

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

2023年9月 第40卷 第9期

CHINESE JOURNAL OF DIGESTIVE ENDOSCOPY

Volume 40 Number 9
September 2023



中华医学会

CHINESE
MEDICAL
ASSOCIATION

ISSN 1007-5232



· 菁英论坛 ·

二代测序技术在胆管恶性狭窄诊疗中的应用

秦文昊 夏明星 胡冰

海军军医大学第三附属医院消化内科, 上海 200438

通信作者: 胡冰, Email: drhubing@aliyun.com

【提要】 胆管恶性狭窄的诊治是临床重大疑难问题, 二代基因测序技术具有所需样本少、检测范围广、准确性高等优点, 现本文就该技术在胆管恶性狭窄中的应用作一总结。

【关键词】 胆管肿瘤; 胆管恶性狭窄; 基因测序; 二代测序; 胰胆管造影术, 内窥镜逆行

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(82003005); 上海市科委“科技创新行动计划”扬帆计划(20YF1459100)

Application of next-generation sequencing to the diagnosis and treatment for malignant biliary stricture

Qin Wenhao, Xia Mingxing, Hu Bing

Department of Gastroenterology, The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200438, China

Corresponding author: Hu Bing, Email: drhubing@aliyun.com

胆管狭窄病因包括良性和恶性两大类, 良性狭窄有原发性硬化性胆管炎、慢性胰腺炎、胆石症及胆管损伤等, 恶性狭窄包括肝、胆、胰系统恶性肿瘤及其他转移瘤, 其中以胆管癌、胰腺癌最为常见。胆胰恶性肿瘤起病隐匿, 黄疸等症状常常是患者就诊的直接原因, 当出现临床症状时多数已属肿瘤晚期, 手术切除率低, 常规放化疗效果不佳, 总体预后极差。

早期明确胆管狭窄的性质至关重要, 血清肿瘤标志物 CA19-9, 虽然在诊断胆管恶性狭窄的敏感度达 80% 左右, 但假阳性率较高^[1-2]。内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)常常是较早介入的诊疗手段, 除可以进行胆管造影外, 还可获取脱落细胞或组织活检样品, 用于病理诊断。然而, 传统病理学诊断阳性率较低, 仅 30% 左右, 致使多数临床患者不能及时确诊, 延误治疗时机。

随着基因检测技术的日新月异, 二代测序技术以其高通量、耗时短的特点, 被广泛用于恶性肿瘤的精准诊断和治疗。近年来, 胆胰肿瘤中的突变基因逐渐被发现, 对其中高频突变基因的检测成为辅助诊断性质不明胆管狭窄的新手段, 该方法所需样品少, 精度高, 且检测结果能为后续靶向治疗提供指导。本文拟对胆胰肿瘤常见的突变基因和重要

的治疗靶点进行回顾, 并就二代测序技术在胆管狭窄诊疗中的现状及应用前景作初步探讨。

一、胆胰系统肿瘤基因突变情况概览

胆管恶性狭窄的常见病因包括胆管癌、胰腺癌、胆囊癌及壶腹癌。根据解剖部位, 胆管癌可分为肝内胆管癌和肝外胆管癌, 二者间的发病机制、肿瘤微环境及分子分型等均有很大差异。Nakamura 等^[3]对 260 例胆管癌和胆囊癌样品进行基因组检测, 发现约 40% 的病例存在可靶向的基因突变, 其中突变频率最高的 5 个基因为 TP53 (26%)、KRAS (18%)、ARID1A (11%)、SMAD4 (9%) 及 BAP1 (8%)。TP53、BRCA1、BRCA2 及 PI3KCA 突变在肝内胆管癌、肝外胆管癌及胆囊癌中均有发现, 而 FGFR2 基因融合突变及 IDH1/2 突变主要发生在肝内胆管癌中, PRKACA 和 PRKACB 基因融合突变则特征性地出现在肝外胆管癌中。另有研究证实, 存在 TP53 和 KRAS 突变的胆管肿瘤患者预后较差, 而 FGFR2 的融合突变则一定程度上改善了预后; 在该项研究中, 对 412 例肝内胆管癌、57 例肝外胆管癌及 85 例胆囊癌样品进行基因测序, 在肝内胆管癌中, TP53 (27%)、CDKN2A/B (27%)、KRAS (22%)、ARID1A (18%) 和 IDH1 (16%) 突变最为常见; 肝外胆管癌最高频率突变基因则分别为 KRAS (42%)、TP53 (40%)、CDKN2A/B (17%) 和 SMAD4 (21%); 而

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220129-00664

收稿日期 2022-01-29 本文编辑 许文立 唐涌进

引用本文: 秦文昊, 夏明星, 胡冰. 二代测序技术在胆管恶性狭窄诊疗中的应用[J]. 中华消化内镜杂志, 2023, 40(9): 687-690. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220129-00664.



胆 囊 癌 则 是 CDKN2A/B (19%)、ARID1A (13%) 和 ERBB2 (16%)^[4]。

胰腺癌压迫或侵犯胆管是下段胆管狭窄的常见病因之一,其具有很高的异质性,2008 年 Jones 等^[5]首次对 24 例胰腺癌患者样品进行了全基因组的检测,发现每例患者平均存在 63 个基因突变,其中大部分为点突变,高频突变基因包括 KRAS、CDKN2A、TP53 和 SMAD4 等。2012 年 Biankin 等^[6]将样品量扩大到 142 例,从中发现 16 个显著性改变的基因,除前述 4 种基因外,还报道了诸如 ATM、MLL3、TGFB2 等基因突变。

壶腹癌是生长在瓦特壶腹、十二指肠乳头、胆总管下端、胰管开口处、十二指肠内侧壁癌的总称。从病理角度,壶腹癌可分为胆胰型、胃肠型、混合型和特殊类型,前两类较为多见,其分子分型有明显差别。2015 年 Hechtman 等^[7]对 18 例胆胰型和 14 例胃肠型壶腹癌样品进行检测,发现 KRAS 突变在胆胰型中更为常见(61% 比 29%),而 APC 突变则更多见于胃肠型(43% 比 17%);在这 32 例样品中,高频突变基因为 TP53 (53%)、CDKN2A (19%) 和 ERBB4 (16%),而在后续检测的 100 例壶腹癌样品中,ERBB4 的突变率约为 13%。Harthimmer 等^[8]开展的包含 59 例壶腹癌样品的研究中,高频突变为 TP53 (59.3%)、KRAS (40.7%)、APC (27.8%)、SMAD4 (20.4%)、CDKN2A (16.7%)、ARID2 (11.1%) 及 PIK3CA (11.1%)。表 1 归纳了各类胆管恶性狭窄中存在的高频突变基因^[3,4,6-13]。

二、二代测序技术在胆管狭窄鉴别诊断中的应用

临床应用的二代测序有不同的测序技术,包括单基因测序、靶向测序、全外显子测序和全基因组测序。这些方法各有特点,在覆盖范围、读取长度和突变检测限制方面存在

差异。全外显子和全基因组测序价格较为昂贵,且诸多未知突变的临床意义目前尚不明确,更多应用于基础研究。由于恶性肿瘤的异质性较高,且不同突变基因间可能存在互斥效应,因此单基因检测容易导致假阴性结果。已发表的多项胆管恶性狭窄研究选择针对特定突变基因集的靶向测序,在尽可能保留测序深度和覆盖率的前提下,降低成本,加快检测速度,更适合临床应用。

匹兹堡大学的 Singhi 等^[10]对 ERCP 术中胆管细胞刷检和活检样品进行基因检测,共选取胆管恶性狭窄中常见的 28 个基因,如发现突变则定义为基因检测阳性。该研究共纳入 220 位胆管狭窄患者,其中 150 例为手术病理或随访证实的恶性肿瘤患者,包括肝内胆管癌、肝外胆管癌、胰腺癌、壶腹癌、胆囊癌等。结果表明,传统病理检查和血清 CA19-9 检测(≥ 44 U/mL)对诊断恶性狭窄的敏感度分别为 48% 和 76%,特异度分别为 99% 和 69%;二代测序技术诊断恶性狭窄的敏感度和特异度为 73% 和 100%;二代测序技术与病理检查相结合,可将诊断敏感度提高至 83%。该研究还纳入 37 例有原发性硬化性胆管炎病史的患者,其中 12 例患者在此基础上发生了恶变,在该类人群中,二代测序技术和病理检查的诊断特异度均为 100%,但病理的敏感度仅为 8%,而二代测序技术的敏感度则达到 83%。值得注意的是,约 13% 的恶性肿瘤患者通过二代测序技术发现了治疗相关的基因改变,其中 2 例 ERBB4 拷贝数异常的患者在后续治疗中采用常规化疗(吉西他滨和顺铂)联合曲妥珠单抗的治疗方案,取得较好疗效。这一研究凸显了二代测序技术在胆管良恶性狭窄诊疗方面的适用性和有效性。

荧光原位杂交技术同样被用于胆管良恶性狭窄的鉴别,有良好的特异度,但敏感度较低,且费用和技术难度较

表 1 各类胆管恶性狭窄常见突变基因的发生频率

基因	肝内胆管癌 ^a	肝外胆管癌 ^a	胰腺癌 ^a	胆囊癌 ^a	壶腹癌 ^a	恶性狭窄 ^b
TP53	17%~27%	40%~52%	23%~62.4%	35%~59%	59%~65%	21%~63.3%
KRAS	7%~25%	12%~42%	66%~91.8%	0%~11%	41%~53.8%	24%~85.7%
SMAD4	2.2%~5%	16.7%~30%	11%~20.9%	5%~20.7%	18.1%~30%	5%~9.5%
CDKN2A/B	2.6%~27%	5.4%~17%	1%~14.8%	7.2%~19%	10%~17%	6%~23.3%
ARID1A	16.5%~23%	12%~20.9%	3%~6.4%	12%~20.7%	9%~10.6%	NA
FGFR2	4%~15%	0%	0%~0.4%	0%~3%	0%~1.9%	1%~1.8%
IDH1	18.2%~29%	0%~11.6%	0%~0.7%	0%~1.9%	0%~0.6%	1%~5.3%
APC	0%~1.4%	0%~7.3%	0%~1.6%	3.9%~5%	22.5%~28%	3.5%
ERBB2	1.1%~3%	0%~11%	0.9%~1%	4.4%~16%	3.8%~9%	2%~8.8%
ATM	0%~4.1%	6%~10%	2.7%~4%	5%~13.3%	7%~10.6%	1%
PI3KCA	4.2%~5%	0%~7%	0%~2%	9.6%~14%	11%~13.1%	4%~8.8%
BAP1	8%~19%	0%~12%	0%~1%	0%~2%	0%~15%	21%~63.3%

注:TP53 指肿瘤蛋白 53;KRAS 指 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物;SMAD4 指 SMAD 家族成员 4; CDKN2A/B 指细胞周期依赖性激酶抑制基因 2A/B;ARID1A 指 AT 丰富结合域 1A;FGFR2 指成纤维细胞生长因子受体 2;IDH1 指异柠檬酸脱氢酶;APC 指腺瘤样结直肠息肉基因;ERBB2 指酪氨酸激酶受体 2;ATM 指共济失调毛细血管扩张突变因子;PI3KCA 指磷脂酰肌醇-3-激酶催化亚单位 α ;BAP1 指 BRCA1 关联蛋白 1;NA 指目前未见相关报道;^a突变数据来源于相关已发表论文^[3,4,6-9]及 ICGC (International Cancer Genome Consortium) 在线数据库、cBioPortal 第三方数据平台(<http://www.cbioportal.org/>),为传统手术样本及活检样本检测数据;^b总结已发表的内镜逆行胰胆管造影术操作中获取胆汁或刷检/活检样本进行二代测序技术检测的基因突变频率^[10-13]

高。Dudley 等^[14]利用 81 例胆管刷检样品将荧光原位杂交技术和二代测序技术的诊断效能进行对比,在该研究中,细胞形态学检测的敏感度、特异度和准确率分别为 67%、98% 和 85%;荧光原位杂交技术检测的敏感度、特异度和准确率分别为 55%、94% 和 78%;而二代测序技术检测的敏感度、特异度、准确率分别为 74%、98% 和 88%。研究者将二代测序技术或荧光原位杂交技术检测与细胞学检测联用,发现二代测序技术联合细胞学检测的敏感度提高至 85%,特异度略微下降至 96%,准确率达到 91%;而荧光原位杂交技术检测与细胞学检测联合并不能进一步提高诊断效能,其敏感度为 76%,特异度为 92%,准确率为 85%。该研究表明相比于荧光原位杂交技术,二代测序技术的诊断效能更好,并可以与细胞形态学检测互为补充。

有趣的是,Harbhajanka 等^[11]在近期一项研究中采用胆管细胞刷检样品离心后的上清液进行二代测序技术检测,这些样品一般在病理检测中会被丢弃。该项研究共检测 55 个基因,其中 KRAS 和 TP53 突变频率最高,分别为 77% 和 49%。在 94 例胆管狭窄患者中,二代测序技术诊断胆管恶性狭窄的敏感度和特异度分别为 93% 和 100%;而同时进行病理检测的敏感度和特异度分别为 49% 和 100%。在细胞形态学报告为“异型”的 18 例患者中,有 15 例最终诊断为恶性,其中 14 例二代测序技术检测阳性,体现出二代测序技术检测的优越性。采用细胞刷检样品离心后的上清液用于二代测序技术检测并不影响常规细胞学评估,也不需要额外取材,为后续研究提供了良好思路,具有较佳的临床应用前景。

除对通过 ERCP 获得的细胞及组织样品进行检测外,尚有部分研究将胆汁样品的液体活检用于鉴别胆管狭窄性质。液体活检作为一项新兴的体外诊断技术,与传统组织活检的一致性良好,而由于毗邻肿瘤组织,胆汁中相比于血清含有更为丰富的游离 DNA,而胆汁在 ERCP 操作中是较为容易获取的样本。Driescher 等^[12]在 29 例有配对胆汁和肿瘤组织样品的患者中,发现液体活检与组织活检的二代测序技术检测一致性可达 96.2%,而血浆液体活检的一致性仅为 31.6%,提示胆汁相比于血浆更适合于液体活检。Arechederra 等^[14]近期发表一项研究,证实胆汁中的游离 DNA 含量约为血浆中的 20 倍,且含有 DNA 片段较长,利用二代测序技术检测胆汁游离 DNA 中的 52 个基因,在 68 例不明原因胆管狭窄患者中,其诊断恶性狭窄的敏感度和特异度分别为 96.4% 和 69.2%。而同时进行病理检测的敏感度和特异度分别为 60% 和 100%,病理诊断 35 例患者为良性或不确定,其中 22 例最终诊断为恶性,这些患者胆汁游离 DNA 的二代测序技术检测均为阳性,敏感度达 100%。

从上述研究可以看出,相比于细胞刷检样本,液体活检样本用于二代测序技术对胆管恶性狭窄的诊断敏感度较高,但特异度相对较低。推测其原因,可能是由于胆汁中含有来源于整个胆管不同部位的基因信息,突变基因检出率较高;而细胞刷检往往仅局限于狭窄部位和样品含量,导致

检测敏感度不高。在特异度方面,液体活检存在约 30% 的假阳性率,一些炎症诱导的细胞损伤或癌前病变可能导致假阳性结果。而令人惊奇的是,Arechederra 等^[13]报道的 4 例液体活检误报为假阳性的患者(临床最终诊断为良性狭窄),其中 1 例患者在 10 个月后确诊胰腺癌。早期一项研究评估原发性硬化性胆管炎患者胆汁中存在的游离细胞可能存在 KRAS 突变,在随访中,只有那些存在 KRAS 突变的个体发生了胆管癌或高级别上皮内瘤变^[15]。这表明胆汁液体活检除对现有病变有鉴别作用外,可能对未来肿瘤发生风险有一定的预测作用。

三、展望

目前胆管恶性狭窄的早期定性诊断仍存在困难,二代测序可以作为临床病理检查的重要补充,在保持较高诊断特异度的情况下,提高诊断敏感度,对尽早确定患者病变性质具有重要意义。近些年来,胆管恶性肿瘤的靶向治疗方兴未艾,针对诸如 FGFR2 融合突变、IDH1/2 突变以及 ERBB2 异常扩增等基因改变,均可以应用相应的靶向药物进行有效治疗。因而二代测序不仅可以作为诊断工具,也可以及时发掘潜在的治疗靶点,指导精准治疗。目前,国内二代测序技术在诊断胆管肿瘤方面的应用较少,价格相对昂贵,缺乏统一标准,急需开展大规模临床研究验证其应用价值,并探寻合适的测序范围和测序深度,研究国人胆管肿瘤的基因谱,提高此类患者的临床诊疗水平。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Malaguarnera G, Paladina I, Giordano M, et al. Serum markers of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Dis Markers, 2013, 34(4):219-228. DOI: 10.3233/DMA-130964.
- [2] Wongkham S, Silsirivanit A. State of serum markers for detection of cholangiocarcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13 (Suppl):17-27. DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.KKSuppl.17
- [3] Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, et al. Genomic spectra of biliary tract cancer[J]. Nat Genet, 2015, 47(9): 1003-1010. DOI: 10.1038/ng.3375.
- [4] Javle M, Bekaii-Saab T, Jain A, et al. Biliary cancer: utility of next-generation sequencing for clinical management[J]. Cancer, 2016, 122(24):3838-3847. DOI: 10.1002/cncr.30254.
- [5] Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses[J]. Science, 2008, 321(5897): 1801-1806. DOI: 10.1126/science.1164368.
- [6] Biankin AV, Waddell N, Kassahn KS, et al. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes[J]. Nature, 2012, 491(7424):399-405. DOI: 10.1038/nature11547.
- [7] Hechtman JF, Liu W, Sadowska J, et al. Sequencing of 279 cancer genes in ampullary carcinoma reveals trends relating to histologic subtypes and frequent amplification and overexpression of ERBB2 (HER2)[J]. Mod Pathol, 2015, 28(8): 1123-1129. DOI: 10.1038/modpathol.2015.57.
- [8] Harthimmer MR, Stolborg U, Pfeiffer P, et al. Mutational profiling and immunohistochemical analysis of a surgical series of ampullary carcinomas[J]. J Clin Pathol, 2019, 72(11): 762-770. DOI: 10.1136/jclinpath-2019-205912.

- [9] Lowery MA, Ptashkin R, Jordan E, et al. Comprehensive molecular profiling of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinomas: potential targets for intervention[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(17): 4154-4161. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0078.
- [10] Singhi AD, Nikiforova MN, Chennat J, et al. Integrating next-generation sequencing to endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)-obtained biliary specimens improves the detection and management of patients with malignant bile duct strictures[J]. Gut, 2020, 69(1):52-61. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317817.
- [11] Harbhajanka A, Michael CW, Janaki N, et al. Tiny but mighty: use of next generation sequencing on discarded cytocentrifuged bile duct brushing specimens to increase sensitivity of cytological diagnosis[J]. Mod Pathol, 2020, 33(10):2019-2025. DOI: 10.1038/s41379-020-0577-1.
- [12] Driescher C, Fuchs K, Haeberle L, et al. Bile-based cell-free DNA analysis is a reliable diagnostic tool in pancreaticobiliary cancer[J]. Cancers (Basel), 2020, 13(1): 39. DOI: 10.3390/cancers13010039.
- [13] Arechederra M, Rullón M, Amat I, et al. Next-generation sequencing of bile cell-free DNA for the early detection of patients with malignant biliary strictures[J]. Gut, 2022, 71(6): 1141-1151. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325178.
- [14] Dudley JC, Zheng Z, McDonald T, et al. Next-generation sequencing and fluorescence in situ hybridization have comparable performance characteristics in the analysis of pancreaticobiliary brushings for malignancy[J]. J Mol Diagn, 2016, 18(1):124-130. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2015.08.002.
- [15] Kubicka S, Kühnel F, Flemming P, et al. K-ras mutations in the bile of patients with primary sclerosing cholangitis[J]. Gut, 2001, 48(3):403-408. DOI: 10.1136/gut.48.3.403.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中华消化内镜杂志》对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计:应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究);实验设计(应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等);临床试验设计(应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕4个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_1, Q_3)$ 或 $M(IQR)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于20,要注意区分百分率与百分比。

3. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散点图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析,对具有重复实验数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计学分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$)时,应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别;应写明所用统计学分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如 t 值, χ^2 值, F 值等)应尽可能给出具体的 P 值;当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出95%可信区间。

SonoScape 开立

广告

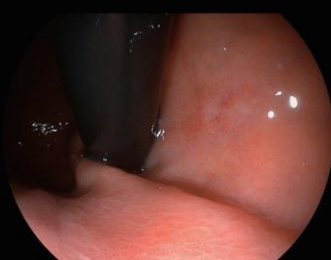


多光谱技术 聚谱成像

VLS-55系列四波长LED光源，助力消化道早期疾病诊断



白光图像



白光图像



白光图像



SFI图像



SFI图像



SFI图像

深圳开立生物医疗科技股份有限公司
SONOSCAPE MEDICAL CORP.
地址：深圳市南山区科技中二路深圳软件园二期12栋2楼
电话：86-755-26722890

网站：www.sonoscape.com
邮箱：sonoscape@sonoscape.net
禁忌内容或者注意事项详见说明书
粤械广审（文）第231218-06842号

注册证编号
医用内窥镜图像处理器 粤械注准20182061081
医用内窥镜冷光源 粤械注准20192061100
电子上消化道内窥镜 国械注准20193060037
电子下消化道内窥镜 国械注准20193060046

新品上市

一次性数字柔性胆胰管镜 医用内窥镜图像处理系统



巧 主机灵巧便捷

注水通道
器械通道
能量通道

清 16万像素

型号	先端外径	工作通道	工作长度
U100	10Fr (3.4mm)	Φ1.2mm	2000mm
U200	9Fr (3.0mm)		

型号	光源	信号输出
UVPU-2000	LED冷光源	CVBS、S-Video、DVI-OUT

以上内容来源于产品技术要求

广告

禁忌内容或者注意事项详见说明书 湘械广审(文)第261230-35905号

UEG MEDICAL

服务电话 400 879 8899

生产企业: 湖南宣治医疗器械科技有限公司

产品名称: 一次性数字柔性胆胰管镜
产品注册证编号: 湘械注准20222060772
产品名称: 医用内窥镜图像处理系统
产品注册证编号: 湘械注准20212062403
生产许可证编号: 湘药监械生产许20220154号