

# 肝泡型棘球蚴病的治疗现状

李佩阳<sup>1, 2, 3</sup> 王海久<sup>1, 2\*</sup>

1. 青海大学 青海西宁 810000

2. 青海大学附属医院肝胆胰外科 青海西宁 810001

3. 青海省包虫病研究重点实验室 青海西宁 810001

**摘要:** 肝泡型棘球蚴病也称为肝泡包虫病 (hepatic alveolar echinococcosis)。是由棘球绦虫的幼虫即棘球蚴寄生引起的一种人畜共患寄生虫病, 是一种严重的寄生虫病。该病的治疗方式主要为手术治疗, 手术治疗以根治性肝切除术为首要选择, 还包括姑息性肝切除术、肝移植术等。药物治疗也是重要的治疗手段。此外还有介入治疗等方式可以帮助缓解患者症状等治疗方式。本文介绍了临床实践中主要使用的治疗方法, 分析其优缺点, 为更好地了解和选择治疗方案提供了参考。

**关键词:** 棘球蚴病; 包虫病; 手术治疗

肝泡型棘球蚴病也称为肝泡包虫病 (hepatic alveolar echinococcosis)。是由棘球绦虫的幼虫即棘球蚴寄生引起的一种人畜共患寄生虫病, 是一种严重的寄生虫病, 由棘球蚴属的幼虫绦虫引起<sup>[1]</sup>。绦虫可以寄生在人类的各种内脏器官中, 如肝、肺、脾和脑。此外, 几乎所有泡型棘球蚴病患者的原发病变都发生在肝脏。<sup>[2]</sup>肝泡棘球蚴病的残疾率和死亡率都很高, 据报道, 10年死亡率为90%。<sup>[3, 4]</sup>虽然肝泡型棘球蚴病被认为是一种良性疾病; 然而, 它在侵袭性方面与恶性肿瘤相似, 被称为所谓的虫癌<sup>[5]</sup>。根据研究发现, 人类感染肝棘球蚴病的概率在3.1% ~ 31.5%, 患病率在0.5% ~ 5.0%<sup>[6]</sup>。这种疾病在世界各地都有报道, 尤其是在牧区, 包括中欧、西欧、东欧和北美北部, 在我国肝棘球蚴病有肝囊型和肝泡型两型, 主要分布于西、北部以及西南牧区, 严重危害当地人的生命健康。

肝泡型棘球蚴感染的可用治疗选择包括开放手术、介入治疗和药物治疗。积极手术是肝泡型棘球蚴病感染的首选治疗方法, 而药物治疗则用作手术的辅助治疗。

## 一、药物治疗

对于肝泡型棘球蚴的药物治疗, 过去主要使用苯并咪唑类药物及其衍生制剂, 但由于这类药物为水溶性药物, 因此生物利用度、血药浓度及肝脏分布浓度较低<sup>[7]</sup>, 影响药物作用。而现在的抗包虫药物已有了长足的发展, 例如阿苯达唑乳剂和阿苯达唑脂质体, 生物利用度的增加使其更具有效率和治愈率。而对于一些无法耐受阿苯达唑的患者, 建议更换为甲苯咪唑, 建议的剂量范围为40~50 mg/(kg·d)。阿苯达唑脂质体相对阿苯达唑片剂, 具备明确的目标, 能够增强药品的生物利

用度与疗效, 只需要较小的剂量就能实现良好的治疗效果<sup>[8]</sup>。然而, 长期服用阿苯达唑会导致一些不良反应, 如头晕、恶心、胃肠不适、皮肤过敏以及脱发等症状, 以及肝肾功能损伤、骨髓抑制、血细胞减少等生化指标异常。因此, 部分研究人员主张联合使用药物, 包括中西医结合等<sup>[9]</sup>, 如今抗包虫药物的临床研究及动物实验发展较快, 例如阿苯达唑壳糖体及阿苯达唑前体胶束目前虽未应用于临床治疗, 但动物实验表明其生物利用度较阿苯达唑片剂明显提高。相关药物的研发也是对抗肝泡型棘球蚴的重要手段之一。

## 二、手术治疗

### (一) 根治性肝切除术

手术是所有可手术患者的首选。但手术时间长, 手术创伤大, 需进行的操作繁琐, 导致了手术风险高, 手术难度大。然而, 由于术后并发症的发生率低、病灶的复发或转移的概率低, 所以目前根治性肝切除术仍然是治疗前中期肝泡型棘球蚴病的首选。该术按照切除范围不同分为肝段、肝叶、半肝、三叶切除, 根据是否完整切除肝段又分为不规则肝段切除和规则肝段切除 (又称解剖性切除术), 该手术主要适用于仅局限于半肝或几个肝段的病灶, 并且没有侵犯下腔静脉、胆总管、门静脉、肝总动脉等重要管道<sup>[10]</sup>。根治术的目的是力求完整切除整个病变的肝脏部位, 但肝泡型棘球蚴病生长方式特殊, 术中总是面临各种困难。由于肝泡型棘球蚴病生长特点有类似于恶性肿瘤的浸润性生长, 在病灶周围有“浸润带”, 因此手术方式应与恶性肿瘤根治术方式相似, 术中应将病灶部位及其周围1~2CM以上的健康组织切除<sup>[11]</sup>。Buttenschoen等通过病理学测量出浸润带宽度为

17 mm, 然而显微镜下观察宽度为2 mm, 也认为需要切2 cm以上的正常肝组织才能达到根治目的<sup>[12]</sup>, 但按照该标准实施手术易导致小肝综合征的发生, 且增加术中及术后的各种并发症发生率, 影响患者预后。所以该标准在临床实践中通常难以实现; 术前评估对于确定病灶的完全可切除性很重要; WHO-IWGE PNM分类可以很好地估计实现根治性切除术的可能性<sup>[13]</sup>。

## (二) 姑息性肝切除术

肝泡型棘球蚴病呈浸润性生长, 又因早期症状不显著、诊断困难, 多数患者确诊时已为晚期, 病灶在肝内浸润性生长可压迫正常肝组织、肝静脉、肝内胆管以及邻近组织等, 如病灶侵犯第二肝门压迫下腔静脉, 可导致肝静脉流出道阻塞, 引起Budd-Chiari综合征; 如病灶侵犯第一肝门, 会导致胆管梗阻, 患者可出现梗阻性黄疸。如出现此类并发症, 患者的预后较差。而泡型棘球蚴病的远端转移也会导致部分患者失去了接受根治性切除术的可能性。对于这部分无法进行根治性切除的肝泡型棘球蚴病患者, 姑息性肝切除术是一种重要的治疗选择。姑息性肝切除术主要针对病变累及范围广, 侵犯重要血管、胆管等结构, 无法实现完整切除病灶, 但存在明显症状如疼痛、黄疸、压迫周围组织器官等的患者。手术方式旨在尽可能切除病灶, 减轻瘤负荷, 缓解症状。而术后并发症包括胆瘘、胆汁性腹膜炎、术后复发率等明显高于根治性肝切除术<sup>[14]</sup>。Cheng等<sup>[15]</sup>认为肝泡型棘球蚴病姑息性肝切除术后复发率高达41%, 且术后平均复发时间为10个月, 对于部分手术中无法切除病灶边缘1 cm正常肝组织, 但可保证切缘阴性的患者, 术后长期服用阿苯达唑可有助于清除术中残留的小病灶, 从而降低复发率。但对于是否能通过进行姑息性肝切除术来延长患者的生存期以及减缓疾病的进展, 目前还存在一些争议, 需要更多研究来提供证据。

## (三) 自体肝移植术

该术是在肝移植术基础上发展的一种新型手术方式。其手术方式为将肝脏取出后, 在体外将病灶完整切除并修剪, 尽可能去除所有的病灶组织, 同时保留正常的肝脏组织和重要的血管、胆管结构。再通过血管外科技术将体外处理后的肝脏重新植入患者体内, 将肝动静脉、门静脉与患者体内相应血管进行精确吻合, 恢复肝脏的血液供应。同时将胆管进行吻合, 恢复正常的胆道结构。对于严重的肝衰竭、反复发作胆管炎或已经侵犯大血管, 如下腔静脉及重要的肝内胆管等不适合根治性手术的终末期肝棘球蚴病患者, 可考虑行肝移植术。2001年, 温浩等<sup>[16]</sup>首次在国内用离体肝切除+自体肝移植术治疗终末期肝棘球蚴病患者并取得良好的疗效, 同时利用低温

灌注及静脉转流术等先进技术, 避免了肝缺血损伤及静脉淤血, 成功突破了常规手术无法切除中央型肝病灶侵犯肝静脉和下腔静脉这一难关。因肝泡型棘球蚴病生长方式的特点是恶性肿瘤样浸润性增殖生长, 但其生长相对缓慢, 剩余健康肝脏的代偿性增生多能满足移植的要求, 因此不适合行根治性手术的终末期肝棘球蚴病可采用体外肝切除+自体肝移植治疗, 均能取得不错的术后疗效, 但术者应在术前评估剩余肝脏的大小及储备功能, 严格掌握手术的适应证。自体肝移植不需要供肝, 也不需要术后长期服用免疫抑制剂, 避免了供肝短缺的问题, 减少了术后经济负担。

## (四) 异体肝移植术

在肝泡型包虫病患者的治疗中, 异体肝移植术作为肝移植的一种类型, 为晚期患者提供了一种重要的根治手段。当肝泡型棘球蚴病病情发展到肝脏广泛受损, 常规手术方式无法适用时, 异体肝移植术成为可能挽救患者生命的重要选择。但肝移植术应用范围局限, 一般应用于病变局限于肝脏内, 门静脉高压危及生命且其他治疗手段效果不佳时。然而, 肝泡型棘球蚴病异体肝移植术面临诸多严峻挑战。供体肝脏来源稀缺始终是一大难题。由于肝泡型棘球蚴病多在特定地区流行, 当地医疗资源及供体数量有限, 增加了寻找合适供体的难度。而术后感染、胆漏等并发症的发生几率较高, 且患者需终身服用免疫抑制剂来抑制免疫系统对异体肝脏的排斥, 这不但使患者的生活质量下降, 也增加了复发的风险。以上各种因素限制了异体肝移植术在临床上应用与普及。

## 三、介入治疗

### (一) 皮肝穿刺体外引流术

在某些情况下, 介入治疗可以作为手术的替代或补充。由于肝泡性包虫病呈浸润式生长的特殊生长方式, 会破坏正常的肝组织及血管和胆管结构, 当胆道系统被压迫则会出现感染及梗阻性黄疸。当疾病处于晚期时, 患者病灶体积占据大部分肝脏实质, 根治性切除已不再适用。对于此类合并胆道梗阻而无法行根治性手术治疗的患者, 可行经皮肝穿刺体外引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)联合阿苯达唑药物治疗, 对病灶液化腔和梗阻胆管进行引流, 以缓解患者病情。唐群科等<sup>[17]</sup>采用该方法治疗3例晚期泡型棘球蚴病黄疸患者, 术后随访患者病情均稳定。

### (二) 射频消融术

射频消融术被广泛用于小肝癌的治疗, 并取得了较好的疗效。其主要原理是将电极置入特定部位, 通过释放10 kHz的交流电使离子发生震动、摩擦而产生热量<sup>[18]</sup>, 使病灶发生凝固性坏死, 从而达到治疗目

的, 该技术具有易操作、创伤小、术后并发症少等优点。2001年 Brunetti 等<sup>[19]</sup>首次通过射频消融术治疗了2例肝棘球蚴病患者。开创了射频消融术应用于肝棘球蚴病的先例, 但对于钙化灶多且病灶较大的肝棘球蚴病疗效可能不佳, 但对于早期病灶较小的肝泡型棘球蚴病可以尝试射频消融术治疗。

### 结论

肝包虫病是一种在世界范围内的寄生虫病, 而我国的西北部地区为高发区。而其中肝泡型肝棘球蚴病的危害更大, 目前对于肝泡性包虫病的治疗已经有了各种手段和进展。尽管根治性肝切术仍然是最有效的方法, 但药物治疗和介入技术的进步为不能手术的患者提供了重要的替代选择。而精准医疗的提出以及微创技术的发展都为改进当前手术方式, 提供多元化的治疗方案奠定了基础。肝移植以及姑息手术的发展也为晚期肝泡性棘球蚴病患者治疗提供了更多的选择。降低肝包虫的患病率, 从源头防治是重中之重, 消灭感染源, 切断感染途径, 普及防治知识是消灭寄生虫的重要措施。

### 参考文献

[1]Wen H, Vuitton L, Tuxun T, et al. Echinococcosis: advances in the 21st century. Clin Microbiol Rev. 2019 doi: 10.1128/cmr.00075-18.

[2]Joliat GR, Melloul E, Petermann D, et al. Outcomes after liver resection for hepatic alveolar echinococcosis: a single-center cohort study. World J Surg 2015;39:2529 - 34.

[3]Buttenschoen K, Carli Buttenschoen D, Gruener B, et al. Long-term experience on surgical treatment of alveolar echinococcosis. Langenbeck's Arch Surg 2009;394:689 - 98.

[4]Losada Morales H, Burgos San Juan L, Silva Abarca J, et al. Experience with the surgical treatment of hepatic hydatidosis: case series with follow-up. World J Gastroenterol 2010;16:3305 - 9.

[5]Wen H, Aji T, Shao YM. Diagnosis and management against the complications of human cystic echinococcosis. Front Med China 2010;4:394 - 8.

[6]金珍. 包虫病的研究进展 [J]. 畜禽业, 2020, 31 ( 4 ): 118.

[7]Abulaihaiti M, Wu XW, Qiao L, et al. Efficacy of Albendazole -Chitosan microsphere - based treatment for alveolar echinococcosis in mice[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2015, 9 ( 9 ) : e0003950.

[8]FABBRI J, PENSEL PE, ALBANI CM, et al. Albend

azole solid dispersions against alveolar echinococcosis: a pharmacotechnical strategy to improve the efficacy of the drug[J]. Parasitology, 2020, 147(9): 1026-1031.

[9]FENG XB, SHANG H, LU Q, et al. Comment on "the value of hepatic vein stent placement as a bridge therapy on treating hepatic alveolar echinococcosis presenting with Budd-Chiari syndrome"[J]. Ann Surg, 2021, 273(4): e157-e158.

[10]陈哲宇. 泡型肝包虫病的外科治疗现状 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2016, 23 ( 5 ) : 513-516

[11]Hillenbrand Andreas, Gruener Beate, Kratzer, et al. Impact of Safe Distance on Long-Term Outcome After Surgical Therapy of Alveolar Echinococcosis[J]. World Journal of Surgery: Official Journal of the Societe Internationale de Chirurgie, Collegium Internationale Chirurgiae Digestivae, and of the International Association of Endocrine Surgeons, 2017, 41 ( 4 ) : 1012-1018.

[12]BUTTENSCHOEN K, CARLI BUTTENSCHOEN D, GRUENER B, et al. Long - term experience on surgical treatment of alveolar echinococcosis[J]. Langenbeck Arch Surg, 2009, 394 ( 4 ) : 689 -698.

[13]Kern P, Wen H, Sato N, Vuitton DA, Gruener B, Shao Y, Delabrousse E, Kratzer W, Bresson-Hadni S. WHO classification of alveolar echinococcosis: principles and application. Parasitol Int. 2006;55 Suppl:S283 - S287. doi: 10.1016/j.parint.2005.11.041.

[14]方丹, 陈哲宇, 曾勇, 等. 泡型肝包虫病的外科治疗 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2016, 23 ( 5 ) : 521-525

[15]CHENG SD, ZHENG NL, XIAN WY, et al. Hepatectomy for patients with alveolar echinococcosis: long-term follow-up observations of 144 cases [J]. Int J Surg, 2016, 35 ( 1 ) : 147 -152.

[16]WEN H, LUAN MX, WANG XY, et al. A case of hepatic alveolar echinococcosis treated by liver transplantation for the first time in China [J]. Endemic Dis Bull, 2001, 16 ( 3 ) : 100. ( in Chinese ) .

[17]Tang QK, Zhang Y, Qu YL. Treatment of advanced alveolar echinococcosis. Parasit & Infect Dis, 2015, 13(3): 123-126.

[18]宋怀宇, 诸葛欣, 朱菊人. 肝肿瘤的射频热能消融术 [J]. 国外医学: 肿瘤学分册, 2001, 28 ( 1 ) : 70-72.

[19]Brunetti E, Filice C. Radiofrequency thermal ablation of echinococcal liver cysts[J]. Lancet, 2001, 358(9291):1464-1464. DOI:10.1016/S0140-6736(01)06518-7.