



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

# 医学新视角

**The New Perspectives Journal of Medicine**

Volume 1, Number 6  
December, 2024

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



# 医学新视角

The New Perspectives Journal of Medicine



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



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

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

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

## 名誉总编辑

国土 典宏/Norihiro Kokudo 国立国际医疗研究中心

## 总编辑

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

## 主任编辑

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

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

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

## 执行编辑

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

## 学术编辑委员会成员

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

## Editorial and Head Office:

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



(2024年8月25日)



## 目次

### 综述

- 267-270 医学人文关怀理论在东西方文化背景下的适应性分析  
马菁宜, 邹姮, 马飞
- 271-274 外科医师性别差异对手术后患者预后影响的研究进展  
陈芯, 和渤翔, 邹浩
- 275-278 线粒体铜死亡在胰腺癌中的研究进展  
傅嵩洲, 魏东, 邹仁超
- 279-281 肝癌合并门静脉高压的手术治疗  
蒲昌盛, 吴宪佳, 王强, 吴田田, 张克明
- 282-286 干细胞治疗难治性癫痫: 从基础研究到临床转化的现状与挑战  
汪子杰, 胡昔奇, 夏鹰, 马亚楠
- 287-290 ERCP进入子镜时代后的治疗进展  
胡勤柱, 叶文晓, 李辉越, 罗然元, 冯玉祥, 曾德改, 丘梅林, 陈灵巧, 陈锦卫
- 291-295 医学领域中的机器学习: 潜力、挑战与可解释性综述  
马亚楠, 胡昔奇, 宋培培, 唐子颢

### 病例报道

- 296-298 一例肝细胞癌术后多次复发并胆囊转移的病例报告  
李军, 胡芳远, 龙学颖, 王志明, 叶轲, 张鸽文

### 新闻报道

- 299-301 一项钇90联合T+A v s 钇90联合安慰剂治疗中晚期肝癌 (AHCC09) 的重磅研究启动  
解婧元, 张琳, 黄鑫, 廖勇, 王小娟, 郑林霞, 赵悦, 冯晓彬



## CONTENTS

---

### REVIEW

- 267-270 **An analysis of the adaptability of medical humanistic care theory in eastern and western cultural contexts.**  
*Jingyi Ma, Heng Zou, Fei Ma*
- 271-274 **Research progress on the effect of gender difference in surgeons on the prognosis of postoperative patients.**  
*Xin Chen, Boxiang He, Hao Zou*
- 275-278 **Research Progress on Mitochondrial Copper Death in Pancreatic Cancer.**  
*Songzhou Fu, Dong Wei, Renchao Zou*
- 279-281 **Surgical treatment of liver cancer with portal hypertension.**  
*Changsheng Pu, Xianjia Wu, Qiang Wang, Tiantian Wu, Keming Zhang*
- 282-286 **Stem cell therapy for drug-resistant epilepsy: From basic research to clinical translation.**  
*Zijie Wang, Xiqi Hu, Ying Xia, Ya-nan Ma*
- 287-290 **Advances in treatment with peroral cholangioscopy technology in ERCP.**  
*Qinzhu Hu, Wenxiao Ye, Huiyue Li, Ranyuan Luo, Yuxiang Feng, Degai Zeng, Meilin Qiu, Lingqiao Chen, Jingwei Chen*
- 291-295 **Machine learning in the medical field: A review of potential, challenges, and interpretability.**  
*Ya-nan Ma, Xiqi Hu, Peipei Song, Kenji Karako*

### CASE REPORT

- 296-298 **Multiple recurrences and gallbladder metastasis following hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A case report.**  
*Jun Li, Fangyuan Hu, Xueying Long, Zhiming Wang, Ke Ye, Gewen Zhang*

### NEWS

- 299-301 **The latest international prospective multicenter RCT trial (AHCC09) has officially launched.**  
*Jingyuan Xie, Lin Zhang, Xin Huang, Yong Liao, Xiaojuan Wang, Linxia Zheng, Yue Zhao, Xiaobin Feng*



# 医学人文关怀理论在东西方文化背景下的适应性分析

马菁宜<sup>1,2</sup>, 邹姮<sup>1,2</sup>, 马飞<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>上海交通大学医学院附属新华医院门急诊部, 上海市 200092; <sup>2</sup>上海交通大学中国医院发展研究院医院发展战略研究所, 上海市 200092; <sup>3</sup>上海交通大学医学院附属新华医院伦理委员会, 上海市 200092

**摘要:** 不同文化背景下的医学人文关怀是当今医学领域的一个重要课题。本文通过对东西方医学人文关怀理论的发展历程、基本原则和应用现状的探讨, 分析其在不同文化背景下的适应性。尽管医学人文关怀理论在东西方有着不同的表现形式和关注点, 但其核心理念, 即关注患者的整体健康和尊重患者的人格尊严, 在全球范围内具有普遍的适用性。本文旨在探讨如何在东西方文化背景下更好地应用和推广医学人文关怀理论, 以提升全球医疗服务的质量和患者满意度。

**关键词:** 医学人文, 医学伦理, 医患关系

## An analysis of the adaptability of medical humanistic care theory in eastern and western cultural contexts

Jingyi Ma<sup>1,2</sup>, Heng Zou<sup>1,2</sup>, Fei Ma<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Outpatient and Emergency, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; <sup>2</sup>Institute of Hospital Development Strategy, China Hospital Development Institute, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200092, China; <sup>3</sup>Hospital Ethics Committee, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

**Abstract:** The concept of medical humanistic care in different cultural contexts is a significant topic in contemporary medicine. This paper examines the adaptability of medical humanistic care theory across cultural contexts, discussing its development, core principles, and current applications in both Eastern and Western cultures. Despite its different manifestations and focal points in Eastern and Western cultures, the core principles of the theory – caring for the holistic health of patients and respecting their dignity – remain universally applicable. This paper aims to explore how to better apply and promote medical humanistic care theory in both Eastern and Western contexts, with the goal of enhancing global healthcare quality and improving patient satisfaction.

**Keywords:** medical humanities care, medical ethics, doctor-patient relationship

### 1. 引言

人文关怀源于西方的人文主义传统, 核心在于肯定人性和人的价值, 尊重人的理性思考, 关怀人的精神生活<sup>(1)</sup>。医学人文关怀 (Medical Humanities Care) 要求医疗服务的提供者在医疗过程中, 通过关注患者的情感、心理和社会需求, 提升医疗服务的质量和患者的生活质量<sup>(2)</sup>。医学人文关怀是人文关怀在医疗领域的具体体现, 以对患者的关怀、尊重为目标, 体现着医学对生命的态度。这种

关怀不仅体现在治疗疾病的过程中, 还体现在对患者的全面关注, 包括心理、情感和社会需求等方面。人文关怀的实施, 能够增进医患沟通、构建和谐医患关系, 提升人民群众就医获得感和满意度, 提升医院的社会形象。

### 2. 医学人文关怀理论的起源与发展

北京大学医学人文研究院主任张大庆曾指出医学人文的发展有三次浪潮<sup>(3)</sup>。第一次浪潮出现在20世纪50年代。当时, 医学人文学科处于萌芽状态, 医学科学技术的发展导致自然科学、临床医学及诊疗技术占据主导地位, 人文社会科学课程逐渐被边缘化, 医疗实践越来越偏离其原本的价值。第二次浪潮出现在20世纪60年代, 西方社会反思科技发展的负面影响, 生命伦理学成为显学, 推动了一批医学人文学科领域学术期刊的创办, 促进了生命伦理学的深层次与多元化互动, 医人文学科开始制度化建设。第三次浪潮是医学人文浪潮的全球化, 进入

收稿日期: 2024-11-21; 修回日期: 2024-12-9

基金项目: 上海交通大学文科青年人才培养计划项目 (2024); 上海交通大学医学院科技创新项目 (2023); 上海交通大学中国医院发展研究院医院发展战略研究所管理研究项目 (2023)

通讯作者/Corresponding author: 马飞/Fei Ma, E-mail: mafei@xinhumed.com.cn

21世纪后,多元化、全球化趋势显现。第三次浪潮更加关注不同文化之间的交流与对话,医学人文学成为医学教育改革的重要内容,医学人文学科的批判性加强。

### 2.1. 西方医学人文关怀理论的起源与发展

西方的医学人文关怀理论起源于希波克拉底时代。希波克拉底誓言中提到的“首先,不伤害”成为西方医学人文关怀的基石<sup>(4)</sup>。20世纪初,医学人文概念兴起。1913年,法国人文医师学会(society of humanist doctors)成立,加强了当时医学预科教育中逐渐被忽视的人文学科的教育<sup>(5)</sup>。但是,随着生物医学模式的兴起,医学逐渐偏离了人文关怀的初衷。20世纪中期,生命伦理学从书本研究开始走向社会服务,各类涉及医学研究伦理的专门委员会开始提倡病人权力与病人安全,此外,主张死亡尊严和安乐死等形形色色的生命伦理运动也显性。许多国家还设立了涉及医学研究、生命伦理或研究伦理的国家或总统顾问委员会,发布研究或咨询报告<sup>(6)</sup>。随着20世纪中后期阿伦·麦斯洛的需求层次理论和埃里克·埃里克森的心理社会发展理论的提出,人们逐渐意识到从生理需求到自我实现需求,每一类需求都是人类行为的驱动力,且人类在不同生活阶段的心理和社会需求都需要被重视<sup>(7)</sup>。到了20世纪末,恩格尔率先提出生物-心理-社会医学模式(the Bio-Psycho-Social model),这种模式对于心理、社会因素起很大作用的心血管病、脑血管病、癌症、公害病、事故和自杀、吸毒和酗酒、饮食过度和其他心因性疾病的诊断、治疗和预防更加适用<sup>(8)</sup>。

现如今,西方医学人文关怀已经发展出了一套系统的理论和实践框架,涵盖了医患关系、医德教育、医疗决策等多个方面。在生物-心理-社会医学模式的影响下,出现了许多更全面的提法,如:生物-心理-自然-社会医学模式,生物-心理-社会-伦理医学模式,多元医学模式,大小宇宙相适应医学模式等<sup>(9)</sup>。

### 2.2. 东方医学人文关怀理论的起源与发展

东方医学,特别是中医学,自古以来就强调整体观念和人文关怀。早在《黄帝内经》中,就有关于医者要具备“仁心”的论述<sup>(10)</sup>。在东亚文化中,儒家思想对医学人文关怀的影响尤为深远。孔子提出的“仁爱”思想成为东方医学人文关怀的理论基础。随着现代医学的发展,东方医学人文关怀理论逐渐融入了西方医学的理念,形成了具有东方特色的医学人文关怀体系。中国在现代医学教育和医疗实践中,尤其强调以病人为中心的理念<sup>(11)</sup>。中医诊疗过程中,医者通过望闻问切四诊法,全面了解病人的身心状况,制定个性化的治疗方案<sup>(12)</sup>。

同样作为东亚大国的日本,其传统医学亦称为汉方医学,也受到中国中医的影响。奈良时代(710-794年),中国唐代医学著作传入日本,对日本传统医学的发展产生了深远影响<sup>(13)</sup>。日本医者同样注重病患的整体状态,包括其心理和社会因素。在日本,汉方医学与西医学的结合更加紧密,形成了“东洋医学”和“西洋医学”并存的医疗体系。日本的医疗界不仅重视疾病的治疗,还非常关注患者的生活质量和心理健康。例如,“在宅医療”(home medical care,居家医疗)和“ケアマネージャー”

(care manager,护理经理)等制度的建立,体现了人文关怀在现代医学中的重要地位<sup>(14)</sup>。在现代医疗体系中,汉方医学作为一种补充和替代医学形式,广泛应用于慢性疾病和心理疾病的治疗。日本的医疗机构结合现代科学技术,对传统汉方药物进行研究和开发,进一步提升了其治疗效果和人文关怀水平。

### 3. 东西方文化背景下的医学人文关怀应用

#### 3.1. 西方文化背景下的医学人文关怀应用

医学人文关怀在西方医疗系统中扮演着至关重要的角色,其核心在于将人文学科与医学结合,以提升医疗服务的整体质量和患者的整体体验。这种关怀不仅体现在医疗技术的应用上,更重要的是在医患之间的沟通与理解上。

西方医学强调医患之间的平等关系,医患双方在医疗决策过程中有共同参与的权力<sup>(15)</sup>。通过有效的沟通和互动,医生能够更好地理解患者的需求和期望,从而提供更加个性化的医疗服务。例如,英国皇家伦敦医院(Royal London Hospital)积极推行人文关怀项目<sup>(16)</sup>。通过举办讲座、研讨会和培训课程,提高医护人员对患者文化背景、心理需求和社会支持的理解。这些项目不仅提升了医护人员的人文素养,也使患者在接受治疗时感受到更多的关怀和理解。另一个典型例子是美国的约翰斯·霍普金斯医院(Johns Hopkins Hospital),该医院在医院管理中融入了人文关怀的理念,通过设立人文关怀委员会,制定相关政策和指导方针,确保医疗服务的人性化和个性化<sup>(17)</sup>。此外,约翰斯·霍普金斯医院还设有“人文关怀中心”,为患者提供心理咨询、社会工作和文化适应服务,以满足患者的多样化需求。

这些实例表明,医学人文关怀在西方医疗系统中已经成为一种重要的管理手段,不仅提升了医疗服务的质量,也增强了医患之间的信任和沟通。通过这种方式,医院管理不仅关注患者的身体健康,还关注其心理和社会健康,从而实现了医疗服务的全面发展。

此外,西方医学教育体系中重视医德教育,培养学生的职业道德和人文素养。许多医学院校开设了专门的人文医学课程,旨在培养医生的同理心和人文关怀意识。在病患群体的心理健康方面,西方大多医院提供心理咨询和支持服务,帮助患者应对疾病带来的心理压力和情绪困扰。西方医疗体系提供全面的社会支持网络,包括家庭支持、小组疗法和社区服务等,以帮助患者更好地适应和管理疾病<sup>(18)</sup>。

#### 3.2. 东方文化背景下的医学人文关怀应用

东方医学强调整体观念,认为人体是一个有机的整体,健康不仅仅是生理上的无病,还包括心理和社会的和谐<sup>(19)</sup>。医生在诊疗过程中,会考虑患者的生活方式、情感状态和社会环境等因素。医学人文关怀在东方社会的医疗中具有独特的体现,这一概念不仅强调医疗技术的进步,还重视患者的情感和精神需求。尤其在中国和日本,医学人文关怀的实践在多个方面得到体现,包括医院管理、医护人员培训以及患者服务。

在中国,医学人文关怀的实践体现在许多医院的管理模式中。例如,北京协和医院通过建立“人文关怀委员会”和“人文关怀培训课程”来提升医护人员的人文关怀能力<sup>(20)</sup>。此外,更多上海的医院在患者就诊过程中,通过设立“心理咨询室”和“心理支持小组”来帮助患者应对疾病带来的心理压力<sup>(21)</sup>。日本的医院管理模式同样强调人文关怀。东京大学医院通过“家庭医疗团队”模式,将患者的家庭成员纳入医疗决策过程,以确保患者的整体福祉。此外,京都大学医院在患者护理中,采用“一对一护理”模式,医护人员与患者建立长期的关系,提供持续的心理支持和情感关怀<sup>(22)</sup>。首尔大学医院通过“患者中心护理”模式,强调患者的需求和期望,确保患者在医疗过程中感受到尊重和关怀,通过设立“患者家属支持中心”和“患者教育课程”来帮助患者和家属更好地理解疾病和治疗过程<sup>(23)</sup>。

在东方文化中,家庭和社区在患者的康复过程中同样起着重要的作用。医生不仅关注患者个人的健康,还会考虑家庭和社区对患者的支持和影响<sup>(24)</sup>。此外,东方医学强调医生的伦理道德,要求医生具备“仁心”,以仁爱之心对待患者。医生在诊疗过程中,要尊重患者的人格尊严,注重患者的心理和社会需求。东方医学人文关怀理论在实践中逐渐融入了现代医学的理念,形成了具有东方特色的综合性医学人文关怀体系。

#### 4. 医学人文关怀理论在东西方文化背景下的差异与融合

第一,东西方文化背景的差异导致了医学人文关怀理论在应用上的不同。西方文化注重个人主义,强调个体的权利和自由;而东方文化则更注重集体主义,强调家庭和社会的责任和义务。第二,西方的医患关系更强调平等和合作;而在东方,医患关系更具权威性,医生在医疗决策中具有更大的主导权<sup>(25)</sup>。第三,东西方国家的医疗资源分配和医疗体系的不同,也影响了医学人文关怀理论的应用。西方国家的医疗资源相对丰富,能够提供全面的心理和社会支持服务;而东方国家的医疗资源相对有限,需要更多地依靠家庭和社区的支持。

此外,西方医学中,基督教的教义对西方生死观产生了深远影响,认为生死是上帝的安排,强调对生命的尊重和对临终者的关怀<sup>(26)</sup>。现代西方医学在此基础上,进一步发展了临终关怀和姑息治疗,又叫舒缓治疗(palliative care),旨在提高患者临终阶段的生活质量<sup>(27)</sup>。例如,在美国,梅奥诊所(Mayo Clinic)通过多学科团队为临终患者提供综合性服务,包括疼痛管理、心理支持和社会服务,帮助患者在临终阶段保持尊严和舒适<sup>(28)</sup>。英国的圣克里斯托弗临终关怀医院(St. Christopher's Hospice)则是现代临终关怀的发源地,通过志愿者和专业医护人员的协作,为临终患者提供全方位的关怀<sup>(29)</sup>。

而东方医学,特别是中医学和日本汉方医学,受儒释道三家的深刻影响,其生死观具有独特的哲学基础<sup>(30)</sup>。中医学强调天人合一,认为人是自然的一部分,生死是自然规律的一部分。道家思想中的“无为而治”提倡顺应自然,生死无常。佛教则讲究轮回转世,生死只是轮回中的一环。这些哲学基础使得东方医学在人文关怀上更注重心理调适和精神慰藉,帮助患者在面对生死时保持

心境平和。例如,在中国,中医学中的临终关怀,又叫安宁疗护,逐渐发展起来,通过中药、针灸和心理疏导等方法帮助临终患者减轻痛苦,接受死亡<sup>(31)</sup>。在日本,汉方医学结合禅宗思想,强调内心的平静和对生死的坦然接受,形成了独特的临终关怀体系<sup>(32)</sup>。

总的来说,东方和西方的生死观虽然在哲学基础和宗教背景上有所不同,但在医学人文关怀理论的实践中都强调了对患者的尊重和关怀。东方医学更多地关注心理和精神层面的调适,通过自然观和轮回观帮助患者接受生死;而西方医学则强调生命的尊严和伦理,通过临终关怀和姑息治疗提高患者的生活质量。这种东西方生死观的融合与发展,不仅为医学人文关怀理论提供了丰富的内容,也为全球医疗实践提供了有益的启示。

#### 5. 总结与展望

随着全球化的发展,东西方医学人文关怀理论在不断融合。西方医学的人文关怀理念逐渐渗透到东方医学中,东方医学的整体观念和伦理道德也对西方医学产生了积极影响。在实践中,东西方医学人文关怀理论相互借鉴,形成了具有国际特色的医学人文关怀模式。例如,在西方,越来越多的医院开始重视患者的家庭和社区支持;而在东方,心理咨询和社会支持服务也逐渐得到推广。

医学人文关怀理论在全球医疗中具有重要意义。它有助于提升医疗服务的质量。通过关注患者的整体健康,医生能够提供更加全面和个性化的医疗服务。其次,它有助于提升患者的满意度。人文关怀的医疗服务能够缓解患者的焦虑和压力,提高患者的治疗依从性和康复效果。最后,医学人文关怀理论还能够促进医患关系的和谐。通过尊重患者的人格尊严和需求,医患之间能够建立更加信任和合作的关系。

医学人文关怀理论在东西方文化背景下具有广泛的适应性。尽管在具体应用上存在差异,但其核心理念在全球范围内具有普遍的适用性。通过不断的理论和实践融合,医学人文关怀理论在全球医疗中发挥着越来越重要的作用。未来,医学界应继续探索和推广医学人文关怀理论,提升全球医疗服务的质量和患者满意度。

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. 刘作军,赵秀,朱萍. 医学人文关怀实践应用及创新研究. <https://mp.weixin.qq.com/s/DNPrVzFFiHpkrrh16gUig> (accessed November 19, 2023)
2. Nazario RJ. Medical humanities as tools for the teaching of patient-centered care. *J Hosp Med.* 2009;4:512-514.
3. 张大庆. 医学人文的三次浪潮. *医学与哲学.* 2015;36:31-35,62.
4. 王宜静. 新医改条件下医院人文精神构建的思考. *中国医院管理.* 2009;29:69-70.
5. Osler W. The old humanities and the new science:the presidential

- address delivered before the classical association at Oxford, May, 1919. *Br Med J*. 1919;2:1-7.
6. 张大庆. 生命伦理学的演化. *科学文化评论*. 2008;5:41-44.
  7. 刘明,邓赐平,桑标. 幼儿心理理论与社会行为发展关系的初步研究. *心理发展与教育*. 2002;18:39-43.
  8. Engel GL. The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science*. 1977;196:129-136.
  9. 王锡民. 未来医学的先进模式——自然-生物-心理-社会系统医学模式. *未来与发展*. 2011:19-22.
  10. 刘圆圆,王翀睿,孟庆岩,等. 《重广补注黄帝内经素问》“援易入医”思想初探. *中华中医药杂志*. 2024;39:2601-2604.
  11. 刘硕,段文利. NPO在“以病人为中心”医疗服务中的实践模式探索. *中国医院管理*. 2019;39:91-92.
  12. 娄方敏,牛学恩. 中医腹诊理论与临床意义探讨. *陕西中医*. 2024;45:670-674.
  13. 王际莘. 汉方医学的特点. *山东中医药大学学报*. 2005;29:481-482.
  14. 太田秀樹,和田忠志. 在宅医療マネジメント Q&A. 东京,日本医事新報社,2018. (日语)
  15. 何庆红,朱凤梅,王震. 医疗资源共享与医患关系改善:基于城市医联体建设的考察. *社会政策研究*. 2024; 37:105-118.
  16. 褚佳,戴红蕾. 英国伦敦皇家自由医院护理进修见闻. *护理与康复*. 2018;17:106-108.
  17. 洪玮歆,沈思思,罗建红,等. 约翰斯·霍普金斯大学医学教育硕士研究生培养特点及启示. *中国高等医学教育*. 2022:142-143.
  18. 周瑜,刘薪,谢超,等. 先天性肌性斜颈患儿主要照顾者的压力及社会支持研究现状. *基层医学论坛*. 2024;6:15-17.
  19. 钟志龙. 仲景学术思想与佛医思想之关联性研究[D]. 南京中医药大学. 2017.
  20. 吴欣娟. 协和关怀文化的传承与发展[C]. 2017中国生命关怀协会人文护理专业委员会国际学术年会论文集. 2017;109:111-116.
  21. 曾庆枝,何燕玲,石振宇,等. 综合心理干预对社区慢性病患者的效果评价:一项源于社区的整群、随机、对照试验. *上海精神医学*. 2016;28:72-85.
  22. 宋旭红. 东京大学附属医院护理管理简介. *护理研究*. 2003;17:553-554.
  23. 夏立梅. 浅谈韩国医院的人文护理理念. *中国实用医药*. 2014:262-263.
  24. 罗鹏,于霜,雷凤琴,等. 社区嵌入视角下日本老龄化城市养老服务与规划的经验及启示. *西部人居环境学刊西部人居环境学刊*. 2024;39:8-14.
  25. 李芳. “我的健康我做主”宏观叙事医学视域下医患交流患者争取权力言语行为研究. *中国医学伦理学*. 2024;37:1316-1324.
  26. 王京娥,康宗林,黎莹,等. 基督教与儒释道文化中的临终反向关怀思想. *医学与哲学*. 2018;39:30-32,58.
  27. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, *et al*. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:733-742.
  28. 王晓虎,戴晓支,李逆非,等. 梅奥诊所核心价值观借鉴. *解放军医院管理杂志*. 2021;28:191-194.
  29. 曹慧中. 生死之间:一项以“临终关怀”为个案的人类学研究[D]. 南京大学. 2008.
  30. 李四龙. 论儒释道“三教合流”的类型. *北京大学学报*. 2011;48:42-51.
  31. 刘继同,袁敏. 中国大陆临终关怀服务体系的历史、现状、问题与前瞻. *社会工作*. 2016:34-49.
  32. 本桥京子. 武家社会与日本养神之道[D]. 北京中医药大学. 2009.
- 
- 引用本文 / Article Citation:
- 马菁宜,邹姮,马飞. 医学人文关怀理论在东西方文化背景下的适应性分析. *医学新视角*. 2024;1(6):267-270. doi:10.5582/npjm.2024.01050
- Jingyi Ma, Heng Zou, Fei Ma. An analysis of the adaptability of medical humanistic care theory in eastern and western cultural contexts. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2024;1(6):267-270. doi:10.5582/npjm.2024.01050

# 外科医师性别差异对手术后患者预后影响的研究进展

陈芯, 和渤翔, 邹浩

昆明医科大学第二附属医院肝胆胰外科二病区, 云南省昆明市 650101

**摘要:** 外科医生的性别比例严重偏向于男性外科医生, 男性外科的数量远远的大于女性外科医生。女性外科医师在世界范围内仍占少数。如今, 随着对影响患者预后因素的研究的不断进展, 经过对患者因素、医师因素及其他外在因素的研究, 越来越多的研究发现医师的性别也会从各个方面影响患者的预后。医师性别不同也将会导致在医患沟通、医师决策、患者选择、诊疗过程及外科术后管理等各个方面形成差异, 从而影响患者的预后。本文对外科医师性别对患者预后影响的研究进展作一综述。

**关键词:** 医师性别, 患者预后, 差异, 手术, 进展

## Research progress on the effect of gender difference in surgeons on the prognosis of postoperative patients

Xin Chen, Boxiang He, Hao Zou

The Second Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China

**Abstract:** The sex ratio of surgeons is heavily skewed in favor of male surgeons, with the number of male surgeons far exceeding that of female surgeons. Female surgeons remain a minority globally. With ongoing advancements in research on factors affecting patient prognosis, including patient-related, physician-related, and other external factors, increasing evidence suggests that the gender of surgeons also impacts patient prognosis in various ways. Gender differences can also lead to variations in doctor-patient communication, physician decision-making, patient selection, the diagnosis and treatment process, and postoperative management, ultimately influencing patient prognosis. This article reviews the research progress on the effect of surgeons' gender on patient prognosis.

**Keywords:** Gender of surgeon, patient prognosis, gender differences, surgery, progress

### 1. 引言

2023年国际知名外科杂志JAMA Surgery连续发表了两篇关于外科医生不同性别对患者手术预后的影响<sup>(1,2)</sup>。其中一篇来自加拿大学者, 他们对接受普通外科手术的患者中进行了一项基于人群的回顾性研究, 以评估外科医师性别与患者术后90天或1年的预后之间是否存在关联。在这项包含100万患者的大型队列研究中, 接受女性外科医生手术治疗的患者在术后90天或1年内出现死亡、再入院或重大医疗并发症的可能性较小, 几乎所有由患者、外科医生、不同医院和不同手术的亚组都存在这种关联。这项研究的结果表明, 女性外科医生治疗的患者术后不良结果(90天和1年)的发生率明显低于男性外科医生治疗的患

者。相较于外科男医生, 女医生主治的患者预后更好<sup>(1)</sup>。

那么对于单一疾病、单一术式是否会观察到类似的结果呢? 另一篇由瑞典学者回答了这一问题。这是一项从2006年1月1日至2019年12月31日基于瑞典胆结石手术登记处数据的人群队列研究, 该研究纳入了上述时间内在瑞典接受胆囊切除术的所有登记患者。研究发现, 虽然女性外科医生每年进行的胆囊切除术较少, 但是此类患者的预后较好; 由男性外科医生进行手术的患者存在更多的并发症; 男性外科医生在择期手术中胆管损伤较多, 但在急诊手术中没有明显差异; 女外科医生的手术时间明显更长; 在急诊手术中, 男性外科医生比女性外科医生有更高的中转开腹率, 并且住院时间更长。在这项基于人群的队列研究中, 由女性外科医生完成的择期和急诊胆囊切除术患者预后更好, 但比男性外科医生操作更慢<sup>(2)</sup>。

那么外科医生性别与患者性别之间的不一致, 对患者预后是否有差别? 同样是发表在JAMA Surgery的研究揭示了这一问题。该项队列研究探讨男医师对女患者、男医师对男患者、女医师对女患者、女医师对男患者预后的影响, 统计了2937名外科医生和130多万患者, 并根据手术、患者、外科医生和医院特征(包括社区医院和教学

收稿日期: 2024-12-2; 修回日期: 2024-12-19

基金项目: 云南省卫健委学科带头人培养计划基金资助项目(D-2019012)

通讯作者/Corresponding author: 邹浩/Hao Zou, E-mail: newzouhao@163.com

医院进行亚组分析,例如外科医生的年龄、手术量、专业等,患者的年龄、居住在乡村或城市、收入等。观察指标包括术后30天内死亡、再入院或并发症情况;结果有1%患者出现了不良结果,大多数亚组之间的相关性都是一致的,但患者性别的相关性明显不同。这项研究表明,当外科医生和患者的性别不一致时,术后不良结果的发生率会出现显著的增加,而且男性外科医生治疗女性患者的预后较差<sup>(3)</sup>。同样有研究表明与男性外科医生相比,女性外科医生更年轻,她们的患者也更年轻,合并症更少<sup>(4)</sup>。

医师性别不同,会导致患者的诊疗过程产生差异,包括疾病诊断、医患沟通、诊疗方案、术后管理、随访等各个过程,从而从不同的角度影响患者的预后结果。随着对外科医师性别对患者预后研究的进展,我们也更加了解了不同性别的外科医师会对患者预后形成什么影响、产生患者预后影响差异的因素以及未来我们该如何弥补这些差异,从而更好地保证患者预后,提高患者的生活质量。

## 2. 产生差异的原因

针对上述研究发现外科女医生进行手术治疗的患者预后较好,我们也关注了其原由。我们将从生理因素、性格因素和医疗实践因素三个方面分别讨论为什么女性外科医生手术后患者预后较好。

### 2.1. 生理因素

众所周知,女性的身体体力通常较男性外科医生差,因此很多女性不去选择从事外科行业。与男性相比,大多数女性医师无法承受手术中长期站立操作的过程,从而使参与手术的机会减少,手术经验也随之减少,尤其是操作较为困难的手术。

有研究表明,与男同事相比,女外科医生平均身材更矮、臂展更小、戴的手套尺寸更小、力量也可能更小,所以在外科操作中可能使她们更容易受伤。腹腔镜工具不适合女性和双手较小的外科医生,这可能会导致标准化任务的完成时间更长、颈部和肩部疼痛增加等各种困难<sup>(5)</sup>。从而影响到手术的进行,增大术中操作的难度,进一步影响了手术治疗的效果以及患者的预后。

由于女性在人类繁衍中的自然分工使女性与男性的生理结构和功能不同,也使女性不得不承担起怀孕、分娩和哺育的义务<sup>(6)</sup>。同时女性外科医生的手术经验可能因为怀孕、分娩、育儿而出现下降,且培训期间怀孕不仅会减少女性外科医生的培训工作量,还会增加男医师对女医师的偏见<sup>(7)</sup>。

综上所述,尽管在体能、体型、承担社会义务等方面不利于女医生的外科职业发展,但是外科女医生在克服这些障碍时展现惊人的毅力,且在克服这一系列生理因素导致的障碍后为患者提供了更加有利的预后。

### 2.2. 性格因素

另外,更为值得我们关注的男、女外科医生之间的性格差异,以及由于性格差异而导致的男女外科医生在医患沟通、疾病的诊治和敢于尝试的行为选择方面存在不同。

有证据表明女医生让患者参与决策的行为可以比男同事更多地收集有关心理社会的信息,从而更加利于医患沟通和医疗决策的执行<sup>(8)</sup>。男性谈话被认为主要以任务为导向,男性更有可能更大声的方式进行交流,更具统治力、更具竞争力,他们更频繁地打断别人<sup>(9,10)</sup>。且有研究证明,面对压力时间时,男性医务人员的心理适应和恢复能力低于女性<sup>(11,12)</sup>;女性在沟通与交流上具有明显优势,更善于团队合作<sup>(13)</sup>,女性的沟通更有可能是情感化的、主观的、礼貌的和自我表露的,并更加关心和意识到对方的感受<sup>(14)</sup>。同样有证据表明,女性通过非言语线索(例如肢体语言、眼神交流)表达和解释情感比男性更准确<sup>(8)</sup>。女医生与男医生相比表现出更多的同理心和参与度,更积极的谈话、建立伙伴关系、提问和提供信息<sup>(15-18)</sup>。有人认为,女医生的沟通方式更具有同理心,与患者相处时间更长,女医生较长的咨询时间和以患者为中心的咨询风格可以带来更好的治疗效果<sup>(19)</sup>。因此,女性医师更容易与患者建立良好的医患关系,并且在医患沟通的时候更容易站在患者的角度去考虑问题,获得更多与疾病、患者心理的相关信息,以至于在整个诊疗过程中医患双方都更好地去处理各自的相关事宜,促进诊疗的有序进行<sup>(20,21)</sup>。

我们发现男性和女性医生对患者信息的反应方式存在差异,特别是他们对疾病的相关诊断线索有较为独特的看法。与男同事相比,女医生能回忆起更多的患者病史,也更关注病人讲述病史的方式,尤其是女性病人。相比之下,女性医生在诊断时都会特别考虑男性患者的年龄,并为他们产生比女性更多的与年龄相关的诊断假设,而且与女医生相比,男性医生在做诊断决定时收到的患者线索较少,而且似乎较少受患者性别的影响<sup>(22)</sup>。所以,女医师在提取患者信息时可能比男医师更加全方位的考虑,以保证诊断更加全面,不耽误疾病的诊治。

与男性医师相比,女性医师在性格方面更加细腻、温柔,在照顾患者的时候会更加细心,留意到很多细节。而且耐心的性格使女医师在与患者相处的过程中更加亲切,加之细心的照顾,使患者更加信任女医生。有研究表明,由女医生(包括外科医生)照顾的患者似乎比男医生照顾的患者表现更好<sup>(1)</sup>。支持竞争、敢于冒险的态度也可以解释性别差异,虽然更多的男性医学生被描述为自信且敢于冒险,然而女性医学生的反应时间更长,以至于她们决策的精确度更高<sup>(2)</sup>。

### 2.3. 医疗实践因素

在训练、操作的过程中,女医师表现得更加谨慎,女医生更有可能采用以患者为中心的方法并遵循基于证据的指南<sup>(23)</sup>。而不是敢于去选择创新的方式去完成一次训练,或者操作。正是由于这种更为谨慎的性格,女医生在实践的过程中总会通过指南反复练习后才敢于去实际操作,这同样也影响女医生外科手术的预后结果。虽然男性医学生在模拟腹腔镜和虚拟现实模拟器中取得了更好的成绩,但是因为女性住院医师对老师教学的反馈和培训反应更好,所以最终选择外科职业的女医师实践能力强、技术较好且操作规范<sup>(2)</sup>。

基于对工作与生活平衡、缺乏女性代表性或经历偏见和歧视的渴望,女性医学生已经比男性医学生选择非外

科专业或退出培训项目的比例更高<sup>(4)</sup>。所以,女医生参与了更少的外科临床工作,从最开始的培训就相对较少,到后来参加临床工作之后,更多的女医学生选择从事非外科专业,或是参与一些基础外科的工作。并且女性外科医生的手术经验少于男性外科医生,而且这种差距随着经验的增加而趋于扩大,特别是在中高难度的手术中<sup>(5)</sup>。

### 3. 如何弥补差异

#### 3.1. 医师自身

男医师应该学习女医师提供更多主观和客观信息、更多热情、参与更积极的谈话、简易伙伴关系和提出问题。男医师应该花更多时间在病史采集和体检等方面,更多地参与有关社会和家庭问题的咨询和对话<sup>(24)</sup>,更多地与患者探讨疾病和患病经过<sup>(25)</sup>,从而使与患者的互动更加满意,以更好地改善患者的健康状况<sup>(26)</sup>。男性应该改变各种性别不平等的传统观念与刻板印象,对女性表现出与男性同等的承认与尊重,并通过日益完善的制度来切实保障性别平等<sup>(27)</sup>。男性外科医师应当不断鼓励、帮助女医师更好地去完成手术操作,给女性外科医师更多的机会去提升自己,同时,女性外科医师也可以成为男性外科医师在工作中的好搭档。

女医师应该放下外界对于女性作为一个外科医生的偏见,只要是自己喜欢且愿意的就去努力成为一个外科医生。积极参与各项临床实践,培训自己的外科技能,从基本的外科操作到一些小手术,然后不断进步,在中高难度的手术中也能顺利完成,不断坚持,发挥女性外科医生的长处,成为一个技术精进的外科医师。完成家务劳动社会化,即将原本由女性承担的私人无偿劳动转移到公共经济中,由社会共同承担,逐渐走向社会化<sup>(28)</sup>。并且,更好地注重自己的身体素质,平时加强身体锻炼,为了自己的身体健康的同时,也成就自己的职业发展。

#### 3.2. 医师培训情况

因为对女性外科医师存在一定的偏见和歧视,女性外科医师参与的外科培训相对较少,与男性外科医师相比,没能有平等的外科培训机会。所以,应当鼓励医学院管理人员和各医院外科科室负责人消除外科培训中的歧视,并且在培训机构中安排外科医生时不存在偏见<sup>(5)</sup>。允许且鼓励女医生从事外科专业,不管是男性外科医师还是女性外科医生都应得到平等的外科培训机会,这样才能更好地去提高自己的外科手术技能,也就能消除男女外科医师技术上的差距。女医生在工作过程中需要不断地提升个人的职业能力,在资源设备允许的情况下,对女医生提供更多的设备进行技能的提升;在业务能力上,设立培训活动,提供更多有效的指导,促使女医生提高工作效率。医院可以通过与其他医院形成合作关系,进行人才、经验交流,或是创造更多机会出国深造等,提高其医术<sup>(29)</sup>。

既然相关研究得出女性外科医师治疗的患者术后不良结果的发生率明显低于男性外科医生治疗的诊治,女医

生照顾的患者似乎比男医生照顾的患者表现更好,所以为了提供最好的患者护理,医院应该支持女医生并了解她们如何实现这些改善的结果<sup>(1)</sup>。医院除了组织平等的外科培训,同时也可以组织相关培训、讲座,使更多的医务工作者学习女性外科医生在治疗患者的时候出现这种优势的原因,有利于医院科室的全面进步,更进一步的优化患者的诊疗,使患者有更好的预后。

#### 3.3. 医疗器械方面

在外科工作中,除了患者自身会影响到工作的进行,还有相关的手术器械,大多数手术器械都是较适合于男性外科医师或手较大的女性外科医师,对于大多数女性外科医师来说,很多手术器械的使用并不能像男性外科医师一样得心应手。提供符合女性人体工程学的外科器械,将更为有利于女性外科医生的职业发展<sup>(4)</sup>。如果手术器械的适配度上得到相应的改善,很多女医师便不会因为手术器械的不适而放弃成为一个外科医师,同时,改进后的手术器械会帮助女性外科医师减短完成手术的时间、减少颈部、肩部和背部疼痛等困难。

现如今,随着技术的进步与发展,机器人技术已经渗透到许多领域,自然也包括医疗领域。机器人辅助手术过程使用机械臂定位和握住手术工具,将手术助手从物理握持任务中解放出来,同时增加了定位和工作准确性<sup>(30)</sup>。长时间、高强度的手术对医生来说是一项巨大的负担,而机器人手术系统可以减轻医生的身体负担,提供稳定持久的操作性能。不仅有助于防止医生疲劳,还可以保证手术质量。所以,机器人辅助手术技术的发展可以推动更多的女医师选择外科领域,且更有效、更高质量地完成外科手术的操作。

### 4. 展望和小结

不同性别的医师在医疗诊治的过程中都有自己的特色,同样也就存在各自的优缺点,男女医师应该相互学习,学习各自的长处,改善自身,从各方面提升自己。女性成功地从各种障碍中冲出了重围,确立了医学女性的地位,成为医学领域一支重要的生力军<sup>(31)</sup>。虽然外科专科男性医师偏多,但是同样也离不开女性外科医师的参与。相信随着对社会思想以及科技的进步,逐渐消除对女性外科医师的偏见,外科专科会有越来越多的女性外科医师,而且通过女性外科医师不断发挥自己的长处,不断改进外科专科医师(包括男性外科医师)的医患沟通模式以及疾病诊治的过程和术后患者的管理等相关方面,未来将会有越来越少的医患矛盾,医患之间的信任堡垒越来越坚实,从而因各方面的改善使患者的预后越来越好。

因为男、女本身在生理和性格方面存在差异,加上外界大多对于女医生尤其是女性外科医生存在一定的偏见,所以男、女外科医师在医疗培训、医疗实践及对患者的诊治和患者预后的影响存在相应的差异。虽然国内外对于该研究较少,但是目前相关研究已经表明女性外科医师治疗的患者术后并发症较男性外科医师治疗的患者术后并发症少,简而言之,女性外科医师治疗的患者预后较男性外科医师好。

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

- Wallis CJD, Jerath A, Aminoltehari K, *et al.* Surgeon sex and long-term postoperative outcomes among patients undergoing common surgeries. *JAMA Surg.* 2023;158:1185-1194.
- Blohm M, Sandblom G, Enochsson L, *et al.* Differences in cholecystectomy outcomes and operating time between male and female surgeons in Sweden. *JAMA Surg.* 2022;158:1168-1175.
- Luckenbaugh AN, Magee DE, Hird AE, *et al.* Association of surgeon-patient sex concordance with postoperative outcomes. *JAMA Surg.* 2022;157:146-156.
- Wallis CJD, Jerath A, Kaneshwaran K, *et al.* Association between surgeon and anesthesiologist sex discordance and postoperative outcomes: A population-based cohort study. *Ann Surg.* 2022;276:81-87.
- Hislop J, Orth D, Tirosh O, *et al.* Does surgeon sex and anthropometry matter for tool usability in traditional laparoscopic surgery? A systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2023;37:6640-6659.
- 王静, 邢红娟. 女医生性别和职业发展的关系探讨. *经济师.* 2019;(07): 258-260.
- Kono E, Isozumi M, Nomura S, *et al.* Surgical experience disparity between male and female surgeons in Japan. *JAMA Surg.* 2022;157:e222938.
- Hall J, Roter D, Junghans, *et al.* Talking with patients/patients talking with doctors: improving communication in Medical Visits. *CLIN EXP OPTOM.* 1995; 78 (2): 79-80.
- 韩金海. 语言的性别差异. *文化创新比较研究.* 2022;6:26-29.
- 李润兰. 性别诠释框架及跨性别交际研究. *校园英语.* 2021;24:240-241.
- 王一帆. 医疗机构卫生技术人员工作场所暴力应急响应与心理健康相关性及其性别差异研究. 山东大学. 2023.
- 冯玉琳, 吴清, 胡三莲, 等. 应对方式与组织支持对遭受工作场所暴力急诊护士抗逆力的影响. *护理学杂志.* 2022;37:5-8.
- 李雪婷. 中国科研领域的性别差异逐步改善. *中国妇女报.* 2022-11-11. doi:10.28067/n.cnki.ncfnb.2022.003474.
- Aries E. Gender differences in interaction: A reexamination. In *Sex differences and similarities in communication.* Psychology Press. 1998:65-82.
- Cooper-Patrick L, Gallo JJ, Gonzales JJ, *et al.* Race, gender, and partnership in the patient-physician relationship. *JAMA.* 1999;282:583-589.
- Kaplan SH, Gandek B, Greenfield S, *et al.* Patient and visit characteristics related to physicians' participatory decision-making style. Results from the Medical Outcomes Study. *Med Care.* 1995;33:1176-1187.
- Roter D, Lipkin M Jr, Korsgaard A. Sex differences in patients' and physicians' communication during primary care medical visits. *Med Care.* 1991;29:1083-1093.
- van den Brink-Muinen A, Bensing JM, Kerssens JJ. Gender and communication style in general practice. Differences between women's health care and regular health care. *Med Care.* 1998;36:100-106.
- McKinstry B. Are there too many female medical graduates? *Yes.* *bmj.* 2008;336.7647:748.
- Sandhu H, Adams A, Singleton L, *et al.* The impact of gender dyads on doctor-patient communication: A systematic review. *Patient Educ Couns.* 2009;76:348-355.
- Jefferson L, Bloor K, Birks Y, *et al.* Effect of physicians' gender on communication and consultation length: A systematic review and meta-analysis. *J Health Serv Res Policy.* 2013;18:242-248.
- Adams A, Buckingham CD, Lindenmeyer A, *et al.* The influence of patient and doctor gender on diagnosing coronary heart disease. *Sociol Health Illn.* 2008;30:1-18.
- Wallis CJ, Ravi B, Coburn N, *et al.* Comparison of postoperative outcomes among patients treated by male and female surgeons: A population based matched cohort study. *BMJ.* 2017;359:j4366.
- Bertakis KD, Helms LJ, Callahan EJ, *et al.* The influence of gender on physician practice style. *Med Care.* 1995;33:407-416.
- Bertakis KD, Franks P, Epstein RM. Patient-centered communication in primary care: Physician and patient gender and gender concordance. *J Womens Health (Larchmt).* 2009;18:539-545.
- Bertakis KD. The influence of gender on the doctor-patient interaction. *Patient Educ Couns.* 2009;76:356-360.
- 吴红. 人工智能时代医疗领域性别公正问题及其治理. *科学技术哲学研究.* 2024;41:115-121.
- 王涛. 家务劳动社会化:理论与现实. *中华女子学院学报.* 2010;22:118-123.
- 李梅霞, 韦建琨, 陈建荣. 女医生角色冲突现状及缓和对策. *微量元素与健康研究.* 2023;40:52-55.
- Cepolina F, Razzoli RP. An introductory review of robotically assisted surgical systems. *Int J Med Robot.* 2022;18:e2409.
- 刘英, 朱新竹. 医学与性别: 维多利亚时期文学中的女护士与女医生. *外国语文.* 2023;39:52-60.

----

#### 引用本文 / Article Citation:

陈芯, 和渤翔, 邹浩. 外科医师性别差异对手术后患者预后影响的研究进展. *医学新视角.* 2024;1(6):271-274. doi:10.5582/npjm.2024.01053

Xin Chen, Boxiang He, Hao Zou. Research progress on the effect of gender difference in surgeons on the prognosis of postoperative patients. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(6):271-274. doi:10.5582/npjm.2024.01053

# 线粒体铜死亡在胰腺癌中的研究进展

傅嵩洲, 魏东, 邹仁超

昆明医科大学第二附属医院, 云南省昆明市 650032

**摘要:** 铜 (Cu) 作为几乎所有生物体都必不可少的微量营养素, 在生物代谢及物质循环等方面发挥着不可替代的作用, 过低或过高的铜浓度都可能导致生理功能异常。铜死亡 (Cuproptosis) 是新近发现的一种死亡方式, 它是一种独特的细胞死亡方式, 最近的研究揭示了铜离子诱导癌细胞死亡的三种不同机制包括氧化应激、抑制泛素-蛋白酶体系统 (Ubiquitin-Proteasome System, UPS)、铜缺乏抑制肿瘤细胞的血管生成。本文将通过总结铜死亡的主要作用机制及其与胰腺癌的潜在联系进行综述。

**关键词:** 胰腺癌, 铜死亡, 线粒体

## Research Progress on Mitochondrial Copper Death in Pancreatic Cancer

Songzhou Fu, Dong Wei, Renchao Zou

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

**Abstract:** Copper (Cu), an essential trace nutrient for nearly all living organisms, plays an irreplaceable role in biological metabolism and material cycling. Both low and high concentrations of copper can lead to physiological dysfunction. Cuproptosis, a recently discovered form of cell death, is characterized by unique mechanisms. Recent studies have revealed three different mechanisms by which copper ions induce cancer cell death: oxidative stress, inhibition of the ubiquitin-proteasome system (UPS), and copper deficiency inhibiting tumor cell angiogenesis. This paper will review the main mechanisms of cuproptosis and its potential connections to pancreatic cancer.

**Keywords:** pancreatic cancer, copper death, mitochondrion

### 1. 引言

胰腺腺癌 (pancreatic adenocarcinoma, PAAD) 由于其隐匿的发病机制、快速的进展以及易于转移的特性, 是所有恶性肿瘤中预后最差的之一, 98% 的患者在5年内死于这种疾病<sup>(1)</sup>。由于缺乏有效的诊断方法和非典型症状, 患者通常在局部晚期或转移阶段被诊断出来。超过80% 的患者在确诊时已错过了手术治疗的机会<sup>(2,3)</sup>。铜死亡 (Cuproptosis) 是新近发现的一种死亡方式, 它的概念最早由Peter Tsvetkov在2022年提出<sup>(4)</sup>, 它是一种独特的细胞死亡方式, 与其他细胞死亡 (如坏死、凋亡、焦亡、铁死亡) 等方式有所不同, 其过程涉及铜的依赖、脂酰化蛋白的积累以及Fe-S簇蛋白的减少。近年来, 随着对铜代谢和铜离子在细胞死亡机制中的研究深入, 铜死亡逐渐成为肿瘤研究的新热点。本文将通过总结铜死亡的主要作用机制

及其与胰腺癌的潜在联系进行综述。

### 2. 铜死亡的机制

铜 (Cu) 作为生物体不可缺少的微量营养素, 在线粒体呼吸、酶活性、铁代谢和蛋白质功能维持等方面发挥着不可替代的作用。然而, 过低或过高的铜浓度都可能导致生理功能异常。一方面, Cu水平不足会导致胆固醇代谢、葡萄糖代谢和各种金属酶功能异常, 导致贫血和缺血性心脏病。另一方面, Cu的过量积累可引发氧化应激、细胞毒性或死亡、蛋白质结合转运体缺乏, 导致铜在肝脏和慢核中异常积聚。早在1989年, Dubick等人发现营养性铜缺乏会引起雌性大鼠胰腺的形态变化, 并增加其对氧化损伤的易感性<sup>(5)</sup>。1997年Fields等人报道铜缺乏会导致雄性和雌性大鼠的功能受损和胰腺萎缩<sup>(6)</sup>。

细胞内铜的分布涉及两个主要池: 一个是稳定的与蛋白质结合的池, 另一个则是相对不稳定、可溶且生物可利用的池。通常, 细胞内铜离子的浓度保持在较低水平, 当铜离子逐渐积累超过阈值时, 会产生活性氧物种, 从而诱导细胞死亡。1975年, Schwartz提出各种微量元素, 包括铜, 可以用来诊断或预测癌症<sup>(7)</sup>。在癌症和炎症中,

----

收稿日期: 2024-11-26; 修回日期: 2024-12-19

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 魏东/Dong Wei, E-mail: mdhiweidong@sina.com

血浆铜和铜蓝蛋白浓度升高, 肝脏合成和分泌铜蓝蛋白的速度增强<sup>(1)</sup>。在这两种情况下, 铜蓝蛋白浓度升高会为正常组织和癌细胞提供额外的铜摄取。此外, 转铜蛋白(另一种铜结合蛋白)似乎在恶性肿瘤中增<sup>(1)</sup>。各种癌症患者的肿瘤组织和/或血液中的铜浓度经常升高, 包括但不限于乳腺癌、肺癌、消化道癌、口腔癌、甲状腺癌、胆囊癌、宫颈癌、卵巢癌、肾癌和前列腺癌<sup>(8)</sup>。据报道, 在线粒体呼吸链中, Cu参与线粒体细胞色素氧化酶复合物(Cytochrome Oxidase, COX)的形成, 也称为线粒体电子传递链复合物IV, 并参与线粒体电化学梯度的能量产生和维持<sup>(9-11)</sup>。也就是说, Cu在肿瘤能量代谢中起着关键作用, 特别是对于依赖线粒体能量代谢的肿瘤(乳腺癌、结肠癌等)<sup>(8)</sup>。铜在癌症中的作用是复杂的, 具有促进肿瘤和抑制肿瘤的作用<sup>(4,12)</sup>。胰腺腺癌与铜之间的关联非常强。PAAD患者的血清铜水平显著高于正常患者, 且较高的铜水平与被诊断为PAAD的风险增加有关<sup>(1)</sup>。PAAD患者的早期诊断、预后预测和潜在的免疫治疗靶点是临床实践中的关键问题。

### 3. 铜诱导肿瘤细胞死亡的机制

最近的研究揭示了铜离子诱导癌细胞死亡的三种不同机制包括氧化应激、抑制泛素-蛋白酶体系统(Ubiquitin-Proteasome System, UPS)、铜缺乏抑制肿瘤细胞的血管生成。

#### 3.1. 氧化应激诱导

过量的铜积累会引发铁硫辅因子的破坏, 并刺激由铜驱动的芬顿反应产生的有害活性氧(ROS)<sup>(13)</sup>, ROS的生成随着硫化铜(CuSO<sub>4</sub>)浓度的增加而显著增加<sup>(14)</sup>, 虽然低或中等水平的ROS作为正常氧代谢的副产物执行许多基本的细胞功能, 但高水平的ROS对正常细胞和肿瘤细胞都是有害的<sup>(15)</sup>, Cu诱导的ROS水平升高导致线粒体膜通透性受损, 从而触发线粒体凋亡通路的激活, 导致细胞凋亡<sup>(16)</sup>。研究表明细胞凋亡率也与生长培养基中的Cu含量成正比<sup>(17)</sup>。在黑色素瘤中, 铜螯合剂伊利司莫(elesclomol)运输铜并降低线粒体相关蛋白的水平, 导致ROS增加, 最终抑制肿瘤细胞的增殖<sup>(18)</sup>。

#### 3.2. 抑制泛素-蛋白酶体系统

不能消除错误折叠的蛋白质可导致毒性聚集体的形成和细胞死亡。在真核细胞中, 泛素-蛋白酶体系统主要通过26S蛋白酶体降解多余或错误折叠的蛋白质<sup>(19)</sup>。26S蛋白酶体是一种多催化酶复合物, 由一个20S催化核和两个19S调节复合物组成。研究证明铜复合物在体内外均能抑制26S蛋白酶体的活性, 包括8-羟基喹啉(8-OHQ)、二硫代氨基甲酸酯和氯喹(CQ)在内的各种螯合剂可与铜盐反应形成复合物, 这些复合物在培养的人类癌细胞中表现出强效的蛋白酶体抑制剂和凋亡诱导剂的作用<sup>(20)</sup>。Chen等<sup>(21)</sup>提出双硫仑一旦进入肿瘤细胞, 就能与内源性Cu发生反应, 抑制蛋白酶体, 诱导富Cu的MDA-MB-231人乳腺癌细胞凋亡。

#### 3.3. 抑制血管生成

铜离子在血管生成的关键步骤内皮细胞迁移、增殖和纤维连接蛋白合成中发挥重要作用<sup>(22,23)</sup>。铜可以通过激活多种血管生成因子(如HIF-1和IL-8)来促进血管生成, 从而导致肿瘤的发生、增长和转移<sup>(24)</sup>。然而, 铜的消耗可以作为一个抗血管生成开关, 阻断内皮细胞的生长并阻止其增殖。通过抑制铜转运蛋白或伴侣如抗氧化蛋白1和巩固肿瘤比值-1, 除直接捕获细胞内铜外, 还可诱导铜失衡, 从而产生抗血管生成作用<sup>(25,26)</sup>。

### 4. 线粒体铜死亡相关基因

铜死亡是一种独特的细胞死亡形式, 由线粒体铜引起, 不同于传统观点认为的仅由活性氧(ROS)引起。铜离子载体elesclomol能与Cu<sup>2+</sup>结合并运输至线粒体, 经铁氧还蛋白1(FDX1)还原为Cu<sup>+</sup>后, 增强铜的细胞毒性作用<sup>(4)</sup>。研究发现, 依赖线粒体代谢的细胞对铜离子载体的敏感性高于以糖酵解为主要能量来源的细胞<sup>(4)</sup>。脂酰化是一种高度保守的翻译后修饰过程, 线粒体铜化时, 除了产生Cu<sup>+</sup>外, FDX1还通过直接结合硫辛酸合成酶(LIAS)并增强其与硫辛酸载体蛋白甘氨酸裂解系统H蛋白(GCSH)的相互作用来促进蛋白质脂化, 但不参与细胞Fe-S簇的生物合成, 而FDX2主要参与Fe-S簇的生物合成<sup>(27,28)</sup>。Tsvetkov等人<sup>(4)</sup>还鉴定出了铜死亡的十个关键基因。这十个与铜死亡相关的基因可以分为四类: FDX1、乳酸途径相关基因(LIAS和LIPT1)、线粒体呼吸关键基因(DLAT、DLD、PDHA1和PDHB)以及通过敲低增加对铜死亡敏感性的基因(MTF1、GLS和CDKN2A)。

FDX1是一种主要存在于线粒体中的FDX蛋白, 具有多种生理功能, 包括在类固醇激素合成和维生素D代谢过程中细胞色素的转化<sup>(29)</sup>。Shi等人<sup>(30)</sup>证明FDX1对Fe-S簇的生物发生至关重要。近年来的研究发现FDX1基因是调控铜死亡的关键基因<sup>(31)</sup>。在子宫内膜癌异种移植模型中, FDX1的过表达抑制肿瘤生长<sup>(32)</sup>。Sun等人<sup>(33)</sup>发现胃癌组织中铜的含量明显高于正常胃组织; FDX1负责将Cu<sup>2+</sup>还原为毒性更强的Cu<sup>1+</sup>形式, 在高铜水平下, FDX1急剧增加。进一步研究发现, 高铜含量促进METTL16-k229的乳酸化, 乳酸化的METTL16通过FDX1 mRNA上的m6a修饰上调FDX1 mRNA和蛋白水平, 最终诱导GC中DLAT脂化和铜化。一项基于TCGA和GEO数据库中发现FDX1在胰腺癌样本中相比正常癌旁样本呈高表达<sup>(34)</sup>, qRT-PCR实验验证FDX1在胰腺癌细胞系中呈高表达, 免疫组织化学也显示FDX1在正常胰腺组织中不表达, 而在PAAD组织中呈明显表达。

铜离子主要由跨膜铜转运蛋白SLC31A1(也称为CTR1)吸收, 然后由超氧化物歧化酶(CCS)的铜伴侣蛋白传递到SOD1, 发挥抗氧化作用<sup>(35,36)</sup>。癌细胞通过不同蛋白质之间的相互作用来维持铜稳态的平衡。作为影响细胞内铜离子浓度的关键基因, SLC31A1将一价铜离子转运到肿瘤细胞中<sup>(37,38)</sup>。一项研究表明胰腺癌组织中铜的含量和SLC31A1的表达水平高于邻近的非癌组织, 癌组织铜含量越高的患者预后越差, 并且它们的水平与肿瘤的恶性程度有关, 同时进一步使用 OncoLnc癌症数据

库进一步验证发现癌症患者生存时间和SLC31A1水平呈负相关。此外,干扰SLC31A1的表达可导致细胞中铜水平显著降低,沉默SLC31A1诱导的铜抑制可导致胰腺癌细胞自噬显著增加<sup>(38)</sup>。

DLAT是丙酮酸脱氢酶复合体(pyruvate dehydrogenase complex, PDC)在葡萄糖分解代谢途径中的E2亚基。Zhang等基于生物信息学发现DLAT高表达的患者比DLAT低表达的患者表现出更短的生存时间,DLAT表达升高被认为是生存的独立危险因素。RT-qPCR进一步证实与正常细胞系相比,肿瘤细胞系中的DLAT mRNA显著增加,免疫组化实验表明,胰腺癌组织中DLAT相比癌旁正常组织高表达<sup>(39)</sup>。Volli等人<sup>(40)</sup>报道,铜可以在体外增强PD-L1的表达并促进癌症的免疫逃逸,而铜螯合剂可以在体内增加CD8+ T细胞的浸润并延长生存时间。同样地PD-L1表达增加的DLAT高表达患者的生存状况比DLAT低表达患者更差。此外,DLAT高表达患者对抗CTLA-4/PD-L1治疗的反应比DLAT低表达患者更敏感,这意味着DLAT可能作为预测免疫治疗反应的生物标志物。关于其在肿瘤发展中的作用,Shan等人<sup>(41)</sup>报告称,DLAT是6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶K76位点的上游乙酰转移酶,通过激活氧化戊糖磷酸途径,最终促进了癌细胞的生长。一项研究发现胃癌组织中DLAT升高,使用siRNA敲低DLAT使细胞增殖减少约20-45%,这与细胞内丙酮酸的增加有关,推测是由于丙酮酸向乙酰辅酶A转化受阻导致能量生产减少<sup>(42)</sup>。

CDKN2A基因位于染色体9p21上,编码p16蛋白,p16蛋白是一种重要的细胞周期调节因子,可抑制细胞周期蛋白,从而防止细胞从G1期过早过渡到S期,是一种重要的肿瘤抑制因子<sup>(43)</sup>。既往研究报道,CDKN2A是一种不稳定的基因,在胰腺癌、食管癌、头颈癌、黑色素瘤、膀胱癌、胶质瘤、肺癌等多种类型的癌症中均出现突变<sup>(44)</sup>。CDKN2A的表观遗传(DNA甲基化)或遗传(突变)变化导致卵巢癌和黑色素瘤的发生<sup>(45,46)</sup>。一项Meta分析显示,CDKN2A高甲基化与肠癌患者的不良预后显著相关<sup>(47)</sup>。Alhejaily和他的同事发现CDKN2A的缺失或甲基化沉默与滤泡性淋巴瘤较差的临床预后相关<sup>(48)</sup>。目前研究通过全基因组CRISPR/Cas9敲除筛选方法认为CDKN2A作为肿瘤抑制因子而导致不良预后的机制可能是CDKN2A可能作为抗铜死亡基因参与肿瘤的发生和进展<sup>(4,49)</sup>。Li等人通过生物信息学方法发现CDKN2A在胰腺癌样本中高表达,免疫组织化学结果显示CDKN2A在正常胰腺组织中不表达,而在PAAD组织中观察到这种蛋白呈高表达。但是作为抗铜死亡基因,CDKN2A在肿瘤中的作用或特征及其调控机制尚未被深入探讨。

## 5. 总结

铜死亡是一种由线粒体铜引起的一种独特细胞死亡方式,铜死亡通过氧化应激、抑制泛素-蛋白酶体系统、铜缺乏抑制肿瘤细胞的血管生成三大机制来抑制肿瘤细胞的生成,这为我们研究如何控制胰腺癌的进展提供了方向,同时FDX1、乳酸途径相关基因(LIAS和LIPT1)、线粒体呼吸关键基因(DLAT、DLD、PDHA1和PDHB)以及通过敲低增加对铜死亡敏感性的基因(MTF1、GLS和CDKN2A)四大类与铜死亡相关的关键基因为胰腺癌的发生发展机制和胰腺癌的治疗靶点提供了理论基础和新的思路。

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. Lener MR, Scott RJ, Wiechowska-Kozłowska A, et al. Serum concentrations of selenium and copper in patients diagnosed with pancreatic cancer. *Cancer Res Treat.* 2016;48:1056-1064.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. *Cancer statistics, 2022.* *CA Cancer J Clin.* 2022;72:7-33.
3. Ter Veer E, van Rijssen LB, Besselink MG, et al. Consensus statement on mandatory measurements in pancreatic cancer trials (COMM-PACT) for systemic treatment of unresectable disease. *Lancet Oncol.* 2018;19:e151-e160.
4. Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science.* 2022;375:1254-1261.
5. Dubick MA, Yu GS, Majumdar AP. Morphological and biochemical changes in the pancreas of the copper-deficient female rat. *J Nutr.* 1989;119:1165-1172.
6. Fields M, Lewis CG. Impaired endocrine and exocrine pancreatic functions in copper-deficient rats: the effect of gender. *J Am Coll Nutr.* 1997;16:346-351.
7. Chan M, Elgar M, Trotter JM. Role of trace elements in cancer. *Aust Nurses J.* 1984;13:5-6.
8. Shanbhag VC, Gudekar N, Jasmer K, et al. Copper metabolism as a unique vulnerability in cancer. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2021;1868:118893.
9. Hargreaves IP, Duncan AJ, Wu L, et al. Inhibition of mitochondrial complex IV leads to secondary loss complex II-III activity: Implications for the pathogenesis and treatment of mitochondrial encephalomyopathies. *Mitochondrion.* 2007;7:284-287.
10. Li Y, D'Aurelio M, Deng JH, et al. An assembled complex IV maintains the stability and activity of complex I in mammalian mitochondria. *J Biol Chem.* 2007;15;282:17557-17562.
11. Cui L, Gouw AM, LaGory EL, et al. Mitochondrial copper depletion suppresses triple-negative breast cancer in mice. *Nat Biotechnol.* 2021;39:357-367.
12. Ishida S, Andreux P, Poitry-Yamate C, et al. Bioavailable copper modulates oxidative phosphorylation and growth of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110:19507-19512.
13. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell.* 2012;149:1060-1072.
14. Patwa J, Flora SJS. MiADMSA abrogates chronic copper-induced hepatic and immunological changes in Sprague Dawley rats. *Food Chem Toxicol.* 2020;145:111692.
15. Tian Z, Jiang S, Zhou J, et al. Copper homeostasis and cuproptosis in mitochondria. *Life Sci.* 2023;334:122223.
16. Siddiqui MA, Alhadlaq HA, Ahmad J, et al. Copper oxide nanoparticles induced mitochondria mediated apoptosis in human hepatocarcinoma cells. *PLoS One.* 2013;8:e69534.
17. Kang Z, Qiao N, Liu G, et al. Copper-induced apoptosis and autophagy through oxidative stress-mediated mitochondrial dysfunction in male germ cells. *Toxicol In Vitro.* 2019 Dec;61:104639.
18. Nagai M, Vo NH, Shin Ogawa L, et al. The oncology drug elesclomol selectively transports copper to the mitochondria to induce oxidative stress in cancer cells. *Free Radic Biol Med.* 2012;52:2142-2150.

19. Hershko A, Ciechanover A. The ubiquitin system. *Annu Rev Biochem.* 1998;67:425-479.
20. Daniel KG, Gupta P, Harbach RH, *et al.* Organic copper complexes as a new class of proteasome inhibitors and apoptosis inducers in human cancer cells. *Biochem Pharmacol.* 2004;67:1139-1151.
21. Chen D, Cui QC, Yang H, *et al.* Disulfiram, a clinically used anti-alcoholism drug and copper-binding agent, induces apoptotic cell death in breast cancer cultures and xenografts via inhibition of the proteasome activity. *Cancer Res.* 2006;66:10425-10433.
22. Park KC, Fouani L, Jansson PJ, *et al.* Copper and conquer: Copper complexes of di-2-pyridylketone thiosemicarbazones as novel anti-cancer therapeutics. *Metallomics.* 2016;8:874-886.
23. Baldari S, Di Rocco G, Toietta G. Current biomedical use of copper chelation therapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1069.
24. Li Q, Wang T, Zhou Y, *et al.* Cuproptosis in lung cancer: mechanisms and therapeutic potential. *Mol Cell Biochem.* 2024;479:1487-1499.
25. Yee EMH, Brandl MB, Pasquier E, *et al.* Dextran-catechin inhibits angiogenesis by disrupting copper homeostasis in endothelial cells. *Sci Rep.* 2017;7:7638.
26. Karginova O, Weekley CM, Raoul A, *et al.* Inhibition of copper transport induces apoptosis in triple-negative breast cancer cells and suppresses tumor angiogenesis. *Mol Cancer Ther.* 2019;18:873-885.
27. Dreishpoon MB, Bick NR, Petrova B, *et al.* FDX1 regulates cellular protein lipoylation through direct binding to LIAS. *J Biol Chem.* 2023;299:105046.
28. Schulz V, Basu S, Freibert SA, *et al.* Functional spectrum and specificity of mitochondrial ferredoxins FDX1 and FDX2. *Nat Chem Biol.* 2023;19:206-217.
29. Ewen KM, Ringle M, Bernhardt R. Adrenodoxin--A versatile ferredoxin. *IUBMB Life.* 2012;64:506-512.
30. Shi Y, Ghosh M, Kovtunovych G, *et al.* Both human ferredoxins 1 and 2 and ferredoxin reductase are important for iron-sulfur cluster biogenesis. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1823:484-492.
31. Kahlson MA, Dixon SJ. Copper-induced cell death. *Science.* 2022;375:1231-1232.
32. Ran XM, Xiao H, Tang YX, *et al.* The effect of cuproptosis-relevant genes on the immune infiltration and metabolism of gynecological oncology by multiply analysis and experiments validation. *Sci Rep.* 2023;13:19474.
33. Sun L, Zhang Y, Yang B, *et al.* Lactylation of METTL16 promotes cuproptosis via m6A-modification on FDX1 mRNA in gastric cancer. *Nat Commun.* 2023;14:6523.
34. Li J, Yin J, Li W, *et al.* Molecular subtypes based on cuproptosis-related genes and tumor microenvironment infiltration characteristics in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Cell Int.* 2023;23:7.
35. Zhou B, Gitschier J. hCTR1: A human gene for copper uptake identified by complementation in yeast. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94:7481-7486.
36. Culotta VC, Klomp LW, Strain J, *et al.* The copper chaperone for superoxide dismutase. *J Biol Chem.* 1997;272:23469-23472.
37. Su Y, Zhang X, Li S, *et al.* Emerging roles of the copper-CTR1 axis in tumorigenesis. *Mol Cancer Res.* 2022;20:1339-1353.
38. Yu Z, Zhou R, Zhao Y, *et al.* Blockage of SLC31A1-dependent copper absorption increases pancreatic cancer cell autophagy to resist cell death. *Cell Prolif.* 2019;52:e12568.
39. Zhang X, Zhou Y, Hu J, *et al.* Comprehensive analysis identifies cuproptosis-related gene DLAT as a potential prognostic and immunological biomarker in pancreatic adenocarcinoma. *BMC Cancer.* 2023;23:560.
40. Voli F, Valli E, Lerra L, *et al.* Intratumoral copper modulates PD-L1 expression and influences tumor immune evasion. *Cancer Res.* 2020;80:4129-4144.
41. Shan C, Elf S, Ji Q, *et al.* Lysine acetylation activates 6-phosphogluconate dehydrogenase to promote tumor growth. *Mol Cell.* 2014;55:552-565.
42. Goh WQ, Ow GS, Kuznetsov VA, *et al.* DLAT subunit of the pyruvate dehydrogenase complex is upregulated in gastric cancer-implications in cancer therapy. *Am J Transl Res.* 2015;7:1140-1151.
43. Zhen DB, Rabe KG, Gallinger S, *et al.* BRCA1, BRCA2, PALB2, and CDKN2A mutations in familial pancreatic cancer: A PACGENE study. *Genet Med.* 2015;17:569-577.
44. Adib E, Nassar AH, Akl EW, *et al.* CDKN2A alterations and response to immunotherapy in solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2021;27:4025-4035.
45. Todd MC, Scrafani RA, Langan TA. Ovarian cancer cells that coexpress endogenous Rb and p16 are insensitive to overexpression of functional p16 protein. *Oncogene.* 2000;19:258-264.
46. Zeng H, Jorapur A, Shain AH, *et al.* Bi-allelic loss of CDKN2A initiates melanomainvasion via BRN2 activation. *Cancer Cell.* 2018;34:56-68.e9.
47. Xing X, Cai W, Shi H, *et al.* The prognostic value of CDKN2A hypermethylation in colorectal cancer: A meta-analysis. *Br J Cancer.* 2013;108:2542-2548.
48. Alhejaily A, Day AG, Feilotter HE, *et al.* Inactivation of the CDKN2A tumor-suppressor gene by deletion or methylation is common at diagnosis in follicular lymphoma and associated with poor clinical outcome. *Clin Cancer Res.* 2014;20:1676-1686.
49. Bian Z, Fan R, Xie L. A novel cuproptosis-related prognostic gene signature and validation of differential expression in clear cell renal cell carcinoma. *Genes (Basel).* 2022;13:851.4.

----  
引用本文 / Article Citation:

傅嵩洲, 魏东, 邹仁超. 线粒体铜死亡在胰腺癌中的研究进展. *医学新视角.* 2024;1(6):275-278. doi:10.5582/npjm.2024.01048

Songzhou Fu, Dong Wei, Renchao Zou. Research Progress on Mitochondrial Copper Death in Pancreatic Cancer. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(6):275-278. doi:10.5582/npjm.2024.01048

# 肝癌合并门静脉高压的手术治疗

蒲昌盛, 吴宪佳, 王强, 吴田田, 张克明

北京大学国际医院肝胆外科, 北京 102206

**摘要:** 肝癌合并门静脉高压症患者, 因肝硬化失代偿期, 手术难度大、风险高、术后并发症及病死率高, 因此多采用非手术治疗, 整体预后不佳。近年来随着肝脏外科围手术期管理与手术技术的发展, 临床显著的门静脉高压症不再是肝癌患者肝切除的手术禁忌, 部分患者也逐步在手术治疗获益。对于肝癌合并门静脉高压症患者, 可采用同期手术, 包括肝切除术联合脾切除术、肝切除术联合脾切除及贲门周围血管离断术、肝切除术联合贲门周围血管离断术等。本文就肝癌合并门静脉高压症患者的手术适应症及手术方式的选择进行系统论述。

**关键词:** 肝癌, 门静脉高压症, 手术治疗

## Surgical treatment of liver cancer with portal hypertension

Changsheng Pu, Xianjia Wu, Qiang Wang, Tiantian Wu, Keming Zhang

Department of General Surgery, The Affiliated Hospital of Peking University, Beijing 102206, China

**Abstract:** Patients with liver cancer and portal hypertension, due to the high surgical risk, are mostly treated non-surgically, and their overall prognosis are poor. However, with the advancement of surgical technology and perioperative management, some patients have gradually benefited from surgical treatment. This article systematically discusses the surgical indications and treatment options for patients with liver cancer and portal hypertension.

**Keywords:** Liver cancer, portal hypertension, surgical treatment

### 1. 引言

70-90%的原发性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患者合并有肝硬化<sup>(1)</sup>, 其中15-20%的患者同时合并门静脉高压症 (portal hypertension, PHT)<sup>(2)</sup>。HCC合并PHT通常处于肝硬化失代偿期, 手术难度大、术后并发症及病死率高<sup>(3)</sup>。Liu等<sup>(4)</sup>研究纳入了4029名HCC患者, 其中约31.2%合并PHT, 在合并PHT的HCC患者中, 有27.4%合并术后严重并发症, 并且有5.4%在围手术期死亡。

### 2. 病理生理变化及临床表现

HCC合并PHT的因素很多, 其中肝硬化是最主要的因素, 肝癌多合并肝硬化病史, PHT的始发因素是肝内阻力增高, 而导致肝内阻力增高的机制包括: 神经系统引起的缺血再灌注损伤、免疫系统引导的水肿和氧化损伤以及内分泌系统引起的炎症和血管生成<sup>(5)</sup>。正常的肝小叶纤维组

织进行增生、破坏、再生等病理变化, 然后形成假小叶结构, 而假小叶结构进一步被肝内新生血管包绕, 致使肝窦血管结构改变, 最后使血流进入肝脏时阻力增加, 最终导致门脉压力增高。其他原因包括肝动脉-门静脉瘘、肝癌合并门静脉癌栓、肝癌直接压迫门静脉及其分支等。

在HCC合并PHT时, 常伴有白细胞、血小板减低, 肝功能及凝血功能差, 腹水, 食管胃底静脉曲张, 以及门脉高压性胃病等, 所以, 此类病人病情复杂, 手术风险大, 建议采用肝移植、TACE等其他治疗手段。近年来随着肝脏外科围手术期管理与手术技术的发展, 临床显著的PHT不再是HCC肝切除的手术禁忌, 但须综合评估肿瘤负荷、肝储备功能、肝切除范围和剩余肝体积, 并避免大范围肝切除<sup>(6,7)</sup>。Dong等<sup>(8)</sup>回顾分析374例接受手术治疗的HCC合并PHT的患者, 通过使用Laennec分期系统, 将患者分为两组: 轻中度肝硬化组和重度肝硬化组。前者有更好的5年总生存率 (39.9% vs. 16.9%,  $p<0.001$ ) 和无病生存率 (10.5% vs. 4.4%,  $p<0.001$ )。

### 3. 手术治疗方式的选择

由于此类患者病情复杂, 术后并发症多, 特别是并发肝衰竭、感染可能性大, 因此在治疗方面争议颇多, 特别是手术方式的选择。总结起来, 可概括为分期手术及同期

收稿日期: 2024-11-16; 修回日期: 2024-12-9

基金项目: 北京大学国际医院院内课题 (YN2023QN03)

通讯作者/Corresponding author: 张克明/Keming Zhang, E-mail: zhangkeming@pku.edu.cn

联合手术两种方案。

### 3.1. 分期手术

分期手术按顺序分为：（1）先切除脾脏，1-2月后再切除肝脏；（2）先切除肝脏，1-2月后再切除脾脏。这两种方式各有弊端。若先切除脾脏后，凝血功能改善后，再行肝脏切除，虽然保证了手术安全，但术中操作难免会对肿瘤造成牵拉、挤压，特别是位于肝左叶的肿瘤，不符合无瘤手术的原则。而且，延迟手术时间，会造成肿瘤继续生长，甚至发展成无法手术，丧失手术机会。若首先切除肝癌，因为凝血功能差、血小板低、白细胞低等因素未解除，术中可能出现不易控制的出血，加重肝功能损害，术后甚至出现肝衰竭。且肝癌切除术后有可能形成门静脉栓子，以及医源性门脉高压等，均可能导致术后进一步加重门脉高压症，导致出血等并发症。

### 3.2. 同期手术

同期联合处理肝癌及门脉高压症，虽然存在手术时间长和术后严重并发症等问题，但是在远期疗效和总体生存率方面能获益。Pei等<sup>(9)</sup>通过对239例HCC合并PHT的患者进行肝切除联合脾切除术回顾分析，结果显示患者肝衰竭率和30天死亡率分别为3.3%和2.1%。Child A级患者的1年，3年和5年总生存率分别为95.1%，73%和47.5%，Child B级患者分别为92.2%，51.2%和19.8%。罗大勇等<sup>(10)</sup>回顾分析56例HCC合并PHT患者，一期实施手术联合切脾断流手术，结果显示联合手术并不增加手术死亡率。因此，HCC合并PHT患者可从联合手术治疗中受益。

PHT合并HCC同期联合手术中，血小板在脾切除后数量及聚集能力逐渐升高，凝血功能改善，减少了术中发生不可控的渗血的几率。脾切除术后血小板、白细胞计数恢复正常，使肝癌切除术后预防性介入治疗、甚至肝癌复发后手术及射频治疗成为可能。合并PHT患者的脾脏，能通过抑制CD4+T和CD8+T细胞的活化与增殖，使机体免疫机能下降<sup>(11)</sup>。而且脾脏在肿瘤免疫调节中具有多重调控的特点：在肿瘤早期，脾脏中淋巴细胞接通过免疫应答激活免疫细胞，抑制肿瘤生长；随着肿瘤的生长，肿瘤产生的免疫抑制因子，使脾脏抗肿瘤作用逐渐减弱。同期手术，即切除了肿瘤，也改善了免疫功能，使患者有总体生存的获益<sup>(12)</sup>。

2017年中国专家共识指出<sup>(13)</sup>，对于可切除的肝癌合并PHT患者：（1）有明显脾肿大、脾机能亢进（WBC $<3\times 10^9/L$ ，血小板 $<50\times 10^9/L$ ）者，可同时做脾切除术；（2）有明显的食道静脉曲张，特别是发生过食管胃底静脉曲张破裂出血者，可考虑同时做贲门周围血管离断术；（3）有严重胃黏膜病变者，如情况允许，应做脾肾分流术或其他类型的选择性门腔分流术。

同期联合手术方式的选择，则需要考虑肿瘤的位置、食管胃底静脉曲张的程度、有无上消化道出血病史、有无严重的胃黏膜病变以及肝硬化的严重程度等因素，可分为：（1）肝癌位于肝左叶，则先行肝癌切除，因为在脾脏切除时，需向上推开肝脏左叶，因牵拉挤压操作易

造成肿瘤转移、播散；（2）肿瘤位于肝右叶，原则上也应该遵循无瘤原则，先行肝癌切除，再切除脾脏，但由于脾脏切除时手术操作区并不在肝右叶，所以，当肝硬化程度严重、术前血小板减低明显（ $50\times 10^9/L$ ）、凝血功能差时，也可先切除脾脏，改善凝血功能，减少术中出血；（3）合并有中-重度食管胃底静脉曲张或既往有破裂出血时，则加做贲门周围血管离断术；（4）有严重胃黏膜病变者，如情况允许，应做脾肾分流术或其他类型的选择性门腔分流术；（5）肝癌切除的方式，原则上应以解剖性肝切除为首选<sup>(14,15,16)</sup>，以最大限度的降低术后复发几率，也可采用不规则肝切除，目的是减少手术操作时间、控制损伤，肝脏切除的范围，原则上不能超过半肝；（6）若肿瘤体积小于5cm，且位于肝实质内，预计完整切除肿瘤需同时切除较大范围的正常肝体积时，或肝硬化程度严重，有发生肝衰竭的风险时，可选择射频或微波消融治疗，其远期疗效与手术切除效果相当，而且术中无需阻断肝门，减少了肝脏缺血再灌注损伤以及术中出血，降低术后肝衰竭发生的风险。

### 4. 围手术期管理

同期联合手术的术后管理较为复杂，重点是预防肝衰竭、预防严重的静脉血栓以及控制感染等，先总结如下：（1）合理应用抗生素，预防性用药可选用三代头孢，定期行引流液的细菌培养，若培养出细菌，则依据药敏试验结果调整抗生素；（2）应用抑酸药物，预防应激性溃疡，缓解术中因贲门周围血管离断造成的胃缺血；（3）予以保肝治疗，定期检测肝功能，预防肝衰竭；（4）适量应用止血药物，减少术后创面的渗血，但还需警惕血栓形成；（5）消除腹水，予以补充白蛋白、利尿治疗，必要时行腹腔、胸腔穿刺，充分引流；（6）术后监测门静脉、肠系膜静脉血流情况，若发现严重血栓时，可予以溶栓治疗；（7）监测血小板水平，若升高到 $>50\times 10^9/L$ ，开始口服阿司匹林，予以抗血小板治疗，降低血栓形成几率；（8）鼓励早期下床活动、早进食，减少肠道菌群移位。

### 5. 总结

目前对于肝癌合并PHT的治疗尚存争议，近些年来，很多学者认为同期联合手术是可行的，且安全、有效，同期联合手术是PHT合并HCC安全有效的治疗方式，手术切除远期效果更好，同期联合手术降低上消化道出血风险，改善肝功能，有益于高危复发风险患者术后辅助治疗方案的选择和实施。但由于每个病人的肿瘤位置、大小，数目不同，食管胃底静脉曲张的严重程度不一，肝硬化的程度千差万别，凝血功能有好有坏，脾机能亢进有轻有重，很难标准化，缺乏大样本、随机、前瞻性的研究，这些都需要更深一步的研究。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

参考文献

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:229-263.
2. Allaire M, Rudler M, Thabut D. Portal hypertension and hepatocellular carcinoma: Des liaisons dangereuses.... *Liver Int.* 2021;41:1734-1743.
3. Kabolowsky M, Nguyen L, Fortune BE, *et al.* Interventional management of portal hypertension in cancer patients. *Curr Oncol Rep.* 2022;24:1461-1475.
4. Liu J, Zhang H, Xia Y, *et al.* Impact of clinically significant portal hypertension on outcomes after partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford).* 2019; 21:1-13.
5. Manti S, Marseglia L, D'Angelo G, *et al.* Portal hypertension as immune mediate disease. *Hepat Mon.* 2014;14:e18625.
6. Tseng TC, Yin WY. Minor hepatectomy for hepatocellular carcinoma in a patient with portal hypertension: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* . 2022;101:e32176.
7. Shen ZF, Liang X. Current status of radical laparoscopy for treating hepatocellular carcinoma with portal hypertension. *World J Clin Cases.* 2021;9:2419-2432.
8. Dong KS, Liang BY, Zhang ZY, *et al.* Histologic severity of liver cirrhosis: A key factor affecting surgical outcomes of hepatocellular carcinoma in patients with portal hypertension. *Asian J Surg.* 2019;42:981-989.
9. Pei YL, Chai SS, Zhang YX, *et al.* Benefits of splenectomy and curative treatments for patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension: A retrospective study. *J Gastrointest Surg.* 2019;23:2151-2162.
10. 罗大勇,许戈良,荚卫东,等. 肝细胞性肝癌合并门静脉高压症的外科治疗. *肿瘤防治研究.* 2014;41:925-927.
11. 郭勇,吴存造,孙贤斌,等. CD4+ CD25+调节性T细胞影响门脉高压症脾功能亢进患者免疫功能的机制. *中华试验外科杂志.* 2013;30:1958-1960.
12. Ohno T, Furui J, Hashimoto T, *et al.* Simultaneous laparoscopic hand-assisted hepatectomy and splenectomy for liver cancer with hypersplenism: Report of a case. *Surg Today.* 2011;41:444-447.
13. 华医学会外科学分会肝脏外科学组. 肝细胞癌外科治疗方法的选择专家共识. *中华消化外科杂志.* 2017;16:113-115.
14. Sugawara Y, Hibi T. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Biosci Trends.* 2021;15:138-141.
15. Wen NY, Cai YL, Li FY, *et al.* The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide: A concise review and comparison of current guidelines: 2022 update. *Biosci Trends.* 2022;16:20-30.
16. Maki H, Hasegawa K. Advances in the surgical treatment of liver cancer. *Biosci Trends.* 2022;16:178-188.

----

引用本文 / Article Citation:

蒲昌盛, 吴宪佳, 王强, 吴田田, 张克明. 肝癌合并门静脉高压的手术治疗. *医学新视角.* 2024;1(6):279-281. doi:10.5582/npjm.2024.01049

Changsheng Pu, Xianjia Wu, Qiang Wang, Tiantian Wu, Keming Zhang. Surgical treatment of liver cancer with portal hypertension. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(6):279-281. doi:10.5582/npjm.2024.01049

# 干细胞治疗难治性癫痫：从基础研究到临床转化的现状与挑战

汪子杰, 胡昔奇, 夏鹰, 马亚楠

中南大学湘雅医学院附属海口医院, 海南省海口市 570208

**摘要:** 难治性癫痫 (Drug-resistant epilepsy, DRE) 约占癫痫患者的30%, 发作无法通过两种及以上抗癫痫药物控制, 发病率为每千人5至10例。传统治疗如手术切除和神经调节技术在部分患者中有效, 但适用范围有限且疗效不稳定。近年来, 干细胞治疗因其修复神经网络、分泌神经营养因子及调节炎症的潜力, 成为研究热点。动物模型研究显示, 诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSCs) 和间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 移植可使发作频率减少50-80%, 并改善认知功能。然而, 干细胞治疗仍面临来源选择、移植后存活与功能整合、长期安全性等挑战。随着技术进步和多学科协作, 干细胞治疗有望成为DRE的重要治疗策略, 为患者带来新的希望。

**关键词:** 难治性癫痫, 干细胞治疗, 神经网络重塑, 神经营养因子, 临床转化, 免疫调节

## Stem cell therapy for drug-resistant epilepsy: From basic research to clinical translation

Zijie Wang, Xiqi Hu, Ying Xia, Ya-nan Ma

Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou 570208, China

**Abstract:** Drug-resistant epilepsy (DRE) accounts for approximately 30% of epilepsy cases and is characterized by seizures that cannot be controlled with two or more antiepileptic drugs. The prevalence is estimated to be 5 to 10 cases per 1,000 people. Traditional treatments, such as surgical resection and neuromodulation techniques, are effective in some patients but have limited applicability and inconsistent outcomes. In recent years, stem cell therapy has emerged as a research focus due to its potential to repair neural networks, secrete neurotrophic factors, and regulate inflammation. Animal model studies have shown that transplantation of induced pluripotent stem cells (iPSCs) and mesenchymal stem cells (MSCs) can reduce seizure frequency by 50-80% and improve cognitive function. However, stem cell therapy still faces challenges, including the selection of cell sources, post-transplantation survival and functional integration, and long-term safety. With advancements in technology and interdisciplinary collaboration, stem cell therapy holds promise as a significant therapeutic option for DRE, offering new hope for patients.

**Keywords:** Drug-resistant epilepsy, stem cell therapy, neural network remodeling, neurotrophic factors, clinical translation, immune modulation

### 1. 引言

癫痫是一种由大脑神经元过度同步放电引起的慢性神经系统疾病, 其主要表现为反复发作的短暂性运动、感觉、意识或行为异常。全球范围内, 癫痫影响着全影响了超过7000万人, 是一种严重的公共健康问题<sup>(1)</sup>。尽管现有抗癫痫药物 (antiepileptic drugs, AEDs) 能够有效控制约70%的患者发作, 但仍有约30%的患者被诊断为难治性癫痫

(drug-resistant epilepsy, DRE), 其发作无法通过至少两种适当选择、剂量合理的抗癫痫药物控制<sup>(2)</sup>。这些患者不仅面临频繁发作带来的生命危险 (如癫痫持续状态和猝死), 还因长期的认知障碍、情绪问题及社会歧视而承受巨大的生活负担。

难治性癫痫的病因和发病机制复杂多样。已知病因包括遗传因素、颅脑损伤、中枢神经系统感染、脑肿瘤及代谢紊乱等<sup>(3)</sup>。其病理特征主要表现为神经元兴奋性与抑制性信号的不平衡、抑制性中间神经元的功能丧失、异常神经网络重塑及持续性神经炎症<sup>(4, 5)</sup>。传统治疗方式如手术切除癫痫灶对特定患者具有一定疗效, 但手术的适用范围受限, 且并发症风险较高<sup>(6)</sup>。其他治疗方式如迷走神经刺激 (vagus nerve stimulation therapy, VNS)、深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS) 及生酮饮食等虽在一定程度上缓解了部分患者的症状, 但总体疗效仍然有限<sup>(7-10)</sup>。

收稿日期: 2024-11-23; 修回日期: 2024-12-18

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: 马亚楠/Ya-nan Ma, E-mail: Hnmayn0987@163.com

近年来,干细胞治疗以其独特的再生医学特性,为难治性癫痫的治疗提供了新的希望。干细胞具有自我更新和多向分化能力,可通过修复受损的神经网络、分泌神经营养因子及调节免疫炎症发挥多重作用<sup>(11)</sup>。不同类型的干细胞,包括神经干细胞、胚胎干细胞、胎儿祖细胞和间充质干细胞,已经在癫痫动物模型中使用并取得一定程度的成功<sup>(12-16)</sup>。间充质干细胞(mesenchymal stromal cells, MSCs)因其来源广泛、伦理争议较小,已被广泛用于多种神经系统疾病的研究<sup>(17)</sup>。诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)则因其具有与胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESCs)类似的多能性,且能够避免免疫排斥,被视为个性化治疗的潜在工具<sup>(18)</sup>。临床前研究表明,静脉注射胎儿神经干细胞可显著抑制癫痫发作率和严重程度<sup>(19)</sup>。MSCs通过释放多种神经营养因子和免疫调节<sup>(20)</sup>,表现出神经保护特性,从而可以抑制癫痫发作活动<sup>(21)</sup>。骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)移植减少了癫痫大鼠模型的化学和组织学改变,恢复了神经递质的正常水平,并降低了细胞凋亡和炎症标志物水平<sup>(22)</sup>。另一项研究表明,脂肪提取的间充质干细胞移植增强了癫痫大鼠模型中神经营养标志物的释放,并减少了癫痫发作活动<sup>(23)</sup>。

尽管前期动物模型及临床研究显示干细胞治疗在降低癫痫发作频率、改善神经网络功能方面具有显著潜力,但其在临床应用中仍面临诸多挑战,包括移植后细胞存活率低、长期安全性尚未明确以及治疗效果的个体差异性。因此,如何深入研究干细胞治疗的具体机制,优化其移植效果并解决潜在的伦理和技术问题,成为推动其临床转化的关键课题。本文旨在从干细胞治疗难治性癫痫的核心机制入手,分析当前研究的技术瓶颈及安全性问题,并探讨未来研究方向,以期为该领域的发展提供参考。

## 2. 干细胞治疗难治性癫痫的核心机制

干细胞治疗通过多种生物学机制作用于难治性癫痫,其核心在于修复神经网络、改善局部病理环境、调节神经炎症和增强受损区域的自我修复能力。

### 2.1. 恢复兴奋-抑制平衡

难治性癫痫的一个关键病理机制是抑制性神经元功能的丧失,尤其是 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -Aminobutyric acid, GABA)能中间神经元的减少<sup>(24)</sup>。这些神经元通过释放 $\gamma$ -氨基丁酸对兴奋性信号进行抑制,其丧失会导致神经网络中异常的兴奋性回路,从而引发癫痫发作<sup>(25)</sup>。干细胞,特别是ESCs或iPSCs的中间神经元,能够在宿主脑内形成功能性突触,并释放GABA来抑制异常的神经活动<sup>(26)</sup>。移植胚胎干细胞可以替代受损的神经元,并产生GABA,从而降低癫痫中的神经元兴奋性<sup>(27)</sup>,移植到癫痫持续状态小鼠模型的海马中的胚胎干细胞分化为成熟的神经元<sup>(28)</sup>。NRTX-1001是一种基于人类iPSCs衍生中间神经元的细胞疗法,临床前研究显示其能够显著降低癫痫模型小鼠的发作频率,并改善脑电图的异常活动<sup>(29)</sup>。此外,近期的研究发现,移植这些细胞后,它们能够在宿主脑内广泛迁移,整合到局灶性神经回路中。长达9个月的观察表明,这些移植细胞在癫痫发作控制中具有持久效应<sup>(30)</sup>。这为干细胞

替代丢失或受损的神经元、重建正常神经网络提供了直接证据。

### 2.2. 促进神经再生与可塑性

干细胞通过旁分泌作用分泌脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经胶质源性神经营养因子(glia cell derived neurotrophic factor, GDNF)和胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)<sup>(31,32)</sup>。在红藻氨酸(kainic acid, KA)诱导的癫痫大鼠模型中,移植的脂肪来源干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs)能够显著提高海马体内BDNF水平,同时减少细胞凋亡,表现出明显的神经保护作用<sup>(33)</sup>。BDNF增加突触的形成与重塑<sup>(34)</sup>。IGF-1通过刺激内源性神经干细胞的激活,促进新的神经元生成<sup>(35)</sup>。另有研究表明,移植神经干细胞(neural stem cells, NSCs)后,分泌的GDNF显著促进神经元修复,同时改善认知功能<sup>(36)</sup>。

### 2.3. 缓解慢性炎症对神经系统的损害

慢性神经炎症是难治性癫痫的重要病理特征之一。发作过程中,星形胶质细胞增生、小胶质细胞激活以及促炎因子的释放加重了脑部炎症环境,进一步损害神经元功能<sup>(37)</sup>。MSCs以其卓越的免疫调节能力在抗炎机制中表现突出。研究表明, MSCs能够分泌抗炎因子IL-10,降低促炎因子IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的水平,同时募集调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)来缓解炎症反应<sup>(38)</sup>。此外, MSCs分泌的细胞外囊泡(MSC-extracellular vesicles, MSC-EVs)也在炎症调节中发挥关键作用。MSC-EVs能够通过Nrf2/NF- $\kappa$ B信号通路调节星形胶质细胞活化,抑制炎症反应并促进损伤修复<sup>(39)</sup>。在癫痫持续状态(status epilepticus, SE)小鼠模型中, MSC-EVs显著降低脑内促炎因子的浓度,同时减少小胶质细胞的激活,改善了神经网络的微环境<sup>(40)</sup>。

### 2.4. 减少异常兴奋性回路的形成

异常神经生发是癫痫发作的重要触发因素,尤其是齿状回颗粒细胞的苔藓纤维萌发会形成异常兴奋性回路,进一步加重发作风险<sup>(41)</sup>。研究表明,干细胞移植能够抑制异常神经生发,并促进正常神经元的存活。在一项针对癫痫动物模型的研究中,早期移植NSCs显著减少了苔藓纤维的异常萌发,同时改善了齿状回颗粒细胞的功能<sup>(32)</sup>。此外,移植NSCs还能够减少慢性癫痫模型中的神经元丢失,保护现存神经回路<sup>(15)</sup>。

### 2.5. 改善氧化应激与线粒体功能障碍

癫痫的病理过程中伴随显著的氧化应激水平升高和线粒体功能障碍。这些病理变化进一步加重了神经元的损伤和死亡。间充质干细胞通过释放抗氧化因子,显著降低了神经元内的活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平。此外, MSC-EVs还被证明能够保护线粒体功能,减少氧化应激引起的蛋白质和DNA损伤<sup>(42)</sup>。在SE小鼠模型中,单次尾静脉注射MSC-EVs能够显著改善海马神经元

表1. 干细胞治疗癫痫的临床试验研究

研究阶段	治疗	疾病状态	病例数 (n)	NCT序号
Early-phase1	iPSC-Exos	难治性局灶性癫痫	34	05886205
Early-phase1	ADSCs	癫痫	5	06280092
phase1	U C M S C secretome	C药物难治性癫痫	54	06638970
phase1	ADRC	自身免疫性难治性癫痫	6	03676569
phase1	BMSC	颞叶癫痫	20	00916266
phase1/2	MSC	癫痫	67	02497443
phase1/2	NRTX-1001	药物难治性单侧内侧颞叶癫痫	40	05135091

的形态，并恢复其功能<sup>(39)</sup>。

### 3. 干细胞治疗临床转化及面临的主要挑战

干细胞治疗在DRE领域的研究逐步深入，多个临床试验探索其安全性和有效性（见表1）。通过不同类型的干细胞移植，如MSCs和自体骨髓单核细胞（bone marrow mononuclear cells, BMMCs），研究人员试图降低癫痫发作频率并改善患者的生活质量。

2016年报道的一项区域超选择性动脉内注射自体骨髓单个核细胞治疗内侧颞叶癫痫患者的安全性和癫痫发作控制，研究采用BMMCs动脉内输注，20名受试者的手术安全性、癫痫发作频率、神经心理学评估、脑电图（electroencephalography, EEG）变量、常规脑磁共振成像和海马体积测定被视为结果测量指标。研究结果显示，6个月后，40%患者（8名）不再癫痫发作<sup>(43)</sup>。

一项开放标签研究使用自体间充质干细胞治疗难治性癫痫患者可降低癫痫发作频率（NCT02497443）。患者接受标准AED治疗（对照组）或AED联合单次静脉注射未分化自体MSC（目标剂量为 $1 \times 10^6$ 细胞/kg），随后单次鞘内注射神经诱导自体MSC（目标剂量为 $0.1 \times 10^6$ 细胞/kg）。研究结果显示，MSC注射耐受性良好，未引起任何严重的不良反应。MSC治疗组10名患者中有3名达到缓解（一年以上无癫痫发作），另有5名患者对AED有反应，而对照组12名患者中只有2名有反应（ $P=0.0135$ ）<sup>(44)</sup>。

一项针对耐药性单侧内侧颞叶癫痫（mesial temporal lobe epilepsy, MTLE）成人患者开展的开放标签1/2期临床试验（NCT05135091），在首批接受较低剂量NRTX-1001的5名受试者中，数据显示，治疗后6个月内，癫痫发作的中位数较基线减少了75%，其中4名受试者报告癫痫发作较基线减少了50%以上。2名受试者在服用NRTX-1001后接受了16个月和21个月的随访，癫痫发作较基线持续减少了95%以上，生活质量测试分数也有所提高。迄今为止，所有接受治疗的受试者对NRTX-1001的耐受性良好，神经心理学测试表明没有可检测到的神经认知障碍<sup>(45)</sup>。

尽管干细胞治疗难治性癫痫的研究取得了令人鼓舞的进展，但其在临床转化的过程中依然面临诸多难题。这些挑战不仅包括技术层面的瓶颈，还涵盖了伦理、监管和患者个体差异等多方面问题。只有解决这些挑战，才能将干细胞治疗的潜力转化为临床可行的方案。

首先，干细胞来源和制备的问题是实现治疗的首要

挑战。当前广泛研究的干细胞主要包括ESCs、iPSCs和MSCs。其中，ESCs以其强大的分化能力和再生潜能备受关注，但其伦理争议以及可能引发的肿瘤形成风险，限制了其临床应用的范围。相比之下，iPSCs因其能够从患者自体组织中获得而避免了免疫排斥问题，同时规避了胚胎伦理的困境<sup>(18)</sup>。然而，iPSCs的制备过程复杂、成本较高，且其基因重编程的遗传稳定性仍存不确定性<sup>(46)</sup>。而MSCs因其来源广泛、获取相对便捷且免疫原性低，成为临床研究的热门选择，但其分化潜能有限，主要通过旁分泌作用发挥治疗效果，这在复杂的神经系统疾病中可能略显不足<sup>(11)</sup>。如何优化不同类型干细胞的应用场景，甚至结合多种细胞类型的优点以形成协同效应，将是未来研究的重要方向。

移植后的细胞存活和功能整合是干细胞治疗的另一个关键问题。癫痫病灶区域常伴随慢性炎症、缺血和神经元过度兴奋等不利环境，这些因素不仅降低了移植细胞的存活率，还可能干扰其与宿主神经网络的整合。这种微环境的不稳定性显著影响了干细胞的治疗效果。炎症激活的星形胶质细胞和小胶质细胞会释放多种促炎因子，进一步加剧病灶区域的病理损害<sup>(47)</sup>。此外，如何促使移植细胞在宿主脑内形成功能性突触连接仍是一个未解难题。尽管动物模型中移植的中间神经元能够有效整合到局部神经网络，但在更加复杂的人类大脑中，移植细胞的整合机制可能面临更多挑战，尤其是如何确保其长期发挥稳定的治疗作用。

安全性问题是干细胞治疗必须优先解决的领域之一，特别是在长期安全性方面。干细胞移植可能诱发的肿瘤形成、异位分化和免疫排斥等问题，仍是其广泛临床应用的主要障碍。ESCs和iPSCs虽然具备多能性，但未分化细胞的残留可能导致移植后形成致命性的肿瘤。这种潜在风险促使研究者不断开发基因编辑技术以去除这些残留细胞，同时通过筛选严格控制细胞制备的质量标准。另一方面，虽然MSCs因其低免疫原性被认为较为安全，但异体移植仍存在潜在的免疫排斥风险。此外，移植细胞可能在目标区域以外发生不受控制的分化，这可能导致不可预测的并发症。

在治疗效果的个体化问题上，癫痫患者之间的异质性增加了干细胞治疗的复杂性<sup>(48)</sup>。癫痫的病因和发作类型千差万别，从遗传突变到外伤性脑损伤，从局灶性癫痫到全面性癫痫，每一位患者的病理特征和治疗需求都可能不同。这种异质性决定了“一种方法通用”的治疗策略难以满足实际需求。未来需要通过生物标志物和精准医学技术更好地筛选患者，并根据其遗传背景和神经网络特征定制个性化的治疗方案。

在标准化与流程监管方面，干细胞治疗仍缺乏一致的行业规范。从细胞制备到递送，再到疗效评估，目前的研究标准各异，导致结果的可比性较低。这种不一致性限制了不同研究之间的数据整合能力，也增加了临床试验的重复性风险。如何统一干细胞的质量控制标准，确保细胞的纯度、遗传稳定性和分化能力，是未来需要解决的关键问题之一。同时，不同递送途径，如静脉注射、脑内注射或鼻腔给药的疗效和安全性可能存在显著差异，但目前缺乏系统的比较研究。

伦理和监管问题贯穿于干细胞治疗的整个研发和应用过程。虽然诱导多能干细胞的出现一定程度上缓解了传统

胚胎干细胞的伦理争议，但在知情同意、患者安全保障及潜在风险告知方面仍有许多待完善之处。与此同时，各国的监管框架尚未完全成熟，缺乏全球统一的技术标准和伦理指南。未来的研究和政策应注重在科学合理性和伦理透明性之间寻找平衡，确保干细胞治疗在发展过程中遵循规范，避免潜在的负面影响。

#### 4. 结论

干细胞治疗为难治性癫痫提供了一种全新的治疗理念和手段，其在基础研究和临床试验中展现出的多重潜在机制：修复神经网络、分泌神经营养因子、调节神经炎症及改善氧化应激等，为治疗癫痫的复杂病理提供了有效工具。这些作用机制显示出干细胞治疗能够不仅针对发作频率的降低，还可能对癫痫相关的认知障碍和神经网络异常进行全面干预，为传统药物治疗无法覆盖的难题提供了新的解决思路。干细胞治疗难治性癫痫是再生医学领域中的一个重要方向，其发展不仅有望解决癫痫治疗中的诸多未解难题，也为其他复杂神经系统疾病的治疗提供了新的思路。尽管临床转化的道路仍充满挑战，但随着技术的进步和研究的不断深入，这一领域的突破将为全球数百万癫痫患者带来新的希望。干细胞治疗可能不再仅仅是一种实验性手段，而是有望成为未来癫痫治疗的重要组成部分，为患者的健康和生活质量带来深远的影响。

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

- Sadr SS, Javanbakht J, Javidan AN, *et al.* Descriptive epidemiology: Prevalence, incidence, sociodemographic factors, socioeconomic domains, and quality of life of epilepsy: An update and systematic review. *Arch Med Sci.* 2018;14:717-724.
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000;342:314-319.
- Kwon CS, Wagner RG, Carpio A, *et al.* The worldwide epilepsy treatment gap: A systematic review and recommendations for revised definitions - A report from the ILAE Epidemiology Commission. *Epilepsia.* 2022;63:551-564.
- Haneef Z, Skrehot HC. Neurostimulation in generalized epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2023;64:811-820.
- Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, *et al.* Epilepsy in adults. *Lancet.* 2019;393:689-701.
- Jehi L, Yardi R, Chagin K, *et al.* Development and validation of nomograms to provide individualised predictions of seizure outcomes after epilepsy surgery: A retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14:283-290.
- deCampo DM, Kossoff EH. Ketogenic dietary therapies for epilepsy and beyond. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2019;22:264-268.
- Li MCH, Cook MJ. Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia.* 2018; 59:273-290.
- Panebianco M, Rigby A, Marson AG. Vagus nerve stimulation for focal seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;7:CD002896.

- Ryvlin P, Rheims S, Hirsch LJ, *et al.* Neuromodulation in epilepsy: State-of-the-art approved therapies. *Lancet Neurol.* 2021;20:1038-1047.
- Ma YN, Hu X, Karako K, *et al.* Exploring the multiple therapeutic mechanisms and challenges of mesenchymal stem cell-derived exosomes in Alzheimer's disease. *Biosci Trends.* 2024;18:413-430.
- Roper SN, Steindler DA. Stem cells as a potential therapy for epilepsy. *Exp Neurol.* 2013;244:59-66.
- Shetty AK, Hattiangady B. Concise review: Prospects of stem cell therapy for temporal lobe epilepsy. *Stem Cells.* 2007;25:2396-2407.
- Long Q, Qiu B, Wang K, *et al.* Genetically engineered bone marrow mesenchymal stem cells improve functional outcome in a rat model of epilepsy. *Brain Res.* 2013;1532:1-13.
- Huang PY, Shih YH, Tseng YJ, *et al.* Xenograft of human umbilical mesenchymal stem cells from Wharton's jelly as a potential therapy for rat pilocarpine-induced epilepsy. *Brain Behav Immun.* 2016;54:45-58.
- Acharya MM, Hattiangady B, Shetty AK. Progress in neuroprotective strategies for preventing epilepsy. *Prog Neurobiol.* 2008;84:363-404.
- Fu Z, Wang H, Wu Y, *et al.* Transplantation of neural stem cells encapsulated in hydrogels improve functional recovery in a cauda equina lesion model. *Biosci Trends.* 2020;14:360-367.
- Tang W. Challenges and advances in stem cell therapy. *Biosci Trends.* 2019;13:286.
- Chu K, Kim M, Jung KH, *et al.* Human neural stem cell transplantation reduces spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus in adult rats. *Brain Res.* 2004;1023:213-221.
- Costa-Ferro ZS, Vitola AS, Pedroso MF, *et al.* Prevention of seizures and reorganization of hippocampal functions by transplantation of bone marrow cells in the acute phase of experimental epilepsy. *Seizure.* 2010;19:84-92.
- Jeon D, Chu K, Lee ST, *et al.* A cell-free extract from human adipose stem cells protects mice against epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52:1617-1626.
- Salem NA, El-Shamarka M, Khadrawy Y, *et al.* New prospects of mesenchymal stem cells for ameliorating temporal lobe epilepsy. *Inflammopharmacology.* 2018;26:963-972.
- Wang L, Zhao Y, Pan X, *et al.* Adipose-derived stem cell transplantation improves learning and memory via releasing neurotrophins in rat model of temporal lobe epilepsy. *Brain Res.* 2021;1750:147121.
- de Lanerolle NC, Kim JH, Robbins RJ, *et al.* Hippocampal interneuron loss and plasticity in human temporal lobe epilepsy. *Brain Res.* 1989;495:387-395.
- Miri ML, Vinck M, Pant R, *et al.* Altered hippocampal interneuron activity precedes ictal onset. *Elife.* 2018;7:e40750.
- Cunningham M, Cho JH, Leung A, *et al.* hPSC-derived maturing GABAergic interneurons ameliorate seizures and abnormal behavior in epileptic mice. *Cell Stem Cell.* 2014;15:559-573.
- Ruschenschmidt C, Koch PG, Brustle O, *et al.* Functional properties of ES cell-derived neurons engrafted into the hippocampus of adult normal and chronically epileptic rats. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 5:174-183.
- Carpentino JE, Hartman NW, Grabel LB, *et al.* Region-specific differentiation of embryonic stem cell-derived neural progenitor transplants into the adult mouse hippocampus following seizures. *J Neurosci Res.* 2008;86:512-524.
- Parekh M, Hampel P, Radoul M, *et al.* Preclinical development of NRTX-1001, an inhibitory interneuron cellular therapeutic for the treatment of chronic focal epilepsy (S13.007). *Neurology.* 2022;98:1039.

30. Zhu Q, Mishra A, Park JS, *et al.* Human cortical interneurons optimized for grafting specifically integrate, abort seizures, and display prolonged efficacy without over-inhibition. *Neuron*. 2023;111:807-823 e807.
  31. Hattiangady B, Shetty AK. Neural stem cell grafting counteracts hippocampal injury-mediated impairments in mood, memory, and neurogenesis. *Stem Cells Transl Med*. 2012;1:696-708.
  32. Hattiangady B, Kuruba R, Shuai B, *et al.* Hippocampal neural stem cell grafting after status epilepticus alleviates chronic epilepsy and abnormal plasticity, and maintains better memory and mood function. *Aging Dis*. 2020;11:1374-1394.
  33. Hetman M, Xia Z. Signaling pathways mediating anti-apoptotic action of neurotrophins. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2000;60:531-545.
  34. Andreska T, Rauskolb S, Schukraft N, *et al.* Induction of BDNF expression in layer II/III and layer V neurons of the motor cortex is essential for motor learning. *J Neurosci*. 2020;40:6289-6308.
  35. Nokes LD, Green M, Knight B. The use of scanning electron microscopy in the dating of human skeletal remains. *J Forensic Sci Soc*. 1987;27:413-416.
  36. Waldau B, Hattiangady B, Kuruba R, *et al.* Medial ganglionic eminence-derived neural stem cell grafts ease spontaneous seizures and restore GDNF expression in a rat model of chronic temporal lobe epilepsy. *Stem Cells*. 2010;28:1153-1164.
  37. Varvel NH, Neher JJ, Bosch A, *et al.* Infiltrating monocytes promote brain inflammation and exacerbate neuronal damage after status epilepticus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113:E5665-E5674.
  38. Liu ZZ, Huang Y, Hong CG, *et al.* Autologous olfactory mucosa mesenchymal stem cells treatment improves the neural network in chronic refractory epilepsy. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14:237.
  39. Xian P, Hei Y, Wang R, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a nanotherapeutic agent for amelioration of inflammation-induced astrocyte alterations in mice. *Theranostics*. 2019;9:5956-5975.
  40. Long Q, Upadhy D, Hattiangady B, *et al.* Intranasal MSC-derived A1-exosomes ease inflammation, and prevent abnormal neurogenesis and memory dysfunction after status epilepticus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114:E3536-E3545.
  41. Hattiangady B, Rao MS, Shetty AK. Chronic temporal lobe epilepsy is associated with severely declined dentate neurogenesis in the adult hippocampus. *Neurobiol Dis*. 2004;17:473-490.
  42. Luo Q, Xian P, Wang T, *et al.* Antioxidant activity of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles restores hippocampal neurons following seizure damage. *Theranostics*. 2021;11:5986-6005.
  43. DaCosta JC, Portuguez MW, Marinowic DR, *et al.* Safety and seizure control in patients with mesial temporal lobe epilepsy treated with regional superselective intra-arterial injection of autologous bone marrow mononuclear cells. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018;12:e648-e656.
  44. Hlebokazov F, Dakukina T, Ihnatsenko S, *et al.* Treatment of refractory epilepsy patients with autologous mesenchymal stem cells reduces seizure frequency: An open label study. *Adv Med Sci*. 2017;62:273-279.
  45. Babu H, Beach R, Ben-Haim S, *et al.* First-in-human trial of NRTX-1001 GABAergic interneuron cell therapy for treatment of focal epilepsy - Emerging clinical trial results (S19.002). *Neurology*. 2024;102:5721.
  46. Li L, Zhang T, Hua Z, *et al.* Reprogramming the future: Capitalizing on in vitro embryo culture by advancing stem cell technologies in the fight against rare genetic disorders. *Intractable Rare Dis Res*. 2024;13:117-120.
  47. Airapetov M, Eresko S, Ignatova P, *et al.* A brief summary regarding the roles of interleukin-11 in neurological diseases. *Biosci Trends*. 2022;16:367-370.
  48. Zhang S, Wang Y, Liu M, *et al.* Identification of novel and de novo GABRB1 mutation in Chinese patient with developmental and epileptic encephalopathy 45. *Intractable Rare Dis Res*. 2023;12:234-240.
- 
- 引用本文 / Article Citation:
- 汪子杰, 胡昔奇, 夏鹰, 马亚楠. 干细胞治疗难治性癫痫: 从基础研究到临床转化的现状与挑战. *医学新视角*. 2024;1(6):282-286. doi:10.5582/npjm.2024.01052
- Zijie Wang, Xiqi Hu, Ying Xia, Ya-nan Ma. Stem cell therapy for drug-resistant epilepsy: From basic research to clinical translation. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2024;1(6):282-286. doi:10.5582/npjm.2024.01052

# ERCP进入子镜时代后的治疗进展

胡勤柱, 叶文晓, 李辉越, 罗然元, 冯玉祥, 曾德改, 丘梅林, 陈灵巧, 陈锦卫

韶关市新丰县人民医院普外科, 广东省韶关市 511100

**摘要:** 内镜下逆行胰胆管造影子镜技术(经口胆道镜)的引入, 显著提升了胆道和胰腺疾病的诊断与治疗效果。子镜具有高分辨率和清晰的成像能力, 使得医生可以更精确地观察胆管和胰管内部的病变。其优势在于能够提供实时的、细致的病变信息, 从而改善了内镜下病变定位和诊断的准确性。此外, 子镜的应用还允许进行直接的治疗操作, 如病变切除或取样, 大大缩短了手术时间并减少了并发症的风险。通过这些技术进步, ERCP子镜提升了整体治疗效果, 为患者提供了更安全、更高效的治疗选择。

**关键词:** ERCP子镜, 经口胆道镜, 肝胆胰病诊治

## Advances in treatment with peroral cholangioscopy technology in ERCP

Qinzhu Hu, Wenxiao Ye, Huiyue Li, Ranyuan Luo, Yuxiang Feng, Degai Zeng, Meilin Qiu, Lingqiao Chen, Jingwei Chen

Xinfeng County People's Hospital, ShaoGuang 511100, Guangdong, China

**Abstract:** The introduction of peroral cholangioscopy technology in Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) has significantly enhanced the diagnosis and treatment of biliary and pancreatic diseases. The peroral cholangioscopy system provides high-resolution, clear imaging capabilities, enabling physicians to observe lesions within the bile and pancreatic ducts with greater precision. Its advantages include providing real-time, detailed information on lesions, improving the accuracy of lesion localization and diagnosis during endoscopy. Furthermore, peroral cholangioscopy allows direct therapeutic interventions, such as lesion removal or sampling, significantly reducing procedure time and minimizing the risk of complications. These technological advancements have improved overall treatment outcomes, providing patients with safer and more efficient therapeutic options.

**Keywords:** Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography, peroral cholangioscopy, diagnosis and treatment of hepatobiliary-pancreatic diseases

## 1. 引言

内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)是诊断和治疗胆胰疾病的主要微创手段之一, 自其诞生以来, 为胆管和胰管疾病的管理带来了显著的临床价值。然而, 传统ERCP技术受限于间接成像手段, 无法提供实时、高清的胆胰管内部直观影像。这种局限性在复杂胆胰疾病的诊断和治疗中表现尤为明显。ERCP子镜技术最开始在1970年代中期开始被报道(也被称为经口胆道镜), 但是当时技术在诊断及治疗胆道疾病方面仍未成熟<sup>(1,2)</sup>, 原因与早期的子镜系统光纤材质不佳, 容易在通过ERCP工作通道时折断有关。同时子镜传输的图像质量相对较差。近年来, 随着小型电子偶联器件技术的进步, ERCP子镜系统现可提供高清的优质的图像。子镜的光纤的耐用性和可操作

性也大大的优于以往, 因此, ERCP迎来了革命性的进步, 正式进入高清子镜时代。ERCP子镜通过高清可视化系统, 为内镜操作提供了前所未有的精准性, 使胆胰管疾病的诊断和治疗取得了显著突破。作用本文将综述ERCP子镜技术为ERCP带来的主要进步, 并探讨其在临床应用中的现状与未来发展。

## 2. ERCP的传统局限性

ERCP是通过内镜进入胆管或胰管, 结合X线造影技术, 对胆道及胰腺的病变进行检查和治疗。它在治疗胆道结石、胆道狭窄、胆管炎、胰腺疾病等方面有广泛的应用。然而, 传统ERCP的成像方式是通过X线造影, 无法直接观察胆管或胰管内的病变情况, 依赖于造影剂的分布和阴影来推测病变区域。这种间接的成像手段在面对复杂胆胰疾病时, 如胆道肿瘤、胆管狭窄等, 往往不能提供足够的诊断信息, 导致诊断的敏感性和特异性较低。此外, 传统ERCP在治疗胆管结石和狭窄时, 操作的精确性受限于影像设备和内镜技术, 往往需要多次操作才能完成。

收稿日期: 2024-10-25; 修回日期: 2024-19-19

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 陈锦卫/Jingwei Chen, E-mail: 15907518562@139.com

### 3. ERCP子镜技术的引入

ERCP子镜技术是近年来ERCP领域的重大突破，它克服了传统ERCP的许多局限性。ERCP子镜是一种单操作员系统，允许医生通过内镜直接观察到胆管和胰管的内部结构，从而实现实时的高清可视化。该系统结合了高分辨率摄像头和内镜技术，使医生可以在直接观察病变的同时进行精确操作。

#### 3.1. 高清直视内镜成像

ERCP子镜系统的最大优势在于它提供了高清的直视内镜成像。传统ERCP依赖X线造影，而ERCP子镜通过内镜摄像头，可以清晰显示胆管或胰管内部的病变情况，包括结石、狭窄、肿瘤等。研究表明，ERCP子镜系统显著提高了胆管肿瘤和狭窄的诊断率，特别是在一些难以通过传统ERCP成像手段识别的病变上表现突出<sup>(3,4)</sup>。相比之下，传统的ERCP由于成像局限，容易导致某些病变区域的误诊或漏诊。

#### 3.2. 精确活检

ERCP子镜的另一个重要应用是提高了病变组织活检的精确度。在传统ERCP下，医生通过X线造影确定大致病变位置后再进行活检，但这种方式难以确保采集到准确的病变组织。ERCP子镜子镜系统通过高清可视化功能，可以直接观察病变部位，并通过专用的活检钳在直视下精准取样。特别是在胆管癌、胰腺癌等恶性肿瘤的诊断中，ERCP子镜的精确活检大大提高了活检的阳性率。

#### 3.3. 复杂胆管结石的治疗

传统ERCP在处理复杂或较大的胆管结石时，常常面临一定的操作难度，特别是当结石位置深处或大小较大时，碎石手术可能需要反复操作。ERCP子镜技术通过高清的可视化系统，辅助激光碎石术或机械碎石术<sup>(5)</sup>，显著提高了治疗效果。医生可以在内镜直视下准确定位结石并进行碎石操作，极大减少了手术时间和患者的术后并发症。

#### 3.4. 胆管狭窄的治疗

胆管狭窄是ERCP的常见治疗适应症之一。ERCP子镜系统在治疗胆管狭窄时表现出显著的优势，尤其是在对良性或恶性胆管狭窄的鉴别诊断上。通过高清的可视化，医生可以更精确地评估狭窄的严重程度，并实施支架置入或扩张术。研究表明，ERCP子镜辅助的胆管扩张和支架置入术具有更高的成功率，且术后并发症较少<sup>(6-8)</sup>。

### 4. 临床应用进展

自ERCP子镜技术引入以来，全球范围内的临床应用研究表明，它显著提升了ERCP的诊断和治疗水平。

ERCP子镜系统在胆道肿瘤、复杂胆管结石、胆管狭窄等多种胆胰疾病的诊疗中表现突出。以下为其主要的临床应用进展：

#### 4.1. 胆道肿瘤的诊断

胆管癌的早期诊断通常比较困难，传统的ERCP对早期胆管癌的敏感性较低，往往需要结合其他影像学手段，如CT、MRI等。胆道内的肿瘤有时会难以和阴性结石相区分，一些不可移动的阴性结石可影像学表现为外生性肿瘤。ERCP子镜通过直接可视化病变，显著提高了胆管癌的早期诊断率。一项临床研究表明<sup>(9)</sup>，在ERCP子镜辅助下通过直视观察胆管内粘膜情况，以及在直视下进行活检，胆管癌的活检阳性率从传统ERCP的40%左右提高到70%以上。但也有些学者认为<sup>(10)</sup>，在子镜下观察胆管恶性肿瘤并没有肉眼上的特征，与原发硬化性胆管炎或慢性胰腺炎难言鉴别，子镜下观察胆管内狭窄76例和胆管内占位21例的患者群体中，诊断的敏感度，特异度以及准确率分别为100%，86.8%，93%。其中21例占位病例的诊断准确率为100%，这是由于直视下能够轻易鉴别是结石还是肿瘤。此外，ERCP子镜还能够帮助医生在手术前对肿瘤在胆管的侵犯范围进行更为精准的评估，从而制定更有效的治疗方案。

#### 4.2. 复杂胆管结石的治疗

标准的内镜下取石技术下，包括机械碎石在内，目前取石失败率在5-10%左右<sup>(11)</sup>，原因在于胆管复杂结石，石头过大或嵌顿，或结石在胆道狭窄近端。ERCP子镜技术特别适用于传统ERCP难以处理的复杂胆管结石。由于ERCP子镜提供了清晰的可视化，医生可以更有效地定位结石，并使用激光或机械碎石术进行治疗。相比传统的多次操作，ERCP子镜辅助的碎石术手术时间缩短，且术后并发症显著减少。Arya<sup>(12)</sup>等运用ERCP子镜在94例复杂胆管结石病人取石的临床研究中，结石碎裂率为96%，完全结石清除率达到90%，术后无死亡及严重胆道创伤并发症。

对于复杂胆管结石的另一种替代手段为体外冲击波碎石(ESWL)，作为另一种微创治疗手段，已经有一些对照研究对比了ERCP子镜和ESWL两种治疗方法<sup>(13-14)</sup>。这些研究发现ERCP子镜治疗取石效率更加有效，而且需要更少的治疗周期。当ESWL和ERCP两种方法均尝试失败的时候，还可以进行两者轮替治疗，这样对于一些不能耐受外科手术的患者也是一种安全有效的治疗方法。

#### 4.3. 胆管狭窄的鉴别与治疗

ERCP子镜系统在胆管狭窄的诊断和治疗中同样具有优势。通过高清成像，ERCP子镜可以帮助医生准确区分良性和恶性胆管狭窄，减少了不必要的手术操作。在治疗方面，ERCP子镜辅助下的胆管扩张和支架置入术能够更精确地进行操作，减少了传统手术中的风险和误差<sup>(15,16)</sup>。

#### 4.4. 胰管疾病的诊断与治疗

除了胆管疾病, ERCP子镜在胰管疾病的诊断和治疗中也表现出显著的应用价值。对于胰管狭窄、胰管结石等复杂病变, ERCP子镜提供了直观的内镜可视化, 使医生能够更精确地评估病变并制定治疗方案<sup>(17-20)</sup>。胰腺癌的早期诊断也因此得到改善, ERCP子镜系统通过高清活检功能提高了胰管病变活检的准确性。

## 5. ERCP子镜技术的挑战与未来发展

尽管ERCP子镜技术为ERCP带来了显著的进步, 但在推广和应用过程中也面临一些挑战。首先是设备的高成本问题。ERCP子镜系统的引入需要高昂的设备投资, 对于一些资源有限的医疗机构而言, 这成为了技术推广的障碍。其次, ERCP子镜系统操作相对复杂, 需要操作者具备较高的技术水平和内镜经验。因此, 如何进行有效的医生培训和技术推广, 是ERCP子镜未来发展的关键。

未来, 随着内镜成像技术的进一步发展, ERCP子镜系统的分辨率和操作灵活性将有望进一步提升<sup>(21,22)</sup>。此外, 结合人工智能和大数据分析, ERCP子镜系统或许能够在胆胰疾病的早期筛查和个性化治疗方面发挥更大的作用<sup>(23,24)</sup>。更多的临床研究将进一步验证ERCP子镜在不同胆胰疾病中的应用效果, 并探索其在新兴领域中的潜力。

## 6. 结论

ERCP子镜技术的引入标志着ERCP进入了一个全新的子镜时代。通过高清可视化系统、精确活检以及复杂胆管结石和狭窄的治疗, ERCP子镜显著提高了ERCP的诊断和治疗水平。然而, 技术的推广和应用还面临一定的挑战, 未来需要进一步优化设备成本和操作技术。随着更多临床研究的开展, ERCP子镜在胆胰疾病诊疗中的应用前景将更加广阔, 为患者提供更加精确和个性化的治疗方案。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢: 无。

作者贡献声明: 无。

## 参考文献

1. Nakajima M, Akasaka Y, Fukumoto K, *et al.* Peroral cholangiopancreatography (POCS) under duodenoscopic guidance. *Am J Gastroenterol.* 1976;66:241-247.
2. Urakami Y, Seifert E, Butke H. Peroral direct cholangioscopy (PDCS) using routine straight-view endoscope: first report. *Endoscopy.* 1997;9:27-30.
3. Jeanne Lübbe, Urban Arnelo, Lars Lundell, *et al.* ERCP-guided cholangioscopy using a single-use system: nationwide register-based study of its use in clinical practice. *Endoscopy.* 2015;47:802-807.
4. MSD De La Cruz, AP Young, MT RUFFIN, *et al.* Diagnosis and Management of Pancreatic Cancer. *Am Fam Physician.* 2014;89:626-632.
5. Tringali A, Costa D, Fugazza A, *et al.* Endoscopic management of difficult common bile duct stones: Where are we now? A comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 2021;27:7597-

- 7611.
6. Sebastian Manuel, Milluzzo Rosario, Landi Vincenzo, *et al.* Diagnostic accuracy and interobserver agreement of cholangioscopy for indeterminate biliary strictures: A single-center experience. *Dig Liver Dis.* 2024 May;56:847-852.
7. Fishman DS, Tarnasky PR, Patel SN, *et al.* Management of pancreaticobiliary disease using a new intra-ductal endoscope: The Texas experience. *World J Gastroenterol.* 2009;21:1353-1358.
8. Woo YS, Lee JK, Noh DH, *et al.* SpyGlass cholangioscopy-assisted guidewire placement for post-LDLT biliary strictures: A case series. *Surg Endosc.* 2015;30:3897-3903
9. Pedro Pereira, Filipe Vilas-Boas, Armando Peixoto, *et al.* How spyGlass™ may impact endoscopic retrograde cholangiopancreatography practice and patient management. *GE Port J Gastroenterol.* 2018;25:132-137.
10. Fukuda Y, Ysuyuguchi T, Sakai Y, *et al.* Diagnostic utility of peroral cholangioscopy for various bile-duct lesions. *Gastrointest Endosc.* 2005;62:374-382.
11. Classen M, Hagenmüller F, Knyrim K, *et al.* Giant bile duct stones-non-surgical treatment. *Endoscopy.* 1988;20:21-26.
12. Arya N, Nellers SE, Haber GB, *et al.* Electron hydraulic lithotripsy in 111 patients: A safe and effective therapy for difficult bile duct stones. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2330-2334.
13. Binmoeller KF, Brückner M, Thonke F, *et al.* Treatment of difficult bile duct stones using mechanical, electro hydraulic and extracorporeal shock wave lithotripsy. *Endoscopy.* 1993;25:2021-206.
14. Adamek HE, Maier M, Jakobs R, *et al.* Management of retained bile duct stones: A prospective open trial comparing extracorporeal and intracorporeal lithotripsy. *Gastrointest Endosc.* 1996;44:40-47.
15. Karagoyozov P, Boeva I, Tishkov I. Role of digital single-operator cholangioscopy in the diagnosis and treatment of biliary disorders. *World J Gastrointest Endosc.* 2019;11:31-40.
16. Minami H, Mukai S, Sofuni A, *et al.* Clinical outcomes of digital cholangioscopy-guided procedures for the diagnosis of biliary strictures and treatment of difficult bile duct stones: A single-center large cohort study. *J Clin Med.* 2021;10:1638.
17. de Vries AB, van der Heide F, Ter Steege RWF, *et al.* Limited diagnostic accuracy and clinical impact of single-operator peroral cholangioscopy for indeterminate biliary strictures. *Endoscopy.* 2020;52:107-114.
18. Han, S, Tatman, P, Mehrotra S, *et al.* Combination of ERCP-based modalities increases diagnostic yield for biliary strictures. *Dig Dis Sci.* 2021;66:1276-1284.
19. ASGE Standards of Practice Committee; Chathadi KV, Chandrasekhara V, *et al.* The role of ERCP in benign diseases of the biliary tract. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2015;81:795-803.
20. Yodice M, Choma J, Tadros M. The expansion of cholangioscopy: Established and investigational uses of spyglass in biliary and pancreatic disorders. *Diagnostics.* 2020;10:132.
21. Ohtsuka T, Gotoh Y, Nakashima Y, *et al.* Role of spyglass-dStm in the preoperative assessment of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm involving the main pancreatic duct. *Pancreatol.* 2018;18:566-571.
22. Tanaka R, Itoi T, Honjo M, *et al.* New digital cholangiopancreatography for diagnosis and therapy of pancreaticobiliary diseases. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016;23:220-226.
23. Malenica I, Donadon M, Lleo A. Molecular and immunological characterization of biliary tract cancers: A paradigm shift towards a personalized medicine. *Cancers.* 2020;12:2190.
24. Chen YK, Pleskow DK. Spyglass single-operator peroral

cholangiopancreatography system for the diagnosis and therapy of bile-duct disorders: A clinical feasibility study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2007;65:832-841.

----

引用本文 / Article Citation:

胡勤柱, 叶文晓, 李辉越, 罗然元, 冯玉祥, 曾德改, 丘梅

林, 陈灵巧, 陈锦卫. ERCP进入子镜时代后的治疗进展. *医学新视角*. 2024;1(6):287-290. doi:10.5582/npjm.2024.01037

Qinzhu Hu, Wenxiao Ye, Huiyue Li, Ranyuan Luo, Yuxiang Feng, Degai Zeng, Meilin Qiu, Lingqiao Chen, Jingwei Chen. Advances in treatment with peroral cholangioscopy technology in ERCP. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2024;1(4):287-290. doi:10.5582/npjm.2024.01037

# 医学领域中的机器学习：潜力、挑战与可解释性综述

马亚楠<sup>1</sup>, 胡昔奇<sup>1</sup>, 宋培培<sup>2</sup>, 唐子颢<sup>3</sup>

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

**摘要:** 机器学习 (machine learning, ML) 在医学领域取得显著进展, 尤其是深度学习在大规模数据分析中的卓越表现, 在疾病预测、诊断及个性化治疗方面展现巨大潜力。然而, 模型复杂性带来的可解释性不足, 限制了其在临床实践中的信任度。本文综述了ML在术后并发症预测、糖尿病与心血管疾病早期预测、术后预后评估及神经退行性疾病研究中的应用, 并介绍了逻辑回归、决策树、随机森林、梯度提升、支持向量机与深度学习等常用算法。此外, 探讨了可解释人工智能的发展及SHAP、LIME等工具如何提高模型透明度, 推动ML在医学中的实际应用, 有助于改善诊断准确性与患者护理质量。

**关键词:** 特征重要性, 可解释人工智能, 模型透明度, 数据可视化, 预测准确性

## Machine learning in the medical field: A review of potential, challenges, and interpretability

Ya-nan Ma<sup>1</sup>, Xiqi Hu<sup>1</sup>, Peipei Song<sup>2</sup>, Kenji Karako<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, 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>Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo 113-8655, Japan

**Abstract:** Machine learning (ML) has made significant progress in the medical field, particularly with the outstanding performance of deep learning in large-scale data analysis, demonstrating great potential in disease prediction, diagnosis, and personalized treatment. However, the complexity of these models has led to limited interpretability, which affects trust in clinical practice. This paper reviews the applications of ML in postoperative complication prediction, early detection of diabetes and cardiovascular diseases, postoperative prognosis assessment, and neurodegenerative disease research. It also introduces commonly used algorithms such as logistic regression, decision trees, random forests, gradient boosting, support vector machines, and deep learning. Furthermore, the development of explainable artificial intelligence (XAI) is discussed, highlighting tools like SHAP and LIME that enhance model transparency, thus promoting the practical application of ML in medicine and contributing to improved diagnostic accuracy and patient care quality.

**Keywords:** feature importance, explainable AI, model transparency, data visualization, prediction accuracy

### 1. 引言

近年来, 机器学习技术, 特别是深度学习 (deep learning) 取得了快速的发展。卷积神经网络 (convolutional neural networks, CNN) 和Transformer等技术的出现, 专为图像识别与自然语言处理而设计, 使得即使是复杂问题也能实现高性能预测<sup>(1-4)</sup>。尽管“深度学习”和

“人工智能 (AI)”等术语近来备受关注, 但它们实际上属于更广泛的机器学习范畴。机器学习是一种通过数据驱动的技术, 算法使用数据发现并学习其中的模式和特征, 并根据学习到的结果进行预测或分类。

机器学习的一个关键特点是: 算法能够自主从数据及其对应的结果中识别模式, 而无需人为定义预测规则 (例如, “如果测量值大于1, 则分类为A, 否则分类为B”)。通过在大型数据集中寻找规律, 机器学习能够实现精确的预测。随着机器学习技术的不断进步, 其应用已扩展至多个领域, 包括医学研究, 在该领域内, 基于机器学习的研究正在积极开展。

在医学领域, 机器学习展现了巨大潜力。它已被用于根据患者的测量数据预测术后结果以及评估疾病风险等<sup>(5-7)</sup>。基于机器学习的预测模型有望显著帮助医疗专业人员进行决策并改进患者治疗。然而, 尽管机器学习在医学中

收稿日期: 2024-11-15; 修回日期: 2024-12-20

基金项目: 海南省博士后科研项目/日本科学研究费助成 (24K14216)

通讯作者/Corresponding author: 唐子颢/Kenji Karako, E-mail: tri.leafs@gmail.com

的潜力巨大，却面临一个重要的挑战，即“黑箱”问题。所谓“黑箱”问题，指的是机器学习模型生成的预测结果及其过程对人类而言难以理解。随着机器学习算法的复杂性增加，其行为在宏观层面上变得更加难以解释，尽管在微观层面上某些方面仍然可以被理解。这种复杂性导致了预测结果的产生原因或其背后的逻辑难以明确，从而限制了机器学习在医学领域的应用接受度。由于预测过程不透明，医生和患者可能不愿意信任这些预测结果。

近年来，为了解决“黑箱”问题，一种名为可解释人工智能（Explainable AI, XAI）的技术逐渐受到关注<sup>(8,9)</sup>。XAI旨在通过分析机器学习模型，解释预测结果的生成过程，识别预测趋势，并提供预测结果的解释。XAI能够以人类可理解的方式展示不同特征的重要性，从而揭示影响算法结果的因素。这有望使机器学习在医学领域更容易被接受。

本文首先展示了机器学习在医学中的具体应用实例。接下来，描述了常用的机器学习算法的原理与机制。最后，本文将深入探讨可解释的机器学习技术，作为解决“黑箱”问题的方案。通过本次探讨，我们旨在分享机器学习在医疗保健领域的潜在应用见解。

## 2. 医学领域中的机器学习应用

随着近年来人工智能和深度学习技术的快速发展，利用机器学习进行疾病预测、诊断和预后预测的研究在医学领域得到了广泛开展。这些模型被期望能够分析复杂的患者数据，用于预测并发症、恢复结果，并在治疗策略决策中提供支持。以下将介绍几种典型的医学领域机器学习应用，这些应用有望为医学决策提供重要帮助。

### 2.1. 术后并发症预测

机器学习在预测术后并发症风险方面非常有效<sup>(5)</sup>。例如，已有模型被提出用于评估严重术后并发症的风险，如肺炎、急性肾损伤、深静脉血栓形成和肺栓塞。研究基于111,888例手术数据（包括患者特征和临床信息），使用了五种不同的机器学习算法进行术后并发症风险预测的比较，包括逻辑回归（logistic regression）、支持向量机（Support Vector Machine, SVM）、随机森林（random forest）、梯度提升（gradient boosting）和深度神经网络（deep neural networks）<sup>(10-13)</sup>。结果表明，结合术前和术中数据的模型能提供最高的预测准确性，突出了机器学习在术后风险管理中的有效性。

### 2.2. 糖尿病和心血管疾病的早期预测

机器学习模型也被用于有效预测糖尿病和心血管疾病风险<sup>(7)</sup>。这些模型整合了多种数据，如家族病史、年龄、体重、血压、胆固醇水平以及生活习惯（如吸烟与运动情况），以评估疾病风险。研究采用了适用于线性关系的算法（如线性回归和支持向量机），以及能够处理非线性关系的算法（如随机森林和梯度提升），从而实现了高精度的风险预测。

### 2.3. 阿尔茨海默病的诊疗

结合了机器学习技术的Cordax回归模型能够深入解析假定的淀粉样蛋白原纤维结构，尤其是在易聚集区域相关的结构方面，提供了丰富且互补的结构洞察<sup>(14)</sup>。这些洞察对于理解与淀粉样蛋白相关的疾病及功能性疾病具有重要意义。

通过ML方法，研究人员已鉴定出*BDHI*、*TRAP1*、*OPAI*、*DLD*和*SPG7*等基因，作为阿尔茨海默病线粒体基因的潜在分子治疗靶点。这些基因在免疫微环境的相互作用中起着关键作用，为探索阿尔茨海默病的分子机制和治疗策略提供了新的研究方向<sup>(15)</sup>。

此外，AI和ML技术在阿尔茨海默病治疗化合物的筛选方面也展现出巨大潜力。基于计算分析，研究发现了一类通过ML鉴定的新型组蛋白去乙酰化酶抑制剂，为阿尔茨海默病的治疗研究提供了新的候选药物<sup>(16)</sup>。

采用无监督机器学习（包括筛选与验证方法），研究人员鉴定出两种可诱导神经元线粒体自噬的化合物，有助于清除阿尔茨海默病相关的淀粉样蛋白- $\beta$ （A $\beta$ ）和tau病变。这一发现不仅加深了对阿尔茨海默病病因的理解，还为探索潜在的生物标志物及治疗策略提供了新视角<sup>(17)</sup>。

## 2.4. 术后预后预测

机器学习还用于预测术后预后情况。一项研究旨在预测颈前路椎间盘切除融合术后的四种短期不良事件：住院时间延长、出院至非家庭环境、术后30天内再入院及严重并发症<sup>(6)</sup>。研究使用了五种机器学习算法构建模型：TabPFN、TabNET、XGBoost、LightGBM和随机森林<sup>(18-21)</sup>。结果表明，在这五种算法中，随机森林表现最佳，其受试者工作特征曲线下面积范围为0.776到0.846。预测术后不良事件风险有助于为每位患者早期实施个性化干预，从而更好地控制潜在病情恶化。如上所述，已有大量基于临床数据的预测性研究被开展。传统的线性回归和逻辑回归等技术仅限于处理线性问题。然而，随着机器学习的进步及各种算法学习与预测性能的提升，这些模型如今能够应用于更加复杂的问题。

## 3. 近年来常用的代表性机器学习算法

在机器学习领域，已开发出多种算法并被广泛应用。其中，一些具有代表性的基础方法可用于分类与预测任务，包括逻辑回归、决策树（decision trees）、随机森林、梯度提升、支持向量机和深度学习<sup>(22)</sup>。逻辑回归和决策树结构简单且易于解释，但其预测准确性相对较低。相比之下，梯度提升和深度学习等算法尽管预测性能优越，但更难以解释其内部工作原理。

### 3.1. 逻辑回归

逻辑回归是一种在医学领域常用的基础机器学习算法之一，特别适用于二分类任务<sup>(10)</sup>。其工作原理类似于线性回归，但专门用于处理分类问题。逻辑回归通过对输入解释变量进行加权线性组合，并将结果传递到一个Sigmoid（S型）函数，从而输出一个介于0和1之间的概率值。这些加权系数是根据训练数据计算得到的参数，有效地确定这些参数能够实现预测任务。这一过程被称为“学习”。

简而言之，“学习”指的是找到一个能够准确描述解释变量与目标变量之间关系的函数参数集。该学习过程通常通过优化技术实现。

在优化过程中，会定义一个损失函数（Loss function），用于表示需要最小化的目标，算法通过调整参数以使该损失函数最小化。在逻辑回归中，目标是最大化对数似然函数，但通常会将其转换成最小化损失函数的形式。通过这种优化过程，逻辑回归能够找到最符合训练数据特征的参数，从而实现二分类任务的预测。

然而，逻辑回归假设问题是线性可分的，因此当解释变量与目标变量之间存在非线性关系时，其表现可能不佳。尽管如此，由于逻辑回归的简单性及其通过每个解释变量的权重提供的可解释性，使其在医学领域被广泛使用。

### 3.2. 决策树

与逻辑回归类似，决策树也是一种直观且易于解释的机器学习算法<sup>(22)</sup>。决策树通过递归地根据特定规则对输入数据进行划分，从而对数据进行分类。这些划分形成的结构类似于树，因此被称为“决策树”。

在该树形结构中，决策路径是从树的顶部根据输入数据的值依次向下进行的。例如，如果天气是晴天，模型会沿着树的右侧路径继续，而如果天气为多云或下雨，则沿着左侧路径进行判断。这一过程会持续进行，直到模型最终预测当天温度是否会超过22°C。

构建能够准确表示数据的树形结构至关重要。为此，已提出了多种算法，包括ID3、CART和C4.5等<sup>(22-24)</sup>。决策树的一大优点是其树形结构清晰地展示了用于做出预测的标准及使用的特征，从而使模型非常容易解释。与逻辑回归不同，决策树可用于解决非线性问题。然而，决策树容易发生过度拟合，即模型在训练数据上的表现过于优秀，但在未见过的数据上表现不佳。

### 3.3. 随机森林

随机森林是一种通过集成多个决策树以提升预测准确性的算法<sup>(12)</sup>。尽管单个决策树容易过拟合且预测性能有限，但随机森林通过生成多个决策树并对其预测结果进行集成，从而提高了整体的预测性能。术语“森林”指的是由多个决策树组成的集合。这种将多个弱预测器（即多个决策树）组合起来以提升整体性能的技术被称为集成学习（ensemble learning）。

随机森林的运行主要包括三个步骤：自助采样（bootstrap sampling）、决策树构建以及预测结果集成。

①自助采样：训练数据被随机分成多个子数据集，每个数据集用于训练不同的决策树；

②决策树构建：对每个子数据集，使用随机选择的输入特征构建决策树。通过随机选择特征，确保了每棵决策树学习到不同的特征组合，从而增加了模型的多样性，减少了过拟合风险；

③预测结果集成：对于分类任务，通过多数投票，而对于回归任务，则通过平均值整合所有决策树的预测结果，从而生成最终的预测结果。

与单独的决策树相比，随机森林通常具有更高的预测

精度，并且较少出现过拟合现象。然而，这种方法的一个缺点是模型的可解释性降低。虽然单个决策树可以很容易理解，但当多个树组合在一起时，变量之间如何共同作用生成最终预测结果会变得更加难以解释。

### 3.4. 梯度提升

梯度提升是一种集成学习方法，它通过组合多个弱预测器（通常是决策树）来构建一个强大的模型<sup>(13)</sup>。与随机森林通过多个决策树的独立预测进行集成不同，梯度提升采用了一种逐步改进的策略，即通过序列化地创建决策树，每棵新树的目标是修正前一棵树的预测误差。

梯度提升的过程从创建一个初始决策树开始，这个初始树通常会生成较大的预测误差，即预测值与真实数据之间的偏差。为了改进模型，计算预测结果与真实值之间的误差，并使用这些误差作为训练目标，训练一个新的决策树来预测这些误差。随后，将初始树的预测结果与新训练的修正误差的决策树结果进行组合，从而提高整体模型的性能。

这种“误差修正”的过程会反复进行，使得模型能够不断自我优化，并通过每次迭代逐步减少预测误差，最终实现较高的预测准确性。常见的梯度提升实现算法包括XGBoost和LightGBM，这些算法在性能和计算效率方面经过了高度优化，适用于大规模数据集的训练<sup>(20,21)</sup>。

与单独的决策树相比，梯度提升通常能够生成更为精确的模型，并且相比于随机森林，更不容易发生过拟合。然而，与随机森林类似，由于组合了多个决策树，该方法也存在可解释性较差的问题，难以清楚地解释模型生成预测结果的具体原因。

### 3.5. 支持向量机

支持向量机是一种用于分类和回归问题的强大机器学习算法<sup>(11)</sup>。它通过寻找一个最优的边界（超平面），将训练数据中的不同类别进行分隔，并利用该边界进行预测。最初，SVM被设计用于解决线性可分问题，但随后得到了改进，可以处理非线性问题。对于线性问题，SVM的解释性较强，但在处理非线性问题时，由于引入了核函数（Kernel），模型的可解释性变得更加复杂。

### 3.6. 深度学习

深度学习是一种模拟大脑神经元行为的机器学习模型，其使用人工神经元作为数学模型进行计算<sup>(1)</sup>。一个人工神经元接收解释变量的输入，对输入数据进行加权线性组合，然后将结果传递给一个激活函数（activation function），激活函数的输出即为神经元的响应值。

如果使用Sigmoid函数作为激活函数，那么该过程与逻辑回归几乎相同。然而，在深度学习中，多个人工神经元使用相同的输入变量进行计算，并被组合成神经网络的层。一个神经网络层的输出会作为下一层的输入，通过多层连接形成完整的神经网络。这种多层结构使深度学习能够学习到更加复杂的特征关系。

每个人工神经元在计算中都包含权重参数，通过调整这些权重，神经网络能够实现更强的预测能力。深度学习

的训练过程涉及以下几个关键步骤:

- ①参数初始化: 初始时, 权重参数被随机分配;
- ②前向传播: 根据输入数据计算神经网络的输出;
- ③计算误差: 计算预测结果与真实标签之间的误差;
- ④反向传播: 根据误差对权重进行调整, 使用梯度下降算法逐步减少误差;
- ⑤迭代训练: 重复进行多轮训练, 直到模型能够在新输入数据上进行准确预测。

从概念上讲, 深度学习可以被视为由多个连接的逻辑回归模型组成的复杂网络。

在过去十年中, 深度学习被广泛研究, 并取得了诸多改进和创新的网络结构, 与传统的机器学习模型相比, 深度学习展现了更高的性能。特别是用于图像识别的卷积神经网络和用于自然语言处理及时间序列分析的Transformer模型已成为研究的热点, 并在多个领域取得了显著的成果<sup>(3)</sup>。

#### 4. 可解释的机器学习

到目前为止, 我们已经介绍了几种代表性的机器学习算法。尽管每种算法都有其优势和劣势, 但它们都展现了较高的性能。然而, 在医学领域应用这些算法时, 面临着一个显著的挑战: 可解释性。诸如逻辑回归和决策树等算法较为简单, 使其预测结果相对容易解释。然而, 近年来发展出的更为先进且性能卓越的算法, 如梯度提升和深度学习, 由于模型更加复杂, 难以解释其预测结果, 从而引发了“黑箱”问题。

尽管可以在微观层面理解模型的个别计算过程, 但从整体上解释整个模型的决策过程却十分困难。这种“黑箱”问题在医学等领域尤为突出, 因为医学诊断需要清晰的推理过程和明确的解释, 以确保医生和患者对预测结果的信任。

为了解决“黑箱”问题, 当前的研究正在致力于开发能够以人类可理解的方式解释模型内部结构和决策过程的技术。这些技术被统称为可解释人工智能, 并且在这一领域, 已提出了多种方法<sup>(8,9)</sup>。XAI主要从两个角度尝试解释机器学习模型的行为: 全局解释和局部解释。

##### 4.1. 全局解释

全局解释旨在描述机器学习模型的整体特征和行为。一个机器学习模型通过学习训练数据, 获得用于执行预测任务的参数和结构。通过分析模型在做出预测时强调的解释变量, 可以使用一种称为特征重要性的技术来计算并评估哪些变量对模型最为重要。

另一种全局解释方法是构建一个更容易解释的简化模型, 用于理解更复杂模型的行为。例如, 可以使用决策树或逻辑回归这样的简单可解释模型来近似深度学习模型的行为。从外部观察, 深度学习模型的作用就像一个黑箱预测器, 对输入数据生成输出结果。通过收集深度学习模型在不同输入下的输出数据, 并使用这些数据训练一个决策树, 该决策树可以近似地反映深度学习模型的行为。随后, 可以可视化该决策树, 从而解释特定输入变量如何影响模型的预测结果。

这种全局解释方法有助于识别重要的解释变量, 并用于改

进模型。此外, 如果模型提供的解释与现有研究一致, 还可以增强模型的科学可信度与有效性。

##### 4.2. 局部解释

与全局解释不同, 局部解释关注的是针对特定输入数据模型的单次预测结果进行解释。例如, 如果一个机器学习模型根据电子健康记录预测患者是否患有某种疾病, 医生可能难以理解模型为何做出“患者患病”或“患者未患病”的预测。局部解释可为这些个别案例提供具体解释。

目前, 有几种常用的局部解释方法, 其中两种常用的方法介绍如下:

**识别主要影响因素:** 该方法分析哪些特征在单次预测中贡献最大。例如, 如果一个模型预测某位患者患有糖尿病, XAI可能会指出患者的血糖水平和血红蛋白数值特别高, 从而解释这些特征是模型判断的关键因素。常用的技术包括:

**Shapley加性解释 (Shapley Additive Explanations, SHAP):** 通过计算各特征对预测结果的贡献程度, 以可视化的方式展示特征重要性<sup>(25)</sup>。局部可解释模型无关解释 (Local Interpretable Model-agnostic Explanations, LIME): 通过对输入数据进行轻微扰动, 观察预测结果的变化, 以识别最关键的特征<sup>(26)</sup>。

**相似案例对比:** 该方法通过查找训练数据中与当前样本最相似的历史案例, 解释模型的预测。例如, 如果模型预测患者患有糖尿病, XAI可能会在训练数据中查找相似情况的患者, 并提供解释: “该患者的特征与其他糖尿病确诊患者相似。”

**影响函数 (influence functions):** 用于计算训练数据中每个样本对特定预测的贡献程度, 从而识别对模型影响最大的训练样本<sup>(27)</sup>。通过回顾这些关键样本, 可以更好地理解模型为何做出当前预测。此外, 该方法还能识别异常数据点 (如离群点), 以便改进模型的稳定性。

因此, XAI技术提供了全局解释和局部解释两种方法, 以提高机器学习模型的可解释性。尽管XAI仍处于不断发展的阶段, 但它正逐步奠定基础, 以提供合理的解释, 从而解决“黑箱”问题, 并促进机器学习在医学领域的实际应用。

#### 5. 结论

特别是随着深度学习的出现, 机器学习在包括医学在内的多个领域展示了巨大的潜力。其能够分析大规模且复杂的数据集, 并做出高准确性的预测, 为疾病预测、诊断及辅助治疗方案规划提供了显著优势。然而, 机器学习在医学领域的应用仍面临着重要挑战, 尤其是在模型可解释性方面。

传统的模型, 如逻辑回归和决策树, 由于其结构相对简单, 因此其预测结果更容易解释。相比之下, 梯度提升、随机森林和深度学习等更先进的模型, 尽管预测精度更高, 但往往表现为“黑箱”, 即缺乏透明性。这种透明度的缺失在医学领域是一个重大障碍, 因为临床医生和患者需要理解预测背后的推理过程, 以便信任和接受这些结果。

为了解决这一问题, XAI技术的开发至关重要。XAI旨

在弥合现代机器学习模型的高性能与可理解性之间的差距。诸如SHAP、LIME和影响函数等XAI工具的出现,使得在医学领域使用机器学习能够获得更高的信任度。这些工具不仅提供了更高的透明性,还增强了模型的可靠性和科学有效性,有助于使预测结果与已建立的医学知识保持一致。

随着机器学习的不断发展,将这些可解释性技术集成到模型中将成为确保其在医疗保健中实现实际且符合伦理使用的关键。未来的医学可能越来越依赖机器学习,而可解释模型将成为提升诊断准确性和优化临床决策过程的重要工具。通过这些技术进步,机器学习有望显著改善患者护理,推动个性化治疗方案,并帮助医护人员做出更为科学的决策。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. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2016;521:436-444.
2. LeCun Y, Bottou L, Bengio Y, et al. Gradient-based learning applied to document recognition. *Proc IEEE*. 1998;86:2278-2324.
3. Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE. ImageNet classification with deep convolutional neural networks. *Commun ACM*. 2017;60:84-90.
4. Vaswani A, Shazeer N, Parmar N, et al. Attention is all you need. In: 31st Conference on Neural Information Processing Systems (NIPS 2017), Long Beach, CA, USA.
5. Xue B, Li D, Lu C, et al. Use of machine learning to develop and evaluate models using preoperative and intraoperative data to identify risks of postoperative complications. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e212240.
6. Karabacak M, Bhimani AD, Schupper AJ, et al. Machine learning models on a web application to predict short-term postoperative outcomes following anterior cervical discectomy and fusion. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024;25:401.
7. Dinh A, Miertschin S, Young A, et al. A datadriven approach to predicting diabetes and cardiovascular disease with machine learning. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2019;19:211.
8. Burkart N, Huber MF. A survey on the explainability of supervised machine learning. *J Artificial Intel Res*. 2021;70:245-317.
9. Guidotti R, Monreale A, Ruggieri S, et al. A survey of methods for explaining black box models. *ACM Comput Surv*. 2018;51:Article 93.
10. Cox D. The regression analysis of binary sequences (with discussion). *J Roy Stat Soc*. 1958;20:215-242.
11. Cortes C, Vapnik V. Support-vector networks. *Mach Learn*. 1995;20:273-279.
12. Breiman L. Random forests. *Mach Learn*. 2001;45:5-32.
13. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. Boosting and additive trees. In: *The elements of statistical learning*. Springer; New York, NY. 2009.
14. Louros N, Orlando G, De Vleeschouwer M, et al. Structure-based machine-guided mapping of amyloid sequence space reveals uncharted sequence clusters with higher solubilities. *Nat Commun*. 2020;11:3314.
15. Zhang Y, Miao Y, Tan J, et al. Identification of mitochondrial related signature associated with immune microenvironment in Alzheimer's disease. *J Transl Med*. 2023;21:458.
16. Gupta R, Ambasta RK, Kumar P. Identification of novel class I and class IIb histone deacetylase inhibitor for Alzheimer's disease therapeutics. *Life Sci*. 2020;256:117912.
17. Xie C, Zhuang XX, Niu Z, et al. Amelioration of Alzheimer's disease pathology by mitophagy inducers identified via machine learning and a cross-species workflow. *Nat Biomed Eng*. 2022;6:76-93.
18. Hollmann N, Müller SG, Eggensperger K, et al. TabPFN: A transformer that solves small tabular classification problems in a second. In: *Proc Internatl Conf Learning Representations*. 2022.
19. Arık S, Pfister T. TabNet: Attentive interpretable tabular learning. In: *Proc 35th AAAI Conf Artificial Intel*. 2021; 35: AAAI-21 Technical Tracks 8.
20. Chen T, Guestrin C. XGBoost: A scalable tree boosting system. In: *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*. 2016;785-794.
21. Ke G, Meng Q, Finley T, et al. LightGBM: A highly efficient gradient boosting decision tree. In: 31st Conference on Neural Information Processing Systems (NIPS 2017), Long Beach, CA, USA.
22. Quinlan JR. Induction of decision trees. *Mach Learn*. 1986; 1:81-106.
23. Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, et al. Classification and regression trees. Chapman and Hall; 2017; pages 1-368.
24. Salzberg SL. Book Review: C4.5: Programs for Machine Learning by J. Ross Quinlan. Morgan Kaufmann Publishers, Inc., 1993. *Mach Learn*. 1994; 16:235-240.
25. Lundberg SM, Lee SI. A unified approach to interpreting model predictions. In: 31st conference on neural information processing systems (NIPS 2017), Long Beach, CA, USA.
26. Ribeiro MT, Singh S, Guestrin C. "Why should I trust you?" Explaining the predictions of any classifier. In: *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD international conference on knowledge discovery and data mining*. 2016;1135-1144.
27. Koh PW, Liang P. Understanding black-box predictions via influence functions. In: *Proceedings of the 34th International Conference on Machine Learning*, 2017;PMLR 70:1885-1894.

#### 引用本文 / Article Citation:

马亚楠, 胡昔奇, 宋培培, 唐子颢. 医学领域中的机器学习: 潜力、挑战与可解释性综述. *医学新视角*. 2024;1(6):291-295. doi:10.5582/npjm.2024.01089

Ya-nan Ma, Xiqi Hu, Peipei Song, Kenji Karako. Machine learning in the medical field: A review of potential, challenges, and interpretability. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2024;1(4):291-295. doi:10.5582/npjm.2024.01089

# 一例肝细胞癌术后多次复发并胆囊转移的病例报告

李军<sup>1</sup>, 胡芳远<sup>2</sup>, 龙学颖<sup>3</sup>, 王志明<sup>2</sup>, 叶轲<sup>2</sup>, 张鸽文<sup>2</sup>

<sup>1</sup>桂林医学院附属医院肝胆胰外科, 广西壮族自治区桂林市 541001; <sup>2</sup>中南大学湘雅医院肝脏外科, 湖南省长沙市 410008; <sup>3</sup>中南大学湘雅医院影像科, 湖南省长沙市 410008

**摘要:** 目的: 探讨肝细胞癌胆囊转移的临床特征、治疗及预后。方法: 回顾1例肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 术后复发并出现孤立性胆囊转移再次行根治性手术的临床资料, 对其疾病发展过程、诊疗过程、胆囊转移途径、手术方式及预后进行分析。结果: 患者出现胆囊转移后进行了根治性手术切除, 术后恢复良好, 截止至目前, 该患者总生存期已达98个月(自第2次根治性手术后已生存27个月以上), 且情况良好仍在随访中。结论:HCC出现胆囊转移较为罕见, 对于此类患者, 行根治性手术切除是一种有效的治疗方法; 建议对接受手术切除后的HCC患者进行定期随访, 因为早期发现复发病变并积极管理显著延长了患者的生存期; 同时, 我们发现复发的HCC细胞可能变得更加侵袭性, 并在多次射频消融治疗和放疗后分化程度趋于更低。

**关键词:** 肝细胞癌, 胆囊转移, 复发, 外科治疗

## Multiple recurrences and gallbladder metastasis following hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A case report

Jun Li<sup>1</sup>, Fangyuan Hu<sup>2</sup>, Xueying Long<sup>3</sup>, Zhiming Wang<sup>2</sup>, Ke Ye<sup>2</sup>, Gewen Zhang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guangxi Guilin 541001, China; <sup>2</sup>Department of Liver Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Hunan, Changsha 410008, China; <sup>3</sup>Department of Radiology, Xiangya Hospital, Central South University, Hunan, Changsha 410008, China

**Abstract:** Objective: To investigate the clinical features, treatment and prognosis of gallbladder metastasis from hepatocellular carcinoma (HCC). Methods: We retrospectively analyzed the clinical data of a patient with postoperative recurrent HCC and solitary gallbladder metastasis who underwent radical surgery were retrospectively analyzed. The disease development process, diagnosis and treatment process, gallbladder metastasis route, surgical approach and prognosis were analyzed. Results: The patient underwent radical resection for gallbladder metastasis, and recovered well after surgery. As of now, the patient's overall survival has reached 98 months (more than 27 months after the second radical operation), and the patient remains in good condition. Conclusion: Gallbladder metastasis from HCC is rare, and radical resection is an effective treatment for such patients. Regular follow-up is recommended for HCC patients after surgical resection, as early detection and active management of recurrent lesions significantly prolong survival. Additionally, we found that recurrent HCC cells may become more aggressive and less differentiated after multiple RFA treatments and radiotherapy.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma, gallbladder metastasis, recurrence, surgical treatment

### 1. 引言

原发性肝细胞癌是全球癌症死亡的第三大原因和第六大最常诊断的癌症<sup>(1)</sup>, 肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是肝癌病例中占比最高的类型, 约占

75-85%<sup>(2)</sup>。HCC最常见的转移途径是肝内转移, 1年肝外转移发生率约2.5%, 5年肝外转移发生率约13%, 肺、腹腔淋巴结和骨是最常见的肝外转移部位, 转移至胆囊者较为罕见<sup>(3)</sup>, 且HCC胆囊转移通常出现在预后非常差的弥漫性转移情况下, 处于原发疾病的中晚期, 而孤立性胆囊转移者更为罕见<sup>(4)</sup>。本文报道1例原发性肝细胞癌术后多次复发并出现孤立性胆囊转移患者。

收稿日期: 2024-11-23; 修回日期: 2024-12-18

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 张鸽文/Gewen Zhang, E-mail: zgw698@163.com

### 2. 临床资料

本例患者为60岁男性患者, 2016年9月因“右上腹疼痛1月”第一次入院, 既往乙肝病史10余年, 未行抗病毒治

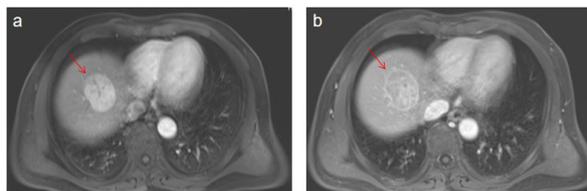


图1. MRI显示肿块位于S8。a T1动脉期图像，b T1门脉期图像

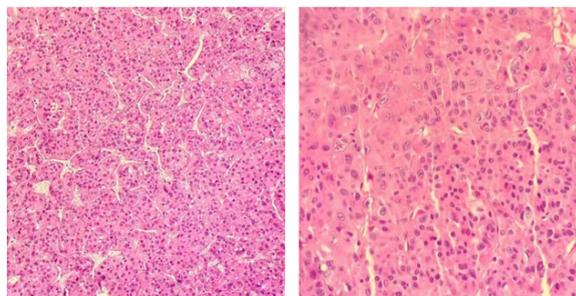


图2. 术后组织病理学检查结果：原发性中分化肝细胞性肝癌

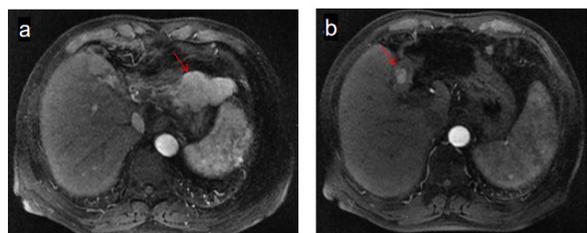


图3. MRI显示左肝结节 (a)，胆囊内结节灶 (b)

疗。该患者肝功能及甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) 均处于正常范围内，影像学 (见图1) 提示原发性肝细胞癌，位于肝S8段，大小约4.7x3.7cm。临床诊断为HCC，在全身麻醉下行肝S8部分切除术，术后组织病理学检查结果：原发性中分化肝细胞性肝癌，未见明确脉管内癌栓，被膜未见明确侵犯 (见图2)。患者术后恢复良好后出院并规律复查。

该患者后因不同部位HCC复发分别于2018年1月、2018年6月行彩超引导下肝病损射频消融术。2019年1月患者出现HCC复发 (位于左肝) 并门静脉左支癌栓形成，遂分别于2019年1月、2019年8月两次行陀螺旋转式钴-60立体定向放疗PTV (50%等剂量线包绕肿瘤) =4000cGy/10F，术后复查左肝病灶缩小，门静脉癌栓消失。

2022年7月，患者复查AFP明显升高，MRI示肝左叶结节较前增大，胆囊内可见约2.2cmx1.6cm结节灶，门静脉血管清晰，诊断为HCC复发并胆囊转移 (见图3)。PET-CT显示肝左叶、胆囊内强化结节灶，考虑HCC转移，其它部位未见明显转移灶。经肝癌MDT讨论，建议行手术切除，遂于全麻下行左肝外叶切除术+胆囊切除术。术后组织病理学检查结果回报：1.中-低分化肝细胞癌，2. (胆囊) 转移性肝细胞癌，(胆囊床面) 未见癌，浆膜面未见侵犯 (见图4)。患者术后恢复良好出院。1个月后复查AFP降至正常，该患者整个病程的AFP变化折线图见图5所示。截止至目前，该患者总生存期已超过5年，达98

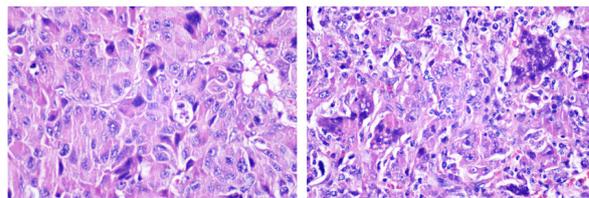


图4. 切除标本的术后组织病理学检查。  
1.中-低分化肝细胞癌，2. (胆囊) 转移性肝细胞癌

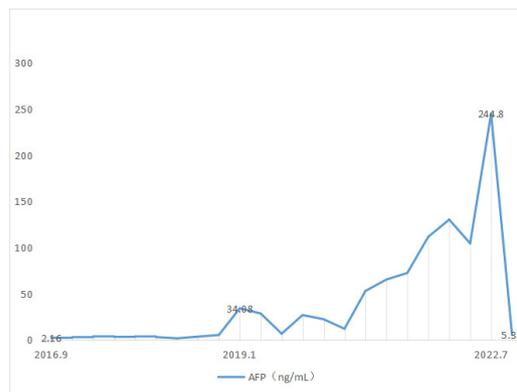


图5. AFP变化折线图

个月，从第二次手术至目前为止，患者已存活27月余，目前仍处于正常随访中。

### 3. 讨论

胆囊转移癌较为罕见，研究<sup>(5)</sup>显示，胆囊转移癌常见原发病依次为结直肠癌 (男性：26.6%，女性：21.1%)、胃癌 (男性：21.6%，女性：10.5%) 和胰腺癌 (男性：15.1%，女性：16.4%)，而肝细胞癌转移至胆囊者较为罕见 (男性：7.1%，女性：2.0%)。Nakashima等<sup>(6)</sup>人提出了肝细胞癌可能是通过以下四种途径转移至胆囊：1) 经门静脉系统的血源性途径转移，通常伴有门静脉癌栓形成、2) 经淋巴道转移、3) 经胆囊床直接浸润、4) 经腹膜播散。研究<sup>(7)</sup>表明，胆囊静脉分支直接与胆囊窝周围的肝内门静脉分支或肝门处的胆旁静脉系统相通，这些分支又汇入分布于邻近的门静脉分支。在本例HCC进展过程中有门静脉癌栓史，因此笔者团队认为此例患者HCC中的癌细胞是通过门静脉系统经胆囊静脉进而转移至胆囊。

AFP被认为是肝细胞癌肿瘤活性的指标，可较好监测肿瘤进展和转移、评估HCC预后<sup>(8)</sup>。通过分析本例患者AFP折线图可知AFP在术后两个时间点出现了峰值 (见图5)，第一次峰值是出现HCC复发并门静脉癌栓形成，经放射治疗后肿块缩小、癌栓消失，AFP下降，但之后该患者AFP值又逐渐升高，且升高速度逐渐加快。一项研究<sup>(9)</sup>表明，AFP倍增时间与肿瘤倍增时间密切相关，因此可以根据AFP升高速度反应出肿瘤增长速度。第二次峰值是出现HCC肝内复发并胆囊转移。有研究<sup>(10,11)</sup>指出转移性肝癌患者血清AFP浓度显著高于非转移性肝癌患者，高血清浓度的AFP与肝癌细胞转移呈正相关，AFP具有促进肝癌细胞肝内和肝外转移的功能，AFP的过表达通过上调转移相关蛋白的表达在促进HCC细胞的侵袭和远处转移中起关

键作用。这解释了为什么该患者在发现肝内复发并胆囊转移时AFP值达到了最高值，而在进行根治性切除后患者AFP值逐渐下降。

本例患者第一次术后病检为中分化肝细胞癌，第二次术后病检为中-低分化肝细胞癌，有向低分化发展的趋势。这可能与该患者经历多次射频消融引起局部微环境改变从而导致肿瘤侵袭性增强有关。Tajima等<sup>(12)</sup>报告称，与未进行射频消融术的患者相比，射频消融术后局部复发的肿瘤显示出更强的侵袭性生长、更多的血管侵袭和更低分化。在患者整个诊疗过程中经历了两次放射治疗，这可能也是引起两次术后病理分化类型变化的原因之一，研究<sup>(13-16)</sup>指出，通过对癌细胞的直接作用和微环境的间接作用，放射治疗的电离辐射有可能增强癌细胞的上皮-间充质转化（Epithelial-mesenchymal transition, EMT）、侵袭和转移。

对于HCC的管理是需要多方面、多学科的，尤其是对于复发性HCC的治疗，在MDT下建立合理规范的HCC治疗选择和综合治疗极为重要<sup>(17,18)</sup>。一些回顾性研究<sup>(19,20)</sup>表明，通过MDT讨论的肝癌病例与死亡率降低相关，特别是MDT管理的益处在于肝功能差、中晚期肿瘤分期或AFP水平较高的患者中更大<sup>(20)</sup>。在本例患者治疗期间进行了多次MDT的讨论，有效的保证了治疗方案的科学性。本例原发性肝癌切除术后出现肝内转移并胆囊转移，进行了肝内病灶切除+胆囊切除术，现已存活27月余，这说明根治性切除术对于术后出现肝外转移的患者仍是一种很有效的方法。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

#### 参考文献

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:229-263.
2. Rumgay H, Ferlay J, De Martel C, *et al.* Global, regional and national burden of primary liver cancer by subtype. *Eur J Cancer.* 2022;161:108-118.
3. Kanda M, Tateishi R, Yoshida H, *et al.* Extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma: Incidence and risk factors. *Liver Int.* 2008;28:1256-1263.
4. Cocco G, Delli Pizzi A, Basilico R, *et al.* Imaging of gallbladder metastasis. *Insights Imaging.* 2021;12:100.
5. Bitter TJJ, Trapman DM, Simmer F, *et al.* Metastasis in the gallbladder: Does literature reflect reality?. *Virchows Arch.* 2022;480:1201-1209.
6. Nakashima T, Okuda K, Kojiro M, *et al.* Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan. 232 Consecutive cases autopsied in ten years. *Cancer.* 1983;51:863-877.
7. Sugita M, Ryu M, Satake M, *et al.* Intrahepatic inflow areas of the drainage vein of the gallbladder: Analysis by angio-CT. *Surgery.* 2000;128:417-421.
8. Yeo YH, Lee YT, Tseng HR, *et al.* Alpha-fetoprotein: Past, present, and future. *Hepatol Commun.* 2024;8:422.
9. Rich NE, John BV, Parikh ND, *et al.* Hepatocellular carcinoma demonstrates heterogeneous growth patterns in a multicenter cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2020;72:1654-1665.
10. Lu Y, Zhu M, Li W, *et al.* Alpha fetoprotein plays a critical role in promoting metastasis of hepatocellular carcinoma cells. *J Cell Mol Med.* 2016;20:549-558.
11. Lu Y, Lin B, Li M. The role of alpha-fetoprotein in the tumor microenvironment of hepatocellular carcinoma. *Front Oncol.* 2024;14:1363695.
12. Tajima H, Ohta T, Okamoto K, *et al.* Radiofrequency ablation induces dedifferentiation of hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett.* 2010;1:91-94.
13. Kuonen F, Secondini C, Rüegg C. Molecular pathways: Emerging pathways mediating growth, invasion, and metastasis of tumors progressing in an irradiated microenvironment. *Clin Cancer Res.* 2012;18:5196-5202.
14. Zhou LY, Wang ZM, Gao YB, *et al.* Stimulation of hepatoma cell invasiveness and metastatic potential by proteins secreted from irradiated nonparenchymal cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84:822-828.
15. Sundahl N, Duprez F, Ost P, *et al.* Effects of radiation on the metastatic process. *Mol Med.* 2018;24:16.
16. Cao Y, Yin Y, Wang X, *et al.* Sublethal irradiation promotes the metastatic potential of hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Sci.* 2021;112:265-274.
17. Wen T, Jin C, Facciorusso A, *et al.* Multidisciplinary management of recurrent and metastatic hepatocellular carcinoma after resection: an international expert consensus. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2018;7:353-371.
18. Yang T, Wang MD, Xu XF, *et al.* Management of hepatocellular carcinoma in China: Seeking common grounds while reserving differences. *Clin Mol Hepatol.* 2023;29:342-344.
19. Serper M, Taddei TH, Mehta R, *et al.* Association of provider specialty and multidisciplinary care with hepatocellular carcinoma treatment and mortality. *Gastroenterology.* 2017;152:1954-1964.
20. Sinn DH, Choi GS, Park HC, *et al.* Multidisciplinary approach is associated with improved survival of hepatocellular carcinoma patients. *PLoS One.* 2019;14:210730.

#### 引用本文 / Article Citation:

李军, 胡芳远, 龙学颖, 王志明, 叶轲, 张鸽文. 一例肝细胞癌术后多次复发并胆囊转移的病例报告. *医学新视角.* 2024;1(6):296-298. doi:10.5582/npjm.2024.01047

Jun Li, Fangyuan Hu, Xueying Long, Zhiming Wang, Ke Ye, Gewen Zhang. Multiple recurrences and gallbladder metastasis following hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A case report. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(6):296-298. doi:10.5582/npjm.2024.01047

# 一项钇90联合T+A vs 钇90联合安慰剂治疗中晚期肝癌 (AHCC09) 的重磅研究启动

解婧元, 张琳, 黄鑫, 廖勇, 王小娟, 郑林霞, 赵悦, 冯晓彬

北京清华长庚医院肝胆胰中心, 北京, 中国 102218

**摘要:** 肝细胞癌作为重大全球公共卫生问题之一, 有效的治疗方案以及降低病情分期成为各国研究的方向之一。钇90树脂微球联合靶向免疫治疗方式可通过增加抗肿瘤免疫应答进一步增强有效性, 有可能使中期HCC患者的病情分期降至通过根治性切除治疗。因此AHCC09项目的主要目标就是评估SIRT-Y90继以阿替利珠单抗加贝伐珠单抗和SIRT-Y90继以安慰剂治疗局部晚期HCC患者的疗效和安全性, 希望为患者带来更多的康复机会和生存希望。

**关键词:** 肝细胞癌, Y90, 联合靶向免疫治疗

## The latest international prospective multicenter RCT trial (AHCC09) has officially launched

Jingyuan Xie, Lin Zhang, Xin Huang, Yong Liao, Xiaojuan Wang, Linxia Zheng, Yue Zhao, Xiaobin Feng

Hepato-Pancreato-Biliary Center, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, 102218, Beijing, China

**Abstract:** Hepatocellular carcinoma (HCC), as one of the major global public health issues, has prompted countries to focus on effective treatment options and reducing disease staging. The combination of Y-90 with targeted immunotherapy can potentially enhance efficacy by increasing anti-tumor immune responses, possibly allowing patients with intermediate-stage HCC to downstage the disease to enable treatment through radical resection. The primary objective of the AHCC09 project is to evaluate the efficacy and safety of SIRT-Y90 followed by atezolizumab plus bevacizumab compared to SIRT-Y90 followed by a placebo in patients with locally advanced HCC. The aim is to bring more opportunities for recovery and hope for survival to patients.

**Keywords:** Hepatocellular Carcinoma (HCC), Yttrium-90 (Y-90), targeted immunotherapy

肝癌是世界第五大最常见的癌症, 占有所有癌症的7%, 是全球癌症相关死亡的第二大常见原因。肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 约占原发性肝癌的90%, 因此是个重大的全球公共卫生问题。根据年度预测, 世界卫生组织预计2030年将有1000万或更多人死于肝癌。大多数 (>80%) 病例发生在撒哈拉以南非洲和东亚, 仅中国占全球比例的55%。大多数的HCC发生在基础肝脏疾病的患者中, 主要是由于乙型肝炎病毒 (HBV) 或丙型肝炎病毒 (HCV) 感染或酒精滥用所致。全球HCC病例大多为HBV感染; 但是在西方国家和日本, HCV为HCC的主要原因。普遍接种HBV疫苗和广泛使用直接作用于HCV的抗病毒可能会改变HCC的病因学格局。然而, HCC的风险因素非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的全球发病率不断攀升,

NAFLD很快将成为西方国家肝癌的主要原因。HCC是一种高致死性疾病, 在所有的实体肿瘤中死亡率与发病率比最高。在首次发生的HCC的患者中, 高达80%的患者因症状出现较晚而患有晚期无法切除的或转移性疾病。这是一种在医学上复杂且难以治疗的疾病, 因为大多数HCC患者有基础肝硬化, 需要同时管理恶性肿瘤和肝硬化。在美国, HCC患者5年时的整体存活 (overall survival) 率为17%, 如果存在远处转移, 则OS率骤降为仅3%。在中国, HCC患者5年时的OS率为10.1%。尽管近年来全身治疗取得了诸多进展, 但肝脏肿瘤局部治疗的研究进展相对有限。

多项阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗转移性肾细胞癌和晚期非鳞状细胞非小细胞肺癌等不同癌症类型的研究数据支持阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗的科学依据, 包括其促进T细胞浸润 (转运至) 肿瘤和其他免疫调节特性的可能性。在HCC中, Stein等人提供的早期数据显示, 通过独立审查会根据实体瘤疗效评价标准 (RECIST) v1.1 23例可评价患者具有显著的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 达65%; 在所有的43例接受阿替利珠单抗加贝伐珠单抗治疗的无法切除的或转移性HCC患者

----

收稿日期: 2024-11-2; 修回日期: 2024-12-17

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 冯晓彬/Xiaobin Feng, E-mail: fxba02034@btch.edu.cn



图1. 北京清华长庚医院钇90精准肿瘤介入放疗中心成立



图2. AHCC09项目启动仪式

中，中位随访10.3个月后3-4级不良事件的发生率为35%。此外，一项评估阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗无法切除的HCC的Ib期研究的数据显示，根据RECIST v1.1，68例可评价患者的ORR为34%，3-4级不良事件的发生率为25%。在涉及501例无法切除HCC患者的III期IMbrave150研究中得出的关键数据进一步验证了这一点。该研究报告在336例接受阿替利珠单抗加贝伐珠单抗治疗的患者中，根据RECIST 1.1版ORR为27% ( $p < 0.0001$ )，根据HCC改良版实体瘤疗效评价标准 (mRECIST) ORR为33%。

Y-90核素微球由含有钇-90的生物相容性树脂微球组成，直径为20至60微米。其本身是一种永久性植入物，每个装置仅供单例患者使用。SIRT-Y90已被美国、欧盟、韩国、中国监管机构批准治疗晚期不可切除肝癌患者。Y90放射性栓塞治疗HCC患者外周血和肿瘤微环境的免疫状况的内部数据表明，治疗后免疫活化明显，随后耗竭。它不仅能最大程度地保护正常肝组织，还能有效破坏肿瘤细胞。Y90微球通过肿瘤供血动脉选择性地输送放射性物质，相较于非选择性治疗，其精确性更高，对正常肝组织影响小，副作用也更少，有助于延长患者生存期。目前在不同癌症中开展的多项放疗和免疫疗法联合治疗的临床试验中，大多数成功的免疫疗法都依赖于T细胞。在新加坡进行的单臂II期试验中，联合使用Y90放射栓塞和纳武利尤单抗治疗晚期HCC时，观察到的客观缓解率为30.6%，优于单独使用Y90及单独使用抗PD-L1抗体时观察到的结果，分别约20%和15-23%。另一项单臂II期试验报告称，在Y90放射栓塞后接受纳武利尤单抗治疗的HCC患者的总体缓解率为41.5%。因此Y-90放射性栓塞等放射疗法和阿替利珠单抗等免疫调节药物联合有可能促进T细胞浸润肿瘤的贝伐珠单抗给药所营造的促炎环境会产生协同作用，

在克服肿瘤免疫逃逸和改善远隔缓解方面优于任一治疗模式单药治疗。鉴于显著的ORR，Y90继以阿替利珠单抗加贝伐珠单抗联合治疗可通过增加抗肿瘤免疫应答进一步增强有效性，有可能使中期HCC患者的病情分期降至通过根治性切除治疗。

我国董家鸿院士团队于2021年引进了Y90微球选择性内放射治疗技术，2022年6月，首个亚洲Y90微球选择性内放射治疗的临床共识发布，对中国HCC、结直肠癌肝转移 (CRLM) 等肝脏肿瘤的Y90微球临床规范诊疗具有重要指导意义。因此北京清华长庚医院作为我国的领导单位参加了一项在局部晚期HCC患者中比较选择性内部放疗 (Y-90树脂微球) 继以阿替利珠单抗+贝伐珠单抗与选择性内部放疗 (SIRT-Y90) 继以安慰剂的安全性和疗效的多国家、双盲、安慰剂对照、平行随机组、II期试验。这是一项多国、II期、平行组、双盲、安慰剂对照、双组研究，旨在评估SIRT-Y90继以阿替利珠单抗加贝伐珠单抗和SIRT-Y90继以安慰剂治疗局部晚期HCC患者的疗效和安全性。本试验计划招募30例HCC患者来参与该试验。对参与试验的患者进行为期长达22个月的随访及肿瘤疗效评估，对收集的数据进行疗效以及安全性的评估。

近期启动了启动了一项国际多中心RCT临床研究，目前在征集受试者。AHCC09重点面向初诊未治的HCC患者，最终合格入组受试者将获得免费获得钇90治疗，有些患者会随机免费接受钇90+T+A的组合治疗。

主要入组标准：

受试者必须满足一下各项标准，才有资格参与本研究入排进一步筛选：

- 明确诊断为HCC经AASLD 2010诊断标准或组织学确诊，局部晚期，无肝外转移，但肿瘤负荷显著，或者，肿瘤局限于肝脏，超出最高7标准，和/或肿瘤伴血管侵犯VP1-3和/或Vv1-2，由研究中心研究者酌情决定；
- 年龄21岁及以上，性别不限；
- 既往未接受过肝脏治疗；
- 既往未接受过针对HCC的全身性辅助或新辅助治疗；
- Child-Pugh A最多6分；
- 血液、肾脏和肝脏功能基本正常；
- 预期寿命至少为3个月，无任何活性治疗。

AHCC09项目主要排除标准：

- 接收SIRT-90后4周内发生>3级严重不良反应的患者；
- 接收过>2次肝动脉定向治疗的患者；
- 在ICF签署日期前<4周内接收过肝动脉定向治疗的患者；
- 随机分配前30天接收过任何免疫疗法，包括干扰素- $\alpha$ 、聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a、聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b、胸腺素 $\alpha$ 1等、目前正在接受免疫疗法或计划在研究期间开始免疫疗法（例如，根据当地指南治疗活动性慢乙肝或肝炎肝硬化）的患者；
- 体格检查显示顽固性临床腹水，尽管进行了最佳利尿治疗或任何其他肝衰竭的临床体征；
- 无转移性疾病。

钇90治疗过程需要在DSA引导下，将微导管选择性放置在肿瘤滋养动脉内。通过多学科综合评估计算得到所需Y90活度和分布情况，将足量Y90微球靶向输送至肝癌组织。Y90微球释放高能量的纯 $\beta$ 射线，从内部辐射杀伤肿瘤组织。SIRT术后进行影像学复查，判断Y90微球分布情

况，确保治疗效果。效评估与安全性监测指标包括OS、无进展生存期（progression-free survival, PFS）、肝内PFS、ORR和治疗相关毒性（adverse events, AEs）等。通过定期随访和影像学检查，监测患者病情变化及不良反应。

综上所述，Y90微球选择性内放射治疗作为一种新兴的肝脏肿瘤局部治疗方法，以其高精准性、优良疗效和相对安全性等优势，逐渐成为治疗不可切除的原发性肝癌或转移性肝癌的重要选择。未来，随着临床研究的不断深入和技术的持续改进，Y90微球治疗有望在癌症治疗领域发挥更大的作用，为患者带来更多的康复机会和生存希望，也希望能够得到各位专家对此项目的鼎力支持。

更多关于此项目的信息可以联系清华长庚医院 解婧元：17303472929/董文娜：13561195112。或者观看冯晓彬视频号获取更多信息。



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, Schwartz ME, Llovet JM. Liver cancer. In: Mount sinai expert guides. Wiley. 2019:89-100.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:10-29.
3. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, *et al.* Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378:2288-2301.
4. Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, *et al.* IMmotion151: A

randomized phase III study of atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol.* 2018;36(6\_suppl):578-578.

5. Roche. Phase II study supports potential for Roche's TECENTRIQ (atezolizumab) plus avastin (bevacizumab) for people with locally advanced or metastatic renal cell carcinoma. 2017. <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2017-02-18> (accessed October 29, 2024)
6. Roche. Roche presents new data for TECENTRIQ® (atezolizumab) and updates from across its cancer immunotherapy development Programme at ASCO 2017. 2017. <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2017-06-03> (accessed October 29, 2024)
7. Genentech. Phase II study supports potential for Genentech's Tecentriq® (atezolizumab) plus Avastin®(bevacizumab) for people with locally advanced or metastatic renal cell carcinoma. <https://www.gene.com/media/press-releases/14654/2017-02-17/phase-ii-study-supports-potential-for-ge> (accessed October 29, 2024)
8. Atkins MB, McDermott DF, Powles T, *et al.* IMmotion150: A phase II trial in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts) of atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) vs and following atezo or sunitinib (sun). *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35:4505-4505.
9. Cision. NASIR-HCC: Phase 2 study of Sirtex Medical SIR-Spheres®Y-90 resin microspheres followed by nivolumab therapy demonstrates favorable safety and tolerability profile at ILCA 2020. 2020. <https://www.prnewswire.com/news-releases/nasir-hcc-phase-2-study-of-sirtex-medical-sir-spheres-y-90-resin-microspheres-followed-by-nivolumab-therapy-demonstrates-favorable-safety-and-tolerability-profile-at-ilca-2020-301129814.html> (accessed October 29, 2024)

#### 引用本文 / Article Citation:

解婧元, 张琳, 黄鑫, 廖勇, 王小娟, 郑林霞, 赵悦, 冯晓彬. 一项钇90联合T+A vs 钇90联合安慰剂治疗中晚期肝癌 (AHCC09) 的重磅研究启动. *医学新视角.* 2024;1(6):299-301. doi:10.5582/npjm.2024.01040

Jingyuan Xie, Lin Zhang, Xin Huang, Yong Liao, Xiaojuan Wang, Linxia Zheng, Yue Zhao, Xiaobin Feng. The latest international prospective multicenter RCT trial (AHCC09) has officially launched. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(6):299-301. doi:10.5582/npjm.2024.01040



# 医学新视角

The New Perspectives Journal of Medicine

## 投稿须知

### 1. 期刊简介

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

### 2. 文章类型

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 3. 撰稿要求

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

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

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

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

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

(6) 统计学方法:应写明所用统计分析方法的具体名称(如成组设计资料的t检验、两因素析因设计资料的方差分析等)。统计量(如: $t=3.45$ ,  $\chi^2=4.68$ ,  $F=6.79$ 等)和P值应给出具体值,P值精确到小数点后3位,统计量精确到小数点后2位;P小于0.000时若取有效位数到小数点后3位应写 $P<0.001$ 而不写 $P=0.000$ 。涉及多组中两两比较时,应说明比较方法,具体检验值可不提供。当涉及总体参数估计(如总体均数、总体率、RR值、OR值、HR值等)时,在给出显著性检验结果的同时,给出95%置信区间,原则上,P值不能代替置信区间。对于服从偏态分布的定量资料,应采用M(Q1, Q3)方式表达。对于定量资料和定性资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计分析方法,前者不应盲目套用t检验和单因素方差分析,后者不应盲目套用 $\chi^2$ 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人或一群人分配到一个干预组（无论是否同时设有对照组或对照组），以研究与健康相关的干预措施与健康结果之间关系的研究项目。在首次招募患者时或之前在公共试验登记处登记临床试验是考虑在本刊上发表文章的条件之一，试验登记号将公布在摘要末尾。注册表必须独立于营利性利益，并向公众开放。试验报告必须符合 CONSORT 2010 指南 (<https://consort-statement.org/consort-2010>)。报道随机试验结果的文章必须包含 CONSORT 流程图，显示患者在整个试验过程中的进展情况。

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

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

(6) 同行评审：本刊采用单盲同行评审，即审稿人知道作者姓名，但作者不知道谁审阅了他们的稿件。所有文章均根据学术内容进行客观评估。研究文章的外部同行评审至少由两名审稿人进行，有时会征求更多审稿人的意见。同行评审人员是根据他们的专业知识以及提供高质量、建设性和公正评审的能力来选择的。对于研究性稿件，编辑可能还会征求统计审稿人的意见。每位审稿人都应遵循 COPE 指南 ([https://publicationethics.org/files/cope-ethical-guidelines-peer-reviewers-v2\\_0.pdf](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创新性、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)