

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.19.042

肝囊型包虫病非手术治疗方法的研究进展*

曾 静^{1,2} 叶建蔚³ 张 静^{1,2} 李 静^{1Δ}

(1 新疆医科大学基础医学院 新疆 乌鲁木齐 830011; 2 新疆医科大学临床医学院 新疆 乌鲁木齐 830054;

3 新疆医科大学第一附属医院肿瘤中心 新疆 乌鲁木齐 830054)

摘要:肝囊型包虫病(简称肝包虫病)是一种由细粒棘球绦虫感染肝脏引起的人兽共患寄生虫病,严重危害人类以及家畜的健康。近年来,由于该病术后复发率较高且易出现并发症,非手术治疗方法如介入技术、放射治疗以及药物治疗均得到了不断的发展。介入技术对于肝包虫病的治疗是一种比较新颖的方法,其临床应用时间较短,主要包括经皮穿刺治疗、射频消融、门静脉栓塞,以经皮穿刺治疗最为常见。放射治疗肝包虫病尚处于研究阶段,效果尚不完全明确。苯并咪唑类药物及其新剂型、非苯并咪唑类药物如地塞米松等及中草药治疗肝包虫病也均具有各自的优缺点。本文主要对上述非手术治疗方法及优缺点进行了综述。

关键词:肝包虫病;非手术治疗;方法;综述

中图分类号:R532.32 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)19-3790-05

Advancement on Non-surgical Treatment for the Hepatic Cystic Echinococcosis*

ZENG Jing^{1,2}, YE Jian-wei³, ZHANG Jing^{1,2}, LI Jing^{1Δ}

(1 Preclinical Medicine College, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830011, China;

2 Clinical Medicine College, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830054, China;

3 Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830054, China)

ABSTRACT: Hepatic cystic echinococcosis (later referred to as hepatic echinococcosis) is a kind of zoonotic parasitic disease caused by a parasitic larval echinococcus in the human liver, the disease cause serious damage to health of human and livestock. In recent years, because of the high recurrence rate and complications, non-surgical treatment such as intervention technology, radiation therapy and drug treatment have been continuously developed. Interventional techniques for the treatment of hepatic echinococcosis is a relatively new approach, its clinical application time is shorter, mainly including the percutaneous puncture therapy, radiofrequency ablation, portal vein thrombosis, treatment with percutaneous puncture is most common. Radiation therapy of liver echinococcosis is still in the stage of study, the effect is not fully clear. Benzene and imidazoles and new dosage forms, the benzene and imidazoles drugs such as dexamethasone and Chinese herbal medicine treatment of hepatic echinococcosis also have their respective advantages and disadvantages. This article mainly reviews the non-operative treatment methods and the advantages and disadvantages are summarized.

Key words: Hepatic echinococcosis; Non-surgical treatment; Methods; Review

Chinese Library Classification(CLC): R532.32 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)19-3790-05

前言

肝包虫病(Hepatic Cystic Echinococcosis, HCE)是由细粒棘球绦虫感染所致,主要流行于畜牧区,其中新疆为肝包虫病高发地区之一。近年来,随着人们生活水平提高,宠物狗饲养率日渐增高造成了城市、农村中肝包虫病患病率升高,临床上常见宠物接触史的患者^[1]。细粒棘球绦虫常见于肝(75%)、肺(15%),大脑、骨骼、心脏和皮下相对罕见。肝包虫病的危害主要是包囊对其周边的机械压迫及其严重并发症,其并发症(破溃进入胆道、腹

膜和过敏性休克)可严重威胁生命,其严重程度与包囊的部位、大小、数量、类型及并发症密切相关^[2]。长期以来,肝包虫病因手术治疗创伤大、易复发而亟待良好的非手术治疗方法。目前,肝包虫病的主要治疗方法是手术联合药物的综合方法,非手术治疗方法繁多、各具优缺点,具体方案应根据患者实际情况,比较分析后而定。本文主要就肝囊型包虫病非手术治疗方法的研究进展进行了综述如下。

1 介入治疗

* 基金项目:新疆重大疾病医学重点实验室开放课题(SKLIB-XJMDR-2016-3)

作者简介:曾静(1995-),研究方向:细胞信号转导, E-mail: 756229973@qq.com

Δ 通讯作者:李静, E-mail: lijing0527@163.com

(收稿日期:2018-01-30 接受日期:2018-02-26)

介入技术对于肝包虫病的治疗是一种比较新颖的方法,其临床应用时间较短。治疗肝包虫病的介入方法主要是经皮穿刺治疗、射频消融、门静脉栓塞,以经皮穿刺治疗最为常见。介入治疗与传统手术治疗适用范围大致相同,但前者微创、并发症少,因此更具优越性。

1.1 经皮穿刺治疗(PARI)

PARI 在 1980 年被确定为治疗肝包虫病的方法,是一种微创的术式,借助同轴导管系统破坏包囊生发层^[3]。

1.1.1 PARI 的操作步骤 手术过程包括四个步骤:(1) 使用超声波或 CT 指导包囊定位;(2) 穿刺包囊、抽吸囊液;(3) 注入杀虫剂;(4) 囊液再抽吸^[4]。术中杀虫剂浸泡时间约 15 分钟,目前最常用的杀虫剂分别是:70-95%乙醇、15-20%高渗盐水和溴棕三甲铵溶液。

1.1.2 禁忌症 经皮难到达的包囊、浅表包囊(有破裂的风险)、复杂的多房包囊、包囊内容物包含大量不能被抽吸的固体、包囊与腹腔和(或)胆道相通、不活跃的和钙化包囊。

1.1.3 优点及并发症 PARI 具有较外科手术更好的疗效和安全性,近年来呈现出替代外科手术的趋势。同时,经 PARI 抽吸出的囊液可以作为明确确诊及评估包囊活性的重要依据。PARI 比传统手术治疗更具优势,然而 PARI 也存在着不同危险程度的并发症^[5]。据报告显示 PARI 并发症发生率为 8.5%至 32%,其中致命性的过敏反应发生率为 0.03%^[6],发热和皮疹的发生率约为 11%-13%^[7]。

1.1.4 发展与应用 有研究比较了 769 例接受 PARI 联合甲苯达唑或阿苯达唑治疗的患者与 952 例仅 PARI 治疗的患者,结果显示 PARI 联合药物治疗具有更好的治愈效果,并能降低该病复发率^[8]。新近,Alaaddin Nayman^[9]等对 PARI 技术进行改进,改良 PARI 技术用 6F 单一的穿刺导管取代同轴导管系统,使用穿刺导管直接穿刺入包囊实施 PARI。其研究中 480 名肝包虫病患者经改良 PARI 技术治疗后,成功率达 97.7%,仅 11 位患者一个月后出现复发,12%患者出现轻微的并发症(如发烧、荨麻疹类反应、胆瘘),0.5%患者出现可逆性的过敏性休克。这项研究结果表明新 PARI 技术更具优势,具有疗效好、操作简单、严重并发症低和费用少等优点。当前的研究明确了新 PARI 技术的有效性 & 可靠性,更进一步的比较研究需要更多的临床实践的证明。近年来,一些学者利用硬化剂来杀灭细粒棘球蚴以达到治疗包虫病的目地,常用的硬化剂是无水乙醇。王万丰等^[10]报道 74 例肝包虫病患者,治愈率达 78.3%,有效率为 91.9%,复发率为 4.0%,因此超声引导穿刺硬化治疗肝包虫病微创有效。

1.1.5 效果评估 PAIR 治疗后,应连续使用超声成像监测患者术后反应,良好的术后反应包括以下几点:包囊变小,囊壁钙化增加,包囊凝固面积扩大,包囊反射性回声增强(符合一个假肿瘤的外观)^[7]。

1.2 射频消融(RAF)

射频消融的技术原理是电极发出高频电磁波使组织温度升高,致使组织及周围发生凝固性坏死。RAF 技术通过损毁肝包虫病病灶组织治疗肝包虫病。意大利学者 Brunetti 等^[11]采用经皮射频消融技术治疗 2 例肝包虫病患者,取得了满意的疗

效。临床应用中,为减少 RAF 过程中包囊内容物沿射频针道溢出造成腹腔转移,应提前尽可能抽尽囊液,以此缩短 RAF 时间,并在拔除射频电极针同时对针道肝组织一并实施消融。近年来,陈家先等^[12]学者对肝包虫病患者实施超声引导下囊液抽除后 RAF 治疗,术后半年影像学检测提示肝脏无残留复发及 RAF 治疗区域缩小。

1.3 门静脉栓塞

采用血管介入技术联合外科手术治疗肝包虫病主要针对包囊巨大、累及肝区过大、无法进行部分肝切除术,因此一些学者提出经血管介入术行门静脉栓塞,使患侧肝萎缩,进而实施部分肝切除术,使巨大病灶彻底切除,并维持健侧肝脏正常生理功能。门静脉栓塞单一的实施并不能达到治疗的效果,在临床上更多的是作为肝部分切除术的术前准备。

2 放射治疗

放射治疗是目前正处于研究阶段的一种治疗方法,其原理是利用射线或中子束等照射包囊,直接或间接产生自由基以损伤 DNA 并抑虫体卵蛋白的合成进而影响细粒棘球蚴的活性达到治疗效果^[13]。该方法作用靶点为卵蛋白,是细粒棘球蚴的主要抗原,其活性标志着细粒棘球蚴的生物活性,破坏该蛋白的合成将会影响虫体的活性。

目前,放射治疗主要应用于脑包虫及骨包虫,并在临床及实验研究中取得了较理想的效果。包永星^[14]等报道一例放射治疗骨包虫病患者,于放疗后 2 年半进行 CT 复查,结果显示病灶稳定,患者自觉症状好转。袁庆^[15]等使用 γ 射线照射体外培养的细粒棘球蚴,结果证明放射线有杀伤虫体的作用。同时,一些研究显示适型调强放疗(IMRT)对包虫病治疗也具有一定效果,其中徐万龙^[16]等通过体外实验显示 IMRT 对骨细粒棘球蚴生发层细胞具有抑制生长及灭活作用。但现阶段包虫病的放射治疗还未成熟,仍需深入研究及探讨。

3 药物治疗

在肝包虫病治疗中,药物对于无法手术的患者发挥着重要作用。近年来,中草药和西药研究进展迅速,在实验室研究及临床应用中都展现出乐观的前景。现行标准单 CE1 和 CE3a 类型、单室、直径小于 5 厘米的包囊(分类方法如图所示表 1)^[17]可选用药物持续治疗 1-3 个月或 6 个月,具体根据临床实际情况而定^[5];多囊且直径小于 5 厘米、腹腔包囊无法手术或经皮不易到达的包囊亦可采用药物治疗。药物还应用于术前或穿刺前减小包囊压力以及降低术后复发风险等,因此药物治疗对包虫病的临床防治具有重要意义。

3.1 苯并咪唑类药物及其新剂型

目前,治疗肝包虫病的药物研究最透彻的是苯并咪唑类,包括甲苯达唑和阿苯达唑。其主要的作用机制是干扰细粒棘球蚴吸收葡萄糖,导致虫体糖原耗竭,阻止其生长繁殖。相关研究表明阿苯达唑具有较好的胃肠道吸收效率和生物利用率,其血药高峰浓度可超过甲苯达唑的 15-40 倍^[18],因此阿苯达唑可考虑作为治疗肝包虫病的一线药物。据研究数据显示,苯并咪唑类药物最常见的毒性作用是长期用药后致使肝酶升高,其发生

率约为 20%,并造成骨髓抑制作用,因此药物治疗的同时监测肝脏关键酶和血细胞计数是十分重要的^[5]。

苯并咪唑类药物的新剂型主要包括阿苯达唑脂质体及乳剂,其主要优势是提高了药物的利用率。阿苯达唑脂质体是以磷脂双分子包裹阿苯达唑,增加肠道对药物的吸收效率,被包裹的药物缓慢释放入血并运至肝脏,经网状内皮系统释放有效成分^[19]。新剂型的苯并咪唑类药是一种高效靶向药物,李海涛

等^[19]和古丽沙依拉·英斯^[20]等分别报道临床治疗中阿苯达唑脂质体、阿苯达唑乳剂具有疗效强、毒性低、安全系数高的优点。值得注意的是乳剂较脂质体治疗效果更好,并能更好的抑制该病的复发,可考虑作为肝包虫病治疗首选药物。薛弘燮^[21]等使用高分子物质包裹甲苯咪唑,经动物实验证实聚乙二醇包裹药物更具优越性。Ceballos^[22]等研究发现氟苯达唑制成乳悬液在动物实验中能够显著提高药效。

表 1 超声分类

Table 1 Classification of Ultrasound^[17]

Classification type	Classifying features	Stage
CE1	Univesicular fluid collection/simple cys	Active
CE2	Multivesicular fluid collection with multiple daughter cysts or septae (honeycomb)	Active
CE3A	Fluid collection with membrane detached (water lily sign)	Active
CE3B	Daughter cysts in solid matrix	Active
CE4	Cysts with heterogeneous matrix,no daughter cysts	Inactive/degenerative
CE5	Solid cystic wall	Inactive/degenerative

3.2 非苯并咪唑类药物

Urrea^[23]等通过体外培养实验发现吡喹酮对早期幼生包裹治疗效果明显,而已成熟包裹对其耐受。吡喹酮是一种广谱的抗蠕虫药,然而此药单独使用不足以治疗肝包虫病,建议联合阿苯达唑,尤其是术前准备方案。Stefan Reuter^[24]等通过体外实验证实两性霉素 B 具有抗原头节作用,但此药的不良反应众多,因此在临床应用受到很大限制。此外,大量研究显示多种非苯并咪唑类药物如地塞米松^[25]、EPK1/2 抑制剂 PD98059^[26]、麝香草酚^[27]、胆汁^[28]、亚砷酸钠^[29]、鹅去氧胆酸^[30]等具有体外抑制原头节生长的作用,且其作用效果与时间、剂量成正相关。由此,研究者提出麝香草酚可能作为杀虫剂在外科手术中使用^[27],然而对于胆汁在体内的疗效有待进一步研究^[28]。

4 中草药

我国传统医学研究显示中草药对肝包虫病患者的治疗效果也十分显著。蒋次鹏等^[31]使用自制的消包粉与陈根等^[32]应用单体汉防己甲素治疗肝包虫病动物模型,结果显示治疗组包裹生发层呈现抑制状态,皮层区变质,表明消包粉和汉防己甲素可抑制细粒棘球蚴的生长。应用六君子汤联合阿苯达唑治疗肝包虫病患者,结果显示联合治疗能有效控制细粒棘球蚴的转移感染^[33]。薄荷属精油^[34]、大叶桉桉叶提取物^[35]、新鲜黄连木的树叶及果实^[36]具有体外抑制原头节的作用,但有效成分仍需进一步的分离鉴定。此外,杨筱婉^[37]等临床应用自制消包丸,其成分包括黄芪、炒白术、补骨脂、露蜂房、海藻、雷丸、槟榔、党参、柴胡或瓜蒌等,用药 3 个月后不仅临床疗效显著,并且不良反应较小。

5 监视策略

一些学者提出不活跃的包裹、患者无症状、小囊肿(直径小

于 5 厘米)和完全钙化的包裹不应立即采取治疗措施而应实施监视策略管理疾病^[38],建议严重钙化、不活跃的包裹类型定时进行 B 超随访和血清学检测,后续建议最初的 1-2 年每六个月随访一次,然后一年一次随访,具体应据临床情况而定。有报告显示在执行了 10 年的超声监视病例中,虽然经过了治疗却还是有持续的复发报告^[39],因此肝包虫病很难评估复发的概率。在后期处理阶段难以解释的是血清中的抗原维持在一定水平,因为他们可能表明残留而不是疾病复发,因此在后期随访中必须结合影像学检测包裹的活性^[9]。

6 结语

目前,肝包虫病的非手术治疗方法中,对单纯活跃的包裹可采用药物单一治疗或结合 PARI 治疗,复杂的包裹结构牵连胆道系统需要外科手术结合其他方法联合治疗,不活跃的包裹可以用监视策略管理该病。在药物治疗方面,苯并咪唑类药物治疗取得了明显的疗效,但副作用较多,因此新药的研发至关重要,此外联合用药及手术与药物相结合是肝包虫病的治疗新进展。放射治疗作为一种还未成熟的治疗方法,虽然其在临床上还未普及,但实验研究成果显著值得进一步研究。肝包虫病最合适的治疗方案应根据患者特征(如年龄、合并症等)、包裹特征(数量、类型、大小、位置、并发症)及当地可用资源和专业知识综合分析而定。

参考文献(References)

- [1] Yang YR, Clements AC, Gray DJ, et al. Impact of anthropogenic and natural Environmental changes on Echinococcus transmission in Ning xia Hui Autonomous Region, the people's Republic of China[J]. Parasit Vectors, 2012, 5(1): 1-9
- [2] 孙艳红, 杨亚明. 包虫病的治疗研究进展 [J]. 热带病与寄生虫学, 2015, 13(1): 53-58

- Sun Yan-hong, Yang Ya-ming. Echinococcosis treatment research progress[J]. J Trop Dis Parasitol, 2015, 13(1): 53-58
- [3] Mihmanli M, Idiz U O, Kaya C, et al. Current status of diagnosis and treatment of hepatic Echinococcosis[J]. World Journal of Hepatology, 2016, 8(28): 1169-1181
- [4] Rajesh R, Dalip D, Anupam J, et al. Effectiveness of Puncture Aspiration Injection Reaspiration in the Treatment of Hepatic Hydatid Cysts [J]. Iran J Radiol, 2013, 2(10): 68-73
- [5] Rinaldi F, Brunetti E, Neumayr A, et al. Cystic echinococcosis of the liver: A primer for Hepatologists [J]. World Journal of Hepatology, 2014, 6(5): 293-305
- [6] Ustünsüz B, Akhan O, Kamiloğlu MA, et al. Percutaneous treatment of hydatid cysts of the liver: long-term results [J]. Am J Roentgenol, 1999, 172(1): 91-96
- [7] Men S, Hekimoğlu B, Yücesoy C, et al. Percutaneous treatment of hepatic hydatid cysts: an alternative to surgery [J]. Am J Roentgenol, 1999, 172(1): 83-89
- [8] Symeonidis N, Pavlidis T, Baltatzis M, et al. Complicated liver echinococcosis: 30 years of experience from an endemic area [J]. Scand J Surg, 2013, 102(3): 171-177
- [9] Nayman A, Guler I, Keskin S, et al. A novel modified PAIR technique using a trocar catheter for percutaneous treatment of liver hydatid cysts: a six-year experience[J]. Diagnostic&Interventional Radiology, 2016, 22(3): 47-51
- [10] 王万丰. 超声引导下穿刺硬化治疗肝包虫囊肿临床疗效观察[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 25 (2): 57-58
Wang Wan-feng. Ultrasound guided puncture sclerotherapy liver hydatid cyst clinical curative effect observation [J]. Chin Heal standard management, 2015, 25(2): 57-58
- [11] Brunetti E, Filice C. Radiofrequency thermal ablation of echinococcal liver cysts[J]. Lancet, 2001, 358(9291): 1464
- [12] 陈家先, 范瑞芳, 肖毅, 等. 囊液抽吸后射频消融辅助治疗多囊型肝棘球蚴病[J]. 西北国防医学杂志, 2014, (6): 572-573
Chen Jia-xian, Fan Rui-fang, Xiao Yi, et al. fluid pump after radiofrequency ablation type auxiliary treatment of polycystic liver spines ball larva disease [J]. Medical Journal of National Defending Forces in Northwest China, 2014, (6): 572-573
- [13] 冉静, 江开航. 1 例骨包虫病的诊断与治疗 [J]. 局解手术学杂志, 2016, 25(12): 926-927
Ran Jing, Jiang Kai-hang. 1 case of bone hydatid disease diagnosis and treatment [J]. Journal of Regional Anatomy and Operative Surgery, 2016, 25(12): 926-927
- [14] 包永星, 毛睿, 谢增如, 等. 放射治疗骨棘球蚴病一例[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2010, 28(4): 23
Bao Yong-xing, Mao Rui, Xie Zeng-ru, et al. Radiotherapy bone spines ball larva disease case [J]. Chin J Parasitol Paras Dis, 2010, 28 (4): 23
- [15] 袁庆, 李波, 贺凯, 等. 伽马射线体外照射对细粒棘球蚴原头节的杀灭作用[J]. 中国人兽共患病学报, 2013, 29(9): 904-908
Yuan Qing, Li Bo, He Kai, et al. Gamma irradiation in vitro of fine grained spines ball larva destroy original head quarter [J]. Chin J Zoono, 2013, 29(9): 904-908
- [16] 徐万龙, 徐江波, 汪清, 等. 三维适形调强放疗对骨细粒棘球蚴的杀灭作用[J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(7): 1756
Xu Wan-long, Xu Jiang-bo, Wang Qing, et al. 3D conformal intensity modulated radiation therapy effect on bone fine grained spines ball larva kill [J]. Chinese on surg, 2015, 32(7): 1756
- [17] Nunnari G, Pinzone M R, Gruttadauria S, et al. Hepatic echinococcosis: Clinical and therapeutic aspects [J]. World Journal of Gastroenterology, 2012, 18(13): 1448-1458
- [18] Tuxun T, Zhang JH, Zhao JM, et al. World review of laparoscopic treatment of liver cystic echinococcosis-914 patients [J]. J Infect Dis, 2014, 24: 43-50
- [19] 李海涛, 宋涛, 邵英梅, 等. Logistic 回归方程对阿苯达唑两种剂型药物治疗囊性包虫病的临床疗效评价 [J]. 新疆医学, 2015, 45(3): 281-285
Li Hai-tao, Song Tao, Shao Ying-mei, et al. Logistic regression equation of albendazole two kinds of dosage forms of drugs in the treatment of cystic echinococcosis curative effect evaluation[J]. Journal of medicine in xinjiang, 2015, (3): 281-285
- [20] 古丽沙依拉·英斯. 阿苯达唑剂治疗肝包虫病肝包虫病的临床疗效观察[J]. 医学信息, 2015, (28): 60
Gulishayila · Yingsi. Albendazole treatment the clinical effect of the treatment of hepatic echinococcosis of liver echinococcosis [J]. Medical Information, 2015, (28): 60
- [21] 薛弘璧, 莫红梅, 孙殿甲. 甲苯咪唑新剂型(微丸)治疗小鼠细粒棘球蚴的效果观察[J]. 地方病通报, 2000, 15(4): 11-14
Xue Hong-xie, Mo Hong-mei, Sun Dian-jia. Mebendazole new dosage forms (micro pill) for the treatment of fine grained spines ball larva in mice to observe [J]. Endemic Diseases Bulletin, 2000, 15(4): 11-14
- [22] Ceballos L, Elisondo C, Sánchez Bruni S, et al. Chemoprophylactic activity of flubendazole in cystic echinococcosis [J]. Chemotherapy, 2010, 56(5): 386-392
- [23] Urrea MA, Moreno MJ, Casado N, et al. Relationship between the efficacy of praziquantel treatment and the cystic differentiation in vivo of Echinococcus granulosus metacestode [J]. Parasitol Res, 2002, 88 (1): 126-131
- [24] Stefan R. Effect of Amphotericin B on Larval Growth of Echinococcus multilocularis [J]. Antimicrobial Agents Chemotherapy, 2003, 47 (2): 620-625
- [25] Hu H, Kang J, Chen R, et al. Drug-induced apoptosis of Echinococcus granulosus protoscoleces[J]. Parasitology Research, 2011, 109(2): 453-459
- [26] 王成华, 吕海龙, 张晶, 等. ERK 抑制剂 PD98059 体外抗细粒棘球蚴虫原头蚴作用的研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2012, 7(7): 489-492
Wang Cheng-hua, Lv Hai-long, Zhang Jing, et al. ERK inhibitor PD98059 in vitro against fine grained echinococcus Study of effects of the original head larva[J]. Journal of Pathogen Biology, 2012, 7(7): 489-492
- [27] Elisondo M C, Pensel P E, Denegri G M. Could thymol have effectiveness on scolices and germinal layer of hydatid cysts? [J]. Acta Trop, 2013, 125(3): 251-257
- [28] 孙冯, 吕海龙, 王成华, 等. 胆汁对体外细粒棘球蚴原头节的作用[J].

- 中国现代医学杂志, 2014, 24(2): 50-53
- Sun Feng, Lv Hai-long, Wang Cheng-hua, et al. Bile in vitro fine grained spines ball larva the role of the original head quarter[J]. Chin J Mod Med, 2014, 24(2): 50-53
- [29] Xing G, Wang B, Lei Y, et al. In Vitro Effect of Sodium Arsenite on *Echinococcus granulosus* Protoscoleces [J]. Mol Biochem Parasit, 2016, 207(2): 49-55
- [30] Shi H, Ying L, Bo W, et al. Protoscolicidal effects of chenodeoxycholic acid on protoscoleces of *Echinococcus granulosus* [J]. Experimental Parasitology, 2016, 167: 76-82
- [31] 蒋次鹏,王琪,周海霞,等.纯中药消包液对小鼠细粒棘球蚴囊肿体外浸泡的药效实验[J].地方病通报, 2000, 15(3): 15-17
- Jiang Ci-peng, Wang Qi, Zhou Hai-xia, et al. New package elimination of fine grained spines ball larva cyst in mice's effect in vitro test [J]. Endemic Diseases Bulletin, 2000, 15(3): 15-17
- [32] 陈根,史大中,李文科.汉防己甲素和阿苯达唑治疗小鼠继发性泡球蚴病的疗效观察[J].中国人畜共患病杂志, 2002, 18(6): 69-72
- Chen Gen, Shi Da-zhong, Li Wen-ke. Han has a plain and albendazole treatment curative effect observation of secondary bubble ball larva disease in mice [J]. Chinese Journal of Zoonoses, 2002, 19(6): 69-72
- [33] 龚惠玲,李文梅,尹丽梅.六君子汤联合阿苯达唑治疗包虫病疗效观察[J].卫生职业教育, 2014, 32(5): 139-140
- Gong Hui-ling, Li Wen-mei, Yin Li-mei. gentleman soup combined albendazole echinococcosis curative effect observation[J]. Health Vocational Education, 2014, 32(5): 139-140
- [34] Maggiore M A, Albanese A A, Gende L B, et al. Anthelmintic effect of *Mentha* spp. essential oils on *Echinococcus granulosus* protoscoleces and metacestodes [J]. Parasitology Research, 2012, 110 (3): 1103-1112
- [35] 赵宇宁,张皓冰.大叶桉桉叶提取物对细粒棘球绦虫原头节的体外杀虫作用[J].中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2016, 34(3): 266-271
- Zhao Yu-ning, Zhang Hao-bing. Eucalyptus robusta eucalyptus extract of fine grained echinococcus original section head of insecticidal effect in vitro[J]. Chin J Parasitol Paras Dis, 2016, 34(3): 266-271
- [36] Zibaei M, Rostampour R, Nayeibzadeh H. Effect of *Pistacia atlantica* fruit and leaf extracts on hydatid cyst protoscolices[J]. Recent patents on anti-infective drug discovery, 2016, 11(1): 53-58
- [37] 杨筱婉.中西医结合治疗包虫病临床研究[J].中医学报, 2016, 31(8): 1199-1202
- Yang Xiao-wan. Combining traditional Chinese and western medicine treatment of hydatid disease clinical research [J]. Journal of Chinese Medicine, 2016, 31(8): 1199-1202
- [38] Piccoli L, Tamarozzi F, Cattaneo F, et al. Long-term Sonographic and Serological Follow-up of Inactive Echinococcal Cysts of the Liver: Hints for a "Watch-and-Wait" Approach [J]. Plos Neglected Tropical Diseases, 2014, 8(8): e3057
- [39] Lissandrin R, Tamarozzi F, Piccoli L, et al. Factors Influencing the Serological Response in Hepatic *Echinococcus granulosus* Infection [J]. Am J Trop Med Hyg, 2016, 94(1): 166-171

(上接第 3736 页)

- Zhi Neng, Li Xia. Diagnostic value of long non-coding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in serum for clinical diagnosis of lung cancer [J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2016, 21(12): 2154-2158
- [23] Isaksson S, Jönsson P, Monsef N, et al. CA 19-9 and CA 125 as potential predictors of disease recurrence in resectable lung adenocarcinoma[J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0186284
- [24] Zou Y, Wang L, Zhao C, et al. CEA, SCC and NSE levels in exhaled breath condensate--possible markers for early detection of lung cancer [J]. J Breath Res, 2013, 7(4): 047101
- [25] 汪广杰,王东,张涛,等.血清多种肿瘤标志物联合检测对肺癌的诊断价值[J].重庆医学, 2015, 44(13): 1759-1761
- Wang Guang-jie, Wang Dong, Zhang Tao, et al. Diagnosis value of multi-tumor biomarkers detection for pulmonary carcinoma [J]. Chongqing Medicine, 2015, 44(13): 1759-1761
- [26] Zhang J, Zhu Z, Liu Y, et al. Diagnostic value of multiple tumor markers for patients with esophageal carcinoma [J]. Plos One, 2015, 10(2): e0116951
- [27] Wang Y, Yan W, Wu Q, et al. The implication of tumor biomarker CA19-9 in the diagnosis of intracranial epidermoid cyst [J]. Oncotarget, 2017, 8(2): 2164-2170
- [28] Nakamura H, Nishimura T. History, molecular features, and clinical importance of conventional serum biomarkers in lung cancer[J]. Surg Today, 2017, 47(9): 1037-1059
- [29] Staff T PO. Correction: Serum Biomarkers Associated with Clinical Outcomes Fail to Predict Brain Metastases in Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancers[J]. Plos One, 2016, 11(1): e0146063
- [30] Feng M, Zhu J, Liang L, et al. Diagnostic value of tumor markers for lung adenocarcinoma-associated malignant pleural effusion: a validation study and meta-analysis[J]. Int J Clin Oncol, 2017, 22(2): 283-290