

声动力治疗的研究进展

张 政 杨丹丹 张 欣 付启航 岳 悦 濮雄鹰 李铭杰 顾 欣 徐阳阳

摘 要 声动力疗法(SDT)是近些年来提出的一种基于超声波的疾病治疗方式,其具有良好的肿瘤治疗效果、深部组织穿透能力且对正常组织无明显损伤等特点。随着研究的深入,SDT机制逐渐被认识,治疗范围也不再局限于肿瘤。目前SDT联合化疗、光动力治疗、热疗等新兴治疗方式正逐渐应用于疾病的治疗。本文就SDT的机制和相关医学研究进行综述。

关键词 声动力疗法;肿瘤;联合治疗;机制;综述

[中图分类号]R445.1

[文献标识码]A

Research progress of sonodynamic therapy

ZHANG Zheng, YANG Dandan, ZHANG Xin, FU Qihang, YUE Yue, PU Xiongying, LI Mingjie, GU Xin, XU Yangyang

Department of Tumor, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150000, China

ABSTRACT In recent years, sonodynamic therapy is a kind of disease treatment method based on ultrasound, which has the characteristics of good tumor treatment effect, penetrating ability of deep tissue and no obvious damage to normal tissue. With the deepening of research, the mechanism of sonodynamic therapy has been gradually realized and the application has been widely evolved, which is no longer limited to tumors. The sonodynamic therapy combined with chemotherapy, photodynamic therapy, hyperthermia and other new therapeutic methods have been gradually applied in the treatment of diseases. This paper reviews the mechanism and medical research of sonodynamic therapy.

KEY WORDS Sonodynamic therapy; Tumor; Combination therapy; Mechanism; Review

声动力疗法(sonodynamic therapy, SDT)最初起源于光动力疗法(photodynamic therapy, PDT),具体是指利用超声波对生物组织有较强的穿透能力,尤其是聚焦超声能无创地将声能聚焦于深部组织,并激活一些声敏药物(如血卟啉)产生抗肿瘤效应^[1]。SDT既具有PDT的无创肿瘤治疗效果,又具有深层次穿透能力,可以对解剖部位较深的病灶进行精准治疗,为临床治疗提供了新的选择。近年来,随着对SDT的深入探索,其原理被逐渐揭开。活性氧的积聚、空化效应的产生、细胞凋亡水平的增加均为SDT的临床实验提供了细胞水平的支持^[2]。与此同时,SDT联合光动力、化疗、热疗等治疗方式弥补了单一治疗方式的不足,使治疗效果得到进一步提升。本文就SDT的机制、医学研究进行综述。

一、SDT机制

SDT是一种新型的治疗方式,目前尚未大量应用于临床,其机制仍在探索中。经过近20年的研究,关于SDT的机制比较认可的主要有活性氧(reactive oxygen species, ROS)机制、超声

空化效应、凋亡机制。①ROS:作为一种活性的含氧化学物质,包括过氧化物、自由基、离子和单态氧,在细胞损伤或死亡中起着关键病理作用。声敏剂可以特异性地富集于肿瘤细胞中,通过体外超声波能量的作用,诱发肿瘤细胞内产生大量ROS,破坏肿瘤细胞,继而达到治疗疾病的目的^[2]。②超声空化效应:是一种物理作用,其在物理学中的解释为:存在于液体中的微气核空化泡在声波的作用下振动,当声压达到一定值时发生的生长和崩溃的动力学过程。当细胞膜接收到超声波能量时,可以诱导空化效应的产生。随着空化效果增强,机械压力不断增强,最终对细胞膜造成物理损伤^[3]。研究^[4]表明,超声波可以改变细胞膜的通透性,使声敏剂更易进入病灶细胞。③凋亡机制:半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)是一种与凋亡相关的蛋白酶,其在细胞凋亡中起着重要的作用。研究^[5]表明SDT可以上调FAS/FASL的表达,导致细胞内Caspase-8和Caspase-3的增加,进而激活外源性凋亡通路诱导细胞凋亡。Bcl-2为一种抑癌基因,具有显著抑制细胞凋亡的作用。有研究^[6]表明,SDT可

基金项目:黑龙江省自然科学基金面上项目(H2017046)

作者单位:150000 哈尔滨市,哈尔滨医科大学附属肿瘤医院肿瘤科(张政),头颈外科(岳悦、顾欣),泌尿外科(徐阳阳);黑龙江省森工总医院泌尿外科(杨丹丹);哈尔滨理工大学化学与环境工程学院(张欣);哈尔滨医科大学影像专业(付启航、濮雄鹰、李铭杰)

通讯作者:徐阳阳,Email:dr_xuyangyang@outlook.com

以通过下调 Bcl-2 基因的表达,从而改变下游 Bcl-2 家族蛋白的表达水平,促进细胞凋亡。Ca²⁺相关凋亡通路也是近些年来研究热点。SDT 不仅可通过增加细胞内 Ca²⁺水平,降低线粒体膜电位,改变线粒体通透性,促进细胞色素 C 和凋亡因子的释放,进而促进细胞的凋亡^[7];还可能通过破坏肿瘤血管系统,使肿瘤血管扩张和出血,尤其对新生血管的内皮细胞产生损伤,从而影响肿瘤血供,加快肿瘤凋亡^[8]。

二、SDT 的应用

1. 肝癌:肝癌是全球范围内发病率最高的恶性肿瘤之一,也是导致肿瘤相关死亡的第三大原因。传统的放、化治疗会对机体产生极大伤害。SDT 为肝癌的治疗提供了新的选择。Li 等^[6]通过 SDT 分别从体内和体外两个层面对 hep-G2 肝癌细胞进行治疗,结果发现 SDT 上调了 p53 和 Bax 的表达,下调 Bcl-2 的表达,导致 Caspase-3 的激活,最终引发细胞凋亡。对照组和 SDT 组荷瘤小鼠在治疗后第 11 天的肿瘤体积分别为 (959.2±82.1) mm³、(294.4±31.4) mm³,两组小鼠的生存时间分别为 (25.0±0.6) d、(35.3±1.1) d,差异均有统计学意义 (均 P<0.01)。结果表明 SDT 体外治疗可以通过激活 Caspase-3 蛋白促进细胞凋亡;体内治疗可以抑制肿瘤生长,延长荷瘤小鼠的存活时间。Wang 等^[8]经体外研究发现,SDT 可以降低 H22 肝细胞癌的线粒体膜电位,进而导致细胞凋亡的产生。肿瘤细胞经 SDT 治疗 60 s 后,继续培养 2 h,细胞存活率由 82.6% 降低至 59.4%。此外,另有研究^[9]报道表明 SDT 对肝癌荷瘤小鼠也具有治疗效果。

2. 乳腺癌:目前,使用 SDT 进行体内体外治疗乳腺癌的研究较多。钟晓文等^[10]在体外应用 SDT 治疗 MDA-MB-231 人乳腺癌细胞,治疗后可使肿瘤细胞凋亡率达 68.33%。Zhang 等^[11]使用负载血卟啉单甲醚的脂质体作为 SDT 的声敏剂对 MCF-7 乳腺癌细胞进行治疗,治疗 20 d 后发现 MCF-7 细胞中有大量 ROS 蓄积,MCF-7 细胞的生长得到了很好的抑制。有学者^[12]以 5-氨基乙酰丙酸 (5-ALA) 作为声敏剂,从体内和体外两个层面证实了 SDT 对 EMT6 乳腺癌细胞的治疗效果,并得出了 SDT 治疗的靶点在线粒体上,其机制主要为线粒体膜氧化,产生 ROS,进而达到治疗乳腺癌的目的。有学者^[13]对乳腺癌荷瘤小鼠治疗发现,SDT 可以显著抑制小鼠肿瘤的生长,其抑瘤率可高达 70%。

3. 脑胶质瘤:Chen 等^[14]研究表明,SDT 不仅可以增加凋亡蛋白 Caspase-3、Bcl-2、Bax 的表达,还可增强替莫唑胺 (TMZ) 治疗脑胶质瘤的疗效。结果显示,SDT 联合 TMZ 使用可抑制 NHE1 蛋白的表达,进而抑制胶质瘤细胞的迁移;电镜下可见细胞核缩小,核膜形态特征改变,核染色质浓缩,线粒体肿胀、空泡化,线粒体嵴和膜消失,大量液泡被格式化等大量病理学改变。研究^[15]表明,SDT 还可通过诱导自噬体的增多,达到抑制脑胶质瘤细胞增殖目的。在活体层面,因血脑屏障的存在,作为大分子水溶性的声敏剂通常需借助纳米材料,才能透过血脑屏障特异性地与肿瘤结合。Liang 等^[16]通过纳米材料运载声敏剂原卟啉 (PpIX) 透过血脑屏障,增加声敏剂在肿瘤组织内的累积。结果显示,SDT 可以在不降低小鼠体质量的前提下,显著抑制 C6 脑胶质瘤荷瘤小鼠肿瘤生长速度,起到了良好的治疗效果。

4. 骨肉瘤:是一种起源于间叶组织的恶性肿瘤,主要患病人群为儿童。晚期骨肉瘤的治疗存在着放化疗不敏感、化疗药耐药、肿瘤复发等诸多问题,是临床面临的难点问题。SDT 的出现为骨肉瘤的治疗提供了新的选择。钱贵宾等^[17]通过细胞体外实验证实 5-ALA 可特异性地富集于 U2-OS 人骨肉瘤细胞,并通过外部超声刺激促进了细胞内 ROS 的产生;MTT 法检测到细胞存活率大幅下降。Xiong 等^[18]以华卟啉钠 (DVDMS) 作为声敏剂,对 S180 肉瘤的荷瘤鼠进行体内实验也发现了类似的结果:肿瘤体积在 SDT 治疗下减小、癌细胞凋亡增加,且 SDT 治疗效果与短时间内治疗次数呈正相关。

5. 白血病:Hu 等^[19]使用 DVDMS 作为声敏剂,研究发现华卟啉钠 (DVDMS) 可特异性、快速富集在人白血病细胞 (K562、U937) 中,而对正常组织不产生富集。可见,SDT 可以特异性地杀伤白血病细胞,而对正常细胞诸如小鼠外周血单核细胞、脾淋巴细胞未表现出毒性。

6. 牙周炎:SDT 对牙龈卟啉单胞菌生物膜具有杀伤作用,并且在此过程中,可引发脂质过氧化反应,导致丙二醛的释放,最终达到治疗牙周炎的目的。研究^[20]证实,以血卟啉单甲醚为声敏剂的 SDT 可成功治疗牙周炎大鼠,且未发现不良反应的发生。

7. 动脉粥样硬化:巨噬细胞在体内参与炎症反应和脂质代谢,对于动脉粥样硬化的发展起到关键作用。巨噬细胞吞噬游离胆固醇酯化形成的脂滴成为泡沫细胞,泡沫细胞分泌炎症因子、促进斑块进展,是动脉粥样硬化斑块的特征性标志^[21]。王巍等^[22]通过细胞水平研究发现,5-ALA 介导的 SDT 可以使泡沫细胞和巨噬细胞凋亡,从而达到治疗动脉粥样硬化的目的。王立民等^[23]采用姜黄素介导通过 SDT 治疗活体动脉粥样硬化小鼠,发现在主动脉上 TIMP-1 表达增加,MP-2 和 TMP-9 表达降低。促炎性细胞因子干扰素 γ 和肿瘤坏死因子 α 表达降低,抗炎性细胞因子转化生长因子 (TGF)- β 和白介素 10 表达增加,从而达到治疗动脉粥样硬化的目的。

三、SDT 的联合应用

尽管 SDT 表现出良好的治疗效果,但是由于肿瘤的生长机制复杂,单一的治疗方式难以达到最佳的治疗效果。多种方式联合治疗在肿瘤治疗中展现出极大地潜力。

1. 声光动力治疗 (sono-photodynamic therapy, SPDT):玫瑰红是一种光敏剂,同时也是一种免疫增强剂,可以刺激免疫物质产生以达到抗肿瘤的目的^[24]。Liu 等^[25]通过两亲性的多肽为载体包裹玫瑰红,制成新的纳米材料,并将其命名为 PARN。研究发现,相比单纯的光动力治疗或 SDT,以 PARN 介导的 SPDT 可以显著抑制荷瘤小鼠肿瘤的生长,促进肿瘤细胞凋亡和 ROS 的产生,增强了肿瘤坏死因子和白介素 6 的分泌。且发现这种联合治疗并不会对心、肺、肝、肾等重要脏器产生损伤。Kenyon 等^[26]通过 SPDT 对晚期乳腺癌患者进行治疗,发现该疗法延长乳腺癌患者生存时间的同时,并未产生明显的副作用。

2. SDT 联合化学疗法:化疗是肿瘤治疗的主要方法之一,但长期使用化疗药物会使肿瘤产生耐药型,从而影响治疗效果、增加肿瘤远处转移的风险。Chen 等^[27]研究发现,相比单纯使用化疗药物,化疗药物 TMZ 联合 SDT 可以降低 C6 脑胶质瘤细胞中基质金属蛋白酶-2 的表达,从而降低了肿瘤细胞转移的

能力。不仅如此,该研究还表明SDT可以增强肿瘤对于化疗药物TMZ的敏感性,提升化疗药物的治疗效果。Wu等^[28]研发了一种可以装载化疗药物的纳米载体HPCID,其装载阿霉素和SDT联合治疗可以加速ROS的产生,从而显著抑制4T1乳腺癌细胞的生长;经体内实验证实,联合治疗可以显著降低荷瘤小鼠肺转移风险,同时并未观察到明显的毒性作用。

3.SDT联合热疗:热疗是肿瘤治疗的一种辅助疗法,其通过将肿瘤局部温度提升到40~43℃,但未提高周边正常组织的温度。研究^[29]表明其可以改变肿瘤细胞的血供和氧合、抑制DNA修复、阻止细胞周期进程和促进细胞凋亡的作用。此外,热疗联合SDT也可以增强SDT效果。Chen等^[30]使用二氧化硅作为纳米载体,联合导热材料石墨烯和声敏剂玫瑰红制作出了新的纳米材料nrGO@MSN-ION-PEG-RB,在超声的作用下,其可以使肿瘤局部温度升高,提高肿瘤组织ROS的产量,降低空化阈值。肿瘤组织深部通常呈低氧状态,联合治疗尤其可以增强肿瘤深部组织ROS的产生,增强了SDT的治疗效果。Ju等^[31]研究发现,热疗联合SDT可以在提高肿瘤区域ROS产生的同时,降低线粒体膜电位,扰乱肿瘤组织的能量代谢,从而达到抑制肿瘤生长的目的。

四、总结及展望

总之,SDT作为一种有效、安全、无侵入的治疗方式,已经得到了众多学者的认可,其治疗机制也随着研究的深入逐渐被人们认识。SDT不仅可以对肿瘤产生较好的抑制效果,对炎症、动脉粥样硬化等良性疾病也展现出了治疗效果。联合方式治疗使SDT的潜在治疗价值进一步被发掘,为疾病的治疗提供了新选择。但是由于声波的衍射、散射等特性,病变区域外的正常组织难免会受到超声的照射和细胞毒性的影响,这将会对治疗产生负面影响。如何最大可能的降低副作用的产生,是SDT以后研究的重点和难点,也是该疗法大规模应用于临床的阻碍。目前声敏剂多为光敏剂发展而来,其在治疗过程中难免会产生光毒性和受到其他物理因素的干扰,这将为治疗带来诸多变量及不确定性。设计出一种仅对超声敏感的声敏剂,也是以后研究的方向。此外,各实验机构在进行声动力测试时,超声强度、超声频率、单次治疗时长、治疗周期、声敏剂的选择、长期治疗的安全性等方面尚未形成统一的标准,这也是下一步需要研究和完善的地方。

参考文献

- [1] Khoza P, Ndhundhuma I, Karsten A, et al. Photodynamic therapy activity of phthalocyanine-silver nanoparticles on melanoma cancer cells[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2020, 20(5): 3097-3104.
- [2] Kausar S, Wang F, Cui H, et al. The role of mitochondria in reactive oxygen species generation and its implications for neurodegenerative diseases[J]. *Cells*, 2018, 7(12): 3618-3629.
- [3] Zheng L, Shen CL, Li JM, et al. Assessment of the preventive effect against diabetic cardiomyopathy of FGF1-loaded nanoliposomes combined with microbubble cavitation by ultrasound[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10(6): 1535-1546.
- [4] Qian J, Gao Q. Sonodynamic therapy mediated by emodin induces the oxidation of microtubules to facilitate the sonodynamic effect[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2018, 44(4): 853-860.
- [5] 高维伟, 盛思琪, 曹正宇, 等. 致凋亡的声动力疗法诱导巨噬细胞线粒体钙升高的机制研究[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(7): 22-27.
- [6] Li E, Sun Y, Lv G, et al. Sinoporphyrin sodium based sonodynamic therapy induces anti-tumor effects in hepatocellular carcinoma and activates p53/caspase 3 axis[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 113(1): 104-114.
- [7] Hutcheson JD, Schlicher RK, Hicks HK, et al. Saving cells from ultrasound-induced apoptosis: quantification of cell death and uptake following sonication and effects of targeted calcium chelation[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2010, 36(6): 1008-1021.
- [8] Wang XB, Liu QH, Mi N, et al. Sonodynamically induced apoptosis by protoporphyrin IX on hepatoma-22 cells in vitro[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2010, 36(4): 667-676.
- [9] Zhong X, Zhang M, Tian Z, et al. The study of enhanced high-intensity focused ultrasound therapy by sonodynamic N₂O microbubbles[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2019, 14(1): 381-395.
- [10] 钟晓文, 黄燕, 但伶, 等. 载N₂O微泡的声动力效应研究[J]. *解放军医学杂志*, 2019, 44(12): 1000-1006.
- [11] Zhang Y, Ou Y, Guo J, et al. Ultrasound-triggered breast tumor sonodynamic therapy through hematoporphyrin monomethyl ether-loaded liposome[J]. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater*, 2020, 108(3): 948-957.
- [12] Shimamura Y, Tamatani D, Kuniyasu S, et al. 5-Aminolevulinic acid enhances ultrasound-mediated antitumor activity via mitochondrial oxidative damage in breast cancer[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(7): 3607-3612.
- [13] Xie L, Feng X, Shi Y, et al. Blocking the glycolytic pathway sensitizes breast cancer to sonodynamic therapy[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2018, 44(6): 1233-1243.
- [14] Chen L, Cong D, Li Y, et al. Combination of sonodynamic with temozolomide inhibits C6 glioma migration and promotes mitochondrial pathway apoptosis via suppressing NHE-1 expression[J]. *Ultrason Sonochem*, 2017, 39(1): 654-661.
- [15] 王来藏, 李晨光, 谢晨, 等. 自噬在声动力疗法抑制C6胶质瘤细胞增殖中的作用[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(19): 3616-3620.
- [16] Liang K, Li Z, Luo Y, et al. Intelligent nanocomposites with intrinsic blood-brain-barrier crossing ability designed for highly specific MR imaging and sonodynamic therapy of glioblastoma[J]. *Small*, 2020, 16(8): 1906-1915.
- [17] 钱贵宾, 李卫, 姜明久, 等. 5-氨基酮戊酸声动力疗法诱导人骨肉瘤细胞凋亡的研究[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(20): 3823-3826, 3844.
- [18] Xiong W, Wang P, Hu J, et al. A new sensitizer DVDMS combined with multiple focused ultrasound treatments: an effective antitumor strategy[J]. *Sci Rep*, 2015, 5(3): 174-185.
- [19] Hu J, Wang X, Zhang K, et al. Sinoporphyrin sodium: a novel sensitizer in sonodynamic therapy[J]. *Anticancer Drugs*, 2014, 25(2): 174-182.
- [20] 栾小敏, 庄德舒, 代佳音, 等. 声动力疗法辅助治疗大鼠牙周炎效果研究[J]. *中国实用口腔科杂志*, 2018, 11(2): 91-94.
- [21] Fosheim K, Alnaes KP, Redman C, et al. Acute atherosclerosis of decidua basalis: characterization of spiral arteries, endothelial status and activation[J]. *Placenta*, 2019, 82(1): 10-16.

- [22] 王巍,程佳丽,孙鑫,等. 5-氨基酮戊酸介导的声动力疗法诱导巨噬细胞和泡沫细胞凋亡[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(4): 339-344.
- [23] 王立民,刘有旺,王恩波,等. 以大黄素为声敏剂介导声动力疗法对小鼠动脉粥样硬化治疗作用的研究[J]. 医学信息, 2018, 461(6): 66-68.
- [24] Vanerio N, Stijnen M, de Mol BAJM, et al. Biomedical applications of photo- and sono-activated rose bengal: a review [J]. Photobiomodul Photomed Laser Surg, 2019, 37(7): 383-394.
- [25] Liu Z, Ji p, Jiang Y, et al. Multifunctional nanocapsules on a seesaw balancing sonodynamic and photodynamic therapies against superficial malignant tumors by effective immune-enhancement [J]. Biomaterials, 2019, 218(1): 119-151.
- [26] Kenyon J, Fuller R, Luller T, et al. Activated cancer therapy using light and ultrasound—a case series of sonodynamic photodynamic therapy in 115 patients over a 4 year period [J]. Current Drug Therapy, 2009, 4(3): 179-193.
- [27] Chen L, Cong Dm, Li Yz, et al. Combination of sonodynamic with temozolomide inhibits C6 glioma migration and promotes mitochondrial pathway apoptosis via suppressing NHE-1 expression [J]. Ultrason Sonochem, 2017, 39(1): 654-661.
- [28] Wu PY, Sun Y, Dong W, et al. Enhanced anti-tumor efficacy of hyaluronic acid modified nanocomposites combined with sonodynamic therapy against subcutaneous and metastatic breast tumors [J]. Nanoscale, 2019, 11(24): 11470-11483.
- [29] Bao YW, Hua XW, Li YH, et al. Hyperthermia-promoted cytosolic and nuclear delivery of copper/carbon quantum dot-crosslinked nanosheets: multimodal imaging-guided photothermal cancer therapy [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2018, 10(2): 1544-1555.
- [30] Chen YW, Liu TY, Chang PH, et al. A theranostic nrGO@MSN-ION nanocarrier developed to enhance the combination effect of sonodynamic therapy and ultrasound hyperthermia for treating tumor [J]. Nanoscale, 2016, 8(25): 12648-12657.
- [31] Ju DH, Yamaguchi F, Zhan G, et al. Hyperthermotherapy enhances antitumor effect of 5-aminolevulinic acid-mediated sonodynamic therapy with activation of caspase-dependent apoptotic pathway in human glioma [J]. Tumour Biol, 2016, 37(8): 10415-10426.

(收稿日期: 2020-07-08)

· 病例报道 ·

Echocardiographic diagnosis of Raghieb syndrome: a case report

超声心动图诊断 Raghieb 综合征 1 例

颜玲 魏薪 唐红

[中图法分类号] R540.45; R825.4

[文献标识码] B

患儿男, 1 岁, 因发现心脏杂音 1 年就诊。体格检查: 心界向左扩大, 心率 76 次/min, 律齐; 胸骨左缘第二三肋间可闻及Ⅲ期/6 级收缩期杂音, 肺动脉瓣区第二心音亢进, 呈固定分裂。心电图示: 窦性心律。胸部 X 线检查: 心影增大。超声心动图检查: 右心增大(右室内径 15 mm, 右房内径 24 mm), 肺动脉增宽(内径 15 mm); 非标准主动脉短轴切面显示一异常血管汇入左房近左心耳处, 向上追踪扫查确定该血管为永存左上腔静脉(PLSCV), 右上腔静脉汇入右房。冠状静脉窦及无名静脉缺如。房间隔中份回声失落约 16 mm, 心房水平左向右分流; 大血管水平左向右为主双向分流, 分流束宽 1.5 mm。见图 1 A~E。超声心动图提示: 先天性心脏病房间隔缺损(继发孔型), 双上腔静脉, PLSCV 汇入左房, 动脉导管未闭(细小管型), 肺动脉高压。增强 CT 及三维重建检查: 粗大左颈内静脉通过左上腔静脉汇入左房; 右侧上腔静脉汇入右房; 左、右上腔静脉间未见粗大交通支。见图 1F。提示: 双上腔静脉, 左上腔静脉直接汇入左房。患儿于全麻体外循环下行永存左上腔静脉异位引流矫治、房间隔缺损修补及动脉导管结扎术, 术中所见证实超声心动图提示。术后患儿恢复良好。

讨论: Raghieb 综合征是一种罕见的先天性心脏病, 系指 PLSCV 直接开口于左房, 同时合并冠状静脉窦缺如和房间隔缺损; 发病率不到房间隔缺损总数的 1%^[1], 临床较为罕见。Raghieb 综合征是胚胎发育的过程中左房静脉皱褶和左主静脉发育不良, 造成冠状静脉窦与左房之间的共同壁完全缺如, 属于无顶冠状静脉窦综合征中的一类^[2]。超声心动图是最常用于诊断 Raghieb 综合征的无创检查方法, 其表现易与单纯房间隔缺损混淆, 因此常规观察冠状静脉窦对于提示 PLSVC 的存在有重要意义。但因 PLSVC 直接汇入左房者较罕见, 检查过程中容易漏诊, 亦误诊为左上肺静脉, 检查时需结合多切面进行观察, 特别是胸骨上窝切面。本例患儿超声诊断要点是在左房近左心耳处侧壁可见一异常粗大静脉汇入, 再追踪扫查发现其为 PLSVC 直接汇入左房, 同时存在房间隔缺损和冠状静脉窦缺如。对于超声图像质量不佳者, 可通过增强 CT 检查或心血管造影明确诊断。

Raghieb 综合征需要进行手术矫治, 常规行外科开胸手术, 将 PLSVC 吻合到右房; 亦有文献^[3]报道应用心血管造影经皮治

(下转第 618 页)