



张捷, 男, 1956年7月生, 硕士、博士生导师, 教授/主任医师, 昆明医学院第二附属医院副院长。1982年7月毕业于昆明医学院医疗系, 获学士学位; 1989年获医学硕士学位; 1999年至2000年在澳大利亚悉尼大学附属皇家阿尔弗雷德王子医院研修器官移植; 1998年获云南省有突出贡献的专业技术人才奖。主持完成了云南省首例肝脏移植、首例亲体部分肝移植和首例肝肾联合移植; 主持完成及主要参与完成的课题获奖共13项, 曾获“云南省科技进步三等奖”和“云南省自然科学三等奖”。目前作为项目主要负责人承担: 2008年云南省应用基础研究项目《SmDC激活抗原特异性CD4⁺CD25⁺Tr诱导肝移植免疫耐受的实验研究》; 2011年云南省应用基础研究项目《肝弹性弥散定量在围手术期评估肝储备功能的基础与临床研究》的课题研究。开设研究生《器官移植学》、《普通外科学》课程, 先后培养硕士生15名; 联合培养博士生2名, 在读博士生4名。承担国家及省级科研项目10余项; 国内外期刊上发表论文70余篇, 累计影响因子80, 被引用次数486次。2001年至2007年曾多次到美国、欧洲、澳大利亚器官研究中心作访问学者, 先后对线粒体、骨髓间充质干细胞、人胚胎干细胞在细胞及分子水平进行了研究。现任云南省外科学会副主委、云南省移植学会副主委、云南省肝胆胰研究所所长、云南省器官移植研究所副所长; 主要从事普外科工作, 研究方向为肝、胆、胰外科和器官移植。

肝移植治疗原发性肝癌的入选标准

中国是肝癌发病率最高的国家^[1], 肝癌患者在国内恶性肿瘤的死亡率中排第2位^[2], 其中约90%患者合并乙肝肝硬化。目前手术切除是肝癌患者获得长期生存的有效措施, 但大部分肝癌患者就诊时已属中、晚期, 多伴有严重的肝硬化、肝功能差, 能够接受手术切除的不到10%^[3]。此外, 由于肝癌的门静脉侵犯、肝内转移、多中心起源等生物学特点, 肝切除术后预后差^[4]。20世纪60年代肝移植的出现为肝癌治疗带来了新的希望。

治疗肝脏恶性肿瘤是肝移植诞生的动力之一, 1963年临床肝移植创始人美国的Starzl教授开启了肝癌肝移植的大门。早期接受肝移植的患者几乎都是肝癌晚期(我国开始的57例肝移植中, 52例为肝癌患者), 治疗的总体疗效不能令人满意, 人们开始质疑肝癌肝移植的适应证。但1969年英国的Calne教授为1例肝癌患者施行肝移植术, 术后经5a随访患者仍健康存活, 肝功能正常, 肿瘤无复发, 这给肝癌肝移植带来了一缕曙光。肝移植的同行学者们对肝癌肝移植的观点经历了适应证-禁忌证-相对禁忌证的变迁。

关于肝癌患者肝移植适应证的问题国内外争议颇多, 目前国外公认的肝癌肝移植入选标准主要有Milan标准、Pittsburgh标准及UCSF标准等; 国内根据我国的国情也提出成都标准、上海复旦标准、杭州标准等。

1 国外的标准

1.1 Milan 标准

1996年意大利的Mazzaferro等^[5]提出Milan标准: (1) 单个肿瘤直径 ≤ 5 cm; (2) 多发肿瘤数目 ≤ 3 个, 且最大者直径 ≤ 3 cm; (3) 无大血管浸润及肝外转移。

米兰标准是第一个大多数国际中心认可的、国际应用最广泛的、最严格的肝癌肝移植的入选标准, 但米兰标准并非完美, 该标准过于严格, 仅适用于早期肝癌, 使部分能通过手术获得良好疗效的患者拒之于门外。2009年Mazzaferro等^[6]提出最大肿瘤直径(cm)与肿瘤个数的总和不大于7的规则, 认为不符合米兰标准的复发风险低的肝癌仍可实施肝移植。

1.2 Pittsburgh 标准

2000年美国Pittsburgh大学的Marsh等^[7]提出了匹兹堡改良TNM分期, 根据肿瘤有无血管侵犯、有无两叶受累、肿瘤直径、淋巴结转移情况及有无肝外转移将肝癌分成I、II、III A、III B、IV A及IV B共6期, 认为I~III B期是肝移植的适应证。该标准只将有血管侵犯、淋巴结受累或远处转移三者中出现任一项作为肝移植的禁忌证, 而肿瘤的大小、个数及分布则未作为排除的标准, 同时

未考虑肝脏基础疾病和肝功能情况,再者术前很难评估微血管的侵犯情况和淋巴结的转移等。因而 Pittsburgh 标准至今未被美国移植协会等接受。

1.3 UCSF 标准

2001 年来自加利福尼亚旧金山大学 (University of California San Francisco, UCSF) 的 Yao 等^[9]提出 UCSF 标准: (1) 单个肿瘤直径 ≤ 6.5 cm; (2) 多发肿瘤数目 ≤ 3 个,且最大者直径 ≤ 4.5 cm,肿瘤直径之和 ≤ 8 cm; (3) 肿瘤无大血管浸润和肝外转移。

UCSF 标准仅仅是在肿瘤直径上突破了米兰标准的限制,其实质并无明显改变,仍不能反映肝脏疾病及肝功能,不能很好地判断预后;但扩大了肝癌肝移植的适应证的范围,同时复发率并未增加。

1.4 其他

2001 年西班牙 Pamplona 大学 Herrero 等^[9]报道其肝癌肝移植入选标准为:单个肿瘤直径 ≤ 6 cm,多发肿瘤 ≤ 3 个,且最大者直径 ≤ 5 cm。2002 年巴塞罗那 Bruix 等^[10]报道其肝癌肝移植受体选择标准:单个肿瘤直径 ≤ 7 cm,多发肿瘤 ≤ 3 个,且最大者直径 < 5 cm,或多发肿瘤 ≤ 5 个,且最大直径 < 3 cm。

2 国内标准

2.1 成都标准

2005 年严律南等^[11]提出我国肝癌肝移植的指征为: (1) 小肝癌及尚可切除的肝癌并重度肝硬变或肝功能不全者; (2) 不能切除的大肝癌,尚无门静脉主干癌栓或远处转移者; (3) 伴有门静脉主干癌栓应作为肝移植的反指征。

2.2 上海复旦标准

2006 年樊嘉等^[12]提出“上海复旦标准”: (1) 单发肿瘤直径 ≤ 9 cm; (2) 多发肿瘤数目 ≤ 3 个且最大肿瘤直径 ≤ 5 cm,全部肿瘤直径总和 ≤ 9 cm; (3) 无大血管(包括门静脉主干和大分支、肝静脉、下腔静脉)侵犯、淋巴结转移及肝外转移。其术后 3 a 生存率、无瘤生存率与最严格的米兰标准相比无统计学意义。该标准显著扩大了肝癌肝移植的适应证,使更多的患者从中受益。

2.3 杭州标准

2008 年郑树森院士等^[13]提出“杭州标准”: (1) 肿瘤直径之和 ≤ 8 cm; 或肿瘤直径之和 > 8 cm,但术前 AFP ≤ 400 ng/mL 且组织学分级为高/中分化; (2) 无大血管侵犯和肝外转移。

杭州标准考虑了肿瘤的大小、组织学特点等,扩大了适应证,使更多的肝癌患者有肝移植的机会,使无法手术治疗的患者有了生存的机会,在预

后危险因素上安全地扩展了米兰标准。

肝切除术是治疗肝癌的重要手段,但肝切除只能在肝功能较好的患者中实施,常因术后残肝功能的代偿能力而限制了肝切除的范围,术后易复发,总的 5 a 生存率仅为 25% ~ 50%^[14]。当肝癌患者的肝功能不全或肝衰竭时,只能实施肝移植作为治疗手段。理论上肝移植由于完整地切除了病肝、病灶和多中心迟发的肝癌的温床,治愈肝硬化,同时肝功能可以得到改善,但肝移植的供肝不是随时可得,需等待供肝。在等待供肝的时间里,有病灶增大或发生转移等危险,导致手术难度增大、预后差等。另外肝移植手术费用昂贵。

目前国际上统一认为肝移植治疗肝癌限于早期,不适用于晚期。但我国的看法不同,我国肝癌人数占全世界总人数的一半左右^[1],而且患者就诊时多属中、晚期,并伴肝硬化,若按国外标准,大部分的肝癌患者将丧失治疗机会。晚期肝癌患者自然病程仅 2 ~ 3 个月,当肝损害严重不能介入及手术切除时,肝移植可能是唯一的治疗方法,可带来相对较好的姑息时间;并且国内小肝癌的手术切除预后良好,小肝癌行肝移植目前不能为国人接受,除非合并重度肝硬化肝功能不全,不能耐受手术者。因而,我国进展期肝癌可行肝移植治疗。

国内外的肝癌肝移植适应证没有统一标准。根据国情选择合适的适应证是提高肝癌肝移植的疗效,并保证宝贵的供肝资源得到公平有效利用的关键。随着抗肝炎药物、FK506 的研究成功,只要病例选择得当,加以围手术期辅助治疗以减少术后的复发,肝移植治疗肝癌可以获得良好的效果。在我国无论是现在还是将来肝癌患者都将是肝移植的主要候选者,我们应不受国外经验的约束,探索符合我国国情的肝癌肝移植的标准,使我国的肝癌患者受益。肝癌肝移植的标准在不断地革新,探索更科学、更合理的肝癌肝移植标准将是肝移植领域的研究热点之一。

[参考文献]

- [1] PARKIN D M, BRAY F, FERLAY J, et al. Estimating the world cancer burden: globocan2000 [J]. International Journal of Cancer, 2001, 94(2): 153 - 156.
- [2] PARKIN D M, BRAY F, FERLAY J, et al. Global cancer statistics, 2002 [J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2005, 55(2): 74 - 108.

(下转第 124 页)

择“T”型或“L”型都能达到满意的效果；如果有后髌骨折，且为独立骨折块，则尽量以拉力螺钉前后方向固定，必要时可行后侧钢板支撑固定。

1979年Muller等^[10]指出正确复位，稳定的内固定和早期不负重的功能活动，是负重关节的关节内骨折的理想治疗方法。早期活动对关节面的轻度不平整有一定的磨造作用，对关节面再塑型有很好的作用。膝关节的活动度是评价关节功能的一大重要依据，膝关节的灵活性有效的缩短了下肢的杠杆作用，减少了二次骨折的风险；早期活动可以减少肌腱、韧带、关节囊的粘连和挛缩，预防深静脉血栓等并发症发生。

术前评估骨折及软组织损伤程度，完全消肿，良好的术前计划，术中关节面的精确复位，充分植骨，可靠的内固定，术后配合早期有效的膝关节功能锻炼是提高疗效的重要手段。通过上述综合性治疗，本组病例均收到了良好的治疗效果。

[参考文献]

[1] 王亦聰. 骨与关节损伤[M]. 第3版. 北京:人民卫生

出版社,2001:1 033.

[2] MERCHANT T C, DIETZ F R. Long-tem follow-up after fractures of the tibr aland fibular shafts [J]. J Bone Joint Surg Am, 1989, 4: 599 - 606.

[3] 主译王满宜,杨庆铭. 骨折治疗的AO原则[M]. 华夏出版社,2004:499.

[4] 张银良. 四肢骨折的现代诊断与治疗[M]. 北京:中国医药科技出版社,2001:256.

[5] 张银良. 四肢骨折的现代诊断与治疗[M]. 北京:中国医药科技出版社,2001:256.

[6] 主译王岩. 坎贝尔骨科手术学[M]. 第11版. 北京:人民军医出版社,2009:2 477.

[7] LACH IEW ICZ PF, FUNCIK T. Factors in fluencing the resu lts of open re duction and in terna l fixation of t ib lal p lateau fractu res [J]. C l in O rthop Relat Res, 1990, 259: 210 - 215.

[8] 沈楚龙,陈志维,马洪. 胫骨平台骨折治疗的疗效评估[J]. 中国矫形外科杂志,2007,15(20):1524.

[9] 陆佳俊,吴一雄,谈国明. 胫骨平台骨折手术复位不佳25例原因分析[J]. 中国误诊医学杂志,2007,7(21): 5 144 - 5 145.

[10] MU LLERM E, A LLGOW ERM, SCHNEIDER R, et al. M anual of in terna l fixatian [M]. Berlin:Springer Verlag, 1979:256 - 258.

(2011 - 11 - 03 收稿)

(上接第2页)

[3] TANG Z Y, YE S L, LIU Y K, et al. A decade's studies on metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2004, 130(4): 187 - 196.

[4] PAWARODE A, TANGKIJVANICH P, VORAVUD N. O-utcomes of primary hepatocellular carcinoma treatment:An 8 year experience with 368 patients in Thailand[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2000, 15(8):860-864.

[5] MAZZAFERRO V, REGALIA E, DOCI R, et al. Liver tr-ansplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis[J]. New England Journal of Medicine, 1996, 334(11): 693 - 700.

[6] MAZZAFERRO V, LLOVET J M, MICELI R, et al. Pre-dicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retro-spective, exploratory analysis [J]. The Lancet Oncology, 2009, 10(1): 35 - 43.

[7] MARSH J W, DVORCHIK I, BONHAM C A, et al. Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome?[J]. Cancer, 2000, 88(3):538-543.

[8] YAO F Y, FERRELL L, BASS N M, et al. Liver trans-plantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the

tumor size limits does not adversely impact survival[J]. Hepatology, 2001, 33(6): 1 394 - 1 403.

[9] HERRERO J I, SANGRO B, QUIROGA J, et al. Influence of tumor characteristics on the outcome of liver transplanta-tion among patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma [J]. Liver Transplantation, 2001, 7(7): 631 - 636.

[10] BRUIX J, LLOVET J M. Prognostic prediction and treat-ment strategy in hepatocellular carcinoma [J]. Hepatolo-gy, 2002, 35(3): 519 - 524.

[11] 严律南. 肝癌肝移植的现状与展望[J]. 中国医学科学院学报, 2005, 27(4): 427 - 430.

[12] 樊嘉, 周俭, 徐泱, 等. 肝癌肝移植适应证的选择: 上海复旦标准[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(18): 1 227 - 1 231.

[13] ZHENG S S, XU X, WU J, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences [J]. Transplantation, 2008, 85(12): 1 726.

[14] 严律南, 曾勇, 文天夫. 1 038例原发性肝癌的外科治疗[J]. 中华外科杂志, 2000, 38(7): 520 - 522.

(2012 - 01 - 01 收稿)