

- 烂及祛除幽门螺杆菌疗效观察[J]. 实用中医内科杂志, 2004, 18(6): 540-541.
- [19] 崔海燕, 郭晓阳, 高静. 加味左金丸治疗胃食管反流病 77 例[J]. 陕西中医, 2006, 26(9): 1039-1041.
- [20] 鲁文珍. 半夏泻心汤合左金丸治疗胃食管反流病 30 例[J]. 浙江中西医结合杂志, 2007, 17(1): 48-49.
- [21] 刘大伟. 半夏泻心汤合左金丸治疗反流性食管炎 48 例[J]. 光明中医, 2006, 21(9): 49.
- [22] 薛涛, 郭春华, 潘立群, 等. 左金丸改善食管和贲门癌术后患者反流性食管病症状[J]. 中国临床康复, 2006, 10(19): 30-32.
- [23] 于春光, 刘妹. 胃苓汤合左金丸治疗幽门梗阻 20 例[J]. 中医药学报, 2000, 28(3): 29.
- [24] 张斌. 左金承气汤治疗幽门不全梗阻 30 例[J]. 陕西中医, 1999, 20(4): 166.
- [25] 雷力民, 许鑫梅. 中医药治疗功能性消化不良疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2003, 3(5): 45-46.
- [26] 汪艳娟, 王行宽. 连苏畅中饮治疗功能性消化不良的临床观察[J]. 湖南中医学院学报, 1999, 19(1): 37.
- [27] 彭求贤, 余惠晏, 胡胜全, 等. 左金丸诱导人胃癌细胞 SGC-7901 凋亡的研究[J]. 江苏中医药, 2009, 41(4): 70-71.
- [28] 汤庆丰, 刘宣, 葛艳, 等. 左金丸醇提物抑制幽门螺旋杆菌感染人胃癌细胞增殖及诱导凋亡的实验研究[J]. 重庆医学, 2012, 40(15): 1462-1464.
- [29] Sui H, Liu X, Jin BH, et al. Zuo Jin Wan, a traditional Chinese herbal formula, reverses p-gp-mediated MDR In vitro and in vivo[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013: 957078.
- [30] 孙丽群, 唐晟, 段秀泉. 加味左金丸对胃癌前病变大鼠胃黏膜组织细胞增殖与凋亡的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2006, 14(4): 233-236.
- [31] 胡运莲, 刘桂喜, 谭大琦. 加味左金丸对大鼠胃癌前病变增殖细胞核抗原和端粒酶活性的影响[J]. 中国肿瘤, 2006, 15(6): 366-368.

(收稿日期: 2013-09-20 修回日期: 2013-11-25)

· 综 述 ·

载药系统靶向溶栓的研究进展*

周 君 综述, 郭大静[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院放射科 400010)

关键词: 载药系统; 靶向制剂; 溶栓; 血栓形成

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2014. 05. 042

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)05-0617-04

血栓形成是严重危害人类健康的疾病之一, 其发病率、致死率和致残率均居高不下。目前用于血栓形成的主要治疗手段是静脉溶栓治疗, 但临床应用的各种溶栓药物血浆半衰期短, 靶向性不强, 易引起出血等并发症, 为此, 开展局部靶向溶栓治疗日益受到人们的瞩目。本文就溶栓药物载体的种类、溶栓药物的选择、靶向方法及活体监测等作一综述。

1 溶栓药物载体种类

1.1 磁性纳米粒(MNP) 以氧化铁为材料制备 MNP, 并根据不同需求在其表面被覆特殊材料, 可提高 MNP 的生物相容性、分散稳定性等, 还可提供表面功能基团, 赋予 MNP 载药潜能。目前, 应用较多的被覆材料有葡聚糖、聚乙二醇(PEG)、聚丙烯酸、壳聚糖等。Ma 等^[1] 利用 MNP 表面的聚丙烯醇提供羧基, 使其与蛋白质类药物的氨基反应生成酰胺键, 实现蛋白质类溶栓药物的连接。Chen 等^[2] 利用 MNP 表面的壳聚糖共价连接溶栓药, 且因其表面带正电荷, 有助于向带负电的血栓内部渗透, 从而有助于溶栓。再者, 相比其他微米级的粒子, MNP 可在体内自由穿梭, 而不会被免疫系统视为异己成分。目前, MNP 的研究多限于体外及体表, 对体内深部血栓靶向溶栓作用的探讨还较匮乏。

1.2 聚乳酸(PLA)类高分子材料 此类材料具有良好的生物可降解性及生物相容性, PLA 及聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA) 作为该类材料的代表, 具有缓释潜能, 可避免药物在体内过快降解, 另外, 还可对其进行表面修饰以达到更好地在体循环发挥药效^[3]。贺进田等^[4] 制备了包裹葡激酶突变体、并具有纤溶和抗血小板聚集双重作用的 PLGA 微球。Wang 等^[5] 将重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA) 包裹进 PLGA 纳米粒中, 较脂质体而言有更高的包封率, 在体外实验中证实了 PLGA 纳米粒包裹的 rt-PA 对血栓内部有更强的渗透及溶解作用。为了提高载药微球在体内的亲水性, 可引入 PEG, 使用 PEG-PLA/PLGA 嵌段共聚物作为膜材料, 如 Kaminski 等^[6] 将 PLA-PEG 用作溶栓药载体, 在其内包裹 rt-PA, 包封率可达 93%, 并很好地保留了 rt-PA 的酶活性。聚乳酸类高分子材料在优化制备工艺, 保持溶栓药物的活性等方面尚有很大提升空间。

1.3 脂质体 脂质体以其良好的生物相容性, 亦成为携带溶栓药进行靶向溶栓的优良载体。Vaidya 等^[7] 利用脂质体包裹链激酶, 制备了可控释的溶栓微球, 并在大鼠颈动脉血栓模型中证实了脂质体包被链激酶较游离链激酶溶栓作用更明显。

Laing 等^[8]用脂质体包裹组织型纤溶酶原激活剂,利用彩色多普勒超声波促进其对新西兰兔腹部动脉血栓的渗透,并达到良好的溶栓效果。滕孝静等^[9]将携带尿激酶的免疫脂质体用于家兔肺栓塞模型的治疗,缩短了溶栓时间,疗效好且安全。但脂质体生物稳定性及主动靶向性差,在体内易降解,易被网状内皮系统吞噬,在血液循环中作用时间不长等问题还有待解决。

2 溶栓药物的选择

理想的溶栓药物应具有血浆半衰期长,生物利用度高,快速溶栓,只需一次性给药、在血栓内能持续保持较高浓度,抗原性小,安全经济等特点。但临床现有的溶栓药物都各有利弊,而载药系统携带溶栓药物这一思路就或多或少的弥补了现有的各种溶栓药物的不足。

常用于载药系统靶向溶栓的药物分为选择性及非选择性溶栓药。作为选择性溶栓药物的代表,rt-PA 本身对纤溶酶原激活作用很弱,但在纤维蛋白存在时,其激活纤溶酶原的作用显著加强^[10],它可使血栓部位的纤溶酶原转化为纤溶酶,而对血液循环中的游离型纤溶酶原的激活程度小,对血栓选择性高,溶栓效果好,已广泛用于急性心肌梗死和脑血栓病变的治疗,但其血浆半衰期短,需大量、多次给药,导致溶栓治疗费用昂贵。用靶向载药系统携带 rt-PA 可避免大量、多次给药的缺点。非选择性溶栓药物主要有尿激酶及链激酶,其治疗费用相对较低,但他们对血栓及血液循环中的纤维蛋白均有作用,且血浆半衰期短,大量多次给药会引起出血等严重的并发症。利用载药系统制得有缓释作用的溶栓药物,并通过靶向修饰特异性地结合血栓可减少出血等并发症。作为蛋白质类药物,溶栓药不仅能包裹于各种载药粒子内,还可借助桥连剂等共价或非共价连接于载药粒子表面,各种载药方法均可保持足够的酶活性,达到良好的溶栓效果^[11-13]。目前,尚未见文献报道选择性和非选择性溶栓药物的靶向溶栓治疗效果差异及不同的载药方法之间的靶向溶栓治疗效果差异。

3 靶向方法

靶向载药系统从方法学上大体分为三类:被动靶向药物传递系统、主动靶向药物传递系统和物理化学靶向传递系统。

3.1 主动靶向

3.1.1 受体介导的靶向溶栓 利用受体与配体的专一性结合,将携带溶栓药物的载体与血栓特异性配体耦联,可使药物富集于血栓部位。理想的受体应具备表达特异性及稳定性,配体则需具备靶向特异性、稳定性,与受体的高效结合力,非免疫原性等特点。以血小板 GP II b/III a 受体、纤维蛋白原、激活因子 XIII、抗纤维蛋白溶酶等作为靶点构建载药系统,能实现对血栓的靶向治疗。目前国内外应用较多的是血小板 GP II b/III a 受体,含有 RGD、KGD 序列的多肽类物质可特异性地与血小板 GP II b/III a 受体结合,实现对血栓的靶向作用。Chung 等^[14]证实包裹 rt-PA 并在表面连接壳聚糖-GRGD 的 PLGA 纳米粒通过静电力作用及纳米粒和血栓之间的受体-配体作用促进溶栓。

3.1.2 单克隆抗体介导的靶向溶栓 用于靶向溶栓的单克隆抗体主要为抗纤维蛋白单克隆抗体,利用其对血栓主要成分纤维蛋白的特异亲和作用,可将溶栓药物运输至血栓部位达到溶栓作用,但该抗体不能辨别血栓和止血性栓子中的纤维蛋白^[15],易引起出血等并发症,鉴于此,组织特异性的单克隆抗

体应运而生,它可以运输溶栓药到达特定器官达到更精确的靶向溶栓的目的。Ding 等^[16]将靶向小鼠肺内皮的单克隆抗体和链激酶共轭连接,对小鼠的肺栓塞有明显疗效,同时又避免了溶栓药对血中的纤维蛋白不必要的影

3.2 磁性靶向 借助于体外磁场使磁性药物载体聚集在靶部位,可增强治疗效果并降低药物的毒副作用。Bi 等^[12]和 Ma 等^[17]分别将携带尿激酶和 rt-PA 的纳米粒进行磁性标记,利用体外磁场引导 MNP 在血栓处靶向聚集,实现局限性溶栓,避免了全身性的纤维蛋白原降解。Torno 等^[17]将氧化铁晶体包裹进聚乳酸共聚物外壳中制成载药微球,利用体外磁场将微球导向血栓处,强化了组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)的溶栓效果。

4 靶向溶栓的监测

分子影像学的发展使人们对活体内特异分子靶点及分子作用路径等有了更直观的认识,可从分子水平对生物学过程进行成像、定性、定量研究,实现对疾病的早期诊断与治疗。

目前,超声分子影像技术已广泛用于载药系统靶向溶栓的监测。超声分子成像借助微泡造影剂搭载血栓特异性配体,不仅提高了血栓显影的灵敏性及特异性,还可借助超声波的空化效应助溶。如偶联 RGDS 多肽的 MRX-408 可稳定地黏附于人血栓上,并渗入血栓深部,在超声波的介导下实现靶向溶栓效应^[18]。国内亦有学者将声诺维、尿激酶及 RGDS 三者结合制备靶向溶栓微泡^[19],杨玉楠等^[20,21]制备的携 RGDS 的靶向脂膜超声造影剂,体外实验证实了靶向造影剂可显著增强新鲜血栓的超声显影,并且具有更强的助溶效应。携带 rt-PA 及 RGDS 的脂质微泡,在兔肝脏中证实它适用于超声增强显影,在超声引导下,小剂量的 rt-PA 即可达到很好的溶栓效果^[22]。

MR 分子成像的高空间分辨率、多序列成像、能够进行生理和分子标记物的分析等优点使其在靶向血栓监测上独树一帜。目前一种靶向血栓的 MR 造影剂(EP-2104R)已经用于临床二期 MR 成像试验^[23,24]。国外学者以抗纤维蛋白溶酶为靶点,将钆喷酸葡胺和罗丹明与抗纤维蛋白溶酶亲和肽联合,有望通过 MRI 及荧光显影对其体内分布及生物学行为进行多模态追踪显影^[25]。

近红外荧光(NIRF)显像具有高时间敏感性、实时性、无辐射性及长期监测可能性等诸多优势。利用荧光素作为示踪剂,将其与溶栓药物及靶向制剂结合可实现对靶向溶栓的动态监测。Tung 等^[26]学者最早将 NIRF 显像应用于血栓成像,他们设计了凝血酶亲和性的 NIRF 探针,成功地实现了对血栓形成过程中的重要因子(凝血酶)的监测,为血栓的 NIRF 显像奠定了基础。除此之外,美国研究人员用荧光染料 Cy-7 标记纤维蛋白亲和肽 FTP11,在 NIRF 显影下,成功的观测到了小鼠深静脉血栓^[27]。

伴随技术的进步,分子影像学的定位精确度及溶栓效应将不断提高,在疾病的早起诊断及治疗中将发挥更大的作用。

5 问题及展望

在各种载药系统上连接不同的蛋白质药物、多肽类标记进行不同的修饰日益将其发展推向多功能化,在生物医学各领域中有着广泛的应用前景。而本文中介绍的靶向溶栓就是载药系统多功能化发展的成就之一,将载药系统与溶栓药结合起来,并引进血栓特异性配体或抗体,不仅实现了药物的靶向运输以及在靶点的特异性作用,还降低了溶栓药物的并发症。同

时在微球中引入磁共振或超声造影剂还可应用于分子影像,实现对其运输、靶点聚积及反应的活体动态监测^[28-30]。

虽然现阶段的靶向溶栓研究多样化、系统化,但还不甚完美,仍然存在着一一些问题。在靶向溶栓制剂制备方面,如要实现载药系统的多功能化就需要药物、特异性配体以及造影剂等的联合加入,这无可避免的会产生各种物质的相互影响,此外载药系统包封率、载药率不够高等问题在今后的研究中亟待解决。在体外及体内溶栓方面,目前体外研究众多,但体内应用较少,靶向溶栓药物应用于体内的确切疗效及不良反应有待进一步验证。

随着分子生物学、分子影像学等学科的迅猛发展,相信在不久的将来,载药系统靶向溶栓必将为常规溶栓治疗带来前所未有的精准及便捷,并成为其疗效及预后判断的重要手段。

参考文献:

- [1] Ma YH, Wu SY, Wu T, et al. Magnetically targeted thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator bound to polyacrylic acid-coated nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(19): 3343-3351.
- [2] Chen JP, Yang PC, Ma YH, et al. Characterization of chitosan magnetic nanoparticles for in situ delivery of tissue plasminogen activator[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2011, 84(1): 364-372.
- [3] Danhier F, Ansorena E, Silva JM, et al. PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications[J]. *J Control Release*, 2012, 161(2): 505-522.
- [4] 贺进田,陶贤梅,莫炜,等.葡激酶突变体(K35R)PLGA微球的制备和表征[J].*药学报*, 2006, 41(1): 12-18.
- [5] Wang SS, Chou NK, Chung TW, et al. The t-PA-encapsulated PLGA nanoparticles shelled with CS or CS-GRGD alter both permeation through and dissolving patterns of blood clots compared with t-PA solution: An in vitro thrombolysis study[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2009, 91(3): 753-761.
- [6] Kaminski MD, Xie Y, Mertz CJ, et al. Encapsulation and release of plasminogen activator from biodegradable magnetic microcarriers[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2008, 35(1/2): 96-103.
- [7] Vaidya B, Agrawal GP, Vyas SP. Platelets directed liposomes for the delivery of streptokinase: Development and characterization[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 44(5): 589-594.
- [8] Laing ST, Moody MR, Kim H, et al. Thrombolytic efficacy of tissue plasminogen activator-loaded echogenic liposomes in a rabbit thrombus model[J]. *Thromb Res*, 2012, 130(4): 629-635.
- [9] 滕孝静,刘瑜,周以健,等.尿激酶免疫脂质体对肺栓塞家兔的靶向溶栓治疗作用[J].*中国病理生理杂志*, 2009, 25(12): 2408-2412.
- [10] 姚天赐,许云禄.溶血栓药物研究进展[J].*海峡药学*, 2010, 22(6): 1-4.
- [11] Enden T, Sandvik L, Klow NE, et al. Catheter-directed Venous Thrombolysis in acute iliofemoral vein thrombolysis - the CaVenT Study: Rationale and design of a multicenter, randomized, controlled, clinical trial[J]. *Am Heart J*, 2007, 154(5): 808-814.
- [12] Bi F, Zhang J, Su Y, et al. Chemical conjugation of urokinase to magnetic nanoparticles for targeted thrombolysis[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(28): 5125-5130.
- [13] Ren ST, Zhang H, Wang YW, et al. The Preparation of a New Self-Made Microbubble-Loading Urokinase and Its Thrombolysis Combined with Low-Frequency Ultrasound In Vitro[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2011, 37(11): 1828-1837.
- [14] Chung TW, Wang SS, Tsai WJ. Accelerating thrombolysis with chitosan-coated plasminogen activators encapsulated in poly-(lactide-co-glycolide) (PLGA) nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2008, 29(2): 228-237.
- [15] Gold HK, Collier BS, Yasuda T, et al. Rapid and sustained coronary artery recanalization with combined bolus injection of recombinant tissue-type plasminogen activator and monoclonal antiplatelet GP II b/III a antibody in a canine preparation[J]. *Circulation*, 1988, 77(3): 670-677.
- [16] Ding BS, Zhou YJ, Chen XY, et al. Lung endothelium targeting for pulmonary embolism thrombolysis[J]. *Circulation*, 2003, 108(23): 2892-2898.
- [17] Torno MD, Kaminski MD, Xie YM, et al. Improvement of in vitro thrombolysis employing magnetically-guided microspheres[J]. *Thromb Res*, 2008, 121(6): 799-811.
- [18] Unger EC, Matsunaga TO, McCreery T, et al. Therapeutic applications of microbubbles[J]. *Eur J Radiol*, 2002, 42(2): 160-168.
- [19] 韩伟,李玲,穆玉明.尿激酶RGDS靶向溶栓造影剂的制备及鉴定[J].*中国医学影像技术*, 2009, 25(6): 925-928.
- [20] 杨钰楠,高云华,谭开彬,等.携RGDS的脂膜氟烷超声造影剂增强血栓显影的实验研究[J].*临床超声医学杂志*, 2007, 9(7): 388-390.
- [21] 杨钰楠,高云华,谭开彬,等.携RGDS超声造影剂的制备及体外靶向血栓研究[J].*第三军医大学学报*, 2006, 28(6): 562-564.
- [22] Hua X, Liu P, Gao YH, et al. Construction of thrombus-targeted microbubbles carrying tissue plasminogen activator and their in vitro thrombolysis efficacy: a primary research[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2010, 30(1): 29-35.
- [23] Spuentrup E, Botnar RM, Wiethoff AJ, et al. MR imaging of thrombi using EP-2104R, a fibrin-specific contrast agent: initial results in patients[J]. *Eur Radiol*, 2008, 18(9): 1995-2005.
- [24] Vymazal J, Spuentrup E, Cardenas-Molina G, et al. Thrombus imaging with fibrin-specific gadolinium-based MR contrast agent EP-2104R: results of a phase II clinical study of feasibility[J]. *Invest Radiol*, 2009, 44(11): 697-704.
- [25] Miserus RJ, Herias MV, Prinzen L, et al. Molecular MRI

of early thrombus formation using a bimodal alpha2-anti-plasmin-based contrast agent[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2009, 2(8):987-996.

[26] Tung CH, Gerszten RE, Jaffer FA, et al. A novel near-infrared fluorescence sensor for detection of thrombin activation in blood[J]. ChemBiochem, 2002, 3(2/3):207-11.

[27] Hara T, Bhayana B, Thompson B, et al. Molecular imaging of fibrin deposition in deep vein thrombosis using fibrin-targeted near-infrared fluorescence[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2012, 5(6):607-15.

[28] Liu Y, Chen Z, Liu C, et al. Gadolinium-loaded polymeric nanoparticles modified with Anti-VEGF as multifunction-

al MRI contrast agents for the diagnosis of liver cancer [J]. Biomaterials, 2011, 32(22):5167-5176.

[29] Doiron AL, Chu K, Ali A, et al. Preparation and initial characterization of biodegradable particles containing gadolinium-DTPA contrast agent for enhanced MRI[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(45):17232-17237.

[30] Liao AH, Wu SY, Wang HE, et al. Evaluation of (18)F-labeled targeted perfluorocarbon-filled albumin microbubbles as a probe for microUS and microPET in tumor-bearing mice[J]. Ultrasonics, 2013, 53(2):320-327.

(收稿日期:2013-10-24 修回日期:2013-12-28)

· 综 述 ·

肝门部胆管癌的诊治研究进展*

董祖海 综述, 杨景红[△] 审校

(桂林医学院附属医院肝胆胰外科, 广西桂林 541001)

关键词: 肝门部胆管肿瘤; 诊断; 治疗; 进展

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.05.043

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)05-0620-03

肝门部胆管癌(hilar cholangiocarcinoma, HC)是指起源于肝外左右胆管交汇处附近的胆管细胞癌。在胆管癌中,它比肝内胆管癌或远端胆管癌所占比例更大。手术仍是该疾病首选治疗方式。由于 HC 诊断及手术方式的发展,HC 术后效果及生存率大有提高。本文就 HC 诊断及治疗的进展及相关的观点作一综述。

1.1 病理特征 HC 的形态特征可分为硬化型(70%),结节型(20%),乳头型(<5%)。乳头型是质软而脆的组织占据胆管腔,此类型预后较好,硬化性则为胆管壁向内或向周围环形增厚,结节型是突入胆管腔的致密肿块,常伴浸润。腺癌是 HC 最常见组织学亚型,其他少见的类型包括肠型透明细胞腺癌、黏液癌、鳞状细胞癌、腺鳞癌、小细胞癌未分化癌、乳头状癌、浸润性癌等。肿瘤长期梗阻胆管可导致肝实质缓慢萎缩,当门静脉累及时则会导致相应肝段迅速而剧烈的萎缩。淋巴转移及神经转移是 HC 常见的转移方式,有研究表明胆总管周围淋巴结最常累及,其次为门静脉周围淋巴结,肝动脉及胰十二指肠后淋巴结。神经转移独立于淋巴转移,肿瘤侵犯胆管壁全层后直接浸润神经,而不是经过血管和淋巴管途径^[1]。

1.2 诊断 引起 HC 的危险因素包括:原发性硬化性胆管炎、胆道结石、麝猫后睾吸虫感染、胆总管囊肿、二氧化钍暴露、丙型肝炎病毒感染等。该疾病早期缺乏特异性症状,绝大多数患者因黄疸而来就诊。诊断 HC 的困难之一就是辨别出良性病变引起的肝门部狭窄。CT 作为目前诊断 HC 的常用筛查方式,可以提供如肿瘤位置、大小、是否合并胆管扩张和血管侵犯,以及有无腹腔淋巴结转移及远隔器官转移等有利的诊断信息。磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)可显示胆管是否通畅,肿瘤扩张的程度,及血管周围淋巴结是否有累及,MRCP 在评价浸润型胆管癌纵

向生长程度有独特的价值。国外有研究表明正电子断层显像术(PET)对于大于 1 cm 的结节状胆管癌敏感性为 85%,PET 可因原发性胆管硬化或支架植入而出现假阳性,检查结果应仔细分析。国内有研究表明,PET 显像在诊断 HC 及检测淋巴结转移和远处转移方面具有重要价值,可作为肿瘤术前可切除性判断的重要依据^[2]。有学者运用计算机辅助手术规划系统对复杂 HC 行术前评估,对提高手术的安全性和准确性有重要临床意义^[3]。

1.3 分期 美国癌症协会 TNM 分期是常用于 HC 分期的方式之一。但 TNM 分期以病理学为基础对 HC 是否可切除缺乏指导意义。Bismuth-Corlette 分类为:I 型肿瘤位于左右肝管交汇以下;II 型肿瘤累及左右肝管交汇处,未累及肝内胆管;III a 型肿瘤位于汇合部并累及右肝管;III b 型肿瘤位于汇合部并累及左肝管。IV 型肿瘤位于左右肝管交汇处同时累及左肝管和右肝管。Bismuth-Corlette 分类充分描述肿瘤沿胆管生长的位置,但其缺乏对肿瘤径向浸润的描述。纪念斯隆-凯特琳癌症中心(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC)的 T 分期反映了肿瘤的可切除性,T₁ 期最高(59%),T₃ 期为 0,T 分期强调门静脉受侵及肝叶萎缩的重要性。尽管如此,仍然有人对 T 分期提出质疑,原因在于 T 分期制定于一个单一的癌症研究机构^[4]。众多专家最近推荐一种新的分期方式^[4],这种新的分期融合了 HC 的解剖、病理及手术特点,它包含肿瘤沿胆管侵犯的范围、肿瘤直径、肿瘤宏观分型、门静脉侵犯范围、肝动脉侵犯、预期剩余肝脏体积、淋巴结侵犯程度及是否发生转移。这种新方式由 TNM、Bismuth 及日本胆道外科分级综合而来,但仍需被临床接纳。

2 治 疗

2.1.1 术前减黄 HC 术前是否需要减黄目前存在争议,支

* 基金项目:广西区卫生厅医疗卫生重点科研课题(重 2011010)。

[△] 通讯作者, Tel:15296819392; E-mail:603341859@qq.com。

作者简介:董祖海(1986—), 硕士, 从事胆道疾病基础研究与临床诊断。