

· 综 述 ·

右美托咪啉用药安全性的研究进展*

张亮综述, 闵苏[△]审校

(重庆医科大学附属第一医院麻醉科 400016)

关键词: 肾上腺素受体激动剂; 右美托咪啉; 镇静药; 不良反应; 综述

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.09.046

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)09-1066-04

右美托咪啉(dexmedetomidine, DEX)是一种新型高效、高选择性的 α_2 肾上腺素受体(adrenergic receptor, AR)激动剂。目前,美国食品和药物管理局(food and drug administration, FDA)批准其应用于重症监护室(intensive care unit, ICU)气管插管和机械通气患者的镇静及程序性镇静;推荐用法为监护下静脉输注,要求负荷剂量小于 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$,输注时间大于10 min,持续输注速率小于 $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,持续时间不得超过24 h。FDA推荐的常规用法用量在临床应用是比较安全的。但特殊人群及个体化用药中可能需要超快、超量及超时应用DEX,才能满足临床的镇静要求。随着DEX在ICU镇静和麻醉领域的广泛应用,其不良反应的报道亦日益增多。本文从用法用量、给药途径和在特殊人群的应用三方面,综述DEX的用药安全。

1 DEX的作用机制及药代学特点

DEX为高选择性的 α_2 -AR激动剂,主要激动 α_{2a} -AR亚型,产生镇静、催眠、镇痛、抗交感、神经保护的作用^[1]。 α_2 -AR以脑桥、蓝斑核和延髓处的分布密度最高。DEX镇静催眠机制是通过激动脑内蓝斑核突触前膜的 α_2 -AR,从而抑制其发出的去甲肾上腺素背束纤维,降低大脑皮质觉醒反应,故其镇静效果类似正常睡眠,易于唤醒。DEX镇痛机制则是通过主要激动脊髓后角神经突触后膜上的 α_2 -AR,在突触处抑制伤害性信息的传递,产生镇痛作用。在DEX激动蓝斑核突触前膜的 α_2 -AR产生镇静作用的同时,对疼痛信号的转导亦有抑制作用。DEX的药代动力学特点符合两室模型,为线性代谢。其蛋白质结合率是94%,稳态分布容积是 $1.31 \text{ L}/\text{kg}$,快速分布相半衰期约为6 min,终末消除半衰期约为2~2.5 h,清除率为 $39 \text{ mL}/\text{h}$ 。

2 DEX用法用量的安全性

2.1 DEX的常规用法用量对循环、呼吸系统的影响 与其他镇静药物类似,低血压和心动过缓亦是DEX最常见的不良反应。其机制在于DEX主要激动中枢 α_{2a} -AR,引起去甲肾上腺素释放的减少和交感的抑制,导致低血压和心动过缓。DEX相比其他镇静剂的一个关键优点就是对呼吸系统影响轻微。DEX的常规用法用量对患者的呼吸频率和脉搏血氧饱和度无明显影响^[2]。其他镇静药物与阿片类药物伍用麻醉时,可加重呼吸抑制甚至导致窒息,DEX亦有类似报道^[3]。

2.2 DEX超快、超量给药的安全性 常规给药时DEX对 α_2 -AR和1-AR的结合比为1 620:1,且以 α_{2a} -AR的激动为主。但DEX的超快、超量给药可能增加对 α_1 -AR和 α_2 -AR另外两个亚型 α_{2b} -AR、 α_{2c} -AR的激动,从而增加不良反应。因此,FDA不建议快速输注。单位时间内随着DEX输注量的增加,激动 α_1 -AR和 α_{2b} -AR而引起的缩血管效应逐渐增强,外周血

管阻力、平均动脉压及肺动脉压增大,其心率、心搏量及心排血量是逐渐下降的^[4]。2例进行门诊磁共振血管造影检查的患儿^[5-6],因医源性原因导致其DEX给药超快、超量,即负荷剂量 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ (常规负荷剂量的10倍),输注速率 $60 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ (常规输注速率的60倍)。结果导致患儿出现血压明显升高和苏醒延迟。DEX的常规给药对于呼吸系统影响轻微,但Belleville等^[7]发现常规剂量以内的DEX(0.25、0.50、1.00 $\mu\text{g}/\text{kg}$)以小于2 min快速输注,会产生轻微的剂量依赖性的通气减少。在另一项目标输注浓度测试^[4],DEX浓度范围为0.5~8.0 ng/mL,上限浓度者的二氧化碳分压较下限浓度者增加3~4 mm Hg。此外, α_2 -AR在胰腺亦有分布,DEX的超快、超量给药可能会异常激动 α_2 -AR,影响胰腺的胰岛素分泌。Bernard等^[8]报道了1例进行介入性心导管治疗的20个月患儿,静脉输注DEX $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 持续36 min。术中不仅出现血压升高至152 mm Hg/85 mm Hg,心率减慢及苏醒延迟,还出现血糖下降至 $1.44 \text{ mol}/\text{L}$,并发作2次可疑低血糖相关癫痫。

2.3 DEX持续长时间、大剂量给药的安全性 美国医学会杂志在多中心对998例需长期使用镇静药的ICU患者进行了随机双盲试验,发现DEX的低血压和心动过缓发生率分别为21%和14%,明显高于使用咪达唑仑、丙泊酚者^[9]。Lirola等^[10]对13例ICU患者进行了DEX的药代动力学研究,发现持续长时间、大剂量给药稍延长DEX的半衰期,未影响其分布容积和清除率。其中DEX最长持续时间达330 h,最大维持剂量达 $2.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,在此剂量时间范围内DEX仍呈现线性代谢的特点。共出现了4个DEX相关的不良反应事件,即3例心动过缓和1例一度房室传导阻滞,无严重后果。Lirola等^[11]进一步研究,DEX最长持续时间达至571 h,发现DEX的持续长时间、大剂量给药延长了老年患者和低蛋白血症患者的药物消除半衰期和即时输注半衰期,未报道特殊不良反应。此外,Hayama等^[12]报道了健康志愿者以DEX 0.15 ng/mL目标输注浓度,持续输注96 h后,其长期图形记忆能力明显低于对照组。

DEX长期使用后停药,患者会出现交感的过度兴奋,焦虑不安,躁动、心动过速、进行性高血压等停药反应^[13-14]。以逐渐减量停药或停药后口服可乐定能减轻DEX的停药反应^[14]。

3 DEX给药途径的安全性

3.1 侵袭性途径 除静脉外常用的给药途径是肌内注射,其优点在于血流动力学相对更平稳。Mason等^[15]报道65例CT和MRI检查患儿的程序性镇静,均采用肌内注射DEX,剂量分别为 $2.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 和 $2.9 \mu\text{g}/\text{kg}$ 。未引起心动过缓、血压升高和脉搏血氧饱和度降低。虽然其低血压发生率明显低于静脉

* 基金项目:卫生部国家临床重点专科建设基金资助项目[财社(2011)170号];重庆市医学重点学科计划项目[渝卫科教(2007)2号]。

作者简介:张亮(1979~),主治医师,硕士,主要从事临床麻醉的工作。△通讯作者,Tel:13752923978;E-mail:minsuo9011068@yahoo.com.cn。

输注引起的,但低血压发生率为 14%,仍不容忽视。

目前仅有零星的椎管内给药报道。Salgado 等^[16]将 DEX 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 与 0.75% 的罗哌卡因混合用于神经阻滞和静脉曲张术的硬膜外麻醉,Elhakim 等^[17]将 DEX 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 与 0.5% 布比卡因混合硬膜外注射联合全身麻醉用于单肺通气的胸科手术麻醉,发现 DEX 可延长感觉、运动的阻滞时间和术后镇痛持续时间,未出现明显的不良反应。由于椎管内给药并发症后果一般较严重,其安全性还须进一步研究确定。

3.2 非侵袭性途径 包括口服和黏膜给药,后者又分鼻内给药和口腔颊黏膜给药。Yuen 等^[18]对 54 例 2~12 岁的健康儿童进行 DEX 鼻内给药双盲交叉试验,提示鼻内给予 DEX 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 即可产生有效镇静,且耐受性好。进一步对 100 例 1~12 岁的手术患儿进行 DEX 随机对照试验,提示 DEX 鼻内给药的起效时间是 25~30 min,持续时间约 55~100 min^[19]。Lirola 等^[20]对 7 例健康志愿者进行了 DEX 鼻内给药和静脉给药的对比研究。结果发现鼻内给药后 38 min,血浆 DEX 浓度达峰值,其绝对生物利用度为 65%。鼻内给药的药理学效应与静脉给药相似,但后者起效更快。对于小儿术前用药,当剂量增加到 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 时,相比 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$,镇静满意度更高,且对血流动力学无明显影响^[21]。此外,DEX 口腔颊黏膜给药的绝对生物利用度可达 82%^[22],亦是一个较好的术前给药途径。但对于小儿,口腔颊黏膜给药镇静效果低于鼻内给药,且需与父母分离、适应面罩的佩戴使其可操作性不如鼻内给药^[23]。口服的生物利用度仅有 15.6%^[22],不宜作为 DEX 的给药途径。

4 DEX 在特殊人群中应用的安全性

4.1 心脏疾病患者的用药安全性 虽然 DEX 对于先天性心脏外科手术围术期的房性和交界性心动过速有潜在的治疗作用^[24],但 DEX 亦可能显著抑制窦房结和房室结功能,从而引起传导阻滞^[25]。Nagasaka 等^[26]报道 1 例 64 岁直肠癌术后患者,在 ICU 给予 DEX 常规负荷剂量后,心律失常由 1 度房室传导阻滞发展为 2 度、完全阻滞房室传导阻滞,最终心脏停搏。Zhang 等^[27]报道 1 例 18 岁双肺移植术后患者,应用 DEX 后发生心脏停搏。Su 等^[28]报道了 1 例心脏外科手术术后患儿,应用 DEX 后发生过度镇静和呼吸抑制。DEX 停药后,抢救成功,上述患者均未出现后遗症。Berkenbosch 等^[29]报道了 1 例约 5 周大的先天性心脏病患儿,术前长期服用地高辛,应用 DEX 镇静后发生心动过缓,最慢达 40~50 次/分。对于有潜在影响心脏传导功能的疾病、药物因素的患者,即使应用 DEX 常规用量时,亦容易发生循环及呼吸系统并发症,原因可能在于这些患者对 DEX 的清除率更低。Potts 等^[30]研究提示,心脏手术患儿较非心脏手术患儿对 DEX 的清除率低 27%。Su 等^[28]纳入 36 例心脏手术患儿,年龄 1 月至 2 岁,结果显示其 DEX 安全剂量亦低于其他患儿。应特别警惕 DEX 所致的心动过缓,并及时处理,以保证机体足够的心排量。

4.2 儿童的用药安全性 国外研究者进行了 DEX 的儿童药代动力学分析,纳入非心脏手术患儿及 MRI 检查患儿,年龄为 28 d 至 12 岁。结果显示 DEX 快速分布相半衰期约 7 min,清除率约 15 $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,终末半衰期约 2 h^[2,31]。其中 Vilo 等^[31]还进行了年龄亚组分析,发现小于 2 岁患儿 DEX 的稳态分布容积更大,提示为达到血浆有效药物浓度,需增加 DEX 负荷量。两项回顾性研究显示随 DEX 负荷量增加,其循环系统不良反应的发生率亦明显升高,且与年龄呈负相关。两项研究纳入的均为 MRI 检查患儿。一项为 747 例,发现 DEX 负荷量为 2~3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 时心动过缓的发生率高达 16%,明显高于 DEX 负荷量为 1.5~2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 时,且年龄较小者发生率更高^[32]。另一项为 3 522 例,发现 DEX 负荷量为 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 时,小

于 1 岁尤其小于 6 月的患儿高血压的发生率高达 9%,明显高于大于 1 岁的患儿^[33]。机制可能在于小儿对药物的清除功能发育不成熟。一项对心脏术后患儿研究亦提示该可能^[30]。研究纳入 95 例患儿,年龄 7 d 至 14 岁。结果发现虽然患儿目标镇静浓度和成人相似,但其清除率明显低于成人,出生时最低为 3.4 $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,随年龄增加增快,1 岁左右接近正常。在烧伤等重症患儿,DEX 剂量过大或输注速度过快时,引起的低血压用液体复苏或血管升压药即可维持血压的正常^[34]。DEX 常见不良反应为高血压、低血压和心动过缓,DEX 以其呼吸抑制轻微的特点显示其在儿童镇静时独特的安全性。严格控制 DEX 负荷量、持续输注的速率和剂量,密切监护并及时处理心血管不良反应,DEX 的儿童用药是相对安全的。此外,患儿年龄亦是另一安全性的影响因素。

4.3 孕产妇的用药安全性 DEX 用于孕产妇的静脉辅助镇痛及剖宫产的全身麻醉,可显著提高其镇痛质量及镇静水平,且母体未出现低血压和心动过缓,胎儿出生后阿普加评分正常^[35-36]。但 Neumann 等^[37]报道了 1 例 35 岁行剖腹产的脊髓性肌萎缩症孕妇,采用静脉输注 DEX 总量 1.84 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 进行插管镇静,停止 DEX 输注 68 min 后,胎儿娩出,脐血中能检测到 DEX 浓度,提示 DEX 能通过胎盘屏障。一项动物实验亦表明,DEX 可引起母体和胎儿血糖的明显升高^[38]。DEX 用于孕产妇,其对母婴的影响有待进一步研究。

5 展望

对于一般人群,增加 DEX 给药时间和剂量,虽然明显升高不良反应发生率,但多为血压不稳和心动过缓,严密的监护并及时的处理后是可逆的,无严重后果。DEX 的超时、超量给药在一定程度上对临床患者是有益的。而对于特殊人群,即使 DEX 常规给药亦可能出现严重后果。如有潜在影响心脏传导功能因素的患者,DEX 可能引起恶性心律失常和呼吸抑制,应慎用;DEX 的儿童用药是相对安全,须根据年龄进行个体化用药;孕产妇应用 DEX 的安全性尚不明确。与静脉给药相比,鼻内给药和口腔颊黏膜给药更安全且便利有效,推荐适用于门诊程序性镇静,儿童亦适用。随着 DEX 进一步长期及大面积的使用,一些罕见、迟发、发生于特殊人群的不良反应用会逐渐发现。除了关注 DEX 的疗效,临床医师亦应更加关注其安全性,促进其合理应用。

参考文献:

- [1] Fairbanks CA, Stone LS, and Wilcox GL. Pharmacological profiles of alpha 2 adrenergic receptor agonists identified using genetically altered mice and isobolographic analysis [J]. *Pharmacol Ther*, 2009, 123(2): 224-238.
- [2] Petroz GC, Sikich N, James M, et al. A phase I, two-center study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in children [J]. *Anesthesiology*, 2006, 105(6): 1098-1110.
- [3] Itagaki T, Uchisaki S, Adachi Y, et al. Apnea and severe respiratory depression induced by dexmedetomidine after general anesthesia in intensive care unit [J]. *Masui*, 2009, 58(12): 1534-1537.
- [4] Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans [J]. *Anesthesiology*, 2000, 93(2): 382-394.
- [5] Rosen DA, Daume JT. Short duration large dose dexmedetomidine in a pediatric patient during procedural sedation [J]. *Anesth Analg*, 2006, 103(1): 68-69.

- [6] Max BA, Mason KP. Extended infusion of dexmedetomidine to an infant at sixty times the intended rate[J]. *Int J Pediatr*, 2010[Epub ahead of print].
- [7] Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, et al. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate[J]. *Anesthesiology*, 1992, 77(6):1125-1133.
- [8] Bernard PA, Makin CE, Werner HA. Hypoglycemia associated with dexmedetomidine overdose in a child? [J]. *J Clin Anesth*, 2009, 21(1):50-53.
- [9] Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation; two randomized controlled trials[J]. *JAMA*, 2012, 307(11):1151-1160.
- [10] Lirola T, Aantaa R, Laitio R, et al. Pharmacokinetics of prolonged infusion of high-dose dexmedetomidine in critically ill patients[J]. *Crit Care*, 2011, 15(5):257.
- [11] Lirola T, Ihmsen H, Laitio R, et al. Population pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term sedation in intensive care patients[J]. *Br J Anaesth*, 2012, 108(3):460-468.
- [12] Hayama HR, Drumheller KM, Mastromonaco M, et al. Event-related functional magnetic resonance imaging of a low dose of dexmedetomidine that Impairs long-term memory[J]. *Anesthesiology*, 2012, 117(5):981-995.
- [13] Weber MD, Thammasitboon S, and Rosen DA. Acute discontinuation syndrome from dexmedetomidine after protracted use in a pediatric patient [J]. *Paediatr Anaesth*, 2008, 18(1):87-88.
- [14] Kukoyi A, Coker S, Lewis L, et al. Two cases of acute dexmedetomidine withdrawal syndrome following prolonged infusion in the intensive care unit: Report of cases and review of the literature[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2013, 32(1):107-110.
- [15] Mason KP, Lubisch NB, Robinson F, et al. Intramuscular dexmedetomidine sedation for pediatric MRI and CT[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 197(3):720-725.
- [16] Salgado PF, Sabbag AT, Silva PC, et al. Synergistic effect between dexmedetomidine and 0.75% ropivacaine in epidural anesthesia[J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2008, 54(2):110-115.
- [17] Elhakim M, Abdelhamid D, Abdelfattach H, et al. Effect of epidural dexmedetomidine on intraoperative awareness and post-operative pain after one-lung ventilation[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2010, 54(6):703-709.
- [18] Yuen VM, Irwin MG, Hui TW, et al. A double-blind, crossover assessment of the sedative and analgesic effects of intranasal dexmedetomidine[J]. *Anesth Analg*, 2007, 105(2):374-380.
- [19] Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, et al. Optimal timing for the administration of intranasal dexmedetomidine for premedication in children[J]. *Anaesthesia*, 2010, 65(9):922-929.
- [20] Lirola T, Vilo S, Manner T, et al. Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67(8):825-831.
- [21] Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, et al. A randomised comparison of two intranasal dexmedetomidine doses for premedication in children[J]. *Anaesthesia*, 2012, 67(11):1210-1216.
- [22] Anttila M, Penttila J, Helminen A, et al. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 56(6):691-693.
- [23] Cimen ZS, Hanci A, Sivrikaya GU, et al. Comparison of buccal and nasal dexmedetomidine premedication for pediatric patients [J]. *Paediatr Anaesth*, 2013, 23(2):134-138.
- [24] Chrysostomou C, Beerman L, Shiderly D, et al. Dexmedetomidine; a novel drug for the treatment of atrial and junctional tachyarrhythmias during the perioperative period for congenital cardiac surgery: a preliminary study [J]. *Anesth Analg*, 2008, 107(5):1514-1522.
- [25] Hammer GB, Drover DR, Cao H, et al. The effects of dexmedetomidine on cardiac electrophysiology in children [J]. *Anesth Analg*, 2008, 106(1):79-83.
- [26] Nagasaka Y, Machino A, Fujikake K, et al. Cardiac arrest induced by dexmedetomidine[J]. *Masui*, 2009, 58(8):987-989.
- [27] Zhang X, Schmidt U, Wain JC, et al. Bradycardia leading to asystole during dexmedetomidine infusion in an 18 year-old double-lung transplant recipient[J]. *J Clin Anesth*, 2010, 22(1):45-49.
- [28] Su F, Nicolson SC, Gastonguay MR, et al. Population pharmacokinetics of dexmedetomidine in infants after open heart surgery[J]. *Anesth Analg*, 2010, 110(5):1383-1392.
- [29] Berkenbosch JW, Tobias JD. Development of bradycardia during sedation with dexmedetomidine in an infant concurrently receiving digoxin[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2003, 4(2):203-205.
- [30] Potts AL, Anderson BJ, Warman GR, et al. Dexmedetomidine pharmacokinetics in pediatric intensive care—a pooled analysis[J]. *Paediatr Anaesth*, 2009, 19(11):1119-1129.
- [31] Vilo S, Rautiainen P, Kaisti K, et al. Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children under 11 yr of age[J]. *Br J Anaesth*, 2008, 100(5):697-700.
- [32] Mason KP, Zurakowski D, Zgleszewski SE, et al. High dose dexmedetomidine as the sole sedative for pediatric MRI[J]. *Paediatr Anaesth*, 2008, 18(5):403-411.
- [33] Mason KP, Zurakowski D, Zgleszewski S, et al. Incidence and predictors of hypertension during high-dose dexmedetomidine sedation for pediatric MRI[J]. *Paediatr Anaesth*, 2010, 20(6):516-523.
- [34] Shank ES, Sheridan RL, Ryan CM, et al. Hemodynamic responses to dexmedetomidine in critically injured intubated pediatric burned patients: a preliminary study[J]. *J Burn Care Res*, 2012[Epub ahead of print].
- [35] Palanisamy A, Klickovich RJ, Ramsay M, et al. Intravenous dexmedetomidine as an adjunct for labor analgesia and cesarean delivery anesthesia in a parturient with a tethered spinal cord[J]. *Int J Obstet Anesth*, 2009, 18(3):258-261.
- [36] El-Tahan MR, Mowafi HA, Al Sheikh IH, et al. Efficacy of dexmedetomidine in suppressing cardiovascular and

hormonal responses to general anaesthesia for caesarean delivery: a dose-response study[J]. Int J Obstet Anesth, 2012, 21(3): 222-229.

- [37] Neumann MM, Davio MB, Macknet MR, et al. Dexmedetomidine for awake fiberoptic intubation in a parturient with spinal muscular atrophy type III for cesarean delivery[J]. Int J

Obstet Anesth, 2009, 18(4): 403-407.

- [38] Uemura K, Shimazutsu K, McClaine RJ, et al. Maternal and preterm fetal sheep responses to dexmedetomidine [J]. Int J Obstet Anesth, 2012, 21(4): 339-347.

(收稿日期: 2012-11-28 修回日期: 2013-01-12)

· 综 述 ·

结直肠癌肝转移转化治疗研究进展

冉文华 综述, 王子卫[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院胃肠外科 400016)

关键词: 结直肠肿瘤; 肝转移; 初始不可切除; 转化治疗; 肝叶切除; 综述

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.09.047

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)09-1069-04

结直肠癌是临床常见的恶性肿瘤, 其发病率居全球第 3 位^[1]。随着人口的老龄化和生活方式的演变, 世界结直肠癌的发病率以每年 2% 的速度递增, 而中国的增速则为 3.9%, 明显高于世界平均水平。肝脏是连接门静脉系统和腔静脉系统的桥梁, 因其血窦的血液滤过作用, 肝脏成为结直肠癌最先和最易侵及的器官。约 25% 的患者在初诊时即发现结直肠癌肝转移 (colorectal liver metastases, CRLM), 其余 25%~50% 的患者在后续治疗过程中最终发展为肝转移^[2], 肝转移是结直肠癌患者的首要死亡原因。近年来, CRLM 的多学科综合治疗 (multidisciplinary treatment, MDT) 理念已经成为国内外共识, 但手术切除转移灶仍是目前有望治愈 CRLM 的惟一手段^[3]。遗憾的是, 在目前的外科技术和可切除标准下, 仅有 10%~15% 的 CRLM 初始可切除, 其余肝转移灶为初始不可切除^[4]。因此, 如何促进初始不可切除 CRLM 转化为可切除, 是当前的研究热点。本文就转化治疗 (conversion therapy) 的概念、转化方法、研究进展进行综述。

1 转化治疗概念

Bismuth 等^[5]于 1996 年首先提出了转化化疗这一概念。他们对 330 例初始不可切除 CRLM 病例予以奥沙利铂+氟尿嘧啶 (Fluorouracil-5, 5-FU)/亚叶酸钙 (FOLFOX) 方案化疗, 结果有 16% (53 例) 转化为可切除, 获得了肝叶切除机会, 5 年生存率达 40%。转化治疗是转化化疗概念的延伸, 是指对潜在可切除的 CRLM 实施的, 促使这些病例转化为可切除的一系列治疗措施, 通常包括化疗 (或联合靶向治疗)、肝动脉灌注、门静脉栓塞/结扎、分期肝叶切除、射频消融等^[6]。转化治疗与新辅助治疗两个概念之间存在交集, 虽不能彻底区分, 但侧重点不同。新辅助治疗主要针对的是能够手术的病例, 目的是为了获得更好的局部控制和远期生存率。转化治疗只针对初始不可切除但具有潜在可切除性的病例, 目的是为了扭转疾病状态, 获得可切除性^[7]。

1.1 转化化疗 2000 年以来, 随着奥沙利铂和伊立替康的出现, FOLFOX 和伊立替康+5-FU/亚叶酸钙 (FOLFIRI) 逐渐成为结直肠癌的标准化疗方案。近年来又出现了奥沙利铂+卡培他滨 (XELOX) 和伊立替康+卡培他滨 (XELIRI) 方案。对初始不可切除 CRLM 病例, 以上两药方案均显示出较高的转化率。Masi 等^[8]对初始不可切除 CRLM 病例采用奥沙利铂+伊立替康+5-FU/亚叶酸钙 (FOLFOXIRI) 三药方案强化化疗, 报道称转化率达到了 19%。

近年来, 随着分子靶向药物联合化疗药物的引用, 初始不可切除 CRLM 的转化率得到了大幅度的提高。Van Cutsem 等^[9]研究显示, 西妥昔单抗联合 FOLFIRI 方案与单用 FOLFIRI 方案相比, 可提高肝转移灶根治性手术 (radical operation, RO) 切除率 (肿瘤切缘显微镜下阴性) 达 1 倍以上, 并显著延长患者的无进展生存期。Folprecht 等^[10]把 106 例初始不可切除 CRLM 病例随机分为两组, 分别予以西妥昔单抗+FOLFOX6 或西妥昔单抗+FOLFIRI 方案化疗, 两组肝切除率分别达到了 40% 和 38%, 其中 RO 切除率分别达到了 38% 和 30%。kras 基因和 braf 基因的状态是影响西妥昔单抗和帕尼单抗疗效的主要因素, 两者均只对 kras 基因和 braf 基因野生型的病例有效。braf 基因的突变只发生在 kras 基因野生型的病例中, 目前还没有发生在 kras 基因突变型中的报道。Di Nicolantonio 等^[11]报道, 在 kras 基因野生型的病例中, braf 基因的突变率为 14%。

Masi 等^[12]研究结果显示, 对于初始无法切除的转移性结直肠癌患者, FOLFIRI 方案治疗的缓解率为 34%, FOLFOXIRI 方案的缓解率为 60%, 而在 FOLFOXIRI 方案基础上联合贝伐单抗可将缓解率进一步提高至 77%。相应地, RO 切除率也分别从 6%、15% 提高至 26%。其中, 仅肝转移患者的 RO 切除率更是提高至 40%。由于贝伐单抗的抗血管生成作用, 理论上贝伐单抗的应用会影响切口愈合和肝脏再生^[13]。Riberio 等^[14]却得出了相反的结论, 研究认为应用贝伐单抗是安全的, 不仅提高了化疗有效率, 而且能保护肝脏免受化疗药物的损害。停用贝伐单抗 5 周后手术, 不会增加肝叶切除并发症和死亡率, 不影响肝脏再生^[15]。Hecht 等^[16]和 To 等^[17]研究表明, 抗表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 和抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 这两类靶向药物同时应用无生物协同效应。因此, 不推荐组合应用两类靶向药物作为 CRLM 的一线治疗方案^[18]。

1.2 肝动脉灌注 (Hepatic arterial infusion, HAI) 与正常肝实质 75% 由门静脉供血不同, 肝脏转移性肿瘤 90%~100% 的血供来源于肝动脉, 这是 HAI 的理论基础。因此, HAI 在大幅度提高病灶局部药物浓度的同时, 减少了肝外器官对药物的吸收, 降低了化疗不良反应^[19]。HAI 最常用的药物是一种 5-FU 的类似物氟脲苷 (Floxuridine, FUDR), 它最大的优势是在肝脏的首过提取率可达 94%, 药物浓聚在肝脏发挥抗肿瘤作