

中华医学会系列杂志

ISSN 1007-5232

CN 32-1463/R

中华消化内镜杂志®

ZHONGHUA XIAOHUA NEIJING ZAZHI

2024年11月 第41卷 第11期

CHINESE JOURNAL OF DIGESTIVE ENDOSCOPY

Volume 41 Number 11
November 2024



中华医学会

CHINESE
MEDICAL
ASSOCIATION

ISSN 1007-5232



9 771007 523243

11>

中华消化内镜杂志[®]

CHINESE JOURNAL OF DIGESTIVE ENDOSCOPY

月刊 1996年8月改刊 第41卷 第11期 2024年11月20日出版



微信: xhnxw



新浪微博

主 管

中国科学技术协会

主 办

中华医学会

100710,北京市东四西大街42号

编 辑

中华消化内镜杂志编辑委员会

210003,南京市紫竹林3号

电话: (025)83472831, 83478997

传真: (025)83472821

Email: xhnj@xhnj.com

http://www.zhdxhzz.com

http://www.medjournals.cn

总编辑

张澍田

编辑部主任

唐涌进

出 版

《中华医学杂志》社有限责任公司

100710,北京市东四西大街42号

电话(传真): (010)51322059

Email: office@cmaph.org

广告发布登记号

广登32010000093号

印 刷

江苏省地质测绘院

发 行

范围: 公开

国内: 南京报刊发行局

国外: 中国国际图书贸易集团

有限公司

(北京399信箱, 100048)

代号 M4676

订 购

全国各地邮政局

邮发代号 28-105

邮 购

中华消化内镜杂志编辑部

210003, 南京市紫竹林3号

电话: (025)83472831

Email: xhnj@xhnj.com

定 价

每期25.00元, 全年300.00元

中国标准连续出版物号

ISSN 1007-5232

CN 32-1463/R

2024年版版权归中华医学会所有

未经授权, 不得转载、摘编本刊文章, 不得使用本刊的版式设计

除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表中华医学会和本刊编委会的观点

本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换

目 次

共识与指南

胆管恶性肿瘤的光动力治疗专家共识(2024版) 841

中华医学会消化内镜学分会 中国临床肿瘤学会肿瘤光动力治疗

专家委员会 中国抗癌协会肿瘤光动力治疗专委会

专家论坛

Roux-en-Y 吻合术后超声内镜引导下经胃肠吻合旁路辅助

内镜逆行胰胆管造影术进展(含视频) 851

吴瑞 沈珊珊 邹晓平 张斌 王雷

论 著

内镜逆行胰胆管造影术引导下细胞刷刷检与活检钳活检鉴别

良恶性胆管狭窄的诊断效能分析 857

梁正 隗永秋 张果 刘昊玺 左佳煊 李鹏 张澍田

细针穿刺抽吸针与末端切割型细针穿刺活检针用于超声内镜

引导胰腺实性占位诊断的效能比较 864

潘馥颐 周春华 张敏敏 冉桃菁 秦昱政 王奎 张尧 龚婷婷

张玲 王东 何相宜 吴巍 张本炎 高丽丽 邹多武

新型胆道镜辅助床旁一期取石及引流术在急性重症胆管炎中的

应用(含视频) 871

冯亚东 梁燕 刘洋 张胤秋 任丽华 施瑞华

肝硬化临床特征与超声内镜引导下门静脉压力梯度的

相关性研究 877

罗蓉昆 雷钊 卢焕元 张瑞 孙传政 罗宏武 罗少彬 伍园国

蒋志云 彭茜茜 尹欣林 刘浚阳 黄飞舟 邓刚

预防性使用低剂量吡哌美辛对减少老年人内镜逆行胰胆管

造影术后胰腺炎的有效性分析 883

陈章涵 齐志鹏 贺东黎 荆佳晨 钟芸诗

超声内镜引导下胰管引流的临床疗效分析(含视频) 889

沈珊珊 聂双 李雯 郑汝桦 蔡薇 秦争艳 张斌 吕瑛

邹晓平 王雷

一次性胰胆管成像系统辅助内镜逆行阑尾炎治疗术

在急性阑尾炎中的应用效果 895

曹守莉 薛冬云 李君山 闫金铭 李松 李晓沛

短篇论著

- 内镜黏膜下剥离术治疗累及齿状线的早期直肠或肛管病变的临床疗效和安全性初探(含视频) 901
张强 顾立梅 张其德 肖君 周玉宏 凌亭生
- 内镜下肌间剥离术治疗直肠神经内分泌肿瘤效果及安全性的初步评价(含视频) 906
廖素环 任剑珍 阳光 李博 蔡军 张荣刚 黄思霖

病例报道

- 肝硬化患者直肠神经内分泌肿瘤内镜切除后反复出血1例 910
夏静娴 和海玉 魏莉 李俊
- 以上消化道出血为主要表现的 Caroli 综合征1例 913
刘斌斌 黄超群 宋欣远 肖勇 陈明镨

综 述

- 胆管恶性肿瘤的内镜诊断策略概述 916
张天宇 祁可 龚婷婷 邹多武 张敏敏
- 内镜下经十二指肠乳头胆囊引流术治疗急性胆囊炎的研究现状 920
杨柳 刘枫

读者·作者·编者

- 中华医学会系列杂志论文作者署名规范 850
- 《中华消化内镜杂志》对来稿中统计学处理的有关要求 870
- 《中华消化内镜杂志》2024年可直接使用英文缩写的常用词汇 876
- 《中华消化内镜杂志》2025年征订启事 905
- 中华医学会杂志社关于在论文写作过程中使用生成式人工智能技术的有关规定 912

插页目次 919

本刊稿约见第41卷第1期第82页、第7期第586页

本期责任编辑 朱悦

本刊编辑部工作人员联系方式

唐涌进, Email: tang@xhnj.com

周 昊, Email: zhou@xhnj.com

顾文景, Email: gwj@xhnj.com

朱 悦, Email: zhuyue@xhnj.com

钱 程, Email: qian@xhnj.com

许文立, Email: xwl@xhnj.com

本刊投稿方式

登录《中华消化内镜杂志》官方网站 <http://www.zhxxhnjzz.com> 进行在线投稿。



唐涌进



周 昊



顾文景



朱 悦



钱 程



许文立

(扫码添加编辑企业微信)

· 共识与指南 ·

胆管恶性肿瘤的光动力治疗专家共识 (2024 版)

中华医学会消化内镜学分会 中国临床肿瘤学会肿瘤光动力治疗专家委员会 中国抗癌协会肿瘤光动力治疗专委会

通信作者: 胡冰, 海军军医大学第三附属医院消化内科, 上海 200438, Email: drhubing@aliyun.com; 金震东, 海军军医大学第一附属医院消化内科, 上海 200433, Email: zhendjin@126.com

【提要】 光动力治疗是一种针对恶性肿瘤的光激发化学疗法, 已应用于胆管恶性肿瘤的临床治疗, 能有效改善患者的生活质量, 延长生存时间。基于现有的临床循证医学依据, 中华医学会消化内镜学分会、中国临床肿瘤学会肿瘤光动力治疗专家委员会和中国抗癌协会肿瘤光动力治疗专委会组织相关专家, 对光动力治疗的临床适应证、术前准备、技术参数、并发症防治及术后随访等方面进行了深入讨论, 并达成 21 条共识意见, 旨在为相关专业的临床医疗工作者及研究人员规范化应用该项技术提供参考。

【关键词】 胰胆管造影术, 内窥镜逆行; 胆管癌; 壶腹癌; 光动力治疗; 专家共识

Expert consensus on photodynamic therapy for bile duct malignancies (2024)

Digestive Endoscopy Branch of Chinese Medical Association; Expert Committee of Tumor Photodynamic Therapy of Chinese Society of Clinical Oncology; Expert Committee of Tumor Photodynamic Therapy of Chinese Anti-Cancer Association

Corresponding author: Hu Bing, Department of Gastroenterology, The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200438, China, Email: drhubing@aliyun.com; Jin Zhendong, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China, Email: zhendjin@126.com

【Summary】 Photodynamic therapy (PDT) is a photo-stimulating chemotherapy for malignant tumors, which has been applied to the clinical treatment of biliary cancers, with effective improvement in the quality of life and the survival of patients. Based on the existing clinical evidence, Digestive Endoscopy Branch of Chinese Medical Association, Expert Committee of Tumor Photodynamic Therapy of the Chinese Society of Clinical Oncology, and Expert Committee of Tumor Photodynamic Therapy of Chinese Anti-Cancer Association organized relevant experts to conduct in-depth discussions on all aspects of the clinical application of PDT, including the indications, preoperative preparation, parameters setting, prevention and treatment of complications and postoperative follow-up, and reach 21 consensus recommendations. This consensus can provide a reference for clinicians and researchers to standardize the application of PDT.

【Key words】 Cholangiopancreatography, endoscopic retrograde; Cholangiocarcinoma; Ampullary carcinoma; Photodynamic therapy; Expert consensus

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20241024-00481

收稿日期 2024-10-24 本文编辑 朱悦 唐涌进

引用本文: 中华医学会消化内镜学分会, 中国临床肿瘤学会肿瘤光动力治疗专家委员会, 中国抗癌协会肿瘤光动力治疗专委会. 胆管恶性肿瘤的光动力治疗专家共识(2024 版)[J]. 中华消化内镜杂志, 2024, 41(11): 841-850. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20241024-00481.



胆管恶性肿瘤包含多种原发性或继发性恶性肿瘤,常导致胆道系统梗阻,占消化系统恶性肿瘤的2%~4%^[1-2]。手术切除是胆管恶性肿瘤唯一获得根治的方法,但因其发病隐匿,大部分患者就诊时已失去手术机会,仅25%~30%的患者有手术机会^[3]。对无法手术切除的胆管恶性梗阻患者,经内镜或经皮途径胆管引流是主要姑息性治疗手段,传统的放、化疗治疗效果不甚理想,总体五年生存率仅为3%~20%^[4,5]。

光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)是一种光激发的化学疗法,光敏剂吸收光子的能量跃迁到激发态,受激发的光敏剂将能量传递给氧,产生一些氧化活性物质(radical oxygen species, ROS),ROS通过氧化作用破坏细胞结构,使细胞凋亡或死亡。光敏剂注入患者体内后,会在肿瘤组织中蓄积形成相对较高的浓度,尤其高分布于肿瘤组织的新生血管内皮上,因而PDT还可引起新生血管的损伤并导致病变组织缺血坏死^[6]。PDT因创伤小,特异度高,与其他疗法有较好的兼容性,有助于延长胆管恶性肿瘤患者的生存期及提高生活质量^[7-8]。

目前,胆管肿瘤的PDT已在临床广泛开展,但迄今国内外尚缺乏权威的临床指南。基于此,由中华医学会消化内镜学分会、中国临床肿瘤学会肿瘤光动力治疗专家委员会、中国抗癌协会肿瘤光动力治疗专委会牵头,组织国内相关领域专家共同研讨,参考国内外最新进展,通过集体讨论与投票的方式,制订了本共识,旨在为规范化开展胆管PDT工作提供指导与借鉴。本共识的目标人群是临床开展肿瘤PDT的医疗、护理、技术人员,从事PDT相关技术研发人员和相关专业学生。

一、共识制订原则

采用国际通用的Delphi法,共识起草小组通过系统性文献检索编写共识。文献检索搜索万方中文数据库、中国知网、PubMed及Embase等。检索关键词:胆管癌、胆管恶性狭窄/梗阻、壶腹癌、经内镜逆行胰胆管造影术、经皮胆道镜、光动力治疗;biliary tract cancer、cholangiocarcinoma、malignant biliary strictures/obstruction、ampullary carcinoma、ERCP、PTCD、PDT。检索文献截至2024年5月。

由消化内科、肝胆外科、肿瘤科、介入科等多学科专家组成共识制订工作组,对本共识意见进行逐条审议和修订。临床证据等级评估采用国际通用的推荐等级的评估、制订与评价(the grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)系统,评估证据等级和推荐强度,证据等级分为高、中等、低和极低4个等级(表1),推荐强度分为强推荐和弱推荐。专家投票意见分为①~⑤级:①完全同意;②同意,有保留意见;③意见未定;④部分反对;⑤完全反对。投表决意见②~⑤者需说明理由,以及如何修改声明;表决意见①+②>70%时达成共识。共识意见包括PDT的适应证、禁忌证、围手术期处理、并发症处理及术后随访管理等方面,共形成21条共识意见。

表1 证据等级分类

证据级别	定义
高	进一步研究也不可能改变该疗效评估结果的可信度
中等	进一步研究可能影响该疗效评估结果的可信度,且可能改变该评估结果
低	进一步研究极有可能影响该疗效评估结果的可信度,且该评估结果很可能改变
极低	任何疗效评估结果都很不确定

二、胆管恶性肿瘤PDT的适应证

【推荐1】对因各种原因无法行手术切除的原发性胆管癌患者,推荐行PDT,有望延长患者的总体生存期,提高生活质量。(证据等级:高;推荐强度:强)

对无法手术切除的肝门部胆管癌,Kahaleh等^[9]开展的回顾性队列研究,共纳入48例患者,证实PDT可以明显提高患者的中位生存期(PDT组:16.2个月;支架组:7.4个月, $P<0.004$)。Witzigmann等^[10]开展的大样本回顾性研究,纳入184例肝门部胆管癌患者,分别采用手术治疗、单纯支架治疗、PDT联合支架治疗,结果显示PDT联合支架组与单纯支架组比较,明显延长了生存期(360 d比192 d),与非根治性手术切除(R1/R2)组的生存期相近(360 d比366 d),但PDT联合支架组在肿瘤分期及恶性程度上更高。Ortner等^[11]报道了一项随机对照研究,显示PDT组的中位生存期明显优于单纯支架组(439 d比98 d, $P<0.01$),且生活质量Karnofsky评分(Karnofsky performance scale, KPS)也有明显改善,不良事件发生率相当。Zoepl等^[12]报道的另一项随机对照研究,纳入32例患者,显示PDT组的中位生存期明显优于单纯支架组(21个月比7个月, $P=0.011$)。高道键等^[13]回顾性分析了60例胆管癌及壶腹癌患者,PDT联合支架引流组的中位生存期显著高于单纯支架组(327 d比162 d),且生活质量Karnofsky评分亦优于单纯支架组。Yang等^[14]报道了采用血卟啉注射液进行PDT,纳入39例患者(PDT组12例,单纯支架组27例),PDT联合支架组患者的中位生存期(13.8个月比9.6个月)、1年生存率(58.3%比3.7%)及生活质量均优于单纯支架组。Moole等^[15]发表了一项系统综述及荟萃分析,纳入10项研究(共402例胆管癌患者),结果显示PDT组与单纯支架组生存期分别为413 d和183 d,并且患者的生活质量指数变化(+6.99比-3.93)、术后胆管炎发生率($OR=0.57$, 95% CI : 0.35~0.94)均优于对照组。值得注意的是近期一项随机对照Ⅲ期临床研究,Pereira等^[16]得出了相反的结论,92例局部晚期或远处转移的胆管恶性肿瘤患者,随机分入PDT联合支架组和单纯支架组,联合治疗组获得了更差的总生存期(6.2个月比9.8个月)。需要说明的是,两组患者的肿瘤分期差异较大,且联合化疗的比例不一致(PDT组28%,单纯支架组52%),这些混杂因素可能影响了最终结果。

对于继发性胆管恶性梗阻,如胆囊癌、肝癌侵犯胆管或其他转移瘤等,目前无相关的PDT临床报道。根据临床经

验,由于原发病灶没有得到充分治疗,仅对胆管狭窄进行处理可能患者很难获益,因此这类患者不建议单纯行 PDT。

【推荐2】对胆管癌术后病理提示切缘阳性或局部复发者,可考虑行局部 PDT。(证据等级:低;推荐强度:弱)

Nanashima 等^[17]报道了 8 例胆管癌术后患者,6 例切缘阳性,1 例肿瘤残留致胆管堵塞,1 例术后复发,患者均接受了 PDT,结果 75% 的患者 2 年生存率显著提高,其中 4 例患者在随访中(6~20 个月)未出现肿瘤复发。Shimizu 等^[18]报道了 1 例肝门部胆管癌术后患者,肝门部近右肝管肿瘤复发,采用 PDT 后胆管狭窄缓解,局部病灶完全消失,黏膜活检未提示肿瘤病变。Li 等^[19]报道了 PDT 在 30 例肝门部胆管癌中的长期疗效,其中 6 例患者为术后肿瘤复发,结果显示术后患者中位生存期达到 14.2 个月,其中术后复发组的中位生存期达 20 个月。以上研究提示 PDT 在胆管癌术后复发患者中具有良好的治疗效果。

【推荐3】对无法根治性切除或交界期的胆管癌患者,可考虑术前 PDT 新辅助治疗,有望提高手术切除率及长期疗效。(证据等级:低;推荐强度:弱)

Wiedmann 等^[20]报道了 7 例进展期肝门部胆管癌患者(Bismuth II 型 1 例,III 型 2 例,IV 型 3 例),采用 PDT 6 周后再行手术切除,所有患者获得 R0 切除,术后中位随访 16 个月(9~40 个月),5 例患者在随访截止时仍然存活,仅 1 例发生轻度光敏反应,其余患者均无严重不良反应。PDT 作为术前新辅助治疗,可以消除部分肿瘤组织,尤其是对胆管黏膜浅层 4 mm 以内的肿瘤效果更佳,显著提高外科治疗效果。Cosgrove 等^[21]报道了 4 例等待肝移植的进展期胆管癌(Bismuth III 或 IV 型)患者,接受 PDT 后所有患者获得了肝移植的机会。Berr 等^[22]报道了 1 例胆管癌患者,PDT 后 23 d 手术完整切除病灶,随访 18 个月,无复发及胆管狭窄发生。Wagner 等^[23]报道了一项随访超过 15 年的研究,显示 PDT 后行手术切除的肝门部胆管癌患者的 1、3、5 年生存率分别为 86%、57%、43%;而同期直接接受手术的患者仅为 74%、41%、29%。上述研究表明:肝门部胆管癌初期评估为不可切除,但是经过 PDT 新辅助转化治疗后可达到根治性手术切除或肝移植标准,获得良好的长期疗效。

【推荐4】对无法接受手术切除的壶腹癌患者,建议行内镜引导的 PDT。(证据等级:极低;推荐强度:弱)

有关 PDT 用于壶腹癌的报道较少。Abulafi 等^[24]报道了 10 例进展期壶腹癌患者行 PDT,结果显示 4 例患者病灶完全消失,3 例部分消失,3 例患者肿瘤进展,主要不良事件为轻度光敏反应,提示 PDT 对于壶腹癌是安全有效的。高道键等^[13]报道了 PDT 在 12 例壶腹癌中的应用,大部分患者在行 PDT 后,壶腹病灶均明显坏死缩小,累及乳头周边肠壁的肿瘤组织也得到有效控制,患者中位生存期 11 个月。庄东海等^[25]回顾性分析了 5 例壶腹癌患者的 PDT 疗效,显示技术成功率为 100%,治疗后 3 个月随访,内支架通畅率和肿

瘤控制率均为 100%。总之,内镜引导的 PDT 可用于无法手术的壶腹癌治疗,可以有效毁损病灶,且定位准确,随访观察方便,有利于延长患者生存期,但目前仍缺乏大样本高质量的研究证据。

【推荐5】因胆管恶性梗阻已放置自膨式金属支架者,在支架腔内实施 PDT 是可行的,需要调整光照剂量来降低支架的影响。(证据等级:极低;推荐强度:弱)

Gerhardt 等^[26]报道了 21 例肝门部胆管癌患者行双侧金属支架引流,其中 8 例患者同时行支架腔内 PDT。研究结果显示,联合 PDT 组在支架通畅期(202 d 比 128 d)、总体生存期(16.5 个月比 12.3 个月)上均优于单纯支架引流组,而住院时间无延长。Wang 等^[27]在离体动物胆管模型中探索胆道支架对于 PDT 疗效的影响,支架材质包括镍钛合金和不锈钢,类型包括裸支架和覆膜支架,激光波长包括 630 nm 和 652 nm,光纤包括球形及柱状光纤。研究结果显示:在支架阴影效应方面,不论是何种类型或材质的支架,均可产生支架后方阴影效应;在能量吸收方面,覆膜支架可以吸收 33.2% 的光线,裸支架虽不吸收光线,但由于编制致密,可以反射 25.3% 的光线;在支架透光率方面,不论是裸支架还是覆膜支架,均可以导致透光率降低 5%~10%;当支架外面覆盖薄层胆管组织时,由于组织的弥散效应,支架阴影效应和透光率均有一定程度降低。在支架腔内行 PDT 是可行的,但需要调整入射光剂量从而抵消支架带来的透光率降低效应。

三、胆管 PDT 的禁忌证

1. 血卟啉病及其他因光而恶化的疾病;
2. 已知对光敏剂过敏者;
3. 胆管肿瘤合并胆道出血者;
4. 存在眼科疾病需在 30 d 内行灯光检查者;
5. 严重肝肾功能障碍无法纠正者;
6. 妊娠或哺乳期女性;
7. 处于恶病质状态,或者终末期肿瘤患者;
8. ERCP 和(或)经皮胆道镜操作禁忌者;
9. 凝血功能障碍者。

四、内镜下胆管 PDT 的术前准备

1. 光敏剂

【推荐6】光敏剂的使用建议严格遵照说明书的要求,患者输注光敏剂起即开始避光管理。(证据等级:中等;推荐强度:强)

目前临床用于胆管癌治疗的光敏剂包括第一代和第二代^[28]。第一代光敏剂主要为卟啉类混合物,代表药物有卟吩姆钠(porphimer sodium)^[29-30]、血卟啉(hiporfin)^[31]等。第二代光敏剂为具有不同结构类型的卟啉衍生物单体及相关合成化合物,包括卟啉、卟吩、红紫素、内源性卟啉等,代表药物有替莫泊芬(temoporfin)^[32-33]、他拉泊芬(talaporfin)^[34]等。

血卟啉注射液(hiporfin,喜泊分)是目前国内唯一获批应用于肿瘤临床治疗的光敏剂。血卟啉注射液需 0℃ 以下

保存,用药前将冰冻药品置于 4℃ 冰箱或室温避光融化,输注前需行皮肤划痕试验或皮内注射皮试。皮肤划痕试验:取血卟啉原液在患者前臂做皮肤划痕试验,观察 15 min,如无红肿硬结,则为阴性,否则为阳性。皮内注射皮试方法:取血卟啉原液稀释至 0.01 mg/mL,0.1 mL 皮内注射,注射区避强光,15~20 min 后观察局部反应,阴性者方可用药。血卟啉注射液使用剂量一般根据体重计算,2~5 mg/kg。患者输注光敏剂起即开始避光,应密切观察输注过程中有无不良反应。建议注射光敏剂后 48~72 h 行胆管内激光照射治疗。

第二代光敏剂与第一代相比,由于成分单一,因而临床疗效高且不良反应较少。Wagner 等^[35]报道了替莫泊芬作为光敏剂治疗 29 例胆管癌患者,与以往使用卟吩姆钠的患者相比,前者可显著延长患者肿瘤局部无进展时间(6.5 个月比 4.3 个月),减少 PDT 干预次数(1 次比 3 次),提高患者 6 个月生存率(83% 比 70%),中位总体生存期也有延长的趋势(15.4 个月比 9.3 个月)。

2. 激光发生器与光纤

【推荐 7】推荐采用适用波长的激光器及适当长度的柱状光纤进行胆管 PDT。(证据等级:中等;推荐强度:强)

激光发生器根据工作介质不同,可分为气体激光器、固体激光器、半导体激光器和染料激光器。目前临床常用的主要为半导体激光器。对于不同类型的光敏剂,应选择相对应波长的激光发生器。第一代光敏剂(如卟吩姆钠或血卟啉)对应波长为 630 nm 的半导体激光器可以有效激发光敏剂^[12-14]。第二代光敏剂(如替莫泊芬或他拉泊芬)应选用输出波长为 652 nm 或 664 nm 的激光发生器^[32-34]。目前国内有 3 种激光设备,适合临床 PDT 应用。

PDT 采用的光纤种类较多,包括球状光纤、柱状光纤、点状光纤、弥散光纤及短管状光纤等。根据胆管恶性狭窄的特点,国内外文献报道中普遍采用柱状光纤用于胆管恶性肿瘤的治疗^[9-12]。应根据狭窄段的长度,选择合适照射长度的光纤。

3. 病理诊断

【推荐 8】临床诊断的胆管恶性梗阻,在实施 PDT 前推荐进行病灶组织取材,尽可能获得病理学诊断,以利于肿瘤的进一步治疗。(证据等级:低;推荐强度:强)

拟行 PDT 的胆管恶性梗阻患者,应该在治疗前尽可能取得恶性肿瘤的病理依据,病理诊断不但能确诊胆管狭窄的性质,也为进一步治疗提供依据。根据在亚太区 ERCP 联盟制订的胆管取材专家共识,建议对近端胆管狭窄采用 ERCP 取材(细胞刷检或活检),而对于远端胆管狭窄可采用超声内镜引导细针穿刺抽吸/活检术(endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration/biopsy, EUS-FNA/B)^[36]。一项前瞻性研究显示 ERCP 下胆管活检的诊断准确率为 71.8%,远端恶性狭窄通过 EUS-FNA/B 诊断的准确率为 96.3%,近端狭窄胆管活检联合经口胆道镜(peroral cholangioscopy,

POC)下直视活检的总体诊断准确率达到 98.3%^[37]。

4. 多学科讨论

【推荐 9】对于胆管梗阻性质不明或治疗方案尚未明确者,建议 PDT 前组织多学科讨论。(证据等级:极低;推荐强度:弱)

在 PDT 前有必要开展多学科讨论,尤其是诊断不明或治疗方案尚未确定的病例。建议由消化内科、介入科、肝胆外科、放射科、肿瘤科、营养科、核医学科、超声科等组成多学科协作小组。讨论内容可以包括:(1)恶性肿瘤诊断是否明确;(2)肿瘤分期;(3)能否行根治性手术切除;(4)患者心肺功能、体力、营养状态能否耐受内镜治疗或手术;(5)是否适合放疗、化疗或者靶向免疫等抗肿瘤治疗。

5. 黄疸控制

【推荐 10】对高胆红素血症患者,建议 PDT 前先行胆道引流治疗,直至血清总胆红素降至 51 μmol/L 以下。(证据等级:低;推荐强度:弱)

胆管肿瘤患者多数合并有梗阻性黄疸,研究发现对于术前胆红素水平较高者,PDT 的疗效不佳。Cheon 等^[38]回顾了 72 例行 PDT 的肝门部胆管癌患者,患者中位生存期达到 9.8 个月;单因素分析显示术前低胆红素水平(<51 μmol/L)患者的中位生存期更长(11.9 个月比 8.5 个月, $P=0.012$),多因素分析显示术前低胆红素水平是生存期延长的预测因素($HR=2.250$,95%CI: 1.337~3.798, $P=0.002$)。Hong 等^[39]回顾性分析了 74 例胆管癌的患者生存期明显延长(13.3 个月比 9.5 个月, $P=0.04$)。因而,对于术前较高胆红素水平的患者,建议先行胆道引流减黄,可以提高 PDT 疗效。

6. 治疗通路准备

【推荐 11】在 PDT 前,建议预先做好治疗通路的准备,采用经 ERCP 或经皮途径均可,应根据具体情况选择。(证据等级:低;推荐强度:强)

胆管 PDT 需要将激光光纤导入病变部位,导入的途径有 3 种:经皮经肝胆管造影(percutaneous transhepatic cholangiography, PTC)途径(上)、经术后 T 管窦道途径(中)和经 ERCP 经乳头途径(下)。一般应预先建立好通路,并确保器械能顺利通过胆管肿瘤造成的梗阻区域,以免在注射光敏剂后却无法进行照射治疗。经 PTC 途径者,应预先完成胆管穿刺、窦道扩张和引流管留置,必要时还需实施经皮经肝胆道镜检查(percutaneous transhepatic cholangioscopy, PTCS)及活检。经 T 管窦道途径者,应在手术 6 周以后,待窦道完全成熟后实施 PDT。经 ERCP 途径者,可先行 ERCP 及病灶刷检/活检,并留置鼻胆管或塑料支架进行减黄准备。Cheon 等^[38]回顾性报道了 72 例胆管 PDT,其中 59 例经 PTCS 介入,13 例在 ERCP 下完成,两组患者生存期差异无统计学意义(9.8 个月比 9.3 个月)。Li 等^[19]报道了 30 例无法切除肝门部胆管癌的患者生存期达到 14.2 个月,两种途径对

于生存期无影响($HR=0.012$, $95\%CI$: $0.364\sim2.468$, $P=0.912$)。Lee 等^[40]回顾了 37 例肝门部胆管癌 PDT, 其中 24 例患者采用 PTCS 途径, 13 例采用 ERCP 途径, 结果显示两组患者的金属支架通畅期相似(6.2 个月比 7.2 个月), 中位生存期也相近(11.6 个月比 9.5 个月)。Shim 等^[41]报道了 24 例胆管癌 PDT, 均采用 PTCS 途径, 患者中位生存期达到 18.6 个月。综合以上研究报道, 治疗途径对于 PDT 疗效无明显影响, 应根据患者的具体情况、单位条件及操作者的技术专长等综合选择。根据现行的外科规范, 开腹手术患者经 T 管窦道的操作应在 6 周以后实施, 而接受腹腔镜手术的患者应延长至 8 周以后。

五、操作方法

【推荐 12】胆管 PDT 操作应遵从 ERCP 或 PTC 的操作规范, 根据病变长度选择合适长度的光纤, 必要时分段照射, 确保覆盖整个病灶。(证据等级: 低; 推荐强度: 强)

采用 ERCP 途径的 PDT, 应遵循常规 ERCP 的方法与原则, 从主乳头插管进入胆管后, 先行胆管造影显示狭窄病变的位置、长度, 再将导丝插入越过狭窄段(肝门部肿瘤若侵犯左、右肝管时, 一般应尽量留置左、右双侧导丝)。在 PDT 前, 有条件的单位可选择行腔内超声检查(intraductal ultrasonography, IDUS), 测量肿瘤的厚度及明确肿瘤与邻近血管的关系, 也可应用经口胆道镜观察胆管病变的范围, 这些信息可用于指导 PDT 个体化治疗方案, 设置合适的光照剂量和治疗频次。狭窄较严重的患者应预先进行狭窄段扩张, 激光光纤可经辅助导管或经口胆道镜的通道导入, 通过透视或内镜观察确保激光发射区准确定位在病变部位, 照射区域应覆盖包括狭窄段上、下缘各 1 cm 的范围; 如果狭窄段长于光纤有效长度, 可由上而下分段照射, 两段间的重叠区域应控制在 0.5 cm 以内。肝门部病灶侵犯双侧胆管者, 应分别实施左、右肝管的照射。照射结束后, 根据患者具体情况, 需留置鼻胆管或支架保证胆道系统引流通畅。采用经皮途径 PDT, 原则与方法与经 ERCP 途径类似, 应确保照射范围覆盖所有病灶区域, 光照结束后也需留置外引流管或金属支架。

【推荐 13】胆管肿瘤的 PDT, 推荐光照功率 200~500 mW/cm²、能量密度 160~250 J/cm, 应根据病灶的范围及深度进行个体化参数设置。(证据等级: 中等; 推荐强度: 强)

Talreja 等^[42]在 45 例胆管癌患者的 PDT 中, 采用了光照功率 400 mW/cm², 能量密度 180 J/cm², 患者中位生存期 12.9 个月, 无严重不良事件发生。Kahaleh 等^[9]对 19 例胆管癌患者采用了功率 250 mW/cm², 能量 180 J/cm² 参数进行光照治疗, 全组中位生存期 16.2 个月。Shim 等^[41]报道的 24 例患者采用了功率 400 mW/cm², 能量 160~240 J/cm 的光照参数, 患者中位生存期达 18.6 个月。Zhou 等^[43]报道了 1 例经 T 管途径 PDT, 采用功率 400 mW/cm², 能量 250 J/cm², 治疗后复查肿瘤完全坏死, 随访 2 年肿瘤无复发。Nanashima 等^[44]

对胆管癌患者采用功率 241 mW/cm², 能量 180 J/cm² 参数进行光照治疗, 复查肿瘤完全消失。Wentrup 等^[45]对 68 例胆管癌患者采用功率 241 mW/cm², 能量 180 J/cm² 参数进行光照治疗, 患者平均生存期达到 16.1 个月。Fuks 等^[46]对 14 例胆管癌患者采用功率 241 mW/cm², 能量 180 J/cm² 参数进行光照治疗, 患者中位生存期达到 13.8 个月。

柱状光纤照射面积(cm^2)= $2\pi rh$, 其中 h 为柱状光纤发光部分长度, r 为从发光部分至病灶的有效治疗距离, 一般建议取胆管肿瘤狭窄处的半径值。有关能量密度, 文献中学者采用不同的单位: J/cm 和 J/cm²。考虑到胆管癌以管腔狭窄为主, 绝大多数病灶长径仅 0.2~0.3 cm, 因此假设病灶长度为 1 cm, 那么计算出的病灶表面积 $\approx 1\text{ cm}^2$, 因此有学者建议用 J/cm 来替代 J/cm² 更为简单方便。目前关于胆管 PDT 的光照能量设置尚无统一的规定, 通常建议在 160~250 J/cm 范围较为有效、安全, 可根据病变大小、肿瘤厚度、治疗频次等个体化设置。

【推荐 14】在注射光敏剂后 48~72 h 内连续进行 2 次 PDT 照射是可行的, 可能有助于提高疗效。(证据等级: 低; 推荐强度: 弱)

高道键等^[13]报道了 60 例胆管癌及壶腹癌患者, 其中 PDT 组在 72 h 内连续行 2 次光照, 结果该组患者中位生存期显著高于单纯支架组(327 d 比 162 d), 且 PDT 组大部分为高龄、基础合并症多, 肿瘤程度分期更晚患者。庄东海等^[25]分析了 12 例无法或不愿手术切除的胆管恶性肿瘤患者, 若第 1 次光照后无严重不良反应, 均于 72 h 内行第 2 次光照, 技术成功率 100%, 临床成功率 91.6% (11/12), 3 个月内随访, 支架通畅率 100%, 肿瘤控制率 100%。彭强等^[47]回顾了 2 例胆管癌患者行 PDT, 均于 72 h 内连续行 2 次 PDT, 研究显示在未置入支架引流的情况下, 患者胆红素均较术前显著下降。薛平等^[48]分析了 10 例胆管 PDT, 患者在输注光敏剂 24 h、48 h、72 h 连续行 3 次 PDT, 显示患者均无严重并发症, 中位生存期达到 7.3 个月, 最长存活超过 15 个月。目前关于注射光敏剂后, 究竟照射 1 次还是 2 次, 尚无统一的规范, 其疗效差异也缺乏高质量临床证据。

【推荐 15】在完成 PDT 后应建立稳妥的胆汁引流, 可根据治疗策略, 选择不同的胆道引流方式。(证据等级: 低; 推荐强度: 弱)

胆管恶性肿瘤通常合并胆道梗阻, 在完成 PDT 后需要维持胆汁引流。对于 ERCP 介导的 PDT, 可以留置塑料支架或金属支架。大部分研究显示 PDT 对于塑料支架的通畅期没有显著影响。对于应用金属支架引流, 有研究提示 PDT 可以延长金属支架的通畅期。Lee 等^[49]回顾了 33 例胆管癌患者, 18 例行 PDT 后留置裸金属支架, 15 例单纯放置金属支架, 研究显示联合 PDT 组的支架通畅期优于单纯支架组(244 d 比 177 d, $P=0.002$)。Gerhardt 等^[26]报道了 21 例肝门部胆管癌患者, 8 例患者留置金属支架后行支架腔内 PDT, 13 例患者仅行金属支架引流, 结果显示联合 PDT 组支架通

畅期优于单纯支架组(202 d 比 128 d)。对于 PDT 后究竟应该采用外引流还是内引流,采用塑料支架还是金属支架,尚无统一的规范,但通常在本次治疗中,计划进行第 2 次光照的,建议采用外引流方式;如果计划 3 个月左右再次实施 PDT 者,可考虑采用塑料支架引流,便于下一次治疗时移除支架。

六、并发症防治

PDT 术后并发症的发生与内镜操作、胆管引流、肿瘤病灶情况等密切相关,同时也与光敏剂使用及光照剂量等有关。多项荟萃分析证实,与单纯支架引流相比,内镜引导的 PDT 并未额外增加术后并发症的风险。

1. 胆管炎

【推荐 16】PDT 后发生急性胆管炎是较为常见的并发症,术后应常规放置引流管或胆管支架,确保胆汁引流通畅,高危患者应预防性应用抗生素。(证据等级:中等;推荐强度:强)

PDT 后胆管炎发生率 8%~56%。Li 等^[19]分析了 62 例胆管癌患者,其中 30 例行 PDT 联合支架引流,32 例行单纯支架引流,研究结果显示两组胆管炎发生率分别为 14.5% 和 11.6%,差异无统计学意义($P=0.62$)。Gonzalez-Carmona 等^[50]报道了 96 例胆管癌患者,分别进行 PDT(34 例)、化疗(26 例)及 PDT 联合化疗(36 例),研究结果显示,3 组胆管炎发生率分别为 44.1%,30.8%,55.6%,差异无统计学意义。陈士明等^[51]开展了一项荟萃分析,纳入 11 项研究,共 659 例胆管癌患者,结果显示 PDT 组与单纯支架组在胆管炎发生率上差异无统计学意义($OR=0.96$, 95%CI: 0.59~1.55)。Mohan 等^[52]进行的另一项荟萃分析,纳入 33 项 PDT 研究,共 1 149 例无法切除肝外胆管癌患者,结果显示 PDT 组胆管炎发生率为 23.4%(95%CI: 17.1%~31.3%),与单纯支架引流相比,胆管炎发生率差异无统计学意义。不同研究报道的胆管炎发生率差异较大,可能与胆管肿瘤类型、梗阻部位、引流方法等有一定关系。

PDT 会引起肿瘤组织水肿及坏死,脱落的坏死组织容易堵塞胆管,导致胆汁引流不畅及胆道感染。因此在 PDT 后,应该常规放置胆管支架和(或)外引流管,保持胆道引流通畅,可以降低胆管炎发生风险。通常肝门部胆管梗阻发生胆管炎的风险显著高于远端梗阻,因此对于该类患者,建议遵循现行规范,预防性应用抗生素,尽可能行多肝段多支架充分引流,对于无法实施有效内引流者,应及时行经皮经肝胆管外引流或超声内镜引导胆管引流术。

2. 胰腺炎

【推荐 17】经 ERCP 途径对远端胆管癌或壶腹癌实施 PDT,需要预防术后急性胰腺炎的发生,建议常规直肠应用非甾体抗炎药,条件允许应尽可能留置胰管支架。(证据等级:低;推荐强度:弱)

急性胰腺炎是 ERCP 后较为常见的并发症,目前关于 PDT 后胰腺炎发生率报道较少。Li 等^[19]研究中 PDT 联合支

架引流组和单纯支架引流组胰腺炎发生率分别为 11.3% 和 13%,差异无统计学意义($P=0.759$)。庄东海等^[25]报道了 12 例胆管恶性梗阻患者行 PDT,其中 1 例壶腹肿瘤患者未放置胰管支架,术后发生胰腺炎,其余壶腹肿瘤患者放置了胰管支架,均未发生胰腺炎。高道键等^[13]比较了 60 例胆管癌及壶腹癌患者的 PDT 与单纯支架引流的安全性,显示术后两组轻度胰腺炎发生率均为 8.3%,均常规保守治疗后缓解。

对于中高位胆管梗阻患者,PDT 未增加胰腺炎的风险;但在胆管下段及壶腹部肿瘤行 PDT,由于治疗后乳头开口水肿,术后发生胰腺炎风险较高。根据现行的 ERCP 临床指南,对于 ERCP 后胰腺炎高危病例,建议尽可能预防性留置胰管支架,此外,还可采用非甾体类抗炎药纳肛或大剂量乳酸林格液水化治疗,有助于预防或减轻胰腺炎的发生。

3. 光敏反应

【推荐 18】皮肤光敏反应是 PDT 常见的并发症,大多为自限性,推荐在注射光敏剂后至少 1 个月内加强避光管理。(证据等级:中等;推荐强度:强)

胆管 PDT 后皮肤光敏反应的发生率为 4%~33%。Berr 等^[22]回顾了 23 例胆管癌患者行 PDT,术后光敏反应发生率为 13%,予以对症治疗后缓解。Witzigmann 等^[10]报道了 68 例患者行 PDT,光敏反应的发生率为 12%。Moole 等^[15]进行的一项荟萃分析,纳入 10 项研究,共 402 例胆管癌患者,结果显示 PDT 组光敏反应发生率为 10.51%(95%CI: 6.94%~14.72%),且均为自限性。Mohan 等^[52]进行的一项荟萃分析,纳入 33 项 PDT 研究,共 1 149 例无法切除肝外胆管癌患者,研究结果显示光敏反应发生率为 10.2%(95%CI: 8.3%~12.5%)。

预防 PDT 后光敏反应,对患者进行避光教育是关键,患者在输注光敏剂开始至少 1 个月内应严格避光保护,避免阳光直射,室内应避免大功率灯光照射(通常 40 W 以下的光源是安全的),1 个月后可先做小孔照射试验,阴性时才可解除。一旦发生皮肤瘙痒、刺痛或红斑时,可冷敷发热红肿的部位,口服抗过敏药物,局部涂抹含激素类的药膏。对于明显肿胀、出现水疱者,为重度光毒性反应,须静脉使用激素类药物、口服抗过敏药^[53-54]。

4. 其他并发症

PDT 后其他并发症包括疼痛、胆管出血、肝脓肿及胆囊炎等^[50,52,55],与 PDT 后肿瘤坏死脱落,局部肝脏血管受影响,光照能量过大等有关,大部分患者予以保守治疗后好转。

七、PDT 治疗周期、随访及疗效评价

【推荐 19】建议在初次明确诊断胆管恶性肿瘤 3 个月内尽早实施 PDT,条件允许至少治疗 2 次,有助于提高疗效。(证据等级:中等;推荐强度:弱)

Cheon 等^[38]回顾了 72 例肝门部胆管癌的患者 PDT 疗效,发现 PDT 次数 ≥ 2 次和诊断后尽早开始治疗(≤ 3 个月)是患者生存期延长的预测因素。Hong 等^[39]分析了 74 例胆管癌患

者行 PDT, 单因素及多因素分析均提示 PDT 治疗 2 次以上是患者生存期延长的独立预测因素 ($HR=1.790, 95\%CI: 1.044\sim 3.083, P=0.034$)。同时发现在 3 个月内行第 2 次 PDT, 患者中位生存期可达 17.2 个月, 而在 3 个月后再行 PDT, 生存期则降低至 11.9 个月。Dolak 等^[56]回顾性分析了 2004—2013 年间, 奥地利全国范围内胆管癌患者行 PDT 治疗的资料, 共 88 例患者接受了 150 次 PDT, 中位生存期达到 12.4 个月; 多因素分析提示 PDT 治疗 2 次以上是患者生存期延长的独立预测因素 ($HR=1.70, 95\%CI: 1.01\sim 2.87, P=0.048$)。Prasad 等^[57]报道了 25 例胆管癌患者行 PDT, 中位生存期为 214 d, 1 年生存率为 30%, 多因素分析显示从明确诊断到实施 PDT 的时间越长, 患者生存预后越差 ($HR=1.13, 95\%CI: 1.02\sim 1.25, P=0.029$), 建议明确诊断后尽早治疗。

【推荐 20】PDT 后建议长期随访, 一般每 3 个月随访一次, 应全面评估全身状况及局部肿瘤控制疗效, 指导后续治疗。(证据等级: 低; 推荐强度: 弱)

Yang 等^[14]曾前瞻性研究血清中 IL-6 和 TNF- α 水平对于判断 PDT 疗效的价值, 发现 PDT 后 1 周, PDT 组患者的 IL-6 浓度由 (8.5 ± 1.7) pg/mL 升高到 (19.9 ± 2.5) pg/mL, 术后 1 个月时又降低至 (10.8 ± 1.7) pg/mL, TNF- α 由 (17.5 ± 5.5) pg/mL 升高到 (38.5 ± 9.4) pg/mL, 再降低至 (18.9 ± 2.7) pg/mL; 而单纯支架引流组的 IL-6 及 TNF- α 浓度则逐渐升高。IL-6 及 TNF- α 的快速升高与 PDT 导致肿瘤坏死, 激发机体炎症反应有关。Cheon 等^[38]前瞻性纳入了 26 例胆管癌患者, 发现 IL-6 水平高低与肿瘤负荷有关, 单纯引流组的 IL-6 浓度无明显变化 [(208.7 ± 139.0) pg/mL 比 (204.3 ± 115.6) pg/mL], PDT 组从术前的 (282.1 ± 121.8) pg/mL 降到术后的 (38.2 ± 9.9) pg/mL, IDUS 评估提示肿瘤负荷降低。以上研究提示 IL-6 改变与 PDT 的疗效存在相关性, 对 PDT 疗效具有一定预测性, 但相关研究较少, 仍需大样本研究验证。

Shim 等^[41]报道了 24 例胆管癌的 PDT, 均采用 IDUS 进行评估, 发现在 PDT 治疗 3 个月后, 肿瘤部位的平均厚度由术前的 8.7 mm 缩小至 5.8 mm ($P<0.01$), 治疗 4 个月后, 平均厚度又增加到 7.0 mm, 患者中位存活时间为 (558.0 ± 178.8) d, 因此 3 个月是很重要的治疗及随访时间窗。Cheon 等^[38]前瞻性纳入了 26 例胆管癌患者, 其中 14 例行 PDT, 术后 1 个月采用 IDUS 评价肿瘤变化情况, 结果发现 PDT 组的肿瘤厚度从术前的 (9.0 ± 0.9) mm 缩小到 (7.0 ± 0.5) mm ($P=0.017$), 单纯引流组的肿瘤厚度则增大。Yang 等^[14]的研究显示术后 3 个月复查, PDT 组患者肿瘤厚度从 (11.7 ± 3.5) mm 缩小到 (6.8 ± 1.1) mm, 而单纯引流组的厚度则增大 [(12.3 ± 3.7) mm 比 (13.8 ± 4.1) mm]; 术后 6 个月复查, PDT 组肿瘤厚度增大到 (10.5 ± 2.4) mm。以上多项研究均提示 IDUS 有助于评估肿瘤负荷情况并指导后期治疗。

Nanashima 等^[17]报道了 8 例胆管癌术后肿瘤复发患者行 PDT, 采用经皮胆道镜进行 PDT 疗效评价, PDT 后第 1 天, 内镜下可观察肿瘤组织出现不同程度坏死。Shim 等^[41]报道了 24 例胆管癌患者经 PTCS 途径行 PDT, 在窦道扩张到 16 F

后, 应用经皮胆道镜可直观察到 PDT 后肿瘤血管的破坏或消失, 管壁黏膜发白, 管腔均恢复了不同程度的再通。Zhou 等^[43]报道了 1 例经 T 管窦道胆道镜介导的 PDT, 光照后 10 min 即可观察到病变颜色改变, 1 个月后复查病灶完全坏死脱落, 胆道恢复通畅, 随访 2 年无肿瘤复发。Talreja 等^[42]回顾性报道了 45 例胆管癌患者行 ERCP 下 PDT, 其中 13 例采用经口胆道镜辅助, 术后 1 个月采用经口胆道镜观察, 可见肿瘤组织消失, 管壁黏膜发白, 管腔狭窄改善。上述研究提示胆道镜可以直视观察到肿瘤组织坏死及狭窄缓解情况, 直观判断 PDT 疗效, 对于指导是否需要追加 PDT 有重要价值。

八、PDT 联合其他治疗

【推荐 21】对于无法切除的胆管恶性肿瘤, 条件允许者, 建议 PDT 联合系统性化疗或其他抗肿瘤治疗。(证据等级: 中等; 推荐强度: 弱)

Hong 等^[39]报道了 74 例胆管癌患者, 其中 16 例行 PDT 联合化疗, 58 例行单纯 PDT, 结果显示联合治疗组的中位生存期 (538 d 比 334 d) 及 1 年生存率 (93% 比 40%) 显著优于单独 PDT 组, 且不良事件发生率两组间差异无统计学意义; 多因素分析提示联合治疗是患者长期生存的独立预测因素 ($HR=2.23, 95\%CI: 1.18\sim 4.20, P=0.013$)。Wentrup 等^[45]回顾性分析了 68 例无法手术切除肝门部胆管癌患者, 其中 33 例行 PDT 联合化疗, 其余行单独 PDT, 结果显示联合治疗组的中位生存期 (520 d 比 374 d) 及 1 年生存率 (88% 比 58%) 显著优于单独 PDT 组; 另外在联合组中, 发现吉西他滨单药治疗的生存期显著低于吉西他滨联合化疗 (395 d 比 566 d)。Park 等^[58]开展了一项随机对照研究, 其中 21 例患者行 PDT 联合口服替吉奥, 22 例行单纯 PDT, 研究显示联合组患者的 1 年生存率 (76.2% 比 32.0%)、中位生存期 (17 个月比 8 个月) 及无进展生存期 (10 个月比 2 个月) 显著优于单纯 PDT 组。Gonzalez-Carmona 等^[50]回顾性分析了 96 例胆管癌患者, 其中 36 例行 PDT 联合化疗, 34 例行单纯 PDT, 26 例行单纯化疗, 结果显示中位生存期分别为 20 个月、15 个月和 10 个月 ($P=0.039$), 1 年生存率分别为 77.7%、66.8% 和 34.2%。

关于胆管癌 PDT 联合放疗的研究较少, 有研究显示部分患者接受了联合治疗^[59], 但因样本量较小, 生存数据没有被单独报道。有学者报道采用体外放疗加 PDT 治疗肺癌, 放疗联合 PDT 的疗效明显优于单纯放疗^[60]。

关于胆管癌 PDT 联合免疫治疗, 已经证实 PDT 可激发机体免疫反应, 但由于肿瘤微环境的免疫抑制作用, PDT 激发免疫反应的强度不足以逆转肿瘤细胞的免疫逃逸, PDT 仍需与免疫治疗手段结合以增强抗肿瘤效果^[61-62]。目前 PDT 与免疫治疗相结合在胆管癌中的临床研究较少, 主要以基础研究为主, 在其他肿瘤中有相关报道。Santos 等^[63]报道了一例 62 岁的局部晚期口腔底鳞状细胞癌患者, 在手术、放疗和多种全身治疗后出现口腔处广泛的肿瘤进展, 接受了瑞达泊芬介导的 PDT 和检查点抑制剂纳武利尤单抗的

联合治疗,疗效评价为持续的完全临床缓解,无进展生存期 19 个月。今后应加强 PDT 联合免疫治疗、靶向治疗等在胆管癌治疗中的应用研究,以期进一步改善此类患者的预后。

参与本共识制订的专家(按姓名汉语拼音排序):鲍峻峻(安徽医科大学第一附属医院内镜中心),柴宁莉(解放军总医院第一医学中心消化内科医学部),陈昊(兰州大学第二医院肿瘤外科),高道键(海军军医大学第三附属医院消化内科),胡冰(海军军医大学第三附属医院消化内科),胡韶山(浙江省人民医院神经外科),金震东(海军军医大学第一附属医院消化内科),李长岭(中国医学科学院肿瘤医院泌尿外科),李广阔(四川友谊医院微创外科),李黎波(南方医科大学中西医结合医院肿瘤科),李兆申(海军军医大学第一附属医院消化内科),令狐恩强(解放军总医院第一医学中心消化内科医学部),刘枫(上海市第十人民医院消化内科),刘慧龙(北京丰台医院肿瘤科),刘威(中南大学湘雅二医院胆胰外科),孟文勃(兰州大学第一医院普外科),王成(中国科学技术大学附属第一医院胆胰外科),王洛伟(海军军医大学第一附属医院消化内科),吴军(海军军医大学第三附属医院消化内科),薛平(广州医科大学附属第二医院肝胆外科),杨建锋(西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院消化内科),张铜(山东省立第三医院肝胆外科),张继军(山西医科大学第一医院胆胰外科),张澍田(首都医科大学附属北京友谊医院消化内科),张筱凤(西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院消化内科)

执笔:吴军、胡冰(海军军医大学第三附属医院消化内科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Eisenberg I, Gaidhane M, Kahaleh M, et al. Drainage approach for malignant biliary obstruction: a changing paradigm[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2023, 57(6): 546-552. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001854.
- [2] Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma[J]. *Lancet*, 2014, 383(9935): 2168-2179. DOI: 10.1016/S0140-6736(13) 61903-0.
- [3] Oneda E, Abu Hilal M, Zaniboni A. Biliary tract cancer: current medical treatment strategies[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(5):1237. DOI: 10.3390/cancers12051237.
- [4] Paik WH, Park DH. Endoscopic management of malignant biliary obstruction[J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2024, 34(1):127-140. DOI: 10.1016/j.giec.2023.07.004.
- [5] Ouyang G, Liu Q, Wu Y, et al. The global, regional, and national burden of gallbladder and biliary tract cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990 to 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Cancer*, 2021, 127(13): 2238-2250. DOI: 10.1002/encr.33476.
- [6] Kwiatkowski S, Knap B, Przysupski D, et al. Photodynamic therapy—mechanisms, photosensitizers and combinations[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 1098-1107. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.049.
- [7] 中国抗癌协会. 肝门部胆管癌规范化诊治专家共识(2015)[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2015, 21(8): 505-511. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2015.08.001.
- [8] 中国抗癌协会. 远端胆管癌规范化诊治专家共识(2017)[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2018, 24(1): 1-8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2018.01.001.
- [9] Kahaleh M, Mishra R, Shami VM, et al. Unresectable cholangiocarcinoma: comparison of survival in biliary stenting alone versus stenting with photodynamic therapy[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6(3): 290-297. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.12.004.
- [10] Witzigmann H, Berr F, Ringel U, et al. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection[J]. *Ann Surg*, 2006, 244(2):230-239. DOI: 10.1097/01.sla.0000217639.10331.47.
- [11] Ortner MA, Liebetruht J, Schreiber S, et al. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma[J]. *Gastroenterology*, 1998, 114(3): 536-542. DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70537-2.
- [12] Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, et al. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(11): 2426-2430. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00318.x.
- [13] 高道键, 叶馨, 吴军, 等. 内镜下光动力治疗在胆管癌及壶腹癌治疗中的作用研究[J]. *中华消化内镜杂志*, 2020, 37(9): 621-627. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20191221-00838.
- [14] Yang J, Shen H, Jin H, et al. Treatment of unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma using hematoporphyrin photodynamic therapy: a prospective study[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2016, 16: 110-118. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2016.10.001.
- [15] Moole H, Tathireddy H, Dharmapuri S, et al. Success of photodynamic therapy in palliating patients with nonresectable cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(7): 1278-1288. DOI: 10.3748/wjg.v23.i7.1278.
- [16] Pereira SP, Jitlal M, Duggan M, et al. PHOTOSTENT-02: porfimer sodium photodynamic therapy plus stenting versus stenting alone in patients with locally advanced or metastatic biliary tract cancer[J]. *ESMO Open*, 2018, 3(5): e000379. DOI: 10.1136/esmoopen-2018-000379.
- [17] Nanashima A, Yamaguchi H, Shibasaki S, et al. Adjuvant photodynamic therapy for bile duct carcinoma after surgery: a preliminary study[J]. *J Gastroenterol*, 2004, 39(11): 1095-1101. DOI: 10.1007/s00535-004-1449-z.
- [18] Shimizu S, Nakazawa T, Hayashi K, et al. Photodynamic therapy using talaporfin sodium for the recurrence of cholangiocarcinoma after surgical resection[J]. *Intern Med*, 2015, 54(18): 2321-2326. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.4673.
- [19] Li Z, Jiang X, Xiao H, et al. Long-term results of ERCP- or PTCS-directed photodynamic therapy for unresectable hilar cholangiocarcinoma[J]. *Surg Endosc*, 2021, 35(10): 5655-5664. DOI: 10.1007/s00464-020-08095-1.
- [20] Wiedmann M, Caca K, Berr F, et al. Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach to treating hilar cholangiocarcinoma: a phase II pilot study[J]. *Cancer*, 2003, 97(11): 2783-2790. DOI: 10.1002/encr.11401.
- [21] Cosgrove ND, Al-Osaimi AM, Sanoff HK, et al. Photodynamic therapy provides local control of cholangiocarcinoma in

- patients awaiting liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2014,14(2):466-471. DOI: 10.1111/ajt.12597.
- [22] Berr F, Tannapfel A, Lamesch P, et al. Neoadjuvant photodynamic therapy before curative resection of proximal bile duct carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2000,32(2):352-357. DOI: 10.1016/s0168-8278(00)80083-5.
- [23] Wagner A, Wiedmann M, Tannapfel A, et al. Neoadjuvant down-sizing of hilar cholangiocarcinoma with photodynamic therapy—Long-term outcome of a phase II pilot study[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(11): 26619-26628. DOI: 10.3390/ijms161125978.
- [24] Abulafi AM, Allardice JT, Williams NS, et al. Photodynamic therapy for malignant tumours of the ampulla of Vater[J]. *Gut*, 1995,36(6):853-856. DOI: 10.1136/gut.36.6.853.
- [25] 庄东海, 张洪战, 孙永梅, 等. 光动力治疗胆管恶性梗阻的初步临床疗效[J]. *中国现代普通外科进展*, 2020,23(9): 708-712. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2020.09.009.
- [26] Gerhardt T, Rings D, Höblinger A, et al. Combination of bilateral metal stenting and trans-stent photodynamic therapy for palliative treatment of hilar cholangiocarcinoma[J]. *Z Gastroenterol*, 2010, 48(1): 28-32. DOI: 10.1055/s-0028-1109983.
- [27] Wang LW, Li LB, Li ZS, et al. Self-expandable metal stents and trans-stent light delivery: are metal stents and photodynamic therapy compatible?[J]. *Lasers Surg Med*, 2008, 40(9):651-659. DOI: 10.1002/lsm.20680.
- [28] Allison RR, Downie GH, Cuenca R, et al. Photosensitizers in clinical PDT[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2004, 1(1): 27-42. DOI: 10.1016/S1572-1000(04)00007-9.
- [29] Pereira SP, Aithal GP, Ragunath K, et al. Safety and long term efficacy of porfimer sodium photodynamic therapy in locally advanced biliary tract carcinoma[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2012,9(4):287-292. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2012.03.005.
- [30] Berr F, Wiedmann M, Tannapfel A, et al. Photodynamic therapy for advanced bile duct cancer: evidence for improved palliation and extended survival[J]. *Hepatology*, 2000, 31(2): 291-298. DOI: 10.1002/hep.510310205.
- [31] 韩梦玲. 内镜下金属支架植入联合光动力或腔内消融治疗不可切除胆管癌的疗效对比分析[D]. 广州: 广州医科大学, 2017.
- [32] Kniebühler G, Pongratz T, Betz CS, et al. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma using low dose mTHPC (Foscan®) [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2013, 10(3): 220-228. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2012.12.005.
- [33] Hauge T, Hauge PW, Warloe T, et al. Randomised controlled trial of temoporfin photodynamic therapy plus chemotherapy in nonresectable biliary carcinoma—PCS Nordic study[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2016, 13: 330-333. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2015.09.004.
- [34] Nanashima A, Abo T, Nonaka T, et al. Photodynamic therapy using talaporfin sodium (Laserphyrin®) for bile duct carcinoma: a preliminary clinical trial[J]. *Anticancer Res*, 2012,32(11):4931-4938.
- [35] Wagner A, Denzer UW, Neureiter D, et al. Temoporfin improves efficacy of photodynamic therapy in advanced biliary tract carcinoma: a multicenter prospective phase II study[J]. *Hepatology*, 2015,62(5):1456-1465. DOI: 10.1002/hep.27905.
- [36] Sun B, Moon JH, Cai Q, et al. Review article: Asia-Pacific consensus recommendations on endoscopic tissue acquisition for biliary strictures[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018,48(2): 138-151. DOI: 10.1111/apt.14811.
- [37] Lee YN, Moon JH, Choi HJ, et al. Tissue acquisition for diagnosis of biliary strictures using peroral cholangioscopy or endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration[J]. *Endoscopy*, 2019,51(1):50-59. DOI: 10.1055/a-0645-1395.
- [38] Cheon YK, Lee TY, Lee SM, et al. Longterm outcome of photodynamic therapy compared with biliary stenting alone in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma[J]. *HPB (Oxford)*, 2012, 14(3): 185-193. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00424.x.
- [39] Hong MJ, Cheon YK, Lee EJ, et al. Long-term outcome of photodynamic therapy with systemic chemotherapy compared to photodynamic therapy alone in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma[J]. *Gut Liver*, 2014, 8(3): 318-323. DOI: 10.5009/gnl.2014.8.3.318.
- [40] Lee TY, Cheon YK, Shim CS. Photodynamic therapy in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma: percutaneous cholangioscopic versus peroral transpapillary approach[J]. *Photomed Laser Surg*, 2016,34(4):150-156. DOI: 10.1089/pho.2015.3989.
- [41] Shim CS, Cheon YK, Cha SW, et al. Prospective study of the effectiveness of percutaneous transhepatic photodynamic therapy for advanced bile duct cancer and the role of intraductal ultrasonography in response assessment[J]. *Endoscopy*, 2005, 37(5): 425-433. DOI: 10.1055/s-2005-861294.
- [42] Talreja JP, DeGaetani M, Sauer BG, et al. Photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: contribution of single operator cholangioscopy for targeted treatment[J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2011, 10(7): 1233-1238. DOI: 10.1039/c0pp00259c.
- [43] Zhou JJ, Xiong L, Li QL, et al. Photodynamic therapy for high-grade dysplasia of bile duct via a choledochoscope[J]. *World J Gastroenterol*, 2013,19(33):5590-5592. DOI: 10.3748/wjg.v19.i33.5590.
- [44] Nanashima A, Hiyoshi M, Imamura N, et al. Two cases of bile duct carcinoma patients who underwent the photodynamic therapy using talaporfin sodium (Laserphyrin®) [J]. *Clin J Gastroenterol*, 2020, 13(1): 102-109. DOI: 10.1007/s12328-019-01006-5.
- [45] Wentrup R, Winkelmann N, Mitroshkin A, et al. Photodynamic therapy plus chemotherapy compared with photodynamic therapy alone in hilar nonresectable cholangiocarcinoma[J]. *Gut Liver*, 2016, 10(3): 470-475. DOI: 10.5009/gnl15175.
- [46] Fuks D, Bartoli E, Delcenserie R, et al. Biliary drainage, photodynamic therapy and chemotherapy for unresectable cholangiocarcinoma with jaundice[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(11): 1745-1752. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05915.x.
- [47] 彭强, 李任飞, 申宝忠. 光动力治疗胆管癌的临床分析[J]. *黑龙江医学*, 2007, 31(2): 81-82. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2007.02.001.
- [48] 薛平, 卢海武, 郑强, 等. 胆道支架和光动力治疗胆管癌并阻塞性黄疸[J]. *中华消化内镜杂志*, 2008,25(6):317-319. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2008.06.010.
- [49] Lee TY, Cheon YK, Shim CS, et al. Photodynamic therapy prolongs metal stent patency in patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(39):5589-5594. DOI: 10.3748/wjg.v18.i39.5589.
- [50] Gonzalez-Carmona MA, Bolch M, Jansen C, et al. Combined photodynamic therapy with systemic chemotherapy for

- unresectable cholangiocarcinoma[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019,49(4):437-447. DOI: 10.1111/apt.15050.
- [51] 陈士明, 姜玥, 方焯, 等. 光动力疗法联合支架引流与单独支架引流治疗不可切除胆管癌疗效的 Meta 分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2018, 24(9): 616-621. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2018.09.011.
- [52] Mohan BP, Chandan S, Khan SR, et al. Photodynamic therapy (PDT), radiofrequency ablation (RFA) with biliary stents in palliative treatment of unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Gastroenterol, 2022, 56(2): e153-e160. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001524.
- [53] 王洪武. 光动力治疗操作技术规范[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2020.
- [54] 李黎波, 李文敏, 项蕾红, 等. 光动力疗法在中国的应用与临床研究[J]. 中国激光医学杂志, 2012, 21(5): 278-307.
- [55] Strand DS, Cosgrove ND, Patrie JT, et al. ERCP-directed radiofrequency ablation and photodynamic therapy are associated with comparable survival in the treatment of unresectable cholangiocarcinoma[J]. Gastrointest Endosc, 2014, 80(5): 794-804. DOI: 10.1016/j.gie.2014.02.1030.
- [56] Dolak W, Schwaighofer H, Hellmich B, et al. Photodynamic therapy with polyhematoporphyrin for malignant biliary obstruction: a nationwide retrospective study of 150 consecutive applications[J]. United European Gastroenterol J, 2017, 5(1): 104-110. DOI: 10.1177/2050640616654037.
- [57] Prasad GA, Wang KK, Baron TH, et al. Factors associated with increased survival after photodynamic therapy for cholangiocarcinoma[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(6): 743-748. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.02.021.
- [58] Park DH, Lee SS, Park SE, et al. Randomised phase II trial of photodynamic therapy plus oral fluoropyrimidine, S-1, versus photodynamic therapy alone for unresectable hilar cholangiocarcinoma[J]. Eur J Cancer, 2014, 50(7): 1259-1268. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.01.008.
- [59] Höblinger A, Gerhardt T, Gonzalez-Carmona MA, et al. Feasibility and safety of long-term photodynamic therapy (PDT) in the palliative treatment of patients with hilar cholangiocarcinoma[J]. Eur J Med Res, 2011, 16(9): 391-395. DOI: 10.1186/2047-783x-16-9-391.
- [60] Imamura S, Kusunoki Y, Takifuji N, et al. Photodynamic therapy and/or external beam radiation therapy for roentgenologically occult lung cancer[J]. Cancer, 1994, 73(6): 1608-1614. DOI: 10.1002/1097-0142(19940315)73:6<1608::aid-cnrcr2820730611>3.0.co;2-1.
- [61] Hamblin MR, Abrahamse H. Factors affecting photodynamic therapy and anti-tumor immune response[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2021, 21(2): 123-136. DOI: 10.2174/1871520620666200318101037.
- [62] Cramer GM, Moon EK, Cengel KA, et al. Photodynamic therapy and immune checkpoint blockade[†] [J]. Photochem Photobiol, 2020, 96(5): 954-961. DOI: 10.1111/php.13300.
- [63] Santos LL, Oliveira J, Monteiro E, et al. Treatment of head and neck cancer with photodynamic therapy with redaporfin: a clinical case report[J]. Case Rep Oncol, 2018, 11(3): 769-776. DOI: 10.1159/000493423.

• 读者 • 作者 • 编者 •

中华医学会系列杂志论文作者署名规范

为尊重作者的署名权,弘扬科学道德和学术诚信精神,中华医学会系列杂志论文作者署名应遵守以下规范。

1. 作者署名:中华医学会系列杂志论文作者姓名在题名下按序排列,排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议书面证明。

作者应同时具备以下四项条件:(1)参与论文选题和设计,或参与资料分析与解释;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容;(3)能按编辑部的修改意见进行核修,对学术问题进行解答,并最终同意论文发表;(4)除了对本人的研究贡献负责外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。

2. 通信作者:每篇论文均需确定一位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。集体署名的论文应将该文负责的关键人物列为通信作者。规范的多中心或多学科临床随机对照研究,如主要责任者确实超过一位的,可酌情增加通信作者。无论包含几位作者,均需标注通信作者,并注明其 Email 地址。

3. 同等贡献作者:不建议著录同等贡献作者,需确定论文的主要责任者。同一单位同一科室作者不宜著录同等贡献。作者申请著录同等贡献时需提供全部作者的贡献声明,期刊编辑委员会进行核查,必要时可将作者贡献声明刊登在论文结尾处。

一次性使用成像导管

规格型号	导管直径	器械通道直径	有效工作长度	最大视场角
CDS22001	2.9±0.2 mm	≥1.0mm	2200 mm	120°
CDS11001	3.7±0.2 mm	≥1.8 mm		

成像控制器

BS-W-100



器械通道直径
≥1.0mm



四向转角



器械通道直径
≥1.8mm



手术诊疗
提供成像

② 即用即抛弃，
无需清洗消毒

广告

苏械广审(文) 250226-24752号
苏械注准 20212061554 苏械注准 20212061309
南微医学科技股份有限公司生产 Version:CY-240815
禁忌内容或注意事项详见说明书 仅限专业医疗人员使用

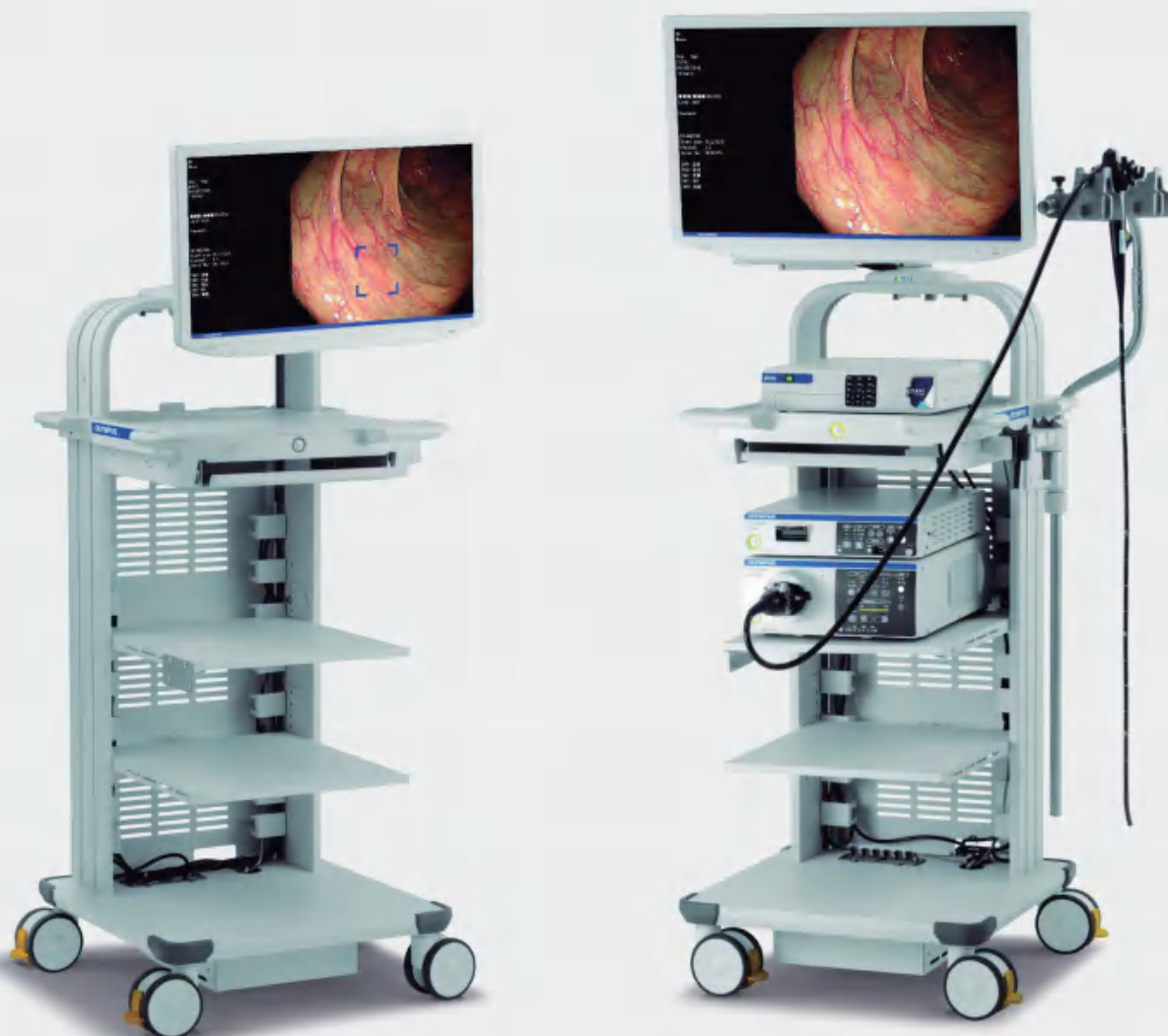
400 全国服务电话
025 3000
www.micro-tech.com.cn

南微医学科技股份有限公司
南京高新区高科三路10号
025 5874 4269
info@micro-tech.com.cn

OLYMPUS

广告

影诺医疗 INNOVISION



人工智能 助力诊疗

肠息肉电子下消化道内窥镜图像辅助检测软件

影诺鹰眼®

厦门影诺医疗科技有限公司

产品名称: 肠息肉电子下消化道内窥镜图像辅助检测软件

注册证号: 国械注准20233211648

生产企业: 厦门影诺医疗科技有限公司

奥林巴斯(北京)销售服务有限公司为厦门影诺医疗科技有限公司授权经销商。

北京总部: 北京市朝阳区新源南路 1-3号 平安国际金融中心 A座 8层

代表电话: 010-58199000

医疗内镜室户服务中心: 400-820-2084

广告批准文号: 闽械广审(文)第281107-04403号

本资料仅供医学专业人士阅读。

禁忌内容或注意事项详见说明书。

所有类别均基于本公司产品, 特此说明。

规格、设计及附件如有变更, 请以产品注册信息为准。

AD0075SV V01-2312