

·综述 General review·

纳米刀治疗肝癌

李 鑫, 刘凤永, 袁宏军, 陈现现, 左太阳, 管 阳, 付金鑫, 王茂强

【摘要】 肝癌是高发病率和高致死率的恶性肿瘤。随着分子生物学以及科学技术的发展,基于不可逆电穿孔原理衍变而来的纳米刀技术在治疗肝癌上已经进入人们的视野。在这里,我们主要从纳米刀治疗肝癌的原理、优势以及最新的实验和临床进展等方面对纳米刀治疗肝癌作一综述。

【关键词】 不可逆电穿孔; 纳米刀; 肝癌; 治疗

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2017)-10-0939-05

Nano knife: a newly-developed technique for the treatment of liver cancers LI Xin, LIU Fengyong, YUAN Hongjun, CHEN Xianxian, ZUO Taiyang, GUAN Yang, FU Jinxin, WANG Maoqiang. Department of Interventional Radiology, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

Corresponding author: LIU Fengyong, E-mail: fengyongliu@aliyun.com

【Abstract】 Hepatocellular carcinoma is a commonly-seen malignant tumor with high morbidity and mortality all over the world. With the rapid development of molecular biology and scientific technology, in treating HCC the use of nano knife technology, which is developed on the principle of irreversible electroporation, has come into clinicians' consideration. The authors are hereby making a comprehensive review about nano knife, focusing on the principles of nano knife therapy for liver cancer, the advantages of nano knife, and the latest developments in clinical practice and researches, etc.(J Intervent Radiol, 2017, 26: 939-943)

【Key words】 irreversible electroporation; nano knife; hepatocellular carcinoma; treatment

原发性肝细胞癌严重威胁人类健康,世界范围内,在恶性肿瘤中发病率排名第 5 位,致死率排名第 3 位。由于我国肝炎患者基数较大,肝癌患者占全世界肝癌患者的 55%左右^[1]。手术切除是治疗肝癌的首选方法,但是大多数患者发现病灶时,已经处于中晚期,往往错过了手术切除的最佳时期,据统计,适合手术切除的肝癌患者不足 20%^[2]。近年来, TACE、射频 RFA、微波消融(MWA)、冷冻消融(cryoablation)、粒子植入等治疗手段逐渐成为肝癌的主要局部治疗措施,取得了较为显著的临床效果^[3],但是对于毗邻大血管、胆管、胰腺、胃肠道、膈肌、心脏等部位的肿瘤,其应用往往受到一定限制^[4-5]。随着对细胞电生理特性的不断探索以及电工技术

的发展,基于不可逆电穿孔(irreversible electroporation, IRE)原理的纳米刀(NanoKnife)技术逐渐成熟,由于其不产生灌注介导的“heat sink(热沉)”效应^[6],因此对于治疗上述特殊部位的肿瘤具有独特的优势。目前纳米刀治疗肝癌正积极开展于实验研究和临床治疗中,有望成为肝癌的一种全新的治疗方法。

1 纳米刀治疗肝癌的原理

IRE 基于可逆性电穿孔(RE)理论发展而来,最初仅被用于工业灭菌^[7]。当细胞处于强度为 0.1~1.0 kV 的电场中时,细胞膜会出现纳米级微孔,但这种纳米级微孔在去除电场后很快闭合,这种现象称为 RE,此原理可用于提高对抗体、RNA、DNA、化疗药物、染色剂和示踪剂等基因和大分子物质的跨膜转运^[8]。当电场强度增大到 MV 级别时,细胞膜出现的纳米级微孔在去除电场后不会自动闭合消失,细胞膜出现不可逆性破坏,在不使用化疗药物的前提下细胞即可凋亡,这种现象就称为 IRE。纳米刀就

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.10.019

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81671800)、北京市自然科学基金面上项目(7172204)

作者单位:100853 北京市 解放军总医院介入放射科

通信作者:刘凤永 E-mail: fengyongliu@aliyun.com

是基于此种原理设计而成:当高压直流脉冲电流通过电极针介导到达肿瘤组织,肿瘤细胞处于两个电极针之间,形成一种类似电容器的结构。随着不断充电和放电的进行,造成靶区域电场的重新分布,致使细胞膜通透性增大,进而细胞膜发生 IRE,细胞内环境紊乱导致细胞内钙离子释放^[9],激活细胞凋亡的信号转导途径,引起肿瘤细胞死亡。IRE 与 MWA 和 RFA 引发细胞坏死治疗肿瘤不同,IRE 是通过诱发细胞凋亡来清除肿瘤组织^[10],不引起蛋白质的变性和瘢痕的形成,而且细胞凋亡可同时激发免疫系统,促进吞噬细胞吞噬死亡组织。故 IRE 是一种非热性消融,不会对肿瘤邻近血管、胆管、胰腺、膈肌、心脏、胃肠道等热敏感性组织造成热损伤和结构的改变,可实现对热消融不能治疗的特殊部位的肿瘤进行治疗。目前,纳米刀已运用到胰腺癌、肝癌、肾脏肿瘤、骨肿瘤、肠肿瘤等肿瘤的临床治疗和实验研究中^[11-14]。

2 纳米刀设备、使用方法

2.1 设备

目前,临床上主要使用由美国 AngioDynamics 公司生产的 IRE 系统(NanoKnife,Queensbury,New York)。其主要配置包括高压电流发生器(最大功率输出 3 kV,50A),心电图(ECG)同步装置(AccuSyneR 同步装置,AccuSync Medical Research Corporation, Milford, Connecticut)、脚踏开关和电极针。其中,高压电流发生器可以产生 25~45A 的直流电和 1 500~3 000 kV 的高压脉冲;电极针有单极针和双极针两种类型,单极针长度为 15 cm,双极针长度为 25 cm;双极针主要用于治疗边缘增强或较小的肿瘤。

在实验研究中,体型较大的动物如兔、猪、狗等所用的纳米刀设备与临床上使用的相同之外,对于体型较小的动物如大鼠以及在细胞分子水平的研究上有专用高压电流发生器(ECM 830 高压电流发生器 BTX Harvard Apparatus, Holliston, Massachusetts)和电极针。

2.2 使用方法

术前要经 CT 或 MRI 来评估穿刺难度,通过肿瘤大小和形态共同决定探针的数量和间距选取并进行正确布针^[15]。基于 IRE 组织的电导率和体积的大小进行数学建模,选取最佳的治疗参数;首先进行全身麻醉,确保在肌肉松弛条件下行 IRE 治疗;固定好装置后打开开关,在进行 IRE 前,要预先测试脉冲,在脉冲平稳之后再递送脉冲,通常为 70~

90 个脉冲,尽量在 2 min 内递送完毕。如果治疗区域较大或治疗不彻底,应重复治疗以覆盖靶区域;同时应实时检查波形以检测在每个连续时间间隔内递送的电流的变化,一方面确保能量的稳定传送。另一方面,如果电流超过设定的阈值时,便说明靶区域组织由于坏死导致电阻下降,电流升高,此时便可关闭开关,完成 IRE 治疗;治疗完毕后,进行 CT 或 MRI,进行后续相关监护和对症处理,以便尽快恢复。

3 纳米刀治疗肝癌的优势

与目前临床上采用的肝癌治疗措施相比,纳米刀有其独特的优势:①纳米刀克服了传统的物理消融(射频消融和微波消融等)存在的“heat sink”效应,可实现对邻近血管、胆管、胰腺、膈肌、心脏、胃肠道等部位的肝癌进行 IRE 治疗。②手术时间大大缩短,常规的物理消融大约需要 30 min 至数小时完成,而 IRE 术治疗时间通常<5 min,减少了患者术中并发症的发生。③定位精确,最大程度地保护了肝脏组织,不破坏胶原支撑结构等重要结构,减少了正常组织不必要的损害;④有利于激活机体免疫系统,促进吞噬细胞吞噬凋亡细胞。⑤IRE 仅仅对细胞膜产生破坏作用,不引起蛋白质的变性,有利于 IRE 区域快速再生修复^[16]。因此纳米刀治疗的适应证比其他治疗方法广^[17]。

4 纳米刀治疗肝癌的实验进展

自从 IRE 用于局部治疗肿瘤的理论提出,纳米刀便积极开展于动物肝癌的研究中,Guo 等^[18]在 SD 大鼠 N1-S1 肝癌模型中进行 IRE 治疗,15 d 后肿瘤体积明显缩小,肿瘤坏死区域与正常肝脏组织分界清晰,caspase 3(半胱氨酸蛋白酶)在短时间内(1 d)明显存在,15 d 后消失,认为 IRE 在杀死肿瘤细胞的同时可最大程度地保护正常肝组织,并且与 Lee 等^[19]认为肿瘤细胞死亡主要是通过细胞凋亡途径这一机制有所不同,该实验认为除了通过细胞凋亡途径,大部分是通过细胞坏死引起肿瘤死亡的,造成这种结论的原因有可能是实验中使用的 IRE 治疗参数不合理造成的,因此作者认为将来的 IRE 治疗应该精细化、个体化。在优化纳米刀治疗的实验研究中,Wandel 等^[20]发现利用单极针或双极针在猪的正常肝脏进行 IRE 消融,消融区可以随着重复的高电压和增大的脉冲宽度而扩大。不同的是,由于双极针间隔较小,如果使用双极针实现单极针的消

融范围,易引发电弧现象从而损害纳米刀设备。作者发现通过低渗液体滴注或内部电极灌注可以最优化的抵抗电压增大引起电弧现象的发生。这一结论可以在理论上克服双极针治疗的缺点,实现双极针治疗范围的扩大,优化双极针的治疗策略。但是否可以推广到肿瘤治疗上需要进一步的证实。

大量实验研究已经证明 IRE 可以用于治疗原发性肝癌^[21-22]。为了提高局部治疗肝癌的有效性,临床上已经采用即时联合和序贯联合等联合治疗模式用于治疗原发性或继发性肝癌^[23-24]。国内外研究者已经开展联合纳米刀技术治疗肝癌的有效性研究。Tam 等^[25]在通过纳米金(NE)联合 IRE 治疗兔 VX2 肿瘤时发现 IRE 可导致纳米颗粒沉积到肿瘤细胞内以及肿瘤周围细胞,实现了治疗区域覆盖肿瘤及肿瘤边缘,为临床上降低残留肿瘤组织的存活率提供理论依据。同时发现虽然联合 IRE 治疗可以使纳米颗粒进入肿瘤细胞内,但是载药纳米金没有释放化疗药物,未来的研究应该进一步联合诱导载药纳米金释放药物以实现提高治疗肝癌的有效性。Vollherbst 等^[26]在正常猪肝脏进行 TACE 联合 IRE 消融研究中发现:先实施 IRE 治疗后进行 TACE 与先行 TACE 后实施 IRE 治疗相比,两者产生的 IRE 区域相仿,但是在 IRE 周围的 RE 区域内,前者细胞内出现明显的化疗药物聚集,而后者却没有。这一研究为 TACE 联合 IRE 治疗肝癌提供了新的治疗策略。

此外,为了更方便快捷地进行 IRE 实验研究,Bhonsle 等^[27]研制了一种新型体外灌注器官模型,将其在不同参数电流脉冲下得到的消融结果与相应的治疗参数在动物体内得到的消融结果相比,两者基本吻合,这种模型可能替代对动物模型的 IRE 治疗研究并且有助于在临床中实现更优化和有效的 IRE 应用。

5 纳米刀治疗肝癌的临床进展

纳米刀技术在动物实验的成功为临床上运用 IRE 治疗肝癌奠定了基础。但纳米刀的有效性和安全性目前没有得到充分的认可,自从纳米刀首次被应用到临床以后,有效性和安全性的研究从未停止。近几年,纳米刀在肝脏肿瘤的应用更加广泛,安全性和有效性的研究也在实时论证和更新着。

5.1 纳米刀治疗“特殊位置”的肿瘤

Cheng 等^[28]应用 IRE 治疗位置毗邻胃、胆管或接近大血管的 6 例肝癌患者。术后复查,患者均未

出现胃、血管以及胆管的损伤等严重并发症,除 1 例患者由于肿瘤非常接近胃导致肿瘤治疗不彻底留有存活的肿瘤外,其余 5 例患者均发现治疗区域肿瘤消融彻底,坏死边界清晰。对于邻近胆囊的肝癌:Herwald 等^[29]使用纳米刀治疗肝 V 段直径为 2.5 cm 的肿瘤,治疗后 1 个月增强 MRI 提示肿瘤坏死完全而且胆囊没有发生穿孔等损伤,仅有轻度的并非纳米刀引起的胆囊炎,和治疗区域内血流灌注的改变。有效性相比,IRE 似乎比局部化疗效果更有效,但是需要更长时间的复查情况予以论证。

5.2 纳米刀治疗大肝癌

Zeng 等^[30]利用纳米刀对 8 例大肝癌(5.1~11.5 cm)患者进行了治疗,8 例患者均顺利完成手术,在围手术期,除发热、疼痛和肝酶升高等常规术后不良反应外,没有发生重大并发症,仅有腹胀,低钾血症,水肿,低白细胞和血液凝固异常这些轻微并发症,经过临床对症治疗后症状缓解。在随后复查中发现大肝癌的完全消融率为 2/8。相比于小肝癌的治疗成功率而言,大肝癌的治疗成功率相对较低,作者认为其原因可能是因为肿瘤体积较大或没有设定好治疗参数以至于治疗不彻底或是随访时间短造成的。但是有效性已经比之前所报道的 RFA 治疗大肝癌有效性高^[31],因此作者认为纳米刀治疗大肝癌具有较高有效性和很好的安全性。

5.3 纳米刀治疗肝转移癌

Hosein 等^[32]对 29 例结肠癌肝转移的患者(中位肿瘤大小为 2.7 cm)进行 IRE 治疗的安全性及有效性的回顾研究中发现:1 例患者因为术中出现心房颤动终止治疗外,其余 28 例患者全部完成 IRE 治疗。术后随访中,2 例患者(7%)发生与使用 IRE 相关的 3 级或更高级别的不良反应,分别为室性心律失常和心房颤动,对症治疗后恢复正常。另有 1 例患者发生自限性 2 级腹痛和 1 级血胆,上腔镜检查 and 结肠镜检查诊断为食管炎。大多数患者于术后第 2 天发生自限性 1 级腹痛。术后 1 个月 CT 复查显示治疗区域肿瘤坏死完全,在治疗区内或附近没有发生血管狭窄,血栓和胆汁狭窄。并且运用 MIAMI 评价系统预测患者接受 IRE 治疗后 2 年的无进展生存率为 18%,2 年的总生存率为 62%。

大量的文献报道称 IRE 治疗肝癌的短期安全性和有效性良好,但同时都指出缺乏长期有效性和安全性的问题。Niessen 等^[33]已将随访时间延长到中期:34 例患者肝脏共有 65 个恶性肿瘤行 IRE 治疗。有效性方面,62 个肿瘤(95.4%)在 IRE 治疗后 6 周

CT 观察肿瘤消融完全,没有残留病灶,术后 3、6 和 12 个月的局部无复发生存率(LRFS)分别为 87.4%、78.4%、74.8%;安全性方面,总并发症发生率为 27.5%,其中 11.5%为重度并发症(弥漫性腹腔内出血、门静脉血栓和肝脓肿),16%为轻度并发症(肝血肿和不明显气胸),没有死亡情况发生。这一结果与最近一单中心非随机临床试验的研究结果^[34]相似:于 IRE 治疗后 3 和 6 个月 LRFS 分别为 78.9%和 65.8%。3.3%为重度并发症,为胆管扩张和 IRE 消融区域内的门静脉和胆管狭窄,20.0%为轻度并发症。以上数据显示 IRE 治疗肝癌有较好的安全性。中期肿瘤局部控制率较好,长期有效性有待进一步探讨及论证。

6 纳米刀治疗的局限和注意事项

虽然纳米刀治疗肝癌有其独特的优势,但是纳米刀也有一定的局限之处,首先,治疗对象要求比较严格:对选择行纳米刀治疗的患者要做全面的术前检查,选择合适的治疗对象^[35];其次,术前要进行复杂而全面的准备工作:要确保患者处于全麻肌松状态下^[36],利用心电图同步装置通过心脏门控实现脉冲在心室不应期内传送到靶区域;最后,虽然纳米刀在理论上不破坏大血管、胆管和一些重要结构,但是有一些报道称利用单相波形电脉冲行 IRE 治疗时,随着电压的增大,将产生焦耳加热,导致热损伤,引起邻近肿瘤的大血管和胆管以及周围重要结构、组织的损伤^[37]。因此,在使用纳米刀进行治疗时要注意以下事项:①消融范围包括肿瘤及肿瘤边缘 0.5~1 cm 范围。②高压脉冲可能诱发动作电位,导致肌肉强烈收缩,所以患者确保在全麻肌肉松弛条件下行 IRE 治疗,否则会出现严重后果^[38]。③由于高压脉冲可能导致心律失常,因此高压直流电脉冲应在心室不应期(R 波之后)内递送,以避免心律失常的发生,同时应保持心电图同步装置实时监控^[39]。④纳米刀治疗期间血压会快速升高,据报道^[40]使用大剂量的芬太尼进行镇痛可有效控制血压升高。⑤电极与电极之间必须始终保持平行状态和恒定的电极距离才能按照术前设定的参数治疗肿瘤,达到最佳的治疗效果,因此,术中要时刻注意电极针布针位置及间距是否由于肌肉不自主收缩或其他原因发生改变。

纳米刀与传统的物理消融相比,具有独特的优势,但是纳米刀同样也存在一定的局限性和不足之处,相信随着科研上治疗参数的不断优化以及实践中长期有效性和安全性的论证,纳米刀在肝癌的局

部治疗中必将占有一席之地。

[参考文献]

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65: 87-108.
- [2] Lai EC, Fan ST, Lo CM, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. An audit of 343 patients[J]. Ann Surg, 1995, 221: 291-298.
- [3] Cho YK, Kim JK, Kim MY, et al. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies[J]. Hepatology, 2009, 49: 453-459.
- [4] Lu DS, Raman SS, Limanond P, et al. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors[J]. J Vasc Interv Radiol, 2003, 14: 1267-1274.
- [5] Yu NC, Raman SS, Kim YJ, et al. Microwave liver ablation: influence of hepatic vein size on heat-sink effect in a porcine model[J]. J Vasc Interv Radiol, 2008, 19: 1087-1092.
- [6] Lu DS, Kee ST, Lee EW. Irreversible electroporation: ready for prime time? [J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2013, 16: 277-286.
- [7] Rubinsky B. Irreversible electroporation in medicine[J]. Technol Cancer Res Treat, 2007, 6: 255-260.
- [8] Gehl J. Electroporation: theory and methods, perspectives for drug delivery, gene therapy and research[J]. Acta Physiol Scand, 2003, 177: 437-447.
- [9] 姚陈果, 孙才新, 米彦, 等. 陡脉冲对恶性肿瘤细胞不可逆性电击穿的实验研究[J]. 中国生物医学工程学报, 2004, 23: 92-97.
- [10] Davalos RV, Mir IL, Rubinsky B. Tissue ablation with irreversible electroporation[J]. Ann Biomed Eng, 2005, 33: 223-231.
- [11] Song Y, Zheng J, Yan M, et al. The effect of irreversible electroporation on the femur: experimental study in a rabbit model[J]. Sci Rep, 2015, 5: 18187.
- [12] Schoellnast H, Monette S, Ezell PC, et al. Irreversible electroporation adjacent to the rectum: evaluation of pathological effects in a pig model[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2013, 36: 213-220.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Ben-David E, Appelbaum L, Sosna J, et al. Characterization of irreversible electroporation ablation in in vivo porcine liver[J]. AJR Am J Roentgenol, 2012, 198: W62-W68.
- [16] Delicque J, Boulin M, Guiu B, et al. Interventional oncology for hepatocellular carcinoma[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2016, 40: 530-537.

- [17] Lee EW, Loh CT, Kee ST. Imaging guided percutaneous irreversible electroporation: ultrasound and immunohistological correlation[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2007, 6: 287-294.
- [18] Guo Y, Zhang Y, Klein R, et al. Irreversible electroporation therapy in the liver: longitudinal efficacy studies in a rat model of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2010, 70: 1555-1563.
- [19] Lee EW, Wong D, Tafti BA, et al. Irreversible electroporation in eradication of rabbit VX2 liver tumor[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2012, 23: 833-840.
- [20] Wandel A, Ben-David E, Ulusoy BS, et al. Optimizing irreversible electroporation ablation with a bipolar electrode[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27: 1441-1450.
- [21] 朱统寅, 孙军辉, 陈新华, 等. CT 导引纳米刀消融猪肝脏可行性实验研究[J]. *介入放射学杂志*, 2016, 25: 337-340.
- [22] 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.
- [23] 王茂强, 段峰, 阎洁羽, 等. 即时性 TACE 联合射频消融治疗巨大肝癌[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95: 2170-2173.
- [24] 姚红响, 陈根生, 诸葛英, 等. 肝动脉化疗栓塞联合 CT 引导射频消融序贯治疗中小肝癌的临床应用[J]. *介入放射学杂志*, 2012, 21: 301-304.
- [25] Tam AL, Melancon MP, Abdelsalam M, et al. Imaging intratumoral nanoparticle uptake after combining nanoembolization with various ablative therapies in hepatic VX2 rabbit tumors[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2016, 12: 296-307.
- [26] Vollherbst D, Bertheau RC, Fritz S, et al. Electrochemical effects after transarterial chemoembolization in combination with percutaneous irreversible electroporation: observations in an acute porcine liver model[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27: 913.e2-921.e2.
- [27] Bhonsle S, Bonakdar M, Neal RE 2nd, et al. Characterization of irreversible electroporation ablation with a validated perfused organ model[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27: 1913.e2-1922.e2.
- [28] Cheng RG, Bhattacharya R, Yeh MM, et al. Irreversible electroporation can effectively ablate hepatocellular carcinoma to complete pathologic necrosis[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26: 1184-1188.
- [29] Herwald SE, Chen JH, Arellano RS. Irreversible electroporation for treatment of hepatocellular carcinoma adjacent to the gallbladder[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27: 1093-1094.
- [30] Zeng J, Liu G, Li ZH, et al. The safety and efficacy of irreversible electroporation for large hepatocellular carcinoma[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2017, 16: 120-124.
- [31] Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions[J]. *Radiology*, 2000, 214: 761-768.
- [32] Hosein PJ, Echenique A, Loaiza-Bonilla A, et al. Percutaneous irreversible electroporation for the treatment of colorectal cancer liver metastases with a proposal for a new response evaluation system[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2014, 25: 1233.e2-1239.e2.
- [33] Niessen C, Beyer LP, Pregler B, et al. Percutaneous ablation of hepatic tumors using irreversible electroporation: a prospective safety and midterm efficacy study in 34 patients[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27: 480-486.
- [34] Fruhling P, Nilsson A, Duraj F, et al. Single-center nonrandomized clinical trial to assess the safety and efficacy of irreversible electroporation (IRE) ablation of liver tumors in humans: short to mid-term results[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43: 751-757.
- [35] Lencioni R, Crocetti L, Narayanan G. Irreversible electroporation in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2015, 18: 135-139.
- [36] 孙钢. 不可逆电穿孔技术消融肿瘤研究进展[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24: 277-281.
- [37] Faroja M, Ahmed M, Appelbaum L, 等. 不可逆电穿孔消融术: 全是非热性损伤吗?[J]. *国际医学放射学杂志*, 2013, 36: 170-171.
- [38] Ball C, Thomson KR, Kavnoudias H. Irreversible electroporation: a new challenge in "out of operating theater" anesthesia[J]. *Anesth Analg*, 2010, 110: 1305-1309.
- [39] 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.
- [40] Martin RC, Schwartz E, Adams J, et al. Intraoperative anesthesia management in patients undergoing surgical irreversible electroporation of the pancreas, liver, kidney, and retroperitoneal tumors[J]. *Anesth Pain Med*, 2015, 5: e22786.

(收稿日期:2017-03-12)

(本文编辑:俞瑞纲)