

## 我校肝胆外科的发展和体会\*

### Progress of hepatobiliary surgery in Second Military Medical University

吴孟超 (第二军医大学东方肝胆外科医院, 上海 200438)

[关键词] 肝胆外科学; 体会; 发展

[中图分类号] R 657.3 [文献标识码] A [文章编号] 0258-879X(2005)02-0117-03

正当辞旧迎新之时, 学校 2004 年度学术年会隆重开幕了。这是全校科技工作者的一次重大盛会, 也是新一届党委体现“科教并举”治校理念的一个重要举措。作为一名学校的老科技工作者, 我受邀作年会报告, 倍感欣慰和鼓舞, 衷心地祝愿大会取得圆满成功。

下面, 就我校肝胆外科的建设和发展从三个方面进行总结。

#### 1 肝胆外科发展的历史沿革

我校肝胆外科是从 1956 年开始起步的, 至今已有 48 年的历史。48 年来, 在各级领导的关心和支持下, 学科发展经历了以下 3 个阶段, 从最初我们的 3 人研究小组发展成为肝胆外科, 从一个科发展成为肝胆外科研究所, 从一个研究所发展成为院所合一的专科医院。

1.1 第一阶段以成立了三人研究小组为标志, 实现了学科从无到有的突破 1956 年我和方之扬教授翻译, 并得到老师裘法祖的支持, 出版了《肝脏外科入门》一书。随后 1958 年, 成立了张晓华、胡宏楷和我 3 人组成的研究小组, 揭开了向肝胆外科研究领域进军的序幕。

1.2 第二阶段以被批准为国家硕士学位授予点为标志, 直到后来被确认为国家重点学科, 实现了学科从一般学科到重点学科的提升 在这期间, 1978 年正式组建了肝胆外科, 同年, 被授予国家首批的硕士学位授予学科; 1979 年被批准成立了肝胆外科专科中心; 1981 年又成为国家首批的博士学位授予学科; 1986 年被批准成为全军肝胆外科研究所; 1989 年成为国家首批重点学科; 1991 年成为临床医学博士后流动站, 同年成为全军重点实验室; 1995 年入选首届上海市医学领先专业重点学科。

1.3 第三阶段以成立东方肝胆外科医院为标志, 实现了从单一学科到院所合一的“三甲”专科医院的跨

跃 1996 年学科正式列编为东方肝胆外科医院, 并被评为“三级甲等”专科医院; 1998 年又直接进入上海市医学领先专业重点学科建设的第二周期; 1999 年正式列编为第二军医大学第三附属医院; 2000 年成为军队“重中之重”建设学科; 2001 年入选上海市首批临床医学中心; 2001 年再次遴选为国家重点学科; 2002 年成为国家级医学继续教育基地。

目前, 整个学科已在国际上产生了一定的影响, 收治的患者来自全国各地, 海外患者每年 110 例以上, 学术地位和整体水平不断稳步提升。

#### 2 学科建设的主要工作

48 年来, 我们以提高肝胆肿瘤的整体疗效为目标, 从临床和基础两方面着手开展工作。

2.1 临床研究方面 我们主要研究了从早期的肝脏解剖及代谢规律、肝癌规则性切除、肝癌早期诊断、多种外科治疗模式, 以及 20 世纪 90 年代的微创治疗、综合治疗、肝移植等。临床研究大致分为四个阶段: 第一个阶段是 20 世纪 50~60 年代, 主要开展肝脏解剖、生理生化和大肝癌的规则性切除; 第二个阶段是 70 年代, 主要开展甲胎蛋白早期诊断、普查发现小肝癌、肝癌术后复发再切除以及肝移植兴起; 第三个阶段是 80 年代, 主要从事影像诊断、肝癌标志物, 各种治疗如 TAE、PEI、免疫生物治疗, 二期切除; 第四个阶段是 90 年代以来, 各种治疗方法和模式逐渐成熟, 综合治疗、微创治疗等治疗方法日渐丰富, 研究主要围绕着综合治疗方法的优化、肝癌转移复发的预防和治疗。特别是综合治疗、微创治疗方法, 如射频、氩刀、直线加速器等在临床得到较广泛应用, 并成功探索了多种诊治模式, 规范化治疗已形成雏形。截止 2004 年 9 月, 我院共施行肝脏手术

[作者简介] 吴孟超 (1922-), 男 (汉族), 教授、主任医师, 中国科学院院士。

\* 在 2004 年度第二军医大学学术年会上的特邀报告

13 520例,胆道手术 7 958例,肝脏移植术 114例,腹腔镜手术 1 744例,内镜下逆行胰胆管造影(ERCP) 10 429例,肝癌化疗栓塞介入治疗 14 519例,建立了 10 320例国际上最大宗的肝癌病理标本库,形成了以肝癌外科为主的肝胆疾病诊治体系。随着肝癌早期诊断及治疗技术的进步,肝癌手术死亡率明显降低(1%),其5年总体生存率从20世纪60~80年代的16%提高至90年代的48.6%,小肝癌术后5年生存率达到了79.8%,患者最长存活的已有39年。以大量临床实践为基础的“原发性肝癌的外科治疗”、“复发肝癌的再切除”等研究分别获国家科技进步一等奖等各类奖项18项。

**2.2 基础研究方面** 我们主要在肝癌病因学、生物学特性、转移复发机制、肝脏生理研究、移植基础研究等方面作了一些工作。在初步明确肝癌病因学的基础上,我们对遗传物质的改变、微卫星缺失、癌基因的激活、抑癌基因的失活、生长和分化异常等进行了肝癌发病机制的研究。自20世纪80年代以后,我们对肝癌的生物治疗进行了积极的探讨,进行了肿瘤特异性细胞毒T细胞(TS-CTL)过继性免疫治疗、肿瘤疫苗研究、单克隆抗体导向治疗以及基因治疗等靶向性干预治疗。以T细胞激活为策略的靶向性治疗近年研究较为深入,诱导机体针对肿瘤的特异性免疫已成为可能。如TS-CTL的诱导,以肿瘤特异性抗原辅以CD28单抗在体外可诱导特异性CTL产生,回输体内具有抗肿瘤复发的作用。多项肝癌特异性瘤苗与疫苗近年也有较大发展,肝癌疫苗正在进行临床前的试用研究,如将肿瘤细胞裂解物与树突状细胞(DC)联合制备的树突状细胞疫苗——“新霖”(一期临床20例)、细胞融合疫苗以及双特异性单抗修饰的肿瘤疫苗等,相关论文发表在*Science*和*Nature Medicine*杂志上。

20世纪90年代以后,随着分子生物学技术的进步和成熟,病毒基因治疗也为肿瘤治疗带来了全新的观念。与传统的腺病毒不同,可复制性腺病毒经改造后可在P53功能缺失(或其他基因)的肿瘤细胞内大量复制,具有较好的靶向特异性。除病毒本身复制后对肿瘤细胞的直接杀伤作用外,如同时携带免疫或治疗基因,基因随病毒复制也同时大量扩增,可在局部起到肿瘤杀伤作用,我们将其称为病毒-基因治疗。我院自行设计和制备的可复制性腺病毒,已获得7项国家发明专利,2项已进入美国、

欧盟、加拿大等30多个国家,有关成果先后发表*Cancer Research*等国际期刊上。目前准备在临床上进行试用。

此外,我们更加注重对肝癌发病机制的研究。生物信号转导实验室先后发现了受体型蛋白酪氨酸磷酸酶PCP-2、抑制性受体SIRP $\alpha$ 、抑癌基因PTEN及癌基因p28的组织表达特征和相关信号通路及与肿瘤的关系,发现抑制性受体SIRP和PTEN在肝癌中表达降低,而癌基因p28在肝癌中表达上调;并报道PTEN在肝癌中的5种新的突变形式;发现PCP-2与重要的肿瘤相关基因Beta-catenin结合,参与了肿瘤相关Wnt信号转导通路的调控。在此基础上,运用差异显示PCR技术和最新的基因芯片技术平台筛选人类肝癌相关基因,筛选得到100多个差异显示片段,并已从中发现和克隆鉴定了4个新的全长基因,分别命名为HCCA1、HCCA2、HCCA3和p28-II,全部登录国际Genbank,申报了国家专利,其中2项已获专利授权。我们还研究了上述基因的组织表达特征和基本的生物学功能。信号分子异常和肝癌相关新基因的发现对了解肝癌发生和侵袭转移的分子机制具有重要的意义。上述研究成果发表在*Hepatology*、*Oncogene*、*Br J Cancer*等杂志,部分结果获得军队科技进步一等奖、上海市医学科技进步一等奖。

### 3 主要体会

我从事医学事业已有56年了,回顾过去,感慨万千。我谈4点体会,寄语青年一代。

**3.1 做人、做事、做学问的原则** 医学事业是解决人类生老病死的一项崇高事业,特别是临床医生主要是以“患者”为研究对象的。因此,一个医生在技术上有高低之分,但在医德上必须是高尚的。一个好的医生就应该做到急人之所急,想患者之所想,把患者当亲人。要经常想到,医生是做人的工作,只有良好的医德、医风,才能充分发挥医术的作用。外科学是一门科学、技术和艺术的综合,不但要有科学的思维,还需要掌握熟练的操作。一个外科医生必须具有将手和脑的工作高度结合的能力,用精湛的操作技术来完成各种手术,以达到最佳的效果。现在的青年外科医生的年龄一般都在25~30岁之间,他们大多是20世纪80年代末期或90年代初期的毕业生。按正常情况,他们已有5~10年的临床实践

经验,但其中一部分人由于种种原因缺少临床锻炼机会或者没有受到较系统的训练。还有少部分人毕业后立即攻读研究生3~6年,获得了硕士或博士学位,没有或很少有机会接触临床实践,成为所谓“眼高手低”的外科医生。尽管这些研究生在某一个专题上有很深入的研究,但要胜任一个外科医生的工作,需要掌握的知识和技术远远超出在研究一个专题中所需要的。所以研究生在取得学位进入临床后仍然要从零开始学习,这是我近年来的深刻体会。那么,如何能够使他们补上所缺的课呢?直率地说,还是要靠他们自己的刻苦努力,抓紧时间做到“多听、多看、多做”,从而掌握“会做、会讲、会写”三件过硬的本领。目前,青年外科医生在生活上、工作上还有不少困难,尽管如此,对自己仍然要有要求,要像敲钉子一样给自己施加压力。裘法祖院士曾说过三个“知”,即“做人要知足,做事要知不足,做学问要不知足”,这是对我们如何做人,如何做事,如何做学问给出的最好诠释,他还说过他自己“一身正气,两袖清风,三餐温饱,四大皆空”,指出了科技工作者追求的最高境界。

**3.2 处理好基础研究与临床工作的关系** 基础研究是临床工作的原动力,是原始创新的源泉。临床医生应从临床实践中发现问题,依据问题进行实验研究,再将研究成果用于临床,提高疗效。如此反复循环,就可以不断提高临床水平,以达到创新再创新。临床上诊治水平的提高,归根结底,还是要靠基础研究水平的稳步提升。基础研究如不能最终服务于临床,也是没有实际应用价值的研究。我们强调临床医生从实际工作出发,绝不是盲目跟从,随便找个题目就做分子生物学实验。我们强调的是不能仅满足于临床经验的总结,更要从一般现象中找出客观规律,尽可能找出细胞、蛋白质、分子、基因水平等不同层次的表达特征、客观联系。我们的临床医生应该养成一种“重视科研,多出成果”的好风气,绝对不能满足于“会开刀,会总结”,要做一个既懂基础、又会临床,临床与基础相结合的复合型人才。我一直教导我的研究生,要“会做、会讲、会写”,特别是对临床型的研究生,在注重临床技能提高的同时,更要

注重提高基础研究能力。我们医院之所以能在国际上享有一定声望,是与“临床与基础研究并重”的建院思想分不开的。

**3.3 科技进步需要团队协作精神** 21世纪是生命科学的世纪。特别是随着人类基因组计划、蛋白质组学计划的实行以及纳米等技术在医学中的应用,科学研究呈现给人们的是——一派勃勃生机。但是生命科学的创新和突破绝对不是靠一个人能完成的,每个人的能力都是有限的,每个人的长处也是有限的。如果能够和更多的人合作,取长补短,就能够扩展自己的能力,拓展自己的长处。科技创新的年代,需要加强协作,联合攻关,发挥团队作战优势。应倡导团结合作、互相尊敬,互相帮助的良好风气,摒弃“文人相轻”、“勾心斗角”等陋习,增强团队凝聚力,减少内耗,争取快速发展。我在这几十年的临床医学生涯中,得益于非常多的合作伙伴,互相促进,互相帮助,才有了今天的一些成果。

**3.4 艰苦奋斗、自力更生是永恒的主旋律** 在科技空前发达、祖国日益繁荣的今天,谈这个话题,有人可能会认为过时了。但回顾我们学科的奋斗历程,开始时就提出“自力更生,艰苦奋斗,奋发图强,永攀高峰”16个字来激励自己。我感觉这些话仍有重要的现实意义。艰苦奋斗、自力更生是我军、我党克敌制胜的法宝,更是我们社会主义建设的一条宝贵经验。我们学科发展到今天,能取得今天的成绩,与老一辈专家这种奋斗精神是分不开的。我们的经验表明,只有艰苦奋斗,才能激发我们不畏艰难、勇攀高峰的奋斗热情,才能真正促进临床医学不断进步;只有自力更生,才能激发我们原始创新、敢于争先的不竭动力,才能真正产出有我们自己知识产权的成果。

青年医生们,承上启下的重任已落在你们的肩上,21世纪中国外科发展的希望寄托在你们身上!我们老一辈的外科医生衷心地期望着你们远远超过我们,青出于蓝而胜于蓝,为我国卫生事业做出更大的成绩。

【收稿日期】 2005-01-06

【修回日期】 2005-01-16

【本文编辑】 邓晓群