

- [16] 罗丹,姜红. 儿童激素耐药型肾病综合征的治疗进展[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(8): 731-733.
- [17] 沈良兰,黄华星,沈燕,等. 来氟米特治疗难治性肾病综合征的疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(12): 1083-1084.
- [18] 崔崑,赵亮,霍晋. 来氟米特治疗原发性肾病综合征的疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 5(10): 432-433.
- [19] 王自良,刘鹏,陈颖颖,等. 来氟米特对儿童难治性肾病综合征临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(2): 154-155.
- [20] 叶元君. 来氟米特·雷公藤多苷联合治疗难治性肾病综合征疗效观察[J]. 吉林医学, 2010, 31(6): 773.
- [21] 周长江,柳莉莉. 环孢素三联疗法治疗小儿难治性肾病综合征[J]. 医药论坛杂志, 2010(15): 20-23.
- [22] Gulati S, Prasad N, Sharma PK, et al. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(3): 910-913.
- [23] 夏正坤,刘光陵,高远赋,等. 他克莫司在儿童原发性肾病综合征的应用[J]. 中华肾脏病杂志, 2009, 25(3): 187-190.
- [24] Liern M, Dereyes V, Fayadet A, et al. Use of sirolimus in patients with primary steroid-resistant nephrotic syndrome uso del sirolimus en pacientes con síndrome nefrótico córtico-resistente primario[J]. Nefrología, 2012, 32(3): 321-328.
- [25] Haffner D, Fischer DC. Nephrotic syndrome and rituximab: facts and perspectives[J]. Pediatr Nephrol, 2009(24): 1433-1438.
- [26] Gulati A, Sinha A, Jordan SC, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010(5): 2207-2212.
- [27] Tellier S, Brochard K, Garnier A, et al. Longterm outcome of children treated with rituximab for idiopathic nephritic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2013(28): 911-918.
- [28] Sinha A, Bagga A, Gulati A, et al. Short-term efficacy of rituximab versus tacrolimus in steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2012, 27(2): 235-241.

(收稿日期: 2015-01-08 修回日期: 2015-03-21)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.19.035

胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的发病机制及治疗进展

余周综述, 张伟[△]审校

(重庆医科大学附属第一医院胃肠外科 400016)

[关键词] 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤; 发病机制; 治疗进展

[中图分类号] R735

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)19-2684-03

胃黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤是来自边缘区 B 细胞的非霍奇金淋巴瘤, 胃是最常见的发病部位。胃 MALT 淋巴瘤起源于大多数由 Hp 感染后获得的黏膜淋巴组织, 多见于胃窦或胃体远端, 常表现为惰性, 分为低分化和高分化类型。胃 MALT 淋巴瘤包括 40%~50% 的胃原发性淋巴瘤, 20%~40% 的结外淋巴瘤, 4%~9% 的非霍奇金淋巴瘤和 1%~6% 的胃恶性肿瘤。本文从胃 MALT 淋巴瘤的发病机制及治疗进展作一综述。

1 胃 MALT 淋巴瘤基本情况

黏膜相关淋巴组织的结外边缘区淋巴瘤是来自边缘区 B 细胞的非霍奇金淋巴瘤, 这种淋巴瘤发生在多个结外器官, 包括胃肠道、肺、唾液腺、甲状腺、眼附属器官、肝或皮肤; 其中, 胃是最常见的部位。胃 MALT 淋巴瘤起源于由 Hp 感染后获得的黏膜淋巴组织, 多见于胃窦或胃体远端, 常表现为惰性^[4]。胃 MALT 淋巴瘤常为多灶性, 胃 MALT 淋巴瘤可发生母细胞转化, 主要转化为免疫母细胞或 CBI 细胞, 当母细胞成分达 20% 以上时预示着向弥漫性大 B 细胞淋巴瘤转化。胃 MALT 淋巴瘤分为低分化和高分化类型。低度病变几乎总继发于幽门螺杆菌感染的 MALT。高度病变可自主产生或产生于低度病变成分, 并且可以扩散到淋巴结、邻近器官组织或远处部位^[5]。

2 胃 MALT 淋巴瘤发病机制

有研究发现约 90% 的胃 MALT 淋巴瘤的患者感染了幽

门螺旋杆菌, 上述患者约 70% 对根除幽门螺旋杆菌治疗有效^[2]。实验室研究表明肿瘤 B 细胞不对 Hp 起免疫反应, 但其增殖依赖于对 Hp 特异的 T 细胞^[1], 肿瘤浸润幽门螺旋杆菌特异性 T 细胞产生 IL-2 和其他细胞因子刺激肿瘤性 B 细胞的生长^[5], 这需要 B 和 T 细胞之间的 CD40 和 CD40 配体的共刺激分子之间的相互作用。同时幽门螺旋杆菌产生细胞毒素相关基因 A(CagA) 蛋白, 与胃 MALT 淋巴瘤的发生密切相关。CagA 蛋白被转移到 B 淋巴细胞, 从而促进淋巴瘤的发展^[22]。

高水平的增殖诱导配体都是由胃 MALT 淋巴瘤浸润的巨噬细胞产生的, 其直接刺激幽门螺旋杆菌和幽门螺杆菌特异性 T 细胞。增殖诱导配体是肿瘤坏死因子(TNF), 是 B 细胞发育、成熟和存活的重要家族成员。但应注意的是, 增殖诱导配体的存在不利于幽门螺旋杆菌根除后淋巴瘤的消退^[25]。

胃 MALT 淋巴瘤中, t(11;18)(q21;q21)/API2-MALT1 易位是最常见的。易位融合形成有功能的嵌合体 API2-MALT1, 这个有功能的嵌合体增强 NF-κB 通路的能力^[3,23]。临床上幽门螺旋杆菌阴性的肿瘤较幽门螺杆菌阳性肿瘤更容易出现 API2-MALT1 融合。胃 MALT 淋巴瘤中, t(11;18)(q21;q21)/API2-MALT1 易位病例多数不响应根除幽门螺旋杆菌治疗^[20-21]。但 t(11;18)(q21;q21)/API2-MALT1 易位的病例很少转化为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)^[21]。

约 5% 的胃 MALT 淋巴瘤患者伴有 t(1;14)(P22,Q32)易

位。患者伴有 t(1;14)(P22,Q32)易位显示出很强的异常核 Bcl-10 基因免疫染色。有研究表明,Bcl-10 核表达可能提示其对 Hp 治疗不反应^[11]。

t(14,18)(Q32;Q21)易位在 MALT 淋巴瘤中发现的第 2 个最常见的易位,这个易位发生在同一染色体。其常存在于滤泡性淋巴瘤^[25]。Bcl-2 蛋白是一种抗凋亡蛋白,这有助于 B 细胞存活和扩张克隆。Bcl-2 蛋白表达不仅在易位阳性的患者也可在易为阴性的患者。有研究指示 Bcl-2 蛋白的表达与胃 MALT 淋巴瘤的恶性程度有关,其表达强度与恶性程度呈正相关^[23]。

t(3;14)(P14,Q32)(IGH-FOXP1)是在 MALT 淋巴瘤中新近被描述的异常。这样的像差 FOXP1 mRNA 和蛋白的表达。有研究表明约 10% MALT 淋巴瘤患者存在这种异常。最近的研究描述了 t(3;14)(P14,Q32)存在于弥散性大 B 细胞淋巴瘤中^[25]。有研究表明这种易位对于胃 MALT 淋巴瘤有不良的临床结果。

在 MALT 淋巴瘤中,上述易位促进肿瘤发生。他们中的大多数涉及相同的通路,通过 NF- κ B 途径的活化,以发挥其致癌活性,从而导致了一些细胞的存活和增殖^[3]。MALT1 和 Bcl-10 蛋白参与 NF- κ B 转录因子的活化,NF- κ B 转录因子调节 B 细胞发育、生长,并产生细胞因子和生长因子,如 TNF- α 家族(BAFF)。最新的研究表明,患者血清中 BAFF 水平越高,肿瘤的进展越快,预后越差^[25]。

3 胃 MALT 淋巴瘤的治疗

3.1 治疗早期胃 MALT 淋巴瘤

3.1.1 抗菌药物治疗 根除幽门螺旋杆菌治疗可使约 80% 的低恶性阶段淋巴瘤完全缓解(CR)^[15]。对于幽门螺旋杆菌阴性的胃 MALT 淋巴瘤患者,有学者建议抗菌药物治疗仍为首选治疗方案^[7,10]。高度恶性胃 MALT 淋巴瘤仍然可以响应抗幽门螺旋杆菌根除治疗^[17]。因此,抗菌药物治疗是低度恶性胃 MALT 淋巴瘤合理的初始治疗。若抗菌药物治疗后,用荧光原位杂交法检测到 Bcl-10 核表达,证明肿瘤的发展已与 Hp 作用无关,同时说明抗菌药物治疗胃 MALT 无效^[11]。抗菌药物治疗后,淋巴瘤消失可能需要几个月的时间,病理上 CR 甚至可能长达 18 个月。

3.1.2 放疗 对于难治性或幽门螺旋杆菌阴性的早期阶段的胃 MALT 淋巴瘤,放疗是一个最合理的治疗方法^[16]。有研究表明胃 MALT 淋巴瘤接受单纯放疗后高达 90% 的患者达到了 CR,5 年无进展生存率约为 98%。因此,可以看出放疗是有效且安全的一种治疗方案^[17]。

3.1.3 化疗 有研究指出口服环磷酰胺对顽固性抗菌药物治疗的胃 MALT 淋巴瘤有 89% 的 CR 率。患者伴 t(11,18)(Q21,Q21)似乎是耐受口服烷化剂,有研究指出只有 10% 的患者实现持久缓解^[18-19]。另一项研究指示给予核苷类似物输注化疗后,约有 84% 的患者达到 CR,有研究表明患者伴 t(11,18)(Q21,Q21)的存在不会影响 2-氯脱氧腺苷化疗效果^[13]。

3.1.4 铂衍生物 有研究指示奥沙利铂对于胃 MALT 淋巴瘤的缓解率达到 94%,其中约有 56% 达到 CR,对于易位 t(11,18)(Q21,Q21)阳性患者的治疗结果并无差异^[13]。

3.1.5 利妥昔单抗 有研究表明顽固性或不符抗菌药物治疗的胃 MALT 淋巴瘤用利妥昔单抗单药治疗后,46% 的患者有病理和临床 CR 和 31% 有部分缓解(PR)。另一项研究表明,利妥昔单抗联合氟达拉滨联合应用治疗胃 MALT 淋巴瘤的效果更好。方法是第 1 天利妥昔单抗静脉滴注,第 1~5 天氟达拉滨静脉滴注,每隔 4 周 1 个周期,一共 4~6 个周期。在

第 1 个周期后,在化疗的第 1~5 天静滴氟达拉滨的同时口服氟达拉滨。谁取得了 CR 患者接受一个额外的周期,谁取得了 PR 的患者,共接受 6 个周期的化疗。有相关研究显示按上述治疗方案治疗后患者总有效率为 100%,而 90% 的患者达到 CR,2 年的胃 MALT 淋巴瘤的无进展生存率为 100%^[8-9]。

3.1.6 CHOP 后 CVP 方案 该化疗方案为 3 个周期,其次是 4 个周期的 CVP。有研究报道该方案化疗后 5 年总生存率约为 87%^[13]。

3.1.7 手术治疗 对于早期的胃 MALT 淋巴瘤^[22],特别是高度恶性的胃 MALT 淋巴瘤,多数学者认为手术切除是重要的治疗手段^[24]。手术不仅能切除局部病变,而且有利于准确分期,明确病理类型^[26]。由于胃 MALT 淋巴瘤的惰性特点,病变很少有全身淋巴结扩散,因此淋巴结容易清扫干净。手术过程中应行广泛切除和广泛淋巴结清扫,尽可能的切除瘤体及转移灶,为了达到根治的目的,行 D2 式淋巴结清除比较合适。术后辅助化疗,可以防止复发^[24-26]。

总之,幽门螺旋杆菌阳性患者,首先应行抗幽门螺旋杆菌治疗。如果幽门螺旋杆菌感染反复,应该重复抗幽门螺旋杆菌治疗,同时每 3~6 个月内镜检查 1 次。如果 12 个月未治愈,患者应接受放疗或单药化疗或联合化疗治疗。幽门螺旋杆菌阴性的患者,或伴 t(11,18)(Q21,Q21)易位应接受抗菌药物治疗,除了内镜密切随访,如果长期抗菌药物治疗无缓解,需采取化疗或加放疗。同时对于早期阶段的胃 MALT 淋巴瘤,特别是对高度恶性的胃 MALT 淋巴瘤的患者,可采取手术治疗,术后再辅以化疗更可提高治疗成功率。

3.2 治疗晚期胃 MALT 淋巴瘤 化疗是治疗晚期胃 MALT 淋巴瘤的首选治疗方案。美国国立综合癌症网络指南表明,患者晚期阶段的胃 MALT 淋巴瘤应该接受化学免疫疗法或局部放射治疗。新的细胞毒性药物如铂衍生物或者嘌呤类似物有可能对晚期胃 MALT 淋巴瘤有较好的疗效。有研究指出,对于晚期胃 MALT 淋巴瘤,手术治疗效果较差,但患者有胃穿孔等并发症时,需考虑手术治疗^[13]。

4 结 论

胃 MALT 淋巴瘤是最常见的结外 B 细胞淋巴瘤,具有低恶性、临床少见、误诊率高的特点。胃 MALT 淋巴瘤好发于胃窦或胃体远端,常表现为惰性。幽门螺旋杆菌感染及巨噬细胞产生的高水平的增殖诱导配体均对胃 MALT 淋巴瘤的发生发展产生重要影响。遗传异常在胃 MALT 淋巴瘤是常见的,其中 t(11;18)(q21;q21)易位是最常见的易位。对于早期胃 MALT 淋巴瘤,特别是对于幽门螺旋杆菌感染阳性的患者,抗菌药物治疗是首选的治疗方式。如果 12 个月未治愈,患者应接受放疗或者手术治疗。同时对于早期阶段的胃 MALT 淋巴瘤,特别是高度恶性的胃 MALT 淋巴瘤,可采取手术治疗,术后再辅以化疗更可提高治疗成功率。对于晚期的胃 MALT 淋巴瘤,放疗是治疗晚期胃 MALT 淋巴瘤的首选治疗方案,但若患者有胃穿孔等并发症时,需考虑手术治疗。

参考文献

- [1] Psyrri A, Papageorgiou S, Economopoulos T. Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(12): 1992-1999.
- [2] Bacon CM, Du MQ, Dogan A. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: a practical guide for pathologists[J]. *J Clin Pathol*, 2007, 60(4): 361-372.

- [3] Nakamura S, Matsumoto T. Helicobacter pylori And gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: recent progress in pathogenesis and management [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(45): 8181-8187.
- [4] Witkowska M, Smolewski P. Helicobacter pylori infection, chronic inflammation, and genomic transformations in gastric MALT lymphoma [J]. Mediators Inflamm, 2013 (2013): 523170.
- [5] Yoon SS, Coit DG, Portlock CS, et al. The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma [J]. Ann Surg, 2004, 240(1): 28-37.
- [6] Nam TK, Ahn JS, Choi YD, et al. The role of radiotherapy in the treatment of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma [J]. Cancer Res Treat, 2014, 46(1): 33-40.
- [7] Abe S, Oda I, Inaba K, et al. A retrospective study of 5-year outcomes of radiotherapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma refractory to helicobacter pylori eradication therapy [J]. Jpn J Clin Oncol, 2013, 43(9): 917-922.
- [8] Amiot A, Lévy M, Copie-Bergman C, et al. Delchier Rituximab, alkylating agents or combination therapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a monocentric non-randomised observational study [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 39(6): 619-628.
- [9] Raderer M, Paul de Boer J. Role of chemotherapy in gastric MALT lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma and other lymphomas [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2010, 24(1): 19-26.
- [10] Al-Akwaa AM, Siddiqui N, Al-Mofleh IA. Primary gastric lymphoma [J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(1): 5-11.
- [11] 董格红, 宫丽平, 黄雪彪, 等. 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 bcl-10 核表达与抗幽门螺旋杆菌治疗的长期随访研究 [J]. 肿瘤研究与临床, 2006, 18(9): 591-593.
- [12] Salar A, Domingo-Domenech E, Estany C, et al. Combination therapy with rituximab and intravenous or oral fludarabine in the first-line, systemic treatment of patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type [J]. Cancer, 2009, 115(22): 5210-5217.
- [13] Morgner A, Schmelz R, Thiede C, et al. Therapy of gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(26): 3554-3566.
- [14] Wöhrer S, Troch M, Raderer M. Therapy of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma [J]. Expert Opin Pharmacother, 2007, 8(9): 1263-1273.
- [15] Zullo A, Hassana C, Ridolaa L, et al. Gastric MALT lymphoma: old and new insights [J]. Ann Gastroenterol, 2014, 27(1): 27-33.
- [16] Zullo A, Hassan C, Andriani A, et al. Primary low-grade and high-grade gastric MALT-lymphoma presentation [J]. J Clin Gastroenterol, 2010, 44(5): 340-344.
- [17] Guo Q, Guo S, Zhang Y. Treatment of gastric MALT lymphoma with a focus on helicobacter pylori eradication [J]. Int J Hematol, 2013, 97(6): 735-742.
- [18] Rosebeck S, Lucas PC, McAllister-Lucas LM. Protease activity of the API2-MALT1 fusion oncoprotein in MALT lymphoma development and treatment [J]. Future Oncol, 2011, 7(5): 613-617.
- [19] Wang HP, Zhu YL, Shao W. Role of Helicobacter pylori virulence factor cytotoxin-associated gene A in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(45): 8219-8226.
- [20] 杨含腾, 关泉林, 袁文臻. 胃 MALT 淋巴瘤的诊治进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(20): 2114-2116.
- [21] 严青, 陶琨, 侯英勇, 等. 胃 MALT 淋巴瘤 API2-MALT 1 的检测及其临床病理意义 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2004, 20(4): 397-401.
- [22] 张祖蓉, 周正贤, 吴万梅, 等. 胃肠道黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 [J]. 四川肿瘤防治, 2005, 18(1): 60-62.
- [23] 宫立众, 田小波. 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 [J]. 中国实用内科杂志, 2005, 25(6): 489-492.
- [24] 谢瑞华, 李琳. 呼闯营胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤临床特点分析 [J]. 中国现代医药杂志, 2012, 14(11): 21-23.
- [25] 李保中, 管建云, 李守森, 等. 胃黏膜相关淋巴瘤组织淋巴瘤外科诊治探讨 [J]. 医药论坛杂志, 2008, 29(13): 11-15.

(收稿日期: 2015-02-08 修回日期: 2015-03-16)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.19.036

红光辅助伤口治疗的研究进展及应用

谢南珍 综述, 程红缨[△] 审校

(第三军医大学护理学院基础护理学教研室, 重庆 400038)

[关键词] 红光; 伤口愈合; 机制; 应用

[中图分类号] R454.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)19-2686-03

近年来随着物理医学与康复医学的发展, 应用物理治疗方

法辅助伤口愈合日趋成为人们关注的热点^[1-3]。光动力治疗是

作者简介: 谢南珍(1984—), 主管护师, 在读硕士, 主要从事临床护理工作。

[△] 通讯作者, Tel: (023) 68752415; E-mail: wenyi93@hotmail.com.