癌化疗中的作用

化疗是最有效的临床治疗方式之一，在很多恶性疾病中都取得了显著的效果，但耐药性是降低化疗效果的主要障碍。中晚期肝癌有局部的经肝动脉插管化疗栓塞术、经肝动脉持续灌注化疗以及全身静脉化疗等治疗方式，常用的有铂类、阿霉素类、紫杉醇、氟尿嘧啶等化疗药物。目前，尽管在RNA表观遗传修饰的研究中，m⁶A在肝癌治疗中的研究较少，但m⁶A修饰在其它多个癌种的化疗中都发挥了一定作用。铂（Pt）药物是使用最广泛的抗癌药物之一⁽⁸⁴⁾，有研究报道m⁶A甲基转移酶有助于肿瘤对顺铂（首个获批的铂类药物）的耐药性。METTL3介导睾丸生殖细胞肿瘤（TFAP2C）mRNA上的m⁶A修饰，并通过招募IGF2BP1促进其稳定性，从而增强顺铂抗性⁽⁸⁵⁾。METTL3还在非小细胞肺癌（NSCLC）中促进FSP1的表达，增强顺铂治疗诱导的FSP1介导的铁死亡⁽⁸⁶⁾。紫杉醇（Taxol）和蒽环类药物也在癌症治疗中起重要作用，METTL3可以通过m⁶A修饰方式调节ERR γ 的剪切，促进ERR γ 的表达决定紫杉醇耐药性⁽⁸⁷⁾。METTL3还通过加速pri-microRNA-7-221p成熟来促进MCF-3乳腺癌细胞的阿霉素耐药性⁽⁸⁸⁾。

4.2. m⁶A在肝癌免疫治疗中的作用

免疫治疗是通过诱导、增强或是抑制免疫应答来治疗疾病。PD-1是众所周知的免疫抑制分子，可以通过抑制T细胞活性来抑制免疫反应，促进肿瘤的免疫耐受。有研究报道，甲基转移酶WTAP介导的m⁶A修饰通过与结合蛋白IDF2BP3共同作用增强了外泌体circCCAR1的稳定性，而circCCAR1被CD8⁺ T细胞吸收，并通过稳定PD-1蛋白导致CD8⁺ T细胞功能障碍⁽⁸⁹⁾。IDO1通过调节T细胞相关免疫应答和促进免疫抑制的活化来负责肿瘤免疫逃逸，而Abrine是一种IDO1抑制剂，与抗PD-1抗体对肝癌的治疗具有协同作用⁽⁹⁰⁾。在非酒精性脂肪性肝炎相关HCC (NASH-HCC)中YTHDF1高表达，同时通过EZH2-IL-6信号传导促进NASH-HCC肿瘤发生，其招募并激活髓源性抑制细胞(MDSCs)导致细胞毒性CD8⁺ T细胞功能障碍⁽⁹¹⁾。免疫检查点阻断(ICB)这种治疗方法已显示出抑制复发和转移的潜力，有实验将ICB和热消融(TA)联合起来对HCC进行治疗，将肿瘤相关抗原(TAAs)和去甲基化酶FTO共同递送到肿瘤浸润树突状细胞(TIDC)中，结果显示，可以改善效应T细胞的肿瘤浸润并产生免疫记忆，与ICB治疗协同作用，抑制远处HCC生长和肺转移⁽⁹²⁾。这些研究揭示了m⁶A修饰因子在免疫治疗中的新功能，此外，其他的m⁶A修饰因子在肝癌的免疫治疗中的作用仍有待确定。

4.3. m⁶A在肝癌靶向治疗中的作用

在肝癌中，索拉非尼和仑伐替尼是常用的治疗药物，有研究证明FOXO3是METTL3的关键下游靶标，同时METTL3消耗可通过取消已确定的METTL3介导的FOXO3 mRNA稳定作用而显著增强索拉非尼对HCC的耐药性，而过表达FOXO3则可恢复m⁶A依赖性索拉非尼敏感性⁽⁹³⁾。此外，沉默circRNA-SORE显著地提高了索拉非尼诱导HCC凋亡的功效⁽⁹⁴⁾。FZD10在肝脏干细胞中的激活是由FZD10 mRNA的METTL3依赖性N⁶-甲基腺苷甲基化介导的，而FZD10/β-连环蛋白/c-Jun/MEK/ERK信号通路决定了肝癌细胞对仑伐替尼治疗的反应⁽⁹⁵⁾。另一种甲基转移酶KIAA1429通过介导m⁶A甲基化来促进索拉非尼耐药的肝细胞癌侵袭、迁移和上皮间充质转化(EMT)⁽⁹⁶⁾。总的来说，m⁶A修饰在靶向耐药性中的作用逐渐被识别，这促进了未来肝癌的靶向治疗，但还需探索m⁶A修饰因子在耐药中的具体作用。

5. 总结与展望

m⁶A修饰在肝癌的发生发展以及耐药性中起着重要作用，关于m⁶A修饰因子的研究结果不断增加，揭示了在肿瘤中m⁶A修饰的功能，但目前很多研究专注于甲基转移酶复合体的功能以及酶的催化活性上，其他的m⁶A修饰因子的机制研究却很少涉及。因此，本文总结了m⁶A修饰在肝癌中的机制、作用和治疗耐药性等方面的最新进展，探索m⁶A修饰因子的确切功能，为开发药物的关键靶点提供参考。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

参考文献

1. Duncan AW, Dorrell C, Grompe M. Stem cells and liver regeneration. *Gastroenterology*. 2009;137:466-81.
2. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, *et al*. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019;70:151-71.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al*. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Ca-Cancer J Clin*. 2021;71:209-49.
4. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391:1301-14.
5. Liu N, Zhou KI, Parisien M, *et al*. N⁶-methyladenosine alters RNA structure to regulate binding of a low-complexity protein. *Nucleic Acids Res*. 2017;45:6051-63.
6. Ma S, Chen C, Ji X, *et al*. The interplay between m⁶A RNA methylation and noncoding RNA in cancer. *J Hematol Oncol*. 2019;12:121.
7. Yu J, Chen M, Huang H, *et al*. Dynamic m⁶A modification regulates local translation of mRNA in axons. *Nucleic Acids Res*. 2018;46:1412-23.
8. Zhang B, Wu Q, Li B, *et al*. m⁶A regulator-mediated methylation modification patterns and tumor microenvironment infiltration characterization in gastric cancer. *Mol Cancer*. 2020;19:53.
9. Huang W, Chen TQ, Fang K, *et al*. N⁶-methyladenosine methyltransferases: functions, regulation, and clinical potential. *J Hematol Oncol*. 2021;14:117.
10. Sendinc E, Valle-Garcia D, Dhall A, *et al*. PCIF1 Catalyzes m⁶Am mRNA Methylation to Regulate Gene Expression. *Mol Cell*. 2019;75:620-30.
11. Liu J, Yue Y, Han D, *et al*. A METTL3-METTL14 complex mediates mammalian nuclear RNA N⁶-adenosine methylation. *Nat Chem Biol*. 2014;10:93-5.
12. Ping XL, Sun BF, Wang L, *et al*. Mammalian WTAP is a regulatory subunit of the RNA N⁶-methyladenosine methyltransferase. *Cell Res*. 2014;24:177-89.
13. Huang J, Yin P. Structural Insights into N⁶-methyladenosine (m⁶A) Modification in the Transcriptome. *Genom Proteom Bioinf*. 2018;16:85-98.
14. Zeng C, Huang W, Li Y, *et al*. Roles of METTL3 in cancer: mechanisms and therapeutic targeting. *J Hematol Oncol*. 2020;13:117.
15. Akichika S, Hirano S, Shichino Y, *et al*. Cap-specific terminal N⁶-methylation of RNA by an RNA polymerase II-associated methyltransferase. *Science*. 2019;363.
16. Fang Z, Mei W, Qu C, *et al*. Role of m⁶A writers, erasers and readers in cancer. *Exp Hematol Oncol*. 2022;11:45.
17. Huang J, Shao Y, Gu W. Function and clinical significance of N⁶-methyladenosine in digestive system tumours. *Exp Hematol Oncol*. 2021;10:40.
18. Jia G, Fu Y, Zhao X, *et al*. N⁶-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. *Nat Chem Biol*. 2011;7:885-7.
19. Xu C, Liu K, Tempel W, *et al*. Structures of human ALKBH5 demethylase reveal a unique binding mode for specific single-stranded N⁶-methyladenosine RNA demethylation. *J Biol Chem*. 2014;289:17299-311.
20. Zheng G, Dahl JA, Niu Y, *et al*. ALKBH5 is a mammalian RNA demethylase that impacts RNA metabolism and mouse fertility. *Mol Cell*. 2013;49:18-29.

21. Ueda Y, Ooshio I, Fusamae Y, *et al.* AlkB homolog 3-mediated tRNA demethylation promotes protein synthesis in cancer cells. *Sci Rep-Uk.* 2017;7:42271.
22. Zhao Y, Shi Y, Shen H, *et al.* m⁶A-binding proteins: the emerging crucial performers in epigenetics. *J Hematol Oncol.* 2020;13:35.
23. Huang J, Shao Y, Gu W. Function and clinical significance of N⁶-methyladenosine in digestive system tumours. *Exp Hematol Oncol.* 2021;10:40.
24. Wang L, Zhang S, Li H, *et al.* Quantification of m⁶A RNA methylation modulators pattern was a potential biomarker for prognosis and associated with tumor immune microenvironment of pancreatic adenocarcinoma. *Bmc Cancer.* 2021;21:876.
25. Baquero-Perez B, Antanaviciute A, Yonchev ID, *et al.* The Tudor SND1 protein is an m⁶A RNA reader essential for replication of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Elife.* 2019;8.
26. Wang X, Zhao BS, Roundtree IA, *et al.* N⁶-methyladenosine Modulates Messenger RNA Translation Efficiency. *Cell.* 2015;161:1388-99.
27. Wang X, Lu Z, Gomez A, *et al.* N⁶-methyladenosine-dependent regulation of messenger RNA stability. *Nature.* 2014;505:117-20.
28. Li A, Chen YS, Ping XL, *et al.* Cytoplasmic m⁶A reader YTHDF3 promotes mRNA translation. *Cell Res.* 2017;27:444-7.
29. Xiao W, Adhikari S, Dahal U, *et al.* Nuclear m⁶A Reader YTHDC1 Regulates mRNA Splicing. *Mol Cell.* 2016;61:507-19.
30. Costello A, Lao NT, Barron N, *et al.* Improved yield of rhEPO in CHO cells with synthetic 5' UTR. *Biotechnol Lett.* 2019;41:231-9.
31. Muller S, Glass M, Singh AK, *et al.* IGF2BP1 promotes SRF-dependent transcription in cancer in a m⁶A- and miRNA-dependent manner. *Nucleic Acids Res.* 2019;47:375-90.
32. Alarcon CR, Goodarzi H, Lee H, *et al.* HNRNPA2B1 Is a Mediator of m⁶A-Dependent Nuclear RNA Processing Events. *Cell.* 2015;162:1299-308.
33. Alarcon CR, Lee H, Goodarzi H, *et al.* N⁶-methyladenosine marks primary microRNAs for processing. *Nature.* 2015;519:482-5.
34. Huang H, Weng H, Sun W, *et al.* Recognition of RNA N⁶-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation. *Nat Cell Biol.* 2018;20:285-95.
35. Manna S. An overview of pentatricopeptide repeat proteins and their applications. *Biochimie.* 2015;113:93-9.
36. Andrade D, Mehta M, Griffith J, *et al.* HuR Reduces Radiation-Induced DNA Damage by Enhancing Expression of ARID1A. *Cancers.* 2019;11.
37. Wu R, Li A, Sun B, *et al.* A novel m⁶A reader Prrc2a controls oligodendroglial specification and myelination. *Cell Res.* 2019;29:23-41.
38. Edupuganti RR, Geiger S, Lindeboom R, *et al.* N⁶-methyladenosine (m⁶A) recruits and repels proteins to regulate mRNA homeostasis. *Nat Struct Mol Biol.* 2017;24:870-8.
39. Lan Q, Liu PY, Bell JL, *et al.* The Emerging Roles of RNA m⁶A Methylation and Demethylation as Critical Regulators of Tumorigenesis, Drug Sensitivity, and Resistance. *Cancer Res.* 2021;81:3431-40.
40. Liu X, Qin J, Gao T, *et al.* Analysis of METTL3 and METTL14 in hepatocellular carcinoma. *Aging (Albany Ny).* 2020;12:21638-59.
41. Chen M, Wei L, Law CT, *et al.* RNA N⁶-methyladenosine methyltransferase-like 3 promotes liver cancer progression through YTHDF2-dependent posttranscriptional silencing of SOCS2. *Hepatology.* 2018;67:2254-70.
42. Fan Z, Yang G, Zhang W, *et al.* Hypoxia blocks ferroptosis of hepatocellular carcinoma via suppression of METTL14 triggered YTHDF2-dependent silencing of SLC7A11. *J Cell Mol Med.* 2021;25:10197-212.
43. Liu J, Zhang N, Zeng J, *et al.* N⁶-methyladenosine-modified lncRNA ARHGAP5-AS1 stabilises CSDE1 and coordinates oncogenic RNA regulons in hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Med.* 2022;12:e1107.
44. Wang L, Yi X, Xiao X, *et al.* Exosomal miR-628-5p from M1 polarized macrophages hinders m⁶A modification of circFUT8 to suppress hepatocellular carcinoma progression. *Cell Mol Biol Lett.* 2022;27:106.
45. Li G, Deng L, Huang N, *et al.* m⁶A mRNA Methylation Regulates LKB1 to Promote Autophagy of Hepatoblastoma Cells through Upregulated Phosphorylation of AMPK. *Genes-Basel.* 2021;12.
46. Tan C, Xia P, Zhang H, *et al.* YY1-Targeted RBM15B Promotes Hepatocellular Carcinoma Cell Proliferation and Sorafenib Resistance by Promoting TRAM2 Expression in an m⁶A-Dependent Manner. *Front Oncol.* 2022;12:873020.
47. Wu S, He G, Liu S, *et al.* Identification and validation of the N⁶-methyladenosine RNA methylation regulator ZC3H13 as a novel prognostic marker and potential target for hepatocellular carcinoma. *Int J Med Sci.* 2022;19:618-30.
48. Cheng X, Li M, Rao X, *et al.* KIAA1429 regulates the migration and invasion of hepatocellular carcinoma by altering m⁶A modification of ID2 mRNA. *Oncotargets Ther.* 2019;12:3421-8.
49. Ma H, Wang X, Cai J, *et al.* N⁶-Methyladenosine methyltransferase ZCCHC4 mediates ribosomal RNA methylation. *Nat Chem Biol.* 2019;15:88-94.
50. Dai YZ, Liu YD, Li J, *et al.* METTL16 promotes hepatocellular carcinoma progression through downregulating RAB11B-AS1 in an m⁶A-dependent manner. *Cell Mol Biol Lett.* 2022;27:41.
51. Bawankar P, Lence T, Paolantonio C, *et al.* Hakai is required for stabilization of core components of the m(6)A mRNA methylation machinery. *Nat Commun.* 2021;12:3778.
52. Castosa R, Martinez-Iglesias O, Roca-Lema D, *et al.* Hakai overexpression effectively induces tumour progression and metastasis in vivo. *Sci Rep-Uk.* 2018;8:3466.
53. Weng CH, Chen LY, Lin YC, *et al.* Epithelial-mesenchymal transition (EMT) beyond EGFR mutations per se is a common mechanism for acquired resistance to EGFR TKI. *Oncogene.* 2019;38:455-68.
54. Liu M, Jiang K, Lin G, *et al.* Ajuba inhibits hepatocellular carcinoma cell growth via targeting of beta-catenin and YAP signaling and is regulated by E3 ligase Hakai through neddylation. *J Exp Clin Canc Res.* 2018;37:165.
55. Xia P, Zhang H, Lu H, *et al.* METTL5 stabilizes c-Myc by facilitating USP5 translation to reprogram glucose metabolism and promote hepatocellular carcinoma progression. *Cancer Commun.* 2023;43:338-64.
56. Tartell MA, Boulias K, Hoffmann GB, *et al.* Methylation of viral mRNA cap structures by PCIF1 attenuates the antiviral activity of interferon-beta. *P Natl Acad Sci Usa.* 2021;118.
57. Wang L, Wu L, Zhu Z, *et al.* Role of PCIF1-mediated 5'-cap N⁶-methyladenosine mRNA methylation in colorectal cancer and anti-PD-1 immunotherapy. *Embo J.* 2023;42:e111673.
58. Li J, Zhu L, Shi Y, *et al.* m⁶A demethylase FTO promotes hepatocellular carcinoma tumorigenesis via mediating PKM2 demethylation. *Am J Transl Res.* 2019;11:6084-92.
59. Bian X, Shi D, Xing K, *et al.* AMD1 upregulates hepatocellular carcinoma cells stemness by FTO mediated mRNA demethylation. *Clin Transl Med.* 2021;11:e352.
60. Mittenbuhler MJ, Saedler K, Nolte H, *et al.* Hepatic FTO is dispensable for the regulation of metabolism but counteracts HCC development in vivo. *Mol Metab.* 2020;42:101085.
61. Liu L, Gu M, Ma J, *et al.* CircGPR137B/miR-4739/FTO feedback loop suppresses tumorigenesis and metastasis of hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer.* 2022;21:149.
62. Zhang H, Liu Y, Wang W, *et al.* ALKBH5-mediated m⁶A modification of lincRNA LINC02551 enhances the stability of DDX24 to promote hepatocellular carcinoma growth and metastasis. *Cell Death Dis.* 2022;13:926.

63. Chen Y, Zhao Y, Chen J, *et al.* ALKBH5 suppresses malignancy of hepatocellular carcinoma *via* m⁶A-guided epigenetic inhibition of LYPD1. *Mol Cancer.* 2020;19:123.
 64. Wang Q, Wang G, Wang Y, *et al.* Association of AlkB homolog 3 expression with tumor recurrence and unfavorable prognosis in hepatocellular carcinoma. *J Gastroen Hepatol.* 2018.
 65. Lu Q, Wang H, Lei X, *et al.* LncRNA ALKBH3-AS1 enhances ALKBH3 mRNA stability to promote hepatocellular carcinoma cell proliferation and invasion. *J Cell Mol Med.* 2022;26:5292-302.
 66. Li J, Wang W, Zhou Y, *et al.* m⁶A Regulator-Associated Modification Patterns and Immune Infiltration of the Tumor Microenvironment in Hepatocarcinoma. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:687756.
 67. Luo X, Cao M, Gao F, *et al.* YTHDF1 promotes hepatocellular carcinoma progression *via* activating PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and inducing epithelial-mesenchymal transition. *Exp Hematol Oncol.* 2021;10:35.
 68. Yang Y, Yan Y, Yin J, *et al.* O-GlcNAcylation of YTHDF2 promotes HBV-related hepatocellular carcinoma progression in an N(6)-methyladenosine-dependent manner. *Signal Transduct Tar.* 2023;8:63.
 69. Zhou R, Ni W, Qin C, *et al.* A functional loop between YTH domain family protein YTHDF3 mediated m⁶A modification and phosphofructokinase PFKL in glycolysis of hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Canc Res.* 2022;41:334.
 70. Liu J, Wang D, Zhou J, *et al.* N⁶-methyladenosine reader YTHDC2 and eraser FTO may determine hepatocellular carcinoma prognoses after transarterial chemoembolization. *Arch Toxicol.* 2021;95:1621-9.
 71. Pu J, Xu Z, Huang Y, *et al.* N⁶-methyladenosine-modified FAM111A-DT promotes hepatocellular carcinoma growth *via* epigenetically activating FAM111A. *Cancer Sci.* 2023;114:3649-65.
 72. Zhao Y, Zhao H, Zhang D, *et al.* YTHDF3 Facilitates eIF2AK2 and eIF3A Recruitment on mRNAs to Regulate Translational Processes in Oxaliplatin-Resistant Colorectal Cancer. *Acs Chem Biol.* 2022;17:1778-88.
 73. Choe J, Lin S, Zhang W, *et al.* mRNA circularization by METTL3-eIF3h enhances translation and promotes oncogenesis. *Nature.* 2018;561:556-60.
 74. Xiao P, Meng Q, Liu Q, *et al.* IGF2BP1-mediated N⁶-methyladenosine modification promotes intrahepatic cholangiocarcinoma progression. *Cancer Lett.* 2023;557:216075.
 75. Xia A, Yue Q, Zhu M, *et al.* The cancer-testis lncRNA LINC01977 promotes HCC progression by interacting with RBM39 to prevent Notch2 ubiquitination. *Cell Death Discov.* 2023;9:169.
 76. Zhang B, Tang B, Lv J, *et al.* Systematic analyses to explore immune gene sets-based signature in hepatocellular carcinoma, in which IGF2BP3 contributes to tumor progression. *Clin Immunol.* 2022;241:109073.
 77. Wang G, Zhang X, Cheng W, *et al.* CHD1L prevents lipopolysaccharide-induced hepatocellular carcinoma cell death by activating hnRNP A2/B1-nmMYLK axis. *Cell Death Dis.* 2021;12:891.
 78. Liu D, Luo X, Xie M, *et al.* HNRNPC downregulation inhibits IL-6/STAT3-mediated HCC metastasis by decreasing HIF1A expression. *Cancer Sci.* 2022;113:3347-61.
 79. Wang H, Tang A, Cui Y, *et al.* LRPPRC facilitates tumor progression and immune evasion through upregulation of m⁶A modification of PD-L1 mRNA in hepatocellular carcinoma. *Front Immunol.* 2023;14:1144774.
 80. Seo Y, Kang Y, Ham Y, *et al.* PLK1-ELAVL1/HuR-miR-122 signaling facilitates hepatitis C virus proliferation. *P Natl Acad Sci Usa.* 2022;119:e2080056177.
 81. Liu X, Zhang Y, Wang Z, *et al.* PRRC2A Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression and Associates with Immune Infiltration. *J Hepatocell Carcino.* 2021;8:1495-511.
 82. Shen Z, Liu B, Wu B, *et al.* FMRP regulates STAT3 mRNA localization to cellular protrusions and local translation to promote hepatocellular carcinoma metastasis. *Commun Biol.* 2021;4:540.
 83. Liang S, Zhu C, Suo C, *et al.* Mitochondrion-Localized SND1 Promotes Mitophagy and Liver Cancer Progression Through PGAM5. *Front Oncol.* 2022;12:857968.
 84. Rottenberg S, Disler C, Perego P. The rediscovery of platinum-based cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2021;21:37-50.
 85. Wei J, Yin Y, Zhou J, *et al.* METTL3 potentiates resistance to cisplatin through m⁶A modification of TFAP2C in seminoma. *J Cell Mol Med.* 2020;24:11366-80.
 86. Song Z, Jia G, Ma P, *et al.* Exosomal miR-4443 promotes cisplatin resistance in non-small cell lung carcinoma by regulating FSP1 m⁶A modification-mediated ferroptosis. *Life Sci.* 2021;276:119399.
 87. Chen Z, Wu L, Zhou J, *et al.* N⁶-methyladenosine-induced ERGamma triggers chemoresistance of cancer cells through upregulation of ABCB1 and metabolic reprogramming. *Theranostics.* 2020;10:3382-96.
 88. Pan X, Hong X, Li S, *et al.* METTL3 promotes adriamycin resistance in MCF-7 breast cancer cells by accelerating pri-microRNA-221-3p maturation in a m⁶A-dependent manner. *Exp Mol Med.* 2021;53:91-102.
 89. Hu Z, Chen G, Zhao Y, *et al.* Exosome-derived circCCAR1 promotes CD8 + T-cell dysfunction and anti-PD1 resistance in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer.* 2023;22:55.
 90. Liang X, Gao H, Xiao J, *et al.* Abrine, an IDO1 inhibitor, suppresses the immune escape and enhances the immunotherapy of anti-PD-1 antibody in hepatocellular carcinoma. *Front Immunol.* 2023;14:1185985.
 91. Wang L, Zhu L, Liang C, *et al.* Targeting N⁶-methyladenosine reader YTHDF1 with siRNA boosts antitumor immunity in NASH-HCC by inhibiting EZH2-IL-6 axis. *J Hepatol.* 2023;79:1185-200.
 92. Xiao Z, Li T, Zheng X, *et al.* Nanodrug enhances post-ablation immunotherapy of hepatocellular carcinoma *via* promoting dendritic cell maturation and antigen presentation. *Bioact Mater.* 2023;21:57-68.
 93. Lin Z, Niu Y, Wan A, *et al.* RNA m⁶A methylation regulates sorafenib resistance in liver cancer through FOXO3-mediated autophagy. *Embo J.* 2020;39:e103181.
 94. Xu J, Wan Z, Tang M, *et al.* N⁶-methyladenosine-modified CircRNA-SORE sustains sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma by regulating beta-catenin signaling. *Mol Cancer.* 2020;19:163.
 95. Wang J, Yu H, Dong W, *et al.* N⁶-Methyladenosine-Mediated Up-Regulation of FZD10 Regulates Liver Cancer Stem Cells' Properties and Lenvatinib Resistance Through WNT/beta-Catenin and Hippo Signaling Pathways. *Gastroenterology.* 2023;164:990-1005.
 96. Kuang Y, Cheng Y, Wang J, *et al.* KIAA1429 mediates epithelial mesenchymal transition in sorafenib-resistant hepatocellular carcinoma through m⁶A methylation modification. *Cancer Med-U.S.* 2023;12:7222-33.
- 引用本文 / Article Citation:
- 孔令旺, 沈艾. RNA m⁶A甲基化修饰及其在肝癌中的作用. *医学新视角.* 2024;1(2):82-88. doi:10.5582/npjm.2024.01012
- Lingwang Kong, Ai Shen. Methylation modification of RNA m⁶A and its role in hepatocellular carcinoma. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(2):82-88. doi:10.5582/npjm.2024.01012

淋巴细胞/白细胞比预测肝细胞癌肝切除术患者预后的多中心研究

覃莉¹, 张宇², 谢飞³, 余钰⁴, 冷书生⁵, 李川¹

¹四川大学华西医院肝胆外科, 成都市 610041; ²四川省人民医院肝胆外科, 成都市 610072; ³内江市第一人民医院肝胆外科, 内江市 641099; ⁴宜宾市第二人民医院肝胆外科, 宜宾市 644002; ⁵成都大学附属医院肝胆外科, 成都市 610081

摘要: 淋巴细胞在抗肿瘤中起着关键作用。但是, 淋巴细胞/白细胞比(LWR)对肝细胞癌(HCC)患者肝切除术后预后的作用目前鲜有研究。本研究回顾性分析5个中心HCC患者行肝切除术的资料。使用X-Tile软件确定炎症模型的最佳截止值。采用单因素和多因素分析确定无复发生存期(RFS)和总生存期(OS)的独立危险因素。采用多变量Cox比例风险模型评估RFS和OS的独立危险因素。研究共纳入1591例患者。多因素分析显示, LWR是肝切除术后肝癌患者RFS (HR=1.190, 95% CI=1.037~1.365, $P=0.013$)和OS (HR=1.300, 95% CI=1.098~1.539, $P=0.002$)的独立危险因素。与其他基于炎症的模型相比, LWR对肝癌切除术后患者的RFS和OS的预测能力更高。LWR高的HCC患者5年RFS和OS分别为42.9%和60.8%, 显著高于LWR低的HCC患者(RFS为36.9%, OS为49.0%, P 值均为0.001)。结论, 术前LWR可作为预测肝切除术后肝癌患者生存的新指标。低LWR与高术后复发率和死亡率相关。

关键词: 淋巴细胞/白细胞比, 肝细胞癌, 肝切除术

The preoperative lymphocyte-to-white-blood-cell ratio predicts the survival of patients with hepatocellular carcinoma after liver resection: A multicenter study

Li Qin¹, Yu Zhang², Fei Xie³, Yu Yu⁴, Shu-Sheng Leng⁵, Chuan Li¹

¹Department of Liver Surgery, West China School of Nursing, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China; ²Department of HPB Surgery, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China; ³Department of HPB Surgery, The First People's Hospital of Neijiang, Neijiang 641099, China; ⁴Department of HPB Surgery, The Second People's Hospital of Yibin, Yibin 644002; ⁵Department of HPB Surgery, the Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu 610081, China

Abstract: Lymphocytes play a key anticancer role. However, there is little information concerning the prognostic utility of the lymphocyte-to-white-blood-cell ratio (LWR) for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) after liver resection. Data on patients with HCC who underwent liver resection at 5 centers were retrospectively reviewed. The software X-Tile was used to determine the optimal cutoff values for models of inflammation. Univariate and multivariate analyses were used to identify the independent risk factors for both recurrence-free survival (RFS) and overall survival (OS). Multivariate Cox proportional hazard models were used to assess the independent risk factors for RFS and OS. Subjects were a total of 1,591 patients. Multivariate analyses revealed that the LWR was an independent risk factor for both RFS (HR=1.190, 95% CI=1.037-1.365, $P=0.013$) and OS (HR=1.300, 95% CI=1.098-1.539, $P=0.002$) for patients with HCC after liver resection. The LWR displayed a greater ability to predict both RFS and OS in patients with HCC after tumor resection than other models of inflammation. The 5-year RFS and OS were 42.9% and 60.8%, respectively, for patients with HCC and a high LWR, and those rates were significantly higher than rates in patients with a low LWR (RFS of 36.9% and OS of 49.0%, $P<0.001$ for both). In conclusion, preoperative LWR may serve as a novel marker to predict the survival of patients with HCC after liver resection. A low LWR was associated with a high incidence of postoperative recurrence and mortality.

Keywords: lymphocyte-to-white-blood-cell ratio, hepatocellular carcinoma, liver resection

收稿日期: 2023-12-5; 修回日期: 2024-3-15

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 李川/Chuan Li, E-mail: lichuan@scu.edu.cn

本文编辑: 廖锐

1. 引言

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 目前是肿瘤相关性死亡第三大常见原因, 全球每年有80多万人因HCC而死亡⁽¹⁾。在中国, 慢性乙型肝炎感染是导致HCC的主

要原因⁽²⁾。2006年进行的一项全国乙型肝炎调查显示,我国1-59岁人群乙肝表面抗原阳性率高达7.18%⁽³⁾。由于乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)的高感染率,最近的一项研究表明,中国每年有40多万例新发的HCC病例,占世界新发HCC患者的一半以上⁽⁴⁾。

手术切除被公认为是HCC的根治性治疗方法之一。然而,由于HCC切除术后复发率高,长期预后仍不理想^(5,6)。许多因素可导致HCC患者术后复发。近年来,许多研究证实,全身炎症和免疫微环境在HCC的癌变、生长和转移中起着至关重要的作用^(7,8)。淋巴细胞是抗肿瘤免疫防御的重要效应细胞。一些涉及淋巴细胞的全身性炎症模型已被提出,并用于预测HCC的预后,如中性粒细胞与淋巴细胞比率(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)和血小板与淋巴细胞比率(platelet to lymphocyte ratio, PLR)等⁽⁷⁾。但是,以往的研究很少关注淋巴细胞在白细胞中的比例对HCC患者预后的影响。既往针对其他肿瘤,如鼻咽癌、结直肠癌和肺癌,的研究表明,低淋巴细胞与白细胞的比率(lymphocyte to white blood cell ratio, LWR)与不良预后有关⁽⁹⁻¹¹⁾。在我们之前的研究中,我们也证实术前低LWR(<30%)是肝移植术后HCC患者复发率的独立危险因素之一⁽¹²⁾。然而,LWR是否能预测HCC患者手术切除后的预后目前尚不清楚。为了探讨这一问题,我们开展了这项研究,探讨LWR对HCC患者肿瘤切除后的预后影响。

2. 患者及方法

回顾性分析2015-2022年在四川大学华西医院、四川省人民医院、内江市第一人民医院、宜宾市第二人民医院和成都大学附属医院行肝癌切除术的HCC患者的资料。收集并比较患者人口学和临床病理特征。患者所有实验室检查在手术前一周完成。患者术后前两年每3个月随访一次,术后每6个月随访一次。常规随访包括血常规检查、肝功能检查、血清甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)测定、HBV-DNA检查、腹部超声检查或计算机断层扫描或磁共振成像和胸片检查。本研究获得华西医院伦理委员会批准。

2.1. 定义

LWR定义为淋巴细胞计数除以白细胞计数⁽¹²⁾。NLR定义为中性粒细胞计数除以淋巴细胞计数⁽⁷⁾。PLR定义为血小板计数除以淋巴细胞计数⁽⁷⁾。大范围肝切除术被定义为切除三个或更多肝段⁽¹³⁾。全身炎症免疫指数(systemic immune-inflammation index, SII)的定义为血小板×中性粒细胞/淋巴细胞计数。白蛋白-胆红素(albumin-bilirubin, ALBI)分级计算公式如下: $ALBI = (\log_{10} \text{胆红素} (\mu\text{mol/L}) \times 0.66) + (\text{白蛋白} (\text{g/L}) \times -0.085)$ ⁽¹⁴⁾。根据计算值,ALBI分为3个等级:1级(小于-2.60),2级(介于-2.60和-1.39之间)和3级(大于-1.39)⁽¹⁴⁾。肿瘤负荷评分(tumor burden score, TBS)的计算公式为⁽¹⁵⁾: $TBS_2 = \text{最大肿瘤直径} + 2 \times \text{肿瘤数量}$ 。TBS进一步分为低(小于3.36)、中(3.36-13.74)和高肿瘤负荷(大于13.74)三组⁽¹⁵⁾。

2.2. 统计分析

所有统计分析均使用SPSS 26.0 (SPSS Company, Chicago, IL)进行。所有连续性变量采用单因素方差分析进行比较。百分数的比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。采用Kaplan-Meier法计算患者术后无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)和总生存期(overall survival, OS),采用log-rank检验行组间比较。Cox回归分析筛选影响患者术后RFS和OS的独立危险因素。绝对淋巴细胞计数(absolute lymphocyte count, ALC)、LWR、NLR、PLR、MLR、SII的截断值的计算采用X-Tile(版本3.6.1)软件。使用R Studio评估的时间依赖性受试者工作特征曲线(time-dependent receiver operating characteristic curves, t-ROC)来确认基于炎症的模型的预后能力。 P 值<0.05为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 基线特征

本研究共纳入1591例患者,其中男性1354例,女性237例。中位年龄为53.0岁。本研究中,巴塞罗那肝癌分期(Barcelona clinical liver cancer, BCLC)0期146例,A期1086例,B期177例,c期182例。563例患者术后病理存在微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)。241例患者术前AFP>400ng/mL。所有患者中,低TBS患者420例,中TBS患者1070例,高TBS患者101例。271例患者乙肝病毒e抗原(HBeAg)阳性。ALBI分级1级患者1243例,2级患者348例,无ALBI分级3级患者。中位随访33.2个月,随访期间,886例患者复发,627例患者死亡。

如图1所示,X-Tile显示ALC、NLR、PLR、MLR和SII的最佳截断值分别为1.2(109/L)、2.1、156、0.28和588。X-Tile证实LWR的最佳截断值为31%,这与我们之前的研究结果(30%)非常接近。为了便于临床计算,在本研究中,我们选择30%作为LWR的临界值,这与我们之前的研究一致。因此,在本研究中,术前高LWR定义为LWR≥30%,而LWR<30%被认为是低LWR。在本研究中,高LWR共679例患者,低LWR共912例患者。

3.2. 影响患者术后RFS的单因素和多因素分析

表1显示了患者临床病理特征与术后RFS的关系。单因素分析显示:肿瘤直径>5cm、多发肿瘤、肿瘤低分化、存在MVI、AFP≥400ng/mL、HBeAg阳性、大范围肝切除、术中输血、NLR、PLR、SII、LWR、ALBI分级、BCLC分期、TBS均与HCC术后复发有关。然而,在多变量分析中,只有肿瘤直径>5cm(HR=1.748,95%CI=1.474-2.072, P <0.001),多发肿瘤(HR=1.486,95%CI=1.248-1.769, P <0.001),肿瘤低分化(HR=1.337,95%CI=1.165-1.536, P <0.001),MVI(HR=1.534,1.316-1.788, P <0.001),LWR<30%(HR=1.190,95%CI=1.037~1.365, P =0.013)、TBS(HR=1.244,95%CI=1.056~1.464, P =0.009)、BCLC分期(HR=1.235,95%CI=1.115~1.369, P <0.001)和HBeAg阳性(HR=1.314,95%CI=1.113~1.550, P =0.001)是术后复

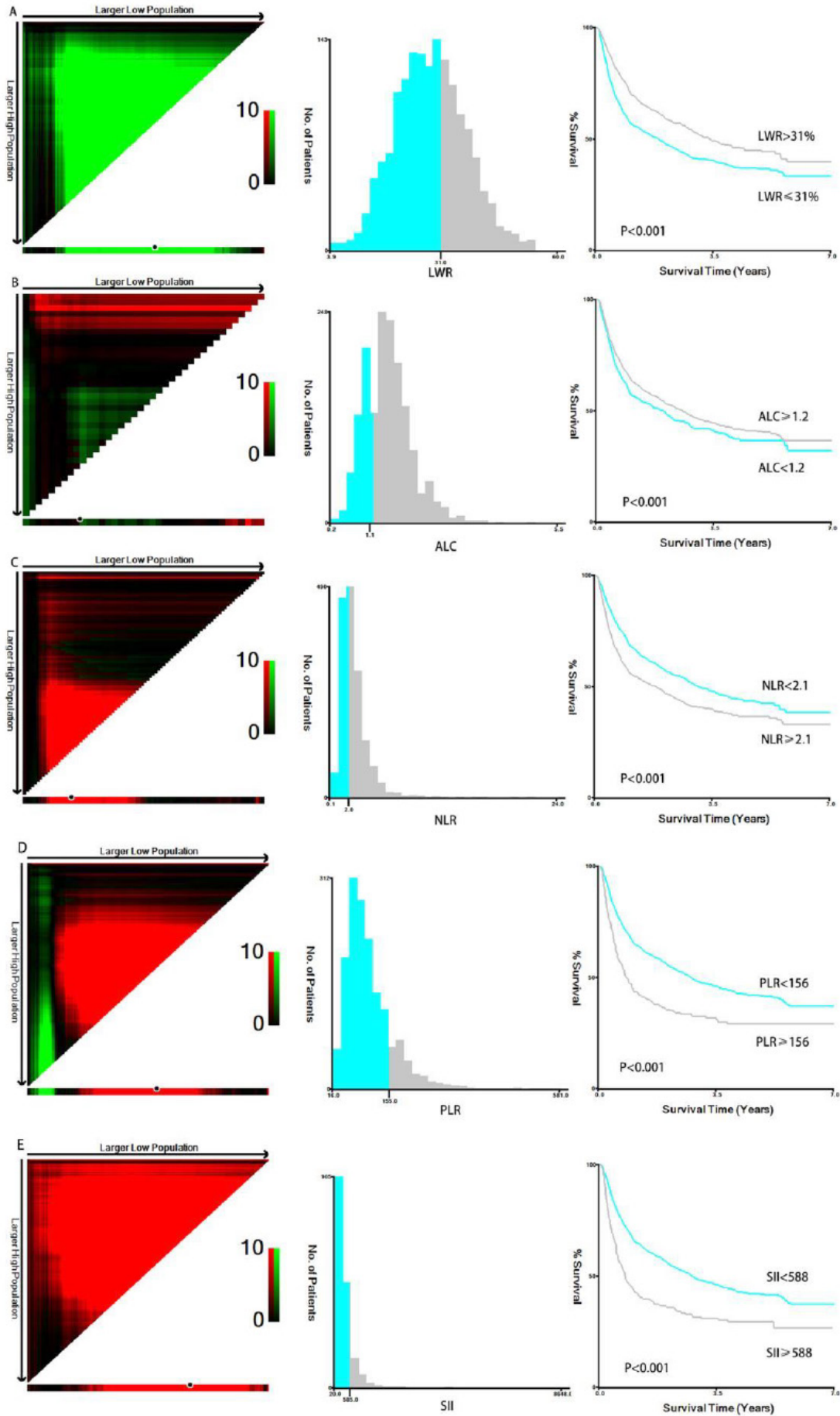


图1. X-Tile软件对LWR (A) , ALC (B) , NLR (C) , PLR (D) , and SII (E) 截断值的分析

表1 术后RFS的单因素和多因素分析

因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
年龄>70 (岁)	0.950	0.726-1.242	0.706			
男性	1.164	0.963-1.407	0.117			
肿瘤直径>5cm	2.607	2.275-2.988	<0.001	1.748	1.474-2.072	<0.001
多发肿瘤	1.899	1.621-2.225	<0.001	1.486	1.248-1.769	<0.001
低分化	1.709	1.495-1.953	<0.001	1.337	1.165-1.536	<0.001
AFP>400ng/mL	1.209	1.012-1.444	0.036			
HBeAg阳性	1.366	1.159-1.610	<0.001	1.314	1.113-1.550	0.001
术中输血	1.666	1.291-2.149	<0.001			
Major hepatectomy	1.943	1.685-2.240	<0.001			
MVI阳性	2.351	2.058-2.685	<0.001	1.534	1.316-1.788	<0.001
血小板<150 (10 ⁹ /L)	1.064	0.931-1.216	0.360			
NLR	1.326	1.143-1.540	<0.001			
PLR	1.585	1.346-1.867	<0.001			
SII	1.343	1.176-1.535	<0.001			
LWR<30%	1.355	1.184-1.551	<0.001	1.190	1.037-1.365	0.013
ALC	1.175	0.982-1.406	0.078			
TBS	2.135	1.883-2.420	<0.001	1.244	1.056-1.464	0.009
ALBI 分级	1.472	1.265-1.713	<0.001			
BCLC 分期	1.793	1.657-1.940	<0.001	1.235	1.115-1.369	<0.001

表2 术后OS的单因素和多因素分析

因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
年龄 >70 (岁)	0.767	0.540-1.088	0.137			
男性	1.219	0.968-1.536	0.093			
肿瘤直径>5cm	3.205	2.704-3.799	<0.001	1.666	1.352-2.054	<0.001
多发肿瘤	1.641	1.361-1.980	<0.001			
低分化	2.066	1.755-2.433	<0.001	1.465	1.236-1.735	<0.001
AFP>400 ng/mL	1.371	1.123-1.674	0.002			
HBeAg阳性	1.316	1.084-1.597	0.005	1.231	1.013-1.496	0.037
术中输血	2.134	1.628-2.797	<0.001			
Major hepatectomy	2.436	2.074-2.862	<0.001	1.231	1.027-1.477	0.025
MVI阳性	2.942	2.511-3.446	<0.001	1.649	1.371-1.984	<0.001
血小板<150 (10 ⁹ /L)	1.190	1.016-1.394	0.031			
NLR	1.543	1.301-1.830	<0.001			
PLR	1.770	1.470-2.132	<0.001			
SII	1.639	1.401-1.918	<0.001			
LWR<30%	1.625	1.378-1.916	<0.001	1.300	1.098-1.539	0.002
ALC	1.325	1.061-1.655	0.013			
TBS	2.681	2.309-3.112	<0.001	1.337	1.105-1.623	0.003
ALBI 分级	1.857	1.568-2.200	<0.001	1.294	1.082-1.54	0.005
BCLC 分期	1.996	1.825-2.182	<0.001	1.370	1.232-1.523	<0.001

发的独立危险因素。

3.3. 影响患者术后OS的单因素和多因素分析

如表2所示, 单因素分析显示肿瘤直径>5cm, 多发肿瘤, 肿瘤低分化, MVI, AFP≥400 ng/mL, HBeAg阳性, 大范围肝切除, 术中输血, 血小板计数<150 (10⁹/L)、NLR、PLR、SII≥、LWR、ALC、ALBI分级和BCLC分期可能影响患者术后OS。在多因素分析中, 肿瘤直径>5cm (HR=1.666, 95% CI=1.352-2.054, P<0.001), 肿瘤低分化 (HR=1.465, 95% CI=1.236-1.735, P<0.001), MVI (HR=1.649, 95% CI=1.371-1.984, P<0.001), LWR<0%

(HR=1.300, 95% CI=1.098-1.539, P=0.002), ALBI分级 (HR=1.294, 95% CI=1.082-1.540, P=0.005), BCLC分期 (HR=1.370, 95% CI=1.232-1.523, P<0.001), TBS (HR=1.337, 95% CI=1.105-1.623, P=0.003), HBeAg阳性 (HR=1.231, 95% CI=1.013-1.496, P=0.037) 和大范围肝切除术 (HR=1.231, 95% CI=1.027-1.477, P=0.025) 是影响患者OS的独立危险因素。

3.4. 高、低LWR患者的临床病理特征比较

我们比较高、低LWR患者的临床病理特征(表3)。低LWR患者肿瘤直径较大, ALBI分级较高, 男性患者较

表3 术前高和低LWR患者的临床病理特征比较

因素	LWR ≥ 30%	LWR < 30%	P
年龄 (岁)	53.3 ± 11.4	52.9 ± 11.7	0.525
女性/男性	117/562	120/792	0.023
肿瘤直径 (cm)	5.0 ± 3.1	7.1 ± 4.4	<0.001
MVI (阳性/阴性)	206/473	357/555	<0.001
多发肿瘤 (是/否)	118/561	149/763	0.583
低分化	334/345	475/437	0.254
AFP > 400 ng/mL	98/581	143/769	0.493
HBeAg阳性	130/549	141/771	0.053
NLR	1.5 ± 0.3	3.3 ± 1.8	<0.001
PLR	77.7 ± 34.9	126.7 ± 71.3	<0.001
血小板计数	133.8 ± 60.8	155.3 ± 81.7	<0.001
SII	202.6 ± 125.5	528.7 ± 521.6	<0.001
术中输血	22/657	75/837	<0.001
大范围肝切除	126/553	276/636	<0.001
TBS (低/中/高)	226/437/16	194/633/85	<0.001
ALBI分级 (1/2)	556/123	687/225	0.002
BCLC分期 (0/A/B/C)	81/479/67/52	65/607/110/130	<0.001

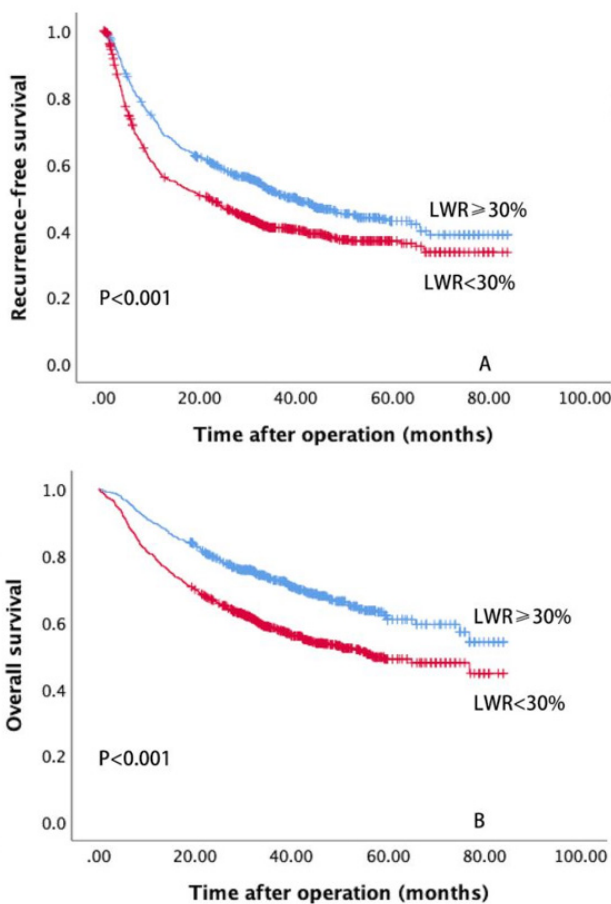


图2. 术前高和低LWR患者RFS (A) 和OS (B) 的比较

多, BCLC分期晚期较多, 术中输血, 大范围肝切除手术更多, TBS较高。低LWR患者NLR、PLR、SII、血小板计数均显著高于高LWR患者。

3.5. LWR高、低患者的RFS和OS比较

我们还比较高、低LWR患者的RFS和OS (图2)。

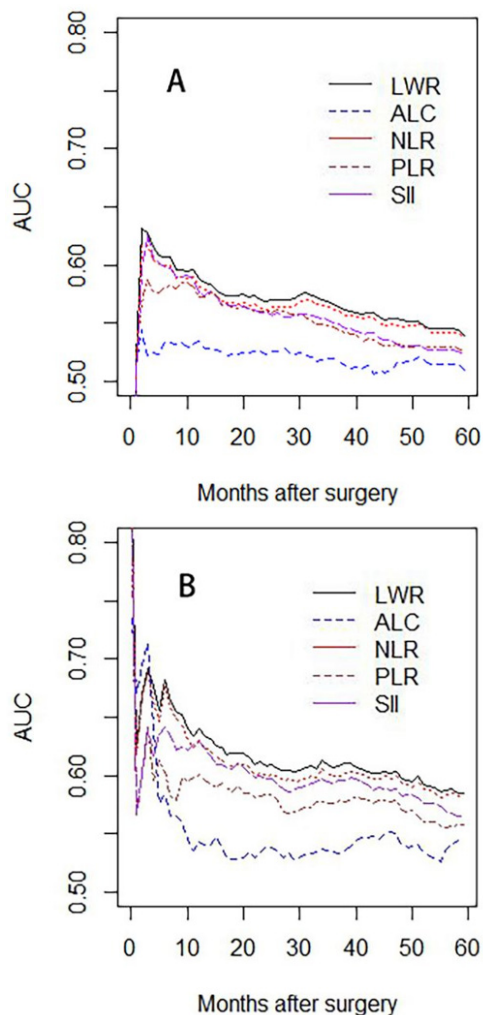


图3. 时间依赖的受试者特征曲线比较LWR和其他炎症标志物对患者RFS (A) 和OS(B)的预测能力

高LWR HCC患者的1、3、5年RFS率分别为69.7%、51.4%和42.9%，显著高于低LWR患者 (分别为57.0%、40.9%和36.9%， $P < 0.001$)。LWR高的HCC患者1年、3年和5年OS分别为89.5%、72.6%和60.8%，LWR低的HCC患者1年、3年和5年OS分别为78.7%、58.3%和49.0%。差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。

3.6. 基于炎症的模型的预后能力比较

如图3所示, 基于t-ROC分析, LWR预测RFS和OS的能力优于ALC、NLR、PLR和SII。

4. 讨论

近年来, 许多研究表明, 全身炎症和免疫微环境与HCC患者手术切除、肝脏移植、射频消融等治疗的预后密切相关⁽¹⁶⁻¹⁹⁾。目前, 既往的研究已经提出了许多模型来反映患者的全身炎症和免疫微环境。在这些模型中, 许多都包含淋巴细胞, 如NLR、PLR、SII等⁽²⁰⁾。然而, 这些模型都没有考虑淋巴细胞占白细胞总数的百分比对HCC患者肝切除术后长期预后的影响。在目前的研究

中,我们证实LWR可以作为预测HCC患者长期预后的标志物。

淋巴细胞是抗肿瘤免疫防御的主要效应细胞。许多HCC患者的预后模型都包含淋巴细胞⁽²⁰⁾。以往的研究表明,术前ALC可以预测一些癌症的预后,如肝癌、乳腺癌和食管癌⁽²¹⁻²³⁾。然而,在目前的研究中,我们发现低LWR,而不是低ALC,是HCC患者肿瘤切除术后的独立预测指标。白细胞包括淋巴细胞、中性粒细胞、单核细胞等。如果患者的白细胞中淋巴细胞的比例较高,则其单核细胞和中性粒细胞的比例相对较低。在这种情况下,患者的NLR或LMR相对较好,这反映了患者拥有一个相对较好的免疫微环境。然而,如果患者ALC相对较高,那么他们的LWR并不一定较高。ALC高的患者也可能有高的中性粒细胞或单核细胞计数。这种情况下,患者的NLR或LMR可能并不理想。因此,我们认为LWR可能比ALC更能反映患者全身炎症和免疫微环境的状态。

既往的一些研究也证实,LWR低与其他类型癌症患者的不良预后有关。例如,Ding等人认为LWR低与口腔鳞状细胞癌患者的转移和生存率低有关⁽²⁴⁾。Wang等人证实,LWR低的非小细胞肺癌患者,OS亦较差⁽⁹⁾。Ang等人甚至认为LWR可以预测结直肠癌术后患者的术后并发症发病率⁽²⁵⁾。

在目前的研究中,TBS也被发现是术后复发和死亡的独立危险因素。在许多研究中,研究者通过将肿瘤直径和数量二分类的方式来预测HCC的预后。然而,一些研究人员认为,肿瘤直径和数量的二分类将限制其的预测能力⁽¹⁵⁾。与此前的研究不同的是,TBS是一个连续变量。许多研究均证实,TBS能更好的预测HCC患者的预后。一些研究甚至表明,TBS结合其他一些指标,如AFP和ALBI,能更好的预测HCC患者的长期生存^(26,27)。

在中国,大多数HCC病例与乙型肝炎病毒有关⁽²⁸⁾。在我们的研究中,我们证实了HBeAg阳性患者的RFS和OS更差。然而,HBeAg水平与HCC患者预后之间的关系存在争议。Kubo等人发现血清HBeAg阳性的HCC患者复发率明显高于血清HBeAg阴性的HCC患者⁽²⁹⁾。然而,Choi等人认为血清HBeAg水平并不影响肝癌切除术后患者的总体生存⁽³⁰⁾。HBeAg阳性患者通常因乙肝病毒活化而有活动性炎症。这些患者通常有HBV-DNA和转氨酶水平较高。许多研究证实,HBV-DNA阳性和转氨酶高与HCC患者较差的长期预后有关^(31,32)。

本研究有一定的局限性。这是一项回顾性研究。在本研究中,我们采用30%作为LWR的最佳截断值,这是我们之前的研究提出的。虽然部分患者的LWR小于30%,但其LWR可能在正常范围内。我们认为,与LWR正常的恶性肿瘤患者相比,LWR高的恶性肿瘤患者可能有更好的免疫微环境。

综上所述,LWR可以作为一种新的、便于计算的标志物来预测HCC患者肝切除术后长期预后。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢:无。

作者贡献声明:无。

参考文献

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
2. Liu J, Liu M. Prevention, control, and management of HBV infection among pregnant women in China: from a life-cycle perspective. *Chin Med J (Engl).* 2022;135:509-510.
3. Cui Y, Jia J. Update on epidemiology of hepatitis B and C in China. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28 Suppl 1:7-10.
4. Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:115-32.
5. Sun J, Guo R, Bi X, et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus in China (2021 Edition). *Liver Cancer.* 2022;11:315-328.
6. Wang Z, Shen J, Chen C, et al. FOXA2 plays a critical role in hepatocellular carcinoma progression and lenvatinib-associated drug resistance. *Biosci Trends.* 2023;17:136-147.
7. Li C, Wen TF, Yan LN, et al. Postoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio plus platelet-to-lymphocyte ratio predicts the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Surg Res.* 2015;198:73-79.
8. Zhang W, Wang Y, Dong X, et al. Elevated serum CA19-9 indicates severe liver inflammation and worse survival after curative resection in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Biosci Trends.* 2022;15:397-405.
9. Wang L, Si H, Wang J, et al. Blood cell parameters as prognostic predictors of disease development for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Oncol Lett.* 2020;20:1101-1110.
10. He JR, Shen GP, Ren ZF, et al. Pretreatment levels of peripheral neutrophils and lymphocytes as independent prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck.* 2012;34:1769-1776.
11. Yoneyama Y, Ito M, Sugitou M, et al. Postoperative lymphocyte percentage influences the long-term disease-free survival following a resection for colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41:343-347.
12. Li C, Wen TF, Yan LN, et al. Scoring selection criteria including total tumour volume and pretransplant percentage of lymphocytes to predict recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *PLoS One.* 2013;8:e72235.
13. Fruscione M, Pickens R, Baker EH, et al. Robotic-assisted versus laparoscopic major liver resection: Analysis of outcomes from a single center. *HPB (Oxford).* 2019;21:906-911.
14. Qin L, Li C, Xie F, et al. Combination of albumin-bilirubin grade and clinically significant portal hypertension predicts the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after liver resection. *Biosci Trends.* 2021;15:41-49.
15. Tsilimigras DI, Moris D, Hyer JM, et al. Hepatocellular carcinoma tumour burden score to stratify prognosis after resection. *Br J Surg.* 2020;107:854-864.
16. Goh BK, Kam JH, Lee SY, et al. Significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and prognostic nutrition index as preoperative predictors of early mortality after liver resection for huge (≥ 10 cm) hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol.* 2016;113:621-627.
17. Wang C, He W, Yuan Y, et al. Comparison of the prognostic value of inflammation-based scores in early recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Liver Int.* 2020;40:229-239.
18. Harding-Theobald E, Yao FYK, Mehta N. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts High-Risk Explant Features and

- Waitlist Survival But Is Not Independently Associated With Recurrence or Survival Following Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transpl.* 2021;27:818-829.
19. Xin Y, Yang Y, Liu N *et al.* Prognostic significance of systemic immune-inflammation index-based nomogram for early stage hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *J Gastrointest Oncol.* 2021;12:735-750.
 20. Qin L, Li C, Xie F, *et al.* Are inflammation-based markers useful in patients with hepatocellular carcinoma and clinically significant portal hypertension after liver resection? *Biosci Trends.* 2020;14:297-303.
 21. Zheng Z, Lin B, Zhang J *et al.* Absolute lymphocyte count recovery at 1 month after transplantation predicts favorable outcomes of patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30:706-711.
 22. Koyama Y, Kawai S, Uenaka N *et al.* Absolute Lymphocyte Count, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Overall Survival in Eribulin-treated HER2-negative Metastatic Breast Cancer Patients. *Cancer Diagn Progn.* 2021;1:435-441.
 23. Zhao Q, Bi Y, Xue J, *et al.* Prognostic value of absolute lymphocyte count in patients with advanced esophageal cancer treated with immunotherapy: A retrospective analysis. *Ann Transl Med.* 2022;10:744.
 24. Zheng J, Seier K, Gonen M *et al.* Utility of Serum Inflammatory Markers for Predicting Microvascular Invasion and Survival for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:3706-3714.
 25. Ang JJ, Chia DKA, Chan DKH. Lymphocyte-White Cell Ratio Is a Novel Marker of Morbidity Following Colorectal Cancer Surgery. *J Surg Res.* 2021;259:71-78.
 26. Ho SY, Liu PH, Hsu CY *et al.* A New Tumor Burden Score and Albumin-Bilirubin Grade-Based Prognostic Model for Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2022;14.
 27. Tsilimigras DI, Hyer JM, Diaz A *et al.* Synergistic Impact of Alpha-Fetoprotein and Tumor Burden on Long-Term Outcomes Following Curative-Intent Resection of Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2021;13.
 28. Linye H, Zijing X, Xiaoyun Z, *et al.* Tenofovir versus entecavir on the prognosis of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma after surgical resection: A randomised controlled trial. *Int J Surg.* 2023;109:3032-3041.
 29. Sohn W, Paik YH, Kim JM *et al.* HBV DNA and HBsAg levels as risk predictors of early and late recurrence after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:2429-2435.
 30. Choi GH, Kim DH, Choi SB *et al.* The preoperative positivity for serum hepatitis B e antigen did not affect overall survival after curative resection of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24:391-8.
 31. Lee PC, Yeh CM, Hu YW *et al.* Antiplatelet Therapy is Associated with a Better Prognosis for Patients with Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma after Liver Resection. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:874-883.
 32. Shen J, Dai J, Zhang Y *et al.* Baseline HBV-DNA load plus AST/ALT ratio predicts prognosis of HBV-related hepatocellular carcinoma after hepatectomy: A multicentre study. *J Viral Hepat.* 2021;28:1587-1596.
- 引用本文 / Article Citation:
- 覃莉, 张宇, 谢飞, 余钰, 冷书生, 李川. 淋巴细胞/白细胞比预测肝细胞癌肝切除术患者预后的多中心研究. *医学新视角.* 2024;1(2):89-95. doi:10.5582/npjm.2024.01000
- Li Qin, Yu Zhang, Fei Xie, Yu Yu, Shu-Sheng Leng, Chuan Li. The preoperative lymphocyte-to-white-blood-cell ratio predicts the survival of patients with hepatocellular carcinoma after liver resection: A multicenter study. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(2):89-95. doi:10.5582/npjm.2024.01000

基于三维重建技术的S6/S7段间静脉的研究及临床意义

韩梦玲, 黎航, 邵子力, 宋笑冬

广州医科大学附属第二医院, 广州市 510260

摘要: 肝细胞癌常沿门静脉系统发生肝内转移, 因此临床需要进行精确的解剖性肝切除, 旨在提高肿瘤学疗效并同时保留肝脏体积。在施行涉及S6段和S7段的解剖性肝切除过程中, 这两个肝段之间的段间静脉(IVs)是潜在的解剖标志, 有助于确定准确的切除平面。本研究收集了164名肝细胞癌患者接受了增强计算机断层扫描(CT)检查, 并使用三维(3D)重建技术分析S6肝段和S7肝段之间的IVs。研究了IVs的发生率、特征、空间定位以及与右肝静脉(RHVs)直径的相关性。全部肝癌患者中71.95%的患者S6肝段和S7肝段之间存在IVs, 其主要回流入RHVs。它们通常汇聚在RHVs的中下部。最清晰可辨认的IVs和RHVs之间的连接点发生在第二肝门水平面的中点和胆囊床的中心。RHV直径较大的患者更容易出现IVs汇入RHVs(Type 1), 而RHV直径较小的患者, IVs汇入右后下肝静脉(IRHVs)(Type 2)。S6肝段和S7肝段之间的IVs是实行解剖性肝切除时重要的解剖标志。当RHVs和IRHVs共存时, RHV直径大小可预测IVs的类型。有助于在解剖性肝切除中确定断肝平面, 减少出血并提高患者安全性。

关键词: 肝细胞癌, 解剖性肝切除, 段间静脉

Study of the intersegmental veins between S6 and S7 based on 3D reconstruction

Mengling Han, Hang Li, Zili Shao, Xiaodong Song

Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University, Guangzhou 510260, China

Abstract: Hepatocellular carcinoma often metastasizes along the portal venous system, necessitating precise anatomical resection. Anatomic resection (AR) involving segments S6 and S7 aims to enhance oncological efficacy while preserving liver volume. The intersegmental veins (IVs) between these segments are potential anatomical landmarks that facilitate accurate determination of the resection plane. Three-dimensional (3D) reconstruction technology was used to analyze the IVs between S6 and S7 in 164 patients who underwent contrast-enhanced computed tomography (CT). The incidence of IVs, their characteristics, spatial localization, and correlation with the diameter of the right hepatic vein (RHVs) were examined. IVs were identified in 71.95% of patients, primarily connecting to the RHV. They often converged in the middle-lower portion of the RHV. The most clearly identifiable junctions between the IVs and RHV were located at the midpoint of the horizontal planes of the second hepatic portal region and the center of the gallbladder bed. Patients with a larger-diameter RHV were more likely to have IVs draining into the RHV (Type 1), while a smaller-diameter RHV correlated with IVs draining into the inferior right hepatic vein (IRHV) (Type 2). The IVs between S6 and S7 are prevalent and feasible anatomical landmarks for AR. When the RHV and IRHVs coexist, the diameter of the RHV predicts the type of IVs present. IVs enhance the precision of determining transection planes during AR of S6 and S7, potentially reducing blood loss and enhancing patient safety. Further research is needed to validate these findings and address limitations in sample size and hemodynamic variations.

Keywords: hepatocellular carcinoma, anatomical resection, intersegmental veins, RHV, IRHV, intersegmental plane

收稿日期: 2023-11-13; 修回日期: 2024-4-3

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 宋笑冬/Xiaodong Song, E-mail:

surgi_song@163.com

本文编辑: 沈艾

1. 引言

肝细胞癌是一种高度恶性的恶性肿瘤, 癌细胞常通过门静脉血流发生肝内转移⁽¹⁾。考虑到肝细胞此肿瘤学特点, 在1980年代Machuchi等提出了解剖性肝切除的概念。这种手术方法将肝肿瘤联合支配该肿瘤门静脉血流流域的

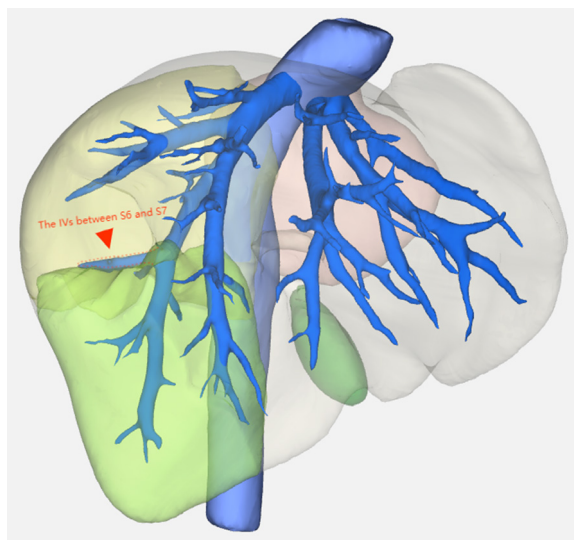


图1. S6和S7肝段之间的段间静脉

肝段一并切除，从理论上减少了肝细胞癌经过门静脉血流肝内转移的风险。解剖性肝切除的目的是既有效的达到肿瘤学根治，同时充分的保护残余肝功能⁽²⁻⁴⁾。

在进行解剖性肝切除的过程中，目前有许多方法协助界定目标切除肝段的边界。这些方法包括有美蓝或吲哚菁绿染色⁽⁵⁻⁶⁾，显露肝段段间静脉⁽⁷⁻⁸⁾等。其中临床上在施行解剖性肝切除中以显露肝左、肝中、肝右三条主要肝静脉最为常用⁽⁹⁻¹⁰⁾，另外还有显露前裂静脉⁽¹¹⁾和尾叶静脉⁽¹²⁾的相关报道。在Couinaud肝段分类中肝右后叶的肝S6段和S7段是独立的肝段，理论上来说这两个肝段之间应该存在对应的段间静脉^(8?? 13??)，在施行涉及S6和S7的解剖性亚肝段切除中，此段间静脉应该显露，以作为断肝平面的标记。然而，目前很少有关于S6/S7肝段段间静脉的研究，因此，本研究主要针对该段间静脉展开深入的研究。最近三维重建技术已经广泛引用于解剖性肝切除中⁽¹⁴⁻¹⁵⁾。在本研究中，将在三维重建技术的协助下确定门静脉血流支配进行肝脏分段，从而确定S6/S7段间静脉并进行分析研究（图1）。

2. 资料和方法

按照以下方案施行多层螺旋CT平扫加增强检查：在扫描开始前，运用加压注射器经肘静脉注射650mg/kg非离子碘造影剂，30秒内完成输注。随后在动脉早期、动脉晚期，门静脉期进行影像学检查，时间间隔分别选择在造影剂注入后的25秒、35秒和60秒。每个扫描期扫描的层厚为0.625mm。MDCT数据集随后转移到三维重建分析软件。从连续的多层螺旋CT图像中提取数据经过软件自身的自动算法，利用动脉晚期和门静脉晚期的数据来确定各个亚段的门静脉流域，并对门静脉流域的肝脏体积渲染。由此产生三维图像，图像包括肝实质、门静脉，肝动脉，肝静脉等组成的三维合成图像。

回顾性分析在2021年至2023年间在广州医科大学附属第二医院就诊诊断为肝细胞癌患者，已行上腹部多排螺旋CT平扫+增强检查。其中增强扫描后血管显像不佳，或由于肝右叶肿瘤引起的明显肝内动静脉瘘的病人排除在入组

表1 段间静脉的发生率以及类型

Category/Description	Count	Percentage
Total patients	164	
Males	103	62.80%
Females	15	9.15%
Patients with IVs (Between S6 and S7)	118	71.95%
Type 1: into RHV	106	89.83%
Type 2: into IRHV	12	10.17%

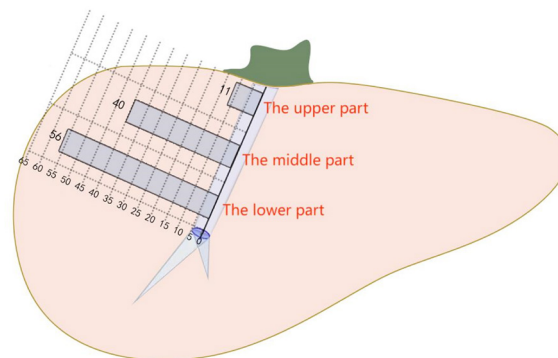


图2. 根据肝右静脉主干的长径，将段间静脉回流点的发生位置分为三等分，分别为上部，中部和下部。条形图显示为该部分段间静脉的发生概率

范围之外。共有164名患者入组。运用肝脏三维重建软件对其CT影像资料进行重建分析，得出基于门静脉血运支配的S6及S7分段，并且重建出引流该分段的静脉血流以及定位在两个亚肝段之间的段间静脉。然后对该段间静脉进行进一步的分析。

3. 结果

3.1. 段间静脉的发生率和特征

入组的164例患者中，有119名患者（72.56%）发现有S6/S7段间静脉存在。由15名女性和104名男性组成。根据该段间静脉回流的类型可将其分为两型。I型：段间静脉回流进入肝右静脉，共有107例患者（89.92%）；II型：段间静脉回流进入右后下静脉，共有12例患者（10.08%）（表1）。其中一例患者存在有两条段间静脉，分别汇入肝右静脉和右后下静脉，在全部存在段间静脉的病例中发生率为0.8%。测量段间静脉直径中位数为0.28厘米（0.21-0.39）。

3.2. 段间静脉汇入肝右静脉的结合点

从以上结果可见，段间静脉回流的类型以I型汇入肝右静脉为主。继而我们对段间静脉汇入肝右静脉的汇入点所在位置进行研究。将肝右静脉全长分为上中下三部分，在107例I型病例中，有11例汇合点在上部（10.28%），40例（37.38%）汇合点在中部，56例（52.34%）汇合点在下部（图2）。

为了进一步确定段间静脉汇入肝右静脉结合点的位置，我们以两个标准解剖标志作为两个参考水平面。分析汇入点距离两个参考平面的距离。两个参考平面分别是

第二肝门水平面和胆囊肝床中点水平面（图3）。两个平面的中位垂直距离d1是5.45厘米（4.7-6.96）。d2为第二肝门水平面到段间静脉汇流结合点的距离，测量中位数为2.82厘米（2.07-3.76）。d2/d1的比例为0.5（0.38-0.68）。

3.3. 比较I型和II型的肝右静脉和肝右后下静脉的关系

在本组118例存在独立段间静脉的病例中，有27例病例发现存在有肝右后下静脉，在27例中的12例为II型病例（段间静脉回流入右后下静脉）。剩余的15例为I型病例。I型与II型病例在性别，年龄，段间静脉的直径，肝后下静脉的直径等因素中，统计学上无显著性差异。而在肝右静脉直径，和S7段体积这两个参数比较中，统计学上存在有显著性差异，P值分别为 $P=0.001$ 和 $P=0.048$ （表2）。多因素回归分析显示肝右静脉的直径是影响段间静脉回流入肝右静脉还是右后下静脉的独立影响因素（ P 值 <0.05 ）（表3）。

3.4. 评估肝右静脉直径对于预测S6/S7段间静脉回流类型的意义

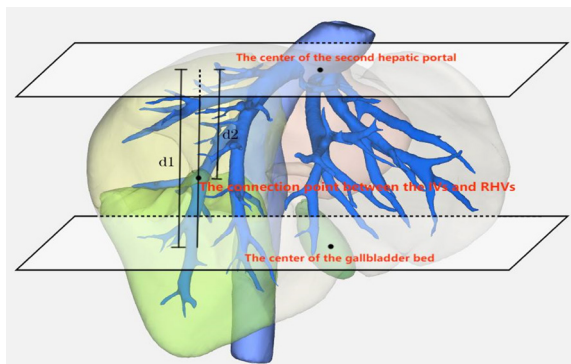


图3. 运用第二肝门水平面和胆囊肝床中点作为水平参照。d1为两个水平面的垂直距离。d2为第二肝门水平面到段间静脉汇入点平面的垂直距离。d2/d1用做表示段间静脉汇合点在肝脏表面的相对位置

在受试者工作特征曲线图4（ROC）分析中可见，曲线下面积计量为0.864。肝右静脉直径的阈值为0.639厘米时，敏感度和特异度的阈值最大，分别为66.7%和93.3%。提示为利用肝右静脉预测S6/S7段间静脉回流时，直径大于等于0.639厘米时，段间静脉更有可能流入肝右静脉，反之更容易回流入右后下静脉。

4. 讨论

根据Couinaud肝脏分段，S6段和S7段分别为独立的肝脏亚段⁽¹³⁾，但它们之间的界线缺乏重要的解剖标志，使其成为施行解剖性肝S6或S7亚段切除时的难点。我们已认识到显露段间静脉是解剖性肝切除其中一种重要方法，但是少有关于S6和S7段段间静脉的文章报道，缺乏关于针对该段间静脉的解剖和其指导解剖性肝切除意义的研究。为了解决此临床问题，我们运用了肝脏三维

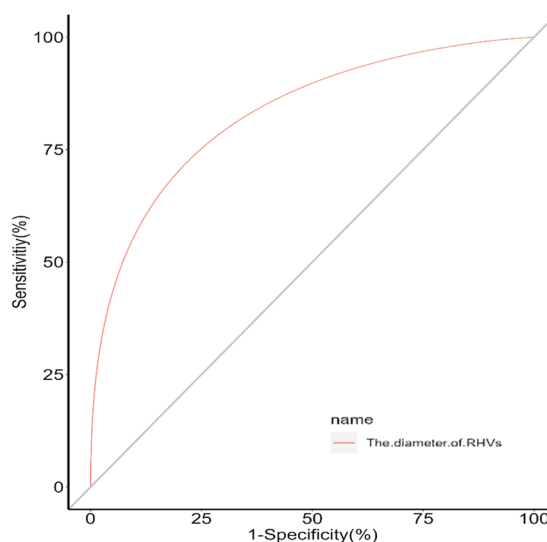


图4. ROC曲线描述肝右静脉直径作为预测段间静脉回流类型的诊断效能。曲线下面积计量为0.864

表2 I型和II型段间静脉病例的一般资料

Category	[All] N=27	[Group 1] N=12	[Group 2] N=15	P.value
Sex,N				1
Female	1 (3.70%)	0 (0.00%)	1 (6.67%)	
Male	26 (96.3%)	12 (100%)	14 (93.3%)	
Age,years	56.8 (8.53)	56.6 (9.61)	56.9 (7.91)	0.92
The diameter of RHVs,cm	0.80 (0.27)	0.63 (0.16)	0.95 (0.26)	0.001
The diameter of IRHVs,cm	0.41 [0.37;0.63]	0.60 [0.38;1.00]	0.39 [0.37;0.45]	0.17
The diameter of IVs,cm	0.35 (0.14)	0.35 (0.11)	0.35 (0.16)	0.943
Volume of S6,mL	177 (84.2)	168 (85.0)	184 (85.8)	0.625
Volume of S7,mL	249 [169;290]	290 [228;313]	187 [169;266]	0.048

表3 肝右静脉直径的多因素回归分析。结果显示肝右静脉直径是S6/S7段间静脉回流入肝右静脉的独立影响因素（ $P<0.05$ ）

Variates	B	S.E	p-value	OR	OR 95% C.I	
					Lower limit	Upper limit
Diameter of RHVs	-8.641	3.465	0.013	0	0	0.042

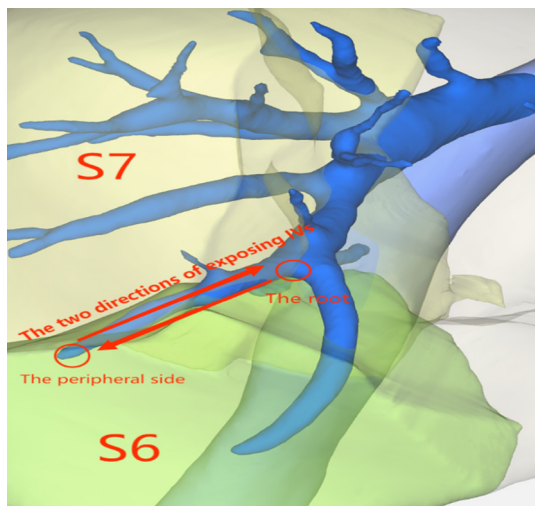


图5. 两种手术方式显露段间静脉。1, 从根部到外周显露; 2, 从外周到根部显露

重建技术对S6/S7段段间静脉进行了仔细的分析, 研究其对指导解剖性肝切除的意义。结果显示大部分病例(71.95%)存在有此段间静脉, 证明了其作为解剖标记的可行性。根据S5/S8段段间静脉的相关研究报告⁽¹⁶⁻¹⁷⁾, 目前主流主要有两种方法显露肝内肝静脉⁽⁸⁾: 1) 从肝静脉根部到外周显露; 2) 从外周到根部显露(图5)。我们推测在解剖性肝S6或S7亚段切除中亦有两种方式去显露S6/S7段间静脉。第一种方法是利用术中B超去辨认定位段间静脉, 在肝脏表面进行相应标记, 然后切开肝实质从外周显露后追溯到该静脉根部。另一种方法是首先定位找到肝右静脉, 继而分辨找到段间静脉汇入点, 然后从根部至末梢显露该段间静脉, 界定断肝平面。值得注意的是在我们研究中, 显示了绝大部分的段间静脉回流入肝右静脉(89.92%), 另外10.08%回流入右后下静脉。由于肝右静脉解剖位置较固定, 能够在手术过程中容易找到, 因此我们认为循肝右静脉定位段间静脉是比较有效、直接的方法。为了更好的确定汇入肝右静脉结合点的位置, 我们用了肝右静脉和第二肝门水平面作为参照物, 发现了汇合点位于肝右静脉的中下部(中部占37.38%, 下部占52.34%), 在第二肝门和胆囊肝床水平面的1/2位置(图3: d2/d1=0.5), 结合两者能更方便术中定位段间静脉。

有研究指出肝右静脉的直径和右后下静脉的直径呈负相关关系⁽¹⁸⁾。根据肝右静脉和右后下静脉的关系, 我们定义了两种段间静脉的类型。I型为回流入肝右静脉, II型为回流入右后下静脉。为了探讨在肝右静脉和右后下静脉同时存在的病例中, 如何预测段间静脉属于哪一型。我们对肝静脉的直径进行分析, 研究发现, 肝右静脉的直径是确定段间静脉回流入哪条静脉的独立影响因素。更粗直径的肝右静脉会导致段间静脉更容易回流入肝右静脉(I型), 反之肝右静脉更细多属于II型。我们观察当肝右静脉直径大于或等于0.639厘米, 段间静脉更多符合I型。此结果可作为术前预测段间静脉类型一种方法。

本研究率先开展肝脏S6/S7段段间静脉的研究, 然而更多的临床研究需要更进一步证实, 病例之间血流动力学的差异有可能会对血管成像观察和研究结果产生一些

误差。

5. 结论

综上所述, S6/S7段间静脉是解剖性肝切除中重要的解剖标志。本研究发现其高发生率, 回流入肝静脉的分型以及其特征。对更安全有效施行解剖性肝切除有重要临床意义。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢: 无。

作者贡献声明: 无。

参考文献

1. Nakashima T and Kojiro M. Pathologic characteristics of hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 1986;6:259-266.
2. Imamura H, Matsuyama Y, Miyagawa Y, *et al.* Prognostic significance of anatomical resection and des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 1999;86:1032-1038.
3. Makuuchi M, Hasegawa H, and Yamazaki S. Ultrasonically guided subsegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1985;161:346-350.
4. Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, *et al.* Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2005;242:252-259.
5. Yang J, Tao HS, Cai W, *et al.* Accuracy of actual resected liver volume in anatomical liver resections guided by 3-dimensional parenchymal staining using fusion indocyanine green fluorescence imaging. *J Surg Oncol.* 2018;118:1081-1087.
6. Berardi G, Igarashi K, Li CJ, *et al.* Parenchymal Sparing Anatomical Liver Resections With Full Laparoscopic Approach: Description of Technique and Short-term Results. *Ann Surg.* 2021;273:785-791.
7. Wakabayashi T, Cacciaguerra A, Ciria R, *et al.* Landmarks to identify segmental borders of the liver: A review prepared for PAM-HBP expert consensus meeting 2021. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022;29:82-98.
8. Monden K, Alconchel F, Berardi G, *et al.* Landmarks and techniques to perform minimally invasive liver surgery: A systematic review with a focus on hepatic outflow. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022;29:66-81.
9. Okuda Y, Honda G, Kurata M, *et al.* Dorsal approach to the middle hepatic vein in laparoscopic left hemihepatectomy. *J Am Coll Surg.* 2014;219:e1-4.
10. Rotellar F, Marti-Cruchaga P, Zozaya G, *et al.* Caudal approach to the middle hepatic vein as a resection pathway in difficult major hepatectomies under laparoscopic approach. *J Surg Oncol.* 2020;122:1426-1427.
11. Cho A, Okazumi S, Makino H, *et al.* Relation between hepatic and portal veins in the right paramedian sector: proposal for anatomical reclassification of the liver. *World J Surg.* 2004; 28:8-12.
12. Kogure K, Kuwano H, Yorifuji H, *et al.* The caudate process hepatic vein: A boundary hepatic vein between the caudate lobe and the right liver. *Ann Surg.* 2008;247:288-293.
13. Couinaud C. Liver lobes and segments: Notes on the anatomical architecture and surgery of the liver. *Presse Med* (1893). 1954;62:709-712.

14. Kobayashi T, Ebata T, Yokoyama Y, *et al.* Study on the segmentation of the right anterior sector of the liver. *Surgery*. 2017;161:1536-1542.
15. Cho A, Okazumi S, Miyazawa Y, *et al.* Proposal for a reclassification of liver based anatomy on portal ramifications. *Am J Surg*. 2005;189:195-199.
16. Xiang C, Liu Z, Dong J, *et al.* Precise anatomical resection of the ventral part of Segment VIII. *Int J Surg Case Rep*. 2014;5:924-926.
17. Ome Y, Honda G, Doi M, *et al.* Laparoscopic Anatomic Liver Resection of Segment 8 Using Intrahepatic Glissonian Approach. *J Am Coll Surg*. 2020;230:e13-e20.
18. Xing X, Li H, Liu WG. Clinical studies on inferior right hepatic

veins. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2007;6:579-584.

引用本文 / Article Citation:

韩梦玲, 黎航, 邵子力, 宋笑冬. 基于三维重建技术的S6/S7段间静脉的研究及临床意义. *医学新视角*. 2024;1(2):96-100. doi:10.5582/npjm.2024.01005

Mengling Han, Hang Li, Zili Shao, Xiaodong Song. Study of the intersegmental veins between S6 and S7 based on 3D reconstruction. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2024;1(2):96-100. doi:10.5582/npjm.2024.01005

胆总管直径 $\geq 8\text{mm}$ 的继发性胆管结石胆道探查单纯一期缝合与内镜下鼻胆管引流的比较性研究

邵国辉¹, 张志鸿¹, 李珂佳², 李炎阳¹, 佟鑫², 刘昂¹, 郭志唐¹, 姚静雯¹, 戈佳云^{1,2}

¹昆明医科大学第二附属医院, 昆明市 650101; ²云南省中医药大学第三附属医院, 昆明市 650599

摘要: 目的: 评估腹腔镜下胆囊切除术(LC)和腹腔镜胆总管探查术(LCBDE)联合胆总管一期闭合(PC)以及内镜下鼻胆管引流(ENBD)治疗胆总管大于8mm的胆囊结石合并胆总管结石的安全性和有效性。方法: 回顾性分析昆明医科大学第二附属医院肝胆胰外科2018年1月至2022年1月连续治疗的168例胆囊结石合并胆总管结石患者。患者被分为两组, ENBD组患者($n=96$)接受LC+LCBDE+PC+ENBD, 无引流组患者($n=72$)接受LC+LCBDE+PC。使用倾向性评分匹配(1:1匹配)后, 两组患者各纳入40例。分析患者特征、围术期指标、术后并发症等指标。结果: 患者基线特征具备可比性。ENBD组患者的手术时间明显延长[206.55 \pm 66.51分钟 vs. 132.38 \pm 33.44分钟, ($P<0.001$)]。ENBD组和无引流组术后总体并发症发生率分别为5/40 (12.5%)和4/40 (10%), 肺部感染、胆道感染、胆漏、术后胰腺炎等各项并发症比较差异均无统计学意义。两组结石清除率均为100%。结论: 在胆总管 $\geq 8\text{mm}$ 的继发性胆总管结石患者中, 采用单纯一期缝合是安全、可行的, 增加ENBD明显延长了手术时间, 而且没有显示出降低并发症风险的优势。

关键词: 胆囊结石, 胆总管结石, 胆总管切开取石术, 内镜下鼻胆管引流术

A comparative study of primary suture and endoscopic nasobiliary drainage for secondary bile duct stones with a diameter $\geq 8\text{ mm}$

Guohui Shao¹, Zhihong Zhang¹, Kejia Li², Yanyang Li¹, Xin Tong², Ang Liu¹, Zhitang Guo¹, Jingwen Yao¹, Jiayun Ge^{1,2}

¹The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101; ²The Third Affiliated Hospital of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650599

Abstract: The aim of this study was to evaluate the safety and effectiveness of laparoscopic cholecystectomy (LC) and laparoscopic common bile duct exploration (LCBDE) combined with primary closure (PC) of the common bile duct and endoscopic nasobiliary drainage (ENBD) in the treatment of cholelithiasis and bile duct stones larger than 8 mm. This study retrospectively analyzed 168 patients with cholelithiasis and choledocholithiasis treated by the Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery of the Second Hospital Affiliated with Kunming Medical University from January 2018 to January 2022. Patients were divided into two groups: those in the ENBD group ($n = 96$) underwent LC+LCBDE+PC+ENBD, and those in the non-drainage group ($n = 72$) underwent LC+LCBDE+PC. After using propensity score matching (1:1 matching), 40 patients were included in each group. The characteristics of patients, perioperative indices, and postoperative complications were analyzed. Results indicated that the baseline characteristics of patients were comparable. The operating time in the ENBD group was significantly longer [206.55 \pm 66.51 minutes vs. 132.38 \pm 33.44 minutes, ($P < 0.001$)]. The overall incidence of postoperative complications was 5/40 (12.5%) in the ENBD group and 4/40 (10%) in the non-drainage group, and there were no significant differences in complications in the form of a pulmonary infection, biliary tract infection, bile leakage, and postoperative pancreatitis. The stone clearance rate was 100% in both groups. In patients with secondary choledocholithiasis and bile duct stones $\geq 8\text{mm}$, single-stage suturing is safe and feasible, and the addition of ENBD significantly prolongs the operating time without indicating an advantage in reducing the risk of complications.

Keywords: gallstones, choledocholithiasis, choledocholithotomy, endoscopic nasobiliary drainage

1. 引言

根据是否存在症状, 胆囊结石的患者中有约5-20%同时合并胆总管结石, 胆总管结石可引起梗阻性黄疸、胆管炎和胆源性胰腺炎, 严重者可能发生急性梗阻性化脓性胆管炎⁽¹⁾。随着腹腔镜、胆道镜、十二指肠镜等设备

的普及, 继发性胆总管结石的手术方式得到了丰富的发展, 基于多学科团队使胆道结石患者获得个体化、微创化的治疗逐渐成为了医生的目标之一⁽²⁾。免T管留置的胆道探查是近年来胆道结石外科治疗的发展方向, 基于内镜技术, 可以选择放置支架内引流, 或者鼻胆管外引流。我们之前的研究指出, 在胆道探查术中增加内镜下

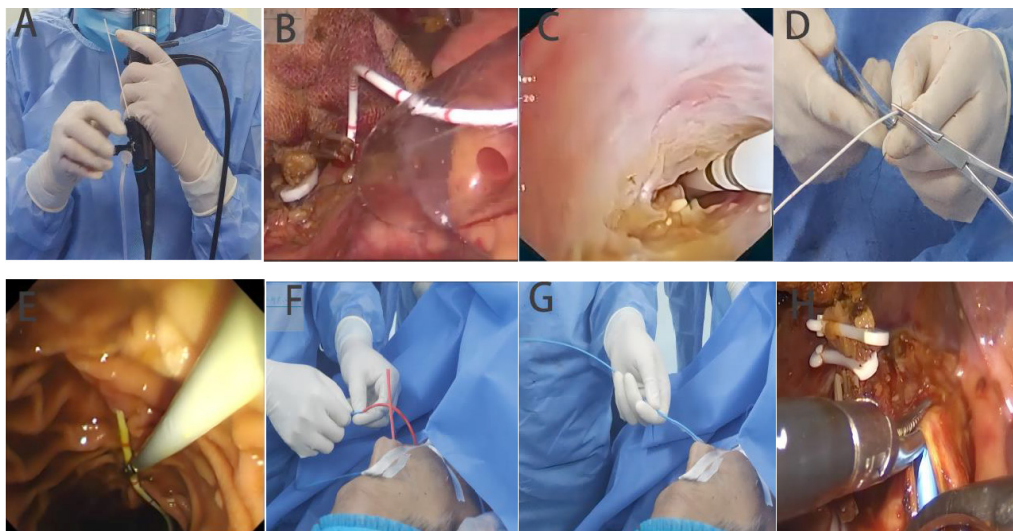


图1. A. 经胆道镜将输尿管导管经胆总管切口置入胆总管 B. 输尿管导管经切口置入胆总管 C. 沿胆总顺行置入至十二指肠乳头 D. 体外将输尿管导管与鼻胆管缝合连接 E. 十二指肠镜下抓取输尿管导管 F. 用尿管将鼻胆管从口-鼻途径导出 G. 鼻胆管从单侧鼻腔导出 H. 鼻胆管尾端置入左(右)肝管

鼻胆管引流术 (ENBD) 能够降低腹腔镜下胆总管切开取石 (LCBDE) 术后胆漏风险⁽¹⁾。胆总管一期缝合(PC)后增加引流能够降低胆道压力, 从而减低胆漏风险。目前何种胆道结石需要引流尚不明确, 一般以术中胆道情况判断, 如胆总管明显扩张, 胆管壁薄等⁽²⁾。通常胆总管直径 $\geq 8\text{mm}$ 被认为是胆总管扩张, 在这些患者中一期缝合胆总管也被认为是安全的⁽⁴⁾。胆总管直径是一个体现胆总管内部压力的指标, 胆总管一期缝合是否需要引流, 取决于胆漏风险大小。胆道测压在大多数中心均没有常规实施, 目前也还没有基于胆道压力分析胆总管探查后是否需要引流的研究。因此, 我们进一步对胆总管直径大于 8mm 的患者进行了研究, 已明确在胆总管扩张的患者中胆道探查术中联合ENBD的必要性、有效性和安全性。

2. 方法

2.1. 患者资料

本研究纳入的患者于2018年1月至2022年1月在本机构接受治疗。纳入标准如下: 1)诊断为胆囊结石合并胆总管结石; 2)胆总管直径 $\geq 8\text{mm}$; 3)获取患者书面知情同意并完成了手术。排除标准如下: 1)胆囊切除史; 2)术前进行了经皮穿刺胆囊引流 (PTGD) 或经皮肝穿刺胆道引流 (PTCD); 3)合并肝内胆管结石; 4)术前怀疑合并胆囊、胆管恶性肿瘤, 或术后病理学诊断为胆囊癌; 5)开腹手术; 6)LCBDE术中经胆囊管探查; 7)LCBDE术中放置

T管或胆道支架; 8)术中造影, 包括ERCP造影和鼻胆管造影; 9)多阶段手术。将168例患者分为两组, ENBD组患者 ($n=96$) 接受LC+LCBDE+ENBD+PC, 无引流组患者 ($n=70$) 接受LC+LCBDE+PC。参考之前的研究^(4,5), 由于两组胆总管直径存在显著统计学差异, 使用倾向性评分匹配 (1:1) 进行病例匹配, 卡钳值设置为0.2, 最终每组纳入40例患者。ENBD组中20例为术中完全顺行插管的ENBD, 20例为顺行-逆行结合插管的ENBD。该研究经昆明医科大学第二附属医院伦理委员会批准 (批准号: shen-PJ-2021-211)。

2.2. 术前评估

两组患者术前接受血常规分析、肝功能检查、胰腺酶学检查、腹部超声、磁共振成像 (MRI) 和磁共振胆胰管成像 (MRCP)。必要时进行上腹部CT明确胆源性胰腺炎情况。胆总管直径为外径, 通过超声和MRI测量得到, 不均匀扩张的胆总管则以胆总管切开处直径为准⁽⁶⁻⁹⁾。

2.3. 手术方法

患者体位为头高脚低位, 身体向左侧偏转 15° 左右。全身麻醉后, 建立气腹, 气腹压力维持在 $10-12\text{mmHg}$, 常规建立腹腔镜胆道探查4孔。腹腔镜下持针器夹持手术刀片或使用剪刀纵行切开胆总管, 胆道镜探查胆总管和左右肝管, 并使用取石网篮取石。反复冲洗、探查胆总管确认无结石。对于完全顺行插管放置鼻胆管的病例, 在胆道镜直视下将4F输尿管导管由胆总管切口处置入 (图1A、图1B), 并沿胆总管顺行插入十二指肠乳头处 (图1C), 然后取出胆道镜。在体外将输尿管导管尾端与鼻胆管尾端连接 (图1D)。使用十二指肠镜经口到达十二指肠, 寻找输尿管导管 (图1E), 使用抓钳夹持输尿管导管, 经口途径导出, 然后完全切断输尿管导管。随后术者用尿管将鼻胆管从口-鼻途径引出 (图

收稿日期: 2023-07-26; 修回日期: 2024-03-24

基金项目: 昆明医科大学第二附属医院院内临床研究项目 (No. ynIIT20211013), 昆明医科大学联合专项 (No. 202201AY070001-105), 昆明医科大学硕士研究生创新基金 (No. 2023S303)

通讯作者/Corresponding author: 戈佳云/Jiayun Ge, E-mail: gjy20220607@163.com

本文编辑: 吴田田

1F)，并不断将鼻胆管从一侧鼻腔中拔出（图1G），同时助手配合术者以相同速率将鼻胆管从腹壁戳卡不断的向胆总管内送入鼻胆管，直至另一端完全进入戳卡套筒内。然后在腹腔镜直视下将鼻胆管尾端置入左或右肝管（图1H），助手通过向鼻胆管中注射无菌生理盐水明确鼻胆管是否通畅，固定鼻胆管以免意外脱出，鼻胆管接负压袋使胆总管减压。对于顺行-逆行结合插管的病例，在胆道镜直视下顺行置入斑马导丝，然后在内镜下使用抓钳将导丝拉出口腔，然后在导丝引导下逆行插管放置鼻胆管。所有患者均使用3-0或4-0可吸收倒刺线一期缝合胆总管，缝合过程中注射生理盐水冲出胆管内血凝块，缝合完毕后再注射无菌生理盐水明确是否胆漏，在可能胆漏处加强缝合。在Winslow孔或胆总管前方置入负压腹腔引流管。鼻胆管在术后3-7天拔除。

2.4. 观察指标

患者特征标准中，黄疸表示术前伴有血清总胆红素升高大于51 $\mu\text{mol/L}$ ；胆绞痛为具有上腹部胆绞痛发作史；胆管炎为腹痛、发热、白细胞升高和黄疸同时出现的历史；胆源性胰腺炎为因胆总管结石导致的急性胰腺炎。胆总管多枚结石为胆总管结石 ≥ 2 枚。胆总管结石数量和胆总管直径通过术前超声或MRCP得到；十二指肠憩室通过术前影像学或术中十二指肠镜诊断。

围术期指标的标准中，术后胆漏定义根据国际肝脏外科研究小组的标准及全球科研共识进行⁽¹⁰⁻¹²⁾，定义为手术三天后腹腔引流液胆红素浓度超过正常值上限三倍或腹腔引流流出较多胆汁。ENBD术后胰腺炎(PEP)定义和分级依据欧洲胃肠内镜协会的标准⁽⁸⁾进行，定义为满足术后持续或加重的上腹痛、血清胰酶学升高高于正常值上限三倍以上和影像学证据三者之二。血清胰酶学常规在术

后6-8小时、12小时和24小时测量。

3. 统计学方法

计量资料满足正态分布则以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较使用t检验；计量资料不满足正态分布时，以四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示，组间比较使用Mann-Whitney U检验。计数资料以率表示，组间比较使用Pearson Chi-Square检验或Fisher精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。统计学分析使用SPSS 26.0软件进行。

4. 结果

患者特征结果见表1。经倾向性评分匹配后，两组基线资料基本具备可比性（均为 $P > 0.05$ ）。

围术期指标结果见表2。两组均无患者转为开腹手术，手术成功率均为100%。ENBD组手术时间明显长于无引流组 $[206.55 \pm 66.51$ 分钟vs. 132.38 ± 33.44 分钟， $(P < 0.001)]$ 。其余指标比较两组间差异无统计学意义。

术后并发症结果见表3。ENBD组5例（12.5%）、无引流组4例（10%）出现术后并发症，两组比较差异无统计学意义。ENBD组无胆漏，无引流组2例（5%）术后出现胆漏，两组比较差异无统计学意义。其余指标两组比较差异均无统计学意义。术后并发症分级及管理结果见表4。根据Daniel Dindo分级系统^(9,13)进行并发症分级，两组均无IIIa、IVa、IVb和V级并发症。无引流组中1例轻度胆漏患者延长腹腔引流时间后胆漏停止，另1例患者术后胆漏导致胆汁性腹膜炎，在全麻下再次进行LCBDE+T管引流后胆漏停止。胆道感染患者通过静脉应用抗生素恢复。两组术后肺部感染患者通过积极排痰和静脉使用抗生素后恢复。ENBD组PEP患者均为轻度胰腺炎，术后禁

表1 患者基线资料对比 ($\bar{x} \pm s$)、 $M(P_{25}, P_{75})$ 或 $[n(\%)]$

项目	无引流组	ENBD组	统计值	P
年龄(岁)	55.23 \pm 17.73	49.93 \pm 17.20	1.357	0.179
性别				
男	17 (42.5%)	12 (30%)	1.352	0.245
女	23 (57.5%)	28 (70%)	1.352	0.245
术前黄疸	8 (20%)	7 (17.5%)	0.082	0.775
既往情况				
胆绞痛	39 (97.5%)	39 (97.5%)	-	1.000
胆管炎	4 (10%)	2 (5%)	-	0.675
胆源性胰腺炎	4 (10%)	7 (17.5%)	0.949	0.33
胆总管多枚结石	26 (65%)	27 (67.5%)	0.056	0.813
胆总管直径 (mm)	11 (10, 14.75)	10 (9, 13)	-1.931	0.054
十二指肠憩室	2 (5%)	1 (2.5%)	-	1.000

注：ENBD为内镜下鼻胆管引流

表2 患两组围术期指标比较 $M(P_{25}, P_{75})$

项目	无引流组	ENBD组	统计值	P
手术时间 (分钟)	132.38 \pm 33.44	206.55 \pm 66.51	-6.302	< 0.001
术中出血量 (毫升)	20 (10, 50)	50 (20, 95)	-1.443	0.149
住院时间 (天)	10.5 (7, 17)	11 (8, 16)	-0.468	0.640
住院费用 (元)	26175.5 (23495, 31514)	27613.5 (24366.5, 33207.75)	-0.967	0.334

注：ENBD为内镜下鼻胆管引流

表3 两组术后主要并发症比较[n (%)]

项目	无引流组	ENBD组	统计值	P
主要并发症	4 (10%)	5 (12.5%)	-	1.000
肺部感染	1 (2.5%)	1 (2.5%)	-	1.000
胆道感染	1 (2.5%)	0	-	1.000
胆漏	2 (5%)	0	-	0.494
术后胰腺炎	0	4 (10%)	-	0.116

注: ENBD为内镜下鼻胆管引流

表4 两组术后主要并发症和管理[n (%)]

Grade*	并发症	无引流组	ENBD组	管理
I	胆漏	1	0	延长腹腔引流时间
II	胆道感染	1	0	静脉应用抗生素
	肺部感染	1	1	静脉应用抗生素
	PEP	0	4	静脉应用生长抑素、抗生素
IIIb	胆漏	1	0	全麻下腹腔镜手术T管引流

注: *使用Clavien-Dindo手术并发症分类标准进行分类且本研究无IV、V并发症; PEP为术后胰腺炎

食、静脉应用生长抑素和抗生素后恢复。

5. 讨论

LCBDE术后胆道并发症如胆漏、胆道狭窄与缝合技术、胆管血供等因素相关, 应由技术相对熟练的外科医生进行, 适应症也应该严格把握, 一期缝合普遍被认为在胆总管直径 $\geq 8\text{mm}$ 的患者中进行更安全⁽¹⁴⁻¹⁸⁾。在笔者所在中心, 为了避免胆漏和胆道狭窄, 胆总管一期缝合通常倾向于在胆管更粗的患者中进行, 而且通常均放置鼻胆管引流。然而, 普遍性的使用内镜下鼻胆管需要警惕内镜相关并发症, 毕竟使用ENBD的初衷就是为了减少并发症, 使一期缝合更安全。本研究ENBD组中20例采用顺行-逆行结合插管的ENBD, 结果4例(10%)出现术后胰腺炎。我们之前的研究也指出, 完全顺行插管的ENBD可以明显减少PEP风险^(1,19)。我们建议不管采用ENBD还是放置支架, 均使用完全顺行插管的方法, 更符合胆道解剖学, 仅需通过一次十二指肠乳头, 对十二指肠乳头损伤最小。

ENBD组由于需要额外的内镜操作, 明显延长了手术时间, 但这并未带来另外的风险⁽²⁰⁾。虽然ENBD组手术时间明显延长, 但是完全避免了术后胆漏, 无引流组则有2例发生术后胆漏, 其中1例术后再次接受腹腔镜手术和T管引流。由于胆道探查术后单纯一期缝合无任何胆道引流手段, 术后胆漏是最令人担忧的并发症之一⁽²¹⁻²⁴⁾。胆道引流可减轻胆总管压力, 促进缝合部位愈合, T管引流有许多负担, 而鼻胆管有护理简单、引流确切和置管时间短等优势^(12,25)。通常术后3-7天拔除鼻胆管, 而且拔除前无需常规进行鼻胆管造影, 除非患者存在临床症状。需要指出, 胃和十二指肠的生理条件一定程度上限制了内镜操作, 特别是十二指肠憩室的存在, 导致许多内镜手术的失败, 笔者团队也出现过十二指肠憩室难以完成ENBD的情况。本研究中ENBD组1例(2.5%)、无引流组2例(5%)存在十二指肠憩室, 但未影响手术。既往病史和术前影像学检查应该得到更加充分的重视, ENBD失

败时T管引流术可作为替代手术^(13,26)。

在总体并发症上, 两组对比无统计学差异。LCBDE术中ENBD难以被接受的一个原因是其需要额外的费用, 包括鼻胆管、斑马导丝等, 但本研究中两组住院费用比较并无统计学差异。而且完全顺行插管的ENBD并不需要斑马导丝, 仅需要输尿管导管和鼻胆管, 降低了成本。这一手术方式的另一推广难点是内镜技术的壁垒, 但是完全顺行插管的ENBD所需要的内镜操作难度低, 仅需要术者经口放入十二指肠镜或胃镜, 到达十二指肠降段, 找到输尿管导管并夹持拉出即可, 在具备设备的基层医院也可完成, 同时缩短这一手术的学习曲线。

胆总管结石的治疗选择多种多样, 免T管留置的胆道探查也进入了是否需要引流的探讨中⁽²⁷⁾。最近, 一些研究指出不仅鼻胆管引流可减少胆道探查和一期缝合术后并发症, 放置胆道支架也可有相似的效果, 而且之前支架需要在术后一周进行另一次胃镜拔除, 这一缺点现在也被自脱落支架避免⁽²⁸⁻³⁰⁾。不管使用ENBD还是支架引流, 何种情况下需要引流是目前需要进一步探讨的。笔者团队之前的研究指出ENBD在LCBDE中的优势, 但该研究单纯一期缝合组与ENBD组患者数据中胆总管直径具有明显差异, 而且继发性胆总管结石患者的胆总管直径与胆道压力相关, 因此基于胆总管直径区分是否需要胆道引流的问题被提出。为了避免偏倚, 我们排除了采用过PTGD或PTCD引流的患者, 排除了既往胆囊切除的患者, 以确保胆总管直径与胆道压力的关系不受影响。当然, 需要更大样本的随机对照实验研究, 或基于胆道测压选择是否引流的研究来获得更高级别的证据。

6. 结论

在胆总管 $\geq 8\text{mm}$ 的继发性胆总管结石患者中, 采用单纯一期缝合是安全的, 增加ENBD明显延长了手术时间, 而且没有显示出降低并发症风险的优势。采用完全顺行插管的ENBD相比顺行-逆行结合插管的ENBD降低了术后胰腺炎风险。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

参考文献

1. Zhang Z, Shao G, Li Y, *et al.* Efficacy and safety of laparoscopic common bile duct exploration with primary closure and intraoperative endoscopic nasobiliary drainage for choledocholithiasis combined with cholecystolithiasis. *Surg Endosc.* 2023;37:1700-1709.
2. Zhang Z, Li Y, Li K, *et al.* Value of multidisciplinary team (MDT) in minimally invasive treatment of complex intrahepatic bile duct stones. *Biosci Trends.* 2021;15:161-170.
3. 张志鸿, 魏东, 戈佳云, 等. 经皮经肝胆道镜取石术治疗复杂肝胆管结石的应用分析. *中华肝胆外科杂志.* 2022;28:176-180.
4. 李炎阳, 李珂佳, 刘昂, 等. 胆管不均匀扩张与ERCP术后胰腺炎的关系. *昆明医科大学学报.* 2023;44:131-137.
5. Koch M, Garden O J, Padbury R, *et al.* Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: A definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery.* 2011;149:680-688.
6. Testoni P A, Mariani A, Aabakken L, *et al.* Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy.* 2016;48:657-683.
7. Dindo D, Demartines N, Clavine P. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205-213.
8. 周保富, 吴乐乐, 李永红, 等. 老年胆总管结石患者腹腔镜胆道探查一期缝合术后发生胆道并发症的影响因素. *中国老年学杂志.* 2022;42:4442-4445.
9. 张胜龙, 陈安平, 索运生, 等. 腹腔镜胆总管一期缝合联合经腹置入鼻胆管在术后胆漏预防中的作用. *中华肝胆外科杂志.* 2020;26:100-102.
10. 万健, 贺明连, 金少纯, 等. 逆行鼻胆管引流术在腹腔镜胆道探查胆总管一期缝合术中的应用. *中国普通外科杂志.* 2021;30:133-139.
11. Yin P, Wang M, Qin R, *et al.* Intraoperative endoscopic nasobiliary drainage over primary closure of the common bile duct for choledocholithiasis combined with cholecystolithiasis: A cohort study of 211 cases. *Surg Endosc.* 2017;31:3219-3226.
12. 赵健, 赵波, 胡春海, 等. 多镜联合免T管手术在胆囊结石合并胆总管结石治疗中的应用. *山东医药.* 2022;62:20-24.
13. 杨先伟, 杨刚, 董鼎辉, 等. 新型自脱落式胆道支架在腹腔镜胆总管探查术中的应用. *中国普通外科杂志.* 2023;32:181-189.
14. Collins C, Maguire D, Ireland A, *et al.* A prospective study of common bile duct calculi in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: natural history of choledocholithiasis revisited. *Ann Surg.* 2004;239:28-33.
15. Yuan Y, Gao J, Zang J, *et al.* A randomized, clinical trial involving different surgical methods affecting the sphincter of oddi in patients with choledocholithiasis. *Surg Laparosc Endosc & Percutaneous Tech.* 2016;26:124-127.
16. Williams E, Beckingham I, El Sayed G, *et al.* Updated guideline on the management of Common Bile Duct Stones (CBDS). *Gut.* 2017;66:765-782.
17. Tan C, Ocampo O, Ong R, *et al.* Comparison of one stage laparoscopic cholecystectomy combined with intra-operative

- endoscopic sphincterotomy versus two-stage pre-operative endoscopic sphincterotomy followed by laparoscopic cholecystectomy for the management of pre-operatively diagnosed patients with common bile duct stones: a meta-analysis. *Surg Endosc.* 2018;32:770-778.
18. Zhou Y, Zha WZ, Wu XD, *et al.* Three modalities on management of choledocholithiasis: a prospective cohort study. *Int J Surg.* 2017;44:269-273.
 19. 李珂佳, 党学渊, 张志鸿, 等. 同步多镜联合技术在肝胆管结石病中的应用. *腹部外科.* 2023;36:116-121.
 20. Zhang HW, Chen YJ, Wu CH, *et al.* Laparoscopic common bile duct exploration with primary closure for management of choledocholithiasis: A retrospective analysis and comparison with conventional T-tube drainage. *Am Surg.* 2014; 80:178-181.
 21. Feng Y, Zhang J, Jiao C, *et al.* Manometric measurement of the sphincter of oddi in patients with common bile duct stones: a consecutive study of the han population of china. *Gastroenterol Res Pract.* 2017:9031438.
 22. Estellés Vidagany N, Domingo Del Pozo C, Peris Tomás N, *et al.* Eleven years of primary closure of common bile duct after choledochotomy for choledocholithiasis. *Surg Endosc.* 2016;30:1975-1982.
 23. Liu D, Cao F, Liu J, *et al.* Risk factors for bile leakage after primary closure following laparoscopic common bile duct exploration: a retrospective cohort study. *BMC Surg.* 2017;17:1.
 24. Isherwood J, Oakland K, Khanna A. A systematic review of the aetiology and management of post cholecystectomy syndrome. *Surgeon.* 2019;17:33-42.
 25. Tanaka M, Ikeda S, Nakayama F. Change in bile duct pressure responses after cholecystectomy: loss of gallbladder as a pressure reservoir. *Gastroenterology.* 1984;87:1154-1159.
 26. Vakayil V, Klinker ST, Sulciner ML, *et al.* Single-stage management of choledocholithiasis: intraoperative ERCP versus laparoscopic common bile duct exploration. *Surg Endosc.* 2020;34:4616-4625.
 27. Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, *et al.* ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2020;52:127-149.
 28. Koch M, Garden OJ, Padbury R, *et al.* Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: A definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery.* 2011;149:680-688.
 29. Lv F, Zhang S, Ji M, *et al.* Single stage management with combined tri-endoscopic approach for concomitant cholecystolithiasis and choledocholithiasis. *Surg Endosc.* 2016;30:5615-5620.
 30. Tian D, Zhu H, Wei X. Hybrid laparoendoscopic-radiologic procedure for laparoscopic cholecystectomy complicated with choledocholithiasis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2020;30:221-226.

引用本文 / Article Citation:

邵国辉, 张志鸿, 李珂佳, 李炎阳, 佟鑫, 刘昂, 郭志唐, 姚静雯, 戈佳云. 胆总管直径 ≥ 8 mm的继发性胆管结石胆道探查单纯一期缝合与内镜下鼻胆管引流的比较性研究. *医学新视角.* 2024;1(2):101-105. doi:10.5582/npjm.2024.01010

Guohui Shao, Zhihong Zhang, Kejia Li, Yanyang Li, Xin Tong, Ang Liu, Zhitang Guo, Jingwen Yao, Jiayun Ge. A comparative study of primary suture and endoscopic nasobiliary drainage for secondary bile duct stones with a diameter ≥ 8 mm. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(2):101-105. doi:10.5582/npjm.2024.01010

胰腺导管癌的机器人胰腺远端切除术：顺天堂大学附属医院术式介绍

三瀬祥弘，齋浦明夫

顺天堂大学医学研究生院肝胆胰外科医院肝脏外科，日本东京 113-8421

摘要：自2020年4月以来，机器人辅助胰腺远端切除术（robotic-assisted distal pancreatectomy, RDP）和胰十二指肠切除术在日本已纳入保险范围。本文介绍了顺天堂大学附属医院肝胆胰外科的机器人辅助根治性逆行模块化胰脾切除术的标准化流程。通过手术入路、解剖层次、术野暴露及胰腺残端的处理等环节，说明即使对于进展期胰腺癌，机器人可以精准地完成手术，且能保证根治效果。若RDP能够实现与开放手术相当的肿瘤局部控制率，则有可能改善胰腺癌患者的预后

关键词：机器人手术，胰远端切除术，胰腺导管癌

Robotic distal pancreatectomy for pancreatic ductal carcinoma – How we do it at Juntendo University Hospital

Yoshihiro Mise, Akio Saiura

Department of Hepatobiliary-Pancreatic Surgery, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo 113-8421, Japan

Abstract: Since April 2020, robotic-assisted distal pancreatectomy (RDP) and pancreaticoduodenectomy have been covered by insurance in Japan. This article introduces the standardized process of robotic-assisted radical antegrade modular pancreatectomy in the Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery at Juntendo University Hospital. Through our surgical approach, anatomical level considerations, surgical field exposure, and treatment of the pancreatic stump, we demonstrate that even for advanced pancreatic cancer, robotic-assisted surgery can ensure curative outcomes. If RDP can achieve a local tumor control rate comparable to that of open surgery, it may improve the prognosis for pancreatic cancer patients.

Keywords: robotic surgery, distal pancreatectomy, pancreatic ductal carcinoma

1. 引言

自2020年4月以来，机器人辅助胰腺远端切除术（distal pancreatectomy, DP）和胰十二指肠切除术在日本已纳入保险范围。由于手术设备的精确性优势，即使是进展期癌症，也有望扩大适应症，这在以前很难用微创手术（minimally invasive surgery, MIS）处理。

在顺天堂大学附属医院，我们正在肝胆胰领域推广机器人手术，对所有符合MIS条件的胰腺切除都运用机器人手术的策略。截至2023年11月，我科已完成110多例机器人辅助胰腺切除术，特别是对于DP，已将技术标准化并

常规进行。

在这篇文章中，我们简要总结了机器人辅助DP（robotic-assisted DP, RDP）在癌症中的证据，并解释了我们机构所采用的技术。

2. 胰腺癌微创手术的证据

2.1. RAMPS手术的肿瘤学优势

对于胰腺体尾部癌，根治性逆行模块化胰脾切除术（Radical Antegrade Modular Pancreatosplenectomy, RAMPS），范围包括腹膜后整体切除，有助于改善肿瘤的局部控制率，这种方法也适用于腹腔镜下胰腺远端切除术（laparoscopic distal pancreatectomy, LDP）。然而，很少有证据表明RAMPS在肿瘤学上优于沿着融合筋膜层进行的传统DP。2018年的一项系统综述指出，尽管RAMPS增加了淋巴结的切除数，却未能改善预后，而且RAMPS的优越性尚不能确定⁽¹⁾。在与癌症研究所医院的联合研究项目中，我们已经证明RAMPS可以降低局部复发率⁽²⁾。

收稿日期：2023-11-8；修回日期：2024-3-29

基金项目：无

通讯作者/Corresponding author: 齋浦明夫/Akio Saiura, E-mail: a-saiura@juntendo.ac.jp

本文翻译：周迪

本文编辑：陈璐

然而，即使在这项研究中，总体生存率也没有提高。目前，RAMPS的肿瘤学优势尚不明确，应根据肿瘤位置、大小、患者背景和其他因素明智地决定RDP腹膜后剥离的程度。

2.2. 机器人辅助DP与腹腔镜下DP

一项包括43项研究（总共纳入6757例患者）对RDP和LDP的短期疗效进行比较的荟萃分析报告发现：RDP的手术时间更长、失血量更少以及中转开放的风险减半。在胰腺癌病例的亚组分析中，RDP组的淋巴结切除数目更多，R0切除率相当⁽³⁾。2023年的一项来自11个国家、包含33个机构的队列研究中，将103例RDP与439例LDP治疗可切除胰腺癌病例进行了比较，发现RDP的手术时间更长，并发症发生率更高，但转中开腹率低。在肿瘤学评估方面，R0切除率没有差异，总生存率也相当⁽⁴⁾。

3. 顺天堂大学附属医院的RDP

2020年6月引入机器人手术以来，截至2023年2月，顺天堂大学附属医院已经进行了61例RDP（表1）。图1显示了引入机器人胰腺手术前后DP的处置流程。

4. 外科技术

患者的体位设置为截石位，头抬高10°至15°，左侧抬高10°。关于手术器械，使用血管凝闭装置（Vessel Sealer），并使用双极电凝装置进行组织解剖和切割。

我科RDP的技术特点在于胰腺的手动切割和残端的缝合过程。最初，我们使用带聚乙醇酸（PGA）片的闭合器进行胰腺横断，但我们观察到B/C级胰瘘的发生率为25%。此外，作为机器人特有的问题，由于预留给助手插

入闭合器的穿刺孔有限，且对机器人钳子存在干扰，使得难以将吻合器平滑地插入到期望的胰腺横断部位。因此，自第51例病例之后，我们沿用2022年报道的褥式缝合关闭胰断端的方法至今⁽⁵⁾。

尽管该技术是否能减少胰瘘仍需要在今后验证，但我科的技术有下列益处：

- 能够自由设置离断位置
- 能在取出胰腺残端前达成快速病理诊断
- 确保切除边缘吻合器在位
- 降低耗材费用

4.1. 插入穿刺孔（图2）

在肚部处作一3cm的切口，并插入切口保护套（迷你型）。将一个机器人穿刺器插入EZ Access，打开气腹充气后，将一个穿刺器插入脐右侧，将两个机器人穿刺器直线插入脐左侧。在左下腹部插入一个12毫米的穿刺器。用直针提起肝脏圆韧带后，从剑突插入Nathanson牵开器，牵开左外叶。

4.2. 对接

在改变患者体位后，机器人从左侧头部滚动，对准脾门方向。

4.3. 网膜囊和脾脏下极解剖

打开小网膜囊，剥离网膜并向左侧推进，接近脾下极。在此过程中，第四机械臂将胃向右前牵引，游离、悬空脾脏和胰腺尾部（图3）。在行RAMPS的病例中，Gerota筋膜在脾脏的下极垂直劈离，露出肾脏并设定后方

表1 顺天堂大学附属医院的RDP汇总（2020/6-2023/2）

项目	腹腔镜 (n=17)	机器人 (n=61)
	2019/5-2020/5	2020/6-2023/2
胰腺导管腺癌, n(%)	3 (18%)	31 (51%)
RAMPS, n(%)	1 (6%)	15 (25%)
保脾, n(%)	7 (41%)	18 (30%)
手术时间, 分	209 (179-342)	347 (189-536)
失血量, mL	15 (5-340)	50 (10-3070)
中转开放, n(%)	1 (6%)	1 (2%)
Clavien-Dindo 分级 ≥ 3, n(%)	0	10 (16%)
临床相关性胰瘘, n(%)	4 (24%)	15 (25%)
90-天死亡率, n(%)	0	0
住院时间, 天	17 (9-37)	16 (7-58)

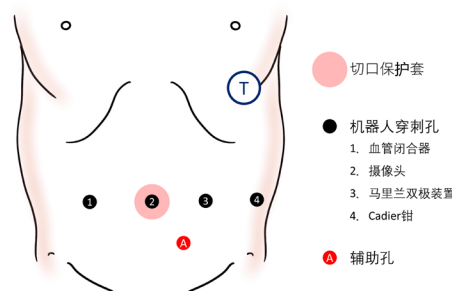


图2. 引入机器人方法前后微创胰腺远端切除术的分布

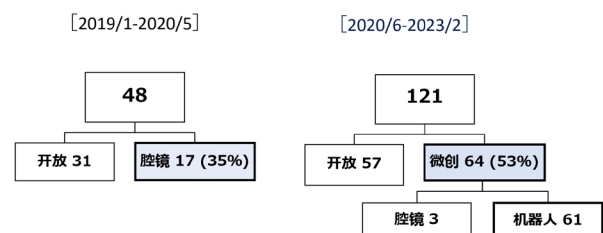


图1. 引入机器人胰腺手术前后DP的处置流程

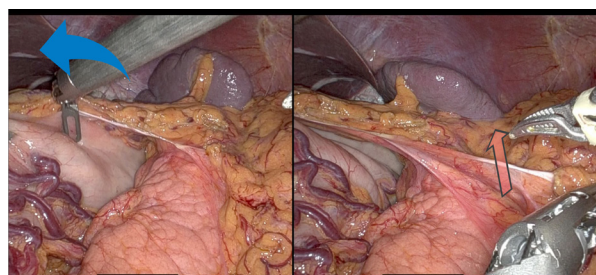


图3. 游离、悬空脾脏和胰腺尾部

目标位置。需在相同的深度解剖，以暴露肾门和左肾静脉。（图4）

4.4. 胃与脾之间以及脾上极的解剖

使用血管闭合器，解剖胃脾韧带。如果胃和脾脏之间没有操作空间，很难接近上极，那么首先解剖胰体部来创造空间会有所获益。脾脏的上极向胰尾尾部切开。确保在步骤3和4⁽⁶⁾中充分解剖脾脏和胰尾部。

4.5. 胃的悬吊（图5）

游离网膜至右侧，用直针将胃窦和胃后壁固定在腹壁上。胃左血管用第四机械臂向前牵引。

4.6. 处理脾动脉（图6）

尽可能从肝总动脉的右侧向胰尾部解剖，以确定脾动脉根部的位置。在处理脾动脉之前，通过在左侧将胰体和胰尾向尾侧游离，易显露更长行程的脾动脉。显露胰腺上缘的门静脉，并向尾部游离，为打通胰后隧道做好准备。在RDP中，助手很难牵引胰尾部。若难以靠近脾动脉根部，可将头部抬高至15°，通过重力翻转胰腺。若仍有困难，可尝试从胰腺的下缘入路行进。

4.7. 解剖胰腺下缘

解剖胰腺下缘，暴露门静脉，并用悬吊带吊起胰腺的预切缘部位。离断胰腺时，胰体、胰尾和脾脏会向左侧和背侧倾斜，导致解剖操作困难。因此，在离断胰腺之前，可结合步骤3和4完成胰尾部背侧和脾脏的游离。

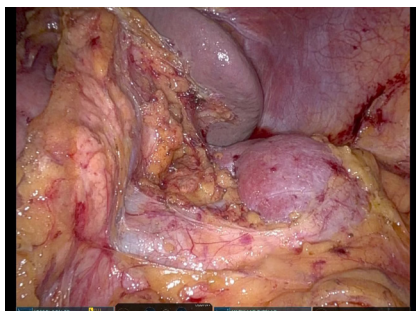


图4. 暴露肾门和左肾静脉

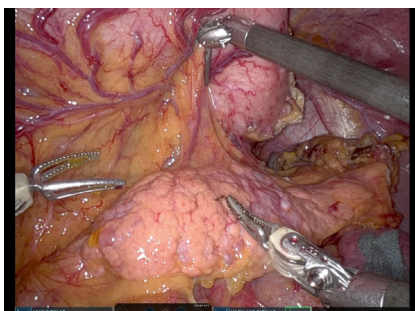


图5. 胃的悬吊

4.8. 胰腺横切面（图7）

在用粗线捆绑切除侧后，用马里兰镊子采用挤压夹持法离断胰腺。把残余侧胰腺的主胰管进行捆系。在离断过程中预计会有一些出血，让助手抽吸和冲洗，清理手术区域。如有必要，标记切除侧残端，用剪刀切割，并送冰冻切片。

4.9. 处理脾静脉

离断脾静脉后，在腹腔动脉和肠系膜上动脉周围进行淋巴结清扫。根据病例实际情况调整淋巴结清扫的范围，向左侧解剖，与胰尾部相连，最后将标本放入标本袋后取出。

4.10. 胰腺残端褥式缝合（图8）

用浸泡在人造纤维蛋白原溶液中的PGA片包裹胰腺残端后，应用凝血酶溶液。然后用第三机械臂从头侧插入四根圆针进行褥式缝合。从尾部打结，缝合胰腺残端。

4.11. 标本的取出

从脐部取出标本。再次打开气腹，从胰腺残端向左侧横膈置入引流管。果断在腹壁做一个新的小切口放置引流

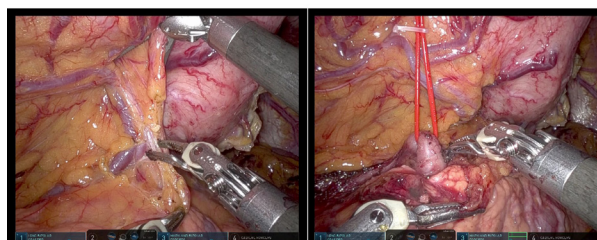


图6. 处理脾动脉

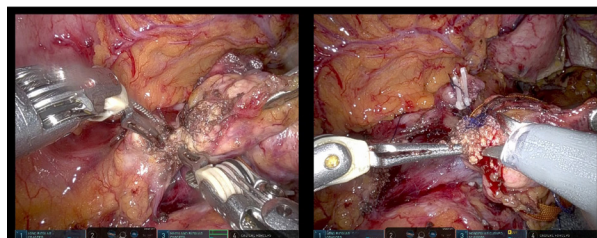


图7. 胰腺横切面

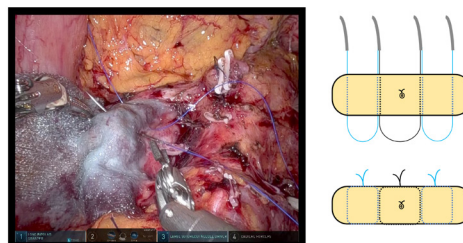


图8. 胰腺残端褥式缝合

而不是用既有的穿刺孔，以确保良好的引流效果。

5. 结论

我们总结了RDP治疗胰腺癌的证据，并阐述了本中心的手术技术流程。我们确信，即使对于进展期胰腺癌，机器人可以精准地完成手术，且并不影响根治效果。其长期疗效还有待验证。若RDP能够实现与开放手术相当的肿瘤局部控制率，并通过MIS提高围手术期化疗的依从性，则有可能改善胰腺癌患者的预后。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

参考文献

1. Chun YS. Role of Radical Antegrade Modular Pancreatosplenectomy (RAMPS) and Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018;25:46-50.
2. Takahashi A, Mise Y, Watanabe G, *et al.* Radical antegrade modular pancreatosplenectomy enhances local control of the disease in patients with left-sided pancreatic cancer. *HPB.* 2023;25:37-44.

3. van Ramshorst TME, van Bodegraven EA, Zampedri P, *et al.* Robot-assisted versus laparoscopic distal pancreatectomy: a systematic review and meta-analysis including patient subgroups. *Surg Endosc.* 2023; Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00464-023-09894-y.pdf>
4. Chen JW, van Ramshorst TME, Lof S, *et al.* Robot-Assisted Versus Laparoscopic Distal Pancreatectomy in Patients with Resectable Pancreatic Cancer: An International, Retrospective, Cohort Study. *Ann Surg Oncol.* 2023;30:3023-3032.
5. Imamura H, Takahashi H, Akita H, *et al.* The clinical impact of modified transpancreatic mattress sutures with polyglactin 910 woven mesh on postoperative pancreatic fistula in distal pancreatectomy. *Surgery.* 2022;172:1220-1227.
6. Nagakawa Y, Sahara Y, Hosokawa Y, *et al.* The Straightened Splenic Vessels Method Improves Surgical Outcomes of Laparoscopic Distal Pancreatectomy. *Dig Surg.* 2017;34:289-297.

引用本文 / Article Citation:

三瀬祥弘，齋浦明夫. 胰腺导管癌的机器人胰腺远端切除术：顺天堂大学附属医院术式介绍. *医学新视角.* 2024;1(2):101-105. doi:10.5582/npjm.2023.01051

Yoshihiro Mise, Akio Saiura. Robotic distal pancreatectomy for pancreatic ductal carcinoma – How we do it at Juntendo University Hospital. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(2):101-105. doi:10.5582/npjm.2023.01051

肝癌肝内转移合并VP4型门静脉癌栓治疗后长期无瘤生存一例报告及文献复习

师稳再, 吴田田, 索晓鹏, 蒲昌盛, 吴宪佳, 王强, 刘俊, 张克明

北京大学国际医院肝胆外科, 北京市 102206

摘要: 目的: 探讨肝癌肝内转移合并VP4型门静脉癌栓的临床特征、治疗方法及效果。方法: 回顾1例肝癌肝内转移合并VP4型门静脉癌栓的临床特点, 接受了以手术为主的综合治疗, 对其手术方式、术后辅助治疗及随访结果进行分析。结果: 本例患者术后恢复良好, 术后接受靶向联合免疫治疗, 患者目前仍为无瘤生存状态已超过31个月。结论: 肝癌合并Vp4型PVTT的预后较差, 手术治疗可为此类患者带来临床获益, 术后积极进行辅助治疗可以有效阻止或推迟肿瘤复发, 延长总生存时间。

关键词: 门静脉癌栓, 手术治疗, 综合治疗

Analysis of clinical diagnosis and treatment of 1 cases of hepatocellular carcinoma with intrahepatic metastasis complicated with VP4 portal vein cancer embolus

Wenzai Shi, Tiantian Wu, Xiaopeng Suo, Changsheng Pu, Xianjia Wu, Qiang Wang, Jun Liu, Keming Zhang

Department of Hepatobiliary surgery, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China

Abstract: To investigate the clinical features, treatment and effect of VP4 type portal vein cancer thrombus in patients with hepatocellular carcinoma with intrahepatic metastasis. The clinical features of 1 case of liver cancer with intrahepatic metastasis complicated with VP4 portal vein cancer embolus were reviewed. He received comprehensive treatment mainly by surgery. The operative mode, postoperative adjuvant treatment and follow-up results were analyzed. This patient recovered well after operation and is currently cancer-free and has DFS for more than 31 months. In conclusion, the prognosis of liver cancer complicated with Vp4 PVTT is poor. Surgical treatment can bring clinical benefits to these patients, and active adjuvant treatment after surgery can effectively prevent or delay tumor recurrence and prolong the overall survival time.

Keywords: portal vein tumor thrombus, surgery, comprehensive therapy

1. 引言

肝癌在发生及发展过程中容易侵犯门静脉而形成门静脉癌栓 (portal vein tumor thrombus, PVTT), 其发生率达44.0~62.2%, 一旦形成 PVTT, 病情发展迅速, 短时间内即可发生肝内外转移、门静脉高压、黄疸、腹腔积液, 在未经治疗的条件下平均中位生存时间仅为2.7个月^(1,2)。在欧美国家的指南中, 对于合并PVTT所有分型的肝癌患者, 仅将靶向药物治疗等姑息保守治疗作为其治疗策略, 我国对VP4型PVTT患者的治疗意见尚无定论⁽³⁾。我中心于

2021年6月收治1例肝癌肝内转移合并VP4型门静脉癌栓的患者并进行了以手术为主的综合治疗, 目前该患者疗效满意, 现报告如下。

2. 临床资料

2.1. 临床及病理资料

本例患者为男性, 年龄为29岁, 术前诊断为肝癌伴肝内多发转移、VP4型门静脉癌栓、慢性乙型病毒性肝炎、肝硬化、无肝外转移。门静脉癌栓分型参见日本肝细胞癌研究会提出的PVTT的日本分型 (VP分型), 即VP1: PVTT局限于二级分支以远的门静脉分支; VP2: PVTT累及门静脉二级分支; VP3: PVTT累及门静脉一级分支; VP4: PVTT侵犯门静脉主干或对侧一级分支。肝功能Child-Pugh评分A级, 甲胎蛋白大于1210ng/mL。术后病理结果明确原发病灶及癌栓均为肝细胞癌。该患者的原发病灶均位于

收稿日期: 2023-7-14; 修回日期: 2024-4-1

基金项目: 北京大学国际医院内科科研基金资助 (YN2023QN07)

通讯作者/Corresponding author: 张克明/Keming Zhang, E-mail: zhangkeming@pkuhih.edu.cn; 师稳再、吴田田对本研究贡献相等
本文编辑: 蔡雨龙

右半肝，转移灶均位于左半肝（图1），共有2处转移灶。

2.2. 治疗方法

2.2.1. 手术治疗

本患者行上腹部反“L”手术切口，术中接受超声评估门脉瘤栓具体位置及肝脏肿瘤情况（图2），所有病例均行右半肝切除+门静脉右支离断、经断端取栓、门静脉重建术（图3），对于左半肝转移瘤行非解剖性肝部分切除术，切缘距肿瘤>1cm，无阳性切缘。

2.2.2. 辅助治疗

（1）肝动脉栓塞化疗：本例患者在术后2周时完成一次肝动脉栓塞化疗（TACE），明确无肿瘤病灶残留，并予以预防性栓塞化疗。（2）全身抗肿瘤治疗：本患者在完成手术后1个月内开始接受全身抗肿瘤治疗，具体方案为甲磺酸仑伐替尼 8mg/d，配合每三周应用一次PD-1受体抑制剂，疗程8个月。

2.3. 治疗结果与随访

本例患者术后恢复良好，无胆瘘、肝衰、出血等并发症，经门诊及电话随访，目前复查未见肿瘤复发，无瘤生

存时间（DFS）已超过31个月。

3. 讨论

肝癌合并PVTT容易引起肝内及肝外转移，是困扰临床工作的重要难题之一，至今无绝对理想的解决方案。据报道，合并门静脉癌栓 HCC 患者非手术组平均中位生存期仅约 4 个月，对于Vp1/2/3型PVTT来说，手术可延长中位生存时间8-12个月，而Vp4型PVTT是否可通过手术带来临床获益仍需要进一步探讨⁽⁴⁾。

对于PVTT的手术切除原则，主要包括以下几点：解剖性切除；使用术中超声检查PVTT范围，并防止遗漏肝静脉癌栓；肝门和癌栓优先处理⁽⁵⁾。本例患者对于原发灶进行了解剖性右半肝切除，且术中应用超声检查PVTT范围并引导手术切除，同时也遵循肝门和癌栓优先原则。门静脉癌栓的取栓方式采用了门静脉断端取栓并门静脉内膜剥脱术（peeling off），手术过程顺利，术后无严重并发症发生，提示手术可行性及安全性良好。

在针对PVTT手术价值的报道中，日本肝癌协会纳入了6474例伴有PVTT的HCC患者，分别进行了手术切除或其他非手术治疗，其中共有179例Vp4型PVTT患者接受了手术切除，中位OS为10.9个月，优于非手术治疗⁽⁶⁾。本例患者目前为无瘤生存（DFS≥31个月），进一步提示手术治疗Vp4型PVTT可能使患者得到明显的临床获益。

根据最近报道，对于合并PVTT的肝癌可划分为潜在可切除肝癌，建议术前积极接受转化治疗。有研究显示，合并PVTT的肝癌患者首先接受TACE后序贯手术切除优于直接手术切除，但在该研究的进一步分层分析中，由于样本量过少，对于PVTT程氏III型的肝癌是否术前行TACE并无显著临床获益⁽⁷⁾。另一项研究显示，术前行放疗联合肝动脉灌注化疗可显著改善预后，98例PVTT患者中有26例成功降期并接受手术（其中14例为Vp4型），转化率达26.5%，术后中位无瘤生存期为33个月，明显高于同期直接手术患者（ $P=0.002$ ）⁽⁸⁾。上述研究均提示肝癌合并PVTT可尝试先行术前辅助治疗再行手术切除，但对于Vp4型PVTT的分层研究尚不充分，仍需进一步探讨。本例患者未行术前治疗便直接接受手术，主要考虑到Vp4型PVTT患者由于门静脉阻塞导致门静脉压力升高，术前TACE、HAIC、放疗、靶向免疫治疗等短期内可能加重门静脉高压，诱发消化道出血及肝功能不全，患者往往无法耐受术前治疗，且一旦错过手术时机后肿瘤将快速进展并危及生命，遂选择直接手术治疗。

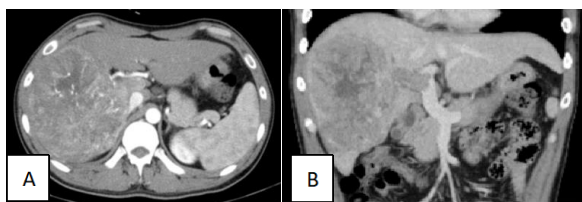


图1. 上腹部CT增强检查。A、B：横断面及冠状面CT显示病例的PVTT已累及门脉主干及对侧分支

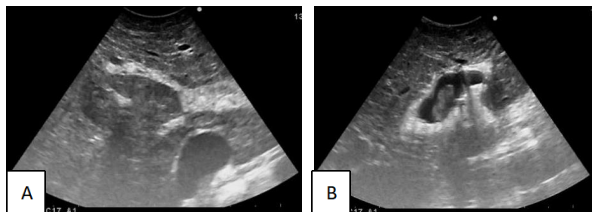


图2. 术中超声检查。A：超声可见门脉右支及主干充满癌栓，B：超声可见门脉癌栓已累及至矢状部附近



图3. 术中照片。A：离断门脉右支，切开取栓并重建，B：右半肝切除术，C：左肝转移瘤非解剖型切除

在肝癌合并PVTT的术后辅助治疗方面,目前指南均推荐TACE作为阻止或推迟肝癌复发的主要手段⁽⁹⁾。本例患者于术后2周时进行了TACE治疗,一方面可以明确有无肝内肿瘤残留,一方面进行预防性栓塞化疗防止肿瘤复发。靶向治疗在肝癌术后的辅助治疗领域中地位逐步升高,有临床研究表明在肝癌术后应用仑伐替尼可获得更好的1年DFS率和中位DFS,但此类研究中所包括的Vp4型PVTT患者较少。近年来,在肝癌系统治疗领域靶向治疗联合免疫治疗取得了很好的疗效,中晚期肝癌的治疗模式发生了巨大进步,患者的生存期得到显著延长,甚至部分初始不可切除的患者经积极治疗后转化为可切除。IMbrave150研究显示靶向联合免疫治疗能够有效的提高抗肿瘤治疗疗效,已成为晚期肝癌的一线治疗方案⁽⁹⁾。但针对肝癌术后应用免疫治疗的研究尚少。本例患者在术后1月内开始应用仑伐替尼联合PD-1受体抑制剂,耐受良好,说明安全性良好,且DFS已超过31个月,优于上述日本肝癌协会研究中Vp4型PVTT患者术后中位OS10.9个月,这提示肝癌合并Vp4型PVTT患者手术后辅助治疗的有效性。

综上,肝癌合并Vp4型PVTT的预后较差,手术治疗有望为此类患者带来临床获益,近来术前转化降期治疗取得了不错的进展,但针对Vp4型PVTT患者是否有益仍需进一步研究。在Vp4型PVTT患者术后,积极进行辅助治疗可能阻止或推迟肿瘤复发,延长总生存时间。因此对于肝癌合并Vp4型肝癌患者,以手术为主的综合治疗方案有望带来较好的临床获益,进一步深入研究外科手术在整体方案中的作用及意义是未来肝胆外科需要解决的重要理论问题。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢:无。

作者贡献声明:无。

参考文献

1. Liang L, Chen TH, Li C, *et al.* A systematic review comparing

- outcomes of surgical resection and non-surgical treatments for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *HPB (Oxford)*. 2018;20:1119-1129.
2. 中国医师协会肝癌专业委员会. 肝细胞癌合并门静脉癌栓多学科诊治中国专家共识(2018年版). *中华医学杂志*. 2019;99:579-586.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69:182-236.
4. 张世超, 陈秦俊杰, 李俊, 等. TACE 治疗对肝癌合并门静脉癌栓患者肝切除术后远期生存的影响. *肝胆外科杂志*. 2018;26: 89-93.
5. Peng SY, Wang XA, Huang CY, *et al.* Better surgical treatment method for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *World J Gastroenterol*. 2018;24:4527-4535.
6. Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, *et al.* Liver Cancer Study Group of Japan. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion. *J Hepatol*. 2016;65:938-943.
7. Zhang YF, Guo RP, Zou RH, *et al.* Efficacy and safety of preoperative chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a prospective comparative study. *Eur Radiol*. 2016;26:2078-2088.
8. Chong JU, Choi GH, Han DH, *et al.* Downstaging with Localized Concurrent Chemoradiotherapy Can Identify Optimal Surgical Candidates in Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25:3308-3315.
9. 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版). *中国实用外科杂志*. 2022;30:143-168.

引用本文 / Article Citation:

师稳再, 吴田田, 索晓鹏, 蒲昌盛, 吴宪佳, 王强, 刘俊, 张克明. 肝癌肝内转移合并VP4型门静脉癌栓治疗后长期无瘤生存一例报告及文献复习. *医学新视角*. 2024;1(2):110-112. doi:10.5582/npjm.2024.01013

Wenzai Shi, Tiantian Wu, Xiaopeng Suo, Changsheng Pu, Xianjia Wu, Qiang Wang, Jun Liu, Keming Zhang. Analysis of clinical diagnosis and treatment of 1 cases of hepatocellular carcinoma with intrahepatic metastasis complicated with VP4 portal vein cancer embolus. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2024;1(2):110-112. doi:10.5582/npjm.2024.01013



医学新视角

The New Perspectives Journal of Medicine

投稿须知

1. 期刊简介

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

2. 文章类型

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. 撰稿要求

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

举例：

Example 1 (中文参考文献):

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

Example 2 (英文参考文献):

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

Example 3 (Sample book reference):

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

Example 4 (Sample web page reference):

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

4. 在线投稿

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

5. 编辑政策

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(9) 本刊所刊登稿件暂不收取稿件处理费、版面费等。

(2024年2月)

《医学新视角》杂志

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



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

医学新视角

The New Perspectives Journal of Medicine

Volume 1, Number 1
February, 2024



www.njpmjournal.com