

women with normal glucose tolerance[J]. Clin Chim Acta, 2008, 389(1/2): 45-50.

- [23] 李文琪, 薛丽香. 瘦素及瘦素抵抗在糖尿病发病中的作用[J]. 中国糖尿病杂志, 2007, 15(1): 58-59.
- [24] 陈静, 张素华, 杜鹃, 等. 肥胖大鼠血糖、血脂、瘦素和下丘脑瘦素水平的变化[J]. 重庆医学, 2006, 35(9): 773-774.
- [25] 智宏, 任利群, 马根山, 等. 冠心病合并代谢综合征者炎症因子水平与冠脉病变程度的研究[J]. 东南大学学报: 医学版, 2009, 28(1): 10-12.
- [26] 李卉, 姜一农. 代谢综合征患者的血清瘦素[J]. 高血压杂志, 2006, 14(1): 28-32.

- [27] 张成秋, 梁延平等. 脂联素在心血管系统的作用[J]. 中华动脉硬化杂志, 2006, 14(2): 179-181.
- [28] 郭永芳, 赵莹, 宋达琳, 等. 冠心病合并代谢综合征危险因素患者胰岛素抵抗与氧化应激的关系[J]. 检验医学与临床, 2007, 18(2): 15-19.
- [29] Klein-Platat C, Draï J, Oujaa M, et al. Plasma fatty acid composition is associated with the metabolic syndrome and low-grade inflammation in overweight adolescents [J]. Am J Clin Nutr, 2005, 82(6): 1178-1184.

(收稿日期: 2010-12-10 修回日期: 2011-04-10)

· 综 述 ·

## 冠心病新的危险因素研究进展

郭东梅 综述, 胡 蓉 审校

(重庆医科大学附属第二医院心内科 400010)

**关键词:** 冠心病; 危险因素; 载脂蛋白 B 类; 胆红素

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2011. 24. 030

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)24-2462-04

冠心病(coronary heart disease, CHD)已成为当今严重危害人类健康、影响人们生活质量的最常见心血管疾病之一。现有的研究一致认为冠心病的形成是多种危险因素共同作用的结果。冠心病的危险因素错综复杂,对危险因素的控制对冠心病的防治起到决定性的作用。已提出的冠心病危险因素多达 200 多种。现已知的传统危险因素如性别、年龄、家族史、吸烟、高血压、糖尿病、胰岛素抵抗、肥胖、高胆固醇血症、低高密度脂蛋白胆固醇血症、高低密度脂蛋白胆固醇血症等在临床研究中已被重视并被积极进行干预治疗。但近年来,临床和基础研究发现,约有 15%~20%的冠心病患者和 25%的早发冠心病患者不具有这些危险因素,而与其他一些新的危险因素如载脂蛋白 B、载脂蛋白 B/载脂蛋白 A-I 比值、平均血小板体积、胆红素、白介素-18、胱抑素 C 等高度相关,现将该领域的研究进展综述如下。

### 1 载脂蛋白 B(apolipoprotein B, apoB)、apoB/载脂蛋白 A-I (apolipoprotein A-I, apoA-I) 比值

载脂蛋白是血浆中各种脂蛋白的蛋白质部分,载脂蛋白不仅在结合和转运脂质及稳定脂蛋白的结构中发挥重要作用,而且还调节脂蛋白代谢关键酶的活性,参与脂蛋白受体的识别,在脂蛋白代谢上发挥极为重要的作用。其中 apoA-I 是高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)的主要载脂蛋白,在 HDL 的成熟及胆固醇逆运转中发挥重要作用, HDL 能抑制动脉壁平滑肌细胞摄取低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C),从而防止胆固醇在细胞内过多堆积,对动脉起保护作用。apoB 是低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和极低密度脂蛋白的主要载脂蛋白,具有刺激动脉平滑肌增殖并进入内膜下层的作用,被认为最具有致动脉硬化作用。动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ACVD)包括冠心病、脑卒中和周围动脉疾病。2003 年国际动脉粥样硬化学会发表的“预防 ACVD 临床指南”中确定载脂蛋白异常作为新的 ACVD 危险因素。大部

分国内外文献认为 apoB 和 apoB/apoA-I 比值异常是冠心病新的危险因素。

Walldius 等<sup>[1]</sup>通过大样本前瞻性随访研究认为,高 apoB 和 apoB/apoA-I 比值与心血管事件显著相关, apoB/apoA-I 比值是冠心病的最强风险因子。Rasoul 等<sup>[2]</sup>和 Goswami 等<sup>[3]</sup>研究认为, apoB/apoA-I 比值和 apoB 是冠心病的独立危险因素, apoB/apoA-I 比值对冠心病危险的预测能力优于其他胆固醇比值。作为冠心病危险因素惟一的全球研究, INTERHEART 研究显示,无论种族、地区和性别, 9 个和急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)密切相关的危险因素中 apoB/apoA-I 比值异常和吸烟是急性心肌梗死最强的预测因素,在所有观察种族中, apoB/apoA-I 比值的人群归因危险度达 54%, 而最佳常规血脂测定(LDL-C/HDL-C)的人群归因危险度(population attributable risk, PAR)为 37% ( $P < 0.0001$ )<sup>[4]</sup>。近期一项大型前瞻性病例对照研究发现, apoB、apoA-I、TC、apoB/apoA-I 比值、TC/HDL-C 比值与冠心病死亡显著相关,而校正吸烟、血脂异常、高血压、肥胖、糖尿病和 C 反应蛋白等心血管危险因素后,只有 apoB 和 apoB/apoA-I 比值仍然与冠心病死亡显著相关,提示载脂蛋白 apoB、apoB/apoA-I 比值是冠心病死亡事件的预测因子,且其预测价值独立于传统血脂(TC、LDL-C、HDL-C)和其他如吸烟、高血压、肥胖、糖尿病和 C 反应蛋白等心血管危险因素之外。研究还表明对冠心病死亡事件的预测能力, apoB 显著高于其他任何常规血脂<sup>[5]</sup>。最近 Khadem-Ansari 等<sup>[6]</sup>研究发现, CHD 组 apoB 显著高于对照组, apoA-I 显著低于对照组 ( $P < 0.05$ ), CHD 组 apoB 血清浓度显著增加, apoA-I 血清浓度显著下降, apoA-I、apoB 水平与冠脉病变支数和病变程度显著相关,提示低水平 apoA-I、高水平 apoB 是 CHD 的危险因素,可反映 CHD 患者病变严重程度。

### 2 平均血小板体积

血小板具有激活、黏附、聚集、释放等基本功能。平均血小

板体积(mean platelet volume, MPV)大小反映了骨髓中巨核细胞的增生与生成血小板的情况,并与循环血中血小板寿命、超微结构及功能状态密切相关,是血小板活化的指标之一,与小体积血小板相比,大体积血小板包含更多的生物活性物质,其活化后可以释放更多的 $\alpha$ 颗粒和致密颗粒,更加促进血小板聚集,收缩冠状动脉,加重血管阻塞和心肌缺血缺氧,进而导致冠心病的发生、发展。

大量前瞻性临床研究已经证实 MPV 是冠心病的一个独立危险因素。Kilicli 等<sup>[7]</sup>研究发现,心肌梗死组 MPV 显著高于对照组( $P < 0.001$ )、稳定性心绞痛组( $P < 0.05$ )、双支病变组( $P < 0.001$ )和三支病变组( $P < 0.001$ ),AMI 和高 MPV 值( $\geq 12.0$  fL)显著相关;CK-MB、Troponin-I、较高 MPV 证实心肌梗死的特异度分别为 87%、70%和 87%,然而只有较高 MPV 证实冠心病的特异度达到了 98%,提示较高的 MPV 是冠状动脉粥样硬化和心肌梗死的独立危险因素。Aksu 等<sup>[8]</sup>通过对 220 例急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者平均血小板容积和阿司匹林抵抗状态研究发现,MPV 升高和阿司匹林抵抗与 ACS 患者更差的预后(包括血管重构的复合终点、死亡、心肌梗死)显著相关(Log-rank  $P$  值均小于 0.000 1)。多变量分析表明,MPV 升高和阿司匹林抵抗是 ACS 患者复合终点、死亡和心肌梗死的独立预测因子。Chu 等<sup>[9]</sup>研究报道,MPV 与以急性胸痛为主要临床表现的 ACS 显著相关,是一个早期独立预测因子。Chu 等<sup>[10]</sup>对 MPV 与急性心肌梗死(AMI)和其他心血管事件的关系进行了综合分析。结果表明,AMI 组 MPV 显著高于无 AMI 组( $P < 0.001$ )。亚组分析显示 AMI 组、稳定性冠心病组和对照组之间 MPV 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。高水平的 MPV 与正常 MPV 相比增加死亡风险(分别为 11.5%、7.1%,OR 1.65,95% CI 1.12~2.52, $P = 0.012$ )。发生冠脉再狭窄者,其 MPV 显著高于未发生冠脉再狭窄者( $P < 0.001$ ),提示高水平的 MPV 与 AMI、心肌梗死后死亡、冠状动脉成形术后再次狭窄相关,MPV 在心血管疾病患者中是一项潜在而且有用的预后生物标志物。

### 3 血清胆红素

近 10 余年来的研究证实,胆红素是体内内源性抗氧化系统的成员之一,是一种有效的生理性抗氧化剂,占机体抗氧化能力的 30%左右。它可以有效地保护细胞免遭自由基损伤,阻止低密度脂蛋白氧化修饰,在氧化应激的情况下发挥对心脑血管系统的保护作用。

1994 年, Schwertner 等<sup>[11]</sup>首次对冠心病患者的血清总胆红素及其冠状动脉造影结果之间的关系进行回顾性分析,意外发现在校正年龄、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、吸烟史和收缩压等传统危险因素后,不论作单因素分析还是多因素分析,血清总胆红素浓度与冠心病发病率均呈负相关,并经多元回归分析后发现血清总胆红素浓度下降 50%,发生冠心病的危险性就增加 47%,从而提出低浓度胆红素水平是冠心病新的独立危险因素。Tanaka 等<sup>[12]</sup>研究发现,在校正年龄、收缩压、尿酸、估计肾小球滤过率等因素影响后,血清胆红素浓度每增加 1 mmol/L,冠状动脉钙化积分大于或等于 400 的可能性下降 14%,提示低浓度的血清胆红素水平与冠状动脉钙化相关,而冠状动脉钙化积分已被证实是人群未来发生心血管事件的独立预测因子<sup>[13]</sup>。Ghem 等<sup>[14]</sup>对 100 例冠心病患者和 100 例冠脉正常患者的胆红素水平测定发现 CHD 组血清总胆红素、直

接胆红素、间接胆红素水平(分别为 0.39、0.08、0.29 mg/dL)显著低于对照组胆红素水平(分别为 0.76 mg/dL、0.15 mg/dL、0.55 mg/dL)( $P$  值均小于 0.001),由此说明低血清胆红素水平是冠心病一个新危险因素。虽然低胆红素血症作为冠心病的易患因素正被大家所认可,但胆红素在预测 CHD 危险程度方面尚存在很多争议。一项大型心肌梗死前瞻性流行病学研究发​​现血清胆红素浓度与冠心病发生危险之间存在“U”型关系<sup>[15]</sup>。因此究竟胆红素水平多高最能有效预防冠心病的发生,是直接胆红素还是间接胆红素抑或是总胆红素与冠心病的关系密切尚不明确。亦有研究报道男性人群中胆红素降低可增加 CHD 的危险性,相反女性却不尽然<sup>[16]</sup>。男女之间差异可能与女性雌激素保护作用有关,但其确切机制尚需进一步研究。

### 4 白介素-18

近年来越来越多的研究表明,动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种慢性炎症性疾病,而白介素-18(interleukin-18, IL-18)是近年来新发现的一种具有多项性效应的促炎症因子,在炎症反应链中起着关键性的作用,参与了 AS 斑块发生、发展及破裂的整个过程。动物实验研究证实,IL-18 可促进动脉粥样硬化斑块增大及炎症细胞含量的增加,加快动脉粥样硬化狭窄程度,而 IL-18 自然拮抗剂 IL-18 结合蛋白则明显抑制炎症细胞沉积并增加斑块的稳定性。有研究证实,人类血管动脉粥样硬化斑块中确实存在 IL-18 及其受体 IL-18 mRNA 表达明显增高,溃烂斑块 IL-18 mRNA 表达明显高于无溃烂的斑块,提示 IL-18 在动脉粥样硬化斑块不稳定性和急性缺血事件发生中起着重要的作用<sup>[17]</sup>。Blankenberg 等<sup>[18]</sup>在一项大规模的心肌梗死前瞻性流行病学研究中提出 IL-18 是未来发生致死性心血管事件的独立预测因子,并且其预测价值高于 C 反应蛋白、白介素-6、纤维蛋白原等经典的炎症因子。Hartford 等<sup>[19]</sup>研究报道,IL-18 与急性冠脉综合征患者长期全因死亡率显著相关,即使在校正临床混杂因素影响后,这种相关性仍然存在;IL-18 是急性冠脉综合征患者发生充血性心力衰竭、心肌梗死和心血管死亡短期和长期独立预测因子。Furtado 等<sup>[20]</sup>通过前瞻性随访研究发现,发生心血管事件(心血管死亡,再发急性冠脉综合征,需要非预期血管重建)的急性冠脉综合征患者的血清 IL-18 平均水平高于未发生心血管事件患者,校正临床危险因素和肌钙蛋白 T 影响后,IL-18 水平升高与心血管事件较高发生率相关(HR:2.5  $P = 0.023$ )。李巧汶等<sup>[21]</sup>对冠心病患者研究中发现,CHD 患者血浆 IL-18 水平随病情严重程度而升高,且其水平与 Gensini 积分呈正相关,提示了血浆 IL-18 水平随 CHD 患者病情和病变的严重程度而升高,在一定程度上可反映 CHD 患者病情和病变的严重性,同时提示 IL-18 作为多效能炎症因子,可能参与了 CHD 的急性加重过程。因此 IL-18 的水平一定程度上能反映 CHD 患者的病情病变程度,可作为 CHD 危险分层及评估 CHD 病变程度的参考指标。

### 5 胱抑素 C(cystatin C, CysC)

近年来的研究表明,炎症因子参与动脉粥样硬化发生、发展的病理生理过程,表现为细胞外基质降解与血管壁重构。胱抑素 C 是 1983 年 Anastasi 等首次在鸡蛋清中分离纯化得到的高纯度的半胱氨酸蛋白酶抑制剂,参与半胱氨酸蛋白酶、基质金属蛋白酶等活性调控,维护细胞外基质的产生和降解的动

态平衡。当 CysC 含量减少时,基质金属蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶和组织蛋白酶活性相对增强,造成细胞外基质降解增加,促使血管壁病理性重构,导致动脉粥样硬化的发生、发展。新近的研究发现,CysC 与冠心病的发生、发展及预后密切相关。Ge 等<sup>[22]</sup>对通过前瞻性临床病例-对照研究发现,冠心病患者血清 CysC 水平增高;不稳定型心绞痛组血清 CysC 水平显著高于稳定性心绞痛组和对照组,低于 AMI 组;AMI 组血清 CysC 水平显著高于稳定性心绞痛组和对照组;研究还发现血清 CysC 水平与年龄、超敏 C 反应蛋白水平、白细胞计数、血清肌酐水平和尿酸水平呈显著正相关( $P < 0.05$ ),与高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平呈负相关( $r = -0.227, P < 0.05$ );发生不良心血管事件患者的血清 CysC 水平显著高于健康对照者,提示血清 CysC 在冠心病发展中具有重要作用,并且是不良心血管事件危险的一个强预测因子。Garcia Acuna 等<sup>[23]</sup>研究发现,CysC 值升高可以预测高危急性冠脉综合征患者住院心衰、心肌梗死、心血管死亡事件的发生,其预测价值独立于其他传统危险因素之外,CysC 值升高与肾小球滤过率正常患者更差的心血管预后有关。但有些学者报道其研究并没有得出血清 CysC 与冠状动脉粥样斑块存在直接相关性的结果。Liu 等<sup>[24]</sup>研究报道血浆 CysC 水平在动脉粥样硬化患者和无动脉粥样硬化患者之间差异无统计学意义。Eun 等<sup>[25]</sup>通过回顾性病例-对照研究发现 CysC 与冠心病无相关性,不能作为冠心病的危险标志物。目前研究认为高 CysC 水平与心血管疾病相关的确切机制尚不明确。胱抑素 C 与心血管疾病的关系有待于大样本的前瞻性研究结果进一步论证。

综上所述,冠心病的发生、发展是多种因素协同作用的结果,冠心病的危险因素错综复杂,而且其新老危险因素间也存在内在联系。对 CHD 新危险因素的探讨,有利于对 CHD 进行早期诊断、危险评估和干预治疗。流行病学研究和病例-对照研究都提示新的危险因素与 CHD 的危险相关,但还需在大规模临床干预或药物试验中得到进一步的证实。相信随着 CHD 的不断深入研究,新的防治策略和方法不断出现,可以降低 CHD 的发病率和死亡率。

#### 参考文献:

- [1] Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, et al. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and anti-atherogenic lipoproteins and to predict coronary risk[J]. Clin Chem Lab Med, 2004, 42 (12): 1355-1363.
- [2] Rasouli M, Kiasari AM, Mokhberi V. The ratio of apoB/apoA-I, apoB and lipoprotein(a) are the best predictors of stable coronary artery disease[J]. Clin Chem Lab Med, 2006, 44(8): 1015-1021.
- [3] Goswami B, Rajappa M, Mallika V, et al. Apo-B/apo-AI ratio: a better discriminator of coronary artery disease risk than other conventional lipid ratios in Indian patients with acute myocardial infarction[J]. Acta Cardiol, 2008, 63(6): 749-755.
- [4] McQueen MJ, Hawken S, Ounpuu S, et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study[J]. Lancet, 2008, 372(9634): 224-233.
- [5] Sierra-Johnson J, Fisher RM, Romero-Corral A, et al. Concentration of apolipoprotein B is comparable with the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio and better than routine clinical lipid measurements in predicting coronary heart disease mortality: findings from a multi-ethnic US population[J]. Eur Heart J, 2009, 30(6): 710-717.
- [6] Khadem-Ansari MH, Rasmi Y, Rahimi-Pour A, et al. The association between serum apolipoprotein A-I and apolipoprotein B and the severity of angiographical coronary artery disease[J]. Singapore Med J, 2009, 50(6): 610-613.
- [7] Kilicli-Camur N, Demirtunc R, Konuralp C, et al. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction [J]. Med Sci Monit, 2005, 11 (8): CR387-CR392.
- [8] Aksu H, Ozer O, Unal H, et al. Significance of mean platelet volume on prognosis of patients with and without aspirin resistance in settings of non-ST-segment elevated acute coronary syndromes[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2009, 20(8): 686-693.
- [9] Chu H, Chen WL, Huang CC, et al. Diagnostic performance of mean platelet volume for patients with acute coronary syndrome visiting an emergency department with acute chest pain: the Chinese scenario[J]. Emerg Med J, 2011, 28(7): 569-574.
- [10] Chu SG, Becker RC, Berger PB, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis[J]. J Thromb-Haemost, 2010, 8 (1): 148-156.
- [11] Schwertner HA, Jackson WG, Tolan G. Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease[J]. Clin Chem, 1994, 40(1): 18-23.
- [12] Tanaka M, Fukui M, Tomiyasu K, et al. Low serum bilirubin concentration is associated with coronary artery calcification(CAC) [J]. Atherosclerosis, 2009, 206(1): 287-291.
- [13] Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups[J]. N Engl J Med, 2008, 358(13): 1336-1345.
- [14] Ghem C, Sarmiento-Leite RE, de Quadros AS, et al. Serum bilirubin concentration in patients with an established coronary artery disease[J]. Int Heart J, 2010, 51(2): 86-91.
- [15] Troughton JA, Woodside JV, Young IS, et al. Bilirubin and coronary heart disease risk in the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) [J]. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2007, 14(1): 79-84.
- [16] Endler G, Hamwi A, Sunder-Plassmann R, et al. Is low serum bilirubin an independent risk factor for coronary artery disease in men but not in women[J]. Clin Chem, 2003, 49(7): 1201-1204.

- [17] Chen MC, Chen CJ, Yang CH, et al. Interleukin-18: a strong predictor of the extent of coronary artery disease in patients with unstable angina[J]. Heart Vessels, 2007, 22(6):371-375.
- [18] Blankenberg S, Luc G, Ducimetiere P, et al. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the prospective epidemiological study of myocardial infarction (PRIME)[J]. Circulation, 2003, 108(20):2453-2459.
- [19] Hartford M, Wiklund O, Hultén LM, et al. Interleukin-18 as a predictor of future events in patients with acute coronary syndromes [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(10):2039-2046.
- [20] Furtado MV, Rossini AP, Campani RB, et al. Interleukin-18: an independent predictor of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome after 6 months of follow-up[J]. Coron Artery Dis, 2009, 20(5):327-331.
- [21] 李巧汶, 邱键, 马俊. 冠心病患者血浆白介素-18、白介素-10 的变化及临床意义[J]. 医学临床研究, 2008, 25(1): 16-18.
- [22] Ge C, Ren F, Lu S, et al. Clinical prognostic significance of plasma cystatin C levels among patients with acute coronary syndrome[J]. Clin Cardiol, 2009, 32(11):644-648.
- [23] Garcia Acuna JM, Gonzalez-Babarro E, Grigorian Shmagian L, et al. Cystatin C provides more information than other renal function parameters for stratifying risk in patients with acute coronary syndrome[J]. Rev Esp Cardiol, 2009, 62(5):510-519.
- [24] Liu J, Ma L, Yang J, et al. Increased serum cathepsin S in patients with atherosclerosis and diabetes[J]. Atherosclerosis, 2006, 186(2):411-419.
- [25] Kim EH, Yu JH, Lee SA, et al. Lack of association between serum cystatin C levels and coronary artery disease in diabetic patients[J]. Korean Diabetes J, 2010, 34(2):95-100.

(收稿日期:2010-09-09 修回日期:2011-05-06)

· 综 述 ·

## 预防膀胱癌术后复发的研究进展

周清<sup>1</sup>, 姚善华<sup>1</sup>, 韩海彬<sup>1</sup>综述, 李彦峰<sup>2</sup>审校

(1. 重庆市长安医院外二科 400023; 2. 第三军医大学大坪医院泌尿外科, 重庆 400015)

**关键词:**膀胱肿瘤; 复发; 膀胱灌注

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.24.031

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)24-2465-03

膀胱癌是人类常见的恶性肿瘤之一,在我国其发病率居泌尿生殖系恶性肿瘤首位,在世界范围内每年有超过 357 000 个的新发病例,死亡人数超过 145 000 名,严重威胁着人类的生命健康。膀胱癌中 70%~80%是浅表性的,经尿道膀胱肿瘤切除术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)是其首选治疗,但却有高达 60%~70%的复发率和 20%的进展率。TURBT 术后辅以化疗或免疫治疗已成为预防膀胱癌术后复发和进展的主要治疗方案,国内外有关研究甚多,本文就近年来的研究进展作一综述。

### 1 术后膀胱内药物灌注治疗

**1.1 术后膀胱灌注时机** 传统上临床多采用 TURBT 术后患者病情恢复后长期规律膀胱灌注治疗,近年来对术后即刻(24 h 内)药物灌注研究较多。大量研究表明, TURBT 术后即刻用表柔比星、丝裂霉素或阿霉素等化学药物进行膀胱灌注均可降低肿瘤复发的危险性,且绝大多数复发肿瘤无分期进展<sup>[1]</sup>,推荐所有的 Ta/T1 期肿瘤患者在 TURBT 术后即刻进行膀胱灌注化疗,但避免在膀胱穿孔、切除范围大于 3 cm 或者术后有肉眼血尿时应用<sup>[2]</sup>。Engel 和 Witjes<sup>[3]</sup>则报道,对于中高危及浅表性膀胱癌患者,术后即刻膀胱灌注并没有显著降低复发率。

**1.2 单药膀胱灌注** 目前常用的膀胱灌注化学药物有丝裂霉素、吡柔比星、表柔比星、羟基喜树碱等以及免疫药物如 BCG、白介素-2(interleukin-2, IL-2)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis

factor, TNF)等,临床上较多采用单一药物灌注,均取得了较好的预防复发的效果。同时,新的灌注药物不断得到发现,其中对于吉西他滨的研究最多,且正逐步应用于临床。吉西他滨是一种新的脱氧胞苷类似物,具有广谱抗肿瘤活性。其抗肿瘤的机制是:在被肿瘤细胞摄取后,发生磷酸化而被整合进入 RNA 和 DNA,从而抑制细胞增殖并引起细胞凋亡。有学者在第一阶段的临床研究中发现吉西他滨对 BCG 治疗失败又拒绝切除膀胱的患者有效且安全后,在第二阶段的临床研究<sup>[4]</sup>,继续选择类似患者 30 例研究:吉西他滨 2 000 mg 溶于 100 mL 生理盐水中,共两个疗程,每个疗程行连续 3 周进行膀胱灌注,中间间隔 1 周,平均随访时间 19 个月,15 例获得完全缓解(细胞学及病检阴性),复发病例中 2 例出现进展,11 例最终进行了膀胱切除。因此认为对于高危且拒绝膀胱切除的患者选择吉西他滨治疗方案是可行的。

新的免疫制剂——分支杆菌的细胞壁 DNA 复合物也开始进入临床研究,旨在取代 BCG,以减少 BCG 治疗引起的多而重的不良反应。Morales 等<sup>[5]</sup>采用分支杆菌的细胞壁 DNA 复合物在 55 例患者(包括 45 例 BCG 和 2 例化学药物治疗失败者,8 例首次治疗)中 25 例和 30 例分别使用 4 mg 和 8 mg, 4 mg 组完全有效率为 27.3%, 8 mg 组为 46.4%, 两组均耐受良好,认为分支杆菌的细胞壁 DNA 复合物具有良好的抗肿瘤活性,相比 BCG 毒性更低,不良反应更少,应用前景良好。Yuksel 等<sup>[6]</sup>研究发现,草分支杆菌的细胞壁提取物具有充分