

心衰与低 T_3 综合征的研究进展

汪红平 任 颖[△]

(上海交通大学 第六人民医院特需医疗科 上海 200233; 上海市糖尿病临床医学中心 上海 200233)

摘要 研究发现,慢性心力衰竭时常伴甲状腺功能紊乱,主要表现为“低 T_3 综合征”,而甲状腺激素代谢紊乱的严重程度与心衰患者病情发展、预后及远期生存率关系密切,本文着重就心衰伴“低 T_3 综合征”的临床现状及治疗策略的最新研究进展作一综述。

关键词 甲状腺激素 心衰 低 T_3 综合征

中图分类号 R541.61 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)08-1572-04

The Research Progress of Heart Failure and Low T_3 Syndrome

WANG Hong-ping, REN Ying[△]

(Department of Special Medical Services, Shanghai Clinical Center for Diabetes, The Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China)

ABSTRACT: The thyroid dysfunctions, including low T_3 syndrome, are observed in chronic heart failure (CHF) in many a study. It is confirmed that this is closely related to the progression, prognosis and long-term survival of CHF. The latest research progress of the clinical status and therapy strategy of CHF following low T_3 syndrome is reviewed in this paper.

Key words: Thyroid hormone; Heart failure; Low T_3 syndrome

Chinese Library Classification (CLC): R541.61 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)08-1572-04

甲状腺激素主要影响心血管系统的收缩效应、电生理功能和心肌重塑。心衰是心血管病死亡和致残的一个主要原因,如何采取措施纠正其代谢紊乱避免心衰进一步加重恶化是当今医学界关注的热点之一。随着近年来基础研究和临床调查的深入,CHF 时甲状腺激素水平异常日益引起人们关注^[1],低 T_3 综合征视为心衰死亡的独立危险因子,应用甲状腺激素辅助治成为非经典的新的治疗观点。心衰(HF)时出现甲状腺功能紊乱与脱碘酶代谢改变密切相关^[2],从动物实验到临床观察,多数研究提示甲状腺激素代替治疗能使 HF 患者不同程度获益^[3,4],但其疗效的确定性还有待研究。

1 临床研究

一些严重疾病,如心衰、急性心梗、严重脑外伤,甲状腺激素的改变主要表现为血清 T_3 降低、 rT_3 升高,称“低 T_3 综合征”或非甲状腺病态综合征(NTIS),并出现下丘脑-垂体-甲状腺轴的改变,根据其病理生理特征又称为“消耗性甲减”。临床也发现在急性心梗和心脏术后 T_3 分别于 48h、6-24h 内下降,且 T_3 水平与炎症因子 IL-6、CRP 呈负相关。CHF 患者多种神经激素发生改变,其中血清 T_3 水平与 NYHA 分级的严重程度一致, NYHA 分级越高心衰后 T_3 水平越低。心衰时,甲状腺激素通过调节心肌细胞基因表达、心肌收缩功能、血压波动维持心血管功能的稳定^[5,6]。在与动脉粥样硬化相关的心血管疾病中,出现 T_3 降低、 T_4 升高(NTIS),而且 T_3 血清水平与系统疾病的严重程度显著相关,血清中 T_4 水平与 C-反应蛋白(CRP)关系密切^[7]。

从样本量为 311 例的临床资料^[8]分析提示 T_3 水平降低被视为 HF 患者预后较差的一个预测因子,并与最大耗氧量及左室射血分数(LVEF)相关^[9]。有研究者^[10]统计稳定性慢性心衰患者出现甲状腺功能紊乱发生率为 27.1%,其中 NTIS、亚临床甲减、临床甲减分别为 12.5%、10.4%、6.2%,与甲功正常的患者相比,甲状腺激素低水平患者的血红蛋白和甘油三酯也偏低, TSH 水平升高,更易出现疲劳症状,左室收缩功能紊乱也更为常见(56.4%), T_3 低水平影响病情发展提示患者预后不良,但这种甲状腺激素改变是暂时性的还是永久性的还不得而知。在临床病例中发现,急性心梗后数年患者有部分发展成为心衰,心梗患者住院期间会出现各种甲状腺功能的紊乱如低 T_3 综合征、亚临床甲亢、亚临床加减等,在 NTIS 组在住院期间充血性心力衰竭、心源性休克和死亡的发生率均显著高于甲功正常组^[11]。目前普遍认为合并慢性心力衰竭的冠心病患者,病程越长,心衰越重, FT_3 降低越明显,可以作为慢性充血性心力衰竭预后不良的指标。英国和加拿大许多研究者得出类似结论即当 LVEF<45%时,血清 T_3 水平被视为心脏复苏成功与否的标志。短期临床调查发现 T_4 、 T_3 替代治疗可以增加心衰患者心输出量。先心病患儿心脏外科手术后 T_3 降低、 rT_3 升高,给予 T_3 替代治疗后血清 T_3 恢复至正常水平,心指数也升高了,收缩功能增强^[12]。成人心脏外科手术研究中叶发现 T_3 补充治疗是患者获益^[13]。

对于心衰和甲状腺激素代谢的相关性,许多的研究主要关注意明显心衰与 T_3 水平的关系,对无症状或症状较轻的心衰如原发性左室功能紊乱(ILVD)中甲状腺激素的改变研究甚少。Pingitore^[14]等研究无症状和症状较轻的心衰患者与甲状腺激素改变的关系,该人群中低 T_3 综合征的发病率(7%)比明显心衰的人群低,根据 LVEF 将 ILVD 患者分为三组: LVEF≥50%、

作者简介 汪红平(1985-)女,硕士生,代谢综合征的临床研究

E-mail: whywhy.2008@163.com

[△]通讯作者 任颖, E-mail: renying@sjtu.edu.cn

(收稿日期 2011-08-22 接受日期 2011-09-18)

LVEF>35%—<50%、LVEF≤35%。分析资料发现 T_3 与 LVEF 有明显的相关性($r=0.25$ $P=0.02$) T_3 与 BNP(脑钠肽)呈负相关($r=-0.37$ $P<0.0001$)单因素分析发现 T_3 是左室功能紊乱的预测因子之一,而 BNP 是左室功能紊乱最重要的预测因子($P=0.002$)多因素分析中 T_3 是 NYHA 分级的唯一预测因子,因此认为 ILVD 患者左室功能紊乱以及早期心衰症状的出现与外周活性 T_3 降低有关。在一般左室功能紊乱(LVSD)时,常用胺碘酮治疗恶性心律失常,而胺碘酮会影响甲状腺激素的代谢。Fondazione 将 LVSD 分为四组:NTIS+胺碘酮治疗、单纯胺碘酮治疗组、NTIS 组、对照组,与对照组相比前三组增加总死亡率分别为 30%、23%、22%,增加心脏疾病的死亡率分别为 20%、11%、12%,同时 NTIS+胺碘酮治疗和 NTIS 组降低了患者的生存时间,而单纯胺碘酮治疗组和对照组相似。Fondazione G 通过校正一些干扰因子发现 NTIS 是影响 LVSD 预后的一个不利因素,并不受胺碘酮的协同作用^[15]。

通过研究症状明显与无症状较轻心衰患者甲状腺激素的改变发现 T_3 进行性的降低与低 T_3 综合征的出现可能是同一过程的两个连续发展阶段。在心衰早期阶段,左心功能紊乱与神经内分泌系统的活性无关,并未出现无明显的心衰症状,但血清中 T_3 水平已经发生变化,提示心功能进行性受损与 T_3 水平有一定的病理生理联系, T_3 可能为心功能受损的一个主要预测因子,当出现明显的心衰症状后,真正意义上的低 T_3 综合征即随之出现,因此在心衰的晚期阶段,低 T_3 综合征的出现是心功能明显受损和临床症状加重联合作用的结果。

对伴“低 T_3 综合征”的重症患者,许多临床研究者提出疑问:“低 T_3 综合征”的出现是机体在疾病状态下的一种保护性适应过程还是对应激性损伤的非适应性反应?但无论是哪种情况,甲状腺激素的异常很可能对重症疾病患者的病情变化发挥重要作用。一般观点认为 NTIS 是机体在应激状态下为保存能量而使整体代谢下调。在重症疾病急性期,NTIS 可视为一种免疫反应,当疾病转入慢性期时 NTIS 转为影响疾病恢复的不利因素,可能延长疗程,但是每个组织或器官受甲状腺激素代谢影响程度不一致,故也认为 NTIS 是一种时间依赖性和器官特异性的疾病,甲状腺激素水平的改变与疾病的进展和预后有潜在联系^[16]。

2 治疗策略探讨

目前仍没有可靠证据表明对于伴 NTIS 的患者使其甲状腺激素恢复至生理水平能使患者获益,在心衰以及其他重症疾病中发生“低 T_3 综合征”,是否要给予 T_3 补充治疗备受关注。

关于评估 NTIS 患者甲状腺激素替代治疗的效果,在出现一个最佳解决方案之前有许多问题需要讨论。首先,建立临床终点是开展和评估治疗 NTIS 疗效主要关注问题之一。显然,对于伴 NTIS 心衰患者其甲状腺激素替代治疗不能以治愈疾病为目的,但在某种程度上有助于重症疾病的恢复。若仅仅以其生化指标(血糖、血脂、肝肾功能)或临床体征(精神状态、腱反射、各生命体征)改变作为临床终点指标也不是很合适,因为心衰患者病情复杂可能同时患其他多种疾病,其次临床用药也会导致以上指标的改变。相反,临床终点如死亡率和发病率、生理功能、代谢标志物等评估患者甲状腺激素恢复程度似乎更合

适。

还有一个重要问题就是确定使用何种甲状腺激素治疗最佳: T_3 、 T_4 、还是二者的联合使用。 T_3 、 T_4 治疗后患者是否获益各研究报道也不一致。

伴低 T_3 综合征心衰患者予 T_3 治疗分短疗程和长疗程。短疗程 T_3 治疗(3 天),治疗前做基础水平检查如心电图、心脏核磁共振、游离甲状腺激素、血清脑钠肽前体、肾上腺素、去甲肾上腺素、IL-6 等。短疗程 T_3 治疗后患者血清 T_3 浓度在 24-48 小时后升高未出现副反应($P=0.03$) ,同时心率、血清脑钠肽前体、去甲肾上腺素、醛固酮均降低($P=0.008$ 0.02 0.009 0.047) 左室收缩末期容积提高、每搏输出量增加、血流动力学指标得到改善,但其神经肽类激素和心脏内外的做功负荷改变^[17]。Becker 研究重症烧伤患者予 T_3 治疗对预后也无明显效果,但 Vanden-Berghe G 等的研究有了新的发现, T_3 替代治疗能改善重症疾病患者的预后及病情的发展。对于伴低 T_3 状态的 ICU 患者,单独使用 T_4 治疗血清 T_3 浓度不能达到正常水平,可能由于重症疾病时外周 T_3 向 T_3 转换功能受损,但有研究发现 T_4 治疗可以改善患者的最大耗氧量。Brent 分析 ICU 病房伴低 T_3 综合征病人资料,发现给予 T_4 治疗两周后对患者死亡率没有改善。早期 Moruzzi P 等予 T_4 (100 μg / 天)短期治疗,能改善心衰患者心脏做功和运动耐量,但不能改善最大运动量时肾上腺能指标和循环参数^[18]。 T_4 短期疗效不佳,有研究者延长治疗疗程,疗程长达 3 月之久(未出现甲亢),血清 TSH 下降,左室射血分数提高,静息状态下心输出量和左室舒张期直径增加,系统血管阻力减低,并能显著提高最大运动状态下心输出量。对于难治性心衰,给予小剂量治疗 T_4 (6.25-25 μg / 天)一个月后,对照组 14%患者因恶性心率死亡,治疗组血清中 BNP、射血分数和心功能明显改善,未出现恶性心率事件^[19]。

甲状腺激素代替治疗能改变 CHF 患者的愈后,血流动力学得到改善,但其副作用也不容忽视如代谢率提高、剂量不当系统耗氧量增加、恶性心律失常的发生^[20]。随着研究的进一步发展, T_3 或 T_4 类似物应运而生,并且最终可能会取代甲状腺激素,但这些类似物的疗效、利弊仍需进一步研究。Steven Goldman 等采用多中心随机对照双盲的方法,收集 NYHA 到期的慢性心衰伴低 T_3 综合征的患者予甲状腺激素类似物 DITPA(3,5-Diiodothyropropionic Acid)进行治疗 6 个月,发现能使患者血流动力学获益^[21]。DITPA 每天给予两次,每两周加量 90mg/d 直至达最高剂量 360mg/d 或者直至血清中 TSH 浓度<0.02 mU/L 即停止加量。患者在服用 DITPA 期间 TSH 浓度逐步降低,第 8、24 周之后分别降低至 0.2 ± 0.50 、 0.1 ± 0.18 mU/L (基础水平 1.8 ± 0.96),降低了系统血管的阻力(11%),缩短左室收缩末期的直径,降低血清胆固醇(20%)、LDL(30%)、增加心指数(18%)。P.W.Ladenson^[22]也做过类似研究用 DITPA 治疗心衰病人(NYHA - 期级, LVEF<40%) 给药方式同 Steven Goldman, 分别于 4、8、16、24、28 周检测患者甲状腺功能、体重、BMI、血脂、BNP 等。DITPA 治疗四周后, TSH 减低,在治疗后第四周血清中总 T_4 、总 T_3 分别降低 50%、46%,到第 24 周分别降低 46%、44%,血脂改变与 Steven Goldman 的研究相似,治疗组的 BMI(体重指数)下降。

患重症疾病时,下丘脑功能及不同垂体前叶轴之间相互作用

用发生异常,这些现象和 NTIS 的发生可能存在内在联系激素,因此考虑给予下丘脑及垂体一些肽类激素治疗是否会改善 NTIS 也是一个值得研究的问题。慢性重症疾病患者,予下丘脑释放因子治疗似乎可改善代谢并恢复垂体前叶各种激素的脉冲式分泌。在静脉滴注这些神经肽期间,激素的反馈抑制机制仍发挥作用,从而使适量的甲状腺激素进入血液并防止治疗过度。鉴于这些发现,与直接补充甲状腺激素治疗相比下丘脑肽类激素治疗可能是一个更为安全的治疗策略。当发生 NTIS 并需进行治疗时,该策略值得尝试。

确定甲状腺激素最佳治疗剂量也是 T_3 补充治疗的难点,其起始剂量应能快速恢复体内激素储备,同时不会因血清激素浓度异常升高而造成危险。长期过量的甲状腺激素也会导致心衰,而剂量不足时不能到达治疗效果。心肌细胞离体培养发现高剂量的甲状腺激素致心肌细胞肥大,增强心肌细胞对血管紧张素(Ang)的敏感性,而 Ang 是主要的前凋亡因子^[23],能促进心肌细胞凋亡。而且伴 NTIS 的患者,许多组织甲状腺激素不足,但各组织甲状腺激素缺乏的严重程度不同。因此,同一剂量可能对于某个器官来说不足而对于另一个组织是过量的。在一病例对照研究中,慢性心衰的患者予 T_3 ($20\mu\text{g}/\text{m}^2$ 体表面积)持续泵入替代治疗三天(对照组服安慰剂),患者血清 T_3 浓度在 24-48 小时后升高未出现副反应($P=0.03$),心脏功能有提高生化指标也有所恢复^[17]。两次给药的最佳时间间隔也很重要,至少在治疗的最初几天应频繁检测血清甲状腺激素水平,随时调整给药剂量使其激素水平在正常范围之内。一旦激素水平稳定在正常范围之内,便可以减少激素测定次数。两次给药的时间间隔应根据多种的因素确定,如激素的给药方式(口服制剂、静脉推注、静脉滴注)、血清甲状腺激素随时间的变化趋势、研究类型,需要进行代替激素的药代动力学评估等。

心衰伴 T_3 低综合征替代治疗动物模型研究也较深入。

Kyle K.Henderson 等对心衰 SD 大鼠予 T_3 补充治疗,并观察心功能改变与 T_3 剂量随时间的变化关系^[24],予 T_3 补充治疗剂量分别为 $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ 、 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ 、 $60\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$,9 周后心梗大鼠出现心衰,收缩功能明显下降(CHF vs control $P<0.001$)。治疗三周后检测血清中 T_3 浓度 $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ 组仍未达生理水平, $60\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ 明显高于正常水平并出现甲状腺激素毒性表现,而 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ 组正好与生理浓度相近并未发生任何甲状腺激素毒性症状;血流动力学显示 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ 、 $60\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ 组治疗后左心室收缩功能明显改善($P<0.05$),舒张压升高,心电图提示宽大的 QRS 波群及心室内传导延迟并未因补充治疗有所改善;心超发现收缩期/舒张期室壁厚度、EF、FS%改变不明显,提示 T_3 补充治疗对心室肌的重塑影响甚微。Yue-Feng Chen 等用 T_3 ($14\text{ng}/\text{g}$ 体重)治疗心梗后的大鼠,血清中 T_3 、 T_4 升高,TSH 有下降趋势;血流动力学及心超改变同 Kyle K.Henderson 研究一致,心脏的湿重和干重与对照组相比无统计学意义;研究还发现 T_3 对因缺血坏死的心肌细胞具保护作用,心内膜下边缘区尤为明显。

心衰伴低 T_3 综合征患者在补充治疗方面虽然研究很多,但是制定一个标准的治疗指南还是有许多问题亟待解决,从动物实验到临床研究,再从临床发现到实验证实,需要更多的数据支持。

3 结语

慢性心衰患者血清甲状腺激素水平呈低 T_3 状态,具有评估心力衰竭严重程度的价值,对治疗效果和预后判断具有一定的临床意义,可作为评价心功能的一个客观参考指标。通过临床观察和数据分析,发现许多疾病都会伴随“低 T_3 综合征”的出现^[25],如脑外伤^[26]、严重肾脏疾病、呼吸衰竭、儿童中枢系统感染等,期待在其机制研究和治疗策略方面有更为深入可靠的研究,为临床治疗提供更为确切的数据支持。

参考文献(References)

- [1] Luigi Saccà. Heart Failure as a Multiple Hormonal Deficiency Syndrome[J]. Circulation Heart Fail, 2009, 2:151-156
- [2] Emerson L.Olivares,Denise P.Carvalho.Thyroid hormone metabolism in heart failure: iodothyronine deiodinases in focus.Current Opinion in Endocrinology[J]. Diabetes & Obesity,2010, 17:414-417
- [3] Ranasinghe AM,Quinn DW,Pagano D,et al.Glucose-insulin-potassium and tri-iodothyronine individually improve hemodynamic performance and are associated with reduced troponin I release after on-pump coronary artery bypass grafting[J]. Circulation, 2006, 114 (1 Suppl): 1245-1250
- [4] Pantos CI,Markakis K,Dimopoulos A,et al.Thyroid hormone attenuates cardiac remodeling and improves hemodynamics early after acute myocardial infarction in rats[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2007, 32:333-339
- [5] Simonides WS, Mulcahey MA, Redout EM, et al. Hypoxia-inducible factor induces local thyroid hormone inactivation during hypoxic-ischemic disease in rats[J]. J Clin Invest, 2008, 118:975-983
- [6] Klein I,Danzi S.Thyroid disease and the heart[J].Circulation,2007,116: 1725-1735
- [7] Martocchia A, Cola S, Frugoni P. et al. The burden of comorbidity and the C-reactive protein levels in nonthyroidal illness syndrome with metabolic Syndrome and atherosclerosis-related cardiovascular complications[J]. Ann. N. Y. Acad. Sci, 2010, 1193: 164-166
- [8] Pingitore A,Landi P,Taddei MC,et al.Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure[J]. Am J Med, 2005, 118:132-136
- [9] Pantos C, Dritsas A, Mourouzis I, et al. Thyroid hormone is a critical determinant of myocardial performance in patients with heart failure: potential therapeutic implications[J]. Eur J Endocrinol, 2007, 157:515-520
- [10] Rubén Silva-Tinoco, Lilia Castillo-Martínez, Arturo Orea-Tejeda,et al. Developing thyroid disorders is associated with poor prognosis factors in patient with stable chronic heart failure[J]. International Journal of Cardiology, 2011, 147:e24-e25
- [11] 杜冬梅,任颖,魏盟,等. 甲状腺功能紊乱对急性心肌梗死预后的影响[J]. 上海医学, 2011, 34(3):179-182
Dongmei D, Ying R, Meng W, et al. Effect of thyroid disorders on prognoses of acute myocardial infarction patients[J]. Shanghai Med J, 2011, 34(3):179-182
- [12] Bettendorf M, Schmidt KG, Grulich-Henn J, et al.Tri-iodothyronine treatment in children after cardiac surgery:a double-blind,randomised, placebo-controlled study[J]. Lancet, 2000, 356:529-534
- [13] Magalhães AP,Gus M, Silva LB, et al. Oral triiodothyronine for the

- prevention of thyroid hormone reduction in adult valvular cardiac surgery[J]. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 2006, 39: 969-978
- [14] Pingitore A, Iervasi G, Barison A, et al. Early Activation of an Altered Thyroid Hormone Profile in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Idiopathic Left Ventricular Dysfunction[J]. Journal of Cardiac Failure, 2006, 12(7):520-526
- [15] Coceani M, Molinaro S, Scalese M, et al. Thyroid hormone, amiodarone therapy, and prognosis in left ventricular systolic dysfunction[J]. J Endocrinol Invest, 2011, 34:e144-e148
- [16] Boelen A, Kwakkel J, Fliers E. Beyond Low Plasma T₃: Local Thyroid Hormone Metabolism during Inflammation and Infection[J]. Endocr Rev, 2011, 7:2011
- [17] Alessandro Pingitore, Elena Galli, Andrea Barison, et al. Acute Effects of Triiodothyronine (T₃) Replacement Therapy in Patients with Chronic Heart Failure and Low-T₃ Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled Study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(4):1351-1358
- [18] Pantos C, Mourouzis I, Cokkinos DV, et al. New insights into the role of thyroid hormone in cardiac remodeling: time to reconsider?[J]. Heart Fail Rev, 2011, 16:79-96
- [19] Liu Z, Wu J, Zhang YY, et al. Therapeutic effect of low-dose thyroxine in elderly patients with refractory heart failure and euthyroid sick syndrome[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2009, 29:1848-1850
- [20] Klein I, Danzi S. Thyroid hormone treatment to mend a broken heart [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93:1172-1174
- [21] Goldman S, McCarren M, Morkin E, et al. DITPA (3,5-Diiodothyropropionic Acid), a thyroid hormone analog to treat heart failure phase II trial veterans affairs cooperative study[J]. Circulation, 2009, 119:3093-3100
- [22] Ladenson PW, McCarren M, Morkin E, et al. Effects of the Thyromimetic Agent Diiodothyropropionic Acid on Body Weight, Body Mass Index, and Serum Lipoproteins: A Pilot Prospective, Randomized, Controlled Study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(3):1349-1354
- [23] Wang YY, Jiao B, Guo WG, et al. Excessive thyroxine enhances susceptibility to apoptosis and decreases contractility of cardiomyocyte [J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2010, 320:67-75
- [24] Kyle K. Henderson, Sara Danzi, Jennifer T, et al. Physiological Replacement of T₃ Improves Left Ventricular Function in an Animal Model of Myocardial Infarction-Induced Congestive Heart Failure[J]. Circulation, 2009, 2:243-252
- [25] Meyer S, Schuetz P, Wieland M, et al. Low triiodothyronine syndrome: a prognostic marker for outcome in sepsis [J]. Endocrine, 2011, 39(2):167-174
- [26] 全军民, 任颖, 邵琦, 等. 创伤性脑外伤患者急性期垂体功能异常临床分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2009, 29(3):334-337
- Junmin Q, Ying R, Qi S, et al. Clinical analysis of pituitary dysfunction in acute phase of traumatic brain injury[J]. Journal of Shanghai Jiaotong University(Medical Science), 2009, 29(3):334-337

(上接第 1568 页)

- [22] Hall SJ, Klotz L, Pantuck AJ, et al. Integrated Safety Data From 4 Randomized, Double-Blind, Controlled Trials of Autologous Cellular Immunotherapy With Sipuleucel-T in Patients With Prostate Cancer [J]. J Urol, 2011, 186(3):877-881
- [23] Gu Z, Yamashiro J, Kono E, et al. Anti-prostate stem cell antigen monoclonal antibody 1G8 induces cell death in vitro and inhibits tumor growth in vivo via a Fc-independent mechanism [J]. Cancer Res, 2005, 65(20):9495-9500
- [24] Antonarakis ES, Carducci MA, Eisenberger MA, et al. Phase rapid dose-escalation study of AGS-1C4D4, a human anti-PSCA (prostate stem cell antigen) monoclonal antibody, in patients with castration-resistant prostate cancer: a PCCTC trial [J]. Cancer Chemother Pharmacol, Oct 22. [Epub ahead of print]
- [25] Wente MN, Jain A, Kono E, et al. Prostate stem cell antigen is a putative target for immunotherapy in pancreatic cancer [J]. Pancreas, 2005, 31(2):119-125
- [26] Zhang X, Yu C, Zhao J, et al. Vaccination with a DNA vaccine based on human PSCA and HSP70 adjuvant enhances the antigen-specific CD8⁺ T-cell response and inhibits the PSCA⁺ tumors growth in mice [J]. J Gene Med, 2007, 9(8): 715-726
- [27] Garcia-Hernandez Mde L, Gray A, Hubby B, Kast WM, et al. Prostate stem cell antigen vaccination induces a long-term protective immune response against prostate cancer in the absence of autoimmunity [J]. Cancer Res, 2008, 68(3):861-869
- [28] Sarfraz Ahmad, Garrett Casey, Paul Sweeney, et al. Prostate stem cell antigen DNA vaccination breaks tolerance to self-antigen and inhibits prostate cancer growth [J]. Molecular Therapy, 2009, 17(6):1101-1108
- [29] Magdalena Krupa, Marta Canamero, Carmen E. Gomez, et al. Immunization with recombinant DNA and modified vaccinia virus Ankara (MVA) vectors delivering PSCA and STEAP1 antigens inhibits prostate cancer progression [J]. Vaccine, 2011, 29(7):1504-1513
- [30] Ahmad S, Casey G, Cronin M, et al. Induction of effective antitumor response after mucosal bacterial vector mediated DNA vaccination with endogenous prostate cancer specific antigen [J]. J Urol, 2011, 186(2):687-693