

prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group[J]. Ann Intern Med,1999,130(6):461-470.

[7] Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate[J]. Ann Intern Med,2006,145(4):247-254.

[8] Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol,2006,17(10):2937-2944.

[9] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. Ann Intern Med, 2009, 150 (9):604-612.

[10] 邱玲, 国秀芝, 朱岩, 等. 苦味酸法和酶法检测肌酐对肾小球滤过率预测公式效能的影响[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(12): 1062-1068.

[11] 黄一新, 汪太松, 袁伟杰. 不同肾功能评估公式在 PAP 酶法肌酐检测时临床适用性比较[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9 (8):715-718.

[12] 王文霞, 贾伟平, 包玉倩, 等. 肾小球滤过率评价糖尿病患者肾功能的意义及方法学比较[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(48):3385-3388.

[13] 任颖, 巴雅, 李素华, 等. CKD—EPI 与 MDRD 肾小球滤过率评估公式在慢性肾脏病患者中的适用性研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(14):1586-1589.

[14] 徐佩, 魏雪菲, 许守林, 等. 不同公式估算慢性肾脏病患者肾小球滤过率的结果评价[J]. 临床肾脏病杂志, 2011, 11(7):312-315.

[15] Hildesheim A, Wang SS. Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review[J]. Virus Res, 2002, 89(2):229-240.

[16] 刘斌剑, 李佳霖, 祁朝玲, 等. 比较不同肾小球滤过率模型算法对评估慢性肾脏病的适用性[J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10 (23):1851-1853.

[17] 李冬, 焦连亭. 肌酐和胱抑素 C 肾小球滤过率估算方程的应用及评价[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(10):1041-1042.

[18] 邹勇华, 杜新, 王峰. CKD-EPI 方程在我国慢性肾脏病不同分期中的应用[J]. 临床肾脏病杂志, 2011, 11(11):511-513.

[19] Arany I, Grattendick KJ, Whitehead WE, et al. A functional interferon regulatory factor-1 (IRF-1)-binding site in the upstream regulatory region (URR) of human papillomavirus type 16[J]. Virology, 2003, 310(2):280-286.

(收稿日期:2012-12-28)

• 综 述 •

低强度脉冲超声治疗膝骨性关节炎的研究进展

李 涛 综述, 陈世荣[△] 审校

(重庆医科大学第二临床学院骨科, 重庆 400010)

关键词: 超声疗法; 骨关节炎; 膝关节; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.15.038

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)15-2000-04

膝骨性关节炎是中老年人群中的常见病、多发病,引起患者膝关节疼痛、肿胀、畸形及活动受限,并严重影响患者的生活质量^[1]。由于其病理变化的复杂性,以及关节软骨具有自我修复能力极低的组织特性,膝骨性关节炎难于治疗。近几年,具有安全、无创、方便、经济等特点的物理疗法逐渐走入研究者的视野,并将其应用于膝骨性关节炎的临床治疗上。对于大量处于早、中期膝骨性关节炎患者,物理治疗已经被提到了一个很高的地位,它不仅单独治疗疗效明显,而且可与其他治疗方法联合应用,取得了令人满意的疗效^[2]。低强度脉冲超声(LIPUS)作为一种独特的物理疗法,可通过产生的致热作用及非致热作用,促进多种组织细胞的新陈代谢,产生多种生物学效应,目前已成功应用于骨折相关问题的临床治疗^[3]。而关于其对膝骨性关节炎治疗的研究,有基础实验及临床研究两个方面的报道,而本文将就这两个方面的研究进展进行综述。

1 LIPUS 治疗膝骨性关节炎的基础研究

1.1 细胞水平 Korstjens 等^[4]发现 LIPUS 能明显升高正常及病变关节软骨移植细胞外基质中 35S-硫酸盐的含量,具有促进关节软骨细胞基质合成的作用。而在关节软骨细胞的增殖方面,LIPUS 虽然减少了移植物中含 1~3 个软骨细胞的细胞巢的数量,但却能明显增加含 4~6 个软骨细胞的细胞巢的数量,能够明显提高两种移植物内关节软骨细胞的总体数量,具有促进关节软骨细胞增殖的作用。该作用使得 LIPUS 在一定程度上能够促进膝骨性关节炎关节软骨损伤的修复,对

骨性关节炎具有积极的治疗作用。而关于 LIPUS 促进关节软骨细胞增殖的作用机制,Takeuchi 等^[5]进行了相关研究。该研究发现 LIPUS 促进关节软骨细胞增殖的作用可能与 PI3K/Akt 信号传导通路密切相关,而与 MAPK 信号传导通路关系不大。

关于 LIPUS 对关节软骨细胞外基质合成的影响, Vaughan 等^[6]却得出了与 Korstjens 等^[4]不一样的结论。他们将成熟的牛关节软骨细胞分别进行单层及琼脂糖培养,在培养过程中每天使用不同强度的 LIPUS 进行 20 min 照射,同时监测关节软骨细胞外基质 sGAG 的合成情况。虽然研究发现强度为 100 mw/cm² 的 LIPUS 在琼脂糖培养的头 2 d 的时间里诱导了大约 20% 的 sGAG 合成,但这种作用却不能够有效维持,在培养的第 5 天就消失了。除此以外,本研究还发现在这两种培养条件下,强度为 30 及 100 mw/cm² 的 LIPUS 对关节软骨细胞 sGAG 的总体合成并无明显促进作用。而且,强度为 200 和 300 mW/cm² 的 LIPUS 因局部产生的热作用,导致了关节软骨细胞的死亡。该研究认为 LIPUS 促进关节软骨细胞外基质 sGAG 成分的合成仅仅是一种短暂的刺激作用,缺乏作用的持久性,这在一定程度上限制了其促进关节软骨修复的作用,影响了其对膝骨性关节炎的治疗作用。

有研究从与膝骨性关节炎密切相关的炎症反应的角度研究了 LIPUS 的治疗作用。Ito 等^[7]分别在关节软骨细胞单层及细胞移植培养中加入适量的炎症因子 IL-1 β 建立了关节

软骨细胞的炎症反应模型,然后在培养过程中分别采用不同强度的 LIPUS 进行照射,结果发现,在两种不同的培养系统中,不同强度的 LIPUS 均对 IL-1 β 诱导的 MMP-13 的表达具有明显的抑制作用,且超声的强度不同,这种抑制作用也不一样,具有强度的依赖性。而 MMP13 是一种具有分解 II 型胶原纤维作用的酶,LIPUS 通过对 MMP13 的抑制,可以对抗炎症因子 IL-1 β 诱导的关节软骨的降解,对关节软骨具有一定的保护作用。另外 Nakamura 等^[8]则研究了 LIPUS 对关节滑膜细胞炎症反应的作用,他们分别在加入及未加入炎症因子 IL-1 β 的培养基中培养大白兔滑膜细胞 HIG-82,并于培养 4 h 后分别进行 15 min 的 LIPUS 照射。结果发现 LIPUS 能明显上调 IL-1 β 刺激的滑膜细胞中透明质酸合成酶 2、3 的表达合成,有利于关节腔内透明质酸类物质的累积,具有一定的抗炎作用。同时研究还发现 IL-1 β 能明显诱导滑膜细胞中 COX-2 及 PGE2 的表达,但 IL-1 β 这种诱导作用,却能够被 LIPUS 所抑制,这同样也显示了 LIPUS 的抗炎作用,而对膝骨性关节炎具有潜在的治疗作用。

1.2 动物模型 在 LIPUS 治疗膝骨性关节炎的动物研究方面,Gurkan 等^[9]在建立的人自发性骨性关节炎的 Hartley 天竺鼠模型上,研究了 LIPUS 对骨性关节炎的预防及治疗作用。结果显示在模型的建立过程中应用 LIPUS 虽未能完全阻止骨性关节炎关节软骨的退变,但与对照组相比,LIPUS 使得关节软骨组织切片的表面不平整度及软骨基质染色的丢失明显减少,具有减轻骨性关节炎病变程度的作用。而在已建立的动物模型上应用 LIPUS,也同样显示了减轻病变程度的作用。另外本研究通过免疫组化发现 LIPUS 明显下降了关节软骨 TGF- β 1 的内源性表达,减弱了关节软骨的内源性修复。针对这一现象,研究者认为这种软骨内源性修复的减弱在一定程度上是由于 LIPUS 保护了关节软骨,使得关节软骨损伤退变明显减少。通过本研究,不仅发现了 LIPUS 对骨性关节炎关节软骨的保护作用,同时还发现超声治疗越早,这种保护作用就越强。而国内周昆等^[10]在通过 Hulth 方法建立的大白兔骨性关节炎模型上,也有着类似的发现。

而在老鼠的骨性关节炎模型上,Naito 等^[11]也研究了 LIPUS 的治疗作用。研究认为 LIPUS 有可能通过激活与诱导了关节软骨细胞 II 型胶原纤维的表达,进而促进了 II 型胶原的合成,对骨性关节炎具有一定的关节软骨保护作用。

另外,Li 等^[12]则采用切断大白兔前交叉韧带的方法建立了骨性关节炎的动物模型,并通过该动物模型研究了 LIPUS 对关节软骨 MMP-13 表达及 MAPKs 信号传导通路的影响,初步探讨了其保护骨性关节炎关节软骨的作用机制。研究发现 LIPUS 明显下调了关节软骨 MMP-13 及 MRPKs 信号传导通路中重要信号传导分子 ERK1/2、p38 的表达合成,延缓了骨性关节炎动物模型中关节软骨基质的降解,对骨性关节炎具有一定的治疗保护作用。但本研究还尚不能完全明确其抑制关节软骨 MMP13 表达的作用与细胞内 MRPKs 信号传导通路的因果关系,还需要对这方面进行更加深入探讨。除此之外,国内唐进等^[13]也在大白兔的膝骨性关节炎模型上研究了 LIPUS 的治疗作用,他们采用免疫组织化学方法观察超声治疗前后兔关节软骨及滑膜中与细胞膜水通透性密切相关的水通道蛋白 3 的表达情况,并与对照组相比,发现 LIPUS 能够明显抑制关节软骨及滑膜中水通道蛋白 3 的表达合成,对骨性关节炎具有减少关节腔积液、减轻周围组织水肿的潜在治疗作用。但关于 LIPUS 抑制水通道蛋白 3 表达合成的具体作用机制及

分子生物学靶点,该研究并未深入探究,目前仍不清楚,仍需要进一步探索。

2 临床研究

同膝骨性关节炎的其它治疗方法一样,要想在临床上成熟地应用并推广 LIPUS 治疗膝骨性关节炎,除了大量的基础理论研究以外,同样也离不开高质量的临床研究来不断地验证及探索。目前关于 LIPUS 治疗膝骨性关节炎同样也进行了相关的临床研究,现将其综述如下。

2.1 LIPUS 单独应用治疗膝骨性关节炎 关于 LIPUS 单独使用治疗膝骨性关节炎,Tascioglu 等^[14]进行了初步研究。他们将 90 名膝骨性关节炎患者随机分为 3 组,分别进行持续超声及脉冲超声治疗,而设置的对照组未进行任何治疗,研究不同类型超声对膝骨性关节炎的短期疗效。结果显示三组患者治疗后疼痛的 VAS 评分及功能的 WOMAC 评分较治疗前均有所改善,但只有脉冲超声治疗组与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。通过以上研究,作者认为在膝骨性关节炎的短期治疗上超声治疗的脉冲模式较持续模式更有优势,脉冲超声不失为是一种治疗膝骨性关节炎安全有效的物理方法。

随后 Loyola-Sánchez 等^[15]对 LIPUS 在早中期膝骨性关节炎的治疗作用进行了研究。该研究是一个相对简单的预实验,他们共选择了 27 名根据膝骨性关节炎国际研究协会内侧关节间隙分期标准为 1 及 2 期的患者。将这些患者随机分为实验组及对照组,实验组总共进行了 24 个疗程的 LIPUS 治疗。关于超声治疗的安全性,虽然在治疗期间共有 4 例患者因个人原因退出实验,但最终结果显示所有接受超声治疗的患者均未发生任何不良临床事件,均对 LIPUS 具有较好的耐受性;关于关节软骨的修复,研究发现若将所有实验组患者经年龄校对后与对照组相比,内侧胫骨平台的软骨厚度相比,差异有统计学意义($P < 0.05$),但如果只校正分析治疗超过 20 个疗程的实验组患者,结果发现这些患者与对照组相比,内侧胫骨平台的软骨厚度有所增加,这表明了 LIPUS 促进关节软骨修复的作用可能与低强度脉冲治疗的疗程及总体剂量密切相关;关于临床功能的改善,研究发现与对照组相比,实验组除了 WOMAC 疼痛及物理功能评分具有统计学差异外,其他功能评分如 WOMAC 总体评分、关节僵硬评分、下肢功能评分、6 分钟行走的总体及疼痛评分、患者自我评价的疾病程度等均无明显统计学差异,研究所取得的临床效果欠佳。而针对上述问题,作者分析这可能与 LIPUS 治疗膝骨性关节炎物理参数研究的匮乏,致使本实验选择了比较老的治疗参数有关。因此,作者也指出了要想设计并实施能取得满意疗效的临床研究必须要在 LIPUS 治疗参数的优化方面狠下功夫,寻找出疗效满意的治疗参数。

同时,Loyola Sánchez 等^[16]也研究了 LIPUS 对中、晚期膝骨性关节炎的治疗作用,他们共选择了 10 名(11 例膝关节)Kellgren-Lawrence 分期为 2 及 3 期的膝骨性关节炎患者,并根据病情调整了 LIPUS 的治疗参数,延长了治疗的时间。研究发现 LIPUS 治疗后患者疼痛的 VAS 评分及临床功能的 Lequesne 评分较治疗前均有明显改善,缓解了患者的疼痛,提高了患膝的功能。而作者原打算通过 MRI 测定关节软骨厚度来评价 LIPUS 对中、晚期膝骨性关节炎关节软骨修复的作用,因实验结果较差的一致性,使得这部分研究归于失败,关于 LIPUS 对中、晚期骨性关节炎关节软骨损伤修复的作用,仍需要进一步研究去探索。另外针对本研究的不足,研究者发现本实验存在的两个巨大缺陷:实验样本量偏少及研究缺少必要的安

慰组对照,对本实验研究结果的真实性及可靠性造成了一定的影响,认为本研究所得出的结论还需要更加完善的临床研究去证实。

而最近国内有研究组报道了超声关节炎治疗仪在临床上的使用,研究了 LIPUS 对膝骨性关节炎的治疗作用^[17-19]。他们通过比较超声治疗前后膝骨性关节炎患者的 VAS 评分、Lequesne 指数及患膝关节液内炎症指标 IL-1 的变化情况,发现 LIPUS 在临床上能够明显缓解膝骨性关节炎患者关节局部的疼痛、增加患膝活动度、抑制关节局部无菌炎症、改善患者的临床症状,对膝骨性关节炎具有良好的治疗作用,且这种治疗作用的疗效优于单独的口服药物治疗。

2.2 LIPUS 与其他方法联合治疗膝骨性关节炎 关于 LIPUS 联合其他方法治疗膝骨性关节炎,也进行了相关研究。最近 Köybası 等^[20]研究了治疗型超声联合其他标准物理治疗方法(如热敷及运动疗法)对髌骨性关节炎的治疗作用,通过比较治疗前后关节疼痛及临床功能的变化情况,发现了与单独使用标准物理治疗方法相比,超声联合标准物理治疗方法更能明显缓解患膝疼痛,并且这种作用能够持续至治疗后 3 个月。而关于评价患者生活质量的 SF-36 评分,虽然心理状态的评分治疗前后无明显改变,但生理功能部分的评分却发生了与疼痛评分类似的变化,也显示超声联合标准物理治疗能明显改善患者的生理功能,并也能维持到治疗后 3 个月。通过研究,作者认为相较于单独的物理治疗,超声联合传统物理方法在髌骨性关节炎的治疗上能够取得更令人满意的效果,并鼓励其在临床上的应用推广。虽然该研究的超声并未明确为 LIPUS,治疗的对象也并非膝骨性关节炎患者,但不可否认,本实验取得的成果能够为今后 LIPUS 联合其他物理方法治疗膝骨性关节炎打下了一定的研究基础。

而关于 LIPUS 联合其他非物理疗法治疗膝骨性关节炎,国内何成松等^[21]及潘晓华等^[22]则进行了相关探讨。何成松等研究了 LIPUS 联合口服非甾体类抗炎药罗非昔布治疗膝骨性关节炎,发现上述两种方法的联合应用可使膝骨性关节炎的治疗效果得到进一步提高,疗效优于两者的单独治疗。而潘晓华等^[22]则研究了 LIPUS 联合关节腔内注射玻璃酸钠及局部应用酮基布洛芬凝胶治疗膝骨性关节炎合并滑膜炎的患者,结果显示这 3 种治疗方法的联合可以起到彼此协同的作用,3 种方法的联合较 3 种方法的单独治疗具有更加安全、高效、持久的治疗优势。

3 小结与展望

虽然 LIPUS 在膝骨性关节炎的治疗上,无论是基础实验还是临床研究均存在着一些问题,致使了美国风湿学协会发布的手、腕、膝骨性关节炎的最新临床治疗指南并未推荐该物理疗法^[23],在一定程度上影响了其在膝骨性关节炎临床治疗上的应用。但是,不管是细胞水平还是动物模型,无论是基础实验还是临床研究,均发现 LIPUS 在膝骨性关节炎治疗上具有保护关节软骨、抑制炎症反应、减轻临床症状、提高患膝功能等作用,加之该方法安全性高、耐受性强,因而使得它在膝骨性关节炎的治疗上具有良好的应用前景及较高的研究价值。

针对目前研究存在的问题,为了进一步研究 LIPUS 对膝骨性关节炎的治疗作用,促进其在临床上的应用及推广,今后还需要在以下方面加强研究:在基础研究方面,还需要进一步明确 LIPUS 产生多种生物学效应治疗膝骨性关节炎的分子机制,为其临床应用及推广打下坚实的理论基础;还需要加强低频脉冲超声物理参数的研究、寻找出最佳的作用频率、声强以

及辐照时间,为其临床应用及推广提供必要的实验指导。而在临床研究方面,今后也需要努力提高临床研究的整体质量,并在 LIPUS 治疗参数及治疗时机的选择上狠下功夫,持续改进其对膝骨性关节炎的治疗效果;同时继续尝试与其他治疗方法联合应用治疗膝骨性关节炎,寻找出最佳的组合模式,将是今后研究的重要课题。

尽管任重道远,但只要广大超声医学、分子生物学、免疫学工作者以及临床医生不懈努力,在不久的将来,这种无创、安全、有效的治疗方法-低频脉冲超声必将会为广大膝骨性关节炎患者带来福音。

参考文献

- [1] Gupta S, Hawker GA, Laporte A, et al. The economic burden of disabling hip and knee osteoarthritis(OA) from the perspective of individuals living with this condition[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2005, 44(12):1531-1537.
- [2] Peter WF, Jansen MJ, Hurkmans EJ, et al. Physiotherapy in hip and knee osteoarthritis; development of a practice guideline concerning initial assessment, treatment and evaluation[J]. *Acta Reumatol Port*, 2011, 36(3):268-281.
- [3] Khanna A, Nelmes RT, Gougoulis N, et al. The effects of LIPUS on soft-tissue healing: a review of literature[J]. *Br Med Bull*, 2009, 89(1):169-182.
- [4] Korstjens CM, van der Rijt RH, Albers GH, et al. Low-intensity pulsed ultrasound affects human articular chondrocytes in vitro[J]. *Med Biol Eng Comput*, 2008, 46(12):1263-1270.
- [5] Takeuchi R, Ryo A, Komitsu N, et al. Low-intensity pulsed ultrasound activates the phosphatidylinositol 3 kinase/Akt pathway and stimulates the growth of chondrocytes in three-dimensional cultures: a basic science study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(4):R77.
- [6] Vaughan NM, Grainger J, Bader DL, et al. The potential of pulsed low intensity ultrasound to stimulate chondrocytes matrix synthesis in agarose and monolayer cultures[J]. *Med Biol Eng Comput*, 2010, 48(12):1215-1222.
- [7] Ito A, Aoyama T, Yamaguchi S, et al. Low-intensity pulsed ultrasound inhibits messenger RNA expression of matrix metalloproteinase-13 induced by interleukin-1 β in chondrocytes in an intensity-dependent manner[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2012, 38(10):1726-1733.
- [8] Nakamura T, Fujihara S, Katsura T, et al. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on the expression and activity of hyaluronan synthase and hyaluronidase in IL-1 β -stimulated synovial cells[J]. *Ann Biomed Eng*, 2010, 38(11):3363-3370.
- [9] Gurkan I, Ranganathan A, Yang X, et al. Modification of osteoarthritis in the Guinea pig with pulsed low-intensity ultrasound treatment[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(5):724-733.
- [10] 周崑, 周伟, 贾小林, 等. 超声对实验性早期兔膝关节骨性关节炎的作用[J]. *重庆医科大学学报*, 2008, 33(1):6-8, 17.
- [11] Naito K, Watari T, Muta T, et al. Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) increases the articular cartilage type II collagen in a rat osteoarthritis model[J]. *J Orthop Res*, 2010, 28(3):361-369.
- [12] Li X, Li J, Cheng K, et al. Effect of low-intensity pulsed ultrasound on MMP-13 and MAPKs signaling pathway in rabbit knee osteoarthritis[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2011, 61(2):427-434.
- [13] 唐进, 黄良库, 彭李华, 等. 低频脉冲超声干预膝骨关节炎模型兔关节软骨及滑膜水通道蛋白 3 的表达[J]. *中国临床康复*, 2011

- (11):1941-1944.
- [14] Tascioglu F, Kuzgun S, Armagan O, et al. Short-term effectiveness of ultrasound therapy in knee osteoarthritis[J]. J Int Med Res, 2010, 38(4):1233-1242.
- [15] Loyola-Sánchez A, Richardson J, Beattie KA, et al. Effect of Low-Intensity pulsed ultrasound on the cartilage repair in People with mild to moderate knee osteoarthritis; a Double-Blinded, randomized, Placebo-Controlled pilot study[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2012, 93(1):35-42.
- [16] Loyola Sánchez A, Ramirez Wakamatzu MA, Vazquez Zamudio J, et al. Effect of low-intensity pulsed ultrasound on regeneration of joint cartilage in patients with second and third degree osteoarthritis of the knee[J]. Reumatol Clin, 2009, 5(4):163-167.
- [17] Yang PF, Li D, Zhang SM, et al. Efficacy of ultrasound in the treatment of osteoarthritis of the knee[J]. Orthop Surg, 2011, 3(3):181-187.
- [18] 杨鹏飞, 李东, 张世模, 等. 超声治疗膝骨关节炎的疗效分析[J]. 临床超声医学杂志, 2011, 13(5):296-300.

- [19] 唐进, 黄良库, 李东, 等. 低频脉冲超声治疗膝骨关节炎疗效分析[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(23):2562-2564.
- [20] Köybassi M, Borman P, Kocaoglu S, et al. The effect of additional therapeutic ultrasound in patients with primary hip osteoarthritis: a randomized placebo-controlled study[J]. Clin Rheumatol, 2010, 29(12):1387-1394.
- [21] 何成松, 李涛, 杨大鉴, 等. 超声波联合非甾体抗炎药治疗膝骨关节炎的临床效果[J]. 中国康复, 2004, 19(4):226-227.
- [22] 潘晓华, 何爽, 谢小青, 等. 玻璃酸钠与超声导入 Fastum 凝胶联合治疗膝骨性关节炎合并滑膜炎[J]. 中国康复, 2007, 22(2):110-111.
- [23] Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American college of rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(4):465-474.

(收稿日期:2013-03-18)

• 综 述 •

肿瘤靶向治疗的研究进展

王淑燕¹综述, 刘 妮^{2△}审校

(1. 清远市人民医院检验科, 广东清远 511518; 2. 中山大学附属第一人民医院, 广东广州 510080)

关键词: 肿瘤; 靶向治疗; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.15.039

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)15-2003-03

近 10 年来, 分子靶向药物用于肿瘤治疗取得突破性进展。与传统化疗的不同在于, 分子靶向治疗作用在肿瘤细胞的特定分子上, 而这些分子在正常的细胞几乎不表达。因此具有很好的特异性, 识别并杀伤一些微小病灶中的肿瘤细胞, 且对正常细胞伤害较小。据报道国内外已有十多种药物被批准用于临床肿瘤治疗。然而临床试验验证, 分子靶向治疗药物如小分子酪氨酸酶抑制剂和 EGFR 单克隆抗体的临床有效率仅在 10% 左右, 且很多研究显示分子靶向药物与化疗药合用并无明显效果^[1-4]。其可能的原因是所谓的药物只是通过阻断一个信号通路或抑制某种蛋白的功能来抑制肿瘤细胞的生长或增加肿瘤细胞的凋亡。然而大多数实体瘤都是多靶点、多信号环节的调控过程, 而不仅仅依赖于某一环节。因此, 开发新型的靶向抗癌药物成为必需。

1 多靶点抑制剂

由于大多数实体瘤都是多靶点多信号的调控过程, 抑制单一信号传导往往不足以遏制肿瘤的进展。临床试验结果显示, 多靶点抑制剂在治疗方面优于单靶点抑制剂, 多靶点联合阻断信号传导成了当今肿瘤治疗和药物开发研究方向。作为多靶点抑制剂 SU011248 能抑制 VEGF、血小板衍生生长因子受体 A(PDGFR-A)等多条酪氨酸激酶通路, 临床试验中还用于对乳腺癌、肺癌、前列腺癌以及结肠癌等患者的治疗^[5]。ZD6474 (Vandetanib) 是能够同时阻断 EGFR、VEGF 和 RET 酪氨酸激酶多靶点药物, II 期临床研究证实其在治疗晚期乳腺癌、甲状腺癌、多发性骨髓瘤等, 患者生存时间明显改善, 是一个很有前

途的靶向药物, 目前正在积极进行 III 期研究^[6]。

2 抗体导向酶-前提药物疗法(ADEPT)

ADEPT 是近年来发展起来的肿瘤导向治疗的新途径。其基本思路是通过将特异性抗体与一种药物活化酶在体外交联形成偶联物, 导向输入到靶细胞部位, 然后在静脉注入无抗癌活性或低活性的前药, 相应的酶在靶部位将非活化型药物转为活化型, 作用于结合抗体的肿瘤细胞及邻近未与抗体结合的肿瘤细胞即所谓的旁观者效应, 从而实现对肿瘤细胞的杀伤作用。理论上药物在到达靶部位之后显示活性, 解决了血循环中可能与脱落抗原的结合在肝肾堆积, 且大大提高了肿瘤组织内药物浓度的富集。Deckert 等^[7]构建了 CA 与结肠癌抗体 A33 单链抗体的融合蛋白, 体外证实能增加 5-FC 对表达 A33 的结肠癌细胞的毒性 300 倍。与预想的效果相同, ADEPT 弥补了单链抗体存在的缺陷, 发挥着更为强大的抗肿瘤功能。

3 基因修饰树突状细胞疗法

基因修饰免疫细胞即是通过基因转移技术将目的基因导入免疫细胞使其在细胞内表达, 然后将表达目的基因的细胞输入患者体内, 通过提高机体免疫力来增强机体对肿瘤细胞的识别和杀伤能力。树突状细胞(DC)是专职抗原递呈细胞(APC)之一, 能摄取抗原, 经加工、处理后将抗原信息传递给 T、B 淋巴细胞, 其区别于其他 APC 的最大特点是能够明显刺激初型 T 细胞增殖。由于 DC 的这些特点, 基因修饰树突状细胞(DC)介导的肿瘤治疗已成为肿瘤治疗研究的热门话题之一。

与前面讨论的几种分子靶向治疗不同, 由 DC 所激活的细