

- RNA directed against the NS5b coding region[J]. J Virol, 2005, 79(11): 7050.
- [12] Zhang J, Yamada O, Sakamoto T, et al. Inhibition of hepatitis C virus replication by pol III-directed overexpression of RNA decoys corresponding to stem-loop structures in the NS5B coding region[J]. Virology, 2005, 342(2): 276.
- [13] Ploss A, Evans MJ, Gaysinskaya VA, et al. Human occludin is a hepatitis C virus entry factor required for infection of mouse cells[J]. Nature, 2009, 457(7231): 882.
- [14] Lanford RE, Evans MJ, Lohmann V, et al. The accelerating pace of HCV research: a summary of the 15th international symposium on hepatitis C virus and related viruses[J]. Gastroenterology, 2009, 136(1): 9.
- [15] Koutsoudakis G, Herrmann E, Kallis S, et al. The level of CD81 cell surface expression is a key determinant for productive entry of hepatitis C virus into host cells[J]. J Virol, 2007, 81(2): 588.
- [16] Meuleman P, Hesselgesser J, Paulson M, et al. Anti-CD81 antibodies can prevent a hepatitis C virus infection in vivo[J]. Hepatology, 2008, 48(6): 1761.
- [17] Lavillette D, Morice Y, Germanidis G, et al. Human serum facilitates hepatitis C virus infection, and neutralizing responses inversely correlate with viral replication kinetics at the acute phase of hepatitis C virus infection[J]. J Virol, 2005, 79(10): 6023.
- [18] Pan Q, Henry SD, Metselaar HJ, et al. Combined antiviral activity of interferon- $\alpha$  and RNA interference directed against hepatitis C without affecting vector delivery and gene silencing[J]. J Mol Med, 2009, 87(7): 713.
- [19] Wu L, Fan J, Belasco JG. MicroRNAs direct rapid deadenylation of mRNA[J]. Proc Natl Acad Sci, 2006, 103(11): 4034.
- [20] Jopling CL, Yi MK, Lancaster AM, et al. Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific microRNA[J]. Science, 2005, 309: 1577.
- [21] Jopling CL, Schütz S, Sarnow P. Position-dependent function for a tandem microRNA miR-122-binding site located in the hepatitis C virus RNA genome[J]. Cell Host Microbe, 2008, 4(1): 77.
- [22] Shan Y, Zheng J, Lambrecht RW, et al. Reciprocal effects of micro-RNA-122 on expression of heme oxygenase-1 and hepatitis C virus genes in human hepatocytes[J]. Gastroenterology, 2007, 133(4): 1166.
- [23] Zhu Z, Wilson AT, Mathahs MM, et al. Heme oxygenase-1 suppresses hepatitis C virus replication and increases resistance of hepatocytes to oxidant injury[J]. Hepatology, 2008, 48(5): 1430.
- [24] Henke JI, Goergen D, Zheng J, et al. MicroRNA-122 stimulates translation of hepatitis C virus RNA[J]. Embo J, 2008, 27(24): 3300.
- [25] Murakami Y, Aly HH, Tajima A, et al. Regulation of the hepatitis C virus genome replication by miR-199a[J]. J Hepatol, 2009, 50(3): 453.

(收稿日期: 2009-09-12 修回日期: 2009-12-20)

· 综 述 ·

## 泽菲应用于肿瘤治疗的最新进展

任必勇 综述, 张 军, 刘学芬 审校

(重庆三峡中心医院肿瘤一科, 万州 404000)

关键词: 泽菲; 肿瘤; 非小细胞肺癌

中图分类号: R285.1

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)14-1917-04

泽菲, 药物名称为: 盐酸吉西他滨, 结构与阿糖胞苷类似。泽菲即是国产化的健择。是细胞周期特异性抗肿瘤药物, 主要作用于细胞周期 S 期, 在一定的条件下也阻断细胞周期 G<sub>1</sub> 期向 S 期过渡的进程。泽菲被认为是细胞前体药物, 被细胞摄入后, 在细胞内产生活性代谢产物——吉西他滨二磷酸盐和吉西他滨三磷酸盐, 从而发挥作用。吉西他滨二磷酸盐可抑制核苷酸还原酶(核苷酸还原酶是正常 DNA 合成中脱氧核苷二磷酸盐形成的主要的必须酶), 导致 DNA 合成和修复所需的脱氧核苷酸量减少; 而吉西他滨三磷酸盐则与内源性的脱氧胞苷三磷酸盐竞争结合嵌入 DNA 双链形成掩蔽链, 引起 DNA 双链错误识别, DNA 双链合成终止, 双链断裂, 最终导致细胞死亡。另外, 泽菲比阿糖胞苷具有更高的膜渗透性, 对脱氧胞苷激活酶有更大的亲和力, 在细胞内滞留时间长, 加强了对 DNA 的抑制。它还通过“自身增强”作用, 使吉西他滨三磷酸盐间接降低对脱氧胞苷激活酶的抑制, 从而加强盐酸吉西他滨向吉西

他滨二磷酸盐及吉西他滨三磷酸盐的转化<sup>[1]</sup>。

### 1 泽菲应用于肿瘤治疗的最新进展

1.1 泽菲应用于非小细胞肺癌的临床研究 肺癌是最常见的恶性肿瘤, 临床上将肺癌分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌两大类, 其中非小细胞肺癌占 70%~80%。非小细胞肺癌分为鳞癌、腺癌和大细胞癌, 常常发病隐匿, 一经发现多为 III<sub>b</sub>~IV 期, 超过 75% 的患者确诊时已失去手术机会, 患者预后极差, 中位生存期 16~17 周, 1 年生存率 10%~15%。严重威胁着肺癌患者的健康和生命安全。对于晚期患者, 化疗常为首选治疗方法。新药泽菲与传统化疗药物相比, 疗效好, 毒性低, 为晚期非小细胞肺癌的首选治疗药物之一<sup>[2-3]</sup>。其中, 泽菲与顺铂联合治疗的方案目前已成为标准方案, 本文还考察了泽菲其他治疗方案。

1.1.1 泽菲与顺铂联合治疗 泽菲联合化疗的疗效明显优于单药, 其中以顺铂联合化疗方案最为常见。目前, 已有多多个随

机对照研究证明泽菲与顺铂联合治疗的疗效优于泽菲或顺铂单药治疗,有效率为 35%~53%,中位生存期 8~13 个月<sup>[4-7]</sup>,有效率明显提高,而不良反应较小。另外,从药物经济学的角度考虑也更适合于患者。陈彦清<sup>[8]</sup>运用药物经济学成本-效果分析方法,将依托泊苷联合顺铂、酒石酸长春瑞滨联合顺铂、泽菲联合顺铂 3 组化疗方案进行分析和评价,认为泽菲联合顺铂是 3 种方案中较为合理、经济的方案。泽菲与顺铂联合方案为非小细胞肺癌治疗的一线方案。二者协同作用的机制可能为泽菲与 DNA 的结合需要顺铂的协同作用,而泽菲为胞苷类似物,可以增加顺铂与 DNA 嵌合的稳定性,并抑制 DNA 的修复。

另外,有研究表明,泽菲和顺铂联合用药对鳞癌和腺癌的有效率相似(分别为 46.15%和 47.06%),高于腺鳞癌的有效率(22.22%),与相关文献报道相符<sup>[9]</sup>,因此,在对非小细胞肺癌进行化疗时,应重视肺癌的病理类型。当病理类型为鳞癌或腺癌时,建议应用泽菲和顺铂进行联合治疗;当病理类型为腺鳞癌时,建议加用其他类型的化疗药物或更换化疗方案<sup>[10-11]</sup>。

泽菲的不良反应主要为血液学毒性。与顺铂联合,无论是血液毒性,还是消化道不良反应,均高于单药组。如张玲<sup>[12]</sup>发现泽菲单药治疗,血红蛋白、白细胞、中性粒细胞和血小板下降的中重度发生率为 6.98%~14.65%;与顺铂联用,上述指标的中重度发生率 9.76%~34.15%。单药治疗,消化道中重度不良反应发生率为 2.33%~4.65%;与顺铂联用,上述不良反应的中重度发生率 7.32%~17.04%不等。但是这些毒副作用可以耐受,不影响化疗进程,但在治疗过程中应注意定期检查血象。

**1.1.2 泽菲、顺铂与艾迪注射液联合治疗** 艾迪注射液由人参、斑蝥、黄芪、刺五加 4 味中药提取制成,是一种新型、广谱、多靶点的抗肿瘤药物。艾迪注射液中各种成分共同作用,通过以下途径起到抗癌作用:抑制肿瘤血管新生,抑制、杀灭肿瘤细胞,促进肿瘤细胞凋亡,多药耐药逆转,骨髓保护和提高机体免疫力。张玲<sup>[12]</sup>采用艾迪注射液联合泽菲和顺铂治疗晚期非小细胞肺癌,认为艾迪注射液配合化疗有协同抗肿瘤效应,可以减轻化疗的毒副作用,增强化疗耐受性,提高化疗患者的生存质量,是治疗晚期非小细胞肺癌的有效方法之一。

**1.1.3 泽菲与卡铂联合治疗** 老年肺癌患者因年龄偏大、基础病多、化疗的毒副作用重等,化疗方法的应用常常受到限制。但是状况较好的老年患者可以从化疗中受益<sup>[13]</sup>。周生余等观察了泽菲联合卡铂治疗老年晚期非小细胞肺癌的近期疗效,有效率为 46.5%,与国外研究结果一致<sup>[14]</sup>,中位生存期 11 个月。他们指出,顺铂对胃肠的不良反应大,可能出现恶心、呕吐,尤其对于老年患者;而同是铂类抗癌药的卡铂的胃肠反应减轻。另外,泽菲联合卡铂可避免蒽环类抗癌药物可能引起的心脏毒性,更加适合老年患者及有心脏疾病患者。所以,对于治疗老年患者可使用泽菲联合卡铂的治疗方案。但是二者的协同作用机制尚不清楚。另外,泽菲联合卡铂治疗的主要毒副作用是骨髓抑制,但是粒细胞集落刺激因子对其有积极有效的防治作用,化疗过程中应注意观察血常规变化,及时采取措施。

**1.1.4 泽菲联合盖诺** 盖诺属于长春碱类,是细胞周期特异性药物,作用于有丝分裂期。其单药治疗非小细胞肺癌的有效率为 30%~33%。泽菲与盖诺作用机制不同,作用位点不同,相互协同,有效率为 20%~40%,毒副作用轻微<sup>[15-16]</sup>。顺铂毒副作用较大,对患者年龄、身体状况要求较高,所需的水化增加了体循环的负担,加剧患者心理压力,这些使其应用受到限制。

而泽菲与盖诺联合的方案疗效较好,耐受性良好,适用于体质略差、老年人、胃肠反应明显、心肺功能不良、无法承受水化、肾功能指标位于阈值上限等无法耐受顺铂的晚期非小细胞肺癌患者。

**1.1.5 泽菲联合消癌平** 消癌平注射液是由乌骨藤等提取的灭菌水溶液,是纯中药抗癌药物,能够调节机体免疫,杀灭肿瘤细胞,显著抑制肿瘤,延长患者生存期。李静和张华<sup>[17]</sup>研究发现,泽菲联合消癌平治疗晚期非小细胞肺癌,能显著改善生活质量,疗效较好。但是消癌平单用或联合泽菲的作用机制尚不明确。

**1.1.6 泽菲联合多帕菲** 多帕菲属紫杉醇类抗肿瘤药,是细胞周期特异性药物,其作用机制:与游离的微管蛋白结合,促进微管蛋白装配成微管并抑制其解聚,导致微管管的产生和固定失去正常功能,从而抑制细胞有丝分裂。它与泽菲同为细胞周期特异性药物,但二者在细胞分裂周期的作用位点不同,二者联用有一定的疗效,毒副作用可以耐受,值得进一步研究和应用。

**1.1.7 低剂量泽菲单用** 90 年代,健择已证实为非小细胞肺癌的有效药物。国内泽菲疗效的研究中,单药治疗非小细胞肺癌有效率达 20%~24%<sup>[18]</sup>。张春梅<sup>[19]</sup>考虑到老年患者的特殊性,采用每次 600 mg/m<sup>2</sup> 的剂量,连续 3 周给药,其疗效与国际推荐剂量每周 1 000 mg/m<sup>2</sup> 相近,但是不良反应明显减少。另外张春梅还提示,虽然这种治疗方案耐受性相对较好,但是对老年患者仍然有些顾虑,在治疗过程中应注意毒副作用的发生。

**1.2 泽菲应用于胰腺癌的临床研究** 近年来,胰腺癌的发病和死亡率在全世界呈上升趋势。其转移发生早,预后差,恶性程度极高,约 80% 的患者诊断时已属晚期,丧失手术条件,诊断后能存活 1 年以上的患者不到 10%,晚期患者平均生存时间仅 4~6 个月。晚期胰腺癌是预后极差的消化道恶性肿瘤,其治疗通常为最佳支持治疗和化疗,化疗可以明显改善晚期胰腺癌患者的生存质量,美国 NCCN 临床指南和 ESMO 临床指南均把吉西他滨作为转移性胰腺癌的一线化疗药物。国外研究表明,新一代的抗代谢药物泽菲是在许多方面优于传统方案,即氟尿嘧啶方案,而成为晚期胰腺癌的一线标准治疗药物<sup>[20-21]</sup>,国内近期报道泽菲在治疗胰腺癌中收到了较好的临床疗效,泽菲单药方案已成为治疗胰腺癌的标准方案。泽菲联合治疗是否优于单药治疗,仍存在争议。另外,认为泽菲联合恩度二线治疗晚期胰腺癌的近期疗效较好,毒副作用轻,耐受性良好,值得进一步研究。

光动力治疗是一种新型的抗肿瘤方法,此方法具有创伤小、毒性低、肿瘤靶向性好、精确性高和广谱抗肿瘤等优点,并可与化学治疗、放射治疗和热疗等方法联用。贾林和刘艳虹<sup>[22]</sup>采用吉西他滨(50 mg/kg)联合光动力治疗,证实吉西他滨能明显增强光动力治疗对胰腺癌的杀伤效应,高效低毒,具有较好的临床应用前景。可考虑将国产吉西他滨(即泽菲)与光动力治疗联合治疗胰腺癌。胰腺癌供血少,若经周围静脉给药,肿瘤内难以达到有效浓度,而经肿瘤供血动脉直接给药能提高肿瘤区的药物浓度。唐三元和艾小红<sup>[23]</sup>采用动脉灌注泽菲和(或)5-氟尿嘧啶治疗中晚期胰腺癌 20 例,显示了较好的疗效,有一定推广应用价值。

**1.3 泽菲应用于乳腺癌的临床研究** 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,发病率逐年增加。含有蒽环类或紫杉类药物联合化疗方案广泛用于乳腺癌的一线治疗或辅助治疗。乳腺癌

具有易复发和多途径转移的特性。转移性乳腺癌基本上是不可治愈的,患者一经诊断且接受传统化疗方案治疗的中位生存时间为 12~24 个月<sup>[24]</sup>。复发性乳腺癌常常对上述药物存在不同程度的耐药性。对于曾使用过蒽环类方案失败的转移性或复发性乳腺癌可考虑使用泽菲联合顺铂的治疗方案。国外已有报道证明,吉西他滨单药治疗转移性乳腺癌有效,联合用药同样有效。国内,采用泽菲联合顺铂治疗 51 例转移性乳腺癌患者,总有效率为 41.18%,认为泽菲联合顺铂治疗转移性乳腺癌患者是有效的,毒性反应可以接受。徐蕾和罗荣城<sup>[25]</sup>认为泽菲与顺铂联合对复发或有远处转移特别是蒽环类耐药的晚期乳腺癌的近期疗效较好,不良反应能耐受。

**1.4 泽菲应用于卵巢癌的临床研究** 卵巢癌是女性生殖器官常见的肿瘤之一,发病率仅次于宫颈癌和子宫体癌而居第 3 位。但因卵巢癌致死者,却占各类妇科肿瘤的首位,对妇女生命造成严重威胁。化疗是治疗晚期卵巢癌的主要手段,主要包括以铂类为主的联合化疗和以紫杉醇为主的联合化疗。另外,有学者研究了泽菲联合顺铂治疗卵巢癌的疗效,认为泽菲联合顺铂治疗晚期卵巢癌是有效的,毒性反应可以耐受。

**1.5 泽菲应用于膀胱癌的临床研究** 膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤,具有高复发特性。且膀胱癌可能存在的天然耐药和通过多药耐药途径产生对化疗药物的耐受,严重影响术后治疗效果。过去十几年来,MVAC 方案(甲氨喋呤、长春碱、多柔比星、顺铂)一直是晚期膀胱癌的传统标准化疗方案,但是其明显的毒性限制了它的应用。近年来以泽菲为代表的新药在膀胱癌的治疗中取得了可喜的疗效。洪卫等<sup>[26]</sup>研究后认为,泽菲加顺铂与 MVAC 方案比较,疗效相当,安全性更好,是 MVAC 理想的替代方案。

另外,化疗是治疗局部进展性或转移性膀胱癌最重要的手段,使用较多的方法是经静脉化疗或膀胱内灌注化疗,吉西他滨和顺铂联合用药经上述 2 种给药方法治疗膀胱癌的报道较多。魏洪伟等<sup>[27]</sup>采取了一种新的途径和手段治疗膀胱癌,经过药盒导管系统行双侧髂内动脉灌注吉西他滨和顺铂。其总有效率高于全身化疗和膀胱内灌注化疗,因病例少,希望引起同道的广泛重视与研究。

**1.6 泽菲应用于鼻咽癌的临床研究** 鼻咽癌是指发生于鼻咽黏膜的恶性肿瘤。病因与种族易感性(黄种人较白种人患病多)、遗传因素及 EB 病毒感染等有关。放射治疗一直是治疗鼻咽癌的首选方法,但鼻咽癌恶性程度较高,易发生局部复发和远处转移,因此,5 年生存率仍然很低。放疗只是一种局部治疗,不能预防远处转移,而化疗可能使肿瘤缩小或消灭微小病灶,提高疗效。晚期鼻咽癌姑息性化疗的一线首选方案为 DDP+5-Fu。但是对于肿瘤进展迅速,对化疗耐受性差的患者不太适用,于是采用泽菲联合卡铂的方案治疗晚期鼻咽癌二线治疗,认为泽菲联合卡铂的方案对一线含顺铂方案化疗失败的晚期鼻咽癌疗效高,不良反应轻,患者耐受良好,值得作为二线或三线方案推广应用。

**1.7 泽菲应用于非霍奇金淋巴瘤的临床研究** 非霍奇金淋巴瘤与淋巴组织的免疫应答反应中增殖分化产生的各种免疫细胞有关,是免疫系统的恶性肿瘤,各年龄组均可发生,发病率随年龄而增高,对放疗和化疗敏感,其中 10%~25% 患者属于原发性难治病例。初治达 CR 病例中约 30% 于 2~3 年内复发。Bernell 等用健择单药治疗 3 例难治性非霍奇金淋巴瘤,化疗 1~2 个周期后,1 例 CR,2 例 PR 并稳定 2~3 个月。此后逐渐出现吉西他滨联合其他药物的研究报道。复发及难治非霍奇

金淋巴瘤患者需给予二线补救方案化疗。汪荃等<sup>[28]</sup>应用泽菲治疗复发、难治性淋巴瘤患者 13 例,其中 3 例达 CR,6 例患者 PR,认为明显地提高了患者的生活质量,显示了较好的近期疗效,但实验结果也提示进入晚期患者疗效不佳。

## 2 讨 论

泽菲自从应用于临床以来,因其较高的疗效和较低的毒副作用而广泛应用于全身各脏器恶性肿瘤,取得了不俗的临床疗效。泽菲主要应用于上述肿瘤的化疗中,另外,泽菲应用于壶腹部肿瘤、前列腺癌、白血病等肿瘤疾病的治疗效果正在研究。虽然泽菲毒副作用相对较轻,但治疗过程中应加强预防及护理。

## 参考文献:

- [1] 周际昌. 抗癌药物的临床应用[M]. 北京:化学工业出版社, 2001:85.
- [2] Detterbeck F, Sukumar MS. Management algorithms for stage IIIA non-small cell lung cancer with N2 node involvement[J]. Thorac Surg Clin, 2008, 18(4):437.
- [3] Toschi L, Finocchiaro G, Bartolini S, et al. Role of gemcitabine in cancer therapy[J]. Future Oncol, 2005, 1(11):7.
- [4] 李昌林, 候梅, 李慧, 等. 吉西他滨联合顺铂治疗 58 例晚期非小细胞肺癌[J]. 中国肺癌杂志, 2002, 12(4):380.
- [5] 屈元姣, 彭丽芳. 国产吉西他滨联合顺铂治疗 28 例晚期非小细胞肺癌[J]. 现代肿瘤医学, 2007, 15(9):1257.
- [6] 纪春祥, 李绵利, 刘丽华, 等. 吉西他滨联合顺铂治疗肺癌疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(6):984.
- [7] 李志彪, 陈文晟. 泽菲联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌 26 例临床观察[J]. Modern oncology, 2009, 17(5):2237.
- [8] 陈彦清. 晚期非小细胞肺癌 3 种化疗方案的成本-效果分析[J]. 中国药业, 2007, 16(7):112.
- [9] Tieu BH, Sanborn RE, Thomas CR. Neoadjuvant therapy for resectable non-small cell lung cancer with mediastinal lymph node involvement [J]. Thorac Surg Clin, 2008, 18(4):403.
- [10] 侯恩存. 非小细胞肺癌治疗进展[J]. 现代肿瘤医学, 2006, 14(7):902.
- [11] 孙志昌, 孙德文. 泽菲联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌[J]. 中国现代医生, 2009, 47(12):1072.
- [12] 张玲. 艾迪联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(17):103.
- [13] Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American society of clinical oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(2):330.
- [14] Hoshi S, Ohyama C, Ono K, et al. Gemcitabine plus carboplatin and gemcitabine, docetaxel, and carboplatin combined chemotherapy regimens in patients with metastatic urothelial carcinoma previously treated with a platinum-based regimen: preliminary report [J]. Int J Clin Oncol, 2004, 9(2):125.
- [15] 刘叙仪, 方健, 王洁, 等. 吉西他滨联合长春瑞滨一线治疗 40 例晚期非小细胞肺癌[J]. 中国癌症杂志, 2002, 12(4):347.

- [16] Herbst RS, Lynch C, Vasconcells M, et al. Gemcitabine and vinorelbine in patients with advanced lung cancer: preclinical studies and report of a phase I trial[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2001, 48(2):151.
- [17] 李静, 张华. 泽菲联合消癌平治疗晚期非小细胞肺癌 38 例临床观察[J]. *中国中医药科技*, 2009, 16(3):254.
- [18] 罗扬, 张湘茹. 吉西他滨治疗晚期非小细胞肺癌的现状[J]. *中国肺癌杂志*, 2002, 11(1):74.
- [19] 张春梅. 低剂量泽菲单药治疗老年晚期非小细胞肺癌 19 例临床观察[J]. *辽宁医学院学报*, 2007, 28(5):491.
- [20] Stomiolo AM, Enas NH, Brown CA, et al. An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine; results for over 3000 patients with pancreatic carcinoma[J]. *Cancer*, 1999, 85(6):1261.
- [21] 邢士超, 沈丽琴, 庄志祥. 国产吉西他滨联合重组人血管内皮抑制素二线治疗晚期胰腺癌的临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2008, 13(12):1018.
- [22] 贾林, 刘艳虹. 吉西他滨联合光动力疗法治疗人胰腺癌裸鼠移植瘤的研究[J]. *中华消化杂志*, 2008, 28(5):524.
- [23] 唐三元, 艾小红. 经动脉灌注盐酸吉西他滨和氟尿嘧啶治疗中晚期胰腺癌的临床疗效观察[J]. *海南医学*, 2007, 18(6):201.
- [24] Bergh J, Jonsson PE. A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer[J]. *Acta oncol*, 2001, 40:253.
- [25] 徐蕾, 罗荣城. 紫杉醇、吉西他滨分别联合顺铂治疗晚期乳腺癌的临床研究[J]. *重庆医学*, 2005, 34(3):306.
- [26] 洪卫, 余新民, 郭勇, 等. 吉西他滨联合顺铂治疗复发转移性膀胱癌的 II 期临床研究[J]. *实用肿瘤杂志*, 2008, 23(2):225.
- [27] 魏洪伟, 于荣哲, 姚丽, 等. 应用药盒导管行动脉灌注吉西他滨治疗膀胱癌 16 例临床分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2006, 13(7):150.
- [28] 汪荃, 王淑梅, 逢丽红, 等. 吉西他滨治疗复发、难治性非霍奇金淋巴瘤临床观察[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2006, 13(20):2014.

(收稿日期:2010-03-14 修回日期:2010-05-28)

· 综 述 ·

## 心脏超声技术评价左室舒张功能的研究现状

李 毅<sup>1</sup>综述, 秦 俭<sup>2</sup>审校

(1. 重庆医科大学临床学院 400016; 2. 重庆医科大学附属第一医院心血管内科 400016)

**关键词:** 左室舒张功能; 心脏超声技术; 频谱多普勒

**中图分类号:** R445.1

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2010)14-1920-03

大部分心力衰竭患者左室舒张功能异常早于收缩功能异常, 其中舒张功能不全的占 40%~50%, 即使存在收缩功能障碍, 其症状和预后亦主要取决于舒张功能障碍的程度。心脏超声技术是目前临床最广泛用于评价左心室舒张功能的无创检查技术<sup>[1]</sup>。本文就超声技术评价左室舒张功能的研究现状做一综述。

### 1 频谱多普勒超声心动图

**1.1 二尖瓣血流频谱(MVF)** 它是目前评价左室舒张功能最常用的一种方法。常用 E 波峰值流速(E)、A 波峰值流速(A)、E/A 比值、E 波减速时间(DT)、A 波持续时间(Ad)等描述。正常值  $E > A$ ,  $1.0 < E/A < 2.0$ ,  $160 \text{ ms} < DT < 240 \text{ ms}$ 。临床上常以  $E/A < 1.0$ ,  $1.0 \sim 2.0$ ,  $> 2.0$  作为区分二尖瓣口血流舒张早期功能不全、伪正常期及限制性充盈的标准。心血管疾病早期, 舒张期左室心肌松弛减退, 左室内压下降缓慢,  $E < A$ ,  $E/A < 1.0$ ,  $DT > 240 \text{ ms}$ ; 病变发展到左室顺应性降低, 二尖瓣跨瓣压差增加致左室充盈形式呈假性正常时,  $E > A$ ,  $E/A > 1.0$ ,  $160 \text{ ms} < DT < 240 \text{ ms}$ ; 病变继续进展到限制性充盈模式时, 左室顺应性严重降低,  $E > A$ ,  $E/A > 2.0$ ,  $DT < 160 \text{ ms}$ ,  $Ad < 120 \text{ ms}$ 。虽然 MVF 可快速评价左室舒张功能, 但易受左室前后负荷、左房室间压力阶差及心肌收缩力等影响, 在出现伪正常充盈时, 常需肺静脉血流频谱(PVF)等鉴别。

**1.2 肺静脉血流频谱(PVF)** 正常肺静脉血流频谱由收缩期逆行波峰(S波), 舒张早期逆行波峰(D波), 舒张晚期逆行波峰(AR波)3部分组成。常用指标包括 S 波峰值流速、D 波峰值流速、S/D 比值、AR 波峰值流速和 AR 波持续时间(ARd)。

正常人  $S \text{ 波} > D \text{ 波} > AR \text{ 波}$ ,  $AR \text{ 波} < 35 \text{ cm/s}$ ,  $ARd < Ad$ 。左室舒张功能心肌松弛性减低时,  $S/D > 1$ , AR 波峰和 ARd 基本不变; 病情到二尖瓣血流频谱假性正常时,  $S/D < 1$ ; 到左室限制型充盈时,  $S/D < 1$ , AR 波流速增大, ARd 延长。谭国娟等<sup>[2]</sup>指出在限制性充盈阶段, 以肺静脉血流 S/D 比值作为评价左室舒张功能的指标较适宜。如联合应用肺静脉血流频谱和二尖瓣血流频谱, 则能更好地评价左室舒张功能。当 ARd 超过 Ad 20 ms 时, 左室舒张末压力增高非常明显<sup>[3]</sup>。研究发现  $ARd/Ad > 1$  能更好地反映高血压患者左室舒张功能障碍, 联合应用 E/A 及  $ARd/Ad$  可鉴别二尖瓣血流频谱假性正常。但 PVF 易受声像条件、左室顺应性、左房压等影响, 临床应用有限。

### 1.3 其他指标

**1.3.1 等容舒张时间(IRT)** 指从主动脉瓣关闭至二尖瓣开放的时间, 正常值为  $70 \text{ ms} < IRT < 90 \text{ ms}$ 。左室心肌主动松弛降低时,  $IRT > 90 \text{ ms}$ ; 二尖瓣血流频谱假性正常化时,  $70 \text{ ms} < IRT < 90 \text{ ms}$ , 左室限制性充盈模式时,  $IRT < 70 \text{ ms}$ , 但其易受到心率、主动脉压力的影响。

**1.3.2 左心室心肌松弛时间常数(Tau)** 反映等容舒张期左心室压力下降的速率, 不受心脏负荷和心率影响, 是评价左心室松弛功能的较好指标, 正常值  $< 40 \text{ ms}$ 。左心室松弛功能减退时, Tau 值增大。

**1.3.3 心肌做功指数(IMP)** 即 Tei 指数, 以等容收缩时间(ICT)和等容舒张时间(IRT)反映左室整体功能。计算方法为  $IMP = (ICT + IRT) / ET$  (ET: 射血时间)。左室舒张异常可引