

- in the treatment of infants with parenteral nutrition-associated cholestasis[J]. *Neonatology*, 2014, 105(4): 290 – 296.
- 17 Skouroliahou M, Konstantinou D, Agakidis C, et al. Cholestasis, bronchopulmonary dysplasia, and lipid profile in preterm infants receiving MCT/ ω -3-PUFA-containing or soybean-based lipid emulsions[J]. *Nutr Clin Pract*, 2012, 27(6): 817 – 824.
 - 18 Park HW, Lee NM, Kim JH, et al. Parenteral fish oil-containing lipid emulsions may reverse parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Nutr*, 2015, 145(2): 277 – 283.
 - 19 Vlaardingerbroek H, Ng K, Stoll B, et al. New generation lipid emulsions prevent PNALD in chronic parenterally fed preterm pigs [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(3): 466 – 477.
 - 20 Zhu X, Xiao Z, Chen X, et al. Parenteral nutrition-associated liver injury and increased GRP94 expression prevented by ω -3 fish oil-based lipid emulsion supplementation [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 59(6): 708 – 713.
 - 21 Gupta K, Wang H, Amin SB. Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis in Premature Infants: Role of Macronutrients [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2016, 40(3): 335 – 341.
 - 22 Yang XF, Liu GS, Yi B. Correlation between mutation of MDR3 gene exon 6 and parenteral nutrition-associated cholestasis of preterm infants[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(5): 1655 – 1659.
 - 23 Hakansson A, Molin G. Gut microbiota and inflammation[J]. *Nutrients*, 2011, 3(6): 637 – 682.
 - 24 Dickerson RN, Karwoski CB. Endotoxin-mediated hepatic lipid accumulation during parenteral nutrition in rats[J]. *J Am Coll Nutr*, 2002, 21(4): 351 – 356.
 - 25 El Kasmi KC, Anderson AL, Devereaux MW, et al. Toll-like receptor 4-dependent Kupffer cell activation and liver injury in a novel mouse model of parenteral nutrition and intestinal injury[J]. *Hepatology*, 2012, 55(5): 1518 – 1528.
 - 26 Harris JK, El Kasmi KC, Anderson AL, et al. Specific microbiome changes in a mouse model of parenteral nutrition associated liver injury and intestinal inflammation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110396.
- [收稿日期 2016-06-06] [本文编辑 谭 毅 黄晓红]

新进展综述

分子靶向药物联合治疗 EGFR-TKIs 继发性耐药肺癌的研究进展

黄东明(综述), 冯国生(审校)

作者单位: 530001 南宁, 广西中医药大学研究生院(黄东明); 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院临床肿瘤中心(冯国生)

作者简介: 黄东明(1979-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 肿瘤化疗及综合治疗。E-mail: 719101688@qq.com

通讯作者: 冯国生(1962-), 男, 医学硕士, 硕士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 肿瘤化疗及综合治疗。E-mail: 772918088@qq.com

[摘要] 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)是晚期非小细胞肺癌 EGFR 敏感突变患者的一线治疗方案。然而, 继发性耐药的出现不可避免。继发性耐药有多种机制, 其中以 EGFR T790M 突变为主要机制之一。目前, 靶向药物联合是治疗 EGFR-TKIs 继发性耐药肺癌的重要策略。该文对其近年研究概况作一综述。

[关键词] 非小细胞肺癌; EGFR-TKIs 继发性耐药; 研究进展

[中图分类号] R 73 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2016)08-0748-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.08.29

Advances of combinations of different molecular targeted drugs in lung cancer secondary resistant to EGFR-TKIs HUANG Dong-ming, FENG Guo-sheng. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China

[Abstract] EGFR-TKIs is the first-line treatment of EGFR sensitive mutations in patients with advanced non-small cell lung cancer. However, the emergence of acquired drug resistance is inevitable. There are a variety of mechanisms for secondary drug resistance, of which EGFR T790M mutation is one of the main mechanisms. Currently, combinations of different molecular targeted drugs in the treatment of lung cancer secondary resistant to EGFR-TKIs are the important strategies. Their research progress is reviewed in this paper.

[Key words] Non-small cell lung cancer; Secondary drug resistance to EGFR-TKIs; Advanced research

目前肺癌是全世界最常见的恶性肿瘤。早期肺癌往往缺乏明显的临床症状,而大多数的患者首诊时病变已属晚期。非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌的 80%~85%^[1]。传统的手术治疗切除率低,术后易复发。而放疗效果差,化疗疗效也已进入一个平台期。目前推荐的以铂类药物为基础的一线化疗有效率也仅有 20%,总生存期仅 8~10 个月^[2]。以吉非替尼、厄洛替尼为代表的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinases inhibitors, EGFR-TKIs)对携带敏感突变的晚期 NSCLC 的客观缓解率及无进展生存期明显优于化疗^[3],因而在 NSCLC 治疗中处于重要地位。然而,起初对 EGFR-TKIs 治疗敏感的患者最终不可避免地产生耐药,使该类药物的临床疗效和应用受到限制。因此,研究靶向药物耐药机制及相应的治疗策略成为了肺癌治疗的重要任务。

1 第一、二代 EGFR-TKIs 耐药机制及治疗策略

所有携带 EGFR 敏感突变的患者最终均对 EGFR-TKIs 产生耐药,中位 PFS 为 9~13 个月。目前已发现的耐药机制包括 T790M 突变、MET 扩增、HER2 扩增、RAS 突变、PTEN 下调、CRKL 扩增、HGF 高表达、FAS-NFκB 路径激活、上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、小细胞转化等^[4]。其中,T790M 突变引起的耐药最为常见,占 50%以上^[5]。

1.1 T790M 突变耐药机制 T790M 突变是指编码 EGFR 基因第 790 位密码子出现 C-T 转换,导致 EGFR 蛋白该位点的苏氨酸(threonine, Thr)转变为甲硫氨酸(methionine, Met)。该突变使得 EGFR 蛋白对吉非替尼和厄洛替尼形成空间位阻,使其与 EGFR 激酶域的结合力明显弱于 ATP,从而导致 EGFR-TKIs 耐药^[6]。

1.2 T790M 突变耐药治疗策略 (1)第一、二代 EGFR-TKIs 联合其他靶向药物:吉非替尼与厄洛替尼均是可逆性的 EGFR-TKIs 制剂,也称为第一代 EGFR-TKIs。目前第二代 EGFR TKIs 药物(不可逆性 EGFR-TKIs 制剂,如阿法替尼、拉帕替尼等)正逐步投入临床应用。与第一代 EGFR-TKIs 相比,第二代 EGFR-TKIs 具有多个作用靶点,耐药发生的可能性较小。此外,体外研究显示不可逆性 TKIs 还表现出对 T790M 基因及其他某些基因的抑制作用。然而,虽然第二代 EGFR-TKIs 在临床前试验中可以抑制 T790M,但其对野生型 EGFR 也有一定的结合力而引起相关毒性,因此在临床试验中无法达到抑制

EGFR T790M 需要的足够药物剂量。Janjigian 等^[7]的前瞻性 Ib 期临床试验显示,对厄洛替尼和吉非替尼耐药且 EGFR 突变的肺腺癌患者来说,联合应用阿法替尼和西妥昔单抗均有治疗效果。虽然该联合疗法因副作用较大而限制了临床使用,但对之前一直存在争议的问题进行了临床验证,即很大一部分对厄洛替尼或吉非替尼产生获得性耐药的肺腺癌仍需依赖 EGFR 信号生存生长。而从细胞分子生物学来看,癌细胞的生长增殖是一个复杂的过程,通过一个受体就能达到阻断癌细胞的全部信号传导是不现实的,因此多靶点治疗是抗肿瘤治疗的一种思路。通过 EGFR-TKIs 和其他通路(平行或下游通路)抑制剂联合应用以达到恢复药物敏感性、克服耐药是目前研究的一个重要策略。①MET 通路:MET 通路在多种类型癌症中具有关键作用。MET 活化可以启动或有助于定义癌症发生和发展的标志性活动(增殖、存活、运动、迁移和侵袭)。Qu 等^[8]发现,通过联合阿法替尼和 ARQ197(Tivantinib,一种 MET 抑制剂)可以显著抑制对厄洛替尼耐药的人肺腺癌细胞系 H1975(经厄洛替尼处理,携带 EGFR T790M 突变)的生长,导致细胞周期停止及凋亡。其机制在于可以引起下游通路信号 PI3K/AKT 和 MEK/ERK 的下调。②STAT3 通路:STAT3 是信号转导与转录激活因子家族中的重要成员。STAT3 信号传导通路细胞的增殖、分化及凋亡密切相关,该通路接受生长因子、细胞因子等细胞外信号刺激,通路持续激活可导致细胞异常增殖和恶性转化^[9]。Kim 等^[10]通过对 H1975 和 PC9-GR 两种细胞系(均携带 T790M 突变)的研究发现,这两种细胞均通过分泌 IL-6,激活 IL-6R/JAK1/STAT3 通路。阻滞该通路可以增加肿瘤细胞对阿法替尼的敏感性。该研究提示,以 STAT3 通路作为治疗靶点,可能增强不可逆性 EGFR TKIs(阿法替尼等)对携带 T790M 突变的肿瘤细胞的疗效。③PI3K/AKT/mTOR 通路:该通路是细胞内重要信号转导通路之一,通过影响下游多种信号分子活化状态,在细胞中发挥着抑制凋亡、促进增殖的关键作用,与多种肿瘤的发生发展存在密切关系。EGFR 突变肿瘤细胞仍依赖于 EGFR/AKT 通路,即使在获得 T790M 突变后也是如此。Yamada 等^[11]对 AKT 激酶相互作用蛋白 1(Aki1,一种在 PI3K/PDK1/Akt 通路中决定受体信号选择性的骨架蛋白)的研究表明,通过沉默 Aki1 可以引起 EGFR 突变细胞凋亡。因此,Aki1 可能是从突变 EGFR 到 AKT 存活信号通路的一个关键介质。对因获得 T790M

突变导致的 EGFR-TKIs 耐药来说,也可能成为一个重要靶点。④MUC1: MUC1 是由 MUC1 基因表达的一种高糖基化、高分子量蛋白。它在上皮更新与分化,维持上皮完整性和癌的发生与转移等方面都起到重要的作用。Kharbanda 等^[12]发现,沉默 H1975/EGFR 细胞(表达 L858R/T790M)的 MUC1-C 基因表达可以导致 AKT 通路下调,并抑制细胞生长、形成集落及致癌性。同样的结果也出现于吉非替尼耐药性 PC9-GR 细胞(表达 delE746_A750/T790M)。联合应用 GO-203(一种 MUC1-C 抑制剂)与阿法替尼可以协同抑制 T790M 突变或 del E746-A750 突变细胞的生长。靶向 MUC1-C 有望成为一种对 EGFR 耐药的 NSCLC 的治疗方法之一。⑤HIPPO 通路: HIPPO 信号通路是一条细胞抑制生长性信号通路,多细胞动物中均存在该通路。在哺乳动物中, HIPPO 信号通路上游的受体感受到胞外的生长抑制信号后,经过一系列磷酸化级联反应,实现对器官大小和体积的调控。近年来的研究证实 HIPPO 信号传导通路还在癌症发生方面发挥重要的作用。TAZ 是 HIPPO 通路的关键因子。Xu 等^[13]研究发现,在双突变 NSCLC 中可以检测到 TAZ 高表达,而下调 TAZ 可以使 EGFR-TKIs 治疗变得敏感。下调 T790M 耐药细胞的 TAZ 可以减少肿瘤的非锚定依赖性生长(anchorage-independent growth),抑制上皮间质转化及肿瘤侵袭、转移。TAZ 表达作为 T790M 导致的耐药机制之一,TAZ 与 EGFR 靶向药物联合可以增强 EGFR-TKIs 对 NSCLC 获得性耐药的疗效。⑥热休克蛋白: 热休克蛋白(heatshock proteins, HSPs)是一种功能强大的分子伴侣。HSPs 可通过多种机制保护细胞,包括校正异常折叠的蛋白和抗凋亡等。HSPs 常在癌细胞中过表达,而这种持续性的表达对于癌细胞的存活能力是必要的。HSP90 参与了多种与肿瘤增殖及凋亡调控信号相关的分子构象与稳定性的调节。EGFR 是 HSP90 最有效的癌基因效应蛋白之一。Ono 等^[14]的实验研究表明,CH5164840(一种新型 HSP90 抑制剂)可以增强厄洛替尼对 NCI-H1975(携带 T790M 基因突变,对厄洛替尼耐药的细胞系)和 NCI-H292(EGFR 过表达移植瘤模型)的抗肿瘤能力。此外,联合 CH5164840 和厄洛替尼,可以抑制 NCI-H1975 细胞的 ERK 信号通路。因此, HSP90 抑制剂联合 EGFR 靶向药物可能成为有效的 EGFR-TKIs 耐药的治疗方法。(2)第三代 EGFR-TKIs 治疗 T790M 突变耐药: 第三代 EGFR-TKIs (AZD9291、CO1686、WZ4002 等)为不可逆、突变特异性药物,可

以有效阻断 EGFR T790M,同时对 EGFR 敏感突变也具有抑制作用。2015 年世界肺癌大会公布的 AU-RA2 临床研究结果显示,第三代 TKI 药物 osimertinib (AZD9291)治疗已接受过抗 EGFR 治疗并发生进展的晚期 NSCLC 客观应答率(ORR)达 71%,且相关不良事件发生率较低。而 CO1686 在临床前试验和初步临床试验结果,也显示出良好的疗效,且副作用较低。

2 第三代 EGFR-TKIs 耐药机制及治疗策略

2.1 第三代 EGFR-TKIs 耐药机制 目前对第三代 EGFR-TKIs 的临床应用尚处于初期,但继发性耐药的问题已初步显现。目前的临床研究显示,不同的第三代 EGFR-TKIs 引起耐药的机制各有不同,但相关研究结果仍较少。(1)AZD9291 耐药: Thress 等^[15]研究了对 AZD9291 耐药的进展期肺癌患者的血浆 DNA。对 7 份 cfDNA 进行了二代测序,发现其中一份携带 EGFR C797S 突变,该突变表达导致 AZD9291 耐药。然后对 15 份经过 AZD9291 处理的 cfDNA 样本进行了 DD-PCR 分析。所有标本处理前均为 T790M 阳性,但是经过处理后出现了 AZD9291 耐药,可分为三种亚型: 6 例获得 C797s 突变,5 例保持 T790M 突变但未获得 C797s 突变,4 例 T790M 突变缺失但仍携带 EGFR 敏感突变。该研究为获得性 AZD9291 耐药的不同机制提供了初步的认识,并提示了克服 EGFR C797s 耐药的必要性。(2)Rociletinib (CO1686) 耐药: Rociletinib 也是一种新型的不可逆 EGFR 突变特异性酪氨酸激酶抑制剂,对 T790M 同样有效,而且对野生型 EGFR 影响小。Walter 等^[16]在对 Rociletinib 耐药的 NSCLC 的研究中,并未发现其他突变(MET, BRAF, ERBB2, HRAS, NRAS, KRAS, PIK3CA)或 EGFR 扩增的证据。耐药细胞对 EGFR 通路的依赖性降低,与 EMT 相关,并且对 AKT 抑制剂敏感。Piotrowska^[17]通过对使用 Rociletinib 后进展的患者的肿瘤标本进行分析,起初对 Rociletinib 治疗有效的 T790M 突变 12 例患者中,6 例为 T790 野生型,2 例 T790 野生型出现小细胞转化,3 例 T790M 阳性出现 EGFR 扩增。T790 野生型和 T790M 阳性克隆可以共存于同一份 Rociletinib 治疗前的标本。治疗前 T790M 阳性细胞所占比例影响对 rociletinib 的疗效反应。肿瘤异质性影响单一靶点治疗疗效。因此为了提高疗效,靶向治疗 T790 野生型也是必要的。

2.2 第三代 EGFR-TKIs 耐药治疗策略 因第三代 EGFR-TKIs 药物目前属于临床应用初步阶段,目前其耐药机制尚未完全清楚,而相对应的治疗策略也

处于临床前研究阶段,尚未得到临床应用。(1)Eberlein 等^[18]在体外实验中发现,AZD9291 联合司美替尼(一种有效、高选择性的 MEK1 抑制剂)可以延缓及阻止对 AZD9291 耐药的产生。联用 AZD9291 和司美替尼可以引起对 AZD9291 耐药的 T790M 阳性的 EGFR 突变的转基因肿瘤模型退缩。这项研究提示 AZD9291 + MEK 抑制剂可以延缓或者阻止 EGFR 突变和(或)携带 T790M 的 EGFR 突变肿瘤的退缩。Ercan 等^[19]研究发现,WZ4002 耐药与 ERK 通路的异常激活有关。该通路的异常激活与 MAPK1 扩增及下游负向调节因子的下调有关。通过阻滞 MEK 或 ERK 可以恢复 WZ4002 的敏感性及阻止耐药的出现。对 WZ4002 耐药的 MAPK1 扩增细胞同时出现 EGFR 内化的增加及对化疗敏感性下降。因此联合治疗应该考虑在未来的靶向治疗中。(2)核转录因子(nuclear factor- κ B,NF- κ B)是一类普遍存在的、控制着各种基因转录的重要转录调节因子,发挥影响细胞生长、分化、凋亡、癌变和个体发育等多种生物学功能。肿瘤细胞 NF- κ B 的活化是其抗药性产生的机制之一。Galvani 等^[20]发现 NF- κ B1 在对 CNX-2006(一种结构类似于 CO1686 的不可逆 EGFR-TKIs)获得性耐药中扮演了重要角色。持续有效阻断 T790M 以后,NF- κ B 激活可以取代癌基因 EGFR 信号通路。阻断 NF- κ B 可以有效减少癌细胞对 EGFR-TKIs 的耐药能力。

3 结语

肺癌的分子靶向治疗比传统的细胞毒化疗具有更大的优势和临床应用价值。有 EGFR 敏感突变的 NSCLC 患者一线使用吉非替尼或厄洛替尼,已成为晚期 NSCLC 治疗的一种选择。目前 EGFR-TKIs 已发展至第三代,其疗效进一步提高,副作用有所降低,然而同样不可避免地出现耐药。对 TKIs 继发性耐药的问题,仍需要对其耐药机制进一步深入研究,包括 EGFR 二次突变、肿瘤细胞信号转导通路网络及新药物靶点的探索等方面的研究。为进一步提高靶向治疗药物的疗效,开发具有对抗 EGFR 二次突变或针对多通路交错调控机制的多靶点联合治疗将是肿瘤治疗研究的重要方向。

参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer Statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69–90.
- Nguyen KS, Neal JW. First-line treatment of egfr-mutant non-small-cell lung cancer: the role of erlotinib and other tyrosine kinase inhibitors[J]. Biologics, 2012, 6:337–345.
- Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. Lancet Onco, 2011, 12(8): 735–742.
- Suda K, Mizuuchi H, Maehara Y, et al. Acquired resistance mechanisms to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutation—diversity, ductility, and destiny[J]. Cancer Metastasis Rev, 2012, 31(3–4): 807–814.
- Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(8): 2240–2247.
- Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib[J]. N Engl J Med, 2005, 352(8): 786–792.
- Janjigian YY, Smit EF, Groen HJ, et al. Dual inhibition of EGFR with afatinib and cetuximab in kinase inhibitor-resistant EGFR-mutant lung cancer with and without T790M mutations[J]. Cancer Discov, 2014, 4(9): 1036–1045.
- Qu G, Liu C, Sun B, et al. Combination of BIBW2992 and ARQ 197 is effective against erlotinib-resistant human lung cancer cells with the EGFR T790M mutation[J]. Oncol Rep, 2014, 32(1): 341–347.
- Buettner R, Mora LB, Jove R. Activated STAT signaling in human tumors provides novel molecular targets for therapeutic intervention [J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(4): 945–954.
- Kim SM, Kwon OJ, Hong YK, et al. Activation of IL-6R/JAK1/STAT3 signaling induces de novo resistance to irreversible EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer with T790M resistance mutation [J]. Mol Cancer Ther, 2012, 11(10): 2254–2264.
- Yamada T, Takeuchi S, Fujita N, et al. Akt kinase-interacting protein1, a novel therapeutic target for lung cancer with EGFR-activating and gatekeeper mutations[J]. Oncogene, 2013, 32(37): 4427–4435.
- Kharbanda A, Rajabi H, Jin C, et al. Targeting the oncogenic MUC1-C protein inhibits mutant EGFR-mediated signaling and survival in non-small cell lung cancer cells [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(21): 5423–5434.
- Xu W, Wei Y, Wu S, et al. Up-regulation of the Hippo pathway effector TAZ renders lung adenocarcinoma cells harboring EGFR-T790M mutation resistant to gefitinib[J]. Cell Biosci, 2015, 5:7.
- Ono N, Yamazaki T, Tsukaguchi T, et al. Enhanced antitumor activity of erlotinib in combination with the Hsp90 inhibitor CH5164840 against non-small-cell lung cancer[J]. Cancer Sci, 2013, 104(10): 1346–1352.
- Thress KS, Paweletz CP, Felip E, et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M[J]. Nat Med, 2015, 21(6): 560–562.
- Walter AO, Sjin RT, Haringsma HJ, et al. Discovery of a mutant-selective covalent inhibitor of EGFR that overcomes T790M-mediated resistance in NSCLC [J]. Cancer Discov, 2013, 3(12): 1404–1415.

- 17 Piotrowska Z, Niederst MJ, Karlovich CA, et al. Heterogeneity Underlies the Emergence of EGFR T790M Wild-Type Clones Following Treatment of T790M-Positive Cancers with a Third-Generation EGFR Inhibitor[J]. Cancer Discov, 2015, 5(7): 713–722.
- 18 Eberlein CA, Stetson D, Markovets AA, et al. Acquired Resistance to the Mutant-Selective EGFR Inhibitor AZD9291 Is Associated with Increased Dependence on RAS Signaling in Preclinical Models[J]. Cancer Res, 2015, 75(12): 2489–2500.
- 19 Ercan D, Xu C, Yanagita M, et al. Reactivation of ERK signaling causes resistance to EGFR kinase inhibitors[J]. Cancer Discov, 2012, 2(10): 934–947.
- 20 Galvani E, Sun J, Leon LG, et al. NF-κB drives acquired resistance to a novel mutant-selective EGFR inhibitor[J]. Oncotarget, 2015, 6(40): 42717–42732.
- [收稿日期 2015-11-20][本文编辑 谭 毅 刘京虹]

新进展综述

胸腔镜心脏手术麻醉管理的研究进展

陈 贤(综述), 檀文好(审校)

作者单位: 535000 广西, 钦州市第二人民医院麻醉科

作者简介: 陈 贤(1981-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 心脏麻醉与体外循环。E-mail: redhoo1981@163.com

[摘要] 随着微创、可视化技术的发展, 胸腔镜心脏手术得到了长足发展, 对相应手术的麻醉管理提出了更高的要求。近年来国内外大量的临床研究发现, 充分的术前影像学检查与术中强化的多普勒超声监测、快速通道麻醉模式和完善的单肺通气保护性肺通气策略成为胸腔镜心脏手术麻醉管理的关键内容。该文对胸腔镜心脏手术麻醉管理的研究进展作一综述。

[关键词] 胸腔镜; 心脏手术; 麻醉管理

[中图分类号] R 614.2 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2016)08-0752-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.08.30

Research progress of anesthesia management in video-assisted thoracoscopic cardiac surgery CHEN Xian, TAN Wen-hao. Department of Anesthesiology, the Second People's Hospital of Qinzhou, Guangxi 535000, China

[Abstract] With the development of minimally invasive and visual technology, video-assisted thoracoscopic cardiac surgery has made rapid progress in recent years. A large number of clinical researches at home and abroad indicate that sufficient preoperative imageological examination, intensified Doppler ultrasonography monitoring during operation, fast-track anesthesia and effective one-lung ventilation lung protective strategy are the main points of anesthesia management in video-assisted thoracoscopic cardiac surgery. The research progress of anesthesia management in video-assisted thoracoscopic cardiac surgery is reviewed in this paper.

[Key words] Video-assisted thoracoscopy; Cardiac surgery; Anesthesia management

国外胸腔镜用于心脏外科手术始于上世纪 90 年代初, 国内西京医院于 2000 年完成首例全胸腔镜辅助下心脏手术, 目前国内大多数省级甚至是市级的三甲医院具备开展胸腔镜心脏手术的能力, 许多种类的心脏手术均能在胸腔镜辅助和(或)全胸腔镜下完成, 而国外更是应用机器人辅助系统完成了大量的心脏微创手术。由于胸腔镜在心脏外科应用时间相对较短而操作技术相对欠熟练, 适宜行胸腔镜手术的患者具有一定的年龄、体重、疾病类型和病

情分级的限制。胸腔镜心脏手术较传统胸骨正中直切口心脏手术而言, 其手术入路为胸壁侧切口且切口小, 操作术野小, 手术操作对机体干扰相对少, 要求麻醉技术作出相应的改进以配合手术需求。本文对胸腔镜心脏手术麻醉管理的研究进展作一综述。

1 胸腔镜心脏手术病例的选择及种类

国内胸腔镜心脏手术从 2000 年西京医院程云阁等^[1]完成国内第一例全胸腔镜房间隔缺损修补开始到现在已有十几年的历史, 目前全胸腔镜房间