

## · 专 论 Special comment ·

## 不可逆电穿孔技术消融肿瘤研究进展

孙 钢

**【摘要】** 不可逆电穿孔技术又称纳米刀,是一种能有效消融肿瘤的新技术。该技术利用电脉冲永久损害靶区内细胞膜双磷脂层,导致肿瘤细胞死亡,其肿瘤消融效果已在动物实验及临床研究中得到证实。该技术无热导效应,邻近组织基质如血管、神经和胆道不受破坏。本文就该技术原理、技术装置、治疗肿瘤优缺点及进展作一综述。

**【关键词】** 不可逆电穿孔;组织消融;肿瘤治疗

中图分类号:R37 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2015)-04-0277-05

**Irreversible electroporation technology for ablation treatment of tumors: recent progress in research**

SUN Gang. Department of Medical Imaging, General Hospital of Jinan Military Area, Jinan, Shandong Province 250031, China

Corresponding author: SUN Gang, E-mail: cjr.sungang@vip.163.com

**【Abstract】** Irreversible electroporation, known as nano-knife, is a newly-developed technology, which can effectively ablate tumor tissues. This technology uses electric pulse to permanently destroy the double phospholipid layer of the cell membrane in the target area, resulting in tumor cell death. Its tumor ablation effect has already been confirmed in animal experiment as well as in clinical study. As this technology has no thermal effect, the adjacent connective tissue matrix such as blood vessels, nerves and biliary ducts will not be damaged. This article aims to make a brief review about its technical principle and apparatus, and its advantages, disadvantages as well as the recent progress in clinical research will also be discussed. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 277-281)

**【Key words】** irreversible electroporation; tissue ablation; tumor treatment

目前临床上有多种微创消融方法用于治疗良恶性肿瘤,目的是既可最大限度消除肿瘤,又不影响正常组织。化学消融、射频消融、冷冻消融及间质性激光凝固治疗具有良好的近、中期疗效。然而,这些方法对治疗区域的组织破坏缺乏选择性,可能损害邻近的胆囊、胆管、肠道、尿道和神经等,同时血液循环产生的热沉效应对局部治疗温度影响较大<sup>[1]</sup>。近年来,不可逆电穿孔(irreversible electroporation, IRE)消融肿瘤技术显示出广泛的临床应用前景,其治疗肿瘤温度<50℃,无热沉效应,适用于大血管周围肿瘤的消融治疗。该技术对于含胶原较多的组织结构如血管、胆道及神经不易产生损伤,并且治疗时间短(<5 min)。该技术于2011年10月获美国食

品药品监督管理局(FDA)批准应用于临床,同时还通过了欧洲共同体质量(CE)认证。本文就 IRE 技术原理、临床应用及发展方向进行综述。

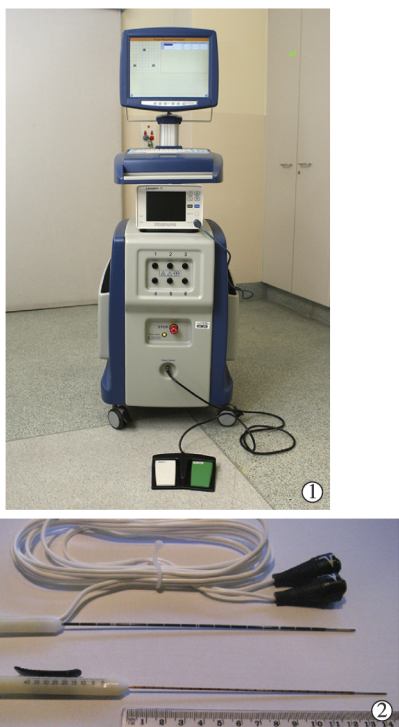
## 1 电穿孔原理

电穿孔是高压电场以微秒和毫秒脉冲的形式作用于细胞膜的磷脂双分子层,产生不稳定电势,在细胞膜上造成纳米级孔隙的物理现象<sup>[2]</sup>。根据施加于细胞膜上的脉冲幅度与时间,细胞膜上的纳米级孔隙可分为暂时性或永久性,即可逆电穿孔(RE)与 IRE。在 RE 状况下,细胞可完全修复和生存,而 IRE 则导致细胞死亡。RE 目前已成为生物医学技术的一个重要工具,用于向细胞内介导药物、基因或进行细胞融合<sup>[3-5]</sup>。近年随着对电穿孔技术的不断深入研究,IRE 所具有的非热细胞消融的特殊模式、不影响胶原等支撑结构、允许消融组织区域健康组织再生、无瘢痕形成等重要特性,已在肿瘤临床治疗

中受到广泛重视<sup>[6]</sup>,并形成了较为成熟的治疗手段,既纳米刀(NanoKnife)。

## 2 IRE 纳米刀装置及使用

美国 Angio Dynamics 公司生产的 IRE 纳米刀装置已获美国 FDA 批准应用于临床。该装置主要由高能直流发生器、脚踏开关、电极针组成。电极针分为单极针(16 G)和双极针(18 G),长度为 15 cm 和 25 cm;双极针有 2 个间隔 8 mm、长 7 mm 电极,单极针电极长度可通过滑动绝缘套在 5~40 mm 之间变化;单极针消融时至少需要使用 2 个或更多电极针(图 1)。发生器可产生直流(25~45 A)高压(1 500~3 000 V)电脉冲,每次消融由连续 70  $\mu$ s 的 9 组(10 次脉冲/组)共 90 次脉冲组成。采用基于预期组织电导率与治疗体积的数学建模,调节电极电压范围。



①键盘下为同步心电记录仪;②双极针(上)与单极针(下)

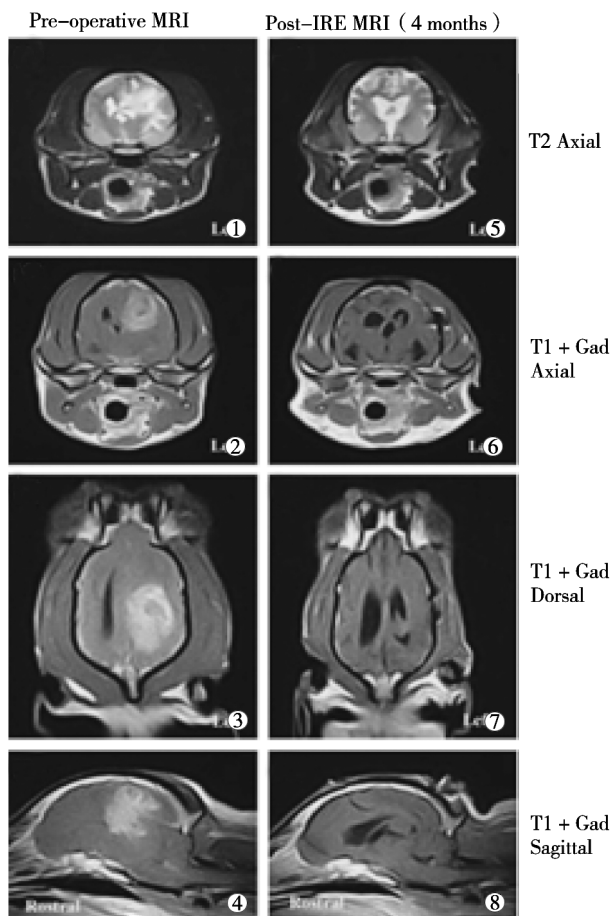
图 1 Angio Dynamics 公司移动式 IRE 纳米刀装置<sup>[7]</sup>

消融治疗应在 CT 或超声引导下进行。根据肿瘤部位、体积及电导率适形布针,消融范围应包括肿瘤及其边缘外 1 cm。可采用 2~5 个单极针或 1 个双极针,双极针主要用于穿刺困难或 $<2.5$  cm 的肿瘤。2 个电极针之间最大距离为 2.5 cm,每对电极针之间电压至少应达到 1 000 V/cm。每个消融周期 $<2$  min,消融次数取决于每个序列电脉冲是否出现满意的电流。若电流超过 48 A,提示局部组织

IRE 已发生并导致电阻下降,此时可停止施加脉冲<sup>[7]</sup>。治疗前应实施肿瘤靶区 CT 扫描,麻醉评估,肝肾功能、凝血机制及血生化检查。为了防止高压脉冲导致患者机体活动,治疗操作应在肌肉松弛的全身麻醉下进行<sup>[8]</sup>。由于高压脉冲可干扰体表心电图记录,应采用同步心电图记录仪监测治疗。

## 3 动物实验

作为消融组织的独特方式,IRE 作用已在细胞研究<sup>[9]</sup>和大小动物模型研究<sup>[6,10-11]</sup>中得到证实。IRE 可产生一明确的组织消融区域,不受血流量影响,没有其他消融方式所产生的逐渐变化的组织消融区域。细胞要么是 IRE,要么不被破坏。此外,IRE 不产生热消融导致的蛋白质变性,仅影响活细胞的细胞膜,不影响组织支架,无瘢痕形成。IRE 可激活免疫系统,利于组织快速再生,具有治疗邻近大血管肿瘤的潜在能力。动物实验研究显示,消融区肝脏细胞完全死亡(消融区大小约 33.5 mm),消融与非消融区之间仅有几个细胞厚度的边缘,血管与胆管结构正常<sup>[6,12-13]</sup>。猪胰腺消融区域内胰腺组织显著破坏(大小约 3 cm $\times$ 2.8 cm),管腔结构完整;所有实验动物恢复良好,仅发现轻度粘连,无腹水及胰腺坏死,血清淀粉酶、脂肪酶可有短暂性增高,3 d 后恢复正常<sup>[14-15]</sup>。猪肺脏消融区域呈棕色变硬,最大直径为 1.1~2.2 cm,无细支气管和血管结构损伤,2~4 周后消融区恢复正常,无明显心律失常发生<sup>[16-17]</sup>。猪肾脏消融区大小与布针数量及形状有关,最小直径在 20.6~39.3 mm,组织学检查显示皮质肾小球和肾小管完全破坏,而集合管、肾盏、肾盂髓质无破坏;静脉肾盂造影和 MRI 检查显示肾盏、肾盂及输尿管无变形<sup>[18-21]</sup>。房颤治疗实验研究显示消融区范围可控制在 3~3.5 cm,深度为 0.9 cm,周围组织无损害或瘢痕形成<sup>[11]</sup>。邻近血管消融实验研究显示,兔颈动脉结缔组织基质完整,血动脉壁平滑肌细胞数量有所减少,但无动脉瘤或血栓形成;猪冠状动脉未发现内膜增生和狭窄征象,无动脉损伤和重塑征象<sup>[22-23]</sup>。犬前列腺消融区内组织完全坏死,2 周后坏死区向内明显收缩,周围尿道、血管、神经、直肠无损伤<sup>[24]</sup>。颅内实验研究显示,脑组织消融区及周围血脑屏障破坏带与施加电压程度呈正相关,组织学检查显示破坏区与正常脑组织之间仅存有亚毫米过渡带;一项 IRE 结合放射治疗犬恶性胶质瘤研究发现,肿瘤体积有效减小,颅内压降低,神经功能改善(图 2)<sup>[25-27]</sup>。猪与兔实验研究显示,IRE 可导致坐



①~④治疗前 MRI 检查显示左侧大脑恶性胶质瘤；⑤~⑧治疗 4 个月后 MRI 检查显示肿瘤完全消失

图 2 IRE 结合放射治疗犬恶性胶质瘤<sup>[27]</sup>

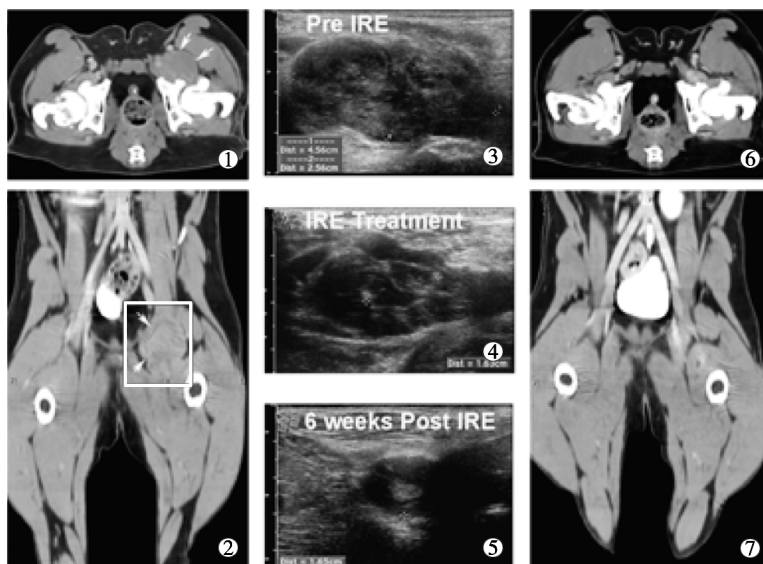
骨神经损伤，发生轴索肿胀和神经周围炎性浸润、远端轴索华勒变性，但神经内膜和神经束膜结构保持完整；消融 7 周后电生理、组织学、功能学检查发

现，兔坐骨神经完全恢复正常<sup>[28-29]</sup>。Neal 等<sup>[30]</sup>采用 IRE 成功治疗 1 例拉布拉多犬髋部和后肢上段大范围组织细胞肉瘤，术后 6 个月活检和 CT 检查显示肿瘤完全消失，无明显治疗相关并发症发生(图 3)。

#### 4 临床研究

Cheung 等<sup>[31]</sup>报道采用 IRE 临床治疗 11 例肝癌患者 18 个瘤灶，整体瘤灶完全消融率为 72%，而<3 cm 瘤灶完全消融率为 93%；平均随访(18±64)个月，局部无复发(图 4)。Cannon 等<sup>[32]</sup>报道对 44 例邻近有重要结构的肝脏恶性肿瘤实施 IRE 临床治疗，瘤灶完全消融率为 100%；术后随访观察 3 个月、6 个月、12 个月，整体局部瘤灶无复发率分别为 97.4%、94.6%、59.5%，而<3 cm 瘤灶局部无复发率分别为 100%、100%、98%，未发生治疗相关死亡事件及后期胆道狭窄和门脉血栓等并发症。Narayanan 等<sup>[33]</sup>采用 IRE 治疗 14 例胰腺癌患者，其中 10 例瘤灶包绕肠系膜上动脉或肝动脉>180°，术后 CT 检查未发现消融区血管损伤，无治疗相关死亡事件发生(图 5)；治疗后对 2 例实施肿瘤切除术，病理检查显示切除边缘无瘤细胞，其余病例随访 11~14 个月，未发现局部复发。

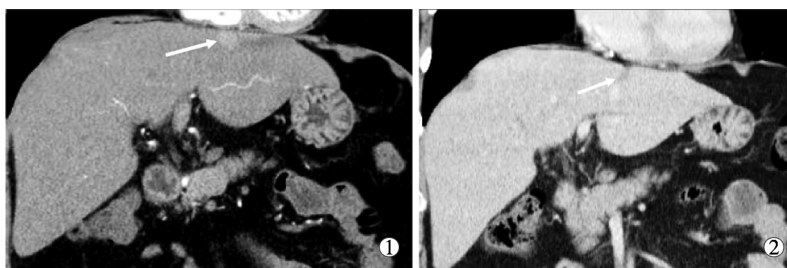
Martin 等<sup>[34]</sup>采用 IRE 治疗 27 例胰腺癌患者，肿瘤消融成功率为 100%，术后淀粉酶及脂肪酶有短暂性轻度增高(72 h 后恢复正常)，无胰腺炎及胰痿并发症发生。Pech 等<sup>[35]</sup>采用 IRE 治疗 6 例手术切除前肾细胞癌患者并分析其可行性与安全性，未发现中央血流动力学及血生化异常变化，仅 1 例发生室上性心律失常。Ball 等<sup>[8]</sup>报道分析 21 例肝癌、肾



髋部和后肢上段组织细胞肉瘤治疗前后对照

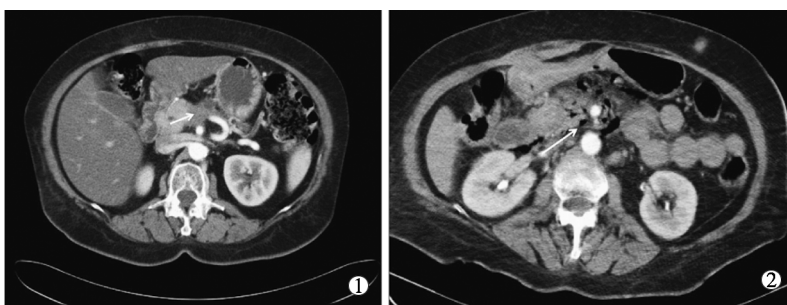
图 3 IRE 治疗犬髋部和后肢上段大范围组织细胞肉瘤<sup>[30]</sup>





①术前肝脏冠状位 CT 增强扫描显示肝细胞癌病变(箭头);②术后 9 个月冠状位 CT 增强扫描复查显示瘤灶消失(箭头)

图 4 IRE 临床治疗肝细胞癌<sup>[31]</sup>



①术前 CT 扫描显示胰腺癌病变包绕腹腔动脉(箭头);②术后即刻 CT 扫描复查显示包绕腹腔动脉的病变消失,气体是 IRE 水解作用所致(箭头)

图 5 IRE 临床治疗胰腺癌<sup>[33]</sup>

癌、肺癌患者接受 IRE 临床治疗的安全性和并发症,并发症包括电脉冲所致骨骼肌和膈肌收缩,使用肌肉松弛剂可缓解此现象,但对完全瘫痪患者治疗区域肌肉(包括膈肌)收缩则无效;7 例术中发生室性心动过速,其中 4 例伴有动脉压明显下降,但中断治疗后心律与血压立即恢复正常;3 例出现气胸,考虑与电极针穿刺有关;全部患者出现不需处理的短暂性收缩血压增高;13 例发生术后疼痛,其中 2 例需静脉注射吗啡治疗;4 例术后出现酸碱平衡紊乱伴血钾升高,其中 3 例有明显肾功能损伤病史,另 1 例消融的肿瘤体积较大。Thomson 等<sup>[7]</sup>报道对 38 例晚期肝癌、肾癌、肺癌患者共 69 个瘤灶施行全身麻醉下 IRE 消融治疗,无血管及胆管损伤发生;6 例出现一过性心律失常,仅 1 例房颤患者需药物治疗,其余患者心律均自行恢复正常;2 例因全身麻醉出现臂丛神经损伤,3 例出现气胸;1 例先前有尿路狭窄并植入输尿管支架患者发生输尿管部分梗阻和肌酐升高,再次植入输尿管支架治疗后肌酐水平恢复正常;2 例出现短暂性血尿;1 例因电极意外插入左肾上腺下极,发生一过性高血压;尽管术后及随访时 CT 及血生化检查显示肾上腺形态与功能无异常,但患者自述有持续 2 个月严重体位性低血压;肝脏肿瘤患者消融后,出现丙氨酸转氨酶和胆红素一过性升高。

## 5 展望

IRE 纳米刀通过一系列电脉冲永久损害细胞膜脂质双分子层致使细胞凋亡,促进人体免疫系统通过细胞吞噬作用清除凋亡组织,利于正常组织的再生与修复。该技术具有组织消融选择性强、无热导效应、消融区边缘锐利、不损害邻近治疗区域动脉、静脉、周围神经、尿道或肝内胆管等重要结构的特点。另外,该技术治疗时间短(<5 min),并可由超声、CT 实时监测。但该技术仍存有许多不足,如电脉冲所致心律失常及肌肉强烈收缩(故须在全身麻醉下治疗)、电极针置入有发生气胸和出血风险等,有待于进一步研究解决。目前该技术临床研究中存在患者选择非随机化、样本量少问题,尚缺乏多中心大样本量及长期随访研究。

总之,IRE 纳米刀是一种可安全有效地消融肿瘤的新技术,随着技术不断发展与完善,必将对进一步推动肿瘤治疗具有重要意义。

## [参考文献]

- [1] Lee EW, Loh CT, Kee ST. Imaging guided percutaneous irreversible electroporation: ultrasound and immunohistological correlation[J]. Technol Cancer Res Treat, 2007, 6: 287-294.
- [2] Neumann E, Schaefer-Ridder M, Wang Y, et al. Gene transfer into mouse lymphoma cells by electroporation in high electric fields

- [J]. EMBO J, 1982, 1: 841-845.
- [3] Orlowski S, Belehradek J Jr, Paoletti C, et al. Transient electroporability of cells in culture. Increase of the cytotoxicity of anticancer drugs[J]. Biochem Pharmacol, 1988, 37: 4727-4733.
- [4] Titomirov AV, Sukharev SI, Kristanova E. In vivo electroporation and stable transformation of skin cells of newborn mice by plasmid DNA[J]. Biochim Biophys Acta, 1991, 1088: 131-134.
- [5] Zimmermann U. Electric field-mediated fusion and related electrical phenomena[J]. Biochim Biophys Acta, 1982, 694: 227-277.
- [6] Rubinsky B, Onik G, Mikus P. Irreversible electroporation: A new ablation modality-clinical implications [J]. Technol Cancer Res Treat, 2007, 6: 37-48.
- [7] Thomson KR, Cheung W, Ellis SJ, et al. Investigation of the safety of irreversible electroporation in humans[J]. J Vasc Interv Radiol, 2011, 22: 611-621.
- [8] Ball C, Thomson KR, Kavnoudias H. Irreversible electroporation: a new challenge in "out of operating theater" anesthesia [J]. Anesth Analg, 2010, 110: 1305-1309.
- [9] Miller L, Leor J, Rubinsky B. Cancer cells ablation with irreversible electroporation[J]. Technol Cancer Res Treat, 2005, 4: 699-705.
- [10] Edd JF, Horowitz L, Davalos RV, et al. In vivo results of a new focal tissue ablation technique: Irreversible electroporation [J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2006, 53: 1409-1415.
- [11] Lavee J, Onik G, Mikus P, et al. A novel nonthermal energy source for surgical epicardial atrial ablation: irreversible electroporation[J]. Heart Surg Forum, 2007, 10: E162-E167.
- [12] Lee EW, Chen C, Prieto VE, et al. Advanced hepatic ablation technique for creating complete cell death: irreversible electroporation[J]. Radiology, 2010, 255: 426-433.
- [13] 梁冰, 牛立志, 曾健滢, 等. 不可逆电穿孔消融兔胆囊侧肝脏病理学观察[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 320-324.
- [14] Bower M, Sherwood L, Li Y, et al. Irreversible electroporation of the pancreas: definitive local therapy without systemic effects[J]. J Surg Oncol, 2011, 104: 22-28.
- [15] Charpentier KP, Wolf F, Noble L, et al. Irreversible electroporation of the pancreas in swine: a pilot study[J]. HPB (Oxford), 2010, 12: 348-351.
- [16] Dupuy DE, Aswad B, Ng T. Irreversible electroporation in a swine lung model[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2011, 34: 391-395.
- [17] Deodhar A, Monette S, Single J, et al. Percutaneous irreversible electroporation lung ablation: preliminary results in a porcine model[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2011, 34: 1278-1287.
- [18] Sommer CM, Fritz S, Wachter MF, et al. Irreversible electroporation of the pig kidney with involvement of the renal pelvis: technical aspects, clinical outcome, and three-dimensional CT rendering for assessment of the treatment zone[J]. J Vasc Interv Radiol, 2013, 24: 1888-1897.
- [19] Olweny EO, Kapur P, Tan YK, et al. Irreversible electroporation: evaluation of nonthermal and thermal ablative capabilities in the porcine kidney[J]. Urology, 2013, 81: 679-684.
- [20] Deodhar A, Monette S, Single GW, et al. Renal tissue ablation with irreversible electroporation: preliminary results in a porcine model[J]. Urology, 2011, 77: 754-760.
- [21] Wendler JJ, Pech M, Porsch M, et al. Urinary tract effects after multifocal nonthermal irreversible electroporation of the kidney: acute and chronic monitoring by magnetic resonance imaging, intravenous urography and urinary cytology[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012, 35: 921-926.
- [22] Maor E, Ivorra A, Leor J, et al. The effect of irreversible electroporation on blood vessels [J]. Technol Cancer Res Treat, 2007, 6: 307-312.
- [23] du Pré BC, van Driel VJ, van Wessel H, et al. Minimal coronary artery damage by myocardial electroporation ablation[J]. Europace, 2013, 15: 144-149.
- [24] Onik G, Mikus P, Rubinsky B. Irreversible electroporation: Implications for prostate ablation [J]. Technol Cancer Res Treat, 2007, 6: 295-300.
- [25] Ellis TL, Garcia PA, Rossmeisl JH Jr, et al. Nonthermal irreversible electroporation for intracranial surgical applications. Laboratory investigation[J]. J Neurosurg, 2011, 114: 681-688.
- [26] Garcia PA, Rossmeisl JH Jr, Neal RE 2nd, et al. Intracranial nonthermal irreversible electroporation: in vivo analysis [J]. J Membr Biol, 2010, 236: 127-136.
- [27] Garcia PA, Pancotto T, Rossmeisl J, et al. Non-thermal irreversible electroporation (N-TIRE) and adjuvant fractionated radiotherapeutic multimodal therapy for intracranial malignant glioma in a canine patient[J]. Technol Cancer Res Treat, 2011, 10: 73-83.
- [28] Schoellnast H, Monette S, Ezell PC, et al. Acute and subacute effects of irreversible electroporation on nerves: experimental study in a pig model[J]. Radiology, 2011, 260: 421-427.
- [29] Li W, Fan Q, Ji Z, et al. The effects of irreversible electroporation (IRE) on nerves[J]. PLoS One, 2011, 6: e18831.
- [30] Neal RE 2nd, Rossmeisl JH Jr, Garcia PA, et al. Successful treatment of a large soft tissue sarcoma with irreversible electroporation[J]. J Clin Oncol, 2011, 29: e372-e377.
- [31] Cheung W, Kavnoudias H, Roberts S, et al. Irreversible electroporation for unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience and review of safety and outcomes[J]. Technol Cancer Res Treat, 2013, 12: 233-241.
- [32] Cannon R, Ellis S, Hayes D, et al. Safety and early efficacy of irreversible electroporation for hepatic tumors in proximity to vital structures[J]. J Surg Oncol, 2013, 107: 544-549.
- [33] Narayanan G, Hosein PJ, Arora G, et al. Percutaneous irreversible electroporation for downstaging and control of unresectable pancreatic adenocarcinoma [J]. J Vasc Interv Radiol, 2012, 23: 1613-1621.
- [34] Martin RC 2nd, McFarland K, Ellis S, et al. Irreversible electroporation therapy in the management of locally advanced pancreatic adenocarcinoma[J]. J Am Coll Surg, 2012, 215: 361-369.
- [35] Pech M, Janitzky A, Wendler JJ, et al. Irreversible electroporation of renal cell carcinoma: a First-in-Man phase I clinical study [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2011, 34: 132-138.

(收稿日期:2014-05-08)

(本文编辑:边 皓)