

[33] Di Dalmazi G,Berr CM,Fassnacht M,et al. Adrenal function after adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing's syndrome;a systematic review of the literature[J]. J Clin Endocrinol Metab. 2014, 99 (8): 2637-2645.

[34] 张锐强. 亚临床库欣综合征临床分析[J]. 中华泌尿外科杂志,2010,31(1):42-44.

[35] Colao A,Petersenn S,Newell-Price J,et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease[J]. N Engl J Med,2012,366(10):914-924.

[36] Bertagna X,Pivonello R,Fleseriu M,et al. LCI699, a po-

• 综 述      doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.10.041

tent 11beta-hydroxylase inhibitor,normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: results from a multicenter,proof-of-concept study[J]. J Clin Endocrinol Metab,2014,99(4):1375-1383.

[37] Debono M,Chadarevian R,Eastell R,et al. Mifepristone reduces insulin resistance in patient volunteers with adrenal incidentalomas that secrete low levels of cortisol;a pilot study[J]. PLoS One,2013,8(4):e60984.

(收稿日期:2017-01-01    修回日期:2017-02-23)

# Notch 信号通路相关分子在肺癌中的表达、临床意义及生物学作用\*

邹 斌,周学亮 综述,刘季春<sup>△</sup> 审校  
(南昌大学第一附属医院心胸外科 330006)

[关键词] 细胞凋亡;肺肿瘤;Notch 信号通路;增殖;耐药  
[中图分类号] R734.1      [文献标识码] A      [文章编号] 1671-8348(2017)10-1416-04

最新数据显示,我国男性肺癌的发生率及病死率每年均高居榜首(2000—2011 年),女性肺癌发生率居第 2 位,病死率居首位;据估计,2015 年我国肺癌的新发病例和死亡人数将分别达到 733 000 和 610 000<sup>[1]</sup>。肺癌主要包括非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC;约占 80%)和小细胞肺癌(small cell lung cancer,SCLC;约占 20%)。近 20 年来,尽管在肿瘤生物学、诊断及治疗方面取得了不断进步,但肺癌的 5 年生存率仅提高了 5%。肿瘤复发、耐药及缺乏有效的治疗、预测和评估体系是肺癌诊治过程中面临的主要问题。因此,在基于进一步深入理解肺癌致病机制基础上,鉴定出易于复发的肺癌患者,寻找关键治疗靶点,克服耐药是提高肺癌治疗效果的有效途径。

Notch 信号通路为进化上高度保守的细胞间信息传递方式。在哺乳动物,Notch 信号通路包括 4 个受体(Notch1~4)和 5 个配体(Jagged1,Jagged2,Delta-like1,Delta-like3,和 Delta-like4)。受配体 Jagged/Delta 激活,Notch 受体经一系列水解反应,释放出胞内结构域(Notch intracellular domain,NICD)进入细胞核,激活下游靶基因,在细胞分化、增殖、凋亡中发挥重要作用<sup>[2]</sup>。研究表明 Notch 信号通路的异常与包括肺癌在内的多种恶性肿瘤相关,其在肿瘤形成过程中作为癌基因抑或抑癌基因取决于组织来源<sup>[3]</sup>。本文就 Notch 信号通路相关分子在肺癌中的表达、临床意义及其对癌细胞生物学影响作一综述。

### 1 Notch 信号通路与 NSCLC

#### 1.1 NSCLC 患者 Notch 信号通路相关分子的表达及临床意义

NSCLC 患者 Notch 信号通路相关分子异常表达是相对频繁的生物事件。临床研究发现,30% 的 NSCLC 患者因

Numb 下调导致 Notch1 的激活表达,另 10% 的患者存在 Notch1 基因的激活突变<sup>[4]</sup>。进一步研究表明,肺鳞状细胞癌(SCC)患者 Notch1 和 Delta-like4 阳性表达的比例明显低于其他亚型<sup>[5]</sup>。而 Li 等<sup>[6]</sup>报道肺 SCC 患者 Notch1 阳性表达的比例明显高于肺腺癌(AC)患者。这些研究可能提示不同的组织学类型 Notch 信号分子表达不同。然而,Notch 信号通路在 NSCLC 临床病理学、预后价值存在争议。一些研究提示,Notch1 和 Notch3 的高表达与肿瘤进展和预后差相关<sup>[5,7]</sup>,相反,另一些研究则提示 Notch1 和 Notch3 是 NSCLC 的抑制因子<sup>[6,8]</sup>。鉴于 Notch 信号通路在 NSCLC 临床意义的不确定性及矛盾性,Yuan 等<sup>[9]</sup>回顾了不同的研究并做了 Meta 分析,结果显示,Notch1 高表达与淋巴结转移和更晚 TNM 分期相关,Notch3 的表达与淋巴结转移相关,Notch1、Notch3 和 DLL4 的表达与 NSCLC 总生存率负相关,Notch 靶基因 Hes1 的过表达与总生存率低相关。这一研究提示 Notch 信号通路相关分子可能作为预测 NSCLC 患者进展和预后的分子标志物。然而,目前的研究样本量较小,而且大多数都是回顾性研究。因此,需要前瞻性、大样本的临床研究进一步证实 Notch 信号通路相关分子在 NSCLC 中的临床价值。

#### 1.2 Notch 信号通路对 NSCLC 细胞生物学影响

动物实验表明,Notch 信号通路在 NSCLC 的肿瘤发生过程中发挥重要作用。在 KRASG12V 诱导的 NSCLC 小鼠模型中,Maraver 等<sup>[10]</sup>发现 Notch 信号通路的过度激活,而抑制 Notch 信号通路则完全抑制肿瘤的形成。该研究提供了 Notch 信号通路在肿瘤发生过程中发挥重要作用的间接证据。转基因小鼠研究发现,肺泡上皮细胞在过表达激活型 Notch1 后 7 d 即出现肺泡增生病变,8 个月后形成腺瘤。而肺泡上皮细胞共表达激活

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81260024);江西省研究生创新专项资金(YC2015-B009)。 作者简介:邹斌(1980—),主治医师,博士,主要从事肺癌综合治疗的研究。 △ 通信作者, E-mail:liujichun999@163.com。

型 Notch1 和 MYC 则诱导小鼠形成腺癌<sup>[11]</sup>。在 Kras 诱导的肺腺癌模型中,抑制 Notch1 信号通路显著抑制肿瘤形成及降低肿瘤负荷,这表明 Notch1 在 Kras 诱导的肺腺癌的形成中发挥不可或缺的作用。进一步研究发现 Notch1 通过抑制 P53 诱导的凋亡参与肿瘤的发生过程<sup>[12]</sup>。上述研究为 Notch 信号通路参与 NSCLC 的肿瘤发生提供了强有力的证据。

一些研究探讨了 Notch 信号通路对 NSCLC 细胞的增殖与凋亡的影响。过表达激活型 Notch1 抑制肺腺癌细胞增殖和诱导凋亡<sup>[13]</sup>。抑制 Notch1 促进肺腺癌 A549 细胞株增殖和抑制其凋亡,但对肺鳞癌无明显影响<sup>[14]</sup>。然而有研究表明,间接抑制 Notch1 信号通路抑制细胞增殖和诱导凋亡<sup>[15]</sup>。在缺氧环境中,肺腺癌细胞株 Notch1 明显上调,而抑制 Notch 信号通路则诱导细胞凋亡。这些结果提示 Notch1 是肺腺癌细胞在缺氧环境中存活的必要条件<sup>[13]</sup>。进一步研究证实,在缺氧环境中,Notch1 通过上调 IGF1-R 和 Survivin 来促进细胞增殖和存活<sup>[16-17]</sup>。有趣的是,Dll4 内皮细胞与 NSCLC 共同培养可以明显抑制癌细胞的增殖,而沉默内皮细胞 Dll4 或抑制 Notch1 则明显减弱这一作用,进一步的研究提示内皮细胞通过 Dll4/Notch1/PTEN 信号通路对 NSCLC 产生抑制作用<sup>[18]</sup>。上述研究结果表明,Notch 信号通路对 NSCLC 增殖和凋亡的影响取决于细胞类型及细胞微环境。因此,肿瘤细胞微环境是重要因素,体外组织培养或体内肿瘤移植研究将更好地理解 Notch 信号通路对 NSCLC 细胞的增殖与凋亡的影响。在体内、外实验中,抑制 Notch3 导致肿瘤生长抑制和诱导肺癌细胞凋亡<sup>[19]</sup>。进一步研究证实,Notch3 通过与 EGFR-MAPK 信号通路的交流,诱导抗凋亡蛋白 Bim 的表达进而抑制细胞凋亡<sup>[20]</sup>。这些结果提示,Notch3 可能是具有潜质的 NSCLC 治疗靶点。

NSCLC 患者对化疗及靶向治疗耐药是很普遍的临床现象。Notch 信号通路可能影响 NSCLC 患者对药物的敏感性。低剂量顺铂处理腺癌细胞株可诱导 CD133<sup>+</sup> 细胞的增多,并导致细胞对阿霉素和紫杉醇产生耐药,而抑制 Notch1 可明显减弱上述作用<sup>[21]</sup>。这些结果提示 Notch1 与顺铂诱导的 CD133<sup>+</sup> 细胞的增多及多重耐药有关。Xie 等<sup>[22]</sup>发现,对吉非替尼继发性耐药的 PC9 细胞株出现 Notch1 的高表达,激活 Notch1 信号通路可诱导 PC9 细胞上皮-间质转化(EMT),而沉默 Notch1 则逆转细胞 EMT 并恢复对吉非替尼敏感性。进一步体内实验发现,在 Balb/cathymic (nu+/nu+) 小鼠吉非替尼继发性耐药细胞移植模型中,抑制 Notch 信号通路可导致肿瘤生长抑制。这些研究结果表明,吉非替尼继发性耐药细胞 EMT 表型依赖 Notch1 信号的激活。除了继发性耐药,Notch 信号通路可能与 NSCLC 患者原发性耐药有关。一项临床研究表明,NSCLC 患者 Notch3 的表达与以铂类为基础的化疗方案的敏感性呈负相关<sup>[23]</sup>。这可能提示 Notch3 与原发性耐药相关,并且 Notch3 可能是预测 NSCLC 患者对药物敏感性的生物标志物。

Notch 信号通路可能是癌细胞在特殊微环境(如缺氧)或刺激因素(如化疗药物、射线等)下生存的必要条件,然而使细胞更加“顽固”。因此,相对于单一治疗方式,抑制 Notch 信号通路联合化疗或放疗可能达到较好的治疗效果。GSIs 是临床实验研究较为深入的 Notch 抑制剂<sup>[24]</sup>。GSIs 联合化疗或放疗具有协同作用,有望更好地抑制肿瘤。

## 2 Notch 信号通路与 SCLC

Notch 信号通路对 SCLC 细胞生物学行为亦有重要影响。研究表明,Notch1 抑制 SCLC 细胞的增殖及神经内分泌分化<sup>[14]</sup>。除对细胞增殖及分化的影响,Notch1 影响 SCLC 的侵袭及转移能力。抑制 SCLC 细胞株(H69AR 和 SBC3) Notch1 表达可促进细胞 EMT,增强细胞的侵袭能力,而过表达 H69 细胞激活型 Notch1 则逆转 EMT,降低细胞侵袭及转移能力<sup>[25]</sup>。这些研究结果提示激活 Notch1 信号通路可能是治疗 SCLC 的一种新的策略。Hassan 等<sup>[26]</sup>发现,Notch3 siRNA 可诱导 H69AR 细胞株 E-cadherin 下调,EMT 相关分子 Snail, Slug 和 Vim 上调,细胞移动及侵袭能力增强;与此一致,过表达 H1688 细胞株 Notch3 则抑制 EMT 相关分子,细胞侵袭能力下降。然而,Notch3 对 SCLC 细胞株的增殖及凋亡未见明显影响。这些结果提示 Notch3 也是 SCLC 的抑制因子。在体内实验,利用 Trp53;Rb1;Rbl2 基因敲除小鼠模型,过表达激活型 Notch1 或 Notch2 可明显减少肿瘤发生的数目并延长生存时间,这进一步提示激活的 Notch 信号通路对 SCLC 的抑制作用<sup>[27]</sup>。临床研究提示,一部分小细胞癌可能为继发性肿瘤,其来源于经化疗或靶向治疗后的非小细胞癌<sup>[28]</sup>。Notch 失活突变可以诱导非神经内分泌肿瘤细胞或肿瘤前体细胞神经内分泌分化,Meder 等<sup>[29]</sup>提出继发性 SCLC 起源假说,Notch-ASCL1-RB-p53 信号通路通过 Notch 失活突变驱动并维持小细胞癌表型。最近一些研究提示,Notch 信号通路影响 SCLC 对化疗药物的敏感性。例如,过表达 H69AR 细胞株 DLL1 可诱导细胞凋亡及细胞停滞在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 和 S 期,并增强细胞对化疗药物(ADM,DDP 和 VP-16)的敏感性。DLL1 影响 SCLC 药物敏感性可能与 Notch 下游基因 Hes1、Hey1 的激活有关<sup>[30]</sup>。综上所述,Notch 信号通路作为肿瘤抑制因子,影响 SCLC 细胞增殖、分化、侵袭等生物行为,调控 Notch 信号通路可能为治疗 SCLC 提供了一种新的思路。

尽管实验研究提示 Notch 信号通路在 SCLC 中发挥重要作用,然而,其临床研究文献较少。最近一项研究发现,25% 的 SCLC 患者存在 Notch 家族基因的失活突变,在 Trp53-/-、Rb1-/-、Rbl2-/-小鼠 SCLC 动物模型中亦发现 Notch3 基因的突变<sup>[27]</sup>。另一研究发现,35 例 SCLC 患者 Notch1,Notch2,Notch3 和 Notch4 出现突变的比例分别为 2.9%,11.4%,20.0% 和 25.7%<sup>[29]</sup>。Hassan 等<sup>[26]</sup>报道,12 例 SCLC 患者全部呈 Notch3 阴性表达。除 H69AR 和 SBC-3,所有 SCLC 细胞株中无 Notch3 表达。上述研究提示,SCLC 患者出现 Notch 信号通路异常并不少见,然而,Notch 信号通路相关分子在 SCLC 患者中临床预后价值未见相关报道。因此,需要前瞻性、大样本、多中心协作研究来明确 Notch 信号通路相关分子在 SCLC 患者中的表达、临床病理学意义及预后价值。

## 3 展 望

肺癌患者 Notch 信号通路的异常是相对频繁的生物事件,然而其预后价值不清或存在争议。未来大样本研究将最终阐明 Notch 信号通路在肺癌患者中的临床意义。Notch 信号通路在肺癌细胞的增殖、凋亡和分化中发挥重要作用,其作用取决于细胞类型及微环境。Notch1 和 Notch3 可能作为 NSCLC 癌基因促进肿瘤形成、发展。Notch 的失活突变可以用来解释继发性 SCLC 的形成,Notch 可能是 SCLC 的抑制因

子。此外,Notch 信号通路影响肺癌细胞对药物的敏感性。因此,调控 Notch 信号通路可能是具有一定潜质的肺癌治疗模式。

## 参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- [2] Hori K, Sen A, Artavanis-Tsakonas S. Notch signaling at a glance[J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(Pt 10):2135-2140.
- [3] Roy M, Pear WS, Aster JC. The multifaceted role of Notch in cancer[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2007, 17(1):52-59.
- [4] Westhoff B, Colaluca IN, D'ario G, et al. Alterations of the notch pathway in lung cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(52):22293-22298.
- [5] Donnem T, Andersen S, Al-Shibli K, et al. Prognostic impact of Notch ligands and receptors in nonsmall cell lung cancer: coexpression of Notch-1 and vascular endothelial growth factor-A predicts poor survival[J]. *Cancer*, 2010, 116(24):5676-5685.
- [6] Li Y, Burns JA, Cheney CA, et al. Distinct expression profiles of Notch-1 protein in human solid tumors; Implications for development of targeted therapeutic monoclonal antibodies[J]. *Biologics*, 2010, 4:163-171.
- [7] Ye YZ, Zhang ZH, Fan XY, et al. Notch3 overexpression associates with poor prognosis in human non-small-cell lung cancer[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(2):595.
- [8] Sun ML, Chan KJ, Ko YH, et al. Expression of notch 1 and 3 is related to inhibition of lymph node metastasis and progression in non-small cell lung carcinomas[J]. *Basic Applied Pathol*, 2008, 1(2):93-97.
- [9] Yuan X, Wu H, Xu H, et al. Meta-analysis reveals the correlation of Notch signaling with non-small cell lung cancer progression and prognosis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5(25):10338.
- [10] Maraver A, Fernandez-Marcos PJ, Herranz D, et al. Therapeutic effect of  $\gamma$ -secretase inhibition in KrasG12V-driven non-small cell lung carcinoma by derepression of DUSP1 and inhibition of ERK[J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(2):222-234.
- [11] Allen TD, Rodriguez EM, Jones KD, et al. Activated notch1 induces lung adenomas in mice and cooperates with Myc in the Generation of lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(18):6010-6018.
- [12] Licciulli S, Avila JL, Hanlon L, et al. Notch1 is required for Kras-induced lung adenocarcinoma and controls tumor cell survival via p53[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(19):5974-5984.
- [13] Chen Y, De Marco MA, Graziani I, et al. Oxygen concentration determines the biological effects of NOTCH-1 signaling in adenocarcinoma of the lung [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(17):7954-7959.
- [14] Wael H, Yoshida R, Kudoh S, et al. Notch1 signaling controls cell proliferation, apoptosis and differentiation in lung carcinoma[J]. *Lung Cancer*, 2014, 85(2):131-140.
- [15] Ji X, Wang Z, Geamanu A, et al. Inhibition of cell growth and induction of apoptosis in non-small cell lung cancer cells by delta-tocotrienol is associated with notch-1 down-regulation[J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(10):2773-2783.
- [16] Elias S, Liang S, Chen Y, et al. Notch-1 stimulates survival of lung adenocarcinoma cells during hypoxia by activating the IGF-1R pathway[J]. *Oncogene*, 2010, 29(17):2488-2498.
- [17] Chen Y, Li D, Liu H, et al. Notch-1 signaling facilitates survivin expression in human non-small cell lung cancer cells[J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 11(1):14-21.
- [18] Ding XY, Ding J, Wu K, et al. Cross-talk between endothelial cells and tumor via delta-like ligand 4/Notch/PTEN signaling inhibits lung cancer growth[J]. *Oncogene*, 2012, 31(23):2899-2906.
- [19] Lin L, Mernaugh R, Yi F, et al. Targeting specific regions of the Notch3 ligand-binding domain induces apoptosis and inhibits tumor growth in lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(2):632-638.
- [20] Konishi J, Yi F, Chen X, et al. Notch3 cooperates with the EGFR pathway to modulate apoptosis through the induction of bim[J]. *Oncogene*, 2010, 29(4):589-596.
- [21] Liu YP, Yang CJ, Huang MS, et al. Cisplatin selects for multidrug-resistant CD133<sup>+</sup> cells in lung adenocarcinoma by activating Notch signaling[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(1):406-416.
- [22] Xie M, He CS, Wei SH, et al. Notch-1 contributes to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor acquired resistance in non-small cell lung cancer in vitro and in vivo[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(16):3559-3572.
- [23] Shi CL, Qian JL, Ma ML, et al. Notch 3 protein, not its gene polymorphism, is associated with the chemotherapy response and prognosis of advanced NSCLC patients[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34(3):743-752.
- [24] Yuan X, Wu H, Xu H, et al. Notch signaling: an emerging therapeutic target for cancer treatment[J]. *Cancer Lett*, 2015, 369(1):20-27.
- [25] Hassan WA, Yoshida R, Kudoh S, et al. Notch1 controls cell invasion and metastasis in small cell lung carcinoma cell lines[J]. *Lung Cancer*, 2014, 86(3):304-310.
- [26] Hassan WA, Yoshida R, Kudoh S, et al. Evaluation of role of Notch3 signaling pathway in human lung cancer cells [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(5):981-993.
- [27] George J, Lim JS, Jang SJ, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer[J]. *Nature*, 2015, 524(7563):47-53.
- [28] Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring

resistance to EGFR inhibitors[J]. Sci Transl Med,2011,3 (75):75ra26.

[29] Meder L,König K,Ozretic L,et al. NOTCH,ASCL1,p53 and RB alterations define an alternative pathway driving neuroendocrine and small cell lung carcinomas[J]. Int J Cancer,2016,138(4):927-938.

• 综 述      doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.10.042

[30] Liu H,Peng J,Bai Y,et al. Up-regulation of DLL1 May promote the chemotherapeutic sensitivity in small cell lung cancer[J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi,2013,16(6): 282-288.

(收稿日期:2016-12-15    修回日期:2017-02-21)

# 阿片类药物用于小儿术后静脉镇痛的研究进展

金 平<sup>1</sup>综述,陆凤娇<sup>1</sup>,石翊颀<sup>2△</sup> 审校

(1. 兰州大学第二临床医学院 730000;2. 兰州大学第二医院麻醉医学中心 730030)

[关键词] 阿片类药物;小儿;术后镇痛

[中图分类号] R452      [文献标识码] A      [文章编号] 1671-8348(2017)10-1419-03

多模式镇痛是小儿术后镇痛的主要趋势,能够保证镇痛效果的同时降低不良反应<sup>[1]</sup>。阿片类药物是多模式镇痛中重要组成部分,小儿术后静脉镇痛药物包括吗啡、氢吗啡酮、芬太尼家族、美沙酮等强效阿片类镇痛药物,安全性更高的激动-拮抗药物如纳布啡和混合机制镇痛药物曲马多等。静脉给药方式包括单次静脉注射、静脉滴注、静脉患者自控镇痛(patient controlled intravenous analgesia,PCIA)以及靶控输注(target controlled infusion,TCI)。实施阿片类药物静脉镇痛治疗的场所包括手术室内、麻醉恢复室、病房、日间手术后及基于远程无线镇痛模式的家庭治疗等。小儿术后静脉疼痛治疗需要医生、护士和小儿家庭成员及社会多方面参与,更多的了解阿片类药物在不同年龄段、不同性别和种族之间的个体化差异、控制临床实际条件以确保其安全性和有效性。

## 1 镇痛药物的进展

**1.1 吗啡** 吗啡作为镇痛药物“金标准”长时间广泛应用于小儿术后急慢性疼痛治疗,可用于所有年龄段的小儿,药代动力学在小儿包括足月婴幼儿群体研究较明晰,其半衰期和清除率在不同年龄段有所不同。鉴于其镇痛效价较低和不良反应较多,国内逐渐被镇痛效价更强、安全性更高的人工合成芬太尼家族及半合成阿片类镇痛药物取代。

**1.2 芬太尼家族** 芬太尼家族镇痛药物与吗啡相比,脂溶性更强, $\mu 1$ 受体选择性高,具有起效时间快、镇痛效价高、不良反应较少的优点。芬太尼起效时间 2~3 min,作用时间 30~60 min,镇痛效价约为吗啡的 80~100 倍,静脉使用剂量如下:新生儿或婴儿,单次静脉注射 1~2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  每次,3~5 min 缓慢推注,间隔 2~4 h 可重复给药;1~12 岁的小儿 1~2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  每次,间隔 30~60 min 可重复给药;在单次静脉注射基础之上可连续输注,新生儿 0.5~1.0  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ,1~12 岁小儿 1.0  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ,按照实际临床环境酌情增减使用<sup>[2]</sup>。更强效镇痛药物舒芬太尼在国内广泛应用,2~8 岁小儿群体清除率是成年人的两倍,较芬太尼脂溶性更强,镇痛维持时间更长,镇痛效价约为吗啡的 800~1 000 倍, $\mu 1$ 受体的高选择性使其不良反应更小,舒芬太尼在临床小儿术后镇痛治疗中逐渐得到认可和推广,可单次静脉注射或使用 PCIA 提供疼痛治疗服务。瑞芬太尼快速起效,1 min 可达有效浓度,作时间仅 5~10

min,镇痛效价约等于芬太尼,相比芬太尼未见其他优点,也未见其他不良反应。瑞芬太尼通过血浆和组织中非特异性酯酶水解代谢,半衰期在 2~18 岁的年龄段患者无差异,不同年龄段药代动力学稳定,间断推注不适用于小儿术后镇痛,用靶控患者自控镇痛(patient controlled analgesia,PCA)的方式能使患者体内镇痛药物迅速达到设定的血药浓度,可对血药浓度进行调控,满足了不同患者不同时间点的镇痛需求,最大限度地符合按需法则和给药个体化的规律。靶控输注用于术后镇痛需注意其快速起效引起的呼吸抑制,在小儿术后镇痛使用时即使低剂量也可引起呼吸抑制,而且易产生阿片类药物诱导的痛觉过敏(opioid-induced hyperalgesia,OIH),小儿术后痛觉过敏多与大剂量输注瑞芬太尼和突然停止输注镇痛药物相关。

**1.3 氢吗啡酮** 半合成镇痛药物氢吗啡酮在国外广泛应用于小儿急慢性疼痛治疗,镇痛效价约为吗啡 5~10 倍,与吗啡相比起效时间快,15~20 min 达到峰浓度,作用时间较长。小儿术后静脉单次注射,1~12 岁小儿每次 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,2~3 min 缓慢注射,3~6 h 后可重复给药。研究显示其不良反应和吗啡未见差异,但可作为吗啡替代药物,适用于小儿 PCIA。一项随机对照研究显示,在需要阿片类药物轮替的试验对象中,88.5%不能耐受不良反应需替换药物的患者为氢吗啡酮代替吗啡,最常见的原因即吗啡镇痛不足和不良反应皮肤瘙痒,进一步的临床研究需观测二者在小儿 PCIA 中的不良反应<sup>[3]</sup>。氢吗啡酮费用较为昂贵,小儿 PCIA 配方未见统一有效的证据,需临床试验进一步探讨。

**1.4 其他** 激动-拮抗药物如纳布啡属于  $\kappa$ 受体的激动和  $\mu$ 受体拮抗药物,镇痛效果类似于吗啡,2~3 min 起效,持续作用 3~6 h,不良反应较少,很少引起呼吸抑制,安全性高。Schnabel 等<sup>[4]</sup>通过系统评价发现,纳布啡治疗小儿术后疼痛研究的纳入文献质量低,与安慰剂空白对照比较,纳布啡并未显示出明显的镇痛效果,而且缺少和其他常用阿片类药物的比较研究。部分阿片受体激动药物曲马多也被用于小儿术后镇痛,一项关于曲马多用于小儿术后疼痛治疗的系统评价证据显示,曲马多使用率低,镇痛效价与强效阿片类药物比较研究少,不良反应很少被报道<sup>[5]</sup>。由于此类药物非  $\mu$ 受体激动,镇痛效价较低,在临床使用中常与其他镇痛药物配伍使用。对于同为  $\mu$