

## 述评·消化外科进展

## 胆囊癌临床治疗的现状与展望

刘颖斌 陈炜

上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科,上海 200127

通信作者:刘颖斌,Email:laoniulyb@163.com

**【摘要】** 胆囊癌预后差,缺乏有效的综合治疗手段,外科治疗是该病最主要的治疗方法。术前精准评估和充分准备,以及术中安全、有效、规范切除肿瘤是治疗成功的关键。重视意外胆囊癌的防范和合理治疗。新辅助或转化治疗能充分发挥化疗、靶向、免疫药物对肿瘤细胞的杀伤作用,达到术前降期或转化目的,提高胆囊癌根治性切除率,改善患者预后。

**【关键词】** 胆囊癌; 外科手术; 评估; 新辅助; 转化

**基金项目:**国家自然科学基金(3213000192,81874181);上海申康医院发展中心(SHDC12021101)

## Current situation and prospect in the clinical treatment of gallbladder cancer

Liu Yingbin, Chen Wei

Department of Biliary-Pancreatic Surgery, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Liu Yingbin, Email: laoniulyb@163.com

**【Abstract】** Gallbladder carcinoma is a tumor with poor prognosis and lack of effective comprehensive treatment. At present, surgical resection is still the main treatment for gallbladder carcinoma. Precise evaluation and adequate preparation before surgery, and safe, effective, standardized resection are the key points to successful treatment of gallbladder carcinoma. In clinic, there has been a growing appreciation of the prevention and reasonable treatment of incidental gallbladder carcinoma. Neoadjuvant and conversion therapy give full play to the effects of chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy agents on tumor cells, which can achieve the goal of downstage or conversion of tumors before surgery, increasing the radical resection rate, and improving the prognosis of patients.

**【Key words】** Gallbladder carcinoma; Surgical procedures, Operative; Evaluation; Neoadjuvant; Conversion

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (3213000192, 81874181); Shanghai Shen-kang Hospital Development Centre (SHDC12021101)

胆囊癌是来源于胆囊底部、体部、颈部和胆囊管上皮细胞的恶性肿瘤,位居消化系统恶性肿瘤第6位,我国每年新发病例约为5.28万例<sup>[1]</sup>。胆囊癌预后差,5年生存率<10%,中位生存时间<1年<sup>[2]</sup>。胆囊癌对放化疗不敏感,有效的综合治疗方法仍在探索中,根治性切除是目前胆囊癌患者获得长期生存的最有效手段。然而胆囊癌发病隐匿,就诊时患者常已处于晚期。笔者认为:通过规范化治疗提高

根治性切除率,延长患者生存时间,是现阶段胆道外科医师的重要任务。

## 一、胆囊癌的精准可切除性评估

手术切除是目前唯一能治愈胆囊癌的方法,但中晚期胆囊癌容易形成腹腔种植性转移和血行转移;也极易侵犯肝门血管;需联合半肝切除时还受剩余肝脏体积限制。上述3个因素均可能导致肿瘤不可切除性。术前需对其进行全面准确评价,是

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230109-00013

收稿日期 2023-01-09

引用本文:刘颖斌,陈炜.胆囊癌临床治疗的现状与展望[J].中华消化外科杂志,2023,22(1):81-88. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230109-00013.



衡量胆囊癌手术能否达到  $R_0$  切除、能否通过手术获益的重要环节。因为胆囊癌手术尤其是联合脏器切除术的创伤大,如手术不能达到  $R_0$  切除,手术创伤及并发症风险大于患者获益。另外,随着新辅助化疗的开展,化疗可使原本无法手术切除的患者肿瘤降期后,再行  $R_0$  切除的案例也逐渐增多。因此,术前可切除性评估和术中再评估在胆囊癌精准外科治疗理念中的地位愈发重要<sup>[3]</sup>。

术前可切除评估主要依靠影像学评估,增强 CT 与 MRI 2 种检查各有特点,不能互相代替。CT 检查图像空间分辨率高,可清晰显示胆囊或肝脏内肿块、扩张胆管、局部肿大淋巴结、肝外转移灶以及肿瘤与相邻血管和胆管的关系,是胆囊癌最重要、最灵敏的术前检查方法<sup>[4-5]</sup>。MRI 检查对软组织的分辨率高,可用于评估肿瘤的部位和范围、周围血管受累以及肝转移病灶情况。MRCP 检查还能无创显示肝内外胆管树的全貌、肿瘤侵犯胆管部位和范围,对 CT 检查起补充作用。PET/CT 检查对局部病变评估和可切除性判断的价值并不高于增强 CT 检查,其价值在于发现肿瘤淋巴结转移、腹膜转移及远处转移。笔者认为:通过术前详细的影像学检查,可初步评价肿瘤对肝脏、邻近脏器和血管侵犯及程度、胆管受肿瘤侵犯极限切除点、剩余肝脏体积与功能、是否存在淋巴结与远处转移以及正常解剖变异,从而制订精准手术规划。

基于 CT 检查影像学三维重建可以将 CT 二维影像转化为三维影像,具有立体与直观特点,可多角度、全方位显示肝内外血管和胆管的立体解剖结构及胆囊癌累及范围、浸润深度和与周围脉管的关系,准确了解肝内外管道走行及变异情况,精确评估患者的肝功能等,有利于作出术前精准评估,提高手术安全性。近年来,术前根据增强 CT、MRI 和 MRCP 等影像学检查资料,结合三维重建,显示肿瘤、胆管、血管及肝实质的受侵范围,使胆囊癌精准手术规划有明确依据,可有效提高根治性手术切除率,延长术后患者生存时间<sup>[6]</sup>。

术前通过影像学检查对肿瘤可切除评估的准确度与灵敏度都不能达到百分之百,高估与低估 2 种情况同时存在。因此,需要术中再次评估,决定最终手术方案。术前高估原因可能是肿瘤周围组织炎症水肿,血管炎性侵犯,造成血管受侵犯假象。术前低估主要体现在 2 个方面:(1)CT 与 MRI 检查对于腹膜与肝脏粟粒样转移常无法作出正确判断,故对 T3、T4 期胆囊癌或怀疑腹腔内种植性转移,术

中需先行腹腔镜探查以排除。(2)低估肿瘤沿胆管黏膜侵犯的范围、肝门板组织以及周围血管壁侵犯程度。因此,对于侵犯肝门的胆囊癌,术中常需敞开肝门后,再评估病灶侵犯肝脏范围,病灶与 P 点、U 点的关系以及病灶侵犯肝门血管程度,从而决定最终手术方案。

## 二、胆囊癌的规范化切除

### (一)肝切除范围

肝切除范围应根据胆囊癌 T 分期决定。T1a 期和 T1b 期胆囊癌术前影像学分期困难,其分期主要依靠术中快速冷冻切片和术后组织病理学检查;T2、T3、T4 期胆囊癌可通过多层螺旋 CT 和 MRI 等术前影像学检查进行临床分期。

原位癌和 T1a 期胆囊癌因病变仅侵犯黏膜,普通胆囊切除术是最佳选择,5 年生存率可达 95%~100%,联合肝切除术患者不受益。T1b 期胆囊癌是否需联合肝切除术,目前尚有争议。已有的研究结果显示:T1b 期胆囊癌侵犯肝组织最大距离为 16 mm, T1b 期胆囊癌若仅行单纯胆囊切除术后 5 年生存率为 61.3%,行根治性切除术后 5 年生存率可提高至 87.5%,故有必要行根治性手术<sup>[7-8]</sup>。Shindoh 等<sup>[9]</sup>发现 T1b 期胆囊癌不同生长部位,根治术后 5 年生存率比较,差异无统计学意义。因此,笔者推荐 T1b 期胆囊癌行距胆囊床 >2 cm 肝楔形切除术。

对于 T2 期胆囊癌,由于与肝脏相邻的胆囊壁缺乏浆膜层,其肌周结缔组织和肝脏肌周结缔组织相连。该解剖学结构使肝脏侧的胆囊癌更易侵犯肝脏及转移,复发率高<sup>[10]</sup>。故《胆囊癌诊断和治疗指南(2019 版)》推荐 T2a 期胆囊癌行联合距胆囊床 >2 cm 肝楔形切除术, T2b 期胆囊癌行联合肝 IVb 段和 V 段切除,与《胆囊癌诊断和治疗指南(2015 版)》T2 期胆囊癌均行联合肝 IVb 段和 V 段切除术不同<sup>[11]</sup>。淋巴和胆囊静脉是胆囊癌肝转移的 2 种主要途径,其中胆囊静脉途径占主导地位<sup>[12]</sup>。运用 CT 血管造影技术检查发现胆囊静脉主要回流至肝 IVb+V 段<sup>[13]</sup>。经胆囊动脉注入吲哚菁绿,肝中叶染色的范围距胆囊床 2~5 cm 且 ≥1 个方向染色范围 >4 cm<sup>[14]</sup>。目前无大样本数据证明 T2a 期胆囊癌无肝脏微转移,且独立研究较少。因此,尽管指南推荐 T2a 期胆囊癌行肝楔形切除术即可,但在有经验的医学中心,行规则肝 IVb 和 V 段切除术是较好选择<sup>[11]</sup>。T2 期肿瘤行肝 IVb+V 段切除术比肝楔形切除术有更好的预后<sup>[15]</sup>。

T3 期胆囊癌肝切除范围的选择包括:(1)胆囊

床受累 $\leq 2$  cm,若无肝十二指肠韧带淋巴结转移,行肝IVb+V段切除术即可达到R<sub>0</sub>切除。(2)胆囊床受累 $>2$  cm、肿瘤位于胆囊颈或管部、侵犯肝门或合并肝十二指肠韧带淋巴结转移,提示癌细胞沿淋巴管道Glisson系统转移至整个右半肝,需行右半肝或右半肝联合肝IVb段,甚至肝右三叶切除术。笔者认为:只有在R<sub>0</sub>切除的前提下,上述肝切除方式才有临床价值,才能延长患者生存时间。

T4期胆囊癌侵及门静脉主干或肝动脉,或侵犯 $>2$ 个肝外脏器或组织。对于合并远处转移的T4期胆囊癌(M1期)已无根治性手术机会,应首选姑息性治疗,以解除胆道梗阻和缓解患者症状,为后续综合治疗创造机会。但对于无远处转移的T4期胆囊癌(M0期)是否应行联合脏器切除及血管重建的扩大根治术,尚未达成共识。欧美国家学者认为:胆囊癌扩大根治术难度大,并发症发生率及围手术期死亡率高,不应推崇<sup>[16]</sup>。但日本学者及我国学者认为:随着外科技术的进步,可将手术风险降至最低,扩大根治术能改善患者预后<sup>[17-18]</sup>。手术范围根据肝脏被侵犯的程度及邻近脏器受累情况而定,肝切除范围为右半肝或肝右三叶。Shimizu等<sup>[19]</sup>总结79例IV期胆囊癌患者的临床资料,结果显示:扩大根治性切除率为65.8%,总并发症发生率为48.1%,住院死亡率为11.4%,手术切除组患者5年生存率提高至13.7%,明显优于未手术组的0( $P<0.05$ )。这提示如实现R<sub>0</sub>切除,联合血管切除重建具有临床价值。

## (二)肝胰十二指肠切除术

20世纪80年代肝胰十二指肠切除术(hepato-pancreatoduodenectomy, HPD)开始在日本施行。HPD目的是完成晚期胆囊癌患者根治性切除术,是该病的唯一根治方法。Zhou等<sup>[20]</sup>分析1991年以来关于HPD的报道结果显示:围手术期并发症发生率为78.9%,死亡率为10.3%。也有文献报道HPD围手术期死亡率高达12.5%~34.2%<sup>[21]</sup>。HPD是一项高风险手术,综合考量外科医师的手术技巧、麻醉、重症监护、营养、抗感染等在内的团队整体水平。

HPD治疗中晚期胆囊癌面临的第二个关键问题是疗效。虽然关于HPD疗效目前仍存较大争议,但多数学者认为:随着外科技术和围手术期管理进展,经充分术前影像学和脏器营养功能评估,可达到R<sub>0</sub>切除且一般状况良好能耐受手术的中晚期胆囊癌患者,行HPD可获得较好疗效<sup>[20-23]</sup>。笔者团队评价HPD在大型胆道疾病医学中心治疗进展

期胆道恶性肿瘤的安全性及有效性,尽管HPD围手术期并发症发生率高达42.1%,但经过严密的围手术期管理,死亡率仅为1.8%,对于无肿瘤多脏器侵犯或 $>4$ 枚淋巴结转移的胆囊癌患者,HPD能有效改善患者预后<sup>[24]</sup>。

因此,笔者认为:中晚期胆囊癌患者行积极外科治疗可能获得长期无瘤生存。以下情况可考虑行HPD:晚期胆囊肿瘤,但位置局限,能与周围组织分离;肿瘤侵犯肝脏、胆总管下段、胰腺、十二指肠;胰头后淋巴结转移等<sup>[25]</sup>。

## (三)联合肝外胆管切除

以往观点认为:胆囊癌根治术无论分期如何均须常规切除肝外胆管,可增加淋巴结清扫数目。但后期研究结果显示:淋巴结清除率并不因常规胆管切除而增高,预防性切除肝外胆管不能改善患者生存,但会延长手术时间,增加胆汁漏、胆管狭窄和反流性胆管炎等术后并发症发生率<sup>[26-27]</sup>。因此,目前多数专家认为:在能够确保R<sub>0</sub>切除的前提下,没必要联合肝外胆管切除。笔者认为:术中应根据肿瘤发生部位及浸润深度综合判断是否联合肝外胆管切除,如果肿瘤局限于胆囊体部或底部,未侵犯肝十二指肠韧带且肝十二指肠韧带内无淋巴结转移;或虽有淋巴结转移,但较孤立未融合成团,容易行肝十二指肠韧带骨骼化清扫,应保留肝外胆管。如果肿瘤位于胆囊管,则需联合肝外胆管切除,切除范围为胰头后上方至肝门部胆管,必要时应根据肿瘤下缘侵犯情况及淋巴结状况联合行胰十二指肠切除术<sup>[28]</sup>。如果术中冷冻切片组织病理学检查结果提示胆囊管残端切缘阳性,则必须行肝外胆管切除术才能达到R<sub>0</sub><sup>[29]</sup>。

## (四)区域淋巴结清扫的探讨

淋巴结转移是胆囊癌最常见的侵袭途径,转移程度与肿瘤浸润深度密切相关,分别为T1a期0~4%,T1b期12.5%~20.0%,T2期20%~62%,T3期和T4期60%~81%<sup>[30]</sup>。因此,胆囊癌规范化淋巴结清扫与患者的预后密切相关。

### 1. 扩大淋巴结清扫能否获益?

《胆囊癌诊断和治疗指南(2019版)》采用日本胆道外科协会胆囊癌淋巴结分站,将No.8、No.12和No.13a淋巴结归纳为胆囊癌区域淋巴结, No.9、No.13b、No.14、No.16~18淋巴结定义为远处淋巴结,仅需区域淋巴结清扫即可,清扫淋巴结数目 $>6$ 枚,扩大淋巴结清扫不能改善预后<sup>[11]</sup>。

$\geq T3$ 期胆囊癌患者,需清扫12~15枚淋巴结才



能改善预后,清扫范围应包括 No.8、No.12、No.13a 和 No.9 淋巴结<sup>[31]</sup>。如果仅行肝门淋巴结清扫,>80% 的胆囊癌患者清扫淋巴结数目<6 枚<sup>[32]</sup>。此外,胆囊癌还存在淋巴结的跳跃转移现象<sup>[33-34]</sup>。传统观点认为:淋巴结阳性患者预后差是因为肿瘤可以通过淋巴系统转移,最新发现阳性淋巴结中的肿瘤细胞通过血管而非淋巴管转移;有完整健全淋巴结的小鼠比淋巴结缺失小鼠出现更多的循环肿瘤细胞和转移,提示转移的淋巴结可成为肿瘤远处转移的发源地<sup>[35]</sup>。这提示淋巴结可能沿血管行跳跃转移,而非沿淋巴管按站转移,仅行区域淋巴结清扫是否足够和充分?扩大淋巴结清扫是否可以降低远处转移发生率?Tran 和 Nissen<sup>[36]</sup>总结美国国家癌症研究所监测,流行病学和最终结果数据库 8 436 例胆囊癌患者的数据,发现扩大淋巴结清扫能改善患者预后。另一项研究也证实扩大淋巴清扫能延长患者生存时间<sup>[34]</sup>。对于经验丰富的胆道专科医师而言,选择性扩大淋巴结清扫范围并不增加手术并发症发生率,还能更准确地指导分期,部分患者可能从中获益。进展期胆囊癌患者年龄<75 岁,一般状况良好,除清扫 No.8、No.12 和 No.13a 淋巴结外,考虑解剖学及 en-bloc 等理念,可同时清扫 No.9、No.14、No.16a2 和 No.16b1 淋巴结<sup>[37]</sup>。

## 2.No.16 淋巴结转移能否行根治性手术?

相关指南和多项研究认为 No.16 淋巴结是胆囊癌淋巴结远处转移的分界点,反对 No.16 淋巴结转移患者行根治性手术<sup>[11,38-39]</sup>。胆囊癌 No.16 淋巴结阳性患者手术能否获益还缺乏临床循证依据。Kitagawa 等<sup>[40]</sup>在肝门部胆管癌患者中发现 No.16 淋巴结镜下转移患者的预后要好于肉眼转移患者,这在胆囊癌中同样值得探讨。Nishio 等<sup>[41]</sup>回顾性分析单中心 166 例 IV 期行扩大胆囊癌根治术患者的临床资料,结果显示:No.16 淋巴结转移患者行 HPD 可获益,预后好于未手术患者。更有激进的观点认为:即使 No.16 淋巴结转移仍有可能获得较长期生存,应积极行扩大清扫术,但尚无充足的临床证据支持该手术方式可让患者获益<sup>[34]</sup>。No.16 淋巴结转移是否代表肿瘤生物学行为极差?No.16 淋巴结转移患者中能否筛选出生物学行为较好的患者行根治性手术?目前对于部分符合条件的胰腺癌合并 No.16 淋巴结术中活组织病理学检查阳性患者,主张行胰十二指肠根治性切除术<sup>[42]</sup>。能否筛选出部分胆囊癌合并 No.16 淋巴结转移患者从根治术中获益?这需进一步临床研究证实。

## 3.T1 期胆囊癌淋巴结清扫

有关 T1b 期胆囊癌患者的淋巴结清扫方案仍存在争议,目前仍缺乏对 T1b 期胆囊癌患者不同外科治疗方案的 RCT。T1b 期胆囊癌患者发生淋巴结转移率高,肿瘤恶性程度高,早期易出现血管和淋巴结转移,对放化疗不敏感;且胆囊癌区域淋巴结清扫的围手术期风险可控。因此,笔者认为:T1b 期胆囊癌应行区域淋巴结清扫术。笔者团队的 1 项多中心(我国 13 个省市 24 家医院)队列研究结果显示:T1b 期患者淋巴结转移发生率较高,可达 9.1%,区域淋巴结清扫患者 5 年生存率明显提高(76.3% 比 56.8%)<sup>[43]</sup>。

由于 T1a 期淋巴结转移率仅为 0~4%,部分研究者认为:T1a 期胆囊癌行淋巴结清扫与否,患者 5 年生存率比较,差异无统计学意义<sup>[44-45]</sup>。故该期胆囊癌不推荐淋巴结清扫。T1a 期和 T1b 期胆囊癌的手术方式完全不同,因此,病理学检查判断 T1a 期的准确性至关重要。笔者认为:考虑到术前影像学检查和术中冷冻切片组织病理学检查有时难以准确判断 T1a 分期,以及手术风险-长期生存效益比问题(清扫 No.8、No.12 和 No.13a 淋巴结技术操作可行,主要并发症可控),如患者条件允许,T1a 分期不明时可直接加行淋巴结清扫,避免二次手术。

## 三、意外胆囊癌再次手术的相关问题

术中和术后发现的意外胆囊癌,首先应确定肿瘤浸润深度,根据 T 分期施行相应的根治性手术。对 Tis 期和 T1a 期意外胆囊癌行胆囊切除术即可,而对 ≥T1b 期胆囊癌应依据相关指南行胆囊癌根治术或扩大根治术。如行可疑淋巴结冷冻切片组织病理学检查(增加 N 分期),则病理学分期更全面准确,对手术方式和范围制订的指导意义更大。

初次手术时留下的 Trocar 窦道再次手术时是否行联合切除存在争议。保守观点认为:胆囊癌术后切口种植转移发生率较高,建议对穿刺部位常规切除。近年研究结果显示:窦道切除不能改善患者预后,且增加切口疝发生率<sup>[46-47]</sup>。因此,笔者认为:再次手术时不必行 Trocar 窦道联合切除,如取出胆囊时未使用取物袋,则建议切除 Trocar 窦道。

为降低意外胆囊癌发生率和二次手术率,对于存在胆囊癌高危因素患者,如直径>8 mm 的胆囊真性息肉、胆囊息肉>1 cm、宽基底且质地硬或生长快、瓷化胆囊、胆囊腺肌症和萎缩性胆囊炎等,术前应高度重视,完善血液学和影像学检查,提高胆囊癌术前检出率。术中切除胆囊时精细操作,避免胆

囊穿孔、胆汁外漏。胆囊切除后将胆囊装袋取出,减少穿刺孔种植转移概率。常规剖开胆囊全面检视黏膜,若有异常,送快速冷冻切片病理学检查。

虽然有研究结果显示:二次补救手术与首次手术行胆囊癌根治术比较,术后患者生存时间比较,差异无统计学意义,且二次手术胆囊癌T分期更加准确,有利于指导手术方式<sup>[48]</sup>。但笔者认为:二次手术创伤、术区粘连会增加手术难度、手术时间延长致肿瘤进展等,建议如果术中胆囊癌诊断明确,患者可耐受,应根据术中冰冻切片组织病理学检查结果直接行胆囊癌根治术。

术后诊断意外胆囊癌的补救性手术时机现尚未达成共识。美国1项207例意外胆囊癌的回顾性研究结果显示:胆囊切除术后4~8周行根治性手术预后最佳<sup>[49]</sup>。《胆囊癌诊断和治疗指南(2019版)》也采用该观点<sup>[11]</sup>。但进展期意外胆囊癌未再次手术的5年生存率远低于施行补救手术的患者,而且胆囊癌恶性程度高,延迟治疗可能导致肿瘤扩散,失去根治性切除机会;或发生微转移,根治手术效果差。因此,部分研究者认为:意外胆囊癌患者2周内需行再次手术,如首次术中未发现胆囊存在严重炎症,可延长至术后3~4周待炎症逐渐消退后行二次手术<sup>[50-52]</sup>。

#### 四、胆囊癌新辅助或转化治疗进展

我国已确诊的胆囊癌患者中,>50%为晚期,手术切除率低<sup>[53]</sup>。这是胆囊癌整体预后不良的主要原因。提高胆囊癌的手术切除率,将切除困难或不能切除的胆囊癌转化成可切除,是胆道外科医师面临的现实问题。

新辅助或转化治疗,有助于筛选临界可切除或局部进展期的胰腺癌适合手术的患者,延长生存时间,改善预后<sup>[54]</sup>。其有望成为改善胆囊癌预后新治疗策略。已有研究结果显示:该治疗策略使部分临界可切除或局部进展期胆囊癌患者获得手术机会<sup>[55]</sup>。Gemcis和Gemox方案是进展期胆囊癌的一线化疗方案。多项临床研究采用该方案对局部进展期胆囊癌行新辅助或转化治疗,取得较好疗效,可提高根治性切除率,生存时间明显延长<sup>[56-58]</sup>。FOLFIRINOX方案治疗进展期胆囊癌的研究也取得进展<sup>[59]</sup>。笔者团队分析44例晚期胆囊癌患者行FOLFIRINOX方案和Gemox方案治疗的临床疗效,结果显示:FOLFIRINOX方案组中位疾病无进展生存时间和中位总生存时间均明显优于Gemox方案组<sup>[60]</sup>。这提示FOLFIRINOX方案对晚期胆囊癌有

良好治疗效果,或可作为Gemox替代方案,但尚待大样本、前瞻性临床研究进一步验证。

上述化疗方案在胆囊癌新辅助或转化治疗中效果有限。随着胆囊癌相关信号通路的深入研究,已经发现潜在治疗靶点,针对VEGF/VEGFR、PI3K/AKT/mTOR、Hedgehog(Hh)/Notch、MAPK、IGFs/IGF-IR等信号通路治疗策略也进入临床试验阶段,其中针对ErbB信号通路的抗Her2单药或联合用药,显现出较好的临床应用前景。笔者团队通过全外显子测序技术,创新性构建胆囊癌体细胞突变谱,在36.8%(21/57)的样本中检测出ErbB信号通路(包括EGFR、ERBB2、ERBB3和ERBB4)及其下游基因发生突变,且与患者不良预后呈显著正相关;明确ErbB信号通路在胆囊癌发生、发展中的重要作用,为胆囊癌的分子分型、临床治疗策略、药物治疗方法和预后判断提供实验基础及理论依据<sup>[61]</sup>。随后多项临床研究结果证实抗Her2治疗的有效性,预示靶向Her2基因突变治疗的潜能<sup>[62-64]</sup>。

虽然胆囊癌靶向治疗相关研究不断涌现,但受样本量不足、相关靶点尚不完全明确等因素限制,目前胆囊癌靶向单药或联合化疗的治疗方案尚未取得满意效果。胆囊癌发病的分子机制尚未阐明,其发生、发展过程中存在多种癌基因或抑癌基因的表达异常,涉及的信号通路之间相互联系,单靶点治疗效果常较差且相对容易耐药。目前除ERBB2/ERBB3突变的分子分型外,尚无其他基于已有靶向药物目标靶点或相关标志物的胆囊癌分子分型。胆囊癌发病率低、患者分布分散,在短期内累积较好代表性样本的胆囊癌生物标志物或多组学研究难度较大,故基于大样本的比较基因组学是发现胆囊癌高效靶点和验证治疗效果的有效方法<sup>[3]</sup>。

胆囊癌免疫治疗包括肿瘤疫苗、过继免疫治疗、免疫检查点抑制等,当前研究进展最迅速的是免疫检查点抑制剂,阻断PD-1或PD-L1是近年的研究热点。笔者团队对157例配对胆囊癌标本进行全基因外显子组测序,结果显示:ErbB信号通路基因高频突变可以通过上调PD-L1表达,活化PI3K/Akt信号通路抑制T细胞活性,促进胆囊癌免疫逃逸<sup>[65]</sup>。随后,笔者团队全景式分析胆囊癌微环境中肿瘤细胞和免疫细胞特征,揭示其共同驱动肿瘤的恶性转化机制,为胆囊癌新免疫疗法开发与应用奠定重要基础<sup>[66]</sup>。国内外开展多项针对PD-1或PD-L1治疗胆囊癌的临床研究,使免疫治疗成为一种具有潜力的治疗策略<sup>[67]</sup>。1项I期临床试验结



果显示:纳武利尤单抗联合一线化疗方案在胆囊癌患者中具有可控的安全性及较好的客观疗效<sup>[68]</sup>。KEYNOTE-028 和 KEYNOTE-158 研究中,晚期胆道恶性肿瘤患者行帕姆单抗联合治疗,可获得较好且持久的抗肿瘤作用<sup>[69-70]</sup>。

然而与其他肿瘤比较,胆囊癌靶向和免疫检查点抑制剂的研究数据仍十分缺乏,而且主要是Ⅰ期和Ⅱ期研究,尚待Ⅲ期大规模 RCT 进一步验证其临床治疗潜能。由于缺乏具有良好灵敏度、特异度的生物标志物预测特定患者的靶向和免疫治疗是否获益,靶向和免疫治疗在胆囊癌综合治疗、新辅助或转化治疗中的作用还需大规模、随机化、高质量临床研究验证。

### 五、结语

胆囊癌外科治疗是首选,规范化外科手术是提高疗效的关键,根治性切除率低是胆囊癌预后差的重要原因。新辅助或转化治疗作为胆囊癌综合治疗手段的重要组成部分,可使部分临界可切除或局部进展期胆囊癌患者降期,提高胆囊癌的根治性切除率,改善预后。但目前尚无完结的Ⅲ期临床试验证明新辅助或转化治疗的有效性。笔者认为:结合最新化疗、靶向和免疫治疗的研究进展,开展多中心、大样本的高质量研究,有助于提高胆囊癌根治性切除率,改善患者预后。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] Rakić M, Patrlj L, Kopljar M, et al. Gallbladder cancer[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2014, 3(5): 221-226. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.03.
- [3] 孙旭恒, 王一钧, 张薇, 等. 中国胆囊癌流行病学特征与诊断及预后分析(附 6 159 例报告)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(1): 114-128. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220103-00004.
- [4] 李起, 金哲川, 张东, 等. 基于双期增强 CT 检查影像学胆囊癌淋巴结转移预测模型构建及其应用价值[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(7): 931-940. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220613-00324.
- [5] 胆道肿瘤专家委员会. CSCO 胆道系统肿瘤诊断治疗专家共识(2019 年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(9): 828-838. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2019.09.014.
- [6] 李茂岚, 朱逸菡, 吴向嵩, 等. 精准胆道外科技术与传统手术治疗胆囊癌临床疗效对比研究[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(9): 1039-1044. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.09.19.
- [7] Ogura Y, Tabata M, Kawarada Y, et al. Effect of hepatic invasion on the choice of hepatic resection for advanced carcinoma of the gallbladder: histologic analysis of 32 surgical cases[J]. World J Surg, 1998, 22(3): 262-267. DOI: 10.1007/s002689900380.
- [8] Abramson MA, Pandharipande P, Ruan D, et al. Radical resection for T1b gallbladder cancer: a decision analysis[J]. HPB (Oxford), 2009, 11(8): 656-663. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2009.00108.x.
- [9] Shindoh J, de Aretxabala X, Aloia TA, et al. Tumor location is a strong predictor of tumor progression and survival in T2 gallbladder cancer: an international multicenter study[J]. Ann Surg, 2015, 261(4): 733-739. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000728.
- [10] Kwon W, Kim H, Han Y, et al. Role of tumour location and surgical extent on prognosis in T2 gallbladder cancer: an international multicentre study[J]. Br J Surg, 2020, 107(10): 1334-1343. DOI: 10.1002/bjs.11618.
- [11] 付佳祿, 李起, 张东, 等. 《胆囊癌诊断和治疗指南》(2019 版)更新解读[J]. 肝胆胰外科杂志, 2020, 32(11): 659-663, 666. DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2020.11.005.
- [12] Endo I, Shimada H, Takimoto A, et al. Microscopic liver metastasis: prognostic factor for patients with pT2 gallbladder carcinoma[J]. World J Surg, 2004, 28(7): 692-696. DOI: 10.1007/s00268-004-7289-4.
- [13] Sugita M, Ryu M, Satake M, et al. Intrahepatic inflow areas of the drainage vein of the gallbladder: analysis by angio-CT[J]. Surgery, 2000, 128(3): 417-421. DOI: 10.1067/msy.2000.107380.
- [14] Tsuji T, Kanemitsu K, Hiraoka T, et al. A new method to establish the rational extent of hepatic resection for advanced gallbladder cancer using dye injection through the cystic artery[J]. HPB (Oxford), 2004, 6(1): 33-66. DOI: 10.1080/13651820410026086.
- [15] Chen M, Cao J, Xiang Y, et al. Hepatectomy strategy for T2 gallbladder cancer between segment IVb and V resection and wedge resection: a propensity score-matched study[J]. Surgery, 2021, 169(6): 1304-1311. DOI: 10.1016/j.surg.2020.12.039.
- [16] Goetze TO, Paolucci V. [Incidental T1b-T3 gallbladder carcinoma. Extended cholecystectomy as an underestimated prognostic factor-results of the German registry][J]. Chirurg, 2014, 85(2): 131-138. DOI: 10.1007/s00104-013-2587-8.
- [17] Aoki T, Sakamoto Y, Kohno Y, et al. Hepatopancreatoduodenectomy for biliary cancer: strategies for near-zero operative mortality and acceptable long-term outcome[J]. Ann Surg, 2018, 267(2): 332-337. DOI: 10.1097/SLA.00000000000002059.
- [18] 郭志唐, 王琳, 魏东, 等. 联合多脏器切除的 T4 期胆囊癌扩大根治术临床分析[J]. 中华普通外科杂志, 2018, 33(12): 1062-1063. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2018.12.024.
- [19] Shimizu H, Kimura F, Yoshidome H, et al. Aggressive surgical approach for stage IV gallbladder carcinoma based on Japanese Society of Biliary Surgery classification[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2007, 14(4): 358-365. DOI: 10.1007/s00534-006-1188-z.
- [20] Zhou Y, Zhang Z, Wu L, et al. A systematic review of safety and efficacy of hepatopancreatoduodenectomy for biliary and gallbladder cancers[J]. HPB (Oxford), 2016, 18(1): 1-6. DOI: 10.1016/j.hpb.2015.07.008.
- [21] Torres O, Alikhanov R, Li J, et al. Extended liver surgery for gallbladder cancer revisited: Is there a role for hepato-

- pancreatoduodenectomy? [J]. *Int J Surg*, 2020, 82S: 82-86. DOI:10.1016/j.ijsu.2020.05.085.
- [22] Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, et al. Review of hepatopancreatoduodenectomy for biliary cancer: an extended radical approach of Japanese origin[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2014, 21(8):550-555. DOI:10.1002/jhbp.80.
- [23] Yamamoto Y, Sugiura T, Okamura Y, et al. Is combined pancreatoduodenectomy for advanced gallbladder cancer justified? [J]. *Surgery*, 2016, 159(3): 810-820. DOI: 10.1016/j.surg.2015.09.009.
- [24] Wu X, Li M, Wu W, et al. Hepatopancreatoduodenectomy for advanced biliary malignancies[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022[2023-01-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35916551>. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002067. [Online ahead of print].
- [25] 王许安,刘颖斌.肝胰十二指肠切除术治疗胆囊癌的指征和技术要点[J]. *中国实用外科杂志*, 2016, 36(10):1129-1131. DOI:10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2016.10.29.
- [26] Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group[J]. *World J Surg*, 2011, 35(8):1887-1897. DOI:10.1007/s00268-011-1134-3.
- [27] Araida T, Higuchi R, Hamano M, et al. Should the extrahepatic bile duct be resected or preserved in R0 radical surgery for advanced gallbladder carcinoma? Results of a Japanese Society of Biliary Surgery Survey: a multicenter study[J]. *Surg Today*, 2009, 39(9): 770-779. DOI: 10.1007/s00595-009-3960-6.
- [28] 刘颖斌,吴向嵩.胆道恶性肿瘤外科治疗的焦点及热点[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2019, 31(2):69-71, 75. DOI:10.11952/j.issn.1007-1954.2019.02.002.
- [29] 王泽宇,黑振宇,耿亚军,等.基于TNM分期的胆囊癌手术治疗[J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(2):236-238. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.02.25.
- [30] Pilgrim CH, Usatoff V, Evans P. Consideration of anatomical structures relevant to the surgical strategy for managing gallbladder carcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2009, 35(11): 1131-1136. DOI:10.1016/j.ejso.2009.02.006.
- [31] 张瑞,吴予涵,张东,等.胆囊癌根治术中淋巴清扫数目与预后关系的多中心临床研究[J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(4): 303-309. DOI:10.3760/cma.j.cn112139-20200119-00042.
- [32] Leigh NL, Solomon D, Feingold D, et al. Staging gallbladder cancer with lymphadenectomy: the practical application of new AHPBA and AJCC guidelines[J]. *HPB (Oxford)*, 2019, 21(11):1563-1569. DOI:10.1016/j.hpb.2019.03.372.
- [33] Shimada H, Endo I, Togo S, et al. The role of lymph node dissection in the treatment of gallbladder carcinoma[J]. *Cancer*, 1997, 79(5):892-899. DOI:10.1002/(sici)1097-0142(19970301)79:5<892::aid-cnrcr4>3.0.co;2-e.
- [34] Shirai Y, Wakai T, Sakata J, et al. Regional lymphadenectomy for gallbladder cancer: rational extent, technical details, and patient outcomes[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(22):2775-2783. DOI:10.3748/wjg.v18.i22.2775.
- [35] Tjan-Heijnen V, Viale G. The Lymph node and the metastasis[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21):2045-2046. DOI:10.1056/NEJMcibr1803854.
- [36] Tran TB, Nissen NN. Surgery for gallbladder cancer in the US: a need for greater lymph node clearance[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2015, 6(5):452-458. DOI:10.3978/j.issn.2078-6891.2015.062.
- [37] 刘颖斌,陈炜.重视胆囊癌的规范化诊断和治疗[J]. *中华外科杂志*, 2021, 59(4):249-254. DOI:10.3760/cma.j.cn112139-20210115-00031.
- [38] Sasaki R, Itabashi H, Fujita T, et al. Significance of extensive surgery including resection of the pancreas head for the treatment of gallbladder cancer—from the perspective of mode of lymph node involvement and surgical outcome [J]. *World J Surg*, 2006, 30(1):36-42. DOI:10.1007/s00268-005-0181-z.
- [39] Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, et al. Regional and para-aortic lymphadenectomy in radical surgery for advanced gallbladder carcinoma[J]. *Br J Surg*, 2000, 87(4):418-422. DOI:10.1046/j.1365-2168.2000.01384.x.
- [40] Kitagawa Y, Nagino M, Kamiya J, et al. Lymph node metastasis from hilar cholangiocarcinoma: audit of 110 patients who underwent regional and paraaortic node dissection [J]. *Ann Surg*, 2001, 233(3):385-392. DOI:10.1097/00000658-200103000-00013.
- [41] Nishio H, Nagino M, Ebata T, et al. Aggressive surgery for stage IV gallbladder carcinoma; what are the contraindications? [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2007, 14(4):351-357. DOI:10.1007/s00534-006-1187-0.
- [42] Liu C, Chen R, Chen Y, et al. Should a standard lymphadenectomy during pancreatoduodenectomy exclude para-aortic lymph nodes for all cases of resectable pancreatic head cancer? A consensus statement by the Chinese Study Group for Pancreatic Cancer (CSPAC) [J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(4):1512-1516. DOI:10.3892/ijo.2015.3128.
- [43] Ren T, Li YS, Dang XY, et al. Prognostic significance of regional lymphadenectomy in T1b gallbladder cancer: results from 24 hospitals in China[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2021, 13(2):176-186. DOI:10.4240/wjgs.v13.i2.176.
- [44] Lee SE, Jang JY, Kim SW, et al. Surgical strategy for T1 gallbladder cancer: a nationwide multicenter survey in South Korea[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(11):3654-3660. DOI:10.1245/s10434-014-3527-7.
- [45] Köhn N, Maubach J, Warschkow R, et al. High rate of positive lymph nodes in T1a gallbladder cancer does not translate to decreased survival: a population-based, propensity score adjusted analysis[J]. *HPB (Oxford)*, 2018, 20(11):1073-1081. DOI:10.1016/j.hpb.2018.05.007.
- [46] Maker AV, Butte JM, Oxenberg J, et al. Is port site resection necessary in the surgical management of gallbladder cancer? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(2):409-417. DOI: 10.1245/s10434-011-1850-9.
- [47] Ethun CG, Postlewait LM, Le N, et al. Routine port-site excision in incidentally discovered gallbladder cancer is not associated with improved survival: a multi-institution analysis from the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 115(7):805-811. DOI:10.1002/jso.24591.
- [48] Foster JM, Hoshi H, Gibbs JF, et al. Gallbladder cancer: defining the indications for primary radical resection and radical re-resection[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(2):833-840. DOI:10.1245/s10434-006-9097-6.
- [49] Ethun CG, Postlewait LM, Le N, et al. Association of optimal time interval to re-resection for incidental gallbladder cancer with overall survival: a multi-institution analysis from the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium[J]. *JAMA Surg*, 2017, 152(2):143-149. DOI:10.1001/jamasurg.2016.3642.
- [50] Du J, Yang XW, Wen ZJ, et al. Relationship between progno-

- sis and time interval from cholecystectomy to reoperation in postoperative incidental gallbladder carcinoma[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(20): 2503-2505. DOI: 10.4103/0366-6999.243565.
- [51] 杨新伟, 栗玉龙, 杜晶, 等. 术后意外胆囊癌再次手术时机探讨[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2020, 26(2): 119-123. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2020.02.008.
- [52] Isambert M, Leux C, Métairie S, et al. Incidentally-discovered gallbladder cancer: when, why and which reoperation? [J]. *J Visc Surg*, 2011, 148(2): e77-e84. DOI: 10.1016/j.jvisurg.2011.02.005.
- [53] 任泰, 李永盛, 耿亚军, 等. 中国 2010—2017 年胆囊癌治疗模式及预后分析[J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(9): 697-706. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20200403-00279.
- [54] Byun Y, Han Y, Kang JS, et al. Role of surgical resection in the era of FOLFIRINOX for advanced pancreatic cancer[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2019, 26(9): 416-425. DOI: 10.1002/jhbp.648.
- [55] 孟强, 王林, 耿智敏. 进展期胆囊癌新辅助化疗研究进展[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2017, 23(11): 789-792. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2017.11.017.
- [56] Chaudhari VA, Ostwal V, Patkar S, et al. Outcome of neoadjuvant chemotherapy in "locally advanced/borderline resectable" gallbladder cancer: the need to define indications [J]. *HPB (Oxford)*, 2018, 20(9): 841-847. DOI: 10.1016/j.hpb.2018.03.008.
- [57] Creasy JM, Goldman DA, Dudeja V, et al. Systemic chemotherapy combined with resection for locally advanced gallbladder carcinoma: surgical and survival outcomes[J]. *J Am Coll Surg*, 2017, 224(5): 906-916. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.058.
- [58] Selvakumar VP, Zaidi S, Pande P, et al. Resection after neoadjuvant chemotherapy in advanced carcinoma of the gallbladder: a retrospective study[J]. *Indian J Surg Oncol*, 2015, 6(1): 16-19. DOI: 10.1007/s13193-015-0377-0.
- [59] Ulusakarya A, Karaboué A, Ciacio O, et al. A retrospective study of patient-tailored FOLFIRINOX as a first-line chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 515. DOI: 10.1186/s12885-020-07004-y.
- [60] Cui XY, Li XC, Cui JJ, et al. Modified FOLFIRINOX for unresectable locally advanced or metastatic gallbladder cancer: a comparison with GEMOX regimen[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2021, 10(4): 498-506. DOI: 10.21037/hbsn-20-846.
- [61] Li M, Zhang Z, Li X, et al. Whole-exome and targeted gene sequencing of gallbladder carcinoma identifies recurrent mutations in the ErbB pathway[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(8): 872-876. DOI: 10.1038/ng.3030.
- [62] Javle M, Churi C, Kang HC, et al. HER2/neu-directed therapy for biliary tract cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 58. DOI: 10.1186/s13045-015-0155-z.
- [63] Ye M, Lv J, Xu G, et al. Dual-targeting strategy using trastuzumab and lapatinib in a patient with HER2 gene amplification in recurrent metachronous metastatic gallbladder carcinoma[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(6): 2768-2777. DOI: 10.1177/0300060519847796.
- [64] Harding J, Cleary J, Shapiro G, et al. Treating HER2-mutant advanced biliary tract cancer with neratinib: benefits of HER2-directed targeted therapy in the phase 2 SUMMIT 'basket' trial[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: iv127. DOI: 10.1093/annonc/mdz154.004.
- [65] Li M, Liu F, Zhang F, et al. Genomic ERBB2/ERBB3 mutations promote PD-L1-mediated immune escape in gallbladder cancer: a whole-exome sequencing analysis[J]. *Gut*, 2019, 68(6): 1024-1033. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316039.
- [66] Zhang Y, Zuo C, Liu L, et al. Single-cell RNA-sequencing atlas reveals an MDK-dependent immunosuppressive environment in ErbB pathway-mutated gallbladder cancer[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(5): 1128-1141. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.06.023.
- [67] Song X, Hu Y, Li Y, et al. Overview of current targeted therapy in gallbladder cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 230. DOI: 10.1038/s41392-020-00324-2.
- [68] Ueno M, Ikeda M, Morizane C, et al. Nivolumab alone or in combination with cisplatin plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable or recurrent biliary tract cancer: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 1 study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(8): 611-621. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30086-X.
- [69] Bang YJ, Doi T, Braud FD, et al. 525 Safety and efficacy of pembrolizumab (MK-3475) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer: Interim results of KEYNOTE-028 [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(suppl 3): S112. DOI: 10.1016/S0959-8049(16)30326-4.
- [70] Bang YJ, Ueno M, Malka D, et al. Pembrolizumab (pembro) for advanced biliaryadenocarcinoma: results from the KEYNOTE-028 (KN028) and KEYNOTE-158 (KN158) basket studies[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15): 2.

## 本刊免费刊登国际消化病诊断与治疗指南译文

临床指南是医疗实践的一个有机部分,是指导临床干预决策的操作性建议。本刊本着以严谨态度和求实精神,规范疾病诊断与治疗,在与中华医学会外科学分会、中国医师协会外科医师分会、中国研究型医院学会等学术组织合作,制订相关国内指南同时,将以海纳百川之态,积极推动学术传播,将国际高质量消化病学相关指南翻译并引荐给广大国内同道。经《中华消化外科杂志》编辑委员会讨论决定,本刊将于 2021 年 1 月 1 日开始,免收版面费优先刊发国际高质量消化病学相关指南译文。

欢迎各组织机构和作者推荐国际权威、有重要临床指导意义指南(含指南、共识、规范等),推荐人翻译前请先与编辑委员会联系(Email: digisurg@zhxhwk.com)。译文经本刊编辑委员会审核符合刊登要求后予以正式发表。