

# 自制冷热刀医疗设备靶向治疗肿瘤的性能实验\*\*☆

闫井夫,周一欣,邓中山,项士海,刘静

## Performance of self-made cryosurgical and hyperthermia equipment for targeted tumor treatment

### Abstract

**AIM:** To evaluate the working performance of the newly constructed system capable of performing both cryosurgical and hyperthermia treatment, which is produced by Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Science, and provide a highly advanced modality for tumor treatment and a preliminary valuable references for future clinical application.

**METHODS:** A series of experiments including *in vitro* test such as in air, gel, fresh pork and *in vivo* measurement on rabbit were performed by fast local targeted freezing (-196 °C)/heating (88 °C) so as to detect the temperature responses at the interior and outside of the probe (outside diameter 5 mm), as well as within surrounding samples. Iceball formation was also observed in real time. Meanwhile infrared camera and digital camera were selected to evaluate the effectiveness of experiments by image.

**RESULTS:** The temperature of the sample close to probe tip generally decreased to -160 °C within only about 4 minutes after freezing started, and then kept the stable and lowest temperature. While heating proceed, the target temperature increased to 80 °C within 2 minutes and iceball near the probe would melt immediately.

**CONCLUSION:** Working performance of this clinical-test-purpose equipment is superior to the currently existing system due to its outstanding combined fast freezing/heating feature. The new system is expected to find significant applications in minimally invasive treatment of cancer in high performance.

Yan JF, Zhou YX, Deng ZS, Xiang SH, Liu J. Performance of self-made cryosurgical and hyperthermia equipment for targeted tumor treatment. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu 2007;11(22):4325-4328(China)  
[www.zglckf.com/zglckf/ejournal/upfiles/07-22/22k-4325(ps).pdf]

### 摘要

目的:考察新研制的真正集深低温冷冻治疗与高温热疗功能于一体的先进肿瘤治疗临床试验设备(冷热聚能刀,中国科学院理化技术研究所自主研发)的实际工作性能,为后期的临床实验提供初步而又有价值的参考依据。

方法:将冷热刀探针(外径5 mm)置于空气、明胶、猪肉以及活体兔子组织中实施局部靶向的快速冷冻(-196 °C)及升温(88 °C)试验,以检测探针外壁、针尖内部以及周边测温点的温度响应特性,并观察冰球的生长过程;同时,还基于红外热像仪及数码相机,对相应的冷冻及升温效果进行影像评估。

结果:冷热刀工作时,探针刀头外壁总体上能在大约4 min以内下降到极低温(约-160 °C),并维持稳定;而当冷热刀处于升温阶段时,刀头外壁温度可迅速上升,在大约2 min左右即达到80 °C,冰球紧贴刀杆部分随即熔化。

结论:冷热刀临床试验设备具有优异的快速冷冻和高强度加热功能,可在肿瘤的高效微创治疗上发挥关键作用。

关键词:冷热刀;红外监测;低温外科;高温热疗;微创医学;复合治疗

闫井夫,周一欣,邓中山,项士海,刘静.自制冷热刀医疗设备靶向治疗肿瘤的性能实验[J].中国组织工程研究与临床康复,2007,11(22):4325-4328 [www.zglckf.com/zglckf/ejournal/upfiles/07-22/22k-4325(ps).pdf]

## 0 引言

肿瘤微创治疗正成为国内外临床医学发展的前沿<sup>[1-3]</sup>。在各种微创途径中,低温外科手术和高温热疗是相当有效的新的物理疗法<sup>[4-11]</sup>,其中,低温手术的原理在于通过冷冻促使病变组织快速降温、冻结及融化,从而产生一系列不可逆损伤而达到消除病灶的目的,它可代替手术切除,不用缝合,且具有麻醉镇痛、止血或减少出血、反应轻、安全性高以及能防止肿瘤扩散等优点<sup>[12-14]</sup>。与此不同,高温热疗则是通过加热来达到杀伤肿瘤组织的目的<sup>[15,16]</sup>。同样,作为一种新颖的肿瘤微创治疗方法,肿瘤热疗在近20年来的发展也相当迅速,并在大

量的医疗实践中取得了显著成效。

由于冷冻手术及加热治疗均通过改变人体自身目标组织的温度来实现治疗目的,故其对人体的副作用及伤害性均远低于常规的放疗和化疗。不过,限于当前的技术水平,二者尚存在一定的弊端,如低温手术可能存在治疗不彻底以至肿瘤仍可能复发的风险,而热疗则可能存在加速肿瘤细胞扩散的问题。这些困境都表明,传统冷冻和热疗方法仍期待新的发展。特别是,由于二者极具优越性的微创性及低副作用、低损伤性,若能同时发挥各自的长处,则在临床上将具有重大的现实意义<sup>[17]</sup>。正是基于上述考虑,作者提出将深低温冷冻治疗与高温热疗真正结合起来以实施肿瘤治疗的技术路线<sup>[18]</sup>,其思想突破了以往的单一性冷冻治疗观

Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Science, Beijing 100080, China

Yan Jing-fu ☆, Studying for doctorate, Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Science, Beijing 100080, China  
jfy@cl.cryo.ac.cn

Correspondence to: Liu Jing, Researcher, Tutor of doctor, Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Science, Beijing 100080, China  
jliu@cl.cryo.ac.cn

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 50325622\*, 50436030\*

Received: 2007-01-29  
Accepted: 2007-03-23

中国科学院理化技术研究所,北京市100080

闫井夫☆,男,1978年生,山西省人,汉族,中国科学院理化技术研究所在读博士,主要从事低温生物医学研究。  
jfy@cl.cryo.ac.cn

通讯作者:刘静,研究员,博士生导师,中国科学院理化技术研究所,北京市100080  
jliu@cl.cryo.ac.cn

国家自然科学基金资助项目  
(50325622, 50436030)\*\*

中国分类号:R318  
文献标识码:A  
文章编号:1673-8225  
(2007)22-04325-04

收稿日期:2007-01-29  
修回日期:2007-03-23  
(07-50-1-581/N-Y)

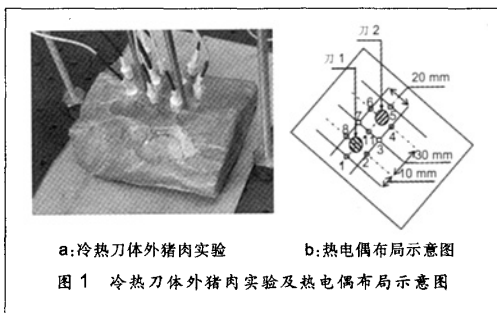
**课题背景:**高/低温外科手术是极具前景的微创性物理治疗方法,但现有设备大多仅具备单一功能,治疗效果有限。针对这一现状,实验室研制出具有独立自主知识产权的肿瘤治疗用冷热刀医疗设备,目前已通过型式检验,即将进入临床试验,同时亦进行了从原理到样机直至技术标准的制定。

念。2002年,作者实验室于国内外首次研制出真正集深低温冷冻治疗与高温热疗功能于一体的原理性肿瘤微创治疗设备样机<sup>[19,20]</sup>,并于2004年研制成功严格符合产品标准的临床试验样机,继并于2005-08顺利通过国家医疗器械检测中心的型式检验。新设备由于采用了独特的技术路线,在工作性能、运行成本等方面均体现出独特优势。由于临床试验用冷热刀样机的冷冻及升温性能和具体参数在国内外还未曾报道,本文通过实验方法对其加以研究,以便为临床试验提供有益的参考数据。

## 1 材料和方法

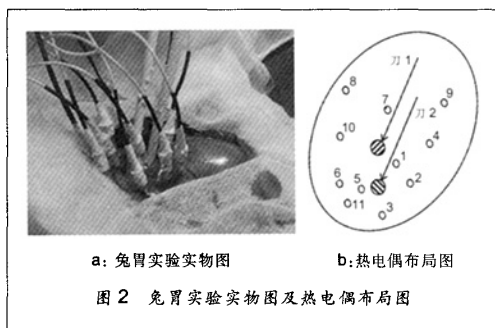
**1.1 冷热刀的体外实验** 首先对冷热刀在空气、明胶和猪肉中的冻结及升温过程进行考察,有关数据如下:①实验条件:室温:24.3℃;明胶总量:900 mL;鲜猪肉:500 g;大气压:标准大气压。②实验对象:直径5 mm 微创冷热刀探针两枚(中国科学院理化技术研究所自主研发),同时参与测试。③测试装置:Agilent 34970A 数据采集仪;HP-IB 数据采集卡;电脑和铜-康铜热电偶;红外热像仪;Nikon Coolpix 880 数码相机;微创冷热刀设备。

实验方法:在空气实验中,共采用5枚非针式热电偶,4枚紧贴刀壁外侧,沿刀杆纵向排列,相隔10 mm,另有1枚悬空,监测环境温度,双刀布置方式相同。两刀平行垂放于刀架上,刀与刀间轴心距为45 mm;在明胶实验中,共采用4枚非针式热电偶和5枚针式热电偶测温,两刀刀尖距明胶液面约为40 mm,两把刀安置方式同在空气中的测试实验,且双刀热电偶位置大体以双刀轴心中点为圆心,以10 mm为半径环形分布,并与数据采集仪相连。在图1a所示的猪肉实验中,热电偶布局方式如图1b,刀与刀间轴心距为30 mm。实验中刀尖内部温度均由冷热刀探针的内置热电偶监测。



**1.2 冷热刀的体内动物实验** 以上实验对于了解冷热刀的工作性能十分有利,然而由于生物组织的活体特性,冷热刀作用于动物时的降温及升温规律会与离体实验结果存在很大差异。而这些信息对于临床应用更具参考价值。为此,本文应用冷热刀对麻醉后兔子的大腿及胃部等重要组织和器官进行了一系列在体实验。有关数据如下:①实验对象:直径为5 mm 的冷热刀探针两枚;3 kg 兔子1只(新西兰种)。②实验条件:室温:21.7℃;大气压:标准大气压。③测试装置:Agilent 34970A 数据采集仪;HP-IB 数据采集卡;电脑和铜-康铜热电偶;红外热像仪及其配套装置;Nikon Coolpix880 数码相机;微创冷热刀设备。

实验方法:在进行兔腿冷冻实验时,将10枚针式热电偶围绕刀1和刀2环状布置,其布局基本以两刀中心轴为镜像对称,且保持插入深度基本一致(约10 mm),同时,将其与数据采集仪相连。在进行兔胃冷冻实验(图2a)时,热电偶布置如图2b。



## 2 结果

**2.1 体外实验结果** 图3和图4分别为直径为5 mm 冷热刀探针在空气中和插入明胶时刀壁部位和周边的温度响应曲线。实验中为监测双刀周边明胶中的温度变化,将5枚针式热电偶围绕双刀环形排列。实验结果表明,从冷冻停止到开始加热,这期间存在一自然升温阶段,时间大约持续一二分钟,这样一方面作为从降温过程到升温过程的一种自然过渡,另一方面也使设备的安全性大大增强。由图3与图4对比可以看到,由于明胶的影响,明胶中刀壁附近降温速度与空气中相比有所减慢。图4还表明,测温点2至5基本维持在0℃,这表明冰球还未触及该处,且此部分区域已处于冰

水混合状态,而测温点 1 略有下降,表明冰球已包围该测温点。由图 3 和图 4 对比还可以看出,在明胶中,沿刀杆方向,垂直温差可以达到 20 °C/cm 左右,比空气中略偏大。对于探针的冷冻/升温实验,作者还采用红外测温及摄像两种方法进行评估,图 5 给出的是数码相机实拍的冰球图片以及在冷冻和升温阶段的红外测温图,它们鲜明地反映了试验对象整体的降温及升温特点。

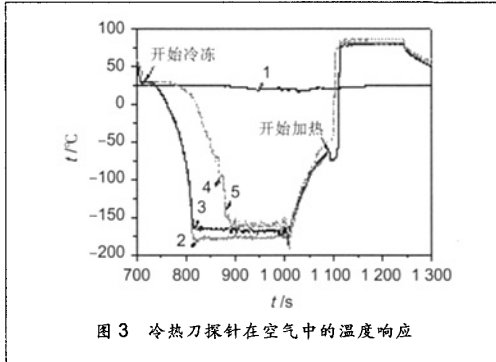


图 3 冷热刀探针在空气中的温度响应

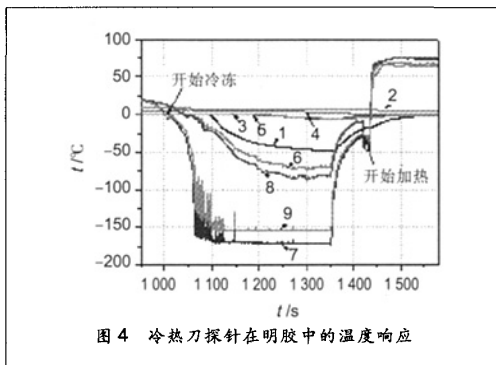


图 4 冷热刀探针在明胶中的温度响应

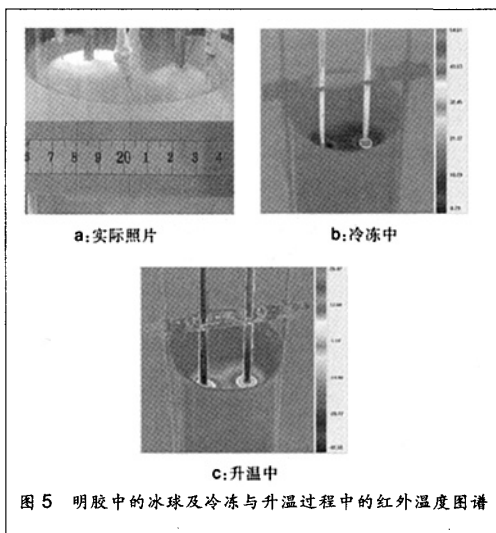


图 5 明胶中的冰球及冷冻与升温过程中的红外温度图谱

图 6 为冷热刀探针( $d=5\text{ mm}$ )插入猪肉时刀尖外壁和周边组织的温度响应曲线。两刀无论在冷冻过程还是升温过程中均表现出良好的性能,刀尖内外测温点温差大约为 20 °C,在猪肉中最低温度可以达到 $-160\text{ °C}$ ,并且整个降温过程在 2 min 内就得以完成。此外,同明胶实验相似,当温度降至 $-100\text{ °C}$ 时,曲线也出现了波动,波动最大幅度达 30 °C 左右,这一方面与猪肉孔隙间的水分流动有关,另一方面也与冷热刀内部低温工质的流动状态有关。为更好的评估冷热刀的性能,同样可采用红外及摄像两种方法,图 7 给出的是实验完毕将猪肉切开后用数码相机实拍的图片以及实验过程中在冷冻和升温阶段的红外测温图,由此可对冷冻及升温特性加以定量评估。

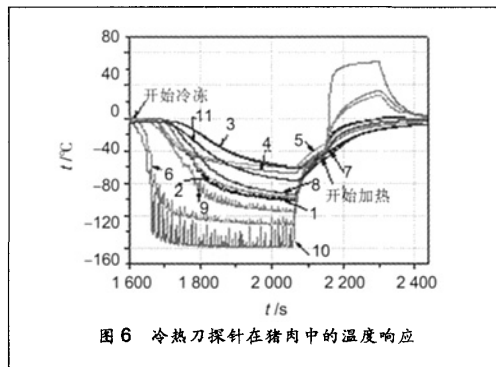


图 6 冷热刀探针在猪肉中的温度响应

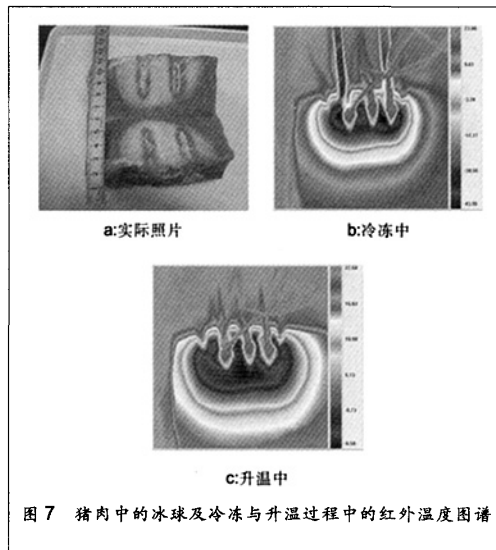


图 7 猪肉中的冰球及冷冻与升温过程中的红外温度图谱

2.2 动物实验结果 如图 8 所示为冷热刀作用于兔子腿部组织的温度响应曲线。图 9 则为冷热刀作用于兔胃组织刀尖内部温度响应曲线。在兔腿实验中,从温度曲线上不难看出:在

创新要点:①国内外首次实现肿瘤治疗用冷热刀医疗设备,真正集深低温冷冻治疗与高温热疗功能于一体,其最高温度可达 75~85 °C,最低温度则至-170~180 °C。②新型设备研制的特点在于产生了对单一治疗技术概念性的创新,为肿瘤物理治疗提供了更多的选择模式。

相关链接:目前应用于肿瘤物理治疗的临床新技术有:氩氦刀靶向治疗、激光治疗、射频热凝治疗、电穿孔治疗、高强度聚焦超声治疗、立体定向放射治疗、放射性粒子立体种植治疗、赛博刀治疗、立体定向伽马射线治疗、中子治疗、电化学治疗、全身热疗等,并已经取得了一定的疗效。

冷热刀开通后无论是刀尖内还是外部,曲线变化趋势大体相当,对比于刀头,组织内的温度下降速度略显缓慢,且最低温度随刀尖径向自内向外快速下降,距离刀杆外壁最远处的温度最低只降到 $-20^{\circ}\text{C}$ 左右,由此可见血流效应还是比较明显的。升温过程中,刀杆外壁温度上升很快,且平衡在 $80^{\circ}\text{C}$ 左右,相比组织内平衡温度高约 $30^{\circ}\text{C}$ ,且沿刀尖径向自内向外逐渐降低。在兔胃实验中,值得注意的是,开始冷冻后,两刀尖内温度迅速下降,但和大腿肌肉实验不同的是,肌肉组织内的温度随冷冻过程发生改变而胃部各测温点基本维持恒定温度,且各点维持的温度与刀距并不成反比关系,这说明肌肉组织和胃部器官的热物性存在较大差异,且在生理结构上也有不同,这些临床数据,对今后医生制定手术方案提供了较高的参考价值。

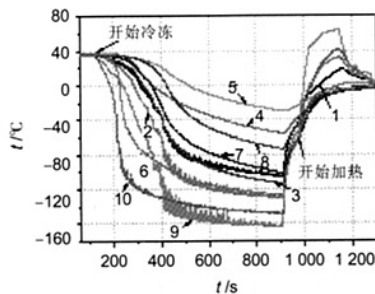


图8 兔腿中的温度响应(周边组织)

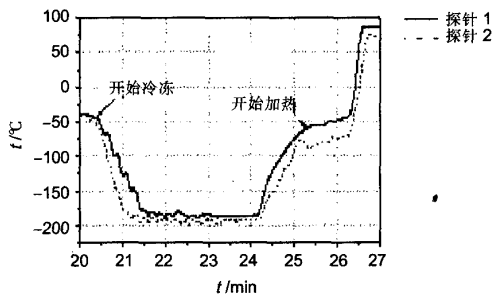


图9 兔胃中的温度响应(刀尖内)

### 3 讨论

冷热刀作用的机制涉及诸多复杂的物理化学因素,正是这些因冷冻及升温诱发的短暂及持续效应造成了对目标肿瘤组织的杀伤。微创冷热刀设备以低温流体及高温流体为工作物质,通过交替运输至已预先插入目标肿瘤的 $5\text{mm}$ 微细探针尖处,在该处实现强烈的降温及升温来确保杀伤肿瘤组织。冷热刀的治疗既可以行使单一的降温或升温,也可以采用二者的组

合。比如,治疗中,可通过先期的低温冻结作用将目标肿瘤组织限制在一定区域内,持续一段降温杀伤作用后,再对之予以高强度的高温加热,以进一步强化治疗的彻底性;而且,在冷冻向加热的切换过程中,因强烈而快速的升温作用,会在组织内产生剧烈的热应力作用,从而大大加强了对组织的杀伤作用。所以,与单一的冷冻或加热治疗相比,冷热刀医疗设备的治疗效果可望得到大幅度提高,其冷冻深度尤其是加热强度显著优于已有设备,因而对肿瘤的破坏作用更强,治疗更彻底。

本文基于大量体外及体内动物实验测量,对冷热刀医疗设备的工作性能进行了初步考察,其结果可为有关临床应用提供重要的参考数据。总体上,与传统的肿瘤治疗方法比较,微创冷热刀设备体现出如下特点:①具有优异的降温冻结及升温加热特性,利于肿瘤的高效治疗。②集深低温冷冻治疗与高温热疗功能于一体;可单独行使冷冻或加热治疗。③配置有准确可靠的温度监测及控制系统。④工作介质易于获取,适合于各大、中、小型医院的肿瘤临床手术。随着今后向应用层面的推进,冷热刀医疗设备的临床价值可望得到最大限度的体现。

### 4 参考文献

- 1 黄志强.从微创技术到微创观念—今日外科与明日外科[J].中国外科微创杂志,2007,7(1):1
- 2 Davide L,朱江帆.微创外科新趋势[J].中国外科微创杂志,2007,7(1):2-5
- 3 王洪武.现代肿瘤靶向治疗技术[M].北京:中国医药科技出版社,2005
- 4 尚长浩.氩氦刀技术的发展和应[J].医疗装备,2004,3(1):8-9
- 5 张积仁,Graves G, Littrup PJ,等.氩氦靶向肿瘤治疗技术[M]. Hong Kong: Pioneer Bioscience Publishing Co. 2003
- 6 黄耀熊.冷冻的医疗应用[J].低温工程,2004,3(1):53-59
- 7 方文,滕皋军.现代超低温冷冻技术在恶性肿瘤治疗中应用进展[J].现代实用医学,2004,16(4):191-192
- 8 陈姬,钱昆.深部肿瘤冷冻治疗的研究进展[J].华西医学,2006,21(1):206-207
- 9 Gage AA, Baust JG. Cryosurgery for tumors—a clinical overview. Technol Cancer Rese Treat 2004;3(2):187-199
- 10 Rhim H. Review of asian experience of thermal ablation techniques and clinical practice. INT J Hyperthermia 2004;20(7):699-712
- 11 Diederich CJ. Thermal ablation and high-temperature thermal therapy: overview of technology and clinical implementation. Int J Hyperthermia 2005;21(8):745-753
- 12 刘静.低温生物医学工程学原理[M].北京:科学出版社,2007
- 13 Wolfe J, Bryant G. Cellular cryobiology: thermodynamic and mechanical effects. Int J Refrigeration 2001;24(5):438-450
- 14 Baust JG, Gage AA. The molecular basis of cryosurgery. BJU Int 2005;95(9):1187-1191
- 15 Stauffer PR, Goldberg SN. Introduction: thermal ablation therapy. Int J Hyperthermia 2004;20(7):671-677
- 16 Lepock JR. How do cells respond to their thermal environment? Int J Hyperthermia 2005;21(8):681-687
- 17 Peralta AH, Hollander CY, Solazzo S, et al. Hybrid radiofrequency and cryoablation device: preliminary results in an animal model. J Vasc Interv Radiol 2004;15(10):1111-1120
- 18 刘静,周一欣,于天骅.交替运输高低温工质以实现温度骤然升降的探针式肿瘤治疗仪[P].中国专利 01268378.7
- 19 Liu J, Zhou YX, Yu TH, et al. New cryoprobe system with powerful heating features and its performance tests on biomaterials. Proceedings of 2003 ASME IMECE: 2003 ASME International Mechanical Engineering Congress and RD&D Expo, 2003
- 20 Liu J, Zhou YX, Yu TH, et al. Minimally invasive system capable of performing both cryosurgery and hyperthermia treatment. Minim Invasive Ther Allied Technol 2004;13(1):47-57