

in a rat model for Wilson disease[J]. J Trace Elem Med Biol, 2011, 25(1): 36-41.

- [26] Duarte-Rojo A, Zepeda-Gómez S, García-Leiva J, et al. Liver transplantation for neurologic Wilson's disease: reflections on two cases within a mexican cohort[J]. Rev Gastroenterol Mex, 2009, 74(3): 218-223.
- [27] Moini M, Mistry P, Schilsky ML. Liver transplantation for inherited metabolic disorders of the liver[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2010, 15(3): 269-276.
- [28] Pabón V, Dumortier J, Gincul R, et al. Long-term results of liver transplantation for Wilson's disease[J]. Gastroenterol Clin Biol, 2008, 32(4): 378-381.

[29] 彭小俊, 胡斌, 姚琪. 外科辅助治疗肝豆状核变性 6 例分

析[J]. 江西医药, 2010, 45(6): 533-534.

- [30] 谢滨, 郑光琪. 肝豆状核变性并发肝硬化的诊断和治疗[J]. 当代医学, 2010, 16(2): 67.
- [31] 张春海, 杨文明. 肝豆状核变性合并脾功能亢进治疗进展[J]. 安徽医药, 2010, 14(4): 380-382.
- [32] Sauer V, Sijaj R, Todorov T, et al. Overexpressed ATP7B protects mesenchymal stem cells from toxic Copper[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 395(3): 307-311.
- [33] 林海龙, 陈洁, 黄乐听, 等. 永生代肝细胞微囊化移植治疗大鼠肝豆状核变性[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(12): 959-962.

(收稿日期: 2011-09-06 修回日期: 2011-12-18)

食管癌切除术后乳糜胸的形成及其治疗现状

杨彪¹, 梅强², 刘帅²综述, 陈卫军^{3△}审校

- (1. 中国人民解放军第一八八医院普通外科, 广东潮州 521000; 2. 第三军医大学学员旅 4 队, 重庆 400038; 3. 第三军医大学基础部解剖教研室/国家教育部生物力学与组织工程重点实验室生物力学研究室, 重庆 400038)

关键词: 乳糜胸; 胸导管; 食管肿瘤; 治疗; 手术后并发症

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2012. 09. 035

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)09-0917-03

手术、创伤或肿瘤侵犯常损伤胸导管及其分支, 引起胸腔中大量乳糜液积聚而压迫肺组织, 形成乳糜胸, 使气体交换面积减少, 纵隔移位, 造成上腔静脉回流受阻, 呼吸和循环功能障碍^[1]。如不能迅速阻止疾病进展, 患者将很快进入恶病质状态。其治疗方面, 通常先通过低脂饮食或全肠外营养以维持患者的营养状态, 减少胸导管内的乳糜流量^[2], 然后, 用胸腔闭式引流的方法减轻乳糜胸对患者心、肺功能的影响。Ginat 等^[3]指出, 保守治疗可在留置胸腔闭式引流管的同时注入粘连剂以封闭破裂的胸导管, 在保守治疗无效的情况下可手术结扎胸导管。

1 胸导管的解剖关系

乳糜池是一个位于第 12 胸椎和第 2 腰椎之间的由左、右腰干和肠干组成的结构^[4]。胸导管是人体中最长、最粗的淋巴管, 收集了全身近 3/4 的淋巴液, 从乳糜池延续至左静脉角, 全长 36~45 cm, 管径为 2~5 mm。进食时, 充盈的乳糜液使胸导管呈乳白色, 禁食时, 由于管内乳糜液少, 胸导管的颜色与周围组织相似, 呈淡白色^[5]。胸导管根据解剖位置分颈、胸、腹 3 个部分。腹部从腹主动脉右侧出发, 通过膈肌主动脉裂孔进入后纵隔, 一直到达胸部, 在降主动脉与奇静脉间上行, 于第 4~5 胸椎平面到达胸椎的左侧部位, 在通过主动脉弓后, 沿着食管左侧上行, 在左锁骨下动脉内侧缘上行至左颈部, 最后呈弓状进入左静脉角^[6]。高太虎等^[7]研究发现, 胸导管在第 8 胸椎水平以下多以单干的形式存在, 但变异较多, 起始部出现双干的概率为 17%, 这可能会导致低位结扎胸导管后仍会发生乳糜胸。Valenti 等^[8]指出, 胸导管与奇静脉、肋间静脉及腰静脉等的侧支吻合较多, 又与邻近的淋巴结、淋巴管形成丰富交通, 此结构保证了低位结扎胸导管后不会出现严重的淋巴液淤积。在解剖上, 中、上段食管与胸导管的关系较下段食管与胸

导管的关系更密切^[9], 所以, 临床上食管癌手术损伤胸导管下段的概率比损伤中、上段的概率小。

2 胸导管的生理特点

胸导管是一个肌性管, 其管壁组织虽然分为 3 层, 但其管壁的分层不如静脉壁清楚。内皮细胞、薄层结缔组织以及不明显的内弹性膜共同组成内膜。陆江等^[10]研究发现, 人类在 40 岁以前胸导管有较大弹性, 但 40 岁以后其管壁出现退行性变, 管壁逐渐变薄、变脆。在第 6 胸椎以上的胸导管有瓣膜, 注入左静脉角处的胸导管有成对的瓣膜, 其作用是防止静脉血的返流。Rocha 等^[11]发现胸导管有自发性和节律性收缩的功能, 通过每隔 10~15 s 的收缩将管内的乳糜液注入左锁骨下静脉。Korkut 等^[12]研究发现食管的蠕动、胸导管内的瓣膜系统与呼吸引起的压力波动以及膈肌脚收缩共同促进乳糜液的向心流动。由于胸导管壁层缺乏肌层, 其损失后的愈合不能依靠受损胸导管自身的收缩, 而主要依靠损伤处周围的胸膜腔逐渐粘连而使之闭合。因此, 食管癌术后乳糜胸的治疗常采用胸腔内粘连剂注射法。Migliori 等^[13]发现, 门静脉系统主要吸收小于 10 个碳原子的轻链脂肪酸, 肠内淋巴管主要以分子团的形式吸收长链脂肪酸。从进食开始到脂肪出现于静脉血中的时间不到 1 h, 吸收的高峰在进食后 6 h。因此, 在发生乳糜胸后需用中链脂肪酸为患者提供营养支持。

3 食管癌术后乳糜胸的形成分析

食管癌术后乳糜胸的形成原因较多, 张荣新等^[14]认为, 其主要原因在于胸导管管壁薄, 且位于主动脉弓后上方, 与食管外纤维膜紧贴, 游离此处食管时容易将其损伤。同时由于食管癌晚期具有外侵的倾向, 容易出现肿瘤向后方浸润, 术中分离困难。Fauli 等^[15]对胸导管的变异研究发现, 其变异率可达到近 40%, 其中, 胸导管在膈肌水平出现双管及多管的近 20%。

△ 通讯作者, Tel: (023) 68752225; E-mail: cwj52225@tom.com。

目前,由于临床手术适应证的扩大以及淋巴清扫范围的扩大,其损伤概率也大幅增加。Sahn^[16]指出,对患者采用电刀进行手术,可致小淋巴管及其侧支受到损害,锐性分离过多或分离组织较多则更易导致其侧支的损伤。张传生等^[17]研究指出,食管癌手术前的禁食可导致胸导管内液体流速降低,胸导管的颜色呈淡白色,导致其在手术中不易被发现。同时有研究发现,术前的放、化疗可能导致食管周围组织出现严重粘连,增加其损伤概率。

4 食管癌术后乳糜胸治疗方案的选择

目前,尽管食管癌术后乳糜胸的诊断标准得到统一,但对其治疗方案的选择却存在严重的分歧。Gie等^[18]认为,只要对食管癌术后乳糜胸的处理及时、恰当,保守治疗具有很好的疗效,这可有效降低手术概率,减少再次损伤的发生。袁宁等^[19]却认为保守治疗及手术治疗食管癌术后乳糜胸应根据患者的不同情况而采取不同的治疗方案。

4.1 保守治疗方案的分析 保守治疗的主要目的是使损伤部位的胸膜组织增加粘连的机会。其中,刘会宁等^[20]认为胸导管的畅通引流在保守治疗中尤其重要,提出对于已经去除胸腔引流管的患者若出现乳糜胸,应在 X 线定位下重新放置胸腔闭式引流管,以保证充分引流,促进肺复张。孙宏涛等^[21]指出,肺的复张有助于增强胸导管周围胸膜的黏附能力,同时在保守治疗过程中要注意对引流物的检测,尤其对于水、电解质的检测,为保守治疗失败的患者选择手术时机提供参考。潘文标等^[22]研究表明对乳糜胸患者行营养支持治疗可有效缓解患者由于短期禁食而导致的低蛋白血症、贫血以及水、电解质及酸碱平衡紊乱。胃肠外静脉高营养可为患者提供足够的能量以及维持患者正常的正氮平衡,提高免疫力、减少胃肠道分泌物,从而减少乳糜液的产生,对术后不能进食的患者疗效较好,而对术后能够进食的患者,按照高蛋白、高热量原则进食,以降低乳糜液的产生。有研究发现中链脂肪酸可不经肠道和淋巴系统而直接吸收进入门静脉系统,故采用中链三酰甘油(medium chain triglycerides, MCT)作为患者主要的脂肪来源,不仅可以满足能量供应,而且还可以降低胸导管内淋巴液的流量,从而为伤口的愈合提供有利条件。Prada等^[23]指出,对患者采用生长抑素治疗,可抑制乳糜分泌,降低胸导管压力,促进其愈合。也有学者指出,用药物进行治疗可使胸膜产生无菌性化学炎症,从而增加其粘连能力。

4.2 手术治疗方案的分析 1953 年 Bressler 等^[24]采用胸导管结扎的方法成功治愈乳糜胸,显著降低了患者的病死率。虽然现阶段各种手术方案对手术时机的选择不同,但大部分学者认为,当患者基本身体状况良好,乳糜量低于 800 mL/d 时,应选择保守治疗;当进行保守治疗 1 周后仍无明显疗效或乳糜量高于 1 500 mL/d 时,应立即进行手术治疗,避免因并发症或器官功能的进一步降低而影响预后^[25]。目前主要手术方式包括胸导管的直接结扎术、胸膜切除术、胸腹腔分流术以及胸导管的大块结扎术。其中,大块结扎胸导管是将患者胸导管、奇静脉及相关组织进行结扎,包括低位结扎及直接结扎,低位结扎是指当患者不适合做胸部切口时,对其选用腹部切口径路进行结扎。Mine 等^[26]研究发现,由于胸导管具有较好的瓣膜系统,通过低位结扎,即使不处理漏口也不会发生乳糜倒流。直接结扎是指直接通过胸部切口径路探明漏口而进行结扎,通过淋巴管造影确定淋巴管漏口,但由于该操作复张设备要求高,国内运用较少。而 Chen 等^[27]指出在患者术前进行 200~350 mL 的牛奶灌胃可对寻找漏口有较好的帮助。Rice 等^[28]

指出可选用纤维蛋白凝胶或者钦夹对漏口进行夹闭。但对于再次手术的入路有较大的分歧。Stager 等^[29]认为,应当从乳糜胸侧入路,这样可通过淋巴管寻找漏口。Sadrizadeh 等^[30]对保守治疗中形成包裹性胸腔积液以及肺不张的患者行乳糜胸侧入路,他们认为这样可同时解决胸腔积液、肺不张的问题。Maldonado 等^[31]指出,对患者进行右胸入路,具有结扎胸导管方便及无胃遮挡的优点。Prada 等^[23]指出可经原径路外侧入路,其主要原因在于无论乳糜胸在一侧或两侧均通过原切口入路,不但可以减少手术对患者的再次创伤,而且更容易被患者所接受。随着胸腔镜的使用,胸腔镜下低位结扎胸导管取得较好的临床疗效,而且由于其具有微创、低死亡率、相对较少的并发症等优点,目前已被广泛应用于乳糜胸的治疗。

5 展 望

由于胸导管的损伤具有一定的不可预见性,故在进行食管癌手术过程中应当采取比较谨慎的态度以减少胸导管损伤的概率,提高食管癌的治疗效果,减少相关并发症的发生。在食管癌手术过程中要注意对胸导管的保护,并适当选择性结扎胸导管,预防乳糜胸的形成,在乳糜胸形成后,选择适当治疗方法以达到最好的治疗效果。

参考文献:

- [1] Halldorsson A. Chylothorax after coronary artery bypass grafting[J]. *Int Surg*, 2009, 94(2): 119-129.
- [2] Eren S, Kahir O, Güloğlu C, et al. Isolated thoracic duct injury in penetrating neck trauma: a case report[J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2007, 13(3): 244-247.
- [3] Ginat DT, Sahler LG, Patel N, et al. Post-lymphangiographic computed tomography in chylothorax after esophagogastrectomy: a case report[J]. *Lymphology*, 2009, 42(3): 130-133.
- [4] D'journo XB, Michelet P, Avaro JP, et al. Respiratory complications after oesophagectomy for cancer[J]. *Rev Mal Respir*, 2008, 25(6): 683-694.
- [5] Tsukahara K, Kawabata K, Mitani H, et al. Three cases of bilateral chylothorax developing after neck dissection[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2007, 34(4): 573-576.
- [6] 公斌, 张志勇, 宿学家, 等. 食管癌术后乳糜胸的回顾性分析(1998~2005 年)[J]. *实用医药杂志*, 2006, 23(6): 647-649.
- [7] 高太虎, 邓丽云, 康秀水, 等. 颈廓清术并发颈乳糜瘘及乳糜胸的治疗[J]. *肿瘤研究与临床*, 1999, 11(6): 392-394.
- [8] Valentí V, Martínez-Cecilia D, Gil A, et al. Thoracoscopic treatment of postsurgical chylothorax after the oral administering of a fat-rich diet[J]. *Cir Esp*, 2008, 84(1): 51-52.
- [9] Khwaja HA, Chaudhry SM. Mediastinal lymphocele following radical esophagogastrectomy [J]. *Can J Surg*, 2008, 51(2): E48-E49.
- [10] 陆江, 张立国, 许寿霞, 等. 胸腔镜下食管癌切除术[J]. *中国微创外科杂志*, 2006, 6(8): 571-572.
- [11] Rocha G, Henriques Coelho T, Correia Pinto J, et al. Octreotide for conservative management of postoperative chylothorax in the neonate[J]. *Acta Med Port*, 2007, 20(5): 467-470.

- [12] Korkut AK, Turna A, Metin M, et al. Chylomediastinum following tracheal surgery[J]. Acta Chir Belg, 2006, 106(1):89-91.
- [13] Migliori C, Boroni G, Milianti S, et al. Chylothorax[J]. Minerva Pediatr, 2010, 62(3 Suppl 1):S89-91.
- [14] 张荣新, 刘小五, 王圣应, 等. 选择性结扎胸导管在预防食管癌术后乳糜胸中的应用[J]. 解剖与临床, 2007, 12(2): 116-117.
- [15] Fauli A, Suárez M, Castro MJ, et al. Chylothorax. An infrequent complication in surgical exeresis of the esophagus[J]. Rev Esp Anestesiol Reanim, 1992, 39(1):43-45.
- [16] Sahn SA. Pleural effusions of extravascular origin[J]. Clin Chest Med, 2006, 27(2):285-308.
- [17] 张传生, 汪栋, 韩开宝, 等. 红霉素胸腔内注射治疗食管癌术后乳糜胸 42 例[J]. 肿瘤学杂志, 2008, 14(12):1004-1005.
- [18] Gie RP, Goussard P, Kling S, et al. Unusual forms of intrathoracic tuberculosis in children and their management [J]. Paediatr Respir Rev, 2004, 5 Suppl A:S139-141.
- [19] 袁宁, 张劲, 施子夏. 11 例食管癌术后并发乳糜胸的诊治和预防[J]. 重庆医学, 2009, 38(23):2991.
- [20] 刘会宁, 范增林, 杨晶, 等. 食管癌切除并发乳糜胸治愈后与远期生存现象的分析[J]. 河北医药, 2010, 32(20): 2837-2838.
- [21] 孙宏涛, 孙立忠, 阎军, 等. 经胸骨正中切口心脏手术后并发乳糜胸的治疗[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2010, 17(2):163-164.
- [22] 潘文标, 曹子昂, 顾旭东, 等. 胸外科术后乳糜胸的诊断和治疗[J]. 现代医学, 2010(5):550-552.
- [23] Prada Arias M, Rodríguez Barca P, Carbajosa Herrero MT, et al. Chylothorax following repair of oesophageal atresia; conservative treatment with octreotide[J]. An Pediatr (Barc), 2008, 69(2):184-185.
- [24] Bressler S, Wiener D, Thompson SA. Traumatic chylothorax following esophageal resection[J]. J Thorac Surg, 1953, 26(3):321-324.
- [25] Windhaber RA, Holbrook AG, Krysztopik RJ. Blood patch treatment of chylothorax following transthoracic oesophagogastronomy; a novel technique to aid surgical management [J]. Ann R Coll Surg Engl, 2010, 92(4):W10-11.
- [26] Mine S, Udagawa H, Kinoshita Y, et al. Post-esophagectomy chylous leakage from a duplicated left-sided thoracic duct ligated successfully with left-sided video-assisted thoracoscopic surgery [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2008, 7(6):1186-1188.
- [27] Chen JY, Li WT, Hsu CH, et al. Chylous ascites and chylothorax; an unusual manifestation of cardiac amyloidosis [J]. Intern Med, 2010, 49(16):1763-1766.
- [28] Rice BL, Stoller JK, Heresi GA. Transudative chylothorax associated with sclerosing mesenteritis[J]. Respir Care, 2010, 55(4):475-477.
- [29] Stager V, Le L, Wood RE. Postoperative chylothorax successfully treated using conservative strategies [J]. Proc (Bayl Univ Med Cent), 2010, 23(2):134-138.
- [30] Sadrizadeh A, Etemad Rezaie H, Soltani E. A rare case of lumbar vertebral lymphangioma presenting as chylothorax [J]. Spine J, 2009, 9(8):e1-5.
- [31] Maldonado F, Hawkins FJ, Daniels CE, et al. Pleural fluid characteristics of chylothorax[J]. Mayo Clin Proc, 2009, 84(2):129-133.

(收稿日期:2011-10-05 修回日期:2012-01-06)

· 综 述 ·

BLU 基因异常甲基化与肿瘤研究进展

但良英 综述, 向廷秀 审校

(重庆医科大学附属第一医院分子肿瘤及表观遗传学实验室 400016)

关键词: 甲基化; 肿瘤; 转录启动子; 基因, 肿瘤抑制; BLU 基因

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.09.036

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)09-0919-04

肿瘤是危害人类健康的最大杀手, 肿瘤的发病率近年来呈上升趋势, 死于肿瘤的人数逐年增加。肿瘤的发生、发展不仅取决于遗传因素, 同时也受到表观遗传修饰的影响。表观遗传通过启动子甲基化、组蛋白去乙酰化及非编码 RNA 等调控方式来实现对基因表达的调控, 意味着异常的表观遗传修饰可能会参与肿瘤发生。肿瘤表观遗传学机制贯穿肿瘤发生、发展的整个过程, 并具有广泛性和一定的组织特异性, 因此, 对肿瘤的表观遗传学进行深入的研究对肿瘤的临床诊断、治疗和预防都具有重要的指导意义。而启动子的异常甲基化是表观遗传修饰中最明确, 也是研究最多的。

1 BLU 基因的生物学特征

BLU 基因位于染色体 3p21.3, 此区域含有较多的抑癌基因, 如 RASSF1A、SEMA3B、FUS2、HYAL1 及 FUS1 等^[1-6]。

BLU 基因全长约 4.5 kb, 该基因序列含有 11 或者 12 个外显子, 由于选择性剪切有 2 种不同转录本, 分别为 1 725 bp (U70880) 和 1 739 bp (U70824)。BLU 蛋白被认为是细胞质中一种可溶性的胞浆蛋白, 在其羧基端的第 394~430 位氨基酸处有一 DNA 结合功能域——MYND 结构功能域。该功能域包含由重复 Cys 和 His 残基组成的锌指基序, 此基序参与许多重要的、特异的蛋白质与蛋白质的相互作用, 而这些蛋白质分别在转录抑制、病毒癌蛋白结合、肿瘤细胞生长抑制以及细胞周期负调控等方面发挥着重要作用^[7-8]。

2 BLU 基因对肿瘤生长的作用

BLU 基因起初被鉴定为肺癌的一种候选肿瘤抑制基因 (tumor suppressor gene, TSG)。研究发现它在肺癌细胞系中出现高频率的表达下调或缺失, 而 BLU 基因点突变率低, 突变