

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<sup>[1]</sup>。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 T<sub>1-2</sub> 及 T<sub>3</sub>, N<sub>0</sub> 及 T<sub>4</sub> 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<sup>[2]</sup>。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<sup>[3-4]</sup>。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% ( $P=0.65$ )<sup>[5]</sup>。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<sup>[6]</sup>, 同时 Camma 等<sup>[7]</sup>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<sup>[8]</sup>。

### 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<sup>[9-10]</sup>。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腺 α1 能改善化疗药物的部分不良反应<sup>[11]</sup>。

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<sup>[12]</sup>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, R<sub>0</sub> 切除率达到 100%。同时, 奥沙利铂可以作为放疗的增敏剂<sup>[13]</sup>。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<sup>[14]</sup>。

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)<sup>[15]</sup>。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<sup>[16]</sup>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%<sup>[17]</sup>。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%<sup>[18]</sup>。在 Van Cutsem 等<sup>[19]</sup>使用西妥昔单抗联合伊立替

康的随机对照试验中,手术可切除率联合西妥昔单抗的方案较传统方案提高两倍以上。NCCN 指南 2011 版中明确指出贝伐单抗和西妥昔单抗可用于晚期及转移性结肠癌的一线化疗。

在中医药发展的今天,中药制剂也加入了抗肿瘤药物的行列,在提高患者自身免疫力,并减轻化疗的不良反应方面有显著作用。中医药联合化疗可延长Ⅲ期大肠癌根治术后的无病生存期<sup>[20]</sup>。朱旭东<sup>[21]</sup>用中药方剂治疗中晚期结直肠癌,总有效率为 30.6%。有研究表明化疗时联合使用艾迪注射液能有效减少化疗相关血液学毒性,其作用与活性成分去甲斑蝥素、黄芪多糖有关<sup>[22]</sup>。艾迪注射液还可通过调节细胞免疫功能来改善晚期肿瘤患者生存时间<sup>[23]</sup>。

### 3 新辅助治疗的方案

结肠癌与直肠癌的新辅助治疗适应证并不一样。NCCN 指南 2011 版指出,晚期结肠癌伴有单纯肝或者肺转移的才考虑用新辅助治疗,并推荐使用 FOLFIRI/FOLFOX/CapeOx 士贝伐单抗或使用 FOLFIRI/FOLFOX 方案士西妥昔单抗或帕尼单抗。而任何 T<sub>1</sub>,N<sub>1-2</sub> 及 T<sub>3</sub>,N<sub>0</sub> 及 T<sub>4</sub> 和(或)局部不可切除直肠癌需进行新辅助放化疗,并推荐使用 5-Fu 持续注射联合放疗(首选)或 5-Fu、Lv 联合放疗或卡培他滨联合放疗,但并不推荐联合化疗或单独放疗。

放疗在国际上尚没有统一的标准方案。在美国多使用长程放疗,即总剂量 45.0~50.4 Gy,25~28 次分割,共进行 5 周。在部分欧洲国家使用短程放疗方案:总剂量 25 Gy,5 次分割,1 周,放疗后 1 周内手术。我国抗癌协会大肠癌专业委员会推荐术前放疗使用 20~25 Gy/2~5 周,放疗后 3~4 周手术<sup>[24]</sup>。目前不同新辅助治疗方案的优劣还需要进一步的研究。

在结直肠肿瘤日益高发的环境下,新的治疗方法不断出现。新辅助治疗的快速进展,是的部分不可切除的肿瘤变为可切除肿瘤,使可切除肿瘤缩小了切除范围,进一步完善了结直肠癌的治疗体系,提高了肿瘤患者的生存率,并提高了患者的生存质量。而新辅助治疗在如何设计治疗方案,如何减轻放化疗的不良反应,及新辅助治疗后的手术时机上还需要进一步的研究。

### 参考文献:

- [1] 陈琼,刘志才,程兰平,等. 2003~2007 年中国结直肠癌发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤,2012,21(3):179-182.
- [2] Pahlman L. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer[J]. N Engl J Med, 1997,336(14):179-182.
- [3] Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer[J]. N Engl J Med, 2001, 345(9):638-646.
- [4] Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. N Engl J Med, 2004, 351(17):1731-1740.
- [5] Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 355(11):1114-1123.
- [6] Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8 507 patients from 22 randomised trials[J]. Lancet, 2001, 358

- (9290):1291-1304.
- [7] Camma C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis[J]. JAMA, 2000, 284(8):1008-1015.
- [8] Figueredo A, Zuraw L, Wong RK, et al. The use of preoperative radiotherapy in the management of patients with clinically resectable rectal cancer: a practice guideline[J]. BMC Med, 2003, 1(2):1-10.
- [9] Hofheinz R, Wenz FK, Post S. Capecitabine versus 5-fluorouracil-based(neo) adjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: long-term results of a randomized, phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(11):545-550.
- [10] Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ, et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(5):245-260.
- [11] 戴夕超,张西志,汪步海. 胸腺肽 α<sub>1</sub> 联合奥沙利铂和卡培他滨方案在结直肠癌术后患者辅助化疗中的应用[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(20):1604-1606.
- [12] 朱艳虹,孙晓南. 放射治疗联合奥沙利铂与卡培他滨治疗局部晚期直肠癌的疗效观察[J]. 肿瘤, 2010, 30(6):539-542.
- [13] Sergio H, John H. Oxaliplatin as a radiosensitizing agent in rectal cancer[J]. Anti Cancer Drugs, 2011, 22(3):317-323.
- [14] Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-ProDIGE 2[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(10):1638-1644.
- [15] 黄治虎,李小刚,张群,等. FOLFIRI 方案治疗常规含奥沙利铂方案化疗失败的转移性结直肠癌疗效观察[J]. 包头医学院学报, 2012, 28(3):41-44.
- [16] Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients[J]. Ann Oncol, 2004, 15(6):933-939.
- [17] 杨阳,邹多武. 西妥昔单抗联合化疗治疗晚期结直肠癌疗效的 meta 分析[J]. 中国肿瘤生物治疗, 2012, 19(3):303-308.
- [18] 刘克杰,郑勇斌. 贝伐单抗联合化疗治疗进展期转移性结直肠癌临床观察[J]. 胃肠病学和肝病学, 2011, 20(10):900-903.
- [19] Van Cutsem E, Lang I, D'Haens G, et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer(mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: the CRYSTAL experience [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(1):101-110.
- [20] 吕仙梅,郑坚. 中医药联合化疗对大肠癌Ⅱ、Ⅲ期患者生存期的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(9):1166-1170.
- [21] 朱旭东. 辨证分型治疗中晚期大肠癌 76 例[J]. 江苏中医, 1998, 11(3):28-29.

- [22] 李鑫,潘月龙.艾迪注射液辅助治疗结直肠癌术后疗效观察[J].浙江中西医结合杂志,2011,21(10):701-703.
- [23] 李海金,董良,李英,等.艾迪注射液对晚期肿瘤患者 T 淋巴细胞亚群的影响[J].中国中医药信息杂志,2007,14(6):66-67.

- [24] 中国抗癌协会大肠癌专业委员会.中下段直肠癌外科治疗规范(草案)[J].中华胃肠外科杂志,2005,8(1):90-91.

(收稿日期:2012-10-27 修回日期:2012-11-29)

· 综 述 ·

## 食管上段胃黏膜异位症

陶 林 综述,陈东风 审校

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所消化内科,重庆 400042)

**关键词:**食管上段胃黏膜异位;发病机制;临床表现;诊断;治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.05.041

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)05-0583-03

食管上段胃黏膜异位(heterotopic gastric mucosa in upper esophagus, HGMUE)是发生于食管上段的正常鳞状上皮黏膜被胃黏膜所取代的一种病症。常发生于颈段食管,多位于食管上括约肌下方,故又被称为颈段食管入口斑。近年来,随着内镜技术的不断发展,HGMUE 的检出率逐渐提高,得到国外学者越来越多的关注,发现许多病变均与 HGMUE 存在相关性。本文就 HGMUE 的流行病学、病理学表现、发病机制、临床表现、与幽门螺杆菌(Hp)感染的关系、诊断治疗等方面进行综述。

### 1 流行病学

HGMUE 最早由 Schmidt 于 1805 年报道,随后发现异位胃黏膜可出现在消化道的多个位置,十二指肠、回肠、直肠等。其发病与性别无关,平均发病年龄(52.5±16.8)岁<sup>[1]</sup>,但 Neumann 等<sup>[2]</sup>研究中发现男性更容易发病。其诊断主要依靠内镜检查,随着内镜技术的不断发展,检出率也有所提高,对于 HGMUE 的检出率国内外报道不一,国内报道为 0.25%~1.26%<sup>[3-4]</sup>,国外报道为 0.1%~13.8%<sup>[5-6]</sup>,普遍高于国内,其原因可能是我国的发病率较低或有关内镜医生对本病没有足够的认识、检查经验不足造成的。

### 2 病理学表现

异位胃黏膜病理组织学显示,其柱状上皮比正常胃黏膜薄,与正常胃黏膜相比较一般成萎缩状。其中含有壁细胞、主细胞,胃底型、胃体型及两者过渡型均有报道,以胃底型居多,可有不同程度的慢性炎症存在,可见中性粒细胞和淋巴细胞的浸润,周边的鳞状上皮多伴有轻到中度的慢性炎症存在,其可出现肠上皮化生、糜烂或溃疡、腺管的囊样扩张、壁细胞胞浆肿胀,偶有双核浆细胞、浆细胞的结节样增生<sup>[7]</sup>。

### 3 发病机制

关于 HGMUE 的发病机制尚不完全清楚,绝大多数观点认为是由于先天性胚胎残留病变,食管复层鳞状上皮替换原有的柱状上皮过程不完全,胚胎性胃黏膜残留于食管所致。这种替换从食管中部开始分别向两端进行,在近端食管处肯能因为某种原因替换不完全而使柱状上皮残留形成异位胃黏膜<sup>[8]</sup>。Feurle 等<sup>[9]</sup>对 11 例 HGMUE 患者的异位胃黏膜标本行免疫组化检查,发现异位的胃黏膜不但能分泌健康成人胃黏膜分泌的 5-羟色胺、胃泌素和生长抑素,还能够分泌健康成人胃所不能分泌的胰多肽和胰高血糖素;胰高血糖素只发现于妊娠 10 周左右的胚胎胃,因此认为异位胃黏膜是由胚胎来源的病变。

还有观点认为, HGMUE 的形成是由于创伤、反流、感染等因素损伤了原有的鳞状上皮,异位胃黏膜继发性增生以修复损伤,从而表现为黏膜固有层内的先天性异常,Chatelain 等<sup>[10]</sup>研究 1 例颈部食管腺癌,肿瘤表面和周围的 HGMUE 都测出具有和 Barrett 食管相同的 CK7、CK20 免疫组化标志,推断 HGMUE 和 Barrett 食管有相同的病理机制,均与胃食管反流有关。

### 4 临床表现

大部分 HGMUE 的患者无明显临床症状,多为上腹部不适就诊行胃镜检查时发现。但也有小部分患者出现如下症状。

**4.1 上消化道症状** 主要表现为:吞咽困难或吞咽痛、胸骨后疼痛和烧灼感及类似胃食管反流病的反流症状<sup>[11]</sup>。Ezerarslan 等<sup>[12]</sup>通过对胃食管反流患者的研究发现,食管胃黏膜异位是咽喉部反流的一个致病因素。消化道症状的发生与异位胃黏膜分泌功能有关,分泌的胃酸破坏食管黏膜及血管,严重时会出现有环咽肌痉挛、狭窄、息肉形成、食管环或蹼的形成、外突性憩室、乳头状瘤形成、出血、囊肿形成、致死性吸入性肺炎、腺瘤伴异型增生、穿孔、食管瘘及溃疡等并发症<sup>[13]</sup>,溃疡的发病率可能与黏膜中的壁细胞含量有关<sup>[14]</sup>。

**4.2 瘻球症** 瘻球症是主观上有某种说不清楚的东西或团块,在咽底部环状软骨水平处,引起胀满、受压或阻塞等不适感。Lancaster 等<sup>[15]</sup>发现 4 例诊断为瘻球症患者下咽或颈段食管存在小片异状黏膜,活检发现含有异位的胃黏膜,经抗反流治疗后所有患者症状消失,因而确定了异位胃黏膜是瘻球症的一个重要发病因素。有研究发现,HGMUE 是仅次于非糜烂性反流导致瘻球症的常见病因<sup>[16]</sup>。Alaani 等<sup>[17]</sup>对 5 例与 HGUME 相关的瘻球症患者进行随访,有 1 名患者不久后转化为腺癌。

**4.3 与呼吸道相关疾病** 由于异位胃黏膜常处于下咽及食管入口处,其分泌的胃酸可进入呼吸道引起相关症状,如胸痛、咳嗽、声嘶、继发性喉炎等。di Palmo 等<sup>[18]</sup>报道了 2 例与 HGMUE 相关的反复发作喉痉挛的患儿,经抑酸治疗后均取得良好的效果。对于 HGMUE 的患者,由于其缺乏特异性的临床表现,如有上述症状出现,需考虑 HGUM 的可能性。

### 5 临床分型

根据患者的临床表现及病理改变,Von Rahden 等<sup>[19]</sup>将食管胃黏膜异位分为 5 型。I 型:有食管胃黏膜异位而无症状