

热消融治疗肿瘤的研究进展

张旭辉 彭玉兰 廖中凡 徐金顺

摘要 随着现代医学成像技术的快速发展,影像引导热消融技术在越来越多的肿瘤治疗中发挥着不可替代的作用。本文就五种最常见的热消融技术,即射频消融、微波消融、冷冻消融、高强度聚焦超声、激光消融,并对各自的基本原理和优缺点进行综述,以期指导临床热消融技术的进一步推广和应用。

关键词 射频消融;微波消融;冷冻消融;高强度聚焦超声;激光消融;机制

[中图法分类号]R445.1

[文献标识码]A

Research progress of thermal ablation in the treatment of tumor

ZHANG Xuhui, PENG Yulan, LIAO Zhongfan, XU Jinshun

Department of Ultrasound Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

ABSTRACT With the rapid development of modern imaging technology, image-guided thermal ablation plays an irreplaceable role in the treatment of more and more tumors. This paper summarizes the technical mechanisms, advantages and disadvantages of the five most common thermal ablation modalities, including radiofrequency ablation, microwave ablation, cryoablation, high-intensity focused ultrasound, and laser ablation in order to guide the further popularization and application of clinical thermal ablation.

KEY WORDS Radiofrequency ablation; Microwave ablation; Cryoablation; High-intensity focused ultrasound; Laser ablation; Mechanism

热消融是指运用严苛的温度条件(相对于细胞),包括相对高温和相对低温,诱导组织细胞发生不可逆性损伤,并最终导致细胞死亡的治疗方式。常用的热消融技术主要有射频消融、微波消融、冷冻消融、高强度聚焦超声(high-intensity focused ultrasound, HIFU)和激光消融,可用于肝癌、肾癌、肺癌、骨癌、乳腺癌、转移癌等多种病理类型肿瘤的治疗^[1-2]。其中,射频消融、微波消融、高强度聚焦超声和激光消融通过将局部组织加热到 60℃及以上达到损伤靶组织的目的,而冷冻消融通过将局部组织逐渐冷却到-20℃~-40℃从而造成靶组织死亡^[1,3]。本文就热消融的基本细胞学机制、常用热消融技术的原理及优缺点等进行综述,以期指导临床热消融技术的进一步推广和应用。

一、热消融的基本细胞学机制

在热消融过程中,细胞损伤发生在从亚细胞水平到组织水平的多个层面。当温度达到 41℃时,靶组织内血管扩张,血流量增加,启动细胞内基因快速表达等一系列过程,从而促进热

休克蛋白合成,增加细胞对高温的耐受能力,并启动热休克反应;当温度从 42℃升高到 46℃时,细胞开始产生不可逆性损伤;当温度从 46℃升高到 52℃时,靶组织内微血管血栓形成,导致局部缺血缺氧,加快细胞死亡;当温度达到 60℃及以上时,细胞质膜融化,细胞内蛋白质迅速发生变性,产生大量细胞毒性蛋白质,导致凝固性坏死^[3-4]。

相反,当温度逐渐降至-20℃~-40℃时,细胞内新陈代谢停止;随着温度进一步降低,细胞外形成冰晶^[5]。由于冰晶隔离了自由水,增加了细胞外液张力,渗透张力迫使细胞内液流向细胞外,导致细胞脱水,从而引起渗透性休克^[3,6]。此时,由于细胞内脱水,电解质浓度增加,细胞内蛋白质的三维构象发生改变,导致细胞质酶损伤和质膜不稳定性增加^[6]。当消融结束后,温度慢慢回升,上述渗透梯度发生逆转,细胞外液渗透进细胞内,进一步引起细胞膨胀、破裂,导致细胞死亡^[3]。此外,当温度迅速降至-20℃~-40℃时,由于细胞内没有足够时间进行

基金项目:国家自然科学基金项目(81701797);北京市自然科学基金项目(7192200);成都市科技局项目(2019-YF05-00376-SN);四川省卫生健康委员会项目(20PJ011)

作者单位:610041 成都市,四川大学华西医院超声医学科

通讯作者:徐金顺, Email: xujinshun@wchscu.cn

脱水,导致自由水被困在细胞内形成冰晶,对质膜和细胞器产生机械剪切力,从而造成细胞机械性损伤^[6]。

由此可见,热消融的基本细胞学机制分为两个方面:①通过使细胞内关键酶功能失活,抑制DNA复制、RNA转录,细胞有丝分裂停止和溶酶体酶释放,导致细胞死亡^[1,7];②通过使细胞内超微结构发生改变,包括线粒体嵴的囊泡化、线粒体肿胀和致密小体形成,从而促进跨线粒体内膜的质子泄露,导致细胞死亡^[4]。

二、常用热消融技术的概念、技术原理及优缺点

(一)射频消融

1. 概念和技术原理。射频是指电磁波谱中频率为3 Hz~300 GHz的无线电波。在临床中通常使用的频率为460~500 kHz^[8]。射频消融的电极充当整个电路的阴极,患者背部或大腿贴上接地垫构成阳极,形成闭合回路^[9-10]。利用射频交流电在靶组织中产生电阻性加热^[7,11],其中电子(e⁻)构成射频交流电,离子(Na⁺、K⁺和Cl⁻)构成电阻。由于组织的导电性差,流经组织的电流会导致离子的振动和摩擦热的产生。因此,靠近射频电极的组织会经受最大的电流,温度上升最快(即直接加热);远离射频电极的组织主要通过热传导来进行加热(即间接加热)。由于射频电极本身不是热源,其主要通过产生射频交流电引起相邻离子不停地振动、摩擦,从而产生热量^[12]。当局部组织升温到100℃而发生沸腾、气化或碳化时,“烧焦的组织”相当于绝缘体,其电阻骤然增加,限制交流电的流动,降低热量传递效率,导致消融范围缩小^[13]。因此,射频消融往往是一个自限的过程,需要缓慢、匀速地升高温度。

2. 优缺点。射频消融的优点:①为微创治疗,创伤小、恢复快、可重复治疗^[8];②对周围正常组织的损伤较小;③通常无需全身麻醉^[9]。射频消融的缺点:①过于依赖良好的组织导电性和导热性;②射频交流电局限于射频电极周围,消融范围有限(最大径≤3 cm);③易受热沉效应的影响,难以根除肿瘤。热沉效应是指当靶组织紧邻大血管(内径≥3 mm)时,流动的血流带走部分热量的现象^[14]。由于热沉效应限制了邻近大血管的肿瘤组织急速升温,容易导致消融不完全,从而影响预后^[15-16]。

(二)微波消融

1. 概念和技术原理。微波是指频率为300 MHz~300 GHz的一种电磁波,介于无线电波和红外线之间^[17]。临床中通常使用的频率为915 MHz和2.45 GHz^[18]。微波由微波发生器内的磁控管产生,经电缆和天线传递至靶组织,通过在靶组织周围产生交变电场,其以每秒20~50亿次的速度改变极性,迫使靶组织中的偶极分子(主要为水分子)与振荡电磁场的速度保持一致^[19]。由于偶极分子无法跟上快速振荡的电磁场,部分电磁能转化为偶极分子简谐振动的动能,从而将交变电场的能量转化为热能,提高靶组织的温度^[3,7]。其中,产热率(Q_h)与外加电场强度(E)的平方成正比,即 $Q_h = \sigma |E|^2$, σ 代表有效电导率(S/m),用于表示微波吸收的程度。由于人体内水分含量高,大多数组织具有较高的电导率,因此容易吸收微波能量,产生较大的消融范围。

2. 优缺点。微波消融的优点:①与射频消融不同,微波消融的能量不是电流,而是传播的电磁场,更少受到热沉效应的

影响,容易穿过烧焦或脱水的碳化组织^[20];②微波不依赖或绝少依赖相邻组织的传导,可在导电性差的组织(如骨、肺)中传播,因此应用范围更广泛^[21];③微波频率较高,能产生更多的热量,多个微波天线同时应用能产生协同作用,加热速度更快、热场分布更均匀,消融范围更广^[22]。微波消融的缺点:①设备(电缆、天线)笨重;②天线容易过热,需要冷却装置保护天线的表面结构。

(三)冷冻消融

1. 概念和技术原理。冷冻消融是指应用细胞毒性低温破坏肿瘤组织的治疗方法,主要应用于肺、肾肿瘤和骨转移肿瘤^[6,11]。冷冻消融前需要先将冷冻探针置于靶组织内,当冷冻探针的内部温度降低至-160℃以下时,低温通过对流和热传导迅速转移到冷冻探针的金属壁上,进而在冷冻探针的最远端形成冰球。冰球与靶组织发生物理接触并通过热传导将热量转移,从而将靶组织温度逐渐降至-20℃~-40℃^[6,23]。冷冻探针本质上是一个高压、闭合的气体膨胀系统,所用气体多为液态高压气体(如氩气、氦气)。当高压的针内氩气进入冷冻探针最远端的小腔室之前,会被强制通过一个狭窄的节流阀,之后快速膨胀到大气压^[17]。由于存在焦耳-汤姆逊效应,快速膨胀的氩气温度大幅急剧下降,随后从针毂中排出^[11,24]。理想的冷冻消融过程要求快速冷冻靶组织,缓慢而完全地解冻靶组织,然后进入第二次冻融循环。在靶组织的解冻过程中,冷冻探针的升温和组织解冻是在同一系统内通过高压氦气完成^[23,25]。

2. 优缺点。冷冻消融的优点:①可实时监测消融区,相较于高温气体对超声图像产生的干扰,冷冻的冰球能被超声图像清晰显示,便于实时观察,通过调节和控制气体释放速率,有利于精确控制消融范围^[6,11];②数个冷冻探针能够产生协同作用,扩大消融范围^[26];③通常无需全身麻醉,由于组织的冷却本身就具有局部麻醉作用,冷冻消融患者往往较射频消融和微波消融患者痛苦更少^[24];④较少受到热沉效应的影响^[27];⑤有利于治疗靠近胶原组织和弹性组织的肿瘤,由于胶原组织和弹性组织(如支气管和血管等)能够耐受低温,冷冻消融不会破坏其组织完整性,从而可以安全地对靠近这些结构的肿瘤进行消融^[28]。冷冻消融的缺点:①容易引起低温休克,包括低血压、多器官功能衰竭和弥散性血管内凝血等,进而导致出血^[3,11];②成本较高^[6],需要购买和储存足够的液态氩气和氦气;③极低的温度容易造成神经损伤^[24]。

(四)HIFU

1. 概念和技术原理。HIFU是唯一非侵入性热消融治疗方式,通过将多个超声波聚焦于一点,使局部组织温度瞬间升高到60℃及以上,从而产生热损伤,同时其还能在组织中产生机械效应,导致细胞死亡。与传统超声能量密度(约720 mW/cm²)相比,HIFU的能量密度可达到100~10 000 W/cm²,通常仅需0.5~1.0 s,即可产生60℃及以上的高温以快速消融靶组织^[29]。HIFU主要通过热效应诱导细胞发生凝固性坏死。此外,还能产生一系列物理化学效应,包括空化作用、微射流和声辐射力^[30]。高强度声压引起细胞内微气核和组织内气泡(微米量级)不断发生膨胀和收缩,这一空化气泡急剧崩溃闭合的过程即为空化作用。微气核和气泡收缩、塌陷的同时,会向周围组

织释放冲击波,产生微射流和声辐射力,造成细胞机械性损伤(核膜、线粒体和内质网的崩溃、塌陷),从而导致细胞死亡^[3,31]。高强度超声波的聚焦类似于放大镜聚焦光线,使用由自聚焦压电陶瓷构成的超声聚焦换能器(工作频率为 200 kHz~4 MHz),利用其平面换能器、声聚焦透镜和电子相控阵装置聚焦超声波,生成焦点,将能量传递至靶组织^[32]。这类超声聚焦换能器不仅体积小、声强大、能量集中、损耗小,还具有焦点可调的优点^[33]。

2. 优缺点。HIFU 的优点:①超声波通过皮肤和浅表组织到达深处的肿瘤靶区,无需侵入性操作^[31];②HIFU 产生的焦点仅有数个立方毫米($<20 \text{ mm}^3$),能够精确消融靶组织^[33],适合治疗体积较小的肿瘤,精确度极高;③由于聚焦区声能高度集中,穿过中间组织的超声波具有较低的声能,对周围正常组织的损伤较小^[30];④加热速度快。HIFU 的缺点:①当超声聚焦换能器与皮肤之间的声学耦合剂不充分时,由于空气滞留,导致声束散焦,声能沉积在皮肤表面,造成皮肤烧伤^[3];②治疗时间较长,即在连续两次 HIFU 治疗之间,必须间隔一段冷却时间,以防止邻近正常组织受到热量积累的影响;③肺、骨骼等器官和肿瘤组织内的钙化灶限制了超声波的传导^[30],故 HIFU 不能治疗具有或靠近这些结构的肿瘤。

(五)激光消融

1. 概念和技术原理。激光消融利用红外光谱中不同波长的激光,将波长从 810~1064 nm 的激光照射到靶组织上,其能够被靶组织血流中的血红蛋白吸收,进而导致不同程度的微血管反应^[34]。如靶组织吸收过多光能时,组织内出现微血管凝缩和缺血性损伤,进而发生凝固性坏死。用于肿瘤激光消融的设备和系统与用于临床激光治疗的设备和系统相似,均由掺钕钇铝石榴石激光器产生的光(波长为 1064 nm)通过光学纤维放大器照射到靶组织上^[3]。光学纤维植入靶组织后,激光光源发射光子的热能聚焦于光学纤维尖端,导致局部组织升温超过 100°C;随后,热能在靶组织中扩散、传递,最终引起细胞发生凝固性坏死。

2. 优缺点。激光消融的优点:①激光消融拥有纤细灵活的激光纤维,对靶组织进行消融操作简便;②能够消融 1~2 cm² 的极小区域,适合治疗体积较小的肿瘤组织,精确度高;③相较于射频消融,激光消融功率较小、能量集中,更加安全和准确^[35]。激光消融的缺点:①由于烧焦组织增加了光的散射,降低了热量传递效率,因此激光消融与射频消融类似,是一个自限的过程;②消融范围小,由于大多数激光消融系统通过增加激光纤维来增加消融区的大小,但代价是侵入性增加、消融程序更复杂、成本更高;③激光穿透深度浅,仅适合消融浅表肿瘤组织^[1]。

三、总结

热消融技术主要利用热效应和机械效应损伤靶组织,引起细胞的酶学改变、基因突变、蛋白质变性和凝固性坏死。射频消融、微波消融、冷冻消融、HIFU、激光消融损伤靶组织在生物学机制方面虽是殊途同归,但在技术层面却大相径庭,在临床应用方面更各有千秋。因此,正确选择合适的热消融技术是治疗时需要考虑的问题。不同的热消融技术具有不同的优缺点,应该综合考虑肿瘤类型及大小、毗邻位置、并发症和治疗费用

等因素,趋利避害,尽可能为患者提供最佳的治疗。

参考文献

- [1] Chu KF, Dupuy DE. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(3):199-208.
- [2] 周南,钱立元. 乳腺良性病变微波消融治疗的现状与进展[J]. 中国微创外科杂志, 2020, 20(4):369-372.
- [3] Knavel EM, Brace CL. Tumor ablation: common modalities and general practices [J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2013, 16(4):192-200.
- [4] 吴天泽,倪以成,张健,等. 肝癌热消融术的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(59):119-120, 126.
- [5] Shaikh R. Percutaneous image-guided cryoablation in vascular anomalies[J]. Semin Intervent Radiol, 2017, 34(3):280-287.
- [6] Erinjeri JP, Clark TW. Cryoablation: mechanism of action and devices [J]. J Vasc Interv Radiol, 2010, 21(8 Suppl):187-191.
- [7] Vogl TJ, Naguib NN, Lehnert T, et al. Radiofrequency, microwave and laser ablation of pulmonary neoplasms: clinical studies and technical considerations—review article [J]. Eur J Radiol, 2011, 77(2):346-357.
- [8] 李猛,李志艳,于晓玲. 影像引导射频消融术在肿瘤治疗中的应用进展[J]. 山东医药, 2016, 56(13):102-105.
- [9] Zhang B, Moser MA, Zhang EM, et al. A review of radiofrequency ablation: large target tissue necrosis and mathematical modelling [J]. Phys Med, 2016, 32(8):961-971.
- [10] Zaltieri M, Massaroni C, Cauti FM, et al. Techniques for temperature monitoring of myocardial tissue undergoing radiofrequency ablation treatments: an overview [J]. Sensors (Basel), 2021, 21(4):1453.
- [11] Bailey CW, Sydnor MK Jr. Current state of tumor ablation therapies [J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(4):951-958.
- [12] Kapural L, Deering JP. A technological overview of cooled radiofrequency ablation and its effectiveness in the management of chronic knee pain [J]. Pain Manag, 2020, 10(3):133-140.
- [13] Sandhu A, Nguyen DT. Forging ahead: update on radiofrequency ablation technology and techniques [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2020, 31(1):360-369.
- [14] Takahashi H, Berber E. Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis [J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2020, 9(1):49-58.
- [15] Smith S, Jennings P. Thoracic intervention and surgery to cure lung cancer: image-guided thermal ablation in primary lung cancer [J]. J R Soc Med, 2019, 112(6):218-225.
- [16] 石颖,谷芬,杨倩,等. 超声评价微泡诱导超声空化联合血凝酶增强兔 VX2 肝癌微波热消融作用 [J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(8):1121-1125.
- [17] Wah TM. Image-guided ablation of renal cell carcinoma [J]. Clin Radiol, 2017, 72(8):636-644.
- [18] 张彦. 微波消融治疗原发性肝癌的进展及意义 [J]. 黑龙江医学, 2020, 44(11):1635-1636.
- [19] Singh, Melnik. Thermal ablation of biological tissues in disease treatment: a review of computational models and future directions [J].

Electromagn Biol Med, 2020, 39(2):1-40.

[20] 廖继芬, 卢漫. 脑部恶性肿瘤热消融治疗的现状研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(6):537-541.

[21] Sparchez Z, Mocan T, Radu P, et al. Microwave ablation in the treatment of liver tumors. A better tool or simply more power? [J]. Med Ultrason, 2020, 22(4):451-460.

[22] Izzo F, Granata V, Grassi R, et al. Radiofrequency ablation and microwave ablation in liver tumors: an update [J]. Oncologist, 2019, 24(10):990-1005.

[23] 马洋洋, 陈继冰, 曾健滢, 等. 氩氦冷冻消融技术在乳腺恶性肿瘤中的应用进展[J]. 生物医学工程与临床, 2020, 24(2):219-222.

[24] Shaikh R. Percutaneous image-guided cryoablation in vascular anomalies [J]. Semin Intervent Radiol, 2017, 34(3):280-287.

[25] 张云嵩, 蔡迎玖, 陈田子, 等. 氩氦刀冷冻消融治疗肺癌的研究进展[J]. 癌症进展, 2018, 16(3):272-274, 289.

[26] Delpla A, De Baere T, Varin E, et al. Role of thermal ablation in colorectal cancer lung metastases [J]. Cancers, 2021, 13(4):1-12.

[27] Lin M, Eiken P, Blackmon S. Image guided thermal ablation in lung cancer treatment [J]. J Thorac Dis, 2020, 12(11):7039-7047.

[28] Quirk MT, Lee S, Murali N, et al. Alternatives to surgery for early-stage non-small cell lung cancer: thermal ablation [J]. Clin Chest Med, 2020, 41(2):197-210.

[29] Dubinsky TJ, Khokhlova TD, Khokhlova V, et al. Histotripsy: the next generation of high-intensity focused ultrasound for focal prostate cancer therapy [J]. J Ultrasound Med, 2020, 39(6):1057-1067.

[30] Rove KO, Sullivan KF, Crawford ED. High-intensity focused ultrasound: ready for primetime [J]. Urol Clin North Am, 2010, 37(1):27-35.

[31] Hoogenboom M, Eikelenboom D, Den Brok MH, et al. Mechanical high-intensity focused ultrasound destruction of soft tissue: working mechanisms and physiologic effects [J]. Ultrasound Med Biol, 2015, 41(6):1500-1517.

[32] Tomasian A, Jennings JW. Percutaneous minimally invasive thermal ablation for management of osseous metastases: recent advances [J]. Int J Hyperthermia, 2019, 36(2):3-12.

[33] Brown MR, Farquhar-Smith P, Williams JE, et al. The use of high-intensity focused ultrasound as a novel treatment for painful conditions—a description and narrative review of the literature [J]. Br J Anaesth, 2015, 115(4):520-530.

[34] Teter KA, Kabnick LS, Sadek M. Endovenous laser ablation: a comprehensive review [J]. Phlebology, 2020, 35(9):656-662.

[35] 王玲, 姚振强, 许晓辉, 等. 激光消融在治疗甲状腺良性结节中的临床应用进展[J]. 转化医学电子杂志, 2016, 3(1):76-77.

(收稿日期:2022-03-02)

(上接第771页)

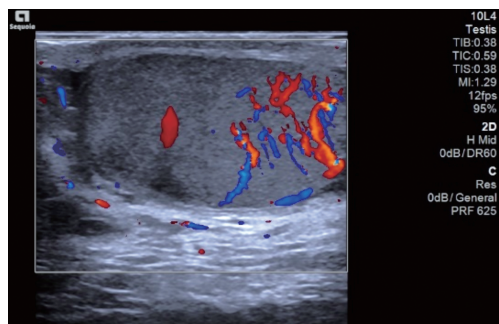


图1 二维超声示右侧睾丸上半部分回声不均匀, CDFI仅探及其内少许血流信号

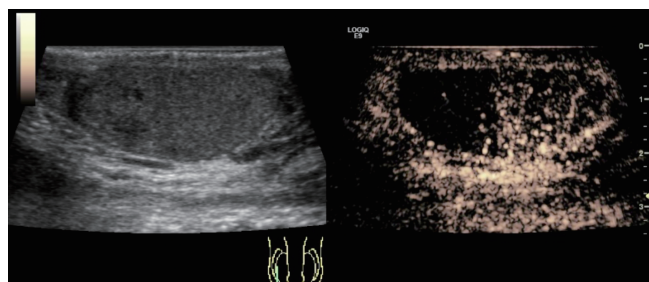


图2 首次超声造影示右侧睾丸上半部分见造影剂充盈缺损区(大小约2.0 cm×1.8 cm)

类似筋膜室综合征效应, 睾丸微动脉受压和微小静脉压力增高均可导致睾丸局部梗死^[3]。本病需与睾丸扭转鉴别, 二者均为睾丸缺血性病变, 临床症状和专科体格检查表现高度相似, 常规超声均表现为血流信号消失或减少, 但二者的处理和预后

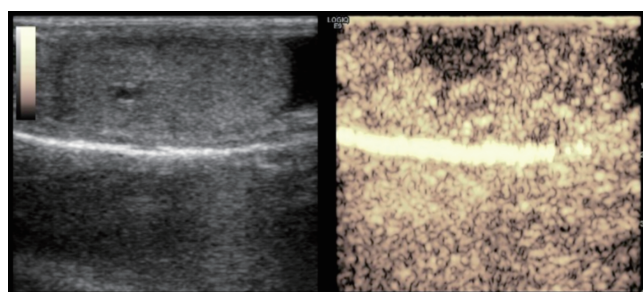


图3 治疗后复查超声造影示右侧睾丸造影剂充盈缺损区明显缩小(大小约1.0 cm×0.7 cm)

不同。超声造影能准确诊断节段性睾丸梗死, 使大多患者通过保守治疗即可改善症状, 避免了不必要的手术切除和术中探查, 具有重要的临床意义。

参考文献

[1] 赵荣梅, 聂晓彤, 李丽. 彩色多普勒超声联合超声造影诊断节段性睾丸梗死1例[J]. 临床超声医学杂志, 2018, 20(9):597.

[2] Bertolotto M, Derchi LE, Sidhu PS, et al. Acute segmental testicular infarction at contrast-enhanced ultrasound: early features and changes during follow-up [J]. Am J Roentgenol, 2011, 196(4):834-841.

[3] Alharbi B, Rajih E, Adeoye A, et al. Testicular ischemia secondary to epididymo-orchitis: a case report [J]. Urol Case Rep, 2019, 27(1):100893.

(收稿日期:2022-05-29)