

FOLFOX hepatic artery infusion chemotherapy combined with targeted therapy and immunotherapy for Barcelona clinic liver cancer stage C hepatocellular carcinoma

WANG Yajing^{1,2}, XU Jingyi^{1,2}, LIU Ying^{1,2}, REN Zhizhong^{1,2}, WANG Tianxiao^{2,3},
WANG Yaqin^{1,2}, ZHANG Yuewei^{1,2*}

(1. School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084, China; 2. Hepatopancreatobiliary Center, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Tsinghua University, Beijing 102218, China;
3. Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250033, China)

[Abstract] **Objective** To observe the efficacy and safety of FOLFOX regimen based hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) combined with targeted therapy and immunotherapy for Barcelona clinic liver cancer (BCLC) C stage hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Data of 21 BCLC-C HCC patients who underwent HAIC combined with targeted therapy and immunotherapy were retrospectively analyzed. The overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were recorded, and the overall response rate (ORR) and disease control rate (DCR) were calculated. Adverse events occurred during treatment and follow-up periods were recorded. **Results** ORR and DCR after treatment was 57.14% (12/21) and 95.24% (20/21), respectively. The total follow-up time was 4 to 33 months, with the median time of 15 months, and 13 cases died due to progression. The median OS was 11.0 (95%CI [6.47, 15.52]) months, and the median PFS was 5.0 (95%CI [4.23, 5.76]) months. Adverse events of grade 1 to 2 were common, while 16 cases experienced grade 3 adverse events during treatments, including 1 patient died of immune-associated pneumonia and the other 15 recovered before the next treatment cycle. **Conclusion** FOXFOL-HAIC combined with targeted therapy and immunotherapy was safe and effective for treating BCLC-C HCC.

[Keywords] liver neoplasms; hepatic artery; chemotherapy, cancer, regional perfusion; molecular targeted therapy; immunotherapy

DOI:10.13929/j.issn.1672-8475.2022.11.004

FOLFOX-肝动脉灌注化疗联合靶向及免疫治疗 巴塞罗那临床肝癌 C 期肝细胞癌

王雅静^{1,2}, 徐竞益^{1,2}, 刘影^{1,2}, 任志忠^{1,2}, 王天霄^{2,3},
汪桢琴^{1,2}, 张跃伟^{1,2*}

(1. 清华大学临床医学院, 北京 100084; 2. 清华大学附属北京清华长庚医院肝胆胰中心, 北京 102218;
3. 山东大学齐鲁医学院第二医院肝胆外科, 山东 济南 250033)

[摘要] **目的** 观察以 FOLFOX 方案为核心的肝动脉灌注化疗 (HAIC) 联合靶向及免疫治疗巴塞罗那临床肝癌 (BCLC)-C 期肝细胞癌 (HCC) 的效果和安全性。 **方法** 回顾性分析 21 例接受 HAIC 联合靶向及免疫治疗的 BCLC-C

[第一作者] 王雅静 (1990—), 女, 安徽宿州人, 在读硕士, 医师。研究方向: 肝胆肿瘤外科介入综合治疗。E-mail: wangyj21@mails.tsinghua.edu.cn

[通信作者] 张跃伟, 清华大学临床医学院, 100084; 清华大学附属北京清华长庚医院肝胆胰中心, 102218。E-mail: zhangyuewei1121@sina.com

[收稿日期] 2022-05-20 **[修回日期]** 2022-07-11

期 HCC 患者,记录患者总生存期(OS)及无进展生存期(PFS),计算总缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR),以及治疗及随访期间不良事件。**结果** 治疗后 ORR、DCR 分别为 57.14%(12/21)和 95.24%(20/21)。随访 4~33 个月、中位时间 15 个月,期间 13 例死于肿瘤进展;中位 OS 为 11.0[95%CI(6.47,15.52)]个月,中位 PFS 为 5.0[95%CI(4.23,5.76)]个月。不良事件中,1~2 级较为常见;治疗期间 16 例出现 3 级不良事件,其中 1 例死于免疫相关性肺炎,15 例均于下一治疗周期前恢复。**结论** FOLFOX-HAIC 联合靶向及免疫治疗 BCLC-C 期 HCC 安全、有效。

[关键词] 肝脏肿瘤;肝动脉;化学治疗;肿瘤;局部灌注;分子靶向治疗;免疫治疗

[中图分类号] R735.7;R815 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2022)11-0687-06

85%肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)确诊时已为中晚期,多无法手术切除,患者中位生存时间仅为 6~10 个月^[1-3];对其中 12%~32%合并门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)^[4]者应以索拉非尼作为标准治疗方案,但单药治疗后患者中位总生存期(overall survival, OS)仅 3.1~6.0 个月^[5-6],肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)可为伴血管侵犯及肝外转移者明显获益^[7]。以 FOLFOX(奥沙利铂、5-氟尿嘧啶、叶酸)-HAIC 治疗 HCC 肿瘤反应率及患者生存率均较好^[8];联合靶向药物^[9]及程序性死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1, PD-1)治疗不可切除 HCC 具有明显优势^[10]。本研究观察 FOLFOX-HAIC 联合靶向及免疫治疗用于巴塞罗那临床肝癌(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)-C 期 HCC 的疗效及其安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 1 月—2021 年 9 月 21 例于清华大学附属北京清华长庚医院接受 HAIC+靶向及免疫治疗的 BCLC-C 期 HCC 患者,男 20 例,女 1 例;年龄 37~69 岁,平均(55.4±11.2)岁;东部肿瘤协作组评分为 1 分 10 例、2 分 11 例;Child-Pugh 肝功能 A 级 8 例、B 级 13 例;其中 19 例乙型肝炎病毒阳性;谷草转氨酶(glutamic-oxaloacetic transaminase, GOT)为 46.70(28.65,63.65)U/L,谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, GPT)为 57.60(42.30,87.35)U/L,总胆红素(total bilirubin, TBIL)为(22.56±2.21)mmol/L,白蛋白(37.47±1.16)g/L,甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)为 363.00(61.60,14701.61) μ g/L,异常凝血酶原 II(protein induced by vitamin K absence or antagonist-II, PIVKA-II)为 2347.96(140.56,26162.92)mAU/ml。21 例均为多发 HCC,病灶平均直径(74.71±7.96)mm,其中 16 例伴肝外转移;PVTT 分型为 VP1~2 型 8 例、VP3 型 8 例、VP4 型 5 例;部分患者既往曾接受 TACE、放射及

靶向治疗等,其中 10 例为 TACE 后复发或抵抗,5 例靶向药物治疗后进展,3 例放射治疗后复发,2 例于同时接受放射、靶向及免疫治疗后进展。纳入标准:①经病理学确诊 HCC,上腹部增强 CT 或增强 MRI 资料完整, BCLC-C 期;②Child-Pugh 肝功能为 A/B 级;③根据改良实体瘤疗效评价标准(modified response evaluation criteria in solid tumors, mRECIST)确定至少 1 个病灶可测量;④胆红素水平 $\leq$ 2 倍正常上限。排除标准:①术后复发接受治疗;②HAIC 或靶向免疫治疗不规律;③临床资料不完整。

1.2 治疗方案

1.2.1 HAIC 以 Siemens Artist zee III biplane 数字减影血管造影机为引导设备。局麻下以 Seldinger 技术穿刺右侧股动脉,置入动脉鞘,引入 5F RH 导管行腹腔干动脉造影,根据肿瘤供血情况,采用以奥沙利铂为基础的 FOLFOX-HAIC 化疗方案行 HAIC:奥沙利铂每日 50 mg 输注 2 h,予 1~3 日;5-氟尿嘧啶每日 1.5 g 输注 12 h,予 1~3 日;亚叶酸钙每日 300 mg 输注 2 h,予 1~3 日。间隔 3~8 周行 1 个周期化疗,直至肝内病变完全缓解(complete response, CR)、疾病进展(progressive disease, PD)或出现药物不耐受。采用美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(5.0 版)评估治疗期间不良事件;根据欧洲肿瘤医学临床实践指南^[11]对免疫相关不良事件进行诊断、治疗和随访。

1.2.2 靶向治疗 对既往未服用靶向药物者,在 HAIC 治疗前 1~4 周予口服仑伐替尼或索拉非尼,仑伐替尼每日 4 mg,索拉非尼 200 mg,2 次/日;若无法耐受,则改为口服阿帕替尼或瑞戈非尼,阿帕替尼每日 250 mg,瑞戈非尼每日 80 mg,根据患者耐受情况适当调整剂量。若因酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)不良事件而中止治疗,当不良事件恢复至 1~2 级时可继续口服 TKI。

1.2.3 免疫治疗 于 HAIC 治疗周期内予静脉输注免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,

ICI)PD-1 抑制剂信迪利单抗 200 mg/卡瑞丽珠单抗 200 mg/特瑞普利单抗 240 mg, 每 3 周 1 次; 遇疾病进展或出现肝功能损害时则停药, 继续行 HAIC 及靶向治疗。

1.3 疗效评价 每 2 个周期 HAIC 后复查增强 CT 或 MRI, 根据 mRECIST 评价治疗效果; 复查血常规、肝功能、AFP 及 PIVKA-II 等。记录患者 OS、无进展生存期 (progression free survival, PFS)、总缓解率 (overall response rate, ORR) 及疾病控制率 (disease control rate, DCR)。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 27.0 统计分析软件。以中位数 (上下四分位数) 表示不符合正态分布的计量资料, 采用 Wilcoxon 符号秩和检验比较治疗前后

AFP、PIVKA-II 差异。应用 Kaplan-Meier 生存曲线估算中位 OS 及 PFS。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗 2 个周期后, AFP 中位水平为 184.07 (9.45, 7 147.93) ng/ml, PIVKA-II 中位水平为 289.99 (33.35, 2 893.90) ng/ml, 均较治疗前明显降低 (Z=-3.883、-3.549, P 均<0.001)。

2.1 生存评价 治疗 3 个月后, ORR、DCR 分别为 57.14% (12/21) 和 95.24% (20/21)。共随访 4~33 个月、中位时间 15 个月, 期间 13 例因肿瘤进展死亡, 患者中位 OS 为 11.0 [95%CI (6.47, 15.52)] 个月, 中位 PFS 为 5.0 [95%CI (4.23, 5.76)] 个月。见图 1、2。



图 1 患者女, 64 岁, HCC A~C. 治疗前腹部轴位增强 CT 图 (A) 示肝内 137 mm×70 mm×70 mm 占位累及 II、III 及 IV 段, 侵犯肝左、肝中静脉及门静脉左支 (B, 箭), 造影图 (C) 示团块状肿瘤染色及条带状静脉癌栓染色, 主要由肝左动脉供血; D~F. 治疗 2 个周期后, 增强 CT 图 (D) 示肿瘤体积缩小为 54 mm×86 mm×47 mm, 呈不均匀强化, 肝中静脉显影 (E, 箭), 造影显示肿瘤染色较前减少 (F); G~I. 4 个周期治疗后, 增强 CT 图 (G) 示肿瘤体积 55 mm×30 mm×36 mm, 可见肝中、肝左静脉及门静脉左支 (H, 箭), 造影见肿瘤染色消失 (I)

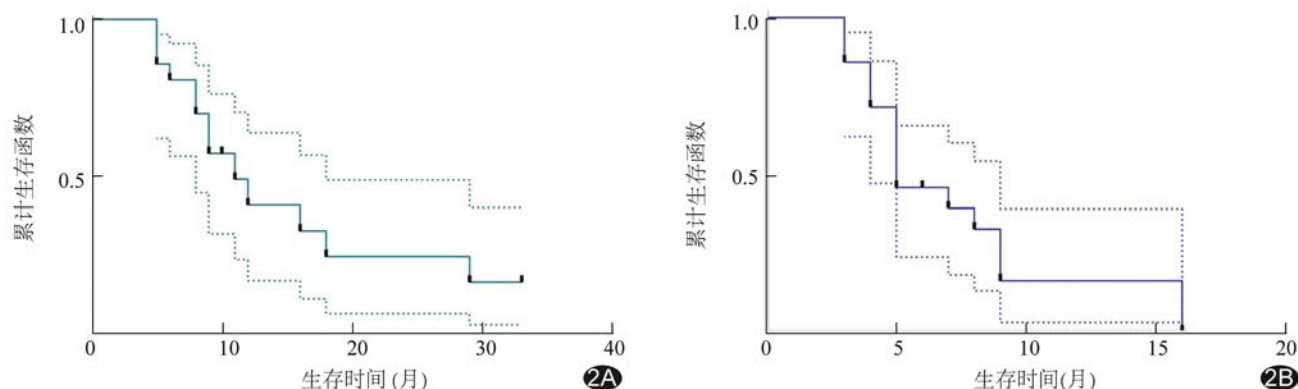


图2 接受 FOLFOX-HAIC 联合靶向及免疫治疗的 BCLC-C 期 HCC 患者生存曲线 A. OS; B. PFS

2.2 安全性和耐受性 治疗期间常见 1~2 级不良事件包括 AST 升高、TBIL 升高、乏力;免疫相关不良事件包括急性糜烂性胃炎、甲状腺功能减退、高血压及手足综合征等,见表 1。16 例出现 3 级不良事件,其中 1 例发生免疫相关性肺炎并死于全身多器官脏器衰竭,其他 15 例不良事件均于下一治疗周期前恢复。

表1 FOLFOX-HAIC 联合靶向、免疫治疗 BCLC-C 期 HCC 不良事件 [例(%), n=21]

不良事件	1~2 级	3 级	合计
全身表现			
发热	7(33.33)	1(4.76)	8(38.10)
乏力	13(61.90)	0	13(61.90)
腹痛	7(33.33)	1(4.76)	8(38.10)
恶心/呕吐	8(38.10)	1(4.76)	9(42.86)
腹泻	6(28.57)	1(4.76)	7(33.33)
皮疹	7(33.33)	0	7(33.33)
合并其他疾病			
甲状腺功能减退	4(19.05)	0	4(19.05)
免疫相关性肺炎	0	1(4.76)	1(4.76)
急性糜烂性胃炎	3(14.29)	2(9.52)	5(23.81)
反应性毛细血管增生症	5(23.81)	0	5(23.81)
蛋白尿	3(14.29)	1(4.76)	4(19.05)
手足综合征	4(19.05)	2(9.52)	6(28.57)
高血压	10(47.62)	1(4.76)	11(52.38)
实验室检查			
中性粒细胞减少	5(23.81)	0	5(23.81)
血红蛋白减少	6(28.57)	0	6(28.57)
血小板减少	8(38.10)	1(4.76)	9(42.86)
GPT 增高	10(47.62)	2(9.52)	12(57.14)
GOT 增高	7(33.33)	2(9.52)	9(42.86)
TBIL 增高	10(47.62)	1(4.76)	11(52.38)

3 讨论

TKI 治疗晚期 HCC 后患者 PFS 约 3.6 个月,长期生存获益少^[12];KEYNOTE-524 I b 期研究中,免疫联合 TKI 治疗不可切除初治肝癌的 PFS 为 8.6 个月^[13]。HAIC 联合免疫治疗大体积、多发肝内 HCC

可使患者获益^[14],但伴门静脉癌栓及肝外转移者并无明显生存获益^[15-16]。UESHIMA 等^[7]对 2 006 例 HCC 患者进行分层对照研究,发现 HAIC 可为已发生血管侵犯及肝外转移的 HCC 患者带来显著生存获益。HAIC 联合靶向治疗不仅可明显提高 PFS 和 OS,也是治疗 BCLC-C 期 HCC 的潜在一线方案^[17]。仑伐替尼联合帕博利珠单抗治疗 BCLC-B/C 期 HCC 具有一定效果^[16]。对比单药,HAIC 联合仑伐替尼、特瑞普利单抗可为晚期 HCC 患者带来显著生存效益,而毒性反应在可接受范围内,联合治疗后,初治且不伴 PVTT 的 HCC 患者的中位 PFS 达 11.1 个月^[9]。LIU 等^[18]报道,HAIC 联合靶向及免疫治疗初治晚期 HCC 同样安全、有效。

以索拉非尼和仑伐替尼作为一线治疗用于不伴 PVTT 或肝门部转移的晚期 HCC 后,患者 PFS 为 3.6~7.4 个月^[12,19-20];而 TKI 不适用于肝功能较差者。PD-1 或 PD-L1 抗体是治疗晚期 HCC 的二线方法,ORR 较低而完全缓解率极低,PD-1 抑制剂治疗晚期 HCC 的 PFS 约 2.1 个月^[21]。联合阿替利珠单抗和贝伐珠单抗于 2021 年成为首个生存率优于索拉非尼的方案,并已作为治疗不可切除 HCC 的新一线标准方案^[10,22]。仑伐替尼联合帕博利珠单抗治疗初治晚期肝癌后患者 OS 长达 22 个月^[23]。HAIC 联合靶向、免疫治疗不伴肝外转移的 BCLC-C 期 HCC 特别是对伴血管侵犯的晚期 HCC^[7]也显示出良好的安全性和有效性^[9,14,18]。

HCC 伴 PVTT、肝门部转移多不能耐受全身化疗或确诊时已失去手术机会,伴 PVTT 者预后更差^[5];而反复抗肿瘤治疗可能加重肝功能损伤或使肝储备功能下降。HAIC 中,奥沙利铂可直接激活肿瘤微环境中的抗原表达及 T 细胞功能;TKI 为多靶点酶抑制

剂,在抑制血管内皮生长信号通路的同时增强 PD-1 抑制剂效果。HAIC 联合免疫及 TKI 可提高 BCLC-C 期 HCC 伴 PVTT/肝门部转移患者部分缓解率。免疫、靶向治疗可进一步清除残留病灶,使患者获得生存获益。本研究发现,HAIC 联合 ICI 及 TKI 治疗后,ORR、DCR 分别为 57.14% 和 95.24%,与既往研究^[21]相比提高了 ORR(57.14% vs. 26.5%)。

本组随访 4~33 个月,中位时间 15 个月,患者中位 OS 为 11.0 个月、中位 PFS 为 5.0 个月,远低于上述报道,与本组病例均伴 PVTT(其中 76.19% 伴肝外转移),且大部分为 TACE 抵抗或放疗、靶向治疗后复发或进展有关;而所获 PFS 与既往研究^[5]相近。治疗期间 1 例因免疫性肺炎致重症感染,后死于多脏器衰竭,但多数不良反应可控,且停药后或下一治疗周期前均可好转,提示 HAIC 联合靶向及免疫治疗晚期 HCC 安全且可耐受。

综上,HAIC 联合靶向及免疫治疗 BCLC-C 期 HCC 安全、有效。但本研究样本量小,且为单中心、回顾性研究,有待加大样本、开展多中心前瞻性研究进一步观察。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] 杨正强. TACE 联合索拉非尼治疗中期肝细胞癌: TACTICS 与 SPACE[J]. 中国介入影像与治疗学, 2021, 18(12):748-752.
- [3] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1):19-28.
- [4] KOKUDO T, HASEGAWA K, MATSUYAMA Y, et al. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion[J]. J Hepatol, 2016, 65(5): 938-943.
- [5] SONG D S, SONG M J, BAE S H, et al. A comparative study between sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. J Gastroenterol, 2015, 50(4):445-454.
- [6] IKEDA M, SHIMIZU S, SATO T, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: Randomized phase II trial[J]. Ann Oncol, 2016, 27(11):2090-2096.
- [7] UESHIMA K, OGASAWARA S, IKEDA M, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer, 2020, 9(5): 583-595.
- [8] 刘少兴, 朱旭. 肝动脉灌注化疗治疗中晚期肝癌进展[J]. 中国介入影像与治疗学, 2020, 17(10):632-635.
- [9] HE M K, LIANG R B, ZHAO Y, et al. Lenvatinib, toripalimab, plus hepatic arterial infusion chemotherapy versus lenvatinib alone for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Ther Adv Med Oncol, 2021, 13:17588359211002720.
- [10] GALLE P R, FINN R S, QIN S, et al. Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): An open-label, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(7):991-1001.
- [11] MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement[J]. BMJ, 2009, 339:b2535.
- [12] KUDO M, FINN R S, QIN S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet, 2018, 391(10126):1163-1173.
- [13] DOHERTY D G. Immunity, tolerance and autoimmunity in the liver: A comprehensive review[J]. J Autoimmun, 2016, 66: 60-75.
- [14] MEI J, TANG Y H, WEI W, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with PD-1 inhibitors plus lenvatinib versus PD-1 inhibitors plus lenvatinib for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Front Oncol, 2021, 11:618206.
- [15] KUDO M, UESHIMA K, YOKOSUKA O, et al. Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): A randomised, open label, phase 3 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3(6): 424-432.
- [16] HE M, LI Q, ZOU R, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin vs sorafenib alone for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: A randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(7):953-960.
- [17] LIANG R B, ZHAO Y, HE M K, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without sorafenib as initial treatment for advanced hepatocellular carcinoma [J]. Front Oncol, 2021, 11:619461.
- [18] LIU B J, GAO S, ZHU X, et al. Real-world study of hepatic artery infusion chemotherapy combined with anti-PD-1 immunotherapy and tyrosine kinase inhibitors for advanced hepatocellular carcinoma [J]. Immunotherapy, 2021, 13(17): 1395-1405.
- [19] BRUIX J, QIN S, MERLE P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 389(10064):56-66.
- [20] LIU B J, GAO S, ZHU X, et al. Sorafenib combined with embolization plus hepatic arterial infusion chemotherapy for

- inoperable hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastrointest Oncol, 2020, 12(6):663-676.
- [21] QIN S, REN Z, MENG Z, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: A multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(4):571-580.
- [22] BENSON A B, D'ANGELICA M I, ABBOTT D E, et al. Hepatobiliary cancers, version 2. 2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(5):541-565.
- [23] FINN R S, IKEDA M, ZHU A X, et al. Phase I b study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (26): 2960-2970.

《中国介入影像与治疗学》投稿要求(二)

8 基金项目 书写格式应为:××基金(编号××)。基金论文投稿时应同时将基金项目批文扫描上传。本刊将优先选登基金论文。

9 第一作者 书写格式为:姓名(出生年-),性别,籍贯,学位,职称,研究方向和 E-mail。尚未毕业者学位写为“在读××”,如“在读硕士”“在读博士”。投稿时,简介中需注明第一作者联系电话。

10 通信作者 通常为稿件所涉及研究工作的负责人,通信作者简介包括其姓名、单位、邮编和 E-mail。

11 摘要 研究论著和综述性论文均须附中、英文摘要,英文在前,中文在后;经验交流和短篇报道不设摘要。摘要应以第三人称撰写,不宜超过 350 个汉字,不宜使用“我们”、“作者”等词作为主语。研究论著类论文的摘要应按结构式摘要的特征撰写,包括目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)、结论(Conclusion)四项。综述性论文的摘要应按指示性摘要的特征撰写,简要叙述文章内容,无须按“四项式”编写。摘要应具有独立性和自明性,并且拥有与文献同等量的主要信息,在有限的字数内向读者提供尽可能多的定性或定量的信息,充分反映该研究的创新之处。英文摘要在 300 个实词左右,内容和形式要求与中文摘要基本对应。

12 关键词 中文关键词应以《医学主题词注释字顺表(2002 年版)》为准,以标引能表达全文主题概念的叙词 2~5 个,尽量少用自由词。英文关键词应与中文对应,以《医学主题词注释字顺表(2002 年版)》及《Mesh》内所列的主题词为准,每个英文关键词第一个词的首字母大写,各关键词之间用分号隔开。

13 正文标题层次 如:1 资料与方法(或材料与方法),1.1 资料(或材料),1.2 方法,2 结果,3 讨论,一般不超过三级标题,文内连序号为圈码,如①、②、③……表示。

14 医学名词 应注意规范、标准、前后统一,尽量少用缩略语,原词过长且在文中多次出现(2 次以上)者,可于括号内写出全称并加注简称,以后用简称。医学名词术语,以全国科学技术名词审定委员会审定公布的医学名词为准。

15 计量单位 采用国际单位制并严格执行国家标准 GB 3100~3201《量和单位》的规定,使用法定计量单位,不再使用 N(当量浓度)、M(克分子浓度)、百分比浓度[% (V/V)、%(m/m)]等已废除的非标准计量单位和符号。

16 统计学符号 以国家标准 GB/T 3358.1-1993《统计学名词及符号》为准,样本算术平均数用英文小写斜体 $\bar{x}$;标准差用英文小写斜体 s ; t 检验用英文小写 t ; F 检验用英文大写 F ;卡方检验用希文斜体 χ^2 ;相关系数用英文小写斜体 r ;自由度用希文斜体 γ ;概率用英文大写斜体 P ;样本数用英文小写斜体 n 。

17 统计学方法 需注明使用的统计学软件名称和版本,以及所使用的统计学方法。率的计算保留小数点后两位,年龄需要提供 $\bar{x}$ 或者中位年龄,保留小数点后一位。

18 图片 研究论著类论文和短篇报道均需附有相应患者的影像学资料,图片分辨率应在 300 dpi 以上, JPG/JPEG 格式,有良好的清晰度和对比度,最好是医院图像工作站中直接提取的图像。每图下面应标有图序号、图题、图说(解释图片内容的文字),文中应有图位。图中箭示或文字应有说明,病理图应注明染色方法及放大倍数。