

sulfide inhibits high glucose-induced NADPH oxidase 4 expression and matrix increase by recruiting inducible nitric oxide synthase in kidney proximal tubular epithelial cells[J]. J Biol Chem, 2017, 292(14): 5665-5675.

[26] CAO X, BIAN J S. The role of hydrogen sulfide in renal system[J]. Front Pharmacol, 2016(7): 385-391.

[27] NAGPURE B V, BIAN J S. Interaction of hydrogen sulfide with nitric oxide in the cardiovascular system[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016(2016): 6904327.

(收稿日期: 2018-02-27 修回日期: 2018-05-28)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 22. 047

胃癌手术获取足够淋巴结的临床意义及研究进展

王永锦¹综述, 缪巍^{2△}审校

(1. 青海大学, 西宁 810000; 2. 青海大学附属医院, 西宁 810000)

关键词: 胃癌; 淋巴结; 综述文献

中图法分类号: R735.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)22-3470-03

胃癌是世界范围内较常见的消化道恶性肿瘤, 在现有恶性肿瘤排行中, 其发病率高居第 5 位, 而病死率位居第 2 位^[1]。据国家肿瘤中心相关数据统计, 2012 年我国的胃癌新发病例数已经达到 42.4 万, 病死例数约 29.8 万, 严重影响我国疾病负担, 在农村较为突出^[2]。在临床上, 由于胃癌症状不典型, 确诊的病例大部分处于进展期, 因此其预后较差, 报道的 5 年生存率仅为 27.4%^[3-4]。淋巴结转移是其常见转移途径, 亦是严重影响预后的重要因素, 所以行规范的 D2 淋巴结清扫术仍是治愈本疾病的标准治疗手段, 而术后淋巴结的转移情况是临床分期和预后评估的重要指标, 不仅可以评估手术质量, 亦可以指导术后辅助治疗, 所以尽可能全面及足够从手术标本获取淋巴结才能提高临床分期和预后评估的准确性, 为此胃癌术后获取足够淋巴结意义重大^[5]。现将国内外关于胃癌手术获取足够淋巴结的临床意义及相关研究进展综述如下。

1 淋巴结数目是术后分期及预后评估的重要指标

到目前为止, 以阳性淋巴结数为主的 N 分期一直被认为是胃癌最佳的预后评估和分期方式^[6]。经历了 UICC/AJCC 第 5、6 版 TNM 分期系统的证实和改进, 现行的第 7 版 TNM 分期是较为适合的预后评估和分期方式, 亦是评估术后患者生存时间的最佳方式。随着研究的进展, 阴性淋巴结在胃癌的预后评估中也突显出重要的价值。2010 年研究发现, 在阴性淋巴结数目增加的同时, 相应患者的中位生存时间也会延长, 故得出结论: 阴性淋巴结数目与患者的生存期之间呈正相关, 因此也可以将阴性淋巴结数目作为患者预后评估的指标^[7]。2016 年的研究组再次提出了阴性和阳性淋巴结数目比值用于患者预后的评估, 研究发现对于淋巴结阳性 (pN1-3) 胃癌患者, 与其他临床病理指标相比, 该比值更能准确反映患者在术后生存期上的差异^[8]。所以, 阳性及阴性淋巴结数目在胃

癌的术后分期及预后评估中占据很重要的地位。

2 淋巴结清扫数目的最低要求

2009 年发行的第 6 版 UICC 胃癌 TNM 分期指南中指出, 胃癌根治术后的淋巴结数目大于 15 枚才能准确进行 N 分期, 而 NCCN 指南也提出了清扫淋巴结数大于 15 枚的最低要求^[9]。需要注意的是, 胃的切除方式不同, 淋巴结清扫的范围及数目可能不同, LU 等^[10]研究显示, 对于全胃切除后清扫淋巴结数大于 21 枚, 而远端胃切除需大于 15 枚才能更利于预后评估。2015 年的一项研究也分析证实, 对于 pT1N0M0 的早期胃癌患者清扫淋巴结数目需要大于 15 枚, 而对于无淋巴结转移的 pT4N0M0 的胃癌患者清扫数目需要大于 35 枚才能确保准确评估患者的预后^[11]。2016 年一项胃癌大数据研究得出结论: 为确保准确评估患者的预后及降低分期的迁移, 对于淋巴结转移阴性 (pN0) 的胃癌患者清扫数目最低要求为 15 枚, 而对于淋巴结转移阳性 (pN1~3) 的患者清扫最低要求为 35 枚。2017 年最新版 TNM 分期系统再次着重强调获取足够数量淋巴结的重要性, 并指出为了更加准确的分期及预后评估, 清扫淋巴结数最好大于 30 枚的要求^[12]。因此, 标准的淋巴结清扫和足够的淋巴结检出数目才能提高术后 N 分期和预后评估的准确性。

3 淋巴结清扫数目与预后的关系

近年来多项研究结果也显示, 胃癌手术后淋巴结的检出数目与患者的总体生存期呈正相关趋势, 即检出清扫淋巴结数目越多, 预后越好^[13]。JIAO 等^[14]研究显示, 对于手术后淋巴结转移阴性的患者预后评估时, 淋巴结清扫数目大于 15 枚的预后明显优于不足 15 枚的。KIM 等^[9]研究也发现: 对于胃癌根治术后的生存期 (中位生存期、无病生存期及复发后的生存时间), 清扫淋巴结数目超过 15 枚的患者明显获益; 同时也发现, 在不考虑淋巴结转移时, 阴性淋巴结数

目决定患者的预后,其中阴性淋巴结数目 >36 枚患者 5 年生存率可高达 90% 以上,而淋巴结数目在 0~1 枚的生存期均小于 5 年^[15]。SMITH 等^[16]也研究发现,从任何层面分析,获取的淋巴结数目越多,患者的预后越好。因此,胃癌淋巴结清扫数目与预后关系密切。

4 淋巴结清扫及检出的影响因素

影响淋巴结清扫和检出数目的因素较多,包括手术清扫淋巴结的范围和方式、患者及肿瘤因素、术后病理诊断等^[17]。在手术相关因素中,主刀医师的资质和手术技术将直接影响淋巴结的检出,而腹腔镜或机器人等微创手术对比开放手术在淋巴结清扫数目方面无差异^[18-19]。KODERA 等^[20]研究显示,肥胖或体质质量指数将会影响淋巴结的检出,因为肥胖不仅会增加手术的难度,而且也导致术后淋巴结分拣的困难。年龄及性别不影响淋巴结的检出^[21]。而以肿瘤侵犯深度为标准的 T 分期则是影响淋巴结的重要因素,随着 T 分期的增加,检出数目也会相应增加;虽然术前新辅助化疗能降低 T 分期,但研究显示不影响淋巴结的检出^[22]。在诸多因素中,术后病理诊断依然是最重要的因素之一。其中,寻找和辨认淋巴结是病理学诊断的一项非常重要的步骤,而目前淋巴结地寻找主要还是以传统的触摸法为主,但是该方法容易发生遗漏。此外,术后病理分检淋巴结亦是重要的因素之一,术后病理医师需要从手术标本中尽可能彻底全面地寻找并检出淋巴结,经病理学证实后才能明确淋巴结转移与否^[23]。但是由于病理科医师对于手术及术后淋巴结分拣等经验不足或迫于完成任务不能完全拣出所有淋巴结,必将会造成淋巴结检出数目的减少^[17]。

5 淋巴结检出方法的探索

由于传统的触摸法容易遗漏,故研究者从未放弃探索检出或示踪淋巴结的方法^[17]。近年来,逐渐出现了脱脂技术、亚甲蓝染色技术及纳米碳技术,卢昕等^[24]研究显示,这些技术虽然能提高淋巴结的检出数目,但是因操作繁杂、费用高的弊端,在临床上应用及相关研究较少,故未广泛开展。我国及一些欧美国家主要是由病理科医师完成淋巴结寻找和诊断工作,而日本于 1996 年就开始由外科手术医师参与完成^[25]。BUNT 等^[25]研究发现,欧美国家的术后淋巴结检出数目与日本差距较大(日本淋巴结检出数目在 100 枚左右),因此提出术后由外科医师参与淋巴结的分拣工作。国内许多中心也尝试手术结束后由外科医师行体外淋巴结的分组,不对各组淋巴结进行逐一拣出,而由病理科医师再分拣,但检出数目结果较好。2016 年天津肿瘤医院胃癌外科团队率先提出了于手术结束后由外科医师即刻进行体外淋巴结分拣(分组并逐一拣出),并逐渐推广,但具体临床学价值由于数据不充足尚未得出结论。解放军总医院普外科团队亦正在开展术后医师分拣淋巴结的研究,尚未得出最

终结论^[17]。

综上所述,胃癌术后获取足够的淋巴结数目才能提高术后分期和预后评估的准确性,但是如何才能获取足够的淋巴结? 不仅要完成规范 D2 淋巴结清扫的胃癌根治手术,同时应开展精准的术后淋巴结分拣及病理诊断。目前,国内外有许多研究在探讨淋巴结的检出方法及流程,但尚未达成统一共识。行淋巴结的示踪、标记或术后外科医师行体外淋巴结的精细分拣或将明显增加淋巴结的检出数目,但需要相关大样本研究进一步证实后并形成统一的操作规范。

参考文献

- [1] VENERITO M, LINK A, ROKKAS T A. Gastric cancer - clinical and epidemiological aspects [J]. *Helicobacter*, 2016, 21(1, SD): 39-44.
- [2] 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 中国胃癌流行病学现状[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(1): 52-58.
- [3] 高刚. 我国癌症 5 年生存率 30.9% [J]. *大家健康*, 2015, 31(2): 26.
- [4] 宋卫峰, 姚丽君, 裴正军, 等. AJCC 第 7 版与第 6 版胃癌 TNM 分期的比较: 一项基于预后分析的 918 例中国胃癌人群的回溯性研究[J]. *肿瘤*, 2012, 32(8): 615-621.
- [5] 陈凇, 李涛. 胃癌综合治疗现状与进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2008, 16(6): 571-574.
- [6] 邓靖宇, 梁寒. 再谈淋巴结转移对胃癌预后评估的意义[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(2): 157-164.
- [7] DENG J, LIANG H, WANG D, et al. Enhancement the prediction of postoperative survival in gastric cancer by combining the negative lymph node count with ratio between positive and examined lymph nodes[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(4): 1043-1051.
- [8] YAMASHITA H, DENG J Y, LIANG H, et al. Re-evaluating the prognostic validity of the negative to positive lymph node ratio in node-positive gastric cancer patients [J]. *Surgery*, 2017, 161(6): 1588-1596.
- [9] KIM Y I. Does the retrieval of at least 15 lymph nodes confer an improved survival in patients with advanced gastric cancer? [J]. *J Gastric Cancer*, 2014, 14(2): 111-116.
- [10] LU J, WANG W, ZHENG C H, et al. Influence of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer; an analysis from a Two-Institution database in China[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(2): 486-493.
- [11] DENG J Y, YAMASHITA H, SETO Y, et al. Increasing the number of examined lymph nodes is a prerequisite for improvement in the accurate evaluation of overall survival of Node-Negative gastric cancer patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(3): 745-753.
- [12] 陕飞, 李子禹, 张连海, 等. 国际抗癌联盟及美国肿瘤联合会胃癌 TNM 分期系统(第 8 版)简介及解读[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(1): 15-17.
- [13] MORGAN J W, JI LIANG, FRIEDMAN G, et al. The role of the cancer center when using lymph node count as

- a quality measure for gastric cancer surgery[J]. JAMA Surg, 2015, 150(1): 37-43.
- [14] JIAO X G, DENG J Y, ZHANG R P, et al. Prognostic value of number of examined lymph nodes in patients with node-negative gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(13): 3640-3648.
- [15] DENG J Y, ZHANG R P, ZHANG L, et al. Negative node count improvement prognostic prediction of the seventh edition of the TNM classification for gastric cancer[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e80082.
- [16] SMITH D D, SCHWARZ R R, SCHWARZ R E. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer; data from a large US-population database[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(28): 7114-7124.
- [17] 王鹏鹏, 鄒洪庆, 张珂诚, 等. 胃癌淋巴结检出数目的影响因素分析及检出方法的探索[J]. 中华外科杂志, 2017, 55(4): 255-259.
- [18] KANG S Y, LEE S Y, KIM C Y, et al. Comparison of learning curves and clinical outcomes between laparoscopy-assisted distal gastrectomy and open distal gastrectomy[J]. J Gastric Cancer, 2010, 10(4): 247-253.
- [19] ZHOU D, QUAN Z W, WANG J D, et al. Laparoscopic-assisted versus open distal gastrectomy with D2 lymph node resection for advanced gastric cancer; effect of learning curve on short-term outcomes, a meta-analysis[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2014, 24(3): 139-150.
- [20] KODERA Y, ITO S, YAMAMURA Y, et al. Obesity and outcome of distal gastrectomy with D2 lymphadenectomy for carcinoma[J]. Hepatogastroenterology, 2004, 51(58): 1225-1228.
- [21] HANNA G B, AMYGDALOS I, NI M, et al. Improving the standard of lymph node retrieval after gastric cancer surgery[J]. Histopathology, 2013, 63(3): 316-324.
- [22] CUNNINGHAM D, ALLUM W H, STENNING S P, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 355(1): 11-20.
- [23] HANNA G B, AMYGDALOS I, NI M, et al. Improving the standard of lymph node retrieval after gastric cancer surgery[J]. Histopathology, 2013, 63(3): 316-324.
- [24] 卢昕, 邵永胜, 肖新波, 等. 淋巴结取材方法对胃癌淋巴结分期的影响[J]. 临床外科杂志, 2015, 23(2): 116-118.
- [25] BUNT A M, HERMANS J, VELDECJ V D, et al. Lymph node retrieval in a randomized trial on western-type versus Japanese-type surgery in gastric cancer[J]. J Clin Oncol, 1996, 14(8): 2289-2294.

(收稿日期: 2018-03-27 修回日期: 2018-06-21)

• 综 述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2018.22.048

胃蛋白酶与反流相关性疾病研究进展

邹亚竹 综述, 杨朝霞[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院消化内科 400010)

关键词: 胃蛋白酶; 胃食管反流病; 咽喉反流

中图分类号: R571

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)22-3472-04

胃食管反流病(GERD)是消化内科最为常见的慢性病之一,且近年来发病率呈逐年增高趋势。胃食管反流病的典型症状如烧心、反酸等主要考虑由酸反流引起,但近年来研究发现胃蛋白酶在胃食管反流病中也有致病作用,并且可以考虑将测量唾液胃蛋白酶水平作为诊断胃食管反流病的一种方式。咽喉反流(LPR)反流高度更高,达到食管上括约肌位置,可引起一系列咽喉、口腔及气道症状^[1]。咽喉反流也被认为是喉癌的高危因素之一,但目前鲜有研究提及咽喉反流与喉癌的发生是否具有直接因果关系。JOHNSTON等^[2]的研究提示胃蛋白酶促进了咽喉上皮的增殖及癌变发生,提示胃蛋白酶是咽喉反流物中的重要致病物质。现在,胃蛋白酶作为反流物中的重要致病物质得到了学界的重视,更有许多研究表明胃蛋白酶在反流性疾病中具有一定的诊断价值。现本文将对胃蛋白酶在反流性疾病中的致病作用及诊断价值做

一综述。

1 胃蛋白酶

1.1 胃蛋白酶同工酶 胃蛋白酶原由胃主细胞生产、储存,它是有活性的胃蛋白酶的前体。胃蛋白酶包含有一个家族的同工酶,他们在结构上是相似的,可以通过高效离子交换色谱(HPAEC)分离^[3]。通过HPAEC分离的同工酶主要包括胃蛋白酶 1、2、3、5,其中胃蛋白酶 3 也是一组同工酶(3A、3B、3C)^[4]。在所有同工酶中,胃蛋白酶 3B 所占比重最大,达总胃蛋白酶的 70%,故可以将其作为一个好的标记物^[3-4]。胃蛋白酶 3B 对选择性胃酶抑素敏感,而胃蛋白酶 5(即胃泌素)则不敏感。胃蛋白酶 1 在健康人中通常小于 5%,而在消化性溃疡的患者中比重可达 20%^[4]。

1.2 pH 与酶稳定性及活性 单独的胃蛋白酶同工酶在人体体温下可持续 24 h 保持稳定,但是在最适合

[△] 通信作者, E-mail: yangzhx2003@163.com。