

# 超声在肿瘤治疗中的应用研究进展

车艳辞, 葛玲综述, 傅庆诏审校

关键词: 超声; 肿瘤; 高强度聚焦超声; 声动力学治疗; 基因治疗

中图分类号: R730.41; R730.5

文献标识码: A

文章编号: 1000-8578(2004)12-0784-03

## 0 引言

超声医学尤其是超声诊断技术的发展在疾病的诊断中发挥了巨大的作用。近年来超声用于疾病的治疗逐渐受到人们的重视, 而超声在肿瘤治疗中的作用成为新的研究热点。本文主要就近年来超声在肿瘤治疗方面的研究作一综述。

## 1 高强度聚焦超声

高强度聚焦超声 (high intensity focused ultrasound, HIFU) 利用超声波可穿透性、可汇集性的特点, 将高强度超声波穿过皮肤汇集于深部肿瘤内, 在焦点处破坏肿瘤组织, 由于无需采用侵入性手段, 也称 HIFU 无创外科。

### 1.1 治疗肿瘤的机理

1.1.1 瞬态高温热固化效应 HIFU 可使靶区内温度瞬间升至  $65 \sim 100$ , 使细胞发生凝固性坏死, 同时定位准确, 坏死区与周围分界清晰。

1.1.2 空化效应 声场能量高度集中于极小的空化泡中, 形成局部高温、高压等极端物理效应, 使靶区内细胞发生细胞膜结构崩溃、细胞器破裂等不可逆损害, 细胞坏死。

1.1.3 破坏微血管 Yang 等<sup>[1]</sup>证明, HIFU 可直接破坏直径小于  $0.2 \text{ mm}$  的血管, 但对大血管较安全。另外, HIFU 可阻止血管再生因子的产生, 破坏再生的内皮细胞及其形成的管腔, 在多环节阻断肿瘤血管再生。

1.1.4 对放化疗的增强作用 HIFU 可以使局部肿瘤组织药物浓度升高, 并可杀死对放疗无效的耐酸、营养不良和缺氧的肿瘤细胞, 从而起到对放化疗的增敏作用。

另外, HIFU 还可以改善机体的免疫状态而起到治疗肿瘤的作用。

### 1.2 在肿瘤临床治疗中的研究

临床应用较成熟的肿瘤为前列腺癌。自 Foster 等<sup>[2]</sup>将 HIFU 首次用于治疗前列腺癌以来, 众多学者从不同的方面进行研究, 已经取得了可喜的成绩。

Chaussy 等<sup>[3]</sup>对所治疗的 184 例病人进行了随访, 结果显示活检阴性率在 80% 以上, 而且 97% 的病人前列腺特异性抗原维持在低水平。

目前人们正进行各种实验来研究 HIFU 在其他肿瘤中的应用, 已应用于临床的肿瘤还有肝癌、骨肿瘤、乳腺癌、子宫肌瘤等。何申戎等<sup>[4]</sup>总结了 869 例病人的治疗结果, 其中包括 26 种肿瘤, 是目前所报道的肿瘤种类最多的。他们的结果显示, 该技术对盆腹腔的恶性实体肿瘤、子宫肌瘤和前列腺疾病均具有明显的疗效。

同时尚有众多学者致力于研究治疗仪器的改进、治疗过程中的无损监测等。王智彪等研究较多, 首次提出了生物学焦域的概念<sup>[5]</sup>。这是 HIFU 技术切除肿瘤的有效治疗剂量的基本单位, 为 HIFU 的临床应用奠定了基础。

### 1.3 研究方向

HIFU 的独特优点决定了其广阔的前景, 但其安全性监控、实时监测、对肿瘤转移的影响等方面均需要继续探索, 同时对肿瘤远期效应的观察也需要大规模进行。

## 2 声动力学治疗

声动力学治疗 (sonodynamic therapy, SDT), 是指对肿瘤患者静脉注射声敏剂, 而后用超声辐照肿瘤部位, 使声敏剂产生抗肿瘤因子而杀伤肿瘤细胞, 抑制肿瘤生长。

### 2.1 SDT 机理

部分学者<sup>[6,7]</sup>认为 SDT 中单线态氧机制是首要的。他们认为由于超声的空化作用, 产生局部高温、高压激活空化泡内或附近的声敏剂分子, 产生单线态氧而杀伤细胞。

但也有相反的结果。Miyoshi 等<sup>[8]</sup>的研究在超声辐照声敏剂后未检测到单线态氧的存在。作者认为 SDT 的机制是由于超声辐照后产生了过氧基和烷氧基等自由基而发生的一系列反应。Misik 等<sup>[9]</sup>也认为 SDT 中产生声敏剂来源的自由基, 再与氧分子反应生成过氧基和烷氧基, 它们到达靶细胞表面产生杀伤作用。

收稿日期: 2003-11-24; 修回日期: 2004-03-02

作者单位: 250012 济南, 山东大学齐鲁医院超声科

## 2.2 声敏剂的研究

最早的声敏剂是应用血卟啉或卟啉类衍生物等光敏剂,其中 ATX-70、ATX-S10 均为镱卟啉衍生物,目前关于这类化合物的研究较多。

Yumita 等<sup>[6]</sup>应用 S180 细胞研究了 ATX-S10 在 SDT 中的作用,发现 ATX-S10 可以增强超声诱导的细胞损伤,并使一氧化氮的浓度升高,二者之间有明显的相关。而且这两种作用均可用自由基清除剂组氨酸抑制。作者认为这证明了在 SDT 中活性氧起着重要的作用。

Sasaki 等<sup>[10]</sup>研究了 ATX-70 在荷瘤小鼠体内的药代动力学。结果发现,在静脉用药后的 2 小时到 6 小时之间 ATX-70 在肿瘤中浓度相对较高,24 小时后的肿瘤/血浓度比值最高,此时肿瘤/皮肤、肿瘤/肌肉的浓度比值也相对较高。作者由此推论在用药后的 24 小时应用超声照射是较适合的时机。

以后人们又进一步发现一些非卟啉类的化合物也有声敏作用。Sakusabe 等<sup>[11]</sup>发现非甾体抗炎药替诺昔康、炎痛喜康可以明显增强超声对 S180 细胞的杀伤作用。该研究为声敏剂的开发提供了新的思路。

## 2.3 SDT 与其他治疗的联合应用

Jin 等<sup>[12]</sup>应用小鼠鳞癌模型进行了光动力学治疗和 SDT 联合应用的研究。结果表明,联用两种方法抑瘤率为 92% ~ 98%,单用任何一种的有效率为 27% ~ 77%。在联合治疗组中,25% 的小鼠肿瘤完全消失。病理检查发现,联合治疗导致的组织坏死深度是单用一种疗法的 2 ~ 3 倍。因而作者提出可以联合应用两种方法来提高疗效。

Abe 等<sup>[13]</sup>将 ATX-70 与癌胚抗原(CEA)单克隆抗体 F11-39 连接形成复合物 F39/ATX-70。实验证实,该复合物保留了对 CEA 的免疫反应性。对 CEA 表达阳性的人胃癌细胞,该复合物与超声联合应用时对细胞的毒性远远大于单用 ATX-70,而在荷瘤小鼠的体内实验也得到了同样的结果。这样便为 SDT 和免疫治疗的结合提供了实验依据。

## 2.4 SDT 的发展预测

SDT 有着显著的优越性:因超声有穿透性,对深部肿瘤的治疗无需借助内镜,超声治疗装置简单,造价低,声敏剂的毒性较小,副作用小。随着相应的仪器的改进和新的声敏剂的发现,相信 SDT 会给肿瘤患者带来福音。

# 3 超声在基因治疗中的研究

## 3.1 促进基因转化和表达

细胞膜通透性改变是基因转化的前提。在合适的条件下,超声能使膜通透性增加,而使得基因的转化增加。

Bao 等<sup>[14]</sup>首先发现中国仓鼠卵巢细胞在超声照射时细胞膜可以对大分子暂时开放,而后再封闭,此时大分子可以为细胞捕获,作者称这种现象为声孔效应。这是声空化效应的结果。他们通过加入 Alunex 微泡悬浮液和旋转试管来增加空化效应,发现超声照射后质粒的转染率明显增加。

同样,Lawrie 等<sup>[15]</sup>发现,单纯超声照射可以使 DNA 的转染率提高 10 倍,而超声与微泡造影剂联用可使 DNA 的转染率提高到 3000 倍。同时超声可以聚焦于人体的多个器官,因而这种提高转染率的方法适用范围很广。

Miller 等<sup>[16]</sup>对荷瘤小鼠注射质粒同时在肿瘤内或者静脉注射造影剂,而后用超声辐照肿瘤。结果发现经超声照射的肿瘤停止生长,而对照组肿瘤体积增长了 2.8 倍,相比对照组,治疗组质粒的表达升高了 34 倍。

Anwer 等<sup>[17]</sup>发现全身应用阳离子脂质体后用超声照射肿瘤部位可以使基因在肿瘤中的转染效率增加,而在其他组织中的变化不明显。因 DNA 剂量的不同,表达提高的幅度可以达到 3 ~ 270 倍。

但是,也有研究<sup>[18]</sup>发现,超声在促进基因转染的过程中也会对细胞造成损伤。对鼠神经胶质瘤细胞分别用超声照射不同的时间,同时用脂质体进行基因转染。实验发现,超声可以明显提高基因的转染率。但在经过 90 秒照射后的细胞 80% 以上受到了损伤。加入造影剂后,细胞的转染率明显增加,但细胞的破坏程度也增加。因而,在超声治疗过程中,采取合理的照射强度、时间和造影剂的浓度至关重要。

## 3.2 提高基因治疗的靶向性

基因治疗的靶向性关系到基因治疗在临床实践中的安全性,超声引导下的基因导入是基因治疗中的常用方法。Rochlitz 等<sup>[19]</sup>在对晚期恶性肿瘤病人经超声介导局部注射可分泌 IL-2 的 Vero-IL-2 细胞,结果病人都获得了不同程度的缓解。

## 3.3 调节转入基因的表达

治疗性基因的表达范围、时间和水平的控制至关重要,可以利用对温度敏感的热休克蛋白启动子,将治疗性基因装载于其下,而后提高局部的温度,利用温度的变化协助控制治疗性基因的表达。Guihon 等<sup>[20]</sup>应用 HIFU 照射使局部温度升高,从而使治疗性基因的表达水平较周围组织明显提高。但该方法的应用还需要进一步的研究。

#### 4 小结

随着分子生物学和医学超声工程学的迅速发展,超声在肿瘤治疗中的应用将会获得更快的发展,并最终将进入临床应用,为人类彻底征服疾病而开辟一条新的科学途径。

#### 参考文献:

- [1] Yang R, San ghvi NT, Rescorla FJ, et al. Liver cancer ablation with extracorporeal high intensity focused ultrasound [J]. *Eur Urol*, 1993, 23 (suppl 1) : 17-22.
- [2] Foster RS, Bihler R, San ghvi NT, et al. High intensity focused ultrasound in the treatment of prostatic disease [J]. *Eur Urol*, 1993, 23 (suppl 1) : 29-33.
- [3] Chaussy C, Thurows S. Results and side effects of high intensity focused ultrasound in localized prostate cancer [J]. *J Endourol*, 2001, 15 (4) : 437-440.
- [4] 何申戎,熊六林,王国民,等.高强度聚焦超声治疗 869 例腹腔、盆腔实性肿瘤和组织增生症临床初步报告 [J]. *中国超声医学杂志*, 2002, 18 (3) : 180-184.
- [5] Wang ZB, Wu F, Wang ZL, et al. Targeted delivery of high intensity focused ultrasound (HIFU) on liver tissues of Guizhou Province miniswine [J]. *Ultrason Sonochem*, 1997, 4 (2) : 181-182.
- [6] Yumita N, Sakata I, Nakajima S, et al. Ultrasonically induced cell damage and active oxygen generation by 4-formyl oxime ethylidene-3-hydroxy-2-vinyl-5-deuterio-porphyrin (IX)-6-7-diaspartic acid: on the mechanism of sonodynamic activation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1620 (1-3) : 179-184.
- [7] Yumita N, Umemura S, Nishigaki R. Ultrasonically induced cell damage enhanced by photofrin II: mechanism of sonodynamic activation [J]. *In Vivo*, 2000, 14 (3) : 425-429.
- [8] Miyoshi N, Igarashi T, Riesz P. Evidence of gains in glutathione formation by sonolysis of aqueous saturated solutions of Hematoporphyrin and rose bengal. The mechanism of sonodynamic therapy [J]. *Ultrason Sonochem*, 2000, 7 (3) : 121-124.
- [9] Misik V, Riesz P. Free radical intermediates in sonodynamic therapy [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2000, 899: 335-348.
- [10] Sasaki K, Yumita N, Nishigaki R, et al. Pharmacokinetic study of a gallium porphyrin photo-sensitizer, ATX-70, in tumor-bearing mice [J]. *Jpn J Cancer Res*, 2001, 92 (9) : 989-995.
- [11] Sakusabe N, Okada K, Sato K, et al. Enhanced sonodynamic anti-tumor effect of ultrasound in the presence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs [J]. *Jpn J Cancer Res*, 1999, 90 (10) : 1146-1151.
- [12] Jin ZH, Miyoshi N, Ishiguro K, et al. Combination effect of photodynamic therapy on experimental skin squamous cell carcinoma in C3H/HeN mice [J]. *J Dermatol*, 2000, 27 (5) : 294-306.
- [13] Abe H, Kuroki K, Tachibana K, et al. Targeted sonodynamic therapy of cancer using a photosensitizer conjugated with antibody against carcinoembryonic antigen [J]. *Anticancer Res*, 2002, 22 (3) : 1575-1580.
- [14] Bao S, Thrall BD, Miller DL, et al. Transfection of a reporter plasmid into cultured cells by sonoporation [J]. *Ultrasound Med Biol*, 1997, 23 (6) : 953-959.
- [15] Lawrie A, Briskin AF, Francis SE, et al. Microbubble-enhanced ultrasound for vascular gene delivery [J]. *Gene Ther*, 2000, 7 (23) : 2023-2027.
- [16] Miller DL, Song J. Tumor growth reduction and DNA hypoxanthine-enhanced high intensity focused ultrasound in vivo [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2003, 29 (6) : 887-893.
- [17] Anwer K, Kao G, Proctor B, et al. Ultrasound enhancement of cationic lipid-mediated gene transfer to primary tumors following systemic administration [J]. *Gene Ther*, 2000, 7 (21) : 1833-1839.
- [18] Koch S, Pohl P, Cobet U, et al. Ultrasound enhancement of liposome-mediated cell transfection is caused by cavitation effects [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2000, 26 (5) : 897-903.
- [19] Rochlitz C, Jantschke P, Bonartz G, et al. Gene therapy by systemic administration of cytokine-transfected xenogeneic cells (Vero-interleukin-2) in patients with metastatic solid tumors [J]. *Cancer Gene Ther*, 1999, 6 (3) : 271-281.
- [20] Guilhon E, Quesson B, Moraud G, Gaudry F, et al. Image-guided control of transgene expression based on local hyperthermia [J]. *Mol Imaging*, 2003, 2 (1) : 11-17.

[编辑:安凤;校对:刘红武]