

·综述 General review·

肿瘤冷冻消融器械的发展现状

赵庆孝, 常兆华, 李 雷

【摘要】 本文综合介绍了冷冻消融的发展历程、机制、优劣势、应用范围,以及目前世界上最先进的肿瘤治疗产品及其原理和性能,如加拿大 CryoCath 公司用于消融肺静脉口的 ArcticFront 球囊导管、美国 Endocare 公司的通过调节滑钮位置即可产生 5 种不同直径冰球的 V-probe 探针、以色列 Galil-medical 公司的 1.47 mm 直径探针、丹麦 Metrum-cryoflex 公司的 Cryo-s 系列冷刀、刘静研究组的冷热刀和“纳米冷冻”技术,并对冷冻消融将来的发展方向提出自己的见解。

【关键词】 冷冻消融;肿瘤;氩氦刀;探针

中图分类号:R730.59 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2009)-07-0553-04

The current situation of the development of cryoablation apparatus ZHAO Qing-xiao, CHANG Zhao-hua, LI Lei. University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

【Abstract】 This article aims to introduce the progress, mechanism, advantage, disadvantage and application of cryoablation technique, as well as the most advanced instruments in the world nowadays, which have been clinically used for the treatment of cancer, and their operating principles and functions. The following are some of the state-of-the-art cryoablation instruments: the ArcticFront balloon catheter for the ablation of pulmonary vein (CryoCath Technologies Inc., Canada), the V-probe (Endocare Inc., U.S.A.), which can generate iceball of five different diameters by adjusting the slip-twisting position, the 1.47 mm diameter probe (Galil-medical Inc., Israel), the Cryo-s (Metrum-cryoflex Inc., Denmark), and cryosurgery-hyperthermia equipment and “nano frozen” technique (Liu Jing’s Study Group). The prospect of cryoablation technique is also discussed in this paper. (J Intervent Radiol, 2009, 18: 553-556)

【Key words】 cryoablation; neoplasm; cryocare surgical system; probe

肿瘤治疗是当前医学研究的热点。冷冻消融术又是较新发展的肿瘤毁损技术,该技术方兴未艾,全面了解该技术的机制、实施方法、应用范围、适应证及不良反应将有助于增加治疗肿瘤的手段和改善肿瘤患者的预后。

1 冷冻消融的机制

冷冻消融又称为冷冻疗法或冷冻手术,其实施过程通常是以一种微创的方式将冷冻探针(冷刀)插入到肿瘤部位,利用特定技术在刀头实现可控制性的降温 and 升温功能;快速降温过程中细胞内和细胞外迅速形成冰晶,导致肿瘤细胞脱水、破裂。同时,冷冻效应使微血管收缩,血流减缓,微血栓形成,阻断血流,导致肿瘤组织缺血坏死;肿瘤细胞反复冻融后,细胞破裂、细胞膜融解,促使细胞内处于

遮蔽状态的抗原释放,刺激机体产生抗体,提高免疫能力^[1,2]。

2 冷冻消融的优劣势及应用领域

2.1 冷冻消融的优劣势

冷冻消融具有如下特点^[1,3]:①冷冻标测功能。病变组织对冷冻消融有一定的容忍性,一定温度下,冷冻损伤是可逆的,若标测时发生错误,可立即中止消融。②稳定性好。消融时,刀头与病变组织“冻”在一起,从而黏附固定在靶点位置,避免刀头滑动造成正常组织损伤。③定位精确。冷冻能量对医疗影像系统没有电磁干扰,成像清晰。④杀菌作用。⑤止血。⑥痛苦轻。基于上述特点,与传统手术相比,它大大降低了手术风险和并发症率;与微波、射频消融等热疗方法相比,它能监测治疗过程和疗效效果,没有麻醉条件的限制^[2];与放、化疗相比,不良反应率低^[1]。

但传统冷冻消融器械也有其局限性,如普遍存

作者单位:200093 上海理工大学(赵庆孝、李 雷);微创医疗器械(上海)有限公司(常兆华)

通信作者:赵庆孝

在降温效果有限、冻结范围难以适形化、周围健康组织遭受冻伤、冷冻区边缘可能残存瘤细胞等不利因素,由此可能造成肿瘤残留、转移和复发等情形。此外,冷冻范围过大可能引起器官裂开及“冷休克”等严重并发症。

2.2 冷冻消融的应用范围

目前,冷冻疗法已广泛应用于各种肿瘤,从前列腺癌,扩展到肝、肺、肾、乳腺、子宫、卵巢、骨、皮肤与各种软组织的良、恶性肿瘤以及心血管疾病^[4-7]。

3 冷冻消融器械简介

随着技术的进步,一些医疗器械厂商陆续开发出功能更加完善的冷冻消融产品,更充分地发挥了这项技术的优势,并部分解决了其在临床应用上的限制。

3.1 加拿大 CryoCath 科技公司

主要生产治疗心血管疾病的冷冻医疗器械。

3.1.1 冷冻控制台 冷冻控制台将液体 N_2O 驱动至导管头部,经汽化吸热可产生 $-85^{\circ}C$ 左右的低温。导管头安装有热电偶,微计算机可根据温度信号的变化自动调节制冷剂流量及压力,以根据需要精确控制传递到病变区的冷量。控制台采用触摸屏,附带的软件可自动识别与其连接的导管型号,匹配预先设定的性能参数,这些参数也可以手动更改设定。

3.1.2 Freezor 系列导管 该系列导管可产生局灶性损伤,导管头部由传热性能佳的材料制成,而其他部分则采用绝热性能好的材料,以避免回流的低温气体冻伤血管。Freezor 系列导管有 3 种型号:Freezor、Freezor Xtra、Freezor MAX,其导管直径分别为:7 F、7 F、9 F,刀头有效长度分别为:4、6 和 8 mm,可产生范围依次增大的损伤区,用于治疗房室结折返性心动过速、心房扑动、房性心动过速等心脏疾病。

3.1.3 Arctic Front Balloon 球囊导管 用于消融肺静脉口以治疗房颤。具有多重血液及气体泄漏保护措施(如双层球囊),有很好的安全性。临床使用时,球囊中 60 s 内即可达到 $-75^{\circ}C$ 的低温。外球囊直径有 23 和 28 mm 2 种,借助于外球囊与肺静脉口的接触方式(图 1),可适用于临床上各种直径的肺静脉口,且消融时不会产生位置移动,性能远优于传统的环形消融导管。

心脏冷冻消融导管具有如下特点:基于同一冷冻控制台开发,可经股动脉、桡动脉穿刺输送至心脏病变部位;结构简单,系统压力小,安全性高;

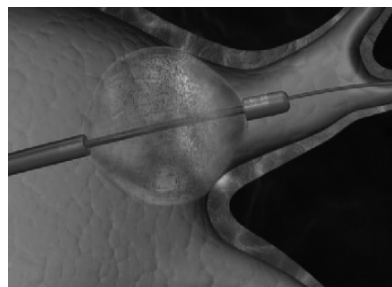


图 1 ArcticFront 消融示意图

Freezor 系列导管可产生不同大小的条形或半椭圆形损伤,Arctic Front Balloon 球囊导管则产生环形损伤,可用于多种心血管疾病的治疗;受益于其独特的冷冻黏附和冷冻标测功能,并经国外多家医疗中心临床验证,上述导管临床使用时对正常组织的损伤微小,血管栓塞和狭窄发生率很低,有良好的安全性和有效性。

3.2 美国 Endocare 公司

1993 年,Endocare 公司生产出世界上第一个基于 J-T 效应的冷冻治疗系统 (Cryocare Surgical System),简称氩氦刀。具有操作简单、肿瘤消融效果确切、适应证广、损伤小、靶向性强的特点。更重要的是使用常温气体作为工质,制冷或加热只局限在冷刀尖端,不会对周围正常组织及穿刺路径产生伤害^[8]。

氩氦刀刀杆内部中空,通入氩气时,可藉高压氩气在刀尖内部急速膨胀,在 30 s 内冷冻病变组织至 $-100^{\circ}C$ 以下。通入氦气时,则可快速加热处于结冰状态的病变组织,促使其爆裂和快速升温至 $30^{\circ}C$ 左右,以再次打击。刀尖装有温差热电偶,可连续实时监测刀尖处肿瘤组织温度。

3.2.1 Cryocare CS Cryocare CS 全能型氩氦刀于 2007 年底上市,集成了 B 超实时定位、治疗计划系统、模拟训练和导航、自动冷冻、尿道保温等先进功能模块,为氩氦刀治疗提供十分方便、灵活的软件和硬件平台。

3.2.2 V-Probe 2007 年,V 型可变冰球冷刀的发明是冷冻治疗技术的一次飞跃。通过调节手柄上的滑钮即可在同一把冷刀上产生 5 种不同大小的冰球,即该冷刀可在一定范围内方便地控制损伤区的大小,为临床医师提供了很大的便利。

3.3 以色列 Galil-Medical 公司

Galil-Medical 成立于 1996 年,其产品的工作原理与前文所述的氩氦刀类似,也是采用氩气、氦气作为工质,利用 J-T 效应产生治疗所需的温度。通常情况下,在数十秒内氩气可使针尖温度降至 $-175^{\circ}C$,

氦气使温度升至 45℃。一般小肿瘤可以单针治疗,较大的肿瘤可以多针组合适形治疗,最多可以同时使用 25 枚探针。

该公司最具特色的产品是基于其专利技术的 1.47 mm 直径探针,这是目前世界上直径最小的冷冻探针,可直接施行经皮穿刺治疗,并可提高穿刺时的可控性,术后也无需止血与缝合,从而大大减少了手术时间;同样大小的病变区域,可放置更多的探针,以更精确地控制消融范围;临床结果还证明,该探针能降低术后并发症的发生率。

此外,该公司还有 The Precise Cryoablation System、The SeedNet™ system and MRI SeedNet™ system 等多种冷冻治疗系统,1.47 mm 直径的探针可以与上述任何一种冷冻治疗系统配合使用,产生不同大小的冰球(图 2)。

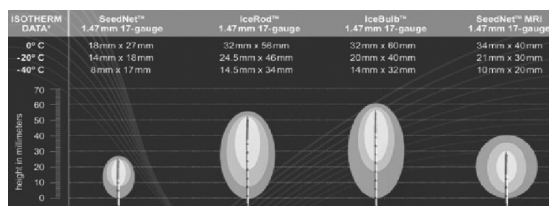


图 2 1.47 mm 探针搭配不同冷冻系统产生的冰球

3.4 波兰 Metrum-CryoFlex 公司

代表产品为 Cryo-s 系列冷刀,该冷刀包括钢瓶(储存 N₂O)、控制器和探针三部分,采用 N₂O 或 CO₂ 作为工质,工作压力 3.5 ~ 5.0 MPa。工作时,工质在刀头节流降压,温度快速降低至 -89℃ 左右。刀头由金属制成,形式多样,可适应人体不同的病变区。主要用于治疗妇科、眼科、肛肠科、皮肤科等疾病。



图 3 Cryo-s 冷刀



图 4 Cryo-s 冷刀不同样式的刀头

Cryo-s 系列冷刀的优势为:结构简单,体积小,控制器仅重 4 kg;采用电池驱动,不需外接电源,更安全;操作简单,反应迅速,踩下脚踏板后数秒钟内刀头即可达到最低温度;N₂O 可以储存很长时间而不必担心汽化损失。

3.5 中科院理化研究所刘静研究组

3.5.1 冷热刀医疗设备 在肿瘤的各种微创治疗

途径中,低温冷冻治疗和高温热疗是相当有效的物理疗法,若能同时发挥各自的长处,则在临床上将具有重大的现实意义。基于上述考虑,刘静提出将深低温冷冻治疗与高温热疗真正结合起来以实施肿瘤治疗的技术路线,而不仅仅是通过技术手段对冷冻产生的冰球进行复温(如氦氖刀)。研究证明,冷冻时辅以骤然升温可以大幅度地提高杀灭肿瘤组织的效率。冷热疗的联合应用作为一种低温外科手术方面最新出现的方式,已经在临床上发挥重大作用。

2002 年,首次研制出原理性的冷热刀肿瘤微创治疗设备样机,并于 2004 年研制成功严格符合产品标准的临床试验样机^[9]。该设备的原理是在探针内通过将低温流体(液氮)及高温流体(蒸馏水)交替输运至治疗探针前端,来实现相应的冷冻及高温热疗作用。该设备可获取最低 -196℃、最高 100℃ 左右的温度,其范围远远大于氦氖刀。

与传统的肿瘤治疗方法比较,冷热刀设备体现出如下特点:①具有优异的降温冻结及升温加热特性,利于肿瘤的高效治疗。②集深低温冷冻治疗与高温热疗功能于一体,也可单独进行冷冻或加热治疗。③配置有准确可靠的温度监测及控制系统。④工质易于获取,适合于各大、中、小型医院的肿瘤临床手术。

3.5.2 “纳米冷冻手术”概念 2003 年前后,刘静研究组首次尝试在目标组织中引入纳米功能溶液以强化冷冻治疗的效果,并取得显著成效,此后逐步酝酿形成“纳米冷冻治疗学”这一在纳米医学领域中具有普遍意义的概念。自 2007 年以来,国际上已有数个小组相继跟进这一方向,纳米冷冻治疗学正成为纳米医学领域内极具探索价值的新前沿。

纳米冷冻手术是冷冻外科与当代纳米技术相结合的产物,其基本思路是将具有特定功能的纳米颗粒及其溶液加载到目标组织,根据需要进行对应的强化或弱化传热过程来达到低温医学治疗的目的^[8]。

研究表明,当将一定量特定功能的纳米颗粒溶液添加到目标组织后,可以实现以下的功能:①目标组织内冰晶的成核概率及结冰量得以显著增强,从而对肿瘤细胞造成彻底的杀灭。②使得冷冻治疗过程中的冰球生长过程易于通过医学影像设备监测出来,从而实现精确的肿瘤靶向治疗。③若采用与生物组织相容但导热性较差的纳米颗粒,则可弱化特殊部位的传热,有助于解决冷冻手术中正常组

织受到冷冻损害的难题。④不同部位添加不同功能的纳米颗粒,可以实现对目标组织的强化或弱化传热过程,从而产生更大的损伤区域,并控制冰球的生长方向、形状和大小。

综上所述,针对性地引入不同功能的纳米颗粒,可以提高肿瘤消融的精确化、绿色化、适形化以及安全性,这对于完善冷冻消融治疗肿瘤的效果有非常重要的意义。需要指出的是,当前对于纳米冷冻手术的研究尚处于开端,离被完整地理解还有一段距离。

4 冷冻消融的发展方向

综上所述,作者认为,围绕冷冻消融技术应用的巨大现实需求,今后的科研路线应从以下几方面着手:①不断探索出新型低温手术器械,制造出集成化程度高、精确、安全、创伤小的低价格冷冻治疗设备,以最大限度地发挥冷冻医学的优点。②通过材料学的研究,研制出绝热效果好、体积小的探针。③利用贴片技术、单片机集成等高新技术,通过对工质流量和压力的控制,实现对治疗温度及升降温速率的自动控制,从而促成低温医疗的数字化、精确化。④深入探索低温外科手术中的基础生命现象,建立、阐明其中的规律,并研究一些可能的新应用。⑤考虑到肿瘤治疗的复杂性和综合性,单一式冷冻治疗技术在某些情况下可能会遇到难以逾越的障碍,因此,发展复合式的低温医学技术是今后值得关注的方向。

冷冻消融因其特有的优势,已成为治疗多种肿瘤的重要手段。伴随着冷冻消融技术的进步,冷冻

医疗器械也一直朝着制冷温度低、冷冻速度快、温度可控性好、冷刀直径小、设备成本低、结构紧凑、操作简便并能与其他手术方法集成(如热疗、纳米技术等)的方向发展。可以预期,经过工程学家、生理病理学家和临床医学家的共同努力,在不远的将来,冷冻医疗器械必将更好的适应临床需要,成为人类战胜肿瘤的重要武器。

[参考文献]

- [1] 刘 静. 低温生物医学工程学原理[M]. 北京: 科技出版社, 2007, 1 - 60.
- [2] 陈永成. 以色列国 Cryo-HIT™ 低温冷冻手术系统在肿瘤治疗中的应用[J]. 医疗装备, 2008, 21: 18 - 21.
- [3] 徐克成, 牛立志. 肿瘤冷冻治疗学[M]. 上海: 上海科技教育出版社, 2007, 1 - 25.
- [4] Junggraithmayr W, Burger D, Olschewski M, et al. Cryoablation of malignant liver tumor: results of a single center study [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Intern, 2005, 4: 554 - 560.
- [5] Maiwand MO. The role of cryosurgery in palliation of tracheobronchial carcinoma[J]. Eur J Cardio-thorac Surg, 1999, 15: 764 - 768.
- [6] Gill IS, Novick AC. Renal cryosurgery[J]. Urology, 1999, 54: 215 - 219.
- [7] Huston TL, Simmons RM. Ablative therapies for the treatment of malignant diseases of the breast[J]. Am J Surg, 2005, 189: 694 - 701.
- [8] 刘 静. 纳米冷冻治疗学-纳米医学的新前沿[J]. 科技导报, 2007, 25: 67 - 74.
- [9] 闫井夫, 周一欣, 邓中山, 等. 自制冷热刀医疗设备靶向治疗肿瘤的性能实验[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11: 4325 - 4328.

(收稿日期:2008-11-17)

肿瘤冷冻消融器械的发展现状

作者：[赵庆孝](#), [常兆华](#), [李雷](#), [ZHAO Qing-xiao](#), [CHANG Zhao-hua](#), [LI Lei](#)
作者单位：[赵庆孝, 李雷, ZHAO Qing-xiao, LI Lei \(上海理工大学, 200093\)](#), [常兆华, CHANG Zhao-hua \(微创医疗器械\(上海\)有限公司\)](#)
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(9条)

1. [刘静](#) [低温生物医学工程学原理](#) 2007
2. [陈永成](#) [以色列国Cryo-HITTM低温冷冻手术系统在肿瘤治疗中的应用](#) [期刊论文]-[医疗装备](#) 2008
3. [徐克成](#), [牛立志](#) [肿瘤冷冻治疗学](#) 2007
4. [Jungraithmayr W](#), [Burger D](#), [Olschewski M](#) [Cryoablation of malignant liver tumor:results of a single center study](#) 2005
5. [Maiwand MO](#) [The role of cryosurgery in palliation of tracheobronchial carcinoma](#) 1999
6. [Gill IS](#), [Novick AC](#) [Renal cryosurgery](#) 1999
7. [Huston TL](#), [Simmons RM](#) [Ablative therapies for the treatment of malignant diseases of the breast](#) 2005
8. [刘静](#) [纳米冷冻治疗学-纳米医学的新前沿](#) [期刊论文]-[科技导报](#) 2007
9. [闫井夫](#), [周一欣](#), [邓中山](#) [自制冷热刀医疗设备靶向治疗肿瘤的性能实验](#) [期刊论文]-[中国组织工程研究与临床康复](#) 2007 (11)

相似文献(10条)

1. 会议论文 [牛立志](#), [何卫兵](#), [徐克成](#), [胡以则](#), [贺铁松](#), [洪海珍](#), [李燕红](#) [美国氩氦刀冷冻消融治疗肿瘤2500例](#) 2006
氩氦冷冻消融治疗不能手术切除的实质性肿瘤目前已逐渐开展起来, 笔者将2001年3月至2006年6月间我院2500例氩氦刀冷冻消融治疗肿瘤过程中发生的并发症, 及处理经验做以总结, 通过2500例氩氦刀在实质性肿瘤的应用, 认为它是一种非常有效、简单且相对比较安全的治疗方法。
2. 会议论文 [吕玉波](#), [李成利](#), [武乐斌](#) [磁共振引导下氩氦刀冷冻消融治疗颌面部巨大肿瘤初探](#) 2007
颌面部血管、神经丰富, 局部解剖关系复杂, 肿瘤常侵犯神经及血管等, 手术有一定难度, 特别是术后复发的患者, 再手术更加困难. 冷冻消融术于90年代已成功的用于原发性及继发性肿瘤的治疗, 至今已发展成一项较为成熟的、先进的肿瘤微创治疗手段. MRI具有良好的软组织对比分辨力、多平面成像能力, 并可显示详尽的解剖特征. 将诊断性MR成像的功能应用于介入或治疗手术中, 给临床带来极大的便利, 其主要优势在于能够看到皮肤表面与颌面骨下方的结构, 术中的MR成像代替了以前的术后MR成像, 保证了MR引导冷冻消融术具有微创性, 操作简单, 定位精确. 肿瘤灭活率高, 并发症少等优势. 本研究旨在介绍0. 23 T开放式磁共振结合Ipath200光学引导系统, 进行的微创性颌面部肿瘤冷冻消融的MRI介入手术情况, 探讨其可行性及临床应用价值。
3. 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:改进免VX₂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植瘤块的方法建立VX₂、2>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组瘤兔不进行手术, 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免VX₂、2>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, 能显著提高免脑瘤的生存时间。
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¹²⁵I粒子、缓释5-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光学引导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5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; 脑胶质瘤2例; 脑膜瘤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术。大部分患者冷冻消融术后行局部¹²⁵I放疗粒子及缓释5-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开始前同时先行MR引导下穿刺活检术, 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, 为冷冻后灭活组织, 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):减轻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各序列呈低信号的患者, 残存肿瘤病变无增殖活性, 无新病灶出现至少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%以上, 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引导下均成功地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, 肺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实时引导下, 根据TPS计划将放射性¹²⁵I粒子及相应剂量5-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¹²⁵I放疗粒子、缓释5-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。¹²⁵I放疗粒子、缓释5-FU化疗药物植入术。1例有慢性支气管炎病史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例为肺癌腰椎及髌骨转移氩氦刀冷冻消融治疗; 1例多发血管

外皮细胞瘤行髂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¹²⁵I放射粒子和⁵-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。

4. 期刊论文 [张玉星, 陈辉利 经皮穿刺肿瘤冷冻消融治疗的临床应用](#) -华国防医学杂志2002, 16(6)

肿瘤的冷冻消融即通过制冷剂直接对肿瘤实施冷冻将其细胞灭活的一种物理治疗方法. 这种方法早在20世纪60年代就已应用于临床, 当时是以液氮为制冷剂, 并且主要采取开放式手术方式, 因创伤大, 无法实施经皮穿刺冷冻.

5. 会议论文 [武清, 张宗成, 安永辉, 张富同 氩氦刀靶向冷冻消融治疗盆腔转移性肿瘤30例分析](#) 2003

目的:探讨美国氩氦刀冷冻消融术在盆腔转移性肿瘤中的应用及效果. 方法:剖腹术中直视下冷冻或在CT引导下经皮穿刺氩氦靶向冷冻消融. 结果:30例中25例为姑息性冷冻, 5例为完全性冷冻, 随访最短5月, 最长39月. 1年生生存率80%(24/30), 3年生生存率13.3%(4/30), 根治性冷冻者术后经CT增强扫描, 动脉造影显示肿瘤区为一低密度区和无血管区, 1月后肿瘤坏死区逐渐吸收缩小, 5~6月后完全吸收形成一纤维化疤痕点. 姑息性冷冻25例中冷冻范围达70%以上者19例, 冷冻范围达50%左右者6例. 术后发热反应3~10天, 为肿瘤吸收热;会阴部皮肤冻伤1例, 臀部感染化脓2例. 结论:难治性盆腔转移瘤氩氦靶向冷冻消融术为一种安全、有效的肿瘤消融手段, 完全性冷冻灭活瘤组织可显著提高生存率. 姑息性冷冻范围大于70%以上者, 临床症状改善较明显.

6. 学位论文 [司同国 前列腺癌冷冻免疫反应与原位肿瘤疫苗的实验研究](#) 2009

背景: 冷冻消融技术逐渐发展成为局限性前列腺癌的一线治疗手段, 冷冻免疫反应研究将冷冻消融局部治疗与全身免疫治疗有机结合起来, 为肿瘤综合治疗提供理论和实验依据。

目的: 评价冷冻消融治疗前列腺癌移植瘤后对机体抗肿瘤免疫状态的影响, 探讨冷冻消融联合GM-CSF制作体内原位肿瘤疫苗的可行性与有效性。

材料与方法: 复制RM-1细胞激素非依赖性前列腺癌肺转移模型, 将动物随机分为对照组、手术切除组、冷冻治疗组、GM-CSF治疗组、冷冻+GM-CSF治疗组。利用Endocare公司氩氦冷冻系统直径2mm冷冻针行皮下移植瘤冷冻消融治疗。HE染色观察肿瘤引流淋巴结和肺转移发生率; 免疫组织化学、流式细胞术评价肿瘤局部、引流淋巴结、脾脏DC的数量及活化比例; ELISPOT法检测引流淋巴结、脾脏CD4+T细胞肿瘤特异性IFN- γ 分泌情况; LDH法检测引流淋巴结、脾脏CD8+CTL细胞肿瘤杀伤活性; ELISA法检测外周血IFN- γ 、IL-12、IL-4、IL-10水平, 以IFN- γ /IL-4计算Th1/Th2。

结果: (1) 冷冻消融术前、术后7天、术后14天、术后21天外周血Th1/Th2比值分别为6.2 \pm 0.58、9.30 \pm 0.73、13.71 \pm 0.57、10.31 \pm 0.30(P<0.05); (2) 冷冻消融术前、术后7天、术后14天、术后21天, 肿瘤引流淋巴结CD4+T细胞由前列腺癌细胞刺激后IFN- γ 分泌阳性细胞数每106T细胞分别为23.2 \pm 1.48、243.4 \pm 46.21、95.8 \pm 6.83、25.2 \pm 1.64(P<0.05), 而肾癌细胞刺激后IFN- γ 分泌无变化。脾脏CD4+T细胞由肾癌细胞、前列腺癌细胞刺激后IFN- γ 分泌均无明显变化; (3) 冷冻消融术前、术后7天、术后14天、术后21天, 肿瘤引流淋巴结CD8+CTL对前列腺癌细胞杀伤活性分别为(14.8 \pm 0.84)%(62.6 \pm 2.30)%(49.8 \pm 3.70)%(15.6 \pm 1.14)%, 对肾癌细胞杀伤活性无明显变化, 而脾脏CD8+CTL对前列腺癌细胞、肾癌细胞杀伤活性均无明显变化; (4) 冷冻消融治疗术前、术后7天、术后14天、术后21天肿瘤局部DC数量分别为每高倍视野下(1.6 \pm 0.55)个、(8.6 \pm 1.14)个、(4.4 \pm 1.14)个、(1.8 \pm 0.84)个(P<0.05), 引流淋巴结DC比例分别为(3.84 \pm 0.50)%(8.56 \pm 0.50)%(3.32 \pm 0.39)%(3.66 \pm 0.51)%(P<0.05), DC活化比例分别为(11.2 \pm 0.84)%(25.8 \pm 0.84)%(18.6 \pm 1.52)%(11.6 \pm 1.14)%(P<0.05), 而脾脏DC数量及活化比例无明显变化; (5) 相关性分析表明引流淋巴结CD4+T细胞、CD8+CTL细胞的肿瘤特异性免疫反应与DC比例及活化直接相关(P<0.05); (6) 冷冻+GM-CSF治疗术前、术后7天、术后14天、术后21天肿瘤局部DC数量分别为每高倍视野下(1.6 \pm 0.55)个、(18.4 \pm 1.14)%(15.8 \pm 0.84)%(8.2 \pm 1.30)个(P<0.05), 引流淋巴结DC数量比例分别为(3.88 \pm 0.31)%(13.38 \pm 1.18)%(11.08 \pm 0.84)%(9.14 \pm 0.34)%(P<0.05), DC活化比例分别为(11.2 \pm 0.84)%(31.4 \pm 1.82)%(24.8 \pm 0.84)%(19.0 \pm 1.58)%(P<0.05); 而脾脏DC数量比例分别为(4.80 \pm 0.20)%(13.2 \pm 1.30)%(9.16 \pm 0.47)%(6.94 \pm 0.32)%(P<0.05), DC活化比例分别为(12.8 \pm 1.3)%(32.8 \pm 2.39)%(26.4 \pm 1.14)%(21.0 \pm 1.58)%(P<0.05); (7) 冷冻+GM-CSF治疗术前、术后7天、术后14天、术后21天, 肿瘤引流淋巴结CD4+T细胞由前列腺癌细胞刺激后IFN- γ 分泌阳性细胞数每106T细胞分别为23.2 \pm 1.48、360.4 \pm 4.28、239.8 \pm 4.66、109.8 \pm 6.94(P<0.05), 而肾癌细胞刺激后IFN- γ 分泌无变化。脾脏CD4+T细胞由前列腺癌细胞刺激后IFN- γ 分泌阳性细胞数每106T细胞分别为23.6 \pm 1.14、129.8 \pm 3.49、91.0 \pm 2.92、46.6 \pm 3.29(P<0.05), 而肾癌细胞刺激后IFN- γ 分泌无变化; (8) 冷冻+GM-CSF治疗术前、术后7天、术后14天、术后21天, 肿瘤引流淋巴结CTL对前列腺癌细胞杀伤活性分别为(14.8 \pm 0.84)%(75.6 \pm 1.14)%(64.6 \pm 1.52)%(37.6 \pm 2.07)%(P<0.05), 对肾癌细胞杀伤活性治疗前后无明显变化。脾脏CTL对前列腺癌细胞杀伤活性分别为(12.8 \pm 0.84)%(47.4 \pm 1.14)%(40.4 \pm 1.82)%(32.2 \pm 1.48)%(P<0.05), 对肾癌细胞杀伤活性治疗前后无明显变化; (9) 冷冻+GM-CSF治疗术前、术后7天、术后14天、术后21天外周血Th1/Th2比值分别为6.24 \pm 0.58、13.16 \pm 0.38、14.91 \pm 0.63、15.13 \pm 0.50(P<0.05); (10) 冷冻消融组、冷冻+GM-CSF治疗组术后21天淋巴结转移率分别为80%、40%, 肺转移率分别为80%、20%, 中位生存期分别为(55.0 \pm 1.38)天、(72.4 \pm 1.84)天。

结论: 冷冻消融治疗可升高Th1/Th2比值, 诱导机体抗肿瘤免疫向Th1优势转化, 但随时间延长有逐渐降低趋势。冷冻消融可诱导局部引流淋巴结T细胞的特异性抗肿瘤免疫反应, 但不能诱导脾脏T细胞的特异性抗肿瘤免疫反应。冷冻消融诱导的肿瘤特异性免疫反应与DC数量及活化比例有关。冷冻联合GM-CSF治疗可增加肿瘤组织局部DC浸润、增加局部淋巴结、脾脏DC数量及活化比例, 明显增强局部引流淋巴结以及脾脏T细胞的特异性抗肿瘤免疫反应, 提高Th1/Th2比值, 有效降低肺转移率, 延长生存期, 达到原位DC肿瘤疫苗的疗效。

7. 会议论文 [钱建新, 武清, 顾小强, 郭子恒, 王湛, 李睿, 王杰军 冷冻消融序贯化疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察](#) 2008

目的: 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以及对远期生存的影响。

方法: 回顾61例行氩氦刀冷冻消融序贯化疗以同期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) 26例患者术前伴有局部疼痛, 冷冻术后疼痛有不同程度的缓解。61例患者冷冻术后生活质量FACT-G各维度均有不同程度的改善。(2) 与同期单纯化疗的患者比较, 冷冻消融序贯化疗组肿瘤缓解率较高(34.4% vs 15.4%, P<0.05)。(3) 两组随访资料比较, 冷冻消融序贯化疗与单纯化疗患者的中位生存时间分别为12.9月和9.5月, 1年生生存率分别为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. 期刊论文 [武清, 钱建新, 张家兴, 曹传武, 顾小强, 许青, 王杰军 氩氦靶向冷冻消融治疗盆腔转移性肿瘤30例分析](#) -生物医学工程研究

2005, 24(3)

探讨冷冻消融术在盆腔转移性肿瘤中的应用及效果. 术中直视下或在CT引导下经皮穿刺氩氦靶向冷冻消融. 结果表明30例中术后CT显示25例瘤体未完全冷冻灭活, 5例完全冷冻灭活, 随访最短4月, 最长39月. 1年生生存率80%(24/30), 3年生生存率13.3%(4/30). 其中5例完全性冷冻者, 1年生生存率100%(5/5), 3年生生存率80%(4/5); 不完全性冷冻者最长生存22月. 完全性冷冻者术后经CT增强扫描, 动脉造影显示肿瘤区为一低密度区和无血管区, 1月后肿瘤坏死区逐渐吸收缩小, 5~6月后完全吸收形成纤维化疤痕点. 不完全性冷冻25例中冷冻范围达70%以上者19例, 冷冻范围达50%左右者6例. 术后发热反应3~10天, 为肿瘤吸收热;会阴部皮肤冻伤1例, 臀部化脓2例. 截尾部转移瘤冷冻后一过性大小便失禁2例. 难治性盆腔转移瘤氩氦靶向冷冻消融术为一种安全、有效的肿瘤消融手段, 若能完全冷冻灭活局限性肿瘤组织可显著提高生存率. 不完全性冷冻范围大于70%以上者, 临床症状明显改善.

9. 会议论文 [李成利 MR导引与实时监控氩氦刀冷冻消融治疗的临床应用研究](#) 2007

本文研究了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¹²⁵I粒子、缓释⁵-FU植入的临床应用价值。

10. 学位论文 [李雷 MR导向冷冻兔动脉的血流动力学、影像及病理学实验研究](#) 2009

目的:

观测MR导向氩氦冷冻消融兔动脉前后靶血管血流动力学变化、影像学表现、组织病理学及超微组织结构表现; 评价氩氦冷冻消融术对兔动脉血管的影响, 进而为冷冻消融治疗毗邻重要血管区肿瘤的安全性和可行性提供实验依据。

方法:

15只新西兰兔, 随机法分为实验组与对照组。实验组兔12只, 选择其背大动脉(管径3mm)作为靶血管; 剩余3只兔为对照组。全麻下, 采用开放式0.23T磁共振实时导向穿刺针到达实验组兔靶血管的预定消融治疗区, 使用直径1.47mm冷冻探针、100%的氦气输出功率对靶血管进行冷冻消融, 冷冻12min, 升温消融5min, 冻融循环两次。术中行磁共振实时动态扫描观察靶血管影像学表现及冰球形成情况。冷冻消融后第1d、7d、30d、90d利用彩色多普勒(CDFI)测量靶血管管径(D)、搏动指数(PI)、阻力指数(RI)、血流速度(V), 并利用超声(US)观察靶血管影像学表现; 冷冻消融后第1d、7d、30d、90d分别处死3只实验兔, 对靶血管利用光镜和透射电镜观察其组织学结构及超微组织结构表现。3只对照兔不进行氩氦冷冻消融, 仅取靶血管利用光镜和透射电镜观察其组织学结构及超微组织结构表现。

结果:

1. 术中影像学表现: 氩氦冷冻消融过程中, 靶血管在FSE序列T1WI自始至终呈流空信号影。术中冰球逐渐增大, 当冷冻时间为10min时冰球体积最大, 最大界面平均为5cm \times 5.0cm。冰球均显示为椭圆形极低信号区, 靶血管均被包绕在冰球的一侧。
2. CDFI血流动力学及US表现: 实验兔靶血管氩氦冷冻消融前后各时间点(术前、术后第1d、7d、30d、90d)管径(D)、搏动指数(PI)、阻力指数(RI)、血流速度(V)进行比较, 差异无统计学意义。实验兔靶血管氩氦冷冻消融后各时间点(术后第1d、7d、30d、90d)US显示靶血管壁回声规则、对称、均匀, 未见破裂, 管腔未见狭窄及异常扩张, 血管壁亦未见附壁血栓及钙化形成。
3. 氩氦冷冻消融后兔动脉病理组织学表现: 氩氦冷冻消融后第1天、7天兔动脉损伤较重, 可见内皮细胞的肿胀、脱落、破碎, 内、外弹性膜的断裂, 中膜结构的紊乱, 平滑肌细胞的凋亡、坏死。氩氦冷冻消融后第30天, 除局部内皮细胞和平滑肌细胞略肿胀外, 管壁其他结构损伤基本修复。氩氦冷冻消融术后第90天, 兔动脉管壁基本恢复正常。

结论:

1. 术中MRI能真实反应氩氦冷冻消融术中冰球对靶血管的影响程度和特性。
2. 影像导向氩氦冷冻消融不会造成管径3mm实验兔动脉消融前后血流动力学及影像学的变化。
3. 冷冻冰球贴近或/和包绕管径3mm的动脉血管时, 会造成血管的内膜、中层、外膜发生可逆性损伤改变, 90天可自行修复, 对临床氩氦冷冻消融治疗具有重要指导意义。

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200907022.aspx

授权使用: 中国科学技术大学(zgkx.jsdx), 授权号: 721c36c2-c748-4cbb-b8aa-9df6017d276f

下载时间: 2010年9月19日