

· 综述 ·

铁磁体植入式脑肿瘤热疗

周长福 张丙杰

间质内热疗是指通过植入肿瘤内部的细小植入器,让激光、射频、微波等物理因子直接对肿瘤加热,使内部温度升高引发一系列生物学反应,从而达到治疗肿瘤、减少周围组织损伤的目的。随着 CT、立体定向和计算机等技术与间质内热疗技术的结合,不仅提高了胶质瘤的治愈率、降低了病残率和死亡率,同时还为不耐受手术的患者提供了新的治疗手段。铁磁体植入肿瘤加热的方法早在上世纪 70 年代即被运用于治疗脑肿瘤^[1],随后该研究逐步深入^[2-6],1989 年 Howard 等^[7]发现铁磁体在颅内由于重力或磁力作用可能会发生移动。1997 年,我国专家也开始了关于铁磁体治疗肝脏肿瘤的实验研究^[8],本文就铁磁体植入式脑肿瘤热疗的机制、种类、使用以及发展前景综述如下。

目前常用的热疗方法及比较

目前肿瘤热疗的主要方法包括铁磁体植入法、射频电极植入法、激光植入法、电阻加热管植入法、射频线圈体外感应法、超声高能聚焦法、微波聚焦法等,各种热疗方法的比较见表 1。从表中可见铁磁体植入式加热法是治疗脑肿瘤比较理想的热疗方法,其优点包括当铁磁体通过手术或者立体定向技术植入后,用颅外线圈能非侵入性和任意时间地加热;温度的精确性安全性通过居里点来控制,不需侵入性测温计测温;肿瘤复发可反复加热。但是铁磁体在磁场和重力作用下在脑内可能产生移位,是其缺点。

脑肿瘤热疗器电气原理

脑肿瘤热疗器主要用于治疗脑恶性肿瘤,其基本原理是利用铁磁体具有固定的居里点和能被感应产热的特性。居里点是指材料可以在铁磁体和非磁体之间改变的温度。低于居里点温度时该物质成为铁磁体,当温度高于居里点温度时,该物质成为非磁体,居里点的高低取决于材料的成分和组成。颅外电磁线圈产生高频交变磁场,通过电磁感应使颅内的铁磁体产生热能,当铁磁体升温至“居里点”时,铁磁体转变为非磁体使热量减小,反之继续加热,最终温度维持在居里点上。从而达到自动控温的目的,避免了损伤性测温带来的感染、出血、组织损伤,也避免了仅依靠体模提供的热疗参数的盲目性。

脑肿瘤热疗器主要由高频电流振荡器、电感线圈和铁磁体等部分组成。输入交流电经电磁干扰滤波、整流及滤波后得到直流电压 U_d 。当开关 T 周期性的通断时, L 中会有锯齿波电流流过。在 T 导通时间内, L 中的电流 I 随时间的增大而增大,即 $I \propto \frac{U_c}{L} T_s$ 。当 T 关断时,在导通期间贮存于 L 中的磁能转化而形成振荡电流沿 L-C-L 回路流通。如果 T 的关断时间正好等于 LC 振荡电路的振荡半周期 ($\pi\sqrt{LC}$), 续流二极管 D 导通,相当于再合上开关 T。如此反复,就可以在 L 中产生锯齿波电流,其频率等于 T 的开关频率。该锯齿波电流在空间产生高频电磁场,通过电磁感应即可将植入颅内的铁磁体加热。

表 1 各种热疗方法比较

热疗方法	控温	测温	植入方式	并发症	植入损伤	疗效	适用范围
电磁线圈 + 铁磁体	铁磁体自控, 温度稳定在居里点上	不需要	一次性植入	很少	一次植入, 损伤少	选择性加热肿瘤组织, 热效率高, 疗效好	适于治疗脑肿瘤
射频电极	控制功率和电流	需要, 温度计受电磁干扰, 不精确	反复植入	较多	反复多次植入, 且需植入温度计, 损伤多	选择性加热肿瘤组织, 热效率高, 疗效好	适于治疗脑肿瘤
激光	控制功率	需要	反复植入	较多	反复多次植入, 且需植入温度计, 损伤多	选择性加热肿瘤组织, 热效率高, 疗效好	适于治疗脑肿瘤
电加热管	控制电流和电压	需要	反复植入	较多	反复多次植入, 且需植入温度计, 损伤多	选择性加热肿瘤组织, 热效率高, 疗效好	适于治疗脑肿瘤
超声、微波聚焦	控制波长和功率	需要	非植入式	多	无	非选择性加热, 热效率低, 疗效差	颅骨阻挡, 不适于脑肿瘤
射频线圈	控制功率和电流	需要	非植入式	多	无	非选择性加热, 热效率低, 疗效差	颅骨阻挡, 不适于脑肿瘤
全身加热	控制体温	需要	非植入式	多	无	非选择性加热, 热效率低, 疗效差	颅骨阻挡, 不适于脑肿瘤

其电气原理是很普通的电磁振荡原理^[8],广泛应用于医用电刀电凝^[9],甚至是收音机中。其原理更类似于电磁炉^[10],只不过像是将铁锅微缩后植入肿瘤内部进行加热。

铁磁体的种类

将居里点温度较低的合金材料(45~60℃)制成球状、杆状。如镍-硅(4%)、镍-钙(29.6%)、镍-钯(73%)、铜镍合金、铁钯合金、钯钴合金等多种合金,调整合金中的金属比例,就可以得到合适的居里点,但是合金的熔点有差异,常常使金属比例不合适,或合金的分布不均匀,导致植入后电解严重或加热效果不好。

磁性纳米微粉有金属和非金属两大类,它们的特点包括:磁性强,吸收电磁波能力强;易于制成直径小于1 μm的纳米微粒;毒副作用小。金属磁性微粉主要有铁微粉、镍微粉、钴微粉或者它们的合金微粉,其中铁微粉最好,它具备上述三项特点。非金属磁性微粉主要有钡铁氧体微粉和锰锌铁氧体微粉。磁性微粉主要用于局部注射或经血管内进行动脉栓塞加热疗。目前又发展了氧化锰铁锌软磁体,烧结后压制成植入的低居里点铁磁体,锰锌铁氧体微粉随着x含量的变化,居里温度可在很宽的温度范围内变化^[3]。于静等^[11]选用铜镍合金(镍70%,理论预计居里点为50℃),由于均非稀有金属,成本较低,应用红外热像仪测定居里点温度为45.6℃。但是,由于两种金属的熔点差别较大,冶炼过程中低熔点的金属常常被部分蒸发、燃烧,控制合金的居里点并不容易。

电磁振荡器的频率选择

复习文献,学者们采用了100 kHz^[6]、400 kHz^[12]、500 kHz^[6]、520 kHz^[13]及20kHz^[14]等多种电磁振荡的频率进行实验研究,Sato等^[15]的研究认为不太高又不太低的20~50 kHz是理想频率范围,在此频率范围作用于人体,磁场在体内不会发生衰减,也不会发生反射。

铁磁体植入式加热方式分类

据铁磁体的植入方式分为以下几种:细胞内法、血管内注入加栓塞法、间质内植入法、局部注射法。

1. 细胞内法:是将磁性液体注入体内。最常用的是带抗体片段的磁性微粒脂质体,利用抗体片段的靶向性及脂质体与细胞膜的亲和性,将磁性微粒带入细胞内^[16,17],然后用交变的磁场进行加热。但是有专家认为此法不可行,纳米级的加热可以忽略不计,不会优于其他方法^[18]。

2. 血管内注入加栓塞法:是超选择性经股动脉穿刺将微米级微粒悬液注入肿瘤供血血管,既能栓塞血管使肿瘤缺血坏死,又能进行肿瘤热疗。1981年,Barry^[19]在狗身上进行了铁磁性栓塞实验研究,将磁力引至微粒到达结构血管,采用0.5 ml铁粒注入肾动脉,在磁力控制引起栓塞和坏死,无磁力下则引起很小损害,功能不变,有很少系统毒性,认为有磁力作用有助于动脉栓塞,或局部放、热、化疗。随后有零星报道^[20],进入本世纪这种治疗方法的研究又有报道,2002年Moroz等^[21,22]接连报道了数篇动脉注入铁微球于肿瘤动脉,随后用电磁磁场感应加热的实验研究。随着血管介入技术的普及应用,联合应用栓塞化

疗及热疗可能是发展方向之一。

3. 间质内植入法:是将柱状、球状或丝状铁磁体通过手术或采用立体定向方法植入肿瘤中心。此方法是目前研究较多的方法,使用方便,效果肯定,但是多数是动物实验研究,很少有临床应用的报道^[3-6]。

4. 局部注射法:是将铁磁体纳米级微粒悬液经注射器注入肿瘤中心。1989年Hase等^[20]在VX2肝癌模型进行感应加热,将铁粒注入肿瘤作为感应加热的靶点(500 KHz,9 KM),光纤测温,结果是在最初的6 min肿瘤温度与注入的剂量有相关性,肝实质的温度则小于39℃。报道多用右旋糖苷悬浮铁微粉,是一种液体磁性胶,是由右旋糖苷链包绕超细的氧化铁核心组成的复合体^[23-25]。局部注射法侵入性损伤较小,但是纳米级的微粒可能被身体吸收,不能持久存在于肿瘤内部,可能需要多次注射,被吸收的微粒也可能对机体造成损害。

国内研究现状及发展前景

国内耿跃春^[8]进行了铁磁体热疗治疗肝癌的实验研究,贾秀鹏等^[26]研究了用于肿瘤热疗的锰锌铁氧体纳米粒子的制备。笔者也成功研制出铁磁体植入式脑肿瘤热疗器样机^[2],同时还研究了将铁磁体固定于颅骨上的方法,以便克服铁磁体移动的缺点,使其更加完美。在未来可以形成产业化,为脑恶性肿瘤的治疗开辟一条新的途径。当然,这种热疗器经过改造也可用于治疗其他恶性肿瘤,只不过其它部位恶性肿瘤不像脑肿瘤,只在原位复发而不向远处转移。

总之,铁磁体植入式脑肿瘤热疗器原理清楚,成本低,副作用小,是较未理想的热疗方法。

参 考 文 献

- [1] Moidel RA, Wolfson SK Jr, Selker RG, et al. Materials for selective tissue heating in a radiofrequency electromagnetic field for the combined chemothermal treatment of brain tumors. J Biomed Mater Res, 1976,10:327-334.
- [2] Sako M, Morita M, Ohtsuki S, et al. Studies on selective embolo-hyperthermic therapy of tumors by using ferro-magnetic particles. Nippon Gan Chiryō Gakkai Shi, 1984,20,19:2168-2171.
- [3] Kobayashi T, Kida Y, Tanaka T. Magnetic induction hyperthermia for brain tumor using ferromagnetic implant with low Curie temperature. I. Experimental study. J Neurooncol, 1986,4:175-181.
- [4] Chen JS, Poirier DR, Damento MA, et al. Development of Ni-4 wt. % Si thermoseeds for hyperthermia cancer treatment. J Biomed Mater Res, 1988,22:303-319.
- [5] Molloy JA, Ritter RC, Grady MS, et al. Experimental determination of the force required for insertion of a thermoseed into deep brain tissues. Ann Biomed Eng, 1990,18:299-313.
- [6] Mieler WF, Jaffe GJ, Steeves RA. Ferromagnetic hyperthermia and iodine 125 brachytherapy in the treatment of choroidal melanoma in a rabbit model. Arch Ophthalmol, 1989,107:1524-1528.
- [7] Howard MA, Grady MS, Ritter RC, et al. Magnetic movement of a brain thermoceptor. Neurosurgery, 1989,24:444-448.
- [8] 耿跃春. 铁磁热疗导入加热治疗肝癌的实验研究. 中华理疗杂志, 1997,20:35-38
- [9] 张旭良, 孙桂珍, 李素英, 等. 医用常用控温加热方法和小型干热

- 灭菌设备的研制(一). 医疗设备信息, 2002, 17: 30-31.
- [10] 余学飞, 等. 医学电子仪器原理与设计. 广州: 华南理工大学出版社, 2000: 12-340.
- [11] 于静, 王玉斌, 张丙杰. 铁磁体植入式脑肿瘤的研制. 信息技术与信息化, 2004, 29: 62-64.
- [12] Suzuki S, Arai K, Koike T. Studies on liposomal ferromagnetic particles and a technique of high frequency inductive heating—in vivo studies of rabbits Nippon Gan Chiryo Gakkai Shi, 1990, 25: 2649-2658.
- [13] Jordan A, Wust P, Scholz R. Cellular uptake of magnetic fluid particles and their effects on human adenocarcinoma cells exposed to AC magnetic fields in vitro. Int J Hyperthermia, 1996, 12: 705-722.
- [14] Rehman J, Landman J, Tucker RD, et al. Ferromagnetic self-regulating reheatable thermal rod implants for in situ tissue ablation. J Endourol, 2002, 16: 523-531.
- [15] Sato T, Matsuki H, Hoshino T, et al. Local hyperthermia using a device made of temperature-sensitive ferrite. The first report: temperature, output characteristics. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 1989, 25, 49: 314-326.
- [16] Shinkai M, Le B, Honda H, et al. Targeting hyperthermia for renal cell carcinoma using human MN antigen-specific magnetoliposomes. Jpn J Cancer Res, 2001, 92: 1138-1145.
- [17] Yanase M, Shinkai M, Honda H, et al. Antitumor immunity induction by intracellular hyperthermia using magnetitecationic liposomes. Jpn J Cancer Res, 1998, 89: 775-782.
- [18] Rabin Y. Is intracellular hyperthermia superior to extracellular hyperthermia in the thermal sense? Int J Hyperthermia, 2002, 18: 194-202.
- [19] Barry JW, Bookstein JJ. Ferromagnetic embolization. Experimental evaluation. Radiology, 1981, 138: 341-349.
- [20] Hase M, Sako M, Fujii M, et al. Experimental study of embolo-hyperthermia for treatment of liver tumor—induction heating to ferromagnetic particles injected into tumor tissue. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi, 1989, 49: 1171-1173.
- [21] Moroz P, Pardoe H, Jones SK, et al. Arterial embolization hyperthermia: hepatic iron particle distribution and its potential determination by magnetic resonance imaging. Phys Med Biol, 2002, 47: 1591-1602.
- [22] Moroz P, Jones SK, Gray BN, et al. The effect of tumour size on ferromagnetic embolization hyperthermia in a rabbit liver tumour model. Int J Hyperthermia, 2002, 18: 129-140.
- [23] Wada S, Yue L, Tazawa K. New local hyperthermia using dextran magnetite complex (DM) for oral cavity: experimental study in normal hamster tongue. Oral Dis, 2001, 7: 192-195.
- [24] Jones SK, Winter JG. Experimental examination of a targeted hyperthermia system using inductively heated ferromagnetic microspheres in rabbit kidney. Phys Med Biol, 2001, 46: 385-398.
- [25] Mitsumori M, Hiraoka M, Shibata T. Targeted hyperthermia using dextran magnetite complex: a new treatment modality for liver tumors. Hepatogastroenterology, 1996, 43: 1431-1437.
- [26] 贾秀鹏, 张东生, 郑杰, 等. 用于肿瘤热疗的锰锌铁氧体纳米粒子的制备及表征. 生物医学工程学杂志, 2006: 1263-1266.

(收稿日期: 2007-10-18)

(本文编辑: 阮仕衡)

· 临床研究 ·

有氧运动对 2 型糖尿病的干预作用

谭俊珍 李平 潘建明 刘建卫 李春深 范英昌 陈家琦

【摘要】目的 探讨有氧运动对 2 型糖尿病的治疗作用。**方法** 对 2 型糖尿病患者(运动组)8 周有氧训练前、后血糖、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、胰岛素敏感性、血脂、体重指数(BMI)、最大摄氧量(VO₂max)进行分析,并与同等条件的对照组进行对比。**结果** 运动组训练后血糖、胰岛素、HbA_{1c}、总胆固醇(TC)、BMI 明显降低,与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),胰岛素敏感性显著增加,与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.01$);对照组无明显变化($P > 0.05$);不同的 BMI 患者间差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 8 周有氧运动对 2 型糖尿病患者糖、脂代谢具有明显改善作用。

【关键词】 有氧运动; 2 型糖尿病; 血糖; 胰岛素敏感性

有关统计资料显示,我国现有糖尿病患者近 4000 万,其中 95% 以上是 2 型糖尿病^[1],运动不足是其发病的重要环境因素。长期以来,运动被认为是治疗和预防 2 型糖尿病的有效措施,尤其是有氧耐力运动。我们选择 31 例无严重并发症及运动禁忌证的 2 型糖尿病患者,随机分为有氧运动组(运动组)和对照组,观察 8 周训练对糖、脂代谢的影响,从而为 2 型糖尿病患者制定运动处方提供依据。

资料与方法

一、对象及分组

纳入标准:①符合 1999 年世界卫生组织糖尿病诊断标准^[2]——有糖尿病临床症状并且随机血浆葡萄糖浓度 ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl) 或空腹血浆葡萄糖浓度 ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dl) 或口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT) 2 h 血浆葡萄糖浓度 ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl), 以上三点满足任何一点均可诊断,但每一点需要在另 1 天加以证实;②运动组患者愿意坚持规律运动。排除标准——经心电

作者单位: 300193 天津, 天津中医药大学基础医学院(谭俊珍、李平、潘建明、刘建卫、李春深、范英昌); 天津运动医学研究所(陈家琦)