

· 综 述 General review ·

癌症冷冻治疗器械的研究进展

谭 璐, 毛大立, 苏颖颖, 马和武, 常兆华

Advancement in the instruments of cryosurgery for treating carcinomas TAN Lu, MAO Da-li, SHU Ying-ying, MA He-wu, CHANG Zhao-hua Jiaotong University, Shanghai 200030, China

【Abstract】 Cryosurgery is an effective approach which has been increasingly employed in treating carcinomas. Progress made in cryosurgery is closely related to advancement in the instruments of cryosurgery. The authors reviewed the development of cryosurgical instruments which has been moving towards making smaller wounds, having better properties and being more convenient. (J Intervent Radiol, 2005, 14:650-653)

【Key words】 Advancement; Cryosurgery; Instruments; Carcinoma

冷冻手术是治疗癌症的有效手段,经过多年的发展,已经有了越来越广泛的应用。冷冻手术的发展与冷冻治疗器械的进步密不可分的。从冷冻治疗器械的发展历史来看,它一直都在沿着追求创伤更小、性能更完善、使用更方便的方向发展。

一、液氮冷冻医疗设备

20 世纪 80 年代初出现了第一代冷冻治疗设备(德国 Erbe 公司的 Erbokryo 治疗仪),它采用饱和液氮制冷的单冷刀体系,其优点在于采用了一种临床上应用很广的制冷剂——液氮(LN₂),因为液氮具有制冷温度低(-196℃)、气化潜热高(198.05 kJ/kg)、制冷速度较快的优良性能^[1]。但该设备存在一些缺点:①对于肿瘤较大或是形状不规则病灶,单冷刀很难实现完全的超低温冷冻,因为肿瘤距冷刀越远,温度越高,所以单冷刀能有效杀死癌细胞的超低温范围有限;②临床上恶性肿瘤在体内分散的情况较为常见,治疗时需要多台设备同时进行手术,而且还要在介入器械协助下将大直径冷刀插入肿瘤,操作很不方便;③不同设备的性能必然存在一定差异,会导致手术的可靠性差^[2]。

二维超声成像系统的问世和多冷刀的研制成功,使冷冻手术有了突破性的进展。二维超声成像系统的引进是冷冻治疗史上的一个里程碑,它能有效解决过去不易判断冷冻范围及深度的难题,准确地对瘤体实现冷冻覆盖^[3]。该系统的另一优势在于它具有即时监控的性能,医师无需开腹手术就能从

屏幕上看到正在冷冻的肿瘤形状。但该系统也存在一定缺点:只能显示二维图像,当肿瘤结构非常复杂时,即使是经验丰富的医师也很难仅凭二维图像想象出正确的三维结构^[4]。因此,用二维超声显像必须对靶区进行多次扫描,同时监测系统还要进行全方位的监测才能使冷冻过程更彻底^[5],然而在很多情况下这一过程会相当费时。因此,开发出能够显示三维图像的即时监控超声系统成为该领域的一大研究热点。随着计算机图像处理技术的飞速发展,三维即时超声成像系统很快问世了。该系统首先通过超声诊断仪上的探头扫描人体某一部位,从不同的位置和角度采集二维图像信息,然后将这些信息输入计算机,由计算机经过重构处理后输出三维图像信息。它可将肿瘤在体内的空间位置和形态用可视化的三维图像表现出来,使手术更方便、更准确地进行。与二维超声成像系统相比,三维超声显像的另一大优点是成像速度快,大大缩短了手术时间^[6]。

另外,冷刀直径比过去的更小,可以达到 3.4 mm 甚至更小,治疗时能同时使用多达 5 把的冷刀^[7]。细冷刀的优点有:①操作方便,不需要借助其他设备就可直接经皮插入,治疗过程中还可以随时调换冷刀的位置;②容易界定肿瘤边缘的范围^[8],能有效避免损伤周围的正常组织,治疗准确度与冷冻性能都大为提高;③冷冻功率大大提高。然而,液氮制冷设备存在以下缺点:①液氮在到达冷刀顶端发生相变时,会产生大量气体,产生的压力会减慢液氮流速。同时,冷刀直径越小,流动的氮气流越容易阻塞在冷刀里面,因此制冷性能越差^[7];②冷刀的降温速度较慢,预冷时间较长;③液氮冷冻设备涉及液氮的储存、输出、循环和回收,要使设备正常使

作者单位:200030 上海交通大学材料学院(谭璐、毛大立、常兆华);上海靶向医疗系统有限公司(苏颖颖、马和武、常兆华)

通讯作者:谭璐

用,这一循环过程不能有任何障碍。另外,为防止液氮气化,设备上往往都带有额外的绝热层以免设备从外界吸热,因而液氮冷冻设备一般体积较大。

液氮制冷设备主要由贮液系统、输液系统和冷刀三个部分组成^[9],其原理示意图如图 1 所示。制冷过程:先施加压力使液氮从杜瓦瓶中流出,并在过冷器中将液氮过冷,然后液氮通过输液管中的进液管到达冷刀,在冷刀顶端,液氮吸热气化从而产生制冷效果,部分未气化的液氮和氮气则通过输液管中的另一个通道(即回液管)返回到 LN₂ 回收器中。

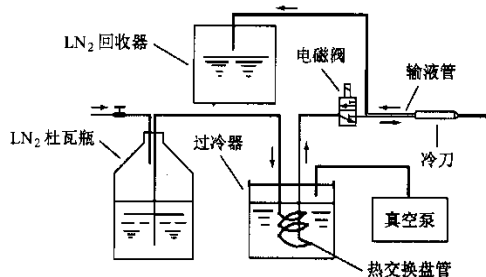


图 1 LN₂ 制冷设备原理图

二、氩气冷冻医疗设备

第三代冷冻治疗设备在制冷原理和制冷剂上都加以了一定改进。其制冷原理是焦耳-汤姆逊效应(简称 J-T 效应),即使某些高压气体通过孔隙后膨胀产生冷却效应,像一氧化二氮、二氧化碳、氩气等转化温度很高的气体经绝热膨胀时都能产生冷却效应。由于前两种气体的制冷温度分别只能达到 -89℃ 和 -79℃,制冷效果不理想,而氩气制冷则能达到 -186℃ 的超低温,因此氩气成了这一代设备中应用最广泛的制冷剂。

该设备的原理图如图 2 所示,其制冷过程:打开调压阀使高压氩气流出,经过过滤器,滤掉氩气中混杂的微粒杂质和水分等,然后打开电磁阀,纯净的氩气就能通过导管到达冷刀,经过冷刀顶端螺线管的 J-T 槽以后,在膨胀区氩气绝热膨胀,从而产生低温制冷的效果。

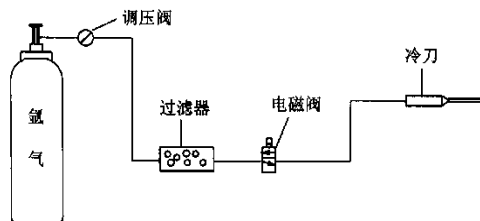


图 2 高压氩气制冷设备原理图

氩气冷刀的结构示意图如图 3 所示,由图可见,流入冷刀的氩气在螺线管内流动,直到到达螺线管

末端的 J-T 槽,氩气膨胀完成制冷后,返还的低温氩气则在螺线管外部流经换热器,最后排放到大气中去。换热器在这种冷刀中地位非常重要,因为通过它,进入冷刀的高温氩气可以与返还的低温氩气实现热交换,达到预冷进入冷刀的高温氩气的作用,从而提高节流制冷性能^[10]。

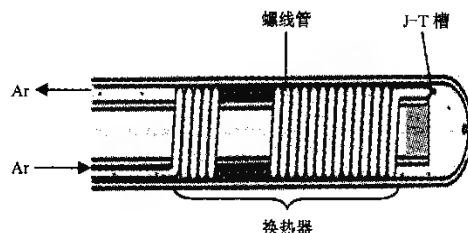


图 3 氩气冷刀结构示意图

与液氮制冷设备相比,这种设备体积小、结构更紧凑。其优点还有:降温速度快、温度可控性好,冷刀直径小,对正常组织的伤害小^[11]。然而,J-T 制冷设备存在的问题是:一旦由于设备磨损、密封不严、更换零件等原因产生缺口,高压气体中就会混入杂质,对设备的制冷性能造成一定影响,因为 J-T 槽口径很小,杂质成分的混入很容易造成阻塞。因此过去的 J-T 设备一般都采用开式系统,从冷刀出来的气体都要排放到空气中去,这样,气体中混有的杂质也能随着排放出去的气体逐渐耗尽。但这种开式系统不仅造成了很大的浪费,而且一旦高压气瓶里的氩气耗尽,就需要再添加氩气,否则手术将无法继续进行。

此外,氩气制冷设备还具有工作压力高(至少 20.685 MPa)、输气管可靠性差^[12]、制冷量小、运行成本高的缺点。因此,高压氩气冷刀不适合治疗血管非常密集的肿瘤,因为流动的血液温度高且容易带走热量,难以形成一定体积的冰球来有效杀死癌细胞。同时,制冷量小的缺点使得氩气冷刀主要用于治疗前列腺癌这样的小体积肿瘤^[13]。为此,美国恩多凯尔公司首次研制出氩氮冷冻医疗设备,在该系统中,氩气充当冷媒的作用,氮气则充当热媒的作用。虽然两者采用的原理都是 J-T 效应,但与氩气不同的是,氮气的转化温度极低(约为 -227℃),节流后反而升温^[14]。手术时,先在冷刀顶端输出高压常温氩气,可使靶区组织的温度在 10~20 s 内迅速降到 -140℃,然后藉氮气在冷刀顶端急速膨胀,使冷刀快速升温并从肿瘤中抽出。氩氮超低温手术系统虽然在制冷性能上并没有很大提高,但它降温-升温速度快,扩大了单纯工质 J-T 冷冻治疗设备的适

用范围,使之也能用于较大体积肿瘤的治疗。

三、混合工质冷冻医疗设备

为提高超低温冷冻医疗设备的制冷能力,降低其工作压力,可以采用混合工质制冷系统^[15],其原理示意图如图 4 所示。该系统与普通的开式 J-T 系统(如氩气制冷设备)比起来,主要的区别在于:①前者的制冷工质是混合气体,而后者是单纯工质。单纯工质节流制冷的效率不高,而合理配制的混合工质则能使节流工作压力大为降低,有效减小循环中高低压气流的回热损失,显著提高制冷效率;②前者采用的是封闭系统,通过冷刀的气体完成降温制冷后,剩余的气体要通过冷刀里的另一个通道返回,然后压缩成气压较高的气体,最后回到气瓶进行下一次的制冷循环。后者采用的是开式系统,通过冷刀的气体完成制冷后难以用压缩机压缩到所需的高压并返回到气瓶中,只有直接排放到空气中去,造成了较大的浪费;③混合工质制冷设备的安全性更强,可靠性更高。有研究表明,封闭式混合工质制冷设备的工作压力可以达到 2.413 MPa,远远低于氩气冷冻治疗设备高达 20.685 MPa 的压力^[12];④与价格昂贵、资源不足的氩气相比,混合工质的另一大优势在于成本低、来源充足。设计时可以根据实际应用的需要,配制出价格低廉而又制冷性能良好的混合工质。例如,有研究表明在 -73℃ ~ -183℃ 的温度范围内,烃类混合工质以其优异的制冷性能可以很好地取代其它单纯工质^[16]。

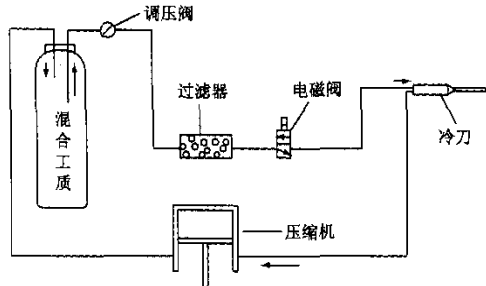


图 4 混合工质制冷设备原理图

混合工质制冷设备的设计中,最关键的两点是混合工质的配制和冷刀的设计。对混合工质的配制来说,首先要根据所要达到的制冷温度从热力学角度来选择适当的成分,然后确定能使系统达到最大制冷效率的最佳成分配比。目前研究得最多的低温混合制冷剂都是氮-烃类混合工质,因为在氮中加入适量的烃类物质能增加制冷量,在较低的工作压力下取得比高压单纯工质更优异的制冷性能。例如 Dobak 等^[17]曾按照 30% 甲烷、23% 氮、23% 异丁烷、

19% 乙烷及 5% 丙烷的比例配制出制冷性能良好的混合工质。对冷刀而言,虽然其内部结构原理与氩气冷刀相似,但实际构造却应该存在一定差异,否则,若像氩气冷刀那样随意更换冷刀或给冷刀消毒,必将引入杂质污染并在系统内循环下去,严重影响设备的制冷性能。

当然,混合工质制冷设备的整体性能虽比氩气制冷设备有所提高,但仍存在一些缺点:①其制冷温度比其他 2 种设备的高,还是达不到深冷的效果,制冷量也比液氮制冷设备的小;②为防止杂质成分混入混合工质,这种封闭式系统不能够更换元器件,也不能存在缺口破损;③一般冷刀使用前要卸下来消毒,冷刀附近的辅助元件像温度传感器和光学元件等也要重复消毒使用^[18],这样容易引入杂质污染。理论上虽然可采取将这些器件做成供一次性使用的办法,但这样必将大大提高治疗费用,实际上是行不通的。可见,这种设备要求达到尽量长时间封闭的程度,对设备的设计和工艺水平要求很高。

四、总结

综上所述,液氮制冷设备、氩气制冷设备和混合工质制冷设备的制冷剂、冷刀、设备结构等都各有不同,也都各有优缺点,对它们的比较如表 1 所示。

表 1 三种设备的比较

性能指标	设备名称		
	液氮制冷设备	氩气制冷设备	混合工质制冷设备
制冷剂	液氮	高压氩气	混合工质
制冷温度	-196℃	-186℃	-120℃
工作压力(MPa)	0.517	20.685	2.069 ~ 2.413
预冷时间	较长	短	较短
可控性	较高	高	高
设备成本	高	低	较高
运行成本	较高	高	低
冷刀直径	较大	小	较大
设备体积	较大	小	小
最适应症	肝癌	前列腺癌	子宫肿瘤

液氮的制冷温度最低,但预冷时间长,温度可控性不及氩气冷冻设备和混合工质冷冻设备。而氩气制冷设备由于采用的工质是高压气体,因此工作压力很高,安全性能和输气管的可靠性都不高。在冷刀直径方面,液氮制冷设备为了提高制冷性能,设计时要加大冷刀里面的流动通道,以防气体堵塞影响液体的流通性,因而直径较大。而氩气制冷设备和混合工质设备的冷刀都要充当 J-T 槽的作用,冷刀

直径相对小些。另外,相对于体积较大的液氮设备来说,J-T系统结构紧凑、轻巧、占地面积小。对设备成本而言,由于液氮制冷设备相对于另外两种设备结构复杂得多,因而相对成本最高。而对运行成本而言,由于氦气制冷设备需要不断消耗价格昂贵的超高压氦气,因而代价最高。对3种设备的适用范围而言,虽然它们对治疗各种实体性肿瘤都有显著疗效,但侧重点有所不同。像制冷温度最低、冷冻功率最大的液氮制冷设备,它对体积大、易于术后复发的肝癌疗效最好,而氦气制冷设备则常用于治疗体积小的前列腺癌。混合工质设备的制冷性能界于以上两者之间,最适合治疗子宫肿瘤^[12]。

可以预测,将来的冷冻治疗设备会朝功耗更小、制冷性能更高的方向发展,它应该集上面三种设备的优点于一体,即: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、操作简便并能与其它手术方法集成(如射频治疗、化疗等)。只有这样,冷冻治疗设备才能更加迅速地发展下去,同时也促进冷冻手术的发展,使之在癌症治疗领域发挥越来越重要的作用。

[参 考 文 献]

- [1] Andrews MD. Cryosurgery for common skin conditions. *Am Fam Physician*, 2004, 69: 2365-2372.
- [2] Chang ZH, Finkelstein JJ, Ma HW, et al. Development of a high-performance multiple cryosurgical device. *Biomed Instrum Technol*, 1994, 383-390.
- [3] Onik GM, Cohen JK, Reyes GD, et al. Transrectal ultrasound-guided percutaneous radical cryosurgical ablation of the prostate. *Cancer*, 1993, 72: 1291-1299.
- [4] Nelson TR, Pretorius DH. Three-dimensional ultrasound imaging. *Ultrasound Med Biol*, 1998, 24: 1243-1270.
- [5] Haddad FF, Chapman WC, Wright JK, et al. Clinical experience with cryosurgery for advanced hepatobiliary tumors. *J Surg Res*, 1998, 75: 103-108.
- [6] Welch JN, Johnson JA, Badr R, et al. Quantifiable real-time 3D ultrasound data acquisition and visualization. *International Congress Series*, 2001, 1230: 1245-1246.
- [7] Chang ZH. Various heat-transfer problems in designing a multiprobe LN₂ cryosurgical system. In: Hayes LJ, Roemer RB, eds. *Advance in Heat and Mass Transfer in Biological Systems*, New York: American Society of Mechanical Engineers, 1994: 47-53.
- [8] Moore Y, Sofer P, Ilovich M. The science and technology behind cryosurgery. *Technical Notes*, 2001, 3: 1-4.
- [9] Chang ZH, Finkelstein JJ, Baust JG. Optimization of cryosurgical instrumentation for use in minimally invasive prostate surgery. In: Kelley JP, Goodman J, eds. *Recent Advances in Cryogenic Engineering*. New York: American Society of Mechanical Engineers, 1993: 45-55.
- [10] Dobak JD, Brown TL, Ghaerzadeh K, et al. Precooling system for Joule-Thomson probe. U.S. Patent No. 6530234. 2003.
- [11] Hewitt PM, Zhao J, Akhter J, et al. A comparative laboratory study of liquid nitrogen and argon gas cryosurgery systems. *Cryobiology*, 1997, 35: 303-308.
- [12] Dobak JD, Ryba E. A new closed-loop cryosurgical device for endometrial ablation. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 2000, 7: 245-249.
- [13] Lee F, Bahn DK, Badalament RA, et al. Cryosurgery for prostate cancer: improved glandular ablation by use of 6 to 8 cryoprobe. *Urology*, 1999, 54: 135-140.
- [14] 张国刚,主编.微型制冷器.北京:国防工业出版社,1984:12-17.
- [15] Keppler F, Nellis G, Klein SA. Optimization of the composition of a gas mixture in a Joule-Thomson cycle. *Hvac & R Research*, 2004, 10: 213-230.
- [16] Naer V, Rozhentsev A. Application of hydrocarbon mixtures in small refrigerating and cryogenic machines. *Int J Refrig*, 2002, 25: 836-847.
- [17] Dobak JD, Radebaugh Huber ML, et al. Miniature mixed gas refrigeration system. U.S. Patent No. 6151901. 2000.
- [18] Dobak JD, Chaerzadeh K, Yu XY, et al. Cryosurgical probe with sheath. U.S. Patent No. 6193644. 2001.

(收稿日期:2004-09-09)

作者： 谭璐， 毛大立， 苏颖颖， 马和武， 常兆华， TAN Lu， MAO Da-li， SHU Ying-ying，
MA He-wu， CHANG Zhao-hua
作者单位： 谭璐, 毛大立, 常兆华, TAN Lu, MAO Da-li, CHANG Zhao-hua(200030, 上海交通大学材料学院)
， 苏颖颖, 马和武, SHU Ying-ying, MA He-wu(上海靶向医疗系统有限公司)
刊名： 介入放射学杂志 **ISTIC PKU**
英文刊名： JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY
年，卷(期)： 2005， 14(6)
被引用次数： 0次

参考文献(18条)

1. Andrews MD Cryosurgery for common skin conditions 2004
2. Chang ZH. Finkelstein JJ. Ma HW Development of a highperformance multiple cryosurgical device 1994
3. Onik GM. Cohen JK. Reyes GD Transrectal ultrasoundguided percutaneous radical cryosurgical ablation of the prostate 1993
4. Nelson TR. Pretorius DH Three-dimensional ultrasound imaging 1998
5. Haddad FF. Chapman WC. Wright JK Clinical experience with cryosurgery for advanced hepatobiliary tumors 1998
6. Welch JN. Johnson JA. Badr R Quantifiable real-time 3D ultrasound data acquisition and visualization 2001
7. Chang ZH Various heat-transfer problems in designing a multiprobe LN2 cryosurgical system 1994
8. Moore Y. Sofer P. Ilovich M The science and technology behind cryosurgery 2001
9. Chang ZH. Finkelstein JJ. Baust JG Optimization of cryosurgical instrumentation for use in minimally invasive prostate surgery 1993
10. Dobak JD. Brown TL. Ghaerzadeh K Precooling system for Joule-Thomson probe 2003
11. Hewitt PM. Zhao J. Akhter J A comparative laboratory study of liquid nitrogen and argon gas cryosurgery systems 1997
12. Dobak JD. Ryba E A new closed-Loop cryosurgical device for endometrial ablation 2000
13. Lee F. Bahn DK. Badalament RA Cryosurgery for prostate cancer:improved glandular ablation by use of 6 to 8 cryoprobes 1999
14. 张国刚 微型制冷器 1984
15. Keppler F. Nellis G. Klein SA Optimization of the composition of a gas mixture in a Joule-Thomson cycle 2004
16. Naer V. Rozhentsev A Application of hydrocarbon mixtures in small refrigerating and cryogenic machines 2002
17. Dobak JD. Radebaugh Huber ML Miniature mixed gas refrigeration system 1901
18. Dobak JD. Ghaerzadeh K. Yu XY Cryosurgical probe with sheath 1936