

- prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors[J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(9):1904-1913.
- [13] 曾永芳, 郭鹏, 陈方祥, 等. 血小板、冷沉淀在肝脏移植术中的联合应用[J]. *重庆医学*, 2009, 38(12):1431-1432.
- [14] 颜颂旭, 王明珠, 林益和, 等. 冷沉淀制剂在肿瘤患者放疗后口腔溃疡治疗中的应用[J]. *中国输血杂志*, 2008, 21(6):447-448.
- [15] 陈玲, 林正明, 江建锋, 等. 单采血小板联合冷沉淀治疗大出血患者的疗效观察[J]. *临床输血与检验*, 2010, 12(2):172-173.
- [16] Tritapepe L, de Santis V. Recombinant activated factor VII for refractory bleeding after acute aortic dissection surgery: a propensity score analysis[J]. *Crit Care Med*, 2007, 35:1685-1690.
- [17] McCall P, Story DA, Karapillai DS. Audit of factor VIIa for bleeding resistant to conventional therapy following complex cardiac surgery[J]. *Can J Anaesth*, 2006, 53:926-933.
- [18] 季汉英, 朱晓辉. 冷沉淀在肝移植手术中的应用[J]. *临床输血与检验*, 2007, 9(2):130-131.
- [19] 疏树华, 方才, 崔中璐. 自体血液回收术在肝移植中的应用[J]. *临床输血与检验*, 2006, 8(2):104-105.
- [20] 杨孝顺, 王桂华, 朱妹媛, 等. 冰冻单采血小板于冷沉淀联合输注在消化道大出血中的应用[J]. *临床输血与检验*, 2009, 11(4):343-344.
- [21] 陈兆修, 王晓翠. 39 例大出血患者联合应用单采血小板与冷沉淀的疗效观察[J]. *临床输血与检验*, 2007, 9(2):148-149.
- [22] Ketchum L, Hess JR, Hiippala S, et al. Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelet transfusion in trauma[J]. *J Trauma*, 2007, 62(4):1068-1069.
- [23] Neimark A, Gatkin M. Use of cryoprecipitate in combined therapy of acute purulent pyelonephritis[J]. *Urologiia*, 2005, 46(4):42-48.
- [24] Gouw SC, Van-Derbom JG, Auerswald G, et al. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CAVAL cohort study[J]. *Blood*, 2007, 109(11):4693-4697.
- [25] Ettvigshausen CE, Kreuz W. Recombinant vs plasma-derived products, especially those with intact vWF, regarding inhibitor development[J]. *Haemophilia*, 2006, 12(1):102-106.
- [26] Lei TC, Scott DW. Induction of tolerance to factor VIII inhibitors by gene therapy with immunodominant A2 and C2 domains presented by B cells as Ig fusion proteins[J]. *Blood*, 2005, 105(12):4865-4870.
- [27] Aleem A, Saidu A, Aboulkarim H, et al. Rituximab as a single agent in the management of adult patients with hemophilia A and inhibitors: marked reduction in inhibitor level and clinical improvement in bleeding but failure to eradicate the inhibitor[J]. *Haemophilia*, 2009, 15(1):210-216.
- [28] Field JJ, Fenske TS, Blinder MA. Rituximab for the treatment of patients with very high-titre acquired factor VIII inhibitors refractory to conventional chemotherapy[J]. *Haemophilia*, 2007, 13(1):46-50.
- [29] Mohammad IQ. A thesis of doctor of Philosophy: FVIII Immunity: early events and tolerance mechanisms to FVIII[J]. Queen's University Kingston, 2008.
- [30] Gouw SC, Van-Derbom JG, Marijke DB, et al. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study[J]. *Blood*, 2007, 109(11):4648-4654.

(收稿日期:2010-10-15 修回日期:2010-11-17)

· 综 述 ·

## 肠易激综合征的药物治疗

杨黎鸿 综述, 梅浙川<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属第二医院消化内科 400010)

**关键词:** 肠易激综合征; 抗抑郁药, 三环; 阿诺司琼; 替加色罗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.12.040

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)12-1230-04

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是最常见的功能性肠道疾病之一,以腹痛或腹部不适伴排便习惯改变为特征,缺乏可解释症状的形态学改变和生化检测异常(中华医学会消化病学分会胃肠动力组, 2008年)。IBS的发病尚不能用某一种机制完全解释,可能与肠道动力异常、内脏感觉异常、感染、神经-内分泌、遗传、饮食及精神心理因素等多种因素有关。临床表现主要为腹痛、腹泻和便秘,并可涉及其他消化道症状,有相当部分患者还有肠外表现。它的诊断依照最新的罗马III

标准,并根据主要临床表现分为便秘型 IBS( IBS-C)、腹泻型 IBS( IBS-D)、混合型 IBS( IBS-M)、未定型 IBS( IBS-U)。当前可用的药物通常是针对单个症状,迄今尚无一种药物能适用于所有类型的 IBS 患者,本文对疗效较肯定的药物作一综述。

### 1 解痉剂

解痉剂对 IBS 的治疗主要基于降低肠道平滑肌的运动,它既往未得到合理的评估,近年 Poynard 等<sup>[1]</sup>荟萃分析证实解痉剂的 5 种药(莨菪碱、美贝维林、奥替溴铵、匹维溴铵、曲美布

<sup>△</sup> 通讯作者, Tel:13608338519; E-mail:meizhechuan@21cn.com.

汀)在改善腹痛、腹胀方面均有明确疗效。尽管解痉剂被认为在非便秘型 IBS( IBS-NC) 女性患者中疗效不如阿诺司琼, 但仍可用于男性 IBS 及 IBS-C 女性患者, 在 IBS-NC 女性患者中解痉剂联合止泻药仍可以达到替代阿诺司琼的效果。

## 2 止泻剂

此类药物作用于肠壁阿片受体, 推迟胃肠传输, 增加肠道吸收, 减少肠道分泌, 从而减少大便次数, 保持大便形态。洛哌丁胺是美国食品药品监督管理局(FDA)批准为控制和缓解急性非特异性腹泻和炎症性肠病导致的慢性腹泻的非处方药, 在 IBS-D 的治疗中, 其也能显著改善腹泻症状<sup>[2]</sup>, 使用 1 d 后大便次数就明显减少, 有效率在 95% 以上, 初始剂量 4 mg, 并可根据治疗反应调整用量、疗程以保持疗效, 被推荐为 IBS-D 患者的一线用药。洛哌丁胺仅局部作用于肠道, 其不良反应包括腹胀、便秘、恶心, 多为轻症, 且发生率低, 可自行缓解<sup>[3]</sup>。地芬诺酯的治疗效果较洛哌丁胺差, 有研究显示其可致 25% 的服用者出现便秘<sup>[4]</sup>, 故不宜长期服用, 仅用于急性期治疗。

## 3 导泻剂

导泻剂分为容积性泻药、渗透性泻剂、刺激性泻剂、润滑性泻剂、选择性 2 型氯离子通道激活剂等。IBS 的治疗主张使用温和的轻泻药以减少不良反应和药物依耐性。其中刺激性泻剂和润滑性泻剂等传统药物因不良反应大而仅限于临时应用, 不做常规用药。尽管没有被专门的实验所证实, 临床实践中发现渗透性泻剂常常是安全有效的, 常用于 IBS 的一线治疗。容积性泻药也常用于一线治疗, 但腹胀、腹痛发生率高, 以及该药在大量 IBS 的纤维膳食试验呈阴性结果, 已经逐渐减少了它的使用。

鲁比前列酮为选择性 2 型氯离子通道激活剂, 作用于胃肠道上皮细胞顶侧的 2 型氯离子通道, 能促进电解质分泌, 因此可能会增加肠道蠕动, 软化粪便, 促进排便。它在 IBS-C 的 II、III 期临床研究显示<sup>[5-6]</sup>, 能显著缓解便秘, 服药 1 个月时疗效显著, 持续服药 3 个月达稳定疗效, 停药 4 周后症状无反弹, 16 mg(8 mg, 每日 2 次) 为安全有效的剂量, 最常见的不良反应为恶心、腹泻, 且随停药而终止。2008 年 FDA 批准其用于 IBS-C 患者中 18 岁及以上成年女性患者的治疗, 目前尚未获准用于儿童和男性 IBS-C 的治疗, 严重腹泻、已知或疑有肠梗阻患者禁用, 对肝、肾功能不全者, 孕妇或哺乳期妇女的安全性尚不明确<sup>[7]</sup>。

## 4 肠道动力感觉调节剂(5-HT)

IBS 的常规治疗药物包括解痉药、止泻药、导泻药, 但这些药物往往只针对单个症状, 对整体症状的缓解令人失望。5-HT 是一种重要的脑肠轴神经递质, 其中 5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>4</sub> 和 5-HT<sub>1p</sub> 是最重要的 3 种递质, 它们通过旁分泌广泛作用于胃肠道, 对胃肠动力、感觉、分泌和血流起调控作用, 针对它们及其受体研制出的药物, 已经被证实能显著改善 IBS 整体症状, 近年来受到国内外学者较多关注。主要有 3 类药物: (1) 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂有阿诺司琼、西兰司琼; (2) 选择性 5-HT<sub>4</sub> 受体激动剂有莫沙比利、西沙必利; (3) 5-HT<sub>4</sub> 受体部分激动剂有替加色罗。

**4.1 阿诺司琼** 阿诺司琼为强效、高选择性 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂, 通过降低由 5-HT<sub>3</sub> 受体介导的伤害或非伤害性(如恶心、腹胀)感觉发挥主要作用<sup>[8]</sup>, 此外还能抑制肠道动力。其使用以来显示出明确的疗效, 大量大型随机对照试验证实其对 IBS-D、IBS-NC 的女性患者能起到改善 IBS 整体症状, 缓解腹

痛、腹部不适、大便紧迫感和降低大便频率的作用<sup>[9-10]</sup>。早在 2000 年 2 月, 阿诺司琼就被 FDA 批准用于常规治疗失败的 IBS-D 女性患者。它的标准剂量为 1 mg, 每日 2 次, 近期研究发现小剂量仍然有效<sup>[11]</sup>, 且小剂量用药便秘的发生率更低, 故有学者推荐阿诺司琼的服用剂量从 0.5 mg, 每日 2 次开始<sup>[12]</sup>, 若 4 周后症状缓解不明显, 且无明显不良反应, 可加至标准剂量。近年越来越多的研究证实阿诺司琼在男性患者与女性患者中有相同疗效<sup>[13]</sup>, 但目前还存在争议, 有待进一步证实。

阿诺司琼的安全性问题似乎比疗效更引起人们的关注。其最常见的不良反应为便秘, 发生率高达 20%~30%, 而这类人群中 10%~43% 因此而停止服药。更加引起人们重视的是阿诺司琼还有致缺血性结肠炎和严重便秘的危险性, 因此它曾退出市场, 于 2002 年重新入市, 仅用于严重腹泻的女性患者, 且必须有严格的处方和跟踪调查。2006 年对既往发生这 2 种不良反应的报道病例进行审查后发现, 缺血性结肠炎的发生确实与服用阿诺司琼相关, 发生率为 0.2%~0.15%<sup>[14]</sup>, 但为可逆性, 并不遗留后遗症; 而严重便秘的发生似乎与安慰剂无显著差异。而最近对重新入市后至 2008 年发生缺血性肠炎、严重便秘的患者审查结果显示这 2 种不良反应均与阿诺司琼使用有关, 但在严格限制使用人群和标准物质/标准样品生产者(RMP)监督下, 产生这 2 种不良反应的人数已有所减少<sup>[15]</sup>。

**4.2 替加色罗** 替加色罗为 5-HT<sub>4</sub> 受体部分激动剂, 通过增强由 5-HT<sub>1</sub> 介导的乙酰胆碱(Ach)、降钙素基因相关肽(CGRP)释放发挥作用, 能促进胃排空、肠道传输, 降低对直肠扩张的敏感性和调节内脏感觉。替加色罗的疗效已得到大量大型随机对照试验证实<sup>[16-18]</sup>, 其能全面缓解 IBS 女性患者的整体症状, 降低腹痛程度、频率, 改善腹部不适, 在增加大便次数的同时调节大便形态, 对腹胀似乎也有缓解的趋势。服用 1 周时显效, 作用维持到治疗结束。国内多中心研究纳入男性患者后也显示相同结果, 治疗后患者腹痛、腹胀和便秘症状改善的满意度分别为 83.87%、83.30%、83.69%, 服药疗程大于 8 周患者的治疗满意度(90.08%)高于疗程小于 4 周患者的满意度(83.47%), 仅 3.0% 出现不良反应<sup>[19]</sup>。但其在男性患者中的价值还需进一步证实。替加色罗的常规剂量为每天 6 mg, 有研究显示每天 2 mg 有相同疗效, 且后者似乎会降低腹泻的发生率。

尽管之前替加色罗被 FDA 批准用于治疗 IBS-C 女性患者和小于 65 岁的慢性便秘患者, 但之后的研究显示有心血管基础疾病和(或)心血管危险因素的患者服用后, 心肌梗死、不稳定性心绞痛、中风的发生率显著高于安慰剂组<sup>[20]</sup>, 故目前 FDA 仅批准其作为一种研究性新药, 限制用于 IBS-C 和慢性特发性便秘中小于 55 岁的女性患者。在限制使用人群中, 替加色罗有良好的安全性, 最常见的不良反应为温和、短暂、自限性的腹泻, 少数患者会出现头痛、腹痛, 均为轻症、自限性。尚未发现缺血性结肠炎的发生。

## 5 微生态制剂

微生态制剂既往推荐为 IBS 的辅助治疗手段之一, 随着人们逐渐认识到 IBS 患者中 50%~80% 存在肠道菌群失调<sup>[21]</sup>, 以及肠道可能存在低度炎症和免疫活化, 它在 IBS 中的治疗越来越得到重视, 有潜力成为治疗 IBS 的一线药物。其机制可能为改善肠腔微环境、保护肠黏膜、调节免疫反应、调节肠道动力。目前研究较多的微生态制剂包括乳酸杆菌、双歧杆菌以及它们的混合制剂, 较为肯定的疗效为改善整体症状、腹痛和腹

胀,而在排便方面的作用存在争议,其中混合制剂有更明确的疗效,提示不同菌种间可能有协同作用<sup>[22-24]</sup>。临床上该类药安全性高,但没有得到专门的证实。该类制剂的疗效与种类、剂型、剂量、疗程、IBS 型别有关,而目前这些方面均没有肯定的结果,期待更多高质量实验针对以上方面进行研究,为该类药物取得可靠的循证医学证据。

## 6 抗抑郁药

主要为三环类抗抑郁药(TCAs),如阿米替林、曲米帕明、氯米帕明、地昔帕米等;选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs),如帕罗西汀、氟西汀等。

抗抑郁药治疗 IBS 在临床得到广泛使用,它通过作用于脑肠轴,从而发挥中枢止痛、降低内脏敏感性、改善肠道动力和缓解并存的情感障碍等作用<sup>[25]</sup>,其治疗作用与改善抑郁、焦虑无明显相关性。TCAs 作为该类药物的传统药物,目前认为能缓解腹痛,但在减轻肠道症状和提高自身整体感觉方面还需进一步证实,其疗效与患者是否伴随情感障碍无关<sup>[26]</sup>。TCAs 的使用剂量小于治疗抑郁的标准剂量,从小剂量开始(如 10 mg/d),未达到持久疗效前逐渐小幅度增加达治疗剂量,之后再坚持服用数月避免症状反弹<sup>[27]</sup>。TCAs 有镇静、抗胆碱能作用,但有高血压等不良反应,服药过程中应密切监测。而 SSRIs 尽管不良反应小于前者,其是否能改善腹痛、腹部不适和肠道症状目前为有争议<sup>[28-29]</sup>。抗抑郁药主要适用于症状严重、常规药物治疗失败、合并情感障碍以及有躯体症状的患者,推荐用于中、重度且能接受其不良反应的患者,协助提高生活质量、整体感觉和对治疗的反应,不主张单独用于改善 IBS 的症状。临床上治疗 IBS 效果不佳时,应考虑到患者心理因素所起的作用,适当加用抗抑郁药,可提高疗效<sup>[30]</sup>。

本文针对 IBS 疗效较为确切的药物进行了简单综述,部分被证明有意义但疗效有争议的药物未提及,如奥曲肽能通过降低内脏感觉来缓解腹痛,可以作为治疗 IBS 的二线药物。阿片肽  $\kappa$ -受体激动剂也能降低内脏痛觉,而对胃肠道动力无影响,对肠道感觉过敏的 IBS 患者是较为理想的药物。尽管目前缺乏抗生素治疗 IBS 的充分证据,但利福昔明作为一种肠道选择性抗生素,近期实验发现它能明显改善 IBS 患者胃肠胀气的症状,目前它的 III 期临床试验正在进行。

IBS 作为一种全球性的疾病,发病率为 10%~20%<sup>[31-33]</sup>,且有逐年增加的趋势,其症状反复发作,导致患者生活质量下降及医疗资源的过度浪费<sup>[34]</sup>。但 IBS 是一种高度异质性疾病,不同患者症状不同,涉及的病因和发病机制也不同,虽然目前治疗手段很多,但无论是药物治疗还是非药物治疗,如饮食、心理、行为治疗等,都不能达到确切的疗效。因此,应遵循个体化原则,采取综合治疗模式,根据主要症状进行对症治疗并根据症状严重程度进行分级治疗。随着对 IBS 发病原因及治疗方面的认识逐渐全面,有理由相信将来会有更有效、更有针对性的药物及治疗手段出现,同时也期待更多设计严谨的临床研究结果能有效论证各种药物的疗效。

## 参考文献:

- Poynard T, Naveau S, Mory B, et al. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable[J]. *Bowel Syndrome*, 2007, 8(5): 499-510.
- 肖素芬, 彭秋平. 腹泻型肠易激综合征 120 例治疗体会[J]. *临床和实验医学杂志*, 2009, 8(9): 89-91.
- Irritable bowel syndrome: a mild disorder; purely symptomatic treatment[J]. *Prescribe Int*, 2009, 18(100): 75-79.
- 张宏博, 郭学刚. 奥替溴铵、比特诺尔和复方地芬诺酯治疗肠易激综合征的双盲随机对照研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2002, 18(5): 328-332.
- Carter NJ, Scott LJ. Lubiprostone: in constipation-predominant irritable bowel syndrome[J]. *Drugs*, 2009, 69(9): 1229-1237.
- Johanson JF, Drossman DA. Clinical trial: phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27(8): 685-696.
- 马培奇. 国外新近批准主要新药[J]. *中国制药信息*, 2009, 25(1): 15-18.
- Mohammad F, Jeffrey ML. Serotonin receptor modulators in the treatment of irritable[J]. *Bowel Syndrome*, 2008, 4(1): 41-48.
- 冉红梅, 王一平. 阿洛司琼与安慰剂对照治疗女性腹泻型肠易激综合征的临床证据[J]. *华西医学*, 2007, 22(3): 461-462.
- Viola A. Effects of 5-HT<sub>3</sub> antagonists on symptom relief and constipation in non-constipated irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6(5): 545-555.
- Krause R, Ameen V, Gordon SH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess efficacy and safety of 0.5 mg and 1 mg alosetron in women with severe diarrhea-predominant IBS[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(8): 1709-1719.
- Fayyaz M, Lackne JM. Serotonin receptor modulators in the treatment of irritable bowel syndrome[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2008, 4(1): 41-48.
- Viola A, Victor MM, Jutta K, et al. Effects of 5-HT<sub>3</sub> antagonists on symptom relief and constipation in non-constipated irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6(5): 545-555.
- Chang L, Chey WD, Harris L, et al. Incidence of ischemic colitis and serious complications of constipation among patients using alosetron: systematic review of clinical trials and post-marketing surveillance data[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(5): 1069-1079.
- Chang L, Tong K, Ameen V. Ischemic colitis and complications of constipation associated with the use of alosetron under a risk management plan: clinical characteristics, outcomes, and incidences[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(4): 866-875.
- Mueller SA, Fumagalli K, Bardhan KD, et al. Tegaserod, a 5-HT<sub>4</sub> receptor partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001,

- 15(14):1655-1666.
- [17] Kim YS, Choi SC, Park JM, et al. The effect of tegaserod on symptoms and quality of life in Korean women with irritable bowel syndrome with constipation[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2010, 16(1):61-70.
- [18] Chey WD, Viegas A, Ligozio G, et al. Tegaserod for female patients suffering from IBS with mixed bowel habits or constipation: a randomized controlled trial[J]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2008, 12(5):664-665.
- [19] 替加色罗多中心研究协作组. 替加色罗治疗便秘型肠易激综合征患者有效性、安全性和耐受性的多中心、开放性临床研究[J]. *中华消化杂志*, 2006, 26(3):187-190.
- [20] Chang L, Ameen VZ, Dukes GE, et al. A dose-ranging, phase II study of the efficacy and safety of alosetron in men with diarrhea-predominant IBS[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(1):115-123.
- [21] 陆达海, 刘新光. 微生态制剂对肠易激综合征的治疗作用[J]. *内科*, 2007, 2(2):276-277.
- [22] Darren MB, Matthew JM, William DC, et al. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(9):1033-1049.
- [23] Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review[J]. *Gut*, 2010, 59(3):325-332.
- [24] 林泳, 李瑜元, 聂玉强, 等. 微生态制剂治疗肠易激综合征的临床循证[J]. *广州医学院学报*, 2008, 36(5):52-57.
- [25] Quartero AO, Meineche-Schmidt V, Muris J, et al. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 89(23):3460-3462.
- [26] Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis[J]. *Am J Med*, 2000, 108(1):65-72.
- [27] Clouse RE. Antidepressants for irritable bowel syndrome[J]. *Gut*, 2003, 52(4):598-599.
- [28] Prakash SM, Chi-Unpae, Stan K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of paroxetine controlled-release in irritable bowel syndrome[J]. *Psychosomatics*, 2009, 50(1):78-86.
- [29] Tack J, Broekaert D, Fischler B, et al. A controlled cross-over study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome[J]. *Gut*, 2006, 55(8):1095-1103.
- [30] 易平, 马梁红, 赵芳萍, 等. 综合性治疗对抑郁焦虑状态的肠易激综合征的疗效观察[J]. *重庆医学*, 2008, 37(9):973-974.
- [31] Schmulson M, Ortiz O, Santiago-Lomeli M, et al. Frequency of functional bowel disorders among healthy volunteers in Mexico city[J]. *Dig Dis*, 2006, 24(3):342-347.
- [32] Chang FY, Lu CL. Irritable bowel syndrome in the 21st century: perspectives from Asia or South-east Asia[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(1):4-12.
- [33] Andvik PO, Lydersen S, Farup PG. Prevalence, comorbidity and impact of irritable bowel syndrome in Norway[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2006, 41(6):650-665.
- [34] 王少峰. 肠易激综合征的诊治规范[J]. *苏州医学*, 2008, 31(2):64-67.

(收稿日期:2010-11-07 修回日期:2011-01-23)

## · 综 述 ·

# 口腔颌面部恶性肿瘤化疗途径的研究进展

郑海<sup>1</sup>综述, 汤炜<sup>2</sup>审校

(1. 重庆市大足县人民医院口腔科 402360; 2. 四川大学华西口腔医院口腔颌面外科, 四川成都 610041)

**关键词:** 口腔; 恶性肿瘤; 化疗; 给药途径

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.12.041

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)12-1233-03

口腔颌面部恶性肿瘤是一种严重威胁人类健康的常见病, 其发病率和死亡率有逐年上升的趋势<sup>[1]</sup>。化疗是治疗口腔颌面部恶性肿瘤的主要手段之一。肿瘤所在部位、肿瘤细胞的类型、细胞动力学特征、药物在体内的分布、药物代谢方式及药物的敏感性是影响化疗效果的重要因素。而给药途径是药物为机体摄取并发挥药效非常重要的一个环节, 可以直接影响临床疗效。给药途径不同, 临床疗效亦不相同。本文对近年来口腔颌面部恶性肿瘤化疗途径及进展作一综述。

## 1 静脉给药化疗

静脉给药化疗在临床上应用最为广泛, 静脉给药又分静脉推注给药和静脉点滴给药。如甲氨蝶呤(MTX)静脉推注后胃肠道不良反应较轻, 而静脉点滴则胃肠道不良反应较重。有些

药物应用时若渗漏至皮下组织, 容易引起局部坏死, 如长春新碱、阿霉素类采用静脉注射给药更安全一些。静脉给药后对原发灶、区域淋巴结、远处转移均有控制作用, 且在肺组织中药物浓度相对较高, 肺部有转移的患者选用静脉给药效果较好。Grecula等<sup>[2]</sup>术前8h同时给予顺铂80 mg/m<sup>2</sup>连续输注及放射线超分割外照射治疗头颈部鳞癌, 瘤体的控制率达97%, 淋巴结局部控制率达95%。但全身静脉给药化疗进入肿瘤局部的药量与局部供血量成正比, 如颈外动脉血流量占总动脉血流量的4%, 理论上讲全身给药后, 仅4%进入颈外动脉分支区, 若加上全身给药后经肝脏水解破坏及非肿瘤区颈外动脉分支区分流, 则实际到达肿瘤区药物浓度低、剂量小, 往往需多周期化疗才能使病变有效缩小, 大部分药物在机体产生不良反应,