

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.35.040

纳米碳淋巴示踪剂在结肠癌区域淋巴结清扫中的应用价值*

葛现才¹, 郭恒², 温宝磊³, 周岩冰^{4△}综述, 张勤¹审校

(1. 中国人民解放军第四〇一医院普通外科, 山东青岛 266071; 2. 海军青岛第一疗养院第一疗养区一科, 山东青岛 266000; 3. 中国人民解放军第四〇一医院麻醉科, 山东青岛 266071; 4. 青岛大学医学院普通外科, 山东青岛 266003)

[关键词] 结肠癌; 淋巴转移; 淋巴示踪剂; 纳米碳; 多学科协作

[中图分类号] R735.3+5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)35-5020-04

结肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一,近年来结肠癌呈现出年轻化、发病率、病死率“三线”升高趋势。淋巴转移是结肠癌的主要转移途径,所以原发灶和区域淋巴结的完整切除是外科治疗恶性肿瘤获得良好预后的有效方法。精确的 TNM 分期是制定个体化、规范化治疗方案的前提,是改善患者预后的关键因素之一。随着肿瘤个体化治疗和多学科治疗理念的提出,确定科学合理的淋巴结清扫范围,以及有效的后续治疗方案得到了越来越多的关注;但如何才能根治的同时又不会因盲目扩大手术范围给患者带来相应的不良反应,是一直困扰临床医师的问题。纳米碳作为一种新兴示踪剂,在前哨淋巴结获取、微转移、区域淋巴结清扫及药物载体等方面有一定的应用价值,在一定程度上解决了结肠癌治疗和预后的瓶颈。现针对纳米碳示踪技术在治疗结肠癌方面的应用作一综述。

1 结肠癌的诊治现状

结肠直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一,近年来由于人们生活水平的提高和饮食结构的改变等因素导致结肠癌也呈现出年轻化、发病率、病死率“三线”升高趋势,占有恶性肿瘤的 10%~15%^[1]。中国抗癌学会结肠癌专业委员会的调查报告和 Tenesa 等^[2]调查表明,全球每年仅新增结肠癌病例就高达 100 多万。此外,2012 年 WHO 公布了结肠直肠癌新发与死亡病例数前 20 位的国家,我国高居首位,且大中城市更为显著^[3-4]。在我国的某些发达城市或地区,结肠癌的发病率已经上升至第 2 或第 3 位^[5],在全球范围内,其发病率也在逐年增加,2012 年仅全美结肠癌新发病例就高达 103 170 例^[6]。随着手术技术的不断进步和临床新药的不断发明,结肠癌患者的近期疗效有了显著的提高,但研究发现近 30 年来结肠癌在外科治疗方面无明显的进展,其局部复发率、转移率和存活率没有明显改善,5 年总存活率仍维持在 50%~60%^[7-9]。直至 2008 年 Hohenberger 等^[10]提出了全结肠系膜切除(complete mesocolic excision, CME)概念并运用于临床后,在一定程度上减少了结肠癌手术并发症及患者的复发,提高了术后 5 年存活率^[11]。手术是治疗结肠癌的主要方法^[12],扩大手术范围虽然可以在很大程度上提高患者的生存率,但同时也增加了盆腔神经损伤等并发症的发生率,给患者带来了排尿困难、性功能障碍等困扰,严重影响了患者的生活质量^[13]。

2 TNM 分期在结肠癌治疗中的意义

2.1 TNM 分期 N 分期的再认识 目前,胃肠道恶性肿瘤已经进入规范化诊治的时代,肿瘤分期的基线评价、治疗方案的制定等各个环节均有标准可依,而在结肠癌的治疗中,精确的 TNM 分期就是贯穿各个治疗环节的标准和前提,是制定治疗

策略必须遵循的基本原则^[14]。确切的 TNM 分期可以帮助临床医生制定合理有效的治疗方案,降低手术风险,减少术后复发,提高医疗质量,并改善患者的术后的生活质量和预后。

结肠癌的扩散方式中经淋巴结转移是其主要转移途径,也是导致患者术后复发或死亡的主要原因,约有 60% 的患者在确诊时已经伴有淋巴结转移。淋巴结转移与否和淋巴结转移数目可以作为判断实体肿瘤术后复发转移可能性及预测疗效与预后的检测指标,也是决定结肠癌患者术后是否需要接受辅助治疗的主要依据^[15]。TNM 中的“N”就是对恶性肿瘤淋巴结转移的评测。美国癌症联合会(AJCC)、国立癌症研究所(NCI)、美国病理学分会(CAP)和美国国立综合癌症网络(NC-CN)都要求结肠直肠癌患者术后病理标本至少要检测出 12 枚淋巴结,尤其是 II 期以后的结肠直肠癌(PT3~4NO),如果初次检出的淋巴结数目不足 12 个,病理医师应该重新检查标本,若最终检出仍然不足 12 个淋巴结,应注明确实已尽力。第 7 版 TNM 分期根据阳性淋巴结的数目和是否存在肿瘤沉积将 N1 期在细分为 N1a、N1b 和 N1c; N2 期进一步分为 N2a 和 N2b,对淋巴结 N 分期的细化更突显出了淋巴结转移数目在恶性肿瘤治疗和预后的关键性,体现出了 N 分期在肿瘤治疗的预后评价和疗效预测中的价值^[16]。

2.2 TNM 分期 N 分期数值的获得 NCCN 指南、美国放射学会(American College of Radiology, ACR)及中国《结肠直肠癌诊治规范(2010 年版)》推荐,合理使用 CT、磁共振成像(MRI)、超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)等影像学方法,可以对结肠癌进行评估以获得准确的临床 TNM 分期中的 T 分期和 M 分期。尤其是 EUS,被 ACR 推荐为判断结肠癌浸润深度的金标准;但 EUS 图像将淋巴结最大直径大于或等于 5 mm 考虑为淋巴结转移(uN1),未显示最大直径小于 5 mm 则认为无淋巴结转移,而转移的淋巴结大部分直径小于 5 mm,结果截然相反,所以术前 EUS 等影像学对 N 分期存在缺陷,目前为止术后病理检查才是金标准^[17-18]。但因为转移的淋巴结直径较小,手术实际操作过程中不易被发现,容易造成淋巴结清扫不彻底,或因淋巴结太小而在术后病理医师筛选时容易漏检,间接导致 N 分期数值的准确提取。并且接受过新辅助放疗的患者其淋巴结检出数一般不能达到 NCCN 指南所要求的 12 枚,进而导致外科手术医生有时盲目地追求 N 分期,增加清扫淋巴结数目,扩大手术范围,给患者带来相应的损伤^[19],增加了患者的病死率^[20]。

2.3 结肠癌的前哨淋巴结 1977 年 Cabanas^[21]在阐述阴茎癌时提出了前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)的概念,即当癌肿淋巴播散时首先累及的 1 枚或 1 组淋巴结。随后 SLN

* 基金项目:青岛市科技支撑项目(2014-14-036-YY)。 作者简介:葛现才(1984—),主治医师,硕士,主要从事普外科常见疾病的诊治研究。 △ 通讯作者, Tel:13708971773; Email:zhouyanbing999@aliyun.com。

的概念及其检测方法被广泛应用于黑色素瘤、胃癌、乳腺癌、甲状腺癌等,并于 1997 年被报道应用于直肠癌。近年来,结直肠癌的 SLN 也逐渐得到大家的关注,且纳米碳作为示踪剂可以显示结直肠癌区域淋巴结的转移情况,逐渐被外科医生运用于手术中。

研究发现,20%~30%局限于肠壁及无转移的早期病例(约 55%)虽然实施了标准的结直肠癌根治术,但仍然在术后 5 年内出现死于复发或转移的病例,可能与隐蔽微转移(micrometastases,MM)的存在有关,这种淋巴结微转移(lymph node micrometastases,LNM)术前难以被 B 型超声、CT、正电子发射断层扫描等影像学检查诊断。虽然术后连续多层切片、免疫组织化学、聚合酶链式反应(PCR)等技术可以提高微转移的检出率,但是若所有患者均采用上述方法检查 15~20 枚淋巴结,费时费力且费用高。NCCN 指南推荐至少获取 12 枚以上淋巴结才能够对结直肠癌进行准确分期;也有学者认为,为了获得 85%的真阴性率,应当获取并检测出 40 枚淋巴结,然而为了进行准确分期而常规检查标本内所有的淋巴结并不切合实际。

3 纳米碳示踪剂在结肠癌中的应用

3.1 淋巴示踪剂的发展历程 目前,国内常用病理检测方法仍为传统的苏木精-伊红染色法,在检测中有较高的假阴性率,而使用碘油需将其直接注入淋巴管,并依靠特殊的显影设备,非常不方便。因此,可区分淋巴结显像与周围组织,同时便于淋巴结清扫和检出的淋巴示踪技术应运而生。SLN 的定位技术分为体内定位和体外定位,虽然研究表明体外 SLN 定位技术可行,但由于定位在标本离体后进行,不能确保所有转移淋巴结或异常淋巴引流通路的淋巴结能彻底清除,而逐渐被临床摒弃。传统的体内淋巴示踪技术方法有放射性核素法、染料法和染料核素法相结合 3 种。核素法准确率高,但存在有放射性污染、学习曲线较长、成本昂贵、不利于在基层医院开展等缺点。第 1 代淋巴示踪剂以亚甲蓝、印度墨水为代表,但以亚甲蓝注射液为主的染料因亚甲蓝颗粒形态不稳定,导致在进入淋巴管的同时容易进入毛细血管,造成周围组织广泛染色,不易辨别染色的淋巴结,且迁移速度较快,易向下一级淋巴结蔓延,导致 SLN 定位不准确;第 2 代以活性炭为代表,较第 1 代淋巴趋向性更强,但其颗粒大小不等,导致黑染不均,局部黑染严重,难以区分。

而一种好的淋巴示踪剂应该具备以下几点:(1)淋巴组织吸收快,能够清晰地显示淋巴管和淋巴结;(2)不进入毛细血管,避免大量组织被染色;(3)在淋巴结中聚集并滞留时间较长;(4)成本低,操作简单,取材方便;(5)便于保存,不良反应少。因为上述几种淋巴示踪剂的不足和人们对 N 分期的重视,促进了第 3 代淋巴示踪剂——纳米碳混悬液的产生,纳米碳作为一种新兴示踪剂,进一步推动了淋巴示踪技术的发展,它具有高度的淋巴趋向性,比亚甲蓝显影更好、更准确,已经广泛应用于乳腺癌、甲状腺癌、胃癌和结直肠癌的 SLN 和区域淋巴结的清扫。

3.2 纳米碳混悬液的原理和优点 随着纳米技术的不断发展和完善,纳米材料在医学领域的应用也越来越广阔^[22]。纳米碳是由普通活性炭经过磨机球磨成的极细颗粒,其平均粒径为 150 nm,由于机体组织毛细血管内皮细胞间隙仅为 30~50 nm,基底膜发育完善,相比之下毛细淋巴管内皮细胞间隙可达 100~500 nm,且基底膜发育不完全,呈叠瓦状排列的解剖生理特点使得纳米碳不易进入血管,反而能被巨噬细胞吞噬,在淋巴结内聚集并滞留,加上组织和淋巴液的压力差,使淋巴结染成黑色,实现了肿瘤区域引流淋巴结的活体染色,达到淋巴结示踪的目的(图 1),且不增加患者术后感染等并发症的发生,无任何与药物相关的不良反应,即便有少许残留的颗粒状

物质,也会被巨噬细胞吞噬,通过肠道和肺完全排出^[23-24]。同时,纳米碳本身结构呈多孔蜂窝状,其表面积可高达 1 480 m²/g,有足够的空间作为载体吸附阿霉素、5-氟尿嘧啶(5-Fu)、顺铂等多种小分子脂溶性化疗药物,实现可逆性结合,可以在组织体内缓慢持续向肿瘤组织内释放,进行靶向治疗,避免了因化疗药物对肿瘤细胞的选择性有限,到达靶点后无法达到有效的药物浓度等缺点。其中,纳米碳吸附多西紫杉醇等化疗药物进行靶向治疗在乳腺癌、非小细胞肺癌等疗效显著,且对不能手术清除的淋巴结也有较好的作用,在维持淋巴结局部药物浓度的同时避免了全身药物浓度过高,减少了化疗药物的剂量,降低了化疗药物带来的骨髓抑制、脱发、胃肠道反应等不良反应^[25]。且多项研究表明,使用纳米碳作为淋巴结示踪剂在乳腺癌、胃癌 SLN 的获取和根治性手术中最有价值,一方面能帮助手术医师确定合理的切除范围、准确的手术术式和术中彻底的淋巴结清扫,在增加了清扫淋巴结数目的同时也降低过度医疗带来的创伤,提高了肿瘤根治性清扫的彻底性和规范性;另一方面可以协助病理科技师在脂肪组织中查找淋巴结,增加淋巴结的检出量,提高病理 N 分期的准确性,为后续治疗提供了可靠的病理依据^[26]。

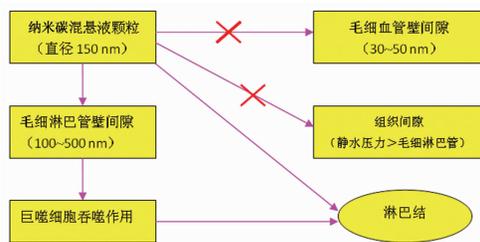


图 1 纳米碳示踪剂的淋巴趋向性原理示意图

3.3 纳米碳混悬液淋巴示踪剂在 SNL 和清扫区域淋巴结的价值 SLN 活检技术是最有可能发现区域淋巴结中含有转移淋巴结的准确方法,可在术中清扫出更多的淋巴结,检测出传统病理方法未能发现的淋巴结,从而获取更准确的 N 分期。多项研究标明,使用纳米碳作为淋巴结示踪剂在乳腺癌、胃癌 SLN 的获取和根治性手术中的价值已经被充分认可。一方面能帮助医生进行合理的切除和彻底的淋巴结清扫,又能避免癌肿残留遗漏黑染的阳性淋巴结,增加了清扫淋巴结和转移淋巴结的数目,也能降低过度医疗带来的创伤,提高了肿瘤根治性清扫的彻底性和规范性^[27];另一方面可以协助病理科技师在脂肪组织中查找淋巴结,增加淋巴结的检出量,提高病理 N 分期的准确性,为后续治疗提供了可靠的病理依据^[26]。纳米碳作为示踪剂可以显示结直肠癌区域淋巴结的转移情况,也逐渐被外科医生运用于手术中。

伴随着腹腔镜技术的日益成熟,术者操作水平的提高及人们对高质量生活的需求,腹腔镜手术在大肠癌治疗中的地位也越渐突出^[28-29]。但因腹腔镜操作缺乏开腹操作手的精细触觉,对于早期的、仅限于肠腔内的,在腹腔内无特异性改变的一些病变难以准确判断病变部位、累及范围、活动度等。有学者研究发现,术中结肠镜联合腹腔镜治疗结肠恶性肿瘤,尤其是 pTis、pT1 和 Dukes A、B 等早期肿瘤和肿瘤继发梗阻的疗效显著,实现了微创的双镜联合治疗^[30]。但是,此手术方式虽然解决了腹腔镜手术手感上的缺陷,但对肿瘤区域淋巴结转移情况却难以探明。而窥镜下在肠腔内注射纳米碳示踪剂后,病变本身黑染的同时因为纳米碳混悬注射液强烈的淋巴系统趋向性,能使肿瘤引流区域的淋巴结黑染,使之能在肉眼下分辨,帮助术者直接看清楚肿瘤周围淋巴结的状况,对肿瘤周围的淋巴通路起到标记和定位作用。也可以帮助发现 SLN 及区域淋巴结的转移情况,指导手术切除范围,避免了因为瘤体太小、缺乏直

视手术的手感而不易找到病发灶。同时有利于医生制定个性化的清扫方式,避免治疗时不合理的扩大清扫范围,减少手术创伤,降低术后并发症的发生^[31-32]。

纳米碳淋巴示踪剂通过 SLN 检查,还可以检测出发生率 0~36% 异常的淋巴引流路径,而这些路径在常规清扫范围之外。可以对这些资料进行大规模的归纳分析,总结淋巴结最容易转移的部位,为后期及无条件实施纳米碳技术,准确清扫淋巴结提供理论学依据。

3.4 纳米碳示踪剂存在的不足 通过检测微转移预测结肠癌区域淋巴结转移情况是可行的,但仍存在许多问题有待解决,比如随着 T 分期的增加,淋巴结内细胞完全被肿瘤细胞替代,致使淋巴引流通路阻塞,影响 SLN 的检测效果。也有学者研究报道,纳米碳颗粒与其他示踪剂相比尚不能显示统计学差异^[33-34]。因此,还需要进行大规模的多中心临床随机对照试验,并对结直肠癌的生物特性做进一步了解,以达到最佳效果。此外,需要一定的学习曲线才能熟练掌握纳米碳注射技巧,起到良好的示踪效果。

综上所述,纳米碳作为淋巴示踪剂对提高阳性淋巴结检出率、优化手术、精确进行 TNM 分期、制定合理的后续治疗方案,进而改善患者的预后具有重要意义^[35]。作为药物载体其细胞毒性小,因此本身无毒副作用,且较高的淋巴趋向性使其对局部药物有效浓度的维持有重要意义,值得在临床推广。与此同时,作者还认识到,结肠癌的治疗和乳腺癌一样,已经完成从传统单一的根治手术到多模式、个体化、规范化治疗的理念转变,要掌握好手术切除的范围,既要遵循规范化原则,保证手术的 R0 切除,避免残留,又要实施个体化的治疗方案,避免因盲目扩大手术给患者带来不必要的伤害,这也是功能外科时代的要求。外科手术是结肠癌治疗的基础,提高疗效有赖于多学科协作的实施,任何单一学科都不能独立完成整个治疗过程,这是未来肿瘤治疗的大势所趋,也是依法行医、人文行医和科学行医的保证。

参考文献

- [1] 霍颖,于祥,孔爱萍. TK1 在结肠癌患者中的应用价值研究[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(21):3151-3152.
- [2] Tenesa A, Dunlop MG. New insights into the aetiology of colorectal cancer from genome-wide association studies [J]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(6):353-358.
- [3] International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012; estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [R/OL]. [2016. 11. 20] http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
- [4] Jemal A, Siegel R, Xu JQ, et al. Cancer statistics, 2010 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2010, 60(5):277-300.
- [5] 康清杰, 向征. 结肠癌筛查和治疗的研究进展[J]. 重庆医学, 2015, 44(28):4001-4003.
- [6] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(1):11-30.
- [7] Edwards BK, Ward E, Kohler BA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates [J]. *Cancer*, 2010, 116(3):544-573.
- [8] Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(2):104-117.
- [9] Hacker U, Hallek M, Kubicka S. Multimodality therapy of colorectal cancer [J]. *Internist (Berl)*, 2010, 51(11):1366-1373.
- [10] Hohenberger W, Weber K, Matzel K, et al. Standardized surgery for colonic cancer; complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome [J]. *Colorectal Dis*, 2009, 11(4):354-364, discussion 364-365.
- [11] Pramateftakis MG. Optimizing colonic cancer surgery; high ligation and complete mesocolic excision during right hemicolectomy [J]. *Tech Coloproctol*, 2010, 14(Suppl 1):S49-51.
- [12] 程先能, 王丁, 张雷, 等. 腹腔镜手术治疗结肠癌的临床分析[J]. 重庆医学, 2015, 44(24):3416-3418.
- [13] 赵亮, 王静. 腹腔镜下结肠癌根治术后盆腔自主神经保留的临床研究[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(14):2021-2022.
- [14] 刘荫华, 姚宏伟. 加强中低位直肠癌临床与病理 TNM 分期重要性的认识[J]. 中国实用外科杂志, 2014, 34(9):817-820.
- [15] Albayrak Y, Oren D, Gündogdu C, et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping in patients with colon cancer; study of 38 cases [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2011, 22(3):286-292.
- [16] Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB 3rd, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; rectal cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2009, 7(8):838-881.
- [17] Megibow AJ, Ralls PW, Balfe DM, et al. Pre-treatment staging of colorectal cancer. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria [J]. *Radiology*, 2000 (215Suppl):135-142.
- [18] 卫生部医政司. 结直肠癌诊疗规范(2010年版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 49(2):97-104.
- [19] 王锡山. 结直肠癌联合脏器切除得与失及临床病理分期的思考[J]. 中国实用外科杂志, 2010, 30(12):1002-1004.
- [20] Degiuli M, Sasako M, Calgario M. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer; interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised surgical trial [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2004, 30(3):303-308.
- [21] Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma [J]. *Cancer*, 1977, 39(2):456-466.
- [22] 李真华, 葛家华, 吴剑, 等. 纳米炭负显影在甲状腺术中甲状腺旁腺定位及原位保护作用的研究[J]. 重庆医学, 2014, 43(17):2127-2129.
- [23] 卢小可, 吴迪. 纳米炭在中低位直肠癌根治术中的临床应用[J]. 重庆医学, 2013, 42(23):2728-2729, 2732.
- [24] 邵渊, 赵瑞敏, 白艳霞, 等. 纳米碳示踪剂在 30 例甲状腺癌手术中的应用[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(20):2915-2917.
- [25] 李伟, 曾晓华, 徐发良, 等. 纳米炭吸附多西紫杉醇在乳腺癌区域淋巴化疗中的临床研究[J]. 重庆医学, 2015, 44(7):907-909, 912.
- [26] Hao RT, Chen J, Zhao LH, et al. Sentinel lymph node biopsy using carbon nanoparticles for Chinese patients with papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38(8):718-724.
- [27] 姜润学, 蔡海峰, 胡万宁, 等. 纳米炭在腹腔镜下进展期直肠癌根治术中的应用[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(18):1123-1126.
- [28] Roscio F, Bertoglio C, De Luca AA, et al. Outcomes of laparoscopic surgery for colorectal cancer in elderly pa-

- tients[J]. JSLS, 2011, 15(3): 315-321.
- [29] Baek JH, Lee GJ, Lee WS. Comparison of long-term oncologic outcomes of stage III colorectal cancer following laparoscopic versus open surgery[J]. Ann Surg Treat Res, 2015, 88(1): 8-14.
- [30] Yao LQ, Zhong YS, Xu MD, et al. Self-expanding metallic stents drainage for acute proximal colon obstruction[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(28): 3342-3346.
- [31] Wang W, Wang R, Wang Y, et al. Preoperative colonic lesion localization with charcoal nanoparticle tattooing for laparoscopic colorectal surgery[J]. J Biomed Nanotechnol, 2013, 9(12): 2123-2125.
- [32] 葛现才, 殷德英, 辛群, 等. 纳米碳示踪联合腹腔镜技术在结肠癌中的应用价值[J]. 腹腔镜外科杂志, 2016, 21(10): 796-798.
- [33] He J, Li S, Shao W, et al. Activated Carbon nanoparticles or methylene blue as tracer during video-assisted thoracic surgery for lung cancer can help pathologist find the detected lymph nodes[J]. J Surg Oncol, 2010, 102(6): 676-682.
- [34] 张润, 王思洋, 汪晓东, 等. 纳米碳的临床应用研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(11): 865-869.
- [35] 葛现才, 张勤, 徐宪辉, 等. 纳米碳示踪技术在结肠癌根治术淋巴结清扫中应用价值研究[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(8): 904-906.
- (收稿日期: 2016-07-26 修回日期: 2016-10-18)
- 综 述 • doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2016. 35. 041

中心性浆液性脉络膜视网膜膜的病理生理机制研究进展

彭晶莹 综述, 张军军 审校

(四川大学华西医院眼科, 成都 614000)

[关键词] 中心性浆液性脉络膜视网膜膜病; 病理生理学; 机制; 进展

[中图分类号] R773.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)35-5023-03

中心性浆液性脉络膜视网膜膜病(简称中浆)是一种主要累及眼球后节的获得性脉络膜视网膜疾病,也是导致视力下降或致盲的常见原因之一。尽管该病已被发现 150 年,但其病理机制至今仍不完全清楚,对慢性或复发性中浆的治疗效果也不尽人意。现根据最新的文献资料,对中浆的病理生理学机制研究进展综述如下,期望能给同行带来有益的启迪。

1 中浆的流行病学

中浆是最常见的威胁视力的视网膜疾病之一,发病率仅次于年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变和视网膜分支静脉阻塞。多个研究显示,72%~88%的病例发生于男性。最近的流行病学调查显示,受累患者的年龄范围波动较大,平均为 39~51 岁,尤其妇女和非典型慢性患者的发病年龄可能更晚,但极少有中浆发生于儿童的报道^[1]。

中浆在不同种族之间发病率的差异仍有争议,有认为亚洲人、高加索人和西班牙裔人的中浆发生率高于非洲裔美国人的猜测,但在所有的研究中都未得到证实。据报道,在亚洲人群中,中浆相当常见并且严重,双侧和多灶性的中浆较其他种族更常见,而且伴有较大的色素上皮脱离和明显的浆液性视网膜脱离,有可能被误诊为原田病,并因全身使用大剂量皮质激素而加重病情^[2]。

Tsai 等^[3]于 2001~2006 年在中国台湾一项以人群为基础的研究显示,中浆的平均年发生率为 0.21‰,发生率高峰为 35~39 岁年龄组(0.30‰),其次为 40~44 岁年龄组(0.26‰),男性发生率显著高于女性(0.27‰ vs. 0.15‰, $P < 0.01$)。

2 中浆的危险因素

既往的文献表明,中浆的危险因素包括高血压、使用激素、幽门螺杆菌(Hp)感染、睡眠障碍、自身免疫疾病、精神类药物使用、A 型性格及内分泌改变(如怀孕、库欣综合征)^[4]。

流行病学调查提示,在中浆患者中,患有高血压者(25.7%)比对照组(13.3%)更常见。研究者采用多变量逻辑回归分析中浆患者的各个亚组发现,急性中浆的发展与高血压、服

用草药、睡眠障碍、打鼾等多种因素相关,而慢性中浆和非典型中浆,却只与高血压相关^[5]。

临床观察发现,中浆常因使用外源性糖皮质激素而加重,甚至被外源性糖皮质激素触发,同时内源性皮质醇代谢紊乱也与中浆发生相关,提示糖皮质激素在这种特殊的状况下,有利于视网膜下液体积累,而不像在其他来源的黄斑水肿中所观察到的可促进液体吸收。这个矛盾的现象并不是惟一的,在内科疾病中,糖皮质激素被用于减轻许多疾病(如炎症、感染、过敏、创伤和神经毒性疾病)的水肿,但是该药也存在与其药理作用截然相反的水钠潴留不良反应^[6]。

近年来,Hp 感染与眼部疾病之间有联系的研究报道逐渐增多。研究显示,许多特发性中浆患者伴有 Hp 感染,治疗 Hp 感染对于疾病的结果具有积极的影响,但是由于 Hp 感染在普通人群中患病率很高,其与中浆之间的联系还需要进一步研究证实^[7]。

在诊断为中浆的患者中,将近 2/3 患有阻塞性睡眠呼吸暂停,二者之间可能具有共同的病理生理机制,如氧化应激、血管收缩或血液凝结异常等^[8]。

怀孕是另一个被识别出的中浆危险因素,怀孕期间血浆皮质醇水平增高,特别是怀孕第 7~9 个月时,怀孕相关的中浆倾向于表现为独特的白色视网膜下渗出,一旦分娩之后渗出常自行吸收^[9]。

此外,心理应激既是中浆的后果之一,也是中浆的一个危险因素。容易冲动、成就期望值过高、情绪不稳定、过分投入竞争等 A 型性格与中浆发病明显相关。与慢性中浆相比,急性中浆患者具有更多不利的压力应对方式和生理性诉求。同时,使用精神类药物也是中浆的一个危险因素,提示心理压力可能与中浆发病相关^[10]。

3 中浆的病理生理学

3.1 中浆的病理学特征 中浆的特点是视网膜下液体的局部积累和特发性脉络膜血管的局灶性渗漏。虽然构成中浆发病过程的病理生理学机制仍不清楚,但当前对中浆理解的重点在