

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.29.044

# 外泌体与鼻咽癌的研究进展\*

鄢勤文<sup>1</sup>综述,黄光武<sup>1△</sup>,何本超<sup>2</sup>审校(1. 广西医科大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 南宁 530021; 2. 湖北省天门市第一人民医院/  
湖北科技学院附属医院耳鼻咽喉头颈外科 431700)

[关键词] 鼻咽肿瘤; 疱疹病毒 4 型, 人; 外泌体

[中图分类号] R739.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)29-4159-04

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是我国南方高发  
的恶性肿瘤,严重危害人民的生命和健康。目前研究认为:遗  
传易感性、EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)和环境因素是其  
主要病因。几乎所有未分化和低分化鼻咽癌与 EBV 潜伏感染  
有关<sup>[1]</sup>。EBV 的潜伏感染和转化细胞的能力被认为是鼻咽癌  
致癌的基础,但是其作用机制有待进一步阐明。外泌体(Exo-  
somes)是一种起源于细胞内涵体的小囊泡,其直径为 40~100  
nm,最初被认为是细胞的垃圾<sup>[2]</sup>。随着研究的深入,外泌体与  
肿瘤的关系及在病毒感染和致病过程中的作用逐渐被发现和  
认识<sup>[3-4]</sup>。来源于 EBV 感染细胞的外泌体在 EBV 的潜伏感染  
和致病过程中可能扮演着很重要的作用。而鼻咽癌作为一种  
与 EBV 密切相关的肿瘤,其外泌体的研究可能对阐明鼻咽癌  
的致病机制具有较大价值。

## 1 外泌体的特点及与肿瘤的关系

自发现以来,外泌体的特性和功能逐渐被人们所发现和认  
识<sup>[5]</sup>。研究表明外泌体携带功能性蛋白、mRNA 和 miRNA 到  
邻近或远处的靶细胞,调节其免疫功能,在血管生成,细胞增  
殖,肿瘤浸润和细胞间的信息交流中起重要作用<sup>[6]</sup>。外泌体可  
以被细胞通过内吞作用摄取,或识别细胞表面的特异性靶向细  
胞并与细胞的胞膜融合,同时释放 mRNA 和 miRNA 等进入  
细胞质<sup>[7]</sup>。

肿瘤细胞来源的外泌体可通过改变肿瘤的微环境,释放自  
身携带的细胞因子等多种方式影响肿瘤的生长。外泌体主要  
从以下几个方面影响肿瘤的生长:(1)抗肿瘤免疫及抑制免疫  
功能并介导肿瘤免疫逃逸<sup>[3]</sup>;(2)诱导肿瘤血管新生并促进肿  
瘤转移<sup>[3]</sup>;(3)介导肿瘤细胞的化疗抵抗<sup>[7]</sup>。目前,在多种肿瘤  
患者体液中发现了外泌体,并具有肿瘤标志物的特点<sup>[8]</sup>。肿瘤  
外泌体的临床应用将为肿瘤的诊断和治疗提供新的策略。

## 2 外泌体与鼻咽癌

### 2.1 EBV 相关外泌体

EBV 是双链 DNA 病毒,属  $\gamma$  疱疹病  
毒科,人类是 EBV 的惟一宿主。EBV 在感染过程中,可产生  
大量病毒基因编码产物,帮助病毒逃避宿主免疫攻击,为病毒  
繁殖创造有利的微环境<sup>[9]</sup>。外泌体整合 EBV 编码的 RNA、  
miRNAs 和蛋白等产物,作为细胞间的信使操纵感染的微环境  
并维持 EBV 的潜伏感染状态<sup>[6]</sup>。这里把这些整合有 EBV 编  
码产物的外泌体统称 EBV 相关外泌体。下面就其整合的产物  
分别做一介绍。

#### 2.1.1 膜潜伏蛋白 LMP1 和 LMP2A

2006 年 Keryer 等<sup>[10]</sup>  
首次在 EBV 感染的鼻咽癌细胞系外泌体中检测到了 LMP1。

此外在鼻咽癌患者的血液和唾液里也发现了载有 LMP1 的外  
泌体<sup>[11-12]</sup>。2010 年 Meckes 等<sup>[6]</sup>也在 EBV 感染的鼻咽癌细胞  
系外泌体中检测到了丰富的 LMP1, LMP1+外泌体与 EBV 阴  
性细胞共培养使其 EGFR 表达上调。EBV 阴性细胞与  
LMP1+和 EGFR+外泌体共培养时细胞内吞这些囊泡并且引  
起 ERK 和 PI3K/AKT 信号通路的激活<sup>[6]</sup>。LMP2A 也被发现  
存在于 EBV 外泌体中。Ikeda 等<sup>[13]</sup>从 EBV 转化的淋巴细胞  
系(LCLs)外泌体中检测到了 LMP2A。他们用破坏脂筏的  
药物甲基- $\beta$ -环(MCD)处理细胞膜出现胆固醇消耗,这能使细胞  
LMP2A 的整体水平以及被外泌体整合的 LMP2A 水平增加。  
此外,还发现用 MCD 处理后细胞裂解液中 LMP2A 的磷酸化  
和泛素化作用明显减少;但是对于外泌体中的 LMP2A,只有  
磷酸化作用受到了抑制。这说明磷酸化作用在病毒蛋白和宿  
主蛋白被外泌体选择性整合过程中可能有重要作用。

#### 2.1.2 EBV 感染裂解期蛋白 gp350 和 dUTPase

EBV  
gp350 是 EBV 裂解性感染晚期表达的一种结构蛋白。Vallhov  
等<sup>[14]</sup>在来源于 EBV 转化的 LCLs 的外泌体中检测到了  
gp350,并且发现这些 gp350+外泌体能黏附到未感染 EBV 的  
B 细胞上。他们在体外证明了来源于 LCLs 的外泌体限制  
EBV 感染。另一项研究发现 gp350+外泌体,能被慢性淋巴  
细胞白血病细胞内化,使 EBV 特异性 CD4+T 细胞激活,引起强  
烈的细胞毒性反应<sup>[15]</sup>。EBV 编码的脱氧尿苷焦磷酸酶(dUT-  
Pase)是新发现的 EBV 感染裂解期的早期蛋白。研究已经表  
明,EBV 编码 dUTPase 在先天/适应性免疫方面具有不依赖于  
其酶活性的功能,部分原因在于它能够刺激 toll 样受体  
(TLR2)进而活化 NF- $\kappa$ B,诱导炎症相关细胞因子分泌<sup>[16]</sup>。进  
一步的研究表明 EBV 编码的 dUTPase 显著改变参与肿瘤发  
生、炎症和病毒防御机制基因的表达,并且发现其诱导人类树  
突状细胞 TH1 和 TH17 细胞因子的分泌<sup>[17]</sup>。更有意思的是  
经化学诱导的 Raji 细胞外泌体分泌包含 EBV 编码的 dUT-  
Pase,并且激活外周血单核细胞及树突状细胞的 NF- $\kappa$ B 转录  
因子和促使多种细胞因子的分泌增加<sup>[17]</sup>。

#### 2.1.3 EBV miRNAs, EBV mRNA 和 EBERs

Pegtel 等<sup>[18]</sup>  
首先发现了病毒 miRNA 被外泌体运送到未感染的细胞,他们  
在 EBV 感染的 B 细胞外泌体中证明了 BHRF1 miRNAs 的存  
在,并且发现含有 BHRF1 miRNAs 的外泌体靶向于邻近未感  
染 EBV B 细胞的 CXCL11/ITAC 基因。此外,他们还在无症  
状艾滋病病毒感染患者(这些患者带有较高的 EBV-DNA 载量)  
非 B 细胞中发现含有升高水平的 EBV miRNA,表明在体内外

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81260404)。 作者简介:鄢勤文(1987-),硕士,主要从事鼻咽癌肿瘤生物学及综合防治的研究  
工作。 △ 通讯作者, Tel:13607861288; E-mail: hgw1288@126.com。

泌体明显地转移 miRNA 到未感染 EBV 的细胞。随后在鼻咽癌细胞系外泌体上的研究证明了这一结论。Gourzones 等<sup>[12]</sup>在移植了人鼻咽癌细胞的小鼠血清外泌体中检测到了 EBV miR-BARTs 并发现鼻咽癌患者的血清中也含有 BART miRNA。Meckes 等<sup>[6]</sup>进一步在鼻咽癌细胞系分泌的外泌体上证明了某些富集的 BART-miRNA 的存在。近期,另有两个组分别在 EBV 相关胃癌和鼻咽癌外泌体中也发现了 BART miRNAs<sup>[19-20]</sup>。目前研究证明,在外泌体中发现的两个以 NLRP3 3'-UTR 为靶点的 EBV 编码 miRNAs(miR-BART15 和 miR-BART15-3p)有很重要的功能。miR-BART15 被外泌体转运到靶细胞调节 NLRP3 蛋白表达,从而抑制炎症小体的活性<sup>[21]</sup>。miR-BART15-3p 则发现存在于起源于 EBV 感染的胃癌癌细胞系外泌体中,含有 miR-BART15-3p 的外泌体被未感染细胞内吞后增加其凋亡<sup>[19]</sup>。Andrea 等<sup>[22]</sup>发现 EBV 外泌体中存在 EBV 编码的潜伏期 mRNAs。共有 4 种潜伏期基因表达的 mRNA(Ebna1, Ebna2, Lmp1, Lmp2)在 EBV 阳性细胞外泌体中被检测到<sup>[22]</sup>。EBERs 是 EBV 潜伏感染的标志物,近期有研究者发现 EBERs 可能通过外泌体分泌<sup>[23]</sup>。La 蛋白是一个能与 EBER-1 绑定的蛋白<sup>[23]</sup>,故推测 EBERs 很可能以 EBER-La 复合体的形式被外泌体分泌到感染细胞外<sup>[23]</sup>。

**2.2 鼻咽癌的其他外泌体** 除了 EBV 编码的产物可以被整合进入外泌体外,宿主功能物质也能进入外泌体,目前在鼻咽癌外泌体中报道的宿主蛋白主要有半乳糖凝集素 9 (galectin9)。半乳糖凝集素 9 是  $\beta$ -半乳糖凝集素, Keryer 和 klibi 等先后在 HLA-II 外泌体中发现了 galectin9<sup>[10-11]</sup>。前者在鼻咽癌移植瘤上皮细胞释放的 HLA-II 外泌体中发现 galectin9。后者使用抗 HLA-II 的磁珠从鼻咽癌患者的血浆中捕获特异性的外泌体,这些外泌体中包含有高浓度的 galectin9,然而在对照组则没有检测出。研究证明,LMP1 丰富的外泌体也增加外泌体中 galectin9 的水平,两种蛋白同时出现在外泌体时减少外周血 T 细胞的凋亡。然而外泌体中单独出现其中一种蛋白时,LMP1(0.17 nM)对比 galectin9(46 nM)具有一个更低的 IC50,说明外泌体中 LMP1 的抗凋亡与 galectin9 关系不大<sup>[10]</sup>。进一步的研究发现起源于一个不同 EBV 感染的鼻咽癌克隆 LMP1-且 galectin9+ 的外泌体明显增加对来自健康 EBV 携带者的 EBV 反应性 CD4+ T 细胞的凋亡作用<sup>[11]</sup>。

### 2.3 外泌体在鼻咽癌中的作用

**2.3.1 维持 EBV 潜伏感染** EBV 虽然已被发现超过 50 年,然而其感染和致病机制仍未阐明。外泌体维持 EBV 潜伏感染<sup>[6]</sup>,这可能是 EBV 在鼻咽癌发生发展过程中的作用机制之一。外泌体对 EBV 感染的调控可能主要是通过携带和运输病毒编码产物和宿主功能蛋白,调控 EBV 免疫逃避,维持其潜伏感染。鼻咽癌外泌体中丰富的 LMP1 的抗 T 细胞凋亡作用与 galectin9 的促 T 细胞凋亡作用可能是 EBV 免疫逃避,维持潜伏感染的一对机制<sup>[10-11]</sup>。目前研究还发现,包含有 gp350 的外泌体通过 CD21 选择性的结合 B 细胞阻止 EBV 的感染<sup>[14]</sup>。LMP1+外泌体被 B 细胞内化后不仅增加 B 细胞的凋亡而且引起 B 细胞向浆母细胞的方向分化<sup>[24]</sup>。Ye 等<sup>[25]</sup>发现鼻咽癌细胞系 TW03 来源的外泌体通过抑制 T 细胞的增殖和 TH1 和 TH17 细胞的分化以及促进调节性 T 细胞的诱导来损伤 T 细胞的功能。这些研究结果提示鼻咽癌外泌体通过改变 T 细胞的增殖,分化,细胞因子的释放来诱导 T 细胞功能障碍(包括特异性和非特异性免疫反应)。

**2.3.2 促进鼻咽癌发生和演进** 外泌体能释放自身细胞因子

等物质,作用于内皮细胞膜表面受体,导致血管形成并促进肿瘤的迁移<sup>[7]</sup>。Nanb 等<sup>[26]</sup>发现 LMP1+外泌体能改变鼻咽癌细胞间黏附分子 ICAM-1 的表达水平,引起细胞表型的改变。LMP1 通过外泌体促进鼻咽癌细胞成纤维细胞生长因子 2 (FGF-2)的分泌,外泌体中有活性的 FGF-2 可能促进鼻咽癌血管生长<sup>[27]</sup>。转录活性的缺氧诱导因子 1- $\alpha$ (HIF1- $\alpha$ )也被发现通过外泌体的内吞和胞吐作用从 LMP1+的鼻咽癌细胞中分泌出来然后进入邻近细胞改变钙黏素的表达水平,从而影响上皮间质转化<sup>[28]</sup>。研究者对鼻咽癌患者血清和鼻咽癌细胞外泌体中普遍过度表达的 5 种 miRNA (HSA-MIR-24-3p、HSA-MIR-891a、HSA-MIR-106A-5P、HSA-MIR-20A-5P 和 HSA-MIR-1908)进行了鉴定分析,发现这些过表达的 miRNA 簇下调 MARK 信号通路从而改变细胞的增殖和分化<sup>[25]</sup>。目前已发现 32 种 miRNA 与鼻咽癌有关,miRNA 参与鼻咽癌肿瘤细胞的增殖、凋亡、黏附、血管生成等生物学过程的调控,在肿瘤形成中也发挥重要作用<sup>[29]</sup>。在鼻咽癌中外泌体与 miRNA 调控作用的关系还需要进一步的研究。

**2.3.3 外泌体可作为鼻咽癌的生物标志物** 肿瘤在生长过程中会不断地将外泌体释放到周围环境中去,而且外泌体能在 4 °C 保存 96 h,在 -70 °C 下保存更长时间<sup>[30]</sup>。临床可以通过检测血清,尿液和唾液等体液中外泌体的相关分子的改变,对疾病进行诊断和监测<sup>[31]</sup>。鼻咽癌患者血浆中能持续检测到肿瘤外泌体<sup>[10]</sup>。此外,鼻咽癌患者血清中外泌体浓度的增加与鼻咽癌晚期淋巴结转移和预后不良密切相关<sup>[25]</sup>。值得注意的是,鼻咽癌外泌体具有高含量 HLA-II 分子<sup>[10]</sup>,使用抗 HLA-II 的磁珠捕获是一个从鼻咽癌患者血浆中采集肿瘤外泌体的强大工具。因为在相同的实验条件下对照血浆样品中不会有外泌体被捕获<sup>[10]</sup>,所以这种方法捕获的鼻咽癌肿瘤外泌体具有良好的特异性。除了 HLA-II,鼻咽癌外泌体还具有高浓度的 galectin9<sup>[11]</sup>,因此本文认为鼻咽癌外泌体适合作为生物学标志。

### 3 展 望

外泌体整合或者携带 EBV 编码的产物及宿主细胞内的功能性物质,逃避宿主免疫监视,从感染的细胞释放出来,可以被暴露其中的未感染细胞摄取。载有 EBV 编码产物的外泌体被未感染细胞内化后,激活多条细胞内信号通路,操控细胞的增殖和凋亡。EBV 相关外泌体在 EBV 的潜伏感染以及致病过程中的作用可能在鼻咽癌的发生发展过程中扮演很重要的角色<sup>[32]</sup>。进一步了解 EBV 如何调控鼻咽癌外泌体的产生和功能可能有助于阐明 EBV 在鼻咽癌中致病的机制。外泌体在鼻咽癌免疫逃避机制中的探索可能将为鼻咽癌的免疫治疗开辟新道路。此外,鼻咽癌外泌体具有的肿瘤标志物的潜能及与预后的关系,将来可能被应用于指导鼻咽癌的临床诊断和治疗。当然,这些研究还处于初始阶段,外泌体是否能指导鼻咽癌的临床诊断和治疗以及被应用于鼻咽癌的筛查,还需要将来进一步的研究。

### 参考文献

- [1] 赵素萍. 鼻咽癌基础与临床[M]. 长沙:湖南科学技术出版社,2012:171.
- [2] Corrado RS, Chiesi A, Ciccia F, et al. Exosomes as intercellular signaling organelles involved in health and disease: basic science and clinical applications[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(3): 5338-5366.

- [3] 杨子楠,魏继武. 外泌体在肿瘤发展中的研究进展[J]. 肿瘤, 2011, 31(6): 565-569.
- [4] Meckes DG Jr, Raab-Traub N. Microvesicles and viral infection[J]. *J Virol*, 2011, 85(24): 12844-12854.
- [5] De Toro J, Herschlik L, Waldner C, et al. Emerging roles of exosomes in normal and pathological conditions; new insights for diagnosis and therapeutic applications [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 203.
- [6] Meckes DG Jr, Shair KH, Marquitz AR, et al. Human tumor virus utilizes exosomes for intercellular communication[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(47): 20370-20375.
- [7] 刘长红,武明花,李桂源. 肿瘤细胞来源的外泌体与恶性肿瘤的进展及化疗[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2014, 30(6): 526-532.
- [8] Salido-Guadarrama I, Romero-Cordoba S, Peralta-Zaragoza O, et al. MicroRNAs transported by exosomes in body fluids as mediators of intercellular communication in cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7: 1327-1338.
- [9] 郑慧. EBV 编码产物与免疫逃避[J]. *国外医学: 免疫学分册*, 2003, 26(5): 246-248.
- [10] Keryer-Bibens C, Pioche-Durieu C, Villemant C, et al. Exosomes released by EBV-infected nasopharyngeal carcinoma cells convey the viral latent membrane protein 1 and the immunomodulatory protein galectin 9[J]. *BMC Cancer*, 2006, 6: 283.
- [11] Klibi J, Niki T, Riedel A, et al. Blood diffusion and Th1-suppressive effects of galectin-9-containing exosomes released by Epstein-Barr virus-infected nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Blood*, 2009, 113(9): 1957-1966.
- [12] Gourzones C, Gelin A, Bombik I, et al. Extra-cellular release and blood diffusion of BART viral micro-RNAs produced by EBV-infected nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Virol J*, 2010, 7: 271.
- [13] Ikeda M, Longnecker R. Cholesterol is critical for Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A trafficking and protein stability [J]. *Virology*, 2007, 360(2): 461-468.
- [14] Vallhov H, Gutzeit C, Johansson SM, et al. Exosomes containing glycoprotein 350 released by EBV-transformed B cells selectively target B cells through CD21 and block EBV infection in vitro[J]. *J Immunol*, 2011, 186(1): 73-82.
- [15] Ruiss R, Jochum S, Mocikat R, et al. EBV-gp350 confers B-cell tropism to tailored exosomes and is a neo-antigen in normal and malignant B cells—a new option for the treatment of B-CLL[J]. *PLoS One*, 2011, 6: e25294.
- [16] Waldman WJ, Williams MV Jr, Lemeshow S, et al. Epstein-Barr virus-encoded dUTPase enhances proinflammatory cytokine production by macrophages in contact with endothelial cells; evidence for depression-induced atherosclerotic risk[J]. *Brain Behav Immun*, 2008, 22(2): 215-223.
- [17] Ariza ME, Rivallier P, Glaser R, et al. Epstein-Barr virus encoded dUTPase containing exosomes modulate innate and adaptive immune responses in human dendritic cells and peripheral blood mononuclear cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69827.
- [18] Pegtel DM, Cosmopoulos K, Thorley-Lawson DA, et al. Functional delivery of viral miRNAs via exosomes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(14): 6328-6333.
- [19] Choi H, Lee H, Kim SR, et al. Epstein-Barr Virus-Encoded MicroRNA BART15-3p Promotes Cell Apoptosis Partially by Targeting BRUCE [J]. *J Virol*, 2013, 87(14): 8135-8144.
- [20] Gourzones C, Ferrand FR, Amiel C, et al. Consistent high concentration of the viral microRNA BART17 in plasma samples from nasopharyngeal carcinoma patients - evidence of non-exosomal transport [J]. *Virol J*, 2013, 87(10): 119.
- [21] Haneklaus M, Gerlic M, Kurowska-Stolarska M, et al. Cutting Edge: miR-223 and EBV miR-BART15 Regulate the NLRP3 Inflammasome and IL-1 beta Production [J]. *J Immunol*, 2012, 189(8): 3795-3799.
- [22] Canitano A, Venturi G, Borghi M, et al. Exosomes released in vitro from Epstein-Barr virus (EBV)-infected cells contain EBV-encoded latent phase mRNAs [J]. *Cancer Letters*, 2013, 337(2): 193-199.
- [23] Ahmed W, Philip PS, Tariq S, et al. Epstein-Barr virus-encoded small RNAs (EBERs) are present in fractions related to exosomes released by EBV-transformed cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99163.
- [24] Gutzeit C, Nagy N, Gentile M et al. Exosomes derived from Burkitt's lymphoma cell lines induce proliferation, differentiation, and class-switch recombination in B cells [J]. *J Immunol*, 2014, 192(12): 5852-5862.
- [25] Ye SB, Li ZL, Luo DH, et al. Tumor-derived exosomes promote tumor progression and T-cell dysfunction through the regulation of enriched exosomal microRNAs in human nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(14): 5439-5452.
- [26] Nanbo A, Kawanishi E, Yoshida R, et al. Exosomes derived from Epstein-Barr virus-infected cells are internalized via caveola-dependent endocytosis and promote phenotypic modulation in target cells [J]. *J Virol*, 2013, 87(18): 10334-10347.
- [27] Ceccarelli S, Visco V, Raffa S, et al. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 promotes concentration in multivesicular bodies of fibroblast growth factor 2 and its release through exosomes [J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(7): 1494-1506.
- [28] Aga M, Bentz GL, Raffa S, et al. Exosomal HIF1alpha supports invasive potential of nasopharyngeal carcinoma-associated LMP1-positive exosomes [J]. *Oncogene*, 2014, 33(37): 4613-4622.
- [29] Tan G, Tang X, Tang F. The role of microRNAs in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(1): 69-79.

- [30] Taylor DD, Gercel-Taylor C, et al. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer[J]. *Gynecologic Oncology*, 2008, 110(1): 13-21.
- [31] Properzi F, Logozzi M, Fais S, et al. Exosomes: the future of biomarkers in medicine[J]. *Biomark Med*, 2013, 7(5):
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.29.045

769-778.

- [32] Gourzones C, Barjon C, Busson P. Host-tumor interactions in nasopharyngeal carcinomas[J]. *Semin Cancer Biol*, 2012, 22(2): 127-136.

(收稿日期:2014-12-12 修回日期:2015-06-16)

## 亚肺叶切除治疗早期肺癌的研究进展\*

邵 龙 综述, 向小勇<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属第一医院胸心外科 400016)

[关键词] 肺肿瘤; 肺叶切除; 亚肺叶切除

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)29-4162-03

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 对人群健康和生命构成极大威胁。2014 年美国癌症协会发布数据显示在全美新增癌症死亡病例中肺癌来源超过四分之一, 居恶性肿瘤首位<sup>[1]</sup>。目前外科治疗早期肺癌多采用解剖性肺叶切除加区域淋巴结清扫, 亚肺叶切除(包括肺段切除和楔形切除)常作为妥协性术式用于存在心肺功能不全、高龄等高风险因素的患者。随着影像技术的进步, 临床上肺部小结节( $\leq 2$  cm)的检出率大幅提高, 这些肺部结节更小更隐匿, 且患者基础心肺功能参差不齐, 研究发现无法耐受肺叶切除的患者行亚肺叶切除治疗取得了不亚于肺叶切除的疗效。本文就亚肺叶切除治疗早期肺癌的疗效及影响其疗效的因素作一综述。

### 1 亚肺叶切除和肺叶切除治疗早期肺癌的疗效对比研究

1995 年, 美国肺癌研究组(lung cancer study group, LCSG)发布的一项前瞻性随机对照研究结果表明, 亚肺叶切除的术后远期生存率与肺叶切除相近, 但局部复发率是后者的 3 倍以上<sup>[2]</sup>。受到 LCSG 研究的影响, 随后的大量研究围绕亚肺叶切除与肺叶切除的疗效对比展开。通过对美国国家卫生研究院“流行病学监督及最终结果”(surveillance, epidemiology, and end results, SEER)项目内的大样本数据进行研究, Kates 等<sup>[3]</sup>分析了 688 例行亚肺叶切除和 1 402 例行肺叶切除的早期 NSCLC 患者资料, 发现二者的总生存率和肿瘤特异生存率无统计学差异。2011 年, Schuchert 带领的团队<sup>[4]</sup>通过分析 107 例直径小于 1 cm 早期 NSCLC 患者行手术完整切除后的疗效, 发现肺段切除组、楔形切除组及肺叶切除组的组间复发率和 5 年生存率均相似。该团队在后续的一项针对 785 例肺部孤立结节患者的子研究中发现, 对于术后病理证实为 IA 期 NSCLC 的患者, 肺段切除与肺叶切除的复发率无明显差异, 分别为 14.5% 和 13.9%<sup>[5]</sup>。2014 年, Altorki 等<sup>[6]</sup>分析了 347 例肺部结节术后的患者资料, 其中 294 例行肺叶切除, 53 例行亚肺叶切除, 二者的 10 年生存率分别为 86% 和 85% ( $P=0.86$ ), 对于肿瘤直径小于 2 cm 的患者, 其 10 年生存率分别为 84% 和 88%, 差异均无统计学意义 ( $P=0.45$ )。

总的来说, 目前已有的研究表明, 对于早期肺癌患者, 亚肺叶切除治疗的疗效不亚于肺叶切除。但不可否认的是, 其中大

多数研究是非随机性的, 在入组时存在肿瘤病理学类型、肿瘤大小、术前心肺储备等方面的差异, 从而引起选择偏倚, 影响了结论的可信度。目前已有两项分别来自美国(CALBG140503)和日本(JCOG0802/WJOG4607L)的关于亚肺叶切除和肺叶切除治疗肿瘤直径小于或等于 2 cm 的 NSCLC 患者的 III 期前瞻性多中心随机对照临床研究正在进行中。最近我国也启动了“早期肺癌切除范围研究”(D14110700020000)项目以确定亚肺叶切除术是否适用于治疗早期周围型 NSCLC, 相信这些大型研究能够得出更为客观有力的结论, 以进一步规范早期肺癌的外科治疗。

### 2 影响亚肺叶切除疗效的因素

#### 2.1 肿瘤因素

2.1.1 肿瘤大小 肿瘤大小与预后紧密相关, 多项临床研究显示对于直径小于或等于 2 cm 的肿瘤采用亚肺叶切除预后更佳。Kates 等<sup>[3]</sup>通过回顾性研究发现直径小于或等于 1 cm 的肿瘤行肺叶切除和亚肺叶切除的总生存率相近, 其风险比校正为 1.12, 亚肺叶切除适合在肿瘤直径小于或等于 1 cm 的 I 期 NSCLC 患者中应用。2012 年, De Zoysa 等<sup>[7]</sup>在其相关系统评价中指出仅在直径 2 cm 以下的病例中亚肺叶切除可以取得与肺叶切除相近的疗效。近期 Varlotto 等<sup>[8]</sup>研究了 93 例行亚肺叶切除治疗的 I 期 NSCLC 患者, 明确了局部复发率与肿瘤大小的相关性, 同时还指出肿瘤大小及分期是亚肺叶切除术后复发的独立预测因子。近年来的观点普遍认为, 小的周围型肺癌(直径小于或等于 2 cm)施行亚肺叶切除(尤其是解剖性肺段切除)与肺叶切除相比, 同样安全有效。

2.1.2 特殊类型肿瘤 肺腺癌分类新标准中的原位腺癌(ad-enocarcinoma in situ, AIS)和微浸润腺癌(minimally invasive adenocarcinoma, MIA)的淋巴结转移发生率极低, 若接受根治性手术, 其 5 年无病生存率接近 100%<sup>[9]</sup>。过去这类早期肺癌常由高分辨 CT 以磨玻璃样变(ground glass opacity, GGO)的方式被发现, 近年来的大型随机临床试验得出的结论建议, 对于在胸部 CT 中直径小于 10 mm 或体积小于 500 mm<sup>3</sup> 且为 100%GGO 成分的小结节, 应以密切随访或亚肺叶切除治疗为主, 而非传统的肺叶切除治疗<sup>[10]</sup>。Sugi 等<sup>[11]</sup>通过入组分析

\* 基金项目:重庆市卫生局医学科学技术研究重点项目(2011-1-026)。 作者简介:邵龙(1988-), 在读硕士, 主要从事胸部肿瘤的研究。

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: charliexiang@sina.com。