

- dures[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2007, 43(2): 123-133.
- [20] Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy[J]. BJU Int, 2001, 87(4): 408-410.
- [21] Frota R, Turna B, Barros R, et al. Comparison of radical prostatectomy techniques: open, laparoscopic and robotic assisted[J]. Int Braz J Urol, 2008, 34(3): 259-269.
- [22] Wirth MP, Froehner M. Robot-assisted radical prostatectomy: the new gold standard[J]. Eur Urol, 2010, 57(5): 750-751.
- [23] Menon M, Shrivastava A, Kaul K, et al. Vattikuti institute prostatectomy: contemporary technique and analysis of results[J]. Eur Urol, 2007, 51(3): 648-658.
- [24] Ficarra V, Novara G, Artibani W, et al. Retropubic, laparoscopic, and Robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies[J]. Eur Urol, 2009, 55(5): 1037-1063.
- [25] Bannowsky A, Schulze H, Hautmann S, et al. Recovery of erectile function after nerve-sparing radical prostatectomy: improvement with nightly low-dose sildenafil[J]. BJU Int, 2008, 101(10): 1279-1283.
- [26] Raina R, Pahlajani G, Agarwal A, et al. The early use of transurethral alprostadil after radical prostatectomy potentially facilitates an earlier return of erectile function and successful sexual activity[J]. BJU Int, 2007, 100(6): 1317-1321.
- [27] Kohler T, Pedro R, Hendlin K, et al. A pilot study on the early use of the vacuum erection device after radical retro-pubic prostatectomy[J]. BJU Int, 2007, 100(4): 858-862.

(收稿日期: 2011-01-09 修回日期: 2011-03-22)

· 综 述 ·

## 雌激素替代疗法改善老年痴呆的基础与临床研究进展

罗 鹏<sup>1</sup>, 邢方凯<sup>1</sup>, 武泽新<sup>1</sup>, 王 磊<sup>1</sup>综述, 张吉强<sup>2△</sup>审校

(第三军医大学: 1. 学员旅 13 队; 2. 基础医学部神经生物教研室、  
神经生物学重庆市重点实验室, 重庆 400038)

关键词: 雌激素类; 受体, 雌激素; 雌激素替代疗法; 学习记忆; 老年痴呆症

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2011. 23. 040

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)23-2384-04

神经系统中的雌激素不仅来源于外周, 也可以由脑内的芳香化酶催化雄激素所产生。动物实验研究发现雌激素在调节学习记忆、改善老年痴呆方面具有重要作用; 临床观察发现老年痴呆症(Alzheimer's disease, AD)等神经退行性疾病的发生与体内雌激素含量的降低有着密切的关系, 因此雌激素替代疗法(estrogen replacement therapy, ERT)得到了广泛的应用。位于细胞核内的经典雌激素受体(estrogen receptor, ER)以及位于细胞膜、内质网、线粒体和高尔基体等膜性结构的膜性受体共同介导着雌激素对学习记忆和老年痴呆的调节。现对 ERT 的基础研究与临床应用进展进行综述。

### 1 ERT 的基础研究

**1.1 增强突触可塑性** 中枢神经系统的突触可塑性与学习记忆密切相关。神经细胞的树突数目和密度对雌激素的浓度变化非常敏感, 它随动物性周期中雌激素的水平波动而变化, 雌激素水平增高时可诱导海马神经元产生新的树突和突触。研究发现, 将海马区神经元暴露于雌激素后, 其树突密度增加了 2 倍, 突触可塑性明显增强。最近 Gong 等<sup>[1]</sup>通过观察敲除  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -amino butyric acid, GABA)转运体(GAT1)后的活体动物海马区的  $\theta$  振荡发现, 雌激素对突触可塑性的影响可能与海马内的 GABA 能神经元有关。

**1.2 促进脑部血液循环** 统计学资料表明, 50% 以上的 AD 患者大脑血流量明显减少, 并伴有脑血管病。用正电子发射断层摄影术监测发现, ERT 后患者脑局部血流量显著增加, 其机制可能是雌激素通过作用于血管内皮、抑制血管收缩因子并刺激血管舒张因子的释放, 从而增加大脑血流量, 改善 AD 患者的认知功能。Kitamura 等<sup>[2]</sup>通过电子显微镜等分析了实验鼠脑部血液循环不良对脑的影响, 结果也证实了雌激素能够促进

脑部血液循环从而改善学习和记忆能力。

**1.3 维持细胞内的  $Ca^{2+}$  平衡**  $Ca^{2+}$  内流引起的细胞内  $Ca^{2+}$  超载是受损脑组织内神经元死亡的重要原因。研究发现雌激素可以通过作用于 L 型电压门控  $Ca^{2+}$  通道, 抑制由  $\beta$  样淀粉蛋白( $\beta$  amyloid protein,  $A\beta$ ) 等引起的海马神经元内  $Ca^{2+}$  的升高, 防止线粒体的  $Ca^{2+}$  超载并维系其膜电位, 从而减缓神经元退行性病变。Zhang 等<sup>[3]</sup>在用 ER $\beta$  选择性激动剂刺激由小鼠胚胎干细胞衍生的神经元时也发现了类似现象。

**1.4 减少脑内毒性  $A\beta$  的产生和沉积**  $A\beta$  是淀粉样肽前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)的正常代谢产物。生理情况下, APP 在  $\alpha$ -分泌酶作用产生可溶性 APP(sAPP), 对神经元有保护作用; 病理情况下,  $\beta$  和  $\gamma$  分泌酶协同作用加强, 产生不溶性  $A\beta$ , 聚集形成不溶性纤维丝沉积在脑内成为典型的老年斑, 从而导致 AD 的发生。Amtul 等<sup>[4]</sup>以生理浓度的雌激素处理转基因的 AD 早发型小鼠, 发现神经元内 sAPP 释放增加,  $A\beta$  产生减少。其机制可能是雌激素通过增强  $\alpha$ -分泌酶活性并抑制  $\beta$ -分泌酶活性从而调节 APP 代谢, 最终发挥神经保护效应。

**1.5 抗氧化作用** 氧自由基(reactive oxygen species, ROS)是存在于细胞内由有氧代谢产生的一类活性基团, 包括超氧阴离子和脂质过氧化物自由基等。正常情况下, 机体的 ROS 代谢处于动态平衡。在某些病理状态比如局部缺血性损伤和线粒体损伤等, 由于抗氧化能力减弱或者 ROS 生成增多, 导致过量的 ROS 作用于机体, 称为氧化应激。神经系统的氧化应激会损伤神经元膜蛋白的功能, 影响离子稳态平衡, 导致 AD 的发生。Kumar 等<sup>[5]</sup>在体外细胞培养实验和动物模型中发现, 雌激素可以通过减少 ROS 的产生、中和多余的活性氧以及增强

细胞内的抗氧化防御分子的表达来发挥抗氧化的作用,从而减缓神经元的损伤并防止 AD 的发生。

**1.6 抗炎作用** 在中枢神经系统中,局部缺血等因素能够激活核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B),引起瀑布式的炎症反应。实验证明雌激素能够抑制这种由 NF- $\kappa$ B 的激活所导致的炎症反应,从而阻止神经细胞的变性坏死,保证其正常的学习记忆功能。Ghisletti 等<sup>[6]</sup>研究认为雌激素主要通过阻碍转录因子 P65 的细胞核内定位来抑制炎症的发生。Tiwari-Woodruff 和 Voskuhl<sup>[7]</sup>通过研究脑脊髓炎小鼠中枢神经系统的炎症发现,这种抗炎反应主要由 ER $\alpha$  配体介导,而 ER $\beta$  配体无法介导抗炎反应。

**1.7 调节载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)的表达** 在神经系统中,ApoE 是一种主要由星形胶质细胞合成的载脂蛋白。在 ApoE 的各种亚型中,ApoE2、ApoE3 有助于维护 Tau 蛋白的稳定性,对 AD 的发生有抑制作用;ApoE4 却可引起 Tau 蛋白的过度磷酸化,促进神经原纤维缠结的形成,促进 A $\beta$  沉积,导致 AD 的发生。Corbo 等<sup>[8]</sup>发现当编码芳香化酶的 CYP19 基因变异之后,雄激素不能正常转化为雌激素,造成 ApoE 的合成发生障碍,从而增加 AD 的易感性。进一步研究发现,雌激素可以通过降低 ApoE4 mRNA 的转录并促进 ApoE2、ApoE3 的 mRNA 转录,来改善 AD 患者的病理损伤。此外,雌激素还能调整 ApoE 受体基因的表达,通过受体依赖机制促进神经突触生长而增强学习记忆<sup>[9]</sup>。

## 2 ERT 的临床应用现状

女性进入围绝经期以后,卵巢功能从旺盛状态逐渐衰退直到完全丧失。在这期间,由于雌激素的分泌不足,会导致机体出现许多不适症状甚至疾病(如学习记忆能力的减退、心血管疾病和 AD 等)。ERT 就是通过对围绝经期和绝经后妇女补充雌激素来达到调整紊乱的月经周期,缓解或解除绝经前后出现的各种不适症状甚至疾病以提高生活质量的一种治疗方法。

1986 年,Fillit 等首先报道了 ERT 的临床应用。随后 Kawas 等对 472 例围绝经期的妇女进行了长达 16 年的跟踪调查,发现与未使用 ERT 者相比,使用者患 AD 的相对危险度仅为 0.46,这意味着 ERT 可大大降低妇女患 AD 的风险。最近,耶鲁大学医学院的 Ferrer 等<sup>[10]</sup>测定了 60 例更年期后妇女在服用雌激素前、后的口头阅读、短期记忆以及其他认知能力,结果证明了雌激素能提高更年期后妇女的认知能力,促进其学习记忆的形成,从而预防 AD 的发生。

动物实验也证明了 ERT 能够预防和治疗 AD。Shang 等<sup>[11]</sup>通过 AD 模型的大鼠实验发现,ERT 组与卵巢切除组相比,逃避潜伏期明显缩短( $P < 0.05$ )。此外,在高频率的刺激 30 min 后,ERT 组大鼠 LTP 幅度显著增强( $P < 0.01$ )。这表明 ERT 可以通过调节突触可塑性来改善 AD 大鼠的认知功能障碍,从而促进学习记忆的形成。

然而,目前关于 ERT 的临床应用尚有争议。一方面,Robertson 等<sup>[12]</sup>、Hogervorst 和 Bandelow<sup>[13]</sup>通过临床研究发现 ERT 可能并不会减缓 AD 患者的认知障碍而是主要起预防作用,其原因可能是 AD 患者脑内的雌激素反应性神经元因长期缺乏雌激素营养而发生了不可逆转的损伤。对于上述的临床观察结果和某学者在 AD 大鼠模型上得出结论之间的差异,Zahs 和 Ashe<sup>[14]</sup>认为这可能与实验动物的模型制备方法有关,而且人和大鼠或其他实验动物也有很大的差别。另一方面,ERT 的应用或许具有年龄依赖性。比如美国国立卫生研究院

(NIH)的妇女健康启动项目记忆功能研究(women's health initiative memory study,WHIMS)表明,对于 65 岁以上的绝经后妇女使用 ERT 反而会增加其患 AD 的风险,其具体原因还不清楚,可能与临床实验中雌激素的种类、剂型和用量有关,也有可能与患者年龄、绝经期的时间长短等个体因素有关<sup>[15]</sup>。此外,加拿大、英国和美国等国家的研究指出,ERT 可能会增加患乳腺癌、肺癌等疾病的风险<sup>[16-17]</sup>。因此,ERT 的基础研究和临床应用尚需要进一步大规模的临床研究,以便于对 ERT 与认知功能的关系作出科学、客观的评价。

为了更加合理地使用 ERT,2008 年国际绝经协会(IMS)的“绝经相关问题”全球高峰论坛提出了一些措施。比如,采用新型超低剂量口服制剂可以有效地缓解 AD 的症状,并能够降低患乳腺癌等的风险;通过调节给药途径和用药时机来降低循环水平的雌激素以降低乳腺癌的发生率,从而发挥 ERT 的最佳效能<sup>[18]</sup>。北美更年期协会(North American Menopause Society,NAMS)先后于 2008 年和 2010 年发表了关于更年期绝经后妇女使用 ERT 的建议与声明,这些都可以作为合理使用 ERT 的重要依据<sup>[19]</sup>。

## 3 ERT 的作用机制

雌激素作为一种脂溶性类固醇激素,主要通过与其核受体和(或)膜性受体结合,发挥特定的生物学效应。

**3.1 经典核受体介导的基因型信号通路** 经典的核内 ER 包括 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  两种亚型,分别由 ESR1 和 ESR2 两种基因编码。两种 ER 的亚型结构相似,都具有 6 个结构域(A~F),包括 3 个主要的功能结构域:N 末端区为不依赖配体的转录调节功能;C 末端区为配体结合域(ligand binding domain,LBD);二者之间为 DNA 结合区(DNA binding domain,DBD)<sup>[20-21]</sup>。两种受体的氨基酸序列在 DBD 区和 LBD 区的同源性分别为 95% 和 55%,这表明两种受体识别并结合相似的激素应答元件,但对不同配体的亲和力存在差异。

雌激素与经典核 ER 结合后形成复合物,并进一步与靶基因上游特异的雌激素反应元件互相作用来调控靶基因的表达。上述两种 ER 介导的生物学效应可能有所不同,如 ER $\alpha$  主要参与对生殖系统的调控,因为敲除 ER $\alpha$  可导致不育;ER $\beta$  主要参与对神经系统的调控,因为敲除 ER $\beta$  基因会严重影响学习记忆和突触可塑性<sup>[22]</sup>。但在某些方面两种 ER 可能会协同发挥作用。

**3.2 膜性受体介导的非基因型信号通路** 多年来研究发现雌激素能在短时间内发生快速的信号转导事件,比如神经元电生理特性的改变、细胞应答效应中的 Ca<sup>2+</sup> 动员和激酶激活等。近年研究表明这一系列效应是由膜性 ER 介导的,雌激素通过此类受体发挥“非基因型”的调节作用。膜性 ER 主要包括 G 蛋白耦联雌激素受体(G protein-coupled estrogen receptor,GPER)、ER-X、G $\alpha$ q-ER 和具有膜性成分的经典核受体,其中研究最多的是 GPER。GPER 是一个 7 次跨膜的 G 蛋白耦联受体,它在中枢神经系统和周围神经系统均有表达,但是关于其亚细胞位点仍存在争议,研究发现它不仅仅位于细胞膜,也可能位于各种膜性细胞器,而且这种分布模式可能具有组织、细胞类型特异性,甚至不同的功能状态也可能影响其亚细胞水平的定位<sup>[23-25]</sup>。

雌激素与膜性 ER 结合后,可能通过调节 MAPK/ERK、PI3K/Akt、cAMP/PKA 和 Ca<sup>2+</sup> 等 4 条信号途径来发挥快速的非基因调节效应<sup>[26-27]</sup>。

**3.3 两条信号通路的协同作用** 经典 ER 和膜性 ER 的分子结构、组织和亚细胞定位、作用方式、信号转导途径和介导效应虽然有所不同,但二者均能结合雌激素并激活 EGFR 和 PI3K 介导的转录作用。比如 Albanito 等<sup>[28]</sup>发现在 EGFR/ERK/c-fos 促进细胞增殖的过程中,需要 GPER 和 ER $\alpha$  的共同参与。这表明了两条信号通路在体内并非孤立和相互平行的,而是会发生相互整合和相互作用,共同发挥雌激素的神经保护作用,以全面调节神经元的功能。

#### 4 小结与展望

综上所述,雌激素可以通过基因型和非基因型机制的共同作用来改善大脑的学习记忆功能,进而发挥着预防或治疗老年痴呆等神经退行性疾病的重要作用。但是,雌激素作用的信号途径与生理效应受到多方面因素的影响,目前对脑内雌激素合成酶即芳香化酶以及雌激素各类型受体在神经系统中的表达定位及功能研究还十分有限,对各种类固醇受体辅助活化因子在脑内的表达与功能也知之甚少,这或许是 ERT 的基础研究和 AD 临床应用中出现一定的差异的原因。未来应该全面深入研究雌激素及其受体甚至辅助活化/抑制因子在脑内的表达与功能,从而为深入阐明雌激素作用于学习记忆的机制以及 ERT 的临床应用提供可靠的依据。

#### 参考文献:

- [1] Gong N, Li Y, Cai GQ, et al. GABA transporter-1 activity modulates hippocampal theta oscillation and theta burst stimulation-induced long-term potentiation[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(50): 15836-15845.
- [2] Kitamura N, Araya R, Kudoh M, et al. Beneficial effects of estrogen in a mouse model of cerebrovascular insufficiency[J]. *PLoS One*, 2009, 4(4): e5159.
- [3] Zhang L, Blackman BE, Schonemann MD, et al. Estrogen receptor beta-selective agonists stimulate calcium oscillations in human and mouse embryonic stem cell-derived neurons[J]. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11791.
- [4] Amtul Z, Wang L, Westaway D, et al. Neuroprotective mechanism conferred by 17beta-estradiol on the biochemical basis of Alzheimer's disease[J]. *Neuroscience*, 2010, 169(2): 781-786.
- [5] Kumar S, Lata K, Mukhopadhyay S, et al. Role of estrogen receptors in pro-oxidative and anti-oxidative actions of estrogens: A perspective[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1800(10): 1127-1135.
- [6] Ghisletti S, Meda C, Maggi A, et al. 17beta-estradiol inhibits inflammatory gene expression by controlling NF-kappaB intracellular localization[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(8): 2957-2968.
- [7] Tiwari-Woodruff S, Voskuhl RR. Neuroprotective and anti-inflammatory effects of estrogen receptor ligand treatment in mice[J]. *J Neurol Sci*, 2009, 286(1-2): 81-85.
- [8] Corbo RM, Gambina G, Ulizzi L, et al. Genetic variation of CYP19(aromatase) gene influences age at onset of Alzheimer's disease in women[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2009, 27(6): 513-518.
- [9] Reitz C, Mayeux R. Endophenotypes in normal brain morphology and Alzheimer's disease; a review[J]. *Neuroscience*, 2009, 164(1): 174-190.
- [10] Ferrer E, Shaywitz BA, Holahan JM, et al. Uncoupling of reading and IQ over time: empirical evidence for a definition of dyslexia[J]. *Psychol Sci*, 2010, 21(1): 93-101.
- [11] Shang XL, Zhao JH, Cao YP, et al. Effects of synaptic plasticity regulated by 17beta-estradiol on learning and memory in rats with Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Bull*, 2010, 26(2): 133-139.
- [12] Robertson D, Craig M, van Amelsvoort T, et al. Effects of estrogen therapy on age-related differences in gray matter concentration[J]. *Climacteric*, 2009, 12(4): 301-309.
- [13] Hogervorst E, Bandelow S. Brain and cognition. Is there any case for improving cognitive function in menopausal women using estrogen treatment? [J]. *Minerva Ginecol*, 2009, 61(6): 499-515.
- [14] Zahs KR, Ashe KH. Too much good news are Alzheimer mouse models trying to tell us how to prevent, not cure, Alzheimer's disease[J]. *Trends Neurosci*, 2010, 33(8): 381-389.
- [15] Coker LH, Espeland MA, Rapp SR, et al. Postmenopausal hormone therapy and cognitive outcomes; the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010, 118(4-5): 304-310.
- [16] Sharpe KH, McClements P, Clark DI, et al. Reduced risk of oestrogen receptor positive breast cancer among peri- and post-menopausal women in Scotland following a striking decrease in use of hormone replacement therapy [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(5): 937-943.
- [17] Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2009, 374(9697): 1243-1251.
- [18] Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH, et al. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy [J]. *Climacteric*, 2007, 10(3): 181-194.
- [19] North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women; 2010 position statement of The North American Menopause Society [J]. *Menopause*, 2010, 17(2): 242-255.
- [20] Ascenzi P, Bocedi A, Marino M. Structure-function relationship of estrogen receptor alpha and beta; impact on human health [J]. *Mol Aspects Med*, 2006, 27(4): 299-402.
- [21] 连艳, 杨鹰. 雌激素  $\beta$  受体及其与卵巢癌的关系研究进展 [J]. *重庆医学*, 2008, 37(16): 1846-1848.
- [22] 张吉强, 蔡文琴. 脑内雌激素受体的研究进展 [J]. *局解手术学杂志*, 2009, 18(1): 1-2.
- [23] Revankar CM, Cimino DF, Sklar LA, et al. A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling [J]. *Science*, 2005, 307(5715): 1625-1630.
- [24] Sakamoto H, Matsuda K, Hosokawa K, et al. Expression

of G protein-coupled receptor-30, a G protein-coupled membrane estrogen receptor, in oxytocin neurons of the rat paraventricular and supraoptic nuclei[J]. *Endocrinology*, 2007, 148(12):5842-5850.

[25] Matsuda K, Sakamoto H, Mori H, et al. Expression and intracellular distribution of the G protein-coupled receptor 30 in rat hippocampal formation[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 441(1):94-99.

[26] 李凡, 黄颖, 童卫东, 等. 雌激素诱导小鼠肠道 Cajal 间质细胞内 ERK 快速活化的研究[J]. *重庆医学*, 2009, 38(11):1354-1355.

[27] Prossnitz ER, Barton M. Signaling, physiological functions and clinical relevance of the G protein-coupled estrogen receptor GPER[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2009, 89(3-4):89-97.

[28] Albanito L, Madeo A, Lappano R, et al. G protein-coupled receptor 30 (GPR30) mediates gene expression changes and growth response to 17beta-estradiol and selective GPR30 ligand G-1 in ovarian cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(4):1859-1866.

(收稿日期:2011-01-09 修回日期:2011-03-22)

· 综 述 ·

## 双侧肾癌的诊治进展

邓国贤 综述, 胡自力 审校

(重庆医科大学附属第二医院泌尿外科 400010)

**关键词:** 肾肿瘤; 肾移植; VHL 综合征; 透明细胞癌; 物理消融

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.23.041

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)23-2387-03

双侧肾癌临床较少见, 发病率约占同时散发肾癌的 2%~4%, 但在一些家族遗传病中发病率却高达 83%, 常见的家族遗传病包括: 遗传性乳头状肾癌、林道(Von Hippel-Lindau, VHL)病、家族性透明细胞癌和家族性肾腺瘤伴发 Birt-Hogg-Dub 综合征<sup>[1]</sup>。双侧肾癌主要分同时性双侧肾癌和异时性双侧肾癌。

### 1 双侧肾癌的诊断

**1.1 双侧肾癌与普通肾癌的临床症状及诊断检查并无差异** 主要临床表现为血尿、疼痛、包块, 也可有发热、肝功能异常、血沉加快等, 影像学检查能进一步提高检出率。

影像学检查是肾癌诊断的主要方式。(1)超声: 是简单无创的影像学方法, 能检查出直径 1 cm 以上的肿瘤;(2)静脉尿路造影(intravenous urogram, IVU)可见肾盂肾盏因肿瘤挤压或侵犯, 出现不规则变形、狭窄、拉长、移位或充盈缺损;(3)CT 是最重要的一种检查方法, 在了解双侧肾癌的诊断、分期、病灶的大小比 B 超和 IVU 更敏感; CT 还能评价肿瘤钙化、坏死以及浸润邻近器官的情况, 了解区域淋巴结是否肿大等。

**1.2 遗传性双侧肾癌与非遗传性双侧肾癌跟普通肾癌相比具有显著特点** VHL 综合征是一组家族性、多发性、多器官受累的不良性肿瘤症候群, 是一种常染色体显性遗传病, 常见的多发肿瘤包括视网膜血管网织细胞瘤、中枢神经系统血管网织细胞瘤、肾细胞癌或囊肿、嗜铬细胞瘤、附睾囊肿等。发生肾癌的平均年龄为 37 岁(16~67 岁), 75% 病灶为双侧性、多灶性<sup>[2]</sup>。遗传性双侧肾癌有家族集聚现象, 发病年龄较早, 集中于 30~50 岁之间; 遗传性乳头状肾癌常常表现为双侧或者多灶肿瘤, 为常染色体显性遗传病, 发病年龄常常在 30~50 岁之间。

### 2 双侧肾癌的病理特点

双侧肾癌两侧病灶的病理类型可以相同, 也可以不同, 透明细胞癌是双侧肾癌的主要病理类型, 其次是乳头状癌, 它在双侧肾癌中的发生率也相当高<sup>[3]</sup>, 宫大鑫等<sup>[4]</sup>报道了 22 例双侧肾癌中有 4 例患者的双侧病灶病理类型不相同, 其中 2 例为一侧透明细胞癌, 另一侧为嫌色细胞癌; 2 例为一侧透明细胞癌, 另一侧为乳头状癌。异时性双侧肾癌是先有一侧肾脏发

病, 经过一段时间后另一侧肾脏再发生病变; 有人认为是先前的转移性病灶, 但相关研究表明异时性双侧肾癌的两侧病理类型也可以完全不相同, 因此后发病侧肾癌也可是后发病变。

### 3 双侧肾癌的治疗

**3.1 手术治疗** 手术治疗是目前肾癌治疗最有效的方法, 双侧肾癌由于其疾病的特殊性应首选保留肾单位的手术, Becker 等<sup>[5]</sup>对 3 097 例因双侧肾癌行肾单位保留手术的患者进行跟踪报道, 其中手术后 5 年以上生存率达到 56.7%。研究表明, 保留肾单位手术治疗可以很好地提高双侧肾癌患者的存活率及生存质量。保留肾单位手术在治疗与控制肾癌的效果上与根治性肾切除术无明显差异性<sup>[6]</sup>。

保留肾单位手术方式主要包括: 肿瘤剜除术、肾部分切除术等。一般通过肿瘤的位置、大小、数目以及与肾脏收集系统的关系来确定手术的具体方式<sup>[7]</sup>, 因此术前的影像学检查对手术的方式、可行性等可作出合理的评价, 其中首选 CT 影像学检查, 能够很好地了解肿瘤与肾脏的解剖学关系, 明确手术的难易程度及术后并发症的发生几率。

**3.1.1 肿瘤剜除术** 肾肿瘤剜除术主要适用于肿瘤在生长过程中, 其周围形成一个由正常肾组织包围的假包膜, 手术时可以利用肿瘤与包膜之间的间隙来剜除肿瘤, 这样可以更好地保留正常肾单位, 患者的肾功能得以最大地保留。Leibolich 等<sup>[8]</sup>研究表明, 处在 T1a 期的肾细胞癌行剜除术, 其 5 年生存率与肾部分切除术无明显差异。

**3.1.2 肾部分切除术** 肾部分切除手术切除范围应超过肿瘤边缘 1~1.5 cm, 以保证切缘无肿瘤组织残留。相对于肾癌根治术, 肾部分切除术能更多地保留正常肾单位, 肾脏功能能够更好地保留。

**3.1.3 保留肾单位手术指征** 不是所有的双侧肾癌都能行保留肾单位手术治疗, 以下情况下适合行保留肾单位手术: (1) 双侧肿瘤直径小于 4 cm, 限于肾的一极或表面; (2) 一侧肿瘤直径大于 4 cm 或者多发, 另一侧肿瘤直径小于 4 cm。当双侧肿瘤大于 4 cm 时, 没有保留肾单位手术的指征。近年来也有学者认为 7 cm 是能否选择保留肾单位手术的分界<sup>[9]</sup>。