

从三阴性到四阴性乳腺癌：生物靶向治疗的研究进展

刘 雨 吴燕梅 李曦洲 王 宁 白辰光 郑唯强

摘 要 除了外科手段,乳腺癌的治疗主要依赖于雌激素受体、孕激素受体、人表皮生长因子受体-2 的表达状态来确定。这些受体的表达提示针对这些通路的治疗方法可能有效。缺乏此类受体表达的乳腺癌被称为三阴性乳腺癌,该类乳腺癌因缺乏受体通路靶向的治疗而需要细胞毒性更强的化疗。为了寻求三阴性乳腺癌的靶向治疗,很有必要将三阴性乳腺癌进一步划分亚型。根据表达雄激素受体(AR)与否,三阴性乳腺癌被分为 AR 阳性和 AR 阴性两类,后者成为了所谓的四阴性乳腺癌。与 AR 阳性的三阴性乳腺癌不同,四阴性乳腺癌主要表现为基底样分子亚型。在四阴性乳腺癌中的几种亚型和相关的通路蛋白可能成为治疗的有效靶点,比如 ACSL4、SKP2 和 EGFR。而 ACSL4 表达已经被证明与性激素或生长因子受体表达呈负相关,因此可能成为四阴性乳腺癌的生物学标志物和治疗靶点之一。

关键词 三阴性乳腺癌 四阴性乳腺癌 靶向治疗 长链脂肪酸乙酰辅酶 A 合成酶 SKP2

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.12.002

根据最新的中国癌症统计报道,2015 年中国新发乳腺癌病例预计达到女性新发恶性肿瘤的 15%,为 268600 人,死亡 69500 人^[1]。目前已有许多指标(如年龄、生育史、家族史)可以用来预测乳腺癌患者的预后及其对治疗的反应性,但最常用的指标仍是受体状态^[2]。其中,雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)的表达和人表皮生长因子受体(human epithelial receptor, HER-2)的过表达均可以用免疫组化或者免疫荧光的方式进行测定评估^[3]。根据这些受体表达与否以及表达水平的高低,乳腺癌被分为 4 种类型,其中 3 种受体都缺乏表达被称为三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)。ER/PR 或 HER-2 过表达的乳腺癌针对这些受体的内分泌或靶向治疗有良好的反应,而三阴性乳腺癌则缺乏相应的效果^[4, 5]。

近年来研究发现,三阴性乳腺癌可根据雄激素受体(androgen receptor, AR)的表达与否,被分为 AR 阳性的三阴性乳腺癌和 AR 阴性的四阴性乳腺癌(quadruple-negative breast cancer, QNBC)。已有文献报道用雄激素受体拮抗剂对 AR 阳性的三阴性乳腺癌进行靶向治疗疗效显著,由于四阴性乳腺癌缺乏

AR 表达,因此对内分泌治疗与靶向治疗均无效,故成为治疗中最为棘手且预后最差的一种乳腺癌类型^[6]。

一、内在分子分型

乳腺癌通过基因表达谱微阵列分析根据内在分子分型进行了分类。目前被广泛接受的有 4 种不同的内在分子亚型:管腔 A 型、管腔 B 型、HER2 过表达型和基底样乳腺癌(basal-like carcinoma of breast, BLBC)。尽管使用了免疫组化简便地用以区分这些亚型,但是这些分子亚型实际上并不总是与免疫组化区分的类型一致。另外,不同亚型的乳腺癌患者的治疗选择也不同。管腔 A 和 B 型以及 HER-2 过表达型患者对靶向治疗敏感,而基底样型患者只有唯一的选择即化疗^[7, 8]。

二、三阴性乳腺癌(TNBC)

TNBC 约占所有乳腺癌的 10%~30%,具有以下特点:通常患者年龄较轻,肿瘤级别高,核等级高,分裂活性高,预后差。从形态表现上可分髓样癌、腺样囊性癌、肌上皮癌、鳞状细胞癌、化生性癌、大汗腺癌、分泌性癌或者微腺性腺病背景来源的癌。尽管 TNBC 总体上来说侵袭性更强,也有一些亚型是比较惰性的。比如,腺样囊性癌生长缓慢,手术切除后预后较好^[9]。基于基因表达分析, TNBC 又可被分成 6 种亚型:基底样型 1、基底样型 2、免疫髓样型、间质型、间充质干细胞型和管腔雄激素受体型^[10, 11]。内在分子基底样亚型被叫做基底样型是因为它表达基底细胞的标志 CK5/6、CK14、CK17、EGFR,并且此类乳腺

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81272905)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院病理科(刘雨、白辰光、郑唯强),普外四科(吴燕梅、李曦洲),肿瘤内科(王宁)

通讯作者:郑唯强,教授,主任医师,电子信箱:zheng6947@126.com

癌为 ER/PR/HER - 2 阴性, CK5/6 阳性的和 (或) EGFR 阳性。它曾被认为与 TNBC 是同样类型, 但此观点也有争议, 因为不是所有的 TNBC 三阴性乳腺癌都表达 BLBC 的基底细胞标志。基底细胞标志阳性乳腺癌相对于 TNBC 预后更差。在不同的 TNBC 基因亚型中也可见基底细胞标志阳性^[12~15]。典型的 BLBC 当进行辅助化疗以后, 比起其他 TNBC 显示更长的无病生存期^[12]。尽管 TNBC 相比于非 TNBC 对化疗的反应性更好, 但总体预后仍然很差^[13]。而且, 当 TNBC 对化疗有更好的反应性可能是由于 TNBC 包含有 BLBC 时。因此非 BLBC 的 TNBC 的治疗反应是最差的^[12]。与 BLBC 相似的低表达紧密连接蛋白的 claudin - low 乳腺癌, 是 TNBC 中最多的, 占有 TNBC 的 25% ~ 39%。在分子聚类分析中, 紧密连接蛋白 claudin 被发现在 BLBC 相近的类型中也存在, 然而低表达紧密连接蛋白 claudin 的肿瘤不恒定地表达基底角蛋白。而且, 连接蛋白有间充质和间充质干细胞分子亚型的特点, 免疫组化也可检测到阳性表达的波形蛋白和 N - 钙黏蛋白。它被称为低表达连接蛋白是因为它缺乏紧密连接成分, 连接蛋白 3、连接蛋白 4 和连接蛋白 7, 这个类型对化疗的敏感度也比 BLBC 差^[16]。

近年来, Buretein 等对 TNBC 重新分组, 利用 RNA 和 DNA 基因表达谱重新定义为 4 种亚型, 而不是 6 种亚型。亚型 1 肿瘤有 AR、ER、催乳素和 ErbB4 的信号, 但免疫组化 ER 为阴性。这个亚型强调了 ER 阴性乳腺癌仍可能对 ER 拮抗剂做出反应, 它们之前和被分类为 LAR 亚型、后被命名为 LAR 亚型的肿瘤有关。亚型 2 高表达只在骨细胞和脂肪细胞里所见的生长因子和相关基因, 并体现了调节乳腺癌的通路。这个亚型与间充质干细胞样亚型和低连接蛋白肿瘤有关, 被命名为间充质亚型 (MES)。亚型 3 体现了免疫调节通路和细胞因子通路的基底样表达的下调, 被命名为基底样免疫抑制亚型 (BLIS)。亚型 4 有基底样表达, 但是免疫调节通路上调, 被命名为基底样免疫激活亚型 (BLIA)。BLIA 亚型预后最好, 而 BLIS 亚型预后最差。BLIA 与 BLIS 亚型的预后比较是有一定意义的, TNBC 中含肿瘤浸润淋巴细胞与更好的预后有关, 因为发现 TNBC 中若有淋巴细胞 TILs (tumor - infiltrating lymphocytes) 的浸润, 则预后更好。2014 年国际 TILs 工作组提议可以通过 HE 染色作为评估乳腺癌中 TILs 一种标准方法。然而, 仍然没有临床相关的 TIL 阈值的推荐^[17, 18]。

当前对于 TNBC 唯一的治疗是化疗。在接受了新辅助化疗并且对手术切除有病理完全反应的患者, 预后较好。而病理学上没有表现出完全反应的患者预后更差, 复发风险更大。因此急需找到靶向治疗并通过对患者分层进行治疗选择^[14, 19]。

三、乳腺癌中的雄激素受体 (AR)

AR 是一个类似于 ER、PR 的固醇类受体, 在正常乳腺中可表达, 也在 60% ~ 90% 的乳腺癌表达。它在表达 AR 的 TNBC 亚型, 即 LAR 亚型中很有意义^[11, 15]。因为 AR 可能成为一个治疗的靶位, 雄激素去势治疗已经长期被用来治疗前列腺癌, 新近的靶向抗雄激素治疗已经被发展出来。这些相同的靶向治疗和化疗一起用于 AR 阳性的 TNBC 和对抗雌激素治疗以及抵抗 ER 阳性的乳腺癌治疗。尽管雄激素在乳腺癌的生物作用未被完全理解, 但它显然在乳腺癌中有很多作用。在表达 ER、PR、AR 的乳腺癌中, 用雄激素治疗出现肿瘤生长抑制, 而 ER/PR 阴性、AR 阳性的乳腺癌, 雄激素则促进肿瘤增殖^[20~22]。而且, AR/ER 比率 ≥ 2 的患者可能对他莫西芬有更大的抗药性^[23]。

AR 的表达可以用免疫组化来评估。事实上, 通过使用免疫组化检测, AR 是所有乳腺癌最常见表达的生物学标志物之一^[20, 21]。与配体结合之后, 睾酮、AR 移位到核中, 调节基因转录, 因此, 免疫组化核的染色定位可以说明 AR 受体活跃的信号。尽管当前没有 AR 的标准评分方法, CAP/ASCL 的 ER/PR 染色指南已经被初步采用, 这是借助于 ER/PR 与 AR 的相似性。然而, 应该注意的是不同研究的阳性率不同, 这是因为标准不一致^[24]。有一些研究使用了 1% 阳性染色作为界值, 而很多研究包括近来许多临床试验表明, 使用 10% 作为界值显示了抗 AR 治疗可以获益^[24, 25]。AR 在 10% ~ 43% TNBC 中表达, 仅有 AR 阳性比仅有 ER/PR 或 HER - 2 的阳性更常见。而且, 在 AR 阳性的 TNBC 中, AR 表达在淋巴结转移患者和肿瘤复发患者仍存在。在缺乏 AR 表达的病例中, 肿瘤侵袭性明显增加。

特定的 TNBC 分子亚型中有 AR 表达。AR 表达最多的分子亚型是 LAR, AR 蛋白在其中的表达比非 LAR 三阴性乳腺癌高 10 倍。相反, 基底样型 TNBC 的 AR 表达最少。AR 阳性与低 Ki - 67 表达有关^[24, 25]。AR 阳性 TNBC 的低 Ki67 表达也许是什么非基底样乳腺癌比基底样 TNBC 对化疗反应差的原因^[22]。比卡鲁胺是 FDA 证实的治疗药物, 与黄体

激素释放激素类似物结合,用于治疗Ⅱ期转移性前列腺癌。它是非固醇类抗雄激素药物,通过结合胞质溶胶中的雄激素受体,完全抑制雄激素活性,因此抑制基因转录。考虑到 AR 的作用,比卡鲁胺被认为是 AR 阳性乳腺癌可能的治疗药物。已经有很多关于比卡鲁胺作为 TNBC 治疗选择的研究,在 AR 阳性 TNBC 中,抑制 AR 导致肿瘤细胞增殖减少、凋亡增加。近期的非固醇类抗雄激素治疗(比卡鲁胺)的 2 期临床试验治疗 ER-/PR-/AR+ 乳腺癌显示了 19% 的临床获益率^[25]。这提示评估 AR 状态可能对评估转移背景与治疗选择有作用。

TNBC 中的 LAR 亚型是对 AR 拮抗剂最敏感的类型,因为它高表达 AR。第 2 代 AR 拮抗剂,恩扎鲁胺,是近来 FDA 批准用于转移性去势抵抗的前列腺癌,一些研究发现部分对比卡鲁胺无反应的患者对恩扎鲁胺有反应。类似于前列腺癌患者,一些非 LAR 患者对比卡鲁胺无反应,对恩扎鲁胺却有反应。恩扎鲁胺靶向 AR 信号通路的不止一个机制,其中之一是阻断 AR 到细胞核的定位。由于 AR 表达的复杂性,AR 拮抗剂可能不会被单独用于 TNBC 的 LAR 亚型的治疗。AR 表达与患者的预后相关性如何仍然是一个有争议的问题。在 ER 阳性肿瘤患者中,AR 表达显示更好的预后相关性^[23]。但有研究表明 AR 表达阳性的 TNBC 总生存更差。其他研究表明 AR 表达和预后无关^[21, 23]。近期关于 AR 表达和生存结果的 Meta 分析表明 TNBC 患者的生存结果改善与 AR 表达有关^[25]。

目前对前列腺癌的 AR 识别出 15 个不同数据的雄激素受体 AR-Vs 的剪接变异。近来有假说表示这些变异可能由两种机制衍生,基因重排和选择性前 mRNA 剪接。基因重排已经在一致表达 AR-Vs 的去势抵抗前列腺癌细胞系中被证实。最常见的 AR-Vs 是 AR-V7(也叫作 AR3)和 ARv567es(也叫 AR-V12)。AR-V7 与雄激素阻断疗法与前列腺癌中治疗抵抗有关。AR-V7 表达与较差的预后有关。乳腺癌中 AR 剪接变异体 AR-Vs 只有有限的数据存在^[21]。考虑近来的临床试验和可能的乳腺癌靶向 AR 的未来治疗,乳腺癌 AR-Vs 的意义相当重要,因为 AR 信号通路的复杂性可能决定了 AR 表达与预后关系的复杂性^[22]。由此考虑到可能的靶向治疗,建议把 TNBC 分为 AR 阳性和 AR 阴性两类。

四、四阴性乳腺癌

如上所述,大多数 AR 阴性的 TNBC 表现了基底

样分子亚型,TNBC 的 AR 与管腔亚型有关,因此成为了单独的分子亚型,AR 阴性的 TNBC 即四阴性乳腺癌(QNBC)。很多基因在 TNBC 和 QNBC 的功能状态及表达不同。这提示了也许重新将 TNBC 定义为 AR 阳性和 AR/ER/PR/HER-2 阴性的 QNBC 更有意义^[6]。近年来,QNBC 的分类还没有用于临床实践。但 TNBC 有潜在的 AR 靶点,QNBC 则缺乏这样的靶点,但它表达独特的蛋白,可能被用以发展新的靶向治疗。目前发现的脂肪酸激活酶就是这样一个蛋白——长链脂肪酸乙酰辅酶 A 合成酶(ACSL4)。

五、ACSL4 作为 QNBC 中的生物学标志物和靶点

ACSL4 是一个能催化激活长链脂肪酸并且最后应用于下游代谢通路的酶。在侵袭性肝癌、结肠癌和乳腺癌中过度表达。在乳腺癌细胞中,它与肿瘤生长增加、迁移和浸润有关。在细胞系和组织样本中 ACSL4 表达与 ER、PR、AR 和 HER2 的表达均呈负相关,提示 ACSL4 也许能作为四阴性乳腺癌的生物标志物^[6]。有报道 ACSL4 状态能预测乳腺癌细胞系的激素受体状态,有 78% 的敏感度和 86% 的特异性。在组织中的 ACSL4 生物学标志物功能有待于明确。除了这种负相关性,在表达 ER、PR、AR 的细胞株中诱导 ACSL4 的表达会使诸如 MCF7 细胞对 3 种激素受体的表达相应降低。而且,ACSL4 和 ER 的共表达导致受体靶向治疗的敏感度降低,提示 ACSL4 可能作为激素抵抗的乳腺癌生物学标志物。评估不同乳腺癌细胞系的内在分子亚型中的 ACSL4 表达时,低连接蛋白和基底样型乳腺癌表达的 ACSL4 水平最高。有一种不表达 ACSL4 的基底样乳腺癌的亚型,但是这类亚型的意义仍未被阐明。ACSL4 的表达在管腔型和 HER-2 过表达乳腺癌中最低。

关于 ACSL4 诱导乳腺癌细胞系中基底样亚型的机制,研究表明 ACSL4 在通过 PTGS2 和(或) ALOX5 加强花生四烯酸代谢中发挥作用,最后参与 AKT/mTOR 通路。mTOR 信号通路是主要的细胞过程的调节子,调节障碍涉及乳腺癌生长的关键步骤。另外,ACSL4 阴性细胞系中 ACSL4 的强化表达与转录因子 AUTS2 mRNA 表达的明显减少有关,提示这个蛋白可能在乳腺癌生物学中有作用。除了 ACSL4 在 QNBC 和激素抵抗中作为生物学标志物的功能,ACSL4 可能也是治疗的一个潜在靶点。有报道证实下调 ACSL4 的表达可以诱导 ACSL4 阳性 MDA-MB-231 细胞系中 ER 的表达,增加 LNCaP-AU 细胞系中 AR 的表达,表明靶向 ACSL4 可能恢复激素抵抗的肿

瘤对于受体依赖的治疗的敏感度。同时已发现用罗格列酮抑制 ACSL4 可以同时加强 PTGS2 和 ALOX5 和 mTOR 对于乳腺癌细胞生长的抑制。

六、QNBC 中的 S 期激酶相关蛋白 SKP2

泛素途径对细胞转归和正常细胞稳态很重要。SKP2 是 1 个泛素蛋白裂解酶复合物, SCF - SKP2, 涉及泛素降解, 主要是 p21、p27 和 p57。SKP2 是 1 个 DNA 复制的介质, 在细胞周期的 S 期表达增加, G₀ 或 G₁ 期几乎不表达。SKP2 在浸润性乳腺癌肿瘤中显著高表达并与预后呈负相关。SKP2 和 ER, SKP2 和 HER - 2 过表达之间也呈负相关。双氢睾酮是前列腺、睾丸、毛囊和肾上腺产生的雄激素。已证实双氢睾酮与 SKP2 结合, 与增加 p27 的降解有关。这支持了 SKP2 和性激素的关系, 但是否与 AR 状态有关还不清楚。然而, 这些数据表明 SKP2 是可能的治疗靶点。近年来有一个低分子 SKP2 抑制剂正在开发中, 它可以抑制 SKP2 - p26 作用, 因此减少 p27 的降解。

七、微小 RNA 标记

microRNAs 是只有 18 ~ 22 个核苷酸长链的非编码 RNA, 可能通过与 mRNA 结合改变基因表达, 并影响细胞增殖、分化和细胞死亡。癌症相关 miRNA 可能具有致癌性或抑癌性, 致癌 miRNA 或肿瘤抑制性 miRNA 可能是一个潜在的生物学标志物, 因为它们可以被所有类型细胞通过外显子产生释放, 可能在任何肿瘤阶段被检测到。已经在 TNBC 中发现一些关于 miRNA 的生物学标志物。有小鼠实验正在探索 TNBC 靶向 miRNA 的治疗效果。这提示未来探索 QNBC 中的 miRNA 也具有的重要意义。

总之, 乳腺癌是高度异质性的疾病, QNBC 因为缺乏 AR 表达而成为 TNBC 中独特的一种亚型。对于 QNBC 的研究仍有多种蛋白和信号通路有待探索来发现其生物学标志物或靶向治疗的标志。近期研究已经发现, ACSL4、SKP2、EGFR 和 CD151 有可能成为 QNBC 的生物学标志物及治疗靶位。用罗格列酮抑制 ACSL4, 表现出了肿瘤生长的抑制。SKP2 可以与双氢睾酮结合以及 SKP2 抑制剂的开发正在进行中。未来的研究将会进一步阐明这些信号通路和 QNBC 的治疗靶位和预后生物学标志物。

参考文献

- 1 CA:2015 中国癌症统计数据发布[J]. 中国医学创新, 2016, 5:6
- 2 张景臣, 刘薇, 毛大华. 乳腺癌分子分型在新辅助化疗中化疗敏感性的预测价值[J]. 中国医药指南, 2016, 8:149 - 150
- 3 黄三钱, 钟晶敏, 李晶, 等. 乳腺癌分子分型的研究进展[J]. 现

代生物医学进展, 2016, 22:4384 - 4387, 4269

- 4 Tsoutsou PG, Vozenin MC, Durham AD, *et al.* How could breast cancer molecular features contribute to locoregional treatment decision making[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017, 110:43 - 48
- 5 Martinello R, Genta S, Galizia D, *et al.* New and developing chemical pharmacotherapy for treating hormone receptor - positive/HER2 - negative breast cancer[J]. Expert Opin Pharmacother, 2016, 17(16):2179 - 2189
- 6 Hon JD, Singh B, Sahin A, *et al.* Breast cancer molecular subtypes: from TNBC to QNBC[J]. Am J Cancer Res, 2016, 6(9):1864 - 1872
- 7 Araki K, Ito Y. A Review Multigene Assays for Clinical Utility in Breast Cancer[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2016, 43(11):1332 - 1340
- 8 Schmidt M, Thomssen C, Untch M. Intrinsic subtypes of primary breast cancer - gene expression analysis[J]. Oncol Res Treat, 2016, 39(3):102 - 110
- 9 Safarpour D, Tavassoli FA. A targetable androgen receptor - positive breast cancer subtype hidden among the triple - negative cancers[J]. Arch Pathol Lab Med, 2015, 139(5):612 - 617
- 10 Curigliano G, Goldhirsch A. The triple - negative subtype: new ideas for the poorest prognosis breast cancer[J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2011, 2011(43):108 - 110
- 11 Li J, Gonzalez - Angulo AM, Allen PK, *et al.* Triple - negative subtype predicts poor overall survival and high locoregional relapse in inflammatory breast cancer[J]. Oncologist, 2011, 16(12):1675 - 1683
- 12 Choi YL, Oh E, Park S, *et al.* Triple - negative, basal - like, and quintuple - negative breast cancers: better prediction model for survival[J]. BMC Cancer, 2010, 10:507
- 13 Prat A, Pineda E, Adamo B, *et al.* Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer[J]. Breast, 2015, 24 Suppl 2:S26 - 35
- 14 Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, *et al.* Immunohistochemical and clinical characterization of the basal - like subtype of invasive breast carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(16):5367 - 5374
- 15 Rakha EA, Elsheikh SE, Aleskandarany MA, *et al.* Triple - negative breast cancer: distinguishing between basal and nonbasal subtypes[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(7):2302 - 2310
- 16 Prat A, Parker JS, Karginova O, *et al.* Phenotypic and molecular characterization of the claudin - low intrinsic subtype of breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2010, 12(5):R68
- 17 方和慧, 杨芳, 管晓翔. 肿瘤浸润淋巴细胞在三阴性乳腺癌中作用的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 7:650 - 653
- 18 王敏学, 刘守跃, 金永民, 等. CD1a 与 CD83 标记肿瘤浸润性树突状细胞在乳腺癌中的表达及相关性研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 9:775 - 779
- 19 Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, *et al.* Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple - negative breast cancer molecular subtypes[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(19):5533 - 5540

(下转第 131 页)

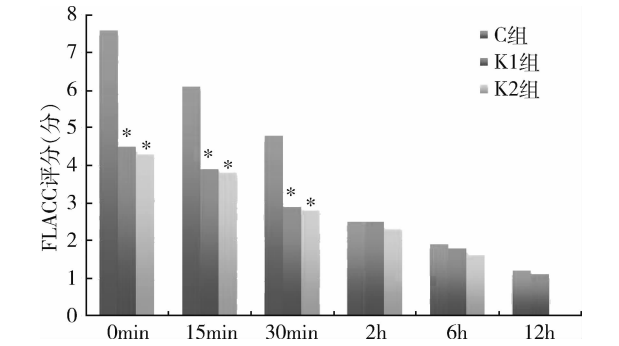


图 3 3 组患儿 FLACC 评分随时间推移关系
与 C 组比较, * $P < 0.05$

表 3 3 组患儿术后不良反应 [$n(%)$]

组别	恶心	呕吐	头痛	腹痛
C 组	2(7)	4(13)	1(3)	2(6)
K1 组	3(10)	4(13)	2(6)	3(10)
K2 组	3(10)	3(10)	2(6)	3(10)

氯胺酮是 N - 甲基 - D - 天冬氨酸受体 (NMDA - R) 非竞争性拮抗剂, 与 NMDA 受体的苯环己哌啶 (PCP) 位点结合, 拮抗兴奋性氨基酸与 NMDA 受体结合, 从而抑制兴奋性突触后电位的产生和伤害性刺激的传入发挥镇痛作用。NMDA - R 在以痛觉过敏为表现的中枢敏化过程中起重要作用, 因此氯胺酮能够防止机体损伤后造成的神经系统敏感化和痛觉过敏。小剂量氯胺酮镇痛的理论依据为氯胺酮产生镇痛作用的血药浓度 (0.2mg/L) 明显低于产生催眠作用的血药浓度 (1.5 ~ 2.5mg/L) [7]。

笔者的研究表明, 0.2mg/kg 和 0.5mg/kg 氯胺酮均在术后早期有一定的镇痛作用, 这个剂量略高于阴性结果的研究 [6]。0.5mg/kg 组的苏醒时间高于 0.2mg/kg 组。由此推测, 小剂量氯胺酮的预防性镇痛作用及其不良反应可能与剂量有一定关系, 过低的血药浓度无法达到理想的镇痛效果, 而剂量过高则有一定的风险, 因此选择合适的剂量非常重要。然而,

本研究没有做氯胺酮血药浓度监测, 无法求证此猜想, 仍需做进一步研究。

术前静脉给予小剂量氯胺酮可以减少小儿腺样体消融术后早期疼痛, 但 2h 后三者疼痛比较差异无统计学意义。笔者猜想, 这和氯胺酮静脉给药后快速分布有关。单次注射氯胺酮后, 药物很快分布, 生物利用度为 93%, 平均消除半衰期为 $186 \pm 10\text{min}$, 符合二室开放模型 [8]。本研究显示, 患儿的疼痛评分随着时间推移逐步减小, 2h 后大部分患儿疼痛评分均在 3 分以下, 这可能也是三者间疼痛比较差异无统计学意义的原因。术前静脉给予 0.2mg/kg 和 0.5mg/kg 氯胺酮均能安全有效用于小儿腺样体消融术, 显著减少术后早期疼痛, 但 0.5mg/kg 组可能导致苏醒时间延长, 0.2mg/kg 可能是一个更合适的剂量。

参考文献

1 Dahmani S, Michelet D, Abback P, *et al.* Ketamine for perioperative pain management in children: a meta - analysis of published studies [J]. *Pediatr Anesth*, 2011, 21(6):636 - 652

2 D'Souza JN, Schmidt RJ, Xie L, *et al.* Postoperative nonsteroidal anti - inflammatory drugs and risk of bleeding in pediatric intracapsular tonsillectomy[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2015, 79(9):1472 - 1476

3 Weksler N, Nash M, Rozentsveig V, *et al.* Vocal cord paralysis as a consequence of peritonsillar infiltration with bupivacaine[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001, 45(8):1042 - 1044

4 孔玲, 张小滔, 王世英. 超前镇痛在小儿扁桃体和腺样体切除术中的应用[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2012, 33(7):443 - 447

5 Kimiaei AH, Nikooseresht M, Noori L, *et al.* The effect of administration of ketamine and paracetamol versus paracetamol singly on postoperative pain, nausea and vomiting after pediatric adenotonsillectomy[J]. *Anesthesiol Pain Med*, 2016, 6(1):e31210

6 O'Flaherty JE, Lin CX. Does ketamine or magnesium affect posttonsillectomy pain in children[J]. *Paediatr Anaesth*, 2003, 13(5):413 - 421

7 沈通桃, 钱燕宁. 小剂量氯胺酮的临床应用[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2003, 24(6):343 - 347

8 刘国凯, 黄宇光, 罗爱伦. 小剂量氯胺酮用于术后镇痛的研究及其临床价值[J]. *中华麻醉学杂志*, 2003, 23(3):238 - 240

(收稿日期:2017 - 04 - 05)

(修回日期:2017 - 04 - 17)

(上接第 6 页)

20 Giannos A, Filipits M, Zagouri F, *et al.* Expression of ARs in triple negative breast cancer tumors: a potential prognostic factor[J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8:1843 - 1847

21 Pistelli M, Caramanti M, Biscotti T, *et al.* Androgen receptor expression in early triple - negative breast cancer: clinical significance and prognostic associations[J]. *Cancers (Basel)*, 2014, 6(3):1351 - 1362

22 Mrklic I, Pogorelec Z, Capkun V, *et al.* Expression of androgen receptors in triple negative breast carcinomas [J]. *Acta Histochem*, 2013, 115(4):344 - 348

23 Chia K, O'Brien M, Brown M, *et al.* Targeting the androgen receptor in breast cancer[J]. *Curr Oncol Rep*, 2015, 17(2):4

24 McGhan LJ, McCullough AE, Protheroe CA, *et al.* Androgen receptor - positive triple negative breast cancer: a unique breast cancer subtype[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(2):361 - 367

25 Gucalp A, Tolane S, Isakoff SJ, *et al.* Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor - positive, estrogen receptor - negative metastatic Breast Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(19):5505 - 5512

(收稿日期:2017 - 03 - 21)

(修回日期:2017 - 03 - 28)