

colonic motility through nerves and polypeptide YY release in the rat [J]. *Am J Physiol*, 1998, 275(6 Pt 1): G1415 - 1422.

40 Bajka BH, Clarke JM, Topping DL, et al. Butyrylated starch increases large bowel butyrate levels and lowers colonic smooth muscle contractility in rats[J]. *Nutr Res*, 2010, 30(6): 427 - 434.

41 Grider JR, Piland BE. The peristaltic reflex induced by short-chain fatty acids is mediated by sequential release of 5-HT and neuronal CGRP but not BDNF[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 292(1): G429 - 437.

42 Fukumoto S, Tatewaki M, Yamada T, et al. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003, 284(5): R1269 -

1276.

43 Matricon J, Gelot A, Etienne M, et al. Spinal cord plasticity and acid-sensing ion channels involvement in a rodent model of irritable bowel syndrome[J]. *Eur J Pain*, 2011, 15(4): 335 - 343.

44 Sun YN, Luo JY. Effects of tegaserod on Fos, substance P and calcitonin gene-related peptide expression induced by colon inflammation in lumbarsacral spinal cord[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(12): 1830 - 1833.

45 Mayer EA, Bradesi S. Alosetron and irritable bowel syndrome[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2003, 4(11): 2089 - 2098.

[收稿日期 2017 - 06 - 16][本文编辑 谭毅 黄晓红]

新进展综述

结直肠癌的临床治疗进展

韦金磊(综述), 张 森(审校)

作者单位: 545006 柳州, 广西科技大学第二附属医院普通外科(韦金磊); 530021 南宁, 广西医科大学第一附属医院结直肠肛门外科(张 森)

作者简介: 韦金磊(1984 -), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 结直肠癌的诊治。E-mail: weijinlei1984@163.com

通讯作者: 张 森(1969 -), 男, 医学博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 结直肠肛门外科疾病的诊治。E-mail: zs0771@126.com

[摘要] 结直肠癌是消化道中常见的恶性肿瘤之一, 近年来结直肠癌的发病率和死亡率不断增加。如何针对结直肠癌的发病特点制定针对性的诊疗手段, 提高疾病治疗预后, 是目前迫切需要解决的问题。该文就近年来国内外在结直肠癌临床治疗方案方面的研究和报道作一综述。

[关键词] 结直肠癌; 临床治疗; 研究进展

[中图分类号] R 735.3 [文献标识码] A [文章编号] 1674 - 3806(2018)02 - 0202 - 07

doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2018.02.30

Advance in clinical treatment of colorectal cancer WEI Jin-lei, ZHANG Sen. Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou 545006, China

[Abstract] Colorectal cancer is one of the common malignant tumors in the digestive tract. In recent years, the incidence and mortality of colorectal cancer have been increasing. How to develop targeted treatments for the pathogenesis of colorectal cancer, and how to improve the prognosis of the disease are a problem that needs to be solved urgently. In this paper, we review the clinical treatment of colorectal cancer at home and abroad.

[Key words] Colorectal cancer; Clinical treatment; Research progress

结肠直肠癌(colorectal cancer, 以下简称结直肠癌)是消化道中常见的恶性肿瘤之一2016年对中国恶性肿瘤的发病率和死亡率的研究显示, 每年有15.9万人死于该病, 死亡率则位居癌症死亡原因第五位; 每年新发结直肠癌病例为33.1万人, 发病率在全部恶性肿瘤中排名第四位, 女性患者比例增多,

发病年龄老龄化, 结肠癌比例增加并伴有“右移”趋向, 同时基因遗传和膳食结构等因素在发病中也尤其突出。流行病学调查发现, 结直肠癌具有明显的地域分布差异性, 主要在北美、西欧、澳大利亚和新西兰地区高发, 而在亚洲、非洲、部分拉丁美洲和部分欧洲地区低发^[1]。在某些发达国家结肠癌发病

率已上升为第二位,仅次于肺癌^[2]。二十年前,中国结肠癌发病率和死亡率均低于全球平均水平^[3]。目前,我国的结肠癌发病率呈现明显上升趋势,已和世界平均水平相当,在发达地区已接近或达到高发国家水平^[4]。经济发展水平和生活水平的提高,饮食习惯及膳食结构的转变是造成直肠癌发病人数和死亡人数不断增多的主要原因^[5],这提示了中国结直肠癌在预防和治疗上面临着巨大的挑战。如何针对结直肠癌的发病特点制定针对性的诊疗手段,提高疾病治疗预后,是目前迫切需要解决的问题。国内关于结直肠癌的临床相关研究相对国外起步较晚,但仍获得了一些价值和成果。本文就近年来国内外在结直肠癌临床治疗方案方面的研究和报道作一综述。

1 结直肠癌的手术治疗方法

目前结直肠癌治疗的主要手段仍是手术治疗,也是能治愈结直肠癌的唯一治疗方法。在过去30年里,随着手术技术、肿瘤学、分子生物学和免疫学的发展,结直肠癌手术治疗也取得了长足进展。首先,从经典的彻底治愈肿瘤以挽救生命的目标转变为争取两者兼顾,彻底消除肿瘤及改善功能,同时提高生活质量的治疗模式;其次,随着上述变化,手术方法和手术技能也经历重大变化,如肛门保留手术,全直肠切除术手术,微创手术,越来越受到关注和推广。

1.1 传统手术治疗 临床上针对结直肠癌主要采取手术治疗的方案,手术治疗方式根据肿瘤的原发病灶位置以及肿瘤播散程度来决定。一般的治疗方式以结直肠区段切除术、经肛门局部切除及经肛门显微手术等局部切除手术治疗^[6]为主。但对于肿瘤病灶范围大或发生淋巴结转移的患者,可采取侵入性的手术治疗,如经腹直肠癌前切除术(DIXON术)、腹会阴联合直肠切除术(MILES术)、结肠-肛管吻合全直肠系膜切除术等。结肠-肛管吻合全直肠系膜切除术已经广泛应用于临床上对直肠癌的外科治疗,并取得了显著的进展^[7]。传统开腹手术在腹腔镜手术广泛用于临床之前成为主要治疗方法,该手术方法可靠,可完成切除肿瘤及淋巴结的清扫,但存在患者术中出血量多,创伤大且容易感染,肠道功能恢复缓慢,住院时间长等^[8]缺点,给患者带来较大不便。2009年,基于全直肠系膜切除术的原理,开发了新型的手术治疗方式应用于结肠癌的治疗,即全结肠系膜切除术或完整结肠系膜切除术。新型手术治疗方式的应用,能够有效的防治腹腔内肿瘤细胞的扩散,并最大程度对区域内的淋巴结进行清

扫^[9],显著降低了肿瘤复发,减少不良疾病结局,提高患者的生存率和生存时间。

1.2 腹腔镜手术治疗 自1991年由Jacobs在佛罗里达州迈阿密进行的腹腔镜辅助治疗的结肠切除术为第一例腹腔镜下结直肠癌手术治疗后^[10],该法逐渐在结直肠癌治疗中得到了推广和普及。目前,腹腔镜下对结直肠癌患者进行手术治疗已经成为临床上常规使用的治疗方式,完善结直肠癌的治疗体系。与传统的开放性手术治疗方式相比,患者医源性组织损伤少,术后恢复较快,但以上研究结果仅为短期预后效果^[11]。关于腹腔镜下结直肠手术能够显著降低术后患者的远期肿瘤复发以及长期生存率的大样本、多中心的RCT临床试验研究少有报道。但小样本随机试验中发现,与传统开放性手术治疗方式相比,远期复发率和长期生存率差异均无统计学意义^[12],但腹腔镜下手术的患者可能由于机体损伤少,术后并发症少,术后恢复时间短,患者疼痛指数下降,恢复期的精神心理状况和生活治疗也更好^[13]。因此,虽然腹腔镜下手术不能显著延长患者生存周期,但对于患者生活质量的提高和手术疼痛程度的减少具有一定的作用,目前已广泛应用于治疗结直肠癌。近年来,微创技术的不断进步与发展,采用机器人手术已经成为腹腔镜手术中最为先进的一种^[14]。医生可变换手术操作角度提高操作的精细程度和精准性。同时,利用三维立体成像系统及腹腔镜,弥补了机器人手术中对于操作和视野的限制^[15]。但目前阶段,机器人腹腔镜手术还处于研究阶段,尚未进行临床上的广泛推广与使用。同时,机器人腹腔镜手术费用昂贵,手术时间相对较长,如何应用于临床以及普及推广,还需要一段相当长的时间去完善和经验积累。

1.3 结直肠癌姑息性手术治疗 姑息性手术(palliative care)是相对于根治性手术而言,指患者的肿瘤浸润范围太大或已转移,不能通过手术进行根治性切除;或患者具有严重心肺疾病,不能耐受较大手术性治疗带来的影响,但可以通过其他较小手术维持患者体内器官的功能,缓解临床不适,延长生命,提高生命质量,但达不到根治性目的,这种手术称为姑息性手术。其主要包括姑息性肿瘤切除术和姑息性肿瘤减状术。姑息性肿瘤切除术是指对肿瘤患者采取手术治疗,切除大部分肿瘤的原发病灶和(或)转移灶,但肉眼仍残留有部分肿瘤组织;姑息性减状手术,是指是通过一定的治疗方式解除肿瘤引起的临床症状,减轻患者的不适,提高患者的生存质量。

具体的减状方式要根据不同患者的肿瘤性质、是否转移以及全身的情况进行综合评估后决定。虽然是姑息性手术,但 Anwar 等的研究表明,Ⅳ期结直肠癌患者对原发性病灶的切除仍可能有生存益处^[16]。而 Yang^[17]的研究表明Ⅳ期结肠癌病人,腹腔镜手术的姑息性结肠切除术与开放性结肠切除术相比,具有更好的围手术期结果,生存依赖于对全身化疗的反应。

2 结直肠癌的非手术治疗方法

2.1 放疗 结肠癌对于放疗技术的要求和条件都较高,与其特殊的解剖学位置有关,因此较少应用于结肠癌治疗,但常常在直肠癌的术前新辅助治疗及术后辅助治疗^[18]中应用。文献报道,在临床研究中对于直肠癌进行术前放疗能够有效的缩小肿瘤的体积,控制肿瘤的浸润,可降低临床分期。这不仅仅为手术治疗提供了便利,还能增加部分不能进行手术切除肿瘤患者的切除机会,减少不良疾病结局,提高患者中位生存时间和生存质量^[19]。对于低位直肠癌患者,术前进行辅助放疗能够有效增加保肛手术的机会。美国国立综合癌症网络发布的恶性肿瘤临床实用指南中也推荐Ⅲ/Ⅳ期直肠癌患者可进行适当剂量的术前放疗^[20]。但是,关于术后进行辅助放疗能够减少患者肿瘤的复发与转移,提高患者的生存率还有待进一步研究。综合以上证据表明,对直肠癌患者采取术前放疗可显著增加患者行根治性手术的机会,减少不良疾病预后,提高患者生存时间和生存率。

2.2 化疗 5-氟尿嘧啶和卡培他滨、亚叶酸钙、奥沙利铂和伊立替康等氟尿嘧啶类化合物是结直肠癌化疗最常用的药物种类^[21]。大量临床实验证明对于晚期结直肠癌,以奥沙利铂为主的化疗方案相比以伊立替康为主的化疗方案临床疗效几乎无差异^[22],两种方案在治疗晚期结直肠癌时可互为一、二线用药使用。而在结直肠癌患者的术后辅助治疗中,使用最广泛的是以奥沙利铂为主的治疗方案(简称 FOLFOX)或以口服卡培他滨为主的治疗方案(简称 XELOX)。目前研究认为,以伊立替康为基础的化疗方案并不适合于结肠癌患者的辅助化疗^[23]。ACCORD^[24]试验是指以伊立替康联合 5-Fu/LV 治疗结肠癌的临床试验,发现伊立替康联合 5-Fu/LV 治疗结肠癌患者效果并不优于单纯使用 5-Fu/LV,反而毒副作用明显增加。综合以上证据,伊立替康应用与结肠癌的辅助治疗还有待进一步研究和证明。

2.3 靶向治疗 近年来,对肿瘤的发生发展机制研

究越来越多,主要集中在肿瘤发生的分子通路和生物学进程的机制研究,而其中肿瘤的靶向治疗是疾病治疗领域的研究热点^[25]。肿瘤的靶向治疗是指在分子水平上,针对明确的致癌位点,设计可以和致癌位点结合的治疗药物。当药物进入人体内会选择性的和相应的致癌位点特异性结合,并发挥治疗作用,使得肿瘤细胞增殖能力下降和特异性死亡,但对于正常组织细胞无损伤性,能够有效的治疗肿瘤疾病,因此,肿瘤靶向治疗也可以被称为“生物导弹”。目前有两种针对结直肠癌的靶向治疗药物,分别是:针对于血管内皮生长因子(VEGF)的贝伐单抗和针对表皮生长因子受体(EGFR)的西妥昔单抗和帕尼单抗^[26]。靶向治疗具有一定的基因依赖性,通过生物分子标记物来识别不同疾病的特定基因,如肿瘤的致癌基因或抑癌基因,从而设计针对性的治疗靶点。因此,在某些疾病治疗前需要对患者进行基因检测。靶向药物的适应症是结直肠癌晚期病人和术前新辅助治疗的病人,而对于术后辅助治疗的病人则并无适应症^[27]。靶向药物可单独使用,也可以和化疗药物联合使用。关于肿瘤靶向治疗药物也在不断发展。文献报道,胰岛素样生长因子受体 1(IGF-1R)和环氧合酶 2(COX-2)的表达可能与 Ras 和 BRAF 基因突变、结直肠癌患者的临床病理特征和预后具有相关^[28], IGF-1R(-)和 COX-2(-)的 CRC 患者具有比 IGF-1R(+)和 COX-2(+)表达的患者累积存活率更高,中位生存时间更长。但目前的研究还不足以将其用于临床治疗。基质金属蛋白酶(MMP)是一类家族性酶,以 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 等金属离子作为辅助因子。家族成员制剂具有相似的结构,分别由 5 个功能不同的结构域组成。能够破坏机体组织的生物学屏障,帮助肿瘤细胞侵袭和转移。MMP 在肿瘤发生、发展中的作用越来越受到研究者重视,特别是与肿瘤转移相关的作用研究。目前,主要以 MMP-2 和 MMP-9 的研究较多,结直肠癌中 MMP-2 和 MMP-9 表达的定量可能与存活有关^[29]。一些治疗剂,例如第一代 MMP 抑制剂(MMPI,例如马立马司他)和它们的更多选择性制剂(例如普拉莫司特,坦莫司他坦)已经经过临床试验。不幸的是,这些药物产生严重的药物副作用,导致他们的发展过早终止。HER2 基因的扩增是几种恶性肿瘤如乳腺癌和胃癌的预后差的指标,抗 HER2 靶向治疗在这些患者中获得临床益处,HER2 激活提供抗 EGFR 抗体治疗结肠直肠癌后的旁路信号通路,基于细胞系的筛选显示 HER2 基因组扩增在结肠直肠癌中诱导抗 EGFR

抗体西妥昔单抗的抗性^[30]。最近,HER2 本身已被公认为结直肠癌肿瘤治疗的靶点,抗 HER2 药物将进一步发展,并被纳入治疗 HER2 阳性结肠直肠癌患者的临床实践,尽管它作为其他分子靶向药物(如西妥昔单抗)的阻碍,但 HER2 本身是癌症疗法的有希望的靶点^[31]。

2.4 免疫治疗 免疫治疗是一种古老的治疗方法,但在结直肠癌的治疗上一直未取得较好的疗效。而在过去几年中,分子生物学的重大进展为结肠直肠癌(CRC)提供了新的治疗选择,尤其是阻断程序性细胞死亡(PD)-1 蛋白与其配体 PD-L1 之间的相互作用具有令人鼓舞的抗肿瘤反应^[32]。目前,FDA 批准了两种抗 PD-1 (nivolumab 和 pembrolizumab) 和一种抗 PDL1 (atezolizumab) 药物。根据公开试验的早期结果,对抗 PD1/PD-L1 药物的反应似乎与肿瘤 PD-L1 水平相关^[33]。根据最近发表的两项试验,在微卫星不稳定(MSI)阳性晚期结肠直肠癌患者中,这两种药物的临床益处都是有限的^[34]。不过,两项试验仍在继续进行,pembrolizumab 和 nivolumab 都显示出有希望的功效,特别是难治性 MSI 阳性转移性结肠直肠癌。

3 治疗模式

3.1 新辅助治疗 新辅助治疗,是指患者在采取手术治疗前采取的针对肿瘤细胞进行的细胞减量治疗,以达到减小患者原发肿瘤体积,缩小手术范围,使部分不可切除的肿瘤变得可以切除,从而提高肿瘤切除手术的成功率^[35]。常用的包括术前化疗或术前放疗。1997年在瑞典进行的关于直肠癌术前放疗的大型 RCT 试验中发现,术前进行小剂量、短疗程的放疗能显著提高直肠癌患者的术后生存率^[36]。An 等^[37]研究发现,直肠癌患者术前采取放疗辅助治疗能够显著减少直肠癌的复发率。但目前国际上关于肿瘤患者术前进行放疗的治疗方案没有统一标准,各国采取的术前放疗总剂量和疗程有所不同。在美国多以长程放疗为主对结肠癌患者进行治疗,具体方案如下:总剂量为 45.0 ~ 50.4 Gy,分 25 ~ 28 进行分割,总共进行 5 周治疗。在欧洲国家多以短程放疗为主对结肠癌患者进行治疗,具体方案是:总剂量为 25 Gy,分 5 次进行分割,总共进行 1 周,放疗后 1 周内手术。我国抗癌协会中大肠癌专业委员会也制定了针对结肠癌患者术前放疗的治疗方案,具体如下:总剂量为 20 ~ 25 Gy,2 ~ 5 周,放疗后 3 ~ 4 周手术^[38]。结肠癌与直肠癌的新辅助治疗适应症不同。根据 NCCN 指南 2017 版,对于结肠

癌晚期并伴有单纯肝脏或者肺组织转移的患者,应考虑应用新辅助治疗方案。指南推荐的治疗方案如下:(1) FOLFIRI/FOLFOX/CapeOx ± 贝伐单抗联合治疗;(2) FOLFIRI/FOLFOX ± 西妥昔单抗或帕尼单抗联合治疗;(3) 其余 T, N1-2 及 T3, N0 及 T4 和(或)局部不可切除的直肠癌患者均需要采取新辅助放疗,并配合使用 5-Fu 持续注射联合放疗(首选)或 5-Fu、Lv 联合放疗或卡培他滨进行联合放疗,但联合化疗或单独放疗并不推荐使用^[20]。目前不同新辅助治疗方案的优劣还需要进一步的研究。

3.2 个体化治疗 不同患者对于同样的治疗具有不同的反应性。临床试验中通过对相同年龄、性别、疾病分期、用药规格的患者进行长期观察,发现治疗效果、生存结局具有差异性。因此,针对不同病情和病程进展的结肠直肠癌患者制定出适合患者本人的个体化治疗方案,对于提高患者的治疗效果和生存结局具有重要的参考价值。制定个体化治疗的依据多样,可以根据临床上的指标以及相关的分子标记物。总的来说,个性化治疗方案已经成为目前结肠癌患者诊疗的一个主流发展趋势^[39]。比较常用的方法是,构建分子诊疗体系,通过筛选相关的分子标记物,或重排分子标记物组合来进行成套检查,获取更具有价值的结肠癌诊疗分子标记物。但分子诊疗体系构建过程复杂,耗费人力和物力大,还不足以应用于个体化治疗方案的制定。目前临床上关于结肠癌患者基因检测最有效、有最准确和最常用的方法是检测 K-RAS 基因。在欧美国家,K-RAS 基因应用于结肠癌患者内科治疗前的检测已经推广和普及^[40]。但是,在不同的研究中对于 K-RAS 基因应用于预后分析的价值不尽相同,可能与 K-RAS 基因的不同分型具有相关性,可针对 K-RAS 基因野生型患者的基因进行进一步 BRAF 分型,以便获得不同 K-RAS 基因与预后的真实关系^[41]。

3.3 肿瘤相关多学科综合治疗团队(multidisciplinary team,MDT) MDT 的概念是在 1995 年发布的《癌症诊疗政策大纲》白皮书中首次提出^[42]。此外,在白皮书中还明确推荐 MDT 作为癌症诊疗的基本策略。国际结肠直肠癌工作组(IWGCRC)在 1997 年收集了全欧洲和美国医院的结肠癌患者基本信息、临床信息等进行统计分析,MDT 诊疗模式能够显著提高结肠癌患者的治疗效果和减少不良疾病预后,建议推广 MDT 诊疗模式应用在结肠癌患者的治疗中。随后,MDT 诊疗模式逐渐在多个欧美国家进行推广使用和完善^[43]。英国于 2007 年提出将 MDT

诊疗模式纳入国家健康服务计划(NHS)^[44]。同时,制定并建立了MDT诊疗模式的国家级标准,并通过了立法。对必须进行MDT诊疗模式相关会议讨论的具体对象做出相关规定:(1)全科医生接诊的疑似肿瘤患者;(2)确诊的肿瘤病人。美国2008年发布的《结直肠癌肿瘤临床实践指南》也指出,对于转移性结直肠癌患者必须进行MDT诊疗模式的相关讨论会议。我国卫生部在《结直肠癌诊疗规范(2010版)》和《结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南》中也多次提到“多学科协作”的诊疗模式理念,并推荐在结直肠癌的治疗中使用MDT诊疗模式。综合以上证据证明,MDT诊疗模式的应用已经成为结直肠癌患者诊疗的关键并广泛应用于多个国家,是结直肠癌诊疗体系中的重要组成部分。采用MDT诊疗模式能够有利于提高肿瘤患者的临床诊疗和预后。

4 中医治疗

目前关于大肠癌的治疗方式主要以手术治疗为基础进行的综合性治疗,手术切除原发病灶,中药辅助辨证治疗。在中医药预防CRC术后复发转移的治疗中,辨证治疗起着关键作用^[45]。张彦博^[46]等按1:1的比例对220例转移性大肠癌患者采取不同治疗方案治疗,在基础治疗方案FOLFIRI、XELOX、FOLFOX4、FOLFOX6方案化疗的基础上,治疗组加用中药健脾解毒方。通过比较两组患者临床疗效、生存率、生存质量、不良反应的差异,发现健脾解毒方联合化疗能有效的延长转移性大肠癌的无进展生存时间和总生存期,并能有效的减轻患者的不适、提高生活质量,减轻血液学不良反应。但中医中药应用于结直肠癌的治疗起步相对较晚,相关的实验研究和机制研究不够深入。同时,关于中药用于肿瘤治疗,抑制肿瘤细胞增殖能力,诱导细胞凋亡和改变细胞周期,诱导肿瘤细胞发生自噬的具体生物学机制还未明确,需要后续进行多中心的RCT临床试验进行证实。

5 展望

现代医学技术的不断革新,医学成果受到了重视,疾病治疗领域也有了更多的创新。目前临床上采用的传统治疗方法已经不能够满足现今的需求,对于结直肠癌患者的手术治疗可从更多的方面入手。腹腔镜技术已在结直肠癌患者的治疗中得到了广泛的推广和完善。相对于传统手术治疗,腹腔镜技术可减轻患者术中、术后的疼痛指数,节约手术时间,缩短患者的手术创伤的恢复,减轻患者长期治疗的经济负担。新辅助治疗的应用,使得原先由于肿

瘤体积过大、肿瘤转移等不能通过手术彻底切除肿瘤的患者能够通过术前新辅助治疗,减小肿瘤体积,限定肿瘤浸润范围,从而使得部分原先不能进行手术的患者可进行切除手术。这些在一定程度上完善了结直肠癌的治疗体系,提高了结直肠癌患者的中位生存时间。但有关新辅助治疗的具体应用,特别是如何应用与具体的治疗方案中,如何减轻使用新辅助治疗手段给患者带来的不良反应以及采取新辅助治疗后进行手术的时机选择,还需要后续大量研究去探索和证明。靶向药物、免疫治疗及化疗药物的发展,使得病人术后治疗效果更好,提高了生存率。对于晚期结直肠癌病人,可从MDT诊疗模式获益,获得更综合、规范的治疗。另外,我国传统医学如中医治疗在治疗癌症方面比西医治疗具有一定的优势和经验。对中西医联合治疗进行研究,发现中药治疗癌症的相关机制,对推广中西医联合治疗具有重要的科学理论依据。

参考文献

- 1 万德森. 结直肠癌流行病学与预防[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2011, 17(1): 3-7.
- 2 Edwards BK, Noone AM, Mariotto AB, et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer[J]. Cancer, 2014, 120(9): 1290-1314.
- 3 Augestad KM, Lindsetmo RO, Reynolds H, et al. International trends in surgical treatment of rectal cancer[J]. Am J Surg, 2011, 201(3): 353-357.
- 4 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2003~2007年中国癌症发病分析[J]. 中国肿瘤, 2012, (3): 161-70.
- 5 陈琼, 刘志才, 程兰平, 等. 2003~2007年中国结直肠癌发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2012, (3): 179-182.
- 6 朱晨静. 腹腔镜手术与开腹手术治疗直肠癌的随机对照试验[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2015, 22(12): 1512.
- 7 梁建伟, 周志祥. 腹腔镜直肠癌手术的现状及前景展望[J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(8): 899-902.
- 8 许庆文, 徐飞鹏, 王妃凤, 等. 腹腔镜辅助与开腹结直肠癌根治术临床对比研究[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2016, 10(2): 112-115.
- 9 Wang Y, Zhang C, Feng YF, et al. Comparison of short-term outcomes between laparoscopic-assisted and open complete mesocolic excision(CME) for the treatment of transverse colon cancer[J]. Chin Clin Oncol, 2017, 6(1): 6.
- 10 Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection(laparoscopic colectomy)[J]. Surg Laparosc Endosc, 1991, 1(3): 144-150.
- 11 Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- 12 Arezzo A, Passera R, Scozzari G, et al. Laparoscopy for extraperito-

- neal rectal cancer reduces short-term morbidity: Results of a systematic review and meta-analysis[J]. *United European Gastroenterol J*, 2013, 1(1): 32-47.
- 13 Okuda J, Yamamoto M, Tanaka K, et al. Laparoscopic resection of transverse colon cancer at splenic flexure: technical aspects and results[J]. *Updates Surg*, 2016, 68(1): 71-75.
- 14 Ibrahim AE, Sarhane KA, Selber JC. *New Frontiers in Robotic-Assisted Microsurgical Reconstruction*[J]. *Clin Plast Surg*, 2017, 44(2): 415-423.
- 15 张荣欣, 万德森. 达芬奇机器人手术操作系统在结直肠外科领域应用的现状和展望[J]. *中国医药指南*, 2012, 10(5): 64-66.
- 16 Anwar S, Peter MB, Dent J, et al. Palliative excisional surgery for primary colorectal cancer in patients with incurable metastatic disease. Is there a survival benefit? A systematic review[J]. *Colorectal Dis*, 2012, 14(8): 920-930.
- 17 Yang TX, Billah B, Morris DL, et al. Palliative resection of the primary tumour in patients with Stage IV colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of the early outcome after laparoscopic and open colectomy[J]. *Colorectal Dis*, 2013, 15(8): e407-e419.
- 18 Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum(JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2015, 20(2): 207-239.
- 19 Rana N, Chakravarthy AB, Kaehnic LA. Neoadjuvant Treatment for Locally Advanced Rectal Cancer: New Concepts in Clinical Trial Design[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2017, 18(2): 13.
- 20 Benson AB, 3rd, Venook AP, Cederquist L, et al. Colon Cancer, Version 1. 2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(3): 370-398.
- 21 蒋蔚茹, 刘杰. 结直肠癌化疗进展[J]. *中国肿瘤*, 2011, (3): 200-203.
- 22 李文桦, 张文. 晚期结直肠癌的化疗进展[J]. *中国癌症杂志*, 2015, (11): 877-889.
- 23 Marmol I, Sanchez-De-Diego C, Pradilla Dieste A, et al. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(1): 197.
- 24 Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802) [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(4): 674-680.
- 25 Gotwals P, Cameron S, Cipolletta D, et al. Prospects for combining targeted and conventional cancer therapy with immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(5): 286-301.
- 26 Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(3): 177-193.
- 27 Chiavenna SM, Jaworski JP, Vendrell A. State of the art in anti-cancer mAbs[J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 15.
- 28 Han L, Zhang GF, Cheng YH, et al. Correlations of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor I receptor with the clinicopathological features and prognosis of patients with colon cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2016, 46(12): 1127-1134.
- 29 Araujo RF, JR., Lira GA, Vilaca JA, et al. Prognostic and diagnostic implications of MMP-2, MMP-9, and VEGF-alpha expressions in colorectal cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2015, 211(1): 71-77.
- 30 Plano D, Alcolea V, Sanmartin C, et al. Methods of selecting combination therapy for colorectal cancer patients: a patent evaluation of US20160025730A1[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2017, 27(5): 527-538.
- 31 Takegawa N, Yonesaka K, Sakai K, et al. HER2 genomic amplification in circulating tumor DNA from patients with cetuximab-resistant colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(3): 3453-3460.
- 32 Bilgin B, Sendur MA, Bulent Akinci M, et al. Targeting the PD-1 pathway: a new hope for gastrointestinal cancers [J]. *Curr Med Res Opin*, 2017, 33(4): 749-759.
- 33 The Philippine Foreign Affairs Secretary Peter Cayetano met in Washington with U. S. Senator Cory Gardner. He leads the Senate Foreign Relations Subcommittee on East Asia. Cayetano suggested deepening the economic relationship between the two countries Basile D, Garattini S K, Bonotto M, et al. Immunotherapy for colorectal cancer: where are we heading? [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2017, 17(6): 709-721.
- 34 Bever KM, Le DT. An Expanding Role for Immunotherapy in Colorectal Cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(3): 401-410.
- 35 Ludmir EB, Palta M, Willett CG, et al. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: An emerging option[J]. *Cancer*, 2017, 123(9): 1497-1506.
- 36 Swedish Rectal Cancer T, Cedermark B, Dahlberg M, et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(14): 987.
- 37 An X, Lin X, Wang FH, et al. Short term results of neoadjuvant chemoradiotherapy with fluoropyrimidine alone or in combination with oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: a meta analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(4): 843-851.
- 38 中国结直肠癌诊疗规范(2015版)[J]. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2015, (6): 506-523.
- 39 Zhang S, Cui Y, Weng Z, et al. Changes on the disease pattern of primary colorectal cancers in Southern China: a retrospective study of 20 years[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2009, 24(8): 943-949.
- 40 Therkildsen C, Bergmann TK, Henriksen-Schnack T, et al. The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *Acta Oncol*, 2014, 53(7): 852-864.
- 41 Health Quality Ontario. KRAS Testing for Anti-EGFR Therapy in Advanced Colorectal Cancer: An Evidence-Based and Economic Analysis [J]. *Ont Health Technol Assess Ser*, 2010, 10(25): 1-49.
- 42 Pillay B, Wootten AC, Crowe H, et al. The impact of multidisciplinary team meetings on patient assessment, management and outcomes in oncology settings: A systematic review of the literature [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 42: 56-72.
- 43 秦新裕, 冯青阳, 许剑民. 重视并规范化开展结直肠癌肝转移

多学科综合治疗[J]. 中国实用外科杂志, 2013, (8): 619 - 621.

44 叶颖江, 王 杉. 多学科专家组诊疗模式的组织和规范实施[J]. 中国实用外科杂志, 2011, (1): 22 - 24.

45 侯风刚, 石 齐, 刘 宣, 等. 辨证、辨病治疗在中药预防结肠癌术后复发转移中的作用[J]. 中华中医药杂志, 2016, (6): 2154 - 2160.

46 张彦博, 刘 宣, 季 青, 等. 健脾解毒方联合化疗治疗转移性结肠癌临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, (6): 2090 - 2093.

[收稿日期 2017 - 07 - 13][本文编辑 谭 毅 刘京虹]

新进展综述

我国运动心脏的诊断现状及进展

莫 轶(综述), 韦 军(审校)

基金项目: 广西壮族自治区体育局科教科研项目(编号: 桂体群 2013-5 号)

作者单位: 530031 南宁, 广西体育医院运动医学科(莫 轶); 530012 南宁, 广西体育高等专科学校运动医学系(韦 军)

作者简介: 莫 轶(1973 -), 女, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 运动医学医务监督。E-mail: moyi418@126.com

通讯作者: 韦 军(1971 -), 男, 教育学博士, 副教授, 研究方向: 运动机能监控。E-mail: 332027270@qq.com

[摘要] 国内至今无统一的运动心脏定义及诊断标准, 近十年我国在运动心脏的发生机制、血清学及辅助诊断方面取得较显著进展, 但临床症状研究相对滞后。作者提出应尽快统一我国运动心脏定义, 完善国内相关流行病学调查, 开展多中心研究。运动医学医师、心血管科医师及相关学科等多学科联合协作是必要的。

[关键词] 运动心脏; 运动员心脏; 心源性猝死; 基因诊断芯片

[中图分类号] R 54 [文献标识码] A [文章编号] 1674 - 3806(2018)02 - 0208 - 05

doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2018.02.31

Present status and research progress of athletic heart in China MO Yi, WEI Jun. Department of Sport Medicine, Guangxi Sport Hospital, Nanning 530031, China

[Abstract] There is not unified diagnostic standard of athletic heart at present in China. This paper summarizes and analyzes the diagnostic status, advantages and disadvantages, and the research progress of athletic heart in China over the past decade. The authors puts forward that we should unify the athletic heart definition, perfect the epidemiological investigation and develop the multicenter study in China as soon as possible. It is necessary that sports physicians, clinicians and the relevant experts should work together to establish the athletic heart diagnostic standard suiting for China.

[Key words] Athletic heart; Athlete's heart; Sudden cardiac death; Gene diagnostic chip

心脏是运动的**最大靶器官**。通常认为运动心脏(athletic heart)^[1]指长时间中高强度运动引起的运动心脏重塑, 包括生理适应和病理改变; 维持基本生命活动及心功能是运动心脏生理适应的基本特征。病理改变症状不典型, 易引发心血管不良事件, 甚至危及生命, 显著增加运动风险。为降低风险, 提高运动利益/风险比, 早期正确诊断尤为重要。近十年来我国运动心脏的诊断研究状况如何, 本文对此进行综述。

1 定义及流行病学

19 世纪人们已观察到运动能力强的运动员或动物心脏体积增大。1899 年瑞典临床医师 Henschen 总结上述现象, 并认为系生理适应, 首次提出“运动员心脏”(athlete's heart)的概念。进入 20 世纪, 多学科学者研究发现运动员心脏肥大同样存在病理状况, 为此不少英美学者提出以“运动员心脏综合征”(athletic heart syndrome)来描述。上世纪 60 年代我国开始运动员心脏的研究。近十几年来,