

医本家整体治疗策略在肿瘤治疗设计中的作用

王悦华 王 珍

临床医学处于快速发展期,对恶性肿瘤的治疗正在经历从传统的单项专科治疗向联合治疗,再向多学科综合治疗的转变。对恶性肿瘤治疗的最终目的是提高生活质量和延长生存期,而通常的治疗原则是“早期、积极和综合”治疗,这些治疗原则太笼统,对临床治疗的实施缺乏具体的指导作用。最近几年出现的肿瘤多学科团队的会诊讨论,并不等于肿瘤多学科治疗的实现,恰当地选择一项治疗方法仍是比较难的^[1-3]。笔者针对肝癌治疗所涉及的有关治疗原则、规范和指南等内容和特点,曾提出了肝癌多学科治疗的新理念和新模式^[4],北京仟手莲科技有限公司组织专家对此内容做了进一步的研究修改,提出了可以适于肝癌、肺癌和结直肠癌等实体恶性肿瘤整体治疗的策略,并将其冠名以“医本家”整体治疗策略(medicalist holistic treatment strategies, MHTS),以与其他类型的整体治疗相区别,其中心内容是具有共性的“六六法则”,即肿瘤整体治疗内容包括六项基本目标,而整体治疗的实施需遵循六项设计原则,本文将肝癌为例作详细解析。

一、MHTS 的六项基本目标

用于肝癌治疗的方法有多种,每一种方法都有其最佳适应证,由于癌症既是局部病变,又是全身性疾病,理论上任何单项治疗都无法根治肝癌^[5]。采用多种治疗手段的综合治疗有希望提高疗效,现已出现肝癌综合治疗或多手段治疗或多学科综合治疗的概念^[1,6]。目前所见各种肝癌诊疗指南或治疗规范,例如美国国家综合癌症网(NCCN)肿瘤临床实践指南,主要是针对恶性肿瘤首次治疗方法的选择原则及技术规范,对于总体的综合治疗方案的设计仍缺乏指导性,而且其内容的制定颇受多种因素的影响^[7,8]。实

际上一般癌症患者往往会就诊于多个医院的不同专科并接受各类不同的治疗,相互差异很大。如何将现有各种肝癌治疗技术与方法分门别类并有机地结合起来,取长补短,是目前肝癌综合治疗的迫切需要。然而恶性肿瘤多学科综合治疗的困境重重,我国的肿瘤综合治疗多数停留在吆喝的阶段,并没有实质性的进展^[9]。

针对肿瘤多学科综合治疗问题,笔者提出了“MHTS”的概念,即对恶性肿瘤设计的多学科集合治疗模式最终治疗目标是对病人实现整体治疗^[4]。根据以病人为中心的治疗模式,肿瘤整体治疗目标应当包括:局部治疗、区域治疗、全身治疗、基础病治疗、内环境调理以及全面康复等6项基本目标。

1. 局部治疗:即对原发病灶的局部治疗。目的在于迅速有效地大量祛除或杀灭肿瘤细胞、减少肿瘤负荷,这是肿瘤多学科综合治疗中的关键步骤,目前只有肝切除或肝移植等外科治疗手段才能满足这一要求。各类肿瘤局部消融治疗是外科治疗手段的延伸。如肝癌射频消融可通过经皮穿刺、腹腔镜及开腹手术等途径实施,为不适于手术切除的肝癌提供了可供选择的新途径^[10]。但是,手术切除或局部消融对肿瘤周边潜在的浸润及转移灶难以奏效。

2. 区域治疗:即对受累器官原发灶周围区域内病灶的治疗。目的在于局部治疗实施后或在局部治疗的同时,杀伤、抑制或预防肿瘤侵犯或残余癌灶、肝内转移灶。经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)或经门静脉灌注化疗等区域性治疗的主要作用就在于此。虽然也重视肝脏原位肿瘤的治疗,但更多地把着眼点放在肝脏原位肿瘤治疗后的局部扩散和转移上。化疗通过细胞指数杀灭作用以一定的比例杀伤癌细胞,常不能完全消灭癌细胞。

3. 全身治疗:即对全身累及病灶的治疗。指对肝外转移病灶的系统性治疗,对于完成局部及区域治疗者重点在于预防和治疗远处转移,如免疫活性细胞治疗和全身系统的化疗。对于肝外的局限性的转移灶,有时还需要联合相应部位的局部治疗措施。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30772122);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养项目(2009-3-65)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院普外科(王悦华);100039 北京仟手莲科技有限公司医本家研究中心(王珍)

通讯作者:王悦华,电子信箱:wangyuehua301@sina.com;王珍,电子信箱:wangzhener2008@sohu.com

4. 基础病治疗:是指对患病器官慢性疾病的治疗和器官功能的维护,如对慢性肝病的治疗。慢性肝炎、肝硬化等肝病背景,不仅是原发病的基础,也是治疗后肝癌多中心复发的基础,因此,为了提高远期疗效,也需遵从慢性肝炎、肝病防治指南进行治疗。

5. 内环境调理:是指改善机体内环境(包括神经、内分泌、代谢和免疫)紊乱状态,提高全身免疫力的治疗。癌症属于全身性疾病,内环境紊乱是形成癌症的根本原因,改善内环境和提高全身肿瘤免疫能力,才是最终治愈肝癌的基础^[11]。如以改善免疫状况为目的的单纯细胞因子治疗及以改善全身状况、祛邪扶正为目的的中医药治疗,这些治疗一般没有表现出直接抗癌作用,即使有也是次要的^[12]。

6. 全面康复:是指癌症康复的主要内容,针对身

体、饮食、生活、心理、精神、工作等方面的康复,只有做好这一步,才能使早期肝癌患者最终获得痊愈;或对于中晚期肝癌患者,进一步提高患者的生活质量^[13]。

针对各项治疗目标的治疗包括序贯疗法、同步治疗和交替疗法。为了完成某项具体治疗目标,应选择相对应的某级治疗^[4];在同一级治疗中不同治疗方法的应用应称为联合治疗;而为了完成多项不同的治疗目标,多个不同级治疗的应用则称为综合治疗。MHTS 指导下的肿瘤整体治疗与传统的各专科治疗之间的关系如图 1 所示。传统治疗的选择常是根据各项方法的适应证,先确定专科治疗方向之一;而肿瘤整体治疗则需先分为 6 个方面,再分别选择具体治疗方法。

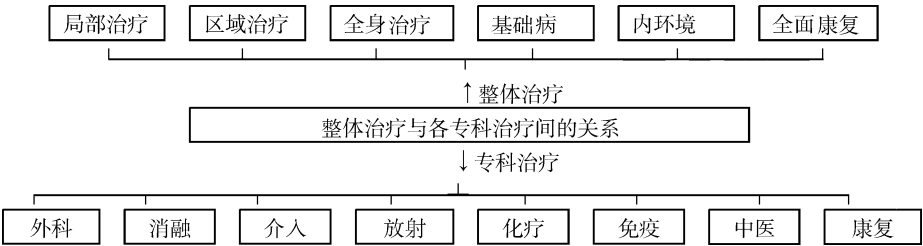


图 1 医本家整体治疗与传统的各专科治疗之间的关系

二、MHTS 的 6 项设计原则

传统的单项专科治疗的研究应用,往往试图以一项专科技术治疗不同发展程度的某种类型的疾病,有可能忽视其他相关技术的协同作用,从而导致基于某项专科技术的过度医疗或诱导消费,而忽略多学科治疗以提高疗效。笔者认为,对恶性肿瘤的治疗除了针对具体方法的临床应用治疗原则以外,MHTS 指导下设计肿瘤整体治疗方案则还需同时遵循系统化、全方位、经济型、规范化、个体化和动态式等 6 项设计原则^[4]。

1. 系统化:即从治疗目标出发,把整体治疗内容看成一个系统,遵循局部疾病与全身并重的原则,即在设计治疗方案时,需要认识前述 6 项基本治疗目标之一和其他 5 项治疗目标间的关系,再对于具体目标进行治疗。

2. 全方位:即从治疗方法出发,要站在各种治疗技术的制高点上,充分掌握针对每一项治疗目标的各种治疗技术手段的原理、优缺点、适应证和疗效,与其他治疗的相互影响等,以便于择优选择。

3. 经济型:即从卫生经济学的角度出发,即要遵照自费、医保和公疗等项目的规定,又要对所用方法

的风险、成本及效果进行综合评价,选择费用合理、效果显著的效价比高的方案。

4. 规范化:即从治疗标准出发,系指治疗的具体措施既要紧跟最新进展,又要遵循各类疾病相关诊疗指南和治疗规范,强调各项治疗技术的正确选择,遵循具体技术的操作标准,有效地保证治疗实施的效果。

5. 个体化:即从患者个体差异出发,从宏观因素到微观因素,根据各种疾病的各类特点、受累器官功能和全身状况等存在的差别,掌控综合治疗方案的多样性,切忌从医生的角度设计治疗方案。

6. 动态式:即从治疗时限出发,以动态评估整体治疗的多个阶段,在完成每个治疗疗程及治疗项目后对病情及疗效进行及时的阶段性评价,适时调整总体的治疗方案。

以肝癌为例,上述肝癌的规范化和个体化治疗原则,目前已得到广泛重视和遵循;对肝癌系统化治疗虽然已开始受关注,但常常因临床分科所致不能顾全,实际上常是“铁路警察,各管一段”;而全方位的治疗常因医疗条件所限难以实现,患者实际接受的一些治疗方法在各种指南中尚未得到关注;经济型的原

则目前在临床上还没有得到充分的体现;而动态式的治疗评估目前还没有切实可行的方案,患者出院后与经治医生难以建立畅通的联系。因此,为了在肝癌整体治疗中落实上述六项原则,需建立一个新的肝癌整体治疗模式。

三、MHTS 以循证医学为基础

现代临床指南的制定强调循证医学依据,MHTS 也是建立在循证医学基础之上的,并在实施中参考相关指南。MHTS 的应用要求审慎、明确及批判地应用现有最佳证据为每个患者制定诊疗决策。循证医学意味着最佳研究证据、临床技能和患者价值观的整合。循证医学强调终点指标,即病人的生存时间、生存能力、生活质量和工作能力,而非中间指标,因此更接近病人的需求。这些也正是 MHTS 所赖以成立的判断指标。

循证医学的内容主要包括了医疗决策技术、信息搜寻技术和信息评估技术。循证医学在 MHTS 中的应用包括以下 5 个步骤:①根据有关(预防、诊断、预后、治疗、病因等等)的信息需要,提出相应的问题;②搜寻相应的最佳证据;③评价证据的可靠性、缺点和可用性;④结合临床技能和患者具体(生物、心理、社会的)特点,应用上述证据;⑤评估上述 4 步的效果和效率,选择相应的策略,并找出改进的方法。MHTS

中的 6 项治疗目标中每一项治疗的选择实施都应当遵循六项设计原则,其全部内容都应当建立在循证医学基础上。MHTS 的制定将采纳或融合国内外最新肝癌与肝病的诊疗指南或规范、经典研究论著、META 分析论著、诊疗标准以及其他循证医学研究成果,并按照循证医学证据水平^[14] 优先选择高级别者。MHTS 的包容性很强,在没有高级别的循证医学证据条件下,对低级别证据的治疗技术也给予治疗选择的指导,以防患者盲目地接受一些无任何循证医学依据的治疗。

四、MHTS 与既往肿瘤诊疗指南的关系

既往肝癌诊疗指南或治疗规范,例如美国国家综合癌症网(NCCN)肿瘤临床实践指南,一般以肝癌病灶为主要治疗目标、以肝功能情况为基础,以治疗方法的适应证、禁忌证为引线,适时选择专科治疗之方案^[7];而根据 MHTS 则将肝癌整体治疗目标划分为 6 项,针对每一方面需要以肝癌诊疗指南(NCCN)或规范等相关问题的科学解决方案为基础,再根据前述 6 项原则进一步选择具体治疗方法。两者各有其特点,但相互又有不同之处,特别是在临床辨证思维过程方面表现突出,如表 1 所示。MHTS 指导的肝癌整体治疗以现有肝癌与肝病的诊疗指南或规范为基础,加以继承和发展,为临床实践提供一套整体思维的路径。

表 1 医本家整体治疗策略(MHTS)与肝癌临床指南(NCCN)的对比

比较项目	肝癌临床指南(NCCN)	医本家整体治疗策略(MHTS)
制定目的	指导临床医生的诊疗选择行为	指导对患者整体治疗的医疗策划
治疗目标	以技术为中心,针对肝癌的治疗体现出分科治疗	以病人为中心,整体治疗包含 6 个方面的治疗目标
遵循原则	强调规范化和个体化治疗	系统化、全方位、经济型、规范化、个体化、动态式
思维路径	树状结构,每一个分支与一个患者的适时状况相对应	森林状结构,每一个患者的状况包括了多棵树状结构关系
医学基础	以西医理论为基础,难以包括临床实践所见多种方法	中西医多种医学理论的结合,密切结合临床多种方法
循证选择	以最新研究进展推荐临床试验,按适应证、禁忌证选择	以循证医学为基础,以风险效益比较选择临床效价比高者
治疗时序	指导首选适时治疗方案	动态指导各个阶段的治疗
临床意义	指导临床专科具体的适时治疗	指导临床多学科连续性的治疗

五、MHTS 临床应用分析

肝癌多学科诊疗临床决策思路包括收集病历资料、肝癌诊断、治疗方案、实施治疗和预后评估等内容,以下举例说明如何根据 MHTS 设计肝癌诊治方案^[15]。肝癌患者,男性,52 岁,心肺脑等肝外器官功能正常。临床提供了比较全面的病历资料、化验结果和影像资料。根据 MHTS 要求,先做 6 个方面的系统诊断分析如下:①原发性肝癌,单结节直径 4.5cm,肿瘤位于Ⅷ段靠近第二肝门,国际 TNM 分期为Ⅱ期(cT₂N₀M₀)。②肝脏影像未见卫星灶或转移灶;③未

发现腹腔及体表淋巴结肿大,无肝外转移灶;因肿瘤大于 3cm,外周血有游离癌细胞、潜在性转移的可能性;④肝炎后肝硬化(中度),乙肝病毒 DNA 为 1 × 10⁶copies,Child - Pugh 肝功能分级为 A 级;⑤免疫功能低下,外周血 CD3⁺T 细胞比例增加,CD4⁺/CD8⁺比值倒置;⑥全身一般状况良好,体重减轻 5kg,精神紧张、失眠。

根据 MHTS 之“六六法则”,制定肝癌整体治疗方案(包括了预后、预防等内容)如下:①针对肝癌病灶:根治性切除肝癌病灶或行射频消融;②当无明确

肝内复发转移时,术后每半年 1 次化疗栓塞,共 3 个疗程,防治肝内潜在转移;一旦发现复发或肝内转移灶再做相应治疗;③对于潜在的肿瘤播散,给予 3 个疗程 DC-CK 细胞治疗;一旦发现肝外转移灶再做相应治疗;④针对慢性肝病需全程抗乙肝病毒、抗肝纤维化治疗;⑤内环境调节,予免疫因子胸腺肽 α 、中成药治疗;⑥康复治疗包括心理辅导,身体调整,改善饮食生活。在治疗过程中的不同时期,犹如工程建设进度时间表一样,可以规划设计治疗进程。

六、讨论

目前对恶性肿瘤的治疗研究特点是各专科向纵深发展较快,而各个专科之间的横向联合,特别是多学科综合治疗的发展较缓慢。关键问题是各学科之间缺乏能够达成共识的临床决策路径,缺乏具有共性的指导治疗设计的原则,恶性肿瘤多学科综合治疗的困境表明,在治疗目的、技术方法及疗效评价等多方面各学科之间表现出众多的分歧与矛盾^[9]。MHTS 之“六六法则”是对现有的关于肿瘤治疗原则、指南和技术方法的深入的分析和高度的概括,并重新提出来的宏观与微观治疗相结合的临床思维路径。MHTS 为多种恶性肿瘤临床治疗的决策提供了有益的参考,既往未见从本项研究角度进行研究论述的报道。

肿瘤治疗的常规路径是根据病情轻重等病程特点,按学科技术适应证分类选择治疗方法,如选择肝移植、外科手术、局部消融、靶向药物治疗等,多学科综合治疗的应用程度则有赖于所在医院的医疗设备条件和经治医师的技术水平^[16,17]。MHTS 则是有关治疗方面的横向(空间)、纵向(原则)和深度(时间)发展的三维立体思维的体现。横向研究以病人为中心,而非以技术为中心,将治疗目标在空间上分为 6 个相对独立的方面,使在治疗决策时要考虑的问题更具明晰。纵向研究则针对实施每一项具体治疗技术时需要遵循的各项原则,并如何有效地实施取得最佳效果。深度发展研究是对“六六法则”实施的动态的总体评价和提升,并需与时俱进,不断更新其内容。MHTS 与现有肿瘤指南相比,两者既有统一,也各有特点;传统肿瘤诊疗指南的基本思路是 MHTS 三维立体思路的基础。

肝癌治疗的发展路径将是传统的单项专科治疗→联合治疗→多学科治疗→多学科集合治疗→整体治疗模式。人们已经逐渐认识到专科治疗的弊端和多学科治疗的必要性^[1~3]。MHTS 之“六六法则”对现行比较盲从的多学科治疗决策,可起到积极的指

导作用,从而影响临床医疗的策划,最终实现整体治疗,真正达到提高生活质量和延长生存期的目的。

MHTS 对医疗相关工作的影响可以是多方面的:(1)MHTS 对临床科研选项将产生一定的影响,这要求一项治疗方法的研究应当明确其在整体治疗中的具体作用和意义。否则,研究目标笼统(如治疗肝癌)而不明确,难以确定判断评价指标,研究容易误入歧途。难以要求一项治疗达到多个治疗目的。例如,随着多学科治疗益处的显现,现行单项治疗的临床随机对照研究,如果令患者不能及时接受其他几方面的治疗,可能将患者暴露于多种危险因素之下,而不符合伦理学要求。(2)MHTS 对临床医生素质也将产生一定的影响,对临床工作提出了超越一般常规的要求。由于与常规专科治疗相比,整体治疗思维路径不同,知识层次不同。例如具体的一项专科治疗,只是完成了一部分治疗目标,没有单一方法可以根治癌症。对医生的知识结构提出更高的要求,对多学科知识应有更全面的了解才能更好地设计整体治疗方案。临床分科过细对临床医师综合素质的培养很不利。(3)MHTS 对患者也有一定的影响,使患者能从更深的层次了解自身疾病的发展,了解多学科治疗的多样性和有限性,对肿瘤治疗的不良预后有充分的理解,更好地配合医生完成整体治疗。同时对多学科治疗的理解,也有助于主动保护自己,避免上当受骗,例如被迫接受过度治疗或被诱导治疗,进一步对全社会医疗决策都会产生一定的影响。(4)MHTS 对医疗机构也会产生一定的影响,医疗中心需从专科向多学科联合发展开展肿瘤治疗工作,并根据整体治疗策略建立相应的肿瘤诊疗中心。一个肿瘤中心能否实现对一种肿瘤的整体治疗,将是其整体实力水平的体现。MHTS 的提出是一项新的探索,有待多方面的研究来验证、支持、推广和普及。

参考文献

- 1 Higgins MC, Soulen MC. Multimodality approaches for control of hepatocellular carcinoma [J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2007, 10(1): 64-66
- 2 Chang TT, Sawhney R, Monto A, et al. Implementation of a multidisciplinary treatment team for hepatocellular cancer at a Veterans Affairs Medical Center improves survival. HPB (Oxford), 2008, 10(6): 405-411
- 3 Gennari L. Therapeutic approach to hepatocellular carcinoma: a difficult choice [J]. Ann Ital Chir, 2008, 79(2): 79-80
- 4 王悦华. 肝癌多学科综合治疗的分级与集合治疗模式的建立 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2010, 16(4): 270-274
- 5 汤钊猷. 肝癌治疗概论 // 汤钊猷, 余业勤. 原发性肝癌 [B]. 上海:

上海科学技术出版社,1999:271-280

- 6 吴孟超. 肝癌外科综合治疗的现状和前景[J]. 中华肝胆外科杂志,2006,12(1):1-4
- 7 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Hepatobiliary Cancers Clinical Practice Guidelines in Oncology (Version 2. 2009). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- 8 Turner T, Misso M, Harris C, *et al.* Development of evidence - based clinical practice guidelines (CPGs): comparing approaches. Implement Sci. 2008,3:45 <http://www.implementationscience.com/content/3/1/45>
- 9 吴一龙. 恶性肿瘤多学科综合治疗的困境[J]. 循证医学,2008,8(1):1-2
- 10 Wang YH, Liu JF, Li F, *et al.* Radiofrequency Ablation Combined With Transarterial Chemoembolization for Unresectable Primary Liver Cancer[J]. CMJ,2009,122(8):889-894
- 11 王昌俊. 人体内环境与肿瘤治疗[J]. 环球中医药,2010,3(2):133-134
- 12 Luk JM, Wang X, Liu P, *et al.* Traditional Chinese herbal medicines for treatment of liver fibrosis and cancer: from laboratory discovery to clinical evaluation [J]. Liver Int,2007,27(7):879-890
- 13 Martin RC, Eid S, Scoggins CR, *et al.* Health - related quality of life: return to baseline after major and minor liver resection [J]. Surgery, 2007,142(5):676-684
- 14 Yamazaki S, Takayama T. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: evidence - based outcomes [J]. World J Gastroenterol, 2008,14(5):685-692
- 15 王悦华. 肝细胞癌多学科诊疗临床思维方法的 PBL 教学体会 [J]. 中国医学教育技术,2010,24(4):408-411
- 16 Mendizabal M, Reddy KR. Current management of hepatocellular carcinoma [J]. Med Clin North Am,2009,93(4):885-900
- 17 中华医学会外科学分会肝脏学组. 肝细胞肝癌外科治疗方法的选择 [J]. 腹部外科,2008,21(5):262-264

(收稿:2010-12-23)

(修回:2011-05-10)

小鼠重症急性胰腺炎模型研究进展

王 艳 衣恩通 阴赓宏

重症急性胰腺炎(SAP)是临床常见的危重病,其发病急,进展快,病死率高,严重危害人们的健康。研究人体 SAP 存在诸多困难,所以学者们通过建立动物模型研究其发病机制、转归及治疗方法。小鼠是常用的实验动物,近年来国内外学者就小鼠重症急性胰腺炎造模方法、特点及应用等进行了一系列研究,现介绍如下。

一、逆行性胆总管注射牛磺胆酸钠

迄今为止,这种造模方法在大鼠中已广泛应用^[1,2]。近年来已有不少学者应用逆行性胆总管注射牛磺胆酸钠致小鼠重症急性胰腺炎,此模型的原理是模拟了胆汁反流机制造成胰腺炎。

1. 造模方法:Wittel UA^[3]于2006年报道了在10倍光学放大镜下逆行性胆总管注射牛磺胆酸钠致小鼠 SAP 模型的成功,理想的注射量是4%牛黄胆酸钠每公斤体重2ml,24h 小鼠病死率达到了10%。2008

年 Wittel UA^[4]再次报道了此方法致小鼠 SAP 模型的建立,采用雄性 BALB/c 小鼠(体重 26.2 ± 1.9 g),异氟烷及丁丙诺啡皮下注射麻醉,取上腹正中切口进入腹腔,以连接有0.54mm 聚乙烯管的0.4mm 针头在胆胰管开口处逆行穿刺十二指肠前壁,通过十二指肠乳头插入胆胰管远端。分别在近肝门及胆胰管开口处将胆胰管两端钳闭,应用输液泵以恒定速度注入4%牛磺胆酸钠(1ml/kg),注射中监测压力,完毕保持5min后,可见小鼠胰腺出现出血、坏死,拔出穿刺针,去除动脉夹及结扎线,无损伤线缝合十二指肠穿刺处,两层关腹。

2. 模型特点:此模型腺泡细胞坏死是以胰头部位广泛区域的坏死为特征的,胰腺损伤组织学分级比用雨蛙素进行超刺激诱导的胰腺炎要明显增高,血清淀粉酶和脂肪酶、炎症介质白介素6的浓度也明显高于雨蛙素模型。

3. 应用评价:该模型可模拟临床胆汁反流性胰腺炎,诱发成功率高,有很好的重复性和可比性。在病因、致病机制及病理等方面与临床上的 SAP 极为相似,可以比雨蛙素诱导的模型出现更重的胰腺局部损伤和全身性炎症反应及更高的病死率。Laukkanen 等^[5]研究指出,该模型更适于通过基因修饰小鼠品

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(7102038)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院感染暨重症医学科

通讯作者:阴赓宏,医学博士,教授,主任医师,博士生导师,电子邮箱:modsen@yahoo.com.cn