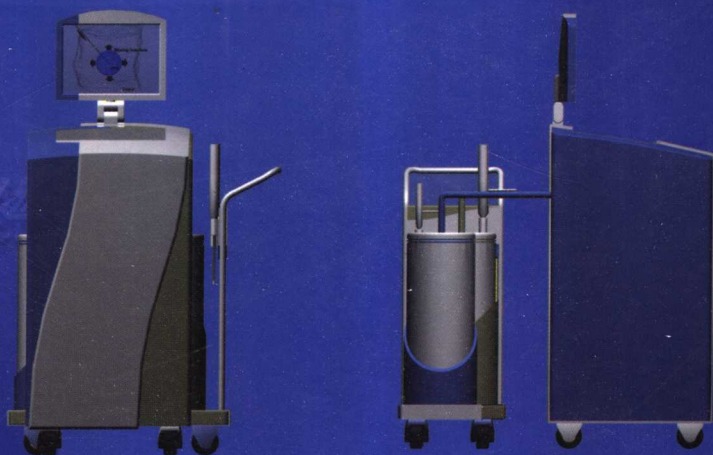


低温

生物医学工程学原理

刘静 编著



科学出版社

www.sciencep.com

低温生物医学工程学原理

刘 静 编著

科学出版社

北 京

内 容 简 介

针对低温外科手术在肿瘤微创治疗领域的应用、优点及影响,结合该领域的发展,本书从工程学的角度出发,系统介绍低温医学的特点及若干典型低温医疗仪器的发展情况,进而深入讨论和剖析低温医学实践中的基础工程学原理,并归纳出该领域内若干可供探索的途径和新方向,特别对一些典型的肿瘤冷冻治疗机理也将予以阐述。

本书可供肿瘤临床、生物医学工程学、生物学、物理学、医疗仪器、影像医学、传热学及制冷与低温工程等领域的医师、研究人员、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

低温生物医学工程学原理 刘静编著 —北京:科学出版社,2007

ISBN 978 7 03 018067 4

I. 低… II. 刘… III. 低温工程:生物医学工程 IV. R318.52

中国版本图书馆CIP数据核字(2006)第112241号

责任编辑:鄂德千 张 静 责任校对:桂伟利

责任印制:安春生 封面设计:陈 敬

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>

丽源印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007年1月第一版 开本:B5(720×1000)

2007年1月第一次印刷 印张:22

印数:1—3 000 字数:414 000

定价:40.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈新欣〉)

前 言

肿瘤微创治疗正成为当代临床医学发展的前沿。在各种微创医学途径中，低温外科手术作为近年来涌现出的一种相当有效的新的物理疗法尤其引人注目，正逐步显示出其重大的医学临床价值。这一方法的治疗原理在于通过有控制性的冷冻及相应的辅助性措施，促使病变组织经历特定的降温、冻结及融化乃至更多复合过程，从而产生一系列不可逆损伤而达到消除病灶的目的，它可代替常规手术切除，具有麻醉镇痛、止血或减少出血以及能防止肿瘤扩散等优点，且副作用远低于放疗和化疗，因而在肿瘤治疗方面有“绿色疗法”之称。由于这些因素，低温外科手术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，特别是这种物理疗法已被公认为是一种治疗抗药性很强的大块肿瘤的重要方法。发展至今，已有多种低温医疗器械被推出，并在大量的医学临床实践中发挥了重要作用。然而，如何确保一个低温手术达到最佳的杀伤效果，至今仍是未被很好解决的课题。总体上，制约传统低温外科手术疗效的主要原因仍在于组织冷冻和融化控制方面的困难。这是因为，深部肿瘤的降温和加热若不进行严格的质量保证，并不总能实现令人满意的治疗。而不恰当的冷冻过程，其结果可能是造成对目标组织的保存而非杀伤作用（如生物材料的低温保存就是这个道理）。总之，低温对生命系统的作用是一种复合效应。因为冷冻引起的生理学规律牵涉到诸多学科，如热科学、生物学、病理学和医学工程学等方面，所以寻求理想的冷冻治疗方法并研制相应的先进医疗仪器是当前低温医学工程学发展的首要任务之一。

在低温医疗仪器的设计及应用中，涉及大量的基础工程学问题。由于低温医学技术的兴起，使得与低温医疗仪器相关及其作用于人体时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已经成为提高低温外科手术治疗水平最关键的环节之一，而其本身也是低温生物医学工程学向纵深发展的必然。毫无疑问，低温外科正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，低温医学实践的进程仍处于其发展初期，目前可供选择的仅有少数的医疗器械，新技术及新设备的发明正在促成一些新的肿瘤临床应用，其有可能或者已经开辟了新的医学实践方向，并为相关基础探索提供了崭新的研究工具。在大量的探索活动中，人们逐渐认识到，低温手术作用过程中，传统理论并不总适于描述所观测到的现象，而且，新型治疗方法的应用正处于积极的探索之中，治疗过程的实施也会变得越来越复杂，因而人们对低温外科手术过

程中的基础工程学原理和实验技术,乃至相应的医疗器械设计方法的需求也就与日俱增。迄今,在低温外科医学的理论与实践方面,临床医师及工程师们提出了一系列有效的措施,不少制约低温治疗效果的瓶颈正逐渐被打破,新的方法不断被提出,这些进展使得低温手术逐步发展成为肿瘤治疗方面的一种常规措施成为可能。另一方面,从基础科学的角度研究低温医学始终是拓展传统学科的一个重要出发点。为正确应用和发展这些方法,系统深入地掌握低温生物医学工程学中的一些基本原理和方法十分必要。

考虑到低温医学正成为生物医学工程领域内一门十分重要的学科,而用以分析和研究低温手术过程的理论与实验技术甚至研究对象等对于大多数熟悉传统医学工程学问题的研究人员和青年学生来说相对陌生,国际上系统介绍此方面内容的著作也不多见,为适应该领域迅速发展的需要,作者基于前期研究积累,对低温医学工程学领域内的一些主要问题进行了整理和评述,希望能提供一本满足上述需求的相对系统的著作。本书将突出介绍那些实施低温外科手术时所涉及的基本理论与实验方法。全书结构安排如下:第1章简要介绍了当前低温外科手术的研究态势、基本内容和研究方法;第2章分析了冷冻及融化引起的组织生物学效应及其内在物理机制,并阐述了相应的研究方法,以便于读者了解不同低温手术的作用机理;第3章介绍了几类实现低温医疗仪器的典型技术途径,其内容有助于新型医疗设备的设计、制造和应用;第4章特别以最近涌现出来的冷热复合式医疗方法为例,剖析了发展新型医疗器械的基本技术策略。由于实施低温外科手术最关键的环节之一在于发展先进的监测手段,为此第5章专门介绍了目前比较适宜于监测低温手术过程中冰球生长的几类方法,以便为发展数字化影像引导下的低温手术模式打下一定的基础;第6章归纳了当前分析低温外科手术过程中典型传热传质问题的基本理论模型和求解方法,此部分内容是研究低温手术过程的基础;第7章给出了求解低温外科手术中组织相变传热问题的一些典型数值计算方法,有助于发展在临床上有效的肿瘤治疗计划软件;第8章以低温外科手术过程中的复温问题为例,介绍了完整的低温手术过程的分析方法;考虑到在低温外科实践中,制约其最终治疗效果的因素很多,而血管传热效应是近年来揭示出来的一大类关键问题,为此第9章专门介绍了低温外科手术中的血管传热效应及相应的理论分析和试验研究方法;第10章阐述了低温外科手术中促成目标组织发生损伤的热应力机制及其研究方法;第11章着重剖析了几类富有启发性的控制冷冻手术过程的方法;最后,针对冷冻杀伤效果的定量刻画问题,第12章阐述了生物材料经受冷冻及复温损伤的活性评价问题及一些实验和理论策略。

应该指出的是,广泛意义上的低温医学学科领域实际上跨度相当宽广,它们可涉及如下范畴:低温生理、寒冷损伤、冷冻外科、生物材料的冷冻保存等,本书讨论的问题主要集中于低温外科医学工程学方面,至于在其他方向上取得的一

些重要成果,国内外已有数本著作对之进行了相对完整的阐述,感兴趣的读者可以查阅。限于主题,本书着重对冷冻外科方面的基础工程学原理进行介绍。即便如此,此方面的内容仍然牵涉诸多学科,本书虽力求全面,仍可能遗漏一些重要信息,这有赖于今后进一步补充。目前低温外科手术方面的相应基础研究和应用探索还远未达到完善的地步,因此本书反映的也只是其中极为有限的部分,出版本书的目的是希望能藉此促进我国低温医学技术的发展。若读者能从中有所收获,作者的初衷也就达到了。

在推动当今创新科技进步的各个前沿研究领域中,生物医学技术已成为关键。不难预想,21世纪医学工程技术的革命正在悄然来临。正因如此,世界范围内的许多著名大学及研究机构均对生物医学工程学给予了高度重视;而且,为适应该领域显著的学科交叉特色及持续发展的需要,许多大学建立了一些跨系、跨学院的课程,教授们在一些新的课程中不断将一些新的科研材料引入教学。许多国家和地区的一些重要政府项目均对此领域内的发展及其相关研究特别给予了大力支持,我国也投入了相当的人力物力开展研究,并在许多方面取得了引人瞩目的成绩。然而,也应意识到,我国在生物医学工程技术方面的研究虽已有坚实基础,但与发达国家异彩纷呈的医学工程分支相比,现有的专业范畴覆盖面尚窄,因而在一定程度上制约了全面拓展的空间。所以,全力加强国内生物医学工程学科体系的建设十分必要。本书的撰写也部分反映了作者对此问题的思考。

本书的写成是我近七年来指导数届研究生开展工作的一个回顾。这期间,我的学生们为此作出了重要贡献,其中,邓中山博士在数值计算方面完成了大量卓有成效的工作并开展了红外方面的测试工作;桂林博士在编制冷热刀医疗设备控制软件方面的工作使得整套设备的高效运行成为可能;张艳婷、于天骅、于丽娜、闫井夫、白小丹等同志完成了不少内容丰富的低温生物热学试验;吕永刚博士在低温麻醉的定量刻画方面进行了有益的尝试;此外,周建华博士后在激光融化生物组织方面作了很好的数值分析工作。特别是我的同事周一欣副研究员长期以来给予了鼎力相助,设计和加工出我所主持研制的冷热刀医疗设备中的大量零部件及系统,并完成了系列十分重要的试验工作;颜晓明高工设计制作了冷热刀医疗设备的电气控制系统,为不少实验工作的开展提供了关键保证。此外,煤炭总医院王洪武教授在肿瘤低温治疗方面的丰富实践经验,给予我不少启示,我们一起合作完成了诸多很有意义的工作。学界前辈周远院士、洪朝生院士及詹文山教授一直对我在一些新领域上的探索工作给予了宝贵的支持、关心和鼓励。作者在此谨对他们一并表示诚挚的感谢。本书部分工作得到国家自然科学基金委员会及中国科学院物质科学基地的宝贵支持,作者在此也一并表示感谢。

应该说,本书的撰写,自我于1999年应中国科学院“百人计划”之聘到中国科学院理化技术研究所工作起,就已启动。然而其间由于忙于大量具体的工

作，此书的撰写总是处于写写停停的状态，直到近一二年中才逐步形成框架。2005年秋季，我因应清华大学医学院的邀请，为生物医学工程系学生开出了一门高/低温医学工程学原理方面的新课，这在一定程度上促使我加快了本书的撰写进程。我期待着本书也能够在教学方面发挥一定的作用。

由于时间仓促，而且作者水平有限，书中内容难免有不妥之处，恳请读者批评指正。

刘 静

2006年3月于中关村

目 录

前言

| | |
|------------------------------------|----|
| 第 1 章 绪论 | 1 |
| 1.1 导言 | 1 |
| 1.2 低温医学技术的起源与现状 | 2 |
| 1.3 低温医学工程学发展态势 | 4 |
| 1.4 小结与展望 | 5 |
| 参考文献..... | 6 |
| 第 2 章 冷冻及融化引起的组织生物学效应 | 7 |
| 2.1 导言 | 7 |
| 2.2 低温对组织的杀伤特点 | 7 |
| 2.3 组织冷却效应引发的物理化学行为 | 9 |
| 2.4 冷冻及融化过程中的组织杀伤效应..... | 10 |
| 2.5 融化及加热效应..... | 15 |
| 2.6 抑制疼痛的神经冷冻损毁疗法..... | 16 |
| 2.6.1 冷冻抑制疼痛的机制 | 17 |
| 2.6.2 冷冻抑制疼痛中的热物理问题剖析 | 17 |
| 2.7 低温麻醉过程的神经元电响应机制..... | 18 |
| 2.7.1 Hodgkin-Huxley 模型 | 19 |
| 2.7.2 皮肤组织内的温度场刻画..... | 20 |
| 2.7.3 不同热场情况下的神经响应特点 | 22 |
| 2.8 用于抑制疼痛及研究神经信号传导的局部冻融方法..... | 23 |
| 参考文献 | 27 |
| 第 3 章 实现低温医疗仪器的典型技术途径 | 30 |
| 3.1 引言..... | 30 |
| 3.2 基于相变制冷的低温冷冻医疗器械..... | 30 |
| 3.3 基于气体节流制冷效应的低温医疗仪器..... | 32 |
| 3.4 基于热电制冷效应的低温医疗仪器..... | 36 |
| 3.5 直接制冷的冷冻医疗设备..... | 37 |
| 3.6 冷空气低温疗法及其装置..... | 37 |
| 3.7 低温桑拿的概念及其物理装备..... | 38 |

| | | |
|------------|--------------------------|-----------|
| 3.8 | 治疗心脏病的低温手术设备 | 38 |
| 3.9 | 低温麻醉技术及装置 | 39 |
| 3.10 | 具有冷热双重作用的复合式手术设备 | 40 |
| 3.11 | 浸冷式冷热复合型医疗设备 | 41 |
| 3.12 | 用于腔道肿瘤冷冻治疗的柔性探针 | 42 |
| | 参考文献 | 42 |
| 第4章 | 冷热复合式肿瘤微创治疗模式及其评价 | 45 |
| 4.1 | 导言 | 45 |
| 4.2 | 氩氦刀医疗设备的冷冻和复温性能 | 46 |
| 4.2.1 | 氩氦刀离体及在体动物实验研究 | 47 |
| 4.2.2 | 活体动物组织中的冻结与复温情况 | 49 |
| 4.2.3 | 氩氦刀工作过程中工质气体的消耗特性 | 52 |
| 4.2.4 | 不同直径氩氦刀工作性能的比较 | 53 |
| 4.2.5 | 采用不同功率比的氩氦刀工作性能对比 | 53 |
| 4.3 | 新型冷热刀微创医疗技术的提出及设备发展情况 | 54 |
| 4.4 | 典型冷热刀医疗设备工作原理 | 56 |
| 4.5 | 冷热刀杀灭肿瘤的作用机理剖析 | 59 |
| 4.6 | 冷热刀冻结及加热性能的离体及在体动物实验评价 | 60 |
| 4.7 | 冷热刀作用下的组织热冲击现象 | 65 |
| | 参考文献 | 67 |
| 第5章 | 低温外科手术过程的监测方法 | 69 |
| 5.1 | 导言 | 69 |
| 5.2 | 监控低温外科手术过程的典型途径 | 70 |
| 5.2.1 | 数学模型预测法 | 70 |
| 5.2.2 | 局部体温监测法 | 70 |
| 5.2.3 | 影像监测技术 | 71 |
| 5.3 | 监测低温外科手术的超声成像方法 | 72 |
| 5.4 | 超声监测中的脉冲回波法分析 | 75 |
| 5.5 | 监测组织冻结过程的超声多普勒效应法 | 81 |
| 5.6 | 监测低温外科手术的磁共振成像法 | 84 |
| 5.7 | 监测低温手术过程的电阻抗测量法 | 89 |
| 5.8 | 实际冷刀作用下组织低频电阻抗响应特性 | 93 |
| 5.9 | 监测冰球增长的 X-CT 方法 | 101 |
| 5.10 | 监测低温手术中冰球生长过程的可见光谱成像法 | 105 |
| 5.11 | 低温外科手术中的红外测温监测技术 | 108 |

| | |
|------------------------------------|------------|
| 参考文献 | 111 |
| 第 6 章 典型的低温生物传热传质学模型 | 113 |
| 6.1 导言 | 113 |
| 6.2 生物组织中的传热与普通传热问题的差异 | 114 |
| 6.3 细胞或组织的微观冻结模型 | 115 |
| 6.3.1 单细胞水分传输问题 | 115 |
| 6.3.2 组织尺度的水传输模型——Krogh 模型法 | 117 |
| 6.3.3 网络热力学模型 | 119 |
| 6.4 无相变发生时的瞬态生物传热问题 | 119 |
| 6.5 有相变发生时的瞬态传热问题 | 121 |
| 6.6 描述有限区域组织相变问题的移动热源模型 | 122 |
| 6.6.1 具有对流边界的相变传热问题的解析解 | 123 |
| 6.6.2 皮表受预冷平板冻结时相变问题的解析解 | 126 |
| 6.6.3 积分方程的简化求解方法 | 126 |
| 6.6.4 融化过程的求解 | 127 |
| 6.7 非理想溶液组织的冻结相变传热模型 | 128 |
| 6.8 相变过程中的固-液相界面及特殊边界条件 | 131 |
| 6.8.1 冻结过程中皮肤表面的边界条件 | 131 |
| 6.8.2 组织中含有大血管时的冻结边界条件 | 132 |
| 6.9 带有血液灌注项的稳态生物传热相变问题 | 132 |
| 6.10 带有血液灌注项的瞬态生物传热相变问题 | 134 |
| 6.11 基于血管解剖结构的生物传热相变问题 | 135 |
| 参考文献 | 139 |
| 第 7 章 低温手术相变传热问题的数值模拟方法及其应用 | 141 |
| 7.1 导言 | 141 |
| 7.2 低温生物相变传热方程的求解特点 | 142 |
| 7.3 求解冷冻手术中冻结与复温问题的有限差分法 | 143 |
| 7.4 模拟多维相变生物传热问题的双倒易边界元方法 | 147 |
| 7.4.1 模型及算法 | 148 |
| 7.4.2 双倒易边界元算法 | 150 |
| 7.4.3 算例分析 | 152 |
| 7.4.4 正常组织的冻结问题 | 154 |
| 7.4.5 肿瘤组织的冻结问题 | 156 |
| 7.4.6 由多把冷刀引起的相变问题 | 160 |
| 7.5 肿瘤冷热合并治疗中的组织三维温度场数值模拟 | 165 |

| | | |
|------------|--------------------------|------------|
| 7.5.1 | 模型和算法 | 167 |
| 7.5.2 | 算例分析 | 167 |
| 7.5.3 | 数值算法的校验 | 170 |
| 7.5.4 | 单把冷热刀冷冻复温特性 | 171 |
| 7.5.5 | 三把冷热刀插入深度相同情形 | 173 |
| 7.5.6 | 三把冷热刀插入深度不同情形 | 175 |
| 7.5.7 | 冷热探针先热疗后冷疗情形 | 177 |
| 7.5.8 | 问题讨论 | 178 |
| | 参考文献 | 184 |
| 第8章 | 低温外科手术过程中的复温问题 | 187 |
| 8.1 | 导言 | 187 |
| 8.2 | 一维三区域复温问题的理论模型 | 187 |
| 8.2.1 | 复温前的组织初始温度分布 | 190 |
| 8.2.2 | 以固定体表温度的方式加热组织时的复温情况 | 191 |
| 8.2.3 | 体表采用热水加热时的复温情况 | 192 |
| 8.2.4 | 微波空间加热时的复温情况 | 194 |
| 8.2.5 | 不同相变温度对组织瞬态温度的影响 | 196 |
| 8.2.6 | 血液再灌注特性对组织瞬态温度的影响 | 197 |
| 8.3 | 解冻生物组织的激光加热问题 | 199 |
| 8.3.1 | 激光在组织内传输的 Monte Carlo 模拟 | 201 |
| 8.3.2 | 传热学模拟 | 203 |
| | 参考文献 | 208 |
| 第9章 | 低温外科手术中的血管传热效应 | 210 |
| 9.1 | 导言 | 210 |
| 9.2 | 肿瘤与血管的关系 | 210 |
| 9.3 | 低温外科手术中的血管传热研究现状 | 212 |
| 9.4 | 单根血管下的低温生物传热模型 | 213 |
| 9.5 | 单根血管组织的低温传热效应预测 | 219 |
| 9.6 | 肿瘤冷冻治疗中的三维大血管相变传热模型 | 223 |
| 9.7 | 肿瘤低温治疗中大血管对三维组织相变传热的影响预测 | 226 |
| 9.8 | 血管相变传热效应的概念性模拟实验 | 234 |
| 9.9 | 实际冷刀作用方位对血管冻结的影响实验研究 | 238 |
| 9.9.1 | 单根血管模拟试验 | 238 |
| 9.9.2 | 平行逆流血管模拟实验 | 240 |
| 9.10 | 基于红外热图刻画低温手术中的血管传热效应 | 242 |

| | |
|--|------------|
| 9.11 模拟无血管情况下低温外科过程的红外实验····· | 243 |
| 9.12 冷冻外科情形下血管传热效应的红外模拟实验····· | 245 |
| 9.13 冷冻外科情形下在体动物血管传热效应的红外实验····· | 248 |
| 参考文献····· | 251 |
| 第 10 章 低温外科手术中的热应力问题 ····· | 253 |
| 10.1 引言····· | 253 |
| 10.2 生物组织冻结及复温过程中的热应力····· | 254 |
| 10.3 生物组织在强烈冷热作用下的应力冲击现象····· | 258 |
| 10.4 热应力波的理论分析····· | 262 |
| 10.5 非 Fourier 效应对生物材料冷冻过程中热应力的影响····· | 264 |
| 参考文献····· | 274 |
| 第 11 章 冷冻外科手术过程的控制策略 ····· | 276 |
| 11.1 引言····· | 276 |
| 11.2 增强低温手术杀伤效果的复合式治疗方法····· | 277 |
| 11.3 可控制冰球生长大小的低温冷冻探针····· | 279 |
| 11.4 增强低温手术杀伤范围的功能溶液注入法····· | 280 |
| 11.5 注射功能液以实现选择性冷冻组织的数值模拟····· | 286 |
| 11.5.1 未注射功能性溶液情形····· | 288 |
| 11.5.2 注射高热导率功能性溶液情形····· | 289 |
| 11.5.3 注射低潜热功能性溶液情形····· | 291 |
| 11.5.4 温度依赖性热物性的影响····· | 293 |
| 11.6 低温外科手术中正常组织的热保护问题····· | 294 |
| 参考文献····· | 296 |
| 第 12 章 生物材料经受冷冻及复温损伤的定量评价 ····· | 299 |
| 12.1 引言····· | 299 |
| 12.2 快速检测生物活性的降温动力学曲线方法····· | 299 |
| 12.3 改进的测定生物组织活性的循环温差法····· | 303 |
| 12.4 检测生物样品活性的电阻抗方法····· | 306 |
| 12.5 刻画生物样品冷热损伤程度的熵产理论····· | 320 |
| 12.6 典型冷冻及复温过程的熵产率分析····· | 323 |
| 12.7 刻画由冷热损伤引起的组织熵产变化及损伤度的关系式····· | 327 |
| 参考文献····· | 331 |
| 索引 ····· | 333 |

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(Parkin 1998)。据统计(常兆华 2003),在美国,被确诊患有癌症的病人有 500 万,每年因此死亡的人数在 60 万以上,且每年新增癌症病人约 140 万。而在我国,每年仅因恶性肿瘤而死亡的人数就高达 140 万,形势相当严峻。因此,如何有效地消除人体肿瘤长期以来一直是临床医学竞相追求的重大目标。实际上,我国在历届的科技计划中均将肿瘤治疗问题列为重大专项予以推进。迄今,除传统的手术刀切除、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,如低温冷冻、激光手术、射频热疗、微波热疗、超声热疗、放射治疗、化疗、药物治疗、酒精注射及电凝治疗等(常兆华 2003;于天骅,刘静 2004)。在这些方法中,低温外科手术近年来的进展尤为引人注目(Rubinsky 2000)。这是一大比较新颖的物理疗法,其实施过程通常是以一种微创的方式将冷冻探针(人们习惯称之为冷刀)插入到恶性肿瘤部位,利用特定技术在刀头实现可控制性的降温 and 升温功能,并持续不断地冷冻、解冻病灶,从而产生一系列不可逆损伤而达到消除病灶的目的。通过长期的医学临床实践,该方法的独特优点逐步被发掘出来,正拓展应用到诸多临床科目,如口腔、皮肤、直肠、泌尿、妇科、肿瘤、神经外科、兽医学乃至美容等方面(刘金刚,刘作斌 1993;华泽钊,任禾盛 1994;章崧英等 1994)。例如,所有皮肤肿瘤均可通过冷冻的办法加以治疗,且其五年治愈率在 90%~98%;另外,研究人员在一些人体深部如肺、乳腺、前列腺及大脑等部位肿瘤的治疗方面也报道了不少令人鼓舞的成果。

与其他治疗方式相比,低温外科手术具有如下在临床上极具吸引力的优点(刘金刚,刘作斌 1993;华泽钊,任禾盛 1994;章崧英等 1994):① 止血。由于低温作用可使血管收缩乃至凝结,止血作用好,由此可显著减少手术的出血量,因而比较有利于防止肿瘤细胞的扩散;② 无痛。由于低温对神经末梢有麻痹作用,有助于阻断神经信号的传递,继而可减轻病人疼痛,这类手术甚至可在无需麻醉的情况下进行;③ 低温冷冻有杀菌作用,能有效地防止手术后感染;④ 手术后形成的血栓和可能的免疫效应,有利于进一步持续地杀伤病灶细胞;⑤ 可与放疗、化疗相结合,取得更佳疗效。这是因为,经受低温杀伤后,细胞膜遭受破坏,化学药物更易于进入病变细胞内发挥作用;同时,肿瘤细胞对放射线也更为敏感;⑥ 费用低。低温

治疗所需仪器设备的运行相对方便。作为一种微创手术,低温治疗后引发的护理问题比较简单;⑦ 低温手术的独特优点还在于其杀伤范围可以通过影像设备直接监测和控制。在超声波、核磁共振成像仪或 X-CT 观察下,结冰区与非结冰区的差异一目了然,且冰晶形成区与周边健康组织间可形成一个非常明显的轮廓线,这就为临床中灵活地操作低温治疗设备提供了便利。

然而,也应看到,当前低温医学技术在治疗肿瘤方面的疗效仍受到一定限制,这主要是冷冻和融化控制方面的困难所致。一方面,由于冷冻探针需插入到深部肿瘤实施治疗,因而要求由此引起的机械创伤应尽可能小,与此同时,还必须保证冷冻探针不至对沿程健康组织造成冻伤;另一方面,深部肿瘤的降温及复温过程若不进行严格的质量保证,很难得到预期的治疗效果。所以,寻求理想的冷冻治疗方法并研制相应的低温外科医疗器械是当前低温医学界的首要任务之一,其成果必然会推动肿瘤冷冻治疗水平的提升。事实上,正是这些需求的现实迫切性,构成了低温生物医学工程学赖以发展的动力。

作为生物医学工程学领域内的一门新兴的交叉学科,低温医学的主要目标就在于研究利用降温及相关的一系列物理化学效应来实现医学生物学应用。实际上,此方面所涉及的范畴相当广泛,包括人体的冻伤和防冻、低温麻醉、低温脑复苏;人体重要细胞、组织、器官的低温保存、移植及临床应用;以及利用低温手术器械杀伤病变组织如肿瘤等。限于篇幅,本书着重介绍的是低温技术在肿瘤临床治疗方面的基础工程学问题。

1.2 低温医学技术的起源与现状

利用低温实现医疗目的实际上久已有之(刘金刚,刘作斌 1993;章崧英等 1994),其最初主要用于消炎和镇痛。早在古埃及时代,人们就知道冷敷可以减轻炎症,因而尝试了冷的医疗作用,并借助于寒冷来减轻某些骨与关节疼痛。此外,人们也利用寒冷来控制出血和水肿。近两个世纪以来,利用冷冻减轻肢体手术中的疼痛被用于战场救护,人们还注意到冷可使癌症放慢发展,于是冷冻治疗肿瘤、皮肤除痣以及处理癌前病变等实践活动才逐步走入医生的视野。早期,由于缺乏相应的制冷技术,临床实践中可供利用的仅有白雪这类天然存在的低温介质,不过,在此基础上也衍生出一些相关方法,如采用冰盐水、冰袋等措施。此后,随着气体液化技术的建立,液氮的医学应用受到了空前的重视,一些研究者采用棉球蘸液氮冻结皮肤,治疗皮肤疣。此后,又有学者使用固体 CO_2 (干冰)来治疗多种皮肤病。一些学者则尝试采用喷射制冷剂的方法治疗疾病,并设计了手持式冷冻装置,利用液体空气治疗肿瘤。以后,虽然陆续有冷冻治疗的报道,但均因低温器械的性能不够理想而进展缓慢。

从以上回顾可以看出,在低温医学漫长的发展过程中,由于受早期科技水平的限制,低温医学技术并没有取得突破性进展。现代低温外科技术的兴起主要起始于上世纪中叶。人们一般认为,低温外科方面真正里程碑式的工作源于1961年,美国神经外科医生 Cooper 与工程师 Lee 合作制作了一个可调节温度的液氮冷冻式治疗装置,用于破坏和治疗良性及恶性肿瘤。这种治疗仪的核心在于通过中心导管将液氮输送至冷刀头部后再沿同心套管返回,而外层则为真空结构以实现良好的隔热效果,冷刀头的温度最终保持在液氮沸点温度 -196°C 附近,可以破坏的局部组织大至数厘米。该器械首先应用于神经外科并取得成功,从而揭开了低温外科技术上新的一页。这种结构可在将冷量传送到待治疗部位的同时而又尽可能减小对沿程健康组织造成伤害,因而其结构一直沿用至今,几无变化,成为当前最主要的低温冷刀装置。目前在冷冻治疗方面,一般采用的正是利用载有制冷剂如液氮等的探针,从体表或深部实施冻结手术。

不过,低温治疗肿瘤虽然得到了相当程度的临床应用,但由于受低温制冷、温度测量、冰球实时监测以及靶向引导技术等制约,在过去的二三十年间,肿瘤低温治疗的基础和临床研究进展渐趋缓慢,其治疗范围主要限于浅表肿瘤(如皮肤癌)。在治疗体内恶性肿瘤方面,只有在病人病情发展到晚期且其他方法无法实施时,该方法才作为一种姑息性疗法而被当作实验性的尝试,目的在于控制病情而非治疗。直到20世纪90年代,由于多冷刀系统的研制成功,包括皮下穿刺等微创介入辅助器材的广泛应用,以及超声图像监测等的普及,低温冷冻手术又重新恢复了活力,在许多情况下成为微创介入治疗肿瘤的最佳甚至是唯一选择。到目前为止,已有数十万例前列腺癌、肝癌、子宫肿瘤等采用超低温手术法治疗获得成功,且该方法具有手术时间短(2小时左右)、术后住院时间短(两天左右)、手术费用低等特点。由于病人治愈率相当或高于手术切除的方法,其应用范围正在美国及欧洲地区迅速得到扩展(常兆华 2003)。在中国,虽然此方面的工作开展略晚,但也已经有数十家大医院或医疗中心引进了国外的低温冷冻治疗设备,少数科研机构则正在积极从事低温冷冻治疗肿瘤方面的工作。实际上,国际上相应的学术研究异常活跃,每年在一些主流的临床医学及工程学杂志上均可见到大量关于低温外科研究的论文发表。

有统计表明,低温冷冻微创手术在临床实践方面比较成功的一个应用是在前列腺癌治疗方面。根据对多项涉及数万病例,数百个治疗中心,历时十几年的临床统计,利用该方法取得的癌症治愈率超过90%,是人类与癌症斗争史上的一个奇迹(常兆华 2003)。此外,根据美国许多知名学者、临床医生的报告,对众多肝癌病人而言,低温冷冻手术可能是目前唯一最为可行的治疗方法。一般公认,对于能手术切除的病人而言,超低温手术法治疗和手术切除的成功率类似,即术后病人的5年存活率在30%左右。低温手术的最大优点是可以把能够手术的肝癌病人从过

去传统的 4%~15% 提高到 34%~65%。实际上,根据美国权威肿瘤医学教科书的报道(Haskell 1994),对于原来不可行使手术切除且从传统医学角度判定只有 6~8 个月存活期的肝癌病人,经低温冷冻手术后有 72% 的病人存活一年,有 30%~40% 存活 5 年。到目前为止,有报道利用低温治疗最好的存活率为 78%,成功地利用低温冷冻治疗的最大癌肿瘤直径为 13cm(Ravikumar et al. 1991)。此外,我国近年来在一些肺癌、肝癌、胃癌等的低温治疗以及相应研究上也取得了可喜的进展(张积仁等 2003;Wang 2004;王洪武 2005;王洪武等 2003;吴学勇等 2002),这些成果均为低温外科技术这一新领域今后的持续健康发展打下了良好的基础。

发展至今,低温外科已被确认为是治疗抗药性很强的大块肿瘤的重要方法。美国医疗财政局甚至宣布(张积仁等 2003),自 1999 年 7 月 1 日起将低温冷冻治疗前列腺癌列入全民医保公费报销项目。这些态势在很大程度上反映了发展低温外科的美好前景。目前,低温外科正在从治疗浅表疾患向腔内深部病灶发展,冷冻医疗器械正朝着安全、有效、准确、简便和系列化方向发展。低温医学的机理研究正随着先进医疗器械的发展及数字化影像监测设备的充分应用而得到深化,所涉及的温度范围甚至已由液氮温区(-196°C)发展到超低温即液氦温区(-269°C ,绝对温度 4.2K),而且这一疗法的治疗范围正在不断拓展。

总体上,在迄今已发展出的大量冷冻医疗器械技术中,大多仅具备单一的降温冻结功能,这也是它们在临床实践中尚难达到最佳杀伤效果的原因之一。所以,围绕低温医学技术应用的巨大现实需求,今后的科研路线应从以下几方面着手:① 全面优化、拓展和改进现有低温医疗仪器,继续促成具有专业特长的系列化设备的建立;② 应不断探索出新型的低温手术器械方式,以最大限度地发挥冷冻医学的优点;③ 围绕临床需求,应力求建立一些新型的低温外科监测方法,以达到理想地探知目标组织内的冻结温度、冻结冰球前沿及降温、升温速率等,从而促成低温治疗的数字化、精确化;④ 突破低温医学应用瓶颈的核心,始终在于深入探索低温外科手术中的基础生命现象,建立、阐明其中的规律,并研究一些可能的新应用。⑤ 最后,考虑到肿瘤治疗的复杂性和综合性,单一式冷冻治疗技术在某些情况下可能会遭遇到难以逾越的障碍,因此,发展复合式的低温医学技术是今后值得关注的重要方向之一。

1.3 低温医学工程学发展态势

必须承认,围绕低温医学,现虽已探索出许多有效的救治方法,但进展仍偏于迟缓。关键原因之一是基础医学工程学手段的介入尚不充分。由于对低温作用下患者病灶部位所发生的一系列相当特殊的热学物理机制(包括生理学、传热学、热力学、血液流体动力学等方面问题)的认识存在诸多空白,制约了低温医疗技术的

持续进展。特别是由于缺乏工程与医学的紧密配合和联合攻关,总体而言低温医学的临床应用与研究相对脱节。从这一角度讲,低温医学今后恰恰存在着巨大的发展空间,完善的医工结合无疑将促成更大程度上的低温医学应用,并有可能开辟新的治疗途径,可以认为,今后一些最有效的低温治疗措施在很大程度上将建立在这类综合性的探索活动中。

总之,低温生物医学技术作为近年来兴起的新型治疗方法,在肿瘤临床治疗中已展示出可喜的前景,并处于迅猛发展之中,此方面仪器的研制具有巨大的发展潜力和市场前景。前面所阐述的国内外研究态势表明发展低温医疗设备的紧迫性,有关工作的推进将促成理想的冷冻治疗方法的建立,并推动肿瘤微创医学技术的进步。

低温医学技术及其临床应用涉及诸多学科,其所代表着的肿瘤治疗学是介于仪器科学、热科学与医学生物学之间的一门新兴交叉学科领域,有关研究工作的开展兼具重要的理论学术价值和实际临床意义。由此引申出的一系列基础问题,不仅涉及骤然降温、升温对生物组织在纳米(分子)及微米(细胞)尺度的影响研究,也包括组织宏观层面上的热学和生化响应等。今后研究的核心就在于深入揭示其中的内在规律并加以充分应用。毫无疑问,热科学、仪器科学与医学生物学的相互交融必将有力地推动低温医疗技术的进步。

1.4 小结与展望

本书将结合作者实验室的工作,介绍近年来低温生物医学工程学领域中取得的一些新进展,并着重探讨低温生物医学工程中的一些基本原理和方法,以便为肿瘤冷冻治疗技术的进步提供相应的热学理论基础和技术支撑。

不难看出,21世纪的临床医学是全面建立在科学与技术的基础上的,开展有远见的研究常常是应对重大医学问题的出发点,在低温医学研究方面也同样如此,这要求系统探索低温治疗过程中的一些基本现象、效应,并充分掌握用以研究这些问题的理论、概念和方法。本书讨论的内容正是此方面的一个尝试。必须指出的是,低温医学工程学牵涉到诸多方面,决非单一学科所能概括。甚至,低温医学所涉及的医学工程学领域也是多方面的,本书介绍的内容只是其中非常有限的一部分。作者试图结合工程学及医学方面的进展对低温医学所涉及的若干关键基础问题进行介绍,希望通过相应的剖析,进一步促成工程学与临床医学的相互交融和拓展,从而不断开辟新的生长点并将研究推向深入,为今后建立有效的治疗和诊断方法做出多角度的贡献。