

Public Health, 2012, 12: 790.

- [18] Gupta D, Braun DP, Staren ED. Association between changes in quality of life scores and survival in non-small cell lung cancer patients[J]. Eur J Cancer Care(Engl), 2012, 21(5): 614-622.
- [19] Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer [J]. BMC Cancer, 2011, 11: 353.

- [20] 谷力加, 扬鹏, 吴一龙. 生活质量评价在晚期肺癌患者中的临床应用[J]. 国外医学: 肿瘤学分册, 2002, 29(6): 468-470.
- [21] 张辉. 老年初诊肺癌住院患者生活质量现状调查[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(5): 1016-1018.

(收稿日期: 2013-09-05 修回日期: 2013-10-02)

· 综 述 ·

梅毒螺旋体分子流行病学研究进展*

曾丹综述, 周维康[△]审校

(重庆市第三人民医院过敏反应科 400014)

关键词: 梅毒螺旋体; 分子流行病学; 基因分型; 菌株分型

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.03.039

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)03-0355-04

梅毒是由苍白螺旋体(*Treponema pallidum*, TP)引起的慢性传染病, 主要通过性交传染。近年来, 世界各地梅毒发病率呈上升趋势, 我国梅毒发患者数也快速增长, 据报道, 2010 年全国报告梅毒病例 358 534 例, 2010 年发病率 26.86/10 万, 比 2009 年增加 17.02%, 居全国乙类传染病的第 3 位。本病危害大, 可侵犯皮肤黏膜、心血管、神经、骨骼等造成多系统损害, 也可使妊娠期妇女发生流产、死胎和分娩先天梅毒儿。在性传播疾病中, 梅毒致死性仅次于艾滋病, 其与艾滋病的传播途径相似, 同时, 梅毒作为一种溃疡性性病, 可大大增加感染 HIV 的风险, 有报道称生殖器溃疡患者较健康人感染 HIV 的危险性增加 4~5 倍^[1], 因此, 梅毒的流行在客观上促进了 HIV 的传播, 控制梅毒等相关的生殖器溃疡疾病, 能有效控制 HIV 的传播和艾滋病的发生。目前, 国内外学者也越来越重视梅毒螺旋体的研究。梅毒螺旋体分子亚型研究不仅与梅毒流行病学紧密相关, 也可用于识别和分析梅毒的再感染。TP 不能根据血清学方法进行区分, 有学者曾通过 DNA 杂交及单核苷酸多态性等进行分型, 未成功^[2-3]。自从 Fraser 等^[4]揭示了 TP 的基因序列后, 有关 TP 的研究进入了分子生物学时代。

1 TP 基因分型系统

1.1 arp、tprEGJ 双基因分型法(CDC 分型系统) 最早进行 TP 基因分型研究的是美国 CDC 的 Pillay 等^[5], 其于 1998 年《Sex Transm Dis》中报道了一种分型方法, 选用两种显示株内变异的基因: 酸性重复蛋白基因 arp 和 TP 重复序列 tpr II 亚类(EGJ)作为分型基因, 建立了 TP 基因的分型方法。将 arp 基因含有的 60 bp(碱基对长度)相似重复序列的数目和 tpr 基因 MseI 限制性片段长度多态性(restriction fragment length polymorphism, RFLP)的类型相结合。首先对 arp 基因进行普通 PCR 扩增, 产物经琼脂糖凝胶电泳分离, 将得到的目的片段换算成 60 bp 重复序列的数目, 并用相应的阿拉伯数字表示。目前已发现 arp 含有 2~22 个 60 bp 重复基因序列, 共 21 个亚型。Harper 等^[6]的分子流行病学研究结果显示在不同的人群、不同的临床病程中, 该重复序列的出现次数均存在显著性

差异。同时 tpr 基因进行套式 PCR 扩增, 产物先后经 MseI 限制性酶切和琼脂糖凝胶电泳分离, 最后产生不同电泳条带的样式即为 RFLP 类型, 依次用英文字母表示。根据不同株出现长度不等的限制性内切酶的酶切片段, 已发现 tpr 基因 A-L 共 12 个亚型。最后将两个结果相结合即为 TP 基因型别, 例如 TP Nichols 株属于 14a 亚型。通过免传代并经组织培养的 TP Nichols 株进行验证的结果和采用 Simpson 多样性指数分析的结果均显示, 该分型方法具有结果稳定、分辨率高和可重复性好的特点, 容易操作, 而且对 TP 株有很高的鉴别力, 符合一般微生物分型系统的评判标准。

1.2 arp、tpr/tp0548 三基因分型法 最近, Marra 等^[7]在上述分型系统的基础上引入了 tp0548 基因, 进一步提高了基因分析的区分能力。同样的, 是将 arp 基因含有的 60 bp 相似重复序列的数目和 tpr 基因 MseI RFLP 的类型相结合, 再加上 tp0548 的基因分析。研究发现, 从起始密码子起, 部分基因 131 bp 的下游侧有变异, 观察到 tp0548 基因有 9 个不同的序列组, 这些序列组用小写英文字母 a-i 表示。将改进了的分型系统表示为“CDC subtype/tp0548 sequence type”, 例如: 14d/f。这种分型系统被描述为“改良梅毒螺旋体菌株分型系统”, 在接下来的研究中发现了这种分型系统具有生物学与临床学的关联性。通过对 TP Nichols 株与原始株的无性繁殖, 然后进行分型比较, 结果二者的分型一致(14a/a), 提示该分型具有稳定性的特点。国内学者彭锐锐等^[8]运用了三基因定位分型方法检测梅毒螺旋体基因型别的敏感性与特异性, 分析 arp 基因 60 个碱基对重复序列的数目、tprEGJ 基因 MseI 酶切后限制性片段长度多态性的型别和 tp0548 基因序列的型别, 根据上述三基因的分析结果, 分析梅毒螺旋体基因型别。结果发现, 临床标本中三个基因的扩增敏感性分别是 94.1%、91.2% 和 94.1%; 91.2% 的临床标本检测出完整的基因型别, 与二基因分型法相比, 提高了 6.2% 的区分度。可以认为, 改良的三基因分型方法检测梅毒螺旋体基因型别具有敏感性高、特异性好、区分度强的特点。

* 基金项目: 重庆市卫生局医学科学技术研究项目(2010-1-49)。
△ 通讯作者, Tel: (023)63512496; E-mail: zhoudz0506@163.com。

作者简介: 曾丹(1987-), 住院医师, 硕士, 主要从事过敏性反应性疾病及性传播疾病的研究。

2 梅毒螺旋体基因分型的临床应用

2.1 基因分型标本的选取 目前用于分型的标本主要考虑梅毒螺旋体的量,主要来源于早期梅毒的浸润性皮损,且主要是溃疡性皮损,也有脑脊液和全血。Martin 等^[9]认为,应用 PCR 技术检测一期梅毒患者体内梅毒螺旋体 DNA 最适合的标本是生殖器溃疡分泌物。一些研究者发现以血清为标本,阳性率高,另外有报道以血浆为样本,阳性率高^[10-11],而 Orton 等^[12]称在全血中未能检测到梅毒螺旋体。Molepo 等^[13]在对梅毒患者脑脊液(CSF)标本进行分型分析时发现,性病研究实验室(VDRL)阳性的 CSF 标本,可能有足够的 DNA 以供分型研究,因为在所有可分型的标本中,仅一份标本其 VDRL 试验的 IgG 结果阴性,其余均为阳性。Castro 等^[11-14]研究发现耳垂血用于 PCR 检测的效率高于全血、血浆和血清,其原因可能是 TP 与包柔氏螺旋体相似,多隐藏在毛细血管床比较丰富的耳垂部。还有最近的一项研究,Wu 等^[15]发现,TP DNA 分离率最高的是溃疡分泌物,接下来依次是血浆、血清、脑脊液和玻璃体液。这些实验结果的差异可能是由于梅毒螺旋体 DNA 提取方法、PCR 检测技术以及临床样品的质量和梅毒螺旋体含量等一些不可避免的因素造成。另外,其他临床样本也可用于梅毒螺旋体的 PCR 技术检测,如二期梅毒疹渗出物、淋巴结穿刺液、羊水、组织抽吸物、石蜡包埋组织、精液、外周血单核细胞、胃黏膜组织、树胶肿等。

2.2 梅毒螺旋体基因分型用于流行病学调查

2.2.1 arp、tpr 双基因分型法(CDC 分型系统)的应用 梅毒螺旋体的 arp 基因和 tpr 基因的联合分型目前主要用于梅毒分子流行病学调查。Pillay 等^[5]首次应用这种分型方法,将在美国、马达加斯加和南非收集的 46 例样本分 16 个亚型,其中马达加斯加收集的 21 个样本有 12 个属于 14d 亚型,美国收集的 13 个样本只有 3 个属于 14d 亚型,从这可以反映出 14d 亚型在马达加斯加广泛流行。另有研究发现南非各地区的 161 例样本可分 35 个亚型,优势流行菌株亦 14d 亚型,研究人员推测,菌株高度的变异性可能是梅毒在南非长期流行的结果^[16]。而在亚利桑那州、卡罗来纳州和美国北部,14F 亚型是主要的流行株^[16]。南非比勒陀利亚^[13],研究者们从来源于晚期神经梅毒患者的标本中,确定了 4 种不同类型,分别是 14A、2I、3E、17E,14A 亚型是比勒陀利亚神经梅毒最主要的流行株,接下来为 3E,并检出少见的亚型(2I 和 17E),其中 2I、3E、17E 是在那之前的研究中所没有的,tpr 中的 e 和 i 限制性片段长度多态性(RFLP)曾经报道过,但只有两个或三个 60 bp 重复序列的 arp 是首次报道。这个研究发现了 4 个亚型,提示没有某一亚型与神经梅毒的存在有独特的联系,所以进一步的研究是必要的,用以确定哪一种 TP 菌株类型与梅毒的不同临床表现有关联。葡萄牙里斯本的一项研究发现^[17],在同一患者所有样品中有相同的亚型,已经可以确定 5 种分子亚型(亚型 10a、14a、14c、14f、14g),其中最常见的是 14a 和最不常发现的 10a,据研究表明,这是第一次确定 10a 亚型。而在苏格兰地区^[18],从

来自白种男同性恋患者的 75 分标本中检测螺旋体 DNA,一共确定了 6 种亚型(14b、14d、14e、14k、14j、14p),最常见的为 14d,接下来为 14e、14j、14b、14p、14k,这一研究表明,14d 在苏格兰地区占主导,同时,也表明了苏格兰男同性恋有惊人的遗传多样性水平。而里斯本最常见的 14a 却没有在苏格兰地区发现,没有证据表明 14d 这一亚型与任何特定的患者、人口特征和地点有联系,但不能排除有相关特定流行病学、人口或危险因素的其他亚型。Cole 等^[19]在哥伦比亚做了一项关于二期梅毒的研究,用实时定量 PCR 确定了 4 种基因亚型,分别是 14d、16d、13d 和 22a,同时这项实验第一次定量证实了有着显著比例的未经治疗的二期梅毒患者体内存在相当数量的循环螺旋体。至于 TP 是如何能长期存在于梅毒患者体内,还需要进一步的研究。在澳大利亚的一项男同性恋梅毒患者研究中^[20],确定了 11 种亚型(14e、14d、14k、14p、14i、14b、14l、12i、13b、13i、13e)。与其他地区比起来,澳大利亚的 TP 亚型没有明显的不同,最常见的是 14e 型。该试验也试图研究 TP 亚型与 HIV 感染、地域分布及梅毒不同临床表现的关系,遗憾的是,没有找到它们之间的任何联系。

2.2.2 arp、tpEGJ/tp0548 三基因分型法的应用 Marra 等^[7]在双基因分型的基础上率先尝试并且开创了三基因分型系统,来自美国、中国、爱尔兰、马达加斯加岛等的 173 份标本,用三基因分型法可以得到 25 种菌株类型,而二基因分型法只能得到 14 种,更重要的发现是,含有 14 个酸性重复蛋白基因的三个亚型(14a、14d、14e)可以进一步分离成单独的 9 个型别,亚型 10d、11d、12a 和 15d 也可以用三基因分型系统再进行细分,这证实了三基因分型法更好的基因区分能力,同时,该研究发现最常见的基因分型是 14d/f、14d/g 和 15d/f。国内学者在《Sex Transm Infect》报道了我国 TP 的分型情况^[21],这项研究地区范围包括我国东部(南京)、南部(广州、江门、福州)、西南部(南宁、成都)、北部(天津)、东北部(哈尔滨),一共确定了 27 种 TP 亚型,总的来说,我国 TP 亚型的分布在地理区域上有着显著的不同,但是以 14d/f 最为常见,接下来分别是 15d/f、13d/f、16d/f、14a/f。虽然梅毒螺旋体在我国表现出遗传多样性,但是 14d/f 优势亚型可能暗含着梅毒跨地域传播的可能性。来自英国伦敦的学者 Tipple 等^[22]在对抵抗大环内酯类抗生素的梅毒螺旋体研究中发现伦敦地区有两种亚型分布 14d/g、14d/f,其中 14d/g 为主要的类型,而 tp0548 基因的 g 型可能与大环内酯抵抗有关。Wu 等^[15]也用三基因分型系统检测了 136 个梅毒患者,检测出来的亚型分别为 14f/f、14f/c、14b/c、14k/f、9f/f、10b/a,其中最常见的是 14f/f,而 9f/f、10b/a 是发现的新的基因型别,为首次报道,这些提示目前在台湾地区流行的梅毒螺旋体可能不同于美国和中国其他地区的型别。

综合世界各地的梅毒分型研究结果,梅毒亚型分布具有一定的特点,多个亚型或菌株型在同一地区共存和同一菌株在多地出现的现象,表现出了遗传变异的复杂性及亚型分布的多样性。见表 1。

表 1 不同国家、地区梅毒亚型分布统计

分布地区	分布时间(年)	具体亚型
中国东、北、南部	2007~2011	14d/f、15d/f、13d/f、16d/f、3d/f、3l/f、6d/f、9d/f、17d/f、20d/c、14a/f、15d/f、13d/f、19d/c
中国台湾	2009~2011	14f/f、14f/c、14b/c、14k/f、9f/f、10b/a
澳大利亚	2004~2009	14e、14d、14k、14p、14i、14b、14l、12i、13b、13i、13e
加拿大亚伯达	2007~2009	14d、14e、14f、16a
苏格兰	2006~2007	14b、14d、14e、14k、14j、14p

续表 1 不同国家、地区梅毒亚型分布统计

分布地区	分布时间(年)	具体亚型
英国伦敦	2006~2008	14d/g,14d/f
爱尔兰都柏林	2002	14d/g,10d/g,14d/f,14e/d
葡萄牙里斯本	2003~2005	10a,14a,14c,14f,14g
南非	1996~2000	7d,10b,12d,13d,14a,14b,14d,14i,15a,16d,18b,19b,20d,22b,20b
马达加斯加	2003~2008	14d/c,10d/c,14a/c,4d/c,10c/c,11d/c
哥伦比亚	2003~2009	14d,16d,13d,22a
比勒陀利亚	1999~2000	14a,3e,17e,2i
卡罗莱纳州	1999~2003	14f,16f,10f,12f,13f,14g,15f
巴尔的摩	1999~2003	14d/f,15d/e,12d/f,16a/e,11d/f
旧金山	2001~2007	14d/f,14d/g,15d/f,14d/c
西雅图	1999~2008	14d/f,14d/g,15d/f,13d/d,16a/e,14d/i,15d/g,15e/e

2.3 分子亚型与临床联系 有研究发现,在兔模型中,不同的梅毒螺旋体菌株感染其病程和临床表现有所不同,某些菌株是神经梅毒的易感菌株,这些发现对梅毒的临床治疗具有重要的指导意义。相关研究提示,14 d/f 可能与神经梅毒的易感性相关^[7],或者 14d/f 的 TP 菌株更能逃逸宿主免疫的应答。有学者研究发现^[15],感染 14f/f 的梅毒患者更可能表现出一期梅毒,可能的解释为 14f/f 可使溃疡表现的更明显或者持续的时间更长,使得患者和临床医师容易发现,还有种推测是 14f/f 型别的菌株在棉签拭子标本中或者在运输过程中能更好地适应环境而存活下来,而 14f/f 的二期梅毒患者在青霉素治疗的过程中更易发生吉海耳反应,至于导致这一现象的原因,尚不清楚。国外有专家认为,TP tpr 基因家族是引起梅毒的主要的致病因子,是宿主体液免疫和细胞免疫的主要靶基因,这些蛋白可能在梅毒感染的免疫反应和保护性免疫中起着重要作用^[23]。临床上部分梅毒患者出现“血清固定”现象,Giacani 等^[24]做梅毒血清固定与梅毒螺旋体 tpr 基因亚型关系的研究,发现血清固定的形成可能与 TP tpr 基因的 i 亚型相关。

3 展 望

虽然梅毒的有效治疗方法已在临床运用了几十年,但梅毒仍然是一个严重危害群众身心健康的重大公共健康问题。据世界卫生组织估计,全世界每年新发梅毒数可达 1 200 万例。分子流行病学被证明在预防和控制一定的传染性疾病方面是有用的,例如,结核分子杆菌的基因分型能将常规公共卫生调查所不能发现的患者确定出来,以脉冲凝胶电泳为基础的分型已能加强食源性疾病传染的监督,同样的,分子流行病学还是应该常规用于性传播疾病的预防和控制,虽然这些方法已用于淋病的研究^[25]。梅毒分子亚型的研究将继续遵循:(1)新亚型的确定;(2)爆发株的检测;(3)鉴定各种特殊亚型之间的联系及其毒力和疾病的转归;(4)梅毒分子亚型的研究也将决定是否可消除地方特有的菌株水平的策略^[18]。不像其他的性传播疾病,梅毒有较长的潜伏期,早期的临床表现不明显,所有的这些因素导致了其流行病学研究的困难,尽管有这些挑战,但 TP 分型系统已经能够解决一些问题,进一步的分子流行病学的研究和更好地方法有待于挖掘,从而能更好地服务于临床,解决梅毒患者之疾苦。

参考文献:

[1] Chen XS, Gong XD, GJ L, et al. Epidemiology trends of sexually transmitted disease in China [J]. Sex Transm Dis, 2000, 27(3):142-183.
 [2] Larsen S, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis

and interpretation of tests for syphilis [J]. Clin Microbiol Rev, 1995, 8(1):1-21.

[3] Centurion-Lara A, Castro C, van Voorhis WC, et al. Two 16S-23S ribosomal DNA intergenic regions in different *Treponema pallidum* subspecies contain tRNA genes [J]. FEMS Microbiol Lett, 1996, 143(2/3):235-240.
 [4] Fraser CM, Norris SJ, Weinstock GM, et al. Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete [J]. Science, 1998, 281(5375):375-388.
 [5] Pillay A, Liu H, Chen CY, et al. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* subspecies pallidum [J]. Sex Transm Dis, 1998, 25(8):408-414.
 [5] Harper KN, Liu H, Ocampo PS, et al. The sequence of the acidic repeat protein (arp) gene differentiates venereal from nonvenereal *Treponema pallidum* subspecies, and the gene has evolved under strong positive selection in the subspecies that causes syphilis [J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2008, 53(3):322-332.
 [7] Marra C, Sahi S, Tantaló L, et al. Enhanced molecular typing of *treponema pallidum*: geographical distribution of strain types and association with neurosyphilis [J]. Infect Dis, 2010, 202(9):1380-1388.
 [8] 彭锐锐, 尹跃平, 魏万惠, 等. 三基因分型法检测梅毒螺旋体基因型别 [J]. 中华皮肤科杂志, 2011, 44(11):779-782.
 [9] Martin IE, Tsang RS, Sutherland K, et al. Molecular characterization of syphilis in patients in Canada: azithromycin resistance and detection of *Treponema pallidum* DNA in whole-blood samples versus ulcerative swabs [J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(6):1668-1673.
 [10] Gayet-Ageron A, Ninet B, Toutous-Trellu L, et al. Assessment of a real-time PCR test to diagnose syphilis from diverse biological samples [J]. Sex Transm Infect, 2009, 85(4):264-269.
 [11] Castro R, Prieto E, Aguas MJ, et al. Detection of *treponema pallidum* sp pallidum DNA in latent syphilis [J]. Int J STD AIDS, 2007, 18(12):842-845.
 [12] Orton SL, Liu H, Dodd RY, et al. Prevalence of circulating *Treponema pallidum* DNA and RNA in blood donors with confirmed-positive syphilis tests [J]. Transfusion (Paris), 2002, 42(1):94-99.
 [13] Molepo J, Pillay A, Weber B, et al. Molecular typing of

- Treponema pallidum strains from patients with neurosyphilis in Pretoria, South Africa[J]. Sex Transm Infect, 2007, 83(3): 189-192.
- [14] Castro R, Prieto E, Aguas MJ, et al. Molecular subtyping of Treponema pallidum subsp. pallidum in Lisbon, Portugal[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(8): 2510-2512.
- [15] Wu H, Chang SY, Lee NY, et al. Evaluation of macrolide resistance and enhanced molecular typing of Treponema pallidum in patients with syphilis in Taiwan; a prospective multicenter study[J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(7): 2299-2304.
- [16] Pillay A, Liu H, Ebrahim S, et al. Molecular typing of Treponema pallidum in South Africa; cross-sectional studies[J]. J Clin Microbiol, 2002, 40(1): 256-258.
- [17] Pope V, Fox K, Liu H, et al. Molecular subtyping of Treponema pallidum from North and South Carolina[J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(8): 3743-3746.
- [18] Florindo C, Reigado V, Gomes JP, et al. Molecular typing of treponema pallidum clinical strains from Lisbon, Portugal[J]. J Clin Microbiol, 2008, 46(11): 3802-3803.
- [19] Cole MJ, Chisholm SA, Palmer HM, et al. Molecular epidemiology of syphilis in Scotland[J]. Sex Transm Infect, 2009, 85(6): 447-451.
- [20] Cruz AR, Pillay A, Zuluaga AV, et al. Secondary syphilis in Cali, Colombia; new concepts in disease pathogenesis[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2010, 4(5): e690.
- [21] Azzato F, Ryan N, Fyfe J, et al. Molecular subtyping of Treponema pallidum during a local syphilis epidemic in men who have sex with men in Melbourne, Australia[J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(6): 1895-1899.
- [22] Tipple C, McClure MO, Taylor GP. High prevalence of macrolide resistant Treponema pallidum strains in a London centre[J]. Sex Transm Infect, 2011, 87(6): 486-488.
- [23] Tantaló LC, Lukehart SA, Marra CM. Treponema pallidum strain-specific differences in neuroinvasion and clinical phenotype in a rabbit model[J]. Infect Dis, 2005, 191(1): 75-80.
- [24] Giacani L, Hevner K, Centurion-Lara A. Gene organization and transcriptional analysis of the tprJ, tprI, tprG, and tprF loci in Treponema pallidum strains Nichols and Sea 81-4[J]. J Bacteriol, 2005, 187(17): 6084-6093.
- [25] 杨文林, 林文生, 杨健, 等. 梅毒血清固定与梅毒螺旋体 tpr 基因亚型关系的初步研究[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(16): 1821-1825.

(收稿日期: 2013-09-08 修回日期: 2013-10-29)

· 综 述 ·

超声激励微泡“空化效应”在肿瘤治疗方面的研究进展*

刘娟综述, 吴凤林[△]审校

(南方医科大学南方医院超声诊断科, 广州 510515)

关键词: 超声学; 细胞凋亡; 栓塞; 血管; 肿瘤

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.03.040

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)03-0358-04

目前, 随着对微泡造影剂研究的深入, 超声激励微泡“空化效应”在疾病治疗中的作用越来越受到重视。所谓超声空化是指存在于液态物质中的微小气泡(空化核)在超声场的作用下被激发, 气泡不断地振动、膨胀、收缩乃至崩溃爆裂等一系列的动力学过程^[1]。微泡造影剂作为一种人为的空化核, 可增加体内空化核的浓度, 增强空化效应, 并减少产生空化效应所需的超声能量。超声激励微泡“空化效应”可增加细胞膜通透性、增加细胞内药物浓度、介导基因转染、开放组织屏障、栓塞肿瘤滋养血管、促溶栓等, 具有安全、靶向、无创的特点, 已成为超声医学研究的热点。本文就该技术在肿瘤治疗方面的研究进展及存在的问题综述如下。

1 诱导肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞增殖、侵袭及转移

细胞凋亡是一种凋亡相关基因调控的自身程序化死亡, 细胞凋亡失衡与肿瘤发生、发展有密切关系。超声能够诱导肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞的增殖, 并且超声联合微泡造影剂能够增强超声诱导肿瘤细胞凋亡的作用, 并对肿瘤细胞的侵袭、转移有一定的抑制作用。胡劭等^[2]通过体外实验证实, 新型多聚体微泡携带舒尼替尼在超声作用下对人肾癌 GRC-1 细胞生

长有明显抑制作用, 并诱导细胞凋亡。康娟等^[3]报道载多西紫杉醇脂质超声微泡造影剂在超声作用下能延缓 VX2 肝癌的增殖、促进其凋亡, 对 VX2 肝癌具有显著的生长抑制作用。钟华等^[1]通过体外实验证实了高机械指数超声造影增强其空化效应能改变微丝、微管的组装和分布, 对肿瘤细胞的侵袭、转移有一定的抑制作用。

另有文献报道, 低频超声不仅可以细胞毒作用直接杀伤肿瘤细胞, 而且可以在基因水平改变肿瘤细胞的生物学行为。Sergeeva 等^[4]从卵巢癌患者腹水中提取卵巢癌肿瘤细胞(MCF-7)接受频率为 26.5 kHz 的低频超声处理 15 s, 实验结果显示, 处理组卵巢癌细胞出现细胞毒性作用, 且细胞增殖率下降显著, 而对照组中则未发现。Tabuchi 等^[5]报道低频超声辐照肿瘤细胞后可以检测到肿瘤细胞 193 个基因下调和 201 个基因上调, 这些下调基因与细胞生长、增殖和基因表达有关, 且与细胞运动、多态性和死亡有关。李蓉等^[6]研究表明超声辐照载紫杉醇脂质微泡(PLM)可显著抑制裸鼠 SKOV3 卵巢癌移植瘤的生长和发展, 其机制可能是通过抑制 P53 抑癌基因的突变, 下调了血管内皮生长因子(VEGF)的合成与分泌, 破

* 基金项目: 2012 年广东省科技计划项目(2012B031800143) 作者简介: 刘娟(1983-), 医师, 在读硕士研究生, 主要从事超声医学的研究。

[△] 通讯作者, Tel: 13710869359; E-mail: wuf1666@126.com。