



黄云超教授, 博士, 博士生导师, 云南省中青年学术和技术带头人; 昆明医科大学学科带头人; 昆明医科大学第三附属医院(云南省肿瘤医院)副院长兼胸心血管外科主任进修学习. 1998 年在华西医科大学获外科学(胸外科)博士学位, 分别于 2001 年、2003 年前往德国洪堡大学柏林德国心脏中心、奥地利维也纳总医院学习胸心血管外科、胸部肿瘤外科进修学习. 云南省高发肺癌省创新团队主任, 首席科学家; 云南省高校胸外科创新团队首席科学家; 云南省一类学科 - 临床医学 - 肿瘤学方向负责人.

中华医学会胸心血管外科分会青年委员、中华医学会胸心血管外科分会肺癌学组常委、中国医师协会胸外科医师分会常委、中国医师协会胸外科医师分会微创胸外科专业委员会常委、卫生部癌症“早诊早治”项目全国肺癌专家委员、中国抗癌协会肺癌专业委员会委员、云南省抗癌协会肺癌专业委员会主任委员、云南省医师协会胸外科医师分会主任委员、云南省医学会胸心血管外科分会副主任委员兼胸腔镜学组组长、云南省医学会肿瘤学分会副主任委员、云南省环境诱变剂学会副主任委员、云南省肿瘤防治重点实验室主任、云南省肿瘤研究所所长、云南省肿瘤学继续医学教育基地主任; 云南省肺癌研究中心主任、云南省肿瘤外科学精品课程负责人、人事部昆明医科大学第三附属医院博士后科研工作

站负责人; 《中国胸心血管外科临床杂志》、《中国肺癌杂志》、《中国心血管病研究杂志》等杂志编委.

在肺癌、食道癌、纵隔肿瘤等疾病治疗中, 处于云南省领先水平. 较先开展了气管肿瘤切除、隆突重建术; 体外循环下局部晚期肿瘤扩大手术; 经胸、后脊柱行脊柱、胸腔内巨大肿瘤切除术; 经胸、腹联合切口行膈肌巨大肿瘤切除、人工膈肌成形术; 支气管、肺动脉袖状成形术; 胸主动脉瘤带膜支架腔内隔绝术; 带膜支架置入人工血管搭桥术; 复发性气管肿瘤气管切除吻合术、胸腔镜下肺癌、食道癌根治术, 支气管超声内镜活检术及纵隔镜下纵膈肿瘤切除术胸外科微创诊治技术. 与胸心外科同事协作, 在云南省开展心脏移植、胸主动脉等大血管腔内成形、带膜支架治疗颈部外伤性动静脉瘘等手术.

先后主持国家自然科学基金、云南省科技强省重点项目、云南省国际合作项目、云南省高层次人才引工程、云南省科技创新强省 - 国际合作专项及云南省自然科学基金等 20 余项. 主持的科研项目曾 7 次获云南省科技进步奖, 在国内外期刊发表论文 80 余篇. 主编专著《临床肺癌学》、《临床肿瘤学概论》、《临床肿瘤外科学》、《临床肿瘤内科学》、《临床肿瘤放射治疗学》、《临床肿瘤病理学》、《食管癌多学科综合治疗》、《实用胸部肿瘤诊断与治疗》; 参与编写《肺科学》、《胸心血管外科学》、《2010 年中国肺癌临床指南》等专著. 培养博士研究生 15 名, 硕士研究生 35 名.

肺癌诊疗技术新进展

1 肺癌流行病学

19 世纪初, 肺癌在世界上还是一种罕见的疾病. 20 世纪 50 年代开始, 吸烟等种种因素导致了肺癌发病率和死亡率的节节攀升. 从我国近年来城乡前 10 位恶性肿瘤的构成来看, 肺癌已代替肝癌成为我国首位恶性肿瘤死亡原因, 占全部恶性肿瘤死亡的 22.7%, 且发病率和死亡率仍在继续上升. 根据世界卫生组织 (world health organization, WHO) 下属的国际癌症研究机构 (international agency for research on cancer, IARC) 报道, 中国 2002 年人口调整肺癌男性发病率为 42.4/100 000, 死亡率为 33.21/100 000. 女性调整发病率为 19.0/100 000, 死亡率为 13.45/100 000, 2008 年

《Lancet》发表研究报告指出, 2003 年中国男性吸烟率为 49.6%, 女性为 3.0%, 如果此状况得不到改善, 到 2033 年中国将有 1 800 万人死于肺癌. 中国也将成为世界第一肺癌大国.

2 诊断方面的改进

肺癌患者的 5 a 生存率在美国为 15%, 欧洲为 10%, 在发展中国家仅为 8.9%. 影响肺癌患者 5 a 生存率的一个重要因素仍然是缺乏对肺癌的早期诊断和治疗. 由于经济和社会发展等原因, 我国仍难于普及常规肺部体检. 大多数情况, 患者往往出现典型的临床症状 (如咳嗽、咯血、胸痛、发热和气促等) 才入院诊治, 已失去最佳的治疗时间和治疗方式.

可喜的是,随着经济、社会和科技的迅速发展,肺癌的早诊率逐年提高,同时通过多学科综合治疗手段,使患者较长时间“带瘤生存、带瘤生活”成为可能。

2.1 肺癌的基本诊断措施

肺癌的基本诊断措施包括病史、症状和体征、普通胸部 X 片等。这些诊断措施缺乏特异性和敏感性,对肺癌的早期诊断效果差。纤维支气管镜检查可直接观察气管支气管粘膜上的病变,并可在直视下钳取、擦刷以获取病理学或细胞学诊断,因此是肺癌诊断中最为重要的手段。经胸针吸细胞学或组织学检查 (transthoracic needle aspiration, TTNA) 常用于经非创伤性检查仍不能确诊的病例,此项检查具有一定的风险性和诱发肿瘤转移可能性。因此,对于早期病变,TTNA 仅适用于不愿接受外科手术或有手术禁忌的患者。

2.2 肺癌的分期诊断措施

胸部 CT 检查已成为评价肺病灶和估计肺癌胸廓内侵犯程度及范围的常规方法,尤其在肺癌的分期上,更有无可替代的作用。胸部 CT 的优点在于能发现小于 1 cm 的肺部病变,容易判断肺癌与周围组织的关系,对肺门尤其纵隔淋巴结的显示非常好。正电子发射断层扫描 (positron emission tomography, PET) 检查是 20 世纪 90 年代发展起来的一项新的检查技术,属于即能定性又能定位的检查,主要排除胸内淋巴结和远处转移,也十分适合放化疗后肿瘤未控和炎症或瘢痕组织的鉴别诊断。PET/CT 是将形态学的 CT 和功能学的 PET 两项影像技术融合在一起的新的影像技术。PET/CT 在肺癌的诊断和分期上优于单独的 PET 或 CT 检查。支气管内超声引导针吸活检术 (endo-bronchial ultrasound-guided trans-bronchial needle aspiration, EBUS-TBNA) 有效减少了外科活检技术的应用,并逐渐成为肺癌淋巴结分期及不明纵隔肿瘤诊断标准方法之一。长期以来,纵隔镜以及胸腔镜等外科活检方法一直是纵隔疾病诊断和肺癌淋巴结分期的“金标准”。但其创伤相对较大,操作相对复杂,需全身麻醉、气管插管、颈部或胸壁切口、纵隔内大血管周围解剖游离,存在一定的并发症和死亡率。支气管内超声引导针吸活检术是近年来出现的新技术。它可以在超声图像的实时监视下对纵隔及肺内气管、支气管周围病变行穿刺活检。与纵隔镜检查术相比,更加微创、安全,无需全麻气管插管,操作更简单;与传统的经气管针吸活检术相比可实时清楚地显示纵隔内血管与病变的关系,显著提高了穿刺的安全性和准确性。

纵隔淋巴结转移被认为是新辅助化疗或系统放化疗的适应证而不建议直接手术,故从病理上判定淋巴结是否有转移十分重要;一些纵隔肿瘤,或因明显外侵而无法手术,或因不能除外淋巴瘤、淋巴结结核等而不宜手术,但均需取得病理学诊断。这些都是 EBUS-TBNA 很好的适应证。2007 年,在美国国立综合癌症网络 (national comprehensive cancer network, NCCN) 和美国胸科医师协会 (the american college of chest physicians, ACCP) 的肺癌临床实践指南中推荐 EBUS-TBNA 为明确肺癌淋巴结分期的标准方法之一;2009 年,此项技术正式引入中国。20 年来,这项技术在许多医院得到开展。昆明医科大学第三附属医院 (云南省肿瘤医院) 在云南省率先开展了这些先进方法。

2.3 肺癌的临床分期、外科病理分期和再治疗分期

肺癌的分期,采用 2009 年国际抗癌联盟 (union for international cancer control, UICC) 和国际癌症研究会 (international association for the study of lung cancer, IASLC) 公布的第 7 版肺癌国际分期。采用 TNM 分期法,应该强调的是 TNM 分期同时适用于非小细胞肺癌和小细胞肺癌。治疗前依据各项临床资料所做出的分期为临床分期,以 c 为前缀,标记为 cTNM-cStage;经过外科治疗,疾病的信息来源于切除标本的病理学检查,此时做出的分期为外科病理分期,以 p 为前缀,标记为 pTNM-pStage;在肺癌的多学科综合治疗中,第 1 个学科治疗后转入第 2 个学科治疗前,进行的再分期有助于评估前一阶段的疗效和制定下一步治疗计划并为终末疗效评价提供参考,称为再治疗分期,以 r 为前缀,标记为 rTNM-rStage。

3 肺癌的手术治疗

肺癌的手术治疗仍然是最有效最主要的治疗方式之一。最适宜进行手术治疗的肺癌,是 I、II 期的非小细胞肺癌和部分经过选择的 IIIA 期肺癌。肺癌手术方式主要有肺叶切除术、支气管肺血管成形肺叶切除术、全肺切除术和局部切除术。

3.1 肺癌的微创手术治疗

手术的微创化是外科医生的不懈追求,是外科学发展的主流方向。20 世纪 90 年代以来,以电视腹腔镜和胸腔镜等手术的出现为标志,外科手术实现了实质意义上的微创化。在各种胸外科疾病的诊断和治疗中,微创技术都拥有举足轻重,甚至不可替代的作用。回顾胸外科微创诊疗技术在近些年来

的新进展,大致有如下方面:(1)胸腔镜应用范畴不断拓展.手术适应证已涵盖所有胸外科疾病,原有手术“禁忌”屡被突破.由于骨性胸廓的支撑作用和隔离单肺通气后的肺萎陷作用,使胸腔内镜手术拥有开阔的操作空间,这是胸腔镜较之于其它腔镜适应证更广,并且能够实施更复杂手术操作的基础.20世纪90年代初电视胸腔镜技术出现后不久,很快应用到了胸外科几乎所有的常见疾病中.但在早期,受熟练度、普及度以及电视内镜清晰度等方面限制,还不能实施复杂的腔镜下操作.在很多疾病的手术中,人们设定的适应证上都有所保守,一些情况被认为是“相对禁忌”甚至“绝对禁忌”.例如:>5 cm的纵隔肿瘤、>3 cm的肺占位性病变、胸腔粘连尤其是“封闭胸”等,均被认为不适宜胸腔镜手术.随着技术的熟练和普及,以及适宜的手术器械和高清晰内镜的出现,胸腔镜技术跨越了很多“雷池”,深入到了复杂的胸腔手术之中.当代的胸外科医生,无论是否做胸腔镜手术,都开始理性地意识到,胸腔镜已然成为了胸外科手术的一部分.在越来越多熟练的胸腔镜外科医生手中,病变的直径大小、胸腔的粘连与否等已不再是是否选择胸腔镜的绝对标准.完全胸腔镜下的一系列复杂手术操作,如巨大纵隔肿瘤切除+心包切除补片重建、肺血管的解剖游离、纵隔淋巴结清扫,甚至支气管的袖式切除吻合等,被越来越多的胸外科医师掌握并作为常规技术开展,提示当前胸腔镜外科已趋成熟.(2)完全腔镜操作下的肺叶切除+淋巴结清扫技术成熟并广泛推广,肺癌外科进入了“全胸腔镜”时代.1992年,Lewis率先报道胸腔镜肺叶切除术.但在整个20世纪90年代,多属胸腔镜辅助的小切口手术,仍需撑开肋骨,并间断配合直视下操作,较之于传统开胸肺叶切除优势不甚明显.进入本世纪,尤其是最近5a来,随着胸腔镜外科技术的积淀和对血管用内镜直线切割缝合器的熟练应用,逐渐出现了“全胸腔镜肺叶切除术”.所谓“全胸腔镜”是指腔镜小切口(最大者3~5 cm)、不撑开肋骨以及不借助直视操作.由于其明显的微创优势,以及熟练后在操作上的舒适性等特点,迅速在国内外推广.在国内外很多知名单位,全胸腔镜肺叶切除术已经成为周围型肺癌、支气管扩张症等肺恶性、良性疾病治疗的常规方法,占到了同期肺叶切除手术的80%以上.在肺癌治疗中,胸腔镜曾因手术安全性和淋巴结清扫的彻底性问题而受到质疑.随着一批大宗病例的报告和一系列包含了远

期生存的随机对照研究的完成,这种质疑逐渐消失殆尽.全胸腔镜肺叶切除+淋巴结清扫术已经成为周围型肺癌治疗的常规方法,并从2007年开始,写入了美国国家综合癌症网(NCCN)和美国胸科医师学会(ACCP)肺癌诊疗指引.新近还有在有选择性的中心型肺癌病例中采用全胸腔镜支气管袖式肺叶切除和全肺切除的报道,令人鼓舞.

全胸腔镜肺叶切除+淋巴结清扫术广泛用于肺癌治疗是胸部微创外科近5a新进展中最大的亮点.

3.2 肺癌的扩大根治术

侵犯心脏大血管的局部晚期肺癌,是肺癌治疗中的一个棘手问题,无论是化疗,还是放化疗疗效均不佳.而对于这类患者可否有选择地施行完全性肺切除联合受侵的心脏大血管切除,至今意见不一致.近年来,国内外学者先后报道对这类患者有选择地施行晚期性肺切除的同时,联合受侵的心脏大血管切除重建术,取得了较好疗效.Govindan等系统回顾了全世界局部晚期肺癌外科治疗的历史、现状,并展望未来发展方向,充分肯定了以周清华教授等为代表的外科手术治疗在局部晚期肺癌治疗中的地位和取得的成果,并指出未来外科治疗仍将在局部晚期肺癌中占有更加重要的地位.国内外学者在20世纪90年代先后报道了肺切除合并部分左心房切除术,其5a生存率达到25%~32%.上述资料充分说明,对侵犯心脏大血管的局部晚期肺癌,只要病例选择恰当,手术能真正做到局部根治切除,同样能获得较好的近期和远期疗效.

4 肺癌的化疗、放疗及分子靶向治疗

4.1 肺癌的放射治疗

放射治疗是肺癌治疗的一种重要手段,对因医学原因不能手术或不可手术的肺癌,放射治疗是主要的局部治疗手段;对可手术的早期非小细胞肺癌,放射治疗是有效的辅助治疗手段;对有远处转移的肺癌,放射治疗是重要的姑息治疗方法,可用于控制肺癌的症状.

4.2 肺癌的化学药物治疗

化学药物治疗同样是肺癌治疗的一种重要手段,对于因医学原因不能手术或不可手术的肺癌,其化疗目的是延迟病变发展,减少患者症状,提高生存质量,延长存活时间;对于行肺癌完全切

(下转第10页)

老鹳草素对血小板聚集和血小板 - 中性粒细胞之间相互作用的影响

陈鹏¹⁾, 李璠¹⁾, 何波¹⁾, 武鸿翔¹⁾, 杨建宇²⁾, 张小超¹⁾, 沈志强¹⁾

(1) 昆明医科大学药学院, 云南昆明 650500; 2) 昆明医科大学海源学院, 云南昆明 650106)

[摘要] **目的** 研究老鹳草素抗血小板聚集作用及其对血小板与中性粒细胞之间相互作用的影响。 **方法** 采用 Born 方法观测老鹳草素在体内和体外对家兔血小板聚集功能的影响, 运用玫瑰花结实验测定血小板与中性粒细胞的黏附反应, 以 Fura-2-AM 为荧光指示剂, 检测老鹳草素对激活的血小板内钙水平的影响。 **结果** 老鹳草素在体外呈浓度依赖性明显抑制花生四烯酸 (AA)、腺苷二磷酸 (ADP) 及血小板活化因子 (PAF) 诱导的血小板聚集功能。其半数抑制浓度 (IC₅₀) 分别为 2.4、0.4 和 1.1 μmol/L; 5 mg/kg 的老鹳草素灌胃亦明显抑制 AA、ADP 和 PAF 诱导的血小板聚集; 老鹳草素显著降低洗涤血小板内钙离子浓度、减少细胞外钙内流及内钙释放, 其 IC₅₀ 分别为 71.9、84.9、62.9 μmol/L。老鹳草素明显阻抑凝血酶激活的血小板与中性粒细胞之间的黏附作用, 并抑制肉豆蔻佛波醇 (fMLP) 激活的中性粒细胞上清液诱导的血小板聚集功能, 其 IC₅₀ 分别为 3.2 和 10.2 μmol/L。 **结论** 老鹳草素明显抑制血小板聚集功能, 降低血小板内钙水平, 同时阻抑血小板与中性粒细胞之间的相互作用。

[关键词] 老鹳草素; 血小板聚集; 细胞内钙; 血小板 - 中性粒细胞相互作用

[中图分类号] R973 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003 - 4706

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81160401, 30660212, 2008CC009)

[作者简介] 陈鹏 (1974~), 男, 云南昆明市人, 博士, 副教授, 主要从事心血管药理学的研究工作。

[通讯作者] 沈志强, E-mail: shzqh21cn@yahoo.com.cn.

(上接第 3 页)

除术的化疗, 其目的是通过化疗减少微转移而提高生存率。

4.3 肺癌的分子靶向治疗

肺癌的分子靶向治疗 (molecular targeted therapy) 是指针对肿瘤发生发展过程中的细胞信号传导和其它生物学途径的治疗手段。其作用靶点可以是细胞表面的生长因子受体或细胞内信号传导通路中的蛋白质。广义的分子靶点则包括参与肿瘤细胞分化周期、凋亡、迁移、浸润, 淋巴转移, 全身转移等过程中从 DNA 到蛋白或酶水平的任何亚细胞分子。主要包括表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 家族抑制剂、血管生成抑制剂、多靶点的酪氨酸激酶抑制剂等几类药物。

EGFR 和其配体通常在非小细胞肺癌 (no small cell lung cancer, NSCLC) 中过度表达, 但在小细胞肺癌 (small cell Lung cancer, SCLC) 中几乎不表达。成为分子靶向治疗的重要目标。目前靶向作用于 EGFR 的因子主要包括酪氨酸激酶抑制剂 (TKI), 如吉非替尼 (Gefitinib; Iressa) 和埃罗替尼 (Erlotinib; Tarceva), 单克隆抗体如西妥昔单

抗 (Erb ituk; Cetuximab) 等。

血管内皮生长因子 (VEGF) 家族包含 6 个生长因子 (VEGFA、B、C、D、E 以及胎盘生长因子) 和 3 个受体 [VEGFR1 (Flt1)、VEGFR2 (KDR/Flk1) 和 VEGFR3 (Flt4)]。VEGF 的过度表达与肿瘤进展及不良预后相关。目前针对 VEGF 途径的治疗包括抗 VEGF 单克隆抗体和 VEGFR-TKI 两大类。代表药物包括贝伐单抗 (Bevacizumab; Avastin)、西妥昔单抗 (Cetuximab) 和血管内皮抑制素 (Endostar)。

肺癌分子靶向治疗的出现, 为肺癌患者带来新的希望, 而且为肺癌的治疗提供了一种全新的思路。靶向治疗药物与当前手术、放疗、化疗和其他靶向治疗药物联合治疗的疗效及安全性需进一步评估。笔者应该坚信, 随着分子生物学及分子病理学等基础研究、临床试验技术和其他相关技术的不断发展, 肺癌分子靶向治疗药物的开发和临床应用会达到更加成熟的阶段, 对肺癌的治疗可能产生深远的意义。以手术为主的综合治疗 / 个体化治疗是肺癌治疗的主要手段。

(2012 - 02 - 10 收稿)