

肝包虫病治疗进展

赵小婵, 毛睿*

新疆医科大学第一附属医院肿瘤中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年3月11日; 录用日期: 2024年4月4日; 发布日期: 2024年4月12日

摘要

包虫病是一种严重影响人类身体健康的人兽共患寄生虫病。传统治疗手段以手术为主, 药物治疗为辅, 但近年来, 随着微创手术、超声介入、药物治疗、放射治疗以及移植免疫技术等辅助治疗方法的应用, 使得包虫病的治疗发展迅速, 本文全面总结当前肝包虫病治疗的方式及其优缺点、适应症, 为合理选择包虫病的治疗手段提供参考。

关键词

包虫病, 药物治疗, 放射治疗, 外科手术, 微创

Advances in the Treatment of Hepatic Echinococcosis

Xiaochan Zhao, Rui Mao*

Tumor Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Mar. 11th, 2024; accepted: Apr. 4th, 2024; published: Apr. 12th, 2024

Abstract

Hepatic echinococcosis is a zoonotic parasitic disease that seriously affects human health. The traditional treatment gives priority to surgery, supplemented by medication. But for the past few years, the treatment of echinococcosis has developed rapidly, with the application of adjuvant therapy such as minimally invasive surgery, ultrasound intervention, medication, radiation therapy and transplantation immunisation techniques. This thesis provides reference to choose an appropriate method by summarizing comprehensively the current treatments of hepatic echinococcosis and analysing the characteristics and indications of each method.

*通讯作者。

Keywords

Hepatic Echinococcosis, Drug Therapy, Radiation Therapy, Surgery, Minimally Invasive

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 肝包虫病概述

肝棘球蚴病(hepatic echinococcosis)是一种全球性分布的人畜共患寄生虫病[1],我国作为全球棘球蚴病流行最严重的国家之一[2],棘球蚴病患者疾病负担占全球的40% [3],在我国,主要存在两型棘球蚴病的流行,即细粒棘球蚴引起的囊型包虫病和由多房棘球蚴引起的泡型棘球蚴病[4]。

棘球蚴感染后以其包囊形式寄生于人体,最易好发的部位是肝脏和肺脏,约占70%和20%,其他组织器官约占10% [5],其起病隐匿,早期临床表现复杂,无特异性症状,中晚期常见症状主要取决于棘球蚴的体积、数量、寄生时间以及寄生部位[6]。传统包虫病以手术治疗为主,其手术方式较多,不同手术之间的适应症及风险也有很大区别。近年来,随着各种影像学及辅助治疗方法的发展、应用,使得包虫病的治疗日新月异。

2. 肝包虫病的治疗进展

2.1. 肝包虫病的外科治疗

2.1.1. 肝囊型包虫病的外科治疗

1) 外囊完整剥脱术

为目前我国首选的肝囊型包虫病的根治性疗法,此术式适应症严格、手术难度大、疗效显著,能够完整剥除虫体、减少术中囊液溢出扩散,最大程度保存正常肝脏组织、减少肝功能损害、降低术中及术后并发症概率,提高患者术后生活质量[7]。

2) 外囊次全切除术

目前主要适用于包虫囊肿紧贴于重要管道系统附近,与重要脏器粘连,或局部解剖层次不清者,在此种情况下做完整外囊剥离易发生术中大出血或者术中胆道损伤等严重并发症。此术式操作较为安全:仅留下紧贴重要血管或周围解剖层次不清的外囊壁,但其术后残腔并发症远高于外囊完整剥脱术。

3) 内囊摘除术

是最常采用的手术方式,优点在于适用范围较广、手术创伤小、时间短、操作简单,在基层医院行根治性手术困难,或根治性手术对于病人来说风险非常大的情况下适用[8],但其术后住院时间、引流时间较长,术后高热、残腔感染以及原位复发率远高于包虫外囊完整剥脱术和外囊次全切除术[9]。

4) 肝部分切除术

是肝囊型包虫病根治性手术方式之一,主要根据囊肿的位置、大小及囊壁与周围组织的关系确定具体方案,较适用于肝组织破坏严重、合并腔内感染、合并厚壁脓肿、胆瘘等并发症的情况。病灶直径不易过大,≤10 cm 最佳,位于肝左叶及肝右叶 V、VI 段较为合适[10]。其术后复发率较低,临床疗效较好,但对术者技术水平及医疗设备要求较高,手术风险及术中出血量大,费用较为昂贵,患者恢复期长。

5) 微创治疗

a) 腹腔镜治疗

近年来, 随着腹腔镜技术日趋成熟, 使之成为治疗肝囊型包虫病的一种新型方式, 其手术时间明显长于开腹手术, 但术中出血量少、住院时间短、恢复快, 在严格把握适应证前提下是安全可行的手术方式[11]。

b) 超声引导的介入治疗

世界卫生组织推荐的包虫病超声介入治疗方法是: 穿刺、抽吸、注射、再抽吸疗法(Puncture, aspiration, injection, re-aspiration, PAIR), 主要是针对囊型包虫病, 目前国内应用较少。国外研究显示, PAIR 联合阿苯达唑或甲苯达唑较单纯手术而言, 临床疗效较好, 明显降低发病率、死亡率、复发率, 缩短住院时间[12]。其他超声引导下的治疗包括: 超声引导下经脾穿刺硬化治疗、超声引导下经皮穿刺射频消融治疗, 以及高强度聚焦超声。总而言之, 随着医疗技术的不断精进, 穿刺治疗为已经成为不能耐受手术和一些特殊部位包虫病患者提供了有效的治疗方法。

2.1.2. 肝泡型包虫病的外科治疗

1) 根治性肝切除术

是泡型包虫病的首选治疗手段, 对比准根治性手术或姑息性手术, 可显著提高患者术后生活质量、降低术后复发率及病死率[13], 术后生存率几乎为 100%。在术前通过影像学检查、综合肝功能分级、血肝功能生化指标、吡喹酮排泄试验结果等评估能否行根治性切除并且确定手术切除范围[14], 对于储备功能良好、残肝体积足够者, 均应力争达到根治性切除。但由于多数病人发现后即处于中晚期, 实际可切除病例非常有限, 文献报道切除根治率仅 30%。

2) 姑息性肝切除

肝泡型包虫病起病隐匿, 多数患者就诊时已于晚期, 只能采取姑息性手术以缓解黄疸、感染等症状, 而不能充分切除包虫。且现有研究结果显示, 姑息性手术联合药物与单纯口服药物治疗 3 年生存率比较无统计学意义[RR = 1.23, 95% CI [0.90, 1.68], P = 0.20 > 0.05], 5 年生存率差异也无统计学意义[RR = 1.18, 95% CI [0.88, 1.57], P = 0.27 > 0.05] [15], 且此术式创伤大、术后并发症较高、生活质量较差, 因此, 姑息性手术已逐渐被逐渐被微创的经皮肝穿胆道引流治疗取代。

3) 根治性次全切除方式

此术式切除病灶及距病灶 1.0 cm 的正常肝组织, 仅残留紧贴重要管道的少量残余病灶, 术区留置引流管, 术后辅以抗包虫药物治疗, 可在达到“准根治”目的的同时降低手术风险, 但此术后远期严重并发症的发生率和远期病死率均高于根治性手术组[16], 是无法行根治性手术的晚期肝泡型包虫病患者可选择的手术治疗方式之一。

4) 经皮穿刺胆道引流减压及病灶引流术

晚期肝泡型包虫患者的正常肝实质细胞及血管结构被严重破坏, 肝功能严重受损, 患者多因感染、黄疸等并发症就诊, 无法实施根治性切除术[17]。经皮经肝胆道穿刺引流术(PTCD)是指通过胆管造影术明确阻塞位置后行胆道引流或置入导管以解除梗阻症状, 需在 B 超引导下对病灶中心进行穿刺引流, 因此更适用于病变位置表浅、局部液化程度低的患者[18], 可减轻患者黄疸、感染症状, 改善患者一般情况、提高手术耐受能力, 为进一步手术做准备。

5) 体外肝切除 + 自体肝移植

2000 年 12 月, 新疆医科大学第一附属医院完成了国内首例肝泡型包虫患者的肝移植手术[19], 对于终末期肝泡型包虫病伴严重并发症, 尤其是病灶侵犯门静脉及下腔静脉的患者而言, 肝移植可作为最终的治疗选择。“在体优先”指导的离体肝切除联合自体肝移植术治疗晚期肝泡型包虫病中可实现部分

患者在体根治性切除病灶, 减少自体肝移植后台操作时间, 缩短无肝期及参与肝脏冷缺血时间, 从而减轻残肝的缺血再灌注损伤, 降低术后肝功能衰竭的概率[20]。

但由于肝泡球蚴生长相对缓慢, 患者若坚持长期口服抗包虫药物仍可在长时间内维持现状、抑制包虫生长, 因此对于无任何临床症状的晚期肝泡型包虫病患者而言暂不考虑肝移植。

6) 分期切除术

已有研究表明, 治疗多病灶复杂肝泡型包虫病时, 分期切除术的安全性及可行性高[21], 因该术式与异体肝移植术相比创伤更小、手术花费更低、并发症更少, 同时其操作较根治性手术简单, 也能避免因切除范围过大而引起的术后肝功能衰竭等致命性问题, 但目前尚无足够样本评价该术式与其他手术如自体肝移植、同种异体肝移植的安全性和有效性。

2.2. 肝包虫病的药物治疗

目前, 包虫病的治疗虽以手术治疗为主, 但对于丧失手术机会或不能耐受手术者, 药物治疗也是一种重要选择。

2.2.1. 常用药物

常用药物包括世界卫生组织推荐的口服阿苯达唑治疗方案, 共 3 疗程, 每疗程包括 6 周的阿苯达唑治疗和 2 周无药物治疗[22], 目前国外已有此方法成功治疗脊柱包虫瘫痪患者的案例。由于肝泡型包虫早期起病隐匿、手术治疗困难, 因此临床根治性切除率极低, 且随访结果显示, 根治性手术患者术后联合规律阿苯达唑口服治疗, 均未见肝内病灶复发, 且对泡型包虫病肝外病灶控制效果明显, 因此, WHO 在包虫病的治疗指导纲要中提及根治性手术、非根治性手术及肝移植患者均需化疗随访, 可见外科手术虽是治疗肝泡型包虫病的首选方法, 但有效的化疗药物亦在肝泡型包虫的治疗中有着不可替代的临床作用。

2.2.2. 纳米技术

有国外学者将氟拉苯唑负载的 mPEG-PCL 纳米颗粒和游离氟拉苯唑针对包虫模型进行治疗比较, 结果显示, 氟拉苯唑负载的纳米粒对于细粒棘球绦虫原头节和囊肿的杀伤效果无论在体外和体内均优于游离, 可达到 100% 杀灭原头节, 而游离氟拉苯唑杀灭率仅有 40%, 者可能是由于负载氟拉苯唑的纳米颗粒通过胃肠道吸收和血浆持续递送, 从而提高了药物在血浆和靶器官中的有效生物利用率[23]。

2.2.3. 新型药物

β -月桂烯(β -myrcene)是目前研究较多的药物, 有研究显示其对细粒棘球绦虫生殖细胞、原头节和小鼠囊肿的体外作用与阿苯达唑相当, 且肝损害较小, 或成为治疗棘球蚴病的参考药物[24]。其余药物包括咪唑氨基醇、丙胺等, 均有成为一类新型抗肝包虫病剂的潜力。

2.3. 肝包虫病的放射治疗

放射治疗作为治疗癌症的三大手段之一, 旨在控制或消除实体瘤肿块以提供临床获益[25], 其能发挥抗癌作用, 是因为放射线承载着一种特殊能量, 称为辐射, 通过直接或间接地损伤细胞 DNA, 使其结构发生改变, 导致细胞变性、死亡, 是放射治疗肿瘤的重要基础。目前已有实验结果证实 X 线对原头蚴的影响类似于肿瘤[26], 已有大量研究证实放射治疗可作为治疗包虫病的安全有效方法之一[27], 能显著增加原头蚴的死亡率, 抑制包囊生长[28], 且有结果表明放疗对包虫病灶的杀灭效果与放射剂量之间存在量效关系[29]。图像引导放疗技术(Image-guided Radiotherapy, 简称 IGRT) [30]是一项新型放疗技术, 其利用分次摆位时或治疗中采集图像和(或)其它信号, 引导后续治疗, 可以避免因肝脏的呼吸动度较大而引起的误差, 从而更精准的定位、放疗, 也能避免肝脏受照体积过大引起的肝功能衰竭, 保证肝棘球蚴病灶

受到最大剂量照射的同时, 最大限度保护正常肝组织不受照射。

3. 小结

综上所述, 包虫病作为全球性公共卫生难题, 如何使治疗方式更加简单易行、创伤小、效率高, 从而提高患者依存性, 是各国临床医生所面临的困难, 针对个体患者的个性化、精准、综合性治疗是未来包虫病治疗的方向。

参考文献

- [1] Deplazes, P., Rinaldi, L., Alvarez Rojas, C.A., *et al.* (2017) Global Distribution of Alveolar and Cystic Echinococcosis. In: *Advances in Parasitology*, Vol. 95, Elsevier, Amsterdam, 315-493. <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2016.11.001>
- [2] 曾婷, 吕山, 田利光, 李石柱, 孙乐平, 贾铁武. 1990-2019 年我国主要人体寄生虫疾病负担变化趋势研究[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2023, 35(1): 7-14+37.
- [3] 苗力元, 田添, 周晓农. 国内外棘球蚴病疾病负担研究进展[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2023, 35(3): 307-312.
- [4] 黄永军, 龙泽坪, 任永军, 等. 家畜包虫病防治[J]. 四川畜牧兽医, 2021, 48(10): 52+54.
- [5] 侯雨生, 邓为民. 包虫病的微创和非手术治疗进展[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(16): 2537-2538+2523.
- [6] 徐小英. 防治包虫病需正确用药[J]. 家庭医药(快乐养生), 2022(8): 45.
- [7] 贾昌林, 曹宏伟, 张庆达. 不同手术方式对肝囊型包虫病患者术后并发症的比较[J]. 西藏医药, 2022, 43(3): 74-75.
- [8] 张洪胡, 周永利, 杨孟磊, 等. 肝包虫病外科治疗进展[J]. 中国卫生标准管理, 2021, 12(17): 166-168.
- [9] 谈振华, 汪平, 季晓亮. 不同手术方式治疗肝包虫病的效果观察[J]. 中国地方病防治杂志, 2015, 30(2): 115.
- [10] 王琦, 段键, 林杰, 等. 应用不同手术方式治疗肝囊型包虫病疗效评价[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(6): 656-659.
- [11] 陈骏, 吐尔洪江·吐逊, 王宏, 等. 腹腔镜与开腹手术治疗肝囊型包虫病安全性与疗效比较[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2019, 8(5): 430-434.
- [12] Khuroo, M.S. (2021) Percutaneous Drainage in Hepatic Hydatidosis—The PAIR Technique: Concept, Technique, and Results. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, **11**, 592-602. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.05.005>
- [13] 王冠, 罗兰云, 邹海波, 等. 中晚期肝泡型包虫病 36 例手术治疗体会[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2016, 23(11): 1379-1383.
- [14] 马荣花. 泡型肝包虫病患者肝切除术后肝储备功能的参数评价[D]: [硕士学位论文]. 西宁: 青海大学, 2015.
- [15] 牛祁光. 姑息性手术联合药物与单纯口服药物治疗晚期肝泡型包虫病的生存率的系统分析[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2018.
- [16] 张瑞青. 肝泡型包虫病不同手术方式的临床疗效分析[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2013.
- [17] 王强, 康莹丽, 王虎, 等. 晚期肝泡型包虫病 PTCD 联合阿苯达唑治疗前后肝功能及 ADC 值变化的研究[J]. 磁共振成像, 2019, 10(4): 254-257.
- [18] 付世强. 198 例晚期肝泡型包虫病病例资料的回顾性分析[D]: [硕士学位论文]. 西宁: 青海大学, 2019.
- [19] 温浩, 栾梅香, 王喜艳, 等. 国内首例肝移植治疗肝泡型包虫病报告[J]. 地方病通报, 2001(3): 100.
- [20] 杨文昊, 廖玉波, 黄良, 等. “在体优先”的离体肝切除联合自体肝移植术治疗晚期肝泡型包虫病的应用效果[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2022, 29(10): 1308-1312.
- [21] 李航, 滕飞, 孔庆研, 等. 分期切除术治疗多病灶复杂肝泡型包虫病[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2023, 30(1): 43-47.
- [22] Fattahi Masoom, S.H., Lari, S.M., Fattahi, A.S., *et al.* (2018) Albendazole Therapy in Human Lung and Liver Hydatid Cysts: A 13-Year Experience. *The Clinical Respiratory Journal*, **12**, 1076-1083. <https://doi.org/10.1111/crj.12630>
- [23] Farhadi, M., Haniilo, A., Rostamizadeh, K., *et al.* (2018) Efficiency of Flubendazole-Loaded mPEG-PCL Nanoparticles: A Promising Formulation against the Protozoa and Cysts of *Echinococcus granulosus*. *Acta Tropica*, **187**, 190-200. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.08.010>
- [24] Fabbri, J., Maggiore, M.A., Pensel, P.E., *et al.* (2018) Could Beta-Myrcene Be an Alternative to Albendazole for the

- Treatment of Experimental Cystic Echinococcosis? *Acta Tropica*, **187**, 5-12.
<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.07.013>
- [25] Craig, D.J., Nanavaty, N.S., Devanaboyina, M., *et al.* (2021) The Abscopal Effect of Radiation Therapy. *Future Oncology*, **17**, 1683-1694. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0994>
- [26] Colliez, F., Gallez, B. and Jordan, B.F. (2017) Assessing Tumor Oxygenation for Predicting Outcome in Radiation Oncology: A Review of Studies Correlating Tumor Hypoxic Status and Outcome in the Preclinical and Clinical Settings. *Frontiers in Oncology*, **7**, Article No. 10. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00010>
- [27] Yuan, Q., Li, B., Jiang, S., *et al.* (2016) Gamma-Ray Treatment of Echinococcus Protoscoleces Prior to Implantation in Mice Reduces Echinococcosis. *BioMed Research International*, **2016**, Article ID: 9027489. <https://doi.org/10.1155/2016/9027489>
- [28] 包永星, 毛睿, 齐洪志, 等. X 线照射泡球蚴原头节的体外实验研究[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2011, 29(3): 208-211.
- [29] Mao, R., Zhang, W.-B., Qi, H.-Z., *et al.* (2017) Efficacy of Radiotherapy for the Treatment of Cystic Echinococcosis in Naturally Infected Sheep. *Infectious Diseases of Poverty*, **6**, Article No. 88.
- [30] 谢增如. 骨包虫病放射治疗的实验研究及临床应用[Z]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学第一附属医院, 2016-03-31.