维普资讯 http://www.cqvip.com

33.
9. 荣国威，翟桂华，刘沂，等译. 骨科内固定. 人民卫生出版社，1995，4：13
10. 荣国威，王亦璁，王文庆，等. 下胫腓联合分离的实验研究. 中华外科杂志，1983，21：5－8
11. 齐 斌，徐苹香，刘德裕，等. 踝关节旋前型骨折脱位远期疗效分析. 中华骨科杂志，1993，13：100－102.

（收稿：2001-05-03）

肺癌临床治疗新进展

姜 镕*

肺癌是常见的恶性肿瘤之一，从临床角度考虑，目前世界上倾向于将生物学行为不同的肺癌粗分为小细胞肺癌（small cell lung cancer，SCLC）和非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC），后者包括除小细胞癌以外的其他上皮癌。

非小细胞肺癌约占全部肺癌的80%左右，唯一的根治方法是手术，不过手术治疗应该严格掌握适应症，约70%～80%就诊的肺癌患者已处于晚期，不适宜手术。因此在确诊后应对患者进行正确分期并制定合理的治疗方案。如：手术，放疗和化疗等。

小细胞肺癌早在1973年美国医学委员会宣称：SCLC不适宜手术治疗。80年代，随着化疗药物的发展，SCLC的综合治疗的研究得到促进，廖美琳等[1]用化疗结合手术或放射治疗SCLC的方案共对90例Ⅰ～Ⅲ期SCLC患者进行前瞻性观察，结果获得5年生存率36.3%。当时国际上先后亦有同样方式治疗获24%～52%的5年生存率报道[2]。同时也有较多报告化疗结合放疗可获类似的5年生存率。化疗由于创伤性小，易被老年患者接受，故研究者较多，近年来对肺癌有效的新化疗药物如鬼臼类、铂类、紫杉类、喜树碱类和诺维本类，都能明显提高肺癌的缓解率，目前肺癌的治疗仍强调以综合治疗为佳，以下就肺癌的手术，放疗，化疗作一综述。

一、手术治疗

外科治疗仍然是NSCLC的主要治疗方法，一般认为Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲa期及部分Ⅲa期均是手术治疗对象。Ⅲb期肺癌宜作术前诱导化疗或放疗，再考虑手术。Ⅳ期一般不适合外科治疗。

1. 肺癌切除范围问题：肺癌研究小组进行的多中心随机临床研究显示，小于肺叶切除的局限性切除（楔形切除或肺段切除）复发率高，局部复发率是肺叶切除的3倍，且生存率下降，同时局限性切除并未降低术后并发症的发生率、死亡率或改善肺功能，因此肺叶切除是目前肺癌手术治疗的最小范围的标准术式[3]，淋巴结清扫应予重视，只有通过纵淋巴结清扫才有可能达到完全切除和准确分期的目的。

支气管成形术（袖状切除术）现已比较成熟，肺动脉受侵曾是袖状切除的禁忌症，现在通过双袖状切除（即同时加上血管成形术）可获得较好疗效。Tedder总结文献报道的近千例支气管成形术病例，结果显示术后30天死亡率为7.5%。袖状切除术后5年生存率为Ⅰ期63%；Ⅱ期37%；Ⅲ期21%，与常规肺切除术后结果相近[4]。

为彻底清除纵隔淋巴结转移，Hata采用胸骨正中切口或加腋下前侧切口对肺部行肺叶切除加双侧纵隔淋巴结清扫术，即所谓的超根治术。在完全切除者中N_0、N_1、N_2、N_3的5年生存率分别为72.7%、46.7%、39.4%、40.9%，他认为$T_{1,2}N_{2,3}M_0$的肺癌患者均可行此手术，并能获得较好的治疗效果[5]。

2. 外科姑息治疗：晚期肺癌由于纵膈淋巴结构的转移压迫气管，或肿瘤腔内生长，可造成气管或主支气管梗阻，导致窒息。通常最好的姑息治疗是体外放疗，但在紧急情况下或放疗后复发时，可采用手术治疗。如为腔内肿瘤所致，可在内窥镜下行肿块剔除术，激光烧灼，电刀切除等。如果梗阻的主要原因是管腔外压迫，置入气管或支气管内支架即可解除症状，现已有各种不同型号，形状的硅胶和可扩张的金属支架供选用。对于顽固性恶性胸水，经胸腔镜或开胸术行滑石粉胸膜固定术是最有效的方法，有效率达90%以上，但胸膜固定术对伴肺不张者效果不好，可采用胸腹腔分流术，这两种方法在临床应用中具有互补性，总有效率可达95%以上。

二、化疗

近年来对一些新的化疗药物或化疗方案进行的研究显示，对NSCLC单药有效的药物有诺维本（navelbine），泰索帝（docetaxel），阿糖胞苷衍生物如（gemcitabine）等，navelbine单药有效率14%，中位生存期为7.5个月，一年生存率为25%，与顺铂合用中位生存期为10.0个月。docetaxel单药有效率为2%，中位生存期和一年生存率为9.0个月和34%，与顺铂合用有效率38%，中位生存期为10个月，gemcitabine单药有效率19%，中位生存期和一年生存率为6.5～12.3个月和34%，与顺铂合用有效率43%，中位生存期为8.4～15.1个月。

近年在Ⅳ期肺癌的治疗中，非DDP为主的化疗方案又引起人们的注意，IFO＋docetaxel作为一线方案获得一定疗效，两药无交叉抗药性，具有协同作用，IFO＋navelbine毒性小，一年生存率达48%，IFO＋gemcitabine对肺癌转移有一定疗效，有效率为22%，其有效率偏低，但毒副作用小[6]。

综合近年来报道，术前化疗有效率60%～77%，切除率56%～90%，完全切除率46%～76%，约10%发现完全病理缓解，完全切除者平均3年生存率为40%[7]，目前正对一些新的化疗药物在术前治疗中的作用进行研究[8]。

三、放疗

* 作者单位：300060 天津市河西区环湖医院体介入科

维普资讯 http://www.cqvip.com

近年来引一些新的放疗技术在NSCLC治疗中的作用进行了研究，如持续超分割加速放疗(CHART)，三维适形放疗(3-DCRT)或立体放疗，大剂量支气管腔内放疗等。

1. CHART：欧洲进行的CHART临床试验，对NSCLC进行CHART和常规放疗的前瞻性随机比较研究，其中NSCLC 563例。CHART组术前总量54Gy，每次1.5Gy，每天3次，12天内完成。结果CHART组2年生率提高9%，2年局部复发率减少8%，且无瘤期间较长，尽管CHART组食管并发症较明显，吞咽困难出现较早且较严重，但经治疗多可好转。放疗性肺炎发生率两组相似。研究结果显示为CHART在局部晚期NSCLC的治疗中优于常规放疗，能提高生存率、减少复发，延长无瘤间期，尤其对鳞癌效果较好。建议在设计新的放疗方案时，尽可能缩短治疗时间[9]。

2. 3-DCRT：纽约纪念医院采用3-DCRT对局部晚期肺癌(86%为Ⅲ期不能手术者)进行治疗，局部有效率46%，5年生存率12%，今后还将对其后期毒性作用，治疗最大剂量等进行研究[10]。

3. 术前和术后放疗：术前单纯放疗目前认为作用不大，对于术后放疗的作用目前认为：(1)所有的随机试验显示Ⅰ、Ⅱ期的肺癌患者完全切除术后放疗无延长生存期的作用，因此不需做术后常规放疗。(2)对于N_2肺癌，术后放疗能降低局部复发危险，但未能延长生存期。(3)目前术后放疗主要用于手术残留，术后病检示纵隔淋巴结转移以及进行一些前瞻性临床试验[11]。

一次性支气管腔内放疗对一般状况较差且预计生存时间不长的晚期肺癌可起到缓解症状的姑息治疗作用。

4. 肺癌脑转移的治疗：估计20%～40%的肺癌患者会出现脑转移，治疗方法主要有糖皮质激素、放疗及手术、放射外科(立体放疗)也越来越多的用于肺癌脑转移的治疗，其局部治疗作用与手术切除类似，因此它并不能代替全脑照射，目前主要用于小于3cm的转移灶的治疗，对于多发性脑转移的治疗方法一般采用全脑照射或立体放疗辅以全脑照射。

四、小细胞肺癌

TNM Ⅰ期SCLC可先作手术，继以化疗，Ⅱ期SCLC手术前判断期别上有一定难度，影像学诊断包括CT和MRI不一定能准确判断胸内淋巴结有无转移，符合率仅50%～60%；因此有人赞成先化疗后手术。近年来Holmes报告[12]，144例Ⅱ、Ⅲa期SCLC，采用CAV化疗5周期，又行50Gy胸部和30Gy预防性脑照射(PCI)放疗，接着随机分手术和非手术两组，分别为68例和76例，手术组切除率为83%，两组的2年生存率相同均为20%，中位生存期为17个月。因此，他们认为只有Ⅰ期和早Ⅱ期SCLC适于手术切除和术后化疗。

对小细胞肺癌有显著效果的新化疗药有紫杉类药物如泰素(Taxol)，泰索帝(Docetaxel)，喜树碱类如Irinotecan，Topotecan，阿糖胞苷衍生物如Gemcitabine，和诺维本等，Topotecan对SCLC单药有效率37%，也可用于SCLC治疗后复发者[13]。

SCLC是一种对化疗敏感的肿瘤，合用集落刺激因子(CSF)可提高化疗剂量1～1.5倍，也提高缓解率。近年来随着外周血干细胞移植(PBPCT)在多种实体瘤治疗中的应用，在PBPCT保护下可提高化疗剂量3～5倍，从而响应的提高了疗效，Brugger等报导[14] 18例局限期SCLC病人，给予高剂量化疗+PBPCT，继以放疗，随访14个月，11例仍生存，说明该治疗方法，可延长无病生存期，今后应作前瞻性的随机大样本研究。

SCLC治疗中，必需强调化疗为主，许多前瞻性的临床研究表明，化疗缓解后予以放疗应为局限期SCLC的主要治疗方案之一。Johnson[15]报告以VP-16+DDP组成的PE方案，同期联合放疗2年生存率为36%～65%。

对SCLC化疗完全缓解者行PCI可使脑转移危险降低3倍，还有可能提高生存率。目前临床试验结果支持对完全缓解者行PCI。今后还将考虑用立体放疗提高局部的治疗效果[16]。

综合治疗或多方法治疗在肺癌治疗中起着重要作用。新的化疗药物、化疗方案以及放疗技术的应用进一步提高了综合治疗的效果。基础研究方面的进展也逐渐进入临床应用如癌基因在肺癌诊断和治疗中的作用、基因替代化疗法、化疗预防、多药耐药性的克服及个体化化疗等。今后应对现有的综合治疗方案进行进一步研究以寻找最佳治疗方案，同时继续开发新的化疗药物并加快新的临床应用。此外还应通过对肺癌的生物学研究，积极寻求新的治疗途径。

参 考 文 献

1. 廖美琳，徐昌文. 小细胞肺癌化疗结合手术的多学科治疗. 中华结核和呼吸杂志，1987，10：129－131.
2. 廖美琳. 小细胞肺癌化疗的进展. 国外医学呼吸分册，1987，7：57.
3. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 NO non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group [see comments]. Ann Thorac Surg, 1995, 60: 615－616.
4. Tecdder M. Anstadt MP, Tedder SD, et al. Current morbidity, mortality, and survival after bronchoplastic procedures for malignancy. Ann Thorac Surg, 1992, 54: 387－398.
5. Hata E, Miyamoto H. Investigation into mediastinal lymph node metastasis of lung cancer and rationale for decision of the extent of mediastinal dissection. Lung Cancer, 1997, 18(s1): 97.
6. Gatzemeier U, Manegold C, Eberhard W, et al. A phase Ⅱ trial of gemcitabine and ifosfamide in non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 1997, 18(s2): 156.
7. Kaiser LR, Friedberg. The role of surgery in the multimodality management of non-small cell lung cancer. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 1997, 9(1): 60－72.
8. Rosell R. A sequence-dependent paclitaxel/etoposide phase Ⅱ trial in patients with non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 1997, 18(s2): 138.
9. Saunders MI. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee [see comments]. Lung Cancer, 1997, 18(s2): 28.
10. Armstrong JG. Promising survival with three-dimensional conformal

维普资讯 http://www.cqvip.com

radiation therapy for non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 1997, 18(s2): 30.
11. Houtte BV. Stage Ⅲ nonsmall cell lung cancer: still a challenge for the radiation oncologist [editorial comment]. Lung Cancer, 1997, 18(s2): 51.
12. Holmes EC. Surgical treatment of small cell lung cancer. Lung Cancer, 1994, 11(s2): 28.
13. Schiller JH. Topotecan in small cell lung cancer. Lung Cancer, 1997, 18(s2): 26.
14. Brugger W. Use of high-dose etoposide/Ifosphamide/ Carboplatin/ Epirubicin and peripheral blood progenitor cell transplantation in limited-disease small cell lung cancer. Seminar in Oncology, 1995, 22(suppl 2): 3.
15. Johnson BE. Concurrent approaches to combined chemotherapy and chest radiotherapy. Lung Cancer, 1994, 10(s1): 281.
16. Arriagada R. Current strategies for radiation therapy in non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 1997, 18(s2): 107.

(收稿: 2001-04-08)

$GABA_A$ 受体研究进展

王世明* 张颖奇** 李晓立*

$GABA_A$ 受体是中枢神经系统内主要抑制性受体，巴比妥类和苯二氮䓬类(BZ)均作用于 $GABA_A$ 受体而发挥其镇静、催眠、抗惊厥等药理作用[1]。许多研究还发现巴比妥类和苯二氮䓬类的耐受性/依赖性及癫痫的发病机制与 $GABA_A$ 受体的改变密切相关。

一、$GABA_A$ 受体的分子结构和分布特点

γ-氨基丁酸(GABA)是广泛分布于中枢神经内重要的抑制性递质，介导 GABA 中枢效应。$GABA_A$ 受体属于受体门控通道超家族。

1. $GABA_A$ 受体分子结构：$GABA_A$ 受体是很多临床常用的镇静、抗惊厥药物的靶受体，如苯二氮䓬类和巴比妥类均可与 $GABA_A$ 受体上的相应位点结合，通过改变复杂的受体构象而增强 GABA 对 $GABA_A$ 受体的作用[2]。动物及人体内的 $GABA_A$ 受体系五聚体大分子，由5个亚单位组成[3]。分子的中心部位形成门控氯离子通道。GABA 作用于 $GABA_A$ 受体上 GABA 位点，使神经细胞膜的氯离子通透性增加，由于细胞外氯离子浓度比细胞内氯离子浓度高，氯离子顺浓度梯度差进入细胞内，细胞内膜电位增大而产生超极化，兴奋性也相应下降。

2. $GABA_A$ 受体的亚单位：目前发现的 $GABA_A$ 受体亚单位共有16种，包括 α_{1-6}、β_{1-4}、δ、ρ_{1-3} 和 ε[4]。γ_2 又有2种变型，即长型 γ_{2l} 和短型 γ_{2s}，长型 γ_{2l} 多出8个氨基酸，其上有蛋白激酶C的结合位点。另外，α_1、α_6 和 β_{1-4} 亚单位上有 PKA 磷酸化位点，α_6、β_{1-4} 和 ρ_{1-2} 上有 PKC 磷酸化位点，γ_2 上还有蛋白激酶Ⅱ位点，而酪氨酸激酶位点在 γ_{1-3}。如此众多的亚单位组合成数目惊人的 $GABA_A$ 受体，加之它们存在于中枢部位各异，因此中枢 $GABA_A$ 受体的分布情况非常复杂[5,6]。

3. $GABA_A$ 受体的分布：$GABA_A$ 受体亚单位种类虽多，但大多数 $GABA_A$ 受体由至少1种 α 和 β 与 γ_2 组成，三者的组成比可能是 $2\alpha_2\beta_1\gamma$[2,5]。α 亚单位对 $GABA_A$ 受体复合物的组装及功能可能起主要作用[6]。大多数 $GABA_A$ 受体仅含有1种 α 亚单位，少数 $GABA_A$ 受体似存在2种不同的 α 亚单位。同一 $GABA_A$ 受体一般仅含有一种 γ 亚单位，也有含 γ_{2l} 和 γ_{2s}[5,6] 或 γ_2 和 γ_3[7] 2种 γ 型单位。α_1 与 β_2 和 γ_2 组成的 $GABA_A$ 受体亚型在脑内数量最多，尤其在海马和大脑皮质最为丰富，约占全部 $GABA_A$ 受体的43%[5]。占第二位的 $\alpha_2\beta_2\gamma_2$ 和 $\alpha_3\beta\gamma_2/\gamma_3$ 亚型，约占35%。$\alpha_2\beta_2\gamma_2$ 亚型广泛分布于前脑，尤其是海马和纹状体，也存在于脊髓运动神经，并可能参与运动调节。$\alpha_3\beta\gamma_2$ 亚型主要存在于大脑皮质，免疫荧光实验提示此亚型位于胆碱能神经和单胺能神经，故可能调节肾上腺素、多巴胺或5-羟色胺的更新。由上可以看出 γ_2 存在的普遍性。

二、$GABA_A$ 受体的配基

在 $GABA_A$ 受体的复杂分子结构上存在许多药物配基的连接位点，配基与受体结合可引起分子结构的改变，最终调节氯离子通道的氯离子流量，增强或减弱 GABA 作用于受体的效能[2]。

1. 作用于 GABA 位点的配基：由于体外重组受体研究显示单纯 β_1、β_2 或 β_3 亚单位对 GABA 并无反应[2,8]，现认为 GABA 连接位点位于 β 亚单位，但 GABA 位点的激活尚需 α 亚单位。另外，α 亚单位的不同显然影响 GABA 效应的强度，如 CABA 作用于 HEK293 上表达的 $\alpha_3\beta_2\gamma_2$ 的 EC50 值是作用于 $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ 的10倍[9]。很多配基结合实验还提示分别存在高、低、极低亲和力的 GABA 结合位点[2]。

2. 作用于苯二氮䓬位点配基：BZ 类等与 $GABA_A$ 受体上 BZ 位点结合，可增加氯离子开放频率，从而增强 GABA 的受体结合效应。BZ 结合位点定位于 α 和 γ 亚单位上[2,5,8]，BZ 位点不仅能与含 BZ 结构的药物有高亲和力，还可与 β-carboline、imidazopyridine 等结构的药物结合[10]。其完全激动剂包含两种类型，一类与绝大多数的 $GABA_A$ 受体亚型结合产生最大的促 GABA 作用效应；另一类选择对部分 $GABA_A$ 亚型产生这种效应，故又称为选择激动剂[11]。前者包括安定、triazolam、alrazola

* 作者单位：100071 北京市北京军医学院医院
** 河南省开封市 71320 部队门诊部