

· 基础研究 ·

水冷式单针射频热消融系统可消融范围测定的实验研究

任国欣 白景峰 沈国峰 郭伟 吉翔 范晓筠 陈亚珠

【摘要】目的 通过离体器官和活体动物实验,确定水冷式单针射频消融系统的功率、时间、消融范围的相关曲线,为实际应用提供理论依据。**方法** 采用水冷式单针射频消融系统分别对新鲜牛肝脏、健康成年新西兰白兔的肝脏和肌肉组织实施射频消融处理,经多路测温系统实时采集消融区域的温度场数据,以 50 ℃ 为温度区域边界确定实际达到的最大消融范围,并计算离体肝脏组织的比吸收率(SAR)。**结果** 在 100 ~ 130 V 治疗电压范围内,治疗过程平稳,阻抗无明显变化,最大单次消融直径达 51 mm。在 140 ~ 170 V 治疗电压范围内,较短时间即可达到较大的消融范围,但之后阻抗开始上升,组织消融范围不再继续扩大。在 180 ~ 200 V 电压范围内,几乎都出现快速的阻抗超标、射频治疗自动终止而不能正常完成射频消融。实际测得肝脏组织的 SAR 与理论值相符。病理学观察证实肝脏、肌肉组织发生了典型的凝固性坏死。**结论** 该水冷式单针射频消融系统在实验过程中,功放、水冷、测温及控制部分均运行平稳,实际消融效果达到了设计要求和临床治疗的需要。

【关键词】 射频消融; 新西兰白兔; 消融范围; 比吸收率

Experimental study of a novel radiofrequency ablation system REN Guo-xin*, BAI Jing-feng, SHEN Guo-feng, GUO Wei, JI Xiang, FAN Xiao-yun, CHEN Ya-zhu. * Shanghai Key Laboratory of Stomatology, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Ninth People's Hospital, Shanghai JiaoTong University School of Medicine, 20011 Shanghai, China

Corresponding author: CHEN Ya-zhu, Email: chenya-zhu@sjtu.edu.cn

【Abstract】Objective To determine the power-time-ablation scope correlogram of a water-cooled single needle electrode radiofrequency (RF) ablation system and to establish a theoretical basis for its practical application. **Methods** RF ablations were performed using a water-cooled single needle electrode radiofrequency ablation system developed by the authors using fresh ox liver as well as liver and muscles of healthy adult New Zealand white rabbits. The temperature of the ablation area was monitored using a multichannel thermometric system. The maximum ablation scope was determined by detecting the rim at which the temperature was no less than 50 ℃. The specific absorption rate (SAR) of the isolated liver tissue was calculated. **Results** In the treatment voltage range of 100-130V, the process was smooth and steady. No impedance variation was obvious. The maximum diameter of a single ablation was 51 cm. With the treatment voltage at 140-170 V, a larger ablation area could be reached in less time, but eventually the impedance began to increase while the ablation area was no longer expanded. When the treatment voltage reached the range of 180-200 V the impedance almost always increased rapidly out of limits, and the treatment system stopped automatically. The measured SAR value was consistent with the theoretical value. Pathology confirmed that both liver tissue and muscle tissue manifested typical coagulative necrosis. **Conclusions** The power amplifier, cooling, thermometric and control sections of the RF ablation system worked stably, and the practical ablation effect met the design and clinical treatment requirements.

【Key words】 Radiofrequency ablation; New Zealand white rabbits; Ablation area; Specific absorption rate

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2011.06.006

基金项目:上海市科委科技发展基金(08140902100),上海交大医工(理)交叉研究基金(YG2009MS13)

作者单位:200011,上海 上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面外科,上海市口腔医学重点实验室(任国欣、郭伟);上海交通大学生物医学仪器研究所(白景峰、沈国峰、吉翔、范晓筠、陈亚珠)

通信作者:陈亚珠,Email:yazhuchen@sjtu.edu.cn

射频消融(radiofrequency ablation)是将射频电极插入肿瘤组织,靶组织中的正负离子在射频电场中高速振动和摩擦而产生热能,达到 60 ℃ 以上高温,局部组织升温、变性、凝固坏死,从而产生热消融(thermal ablation)效应。最大有效消融范围(消融电极周围的靶组织温度 ≥ 60 ℃ 的区域)是消融设备的主要性能指标。为了达到一次治疗灭活全部肿瘤的目的,消融范

围必须足够大。本研究将通过离体器官和活体动物实验,确定由上海交通大学生物医学研究所研制开发的水冷式单针射频消融系统的功率、时间、消融范围相关曲线,确定离体肝脏组织的比吸收率(specific absorption rate, SAR),为实际应用提供理论依据。

材料与方法

一、仪器与材料

设备包括射频消融系统(图 1 和 2)、水浴锅、多路测温系统、测温针、测温针固定板、B 超仪、铁架台等,射频针的冷却系统采用循环冰水冷却。材料包括新鲜牛肝脏、健康成年纯种新西兰白兔(体重约 2 kg,雌雄不限,由上海市肿瘤生物技术研究动物室提供)、麻醉药品速眠新 II(长春军需大学兽医研究所生产)、动物固定台、卡尺、手术活检器械等。



图 1 水冷式单针射频消融系统



图 2 射频针(由不锈钢制成,外层为绝缘橡胶,直径 1.5 mm,针尖裸露部分长 2 cm)

二、离体器官热消融范围测定的方法与步骤

1. 离体器官的预处理:选用新鲜牛肝脏,修剪成长×宽×高为 15 cm×10 cm×10 cm 的长方体,置于盛有 36℃生理盐水的水浴箱中浸泡使其恒温。

2. 射频针的放置:完全插入肝脏组织内,深度为 4 cm。

3. 多路测温针的放置:利用测温板放置测温针,射频针插入组织深度 4 cm,测温针插入组织深度 5 cm,与射频针孔间隔距离为 0.5 cm。本次实验采用 4 根测温针的 6 路测温,第 1,2 路各有 2 个热电偶测温,与射频针距离为 2.5 cm 和 3.0 cm,位置固定;第 3,4 路针尖各有 1 个热电偶,开始放置于距离射频针 1 cm 处,如图 3 和 4。

4. 加热参数设置:射频消融系统开机后,于 21~25℃室温下待机 15 min 备用。在一定治疗时间(5~20 min)下,不同治疗电压的最大消融范围分别设置为 100~200 V(10 V 为 1 个梯度)。

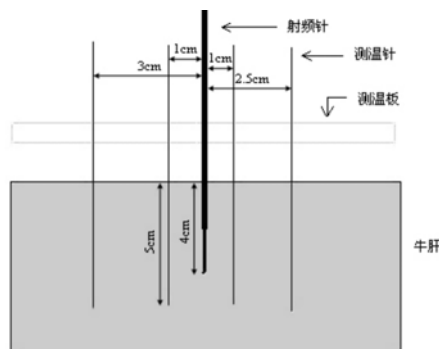


图 3 实验模式图

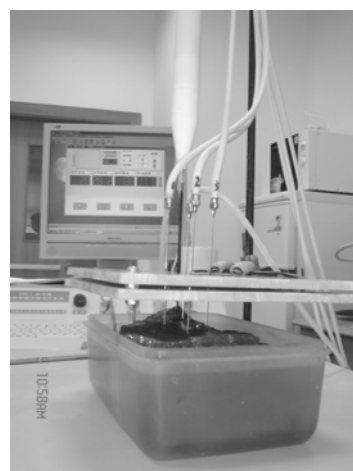


图 4 实物图

5. 射频加热后的监控及数据采集:开始射频加热后,观察温度记录系统的温度数值,当温度上升至 50℃时,沿射频针径向向外移动 1 个刻度(0.5 cm),多路实时测温系统可实时显示各路温度变化曲线,每 0.1 s 采样 1 次温度数据并保存,供后期处理。多路实时测温系统软件界面风格如图 5。

6. 消融范围的测量:每次消融加热结束后,沿着测温针插入孔径向剖开肝组织,用卡尺测量消融区的横径,精确到 0.1 cm。

7. 数据的处理:以消融时间、电压、消融区横径为参数绘制相关曲线,并计算各参数之间的相关性。比

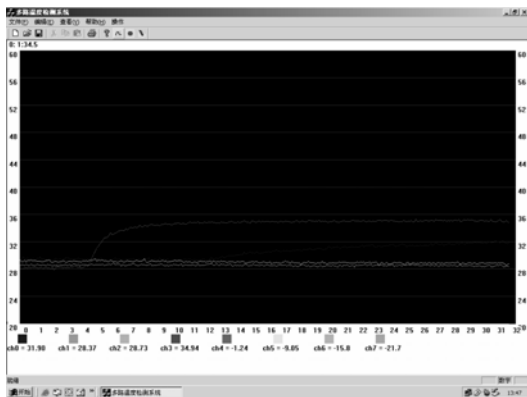


图 5 多路实时测温系统界面

较肉眼测定的消融范围和实际大于 50℃ 温度场范围的差异,计算平均 SAR。SAR 是度量电磁辐射在生物单位组织中所感应的电场,等于生物组织单位质量所吸收的能量率,单位为 W/kg。采用生物组织物块瞬间温升与比热的乘积计算 SAR^[1],公式如下: $SAR = C \frac{dT}{dt}$,其中 C 为肝脏组织比热容 3600 J/(kg·K)。

三、活体动物组织器官的热消融范围测定方法

1. 麻醉动物:用速眠新 II 按 1 mg/kg 体重肌肉注射麻醉新西兰白兔,固定于动物固定台上。
2. 射频针的放置:解剖新西兰白兔,显露肝脏,将上述射频针插入肝脏组织内,深度为 4 cm。
3. 测温针放置:测温针插入组织深度 5 cm,与射频针间隔平行,距离为 1 cm。
4. 加热参数设置:射频消融系统开机后,于 21 ~ 25℃ 室温下待机 15 min 备用。设定消融时间分别为 3 min 和 5 min,电压 110 V。
5. 射频加热后的监控及数据采集:开始射频加热后,观察温度记录系统的温度数值,测温针距离射频针 1 cm 处,系统可实时显示温度变化曲线,每 0.1 s 采样 1 次温度数据并保存,供后期处理。
6. 标本处理:以射频针长轴为中心,长、宽、高分别为 3 cm × 1 cm × 1 cm 的肝脏组织,应包括消融区、边界区域和正常组织区域,如图 6。标本用 10% 福尔马林溶液固定,HE 染色,光镜下观察。

同样按上述方法,处理动物右侧后腿肌肉。

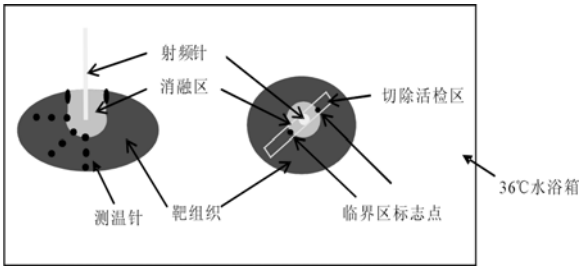


图 6 切取活检标本范围模式图

结 果

一、不同射频电压、加热时间条件下离体器官消融范围测定结果

不同射频加热参数下,牛肝组织的消融范围见表 1 和图 7。在 120 V、20 min 条件下达到单次最大消融直径 51.0 mm(图 8),在 140 V、20 min 条件下达到平均最大消融直径 45.6 mm(图 7)。

消融时间、电压、消融区横径呈非线性关系。电压在 100 ~ 140 V 之间,消融范围与时间呈正相关;而电压为 150 ~ 170 V 时,消融区阻抗上升较快,消融范围不再随时间延长而显著加大;电压达到 180 ~ 200 V 时,经常出现阻抗超标、射频终止而不能正常完成射频消融过程。

同时还发现,在肝脏组织内大血管附近,常因为血管的散热效应,使热量沿大血管散失,造成消融区不规则现象(图 9)。

表 1 不同射频电压、时间条件下消融范围
(最大横径,mm, $\bar{x} \pm s$)

电 压	时 间			
	5 min	10 min	15 min	20 min
100 V	17.8 ± 3.4	22.5 ± 4.1	29.7 ± 2.2	33.5 ± 2.6
110 V	19.6 ± 1.1	31.4 ± 2.2	32.7 ± 2.7	35.6 ± 3.2
120 V	20.4 ± 2.6	34.2 ± 4.6	35.8 ± 3.8	40.2 ± 5.8
130 V	28.2 ± 2.1	33.8 ± 2.3	38.3 ± 3.1	40.1 ± 3.7
140 V	28.7 ± 3.2	34.4 ± 4.4	39.5 ± 2.9	45.6 ± 4.3
150 V	31.2 ± 5.5	36.7 ± 2.1	38.4 ± 3.5	42.4 ± 2.6
160 V	35.7 ± 3.2	38.8 ± 3.9	39.2 ± 3.3	41.8 ± 3.9
170 V	36.5 ± 2.7	40.3 ± 2.5	40.4 ± 2.8	41.5 ± 4.2
180 V	无法控制进行正常的射频操作,多在 5min 内就因阻抗过大而中止			
190 V				
200 V				

二、不同射频电压下,以 50℃ 为临界点的靶区周边温度场分布情况

通过多路测温系统测得以 50℃ 为临界点的靶区周边温度场分布情况,可见电压越高达到 50℃ 所需时间越短(图 10 ~ 12)。电压为 120 ~ 170 V 能使消融区外至少 5 cm 半径范围内达到 50℃,经数据整理得到模式图(图 13),说明实际的消融区域比肉眼观测的范围要大。

三、平均热量 SAR 的计算

分析本次实验采样的温度曲线,综合射频电极的热正向 SAR 与冷循环的热负向 SAR,取 $\Delta t = 60$ s,计算温度变化 ΔT ,计算在不同电压、距射频针不同距离的最大平均热量特征吸收率 SAR_{ave} 及所需时间。

四、活体新西兰白兔肝脏、肌肉组织射频消融区观察

肉眼观察到射频治疗后兔的肝脏、肌肉组织出现椭圆形消融区,直径约 20 mm,色泽变浅、质地变硬,与

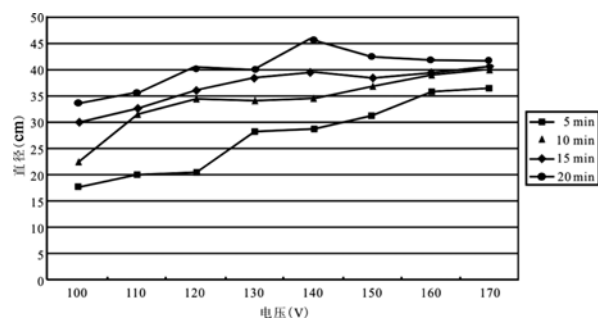


图 7 不同电压、时间条件下的射频消融范围

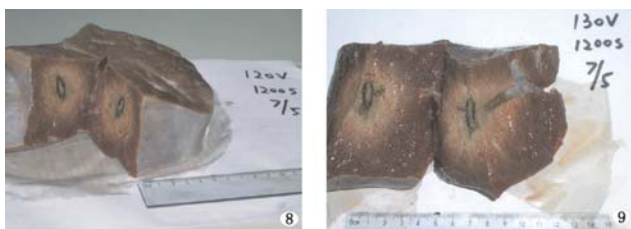


图 8 120 V、20 min 消融直径达 51 mm;图 9 热量沿大血管(黑箭头所指)散失,造成消融区不规则

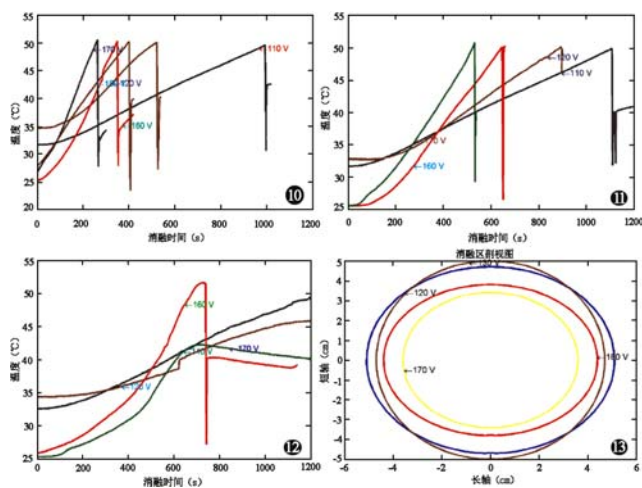


图 10 不同电压下距离射频针 1.5 cm 达到 50 °C 所需时间;图 11 不同电压下距离射频针 2.0 cm 达到 50 °C 所需时间;图 12 不同电压下距离射频针 2.5 cm 达到 50 °C 所需时间;图 13 50 °C 为临界点的肿瘤周边温度分布情况

表 2 肝脏组织在不同电压、不同距离的最大 SAR 及所需时间

射频电压	1.5 cm		2.0 cm		2.5 cm	
	SAR _{ave} (W/kg)	t (min)	SAR _{ave} (W/kg)	t (min)	SAR _{ave} (W/kg)	t (min)
110 V	81.5	4	71.5	6	61.6	15
120 V	244.3	5	98.5	9	61.1	9
130 V	279.6	5	115.0	10	67.4	4
140 V	331.9	3	234.1	16	139.6	1
150 V	227.8	3	174.2	8	141.3	9
160 V	405.4	5	185.6	6	112.3	9
170 V	477.6	2	273.8	2	174.4	3

周围健康组织有一定的界限,肝脏、肌肉组织消融效果

如图 14 和 15。光镜下所见如图 16 和 17。肝脏消融(3 min)区域边缘的温度曲线如图 18,发现在距离射频针 1 cm 的范围内,在 3 min 的消融过程中温度未超过 45 °C,说明活体肝脏的血运丰富、散热性好,能及时带走局部热量。

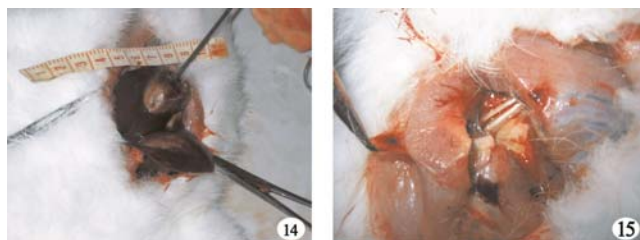
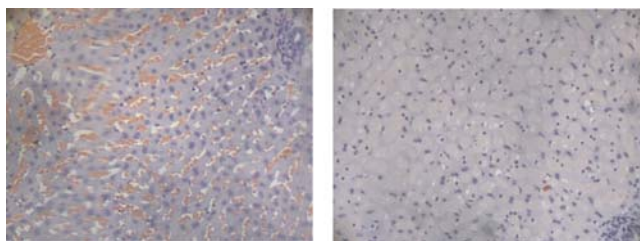
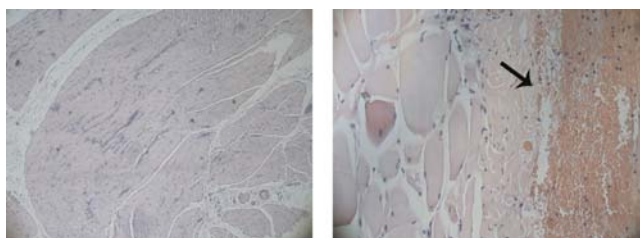


图 14 兔肝脏组织射频消融后大体观;图 15 兔肌肉组织射频消融后大体观



注:左图为正常肝组织;右图为热消融后肝脏组织,可见组织界限变得模糊,核浓缩,肝窦内无血细胞

图 16 兔肝脏组织射频消融 3 min 光镜下观察(HE 染色, ×100)



注:左图为正常肌肉组织;右图为热消融后肌肉组织,可见组织呈强嗜伊红染色,肌纤维结构破碎,界限消失,消融区与正常组织之间有明显的过渡区(箭头所示),其间的肌纤维松散

图 17 兔肌肉组织射频消融 5 min 光镜下观察(HE 染色, ×100)

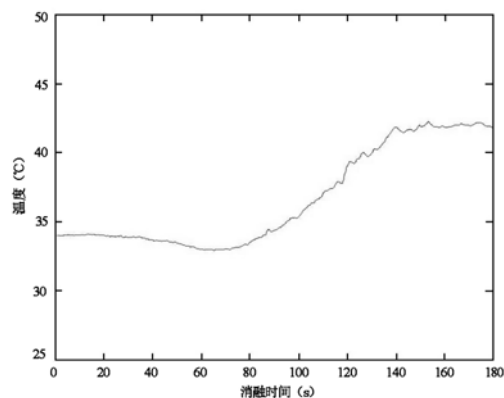


图 18 兔活体肝脏射频消融区边缘的温度曲线

讨 论

热消融也叫热凝固,治疗温度为 60 ~ 90 ℃,可通过高热直接导致肿瘤细胞蛋白的变性坏死而达到抗肿瘤的作用,如射频、微波组织内加热以及高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound)系统等都属于热消融的范畴^[2-3]。为了保证有效的消融范围,目前常用多叉或集束电极针,但同时加大了操作难度和对组织的损伤,尤其是在大血管周围的治疗难度更大,且不利于保护肝胆管、胆囊、肝包膜、横膈及相邻肠管等^[4-5]。单针电极虽然操作相对容易而且损伤较小,但由于组织碳化的原因,即使提高输出功率也无法扩大消融范围,故单针射频的消融范围有限,往往达不到治疗要求。我们所采用的水冷式冷却电极,在电极内置入冰水循环冷却系统,能迅速降低电极周围温度,有效地克服因射频电极温度过高而造成的邻近组织碳化,从而获得较大的消融区域。

新鲜离体牛肝脏组织介质均匀,体积大,是比较理想的射频消融实验靶器官。同时通过严格控制室温(21 ~ 25 ℃),用水浴锅模拟人体环境温度(36 ℃),可达到更理想的消融效果。因消融区的纵向范围与消融针长度相关,所以本实验主要研究消融区横径与消融参数的关系。本研究结果发现,在低电压(100 ~ 130 V)范围内,经一段时间治疗即可达到理想的消融范围,且治疗过程稳定,阻抗无明显变化,故我们建议治疗电压应选择 100 ~ 130 V,治疗时间为 20 min;而在较高电压(140 ~ 170 V)范围,虽能在较短时间(5 ~ 10 min)达到较大的消融范围,但之后阻抗开始上升,组织消融范围不再继续有明显扩大,故建议治疗电压为 140 ~ 170 V 时的消融时间不宜超过 10 min;在 180 ~ 200 V 电压范围,几乎都会因出现靶区组织焦化而导致阻抗快速上升超过设定值,使系统自动终止而不能正常完成射频消融过程,因此在从操作的安全性和稳定性来看,一般不宜采用超过 180 V 电压进行射频治疗。

肝组织内的血管对消融范围的影响也不容忽视。我们发现较粗大的血管能很快带走热量而使消融区变得不规则,从临床角度来看增大了不安全性,容易引起大出血。因此,进行射频消融治疗时,影像学定位和监控非常重要。

在肉眼判定消融范围的同时,我们还采用多路测温系统同步测定了消融区周边 > 50 ℃ 的温度场分布情况,结果发现该温度场直径范围均超过 50 mm,比肉眼判断的范围大 10 mm 左右,说明该系统的消融效果

具有较高的可靠性。国外采用类似的射频消融系统,其针尖裸露 3 cm,治疗电压 50V,治疗时间 12 min,发现冷却水温度为 5 ℃、15 ℃、25 ℃ 时得到的最大消融范围为 $(30 \pm 3.7) \text{ mm}$ ^[6],较本研究采用水冷单针式射频消融系统所获得的最大消融范围小。

SAR 的分析结果显示,相同电压下,组织吸收的热量与至射频针的距离呈负相关,随着距离的增加,达到最大 SAR 的时间也逐渐延长;相同距离下,电压越高,组织吸收的热量越大,150V 以上电压达到 SAR 的时间均在 10 min 以内。

在离体器官实验的基础上,我们又对活体器官进行射频消融处理,进一步检测该系统的消融治疗效果。因动物条件所限,我们仅观察了较低电压(110 V)、较短时间(3 min, 5 min)的消融情况。组织病理学观察发现,兔肝脏、肌肉组织发生了典型的凝固性坏死;测温发现射频消融 5 min,消融区边缘最高温度仅 45 ℃,与离体器官消融实验结果不同。我们认为这是受到活体组织血液循环的影响,形成了有效的散热,考虑到肝脏的解剖结构,我们推断该系统应用于人体组织时,将需要更高的输出功率才能达到预计的消融效果。

总之,本研究发现水冷式单针射频消融系统的功放、水冷、测温及控制部分均运行平稳,能达到设计要求和实际应用的需要。但其临床应用还有待于进一步的临床前及临床试验研究。

参 考 文 献

- [1] Mirotznik MS, Demazumder DT, Jones JR, et al. Heating distribution of multipolar radiofrequency ablation catheters. Engineering in Medicine and Biology Society. Proceedings of the 19th Annual International Conference of the IEEE, 1997, 1: 157-160.
- [2] 李鼎九, 胡自省, 钟毓斌. 肿瘤热疗法. 2 版. 郑州: 郑州大学出版社, 2002: 108-113.
- [3] Falk MH, Issels RD. Hyperthermia in oncology. Int J Hyperthermia, 2001, 17: 1-18.
- [4] Rau B, Wust P, Hohenberger P, et al. Preoperative hyperthermia combined with radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a phase II clinical trial. Ann Surg, 1998, 227: 380-389.
- [5] Seki T, Tamai T, Nakagawa T, et al. Percutaneous radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma: difficulty in removing the expandable RF needle electrode. Am J Roentgenol, 2000, 174: 264-265.
- [6] Allgaier HP, Deivert P, Zuber I, et al. Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation of small hepatocellular carcinoma. Lancet, 1999, 353: 1676-1677.

(修回日期: 2011-03-09)

(本文编辑: 吴 倩)