

- fication of novel genes coding for small expressed RNAs [J]. *Science*, 2001, 294(5543): 853-858.
- [2] Mourelatos Z, Dostie J, Paushkin S, et al. miRNPs; a novel class of ribonucleoproteins containing numerous microRNAs [J]. *Genes Dev*, 2002, 16(6): 720-728.
- [3] Brocke-Heidrich K, Kretzschmar AK, Pfeifer G, et al. Interleukin-6 dependent survival of multiple myeloma cells involves the Stat3-mediated induction of microRNA-21 through a highly conserved enhancer [J]. *Blood*, 2007, 110(4): 1330-1333.
- [4] Kumarswamy R, Volkmann I, Thum T. Regulation and function of miRNA-21 in health and disease [J]. *RNA Biol*, 2011, 8(5): 706-713.
- [5] Selcuklu SD, Donoghue MT, Spillane C. miR-21 as a key regulator of oncogenic processes [J]. *Biochem Soc Trans*, 2009, 37(Pt 4): 918-925.
- [6] Pichiorri F, Suh SS, Ladetto M, et al. MicroRNAs regulate critical genes associated with multiple myeloma pathogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(35): 12885-12890.
- [7] Meier C, Hoeller S, Bourgau C, et al. Recurrent numerical aberrations of JAK2 and deregulation of the JAK2-STAT cascade in lymphomas [J]. *Mod Pathol*, 2009, 22(3): 476-487.
- [8] Zhong Y, Chen B, Feng J, et al. The associations of Janus kinase-2 (JAK2) A830G polymorphism and the treatment outcomes in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51(6): 1115-1120.
- [9] Munker R, Liu CG, Taccioli C, et al. MicroRNA profiles of drug-resistant myeloma cell lines [J]. *Acta Haematol*, 2010, 123(4): 201-204.
- [10] 杨瑞芳, 陈丽娟, 李建勇, 等. 骨髓微环境对多发性骨髓瘤细胞 microRNA-21 和 microRNA-30b 表达的影响 [J]. *中华血液学杂志*, 2010, 13(1): 38-41.
- [11] Chang H, Qi XY, Claudio J, et al. Analysis of PTEN deletions and mutations in multiple myeloma [J]. *Leuk Res*, 2006, 30(3): 262-265.
- [12] Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, et al. MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular Cancer [J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(2): 647-658.
- [13] Liu LZ, Li C, Chen Q, et al. MiR-21 induced angiogenesis through AKT and ERK activation and HIF-1 α expression [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e19139.
- [14] Frezzetti D, De Menna M, Zoppoli P, et al. Upregulation of miR-21 by Ras in vivo and its role in tumor growth [J]. *Oncogene*, 2011, 30(3): 275-286.
- [15] Hu L, Shi Y, Hsu JH, et al. Downstream effectors of oncogenic ras in multiple myeloma cells [J]. *Blood*, 2003, 101(8): 3126-3135.
- [16] Hatley ME, Patrick DM, Garcia MR, et al. Modulation of K-Ras-dependent lung tumorigenesis by MicroRNA-21 [J]. *Cancer Cell*, 2010, 18(3): 282-293.
- [17] Ma X, Becker Buscaglia LE, Barker JR, et al. MicroRNAs in NF-kappaB signaling [J]. *J Mol Cell Biol*, 2011, 3(3): 159-166.
- [18] Sánchez-Vega B, Gandhi V. Glucocorticoid resistance in a multiple myeloma cell line is regulated by a transcription elongation block in the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) [J]. *Br J Haematol*, 2009, 144(6): 856-864.
- [19] 李娟, 赵莹, 张殿宝, 等. Survivin 在多发性骨髓瘤患者骨髓细胞中的表达及其临床意义 [J]. *癌症*, 2005, 24(12): 1522-1526.
- [20] Gong C, Yao Y, Wang Y, et al. Up-regulation of miR-21 mediates resistance to trastuzumab therapy for breast Cancer [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(21): 19127-19137.
- [21] Bai H, Xu R, Cao Z, et al. Involvement of miR-21 in resistance to daunorubicin by regulating PTEN expression in the leukaemia K562 cell line [J]. *FEBS Lett*, 2011, 585(2): 402-408.
- [22] Meng F, Henson R, Lang M, et al. Involvement of human micro-RNA in growth and response to chemotherapy in human cholangiocarcinoma cell lines [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(7): 2113-2129.

(收稿日期: 2012-07-30 修回日期: 2012-11-05)

• 综 述 •

高强度聚焦超声在肝癌微创治疗中的应用

黄军伟 综述, 郑 军 Δ 审校

(重庆医科大学附属第一医院肝胆外科, 重庆 400016)

关键词: 高强聚焦; 肝肿瘤; 外科手术; 微创性; 治疗应用

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.01.033

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)01-0087-05

肝癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 手术切除被认为是其治疗首选及最有效的手段^[1]。但由于发病初期多无特殊表现, 早期诊断困难, 所以临床上大多数肝癌患者就诊时已进入中、晚期, 多数已丧失手术机会, 目前仅有 20%~30% 的肝癌

患者适合手术治疗^[2]。因而, 非手术治疗已成为多数肝癌患者的重要治疗手段。由于微创治疗具有创伤小、恢复快、痛苦轻、并发症少等优点, 因此, 关于肝癌的微创治疗成为近些年国内、外学者研究的热点。高强度聚焦超声 (high intensity focused

ultrasound, HIFU)作为近年来一种新兴的微创治疗方法,也已经开始逐步用于肝癌的临床治疗,并取得了一定的治疗效果。现将其用于肝癌的临床治疗作一综述。

1 HIFU 的治疗原理及机制

HIFU 主要利用超声波良好的方向性、组织穿透性和可聚焦性等物理特性,类似于放大镜聚焦太阳光一样,将体外低能量的超声束通过超声聚焦换能器聚焦于具有较高能量的某一点(即焦点),通过焦点处的高能量按照“点—线—面—体”的方式完整“切除”病灶,达到治疗的目的^[3]。

在治疗过程中, HIFU 主要通过焦点处产生的热效应、空化效应及机械效应等机制杀死肿瘤细胞^[3-4]。其中,热效应被认为是其发挥治疗作用的最主要因素^[4]。HIFU 焦点处产生的瞬态高温能在大约 1 s 内将靶区内组织温度骤升至 60 ℃ 以上,从而使靶组织迅速出现凝固性坏死,失去增殖、浸润和转移的能力,而坏死的病灶最终被机体溶解吸收^[5]。最近,有研究报道 HIFU 还具有诱导机体产生抗肿瘤免疫反应的作用^[6-7]。

2 HIFU 的特点

2.1 无创性及精确性 在肿瘤治疗过程, HIFU 无需进行开刀、穿刺等有创操作,而直接利用焦点处的高能量进行肿瘤切除。由于 HIFU 焦点处高能量是通过聚焦形成的,焦点周围能量非常低,因而 HIFU 能够精确导致靶区发生凝固性坏死,同时又不会造成靶区附近重要结构(如血管、胆管等)的损伤^[8-9]。

2.2 实时性 在整个治疗过程中,采用超声或其他影像学仪器,如磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)对 HIFU 治疗区域进行实时监测。影像学实时监测提供的信息,不仅能让术者实时了解靶区治疗情况及其附近重要结构有无损伤的情况,还能指导治疗过程中各种治疗参数的调整。

3 HIFU 的临床应用

3.1 适应证及禁忌证 目前,国内、外还没有制定出关于 HIFU 治疗肝癌统一的适应证及禁忌证。从理论上分析, HIFU 治疗肝癌具有广泛的适应证。HIFU 通过“点—线—面—体”的方式进行治疗,因此,它可对肿瘤进行适形治疗,只要肝脏靶区内不存在阻碍超声波传导的物质(如骨骼、瘢痕、气体等), HIFU 焦点能够覆盖全部靶区,则均可应用 HIFU 进行治疗。但现阶段,临床上 HIFU 多用于中、晚期不能手术的患者,作为肝癌的替代治疗。有报道认为 HIFU 治疗肝癌的适应证主要包括:病灶总体积小于肝脏体积 70% 的肝癌;结节数少于 5 个的肝癌;肿瘤弥漫性浸润不超过 1 叶的肝癌;没有肝病末期病变表现(如肝衰竭、肝肾综合征等)的肝癌;没有严重合并症的肝癌;双叶肿瘤主要位于右肝,而左肝仅有 1~2 个小结节的肝癌^[10-11]。

具有以下特征者被认为是 HIFU 治疗的禁忌证^[10-12]:弥漫型多结节肝癌;晚期肝癌伴重度黄疸者;已发生肝性脑病、大量腹水及恶病质者。对于伴有门静脉和下腔静脉堵塞的肝癌,由于治疗时可能导致癌栓脱落,造成严重并发症,因此,易江等^[13]认为这类肝癌是 HIFU 治疗的一个相对禁忌证。

3.2 疗效 HIFU 用于肝癌的治疗效果可以通过对治疗前后肝功能、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、病灶影像学的变化情况、症状及疼痛缓解情况、生存率等指标的动态观察进行评价^[13]。目前,尽管国内、外还没有关于 HIFU 治疗肝癌疗效的大规模临床随机对照试验的研究报道,但就现有的临床报道来看, HIFU 治疗肝癌所取得的疗效还是非常显著的。

Li 等^[11]通过非随机对照试验,比较了 HIFU 与单纯支持

治疗对晚期肝癌的疗效,研究结果显示,在短期疗效方面, HIFU 治疗组的总反应率为 88.8%,远远高于单纯支持治疗组的 16.7%;在长期疗效方面, HIFU 治疗组的术后 1 年及 2 年生存率分别为 50% 和 30.9%,同样远远高于单纯支持治疗组(分别为 3.4% 和 0%);在生活质量评比方面,尤其在治疗后第 3 个月, HIFU 治疗组患者的生活质量评分 $[(83.1 \pm 8.0) \text{分}]$ 高于 HIFU 术前评分 $[(68.9 \pm 7.5) \text{分}]$,同时也高于单纯支持治疗组患者治疗后评分 $[(69.0 \pm 8.5) \text{分}]$ 。Xu 等^[14]使用 HIFU 治疗了 145 例肝癌患者,术后症状及疼痛较术前有缓解的患者比例达到了 84.8%,有 71.7% 的患者术后血清 AFP 有所下降,术后所有患者肿瘤体积均有不同程度的缩小,其中,肝癌 I b、II a、III a 期的术后 2 年生存率分别为 80%、51.4%、46.5%。因此, Li 等^[11]和 Xu 等^[14]都认为 HIFU 治疗肝癌不仅安全、有效,还可以在在一定程度上提高肝癌患者的生活质量。

2006 年 10 月至 2008 年 12 月, Ng 等^[15]采用 HIFU 治疗了 49 例不能手术切除的肝癌患者,患者术后 1 年、3 年总生存率分别达到了 87.7%、62.4%,这与 Kishi 等^[16]通过解剖性肝切除的方法治疗晚期肝癌所获得的结果(分别为 89.0%、69.0%)相似。该结果表明了 HIFU 是治疗不能手术肝癌的有效方式。

对于病灶位置特殊的肝癌, HIFU 治疗的疗效及安全性也是相当不错的。Orsi 等^[17]对 17 例位置特殊的肝癌患者,共 24 个病灶(病灶邻近主要血管、心脏、胆囊、胆管、肠或胃)进行了 HIFU 治疗,术后第 1 天利用正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)和(或)多层螺旋 CT 对病灶区域进行扫描,显示病灶完全反应率为 91.7% (22/24),在术后 1 年的随访时间里,没有观察到严重的并发症发生。Zhang 等^[8]使用 HIFU 治疗了病灶靠近肝脏主要血管或胆管的肝癌,研究结果同样表明, HIFU 治疗安全、有效,在随访时间里也未出现严重并发症。

3.3 并发症 自 HIFU 用于肝癌的临床治疗以来,国内、外还未曾见到有关 HIFU 术后发生严重并发症的报道。Wu 等^[18]认为 HIFU 术后可能出现的并发症主要包括:疼痛、发热、皮肤损伤、局部感染、肿瘤出血、肿瘤大血管破裂、肝衰竭、肠穿孔等。但临床上最常见报道的并发症是:疼痛、发热以及治疗区域皮肤不同程度的损伤。此外,对于不同位置的肝脏肿瘤, HIFU 治疗后所引起的并发症也有其特殊性。例如当肿瘤靠近肝脏表面时,可能出现腹膜损伤的并发症^[19]。

3.4 HIFU 与其他治疗方式联合应用

3.4.1 HIFU 联合经导管动脉内化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE) HIFU 与 TACE 联合治疗肝癌是一种安全、有效的综合治疗方式。根据 2 种治疗方式的特点及临床实践表明,采取先 TACE 后 HIFU 的治疗方式,可以达到“1+1>2”的效果^[20-21],而对于靠近血管、血供丰富及体积较大的肝癌,二者联合治疗的效果就更为显著^[22]。研究表明, HIFU 与 TACE 的治疗时间间隔最好是 2~4 周^[23-24], HIFU 术前行 1 次 TACE 的疗效优于多次 TACE^[25]。因此,临床上 HIFU 术前行 1~2 次 TACE 即可^[22-23]。

任锐等^[26]对 HIFU 联合 TACE、单纯 HIFU、单纯 TACE 对原发性肝癌的治疗效果进行了比较,结果表明, HIFU 联合 TACE 治疗的疗效优于单纯 TACE 或单纯 HIFU 的疗效。Li 等^[27]将 68 例不能手术治疗的肝癌分为 TACE+HIFU 组(38 例)和 TACE 组(30 例),并对术后几项指标进行了比较分析,在术后临床症状缓解率方面, TACE+HIFU 组为 90.6%,

而 TACE 组为 70.8%；在术后肿瘤坏死率和缩小率方面，TACE+HIFU 组（分别为 73.7% 和 68.4%）明显高于 TACE 组（分别为 26.7% 和 33.3%）；在术后中位生存期方面，TACE+HIFU 组（18 个月）也要明显长于 TACE 组（10 个月）；因此，他们认为 HIFU 联合 TACE 较单纯 TACE 能提高肿瘤坏死率，延长患者的生存期。Li 等^[22]也将 89 例肝癌患者随机分为联合 HIFU+TACE 治疗组（44 例）和单纯 TACE 治疗组（45 例），术后影像学随访结果显示联合治疗组总有效率为 72.8%，远高于单纯 TACE 组的 44.5%，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；联合治疗组与单纯 TACE 组患者术后 1、2、3、5 年总生存率分别为 72.7%、50.0%、31.8%、11.4% 和 47.2%、16.7%、2.8%、0.0%，两组比较，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；两组患者术后 1、2、3、5 年无瘤生存率分别为 34.1%、18.2%、9.1%、0.0% 和 13.9%、5.6%、0.0%、0.0%，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

Caο 等^[28]对 9 个 HFIU 联合 TACE 及单纯 TACE 治疗肝癌的临床报道进行了系统评价，研究结果表明，TACE 联合 HIFU 治疗肝癌的近、远期疗效优于单纯 TACE 治疗，与单纯 TACE 治疗相比，联合治疗能明显提高总有效率及临床受益率，同时在改善患者的生存率方面具有显著的优势，但该研究同时指出，由于评价纳入的文献质量不高，因此，使用这些结论必须谨慎，该结果不能作为推荐临床应用的证据。

Jin 等^[23]认为病灶对消融的反应及病灶的大小是影响 HIFU 联合 TACE 疗效的主要因素，如果选择相对较小的病灶进行联合治疗，其长期疗效可能更好。

3.4.2 HIFU 联合经皮无水乙醇注射 (percutaneous ethanol injection, PEI) 谭新劲等^[29]采用 HIFU 联合 PEI 治疗 22 例原发性肝癌。先用 HIFU 治疗，1 周后，再在 B 超引导下使用 PEI 治疗，对于大病灶采用多点及分次注射，每周 1 次，2~3 次为 1 疗程。治疗结果有 18 例（81.8%）病灶体积缩小，有 12 例（75%）AFP 浓度下降，术后 0.5、1.0、2.0 年生存率分别为：90.9%、85.8%、71.5%。因此，他们认为 HIFU 联合 PEI 是治疗肝癌的一种有效的治疗方法^[29]。

3.4.3 其他 柯庆华等^[30]研究了 HIFU 联合三维适形放疗 (three dimensional conformal radiotherapy, 3DCRT) 治疗肝癌的疗效。将 HIFU 联合 3DCRT 组与手术组患者的治疗后结果进行对比，前者治疗早期肝癌的近期疗效与手术组相近，但其远期疗效还低于手术组，还有待进一步提高。

淦宇等^[31]对 10 例肝癌患者进行了 HIFU 联合放射性¹²⁵I 治疗的研究。10 例患者均顺利完成手术。所有患者术后未发生严重并发症，术后经腹部摄片证实放射性粒子的位置无变化，患者术后 1、3、6 个月行 CT 检查，结果提示肿瘤不同程度缩小。术后随访 3~18 个月，其中最短存活 1 个月，最长存活 22 个月，有 2 例患者现仍然存活。结果表明 HIFU 联合放射性¹²⁵I 是综合治疗肝癌的有效手段之一。

4 HIFU 的局限性

4.1 术中监测 目前 HIFU 在术中主要利用超声进行实时监测^[18]，通过超声灰度变化来判断术中治疗效果。但由于已发生凝固性坏死的组织在超声显像中不一定有灰度变化^[32]，且超声目前还不能监测焦点处温度^[5]，因此，仅凭超声图像，可能不能准确判断治疗效果以及有效指导治疗。MRI 用于 HIFU 术中监测，与超声比较，MRI 不仅能更精确监测焦点处组织坏死及其周围组织有无损伤的情况，还能对焦点处温度进行实时无创监测，但由于技术尚不成熟等多种原因，目前还在进

一步研究中^[5]。Fukuda 等^[33]认为增加超声联合 CT 三维双重成像可以弥补单纯 B 超监控的不足。Numata 等^[34]最近使用三维增强超声进行术中监测，结果表明其能够及时有效指导 HIFU 的治疗，但由于该研究主要针对小肝癌，且治疗时间较长，因此还有待进一步研究。

4.2 治疗时间 HIFU 焦点单次治疗所造成的凝固性坏死体积非常小^[35]，而它是按照“点—线—面—体”的方式进行治疗，因此，HIFU 要完整切除一定体积的肿瘤就需要很长的时间。肿瘤体积越大，则所需时间将越长，有报道 HIFU 在治疗大肝癌时，最长时间甚至达到了 8 h^[18-19]。但相信通过 HIFU 技术的改进，以及将其与其他治疗方式相结合等，治疗时间有望逐渐缩短。

4.3 肋骨影响 当靶区处在肋骨遮挡的区域，HIFU 治疗时存在诸多问题。一方面，肋骨使超声能量衰减，最终可导致焦点的能量不足以造成靶区的凝固性坏死；另一方面，肋骨周围因能量沉积，可能增加治疗过程中并发症的发生（如肋骨周围皮肤、皮下组织损伤等）；但最重要的影响是造成 HIFU 焦点无法完全覆盖靶区，不能达到彻底治疗病灶的目的。为了消除肋骨对治疗的影响，是否可以考虑采取手术的方式将这部分肋骨去除呢？金成兵等^[36]认为肋骨切除对患者是一种创伤，即影响患者的生活质量，又不能提高 HIFU 的疗效，因此，肋骨切除无多大临床应用价值。Zhu 等^[37]却认为肋骨切除具有一定的临床意义，虽然它是一种有创操作，但却能为不能接受其他治疗的肝癌患者提供一种让肿瘤完全消融的机会。最近 Fukuda 等^[33]在没有进行肋骨切除的情况下，通过采用超声联合 CT 三维双重成像技术而成功消融了处于肋骨遮挡区域的病灶。

5 结 论

HIFU 作为一种非侵入性微创治疗手段，虽然用于临床治疗肝癌才短短 10 多年，却已经取得了比较满意的临床疗效。对于已失去手术机会的中、晚期肝癌，HIFU 将是一种非常理想和有效的治疗措施。但是，HIFU 目前在肝癌治疗过程中还存在一些问题，其确切疗效还有待于大规模临床随机对照实验去进一步证实，对于早期肝癌的治疗，HIFU 能否达到与手术相同的疗效甚至代替手术，目前还缺乏这方面的研究。相信随着 HIFU 设备的改进、治疗经验的积累及其与其他治疗方式联合应用的进一步研究，HIFU 势必在将来肝癌的临床治疗中发挥更大的作用。

参考文献：

- [1] Braillon A. Hepatocellular carcinoma and evidence-based surgery[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(42): 5371.
- [2] Rampone B, Schiavone B, Martino A, et al. Current management strategy of hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(26): 3210-3216.
- [3] 冯若. 高强聚焦超声(HIFU)无创外科——21 世纪治疗肿瘤的新技术[J]. 应用声学, 2001, 20(2): 38-42.
- [4] Vaughan MG, ter Haar GR, Hill CR, et al. Minimally invasive Cancer surgery using focused ultrasound: a pre-clinical, normal tissue study[J]. Br J Radiol, 1994, 67(795): 267-274.
- [5] Fischer K, Gedroyc W, Jolesz FA. Focused ultrasound as a local therapy for liver cancer[J]. Cancer J, 2010, 16(2): 118-124.
- [6] Xing Y, Lu X, Pua EC, et al. The effect of high intensity

- focused ultrasound treatment on metastases in a murine melanoma model [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 375(4):645-650.
- [7] Zhang Y, Deng J, Feng J, et al. Enhancement of antitumor vaccine in ablated hepatocellular carcinoma by high-intensity focused ultrasound [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(28):3584-3591.
- [8] Zhang L, Zhu H, Jin C, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins [J]. *Eur Radiol*, 2009, 19(2):437-445.
- [9] Orsi F, Arnone P, Chen W, et al. High intensity focused ultrasound ablation; a new therapeutic option for solid tumors [J]. *J Cancer Res Ther*, 2010, 6(4):414-420.
- [10] 李传行, 徐国良, 黎建军, 等. 高强度聚焦超声在肿瘤治疗中的应用 [J]. *癌症*, 2002, 21(3):333-335.
- [11] Li YY, Sha WH, Zhou YJ, et al. Short and long term efficacy of high intensity focused ultrasound therapy for advanced hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(12):2148-2154.
- [12] 李绍军, 徐静, 廉小伟, 等. 高强度聚焦超声的原理及其在肿瘤治疗领域的应用 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2009, 17(6):532-533.
- [13] 易江, 李宁, 蒋力生, 等. 高强度聚焦超声在肝癌无创治疗中的临床应用研究 [J]. *四川大学学报: 医学版*, 2005, 36(3):426-428.
- [14] Xu G, Luo G, He L, et al. Follow-up of high-intensity focused ultrasound treatment for patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2011, 37(12):1993-1999.
- [15] Ng KK, Poon RT, Chan SC, et al. High-intensity focused ultrasound for hepatocellular carcinoma: a single-center experience [J]. *Ann Surg*, 2011, 253(5):981-987.
- [16] Kishi Y, Saiura A, Yamamoto J, et al. Significance of anatomic resection for early and advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2012, 397(1):85-92.
- [17] Orsi F, Zhang L, Arnone P, et al. High-intensity focused ultrasound ablation; effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 195(3):W245-252.
- [18] Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2004, 11(12):1061-1069.
- [19] Wu CC, Chen WS, Ho MC, et al. Minimizing abdominal wall damage during high-intensity focused ultrasound ablation by inducing artificial ascites [J]. *J Acoust Soc Am*, 2008, 124(1):674-679.
- [20] Pacella CM, Bizzarri G, Cecconi P, et al. Hepatocellular carcinoma: long-term results of combined treatment with laser thermal ablation and transcatheter arterial chemoembolization [J]. *Radiology*, 2001, 219(3):669-678.
- [21] Zhang L, Fan WJ, Huang JH, et al. Comprehensive sequential interventional therapy for hepatocellular carcinoma [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122(19):2292-2298.
- [22] Li C, Zhang W, Zhang R, et al. Therapeutic effects and prognostic factors in high-intensity focused ultrasound combined with chemoembolisation for larger hepatocellular carcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(13):2513-2521.
- [23] Jin C, Zhu H, Wang Z, et al. High-intensity focused ultrasound combined with transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: long-term follow-up and clinical analysis [J]. *Eur J Radiol*, 2011, 80(3):662-669.
- [24] Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: treatment with high-intensity focused ultrasound ablation combined with transcatheter arterial embolization [J]. *Radiology*, 2005, 235(2):659-667.
- [25] Dodd GD 3rd, Soulen MC, Kane RA, et al. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough [J]. *Radiographics*, 2000, 20(1):9-27.
- [26] 任锐, 李乾国, 杜成友. 介入化疗栓塞协同高能聚焦超声治疗原发性肝癌临床疗效分析 [J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(22):4164-4166.
- [27] Li CX, Wu PH, Fan WJ, et al. Clinical effect of transcatheter arterial chemoembolization combined with high intensity focused ultrasound ablation in treatment of large hepatocellular carcinoma [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2009, 89(11):754-757.
- [28] Cao H, Xu Z, Long H, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in combination with high-intensity focused ultrasound for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis of the Chinese literature [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2011, 37(7):1009-1016.
- [29] 谭新劲, 陈健, 林瑞禄, 等. 高强度聚焦超声联合经皮穿刺注射无水乙醇治疗原发性肝癌 [J]. *西南国防医药*, 2006, 16(5):517-519.
- [30] 柯庆华, 苏小岩, 周世琼, 等. 超声聚焦刀联合三维适形放疗治疗原发性肝癌的疗效分析 [J]. *实用癌症杂志*, 2011, 26(2):184-187.
- [31] 淦宇, 李宁, 潘明志. 放射性粒子¹²⁵I联合高强度聚焦超声治疗肝癌的临床疗效 [J]. *国际外科学杂志*, 2008, 35(12):800-803.
- [32] 邹建中, 伍烽, 李佩希, 等. 超声监控超声聚焦刀治疗肝癌及疗效评价研究 [J]. *中国超声医学杂志*, 2000, 16(10):766-768.
- [33] Fukuda H, Numata K, Nozaki A, et al. Usefulness of US-CT 3D dual imaging for the planning and monitoring of hepatocellular carcinoma treatment using HIFU [J]. *Eur J Radiol*, 2011, 80(3):e306-310.
- [34] Numata K, Fukuda H, Ohto M, et al. Evaluation of the therapeutic efficacy of high-intensity focused ultrasound ablation of hepatocellular carcinoma by three-dimensional sonography with a perflubutane-based contrast agent [J]. *Eur J Radiol*, 2010, 75(2):e67-75.
- [35] Haar GT, Coussios C. High intensity focused ultrasound: past, present and future [J]. *Int J Hyperthermia*, 2007, 23

(2):85-87.

[36] 金成兵,朱辉,王智彪,等.肋骨切除术在 HIFU 联合 TA-CE 治疗中晚期肝癌中的临床价值[J].重庆医科大学学报,2009,34(4):475-478.

[37] Zhu H,Zhou K,Zhang L,et al. High intensity focused ul-

• 综述 •

trasound (HIFU) therapy for local treatment of hepatocellular carcinoma;role of partial rib resection[J]. Eur J Radiol,2009,72(1):160-166.

(收稿日期:2012-08-03 修回日期:2012-11-10)

胶体金免疫层析技术在临床疾病诊断中的研究进展

林一民¹,王云龙¹综述;胡永芳^{2△},吴立翔^{1▲}审校

(1.重庆市肿瘤研究所临床检验科,重庆 400030;2.重庆市公共卫生医疗救治中心,重庆 400036)

关键词:胶体金;免疫学技术;诊断技术和方法;层析技术

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.01.034

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)01-0091-03

胶体金免疫层析(colloidal-gold immunochromatography assay,GICA)技术是一种将胶体金标记技术、免疫检测技术和层析分析技术等多种方法有机结合在一起的固相标记免疫检测技术,具有简便、省时便捷、采样随意、用量少、结果易判读等特点,在感染性疾病、心血管疾病、风湿病、自身免疫疾病等的抗原、抗体的检测、诊断中有广泛的应用,也可用于各种蛋白质、激素及药物的检测。自 1971 年 Faulk 和 Taylor 创立胶体金标记技术以来,GICA 技术已成为继荧光标记、酶标记和放射性免疫标记之后的又一重要的免疫标记技术。本文就该技术在临床疾病诊断中的应用进行如下综述。

1 GICA 技术及其发展史

胶体金也称金溶胶,是由金盐被还原成原子金后形成的金颗粒悬液。胶体金具有胶体性质、呈色性及光吸收性。以胶体金为标记物的 GICA 技术是以硝酸纤维素膜为固相载体,利用微孔滤膜的可滤过性,通过毛细管作用使含金标记的抗原或抗体与特异性配体的反应在膜上进行,通过可目测的标记物而得到呈色的阳性信号,而游离标记物通过层析作用越过检测带,与结合标记物自动分离^[1]。

1857 年英国物理学家、化学家迈克尔法拉第发现胶体金由红色变为蓝色,奠定了胶体金制备和应用的科学基础;1971 年人们以此作为一种新型的有色标记物应用于免疫学领域,建立起一种信号显示技术,此后,免疫胶体金技术在医学免疫检验领域广泛应用;1974 年建立了间接免疫金染色法;1989 年建立了斑点金免疫渗滤法;1990 年建立了简易快速的 GICA 法。通过不断发展和改进,近 10 年来,GICA 法在检测项目种类和检测能力上都取得了很大进步,相应的检测项目都有商品试剂盒供应。

2 GICA 技术特点

胶体金具有纳米材料所特有的三大效应:表面效应、小尺寸效应和宏观量子隧道效应,具有很大的比表面积,独特的光学、导电、导热等物理特性以及良好的生物相容性^[2-4],可与蛋白质、核酸等结合。GICA 技术操作方便,成本低廉,不需仪器,样本(可以是组织液、血清、血浆、全血或排泄物等)用量少,基本不需前处理;检测试纸条体积小,结果判断直观、快速。特

别适用于基层单位,并能作现场的检测和诊断,可在医院、住宅、办公场所甚至野外进行各种疾病的检测,大部分检测结果可长期保存,很易让患者接受。

3 GICA 技术在疾病病原体检测中的应用

3.1 病原微生物的检测

3.1.1 细菌的检测 葡萄球菌广泛存在,人们通常在进食了含有金黄色葡萄球菌及其肠毒素污染的食品 2~4 h 后可出现临床症状。Huang 等^[5]研制的金黄色葡萄球菌蛋白 A 的 GICA 试纸条,检测时间短,灵敏性强,适用于现场检测。沙门菌是一种肠道致病菌,可引起人和动物多种沙门菌病,使用免疫层析法为基础的诊断试剂盒对沙门菌进行检测,测试时分析灵敏度为 $10^1 \sim 10^5$ /mL,能够检测出 22 种沙门菌中的 19 种,显示了该法具有较高的特异性及灵敏度^[6]。肠出血性大肠杆菌 O157:H7 引起的肠道感染性疾病已是一个严重的全球公共卫生问题,在许多国家导致多起爆发流行,采用 GICA 技术检测大肠杆菌 O157,检测限为 500 个细菌,表现出特异性好、快速,对使用者无害等优点^[7]。Chisholm 等^[8]采用 3 种方法对粪便中幽门螺杆菌进行检测,GICA 法的敏感性为 87.8%,低于酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)的 95.9%;特异性为 89.4%,低于 ELISA 法的 100%,但 ELISA 法复杂,步骤较多,且对操作人员有一定要求,不如 GICA 法的方便、快捷,GICA 法能进行规模性检测^[9]。阴道念珠菌导致的阴道炎的临床症状无特异性,常常会出现误诊而导致抗真菌治疗的延误;Marot-Leblond 等^[10]人采用 GICA 法进行检测,检测原理为免疫球蛋白 M 抗体与阴道念珠菌细胞壁中抗原表位的结合,结果敏感性为 100%,特异性为 82%,优于传统革兰染色镜检和微生物培养,易于进行诊断,有助于临床医师对妇女阴道炎的治疗^[11]。

3.1.2 病毒的检测 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)血清标志物的检测以 ELISA 法最常用,但操作繁琐、耗时。用 GICA 法与 ELISA 法检测 HBV 表面抗原^[12],显示 GICA 法操作简便、快速、特异性较好;临床上也作为筛查丙型肝炎病毒(hepatitis C virus,HCV)抗体的重要手段^[13],可对丙型肝炎的早期发现及预防控制有重要参考价值 and 意义。获得性免疫缺