

orexin/hypocretin 与发作性睡病

蔡卓冶¹综述, 蔡 伦^{2△}审校

(1. 北海市第二人民医院急诊科, 广西北海 536000;

2. 广西中医学院第一附属医院脑病一区, 南宁 530023)

关键词: 发作性睡病; orexin; hypocretin

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.05.039

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)05-0578-04

发现 orexin/hypocretin 已经 10 多年, 作为体内重要的内源性物质之一, 研究发现其与发作性睡病密切相关。国内关于 orexin/hypocretin 与发作性睡病的研究较少, 本文对 orexin/hypocretin 系统与 hypocretin 与发作性睡病的诊断和治疗进行了介绍, 并对发作性睡病患者 hypocretin 神经元减少的神经元变性、免疫学、理化因素途径进行了综述, 并提出了未来的研究方向。

1 orexin/hypocretin 和发作性睡病

1998 年研究者发现了一种由大鼠下丘脑外侧区 (lateral hypothalamic area, LHA) 合成和分泌的具有促进动物摄食作用的小分子肽, 命名为 orexin 或 hypocretin。Orexin 神经元胞体位于侧脑室下方及穹窿周围的下丘脑区, 数量仅约数千个。Orexin 有 2 个 C-末端乙酰化的单体: orexin A (或称 hypocretin 1) 和 orexin B (或称 hypocretin 2), 它们均来自同一基因转录产物—前 orexin 原 (preprohypocretin, 含 130 个氨基酸残基) 的酶解而来。hypocretin 1 和 hypocretin 2 通过两种激活多种 G 蛋白的 G-蛋白偶联受体 OX1R/Hcrtr1 和 OX2R/Hcrtr2 对中枢和外周发挥作用。hypocretin 参与各种基本的下丘脑功能, 例如: 进食、能量平衡和神经内分泌调节^[1]。同时还参与情感、奖赏中枢调节等。随着研究者们发现 hypocretin 缺乏引起人类和动物的发作性睡病, 这表明这种下丘脑神经肽在睡眠-觉醒周期中扮演着一个重要角色^[2]。虽然 hypocretin 神经元参与睡眠-觉醒调节的机制还未完全明了但是其中的一个主要机制是它投射到大多数上行觉醒系统 (包括单胺能和胆碱能系统), 并且一般是兴奋性输入。hypocretin 神经元对保持人类的觉醒和抑制快速眼动 (rapid eyes movement, REM) 具有重大意义^[1]。最近的一个新的发现即 hypocretin 促进培养的斑马鱼果体产生褪黑素, 这可能帮助揭开这个谜^[3]。

发作性睡病是一种使人致残的疾病, 有人认为其发病率为 0.05%。它的特点是过度的白天嗜睡, 猝倒发作, 睡眠麻痹, 睡眠幻觉, 自动行为, 夜间睡眠紊乱^[4]。研究者们发现其发病还与人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA)-DQB1 * 0602 基因显著相关^[5]。

2 hypocretin 与发作性睡病的诊断

猝倒型发作性睡病患者中, 脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 中的 hypocretin 1 浓度降低的特异性和敏感性分别为 99.1% 和 88.5%^[6], 除此之外, 猝倒型发作性睡病患者 REM 潜伏期均数显著缩短, 并且患者的发病年龄较早, HLA-DR2 都是阳性, 而正常 hypocretin 1 水平患者的 HLA-DR2 仅有 33.3% 为阳性^[7]。所以在美国睡眠医学协会编写的第 2 版睡眠障碍的国际分类 (the international classification of sleep dis-

orders, ICSD-2) 中将发作性睡病分为非猝倒型发作性睡病、猝倒型发作性睡病和继发性发作性睡病, 在后两种类型中将 hypocretin ≤ 110 pg/mL 作为一条诊断标准 (猝倒型发作性睡病或有另一个标准 hypocretin 小于或等于正常值的 1/3)。但是要注意的是, 有研究者发现, 健康者腰段 CSF 中的 hypocretin 1 水平在 5:00 AM 时高于 5:00 PM。hypocretin 分泌在觉醒期分泌最高, 这项观察出乎意料, 可能反映了腰段 hypocretin 分泌的延迟。这一发现可能对于诊断 narcolepsy 时 CSF 的采集有影响^[8]。

3 hypocretin 的检测

目前, 检测 CSF 中 hypocretin 1 主要使用直接放射免疫分析法 (direct radioimmunoassay, RIA) (100 μ L 内), 不用提取。CSF 中 hypocretin 1 很稳定, 无论是冰冻和解冻 6 次还是放置于室温条件下 72 h, RIA 测定其量没有改变^[9]。

4 发作性睡病患者 CSF 中 hypocretin 1 浓度降低下降可能的原因

4.1 神经元变性 鉴于散发的发作性睡病患者发病比有家族史的患者晚, 出生后细胞死亡是猝倒型发作性睡病患者的主要病理生理基础。使用基于体素的形态测量学 (voxel-based morphometry, VBM) 对发作性睡病患者下丘脑和 (或) 其投射区域的结构变化进行研究发现, 发作性睡病患者的 hypocretin 神经元的功能异常与下丘脑灰质减少也是一个佐证^[10]。有研究统计人类猝倒型发作性睡病患者的 hypocretin 神经元数量减少了 85%~95%^[11]。而活检结果提示下丘脑的 hypocretin 神经元周围并没有炎性细胞浸润, 所以推测 hypocretin 细胞区域的神经元变性而导致 hypocretin 细胞的缺乏。而在 40% 阿尔茨海默病患者身上观察到 hypocretin 神经元数目减少了和帕金森病后继发为发作性睡病的出现进一步证实了神经元变性的存在可能^[12-13]。大鼠下丘脑器官型脑片培养提示 N-甲基-D-天门冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体介导的损伤和内源性细胞毒性物质如吡啶-2,3-二羧酸可能导致发作性睡病患者下丘脑这些含有 hypocretin 的神经元的选择性缺失^[14]。

4.2 免疫学机制

4.2.1 直接的免疫途径 猝倒型发作性睡病患者和 HLA 等位基因 DQB1 * 0602 的紧密关系提示自身免疫参与发作性睡病患者的发病。发现有猝倒发作性睡病患者比无猝倒的患者血中 CD4⁺T 细胞和 B 淋巴细胞显著减少进一步证实了这个可能^[15]。另一项研究中认为 T 细胞受体是罪魁祸首, T 细胞 α 亚型受体 (T cell receptor alpha, TCR α) 链是 CD8⁺T 细胞的一部分, 能够识别 HLA 中 I 类分子产生的抗原, CD4⁺T 细胞

能识别 HLA 中 II 类分子产生的抗原,而这些抗原中的一部分是由 DQB1 * 0602 编码的。同时 TCR α 和 T 细胞 β 亚型受体 (T cell receptor beta, TCR β) 自身结合构成完全不同于这两种亚型的异型耐受全能 T 细胞。所以 TCR α 的基因多态性可能直接导致 hypocretin 神经元的丢失^[16]。另外,在一些新的探索和发现在进行中,包括在典型的患者身上寻找抗神经节苷脂抗体滴度是否增加^[17],研究 DQB1 * 0602 阳性的猝倒型发作性睡病患者对人类 preprohypocretin 和其分解物是否产生 IgG 反应^[18],在 hypocretin 细胞中寻找自身抗体,包括发现发作性睡病患者下丘脑的 hypocretin 细胞中的胰岛素样生长因子受体结合蛋白 3 (insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP3) 的过度表达^[19]。同样,已知 hypocretin 神经元表达 Trib2,但是后来又发现其他神经元也表达 Trib2,研究者仍然指出 Trib2 是发作性睡病患者的抗原,因为在研究中用酶联免疫吸附法分析表明同单纯失眠患者和健康对照者以及多发性硬化症患者相比,猝倒型发作性睡病患者血清中的 Trib2 特定抗体滴度升高。并且认为 Trib2 特定抗体滴度在发病之初升高,在 2~3 年内显著下降,在 30 年内,保持稳定比对照组高的浓度。Trib2 特定抗体滴度的浓度与猝倒发作的严重性相关,大鼠下丘脑超过 86% 的 hypocretin 神经元与患者血清产生特别的免疫反应^[20]。参与平滑肌收缩的 IgG 抗体也未检测到^[21]。因发现双侧下丘脑损伤的 MS 患者的血清中抗 AQP4 抗体阳性, hypocretin 神经元的缺失可能是机体对 AQP4 的攻击有关^[22]。令人遗憾的是,迄今为止寻找相关的抗体都未得到令人信服的证据和完全了解该病的机制,但是研究者们持一种观点,即与疾病相关的异型 HLA 导致外周免疫系统自身耐受的破坏。但是也有可能是患者发病时间与检测时间的差异。

4.2.2 间接的免疫途径 由于考虑到发作性睡病患者的 hypocretin 神经元选择性缺失,而其周围的细胞产生褪黑素的细胞没有受到影响,所以推测有抗体选择性与 hypocretin 神经元表达的特定的抗原进行结合,从而导致其缺失。这种推测,也得到一些支持,一些病毒感染导致 CD8⁺ 与胶质细胞相互作用导致损害胶质细胞介导的神经元解毒功能或胶质细胞产生神经营养因子功能的损害,而神经营养因子的缺乏导致其缺失^[23]。一些免疫反应与溶血性链球菌、H1N1 流感病毒及接种 H1N1 流感病毒疫苗有关,发作性睡病可能与上呼吸道感染导致的自身免疫有关^[24]。该免疫反应的机制可能是这样的,主要组织相容性复合物 II 类分子 (major histocompatibility complex class II, MHC II) 包括 HLA-DR2 和 HLA-DQB1 * 0602,主要将抗原呈递给 CD4⁺ 细胞,CD4⁺ 细胞能够识别细菌抗原,例如,溶血性链球菌抗原和(或)自身抗原,最近发现,与年龄相匹配的对照组相比,在 HLA-DQB1 * 0602 阳性且 hypocretin 缺乏的发作性睡病患者中在发病之初的 3 年,溶血性链球菌抗体增加。随后下降。而 C 反应蛋白水平却没有升高^[25]。同样,诸于感染间接途径导致具有细胞毒性 CD8⁺ T 细胞可能通过对 hypocretin 神经元表达 MHCI 产生作用,细胞间的相互作用导致 hypocretin 神经元的缺失^[26]。一种不同的模式即下丘脑感染的病原体可能表达一种超级抗原,这种抗原能够将 T 细胞上的 TCR 和如小胶质细胞表达的 MHC II 类分子连接起来,细菌或病毒的超级抗原通过与 MHC II 类分子结合的方式聚集在抗原呈递细胞的表面,然后连接和结合 TCR 分子,导致极强的 TCR 信号、T 细胞激活和细胞因子产生。超级抗原释放的干扰素 γ (interferon- γ , INF- γ) 激活 T 细胞在胞内没有谷氨酸的情况下将产生神经兴奋性毒性,最终导致

hypocretin 神经元的缺失^[27]。还有一种假说即病原体可能更加趋向于下丘脑 hypocretin 神经元的激活并且导致这些神经元激活小胶质细胞经由 MHC II 类分子的信号。活性小胶质细胞通过释放喹啉酸或上调谷氨酰胺酶,而这种酶能够产生 NMDA 受体拮抗剂谷氨酸钠,喹啉酸的释放或谷氨酰胺酶的上调均能够产生神经毒性^[28]。肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 参与集体主动免疫和多种疾病的病理生理过程, TNF 的受体包括 TNFr1 和 TNFr2, TNF 由被插入到膜中作为同型三聚体 2 型跨膜蛋白合成并且被基质金属蛋白酶 TNF- α 转化酶水解成 51×10^3 大小的可溶性循环三聚体。两者的膜结合和可溶形式都主要由单核细胞和巨噬细胞、树突状细胞所致。TNF 受体和 TNF 受体相关细胞因子或下游信号蛋白相结合,调节基因表达和细胞功能^[29-30], TNF 位于染色体上 6p21 人类 MHC 复合物的三类区域,因为猝倒型发作性睡病患者和 HLA 等位基因 DQB1 * 0602 的紧密关系以及观察到猝倒型发作性睡病患者体内 TNF 是值得研究的。新发现 TNF- α 基因和 TNFr2 基因的多态性与发作性睡病有关。而一项在大鼠上的研究表明 TNF- α 可能导致 CSF 中 hypocretin 的下降,并且其通过一条独一无二的通路使 hypocretin-2 受体下调^[31]。

4.3 理化因素 同正常对照组相比,HLA-DQB1 * 0602 阳性的发作性睡病患者发病可能与环境毒性相关,接触重金属、油漆工、杀虫剂危险显著增加^[32]。

5 发作性睡病的 hypocretin 替代治疗

hypocretin 1 由于受到血脑屏障的影响,直接进入脑内是比较困难的,动物模型侧脑室注射 hypocretin 1 低剂量对猝倒和觉醒无效,但静脉注射高剂量的 hypocretin 1 在 hypocretin 配体缺乏的动物身上产生短时间的持续的抗猝倒效果^[33]。经鼻给予 hypocretin 1 也对猝倒型发作性睡病患者的睡眠有较大改善。经鼻给药的出现意想不到的效果的原因可能是药物经过嗅神经进入脑内,不过研究者并没有对 CSF 中的 hypocretin 浓度进行测量,这是一个遗憾^[34]。非肽类小分子 hypocretin 受体激动剂 (ACT-078573 和 GW-649868) 可能给失眠以及发作性睡病带来希望^[35]。当然基因治疗也是正在寻求的方式。细胞移植可能给治疗带来希望,使下丘脑有足够的 hypocretin 细胞,但是从理论到实践,能够调控细胞产生生理效应这是一个难题^[36]。

6 展望

CD4⁺ T 细胞和 B 淋巴细胞显著减少多出现于经典的免疫系统疾病如系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎中,但是寻找抗核抗体、抗双链 DNA 抗体以及寻找类风湿因子却没有结果。不同于多发性硬化,发作性睡病患者中,寡克隆带升高并不明显。所以试图以经典的免疫系统疾病来破解发作性睡病难以成功。目前的研究热点包括寻找 hypocretin 细胞表达的蛋白,所得出的结果并不是蛛丝马迹,而感染导致 hypocretin 细胞损伤的免疫机制以及超级抗原的存在也不是空穴来风,再加上 TNF 系统与 hypocretin 细胞损伤,理化因素的存在。似乎 hypocretin 细胞损伤并非单方面原因。至于 hypocretin 的替代治疗,经鼻给药机制虽然不是很明确,但疗效尚可,技术日益成熟,估计将会成为目前主要的替代治疗方式。

参考文献:

- [1] Nishino S. The hypothalamic peptidergic system, hypocretin/orexin and vigilance control[J]. *Neuropeptides*, 2007,

- 41(3):117-133.
- [2] Ohno K, Sakurai T. Orexin neuronal circuitry; role in the regulation of sleep and wakefulness[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2008, 29(1):70-87.
- [3] Appelbaum L, Wang GX, Maro GS, et al. Sleep-wake regulation and hypocretin-melatonin interaction in zebrafish [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(51):21942-21947.
- [4] Peterson PC, Husain AM. Pediatric narcolepsy[J]. *Brain Dev*, 2008, 30(10):609-623.
- [5] Jeong JH, Hong SC, Shin YK, et al. HLA-DQB1 allele and hypocretin in Korean narcoleptics with cataplexy[J]. *J Korean Med Sci*, 2007, 22(1):127-131.
- [6] Dauvilliers Y, Baumann CR, Carlander B, et al. CSF hypocretin-1 levels in narcolepsy, kleine-Levin syndrome, and other hypersomnias and neurological conditions [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74(12):1667-1673.
- [7] Oka Y, Inoue Y, Kanbayashi T, et al. Narcolepsy without cataplexy: 2 subtypes based on CSF hypocretin-1/orexin-A findings[J]. *Sleep*, 2006, 29(11):1439-1443.
- [8] Grady SP, Nishino S, Czeisler CA, et al. Diurnal variation in CSF orexin-A in healthy male subjects[J]. *Sleep*, 2006, 29(3):295-297.
- [9] Ripley B, Overeem S, Fujiki N, et al. CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions[J]. *Neurology*, 2001, 57(12):2253-2258.
- [10] Buskova J, Vaneckova M, Sonka K, et al. Reduced hypothalamic gray matter in narcolepsy with cataplexy [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2006, 27(6):769-772.
- [11] Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy[J]. *Neuron*, 2000, 27(3):469-474.
- [12] Fronczek R, van Geest S, Frlich M, et al. Hypocretin (orexin) loss in Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(8):1642-1650.
- [13] Haq IZ, Naidu Y, Reddy P, et al. Narcolepsy in Parkinson's disease [J]. *Expert Rev Neurother*, 2010, 10(6):879-884.
- [14] Katsuki H, Akaike A. Excitotoxic degeneration of hypothalamic orexin neurons in slice culture [J]. *Neurobiol Dis*, 2004, 15(1):61-69.
- [15] Coelho FM, Pradella-Hallinan M, Alves GR, et al. A study of T CD4, CD8 and B lymphocytes in narcoleptic patients[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2007, 65(2):423-427.
- [16] Hallmayer J, Faraco J, Lin L, et al. Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(6):708-711.
- [17] Overeem S, Geleijns K, Garssen MP, et al. Screening for anti-ganglioside antibodies in hypocretin-deficient human narcolepsy[J]. *Neurosci Lett*, 2003, 341(1):13-16.
- [18] Black JL 3rd, Silber MH, Krahn LE, et al. Studies of humoral immunity to preprohypocretin in human leukocyte antigen DQB1 * 0602-positive narcoleptic subjects with cataplexy[J]. *Biol Psychiatry*, 2005, 58(6):504-509.
- [19] Honda M, Eriksson KS, Zhang S, et al. IGFBP3 colocalizes with and regulates hypocretin (orexin) [J]. *PLoS ONE*, 2009, 4(1):e4254.
- [20] Cvetkovic-Lopes V, Bayer L, Dorsaz S, et al. Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(3):713-719.
- [21] Jackson MW, Reed JH, Smith AJ, et al. An autoantibody in narcolepsy disrupts colonic migrating motor complexes [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(49):13303-13309.
- [22] Kanbayashi T, Shimohata T, Nakashima I, et al. Symptomatic narcolepsy in MS and NMO patients; new neurochemical and immunological implications [J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(12):1563-1566.
- [23] Richter K, Hausmann J, Staeheli P. Interferon-gamma prevents death of bystander neurons during CD8 T cell responses in the brain [J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(5):1799-1807.
- [24] Kornum BR, Faraco J, Mignot E. Narcolepsy with hypocretin/orexin deficiency, infections and autoimmunity of the brain [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2011, 21(6):897-903.
- [25] Kirvan CA, Swedo SE, Heuser JS, et al. Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in sydenham chorea [J]. *Nat Med*, 2003, 9(7):914-920.
- [26] Melzer N, Meuth SG, Wiendl H. CD8⁺ T cells and neuronal damage; direct and collateral mechanisms of cytotoxicity and impaired electrical excitability [J]. *FASEB J*, 2009, 23(1):3659-3673.
- [27] Mizuno T, Zhang G, Takeuchi H, et al. Interferon-gamma directly induces neurotoxicity through a neuron specific, calcium-permeable complex of IFN-gamma receptor and AMPA GluR1 receptor [J]. *FASEB J*, 2008, 22(6):1797-1806.
- [28] Pais TF, Figueiredo C, Peixoto R, et al. Necrotic neurons enhance microglial neurotoxicity through induction of glutaminase by a MyD88-dependent pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2008, 5(1):43-50.
- [29] Popa C, Netea MG, van Riel PL, et al. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk [J]. *J Lipid Res*, 2007, 48(4):751-762.
- [30] Berthold-Losleben M, Himmerich H. The TNF-alpha system; functional aspects in depression, narcolepsy and psychopharmacology [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2008, 6(3):193-202.
- [31] Zhan S, Cai GQ, Zheng A, et al. Tumor necrosis factor-alpha regulates the hypocretin system via mRNA degradation and ubiquitination [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1812(4):565-571.
- [32] Ton TG, Longstreth WT Jr, Koepsell TD. Environmental toxins and risk of narcolepsy among people with HLA DQB1 * 0602 [J]. *Environ Res*, 2010, 110(6):565-570.
- [33] Fujiki N, Yoshida Y, Ripley B, et al. Effects of IV and ICV hypocretin-1 (orexin A) in hypocretin receptor-2 gene mutated narcoleptic dogs and IV hypocretin-1 replacement therapy in a hypocretin-ligand-deficient narco-

leptic dog[J]. Sleep, 2003, 26(8): 953-959.

[34] Baier PC, Hallschmid M, Seeck-Hirschner M, et al. Effects of intranasal hypocretin-1 (orexin A) on sleep in narcolepsy with cataplexy[J]. Sleep Med, 2011, 12(10): 941-946.

[35] Nishino S. The hypocretin/orexin receptor; therapeutic prospective in sleep disorders[J]. Expert Opin Investig

Drugs, 2007, 16(11): 1785-1797.

[36] Arias-Carrión O, Murillo-Rodríguez E. Cell transplantation; a future therapy for narcolepsy[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2009, 8(4): 309-314.

(收稿日期: 2012-09-13 修回日期: 2012-10-14)

· 综 述 ·

结直肠癌新辅助治疗进展

张 雷 综述, 傅仲学 审校

(重庆医科大学附属第一医院胃肠外科 400016)

关键词: 结直肠肿瘤; 新辅助治疗; 研究进展

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2013. 05. 040

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)05-0581-03

结直肠癌是世界上第 3 大肿瘤, 在美国, 其癌症相关死亡率在恶性肿瘤中位居第 3 位。在我国, 近几年的结直肠癌在恶性肿瘤发病和死亡构成中分别占 10.56% 和 7.80%, 居第 3 位和第 5 位。在结直肠癌发病和死亡的部位构成中, 以结肠癌和直肠癌为主, 结肠癌略高于直肠癌, 肛门癌所占比例仅为 1%。其中男性高于女性, 性别比为 1.17 : 1.00^[1]。尽管结直肠癌的发病率如此之高, 但在结直肠癌的治疗方面也取得了巨大的进展。手术方面全直肠系膜切除(TME)的实施, 极大地降低了患者的直肠癌局部复发率, 已成为直肠癌的标准手术方式。2008 年, 提出了全结肠系膜切除(CME)并论证可以大大降低结肠癌局部复发率。化疗方面, 有多种化疗药物, 并改进了化疗方案。单克隆抗体等分子靶向药物的出现, 给结直肠癌的治疗带来了新的方式。现今国际上开始出现并提倡新辅助治疗等多种治疗方法的综合治疗, 大大提高了结直肠癌患者的生存率。

新辅助治疗, 即术前治疗, 是在明确的局部治疗前的细胞减量治疗, 包括术前的化疗或术前的化疗加放疗。主要为了减小原发肿瘤, 以获得成功的手术或相对缩小手术范围并使不可切除的病症变得可切除。NCCN 指南 2011 版指出: 任何 T₁₋₂ 及 T₃, N₀ 及 T₄ 和(或)局部不可切除直肠癌需进行新辅助放化疗。对于结肠癌, 指南认为对于单纯性肝、肺转移的患者, 推荐接受新辅助治疗。新辅助治疗包括辅助放疗、辅助化疗及辅助放化疗等方式。

1 新辅助放疗

1997 年瑞典一项直肠癌大型随机对照试验第一次证明了术前的小剂量短程放疗有助于提高生存率^[2]。而且随后的一系列研究也表明了术前给予放疗有助于降低结直肠癌的原位复发率^[3-4]。这些研究奠定了新辅助治疗的地位。NSBP R-03 试验把 267 例直肠癌患者随机分为新辅助治疗组及辅助放化疗组, 结果 5 年总体生存率新辅助治疗组为 74.7%, 辅助放化疗组为 65.5% ($P=0.65$)^[5]。2001 年结直肠癌协作组对 22 个随机对照试验结果进行 Meta 分析, 对比了在直肠癌治疗中术前及术后有或者没有放疗的结果^[6], 同时 Camma 等^[7]也发表了类似的 Meta 分析, 主要对 5 年总体病死率、癌症相关病死率及原位复发率进行研究。其结果表明实施术前放疗效果远优于术后放疗, 同时也有其他相关试验证实这一结果^[8]。

2 新辅助化疗

目前用于新辅助化疗的药物主要有 5-Fu、奥沙利铂、伊立替康等药物。

5-Fu 主要作用原理是通过抑制胸腺嘧啶合成酶抑制肿瘤细胞 DNA 合成, 醛氢叶酸可加强其作用。持续静脉注射 5-Fu 已经成为直肠癌术前化疗的标准用药方式。卡培他滨是 5-Fu 的前体药物, 口服吸收后在体内转化为氟尿嘧啶。欧洲两个随机对照试验证实卡培他滨在新辅助治疗中的疗效与静脉注射 5-Fu 相同^[9-10]。而且卡培他滨在药物的不良反应上较 5-Fu 有一定优势。而且有文章认为卡培他滨化疗期间使用胸腺肽 $\alpha 1$ 能改善化疗药物的部分不良反应^[11]。

奥沙利铂在结直肠癌术后化疗中占有重要地位。它是铂的第 3 代衍生物, 可以诱导结肠癌细胞的凋亡, 并与 5-Fu 有协同作用。在朱艳虹等^[12]的研究中, 使用放疗联合奥沙利铂与卡培他滨治疗晚期直肠癌, 19.7% 的患者达到病理完全缓解, R₀ 切除率达到 100%。同时, 奥沙利铂可以作为放疗的增敏剂^[13]。但目前有试验表明, 新辅助治疗中使用氟尿嘧啶单药化疗联合放疗, 和使用氟尿嘧啶联合奥沙利铂联合放疗的疗效并无明显差异, 而后者不良反应更大。因而得出结论, 认为奥沙利铂的治疗不适合与放疗同步进行^[14]。

伊立替康是一种通过抑制拓扑异构酶发挥作用从而导致肿瘤细胞碎裂死亡。伊立替康在治疗对常规含奥沙利铂方案化疗失败的晚期转移性结直肠癌疗效较好, 不良反应轻微, 该方案总有效率(CR+PR)为 37.5% (12/32)^[15]。虽然伊立替康在术后结直肠癌化疗中有大量研究, 但作为术前辅助治疗的研究并不多见。有研究显示伊立替康用于术前化疗与奥沙利铂的治疗效果很接近, Pozzo 等^[16]使用伊立替康/5-Fu/Lv 对 40 例不可手术患者进行化疗, 最终有 13 例(32.5%)获得完全手术切除, 而有效率为 47.5%。但是伊立替康作为新辅助化疗目前仍然缺乏大样本观察。

近年来, 出现了西妥昔单抗及贝伐单抗等分子靶向药物, 并出现了分子靶向药物为基础的化疗方案并在临床实践中获得了较好的结果。在应用西妥昔单抗治疗晚期结直肠癌的研究中缓解率为 28.85%^[17]。而贝伐单抗联合 IFL 方案(伊立替康、氟尿嘧啶、亚叶酸钙)治疗进展期结直肠癌的有效率可达到 40.0%^[18]。在 Van Cutsem 等^[19]使用西妥昔单抗联合伊立替