

· 综 述 ·

脂肪乳剂作为亲脂性药物中毒解毒剂新用途的研究进展

王康乐¹, 简文亭¹, 余瑞新¹综述, 简道林^{2△}审校

(1. 三峡大学医学院, 湖北宜昌 443002; 2. 三峡大学仁和医院麻醉科, 湖北宜昌 443001)

关键词: 脂肪乳剂; 静脉注射用; 药物中毒; 亲脂性; 急救

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.13.036

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)13-1539-04

早在 1974 年, 有学者就报道静脉注射脂肪乳剂能降低氯丙嗪中毒家兔血中游离的氯丙嗪浓度并提高存活率, 1991 年, 有学者报道脂肪乳剂与环孢素同时静脉注射, 能明显降低家兔血中游离的环孢素。特别是自 1998 年以来, 研究发现脂肪乳剂对亲脂性的布比卡因等局部麻醉药心脏和中枢毒性反应具有解毒功能^[1-2], 越来越多的动物实验和临床应用病例关注到脂肪乳剂可能用于亲脂性药物中毒的治疗, 这些药物包括三环类抗抑郁药(TCAs)氯米帕明、丙米嗪、阿米替林和非 TCAs 安非他酮, β 受体阻滞剂维拉帕米和普萘洛尔, 抗癫痫药硫酸妥钠、苯妥英钠和氯丙嗪等, 因此, 脂肪乳剂有望成为一种新型亲脂性药物中毒的解毒剂。本文就脂肪乳剂对 TCAs 和非 TCAs, β 受体阻滞剂、抗癫痫药及其他亲脂性药物药物解毒治疗的研究进展进行综述。

1 脂肪乳剂治疗抗抑郁药中毒的急救治疗

1.1 脂肪乳剂治疗 TCAs 中毒

TCAs 与局部麻醉药同样具有较高的脂溶性, 并具有钠通道阻滞特性, 一次性吞服 TCAs 4~5 倍治疗量可中毒甚至致死。TCAs 过量常伴有心脏输出量降低、心律失常、惊厥。在降低心脏输出量的同时, 由于 TCAs 阻滞 α 受体, 降低外周血管阻力, 导致血压下降。且 TCAs 具有许多局部麻醉药的特性, 推测脂肪乳剂同样能通过吸附 TCAs 离开中毒组织而进入血浆, 从而有效治疗 TCAs 中毒。近年研究提示脂肪乳剂对三环类药物丙咪嗪、氯丙咪嗪、多虑平等中毒治疗有效。

丙咪嗪是最常引起致命性中毒的 TCAs 之一, 中毒时可致全身性抽搐、昏厥及室性心律失常频繁发作, 心电图可表现为 PR、QRS 等时间明显延长。Yoav 等^[3]报道脂肪乳剂可明显降低丙咪嗪中毒大鼠的死亡率。Harvey 等^[4]比较了脂肪乳剂与特异性氯丙咪嗪拮抗剂碳酸氢钠在兔氯丙咪嗪中毒时的复苏效果, 结果表明碳酸氢钠对氯丙咪嗪中毒的治疗作用并不明显, 脂肪乳剂比碳酸氢钠能更迅速完全地逆转氯丙咪嗪诱发的低血压, 提示在救治 TCAs 中毒的传统方法无效时, 可以考虑应用脂肪乳剂。然而, 也有研究者认为脂肪乳剂不大可能对阿米替林中毒的严重性产生多大影响。一般来说, 成人 1 次吞服阿米替林达 1.5~2.0 g 可产生严重中毒症状, 吞服 2.5 g 即可致死。Minton 等^[5]于 1987 年用志愿者进行研究, 连续静脉滴注 5 h 脂肪乳剂与生理盐水, 同时服用阿米替林, 在脂肪乳剂组输注完时, 血中阿米替林和去甲阿米替林的浓度虽然高于对照组 14%, 但并无显著性差异。

1.2 脂肪乳剂对非 TCAs 和抗精神病药物中毒的治疗效果

舍曲林选择性抑制中枢神经系统对 5-羟色胺的再摄取, 是当前治疗抑郁、焦虑障碍时首选药物之一。Finn 等^[6]报道, 一位 61 岁老年男性试图自杀, 口服能致死亡剂量的非经典抗精神病药物喹硫平 4.3 g 和舍曲林 3.1 g, 约在服药后 3.5 h 到达医院, 并出现严重意识障碍, Glasgow 昏迷评分降至 3 分, 并伴有

低血压、缺氧、酸中毒及体温降低。于基础复苏后立即静脉注射脂肪乳剂 1.5 mL/kg(100 mL), 在接下来的 1 h 内静脉滴注脂肪乳剂 6.0 mL/kg(400 mL)。给予脂肪乳剂后 15 min, 患者的意识很快好转。因此, 脂肪乳剂可能逆转两种药物中毒所致的深昏迷, 阻止其他中毒症状发生。

安非他酮是一种单环氨基酮类抗抑郁药物, 抑制多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺再吸收, 过量摄入后表现为钠通道阻滞作用^[7], 典型的中毒表现为心动过速、高血压、震颤、激动和惊厥, 偶尔出现明显的心脏毒性反应, 与有心脏毒性的药物一起摄入时更是如此。有 2 例临床报道安非他酮的致死浓度分别是 430 ng/mL^[8]和 446 ng/mL^[9]。主要用于治疗顽固性癫痫的拉莫三嗪(利必通)也阻滞电压依赖性钠通道, 过量中毒的典型表现为共济失调和眼球震颤, 偶尔有昏迷和惊厥发作。安非他酮和拉莫三嗪中毒时, 由于钠与钙通道阻滞, 可致心血管功能严重衰竭, 给予碳酸氢钠和钙盐是特殊的解毒措施。2008 年, Sirianni 等^[10]报道 1 例误服安非他酮和拉莫三嗪致长时间反复心搏骤停的病例, 17 岁女性, 有意口服高达 7.95 g 安非他酮和 4.00 g 的拉莫三嗪后 6 h 入院; 约服药后 10 h 转入 ICU, 不久出现惊厥和心跳骤停; 70 min 心肺复苏无效时, 虽于 2 min 内静注碳酸氢钠 50 mEq 后即可触及脉搏, 血压轻微回升, 然而 17 min 后脉搏再次消失, 并再行复苏, 期间从气管导管中吸出 100~200 mL 鲜红色分泌物; 第 2 次心肺复苏至 52 min 时, 静脉注射 100 mL 20% 脂肪乳剂, 约 1 min 后就表现出窦性心律恢复; 第 2 次心肺复苏成功约 90 min, 患者又出现室性心动过速; 静脉注射肾上腺素 1 mg 和心脏按压 1 min, 室性心动过速迅速消失, 胸片示肺水肿, 经引流胸腔积液、治疗急性肺损伤等措施, 第 20 天, 患者吸入室内空气已能满足需要。脂肪乳剂显示其积极的治疗效果, 因此, 引起对脂肪乳剂治疗高脂溶性药物中毒的更加关注。

安非他酮脂溶性高, 脂水分系数是 $\log P$ 3.47, 与布比卡因的脂水分系数 $\log P$ 3.64 相近。上述病例(17 岁女性)在给脂肪乳剂后, 血中安非他酮浓度升高到峰值, 提示脂肪乳剂确有脂质吸附功能。至于血中安非他酮浓度后来升高, 可能是由于安非他酮延迟性吸收所致。遗憾的是, 在给脂肪乳剂之前没有取血测定安非他酮浓度, 因此难于肯定安非他酮浓度升高的直接原因是注射脂肪乳剂所致。然而, 随后血中安非他酮浓度的下降与三酰甘油浓度的变化平行, 而血液中亲脂性不高、脂水分系数仅为 $\log P$ -0.19 的拉莫三嗪浓度并没有升高与降低过程^[10]。脂肪乳剂(pH 6.00~8.92)一般要求滴注速度小于 100 mL/h, 以减轻脂肪负荷或可能导致的急性肺损伤等不良反应^[11]。上述患者出现的急性肺损伤并非一定与脂肪乳剂有关, 因为延迟性复苏、大量升压药治疗和脂肪乳给予前从呼吸道已经吸出大量粉红色分泌物, 都是急性肺损伤的可能原因。用脂肪乳剂后安非他酮和拉莫三嗪中毒表现很快减

轻,患者最终仅遗留下轻微神经功能障碍。

具有较高的脂溶性的抗精神病药氯丙嗪,脂肪乳剂可以明显减少家兔血液中游离的氯丙嗪浓度,减轻致死剂量氯丙嗪所致的脑电图变化,明显提高家兔的存活率。喹硫平是一种非经典抗精神病药物,对多种神经递质受体有相互作用。药物过量时,产生困倦和镇静,心悸和低血压,过量中毒时喹硫平无特异性解毒剂,有报道脂肪乳剂对喹硫平临床中毒病例治疗有效。

2 脂肪乳剂用于 β 受体阻滞剂中毒的急救治疗

普萘洛尔和维拉帕米是常用的非选择性 β -受体阻滞剂,均具有高脂溶性。普萘洛尔还具有局部麻醉药样作用,过量时常出现心动过缓、惊厥、顽固的心血管功能衰竭。由于普萘洛尔的高脂溶性和钠通道阻滞作用,较同类药物更易中毒,治疗措施包括给予胰高糖素、磷酸二酯酶 III 抑制剂,甚至体外循环外。2006 年 Cave 等^[12]首次观察脂肪乳剂治疗大鼠普萘洛尔中毒有效。预先给大鼠脂肪乳剂或者生理盐水,然后持续静脉滴注普萘洛尔直至大鼠死亡,每 2.5 min 记录心电图。虽然普萘洛尔致两组大鼠死亡的剂量相近,但当普萘洛尔达 60% 平均致死量时,脂肪乳剂组 QRS 间期延长和心率减慢的百分比均小于对照组。2008 年,Harvey 等^[13]报道脂肪乳剂减轻普萘洛尔诱发的健康兔血压降低幅度。以 4.2 mg/min 的速度静脉注射普萘洛尔,将平均动脉压(MAP)降低至基础值的 60%,然后在 4 min 内分别给予 20% 脂肪乳剂 6 mL/kg 和等量生理盐水,每 2.5 分钟记录脉率和 MAP 1 次,至给药后 15 min 时,脂肪乳剂组的 MAP 明显高于生理盐水组,而脉率两组间无差异。

3 脂肪乳剂用于钙通道阻滞剂中毒的急救治疗

维拉帕米是一种脂溶性钙通道阻滞剂,中毒时死亡率高。Tebbutt 等^[14]首先报道脂肪乳剂治疗大鼠维拉帕米中毒有效。按 37.5 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 给镇静大鼠维拉帕米,持续 5 min,继之分别给予 20% 脂肪乳 12.4 mL/kg 或等量生理盐水,再按前述剂量给维拉帕米至大鼠死亡。脂肪乳剂组较对照组生存时间更长、维拉帕米的致死剂量更大、心率下降程度明显较轻。2007 年,Bania 等^[11]报道标准心肺复苏加脂肪乳剂,较仅标准心肺复苏明显增加严重维拉帕米中毒狗的 MAP 和生存率。氨氯地平是一种钙通道阻滞剂,脂肪乳剂对氨氯地平中毒也有临床治疗有效的报道。

4 脂肪乳剂用于抗癫痫药物中毒的急救治疗

体外研究,苯妥英钠结合到脂肪乳剂的部分达血浆浓度的 2 倍以上,而大鼠在体研究,脂肪乳剂却使苯妥英钠的半衰期延长,这与临床观察资料相矛盾^[15]。脂肪乳剂影响血中氯丙嗪的利用,提示脂肪乳剂或许可以用于氯丙嗪中毒的治疗^[16]。卡马西平也是一种抗精神病药物,最近华盛顿美国毒物中心报道,脂肪乳剂对这种高脂溶性的药物中毒同样有治疗效果。

5 脂肪乳剂对其他亲脂性药物中毒的急救治疗

有研究报道,脂肪乳剂可能对 α 与 β 受体阻断剂卡维地洛、抗疟药羟氯喹、Ic 类抗心律失常药氟卡尼、广谱的高效杀鼠剂溴敌隆、抗组胺药苯海拉明、免疫抑制剂环孢素、大环内酯类抗生素莫西菌素中毒也有治疗效果^[17-18]。

6 脂肪乳剂治疗亲脂性药物中毒的机制

脂肪乳剂对不同亲脂性药物中毒治疗有效,并较传统复苏手段增加恢复率和改善治疗效果,然而其确切机制尚不清楚。脂肪乳剂的解毒效果可能随着药物的亲脂性差异而呈现不同的疗效。现今认为其解毒机制包括两个方面,一是与改善心肌功能有关,二是所谓的“脂相吸附”机制^[19-20]。后一机制推测毒性成分被分隔进入血流的脂相之中。

6.1 改善心肌功能机制 脂肪乳剂治疗亲脂性药物中毒的救

治效果,可能与其通过脂质对心肌的直接益处或改善中毒药物所引起的心血管功能异常有关。可能的直接机制包括:(1)脂肪乳剂中的游离脂肪酸,心肌可直接利用其作为能源;(2)脂肪乳剂增加细胞内钙质;(3)脂肪乳剂通过 α 肾上腺素受体介导,增强加压胺的效应;(4)脂肪乳剂减少一氧化氮产生;(5)脂肪乳剂产生胰岛素诱导的血管扩张。脂肪乳剂能以游离脂肪酸的形式为心肌提供能量底物,从而改善心肌功能。静息的心肌能量产生,优先以内源性游离脂肪酸作为底物,亲脂性药物中毒时常伴有心脏受抑,心肌肌血,脂肪乳剂有利于缺血后心肌再灌注期间的葡萄糖有氧化供能,或者心肌对其所含游离脂肪酸的氧化利用得到增强,从而使心肌能量供应得到改善。严重缺血损伤后心肌氧化代谢底物间的相互作用规律发生改变,再灌注期间脂肪酸抑制葡萄糖氧化得以部分逆转。缺血再灌注期间,脂肪酸或许较正常状态更有利于心脏利用葡萄糖的能量代谢,增加心脏的能量供应^[21]。缺血后心脏对脂肪酸能量的利用或者氧化改善,提示脂肪乳剂有利于心肌功能改善。研究发现钝抑心肌再灌注时给予外源性三酰甘油,能改善钝抑心肌收缩功能的恢复,其机制可能是增强了心肌对游离脂肪酸的利用,或由于卡尼汀棕榈酰转移酶 I 的选择性抑制被取消,从而增强了游离脂肪酸的氧化^[22]。

脂肪乳剂进入体内后,其脂质成分在体内的最终代谢与内源性乳糜相同。首先由骨骼肌代谢,继之被内脏器官、心肌及其皮下组织所代谢。值得注意的是,脂肪乳剂中的脂肪颗粒并不含有胆固醇,而是含磷脂囊泡和三酰甘油分子。给予体内的脂肪首先出现在血清之中,然后与载脂蛋白质 C 和 E 结合,再经脂蛋白酶降解成为易透过细胞膜的游离脂肪酸和甘油。一旦进入细胞内,甘油进入糖酵解循环,而游离脂肪酸被转运到线粒体内。游离脂肪酸进入线粒体的方式,是其与乙酰辅酶 A (CoA)结合,通过肉碱棕榈酰转移酶 I 的作用越过外膜,通过肉碱酰基肉碱移位酶而跨过线粒体内膜。一旦进入线粒体内,酰基肉碱复合物通过肉碱棕榈酰转移酶 II 而分离,重新形成游离脂肪-CoA 复合物。

静脉给予脂肪乳剂后,体内的游离脂肪酸池增加,可以克服由某些毒物,如布比卡因所致的线粒体脂肪酸代谢抑制。布比卡因和其他局部麻醉药抑制肉碱酰基肉碱移位酶,阻止游离脂肪运输进入线粒体。快速给予脂肪乳剂,或者通过质量效应,或竞争抑制等机制,克服前述抑制而增加游离脂肪酸利用和能量生成。

细胞内钙浓度增加也有助于增强心肌功能。对离体的心肌组织进行研究发现,对游离脂肪酸的利用增加,特别是油酸、亚油酸、棕榈酸、亚油酸和硬脂酸的利用增加,刺激心肌电压门钙通道的激活,增加细胞质中的钙浓度,从而增强心肌功能。在通常情况下,心肌缺时细胞内钙浓度增加,对心肌产生有害作用,然而,在钙通道阻滞剂中毒致心功能抑制时,这种心肌细胞内钙浓度的增加,却可能增强心肌功能。羟苯甘氨酸是一种肉碱酰基转移酶抑制剂,被用于阻止心肌游离脂肪酸的氧化,Bania 等^[11]将其用于脂肪乳剂治疗对异搏定中毒小鼠治疗效果的影响,发现羟苯甘氨酸并不干扰脂肪乳剂的治疗效果,提示其作用机制系逆转钙通道阻滞剂的效应而非增加游离脂肪酸的利用。

6.2 “脂相吸附”机制 亲脂化学物质隔离进入血管腔内由脂肪乳剂所形成的新脂相中,可能是脂肪乳剂对亲脂性药物中毒具有解毒效应的另一种可能机制,称之为“脂相吸附”机制。由于药物的亲脂性,药物被分隔进入暂时的脂相中。从理论上而言,这种结果使得中毒药物在血浆中有着更高的浓度,而在组织中存在较少。1998 年 Weinberg 等^[1]发现脂肪乳剂静脉注

射可以提高长效局部麻醉药布比卡因中毒大鼠的存活率和对布比卡因的耐受力,而且在用狗作实验时对布比卡因致心搏骤停的复苏效果还优于肾上腺素^[2]。后来的绝大多数研究结果均支持脂肪乳剂对布比卡因等局部麻醉药的心脏毒性治疗有效,而且认为脂相吸附“lipid sink”学说是其发挥解毒作用的机制之一。该学说认为,由于布比卡因等局部麻醉药具有很强的亲脂性,快速且剂量较大的脂肪乳剂进入血液中,在血管内形成一种扩大了脂相,这种脂相能够吸附中毒部位已经与受体结合的局麻药并进而进入血浆的脂相之中^[1,23]。体外研究发现苯妥英钠和氯丙嗪结合到脂肪乳剂的部分明显增加,是支持脂相吸附机制的重要证据之一^[15-16]。临床病例报道提示脂肪乳剂对安非他酮也表现出脂相吸附效应^[10]。

有研究表明,布比卡因、左布比卡因、罗哌卡因与含长链三酰甘油的脂肪乳剂的亲和力,3 倍于长、中链三酰甘油各占 50% 的脂肪乳剂。酸中毒时对脂肪乳剂分隔中毒药物的效果产生负性影响,而当增加体温时则对脂质分隔产生正性作用,在严重酸碱中毒和体温异常的危重患者应予以注意^[1,19]。

7 脂肪乳剂用于解毒治疗的推荐用法与用量

关于脂肪乳剂在治疗局部麻醉药中毒时的用量,英国和爱尔兰麻醉医师协会 2011 年给予了最新应用指南,被澳大利亚和新西兰麻醉师学院所推荐和支持。美国局部麻醉和疼痛医学学会也提出了推荐方案。美国医学毒理学学院于 2011 年发表了更可操作性的过渡性治疗指南^[24]。用 50 mL 注射器抽 20% 脂肪乳剂,于不低于 3 min 的时间内,按 1.5 mL/kg 首次静脉注射。对于心肌无搏动或者仅有心电活动的患者,且首次静脉注射脂肪乳后无效者,再以相同剂量重复静脉注射 1 次。继之立即按 0.25 mL · kg⁻¹ · min⁻¹ 静脉滴注。血压心率等流体力学指标至少每 15 min 记录 1 次。对于初次静脉注射脂肪乳剂后有治疗效果,但随后血流动力学又现不稳定的患者,增加滴注速度,严重的患者可再次静脉注射脂肪乳剂。除非患者循环稳定依赖于持续脂肪乳剂静脉滴注,一旦病情趋于稳定,无论在何处治疗,脂肪乳剂治疗应在 1h 或者以内中止。

总之,脂肪乳剂对许多的亲脂性药物中毒具有解毒效果,已经受到越来越多的关注,其确切机制仍有待进一步阐明。临床上遇有亲脂性药物中毒时,如果出现心搏骤停时,必须首先行标准心肺复苏,在于常规治疗无效时,可以考虑应用脂肪乳剂,以改善亲脂性药物中毒的救治效果。

参考文献:

[1] Weinberg G, Vadeboncouer T, Ramaraju GA, et al. Pre-treatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats[J]. *Anesthesiology*, 1998, 88(4):1071-1075.

[2] Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, et al. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2003, 28(3):198-202.

[3] Yoav G, Odelia G, Shaltiel C. A lipid emulsion reduces mortality from clomipramine overdose in rats[J]. *Vet Hum Toxicol*, 2002, 44(1):30.

[4] Harvey M, Cave G. Intralipid outperforms Sodium bicarbonate in a rabbit model of clomipramine toxicity[J]. *Ann Emerg Med*, 2007, 49(2):178-185.

[5] Minton NA, Goode AG, Henry JA. The effect of a lipid suspension on amitriptyline disposition[J]. *Arch Toxicol*, 1987, 60(6):467-469.

[6] Finn SD, Uncles DR, Willers J, et al. Early treatment of a

quetiapine and sertraline overdose with Intralipid[J]. *Anaesthesia*, 2009, 64(2):191-194.

[7] Curry SC, Kashani JS, Lovecchio F, et al. Intraventricular conduction delay after bupropion overdose[J]. *J Emerg Med*, 2005, 29(3):299-305.

[8] Harris CR, Gualtieri J, Stark G. Fatal bupropion overdose[J]. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1997, 35(3):321-324.

[9] Gursahani K, Tobias JD. Fatal cardiac dysrhythmia following a bupropion overdose in an adolescent[J]. *J Int Care Med*, 2002, 17(3):136-138.

[10] Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, et al. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine[J]. *Emerg Med*, 2008, 51(4):412-415.

[11] Bania TC, Chu J, Perez E, et al. Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion in an animal model of severe verapamil toxicity resuscitated with atropine, Calcium, and saline[J]. *Acad Emerg Med*, 2007, 14(2):105-111.

[12] Cave G, Harvey MG, Castle CD. The role of fat emulsion therapy in a rodent model of propranolol toxicity: a preliminary study[J]. *J Med Toxicol*, 2006, 2(1):4-7.

[13] Harvey MG, Cave GR. Intralipid infusion ameliorates propranolol-induced hypotension in rabbits[J]. *J Med Toxicol*, 2008, 4(2):71-76.

[14] Tebbutt S, Harvey M, Nicholson T, et al. Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity[J]. *Acad Emerg Med*, 2006, 13(2):134-139.

[15] Straathof D, Driessen O, Meyer W, et al. Influence of Intralipid infusion on elimination of phenytoin[J]. *Arch Int Pharmacodyn*, 1984, 267(2):180-186.

[16] Krieglstein J, Meffert A, Niemyer D. Influence of emulsified fat on chlorpromazine availability in rabbit blood[J]. *Experientia*, 1974, 30(8):924-926.

[17] Moussot PE, Marhar F, Minville V, et al. Use of intravenous lipid 20% emulsion for the treatment of a voluntary intoxication of flecainide with refractory shock[J]. *Clin Toxicol(Phila)*, 2011, 49(6):514.

[18] Shah AK, Sawchuk RJ. Effect of co-administration of Intralipid on the pharmacokinetics of cyclosporine in the rabbit[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 1991, 12(6):457-466.

[19] Fernandez AL, Lee JA, Rahilly L, et al. The use of intravenous lipid emulsion as an antidote in veterinary toxicology[J]. *J Vet Emerg Crit Care(San Antonio)*, 2011, 21(4):309-320.

[20] Cave G, Harvey M, Graudins A. Intravenous lipid emulsion as antidote: a summary of published human experience[J]. *Emerg Med Australas*, 2011, 23(2):123-141.

[21] Tamm C, Benzi R, Papageorgiou I, et al. Substrate competition in postischemic myocardium. Effect of substrate availability during reperfusion on metabolic and contractile recovery in isolated rat hearts[J]. *Circ Res*, 1994, 75(6):1103-1112.

[22] Van de Velde M, Wouters PF, Rolf N, et al. Long-chain triglycerides improve recovery from myocardial stunning in conscious dogs[J]. *Cardiovasc Res*, 1996, 32(6):1008-1015.

[23] Heavner JE. Cardiac toxicity of local anesthetics in the intact isolated heart model: a review[J]. Reg Anesth Pain Med, 2002, 27(6): 545-555.

[24] American College of Medical Toxicology. ACMT position

statement; interim guidance for the use of lipid resuscitation therapy[J]. J Med Toxicol, 2011, 7(1): 81-82.

(收稿日期: 2012-09-08 修回日期: 2012-12-12)

· 综述 ·

EML4-ALK 融合基因在非小细胞肺癌中的个体化治疗进展

孙 兵 综述, 陈 力[△] 审校

(重庆医科大学附属永川医院胸心外科, 重庆永川 402160)

关键词: 非小细胞肺癌; 个体化治疗; EML4-ALK 融合基因; ALK 抑制剂

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.13.037

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)13-1542-03

肺癌是最常见的恶性肿瘤, 发病率及死亡率居癌症首位, 而 75%~80% 为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)。多数患者确诊时已进入晚期, 标准化疗方案疗效已达稳定水平, 且效果较差, 不良反应明显。近年来, 针对特定靶点的个体化治疗成为研究的热点。棘皮动物微管相关蛋白 4-间变型淋巴瘤激酶 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase, EML4-ALK) 融合基因是最新发现的一个肿瘤相关基因^[1], 3%~13% 的 NSCLC 患者含有此基因^[1-4], 为 NSCLC 个体化治疗提供了一个新的靶点, 已有多种针对该靶点的 ALK 抑制剂进入临床研究。本文将从 EML4-ALK 融合基因阳性 NSCLC 患者的分子生物学特征、临床特征、检测、临床研究及耐药机制进行综述。

1 EML4-ALK 融合基因的分子生物学特征

EML4 属于棘皮动物微管相关蛋白样蛋白家族, 由 N 末端碱基区, 疏水的棘皮动物微管相关蛋白区 (hydrophobic echinoderm microtubule-associated protein-like protein, HELP) 以及 WD 重复区 3 部分构成^[5]。ALK 属于胰岛素受体家族, 该蛋白由膜外部分、跨膜区域及膜内催化区域组成^[6]。在 EML4-ALK 融合基因中, 与 ALK 的细胞内近胞膜部分发生融合的是 EML4 的部分 N 末端碱基、HELP 和部分 WD 重复区。

EML4-ALK 融合基因由 2 号染色体短臂易位引起, 常见于肺癌患者和肺癌细胞株。然而, EML4 有多种截断方式, 产生多种 EML4-ALK 变体, 所有这些变体都涉及 ALK 的细胞内酪氨酸激酶域。EML4 N 末端卷曲螺旋结构域对于 EML4-ALK 的致瘤活性是必需的, 使 EML4-ALK 融合蛋白形成二聚体, 从而诱发下游增殖信号^[1]。到目前为止, 已经发现了 11 种变体, 经 NIH-3T3 细胞或 Ba/F3 细胞验证, 大部分都具有致瘤性。最常见的变体是 E13:A20 和 E6a/b:A20, 即变体 1 和 3a/b, 在 NSCLC 患者中检出率分别为 33.0% 和 29.0%, NSCLC 细胞株 H3122 和 DFCI032 含有 E13:A20, 而 H2228 含有 E6a/b^[3]。

2 EML4-ALK 融合基因阳性 NSCLC 患者的临床特征

EML4-ALK 阳性 NSCLC 患者是 NSCLC 中的一个独特群体, 这一群体和表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变患者似乎有相似的临床特征。针对 EML4-ALK 治疗的 EGFR 野生型肺腺癌患者有更好的疗效^[2,7]。然而, 除极少数例外^[4,8], EML4-ALK 融合基因和 EGFR 突变是互为独立的分子事件^[1-3,9]。

2.1 吸烟史 2007 年, Soda 等^[1]首次在 1 例吸烟患者肿瘤组织中发现了 EML4-ALK 融合基因。然而, 越来越多的研究表

明这一基因在无/少量吸烟 (每年吸烟小于或等于 10 包及戒烟小于或等于 1 年) 的 NSCLC 患者中更常见^[1-4,6,10]。在 NSCLC 患者中, 无/少量吸烟有 9.4% 含有此基因, 而吸烟者只有 2.9% 含有此基因 ($P < 0.01$)^[9]。

2.2 形态学特点 有研究报道, EML4-ALK 融合基因阳性 NSCLC 患者主要为腺癌, 从高分化的腺泡癌到分泌黏蛋白的印戒细胞癌^[2,4,10]。其他组织学类型也有少数报道, 如鳞癌、黏液表皮样癌^[1,2]。在亚洲人群中, 以腺泡癌为主^[10], 而西方患者以印戒细胞癌为主^[2]。

2.3 性别与年龄 Shaw 等^[2]研究发现与 EGFR 突变组以及 EGFR、ALK 突变均阴性的野生组相比, EML4-ALK 阳性的患者更年轻, 多为男性, 在 48 例男性及 94 例女性 NSCLC 患者, 发现男性 11 例 (22.9%), 女性 8 例 (8.5%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 在性别和年龄上的差异还需要更多样本来验证。

2.4 种族 EML4-ALK 融合基因阳性患者在东西方人群或不同种族、国家间没有较大差异^[1-4,11]。Soda 等^[1]用逆转录-聚合酶链反应 (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) 在 75 例日本 NSCLC 患者中检测到 5 例 (6.7%) 表达 EML4-ALK。Jin 等^[11]在 167 例 NSCLC 中检测到 10 例 (6.0%) 表达 EML4-ALK, 10 例中有 8 例 (80.0%) 为 E13:A20, 2 例 (20.0%) 为 E6:A20。121 例腺癌有 9 例 (7.4%) 表达 EML4-ALK。Zhang 等^[4]用 RACE-PCR 发现非选择性 NSCLC 的 EML4-ALK 融合基因的发生率为 11.6% (12/103), 但肺腺癌患者可升至 16.1% (10/62), 从不吸烟者为 19.2% (10/52), EGFR 和 KRAS 均为野生型的肺腺癌患者高达 42.8% (9/21)。此研究也发现 1 例女性不吸烟腺癌患者同时存在 EGFR 突变和 EML4-ALK 融合基因, 提示这两个基因的关系尚需进一步研究。

3 EML4-ALK 融合基因的检测方法

3.1 RT-PCR RT-PCR 能快速诊断 NSCLC 患者 ALK 重组, 它的优势就是对任何一种涉及 ALK 重组的转录产物都有极高的敏感性。然而, 这种技术面临许多挑战, (1) EML4-ALK 融合基因至少有 11 种变体, 并且还存在于非 EML4 重组。因此, 必须要有针对这些融合基因的有效引物。(2) 大多数肿瘤组织标本均用甲醛固定石蜡包埋 (formalin fixed paraffin embedded, FFPE) 技术保存, 从 FFPE 中提取出来的 RNA 大多已降解, 而新鲜的冷冻组织很难得到; 有研究在 4 例用荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 和免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 证实的阳性患者, 用 RT-