

超声治疗肿瘤的机制与应用

王 婧¹综述, 罗子国²审校(1. 重庆医科大学附属第一医院超声科 400016;
2. 重庆医科大学生命科学院 400016)

【关键词】 肿瘤治疗; 超声应用; 进展

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2011. 08. 044 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)08-0977-03

随着人类生存环境的日趋恶化, 肿瘤的发病率越来越高, 肿瘤已严重地威胁着人们的生存质量和生命, 恶性肿瘤已成为本世纪危害人类健康的头号杀手。目前针对肿瘤的治疗主要包括手术切除、化学疗法或放射疗法; 但均不能单独成为一种根治肿瘤的有效手段。无论哪种治疗方法均存在明显的毒副作用。因此, 寻求一种安全、有效、快捷、毒副作用小的治疗手段成为所有医务工作者的追求。超声作为一种有效的和非侵入性的肿瘤治疗方法已开始引起肿瘤热疗领域的关注。

高强度聚焦超声(HIFU)是一种无创性局部治疗肿瘤的新型超声加热技术, 近 10 年来迅速形成并被国际上公认为是“21 世纪治疗肿瘤的新技术”, 我国目前在 HIFU 无创外科领域领先国际水准 3~5 年, HIFU 被称为无创性超声切除(NUA)或聚焦超声外科(FUS)。

超声诊断和超声治疗共同组成了现代超声医学的主要内容。事实上, 超声治疗早于超声诊断 10~20 年, 它开始于 20 世纪 30 年代, 超声波与人体组织相互作用的机制有如下 3 种^[1]: (1)机械(力学)机制, 如超声理疗中的微按摩(基于振动位移), 超声外科中的组织切割(基于振动加速度); (2)热学机制, 如超声治疗肿瘤的温热疗法和 HIFU 无创外科对肿瘤的瞬时高热“切除”; (3)空化机制。超声波可引起局部组织细胞内物质运动, 细胞受微细按摩, 组织分界面温度升高, 增强生物膜弥散过程, 改变膜电位使离子和胶体通透性增强, 促进血液循环, 增强新陈代谢, 影响酶的功能和生物活性物质含量等, 称之为机械效应、温热效应、空化效应。

1 机械效应

超声波为正弦波, 其机械震动导致靶区细胞压缩、膨胀甚至可使细胞膜破坏而致细胞崩溃, 机械效应和高温效应是 HIFU 治疗恶性肿瘤的主要机制。李明众等^[2]认为超声波是一种波动形式, 其振动可引起生物大分子、细胞及组织结构处于激烈的机械运动场中, 从而使之结构功能可能发生变化。不同强度的声波对细胞组织的作用机制不同, 低声强长辐射范围内主要由温热效应引起, 在 700~1 500 W/cm² 范围内, 主要来自机械效应, 在低声强短辐射时间内, 以瞬态空化效应为主。李明众等^[2]的研究表明, 在排除热效应的影响外, 在一定范围内, 随声强增大, 机械效应、空化效应的作用亦增大。

2 温热效应

超声波同时又是一种能量形式, 由于振动而使温度升高引起细胞膜损伤和(或)增强溶酶体活性和(或)蛋白热损伤从而使细胞死亡, 由于有微小气泡存在, 超声可引起微小气泡自身及其周围产生温升, 自由基甚至冲击波, 以及高速微热流使细胞受到严重的损伤乃至于破坏。

1956 年 Burow 和 Andreevskaya^[3]首次提出: 在对肿瘤进行治疗时, 短时间高强度超声辐照比低强度超声辐照效果更

好。离体和在体实验均表明, 超声可杀灭肿瘤细胞, 破坏肿瘤组织, 抑制肿瘤组织增殖, 在超声治疗肿瘤的作用机制中, 热效应和空化效应是两个主要因素, 热效应对肿瘤组织的破坏作用是超声治疗肿瘤的主要机制之一^[4]。

高温效应达到热固化的剂量与温度和时间两个因素相关, 当温度为 43 ℃ 时需 12 h, 70 ℃ 则需 0. 25 s, 而 100 ℃ 只需 0. 1 s。当超声波在人体组织内传播时, 由于组织的内摩擦黏滞损耗、热传导损耗以及一些分子弛豫过程, 不断地把一部分有序的声波震动能量转化成为无序的分子热运动能量, 对于体内靶组织, 这种能量在超声波聚焦点处产生瞬间高温(靶区组织温度在 0. 5~1 s 内骤升至 65~100 ℃), 使靶区蛋白质变性, 焦点处的靶组织发生不可逆的凝固性坏死^[5]。而对所通过的组织及靶区周围组织不损伤或损伤很小。

3 空化效应

超声空化的研究始于 1894 年, O. Reynolds 首次观察到了空泡现象^[6-8]。超声空化是指超声作用于液态媒质时所引发的一种特有的物理现象, 是超声波传入组织中, 生成无数极为细小的气泡, 存在于液态物质中的微小气泡(空化核)在超声场的作用下被激发, 微气泡在完成闭合时会产生自中心向外的内爆, 具有的强大压力使细胞的膜性结构以及其他的细胞器在超声波的作用下震荡、收缩, 最后导致细胞崩溃。

其机制可能是指液体中存在的微小气泡(空化泡), 在超声波作用下被激活所表现的震荡、膨胀、收缩、崩溃等一系列的动力学过程。理论与实验研究已证明: 超声空化过程把声场能量高度集中于极小的空化泡内, 形成局部高温(>5 000 K)、高压(>5×10⁷ Pa)、强冲击波、自由基、射流等极端物理效应, 直至靶区内细胞膜性结构崩溃, 使质膜、核膜失去连续性, 细胞器破裂等细胞的不可逆损害, 最终导致靶区肿瘤细胞坏死。

空化效应是超声损伤肿瘤组织的另外一个主要机制, 尤其在高声强(>2 000 W/cm²)下, 脉冲宽度小于 40 ms, 损伤可能主要因为瞬态空化, 空化作用在组织内产生的气泡强烈膨胀、萎陷使组织及细胞结构产生机械性破坏。

由于空化效应所引起的损伤是非预测性和非可控性的, 而且它对组织的作用主要表现为机械性损伤, 容易引起出血, 因此, 在使用 HIFU 对肿瘤进行“切除”治疗时, 为使定位准确, 应力求控制为热效应损伤, 避免空化效应损伤的发生。

随着超声技术的迅速发展, 超声治疗由以超声机械效应、热效应为主要作用机制发展到以空化作用介导的基因治疗和药物输送等更为微观、精确、有效的治疗方式。刘全宏等^[9]研究发现空化产生的微射流和微声流可使细胞膜产生暂时性的、可逆的、相对无害的穿孔, 这些小孔致使细胞膜的通透性提高, 有利于靶细胞对外源基因的摄取、转染, 以达到基因治疗的目的。

根据对压力波作用后细胞的观察, 发现压力波可使膜通透

性增强,使一些大分子物质进入细胞浆,细胞内张力微丝增多,内皮细胞间出现间隙,这可能是膜通透性改变的原因之一。超声的焦点处也有压力,因而超声辐照可起到与压力波相似的作用,这种膜改变的原因与空化效应对细胞膜的机械性损伤有关。

4 超声治疗与免疫

王文见等^[10]对 HIFU 治疗肿瘤后患者的研究结果表明:CD4/CD8 值以及 NK 细胞数量有不同程度的增加,说明超声治疗肿瘤可能存在免疫机制。文献^[11]认为超声治疗宿主的抗肿瘤免疫机制是由于 HIFU 治疗时焦域内高温造成肿瘤靶组织发生凝固性坏死,这起到了高温固化留置瘤苗的作用,一方面,超声破坏癌组织,使瘤/宿主优势得以改善,另一方面,高温使瘤组织变性,肿瘤组织抗原性改变,更易刺激机体免疫。空化效应对肿瘤组织的直接破坏作用减轻了机体的肿瘤负荷,同样能使肿瘤/宿主优势得以改善,激发机体免疫系统的抗肿瘤效应。空化效应一方面可能增加膜脂流动性,使镶嵌在细胞膜脂质双层中的肿瘤抗原暴露增加,另一方面对细胞膜等结构的机械性破坏使存在于细胞浆和细胞核内的肿瘤抗原暴露增加,从而改变了肿瘤组织的免疫原性,加强了机体对肿瘤组织的免疫反应。高热可促进肿瘤组织合成热休克蛋白,热休克蛋白可刺激机体免疫系统,提高机体免疫功能。肿瘤局部热疗还可刺激机体的细胞免疫和体液免疫,NK 细胞、T 淋巴细胞和巨噬细胞的细胞免疫功能将增强。超声与抗肿瘤免疫具的关系,提示用 HIFU 治疗肿瘤初次治疗彻底的重要性。

5 HIFU 的应用

肿瘤温热治疗是通过加热肿瘤组织而促进肿瘤细胞的死亡,而平面多元阵列超声加热系统充分利用了超声波穿透力强、导向性好等特点,能加热深部的肿瘤组织,是近 20 年发展起来的有效的肿瘤辅助治疗手段;HIFU 则是近几年快速发展的先进的热疗技术,它是利用超声波具有人体深部组织穿透性和可聚焦性,且聚焦后可形成一个大小形状均相对稳定的高能量小焦斑的特点,将体外低能量的超声波在体内肿瘤组织靶区内聚焦于深部肿瘤组织,引起热固化病理变化,通过高热效应使肿瘤组织在短时间内(0.1~0.5 s)凝固坏死,杀伤肿瘤细胞,又基本不损伤周围邻近的正常组织,达到无创性地治疗肿瘤的目的。此项技术的特点为:可以免除一部分肿瘤患者手术的出血、创伤;原位热融肿瘤组织,避免了肿瘤的种植转移;遗留在体内的凝固性坏死病灶推测可以起到“内生型肿瘤”疫苗的作用,达到在消灭病灶的同时还能提高机体抵抗肿瘤免疫力的目的,理论上被认为是“双相”抗肿瘤疗法^[12-13]。

高强度聚焦超声技术是利用超声束的可汇聚性、穿透性等物理特点,将体外低能量超声聚焦于体内肿瘤靶区处,通过产生瞬态高温效应、空化效应等,使焦域处肿瘤靶组织发生凝固性坏死,而周围组织极少或不受损伤,达到无创“切除”肿瘤的目的^[14]。

肿瘤细胞致死温度临界点在 42.5~43℃,HIFU 在直径 0.5~1.0 cm 聚焦范围 5~10 min 时间内产能 100~1 000 W/cm² 甚至更高,靶区温度可高达 100℃,可直接破坏肿瘤组织,减轻了机体的肿瘤负荷,打破了免疫系统与肿瘤之间的动态平衡,激发免疫系统的抗肿瘤效应。

HIFU 对体外癌细胞株所产生的生物学效应与治疗焦域声功率、照射时间呈正相关关系,其主要的生物学效应是使肿瘤靶区内的焦斑处温度在 0.5~1 s 内骤然升高 65~100℃,使靶区蛋白质变性,靶区组织凝固性坏死,而对所通过的正常

组织及靶区周围组织不损伤或损伤很小,正常组织和坏死组织之间界限非常明显,只有 5~7 层细胞。

HIFU 治疗肿瘤除上述主要机制外还有以下作用机制^[15-18]。(1)声化学效应:高强度聚焦超声使细胞局部肿瘤细胞产生化学反应,例如使 H₂O 分解为 H⁺ 和 OH⁻,损伤肿瘤细胞;(2)破坏肿瘤滋养血管:HIFU 可以破坏 2 mm 以下的小血管,使肿瘤组织发生继发性缺血坏死;(3)能提高机体对肿瘤的特异性和非特异性免疫能力,对于克服肿瘤免疫逃逸和打破肿瘤免疫封闭具有一定的意义;(4)可以诱导部分细胞凋亡;(5)对放疗有增敏效应。

6 超声诊断仪在 HIFU 治疗中的价值

监测 HIFU 治疗后的疗效和其对肿瘤周围正常组织的破坏情况一直是国内外学者关注的问题^[19-20]。叶欣等^[21]认为超声是目前最常用的 HIFU 治疗实时监控和疗效评价的手段,B 超具有以下优点:(1)对病灶和周围组织显示良好,可以引导 HIFU 准确定位;(2)对患者和手术者无辐射损伤,可进行连续性监控;(3)可反映肿瘤病灶治疗前后血供变化,提高了疗效评价的可靠性,但用 B 超图像的回声评价疗效有一定的不确定性,因为在焦斑处由于空化或组织液沸腾可能含有小“孔”和“内爆的包裹”,这样焦斑处的 B 超图像会因回波较强而在对应的位置产生亮斑,到一定的时间后,焦斑区域产生的回波会逐渐减弱,B 超图像中的亮斑也逐渐消失;(4)超声影像变化能较好地反映病灶区的组织病理变化。总之,超声以其准确、可靠、实用、经济、方便等特点将成为 HIFU 术中监控和实时疗效评价的主要方法。

杨竹等^[22]认为 HIFU 照射前后靶区组织在彩色多普勒声像图上有较为明显的变化,表现为照射后回声增强;在随访中,HIFU 治疗有效的声像图表现为:(1)瘤体逐渐缩小和变形;(2)瘤体开始为回声增强,数月后逐渐减低,而当瘤体明显缩小时则表现为不均匀的强回声,即出现强—弱—强的变化特点;(3)可见到坏死的液化暗区、纤维化或钙化征象;(4)血供消失。2001 年邹建中等^[23]报道了彩色多普勒超声监控高强度聚焦超声治疗乳腺癌的情况。

综上所述,高强度聚焦超声作为肿瘤局部治疗手段,具有无创性、准确性好、机体应激反应轻微、对机体免疫力起正性促进作用、无全身毒副作用。目前,HIFU 已成功应用于泌尿系统、肝脏恶性肿瘤、恶性骨肿瘤、乳腺癌、子宫肌瘤等的治疗,而对于甲状腺疾病、乳腺良性肿瘤、皮肤良性肿瘤及盆腔、体表晚期恶性肿瘤的减积治疗,是对传统的肿瘤治疗手段的辅助疗法,对于那些年老体弱、心、肺、肝、肾等重要器官功能明显受损而不宜手术者或中晚期患者尤为适用^[24]。肥厚性心脏病、止血及血栓、终止早孕、脾脏减容术、乳腺癌术后卵巢去势术、原发性皮质醇增多症、眼科疾病等等将是下一步临床研究的重点^[21]。随着超声在临床的应用日趋广泛,超声诊断和超声治疗的联合应用必将成为治疗肿瘤的有效方法,肿瘤的治疗必定会经历一个崭新的阶段。

参考文献

- [1] 冯若,李化茂.超生空化与超生医学[J].应用声学,2000,19(1):35-38.
- [2] 李明众,王书文,韩苏夏,等.超声治癌机理的实验研究[J].西安医科大学学报,1997,18(2):267-268.
- [3] Burow AK, Andreevskaya GD. Action of high intensity ultrasonic vibrations on malignant tumours in

- animals and man. Dohlady Akad[J]. Nauk SSSR, 1985, 106:854.
- [4] Sergeeva NS, Sviridova IK, Nikolaev AL, et al. Effects of various modes of sonication with low frequency ultrasound on in vitro survival of human tumor cells[J]. Bulletin of Experimental Biol Med, 2001, 131(3):184-186.
- [5] Ter Haar GR. High intensity ultrasound[J]. Semin Laparosc Surg, 2001, 8(1):77-89.
- [6] Taleyarkhan RP, West CD, Cho JS, et al. Evidence for nuclear emissions during acoustic cavitation [J]. Science, 2002, 295:1868-1870.
- [7] 冯若. 超声空化与超声治疗[J]. 自然杂志, 2003, 25(6):311-314.
- [8] 林仲茂. 20 世纪功率超声在国内外的发展[J]. 声学技术, 2000, 19(2):101-105.
- [9] 刘全宏, 代乐, 齐浩. 超声空化机理及其在抗癌领域应用的研究进展[J]. 临床超声医学杂志, 2006, 8(4):235-238.
- [10] 王文见, 王智彪, 罗亿治. 超声治疗肿瘤与免疫[J]. 国外医学:肿瘤学分册, 1998, 25(6):347-349.
- [11] 霍彦明, 陈亚珠. 高强度聚焦超声技术的原理及机制研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2000, 22(3):172-174.
- [12] Wu F, Wang ZB, Zhu H, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound treatment for patients with breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treatment, 2005, 92(1):1342-1346.
- [13] Feng WU. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma[J]. Annals Surg Oncol, 2004, 11(12):923-926.
- [14] Ter Haar GR. High intensity focused ultrasound for the treatment of tumors[J]. Echocardiography, 2001, 18(4):317-322.
- [15] Olive PL. The role of DNA single and double-strand breaks in cell killing by ionizing radiation[J]. Radiat Res, 1998, 150(5 Supple):42-51.
- [16] Wu F, Chen WZ, Bai J, et al. Tumor vessel destruction resulting from high intensity focused ultrasound in patients with solid malignancies[J]. Ultrasound Med Biol, 2002, 28(4):535-542.
- [17] Ashush H, Rozenszajn LA, Blass M, et al. Apoptosis induction of human myeloid cells by ultrasound exposure [J]. Cancer Res, 2000, 60(4):1014-1020.
- [18] Jernberg A, Edgren MR, Lewensonhn R, et al. Cellular effects of high intensity focused ultrasound continuous wave ultrasound alone and in combination with X-ray[J]. Int J Radiat Biol, 2001, 77(1):127-135.
- [19] Rouviere O, Lyonnet D, Raudrant A, et al. MRI appearance of prostate following transrectal HIFU ablation localized cancer[J]. Eur Urol, 2001, 40(3):265-274.
- [20] Bohris C, Schreiber WG, Jenne J, et al. Quantitative MR temperature monitoring of HIFU therapy[J]. Magn Reson Imaging, 1999, 17(4):603-610.
- [21] 叶欣, 费兴波, 何申戌. 高强度聚焦超声治疗肿瘤[J]. 国外医学:肿瘤学分册, 2004, 31(1):38-40.
- [22] 杨竹, 胡丽娜, 王智彪. 高强度聚焦超声治疗肿瘤的试验和临床研究现状[J]. 临床超声医学杂志, 2004, 6(2):102-104.
- [23] 邹建中, 伍烽, 廖翠蓉, 等. 彩色多普勒超声监控高强度聚焦超声治疗乳腺癌及其疗效评价研究[J]. 中国超声医学杂志, 2001, 17(1):24-25.
- [24] 胡洁, 李苏宜, 姜藻. 高强度聚焦超声治疗恶性肿瘤进展[J]. 肿瘤学杂志, 2003, 9(2):103-106.

(收稿日期:2011-02-18)

血浆同型半胱氨酸在临床中的应用评价

刘 丽, 连 莲(内蒙古自治区乌海市人民医院检验科 016000)

【关键词】 同型半胱氨酸; 相关疾病; 血浆

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.08.045 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)08-0979-04

同型半胱氨酸(Hcy)是一种含硫氨基酸,是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中一个重要的中间产物。它可损伤血管内皮细胞,促进平滑肌细胞的增生、血小板的聚集和低密度脂蛋白的氧化,加速疾病的发生和发展。自 1969 年 McCly 首次报道 1 例少见的先天性异常病例,由此意外发现了 Hcy 在动脉粥样硬化发病中的重要作用。到 1976 年 Wilcken 等通过流行病学调查最先提出 Hcy 是心血管疾病的一个独立的危险因素。自今,国内外学者通过大量临床资料及流行病学资料表明 Hcy 不但与心脑血管疾病相关,还与慢性肾炎、肿瘤、糖尿病、颅脑损伤等许多疾病相关。本文就高同型半胱氨酸血症与相关性疾病关系的研究做一综述。

1 Hcy 与心血管疾病

1.1 Hcy 与冠心病(CHD) CHD 病理基础是动脉粥样硬化,而斑块内炎性反应的活跃度是决定斑块稳定的重要因素。

Hcy 是体内蛋氨酸循环的正常代谢产物,是能量代谢的重要中间产物。其水平的增高可直接或间接损伤血管内皮细胞,促使血管平滑肌细胞 DNA 的合成。使血管平滑肌细胞明显增值^[1]。从而增加血小板的黏附聚集,促进血栓形成,是动脉粥样硬化及心血管疾病的重要危险因素^[2]。Verhoef 等^[3]发现血浆 Hcy 水平与冠状动脉阻塞支数呈线性相关;也与冠状动脉硬化程度呈正相关。本研究亦表明随着狭窄程度的加重以及冠状动脉支数的增多,血浆 Hcy 水平逐步增高,狭窄积分与 Hcy 呈正相关。故 Hcy 水平可作为冠状动脉病变严重程度的指标之一。周华等^[4]也对 302 例 CHD 患者与健康者进行比较,结果显示,随着冠状动脉病变 Gensini 评分的增加,血浆 Hcy 浓度明显增高。这就证明冠状动脉病变不稳定者血浆 Hcy 水平较病变稳定者高。因此,Hcy 水平的控制已成为预防和治疗冠心病的新的环节。