

## ·综述 General review·

## 冷冻消融对肿瘤患者细胞免疫的影响

朱志刚, 曹建民

【摘要】 冷冻消融已成为中晚期肿瘤治疗的主要手段之一。冷冻消融不但可以直接杀伤肿瘤细胞,还可以使人体进一步激活细胞免疫。本文综述冷冻消融对恶性肿瘤患者细胞免疫影响的研究成果及展望。

【关键词】 冷冻消融; 恶性肿瘤; T 细胞免疫

中图分类号:R730.59 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2009)-07-0550-03

**Influence of cryosurgery on T cellular immunity in patients with malignancies** ZHU Zhi-gang, CAO Jian-min. Department of Radiology, Nanjing General Hospital, Nanjing Military Command of PLA, Nanjing 210002, China

【Abstract】 Cryosurgery has already become one of the main means to treat advanced malignancies. Not only can the cryosurgery kill the tumor cells directly, it can make the human body to activate T cellular immunity as well. The purpose of this article is to summarize the achievements in the research related to the influence of cryosurgery on T cellular immunity in patients with malignancies and also to make a prospect of cryosurgery therapy in near future. (J Intervent Radiol, 2009, 18: 550-552)

【Key words】 cryosurgery; malignancy; T cell immunity

外科手术切除是恶性肿瘤首选的疗法,但往往只有少数肿瘤患者具有手术切除的适应证<sup>[1-3]</sup>。氩氦刀是对外科无法根治性切除的实体肿瘤患者治疗的最佳手段之一<sup>[4]</sup>。氩氦靶向肿瘤冷冻治疗技术是美国 FDA 于 1998 年批准,欧盟 CE 认证的一项肿瘤微创外科治疗系统 (Endocare Cryocare TN Surgical System, 简称氩氦刀)。它采用氩气靶向制冷,氦气靶向致热,生物传感,适时监控和微创等多项美国电子计算机和航天领域高科技专利研制而成,其操作简单,靶向性强,适应证广,治疗中靶区可以实时监测,对患者损伤小,消融效果确切。恶性肿瘤的发生、发展和预后与机体的免疫,尤其是细胞免疫功能密切相关。冷冻消融术可以超低温直接杀伤肿瘤细胞,还可以在一定程度激活机体抗肿瘤免疫系统,促使肿瘤免疫控制因子停止分泌,逆转免疫抑制状态。

## 1 氩氦刀冷冻消融治疗可使机体产生非特异性和特异性的细胞免疫

冷冻消融后不但可产生以巨噬细胞和 NK 细胞

为主的非特异性细胞免疫<sup>[4]</sup>,而且还可以使冷冻局部出现淋巴细胞趋向聚集、浸润和免疫球蛋白抗体表达。细胞冻融后的产物,被抗原递呈能力最强的树突状细胞识别、加工后递呈给 T 细胞, T 淋巴细胞激活而发挥细胞毒 T 细胞 (CTL) 效应诱导凋亡。这种凋亡效应则可通过血液循环而到达全身,从而产生全身性的特异性细胞免疫。虽然冷冻术后可产生非特异性和特异性细胞免疫,但是抗肿瘤免疫主要以特异性 T 细胞免疫为主。

## 2 氩氦刀冷冻消融治疗可使动物产生特异性细胞免疫

动物试验结果显示,冷冻兔产生的免疫效应可以产生抗肿瘤作用<sup>[5,6]</sup>。肿瘤冷冻治疗形成较强局部免疫活性环境,激活机体抗肿瘤免疫系统,免疫原性较弱的肿瘤可能被机体免疫系统所识别,诱导产生抗肿瘤特异性的免疫排斥反应,抑制肿瘤的生长或进一步消除肿瘤,因而也可以获得较长的生存期。王志明等<sup>[5]</sup>报道的大白兔实验,得出氩氦刀治疗不仅能增加兔的较长生存时间还可以减少及推迟肿瘤转移,提示其存在继发的免疫效应。骆益宙等<sup>[6]</sup>用 12 只纯系小鼠做实验,得出小鼠接种肿瘤后,肿瘤相关抗原浓度较高时可以诱发特异性 T 淋巴细胞

作者单位:210002 南京军区南京总医院影像科;徐州医学院联合硕士培养点南京军区南京总医院  
通信作者:曹建民

增殖,经氩氦刀冻融瘤体后,肿瘤相关抗原 1:10 000 稀释后,还可诱发抗原特异性 T 淋巴细胞增殖,这显示冷冻消融后特异性细胞免疫显著增强。

### 3 氩氦刀冷冻消融治疗可使人体产生特异性的细胞免疫

临床研究结果显示,恶性肿瘤冷冻消融术后人外周血中的特异性 T 淋巴细胞亚群发生相应的变化<sup>[7-11]</sup>。

#### 3.1 冷冻消融治疗可使 Treg 细胞降低

Treg 细胞为 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞,是近年发现的一种具有免疫细胞抑制作用的 T 细胞<sup>[7]</sup>,越来越多的研究证实 Treg 细胞在生理和病理状态下均有免疫抑制作用<sup>[8]</sup>。肿瘤患者的 Treg 细胞水平增高,其在抑制抗肿瘤免疫反应,促进肿瘤发展和转移上起着重要作用。Treg 细胞在肿瘤微环境中可能通过细胞接触的方式抑制 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞的增殖来抑制肿瘤的局部免疫,使得肿瘤细胞逃脱免疫监视。有文献报道卵巢癌、肺癌、乳腺癌、结肠癌等恶性肿瘤患者外周血和肿瘤局部 Treg 细胞比率增高,且数量与肿瘤进展程度呈正相关、与预后呈负相关<sup>[9,10]</sup>。动物实验模型<sup>[11]</sup>:用疫苗先消灭 Treg 细胞可建立长期性保护性免疫。冷冻消融治疗后 Treg 细胞比率下降<sup>[12]</sup>,从而提高了机体抗肿瘤免疫反应。

#### 3.2 冷冻消融治疗可增加 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞

CD4<sup>+</sup>T 细胞为辅助亚群,通过抗原识别、活化、增殖并合成 IL-2、IFN- $\gamma$  等细胞因子产生细胞免疫效应。CD4<sup>+</sup>T 细胞在协同杀伤肿瘤细胞中起着重要作用<sup>[13]</sup>,恶性肿瘤患者外周血 CD4<sup>+</sup>T 细胞明显下降<sup>[14]</sup>。CD4<sup>+</sup>T 细胞数减少可使肿瘤细胞发生免疫逃逸<sup>[15]</sup>。文献报道反复冷冻消融可以使肿瘤抗原持续缓慢释放入血,可以有效诱发肿瘤特异性免疫反应,以增加 CD4<sup>+</sup>T 细胞<sup>[16-18]</sup>。冷冻消融术可以降低 Treg 细胞对 CD4<sup>+</sup>T 细胞的抑制,从而增加 CD4<sup>+</sup>T 细胞的数量及其功效<sup>[19,20]</sup>。有研究报道氩氦刀冷冻消融术后患者的 CD4<sup>+</sup>T 细胞明显增加,从而提高了机体抗肿瘤的细胞免疫<sup>[21,22]</sup>。

#### 3.3 冷冻消融治疗可提高 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 细胞的比例

氩氦刀冷冻消融术对 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞也有相应的影响<sup>[16]</sup>,在正常情况下 CD4<sup>+</sup>T/CD8<sup>+</sup>T 的比例相对恒定,以维持机体内环境的平衡<sup>[23]</sup>。恶性肿瘤患者的肿瘤细胞可以分泌一些体液或可溶性细胞因子,这些因子诱导 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 细胞发生变异,导致 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 细胞比例下降,免疫功能紊乱,而免

疫状态在一定程度上可预示肿瘤的发展和预后<sup>[24]</sup>。有临床研究证实氩氦刀冷冻消融治疗后 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比例趋于正常,有利于机体的抗肿瘤免疫<sup>[21,22]</sup>。

氩氦刀冷冻消融术后肿瘤细胞破裂抗原释放,抗肿瘤免疫得到增强。冷冻消融术后 Treg 细胞的比率降低、CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞增加、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比例的提高与以下机制有关。首先,冷冻消融术后肿瘤细胞被灭活,使肿瘤细胞负荷减轻,肿瘤细胞产生的细胞免疫抑制因子明显减少,解除了患者的细胞免疫抑制;其次,冷冻消融治疗创伤小,术后全身应激反应轻,免疫功能恢复快;再则,冷冻消融术后坏死的肿瘤组织留在体内,可改变肿瘤抗原的不显著性或释放可溶性肿瘤抗原,通过肿瘤坏死组织的吸收,能刺激机体产生特异的冷免疫抗体。杨宝亮等<sup>[23]</sup>报道,通过 105 例恶性肿瘤患者经氩氦刀治疗前后 T 细胞亚群的变化对比,结果显示不论有无肿瘤负荷,治疗后 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均明显升高,且差异有统计学意义。Treg 细胞也有相应的降低。

冷冻消融治疗已是治疗恶性肿瘤的有效手段,动物实验和临床研究证实氩氦刀冷冻治疗不但能直接杀死肿瘤细胞还可以产生抗肿瘤细胞免疫。虽然冷冻消融治疗有明确的疗效但是还要注意一些问题,如:冷冻时要考虑冷冻的范围。Urano 等<sup>[25]</sup>的动物实验结果发现大体积的冷冻会导致免疫抑制。单独冷冻消融治疗效果不理想时,可联合 TACE、放疗、化疗等手段联合治疗恶性肿瘤可以取得更加好的治疗效果。最近的研究还发现可以联合应用局部免疫抑制剂清除 Treg 细胞以增强冷冻消融治疗的抗肿瘤细胞免疫效果。或者联合使用 IL-2 等免疫调节剂,更好的发挥冷冻免疫效应,使冷冻治疗由单纯的局部治疗上升为全身治疗,从而为肿瘤治疗提供了一条更为有效、安全、微创的新途径<sup>[26]</sup>。

综上所述,冷冻消融术产生局部及全身的抗肿瘤免疫,主要通过两种方式。一方面,冷冻作用于癌细胞本身,通过快速冷冻及快速复温使癌细胞膜破裂、细胞裂解死亡,并且使 Treg 细胞数量明显减少;另一方面,伴随着细胞冻融发生,使 T 淋巴细胞趋向聚集于冷冻部位,从而产生局部细胞免疫效应;细胞冻融后的产物,被树突状细胞识别、加工及提呈给 T 细胞,并激活 T 细胞发挥 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>细胞特异性细胞免疫效应。这种免疫效应则可通过血液循环而到达全身,从而作为消灭机体残余病灶的重要手段。冷冻消融术所诱导的特异性免疫,不同于对机体免疫功能造成较大影响的全身放、化疗,是在

保留机体自身免疫功能的前提下进一步激活免疫,因此是一种祛邪扶正的治疗。冷冻消融术虽然有明确的治疗效果,产生进一步的细胞免疫,但是还有一定不足之处。随着科学技术的发展,新技术的进一步研究,冷冻消融术联合肝动脉化疗栓塞术的双介入<sup>[27]</sup>以及冷冻消融术联合免疫抑制剂、免疫调节剂等综合治疗方法的逐渐完善,冷冻消融术必将在恶性肿瘤治疗中占据不可替代的地位。

#### 〔参考文献〕

- [1] Farmer DG, Rosore MH, Shaked A, et al. Current treatment modalities for hepatocellular carcinoma (Review) [J]. *Ann Surg*, 1994, 219: 236 - 247.
- [2] Scheele J, Stang R, Alterdorf-Hofman A, et al. Resection of colorectal liver metastases [J]. *World J Surg*, 1995, 19: 59 - 71.
- [3] Buscarini L, Fornari F, Canalelt R, et al. Diagnostic aspects and follow-up of 174 cases of hepatocellular carcinoma, Second report [J]. *Oncology*, 1991, 48: 26 - 30.
- [4] Bagley DH, Faraci RP, Marrone JC, et al. Lymphocyte mediated cytotoxicity after cryosurgery of a murine sarcoma [J]. *J Surg Res*, 1974, 17: 404 - 406.
- [5] 王志明, 任正刚, 王天浩, 等. 氩氦刀冷到联合非甲基化 CPG-ODN 对兔肝癌模型的抗肿瘤效应 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2007, 22: 122 - 124.
- [6] 骆益宙, 钱建新, 顾小强, 等. 氩氦刀治疗恶性黑色素瘤对小鼠 T 细胞免疫的影响 [J]. *华南国防医学杂志*, 2008, 22: 7 - 8.
- [7] 彭启全, 李升平, 徐立, 等. 117 例肿瘤患者外周血调节 T 细胞水平及临床意义 [J]. *癌症*, 2007, 26: 748 - 751.
- [8] Zenclussen AL, Gerlof K, Zenclussen ML, et al. Abnormal T-cell reactivity against paternal antigens in spontaneous abortion: adoptive transfer of pregnancy-induced CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T regulatory cells prevents fetal rejection in a murine abortion model [J]. *Am J Pathol*, 2005, 166: 811 - 822.
- [9] 刘莉, 姚军霞, 丁乾, 等. 肿瘤患者中高表达白细胞分化抗原 25 的调节 T 细胞检测及其临床意义 [J]. *中华检验医学杂志*, 2006, 29: 304 - 306.
- [10] Wolf AM, Wolf D, Steurer M, et al. Increase of regulatory T cells in peripheral blood of cancer patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9: 606 - 612.
- [11] Antony PA, Restifo NP. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T Regulatory cells immunotherapy of cancer, and interleukin-2 [J]. *J Immunother*, 2005, 28: 120 - 128.
- [12] 李小丽, 司同国, 丁海鹏, 等. 冷冻消融对肝癌患者外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节 T 细胞影响的初步研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2008, 35: 453 - 454.
- [13] Ortala JR, Mason A, Overton R. Lymphokine-activated kill cells: analysis of progenitors and effectors [J]. *J Exp Med*, 1986, 164: 1193 - 1205.
- [14] 杨宜娥, 付昕, 吕莎. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞在恶性肿瘤患者中的应用价值研究 [J]. *医学检验与临床*, 2007, 18: 15 - 21.
- [15] 苏燎原, 徐映东, 耿勇志, 等. 淋巴细胞亚群与免疫的初探 [J]. *免疫学杂志*, 1992, 8: 251.
- [16] 钱建新, 骆益宙, 武清, 等. 血清 PSA、PSMA 在前列腺癌氩氦冷冻术后的动态观察 [J]. *生物医学工程研究*, 2005, 24: 121 - 122.
- [17] 李德忠, 宋华志, 易峰涛, 等. 氩氦刀冷冻兔肝后局部组织变化及超微病理研究 [J]. *华南国防医学杂志*, 2006, 20: 4 - 6, 31.
- [18] 李泳群, 冯华松, 黄友章, 等. 氩氦刀冻融的肺癌细胞联合 IL-2 刺激人外周血单个核细胞免疫功能 [J]. *生物医学工程研究*, 2005, 22: 119 - 120.
- [19] Imai H, Saio M, Nonaka K, et al. Depletion of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>regulation T cells enhances interleukin-2-induced antitumor immunity in a mouse model of colon adenocarcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2007, 98: 416 - 423.
- [20] Nair S, Boczkowski D, Fassnacht M, et al. Vaccination against the forkhead family transcription factor Foxp3 enhances tumor immunity [J]. *Cancer Res*, 2007, 67: 371 - 380.
- [21] 陈中, 倪家连, 刘鲁岳, 等. 肝癌微环境中 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞与 T 细胞免疫的关系 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2008, 24: 38 - 40.
- [22] 杨宝亮, 张艳桥. 氩氦刀治疗恶性肿瘤对细胞免疫功能影响 [J]. *牡丹江医学报*, 2008, 29: 47 - 49.
- [23] 董西林, 王亚娟, 孙秀珍, 等. 肺癌患者外周血 T 细胞亚群及免疫细胞活性的研究 [J]. *西安医科大学学报*, 1999, 20: 474 - 475, 494.
- [24] Wang HY, Wang RF. Regulatory T cells and cancer [J]. *Curr Opin Immunol*, 2007, 19: 217 - 223.
- [25] Urano M, Tanaka C, Sugiyama Y. Antitumor effects of residual tumor after cryoablation: the combined effect of residual tumor and a protein-bound polysaccharide on multiple liver metastases in a murine model [J]. *Cryobiology*, 2003, 46: 238 - 245.
- [26] 曹建民, 史东宏, 许健, 等. 肝癌的氩氦刀冷冻治疗近期疗效的探讨 [J]. *介入放射学杂志*, 2008, 17: 258 - 261.
- [27] 王帆, 周石. 肝动脉化疗栓塞联合氩氦刀治疗原发性肝癌疗效评价 [J]. *介入放射学杂志*, 2005, 14: 637 - 639.

(收稿日期: 2008-12-02)

作者: 朱志刚, 曹建民, ZHU Zhi-gang, CAO Jian-min  
作者单位: 徐州医学院, 联合硕士培养点南京军区南京总医院, 南京军区南京总医院影像科, 210002  
刊名: 介入放射学杂志 ISTIC PKU  
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY  
年, 卷(期): 2009, 18(7)  
被引用次数: 0次

## 参考文献 (27条)

1. Farmar DG, Rosore MH, Shaked A. Current treatment modalities for hepatocellular carcinoma (Review) 1994
2. Scheele J, Stang R, Aherdoff-Hofman A. Resection of colorectal liver metastases 1995
3. Buscarini L, Fomari F, Canalelt R. Diagnostic aspects and follow-up of 174 cases of hepatocellular carcinoma, Second report 1991
4. Bagley DH, Faraci RP, Marrone JC. Lymphocyte mediated cytotoxicity after cryosurgery of a routine sarcoma 1974
5. 王志明, 任正刚, 王天浩. 氩氦刀冷到联合非甲基化CPG-ODN对兔肝癌模型的抗肿瘤效应[期刊论文]-实用肿瘤杂志 2007
6. 骆益宙, 钱建新, 顾小强. 氩氦刀治疗恶性黑色素瘤对小鼠T细胞免疫的影响[期刊论文]-华南国防医学杂志 2008
7. 彭启全, 李升平, 徐立. 117例肿瘤患者外周血调节T细胞水平及临床意义[期刊论文]-癌症 2007
8. Zencussen AL, Gerlof K, Zencussen ML. Abnormal T-cell reactivity against paternal antigens in spontaneous abortion: adoptive transfer of pregnancy-induced CD4+CD25+ T regulatory cells prevents fetal rejection in a murine abortion model 2005
9. 刘莉, 姚军霞, 丁乾. 肿瘤患者中高表达白细胞分化抗原25的调节T细胞检测及其临床意义[期刊论文]-中华检验医学杂志 2006
10. Wolf AM, Wolf D, Steurer M. Increase of regulatory T cells in peripheral blood of cancer patients 2003
11. Antony PA, Restifo NP. CD4+CD25+ T Regulatory cells immunotherapy of cancer, and interleukin-2 2005
12. 李小丽, 司同国, 丁海鹏. 冷冻消融对肝癌患者外周血CD4+CD25+调节T细胞影响的初步研究[期刊论文]-中国肿瘤临床 2008
13. Ortalao JR, Mason A, Overton R. Lymphokine-activated kill cells: analysis of progenitors and effectors 1986
14. 杨宜娥, 付昕, 吕莎. CD4+CD25+调节性T细胞在恶性肿瘤患者中的应用价值研究[期刊论文]-医学检验与临床 2007
15. 苏燎原, 徐映东, 耿勇志. 淋巴细胞亚群与免疫的初探 1992
16. 钱建新, 骆益宙, 武清. 血清PSA、PSMA在前列腺癌氩氦冷冻术后的动态观察[期刊论文]-生物医学工程研究 2005
17. 李德忠, 宋华志, 易峰涛. 氩氦刀冷冻兔肝后局部组织变化及超微病理研究[期刊论文]-华南国防医学杂志 2006
18. 李泳群, 冯华松, 黄友章. 氩氦刀冻融的肺癌细胞联合IL-2刺激人外周血单个核细胞免疫功能[期刊论文]-生物医学工程研究 2005
19. Imai H, Saio M, Nanaka K. Depletion of CD4+CD25+ regulation T cells enhances interleukin-2-induced antitumor immunity in a mouse model of colon adenocarcinoma 2007
20. Nair S, Boezkowski D, Fassnaht M. Vaccination against the forkhead family transcription factor Foxp3 enhances tumor immunity 2007
21. 陈中, 倪家连, 刘鲁岳. 肝癌微环境中CD4+CD25+调节性T细胞与T细胞免疫的关系[期刊论文]-临床肝胆病杂志 2008
22. 杨宝亮, 张艳桥. 氩氦刀治疗恶性肿瘤对细胞免疫功能影响 2008
23. 董西林, 王亚娟, 孙秀珍. 肺癌患者外周血T细胞亚群及免疫细胞活性的研究 1999
24. wang HY, Wang RF. Regulatory T cells and cancer 2007
25. Urano M, Tanaka C, Sugiyama Y. Antitumor effects of residual tumor after cryoablation: the combined effect of residual tumor and a protein-bound polysaccharide on multiple liver metastases in a murine model 2003
26. 曹建民, 史东宏, 许健. 肝癌的氩氦刀冷冻治疗近期疗效的探讨[期刊论文]-介入放射学杂志 2008
27. 王帆, 周石. 肝动脉化疗栓塞联合氩氦刀治疗原发性肝癌疗效评价[期刊论文]-介入放射学杂志 2005

## 相似文献 (10条)

1. 学位论文 张克勤. 氩氦刀冷冻消融和射频、微波热凝固治疗兔VX<sub>2</sub>肝癌的对比研究 2007  
研究背景  
肝癌是我国发病率第三位的恶性肿瘤, 是最常见的恶性肿瘤之一。早期肝癌最有效的治疗方法是手术切除。但由于其发病隐匿、就诊较晚及合并肝硬化致肝功能差等原因, 手术切除



率仅20%～30%。对不能手术切除的中晚期肝癌患者采用微创治疗，仍可取得较好疗效。随着现代物理学技术向医学领域的延伸以及现代影像技术、微电子学、计算机信息处理等在科学领域的应用，微创治疗已成为中晚期肝癌治疗中不可缺少的重要组成部分。肝癌常用的微创治疗可以分成两大类：一类是血管性微创治疗，包括肝动脉灌注化疗(TAI)、肝动脉栓塞(TAE)和肝动脉栓塞化疗(TACE)；另一类是非血管性微创治疗，包括经皮化学消融和经皮物理消融，前者常用的有经皮无水乙醇注射(PEI)、经皮穿刺乙酸注射(PAI)，后者包括氩氦刀冷冻消融、射频消融(RFA)、微波凝固(MCT)、激光间质热疗及高强度聚焦超声等。其中氩氦刀冷冻消融、射频消融(RFA)和微波凝固(MCT)在临床上被广泛应用。这三种微创治疗都属于经皮物理消融技术，即采用冷或热效应来杀灭肿瘤细胞，达到“一次性损毁”的治疗效果。所谓“一次性损毁”是指使用该项技术治疗肝癌时能一次性毁灭、杀死其治疗范围内的肿瘤细胞。因此，在使用这三种微创技术治疗肝癌时，其临床疗效具有较强的可比性。上述三种微创治疗技术为目前最常用的中晚期肝癌治疗方法，各有其优缺点，临床疗效各有千秋，单独或联合其它微创技术用于治疗中晚期肝癌的临床疗效和实验研究报道较多。然而这三种微创治疗技术相比较究竟那一种方法临床疗效更优?消融靶区评价如何?目前国内尚无相关实验对比和临床对比研究的报道。兔VX<sub>2</sub>肝癌模型是少数建立在大动物身上的肝癌模型，比较适合于肝癌的微创治疗实验研究。其瘤源VX<sub>2</sub>肝癌细胞株起源于Shope病毒诱发的兔乳头状瘤衍生的鳞癌，经过72次移植传代后正式建立株，命名为VX<sub>2</sub>。是目前最为理想的肝癌实验模型之一，被广泛应用于肝癌肿瘤学、肿瘤治疗学、放射生物学、抗癌药物药代动力学及肿瘤影像学等实验研究。本实验研究的目的在于对兔VX<sub>2</sub>肝癌模型使用上述三种微创治疗技术进行分组治疗，通过观察肿瘤消融靶区大小情况、肿瘤细胞坏死及残留情况、肿瘤转移情况、治疗前后免疫功能变化以及兔的生存期来比较各自的治疗效果，探讨这三种微创治疗技术的作用机制及临床疗效，为临床上正确地选择这三种微创技术治疗肝癌提供理论依据和实验依据。

第一章兔VX<sub>2</sub>肝癌模型的制作。

第二章氩氦刀冷冻消融和射频、微波热凝固对兔VX<sub>2</sub>肝癌消融作用的对比研究。

第三章氩氦刀冷冻消融和射频、微波热凝固对兔VX<sub>2</sub>肝癌治疗作用的对比研究。

## 2. 期刊论文 [刘元水, 林少华, 郑晓寰, 魏有国, 丁桂丽, Liu Yuanshui, Lin Shaohua, Zheng Xiaohuan, Wei Youguo, Ding Guili](#) CT引导下经皮靶向冷冻治疗肺肿瘤的效果及其CT表现 -实用医学影像杂志2008, 9(2)

目的 评价冷冻消融治疗肺肿瘤的效果,并分析其治疗前后CT表现的动态变化.方法 43例经病理证实的肺恶性肿瘤(35例肺癌和8例肺转移瘤)患者均接受CT引导下经皮靶向冷冻治疗.依据术中肿瘤病变的CT表现,将所有患者分为完全消融和部分消融两组,其疗效于手术当时和术后1,3,6个月以CT平扫和增强扫描进行了随访.结果 在完全消融的29例中,其病变区肿瘤消融完全,随访CT像上无增强表现,消融区病变随时间延长逐渐减少或消失.在部分消融的14例中,其消融区病变呈现各种不同增强形态,病变大小随时间延长而增减.结论 CT引导下经皮靶向冷冻治疗肺恶性肿瘤安全且有效.术中消融区是否完全覆盖病变区的CT表现,消融区病变是否强化,以及强化形态与时间,是判断冷冻消融疗效的重要依据.

## 3. 期刊论文 [刁雪红, 申铎, 胡兵, DIAO Xue-hong, SHEN E, HU Bing](#) 肾恶性肿瘤冷冻消融治疗的现状与进展 -中国介入影像与治疗学2010, 7(1)

目前传统手术切除仍是肾恶性肿瘤的主要治疗方法,但切除率低、术后并发症较多.保留肾脏的微创治疗手段日益受到重视,冷冻消融术是其中最常用的疗法之一.基础研究和临床应用显示冷冻消融术在肾恶性肿瘤治疗中具有潜在的、广阔的应用前景.本文就冷冻消融技术在肾恶性肿瘤治疗中的应用进行综述.

## 4. 学位论文 [李成利](#) MRI实时导引与监控肿瘤冷冻消融的动物学实验与临床应用研究 2007

目的:改进兔VX<sub>2</sub>脑瘤模型的制作方法,探讨磁共振导引与监控下氩氦刀冷冻消融治疗兔脑瘤的可行性,评价影像与病理学联系及治疗效果。

方法:全麻下通过颅骨钻孔种植瘤块的方法建立VX<sub>2</sub>移植性脑瘤模型22只(两只颅内感染)。6只兔随机分为A、B两组,脑瘤直径0.8cm时在磁共振实时导引和监控下对肿瘤进行消融治疗,消融时间分别为5分钟、10分钟两个循环,随后分别在术后当时、术后7天、术后14天行MR扫描后两组分别处死一只,进行病理学检查。剩余14只兔随机分为C、D两组,C组在脑瘤直径0.8cm时进行冷冻消融治疗,消融时间为10分钟,两个循环,D组瘤兔不进行治疗,术后MR定期扫描,观察肿瘤大小变化,记录C、D两组兔的死亡时间,自种植脑瘤术后两个月仍不死亡者取截尾值。

结果:22只新西兰兔除2只感染外,其余全部有脑瘤生长,同时期种植的肿瘤大小较一致,形态规则,肿瘤的MRI表现和病理学改变相一致,能够满足介入治疗的需要。所有冷冻消融手术均成功进行,脑瘤的坏死程度和冷冻时间有明显相关性,5分钟两个循环组(A组)肿瘤细胞部分死亡;10分钟两个循环组(B组)肿瘤细胞死亡彻底,且坏死范围与冰球大小一致。治疗组(C组)瘤兔生存时间明显延长。

结论:改良瘤块植入法制作的兔VX<sub>2</sub>脑瘤模型成瘤稳定,适合MRI观察和介入治疗研究,脑瘤氩氦刀消融治疗安全可行,10分钟两个循环的消融时间可以使肿瘤细胞彻底坏死,能显著提高兔脑瘤的生存时间。

目的:研究MR导引与实时监控经皮氩氦刀冷冻消融治疗全身各系统肿瘤的安全性及可行性,并探讨该技术联合局部<sup>125</sup>I粒子、缓释<sup>5</sup>-FU植入的临床应用价值。

对象及方法:2004年10月~2007年1月应用0.23T开放式MR结合Ipath200光学导引系统对全身各个系统40例肿瘤患者的51个病灶行氩氦刀冷冻消融治疗。其中肝脏恶性肿瘤17例(原发性肝细胞癌9例,胆管细胞癌2例,胃癌肝脏转移2例及肺癌肝脏转移1例);颅内肿瘤5例(脑内转移瘤2例;脑膜瘤2例;胶质瘤1例);肺肿瘤13例(原发性肺癌12例;Ⅲa期9例;Ⅲb期1例;Ⅳ期2例;肺转移瘤1例);骨肿瘤4例(骨样骨瘤1例;肺癌骨转移瘤2例;多发骨血管外皮细胞瘤1例);颌面部造釉细胞瘤1例。肿瘤病灶最大径线1.5cm~12.0cm不等。冷冻消融术采用Cryo-Hit低温冷冻系统(氩氦刀),每个靶部位均经两个冷冻/解冻循环。根据肿瘤的大小和位置选择直径2mm或3mm的冷冻探针。对于较大的病灶,可以在MR实时导引监测下,采用多方向、多点穿刺冷冻消融。40例患者共行106次冷冻消融治疗。冷冻消融术后一周内行1.5T常规MR扫描结合增强扫描,确定消融毁损区范围,对残余肿瘤,择日可再次对病灶残存区行冷冻消融。大部分患者冷冻消融术后步行局部<sup>125</sup>I放疗粒子及缓释<sup>5</sup>-氟尿嘧啶化疗粒子植入术。脑肿瘤、肺肿瘤及骨骼肌肉系统的肿瘤冷冻治疗术前开始同时先行MR导引下穿刺活检术,明确病理组织学诊断。所有患者均于术前行血常规及凝血四项检查。脑肿瘤患者术前行fMRI检查。疗效评价标准:按照中国氩氦刀治疗协作组根据WHO标准设定近期疗效评价标准:①临床缓解(CR):根治性冷冻的患者(即手术中冷冻冰球范围大于肿瘤边缘1-1.5cm以上),手术后CT或MRI检查提示肿瘤病变冷冻后消失,或肿瘤病变冷冻后明显缩小,影像学证实病变无增殖特性,为冷冻后无活性组织,肿瘤血供消失;或CT密度值显著降低、MRI各序列呈低信号的凝固坏死灶,无新病灶出现,临床症状、体征消失至少4周,体重增加生活质量明显提高或恢复正常。②部分缓解(PR):减瘤负荷冷冻治疗或姑息性冷冻治疗者,冷冻范围占肿瘤体积50%以上,手术后CT或MRI检查提示冷冻病变部分完全消失或明显缩小;CT密度值显著下降或MRI各序列呈低信号的凝固坏死灶,残存肿瘤病变无增殖活性,无新病灶出现至少达4周以上,临床症状改善,生活质量明显提高。③临床无变化(SD):姑息性冷冻治疗的患者,冷冻范围占肿瘤体积50%以下,手术后CT或MRI检查提示冷冻的肿瘤病变消失或明显缩小,CT密度值显著降低或MRI各序列呈低信号的凝固坏死灶。残存肿瘤病变增大25%以下,无新病灶出现,临床症状和生活质量无明显改善。④临床进展(PD):部分姑息性冷冻治疗的病人,手术后CT或MRI检查提示冷冻的肿瘤病变无明显缩小,并显示新的增殖特性,CT密度无明显降低或MRI各序列信号无改变。残存的肿瘤病变增大25%以上并出现新的病灶,临床症状进一步加重,生活质量下降。结果:所有患者在开放式MR导引下均成功准确地穿刺至病变靶点;术中MR能清楚的实时显示冷冻探针及冰球呈逐渐增大的带状和梨形信号缺失。冰球边界清晰,尽可能完全覆盖病灶或超出病灶边缘5~10mm,肿瘤治疗时为预防气胸,冰球仅覆盖病灶但不超过病灶范围。在MR实时导引下,根据TPS计划将放射性<sup>125</sup>I粒子及相应剂量<sup>5</sup>-FU化疗粒子行肿瘤区分层种植,重点分布肿瘤周边区。40例患者的51个病灶共行106次冷冻消融治疗。治疗有效率(CR+PR)/(CR+PR+SD+PD)为82.5%(33/40)。

结果:1、17例肝肿瘤患者进行27次冷冻消融术,共39次冷冻消融治疗。4例患者术中同时使用2个冷冻探针。患者手术次数为1-4次不等。患者均同时行局部<sup>125</sup>I放疗粒子、缓释<sup>5</sup>-FU化疗药物植入术。术后无严重并发症。仅1例患者胸片示右侧胸腔少量积液;少数患者可出现体温轻度升高,均未经处理自行好转。术后随访3个月,治疗有效率(CR+PR)为82.35%(14/17)。

2、5例脑肿瘤患者进行9次手术,共15次冷冻消融。3例原发肿瘤同时行穿刺活检术。无脑损伤(出血与梗塞)及神经损伤等并发症发生。随访6个月,无肿瘤复发及转移。

3、13例肺肿瘤患者共进行26次冷冻消融术。2例患者术中同时使用2个冷冻探针。患者手术次数为1-4次不等。患者均同时行局部。<sup>125</sup>I放疗粒子、缓释<sup>5</sup>-FU化疗药物植入术。1例有慢性支气管炎30多年的患者,术后当天出现气胸,行闭式引流术后第三天好转,去除闭式引流;1例中央型肺癌患者术后仍痰中带血,但较术前明显好转。其余患者未出现严重并发症。总有效率(CR+PR)为69.2%。

4、1例颌面部巨大造釉细胞瘤,8次肿瘤切除术后复发,分4次MR介入导入引氩氦刀冷冻消融术,行15次冷冻消融治疗。术后患者症状明显好转,面部肿块及疼痛消失,无严重并发症发生。术后7个月复查,肿瘤无复发。

5、4例骨肿瘤患者,共进行11次冷冻消融治疗。1例为股骨头骨样骨瘤行MR介入导入引穿刺活检及氩氦刀冷冻消融治疗;2例为肺癌腰椎及髋骨转移瘤氩氦刀冷冻消融治疗;1例多发血管外皮细胞瘤行髋骨及腰椎氩氦刀冷冻消融治疗,结合骨水泥灌注成型术辅助治疗,术后肿瘤消融完全,患者术后疼痛症状消失。

结论:开放性MR引导下经皮介入治疗具有微创、可重复性、并发症少等特点,是安全、可行的。联合局部其它辅助治疗(如植入<sup>125</sup>I放射粒子和<sup>5</sup>-FU缓释粒子),MR导引与监控下氩氦刀冷冻消融肿瘤使得大多数失去了常规手术根治切除机会的肿瘤患者重新获得微创外科治疗的机会。具有广阔的临床应用前景。

## 5. 期刊论文 [胡凯文, 李泉旺, 姜敏, 左明焕, 曹阳, 何秀兰, 孙韬, HU Kai-wen, LI Quan-wang, JIANG Min, ZUO Ming-huan, CAO Yang, HE Xiu-lan, SUN Tao](#) 氩氦刀治疗恶性肿瘤103例临床观察 -临床肿瘤学杂志2006, 11(11)

目的:观察氩氦刀冷冻消融治疗实体瘤灶的临床疗效.方法:对接受氩氦刀局部冷冻联合治疗的103例恶性肿瘤中晚期实体瘤患者共计115个瘤灶进行术中评价及术后随访.结果:术中对115个瘤灶疗效评价总有效率达93.9%;术后3个月和6个月对随访到的病例疗效评价显示3个月时肿瘤控制率(CR+PR+NC)为48.6%;6个月时肿瘤控制率为36.1%.所有病例不良反应轻微.结论:氩氦刀冷冻消融治疗中晚期实体瘤灶疗效较好,扩大冷冻范围可明显提高患者的肿瘤控制率,是一种具有推广价值的治疗手段.

## 6. 期刊论文 [胡凤琼, 张利国, Hu Fengqiong, Zhang Ligu](#) 氩氦冷冻消融治疗晚期恶性肿瘤的护理 -护士进修杂志2008, 23(4)

目的 观察氩氦冷冻消融治疗晚期恶性肿瘤的并发症发生种类及原因并进行护理.方法 36例患者接受经皮冷冻消融治疗,采用氩氦消融系统,在B超或CT引导下,将穿刺导管经皮插入肿瘤中心进行冷冻消融.结果 治疗后10例肝内肿瘤缩小,6例胸痛症状减轻,治疗后12例AFP升高,治疗后AFP下降9例,15例出现发热、疼痛,4例出现气胸,3例出现冷休克,1例出现暂时性血小板降低.结论 氩氦冷冻消融治疗晚期恶性肿瘤是一种新的有效的局部治疗手段,安全可靠.对于不能手术切除的肿瘤,氩氦冷冻消融治疗可有效地改善症状,促进肿瘤退却,严格掌握氩氦刀治疗适应症,充分做好术前准备,术中、术后密切观察病情变化,及时对症处理,可减少并发症的发生.

## 7. 学位论文 [钱建新](#) 冷冻消融序贯化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究 2008

目的:肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,发病率呈逐年上升趋势。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的发病率占肺癌发病率总数的80%。目前NSCLC的治疗以手术、放疗、化疗和免疫基因治疗等传统治疗手段为主,其中手术仍然是首选。然而70%以上的NSCLC患者就诊时已发展为中晚期,失去了根治性手术切除的机会。对这部分病人,临床上常用化疗和放疗,但疗效并不理想。近年来肿瘤微创治疗技术的发展,为失去常规根治性手术切除机会的NSCLC患者提供新的治疗选择。其中氩氦刀冷冻消融技术可以快速减轻晚期NSCLC患者的肿瘤负荷,缓解病情,改善生活质量。本课题回顾性研究了113例Ⅲb、和Ⅳ期非小细胞肺癌患者的病例资料,旨在探讨氩氦刀冷冻消融序贯化疗治疗晚期非小细胞肺癌的近期疗效和安全性,以及对远期生存的影响。

方法：回顾2005年3月-2007年5月61例行氩氦刀冷冻消融序贯化疗以及同期52例单纯接受化疗的IIIb和IV期非小细胞肺癌患者。采用疼痛数字分级法(NRS)行疼痛评估, FACT-G量表评估生活质量(QOL)。按冷冻范围评价术中冷冻显效情况(显效率), 按WHO实体瘤疗效评价标准评价疗效, 随访患者生存时间。

结果：(1) 61例患者氩氦刀冷冻消融治疗后, 无一例死亡, 无严重不良反应及并发症发生。(2) 冷冻治疗患者中26例术前伴有局部疼痛, 冷冻消融术2周后疼痛完全缓解者占38.5% (10/26); 明显缓解者占23.1% (6/26), 轻度缓解者占26.9% (7/26), 无效者占11.5% (3/26), 总有效率88.5%。(3) 61例患者冷冻术3周后生活质量FACT-G各维度均有不同程度的改善, 其中PHY、SOC/FAM、DOC、EMO、FUNC评分较冷冻前分别升高19.4%、0.78%、2.2%、18.5%、7.8%。冷冻后患者生活质量(QOL)总评分较前升高10.4% (P<0.01)。(4) 61例患者冷冻术中CT扫描显示：冷冻范围达100%者31例, 达80%以上者23例, 显效率88.5%。周围型病灶达100%者27例, 达80%以上者8例, 显效率97.2% (35/36); 中央型达100%者4例、达80%以上者15例, 显效率76% (19/25)。冷冻3周后增强CT显示50%的靶病灶有10%左右不同程度的缩小。(5) 化疗2周期后增强CT评价近期疗效：冷冻消融序贯化疗患者: CR 0% (0/61)、PR 34.4% (21/61)、SD 47.5% (29/61)、PD 18.1% (11/61); 单纯化疗患者: CR 0% (0/52)、PR 15.4% (8/52)、SD 50% (26/52)、PD 34.6% (18/52)。冷冻消融序贯化疗组总有效率(34.4%) 高于单纯化疗组(15.4%), 临床获益率冷冻消融序贯化疗组(82%) 高于单纯化疗组(65.4%), 两组间有显著差异(P<0.05)。(5) 随访最短4月, 最长22月。冷冻消融序贯化疗组与单纯化疗组的中位生存时间分别为12.9月和9.5月, 1年生存率分别为53.6%和35.4%。两组间有显著差异(P<0.01)。

结论：氩氦刀冷冻消融为一安全、有效的肿瘤局部治疗手段, 可迅速降低肿瘤负荷, 缓解病人疼痛, 改善患者的生活质量。CT引导下经皮穿刺氩氦刀冷冻消融治疗肺癌可取得较好疗效, 尤其对不能根治切除或不能耐受手术的晚期NSCLC患者, 冷冻消融后序贯化疗的疗效优于单纯化疗, 可提高患者的生存率。

## 8. 会议论文 [宋华志 氩氦刀冷冻消融治疗肝癌609例临床分析 2008](#)

肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 居癌症死亡的第二位。肝癌治疗的方法, 有手术切除、放疗、化疗、微创治疗、介入治疗等。每一种方法都存在不足之处, 如外科手术切除率仅10%~37%, 单纯介入治疗大肝癌, 肿瘤完全坏死率低, 根治疗效不理想, 需重复治疗, 由于化疗药物的不良反应, 反复介入治疗常引起肝功能衰竭等并发症, 甚至造成死亡。氩氦刀冷冻与介入治疗联合, 可以优势互补, 提高疗效。

本文介绍了609例氩氦刀冷冻消融治疗肝癌的过程和疗效, 阐述了氩氦刀治疗的适应症, 分析了氩氦刀冷冻消融应注意的问题, 对氩氦刀冷冻消融与介入治疗结合进行了探讨, 提出了并发症的处理和预防方法。

## 9. 会议论文 [王洪武 靶向冷冻消融治疗肿瘤 2006](#)

运用低温技术治疗疾病已有4000多年的历史. 1961年Cooper开始用液氮作为冷冻剂治疗中枢神经系统疾病, 此后冷冻消融术成功地应用于肝部原发和继发恶性肿瘤的治疗. 1968年, 超低温手术首次应用于前列腺癌的治疗. 早期的冷媒主要是液氮, 直接将冷媒倾注到病变组织表面进行冷冻, 多用于开放性手术过程中。

从1990年起, 美国医生开始用氩气作冷媒, 成功地前列腺癌患者实行了超低温手术. 1994年, 有两位医生对这种超低温手术进行了技术改造, 可在超声波下进行这种前列腺癌手术, 深受广大患者的好评. 1998年美国一种新型超低温冷冻介入热疗设备—氩氦超导靶向手术系统(Endocare Cryocare System, 简称氩氦刀)通过美国FDA、EMC和欧盟CE认证并进入医疗市场, 极大地促进了肿瘤低温医学的发展. 氩氦靶向治疗系统应用于临床, 特别是前列腺癌、肝癌、肺癌等方面取得成功, 使微创冷冻外科技术带来了革命性的进步。

## 10. 学位论文 [杨海明 乳腺癌的消融治疗 2009](#)

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一, 严重危害女性的健康, 近年来随着乳腺癌普查工作的广泛开展及乳腺癌治疗水平的提高, 早期乳腺癌的诊断率明显升高, 乳腺癌患者的预后得到了明显的改善, 常规手术加放疗、化疗的传统治疗方法已不能满足患者的追求。良好的手术效果不仅要彻底地切除肿瘤, 同时也要保证患者的生活质量。消融治疗初现较好的前景, 常用的消融治疗方法包括: 射频消融、间质激光消融、冷冻消融、微波消融、高强度聚焦超声消融等。本文对乳腺癌消融治疗的技术原理、治疗方法、存在问题等进行了分析。

本文链接：[http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_jrfsxzz200907021.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200907021.aspx)

授权使用：中国科学技术大学(zgkx.jsdx)，授权号：0711bc3f-98e3-47f2-8af8-9df6017d3259

下载时间：2010年9月19日