

食管癌器官保留及等待观察：未来可期

焦姣 谭黎杰

复旦大学附属中山医院胸外科, 上海 200032

通信作者: 谭黎杰, Email: tan lijie@zs-hospital.sh.cn

【摘要】 食管癌的传统治疗方式为手术治疗、化疗和放疗, 单一的治疗方式客观上存在局限性。随着内镜技术的发展及免疫治疗的加入, 提高了食管癌器官保留的可行性及安全性, 使患者得以获得更长的生存期及更好的生活质量。但对于适合器官保留治疗患者的筛选条件, 仍需积极探索。选择器官保留治疗的患者, 需要进行严密的监测。目前, 对于肿瘤进展或转移的患者, 手术治疗的时机仍有争议, 但器官保留和等待观察, 可能提供了一种更为温和的治疗选择。

【关键词】 食管肿瘤; 免疫治疗; 新辅助治疗; 器官保留; 等待观察策略

Organ preservation and watch-and-wait strategy in esophageal cancer: a promising future

Jiao Heng, Tan Lijie

Department of Thoracic Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Tan Lijie, Email: tan lijie@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 The traditional treatment modalities for esophageal cancer include surgery, chemotherapy, and radiotherapy, each presenting its own limitations. With advancements in endoscopic techniques and the integration of immunotherapy, the feasibility and safety of organ preservation have significantly improved, offering patients improved survival and quality of life. The selection of patients suitable for organ preservation treatment demands ongoing exploration. Those selected for this approach require rigorous monitoring, with surgical intervention as a salvation for tumor progression or metastasis, though the timing of surgery remains a topic of debate. Organ preservation and watch-and-wait strategy may provide a more conservative treatment option, aiming to maximize quality of life.

【Key words】 Esophageal neoplasms; Immunotherapy; Neoadjuvant therapy; Organ preservation; Watch and wait strategy

食管癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率均在不断增加, 大多数食管癌患者在确诊时已处于晚期, 因此, 治疗效果和预后较差^[1]。食管癌对患者的生活质量造成严重影响, 临床治疗方案也未达到统一。当前, 食管癌的主要治疗方法包括手术切除、放疗、化疗、免疫治疗和靶向治疗等, 多种治疗方法的联合应用可能会提高疗效。然而, 食管癌的治疗面临着诸多挑战, 包括治疗效果的个体差异、晚期患者的治疗方案, 以及治疗过程中的不良反应和围手术期并发症。因此, 寻

找更有效的治疗方案仍是当前食管癌研究的重点。器官保留旨在控制肿瘤进展的同时, 减少手术对患者的创伤。新辅助治疗显示出改善预后和控制疾病进展的巨大潜力, 为器官保留带来了希望。本文旨在评述食管癌的传统治疗、器官保留策略以及面临的挑战。

一、食管癌的传统治疗

食管癌的传统治疗方式包括手术、化疗和放疗。

1. 手术治疗: 手术切除食管和消化道重建是食

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240104-00007

收稿日期 2024-01-04 本文编辑 万晓梅

引用本文: 焦姣, 谭黎杰. 食管癌器官保留及等待观察: 未来可期[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(4): 348-352. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240104-00007.



管癌传统治疗中最常见的方法,主要适用于没有侵犯周围器官及远处转移的患者。根据肿瘤的不同位置,通常采取不同术式。胸段食管切除术最常见的三种手术方式是经腹入路、右胸腹两切口(Ivor Lewis 术)和三切口(McKeown 术)^[2]。经腹食管切除术与经胸食管切除术治疗食管癌的预后差异无统计学意义^[3]。Hagen 等^[4]的研究表明,当肿瘤位于食管下段或贲门时,扩大全食管切除术优于经裂孔食管切除术。日本 Isono 等^[5]的研究提示,三野淋巴结清扫较双野淋巴结清扫在远期生存率方面有所提高。随着微创手术逐渐替代开放手术,围手术期并发症如肺部感染等发生率虽然较前降低,但手术治疗仍存在较大的创伤及风险。且对于晚期食管癌,如果术中无法行 R₀ 切除,则手术根治效果有限,风险较高,短期生活质量较保守治疗差。

2. 化疗:化疗在食管癌的传统治疗中被广泛应用,常作为术后辅助治疗或晚期食管癌的一线治疗。一般方案为铂类药物(如顺铂或卡铂)和 5-氟尿嘧啶(5-FU)的组合,不同的化疗方案之间存在较大差异。JCOG 9204 研究将 242 例食管癌患者,随机分为顺铂加 5-FU 组或直接手术组,结果提示:这种新辅助化疗方案的加入提高了患者的无病生存率(disease-free survival, DFS)(55% 比 45%) 和 pN1 亚组患者的 5 年生存率(overall survival, OS)(52% 比 38%);但两组的 5 年 OS 差异无统计学意义($P=0.13$)^[6]。目前,食管癌辅助化疗有多种方案,但暂无研究提示某种方案具有绝对的优势,而且,辅助化疗的不良反应还可能严重影响部分患者的生活质量。

3. 放疗:放疗常用于无法手术切除的食管癌患者,通常联合化疗施行。RTOG 85-01 研究证明了放化疗(50 Gy)优于单独放疗(64 Gy)(5 年 OS:26% 比 0%);放化疗也能更好地控制局部复发和远处转移^[7-8]。RTOG 94-05 研究提示,放疗剂量从 50.4 Gy 提高 64.8 Gy 后,患者并无生存获益,且 2 年 OS 较低剂量组低(40% 比 31%);故并不推荐高剂量放疗,一般推荐根治性放疗(50.4 Gy)^[9]。

传统治疗方法在部分食管癌患者中获得较好的疗效。但随着时间推移,新治疗方式的出现,对于局部进展期及以上的食管癌患者,单一的传统治疗存在局限性,与之相关的风险突显了对更为安全、有效的治疗策略的需求。

二、食管癌的器官保留策略

食管癌器官保留指在治疗肿瘤的同时,尽可能保留食管的功能和结构的策略。在有效控制肿瘤的同时,减少手术对患者生活质量的影响。随着新的治疗手段的(如内镜治疗及免疫治疗)出现,器官保留的安全性及可行性得到了提高。

1. 内镜治疗:美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南指出,内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)适用于早期疾病(pTis、pT1a, 选择浅表 pT1b)^[10]。日本食管癌指南建议,仅对 T1a 食管鳞状细胞癌进行内镜切除^[11-12]。pT1a 上皮或固有黏膜层淋巴结转移罕见,但 pT1a 黏膜肌层可发生转移,转移率可达 10%^[13]。在日本, T1b 肿瘤通常被认为不适合内镜治疗^[14]。对于 T1b 患者,由于伴随更高的淋巴结转移的可能,一般更建议外科手术。超声内镜可用于评价早期食管肿瘤的侵袭深度^[15]。目前有观点认为,对于有淋巴结转移、血管侵犯、分化差、浸润深度大于黏膜或 >500 μm 进入黏膜下层的患者,ESD 术后给予辅助放化疗,在严密的监测下,或许可进行器官保留^[16]。JCOG 0508 研究结果显示,对 ESD 术后切缘阳性或淋巴结转移的患者给予辅助放化疗,内镜切除联合放化疗对 cT1bN0M0 食管鳞癌是一种有效的食管保留的治疗方法,但疾病无进展生存期(progression-free survival, PFS)及 OS 仍有待进一步数据证实^[17]。这表明,ESD 术后需要结合 PET-CT、CT、内镜和超声内镜来发现局部复发、区域淋巴结和远处转移,如有进展应及时行补救性手术。

2. 新辅助治疗:新辅助治疗在食管癌器官保留中具有至关重要的地位。多项临床研究证明,患者接受新辅助治疗后,其治疗效果获得显著提升。OEO2 研究表明,新辅助化疗组的 5 年 OS 优于单纯手术组(23% 比 17%)^[18-19]。JCOG 9907 研究表明,术前化疗组 OS 优于术后化疗组,但该方案存在局限性,即术后化疗组 pN0 患者未进行化疗^[20]。CROSS 研究表明,新辅助放化疗对比单独手术,中位 OS 显著延长(48.6 个月比 24.0 个月)^[21]。NEOCRTEC 5010 研究证实,与单纯手术组比较,食管鳞癌患者新辅助放化疗后病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率显著提高,中位 OS、PFS 延长^[22]。FFCD 9102 研究发现,对于对放化疗反应良好的食管鳞癌患者,与继续接受放化疗相比,手术没有增

加生存获益^[23]。所以,在新辅助治疗后获得临床完全缓解(clinical complete response, cCR)的患者是否需要接受手术治疗成为争论的焦点,但目前缺乏大规模的临床研究证实该观点。

3. 免疫治疗:免疫治疗的加入使得食管癌的治疗效果得到大幅提升。CheckMate-577 研究证明,术后辅助免疫治疗能显著延长 PFS(22.4 个月比 11.0 个月)^[24]。PALACE-1 研究显示,放化疗联合免疫治疗获得了 55.6% 的 pCR 率^[25]。KEYNOTE-590 研究表明,免疫治疗的加入更好地改善了晚期食管癌患者的 OS 及 PFS^[26]。同样地,KEYNOTE-028、Checkmate-649 和 PERFECT 这 3 项研究也同样证明了免疫治疗的临床价值^[23, 27-28]。

三、器官保留的挑战

内镜治疗及新辅助免疫治疗的发展,为食管癌患者保留食管增加了可行性及安全性。但并非所有患者都能在器官保留中获益,甚至有免疫治疗后超进展的案例。而在器官保留中获益的患者,也存在部分复发及转移的情况。所以对于器官保留的实施,仍需注意以下 3 点。

1. 评估及患者选择:对于食管癌患者,治疗前需进行谨慎地评估,PET-CT、增强 CT 和超声内镜都是需要完成的检查。严格评估内镜治疗的适应证,选择合适的患者进行内镜治疗。PET-CT 可以帮助确定在最终放化疗后可治愈的人群,也可以预测放化疗的生存期和病理反应^[29-30]。积极探索对免疫治疗有效的标志物,筛选出适合保留器官的患者。当前临床工作中应用较多的免疫治疗疗效预测指标包括 PD-L1、肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)、错配修复缺失(mismatch repair deficiency, dMMR)或微卫星高度不稳定(microsatellite instability high, MSI-H),其中 dMMR 和 MSI-H 灵敏度较高,其余预测指标的作用仍有待进一步研究^[31-32]。

2. 严密监测:对于进行器官保留治疗的患者,应在治疗期间及治疗后进行严密的监测。然而,对于此类患者的评估较难。preSANO 研究表明,在新辅助放化疗后,内镜活检未检测到的大多数残留肿瘤位于食管的黏膜层,因此,评估时应增加取样的深度^[33]。治疗后定期行 PET-CT 检查,可用于监测淋巴结转移的发生^[34]。SANO 试验目前正在评估器官保留后严密监测于标准食管切除手术的生存率^[35]。

3. 选择合适的手术时机:食管癌新辅助治疗后肿瘤残存或者复发转移的患者,选择合适的手术时机尤为重要。Shapiro 等^[36]的研究表明,新辅助放化疗后手术窗口期延长可提高 pCR 率,对患者 OS 无影响,同时会增加术后并发症发生率。由此可见,对于需要手术的患者,延长手术窗口恐难获益,须综合考虑手术难度(因新辅助治疗导致肿瘤周围组织的纤维化)、术后并发症发生风险及生存率。

四、总结

近年来,食管癌的治疗有逐渐由传统治疗向器官保留发展的趋势,免疫治疗的加入无疑加速了这一进程。然而,在器官保留的治疗方案中,目前尚缺乏有效的预测标志物来筛选合适的患者,这需要进一步的研究和探索。治疗中及治疗后的严密监测至关重要,PET-CT 和内镜检查可能将成为器官保留治疗中有效的检查。对于新辅助治疗后评估获得 cCR 的患者,可选择器官保留及等待观察策略。新辅助治疗的不同方案之间存在差异,仍无大规模临床研究评估不同方案的差异及适应人群。对于监测中肿瘤进展或转移的患者,合适的手术窗口期仍存在争议。

综上所述,虽然食管癌的传统治疗方法在大部分情况下仍然是首选,但是随着新治疗技术的发展,器官保留和等待观察策略,可能提供了一种更为温和的治疗选择,可最大限度地保持患者的生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Kato H, Fukuchi M, Miyazaki T, et al. Surgical treatment for esophageal cancer. Current issues[J]. Dig Surg, 2007, 24(2):88-95. DOI: 10.1159/000101894.
- [2] Wright CD. Esophageal cancer surgery in 2005[J]. Minerva Chir, 2005,60(6):431-444.
- [3] Rentz J, Bull D, Harpole D, et al. Transthoracic versus transhiatal esophagectomy: a prospective study of 945 patients[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003,125(5):1114-1120. DOI: 10.1067/mtc.2003.315.
- [4] Hagen JA, Peters JH, DeMeester TR. Superiority of extended en bloc esophagogastrectomy for carcinoma of the lower esophagus and cardia[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993,106(5):850-859.
- [5] Isono K, Sato H, Nakayama K. Results of a nationwide study on the three-field lymph node dissection of esophageal cancer[J]. Oncology, 1991, 48(5): 411-420. DOI: 10.1159/000226971.
- [6] Ando N, Iizuka T, Ide H, et al. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study--JCOG9204[J]. J Clin Oncol, 2003,

- 21(24):4592-4596. DOI: 10.1200/JCO.2003.12.095.
- [7] Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus[J]. *N Engl J Med*, 1992, 326(24): 1593-1598. DOI: 10.1056/NEJM199206113262403.
- [8] Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group[J]. *JAMA*, 1999, 281(17):1623-1627. DOI: 10.1001/jama.281.17.1623.
- [9] Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(5): 1167-1174. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.5.1167.
- [10] Nentwich MF, von Loga K, Reeh M, et al. Depth of submucosal tumor infiltration and its relevance in lymphatic metastasis formation for T1b squamous cell and adenocarcinomas of the esophagus[J]. *J Gastrointest Surg*, 2014, 18(2): 242-249. DOI: 10.1007/s11605-013-2367-2.
- [11] Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: part 1[J]. *Esophagus*, 2019, 16(1): 1-24. DOI: 10.1007/s10388-018-0641-9.
- [12] Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan esophageal society: part 2[J]. *Esophagus*, 2019, 16(1): 25-43. DOI: 10.1007/s10388-018-0642-8.
- [13] Akutsu Y, Uesato M, Shuto K, et al. The overall prevalence of metastasis in T1 esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of 295 patients[J]. *Ann Surg*, 2013, 257(6): 1032-1038. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31827017fc.
- [14] Yamashina T, Ishihara R, Nagai K, et al. Long-term outcome and metastatic risk after endoscopic resection of superficial esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(4): 544-551. DOI: 10.1038/ajg.2013.8.
- [15] Hasegawa N, Niwa Y, Arisawa T, et al. Preoperative staging of superficial esophageal carcinoma: comparison of an ultrasound probe and standard endoscopic ultrasonography[J]. *Gastrointest Endosc*, 1996, 44(4): 388-393. DOI: 10.1016/s0016-5107(96)70086-x.
- [16] Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline[J]. *Endoscopy*, 2015, 47(9): 829-854. DOI: 10.1055/s-0034-1392882.
- [17] Minashi K, Nihei K, Mizusawa J, et al. Efficacy of endoscopic resection and selective chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(2): 382-390. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.017.
- [18] Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2002, 359(9319): 1727-1733. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08651-8.
- [19] Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(30): 5062-5067. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.2083.
- [20] Ando N, Kato H, Igaki H, et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907) [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(1): 68-74. DOI: 10.1245/s10434-011-2049-9.
- [21] van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(22): 2074-2084. DOI: 10.1056/NEJMoa1112088.
- [22] Yang H, Liu H, Chen Y, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus (NEOCRTEC5010): a phase III multicenter, randomized, open-label clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(27): 2796-2803. DOI: 10.1200/JCO.2018.79.1483.
- [23] Bedenne L, Michel P, Bouché O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(10): 1160-1168. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.7118.
- [24] Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant Nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(13): 1191-1203. DOI: 10.1056/NEJMoa2032125.
- [25] Li C, Zhao S, Zheng Y, et al. Preoperative pembrolizumab combined with chemoradiotherapy for oesophageal squamous cell carcinoma (PALACE-1) [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 144: 232-241. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.11.039.
- [26] Kato K, Shah MA, Enzinger P, et al. KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(10): 1057-1066. DOI: 10.2217/fon-2018-0609.
- [27] Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10294): 27-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.
- [28] van den Ende T, de Clercq NC, van Berge Henegouwen MI, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy combined with atezolizumab for resectable esophageal adenocarcinoma: a single-arm phase II feasibility trial (PERFECT) [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(12): 3351-3359. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4443.
- [29] Harada K, Wu CC, Wang X, et al. Total lesion glycolysis assessment identifies a patient fraction with a high cure rate among esophageal adenocarcinoma patients treated with definitive chemoradiation[J]. *Ann Surg*, 2020, 272(2): 311-318. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003228.
- [30] Harada K, Wang X, Shimodaira Y, et al. Early metabolic change after induction chemotherapy predicts histologic response and prognosis in patients with esophageal cancer: secondary analysis of a randomized trial[J]. *Target Oncol*, 2018, 13(1): 99-106. DOI: 10.1007/s11523-

- 017-0540-3.
- [31] Vivaldi C, Catanese S, Massa V, et al. Immune checkpoint inhibitors in esophageal cancers: Are we finally finding the right path in the mist? [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1658. DOI: 10.3390/ijms21051658.
- [32] Park R, Da Silva LL, Saeed A. Immunotherapy predictive molecular markers in advanced gastroesophageal cancer: MSI and beyond[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(7): 1715. DOI: 10.3390/cancers13071715.
- [33] van der Wilk BJ, Eyck BM, Doukas M, et al. Residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer: locations undetected by endoscopic biopsies in the preSANO trial[J]. *Br J Surg*, 2020, 107(13): 1791-1800. DOI: 10.1002/bjs.11760.
- [34] Noordman BJ, Spaander M, Valkema R, et al. Detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer (preSANO): a prospective multi-centre, diagnostic cohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7):965-974. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30201-8.
- [35] Noordman BJ, Wijnhoven B, Lagarde SM, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus active surveillance for oesophageal cancer: a stepped-wedge cluster randomised trial[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):142. DOI: 10.1186/s12885-018-4034-1.
- [36] Shapiro J, van Hagen P, Lingsma HF, et al. Prolonged time to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy increases histopathological response without affecting survival in patients with esophageal or junctional cancer [J]. *Ann Surg*, 2014, 260(5): 807-814. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000966.

·读者·作者·编者·

本刊文稿中部分常用名词的使用要求

箭头后为正确用语

大肠→结肠	纵膈→纵隔	机理→机制	愈合期→恢复期
食道→食管	尿生殖膈→尿生殖隔	机能→功能	图象→图像
瘰道→瘰管	盆膈→盆隔	机率→概率	影象→影像
返流性食管炎→反流性食管炎	直肠阴道膈→直肠阴道隔	记数法→计数法	瘀血→淤血
胃食管返流→胃食管反流	体重→体质量	其它→其他	血象→血常规
克隆氏病→克罗恩病	体质量指数→体质指数	松弛→弛	血色素→血红蛋白
炎症性肠病→炎性肠病	淋巴腺→淋巴结	疤痕→瘢痕	血液动力学→血流动力学
何杰金病→霍奇金病	探索→探查	石腊→石蜡	报导→报道
节段性肠炎→局限性肠炎	化验检查→实验室检查	H-E染色→苏木精-伊红染色	侧枝→侧支
应急性溃疡→应激性溃疡	禁忌症→禁忌证	肝昏迷→肝性脑病	发烧→发热
肛皮线→齿状线	适应症→适应证	抗菌素→抗生素	份量→分量
提肛肌→肛提肌	综合症→综合征	粘膜→黏膜	成份→成分
横膈→横膈	指证→指征	粘液→黏液	浮肿→水肿