

光动力学疗法治疗类风湿关节炎的原理

郭艳幸¹, 李峰²

(1. 河南省洛阳正骨医院, 河南 洛阳 471002;

2. 河南中医学院 2009 级硕士研究生, 河南 郑州 450008)

摘 要 类风湿关节炎是一种病因尚未明了的慢性全身性炎症性疾病, 以慢性、对称性、多滑膜关节炎和关节外病变为主要表现, 属自身免疫性疾病。光动力学疗法在激光医学领域内被公认为是最有前途的现代医疗技术之一, 作为一种治疗类风湿关节炎的新型疗法, 有着广阔的临床发展前景。笔者通过对光动力学疗法治疗类风湿关节炎的作用机制进行综述, 以便在临床上能更好地利用光动力学疗法治疗类风湿关节炎。

关键词 关节炎, 类风湿 光化学疗法 综述

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种自身免疫功能障碍性疾病, 其病理特征是关节滑膜慢性炎症、软骨吸收、骨质破坏和骨质纤维化。RA 在世界范围内的平均患病率为 1%, 在我国的患病率为 0.32% ~ 0.36%^[1]。该病致畸率和致残率较高, 严重影响患者的生活质量。在激光医学领域内, 光动力学疗法 (photodynamic therapy, PDT) 被公认为是最有前途的现代医疗技术之一, 作为一种治疗 RA 的新型疗法, 有着广泛的临床发展前景。现就 PDT 治疗 RA 的原理综述如下。

1 RA 的发病机制及治疗现状

有关 RA 的病因及发病机制至今尚无确切定论, 目前大多数学者普遍认为 RA 的发病与患者的遗传背景、免疫异常及感染因子密切相关^[2]。贺桂凤等^[3]通过检测 RA 患者的 HLA-DR4 和 HLA-DR53 基因分型, 发现 RA 患者的 HLA-DR 基因与 RA 的发生明显相关。Arend^[4]研究证实, T 细胞反应和滑膜细胞反应所产生的白细胞介素-1 (interleukin 1, IL-1)、白细胞介素-17 (interleukin 17, IL-17) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α) 在 RA 的发病过程中起重要作用。在 RA 的发病过程中, IL-1 受体发挥着重要的抗炎作用, IL-1 受体的缺乏易导致 RA 症状的加重。Weaver 等^[5]研究发现, IL-17 具有强大的促炎效应, 能够通过多种途径参与 RA 关节的慢性炎症和进行性损害。而 TNF- α 则通过对滑膜细胞和软骨细胞合成的蛋白聚糖和胶原酶的刺激作用,

使骨和软骨吸收破坏, 促进成纤维细胞的增殖, 刺激成纤维细胞和软骨细胞产生胶原酶及前列腺素, 从而导致骨及软骨的破坏^[6]。目前, 治疗 RA 的方法主要包括免疫抑制疗法、对症疗法和滑膜切除术。免疫抑制疗法在一定程度上能改善病情, 但也能损伤正常的细胞, 降低机体正常的免疫力, 因此其临床应用受到限制。对症疗法所采用的药物只能缓解关节症状, 并且有一定的不良反应。Anna 等^[7]认为, 目前治疗 RA 的药物多数仅能缓解症状, 而对导致关节炎的病理过程作用较小。滑膜切除疗法具有滑膜切除不彻底、炎症易复发、手术创伤大及术后软组织易粘连等缺点, 限制了其临床应用。

2 PDT 治疗 RA 的机制

PDT 属于光医学范畴, 其作用基础是光动力学效应, 是用特定波长的光激活光敏剂, 产生具有细胞毒性的活性氧物质, 从而选择性地杀伤快速增殖的细胞^[8]。PDT 是近年来治疗 RA 的新型疗法, 其主要机制与其免疫作用、抗血管生成作用、细胞杀伤作用密切相关。RA 的炎性滑膜生长活跃、代谢旺盛, 具有生长相对无止境和具有侵袭性的特点, 并具有较强的摄取和滞留光敏剂的能力, 这是运用 PDT 治疗 RA 的基础。

2.1 PDT 的免疫作用 PDT 在治疗肿瘤过程中可诱导宿主产生抗肿瘤免疫应答。在应答初期, 宿主天然免疫系统被激活, 发生炎症和急性期反应, 清除局部损伤, 并最终启动获得性免疫应答^[9]。在急性期反应中, PDT 诱发的中性粒细胞增加对急性炎症的发展起到重要的作用^[10]。有研究发现, T 淋巴细胞在 PDT

诱导的特异性免疫应答中起到重要的作用,可诱导全身性抗肿瘤反应的产生,控制肿瘤的复发^[11-12]。巨噬细胞也是维持 PDT 免疫效应的要素之一, Korbek 等^[13]研究发现,通过无水硅酸来阻止巨噬细胞的活性,可以降低乳腺肿瘤的治愈率。目前,PDT 在肿瘤的治疗中所发挥的免疫活性作用是肯定的。而 RA 的炎性滑膜生长活跃、代谢旺盛,具有与肿瘤细胞生长类似的特点,所以 PDT 也可以用于 RA 的治疗中。但是,有关 PDT 治疗 RA 的免疫作用的研究,至今尚无报道。

2.2 PDT 的抗血管生成作用 随着对 PDT 基础与应用研究的不断深入,人们逐渐认识到 PDT 在抗血管生成方面能够起到积极的作用。PDT 的光动力作用可以选择性地作用于新生血管内皮细胞^[14]。血管内皮细胞可直接从血液中得到光敏剂和氧分子,在接受 PDT 治疗时,被消耗的光敏剂和氧分子能不断得到补充,因此产生的光化学效应持续而充分,能有效地破坏血管组织^[15]。谭勇等^[16]研究认为,PDT 抗血管生成的机制主要包括血栓形成封闭作用和直接细胞杀伤作用。由于新生血管内皮细胞对光敏剂有迅速选择性吸收的作用,这些吸收的光敏剂在特定波长的光作用下产生大量的单态氧等细胞毒性物质,造成新生血管内皮细胞不可逆的氧化损伤,血小板、白细胞附着于内皮细胞或细胞间的暴露部位,形成附壁血栓。另外,一些血管活性物质的释放也会加重血小板附着和附壁血栓的形成。这样就使新生血管内皮细胞的功能结构发生改变,导致其通透性增加,新生血管血液供给减少,病变组织细胞缺血、缺氧、变性坏死,从而达到抗新生血管生成的目的。RA 是以炎症细胞浸润和早期血管生成成为主要病理改变的,从而形成由毛细血管、滑膜细胞、炎性细胞构成的血管翳。血管翳是破坏软骨和骨以及导致关节畸形的病理基础。通过利用滑膜及炎性细胞具有选择性地吸收光敏剂的特点,PDT 损伤炎性滑膜的新生血管,破坏血管翳,从而达到治疗 RA 的目的。

2.3 PDT 的细胞杀伤作用 PDT 具有杀伤细胞的作用,这在对肿瘤的治疗过程中已经为人熟知。Agarwal 等^[17]于 1991 年首次报道了光动力诱导体外培养淋巴瘤细胞的凋亡。Vakkala 等^[18]研究证明,活化的巨噬细胞能杀伤肿瘤细胞,一氧化氮是活化的巨噬细胞杀伤肿瘤细胞的重要毒性因子。宋盛等^[19]通过实验

证实,PDT 处理的凋亡细胞可以有效地刺激巨噬细胞内诱导型一氧化氮合酶的活化,通过增加一氧化氮的合成而实现巨噬细胞杀伤肿瘤细胞。另外,由于 PDT 具有选择性破坏的特点,这种杀伤细胞的作用在良性疾病的治疗中有特殊意义。黄乃艳等^[20]通过动物实验研究发现,PDT 能通过诱发滑膜细胞的凋亡,使增生的滑膜细胞减少。近几年,兴起的光动力滑膜切除法治疗 RA,就是根据 RA 病变的滑膜细胞与淋巴细胞的结构功能特点,利用 PDT 治疗后使其病变滑膜细胞以凋亡的方式达到清除滑膜的目的。

3 展 望

PDT 作为治疗 RA 的新型疗法,具有创伤小、费用低、不良反应小、可进行多次治疗的优点,更容易为患者所接受,有着广泛的发展前景。但是,PDT 治疗 RA 的作用机制还处于探索阶段,有许多问题尚需解决。笔者认为,PDT 的免疫作用和细胞杀伤作用在其治疗 RA 的作用机制中显得最为重要。因为,滑膜炎性病变是 RA 的病变关键所在,在 RA 病变早期,应该注重对病变滑膜的保护,抑制炎性细胞的浸润,减少滑膜细胞的渗出和破坏。所以,在这一时期,发挥 PDT 的免疫作用和细胞杀伤作用,不但可以抑制滑膜增生,还可以延缓血管翳形成,进而减少软骨和骨的破坏,为 RA 的治疗争取时机。但富秋涛等^[21]认为 PDT 有一定缺陷,比如对光照的剂量、时间、范围不易掌握,同时还可能抑制机体正常的免疫力,增加感染的机会,而且它对 RA 所产生的滑膜增生也不能完全消除。目前,对 PDT 治疗 RA 的研究,大多停留在动物实验阶段,常用的 RA 动物模型主要有佐剂性关节炎、胶原诱导性关节炎、卵蛋白诱导的关节炎模型等。这些 RA 模型只侧重于反映 RA 病变的某一点或几点因素,不能完全反映 RA 的所有特点,也更不能说明 PDT 治疗 RA 的作用机制。因此,寻找一种能全面反映 RA 病变特点和 PDT 治疗 RA 原理的动物模型是当务之急。

4 参考文献

- [1] 叶任高,陆再英.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2004:886.
- [2] Gay S,Gay RE,Koopman WJ. Molecular and cellular mechanisms of joint destruction in rheumatoid arthritis;two cellular mechanisms explain joint destruction? [J] Ann Rheum Dis,1993,52(Suppl 1):39-47.
- [3] 贺桂凤,谭立明,阙秋华,等.类风湿关节炎患者易感性

- 与 HLA - DR 基因相关性研究 [J]. 实验与检验医学, 2010,28(1):12 - 15.
- [4] Arend WP. Cytokine imbalance in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; the role of interleukin - 1 receptor antagonist [J]. Semin Arthritis Rheum, 2001, 30(5 suppl 2):1 - 6.
- [5] Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, et al. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties [J]. Immunity, 2006, 24(6):677 - 688.
- [6] Dinarello CA. Proinflammatory cytokines [J]. Chest, 2000, 118(2):503 - 508.
- [7] Anna Södergren, Birgitta Stegmayr, Vivan Lundberg, et al. Increased incidence of and impaired prognosis after acute myocardial infarction among patients with seropositive rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2007, 66(2):263 - 266.
- [8] Choudhary S, Nouri K, Elsaie ML. Photodynamic therapy in dermatology: a review [J]. Lasers Med Sci, 2009, 24(6):971 - 980.
- [9] 赵霞, 张南征. 光动力学疗法诱导的宿主抗肿瘤免疫 [J]. 中国激光医学杂志, 2008, 17(2):124 - 128.
- [10] Cecic I, Stott B, Korbely M. Acute phase response - associated systemic neutrophil mobilization in mice bearing tumors treated by photodynamic therapy [J]. Int Immunopharmacol, 2006, 6(8):1259 - 1266.
- [11] Hendrzak - Henion JA, knisely TL, Cincotta L, et al. Role of the immune system in mediating the antitumor effect of benzo phenothiazine photodynamic therapy [J]. Photochem Photobiol, 1999, 69(5):575 - 581.
- [12] Korbely M, Naraparaju VR, Yamamoto N. Macrophage - directed immunotherapy as adjuvant to photodynamic therapy of cancer [J]. Br J Cancer, 1997, 75(2):202 - 207.
- [13] Korbely M, Cecic I. Contribution of myeloid and lymphoid host cells to the curative outcome of mouse sarcoma treatment by photodynamic therapy [J]. Cancer Lett, 1999, 137(1):91 - 98.
- [14] Madreperla SA. Choroidal hemangioma treated with photodynamic therapy using verteporfin [J]. Arch Ophthalmol, 2001, 119(11):1606 - 1610.
- [15] 刘凡光, 顾瑛, 于常青等. 光敏剂漂白特性在鲜红斑痣光动力治疗中的作用 [J]. 中国激光医学杂志, 2002, 11:137 - 140.
- [16] 谭勇, 虞乐华, 许川山. 光动力学疗法与抗血管生成 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2006, 28(12):857 - 860.
- [17] Agarwal ML, Clay ME, Harvey EJ, et al. Photodynamic therapy induces rapid cell death by apoptosis in L5718Y mouse lymphoma cells [J]. Cancer Res, 1991, 51(21):5993 - 5996.
- [18] Vakkala M, Kahlos K, Lakari E, et al. Inducible nitric oxide synthase expression, apoptosis, and angiogenesis in situ and invasive breast carcinomas [J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(6):2408 - 2416.
- [19] 宋盛, 邢达, 周非凡, 等. PDT 诱导的凋亡细胞对巨噬细胞 NO 合成的影响 [J]. 激光生物学报, 2008, 17(6):711 - 715.
- [20] 黄乃艳, 顾瑛, 刘凡光, 等. 光动力疗法诱导增生滑膜细胞凋亡的初步研究 [J]. 激光生物学报, 2002, 11(1):58 - 64.
- [21] 富秋涛, 顾瑛, 刘凡光, 等. 光动力疗法治疗类风湿性关节炎 [J]. 中国激光医学杂志, 2000, 9(4):245 - 248.

(2011-10-07 收稿 2011-12-09 修回)