

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.23.030

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190920.1014.008.html>(2019-09-20)

胰腺癌消融术后免疫反应的变化

全 昊,陈艳军,程冰冰,胡水全综述,李晓勇[△]审校
(郑州大学第五附属医院肝胆胰脾外科,郑州 450052)

[摘要] 胰腺癌是致死率最高的恶性实体瘤之一,但因其早期诊断率低,可行手术切除的患者低于 15%;40% 的患者在初诊时因出现局部侵袭或远处转移而丧失手术切除的机会。消融术作为一种新的手术治疗方法,与传统手术相比,具有创伤小、疗效佳、并发症少等优点,在局部进展期胰腺癌的治疗中应用越来越广泛。目前应用于胰腺癌的消融技术主要包括高强度聚焦超声消融、微波消融、射频消融、氩氦刀冷冻消融和不可逆电穿孔消融,胰腺癌消融术后诱导机体产生抗肿瘤免疫,进而导致远处转移灶及局部残存肿瘤的消退。本文对胰腺癌在不同消融术后机体的免疫反应变化作一综述。

[关键词] 胰腺肿瘤;消融技术;免疫反应

[中图分类号] R735.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)23-4080-04

Changes of immune response after ablation of pancreatic cancer

TONG Hao, CHEN Yanjun, CHENG Bingbing, HU Shuiquan, LI Xiaoyong[△]

(Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China)

[Abstract] Pancreatic cancer is one of the malignant tumor with the highest fatality rate. However, because of its low early diagnosis rate, surgical resection are feasible in less than 15% of patients;40% of patients lose their chances of surgical resection due to local invasion or distant metastasis at the initial diagnosis. Compared with traditional surgery, ablation, as a new surgical treatment method, has many advantages such as less trauma, better efficacy, less complications, which is widely used in the treatment of locally advanced pancreatic cancer. The current ablation techniques for pancreatic cancer mainly include high-intensity focused ultrasound ablation, microwave ablation, radiofrequency ablation, argon-helium cryoablation and irreversible electroporation ablation. After the ablation of pancreatic cancer, the body is induced to produce anti-tumor immunity, which leads to the disappearance of distant metastasis and local residual tumors. This article reviewed the changes of immune response after different ablation of pancreatic cancer.

[Key words] pancreatic neoplasms; ablation techniques; immune response

胰腺癌恶性程度极高,外科手术是胰腺癌的主要治疗手段,但早期难以发现,约 45% 的患者在初诊时已经发生远处转移,仅不到 20% 的患者尚有手术机会,另有 40% 的患者发展为局部进展期胰腺癌 (locally advanced pancreatic cancer; LAPC),虽无远处转移,但因肿瘤存在局部广泛浸润,伴有严重的血管侵犯,无法行根治性切除^[1]。对于无法根治性切除的患者,治疗手段主要有放疗、化疗和局部治疗。局部治疗主要有动脉灌注化疗、区域放疗和射频消融 (RFA)、微波消融及冷冻消融等常规的消融方法,以及不可逆电穿孔消融术。放化疗可以提供短期疾病控制,但目前大多数化疗方案并未显著延长生存期。

对于晚期胰腺癌,以改善疾病相关症状、延长生存期为主要目的,动脉灌注化疗、¹²⁵I 粒子植入、射频和微波治疗等可取得较好的治疗效果。对于 LAPC 的治疗,以消融术为主。常规消融方法利用温度变化使目标区域的细胞发生坏死,但因热沉效应使靶区周围的温度改变不足以杀死边缘肿瘤细胞,从而导致肿瘤局部消融不全、复发率增高,同时对胆管、胰管、血管等造成不可逆损伤,因此术后并发症发生率较高。不同于传统的消融技术,不可逆电穿孔消融 (IRE) 利用高压、高频脉冲电流产生的电场,使细胞膜出现不可逆的纳米孔道,从而导致细胞内稳态失衡,诱发凋亡,且短期内安全性及有效性已得到临床证实^[2]。LAPC

消融术后患者生存期显著延长,可能与消融术后机体抗肿瘤免疫激活有关^[3]。本文将对各种消融术后机体的抗肿瘤免疫、免疫反应变化逐一叙述。

1 免疫系统

正常人体免疫系统的功能包括免疫防御、免疫稳定和免疫监视,免疫应答过程中有多种免疫细胞参与,免疫反应主要包括体液免疫和细胞免疫反应,细胞免疫主要参与机体的抗肿瘤免疫反应。免疫细胞功能各异,T 淋巴细胞拥有免疫监视、免疫调节的功能,自然杀伤细胞(NK 细胞)除上述功能外,还可直接杀伤肿瘤细胞,组成机体的抗肿瘤免疫屏障。正常情况下,周围组织中 T 淋巴细胞及其亚群的数目相对稳定,当免疫调节功能紊乱时通常表现为 T 淋巴细胞总数或 CD4⁺/CD8⁺ 细胞比值异常,此时易发生肿瘤或自身免疫性疾病。CD4⁺ T 淋巴细胞即辅助性 T 淋巴细胞(Th 细胞),肿瘤细胞分泌的可溶性抗原可被 CD4⁺ T 淋巴细胞识别,刺激 Th 细胞分化为不同亚型的 T 淋巴细胞,进一步激活巨噬细胞、NK 细胞、B 淋巴细胞和特异性细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL),产生抗肿瘤免疫反应。除上述功能外,Th 细胞分泌的细胞因子同样参与调节抗肿瘤免疫反应,如 Th1 细胞可分泌白细胞介素(IL)-2、干扰素(IFN)- γ ,通过促进 CTL 的增生、激活 NK 细胞和巨噬细胞,辅助抗体生成,参与细胞免疫以增强机体抗肿瘤效应;Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-5 及 IL-10 等细胞因子,可刺激 B 淋巴细胞增殖并产生 IgG、IgE 抗体,参与体液免疫。CD8⁺ T 淋巴细胞按功能可分为抑制性 T 淋巴细胞(Ts 细胞)和杀伤性 T 淋巴细胞,前者既可通过分泌抑制因子(TsF)作用于靶细胞如 Th 细胞和 B 淋巴细胞,又可直接诱导抗原呈递细胞表达抑制性受体,从而对免疫应答活化阶段起到抑制作用。多种免疫抑制因子(TDSF)于肿瘤细胞扩散转移时分泌增多,可使 CD3 和 CD4⁺ 细胞减少,CD8⁺ 细胞增加,因而 CD4⁺/CD8⁺ 细胞比值随之降低^[4]。TDSF 还可导致 NK 细胞活性降低,伴随着杀伤肿瘤细胞的过程,NK 细胞被大量消耗,以及 NK 细胞在血液循环中再分布等原因,NK 细胞数量也相对减少,机体的免疫功能严重受损,为肿瘤的生长、转移创造条件。而肿瘤的凋亡则与 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)蛋白及天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)有直接关系。Bcl-2 蛋白是 Bcl-2 原癌基因的编码产物,是细胞存活促进因子,通过阻断细胞色素 C 从线粒体释放入细胞质的过程,抑制细胞的凋亡,Bcl-2 蛋白的降低可促发肿瘤细胞凋亡^[5];同时促进 Caspase-3 这一重要促凋亡因子的表达,进而导致肿瘤细胞发生不可逆性凋亡。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是热休克蛋白(HSP)家族中最保

守、最重要的一族,TNF- α 和 HSP70 在肿瘤免疫中发挥重要作用,能诱导和增强机体抗肿瘤免疫反应,抑制肿瘤生长^[6]。晚期癌症患者缺乏单核细胞和 I 型免疫反应,患者外周血 IL-2、IL-10、IL-12、IFN- γ 和 TNF- α 的表达水平明显降低,热消融后机体免疫功能发生改变,促炎细胞因子如 IL-1、IL-6、IL-8、IL-18 和 TNF- α 增加数小时至数天^[7-9],其中 IL-1 和 IL-18 已知可促进 1 型辅助性 T 淋巴细胞(Th1)应答,促进树突状细胞(DC)和 CTL 的激活;IL-6 是 T 淋巴细胞增殖和生存的关键,在 T 淋巴细胞向肿瘤部位运输中起着不可或缺的作用。但是,这种细胞因子也有负面影响,IL-6 通过阻碍 DC 的发展和成熟,增加骨髓来源的抑制细胞和抑制 Th1 细胞的极化来抑制抗肿瘤免疫应答。此外,IL-6 激活酪氨酸激酶/转录激活因子-3(JAK/STAT3)信号通路,从而增加肿瘤细胞增殖,支持肿瘤细胞存活并增强转移潜能,与肿瘤的发生、发展有着密切的联系^[10]。因此,IL-6 通常被认为是癌症患者预后不良的指标。由此可见,热消融术后机体的抗肿瘤免疫反应中免疫激活与免疫抑制效应共存,如果能够给予适当的干预措施,患者的生存期将有望明显延长。

2 胰腺癌治疗方法

2.1 高强度聚焦超声(HIFU) HIFU 是近年来应用于肿瘤治疗的一种新手段,其利用高声强的超声波聚焦于肿瘤组织并产生高热,使肿瘤细胞发生凝固性坏死,释放大量肿瘤相关抗原,可上调 HSP 及 IL-1 表达,趋化相关免疫细胞,诱导特异性抗肿瘤免疫。HIFU 治疗胰腺癌后可明显缓解患者疼痛,延长患者生存期^[11],有效抑制肿瘤生长,减轻肿瘤负荷,且并发症少^[12],引起胰腺癌细胞血行播散风险较手术更低^[13]。经 HIFU 同步吉西他滨化疗联合 DC-细胞因子诱导的杀伤细胞免疫疗法(DC-CIK)治疗中晚期胰腺癌后,患者 CD8⁺ T 淋巴细胞较治疗前下降,而 CD4⁺ T 淋巴细胞、NK 细胞及 CD4⁺/CD8⁺ 细胞比值升高,机体抗肿瘤免疫反应明显被激活,有效减少了肿瘤复发和转移,中位无进展生存达 8 个月^[14]。

2.2 微波消融 微波消融主要用于晚期胰腺癌的治疗,通过微波带动身体极性分子运动产热,肿瘤组织经高温固化后,固化点处癌细胞完全凝固坏死,高温使坏死组织产生 HSP,刺激机体的免疫系统使抗肿瘤免疫效应增强,抑制残余的肿瘤细胞扩散。术中直视下直接穿刺体尾部胰腺癌行微波治疗,未出现明显肠漏、胆漏、大出血等不良反应,胰漏发生率低,且患者的生存质量有明显的改善,术后生存期明显延长^[15]。CT 引导下经皮高频微波治疗 LAPC,可降低微波消融的侵袭性,术后并发症发生率低,从而在保持安全

性和功效的同时提高患者生活质量。术后 3 个月的随访中,肿瘤局部进展率为 1/10,表明微波消融是一种安全、有效的治疗 LAPC 的方法,术后可以延长生存期,明显改善患者的生存质量^[16]。

2.3 氩氦刀冷冻消融 氩氦刀冷冻消融主要通过急速地在针尖释放氩气、氦气使冷冻刀周围一定范围内的肿瘤细胞在极短时间内经过降温、升温处理而坏死或诱发其凋亡,同时微血管内皮细胞被破坏,内皮下胶原暴露及血小板的聚集为微循环血栓形成创造了条件,促进了肿瘤的坏死。释放氩气时迅速在冷冻刀周围形成冰球,由于冰球内温度的下降速度差异,消融的中心区表现为液化性坏死,而周围则表现为凋亡。低温免疫疗法能够明显增加转移性胰腺癌的中位生存期^[17],通过检测术后外周血 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 细胞比值、NK 细胞的变化及 TNF- α 、糖类抗原(CA)199、CA125、癌胚抗原(CEA)的血清水平,可预测及评估患者的疗效与预后。研究发现,术后患者血清 CA199 及 CEA 水平较术前明显降低,疼痛得到有效缓解,从而提高患者术后生活质量^[18]。术后患者生存期的明显延长,可能与胰腺癌患者的细胞免疫功能增强有关。大量的临床及实验研究表明肿瘤冷冻后所致的抗肿瘤免疫效应很强,但对机体产生的抗肿瘤免疫效应既可以是免疫刺激亦可以是免疫抑制,单靠冷冻消融可能不足以产生临床相关的有效免疫应答,冷冻消融最好与免疫佐剂结合用于临床治疗^[19]。冷冻消融联合低剂量环磷酰胺可通过减少 Treg 细胞来增强抵抗肿瘤复发的能力,延长生存期,疗效显著^[20]。

2.4 RFA RFA 是在术中直视或 CT、超声的引导下将电极针插入靶组织,通过射频发生器发出射频波,导致病灶组织局部高温变性、凝固坏死,从而杀灭肿瘤细胞。RFA 的体积大小与组织内热传导、局部血流情况、电极针类型有关,普通电极针最大毁损直径可达 16 mm。保持适当的消融温度,并与重要结构保持适当的距离,将使胰腺癌的 RFA 治疗更具有安全性及有效性。已有研究表明,RFA 辅助治疗晚期肝癌可诱发机体产生细胞及体液免疫反应,表现为 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 细胞比值及 NK 细胞水平明显高于治疗前,而 CD8⁺ 水平明显低于治疗前,IgA、IgG 及 IgM 水平均明显高于治疗前^[21]。胰腺癌 RFA 术后抗肿瘤免疫反应的激活与 HSP70 表达增加密切相关,HSP 因所处环境的不同而功能各异,位于细胞内的 HSP 可使细胞凋亡过程受到抑制,保护组织免受损伤;而分泌至细胞外的 HSP 通过参与多种抗原免疫反应,促进肿瘤特异性抗原的表达,诱导特异性 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞分化为细胞毒性 T 淋巴细胞,从而增强机体抗肿瘤免疫反应,延长患者的无进

展生存期^[22]。RFA 术后 CD4⁺、CD8⁺ 和效应型记忆 T 淋巴细胞(TEM)表达首先增多,表明适应性反应的激活,免疫抑制 T-Reg 细胞水平保持稳定,呈递肿瘤相关抗原的骨髓 DC 表达较晚,循环 IL-6 术后短暂升高后又将至正常水平,与假定的抗肿瘤作用一致。RFA 并没有显著调节如 CCL-5、基质细胞衍生因子 1(SDF1)、血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子- β (TGF- β)和 TNF- α 等通过维持癌症血管生成和促进肿瘤相关炎症以促进肿瘤生长必需的趋化因子^[23]。越来越多的证据表明,热消融可诱导自发的远距离肿瘤消退,即远隔效应,远隔效应可能依赖于抗肿瘤免疫应答的激活^[3]。然而,热消融诱导的这种反应通常被认为是微弱的,并且很少诱导远处肿瘤消退。如果与合适的免疫调节剂组合,热消融可以诱导治疗有效的全身性抗肿瘤免疫应答^[24-25]。

2.5 IRE IRE 俗称“纳米刀”,通过在肿瘤细胞两侧释放千伏级高压的直流电,以电脉冲方式产生强力的电场,使细胞膜上产生永久性的纳米孔道,细胞内液外流,进而程序性地促进肿瘤细胞凋亡,达到消融肿瘤组织的目的。相较于通过改变温度达到治疗效果的传统消融术,“纳米刀”对血管、胆管、胰管等重要管道结构损伤较小,具有更高的安全性,术后胰漏、出血、胆漏等并发症发生率较其他消融方式明显降低,近期疗效肯定^[26-27]。一项经皮图像引导下 LAPC 的 IRE 治疗研究显示,肿瘤大小以 3 cm 为临界值,肿瘤越小,术后患者生存期越长^[28]。“纳米刀”治疗免胰腺移植瘤的实验表明,消融区边界清晰,细胞核核固缩、碎裂、蓝染;肿瘤血管变性坏死、血栓形成,内见红细胞碎裂物沉积,但血管腔结构完整,纳米刀治疗组血浆水平及术区边缘 HSP70 表达水平均较模型对照组明显升高,由此得出“纳米刀”可能通过诱导细胞凋亡产生特异的抗肿瘤免疫效应及抑制血管生成来抑制免胰腺移植瘤的生长,且在激发机体肿瘤免疫和保护周围重要脏器上有一定的优势^[29]。已有临床试验将“纳米刀”与免疫激动剂联合治疗胰腺癌,短期临床疗效显著,同种异体 NK 细胞免疫治疗联合 IRE 具有协同作用,不仅能增强患者的免疫功能,还能降低 CA19-9 和 CA242 的表达,短期疗效显著,患者的生活质量得到显著提高^[30]。

总之,无论是传统的消融术还是“纳米刀”消融术,都可以作为一种安全、有效的不可切除胰腺癌的治疗方式,消融术后患者生存期的延长,与抗肿瘤免疫反应的激活有关,但其作用微弱,通过与免疫激动剂联合作用,使得抗肿瘤效应增强,短期疗效显著,为延长患者生存期提供了有效的临床研究证据。而“纳米刀”作为 LAPC 一种新的治疗方法,在保护血管、胰

管、胆管等重要结构方面有着不可忽视的优势,相比于其他消融方式更适合不可切除胰腺癌的治疗,其短期安全性及有效性更胜一筹,术后并发症明显减少,有效提高了患者的生活质量,且在激活机体产生抗肿瘤免疫反应方面明显优于其他治疗方式。伴随着分子生物学、肿瘤免疫学的飞速发展,细胞免疫治疗也有了质的飞跃,使免疫治疗成为胰腺癌继手术治疗、放疗、化疗之后的重要辅助治疗方法。将“纳米刀”与免疫治疗结合应用于 LAPC 的治疗已初见成效,相信在不久的将来,“纳米刀”联合免疫治疗将在不可切除胰腺癌的治疗中发挥更大的作用。

参考文献

- [1] MARTIN R C G. Multi-disciplinary management of locally advanced pancreatic cancer with irreversible electroporation[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 116(1): 35-45.
- [2] DAVALOS R V, BHONSLE S, NEAL R E 2ND. Implications and considerations of thermal effects when applying irreversible electroporation tissue ablation therapy [J]. *Prostate*, 2015, 75(10): 1114-1118.
- [3] DEMARIA S, NG B, DEVITT M L, et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(3): 862-870.
- [4] 姚澜, 王燕嬉, 张伟. 老年肺癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群和自然杀伤细胞的临床及意义[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(4): 860-861.
- [5] 邵佳亮, 胡国信, 郑洁, 等. 羟基喜树碱对肝纤维化大鼠肝组织 Bax、Bcl-2 基因和 α -SMA 蛋白表达及肝纤维化的影响[J]. *第二军医大学学报*, 2014, 35(4): 399-405.
- [6] 付清松, 夏玉军, 张明, 等. 三维球体间充质干细胞移植对大鼠缺血再灌注损伤脑组织 TNF- α 及凋亡相关蛋白表达的影响[J]. *第二军医大学学报*, 2015, 36(8): 845-850.
- [7] ERINJERI J P, THOMAS C T, SAMOILIA A, et al. Image-guided thermal ablation of tumors increases the plasma level of interleukin-6 and interleukin-10[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2013, 24(8): 1105-1112.
- [8] AHMAD F, GRAVANTE G, BHARDWAJ N, et al. Changes in interleukin-1beta and 6 after hepatic microwave tissue ablation compared with radiofrequency, cryotherapy and surgical resections[J]. *Am J Surg*, 2010, 200(4): 500-506.
- [9] FIETTA A M, MOROSINI M, PASSADORE I, et al. Systemic inflammatory response and downmodulation of peripheral CD25⁺ Foxp3⁺ T-regulatory cells in patients undergoing radiofrequency thermal ablation for lung cancer[J]. *Hum Immunol*, 2009, 70(7): 477-486.
- [10] 李海洋, 黄李雅, 吴阳, 等. 趋化因子 Fractalkine 通过调控 IL-6/STAT3 信号通路对人胰腺癌细胞株增殖和侵袭的影响研究[J]. *重庆医学*, 2017, 46(28): 3893-3895, 3899.
- [11] DABABOU S, MARROCCHIO C, ROSENBERG J, et al. A meta-analysis of palliative treatment of pancreatic cancer with high intensity focused ultrasound[J]. *J Ther Ultrasound*, 2017, 5: 9.
- [12] 余怡, 许青, 朱忠政, 等. 高强度聚焦超声治疗非手术胰腺癌近期疗效评价及生存分析[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2018, 39(4): 61-65.
- [13] 杨阳. 胰腺癌不同治疗手段对循环肿瘤细胞的影响[D]. 苏州: 苏州大学, 2014.
- [14] 许涛, 景红霞, 曹风军, 等. HIFU 联合吉西他滨同步化疗及 DC-CIK 治疗中晚期胰腺癌临床疗效分析[J]. *实用肿瘤杂志*, 2018, 33(5): 416-420.
- [15] 李龙, 林存红. 无法切除的体尾部胰腺癌术中微波治疗的临床研究[J]. *泰山医学院学报*, 2016, 37(3): 310-312.
- [16] VOGL T J, PANAH B, ALBRECHT M H, et al. Microwave ablation of pancreatic tumors[J]. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2018, 27(1): 33-40.
- [17] NIU L, CHEN J, HE L, et al. Combination treatment with comprehensive cryoablation and immunotherapy in metastatic pancreatic cancer[J]. *Pancreas*, 2013, 42(7): 1143-1149.
- [18] 罗剑, 徐来恩. 氩氦刀冷冻消融术治疗 40 例晚期胰腺癌患者的临床体会[J]. *中国医药指南*, 2014, 12(26): 271-272.
- [19] SABEL M S. Cryo-immunology: a review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses [J]. *Cryobiology*, 2009, 58(1): 1-11.
- [20] LEVY M Y, SIDANA A, CHOWDHURY W H, et al. Cyclophosphamide unmasks an antimetastatic effect of local tumor cryoablation [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 330(2): 596-601.
- [21] 丁振昊, 蒋力, 张珂, 等. 超声引导下腹腔镜射频消融辅助治疗晚期肝癌对患者免疫功能的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(15): 1496-1499.
- [22] DUAN X, LI T, ZHOU G, et al. Transcatheter arterial embolization combined with radiofrequency ablation activates CD8⁺ T-cell infiltration surrounding residual tumors in the rabbit VX2 liver tumors[J]. *Oncotargets Ther*, 2016, 9: 2835-2844.
- [23] GIARDINO A, INNAMORATI G, UGEL S, et al. Immunomodulation after radiofrequency ablation of locally advanced pancreatic cancer by monitoring the immune response in 10 patients [J]. *Pancreatol*, 2017, 17(6): 962-966.
- [24] TAKAKI H, CORNELIS F, KAKO Y, et al. Thermal ablation and immunomodulation: from preclinical experiments to clinical trials[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2017, 98(9): 651-659.
- [25] NAKAGAWA H, MIZUKOSHI E, IIDA N, et al. In vivo immunological antitumor effect of OK-(下转第 4089 页)

康复杂志,2014,36(9):676-679.

- [26] LIU X, LIU W, SU J. Effects of isotonic eccentric closed kinetic chain quadriceps muscle exercises on patellofemoral pain syndrome[J]. *J Rehabil Med*, 2017, 32(4): 419-423.
- [27] KHAYAMBASHI K, MOHAMMADKHANI Z, GHAZNAVI K, et al. The effects of isolated hip abductor and external rotator muscle strengthening on pain, health status, and hip strength in females with patellofemoral pain; a randomized controlled trial[J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2012, 42(1): 22-29.
- [28] LACK S, BARTON C, SOHAN O, et al. Proximal muscle rehabilitation is effective for patellofemoral pain: a systematic review with meta-analysis [J]. *Br J Sports Med*, 2015, 49(21): 1365.
- [29] HAMSTRA WRIGHT K L, AYDEMIR B, EARLBOEHM J, et al. Lasting improvement of patient-reported outcomes 6 months after patellofemoral pain rehabilitation[J]. *J Sport Rehabil*, 2017, 26(4): 223-233.
- [30] KIM M C, LEE M H, HAN S K, et al. Effects of strengthening and stretching exercise for individuals with intrinsic patellofemoral pain syndrome[J]. *J Korean Soc Phys Med*, 2011, 6(2): 165-175.
- [31] CAMPOLO M, BABU J, DMOCHOWSKA K, et al. A comparison of two taping techniques (kinesio and mcconnell) and their effect on anterior knee pain during functional activities[J]. *Int J Sports Phys Ther*, 2013, 8(2): 105-110.
- [32] HO K Y, EPSTEIN R, GARCIA R, et al. Effects of patellofemoral taping on patellofemoral joint alignment and contact area during weight bearing[J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2017, 47(2): 115-123.
- [33] DRAPER C E, FREDERICSON M, GOLD G E, et al. Patients with patellofemoral pain exhibit elevated bone metabolic activity at the patellofemoral joint [J]. *J Orthop Res*, 2012, 30(2): 209-213.
- [34] POWERS C M, WARD S R, CHEN Y J, et al. Effect of bracing on patellofemoral joint stress while ascending and descending stairs[J]. *Clin J Sport Med*, 2004, 14(4): 206-214.
- [35] WARDEN S J, HINMAN R S, WATSON M A J R, et al. Patellar taping and bracing for the treatment of chronic knee pain: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 59(1): 73-83.
- [36] ENG J J, PIERRYNOWSKI M R. Evaluation of soft foot orthotics in the treatment of patellofemoral pain syndrome[J]. *Phys Ther*, 1993, 73(2): 68-70.
- [37] MØLGAARD C M, RATHLEFF M S, ANDREASEN J, et al. Foot exercises and foot orthoses are more effective than knee focused exercises in individuals with patellofemoral pain[J]. *J Sci Med Sport*, 2017, 21(1): 10-15.
- [38] WHITE A, FOSTER N E, CUMMINGS M, et al. Acupuncture treatment for chronic knee pain: a systematic review[J]. *Rheumatology*, 2007, 46(3): 384-390.
- [39] 魏智钧, 张金葆, 欧阳颀, 等. 针刺治疗髌股关节疼痛综合征临床研究[J]. *河北中医*, 2016, 38(8): 1220-1224.
- [40] JENSEN R, GØTHESEN O, LISETH K, et al. Acupuncture treatment of patellofemoral pain syndrome[J]. *J Altern Complement Med*, 1999, 5(6): 521-527.
- [41] WEYER-HENDERSON D. An investigation into the effectiveness of dry needling of myofascial trigger points on total work and other recorded measurements of the vastus lateralis and vastus medialis muscles in patellofemoral pain syndrome in long distance runners[D]. Durban: Durban Institute of Technology, 2005.
- [42] DE-LA-LLAVE-RINCÓN A I, LOA-BARBERO B, PALACIOS-CENÁ M, et al. Manual therapy combined with dry needling for the management of patients with patellofemoral pain syndrome[J]. *Manual Ther*, 2016, 25: e82.
- [43] USWR I. Physiotherapy with and without superficial dry needling affects pain and muscle strength in patients with patellofemoral pain syndrome [J]. *Biophilia Rehab J*, 2016, 14(1): 23-30.

(收稿日期:2019-04-10 修回日期:2019-07-02)

(上接第 4083 页)

432-stimulated dendritic cell transfer after radiofrequency ablation[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(4): 347-356.

- [26] 刘少朋, 李晓勇, 程冰冰. 纳米刀消融术治疗局部晚期不可切除胰腺癌安全性及疗效评价[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(9): 1259-1265.
- [27] 周瑜, 吴志远, 丁晓毅. 不可逆电穿孔消融治疗胰腺癌的现状与展望[J/CD]. *中华介入放射学电子杂志*, 2017, 5(3): 194-198.
- [28] NARAYANAN G, HOSEIN P J, BEULAYGUE I C, et al. Percutaneous image-guided irreversible electroporation for the treatment of unresectable, locally advanced pancreatic adenocarcinoma[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2017, 28(3): 342-348.
- [29] 宁周雨, 王鹏, 陈颖, 等. 兔胰腺移植瘤纳米刀、冷冻、射频的对比研究[J]. *第二军医大学学报*, 2016, 37(1): 10-16.
- [30] LIN M, LIANG S, WANG X, et al. Short-term clinical efficacy of percutaneous irreversible electroporation combined with allogeneic natural killer cell for treating metastatic pancreatic cancer [J]. *Immunol Lett*, 2017, 186: 20-27.

(收稿日期:2019-03-10 修回日期:2019-06-02)