

超声物理在肿瘤治疗中应用的研究

宋存牛

(长安大学物理教研室 陕西西安 710061)

恶性肿瘤是一种直接威胁人类生命安全的疾病,每年有成千上万的人遭受此类疾病的折磨。对肿瘤的防治,尤其是恶性肿瘤,是当前国内外研究的重要的课题。防治和治疗肿瘤的物理方法有:放疗(光化学的局部用药形式)、化疗(光子刀、伽玛刀等是放疗的局部应用形式)、光动力学疗法(光激活血卟啉抗肿瘤)等,这些方法各有利弊,其中放疗、化疗对人体有很强的副作用。1978年美国学者等首先提出光动力学疗法(简称PDT)诊治肿瘤已应用于临床。但由于光的穿透能力差,该法应用主要集中在人体表面浅层肿瘤治疗,对深部、中晚期肿瘤治疗具有一定困难。超声波是一种频率在20000Hz以上的机械波,对生物组织有较强的穿透能力,并且传播具有一定的方向性。尤其聚焦超声能无创伤地将声能聚焦于深部组织。超声波还可以和生物组织相互作用表现出特有的生物物理效应。如:机械效应、热效应和空化效应等。这些特点正是超声波治疗肿瘤的理论基础。本文就目前几种利用超声治疗肿瘤的研究方法、结果、和机理作以综述。

一、超声物理在肿瘤治疗中的应用

超声激活血卟啉的声动力学疗法

血卟啉是从血红蛋白中提取的有机光敏剂,其本身无抗肿瘤效应,当它被声光激活后能产生强烈的抗肿瘤效应,并且它在瘤组织中排出缓慢、滞留(附着并停留在肿瘤周围)时间长,有利于声光辐射处理。为了弥补光动力学疗法治疗肿瘤的不足之处。

1989年日本 Umemura. S 首次报道了利用超声激活血卟啉抗肿瘤效应,并称之为“声动力学疗法”(简称SDT)。此后,人们在此方面做了大量研究工作,就超声激活血卟啉的可行性,对肿瘤的作用效果,实验参数的选择以及作用机理等进行了深入探讨。

研究结果表明:单纯超声和超声加血卟啉对肿瘤都有杀伤效应,但声动力学疗法比单纯超声更具有杀伤效应,几乎能完全杀死离体肿瘤细胞,对在体动物肿瘤细胞的抑制率达60%,而单纯超声抑制率更小。作用时间、超声频率、声强度和血卟啉与细胞杀伤率呈相关性。1994年 Tachibana 研究了在频率210kHz、声强度 $1.3\text{W}/\text{cm}^2$ 下超声激活血卟啉对鼠肝组织的作用,肝组织损伤深度达 $5.7+0.9\text{mm}$,而单纯超声使肝组织损伤深度达 $3.0+0.4\text{mm}$ 判断细胞死亡率的方法有:胎盘兰染色法、光密度值(MIT)法、荧光光谱法(FAD)、集落形成法和电子自旋法。1990年 Koshiro 在研究声动力学疗法对 S_{180} 在体移植性肿瘤细胞时,通过测量在体肿瘤细胞重量和直径的变化,估计肿瘤细胞生长抑制率。探索声动力学疗法抗肿瘤效应的方法主要有:(1)给细胞悬浮液中加入活性氧净化剂组氨酸、甘露醇、超氧歧化酶(SOD),观察它们对杀伤率抑制情况。加入组氨酸能够抑制超声激活血卟啉对细胞杀伤增强作用,SOD部分抑制,甘露醇无抑制作用;(2)以缓冲液 D_2O 代替 H_2O ,比较它们对细胞杀伤率的结果,因为单线态氧在 D_2O 中寿命比在 H_2O 中寿命长;(3)给

四、激光报警器

让一束光围绕待监视的地区,当有人进入该地区时,遮断光线,报警器就会发出特定的信号,引起守卫者的注意,以便采取适当的措施。和可见光电报警器比较起来,半导体激光器有很多优点:

①发射的是红外线,肉眼看不见。

②发射是脉冲式的,可以编码,使伪充信号失效,又无法干扰。

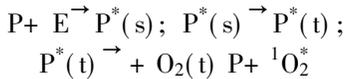
③半导体激光器效率高,可产生高功率,从而延长有用时间和作用距离。

④方向性好,可用棱镜折射,或用反射镜反射,没有普通光的色散和发散。

这一特点可使激光束像一道不可见的围墙一样围绕一定区域,交叉封锁特定的出入口,或者拖出一条很长的尾轨,进行探测和搜索。当光束被遮挡时,远处的报警器就会响起来,有经验的使用者还可以从各种不同的信息判断闯入目标的类别。这种装置可以应用于机场、仓库、军营及其他秘密设施,协助警卫人员做好保卫工作。

悬浮液中加入捕获剂TMP_{one},用电子自旋法测定超声作用后氧化氮浓度。

超声激活血卟啉抗肿瘤效应的机理尚不清楚,但大多数学者认为是声空化激活血卟啉产生单线态杀死肿瘤细胞。作用过程为:贮存在瘤细胞中血卟啉经超声处理后,吸收能量发生电子跃迁,从低能态激发到高能态。当回到低能态时,释放出大量能量,激发血卟啉产生三价态血卟啉,由于三价态血卟啉极不稳定,很快分裂为单价态血卟啉,释放出氧基自由基。产生过程如下:



其中: P: 血卟啉 E: 声能 P^{*}: 激发态血卟啉
s: 单价态 t: 三价态 ¹O₂^{*}: 激发态单线态氧
超声加热治疗

超声加热治疗按照超声作用的时间和强度分为两类:即低强度长时间温热疗法和高强度短时间的高强短时间聚焦超声加热法。超声温热疗法是将超声波能量聚焦于人体病变组织之间,通过组织介质吸收将声能转化为热能,使病变区温度达到42~45℃,因为在这个温度下,会引起生物组织和细胞的凝固和全部坏死。即使在较低热剂量水平下,加热也可导致增值癌细胞的再生停止,影响胚胎细胞分裂数量,并改变局部血液循环,也会对细胞分裂周期中S期(DNA复制期)细胞产生影响,尤其对乏氧细胞、酸性细胞、营养不良细胞作用特别明显,这样就可达到抑制和杀死肿瘤细胞的目的。但是生物组织在吸热的同时必伴有热传导现象,因此周围组织温度也必然升高。超声温热疗法在抑制和杀死肿瘤细胞时能造成对周围组织的损害。且体内温度难以检测和控制。这些都阻碍了它向临床应用。

高强度聚焦超声治癌是Burov1956年首次提出的,80年代初,已被当作治疗肿瘤的一种重要手段加以研究。其原理是:通过声聚焦在治疗区产生高能量,使病变组织温度在短时间内升至70℃以上,从而使病变组织直接消融。此方法克服了超声温热疗法的缺点且无副作用,因而受到国内外学者的广泛关注。研究表明:大部分肿瘤经过高强度超声辐射后,其生长得到了抑制。Harr用频率1.7MHz、焦点峰值强度为1.4~3.5kW/cm²的聚焦超声治疗老鼠的肝部肿瘤,治疗之后,没有再观察到肿瘤生长。Fry用频率1.1MHz、空间峰值强度为907W/cm²的聚

焦超声治疗移植到腮鼠液皮下的肿瘤,治愈率达24.9%。在活体情况下,用强度为1356W/cm²的聚焦超声对兔子的正常肝组织和肿瘤进行辐射后,光学显微镜下病变组织内部已经凝固,正常肝组织的薄壁并未受到多大损伤,且两者之间的界限非常清楚。高强度超声治癌的机理除超声的热效应外,还与超声的空化和声流的非热效应也有关。生物组织中存在着许多微小气泡,在超声作用下,气泡开始迅速发育、生长,并随声强度增大气泡半径急剧膨胀,当强度超过空化阈值时气泡瞬间破裂,气泡破裂产生的高温高压现象破坏了生物组织和细胞结构。同时生物组织中的液体在超声压力的作用下,反复周期性震荡,形成声流,影响细胞和细胞膜的行为,从而影响肿瘤细胞的存活率。

二、超声治疗肿瘤目前存在问题和后期研究

2.1 要将超声治疗肿瘤推向临床之前必须反复试验。为此,需建立一套接近人体的试验模型,简称为体模。通常将肿瘤细胞移植到生物组织的特定部位,让其自然长到一定尺寸,在进行超声辐射处理并与对照组比较。探索超声和生物组织作用的最佳声学参数(声功率、辐射时间、间歇时间、血卟啉浓度等)。

2.2 超声治癌的特点就是无创伤地对深部、中晚期肿瘤治疗。要使超声无创伤地导入体内,首先需要研究一种适应临床应用的聚焦超声声源。目前所用的聚焦方式有:多元非相干聚焦、多元相干聚焦、相控聚焦、单元声透镜聚焦和凹面晶片自聚焦等。不同的癌症方式要求的声聚焦情况不同,选择哪种聚焦方式根据要求而定。同时,由于不同脏器,肿瘤部位不同,同一脏器也因人而异,所以声源最好是焦距可调的聚焦声源。同时,要采取一定的措施控制温度的影响。

2.3 超声治癌必须使声焦点落在病变区上,因此治疗之前需要对治疗区的方位、大小作出准确定位。这就需要研究开发先进的成像手段与其配合。也可达到随时对治疗情况进行监视。

以上利用超声治癌的方法虽未用于临床,就其实验结果来看,特别对深部、中晚期肿瘤治疗具有很大前景。随着声学、图像处理、工程技术和医学专家共同努力,预计不久的将来,超声治癌技术将会使更多患者摆脱癌症折磨。