

提高其治疗 IBS 诊疗体系的可信度和可行性。研究有效的中药制剂治疗 IBS，是未来中医药工作人员研究的重点。

参考文献

[1]Weston AP,Biddle WL,Bhatia PS,et al.Terminal ileal mucosal mast cells in irritable bowel syndrome [J].Dig Dis Sci,1993,38 (9): 1590-1595
[2]方秀才.肠神经系统在功能性胃肠病发病中的作用[J].胃肠病学, 2009,14(2):65-68
[3]Kozfowski CM,Green A,Grundy D,et al.The 5-HT (3) receptor antagonist alosetron inhibits the colorectal distention induced depressor response and spinal c-fos expression in the anaesthetized rat[J].Gut,2000,46(4):474-480
[4]Gershon MD,Tack J.The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders [J].Gastroenterology,2007,132(1):397-414
[5]迟雁,刘新光,李江.5-羟色胺₄受体在调节应激大鼠内脏敏感性中的作用[J].中华消化杂志,2004,24(9):533-536
[6]杨玲,施征,王晓梅,等.电针对便秘型肠易激综合征大鼠结肠组织 5-HT、5-HT₄受体的调节作用[J].上海针灸杂志,2014,33(3):266-269
[7]陈奕霞,王海燕,邓素萍.四逆散合痛泻要方加味对肠易激综合征患者血清 5-羟色胺表达水平的影响研究[J].检验医学与临床,2014,11 (11):1462-1463
[8]徐海珍,谢建群,吴大正,等.温中健脾方对腹泻型肠易激综合征大鼠下丘脑及结肠黏膜 5-HT 表达的影响[J].上海中医药大学学报,2009,23 (3):29-32

[9]黄应杰,陈加云.耳穴贴压对腹泻型肠易激综合征患者疗效及血清 5-羟色胺的影响[J].上海针灸杂志,2013,32(11):916-918
[10]Parry S,Forgacs I.Intestinal infection and irritable bowel syndrome [J].Eur J Gastroenterol Hepatol,2005,17(1):5-9
[11]梁海清,王世和,祝莹,等.感染后肠易激综合征患者肠黏膜炎性细胞因子的失衡[J].胃肠病学和肝病杂志,2010,19(11):1032-1035
[12]何晓荣,田尧,郑志存,等.腹泻型肠易激综合征患者血清炎性细胞因子分析[J].现代医药卫生,2013,29(2):180-181
[13]Gonsalkorale WM,Perrey C,Pravica V,et al.Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component[J]?Gut,2003,52(1):91-93
[14]刘修波,卫红军,张巍巍,等.IL-6、IL-23 在肠易激综合征患者肠黏膜的表达及意义[J].现代生物医学进展,2011,11(7):1250-1252
[15]Papadakis KA,Targan SR.Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors[J].Gastroenterology,2000,119(4):1148-1157
[16]周磊,张旭,杨清峰,等.感染后肠易激综合征患者肠黏膜肥大细胞与细胞因子的相关性研究[J].中华全科医学,2010,8(2):201
[17]张润洪.针灸治疗老年人肠易激综合征的疗效及对血清 IL-18、IL-23 和 TNF- α 的影响[J].中国老年学杂志,2013,33(6):1435-1436
[18]庄李磊,胡团敏,黄思付,等.黄术灌肠液对肠易激综合征患者 TNF- α 表达的影响[J].世界华人消化杂志,2014,22(1):144-148
[19]谢文娟,张志敏,武志娟.附子理中汤对 D-IBS 大鼠血清 TNF- α 、IL-10 的影响[J].中国中医急症,2013,22(8):1287-1288
[20]石君杰.宁肠汤对肠易激综合征大鼠炎性细胞因子影响的实验研究[J].中国中医药科技,2008,15(2):103-104

(收稿日期:2014-11-17)

肺癌的治疗现状及研究新进展

李慧

(广西壮族自治区百色市人民医院呼吸内科 百色 533000)

关键词:肺癌;化疗;介入;手术;基因;免疫;综述

中图分类号:R734.2

文献标识码:A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2015.05.054

肺癌在全球肿瘤相关死亡原因中占据首位,尤其在欧美一些发达国家男性恶性肿瘤死亡中,肺癌的发生率更是首屈一指。肺癌的种类较多,其中最常发生的是非小细胞肺癌,而且当多数患者确诊时病情已发展至中晚期,治疗难度进一步加大。目前临床上对肺癌的主要治疗方法有化疗、介入、手术、基因、免疫治疗等等。本文就其治疗现状做一综述如下:

1 化学治疗

目前临床上常用的化疗药物有顺铂、吉西他滨、多柔比星、紫杉醇、长春新碱等^[1]。虽然治疗肺癌的药物较多,但是患者的生存率并没有明显改善,而且化疗属于姑息性的,主要目的是延长患者生存期,提高其生活质量。

1.1 破坏 DNA 结构和功能的药物 顺铂、卡铂、奥沙利铂属于铂类药物,主要是破坏 DNA 结构和功能,具体是作用于 DNA 的嘌呤和嘧啶碱基,抑制癌

细胞的 DNA 复制,损伤其细胞膜结构^[2]。铂类化疗药物的特点是抗癌谱广、作用强、与多种抗肿瘤药物可以协同合作,并且无交叉耐药,对治疗非小细胞肺癌效果极佳。相关研究报道显示,用铂类治疗肺癌的总体有效率 30%左右,中位生存时间 10 个月左右,1 年存活率 35%左右。环磷酰胺是烷化剂类药物,对 G1 期及 M 期细胞作用敏感,大剂量时可对各周期的细胞和非增殖细胞均有杀伤作用,其在临床上广泛使用,常用于恶性淋巴瘤、白血病、乳腺癌、卵巢癌、鼻咽癌、肺癌等,有一定的疗效^[3]。

1.2 干扰转录过程抑制 RNA 合成的药物 多柔比星,一般又叫阿霉素,既能抑制 RNA 的合成,又能抑制 DNA 的合成,能够作用于细胞周期的各个阶段,抗癌谱广,而且对乏氧细胞也具有一定的疗效。在治疗肺癌过程中常见的不良反应是骨髓抑制、脱发以及恶心呕吐等^[4]。偶可发生心脏毒性,引发心肌炎、心力衰竭。

1.3 影响蛋白质合成和功能的药物 此类代表药物是长春新碱。其作用于微管蛋白,干扰蛋白质代谢,抑制 RNA 多聚酶的活性,抑制细胞膜类脂质的合成和氨基酸在细胞膜的运转。长春新碱治疗小细胞肺癌时所出现的神经毒性较大,而骨髓抑制和恶心、呕吐现象不明显。因此,治疗期间需严格检查血象。紫杉醇也属于抗微管药物,对 G2 和 M 期敏感,有放射增敏作用。常见的不良反应是过敏反应和心血管毒性、骨髓抑制。在治疗肺癌时要注意患者是否发生过过敏反应^[9]。

1.4 影响核酸合成的药物 治疗肺癌常见影响核酸合成的药物是吉西他滨和培美曲塞。吉西他滨其主要作用于 S 期的肿瘤细胞,阻止 G 期向 S 期进展,不仅有明显的细胞毒活性,还有自我强化作用,进一步提高细胞内活性复合物浓度。培美曲塞是一种多靶点抗代谢类细胞毒药物,借助还原型叶酸载体进入细胞,能高度亲和叶酸受体,抑制多种叶酸依赖性酶,干扰 DNA 合成,使细胞无法复制,从而实现抗肿瘤的目的。常见的不良反应是骨髓抑制和恶心呕吐,当补充足够的叶酸和维生素 B₁₂ 后不良反应减轻。

1.5 作用于 DNA 复制的拓扑异构酶 I 抑制剂 代表药物是伊立替康,为半合成喜树碱的衍生物。在人体体内可被代谢为有活性的 SN-38。SN-38 与其可诱导单链 DNA 损伤,从而阻断 DNA 复制叉,由此产生细胞毒性。此种细胞毒性呈时间依赖性的,并特异性作用于 S 期^[9]。

2 介入治疗

肺癌的介入治疗包括血管内介入治疗和非血管介入治疗。近些年经过介入途径的治疗方法又有了新改进,如分子靶向药物治疗、基因治疗和放射免疫治疗。

2.1 血管内介入治疗 主要包括经支气管动脉灌注化疗术(BAD)、经肺动脉灌注化疗术、经支气管动脉肺动脉双重动脉灌注化疗术、经支气管动脉化疗栓塞术及经肺动脉化疗栓塞术等 5 种^[7]。其中 BAI 是应用最早也是目前临床应用最为广泛的方法,是基于原发性肺癌主要的支气管动脉供血^[8]。由于 BAI 将化疗药物直接注入肿瘤供血动脉内,不会对周围组织造成不良反应,因此其以操作简单、局部疗效好、不良反应小、可重复性好等特点逐渐广泛应用于临床。然而,由于不同患者肿瘤的血供类型、组织学类型、分期及其对化疗药物的敏感性不同,BAI 的治疗存在一定的不足,如果患者血管分支细小、不易被发

现,在治疗过程中就容易误入其内而引起肝肾损害、神经毒性以及骨髓抑制等不良反应^[9]。

2.2 非血管介入治疗 包括经皮穿刺介入治疗和经气管介入治疗。其中经皮穿刺介入治疗可分为经皮穿刺瘤内局部注药治疗(经皮穿刺瘤体内注射无水乙醇、经皮穿刺瘤体内植入放射性核素微粒)和经皮穿刺肿瘤内局部消融治疗。经皮穿刺瘤内局部注药治疗原理都是在影像设备引导下经皮穿刺肿瘤部位并将药物注射入瘤体内,使局部肿瘤组织坏死。经皮穿刺肿瘤内局部消融治疗是利用物理或化学的方法原位灭活肿瘤,使肿瘤组织坏死达到非手术切除肿瘤的效果。经支气管介入治疗可通过支气管镜局部注射化疗药物或经支气管镜高频电烧灼、微波治疗或在镜腔内放疗。非血管介入治疗对于肺癌中晚期患者是一种简便有效、痛苦小、安全性大的微创治疗方法,能够有效改善症状、控制患者病情^[10]。

2.3 分子靶向药物治疗 是以阻断肿瘤细胞膜上或细胞内特异性表达或高表达的分子作为靶点,阻断其生长、浸润、转移或诱导其凋亡,同时降低了对正常细胞的杀伤作用。

2.4 基因治疗 是借助分子生物学技术,把目的基因导入患者体内,纠正患者细胞错误的基因表达,从而达到治疗疾病的目的^[11]。进行基因治疗一般为患有十分严重的疾病患者,如某些心血管疾病、遗传病和恶性肿瘤等。肺癌的发生是一个多基因参与的复杂过程:原癌基因的活化—抑癌基因的失活—RNA 表达谱改变。基因疗法主要有 5 种类型:(1)阻碍原癌基因过量表达治疗:利用 RNA 干扰 myc、neu、ras 等靶基因,如将抑制 c-myc 基因的 mRNA-45 表达质粒转染至 ras 基因异常表达的非小细胞肺癌细胞中,可以抑制非小细胞肺癌的生长。(2)补偿抑癌基因表达治疗:利用分子生物学技术将正常的抑癌基因导入肿瘤细胞中,替代原有的突变失活的抑癌基因,或者干扰信号转导通路的失调,抑制肿瘤细胞的生长和转移,诱导肿瘤细胞凋亡。(3)抗血管生成基因治疗:肺癌是血管依赖性肿瘤,肿瘤血管不存在平滑肌,血管基底膜有漏洞,容易导致肿瘤的转移。抗血管生成基因治疗主要通过抑制肿瘤血管生成、从而达到抑制肿瘤生长和转移的目的。目前最常用、效果最好、特异性最高的抗血管生成基因治疗手段是针对血管内皮生长因子(VEGF)的基因治疗。(4)自杀基因治疗:此法是将表达外源性酶活性的基因导入肿瘤细胞,其表达的活性酶将肿瘤细胞周围的药物前体催化成为仅对肿瘤细胞有毒性的药物,杀死

肿瘤。最常用的自杀基因治疗系统是胸腺嘧啶激酶基因 / 丙氧鸟苷系统。(5) 免疫基因治疗: 将外源基因转入肿瘤细胞中, 使其细胞因子高表达, 激化人体的特异性免疫作用, 杀死肿瘤细胞^[12]。

3 外科治疗

外科治疗肺癌的原则是争取及早择期手术, 对中、晚期肺癌病例, 可先行化疗或放疗^[13], 等肿瘤病灶缩小后再择期手术或是先手术再放化疗^[14]。临床分期为 I、II 及 IIIA 的肺癌可实施手术。T₄ 肿瘤已侵犯人体主要脏器、大血管以及发生转移、三个月内有心绞痛发作或梗死史者不宜进行手术治疗^[15]。肺癌的常用术式包括肺叶切除术、一侧全肺切除术、支气管袖式肺叶切除术、隆突切除重建术、肺叶部分切除术等^[16]。当肺癌组织侵犯胸壁时可用钛合金丝及钛合金板对肺癌侵犯胸壁者行肺叶切除术后修补^[17]。手术切除肺癌容易引发支气管胸膜瘘, 因此在手术时要注意支气管残端的处理, 勿切割撕裂, 用胸膜覆盖残端^[18]。总而言之, 对肺癌患者进行手术治疗需正确地进行手术前分期, 严格掌握适应证和禁忌症, 减少手术创伤和合并症的发生^[19]。

4 免疫治疗

肺癌的免疫治疗可分为主动免疫(肿瘤疫苗)和被动免疫(过继性免疫治疗)。

4.1 主动免疫 是对肿瘤抗原进行识别, 直接应用肿瘤抗原进行免疫治疗。此类免疫治疗方法主要适用于术后消灭微小病灶、改善免疫功能和生存质量^[20]。常用的疫苗有肽 / 蛋白疫苗、核酸疫苗、树突状细胞疫苗和基因治疗疫苗等。

4.2 被动免疫 即过继免疫治疗(ACD)方法, 是对肿瘤患者输注具有抗肿瘤活性的免疫细胞, 直接杀死肿瘤细胞, 或者通过激发机体免疫反应来间接杀伤肿瘤细胞^[21]。此法所用到的细胞有淋巴因子激活的杀伤细胞、肿瘤浸润性淋巴细胞、CD3 单克隆抗体激活的杀伤细胞以及细胞因子诱导的杀伤细胞等。免疫治疗是有望彻底消灭肿瘤细胞的惟一治疗方法, 然而免疫治疗的一些机制还有待进一步研究^[22]。

5 中医疗法

中医中虽然没有“肺癌”的病名, 但关于肺癌的记载确有很多, 如“石瘕”、“癖结”、“昔瘤”等^[23]。对其原因的探讨主要集中于外邪侵害、起居无常、水土不服、情志失调等。对于晚期肺癌的证型则有阴虚毒热型、气阴两虚型、脾虚痰湿型、气滞血虚型、肺肾两虚型 5 种说法^[24]。其治疗重点是止咳化痰、解毒散结、益气养阴、活血化瘀、温补脾肾等。晚期的肿瘤

患者, 正气衰弱, 不耐攻伐, 如果单独内服药物效果不佳, 需结合中药外敷。中药外用时药物直达病所, 避免了消化道的灭活作用, 效果迅速可靠^[25]。

肺癌是慢病、久病, 《药鉴病机赋》中述道: “久病兼补虚, 而兼解郁, 祛除湿热, 须燥补其脾胃, 外湿宜表散, 内湿宜淡渗。”采用中医治疗可实现提高晚期肺癌患者生存质量、延长生存期的目的^[26]。

参考文献

[1] 汤宇, 李博, 杨兴海, 等. 非小细胞肺癌脊柱转移治疗现状及进展[J]. 脊柱外科杂志, 2013, 11(3): 186-189
[2] 胡蒙, 杨清杰, 郭明. 第三代化疗药个体化治疗现状[J]. 临床军医杂志, 2013, 41(11): 1191-1194
[3] 张毅, 支修益. 非小细胞肺癌术后辅助治疗现状及进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2009, 3(11): 12-15
[4] 程晓健, 陈培丰. 小细胞肺癌的临床治疗现状[J]. 浙江临床医学, 2012, 14(4): 491-494
[5] 齐全, 赵文英. 转移性非小细胞肺癌的化学治疗现状与进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(5): 575-578
[6] 卢军, 强光亮, 刘德若. 小细胞肺癌的治疗现状及进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2013, 13(19): 50-52
[7] 赵真真, 王忠敏, 茅爱武. 非小细胞肺癌的介入治疗现状[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23(3): 272-275
[8] 周剑平, 高蓓莉. 老年晚期非小细胞肺癌患者药物治疗现状和趋势[J]. 中国肺癌杂志, 2011, 14(7): 598-599
[9] 杨健. 肺癌的血管性介入治疗现状[J]. 微创医学, 2008, 3(5): 483-488
[10] 陆月兰, 高文君, 李杉. 肺癌介入治疗现状与护理研究进展[J]. 上海护理, 2013, 13(1): 65-67
[11] 祖玲玲, 刘红雨. 肺癌基因治疗现状与展望[J]. 中国肺癌杂志, 2011, 14(9): 758-759
[12] 支修益, 刘宝东. 肺癌射频消融治疗现状与进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2009, 3(11): 1-4
[13] 梁运宁, 王永岗. 非小细胞肺癌的手术治疗现状[J]. 广西医学, 2008, 30(10): 1525-1527
[14] 周远, 李峰, 张立成. 非小细胞肺癌的微创治疗现状与进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2011, 26(5): 549-552
[15] 宋丽, 范理宏. 非小细胞肺癌综合治疗现状[J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(1): 83-85
[16] 支修益, 陈东红. 非小细胞肺癌外科治疗现状和进展[J]. 首都医科大学学报, 2009, 30(3): 299-302
[17] 姚鹏, 李月明, 陶一勤, 等. 肺癌的外科治疗现状[J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2010, 9(1): 35-37
[18] 韦德康, 梁旭睿. 非小细胞肺癌的外科治疗现状[J]. 中国药业, 2012, 21(A02): 432-433
[19] 李辉. 肺癌外科治疗现状和进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2008, 2(1): 1-3
[20] 贺秋冬, 聂跃华, 杨立. 局限期小细胞肺癌的放射治疗现状和展望[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 16(10): 791-793
[21] 夏红艳, 崔世超, 林存智. 肺癌免疫治疗现状分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(24): 319-322
[22] 杨双宁, 王丽萍, 张毅. 肺癌免疫治疗现状[J]. 肿瘤基础与临床, 2010, 23(5): 457-459
[23] 王志成. 肺癌中西医结合治疗现状[J]. 结核病与胸部肿瘤, 2008, 37(2): 135-138
[24] 王梅. 高龄老年性肺癌的治疗现状[J]. 中国医药指南, 2012, 10(36): 438-439
[25] 单建国, 李平, 苏丽, 等. 中医对晚期肺癌的认识及治疗现状[J]. 中医药临床杂志, 2013, 25(2): 187-188
[26] 潘平. 重复癌诊断及治疗现状[J]. 中国社区医师(医学专业), 2012, 14(2): 90-93

(收稿日期: 2014-12-22)