

肝癌转移时空演进全景图谱绘出

为寻找肝癌转移预测新标志物和治疗新靶点提供了理论基础

本报讯（特约记者齐璐璐）一项新研究整合分析多组学数据，在国际上首次系统刻画了肝癌转移的时空演进全景图谱，揭示了肝癌转移的复杂进化轨迹和克隆选择机制，为寻找肝癌转移预测的新标志物和治疗新靶点提供了宝贵的数据和理论基础。该研究由复旦大学附属中山医院肝癌研究所樊嘉院士团队、上海科技大学张力烨团队、上海顿慧医疗合作完成。相关研究论文于12月14日在国际肿瘤学期刊《癌细胞》在线发表。

手术切除是目前肝癌治疗的首选方式，但70%~80%的肝癌患者确诊时已发生肿瘤播散转移，失去手术机

会；即使手术切除，术后5年转移复发率仍高达60%~70%。全面深刻认识肝癌转移复发的内在机制，探索更有效的干预新策略，已成为进一步提高肝癌患者总体生存率的关键课题。

研究团队从复旦大学附属中山医院和天津肿瘤医院肝癌样本库2万多名肝癌手术患者中筛选出182名，并对原发灶、转移灶和肝内复发灶手术切除样本进行回顾性多区域取样，进行基因组、转录组、单细胞转录组、空间转录组和数字病理等多组学联合测序分析。

为了追踪转移肿瘤的克隆起源，研究团队构建了瘤克隆演化树。克隆

演化结果提示：有多个遗传上独立发展原发灶的患者，其中只有最具转移潜力的单个原发肿瘤可发生癌细胞播散从而生成所有转移灶；相较独立生成且与原发灶遗传不同的多中心肝内复发灶，与原发灶遗传相似的播散型肝内复发灶转移潜力更强；同一器官内或不同器官间的各转移灶之间可相互播散。然而，当患者发生多次肝外转移时，后期出现的转移灶往往倾向于由原发肝癌直接播种。

研究团队进一步针对有多区域取样测序结果的转移灶样本进行转移定植克隆模式的研究，分析发现约3/4的转移肿瘤为单克隆定植，剩下

的1/4为多克隆定植。与单克隆转移灶相比，发生多克隆转移的患者疾病进展更快，预后更差。进一步分子机制研究发现，缺氧信号通路活化可能是多克隆转移的关键驱动因素。

研究团队还发现，80%的肝癌转移播散启动于原发灶生长的早期。这提示，肝癌手术前新辅助靶向治疗和手术后辅助靶向治疗，有助于及时清除早期播散的微转移肿瘤细胞，进而降低术后转移复发风险。

研究团队还筛选出7个在转移灶显著富集的拷贝数改变，并基于这7个缺失变异计算风险评分，综合多因素分析发现，该风险评分可作为原发

肝癌手术切除后肝外转移发生的独立预测因素。这些结果提示，体细胞拷贝数改变可能是驱动肝癌转移的关键基因事件，有望成为预测肝癌转移的新型生物标志物。

最后，研究团队对转移过程中亚克隆驱动突变的进化选择进行了系统刻画，发现多种癌相关基因的亚克隆突变在转移的克隆选择过程中均被淘汰。相关结果提示，肿瘤亚克隆在原发灶生长竞争以及在转移播散方面的竞争优势不完全一致，肿瘤亚克隆转移播散的优势大小取决于其塑造和利用免疫微环境的能力，而非仅仅是肿瘤细胞单兵作战转移能力的高低。

美研究发现 吸烟可使大脑萎缩

据新华社北京12月15日电 美国研究人员进行的一项研究发现，吸烟会导致大脑组织减少，虽然戒烟可以阻止这种损伤，但无法使已损伤的脑组织复原。

这项研究发表在美国《生物精神病学·全球开放科学》杂志上。美国圣路易斯华盛顿大学医学院等机构的研究人员在论文中说，不少研究一直以来只关注吸烟对心肺的伤害，却忽视了对大脑的损害，新研究发现了吸烟行为与脑损伤的直接关联，有助于解释为何吸烟者面临与年龄相关的认知退化和阿尔茨海默病的风险更高。

目前已知大脑容量和吸烟行为都与基因相关。为了弄清楚基因、大脑和行为之间的关系，研究人员分析了英国生物医学数据库中超过3万人的脑容量、日常吸烟行为和吸烟相关基因，并把这三项数据两两分组研究。

结果发现，每一对因素都被证明是有关联的。日常吸烟行为和脑容量之间的关联取决于吸烟量，即一个人每天吸烟越多，其脑容量就越小。

最终，研究人员通过使用一种被称为中介分析的统计方法得出的结论是，携带与吸烟相关的基因会导致人更容易吸烟，而吸烟越多，人的脑容量会变得越小。

研究人员认为，吸烟和年龄增长是导致脑萎缩的两大主要因素，且这种损伤不可逆转，戒烟可以避免对脑容量进一步的损伤，从而降低患阿尔茨海默病等的风险。

雪地营救

12月18日8时28分，河南省洛阳市孟津区人民医院老院区急诊科接到急救电话，孟津区横水镇西沟村一位老人头晕、恶心、呕吐，急需救治。雪天路滑，医护人员、救护车司机与老人家属一起将老人安全转运到救护车上。本报记者李季 通讯员姚伟旗 摄影报道

医学的 精彩瞬间

破解肝脏出血疑团 及时救治异位妊娠孕妇

本报讯（通讯员杨闵怡 特约记者程守勤 符爱东）前不久，江苏省南京市江宁医院接诊了一名罕见的肝脏异位妊娠孕妇。经过紧急手术，该患者目前已痊愈出院。

患者因右上腹疼痛难忍，到南京市江宁医院就诊。急诊医生接诊后，经腹部CT和B超检查，初步诊断为“肝包膜下出血”，将患者收治入急诊重症监护病房。肝脏出血多见于外伤或占位，而该患者无明确外伤史，增强CT亦无占位征象，出血因而而来成为疑团。患者末次月经发生在9月13日，经量正常，按常理可排除妊娠。但急诊重症监护病房主任彭易根等认为，患者没有外伤史，突发的肝包膜下出血非常异常，考虑是否有子宫内膜异位症、异位妊娠等可能，随即进行人绒毛膜促性腺激素（HCG）检查，结果

该项检查指标明显升高。

这表明患者已经怀孕，但子宫内却没有找到孕囊。南京市江宁医院副院长居蓉紧急组织普外科、妇产科、医学影像科、急诊科等科室人员进行病例讨论。大家结合CT、磁共振等检查结果，高度怀疑为异位妊娠。

在征得患者及其家人同意后，该院肝胆胰外科手术团队为患者施行腹腔镜下异位妊娠组织切除和腹腔镜下肝脏破裂止血术，并取出白色似绒毛组织送检。病理结果提示妊娠绒毛组织，符合肝脏异位妊娠。经过术后一周的治疗，患者身体恢复良好。

肝胆胰外科主任陈信浩介绍，腹腔异位妊娠极为少见，其中肝脏异位妊娠更罕见。腹腔镜对于早期肝脏异位妊娠的治疗具有较大优势，能够减小创伤，有利于患者快速恢复。

改善就医感受

□本报记者 阎红 邹欣芮
特约记者 邹霞
通讯员 张丽霞

冬日的辽宁省大连市，天不算很冷，“感冒”患者却不少。

肺炎支原体病毒、流感病毒、新冠病毒……致病因素叠加使医院门诊量从2023年的10月开始就一直居高不下。

这天一大早，袁宏来到中心采血室。作为大连市中心医院院长，他知道，门诊量增加带来的压力一定会延伸至检查检验部门，而采血室是受波及最早的部门之一。2年前，遇到类似情况，采血室住往人满为患，人均等候时间最长达40分钟，极大地消耗了患者的耐心，也拉低了市民对医院的满意度。

“我们必须改变这种情况。”一把变革之“火”便从这里燃起。这是一把点燃全院提升医疗服务能力的烽火，让医院在新时代新征程上继往开来；这是一簇燃烧几十年运行惯例的火种，让医院一步步朝着目标迈进。

当前的情况让袁宏感到很欣慰：患者不少，但宽敞明亮的门诊大厅，数量足够的候诊椅，全部开放的服务窗口，智能化的叫号及标本采集、分拣、传输系统……无形中缓解了患者的焦虑情绪和急躁心态。

“人均等候时间9分钟。这意味着，中心医院的服务效率提高了4倍。”袁宏说。

当就诊高峰袭来，服务效率提高4倍意味着更短的等候、更快的诊疗，也意味着更少的病痛、更好的就医体验和更高的满意度。

2023年，大连市中心医院预计采血量近24万人次，较2022年增长近50%——这是来自患者的“投票”。2023年，大连市中心医院荣获公立医院质量管理金鼎奖“管理创新奖”——这是来自业界的认可。

“抢”出来的时间

这是一组“升”的数字：医院门诊量从2019年的160万余人次增至2022年的200万余人次；手术量由2019年的2.89万余人次增至2022年的3.60万余人次；住院患者满意度从2019年的91.40分增至95.84分，员工满意度从2019年的79.10分增至2022年的90.68分。

这是一组“降”的数字：人均采血等候时间从2019年的40分钟降至2022年的10分钟，门诊人均等候时间从2019年的15.03分钟降至2022年的13.54分钟，年均住院日从2019

坚持“两个中心”

改革从来不是简单的加和减，要统一思想，找准方向、明确路径。特别是像大连市中心医院这样的大型三甲等综合性医院，不动，平稳运行没有风险；动，既要摒弃老观念老规矩，还要打破既有利利益框架。

改革走向更深处

年的8.40天降至2022年的6.59天。时间是从哪里“抢”出来的？这源于医院正在发生的一系列改变。

今天，90%的患者预约挂号就诊。微信公众号、支付宝、官方网站、电话等10余条途径为患者提供预约挂号服务。预约诊疗促进患者的有效分流，实现分时错峰就诊，缩短患者等候时间。

今天，患者服务中心的功能不再局限于导诊，而是一个综合服务窗口，具备床位协调、一键退费、项目改签、影像刻盘、医保审核、病历复印等功能。患者不必东奔西走，可以一“窗”通办。

今天，入院准备中心整合全院病床资源，使患者能够跨科、跨病区住院治疗；门诊医生可预开检查检验医嘱，实现住院患者医嘱前移；住院当天患者就可完成相关检查，缩短住院时间。

今天，智能化设备的广泛、集中使用，为患者带来便利；过去散布在不同

楼层、不同位置的自助机被集中摆放在自助服务区；自动化、智能化采血系统缩短人工粘贴标签时间；智能叫号系统在有效分流的同时，也使患者能够精准按时候诊、就诊。

今天，科室正在被疾病诊疗中心取代。神经医学中心、甲状腺结节诊疗中心、乳腺疾病诊疗中心、慢性肾病全程管理中心……中心的建立打破了学科壁垒，避免患者因挂号选错科室导致转诊的麻烦。

“医院的变化涉及面很广，患者感受也很明显。”袁宏以甲状腺结节诊疗中心为例介绍，以前就诊流程是：1楼挂号4楼就诊—1楼缴费—2楼采血—3楼做超声和心电图检查—4楼回诊和开药—1楼取药。现在的流程是：4楼集中挂号缴费、就诊、采血、做超声与心电图检查、回诊及开药，最后到1楼取药。患者路走得少，罪受得少，感受大不一样。

怎么改？问题是导向。医院要先搞清楚患者“看病难”“看病烦”究竟难在哪里烦在哪里，进而弄明白医院医疗服务短板在哪里。为此，医院领导班子成员牵头成立医疗服务模式改善工作组，并将各职能部门参与人员作为工作组核心成员，组建跨部门合作团队。

医院通过问卷调查、直接访谈等方式，了解患者需求；组织开展“假如我是患者”活动，自查服务缺失之处；组织征集“金点子”，鼓励全院职工参与改革。

通过以上举措，医院拟定任务清单。医疗资源分散，如因诊室、检查检



医学检验中心全流程自动化系统

验等项目分别处于不同院区、不同楼层、不同区域，乳腺、甲状腺疾病患者就诊路途长、跨度大、时间久；科室布局分散，如神经科门诊室分散且布局不合理，给患者就医带来困扰；功能服务分散，如挂号、缴费、医技检查预约、医保审核、病历复印等项目分别处于不同部门、不同区域，患者办理相关业务需来回奔波；服务能力有限，如采血室、导诊台等服务项目和服务能力有限，不能满足患者需求。据此，医院明确六大改革目标，即让患者少等候、少排队、少烦心、少绕圈、少折返、少走路。

执行，全院辅助配合，遍地皆开花。这是大连市中心医院全力提升医疗服务能力的经验总结。

但，这并不是终点。“患者对医疗服务品质的要求不断提高，所以我们要持续提升医疗服务能力和水平。”袁宏的目标是通过持续优化“硬环境”、提升“软实力”，不断改善患者就医感

接下来，医院选定改革路径：抓住关键点，调整学科布局、整合功能服务。乳腺疾病诊疗中心、甲状腺结节诊疗中心、神经医学中心相继成立，体现了医院在跨院区布局、跨楼层布局、同楼层跨区域布局方面的探索与实践；智能化采血室、患者服务中心、入院准备中心先后设立，体现了医院围绕“优化环境，信息支撑”“资源整合，功能完善”“优化资源，工作前移”，在提升服务效果与效率方面的努力与创新。

袁宏说：“归纳起来讲就是‘两个中心’，即以‘疾病为中心’的学科布局调整和‘以患者为中心’的功能服务整合。”

受，提升患者就医体验，让流程更科学、模式更优化；服务更高效、环境更舒适、态度更体贴。这意味着，医院将继续打破陈规，继续破除藩篱，继续全面深化改革。

让患者在最小区域、最短路径内，享受到最高效、最有效的诊疗服务，大连市中心医院一直在路上。