

## 人是一棵会思想的芦苇

1.帕斯卡尔说,人是一棵会思想的芦苇。

一个会思想的人,是不会被这个世界轻易左右了的。真正意义上的活过,其实,不是跟着别人走了多久,而是独自走了多远。

这样的人,似愚非愚,大巧若拙。但他们,却在思考中抵达内心的宁静和丰富。

有一天,当芦苇枯去,大地苍茫,如果顺着时光回溯,还能找到一个人,那一定是他的思想,还在尘世的大幕上熠熠闪亮。

那是他的生命,给世界留下的珍贵的化石。

2.永远不要苛求别人说的话都是你希望听到的。

世界没有那么美,人心也没有那么纯粹。不是每一阵风,都会顺着你的心思吹来,无论你有没有多好,无论你在多高的位置上。

有多宽广的世界,就有多复杂的人心。有多复杂的人心,就有多叵测的想法。不要纠缠在别人的情绪中,更不要拿别人来折磨自己。

每个人的世界,都是自己给的。你若看透了,其实,天地一片澄澈。

3.大凡人世痛苦,多因放不下。

其实,痛的人也知道,但还是放不下。只因不想放,只因不能放,只因放不了。

当然了,不管多大的痛,终究还是要过去的。也不外乎两种情况,一是所执之事有了转机,一是时间让一颗执于欲望的心有了转向。

我常想,痛苦,该是时光刮给生命的一场飓风吧。生活就是以这样一种特别的方式,掀起遮盖的一切,让你看到人生的真相。



# 目录 CONTENTS

## 社会焦点

### SOCIAL FOCUS

01. “十三五”医改:为全面小康奠定基础

## 医药信息

### MEDICAL INFORMATION

03. 维生素C或可有效靶向杀灭癌症干细胞

03. 肿瘤血管与免疫系统相爱相杀

## 康健人生

### HEALTHY LIFE

05. 你这个年龄每天睡几小时最好

## 专家访谈

### INTERVIEW WITH AN EXPERT

06. 李佩文教授采用中药外治恶性肿瘤经验初探

## 振东产品

### ZHENDONG PRODUCTS

10. 比卡鲁胺联合戈舍瑞林间歇性治疗局部晚期前列腺癌的临床评价

14. 培美曲塞二钠联合卡铂治疗老年中晚期非小细胞肺癌的临床探讨

17. 基于关联规则Apriori算法的真实世界复方苦参注射液治疗恶性肿瘤联合用药药理作用特征的回顾分析



注射用香菇多糖



盐酸托烷司琼注射液

主编 李明花  
 责编 刘健  
 编委 梅兴国 乔玉峰 严佳佳  
       奚源 王伟  
 设计 崔晓鹏 赵爱国  
 电话 0355-8096088  
       400 883 0188  
 主办 山西振东集团研究院  
 地址 山西长治振东科技园  
 投稿邮箱 wxb@zjdj.com

基础研究

FUNDAMENTAL RESEARCH

- 25. 长非编码RNA BANCR在肿瘤研究中的进展

指南解读

GUIDE INTERPRETATION

- 33. 手术不再是肛管鳞癌的首选标准治疗模式：  
ESMO 肛管癌临床实践指南解读

走进振东

INTO THE ZHENDONG

- 37. 新晋商振东集团的大爱情怀
- 39. 振东研发：  
癌症疫苗研究新进展
- 40. 文化展厅：  
诗词祝福
- 41. 振东文苑：  
振东情缘

临床研究

CLINICAL RESEARCH

- 42. 腹腔镜与开腹手术治疗卵巢良性肿瘤临床疗效评价
- 45. da Vinci外科手术系统在胰腺肿瘤外科应用的优势及现状
- 51. 腹腔镜、经阴道、开腹手术卵巢肿瘤切除术临床对比分析

杏林故事

STORIES OF CHINESE MEDICINE

- 56. 神医扁鹊的六不治

会议导览

CONFERENCE GUIDE

- 57. 会议快讯



## “十三五”医改：为全面小康奠定基础

国务院近日印发《“十三五”深化医药卫生体制改革规划》(下称《规划》),明确了“十三五”期间我国深化医药卫生体制改革的主要目标和重点任务。《规划》提出将实现发展方式由以治病为中心向以健康为中心转变,推进医药卫生治理体系和治理能力现代化,为推进健康中国建设、全面建成小康社会、实现“两个一百年”奋斗目标和中华民族伟大复兴中国梦奠定坚实基础。

当前来看,自2009年新医改启动实施以来,站上第九个改革年头的新医改已然步入深水区和攻坚期,而医改大计不仅事关健康中国建设目标的实现,更与全面建成小康社会高度相关。而站在2017年的改革关口,该如何部署和继续深入推进医改相关工作的实施,不仅是《规划》肩负的使命,更对“十三五”期间我国全面建成小康社会能否取得最终胜利影响重大。

要实现这样的目标,当前医改面临的问题和深入实施背景不得不提。众所周知,“十三五”时期是我国全面建成小康社会的决胜阶段,也是建立健全基本医疗卫生制度、推进健康中国建设的关键时期。必须认清的是,当前,我国卫生资源总量不足、结构不合理、分布不均衡、供给主体相对单一、基层服务能力薄弱等问题仍比较突出,维护和促进人民健康的制度体系仍需不断完善。特别是随着医改进入攻坚期和深水区,深层次体制机制矛盾的制约作用日益凸显,利益格局调整更加复杂,改革的整体性、系统性和协同性明显增强,任务更为艰巨。

与此同时,我国经济发展进入新常态,工业化、城镇化、人口老龄化进程加快,以及疾病谱变化、生态环境和生活方式变化、医药技术创新等,都对深化医改提出了更高要求。为此,《规划》分阶段明确了发展目标,其中2017年的关键作用不断凸显。

《规划》要求,到2017年,我国要基本形成较为

系统的基本医疗卫生制度政策框架。分级诊疗政策体系逐步完善,现代医院管理制度和综合监管制度建设加快推进,全民医疗保障制度更加高效,药品生产流通使用政策进一步健全。到2020年,普遍建立比较完善的公共卫生服务体系和医疗服务体系、比较健全的医疗保障体系、比较规范的药品供应保障体系和综合监管体系、比较科学的医疗卫生机构管理体制和运行机制。

分级诊疗是2016年《政府工作报告》中重点提及的,也是当前备受各方认可的缓解就医难痼疾的解决渠道之一。而对于目标明确的制度构建和任务落实,事实上,都无法绕开和脱离坚持医疗、医保、医药联动改革的本质要求。而“三医”联动同样是2016年《政府工作报告》予以明确的,其更被视为影响医改深入推进的关键点。应该说,这也同样影响着《规划》明确的“十三五”期间相关重点任务的推进。

《规划》要求,“十三五”期间,要在分级诊疗、现代医院管理、全民医保、药品供应保障、综合监管等五项制度建设上取得新突破,同时统筹推进相关领域改革。不难发现,其中分级诊疗和药品供应保障两项重点任务直接对应解决就医难中的“看病难”和“看病贵”问题。

对于建立科学合理的分级诊疗制度,《规划》明确,鼓励各地结合实际推行多种形式的分级诊疗模式,推动形成基层首诊、双向转诊、急慢分治、上下联动的就医新秩序。到2017年,分级诊疗政策体系逐步完善,85%以上的地市开展试点。到2020年,分级诊疗模式逐步形成,基本建立符合国情的分级诊疗制度。为此,将围绕健全完善医疗卫生服务体系、提升基层医疗卫生服务能力、引导公立医院参与分级诊疗、推进形成诊疗—康复—长期护理连续服务模式、科学合理引导群众就医需求等具体任务部署开展。

显然,一旦这样的分级诊疗格局得以成型,民众也会用“脚”投票,乐于选择更为便利的社区医院首诊,大医院“人满为患”、小医院“门可罗雀”的尴尬局面可大为缓解。

对于建立规范有序的药品供应保障制度。《规划》重申实施药品生产、流通、使用全流程改革,调整利益驱动机制,破除以药补医,推动各级各类医疗机构全面配备、优先使用基本药物,建设符合国情的国家药物政策体系,理顺药品价格,促进医药产业结构调整 and 转型升级,保障药品安全有效、价格合理、供应充分。

事实上,破除以药补医,真正实现医药分开,与形成覆盖全国完善的医疗转诊体系、良好的药品供

应系统、患者就医习惯等均密切相关。参照国际经验不难发现,破除以药补医有着基本前提,即要改善医院门诊量巨大,社区医院仍欠发达的问题,又要鼓励分级诊疗,均衡医疗资源,形成有效的转诊体系,同时还要成熟药品供应体系、现代医药物流体系等。

因此,前述分级诊疗的实现与规范有序的药品供应保障,与破除以药补医息息相关、相辅相成,而也只有促成二者形成合力,方可兑现医改对缓解乃至根治“看病难、看病贵”痼疾的誓言。由此,民众也不妨对“十三五”时期医改任务在新方向上着力部署和发力抱以期待。

——摘自《健康报》

 公司资讯

## 总理、省长、企业家 他们出国做了什么

3月24日,国务院总理李克强对澳大利亚进行正式访问并举行第五轮中澳总理年度会晤,两国总理共同出席了第二届中澳省州负责人论坛、中澳工商界首席执行官圆桌会、中澳经贸合作论坛以及有关人文活动。25日至26日,在悉尼参加第二届中澳省州负责人论坛的山西省常务副省长高建民率领山西省政府代表团赴南澳洲进行考察交流并探讨合作。

最终,山西省农业厅与南澳洲政府、阿德莱德大学共同签署《战略合作框架三方协议》,山西省科技厅与阿德莱德大学签署《大数据研究和人才培养合作谅解备忘录》,山西中医药大学与阿德莱德大学签署《慢性炎症研究与抗炎药物创制战略合作备忘录》,山西振东集团与阿德莱德大学签署《科研合作框架协议》。

本次访澳,山西振东集团总裁李安平、研发总裁李明花等随团考察,基于过去五年与阿德莱德大学联合研究取得的突出成果,进一步拓宽合作领域,签署了“复方苦参注射液深度研究、经典中成药的作用机理研究、山西道地药材道地性研究、功能

性养生红酒开发等五个方面的合作协议”。

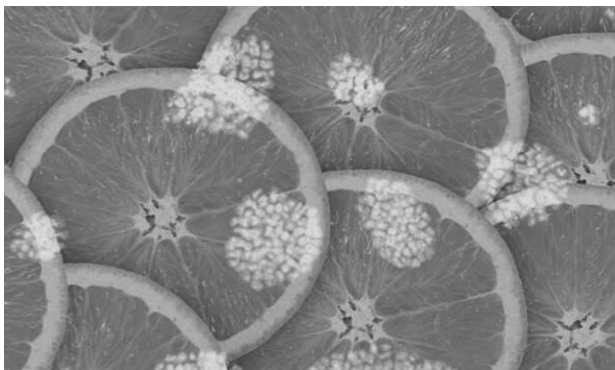
鉴于李安平总裁在上述研究方面的深刻认识和独到见解,阿德莱德大学聘请李安平总裁为大学名誉教授。李总表示:中医学是一门系统深奥的科学,是我们中国对人类的伟大贡献,要实现全球共享就需要国内外一流的医学、药学等方面科学家不断的去研究、认识、才能走向应用。

高省长还率团视察了振东设在阿德莱德大学的“振东中澳研究中心”,并与中心工作人员进行了亲切交谈。高省长高度肯定了振东在国际合作方面的引领作用,同时勉励大家要解放思想、大胆尝试、创新合作,为山西经济转型增添活力。

此间,李安平总裁还携中国中医科学院首席研究员林洪生教授、中药资源中心郭兰萍副主任等专家考察了澳洲弗林德斯大学、阿德莱德皇家医院等院校,就复方苦参深入研究、药材道地性研究、海洋生物研究开发、养生红酒开发等方面与澳方科学家进行了深入探讨并达成初步共识,为后续的项目合作奠定了基础。

## 维生素C或可有效靶向杀灭癌症干细胞

日前,一项刊登在国际杂志 *Oncotarget* 上的研究报告中,来自索尔福德大学的研究人员通过研究发现,相比诸如 2-DG 等药物而言,维生素 C 能以 10 倍的高效率来有效阻断癌细胞的生长,文章中,研究人员首次提出证据表明,维生素 C (抗坏血酸) 能够被用来靶向并且杀灭癌症干细胞 (CSCs), 癌症干细胞能够引发致命性的肿瘤。



研究者 Michael P. Lisanti 教授表示,如今我们通过研究阐明了如何利用一系列天然物质来靶向作用癌症干细胞,比如水飞蓟素和蜜蜂衍生物 CAPE 等,但到目前为止最令我们兴奋却是维生素 C 的特殊功效。维生素 C 是一种便宜、天然、无毒且非常容易获得的物质,而且其能够作为一种潜在的武器来帮助抵御癌症。

癌症干细胞被认为是引发癌症化疗耐受性的根源,其会导致恶性癌症患者的疗法失败,并且会诱发肿瘤复发以及转移;文章中,研究者通过研究评估了癌症干细胞的生物能学特性,该过程能够

促进癌症干细胞存活并且繁衍,而干扰其代谢或许就能够有效抑制癌症干细胞发展。

通过关注能量转移,研究者在实验室中测定了 7 种物质对癌症干细胞系的影响,包括批准用于临床的药物司替戊醇、3 种天然产物:咖啡酸苯酯 (CAPE)、水飞蓟素和抗坏血酸,以及实验性的药物制剂,比如放线酰胺素、FK866 和 2-DG。当研究人员发现天然抗生素放线酰胺素和化合物 FK866 具有最大潜力时,他们还发现维生素 C 同样也能够抑制癌症干细胞的形成,而且其效力超过了 2-DG 十倍以上。

此前诺贝尔奖获得者 Linus Pauling 通过研究发现,维生素 C 或许能够作为一种潜在的无毒性的抗癌制剂来潜在发挥作用,而最近来自日本的研究者们则发现维生素 C 能够降低 25% 的乳腺癌患者的死亡率,然而研究人员并没有评估维生素 C 对癌症干细胞活性的影响,而其行为就类似于糖酵解的一种抑制剂一样,糖酵解则能够刺激细胞的能量工厂——线粒体燃烧能量。

研究者 Gloria Bonuccelli 指出,未来我们还需要通过更为深入的研究来进一步证明,维生素 C 和其它无毒化合物是否在抵御癌症上能够扮演重要的角色;本文研究就为临床试验的开展提供了一个潜在的制剂,同时研究者还希望能够增加其它常规疗法,来联合作用抑制肿瘤的复发、进展以及癌症转移。

——摘自《生物谷》

## 肿瘤血管与免疫系统相爱相杀

一些癌症疗法旨在通过影响滋养肿瘤团块的血管来阻止肿瘤生长,而其他的癌症疗法旨在作

用于免疫系统来清除肿瘤。如今,在一项新的研究中,来自美国贝勒医学院的研究人员发现肿瘤

血管和免疫系统影响彼此的功能,并且提出将癌症疗法中的这些双边影响考虑在内可能会改善治疗结果。相关研究结果于2017年4月3日在线发表在Nature期刊上,论文标题为“Mutual regulation of tumour vessel normalization and immunostimulatory reprogramming”。

论文通信作者、贝勒医学院莱斯特与苏-史密斯乳腺中心分子与细胞生物学副教授 Xiang Zhang 博士说,“癌变肿瘤的特征之一是它们能够触发新血管形成(被称作血管新生)来给生长中的肿瘤细胞团块供应氧气和营养物。旨在阻断血管新生让肿瘤饥饿的疗法能够延缓它的生长,但是它们也产生不想要的副作用:肿瘤恶化和抵抗治疗。”

为了更好地理解这种明显的矛盾之处,Zhang 和同事们更加细致地研究了乳腺癌中的肿瘤微环境。

#### 血管和免疫系统相互交谈

Zhang 说:“我们试图揭示出乳腺癌中的肿瘤微环境的更加完整的情形。这种肿瘤微环境包括肿瘤细胞和被招募到肿瘤团块中并且协助肿瘤生长的其他细胞类型。科学家们将这些细胞分成不同的亚群,然后分别地研究它们。我们认为为了更加完整地理解这整个肿瘤微环境,我们必须将它与它的所有细胞类型一起加以研究。在这里,我们利用这种方法首次发现肿瘤血管与免疫系统之间存在关联。”

尽管肿瘤血管比较丰富,但是它们较差地发挥它们的功能,这是因为它们的结构和功能是异常的。比如,它们并不携带足够的血液到肿瘤中,这就会限制氧气和营养物的供应量和产生一种严峻的微环境;这种微环境促使一些癌细胞通过血管中的漏洞逃脱出去,从而导致肿瘤转移。异常的肿瘤血管可能也干扰抗肿瘤免疫细胞或试图到达肿瘤中的药物。

近期,将肿瘤血管的功能和结构恢复到正常(被称作血管正常化)一直被认为是一种改进抗血

管疗法的有前景的方法。血管正常化能够潜在地限制或阻止癌症进展和转移,改善对免疫疗法、化疗和放疗作出的反应。然而,人们对肿瘤微环境如何调节血管正常化知之甚少。

Zhang 和他的同事们通过采用他们将肿瘤微环境作为一个整体加以研究的方法,发现肿瘤微环境中的被称作 T 细胞的免疫细胞能够促进肿瘤血管正常化。

Zhang 说:“反向调节也是正确的。如果我们改变肿瘤血管的结构使之正常化,那么我们也能够促进 T 细胞浸润到肿瘤中。肿瘤血管和免疫系统之间的这种双向调节在此之前并未得到阐明。”

#### 对癌症疗法的影响

Zhang 说:“抗血管疗法和免疫疗法已在诊所中用于治疗,并且取得了不同程度的成功。比如,免疫疗法可成功地治疗一些癌症,如黑色素瘤和肺癌。在免疫疗法出现之前,这两种癌症具有极强的侵袭性,没有有效的治疗方法。然而,仍然有很多病人对免疫疗法不作出反应。类似地,对抗血管疗法而言,我们知道很多尝试治疗并不如期待中的那么成功,我们并不能够理解其中的原因。”

这项研究提示着抗癌疗法应当不仅考虑免疫细胞的存在和它们在肿瘤微环境中的活性,而且还应考虑肿瘤血管的结构,这是因为它影响着肿瘤是否能够对免疫疗法产生反应。

Zhang 说:“我们的发现提示着靶向血管的抗癌疗法最有可能影响抗肿瘤免疫疗法,反之亦然。因此,这就存在将这两种疗法结合在一起产生更好的治疗结果的可能性。然而,我们仍然离实际的临床治疗方案还差得远。我们希望这项研究为使用这两不同疗法的研究人员合作研究各自的生物标志物和治疗策略提供一些治疗上的理论基础。”

——摘自《生物谷》

## 你这个年龄每天睡几小时最好

现在这个时代年轻人熬夜上网已经成了常态。然而美国研究表明,睡眠时间跟寿命有着直接关系。每晚平均睡眠少于4小时者,有80%是短寿的。此外,不同年龄段的最佳睡眠时间也不同。

美国抗癌协会的调查表明,每晚平均睡7~8小时的人,寿命最长;每晚平均睡4小时以下的人,有80%是短寿者。但北京朝阳医院睡眠呼吸疾病诊疗中心主任郭兮恒同时指出,不同年龄段的最佳睡眠时间是不同的,应按照自己的年龄科学睡眠。

### 60岁以上老年人:每天睡5.5~7小时

老人应在每晚12点前睡觉,晚上睡觉的时间有7小时,甚至5.5小时就够了。阿尔茨海默氏症协会公布的数据显示,每晚睡眠限制在7小时以内的老人,大脑衰老可推迟2年。而长期睡眠超过7小时或睡眠不足都会导致注意力变差,甚至出现老年痴呆,增加早亡风险。

建议:老人最常见的睡眠问题是多梦和失眠。多梦是由于老人脑功能退化;失眠多因体内褪黑素分泌减少所致,褪黑素是体内决定睡眠的重要因素之一。郭兮恒建议,晚间睡眠质量不好的老人,最好养成午休习惯,时间不要超过1小时。否则,大脑中枢神经会加深抑制,促使脑中血流量相对减少,体内代谢减慢,易导致醒来后周身不舒服,甚至更困倦。

### 30~60岁成年人:每天睡7小时左右

成年男子需要6.49小时睡眠时间,妇女需要7.5小时左右,并应保证晚上10点到早晨5点的“优质睡眠时间”。因为人在此时易达到深睡眠状态,有助于缓解疲劳。芬兰一项针对2.1万名成年人进行的22年跟踪研究发现,睡眠不到7小时的男性,比睡7~8小时的男性死亡可能性高出26%,女性高出21%;睡眠超过8小时的男性,比睡7~8小时的男性死亡可能性高出24%,女性高出17%。

建议:这个年龄段的人若缺乏睡眠,多与脑力减

退,或压力导致的暴饮暴食等不良习惯有关。郭兮恒提醒,除尽可能缓解压力外,还可以在就寝环境上下点工夫,如减小噪音、通风换气、适当遮光等,并选择10~15厘米高、软硬适中的枕头。仍然睡不够的人,也可以通过午休1小时的方式补充。

### 13~29岁青年人:每天睡8小时左右

这个年龄段的青少年通常需要每天睡8小时,且要遵循早睡早起的原则,保证夜里3点左右进入深睡眠。平常应保证最晚24点上床、早6点起床,周末也尽量不睡懒觉。因为睡觉时间过长,会打乱人体生物钟,导致精神不振,影响记忆力,并且会错过早餐,造成饮食紊乱等。

建议:年轻人多习惯熬夜,这会直接影响到他们第二天的精神状态,且易使皮肤受损,出现暗疮、粉刺、黄褐斑等问题。长期熬夜还会影响内分泌,导致免疫力下降,感冒、胃肠感染、过敏等都会找上门,更会出现健忘、易怒、焦虑不安等精神症状。因此,年轻人最重要是规范自己的生活,入睡前1小时不要吃东西,中午小睡半小时,对身体更有益。

### 4~12岁儿童:每天睡10~12小时

4~10岁的儿童每天睡12个小时是必要的,每晚8点左右上床,中午尽可能小睡一会儿。年龄再大一些的儿童睡10小时,甚至8小时就足够了。首都儿科研究所儿保科副主任医师李海鹰告诉记者,孩子如果睡眠不足,不仅会精神不振、免疫力低下,还会影响生长发育。但她提醒,睡觉时间也不能过长,若超过12小时,可能会导致肥胖。

建议:儿童基本没有睡眠障碍,只要营造良好的环境就行。睡前不要吃东西,卧室不要有过亮的灯或较刺激的音乐;最好与孩子一起定个时间表,督促他们按时睡;睡前让孩子做些准备工作,如刷牙、洗脸、整理床铺等,这个过程看似简单,却是在对孩子暗示“该睡觉了”。





### 专家简介:

李佩文, 中西医结合肿瘤内科著名专家, 卫生部中日友好医院中医肿瘤科副主任, 广州南洋肿瘤医院指导教授, 博爱堂中医院肿瘤专家, 中西医结合肿瘤内科专业首席专家, 享受国务院政府特殊津贴。在中西医结合肿瘤治疗领域, 应用中药对中晚期肿瘤患者缓解症状、维持或提高生存质量、放化疗减毒、探讨中西医结合提高疗效及延长生存期等方面有其独到之处。主持及参加国家级、部级、院级课题十余项, 并多项获奖, 主编《中西医结合临床肿瘤学》等十几部专著。

## 李佩文教授采用中药外治恶性肿瘤 经验初探

姜晓维<sup>1</sup>, 王慧杰<sup>2</sup>, 李佩文<sup>3</sup>

(1.北京市门头沟区医院, 北京 102300; 2.郑州大学附属洛阳中心医院, 洛阳 471000; 3.北京市中日友好医院, 北京 100029)

**【摘要】**介绍李佩文教授外治恶性肿瘤常见并发症, 癌性疼痛、胸腹腔积液, 及放疗、化疗、靶向治疗引起的皮肤损伤、手足综合征等用药经验。强调对胃肠肝肾副作用小, 用药简便、疗效明显, 为治标之法。

**【关键词】**恶性肿瘤; 并发症; 中医外治法; 名医经验; 李佩文

**【中图分类号】**R249

**【文献标识码】**B

**【文章编号】**1006-0979(2016)08-0061-02

恶性肿瘤常并发癌性疼痛、胸腹腔积液, 放射治疗的放射线、化疗及靶向治疗的药物常引起皮肤损伤、手足综合征等, 它们严重影响患者的生活质量, 是现代医学尚待解决的难题, 李佩文教授结合数十载的临床经验, 组创系列外用方药, 临床取得了较好的疗效, 现就这方面外治中药方药介绍如下, 以飨同道。

### 1 手足综合征

临床症状: 皮肤红斑、皲裂、疼痛, 手足麻木, 病情严重者可出现水泡、溃疡, 甚至脱甲。

治则: 活血化瘀、温经通络, 疏风解毒。方药: 通络散水剂<sup>[1]</sup>: 桂枝 30g、淫羊藿 30g、当归 50g、红花 20g, 煎药 200~300mL, 用时稀释到 1000mL, 泡手脚 20min, 7d 为 1 个疗程。

手足综合征机理尚未明确, 一些学者提出了若干种假说。其中一种假说是机械应力(如每日体力活动和步行)所致局部小血管创伤, 使药物外渗和损伤周围组织, 是本病的主要发生机制。另一种假说则与卡培他滨的代谢特性有关: 卡培他滨被胸腺嘧啶磷酸化酶(TP)代谢成为 5-FU, 而 TP 在肿瘤中的浓度高于正常组织。

近些年不断有新的化疗药物问世并且在肿瘤的治疗中广泛应用, 同时也带来不良反应, 对于患者的生活质量有很大影响, 从而使患者的依从性降低, 造成停药或减量影响疗效, 所以对于

我们临床预防、减少其发生及减轻其程度具有重要的临床意义,但目前还缺乏明确有效的治疗手段。西药局限于:维生素 B<sub>1</sub>100mg 维生素 B<sub>12</sub>250μg 肌注,1次/d。在临床中运用通络散水剂有较好的疗效。

李老师在长期的临床工作中,依据其临床症状,辨证分析其病机为“气虚血瘀、寒凝络阻”,以“活血化瘀、温经通络”为法,方中用桂枝祛风除湿,养血和营,活络通痹为主药;淫羊藿补益肝肾,强壮筋骨为辅药;当归、红花补血活血;均为佐药,使气血旺盛,有助于祛除风湿;诸药合用,活血化瘀、温经通络,疏风解毒,标本兼顾,扶正祛邪。

## 2 放射性皮肤损伤

临床表现:皮肤发红或红疹,疼痛,色素沉着,干性脱落或破溃、分泌物增多成溃疡。

治则:生肌敛疮。方药:生黄芪 10g、当归 10g、紫草 10g、生大黄 20g、红花 10g、炉甘石 20g,加植物油约 400mL,慢火煎开约 10min,过滤取油,局部外用。

放射性皮肤损伤可占放疗的 91.4%,因其损伤严重放弃治疗的可达 58.1%,导致肿瘤控制率和治愈率降低<sup>[1]</sup>。放射性皮肤损伤发生既有细胞生物学机制又有分子生物学机理,目前一般认为其的发生是一动态的连续过程,辐射可诱导受照射细胞凋亡,从而使放射性皮损组织细胞对生长因子反应性降低,细胞增殖及分化等各个修复环节受到抑制,此为创面长期难以愈合或不愈合的组织学基础;凋亡诱导基因表达增加,凋亡坏死细胞大量出现。

祖国医学把放射线看成外邪,应为“火热毒邪”,热邪易致疮疡<sup>[2]</sup>,因其辐射而引起的皮肤损伤辨证为火毒劫阴,引起热蕴肌腠脱屑、瘙痒、溃疡、血热产生红斑、血色素沉着、气血凝滞、经络阻塞而致灼痛,属中医学“烧伤”范畴,《医宗金鉴》:“痈疽原是火毒生,经络阻隔气血凝”,提示我们发生在肌肤的溃疡系火、热、毒、湿所致。应以清热解毒、消

肿止痛、活血化瘀为治疗大法。李佩文教授和他的团队在临床工作中,通过研究中药透皮吸收技术,观察到中草药可以透过皮肤,经过皮肤的转运、皮肤动脉通道、皮肤穴位吸收等途径,有效成分被皮肤乳头层中的毛细血管网吸收,从而进入血液循环<sup>[3]</sup>。体表直接给药,经皮肤或黏膜表面吸收后,药力直达病所,迅速显效更具优势。方中黄芪、当归、紫草生肌,红花活血散瘀,大黄收敛解毒。按照中药药理学的研究<sup>[4]</sup>:紫草中提取的紫草素可以完全抑制腹水型肉瘤 180 细胞的生长,对炎症急性渗出期的血管通透性亢进及浮肿等炎症有显著抑制,尚可增加肉芽生长,促进伤口愈合。可明显加速创伤愈合;当归能扩张毛细血管、改善局部组织的微循环,能增加局部组织血供和营养的吸收,使肉芽生长加速;黄芪显著增加血液中的白细胞总数,促进中性粒细胞的吞噬功能和杀菌能力,提高人体的抗感染能力,并且能增强细胞免疫,利于溃疡愈合。

## 3 癌性胸腹水

临床表现:胸腔积液主要有:表现为进行性加重的呼吸困难、胸痛和刺激性干咳。腹腔积液主要有:腹胀、气短,乏力,食欲下降、呼吸困难,小便不利,寐欠安。

治则:健脾利湿,方药:方药消水 II 号方<sup>[5]</sup>,生黄芪、莪术、桂枝、猪苓各 40g,薏苡仁 30g,牵牛子、桃仁、红花各 50g,水煎浓缩大约为 150mL,将患处洗净擦干。然后把药液的煎剂于患处湿敷,保留 24h,频次为每日或两日 1 次。

恶性胸腔积液,为恶性肿瘤侵袭脏层和壁层胸膜或者肿瘤细胞种植在胸膜腔内,引起胸膜的炎症反应,毛细血管的通透性增加,液体渗入胸膜腔形成。或者原发性肺癌或肺转移性肿瘤引起阻塞性肺炎,因为胶体渗透压的变化产生类似肺炎旁胸腔积液。腹腔积液产生的机理可以是肿瘤细胞侵犯腹膜引起,也可是静脉、淋巴管阻塞引起。男性恶性胸腔积液以胃肠道来源为主,女性以妇科肿瘤

常见。

胸腔积液在祖国医学中属于“悬饮”范畴<sup>[4]</sup>,多因水液不循常道,水饮停聚胸胁所致,其病机属于本虚标实、虚实夹杂。本虚在于气血的逐日亏虚;标实在于癌毒侵袭,肺失宣通,肺虚卫弱;恶性胸腔积液属于中医“鼓胀”范畴,多由于患者各种原因引起的肝失疏泄、肝血失藏,因肝本病则气滞血瘀,疏泄失常,瘀而成型,按五行生克木克脾土;脾藏为运化之脏器,脾受病而运化失常,水湿凝聚,再发展为土壅木郁,而致肝脾俱病。当疾病不愈,久而必然导于肾。肾,肾脏司水液,水液代谢失常,则水湿不化,故可使胀满更甚。由于肝脾肾三脏功能失调,导致气滞、血瘀、湿阻,胶合为病,在癌肿的晚期,癌细胞会转移,广泛扩散进而形成恶性胸腹水。方中生黄芪为君药,益气扶正利水湿,桂枝,生薏米,健脾通阳利湿为臣,莪术、桃仁、红花行气止痛,破血消积,牵牛子、猪苓利水、消肿。全方共奏健脾利湿、破瘀消积之功。

#### 4 癌性疼痛

临床表现:患者剧烈的疼痛,有人后背痛,腹痛,有人关节痛,部位有人固定,有的游走,伴有纳呆,常呈持续性,常伴有精神不振、痛苦面容,或强迫体位,或躁动,寐欠安。

治则:行气活血,通络止痛。方药:肿块消外用膏<sup>[5]</sup>,元胡 15g、乌药 10g、王不留行 10g、蒲公英 15g、姜黄 10g、蚤休 10g、白芥子 6g、自然铜 10g、乳香 10g、冰片 6g 等。将以上诸药提取其中有效成分制成浸膏并且装袋,选定痛点,将患处洗净擦干,局部贴敷,贴药范围超出疼痛部位 1cm,换药 1 次/d,7d 为 1 个疗程。

癌性疼痛,我国有 61.6% 的肿瘤患者伴有癌性疼痛,在病理学上分成,直接由肿瘤引起的,肿瘤侵犯或压迫神经根引起疼痛,肿瘤侵犯骨膜或骨骼;中空内脏管腔梗阻或者侵犯实质性脏器,血管的阻塞或者侵犯;黏膜溃疡、炎症等;在上述情况下均可

导致严重的疼痛。在肿瘤治疗过程中引起的疼痛,也被认为是癌性疼痛。临床多使用西医的“三阶梯”止痛法,但是甾体类止痛剂对胃肠道刺激作用较大,严重时可能引起胃溃疡、胃出血;芬太尼、羟考酮、吗啡之类止痛剂还可能引起便秘、呕吐、呼吸抑制等不良反应。

对于癌性疼痛,中医学在临床上认为,病因病机可总结为两个方面即“不通则痛”和“不荣则痛”,出现“实性症候”和“虚性症候”两种。但是,实与虚并非绝对分开,因为癌肿的发生在于本虚而标实。虚实兼杂,所以,癌性疼痛的发生也为多种因素共同作用的结果,临床中的症候虚实兼有。然而还得具体问题具体分析,依据癌肿发展的不同阶段,表现为虚实证也有侧重,按一般规律,癌肿早期、中期以实痛为主,即为“不通则痛”;晚期以虚痛为主,即为“不荣则痛”或虚实并见。总之,“不通则痛”“不荣则痛”是癌性疼痛的主要病机。

处方中元胡为君药,功效有理气、活血、止痛,既能化气中之血滞,又可以行血中气滞,对于躯体各部位的疼痛有较好的治疗作用,药理研究表明其主要成分延胡索甲素、乙素<sup>[6]</sup>均有显著的镇痛作用,并有一定的镇静作用;姜黄辛温破血行气、通经止痛,自然铜入血行血,活血止痛,白芥子性温味辛,利气豁痰、散结通络止痛,乌药气雄性温宣通疏散,顺气止痛,共为臣药,进一步增强止痛功效;蒲公英、蚤休清热解毒抗癌,王不留行通经活血、消肿抗癌,共为佐药,止痛同时兼顾抗癌;冰片辛温香烈,宣窍散气,走窜开窍,无往不达,用其在通络,促进诸药透皮吸收。乳香性燥气烈,去风活血,追毒定痛,通行十二经络,并引其他药入经络及病所,为使药,整个方剂,既体现了中医外治的局部用药特色,取得“通则不痛”的治疗效果,还能兼顾癌痛的整体病机,在止痛同时治疗癌肿。

#### 5 典型病例

患者刘某,男,65岁,确诊为胃窦癌,胃左区,肠

系膜根部淋巴结转移,大网膜及盆底腹膜多发转移恶性腹水,右侧胸腔积液(最大深径约6cm)。症状表现:气促呼吸困难、胸痛、腹胀、乏力,食欲下降、小便不利,难以平卧。患者已经级进行了五周期全身化疗。

结合目前患者症状以健脾利湿为大法,运用方药消水Ⅱ号方,有生黄芪、莪术、桂枝、猪苓各40g,薏苡仁30g,牵牛子、桃仁、红花各50g,水煎浓缩大约为150mL,将患者胸部腹部洗净擦干。然后把药液的煎剂于患者的右侧胸部和腹部湿敷,保留24h,1次/d。治疗10d,患者期间尿量明显增加。复查胸

部CT胸腔积液也有显著减少(最大深径约4cm)。气短胸痛和腹胀亦有减轻,精神有好转。

## 6 结语

李佩文老师强调:以上癌症并发诸证,采用外治的方法,中药经皮肤吸收,药物不被消化道破坏,亦不对消化道产生刺激,对胃肠肝肾副作用小,安全性高,而且应用简便、疗效明显,但其多为治标之法,须配合中西医其他疗法,积极治疗原发病,才能达到理想效果。

## 【参考文献】

- [1] 贾立群,李佩文.中医外治法在恶性肿瘤并发症中的应用[J].中国全科医学,2008,11(11P):41-42.
- [2] 李园,李佩文.中药外用透皮吸收研究进展[J].医学理论与实践,1999,12(6):367-369.
- [3] 高学敏.中药学[M].北京:人民卫生出版社,2001:1062.
- [4] 张勇.李佩文教授中药外治法治疗肿瘤经验举隅[J].光明中医,2013.28(11):2258-2259.
- [5] 万冬桂,李佩文.痛块消巴布剂治疗癌性疼痛的临床研究[C].第二届国际中西医结合、中医肿瘤学术研讨会论文集,2003. (内蒙古中医药,2016年8月)

## 健康百科

### 4个刷牙的方法你不一定都知道

1.牙刷挑选软毛刷。软毛牙刷可以轻轻滑动你的牙龈组织,然后刷掉停留在那里的任何菌斑。如果这儿的斑块没有彻底清除,则会增加牙龈疾病的风险。而选择一个中等硬度或者太硬的牙刷,很难清洁掉牙齿间隙和隐蔽面的牙垢,清洁效果非但不好反而更容易引起蛀牙。且由于用力过度,还会导致牙龈出血、损伤甚至萎缩。

2.早晚刷牙。牙刷应该是你的牙齿在睡觉前最后碰到的一样东西。睡觉前吃零食会显著提高蛀牙风险。而早上刷牙同样重要:当你睡觉时,具有保护作用的唾液会分泌减慢,从而刺激口腔中的细菌繁殖得更快。通常而言,一天刷牙两次,每次两

分钟以上,确保在每个角落进行清洁的时间有30秒。

3.定期更换牙刷。一把牙刷平均包含的细菌超过1000万个,因此旧牙刷不能有效清除牙菌斑或者细菌。美国牙科协会建议,每3-4个月应更换一次牙刷。如果你已经生病了,一定要马上换牙刷,因为上面残留的细菌和疾病病毒会依附在牙刷上,并再次感染你。

4.舌头也要刷。舌头也潜藏着大量的有害细菌。在舌背面和侧面有许多微小的乳头状突起,食物和残渣能轻易卡在它们的缝隙中间。这也是为什么你每天都需要清洗舌头的缘故。

## 比卡鲁胺联合戈舍瑞林间歇性治疗局部晚期前列腺癌的临床评价

曲静坤

(中国医科大学附属第一医院,辽宁沈阳 110000)

**【摘要】目的:**探讨比卡鲁胺联合戈舍瑞林间歇性治疗对局部晚期前列腺癌的疗效和局部晚期前列腺癌患者的护理要点。**方法:**选择医院2012年6月至2014年6月收治的前列腺癌晚期患者146例,随机分为对照组及观察组,各73例。对照组给予比卡鲁胺(口服,每次50mg,每日1次)并联合戈舍瑞林(注射,每次3.6mg,1次/4周)持续治疗。观察组予比卡鲁胺联合戈舍瑞林间歇性治疗,两组均配合相同护理措施。观察并记录两组患者在治疗前和治疗后1,6,12个月时的血清前列腺特异性抗原(PSA)、游离(f-PSA)的变化,排尿梗阻症状及骨转移灶改善情况。统计两组患者的治疗费用,并记录治疗期间不良反应发生的情况。**结果:**与治疗前相比,两组患者情况均有明显改善,肿瘤标志物血清PSA及f-PSA值均显著下降,有自觉排尿梗阻症状及骨转移灶患者人数显著减少,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ),但组间比较无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组平均治疗费用明显低于对照组( $P<0.05$ )。两组主要不良反应为性功能障碍、潮热等,观察组发生率远低于对照组( $P<0.05$ )。**结论:**比卡鲁胺联合戈舍瑞林间歇性治疗局部晚期前列腺癌的疗效与持续性治疗相同,同时配合护理措施更能有效缓解患者临床症状,但间歇性治疗可显著减少患者的医疗费用,且不良反应少,安全性更高,值得临床推广。

**【关键词】**比卡鲁胺;戈舍瑞林;前列腺癌;临床观察;护理干预

**【中图分类号】**R969.4;R977.1

**【文献标识码】**A

**【文章编号】**1006-4931(2016)11-0046-03

### Clinical Evaluation of the Intermittent Treatment of Bicalutamide Combined with Goserelin for Locally Advanced Prostate Cancer

Qu Jingkun

(The First Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang, Liaoning, China 110000)

**【Abstract】 Objective:** To observe the efficacy of intermittent treatment of bicalutamide combined with goserelin for locally advanced prostate cancer, and to investigate its nursing points. **Methods:** 146 cases with advanced prostate cancer from June 2012 to June 2014 were randomly divided into the control group and the observation group, 73 cases in each group. The control group was given bicalutamide (oral, 50 mg/time, qd) combined with goserelin (injection, 3.6 mg/time, 1 time/4 weeks) continuous treatment; the observation group was given bicalutamide combined with goserelin intermittent treatment; both groups were given the same nursing measures. The changes of serum PSA and f-PSA before treatment and at 1, 6, 12 months after treatment, as well as the improvement of obstructive voiding symptoms and bone metastases of the two groups were observed and recorded. The cost of the treatment in the two groups was statistically recorded, and the adverse reactions during treatment were recorded. **Results:** Compared with before treatment, both groups showed significant improvement, tumor markers in serum PSA and f-PSA values decreased significantly, and there was a significant reduction in the number of symptoms and bladder obstructive voiding and bone metastases ( $P<0.05$ ), but without statistically significant difference between the two groups ( $P>0.05$ ). The average cost of treatment in the observation group was significant-

ly lower than the control group( $P<0.05$ ).The main adverse reactions occurred in the two groups were sexual dysfunction, fever, etc.The main adverse reactions occurred in the observation group was much fewer than the control group( $P<0.05$ ). **Conclusions:**The application of bicalutamide combined with goserelin intermittent treatment or locally advanced prostate cancer has the same efficacy with the continuous treatment.With more effective nursing measures, it can alleviate the clinical symptoms.But intermittent treatment can significantly reduce the patient's medical cost with fewer adverse reactions and higher safety, which is worthy of clinical promotion.

**[Keywords]** bicalutamide; goserelin; prostate cancer; clinical observation; nursing intervention

流行病学调查显示,前列腺癌是全球老年男性的常见疾病,在欧美地区发病率较高,亚洲地区的发病率相对较低,但仍是男性常见的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。随着经济迅速发展,人均寿命的不断延长,饮食结构的改变,诊断技术的不断提高,近些年来我国前列腺癌发病率呈升高趋势<sup>[2]</sup>。由于前列腺癌患者发病年龄偏大,且多伴有体弱,骨、盆腔淋巴结转移或膀胱浸润等,导致无法进行手术根治<sup>[3]</sup>。内分泌疗法越来越广泛应用到前列腺癌的治疗中,尤其是对无法进行手术的患者,可有效延长前列腺癌患者的生存期,提高其生活质量<sup>[4]</sup>。目前,内分泌治疗在局部晚期前列腺癌治疗中已成为主要的治疗方案,但临床研究结果显示,内分泌疗法在应用过程中的不良反应降低了患者的生活质量,影响了其治疗效果。笔者对比卡鲁胺联合戈舍瑞林间歇性疗法与药物持续疗法的疗效,并总结对前列腺癌患者的护理要点,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 诊断标准:所有患者局部晚期前列腺癌诊断均参考中华人民共和国卫生部2011年发布的《前列腺癌诊断标准》(WS 336-2011)<sup>[5]</sup>。

纳入标准:符合诊断标准,并经组织学或细胞学证实;入选前1个月内前列腺MRI确认前列腺癌突破包膜,侵犯周围组织及气管(TNM为T<sub>3</sub>或者T<sub>4</sub>,任何N);前列腺特异性抗原(PSA)≥10μg/L;自愿参加本研究并签署知情同意书。

排除标准:Jewdtt改良分级法A期或B期;伴有

其他组织肿瘤;既往接受其他形式治疗;同时接受根治性手术;肝肾功能异常;对相关研究药物过敏;精神异常(和)或判断能力异常。

剔除标准:不能耐受及治疗、随访期间失访;病情突然加重导致死亡。

病例选择与分组:随机选择医院2012年6月至2014年6月明确诊断为局部晚期前列腺癌患者146例,随机分为对照组和观察组,各73例。对照组中,平均年龄(67.26±11.43)岁;临床分期C期40例,D期33例;PSA为(56.29±44.44)ng/mL,游离前列腺特异性抗原(f-PSA)为(11.19±5.09)ng/mL;排尿梗阻42例,有骨转移灶19例。观察组中,平均年龄(68.38±5.93)岁;临床分期C期46例,D期27例;PSA为(57.78±44.61)ng/mL, f-PSA为(11.36±4.75)ng/mL;排尿梗阻45例,有骨转移灶18例。两组患者性别、年龄、分期、病情等均无明显差异( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 方法 对照组予比卡鲁胺胶囊(山西振东制药股份有限公司,国药准字H20060983,规格为每粒50mg),每次50mg,每日1次,饭后口服,并于腹前壁皮下注射戈舍瑞林植入剂(英国Astra Zeneca UK Limited,国药准字J20100126,规格为每支3.6mg),每次3.6mg,1次/4周,不间断治疗。观察组给药方法同对照组,当患者的血清PSA<0.2ng/mL时停用两种药物;当PSA≥4ng/mL时,再予药物去势治疗;直至PSA<0.2ng/mL时停止用药。所有患者每月检查PSA 1次,两组疗程均为12个月,均配合相同护理措施。

1.3 观察指标<sup>[6]</sup> 观察并记录患者治疗前和治疗后

1, 6, 12个月时血清PSA及f-PSA值;观察患者排尿梗阻症状及骨转移灶改善情况。统计并比较两组治疗费用,记录治疗期间不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理 采用SPSS 17.0进行统计学处理。计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,行 $t$ 检验;计数资料以百分率表示,行 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 血清PSA及f-PSA值 治疗后,两组肿瘤标志物血清PSA及f-PSA值显著下降,与治疗前相比差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),但两组PSA及f-PSA值同期相比无明显差异,组间比较无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。

表1 两组患者血清PSA及f-PSA值比较( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL, n=73)

组别	时间	PSA	f-PSA
对照组	治疗前	57.88±44.3	12.88±5.01
	治疗后1个月	17.99±8.11*	5.33±2.99*
	治疗后6个月	2.23±2.09*	0.39±0.17*
	治疗后12个月	5.41±3.37*	1.07±0.71*
观察组	治疗前	57.66±45.99	12.11±4.14
	治疗后1个月	18.98±6.35*	5.31±2.43*
	治疗后6个月	2.22±1.97*	0.48±0.11*
	治疗后12个月	5.65±4.19*	1.21±0.38*

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ 。表2同。

2.2 自觉排尿梗阻症状及骨转移灶情况 治疗前,两组自觉排尿梗阻症状及骨转移灶情况无明显差异( $P>0.05$ ),通过治疗两组情况均有明显改善,有自觉排尿梗阻症状及骨转移灶患者人数显著减少,两组治疗前后差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),但组间同期相比无明显差异( $P>0.05$ )。见表2。

2.3 治疗费用 对照组患者平均治疗费用为(56394.31

±3506.54)元,观察组平均治疗费用为(2845.96±2178.66)元,观察组治疗费用明显低于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.4 不良反应 治疗期间,两组发生的主要不良反应为性功能障碍、潮热等。观察组主要不良反应发生率均远低于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=73]

组别	性功能障碍	潮热	骨质疏松	其他
对照组	48(65.75)	21(28.77)	3(4.11)	4(5.48)
观察组	29(39.73)*	11(15.07)*	1(1.37)	2(2.74)

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

## 3 讨论

近年来,前列腺癌全球范围内的发病率逐年增长,且大部分患者很难通过手术实现治愈<sup>[7]</sup>。研究表明,前列腺癌是一种雄激素依赖性肿瘤,即雄激素可与雄激素受体结合,刺激前列腺癌细胞的增殖、分裂,因此内分泌疗法成为前列腺癌治疗的一种规范性治疗方案,可供临床选择<sup>[8]</sup>。

目前,内分泌药物治疗包括促黄体生成素释放激素类似物(LHRH-a)和促黄体生成素释放激素(LHRH)拮抗剂<sup>[9]</sup>。比卡鲁胺是雄激素受体的竞争性抑制剂,可有效抑制雄激素对前列腺细胞生长和功能的调节,并且具有诱导细胞凋亡和抑制前列腺肿瘤细胞生长的作用<sup>[10]</sup>。戈舍瑞林作为常用的LHRH-a,通过作用于下丘脑—垂体—性腺轴降低血清睾酮浓度,从而抑制前列腺癌细胞的生长<sup>[11]</sup>。虽然比卡鲁胺单用或联合戈舍瑞林持续治疗是目前前列腺癌晚期最常采用的内分泌疗法<sup>[12]</sup>,但相对高昂的医疗费用和诸多不良反应阻碍了其广泛应用<sup>[13]</sup>,

表2 两组患者自觉排尿梗阻症状及骨转移灶情况比较[例(%), n=73]

组别	自觉排尿梗阻症状				骨转移灶情况			
	治疗前	治疗后1个月	治疗后6个月	治疗后12个月	治疗前	治疗后1个月	治疗后6个月	治疗后12个月
对照组	42(57.53)	20(47.62)*	10(23.81)*	5(11.91)*	19(26.03)	11(57.90)*	5(26.32)*	2(10.53)*
观察组	45(61.64)	21(46.67)*	11(24.44)*	5(11.11)*	18(24.66)	10(55.56)*	4(22.22)*	2(11.11)*

因此探讨更合理的给药方式十分必要,本研究中着重比较持续给药与间歇给药的疗效及安全性。

由于前列腺癌内分泌治疗的不良反应给患者带来较大的痛苦,降低了患者的生活质量,同时相对高昂的医疗费用也增加了其经济压力和精神负担,因此,适当的护理干预对于保证治疗的顺利进行有重要意义<sup>[4]</sup>。护理工作中应注重以下方面:充分做好患者及家属的心理工作,疏导其积极面对可能的不良反应;治疗过程中密切观察患者各项状况和指标,及时和医生沟通,出现情况及时处理;对于内分泌治疗的患者,给予一定的心理干预和社会支持<sup>[15]</sup>。

本研究结果显示,与治疗前相比,两组患者均有

明显改善,肿瘤标志物血清PSA及f-PSA值显著下降,有自觉排尿梗阻症状及骨转移灶患者人数显著减少,具有统计学意义( $P<0.05$ ),但组间差异不具有统计学意义( $P>0.05$ )。观察组平均治疗费用明显低于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者发生的主要不良反应为性功能障碍、潮热等,观察组发生率远低于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。

综上所述,比卡鲁胺联合戈舍瑞林间歇性治疗局部晚期前列腺癌的疗效与持续性治疗相同,同时配合护理措施更能有效缓解患者临床症状。间歇性治疗可显著减少患者的医疗费用,不良反应少,安全性高,值得临床推广。

#### 【参考文献】

- [1] 孙颖浩.前列腺癌诊治进展[J].上海医学,2011,34(7):487-488.
- [2] 那彦群.关注前列腺癌发病趋势重视前列腺癌临床研究[J].中华外科杂志,2006,44(6):361.
- [3] 刘晓峰,刘建民,张二军,等.晚期转移性前列腺癌的治疗现状[J].中华全科医学,2013,11(11):1770-1771.
- [4] 黄海,许可慰,等.晚期前列腺癌内分泌治疗药物的疗效观察[J].中华泌尿外科杂志,2010,31(1):45-48.
- [5] 王行环,刘同族.提高认识规范诊疗—《前列腺癌诊断标准》解读[J].中国卫生标准管理,2011,2(4):25-27.
- [6] 郭放,刘兆结,谢晓冬,等.NCCN前列腺癌临床治疗指南更新要点解读与探讨[J].中华泌尿外科杂志,2013,34(12):949-951.
- [7] 熊太林,贺大林,樊桂玲,等.前列腺癌患者内分泌治疗后1年内进展为去势抵抗性前列腺癌的相关因素分析[J].中华泌尿外科杂志,2014,35(5):341-345.
- [8] 马春光,叶定伟,李长岭,等.前列腺癌的流行病学特征及晚期一线内分泌治疗分析[J].中华外科杂志,2008,46(12):921-925.
- [9] 戴军,沈周俊.促黄体生成素释放激素类似物、促黄体生成素释放激素拮抗剂及促黄体生成素释放激素新制剂对前列腺癌的疗效[J].上海医学,2009,32(12):1126-1128.
- [10] 朱煜,张建平,许乐,等.比卡鲁胺治疗中晚期前列腺癌的疗效及安全性分析[J].中国医院用药评价与分析,2010,10(3):259-260.
- [11] 徐科伟.戈舍瑞林针剂治疗晚期前列腺癌77例临床观察[J].海峡药学,2013,25(5):203-204.
- [12] 黄宝星,宿恒川,曹万里,等.前列腺癌内分泌治疗方法研究及预后分析[J].中华男科学杂志,2013,19(9):815-819.
- [13] 袁建峰.药物与手术去势治疗前列腺癌:10年纵向费用研究[J].中华泌尿外科杂志,2001,22(6):384.
- [14] 王瑞英,张晓萍.前列腺癌患者生活质量及其影响因素分析[J].中国实用护理杂志,2008,24(34):54-56.
- [15] 孙燕.高龄前列腺癌患者围手术期护理体会[J].护士进修杂志,2014,29(20):1880-1882.

(中国药业,2016年第25卷第11期)



## 培美曲塞二钠联合卡铂治疗老年中晚期非小细胞肺癌的临床探讨

闫俊丽,贺会江,李向平

(中国人民解放军第150中心医院,洛阳 471000)

**【摘要】目的:**探讨培美曲塞二钠联合卡铂治疗老年中晚期非小细胞肺癌的临床效果。**方法:**采集我院2012年9月至2014年12月收治的100例中晚期非小细胞肺癌患者,将所有患者随机分为观察组和对照组,每组50例。观察组患者采用培美曲塞二钠联合卡铂治疗,对照组患者采用吉西他滨联合卡铂治疗。**结果:**观察组患者的总有效率为56%,对照组患者的总有效率为50%,两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组患者治疗后血液学毒性不良反应共9例,消化道毒性不良反应共5例,生化毒性不良反应共3例,其他不良反应共4例,均明显少于对照组( $P<0.05$ )。观察组患者的肿瘤进展时间(TTP)为(6.9±1.1)个月,中位生存时间(MST)为(8.6±1.3)个月,1年生存率为52.6%,与对照组比较均有统计学差异( $P<0.05$ )。**结论:**培美曲塞二钠联合卡铂治疗老年中晚期非小细胞肺癌不良反应少,生存时间长。

**【关键词】**培美曲塞二钠;卡铂;非小细胞肺癌

### Clinical discussion on elderly patients with middle-late stage non-small cell lung cancer treated with pemetrexed disodium and carboplatin

Yan Junli, He Huijiang, Li Xiangping

(150 Central Hospital of Chinese People's Liberation Army, Luoyang 471000, China)

**[Abstract] Objective:** To study the clinical effect on elderly patients with middle-late stage non-small cell lung cancer treated with pemetrexed disodium and carboplatin. **Methods:** From September 2012 to December 2014, 100 elderly patients with middle-late stage non-small cell lung cancer were collected and randomly divided into observation group and control group with 50 cases in each group. observation group was treated with pemetrexed disodium and carboplatin, while control group was treated with gemcitabine and carboplatin. **Results:** The total effective rate of observation group was 56%, that of control group was 50%, without statistically significant difference ( $P>0.05$ ). After treatment, a total of 9 patients of observation group had adverse reactions of hematologic toxicity, 5 patients had adverse reactions of digestive tract toxicity, 3 patients had adverse reactions of biochemical toxicity, and 4 patients had other adverse reactions, all significantly less than those of control group ( $P<0.05$ ). The time of tumor progression (TTP) of observation group was (6.9±1.1) months, the median survival time (MST) was (8.6~1.3) months, and 1 year survival rate was 52.6%, with statistically significant differences compared with control group ( $P<0.05$ ). **Conclusions:** Elderly patients with middle-late stage non-small cell lung cancer treated with pemetrexed disodium and carboplatin have fewer adverse reactions and longer survival time.

**[Keywords]** Pemetrexed disodium; Carboplatin; Non-small cell lung cancer

肺癌作为恶性肿瘤之一,发病率极高,其中80%以上为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)<sup>[1-2]</sup>,其具有进展快、无明显症状等特点,所

以确诊时患者病期已经进入晚期,对患者生命造成严重的威胁,此时,化疗就对延长患者生命起到了重要作用<sup>[3-4]</sup>。因此,合适的化疗方案对治疗非小细

胞肺癌具有重要意义。本研究收集了我院100例中晚期非小细胞肺癌患者,探讨培美曲塞二钠联合卡铂治疗非小细胞肺癌的临床疗效,具体报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 采集我院2012年9月至2014年12月收治的100例中晚期非小细胞肺癌患者,其中男59例,女41例,年龄56~78岁,平均年龄(73±3.4)岁,将所有患者随机分为观察组和对照组,每组50例。所有患者诊断均经病理学或细胞学证实,其中观察组患者腺癌31例,鳞癌16例,腺鳞癌3例;对照组患者腺癌34例,鳞癌13例,腺鳞癌3例。两组患者的一般资料比较无统计学差异( $P>0.05$ ),具有可比性。纳入标准:1.患者预计生存超过5个月;2.胸腔无积液,心、肝等器官未出现明显病变;3.未在近1个月内接受化疗;4.胸膜未出现癌细胞入侵;5.肺内具有可测量病灶;6.自愿接受本研究。排除标准:对治疗所用药物过敏;治疗中出现严重并发症;具有精神障碍;未按计划完成治疗;患有肝脏肿瘤。

1.2 治疗方法 观察组患者采用培美曲塞二钠联合卡铂治疗:入院后对所有患者给予常规护理治疗,其治疗方案为,从化疗前1周开始为患者注射维生素B<sub>12</sub>,并嘱咐患者口服叶酸。在化疗前1天、当天以及化疗后1天给患者服用地塞米松。采用培美曲塞二钠500mg/m<sup>2</sup>静脉滴注,连续2周静脉滴注30 min,1周1次,随后休息1周;卡铂常规剂量,AUC为5,3周为一个周期重复滴注。对照组患者采用吉西他滨联合卡铂治疗:实施与观察组一样的常规护理,采用吉西他滨100 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注,连续2周静脉滴注30 min,1周1次,随后休息1周;卡铂常规剂量,AUC为5,21d为一个周期重复滴注。两组患者完成两个周期化疗后,对患者的临床疗效及出现的不良反应进行观察记录。

1.3 观察指标 比较两组患者的有效率、不良反应发生情况、肿瘤进展时间(TTP)、中位生存时间(MST)以及1年生存率。

1.4 评价标准 疗效判定采用RECIST标准<sup>[9]</sup>,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),其中完全缓解(CR)+部分缓解(PR)为总有效。肿瘤进展时间(TTP)为治疗开始至病灶出现进展的时间,中位生存时间(MST)从药物化疗开始计算,1年生存率通过对所有患者进行化疗后的回访计算,回访方式包括电话以及患者来医院复诊,截止时间为2015年12月1日,无患者出现失访。

1.5 统计学分析 采用SPSS17.0软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,计量资料用 $t$ 检验,计数资料用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床疗效 由表1可见,观察组患者的总有效率为56%,对照组患者的总有效率为50%,两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表1 两组临床疗效比较

组别	例数	CR[n(%)]	PR[n(%)]	SD[n(%)]	PD[n(%)]	总有效率(%)
观察组	50	0(0)	28(56)	15(30)	7(14)	56
对照组	50	0(0)	25(50)	16(32)	9(18)	50
$P$ 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 不良反应 由表2可见,观察组患者出现不良反应的情况与对照组相比差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.3 生存时间 由表3可见,观察组患者的TTP、MST均长于对照组,1年生存率高于对照组,两组相比差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表3 两组治疗后生存时间比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	TTP(月)	MST(月)	1年生存率(%)
观察组	50	6.9±1.1	8.6±1.3	52.6
对照组	50	4.1±1.2	5.3±1.3	36.2
$P$ 值		<0.05	<0.05	<0.05

## 3 讨论

培美曲塞(pemetrexed, PEM)作为新型的化疗药物,其作用机制主要是扰乱叶酸代谢,抑制癌细胞核

表2 两组治疗后出现的不良反应比较[n(%)]

不良反应	观察组 (n=50)	对照组 (n=50)	$\chi^2$ 值	P值
血液学毒性				
中性粒细胞减少	3(6)	8(16)	4.8936	<0.05
血小板减少	2(4)	6(12)	4.5236	<0.05
白细胞减少	4(8)	7(14)	4.2365	<0.05
消化道毒性				
恶性/呕吐	1(2)	8(16)	4.2325	<0.05
腹泻	3(6)	18(36)	5.6932	<0.05
口腔炎	1(2)	3(6)	4.3125	<0.05
生化毒性				
AST>34U/L	1(2)	5(10)	4.0698	<0.05
ALT>40U/L	2(4)	8(16)	4.3654	<0.05
ALP>150U/L	0(0)	6(12)	4.2036	<0.05
其他				
皮疹	1(2)	3(6)	4.3789	<0.05
疲乏	2(4)	14(28)	4.5632	<0.05
脱发	1(2)	6(12)	4.0325	<0.05

酸的生成,对治疗肿瘤有一定的疗效,但培美曲塞是进口药物,价格比较昂贵,所以临床使用不够普遍<sup>[6-7]</sup>。国产的培美曲塞二钠不仅肿瘤治疗效果与进口培美曲塞相当,且价格合理,所以在临床使用中越来越普遍。培美曲塞二钠抵抗肿瘤的主要机制是扰乱

细胞内叶酸代谢,抑制酶活性,防止细胞复制,从而进一步抑制肿瘤的生长<sup>[8-9]</sup>。卡铂对肿瘤也有抵抗作用,且发生的不良反应较少,在临床上使用也很普遍<sup>[10]</sup>。因此研究培美曲塞二钠联合卡铂治疗非小细胞肺癌具有重要临床价值。根据本研究结果发现,观察组患者与对照组患者临床疗效差别不大,两组比较差异无统计学意义,提示了培美曲塞二钠联合卡铂治疗对于中晚期非小细胞肺癌患者来说是较为理想的治疗方案,疗效稳定。观察组患者不良反应发生情况均明显少于对照组,两组比较差异有统计学意义,提示了培美曲塞二钠联合卡铂化疗安全性高,治疗出现的不良症状较少,对改善患者病情有积极作用。观察组患者的肿瘤进展时间(TTP)、中位生存时间(MST)以及1年生存率均显著优于对照组,两组比较差异有统计学意义,提示了培美曲塞二钠联合卡铂化疗能延长患者生命。

综上所述,培美曲塞二钠联合卡铂治疗中晚期非小细胞肺癌有显著疗效,对临床症状、不良反应的发生有明显改善作用,且患者耐受性良好,能延长患者的生命时间,让患者的生活质量得到改善,是一种较为理想的治疗方案,本研究具有一定的推广性。

### 【参考文献】

- [1] 朱湘平,姜正华,黄谦,等.培美曲塞联合卡铂治疗老年晚期非鳞非小细胞肺癌临床疗效分析[J].临床肺科杂志,2013,18(2):229-230.
- [2] 王勇,孙玉蓓,李笑秋,等.培美曲塞治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效及毒性反应研究[J].临床肺科杂志,2010,15(11):1530-1532.
- [3] 张建伟,张宏艳,亢玺刚,等.培美曲塞二钠联合卡铂治疗非小细胞型肺癌的临床分析[J].中国医药导刊,2012,14(6):1054,1056.
- [4] 王云霞.培美曲塞二钠联合顺铂治疗晚期腺型非小细胞肺癌的疗效观察[J].临床合理用药杂志,2012,5(3):41-42.
- [5] 吴春华.培美曲塞联合顺铂治疗非小细胞肺癌临床观察[J].当代医学,2012,18(2):149-150.
- [6] 邴雪,高卫,李明燕.培美曲塞联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的近期疗效及安全性[J].山东医药,2013,53(21):62-64.
- [7] 王智辉,吴庭安,陈春花,等.培美曲塞和卡铂对比紫杉醇和卡铂同期放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].国际医药卫生导报,2013,19(16):2527-2530.

- [8] 贾晓琼,刘利,高德荣.培美曲塞二钠联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].现代肿瘤医学,2012,20(10):2070-2072.
- [9] 薛永飞.顺铂联合培美曲塞二钠用于晚期非小细胞肺癌的临床效果观察[J].中国实用医药,2012,7(27):154-155.
- [10] 朱斌,苗晓慧.培美曲塞联合卡铂治疗非小细胞肺癌40例临床观察[J].中国肿瘤临床,2013,40(13):792-795. (国际医药卫生导报,2016年第22卷第15期)

## 基于关联规则 Apriori 算法的真实世界复方苦参注射液治疗恶性肿瘤联合用药药理作用特征的回顾分析

张寅<sup>1</sup>,谢雁鸣<sup>1</sup>,陈岑<sup>2</sup>,张长<sup>2</sup>,庄严<sup>3</sup>

(1.中国中医科学院中医临床基础医学研究所,北京100700;2.中国人民大学统计学院,北京100872;  
3.中国人民解放军海军总医院,北京100048)

**[摘要]** 探索真实世界复方苦参注射液联合用药特征,针对其治疗恶性肿瘤的临床联用中西药物药理作用关联规律进行分析,为临床合理用药、治法模式的探索及后续深入分析提供参考借鉴。对来自22家医院诊断为恶性肿瘤且使用复方苦参注射液治疗的44588例患者电子医疗数据进行提取,基于关联规则 Apriori 算法对所记载的联用中西药物药理特征进行基于电子医疗数据的真实世界回顾分析。研究结果解析了复方苦参注射液与中西药物联合应用治疗恶性肿瘤的真实世界临床规律,为临床治疗思路的拓展提供了有益参考,并为复方苦参注射液的临床合理应用提供了借鉴。鉴于该研究结果不具有强关联性 & 因果关系推断性,相关结论有待进一步深入研究分析验证。

**[关键词]** 复方苦参注射液;真实世界;恶性肿瘤;联合用药;关联规则

### Association rules analysis of Fufang Kushen injection in combination with traditional Chinese medicine or modern medications in treating malignant tumor:real-world retrospective study

Zhang Yin<sup>1</sup>, Xie Yanming<sup>1</sup>, Chen Cen<sup>2</sup>, Zhang Chang<sup>2</sup>, Zhuang Yan<sup>3</sup>

(1.Institute of Resarch in Clinical Medicine,China Academy of Chinese Medical Sciences,Beijing 100700,China;  
2.School of Statistics,Renmin University of China,Beijing 100872,China;  
3.Navy General Hospital of PLA,Beijing 100048,China)

**[Abstract]** Fufang Kushen injection in used in real world clinical situations to treat different types of malignant tumors.The present study aimed to analyze the association rules of Fufang Kushen injection with other traditional Chinese medicine(TCM) or modern medications in treating malignant tumors based on the electrical medical records extracted from real-world hospital information system.This real world retrospective analysis was based on the clinicians'prescriptions regarding to such treatment by combined TCM and modern medications.Hospital information system data from 22 hospitals, ncluding electrical medical records of 44588 patients with malignant tumors and Fufang Kushen injection were included in this study, providing useful reference for the development

of clinical treatment ideas, and providing reference for clinical rational use of Fufang Kushen injection. High correlation and causal relations were not present in this study, so further exploration and analysis were still needed for the conclusion.

**[Keywords]** Fufang Kushen injection; real world; malignant tumor; drug combinations; association rules

上市后中药注射剂的临床应用情况复杂多变,其临床联合用药特征规律解析是中药上市后再评价研究的热点内容,与中药注射剂安全、有效应用关系密切。复方苦参注射液(岩舒)以苦参为君药,白土苓为臣药,共同发挥清热利湿、凉血解毒、散结止痛的功效,用于癌肿疼痛、出血的治疗。自1995年上市以来,被纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》治疗用药,并在多种类型恶性肿瘤治疗过程中得到广泛临床应用。基于大样本真实世界数据解析复方苦参注射液临床联合使用中西药物药理作用特征规律,具有重要临床意义,可以为复方苦参注射液的临床合理应用提供参考借鉴,但截至目前相关研究未见报道。

医院信息系统(hospital information system, HIS)记录的电子医疗数据(electrical medical records, EMRs)是临床用药规律的最基础、最可靠、最朴素、最原始的载体,具有采集信息全面、真实、准确,数据量巨大等优势,是真实世界临床实际用药特征的直接数据源,具有很好的学术价值,可以从信息架构上支持开展以解析临床联合用药特征为目标的历史前瞻性研究。

实际临床用药信息数据的繁杂性与离散性,决定了对规律的探求分析,如果单纯建立在基于频数及百分比的描述基础上,仅能实现对显性规律的推测性描述,难以发现联合用药药物间隐藏的内部规律。数据挖掘是从海量数据中提取潜在有价值信息的强大工具。关联规则是不同事件间存在的规律性,关联规则(association rule)算法分析是被广泛应用于单维或多维数据项目集内部隐藏关联的解析<sup>[1-7]</sup>,其原理简洁、形式简单、易于解读,适用于基于HIS系统电子医疗数据的临床联合用药规律探

索性数据挖掘研究。采用基于关联规则算法的无监督数据挖掘策略,可以获得既往传统统计分析手段未获得的新知识、新信息,加深对于复方苦参注射液临床联合用药特征规律的认知,在专业背景知识引导下,可进行更深入的临床筛选验证,提高临床用药的合理性。

本研究拟基于中国中医科学院中医临床基础医学研究所建立的医院信息系统数据库<sup>[8-9]</sup>,就来自全国22家三甲医院使用复方苦参注射液恶性肿瘤患者的医嘱用药信息等进行基于关联规则Apriori算法的联合用药规律回顾性分析,旨在初步揭示复方苦参注射液真实世界联合用药特征,为其临床合理应用提供线索与借鉴。

## 1 材料与方法

**1.1 数据来源** 本研究数据来源于中国中医科学院中医临床基础医学研究所构建的HIS大型集成数据仓库<sup>[8]</sup>。从全国39家大型三级甲等医院信息系统中,抽取诊断为恶性肿瘤且使用复方苦参注射液治疗患者的电子医疗数据,并对所记载的复方苦参注射液与其他中西药物联合应用特征进行分析,实际来源于其中22家医院。

**1.2 数据库结构规范化** 本研究中使用复方苦参注射液患者的电子医疗数据来自于不同三级甲等医院HIS系统,鉴于上述医院的临床背景不同,所使用HIS软件系统构建方不同,数据结构类型多样,因此在对各医院原始HIS数据提取后,首先须进行数据库结构规范化,使其得以整合为格式固定的集成数据仓库(数据库大体结构包括一般信息表、中西医诊断信息表、医嘱用药记录信息表、实验室检查结果记录信息表等,患者唯一ID作为数据表间关联索引),且

各数据表的变量设置规范统一。

**1.3 数据标准化** 在数据库结构规范化基础上,完成数据标准化,原则如下:参照ICD-10,结合目标品种适应症疾病特征,对入院西医诊断表疾病名称进行数据标准化清理。参照《中国药典》对医嘱用药信息进行标准化清理:对于西药,将商品名称规范转化为化学名称,将同种化学名称药物合并,依据化学名称进行药理作用分类;对于中成药,同类成分但剂型不同者予以合并,并根据中药成分及功能主治进行药理作用分类。所有分析均基于标准化后的西医诊断与医嘱用药数据。此外对于纳入分析联合用药的界定原则如下:①合并药物使用时间范围,必须在复方苦参注射液使用时间范围内;②鉴于临床实际联合用药的复杂性,分别对复方苦参注射液联合用药药理作用频数位列前20位的中西药物特征开展重点分析。

**1.4 数据分析方法** Apriori算法是最为常用的经典的关联规则数据挖掘算法,其算法核心为基于两阶段频集递推思想,对数据集进行逐层搜索以迭代识别所有的频繁项目集(frequent item sets)并据此构造关联规则。识别全部频繁项目集是Apriori算法的关键过程,此过程中基于HIS数据库中联合用药变量建立的关联规则模型,受到支持度和置信度的双重约束。

**1.5 数据分析软件** 本研究应用SAS 9.3统计软件对患者入院一般信息、西医诊断信息、用药部分特征信息进行基于频数与率的描述性分析;应用SPSS Clementine12.0,基于关联规则Apriori算法进行联合用药规律分析。

## 2 结果

**2.1 人群一般信息特征** 基于中国中医科学院中医临床基础医学研究所建立的HIS数据仓库,共检索到22家医院HIS系统收录的49597例使用复方苦参注射液的患者数据,44588例患者的临床诊断为恶性肿瘤(属适应症),其电子医疗数据被提取并纳入本

研究。

纳入分析患者包括男性25411人,女性18180人,性别记录缺失997人,性别比1.40:1;年龄中位数58岁,年龄四分位数间距19岁;住院天数(12.13±6.12)d;使用复方苦参注射液用药疗程(8.94±6.03)d,单次用药剂量(16.47±5.63)mL;出院时治疗转归总有效率49.44%;病例记录时间最早为2002年8月,最晚为2014年11月。入院科室分布见表1,按频数排序前10位的分别为肿瘤科、消化内科、心血管科、普通外科、放射科、妇产科、血液科、呼吸科、中医科、介入科。

**2.2 恶性肿瘤诊断特征** 在纳入分析的患者中,恶性肿瘤诊断按频数排序见表2,其中前10位分别为肺恶性肿瘤、肝恶性肿瘤、胃恶性肿瘤、结肠恶性肿瘤、乳腺恶性肿瘤、骨恶性肿瘤、淋巴瘤、直肠恶性肿瘤、食管恶性肿瘤、卵巢恶性肿瘤。

**2.3 西药联合用药药理作用的频数分布特征** 在纳入分析的患者中,联用西药药理作用按频数排序见表3,其中前10位分别为抗肿瘤化疗药、免疫调节药、抗生素类药、糖皮质激素药、5HT受体阻断药、镇痛药、质子泵抑制剂、保肝药、营养支持药、多巴胺受体拮抗药。

**2.4 中药联合用药药理作用的频数分布特征** 在纳入分析的患者中,联用中药药理作用按频数排序见表4,其中前10位分别为清热解毒剂、益气扶正剂、活血化瘀剂、止血剂、通便剂、理气剂、健脾和胃剂、回阳救逆剂、破血剂、消肿散结剂。

**2.5 西药联合用药药理作用的关联规则分析** 在关联规则Apriori算法分析过程中,每条关联规则都呈现为 $A \Rightarrow B$ 形式的蕴涵式,支持度(Support)与置信度(Confidence)是必备的重要约束参数,其公式分别为 $\text{Support}(A \rightarrow B) = P(A \cup B)$ ,  $\text{Confidence}(A \rightarrow B) = P(A|B)$ ,任何事件间的关联规则都是在支持度与置信度的条件约束下建立的。简而言之,对于药品A与药品B的关联规则而言:支持度即为在临床用药中同时出现药品A和药品B(2种事件同时

发生)的概率,描述药品间关联规则的频度,是对关联规则重要性的度量。置信度是在临床用药中,在使用药品A的基础上再使用药品B(从1个事件发生可以推断另一个事件发生)的概率,属于条件概

表1 入院科室频数分布(按频数排序,节选前20位)

Table1 Hospital department frequency distribution of inpatients(sorted by frequency,the first 20 excerpts)

No.	科室	频数	百分比	No.	科室	频数	百分比
1	肿瘤科	13793	30.93	11	乳腺外科	716	1.61
2	消化内科	6016	13.49	12	泌尿外科	690	1.55
3	心血管科	3935	8.83	13	儿科	633	1.42
4	普通外科	3675	8.24	14	中西医结合科	549	1.23
5	放射科	2994	6.71	15	胃肠外科	494	1.11
6	妇产科	1482	3.32	16	干部病房	477	1.07
7	血液科	1414	3.17	17	头颈外科	354	0.79
8	呼吸科	1346	3.02	18	骨科	291	0.65
9	中医科	854	1.92	19	肛肠科	240	0.54
10	介入科	786	1.76	20	放疗科	212	0.48

表2 恶性肿瘤诊断频数分布(按频数排序,节选前20位)

Table2 Malignant tumor related diagnosis frequency distribution of inpatients(sorted by frequency,the first 20 excerpts).

No.	西医诊断	频数	百分比	No.	西医诊断	频数	百分比
1	肺恶性肿瘤	12046	27.02	11	皮肤恶性肿瘤	2037	4.57
2	肝恶性肿瘤	5781	12.97	12	胰腺恶性肿瘤	2011	4.51
3	胃恶性肿瘤	4577	10.27	13	鼻恶性肿瘤	1320	2.96
4	结肠恶性肿瘤	3854	8.64	14	脑恶性肿瘤	1308	2.93
5	乳腺恶性肿瘤	3796	8.51	15	宫颈恶性肿瘤	1059	2.38
6	骨恶性肿瘤	3713	8.33	16	白血病	845	1.90
7	淋巴瘤	3672	8.24	17	纵膈恶性肿瘤	743	1.67
8	直肠恶性肿瘤	3177	7.13	18	肾恶性肿瘤	690	1.55
9	食管恶性肿瘤	2671	5.99	19	胆囊恶性肿瘤	634	1.42
10	卵巢恶性肿瘤	2080	4.66	20	膀胱恶性肿瘤	560	1.26

表3 联用西药药理作用频数分布(按频数排序,节选前20位)

Table3 Pharmacological effects frequency distribution of modern medications in combination with Fufangkushen injection (sorted by frequency,the first 20 excerpts)

No.	药理作用	频数	百分比	No.	药理作用	频数	百分比
1	抗肿瘤化疗药	32871	73.72	11	利尿药	13562	30.42
2	免疫调节药	30281	67.91	12	H2受体阻滞药	12531	28.10
3	抗生素类药	23621	52.98	13	麻醉药	12193	27.35
4	糖皮质激素药	22080	49.52	14	镇静药	11774	26.41
5	5-HT受体阻断药	19541	43.83	15	解热镇痛抗炎药	11538	25.88
6	镇痛药	17589	39.45	16	电解质平衡调节药	10607	23.79
7	质子泵抑制药	17556	39.37	17	促细胞分化药	10434	23.40
8	保肝药	17048	38.23	18	吩噻嗪类抗组胺药	9185	20.60
9	营养支持药	16313	36.59	19	凝血药	8535	19.14
10	多巴胺受体拮抗药	14205	31.86	20	祛痰药	8064	18.09

率,描述药品间关联规则的强度,是对关联规则准确度、可靠性的度量。基于Apriori算法分析,可分别获得与复方苦参注射液联用中药名称及药理作用的频繁项目集,结合支持度、置信度的判定,明确真实世界使用复方苦参注射液治疗肿瘤患者的临床联合用药特征,并可基于关联规则网络图对上述特征进行可视化展示。总体而言,在恶性肿瘤患者的临床治疗过程中,5-HT受体阻断药、保肝药、抗生素类药、抗肿瘤化疗药、免疫调节药、糖皮质激素药、镇痛药、质子泵抑制剂等西药与复方苦参注射液联合使用较为常见,见表5,图1。

回阳救逆剂、活血化瘀剂、健脾和胃剂、理气剂、清热解毒剂、通便剂、益气扶正剂、止血剂等中药与复方苦参注射液的临床联合使用较为常见,但复方苦参注射液与中药联用的频率普遍显著低于联用西药,见表6,图2。

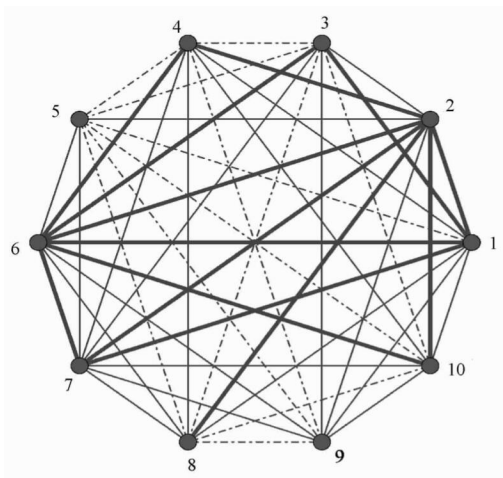
2.6 中药联合用药药理作用的关联规则分析 基于Apriori算法分析,分别获得与复方苦参注射液联用中药之药理作用的频繁项目集,结合支持度、置信度的判定,明确真实世界使用复方苦参注射液治疗肿瘤患者的中药联合用药特征,并基于关联规则网络图对上述特征进行可视化展示。

### 3 讨论

表4 联用中药药理作用频数分布(按频数排序,节选前20位)

Table4 Pharmacological effects frequency distribution of traditional Chinese medications in combination with Fufangkushen injection (sorted by frequency,the first 20 excerpts)

No.	药理作用	频数	百分比	No.	药理作用	频数	百分比
1	清热解毒剂	20251	45.42	11	理血剂	1472	3.30
2	益气扶正剂	18490	41.47	12	益气养阴剂	1354	3.04
3	活血化瘀剂	5691	12.77	13	益气养血剂	1098	2.46
4	止血剂	4328	9.17	14	温里剂	975	2.19
5	通便剂	3494	7.84	15	止咳剂	814	1.83
6	理气剂	3135	7.03	16	祛痰剂	693	1.56
7	健脾和胃剂	1851	4.15	17	消食剂	352	0.79
8	回阳救逆剂	1807	4.05	18	补肾剂	319	0.72
9	破血剂	1747	3.92	19	镇咳剂	315	0.71
10	消肿散结剂	1687	3.79	20	祛湿剂	238	0.53



注:1.抗生素类药; 2.抗肿瘤化疗药; 3.镇痛药; 4.5-HT受体阻断药; 5.多巴胺受体拮抗药; 6.免疫调节药; 7.糖皮质激素药; 8.保肝药; 9.营养支持药; 10.质子泵抑制剂; 粗线.药物联合使用频率≥28.1%; 虚线.联合使用频率≤19%; 细实线.联合使用频率19%~28.1%。

图1 复方苦参注射液联用西药药理作用关联规则网络  
fig.1 Pharmacological effect association rule network diagram of modern medication in combination with Fufangkushen injection

研究结果证实,真实世界与复方苦参注射液联合使用频率较高的西药包括:抗肿瘤化疗药、免疫调节药、抗生素类药、糖皮质激素药、5-HT受体阻断药、镇痛药、质子泵抑制剂、保肝药、营养支持药、多巴胺受体拮抗药等,其中与抗肿瘤化疗药、免疫调节药、抗生素类药、糖皮质激素药、5-HT受体阻断药的

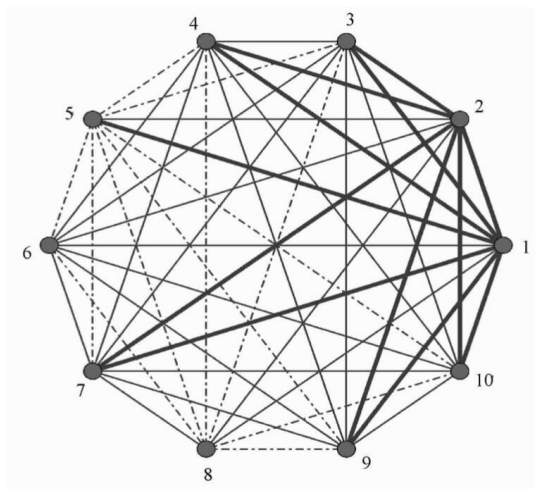


表5 联用西药药理作用关联规则(按支持度排序,节选前20位)  
Table5 Pharmacological effects association rules of modern medications in combination with Fufangkushen injection (sorted by support,the first 20 excerpts)

No.	关联规则	支持度	置信度	No.	关联规则	支持度	置信度
1	免疫调节药⇒抗肿瘤化疗药	50.5	74.4	11	糖皮质激素药⇒免疫调节药	35.2	71.2
2	抗肿瘤化疗药⇒免疫调节药	50.5	68.6	12	免疫调节药⇒糖皮质激素药	35.2	51.9
3	糖皮质激素药⇒抗肿瘤化疗药	41.6	84.0	13	保肝药⇒抗肿瘤化疗药	32.2	84.2
4	抗肿瘤化疗药⇒糖皮质激素药	41.6	56.4	14	抗肿瘤化疗药⇒保肝药	32.2	43.7
5	5-HT受体阻断药⇒抗肿瘤化疗药	41.3	94.2	15	5-HT受体阻断药⇒免疫调节药	31.7	72.3
6	抗肿瘤化疗药⇒5-HT受体阻断药	41.3	56.0	16	免疫调节药⇒5-HT受体阻断药	31.7	46.6
7	抗生素类药⇒抗肿瘤化疗药	37.4	70.5	17	质子泵抑制剂⇒抗肿瘤化疗药	31.2	79.2
8	抗肿瘤化疗药⇒抗生素类药	37.4	50.7	18	抗肿瘤化疗药⇒质子泵抑制剂	31.2	42.3
9	抗生素类药⇒免疫调节药	36.9	69.7	19	糖皮质激素药⇒抗生素类药	30.1	60.8
10	免疫调节药⇒抗生素类药	36.9	54.4	20	抗生素类药⇒糖皮质激素药	30.1	56.8

表6 联用中药药理作用关联规则(按支持度排序,节选前20位)  
Table6 Pharmacological effect association rules of traditional Chinese medicine medications in combination with Fufangkushen injection (sorted by support,the first 20 excerpts)

No.	关联规则	支持度	置信度	No.	关联规则	支持度	置信度
1	益气扶正剂⇒清热解剂	21.76	52.5	11	止血剂⇒益气扶正剂	4.90	50.5
2	清热解剂⇒益气扶正剂	21.76	47.9	12	益气扶正剂⇒止血剂	4.90	11.8
3	活血化剂⇒清热解剂	7.02	62.1	13	理气剂⇒清热解剂	4.51	64.1
4	清热解剂⇒活血化剂	7.02	15.5	14	通便剂⇒益气扶正剂	4.18	53.3
5	活血化剂⇒益气扶正剂	5.92	52.3	15	益气扶正剂⇒通便剂	4.18	10.1
6	益气扶正剂⇒活血化剂	5.92	14.3	16	理气剂⇒益气扶正剂	3.66	52.0
7	止血剂⇒清热解剂	5.65	58.2	17	健脾和胃剂⇒益气扶正剂	2.72	65.5
8	清热解剂⇒止血剂	5.65	12.4	18	健脾和胃剂⇒清热解剂	2.58	62.2
9	通便剂⇒清热解剂	4.97	63.5	19	回阳救逆剂⇒清热解剂	2.51	62.0
10	清热解剂⇒通便剂	4.97	11.0	20	理血剂⇒清热解剂	2.28	69.1



联用率均达40%以上。临床常用的复方苦参注射液西药联合用药组合包括:①在使用复方苦参注射液与抗生素类药的基础上,分别与抗肿瘤化疗药、镇痛药、5-HT受体阻断药、免疫调节药、糖皮质激素药之一联用;②在使用复方苦参注射液与抗肿瘤化

注:粗线.药物联合使用频率≥2.52%;虚线.联合使用频率≤0.39%;细实线.联合使用频率0.39%~2.52%;1.清热解剂;2.益气扶正剂;3.通便剂;4.止血剂;5.回阳救逆剂;6.理血剂;7.活血化剂;8.破血剂;9.健脾和胃剂;10.理气剂。

图2 联用中药药理作用关联规则网络图  
fig.2 Pharmacological effect association rule network diagram of traditional Chinese medicine medications in combination with Fufangkushen injection

疗药的基础上,分别与5-HT受体阻断药、免疫调节药、糖皮质激素药、保肝药、质子泵抑制剂、抗生素类药之一联用;③在使用复方苦参注射液与镇痛药的基础上,分别与抗生素类药、免疫调节药之一联用;④在使用复方苦参注射液与5-HT受体阻断药的基础上,分别与抗肿瘤化疗药、免疫调节药之一联用;⑤复方苦参注射液与多巴胺受体拮抗药联用;⑥在使用复方苦参注射液与免疫调节药的基础上,分别与抗生素类药、抗肿瘤化疗药、镇痛药、5-HT受体阻断药、糖皮质激素药、质子泵抑制剂之一联用;⑦在使用复方苦参注射液与糖皮质激素药的基础上,分别与抗生素类药、抗肿瘤化疗药、免疫调节药之一联用;⑧在使用复方苦参注射液与保肝药的基础上,与抗肿瘤化疗药联用;⑨复方苦参注射液与营养支持药联用;⑩在使用复方苦参注射液与质子泵抑制剂的基础上,分别与抗肿瘤化疗药、免疫调节药之一联用;⑪在使用复方苦参注射液的基础上,同时与抗生素类药、镇痛药、5-HT受体阻断药、免疫调节药联用;⑫在使用复方苦参注射液的基础上,同时与抗生素类药、镇痛药、免疫调节药、糖皮质激素药联用;⑬在使用复方苦参注射液的基础上,同时与抗生素类药、抗肿瘤化疗药、免疫调节药、糖皮质激素药联用。

真实世界与复方苦参注射液联用频率较高的中药包括:清热解毒剂、益气扶正剂、通便剂、止血剂、回阳救逆剂、理血剂、活血化瘀剂、破血剂、健脾和胃剂、理气剂等,其中又以清热解毒剂、益气扶正剂、活血化瘀剂最为常用。临床常用的复方苦参注射液中药联合用药组合包括:①在使用复方苦参注射液与其他清热解毒剂的基础上,分别与益气扶正剂、通便剂、止血剂、回阳救逆剂、活血化瘀剂、健脾和胃剂、理气剂之一联用;②在使用复方苦参注射液与益气扶正剂的基础上,分别与清热解毒剂、通便剂、止血剂、回阳救逆剂、活血化瘀剂、健脾和胃剂、理气剂之一联用;③在使用复方苦参注射液与通便剂的基础上,分别与清热解毒剂、益气扶正剂

之一联用;④在使用复方苦参注射液与止血剂的基础上,分别与清热解毒剂、益气扶正剂之一联用;⑤在使用复方苦参注射液与回阳救逆剂的基础上,与清热解毒剂联用;⑥在使用复方苦参注射液与活血化瘀剂的基础上,分别与清热解毒剂、益气扶正剂之一联用;⑦在使用复方苦参注射液与健脾和胃剂的基础上,分别与清热解毒剂、益气扶正剂之一联用;⑧在使用复方苦参注射液与理气剂的基础上,分别与清热解毒剂、益气扶正剂之一联用;⑨在使用复方苦参注射液与其他清热解毒剂、益气扶正剂的基础上,同时与通便剂,或理气剂,或止血剂,或活血化瘀剂,或理气和胃剂联用。

在复方苦参注射液治疗恶性肿瘤已得到临床多年广泛应用的基础上,本研究进一步分别挖掘了其和西药、中药联合应用的真实世界临床规律,为临床治疗思路的拓展提供了有益参考,并为复方苦参注射液的临床合理应用提供了一定借鉴。上述结果符合西医临床治疗恶性肿瘤的基本治则与常见对症处理原则,符合中医临床对于恶性肿瘤病机“以正气内虚为本,以热毒、血瘀、痰凝、气滞相互迁延搏结为标”的认知,并充分体现了恶性肿瘤中西医临床治疗策略的复杂性以及复方苦参注射液临床用药的广泛性及联合用药方案组合的多样性。

本研究数据来源于中国中医科学院中医临床基础研究所建立的大型HIS集成数据仓库<sup>[8-9]</sup>,截至目前,该数据库记录了来自中国39家三甲医院HIS系统超过300万例患者的诊疗信息,涵盖对超过1万种药品使用人群、7000种疾病罹患人群基本情况、西医诊断、中医诊断、实验室检验结果、医嘱用药、出院转归等的详细记录。其中涵盖中成药达1400余种,超过80种中成药的使用病例记录数超过1万例。其固有优势是所有临床信息全部采集于全国范围内诊疗过程规范、临床技术水平较高的大型三甲医院,是医师根据患者病情实际临床诊疗行为的直接记录,数据真实可靠,样本量巨大,维度丰富,评价指标多样,诊疗过程信息完备,因此其高质

量的数据可反应真实世界的医疗状况,可以为针对临床联合用药规律的相关研究提供优质数据支撑。关联规则Apriori算法的应用,保证了复方苦参注射液临床联合用药特征规律发现方法的客观性。本研究在近5万例真实世界完备临床数据基础上开展深入分析,为基于大数据的中药大品种临床联合用药特征探索提供了新的视角。

需要注意的是,本研究的数据来源、分析方法虽具有一定优点,但亦有如下不足:①从数据来源于研究设计而言,HIS数据来源于临床诊疗一线的实际记录的特殊性,决定了其可能存在数据缺失、混杂因素等问题;②从数据分析策略角度而言,相关数据挖掘结果无法进行统计检验分析,仅提示潜在相关关系,

而不能作为因果关联判定依据,因此相关结论尚需要得到基于严格设计的前瞻性主动监测研究的进一步验证;③从算法角度而言,Apriori算法的突出优势在于算法架构简单、易于操作、对数据要求低,可以定量精细地刻画药品变量间相互影响的复杂关系,逐条获取药物联合应用的规则的支持度、置信度、提升度表格,阐明临床联合用药特征等关键规律,并进一步实现药物联合用药核心网络的可视化构建等更加深入的分析,突破了既往研究的模式局限。但Apriori算法的缺点为分析过程中伴随大量候选集的产生与数据库全部记录的重复扫描,由此导致的庞大计算量占据过多资源,尤其在大规模数据库分析过程中表现的较为突出。

#### 【参考文献】

- [1] Han J, Pei J. Mining frequent patterns by pattern growth: methodology and implications[J]. SIGKDD Explor, 2000, 2(2): 202.
- [2] Pavón J, Vinana S, Gómez S. Matrix apriori: speeding up the search for frequent patterns[C]. Innsbruck: Proceedings of 24th IASTED international multi-Conference, 2006.
- [3] Li X. Mining association rules on a huge number of items[C]. Karlsruhe: proc of the 8th joint international computer conference, 2002.
- [4] Agrawal R, Imielinski T, Swami A, et al. Mining association rules Between sets of items in large databases [C]. Washington: Proceedings of the 1993 ACM SIGMOD Conference, 1993.
- [5] Najadat H M, AL-Maolegi M, Arkok B. An improved Apriori algorithm for association rules[J]. Int Res J Comput Sci Appl, 2013, 1(1): 1.
- [6] Séveras S F, Sauleau E A, Meyer N, et al. Non-redundant association rules between diseases and medications :an automated method for knowledge base construction[J]. BMC Med Inform Decis Mak, 2015, 15: 29.
- [7] Mahmood S, Shabaz M, Guergachi A. Negative and positive association rules mining from text using frequent and infrequent itemsets[J]. Sci World J, 2014.
- [8] 庄严, 谢邦铁, 翁盛鑫, 等. 中药再上市后评价 HIS 上真实世界集成数据仓库的构建与实现[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2883.
- [9] 杨薇, 谢雁鸣, 庄严. 于 HIS 现实医疗情况下 HIS 数据仓库探索上市后中成药安全性评价方法[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2779.

(中国中药杂志, 2017年第42卷第2期)

## 长非编码RNA BANCR在肿瘤研究中的进展

汤菁<sup>1</sup>, 王朝霞<sup>2</sup>

(1. 南京医科大学第一临床医学院临床医学系, 江苏南京 210029;

2. 南京医科大学第二附属医院肿瘤科, 江苏南京 210011)

**【摘要】** BANCR在黑色素瘤、肝癌、胃癌、视网膜母细胞瘤、骨肉瘤和食管鳞癌中高表达, 扮演着癌基因的角色; 在肺癌和膀胱癌中低表达, 起着抑癌基因的作用。BANCR在肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移和凋亡过程中发挥重要作用, 因此有望成为新型肿瘤标志物和肿瘤临床治疗的新靶点, 可用于肿瘤早期诊断、治疗及监测预后。本文结合国内外最新报道, 对 lncRNA BANCR在各种肿瘤研究中的进展做一综述。

**【关键词】** 长非编码RNA; BANCR; 肿瘤

**【中图分类号】** R730.2

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-4992-(2017)03-0478-05

### Research advances of long non-coding RNA BANCR in the development of human carcinomas

Tang Jing<sup>1</sup>, Wang Zhaoxia<sup>2</sup>

(1. Department of Clinical Medicine, The First Medical College of Nanjing Medical University,

Jiangsu Nanjing 210029, China; 2. Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital

of Nanjing Medical University, Jiangsu Nanjing 210011, China.)

**【Abstract】** lncRNA BANCR expression has been confirmed in different tumors. BANCR, acting as oncogene, it was abnormally overexpressed in melanoma, hepatocellular cancer, gastric cancer, osteosarcoma, retinoblastoma, esophageal squamous cell carcinoma. Downregulation of BANCR expression in lung cancer and bladder cancer indicates that BANCR also plays the role of tumor suppressor gene. BANCR contributes to tumor proliferation, invasion and migration, so it's emerging as novel tumor markers and potential targets for the treatment, diagnosis and prognosis of early stage cancer. In this review, we summarize the latest progresses, both domestic and overseas, on the research of BANCR in various human carcinomas.

**【Keywords】** lncRNA; BANCR; cancer

近年来, lncRNAs 作为热点, 受到广泛的关注与研究, 极大推动了该领域的飞速发展。BANCR 作为一种 2012 年新发现的 lncRNA 也为各个肿瘤的研究和进展提供了新的研究方向。本文结合国内外最新报道, 对 lncRNA BANCR 在各种肿瘤研究中的进展做一综述。

#### 1 LncRNA 简介

长非编码 RNA (long non-coding RNAs, lncR-

NAs) 是一种转录本长度大于 200nt, 且不具有编码蛋白功能的非编码 RNA<sup>[1]</sup> 主要可分为反义长非编码 RNA (antisense lncRNA)、内含子非编码 RNA (intronic lncRNA)、基因间长非编码 RNA (intergenic lncRNA, lincRNA)、启动子相关长非编码 RNA (promoter-associated lncRNA)、非翻译区长非编码 RNA (UTR-associated lncRNA) 等 5 种类型<sup>[2]</sup>, 占 RNA 总量的 98%。lncRNA 起初被认为是基因组转录的“噪音”, 不具有生物学功能<sup>[3]</sup>, 但近来许多国内外学者

研究发现其在分子遗传学和细胞进程中起着重要作用,包括:调控基因印迹、核染色质修饰、转录调控、参与剪接和翻译、构建细胞的完整结构、参与细胞分化、调控细胞周期、细胞内物质交换、干细胞重组和心源性休克反应等<sup>[4]</sup>。

## 2 LncRNA BANCR 的发现和作用机制

BRAF 基因激活的非编码 RNA(BRAF-activated non-coding RNA,BANCR) 最初于 2012 年由 Flockhart RJ 等<sup>[5]</sup>在黑色素瘤细胞中发现,它是位于 9 号染色体上的一个 693bp 的 LncRNA。为了明确致癌基因 BRAF 在黑色素细胞瘤转录组中的作用,该研究对有 BRAFV600E 表达和无 BRAFV600E 表达的正常黑素细胞及 BRAFV600E 突变的两类黑素细胞进行 RNA 测序后发现, BRAFV600E 调控 1027 种蛋白编码转录本、39 种已知的 LncRNA 和 70 种未知的新的基因间的转录本,其中一种位于 9 号染色体上长度为 693bp 的转录本,在黑色素瘤细胞中周期性过表达,对黑色素瘤细胞的侵袭和迁移起着重要作用,因此将其命名为 BANCR。随着 BANCR 的发现,与其相关的研究也越来越多,随后在甲状腺乳头状癌、视网膜母细胞瘤、肺癌、胃癌、结直肠癌、膀胱癌和食管鳞癌中都发现了异常表达的 BANCR。在这些肿瘤中, BANCR 能调控细胞增殖、迁移和侵袭,可能有潜在的致癌

作用或抑癌作用。在对 BANCR 作用机制的研究中山 Li R 等<sup>[6]</sup>发现 BANCR 可能通过调控 MAPK 信号通路(包括 p38、ERK、JNK 通路)诱导恶性黑色素瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。干扰 BANCR 表达后可通过沉默 ERK1/2 和 JNK 使 MAPK 途径灭活。此外,沉默 BANCR 联合抑制 ERK1/2 或 JNK 可在体外产生明显的协同抑制作用。Guo Q 等<sup>[7]</sup>发现 BANCR 还可通过 MEK/ERK 信号通路诱导上皮间质转换 (epith-elialmesenchymal transition, EMT),促进肿瘤细胞迁移和侵袭,其他机制见表 1。

## 3 LncRNA BANCR 与肿瘤

### 3.1 BANCR 与恶性黑色素瘤

恶性黑色素瘤是临床上较为常见的皮肤黏膜和色素膜的恶性肿瘤,易发生转移,也是发病率增长最快的恶性肿瘤之一,年增长率为 3% ~ 5%<sup>[21]</sup>。Li R 等<sup>[6]</sup>通过 qRT-PCR 发现 BANCR 在人类恶性黑色素瘤细胞系和组织中过表达,随着肿瘤的进展而上调,且与恶性黑色素瘤患者的存活期相关,BANCR 高表达的黑色素瘤患者生存率更低。同时,BALB/c 裸鼠动物实验发现,体内干扰 BANCR 表达能抑制肿瘤细胞生长。进一步的机制研究发现干扰 BANCR 能抑制肿瘤细胞的增殖且使丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)途径灭活,尤其是沉默 ERK1/2 和 JNK 通路。沉默

表 1 LncRNA BANCR 在各种肿瘤中的表达及可能机制  
Tab.1 Expression of BANCR and probable mechanisms in hunman carcinomas

Tumor type	BANCR level	Probable mechanisms	References
Colorectal cancer	Up/ down	MEK/ERK pathway induces EMT,regulate p21	[7,8]
NSCLC	Down	Regulate EMT,ERK/ MAPK pathway	[9,10]
Bladder cancer	Down		[11]
Papillary thyroid carcinoma	Up	Regulate cyclin D1, TSHR and autophagy.	[12,13]
Gastric cancer	Up	BANCR-miR-9-NF-κB1 pathway	[14,15]
Melanoma	Up	Regulate the expression of CXCL11, inactivate MAPK pathway	[5,6]
Hepatocellular carcinoma	Up	Regulate EMT	[16,17]
Retinoblastoma	Up		[18]
Osteosarcoma	Up		[19]
ESCC	Up		[20]

BANCR 联合抑制 ERK1/2 或 JNK 可在体外产生显著的协同抑制作用,此抑制作用又能被 BANCR 过表达消除,提示 BANCR 可能通过调控 MAPK 通路参与黑色素瘤细胞的增殖。Flockhart RJ 等<sup>[9]</sup>通过体外实验发现,沉默黑色素瘤细胞中的 BANCR 可抑制黑色素瘤细胞的迁移能力,提示 BANCR 可能调控了黑色素瘤细胞迁移中的一系列基因,进一步研究发现 BANCR 的缺失可使黑色素瘤细胞的迁移和趋化因子 CXCL11(CXCL11)下调,沉默 BANCR 后能通过上调趋化因子 CXCL11 来减少黑色素瘤细胞的迁移,再引入 CXCL11 重组体后又可重新恢复迁移能力,提示 CXCL11 可能是 BANCR 介导细胞迁移过程中的重要靶点。综上所述, BANCR 在人类恶性黑色素瘤中高表达,可能通过调控 MAPK 通路和调节 CXCL11 途径促进黑色素瘤细胞增殖、迁移、侵袭,因此有望成为临床治疗黑色素瘤和监测预后的潜在靶点。

**3.2 BANCR 与肺癌** 肺癌是我国高发的恶性肿瘤,5 年生存率仅为 15%。肺癌可分为两大类:非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC),其中 NSCLC 占到所有肺癌类型的 80%<sup>[22]</sup>。有课题组用实时荧光定量 PCR(QT-PCR)分析了 113 例 NSCLC 组织和 7 株 NSCLC 细胞系的 BANCR 表达量后发现,和正常组织相比,89 例 NSCLC 肿瘤组织中的 BANCR 表达显著下降,且其表达水平与患者肿瘤大小,病理分期及淋巴结转移密切相关,进一步研究发现 BANCR 在 NSCLC 肿瘤细胞中的表达水平也显著下调,且能使组蛋白去乙酰化<sup>[9]</sup>。我们根据 BANCR 在肿瘤组织中的表达倍数将其分为高表达 BANCR 组(53 例,倍数变化  $\leq 4$ )和低表达 BANCR 组(60 例,倍数变化  $\geq 4$ )后,通过 Kaplan-Meier 生存曲线进一步分析 BANCR 表达水平和 NSCLC 患者预后的关系发现,高表达 BANCR 组的中位生存期为 31 个月,无复发生存率(PFS)为 35.3%,3 年总生存率为 46%;低表达 BANCR 组的中位生存期为 16 个月,PFS 为 17.2%,三年总生存率为 27.5%,提示 BANCR 水平下调可

使患者生存率降低。我们课题组通过 MTT 实验发现 BANCR 下调可促进体外肺癌细胞 A549 的迁移和侵袭;在体内实验中,将 BANCR 过表达的肺癌细胞 SPCA1 接种到裸鼠皮下,发现 BANCR 过表达可使淋巴结转移减少。WesternBlot 进一步分析机制发现,过表达的 BANCR 可通过增加 E-cadherin 表达,降低 N-cadherin 和 Vimentin 的表达从而抑制肿瘤细胞的迁移,说明 BANCR 可能是通过调控 EMT 参与 NSCLC 的侵袭迁移过程,提示 BANCR 可作为 NSCLC 预后不良的分子标志。Chen ZQ 等<sup>[23]</sup>的研究结果与我们课题组一致。此外, Jiang W 等<sup>[10]</sup>检测了 12 对不同分期和不同肺癌细胞系患者的肺癌样本,发现和癌旁正常组织相比, SCLC 或 NSCLC 患者的 BANCR 表达水平下调;和正常支气管上皮细胞 16HBE 相比,肺癌细胞系的 BANCR 表达也显著下调。通过 CCK-8 和 Transwell 实验发现, BANCR 表达下调能显著促进肺癌细胞的增殖和迁移。在体外实验中, BANCR 过表达的 NSCLC 细胞增殖速度显著减慢,在体内实验中将过表达的 BANCR 接种到裸鼠皮下,4 周后发现转移瘤的重量减轻,提示 BANCR 过表达可抑制肿瘤生长。进一步研究发现 BANCR 过表达时, p-P38 和 p-JNK 水平显著降低,说明 BANCR 过表达可导致 p38 和 JNK 通路失活,提示 BANCR 可能通过调控 MAPK 通路调节肺癌细胞的增殖和迁移。综上所述, BANCR 在肺癌细胞中表达下调,并通过调控 MAPK 通路促进肺癌细胞的增殖、侵袭和迁移; BANCR 过表达可能通过 EMT 途径抑制 NSCLC 细胞的增殖和侵袭能力,因此 BANCR 可作为监测肺癌转移与预后的指标,并有望成为肺癌化疗的新靶点。

**3.3 BANCR 与甲状腺乳头状癌** 甲状腺癌是最常见的内分泌肿瘤,临床发现的甲状腺结节中 5%~10% 为甲状腺癌,且主要是甲状腺乳头状癌(Papillary thyroid carcinoma, PTC),约占甲状腺癌的 70%~80%,多见于青年女性,预后较好<sup>[24]</sup>。Zheng H 等<sup>[12]</sup>用 qRT-PCR 检测了 PTC 中的三种 lncRNAs

(BANCR、PTCSC3 和 NAMA) 发现,和正常组织相比PTC中的BANCR表达水平显著上调,与此同时,PTCSC3 和 NAMA 显著下调;通过细胞增殖实验和细胞周期分析发现,干扰 BANCR 表达的细胞和对照组细胞相比生长速度明显减慢, cyclin D1 的 mRNA 和蛋白显著降低;进一步通过 RIP 实验设计了抗 EZH2 组和 IgG 组作为阴性对照组,用 qRT-PCR 检测提取的 RNA 发现,和未免疫的 IgG 组相比, EZH2 组中的 BANCR 富集;此外, ChIP 实验发现,敲除 BANCR 的细胞 TSHR 显著下调,提示沉默 BANCR 可使 EZH2 的染色质重塑,最终导致 TSHR 的表达降低。这个研究说明在 PTC 细胞系中敲低 BANCR,可通过下调 cyclinD1 使细胞周期停留在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期,抑制细胞增长,下调 TSHR,表明 BANCR 可通过调控 cyclin D1 和 TSHR 促进 PTC 的发生发展。Wang Y 等<sup>[13]</sup>通过 RT-PCR 技术检测 6 对 PTC 中 BANCR 的表达量发现,和癌旁正常组织平均表达水平相比,PTC 组织和 PTC IHH-4 细胞中 BANCR 的水平显著升高;同时,CC-K8 实验发现,敲低 BANCR 可抑制 IHH-4 细胞增殖,促进细胞凋亡,并使细胞周期阻滞于 G<sub>1</sub> 期。进一步研究发现,BANCR 过表达可导致自噬标志物 LC3-II/LC3-I 升高,当敲低 BANCR 后能显著降低 LC3-II/LC3-I,提示 BANCR 过表达可通过激活自噬促进 PTC 发生发展。综上所述,PTC 中 BANCR 的表达水平显著上调,并通过调控 cyclinD1、TSHR 和激活自噬途径促进 PTC 细胞增殖、侵袭和迁移,抑制 IHH-4 细胞凋亡。因此, BANCR 有望成为早期诊断 PTC 和监测预后的新型肿瘤标志物及 PTC 化疗的潜在靶点。

**3.4 BANCR 与胃癌** 胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,全球癌症数据统计显示,胃癌在发展中国家癌症发病率中高居第二位,死亡率占第三位。每年大约有 70% 的新发病例和死亡病例均来自发展中国家。在我国其发病率和病死率均列恶性肿瘤的前两位<sup>[25]</sup>。Li L 等<sup>[14]</sup>用 qRT-PCR 分析了 184 例胃

癌患者样本中的 BANCR 表达量,发现和癌旁正常组织相比,胃癌组织中 BANCR 显著高表达。根据平均表达量(6.38)将胃癌样本分为低表达组(92 例)和高表达组(92 例)发现,高表达的 BANCR 还与胃癌患者的临床分期(I-II vs III-IV,  $P=0.014$ )、肿瘤浸润深度(T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub> vs T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub>,  $P=0.001$ )、淋巴结转移(N<sub>0</sub>-N<sub>1</sub> vs N<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>,  $P<0.012$ )、远处转移(M<sub>0</sub> vs M<sub>1</sub>,  $P<0.001$ )及总生存率有关。因此, BANCR 低表达的患者与高表达的患者相比生存率更高,提示高表达的 BANCR 可能是胃癌患者预后不良的因素之一。Zhang ZX 等<sup>[15]</sup>运用 qRT-PCR 技术发现 BANCR 表达水平在胃癌组织和细胞系中上调,几乎是癌旁胃组织的 5 倍。在体内实验中,shRNA- BANCR 组的裸鼠体内肿瘤和对照组相比生长速度缓慢;3 周后,shRNA 组裸鼠体内转移瘤数量是对照组的 29%,提示干扰 BANCR 表达可抑制肿瘤细胞增殖。进一步研究发现下调 BANCR 能通过上调 miR-9,下调 NF- $\kappa$ B1 基因的表达从而抑制胃癌细胞的生长,促进细胞凋亡;同时,NF- $\kappa$ B1 的过表达能逆转 BANCR 下调对胃癌细胞生长和凋亡的作用;miR-9 以 NF- $\kappa$ B1 为靶点,其抑制剂能够逆转 BANCR 下调在胃癌细胞生长和凋亡中的作用,说明 BANCR 是通过 BANCR-miR-9-NF- $\kappa$ B1 途径影响胃癌生物学功能的。综上所述,BANCR 在胃癌组织和细胞系中过表达,并通过下调 miR-9,增加 NF- $\kappa$ B1 蛋白(p50 和 p105)的表达,促进胃癌细胞的增殖、侵袭和迁移,提示 BANCR 可能成为胃癌的分子诊断指标,并有望成为临床治疗胃癌的新靶点。

**3.5 BANCR 与结直肠癌** 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化道肿瘤之一,结直肠癌目前位居全世界常见恶性肿瘤的第三位,仅次于肺癌、乳腺癌。我国结直肠癌每年约有 40 万新发病例,目前在我国消化系统恶性肿瘤中位列第二位<sup>[26]</sup>。SWYG 等<sup>[18]</sup>运用 qRT-PCR 分析 38 对癌组织和癌旁正常组织中 BANCR 的表达水平发现,和正常组织相比,结直肠癌组织中 BANCR 表达下调;

同时,通过MTT实验和克隆形成实验发现,和对照组相比,BANCR过表达的癌细胞增殖减少,形成的集落数也明显减少,干扰BANCR表达后,癌细胞增殖速度增快,集落数增多,提示BANCR的表达水平下调能促进结直肠癌细胞增殖;在体内实验中,将BANCR过表达的结直肠癌细胞HCT116接种至裸鼠皮下,15天后发现和对照组相比,接种过表达BANCR细胞组裸鼠的肿瘤体积明显减小。进一步研究发现BANCR下调时,p21蛋白上调,细胞周期阻滞于G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期,结直肠癌细胞增殖速度加快。这个研究表明BANCR在结直肠癌细胞中低表达,并通过上调p21蛋白来促进结直肠癌细胞增殖。Guo Q等<sup>[7]</sup>运用qRT-PCR检测了60对结直肠癌手术标本(癌组织和癌旁组织)中BANCR的表达量,发现BANCR在结直肠癌组织中的表达量明显高于癌旁组织,并与肿瘤分期、淋巴结转移密切相关;同时,通过CCK-8、流式细胞技术、细胞划痕实验和Transwell实验发现,BANCR可促进结直肠癌细胞迁移,但对细胞增殖和凋亡无明显影响。显微镜下观察BANCR低表达的HCT116发现其形态由梭形、类似于成纤维细胞变成了圆形或卵圆形;此外,用Western Blot和qRT-PCR检测EMT相关蛋白的表达量时发现,BANCR低表达时,E-cadherin表达增加,Vimentin表达减少;BANCR过表达时,E-cadherin表达减少,Vimentin表达增加。加入ERK通路特异性阻滞剂U0126后,细胞迁移明显减少,E-cadherin表达增加,Vimentin表达减少。这个研究表明BANCR在结直肠癌细胞中高表达,并通过MEK/ERK机制诱导EMT,促进结直肠癌细胞的增殖迁移,提示BANCR有望成为临床早期诊断CRC的新型标志物以及临床治疗CRC和监测预后的潜在靶点。

**3.6 BANCR与肝细胞性肝癌** 肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma,HCC)是最常见的人类恶性肿瘤之一,在世界范围内其发病率排名第五,在癌症导致的死亡中排名第三<sup>[27]</sup>。Zhou T等<sup>[16]</sup>用qRT-PCR

在HCC组织和细胞中检测BANCR的表达量发现,和正常癌旁组织相比,BANCR的表达水平在HCC组织中显著增加,4个HCC细胞系中的BANCR表达水平也显著上升,临床病理分析表明高表达的BANCR与肿瘤体积增大、静脉浸润、TMN分期及生存时间缩短有关。多元性回归分析证实了HCC患者中BANCR过表达是一种预后不良的独立因素(相关危险度RR:4.245;P0.015)。进一步研究发现,在肝癌细胞Hep3B中下调BANCR的表达水平能抑制细胞增殖,促进细胞凋亡,减少细胞侵袭和迁移,导致波形蛋白的减少和E-cadherin水平上升,提示BANCR过表达通过调控EMT促进肝癌细胞增殖、侵袭和迁移。Wang HL等<sup>[17]</sup>应用qRT-PCR检测BANCR在108例肝癌和癌旁组织中表达水平,发现BANCR在82.4%的肝癌组织中表达上调;根据癌组织中BANCR相对表达量的平均数(1.95)将108例标本分为BANCR高表达组( $\geq 1.95$ ,43例)和BANCR低表达组( $<1.95$ ,65例)发现,HCC患者肿瘤组织中BANCR的表达水平与淋巴结转移和AJCC分期明显相关;同时,应用免疫组织化学技术发现,在肝癌组织中BANCR的表达与Vimentin的表达呈正相关( $r=0.459$ , $P<0.05$ ),与E-cadherin的表达呈负相关( $r=-0.492$ , $P<0.05$ ),提示BANCR在肝癌组织中高表达,且与上皮间质转化标记蛋白的表达存在相关性,可能参与肝癌的侵袭和转移过程。因此,BANCR不仅可以作为肝癌的预后指标,也有望成为临床治疗HCC的潜在靶点。

**3.7 BANCR与视网膜母细胞瘤** 视网膜母细胞瘤(retinoblastoma,Rb)是婴幼儿最常见的一种原发性眼内恶性肿瘤,发生于视网膜核层,具有家族遗传倾向,多发生于5岁以下,严重危害患儿生命及视功能<sup>[28]</sup>。Su S等<sup>[18]</sup>用RT-PCR测量60例视网膜母细胞肿瘤和癌旁组织中lncRNA BANCR的表达后发现,和正常视网膜组织相比,视网膜母细胞瘤组织中BANCR的表达水平和lncRNA的表达水平平均显著升高;根据所有视网膜母细胞瘤样本中



BANCR的平均表达值(3.34)将视网膜母细胞瘤分成低表达组(30例)和高表达组(30例)发现,BANCR过表达与肿瘤大小、脉络膜浸润,和视神经浸润有关。进一步研究发现BANCR的表达水平还与视网膜母细胞瘤患者的存活率相关,BANCR高表达的患者与低表达的患者相比,生存率降低,提示BANCR表达水平的增高是造成视网膜母细胞瘤患者预后差的独立因素;同时,干扰BANCR表达后视网膜母细胞瘤在4天间的生长率降低,细胞形成的集落明显减少,视网膜母细胞瘤侵袭力降低,提示BANCR表达下调能显著抑制视网膜母细胞瘤细胞的增殖、迁移和浸润,因此有望成为临床治疗视网膜母细胞瘤和预测预后的潜在靶点。

**3.8 BANCR与骨肉瘤** 骨肉瘤(osteosarcoma)是儿童和年轻成人最常见的起源于间叶组织的骨原发性恶性肿瘤,侵袭性强,易发生早期转移,有较高的致死和致残率,预后差<sup>[9]</sup>。Peng ZQ等<sup>[9]</sup>通过RT-PCR技术测量骨肉瘤细胞和组织中的BANCR的表达量并分析了BANCR表达水平、患者临床病理情况和患者预后三者之间的联系,发现BANCR在骨肉瘤细胞和临床患者中过表达且与肿瘤的大小、转移和临床分期有关,高表达的BANCR还可导致骨肉瘤的存活率降低;通过MTT、流式细胞仪和体外侵袭实验观察发现,BANCR下调可抑制骨肉瘤细胞MG-63的增殖和侵袭作用,促进细胞凋亡。综上所述,BANCR在骨肉瘤细胞中过表达,可能在骨肉瘤发生过程中起着癌基因的作用,因而有望成为临床治疗骨肉瘤的新靶点。

**3.9 BANCR与膀胱癌** 膀胱癌(bladder cancer)是指发生在膀胱黏膜的恶性肿瘤,以尿路上皮癌(移行细胞癌)为主,占90%,其次为鳞癌和腺癌,分别占3%~7%和2%,是最常见的泌尿系统恶性肿瘤<sup>[11]</sup>。He A等<sup>[30]</sup>通过qRT-PCR技术测量54例膀胱癌组织、癌旁组织和膀胱癌细胞系中BANCR的表

达水平发现,和癌旁组织相比,膀胱癌组织和膀胱癌细胞系中BANCR的表达水平显著下调;同时,临床病理分析发现BANCR的表达水平与TNM分期相关;CCK8和Edu实验发现BANCR过表达后膀胱癌细胞T24和SW780生长速度减慢,提示BANCR过表达可促进膀胱癌细胞凋亡。综上所述,BANCR可能在膀胱癌发生过程中起着抑癌基因的作用,与肿瘤增殖、侵袭和凋亡密切相关,因此有望成为诊断膀胱癌的新型生物标记物及临床治疗膀胱癌的潜在靶点。

**3.10 BANCR与食管鳞癌** 食管癌是食管黏膜上皮及食管腺上皮的恶性肿瘤,是我国最常见的恶性肿瘤之一,主要有两种不同的临床病理类型:食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma,ESCC)和食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)<sup>[31]</sup>。Liu ZH等<sup>[20]</sup>用qRT-PCR技术检测ESCC组织及多个细胞系中BANCR的表达水平发现相对于癌旁组织,86%的癌组织中BANCR表达量升高,ESCC细胞中的表达量均高于正常食管上皮细胞且其表达水平与肿瘤的组织学分级、TNM分期和淋巴结转移数量相关;同时,CCK8法和Transwell法检测发现,敲降BANCR后可明显降低癌细胞生长速率,抑制癌细胞的侵袭和迁移能力,提示BANCR在ESCC中可能起着癌基因的作用,因此有望成为一种新的辅助ESCC早期诊断和预后判断的肿瘤分子标志物。

## 4 结语

近年来,lncRNA作为热点,受到广泛的关注与研究,极大推动了该领域的飞速发展。BANCR在肺癌、肝细胞性肝癌、结直肠癌等多种癌症中均异常表达,与肿瘤的发生发展及患者的预后密切相关,可作为癌症早期诊断的新型生物标记、临床诊断治疗以及监测疾病预后的新靶点。尽管对BANCR的研究已取得了令人惊喜的成果,但关于BANCR的作用机制仍未完全阐明,有待于进一步

研究。我们相信随着对 BANCR 研究的不断深入, 进展。  
BANCR 将会为肿瘤的早期诊断和治疗带来新的

#### 【参考文献】.

- [1] Guttman M,Rinn JL.Modular regulatory principles of large non coding RNAs [J].Nature,2012,482(7385): 339 -346 .
- [2] Yin YT ,Ni YG,Qin L.LncRNA expression and its working mechanism in cancer[J].Chinese J Biochemistry and Molecular Biology, 2015,31(4) :352-359.
- [3] Ponting CP,Oliver PL,Reik W.Evolution and functions of long noncoding RNAs[J].Cell,2009,136(4)629-641.
- [4] Clark MB, Mattick JS.Long noncoding RNAs in cell biology [J].Semin Cell Dev Bio 1,2011,22(4):366-376 .
- [5] Flockhart RJ,Webster DE,Qn K,et al.BRAFV600E remodels the melanocyte transcriptome and induces BANCR to regulate melano-ma cell migration[J].Genome Res,2012,22(6): 1006-1014.
- [6] Li R, Zhang L,Jia L,et al.Long non-coding RNA BANCR promotes proliferation in malignant melanoma by regulating MAPK pathway activation[J].PLoS One,2014 ,9(6):e100893.
- [7] Guo Q,Zhao Y,Chen J,et al.BRAF-activated long non-coding RNA contributes to colorectal cancer migration by inducing epithe-lial-mesenchymal transition [J].Oncol Lett,2014,8(2): 869-875.
- [8] Shi YG,Liu YC,Wang JR ,et al.Downregulated long noncoding RNA BANCR promotes the proliferation of colorectal cancer cells via downregualtion of p21 expression[J].PLoS One,2015,10(4): e0122679.
- [9] Sun M,Liu XH,Wang KM,et al.Downregulation of BRAF activated non-coding RNA is associated with poor prognosis for non small cell lung cancer and promotes metastasis by affecting epithelial-mesenchymal transition[J].Mol Cancer,2014,13:68.
- [10] Jiang W,Zhang D,Xu B ,et al.Long non-coding RNA BANCR promotes proliferation and migration of lung carcinoma via MAPK pathways[J].Biomed Pharmacother,2015,69:90-95.
- [11] Wu ML.Short-term resveratrol treatments on bladder cancers; inhibitory efficacies and major molecular targets [D].Dalian:Dalian Medical University,2014.
- [12] Zheng H,Wang M,Jiang L,et al. BRAF-activated long noncoding rna modulates papillary thyroid carcinoma cell proliferation through regulating thyroid stimulating hormone receptor [J].Caneer Res Treat,2016,48(2): 698-707.
- [13] Wang Y,Guo Q,Zhao Y,et al.BRAF-activated long non-coding RNA contributes to cell proliferation and activates autophagy in papillary thyroid carcinoma[J].Oncol Lett ,2014,8 (5) : 1947-1952.
- [14] Li L,Zhang L,Zhang Y,e t al.Increased expression of LncRNA BANCR is associated with clinical progression and poor prognosis in gastric cancer[J].Biomed Pharmacother,2015,72: 109-112.
- [15] Zhang ZX,Liu ZQ,Jiang B,et al.BRAF activated non-coding RNA(BANCR) promoting gastric cancer cells proliferation viaregulation of NF-κBI [J].Biochem Biophys Res Commun,2015,465(2):225-231 .

- [16] Zhou T,Gao Y.Increased expression of LncRNA BANCR and its prognostic significance in human hepatocellular carcinoma [J].World J Surg Oncol,2016,14(1):8.
- [17] Wang HL,Zhang JP,Li DY,et al.Clinical significance of BANCR expression in hepatocellular carcinoma [J].World Chinese J Digestology,2016,24(2):196-202.
- [18] Su S,Gao J,Wang T,et al.Long non-coding RNA BANCR regulates growth and metastasis and is associated with poor prognosis in retinoblastoma[J].Tumour Biol,2015,36(9):7205-7211.
- [19] Peng ZQ,Lu RB,Xiao DM,et al.Increased expression of the lncRNA BANCR and its prognostic significance in human osteosarcoma[J].Genet Mol Res,2016,15(1):10.
- [20] Liu ZH,Yang TX ,Xu ZP,et al.Long non-coding RNA BANCR expression in esophageal squamous cell carcinoma and its effects on cell growth and invasion [J].Progress in Modern Biomedicine,2016,16(24):4622-4627.
- [21] CSCO Melanoma Expert Committee.Chinese melanoma treatment guide(2011)[J].Chinese Clinical Oncology, 2012,2(17):159-171.
- [22] Siegel R, Ma J,Zou Z,et al.Cancer statistics,2014[J].CA CancerJ Clin,2014,64(1):9-29.
- [23] Chen ZQ,Yin LD,Sun Q,et al. Down-regulated long noncoding RNA BANCR promotes cell proliferation and invasion in non small cell lung cancer[J].J Nanjing Medical University(Natural Sciences),2015,35(5):650-655.
- [24] Liu X.Studies on the risk assessment of papillary thyroid carcinoma[D].Changchun:Jilin University,2013.  
[刘欣·甲状腺乳头状癌风险评估研究[D].长春:吉林大学,2013].
- [25] Jemal A,Bray F, Center MM,et al. Global cancer statistics [J].CA Cancer J Clin,2011,61 (2):69-90.
- [26] Wang XS.Standardization practice of multi-disciplinary comprehensive treatment for colorectal cancer[J].Chinese J Practical Surgery,2010,30(4):260-264.
- [27] Arzumanyan A,Reis HM,Feitelson MA.Pathogenic mechanisms in HBV-and HCV-associated hepatocellular carcinoma[J].Nat Rev Cancer,2013,13(2):123-135.
- [28] Abramson DH. Retinoblastoma in the 20th century: past success and future challenges the Weisenfeld lecture[J].Invest Ophthalmol Vis Sci,2005,46:2684-2691.
- [29] Lamoureux F,Trichet V,Chipoy C,et al. Recent advances in the management of osteosarcoma and forthcoming therapeutic strategies [J].Expert Rev Anticancer Ther,2007,7(2):169-181.
- [30] He A,Liu Y,Chen Z,et al.Over-expression of long noncoding RNA BANCR inhibits malignant phenotypes of human bladder cancer[J].J Exp Clin Cancer Res ,2016,35(1):125.
- [31] Li XF.Combinational analysis of methylome and transcriptome of esophageal squamous cell carcinoma and identification of potential epigenetic biomarkers for early diagnosis [D].Guangzhou:Southern Medical University ,2014.

(现代肿瘤医学,2017年第25卷第3期)

## 手术不再是肛管鳞癌的首选标准治疗模式： ESMO 肛管癌临床实践指南解读

张荣欣,陈功,肖植涛

(中山大学肿瘤医院结直肠外科,广州 510060)

**【摘要】**2014年ESMO肛管鳞癌指南适用于肛管、肛门及肛周皮肤起源的鳞状细胞癌的临床诊疗。应该识别的高危因素包括是否经肛门性行为、HIV及HPV感染。肛管癌的分期标准依然是UICC/AJCC的TNM分期系统。局限性肛管癌的治疗目的是在获得良好的肿瘤局部控制基础上保全肛门功能。标准治疗是以5-FU为基础的同步放化疗(CRT)联合其他全身化疗药物,临床完全缓解率可达80%~90%,手术可作为多数I~III期肛管癌的挽救性治疗手段或早期肛周皮肤癌的主要治疗手段;转移性肛管癌的治疗主要是全身化疗,最常用的是顺铂联合5-FU的方案。可考虑联合局部放射治疗,以控制原发灶局部症状。

**【关键词】**肛管;肿瘤,鳞状细胞;指南

### Surgery is no longer the standard upfront treatment for squamous carcinoma of anal canal—brief introduction of the 2014 ESMO guideline for anal cancer

Zhang Rongxin, Chen Gong, Xiao Zhitao

(Department of Colorectal Surgery, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China)

**【Abstract】**The 2014 ESMO guideline for anal cancer is used for diagnosis, treatment and follow-up of squamous cell carcinoma of the anus, including anatomically anal canal, anal margin and perianal skin. High risk includes anal intercourse, HIV infection and HPV infection. The current staging system for anal cancer is still the UICC/AJCC TNM classification for malignant tumor. Treatment goal for localized anal cancer is to achieve good control for primary lesion and preserve the function of anal sphincter. Standard primary treatment for this setting is 5-fluorouracil (5-FU)-based concurrent chemoradiation (CRT), leading to complete tumour regression in 80%~90% of patients. In this setting, surgery is used mainly as a salvage treatment, or the primary option for small lesion involving perianal skin. For metastatic disease, systemic chemotherapy with 5-FU and cisplatin-based regimen is the primary treatment.

**【Keywords】**Anal canal; Neoplasms, squamous cell; Guideline

就在不久前,外地某医院的一个同事通过微信给我发来了一个病例,咨询后续的治疗措施:男性,58岁,因便血诊断为肛管癌,病理为鳞状细胞癌(鳞癌),在当地医院通过CT检查未见远处转移,然后接受了腹会阴联合切除术(abdominal perineal resection, APR),术后病理报告为鳞状细胞癌,大小4×3cm,侵犯肛管全层并累及肛提肌,系膜淋巴结14

枚,均未见癌转移。

看到这个病例,内心还是有些难过,本来有机会留住的肛门,就这样被切除了,碰巧的是,最近还接连发生了几起类似的肛管癌医疗咨询事件,让我触动很大,意识到和其他癌症风生水起的规范化推广工作相比,小众疾病肛管鳞癌的临床实践,在相当多的医生眼里,还是极为陌生的,简单的当做肛管腺

癌/直肠癌来处理了。

因此,我觉得很有必要再把最新版的欧洲肿瘤学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)肛管癌的临床实践指南<sup>[1]</sup>国同道们一起来学习。在此要特别指出的是,该指南针对的“肛管癌”,实际上就是指鳞癌,个人认为,该指南内容适用于肛管和肛周皮肤的鳞状细胞癌。而对肛管腺癌的处理,则是和直肠癌一样。由于我国的肛管癌绝大多数属于腺癌<sup>[2]</sup>癌相当罕见,因此,我国的临床医生对肛管鳞癌的处理相对比较陌生,检索文献可以发现,直到2015年,国内部分肛管鳞癌患者仍然被按照直肠腺癌的模式来处理<sup>[3]</sup>,不能不说是一种遗憾。在此,笔者将该ESMO指南的精华部分做一解读。

## 1 病因学

在西方国家,HPV(human papillomavirus,人乳头状病毒)感染被认为是肛管鳞癌的第一位病因,大约80%~85%的患者能检测出HPV感染,在欧洲主要是16型和18型。HPV感染后首先导致肛管鳞状上皮病变-肛管上皮内瘤(anal intraepithelial neoplasia, AIN),目前,AIN被认为是肛管鳞癌的癌前病变。

肛门性交和多个性伴侣会增加HPV感染的机会,因而亦被认为是肛管癌的高危因素。

其他高危因素包括HIV感染、器官移植后长期使用免疫抑制剂、长期使用糖皮质激素、吸烟和抑郁。

## 2 解剖、病理和分子生物学特征

肛管的定义一般有两个,解剖学肛管指齿状线至肛缘的部分,而外科学肛管则是指肛管直肠环(即肛管直肠连接部)平面到肛缘的部分,较解剖肛管长。ESMO指南适用的定义即指外科学肛管。直肠粘膜的柱状上皮细胞会向下延伸至距离齿状线上方大约1cm处,然后开始了“肛管移行区”,为移行上皮;自齿状线以下,肛管内层上皮则为鳞状上皮。肛缘是指围绕肛门开口的有色素的皮肤边缘。该有色

皮肤一般会向外侧放射状延伸大约5cm。

肛管癌的淋巴引流也与肿瘤位置有关,近段肛管的淋巴引流同直肠癌,主要是向上沿肠系膜下血管区域引流;而紧贴齿状线上方的肛管淋巴引流方向则主要是阴部内区淋巴结和髂内血管区域淋巴结,最后,齿状线下方和肛周皮肤的肛管肿瘤淋巴引流主要是腹股沟、股血管和髂外血管区域淋巴结,了解这些差异,对判断淋巴结转移是属于区域转移还是远处转移、对具体分期的判断等具有重要意义。

在临床实践中,诊断肿瘤起源的中心位置并不清楚,而要对肛管、肛缘做出准确判断和区分也是十分困难的。因此,指南建议将肿瘤的解剖位置分为三部分:肛管内肿瘤、肛管周围肿瘤(掰开臀部即能肉眼看到肿瘤)和周围皮肤肿瘤(放射状距离肛缘5cm内的皮肤)。

由于本指南是针对鳞癌,而肛管鳞癌的治疗模式与腺癌等其他肿瘤的治疗差异极大。因此,治疗前明确病理诊断是必须的。伴HPV感染的肛管癌,还需要注意筛查其他HPV相关肿瘤,如女性的宫颈癌、外阴癌。HPV感染相关的肛管癌,常常是p53野生型的,这可能是该类肿瘤对同步放化疗比较敏感的原因之一。

## 3 临床评估和分期

根据病史和临床表现、体检所见,尤其是肛门指诊,肛管癌的临床诊断很容易做出,病理活检是必须的,尤其是中国患者,由于多数是腺癌,更应在所有治疗开始前明确病理。

在影像评估方面,没有特别的地方,可以参照直肠癌。

关于分期,目前UICC/AJCC的TNM分期系统仍然是全球采纳的金标准,需要特别说明的是,和消化道其他肿瘤,包括食管鳞癌、胃癌或结直肠腺癌都不同的是,肛管癌的T分期和N分期有其独特之处,需要重点介绍。

T分期:和其他消化道肿瘤不同,肛管鳞癌的

T1~T3分期不是按照浸润深度来进行分期,而是按照肿瘤大小分期,具体来说:Tis是AIN 2~3级;T1指肿瘤 $\leq 2\text{cm}$ ,  $2\text{cm} < T2 \leq 5\text{cm}$ ,  $T3 > 5\text{cm}$ 。T4的分类与其他消化道癌一样,为侵犯邻近器官的病灶而不论大小。

N分期:也和其他消化道癌以转移数目来分期不同,肛管癌的N1为仅有直肠周围淋巴结转移,N2为单侧的髂内和/或腹股沟淋巴结转移,N3为同时伴有直肠周围和腹股沟淋巴结转移,和/或双侧髂内和/或腹股沟淋巴结转移。由此可见,和直肠癌/肛管腺癌不同的是,对于肛管鳞癌,髂外和腹股沟淋巴结转移均属区域转移(即N范畴)而不是远处转移(M范畴),更加不可看到这些区域的淋巴转移而误认为患者为晚期从而消极对待。

## 4 治疗

治疗前要充分评估患者伴随的危险因素,合并HIV感染者,要积极抗病毒治疗,要努力劝告患者戒烟。

### 4.1 局部局限性疾病的治疗

4.1.1 总体治疗原则 治疗的主要目的是在获得良好的肿瘤局部控制基础上保全肛门功能。治疗策略与低位直肠癌的治疗千差万别。纳入多学科综合治疗(multidisciplinary treatment, MDT)模式是必须的,包括肿瘤放疗、肿瘤内科、肿瘤外科、影像科和病理科。标准治疗是以5-FU为基础的同时放化疗(concurrent chemoradiotherapy, CRT)联合其他全身化疗药物,主要是丝裂霉素C(mitomycin),该方法可以让80%~90%的患者出现原发肿瘤完全缓解,而局部复发率大约15%。对大多数的病例,现今外科手术的作用,主要是作为挽救性手术。

4.1.2 手术的地位与价值 在1980年代以前,手术曾经是肛管鳞癌的主要治疗模式,而且,多与绝大多数患者,均需施行腹会阴联合切除术(abdomino-perineal resection, APR),但自从多学科综合治疗模式的疗效被肯定以后,手术作为主要方式的治疗模

式被摒弃。当然,现今有部分患者还是适合于手术治疗的,主要是较小的病灶( $< 2\text{cm}$ ),主要位于肛缘皮肤,能通过局部切除获得 $> 5\text{mm}$ 以上的安全切缘并同时保全肛门括约肌功能者,可以采用局部手术切除。除此以外,在现阶段,手术的主要适应证就是作为挽救性手段用于经过CRT而不能完全缓解、CRT后再次局部复发或肿瘤区域曾经接受过放疗的患者,一旦手术治疗,绝大多数患者需要APR。

4.1.3 同步放化疗(CRT) 是目前肛管鳞癌的主要根治性治疗手段,有多个随机对照研究支持,为I类推荐证据。最佳的放疗剂量尚不清楚,目前的标准是45~50Gy,中间无治疗间歇期,对于II期或以上分期的肿瘤,可以考虑15~20Gy的推量。目前推荐的放疗模式为50.4Gy/28F。

与放疗同步的标准化疗是5-氟尿嘧啶(5-FU)和MMC,具体用法为:5-FU  $1000\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ ,24小时持续静脉输注(CIV),D1~D4, D29~32。MMC: $12\text{mg}/\text{m}^2$ (最大剂量20mg),静脉推注,D1。

4.1.4 治疗反应评估 在CRT完成后,肛管鳞癌会缓慢退缩,因此,应该定期评估肿瘤消退情况,肛门指诊(digital rectal examination, DRE)是最主要的手段,主要评估内容是肿瘤和/或溃疡是否完全消失。如果患者疼痛明显,可以在麻醉情况下进行检查。对腹股沟区淋巴结的检查也很有必要,应该结合仔细体检和影像学检查(CT、MRI,必要时PET/CT)。

关于关键性评估时间点的问题,尚有争议,由于治疗有肿瘤局部位置的水肿、纤维化,因此不推荐在CRT结束后8~12周进行局部活检来判断肿瘤是否完全消退,如果此时已经获得良好的影像学缓解,可以密切观察随访,尤其时当考虑进行挽救性手术而且很有可能需行APR手术时,更应该推迟确定性评估的时间,目前推荐CRT结束后的第26周进行终点评估,是最适合的,需要强调的是,如果此时评估肿瘤未达完全消退,需行挽救性手术,那么必须有病理学活检证实肿瘤残留。对原发瘤的影像学评估,标准推荐是核磁共振检查(MRI)。内镜超声(EUS)对

于肿瘤残留与疤痕、炎症水肿的鉴别是很困难的。PET/CT的研究资料很少,更多的价值是检测其它部位的病灶而不是局部原发灶的情况。

4.1.5 基于分期的治疗推荐:(1)肛管癌:手术(根治性/局部切除)一般列为主要治疗手段的禁忌。I期:标准剂量的RT联合同步5-FU/MMC化疗,部分患者可以采用较低剂量的RT联合5-FU/MMC(但无随机对照研究数据);II~III期:标准剂量的RT联合同步5-FU/MMC化疗。(2)肛缘皮肤癌:I期,分化好:局部切除,如果切缘阳性可再次切除或CRT;II~III期:标准剂量的RT联合同步5-FU/MMC化疗。

4.2 晚期/转移性疾病的处理 大约10%~20%的患者会出现远处转移,最常见的部位为腹主动脉旁淋巴结、肝、肺和皮肤。常常出现在那些局部治疗后原发肿瘤持续存在或复发的患者。总体预后不良,仅

有10%患者能存活超过2年。治疗主要是全身化疗,具体方案取决于先前的治疗方案,并没有标准方案,目前最常适用的是顺铂联合5-FU的方案。卡铂、阿霉素、蒽环类以及伊立替康±西妥昔单抗均有报道用来治疗晚期肛管鳞癌并取得疗效。如果局部原发灶症状明显或局部肿瘤负荷明显的晚期肛管癌,也可以考虑在全身化疗的基础上加上局部放射治疗,以期缩小原发灶,控制局部症状。伴有原发瘤残留的晚期患者,疼痛是主要症状,严重影响患者的生活质量,因此,止痛治疗尤其重要。

总之,肛管鳞癌是少见的肿瘤,与常见的直肠肛管腺癌相比,治疗策略与手段大相径庭,需要临床医生了解基本的信息。ESMO的这个指南,简明扼要,可以提供重要的参考。

### 【参考文献】

- [1] ESMO guideline working group. Clinical practice guidelines [J]. Annals of Oncology, 2014, 25(Supplement 3): iii10-iii20.
- [2] 李力人, 万德森, 潘志忠, 等. 肛管腺癌49例的临床特点及其治疗[J]. 中华胃肠外科杂志, 2006, 9(5): 402-404.
- [3] 肖小珠, 陈彬, 朱未波, 等. 肛管鳞状细胞癌的诊治及预后[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 4(4): 400-401.

(中华结直肠疾病电子杂志, 2016年第5卷第3期)

### 公司咨询<sup>1</sup>

## 因为爱心 这个春天更加温暖

3月29日,振东健康产业集团工会主席李志旭带着15000元救助金走进和平医院普外一科的病房,为癌症患者陈慧乐送去了生的希望。

家住郊区李村沟的陈慧乐今年39岁,家境贫寒,母亲常年患病,全家就靠他一个人打零工维持。今年正月,陈慧乐被查出患了胰腺癌,这对于他来说,无疑是雪上加霜。从住院到检查手术,已经花去了他们所有积蓄并且还欠下了很多外债。

振东工作人员在得知陈慧乐的情况后,第一时

间和医院联系并核实情况,在最快的时间里,带着集团李安平总裁的嘱托和从基金里拿出的15000元钱送到了患者的手中。接过救助金的那一刻,陈慧乐眼含热泪,激动地连声感谢,工会主席李志旭亲切地对他说:“你安心养病,困难我们来帮你解决,祝你早日康复,一切都会好起来的。”直到工作人员离开,陈慧乐的家属还一直站在病房门口,满怀感激地目送着他们.....

## 新晋商振东集团的大爱情怀

文/摘自《老卢庸观》

### (一)

长期以来凭借丰裕的煤炭资源禀赋著称于世的山西,给外界的印象,尤其在煤炭黄金十年(2002年~2012年),多为动辄购买十几辆悍马车、嫁娶排场豪华奢侈的“煤老板”。

一段时期内,新晋商似乎就是煤老板,成为多数人心目中对山西商人的常规认知。

似乎自民国以来山西资源型经济形成、发展、强化过程中,山西其他的非煤产业完全消失了,比如上世纪八九十年代的山西春笋牌电视机、海棠牌洗衣机等企业伴随着轻工业的消失而不见了。

事实并非如此。

市场机制下,总有一些有远见卓识的企业家拼搏奋进、开拓创新,在资源型经济的“挤压”下杀出一条新路,逆势生长,扬帆远航。

以石化起家的山西振东集团就是这类企业中的一员,也是近年来山西资源型经济一蹶不振大势下熠熠生辉的明星企业。

客观而言,以往的新晋商是由煤老板与山西振东这类创新型企业共同构成的,而山西振东这类创新型企业才能代表新晋商的未来。

毕竟煤炭政策红利、市场红利的美好时光已成历史,数风流人物只能看今朝了。

### (二)

说起山西振东,以前是听说过的,但从未认真细致地观察思考过。

近日在网络上收集了一些有关新闻报道、与振东的一位员工交流后,才发现振东,看来是不止如其董事长李安平所言要振兴长治市东和村、振兴长治市,大有振兴山西之意、振兴华夏东方之势。

为什么这么说呢?

显然不仅仅是个说法。

观察振东集团,我发现其有三点与众不同的能力,值得研究:

一是不走寻常路、发现新市场的能力非常强。这一点从其以往石化行业受挫转战制药行业而未进入处于上升态势的煤炭资源型行业便可以看出来。

二是有爱、有真心。自1994年从修建东和村至长治县公路始,李安平家乡的教育、电网改造、医疗投资及2003年非典、2008年汶川地震,到处都闪现着振东慈善捐款捐药的爱心行动身影。

三是重视基础研究和科技创新,立意长远。山西财经大学振东研究院、振东北京研究院、与全国各地医学院校的交流合作创新等等,让振东在医药基础研究领域、专利知识产权方面取得长足进步,成为其产品更新迭代、系列增多、品质提升的不竭源泉。

有发现市场的慧眼、有对人类的关爱关切之情、有立足长远的科技创新力量,山西振东集团正在加速布局步伐加快成长。

### (三)

近年来,振东家护这一振东集团旗下的子公司正把市场触角从传统医药领域扩张到国人日常生活所需的家庭护理领域,向世人彰显振东势必要振兴华夏东方为山西、为国人争光的大情怀。

依据得天独厚的上党地区神农文化、天然药材基地、古药方和振东先进科技力量,植物含量超过70%的婴幼儿、成人和家庭中药护理用品成为振东家护的主打牌与核心竞争力,一进入市场便受到越来越注重生活品质人群、孕婴人群的喜爱、青睐和追捧。

原因简单有力。一来上党地区中华医药文化传统源远流长、底蕴深厚;二来市场上已有产品多为化工类,即使打着植物配方招牌的诸多家护产品据调查其植物含量多在1%左右,不能与振东家护的高植



物含量同日而语；三是振东人多年以来躬身慈善事业折射的大爱、制药级家护产品生产标准和工艺更是让人们不自觉地对其产生信赖和认同。

传统文化、历史地理、市场状况、大爱情怀、严苛的医药级防尘制造标准等诸多因素不断打磨孕育而出的振东家护，正策马奔跑向千亿级别的家护市场，把振东医药带往下一个诗和远方！

说到这里，毋庸置疑，山西振东集团已成为新晋商、新晋商精神的代表，如一缕清风，为处于有史以来最艰难时期的山西注入发展活力，向世人展示煤炭黄金十年后新晋商的创新开拓精神和大爱情怀。

山西振东，这颗新晋商中的明珠，正熠熠生辉、冉冉升起、照耀四方。

## 拓展阅读

### 无私大爱 暖心暖民暖人间

去年，李院长的母亲病故后，他看到很多患者因家庭贫困而住不起医院，心里很受震动，于是决定在长治市和平医院、和济医院特设立大病救助基金（即宋氏基金），将其母亲全部丧葬礼金进行捐赠作为初始基金，用于救助大病困难家庭，为他们解决住院费用，奉献爱心。

家住长子县丹朱镇同福村的杨先娥，家庭本就贫困，然而今年2月，她在和平医院被确诊为肾功能衰竭，让这个家庭雪上加霜。3月20日，振东集团工会主席李志旭与“宋氏基金”工作人员来到和平医院，向主任医师详细了解了杨先娥的病情，为其缴纳了10000元住院费，并叮嘱她要鼓起勇气对抗病魔，振东人会为她提供各种支持，祝福她早日康复。

“宋氏基金”是李院长勇于践行社会责任的一个缩影。二十三年来，朴实善良的李院长从来没有在公益慈善之路上停止过，用赤诚之心织成一件件仁爱慈善的锦衣，为社会上需要帮助的人奉献爱心，温暖他人，不图回报，为社会上的弱者搭起一条条通向健康幸福人生的桥梁。

#### 宋氏基金救助实施方案

##### 一、救助范围：

1. 入助和平、和济医院的重病患者；
2. 家庭无法承担国家报销后费用者；
3. 施行一病一救助；
4. 不予救助范围：

癌症晚期的支持治疗；

慢性消耗性疾病的终末期治疗；

骨髓移植等花费巨大的治疗。

##### 二、救助金额：

每人、次/年 5000~20000 元

##### 三、救助方法：

1. 相关科室的的主管医生或科主任初步确定救助对象报专家组；

2. 由专家组召开会议，依据救助条件，决定是否救助及救助金额；

3. 依据专家级报告和振东集团扶贫办核查情况并确定标准；

4. 条件符合者由振东集团扶贫办和专家组成员一起面向患者发放救助金，并签字；

5. 每年由振东集团扶贫办出具工作总结向基金会创始人李院长汇报。

##### 四、资金来源

李院长捐赠其母亲丧葬礼金为初始基金。

##### 五、资金使用

1. 每年基金收益用于救助贫困户；
2. 当年未使用完的收益滚动下一年使用；
3. 需要特殊支出或超收益支出，向基金创始人李院长请示。

##### 六、实施时间

从2017年元月开始。

## 癌症疫苗研究新进展

21世纪,人类所面临的最大威胁毫无疑问当属肿瘤。据有关资料显示,中国2015年新增癌症病例约429.2万例,癌症死亡人数281.4万人;而与此同时,一个令人充满期待的新名词——癌症疫苗,近年来越来越多地出现在大众的视线之中。癌症疫苗有没有可能帮助人类战胜癌症?目前科学家们在癌症疫苗的研究上取得了哪些可喜的成果呢?

### 1.通用癌症疫苗研究迈出重要一步

德国一个研究小组利用免疫系统对病毒感染的反应开发出一种纳米粒子RNA疫苗,并在实验鼠和3位晚期黑色素瘤患者身上成功诱发了抗癌免疫反应。该研究为通用癌症疫苗的出现铺平了道路,有望让癌症免疫疗法成为现实。

这项发表在最新一期《自然》杂志上的研究,介绍了一种通过调整机体免疫反应来对抗癌症的方法。其核心是一种由RNA-脂质复合物组成的疫苗。这种疫苗通过静脉注射进入体内,目标是一种被称为树突状细胞的免疫系统细胞。

德国美茵茨大学的尤格·萨赫和他的研究团队发现,通过调整纳米微粒的电荷,让这些RNA携带轻微的负电荷就足以让它们针对树突状细胞。RNA-脂质复合物能把RNA用脂类膜完全包裹起来,以保护其不被身体降解。与此同时,这种脂质物质还能把RNA药物导向需要去的地方,帮助它们被树突状细胞、脾脏、淋巴结和骨髓中的巨噬细胞吸收,之后这些RNA会被翻译成癌症特异性的抗原。

### 2.JCI Insight:调节机体免疫系统抵御癌症 新型癌症疫苗有望被开发

近日,一项发表于国际杂志《Journal of Clinical Investigation》的研究论文中,来自澳洲莫纳什大学和昆士兰大学的研究人员开发了一种新方法,该方法可以调节机体免疫系统来抵御疾病,该研究或为后期开发癌症疫苗及其它疾病的新型疗法提供思路。

文章中,研究者主要对树突细胞进行研究。树突细胞是免疫系统的一种哨兵细胞,其可以识别死亡及损伤的机体细胞,比如癌变或者感染性细胞等,同时树突细胞还可以作为一种抵御疾病的潜在武器。研究人员希望通过诱导树突细胞识别外来入侵者,从而激活机体免疫系统。

树突细胞作为机体免疫系统的第一道防线,其可以提醒免疫系统对外来物,比如病毒、细菌以及肿瘤细胞或损伤细胞产生反应;同样树突细胞还可以作为抗原提呈细胞,有效吞食机体的损伤细胞,随后呈递给其它免疫细胞,最终产生一系列免疫反应。

### 3.Cell Reports:癌症疫苗新型佐剂探索

癌症免疫疗法是目前临床癌症治疗中的新型潮流。FDA最近批准了针对转移性前列腺癌的树突状细胞免疫疗法以及利用免疫抑制阻断型抗体PD-1,TLA-4的免疫检查点疗法。尽管有这些突破,目前的癌症免疫疗法还是存在诸多限制。比如肿瘤疫苗释放效率低下,肿瘤组织特异性抗原的交叉呈递受阻,一系列的免疫抑制性细胞因子的作用等等。

先天免疫是抗肿瘤免疫的重要组成部分,因此介导先天免疫与后天免疫的信号分子能够作为抗癌的治疗靶点。树突状细胞(DC)是一类专门进行抗原呈递的细胞类型。在交叉呈递反应中,MHC-I的抗原在胞内体中进行加工,并通过外界的先天免疫信号激活胞内的TAP蛋白,使得MHC-I与抗原复合体形成。之前的研究大多集中在可溶性的抗原,对于颗粒状的抗原物质其交叉呈递的机制是否如此并不清楚。

颗粒状物质作为佐剂具有天然的优势:刚性的形状与大小能够增强其携带抗原的免疫原性,能够更特异地针对某一特定部位的细胞类群,并且能够保护抗原在胞外免受酶解。扁平的可透性微小硅颗粒(PSM)就是典型的代表。

## ·文化展厅·

## 诗词祝福

## 【文化展厅】

每逢佳节相遥贺，礼尚往来寄康安；  
珍馐美味不足贵，真情一片久延绵；  
苦思冥想觅佳句，字里行间有方圆；  
独树一帜创模式，短信祝福两相全。

## 【产生背景】

互联网的高速发展，让信息无处不在、无孔不入，人类步入了信息大爆炸时代。大量的信息不仅让人眼花缭乱，在给人们带来便捷的同时，使有的人变得不会沟通、懒于沟通、疏于沟通，时间一长，人与人之间的情感自然就显得冷漠了。年轻人的家庭观念、交际观念、节日观念都变得越来越淡薄，没了“人情味”。为了加深公司与客户、公司与员工、员工与员工之间的感情，振东推出了“诗词祝福”，每逢佳节或节气，公司都会推送相关的诗词歌赋，为员工、客户送上浓浓的祝福，拉近彼此的距离，成为了振东的一大管理特色。

## 【产生案例】

李总爱好文学，每逢有纪念意义的事件或触景生情时，经常创作一些诗词与员工和朋友分享。2001年中旬国内手机开通了短信业务，李总开始和一些诗词爱好者互发诗词，共同品鉴，大家结下了深厚的友谊。2005年，春节来临之际，李总即兴创作了一首词——《卜算子》，用短信发至亲朋好友，给大家拜年。没想到很多人回信赞赏，其中中国中医科学院首席研究员叶祖光教授还和诗一首。再次见面时，叶教授说：“过年的那首诗真好，以前只知道你精于经营，却不知李总还会诗词歌赋。”李总想到很多人每逢过节都是普通祝福，但诗词祝福形式特别，效果这么好，于是决定在全公司推广这种模式——“诗词祝福”。此后每逢节假日，李总无论多忙，都坚持亲自赋诗赠友。

为此，振东把具有鲜明特色的“诗词祝福”列为

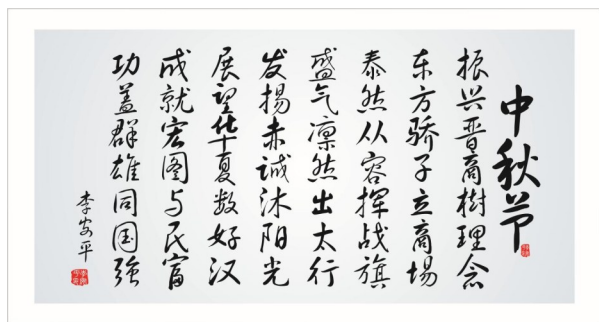
建设学习型企业的一项重要工作内容，号召全员编写节日诗词，以此激发大家的学习热情，全面提升员工的文化素养，构建和谐融洽的企业氛围。通过在周末或节日里互发，不仅加强了员工与员工、员工与客户的情感联络，同时也向外展示了“亲和振东”的形象。

## 【模式定义】

每逢节日、节气，全员编写节日祝福诗词，内容要健康、阳光、真诚，展现公司亲情文化，且原创，短信落款：振东XX。

## 【应用案例】

安徽学术代表小张，开发一医院放疗科，拜访主任无果。小张一筹莫展，恰逢中秋节收到了省区经理转发的李总节日祝福诗词，便转发给主任。小张再次拜访主任时，主任问到：“诗词非常好，你写的？”小张：“我们李总写的。”主任非常感兴趣：“李总喜欢诗词？有机会一定要拜访。”通过诗词祝福，一下拉近了和主任的距离。此后，小张每逢节日和节气都及时转发祝福诗词，主任感到非常好。主任对李总和振东人的家国情怀和正能量非常敬佩。随后，主任就前沿治疗方案、产品知识提出很多建设性意见。一次李总到安徽出差，主任邀请李总到医院参观，两人交谈甚欢，相见恨晚，结下了深厚的友谊。主任给小张也介绍了很多医生，大家逐渐上量，业务不断提升。



·振东文苑·

## 振东情缘

文 | 制药股份技研中心 和彩兰

你走在大路上，  
经历了二十三年雨雪风霜，  
你走在大路上，  
经受着凤凰涅槃般的磨难，  
“与民同富，与家同兴，与国共强”，  
你承载着晋商的信义和希望，  
艰难险阻，道路堪坎，  
也迷失不了你走向世界的方向。

你激昂豪迈，你侠骨柔肠，  
被人们反复咏叹，不断回放，  
曾经的跌宕浮沉，  
成就了一个流畅的传奇。  
从悠悠古城到前沿都市，  
从豪情塞北到诗意江南，  
神州各地，祖国四方，  
都有你蓬勃的气息，鲜活的印象。

看着，听着，  
我抬头仰望。

你的绚丽营造了一种氛围。  
于是，我满怀激情投入，  
只为渴求更纯粹的感觉体验。  
逐渐，你清晰成我心中的梦想，  
初念浅，转念深。  
那么，振东，  
你是怎样的灿烂？  
那么，振东，  
你如何就占据了梦想？

如果与你同行，  
可以让人生妙到无可比拟，  
为何不？  
如果相信并坚持，  
可以让奇迹生生不息，  
为何不？  
“思你所想，圆你所愿”，  
于是我了解了振东情缘。  
每一个人心中都有一个振东，  
与梦想相连。



## 腹腔镜与开腹手术治疗卵巢良性肿瘤临床疗效评价

张雪楠

(安徽省蚌埠市第四人民医院妇产科, 233010)

**【摘要】目的:**比较腹腔镜与开腹手术治疗卵巢良性肿瘤的临床疗效。**方法:**将2011年3月-2015年3月行腹腔镜手术的85例卵巢良性肿瘤患者作为观察组,并选取同期85例开腹手术患者为对照组。比较2组临床指标、术后并发症和镇痛药使用情况,随访1a,统计2组月经改变情况,有妊娠意愿者的妊娠情况。**结果:**观察组术中出血量、手术时间、排气时间、出院时间、恢复日常劳动时间分别为(73.25±22.47)ml, (38.14±12.82)min, (31.22±9.47)h, (5.82±1.69)d, (16.34±7.14)d,均显著优于对照组( $P<0.01$ )。观察组并发症发生率和镇痛药使用率分别为2.35%, 41.18%,较对照组的10.59%, 57.65%均明显下降( $P<0.05$ )。2组患者月经改变及妊娠情况比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:**腹腔镜手术治疗卵巢良性肿瘤损伤小,并发症少,可减轻患者痛苦,术后康复快。

**【关键词】**卵巢肿瘤;腹腔镜检查;开腹手术

**【中图分类号】**R737.31

**【文献标识码】**A

**【文章编号】**1008-7044(2016)05-0518-03

### Effects evaluation of laparoscopic surgery and laparotomy in treatment of benign ovarian tumor

Zhang Xuenan

(Bengbu Fourth People's Hospital, Anhui 233010, China)

**【Abstract】 Objective:** To compare the effects of laparoscopic surgery and laparotomy in treatment of benign ovarian tumor. **Methods:** 85 cases of ovarian benign tumor patients in our hospital from March 2011 to March 2015 were selected as the observation group, and 85 patients of laparotomy in the same period were selected as the control group. The clinical indicators, postoperative complications and analgesics of the 2 groups were compared. In the following one year, the situation of menstruation and pregnancy of the willing ones were observed. **Results:** The amount of bleeding, operation time, exhaust time, discharge time, recovery of daily working hours in the observation group were observed and they were (73.25±22.47)ml, (38.14±12.82)min, (31.22±9.47)h, and (5.82±1.69)d, and (16.34±7.14)d respectively, obviously better than those of the control group ( $P<0.01$ ). The incidence rates of complications and usage of analgesics in the observation group were respectively 2.35% and 41.18%, obviously decreased when compared with those of the control group's 10.59% and 57.65% ( $P<0.05$ ). There were no significant differences statistically between the 2 groups in the changes of menstruation and pregnancy ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** With advantages of less injury and complications, laparoscopic operation in treatment of benign ovarian tumor can reduce the pain of patients and promote postoperative recovery. It is worth clinical recommendation.

**【Keywords】** Laparoscopic surgery; Laparotomy; Ovarian benign tumor; Minimal invasion

卵巢良性肿瘤主要有卵巢单纯性囊肿、巧克力囊肿、浆液性囊腺瘤、冠囊肿、良性畸胎瘤等,是女

性生殖系统好发肿瘤,约占25%~35%,生育年龄女性为多发人群。卵巢是女性维持正常生理功能的重要器官,随着人们对生活质量要求的提高,对治疗的期望也不断提升<sup>[1]</sup>。近年来,腹腔镜技术逐渐发展和普及,其具有的微创、术后康复快等优点使其在妇科得到越来越广泛的应用<sup>[2]</sup>,成为治疗卵巢良性肿瘤的重要方法。我院2011年3月-2015年3月对收治的85例卵巢良性肿瘤患者进行腹腔镜手术治疗,并与开腹手术患者进行观察比较,现将结果报告如下。

### 1 资料与方法

1.1 资料 将我院2011年3月-2015年3月行腹腔镜手术的85例卵巢良性肿瘤患者作为观察组,并选取同期85例开腹手术患者为对照组。纳入标准:经病理学证实为卵巢良性肿瘤;未绝经;无既往腹部手术史;近3个月内未使用抗凝药物、免疫抑制剂等;均对本次研究知情同意,且签署同意书。排除标准:严重内科并发症;凝血功能异常;急慢性感染性疾病病史;恶性肿瘤病史。其中观察组患者年龄23~50岁,平均年龄(32.14±2.33)岁。巧克力囊肿39例,良性畸胎瘤28例,浆液性囊腺瘤7例,冠囊肿6例,单纯性囊肿5例。对照组患者年龄24~51岁,平均年龄(32.09±2.31)岁。巧克力囊肿40例,良性畸胎瘤26例,浆液性囊腺瘤7例,冠囊肿6例,单纯性囊肿6例。2组患者基础资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.2 方法 2组患者均行常规检查,排除手术禁忌证,术晨起灌肠,术前放置尿管,麻醉方法为气管插管静脉复合全麻,常规消毒、铺巾,取仰卧位。观察

组采用腹腔镜手术:脐上或脐下切开约1cm切口,进气腹针,充入CO<sub>2</sub>,维持腹压在12~15mmHg;腹腔镜引导下进行第2,3操作孔(双侧下腹部处)的穿刺,分别置入0.5cm,1cm套管;腹腔镜探查盆腔,电凝切开卵巢肿瘤表面皮质并将囊壁完整剥离,用标本袋装入病变瘤体并取出,创面经电凝止血;若囊肿破裂,需吸尽囊液,反复冲洗,囊壁与皮质交界处清晰显现后再剥离囊壁;清理腹腔,及时引出渗出物,关腹,术闭。对照组采取开腹手术:下腹正中纵切口,依次切开直至打开腹膜,探查后将病变卵巢提出,沿瘤体边缘以电刀切开皮质,完整剥除肿瘤,钳夹止血或电凝止血,3/0~2/0可吸收线缝合卵巢,行无渗血检查,清点器械、纱布无误,关腹,术闭。

1.3 观察指标 (1)统计2组患者术中出血量、手术时间、排气时间、出院时间、恢复3常劳动时间。(2)观察2组患者术后并发症和镇痛药使用情况。(3)随访1a,比较2组患者月经量减少、月经周期延长及有妊娠意愿者妊娠情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS19.0软件进行统计分析,计数资料采取 $\chi^2$ 检验,计量资料采取 $t$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 2组患者临床观察指标比较 观察组术中出血量、手术时间、排气时间、出院时间、恢复日常劳动时间分别为(73.25±22.47)ml, (38.14±12.82)min, (31.22±9.47)h, (5.82±1.69)d, (16.34±7.14)d,均显著优于对照组( $P<0.01$ )。见表1。

2.2 2组患者术后并发症和镇痛药使用情况 观察组并发症发生率和镇痛药使用率分别为2.35%,

表1 2组患者临床观察指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	术中出血量/ml	手术时间/min	排气时间/h	出院时间/d	恢复日常劳动时间/d
观察组	85	73.25±22.47	38.14±12.82	31.22±9.47	5.82±1.69	16.34±7.14
对照组	85	98.34±34.16	50.59±15.64	42.55±11.08	7.11±1.30	25.17±9.09
$t$ 值		5.657	5.676	7.167	5.578	7.043
$P$ 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

41.18%，较对照组的 10.59%，57.65%均明显下降 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 2 组患者术后并发症和镇痛药使用情况比较(n, %)

组别	例数	脏器损伤	血管损伤	感染	疝气	并发症发生率	镇痛药使用率
观察组	85	0	0	2	0	2/2.35	35/41.18
对照组	85	2	2	4	1	9/10.59	49/57.65
$\chi^2$ 值						4.763	4.612
P 值						0.029	0.032

2.3 2 组患者术后月经、妊娠情况 治疗后观察组、对照组患者月经量减少分别为 2 例和 1 例，月经周期延长分别为 8 例和 10 例，差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.054, P = 0.816$ )。术后 3 个月 2 组患者均基本恢复正常；观察组有妊娠意愿者 41 例，妊娠 10 例，对照组有妊娠意愿者 45 例，妊娠 7 例，2 组比较，差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 1.056, P = 0.304$ )。

### 3 讨论

卵巢良性肿瘤较小时一般无症状，较大时可出现下腹不适感、腹痛、腹内肿物、腹围增粗、压迫症状、月经紊乱等<sup>[1]</sup>。对于卵巢良性肿瘤患者，不论肿瘤大小，原则上一律予手术治疗<sup>[4]</sup>。临床传统开腹手术方法一般需要在腹部取 10cm 左右的切口，对患者创伤大，一定程度上使感染几率增加，易导致术后并发症，患者胃肠道功能恢复较慢，同时住院与康复时间较长，且伤口疼痛感明显，会遗留手术瘢痕，影响美观。目前国际外科领域发展的新趋向是以最小的创伤达到治愈的目的，腹腔镜手术便是全新微创新技术的重要代表之一，随着医疗水平的不断发展，腹腔镜技术在妇科疾病中的应用日益广泛。

本资料中，观察组患者术中出血量，手术、排

气、出院、恢复日常劳动时间，术后并发症发生率及镇痛药使用率分别为 (73.25 ± 22.47)ml, (38.14 ± 12.82)min, (31.22 ± 9.47)h, (5.82 ± 1.69)d, (16.34 ± 7.14)d, 2.35%，41.18%，均显著优于对照组 ( $P < 0.01$ )，充分显示了腹腔镜手术操作快，出血量少，损伤小，术后胃肠道功能恢复和康复时间短等优点<sup>[5]</sup>，且因手术瘢痕小，符合现代女性对美观的要求，患者易于接受。分析其主要原因：(1)腹部切口小，对腹壁神经不产生较大影响，减轻术后疼痛。(2)腹腔内手术可减少外界器械刺激肠管、腹膜，能减少粘连<sup>[6]</sup>，损伤小。(3)CO<sub>2</sub>气腹可减少操作对内脏产生的刺激。(4)可放大手术视野，能发现盆腔中小病灶，治疗彻底，加快术后恢复，减少术后复发。本研究结果与刘敏等<sup>[7]</sup>报道基本一致。

卵巢是女性内分泌腺之一，涉及到内分泌和生育，患者通常要求尽可能保留卵巢功能<sup>[8]</sup>。开腹手术对卵巢组织缝合过紧会导致其变形、坏死，不利于卵泡发育，不彻底缝合则易出血；腹腔镜采用电凝止血，效果较好，且因基本无需缝合卵巢组织，可更好的保留卵巢结构，但电凝是否会对卵巢皮质功能造成影响，使性激素缺乏、生育能力下降，目前尚无定论。故无论是开腹、腹腔镜手术，对卵巢功能均会造成一定影响。本研究对患者进行随访，少数发生月经量减少和月经周期延长，这是因为手术对卵巢组织有损伤，影响雌激素分泌，但术后 3 个月均基本恢复正常。2 组有妊娠意愿者的妊娠率比较亦无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。考虑样本较小、随访时间较短，故对卵巢功能的远期影响有待进一步研究。

综上所述，腹腔镜手术治疗卵巢良性肿瘤损伤小，并发症少，可减轻患者痛苦，术后康复快，具有临床推广意义。

### 【参考文献】

[1] 王敏.腹腔镜手术治疗卵巢良性上皮性肿瘤的疗效分析[J]中国肿瘤临床与康复,2015,22(5):590-592.  
 [2] 赵鲁文,于爱军,张玉娟,等.腹腔镜和开腹手术治疗中国老年卵巢良性肿瘤疗效的 Meta 分析[J].现代预防医学,2015,42(9):1722-1726.

- [3] 刘玮.腹腔镜和开腹手术治疗卵巢良性肿瘤对机体免疫功能的影响[J].中国医药导刊,2015,17(11):1111-1113.
- [4] 陈新艳,水旭娟,陈育梅,等.多角度评价腹腔镜卵巢良性肿瘤剥除术术后卵巢功能的变化[J].温州医学院学报,2013,43(4):237-240.
- [5] 张燕,杨巧凤,李艳珠,等.两种不同术式对于卵巢良性肿瘤剥除的效果观察[J].中国临床保健杂志,2015,18(1):94-95.
- [6] 韩丽萍,陈岩岩,张会敏,等.中期妊娠合并卵巢良性肿瘤的腹腔镜手术治疗[J].中国妇产科临床杂志,2016,17(1):28-30.
- [7] 刘敏,张博.腹腔镜用于卵巢良性肿瘤治疗的临床效果观察[J].检验医学与临床,2014,11(16):2267-2268.
- [8] 王晓菊.临床路径在卵巢良性肿瘤开腹及腹腔镜手术治疗中的应用研究[J].中国药物与临床,2013,13(6):767-769. (淮海医药,2016年第34卷第5期)

## da Vinci 外科手术系统在胰腺肿瘤外科应用的优势及现状

曹月敏\*,王春城,暴雷,王泽普

(河北省人民医院肝胆胰脾微创外科,石家庄 050051)

**【摘要】**由于胰腺的解剖复杂,比邻重要的大血管,腹腔镜胰腺手术发展缓慢。da Vinci 外科手术系统(da Vinci surgical system, DVSS)的3D视野,使术者视野恢复到开放手术,放大10~15倍使术者进入显微手术,7个自由度的Endo-wrist使术者分离、解剖、缝合、吻合极为精准,因而在以复杂著称的胰腺手术中迅速开展。国内外的临床研究显示:DVSS可安全地应用于所有胰腺手术,技术上可行,临床效果与腹腔镜和开腹手术相似。本文对DVSS在胰腺肿瘤外科应用的优势及其现状进行文献总结,相信机器人辅助胰腺手术治疗胰腺肿瘤会有广阔的发展前景。

**【关键词】**达芬奇机器人手术系统;胰腺肿瘤;腹腔镜手术

**【文献标识码】**A **【文章编号】**1009-6604(2016)09-0769-05

## The Current Status and Advantages of the da Vinci Robotic Surgical System in Pancreatic Tumor Surgery

Cao Yuemin, Wang Chuncheng, Bao Lei, Wang Zepu

(Department of Surgery, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

**【Summary】** The laparoscopic pancreatic surgery develops slowly because of the complexity of pancreatic anatomy, which is close to several large vessels. The 3D vision of the da Vinci surgical system (DVSS) provides open surgical field of exposure same as open surgery. The surgeon can even perform microsurgery as the robot can magnify the surgical field by 10~15 times. The Endo-wrist with 7 degrees of freedom makes the operations of separation, dissection, suture and anastomosis more accurate, which promotes the complex pancreatic surgery developing rapidly. Clinical studies at China and abroad show that the DVSS can be used safely in all pancreatic



surgery, and the clinical effect is similar to laparoscopy and laparotomy. As the DVSS brings the minimally invasive surgery into a new height, there would be expected to further development for robot assisted pancreatic surgery in the treatment of pancreatic cancer.

**[Keywords]** Da Vinci robotic surgical system; Pancreatic neoplasms ; Laparoscopic surgery

自1987年腹腔镜技术被首次应用于胆囊切除手术以来,微创技术在各个外科领域已得到广泛认可。然而,由于胰腺的解剖复杂,比邻重要大血管,手术操作风险较大,其腹腔镜应用率仍然较低<sup>[1]</sup>。机器人辅助手术系统的出现在一定程度上弥补腹腔镜技术的缺点,目前,国内外已有多个单位开展机器人辅助下的胰十二指肠、胰体尾切除术等术式<sup>[2-6]</sup>,并证实其与开腹手术相比同样安全、有效<sup>[7]</sup>,推动胰腺微创手术的发展。本文对 da Vinci 外科手术系统(da Vinci surgical system ,DVSS )在胰腺肿瘤外科应用的优势及现状进行文献总结。

## 1 DVSS 在胰腺肿瘤外科应用的优势

20世纪80年代,以腹腔镜技术为标志的微创手术取得突破性进展,在许多外科领域取代传统手术。腹腔镜技术在取得良好临床效果的同时,也存在一些局限性:①术野为二维平面成像,降低术者操作的手眼协调;②手术器械的活动自由度少,加之对抗直觉的反向器械操作,完成精细分离、缝合、吻合等操作难度大;③复杂手术的学习曲线长等。这些因素限制了腹腔镜技术向更复杂手术的拓展应用,也成为当前腹腔镜技术发展的“瓶颈”。

进入21世纪,以DVSS为代表的手术机器人以全新的理念和技术优势,克服了腹腔镜技术的不足,在国内外得到越来越广泛的应用,并取得了良好的效果<sup>[2,7-9]</sup>。DVSS由三部分组成<sup>[10]</sup>:医生控制台、床旁机械臂系统和三维成像系统。除继承腹腔镜手术微创的优点外,VDSS在技术上体现出前所未有的优越性。

1.1 医生控制台 由计算机系统、监视器、操作手柄及输出设备等组成。主刀医生能舒适地坐在无

菌区外的控制台前,双手正常位,通过双手动作传动带动手术台上仿真机械臂完成各种操作,并可通过声控、手控或踏板控制腹腔镜,无须长时间的站立,较远距离操控机器进行手术,利于进行长时间复杂手术,显著减轻术者的疲劳。

1.2 床旁机械臂系统 包括2~3只工作臂及1只持镜臂。持镜臂用于握持腹腔镜物镜,可提供稳定的图像,避免传统腹腔镜术中助手疲劳导致手部抖动出现视野不稳定的问题。工作臂用于完成术中各种操作,有7个自由度(包括前、后、左、右、旋前、旋后和转换360°),也可做沿垂直轴360°、水平轴270°旋转,且每个关节活动度均>90°。机械臂所持专用器械具有独特的转腕结构,也可以540°旋转,更加灵活,超越人手的极限,大大提高主刀医生的操作能力(可以延伸到人手及传统器械不能到达的领域),还能将抓持机械臂的手大幅度移动按比例转换成患者体内的精细动作,提高手术的精度。

1.3 三维成像系统 传统腹腔镜技术一个主要的弊端在于二维平面成像,术者在监视器中无法辨认组织前后相对关系。DVSS的3D高清影像系统可完全解决这一问题,为术者提供真实的术野,利于术中辨认组织关系,同时使缝合、打结等操作更简便,还能通过软件处理来消除主刀医生手部的自然震颤,减少误操作,增加手术的稳定性,使手术的精确性和安全性更高。手术器械构造精致,利于在狭小空间完成精细手术操作;视频系统为主刀医生提供10~15倍的高分辨率的三维图像,赋予手术视野真实的深度感,超越了人眼的极限,有助于术者清晰精确地进行组织定位和器械操作。

此外,腹腔镜手术野与手术操作均由术者控制,恢复合适的眼手协调性和符合人体生态学的位

置。借助信号传输系统,使远程会诊、手术成为可能。基于以上优点,da Vinci 机器人辅助腹腔镜手术系统已成为腹部外科手术,尤其是胰腺肿瘤外科手术的主流。

手术机器人的应用首先直接表现为手术器械和手术方式的改进,在胰腺肿瘤外科的应用结果分析,手术机器人确实在很大程度上突破了腹腔镜技术发展中的某些限制,使复杂的胰腺手术的可行性、精确性得到显著提高,使腹腔镜技术得到更高的传承,有力推动微创外科的发展。更为重要的是,其对手术理念和手术模式转变的影响,DVSS 实施手术时,术者并不与病人接触,而是在操作主控台采用主从操作模式控制置于病人体内的机械手臂,通过手臂前端安装的特殊手术器械完成手术操作。这种全新的手术方式借助高分辨率数字信号的传输技术使远程手术成为可能。

事实上,早在 2001 年 9 月 7 日,法国外科医生 Marescaux 领导下的小组完成跨大西洋远程 Zeux 机器人胆囊切除手术,由于手术信号传导过程中的时间延迟等问题至今还没有满意的解决方案,使这一极具有发展前景的技术至今未能推广应用<sup>[1]</sup>。随着信息传输技术的进步,加之手机机器人自身的发展,在不久的将来可能通过某种形式,将全球的 DVSS 联系起来,形成一个局域网络系统,先在系统内部实现远程学习、观摩、会诊,再逐步向远程手术过渡。将来通过加强手术机器人与影像学资料的兼容性,在现有的“数字人体”的基础上,通过设计的专门程序,可能由手术机器人主动识别疾病,自行制定手术方案,经手术医生审定后,自动完成手术操作,实现疾病诊断、手术的“全机器人化”。这是手术机器人研究领域的最大挑战,将有可能彻底改变人类疾病诊断和治疗的模式。手术机器人代表了 21 世纪外科手术学前进的一个重要方向,其对外科发展的意义可能在将来逐步显现。

## 2 DVSS 在胰腺肿瘤外科的应用现状

2.1 DVSS 在国外应用现状 2003 年 Giulianotti 等<sup>[2]</sup>首次报道 16 例应用 DVSS 行胰腺手术。从此,机器人手术系统在胰腺外科领域中的应用得到迅猛发展。2010 年 Giulianotti<sup>[13]</sup>报道最大样本的 134 例机器人辅助胰腺手术,其中 46 例是机器人辅助胰体尾切除术(robotic-assisted distal pancreatectomy, RADP),保脾及不包脾手术分别为 23 例,还包括 1 例全胰切除术。Waters 等<sup>[14]</sup>报道 77 例胰体尾切除术,其中开腹 32 例,腹腔镜 28 例,17 例 RADP,3 组年龄、麻醉评分和病灶标本的直径相似,RADP 组保脾率(65%)高于开腹组(12%)和腹腔镜组(29%),手术时间较开腹组和腹腔镜组长(298min vs 245、222min),住院时间较短(4d vs 8、6d),3 组均无手术死亡,出血量和并发症发生率相似,住院费用亦无统计学差异(10588 美元 vs 16059、12986 美元)。由此可见,RADP 的可行性和安全性,同时体现了 RADP 的微创优势,Waters 等的结果还显示 RADP 费用相似、住院时间短以及保脾的三大优点。机器人辅助胰腺中段切除术较少,多见于病变位于胰颈部或体部,无须行胰体尾部切除术时。胰腺中段切除后留下 2 个胰腺残端,其远端需要吻合,因此,难度较大。Giulianotti 等<sup>[13]</sup>报道 3 例机器人辅助胰腺中段切除术,所有病人都顺利出院,无中转开腹及围手术期死亡,显示机器人辅助胰腺中段切除术同样安全、可行,体现了微创外科的优势。DVSS 解决了以往腹腔镜胰腺手术过程中吻合重建困难的问题,使胰头局部切除术的微创化成为可能 2001 年 Giulianotti 施行首例机器人辅助胰十二指肠切除术(robotic-assisted pancreaticoduodenectomy, RAPD),继此突破后至 2003 年共完成 8 例<sup>[3]</sup>。这项挑战性的工作使人们意识到机器人手术已经克服了许多传统腹腔镜的限制。RAPD 的手术步骤在很大程度上类似于经典的开腹手术,各种消化道的重建方式机器人都可完成,包括保留幽门的 PD。2012 年 Zeh 等<sup>[15]</sup>报道 50 例 RAPD,中位年龄 68 岁(27~85 岁),其中 29 例有腹部手术史,28 例合并心血管疾病、糖尿

病等,11例有多个危险因素,14例完成保留幽门的RAPD,36例为经典RAPD,8例中转开腹(16%),3例再手术的原因:1例胃十二指肠出血,1例胃肠吻合口漏伴胰漏,1例Meckel憩室引起肠梗阻,显示RAPD的安全性。随着腹腔镜手术和DVSS手术经验的积累和技术的不断进步,国际上一些大型胰腺中心报道腹腔镜胰十二指肠切除术(laparoscopic pancreaticoduodenectomy,LPD)或RAPD与开放胰十二指肠切除术(open pancreaticoduodenectomy,OPD)的大宗病例对照研究,但至今仍无前瞻性随机对照研究。Oin等<sup>[16]</sup>荟萃分析了11个中心的回顾性研究,共869例行PD,将其中327例LPD或RAPD与542例OPD进行比较,LPD或RAPD具有术中出血少、切口感染发生率低、术后住院时间短等优势,但手术时间相对较长,术后严重并发症(如胰漏、胃肠排空障碍、出血等)、淋巴结清扫数、切缘阳性率、再次手术率以及病死率方面差异无统计学意义。因此,对大型胰腺中心,LPD和RAPD不仅安全,而且具有微创优势。

**2.2 DVSS在国内应用现状** 机器人手术在国外应用已超过10年,国内则处于起步阶段。2008年DVSS开始进入我国。吴志羽中等<sup>[17]</sup>2010年3月首次应用DVSS施行胰腺手术,积累了358例胰腺手术资料,几乎涵盖了各种术式,包括:胰十二指肠切除术105例,胰中段切除61例,胰体尾切除145例,Begers术18例,肿块局部切除29例,并探讨不同部位胰腺肿瘤在手术方式和消化道重建方式上的差异,进一步结合患者的临床资料(年龄、性别、手术时间、术中出血、术后住院时间、术后并发症等),体现机器人手术系统在胰腺微创手术中的价值。358例中,良性肿瘤258例(72.07%),恶性肿瘤100例(27.93%),中转开腹8例(2.23%),术后出血二次手术10例(2.79%),胰体尾良性肿瘤手术的保脾率为83.81%。由此得出结论,机器人辅助下各部位的胰腺良、恶性微创手术是安全、可行、有效的,对于提高胰体尾良性肿瘤的保脾率有明显优势,有利

于控制术中出血和增加术者的操作信心。无论在减少患者术中暴露,还是提高医务人员工作效率方面都有独特的价值。机器人辅助胰腺微创手术对于医患双方都是双赢的。吴志羽中等<sup>[17]</sup>认为机器人辅助胰腺微创手术的适应证为:①胰腺良性或交界性质的肿瘤;②美国癌症联合委员会(Alternate Joint Communication Center, AJCC)分期I、II期,影像学检查无门静脉及肠系膜上静脉明显侵犯;③既往无上腹部反复手术史,或手术区域无重度粘连依据;④一般情况良好,无严重心肺合并症,能耐受气腹及全身麻醉;⑤患者主观意愿强烈或能够接受机器人辅助胰腺微创手术,并签署知情同意书。

施昱晟等<sup>[18]</sup>2010年12月~2013年12月应用机器人手术系统行胰腺钩突肿瘤切除6例,平均年龄51.7岁(40~64岁),男3例,女3例,6例手术顺利,无中转开腹,平均手术时间143.3min(100~200min),平均术中出血80ml(30~150ml),平均术后住院23.8d(13~44d),术后2例B级胰漏,1例C级胰漏及肺部感染,无死亡病例,术后病理检查报告:4例导管内乳头状黏液性肿瘤(intraductal papillary mucinous tumors, IPMT),1例膜岛素瘤,1例实性假乳头状瘤(solid pseudopapillary tumor, SPT),随访2个月~2年,均未因相关并发症再次住院,均未发现肿瘤复发。他们认为:机器人手术系统辅助胰腺钩状突肿瘤切除术安全可行,较传统开腹和腹腔镜手术具有一定优势,但术后胰漏等并发症发生率仍较高,具体原因及改善方法仍需要通过进一步开展手术,积累病例后继续研究。

DVSS可以安全并有效地完成胰腺钩突肿瘤切除术,扩大了胰腺肿瘤的手术适应证,减少了病人的创伤,避免胰十二指肠切除术带来的相关并发症,对胰腺钩突部良性肿瘤尤其是较年轻的病人来说是很好的选择。施昱晟等<sup>[18]</sup>认为此类手术指征为:①单发且局限于胰腺钩状突的良性或交界性肿瘤,直径<3cm;②肿瘤距离主胰管至少2mm以上;③肿瘤与肠系膜上动静脉无明显粘连包绕。对于

手术方式,术前要针对肿瘤性质、位置、暴露的难易以及是否侵犯周围主要血管等因素,进行手术风险评估,结合术中直视观察结果,选择直接暴露肿瘤后切除胰腺钩突肿瘤或沿肠系膜上静脉左侧缘离断胰腺体部后,自胰前人路再切除钩突肿瘤的方法,对于后者需要多做1个胰肠吻合口,手术方法与机器人 Begers 手术或胰腺中段切除术类似,此种人路方法虽然切除部分也局限于肿瘤本身,但从本质上来讲并不完全属于胰腺钩突肿瘤的局部切除,仅作为术中难以游离钩突时的一种补救措施。因此,这里不予展开讨论。

传统开腹手术需要做L形切口以方便操作,机器人手术需要2个12mm trocar孔及3个8mm trocar孔(视肿瘤大小,需延长其中1个12mm trocar孔取出标本,但切口均<3cm),大大减少手术创伤。同时,使用机器人手术系统在暴露肿瘤,分离组织及相关血管方面优势明显,机械臂自动过滤了术者手部颤动,且动作精准,操作精细,配合超声刀、双极电凝等器械,使术者处理既往手术难点时显得更加游刃有余。术中切除范围严格局限于钩突部肿瘤,保留胃、十二指肠、胰头部血管弓,因而未影响胆总管血供,引起胆漏的风险降低,亦很少出现胃肠道排空障碍,充分体现了机器人手术的上述优势。

DVSS在胰腺消化道重建方面更有优势:DVSS由于具有光学放大5~10倍高清晰3D立体图像,Endo-wmt可完全模仿人手腕动作,7个自由度活动范围,滤除抖动等特点,特别适合胰腺消化道重建的精细操作。因此,找到胰管后即可安全地实施胰管对空肠黏膜吻合。但由于DVSS存在力反馈缺失,打结、抽线时容易折断缝线,所以选择好缝线和掌握打结、抽线技巧是DVSS胰腺消化道重建的关键<sup>[19,20]</sup>。

机器人辅助胰管对空肠黏膜吻合的步骤和技术要点基本上与腹腔镜手术相同,在进行机器人辅助胰腺消化道重建时应注意:①1号臂(右手)持针器,2号臂(左手)无损伤钳,连续缝合时2号臂切不

可应用持针器,否则极易扯断缝线。②抽紧缝线时,持针器持住线头,无损伤钳推送空肠,达到抽紧缝线的目的。③由于机器人光学放大10~15倍,缝线不易过长,线长一般15cm。容易找到主胰管,只要主胰管清晰可见,都可选择胰管对空肠黏膜吻合术,不受胰管直径大小的限制。由于机器人辅助的打结速度明显快于腹腔镜技术,胰腺断端与空肠浆肌层也可间断缝合,选择可吸收缝线(如薇乔线)和不可吸收缝线均可。若胰管细小或无法辨认,可选择胰肠端侧吻合或胰胃吻合<sup>[20]</sup>。

关于预防胰漏的问题,目前已达成的共识为:安全可靠地处理胰腺残端、精细缝合、熟练掌握吻合技术、成功的围手术期管理较选择吻合方式更为重要;胰腺质地、胰管直径、病人的全身情况也是影响术后胰漏发生的重要因素<sup>[20,21]</sup>至今仍无LPD或RAPD与OPD胰消化道重建的对比研究,故目前LPD、RAPD中胰消化道重建原则和技术仍然遵循OPD的研究结论,但其是否合理仍有待研究。

在手术中发现某些位于胰腺实质较深的肿瘤,其表面与正常胰腺组织无明显差别,而机器人手术无法如开腹手术或腹腔镜手术通过手指或器械对肿瘤进行触摸从而分辨其边界。因此,彭承宏提出“视觉力反馈”概念,即可用通过机械手臂触摸按压肿瘤及正常胰腺组织,观察其凹陷程度及回弹速度不同,判断肿瘤的边界。但是需要指出的是,术中B超定位仍是主要判断方式之一<sup>[18]</sup>。

刘荣等<sup>[22]</sup>2015年9月9日在国际上首次成功应用机器人辅助单孔腹腔镜为1例男性78岁患者行胰尾部肿瘤切除术,标本切除直径3cm,术后病理回报为神经内分泌肿瘤,手术时间195min,术中出血约20ml,术后患者恢复顺利,无并发症发生,术后1周出院。本例手术的成功证明了机器人辅助单孔腹腔镜胰腺切除术的可能性。相比传统单孔腹腔镜手术,机器人辅助单孔腹腔镜手术器械的应用使手术操作更简便、易行,除3D视野、操作稳定、防颤抖等机器人手术的固有优势外,还具有操作灵活、

活动空间广的优势,可减少因手术操作造成的器械碰撞<sup>[10,12]</sup>,为医生提供更好的操作体验,患者病态肥胖时此优势尤为显著<sup>[23]</sup>。此外,本例手术采用于脐上方左侧腹直肌旁开口,可避免脐疝的风险<sup>[12]</sup>。在后期手术中值得进一步研究。

韩显林等<sup>[24]</sup>回顾性分析2012年9月~2014年9月北京协和医院胰腺外科中心完成50例DVSS联合术中超声定位施行胰岛素瘤切除术的临床资料,术前均明确诊断胰岛素瘤,并完成普通超声、CT、超声内镜等定位检查。术后随访采用门诊和电话随访方式,随访截止时间2014年10月30日。肿瘤位置:胰头部13枚、胰体部21枚、胰尾部13枚,2例为多发(超过2枚),1例为异位到肠系膜。所有患者均行胰岛素瘤切除术,3例(6.0%)中转开腹行胰岛素瘤切除术。手术时间平均142mm,出血量平均165ml,术后住院时间(13.9±5.4)d,1例(2.0%)出现术后出血,未发生感染、死亡等并发症。术后35例(70.0%)发生A级胰漏,14例(28.0%)发生B级胰漏。术前血糖为

(3.7±1.2)mmol/L,术后60min血糖为(6.2±1.8)mmol/L,差异有统计学意义( $t=-6.89, P<0.01$ )。截止到随访日期所有患者临床症状消失,临床症状缓解率达100%。由此得出结论,术中超声定位能帮助DVSS在胰岛素瘤术中精确定位肿瘤,节省手术时间,两者联合行胰岛素瘤切除术安全有效。

综上所述,国内外的临床研究显示,DVSS可安全地应用于所有胰腺手术,技术上可行,临床效果与腹腔镜和开腹手术相似。DVSS的发展还具有以下特点:①以往的腹腔镜微创手术主要用于胰体尾切除术,然而DVSS的微创手术几乎介入所有的胰腺手术;②RADP的保脾率较腹腔镜手术高;③DVSS还有较多机会行胰腺肿瘤的局部切除。尽管我国机器人外科起步较晚,在卫生行政部门规划指导下,机器人外科正在进入黄金时代<sup>[25]</sup>,DVSS对目前手术质量将有本质性提高,对手术操作将有突破性发展,机器人辅助胰腺手术治疗胰腺肿瘤会有进一步发展的前景。

#### 【参考文献】

- [1] Ejaz A,Sachs T,He J,et al.A comparison of open and minimally invasive surgery for hepatic and pancreatic resection using the nationwide inpatient sample. *Surgery*,2014,156(3):538-547.
- [2] 嵇武,李宁,黎介寿.手术机器人在腹部外科应用的现状与展望. *中国实用外科杂志*,2011,31(2):171-173.
- [3] Giulianotti PC,Coratti A, Angelini M,et al.Robotics in general surgery: personal experience in a large community hospital. *Arch Surg*,2003,138(7):777-784.
- [4] 韩波,邓侠兴,梁赟,等.机器人外科手术系统辅助下治疗胰腺疾病的临床疗效. *上海医学*,2011,34(1):12-14
- [5] 沈柏用,刘钦,邓侠兴,等.达芬奇机器人手术系统行胰十二指肠切除术的临床疗效. *中华消化外科杂志*,2012,11(1):79-81.
- [6] Cheng K,Shen BY, Peng CH,et al.Initial experiences in robotassisted middle-pancreatectomy. *HPB*,2013,15(4):315-321.
- [7] Stafford AT, Walsh RM.Robotic surgery of the pancreas: the current state of the art. *J Surg Oncol*,2015,112(3):289-294.
- [8] Jones A,Sethia K. Robotic surgery. *Ann R Coll Surg Engl*,2010,92(1):5-13.
- [9] 嵇武.手术机器人胰十二指肠切除术. *中国微创外科杂志*,2012,12(7):580-583.
- [10] 杜泽民,张永涛.达芬奇机器人系统介绍及应用进展. *中国医学设备*,2011,8(5):60-63.

- [11] 嵇武, 李宁, 黎介寿. 我国机器人外科面临的机遇和挑战. 中国微创外科杂志, 2012, 12(7): 577-579.
- [12] Kandil E, Noureldine SI, Saggi B, et al. Robotic live resection: initial experience with three-arm robotic and single-port robotic technique. JSLS, 2013, 17(1): 56-62.
- [13] Giulianotti PC, Sbrana F, Bianco FM, et al. Robot-assisted laparoscopic pancreatic surgery: single-surgeon experience. Surg Endosc, 2010, 24(7): 1646-1657.
- [14] Waters JA, Canal DF, Wiebke EA, et al. Robotic distal pancreatectomy: cost effective Surgery, 2010, 148(4): 814-823.
- [15] Zeh HJ, Zureikat AH, Secrest A, et al. Outcomes after robot-assisted pancreaticoduodenectomy for periampullary lesions. Ann Surg Oncol, 2012, 19(3): 864-870.
- [16] Oin H, Qiu JG, Zhao YY, et al. Does minimally-invasive pancreaticoduodenectomy have advantages over its open method A meta-analysis of retrospective studies. PloS One, 2014, 9(8): e104274.
- [17] 吴志狮, 沈柏用, 彭承宏. 机器人辅助胰腺微创手术使医患受益的新探讨. 肝胆外科杂志, 2015, 23(2): 87-90.
- [18] 施昱晟, 彭承宏, 詹茜, 等. 机器人手术系统行胰腺钩状突肿瘤切除术疗效评价(附6例报告). 中国实用外科杂志, 2015, 35(3): 308-312.
- [19] 沈柏用, 彭承宏, 主编. 机器人胰腺手术学. 上海: 上海科学技术出版社, 2014. 156-162.
- [20] 洪德飞. 腹腔镜、机器人辅助行胰腺消化道重建策略及技术. 中国实用外科杂志, 2015, 35(8): 898-900.
- [21] Cameron JL, He Jin. Two thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. JACS, 2015, 4(220): 530-538.
- [22] 刘荣, 赵国栋, 唐文博, 等. 机器人辅助单孔腹腔镜胰腺切除术一例报告. 腹腔镜外科杂志, 2015, 20(9): 717-719.
- [23] Svoboda S, Qaqish TR, Wilson A, et al. Robotic single-site cholecystectomy in the obese: outcomes from a single institution. Surg Obes Dis, 2015, 11(4): 882-888.
- [24] 韩显林, 吴文铭, 王梦一, 等. 达芬奇机器人手术系统联合术中超声定位对胰岛素瘤精准切除 50 例经验总结. 中华外科杂志, 2016, 54(1): 30-33.
- [25] 喻晓芬, 王知非, 洪敏. 达芬奇机器人手术系统的手术配合. 中国微创外科杂志, 2015, 15(6): 570-573.  
(中国微创外科杂志, 2016年第16卷第9期)

## 腹腔镜、经阴道、开腹手术卵巢肿瘤切除术临床对比分析

谢勇辉

(龙川县人民医院妇产科, 广东河源 517300)

**【摘要】**目的:比较腹腔镜、经阴道和开腹手术卵巢肿瘤切除术的临床效果。方法:180例卵巢良性肿瘤患者中腹腔镜组70例、阴式组54例、开腹组56例,分别采用三种手术方式治疗。记录三组患者手术时间、住院时间、术后首次排气时间、出血量和术后镇痛泵使用率;术后3个月时对患者进行随访,记录患者满意度、痊愈率、月经和并发症发生情况。结果:三组患者手术时间、痊愈率、月经规则人数比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。腹腔镜组和阴式组住院时间、术后排气时间、出血量、术后镇痛泵使用率、并发症

发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但均明显低于开腹组( $P < 0.05$ );腹腔镜组和阴式组满意度比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但明显高于开腹组( $P < 0.05$ )。结论:腹腔镜和阴式手术治疗卵巢良性肿瘤具有创伤小,术后并发症少,康复快的优点。但在具体的临床操作中应严格筛选手术禁忌症和适应症,避免术中中转开腹,增加患者痛苦和费用及并发症的发生率。

【关键词】卵巢肿瘤;腹腔镜手术;经阴道手术;开腹手术

【中图分类号】R737.31

【文献标识码】A

【文章编号】1004-6879(2017)02-0102-03

## Clinical Comparative Analysis of Laparoscopic surgery, transvaginal operation and open surgery in treatment of ovarian tumor

Xie Yonghui

(Obstetrics and Gynecology of Longchuan County People's Hospital, Guangdong Heyuan 517300, China)

**[Abstract] Objective:** To compare the clinical effects of laparoscopic surgery, transvaginal operation and open surgery for ovarian tumor. **Methods:** 180 cases of benign ovarian tumor patients were divided into laparoscopic surgery group ( $n=70$ ), transvaginal operation group ( $n=54$ ) and open surgery group ( $n=56$ ), and the patients in each group were treated with corresponding surgery. The operation time, hospital stays, first exhaust time, amount of bleeding and utilization rate of analgesic pump of patients in 3 groups were compared. The patients were followed up 3 months after operation and recorded satisfaction, cure rate, menstruation and complications of patients. **Results:** There had no statistical significance about operation time, cure rate and ratio of menstrual rules of 3 groups ( $P > 0.05$ ). There had no statistical significance of hospital stays, first exhaust time, amount of bleeding, utilization rate of analgesic pump, satisfaction and incidence rate of complications between laparoscopic surgery group and transvaginal operation group ( $P > 0.05$ ); But the satisfaction of patients in laparoscopic surgery group and transvaginal operation group was obviously higher than open surgery group, and other indexes were obviously lower ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** Treating ovarian tumor with laparoscopic surgery and transvaginal operation has the advantages of little injury, fewer complications and fast recovery. But clinical doctors should grasp the indications and contraindications strictly to decrease suffering, cost and complications.

**[Keywords]** Ovarian tumor; Laparoscopic surgery; Transvaginal operation; Open surgery

随着环境污染的加剧和生活压力的增大,妇科肿瘤的发生率逐年升高,严重影响着女性的健康和生活质量<sup>[1-2]</sup>。目前,卵巢肿瘤的主要治疗方法包括药物和手术两种。前者适用于肿瘤直径不超过5cm的患者;后者则适用于肿瘤直径较大的患者,主要包括腹腔镜、阴式和开腹手术三种<sup>[3]</sup>。本研究旨在探究三种手术方式治疗卵巢肿瘤的临床效果,以期为临床更好地开展微创手术提供

指导。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 2014年1月至2015年10月来我院就诊的180例卵巢良性肿瘤患者,腹腔镜组70例、阴式组54例、开腹组56例。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:病理学诊断结果为卵巢良性肿瘤;肿瘤直径 $< 10\text{cm}$ ;符合手术指

征;临床资料完整可靠且可进行回访;清楚本研究的目的并签署知情同意书。排除标准:病理学诊断结果为恶性卵巢肿瘤;妊娠期妇女;存在其它卵巢疾病;一个月内接受过影响本研究结果的药物治疗患者。

1.3 手术方法 所有患者在手术前两天用碘伏清洗(皮维碘冲洗)阴道,术前12h禁水(饮)禁食。阴式和开腹手术患者采用连续硬膜外麻醉,腹腔镜手术患者采用全麻。

1.3.1 腹腔镜卵巢肿瘤切除术 患者取平卧位,脐孔处切开皮肤,置入 Trocar,注入二氧化碳维持腹压。置入腹腔镜后,在光源指引下确定卵巢位置,透过腹壁切4个穿刺孔,放入抓钳固定发生肿瘤的卵巢,电钩弧形切开卵巢表面至肿瘤包膜,剥除肿瘤。若卵巢因肿瘤导致局部出现囊性积液且直径较大,则需缓慢吸净囊内液体,并用生理盐水多次冲洗后,再剥除肿瘤。

1.3.2 阴式卵巢肿瘤切除术 患者取膀胱截石位,排空膀胱,扩张宫颈,固定患侧卵巢。切开小口吸净囊内液体,剥除囊壁,缝合手术部位。在无渗血的情况下,喷洒生物蛋白防止粘连,缝合腹膜和阴道。

1.3.3 开腹卵巢肿瘤切除术 患者取仰卧位,腹部

皮肤充分消毒并铺盖无菌巾。于下腹耻骨(耻骨联合)上切口进入盆腹腔,切开患侧卵巢表面至肿瘤包膜,剥除卵巢肿瘤,依次缝合患侧卵巢,在无渗血的情况下喷防粘连生物蛋白,清理盆腹腔,检查器械和纱布数量,无误后缝合关腹。

1.4 观察指标 记录三组患者的手术时间、住院时间、术后首次排气时间、出血量、术后镇痛泵使用率。统计手术后3个月时患者的满意度、痊愈率、月经和并发症情况。

1.5 统计分析 采用SPSS 17.0软件进行统计学处理,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用t检验,计数资料采用%表示,采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者一般资料比较 三组患者肿瘤直径、肿瘤类型比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。腹腔镜组、阴式组患者的年龄明显低于开腹组( $P < 0.05$ )。见表1。

2.2 患者手术状况比较 三组患者手术时间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。腹腔镜组和阴式组住院时间、出血量、术后排气时间和术后镇痛泵使用率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但均

表1 三组患者一般资料比较

组别	例数	年龄(岁)	肿瘤直径(cm)	肿瘤类型[n(%)]		
				浆液性囊腺瘤	卵巢单纯性囊肿	卵巢畸胎瘤
腹腔镜	70	42.57±18.78*	7.25±1.28	32(45.71)	25(35.71)	13(18.57)
阴式	54	44.64±9.19*	7.49±1.37	25(46.30)	16(29.63)	13(24.07)
开腹式	56	51.86±8.97	8.98±2.21	23(41.07)	17(30.36)	16(28.57)

与开腹组比较: \* $P < 0.05$

表2 三组患者手术状况比较

组别	例数	手术时间(min)	住院时间(d)	出血量(ml)	术后排气时间(h)	术后镇痛泵使用率
腹腔镜	70	51.28±12.86	3.24±1.87*	55.22±11.25*	22.34±4.87*	20(28.57%)*
阴式	54	55.37±11.29	3.21±1.24*	60.38±10.96*	23.29±5.23*	12(22.22%)*
开腹式	56	58.76±9.27	5.73±2.18	117.65±12.59	34.95±5.97	31(55.36%)

与开腹组比较: \* $P < 0.05$



明显低于开腹组( $P < 0.05$ )。见表2。

2.3 患者随访状况比较 在术后3个月进行回访时,三组患者痊愈率、月经规则人数比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );腹腔镜组和阴式组并发症发生率明显低于开腹式组,满意度明显高于开腹组( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 患者随访状况比较[n(%)]

组别	例数	痊愈	月经规则	并发症	满意度
腹腔镜	70	70(100)	70(100)	0(0.00)*	68(97.14)*
阴式	54	53(98.15)	54(100)	0(0.00)*	49(90.74)*
开腹式	56	56(100)	53(96.43)	6(10.71)	42(75.00)

与开腹组比较:\* $P < 0.05$

### 3 讨论

卵巢肿瘤是女性生殖系统常见肿瘤之一<sup>[4]</sup>。月经初潮和绝经期到来时间相对较早、未生育和有家族遗传史的女性发病率较高,而分娩次数多、哺乳的女性发生几率则相对将低。目前,国内外很多临床研究均证明,手术治疗卵巢肿瘤是最有效的方法。过去由于技术和设备的限制,开腹术一直是最主要的手术方式,但存在腹部切口大、瘢痕明显、易导致炎症、术后疼痛感强、术后恢复时间长等缺点,在临床的可接受率正在逐渐降低,迫切需要微创术式取代<sup>[5-6]</sup>。

腹腔镜手术因切口小、损伤少、恢复快的优势,在妇科肿瘤切除手术中的应用越来越广泛,但存在手术费用高、术后复发率高、易造成组织热损伤等缺点<sup>[7-8]</sup>。对于经产妇女,还可采用阴式手术,

腹部无手术切口,可进一步降低损伤、炎症以及盆腔粘连的发生率<sup>[9]</sup>。但阴式手术主要应用于阴道宽松、盆腔宽敞的经产妇,并且子宫体积在孕14周以下的患者。

本研究显示,腹腔镜和阴式组患者的年龄明显低于开腹组,说明微创手术的受众群体多为有生育需求的女性,年龄相对较低。腹腔镜组和阴式组患者住院时间、出血量、术后排气时间、术后镇痛泵使用率均明显低于开腹组患者,表明微创手术对于机体的损伤程度相对较低,更有利于患者后期的康复。本研究在术后3个月时对患者进行回访,结果表明三组患者痊愈率和月经规则人数比较差异无统计学意义,腹腔镜组和阴式组并发症发生率明显低于开腹式组、满意度明显高于开腹式组,考虑与开腹式卵巢肿瘤切除术手术切口较大、损伤大、切口愈合周期长,容易出现继发感染等有关。

综上所述,腹腔镜和阴式手术具有创伤小、术后并发症少、康复快的优点,并且,随着操作技术的完善和手术器械的不断改进,微创手术将成为临床上治疗卵巢肿瘤的主要手段。但开腹手术复发率低、术野开阔、便于手术操作且手术操作时间短的优点也不容忽视。因此,三种手术方式都具有各自的优缺点,手术前临床医师需要根据患者的综合状况,制定最适合患者的手术方案<sup>[10]</sup>;并注意严格筛选手术禁忌和适用症,避免术中中转开腹,增加患者痛苦和费用。

### 【参考文献】

[1] 姜晓红.腹腔镜治疗巨大卵巢囊肿的疗效和卫生经济学研究[J].中国实用医药,2012,7(20):57-58.  
 [2] 齐国华.妇科肿瘤临床诊治的挑战与对策[J].临床医药文献电子杂志,2016,3(9):1777-1778.  
 [3] 孙然.三种治疗妇科良性肿瘤手术方式的临床分析[D].呼和浩特:内蒙古大学,2013.  
 [4] 刘金炜,杜炜杰,胡京辉,等.腹腔镜手术在儿童卵巢肿瘤治疗中的应用[J].中国内镜杂志,2015,21(9):974-977.  
 [5] 沙丽晓,黄凌霄,王汉楚,等.腹腔镜与开腹手术治疗中期妊娠卵巢肿瘤的比较[J].中国微创外科杂志,

2013,13(6):506-508,512.

[6] 黄宝惠.卵巢良性肿瘤腹腔镜下剥除与开腹手术疗效比较[J].河北医学,2013,19(7):1086-1088.

[7] 王仁存.腹腔镜治疗卵巢良性肿瘤52例疗效分析[J].中国实用医药,2016,11(3):83-84.

[8] 吴建磊,常爽,接智慧,等.腹腔镜与开腹手术治疗卵巢良性肿瘤2141例临床分析[J].中国微创外科杂志,2012,12(12):1089-1092.

[9] 温媛,薛娟丽,何玉萍.阴式与腹腔镜卵巢囊肿剥除治疗良性卵巢肿瘤的效果[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(24):31-32.

[10] 张巧玉,张宏珍,温娜,等.腹腔镜在直径>12cm卵巢囊肿手术中的应用价值[J].中国微创外科杂志,2012,12(2):118-120.

(承德医学院学报,2017年第34卷第2期)

## 健康百科

### 熬夜族要注意四个事项

如果你属于熬夜一族,可以通过以下方法保持健康。

#### 一、补足睡眠

睡眠障碍是困扰夜班族的一个大问题。夜班族不得不夜里上班,白天睡觉,但是白天的睡眠常常会受到日光、噪音等的影响,这使得夜班族每日劳动后体力和脑力损耗得不到补偿,从而造成他们疲劳感的加重,甚至出现食欲下降、焦虑、烦躁的出现。因此,熬夜后应赶紧休息,不要夜以继日地连轴转。即使精神再充沛,也应及时补充睡眠,午饭后也应安排午睡,以利于恢复体力,振作精神。

#### 二、坚持锻炼

根据自己的年龄和兴趣,选择一些有针对性的项目进行体能锻炼。熬夜时如果感到精力不济或者犯困,切勿勉强硬撑,最好适时休息;如果因工作需要不能休息,也不要靠咖啡、浓茶和香烟的刺激保持清醒,因为咖啡因可刺激大脑分泌兴奋性物质,容易导致失眠,还会使血脂浓度升高,危害心血管健康,而香烟是引起高血压、糖尿并心脑血管疾病的危险因素。最好就地做些简单活动,如

原地慢步走、打太极拳、揉捏太阳穴,或做些弯腰、踢腿、转脖等活动四肢和头颈的体操。

#### 三、增加营养

夜班族要保证有足够的热能摄入,长夜班者在夜班期间可以吃点夜宵。夜班族多吃一些营养丰富的食物是非常必要的,诸如牛奶、蛋类、瘦肉、豆制品等。吃些清淡可口、细软的饭菜,补充含丰富维生素A的食品,如动物的肝脏、蛋黄、鱼子等;多吃一些水果或新鲜果汁。在医生的指导下适量服用一些复合维生素补充剂也是有好处的。

#### 四、保持愉快的心情

作息时间的颠倒不仅会给夜班族带来一系列的生理问题,长此以往,其心理问题也会凸现出来,诸如睡眠障碍、抑郁症等。很多夜班族常因为作息时间的颠倒,不能很好地照顾家庭,难尽做丈夫、妻子、儿女、父母之责,一些矛盾由此而生;随着他们参与社会活动的减少,由此产生诸如社会信息隔绝,与家人、朋友的沟通减少,心理得不到适当的释放等问题。因此,尽量消除心理负担,不要过度担忧和恐惧上夜班,应当面对现实,树立信心,保持愉快的心情和高昂的情绪,这样有助于消除压力。

## 神医扁鹊的六不治

扁鹊是中国古代的神医,被后人尊崇。以当时的生产力来推测,神医肯定也有许多治不好的病。那么当时扁鹊如何诊治疾病,又如何处理医患关系呢?

扁鹊遍游天下,为人治病。经过虢国时,听说虢国太子死了,扁鹊来到虢国宫门前询问:“他死了多久了?”答曰:“鸡鸣到现在。”问:“收殓了吗?”答:“没有。”扁鹊见过国王,了解了太子的死因。然后说:“像太子这种病就是人们所说的尸厥症,太子并没有死啊。”扁鹊让弟子子阳磨砺针石,取刺三阳五会之穴。一会儿,太子苏醒了。继用熨药热敷两肋之下,太子起身坐了起来,再调适阴阳之气,只服用汤药二十天便复原了。所以天下人都认为扁鹊能使死人复生。扁鹊说:“越人并非能救活死人,这个人本是应当复活的,我不过让他痊愈罢了。”可见扁鹊在自己的医疗生涯中,不仅表现出高超的诊断和治疗水平,还表现出高尚的医德:谦虚谨慎,不居功自傲。

扁鹊来到齐国,田齐桓公把他当客人款待。扁鹊入朝拜见桓公说:“君有病在肌肤,不治疗将会加深。”桓公曰:“我没有病。”扁鹊出去,桓公对身边的人说:“医生贪图好处,想借着没生病的人捞取功劳。”五天以后,扁鹊再来拜见,说:“君有病在血脉,不治疗恐怕要加深。”桓公答:“我没有病。”扁鹊出来,桓公不高兴。五天后,扁鹊又来拜见,说:“君有病在肠胃,不治疗将要加深。”桓公不回答,扁鹊出去,桓公不高兴。五天后,扁鹊又来见,望见桓公掉头就跑了。桓公派人询问其中的缘故,扁鹊说:“疾病处于皮肤,汤药和熨贴的效力能够达到;在血脉,针石的作用能够达到;疾病在肠胃,药酒的力量能够达到;疾病在骨髓,即使是主司生命之神也不能对他怎么样了。桓公的病现在已在骨髓,我因此不复请求给他治疗了。”五天

以后,桓公病重,派人去召扁鹊,扁鹊逃走了。桓公就死了。纵然是医术高明,但神医们也会遇到有心无力的时候。一代神医扁鹊遇到先是自以为是,后又病入膏肓、无药可救的桓公,只能无奈地避走他乡。

对于如何诊治疾病,以及如何处理医患关系,神医扁鹊提出了“病有六不治”的行医准则。《史记·扁鹊仓公列传》曰:“使圣人预知微,能使良医得早从事,则病可已,身可活也。人之所病,病疾多;而医之所病,病道少。故病有六不治:骄恣不论于理,一不治也;轻身重财,二不治也;衣食不能适,三不治也;阴阳并,藏气不定,四不治也;形羸不能服药,五不治也;信巫不信医,六不治也。有此一者,则重难治也。”

翻译成白话文就是如下内容:假使患者预先觉察疾病发生的征兆,假使得到良医及早的诊治,那么许多疾病都是可以治疗的,身体就可以健康长寿。人们所忧虑的是疾病太多,而医生所忧虑的是医法太少。有六种情况是医生也无能为力的。

1.骄横任性,蛮不讲理。2.舍命不舍财,病更难治。3.生活行为方式不能与医疗相配合,虽服药而难愈。4.阴阳俱衰,五脏六腑功能失调,属于多脏器功能不全,为难治之疾。5.身体极度虚弱,不能承受药力,也为沉痾痼疾,难以急速求救。6.信奉巫术不信医药,此乃第六种不能治愈的表现。

仔细推敲扁鹊的“六不治”,绝不是不讲医德的拒诊。短短六句话,蕴含着丰富的养生内涵甚至是做人的哲学:劝诫人们不要因对金钱和权势有过多的贪欲而伤神伤身,要注意平时的生活习惯和疾病预防;尤为难得的是,在巫医不分的时代,扁鹊运用辩证唯物主义思想,和巫术进行坚决的斗争。

## 会议快讯

会议名称:第四次全国中青年感染病  
学术会议

会议时间:2017年6月15-18日

会议地点:四川 - 成都

联系人:杨健

E-mail: yangjian1129@126.com

联系电话:010-89292552-810

会议名称:中华医学会第九次全国肝衰竭  
与人工肝学术会议

会议时间:2017年6月22-24日

会议地点:黑龙江 - 哈尔滨

联系人:杨健

E-mail: yangjian1129@126.com

联系电话:010-89292552-810

## 中华医学会第九次全国艾滋病、丙型肝炎学术会议

会议名称:中华医学会第九次全国艾滋病、丙型肝炎学术会议

会议时间:2017年9月15~17日

会议地点:湖南-长沙

主办单位:中华医学会

承办单位:中华医学会感染病学分会

联系人:杨健

E-mail: yangjian1129@126.com

联系电话:010-89292552-810

## 第四届国际人体微生态大会

会议名称:第四届国际人体微生态大会

会议时间:2017年9月12~15日

会议地点:浙江-杭州

主办单位:国际人类微生物组联盟

承办单位:浙江省医学会肝病、感染病学分会

联系人:金燕

E-mail :hzihmc@163.com

联系电话:13858021206