



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

# 医学新视角

**The New Perspectives Journal of Medicine**

Volume 1, Number 5  
October, 2024

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



# 医学新视角

The New Perspectives Journal of Medicine



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



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

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

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

## 名誉总编辑

国土 典宏/Norihiro Kokudo 国立国际医疗研究中心

## 总编辑

长谷川 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 丽辉/Lihui Huang 首都医科大学附属北京同仁医院  
黄 纪伟/Jiwei Huang 四川大学华西医院  
岸 庸二/Yoji Kishi 防卫医科大学校病院  
马 宽生/Kuansheng Ma 陆军军医大学西南医院  
毛 先海/Xianhai Mao 湖南省人民医院  
齋浦 明夫/Akio Saiura 顺天堂大学医学部附属顺天堂医院

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

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

## 执行编辑

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

## 学术编辑委员会成员

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

## Editorial and Head Office:

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



(2024年8月25日)



## 目次

### 综述

- 217-221 不同国家诊断相关分组付费的系统设计与实施策略 — 以中国和日本为例  
刘媛, 秦天歌, 宋培培
- 222-225 混合型肝癌的规范诊疗  
杨思姝, 蔡雨龙
- 226-233 解读原发性肝细胞癌在日本的规范化治疗  
马亚楠, 宋培培, 唐伟
- 234-241 APE1在肝细胞癌中的作用及其作为临床治疗靶点的前景  
徐海, 孙志鹏
- 242-244 直线切割闭合器在胰体尾切除术中的应用与进展  
吴嘉艺, 严茂林
- 245-248 “困难骨盆”在中低位直肠癌手术中的研究进展  
罗佳豪, 罗成秀, 关雄鑫, 黄晓嵩, 马梦阳, 吴雪松
- 249-252 继发性甲状旁腺功能亢进症主细胞-嗜酸性细胞转化的研究进展  
林森, 潘家豪, 王强, 王斌, 杨澎, 崔新军, 张伟
- 253-256 阿尔茨海默病的单细胞测序研究: 细胞异质性的揭示与病理机制分析  
胡昔奇, 夏鹰, 宋培培, 唐伟
- 257-259 破解阿尔茨海默病谜团: 脑淋巴系统的关键角色与治疗前景  
马亚楠, 胡昔奇, 夏鹰, 宋培培, 唐伟

### 论著

- 260-266 息肉横截面面积对肿瘤性胆囊息肉的诊断价值研究  
李起, 豆明辉, 刘恒超, 袁嘉玮, 耿智敏, 张东



CONTENTS

---

REVIEW

- 217-221 **System design and implementation strategies of diagnosis-related groups payment across different countries: A comparison of China and Japan.**  
*Yuan Liu, Tian-ge Qin, Peipei Song*
- 222-225 **Standardized diagnosis and treatment of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma liver cancer.**  
*Sishu Yang, Yulong Cai*
- 226-233 **Insights and review: Standardized treatment protocols for primary hepatocellular carcinoma in Japan.**  
*Ya-nan Ma, Peipei Song, Wei Tang*
- 234-241 **The clinical prospects of APE1 as a new therapeutic target for hepatocellular carcinoma.**  
*Hai Xu, Zhipeng Sun*
- 242-244 **Application and progress of stapler closure of pancreatic stump in distal pancreatectomy.**  
*Jiayi Wu, Maolin Yan*
- 245-248 **Advances in the study of "difficult pelvis" in surgery for mid-low rectal cancer.**  
*Jiahao Luo, Chengxiu Luo, Xiongxin Guan, Xiaosong Huang, Mengyang Ma, Xuesong Wu*
- 249-252 **Research proceedings on the chief to oxyphil cell transdifferentiation in secondary hyperparathyroidism.**  
*Sen Lin, Jiahao Pan, Qiang Wang, Bin Wang, Peng Yang, Xinjun Cui, Wei Zhang*
- 253-256 **Single-cell sequencing in Alzheimer's disease research: Unveiling cellular heterogeneity and pathological mechanisms.**  
*Xiqi Hu, Ying Xia, Peipei Song, Wei Tang*
- 257-259 **Unraveling the mysteries of Alzheimer's disease: The critical role of the brain lymphatic system and therapeutic prospects.**  
*Ya-nan Ma, Xiqi Hu, Ying Xia, Peipei Song, Wei Tang*

ORIGINAL ARTICLE

- 260-266 **Research on the diagnostic value of the polyp cross-sectional area in neoplastic gallbladder polyps.**  
*Qi Li, Minghui Dou, Hengchao Liu, Jiawei Yuan, Zhimin Geng, Dong Zhang*



# 不同国家诊断相关分组付费的系统设计与实施策略 —— 以中国和日本为例

刘媛<sup>1</sup>, 秦天歌<sup>2</sup>, 宋培培<sup>3</sup>

<sup>1</sup>上海市胸科医院, 上海交通大学医学院附属胸科医院, 上海市 200032; <sup>2</sup>安庆医药高等专科学校, 安徽省安庆市 246052; <sup>3</sup>日本国立国际医疗研究中心, 日本东京 162-8655

**摘要:** DRG支付系统是一种典型的预付制的创新型支付系统, 用于医疗费用控制、质量效率评价及医保支付等。DRG支付系统正在快速全球化发展, 呈现多元化和本土化发展的趋势。DRG支付系统引入和实施的4大必备要素: ①政府强烈的改革医院支付方式的意愿; ②DRG支付能产生的效果与卫生系统改革的目标方向一致; ③成熟的信息系统和数据基础, 尤其是关于分组和费率的计算数据; ④DRG管理团队人员和更新监管机制。对中国和日本DRG支付系统的比较发现, 存在一系列不同特征, 包括引入时间、原始目的、分组数量、诊断手术编码版本等, 同时也面临着一系列相同的挑战, 如人口老龄化、癌症等慢性疾病负担加重等。DRG的引入和实施不是一劳永逸的, 都是需要通过不断改革, 采取多元化和本土化发展策略, 来更好适应地区的社会经济发展和满足人民的卫生服务需求。本文通过总结和分析DRG全球化发展特征, 并与日本的DRG支付机制进行比较, 为中国发展DRG支付提供参考。

**关键词:** DRG, 医院, 支付系统, 医保政策

## System design and implementation strategies of diagnosis-related groups payment across different countries: A comparison of China and Japan

Yuan Liu<sup>1</sup>, Tian-ge Qin<sup>2</sup>, Peipei Song<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200032, China; <sup>2</sup>Anqing Medical College, Anqing 246052, Anhui, China; <sup>3</sup>National Center for Global Health and Medicine, Tokyo 162-8655, Japan

**Abstract:** The Diagnosis-Related Groups (DRG) payment system is a typical prepayment-based, innovative payment system used for controlling medical costs, evaluating quality and efficiency, and for health insurance payments. As the DRG payment system expands globally, it exhibits trends of diversification and localization. Effective implementation of the DRG payment system relies on four critical elements: (1) strong government commitment to reforming hospital payment methods; (2) alignment of the effects of DRG payments with the objectives of healthcare system reforms; (3) a mature information system and data foundation, particularly for grouping and rate calculation; and (4) a dedicated DRG management team with updated regulatory mechanisms. A comparison of DRG payment systems in China and Japan reveals several distinctive features, including differences in implementation timing, initial objectives, grouping numbers, and versions of diagnostic and surgical codes. However, both countries face similar challenges, such as an aging population and the increasing burden of chronic diseases like cancer. Lastly, the introduction and implementation of DRG is not one-time solutions but require continuous reform, and the adoption of diverse and localized strategies to better address regional socioeconomic development and public healthcare needs. This study summarizes global DRG development trends and compares them with the evolution of DRG in Japan to provide valuable insights for the rapid and effective development of DRG systems in China.

**Keywords:** DRG; hospital; payment system; healthcare insurance policy

----

收稿日期: 2024-8-30; 修回日期: 2024-9-23

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 宋培培/Peipei Song, E-mail: pson@it.ncgm.go.jp

## 1. 引言

全球卫生费用正呈现不断增长态势。据预测, 全球卫生总费用支出将从2017年的7.9万亿美元增加到2030年的11.0万亿美元<sup>(1)</sup>。医院医疗费用通常占国家卫生费用

总费用支出的最大份额<sup>(2)</sup>。为了更好地分配医疗资源，提高医院效率，控制医疗费用的增长速度，各国都在寻求医院服务支付方式创新。基于疾病诊断相关分组 (Diagnosis-related groups, DRG) 付费有别于传统的按项目付费、按床日付费、按人头付费等医疗费用收付款方式，是一种典型的预付制按病例打包支付方式，用于医疗费用控制、质量效率评价及医保支付等。DRG付费于1983年由美国率先引入，用于住院费用的结算。从此以后，DRG付费在全球范围掀起热潮，如在欧洲、亚洲和非洲撒哈拉以南快速发展国家<sup>(3)</sup>。DRG付费在不同国家进行本土化改进后，被广泛应用，取得良好效果，逐渐成为急性住院治疗报销的主要机制<sup>(4)</sup>。

DRG付费的假设是同质化患者采取同样的诊疗方案，进行统一收费，可以提高医疗机构的运行效率。不同的支付方式会影响医疗机构的服务提供，从而影响到医疗服务的质量和费用。如何在控制费用的前提下提高医疗质量，一直是医保支付方式改革关注的重点。日本等发达国家开展DRG付费的时间相对较早，从单一的DRG付费向基于DRG付费的混合支付方式过渡<sup>(5)</sup>，在规范医生诊疗行为、提升医疗质量方面取得了一定的效果。学习DRG支付系统设计及其实施的国际经验，可以帮助我们更好地发展和优化DRG支付系统。

## 2. 全球DRG支付发展概况

截至2023年，全球有49个国家引入了DRG支付机制，此外还有13个国家正在探索使用DRG支付<sup>(6)</sup>。使用世界银行2022年的国家收入分类<sup>(7)</sup>和2020年的各国卫生总支出占国内生产总值 (Gross Domestic Product, GDP) 比例分析使用或探索使用DRG支付国家的特征，结果见图1。自1983年美国成为世界上第一个使用DRG医院支付系统的

国家后，DRG支付在欧洲等高收入国家逐步流行，目前一半以上高收入国家在成熟使用DRG支付，欧洲国家几乎全部使用。泰国是中等收入国家中最早使用DRG支付的国家，开始于1998年。2008年开始，越来越多的中等偏上收入国家加入DRG支付的行列。近年来，中等偏下收入的国家也开始探索DRG支付的机制，目前暂无低收入国家使用或探索使用DRG支付。不同的卫生总支出占GDP的比例的国家都有使用DRG支付，二者未见明确的相关性。

## 3. DRG支付系统引入和实施的4大必备要素

早期引入DRG支付的国家，需要进行广泛的研究和频繁的评估；后来引入DRG的国家面临的问题是引入已有DRG支付的哪些元素，自行开发哪些元素，以及如何将不同元素结合一致。各国引入DRG支付都需要较长时间的探索。使用DRG支付有两种方式，一种是直接引用已有系统，另一种是自主开发。直接引用可以快速执行，但是后面一般都需要较长的本土化过程，如北欧DRG，由于国情类似直接引入效果好。本土开发需要强大的团队支持特殊的国情，如美国，中国，日本。总体来说，无论从哪种支付系统转向DRG支付系统，都需要以下4个方面的必备因素：

### 3.1. 政府强烈的改革意愿

医院支付系统的改革意味着卫生资源重新分配。美国是第一个开发和引入DRG系统的国家，这个过程花了10多年的时间，该系统才准备好用于支付。基于美国的经验，DRG支付系统在欧洲国家的推出花了5到10年的时间<sup>(8)</sup>。DRG支付系统的引入和付诸实际的主要影响因素之一

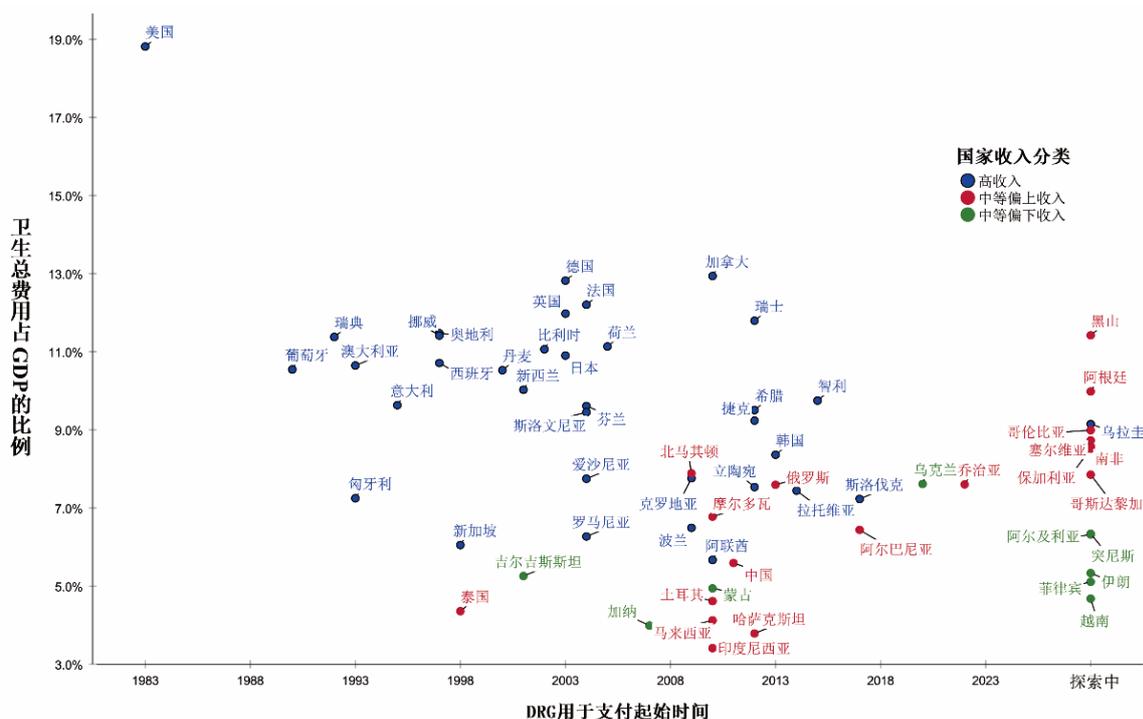


图1. 不同收入水平国家的DRG支付系统引入时间。

是利益相关者的改革的迫切程度。如希腊政府2009年面临了严重的财政赤字导致破产，欧盟对希腊实施救助计划并启动了强化监管机制，希腊被要求采取各种严厉的紧缩措施来控制财政赤字，其中也包括削减医疗保健领域的费用，其中采取的措施之一就是在27周内引进开发DRG系统<sup>(9)</sup>，以支持紧急状态和履行财政义务的紧急情况国家医疗保健系统需要，对医疗保健服务的支出和质量进行管理。希腊是欧盟最后引入也是最短时间引入DRG支付的国家之一。

### 3.2. DRG支付的目标与卫生系统改革的目标方向一致

日本在1998年开始参照美国，自主研发本土的DRG支付系统，并于1998年在10家试点医院对急性住院患者试行DRG支付<sup>(10)</sup>。但是由于该收费方式不强调住院时长，与日本的医疗价值不符，在日本难以适用。经过5年多的改进与发展，日本研发了DRG支付的本土化变种模式——混合诊断程序组合（Diagnosis Procedure Combination, DPC）付费。DPC付费将住院病人进行疾病诊断相关分组后，针对每组的不同类型疾病定额设定每日住院点数核算住院费用。该制度是在疾病诊断相关分组的基础上根据日本国情与实际情况而制定的付费制度，在一定程度上弥补了因疾病的复杂性而造成的收费方式不合理。日本支付系统的改革经验说明，医院支付系统的改革目标应该与卫生系统的总目标一致，才可能取得好的效果。

### 3.3. 成熟的信息系统和数据基础

DRG支付的核心内容是病例分组和确定支付率。疾病的分组有两个关键要素：一个是根据诊断和手术操作区分不同的诊断操作组，另一个就是在诊断操作组内根据患者的复杂性来进行细分组。因此，患者的疾病诊断编码、手术操作编码、合并症并发症编码及患者个人特征等数据的标准性和质量直接影响DRG系统的引入速度和实施效果。制定国家范围内的数据标准如疾病编码库、手术操作编码库等以及开发病例组合数据系统和成本计算系统，都是引入DRG支付必不可少的准备措施。分组除了具有临床意义外还需要具有经济意义，各组的支付率直接影响对医院的激励水平和方向。以色列在支付机制改革时，由于缺乏DRG分类系统所需要的数据和信息，无法像欧洲国家那样采用DRG支付<sup>(11)</sup>。

### 3.4. 专业的管理团队人员和更新监管机制

基于DRG的支付系统本身并不能弥补卫生融资方面的缺陷。但是如果设计和管理得当，它可能会提供一种达到目的的手段。为了达到预期的结果，必须谨慎地不断地管理基于DRG的支付系统。由于分组和支付率计算的复杂性，DRG支付系统的引进也不是一次性的项目，因此一个DRG专业管理团队对于DRG支付改革持续发展必不可少。医院对DRG系统的激励措施会做出了战略性的反应，探索实现利润最大化的方法，这可能会产生意想不到的后果，比如选择病人和高编码的问题，持续监管才能使DRG支付改革实现既定的目标而不偏航。

## 4. 中国和日本DRG支付系统的比较

### 4.1. 实施背景

日本作为发达国家，早在2003年便引入了DPC支付系统。在DRG系统引入之前，中日两国的医院普遍采用按医疗服务项目收费的传统模式。面对日益严峻的老龄化社会挑战、医疗费用急剧攀升以及医疗资源的紧张状况，日本率先通过引入DPC支付系统，旨在实现医疗服务的标准化和医疗费用的规范化。中国随后也面临了老龄化程度加深、医保基金承受巨大压力、政府财政支出增加等多重挑战，同时传统的按项目付费模式暴露出过度医疗等问题，因此，中国引入DRG支付系统的核心目标在于控制医疗费用不合理增长，并促进医疗质量的提升。值得注意的是，日本在推行DPC支付之前已经建立了统一且规范的数据基础，这为全国范围内实施统一的支付标准奠定了坚实的信息化基石。为DPC支付系统的全国统一标准提供了良好的信息化基础。相比之下，中国由于地域辽阔，各地在数据标准与信息化水平上存在显著差异，这一现状为DRG支付系统的全面推广与实施带来了不小的挑战，预示着我国在这一领域的完善与普及仍需经历一个相对较长的过程。

### 4.2. 具体做法

日本DPC支付系统不是按病种付费，而是基于病人的分类采用按日定额付费及按项目付费相结合的混合医疗支付方式，全国具有统一详细且透明的分组标准和付费标准。分组变量越多，组内同质性越高，同时系统更新和管理的难度也越高。分类变量是分组的决定因素，不同国家采用的分类变量和分组数量存在一定的差异。日本DPC强调从临床角度对患者进行分类，分组数量多，2022年最新分组达到4726组，其中2334个组用于支付<sup>(12)</sup>。分类变量除了常用的主要诊断和手术操作以外，还包括性别、年龄、护理类型和辅助治疗等，例如日本对缺血性脑卒中分组十分详细<sup>(13)</sup>，纳入了患者发病前的Rankin量表评分、JCS评分、合并症并发症等分组变量，排列组合后最终分为1584组，但是部分组的支付点数是相同的，分组更多考虑的是临床逻辑，便于疾病的统计与管理。DPC支付系统根据住院天数将同一诊断程序组合病人分为不同的支付段，住院天数越长，支付比例越低，且DPC仅用于病床、护理和实验室检查等费用，手术及耗材费用、麻醉费、放疗费用、超过1000点的治疗费等采取按项目付费。医疗机构和患者均采用DPC支付方式进行费用结算。

中国DRG支付起步较晚，2011年开始在北京部分医院进行试点支付<sup>(14)</sup>，之后逐步各地开始探索试点，最初有各种地方支付版本，国家版本CHS-DRG于2019年推出第一版<sup>(15)</sup>，并于2024年更新至第二版，分组数量由第一版的618组到第2版的634组。虽然有了统一的分组版本，但各个地区结合实际调整本地细分组和支付率，同一DRG细分组在不同地区支付标准可能不同。分组变量相对简单，主要包括主要诊断、手术操作、并发症和合并症。目前中国的DRG支付仅适用于医疗机构的结算，对患者费用不适用。中国和日本DRG支付系统的比较详见表1。

表1 中国和日本DRG支付系统的比较

国家	引入前支付方式	引入目的	引入年份	分组器名称	诊断手术编码	分组数量	分组变量	更新频率	支付特征
日本 <sup>(12, 16-17)</sup>	FFS	医疗服务的标准化和透明度	2003	DPC	ICD-10-CM; 日本手术操作编码	1860 (2003年); 2334 (2022年)	主要诊断、手术操作、年龄、性别、出生体重、提供的护理类型和辅助治疗、疾病严重程度等	两年一次	DPC付费在疾病诊断相关分组基础上, 根据日本国情而采用的按日定额付费及按项目付费相结合的混合支付方式。按日定额付费覆盖约70%的住院费用, 患者根据DPC将住院天数分为三个期间, 每个期间定额点数各不相同, 手术及耗材费用、麻醉费、放疗费用、超过1000点的治疗费等采取按项目付费。
中国 <sup>(14, 15, 18-22)</sup>	FFS	减少医疗费用支出, 提高医疗质量	2011	CHS-DRG	ICD-10; ICD-9-CM-3	618 (2020年); 634 (2024年)	主要诊断、手术操作、年龄、出生体重、离院方式、住院天数、通气时间、疾病严重程度等	不定期	正在推进DRG支付的过程中。支付标准基于过去几年的住院费用数据, 各省之间有所不同。最初有四个本地DRG版本, 国家版本CHS-DRG于2019年推出。根据DRG思路原创具有中国特色时代特征的医保支付方式DIP, DRG与DIP两种支付方式同步推进, 区域发展和经济水平不一致, 注定是一个长期复杂的过程。

缩写: FFS, 按服务收费; DPC, 混合诊断程序组合; ICD, 国际疾病分类; CM, 临床修订; CHS, 中国医疗保障; DRG, 疾病诊断相关分组; DIP, 区域点数法总额预算和按病种分值付费。

### 4.3. 成效与挑战

日本DPC支付系统的实施取得了积极成效, 主要包括病人平均住院时间缩短, 医疗资源利用效率提高; 医疗费用的增长得到了有效地控制, 同时医疗服务质量得到提升。我国由于信息化程度不高、病案数据基础薄弱、成本核算体系不健全, 致使DRG支付系统的深入广泛使用进程缓慢。目前的DRG支付系统统计学意义大于临床实际意义, 注重于控制费用而忽视医疗服务质量本身。我国根据DRG思路原创具有中国特色时代特征的医保支付方式——区域点数法总额预算和按病种分值付费 (Diagnosis-Intervention Packet, DIP), DRG与DIP两种支付方式同步推进, 区域发展和经济水平不一致, 注定这是一个长期复杂的过程。试点使用DRG/DIP支付的地区也取得了显著的成效, 一方面是医疗费用得到有效控制, 另一方面是医疗机构运行机制改变, 主动控制成本并规范诊疗行为。

然而, 不断增加的医疗卫生服务费用、人口老龄化、慢性病疾病负担加重、COVID等突发公共卫生应急事件等给DRG系统的应用带来了前所未有的挑战。比如在COVID-19大流行期间, 日本用已有的DPC分组对新冠住院患者进行支付, 根据传染病法对COVID定位的变化, 每年多次更新COVID-19病人的补偿点数, 一般是原来分组点数的1~6倍<sup>(23)</sup>, 这让日本对DPC支付系统的灵活性进行反思, 并在《2021年经济和财政管理改革基本政策》中将建立一个能够灵活应对紧急医疗需求的医疗保健服务系统列为一项挑战<sup>(24)</sup>。我国的DRG支付监管机制尚不完善, 存在选择病人和高编高套等风险, 医疗机构和医生对DRG支付系统的接受程度的接受度也有待提高。

### 5. 展望

在过去的四十年里, DRG支付体系从美国逐步引入到各大洲的过程, 以及各国DRG支付版本的不断更新, 使支付系统的目的、分组数量、编码库、支付机制不断改变, 即使是基于相同的分类思想, 各系统版本之间也有很大的差异。没有任何一种支付方式是完美的。研究显示<sup>(25)</sup>, 部分高收入国家, 政策制定者开始尝试对医院的支付方式进行更全面的改革, 将支付系统的激励目标朝着向基于价值购买方式发展, DRG支付在卫生系统支付方式的比重在逐步变化, 很多国家在探索以DRG为基础的支付体系与其他多种支付方式合理共存的补偿机制。中国的DRG应用之路正在不断探索和扩大应用, 已取得一系列成果, 但同时也遇到困难和挑战。结合全球DRG的发展之路, DRG的引入和实施不会是一劳永逸的, 都是需要不断改革, 采取多元化和本土化发展策略, 来更好适应地区的社会经济发展和满足人民的卫生服务需求。通过DRG的全球化发展特征的总结和分析, 并全面比较中国与日本的DRG制度的差异以及实施过程中存在的问题, 为中国又快又好发展DRG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. Global Burden of Disease Health Financing Collaborator Network. Health sector spending and spending on HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria, and development assistance for health: Progress towards Sustainable Development Goal 3. *Lancet*. 2020;396:693-724.
2. Evans DB, Elovainio R, Humphreys G. The World Health Report. In: *Health Systems Financing: The Path to Universal Coverage* (Etienne C, Asamoah A, eds.). World Health Organization, The World Health Report 2010, 2010;pp. 106.
3. Roger France FH. Case mix use in 25 countries: A migration success but international comparisons failure. *Int J Med Inform*. 2003;70:215-219.
4. Busse R, Geissler A, Aaviksoo A, et al. Diagnosis related groups in Europe: Moving towards transparency, efficiency, and quality in hospitals? *BMJ*. 2013;346:f3197.
5. Feldhaus I, Mathauer I. Effects of mixed provider payment systems and aligned cost sharing practices on expenditure growth management, efficiency, and equity: A structured review of the literature. *BMC Health Serv Res*. 2018;18:996.
6. Liu Y, Wang G, Qin TG, et al. Comparison of diagnosis-related groups (DRG)-based hospital payment system design and implementation strategies in different countries: The case of ischemic stroke. *Biosci Trends*. 2024;18:1-10.
7. The World Bank Group. World Bank Group country classifications by income level. <https://blogs.worldbank.org/opendata/new-world-bank-group-country-classifications-income-level-fy24> (accessed February 5, 2024).
8. Quentin W, Scheller-Kreinsen D, Blümel M, Geissler A, Busse R. Hospital payment based on diagnosis-related groups differs in Europe and holds lessons for the United States. *Health Aff (Millwood)*. 2013;32:713-723.
9. Sarivougioukas J, Vagelatos A. Introducing DRGs into Greek National Healthcare System, in 27 Weeks. *Stud Health Technol Inform*. 2020 ;272:217-220.
10. 周佳卉,王海银,陈多,等.日本按服务单元付费应用进展及启示. *中国卫生资源*, 2019,22:166-170.
11. Brammli-Greenberg S, Waitzberg R, Perman V, et al. Why and how did Israel adopt activity-based hospital payment? The Procedure-Related Group incremental reform. *Health Policy*. 2016;120:1171-1176.
12. Ministry of Health Labour and Welfare of Japan. About the Diagnosis Procedure Combination (DPC) electronic score sheet. [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000198757\\_00004.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000198757_00004.html) (accessed 19 December, 2023). (in Japanese)
13. Lee J, Morishima T, Kunisawa S, et al. Derivation and validation of in-hospital mortality prediction models in ischaemic stroke patients using administrative data. *Cerebrovasc Dis*. 2013; 35:73-80.
14. Zhao C, Wang C, Shen C, et al. Diagnosis-related group (DRG)-based case-mix funding system, a promising alternative for fee for service payment in China. *Biosci Trends*. 2018;12:109-115.
15. National Healthcare Security Administration. China Healthcare Security Diagnosis Related Groups (CHS-DRG) subgrouping draft version 1.0. [https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-06/19/content\\_5520572.htm](https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-06/19/content_5520572.htm) (accessed January 10, 2024). (in Chinese)
16. Asia Pacific Observatory for Health Systems and Policies & OECD. Case-based payment systems for hospital funding in Asia: an investigation of current status and future directions. Huntington PLAaD, ed. World Health Organization, WHO Press, 2015; pp.17-68.
17. Hideo Y. Real world data in Japan: Chapter II the diagnosis procedure combination database. *Annals of Clinical Epidemiology*. 2019;1:76-79.
18. Zeng JQ. The pilot results of 47 148 cases of BJ-DRGs-based payment in China. *Int J Health Plann Manage*. 2019;34:1386-1398.
19. Jiao WP. Diagnosis-related groups' payment reform in Beijing. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131:1763-1764.
20. Liu R, Shi J, Yang B, et al. Charting a path forward: Policy analysis of China's evolved DRG-based hospital payment system. *Int Health*. 2017;9:317-324.
21. Ji X, Fang Y, Liu J. Performance assessment of the inpatient medical services of a clinical subspecialty: A case study with risk adjustment based on diagnosis-related groups in China. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e10855.
22. Meng Z, Ma Y, Song S, et al. Economic implications of Chinese diagnosis-related group-based payment systems for critically ill patients in ICUs. *Crit Care Med*. 2020;48:e565-e573.
23. Ministry of Health Labour and Welfare of Japan. Regarding temporary handling of medical fees related to the new coronavirus infection. [https://www.shaho.co.jp/wp-content/uploads/2022/07/110027\\_040726.pdf](https://www.shaho.co.jp/wp-content/uploads/2022/07/110027_040726.pdf) (accessed January 22, 2024).
24. Cabinet Office. Basic Policy for Economic and Fiscal Management and Reform 2021. [https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/honebuto/2021/2021\\_basicipolicies\\_ja.pdf](https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/honebuto/2021/2021_basicipolicies_ja.pdf) (accessed January 18, 2024).
25. Milstein R, Schreyögg J. The end of an era? Activity-based funding based on diagnosis-related groups: A review of payment reforms in the inpatient sector in 10 high-income countries. *Health Policy*. 2024;141:104990.

#### 引用本文 / Article Citation:

刘媛, 秦天歌, 宋培培. 不同国家诊断相关分组付费的系统设计与实施策略 — 以中国和日本为例. *医学新视角*. 2024;1(5):217-221. doi:10.5582/npjm.2024.01041

Yuan Liu, Tian-ge Qin, Peipei Song. System design and implementation strategies of diagnosis-related groups payment across different countries: A comparison of China and Japan. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2024;1(5):217-221. doi:10.5582/npjm.2024.01041

# 混合型肝癌的规范诊疗

杨思妹<sup>1</sup>, 蔡雨龙<sup>2</sup>

<sup>1</sup>四川大学华西天府医院普外一科(肝胆胰血管外科), 四川省成都市 610000; <sup>2</sup>四川大学华西医院普外科胆道外科病房, 四川省成都市 610041

**摘要:** 混合型肝癌是肝脏原发肿瘤中一种少见的类型, 根据报道其发生率大约占比为0.4–14%。该肿瘤内兼具肝细胞癌和肝内胆管癌的成分, 临床表现不具有特异性, 术前较难明确诊断, 手术是目前最有效的治疗方式。本文结合近年来研究进展, 对混合型肝癌的诊断、治疗以及预后进行了综述。

**关键词:** 混合型肝癌, 诊断, 治疗, 预后

## Standardized diagnosis and treatment of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma liver cancer

Sishu Yang<sup>1</sup>, Yulong Cai<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of General Surgery 1, West China Tianfu Hospital, Sichuan University, Chengdu 610000, China; <sup>2</sup>Division of Biliary Tract Surgery, Department of General Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

**Abstract:** Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma is a rare subtype of primary liver cancer, with as reported incidence between 0.4–14%. The tumor exhibits both hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma two components. The clinical manifestations are not specific, and it is difficult to make a clear diagnosis before surgery. In this review, we concluded the development of diagnosis, treatment and prognosis about combined hepatocellular-cholangiocarcinoma according to the recent literatures.

**Keywords:** combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, diagnosis, treatment, prognosis

### 1. 引言

混合型肝癌属于原发性肝癌中的一种特殊类型, 同时具有肝细胞癌和肝内胆管癌的分化特点, 发病率较低, 在肝脏肿瘤中占比一般小于5%<sup>(1)</sup>。目前并无针对混合性肝癌的指南发布, 既往对该疾病的诊疗, 主要参考的治疗原则仍然以肝细胞癌和肝内胆管癌为主。近年来, 混合型肝癌的发病率不断上升, 随着进一步深入的研究, 关于混合型肝癌的分类、临床特点、治疗及预后都有了更多新的认识。本文结合了目前的研究和进展, 总结了目前对于混合型肝癌的规范诊疗流程(图1), 并对其中涉及的主要内容进行阐述。

### 2. 诊断

#### 2.1. 临床表现

----

收稿日期: 2024-10-9; 修回日期: 2024-10-24

基金项目: 四川省科技计划资助, 编号2024NSFSC1936

通讯作者/Corresponding author: 蔡雨龙/Yulong Cai, E-mail: caiyulong@wchscu.cn

早期混合型肝癌患者大多无明显临床症状, 而中晚期患者可能伴有一些非特异性症状, 如腹胀、腹泻、食欲减退、乏力、体重减轻和低热等<sup>(2,3)</sup>, 随着肿瘤的进一步生长, 部分患者可能出现肝区的疼痛或可扪及上腹部肿物, 有的患者可能因肝功能衰竭或者肿瘤直接压迫或侵犯主要胆管形成癌栓而出现黄疸。

#### 2.2. 肿瘤标志物

由于混合型肝癌兼具肝细胞癌和肝内胆管癌的特性, 患者可能同时产生甲胎蛋白和糖类抗原19-9这两种血清标志物。当患者血清中这两种标志物均升高时, 强烈提示可能存在混合型肝癌, 尽管这种情况在患者中并不常见<sup>(2,4)</sup>。

#### 2.3. 影像学

超声检查可以显示肿瘤的大小、部位以及肝静脉或门静脉有无癌栓等, 同时具有无创伤、操作简便等优点, 适用于混合型肝癌的初筛。

CT检查具有较高的分辨率, 能明确肿瘤的位置、数目、大小以及与周围脏器和血管的关系, 能够辅助判断能否手术切除。混合型肝癌的CT表现具有一定的异质

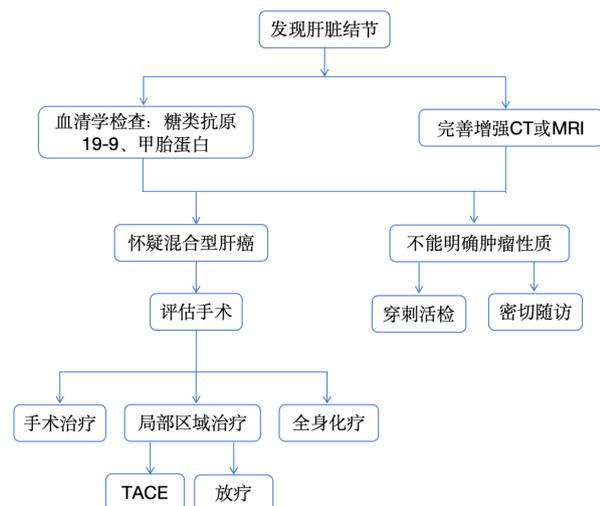


图1. 混合型肝癌诊断与治疗流程。

性。部分研究认为混合型肝癌的CT表现大致可分为三类：一类与肝细胞癌的表现相重叠，在增强CT上呈“快进快出”表现，即动脉期瘤内造影剂迅速充盈，病灶密度明显高于同层正常肝实质，门脉期瘤内造影剂迅速消退，病灶密度低于或等于同层正常肝实质；另一类则与肝内胆管癌的表现相重叠，动脉期肿瘤先出现边缘强化，逐渐呈向心性强化；而极少数肿瘤则在任何时期均不强化或出现一个区域呈现快进快出的强化方式而另一个区域呈现延迟强化<sup>(5,6)</sup>。

MRI检查相较CT检查无放射性损害，对软组织的分辨力优于CT，能获得横断面、冠状面和矢状面三种图像，可便于外科医生更为立体地评估肿瘤与周围血管的位置关系，利于手术的安全实施。混合型肝癌在常规T1WI多表现为低信号，在T2WI多表现为不均匀的高信号，部分肿瘤有被膜回缩现象，部分可见假包膜。混合型肝癌的MRI表现也具有一定的异质性，由肿瘤内肝细胞癌和肝内胆管癌的比例和分布有关<sup>(7,9)</sup>。

#### 2.4. 活检

术前使用肝穿刺活检来明确诊断存在较大争议，争议点包括活检结果的可靠性，以及是否应对影像学上显示不同特征的部分进行分别活检等<sup>(10)</sup>。目前对此类问题的研究较为有限，Gigante等人对21例混合型肝癌的患者进行回顾性研究发现，相比于单独进行影像学检查或肝穿刺活检，采用先影像学检查后肝穿刺活检的两步诊断策略可以提高诊断性能（灵敏度60%，特异性82%）<sup>(3)</sup>。

### 3. 治疗

相比于肝细胞癌和肝内胆管癌，对于混合型肝癌的治疗目前还未标准化。手术治疗是唯一有治愈可能的治疗措施。而对于不可切除的混合型肝癌，可根据患者的情况，制定个性化的综合治疗方案。

#### 3.1. 可切除的混合型肝癌

手术治疗是有效的治疗方法。Garancini等人的研究发现，接受积极手术治疗的患者相对于非手术治疗者可以显著延长生存期<sup>(11)</sup>。可切除的混合型肝癌，强调术前的充分评估可切除性。手术切除的目标是有足够的切缘和足够的残肝体积。对于切缘具体的大小目前还缺乏足够的研究，Ma等人研究发现切缘>1cm的患者预后更好<sup>(12)</sup>，而Song等人研究发现切缘<2cm的患者更差<sup>(13)</sup>。Agrawal等人研究发现接受大范围肝切除的患者5年生存率优于接受小范围肝切除的患者<sup>(14)</sup>。因此，在手术时应在尽可能保证残肝体积的同时保证一定的切缘距离。此外，关于是否应该同时进行淋巴结清扫也存在一定争议，目前淋巴结清扫对于预后的改善仍未得到证实<sup>(15-17)</sup>。但由于部分混合型肝癌的特点类似于肝内胆管癌，容易出现淋巴结转移，因此，部分研究推荐在肝切除的同时常规进行肝门淋巴结清扫<sup>(18)</sup>。

肝移植对于混合型肝癌的治疗价值目前仍存在较大争议。Garancini等人对SEER数据库中465名混合型肝癌患者研究发现相较于接受根治性切除的患者，肝移植并不能明显改善预后<sup>(11)</sup>。Magistri等人对418例已报道的混合型肝癌患者的生存数据进行系统性回顾统计，接受肝移植治疗的患者平均无病生存期仅为7.97个月，而平均总体生存期也仅为11.7个月，相较于接受手术切除的患者预后无明显改善<sup>(19)</sup>。Gupta和Panjala等人的研究发现，在接受肝移植治疗的患者中，混合型肝癌患者的预后明显不如肝细胞癌患者，且复发率更高<sup>(20,21)</sup>。因此部分学者认为应当将混合型肝癌视为肝移植的相对禁忌证。而Dageforde等人研究发现，对于符合米兰标准的混合型肝癌患者，接受肝移植治疗的预后明显优于接受手术治疗，且接受肝移植的混合型肝癌的患者总体生存率与接受肝移植的肝细胞癌的患者总体生存率相近<sup>(22)</sup>，因此他们认为，对于符合米兰标准的混合型肝癌患者，应该被纳入肝移植的考虑范围之内。

#### 3.2. 不可切除的混合型肝癌

对于不可切除的混合型肝癌，主要治疗方式包括局部的区域性治疗和全身化疗。

##### 3.2.1. 区域性治疗

区域性治疗包括经导管动脉化疗栓塞术、放疗、经皮消融及肝动脉灌注泵等等，目前应用最多的是经导管动脉化疗栓塞术（TACE）。Kim等发现70%的以肝细胞癌成分为主的混合型肝癌患者对TACE治疗有较好的反应<sup>(23)</sup>。Yoon和Na等人也发现术后复发患者接受TACE治疗可改善预后<sup>(24,25)</sup>。

##### 3.2.2. 放化疗及靶向治疗

目前对于不可切除的混合型肝癌患者进行全身化疗的研究较少。Salimon和Trikalinos等人研究认为吉西他滨联合铂类药物是目前对混合型肝癌最为有效的化疗方案<sup>(26,27)</sup>。Kobayashi等人研究发现含铂类药物的化疗方案相比索拉非尼单药的效果更好<sup>(28)</sup>。

鉴于基因检测的广泛应用，对混合型肝癌患者进行基

因检测,并根据结果选择相应的靶向治疗方案,已成为一种相对合理的方法。同时由于免疫治疗的发展,同步使用免疫治疗的选择也越来越多。随着临床研究的增多,相信不久能够出现比目前全身化疗方式更好的方案。

#### 4. 预后相关因素

目前对于混合型肝癌的预后研究结果各不相同,目前报道的5年生存率从小于10-40%不等<sup>(11,29-34)</sup>,可能由于各研究纳入的患者数量较少,造成误差;另外,不同时期对混合型肝癌的分类标准存在差异,也造成了研究结果的不一致。总的来说,混合型肝癌患者的总体生存预后与肝内胆管癌相类似,明显差于肝细胞癌的患者<sup>(30,35)</sup>。

主要与预后相关的因素包括肿瘤直径,有无卫星结节,淋巴结转移,侵犯门静脉,肿瘤分期,血清糖类抗原19-9水平,有无包膜形成,手术切缘大小等等。Song等人发现对于接受手术切除的患者,肿瘤直径>5cm或切缘<2cm预示着预后更差<sup>(13)</sup>。Wakizakad等人发现相较于肝细胞癌,混合型肝癌血管侵犯和淋巴结转移的发生率更高,因此预后也更差<sup>(36)</sup>。Kim等人发现血清糖类抗原19-9水平越高,患者的总体生存期越差,提示肝内胆管癌的占比可能是决定混合型肝癌预后的关键因素之一,而TNM分期越晚的患者,无病生存期更短<sup>(23)</sup>。

#### 5. 总结和展望

混合型肝癌相对于其他类型的原发性肝癌预后较差,缺乏特异性的临床表现与影像学特点,术前诊断困难,提升术前诊断的准确率对于制定精细化的治疗策略与改善预后有着至关重要的作用。因此对于怀疑为混合型肝癌的患者,由于评估可切除性是治疗的关键步骤,因此以外科医生和影像科医生组成的多学科讨论,尤为重要<sup>(37)</sup>。近年来,人工智能在对肿瘤患者的术前诊断方面扮演了重要角色,例如自动图像分析以及卷积神经网络等等,也为混合型肝癌患者术前通过影像学明确诊断提供了新的机会<sup>(38,39)</sup>。除此之外,循环肿瘤细胞的检测近年来被用于肝细胞癌的术前诊断<sup>(40,41)</sup>,但目前在混合型肝癌方面还缺乏此类的研究,多种临床检测方法也为混合型肝癌的术前诊断带来了新的希望。

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. Brunt E, Aishima S, Clavien PA, *et al.* cHCC-CCA: Consensus terminology for primary liver carcinomas with both hepatocytic and cholangiocytic differentiation. *Hepatology*. 2018;68:113-126.
2. Li R, Yang D, Tang CL, *et al.* Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma (biphenotypic) tumors: Clinical characteristics, imaging features of contrast-enhanced ultrasound and computed tomography. *BMC Cancer*. 2016;16:158.
3. Gigante E, Ronot M, Bertin C, *et al.* Combining imaging

- and tumour biopsy improves the diagnosis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Liver Int*. 2019;39:2386-2396.
4. Jarnagin WR, Weber S, Tickoo SK, *et al.* Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: demographic, clinical, and prognostic factors. *Cancer*. 2002;94:2040-2046.
5. Choi YR, Chung JW, Yu MH, *et al.* Diagnostic accuracy of contrast-enhanced dynamic CT for small hypervascular hepatocellular carcinoma and assessment of dynamic enhancement patterns: Results of two-year follow-up using cone-beam CT hepatic arteriography. *PLoS One*. 2018;13:e0203940.
6. Sanada Y, Shiozaki S, Aoki H, *et al.* A clinical study of 11 cases of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma Assessment of enhancement patterns on dynamics computed tomography before resection. *Hepatol Res*. 2005;32:185-195.
7. de Campos RO, Semelka RC, Azevedo RM, *et al.* Combined hepatocellular carcinoma-cholangiocarcinoma: Report of MR appearance in eleven patients. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36:1139-1147.
8. Chi CT, Chau GY, Lee RC, *et al.* Radiological features and outcomes of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma in patients undergoing surgical resection. *J Formos Med Assoc*. 2020;119:125-133.
9. Sammon J, Fischer S, Menezes R, *et al.* MRI features of combined hepatocellular- cholangiocarcinoma versus mass forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Imaging*. 2018;18:8.
10. Beaufre A, Calderaro J, Paradis V. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: An update. *J Hepatol*. 2021;74:1212-1224.
11. Garancini M, Goffredo P, Pagni F, Romano F, Roman S, Sosa JA, *et al.* Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: A population-level analysis of an uncommon primary liver tumor. *Liver Transpl*. 2014;20:952-959.
12. Ma KW, Chok KSH. Importance of surgical margin in the outcomes of hepatocholangiocarcinoma. *World J Hepatol*. 2017;9:635-641.
13. Song S, Moon HH, Lee S, *et al.* Comparison between resection and transplantation in combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Transplant Proc*. 2013;45:3041-3046.
14. Agrawal S, Belghiti J. Oncologic resection for malignant tumors of the liver. *Ann Surg*. 2011;253:656-665.
15. Vauthey JN, Pawlik TM, Abdalla EK, *et al.* Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified? *Ann Surg*. 2004;239:722-730; discussion 30-32.
16. Sasaki A, Kawano K, Aramaki M, *et al.* Clinicopathologic study of mixed hepatocellular and cholangiocellular carcinoma: Modes of spreading and choice of surgical treatment by reference to macroscopic type. *J Surg Oncol*. 2001;76:37-46.
17. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, *et al.* The role of lymphadenectomy for liver tumors: Further considerations on the appropriateness of treatment strategy. *Ann Surg*. 2004;239:202-209.
18. Bagante F, Spolverato G, Weiss M, *et al.* Surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with cirrhosis: Impact of lymphadenectomy on peri-operative outcomes. *World J Surg*. 2018;42:2551-2560.
19. Magistri P, Tarantino G, Serra V, *et al.* Liver transplantation and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: Feasibility and outcomes. *Dig Liver Dis*. 2017;49:467-470.
20. Gupta R, Togashi J, Akamatsu N, *et al.* Impact of incidental/ misdiagnosed intrahepatic cholangiocarcinoma and combined hepatocellular cholangiocarcinoma on the outcomes of liver transplantation: An institutional case series and literature review. *Surg Today*. 2017;47:908-917.
21. Panjala C, Senecal DL, Bridges MD, *et al.* The diagnostic

- conundrum and liver transplantation outcome for combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Am J Transplant.* 2010;10:1263-1267.
22. Dageforde LA, Vachharajani N, Tabrizian P, *et al.* Multi-center analysis of liver transplantation for combined hepatocellular carcinoma-cholangiocarcinoma liver tumors. *J Am Coll Surg.* 2021;232:361-371.
  23. Kim KH, Lee SG, Park EH, *et al.* Surgical treatments and prognoses of patients with combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:623-629.
  24. Yoon YI, Hwang S, Lee YJ, *et al.* Postresection outcomes of combined hepatocellular carcinoma-cholangiocarcinoma, Hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2016;20:411-420.
  25. Na SK, Choi GH, Lee HC, *et al.* The effectiveness of transarterial chemoembolization in recurrent hepatocellular-cholangiocarcinoma after resection. *PLoS One.* 2018;13:e0198138.
  26. Salimon M, Prieux-Klotz C, Tougeron D, *et al.* Gemcitabine plus platinum-based chemotherapy for first-line treatment of hepatocholangiocarcinoma: An AGEO French multicentre retrospective study. *Br J Cancer.* 2018;118:325-330.
  27. Trikalinos NA, Zhou A, Doyle MBM, *et al.* Systemic therapy for combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: A single-institution experience. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16:1193-1199.
  28. Kobayashi S, Terashima T, Shiba S, *et al.* Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for unresectable combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Cancer Sci.* 2018;109:2549-2557.
  29. Okuda K. Natural history of hepatocellular carcinoma including fibrolamellar and hepato-cholangiocarcinoma variants. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:401-405.
  30. Yano Y, Yamamoto J, Kosuge T, *et al.* Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: A clinicopathologic study of 26 resected cases. *Jpn J Clin Oncol.* 2003;33:283-287.
  31. Lee CH, Hsieh SY, Chang CJ, *et al.* Comparison of clinical characteristics of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma and other primary liver cancers. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:122-127.
  32. Chu KJ, Lu CD, Dong H, *et al.* Hepatitis B virus-related combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: Clinicopathological and prognostic analysis of 390 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26:192-199.
  33. Vilchez V, Shah MB, Daily MF, *et al.* Long-term outcome of patients undergoing liver transplantation for mixed hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: An analysis of the UNOS database. *HPB (Oxford).* 2016;18:29-34.
  34. Groeschl RT, Turaga KK, Gamblin TC. Transplantation versus resection for patients with combined hepatocellular carcinoma-cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2013;107:608-612.
  35. Gera S, Ettl M, Acosta-Gonzalez G, *et al.* Clinical features, histology, and histogenesis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *World J Hepatol.* 2017;9:300-309.
  36. Wakizaka K, Yokoo H, Kamiyama T, *et al.* Clinical and pathological features of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma compared with other liver cancers. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34:1074-1080.
  37. 师稳再, 吴田田. 打造肝癌“全程管理”新模式, 助力提高肝癌生存期. *医学新视角* 2024;1:215-216.
  38. Schmauch B, Romagnoni A, Pronier E, *et al.* A deep learning model to predict RNA-Seq expression of tumours from whole slide images. *Nat Commun.* 2020;11:3877.
  39. Saillard C, Schmauch B, Laifa O, *et al.* Predicting survival after hepatocellular carcinoma resection using deep learning on histological slides. *Hepatology.* 2020;72:2000-2013.
  40. Cui K, Ou Y, Shen Y, *et al.* Clinical value of circulating tumor cells for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC): A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99:e22242.
  41. Trevisan Franca de Lima L, Broszczak D, Zhang X, *et al.* The use of minimally invasive biomarkers for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2020;1874:188451.
- 引用本文 / Article Citation:
- 杨思姝, 蔡雨龙. 混合型肝癌的规范诊疗. *医学新视角*. 2024;1(5):222-225. doi:10.5582/npjm.2024.01036
- Sishu Yang, Yulong Cai. Standardized diagnosis and treatment of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma liver cancer. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(5):222-225. doi:10.5582/npjm.2024.01036

# 解读原发性肝细胞癌在日本的规范化治疗

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

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

**摘要:** 原发性肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球范围内常见的恶性肿瘤, 具有较高的发病率和致死率。近年来, HCC的治疗策略得到了显著改进, 尤其是在多学科治疗模式的推动下, 手术、肝移植、介入治疗、靶向治疗和免疫治疗等多种治疗方式逐渐实现了规范化。日本最新的HCC治疗指南提出了基于肝功能、肿瘤分期及患者全身状况的治疗算法, 为HCC患者的个体化治疗提供了重要参考。本论文综述了原发性肝细胞癌的最新治疗规范, 重点介绍了日本指南中的治疗算法, 并分析了手术治疗、局部治疗及系统治疗的适应证与最新进展, 旨在为临床医生提供综合治疗策略的参考。

**关键词:** 原发性肝细胞癌, 治疗规范, 指南, 手术治疗, 局部治疗, 系统治疗

## Insights and review: Standardized treatment protocols for primary hepatocellular carcinoma in Japan

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

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

**Abstract:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignancy worldwide, with high incidence and mortality rates. In recent years, treatment strategies for HCC have significantly advanced, particularly with the promotion of multidisciplinary treatment. Surgical resection, liver transplantation, interventional therapy, targeted therapy, and immunotherapy have increasingly been standardized. The latest Japanese HCC treatment guidelines introduce a treatment algorithm based on liver function, tumor stage, and overall patient condition, providing crucial guidance for personalized treatment. This paper reviews the latest standardized treatment approaches for HCC, with a focus on the treatment algorithms in the guidelines. It also discusses the indications and recent advances in surgical, locoregional, and systemic therapies to offer a comprehensive treatment strategy for clinicians.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma, standardized treatment, guidelines, surgery, locoregional therapy, systemic therapy

## 1. 引言

肝癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率居高位, 尤其在东亚和撒哈拉以南非洲等地区。据统计, 全球每年约有85万例新增肝癌病例, 并导致超过70万例死亡<sup>(1)</sup>。肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 约占所有原发性肝癌的75-85%<sup>(2)</sup>。HCC的发生通常与慢性肝病密切相关, 如乙型和丙型肝炎病毒感染、肝硬化、非酒精性脂肪性肝病及酒精性肝病等。由于HCC早期缺乏明显的临床症状, 许多患者在确诊时已处于中晚期,

错过了手术切除的最佳时机。因此, HCC的早期诊断和规范化治疗对于改善患者的预后至关重要。

随着对HCC分子机制和治疗手段的深入研究, 全球多个国家和地区相继发布了治疗HCC的临床实践指南。这些指南综合了最新研究成果和临床经验, 为HCC患者提供了规范化的治疗路径。然而, 各国治疗指南在具体策略上存在一定差异, 尤其是日本的治疗指南, 因其系统化的治疗算法和精细化的个体化方案而备受关注。日本的指南特别重视患者的肝功能、肿瘤分期及病情进展, 并结合多学科团队协作, 制定最适合患者的个体化治疗方案<sup>(3)</sup>。

近年来, 新辅助治疗和转化治疗在HCC治疗中展现出新的研究进展。新辅助治疗旨在通过术前干预缩小肿瘤, 增加手术切除的机会, 提高手术成功率; 而转化治疗则针对无法手术的患者, 通过系统性治疗使肿瘤缩小, 从而使原本无法切除的肿瘤达到手术指征<sup>(3,4)</sup>。这两种治疗策略为中晚期HCC患者带来了新的治疗选择和希望, 特别是在靶

收稿日期: 2024-9-1; 修回日期: 2024-10-4

基金项目: 无

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

向治疗、免疫治疗等领域的突破，为HCC患者的长期生存创造了更多机遇。

然而，尽管在治疗策略上取得了显著进展，HCC的治疗仍面临诸多挑战。肿瘤异质性、对抗癌药物的耐药性、以及肝功能的下降，均限制了部分患者的治疗效果。同时，如何根据不同患者的具体情况制定最优治疗方案，并在全球范围内实现治疗的标准化，依然是当前HCC治疗中的重要难题。本论文将重点分析原发性肝细胞癌的最新治疗规范，尤其是日本指南中治疗算法的优势与创新，讨论新辅助治疗与转化治疗的最新研究进展，探讨在全球范围内进一步优化HCC治疗的机遇与挑战。

## 2. 肝癌的诊断

原发性肝细胞癌的早期诊断对于改善患者预后至关重要，但由于早期肝癌的症状通常不明显，肝癌的诊断常依赖于影像学检查和肿瘤标志物的检测（图1）。近年来，随着影像技术的进步及分子标志物在临床应用中的不断推广，HCC的早期筛查、诊断与分期取得了显著进展。

### 2.1. 肝癌的影像学诊断

影像学技术是肝癌诊断的重要手段之一。对于早期肝癌，常规的血管造影或增强CT往往无法清楚显示血管增生。这主要是因为早期肝癌血供较少，肿瘤在影像上表现不明显。然而，随着肝癌病情的进展，血管增生会逐渐明显，因此动态影像学检查在评估肝癌病变进展方面具有重要作用。

Gd-EOB-DTPA增强磁共振成像（EOB-MRI）作为一种新型的影像学技术，能够有效评估肝细胞功能<sup>(5)</sup>。在肝胆期，肝癌由于肝胆造影剂摄取减少，表现为肝胆期影像中的低信号区。这种影像学特征有助于早期鉴别肝癌与其他肝脏良性病变，提高诊断的准确性。

此外，脂肪变性是早期肝癌的一种典型形态学特征，最常见于直径为10-15毫米的肿瘤（约占40%）<sup>(6)</sup>。随着肿瘤直径的增大和分化程度的降低，脂肪变性的出现逐渐减少。因此，影像学上对肝癌脂肪变性的识别对于早期肝癌的诊断具有一定意义。

超声检查是筛查肝癌高危患者的一线影像学方法，尤其适用于慢性肝病和肝硬化患者。超声造影技术的引入进一步提升了超声在评估肝癌中的价值，特别是通过评估血流动力学和库普弗细胞功能，能够更好地区分良性与恶性

肝脏病变<sup>(5)</sup>。

### 2.2. 肝癌的病理诊断

肝癌的病理学诊断为影像学检查提供了重要的补充。根据病理特征，肝癌可以分为早期肝癌、高分化癌和典型肝癌三类。早期肝癌通常表现为边缘不清的小结节型，且在血管造影或增强CT中很少显示血管增生，这类肿瘤常被称为“临床可诊断的早期肝癌”<sup>(6)</sup>。脂肪变性被认为是早期肝癌的典型形态学特征，病理表现为肿瘤内存在明显的脂肪沉积。在高分化癌中，病理学特征表现为肿瘤边缘较为清晰，但内部无门静脉区。相较于早期肝癌，高分化癌更具侵袭性，随着病情的进展，高分化癌可能会演变为中分化肝癌，即典型肝癌。典型肝癌的病理学特征为肿瘤分化程度中等，恶性程度较高，常伴随明显的血管增生和侵袭性生长<sup>(7)</sup>。值得注意的是，“结节中结节”是高分化肝癌恶性程度增加的一个指示性标志，临床医生在病理诊断时需特别关注这一特征<sup>(6)</sup>。

### 2.3. 肿瘤标志物在肝癌诊断中的应用

肿瘤标志物在HCC的筛查、诊断及监测中起着至关重要的作用。常用的肿瘤标志物包括甲胎蛋白（alpha-fetal protein, AFP）、甲胎蛋白异质体比率（lens culinary agglutinin-reactive fraction of fetoprotein, AFP-L3）以及异常凝血酶原（protein induced vitamin K absence or antagonist-II, PIVKA-II，也称为des-carboxy prothrombin, DCP）。这三种标志物分别具有不同的诊断意义，并且常常联合应用以提高肝癌诊断的敏感性和特异性。

AFP是最早用于肝癌诊断的肿瘤标志物，然而，单一AFP检测的敏感性和特异性有限。AFP-L3则是AFP的一种糖基化异质体，被认为能够更好地反映肝癌的恶性程度。PIVKA-II是由于维生素K依赖的凝血酶原异常生成所致的肿瘤标志物，尤其在中晚期肝癌的诊断中具有较高的敏感性。对于肝癌的监测，AFP、AFP-L3和PIVKA-II的推荐临界值分别为10ng/mL、10%和40mAU/mL<sup>(3)</sup>。

值得注意的是，虽然肿瘤标志物在肝癌诊断中具有重要作用，但其水平也可能受到其他因素的影响。例如，慢性肝病、肝炎和肝硬化等疾病可能导致AFP等标志物水平升高，增加假阳性的风险。因此，临床上通常结合多种标志物及其时间动态变化，以提高诊断的准确性。

### 2.4. 肝癌的分期系统

肝癌的分期对于制定个体化治疗方案至关重要。当前，常用的肝癌分期系统包括TNM（tumor node metastasis）分期、肝功能储备分期、Child-Pugh分级、白蛋白-胆红素（albumin-bilirubin, ALBI）分级等。此外，世界各国还根据自身国情制定了不同的肝癌分期系统，如巴塞罗那（Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC）分期<sup>(8)</sup>、意大利肝癌（Cancer of the Liver Italian Program, CLIP）评分<sup>(9)</sup>、中国肝癌分期（China liver cancer staging, CNLC）等<sup>(10)</sup>。

TNM分期系统基于肿瘤的大小、淋巴结受累情况以及远处转移情况进行分期，适用于评估肝癌的肿瘤负荷和病

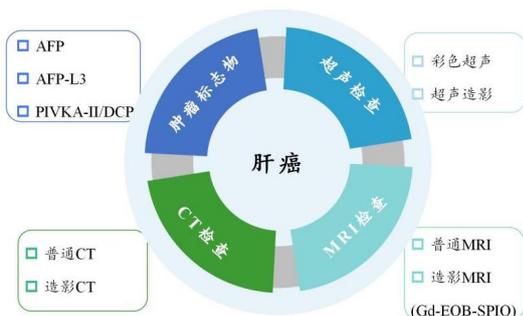


图1. 肝癌筛查及诊断策略。

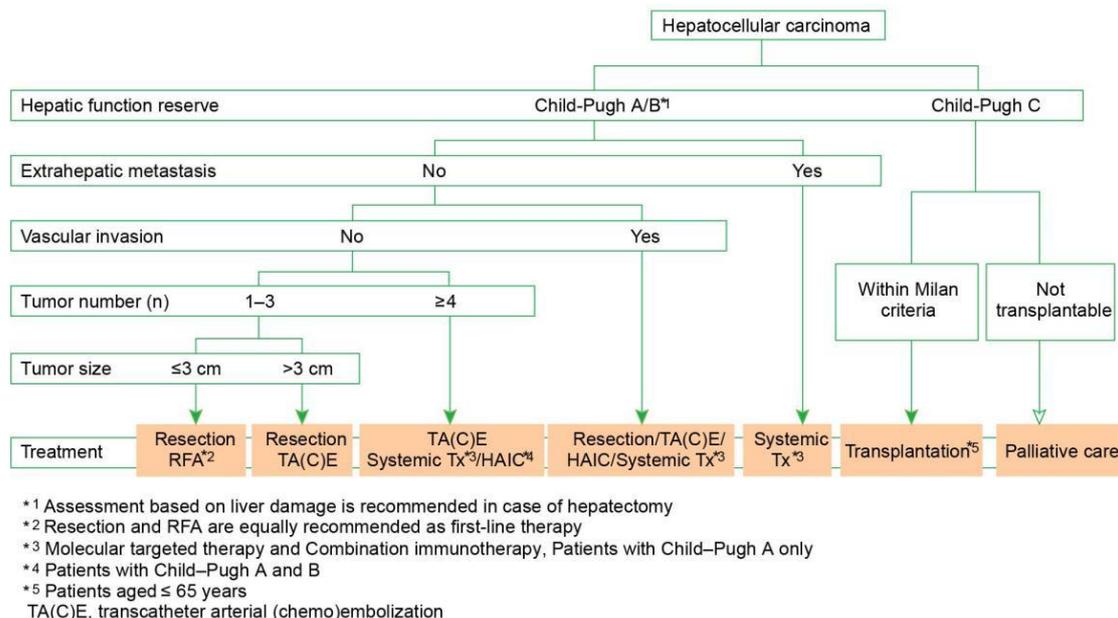


图2. 肝癌治疗流程（源自日本肝癌指南）。

情进展。Child-Pugh分级则主要用于评估肝脏功能储备，依据血清白蛋白、胆红素水平、凝血酶原时间等指标对患者的肝功能进行综合评估。ALBI分级则通过血清白蛋白和胆红素的比值，进一步细化了肝功能的评估标准，特别适用于伴有肝硬化的肝癌患者。通过多种分期系统的联合应用，临床医生能够更为准确地评估肝癌患者的预后，从而制定出更加精准的治疗策略。

### 3. 临床治疗规范

HCC的治疗策略基于5个因素：（1）肝功能，（2）肝外扩散，（3）血管浸润，（4）肿瘤数量，以及（5）肿瘤大小。通常使用Child-Pugh分类评估肝功能，JSH肝癌临床实践指南建议评估肝损伤程度，包括仅在考虑进行肝切除术的患者中使用吲哚菁绿（Indocyanine green, ICG）测试。肝外扩散、血管浸润、肿瘤数量和肿瘤大小是治疗前的预后因素，应使用CT和EOB-MRI等影像学检查进行评估。对于被归类为Child-Pugh A级或B级且无肝外扩散或血管浸润的患者，治疗策略取决于肿瘤的数量。

#### 3.1. 外科手术

外科手术是原发性肝细胞癌最常用且最有效的治疗手段之一，特别是在肿瘤局限于肝脏且肝功能良好的患者中，根治性切除能够显著提高患者的生存率（图2）<sup>(11)</sup>。对于肝功能为Child-Pugh A/B级的患者，肝切除术是首选治疗手段之一。研究表明，当肿瘤局限于肝脏且肿瘤数量为3个或更少时，肝切除术的疗效显著，而对于孤立性肿瘤，尤其是直径超过3厘米的病例，外科手术仍然是最佳选择<sup>(3)</sup>。即使患者的门静脉侵犯到第一分支，手术治疗在某些情况下仍然可以考虑<sup>(3)</sup>。

影响术后预后的因素主要包括肿瘤大小、数量、血管侵犯情况以及肝功能状态。日本的研究团队进一步细化了肝癌的可切除性，将其分为三类：可切除、交界可切

除和不可切除。这种分类标准是基于吲哚菁绿清除残余肝（ICG-Krem）的计算，ICG-Krem代表了术前ICG清除率与未来肝脏残余体积的比值。根据这一标准，ICG-Krem小于0.03定义为不可切除肝癌，ICG-Krem在0.03至0.05之间定义为交界可切除肝癌，其余则定义为可切除肝癌<sup>(12)</sup>。

肝移植是对于肝癌患者的一种有效根治性治疗手段，特别适用于那些肿瘤局限于肝脏但无法通过常规手术切除的患者<sup>(13)</sup>。目前广泛使用的肝移植筛选标准为米兰标准，该标准要求肿瘤直径不超过5厘米，或肿瘤数量不超过3个且直径均小于3厘米。日本的临床实践中，多数肝移植是通过活体供体完成的。自2019年起，肝移植的保险标准已扩大至符合米兰标准或5-5-500标准（肿瘤≤5个，单个肿瘤直径≤5厘米，AFP≤500ng/mL）的患者。

#### 3.2. 局部区域治疗

局部区域治疗在治疗早期肝细胞癌中起着重要的作用，尤其是对于不适合手术切除的患者。射频消融（Radiofrequency ablation, RFA）是全球使用最广泛的消融技术，主要适用于肿瘤直径小于3厘米的早期HCC患者<sup>(14)</sup>（图2）。RFA通过高温破坏肿瘤细胞，是手术切除的有效替代方案，尤其适合Child-Pugh A/B级患者。RFA不仅适用于单一治疗，还可以作为肝移植的桥接治疗，以减少肿瘤大小并提高移植后的预后<sup>(15)</sup>。需要注意的是，血管侵犯或肝外转移是RFA的禁忌症。

在一些特定情况下，如患者存在血小板计数低、凝血功能障碍或肿瘤位于肝门区等，RFA仍然可以通过腹腔镜或人工胸腔积液技术等辅助方法来进行，以最大限度地减少对周围器官的损伤<sup>(3)</sup>。值得一提的是，超声造影或融合图像引导下的RFA可以显著提高消融治疗的精确度，特别是对于位置复杂或难以定位的肿瘤。当患者属于突出肝表面或毗邻邻近器官的肝癌，应考虑腹腔镜入路行RFA，以避免损害其他器官的风险。如病变位于膈肌正下方，由于

肺部空气而无法在超声上显示的病例，建议采用人工胸腔积液/腹水技术。存在胃肠道穿孔或膈肌损伤的风险时，建议RFA联合人工腹水法。当B超无法显示肝癌时，建议超声造影引导下的RFA或融合图像引导下的RFA。当通过超声引导下的RFA检测到定义不清的肿瘤或包括先前消融的肝癌在内的多个缺陷时，在Kupffer期再注射Sonazoid®可以可视化活肿瘤并确认其位置<sup>(9)</sup>。

传统经动脉化疗栓塞（classical transarterial chemoembolization, cTACE）于20世纪70年代末在日本发展起来，TACE是一种用于中期HCC患者的局部区域治疗方法，主要通过向肝动脉注入化疗药物和栓塞剂来阻断肿瘤的血液供应，从而控制肿瘤的生长<sup>(16)</sup>。单纯动脉栓塞后肝癌局部复发的频率较高。在注射与抗癌药物混合的Lipiodol®后，引入明胶海绵栓塞动脉，从而实现动脉和门静脉同时栓塞；肿瘤和周围肝实质的卫星病变的完全坏死。适用于Child-Pugh A/B级高血管性肝癌，2-3个肿瘤，直径≥3cm或≥4个肿瘤的情况。此外，也可适用于一些轻微血管侵犯的患者<sup>(17)</sup>。研究表明，超选择性输注Lipiodol®与抗癌药物混合后，明胶海绵注射门静脉分支可见，可提高局部治疗效果。超选择性栓塞可提高局部控制率和总生存（overall survival, OS）率，减少并发症。然而，TACE并非适用于所有患者，其禁忌证包括：1.反复TACE导致供血动脉破坏，无法选择性放置导管；2.反复TACE导致Child-Pugh C肝功能恶化；3.大血管侵犯（门静脉主干（Vp4）和第一分支（Vp3）癌栓形成）；4.动脉-门静脉（A-P）严重分流患者。

TACE联合分子靶向药物的治疗策略近年来越来越受到关注。分子靶向药物（molecular targeted agents, MTA）可以在TACE治疗后抑制肿瘤的进一步进展，并延长TACE治疗间隔，进而保护肝功能<sup>(18)</sup>。特别是在TACE治疗后肿瘤出现复发或进展的患者中，分子靶向治疗可以显著改善患者的预后。并且，在使用TACE和分子靶向治疗实现肿瘤大小和/或数量减少（降分期）后，可以进行额外的TACE以实现完全缓解。依据日本肝病学会的标准，TACE失败或难治性的概念为连续≥2次TACE治疗后未能控制目标病灶中的肿瘤或出现新病灶<sup>(19)</sup>。①接受治疗的肿瘤中，即使在改变化疗药物和/或重新分析供血动脉后出现肝内病变；②在充分进行选择TACE后1-3个月的CT/MRI反应评估中，出现两次或两次以上连续无效反应（存活病变>50%）；③在充分进行选择TACE治疗1-3个月后，即使在改变化疗药物和/或重新分析供血动脉后，肝脏出现两次或两次以上连续进展（包括与先前TACE手术前相比肿瘤数量增加）的CT/MRI反应评估；④TACE后肿瘤标志物持续升高，或仅观察到短暂的轻微降低；⑤出现肝外扩散<sup>(20)</sup>。此时，应仔细评估TACE的适应症，适当识别TACE失败/难治性，以防止无效的TACE导致肝功能恶化。

当出现融合型多结节型、块状或浸润型、单纯结节型伴结节外生长、低分化型、肝内多发播散性结节或TACE后的肉瘤性改变情况时，需警惕TACE失败/难治性。特别是双叶多灶性结节mALBI 2b级，TACE术后肝功能可能变为Child-Pugh B<sup>(21)</sup>。

肝动脉输注化疗（hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC）适用于主要门静脉侵犯患者和肝内多结节病变，Child-Pugh B级肝功能患者<sup>(22)</sup>。HAIC通常在TACE失败/难治性的情况下无效；因此，在这些情况下，转向分子靶

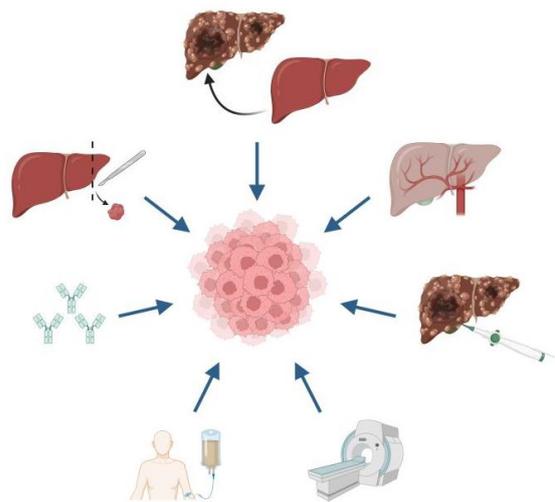


图3. 肝癌治疗策略示意图。

向治疗是可取的。对于双叶多灶性肝癌和肝功能为Child-Pugh A的患者，建议进行全身治疗。HAIC和MTA的联合应用有望提高主要血管侵犯患者的生存期<sup>(23)</sup>。

### 3.3. 系统性治疗

分子靶向治疗是晚期HCC患者的重要治疗手段（图3）。索拉非尼（sorafenib）是最早被批准用于HCC治疗的多靶点抑制剂，研究表明其可以显著延长患者的生存期<sup>(24)</sup>。近年来，仑伐替尼（lenvatinib）、瑞戈非尼（regorafenib）等新型靶向药物在HCC的治疗中显示了良好的前景<sup>(25,26)</sup>。

随着免疫治疗的快速发展，阿替利珠单抗（atezolizumab）联合贝伐珠单抗（bevacizumab）的方案已成为晚期HCC的一线治疗方案，并被证实可以显著延长患者的生存期<sup>(27)</sup>（图4）。对于一线治疗失败的Child-Pugh A级患者，索拉非尼或仑伐替尼仍然是推荐的二线治疗选择。Child-pugh A级患者在接受索拉非尼治疗后放射学检查发现进展，但耐受索拉非尼，推荐使用瑞戈非尼进行三线治疗。对于Child-Pugh A级和血清AFP≥400ng/mL，因放射学进展或副作用而停止使用索拉非尼/仑伐替尼治疗的患者，雷珠单抗等新药物在提高患者生存率方面也显示出显著优势。对于索拉非尼/仑伐替尼进展或不耐受的患者，推荐使用卡博替尼治疗。

### 3.4. 新辅助治疗

新辅助治疗是术前应用的一种治疗策略，适用于那些具有高复发风险的可切除或潜在可切除HCC患者。新辅助治疗方式包括局部区域治疗、放射治疗以及系统性治疗。通过这些治疗，可以有效降低肿瘤的活性，缩小肿瘤体积，提高R0切除率和病理完全缓解率，从而改善患者的总体生存率和无病生存期。同时化疗还可消灭其他部位的潜在微小转移灶，从而提高局部控制率和总生存率。临床研究发现，在可切除肝癌患者中，与只接受手术的患者相比，接受新辅助治疗的患者生存率和预后明显改善。并且，新辅助治疗可改善巨大可切除肝癌（≥10厘米）患者的

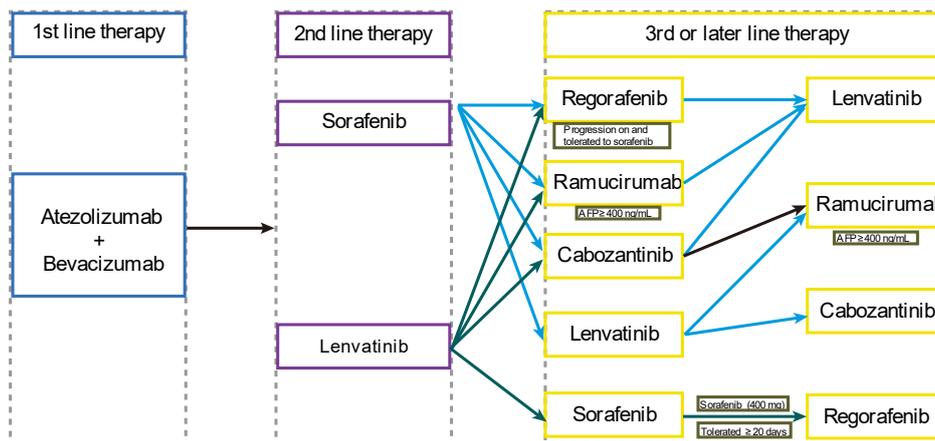


图4. 肝癌序贯全身治疗。

表1 日本转化治疗的临床研究

作者	转化率	转化治疗方案	研究设计	患者情况	ORR	DCR	中位PFS	中位OS
Kudo <i>et al.</i> <sup>(29)</sup>	31.8%	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗	回顾性	BCLC A/B	36.4%	81.8%	NR	NR
Kudo <i>et al.</i> <sup>(30)</sup>	28.7%	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗	回顾性	BCLC B	N/A	N/A	N/A	N/A
Takeyama <i>et al.</i> <sup>(31)</sup>	12.5%	索拉非尼	回顾性	晚期肝癌	N/A	N/A	NR	NR
Shimose <i>et al.</i> <sup>(32)</sup>	10.9%	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗	回顾性	BCLC B/C	32.0%	84.0%	NR	NR
Tomonari <i>et al.</i> <sup>(33)</sup>	5.3%	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗	回顾性	BCLC B/C	20.4%	79.6%	12.6个月	40.3个月
Tomonari <i>et al.</i> <sup>(33)</sup>	4.6%	仑伐替尼	回顾性	BCLC B/C	26.7%	89.3%	12.6个月	40.3个月

备注: NR: not reach; N/A: not applicable.

总生存率和无复发生存期。除了临床预后方面新辅助治疗显示出的显著优势,在放射学反应和病理学反应方面,新辅助治疗显示出明显的抗肿瘤疗效。更多详细内容请参考已发表文章<sup>(28)</sup>。

总之,新辅助治疗具有缩小肿瘤、评估治疗反应、提高生存率等优势。通过缩小肿瘤,使原本无法手术的患者有机会接受手术切除,增加了可切除肿瘤的比例;缩小肿瘤体积,有助于提高手术的成功率,减少手术并发症。评估新辅助治疗过程中肿瘤的反应可以作为判断肿瘤生物学行为的依据,帮助制定后续的治疗策略,以此根据患者对新辅助治疗的反应,优化个体化治疗方案,提高治疗效果。新辅助治疗可通过消灭微小转移病灶,降低术后肿瘤复发的风险,从而提高患者的长期生存率,并通过减少残留癌细胞的数量,延长患者的无病生存期。值得注意的是,新辅助治疗强调多学科协作,包括肝胆外科、肿瘤内科、放射科等,需要综合运用多种治疗手段,以提高治疗效果。

但是,目前新辅助治疗仍存在一些潜在的风险,如,可能出现肿瘤进展或耐药,导致失去手术机会,影响治疗效果。肿瘤的异质性可能导致治疗效果不一致,部分肿瘤细胞可能对治疗产生耐药性。新辅助治疗可能导致肿瘤周围组织炎症、水肿,增加手术难度和并发症风险。新辅助治疗后的手术可能导致术后恢复时间延长,对患者生活质量产生影响。新辅助治疗中的分子靶向药物和化疗药物可能引起较严重的副作用,如肝功能损害、胃肠道反应、皮肤毒性等。新辅助治疗计划中的免疫制剂(如PD-1/PD-L1抑制剂)可能引发免疫相关不良反应,如肺炎、肝炎、内分泌紊乱等。新辅助治疗后肿瘤的影像学表现可能难以准

确评估,存在假阴性或假阳性的风险,影响手术决策。目前用于评估新辅助治疗效果的生物标志物尚不明确,难以准确预测治疗反应。

### 3.5. 转化治疗

转化治疗是指通过系统性治疗手段(如化疗、放疗、靶向治疗、免疫治疗等),将原本无法手术切除的肿瘤转变为可以手术切除的可切除状态,以延长无进展生存期(progression-free survival, PFS)和OS,并最终改善患者的生活质量。这一治疗策略的关键在于,转化治疗后是否能够进行根治性肝切除,而肿瘤的缩小和降期是该治疗的核心目标<sup>(4)</sup>。

在肝细胞癌的治疗中,转化治疗尤其适用于那些因肿瘤过大、肿瘤多发或肿瘤位于重要血管附近而暂时无法手术的患者。在这些情况下,转化治疗可以通过联合化疗、放疗或靶向药物,缩小肿瘤体积、减少肿瘤侵犯范围,为后续手术创造条件。例如,靶向治疗与TACE联合应用已被证明可以提高部分患者的手术切除率。此外,免疫检查点抑制剂与其他治疗方式的联合应用,正在成为一线治疗的热门方案。

在转化治疗的日本研究中,靶向药物仑伐替尼和索拉非尼与TACE的联合使用,已展现出较好的疗效<sup>(29-33)</sup>(详见表1)。研究表明,仑伐替尼联合TACE的治疗能够缩小肿瘤体积,部分患者实现了肿瘤的完全消退,从而可以进行后续的根治性手术。类似地,免疫治疗与TACE或放疗联合的治疗模式也在逐步显示出提高手术切除率和长期生存率的潜力。

尽管转化治疗为晚期HCC患者提供了新的希望，但其挑战依然存在。一方面，并非所有的患者都能从转化治疗中获益，肿瘤的生物异质性使得部分肿瘤对化疗或靶向药物不敏感；另一方面，转化治疗过程中可能出现治疗耐药性，导致肿瘤进展，进而失去手术机会。因此，如何精准评估转化治疗的有效性以及优化个体化治疗方案，仍是未来研究的重点方向。

### 3.6. 辅助与支持治疗

对于HBV或HCV相关的HCC患者，抗病毒治疗能够减少肝细胞癌的复发风险，改善长期预后。日本肝病学会的B型肝炎治疗指南将组织学进展度，ALT值，HBV-DNA量作为核苷酸类似物给药标准<sup>(34)</sup>。如果在抗病毒治疗开始时存在高龄、男性、肝纤维化进展、血小板低下、白蛋白低下等因素，在获得持续病毒学应答后应继续定期进行肝癌筛查。对于直接抗病毒药物治疗不成功的案例，有必要考虑更加慎重的肝癌筛查以及以持续病毒学应答为目标的再治疗。伴有肝功能不全的患者，应根据个体需求进行营养支持，必要时进行肝功能保护治疗。

辅助TACE被认为对复发风险高的亚洲HCC患者安全有效，它可能是预防早期至中期HCC手术切除后肿瘤复发和转移的有效治疗方法。来自日本和中国的几项随机对照试验支持使用术后辅助TACE治疗来降低中至高度复发风险患者的复发率并改善OS<sup>(35,36)</sup>。这些研究大多表明，根治性肝切除术后接受辅助TACE的患者的复发率显著降低，无复发生存期或PFS更长，OS也有所改善<sup>(35,37,38)</sup>。

术后使用5-氟尿嘧啶、奥沙利铂和丝裂霉素-C的组合进行HAIC可有效且安全地减少根治性肝切除术后HCC患者的肝内复发和改善OS<sup>(39)</sup>。另外，窄切缘(<1cm)肝切除术后调强放疗(Intensity modulated radiotherapy, IMRT)对减少复发具有临床益处<sup>(40)</sup>。

## 4. 治疗评价

### 4.1. 治疗效果评估

准确评估对治疗的反应极为重要。通过影像学手段(CT、MRI)定期监测肿瘤反应及治疗效果。实体肿瘤的疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)用于评估实体瘤的治疗反应，这些标准仅评估肿瘤大小<sup>(41)</sup>。例如HCC的选择性TACE治疗，由于特定的反应模式，常规RECIST 1.1的局限性变得明显，因此，为了全面评估免疫治疗药物，新的免疫相关RECIST(irRECIST)和改良的RECIST(modified RECIST, mRECIST)现已成为确定治疗反应的国际标准<sup>(42,43)</sup>。根据mRECIST和irRECIST的客观反应在接受分子靶向药物和免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)治疗的HCC患者的总生存期方面具有很强的预后价值<sup>(44)</sup>。

术后应定期监测AFP水平，评估复发风险。肝细胞癌发病的超高危险群—C型肝硬化患者的年致癌率约为8%，而肝细胞癌手术后的年复发率为10%以上，5年后达到70–80%。穿刺局部疗法后，以4个月为间隔进行超声波检查和动态CT的报告，肝细胞癌的累计复发率1年为18.6%，5

年为72.0%。

### 4.2. 治疗后随访

日本JSH建议肝切除或肝移植后以间隔3–6个月的超声波检查和肿瘤标志物测定为基准，针对HCC的超高危险人群，建议同时使用动态CT/MRI进行定期筛查。美国AASLD建议肝切除后至少每3–6个月进行一次影像检查和AFP测定(考虑到最初1年进一步缩短间隔)；在穿刺局部疗法之后，至少在最初的1年应该每3个月、之后至少每6个月进行一次CT或MRI。欧洲EASL建议根治性切除后的随访间隔在最初1年内为3–4个月。此外，基于MRI的影像组学模型是预测HCC患者5年生存率的有效方法<sup>(45)</sup>。

### 4.3. 复发的预防

即使对HCC进行根治性切除或穿刺局部疗法，复发率也极高，预防复发对长期生存十分重要。在由病毒肝炎引起的肝细胞癌中，肝切除后和穿刺局部疗法后的抗病毒疗法可能有助于抑制复发和提高生存率。肝移植后使用mTOR抑制剂可以抑制HCC的复发。

### 4.4. 复发后的治疗策略

在考虑肝细胞癌的治疗时，对复发的治疗策略与首发同样重要。肝切除后和局部穿刺疗法后复发，建议参照初次治疗时的治疗范式。对于肝移植后复发，如果可能的话应切除复发灶；不可能的话应考虑药物治疗，注意应当是在不使用mTOR抑制剂的病例中考虑。

## 5. 未来展望

随着对肝细胞癌分子机制和免疫逃逸机制的深入研究，HCC的治疗正朝着个体化、精准化的方向发展。新一代靶向药物和免疫检查点抑制剂的问世，已为HCC患者提供了新的治疗选择。未来，随着多靶点药物和个体化免疫疗法的不断进展，联合治疗将成为提升疗效的重要策略。随着液体活检技术的发展，为早期筛查和动态监测HCC提供了可能。通过检测血液中的循环肿瘤DNA、外泌体等生物标志物，能够更早期地发现HCC复发和转移，指导治疗决策。未来，基于液体活检的精准诊断技术，将进一步优化HCC的个体化治疗方案。需要强调的是，HCC的治疗不仅需要肝胆外科、肿瘤内科的参与，还需要放射科、介入科等多学科的密切协作。未来的HCC治疗将更加注重多学科协作，通过综合运用手术、介入、放疗、系统治疗等手段，提高治疗的整体效果。新辅助治疗和转化治疗在HCC治疗中的重要性日益凸显。通过进一步优化治疗方案，筛选出适合接受转化治疗或新辅助治疗的患者，将有助于提高手术切除率和长期生存率。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

参考文献

1. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019; 380:1450-1462.
2. Torimura T, Iwamoto H. Treatment and the prognosis of hepatocellular carcinoma in Asia. *Liver Int.* 2022;42:2042-2054.
3. Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, *et al.* Management of hepatocellular carcinoma in Japan: JSH consensus statements and recommendations 2021 update. *Liver Cancer.* 2021;10:181-223.
4. Ma YN, Jiang X, Liu H, *et al.* Conversion therapy for initially unresectable hepatocellular carcinoma: Current status and prospects. *Biosci Trends.* 2024;17:415-426.
5. Inchingolo R, Faletti R, Grazioli L, *et al.* MR with Gd-EOB-DTPA in assessment of liver nodules in cirrhotic patients. *World J Hepatol.* 2018;10:462-473.
6. Hayashi M, Matsui O, Ueda K, *et al.* Correlation between the blood supply and grade of malignancy of hepatocellular nodules associated with liver cirrhosis: evaluation by CT during intraarterial injection of contrast medium. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172:969-976.
7. Japan LCSGo. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer. *The Japanese journal of surgery.* 1989;19:98-129.
8. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19:329-338.
9. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology.* 1998;28:751-755.
10. Xie DY, Ren ZG, Zhou J, *et al.* 2019 Chinese clinical guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: Updates and insights. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020;9:452-463.
11. Maki H, Hasegawa K. Advances in the surgical treatment of liver cancer. *Biosci Trends.* 2022;16:178-188.
12. Yoh T, Ishii T, Nishio T, *et al.* A conceptual classification of resectability for hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 2023; 47:740-748.
13. Sugawara Y, Hibi T. Recent trends and new developments in liver transplantation. *Biosci Trends.* 2024;18:206-211.
14. Bailey CW, Sydnor MK, Jr. Current state of tumor ablation therapies. *Dig Dis Sci.* 2019;64:951-958.
15. Wang X, Yu H, Zhao F, *et al.* Microwave ablation versus radiofrequency ablation as bridge therapy in potentially transplantable patients with single HCC  $\leq 3$  cm: A propensity score-matched study. *Eur J Radiol.* 2023;164:110860.
16. Yamada R, Sato M, Kawabata M, *et al.* Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology.* 1983;148:397-401.
17. Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, *et al.* Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update. *Hepatol Res.* 2019;49:1109-1113.
18. Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, *et al.* Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial. *Gut.* 2020;69:1492-1501.
19. Kudo M, Matsui O, Izumi N, *et al.* Transarterial chemoembolization failure/refractoriness: JSH-LCSGJ criteria 2014 update. *Oncology.* 2014;87 Suppl 1:22-31.
20. Hasegawa K, Takemura N, Yamashita T, *et al.* Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan society of hepatology 2021 version (5th JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res.* 2023;53:383-390.
21. Hiraoka A, Kumada T, Kudo M, *et al.* Hepatic function during repeated TACE procedures and prognosis after introducing sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: Multicenter analysis. *Dig Dis.* 2017;35:602-610.
22. Saeki I, Yamasaki T, Maeda M, *et al.* Treatment strategies for advanced hepatocellular carcinoma: Sorafenib vs hepatic arterial infusion chemotherapy. *World J Hepatol.* 2018;10:571-584.
23. Ikeda M, Shimizu S, Sato T, *et al.* Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: Randomized phase II trial. *Ann Oncol.* 2016;27:2090-2096.
24. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378-390.
25. Bruix J, Qin S, Merle P, *et al.* Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389:56-66.
26. Kudo M, Finn RS, Qin S, *et al.* Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391:1163-1173.
27. Finn RS, Qin S, Ikeda M, *et al.* Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382:1894-1905.
28. Ma YN, Jiang X, Song P, *et al.* Neoadjuvant therapies in resectable hepatocellular carcinoma: Exploring strategies to improve prognosis. *Biosci Trends.* 2024;18:21-41.
29. Kudo M, Aoki T, Ueshima K, *et al.* Achievement of complete response and drug-free status by atezolizumab plus bevacizumab combined with or without curative conversion in patients with transarterial chemoembolization-unsuitable, intermediate-stage hepatocellular carcinoma: A multicenter proof-of-concept study. *Liver cancer.* 2023;12:321-338.
30. Kudo M. Atezolizumab plus bevacizumab followed by curative conversion (ABC conversion) in patients with unresectable, TACE-unsuitable intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Liver cancer.* 2022;11:399-406.
31. Takeyama H, Beppu T, Higashi T, *et al.* Impact of surgical treatment after sorafenib therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Surgery Today.* 2018;48:431-438.
32. Shimose S, Iwamoto H, Shirono T, *et al.* The impact of curative conversion therapy aimed at a cancer-free state in patients with hepatocellular carcinoma treated with atezolizumab plus bevacizumab. *Cancer Medicine.* 2023;12:12325-12335.
33. Tomonari T, Tani J, Sato Y, *et al.* Clinical features and outcomes of conversion therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancers.* 2023;15:5221.
34. Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines tJSoH. Japan society of hepatology guidelines for the management of hepatitis B virus infection: 2019 update. *Hepatology Research.* 2020;50:892-923.
35. Wang Z, Ren Z, Chen Y, *et al.* Adjuvant transarterial chemoembolization for HBV-related hepatocellular carcinoma after resection: A randomized controlled study. *Clin Cancer Res.* 2018;24:2074-2081.
36. Togo S, Tanaka K, Masui H, *et al.* Usefulness of prophylactic transcatheter arterial infusion of anticancer agents with lipiodol to prevent recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *Int Surg.* 2005;90:103-108.
37. Jiang JH, Guo Z, Lu HF, *et al.* Adjuvant transarterial chemoembolization after curative resection of hepatocellular carcinoma: Propensity score analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21:4627-4634.
38. Izumi R, Shimizu K, Iyobe T, *et al.* Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion of Lipiodol containing anticancer

- drugs in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1994;20:295-301.
39. Zeng ZM, Mo N, Zeng J, *et al*. Advances in postoperative adjuvant therapy for primary liver cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2022;14:1604-1621.
40. Rong W, Yu W, Wang L, *et al*. Adjuvant radiotherapy in central hepatocellular carcinoma after narrow-margin hepatectomy: A 10-year real-world evidence. *Chin J Cancer Res*. 2020;32:645-653.
41. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, *et al*. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European organization for research and treatment of cancer, national cancer institute of the United States, national cancer institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:205-216.
42. Berz AM, Dromain C, Vietti-Violi N, *et al*. Tumor response assessment on imaging following immunotherapy. *Front Oncol*. 2022;12:982983.
43. Lencioni R, Montal R, Torres F, *et al*. Objective response by mRECIST as a predictor and potential surrogate end-point of overall survival in advanced HCC. *J Hepatol*. 2017;66:1166-1172.
44. Kudo M, Montal R, Finn RS, *et al*. Objective response predicts survival in advanced hepatocellular carcinoma treated with systemic therapies. *Clin Cancer Res*. 2022;28:3443-3451.
45. Wei L, Owen D, Rosen B, *et al*. A deep survival interpretable radiomics model of hepatocellular carcinoma patients. *Phys Med*. 2021;82:295-305.
- 
- 引用本文 / Article Citation:
- 马亚楠, 宋培培, 唐伟. 解读原发性肝细胞癌在日本的规范化治疗. *医学新视角*. 2024;1(5):226-233. doi:10.5582/npjm.2024.01044
- Ya-nan Ma, Peipei Song, Wei Tang. Insights and review: Standardized treatment protocols for primary hepatocellular carcinoma in Japan. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2024;1(5):226-233. doi:10.5582/npjm.2024.01044

# APE1在肝细胞癌中的作用及其作为临床治疗靶点的前景

徐海<sup>1,2</sup>, 孙志鹏<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>北京清华长庚医院肝胆外科, 清华大学, 北京市 102218; <sup>2</sup>青海大学附属医院, 青海大学, 青海省西宁市 810006

**摘要:** 肝细胞癌是一种发病率和病死率都很高的恶性肿瘤, 现有的治疗手段, 包括手术、放疗和化疗等, 都存在一定的局限性。即使患者经过手术, 复发的风险依然很高。因此, 探索新的治疗靶点对于改善肝细胞癌的治疗效果至关重要。脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶1 (APE1) 是一种具有DNA修复功能的关键酶, 在细胞的生长、增殖和分化等多种生理过程发挥核心作用。在肝细胞癌中, APE1的表达明显异常升高, 并且出现了APE1基因的异位表达, 这提示它在肝癌发生发展中具有重要的作用。因此, 许多研究者将APE1视为肝细胞癌的重要标志物, 并提出通过抑制APE1表达来阻止肿瘤进展的靶向治疗策略。本文主要综述了APE1在肿瘤细胞中的作用机制, 讨论了其作为潜在治疗靶点的可行性, 从而为肝细胞癌的靶向治疗提供了新的思路

**关键词:** 肝细胞癌, 脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶1, 靶向治疗

## The clinical prospects of APE1 as a new therapeutic target for hepatocellular carcinoma

Hai Xu<sup>1,2</sup>, Zhipeng Sun<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hepatopancreatobiliary Center, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China; <sup>2</sup>Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Affiliated Hospital, School of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining 810006, Qinghai, China

**Abstract:** In recent years, liver cancer incidence has been rising steadily, with limited effective treatments available. Post-surgical recurrence rates remain high for most patients. Therefore, identifying novel therapeutic targets for liver cancer is of critical importance. APE1 is a protein known for its role in DNA repair and its involvement in various physiological processes such as redox regulation, cell proliferation, and differentiation. In liver cancer, APE1 expression levels are abnormally elevated, with ectopic APE1 gene expression observed in tumor cells. This abnormality makes APE1 a promising biomarker for hepatocellular carcinogenesis and a potential therapeutic target. Researchers have proposed targeted therapies aimed at modulating abnormal APE1 expression to inhibit tumor progression. This review focuses on the crucial functions of APE1 in tumor cell physiology and explores its feasibility as a potential target for liver cancer treatment, offering new avenues for clinical approaches.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma, apurinic/apyrimidinic endonuclease 1, targeted therapy

## 1. 引言

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是癌症相关死亡的第三大常见原因, 仅次于消化系统肿瘤中的结直肠癌, 其死亡率持续上升<sup>(1,2)</sup>。每年都有数十万新的HCC病例, 显示出患病率的逐步上升<sup>(3,4)</sup>。多种因素可以导致HCC的发展, 包括病毒性乙型和丙型肝炎感染、酗酒、非酒精性脂肪肝病以及其他代谢性肝脏疾病, 这些因素可能诱发肝细胞突变, 从而引发肝癌<sup>(5)</sup>。由于HCC的无症状或

隐匿性发作, 往往难以检测, 大多数患者在疾病晚期才被确诊<sup>(6)</sup>。目前, HCC的治疗手段相对较多, 主要包括手术切除、肝移植、射频消融和介入栓塞、靶向治疗、免疫治疗、化疗等<sup>(7-9)</sup>。然而, 这些治疗方式各自都有局限性, 并且由于患者的身体状况不同, 选择合适的治疗方法也受到限制<sup>(10)</sup>。因此, HCC的靶向生物疗法越来越受到研究人员的关注<sup>(11)</sup>。作为一种多激酶抑制剂, 索拉非尼是第一个获得批准用于不可切除HCC治疗的靶向药物<sup>(12,13)</sup>。文献表明, 索拉非尼对肿瘤细胞的增殖和迁移具有抑制作用<sup>(14,15)</sup>。此外, 索拉非尼还通过抑制相关信号通路, 调节血管内皮生长因子, 抑制肿瘤血管生成, 并促进癌细胞的凋亡<sup>(16-18)</sup>。然而, 索拉非尼存在严重的副作用且价格昂贵, 限制了其应用范围<sup>(19,20)</sup>。乐伐替尼通过靶向多个激酶受体 (如VEGFR1-3、成纤维细胞生长因子受体1-4和c-KIT) 来发挥其在HCC中的治疗作用, 但由于肿瘤微环境的改变

收稿日期: 2024-9-27; 修回日期: 2024-10-21

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 孙志鹏/Zhipeng Sun, E-mail: szpa03941@btch.edu.cn

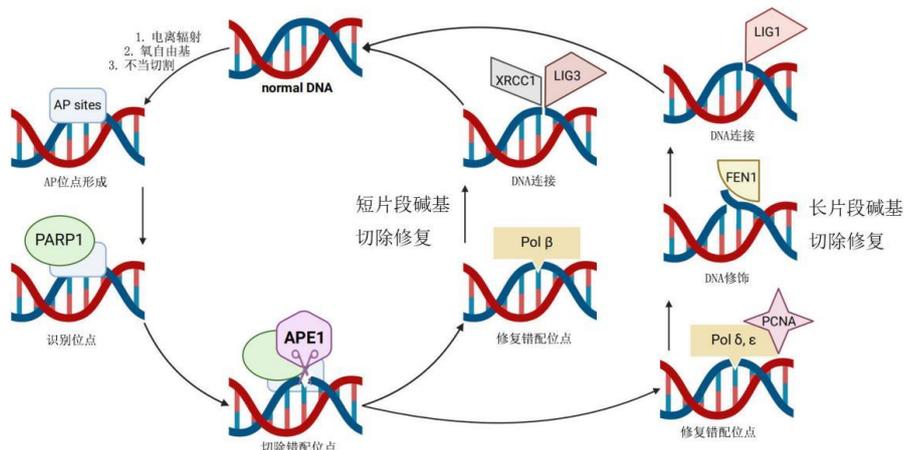


图1. 与脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶1 (APE1) 相关的碱基切除修复通路, 包括短片段修复和长片段修复机制。

和药物传输激活等多种机制, 可能会导致耐药性<sup>(21,22)</sup>。阿特珠单抗与贝伐单抗的联合治疗虽然能略微改善生存率, 但可能导致高血压、心功能障碍及甲状腺功能变化等不良反应<sup>(23,24)</sup>。因此, 研究人员致力于寻找更有效的靶向药物来治疗HCC。

脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶 (Apyrimidinic endonuclease 1, APE1) 基因编码的人类脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶1蛋白 (也称为APEX1、APE、APE1、APEX、APX、HAP1和REF1), 该蛋白具有两个不同的结构域: DNA修复和氧化还原。APE1在DNA碱基切除修复 (BER) 通路中发挥着重要作用, 该通路肿瘤细胞的增殖密切相关。此外, APE1在修复由多种致癌物 (包括由细胞代谢内部产生的和环境外部暴露引起的) 导致的DNA损伤中起着关键作用, 从而保护遗传物质的完整性, 降低癌变的风险。此外, 它还在氧化应激反应和炎症过程中调节多个转录因子, 对肿瘤的形成和治疗有重要影响<sup>(25,28)</sup>。多项研究表明, 组织发生恶性转化后, 肺癌<sup>(29)</sup>、前列腺癌<sup>(30)</sup>、乳腺癌<sup>(31)</sup>、HCC<sup>(32)</sup>和胰腺癌<sup>(33)</sup>等癌症的APE1表达水平显著升高, 表明APE1是一个与肿瘤相关的因子。

在正常的肝细胞中, APE1的表达量较少, 主要定位于细胞核中<sup>(34)</sup>。然而, 在肝癌细胞中, APE1的表达增加, 并出现异位定位, 还可以在细胞质中检测到它的存在<sup>(35,36)</sup>。因此, 许多研究将APE1视为肝细胞癌发生的一个重要诊断指标。

## 2. APE1的功能

### 2.1. APE1与DNA损伤修复

当细胞暴露于电离辐射、氧自由基攻击或DNA内切酶不当切割时, 极易形成脱嘌呤/脱嘧啶位点 (AP位点)<sup>(37)</sup>。AP位点是常见的DNA损伤形式, 可能由X射线和紫外线辐射暴露引起。AP位点缺少核苷酸碱基, 可能会干扰DNA/RNA聚合酶在转录和合成过程中的作用, 导致核苷酸替换和插入的中断。此外, AP位点的化学反应性可能会导致DNA分子的交联断裂以及DNA-蛋白质和DNA-DNA交联的形成<sup>(38,39)</sup>。所有这些因素都会增加细胞的高

突变性和细胞毒性。因此, AP位点的修复是维持基因组稳定性的关键机制。BER通路是修复包括AP位点在内的DNA损伤的主要途径, 而APE1是该通路中的关键限速酶<sup>(40,41)</sup>。在DNA修复过程中, APE1与参与BER通路的蛋白质 (如多聚 (ADP-核糖) 聚合酶<sup>(42)</sup>、X射线修复交叉互补1<sup>(43)</sup>、DNA聚合酶 $\beta$ <sup>(44)</sup>、DNA连接酶III、增殖细胞核抗原和特异性末端酶1) 相互作用, 并对这些蛋白质产生一定的刺激作用, 使其参与并调控BER<sup>(37)</sup> (图1)。

### 2.2. APE1与RNA损伤修复

APE1还能够切割单链RNA分子中的AP位点<sup>(45)</sup>。研究发现, 在癌细胞中, 许多非编码RNA和一些特定的microRNA (miRNA) 与APE1以特定方式直接结合<sup>(46,47)</sup>。早期的体外证据和间接观察表明, APE1能够结合并切割RNA, 以及APE1下调与miRNA表达的关系<sup>(25,47)</sup>。Malfatti等人<sup>(48)</sup>证明, APE1能够与Drosha核糖核酸酶III (DROSHA) 加工复合体结合, 该复合体与氧化应激反应中宫颈癌的初级miRNA (pri-miR) 的调控有关。APE1的缺失会导致pri-miR-221/222的氧化增加, 并增强其与DROSHA的相互作用。APE1对pri-miR-221/222的核糖核酸内切酶活性影响了PTEN的表达, 并与癌症进展直接相关<sup>(48)</sup>。

### 2.3. APE1与氧化还原调控

APE1还可以作为氧化还原因子, 刺激包括AP-1、NF- $\kappa$ B、HIF-1 $\alpha$ 和p53在内的多个氧化还原因子与DNA结合, 从而参与细胞增殖、迁移和炎症反应等过程<sup>(49,50)</sup>。例如, APE1通过减少转录因子Oct1与凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1 (LOX1) 启动子的结合, 抑制LOX1的表达, 从而抑制THP-1细胞中由氧化低密度脂蛋白诱导的巨噬细胞活化和泡沫细胞形成<sup>(51)</sup>。APE1蛋白含有七个半胱氨酸残基 (Cys65、Cys93、Cys99、Cys138、Cys208、Cys296和Cys310), 其中Cys65、Cys93和Cys99与APE1的氧化还原活性相关<sup>(52,53)</sup> (图2)。此外, Cys65仅存在于哺乳动物细胞中, Cys65结构的突变可能会影响APE1的氧化还原活性, 而其DNA修复功能不受影响。

## APE1

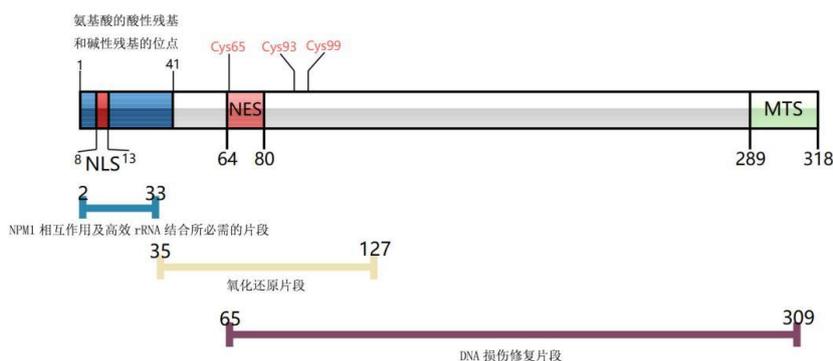


图2. APE1蛋白的结构表示，突出其功能域和关键结构特征。

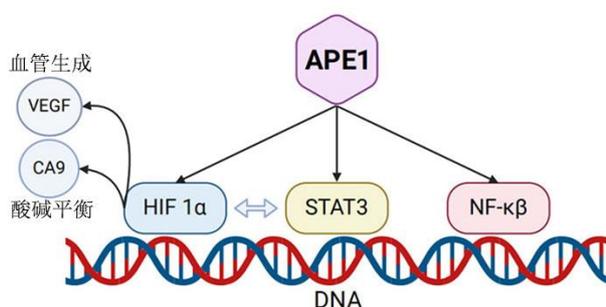


图3. APE1相关的信号通路。APE1与关键分子如STAT3、缺氧诱导因子(HIFs)和NF- $\kappa$ B相互作用, 调控细胞增殖和分化等重要的细胞过程。

### 3. APE1参与的信号通路

最初对APE1功能的研究集中在其作为DNA损伤核酸内切酶的修复活性上<sup>(38,48,54)</sup>。然而, 随着研究的进展, 越来越多的研究表明, APE1不仅作为DNA修复酶发挥作用, 还作为氧化还原蛋白调控多种转录因子的活化, 并且越来越多地被认为是多条信号通路中的关键因素<sup>(25,55)</sup> (图3)。APE1途径是一条从原核生物到人类高度保守的信号通路, 而APE1对其他信号通路的氧化还原调控是哺乳动物所特有的<sup>(56)</sup>。APE1通过抑制转录因子如CCAAT增强子结合蛋白 $\alpha$ 、过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 和aP2在3T3-L1细胞中的表达, 抑制脂肪细胞分化<sup>(57)</sup>。据报道, APE1与大量信号通路有关, 包括STAT3、HIF-1 $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B、AP-1和P53信号通路, 这些信号通路通常与肿瘤细胞的发生和发展密切相关<sup>(26,33,58,59)</sup>。研究表明, APE1在儿童急性淋巴细胞白血病中表现出相对较高的活性, 并且在患者样本中测试发现, APE1相关的信号通路, 如NF- $\kappa$ B信号通路, 在氧化和DNA损伤条件下被激活。E3330是一种专门靶向APE1氧化还原活性的抑制剂, 已在细胞实验中证明通过干扰APE1的氧化还原活性抑制淋巴瘤细胞的存活, 下调APE1的下游靶基因的表达, 并促进淋巴瘤细胞的凋亡<sup>(60,61)</sup>。然而, 在使用异种细胞移植的小鼠体内实验中, E3330处理的小鼠肿瘤细胞的生长减缓, APE1相关的下游靶基因的表达水平下降<sup>(62)</sup>, E3330对肿瘤具有抑制作用<sup>(63,64)</sup>。

### 3.1. 信号传导及转录激活蛋白3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路

STAT3在正常细胞和癌细胞中都发挥着重要作用。在细胞增殖和存活过程中, STAT3可被Janus激酶磷酸化形成二聚体, 随后转移到细胞核中调控基因转录<sup>(65-67)</sup>。在肿瘤细胞中, STAT3信号通路通常被激活, 而APE1也活跃, 影响STAT3对DNA结合位点的敏感性来调控基因转录<sup>(68)</sup>。研究表明, 通过REF1/APE1抑制剂抑制APE1的氧化还原活性可以减少STAT3下游靶基因的表达, 并抑制癌细胞的增殖<sup>(68,69)</sup>。因此, 将STAT3信号通路与APE1抑制剂联合使用以抑制肿瘤细胞增殖, 可能是临床癌症治疗的新方向。

### 3.2. 缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 信号通路

HIF-1是一类在特定低氧环境下由细胞产生的细胞因子, 参与各种组织和器官的生理过程, 在细胞癌变过程中异常表达。研究表明, HIF-1与APE1信号通路密切相关。APE1的氧化还原功能能够促进HIF-1的活化。在低氧条件下, 抑制APE1的活性可以降低HIF-1下游基因的表达水平, 并减少肿瘤细胞的存活<sup>(33)</sup>。此外, HIF-1和STAT3在细胞癌变过程中表现出协同作用<sup>(70-72)</sup>。因此, 使用APE1抑制剂同时抑制这两条信号通路的下游基因转录可能是一个有前景的抗癌策略<sup>(73)</sup>。

### 3.3. 核因子 $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 信号通路

NF- $\kappa$ B是细胞内响应细胞和胞外信号而生成的转录因子, 参与细胞增殖、迁移、再生和免疫反应等多种生理过程。研究表明, NF- $\kappa$ B信号通路在肿瘤的形成中也起着重要作用<sup>(74)</sup>。一旦激活, 它会通过一系列变化(如抑制凋亡或改变肿瘤细胞微环境)导致癌变。在DNA损伤后的细胞修复过程中, NF- $\kappa$ B信号通路也被激活, 促进活性氧(ROS)的生成, ROS进一步促进细胞DNA损伤, 从而进一步激活NF- $\kappa$ B信号通路, 增加与抗凋亡和促增殖基因相关的表达水平, 促进细胞的恶性转化<sup>(75)</sup>。APE1对于NF- $\kappa$ B信号通路的激活至关重要, NF- $\kappa$ B对DNA的结合依赖于APE1的氧化还原活性。研究表明, 抑制APE1可以降低

表1 目前在研的APE1抑制剂列表。该表列出了临床药物如白藜芦醇、大豆异黄酮、丹参酮和E3330，这些药物通过阻断APE1表达来抑制肿瘤生长

药物	类别	作用机制	作用	应用
白藜芦醇	抑制APE1的氧化还原功能	抑制APE1的活性，尤其是其氧化还原调节功能，减少活化蛋白1和NF- $\kappa$ B的活性	增强肿瘤细胞对放疗和化疗的敏感性	各类人类肿瘤
异黄酮	抑制APE1的表达	通过下调NF- $\kappa$ B和缺氧诱导因子(HIFs)，抑制APE1的表达	抑制肿瘤细胞生长，促进细胞凋亡	非小细胞肺癌，前列腺肿瘤
丹参酮	通过与rAPE1蛋白结合抑制APE1功能	通过与重组APE1蛋白(rAPE1)结合，抑制APE1的功能	抑制肿瘤细胞生长，增强肿瘤细胞对放疗和化疗的敏感性	宫颈癌，结肠癌
E3330	抑制APE1的氧化还原功能	抑制APE1的氧化还原功能，阻断NF- $\kappa$ B的激活	抑制肿瘤细胞的生长、侵袭和转移，抑制血管生成	胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠癌、乳腺癌等多种肿瘤

NF- $\kappa$ B调控的下游基因的转录<sup>(62,77)</sup>，并且APE1可以降低肿瘤细胞的增殖能力，促进肿瘤细胞的凋亡<sup>(34,69)</sup>。

#### 4. APE1对细胞致癌的影响

在细胞致癌过程中，APE1在细胞核和细胞质中的表达均升高，且其DNA修复和氧化还原功能发生变化<sup>(78)</sup>。此外，细胞内高水平的APE1表达与癌症治疗的效果不佳、化疗反应差、生存率低、复发间隔时间短等不利因素相关<sup>(79,80)</sup>。文献表明，APE1水平在结直肠癌、肾癌、肝癌、胰腺癌和皮肤鳞状细胞癌(cSCC)患者的血浆中升高。APE1在人体胰腺癌细胞中的上调以及通过APE1抑制剂调节其氧化还原活性能够阻止癌细胞的增殖和迁移<sup>(62)</sup>，表明APE1的氧化还原活性与细胞增殖和迁移密切相关。类似的现象在卵巢肿瘤中也有观察到，卵巢肿瘤细胞中的APE1表达增加，其敲除可抑制肿瘤细胞增殖<sup>(81)</sup>。APE1促进了皮肤鳞状细胞癌细胞的增殖。删除APE1可以抑制cSCC细胞的活力，而APE1的上调则促进细胞增殖<sup>(82)</sup>。在HCC中也是如此。传统观点认为，APE1仅位于细胞核中，但新的研究表明，APE1也在某些癌细胞类型的细胞质中表达<sup>(74,83)</sup>。在正常的肝细胞中，APE1的表达量较小，主要位于细胞核中，而在肝癌细胞中，APE1的表达显著增加，并且异位定位；此外，还可以在细胞质中检测到APE1蛋白。研究发现，在HCC中，所有涉及APE1的信号通路都可以刺激细胞增强其增殖、转移和抗凋亡能力<sup>(84)</sup>。因此，降低肿瘤细胞中APE1的表达可能在未来成为肿瘤治疗的一种手段，特别是对于不能耐受化疗或放疗的患者来说。

肿瘤的发生和进展涉及多个相关基因的异常表达<sup>(85)</sup>。APE1作为一个转录因子，在DNA修复和氧化还原功能中发挥着重要作用，调节与癌症相关的通路<sup>(78,86)</sup>，并且与肿瘤细胞的致癌和增殖密切相关。研究表明，APE1的表达与肿瘤的分期、侵袭程度和复发有一定关系。因此，血浆APE1表达水平可作为膀胱癌检测的生物标志物<sup>(34)</sup>。然而，目前关于APE1与HCC之间关系的报道较少。现有研究表明，与非癌组织相比，HCC组织中的APE1表达增加，且在HCC的致癌和进展过程中起着至关重要的作用<sup>(35)</sup>。下调APE1的表达可以有效减少Hep3B细胞的增殖，并促进肿瘤细胞的凋亡<sup>(34)</sup>。这表明，APE1可能通过抑制细胞凋亡来促进肿瘤的生长。肿瘤细胞表现出增强的增殖

能力和较低的凋亡率。APE1在细胞质中的定位已经在卵巢癌、肺癌和结直肠癌等多种癌症中与癌症的发生有关，提示其可能作为预后标志物和治疗靶点<sup>(87,88)</sup>。增强的细胞质APE1表达通常与p53的异常相关，可能预示着癌症患者的生存期和复发情况，强调了APE1在肿瘤进展和侵袭中的亚细胞分布的重要性<sup>(74,89,90)</sup>。因此，对于癌症的治疗，通过促进肿瘤细胞的凋亡来抑制细胞增殖和分化可能是一个有效的肿瘤抑制方法。

#### 5. APE1靶向药物在临床中的前景

现有的许多研究表明，APE1在HCC的发展和进展中发挥着重要作用，并且其表达与癌症患者的预后密切相关<sup>(91)</sup>。在HCC中，癌组织细胞中的APE1表达高于癌旁组织细胞。APE1的过度表达通过扰乱同源重组和细胞周期，促进了化疗耐药性的发生<sup>(92)</sup>。研究表明，APE1抑制剂可以增强化疗(顺铂)、光动力疗法和放疗的疗效<sup>(93-96)</sup>。高APE1表达与CD4+初始T细胞的浸润降低相关，而这在非小细胞肺癌中是复发无病生存率的预测指标，并且对高APE1水平患者的生存有改善作用<sup>(97)</sup>。高APE1表达在乳腺癌细胞核中与较差的无病生存趋势相关，并且与A型乳腺癌亚型和雌激素受体阳性相关，而在低Ki-67情况下APE1的低表达预示着较差的总体生存率<sup>(98)</sup>。将APE1/REF1氧化还原抑制剂与标准化疗药物顺铂联合使用在体外更有效地抑制膀胱癌细胞的增殖<sup>(99)</sup>。因此，一些研究人员提出，通过抑制APE1的作用来治疗HCC。通过使用APE1抑制剂，可以抑制APE1的功能，进一步抑制肿瘤细胞的增殖，并促进肿瘤细胞的凋亡(表1)。

##### 5.1. 白藜芦醇

白藜芦醇(3,4',5-三羟基芪)是一种天然的多酚类化合物。实验表明，白藜芦醇预处理可以提高人类黑色素瘤细胞对化疗药物达卡巴嗪的敏感性<sup>(99,100)</sup>。然而，体外实验已经证实，白藜芦醇通过抑制APE1的氧化还原功能有效降低了AP-1和NF- $\kappa$ B的活性，这一效果在多种癌症类型中都有观察到<sup>(101)</sup>。此外，白藜芦醇可以作为APE1的选择性抑制剂，为其临床应用奠定了基础。

##### 5.2. 异黄酮

异黄酮是一类天然化合物, 对抗癌症具有重要的保护作用<sup>(102,103)</sup>。体外研究证实, 异黄酮能够有效抑制肿瘤细胞的增殖, 并通过辐射增强细胞的死亡<sup>(104)</sup>。在非小细胞肺癌中, 异黄酮通过抑制APE1的DNA修复功能使肿瘤细胞对辐射更敏感<sup>(105)</sup>。此外, 在前列腺癌中, 大豆异黄酮可以通过抑制APE1同时下调NF- $\kappa$ B和HIF-1, 增强肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤组织的血管生成, 并使肿瘤细胞对辐射敏感<sup>(101)</sup>。从这个角度来看, 异黄酮作为APE1的抑制剂对肿瘤的进展具有抑制作用。这也表明, 抑制APE1的活性可能成为一种癌症治疗策略。

### 5.3. 丹参酮

丹参酮是一种传统的中药, 可以抑制APE1的氧化还原活性<sup>(106)</sup>。它能够有效抑制人宫颈癌和结肠癌细胞的增殖。此外, 丹参酮预处理可以使肿瘤细胞系对电离辐射和化疗药物更敏感。作为APE1的抑制剂, 丹参酮在癌症治疗方面具有广阔的前景。

### 5.4. E3330

E3330 (也称为(2E)-3-[5-(2,3-二甲氧基-6-甲基-1,4-苯醌基)]-2-壬烯酸) 是一种能够选择性抑制APE1氧化还原活性的化合物, 而对其DNA修复功能, 即BER通路, 几乎没有抑制作用。通过增加Cys65和/或Cys93之间二硫键的形成, E3330有效减少了APE1分子的氧化还原活性部分<sup>(107,108)</sup>。实验已证实, E3330能够有效抑制卵巢癌、结肠癌、肺癌、乳腺癌、脑肿瘤、胰腺癌、前列腺癌和多发性骨髓瘤中的肿瘤细胞增殖, 而对正常细胞的增殖影响较小<sup>(109)</sup>。通过抑制APE1的活性, 一些转录调节因子的活动被阻断, 包括NF- $\kappa$ B、激活蛋白和HIF-1, 这对肿瘤细胞的增殖、侵袭和代谢有显著影响, 从而抑制肿瘤的进展<sup>(62)</sup>。此外, E3330还可以有效抑制胰腺癌细胞的增殖和迁移<sup>(64)</sup>。

实验表明, APE1的氧化还原域对于肿瘤相关的上皮细胞分化功能以及肿瘤细胞迁移后的血管生成至关重要<sup>(77,110)</sup>。在肝癌中, APE1可以促进HCC在体内外的进展<sup>(35)</sup>。实验显示, APE1的过表达和酶活性的增加与癌细胞的存活和耐药性有关<sup>(111)</sup>。此外, 研究表明, 抑制APE1可以导致脂质过氧化的积累, 并增强HCC中的铁死亡<sup>(112)</sup>。Western blot分析显示, 二乙基亚硝胺 (DEN) 处理增强了APE1蛋白的表达<sup>(113)</sup>。Licochalcone B和富勒烯C60的抗氧化作用可能是通过减少由氧化应激激活的APE1表达, 从而对DEN诱导的HCC具有保护作用。

## 6. 结论

抑制APE1可能成为一种有效的肿瘤治疗方法。因此, 抑制APE1可以成为一种有效的肿瘤治疗手段。从上述研究结果中可以得出结论, APE1在肿瘤的发生和发展中起着至关重要的作用。抑制APE1的活性可以有效控制肿瘤细胞的增殖和扩散, 提示针对APE1的靶向治疗可能成为HCC治疗的新方向, 特别适合那些对手术和化疗反应较差的患者。

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. Sung H, Ferlay J, Siegel R, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-249.
2. Singal A, Kanwal F and Llovet J. Global trends in hepatocellular carcinoma epidemiology: Implications for screening, prevention and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023;20:864-884.
3. Yang J, Hainaut P, Gores G, *et al.* A global view of hepatocellular carcinoma: Trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16:589-604.
4. Clark T, Maximin S, Meier J, *et al.* Hepatocellular carcinoma: Review of epidemiology, screening, imaging diagnosis, response assessment, and treatment. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2015;44:479-486.
5. Sia D, Villanueva A, Friedman S, *et al.* Liver cancer cell of origin, molecular class, and effects on patient prognosis. *Gastroenterology.* 2017;152:745-761.
6. Zhang H, Su X, Burley SK, *et al.* mTOR regulates aerobic glycolysis through NEAT1 and nuclear paraspeckle-mediated mechanism in hepatocellular carcinoma. *Theranostics.* 2022;12:3518-3533.
7. Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, *et al.* Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2022;400:1345-1362.
8. Chang Y, Jeong S, Young Jang J, *et al.* Recent updates of transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2020;21:8165.
9. Galle P, Dufour J, Peck-Radosavljevic M, *et al.* Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma. *Future Oncol.* 2021;17:1237-1251.
10. Llovet J, De Baere T, Kulik L, *et al.* Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18:293-313.
11. Llovet J, Montal R, Sia D, *et al.* Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15:599-616.
12. Cheng A, Kang Y, Chen Z, *et al.* Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:25-34.
13. Llovet J, Castet F, Heikenwalder M, *et al.* Immunotherapies for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19:151-172.
14. Kong F, Ye Q, Miao X, *et al.* Current status of sorafenib nanoparticle delivery systems in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Theranostics.* 2021;11:5464-5490.
15. Ladd A, Duarte S, Sahin I, *et al.* Mechanisms of drug resistance in HCC. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2024;79:745-746.
16. Dattachoudhury S, Sharma R, Kumar A, *et al.* Sorafenib inhibits proliferation, migration and invasion of breast cancer cells. *Oncology.* 2020;98:478-486.
17. Tang W, Chen Z, Zhang W, *et al.* The mechanisms of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma: Theoretical basis and therapeutic aspects. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5:87.
18. Tian C, Liu Y, Xue L, *et al.* Sorafenib inhibits ovarian cancer cell proliferation and mobility and induces radiosensitivity by targeting the tumor cell epithelial-mesenchymal transition. *Open*

- Life Sci. 2022;17:616-625.
19. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378-390.
  20. Gupta N, Verma RK, Prinja S, *et al.* Cost-effectiveness of sorafenib for treatment of advanced hepatocellular carcinoma in India. *J Clin Exp Hepatol.* 2019;9:468-475.
  21. Zschäbitz S, Grüllich C. Lenvatinib: A tyrosine kinase inhibitor of VEGFR 1-3, FGFR 1-4, PDGFR $\alpha$ , KIT and RET. *Recent Results Cancer Res.* 2018;211:187-198.
  22. Bo W, Chen Y. Lenvatinib resistance mechanism and potential ways to conquer. *Front Pharmacol.* 2023;14:1153991.
  23. Liu X, Lu Y, Qin S. Atezolizumab and bevacizumab for hepatocellular carcinoma: Mechanism, pharmacokinetics and future treatment strategies. *Future Oncol.* 2021;17:2243-2256.
  24. Gao X, Zhao R, Ma H, *et al.* Efficacy and safety of atezolizumab plus bevacizumab treatment for advanced hepatocellular carcinoma in the real world: A single-arm meta-analysis. *BMC Cancer.* 2023;23:635.
  25. López DJ, Rodríguez JA, Bañuelos S. Molecular mechanisms regulating the DNA repair protein APE1: A focus on its flexible N-terminal tail domain. *Int J Mol Sci.* 2021;22:6308.
  26. 孙志鹏, 许光中, 阿民布和, 等. 沉默APE-1对肝癌细胞Hep 3B转录组表达谱及TNF信号通路的影响. *安徽医科大学学报.* 2021;56:1106-1111.
  27. He H, Liu X, Wu Y, *et al.* DNA nanotechnology-empowered fluorescence imaging of APE1 activity. *Chemistry.* 2023;5:1815-1831.
  28. An SY, Jin S-A, Seo HJ, *et al.* Protective effect of secretory APE1/Ref-1 on doxorubicin-induced cardiotoxicity via suppression of ROS and p53 pathway. *ESC Heart Failure.* 2024;11:1182-1193.
  29. Zhang S, He L, Dai N, *et al.* Serum APE1 as a predictive marker for platinum-based chemotherapy of non-small cell lung cancer patients. *Oncotarget.* 2016;7:77482-77494.
  30. McIlwain DW, Fishel ML, Boos A, *et al.* APE1/Ref-1 redox-specific inhibition decreases survivin protein levels and induces cell cycle arrest in prostate cancer cells. *Oncotarget.* 2018;9:10962-10977.
  31. Lee YR, Park MS, Joo HK, *et al.* Therapeutic positioning of secretory acetylated APE1/Ref-1 requirement for suppression of tumor growth in triple-negative breast cancer *in vivo.* *Sci Rep.* 2018;8:8701.
  32. 孙志鹏, 许光中, 阿民布和, 等. APE-1对肝癌细胞裸鼠成瘤能力及PKM2表达的影响及机制探索. *安徽医科大学学报.* 2020;10:1872-1876.
  33. Logsdon DP, Grimard M, Luo M, *et al.* Regulation of HIF1 $\alpha$  under hypoxia by APE1/Ref-1 impacts CA9 expression: Dual targeting in patient-derived 3D pancreatic cancer models. *Mol Cancer Ther.* 2016;15:2722-2732.
  34. Sun Z, Zhu Y, Aminbuhe, *et al.* Differential expression of APE1 in hepatocellular carcinoma and the effects on proliferation and apoptosis of cancer cells. *Biosci Trends.* 2018;12:456-462.
  35. Lu X, Zhao H, Yuan H, *et al.* High nuclear expression of APE1 correlates with unfavorable prognosis and promotes tumor growth in hepatocellular carcinoma. *J Mol Histol.* 2021;52:219-231.
  36. Di Maso V, Avellini C, Crocè LS, *et al.* Subcellular localization of APE1/Ref-1 in human hepatocellular carcinoma: Possible prognostic significance. *Mol Med.* 2007;13:89-96.
  37. Hegde ML, Hazra TK, Mitra S. Early steps in the DNA base excision/single-strand interruption repair pathway in mammalian cells. *Cell Res.* 2008;18:27-47.
  38. Demple B, Herman T, Chen DS. Cloning and expression of APE, the cDNA encoding the major human apurinic endonuclease: Definition of a family of DNA repair enzymes. *Proc Natl Acad Sci.* 1991;88:11450-11454.
  39. Kciuk M, Marciniak B, Mojzycz M, *et al.* Focus on UV-induced DNA damage and repair-disease relevance and protective strategies. *Int J Mol Sci.* 2020;21:7264.
  40. Krokan HE, Bjørås M. Base excision repair. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5:a012583.
  41. Hindi NN, Elsakrmy N, Ramotar D. The base excision repair process: Comparison between higher and lower eukaryotes. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78:7943-7965.
  42. Khodyreva SN, Prasad R, Ilina ES, *et al.* Apurinic/apyrimidinic (AP) site recognition by the 5'-dRP/AP lyase in poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1). *Proc Natl Acad Sci.* 2010;107:22090-22095.
  43. Vidal AE, Boiteux S, Hickson ID, *et al.* XRCC1 coordinates the initial and late stages of DNA abasic site repair through protein-protein interactions. *EMBO J.* 2001;20:6530-6539-6539.
  44. Bennett RAO, Wilson DM, Wong D, *et al.* Interaction of human apurinic endonuclease and DNA polymerase  $\beta$  in the base excision repair pathway. *Proc Natl Acad Sci.* 1997;94:7166-7169.
  45. Antoniali G, Serra F, Lirussi L, *et al.* Mammalian APE1 controls miRNA processing and its interactome is linked to cancer RNA metabolism. *Nat Commun.* 2017;8:797.
  46. Berquist BR, McNeill DR, Wilson DM, 3rd. Characterization of abasic endonuclease activity of human Ape1 on alternative substrates, as well as effects of ATP and sequence context on AP site incision. *J Mol Biol.* 2008;379:17-27.
  47. Antoniali G, Dalla E, Mangiapane G, *et al.* APE1 controls DICER1 expression in NSCLC through miR-33a and miR-130b. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79:446.
  48. Malfatti MC, Antoniali G, Codrich M, *et al.* Coping with RNA damage with a focus on APE1, a BER enzyme at the crossroad between DNA damage repair and RNA processing/decay. *DNA Repair (Amst).* 2021;104:103133.
  49. Kladova OA, Bazlekowa-Karaban M, Baconnais S, *et al.* The role of the N-terminal domain of human apurinic/apyrimidinic endonuclease 1, APE1, in DNA glycosylase stimulation. *DNA Repair (Amst).* 2018;64:10-25.
  50. Oliveira TT, Coutinho LG, de Oliveira LOA, *et al.* APE1/Ref-1 role in inflammation and immune response. *Front Immunol.* 2022;13:793096.
  51. Hu Z, Hui B, Hou X, *et al.* APE1 inhibits foam cell formation from macrophages *via* LOX1 suppression. *Am J Transl Res.* 2020;12:6559-6568.
  52. Luo M, Zhang J, He H, *et al.* Characterization of the redox activity and disulfide bond formation in apurinic/apyrimidinic endonuclease. *Biochemistry.* 2012;51:695-705.
  53. Pekhale K, Haval G, Perween N, *et al.* DNA repair enzyme APE1 from evolutionarily ancient Hydra reveals redox activity exclusively found in mammalian APE1. *DNA Repair.* 2017;59:44-56.
  54. Kelley MR, Logsdon D, Fishel ML. Targeting DNA repair pathways for cancer treatment: What's new? *Future Oncol.* 2014;10:1215-1237.
  55. Kelley MR, Georgiadis MM, Fishel ML. APE1/Ref-1 role in redox signaling: Translational applications of targeting the redox function of the DNA repair/redox protein APE1/Ref-1. *Curr Mol Pharmacol.* 2012;5:36-53.
  56. Georgiadis M, Luo M, Gaur RK, *et al.* Evolution of the redox function in mammalian Apurinic/apyrimidinic endonuclease. *Mut Res.* 2008;643:54-63.
  57. Lee EO, Joo HK, Lee YR, *et al.* APE1/Ref-1 inhibits adipogenic transcription factors during adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells. *Int J Mol Sci.* 2023;24:3251.
  58. 孙志鹏, 朱昱冰, 阿民布和, 等. APE1在肝癌中的差异表达及其对肝癌细胞增殖、凋亡的影响. *华中科技大学学报医学版.* 2018;47:660-665.

59. 朱昱冰, 孙志鹏, 阿民布和, 等. APE-1 shRNA与过表达载体的构建及其对肝细胞免疫炎症因子、细胞凋亡的影响. 华中科技大学学报医学版. 2019;48:137-142.
60. Biswas A, Khanna S, Roy S, *et al.* Endothelial cell tumor growth is Ape/ref-1 dependent. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2015;309:296-307.
61. Ding J, Fishel ML, Reed AM, *et al.* Ref-1/APE1 as a transcriptional regulator and novel therapeutic target in pediatric T-cell leukemia. *Mol Cancer Ther.* 2017;16:1401-1411.
62. Fishel ML, Jiang Y, Rajeshkumar NV, *et al.* Impact of APE1/Ref-1 redox inhibition on pancreatic tumor growth. *Mol Cancer Ther.* 2011;10:1698-1708.
63. Vasko MR, Guo C, Thompson EL, *et al.* The repair function of the multifunctional DNA repair/redox protein APE1 is neuroprotective after ionizing radiation. *DNA Repair (Amst)* . 2011;10:942-952.
64. Zou GM, Maitra A. Small-molecule inhibitor of the AP endonuclease 1/REF-1 E3330 inhibits pancreatic cancer cell growth and migration. *Mol Cancer Ther.* 2008;7:2012-2021.
65. Huynh J, Chand A, Gough D, *et al.* Therapeutically exploiting STAT3 activity in cancer — using tissue repair as a road map. *Nat Rev Cancer.* 2019;19:82-96.
66. Hu X, li J, Fu M, *et al.* The JAK/STAT signaling pathway: From bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6:1-20.
67. Seif F, Khoshmirsafa M, Aazami H, *et al.* The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells. *Cell Commun Signaling.* 2017;15:23.
68. Cardoso AA, Jiang Y, Luo M, *et al.* APE1/Ref-1 regulates STAT3 transcriptional activity and APE1/Ref-1-STAT3 dual-targeting effectively inhibits pancreatic cancer cell survival. *PLoS One.* 2012;7:e47462.
69. Fishel ML, Xia H, McGeown J, *et al.* Antitumor activity and mechanistic characterization of APE1/Ref-1 inhibitors in bladder cancer. *Mol Cancer Ther.* 2019;18:1947-1960.
70. Pawlus MR, Wang L, Hu CJ. STAT3 and HIF1 $\alpha$  cooperatively activate HIF1 target genes in MDA-MB-231 and RCC4 cells. *Oncogene.* 2014;33:1670-1679.
71. Dinarello A, Betto RM, Diamante L, *et al.* STAT3 and HIF1 $\alpha$  cooperatively mediate the transcriptional and physiological responses to hypoxia. *Cell Death Discovery.* 2023;9:226.
72. Rad E, Dodd K, Thomas L, *et al.* STAT3 and HIF1 $\alpha$  signaling drives oncogenic cellular phenotypes in malignant peripheral nerve sheath tumors. *Mol Cancer Res.* 2015;13:1149-1160.
73. Bhakat KK, Mantha AK, Mitra S. Transcriptional regulatory functions of mammalian AP-endonuclease (APE1/Ref-1), an essential multifunctional protein. *Antioxid Redox Signal.* 2009;11:621-638.
74. Wu HH, Cheng YW, Chang JT, *et al.* Subcellular localization of apurinic endonuclease 1 promotes lung tumor aggressiveness via NF- $\kappa$ B activation. *Oncogene.* 2010;29:4330-4340.
75. Huang TT, Wuerzberger-Davis SM, Wu ZH, *et al.* Sequential modification of NEMO/IKK $\gamma$  by SUMO-1 and ubiquitin mediates NF- $\kappa$ B activation by genotoxic stress. *Cell.* 2003;115:565-576.
76. Xia L, Tan S, Zhou Y, *et al.* Role of the NF $\kappa$ B-signaling pathway in cancer. *Onco Targets Ther.* 2018;11:2063-2073.
77. Siqueira PB, de Sousa Rodrigues MM, de Amorim ÍSS, *et al.* The APE1/REF-1 and the hallmarks of cancer. *Mol Biol Rep.* 2024;51:47.
78. Shin JH, Choi S, Lee YR, *et al.* APE1/Ref-1 as a serological biomarker for the detection of bladder cancer. *Cancer Res Treat.* 2015;47:823-833.
79. Luo M, Kelley MR. Inhibition of the human apurinic/apyrimidinic endonuclease (APE1) repair activity and sensitization of breast cancer cells to DNA alkylating agents with lucanthone. *Anticancer Res.* 2004;24:2127-2134.
80. Long K, Gu L, Li L, *et al.* Small-molecule inhibition of APE1 induces apoptosis, pyroptosis, and necroptosis in non-small cell lung cancer. *Cell Death Dis.* 2021;12:503.
81. Fishel ML, He Y, Reed AM, *et al.* Knockdown of the DNA repair and redox signaling protein Ape1/Ref-1 blocks ovarian cancer cell and tumor growth. *DNA Repair (Amst).* 2008;7:177-186.
82. deng X, Zhen P, Niu X, *et al.* APE1 promotes proliferation and migration of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatol Sci.* 2020;100:67-74.
83. Di Maso V, Avellini C, Crocè LS, *et al.* Subcellular localization of APE1/Ref-1 in human hepatocellular carcinoma: Possible prognostic significance. *Mol Med.* 2007;13:89-96.
84. Yang Z, Yang S, Misner BJ, *et al.* The role of APE/Ref-1 signaling pathway in hepatocellular carcinoma progression. *Int J Oncol.* 2014;45:1820-1828.
85. Singh AK, Kumar R, Pandey AK. Hepatocellular carcinoma: Causes, mechanism of progression and biomarkers. *Curr Chem Genom Transl Med.* 2018;12:9-26.
86. Tell G, Quadrifoglio F, Tiribelli C, *et al.* The many functions of APE1/Ref-1: Not only a DNA repair enzyme. *Antioxid Redox Signal.* 2009;11:601-620.
87. Sheng Q, Zhang Y, Wang R, *et al.* Prognostic significance of APE1 cytoplasmic localization in human epithelial ovarian cancer. *Med Oncol.* 2012;29:1265-1271.
88. Bazzani V, Barchiesi A, Radecka D, *et al.* Mitochondrial apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 enhances mtDNA repair contributing to cell proliferation and mitochondrial integrity in early stages of hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer.* 2020;20:969.
89. Wu H-H, Chu Y-C, Wang L, *et al.* Cytoplasmic ape1 expression elevated by p53 aberration may predict survival and relapse in resected non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:336-347.
90. Abbotts R, Madhusudan S. Human AP endonuclease 1 (APE1): From mechanistic insights to druggable target in cancer. *Cancer Treat Rev.* 2010;36:425-435.
91. Malfatti MC, Bellina A, Antoniali G, *et al.* Revisiting two decades of research focused on targeting APE1 for cancer therapy: The pros and cons. *Cells.* 2023;12:1895.
92. Subodh K, Jiangning Z, Srikanth T, *et al.* Elevated APE1 dysregulates homologous recombination and cell cycle driving genomic evolution, tumorigenesis, and chemoresistance in esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2023;165:357-373.
93. Wang D, Xiang D-B, Yang X-q, *et al.* APE1 overexpression is associated with cisplatin resistance in non-small cell lung cancer and targeted inhibition of APE1 enhances the activity of cisplatin in A549 cells. *Lung Cancer.* 2009;66:298-304.
94. Franchi LP, de Freitas Lima JEB, Piva HL, *et al.* The redox function of apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 as key modulator in photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B Biol.* 2020;211:111992.
95. Melissa L F, Hanyu X, Jack M, *et al.* Antitumor activity and mechanistic characterization of APE1/Ref-1 inhibitors in bladder cancer. *Mol Cancer Ther.* 2019;18:1947-1960.
96. Jing Z, Zixin W, Chuan Y, *et al.* APE1 promotes radiation resistance against radiation-induced pyroptosis by inhibiting the STING pathway in lung adenocarcinoma. *Transl Oncol.* 2023;36:101749.
97. Li Y, Zhao X, Xiao H, *et al.* APE1 may influence CD4<sup>+</sup> naïve T cells on recurrence free survival in early stage NSCLC. *BMC Cancer.* 2021;21:233.
98. Woo J, Park H, Sung SH, *et al.* Prognostic value of human apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 (APE1) expression in breast cancer. *PLOS ONE.* 2014;9:e99528.

99. Lee SG, Lee DG, Joo YH, *et al.* Synergistic inhibitory effects of the oxyresveratrol and dacarbazine combination against melanoma cells. *Oncol Lett.* 2021;22:667.
100. Kang S, Wang Z, Li B, *et al.* Anti-tumor effects of resveratrol on malignant melanoma is associated with promoter demethylation of RUNX3 gene. *Pharmazie.* 2019;74:163-167.
101. Laev SS, Salakhutdinov NF, Lavrik OI. Inhibitors of nuclease and redox activity of apurinic/apyrimidinic endonuclease 1/redox effector factor 1 (APE1/Ref-1). *Bioorg Med Chem.* 2017;25:2531-2544.
102. Gómez-Zorita S, González-Arceo M, Fernández-Quintela A, *et al.* Scientific evidence supporting the beneficial effects of isoflavones on human health. *Nutrients.* 2020;12:3853.
103. Kim IS. Current perspectives on the beneficial effects of soybean isoflavones and their metabolites for humans. *Antioxidants (Basel).* 2021;10:1064.
104. Hillman GG. Soy isoflavones protect normal tissues while enhancing radiation responses. *Semin Radiat Oncol.* 2019;29:62-71.
105. Singh-Gupta V, Joiner MC, Runyan L, *et al.* Soy isoflavones augment radiation effect by inhibiting APE1/Ref-1 DNA repair activity in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011;6:688-698.
106. Sui J, Li M, Qian C, *et al.* Functional analysis of tanshinone IIA that blocks the redox function of human apurinic/apyrimidinic endonuclease 1/redox factor-1. *Drug Design, Development Therapy.* 2014;8:2147-2160.
107. Cesaratto L, Codarin E, Vascotto C, *et al.* Specific inhibition of the redox activity of ape1/ref-1 by e3330 blocks tnf- $\alpha$ -induced activation of IL-8 production in liver cancer cell lines. *PLoS One.* 2013;8:e70909.
108. Su D, Delaplane S, Luo M, *et al.* Interactions of apurinic/apyrimidinic endonuclease with a redox inhibitor: Evidence for an alternate conformation of the enzyme. *Biochemistry.* 2011;50:82-92.
109. Luo M, Delaplane S, Jiang A, *et al.* Role of the multifunctional DNA repair and redox signaling protein Ape1/Ref-1 in cancer and endothelial cells: Small-molecule inhibition of the redox function of Ape1. *Antioxid Redox Signal.* 2008;10:1853-1867.
110. Zou GM, Karikari C, Kabe Y, *et al.* The Ape-1/Ref-1 redox antagonist E3330 inhibits the growth of tumor endothelium and endothelial progenitor cells: Therapeutic implications in tumor angiogenesis. *J Cell Physiol.* 2009;219:209-218.
111. Sengupta S, Mantha AK, Mitra S, *et al.* Human AP endonuclease (APE1/Ref-1) and its acetylation regulate YB-1-p300 recruitment and RNA polymerase II loading in the drug-induced activation of multidrug resistance gene MDR1. *Oncogene.* 2011;30:482-493.
112. Du Y, Zhou Y, Yan X, *et al.* APE1 inhibition enhances ferroptotic cell death and contributes to hepatocellular carcinoma therapy. *Cell Death Differ.* 2024;31:431-446.
113. Sadek K, Abouzed T, Nasr S, *et al.* Licochalcone B ameliorates liver cancer *via* targeting of apoptotic genes, DNA repair systems, and cell cycle control. *Iran J Pharm Res.* 2020;19:372-386.

----  
引用本文 / Article Citation:

徐海, 孙志鹏. APE1在肝细胞癌中的作用及其作为临床治疗靶点的前景. 医学新视角. 2024;1(5):234-241. doi:10.5582/npjm.2024.01046

Hai Xu, Zhipeng Sun. The clinical prospects of APE1 as a new therapeutic target for hepatocellular carcinoma. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(5):234-241. doi:10.5582/npjm.2024.01046

# 直线切割闭合器在胰体尾切除术中的应用与进展

吴嘉艺, 严茂林

福州大学附属省立医院, 福建省立医院肝胆胰外科, 福建省福州市 350001

**摘要:** 胰体尾切除术是治疗胰体尾良、恶性肿瘤、慢性胰腺炎等疾病的主要治疗方式。胰漏为胰体尾切除术后最常见且最具潜在危害性的并发症之一, 是胰腺外科医生面临的重要课题。直线切割闭合器具有操作简易、有效封闭胰腺断端等特点, 广泛的应用于胰体尾切除术中。本文简要回顾了胰体尾切除术后胰瘘的危险因素, 胰腺断端处理方式, 直线切割闭合器在胰体尾切除术中的应用与技巧改进, 并进一步展望直线切割闭合器的发展趋势。

**关键词:** 直线切割闭合器, 胰瘘, 胰体尾切除术

## Application and progress of stapler closure of pancreatic stump in distal pancreatectomy

Jiayi Wu, Maolin Yan

Department of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou University Affiliated Provincial Hospital, Fuzhou 350001, Fujian, China

**Abstract:** Distal pancreatectomy is the main treatment for benign or malignant tumors, chronic pancreatitis, and other diseases located in pancreatic body and tail. Postoperative pancreatic fistula is one of the most common and potentially harmful complications after distal pancreatectomy, posing a significant challenge for pancreatic surgeons. The stapler closure of the pancreatic stump is technically easy and effective, and it is widely employed in distal pancreatectomy. This article briefly summarizes the risk factors for pancreatic fistula after distal pancreatectomy, the techniques of pancreatic stump closure, the application and progress of linear stapler closure of pancreatic stump in distal pancreatectomy, and further predict the development trend of linear stapler.

**Keywords:** linear stapler, pancreatic fistula, distal pancreatectomy

### 1. 术后胰瘘--胰腺手术的阿喀琉斯之踵

胰体尾切除术是治疗胰体尾部良、恶性肿瘤、慢性胰腺炎等疾病的主要治疗方式。随着外科理念的更新、手术技术的发展及围手术期治疗水平的提高, 胰体尾切除术的并发症及围手术期死亡率不断下降<sup>(1)</sup>。然而, 胰漏作为胰体尾切除术最常见且最具潜在危害性的并发症之一, 发生率仍高达30%至50%。特别是临床相关性胰瘘 (clinically relevant postoperative pancreatic fistula, CR-POPF) 发生率约为13%至27%, 被喻为胰腺手术的“阿喀琉斯之踵”<sup>(2-5)</sup>。如何有效防治CR-POPF是胰腺外科医生面临的重要课题。

胰体尾切除术后胰瘘发生的危险因素主要包括3个方面: 患者因素 (如年龄、性别、体重指数、营养状态等)、胰腺因素 (如胰腺质地、主胰管直径、病理类型

等) 和手术因素 (如手术时间、术中失血、胰腺残端处理等)<sup>(6-10)</sup>。除了围手术期管理外, 胰腺残端处理是我们可以控制的重要因素之一。然而, 目前尚无一种被广泛认同的胰腺断端处理方式。胰腺断端处理方式包括经典的手工缝合、直线切割闭合器闭合、主胰管缝扎、胰腺捆扎、自体组织包裹、生物胶或网状补片加固、胰肠吻合和胰胃吻合等<sup>(10-18)</sup>。

### 2. 直线切割闭合器在胰体尾切除术中的应用

理想的胰腺断端处理应该是既操作简易、方便, 又能有效的封闭胰腺断端, 减少出血及胰瘘的发生, 进而降低术后并发症, 减少术后住院时间, 减轻患者痛苦。直线切割闭合器作为一种外科手术器械, 广泛应用于胃肠手术、肺部手术、肝脏手术及胰腺手术等多种外科手术中。其将组织切开并同时缝合, 缩短了手术时间且降低了手术难度, 是理想的胰腺断端处理方式之一。

一项前瞻性多中心随机对照研究 (DISPACT研究) 纳入欧洲21个中心450例接受胰体尾切除术的病人, 研究显示直线切割闭合器组的CR-POPF发生率为32%, 手工缝合组为28%, 差异无统计学意义 ( $P=0.56$ ,  $OR=0.84$ , 95%

收稿日期: 2024-9-2; 修回日期: 2024-10-6

基金项目: 福建省医学创新课题项目 (2023CX005)

通讯作者/Corresponding author: 吴嘉艺/Jiayi Wu, E-mail: tyhjwjy@163.com

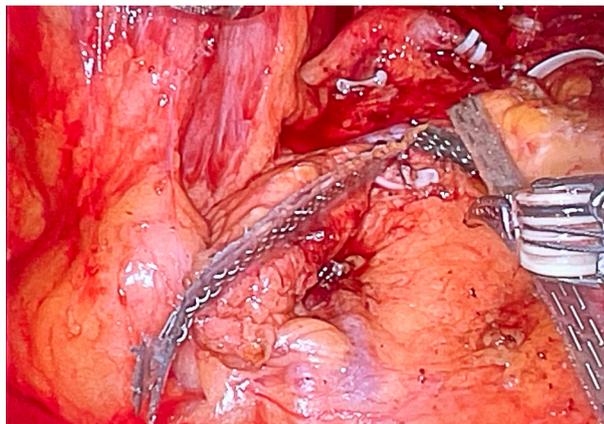


图1. Signia™ Stapling System离断胰腺后创面。

CI: 0.53–1.33)<sup>(11)</sup>。多项研究亦证实直线切割闭合器在预防胰瘘发生方面不劣于手工缝合<sup>(19,20)</sup>。特别是腹腔镜胰体尾切除术的普及，直线切割闭合器在胰体尾切除术中的应用越来越普遍。

### 3. 直线切割闭合器应用技巧

为了更好的成钉，直线切割闭合器钉仓要根据胰腺厚度、质地及水肿情况个体化选择，不同器械公司一般配有多种型号钉仓以供个体化选择。然而，胰腺被膜撕裂、胰腺断端出血、CR-POPF仍无法完全避免。

因此，有部分学者建议在使用直线切割闭合器时，除了选择合适的钉仓，还应缓慢闭合钳口、维持压榨及延长激发后压榨时间，以降低胰腺组织切割和撕裂风险<sup>(21-24)</sup>。Ipei Matsumoto<sup>(22)</sup>及Masafumi Nakamura<sup>(23)</sup>提出直线切割闭合器的钳口应缓慢闭合，时长约1–3分钟，然后再压榨3分钟，激发后仍保持压榨状态至少1–2分钟；Keiichi Okano<sup>(24)</sup>提出直线切割闭合器的钳口应缓慢闭合，时长超过5分钟，激发后保持压榨状态至少2分钟。

此外，也有学者建议术中若发现胰腺断端有明显的主胰管，予主胰管位置缝扎加固，或者常规行胰腺断端加固缝合，以期能降低CR-POPF风险<sup>(21,25,26)</sup>。

### 4. 直线切割闭合器的自动化和智能化

笔者在东京大学附属病院学习期间，发现Signia™ Stapling System（柯惠医疗，日本东京）在肝胆胰外科应用频繁。该直线切割闭合器结合了自动化与传统手术器械的优点，能够根据组织的厚度和硬度产生的阻力值自动调节闭合器击发速度，还能在压榨组织时反馈组织与钉仓的适配程度，通过手柄顶部的显示和声音反馈提醒外科医生使用更合适的钉仓，从而降低胰腺组织被压榨撕裂的风险，有效提高直线切割闭合器的精准度及安全性。同时，切割闭合器将旋转、弯曲、激发等操作全部电动化，有助于外科医生单手操作。尽管Signia™ Stapling System对胰瘘发生率的影响仍需要进一步的长期临床观察。但是我们从离断后的胰腺断端（图1）来看，胰腺组织如同被熨烫过一样平整，有助于吻合器更好的成钉。

### 5. 结语

总的来说，直线切割闭合器在胰体尾切除术中已广泛应用。然而，胰瘘作为胰腺手术中的主要并发症，其发生率仍然较高，需要进一步的技术改进和临床研究。未来随着技术的发展，新型的直线切割闭合器将会展现出更先进的自动化和智能化，更好的服务于临床。

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. Kawaida H, Kono H, Hosomura N, *et al.* Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery. *World J Gastroenterol.* 2019;25:3722-3737.
2. Paye F, Micelli Lupinacci R, Bachellier P, *et al.* Distal pancreatectomy for pancreatic carcinoma in the era of multimodal treatment. *Br J Surg.* 2015;102:229-236.
3. de Rooij T, van Hilst J, van Santvoort H, *et al.* Minimally invasive versus open distal pancreatectomy (LEOPARD): A multicenter patient-blinded randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2019;269:2-9.
4. Cucchetti A, Bocchino A, Crippa S, *et al.* Advantages of laparoscopic distal pancreatectomy: Systematic review and meta-analysis of randomized and matched studies. *Surgery.* 2023;173:1023-1029.
5. van Bodegraven EA, Francken MFG, Verkoulen KCHA, *et al.* Costs of complications following distal pancreatectomy: A systematic review. *HPB (Oxford).* 2023;25:1145-1150.
6. Bonsdorff A, Sallinen V. Prediction of postoperative pancreatic fistula and pancreatitis after pancreatoduodenectomy or distal pancreatectomy: A review. *Scand J Surg.* 2023;112:126-134.
7. Kawaida H, Kono H, Watanabe M, *et al.* Risk factors of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy using a triple-row stapler. *Surg Today.* 2018;48:95-100.
8. Hatano M, Watanabe J, Kushihata F, *et al.* Quantification of pancreatic stiffness on intraoperative ultrasound elastography and evaluation of its relationship with postoperative pancreatic fistula. *Int Surg.* 2015;100:497-502.
9. Harada N, Ishizawa T, Inoue Y, *et al.* Acoustic radiation force impulse imaging of the pancreas for estimation of pathologic fibrosis and risk of postoperative pancreatic fistula. *J Am Coll Surg.* 2014;219:887-894.e5.
10. Ecker BL, McMillan MT, Allegrini V, *et al.* Risk factors and mitigation strategies for pancreatic fistula after distal pancreatectomy: analysis of 2026 resections from the International, Multi-institutional Distal Pancreatectomy Study Group. *Ann Surg.* 2019;269:143-149.
11. Diener MK, Seiler CM, Rossion I, *et al.* Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DISPACT): A randomised, controlled multicentre trial. *Lancet.* 2011;377:1514-1522.
12. Ferrone CR, Warshaw AL, Rattner DW, *et al.* Pancreatic fistula rates after 462 distal pancreatectomies: Staplers do not decrease fistula rates. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:1691-1697.
13. Jang JY, Shin YC, Han Y, *et al.* Effect of polyglycolic acid

- mesh for prevention of pancreatic fistula following distal pancreatectomy: A randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2017;152:150-155.
14. Rostas JW, Richards WO, Thompson LW. Improved rate of pancreatic fistula after distal pancreatectomy: Parenchymal division with the use of saline-coupled radiofrequency ablation. *HPB (Oxford)*. 2012;14:560-564.
  15. Okada K, Kawai M, Tani M, *et al.* Isolated Roux-en-Y anastomosis of the pancreatic stump in a duct-to-mucosa fashion in patients with distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014;21:193-198.
  16. Mungroop TH, van der Heijde N, Busch OR, *et al.* Randomized clinical trial and meta-analysis of the impact of a fibrin sealant patch on pancreatic fistula after distal pancreatectomy: CPR trial. *BJS Open.* 2021;5:zrab001.
  17. Kondo N, Uemura K, Nakagawa N, *et al.* A multicenter, randomized, controlled trial comparing reinforced staplers with bare staplers during distal pancreatectomy (HiSCO-07 Trial). *Ann Surg Oncol.* 2019;26:1519-1527.
  18. Uemura K, Satoi S, Motoi F, *et al.* Randomized clinical trial of duct-to-mucosa pancreaticogastrostomy versus handsewn closure after distal pancreatectomy. *Br J Surg.* 2017;104:536-543.
  19. Zhou W, Lv R, Wang X, *et al.* Stapler vs suture closure of pancreatic remnant after distal pancreatectomy: A meta-analysis. *Am J Surg.* 2010;200:529-536.
  20. Probst P, Hüttner FJ, Klaiher U, *et al.* Stapler versus scalpel resection followed by hand-sewn closure of the pancreatic remnant for distal pancreatectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;11:CD008688.
  21. 钱涛,马涛,梁廷波.胰体尾切除术中胰腺残端闭合方式研究进展. *中国实用外科杂志.* 2023;43:828-832.
  22. Matsumoto I, Kamei K, Satoi S, *et al.* Efficacy of the slow firing method using a reinforced triple-row stapler for preventing postoperative pancreatic fistula during laparoscopic distal pancreatectomy. *Surg Today.* 2022;52:260-267.
  23. Nakamura M, Ueda J, Kohno H, *et al.* Prolonged peri-firing compression with a linear stapler prevents pancreatic fistula in laparoscopic distal pancreatectomy. *Surg Endosc.* 2011;25:867-871.
  24. Okano K, Kakinoki K, Suto H, *et al.* Slow parenchymal flattening technique for distal pancreatectomy using an endopath stapler: Simple and safe technical management. *Hepatogastroenterology.* 2010;57:1309-1313.
  25. Wennerblom J, Ateeb Z, Jönsson C, *et al.* Reinforced versus standard stapler transection on postoperative pancreatic fistula in distal pancreatectomy: Multicentre randomized clinical trial. *Br J Surg.* 2021;108:265-270.
  26. Wallace CL, Georgakis GV, Eisenberg DP, *et al.* Further experience with pancreatic stump closure using a reinforced staple line. *Conn Med.* 2013;77:205-210.
- 引用本文 / Article Citation:
- 吴嘉艺, 严茂林. 直线切割闭合器在胰体尾切除术中的应用与进展. *医学新视角.* 2024;1(5):242-244. doi:10.5582/npjm.2024.01043
- Jiayi Wu, Maolin Yan. Application and progress of stapler closure of pancreatic stump in distal pancreatectomy. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(5):242-244. doi:10.5582/npjm.2024.01043

# “困难骨盆”在中低位直肠癌手术中的研究进展

罗佳豪, 罗成秀, 关雄鑫, 黄晓嵩, 马梦阳, 吴雪松

昆明医科大学第二附属医院胃肠外科一病区, 云南省昆明市 650000

**摘要:** 在中低位直肠癌手术中, 手术视野的暴露尤为重要。然而骨盆这一特殊结构的影响, 导致手术空间有限, 使得手术难度的个体差异较大, 骨盆越狭小, 肿瘤位置越低, 手术时间越长, 术中临近器官组织损伤及术后出现并发症的风险也越高。目前国内外对困难骨盆的研究有了一定进展, 但仍缺乏统一的标准和定义。因此, 在术前运用相关方式预测直肠癌手术的难度, 在直肠癌个性化治疗中选择每个患者最合适的手术方案显得极为重要。本文对困难骨盆在中低位直肠癌手术中的研究进展进行综述。

**关键词:** 中低位直肠癌, 困难骨盆, 手术难度

## Advances in the study of "difficult pelvis" in surgery for mid-low rectal cancer

Jiahao Luo, Chengxiu Luo, Xiongxin Guan, Xiaosong Huang, Mengyang Ma, Xuesong Wu

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

**Abstract:** In surgeries for middle and low rectal cancer, adequate exposure of the surgical field is particularly important. However, the unique structure of the pelvis results in limited surgical space, contributing to significant variability in surgical difficulty. A narrower the pelvis and a lower tumor location led to longer operative time, increased risk of damage to adjacent organs, and a higher likelihood of postoperative complications. Although there has been some progress in the study of the difficult pelvis both domestically and internationally, a unified standard and definition are still lacking. Therefore, preoperative assessment of surgical difficulty and selecting the most appropriate surgical plan for each patient in the context of personalized rectal cancer treatment are of utmost importance. This paper reviews the progress in the study of difficult pelvis in mid-low rectal cancer surgery.

**Keywords:** middle and low rectal cancer, difficult pelvis, surgical difficulty

## 1. 引言

结直肠癌是全球范围内常见的消化道恶性肿瘤之一, 其中直肠癌占结直肠癌的30-40%。根据中国癌症中心发布的最新统计结果, 结直肠癌在我国发病率居恶性肿瘤第二位, 死亡率居第四位, 且发病趋势逐年升高<sup>(1)</sup>。自Heald等提出全直肠系膜切除术 (total mesorectal excision, TME) 以来, 成为了直肠癌手术治疗的金标准<sup>(2)</sup>。随着几年来科技的发展, 使得腹腔镜直肠癌手术更加便捷、安全。但影响手术难度的还包括外科医师的经验、病人骨盆解剖学结构。对于肥胖、骨盆相对狭窄的患者而言, 手术难度无疑会大大增加。因此, 在术前评估困难骨盆对手术难度的影响显得尤为重要。国内外学

者对困难骨盆进行了一系列研究, 但对其的定义尚不统一。本文就该研究做一综述。

## 2. 骨盆定义

### 2.1. 正常骨盆

骨盆是由左右髋骨 (由髌骨、坐骨、及耻骨联合融合而成)、骶骨和尾骨之间的连接而成完整骨环。骨盆被斜行的界线 (后方起于骶骨岬, 经髂骨弓状线, 髂耻隆起, 耻骨梳、耻骨结节, 耻骨嵴到耻骨联合上缘连线) 分为大骨盆和小骨盆。大骨盆是指界线以上的部分, 也称假骨盆, 其中包含骨腔的髂窝部, 参与了腹腔的组成。小骨盆是指界线以下的部分, 也称真骨盆。骨盆出口也称为骨盆下口, 即是小骨盆 (真骨盆) 的下缘, 以尾骨、坐骨结节和耻骨联合为界。骨盆出口的测量主要有三种直径: 前后径、后矢状径和横径 (结节间径)。前后径, 从耻骨联合到骶尾骨关节, 是骨盆出口的最大直径, 通常在9.5至12.5 cm之间。由于尾骨的活动性, 该

收稿日期: 2024-9-19; 修回日期: 2024-10-9

基金项目: 无

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

测量值可能变化很大。坐骨结节之间的横径一般在8至11 cm之间。男女性骨盆大小的差异主要是由于女性孕育胎儿和分娩导致<sup>(3)</sup>。一般而言,男性骨盆上口呈心型,下口较狭窄,骨盆腔较窄长,呈漏斗型,骶骨岬前突明显,耻骨下角为70–75°,而女性骨盆上口近似圆形,下口较宽大,骨盆腔短而宽,呈圆桶型,骶骨岬前突不明显,耻骨下角为80–100°。

## 2.2. 困难骨盆

困难骨盆在国际上尚未有统一明确的定义,但国内外大多数研究表明困难骨盆是指在直肠癌手术中,由于骨盆结构的特殊性,骨盆空间狭小和直肠系膜肥厚导致手术操作空间受限,手术难度增加的情况。这种情况不仅使得手术操作变得更加困难,而且还增加了手术风险和并发症的发生率。而影响骨盆的因素主要包括骨盆解剖结构、患者体型与体重指数(body mass index, BMI)、肿瘤大小及位置、手术方式等。首先,骨盆解剖结构的特殊性会直接影响手术的进行,如骨盆空间狭小、髂骨、耻骨等结构的位置和形态。其次,患者的体型与BMI也会对手术造成一定的影响,过度肥胖或过瘦的患者都会增加手术难度。此外,肿瘤的大小和位置也是影响手术操作的重要因素,肿瘤生长的位置是否深入骨盆,与周围组织的粘连情况等都会影响手术的难易程度。最后,合适的术式对于困难骨盆的处理至关重要,需要根据具体情况选择最合适的术式和技术路线。

## 3. 骨盆测量方式

骨盆测量指的是根据影像学测量的骨盆尺寸,最初用于评估阴道分娩成功的可能性<sup>(4)</sup>。目前,骨盆测量也被用于预测直肠癌手术的难度,临床上可用于直肠癌治疗的骨盆测量方法主要有磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和计算机断层扫描(computed tomography, CT)。CT骨盆测量的优点是辐射剂量低,扫描快速准确,检查过程舒适。CT骨盆测量的二维图像和相应的解剖直径已被用于许多研究;然而,二维图像的骨盆参数只是各种横截面的图像,不能三维成像(3 dimensional imaging, 3D)表达骨盆的形状,而薄层螺旋CT成像可以三维重建骨盆,使操作者可以在任何轴上测量骨盆,以便于更准确的评估。然而,3D图像重建需要昂贵的软件、复杂的技术和能够操作相关系统的熟练人员。因此,三维CT盆腔重建不是直肠癌患者的常规过程。与CT相比,非放射性MRI对于直肠癌的术前评估有很多优势:它不仅在测量骨盆解剖结构方面具有高准确性的优点,而且还具有重建骨盆底肌肉、神经和血管的优点,能更清晰地显示直肠周围软组织,更准确地检测直肠系膜筋膜及其亚显微淋巴液的状态结也可以通过MRI评估肿瘤侵入黏膜的深度和直肠周围肠系膜中的可疑淋巴结转移。目前,一些评估手术难度的骨盆解剖参数是基于术前MRI骨盆测量。未来,术前MRI不仅可用于骨盆的精确测量,还可用于模拟手术和其他领域,这在直肠癌相关应用中具有很高的临床价值<sup>(5,6)</sup>。

## 4. 骨盆测量对手术难度的预测价值

直肠癌手术需要在骨盆中进行操作,国内外学者对预测手术难度的标准上存在共识,而手术时间是衡量手术难度最方便的指标。由于骨盆径线测量的可重复性,多项研究比较发现更短小的棘突间距和坐骨结节间径与较高的手术难度相关。Zhou等的多变量分析显示,BMI、肿瘤高度、淋巴结转移、骨盆入口前后径、骨盆出口前后径、耻骨联合高度、骶尾骨弯曲深度、骶尾骨耻骨角、耻骨上缘至尾骨尖距离是影响手术时间的主要因素<sup>(7)</sup>。L.Escal等在对164例患者的研究中进行多因素分析提示BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$  ( $P=0.021$ )、结肠肛管吻合术(与结直肠吻合术相比) ( $P=0.034$ )、结节间距离 $< 10\text{cm}/1\text{cm}$  ( $P=0.041$ )和直肠系膜脂肪面积 $> 20\text{cm}^2/7\text{cm}^2$  ( $P=0.051$ )与手术难度相关。Wenhao Teng等人的研究表明较高的BMI和较小的骨盆入口与较长的手术时间显著相关。这两个参数,体重指数和骨盆入口,是有助于预测TME的持续时间<sup>(8)</sup>。

## 5. 中低位直肠癌手术策略

### 5.1. 开腹手术

尽管腹腔镜手术和机器人手术越来越常用,但开腹手术是传统的直肠癌手术方法。目前主要有三种术式:前切除术(anterior resection, AR),腹会阴切除术(abdominoperineal resection, APR)或Hartmann手术(HA)<sup>(9)</sup>。开腹手术切口大、手术视野不佳,对于肿瘤位置较深、骨盆较为狭窄、肥胖的患者而言,术者需具备丰富的经验,以确保手术安全。

### 5.2. 腹腔镜手术

随着近年来科技的发展,直肠癌手术逐渐以创伤小、恢复快、视野更清晰的腹腔镜手术为主,特别是对于狭窄骨盆和肥胖的患者,腹腔镜手术可以为术者提供更好的视野和操作空间。近年来多项腹腔镜手术的随机试验表明,van der Pas MH等在一项随机3期试验的短期结果上,腹腔镜手术的患者失血量、肠功能恢复时间、住院时间是优于传统开腹手术的患者,且手术安全性、切除边缘和切除的完整性是和开腹手术无显著差异的<sup>(10)</sup>。Bonjer HJ等指出直肠癌患者的腹腔镜手术远期结局在局部复发率、无病生存率、总生存率上是与开放手术相似的<sup>(11)</sup>。因此,总的来说,腹腔镜手术是具有优势的。

### 5.3. 机器人手术

机器人手术具有高度精确的操控性能,对于困难骨盆患者,机器人手术可以提高手术的安全性和成功率。该机器人具有多个360°可旋转机械臂,可以执行人手和传统腹腔镜器械无法完成的操作步骤<sup>(12)</sup>,从而克服了盆腔解剖结构带来的困难。与此同时,机器人提供了比腹腔镜更清晰和放大的3D图像,这使得在手术过程中更容易区分解剖结构,并减少了对骨盆神经、血管、输尿管和其他结构造成损伤的可能性。机器人的多臂也减少了操作者对助手的依赖,以及低位直肠癌手术的学习难度。这表明,机器人系统可以为外科医生提供更大的舒适

度,同时在困难的骨盆上进行手术,并可能克服与困难的骨盆解剖结构相关的挑战。Khajeh E等在一项荟萃分析中指出与开放式切除术相比,机器人手术失血量更少、手术部位感染更少、住院时间更短且阴性切缘更高。与腹腔镜手术相比,机器人手术还具有更低的转化率、更低的失血量、更低的再次手术率和更高的负圆周切缘。机器人手术与开腹手术或腹腔镜手术在其他并发症、死亡率和生存率方面没有差异<sup>(13)</sup>。然而,这些机器人是昂贵的,而且,目前,考虑到额外的经济和时间开销,机器人手术可能只选择性地应用于那些可能从这项新技术中受益最多的患者<sup>(14)</sup>。

#### 5.4. 经肛门手术

无论是开放式还是腹腔镜下,从腹腔进入低位直肠仍然很困难,最明显的是在男性中,由于在与腹膜腔成直角放置的骨室内操作的限制,体重指数增加。这一困难导致了新技术、技能和概念的出现(包括经肛门显微外科手术、单孔腹腔镜手术和自然孔经腔内镜手术),从下方处理直肠和直肠系膜的下三分之二,通过经肛门或经会阴括约肌间入路开始手术<sup>(15)</sup>。而经肛门全直肠系膜切除术(transanal total mesorectal excision, taTME)是近年来直肠癌手术的一种新型术式,He L等指出taTME尚未有明确共识的适应症,但是可以用于治疗一些如低位直肠癌、男性、肥胖、骨盆狭窄患者、肿瘤浸润周围组织深度、肿瘤直径>4cm、新辅助治疗后组织扭曲、难治性良性肿瘤等手术困难的特殊患者,该手术的特点是TME质量好,远端切缘和环切缘良好,尤其适用于骨盆狭窄的超重患者<sup>(16)</sup>。但是此术式仍然具有挑战性和争议性。

#### 5.5. 经肛门内窥镜手术(transanal endoscopic microsurgery, TEM)和经肛门微创手术(transanal minimally invasive surgery, TAMIS)

自1988年Buess等人首次发表文章以来,直肠病变的全层切除术已通过TEM安全地进行<sup>(17)</sup>,而TAMIS于2009年由Atallah、Albert和Larach博士首次描述<sup>(18)</sup>,TEM和TAMIS已被证明可以提高经肛门切除术的质量,从而提高可见度和接近近端直肠<sup>(19)</sup>,Alyson A.等对TEM和TAMIS进行了回顾性分析,指出人口统计学资料、肿瘤特征、手术变量、切缘状态和术后并发症相似。TAMIS的切除量较高( $P<0.001$ )。17.2%的TAMIS病例实现了淋巴结回收,而TEM病例为0%( $P=0.01$ ),因此,与TEM相比,TAMIS似乎具有等同的适应症和结局,TAMIS与较大的标本和更常见的直肠系膜淋巴结相关。两种经肛门微创手术的应用价值已被广泛认可,有相关研究指出TEM和TAMIS目前最常用于良性肿瘤和早期直肠癌切除<sup>(20,21)</sup>。

#### 6. 未来与展望

困难骨盆在中低位直肠癌手术中是一个不可忽视的问题,影响手术的安全性和成功率。了解困难骨盆的定义、影响因素以及手术策略等方面,有助于提高手术成

功率并降低术后并发症。随着医疗技术的进步,腹腔镜手术、机器人手术等微创手术方法在困难骨盆患者中的应用将越来越普遍,这些手术方法有望进一步提高手术的安全性和成功率。通过合理的测量方法构建术前预测模型,有助于实现直肠癌的个体化治疗。

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. 王少明,郑荣寿,韩冰峰,等. 2022年中国人群恶性肿瘤发病与死亡年龄特征分析. 中国肿瘤. 2024;33:165-174.
2. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? Br J Surg. 1982;69:613-616.
3. Eggleton JS, Cunha B. Anatomy, abdomen and pelvis, pelvic outlet. 2023 Aug 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024.
4. Lenhard M, Johnson T, Weckbach S, et al. Three-dimensional pelvimetry by computed tomography. Radiol Med. 2009;114:827-834.
5. Hong J, Shella M, Brown C, et al. Can MRI pelvimetry predict the technical difficulty of laparoscopic rectal cancer surgery?. Int J Colorectal Dis. 2021;36:2613-2620.
6. Escal L, Nougaret S, Guiu B, et al. MRI-based score to predict surgical difficulty in patients with rectal cancer. Brit J Surg. 2017;105:140-146.
7. Zhou XC, Su M, Hu KQ, et al. CT pelvimetry and clinicopathological parameters in evaluation of the technical difficulties in performing open rectal surgery for mid-low rectal cancer. Oncol Lett. 2016;11:31-38.
8. Teng W, Liu J, Chen M, et al. BMI and pelvimetry help to predict the duration of laparoscopic resection for low and middle rectal cancer. BMC Surg. 2022;22:402.
9. Pählman L, Krivocapic Z. Surgery for rectal cancer (conventional open surgery). EUR SURG. 2010;42:267-275.
10. van der Pas MH, Haglund E, Cuesta MA, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomized, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14:210-218.
11. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. New Engl J Med. 2015;372:1324-1332.
12. Ferko A, Malý O, Örhalmi J, et al. CT/MRI pelvimetry as a useful tool when selecting patients with rectal cancer for transanal total mesorectal excision. Surg Endosc. 2016;30:1164-1171.
13. Khajeh E, Aminizadeh E, Dooghaie Moghadam A, et al. Outcomes of robot-assisted surgery in rectal cancer compared with open and laparoscopic surgery. Cancers. 2023;15:839.
14. Zhang Q, Wei J, Chen H. Advances in pelvic imaging parameters predicting surgical difficulty in rectal cancer. World J Surg Oncol. 2023;21:64.
15. Cahill RA, Hompes R. Transanal total mesorectal excision. Br J Surg. 2015;102:1591-1593.
16. He L, Xiao Y. Application of transanal total mesorectal excision in radical surgery for rectal cancer. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2017;20:957-960.
17. Buess G, Kipfmüller K, Hack D, et al. Technique of transanal

- endoscopic microsurgery. *Surg Endosc.* 1988;2:71-75.
18. Atallah S, Albert M, Larach S. Transanal minimally invasive surgery: A giant leap forward. *Surg Endosc* 2010;24:2200.
  19. Melin AA, Kalaskar S, Taylor L, *et al.* Transanal endoscopic microsurgery and transanal minimally invasive surgery: Is one technique superior? *Am J Surg.* 2016;212:1063-1067.
  20. Hakimian H, Pendola M, Fleshman JW. Replacing transanal excision with transanal endoscopic microsurgery and/or transanal minimally invasive surgery for early rectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg.* 2015;28:38-42.
  21. Rimonda R, Arezzo A, Arolfo S, *et al.* Transanal minimally invasive surgery (TAMIS) with SILS™ port versus transanal endoscopic microsurgery (TEM): A comparative experimental

study. *Surg Endosc.* 2013;27:3762-3768.

----

引用本文 / Article Citation:

罗佳豪, 罗成秀, 关雄鑫, 黄晓嵩, 马梦阳, 吴雪松. “困难骨盆”在中低位直肠癌手术中的研究进展. *医学新视角.* 2024;1(5):245-248. doi:10.5582/npjm.2024.01035

Jiahao Luo, Chengxiu Luo, Xiongxin Guan, Xiaosong Huang, Mengyang Ma, Xue-song Wu. Advances in the study of "difficult pelvis" in surgery for mid-low rectal cancer. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(5):245-248. doi:10.5582/npjm.2024.01035

# 继发性甲状旁腺功能亢进症主细胞-嗜酸性细胞转化的研究进展

林森<sup>1</sup>, 潘佳豪<sup>1</sup>, 王强<sup>1</sup>, 王斌<sup>1</sup>, 杨澎<sup>2</sup>, 崔新华<sup>2</sup>, 张伟<sup>1</sup>

<sup>1</sup>上海长征医院甲乳疝外科, 上海市 20003; <sup>2</sup>浙江省荣军医院普外科, 浙江省嘉兴市 314051

**摘要:** 在继发性甲状旁腺功能亢进症 (Secondary hyperparathyroidism, SHPT) 进展中, 嗜酸性细胞的比例逐渐升高。一般认为嗜酸性细胞是由主细胞转变而来, 其临床意义与SHPT进展和治疗耐药有关。研究发现嗜酸性细胞具有线粒体含量丰富和甲状旁腺激素 (PTH) 分泌高的特点。本文就嗜酸性细胞向主细胞转化涉及的可能机制重点阐述, 包括钙离子感受器 (CaSR) 的作用、细胞周期蛋白的差异表达, 线粒体含量以及甲状旁腺激素相关蛋白 (PTHrP) 的局部抗凋亡作用。这一转化是一个复杂的多阶段过程, 目前有研究认为尿毒症微环境是SHPT患者甲状旁腺中主细胞向嗜酸性细胞的转化的驱动力。研究嗜酸性细胞转化的机制, 对于探索逆转SHPT的疾病进程和寻找纠正耐药靶点至关重要。

**关键词:** 继发性甲状旁腺功能亢进症, 嗜酸性细胞, 主细胞, 钙离子敏感蛋白, 线粒体, 甲状旁腺激素相关蛋白

## Research proceedings on the chief to oxyphil cell transdifferentiation in secondary hyperparathyroidism

Sen Lin<sup>1</sup>, Jiahao Pan<sup>1</sup>, Qiang Wang<sup>1</sup>, Bin Wang<sup>1</sup>, Peng Yang<sup>2</sup>, Xinhua Cui<sup>2</sup>, Wei Zhang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Thyroid, Breast and Hernia Surgery, Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China; <sup>2</sup>Department of General Surgery, Zhejiang Provincial Rongjun Hospital, Jiaxing 314051, Zhejiang, China

**Abstract:** In the progression of secondary hyperparathyroidism (SHPT), the proportion of oxyphil cells increases. Oxyphil cells are thought to be transdifferentiated from chief cells, and their clinical significance is related to the progress of SHPT and treatment resistance. Oxyphil cells have been found to be rich in mitochondria and high in parathyroid hormone (PTH) content. This article focuses on introducing the possible mechanisms involved in the chief-to-oxyphil cell transdifferentiation, including the role of calcium-sensing receptor (CaSR), differential expression of cyclins, mitochondrial content, and the local anti-apoptotic effects of parathyroid hormone-related protein (PTHrP). This transdifferentiation is a complex multi-stage process, and it is thought that the uremia microenvironment is the driving force behind the chief-to-oxyphil cell transdifferentiation in the parathyroid glands of SHPT patients. Studying the mechanisms of oxyphil transdifferentiation is essential to explore the reversal of the disease process of SHPT and to find targets for correcting drug resistance.

**Keywords:** secondary hyperparathyroidism, oxyphil cells, chief cells, calcium-sensing receptor, mitochondria, parathyroid hormone-related protein

## 1. 引言

我国慢性肾病 (Chronic kidney disease, CKD) 患者总数近1.2亿, 居世界首位。继发性甲状旁腺功能亢进症 (Secondary hyperparathyroidism, SHPT) 是终末期CKD最主要的并发症, 因CKD导致的SHPT发生率在我国为85.14%<sup>(1)</sup>。严重的SHPT以钙、磷和维生素D代谢为诱

因, 诱导甲状旁腺素 (parathyroid hormone, PTH) 合成和分泌显著增高, 最终导致骨代谢异常, 出现骨营养不良、骨折风险增加、大血管和心脏瓣膜钙化引起的血压升高和心脑血管意外等, 显著增加全因死亡率和降低患者生活质量<sup>(2)</sup>。

正常甲状旁腺组织的主要构成功能细胞是主细胞, 其特点是更新缓慢。随着SHPT的进程, 另一种细胞成分, 嗜酸性细胞出现并逐渐增多, 甚至成为甲状旁腺的主要构成细胞。至于嗜酸性细胞的来源, 一般认为是由主细胞转变而来, 其依据有二: 一是从形态来讲, 嗜酸性细胞与主细胞的细胞大小相比, 分别为12–20 $\mu\text{m}$ 和6–8 $\mu\text{m}$ , 其胞浆由于大量线粒体堆积而在H-E染色上呈现嗜酸性变化<sup>(3)</sup>。同时存在一种过渡形态的细胞, 其大小与主细胞类似, 而胞浆染色的嗜酸性特点与嗜酸性细胞类似, 提示

收稿日期: 2024-9-20; 修回日期: 2024-10-24

基金项目: 本研究受上海市卫健委临床研究项目资助, 编号202140514

通讯作者/Corresponding author: 张伟/Wei Zhang, E-mail: zhangwei412@aliyun.com

其转化的来源<sup>(4)</sup>；二是从功能状态分析，嗜酸性细胞和主细胞均表达PTH和胶质细胞缺失基因2（glial cell missing 2, GCM2），而后者是甲状旁腺转录的特异性分化因子<sup>(5)</sup>。还有证据提示，将嗜酸性细胞植入裸鼠皮下，能够检测到功能性PTH的分泌<sup>(6)</sup>，这也提示其功能起源于主细胞。

嗜酸性细胞出现的意义早在1967年Christie就有所表述<sup>(7)</sup>。他推测主细胞向嗜酸性细胞转化可能是应对机体恶劣环境，特别是CKD，为维持以电解质平衡的内环境稳定而形成的一种保护机制，通过分泌局部激素调节而实现。但直到目前，嗜酸性细胞的转化对机体是利是弊尚存在争议，其转化机制也未完全明确。本文对至今的相关文献做一简要综述

## 2. 主细胞-嗜酸性细胞转化的临床意义

随着SHPT的进展，甲状旁腺中嗜酸性细胞比例升高，有报道指出最高可达90%<sup>(8)</sup>。由于嗜酸性细胞比例的计算是来源于手术切除的标本，而当前手术治疗SHPT的指征是对药物治疗反应欠佳的难治性SHPT，因此，嗜酸性细胞比例这一指标与药物治疗的反应性之间的临床意义值得关注。Ritter的研究指出，嗜酸性细胞比例在未经治疗CKD患者为5.3%±3.3%；在帕丽骨化醇组6.9%±5.1%；在拟钙剂组26.7%±14.2%；而拟钙剂与帕丽骨化醇联合用药组为12.7%±15.9%<sup>(3)</sup>。而Lomonte在单用磷结合剂、磷结合剂和骨化三醇联合用药组与拟钙剂组相比，嗜酸性细胞比例逐渐增高，且与结节性增生的特征相关。回归分析提示应用拟钙剂治疗是唯一预测嗜酸性细胞比例升高的风险因素<sup>(9)</sup>。这些临床结果提示了一个相似的信息，即骨化醇和拟钙剂在促进主细胞-嗜酸性细胞转化过程中的作用是相反的。嗜酸性转变的过程受骨化三醇影响较弱而只与使用拟钙剂相关。还有临床研究分析了嗜酸性细胞比例与临床病理特征之间的关系，发现嗜酸性细胞比例高者术前PTH水平低，切除旁腺总质量也相对较小，这也提示拟钙剂治疗对增生的甲状旁腺的作用，一方面是通过促进凋亡使旁腺质量降低，使嗜酸性细胞的比例相对升高，另一方面也提示嗜酸性细胞分泌PTH的功能弱于主细胞，因此嗜酸性变可能是一种迟滞SHPT进展的保护性措施<sup>(6)</sup>。但也有报道指出，嗜酸性细胞比例的升高可能抑制SHPT患者对拟钙剂的治疗反应<sup>(10)</sup>，或者其比例升高与骨化三醇的使用剂量和使用时间相关<sup>(11)</sup>，这些都提示嗜酸性细胞比例的升高最重要的临床意义在于与治疗耐药相关，其应被判定为独立的治疗靶点而深入研究。

## 3. 主细胞-嗜酸性细胞功能状态的区别

血清PTH水平是评价甲状旁腺细胞分泌功能的重要指标之一。虽然嗜酸性细胞的功能尚未完全明确，但一些研究已经证实CKD患者中提取的甲状旁腺组织中的嗜酸性细胞具有合成和分泌PTH的功能。Ritter等的研究<sup>(4)</sup>通过免疫染色定量法发现主细胞分泌的PTH水平最低，而增生的嗜酸性细胞分泌的PTH量最高，PTH分泌能力在各细胞簇的趋势是：增生的嗜酸性细胞簇>嗜酸性细胞结节~增生的主细胞>主细胞结节。相似的结果在Mao等的研究<sup>(12)</sup>中也得到证实。在其研究中，嗜酸性细胞结节与主细胞

结节相比，表现为更高的PTH水平。ELISA研究也显示上清液培养的嗜酸性细胞PTH水平明显高于主细胞结节。PTH分泌功能的调节因子比如钙离子感受受体（Ca sensitive receptor, CaSR）及其下游因子，在嗜酸性细胞和主细胞的表达水平差异目前仍有争议。Ritter研究中<sup>(4)</sup>，免疫染色结果提示增生性和结节性嗜酸性细胞的CaSR表达量都显著高于主细胞。但还有一些研究显示在原发性甲旁亢和SHPT中，无论是转录组还是蛋白组水平，CaSR表达量在嗜酸性细胞和主细胞中几乎相同<sup>(11,13)</sup>。Shi等的研究<sup>(13)</sup>质疑关于CaSR的下调是导致SHPT患者钙反应性和PTH分泌功能异常的重要因子的假设。支持这一质疑的证据是CaSR在主细胞和嗜酸性细胞中表达量相近，但嗜酸性细胞有更敏感的钙离子反应性，并且表现为更高水平的PTH分泌。这些结果提示PTH的合成与钙离子的反应性并不单纯由旁腺细胞CaSR的表达水平决定。而最近的研究认为维生素D受体（vitamin D receptor, VDR），Klotho蛋白和CaSR对于PTH合成和旁腺增生是相互作用的<sup>(14)</sup>。这三者形成一个局部的调控网络来共同抑制SHPT的发展。嗜酸性细胞结节中VDR、CaSR及Klotho蛋白显著下调，以及维生素D结合蛋白（vitamin D binding protein, DBP）在蛋白水平表达下降，从而降低维生素D转运。这意味着嗜酸性细胞的增加可能削弱了上述调控蛋白对SHPT的抑制效应，这也是嗜酸性细胞增生型SHPT容易产生耐药的主要原因<sup>(11,12)</sup>。

## 4. 主细胞-嗜酸性细胞转化涉及的可能机制

### 4.1. CaSR通路

在SHPT的自然进程中，随着CaSR表达下调导致细胞对外源性钙敏感性下降，导致的以甲状旁腺过度分泌PTH和细胞增殖为主要特征的病理生理变化<sup>(15)</sup>。拟钙剂作为CaSR的异构激活剂，通过抑制PTH合成和分泌，抑制细胞增殖而缓解SHPT，但如前述，其伴随的一个病理特征变化就是嗜酸性细胞比例升高<sup>(3)</sup>。嗜酸性细胞表达有显著高的CaSR，因此有推测拟钙剂通过CaSR促进嗜酸性细胞的转化。拟钙剂与骨化三醇对嗜酸性细胞比例的差异作用，对这一现象的解释是嗜酸性细胞表达高水平的1 $\alpha$ -羟化酶，主细胞-嗜酸性细胞转化可能是一种通过局部升高骨化三醇浓度而抑制PTH分泌的代偿机制。拟钙剂直接激活CaSR对细胞外钙的作用，而骨三醇间接通过其升血钙的作用间接作用于CaSR，通过局部自分泌/旁分泌作用最终影响主/酸细胞的比例<sup>(3,10)</sup>。

### 4.2. 细胞周期蛋白

蛋白组学研究提示细胞周期调控蛋白是在嗜酸性细胞和主细胞中表达差异较大的蛋白。研究发现嗜酸性细胞中Cullin-1（CUL1）蛋白是所有细胞周期调控蛋白中表达上调最显著的（基因水平升高3.36，蛋白水平升高4.46倍）。京都基因和基因组百科全书（KEGG）途径和蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）蛋白质组富集分析结果表明，CUL1参与多种细胞增殖途径，包括转化生长因子 $\beta$ （TGF- $\beta$ ）、细胞周期、Wnt信号通路<sup>(11)</sup>。CUL1可通过减少细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂p27蛋白和抑制细

胞中G1-S期阻滞来促进细胞增殖<sup>(16)</sup>。然而, Mao<sup>(12)</sup>等的研究结果显示了相反的结果, 即一些细胞周期蛋白如增殖细胞核抗原(PCNA)和G1/S-特异性细胞周期蛋白D1(CCND1)在嗜酸性细胞结节中的表达低于主细胞结节, 因而嗜酸性细胞的增殖能力低于主细胞。

#### 4.3. 线粒体功能

现有一些研究试图分析两种细胞间的差异基因表达, 产生了一些具有启示性的结果<sup>(11,12,17)</sup>。嗜酸性细胞最显著的特征是线粒体含量丰富<sup>(17,18)</sup>, 因此, 转录组学和蛋白组学分析都提示主细胞和嗜酸性细胞的差异表达集中于线粒体相关成分和代谢相关成分<sup>(11,12)</sup>。而嗜酸性细胞中出现呼吸链缺陷的比例较高<sup>(19,20)</sup>。电子显微镜下嗜酸性细胞中线粒体的数量是主细胞的4.84倍, 线粒体体积是主细胞的1.54倍。实时PCR显示线粒体DNA拷贝数在嗜酸性细胞结节中显著增加<sup>(12)</sup>。病理性的线粒体DNA点突变被证实影响NADH脱氢酶及COX基因, 导致线粒体DNA合成和线粒体功能的增强, 从而诱导旁腺组织中嗜酸性细胞的转化<sup>(17)</sup>。细胞色素C被认为是调节线粒体呼吸链机制中的重要因子, 其在增生性和结节性的嗜酸性细胞中表达量显著高于增生的主细胞<sup>(4)</sup>。其他线粒体相关蛋白包括线粒体膜蛋白、线粒体穿梭物和呼吸链激酶在嗜酸性细胞中也显著高表达。Müller-Höcke<sup>(17)</sup>等人的研究提供了一种嗜酸性细胞中线粒体富集的潜在机制, 即线粒体DNA突变在一小部分主细胞中累积, 诱发线粒体代偿性增殖, 从而表现为主细胞向嗜酸性细胞的转变。尽管上述有限的证据提示嗜酸性细胞形成及富含线粒体的潜在机制, 但由于缺乏对应的细胞系和动物模型, 嗜酸性细胞的基础研究进展缓慢。近期的一项研究首次绘制了尿毒症继发甲状旁腺亢进患者的甲状旁腺单细胞转录组图谱, 主要的研究结果包括: 线粒体转录本比例在细胞时序中呈现逐渐上升的趋势, 提示线粒体富集是嗜酸性细胞分化的致病决定因素; 相对于主细胞, 嗜酸性细胞的线粒体的生物合成、成分和融合增加, 代谢功能下降; 多种尿毒症相关信号通路促进主细胞的线粒体生物合成, 从而转化为嗜酸细胞; 移植到裸鼠体内后, 嗜酸性细胞的线粒体富集和细胞增殖情况显著改善<sup>(8)</sup>。

#### 4.4. PTHrP

主细胞-嗜酸性细胞比例的复杂调控作用可能部分通过嗜酸性细胞以自分泌/旁分泌方式调控主细胞活性来实现<sup>(10)</sup>。研究结果表明, 尿毒症局部微环境是主细胞-嗜酸性细胞转化的驱动力。嗜酸性细胞表达较主细胞更高的PTH相关蛋白(PTH-related protein, PTHrP), 不进入全身循环, 在局部以自分泌/旁分泌的方式发挥调控作用<sup>(21)</sup>。PTHrP从增生组织和腺瘤组织中分散的甲状旁腺细胞中释放, 且PTHrP释放量与细胞外钙离子浓度呈负相关。在肿瘤细胞中, PTHrP可以通过多种方式阻断DNA损伤化疗药物引发的细胞凋亡信号通路, 包括外源性和内源性凋亡信号通路<sup>(22-24)</sup>。具体来说, PTHrP能够直接影响p53介导的CD95/TNF/TRAIL死亡受体系统而阻断凋亡诱导过程; PTHrP还能通过下调作用于线粒体的促凋亡蛋白和上调抗凋亡的Bcl-2家族的蛋白而发挥抑制凋亡的作

用。此外, PTHrP通过核内聚集发挥抗凋亡作用, 其作用机制与阻断死亡受体信号通路和保护线粒体膜免于损伤有关<sup>(25)</sup>。而在SHPT治疗中, 拟钙剂对主细胞有抑制增殖和促进凋亡的作用<sup>(15)</sup>, 这是否与嗜酸性比例升高有关? 通过PTHrP的局部抑制凋亡的保护作用, 嗜酸性细胞得以在筛选的过程中得以幸存, 从而晋升为甲状旁腺中的主要细胞。

#### 5. 展望

主细胞向嗜酸性细胞分化是一个复杂的多阶段过程。虽然嗜酸性细胞差异表达的研究取得一定的进展, 但目前研究结果还限于线粒体功能差异等显而易见的“形态学功能状态”, 而对于这一差异的启动机制, 仍然尚不明确。值得重视的一个问题是虽有新的研究方法如转录组学、蛋白组学和二代测序等技术对于更深入地揭示相关机制提供了新的视角, 但当前研究的结论并不一致。基于这种研究结果的差异性, 结合已有研究中发现的嗜酸性细胞中表达的相关调控因子的非均质性(包括腺体间以及同一腺体的区域间), 纳入考量自分泌/旁分泌等局部调控因素的作用, 以及笔者团队初步研究的结果, 我们推断是否存在嗜酸性细胞的功能亚群? 在SHPT疾病的复杂的微环境情况下, 阐明局部因素调控导致的差异性功能状态, 特别是分泌组学结果, 对于深入揭示主细胞-嗜酸性细胞的临床意义和启动机制, 进而寻找逆转这一过程的靶点具有重要的临床意义。

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. Wang Y, Liu J, Li Z, *et al.* Estimating the global prevalence of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1400891.
2. Wang B, Li W, Zhang W, *et al.* Timing of parathyroidectomy for kidney transplant patients with secondary hyperparathyroidism: A practical overview. *Biosci Trends*. 2022;16:426-433.
3. Ritter C, Miller B, Slatopolsky E, *et al.* Paricalcitol and cinacalcet have disparate actions on parathyroid oxyphil cell content in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2017;92:1217-1222.
4. Ritter CS, Haughey BH, Brown AJ, *et al.* Differential gene expression by oxyphil and chief cells of human parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E1499-E1505.
5. Nonaka D. Study of parathyroid transcription factor Gcm2 expression in parathyroid lesions. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:145-151.
6. Ding Y, Zou Q, Wang H, *et al.* Relationship between parathyroid oxyphil cell proportion and clinical characteristics of patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2020;52:155-159.
7. Basile C, Lomonte C. The function of the parathyroid oxyphil cells in uremia: still a mystery? *Kidney Int*. 2017;92:1046-1048.
8. Mao J, You H, Chen J, *et al.* Single-cell RNA sequencing reveals

- transdifferentiation of parathyroid chief cells into oxyphil cells in patients with uremic secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2024;105:562-581.
9. Lomonte C, Vernaglione L, Basile C, *et al.* Does vitamin D receptor and calcium receptor activation therapy play a role in the histopathologic alterations of parathyroid glands in refractory uremic hyperparathyroidism? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:794-799.
  10. Rottembourg J, Menegaux F. Are oxyphil cells responsible for the ineffectiveness of cinacalcet hydrochloride in haemodialysis patients? *Clin Kidney J.* 2018;12:433-436.
  11. Li S, Mao J, Chen J, *et al.* Comparative proteomic analysis of chief and oxyphil cell nodules in refractory uremic hyperparathyroidism by iTRAQ coupled LC-MS/MS. *J Proteomics.* 2018;179:42-52.
  12. Mao J, You H, Zhang M, *et al.* Integrated transcriptomic and proteomic analyses for the characterization of parathyroid oxyphil cells in uremic patients. *Amino Acids.* 2022;54:749-763.
  13. Shi Y, Hogue J, Olson JA Jr, *et al.* Functional and genetic studies of isolated cells from parathyroid tumors reveal the complex pathogenesis of parathyroid neoplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111: 3092-3097.
  14. Fan Y, Liu W, Mannstadt M, *et al.* Interrelated role of Klotho and calcium-sensing receptor in parathyroid hormone synthesis and parathyroid hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115:E3749-E3758.
  15. Mizobuchi M, Ogata H, Akizawa T, *et al.* Activation of calcium-sensing receptor accelerates apoptosis in hyperplastic parathyroid cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;362:11-16.
  16. Zhang S, Huang J, Zhou PK, *et al.* DCUN1D3 activates SCF<sup>SKP2</sup> ubiquitin E3 ligase activity and cell cycle progression under UV damage. *Oncotarget.* 2016;7:58483-58491.
  17. Müller-Höcker J, Schäfer S, Zsurka G, *et al.* Oxyphil cell metaplasia in the parathyroids is characterized by somatic mitochondrial DNA mutations in NADH dehydrogenase genes and cytochrome c oxidase activity-impairing genes. *Am J Pathol.* 2014;184:2922-2935.
  18. Müller-Höcker J, Schäfer S, Seibel P, *et al.* Immunohistochemical detection of human mtDNA polymerase gamma and of human mitochondrial transcription factor A in cytochrome-c-oxidase-deficient oxyphil cells of hyperfunctional parathyroids. *Virchows Arch.* 1998;433:529-536.
  19. Muller-Hocker J, Aust D, Napiwotzky J, *et al.* Defects of the respiratory chain in oxyphil and chief cells of the normal parathyroid and in hyperfunction. *Hum Pathol.* 1996;27:532-541.
  20. 毛建萍, 陈靖. 慢性肾脏病患者甲状旁腺嗜酸性细胞的研究进展. *中华肾脏病杂志.* 2022;38:743-746.
  21. Kitazawa R, Kitazawa S, Kobayashi A, *et al.* Expression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in parathyroid tissue under normal and pathological conditions. *Histol Histopathol.* 2002;17:179-184.
  22. Gagiannis S, Müller M, Schilling T, *et al.* Parathyroid hormone-related protein confers chemoresistance by blocking apoptosis signaling *via* death receptors and mitochondria. *Int J Cancer.* 2009;125:1551-1557.
  23. Mak IW, Cowan RW, Ghert M, *et al.* PTHrP induces autocrine/paracrine proliferation of bone tumor cells through inhibition of apoptosis. *PLoS One.* 2011;6:e19975.
  24. Librizzi M, Naselli F, Caradonna F, *et al.* Parathyroid hormone related protein (PTHrP)-associated molecular signatures in tissue differentiation and non-tumoral diseases. *Biology (Basel).* 2023;12:950.
  25. Okoumassoun LE, Russo C, Henderson JE, *et al.* Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) inhibits mitochondrial-dependent apoptosis through CK2. *J Cell Physiol.* 2007;212:591-599.
- 
- 引用本文 / Article Citation:
- 林森, 潘佳豪, 王强, 王斌, 杨澎, 崔新华, 张伟. 继发性甲状旁腺功能亢进症主细胞-嗜酸性细胞转化的研究进展. *医学新视角.* 2024;1(5):249-252. doi:10.5582/npjm.2024.01039
- Sen Lin, Jiahao Pan, Qiang Wang, Bin Wang, Peng Yang, Xinhua Cui, Wei Zhang. Research proceedings on the chief to oxyphil cell transdifferentiation in secondary hyperparathyroidism. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(5):249-252. doi:10.5582/npjm.2024.01039

# 阿尔茨海默病的单细胞测序研究：细胞异质性的揭示与病理机制分析

胡昔奇<sup>1</sup>, 夏鹰<sup>1</sup>, 宋培培<sup>2</sup>, 唐伟<sup>2</sup>

<sup>1</sup>中南大学湘雅医学院附属海口医院, 海南省海口市 570208; <sup>2</sup>日本国立国际医疗研究中心, 日本东京 162-8655

**摘要:** 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种以不可逆的认知衰退和大脑病理变化为特征的神经退行性疾病, 全球受影响人数预计在2050年将达到1.5亿人。尽管AD的病理学特征如 $\beta$ 淀粉样蛋白斑块和tau蛋白神经纤维缠结已被广泛研究, 确切病因仍不明, 且患者的个体化差异显著。随着单细胞测序技术的快速发展, 研究人员能够在单细胞层面解析大脑不同细胞类型的基因表达差异, 揭示AD的复杂性与异质性。本文总结了单细胞测序在AD研究中的应用, 特别是在神经元和胶质细胞的功能变化中, 并展望了其在AD早期诊断与个性化治疗中的潜力与挑战。

**关键词:** 阿尔茨海默病 (AD), 单细胞测序, 神经元异质性, 胶质细胞, 个性化治疗, 细胞异质性

## Single-cell sequencing in Alzheimer's disease research: Unveiling cellular heterogeneity and pathological mechanisms

Xiqi Hu<sup>1</sup>, Ying Xia<sup>1</sup>, Peipei Song<sup>2</sup>, Wei Tang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou 570208, China; <sup>2</sup>National Center for Global Health and Medicine, Tokyo 162-8655, Japan

**Abstract:** Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by irreversible cognitive decline and pathological changes in the brain. By 2050, it is estimated that 150 million people worldwide will be affected by AD. Although the pathological hallmarks of AD, such as amyloid- $\beta$  plaques and tau protein neurofibrillary tangles, have been extensively studied, the precise cause of AD remains unclear. Moreover, there is significant individual variability in patients' disease progression and symptoms. With the rapid advancement of single-cell sequencing technology, researchers are now able to analyze gene expression at the single-cell level, revealing the complexity and heterogeneity of AD. This paper summarizes the application of single-cell sequencing in AD research, particularly focusing on the functional changes in neurons and glial cells, and discusses its potential for early diagnosis and personalized treatment of AD.

**Keywords:** Alzheimer's disease (AD), single-cell sequencing, neuronal heterogeneity, glial cells, personalized treatment, cellular heterogeneity

### 1. 引言

阿尔茨海默病 (AD) 是一种主要影响老年人的神经退行性疾病, 其特征为不可逆的认知功能衰退和大脑病理变化, 导致患者的记忆、语言、问题解决能力及执行功能逐渐衰退。在全球范围内, AD已成为导致老年人痴呆的最主要原因, 给患者及其家庭带来了沉重的负担。

随着人口老龄化的加剧, 预计到2050年, 全球将有1.5亿人受AD影响, 而目前这一数字约为5000万<sup>(1)</sup>。

阿尔茨海默病的病理学特征包括大脑内的 $\beta$ 淀粉样蛋白斑块和tau蛋白神经纤维缠结的形成, 这些病理特征通常伴随神经元的死亡和大脑区域萎缩<sup>(2)</sup>。然而, 尽管这些病理现象被广泛研究, AD的确切病因仍然不完全清楚。此外, AD表现出高度的个体化差异, 患者的症状进展和疾病路径也不同。为了应对这些挑战, 科学家们正在利用新的技术手段, 包括单细胞测序, 来揭示疾病的复杂性和异质性。

单细胞测序技术的发展允许研究人员精细地分析单个细胞的基因表达谱, 而不是简单地平均多个细胞的信号<sup>(3)</sup>。通过这种方式, 研究人员揭示细胞类型、亚型以及其功能的差异, 尤其是在神经退行性疾病如AD中, 这种差异被认为是关键的病理特征<sup>(4)</sup>。通过单细胞RNA测序, 研

收稿日期: 2024-9-7; 修回日期: 2024-10-11

基金项目: 海南省临床医学研究中心项目 (LCYX202206); 国家自然科学基金项目 (82460268)

通讯作者/Corresponding author: 夏鹰/Ying Xia, E-mail: xiaying008@163.com

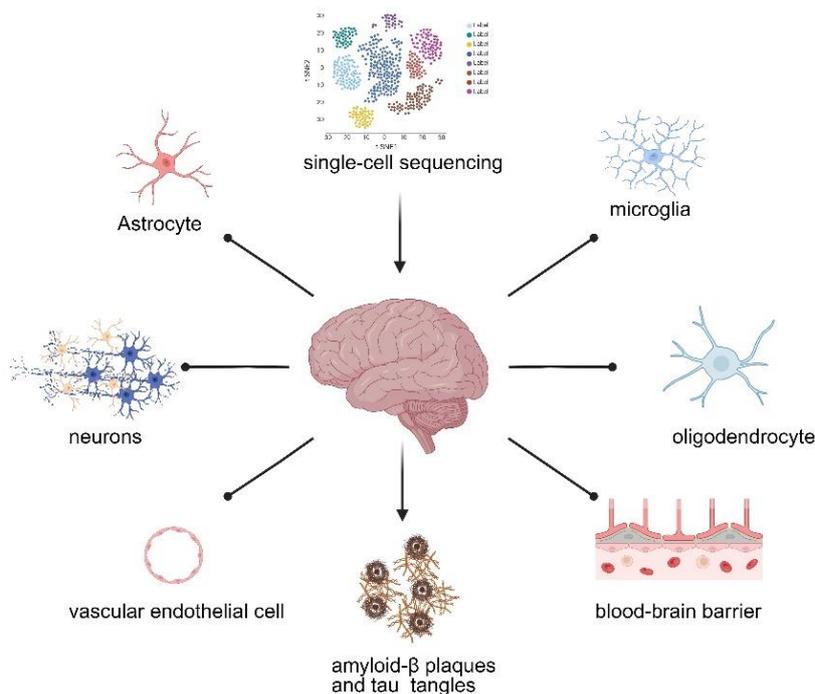


图1. 单细胞测序在阿尔茨海默病研究中的应用。

究人员可以在单个细胞水平上识别出特定的病理变化和细胞的响应状态，为进一步了解AD的发病机制提供了新的视角（图1）。

## 2. 单细胞测序技术概述

### 2.1. 单细胞测序的工作原理

单细胞测序是一种基因组学技术，它能够在单个细胞层面捕获转录组信息<sup>(5)</sup>。这与传统的批量测序不同，后者仅能检测样本中大量细胞的平均基因表达情况，而忽视了个体细胞之间的差异性。单细胞测序通过对分离的单个细胞进行mRNA提取和逆转录，从而生成cDNA，随后进行高通量测序以获得细胞的转录组信息。

该技术的工作流程通常包括四个步骤：单细胞分离、mRNA提取与逆转录、cDNA扩增及测序、数据分析。在AD研究中，这种方法可以用来解析大脑组织中的各类细胞，确定不同细胞类型及其亚型的基因表达变化，尤其是那些参与AD病理过程的神经元和胶质细胞<sup>(6,7)</sup>。

### 2.2. 单细胞测序在神经系统研究中的应用

在神经科学领域，单细胞测序的应用取得了显著的进展。中枢神经系统由多种细胞类型组成，包括神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞、少突胶质细胞和血管内皮细胞等。这些细胞在健康状态下相互作用以维持脑功能，而在AD等疾病状态下，这些细胞可能显示出不同的基因表达谱和功能变化<sup>(8)</sup>。

通过单细胞测序，研究人员能够捕捉到这些细胞之间的差异。例如，在AD患者的脑组织中，兴奋性神经元的

基因表达与正常人群相比发生了显著变化，这提示其在神经元丢失的过程中发挥了关键作用<sup>(9)</sup>。同时，胶质细胞，尤其是星形胶质细胞和小胶质细胞，也在AD的病理过程中表现出重要的功能失调<sup>(9)</sup>。星形胶质细胞可能在 $\beta$ 淀粉样蛋白清除和神经元代谢支持方面发生异常，而小胶质细胞则作为大脑的免疫细胞，参与了炎症反应和神经元损伤的修复<sup>(10,11)</sup>。

## 3. 单细胞测序揭示的阿尔茨海默病细胞异质性

### 3.1. 神经元异质性

神经元是大脑中主要的信号传递细胞，它们的功能损伤是AD的一个主要特征。单细胞测序技术揭示了AD患者脑内神经元的异质性。研究发现，在AD患者中，神经元亚型的基因表达谱显示出显著差异<sup>(12)</sup>。兴奋性神经元的数量和功能在AD早期阶段有所下降，这可能是导致认知功能下降的原因之一<sup>(13,14)</sup>。尤其是海马区的神经元在AD病理过程中受到严重影响，而这一区域正是记忆形成和空间导航的关键脑区<sup>(15,16)</sup>。

在AD患者中，一些神经元亚型表现出特定的基因表达变化，例如负责调控突触传递的基因出现了下调，而与应激反应相关的基因则上调<sup>(8,17)</sup>。此外，一些研究表明，神经元的代谢功能和线粒体活性在AD患者中发生了明显的改变，这表明能量代谢障碍可能是AD病理的一个重要环节<sup>(18)</sup>。

### 3.2. 胶质细胞异质性

星形胶质细胞和小胶质细胞是脑中主要的非神经元细

胞类型，它们在维持脑内稳态和支持神经元功能中发挥着重要作用。通过单细胞测序技术，研究人员发现这些细胞在AD患者中表现出显著的异质性，尤其是在 $\beta$ 淀粉样蛋白斑块和tau蛋白沉积周围<sup>(19)</sup>。

星形胶质细胞在AD中可能发挥了双重作用：一方面，它们通过清除毒性蛋白质和支持神经元存活来延缓病情<sup>(11,20)</sup>；另一方面，在疾病晚期阶段，星形胶质细胞可能由于长期应激而功能失调，甚至参与了神经元的进一步损伤<sup>(18)</sup>。单细胞测序研究揭示，在AD患者中，星形胶质细胞中与炎症反应相关的基因显著上调，而与代谢支持相关的基因则下调<sup>(20-22)</sup>。

小胶质细胞作为大脑中的免疫细胞，在AD的病理过程中也起到至关重要的作用<sup>(23)</sup>。它们在病理条件下被激活，释放出多种炎症因子并参与 $\beta$ 淀粉样蛋白的清除<sup>(21)</sup>。然而，长期的炎症激活可能导致小胶质细胞功能失调，进而加剧神经元损伤。单细胞测序揭示了小胶质细胞亚型的异质性，一些亚型的功能与AD病理过程中的炎症反应密切相关，而其他亚型则与神经修复有关<sup>(24)</sup>。

### 3.3. 血管内皮细胞与少突胶质细胞的异质性

除了神经元和胶质细胞，血管内皮细胞和少突胶质细胞在AD中的角色也逐渐受到关注。血脑屏障的完整性对于维持脑内稳态至关重要，而血管内皮细胞是血脑屏障的主要组成部分。在AD患者中，血脑屏障功能障碍被认为是疾病进展的一个关键环节<sup>(25)</sup>。单细胞测序研究表明，AD患者脑内血管内皮细胞的基因表达谱发生了显著变化，尤其是在调控血管通透性和炎症反应的基因方面<sup>(26,27)</sup>。

少突胶质细胞负责髓鞘的生成和维持，而髓鞘的完整性对神经信号的快速传导至关重要。在AD中，髓鞘的损伤和少突胶质细胞功能的失调可能是导致神经信号传导障碍和认知功能衰退的一个重要因素<sup>(9,28,29)</sup>。单细胞测序分析显示，AD患者脑内少突胶质细胞的亚型分布发生了变化，一些亚型表现出髓鞘生成相关基因的下调，而其他亚型则与炎症反应相关<sup>(30)</sup>。

## 4. 单细胞测序技术在AD研究中的前景

随着单细胞测序技术的不断进步，科学家们能够在更精细的层面上研究AD的病理过程。未来，该技术可能帮助揭示AD的早期生物标志物，从而实现早期诊断。此外，单细胞测序还可能为个体化治疗提供依据，因为每位患者的细胞异质性可能导致对治疗的不同响应。然而，单细胞测序技术也面临一些挑战。例如，数据的分析和解读需要强大的计算能力和复杂的算法。此外，由于AD患者的脑组织样本通常来自病情晚期的捐献者，如何获得早期AD患者的脑组织样本进行研究也是一个亟待解决的问题。

## 5. 结论

单细胞测序技术为我们揭示阿尔茨海默病的细胞异质性提供了强大的工具。通过该技术，研究人员能够深入了解不同细胞类型及其亚型在疾病进展中的角色，尤其

是神经元和胶质细胞的功能变化。未来，随着技术的不断进步和应用，单细胞测序有望为AD的早期诊断和个性化治疗提供新的思路 and 策略。

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. Li Z, Yang N, He L, *et al.* Global burden of dementia death from 1990 to 2019, with projections to 2050: An analysis of 2019 global burden of disease study. *J Prev Alzheimers Dis.* 2024;11:1013-1021.
2. Trejo-Lopez JA, Yachnis AT, Prokop S. Neuropathology of Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics.* 2022;19:173-185.
3. Jovic D, Liang X, Zeng H, *et al.* Single-cell RNA sequencing technologies and applications: A brief overview. *Clin Transl Med.* 2022;12:e694.
4. Keren-Shaul H, Spinrad A, Weiner A, *et al.* A unique microglia type associated with restricting development of Alzheimer's disease. *Cell.* 2017;169:1276-1290 e1217.
5. Stuart T, Satija R. Integrative single-cell analysis. *Nat Rev Genet.* 2019;20:257-272.
6. Scholl M, Lockhart SN, Schonhaut DR, *et al.* PET imaging of tau deposition in the aging human brain. *Neuron.* 2016;89:971-982.
7. Rosenberg AB, Roco CM, Muscat RA, *et al.* Single-cell profiling of the developing mouse brain and spinal cord with split-pool barcoding. *Science.* 2018;360:176-182.
8. Gazestani V, Kamath T, Nadaf NM, *et al.* Early Alzheimer's disease pathology in human cortex involves transient cell states. *Cell.* 2023;186:4438-4453 e4423.
9. Mathys H, Davila-Velderrain J, Peng Z, *et al.* Single-cell transcriptomic analysis of Alzheimer's disease. *Nature.* 2019;570:332-337.
10. Ndoja A, Reja R, Lee SH, *et al.* Ubiquitin ligase COP1 suppresses neuroinflammation by degrading c/EBP $\beta$  in microglia. *Cell.* 2020;182:1156-1169.e1112.
11. Habib N, McCabe C, Medina S, *et al.* Disease-associated astrocytes in Alzheimer's disease and aging. *Nat Neurosci.* 2020;23:701-706.
12. Ahmadian Y, Miller KD. What is the dynamical regime of cerebral cortex? *Neuron.* 2021;109:3373-3391.
13. Gazestani V, Kamath T, Nadaf NM, *et al.* Early Alzheimer's disease pathology in human cortex involves transient cell states. *Cell.* 2023;186:4438-4453.e4423.
14. Leng K, Li E, Eser R, *et al.* Molecular characterization of selectively vulnerable neurons in Alzheimer's disease. *Nat Neurosci.* 2021;24:276-287.
15. Scaduto P, Lauterborn JC, Cox CD, *et al.* Functional excitatory to inhibitory synaptic imbalance and loss of cognitive performance in people with Alzheimer's disease neuropathologic change. *Acta Neuropathol.* 2023;145:303-324.
16. Lauterborn JC, Scaduto P, Cox CD, *et al.* Increased excitatory to inhibitory synaptic ratio in parietal cortex samples from individuals with Alzheimer's disease. *Nat Commun.* 2021;12:2603.
17. Turrigiano GG. The self-tuning neuron: Synaptic scaling of excitatory synapses. *Cell.* 2008;135:422-435.
18. Mathys H, Peng Z, Boix CA, *et al.* Single-cell atlas reveals

- correlates of high cognitive function, dementia, and resilience to Alzheimer's disease pathology. *Cell*. 2023;186:4365-4385 e4327.
19. Gerrits E, Brouwer N, Kooistra SM, *et al*. Distinct amyloid- $\beta$  and tau-associated microglia profiles in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2021;141:681-696.
  20. Perez-Nievas BG, Serrano-Pozo A. Deciphering the astrocyte reaction in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:114.
  21. Zhou Y, Song WM, Andhey PS, *et al*. Human and mouse single-nucleus transcriptomics reveal TREM2-dependent and TREM2-independent cellular responses in Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2020;26:131-142.
  22. Ortinski PI, Dong J, Mungenast A, *et al*. Selective induction of astrocytic gliosis generates deficits in neuronal inhibition. *Nat Neurosci*. 2010;13:584-591.
  23. Mathys H, Adaiikkan C, Gao F, *et al*. Temporal tracking of microglia activation in neurodegeneration at single-cell resolution. *Cell Rep*. 2017;21:366-380.
  24. Gao C, Jiang J, Tan Y, *et al*. Microglia in neurodegenerative diseases: Mechanism and potential therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8:359.
  25. Sweeney MD, Kisler K, Montagne A, *et al*. The role of brain vasculature in neurodegenerative disorders. *Nat Neurosci*. 2018;21:1318-1331.
  26. Sun N, Akay LA, Murdock MH, *et al*. Single-nucleus multiregion transcriptomic analysis of brain vasculature in Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*. 2023;26:970-982.
  27. Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, *et al*. Vascular dysfunction-The disregarded partner of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2019;15:158-167.
  28. Grubman A, Chew G, Ouyang JF, *et al*. A single-cell atlas of entorhinal cortex from individuals with Alzheimer's disease reveals cell-type-specific gene expression regulation. *Nat Neurosci*. 2019;22:2087-2097.
  29. Lau SF, Cao H, Fu AKY, *et al*. Single-nucleus transcriptome analysis reveals dysregulation of angiogenic endothelial cells and neuroprotective glia in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:25800-25809.
  30. Simons M, Nave KA. Oligodendrocytes: Myelination and axonal support. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015;8:a020479.
- 
- 引用本文 / Article Citation:
- 胡昔奇, 夏鹰, 宋培培, 唐伟. 阿尔茨海默病的单细胞测序研究: 细胞异质性的揭示与病理机制分析. *医学新视角*. 2024;1(5):253-256. doi:10.5582/npjm.2024.01045
- Xiqi Hu, Ying Xia, Peipei Song, Wei Tang. Single-cell sequencing in Alzheimer's disease research: Unveiling cellular heterogeneity and pathological mechanisms. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2024;1(5):253-256. doi:10.5582/npjm.2024.01045

# 破解阿尔茨海默病谜团：脑淋巴系统的关键角色与治疗前景

马亚楠<sup>1</sup>, 胡昔奇<sup>1</sup>, 夏鹰<sup>1</sup>, 宋培培<sup>2</sup>, 唐伟<sup>2</sup>

<sup>1</sup>中南大学湘雅医学院附属海口医院, 海南省海口市 570208; <sup>2</sup>日本国立国际医疗研究中心, 日本东京 162-8655

**摘要:** 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种进行性神经退行性疾病, 全球患者数量不断增加, 给社会和家庭带来重大负担。近年来, 脑淋巴系统的发现改变了我们对中枢神经系统免疫特权区的传统认识, 强调了脑淋巴系统在清除代谢废物和调节免疫反应中的关键作用。研究显示, 脑淋巴系统的功能障碍与淀粉样蛋白和tau蛋白的积聚密切相关, 这可能加速神经退行性病变的进程。本综述探讨了脑淋巴系统的解剖学基础、硬脑膜淋巴管在AD中的病理改变及其与神经炎症的关系, 并评估了基于脑淋巴系统调控的新型免疫治疗策略。通过深入理解脑淋巴系统的功能, 我们期望为阿尔茨海默病的早期诊断和干预提供新的思路, 最终改善患者的生活质量。

**关键词:** 阿尔茨海默病 (AD), 脑淋巴系统, 神经炎症, 免疫治疗, 脑膜淋巴管

## Unraveling the mysteries of Alzheimer's disease: The critical role of the brain lymphatic system and therapeutic prospects

Ya-nan Ma<sup>1</sup>, Xiqi Hu<sup>1</sup>, Ying Xia<sup>1</sup>, Peipei Song<sup>2</sup>, Wei Tang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou 570208, China; <sup>2</sup>National Center for Global Health and Medicine, Tokyo 162-8655, Japan

**Abstract:** Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder with an increasing global patient population, imposing significant burdens on society and families. Recent discoveries regarding the brain lymphatic system have transformed our traditional understanding of the immune privileged status of the central nervous system, highlighting the crucial role of the brain lymphatic system in clearing metabolic waste and regulating immune responses. Research indicates that dysfunction of the brain lymphatic system is closely associated with the accumulation of amyloid plaques and tau tangles, potentially accelerating neurodegenerative processes. This review explores the anatomical basis of the brain lymphatic system, the pathological changes of dural lymphatic vessels in AD, and their relationship with neuroinflammation, while assessing novel immune therapeutic strategies based on brain lymphatic system regulation. By deeply understanding the functions of the brain lymphatic system, we aim to provide new insights for the early diagnosis and intervention of Alzheimer's disease, ultimately improving patients' quality of life.

**Keywords:** Alzheimer's disease (AD), brain lymphatic system, neuroinflammation, immune therapy, meningeal lymphatic vessels

### 1. 引言

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种进行性神经退行性疾病, 主要表现为记忆丧失、认知功能下降和行为改变。根据世界卫生组织的统计, 全球约有5000万阿尔茨海默病患者, 预计到2050年, 这一数字将翻倍<sup>(1)</sup>。这种疾病不仅给患者及其家庭带来了巨大的心理和经济负

担, 还对全球公共卫生体系造成了深重的影响。目前, 阿尔茨海默病的治疗面临着严峻的挑战, 现有药物疗法在改善症状方面效果有限, 无法有效逆转疾病进程。

近年来, 研究者们逐渐认识到中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 的免疫特权区的概念需要重新定义。传统上, 中枢神经系统被认为是一个孤立的系统, 免疫细胞的迁移受到严格控制。然而, 随着脑淋巴系统 (central nervous system lymphatic system) 的发现, 这一认知发生了巨大的转变<sup>(2)</sup>。脑淋巴系统作为CNS的一部分, 与脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 的流动和免疫细胞的迁移密切相关, 发挥着清除代谢废物和调节免疫反应的重要功能<sup>(3)</sup>。

脑淋巴系统的研究为我们提供了一个全新的视角来理解阿尔茨海默病的发病机制。近年来的研究发现, 脑淋巴系统在淀粉样蛋白和tau蛋白等病理特征的清除中起着至

收稿日期: 2024-9-7; 修回日期: 2024-10-11

基金项目: 海南省临床医学研究中心项目 (LCYX202206); 国家自然科学基金项目 (82460268)

通讯作者/Corresponding author: 夏鹰/Ying Xia, E-mail: xiaying008@163.com

关重要的作用<sup>(4)</sup>。阿尔茨海默病患者的脑淋巴系统功能障碍可能导致这些有害物质的积聚，从而加速神经退行性病变的进程<sup>(5)</sup>。这一发现为寻找阿尔茨海默病的新疗法开辟了新的途径，即通过修复和增强脑淋巴系统的功能来逆转疾病进程<sup>(6)</sup>。此外，脑淋巴系统的功能障碍与神经炎症的发生密切相关<sup>(7)</sup>。在阿尔茨海默病患者的脑组织中，炎症反应的增强被认为是疾病发展的一个重要因素。淋巴系统的调节能够影响免疫细胞的行为，从而改善神经炎症反应，为阿尔茨海默病的治疗提供了新的思路。

本文旨在探讨脑淋巴系统在AD中的关键作用及其潜在治疗意义。脑淋巴系统不仅参与脑脊液的代谢废物清除，还调节中枢神经系统的免疫反应。研究显示，AD患者的脑淋巴系统功能障碍与淀粉样蛋白和tau蛋白的积聚密切相关，可能加速神经退行性病变的进程。本文重点分析了脑淋巴系统的解剖结构、硬脑膜淋巴管的功能变化，以及脑脊液流动与免疫细胞迁移的相互作用。通过理解这些机制，本文评估了基于脑淋巴系统调控的新型治疗策略，为AD的早期诊断和干预提供了新的思路，强调了脑淋巴系统在改善AD患者预后中的潜在作用。

## 2. 脑淋巴系统的解剖学基础

脑淋巴系统作为中枢神经系统的重要组成部分，近年来受到越来越多的关注。这一系统不仅涉及脑脊液的流动和代谢物的清除，还与免疫细胞的迁移和神经保护密切相关。通过深入探讨脑淋巴系统的解剖学基础，我们可以更好地理解其在阿尔茨海默病等神经退行性疾病中的重要作用。

### 2.1. 硬脑膜淋巴管的结构与功能

硬脑膜是包围大脑和脊髓的坚韧膜，具有保护作用。近年来的研究揭示，硬脑膜不仅仅是一个物理屏障，还包含丰富的淋巴管网络，这些淋巴管被称为硬脑膜淋巴管（dural lymphatic vessels）<sup>(8)</sup>。硬脑膜淋巴管主要位于硬脑膜的表面，与脑脊液相互作用，参与脑内代谢废物和有害物质的清除<sup>(9)</sup>。硬脑膜淋巴管的结构复杂，由内皮细胞构成，具有单层结构，类似于外周淋巴管。这些淋巴管通过连接不同的脑区和颈部淋巴结形成一个完整的淋巴网络<sup>(10)</sup>。当脑内产生代谢废物时，脑脊液通过硬脑膜淋巴管流出，进入颈部淋巴结，在那里被清除和代谢。研究表明，脑脊液的流动与淋巴管的功能密切相关，二者共同维护了中枢神经系统的内环境稳定。

### 2.2. CSF流动与免疫细胞迁移的交互机制

脑脊液的生成与循环对于维持中枢神经系统的功能至关重要。CSF主要由脑室系统生成，并通过脑室间的导管、外侧脑室及四脑室流动，最终进入蛛网膜下腔，围绕大脑和脊髓流动。脑脊液不仅起到缓冲和保护作用，还为神经元提供必需的养分和代谢废物的排出。

在CSF流动过程中，淋巴系统的作用不可忽视。研究发现，脑脊液中含有多种免疫细胞，包括单核细胞、淋巴细胞和巨噬细胞等<sup>(11)</sup>。免疫细胞的迁移是炎症反应的重要组成部分。研究表明，CNS内的巨噬细胞和T细胞等免

疫细胞通过特定的解剖通路迁移至淋巴系统，进而影响周围组织的免疫反应。这些通路包括：1）通过血脑屏障（blood-brain barrier, BBB）向外迁移；2）进入脑膜淋巴管（meningeal lymphatic vessels, MLVs）进行引流；3）通过颅内淋巴结转运至全身循环。CSF的流动和免疫细胞的迁移相互影响，形成一个动态平衡的系统。在阿尔茨海默病患者中，脑脊液的流动受到阻碍，导致免疫细胞的迁移效率下降，这可能导致病理物质如淀粉样蛋白的积聚，进而加速疾病的进展<sup>(12)</sup>。

## 3. 阿尔茨海默病患者脑淋巴系统的病理改变

阿尔茨海默病的病理特征主要包括淀粉样斑块和神经纤维缠结的形成，这些病理改变对脑淋巴系统的功能造成了深远的影响。在AD患者的脑组织中，硬脑膜淋巴管的结构和功能均发生了显著改变，表现为淋巴管的数量减少、内皮细胞的功能失常以及淋巴流动的障碍<sup>(13)</sup>。

研究表明，AD患者的脑脊液成分发生了改变，特别是与淀粉样蛋白相关的成分。这些改变可能导致脑淋巴系统功能的下降，影响脑脊液的排出和清除能力<sup>(14)</sup>。随着淀粉样斑块和tau蛋白的不断积聚，神经炎症的发生进一步加剧，从而形成恶性循环。近年来的研究也表明，脑淋巴系统的功能障碍与神经炎症密切相关，淋巴管的损伤可能导致免疫反应失调，进而加速神经退行性病变的进程<sup>(15)</sup>。

## 4. 脑淋巴系统的临床意义

脑淋巴系统的研究为阿尔茨海默病的早期诊断和干预提供了新的思路。通过评估脑淋巴系统的功能状态，我们可能能够在疾病的早期阶段识别出高风险人群。最新的影像学技术如磁共振成像和正电子发射断层扫描可以用于检测脑脊液的流动情况，从而为临床提供重要的生物标志物<sup>(8,16-18)</sup>。

此外，针对脑淋巴系统功能的干预策略也在不断发展。例如，药物治疗、基因治疗和再生医学技术的结合，可能成为修复脑淋巴系统功能的新方向。血管内皮生长因子C（vascular endothelial growth factor C, VEGF-C）被认为是促进淋巴管生成和功能的重要因子。研究显示，VEGF-C可以促进脑膜淋巴管的扩张，改善淋巴引流，从而降低脑内淋巴细胞的积聚，减轻神经炎症<sup>(2)</sup>。临床研究表明，通过手术增强脑脊液的排出有望改善阿尔茨海默病患者的症状并减缓疾病的进展<sup>(19)</sup>。临床试验NCT06530732中采用颈椎深部淋巴-静脉吻合术（deep cervical lymphatic-venous anastomosis, dcLVA）治疗AD患者，该手术包括将颈深淋巴管连接到静脉，减轻淋巴结的压力，并允许来自高压血管的淋巴液流入低压静脉系统，促进脑脊液在淋巴系统内的流动。这种手术干预目的主要是为了增强淋巴系统中废物的清除，尤其是淀粉样蛋白和tau蛋白，以期通过促进从大脑中去除这些AD相关蛋白，减少局部组织纤维化和颈神经压迫，从而可能逆转退行性变化，减缓疾病进展，并改善AD患者的生活质量。另一项临床试验（NCT06448975）拟开展颈椎深部淋巴静脉搭桥术（deep cervical lymphovenous bypass, LVB）改善老年患者的淋巴循环障碍，为改善AD患者的认知障碍和生活质量提供一种新的手术方法。

## 5. 结论

脑淋巴系统在阿尔茨海默病的发病机制中扮演着关键角色，其功能的障碍可能导致神经炎症和病理物质的积聚。深入理解脑淋巴系统的解剖学基础和功能机制将为阿尔茨海默病的早期诊断和干预提供新的思路 and 策略。未来的研究应聚焦于脑淋巴系统的修复及其对改善阿尔茨海默病患者预后的潜在影响，以期为这一日益严重的全球健康问题提供有效的解决方案。

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

- Hu X, Ma YN, Xia Y. Association between abnormal lipid metabolism and Alzheimer's disease: New research has revealed significant findings on the APOE4 genotype in microglia. *Biosci Trends*. 2024;18:195-197.
- Hu X, Deng Q, Ma L, *et al*. Meningeal lymphatic vessels regulate brain tumor drainage and immunity. *Cell Res*. 2020;30:229-243.
- Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, *et al*. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain. *J Neurosci*. 2013;33:18190-18199.
- Da Mesquita S, Louveau A, Vaccari A, *et al*. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease. *Nature*. 2018;560:185-191.
- Goodman JR, Adham ZO, Woltjer RL, *et al*. Characterization of dural sinus-associated lymphatic vasculature in human Alzheimer's dementia subjects. *Brain Behav Immun*. 2018;73:34-40.
- Lee Y, Choi Y, Park EJ, *et al*. Improvement of glymphatic-lymphatic drainage of beta-amyloid by focused ultrasound in Alzheimer's disease model. *Sci Rep*. 2020;10:16144.
- Louveau A, Herz J, Alme MN, *et al*. CNS lymphatic drainage and neuroinflammation are regulated by meningeal lymphatic vasculature. *Nat Neurosci*. 2018;21:1380-1391.
- Absinta M, Ha SK, Nair G, *et al*. Human and nonhuman primate meninges harbor lymphatic vessels that can be visualized noninvasively by MRI. *Elife*. 2017;6:e29738.
- Hablitz LM, Nedergaard M. The glymphatic system: A novel component of fundamental neurobiology. *J Neurosci*. 2021;41:7698-7711.
- Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, *et al*. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 2015;523:337-341.
- Rustenhoven J, Drieu A, Mamuladze T, *et al*. Functional characterization of the dural sinuses as a neuroimmune interface. *Cell*. 2021;184:1000-1016 e1027.
- Mentis AA, Dardiotis E, Chrousos GP. Apolipoprotein E4 and meningeal lymphatics in Alzheimer disease: A conceptual framework. *Mol Psychiatry*. 2021;26:1075-1097.
- Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2018;17:1016-1024.
- Rustenhoven J, Pavlou G, Storck SE, *et al*. Age-related alterations in meningeal immunity drive impaired CNS lymphatic drainage. *J Exp Med*. 2023; 220:e20221929.
- Li W, Chen D, Liu N, *et al*. Modulation of lymphatic transport in the central nervous system. *Theranostics*. 2022;12:1117-1131.
- Eide PK, Vatnehol SAS, Emblem KE, *et al*. Magnetic resonance imaging provides evidence of glymphatic drainage from human brain to cervical lymph nodes. *Sci Rep*. 2018;8:7194.
- Laaker C, Baenen C, Kovacs KG, *et al*. Immune cells as messengers from the CNS to the periphery: The role of the meningeal lymphatic system in immune cell migration from the CNS. *Front Immunol*. 2023;14:1233908.
- Lipsman N, Meng Y, Bethune AJ, *et al*. Blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease using MR-guided focused ultrasound. *Nat Commun*. 2018;9:2336.
- 卢鸿瑞, 谭云飞, 谢庆平. 3D脱内镜下行颈深淋巴管-静脉引流术治疗老年认知障碍患者一例疗效初步观察. *中华显微外科杂志*. 2022;45:570-574.

----

## 引用本文 / Article Citation:

马亚楠, 胡昔奇, 夏鹰, 宋培培, 唐伟. 破解阿尔茨海默病谜团: 脑淋巴系统的关键角色与治疗前景. *医学新视角*. 2024;1(5):257-259. doi:10.5582/npjm.2024.01042

Ya-nan Ma, Xiqi Hu, Ying Xia, Peipei Song, Wei Tang. Unraveling the mysteries of Alzheimer's disease: The critical role of the brain lymphatic system and therapeutic prospects. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2024;1(5):257-259. doi:10.5582/npjm.2024.01042

## 息肉横截面面积对肿瘤性胆囊息肉的诊断价值研究

李起, 豆明辉, 刘恒超, 袁嘉玮, 耿智敏, 张东

西安交通大学第一附属医院肝胆外科 陕西省西安市 710061

**摘要:** 息肉横截面面积可能有助于肿瘤性胆囊息肉的诊断。本研究收集2015年1月至2023年8月于西安交通大学第一附属医院肝胆外科行手术治疗的长径为10–15mm的胆囊息肉患者的临床病理资料, 其中男性152例 (41.2%), 女性217例 (58.8%); 平均年龄 (43.24±12.90) 岁 (范围: 18–80岁)。结果发现, 314例 (85.09%) 为非肿瘤性息肉者 (胆固醇息肉279例、炎性息肉18例、腺瘤样增生17例); 55例 (14.91%) 患者为肿瘤性息肉 (其中胆囊腺瘤50例、Tis-1期胆囊癌5例); 肿瘤性息肉的发生比例与息肉长径呈正相关。基线资料比较显示, 息肉横截面面积在带蒂息肉和宽基底息肉中无统计学差异 ( $Z=-0.918, p>0.05$ ), 不同基底息肉间肿瘤性息肉和非肿瘤性息肉的息肉横截面面积均存在统计学差异 ( $Z=-2.164, -3.055, p<0.05$ )。息肉长径和横截面面积对带蒂息肉中肿瘤性息肉诊断的AUC分别为0.598 (95%可信区间为0.500–0.697,  $p>0.05$ )、0.615 (95%可信区间为0.506–0.723,  $p<0.05$ ), DeLong 检验分析显示, 两者无统计学差异 ( $Z=0.340, p>0.05$ ); 息肉长径和横截面面积对宽基底息肉中肿瘤性息肉诊断的AUC分别为0.649 (95%可信区间为0.513–0.785,  $p<0.05$ )、0.719 (95%可信区间为0.604–0.835,  $p<0.05$ ), DeLong 检验分析显示, 两者具体统计学差异 ( $Z=2.170, p<0.05$ )。单因素分析显示, 息肉横截面面积是带蒂息肉和宽基底息肉中肿瘤性息肉发生的危险因素 ( $\chi^2=7.113, 9.223, p<0.05$ ); 多因素分析显示, 息肉横截面面积是影响宽基底息肉中肿瘤性息肉发生的唯一独立危险因素 (比值比=3.646, 95%可信区间=1.206–11.024,  $p<0.05$ )。因此, 息肉横截面面积可有效提高宽基底息肉中肿瘤性息肉的诊断能力, 为胆囊息肉患者的外科诊疗及随访策略提供决策支持。

**关键词:** 胆囊息肉, 肿瘤性息肉, 息肉横截面面积, 诊断, 胆囊切除术

### Research on the diagnostic value of the polyp cross-sectional area in neoplastic gallbladder polyps

Qi Li, Minghui Dou, Hengchao Liu, Jiawei Yuan, Zhimin Geng, Dong Zhang

Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shanxi, China

**Abstract:** The polyp cross-sectional area may help in the diagnosis of neoplastic gallbladder polyps. Clinicopathological data were collected on 369 patients in the Department of Hepatobiliary Surgery of the First Hospital Affiliated with Xi'an Jiaotong University who underwent cholecystectomy for gallbladder polyps 10–15 mm in size from January 2015 to August 2023. Of the patients, 152 (41.2%) were male and 217 (58.8%) were female. Patients were ages 18 to 80 years, with an average age of 43.24±12.90 years. Results indicated that 314 patients (85.09%) had non-neoplastic polyps (including 279 patients with cholesterol polyps, 18 patients with inflammatory polyps, and 17 patients with adenoma-like hyperplasia) and 55 patients (14.91%) had neoplastic polyps (including 50 patients with gallbladder adenoma, and 5 patients with Tis-1 gallbladder carcinoma). The incidence of neoplastic polyps was correlated with polyp size. Comparison of baseline data revealed no significant differences in the polyp cross-sectional area between pedicle polyps and broad-based polyps ( $Z=-0.918, p>0.05$ ), while there were significant differences in the polyp cross-sectional area between neoplastic and non-neoplastic polyps with different sized bases ( $Z=-2.164, -3.055, p<0.05$ ). The AUC for polyp size and the cross-sectional area for the diagnosis of neoplastic polyps among pedicle polyps were 0.598 (95% confidence interval: 0.500–0.697,  $p>0.05$ ) and 0.615 (95% confidence interval: 0.506–0.723,  $p<0.05$ ), respectively. The DeLong test revealed no significant differences between the two ( $Z=0.340, p>0.05$ ). The AUC for polyp size and the cross-sectional area for the diagnosis of neoplastic polyps among broad-based polyps were 0.649 (95% confidence interval 0.513–0.785,  $p<0.05$ ) and 0.719 (95% confidence interval 0.604–0.835,  $p<0.05$ ), respectively. The DeLong test revealed significant differences between the two ( $Z=2.170, p<0.05$ ). Univariate analysis indicated that the polyp cross-sectional area was a risk factor for the development of neoplastic polyps among both pedicle polyps and broad-based polyps ( $\chi^2=7.113, 9.223, p<0.05$ ), and multivariate analysis indicated that the polyp cross-sectional area was the only independent risk factor for the development of neoplastic polyps among broad-based polyps (odds ratio=3.646, 95% confidence interval=1.206 to 11.024,  $p<0.05$ ). Therefore, use of the polyp cross-sectional area can effectively improve the diagnosis of neoplastic polyps among broad-based polyps and assist with decision-making for surgical management and follow-up strategies for patients with gallbladder polyps.

**Keywords:** gallbladder polyps, neoplastic polyps, polyp cross-sectional area, diagnosis, cholecystectomy

## 1. 引言

胆囊息肉是胆囊壁内形成的一种隆起性病变，在成人中整体患病率为1-7%左右，随着患者健康意识的提高及超声检查的广泛应用，使得胆囊息肉的检出率逐年增加<sup>(1-3)</sup>。胆囊息肉根据病理类型可分为非肿瘤性和肿瘤性息肉，前者主要包括胆固醇息肉、炎性息肉、胆囊腺肌瘤等，后者主要包括胆囊腺瘤和胆囊癌等<sup>(4,5)</sup>。最新的2022版欧洲指南制定了基于息肉大小、临床症状和癌变相关危险因素随访和管理策略，推荐息肉长径 $\geq 10\text{mm}$ 患者应行胆囊切除术<sup>(6)</sup>。越来越多的证据表明，10-15mm的胆囊息肉中胆固醇息肉占80%左右，而肿瘤性息肉仅占10-20%左右<sup>(2,7,8)</sup>。既往研究认为，仅以息肉长径 $\geq 10\text{mm}$ 作为手术指征并不合理，盲目的胆囊切除术可导致不必要的手术创伤及术后并发症<sup>(9-12)</sup>。研究发现，综合息肉长径和短径有助于提高肿瘤性息肉的诊断效能，提高肿瘤性息肉的识别能力对于预防胆囊癌的发生及随访策略的制定具有重要参考价值<sup>(7,13)</sup>。基于此，本研究回顾性分析2015年1月至2023年8月于西安交通大学第一附属医院行手术治疗的长径为10-15mm的胆囊息肉患者的临床病理资料，探讨息肉横截面积对肿瘤性胆囊息肉的诊断价值，以避免不必要的胆囊切除术为临床决策提供参考。

## 2. 患者与方法

### 2.1. 一般资料

收集2015年1月至2023年8月于西安交通大学第一附属医院肝胆外科行手术治疗的长径为10-15mm的胆囊息肉患者的临床病理资料，其中男性152例（41.2%），女性217例（58.8%）；平均年龄（43.24 $\pm$ 12.90）岁（范围：18-80岁）。

纳入标准：（1）患者年龄 $\geq 18$ 岁；（2）术前超声诊断为胆囊息肉，且息肉长径为10-15mm；（3）术后病理证实为胆囊息肉或Tis-1期胆囊癌者；（4）胆囊息肉超声长径和短径详细记录者。

排除标准：（1）术前临床诊断或高度怀疑为胆囊癌者；（2）术前超声诊断息肉合并胆囊结石、胆囊腺肌症、黄色肉芽肿性胆囊炎等者；（3）术后病理证实为非胆囊息肉或T2期以上胆囊癌者；（4）术前超声资料缺失者；（5）合并其它系统恶性肿瘤。本研究通过西安交通大学第一附属医院医学伦理委员会审批，批号为2019伦审科字第(G-40)号。患者及家属均签署知情同意书。

### 2.2. 研究内容

研究内容：（1）肿瘤性息肉随息肉长径的分布情况；（2）不同基底息肉的基线资料比较；（3）不同基底息肉

中息肉长径和横截面积的比较；（4）息肉横截面积对不同基底息肉中肿瘤性息肉的诊断效能；（5）不同基底息肉中肿瘤性息肉发生的危险因素分析。

### 2.3. 评价标准及观察指标

评价标准：息肉横截面面积（ $\text{mm}^2$ ）=息肉长径（ $\text{mm}$ ）\*息肉短径（ $\text{mm}$ ）。通过ROC曲线确定息肉横截面积在带蒂息肉和宽基底息肉中的最佳截断值均为 $86.0\text{mm}^2$ 。

观察指标：性别、年龄、息肉发现时间、消化系统症状、息肉数目、息肉长径、息肉短径、息肉横截面积、息肉部位、基底情况、胆囊壁厚度、息肉性状、息肉回声。

### 2.4. 统计学分析

应用SPSS 26.0统计软件进行分析。正态分布的计量资料以表示，偏态分布的计量资料以M（QR）表示。计数资料以例数和百分比（%）表示。肿瘤性息肉发生的单因素分析采用 $\chi^2$ 或Mann-Whitney U检验，多因素分析采用Logistics回归模型。采用Delong 检验比较息肉长径和横截面积的诊断效能。 $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 肿瘤性息肉随息肉长径的分布情况

本研究纳入的369例胆囊息肉患者，非肿瘤性息肉314例（85.09%），其中胆固醇息肉279例、炎性息肉18例、腺瘤样增生17例；55例（14.91%）患者为肿瘤性息肉，其中胆囊腺瘤50例、Tis-1期胆囊癌5例。

肿瘤性息肉随息肉长径的分布见图1。其中，息肉长径为10mm、11mm、12mm、13mm、14mm、15mm患者中肿瘤性息肉占比分别为9.4%（12/128）、11.5%（10/87）、23.5%（12/51）、14.6%（7/48）、20.0%（5/25）、30.0%（9/30）；累计占比分别为3.3%（12/369）、6.0%（22/369）、9.2%（34/369）、11.1%（41/369）、12.5%（46/369）、14.9%（55/369）。

### 3.2. 不同基底息肉的基线资料比较

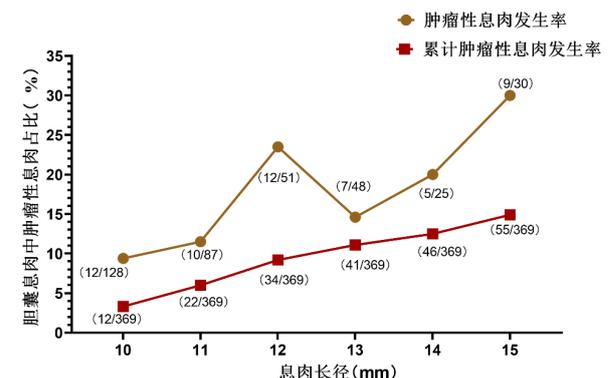


图1. 肿瘤性息肉随息肉长径的分布情况。

收稿日期：2024-5-13；修回日期：2024-9-6

基金项目：国家自然科学基金（No.62076194）；陕西省重点研发计划（No.2021SF-016；No.2022-SF-606）

通讯作者/Corresponding author: 张东/Dong Zhang, E-mail: zhangdong811021@126.com

表1 不同基底息肉的基线资料比较

项目	例数 (%)	带蒂息肉 No = 275 (74.5%)	宽基底息肉 No = 94 (25.5%)	$\chi^2/Z$	<i>p</i>
性别				2.323	0.127
男	152 (41.2)	107 (38.9)	45 (47.9)		
女	217 (58.8)	168 (61.1)	49 (52.1)		
年龄 (岁)				2.744	0.098
≤60	324 (87.8)	246 (89.5)	78 (83.0)		
>60	45 (12.2)	29 (10.5)	16 (17.0)		
第一次发现息肉至手术时间				2.591	0.459
<1y	178 (48.2)	129 (46.9)	49 (52.1)		
1-3y	91 (24.7)	68 (24.7)	23 (24.5)		
3-5y	38 (10.3)	27 (9.8)	11 (11.7)		
>5y	62 (16.8)	51 (18.5)	11 (11.7)		
合并消化系统症状				2.165	0.539
无	279 (75.6)	209 (76.0)	70 (74.5)		
腹痛	58 (15.7)	40 (14.5)	18 (19.1)		
腹胀和 (或) 腹泻	17 (4.6)	13 (4.7)	4 (4.3)		
消化不良	15 (4.1)	13 (4.7)	2 (2.1)		
术前超声检查					
息肉数量				0.157	0.692
单发	178 (48.2)	131 (47.6)	47 (50.0)		
多发	191 (51.8)	144 (52.4)	47 (50.0)		
息肉大小(长径)				30.154	<0.001
10mm	128 (34.7)	91 (33.1)	37 (39.4)		
11mm	87 (23.6)	69 (25.1)	18 (19.1)		
12mm	51 (13.8)	39 (14.2)	12 (12.8)		
13mm	48 (13.0)	45 (16.4)	3 (3.2)		
14mm	25 (6.8)	19 (6.9)	6 (6.4)		
15mm	30 (8.1)	12 (4.4)	18 (19.1)		
息肉大小(短径)				1.360	0.507
<6 mm	61 (16.5)	49 (17.8)	12 (12.8)		
6-9mm	268 (72.6)	196 (71.3)	72 (76.6)		
>9mm	40 (10.8)	30 (10.9)	10 (10.6)		
息肉横截面积(mm <sup>2</sup> )	-	80 (30-154)	80 (30-210)	-0.918	0.358
息肉位置				3.100	0.212
颈部	4 (1.1)	4 (1.5)	0 (0)		
体部	341 (92.4)	265 (92.7)	86 (91.5)		
底部	24 (6.5)	16 (5.8)	8 (8.5)		
胆囊壁厚度				4.101	0.043
<4mm	290 (78.8)	209 (76.3)	81 (86.2)		
≥4mm	78 (21.2)	65 (23.7)	13 (13.8)		
回声强度				6.888	0.032
弱	24 (6.5)	19 (6.9)	5 (5.3)		
中等	150 (40.7)	101 (36.7)	49 (52.1)		
强	195 (52.8)	155 (56.4)	40 (42.6)		

通过比较带蒂息肉和宽基底息肉基线资料显示，息肉长径、胆囊壁厚度及回声强度在带蒂息肉和宽基底息肉间存在统计学差异 ( $\chi^2/Z = 30.154、4.101、6.888, p < 0.05$ )。性别、年龄、第一次发现息肉至手术时间、合并消化系统症状、息肉数量、息肉短径、息肉横截面积、息肉位置在带蒂息肉和宽基底息肉间均无统计学差异 ( $\chi^2/Z = 2.323、2.744、2.591、2.165、0.157、1.360、-0.918、3.100, p > 0.05$ , 表1)。

### 3.3. 不同基底息肉中息肉长径和横截面积的比较

比较带蒂息肉中非肿瘤性息肉和肿瘤性息肉中息肉长径和横截面积显示，息肉长径在两者间无统计学差异 ( $Z = -1.917, p > 0.05$ , 图2A)，而息肉横截面积在两者间具有统计学差异 ( $Z = -2.164, p < 0.05$ , 图2B)。

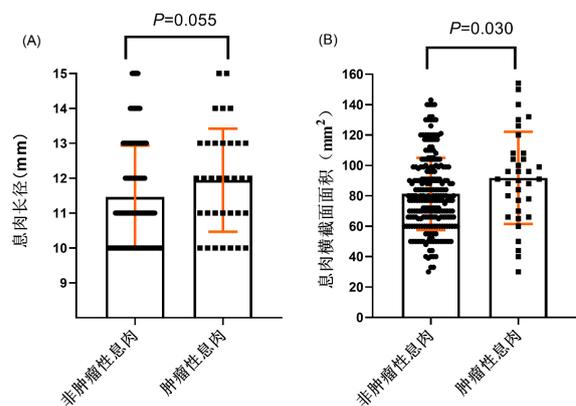


图2. 带蒂息肉中非肿瘤性息肉和肿瘤性息肉的息肉长径、息肉横截面积比较。

比较宽基底息肉中非肿瘤性息肉和肿瘤性息肉中息肉长径和横截面积显示, 息肉长径在两者间具有统计学差异 ( $Z=-2.159, p<0.05$ , 图3A), 而息肉横截面积亦在两者间具有统计学差异 ( $Z=-3.055, p<0.05$ , 图3B)。

### 3.4. 息肉横截面积对不同基底息肉中肿瘤性息肉的诊断效能

ROC曲线显示, 息肉长径和横截面积对带蒂息肉中肿瘤性息肉诊断的AUC分别为0.598 (95%可信区间为0.500–0.697,  $p>0.05$ )、0.615 (95%可信区间为0.506–0.723,  $p<0.05$ ), Delong检验分析显示, 两者无统计学差异 ( $Z=0.340, p>0.05$ ) (图4)。

ROC曲线显示, 息肉长径和横截面积对宽基底息肉中肿瘤性息肉诊断的AUC分别为0.649 (95%可信区间为0.513–0.785,  $p<0.05$ )、0.719 (95%可信区间为0.604–0.835,  $p<0.05$ ), Delong检验分析显示, 两者具有统计学差异 ( $Z=2.170, p<0.05$ ) (图4)。

### 3.5. 不同基底息肉中肿瘤性息肉发生的危险因素分析

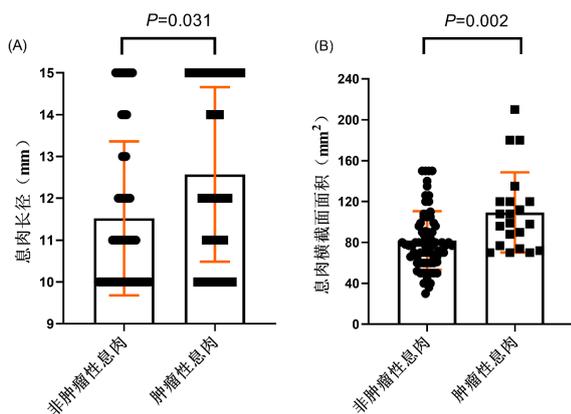


图3. 宽基底息肉中非肿瘤性息肉和肿瘤性息肉的息肉长径、息肉横截面积比较。

单因素分析显示, 息肉数量、息肉横截面积、胆囊壁厚度是带蒂息肉中肿瘤性息肉发生的危险因素 ( $\chi^2=5.166、7.113、6.535, p<0.05$ , 表2); 息肉长径、息肉横截面积、回声强度是宽基底息肉中肿瘤性息肉发生的危险因素 ( $\chi^2/Z=-2.159、9.223、-2.680, p<0.05$ , 表2)。

多因素分析显示, 息肉数量及胆囊壁厚度是影响带蒂息肉中肿瘤性息肉发生的独立危险因素 (比值比=2.846, 2.769, 95%可信区间=1.263–6.413, 1.267–6.053,  $p<0.05$ , 表3)。

多因素分析显示, 息肉横截面积是影响宽基底息肉中肿瘤性息肉发生的唯一独立危险因素 (比值比=3.646, 95%可信区间=1.206–11.024,  $p<0.05$ , 表4)。

## 4. 讨论

胆囊息肉是最常见的胆囊良性疾病之一, 胆囊腺瘤是明确的胆囊癌前病变, 癌变率为3–8%<sup>(14-16)</sup>。临床实践中, 针对息肉长径 $\geq 10\text{mm}$ 的患者行胆囊切除术预防胆囊癌的发生, 在多数情况下病理证实往往多为胆固醇息肉<sup>(5)</sup>。因此, 对胆囊息肉手术指征提出了更高的要求, 以降低不必要的胆囊切除率。本研究中, 肿瘤性息肉的比例仅为14.91% (55/369), 肿瘤性息肉中有9.09% (5/55) 发生癌变, 这表明对于45.5% (168/369) 的无临床症状的非肿瘤性患者可定期随访, 而胆囊切除术可能增加患者手术创伤及胆囊切除术后综合征的发生风险。越来越多的研究表明, 仅以息肉长径 $\geq 10\text{mm}$ 作为手术指征将导致多数患者进行不必要的胆囊切除术<sup>(17-19)</sup>。因此, 如何提高肿瘤性息肉及早期胆囊癌的诊断水平, 降低不必要的胆囊切除率, 实现胆囊癌的精准预防是胆道外科关注的焦点问题之一。

目前, 息肉长径仍是胆囊息肉患者是否行胆囊切除术的重要指标之一, 但其在指导胆囊息肉个体化诊疗和随访策略仍缺乏高质量证据支持<sup>(10,20,21)</sup>。笔者前期通过分析息肉横截面积对肿瘤性息肉的诊断效能, 结果发现, 息肉横截面积对于肿瘤性息肉的诊断能力明显优于息肉长径或短径 ( $p<0.05$ ), 且息肉横截面积是胆囊肿瘤性息肉发生的独立危险因素之一, 这表明综合息肉长径

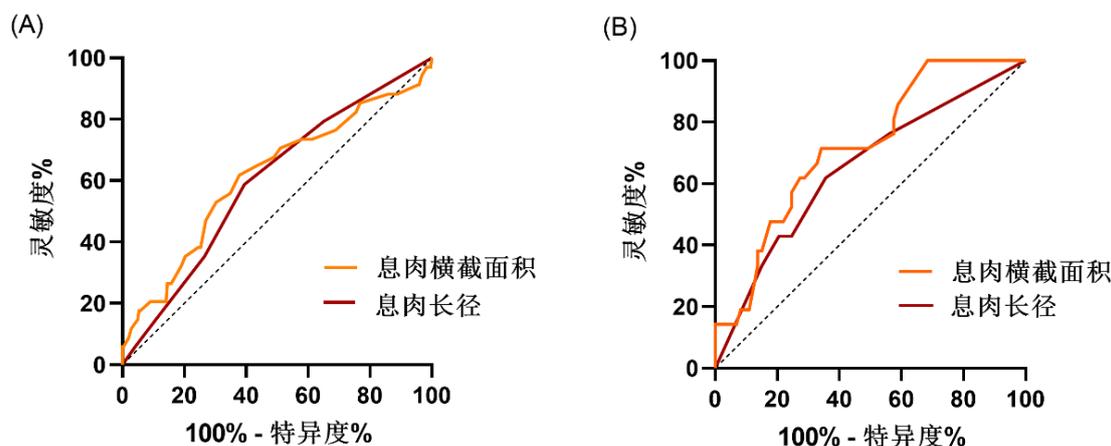


图4. 息肉横截面积对不同基底息肉中肿瘤性息肉的诊断效能。(A)带蒂息肉; (B)宽基底息肉。

表2 影响肿瘤性息肉发生的单因素分析

项目	带蒂息肉			宽基底息肉		
	例数 (%)	肿瘤性息肉	P	例数 (%)	肿瘤性息肉	P
性别						
男	107 (38.9)	89 (36.9)	0.073	45 (47.9)	35 (47.9)	0.001
女	168 (61.1)	152 (63.1)		49 (52.1)	38 (52.1)	
年龄 (岁)						
≤60	246 (89.5)	215 (89.2)	0.959	78 (83.0)	64 (87.7)	3.716
>60	29 (10.5)	26 (10.8)		16 (17.0)	9 (12.3)	
第一次发现息肉至手术时间						
<1y	129 (46.9)	111 (46.1)	0.613	49 (52.1)	38 (52.1)	-0.223
1-3y	68 (24.7)	61 (25.3)		23 (24.5)	17 (23.3)	
3-5y	27 (9.8)	25 (10.4)		11 (11.7)	9 (12.3)	
>5y	51 (18.5)	44 (18.3)		11 (11.7)	9 (12.3)	
合并消化系统症状						
无	209 (76.0)	185 (76.8)	0.683	70 (74.5)	53 (72.6)	1.534
腹痛	40 (14.5)	33 (13.7)		18 (19.1)	15 (20.5)	
腹胀和 (或) 腹泻	13 (4.7)	11 (4.6)		4 (4.3)	3 (4.1)	
消化不良	13 (4.7)	12 (5.0)		2 (2.1)	2 (2.7)	
术前超声检查						
息肉数量						
单发	131 (47.6)	121 (50.2)	0.023	47 (50.0)	37 (50.7)	0.061
多发	144 (52.4)	120 (49.8)		47 (50.0)	36 (49.3)	
息肉大小(长径)						
10mm	91 (33.1)	84 (34.9)	0.055	37 (39.4)	32 (43.8)	-2.159
11mm	69 (25.1)	62 (25.7)		18 (19.1)	15 (20.5)	
12mm	39 (14.2)	31 (12.9)		12 (12.8)	8 (11.0)	
13mm	45 (16.4)	38 (15.8)		3 (3.2)	3 (4.1)	
14mm	19 (6.9)	16 (6.6)		6 (6.4)	4 (5.5)	
15mm	12 (4.4)	10 (4.1)		18 (19.1)	11 (15.1)	
息肉大小(短径)						
<6 mm	49 (17.8)	43 (17.8)	0.040	12 (12.8)	12 (16.4)	-1.767
6-9mm	196 (71.3)	174 (72.2)		72 (76.6)	54 (74.0)	
>9mm	30 (10.9)	24 (10.0)		10 (10.6)	7 (9.6)	
息肉横截面积						
≤86 mm <sup>2</sup>	163 (59.3)	150 (62.2)	0.008	54 (57.4)	48 (65.8)	9.223
>86mm <sup>2</sup>	112 (40.7)	91 (37.8)		40 (42.6)	25 (34.2)	
息肉位置						
颈部	4 (1.5)	3 (1.2)	0.785	0 (0)	0 (0)	0.065
体部	255 (92.7)	224 (92.9)		86 (91.5)	66 (90.4)	
底部	16 (5.8)	14 (5.8)		8 (8.5)	7 (9.6)	
胆囊壁厚度						
<4mm	209 (76.3)	189 (78.8)	0.011	81 (86.2)	64 (87.7)	0.183
≥4mm	65 (23.7)	51 (21.2)		13 (13.8)	9 (12.3)	
回声强度						
弱	19 (6.9)	18 (7.5)	0.858	5 (5.3)	4 (5.5)	-2.680
中等	101 (36.7)	86 (35.7)		49 (52.1)	32 (43.8)	
强	155 (56.4)	137 (56.8)		40 (42.6)	37 (50.7)	

表3 影响带蒂息肉中肿瘤性息肉发生的多因素分析

临床病理因素	b值	标准误	Wald值	比值比	95%可信区间	P值
息肉数量 (多发 vs. 单发)	1.046	0.414	6.732	2.846	1.263-6.413	0.012
胆囊壁厚度 ( $\geq 4\text{mm}$ vs. $< 4\text{mm}$ )	1.019	0.399	6.517	2.769	1.267-6.053	0.011

表4 影响宽基底中肿瘤性息肉发生的多因素分析

临床病理因素	b值	标准误	Wald值	比值比	95%可信区间	P值
息肉横截面积 ( $> 86.0$ vs. $\leq 86.0 \text{ mm}^2$ )	1.294	0.565	5.252	3.646	1.206-11.024	0.022
回声强度						
中等 vs. 弱	0.611	1.199	0.260	1.843	0.176-19.312	0.610
强 vs. 弱	-1.000	1.308	0.584	0.368	0.028-4.776	0.368

和短径可以弥补仅以长径在肿瘤性息肉识别中的缺陷<sup>(7)</sup>。Ma等<sup>(13)</sup>亦研究发现, 息肉横截面积 $> 123 \text{ mm}^2$ 是肿瘤性息肉发生的独立危险因素, 其联合年龄、息肉血流信号可有效提高肿瘤性息肉的诊断水平。本研究进一步分析了息肉横截面积对不同基底息肉的诊断能力, 结果发现, 息肉横截面积对于宽基底息肉的诊断能力明显优于息肉长径 ( $p < 0.05$ ), 而在带蒂息肉中两者诊断能力无统计学差异 ( $p > 0.05$ ), 这表明息肉基底是影响息肉横截面积诊断能力的关键因素。因此, 息肉横截面积可作为肿瘤性息肉诊断的潜在无创指标。

本研究发现, 息肉横截面积是带蒂息肉和宽基底息肉中肿瘤性息肉发生的危险因素 ( $p < 0.05$ ), 亦是影响宽基底息肉中肿瘤性息肉发生的唯一独立危险因素 ( $p < 0.05$ ), 这与息肉横截面积对不同基底息肉中肿瘤性息肉的诊断效能相关。因此, 在宽基底胆囊息肉中, 相比单一的息肉长径, 息肉横截面积有助于识别肿瘤性息肉, 为患者个体化诊疗及随访策略制定提供依据。近年来, 随着人工智能技术的进步, 基于深度学习算法的超声影像图像研究为肿瘤性息肉的识别提供了新的手段, 期待息肉横截面积联合深度学习算法的多模态数据融合为肿瘤性息肉的无创识别提供新的手段<sup>(22, 23)</sup>。

本研究结果虽然显示出息肉横截面积有助于提高肿瘤性息肉的诊断能力, 但仍存在不足及缺陷: (1) 本研究为回顾性研究, 存在一定选择偏倚。(2) 本研究中宽基底胆囊息肉样本量有限, 期待笔者团队正在开展的陕西省内多中心研究后续进一步验证息肉横截面积的诊断效能及最佳截断值。(3) 本研究初步探究了息肉横截面积相较于息肉长径对肿瘤性息肉具有良好的预测效能, 未联合其它影响肿瘤性发生的危险因素构建预测模型, 以期进一步提高肿瘤性息肉的识别能力。

综上所述, 息肉横截面积可显著提高宽基底胆囊息肉中肿瘤性息肉的诊断效能, 可有效弥补息肉长径对肿瘤性息肉识别的缺陷, 从而为胆囊息肉患者的外科诊疗及随访策略提供决策支持。

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

- Li Q, Xu S, Yuan Z, *et al.* Combining polyp diameter and polyp-to-bile ratio by dynamic contrast-enhanced CT scanning can improve the diagnostic specificity of gallbladder neoplastic polyps. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2023;30:904-913.
- Li Q, Dou M, Liu H, *et al.* Prediction of neoplastic gallbladder polyps in patients with different age level based on preoperative ultrasound: A multi-center retrospective real-world study. *BMC Gastroenterol.* 2024;24:146.
- Hajibandeh S, Ashar S, Parry C, *et al.* The risk and predictors of gallbladder cancer in patients with gallbladder polyps: A retrospective cohort study with an insight into confounding by indication. *J Gastroenterol Hepatol.* 2023;38:2247-2253.
- 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.
- Riddell Z C, Corallo C, Albazaz R, *et al.* Gallbladder polyps and adenomyomatosis. *Br J Radiol.* 2023;96:20220115.
- Foley K G, Lahaye M J, Thoeni R F, *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.
- Li Q, Dou M, Zhang J, *et al.* A Bayesian network model to predict neoplastic risk for patients with gallbladder polyps larger than 10 mm based on preoperative ultrasound features. *Surg Endosc.* 2023;37:5453-5463.
- Zhang X, Wang J, Wu B, *et al.* A nomogram-based model to predict neoplastic risk for patients with gallbladder polyps. *J Clin Transl Hepatol.* 2022;10:263-272.
- Wennmacker S Z, van Dijk A H, Raessens J, *et al.* Polyp size of 1 cm is insufficient to discriminate neoplastic and non-neoplastic gallbladder polyps. *Surg Endosc.* 2019;33:1564-1571.
- Liu K, Lin N, You Y, *et al.* Risk factors to discriminate neoplastic polypoid lesions of gallbladder: A large-scale case-series study. *Asian J Surg.* 2021;44:1515-1519.
- Park H Y, Oh S H, Lee K H, *et al.* Is cholecystectomy a reasonable treatment option for simple gallbladder polyps larger than 10 mm?. *World J Gastroenterol.* 2015;21:4248-4254.
- Zhang D, Li Q, Zhang X, *et al.* Establishment of a nomogram prediction model for long diameter 10-15 mm gallbladder polyps with malignant tendency. *Surgery.* 2021;170:664-672.
- Ma N Q, Lv H Y, Bi J, *et al.* A scoring system for gallbladder polyps based on the cross-sectional area and patient characteristics. *Asian J Surg.* 2022;45:332-338.

14. Sun Y, Yang Z, Lan X, *et al.* Neoplastic polyps in gallbladder: A retrospective study to determine risk factors and treatment strategy for gallbladder polyps. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2019;8:219-227.
  15. Wang X, Zhu J A, Liu Y J, *et al.* Conventional ultrasound combined with contrast-enhanced ultrasound in differential diagnosis of gallbladder cholesterol and adenomatous polyps (1-2 cm). *J Ultrasound Med.* 2022;41:617-626.
  16. Babu B I, Dennison A R, Garcea G. Management and diagnosis of gallbladder polyps: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400:455-462.
  17. Jang S I, Kim Y J, Kim E J, *et al.* Diagnostic performance of endoscopic ultrasound-artificial intelligence using deep learning analysis of gallbladder polypoid lesions. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36:3548-3555.
  18. Szpakowski J L, Tucker L Y. Outcomes of gallbladder polyps and their association with gallbladder cancer in a 20-year cohort. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e205143.
  19. Fujiwara K, Abe A, Masatsugu T, *et al.* Effect of gallbladder polyp size on the prediction and detection of gallbladder cancer. *Surg Endosc.* 2021;35:5179-5185.
  20. Liu J, Qian Y, Yang F, *et al.* Value of prediction model in distinguishing gallbladder adenoma from cholesterol polyp. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022;37:1893-1900.
  21. Tang C, Geng Z, Wen J, *et al.* Risk stratification model for incidentally detected gallbladder polyps: A multicentre study. *Eur J Radiol.* 2024;170:111244.
  22. Yuan K, Zhang X, Yang Q, *et al.* Risk prediction and analysis of gallbladder polyps with deep neural network. *Comput Assist Surg (Abingdon).* 2024;29:2331774.
  23. Choi J H, Lee J, Lee S H, *et al.* Analysis of ultrasonographic images using a deep learning-based model as ancillary diagnostic tool for diagnosing gallbladder polyps. *Dig Liver Dis.* 2023;55:1705-1711.
- 
- 引用本文 / Article Citation:
- 李起, 豆明辉, 刘恒超, 袁嘉玮, 耿智敏, 张东. 息肉横截面面积对肿瘤性胆囊息肉的诊断价值研究. *医学新视角.* 2024;1(5):260-266. doi:10.5582/npjm.2024.01017
- Qi Li, Minghui Dou, Hengchao Liu, Jiawei Yuan, Zhimin Geng, Dong Zhang. Research on the diagnostic value of the polyp cross-sectional area in neoplastic gallbladder polyps. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(5):260-266. doi:10.5582/npjm.2024.01017



# 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。除公知公用专有名词外,尽量不用外文缩略语。中文题名一般以25个汉字以内为宜,题名中的数字尽量用阿拉伯数字,但要避免以数字开头。请同时提供中英文题目。

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

举例：

Example 1 (中文参考文献):  
国家卫生健康委员会办公厅. 原发性肝癌诊疗指南 (2022年版). 中华外科杂志. 2022; 60:273-309.

Example 2 (英文参考文献):  
Darby S, Hill D, Auvinen A, *et al.* Radon in homes and risk of lung cancer: Collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*. 2005; 330:223.

Example 3 (Sample book reference):  
Shalev AY. Post-traumatic stress disorder: Diagnosis, history and life course. In: *Post-traumatic Stress Disorder, Diagnosis, Management and Treatment* (Nutt DJ, Davidson JR, Zohar J, eds.). Martin Dunitz, London, UK, 2000; pp. 1-15.

Example 4 (Sample web page reference):  
World Health Organization. The World Health Report 2008 – primary health care: Now more than ever. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43949> (accessed September 23, 2021).

#### 4. 在线投稿

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

#### 5. 编辑政策

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

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

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

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

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

(5) 投稿声明：在考虑向本刊投稿时，作者应确认：1) 本稿件中没有任何部分目前正在考虑在其他地方发表；2) 本稿件的全部或部分与其他地方已发表、已接受或正在审阅的稿件内容不相同，但摘要、致编辑的信、已发表的演讲或学术论文的部分内容除外；3) 已获得作者所在单位或机构的发表授权；4) 所有投稿作者均同意提交本稿件。本刊为具有国际领先水平的创新性科研成果开辟“快速通道”。凡要求“快速通道”发表的论文，应提供关于论文创新性的说明（并附加两份不同单位的专家审议单）和查新报告。符合标准可快速审核，随时刊用。

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

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

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

(9) 本刊所刊登稿件暂不收取稿件处理费、版面费等。

(2024年2月)

《医学新视角》杂志

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



**AF** AKAMON  
FORUM

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

# 医学新视角

The New Perspectives Journal of Medicine

Volume 1, Number 1  
February, 2024



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