

缓和医疗和临终关怀(上)

关于缓和医疗和临终关怀,来自海内外家庭医学科、缓和医学科、老年科、肿瘤科、心内科等相关专业的专家学者分享了他们的经验和体会,从缓和医疗简史、现状、缓和医疗常用评估量表,晚期癌症、心力衰竭(心衰)、老年痴呆患者的照护关怀等方面进行了一次精彩纷呈的查房讨论。本版选取了查房讨论的精华内容予以呈现,全文可扫描二维码进入“壹生”APP的“AAFVUA大查房”专栏进行查看,敬请关注。

让生命的最后,温暖安详

海内外专家谈缓和医疗和临终关怀

缓和医疗简介和历史

郭伟医生:医生的天职是救死扶伤、治病救人,但是我们每位医生都知道,我们也有无力回天的时候。所以在疾病晚期的某一时间,我们必须与患者、家属一起坐下来讨论疾病发展的过程,让患者、家属清楚地明白病情的发展和终结,倾听患者在知道自己处于疾病晚期时的心理和愿望。这时候,医生最大的职责就是以最大的努力来减轻患者的痛苦。此时,医生、患者及家属一起制定一套缓和医疗和临终关怀的目标是十分重要也是非常必要的。

在美国,制定这个目标通常会召开数次家庭会议(Family Conference)。参加会议的除了患者、家属以外,还有患者的主诊医生(Primary Care Physician)、临终关怀医生(Hospice Specialty Physician)、护士、社工等相关人员。会议过程中每一个步骤的制定除了需要医学专业知识和技术以外,还需要高度专业的人文关怀知识。

缓和医疗(Palliative Care)和临终关怀(Hospice)的宗旨是一样的,都是为了减轻患者的痛苦,但对对象有所不同。临终关怀针对的患者大概只有6个月或更短暂

缓和医疗常用评估量表和工具

曹青医生:那么,我们怎样来评估患者的状态呢?最常用的是姑息表现量表(Palliative performance scale, PPS)和卡氏功能状态量表(Karnofsky performance scale, KPS)。

很多疾病有不同的过程,也就有不同的衡量指标。比如说,对阿尔茨海默病,有FAST Scale (Functional Assessment Staging of Alzheimer's Disease)来衡量患者的功能情况,只有达到7c标准以上(不能自己站立、不能说6个能被听懂的字、大小便不能自理)的情

况下才可接受临终关怀。再举心衰的例子,左室射血分数(LVEF)必须小于15%,再加上不能被用药缓解的症状。癌症患者,指的是晚期患者。肝病患者的生存率通常可根据患者的总胆红素、血清白蛋白、血凝指标等来估测。

林艳丰医生:介绍美国临床常用的几个能对预后做出判断的资源 and 工具。ePrognosis,加州大学旧金山分校医学院创立的一个对疾病预后的预测方法,医生只要把患者的具体情况输入,计算机软件会给出患者

的生存时间,特别强调止痛的缓解,包括肉体上和精神上,还会帮助患者和家属做好接受死亡的准备工作,大多时候不再强调复苏抢救或其他人为延缓死亡的治疗方法。缓和医疗则可用在疾病治疗的任何时候,减轻患者和家属的痛苦和不便。缓和医疗的成分可多可少,要看病情的发展情况。如果缓和医疗的分量越来越重,作为患者的主治医生,可以跟患者家属介绍临终关怀的服务,争取家属同意后,患者可被转诊到临终关怀机构,最后由临终关怀医生确定患者是否符合享受临终关怀的标准。

欧加福医生:也就是说在疾病的早期已经开始融入缓和医学的概念?
曹青医生:是的,在早期就开始关注患者的痛苦,根据患者病情,随时调整治疗方案。

黄夷伍医生:其实缓和医疗并不仅仅等到患者处在非常晚期的时候才用得上,因为肿瘤患者也有很多症状

和其他精神问题需要缓和医疗医生及时介入,帮助解决、改善生活质量。

季晓林医生:传统治疗关注的往往是患者身上的病痛、有无功能障碍、对生活能力的影响,很少了解患者精神情感上的需求。缓和医疗关键点之一是尊重选择,即知道患者希望医生做什么;二是持续存在,医生应该在患者发病到恢复全过程中提供持续的治疗服务;三是团队合作,患者所需的治疗不仅来自医生,还可以来自护士、社会工作者。

黄夷伍医生:不管我们做什么,目的就有两个:一是减轻疾病带来的症状,维持正常生活质量;另一个就是尽量延长生命。任何决定都应该考虑能不能满足其中之一或二者。请大家不要忘了患者才是主体,他们有权做出自己认为最合适的决定,前提是他们对自己的情况有比较清楚的认识,包括疾病的过程、预后以及所有治疗或医学干预可能带来的效果和问题。

简单介绍中国大陆缓和医疗的发展历程。1985年安徽省肿瘤医院李同度教授首次提出“晚期癌症患者收治是个社会问题”,李同度教授于1987年筹建安徽肿瘤康复医院。1988年成立的天津医科大学临终关怀研究中心是中国大陆第一个临终关怀研究机构。1990年在孙燕教授等积极推动下,我国政

生命晚期的治疗计划。MJHS palliative institute.org/e-learning,为医护人员和研究人员提供缓和医疗知识更新课程的免费网站。Palliative Care Facts mobile app,为医护人员提供缓和医疗知识和参考文献的手机应用平台。

在急诊科,对于濒危患者,尤其要询问患者有无“生前预嘱”或有无签署“POLST(体现在医嘱中的生命延续计划)”文件,必要时电话联系家属或长期护理院了解更多情况。要及时了解患者愿望,以便进一步处理。


中国大陆缓和医疗实施和发展现状

郭伟医生:下面我们有请刘巍医生介绍中国缓和医疗和人文关怀的简要现状。

刘巍医生:《新英格兰医学杂志》上发表的一篇文章,对151例非小细胞肺癌患者随机分组接受单纯化疗或化疗联合早期姑息治疗(缓和医疗),结果表明在早期加入姑息治疗,可使患者12周生活质量提高、总生存期延长了2.7个月。这提示我们,早期姑息治疗可改善晚期肺癌患者生活质量及生存!

世界卫生组织(WHO)一直强调“姑息治疗是癌症控制方面一个必不可少的内容”,我们推行的“姑息治疗的三重门”也在倡导姑息治疗应与抗肿瘤治疗并行,贯穿肿瘤治疗的全过程。

简单介绍中国大陆缓和医疗的发展历程。1985年安徽省肿瘤医院李同度教授首次提出“晚期癌症患者收治是个社会问题”,李同度教授于1987年筹建安徽肿瘤康复医院。1988年成立的天津医科大学临终关怀研究中心是中国大陆第一个临终关怀研究机构。1990年在孙燕教授等积极推动下,我国政



参与讨论专家(按姓氏拼音排序):

- 美国东卡罗莱纳大学家庭医学系 曹青
- 美国路易斯安那州Ochsner医疗中心 郭伟
- 美国纽约Maimonides癌症中心肿瘤内科 黄夷伍
- 福建省级机关医院 季晓林
- 美国宾夕法尼亚州Mount Nittany医学中心医院医生 林艳丰
- 北京大学肿瘤医院姑息治疗中心 刘巍
- 福建省龙岩市第一医院肿瘤放疗科 倪晓雷
- 美国圣路易斯华盛顿大学医学院心内科 欧加福
- 美国Kaiser北加州医疗系统家庭医生 谢尧赐
- 福建医科大学附属第二医院肿瘤科 许天文
- 福建省立医院 朱鹏立

晚期肿瘤、心衰、老年痴呆患者的照护关怀

黄夷伍医生:肿瘤患者尤其需要缓和医疗的及早干预,及时处理由于肿瘤和其他基础疾病引起的症状,尤其是疼痛和精神上的问题。我们已经清楚地知道,及早引入缓和医疗并不会影响化疗效果,相反可能增加治疗的效果。对晚期肿瘤治疗的效果和疾病的预后要和患者、家属解释清楚,患者教育非常重要。

许天文医生:肿瘤治疗要遵循4条原则,即循证医学

陆的缓和医疗绝大多数为医院科室兼缓和医疗服务的模式,即以住院护理为主,以居家护理为主的社区关怀服务宁养院也是将来拓展的方向。

有一组数据值得我们关注,中国大陆每100万人口中缓和医疗服务提供者仅为0.01%~0.2%。经济学者智库公布的《2015年死亡质量指数》,四个亚太国家和地区跻身前20位,分别是第6位的中国台湾、第12位的新加坡、第14位的日本、第18位的韩国,中国排在第71位。

我个人认为,中国大陆与其他国家、地区缓和医疗存在较大差距的原因包括:民众认知、医疗保险、建设体系(非独立学科)、社工志愿者这些方面的缺乏;大部分缓和医疗的指南专著都是国外学者所著,我国鲜有佳作;缓和医疗的临床研究亟待加强。未来发展方向包括:建立专业、独立的姑息治疗专业机构;提供立体化、全方位(身、心、社、灵)的服务;培训专业的具备缓和医疗知识技能的医生和护士;配合以不同的专业团队和服务周期对患者进行照护(图1)。

欧家福医生:尽管近五六十年来心脏科取得了惊人的进展,从冠状动脉造影到支架,心脏外科手术到心脏移植和心脏辅助装置系统,心脏重症监护室到心脏杂交手术室,从循证医学到各种指南和医疗质量监督,心脏病患者的生存率和带病生活质量有了显著的提高。然而,面对很多终末期心脏病患者,我们仍然束手无策,这时候治疗的目标就应该从延长生命转向临终关怀和提高生活质量。类似于癌症患者,终末期心脏病患者同样可以从缓和医

晚期老年痴呆患者

季晓林医生:长期神经科症状是由于神经系统外伤或疾病引起的一系列症状,这些症状会影响患者终生。阿尔茨海默病患者,其缓和医疗概括成一句话,就是防止患者遭遇二次伤害。

谢尧赐医生:老年痴呆

晚期肿瘤、心衰、老年痴呆患者的照护关怀

黄夷伍医生:肿瘤患者尤其需要缓和医疗的及早干预,及时处理由于肿瘤和其他基础疾病引起的症状,尤其是疼痛和精神上的问题。我们已经清楚地知道,及早引入缓和医疗并不会影响化疗效果,相反可能增加治疗的效果。对晚期肿瘤治疗的效果和疾病的预后要和患者、家属解释清楚,患者教育非常重要。

学下规范化治疗、综合治疗、个体化治疗、全程化管理。关于全程化管理,专家指南指出,肿瘤专家及缓和医疗团队的职责不仅仅在于治疗癌症,而是应该将姑息治疗与标准抗肿瘤治疗贯穿疾病治疗全过程(图2)。

在肿瘤诊断和治疗过程中,出现难以控制的症状或中重度不适、合并躯体和心理状况、生命预期小于12个月等情况要进行筛选判断,从抗肿瘤治疗的风险效

晚期心衰患者

欧家福医生:尽管近五六十年来心脏科取得了惊人的进展,从冠状动脉造影到支架,心脏外科手术到心脏移植和心脏辅助装置系统,心脏重症监护室到心脏杂交手术室,从循证医学到各种指南和医疗质量监督,心脏病患者的生存率和带病生活质量有了显著的提高。然而,面对很多终末期心脏病患者,我们仍然束手无策,这时候治疗的目标就应该从延长生命转向临终关怀和提高生活质量。类似于癌症患者,终末期心脏病患者同样可以从缓和医

疗中受益。
朱鹏立医生:晚期心衰是指采用已证明有效的药物治疗、症状仍无明显改善的心衰,是发病率、死亡率最高的一种心衰。大多数患者不宜手术治疗,但是采用个体化药物治疗方案可获得临床和血液动力学的益处,同时减少再住院。生存率从没有充血性症状的2年80%,到有顽固性症状的6个月50%,后者生命终结的选择包括临终关怀或关闭置入型心律转复除颤器。许多心衰患者伴有焦虑和(或)抑郁症状,且焦

虑、抑郁共患的情况非常普遍。常见焦虑的躯体症状有胸闷、胸痛、心悸、气短、夜间阵发性呼吸困难,易误诊为心绞痛或急性左心衰,症状明显时心电图示除窦性心动过速外多无明显异常,此时单纯抗心绞痛、抗心衰治疗往往效果不佳,若同时给予抗焦虑及心理治疗大多有效。抑郁的躯体症状可表现为睡眠障碍、食欲下降、体重减轻,严重可自杀。

非药物干预——家属陪伴:安排家属与患者的主管医生会谈,使家属正确了

解患者的病情进展及预后;与家属讨论患者的身心状况的变化,让他们参与制定护理计划;为家属提供与患者单独相处的时间和环境;教会家属为患者做一些力所能及的看护,例如翻身、喂水等,使患者得到心理满足,同时降低家属在失去亲人之后的悲痛。
非药物干预——医患沟通技巧:跟患者交谈期间保持目光接触,对大多数晚期患者而言,他们只需要一个发泄内心痛苦的倾听者,正确的沟通方式是在患者讲话时我们只是倾听而不

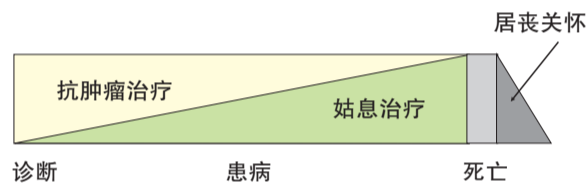


图2 推荐肿瘤治疗资源分配

采取任何行动或有任何评论。倾听并不只是在听对方的语言,还包括其说话的音调、语言的选择、流畅程度、面部表情、身体的姿势等。

药物干预:苯二氮草类是目前应用较广的抗焦虑药,其作用迅速可靠、疗效确切、不良反应小,利于心衰患者的恢复。对于心脏病患者的抑郁状态,选择性5-羟色胺再摄取抑制剂是安全有效的药物。

症状处理:心衰患者的便秘、水肿、睡眠紊乱等按照常规治疗和护理。

病例需要考虑被虐待问题,因为不明原因致体重减轻、衣冠不整、褥疮及皮下淤血(淤血处与摔伤不符)。关于以上病例,许多情况下,被虐待者也无能力自行报告,所以医务人员的报告是很重要的。

说病例,析病因,明诊断 海内外专家谈急性冠脉综合症的诊治



扫描二维码, 进入 AAFMUA 大查房专栏

AAFMUA 大查房为福建医科大学美国校友会(AAFMUA)开辟的线上医学专业交流群,汇聚了中美家庭科、心内科、老年科、肿瘤科等专家。每周围绕一个主题,进行病例讨论、学术交流。AAFMUA 大查房将在报纸和“壹生”APP同时呈现,其中报纸选取讨论的精华内容、汇聚专家观点,APP则发表讨论的全文、保留现场讨论的即视感。每月1期,敬请关注!

本期的主题是急性冠脉综合征(ACS)的诊断和治疗,ACS的核心问题是动脉斑块破裂,但是其临床表现多样,包括不稳定型心绞痛、非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)、ST段抬高型心肌梗死(STEMI),如何诊断在临床上具有挑战性,下面我们会结合几个病例来阐述。



从成功抢救的病例看团队建立的重要性

病例1:患者男性,60岁,白人。吸烟史,无其他特殊病史。因心脏骤停启动心梗抢救警报(Heart Alert)经救护车到急诊科。

急诊前约20 min患者自觉胸痛,自己驾车来医院。路上因胸痛加剧不得不停在路边加油站。急救人员赶到现场时,患者已经心脏骤停无脉搏,急救人员开始心肺复苏(CPR),自动体外除颤器(AED)显示可除颤的心律,除颤1次。

到急诊时,患者已昏迷,深刺激时仅微弱反应,不会说话,气管插管保护气道,心电图(图1)显示STEMI。(该病例由林艳丰医生提供)

欧加福医生:患者心脏骤停合并室颤(室颤),这种情况冠状动脉(冠脉)粥样硬化性心脏病(冠心病)的可能性很大。从心电图看有广泛前壁和侧壁的ST段抬高。

曾闻新医生:从心电图考虑有前壁和侧壁心肌梗死(心梗),但需酶学支持。

陈天宝医生:除了急性前壁心梗,还有其他什么鉴别诊断?

欧加福医生:这个问题很好!心电图ST段抬高并不等于急性心梗。病史、查体和常规生化都很重要。这类患者常规生化如何?

林艳丰医生:常规生化没有明显异常。

欧加福医生:该患者合并室颤,所以还是考虑心梗的可能性大。

谢党赐医生:急性STEMI时间就是生命,建议在患者到医院120 min内通血管。

陈跃峰医生:院外心脏骤停复苏后的患者常规进导管室。

欧加福医生:患者有心脏骤停昏迷,还应该做什么?

陈跃峰医生:我们认为应马上低温疗法,尽量减少心脏骤停后的脑损伤。

欧加福医生:患者接受了什么治疗,请继续介绍。

林艳丰医生:患者立即被送入导管室,行经皮冠脉

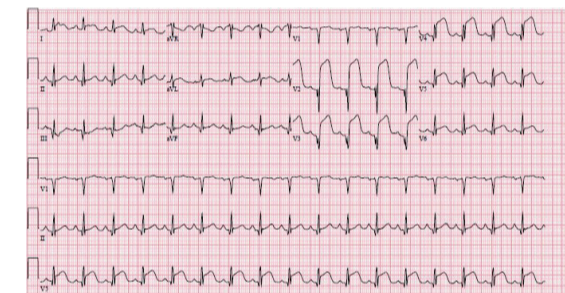


图1 病例1患者心电图

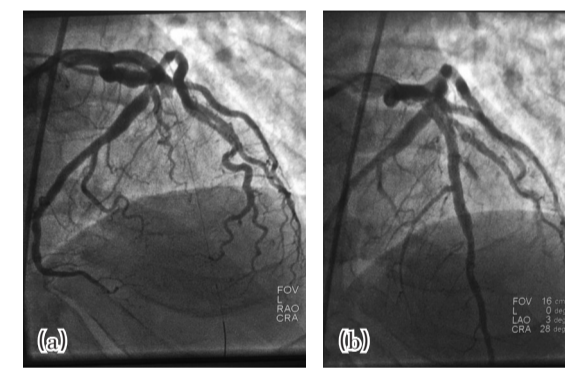


图2 PCI介入前(a)后(b)的数字减影血管造影(DSA)

介入治疗(PCI),缓解冠脉左前降支阻塞,置入裸金属支架(BMS)。患者于16:15到达急诊,16:18做了心电图,16:20行气管插管,16:48行PCI;就诊至球囊扩张时间(Door-to-balloon time)为33 min。

朱鹏立医生:这个病例提示如何建立院前-急诊-导管室-冠心病监护病房(CCU)的畅通渠道,注意各个环节的功能和作用。

谢党赐医生:美国在这方面的经验能否介绍一下?

林艳丰医生:心梗抢救警报(Heart Alert)团队的建立很重要。心梗抢救警报可由各环节医护人员激活,

比如院外的急救医疗服务团队(EMS)、医院急诊科或院内查房的医护人员,回应警报的抢救团队包括急诊科医生、心介入医生以及心导管抢救室的医护人员。本例患者经EMS启动心梗抢救警报,急救人员基于患者症状和简单检查(比如胸痛、心电图改变),通知附近医院的急诊科医生。

林艳丰医生:此外,该病例为何置入BMS而不是药物洗脱支架(DES),我所在医院的介入医生认为:DES对于>4 mm的大血管阻塞没有比BMS更有益处,且我们对患者了解很少,特别是不知道患者有无出、凝血问题。

无条件PCI,溶栓,转诊要做好

病例2:患者男性,47岁,白人。有高血压、糖尿病、高血脂以及吸烟史,没有按时随诊家庭医生。胸痛3天,3小时前就诊于当地社区医院,胸痛放射到左肩、左上臂及左上背,心电图示II、III、aVF导联ST段抬高,肌钙蛋白(cTn)3 ng/ml。给予患者溶栓药物替奈普酶,硝酸甘油静脉滴注,同时社区医院的急诊科医生立即与附近可以做导管介入的心血管医生联系,患者到达本院。(该病例由林艳丰医生提供)

林艳丰医生:这是1例STEMI患者,但没条件行PCI,需要转院。

欧加福医生:从这例患者转院后的心电图来看,溶栓应该是成功的。

林艳丰医生:是的。患者在本院急诊时,一般情况良好,无胸痛,血液动力学稳定。肌酸激酶同工酶(CKMB)45 ng/ml,肌钙蛋白26 ng/ml。给予肝素静脉滴注,服用阿司匹林、β受体阻滞剂、氯吡格雷、赖诺普利、他汀类药物。复查心电图示II、III、aVF导联不再有ST-T段抬高,表明静脉溶栓后达到再灌注。

经和心介入医生讨论,由于患者胸痛和心电图变化的总时间超过120 min,且患者目前没有胸痛,心电图II、III、aVF导联ST段抬高已恢复正常。所以,不打算在入院当时做紧急介入治疗,计划入院后第二天上午做择期PCI。但是,

如果患者在入院当晚再发胸痛,且有心电图改变时,将做紧急介入。

该患者择期行PCI,冠脉造影显示右冠脉中段99%阻塞,置入DES。之后依替巴肽静脉滴注6 h,行常规心电图并检测肌钙蛋白,续服阿司匹林、β受体阻滞剂、氯吡格雷、赖诺普利、他汀类药物。

欧加福医生:这是一个很成功的溶栓治疗病例,我觉得择期介入是合理的。大家谈谈应何时做介入?

陈天宝医生:遇到类似患者,我们医院现在都是溶栓,如果溶栓不成功,马上施行补救PCI;如果溶栓成功,则都在溶栓后3~24 h(平均6 h左右)行早期PCI(除了极个别患者冠脉造影罪犯血管开通,但血栓负荷很重怕进一步PCI导致血栓脱落引起无复流)。这种治疗方式预后良好,国内外相关文献也很多。

病例3:患者男性,48岁,华人。突发胸痛1 h。急诊心电图示下壁心梗,没有累及右室或后壁。当时常规监测生命体征,给予硝酸甘油扩冠及抗栓处理。既往史:多囊肝、多囊肾,右肾术后6年,右肾移植后3年,长期口服环孢素,随访肾功能和尿量正常。急诊8 h后转外院行PCI,右冠置入1枚DES,3个月后又置入1枚DES。目前患者长期随访中,无殊不适。(该病例由曾闻新医生提供)

曾闻新医生:在当时无法急诊PCI情况下,对于该肾移植术后患者,如何溶栓?如何抗凝、抗血小板?阿司匹林和氯吡格雷还是负荷量吗?抗凝首选肝素还是低分子量肝素?该患者PCI有什么注意事项?**欧加福医生:**这个病例

的特殊性在于他是个肾移植术后患者,但如果其肾功能和尿量都正常,应按常规处理,我不觉得他有溶栓禁忌证。

陈天宝医生:这个患者尽管溶栓成功,但我们知道阿替普酶等半衰期很短,血管可能会再堵住,我的意见

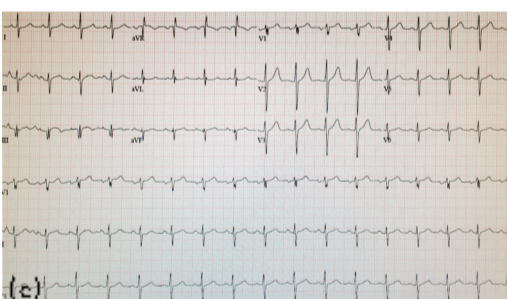
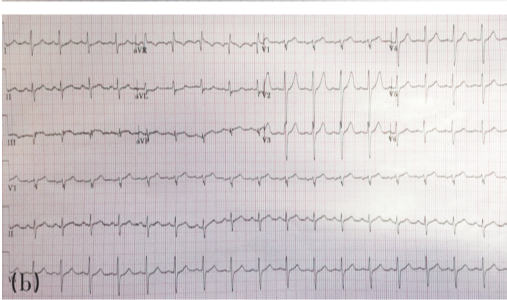
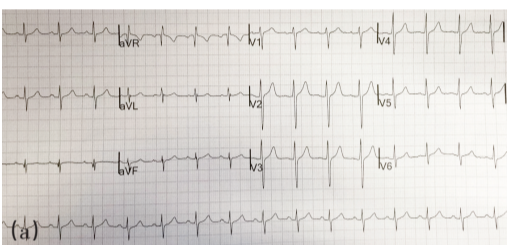


图3 病例2患者心电图。图3(a)为患者既往心电图,正常窦性心律,没有ST段改变;图3(b)为患者在社区医院的心电图,II、III、aVF导联ST-T段抬高;图3(c)为患者在社区医院溶栓后,转到本院急诊时的心电图。

是立即早期PCI。**曾闻新医生:**对于抗凝剂的选择有什么建议吗?**谢党赐医生:**对心梗患者,阿司匹林81 mg就行,不需高剂量。低分子量肝素与肾功能有关,肝素与之无关。**曾闻新医生:**请允许我小结一下。对于肾移植术

后STEMI患者,我们认为只要肾功能正常,及时溶栓后再转诊行PCI还是合理的,溶栓的注意事项与一般患者相同,但是抗凝剂的选择首选肝素而不是低分子量肝素,这样便于监测。这类患者行PCI时更要谨慎预防对比剂肾病,常规透析。

不接受CABG的高危患者1例

病例4:患者女性,74岁,华人。高血压病史5年,糖尿病病史7年。因突发胸闷、喘憋1 h入院。查体:半坐位,口唇紫绀,双肺湿啰音及哮鸣音,心率110次/分,律齐,未闻及杂音。血压140/90 mmHg,呼吸30次/分。实验室检查:血气分析pH 7.1,动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)46 mmHg,动脉血氧分压(PO₂)55.3 mmHg,乳酸12.2 mmol/L;肌钙蛋白12.3 ng/ml;B型脑钠肽(BNP)471 pg/ml;D-二聚体1.43 mg/L;血糖18.8 mmol/L。超声心动图示心腔大小及主动脉内径正常;左室心肌厚度正常,前壁、前间壁中下段心肌运动幅度及增厚率降低,余节段心肌运动稍减弱。射血分数(EF)50%;二尖瓣轻度反流,其他瓣膜未见异常。少量心包积液,双侧胸腔积液(左侧31 mm、右侧27 mm液性暗区)。(该病例来自江苏省徐州市中心医院李旭东医生,由何奔医生提供)

欧加福医生:大家先分析下诊断及下一步处理。

陈天宝医生:乳酸很高。患者平常用什么降糖药?有没有双胍类?

欧加福医生:不清楚。

林艳丰医生:肌钙蛋白12.3 ng/ml,增高。

曾闻新医生:左主干有问题吧?

陈跃峰医生:患者为缺血引起的急性左心衰竭(心衰)。

欧加福医生:患者有多

个危险因素,临床表现有明显的心衰症状,肌钙蛋白高,为NSTEMI合并急性左心衰。超声心动图也提示心梗,应该早期介入治疗。

曾闻新医生:应在主动脉内球囊反搏(IABP)保护下进行。

何奔医生:这个病例按照指南应该早期介入治疗,就是2 h内。

陈天宝医生:同意NSTEMI合并急性左心衰,但也要注意是否是平常服

用双胍类降糖药,这次应敌后乳酸中毒加重病情。

欧加福医生:心导管室造影显示患者有严重左主干远端80%~90%狭窄合并多节段左前降支和左旋支严重狭窄,右冠脉中下段90%以上狭窄。点评一下如何处理,选择PCI还是冠脉旁路移植术(CABG)?患者Grace评分208分,Syntax评分43分。

陈跃峰医生:患者血压稳定,有条件行急诊CABG。

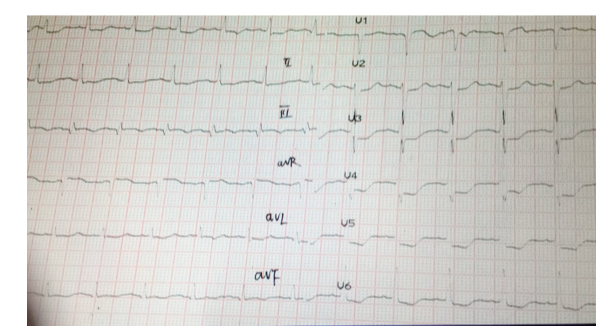


图4 病例4患者心电图

范大立医生、林艳丰医生、郑景生医生:同意。

愿意做CABG。**郑景生医生:**给大家点挑战,IABP+高风险的PCI。

胸痛患者负荷试验的选择

病例5:患者男性,69岁,华人,主诉活动性呼吸困难以及轻度的胸部不适几个月。既往史:高血压,胰岛素依赖的糖尿病,高血脂,伴有由于卒中遗留的右侧轻瘫。患者最近没有进行有关心脏的检查。

查体:血压126/76 mmHg,心率81次/分,体重57 kg,体质指数(BMI)20 kg/m²,心律规则、无杂音、无第3或第4心音,双下肢I级水肿。实验室检查:外周血细胞分类计数、代谢全套正常,总胆固醇(TC)242 mg/dl,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)80 mg/dl,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)134 mg/dl。心电图正常,窦性心律。因卒中遗留的右侧轻瘫,对其采用瑞加德松药物负荷试验,单光子发射型断层(SPECT)心肌灌注显像(MPI)。(该病例由郑景生医生提供)

欧加福医生:这例患者也是有多危险因素,症状可疑心绞痛。选择负荷试验是合理的。

郑景生医生:负荷试验显示患者有中度下壁和下室间隔可恢复性缺血异常,再加上左室短暂时缺血性扩张(TID)分数为1.22,提示多血管的冠心病。该患者进行了心导管检查,DSA显示患者左主干冠脉70%堵塞,左前降支90%堵塞。由于患者有糖尿病,左冠

脉、左前降支及右冠脉堵塞,比较适合CABG,其颈动脉血管未见明显堵塞,过几天进行手术。

欧加福医生:负荷试验在冠心病危险分层的地位非常重要。

郑景生医生:我们根据前测冠心病的可能性,即根据患者年龄、性别、症状、病史来选择适当的负荷试验。

运动试验是比较生理性的,可模仿患者通常症状。心电图运动负荷试验

有几大优势:广泛使用、无需静脉通道、无辐射、价格相对低廉、已广泛验证。其局限性在于:为了最大限度提高运动心电图测试的敏感性,患者必须能够适当运动,如果患者未能达到85%的最大预测心率,就会减少诊断缺血性心脏病的敏感性。以下情况不适合做心电图运动负荷试验:左束支传导阻滞、起搏器心律失常、左心室肥厚伴复极异常、ST段压低≥1 mm、心室预激,

其他情况还包括地高辛的使用和电解质紊乱导致心电图ST-T段异常。

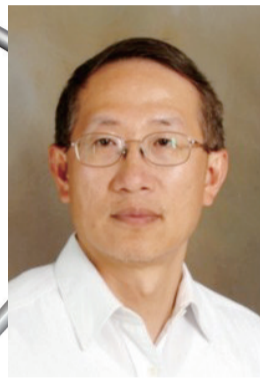
药物负荷试验不同于运动负荷试验,不依赖于患者自身的能力增加所需氧量。对于不能运动的患者,常用药物负荷试验来评估患者心肌血流灌注情况。药物负荷试验常用药物有双嘧达莫、腺苷、瑞加德松和多巴酚丁胺。药物负荷试验适应证包括:患者不能运动、禁忌运动(严重腹主

动脉瘤、主动脉瓣狭窄),左束支阻滞,安装有心脏起搏器,使用药物(地高辛等),心梗(>1天,临床稳定)。其禁忌证包括:患有严重哮喘,慢性阻塞性肺疾病(有哮鸣音),低血压(收缩压<90 mmHg),严重心动过缓(心率<40次/分),黄嘌呤、咖啡因摄入<12 h,24 h内使用过氨茶碱,高度房室传导阻滞和病窦综合征。(更多内容可见“壹生”APP的AAFMUA大查房专栏)

(E2-E3版由林艳丰、欧加福医生,易莉炜整理)

追本溯源,从2则病例说起 海内外专家谈难治性高血压的诊治

病例1



张志伟医生

张志伟医生:遇到这种情况应该如果处理?请大家发表意见。

严静茵医生:应该考虑继发性因素?

张志伟医生:血压突然控制不好,且不断加药都不见效果,要考虑什么?尤其当患者情绪低落时。

林艳丰医生:可以问患者按时吃药吗?

张志伟医生:患者服用3种以上降压药(其中之一为利尿药)后血压仍不能控制或需要服用4种以上降压药才能控制,定义为难治性高血压。临床上除了需要排除继发性高血压外,首先要确定患者是否遵医嘱(依从性),是否高盐饮食,以及是否同时服用一些可能影响血压的药物、保健品、中草药。

黄峰医生:我在门诊对血压突然控制不好的患者,首先问他们服药的依从性。

张志伟医生:该患者承认根本没有按医嘱服用有关药物,由于药太多,经常忘记,每天只随机服一些。而且因为平时无明显症状,所以对高血压有些不以为然。加上情绪不高,对生命也不太珍惜。

林海医生:所以,首先要确认患者是否正确服药。我在门诊就发现有的老年人服药种类多,根本没按照医嘱服药。

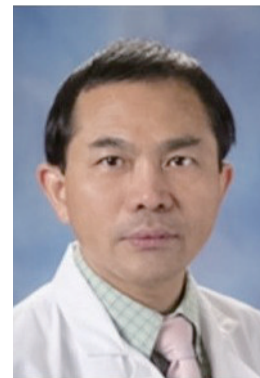
林海医生:同时,也要考虑继发性因素。如果血压不控制,可能会出现卒中。你还年轻,只要血压控制好,合并症的可能性就会大大减少,仍可以期待高质量的生活。

其次,减轻服药负担。我只保留了可乐定(怕反跳)和地尔硫草(每天1次容易接受)。我反复强调遵医嘱的重要性,并要求他每天至少测一次血压,3天后把结果电话报告给我们(既可以监测治疗效果,又可以观察患者是否遵医嘱)。3天后,患者血压明显好转,1周后复诊时血压为140/88 mmHg,此后血压稳定在120/70 mmHg左右。患者情绪也大大为好转,慢慢从忧郁中走了出来。

占平云医生:双心问题应该引起关注,尤其老年病患。

患者50岁,男性,患高血压病多年,但血压一向控制良好。然而,自半年前丧偶后非常忧郁,血压也随之升高。每次门诊测量收缩压都高于180 mmHg,降压药从原来的2种(赖诺普利和地尔硫草)逐渐加至5种仍然无效。患者1个月前转肾专科诊治,当时血压201/98 mmHg,心率68次/分,但患者无症状。体检也无显著异常。心电图示左室肥厚(LVH),无缺血表现。药物包括氢氯噻嗪25 mg, qd, 美托洛尔100 mg, bid, 赖诺普利40 mg, bid, 地尔硫草360 mg, qd 和可乐定0.2 mg, bid。问诊过程中患者情绪低落,但否定自杀念头。(该病例由张志伟医生提供)

病例2



曹仰铭医生

曹仰铭医生:同意。两周后复诊检查结果如下。

许旭东医生:进行肾脏影像学检查。

蔡晖医生:做肾上腺静脉取血(AVS)。

林帆医生:判断是特发性还是醛固酮瘤。

黄春娟医生:我们通过AVS来判断是否是功能性醛固酮瘤。

曹仰铭医生:腹部非增强磁共振成像(MRI)示右肾上腺腺瘤1.6 cm×2.0 cm,并有细胞内脂肪区域。肾动脉无狭窄。由于患者有水肿,轻度肾功能降低,所以选择了MRI,其实CT可能更好,结构显示更清楚。

曹仰铭医生:我们推荐给内分泌科会诊,做了腹腔镜下右肾上腺全切除术。病理示瘤体大小3.5 cm×2.6 cm×2.1 cm,肾上腺皮质腺瘤。

曹仰铭医生:以前认为原醛症只占高血压患者的1%,但现在发现5%~15%

曹仰铭医生:患者为未控制的高血压伴有糖尿病、CKD 2期(伴蛋白尿),血压高达200/120 mmHg。

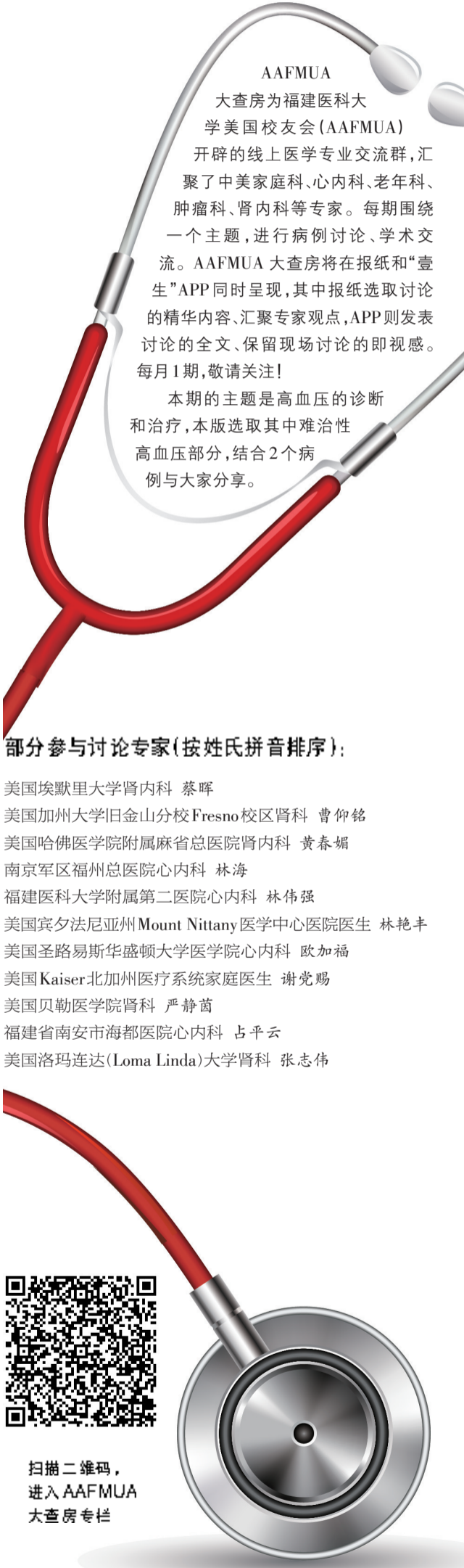
曹仰铭医生:是的。讨论下为什么低钾?

欧加福医生:患者在使用赖诺普利的情况下依然低钾,必须考虑什么原因?

陈红医生:由于使用了利尿剂?

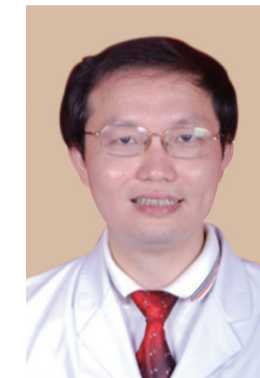
林帆医生:不会。利尿剂剂量不大,而且已经采用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)+补钾了。

林艳丰医生:查继发性高血压因素,比如原发性醛固酮增多症(原醛症)。



扫描二维码,进入AAFMAA大查房专栏

难治性高血压



林伟强医生

林伟强医生:难治性高血压是指在改善生活方式的基础上,应用了合理可耐受足量≥3种降压药(包括利尿剂)治疗>1月血压仍未达标,或服用≥4种降压药血压才能有效控制。

可能的原因包括:白大衣效应,患者依从性差,生活方式不合理,药物影响,继发性高血压。继发性高血压占所有高血压的5%~10%。

但许多继发性高血压患者较无并发症高血压患者更容易发生难治性高血压。30%~40%的高血压患者及60%~70%的难治性高血压患者合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征。5%~10%的高血压患者及7%~20%的难治性高血压患者有原醛症。

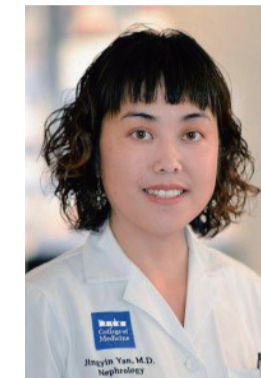
原醛治疗:对于单侧(功能性)腺瘤或增生,采用手术;对于双侧增生,用醛固酮受体拮抗剂(螺内酯或依普利酮)治疗;对于GRA(罕见):用糖皮质激素。诊断清楚很重要,不要将非致病的一侧给切除了。

曹仰铭医生:说几点心得。对于这则病例,如果患者血钾正常,一天8片KCl应该引起注意。原醛症占高血压患者的5%~15%,如何筛查和诊断很重要,要避免误诊漏诊也要避免切错。

曹仰铭医生:继发性高血压常见病因包括:肾脏疾病(肾实质病变或肾血管性高血压),原醛症,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、嗜铬细胞瘤或库欣综合征,应做相应检查。

林伟强医生:对于难治性高血压,我想还是强调规范正确血压监测、依从性、生活方式。在此基础上继发性高血压的监测。

(更多内容可见“查房”APP的AAFMAA大查房专栏)



严静茵医生

稳定控制的患者突然出现急性血压升高;年轻患者,无肥胖、无高血压家族史;恶性高血压,伴有脏器损伤(眼底出血、高血压脑病、急性肾衰等);青春期前儿童;24小时血压监测显示为非杓型或反杓型血压。

谢党赐医生:对继发性高血压,提几点我这个家庭医生的观点。通常是在难治性高血压时,触发我们去进一步检查。

对于年轻人(19~39岁),常见的病因有主动脉狭窄、高甲状腺功能、肾实质病变、纤维肌性发育不良,应做相应检查去排除。纤维肌性发育不良常见于年轻女性,常引起肾动脉狭窄,引起继发性高血压,最好的检查是造影增强MRI或CT血管造影。

对于年龄较大者(40~64岁),常见的原因是原醛症、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、嗜铬细胞瘤或库欣综合征,应做相应检查。

曹仰铭医生:对于难治性高血压,我想还是强调规范正确血压监测、依从性、生活方式。在此基础上继发性高血压的监测。

(更多内容可见“查房”APP的AAFMAA大查房专栏)

曹仰铭医生:继发性高血压常见病因包括:肾脏疾病(肾实质病变或肾血管性高血压),原醛症,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、嗜铬细胞瘤或库欣综合征,应做相应检查。

林伟强医生:对于难治性高血压,我想还是强调规范正确血压监测、依从性、生活方式。在此基础上继发性高血压的监测。

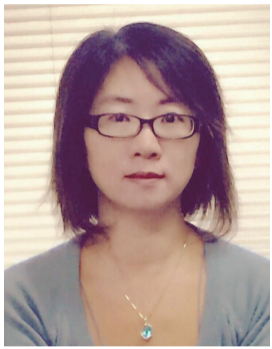
(E2-E3版由林艳丰、倪晓雷医生、易莉玮整理)

今日的预防接种,明天的健康保证

弥合免疫差距,海外专家共话免疫接种

有关疫苗接种的常见误区

讲者:澳大利亚马格尔医疗中心、肯辛顿医疗中心全科、小儿科 马秋华



接种疫苗已被反复证明是防止全球疾病的最有效的措施之一。目前,接种疫苗每年在全球范围内挽救约300万人的生命,是最具成就的预防医疗手段之一。在某些情况及某些区域,曾发生过由于百姓对某些疫苗的安全性担忧,导致疫苗接种率下降,并引发区域性流行疾病的爆发。大多数对疫苗接种的争议,主要是家长们对疫苗的不解和担忧,怀疑疫苗会导致一些疾病。

误区2:疫苗含有蛋白

疫苗可以含活病毒、灭活病毒、灭活细菌毒素,有一些疫苗含有微量鸡蛋蛋白。人们对异物蛋白表示担心,担心蛋白的异性反应。其实除了以下几种疫苗含蛋白外,其他疫苗并没有。①流感疫苗:澳洲的流感疫苗含极微量的卵蛋白,可以安全地给大多数鸡蛋过敏人群。②黄热病疫苗、Q热疫苗、狂犬病疫苗:是从鸡蛋中培养出来的,含有较高的卵清蛋白,所以不应给已知有严重鸡蛋过敏的人群。③麻疹和流行性腮腺炎疫苗:是从鸡蛋中培养的,而不是鸡蛋,所以仍以考虑对鸡蛋过敏的人群。

在澳大利亚,大多数居民都支持疫苗接种。数据统计,2岁以下孩子的接种率超过92%,只有少数人拒绝。家长们对疫苗的误解和担忧是拒绝接种的主要原因。所以今天我想谈谈疫苗接种大家所共同关心的问题、猜测或误解。

误区1:疫苗含有毒添加剂

各个国家都有对疫苗生产批准严格监控。澳洲由医疗产品管理局(TGA)控制,所有疫苗都经过严格的管理,审查

生产过程中加入的防腐剂、添加剂和抗菌药等,经过严格安全测试后才问世。使用后也一直由TGA监控,以确保安全。主要的添加物有:①铝盐,增加疫苗应答反应,微量,无不良反应;②防腐剂,过去用硫代水杨酸钠做防腐剂,对人体无害,现在澳洲也基本不用防腐剂;③抗菌药,新霉素和多黏菌素B,被用来防止细菌污染,只含微量,至今未有过敏反应的报道,但新霉素过敏者慎用。

误区3:疫苗的安全性有问题

人们也对疫苗安全性的问题感到担忧,其实都没有科学根据,大量临床研究和接种跟踪已推翻了这些猜测,包括:含汞疫苗会导致自闭症、疫苗可引起糖尿病、疫苗可能导致癌症、疫苗与格林-巴利综合征有关、疫苗会导致婴儿猝死。我们可以很肯定地告诉民众,疫苗不会引起以上疾病。

误区4:防腐剂导致自闭症

以上说过,疫苗中的防腐剂用过硫代水杨酸钠,有传说这会引起自闭症,这其实也不是事实。硫代水杨酸钠是乙基汞,而不是甲基汞,其与神经毒性无关。硫代水杨酸钠虽然无神经毒副作用,但已不再用于制作疫苗的防腐剂,目前只有少数的流感疫苗还有使用。大量的研究数据表明其与自闭症无关。

误区5:疫苗引发其他疾病

多年来大量疫苗跟踪调查及统计结果都证实,疫苗与这些疾病无关联,比如大家有质疑的:麻腮风(MMR)疫苗导致炎症性肠病、百日咳疫苗引起脑损伤、脊髓灰质炎疫苗导致艾滋病、轮状病毒疫苗导致肠叠叠、人乳头状瘤病毒(HPV)疫苗引起不孕等。

误区6:麻疹疫苗导致肠炎和自闭症

这个猜疑的起因为1999年英国韦克福尔德(Wakefield)在《柳叶刀》杂志发文指出,麻疹疫苗与肠炎及自闭症有关,这激起了轩然大波,并在西方世界催生了一场疫苗大恐慌。许多家长因此拒绝让孩子接种MMR疫苗,使得英美儿童麻疹发病率飙升。之后多项科研数据表明麻疹疫苗与自闭症及肠炎无关。

误区7:接种了疫苗还是会得同样的传染病

听起来虽然,有一定的道理,但是并不完全正确。请记住世上没有百分百的疫苗。疫苗接种成功的百分率大约是85%~95%,这说明对5%~15%的接种者无效,其机体对疫苗没产生相关的免疫抗体。另一些人可能产生部分抗体,所以即使接种,有可能患上同样的传染病,但病情及病程更轻更短。比如百日咳疫苗,未接种患者会并发严重的肺炎或脑炎,而接种过的患者病情较轻,极少数会发展成严重的并发症。

误区8:有人认为现在传染病已灭绝,不需要再接种了

免疫接种不光是个人问题,而是群体问题。保持群体免疫和群体高接种率是为了保护更大的人群,特别是一些不能接种的人群。还有许多国家传染病还在流行,旅行者穿行于国际之间也会带来传播。降低接种率将导致区域内灭绝的传染病死灰复燃。下面有两个很好的例子。2005年WHO公布澳洲已无麻疹流行,导致接种率下降,引发了之后麻疹的复发。继MMR疫苗恐慌后,英国威尔士许多家长拒绝接种,这导致几年后麻疹暴发。



家长对接种疫苗的顾虑主要包括接种疫苗可能导致自闭症、太多的疫苗是有害的、疫苗接种并不一定是必要的。我们都知道接种疫苗的益处,但如果我们单刀直入地告诉家长孩子必须接种疫苗,比如对家长说科学数据没有支持疫苗和自闭症之间存在因果关系,强调疫苗挽救生命,往往不会取得好的效果。这是因为仅仅提供单调的科学资料,而没有考虑情感因素是缺乏说服力的。介绍一种非常简单实用的咨询模式CASE,该模式有助于帮助医生与对疫苗接种有顾虑的家长

做咨询。CASE模式最早由美国自闭症科学基金会主席艾莉森·辛格(Alison Singer)创建,包括以下4个步骤。① Corroborate,也即认同、同理心。认同家长的心情、感受和困惑,了解他们具体的顾虑是什么,越具体越好。你可以表达理解或同情他们的感受,但不等于支持他们的想法或观点,明确“感受不等于观点”。当你表达理解或同情他们的感受之后,就更容易找到共同点,也就为你往下的咨询设立了舞台。② About me,也即关于你的专业根基。介绍你的医学或相关专业背景,让家长知道你可以被信任。注意不要言过其辞。③ Science,也即科学依据。保证信息来源可靠,不可利用小报或盗听途说的信息,要遵守循证医学。若有些信息你不知道,告诉家长你会去查证。④ Explain/Advise,也即解释或建议。给家长提

疫苗接种后的免疫力检测和再接种计划

讲者:美国Ochsner医疗中心家庭医生 郭伟



一般来说,常规开展接种后免疫力检测是没必要的。

对某些疫苗,比如说乙肝疫苗,常规开展接种后免疫力检测是没必要的,只建议对高危人群开展接种后免疫力检测,比如因职业原因可能感染乙肝病毒的人群、乙肝病毒表面抗原(HBsAg)阳性妊娠女性所生的婴儿、长期血液透析者、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者、HBsAg阳性者的性伴侣或针头共享伴侣、其他免疫功能低下者。其他人

在第二次接种后1~2个月检测血清中乙肝表面抗体(抗-HBs),若仍无应答,可再接种1针60 μg重组酵母乙肝疫苗。目前检测接种疫苗后的免疫情况主要是通过查血清中有无相关抗体,同时检测相关抗体的滴度。目前可以测定抗体滴度的疫苗主要有甲肝疫苗、乙肝疫苗、MMR疫苗、水痘疫苗、狂犬病疫苗。如果滴度达不到标准的话,那么建议重新接种。重新接种计划与第一次接种计划时间表是一样的。

的,只建议对高危人群开展接种后免疫力检测,比如因职业原因可能感染乙肝病毒的人群、乙肝病毒表面抗原(HBsAg)阳性妊娠女性所生的婴儿、长期血液透析者、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者、HBsAg阳性者的性伴侣或针头共享伴侣、其他免疫功能低下者。其他人

AAFMUA大查房为福建医科大学美国校友会(AAFMUA)开辟的线上医学专业交流群,汇聚了海内外全科、心内科、老年科、肿瘤科、肾内科、儿科等专家。每周围绕一个主题,进行病例讨论、学术交流。AAFMUA大查房将在报纸和“壹生”APP同时呈现,其中报纸选取讨论的精华内容、汇聚专家观点,APP则发表讨论的全文、保留现场讨论的即视感。每月1期,敬请关注!

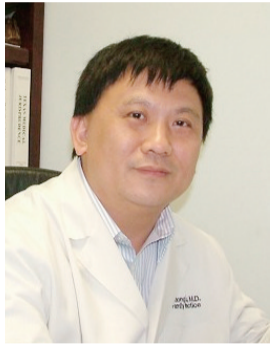
本周为世界免疫周,世界卫生组织(WHO)把每年4月的最后一周定为世界免疫周,旨在强调计划免疫在拯救生命方面的重要性,并鼓励家庭为预防致命性疾病而使自己的孩子们获得免疫接种。近期的“山东疫苗案”更是引起了公众的广泛关注,本期大查房汇集海外全科、儿科医生就预防接种的相关知识进行回顾和分享。预防接种是全科医生日常工作中的一部分,值世界免疫周来临之际,希望帮助大家在日常工作中推广预防接种常识、辅导民众消除对疫苗使用的担心与恐慌,重新树立预防保健接种的信心,来提高和保障社区居民的健康。



扫描二维码,进入AAFMUA大查房专栏

预防接种可能出现的问题及如何预防

讲者:美国休斯敦家庭医生 许旭东



一般在以下4个环节可能出现预防接种的错误:储存及运输、接种注射、接种计划、接种记录。

储存及运输时的错误

疫苗是非常脆弱的,必须一直保存在所需要的温

度。存储及运输的错误会造成巨大的损失。

接种疫苗时的错误

接种疫苗时的错误包括:①错误的疫苗或稀释剂;②不正确的剂量;③失效的疫苗;④不正确接种的途径、部位及注射器。

请看以下几个案例。护士给一个1岁小孩打了成人带状疱疹疫苗后,医生告诉护士这两个疫苗基本一样。这是一个巨大的医疗错误,但这一针是否有效?虽然这是一个严重的错误,但带状疱疹疫苗相当于14倍多的水痘疫苗,所以这一针疫苗是有效的。一个60

无效疫苗和“毒性”疫苗

讲者:美国俄亥俄河谷医学中心儿科 王正义



美国疫苗安全的监管及美国免疫实践咨询委员会

讲者:美国Kaiser北加州医疗系统家庭医生 谢觉鸣



虽然美国是一个高度商业化社会,但疫苗的监管是完全由政府机构控制的,由美国疾病预防控制中心(CDC)监管。CDC监管保

证高质量的疫苗研究,帮助发现可预防的危险因素,通过公共监测系统探测疫苗的不良反应,有一定的风险,但其引起的不良反应大部分都比较轻微,和预防的疾病相比,疫苗接种的益处大大超过了其风险性。疫苗接种的常见不良反应有局部红肿、出疹、发热、头痛、乏

力、食欲下降等,一般无需特别处理,几天内自愈。无效疫苗不等于“毒性”疫苗。无效疫苗是指接种后没有引起或加强人体对某特定疾病免疫力的疫苗,而“毒性”疫苗是指对人体或人群造成了广泛性、严重性病理伤害的疫苗。无效疫苗形成的原因包括疫苗、人体、接种的问题。①疫苗的问题:生产过程失误;运输过程差错;存放不当;产品过期。②人体的问题:接种者患有免疫缺陷疾病;接种过程有使用激素类抑制免疫功能的药物;接种者年龄小于6周,免疫功能

岁老人打了儿童水痘疫苗,算不算数?若不算,何时再给带状疱疹疫苗?这针不算,必须在间隔28天后尽快给带状疱疹疫苗。护士用无菌水溶解b型流感嗜血杆菌疫苗而不是0.4%盐水,这一针有没有效?如果使用错误的稀释剂的疫苗,这一疫苗需要重新接种。不能用同一个注射器吸不同的疫苗,除非药监局同意。用了过期的疫苗怎么办?如果是减毒活疫苗,须等4周再重打,也可查血清抗体滴度看是否有免疫力。

接种计划错误

最经典的错误是隔了太长时间,如果没有在规定时间内接种,必须重新接种。另外,二针减毒活疫苗必须有至少4周的间隔时间。举个例子,患者在诊所打了一针麻腮风减毒活疫苗,7天后在另一个诊所打了水痘减毒活疫苗,

第2针无效,需要重新接种,因为两针减毒活疫苗间隔小于4周。当然,也可检测第2针疫苗的血清抗体滴度,可能更花钱。

记录文书错误

常见错误包括:①疫苗信息声明没有每次提供给接种者或家长,未提供最新声明;②没有签名同意;③未将完整信息记录在病历。

可能发育不足;孕期产后引起机体免疫功能低下。③接种的问题:接种太早,接种者年龄小于6周;间隔太短,两针减毒活疫苗间隔小于4周;搭配不当,短期内接种两种或以上活疫苗;疫苗和免疫球蛋白同时使用时,注射点太近。

说说肺结节处理及肺癌筛查那些事

海内外专家共话肺癌筛查及肺结节诊疗策略



扫描二维码,进入AAFMAA大查房专栏



陈公平医生



周国华医生



黄勤森医生



林艳丰医生

孤立性肺结节的处理策略

讲者:福建医科大学附属第一医院呼吸内科 陈公平

患者女性,43岁。无吸烟史,无恶性肿瘤家族史。无咳嗽、咳痰、咯血。

体检发现糖类抗原125(CA125)49.8 U/ml(略高),癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)正常。胸部CT(2015年12月8日)示右肺尖段一小结节状毛玻璃影,大小约0.8 cm×0.5 cm(图1a)。

患者不放心,于1个月后来复查,胸部CT(2016年1月7日)示肺结节大小较前相仿,约0.8 cm×0.5 cm(图1b)。下一步怎么做,随访时间多久?孤立性肺结节如何处理?

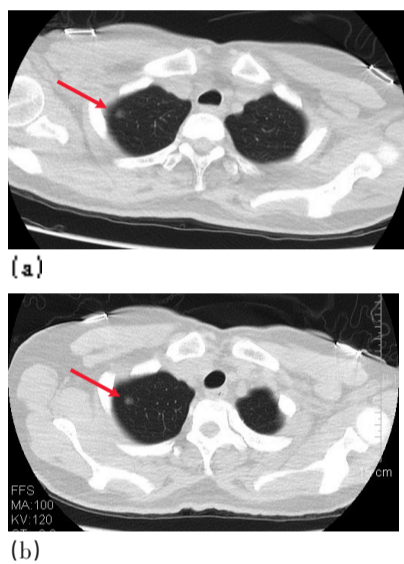


图1 患者胸部CT(a. 2015年12月8日,b. 2016年1月7日)

孤立性肺结节定义

肺结节 影像学表现为小的、局灶性、类圆形、密度高的阴影,可单发或多发,不伴肺不张、肺门肿大和胸腔积液。

孤立性肺结节 无典型症状,单个、边界清楚、密度增高、直径≤3 cm且周围被含气肺组织包绕的软组织影。

孤立性肺结节处理策略

美国弗莱施纳学会(Fleischner Society)指南的处理原则

对于实性肺结节处理如下。

① 直径≤4 mm,对低危人群,无须进行随访;高危人群,应在第12个月进行随访,若随访结果显示结节稳定,则不需要再进行随访。

② 直径为4~6 mm,对低危人群,应在第12个月进行随访;高危人群,则应在6~12个月时进行随访,

若随访显示结节稳定,可于18~24个月时再复查。

③ 直径为6~8 mm,对低危人群,应在6~12个月时随访,若结节无变化,下次在18~24个月时随访;高危人群,应在3~6个月时随访,若结节无变化,下次分别在9~12个月、和第24个月时随访。

④ 直径>8 mm,无论有无危险因素,均于第3、9、及24个月进行增强CT、正电子发射断层摄影(PET)-CT或活检。

此外需要注意的是:对于既往有肿瘤病史的患者随访时间应该缩短;35岁以下人群肺癌发生率小于1%,且对放射线敏感,应用CT随访时应慎重;考虑炎症性病变时,抗炎治疗后应缩短随访时间;小病灶内钙化多提示良性病变;>8 mm 病灶恶性可能性为10%~20%,应积极采取治疗手段。

对于非实性肺结节处理如下。

① 纯毛玻璃样结节直

径≤5 mm,不需要随访。此类结节多为不典型腺瘤样增生,结节大小稳定,几年内通常无变化。

② 纯毛玻璃样结节直径>5 mm,建议3个月复查CT,若结节没有变化,每年复查1次CT,至少持续3年。

③ 对于部分实性结节直径>10 mm,考虑PET-CT检查。

首次复查推荐为3个月的主要原因为:纯毛玻璃样结节和部分实性结节可能在短期随访后消失;短期随访还能确保早期发现迅速增大的结节,并在早期进行相应的处理。

2015年版《美国国立综合癌症网络(NCCN)肺癌筛查指南》的处理原则

对于实性或部分实性结节处理如下。

① 直径<6 mm,每年低剂量螺旋CT(LDCT)检查,持续2年。

② 直径为6~8 mm,3个月后复查LDCT,结节大小无变化,6个月后复查

LDCT,仍无变化则12个月后复查LDCT,之后每年复查LDCT,持续2年。

③ 直径>8 mm,考虑PET-CT检查,若低度怀疑肺癌,进行随访,随访原则与直径6~8 mm的结节一致;高度怀疑肺癌,活检或手术切除。以上所有情况若在随访发现结节增长,建议手术切除。

对于非实性结节处理如下。

① 直径≤5 mm,12个月后复查CT,结节大小无变化,每年LDCT检查,持续2年。

② 直径为5~10 mm,6个月后复查CT,无变化,每年LDCT检查,持续2年。

③ 直径>10 mm,3~6个月后复查LDCT,若稳定,可以6~12个月后复查LDCT,或考虑手术切除。

以上所有情况随访过程中若发现结节增大或非实性结节向实性结节转变,除结节直径≤5 mm者可考虑3~6个月动态复查LDCT外,其他均应手术切除。

肺结节与肺癌筛查,从放射科医生角度谈

讲者:美国纽约Nassau大学医学中心放射科医生、纽约州立大学石溪分校医学院临床放射学助理教授 周大华

先看几个病例的胸部CT图像。

图2a的患者胸部CT显示很明显的右下肺结节,结节边缘光滑,但中央有脂肪低密度影,附加软组织影,这是一个典型的良性结节,即错构瘤。图2b的患者有黑色素瘤病史,这是一个典型的转移灶,多发结节并伴有胸水,通过病史和典型的影像特征我们可以做出较肯定的诊断。图2a和图2b的病例都比较典型和明确。

图2c的患者右上肺有小于1 cm毛玻璃样结节,3个月和1年的复查都没变化。但是3年以后(可见图2d),形态发生变化,有增大,术后病理诊断为细支气管肺泡癌。

美国放射学会(ACR)颁布的肺脏影像报告和数据系统(LungRADS)对LDCT的肺癌筛查结果进行分类。图2e为典型的钙化灶,评级LungRADS 1,属于良性结节。图2f为0.5 cm结节,评级LungRADS 2,良性结节表现,恶性的可能性非常低。

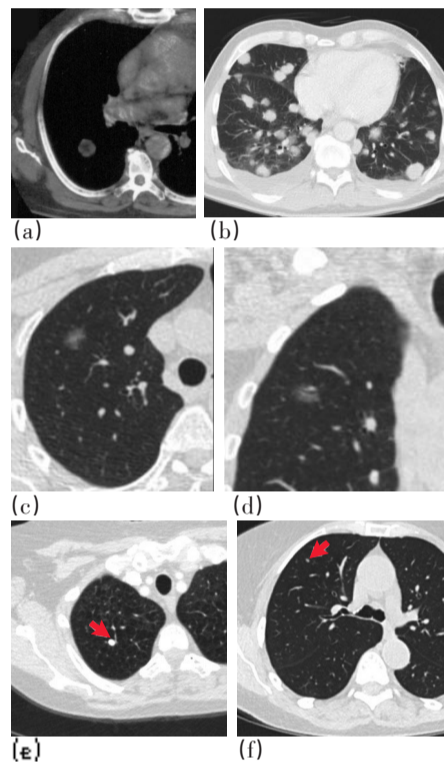


图2 胸部CT图像举例 (a,b来自http://emedicine.medscape.com/article/356271-overview; c,d来自http://www.auntminnie.com/index.aspx?sec=ser&sub=def&pag=dis&ItemID=78361; e,f来自http://www.mghradrounds.org/index.php?src=gendocs&ref=2014_june)

我想简单介绍下肺结节放射诊断背景。螺旋CT从90年代初开始,在此之前CT断层很厚且运用不广泛,大部分肺结节靠胸部X线片诊断,其诊断出来的结节都比较大。随着CT的发展,发现更多、更小的肺结节,这也带来了一些问题。肺部小结节在50岁以上吸烟人群非常常见,大概一半以上吸烟者都有。通过多年数据统计分析,大部分的小结节并不是肺癌。用以前的诊断标准,会带来过度的诊断、治疗。

美国弗莱施纳学会(Fleischner Society)根据新的影像医疗技术和新的统计,更新了肺结节处理的指南。刚刚陈医生也有介绍到。

实性结节的处理主要考虑两大因素,其一是根据结节大小,其二是看患者属于高危人群还是低危人群。从结节大小来讲,≤4

mm和>8 mm的结节处理相对简单,4~8 mm的结节要择情处理。

应用低剂量螺旋CT(LDCT)随访的患者在35岁以上。结节大小的测量取长度和宽度的平均值。低危人群指无或有少量吸烟史且没有其他危险因素,这些人并没有肿瘤史,在做胸部CT时偶然发现结节。

另外还有一点,如果结节>8 mm,虽然推荐3个月、9个月、直至24个月的随访,但是进一步做增强CT、PET-CT、还是活检,指南并没有明确建议,这需要根据患者个体和临床来做决定。

至于非实性结节,对于纯毛玻璃样结节,如果≤5 mm,基本就不用随访。如果>5 mm,3个月后再行CT复查,看是不是还存在,并不是每个毛玻璃样结节都预示肿瘤;如果还存在就继续随访至少3年,考虑细支

气管肺泡癌的可能性,由于其生长相对缓慢,所以随访要相对长一些。

部分实性结节跟纯毛玻璃样结节有点类似,但有实性部分。处理要看实性部分的大小。3个月后如果结节还存在,实性部分<5 mm,每年都要做1次随访CT,至少3年以上;如果实性部分≥5 mm,则需要活检或手术。

如果是多发性亚实性结节,就需要看是纯毛玻璃样结节还是毛玻璃样结节加部分实性灶,而且要看有无主要结节病灶。

下面讲肺癌筛查。肺癌的致死率很高,生存率低,由于吸烟人群很大,所以很大人群都会受影响。

美国近年来影响较大的是2011年发表在《新英格兰医学杂志》的美国国家肺癌筛查试验(NLST)。基于NLST研究结果,目前美国多项指南及学会共识将

LDCT肺癌筛查写入推荐。

好的肺癌筛查项目包括几点因素,例如筛查适用人群、对医生的教育、影像扫描技术和放射剂量要求、影像诊断要求、对医疗机构的要求、质量控制等[RadioGraphics 2015, 35(7):1893-1908]。

筛查人适用人群:无症状人群,年龄55~77岁,吸烟史至少30包年,近期吸烟或戒烟不足15年。

对医患的教育:患者要能长期配合,明确益处和风险;临床医生和放射科医生在知识和沟通上都要求在统一的框架下进行,放射科医生的报告延续到临床上的处理有连贯性和统一性。

对医疗机构的要求:必须要有提供戒烟的支持,临床医生也要对肺结节怎么处理受过统一的训练。

质量控制:患者治疗、随访的数据都要保存下来,便于以后追踪。

浅谈中国肺癌筛查的现状特点

讲者:福建医科大学附属第二医院呼吸内科 黄勤森

现状

目前常用的几种肺癌筛查手段包括影像学筛查、生物标志物筛查、应用物联网技术协助早期诊断。

影像学筛查 2011年美国国家肺癌筛查试验(NLST)研究结果显示与胸部X线片相比,采用低剂量螺旋CT(LDCT)对肺癌高危人群进行筛查可使肺癌死亡率下降20%,因此LDCT成为目前国内外肺癌筛查最常用手段。近几年从国家层面到地方也都有陆续开展LDCT肺癌筛查计划,例如2012年国家医改重大专项“城市癌症早诊早治项目”。这个项目是迄今为止国内最大的以LDCT为手段的肺癌筛查项目,从2012~2016年共计5年,在14个省筛查肺癌高危人群。

生物标志物筛查 肺癌自身抗体谱血液检测技术北美从2009年起在临床上运用,2012年英国国家医疗服务体系(NHS)开展了基于肺癌7种自身抗体血清标记物的大规模肺癌筛查项目。2015年我国国家食品药品监督管理局总局

(CFDA)批准了肺癌7种自身抗体血清检测技术在临床上运用,因此基于生物标志物的肺癌筛查在我国刚刚处于起步阶段,目前还没有相关的基于分子标志物为基础的筛查数据。

特点

肺癌筛查率依然较低 我想可能的原因除了国家投入、医疗机构重视度外,国民肺癌筛查意识不足也很关键。这一点我们在门诊中体会很深,患者来做胸部CT的基本是等有症状之后才来的,比如出现咳嗽、咳痰、胸痛、咯血或是得知周围人突然查出肺癌开始担心自己。真正意识到自己需要进行肺癌筛查的很少,即使无意中发现问题小结节的患者也很难坚持一直随访。

缺乏适合中国国情的肺癌筛查标准 国内虽然有一些肺癌筛查的初步结果,但目前还没有针对中国人人群大规模、严谨的全国肺癌筛查研究。目前国内临床上针对肺癌筛查人群、筛查频率、筛查出的微小结节随访频率等一系列共识大多

是基于国外人种临床研究

待改进之处

我想目前肺癌筛查待改进之处主要有以下方面。①提高国民对肺癌筛查的认识,加大宣传力度,特别是让国民认识到哪些人群是肺癌高危人群,这样既能避免不必要的筛查,又能避免医疗资源浪费。②需要建立一支专门负责肺癌筛查的医疗队伍。这个队伍我想最好放在社区卫生院级别,由社区医生对辖区居民进行肺癌筛查知识的普及并筛选出肺癌高危人群。建议规范随访,对每次随访进行登记,若无特殊处理告知下一次随访时间。③政府加大投入,一方面用于医疗队伍的建设,另一方面可考虑适当补助高危人群筛查费用。④建立适合中国肺癌筛查的标准。

此外预防也很关键,比如改善环境污染、控制公共场所吸烟、改善职业病因素、加大职业保护等来降低肺癌发病率。

美国Mount Nittany医学中心肺结节监测系统

讲者:美国宾夕法尼亚州Mount Nittany医学中心医院医学科 林艳丰

美国Mount Nittany医学中心的肺结节监测系统为居民提供肺癌的早期诊断,并应用综合的多学科系统对已发现的肺结节提供适当的干预措施;减少患者由于发现肺结节所产生的焦虑。

医学中心把肺结节监测建议附在每一份肺结节患者的CT报告里。报告中除了会说明患者的肺结节情况,还会根据弗莱施纳学会(Fleischner Society)指南的推荐附上肺结节监测建议。

通过密切监测,避免不必要的外科手术;基于目前已有的循证医学证据进行密切随访,医生将关注肺结节的任何异常变化,必要时采取适当的干预措施;减少患者由于发现肺结节所产生的焦虑。

医学中心专门聘请肺结节监测系统协调员。肺结节监测系统协调员到病房或在门诊对肺结节患者

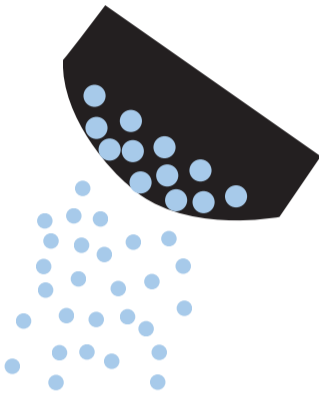
进行咨询。咨询后留给患者的信件会同时抄送复印件给主管医生(医院医生或家庭医生)。

医学中心把肺结节监测建议附在每一份肺结节患者的CT报告里。报告中除了会说明患者的肺结节情况,还会根据弗莱施纳学会(Fleischner Society)指南的推荐附上肺结节监测建议。

(更多内容可见“壹生”APP的AAFMAA大查房专栏。E2-E3版由林艳丰、倪晓雷医生、易莉焯整理)

碘与甲状腺知多少

如何科学补碘,听专家指“碘”迷津



AAFMMUA 大查房为福建医科大学美国校友会(AAFMMUA)开辟的线上医学专业交流群,汇聚了海内外全科、心内科、老年科、肿瘤科、呼吸科等专家。每期围绕一个主题,进行病例讨论、学术交流。AAFMMUA 大查房将在报纸和“壹生”APP同时呈现,其中报纸选取讨论的精华内容、汇聚专家观点,APP则发表讨论的全文、保留现场讨论的即视感。每月1期,敬请关注!

面对快速上升的甲状腺癌发病率,甲状腺癌上升是否与食盐加碘有关是大众广泛关注的问题。本期大查房围绕碘与健康的话题,选取福建省疾病预防控制中心陈志强医生、美国休斯敦家庭科许旭东医生和美国宾夕法尼亚州 Mount Nittany 医学中心医院医学科林艳丰医生的讲稿,从最新医证出发,消除补碘疑惑,介绍不同人群碘推荐摄入量,强调补碘的必要性和安全性。

使用含碘盐是否增加甲状腺癌和甲亢?

甲状腺癌上升与食盐加碘有关?

陈志强医生:国际癌症研究机构(IARC)报告显示,2008-2012年全球发达国家与发展中国家男性甲状腺癌发病率分别从2.9/10万、1.0/10万上升为3.6/10万和1.4/10万;女性甲状腺癌发病率分别从9.1/10万、3.4/10万上升为11.1/10万、4.7/10万。美国癌症学会(ACS)报告,进入本世纪到2001年到2013年,甲状腺癌的累计发病率上升了209%,增幅为每年4%,且59%的增长出现在近6年(2006-2011年)。韩国2011年一年内就有近4万人被诊断患甲状腺癌。面对呼啸而来快速上升的甲状腺癌发病率,甲状腺癌上升是否与食盐加碘有关已是大众广泛关注的问题。

早在1947年,病理学家在尸检中就经常发现死者患有甲状腺癌,但甲状腺癌极少成为死因。芬兰尸检研究显示,隐匿性甲状腺癌患病率高达35.6%,几乎都是微小的甲状腺乳头状癌,许多人一生中症状并不明显,仅极少数患者发展为临床甲状腺癌。美国、日本、加拿大等国隐匿性甲状腺癌患病率为

碘与甲亢

陈志强医生:虽然有文献报道碘摄入量有可能引起甲亢,但也有文献认为碘与甲亢无关,最好的例证是滕卫平教授于2006年发表在《新英格兰医学杂志》的文章[Teng W, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. N Engl J Med 2006, 354 (26): 2783-2793]。作者对不同碘营养水平(轻度缺乏、摄入充足、摄入过量)开展了

6%~28%。诊断技术发展和甲状腺筛查是甲状腺癌高发的重要原因,但不是唯一因素。美国1980-2008年监测、流行病学和最终结果(SEER)数据库显示,甲状腺癌的发病与社会经济情况、强化检查之间存在关联。虽然在地区间甲状腺癌发病率差异不明显,但在家庭收入多、受教育程度较高、持有更全面医疗保险比例的人群中,甲状腺癌发病率更高。究其原因,与实施健康体检、疾病早期发现不无关系。研究发现韩国1993-2011年甲状腺癌发病率急剧上升近15倍,为过度早期筛查诊断所致,而期间甲状腺癌死亡率保持稳定。

甲状腺癌高发的第二个原因是辐射。这是目前公认的危险因素,儿童期甲状腺对电离辐射极为敏感。辐射也包括医学诊疗过程中的辐射暴露,例如CT扫描、牙齿X线检查、放射性核素¹³¹I治疗甲状腺功能亢进症(甲亢)。此外,环境污染、肥胖、胰岛素抵抗、精神压力、遗传、基因变异等也是导致甲状腺癌高发

为期5年的前瞻性研究,结果显示长期过量碘摄入不会导致甲亢发病率的上升。

美国布莱根和妇女医院的乌蒂格(Robert D. Utiger)博士对此撰写了评论文章《碘营养——多比少好》。Utiger博士表示:“过去我们一直没有大规模人群长期摄入高碘的临床数据,在滕卫平的调查中发现,过量的碘摄入与亚临床甲状腺功能减退症

的可能原因。碘摄入量是否与甲状腺癌有关呢?从国际上看,奥地利上世纪90年代初才开始食盐加碘,但其甲状腺癌发病率却已在80年代初开始明显上升。丹麦2000年才开始食盐加碘,但其甲状腺癌发病率却在此前已明显上升。美国在过去30年女性碘营养水平是下降的,但甲状腺癌发病率是上升的。瑞士在人群碘营养水平基本不变的情况下,1970-1998年女性甲状腺乳头状癌发病率增加了25%。日本居民由于饮食习惯对海藻的摄入量较大,造成尿碘很高和碘营养过量,但据IARC在2014年发布的2012年全球女性甲状腺癌发病情况,日本女性甲状腺癌发病率在全世界却不算高。从目前文献看,尚无动物和人体试验证据证实食盐加碘与甲状腺癌高发有关。

林艳丰医生:瑞典两位科学家于2015年在《甲状腺研究》(Thyroid Res)杂志发表了一篇详尽的关于碘摄入和甲状腺癌相关性的回顾性文章(Zimmer-

(甲减)和自身免疫性甲状腺炎5年累积发病率的微增有关联,但并不会导致甲亢或亚临床甲亢。此外,在大部分病例中,由过量的碘摄入导致的两种症状,临床上并不显著,且并不会持续。”

根据滕卫平小组的研究结果,Utiger博士得出结论,“我们无需担心高碘摄入,考虑到碘缺乏所导致的严重不良后果,长期过量的碘摄入导致的小风险

mann MB, Galetti V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. Thyroid research 2015, 8; 8)。通过相关文献归纳,他们发现了以下几个现象:①很多动物研究的证据表明,碘缺乏的动物患甲状腺癌的几率增加,尤其是甲状腺滤泡状癌;②碘缺乏造成促甲状腺激素(TSH)的合成慢性增加,从而可能引发甲状腺癌;③很多研究的证据表明,使用碘预防的方法降低了甲状腺滤泡状癌和甲状腺未分化癌的发生率;④观察性研究发现,2000-2010年的10年间,普通人群碘摄入的增加降低了甲状腺癌的死亡率;⑤尸检研究也发现,低碘摄入增加了甲状腺微小癌的发病率;⑥病例对照研究发现,高碘摄入降低了甲状腺癌的发生率。

所有上述研究结果最后得出的结论是:碘缺乏是造成甲状腺癌的危险因素,尤其是甲状腺滤泡状癌,碘缺乏也可能会引起甲状腺未分化癌。

“是划算的。”

林艳丰医生:在行医过程中,我们经常和患者及家属讨论各种治疗的利弊。如果我们看到碘缺乏可以导致甲减、克汀病等严重疾病,甚至已有医证“碘缺乏本身可致癌”,那么在权衡利弊后,我们或许可以认为“承担一些极小的风险以克服因为缺碘而很可能造成的危害”是值得的。

如何科学补碘?

表1 WHO/UNICEF/ICCIDD每日碘推荐摄入量(2007)

年龄	每日碘推荐摄入量(μg/d)
学龄前儿童	0~5岁 90
学龄儿童	6~12岁 120
青少年	>12岁 150
成人	150
妊娠女性	250
哺乳期女性	250

不同人群碘的推荐摄入量

林艳丰医生:碘是合成甲状腺激素必不可少的元素,所以碘对人体甲状腺功能的正常运作起着非常重要的作用。为了使甲状腺能够合成足够量的甲状腺素(T4),甲状腺每天必须吸收约52 μg的碘。当碘的长期摄入量 <20

μg/d,机体将发生严重的缺碘。

碘的获得可以通过食用天然含碘食物,比如鱼、海鲜、海带以及生长在含碘足够量土壤中的蔬菜,也可以从添加了碘的食物中获得,比如碘盐。由于在牛饲料中加碘以及乳制

碘营养状况评估

许旭东医生:评估人体碘营养状态的指标有尿碘、血清甲状腺球蛋白(Tg)、T4、TSH [Ristic-Medic D, Piskackova Z, Hooper L, et al. Methods of assessment of iodine status in humans: a

systematic review. Am J Clin Nutr 2009, 89 (6): 2052S-2069S]。尿碘检查是有效的检查,可用于儿童、青少年,低至中度碘水平的人群,单剂量口服碘小于500 mg者;不适用于单剂量给碘超过500 mg

食用碘酸钾碘盐是否安全?

陈志强医生:碘酸钾虽属强氧化剂,人们日常从水果和蔬菜的摄入包括维生素C等大量还原性物质,仅维生素C含量一般在60 mg以上,而从碘盐中摄入的碘酸钾在100-300 μg,因此盐中的碘酸钾很容易被食物中的还原性物质所还原。

1991年在第43届世界卫生大会上,联合国粮农组织(FAO)/WHO食品添加剂专家委员会声明:长期食用碘酸钾或碘化钾碘盐对人体健康没有明显的损害作用。也没有资料显示以最大耐受量水平摄入这些食盐后会对

表2 中国营养学会发布的中国不同年龄人群每日碘推荐摄入量(2014)

年龄	每日碘推荐摄入量(μg/d)
婴幼儿	0~6个月 85
	7~12个月 115
	1~3岁 90
儿童	4~10岁 90
青少年	11~13岁 110
	14~17岁 120
成人	120
妊娠女性	230
哺乳期女性	240

品行业使用含碘的乳房清洁剂,因此牛奶也是人体摄入碘的一种来源。膳食碘以碘化物的形式被人体吸收后,会迅速地分布于细胞外液,之后会离开细胞外液被转运进入甲状腺而参与甲状腺素的合成,多余的碘最后通过尿液

排出。

陈志强医生:世界卫生组织、联合国儿童基金会和国际控制碘缺乏病委员会(WHO/UNICEF/ICCIDD)于2007年发布每日碘推荐摄入量,可见表1。

中国营养学会于2014年发布中国不同年

龄人群每日膳食碘推荐摄入量,可见表2。

WHO和ICCIDD提议1000 μg/d为成人碘可耐受最高摄入量(UL)。美国和加拿大联合制定的成人碘UL为1100 μg/d。中国营养学会制定的中国成人碘UL为600 μg/d。

为公认的评价群体碘营养状态的指标。尿碘中位数浓度 <20 μg/L表示严重碘缺乏,20-49 μg/L表示中度碘缺乏,50-99 μg/L表示轻度碘缺乏,100-299 μg/L表示碘充足,≥300 μg/L表示碘过量。

人体产生毒理学危害。为达到消除碘缺乏病这一重大公共卫生目的,应继续使用碘酸钾和碘化钾。



国人碘营养现状

陈志强医生:人类对碘以及碘对甲状腺影响的认知是逐步深化的。最早实施食盐加碘并取得成功的国家是美国和瑞士,其中瑞士的预防效果是最为显著的。自1948年以来,UNICEF、FAO、WHO和ICCIDD,大力支持碘缺乏病防治工作,碘盐是防治碘缺乏病的基本措施。

根据我国第七次大规模碘营养监测结果,2014-2015年我国8-10岁儿童尿碘中位数为197.9 μg/L,妊娠女性尿碘中位数为154.6 μg/L,中国营养学会制定的中国成人碘UL为600 μg/d。

没有补碘过量迹象。从全球碘营养联盟官网(The Iodine Global Network)上发布的全球碘营养状况图显示,中国和美国一样是碘营养适宜的国家。

2007年我国12省总膳食研究结果表明,我国居民碘营养水平处于安全范围,且加碘盐是膳食碘的主要来源。2010年国家食品安全风险评估专家委员会发布的《中国食盐加碘和居民碘营养状况的风险评估》表明,食盐加碘并未造成我国居民碘摄入过量,反而是如果食用不加碘食盐,居民发生碘缺乏的风险会很高。

(林艳丰医生讲稿来自林艳丰医生、美国凯撒北加州医疗系统家庭科谢尧赐医生、美国阿拉巴马州蒙哥马利杰克逊医院医院医学科陈雄鹰医生合著文章。更多内容可见“壹生”APP的AAFMMUA大查房专栏。E2-E3版由林艳丰医生、易莉炜整理)



扫描二维码,进入AAFMMUA大查房专栏

世界肝炎日,再话乙肝疫苗接种

海内外专家谈疫苗免疫和肝癌预防

AAFMAA大查房为福建医科大学美国校友会(AAFMAA)开辟的线上医学专业交流群,汇聚了海内外全科、心内科、老年科、肿瘤科、肝病科、儿科等专家。每期围绕一个主题,进行病例讨论、学术交流。AAFMAA大查房将在报纸和“壹生”APP同时呈现,其中报纸选取讨论的精华内容,汇聚专家观点,APP则发表讨论的全文、保留现场讨论的即视感。每月1期,敬请关注!

7月28日是世界肝炎日,世界卫生组织呼吁决策者、卫生工作者和大众“了解肝炎,立刻行动”。接种乙型肝炎(乙肝)疫苗是预防乙肝的主要方法,在安全性和有效性方面,该疫苗具有卓越纪录。本期查房为乙肝和肝癌防治系列的第1期,从乙肝疫苗免疫和肝癌预防角度进行介绍,欢迎关注。

预防肝癌从预防肝炎开始

李东良医生:引起肝癌的最主要疾病是病毒性肝炎,尤其是慢性乙肝。据世界卫生组织2014年发布的乙肝流行病学调查资料显示:全球约有20亿人曾感染过乙肝病毒(HBV),2.4亿人为慢性HBV感染者,每年约有65万人死于HBV感染所致的肝硬化和肝癌。中国是乙肝大国,慢性HBV感染者约有9300多万,90%以上的肝癌患者有慢性乙肝、肝硬化背景。因此预防肝癌应从预防肝炎开始。

林艳丰医生:肝癌在世界范围位居癌症死亡率第3位,是中国男性癌症死亡的主要原因,位居美国亚裔男性癌症死亡率第2位、白人癌症死亡率第8位。世界范围内80%的原发性肝癌由慢性肝炎引起,慢性乙肝是肝癌的最常见危险因素,慢性乙肝患者肝癌的发病率是正常人的100倍。

虽然从1986年起开始使用安全可靠的基因重组乙肝疫苗,全球仍有

1/20的人口是慢性乙肝患者,仅在中国就有9300万慢性乙肝患者。如果无合适治疗,1/4的这些慢性乙肝患者会死于肝癌或肝衰竭。在美国慢性HBV感染者占总人口的1/1000,但是美国亚裔人群慢性乙肝感染率为1/10,这个数字触目惊心。
李东良医生:此外,乙肝的危害还在于其具有地区性和家族聚集现象,我所在的福建省就是慢性乙肝的高度流行地区,经常能遇到因乙肝、肝硬化和肝癌造成家破人亡的惨剧。请看下面这则病例。

患者男性,49岁。因体检发现肝内占位性病灶2周入院。在18年前体检时发现乙肝表面抗原(HBsAg)阳性,多次复查HBsAg及乙肝e抗原(HBeAg)阳性,HBV DNA高载量,肝功能正常。5年前B超检查提示肝硬化,肝活检G1S4(肝脏炎症活动度1度、肝纤维化4期),开始给予口服恩替卡韦抗病毒治疗。2周前上腹部彩超检查发现肝内占位,入院后行磁共振成像(MRI)检查发现肝右叶穹窿部有一直径约3cm的肿块,影像学特征符合原发性肝细胞癌特点,结合甲胎蛋白(AFP)升高,诊断为原发性肝细胞癌。患者既往除乙肝以

外,无其他疾病史。患者母亲罹患慢性乙肝,两个舅舅和哥哥均因慢性乙肝相关肝癌逝世,弟弟乙肝肝癌术后3年仍健在。从这个病例我们可以看出乙肝和肝癌给这个家庭造成的危害和带来的痛苦。在中国慢性乙肝传播的主要途径是母婴垂直传播,疫苗接种是阻断HBV母婴传播最有效和最可靠的方法。

乙肝疫苗的普及降低了慢性乙肝及肝癌的发病率

林艳丰医生:1981年第一代乙肝疫苗经美国食品与药物管理局(FDA)批准于1982年正式使用,1986年第二代乙肝疫苗被投入使用。广泛使用乙肝疫苗已使许多患者受益。无论妊娠女性HBsAg情况如何,所有新生儿都必须接种乙肝疫苗。乙肝发病率自1991年普遍使用乙肝疫苗以来呈显著下降趋势,疫苗可以预防至少50%的乙肝新患者。

采用新生儿普遍接种的国家和地区都已显示乙肝携带者人数、HBV并发症、肝癌显著降低。比如,在台湾地区,对HBV携带者母亲的新生儿从1984年7月开始实施乙肝疫苗接种,1986年扩大到所有新生儿。在新生儿接种项目开始时,小于15岁儿童的HBV

携带率是9.8%,肝癌发病率为1.02/100000男、0.48/100000女;到该项目进行20年时,同一年龄组儿童的HBV携带率下降到1.2%;到该项目进行近30年后,乙肝感染率继续下降到0.9%,接种疫苗的儿童肝癌发病率下降了70%。再比如,在美国阿拉斯加新生儿普遍接种乙肝疫苗实施前后乙肝携带者比例从16%降低到0%,乙肝携带者人数降低也见于美属萨摩亚群岛(7%至0.5%)和位于北太平洋密克罗尼西亚联邦(12%至3%)。这些结果表明,普遍接种可以预防HBV感染的垂直和水平传播,以及慢性HBV感染的后遗症。

Q1:在婴儿期打3针乙肝疫苗后是终身免疫吗?

石应珊医生:在医学上没有100%,即便乙肝疫苗按4针注射,也不一定会终身免疫。以下是两篇有关乙肝疫苗长期免疫效能的文献。

来自德国的一项研究,对6~14年前接种过乙肝疫苗的儿童和青少年(n=232),检测其现在的免疫水平和乙肝表面抗体(HBsAb)含量。结果显示HBsAb≥10 mIU/ml的占53.1%,但给予乙肝疫苗加强针的回忆反应约90%。[Pediatr Infect Dis J,2016,35(3):286-291]

另一项来自德国和印度研究,在婴儿期18个月前给予3剂乙肝疫苗,到青少年期15~16岁进行随访(n=303),发现给予乙肝疫苗加强针前HBsAb≥10 mIU/ml的占65.4%,但给予乙肝疫苗加强针1个月后HBsAb≥10 mIU/ml的达到97.9%,且其中有90.8%者HBsAb≥100 mIU/ml。

结论

关于乙肝疫苗接种的几个问题

为婴儿期接种3剂乙肝疫苗其免疫力持续至15~16岁青少年期。[Vaccine,2016,34(24):2745-2749]

Q2:乙肝疫苗注射后未产生免疫力怎么办?

石应珊医生:对于儿童,如果打了乙肝疫苗后没有产生抗体,我会继续再打一针3针乙肝疫苗。另外,可以检查下疫苗是否在生产、运输、保存、注射过程中存在问题,所有疫苗的保存都有严格限定。

谢党赐医生:关于打了两轮疫苗后没有产生抗体的问题,要注意他是否已经感染了HBV,HBsAg阳性的患者对疫苗的反应很差,即使注射疫苗一般不可能产生抗体阳性。还需要注意他是否有慢性病(慢性肾病、肝病)以及免疫系统疾病,这类患者对疫苗的反应不佳,不能产生抗体。

石应珊医生:儿童对乙肝疫苗的反应还是很好的。据我在美国芝加哥大学Comer儿童医院16年的行医经验,尚未遇到孩子打了6针仍未产生抗体的情况。可能你们处理成人患者有更多经验,因为成人相对有更多慢性病、免疫缺陷问题,在这种情况下可能对乙肝疫苗没有反应。此外,全科医生接诊的患者打了6针疫苗没有反应,要第一时间转诊给感染科专科医生。

许旭东医生:对于成人疫苗接种,我有一些经验分享一下。对于打2轮疫苗后

未检测到抗体者,我们会给他每个月打1针疫苗,再打一针连续3个月。如果还是没有抗体,这些人可能有HBV感染,要转诊到感染科做进一步检查。

李东良医生:关于这个问题,中美做法上可能存在一些不同。大家一般认为,0、1、6个月3次疫苗注射后没有出现抗体,可以加倍剂量再打一针。如果第2轮后仍然没有出现抗体,一般认为是这类人群不太容易被HBV感染,就不要求再注射乙肝疫苗了,每年复查一次HBV血清标志物。

谢党赐医生:虽然大多数人在注射乙肝疫苗后会成功产生免疫力,然而仍有约5%~15%的人不会产生抗体。这些人很可能因为已经感染过乙肝,所以对乙肝疫苗不反应者应检测HBsAg。

美国疾病预防控制中心(CDC)对乙肝疫苗不反应者的推荐:
①可以再注射一轮乙肝疫苗,3针;
②第二轮注射后测抗体,首轮注射失败后对第二轮有反应的可达30%~50%;
③对首轮乙肝疫苗无反应者如果有接触HBsAg阳性者的血液或体液,应注射1个剂量的乙肝免疫球蛋白(HBIG),且在

暴露后应尽快注射二轮疫苗的首剂;或者给予2个剂量的HBIG,第1个剂量在暴露后尽快给,1个月后再给予第2个剂量;
④对未完成二轮疫苗注射者,建议给1个剂量的HBIG,然后再开始二轮疫苗注射;
⑤如果二轮疫苗后还无反应,建议给予2个剂量的HBIG;
⑥对疫苗无反应但HBsAg阴性者,仍有风险得乙肝,应做预防乙肝咨询,若意外经皮肤或黏膜接触HBsAg阳性者血液,应尽快注射HBIG;
⑦对疫苗无反应但HBsAg阳性者,应咨询避免传染给他人,建议看医生评估。

美国的乙肝免疫策略

之一。
对于HBsAg阳性的妊娠女性,婴儿出生后12小时内给予乙肝疫苗+HBIG,在1~2个月龄继续接种乙肝疫苗系列。注射完第3针乙肝疫苗后的儿童体检时(9~18个月龄),检查HBsAg、HBsAb水平。如果婴儿HBsAg阴性,HBsAb≥10 mIU/ml不需要进一步的医疗管理,HBsAb<10 mIU/ml要重新给3个剂量乙肝疫苗之后再体检检测;如果婴儿HBsAg阳性,马上转诊肝病专科医生接受慢性肝病评估和随访。

对于HBsAg情况未知的妊娠女性处理如下。
①如果新生儿体重≥2000g,出生后12h内给予婴儿乙肝疫苗。立即检测母亲HBsAg,若母亲HBsAg阳性,7天内给予婴儿HBIG。在1~2个月龄继续乙肝疫苗系列,在9~18个月龄检查HBsAg、HBsAb水平。
②如果新生儿体重<2000g,出生后12h内给予乙肝疫苗。若母亲HBsAg阳性或未知,在出生后12h内再给予HBIG。由于<2000g新生儿免疫力较差,要给予4剂乙肝疫苗接种(出生时、1~2个月、4个月、6个月)。

参与讨论专家(按姓氏拼音排序):

南京军区福州总医院肝胆内科 李东良
美国宾夕法尼亚州 Mount Nittany 医学中心 医院医学科 林艳丰
美国芝加哥大学 Comer 儿童医院普儿科 石应珊
美国 Kaiser 北加州医疗系统家庭医学科 谢党赐
美国得克萨斯州休斯敦 Welcome Family Medicine PA 家庭医学科 许旭东



扫描二维码,进入AAFMAA大查房专栏

(林艳丰医生讲稿来自许旭东医生、谢党赐医生、林艳丰医生合著文章。更多内容可见“壹生”APP的AAFMAA大查房专栏。E2-E3版由郑迪芳医生、李东良医生、林艳丰医生、易莉炜整理)

规范乙肝抗病毒治疗

慢性乙肝抗病毒治疗策略

讲者:福建医科大学孟超肝胆医院、福建省福州市传染病医院肝病内科 林立



治疗目标

最大限度地长期抑制乙肝病毒(HBV)复制,减轻肝细胞炎性坏死及肝纤维化,延缓和减少肝衰竭、肝

硬化失代偿、肝细胞癌(HCC)及其他并发症的发生,从而改善生活质量和延长生存时间。

治疗适应证

要准确把握CHB的治疗适应证,必须首先对慢性HBV感染的自然史有全面而深刻的理解。婴幼儿期HBV感染的自然史一般可分为4个期。①免疫耐受期:血清HBsAg和乙肝病毒e抗原(HBeAg)阳性,HBV DNA水平高,ALT正常,肝组织无明显异常或轻度炎症坏死,无或仅有缓慢肝纤维化的进展。②免疫清除期:血清HBV DNA>2000 IU/ml,ALT持续或间歇升高,肝组织学中度或严重炎症坏死,肝纤维化可快速进展,部分可发展为肝硬化和肝衰竭。③低(非)复制期:血清HBeAg阴性、乙肝病毒e抗体(抗-HBe)阳性,HBV DNA水平低或检测不到,ALT正常,肝组织无炎症或仅有轻度炎症。

抗病毒药物的选择

HBV抗病毒药物可分为核苷(酸)类似物(NAs)和干扰素(IFN)两大类。NAs包括恩替卡韦(ETV)、替诺福韦(TDF)两种一线药物和拉米夫定(LAM)、替比夫定(LdT)以及阿德福韦酯(ADV)。IFN-α包括了普通IFN-α和聚乙二醇干扰素α(PegIFN-α)。NAs主要通过和底物竞争性结合,抑制HBV多聚酶活性,掺入DNA链中,阻断DNA链的延伸,是HBV逆转录酶抑制剂,NAs不作用于共价闭合环状DNA(cccDNA),因此停药后易复发。IFN具有免疫调控和直接抗病毒的双重作用。最近的研究表明,IFN-α可通过活化肝细胞内的APOBEC3家族(A3)噬脱胞苷脱氨酶A3A和

A3G的表达,导致cccDNA的直接降解。哪些人群可能从IFN治疗获益?对于HBeAg阳性患者,治疗基线时HBV DNA<2×10⁸ IU/ml、高ALT水平、基因型为A或B型、基线低HBsAg水平、肝组织炎症坏死G2以上者可能取得较好临床疗效。此外,在治疗过程中24周时的HBsAg和HBV DNA定量、治疗时HBsAg下降情况也可预测疗效。因此推荐相对年轻(包括青少年)患者、希望近期内生育的患者、期望短期完成治疗的以及初次接受抗病毒治疗的患者使用IFN-α。对于HBeAg阴性CHB患者,目前没有有效的基线预测指标。IFN-α有一些应用禁忌证。绝对禁忌证包括妊

娠或部分适合的患者应尽可能追求慢性乙肝(CHB)的临床治愈,即停止治疗后持续病毒学应答、乙

可以考虑观察3~6个月,若未发生自发性HBeAg血清学转换,且ALT持续升高,再考虑抗病毒治疗。推荐接受抗病毒治疗的人群需同时满足以下条件。①HBV DNA水平:HBeAg阳性患者,HBV DNA≥20000 IU/ml(相当于10⁸ copies/ml);HBeAg阴性患者,HBV DNA≥2000 IU/ml(相当于10⁴ copies/ml)。②ALT水平:一般要求ALT持续升高≥2倍正常值上限(ULN);如用干扰素治疗,一般情况下ALT应≤10×ULN;血清总胆红素应<2×ULN。对持续HBV DNA阳性、达不到上述治疗标准、但有以下情形之一者,疾病进展风险较大,可考虑给予抗病毒治疗:①存在明显

肝病表面抗原(HBsAg)消失,并伴有丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常和肝脏组织学的改善。

的肝脏炎症(2级以上)或纤维化,特别是肝纤维化2级以上;②ALT持续处于1×ULN至2×ULN之间,特别是年龄>30岁者,建议行肝组织活检或无创性检查,明确肝脏纤维化情况后给予抗病毒治疗;③ALT持续正常(每3个月检查1次),年龄>30岁,伴有肝硬化或HCC家族史,建议行肝组织活检或无创性检查,明确肝脏纤维化情况后给予抗病毒治疗;④存在肝硬化的客观依据时,无论ALT和HBeAg情况,均建议积极抗病毒治疗。需要特别提醒的是,在开始治疗前应排除合并其他病原体感染或药物、酒精和免疫等因素所致的ALT升高,尚需注意应用降酶药物后ALT暂时性正常。

解读2015年版中国慢性乙肝防治指南

特殊人群的乙肝抗病毒治疗

讲者:厦门大学附属第一医院感染科 潘业



无应答及应答不佳患者

指南推荐意见12:经过规范的普通IFN-α和PegIFN-α治疗无应答的患者,可以选用NAs再治疗。在依从性良好的情况下,对于使用耐药基因屏障低的NAs治疗后原发无应答或应答不佳的患者,应及时调整治疗方案继续治疗。(A1)

经过规范的IFN治疗无效或在采用LAM、LdT或者ADV无应答或应答不佳时调整方案,调整可以采用ETV或TDF再治疗。

特别提出的一点是2012年欧洲肝病研究学会(EASL)慢性HBV感染临床实践指南关于病毒学应答对IFN和NAs采用了两个标准。在用IFN、PegIFN

治疗时,病毒学应答是指HBV DNA<2000 IU/ml,一般在治疗6个月、治疗结束时及停药后6个月、12个月时评价。停药后持久病毒学应答是指至少在停药后12个月HBV DNA<2000 IU/ml。在用IFN、PegIFN治疗时,原发无应答尚未明确界定。NAs治疗时病毒学应答是指用灵敏的聚合

免疫抑制

推荐意见13:对于所有因其他疾病而接受化疗、免疫抑制剂治疗的患者,在起始治疗前都应常规筛查HBsAg、乙肝病毒核心抗体(抗-HBc)和HBV DNA,在开始免疫抑制剂及化疗药物前一周开始应用抗病毒治疗,优先选择ETV或TDF。对HBsAg阴性、抗HBc阳性者,若使用B细胞单克隆抗体等,可以考虑预防使用抗病毒药物。(A1)

免疫抑制问题即再激活问题。cccDNA半衰期较长,难以从体内彻底清除,对

合并HIV感染

推荐意见14:对于HBV合并人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者,若CD4⁺T淋巴细胞<500/μl时,无论CHB处于何种阶段,均应开始针对艾滋病的联合抗病毒治疗(ART),优先选用含有TDF加LAM,或TDF加恩曲他滨(FTC)方案。(A1)

应当兼顾HIV、HBV两种病毒的抗病毒治疗,更换方案时需要保留对HBV有活性的药物。当患者需要抗HBV治疗时,无论其CD4⁺T淋巴细胞计数高低,治疗过程中需要每3~6个月定量监测HBV DNA。若因

乙肝导致的肝衰竭

推荐意见15:对HBsAg阳性或HBV DNA阳性的急性、亚急性和慢加急性肝衰竭患者应尽早应用NAs抗病毒治疗,建议选择ETV或TDF。(A1)

对HBsAg阳性或HBV DNA阳性的急性、亚急性肝衰竭患者应尽早应用NAs抗病毒治疗,建议选择ETV或TDF。抗病毒治疗应持续至发生HBsAg血清学转换(C1)。对于慢加急/亚急性肝衰竭及慢性肝衰竭

乙肝导致的HCC

推荐意见16:对HBV DNA阳性的HCC患者建议应用NAs抗病毒治疗,并优先选择ETV或TDF治疗。(A1)

HBV感染在中国HCC患者发生中起到重要作用,且多存在肝硬化基础。对于合并HBV感染的HCC患者,外科手术切除、肝动脉化疗栓塞、放射治疗或消

酶链式反应(PCR)法检测不到HBV DNA,在治疗中一般根据肝病严重程度和NAs类型,每3~6个月评价1次。原发无应答是指治疗3个月时HBV DNA下降<1 log₁₀ IU/ml。部分病毒学应答是指依从性好的患者在治疗至少6个月后,HBV DNA下降>1 log₁₀ IU/ml但仍可测到。

慢性感染起重要作用。即使成人感染HBV自发清除产生抗体,如果使用导致免疫下降的任何治疗,都有可能出现cccDNA再激活,病毒复制导致肝炎或肝衰竭。

免疫功能不全而不能使用TDF,需加用ETV。尤其是基线HBV DNA>20000 IU/ml时,不能只包含单个对HBV有抗病毒活性的药,至少得两个,以避免诱导耐药性的产生。

无复发生存期及提高总体生存率。因此,对HBV DNA阳性的HCC患者建议应用NAs抗病毒治疗,并优先选择ETV或TDF治疗。个人建议终生治疗。

肝移植患者

推荐意见17:对于移植前患者HBV DNA低于检测下限的HBV再感染低风险患者,可在移植前予ETV或TDF治疗,术后无需使用乙肝免疫球蛋白(HBIG)(B1)。对于移植肝HBV再感染高风险患者,肝移植后主要抗病毒方案为NAs联合低剂量HBIG,其中选择ETV或TDF联合低剂量HBIG能更好抑制肝移植术后乙肝复发(A1)。

肝移植患者只要选ETV或TDF(A1)。对已整合治疗方案。HBV相关肝HBsAg或(和)HBV DNA阳性经使用其他NAs的患者需密切监测耐药发生,及时调整

妊娠相关问题

推荐意见18:妊娠期间乙肝发作者,ALT轻度升高可密切观察、肝脏病变更严重者,在与患者充分沟通并权衡利弊后,可以使用TDF或LdT抗病毒治疗(A1)。

推荐意见19:对于抗病毒治疗期间意外妊娠的患者,若应用IFN-α治疗,建议终止妊娠(B2)。若应用的是妊娠B级药物(LdT或TDF)或LAM,治疗可继续;若应用的是ETV和ADV,需换用TDF或LdT继续治疗,可以继续妊娠(A1)。

推荐意见20:为进一步减少HBV母婴传播,免疫耐受期妊娠中后期HBV DNA>2×10⁸ IU/ml,在充分沟通知情同意基础上,可于妊娠第24~28周开始给予TDF、LdT或LAM,建议于产后1~3个月停药,停药后可以母乳喂养(B1)。

2012年EASL慢性HBV感染临床实践指南提出,对高病毒载量(>10⁸~10⁹ IU/ml)的妊娠女性推荐在妊娠末3个月时使用NAs(例如LAM、LdT或TDF)降低病毒载量,增强乙肝疫苗和HBIG的效果。对于由于阻断母婴垂直传播用药的患者应当在分娩后3个月内停药,停药

儿童患者

推荐意见21:对于儿童进展期肝病或肝硬化患儿,应及时抗病毒治疗,但需考虑长期治疗安全性及耐药性问题。1岁以上儿童可考虑IFN-α治疗。2岁以上可选用ETV治疗,12岁以上可选用TDF治疗。(A1)

儿童HBV感染者常处于免疫耐受期,通常不考虑抗病毒治疗。对于进展期肝病或肝硬化患儿,应及时抗病毒治疗,但需考虑长期治疗安全性及耐药性问题。目前美国食品与药物管理局批准用于儿童患者

肾损害患者

推荐意见22:对于已经存在肾脏疾患及其高危风险的CHB患者,应尽可能避免应用ADV或TDF。对于存在肾损害风险的CHB患者,推荐使用ETV或LdT治疗(B1)。

NAs抗病毒治疗是HBV相关肾小球肾炎治疗的关键,推荐使用强效、低耐药的药物。NAs多数以药物原型通过肾脏清除,因此,用药时需根据患者的肾功能受

损程度进行给药间隔和(或)剂量调整。对于已经存在肾脏疾患及其高危风险的CHB患者,应尽可能避免应用ADV或TDF。ADV和TDF的肾损害一般是近端肾小管损伤,监测并

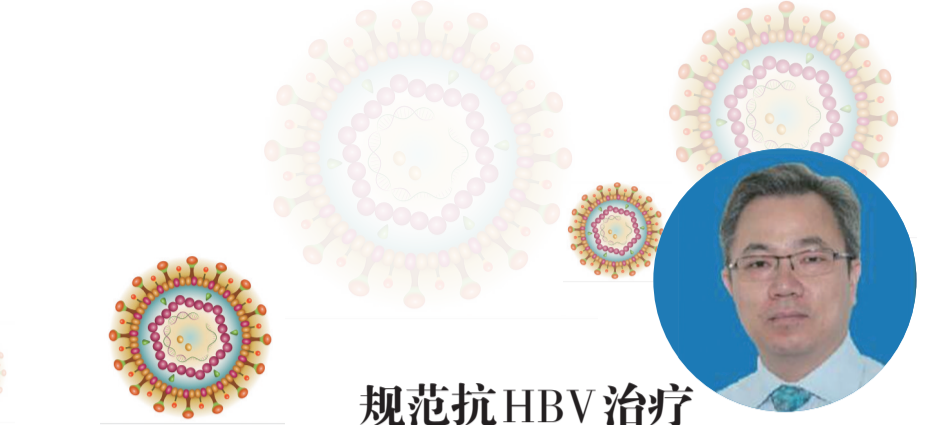
研究主要来自中国,应该说这些研究和推荐意见对中国的参考价值可能更大。2015年美国肝病研究学会(AASLD)慢性乙肝治疗指南中,推荐意见8A:建议HBV DNA水平>200000 IU/ml的HBsAg阳性妊娠女性,进行抗病毒治疗,以减少围产期乙肝传播的风险。

抗病毒治疗在HBV相关性HCC患者中的临床意义

①最大限度地长期抑制HBV复制,减轻肝细胞炎性坏死及肝纤维化,减少HCC发生。②预防或降低HCC复发,尤其是远期复发,提高患者生存率和生存质量。③减少因抗肿瘤治

疗导致的HBV再激活,降低肝病终末期事件的发生率。临床上应根据患者的具体情况决定抗病毒治疗的时机和方案(抗病毒治疗与抗肿瘤治疗措施同时应用,抑或抗肿瘤治疗阶段性实施后应用)。

推荐意见22:对于已经存在肾脏疾患及其高危风险的CHB患者,应尽可能避免应用ADV或TDF。对于存在肾损害风险的CHB患者,推荐使用LdT或ETV治疗,12~17岁可选用ETV或TDF治疗(A1)。



规范抗HBV治疗

讲者:福建省泉州市解放军第180医院肝病中心 潘兴南

规范抗HBV治疗的三个基本点

对普通CHB患者进行规范的抗HBV治疗时,需把握三个基本点。首先把握起点,即把握治疗适应证,防止滥用药物。

其次抓住拐点,即做好治疗中预测疗效和优化治疗,治疗12周、24周是重要的评估节点。一项前瞻性多中心临床试验EFFORT研究表明,对LdT治疗早期应答良好患者(24周HBV DNA<300 copies/ml),继续单药治疗,治疗2年88.6%的患者实现HBV DNA<300 copies/ml,HBeAg血清学转换率41.3%,耐药率5.5%;对LdT治疗早期应答不佳者(24周HBV DNA≥300 copies/ml),加用ADV优化治疗,2年71.1%的患者实现HBV DNA<300 copies/ml,耐药率0.5%。应用优化治

疗方案后,整体试验人群2年HBV DNA<300 copies/ml者为76.7%,耐药率为2.7%。

第三追求终点,即理性看待终点,科学停药,减少病情反复或加重。根据患者血清学、病毒学和生化学应答情况不同,治疗终点可分三种模式,即①理想的终点:HBeAg阳性与HBeAg阴性患者,停药后获得持久的HBsAg消失,可伴或不伴HBsAg血清学转换。②满意的终点:HBeAg阳性患者,停药后获得持续病毒学应答,ALT复常,并伴有HBeAg血清学转换;HBeAg阴性患者,停药后获得持续病毒学应答和ALT复常。③基本的终点:如无法获得停药后持续应答,抗病毒治疗期间长期维持病毒学应答(HBV DNA低于检测下限)。



扫描二维码,进入AAFMUA大查房专栏

(更多内容可见“壹生”APP的AAFMUA大查房专栏。F₂-F₃版由陈立医生、潘业医生、潘兴南医生、林艳丰医生、易莉炜整理)

肝癌 TACE 治疗和晚期肝癌治疗进展

肝癌的 TACE 治疗

讲者:福建医科大学附属协和医院 杨维竹



杨维竹医生

什么是 TACE

TACE 即肝动脉化疗栓塞,首先进行肝肿瘤供血动脉插管,然后经导管注入化疗药物及栓塞剂进行治疗(图)。

处理后,如果没有并发症,一般 2~3 天即可出院。在栓塞后 1 个月左右进行 CT 或磁共振成像(MRI)复查,判断栓塞的效果。

TACE 化疗药物的选择

传统 TACE 经典用药包括 5-氟尿嘧啶、铂类药物、葱环类药物,三十余年未见明显改变,临床使用化疗药物主要依据医生的临床经验。但肝癌全身化疗有效率较低,文献报道有效率为 15%~20%,限制了化疗在肝癌中的应用。人类基因组学计划及国际癌症基因组计划的开展为更加科学选择化疗药物奠定了很好的基础。

近年来,药物代谢酶与药物作用靶点基因检测

逐渐应用于临床,使个体化化疗药物的选择成为可能。肝癌 TACE 治疗常用的铂类药物,其通过形成 DNA-铂复合物抑制 DNA 复制和肿瘤细胞的生长。ERCC1 基因编码的 DNA 切除修复蛋白,是识别并切除修复 DNA-铂复合物的限速酶。ERCC1 表达水平与铂类药物的疗效呈负相关,ERCC1 mRNA 呈高表达水平的患者耐药,低表达水平者敏感。因此 ERCC1 mRNA 表达水平

可能提示对铂类药物的敏感性。同样,RRM1 mRNA 表达水平与吉西他滨的疗效呈负相关,检测其表达水平可用于指导临床是否应用吉西他滨进行化疗。我们近年来也通过检测代谢酶和药物作用靶点,对精准化疗做了一些尝试,提高了一部分患者的 TACE 疗效。但对于药物代谢酶与药物作用靶点基因检测在肝癌化疗药物选择中的意义还有待进一步研究。

TACE 化疗药物给药途径及药物浓度分布

TACE 化疗药物大致有三种给药途径。

① 药物灌注给药:动脉栓塞前通过导管灌注,达到局部高浓度化疗,但药物作用时间短,药物快速分布于全身组织器官,

局部药物浓度迅速下降。② 传统 TACE(c-TACE):指化疗药物与碘化油混合后,经导管栓塞病灶,药物聚集在病灶内,化疗药物数天内释放,全身反应小。③ 载药微球 TACE

(de-TACE):化疗药物在体外结合于载药微球(DEB),并在病灶内缓慢释放,药物作用时间长达数周,有研究结果显示 2 周后肿瘤内药物浓度仍大于 50 ng/mg。

TACE 的栓塞材料

各种栓塞材料的研发上市,更精细的微导管的应用,超选择栓塞技术的改进(区域饱和栓塞)提高了动脉栓塞的疗效。

碘化油是最常用的栓塞材料之一,经肿瘤血管虹吸作用,使碘化油能够聚集在病灶内。碘化油的这种特性也被用于 TACE 术后 CT 检查,能够增加小病灶的检出率。此外,碘化油还作为化疗药物载体,是 c-TACE 的重要栓塞材料。但碘化油被

Kupffer 细胞清除,血管可吸收再通。明胶海绵颗粒大小均匀,价格便宜,安全有效,作为暂时性栓塞剂,数天至数周可吸收再通。聚乙烯醇颗粒(PVA)安全有效,可永久性栓塞肿瘤血管,但颗粒易于聚集,造成导管堵塞。Embosphere 与 PVA 相比,同样作为永久栓塞剂,更具有颗粒光滑、亲水、可变形、不易聚集等优点,较 PVA 可栓塞更末梢血管。载药微球(例如 Hepasphere、Callis

sphere)为细胞毒药物洗脱颗粒,载药微球具有可变形性,能够栓塞末梢血管,栓塞肿瘤血管后持续释放,增加了肿瘤组织内的细胞毒药物浓度及作用时间,起到真正意义上的化疗栓塞。同位素 ⁹⁰Y 制成微球发射β射线,用于治疗肝癌和肝转移癌,在栓塞供血动脉同时发挥近距离放射治疗。⁹⁰Y 微球在美国应用广泛,但国内没有这方面产品。

适应症

肝癌的治疗主要是根据欧洲肝病研究学会(EASL)指南(2011)和原卫生部(国家卫生和计划生育委员会)肝癌诊疗规范(2011)。EASL 指南推荐 TACE 治疗指征为中期肝癌,即巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期 B 期患者。国内原卫生部肝癌诊疗规范将 TACE 作为不能手术切除的中晚期肝癌患者的首选和最有效的治疗方法。

TACE 的主要适应症如下。① 不能手术切除的中晚期肝癌(HCC),无肝肾功能严重障碍,包括:巨块型肝癌,肿瘤占整个肝脏的比例 < 70%;多发结节型肝癌;门静脉主干未完全阻塞,或虽完全阻塞但肝动脉与门静脉间代偿性侧支血管形成;外科手术失败或术后复发者;肝功能分级(Child-Pugh)A 或 B 级,美

国东部肿瘤协作组(ECOG)评分 0~2 分;肝肿瘤破裂出血及肝动脉-门静脉分流造成门静脉高压出血。② 肝肿瘤切除术前应用,可使肿瘤缩小,有利于二期切除,同时能明确病灶数目。③ 小肝癌,但不适合或者不愿意进行手术、局部射频或微波消融治疗者。④ 控制局部疼痛、出血以及栓堵动静脉瘘。⑤ 肝癌切除术后,预防复发。

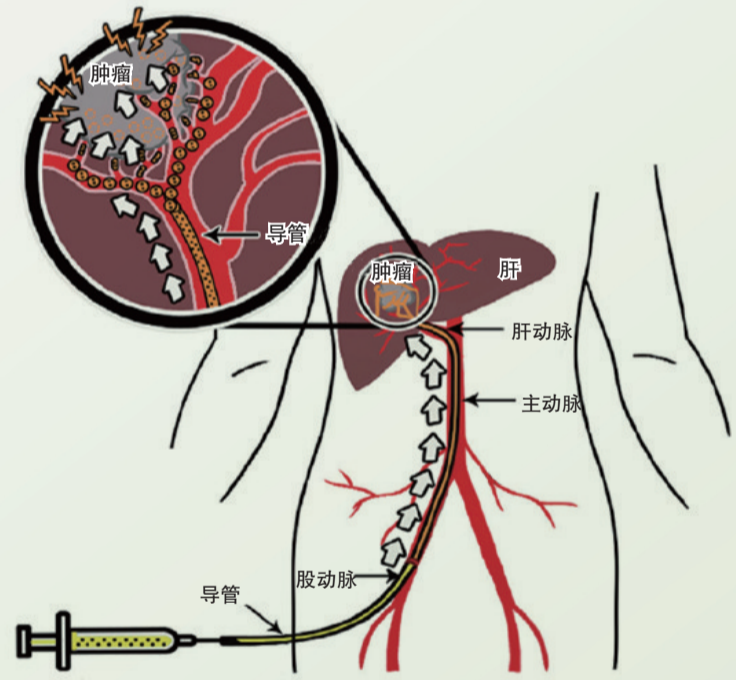


图 TACE 治疗示意图

TACE 治疗肝癌疗效

近十几年大量随机对照临床研究证实了 c-TACE 治疗的有效性,确立了其在肝癌治疗中的地位。2002 年,洛(Lo CM)等随机对照研究发现 TACE 相比于保守治疗,能够明显延长生存期。2012 年高安(Takayasu K)等回顾性分析 4966 例肝癌 TACE 治疗后生存率,结果显示 TACE 治疗中位生存期为 3.3 年,5 年生存率为 34%,优于未经治疗的自

然病程。2016 年一项荟萃分析比较了 de-TACE 与 c-TACE 的疗效,研究纳入 17 组队列研究结果,其中 de-TACE 治疗组 822 例,c-TACE 治疗组 1010 例,结果显示 de-TACE 显著提高 1、2、3 年的总体生存率及 1、2 年无复发生存率。EASL 指南推荐射频消融(RFA)作为小肝癌(直径 < 3 cm)可靠的治疗方式。RFA 治疗早期肝癌

的疗效可与手术相媲美,但是中远期的复发率要高于手术。若 RFA 之前先进行 TACE 治疗,那结果又会是怎样呢?有研究显示,TACE+RFA 治疗小肝癌总的生存率高于单纯射频。而 TACE+RFA 治疗大肝癌,也可以提高总体生存期,因为 TACE 治疗大肝癌可使肿瘤大部分坏死、降低分期,残余病灶配合射频治疗可以取得更好的疗效。

AAFMMUA 大查房为福建医科大学美国校友会(AAFMMUA)开辟的线上医学专业交流群,汇聚了海内外全科、心内科、老年科、肿瘤科、呼吸科、肝病科等专家。每期围绕一个主题,进行病例讨论、学术交流。AAFMMUA 大查房将在报纸和“壹生”APP 同时呈现,其中报纸选取讨论的精华内容、汇聚专家观点,APP 则发表讨论的全文、保留现场讨论的即视感。每月 1 期,敬请关注!

本期查房为乙型肝炎(乙肝)和肝癌防治系列的第 3 期,前两期从乙肝疫苗免疫、乙肝抗病毒治疗两方面进行介绍(详见《中国医学论坛报》2016 年 7 月 28 日 E2~E3、9 月 29 日 F2~F3),本期将分享肝癌的肝动脉化疗栓塞(TACE)治疗和晚期肝癌的治疗进展,敬请关注。

晚期肝癌的治疗进展

讲者:美国约翰霍普金斯医院 郑雷



郑雷医生

在众多肝癌的分期系统中,BCLC 分期比较适用于晚期肿瘤,也结合了肝功能对临床分期的影响(因为

肝功能既影响预后,也决定了患者对药物的耐受性),因此 BCLC 分期目前最广为接受。可能获益于抗肿

瘤治疗的晚期肝癌一般是指有肝外转移,或有门静脉浸润的肝癌,但 Child-Pugh 分级还是 A 或 B 级的肝癌。

靶向治疗进展之索拉非尼

晚期肝癌治疗以全身系统性治疗为主。化疗是一种系统性治疗,但传统的化疗药对肝癌不敏感。肝癌又通常和肝炎及肝硬化相关,而很多治疗肝癌的药物需要正常的肝功能来代谢。

针对肝癌的化疗药物虽然看起来有一定的缓解率,但缓解持续时间却很短,所以 SHARP 三期临床

试验是一个很大的突破。在这个临床试验中,602 例 Child-Pugh A 级及 ECOG 活动状态评分(PS) < 2 的 HCC 患者被随机分成两组。接受索拉非尼的治疗组,其中位生存期与对照组的 7.9 个月相比,延长到 10.9 个月。索拉非尼是非特异性酪氨酸激酶抑制剂。同时期进行的亚太地区三期临床试验随后也证

明了索拉非尼在肝癌治疗中的作用。需要指出的是,索拉非尼并不能延迟症状的恶化,说明索拉非尼并没有提高患者的生活质量。

在局部晚期肝癌的二期临床试验中,索拉非尼和 TACE 治疗合并使用,似乎可以延迟肿瘤的进展。但是,这样的合并治疗是否比 TACE 更有效,还需在

三期临床试验中验证。

索拉非尼也在临床试验中和化疗药物合并使用。虽然二期临床试验中显示索拉非尼合并柔红霉素将中位生存期从索拉非尼对照组的 6.5 个月延长到合并治疗组的 13.7 个月,但三期临床试验未能证实;而且索拉非尼合并化疗的毒性相比索拉非尼对照组要高得多。

免疫治疗进展之 PD-1 抗体

目前在针对肝癌治疗的研究中,免疫治疗很受瞩目。几个程序性死亡-1(PD-1)和程序性死亡配体-1(PD-L1)的抗体在治疗肝癌上的疗效都在研究中。

CheckMate 040 临床试验显示在目前 214 名患者中,16% 的患者在使用 PD-1 抗体 nivolumab 后肿瘤部分或全部缓解,另有约 30% 的患者肿瘤稳定。肿瘤的缓解和肿瘤细胞的

PD-L1 表达无明显相关性。在非肝炎病毒感染患者中,Nivolumab 的肿瘤缓解率在索拉非尼用后进展患者组和没用过索拉非尼或用过但不耐受患者组中一样;Nivolumab 在病毒性肝炎患者中的肿瘤缓解率要稍低些。部分患者在 nivolumab 治疗后肿瘤的缩小程度很大或全部消失。该临床试验在 2015 年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上报道时,患者的持续

有效期最长已达到 12.5 个月,到现在可能还要长,这比索拉非尼及传统化疗药物的历史记录要长许多。6 个月及 9 个月时分别有 82.5% 和 70.8% 的患者生存,这也比索拉非尼的历史记录高。当然,PD-1 抗体在肝癌治疗中的作用还需在临床试验中进一步证实,16% 的有效率说明对绝大多数患者来说,我们还未找到有效的免疫治疗。还有几个悬而未解的

问题,比如 PD-1 抗体是否对肝移植患者安全,是否会造成患者对移植肝的排斥? PD-1 抗体在实验研究中能提高 T 细胞对慢性病毒感染的免疫应答,是不是说明 PD-1 抗体可以用来治疗病毒性肝炎? 针对后面这个问题,临床试验正在进行中。最后需要指出,PD-1 抗体在对肝癌患者的治疗中造成约 19% 的高度毒性,主要是肝功能指标上的变化。

其他治疗进展

除免疫治疗外,其他靶向治疗也在临床研究中。目前比较有希望的是 regorafenib,在临床试验中,其作为索拉非尼之后的二线药,可能提高患者的生存期,但还需进一步临床研究证实。

针对传统化疗药物的研究,最近也取得一些进展。值得一提的是秦叔逵等进行的对比 FOLF-FOX 和柔红霉素的三期临床试验。这个临床试验虽然没有达到预设的目标,但随访后显示 FOLF-

FOX 组相比柔红霉素组有在统计学上有意义的生存期延长。虽然有关这个临床试验的结果能否足以支持使用 FOLFFOX 作为肝癌的标准化疗药物在欧美还存在争议,但是 FOLFFOX 受肝功能的影响

不是很大,可以作为新的化疗药物骨干与靶向药物结合进行临床试验。总之,晚期肝癌治疗的研究在近年来取得了令人鼓舞的成绩,但要真正取得突破性进展,还需更多、更深入的研究。



扫描二维码,进入 AAFMMUA 大查房专栏

■ 提问环节

厦门大学附属第一医院潘业医生:肝癌 TACE 治疗中,对于存在动静脉瘘的患者,不可吸收的栓塞颗粒造成异位栓塞的风险多高,异位栓塞后如何处理?

杨维竹医生:既往 TACE 治疗中栓塞只在较粗血管中进行,当前 TACE 治疗中栓塞可达到亚段栓塞,可超选择插管至 1 mm 以下的血管,不可吸收栓塞颗粒可直接到达末梢血管而不引起异位栓塞。同时,若术中造影发现明显动静脉瘘病例,我们主张不选择小粒径颗粒的栓塞。

福建医科大学附属协和医院沈建策医生:肝脏是凝血因子产生的主要部位及主要造血器官之一,TACE 治疗前有无评价患者凝血功能及造血功能,以及 TACE 治疗后对患者的凝血功能及造血功能的影响如何?

杨维竹医生:TACE Child-Pugh C 级患者,如果禁忌证包括:① 肝功能严重障碍(Child-Pugh C 级);② 凝血功能严重减退,且无法纠正。因此 TACE 治疗前应检查肝功能及凝血功能,对于

美国明尼苏达州杨晓晏医生:能否进一步介绍 3 cm 肝癌的治疗方案选择?

杨维竹医生:国内对于 3 cm 肝癌倾向于选择外科手术切除治疗。同时,对于不愿选择手术或身体状况不能满足手术条件的,我们主张 TACE 联合射频或微波消融治疗。荟萃分析显示对于小肝癌,TACE+RFA 的 1、2、3 年总生存期与外科切除疗效相似。对于肝功能差或是肿瘤血供差的肝癌患者,可不行 TACE,直接消融治疗(B 超、CT 或 MRI 引导下)。

美国纽约 Maimonides 癌症中心黄夷伍医生:郑医生能否进一步介绍一下靶向治疗在肝癌治疗方面的进展?

郑雷医生:有关索拉非尼低客观有效率(ORR)但较高的疾病控制率(DCR),确实相比化疗,靶向治疗的 DCR 及延长生存期有很大意义。因为靶向药物不良反应小,持效时间长。一定能看到影像学的变化。但是我们现在对新药研发的要求高了,单纯抑制肿瘤生长,很多时候不能缓解症状,所以高的 ORR 会更有意义。这就是为什么大家在看到 PD-1 抗体能缩小肝癌且持续有效,很兴奋的原因。而单纯靶向药物的研发空间也相应缩小。

另外,靶向药物很多是抑制肿瘤生长,而不是细胞毒性作用,所以也不

是很大,可以作为新的化疗药物骨干与靶向药物结合进行临床试验。

更多内容可见“壹生”APP 的 AAFMMUA 大查房专栏。F2~F3 版由杨维竹医生、郑雷医生、林艳丰医生整理)

直面“暗藏杀机”的胰腺癌

谈胰腺癌的外科处理和内科治疗

胰腺癌围手术期处理

讲者:福建医科大学附属协和医院 黄鹤光



梗阻性黄疸患者围手术期处理

胰腺癌尤其是胰头癌患者入院时常伴有梗阻性黄疸,可伴有肝功能不全与营养不良,术前需注重营养支持,维持水电解质平衡,避免使用损害肝脏的药物,

胰腺癌可切除性的评估

胰腺癌术前可切除性评估依靠增强CT、磁共振(MR)等影像学检查,若有血管侵犯应加做动静脉血管造影。

如果有远处器官广泛转移,腹膜后广泛淋巴结肿大,腹腔干、肠系膜上动脉、肝总动脉显示不清,肿块较大且包绕大血管,血管狭窄范围广泛、内膜破坏或癌栓形成、血管腔闭

胰腺手术方式

根据肿瘤侵犯部位的不同,可选择胰十二指肠切除术(PD)、胰腺中段切除术(MSP)、全胰腺切除术(TP)与胰体尾切除术(DP)。

对于胰头胰腺癌患者,我们采用经典 whipple 手术+ child 重建方式+区域淋巴结清扫的 PD 术式。切除及清扫范围包括:远端1/2胃、十二指肠及10cm空肠;胰头颈部;总胆管以下的胆道和周围淋巴结;肝总动脉和腹腔动脉周围淋巴结;肠系膜上动脉右侧的软组织;肠系膜及结肠系膜根部淋巴结;部分后腹膜、脂肪及腹主动脉旁淋巴结。消化道

重建方式则有:胰肠端端嵌入吻合法、胰管空肠黏膜吻合法、捆绑式胰肠吻合以及胰胃吻合法,其中胰管空肠黏膜吻合法是大多数外科学者采用的方法。近年来有研究表明,胰胃吻合法较前三种吻合法在防止胰瘘方面具有更大优势,但吻合口及胰腺断缘出血的发生率较高,出血量较多,且容易再出血。

对于胰头癌侵犯胰颈体部,而无远处转移的病例,可采用TP手术进行肿瘤切除,具有彻底根除胰腺病灶、无需吻合,可广泛清除淋巴结和腹膜后组织的优点。日本回顾性配对

胰腺癌是一种恶性程度极高的消化道系统肿瘤,5年生生存率约为5%,其生物学行为恶劣,具有多中心起源、侵袭能力强、疾病早期便发生淋巴转移与胰外神经浸润等特性,加之解剖部位特殊,位于腹

控制血糖,预防性使用抗菌药,积极进行保肝治疗。对于存在胆道感染、黄疸持续时间较长、肝功能明显受损(胆红素>250 μmol/L)、营养严重不良的患者,术前应

塞,有广泛血管增生或门静脉及其属支海绵样变等征象时,提示肿瘤无法切除。

对于存在血管侵犯的病例,临床中常采用Loyer分级进行血管评估,若为A、B级可以切除;C、D级则依靠外科医生经验和手术技巧;E、F级则不能切除。

对于是否存在远处转移的评估,可采用增强MR

膜后、周围毗邻重要脏器与大血管、易发生血管侵犯和远处转移,早期诊断十分困难,临床诊断时常已失去手术机会。但手术是胰腺癌唯一可能的治愈方式,因此胰腺外科处理至关重要。

行减黄治疗,治疗方式首选经皮肝穿刺胆道引流术(PTCD)与内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)下行支架引流,必要时可行胆总管切开T管引流。

判断有无肝转移;可采用正电子发射体层摄影(PET)-CT判断有无腹腔与远处转移。此外,对于胰腺癌的鉴别诊断,术前磁共振胰胆管成像(MRCP)、ERCP可以有效鉴别胆总管下端结石、十二指肠乳头癌等疾病,CT、MR联合IgG4血清检测,可以与自体免疫性胰腺炎相鉴别。

研究结果认为,TP与PD在手术相关死亡率与并发症方面并无差异,提出若可实现RO切除时,不应回避TP。一项大样本研究也证实了TP的可行性。我科已有胰腺癌行TP手术病例40例,效果较好。因此TP可以有选择性地用于胰腺癌的治疗,但不作为常规术式。

对于胰颈部,肿瘤较小的良性与低度恶性肿瘤可以采用MSP进行切除,可以最大程度地保留胰腺内、外分泌功能。消化道重建方式为胰腺远端与空肠进行吻合,近切端可以封闭或也与空肠进行吻合。

联合血管切除

联合静脉切除 对于门静脉/肠系膜上静脉(PV/SMV)受侵犯的胰腺癌病例,应认真进行评估。多项研究证明PV/SMV受侵犯并非预后不良的指标,通过联合新辅助化疗可以提高RO切除率,多中心回顾性研究也

联合多脏器切除

目前国内尚缺乏大宗病例对照研究,国外多中心对照研究的结果显示,与标准胰腺切除术相比,联合多脏器切除组的手术并发症、二次手术率、ICU入住时间与住院时间显著上升,非手术并发症与感染并发症有上升趋势,而在术后30天死亡率(3.0%对1.5%)和住院期间死亡率(6.9%对3.5%)二者则

开放、腹腔镜与机器人手术比较

在PD手术中,腹腔镜(LPD)与机器人手术(RPD)相比各有优劣势。从手术过程来看LPD在肿瘤切除方面优势明显,而RPD手臂灵活,在消化道重建方面优势明显;从手术时间来看,度过学习曲线后,LPD与RPD并无明显差异;从手术费用来看,机器人明显要贵于LPD。因此需根据患者经济条件选择术式,若条件允许,可行两种手术杂交,前者用于肿瘤切除,后者用于消化道重建。对于DP手术,

证实联合PV/SMV切除的PD手术可获得与标准PD相同的中位生存时间,而手术相关死亡率与并发症发生率并无明显升高。**联合动脉切除** 对于腹腔干/肠系膜上动脉(CA/SMA)受侵犯的胰腺癌病例,不应进行联合动

无明显差别。亚组分析显示TP联合脏器切除的住院期间死亡率明显增高,而在胰瘘与胃排空延迟方面,PD与DP则明显高于TP,余观察指标无明显差异。联合多脏器切除组的总体生存时间与标准胰腺切除术组无差异(19.8 m对23.1 m),1、2、3年总体生存率可达69.5%、42.7%、37.2%。

则首选LDP。国内尚缺乏大宗的开放胰十二指肠手术(OPD)与微创手术(MIPD,即LPD+RPD)的病例对照研究,根据国外大宗研究结果,MIPD在淋巴结数量、手术切缘阳性率、住院时间、再入院率方面无明显差异,却伴随较高的30天死亡率,进一步分析发现,这一问题与学习曲线早期的高死亡率有关,因此提出不应广泛推广MIPD。另一项LPD与OPD的对照研究中,除住院天数与

脉切除。目前多数研究结果已证明联合CA/SMA切除并不能使患者获益,欧洲肿瘤内科学会(ESMO)也认为联合动脉切除几乎不能实现RO切除。虽然有部分学者采用联合动脉切除,但临床样本量小,可信度较低。

因此,从总体来看,多脏器联合胰腺切除手术可在大型胰腺中心安全实施,虽然并发症增加,但手术相关死亡率与长期预后并无明显差异,手术时间延长、切除2个及以上脏器、腹腔并发症发生率增加与再手术率的增加有独立相关性。多脏器联合切除术在胰腺恶性肿瘤患者中是应慎重选择应用的。

未计划再入院有一定优势外,LPD的其他观察指标与前述研究的MIPD相近。因此,即便通过学习曲线可以克服,也不易、更不宜在基层推广LPD与RPD技术,而应在大型胰腺外科中心进行,应选择有合适病例或患者有强烈意愿的条件下开展。加速康复外科理念在胰腺外科的应用是以减少并发症为关键核心的,而不取决于手术方式的选择,更不应以死亡率的升高为代价。

结论

1. 胰腺癌的肿瘤生物学行为是决定患者预后的最根本因素。
2. 实现早期诊断、达到RO根治性切除和进行综合治疗是改善胰腺癌预后的关键。

AAFMMUA 大查房为福建医科大学美国校友会(AAFMMUA)开辟的线上医学专业交流群,汇聚了海内外全科、心内科、老年科、肿瘤科、呼吸科、肝病科等专家。每周围绕一个主题,进行病例讨论、学术交流。AAFMMUA 大查房将在报纸和“壹生”APP同时呈现,其中报纸选取讨论的精华内容、汇聚专家观点,APP则发表讨论的全文、保留现场讨论的即视感。本期将从外科处理和内科治疗的角度分享胰腺癌诊疗最新知识,帮助大家提高对这种难治性恶性肿瘤的认识。

胰腺癌的化疗及多学科治疗

讲者:美国宾州匹兹堡大学医学中心(UPMC) 孙伟劲



胰腺癌系统性化疗的进展

2011年之前,胰腺癌系统性化疗的发展是相对较慢的。美国食品与药物管理局(FDA)于1997年首次批准吉西他滨单药为胰腺癌系统性化疗的首选[根据其与5-氟尿嘧啶(5-FU)的比较(中位生存时间5.65 m对4.41 m,P=0.0025)]。然而在此后十余年间,大多数的以吉西他滨为基础的两药联合临床III期试验(无论是细胞毒药物或靶向药物),没能显示出比吉西他滨单药有明显的优越性。其中的机理不是十分明确,可能与胰腺及胰腺癌特有的周围环境及药物渗透和代谢相关。直到2011年PRODIGE4/ACCORD11试验及2013年MPACT试验结果的发表,才使得胰腺癌的系统性治疗有了新的改善和进步。**PRODIGE4/AC-**

胰腺癌的辅助治疗

由于有手术机会的胰腺癌患者存在高复发率,辅助治疗在胰腺癌的治疗中有着很重要的地位。根据目前所有的研究数据(CONKO-001 试验、ESPAC-3 试验、ESPAC-4 试

验、JASPAC-01 试验),辅助化疗可有效延长无疾病进展生存率及总生存率;而放疗在辅助治疗中的作用仍然不是很明确(ESPAC-3 试验、RTOG 9704 试验)。

CORD11 试验 该随机对照临床III期试验比较了不以吉西他滨为基础的三药联合方案 FOLFIRINOX (奥沙利铂、伊立替康、5-FU)与吉西他滨单药方案。结果显示,FOLFIRINOX 三药联合方案较吉西他滨单药的疗效有明显提高(中位生存时间11.1 m对6.8 m;有效率31%对9.4%);但FOLFIRINOX 导致的临床3/4度毒副反应也明显高于吉西他滨单药方案(例如粒细胞减少45.7%对21%;腹泻12.5%对1.8%)。那些总体身体状况良好的患者才能耐受FOLFIRINOX 三药联合方案。因此,临床上应用时,肿瘤内科医生们经常会用修改的三药方案(mFOLFIRINOX),试图减低副作用而保持治疗效果。

MPACT 试验 该随机对照临床III期试验比较了

对于局部进展不可切除的患者,放疗联合治疗可有效延长患者的生存率。新辅助治疗仍在临床试验阶段,以证实其是否能增加可手术切除率来改善生存率。

尤其是与周围血管的复杂关系,以及其特有的微环境,使得对胰腺癌的早期诊断和有效治疗方面仍有很大困难。因此胰腺癌的多学科诊疗显得尤为重要。

研究证实胰腺癌与某些遗传综合征有着明显的相关性:比如BRCA1/2基

因突变、林奇综合征、家族性腺瘤性息肉病(FAP)、家族性非典型性多发性痣黑色素瘤综合征(FAMMM)、波伊茨-耶格综合征以及遗传性胰腺炎等,因此临床医生要注意患者与癌症相关的家族史,尤其是诊治较为年轻患者时。

新技术处理的微白蛋白结合紫杉醇(nab-P)联合吉西他滨两药联合方案与吉西他滨单药方案。结果显示,微白蛋白结合紫杉醇联合吉西他滨两药联合方案较吉西他滨单药的疗效有明显提高(中位生存时间8.5 m对6.7 m;有效率23%对7%)。该两药联合方案所导致的临床3/4度毒副反应低于FOLFIRINOX 三药联合方案。那些总体身体状况不是太好的患者也能耐受该两药联合方案。

由于没有直接的FOLFIRINOX 三药联合方案与微白蛋白结合紫杉醇联合吉西他滨两药联合方案的随机对照试验,根据不同的两个试验去比较疗效是不太科学的。在临床应用时,一般是根据患者的总体身体状况来选择FOLFIRINOX 三药联合方案抑

或因突变、林奇综合征、家族性腺瘤性息肉病(FAP)、家族性非典型性多发性痣黑色素瘤综合征(FAMMM)、波伊茨-耶格综合征以及遗传性胰腺炎等,因此临床医生要注意患者与癌症相关的家族史,尤其是诊治较为年轻患者时。

或微白蛋白结合紫杉醇联合吉西他滨两药联合方案。那些总体身体状况较好的患者,可优先考虑mFOLFIRINOX 三药联合方案;而对于那些总体身体状况不是太好的患者,选择微白蛋白结合紫杉醇联合吉西他滨两药联合方案可能更符合患者的实际情况和治疗目的。

另外,最近的研究显示,纳米脂质伊立替康MM-398与5-FU联合作为二线治疗选择,在胰腺癌的系统性化疗上有明显效果(MM-398、5-FU联合与5-FU单药相比,中位生存时间6.1 m对4.2 m,P=0.0122)。

因为这些新的临床试验和新药发展,胰腺癌的系统性化疗也由5年前的仅吉西他滨单药无选择到目前的5-6种药物的2-3种联合用药方案。

目前多项免疫治疗包括疫苗(GVAX/CRS-207、Algenantucel-L)及抗体检测点抑制剂的研正在进行中,希望在不久的将来能给胰腺癌治疗带来曙光。



扫描二维码,进入AAFMMUA大查房专栏

讨论环节

美国宾州肿瘤内科孙曼医生:请孙医生讲解一下mFOLFIRINOX,吉西他滨联合微白蛋白结合紫杉醇的治疗方案。

孙伟劲医生:在美国临床实践中mFOLFIRINOX有两种方案。第一种方案是取消灌注(bolus)5-FU。因为从药理机制上讲,用了5-FU滴注,灌注的5-FU可以不用。第二种方案是降低伊立替康剂量,用150 mg/m²而不用180 mg/m²的治疗方案。但从1998年左右早期伊立替康实验看两种剂量没有太大区别。

根据MPACT试验,吉西他滨联合微白蛋白结合紫杉醇的标准用法是一周1次,连续用3周,第4周休息。除非是临床试验,其实很多情况下可以

新加坡吴晓帆医生:如果全胰腺切除能够更好地改善预后,临床上可否做胰腺移植手术来治疗胰腺癌?

美国消化肿瘤科弗雷医生:胰岛细胞移植用于良性胰腺疾病,比如慢性胰腺炎后的全胰切除后可以采用移植。然而,由于胰腺癌大多在疾病早期有微转移,

美国宾州医院医学科林艳丰医生:请介绍一下胰腺癌的危险因素。

孙伟劲医生:目前来讲吸烟跟胰腺癌相关,但酒精和咖啡因对胰腺癌影响不是很明确。由于酒精引起慢性胰腺炎,酒精可能会增加胰腺癌的风险。至于糖尿病是不是胰腺癌的危险因素,也许应反过来看:当肿瘤在胰腺里发

美国宾州消化肿瘤科贾玉霞医生:孙医生能否介绍一下维持治疗?

孙伟劲医生:对不可治愈的患者,治疗要尽量达到最佳效果,然后维持治疗。5-FU毒性相对较小,对骨髓抑制小,可以长期用药。奥沙利铂长期用药最

连续用2周,第3周休息。从几个方面可以讨论这一问题。第一是机理方面,骨髓抑制的高峰是在第11~14天,第3周用药第15天正好是骨髓抑制的高峰,从理论上讲传统方案是有问题的。第二从用药量的计算上,很多人觉得从每3周用药停1周改成每2周用药停1周,用药量会少了许多,其实并不是这样。计算12周里用药量,如果每3周用药停1周,12周里用了9周的药;如果是每2周用药停1周,12周里用了8周的药,只比每3周用药的方案少了一次药。

是个系统性疾病,全胰切除后,还是不能采用胰岛细胞移植。同时,恶性肿瘤不是移植的指征,因为移植后要采用免疫抑制剂,其应用将促进恶性肿瘤迅速复发。

生了,但还没有影像学显示的情况下,其对周围的胰岛细胞已经产生了影响,特别是炎性的影响(这会导致胰岛功能不正常)。所以没有家族史、没有危险因素的患者发现有糖尿病,一定要注意是不是有提示胰腺癌的可能。

美国宾州消化肿瘤科贾玉霞医生:孙医生能否介绍一下维持治疗?

大的问题是神经毒性,白蛋白紫杉醇也是同样情况。其实这两者对骨髓抑制不是非常明显,白蛋白紫杉醇可长期治疗,神经毒性反应作为停药指征。

(更多内容可见“壹生”APP的AAFMMUA大查房专栏。F2-F3版由黄鹤光、孙伟劲、林艳丰医生整理)