

[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[△]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^[1-2]。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^[3]。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^[4-5]。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^[6-7]。

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^[8]。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^[9]。Kotoulas 等^[10] 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^[11] 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^[12] 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^[13-14] 对于 NSCLC 不同肺叶的淋巴结转移规律也有同样的报道。Matsumura 等^[15] 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^[16] 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^[17] 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)^[18]。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^[19]。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^[20]。

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^[21] 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^[22] 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^[23-24] 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^[25] 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

淋巴结是肺癌淋巴转移的第一站,目前大量研究显示肺癌患者中第 12~13 组淋巴结在转移过程中所占比重极高,而针对肺叶切除术后残余在肺叶内第 13 组(和)14 组淋巴结的研究目前缺少大样本临床资料。苏崇玉等^[26]报道由于未规范化送检,部分单纯 13 组淋巴结转移的患者由 N1 划入 N0,从而低估了肿瘤病理分期,造成 N1 漏诊,使患者无法获得根治机会。陈健等^[27]针对 60 例周围型 NSCLC 分期为 T1 患者的研究显示,如第 12、13、14 组淋巴结未规范送检,将导致部分 II A 患者被错误划入 I A 期,假阴性率为 5.89%。Ramirez 等^[28]对 73 例肺癌术后的患者研究发现,术后常规病理检查有 60% 的肺内淋巴结存在漏检现象,90% 的肺叶标本存在肺内淋巴结被遗弃现象,而其中有 29% 存在淋巴结转移,有 12% 被认为是无淋巴结转移的患者。Jonnalagadda 等^[29]研究显示 NSCLC 中 N1 的 5 站淋巴结转移数量为分别为 1,2~3,4~8,>8 个时,生存时间分别为 8.8,8.2,6.0,3.9 年,这表明淋巴结转移数量可以用于术后复发风险评估,对术后管理有指导意义。Demir 等^[30]报道 NSCLC 患者中不同位置、数量的 N1 淋巴结病检阳性预后不同,其表现为单站、数量少的病检阳性的生存率明显优于多站、数量多病检阳性者,叶内(12、13、14)、叶间(11)及肺门(10)淋巴结受累者,5 年生存率为 53%、51%、39%,表明 NSCLC 转移是按照淋巴回流这种方式进行的,同时也显示当肺癌患者肺门部转移淋巴结越多,其病情进展越晚,患者预后越差。Smeltzer 等^[31]针对肺癌切除术后残余肺组织内转移淋巴结被忽视的情况进行研究,对 110 例肺叶切除患者进行前瞻性对比性研究,发现有 25% 的患者存在残余肺内淋巴结病检阳性。根据其建立的风险模型,这种被忽视的残余肺内淋巴结假阴性死亡风险明显高于真阴性,而当残余肺内转移淋巴结超过 2 个时,其死亡风险为矫正后的 6.5 倍,这表明被胸外科医师和病理科医师忽视的肺癌根治术后残余肺内淋巴结转移可导致 NSCLC 生存率降低。这提醒胸外科医师在术中应该根据肺内淋巴结的解剖定位进行精确清扫分检,避免遗漏转移淋巴结对患者分期、治疗、预后造成影响。即将出版的第 8 版 TNM 分期,正式基于对世界各地 94 708 人的研究,发现临床分期与病理分期预后不同,即使是均为 N1 和(或)N2 淋巴结转移的患者,但因其淋巴结转移数量的不同而导致预后差异极大,因此第 8 版分期根据循证医学证据,将 N1 淋巴结是否为单站转移详细划分为 N1a 和 N1b^[32-33]。

4 结 语

根据肺内淋巴液的回流规律,N1 淋巴结可能是周围型肺癌转移的第一站,病理科医师均能根据胸外科医师术中清扫的纵隔及第 10~12 组淋巴结分组病检,然而肺叶常规切除术后,肺叶内的第 13~14 组淋巴结很少被分组送检,目前尚未引起胸外科医师及病理科医师的足够重视,导致部分肺癌患者这两组淋巴结的转移状况被忽略,如果 N0 患者肺内第 13 和(或)14 组淋巴结未送检致出现假阴性结果,会直接导致淋巴结 N 分期由 N1 误划为 N0,相应的临床分期也会由 II A 期错误分为 I A 期,致使本需要常规化疗的 II A 肺癌患者被误认为不需要化疗的 I A 期肺癌患者,剥夺了患者获得进一步治疗的机会,也使这部分患者因分期错误致生存统计不准确,进而影响手术效果评估。目前关于肺叶内第 13~14 组淋巴结病理检查对肺癌术后病理分期以及对于 5 年生存率的影响研究极少,尚需大样本临床研究证实。若不行规范 N1 淋巴结切除及送检,可能造成病理分期不准确以及剥夺患者获得根治的机会,而且还可以造成分期偏倚导致不合适对比、治疗失度、生存统计错误等^[34]。因此,肺内淋巴结的分组清扫及病理检查不仅可以提高肺癌患者的临床分期的准确性,而且对指导患者术后

的综合治疗具有十分重要的意义。

参考文献

- [1] Chang A. Chemotherapy, chemoresistance and the changing treatment landscape for NSCLC[J]. Lung Cancer, 2011,71(1):3-10.
- [2] Ramalingam SS, Owonikoko TK, Khuri FR. Lung cancer: new biological insights and recent therapeutic advances [J]. CA Cancer J Clin, 2011,61(2):91-112.
- [3] 郑荣寿,张思维,吴良有,等.中国肿瘤登记地区 2008 年恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2012,21(1):1-12.
- [4] Salmenkivi K, Knuutila A. Diagnostics of non-small cell lung carcinoma[J]. Duodecim, 2014,130(7):701-704.
- [5] Ettinger DS, Akerley W, Borghaei H, et al. Non-small cell lung cancer, version 2. 2013[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013,11(6):645-653.
- [6] Nasir BS, Bryant AS, Minnich DJ, et al. The efficacy of restaging endobronchial ultrasound in patients with non-small cell lung cancer after preoperative therapy[J]. Ann Thorac Surg, 2014,98(3):1008-1012.
- [7] Donington JS, Pass HI. Surgical resection of non-small cell lung cancer with N2 disease[J]. Thorac Surg Clin, 2014,24(4):449-456.
- [8] Kim AW. Lymph node drainage patterns and micrometastasis in lung cancer[J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2010,21(4):298-308.
- [9] Saeteng S, Tantraworasin A, Euathrongchit J, et al. Nodal involvement pattern in resectable lung cancer according to tumor location[J]. Cancer Manag Res, 2012,4(4):151-158.
- [10] Kotoulas CS, Foroulis CN, Kostikas K, et al. Involvement of lymphatic metastatic spread in non-small cell lung cancer accordingly to the primary cancer location [J]. Lung Cancer, 2004,44(2):183-191.
- [11] Inoue M, Sawabata N, Takeda S, et al. Results of surgical intervention for p-stage III A (N2) non-small cell lung cancer: acceptable prognosis predicted by complete resection in patients with single N2 disease with primary tumor in the upper lobe [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004,127(4):1100-1106.
- [12] Takahashi K, Stanford W, Van Beek E, et al. Mediastinal lymphatic drainage from pulmonary lobe based on CT observations of histoplasmosis: implications for minimal N2 disease of non-small-cell lung cancer [J]. Radiat Med, 2007,25(8):393-401.
- [13] Riquet M, Rivera C, Pricopi C, et al. Is the lymphatic drainage of lung cancer lobe-specific? A surgical appraisal [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2015,47(3):543-549.
- [14] Shimada Y, Saji H, Kakihana M, et al. Retrospective analysis of nodal spread patterns according to tumor location in pathological N2 non-small cell lung cancer [J]. World J Surg, 2012,36(12):2865-2871.
- [15] Matsumura Y, Hishida T, Yoshida J, et al. Reasonable extent of lymph node dissection in intentional segmentectomy for small-sized peripheral non-small-cell lung cancer:

from the clinicopathological findings of patients who underwent lobectomy with systematic lymph node dissection [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(11): 1691-1697.

- [16] 马海波, 丁志丹, 曲戈, 等. 非小细胞肺癌隆突下淋巴结转移与临床病理特征的关系[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2013, 20(1): 70-73.
- [17] Watanabe S, Oda M, Go T, et al. Should mediastinal nodal dissection be routinely undertaken in patients with peripheral small-sized (2 cm or less) lung cancer? Retrospective analysis of 225 patients [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001, 20(5): 1007-1011.
- [18] Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 30(5): 787-792.
- [19] Bolukbas S, Eberlein MH, Schirren J. Role of mediastinal lymph node dissection in non-small cell lung cancer [J]. *Front Radiat Ther Oncol*, 2010, 42(1): 78-86.
- [20] Darling GE, Allen MS, Decker PA, et al. Number of lymph nodes harvested from a mediastinal lymphadenectomy: results of the randomized, prospective American College of Surgeons Oncology Group Z0030 trial [J]. *Chest*, 2011, 139(5): 1124-1129.
- [21] Van Schil PE, Brutel De La Rivière A, Knaepen PJ, et al. Long-term survival after bronchial sleeve resection: univariate and multivariate analyses [J]. *Ann Thorac Surg*, 1996, 61(4): 1087-1091.
- [22] Schirren J, Bölükbas S, Bergmann T, et al. Prospective study on perioperative risks and functional results in bronchial and bronchovascular sleeve resections [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 57(1): 35-41.
- [23] Riquet M, Mordant P, Pricopi C, et al. A review of 250 ten-year survivors after pneumonectomy for non-small-cell lung cancer [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 43(5): 876-881.
- [24] Riquet M, Berna P, Arame A, et al. Lung cancer invading the fissure to the adjacent lobe: more a question of spreading mode than a staging problem [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 41(5): 1047-1051.
- [25] Sayar A, Turna A, Kiliögün A, et al. Prognostic significance of surgical-pathologic multiple-station N1 disease in

non-small cell carcinoma of the lung [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, 25(3): 434-438.

- [26] 苏崇玉, 李云松, 韩毅, 等. 非小细胞肺癌叶支气管及段支气管淋巴结转移对疾病病理分期的影响和淋巴结转移规律的研究 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2014, 21(5): 513-516.
- [27] 陈健, 许凝, 栗新燕. T1 期非小细胞肺癌清扫肺内淋巴结的临床意义 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2016, 23(4): 341-345.
- [28] Ramirez RA, Wang CG, Miller LE, et al. Incomplete intrapulmonary lymph node retrieval after routine pathologic examination of resected lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(23): 2823-2828.
- [29] Jonnalagadda S, Smith C, Mhango G, et al. The number of lymph node metastases as a prognostic factor in patients with N1 non-small cell lung cancer [J]. *Chest*, 2011, 140(2): 433-440.
- [30] Demir A, Turna A, Kocaturk C, et al. Prognostic significance of surgical-pathologic N1 lymph node involvement in non-small cell lung cancer [J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 87(4): 1014-1022.
- [31] Smeltzer MP, Faris N, Yu X, et al. Missed intrapulmonary lymph node metastasis and survival after resection of Non-Small cell lung cancer [J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 102(2): 448-453.
- [32] Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, et al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(11): 1618-1624.
- [33] Rami-Porta R, Asamura H, Goldstraw P. Predicting the prognosis of lung cancer: the evolution of tumor, node and metastasis in the molecular age-challenges and opportunities [J]. *Trans Lung Can Res*, 2015, 4(4): 415-423.
- [34] Amer K, Khan AZ, Singh N, et al. Video-assisted thoracic surgery systematic mediastinal nodal dissection and stage migration: impact on clinical pathway [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 40(6): 1474-1481.

(收稿日期: 2016-11-12 修回日期: 2017-01-23)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.13.044

饮酒对胰岛素抵抗的影响及其机制的研究进展

邵灿灿 综述, 张国豪 审校

(遵义医学院附属医院内分泌科, 贵州遵义 563000)

[关键词] 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗; 饮酒

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)13-1855-03

近年来, 中国居民患 2 型糖尿病的风险有所增加, 2 型糖尿病患病率从 1995 年的 2% 以逐年上升的趋势发展到 2013 年的 11.6%, 目前我国有超过 1 亿人罹患糖尿病^[1]。2 型糖尿

病的病理基础之一是胰岛素抵抗, 而饮酒与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病之间存在何种关系也越来越为学者们所关注。本文从两个方面对相关文献进行综述, 首先介绍了研究饮酒与 2 型糖