

- STDS, 2012, 26(1): 36-52.
- [11] Kipp AM, Desruisseau AJ, Qian HZ. Non-injection drug use and HIV disease progression in the era of combination antiretroviral therapy [J]. *J Subst Abuse Treat*, 2011, 40(4): 386-396.
- [12] Cochran BN, Cauce AM. Characteristics of lesbian, gay, bisexual, and transgender individuals entering substance abuse treatment [J]. *J Subst Abuse Treat*, 2006, 30(2): 135-146.
- [13] Halkitis PN, Green KA, Mourgues P. Longitudinal investigation of methamphetamine use among gay and bisexual men in new york city: findings from project BUMPS [J]. *J Urban Health*, 2005, 82(1 Suppl 1): i18-i25.
- [14] Marques Pontinha CM. Club drugs [J]. *Acta Med Portuguesa*, 2012, 25(1): 60.
- [15] Reback CJ, Larkins S, Shoptaw S. Methamphetamine abuse as a barrier to HIV medication adherence among gay and bisexual men [J]. *AIDS Care*, 2003, 15(6): 775-785.
- [16] Fernandez I, Jacobs RJ, Warren JC, et al. Drug use and hispanic men who have sex with men in south florida; implications for intervention development [J]. *AIDS Educ and Prev*, 2009, 21(5): 45-60.
- [17] Morgenstern J, Bux DA, Parsons J, et al. Randomized trial to reduce club drug use and HIV risk behaviors among men who have sex with men [J]. *J Consult Clin Psychol*, 2009, 77(4): 645-656.
- [18] Semple SJ, Strathdee SA, Zians J, et al. Factors associated with sex in the context of methamphetamine use in different sexual venues among HIV-positive men who have sex with men [J]. *BMC Public Health*, 2010(10): 178-183.
- [19] 张磊. 危险的“0 号胶囊” [J]. *现代养生*, 2015, 8(1): 9-10.
- [20] Operario D, Choi KH, Chu PL, et al. Prevalence and correlates of substance use among young Asian pacific islander men who have sex with men [J]. *Prev Sci*, 2006, 7(1): 19-29.
- [21] David WP, David S, Catherine A. Consistency and change in club drug use by sexual minority men in New York City, 2002 to 2007 [J]. *Am J Public Health*, 2010(100): 1892-1895.
- [22] 刘慧, 薛琿, 冯铁建, 等. 两城市场所内男性性工作者新型毒品使用现状 [J]. *中国艾滋病性病*, 2011, 17(6): 643-645.
- [23] 程洁, 罗艳, 陈树昶, 等. 杭州市男男性工作者生存状况的定性调查 [J]. *江苏预防医学*, 2012, 23(5): 48-49.
- [24] Chen X, Li X, Zheng J, et al. Club drugs and HIV/STD infection: An exploratory analysis among men who have sex with men in changsha, China [J]. *PLoS One*, 10(5): e0126320.
- [25] Yu G, Wall MM, Chiasson MA, et al. Complex drug use patterns and associated HIV transmission risk behaviors in an internet sample of U. S. men who have sex with men [J]. *Arch Sex Behav*, 2015, 44(2): 421-428.
- [26] Purcell DW, Moss S, Remien RH, et al. Illicit substance use, sexual risk, and HIV-positive gay and bisexual men: differences by serostatus of casual partners [J]. *AIDS*, 2005, 19(Suppl 1): S37-S47.
- [27] Forrest DW, Metsch LR, Lalota M, et al. Crystal methamphetamine use and sexual risk behaviors among HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men in South Florida [J]. *J Urban Health*, 2010, 87(3): 480-485.
- [28] Mackesy-Amiti ME, Fendrich M, Johnson TP. Symptoms of substance dependence and risky sexual behavior in a probability sample of HIV-negative men who have sex with men in Chicago [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2010, 110(1/2): 38-43.
- [29] Golub SA, Starks TJ, Payton G, et al. The critical role of intimacy in the sexual risk behaviors of gay and bisexual men [J]. *AIDS Behav*, 2012, 16(3): 626-632.
- [30] Liu H, Liu H, Cai Y, et al. Money boys, HIV risks, and the associations between norms and safer sex; a respondent-driven sampling study in Shenzhen, China [J]. *AIDS Behav*, 2009, 13(4): 652-662.
- [31] Romanelli F, Pharm D. Use of club drugs by HIV-seropositive and HIV-seronegative gay and bisexual men [J]. *Int AIDS society USA Topic HIV Med*, 2003, 11(1): 25-32.
- [32] Rajasingham R, Mimiaga MJ, White JM, et al. A systematic review of behavioral and treatment outcome studies among HIV-infected men who have sex with men who abuse crystal methamphetamine [J]. *AIDS Patient Care STDS*, 2012, 26(1): 36-52.

(收稿日期: 2016-11-18 修回日期: 2017-01-22)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.13.042

## 藏红花及其组分抑制炎症因子表达的研究进展\*

吕明锐<sup>1</sup>, 王倩然<sup>1</sup>, 杨升东<sup>1</sup>综述, 陈黎<sup>2△</sup>审校

(1. 重庆医科大学 400016; 2. 重庆医科大学实验教学管理中心 400016)

[关键词] 藏红花; 羟基红花黄色素 A; 炎症因子; 炎症反应

[中图分类号] R285.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)13-1850-04

藏红花(Carthus tinctorius L, CT)为菊科植物红花的干燥花, 是我国传统的活血化瘀类中药。藏红花中明确的化学成分

\* 基金项目: 2014 年重庆市大学生创新创业训练计划资助项目(201410631018)。 作者简介: 吕明锐(1991-), 在读本科, 主要从事全科医学研究。 △ 通信作者, E-mail: chenli5478@163.com。

分约 200 种,主要为色素、黄酮类化合物、酚酸、脂肪酸等,其中,红花黄素(safflor yellow,SY)为藏红花的主要活性成分,属于查耳酮类化合物。而羟基红花黄素 A(hydroxy safflower yellow A,HSYA)为红花黄素中含量较高的成分。临床上主要用于治疗心绞痛、冠心病、脑血栓等心脑血管疾病。现代药理学实验证明它还具有降血压、抗凝血、抗氧化、抗炎、抗癌、免疫调节等作用。目前研究表明,红花黄素的多种药理作用与其抑制炎症反应有关。主要是通过抗氧化、调节一氧化氮(NO)合成分泌、抗血小板激活因子(platelet activating factor,PAF)作用、调节炎症反应免疫应答等方式,发挥有效的抗炎作用。

在利用藏红花进行抗炎治疗的过程中,大量研究主要从两个方面对其抗炎机制进行探讨。(1)观察用药前后机体各部位血管内皮细胞炎症因子的表达变化;(2)利用缺血再灌注模型观察用药前后机体各器官炎症因子的表达变化。研究表明,其机制主要是通过抑制部分促炎因子的表达,升高抗炎因子的表达能力,从而达到期望疗效。其抑制的促炎因子主要包括白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )。除此之外,还包括抑制白细胞介素-8(IL-8)、小胶质细胞炎症介质、A549 细胞炎症因子等。但阐述其机制的相关文献较少。因此,本文主要通过藏红花及其主要成分抑制 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  表达的相关研究进展进行阐述。

### 1 用药前后机体各部位血管内皮细胞炎症因子的表达变化

血管内皮细胞是血管最内层的屏障,在许多疾病中炎症反应可损伤内皮细胞,其致炎因素主要是两种,一种是由血小板激活因子导致;另一种是由脂多糖导致。PAF 是一种重要的炎症因子,它可由内皮细胞、巨噬细胞等合成、释放。PAF 在组织缺血、炎症反应及哮喘等病理过程中起重要的介导作用<sup>[1]</sup>,缓解 PAF 引发的炎症反应在许多炎症疾病治疗中具有重要意义。金鸣等<sup>[2]</sup>通过培养 Eahy926 脐静脉内皮细胞株,加入 HSYA,并利用 PAF 刺激 Eahy926 脐静脉内皮细胞株后提取 RNA,采用 RT-PCR 法检测,发现 HSYA 可以缓解血管内皮细胞炎症介质 IL-1 $\beta$ 、IL-6、细胞间黏附分子-1 和血管细胞黏附分子-1 的 mRNA 表达水平的升高<sup>[3]</sup>。脂多糖是革兰阴性细菌细胞壁的主要成分,可损伤肺血管内皮细胞,释放氧自由基及多种炎症介质等,具有明显的致急性肺损伤作用<sup>[4-5]</sup>。朱煜等<sup>[6]</sup>通过培养 Eahy926 脐静脉内皮细胞株,加入 HSYA,采用 RT-qPCR 法测定 Toll 样受体 4、IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  mRNA 表达水平及通过免疫组化法测定 IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  蛋白表达水平。研究发现,HSYA 对脂多糖诱导的 Eahy926 细胞 Toll 样受体 4、IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  的表达升高均有明显抑制作用。

在糖尿病视网膜病变的研究中,学者们发现同样存在着有关微血管内皮细胞炎症因子变化的情况,并通过藏红花的有效成分对其进行干预,达到了抑制炎症因子的目的。郭斌等<sup>[7]</sup>在糖尿病视网膜病变研究中发现,其糖基化终产物(advanced glycosylation end products,AGE)是导致视网膜病变发生和恶化的重要因素之一<sup>[8]</sup>,可引起细胞内产生过氧化物和炎症因子,导致视网膜微血管内皮细胞凋亡,破坏视功能。郭斌等<sup>[7]</sup>采用免疫磁珠法分离培养视网膜微血管内皮细胞(retinal microvascular endothelial cell, RMEC),将浓度为 10、50、100  $\mu$ mol/L 的藏红花培养液作用于 RMEC,观察 4 d 内细胞增生变化并记录生长曲线。并利用不同浓度藏红花素溶液作用于 AGE 处理的 RMEC 12 h,通过锥虫蓝染色计数活细胞率,流式细胞术检测凋亡细胞比例,再通过荧光光度计测定细胞内 ROS 含量,最后通过免疫组化法测定 RMEC 内和上清液中 TNF- $\alpha$  水平。结果证明,AGE 处理后 RMEC 内和上清液中

TNF- $\alpha$  水平明显升高,10、50、100  $\mu$ mol/L 藏红花素可明显抑制 AGE 处理后 RMEC 内和上清液中的 TNF- $\alpha$  水平。

### 2 用药前后机体各部位缺血再灌注损伤中炎症因子的表达变化

藏红花及其主要成分在对抗脑缺血损伤、对抗心肌损伤以及对抗其他部位缺血损伤方面有明显疗效。大量研究表明,在不同部位的缺血性损伤治疗中,藏红花及其主要成分抑制致炎因子的表达是一个重要的控制机制。陈亭亭等<sup>[9]</sup>通过制备大鼠永久性脑缺血模型,加入 HSYA,观察 HSYA 对永久性脑缺血大鼠炎症信号转导途径相关因子的抑制作用,利用 RT-PCR 检测炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10 转录水平表达。研究表明,大鼠脑缺血后多次静脉注射 HSYA(10 mg/kg),能有效降低促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 mRNA 表达,升高抗炎因子 IL-10 mRNA 表达水平。因此提示 HSYA 的抗脑缺血作用可能与抑制炎症因子转录水平有关。许爱斌等<sup>[10]</sup>通过结扎 SD 大鼠冠状动脉左前降支的方法,制备了大鼠心肌缺血再灌注模型,加入 HSYA,并设置相应对照组,观察心肌损伤标志物及血清中 IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的水平变化。结果发现,HSYA 可以降低心肌梗死的程度和范围,减少心肌细胞损伤,有效抑制炎症因子 IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的释放,从而发挥保护和改善心肌缺血的作用。孙经武等<sup>[11]</sup>同样通过结扎 SD 大鼠冠状动脉左前降支的方法,制备了大鼠心肌缺血再灌注模型,加入藏红花酸溶液,并设置相应对照组,利用免疫组化法检测大鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-10 的水平。结果显示,藏红花酸溶液预处理在心肌缺血再灌注损伤中可以通过负性调节 TNF- $\alpha$ ,正性调节 IL-10 来减轻炎症反应并抑制心肌细胞凋亡,发挥保护心肌的作用。

藏红花及其相关组分除对大、中血管缺血性损伤有明显疗效外,相关文献显示,其对微小血管缺血性损伤也同样具有良好疗效。视网膜缺血再灌注损伤(RIR)可引起视神经损伤,与细胞凋亡、炎症反应及氧自由基密切相关<sup>[12-13]</sup>。研究表明,缺血后的炎症级联反应是导致缺血再灌注后迟发的神经元损伤的主要原因,其以炎症因子 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的局部表达上调为主要特点<sup>[14-15]</sup>。常花蕾等<sup>[16]</sup>采用前房灌注生理盐水升高眼压的方法建立大鼠 RIR 模型,加入藏红花素溶液,并设置相应对照组,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定样品组织匀浆中 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的表达。结果显示,与模型组比较,各实验组数据差异均有统计学意义。因此提示藏红花素可以改善 RIR 大鼠视网膜组织结构的病理改变,有效降低促炎因子 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的表达。

### 3 其他机体病理状态下的炎症反应中用药前后炎症因子的表达变化

藏红花及其主要成分在机体各部位缺血再灌注损伤及血管内皮细胞损伤的炎症反应中有明确疗效。除此以外,少量文献也提到在机体其他病理状态下导致的炎症反应中,利用藏红花及相关组分进行治疗,也能通过抑制其相关致炎因子,达到缓解炎症反应的目的。笔者利用家兔兔耳微疮疮模型(5 只/组,共 5 组),分别设置低浓度藏红花溶液治疗组(0.3 g/L)、中浓度藏红花溶液治疗组(0.6 g/L)、高浓度藏红花溶液治疗组(0.9 g/L)、模型对照组、空白组以及用于对照的异维 A 酸治疗组进行疮疮疗效对比,结果通过显微形态学发现,在相同的条件及时间内,用中浓度藏红花和高浓度藏红花溶液治疗的实验组,其受损内皮的层次及细胞形态恢复情况明显好于对照组。有学者<sup>[17]</sup>研究藏红花酸对脂多糖(LPS)诱导的肝损伤的保护作用,通过 LPS 诱导小鼠急性肝损伤造模,加入藏红花酸溶液,并设置相应对照组,利用 RT-PCR 方法检测样品组织匀

浆中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 mRNA 表达水平。结果提示,藏红花酸能明显抑制 LPS 诱导的炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 mRNA 的表达水平,有效控制肝组织炎性反应。蒋旭宏等<sup>[17]</sup>通过小剂量脂多糖/D-氨基半乳糖(LPS/D-GalN)制备出大鼠内毒素性急性肝损伤(ALD)模型,加入藏红花溶液,并设置相应对照组,利用免疫组化法测定血清中 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的水平变化。结果发现,实验组的 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  水平均低于对照组,且差异具有统计学意义。因此提示,藏红花溶液能够有效抑制内毒素性 ALI 大鼠炎症因子 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的表达水平,减轻肝组织炎性反应。薛长江等<sup>[18]</sup>通过香烟烟雾提取物(CSE)刺激 A549 肺泡上皮细胞建立损伤模型,加入 HSYA,设置相应对照组、实验组,利用 RT-qPCR 技术检测 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  mRNA 的表达水平。结果显示,给予不同浓度的 HSYA 后炎症因子 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  mRNA 的高表达受到抑制。因此得知,HSYA 可抑制 CSE 诱导 A549 细胞的炎症因子的表达升高。

部分文献报道,除致炎因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  以外,藏红花及其主要成分还能有效抑制其他致炎物质,并研究了其抗炎机制。小胶质细胞是中枢神经系统的巨噬细胞。在病理条件下,过度激活的小胶质细胞能产生促炎物质和神经毒性<sup>[19]</sup>。杨红云等<sup>[20]</sup>利用 LPS 激活中枢神经免疫细胞小胶质细胞(BV-2),考察 HSYA 的抗炎作用及其机制中发现,在不影响细胞活力的前提下,HSYA 通过抑制激活诱导细胞死亡(AICD)及抑制小胶质细胞炎症介质释放,达到神经保护作用。

部分临床文献通过病例调查发现,藏红花及其主要成分在炎症反应患者的使用中,也体现出良好的抗炎疗效。张焕鑫等<sup>[21]</sup>通过对 60 例急性冠状动脉综合征(ACS)患者运用藏红花注射液后炎症反应的变化情况进行研究,通过设置相应试验组和对照组,利用放射免疫法测定血浆中 TNF- $\alpha$  的水平,利用 ELISA 法测定 IL-6 的水平。结果显示,在常规治疗基础上加用藏红花注射液对 ACS 患者进行治疗,其致炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平均降低,考虑可能藏红花注射液通过抑制 ACS 缓则缺血心肌组织中过度的炎症反应达到保护心肌细胞的作用。

#### 4 结 语

综上所述,藏红花及其组分通过抑制致炎因子表达,提升抗炎因子的表达水平。在机体不同病理状态下发挥抗炎作用、减轻炎性反应、改善机体抵抗力,从而达到治疗相应疾病的作用。目前,藏红花临床应用前景广阔,除炎症反应以外,也在进行心脑血管疾病和抗肿瘤方面的研究<sup>[22-23]</sup>。另外,以藏红花及其主要成分为主要原料的药物在临床的使用日益广泛,但有些初次使用患者存在对药物的不适应,其发生机制尚不明确<sup>[24]</sup>。有望在未来的研究和开发中进一步探讨。

#### 参考文献

- [1] Kuebler WM, Yang Y, Samapati R, et al. Vascular barrier regulation by PAF, ceramide, caveolae, and NO - an intricate signaling network with discrepant effects in the pulmonary and systemic vasculature [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2010, 26(1): 29-40.
- [2] 金鸣, 裴崇强, 臧宝霞, 等. 羟基红花黄色素 A 缓解血小板激活因子诱导的内皮细胞炎症因子表达升高作用的研究 [J]. *心肺血管病杂志*, 2011, 30(5): 429-432.
- [3] 陈梦, 赵丕文, 孙艳玲, 等. 红花及其主要成分的药理作用研究进展 [J]. *环球中医药*, 2012, 5(7): 556-560.
- [4] Welbourn CRB, Young Y. Endotoxin septic shock and acute lung injury; neutrophils macrophages and inflammatory mediators [J]. *Br J Surg*, 1992(79): 998-1003.

- [5] Tsuji C, Minhaz MU, Shioya S, et al. The important of polymorphonuclear in lipopolysaccharide-induced superoxide anion production and lung injury; in vivo observation in rat lung [J]. *Lung*, 1998, 176(1): 1-13.
- [6] 朱煜, 宋雨娟, 臧宝霞, 等. 羟基红花黄色素 A 缓解脂多糖诱导内皮细胞炎症因子表达升高的研究 [J]. *心肺血管病杂志*, 2012, 31(4): 484-487.
- [7] 郭斌, 范钦华, 王莉, 等. 藏红花素对糖基化终产物诱导视网膜微血管内皮细胞凋亡的影响 [J]. *医学研究生学报*, 2012, 25(11): 1141-1145.
- [8] Yamagishi S, Matsui T. Advanced glycation end products (AGEs), oxidative stress and diabetic retinopathy [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011, 12(3): 362-368.
- [9] 陈亭亭, 杜玉娟, 刘晓雷, 等. 羟基红花黄色素 A 对脑缺血大鼠皮层炎症信号转导途径相关因子的抑制作用 [J]. *药理学杂志*, 2008, 43(6): 570-575.
- [10] 许爱斌, 刘建国, 张健, 等. 羟基红花黄色素 A 改善 SD 大鼠心肌缺血/再灌注损伤 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2014, 6(6): 733-736.
- [11] 孙经武, 王艳艳, 房灿, 藏红花酸预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤中炎症反应和细胞凋亡的影响及其机制 [J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(2): 172-175.
- [12] Zhang ZZ, Qin XH, Zhao XF, et al. Valproic acid regulates antioxidant enzymes and prevents ischemia/reperfusion injury in the rat retina [J]. *Curr Eye Res*, 2012 (37): 429-437.
- [13] Shi YH, Wu XW, Gong YY, et al. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester on retinal ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Curr Eye Res*, 2010, 35(10): 930-937.
- [14] Berger S, Savitz SI, Nijhawan S, et al. Deleterious role of TNF-alpha in retinal ischemia-reperfusion injury [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(8): 3605-3610.
- [15] Yoneda S, Tanihara H, Kido N, et al. Interleukin-1 $\beta$  mediates ischemic injury in the rat retina [J]. *Exp Eye Res*, 2001(73): 661-667.
- [16] 常花蕾, 杨新光, 于敬妮, 等. 藏红花素对视网膜缺血再灌注损伤大鼠视网膜组织结构及肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-1 $\beta$  表达的影响 [J]. *中华眼底病杂志*, 2013, 29(3): 300-304.
- [17] 蒋旭宏, 黄小民, 何煜舟, 等. 红花注射液对急性肝损伤大鼠炎症因子的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16(3): 152-155.
- [18] 薛长江, 董芳, 王宇, 等. 羟基红花黄色素 A 对香烟提取物诱导 A549 细胞炎症因子表达作用的研究 [J]. *心肺血管病杂志*, 2014, 33(2): 276-280.
- [19] Li J, Zhang SY, Lu MR, et al. Hydroxysafflor yellow A suppresses inflammatory responses of BV2 microglia after oxygen-glucose deprivation [J]. *Neurosci Lett*, 2013, 535(1): 51-56.
- [20] 杨红云, 景浩然, 王旭梅, 等. 羟基红花黄色素 A 对小胶质细胞炎症激活的抑制作用 [J]. *湖北中医杂志*, 2013, 35(10): 22-23.
- [21] 张焕鑫, 张宏考, 肖俊会, 等. 红花注射液对急性冠脉综合征患者炎症反应的影响 [J]. *中国医药导报*, 2011, 8(35): 86-87.

[22] 姚苗苗,董仲才,任爱农. 羧基红花黄色素 A 的研究进展 [J]. 中南药学, 2009, 7(12): 931-934.

中医药, 2010, 42(9): 77-79.

[23] 张宇,郑为超. 红花黄素抗炎作用机制研究概况 [J]. 江苏  
· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.13.043

(收稿日期:2016-11-18 修回日期:2017-01-26)

## 非小细胞肺癌外科治疗中肺内淋巴结清扫相关研究进展

毕磊综述,葛明建<sup>△</sup>审校

(重庆医科大学附属第一医院胸心外科,重庆 400016)

[关键词] 肺肿瘤;肺内淋巴结;淋巴结转移;淋巴结清扫

[中图分类号] R605

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)13-1853-03

目前肺癌在世界范围内的各种恶性肿瘤中居病死率之首,其发病率逐年上升,而 5 年生存率约为 16%,病理分型以非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)为主<sup>[1-2]</sup>。国家癌症中心和卫计委对我国 2008 年的恶性肿瘤统计分析发现,肺癌在我国城市和农村的发病率和病死率均排在第一位,其中病死率男性为 62.47/10 万,女性为 29.39/10 万,发病率男性为 73.12/10 万,女性为 47.64/10 万<sup>[3]</sup>。外科手术是治疗没有远距离转移早期肺癌的主要方法,能彻底清除病灶,提高患者长期生存率<sup>[4-5]</sup>。治疗肺癌的关键在于早期诊断、彻底根治和术后规范化的综合治疗,虽然随着手术技术的不断改进和放、化疗的规范实施,早期肺癌患者的生存率逐年提高,但肺内、肺门及纵隔淋巴结是否有转移及准确病理分期是影响患者生存率的关键因素<sup>[6-7]</sup>。

### 1 肺癌淋巴结转移规律

NSCLC 能以直接浸润、血液、淋巴管等多种方式转移,但主要以淋巴结转移为主。大量研究证实,肺癌的存活率与瘤径、淋巴结转移的数量、位置以及是否有远处转移密切相关。明确 NSCLC 淋巴结转移程度不仅可以提供精准的病理分期及明确疾病进展程度,而且对于手术范围、方式以及选择放、化疗方案具有极其重要的指导作用。肺癌的纵隔淋巴结转移遵循:肺内淋巴结(12~14)→叶间淋巴结(11)→肺门淋巴结(10)→纵隔淋巴结(2~9),从而向远处进一步转移的由近及远、自上而下的转移规律<sup>[8]</sup>。除此之外,部分 NSCLC 患者的淋巴结转移因引流途径的差异而存在跳跃式转移,即在无肺内 N1 组淋巴结转移的情况下出现 N2 组淋巴结的跳跃式转移<sup>[9]</sup>。Kotoulas 等<sup>[10]</sup> 研究显示上叶肺肿瘤多转移至上纵隔淋巴结,而下叶肺肿瘤首先转移至第 7 组淋巴结,然后再侵及上纵隔区域淋巴结。Inoue 等<sup>[11]</sup> 针对不同肺叶的淋巴结的具体转移情况进行了回顾性分析发现存在如下规律,即右肺上叶癌中第 3、4R、10 组转移概率高,右肺中下叶癌中第 7、10 组转移概率高,左肺上叶癌中第 5、10 组转移概率高,左肺下叶癌中第 7、8、9、10 组转移概率高。Takahashi 等<sup>[12]</sup> 对 400 例 NSCLC 患者不同肺叶的淋巴回流规律研究显示,原发于右肺上叶的肺癌常出现纵隔淋巴结 4R 组的跳跃式转移,右肺下叶肺癌易发生第 8 组淋巴结跳跃式转移,左肺上叶肺癌易发生第 5 组淋巴结跳跃式转移,左肺下叶肺癌易发生第 9 组淋巴结跳跃式转移。其他学者<sup>[13-14]</sup> 对于 NSCLC 不同肺叶的淋巴结转移规律也有同样的报道。Matsumura 等<sup>[15]</sup> 研究发现相对于鳞癌,腺癌更易出现纵隔淋巴结转移,即使是小腺癌也同样如此。马海波等<sup>[16]</sup> 对 608 例 NSCLC 患者研究显示病理分期越高第 7 组淋巴结转移的可能性就越高,右肺下叶肿瘤比左侧更容易出现第 7 组淋

巴结病检阳性;腺癌的患者比鳞癌容易出现第 7 组淋巴结病检阳性。Watanabe 等<sup>[17]</sup> 研究发现瘤径小于或等于 1 cm 的肺癌患者,不同组织学类型的肺癌均未发生肺门及纵隔淋巴结转移,当肺癌瘤径介于 1~2 cm 之间,病理组织类型是腺癌的患者约有 1/5 发生 N2 淋巴结转移,这显示随着肺癌直径的不断增大,出现 N2 淋巴结转移的概率就越大。

### 2 肺癌淋巴结的清扫方式

根据肺癌淋巴结的胸内引流规律、清扫方式及范围的不同,目前公认将肺癌淋巴结清扫方式分为以下类型:系统性淋巴结清扫(systematic node dissection, SND)、选择性淋巴结活检(selected lymph node biopsy)、系统性采样(systematic sampling)、肺叶特异性系统性淋巴结清扫(lobe-specific systematic node dissection)、采样(sampling)、扩大性淋巴结清扫(extended lymph node dissection)<sup>[18]</sup>。右侧系统性清除应包括 2R、2L、4R、4L、7、8、9、10R、10L、11、12;而左侧系统性清除应包括 2L、4L、5、6、7、8、9、10R、10L、11、12,左侧进行淋巴结清扫时必须切断主动脉韧带,游离主动脉后完整清扫 4L,该方法可以清扫对侧淋巴结,这种手术策略可以提高手术清扫淋巴结的数量,提高术后分期的精确性,而且可以检测微小转移和确保完整的切除<sup>[19]</sup>。目前 NSCLC 的手术治疗时胸外科医师均能对纵隔淋巴结进行规范化清扫送检,但是绝大多数医师并未对术后残余标本肺内第 13、14 组淋巴结引起足够重视和进行规范化分组送检。即使是 NCCN 2011 指南也并没有明确描述需要对切除肺叶内残存的第 13、14 组淋巴结进行常规清扫病检<sup>[20]</sup>。

### 3 肺癌规范化 N1 淋巴结清扫的意义

手术治疗是早期 NSCLC 的首选方式,其关键在于原发肿瘤的切除及淋巴结的清扫,但淋巴结清扫方式仍然存在争议,尚需大量临床试验以确定最佳的清扫方案。应该重视目前的研究结果,根据目前的循证医学证据规范 NSCLC 的淋巴结清扫工作,使得外科手术为患者带来更多获益。目前各国学者均认为手术能提供更为精准的病理分期,对指导患者术后的放、化疗等综合治疗和改善患者生存率有帮助。N1 期患者存在争议, Van Schil 等<sup>[21]</sup> 指出 N0 与 N1 或 N2 之间存在显著差异,但并未指出 N1 与 N2 之间存在差异。Schirren 等<sup>[22]</sup> 研究表明, NSCLC 的长期存活率 N0 和 N1( $P=0.027$ ), N0 和 N2( $P=0.029$ ) 差异显著,但是 N1 和 N2( $P=0.754$ ) 差异不大。Riquet 等<sup>[23-24]</sup> 研究显示,出现 N1 中第 10、11 组淋巴结病检阳性的肺癌患者 5 年存活率低于肺内第 12、13 组淋巴结病检阳性者。Sayar 等<sup>[25]</sup> 研究显示, N1 淋巴结病检阳性的 NSCLC 患者 5 年生存率由单站阳性的 45% 降至多站阳性的 32%。N1