

- [9] Liu Y, Skardal A, Shu XZ, et al. Prevention of peritendinous adhesions using a hyaluronan-derived hydrogel film following partial-thickness flexor tendon injury[J]. *J Orthop Res*, 2008, 26(4): 562.
- [10] Menderes A, Mola F, Tayfur V, et al. Prevention of peritendinous adhesions following flexor tendon injury with seprafilm[J]. *Ann Plast Surg*, 2004, 53(6): 560.
- [11] Nishida J, Araki S, Akasaka T, et al. Effect of hyaluronic acid on the excursion resistance of tendon grafts. biomechanical study in a canine model in vitro[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2004, 86(6): 918.
- [12] 王韶进, 戴国锋, 李昕, 等. 透明质酸钠预防屈肌腱粘连的临床研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2002, 16(1): 28.
- [13] 倪峰. 三种生物材料在预防运动损伤导致肌腱粘连中的作用[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(21): 4161.
- [14] 李红, 朱敏鹰, 李立华, 等. 原位沉积羟基磷灰石二壳聚糖骨组织工程支架材料的研制功能[J]. *功能材料*, 2006, 37(6): 909.
- [15] Boucard N, Viton C, Agay D, et al. The use of physical hydrogels of chitosan for skin regeneration following third-degree burn [J]. *Biomaterials*, 2007, 28(24): 3478.
- [16] 张卫国, 姜长明, 吕德成. 高分子纤维素预防肌腱粘连的实验研究[J]. *实用手外科杂志*, 2003, 17(4): 219.
- [17] 韦理, 朱芳武, 李坤, 等. 川芎嗪明胶药膜预防屈肌腱粘连的实验研究[J]. *广西中医学院学报*, 2000, 17(4): 57.
- [18] 杨志, 赵劲民, 苏伟, 等. 康宁克通预防肌腱粘连的实验研究[J]. *广西医学*, 2003, 25(6): 891.
- [19] 周佳, 沈尊理, 姜琳, 等. 等离子体处理聚乳酸/羟基乙酸材料的细胞相容性[J]. *中华实验外科杂志*, 2008, 25(6): 811.
- [20] 周光英, 张曰香, 韩庆海, 等. 注射康宁克通-A 与音频电疗法结合预防深 II 度烧伤后瘢痕增生的临床研究[J]. *齐鲁护理杂志*, 2005, 11(4): 292.
- [21] Kelly LK. Nitric oxide decreases endothelin secretion through the activation of soluble cyclase[J]. *J Physiol*, 2004, 286: L984.
- [22] 耿震, 王宸. 细胞生长因子对肌腱愈合的影响[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2010, 24(2): 239.
- [23] Tierney TS, Pradilla G, Wang PP, et al. Intracranial delivery of the nitric oxide donor diethylenetriamine/nitric oxide from a controlled-release polymer: toxicity in cynomolgus monkeys[J]. *Neurosurgery*, 2006, 58: 952.
- [24] 朱春雷, 崔树森. 手指屈肌腱 II 区断裂修复术后早期功能练习对手功能的影响[J]. *天津医药*, 2008, 36(12): 981.
- [25] 杨琰, 张超, 李志杰. 手部肌腱离断术后超声检查的价值[J]. *安徽医药*, 2007, 11(6): 532.

(收稿日期: 2010-02-25 修回日期: 2010-04-25)

急诊高危胸痛——急性冠脉综合症的识别及处理原则

尹扬光 综述, 史 忠 审校

(第三军医大学新桥医院急诊科, 重庆 400037)

关键词: 急性胸痛; 急性冠脉综合征; 急诊识别; 急诊处理

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2010.16.068

中图分类号: R543.31; R459.7

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)16-2222-04

急性胸痛是急诊内科最常见的病症, 有资料显示, 以急性胸痛为主诉的患者占急诊内科患者的 20%~30%, 随着人们生活水平的提高和人口的老齡化, 在急诊科因胸痛就诊的患者数量有逐渐增加的趋势^[1-2]。急性胸痛的临床表现各异, 病情复杂多变, 危险性存在着较大的差别^[1-3]。高危胸痛是指可能预示有严重的不良预后的胸痛, 如急性冠脉综合征(ACS)、主动脉夹层、肺栓塞、重症心肌炎、心包填塞和张力性气胸等高危疾病, 其中以急性冠脉综合征所占比例最高, 危险性最大^[4-6]。越是严重的疾病, 其预后就越具有时间依赖性, 即诊断越早, 治疗越及时, 预后越好, 倘若误诊或漏诊就会导致严重的甚至是致命的后果。因此对急性胸痛患者给予快速鉴别诊断, 同时对其危险性给予准确的评估并作出及时、正确的处理是目前急诊科医生面临的巨大挑战之一^[7-8]。

1 急性胸痛的分类

根据引起胸痛的原因可将急性胸痛分为心源性胸痛和非心源性胸痛^[9-12]。急性胸痛患者中大多数属于心源性胸痛, 而急性心源性胸痛患者中绝大多数属于高危胸痛, 如 ACS、重症心肌炎和合并有心包填塞的心包炎等^[13-14]。非心源性胸痛是

指除心脏外的其他器官或组织结构在某些病理状态下可以引起的胸痛, 此外还包括无器质性病变的功能性胸痛。

2 急性胸痛的筛选原则

2.1 胸痛的定义 胸痛的范围包括胸部、胸背部、上腹部、颈前部、下颌、肩部和前臂等。胸痛的性质分为钝痛、酸痛、胀痛、闷痛、锐痛、刺痛、绞痛、刀割样痛、烧灼样痛、撕裂样痛、牵拉样痛、压迫性痛和紧缩性痛等。

2.2 迅速有效的检出高危人群 对存在以下情况的患者应考虑为高危人群: (1) 既往有明确的冠心病病史, 包括经皮冠状动脉介入术(PCI)术后、冠状动脉旁路移植术(CABG)术后及发生过心肌梗死的患者; (2) 既往有糖尿病、高血压、血脂异常任一疾病史或吸烟的中老年患者; (3) 伴有昏倒、黑朦、头晕、气促、呼吸困难、虚弱、大汗及恶心、呕吐症状的患者; (4) 就诊时有胸痛症状的患者; (5) 胸痛症状未超过 8 周的患者; (6) 患者感觉中等度及以上的疼痛; (7) 分诊人员或患者自认为危重的患者^[15]。对以上疑为高危胸痛的患者应立即进行心电图检查及心肌损伤标志物的检测, 对于高危胸痛的患者特别是 ACS、重症心肌炎常有诊断性的结果发现, 对肺栓塞、心包填塞

及主动脉夹层也可有异常发现,但无确诊价值。

2.3 病史询问识别高危症状 病史询问的重点是关注患者是否存在高危症状。急诊高危胸痛的患者中绝大多数属于缺血性胸痛患者,即 ACS。通过简要的病史询问可区分典型心绞痛、不典型心绞痛和非心绞痛性胸痛。典型心绞痛主要有以下 3 个特点:(1)胸骨后的疼痛或不适;(2)活动或情绪激动时诱发;(3)休息或含服硝酸甘油可缓解。不典型心绞痛指具有典型心绞痛 3 个特点中 2 个者^[15-16]。非心绞痛性胸痛指具有上述典型心绞痛 3 个特点中仅 1 个或无以上特点者。值得强调的是部分非心绞痛性胸痛患者仍然是急性心肌梗死或 ACS 高危患者,特别是女性、合并糖尿病和高龄患者。急性期不良事件的高危胸痛症状包括严重或正在发生的心绞痛、心绞痛时间大于或等于 20 min、在休息时或轻微活动时新发的心绞痛、伴有严重呼吸困难的胸痛、伴有意识丧失的胸痛和突发剧烈的向胸背部放射的撕裂样胸痛^[1]。

2.4 通过高危症状发生的时间分诊 高危胸痛症状正在发生或过去 2 d 发生过高危胸痛症状,虽然现在症状可能暂时缓解,但仍然是发生不良心血管事件的高危人群,应及时指导患者通过 120 急救系统转运至医院急诊进行进一步评价和救治^[15,17]。高危胸痛症状发生已超过 2 d,但在 2 周内的患者,可指导患者到普通诊断室或急诊就诊。高危症状发生已超过 2 周,但在 2 个月内,发生立即不良事件的可能性较低,可指导患者在 3 d 内到普通诊断室就诊。目前稳定、没有高危症状、已超过 2 个月者,可指导患者预约到普通诊断室就诊。如果不能确定是否为高危胸痛症状或不能确定发生的时间过程,应指导患者当日到普通诊断室或急诊室就诊。

3 ACS 的急诊干预措施

3.1 急救车转运 患者主诉提示为严重疾病的高危胸痛患者应由配备有高级生命支持的急救车转运至医院救治,对危重或不稳定高危胸痛患者尽可能转运至能够实施急诊 PCI 和急诊心脏外科手术的医院。转运至医院急诊室之前出诊医生应尽可能设法稳定患者病情,并将患者目前疾病的所有相关资料移交给急诊室接诊医生。

3.2 ACS 的急诊处理 疑诊为 ACS 的胸痛患者,应立即给予鼻导管吸氧和 300 mg 负荷量阿司匹林(最好是咀嚼片),同时进行心电图检查、心电监护,尽快建立静脉通道和抽取血标本进行心脏标志物检查。心脏型脂肪酸结合蛋白、肌红蛋白、肌钙蛋白 I 是反映不同发病时间常用的心肌损伤标志物,单纯检测肌酸激酶同工酶(CK-MB)不再作为心肌梗死的主要标志物,但在评估事件发生的时间上有一定参考价值。有许多非心缺血性心脏疾病也会导致肌钙蛋白轻度升高或长期、慢性的升高,给临床诊断 ACS 带来一定的困难,因此在发病初 6~12 h 内序列的心肌损伤标志物测定和结合临床观察对诊断 ACS 有重要意义。B-型钠尿肽对评价心脏功能有重要意义,有条件者可行床旁胸片检查。应对患者的生命体征和重要器官功能进行评估,维持患者病情稳定的治疗,如包括咀嚼阿司匹林、硝酸甘油和吗啡止痛等措施应先于全面的病史采集和体格检查^[15-18]。

3.2.1 维持生命体征的稳定 对重危患者到达时生命体征已经不稳定,如心脏骤停、恶性的快速性心律失常、严重的心动过缓、休克或低血压等,维持生命体征的支持治疗应根据相关的治疗指南进行。

3.2.2 ACS 的诊断 根据重要性依次为:(1)典型或不典型心绞痛;(2)有缺血性心脏病的病史和证据;(3)中老年、男性或

合并有糖尿病,值得重视的是女性、高龄或合并糖尿病患者常出现不典型症状;(4)有心血管病危险因素。应重点了解患者胸痛的特点,如部位、性质、诱因、持续时间和缓解方式等,判断患者属于典型心绞痛、不典型心绞痛或非心绞痛性胸痛。

3.2.3 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)的诊断 心电图对识别冠心病和评估疾病严重性具有极其重要的意义。当心电图提示连续 2 个或以上的肢体导联出现新的 ST 段抬高大于 1 mm,或胸前导联出现新的 ST 段抬高大于或等于 2 mm,应考虑为 STEMI 患者。当患者出现新的或可能新的左束支阻滞时应按 STEMI 处理,虽然某些左束支阻滞患者没有 STEMI,但溶栓治疗可以降低患者病死率^[17]。

3.2.4 ACS 的早期治疗 所有 ACS 患者均应尽早接受负荷量阿司匹林治疗,如果患者不能接受阿司匹林,可考虑给予氯吡格雷治疗。当不能实施紧急冠脉搭桥手术时应早期给予氯吡格雷负荷量^[19]。血小板 GP II b/III a 抑制剂在计划行介入治疗的 ACS 患者应尽早给予,对保守治疗的高危 ACS 患者加用 GP II b/III a 抑制剂可能有益(阿昔单抗除外)^[20-21]。

高危患者应联合给予低分子肝素皮下注射,每 12 小时 1 次或应用普通肝素治疗。循证医学证据表明,低分子肝素或普通肝素联合阿司匹林和(或)氯吡格雷治疗可降低不良心脏事件的发生。有证据表明,依诺肝素(enoxaparin)较静脉应用普通肝素可进一步降低死亡、心肌梗死和再发缺血的发生。因低分子肝素无法进行抗凝监测,在肾功能不全患者应谨慎使用和根据肌酐清除率调整剂量。有学者认为,患者开始接受普通肝素治疗后改为低分子肝素治疗或先接受低分子肝素治疗后改为普通肝素治疗有可能增加不良事件的发生,因此建议治疗过程中一般不要更换抗凝药物。

如果没有禁忌证, β -受体阻断剂应尽早给予。在重危患者可先给予静脉应用,继以口服维持,以达到目标心率 50~60 次/分;低、中危患者可直接口服 β -受体阻断剂。绝大多数 STEMI 患者应该接受 β -受体阻断剂治疗,但在合并慢性阻塞性肺疾病和糖尿病患者应用仍不够满意。合并哮喘和低血压的患者, β -受体阻断剂是相对禁忌证,包括 I 度房室传导阻滞、心率小于 60 次/分和失代偿的心力衰竭也应慎用。如为可卡因导致的 STEMI 或心源性休克患者应禁止使用 β -受体阻断剂。最近的一项循证医学证据显示,STEMI 早期静脉给予 β -受体阻断剂治疗并不获益,收缩压大于 120 mm Hg 静脉应用可降低室速/室颤的发生率,血压 < 100 mm Hg 者可诱发心源性休克,增加病死率。因此 β -受体阻断剂仅静脉用于合并高血压或心动过速的患者。口服 β -受体阻断剂不宜用于明显心力衰竭、低心排出量、有发生心源性休克高度危险者、PR 间期大于 0.24 s、II 度或 III 度心脏阻滞、活动性哮喘、气道高反应疾病的患者,静脉 β -受体阻断剂也禁用于上述患者。如果患者有 β -受体阻断剂治疗的绝对禁忌证,可选用非二氢吡啶类钙通道阻滞剂(维拉帕米或地尔硫草)治疗,但应排除心力衰竭和其他非二氢吡啶类钙通道阻滞剂的禁忌证^[22-23]。

硝酸甘油舌下含服 0.4 mg,每 5 分钟 1 次,共 3 次,可缓解缺血症状。如果在静脉应用 β -受体阻断剂治疗的情况下心绞痛仍未缓解或再发,应给予静脉应用硝酸甘油,开始 10 μ g/min,3~5 min 调整 1 次速度,每次增加 10 μ g/min,直到症状缓解或血压正常的患者血压下降到小于 90 mm Hg 或高血压患者血压下降 25%或达到最大剂量 200 μ g/min。症状稳定后改为局部或口服硝酸酯类药物。硝酸酯类药物不应给予收缩压小于 90 mm Hg、血压较基线水平下降大于或等于 30

mm Hg、严重窦性心动过缓(<50 次/min)、无心力衰竭症状或右心室梗死的心动过速(>100 次/分)等。有证据显示,硝酸甘油治疗急性心肌梗死不会降低患者病死率。

口服血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)可早期给予 ACS 患者,特别是合并心力衰竭或左室射血分数小于或等于 0.40 者,但收缩压小于 100 mm Hg、低于基线水平 30 mm Hg 或有此类药物禁忌证的患者不应给予 ACEI 治疗。如果患者合并心力衰竭或左室射血分数小于或等于 0.40,又对 ACEI 治疗不能耐受者可以选择血管紧张素受体阻断剂(ARB)治疗。

在硝酸甘油不能有效止痛的情况下,如果没有吗啡使用的禁忌证,可考虑静脉给予吗啡缓解缺血性胸痛。但对合并低血压、呼吸抑制、呼吸衰竭的患者禁止使用吗啡止痛。除阿司匹林外,所有的非甾体类抗炎药(NSAIDs),不论是否环氧合酶-2 选择性,均禁止用于 ACS 的治疗,因为 NSAIDs(阿司匹林除外)增加病死率、再梗死、高血压、心力衰竭及心肌破裂的发生。

3.2.5 STEMI 的急诊处理 对于 STEMI 急诊溶栓和急诊介入治疗是两大重要的治疗措施。若不能开展急诊介入治疗可将患者转运至能开展急诊介入治疗的医院,并注意转运标准和转运程序。

溶栓治疗的适应证:心电图提示连续 2 个或以上的肢体导联出现新的 ST 段抬高大于 1 mm,或者胸前导联出现新的 ST 段抬高大于或等于 2 mm,或者出现新的或可能新的左束支阻滞,并且胸痛时间不超过 12 h。如果急诊 PCI 能在患者最先的医疗接触 90 min 内进行,应首选急诊 PCI 治疗。如果不能在最先的医疗接触 90 min 内进行 PCI 治疗,在没有禁忌证的情况下应首选溶栓治疗。须重视的是低体质量患者在溶栓治疗中颅内出血的风险增加,因此在溶栓治疗时应严格按照体质量调整溶栓药物剂量,以最小化颅内出血风险的发生^[17,24]。

在有经验的介入治疗中心,急诊 PCI 治疗 STEMI 效果优于溶栓治疗。在溶栓治疗后,患者如存在以下情况、且适合血运重建治疗可实施救援 PCI:(1)心源性休克,特别是小于 75 岁的患者;(2)严重的充血性心力衰竭和(或)肺水肿;(3)血流动力学不稳定导致的室性心律失常;(4)血流动力学或心电活动不稳定;(5)缺血症状持续存在;(6)溶栓治疗失败,且有中到大面积心肌梗死危险者。有下列情况同时存在时可实施易化 PCI(facilitated PCI):(1)高危患者;(2)不能在 90 min 内进行 PCI 的患者;(3)低危出血的患者(低龄、无控制不良的高血压、正常体质量)。

3.2.6 非 ST 段心肌梗死(UA/NSTEMI)的急诊处理 UA/NSTEMI 患者应根据病史、症状、临床特征、心电图表现和心脏标志物检测进行危险分层,可根据危险分层判断患者短期发生死亡或心肌梗死的危险及根据患者危险分层选择早期介入治疗或保守治疗方案。对以下患者应考虑进行早期介入治疗:(1)静息复发或在加强药物治疗下低水平活动诱发的心绞痛或缺血;(2)肌钙蛋白 T、肌钙蛋白 I 或 CK-MB 升高;(3)新发生或可能新发生的 ST 段压低;(4)心力衰竭的症状或体征,新发生的或恶化的二尖瓣返流;(5)非侵入试验获得的高危发现;(6)血流动力学不稳定;(7)持续的室性心动过速;(8)PCI 术后 6 个月内或 CABG 术后患者;(9)左室射血分数小于 40%;(10)高危积分患者(心肌梗死溶栓治疗风险评分、急性冠状动脉事件全球注册研究风险评分)。对低危险积分和无高危特点的 UA/NSTEMI 患者可采取保守治疗^[16,24]。

参考文献:

[1] Brown AF, Cullen L, Than M. Future developments in

chest pain diagnosis and management[J]. *Med Clin North Am*, 2010, 94(2):375.

- [2] Yelland M, Cayley WE Jr, Vach W. An algorithm for the diagnosis and management of chest pain in primary care [J]. *Med Clin North Am*, 2010, 94(2):349.
- [3] White KS. Assessment and treatment of psychological causes of chest pain[J]. *Med Clin North Am*, 2010, 94(2):291.
- [4] Winchester DE, Wymer DC, Shifrin RY, et al. Responsible use of computed tomography in the evaluation of coronary artery disease and chest pain[J]. *Mayo Clin Proc*, 2010, 85(4):358.
- [5] Laudon DA, Behrenbeck TR, Wood CM, et al. Computed tomographic coronary artery calcium assessment for evaluating chest pain in the emergency department: long-term outcome of a prospective blind study[J]. *Mayo Clin Proc*, 2010, 85(4):314.
- [6] Sanchis J, Bosch X, Bodí V, et al. Randomized comparison between clinical evaluation plus N-terminal pro-B-type natriuretic peptide versus exercise testing for decision making in acute chest pain of uncertain origin[J]. *Am Heart J*, 2010, 159(2):176.
- [7] Kontos MC, Diercks DB, Kirk JD. Emergency department and office-based evaluation of patients with chest pain[J]. *Mayo Clin Proc*, 2010, 85(3):284.
- [8] Goodacre S, Pett P, Arnold J, et al. Clinical diagnosis of acute coronary syndrome in patients with chest pain and a normal or non-diagnostic electrocardiogram [J]. *Emerg Med J*, 2009, 26(12):866.
- [9] Goyal N, Stant J, Esposito F, et al. Updating the chest pain algorithm: incorporating new evidence [J]. *Crit Pathw Cardiol*, 2008, 7(4):211.
- [10] Asbury EA, Kanji N, Ernst E, et al. Autogenic training to manage symptomology in women with chest pain and normal coronary arteries[J]. *Menopause*, 2009, 16(1):60.
- [11] 康海, 杨军, 方毅民, 等. 炎性标志物与急性冠脉综合征的关系[J]. *安徽医药*, 2007, 11(6):535.
- [12] 丁智晓, 任建民, 刘晓梅. 替罗非班治疗非 ST 段抬高急性冠脉综合征的临床观察[J]. *重庆医学*, 2009, 38(12):1487.
- [13] Cury RC, Feutchner G, Pena CS, et al. Acute chest pain imaging in the emergency department with cardiac computed tomography angiography[J]. *J Nucl Cardiol*, 2008, 15(4):564.
- [14] Chang SA, Choi SI, Choi EK, et al. Usefulness of 64-slice multidetector computed tomography as an initial diagnostic approach in patients with acute chest pain[J]. *Am Heart J*, 2008, 156(2):375.
- [15] Wright RS, Spilde P, Morrison J, et al. Diagnosis and treatment of chest pain and acute coronary syndrome (ACS)[EB/OL]. [2008-06-09]. <http://www.icsi.org>.
- [16] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction; a

report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(7): e1.

- [17] Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines[J]. Am Coll Cardiol, 2008, 51(2): 210.
- [18] Jaffe AS. Chasing troponin; how low can you go if you can see the rise[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(9): 1763.
- [10] Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation[J]. N Engl J Med, 2005, 352(12): 1179.
- [20] Simoons ML, GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein II b/III a receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation; the GUSTO IV-ACS randomised trial[J]. Lancet, 2001, 357(9272): 1915.

- [21] Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban[J]. N Engl J Med, 2001, 344(25): 1879.
- [22] COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction; randomised placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2005, 366(9497): 1607.
- [23] COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction; randomised placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2005, 366(9497): 1622.
- [24] Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2005, 353(11): 1095.

(收稿日期: 2010-02-25 修回日期: 2010-04-25)

• 综 述 •

姜黄素逆转肿瘤多药耐药的研究进展

李一诗 综述, 傅仲学 审校

(重庆医科大学附属第一医院普外科 400016)

关键词: 多药耐药; 姜黄素; 逆转; 肿瘤

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2010.16.069

中图分类号: R730.53; R282.71

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)16-2225-03

恶性肿瘤的治疗目前采用手术结合化、放疗等综合治疗措施,以提高患者生存质量,降低复发率,延长患者生存期,提高治愈率。但化疗的最大障碍是肿瘤细胞的多药耐药性。研究耐药产生的相关机制和寻找有效的逆转剂逐渐成为肿瘤研究的热点。

我国国粹中药,由于其作用靶点多,自身不良反应少,在逆转耐药的同时有杀伤肿瘤细胞、调节和提高机体免疫功能的多重功效,故其作为肿瘤多药耐药逆转剂较其他化学逆转剂有很大的优越性。姜黄(curcuma)是一种常用中药,其主要有效成分是姜黄素(curcumin, Cur),具有多方面的药理作用,如抗炎、抗氧化、抗凝、降血脂、抗动脉粥样硬化及抗肿瘤等。Cur 逆转肿瘤多药耐药的作用已日益引起人们的重视,成为近年来研究的热点。现将对肿瘤多药耐药机制及 Cur 对其逆转的研究进展综述如下。

1 肿瘤多药耐药的机制

1.1 膜转运蛋白介导的肿瘤多药耐药

1.1.1 P糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp) 1976年 Juliano 等发现了一种可以使细胞内药物摄入正常,而药物外排能力却明显增强的高分子糖蛋白——P-gp。随后 P-gp 在多种肿瘤细胞中均被检测到,而结直肠癌则是表达水平最高的肿瘤之一。P-gp 在肿瘤细胞膜上过度表达,与化疗药物结合后,在药物尚未发生细胞毒作用时,即将其泵出细胞外,使得细胞免受化疗药物的毒性作用而产生了多药耐药(multidrug-resistance, MDR)。

Xia 等^[1]利用 RNA 干扰技术特异性地抑制结直肠癌细胞 MDR1 及 P-gp 的表达,导致阿霉素及长春新碱在胞内浓度的上升,从而使阿霉素及长春新碱的细胞毒性增强。

1.1.2 多药耐药相关蛋白(multidrug resistance-associated protein, MRP) 1992年 Cole 等发现阿霉素选育的人小细胞肺癌 H69AR 耐药细胞系可对多种化疗药物产生耐药,而细胞中 MRP 表达升高。带负电荷的药物能被 MRP 排出细胞外,从而造成 MRP 高表达肿瘤细胞的多药耐药。MRP 的药泵作用与 P-gp 并无协同,其特异性的转运底物是胞内与还原型谷胱甘肽共轭结合的化疗药物。王同^[2]等通过建立人肺腺癌多药耐药细胞株 A549/ADM 发现此细胞 MRP 的表达较亲代明显升高,并出现对 ADM、DDP、VP-16 及 VCR 不同程度的耐药。

1.1.3 肺耐药蛋白(lung resistance protein, LRP) 1993年 Schepers 等从肺癌细胞株 SW-1573/2R120 中发现了 LRP。LRP 与进入胞质或核周的化疗药物结合,从核周转运到胞质或直接从胞质通过胞吐作用将药物转运出胞,从而造成胞内药物浓度降低而产生耐药性。王志举等^[3]在体外用紫杉醇诱导建立了人肺腺癌多药耐药细胞系 A549/TXL20,其对紫杉醇、顺铂等化疗药物均有不同程度的耐药,并发现细胞中 LRP 的表达较母系明显增加。在结直肠癌细胞中也有类似发现。

1.1.4 乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP) 1998年 Doyle 等从人乳腺癌耐药细胞系 MCF-7/Ad-