

肿瘤热疗物理学

PHYSICS OF TUMOR HYPERTHERMIA

刘 静 邓中山 著



科学出版社

www.sciencep.com

1

肿瘤热疗物理学 Physics of Tumor Hyperthermia

刘 静 邓中山 著

科学出版社

内 容 简 介

热疗是近年来兴起的一种十分重要的肿瘤物理治疗方法,在医学界有“绿色疗法”之誉。随着各种施热技术的迅猛发展,肿瘤热疗越来越显示出其重大的医学价值。为适应该领域相关理论研究与实际应用的需要,本书旨在从工程学定量化的角度出发,深入剖析各类典型热疗方法的基本原理,揭示生物组织在热疗过程中一系列基础热物理机制,阐述相应组织传热问题的理论刻画方法、求解途径及温度场监测措施,系统介绍国内外在探索先进肿瘤热疗模式方面所取得的最新成果与进展,并提出一些可供探索的新途径和新方向。

本书可供生物医学工程学、工程热物理、肿瘤临床、医疗仪器、物理学、影像医学及生物学等领域的人员、医师、工程师以及大专院校有关专业师生参考。

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤热疗物理学=Physics of Tumor Hyperthermia / 刘静,邓中山著. — 北京:科学出版社,2008

ISBN 978-7-03-021292-4

I. 肿… II. ①刘… ②邓… III. 肿瘤-热疗法-物理学 IV. R730.59

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 031070 号

责任编辑:张 静 唐保军 / 责任校对:张 琪

责任印制:赵德静 / 封面设计:王 浩

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新 蕾 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2008 年 5 月第 一 版 开本:B5(720×1000)

2008 年 5 月第一次印刷 印张:24 3/4

印数:1—2 500 字数:467 000

定价:58.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈明辉〉)

前 言

微创治疗是肿瘤临床医学中的一项重要举措。由于高温热疗对人体的副作用及伤害性均远低于常规手术切除以及放疗和化疗等措施,其正成为现代微创医学及生物医学工程发展的前沿。一个理想的肿瘤热疗过程在对目标组织实施有效杀伤的同时,又能确保周围健康组织免受不必要伤害。长期以来,在制约肿瘤热疗手术疗效的诸多因素中,对组织热物理过程缺乏深入了解和监控是关键性原因。这是因为,目标肿瘤部位的加热若不进行严格的质量保证,并不总能如预期那样达到令人满意的疗效。由组织升温引起的问题牵涉诸多学科,如生物医学工程学、热科学、仪器科学及病理学等方面。可以认为,寻求理想的加热治疗方法并研制相应的先进医疗仪器是当前肿瘤热疗工程学发展的首要任务之一。

在高温热疗仪器的研制及应用中,涉及大量的基础工程学问题。肿瘤热疗学的兴起,使得高温医疗仪器及其作用于人体时所引发的一系列热物理问题逐步得到了重视。全面了解生物系统及器械内的热行为是提高肿瘤热疗水平最关键的环节之一。毫无疑问,肿瘤热疗学已成为生物医学工程学及肿瘤物理治疗领域中极为重要的一门学科。当前,热疗医学实践的进程仍处于发展初期,可供选择的医疗器械仍比较有限,新技术及新设备的发明正在促成一些新的肿瘤临床应用,并有可能开辟新的医学研究前沿。

为确保肿瘤热疗学的持续健康发展,系统深入地掌握其中的基础生物医学工程学原理十分必要。但目前用以分析和研究肿瘤热疗手术过程的理论与实验技术,多集中于刊物或会议文集中,并不为广大科研人员和青年学生所熟悉。国内外系统介绍此方面内容的著作多侧重于医学生物学方面,对肿瘤热疗物理学的阐述比较薄弱。为适应该领域迅速发展的需要,本书作者基于前期研究积累,对肿瘤热疗工程学领域内的一些典型问题进行了综合论述,希望能提供一本满足上述需求的相对系统的著作。

全书共 14 章。第 1 章简要回顾了肿瘤热疗问题的研究态势,分析了加热作用引起的组织生物学效应及其内在物理机制;第 2 章从工程实现的角度出发,对若干典型的肿瘤热疗技术进行了概括,分析了相应器械的工作原理及应用模式,并对各自的优缺点进行了剖析;肿瘤热疗中的一个关键环节是测温问题,为此,第 3 章介绍了目前比较适宜于监测肿瘤热疗手术过程中目标组织温度场的典型方法,以便为发展数字化影像引导下的热疗手术打下一定的基础;第 4 章在阐述生物传热传质特点的基础上,讨论了基本的生物传热学模型,它们是肿瘤热疗物理研究的基

基础;第5章介绍了几类典型的求解生物传热方程的分析方法,并通过实例计算,解释了生物传热问题的分析途径;第6章阐述了几类新近建立的生物传热数值计算方法,并由此考察了肿瘤热疗中的几个重要问题;第7~10章分别讨论了热流体介质加热、射频加热、激光加热及超声加热生物组织中的基础与应用热学问题;第11章介绍了具有优良微创特点的高强度热化学靶向消融方法,剖析了实现大幅降低肿瘤热疗成本的技术突破策略;考虑到对于转移性恶性肿瘤尤其是晚期扩散肿瘤,单纯依靠局部加热治疗效果有限的问题,第12章中特别就全身加热疗法的理论与应用问题进行了讨论,着重阐述了血管介入加热式全身热疗方法的基本原理;第13章结合纳米生物学技术,讨论了纳米肿瘤热疗中的基础与应用问题;最后,针对高温杀伤效果的优化及定量刻画问题,第14章在简单介绍热疗优化原则的基础上,进一步阐述了用以评估热疗损伤的途径。

需要指出的是,本书范畴仅限于肿瘤热疗方面的基础工程学问题,至于在医学生物学方面的一些重要成果,国内外已有数部著作对其进行了相对完整的阐述,感兴趣的读者可进一步查阅。即便如此,肿瘤热疗医学工程方面的内容仍然牵涉诸多学科。因此,本书虽力求全面,但仍可能遗漏一些重要信息,这有赖于今后进一步补充。

本书是第一作者多年来指导数届研究生开展工作的一个集中回顾。其中,邓中山博士、桂林博士、吕永刚博士、周建华博士后、项士海博士生、饶伟博士生、李和杰硕士生、闫井夫博士生、陈柏炜硕士生等为此做出了重要贡献,邓中山博士还为本书撰写了数章节。作者的同事周一欣研究员、颜晓明高级工程师长期鼎力相助。中国科学院院士周远先生始终关心和支持我们的研究工作,并参与一些问题的讨论。作者在此谨对他们一并表示诚挚的感谢。本书部分研究持续得到国家自然科学基金的支持,作者在此也深表谢意。

2005年秋季学期,作者在清华大学为生物医学工程系学生开设“高/低温医学工程学原理”课程,本书部分内容曾在课堂上讲授,当时深感教材建设的重要性;此外,在多年的研究工作中,作者不时收到国内外许多同行的来信和鼓励,希望能整理提供更多系统的资料。因此,本书的出版也算是为此做出的具体努力。

由于时间仓促并限于作者水平,书中内容可能有不当之处,恳请读者批评指正。

刘 静

2007年12月于中关村

目 录

前言

第 1 章 绪论	(1)
1.1 导言	(1)
1.2 肿瘤治疗的现实需求	(1)
1.3 肿瘤热疗的起源及研究现状	(2)
1.4 肿瘤热疗的物理学及医学生物学机制	(4)
1.5 热疗方法及热疗设备	(6)
1.6 肿瘤热疗存在的问题及展望	(6)
参考文献	(6)
第 2 章 实现肿瘤热疗仪器的典型技术途径	(8)
2.1 导言	(8)
2.2 微波热疗技术	(8)
2.3 超声热疗技术	(10)
2.4 射频热疗技术	(11)
2.5 循环热介质加热技术	(12)
2.6 激光诱导间质热疗技术	(13)
2.7 全身热疗技术	(13)
参考文献	(15)
第 3 章 肿瘤热疗中的温度监测方法	(17)
3.1 导言	(17)
3.2 肿瘤热疗中选择性加热的意义	(18)
3.3 热疗中温度监控方法分类	(19)
3.3.1 局部体温监测法	(19)
3.3.2 影像监测技术	(19)
3.3.3 数学模型预测法	(20)
3.4 肿瘤热疗中的局部测温技术	(21)
3.5 监测热疗过程的电阻抗测温法	(22)
3.6 血管介入加热式全身热疗中的血液测温方法	(23)
3.7 监测热疗的超声成像方法	(25)

3.8	监测热疗过程的磁共振成像法	(26)
3.9	监测热疗过程的微波辐射测温法	(27)
3.10	监测肿瘤热疗过程的红外测温方法	(28)
3.11	结合体表测量及数值计算的温度场无损重建方法	(30)
	参考文献	(32)
第4章	生物传热传质的特点及基本模型	(34)
4.1	引言	(34)
4.2	生物传热的复杂特点	(34)
4.3	生物组织的局部传热问题刻画及其应用	(35)
4.4	经典 Pennes 生物传热模型及其应用特点	(36)
4.5	生物系统的热调节问题	(39)
4.6	微尺度生物传热问题及其应用	(42)
4.7	多尺度热响应问题的处理方法	(46)
4.7.1	多尺度热响应问题的提出	(46)
4.7.2	多尺度热响应问题的理论研究方法	(47)
4.7.3	多尺度热响应问题的测量技术	(48)
	参考文献	(51)
第5章	肿瘤高温热疗中组织传热问题的分析求解方法	(56)
5.1	引言	(56)
5.2	求解生物传热问题的分离变量法	(56)
5.3	求解生物传热问题的 Green 函数法及其在前列腺热疗中的 应用	(58)
5.4	求解复杂生物传热问题的通用性 Green 函数法	(68)
5.5	三维生物传热问题的 Green 函数解	(71)
5.6	典型生物传热案例分析	(74)
5.6.1	体表为第二类边界条件的传热分析	(74)
5.6.2	体表为第三类边界条件的传热分析	(80)
5.6.3	体表随机加热条件下组织温度涨落	(82)
5.6.4	由生物节律导致的组织温度涨落	(83)
5.6.5	热疗中的三维温度场	(84)
5.7	活体组织温度涨落模型及其理论求解	(86)
	参考文献	(92)
第6章	高温肿瘤热疗中组织传热问题的数值计算方法	(94)
6.1	引言	(94)
6.2	模拟多维生物传热问题的 Monte Carlo 方法	(94)

6.2.1 算法背景	(94)
6.2.2 Monte Carlo 算法及肿瘤热疗中组织温度预示	(95)
6.3 基于 Monte Carlo 方法的生物传热算例分析	(102)
6.3.1 算法的校验	(103)
6.3.2 组织受空间加热的传热问题	(103)
6.3.3 肿瘤组织的传热问题	(106)
6.3.4 种子数及随机试验次数对计算结果的影响	(106)
6.3.5 基于吸收格式的 Monte Carlo 算法	(108)
6.3.6 非线性边界条件的处理方法	(111)
6.4 求解生物传热方程的双倒易边界元方法	(112)
6.5 肿瘤温度预示中的不确定性问题	(114)
6.6 肿瘤热疗中血管传热效应的数值模拟	(118)
6.6.1 肿瘤与血管的关系	(118)
6.6.2 高温热疗中的大血管效应	(120)
6.6.3 含大血管组织传热模型及求解方法	(121)
6.6.4 典型血管传热效应分析	(125)
参考文献	(128)
第7章 基于热流体介质加热的肿瘤热疗方法	(132)
7.1 引言	(132)
7.2 基于闭式高温蒸汽加热的热疗探针技术	(132)
7.2.1 高温蒸汽热疗探针系统工作原理	(132)
7.2.2 高温蒸汽热疗探针组织加热幅度的理论评估	(134)
7.2.3 高温蒸汽热疗探针性能的实验评估	(137)
7.3 基于经皮流体注射的肿瘤热疗方法	(138)
7.3.1 经皮注射肿瘤热疗方法中的流体输运问题	(139)
7.3.2 计算结果及讨论	(146)
7.4 经皮注射高温盐水热疗方法中的器械设计问题	(150)
7.5 经皮高温盐水疗法的组织传热问题分析	(154)
7.5.1 高温盐水传播速度和位置的确定	(154)
7.5.2 传热控制方程	(155)
7.5.3 计算中的网格生成	(158)
7.5.4 计算参数的选取	(158)
7.5.5 经皮高温盐水加热特性试验及组织传热计算模型评估	(158)
7.6 经皮注射热消融的红外影像监测实验	(170)
参考文献	(175)

第 8 章 射频加热式肿瘤热疗方法	(176)
8.1 导言	(176)
8.2 射频热疗电磁场及温度场方程	(176)
8.3 射频热疗技术的发展	(178)
8.3.1 脉冲式射频电极	(179)
8.3.2 偶极子射频电极	(179)
8.3.3 内冷式射频电极	(179)
8.3.4 阵列式射频电极	(180)
8.4 射频热疗增强技术	(181)
参考文献	(184)
第 9 章 光学加热法肿瘤热疗中的基础与应用问题	(186)
9.1 导言	(186)
9.2 激光汽化活体生物组织的传热过程分析	(186)
9.2.1 激光在组织中的传输规律对组织热响应的影响	(189)
9.2.2 血液灌注率的影响	(191)
9.2.3 边界冷却条件的影响	(192)
9.3 激光诱导间质热疗中的血管传热模拟问题	(193)
9.4 激光与含大血管组织作用时的光学传输物理模型	(195)
9.5 激光-血管-组织相互作用的 Monte Carlo 模拟方法	(196)
9.5.1 光子传输方程	(196)
9.5.2 光子的发射	(198)
9.5.3 光子步长	(199)
9.5.4 移动光子	(199)
9.5.5 判断光子是否到达界面	(200)
9.5.6 界面处的穿透和反射	(201)
9.5.7 光子吸收和反射	(204)
9.5.8 光子终止	(205)
9.5.9 吸收光子权值与内热源的转换关系	(205)
9.6 激光作用下含大血管组织中的血液流动及传热模型	(206)
9.7 激光与含大血管组织相互热作用的典型规律	(208)
9.7.1 组织内含有单根大血管且激光束照射组织外表面情形	(208)
9.7.2 组织内含有逆流静脉血管对且激光束照射组织外表面情形	(211)
9.7.3 组织内含有单根大血管且激光通过光纤插入组织内部进行加热情形	(214)
9.7.4 组织内含逆流静脉血管对且激光光纤插入组织内进行加热的情形	(218)
9.7.5 激光加热导致的血液自然对流	(221)

9.8	低功率激光与含大血管组织相互热作用的红外模拟试验	(223)
9.9	高功率激光与含大血管组织相互热作用的红外模拟试验	(229)
9.10	基于激光切除冻结肿瘤组织的手术方法	(235)
9.11	激光光动力学疗法	(236)
9.12	光动力治疗中组织内激光传播的 Monte Carlo 模拟方法	(237)
9.12.1	光敏剂浓度的计算	(239)
9.12.2	计算参数的选取	(239)
9.13	两类典型光纤照射下光化学反应结果	(239)
9.13.1	采用光纤端面照射	(239)
9.13.2	采用光纤侧面均匀照射	(245)
9.14	两类光纤照射下的 PDT 过程对比	(249)
9.15	光化学疗法中的激光热效应	(250)
9.16	激光诱导间质热疗的深低温流体冷却方法	(251)
	参考文献	(254)
第 10 章	超声加热肿瘤热疗中的基础与应用问题	(258)
10.1	导言	(258)
10.2	声场方程及温度场方程	(258)
10.3	几类典型的用于热疗的超声换能器	(260)
10.3.1	平面换能器	(260)
10.3.2	聚焦换能器	(261)
10.3.3	相控阵换能器	(263)
10.4	介入式超声热疗技术	(264)
10.4.1	超声腔内热疗技术	(264)
10.4.2	超声间隙热疗技术	(265)
10.5	高强度聚焦超声热疗技术	(266)
10.6	超声加热治疗中的温度无损监测	(267)
	参考文献	(269)
第 11 章	基于热化学反应的高强度靶向消融方法	(271)
11.1	导言	(271)
11.2	肿瘤热疗医学的困境及新思路	(271)
11.3	基于酸碱中和反应的高强度肿瘤靶向热消融法	(272)
11.3.1	基本原理	(272)
11.3.2	酸碱中和释热反应热疗原理性实验	(274)
11.3.3	酸碱中和反应热消融方法的发展态势	(277)
11.4	具有局部高强度释热效应的碱金属热消融方法	(278)

11.4.1 碱金属热消融原理	(278)
11.4.2 碱金属热消融法升温特性典型实验	(280)
11.4.3 碱金属热疗剂量问题	(285)
11.4.4 碱金属热消融法的发展态势	(287)
11.5 肿瘤治疗中疗效与低价化矛盾的对立统一	(288)
11.6 先进肿瘤治疗设备低价化前景展望	(289)
参考文献	(290)
第 12 章 肿瘤全身热疗学中的基础与应用问题	(291)
12.1 导言	(291)
12.2 体温升高与人体免疫力的关系	(291)
12.3 肿瘤全身热疗研究概况	(292)
12.4 体外循环加热式全身热疗方法	(294)
12.5 典型全身热疗方法加热效果的理论评估	(295)
12.5.1 理论模型	(296)
12.5.2 模型求解	(299)
12.5.3 典型算例及讨论	(299)
12.6 血管介入加热式肿瘤全身热疗方法	(303)
12.6.1 模拟测试平台	(304)
12.6.2 加热探针加热能力试验评估	(306)
12.6.3 探针热损伤及血流动力学参数测定	(306)
12.6.4 血管介入式全身热疗升温性能评估	(307)
12.6.5 血管介入加热探针加热能力理论评估	(310)
12.7 血管介入式全身热疗方法动物实验研究	(312)
12.7.1 实验材料和方法	(312)
12.7.2 动物实验结果	(314)
12.8 刻画全身热疗方法的房室理论模型	(318)
12.8.1 数学模型	(320)
12.8.2 体温调节控制系统	(326)
12.8.3 求解方法	(327)
12.8.4 计算结果分析	(330)
12.9 全身热疗中的体温监测问题	(335)
参考文献	(342)
第 13 章 肿瘤纳米热疗学	(346)
13.1 导言	(346)
13.2 纳米肿瘤热疗学概况	(346)

13.3	纳米热疗中的材料选择与输运问题	(348)
13.4	磁性纳米颗粒及其产热特点	(350)
13.5	磁性纳米颗粒的种类及其制作方法	(352)
13.5.1	磁流体	(353)
13.5.2	磁性脂质体	(353)
13.5.3	磁性玻璃陶瓷纳米颗粒	(354)
13.6	外加磁场的参数选择及热疗仪的设计	(355)
13.7	肿瘤治疗效果评估	(356)
13.8	纳米肿瘤热疗温度场预示	(357)
13.9	基于纳米颗粒的射频适形治疗	(360)
13.10	肿瘤纳米热疗法在体研究	(361)
13.11	基于其他热诱发方式的纳米热疗方法	(362)
13.11.1	近红外诱导的纳米热疗	(362)
13.11.2	超声诱导的纳米热疗	(364)
13.12	纳米热疗学中的基础科学问题	(365)
	参考文献	(366)
第 14 章	肿瘤热疗过程的优化策略及高温损伤特性的定量评估	(370)
14.1	导言	(370)
14.2	肿瘤热疗中的温度监测及功率选择问题	(370)
14.3	热疗参数优化及温度测定	(372)
14.3.1	热疗参数选择	(372)
14.3.2	温度场的无损监测	(372)
14.4	定量刻画热损伤过程的速率理论	(373)
14.5	速率系数确定	(376)
14.6	定量刻画生物组织受热损伤度的熵产理论	(377)
14.7	生物活体组织的熵产率控制方程	(378)
	参考文献	(380)

第1章 绪 论

1.1 导 言

当前,在人类所面临的各种重大疾病中,恶性肿瘤已成为使人致死的主要疾病之一。长期以来,如何有效地消除人体肿瘤一直是临床医学界竞相追求的重大目标。迄今,除传统的手术切除、放射治疗及化疗外,生物医学工程界正逐步发展出各类治疗肿瘤的新方法,本书论述的热疗方法正是其中比较有前景的技术之一。与其他治疗方式相比,由于热疗的核心在于提升人体目标组织自身的温度,其对人体的副作用及伤害性均远低于常规手术切除、放疗和化疗等措施,该方法因此在肿瘤医学中赢得了“绿色疗法”的美誉。肿瘤热疗物理学的主要目标就在于定量研究和利用组织升温效应,从而实现对目标肿瘤的杀灭作用。此方面涉及的范畴相当广泛,包括医学生物学、物理学等诸多方面,本书着重介绍热疗物理学及其相关基础工程学问题。关于肿瘤热疗生物学方面的研究,国内外已有大量文献著作对其进行了阐述,感兴趣的读者可进一步查阅。

1.2 肿瘤治疗的现实需求

当前,科学技术的不断进步使越来越多的疾病得以攻克,但患恶性肿瘤(癌症)的病人的死亡率仍然居高不下(邓中山,2005)。据统计,每年死于恶性肿瘤的人在全球不同地方均居各种死因的前几位(Parkin,1998)。世界卫生组织2003年4月3日在日内瓦发表《世界癌症报告》指出(Stewart,Kleihues,2003),如果不采取预防措施,到2020年癌症发病率将可能比现在增长50%。在2000年,全球因恶性肿瘤死亡的占了总死亡人数(5600万)的12%。在许多国家,1/4以上的死亡原因是癌症。同样在2000年,530万例男性和470万例女性患上恶性肿瘤,总计有620万例死于此病。与1990年相比,全球癌症患者的发病率增长了19%,死亡率增长了18%。报告还指出,发展中国家同发达国家一样,癌症也已成为一个主要的公众健康问题。据我国卫生部调查统计(<http://www.moh.gov.cn/>),20世纪70年代以来,我国的癌症发病率一直呈上升趋势,只是癌症谱有所变化,原高发的食管癌、宫颈癌、胃癌等有不同程度的下降,而肺癌、乳腺癌、结肠癌等发病率仍在上升,尤其是大城市和沿海发达地区有较大幅度增加,这主要是与生活方式和饮食结构

等有关。目前我国每年癌症的发病人数约为 200 万,死于癌症的人数超过 140 万,高居各种死因的榜首。表 1.1 给出了 2003 年我国部分市县前十位疾病死亡率及死亡原因构成,这一统计数据表明,恶性肿瘤已成为严重威胁我国人民生命安全的主要杀手。因此,发展新的高效肿瘤治疗方法及对现有治疗措施进行深入研究并提高其疗效,已成为生物医学工程领域里十分重要的课题。

表 1.1 我国部分市县 2003 年度前十位疾病死亡率及死亡原因构成

排序	市			县		
	死亡原因	死亡率 1/100 000	构成/%	死亡原因	死亡率 1/100 000	构成/%
1	恶性肿瘤	134.54	25.47	恶性肿瘤	95.68	25.28
2	脑血管病	105.40	19.95	脑血管病	89.89	23.75
3	呼吸系病	77.29	14.63	呼吸系病	70.86	18.72
4	心脏病	76.23	14.43	心脏病	45.53	12.03
5	损伤及中毒	32.55	6.16	损伤及中毒	21.54	5.69
6	消化系病	19.31	3.66	内分泌和代谢疾病	14.53	3.56
7	内分泌和代谢疾病	14.05	2.66	消化系病	10.52	2.78
8	泌尿生殖系病	7.08	1.34	泌尿生殖系统	7.17	1.89
9	神经系病	4.81	0.91	围生期病	372.17	1.11
10	围生期病	162.14	0.89	肺结核	4.17	1.10
合计			89.09			92.91

数据来源:中华人民共和国卫生部统计数据《2004 年中国卫生统计提要》

(<http://www.moh.gov.cn/communique/infoopen.aspx?id=141>)

目前除了传统手术切割之外,生物医学工程界还研究出各种治疗肿瘤的方法,如化疗(chemotherapy)、放疗(radiotherapy)、热疗(hyperthermia)及冷冻疗法(cryotherapy)(刘静,2007)等。其中,热疗由于其安全性高、副作用小、使用方便、并发症少以及疗效确切等显著优点而受到广泛关注(林世寅等,1997;李鼎九等,2003);此外,热疗还可与放疗、化疗产生互补作用,增加患者对放疗、化疗的敏感性(Falk,Issels,2001),因此被国际医学界称为“绿色疗法”。正是由于以上这些优点,热疗法已拓展应用到几乎所有肿瘤临床科目,如口腔、皮肤、直肠、肝脏、胃、肺、乳腺、前列腺及大脑等部位肿瘤的治疗。

1.3 肿瘤热疗的起源及研究现状

肿瘤热疗已有相当久远的历史。溯根求源,我国古代就有用热来治疗疾病的传统,并创造了灸术,现在民间仍有用火针、烧红的小烙铁来治疗浅表肿瘤的例子。西方论及用热治疗肿瘤的比较可靠的文献首推 1866 年德国医生 Busch 的报道(林世寅等,1997;李鼎九等,2003)。他叙述了 1 例经组织学证实为恶性的面部肿瘤,

因两次丹毒感染,高烧后肿瘤消退,患者存活。Busch 的报道引起了人们的极大兴趣,随后许多学者在基础及临床研究中进一步揭示了热疗的作用原理及机制。此后热疗的疗效逐步得到广泛认可并逐渐形成了独立的学科体系——肿瘤热疗学。其间国际热疗学界发生的两件大事极大地推动了肿瘤热疗的发展:1975 年在美国华盛顿召开了第一届国际肿瘤热疗会议;1985 年编辑出版了《国际热疗杂志》。目前世界各地已成立了众多的有关肿瘤热疗的专业组织,如国际临床热疗学会、北美热疗学会、欧洲热疗学会、亚洲肿瘤热疗学会等,并已经有大量的有关肿瘤热疗学的论文和专著发表。我国肿瘤热疗研究与国际基本同步,始于 20 世纪 70 年代,至今全国已有 300 多家医院开展热疗临床研究,1980 年还在北京召开了第一届全国热疗会议,此后会议一直延续下来。

通常,超出人体正常生理温度范围($33\sim 37^{\circ}\text{C}$)的加热作用可能对组织及细胞造成损害,且超出的数值越大,所导致的损害越严重,但目标细胞经受加热作用时,最终是否被成功杀灭既取决于加热温度,也依赖于作用时间(图 1.1),所以说,肿瘤高温治疗中存在热疗剂量的问题(Dewey, et al., 1977)。而且,在实际治疗过程中,并不能一味地升高肿瘤部位的温度,因为在杀灭肿瘤的同时还要尽可能地确保不会对邻近的健康组织或器官造成损伤,否则就可能得不偿失。但遗憾的是,到目前为止,大多加热治疗方案仅仅是依据临床医生的经验来确定,理论指导比较缺乏。这种凭经验的实际状况,在很大程度上降低了热疗的效果,而且使热疗的应用停留在感性认识阶段。要想彻底改变这种状况,系统而全面地开展热疗相关热物理问题的理论和实验研究就显得十分必要。由于人体组织不同于一般工程材料,其传热除了受组织的高度非均匀性、代谢产热及血液灌注等影响外,大血管的作用也不容忽视,因而其传热机制远非普通传热定律所能描述,这就决定了热疗过程中的热物理问题实际上是一个极复杂并极具挑战性的研究课题(刘静,王存诚,1997)。

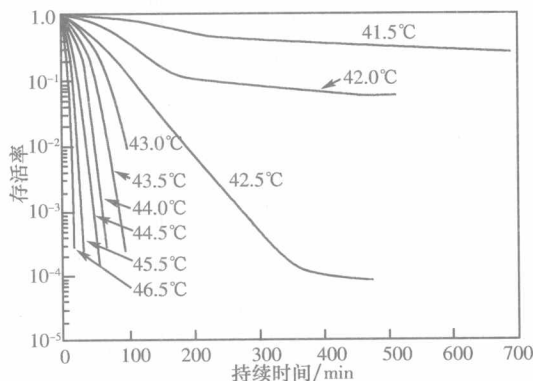


图 1.1 非同步 CHO 细胞(中国仓鼠卵巢细胞)受不同温度在不同持续时间加热下的存活曲线(Dewey, et al., 1977)

1.4 肿瘤热疗的物理学及医学生物学机制

当前影响肿瘤热疗效果的各种因素中,最为关键的是加热技术。理想的加热要求做到 100% 的肿瘤组织被加热到其杀伤阈值温度以上,并维持一定时间,以彻底摧毁病灶组织,但同时还要避免肿瘤周围的正常组织或器官过热而受损伤。这就对从事生物医学工程研究的科技人员提出了许多亟待解决的关键问题,如高温杀死细胞的机制是什么? 不同细胞的热耐受性有何差别? 影响热(高温)治癌的因素有哪些? 什么样的加热场(空间、时间)安全有效? 多大的热剂量最为合适? 以上一系列问题的解决还依赖于对热疗过程中组织内部温度测量,于是肿瘤热疗对测温技术也提出了新的挑战。

细胞死亡可以分为细胞坏死和凋亡两种类型(林世寅等,1997;李鼎九等,2003)。细胞坏死是指机体或细胞受到外界强烈的刺激,如物理的低氧、低温或高温,以及化学因素损伤时所发生的一种强烈而快速的被动性的细胞死亡过程。坏死最早的形态学特征变化是细胞发生肿胀,胞浆和细胞器均发生肿胀,细胞膜和细胞器膜继而破溃和消失。与细胞坏死过程截然不同,细胞凋亡是一种细胞主动的、由各种生理或病理性因素诱发的,并受各种基因调控的编程化死亡过程(李鼎九等,2003)。细胞凋亡后,会在形态学上表现出独特的改变:细胞首先变圆,随即与周围细胞连接消失,微绒毛丢失,胞浆浓缩,染色质则浓缩成大小不等的半月状,并凝聚在核膜周边,再裂解为小片段,核仁裂解,进而细胞膜内陷将细胞自行分割包裹,形成外有包膜的细胞凋亡小体(apoptosis body)(Rong, Mack, 2000)。凋亡起始于核内 DNA 的断裂,坏死则起始于膜功能的改变,后期也发生细胞核内 DNA 降解,两种死亡以不同途径和方式进行,最后殊途同归,都进入后阶段的继发性死亡。加温和辐射、化疗药物一样,都可引发细胞的凋亡(Nakano, et al., 1997)。但在极高温情况下,细胞的死亡形式就会由凋亡变为坏死。传统热疗和亚高温热疗(图 1.2)中,肿瘤的杀灭机制为细胞凋亡。因此,通过了解细胞凋亡的机制,对于增强热疗对肿瘤细胞的凋亡效应,无疑具有十分重要的意义。

肿瘤细胞是由机体细胞发生突变、转化而致。虽然肿瘤细胞有些基因的结果或表达发生了改变,但其多数基因和表达与正常细胞相似。肿瘤细胞的温度生物效应与正常细胞既有相似性,又存在一定的差异,正常细胞加热到 45℃ 以上才开始死亡,而肿瘤细胞加热到 40~43℃ 就会开始死亡(Roemer, 1999)。肿瘤细胞和正常细胞在热敏感性方面本身并无明显区别,但多数肿瘤细胞在长期代谢性消耗状态下慢性缺氧,加上酸性环境和营养不良,使肿瘤细胞对热疗的敏感性明显增加(O'Hara, et al., 1995)。此外,由于肿瘤组织内乏氧的特点,热疗后酸性代谢产物乳酸和 β -羟丁酸含量明显增加,更加剧肿瘤细胞死亡,因此热疗对乏氧肿瘤细胞更

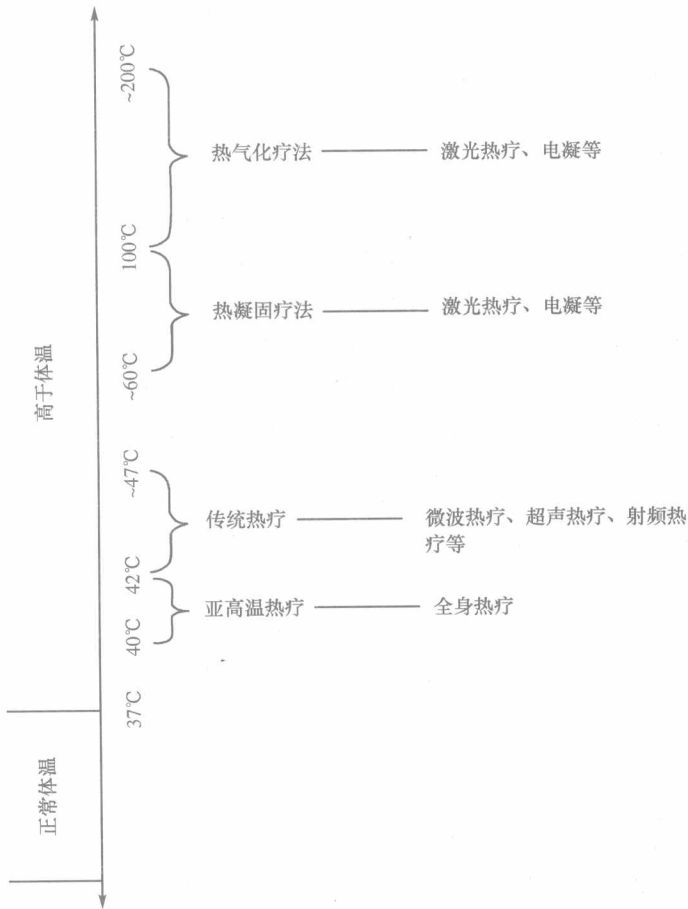


图 1.2 各种热疗法的温度范围及分类

具选择性杀伤作用(Engin,et al. , 1994)。

热敏感性(thermosensitivity)即细胞对热损伤的敏感程度,它是影响肿瘤热疗疗效的一个重要因素。高温治疗肿瘤是通过细胞凋亡机制杀伤细胞,而凋亡的发生受多种基因及蛋白的调控。其中,热休克蛋白(heat shock protein, HSP)的作用较为显著(Mosser,et al. , 1997)。研究表明,热休克蛋白与肿瘤细胞热耐受的产生有关,增加肿瘤细胞内 HSP 的表达,细胞对热杀伤的敏感性下降;反之,下调细胞内 HSP 的表达,则能提高热敏感性(Wissing,Jaartel, 1996)。HSP 过表达能降低应激所致的某些蛋白的变性及聚集,所以普遍认为 HSP 是通过其再折叠及抗蛋白聚集来保护细胞的。基于热休克蛋白与细胞热耐受性的关系,就可以通过提高其热休克蛋白表达来保护热疗过程中肿瘤附近的重要组织或器官,降低过热造成