

第二军医大学

---

博士学位论文

---

射频消融联合经皮后凸成形术治疗椎体转移性肿瘤的临床和基础实验研究

---

姓名：郑龙坡

---

申请学位级别：博士

---

专业：骨外科学

---

指导教师：蔡郑东;纪方

---

20100501

# 射频消融联合经皮后凸成形术治疗椎体转移性肿瘤的临床和基础实验研究

## 摘要

### 一、研究背景

转移性肿瘤在脊柱肿瘤中最常见，往往会伴有病理性骨折和难以忍受的疼痛感，其中大部分患者都不适合常规手术治疗而只能采取姑息性治疗。医学工作者不断探索各种新的治疗方法和新技术，寄希望于在微创条件下尽可能的杀灭转移病灶、又可以尽量避免病理性骨折、脊髓受压等相关并发症，以减轻肿瘤病灶引起的难以忍受的疼痛、提高生活质量等。

实时影像学引导下射频消融术(Radiofrequency Ablation, RFA)是近年开展的肿瘤微创治疗新技术。在影像学精确定位引导下经皮将射频电极插入病灶，以最小的创伤最大程度地局部杀灭瘤细胞，可以缓解肿瘤引起的顽固性疼痛，提高生活质量，是一种有效的局部治疗办法。目前 RFA 已成熟应用于病灶局限的良性肿瘤如骨样骨瘤、骨肉瘤等的治疗，对脊柱转移性肿瘤的治疗也取得了良好效果。

治疗脊柱转移性病灶时，可以通过选择合适的 RFA 射频电极和调整进针角度和长度、射频时间等方式达到最大化杀灭转移性病灶、减轻患者疼痛。然而，应用 RFA 也存在着自身的先天性缺陷，其无法保证患者在经过 RFA 治疗后防止病变椎体病理性骨折、加固椎体强度以利于患者早期下地活动的目的。随着射频治疗技术的不断进步，迫切需要研究的课题也不断出现，主要有：一、增强 RFA 单次治疗有效消融范围的研究；二、人体组织内部无损测温方式的研究；三、治疗过程中对坏死和残余癌组织的实时区分；四、病灶内残留癌细胞生物学特性的变化等。在研究这些课题的同时，为弥补自身的缺陷，联合其他方式治疗椎体转移性肿瘤成为一种技术革新的必然。

二十世纪八十年代中期，在法国出现了经皮椎体成形术(Percutaneous Vertebroplasty, PVP)，并在欧美国家迅速发展，用于治疗椎体血管瘤、转移瘤、骨质疏松症引起的压缩性椎体骨折等。近年来，在研究经皮椎体成形术的基础上，Garfin 等首先提出了经皮球囊扩张椎体后凸成形术(Percutaneous Kyphoplasty, PKP)的设

计构想,该产品于1998年通过美国FDA批准应用于临床,在北美等发达国家逐渐开展并获得令人鼓舞的效果。PKP技术的应用,在一定程度上弥补了PVP技术的不足,能够恢复椎体高度,提高了椎体的力学稳定性,并且降低了骨水泥外渗漏率等。

然而无论是PVP还是由PVP改进衍生出来的PKP技术,它们都有各自的局限性。首先,脊柱转移性病灶本身是不规则的,且肿瘤本身占有一定的体积,很难保证根据肿瘤病灶破坏范围将骨水泥均匀分布到每一个角落,尤其对于椎体后壁皮质不完整的病灶,骨水泥分布范围更有局限性;其次,骨水泥自身产热能力有限,且其传热方式是通过直接和肿瘤接触面传导热量,因肿瘤形状的不规则性及骨组织自身的热阻抗特性,很难保证将肿瘤组织尽可能的杀死;第三,在一定瘤荷压力状态下,肿瘤细胞或瘤栓会脱落并通过周围丰富的静脉血管网发生远处转移或和浸润周围正常组织,因此在撑开病灶和注入骨水泥的过程中,理论上会存在因为增加肿瘤病灶内压力而发生肿瘤细胞扩散的可能;第四,因为肿瘤血管网的广泛分布,骨水泥在注入后发热期之前会通过血管网漏出,因而更容易出现毒性反应和对周围正常脏器的损伤等。针对以上存在的问题,试想如果PVP先进行RFA,可以起到如下作用:一、RFA通过自身产热原理和术中调整进针角度,可以更大范围杀死肿瘤细胞;二、RFA后肿瘤体积变小,为骨水泥的填充提供了更大的空间;三、RFA减轻了瘤荷,肿瘤周围血管网在高温下栓塞,再实施PVP会降低肿瘤经血管网扩散和骨水泥漏出的可能性。

鉴于RFA和PVP在治疗脊柱肿瘤上具有一定的互补性,医学工作者想到了把上述两种方法结合起来进行临床应用研究,国内外相关文献报道收到了满意的疗效。因为PKP较PVP具有明显的优点,使我们联想到应用RFA联合PKP探讨治疗脊柱转移性肿瘤的可能性。由于脊柱椎体前方是重要的脏器及血管、后方是脊髓和神经,其解剖结构具有一定的复杂性,因此在RFA联合PKP治疗脊柱转移性肿瘤具有显著有效性的同时,也要保证足够的安全性。如何控制电极周围温度场分布,使之既覆盖住欲加热的肿瘤组织靶区又不损伤正常组织,是该研究课题的一项重要内容。

应用三维热力学有限元分析方法研究骨肿瘤组织的热场分布和热传导,对形态复杂的组织热场进行分析和模拟重建,为射频热场研究提供了一种新的方法。目前国内这个领域的研究水平和深入程度都还有待提高,特别是与之密切相关的基础数据相当缺乏。我们利用新鲜猪脊柱骨标本对正常骨组织射频热疗的温度分布进行了测定,并

以热传导基础理论、Laplace 方程和 Pennes 生物热传导方程为基础，在 ANSYS 11.0 环境下对骨射频消融热场进行热力学有限元模型的传热计算和模拟重建，以期为进一步研究 RFA 联合 PKP 治疗脊柱转移性肿瘤提供实验依据并为临床应用提供有益参考。

## 二、目的

- 1、用有限元方法对脊柱骨射频消融及骨水泥热场进行理论分析和模拟重建；
- 2、研究骨组织单电极射频消融的热场分布情况及消融范围，计算不同位置的骨组织的比吸收率 SAR；
- 3、比较实测热场与模拟热场的差异，探讨有限元法用于热场分析的可行性及前景
- 4、评价影像学引导下 RFA 联合 PKP 微创治疗脊柱转移性肿瘤的可行性和临床疗效分析。

## 三、方法

1、参考生物力学有限元建模方法建立人体腰椎段的三维热力学有限元模型，将实验 2 中得到的比吸收率 SAR 及各种材料属性赋予有限元模型上，以热传导基础理论、Laplace 方程和 Pennes 生物热传导方程为基础，在给定的边界和起始条件下，用 ANSYS11.0 有限元分析软件分别对有限元模型在 RFA 中的热场以及 PKP 过程中骨水泥放热的热场进行的模拟计算，并比较模拟热场与实测热场的差异。

2、使用美国迈德医疗科技有限公司生产的 MSI S-1500 型射频仪及单电极射频针对 15 例新鲜猪脊柱标本进行射频消融，设置中心温度  $95 \pm 5^{\circ}\text{C}$ ，持续 5min，消融中测量电极两旁 2cm 范围内骨皮质和骨髓的温度变化，随后观测骨组织内部凝固区形态和范围，分析电极周围不同部位温度分布的情况，并根据初始瞬间温度的变化计算出不同位置组织的比吸收率 SAR。

3、临床选取 8 例共 11 处脊柱转移瘤患者，年龄 32~75 岁，平均 56.6 岁；病灶在 T11 上的 1 例，T12 上的 1 例，L1 上的 2 例，L2 上的 2 例，L4 上的 3 例，L5 上的 2 例。对所有患者在全麻下行影像学定位引导 RFA 联合 PKP 进行治疗。术中射频消融参数设定为 4~6 分钟，治疗温度  $95 \pm 5^{\circ}\text{C}$ ，射频电极有效治疗直径 1.5cm~2.0cm。所有电极都准确插入瘤巢中心，对于肿瘤形状不规则病灶调整电极角度和方向多次消融。平均随访 8.4 个月，视觉模拟标度尺（VAS）作为术前、术后临床疗效评定参数，对数

据进行统计学分析。

#### 四、结果

1、成功建立人体腰段的热力学有限元模型。该模型包括椎体内肿瘤、L2~L4椎体(含松质骨、皮质骨)、纤维环、髓核、脊髓、腹主动脉、下腔静脉及周围的结缔组织。模拟结果:(1)在单极射频消融场中,达到稳定状态后,越靠近消融电极的节点,温度越高;在矢状面上,等温线呈以电极为中心的纵椭圆形分布,由内向外温度逐渐降低,42℃等温线的长径约44.8mm,50℃等温线的长径约28.1mm;在冠状面上,等温线呈类圆形分布,42℃等温线最大直径约38.1mm,50℃等温线的长径约20.6mm;

(2)在多极射频消融场中,热场分布形态与单极类似,但分布范围更大,在矢状面上,热场分布呈以电极为中心的纵椭圆形分布,由内向外温度逐渐降低,42℃等温线沿电极方向长径约52.3mm,50℃等温线的长径约34.3mm;在冠状面上,等温线呈类圆形分布,42℃等温线最大直径约43.4mm,50℃等温线的长径约26.7mm;(3)在椎体后凸成型骨水泥放热过程中,热场分布与骨水泥的分布形态基本一致,分布范围要明显小于射频消融的热场。

2、各测量点SAR值与射频功率和测量点距电极的距离有关,射频功率越高,SAR值越小;距电极越近,SAR值越大,且先期达到较高的饱和温度。在椎体中,SAR分布场的直径平均3.6cm。骨髓凝固区域沿电极呈纵椭圆形,垂直电极方向的横径 $22.2\pm 1.23\text{mm}$ ,沿电极方向的长径 $28.6\pm 1.34\text{mm}$ ,黑黄色,质地硬,边界清晰,中央轻度碳化。

3、所有患者得到成功治疗,术后24小时观察生命体征并行抗感染治疗,术后3天VAS值明显下降,术后1周、1月、3月、6月症状无复发,VAS评分明显降低,有显著统计学意义( $P<0.01$ )。

#### 五、结论

1、有限元法模拟单电极骨射频热场与实测热场在热场分布范围上有较好的吻合性,有限元热场分析和模拟基本反映了骨射频消融热场的分布和变化规律。

2、有限元分析和计算机模拟为热场研究提供了一种新的有效方法,利用计算机进行

人体三维温度场的实时模拟和重构,有望使临床肿瘤热疗的方案更合理、有效和安全。

- 3、椎体后凸成型骨水泥放热产生的热场分布情况与骨水泥分布的形态有关。
- 4、射频消融产生的热场分布情况与射频电极的功率、作用时间及骨组织的阻抗有关。
- 5、影像学定位引导下 RFA 联合 PKP 治疗脊柱转移性肿瘤是一种简单、微创、安全、有效的技术。术中需要精确定位和多科室协作。

**【关键词】** 骨肿瘤, 椎体肿瘤, 转移瘤, 射频消融, 后凸成型术, 热场, 热力学, 有限元, 热传导, 计算机模拟

# Clinical and Basic Experimental Study on the Application of Using Radiofrequency Ablation Combined with Percutaneous Kyphoplasty in the Treatment of Vertebral Metastases

## Abstract

### Background

Metastatic tumors is most common in the spine, which is often accompanied by pathologic fracture and unbearable pain. Most patients are not suitable for conventional surgical treatment, but only for palliative treatment. In order to reduce the unbearable pain and improve the quality of life, medical workers keep exploring new minimally invasive treatment methods and techniques, with the purposes of killing metastatic as much as possible and avoiding pathologic fracture, spinal cord compression and other related complications.

Real-time imaging-guided radiofrequency ablation (RFA) is a new minimally invasive treatment of tumors being carried out in recent years. Under the imaging-guided percutaneous radiofrequency, the electrode is inserted into the lesion precisely and killing tumor cells maximally with minimal trauma to the patient. It alleviates patients' intractable pain caused by the cancer and improves quality of their lives, which can be seen as an effective local treatment technique. RFA has been widely adopted to treat benign lesions such as osteoid osteoma, osteoblastoma etc, which also been performed well in the treatment of spinal metastatic tumors.

During the treatment of spinal metastatic lesions, we can select appropriate radiofrequency electrode and adjust the angle, length and frequency time at the meanwhile, achieving the maximum coagulation necrosis scope and reducing pain in patients correspondingly. However, there are congenital defects in the application of RFA, such as it can not guarantee the prevention of pathologic fracture vertebral lesions and the consolidation of vertebral body during patients' early ambulation period. With the development of radiofrequency ablation technology, some questions need immediate

solution. These questions are mainly as follows: firstly, how to enhance the range of ablation in a single treatment; 2ndly, the organization non-destructive temperature research in human body; 3rdly, the real-time distinction of necrosis and residual cancer tissue during the treatment; finally, the variation of biological characteristics of cancer cells in the residual lesions. When we approaching these topics, the treatment of vertebral metastases combined with other ways is required for urgent technological innovation, in order to compensate for their own shortcomings.

In the mid-eighties of twentieth century, percutaneous vertebroplasty (PVP) appeared in France, and had developed rapidly in European and American countries. It has often been used for the treatment of vertebral hemangioma, metastatic tumors, and compression vertebral fractures caused by osteoporosis. On the basic study of PVP, Garfin and others first proposed the design concept of the percutaneous kyphoplasty (PKP), which had been approved in clinical application by the U.S. FDA in 1998 and carried out gradually in North America and other developed countries with encouraging results. The applications of PKP can compensate for the lack of PVP in a certain extent, which can be used to restore the vertebral body height, and increase the mechanical stability of the vertebral body, and also reduce the rate of bone cement leakage accordingly.

However, no matter PVP or PKP derived from PVP, they all have their own limitations. First of all, because the spinal metastatic lesion is irregular itself, and the tumor occupies a certain volume, it is difficult to ensure that bone cement will be evenly distributed to every corner according to the tumor lesions. Especially, when the lesions of the posterior vertebral cortex is incomplete, bone cement has more limited distribution. Secondly, because the heat production capacity of bone cement is limited, and its heat conduct is through direct contact with surface of tumor. Due to both the irregular shape of the tumor and the thermal resistance characteristics of bone tissue, it is difficult to guarantee killing the tumor tissue as much as possible. Thirdly, in the condition of a certain tumor, when the load pressure achieves a certain state, the tumor cells or the tumor fasten will prolapse and lead to distant metastasis and infiltration of the surrounding normal tissue through a rich vein vascular network around the lesions.

Therefore, during the process of balloon expanding, the bone cement is being injected into the lesion. In theory, the spread of tumor cells may occur resulting from the increased pressure within the tumor lesions. Fourthly, because the wide distribution of tumor blood



vessel network, before the heating period and after the injection, the bone cement will leak through the vascular network, which would be even more prone to toxic reactions and damage the surrounding normal organs and so on. In order to solve the above problems, assuming that if we undertake PVP prior to RFA, which can have the following effects: 1. RFA can kill the tumor cells in larger scale through its own heat theory and technique and by adjusting the angle of the needle. 2. After RFA, the tumor volume becomes smaller, which can provide the greater space for the fill of bone cement. 3. Because RFA reduces the tumor load and tumor vascular network around embolism at high temperature, the possibility of leakage of bone cement and the proliferation of tumor through the vascular network will be reduced through the implementation of the PVP later.

In view of the certain complementary of RFA with PVP in the treatment of spinal tumor, medical workers who are assumed to do the clinical application research work are encouraged to combine these two methods. This suggestion of combination has been proved internationally theoretically with satisfactory results. Allowing for the visible advantages of PKP, compared with PVP, we consider the possibility of combining the application of RFA with PKP in the treatment of spinal metastatic. As vertebral bodies, in front of which is important organs and blood vessels, the rear is the spinal cord and nerves, have a certain degree of complexity for anatomical structure. The treatment of spinal metastatic tumors using RFA combined with PKP, not only has significant effectiveness but also has adequate security. However, how to control the temperature distribution around the electrodes and enable to cover the total lesion which would be heated without damaging the normal tissue, is a key component of the study.

The three-dimensional thermodynamic finite element analysis can be adopted to study the thermal field distribution and heat transfer of bone tumors, and also to reform complex organizational thermal analysis and simulation reconstruction. This analysis can also provides a new method in area of the radio-frequency thermal field. There is a need for in-depth development in research areas, for example the problem of lacking the related data need to be solved. We measured the normal bone tissue radiofrequency hyperthermia temperature distribution using fresh porcine spine specimens, and with the basis of heat conduction theory, Laplace equation and the Pennes bio-heat transfer equation. In the ANSYS 11.0 environment, we formed the heat transfer calculation and the simulation reconstruction of bone thermodynamic thermal field finite element model after RFA. It

supports the further study of RFA combined with PKP in the treatment of spinal metastases with the experimental evidence and useful reference for clinical applications.

### **Objective**

1. To use the finite element method on the thermal theoretical analysis of the bone ablation and the simulation reconstruction.
2. To study the thermal field distribution and melting range of bone tissue by using Radio Frequency Ablation (RFA) Single-Electrode, and do the calculation of the Specific Absorption Rate (SAR) of bone tissue at different positions.
3. To compare the difference between the measured thermal field and the simulated thermal field; also to discuss the feasibility and future prospects of the finite element method for purpose of thermal field analysis.
4. To evaluate the feasibility and clinical efficacy analysis on the application of using Imaging-Guid Radio Frequency Ablation (RFA) combined with Percutaneous Kyphoplasty (PKP) in the minimally invasive treatment of vertebral metastases.

### **Methods**

1. With reference to the method of bio-mechanics finite element modeling, we established the three-dimensional thermodynamics finite element model of human lumbar vertebra, together with the SAR results obtained in the Experiment 2, and with the basis of Heat Conduction Theory, Laplace Equation and the Pennes Bio-Heat Transfer Equation. Furthermore, in the ANSYS 11.0 environment, we formed the heat transfer calculation and the simulation reconstruction of bone thermodynamic thermal field finite element model after RFA. The analog computation of the thermal field of RFA and the bone cement exothermic thermal field of PKP in the simulation were done. Finally, the generated results were compared with the simulated thermal field with the analysis of the differences.
2. Using the MSI S-1500 RF devices and RF single-electrode produced by U.S. Medsphere Medical Technology Co. Ltd. to ablate 15 cases of fresh porcine vertebral column specimens, we set the center temperature of single-electrode to be  $95\pm 5^{\circ}\text{C}$  for 5minutes. To measure the temperature changes around 2cm scope of ablation electrode in the bone cortex and bone marrow, and observe the coagulation zone shape and scope, we performed the analysis of electrode temperature distribution in different parts of the

surrounding, and calculating the organization's specific absorption rate (SAR) at different locations in accordance with the initial moment temperature changes.

3. Total of 11 lesions on 8 cases of spinal metastases, patients aged 32 to 75 years old, with mean of 56.6 years old. Lesion in the T11 on 1 case, T12 on 1 cases, L1 on 2 cases, L2 on 2 cases, L4 on 3 cases, L5 on 2 cases. All patients were performed by the treatment of imaging-guided RFA combined with PKP on the condition of anesthesia. The intraoperative radiofrequency ablation parameter was set by 4 to 6 minutes, the treatment temperature was during  $95\pm 5^{\circ}\text{C}$ , the effective treatment diameter of radio-frequency electrode was between 1.5cm ~ 2.0cm. All electrodes were accurately inserted into the nidus center, adjusting electrode angle and the direction to perform multiple ablation for tumor lesions with irregular shape. The average follow-up is 8.4 months, as a preoperative and postoperative clinical evaluation parameters ,the visual analogue scale (VAS) was statistically analyzed.

## Results

1. The human lumbar thermodynamic finite element model was successfully established. The model includes the following elements: vertebral metastatic, L2~L4 vertebral body (including the trabecular bone, cortical bone); annulus fibrosus; nucleus pulposus; spinal cord; abdominal aorta; inferior vena cava and the surrounding connective tissue. The simulation results are as follows: (1) In a unipolar radiofrequency ablation field, when reaching a steady state, the closer the nodes to the ablation electrode, the higher the temperature will be. In the sagittal plane, the isotherms showed an oval-shaped longitudinal distribution around the electrode center, and the temperature gradually decreased ento-ectad. The long diameter of  $42^{\circ}\text{C}$  isotherm was about 44.8mm, the long diameter of  $50^{\circ}\text{C}$  isotherm was about 28.1mm. In the coronal plane, the isotherms showed type circular distribution, the maximum diameter of  $42^{\circ}\text{C}$  isotherm was about 38.1mm, the maximum diameter of  $50^{\circ}\text{C}$  isotherm was about 20.6mm. (2) In a multi-polar radiofrequency ablation field, the thermal field distribution pattern is similar with the pole, but the distribution is broader. In the sagittal plane, the thermal field showed an oval-shaped longitudinal distribution around the electrode center, and the temperature gradually decreased from inside to outside; the long diameter of  $42^{\circ}\text{C}$  isotherm was about 52.3mm along the direction of electrodes ; the long diameter of  $50^{\circ}\text{C}$  isotherm was about 34.3mm. In the coronary surface, the isotherms showed type round distribution, the

maximum diameter of 42°C isotherm was about 43.4mm; the long diameter of 50°C isotherm was about 26.7mm. (3) During the heat molding process of bone cement in the vertebral kyphosis, the thermal field distribution and the distribution of bone cement are basically the same shape, furthermore the distribution range was significantly less than the thermal field of RF.

2. The SAR of every measuring points keep correlation with measuring the RF power and the distance pitch with electrode. The higher of RF power, the smaller of SAR value. Closer to the electrode, the larger of SAR value, and reaching a higher saturation temperature in advance. In the vertebral body, the average distribution diameter of SAR field was 3.6cm. Coagulation along with the electrode area of bone marrow showed an oval-shaped longitudinal. The vertical direction of electrode diameter was  $22.2\pm 1.23\text{mm}$ ; the long diameter along with the electrode direction was  $28.6\pm 1.34\text{m}$ ; appearing color of dark yellow; texture hard, clear boundaries; and with central mild carbonation.

3. All patients were successfully treated and kept postoperative 24-hour observation of vital signs parallel anti-infective therapy. 3 days Post-operation, VAS was significantly dropped. Then, 1 week, 1 month; 3 months; and 6 months Post-operation, the symptoms do not recur. VAS scores seem to be quite lower, which should have the statistical significance ( $P < 0.01$ ).

### Conclusions

1. The thermal field distribution measured by the Finite Element Method simulation of bone single-electrode radiofrequency and the thermal field distribution in the thermal field have perfect coincidence. The finite element analysis and the simulation of thermal field basically reflect the thermal field distribution and the variation of bone radio-frequency ablation.

2. The Finite Element Analysis and computer simulation provide a new and effective method in areas of thermal field research. Using computers for real-time simulation and reconstruction of three-dimensional temperature field of human beings, which is expected to make clinical oncology hyperthermia program more rational, effective and safe.

3. The exothermic thermal field generated by bone cement during the period of vertebral kyphosis is relevant to patterns of bone cement distribution.

4. The thermal field distribution generated by RF electrode relates to the power, time of RF and the impedance of the bone tissue.

5. The image-guided RFA combined with PKP in the treatment of vertebral metastatic is a simple, minimally invasive, safe and effective technology which requires the precise positioning and multi-departments collaboration.

#### **KEY WORDS**

bone neoplasms, vertebral metastatic, metastatic tumors, radiofrequency ablation, kyphoplasty, thermal field, thermodynamics, finite element, heat transfer, computer simulation

## 英文简称及缩略词表 (Abbreviations)

英文略写	英文全名	中文全名
RFA	Radiofrequency ablation	射频消融术
PKP	Percutaneous kyphoplasty	经皮后凸成形术
KP	Kyphoplasty	后凸成形术
PVP	Percutaneous vertebroplasty	经皮椎体成形术
VP	Vertebroplasty	椎体成形术
CT	Computed tomography	计算机断层摄影
MRI	Magnetic resonance imaging	磁共振成像
3D	Three diamensions	三维
DSA	Digital subtraction angiography	数字减影血管造影术
US	Ultrasonography	超声成像
OS	osteogenic sarcoma	骨肉瘤
S-P	Immunohistochemical	免疫组化
PCNA	Proliferating cell nuclear antigen	增殖细胞核抗原
3-D	Three-dimensional finite element	三维有限元
PMMA	Polymethyl-methacrylate	聚甲基丙烯酸甲酯
VHs	Vertebral hemangiomas	椎体血管瘤
VAS	Visal Anologue Scales	视觉模拟指数

## 独创性声明

本人声明所呈交的学位论文是我个人在导师指导下进行的研究工作。除了文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果。与我一同工作的同志对本研究所作的任何贡献已在论文中作了明确的说明并表示谢意。本人承担本声明的法律责任。

学位论文作者签名：郑研奇 签字日期：2010年5月1日

## 学位论文使用授权书声明

本人完全了解第二军医大学有关保留、使用学位论文的规定，有权保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和磁盘，允许论文被查阅和借阅。本人授权第二军医大学可以将学位论文全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存、汇编学位论文。（保密的学位论文在解密后适用本授权书）

学位论文作者签名：郑研奇

导师签名：



签字日期：2010年5月1日

签字日期： 年 月 日

## 前 言

脊柱转移瘤是一种危害性很大的疾病,随着我国人口老龄化,寿命的延长,脊柱转移瘤越来越常见,是脊柱原发肿瘤的35~40倍。多数发生于胸、腰椎,其次是颈椎,尤其多见于老年患者,但中年甚至青年患者也可见。肿瘤组织可直接破坏脊椎骨质,损毁脊柱生物力学结构,并常累及脊髓、神经根等重要结构,造成顽固性的颈、胸、腰背部疼痛症状和神经功能障碍,故脊柱肿瘤的致残和致死率均较高。现代医学技术的飞速发展,带动了脊柱肿瘤的手术方式的很大进步,各种原发性及单发转移性经过手术治疗后,也收到了满意的疗效。而脊柱开放性手术相对来说存在创伤较大、对患者的整体状况要求较高、术中出血往往较多、对于患者的免疫和生理机能是一次很大的打击,术后患者恢复缓慢、而且花费相对较昂贵等问题,只有在患者存在脊柱神经结构受压的时候才考开放手术。而相当一部分患者,临床上以顽固性背部疼痛症状为主,临床体检和影像学检查无神经结构受压表现,即使出现椎体塌陷等病理性骨折的征象,亦不必行开放性手术治疗。对于这些患者,可针对性选择放疗、化疗或激素治疗,但这些治疗措施仅对敏感的肿瘤组织起效,而且化疗往往对全身脏器均有损伤。放疗虽能针对肿瘤组织进行局部治疗,但可造成病椎骨坏死或骨炎以及放射性脊髓损伤等,引起脊柱的进一步不稳和神经并发症等。另外,对一些合并脊柱不稳的患者,选择放疗或化疗效果往往不佳。因此,针对以上问题,脊柱肿瘤的微创治疗逐渐得到大家的重视,各种微创治疗方式不断在实验研究和临床工作中得到应用和验证,并取得良好的初步治疗效果,而射频消融和骨水泥成型技术正是脊柱转移性肿瘤微创治疗的两种热门技术。

骨肿瘤的高温治疗从实验到临床越来越引起广泛的兴趣,高温结合放疗,化疗以至免疫治疗已经取得初步满意的效果,被誉为一种新的治疗方式。工程技术手段的局限被认为是妨碍肿瘤高温治疗进展的主要原因。目前应用高温治疗的方式有聚焦超声、射频、微波、循环热水等,随着工程技术的不断进步和发展,从设备原理到温度测控等方面与当初相比,有了极大的改观。

射频消融(RFA, Radiofrequency ablation)是一种新兴的微创热疗技术,治疗肿瘤的基本原理与激光、微波及高强度超声相似,是一种热损毁的方法。它是在超声、



CT、MRI或C形X光机等影像学引导下，经皮将针状或多极伞状电极经皮刺入患者肿瘤部位，通过射频消融仪测控单元和计算机控制，将频率为460kHz~500kHz的射频电流通过消融电极传送到肿瘤组织内，利用肿瘤组织中的导电离子和极化分子按射频交变电流的方向做快速震荡，使肿瘤组织本身产生摩擦热。当温度达到45-50℃以上时，肿瘤组织即产生不可逆的坏死。消融后射频区域周围形成一个反应带，切断肿瘤血供并防止肿瘤转移。RFA具有操作简单方便、创伤小、疗效确切、适应症广、疗程短、见效快、并发症少等优点。

高温对肿瘤细胞有直接的细胞毒性作用，是射频消融治疗实体肿瘤的主要机理之一。在40-44℃范围，肿瘤组织对热损伤比正常组织更为敏感<sup>[1,2]</sup>。对特定的肿瘤，轻度高温可启动程序性死亡，即细胞凋亡。高温对血管的损伤产生缺血可造成继发性肿瘤细胞坏死(Secondary tumor cell death)。实验表明尽管少量肿瘤细胞能在中等高温治疗后存活并可培养克隆出来，但这些细胞在体内却明显进行性减少，其最可能的原因是继发于缺血而死。肿瘤组织的血管与正常组织的血管相比，从结构到功能都是不完善的，更容易受高温损伤，缺氧与缺血坏死是实体恶性肿瘤十分常见的现象。肿瘤组织能分泌血管生成物质并通过血管生成反应维持其生存与生长。在培养中加入内皮生长因子，可以增加内皮细胞对高温杀伤的敏感性，提示增生活跃的血管内皮对高温比正常血管内皮敏感。临床资料也表明肿瘤血管比正常组织血管更容易受高温损伤。

射频热消融的基本目的是在肿瘤组织范围内达到均匀的治疗温度，而使周围正常组织的温度保持在安全的水平。标准的射频治疗技术可使局部组织温度超过90℃，使肿瘤组织及周围的实体组织发生凝固性坏死，同时肿瘤周围的血管组织凝固形成一个反应带，使之不能断续向肿瘤供血和防止肿瘤转移，组织的微循环系统完全破坏而导致血管栓塞。而大血管因血流较快，可迅速带走射频产生的热量，不会导致血管温度升高而损伤血管。热能使使电极周围组织产生一个边界清楚的球形坏死区，使被此区覆盖的肿瘤组织破坏死亡。电极周围组织因过热而发生炭化，增加了组织的阻抗，降低射频能量的释放，最终热能导致坏死区的大小与射频电流的平方(称为射频能密度)成正比，单极射频针产生的能量与距电极的距离平方成正比递减。因此，传统的单极射频针所致的凝固性坏死区直径最大仅能达到1.6cm<sup>[3,4]</sup>，新近研制出的多极射频针具有多枚弧形电极，电极的绝缘外鞘进入肿瘤时，电极缩于鞘内，在实时超声的引导下，

电极在肿瘤内放射状菊花形弹开,形成一个直径2.0~5.0cm电极丛,从而加大了射频消融毁损肿瘤的范围,一次可使组织凝固性坏死范围达6cm左右<sup>[5-7]</sup>。但在临床上,温度呈梯度分布,很难在肿瘤组织内达到均匀的治疗温度,几乎不可避免某部分肿瘤组织在治疗温度或治疗剂量以下,除非肿瘤范围小而位置浅表。除了上述原因,肿瘤组织内的血管也会带走一部分热量而起到冷却作用。

椎体转移性肿瘤最多见的骨转移性病损,与之伴随的疼痛症状严重影响患者的生活质量。因为椎体特殊的解剖结构和复杂的生物力学因素,完全彻底的行手术切除非常困难,放疗会导致脊髓放射性疾病,针对对化疗药物不敏感的转移瘤而言,无法通过化疗的办法达到控制肿瘤继续发展和缓解局部疼痛的目的。国外相关文献表明,椎体转移性肿瘤经射频消融治疗后获得理想的治疗效果。A.F. Posteraro 等人的工作已经证实,RFA可以通过选择合适的射频电极和调整进针角度和长度、射频时间等方式达到最大化杀灭转移性病灶、减轻疼痛。大多数解剖位点可以采取此种治疗方式,包括椎体和椎旁组织,根据需要可以重复治疗。

脊髓神经组织的安全性,是高温热消融治疗椎体转移性肿瘤首先考虑的问题。神经组织对高温的敏感性直接影响对肿瘤组织的温度剂量。相关试验表明,44℃ 1h对狗的坐骨神经可造成严重的损伤<sup>[8]</sup>,小鼠脊髓的半数反应剂量(ED50)为41.3℃ 1h或45℃ 10.8min<sup>[9]</sup>。狗脑组织的耐热限度为42℃ 45min或43℃ 15min<sup>[10]</sup>。因此,临床上应尽可能使重要的神经组织温度在42℃以下,不宜超过43℃。为明确射频热消融在脊柱肿瘤中的热传导对于脊髓神经元和神经根的影响,以及椎体内实行射频热消融的可行性评估,相关体外模型试验表明,松质骨有减缓热传导的作用,而相应的皮质骨有部分隔热作用,这为开展此项技术提供了实验依据。

随着射频治疗技术的不断进步,迫切需要研究的课题也不断出现,主要有:1. 增强RFA单次治疗有效消融范围的研究;2. 人体组织内部无损测温方式的研究;3. 治疗过程中对坏死和残余癌组织的实时区分;4. 病灶内残留癌细胞生物学特性的变化<sup>[11]</sup>等。同时,单纯RFA治疗脊柱转移性肿瘤存在的自身缺陷是其无法保证患者在经过RFA治疗后防止病变椎体病理性骨折、加固椎体强度以利于患者早期下地活动的目的。因此,为弥补自身的缺陷,联合其他治疗方式治疗椎体转移性肿瘤成为一种技术革新

的必然。

经皮椎体成形术(Percutaneous Vertebroplasty, PVP)<sup>[12]</sup>于二十世纪八十年代中期在法国出现,并在欧美国家迅速发展,用于治疗椎体血管瘤、转移瘤、骨质疏松症引起的压缩性椎体骨折等。法国Amiens大学的Galibert和Deramond等<sup>[12]</sup>于1984年通过经皮穿刺的方法注射骨水泥聚甲基丙烯酸甲酯(Polymethyl-methacrylate, PMMA)成功治疗了1例颈2椎体血管瘤患者,开创了经皮椎体成形术的先河。法国里昂大学附属医院的神经放射科和神经外科医生<sup>[13]</sup>给7例患者椎体内注射骨水泥,其中2例为椎体血管瘤(Vertebral hemangiomas, VHs),1例是脊椎转移性肿瘤,4例患者有骨质疏松性、椎体压缩性骨折。结果7例患者的近期疼痛缓解,良1例,优6例。1989年Kaemmerlen等<sup>[14]</sup>报道采用该技术治疗椎体转移瘤,20例椎体转移瘤患者中16取得显著疗效,2例无效,有2例出现并发症,有作者认为,疼痛性溶骨性椎体转移瘤不伴有椎弓根周围侵犯时经皮椎体成形术最佳的手术适应症之一。

1994年经皮椎体成形术(PVP)被弗吉尼亚大学率先介绍到美国,该技术成为一种治疗疼痛性椎体疾病的常用方法。近年来PVP的应用逐渐推广,除了脊椎血管瘤、骨髓瘤、溶骨性转移瘤外,更多应用于骨质疏松性椎体压缩骨折伴有顽固性疼痛的患者。随着肿瘤转移患者的生存时间延长,他们在生活质量和疾病的最后阶段能够活动的要求也随之提高。在脊柱转移瘤患者中,据报道PVP能够缓解疼痛并且在结构上加强被溶骨破坏的椎体,使得患者的痛苦减轻而且能够继续日常的负重活动。欧洲人的经验重要集中在治疗与肿瘤有关的疼痛(包括良性和恶性),而美国人的经验主要集中在治疗与骨质疏松压缩骨折有关的疼痛。

经皮椎体后凸成形术(PKP)是经皮椎体成形术的改良与发展, Garfin等<sup>[15]</sup>首先提出了经皮球囊扩张椎体后凸成形术(Percutaneous Kyphoplasty, PKP)的设计构想,于1998年通过美国FDA批准应用于临床。该技术采用经皮穿刺椎体内气囊扩张的方法使椎体复位,在椎体内部形成空间,这样可见效注入骨水泥时所需的推力,而且骨水泥置于其内不易于流动。这种方式和常规方式比较,两者生物力学性质无区别,临床应用现示其不仅可解除或缓解疼痛症状,还可以明显恢复被压缩椎体的高度,增加椎体的高度和刚度和强度,使脊柱的生理曲度得到恢复,并可增加胸、腹腔的容积及改善

脏器功能，提高患者的生活质量。

骨水泥对病变椎体的机械稳定作用可能是PVP和PKP止痛的最主要的原因。由于肿瘤溶骨性作用，导致椎体内微骨折形成，椎体内部稳定等对痛觉神经刺激导致疼痛症状发生。在椎体内注射骨水泥能恢复椎体的力学性能，加固和稳定椎体内微骨折碎片，防止骨折椎体的微动，故而缓解疼痛症状。在肿瘤椎体注入骨水泥后，其机械作用可使局部血流中断，使椎体的痛觉神经末梢和指体内的肿瘤组织坏死。PMMA具有细胞毒性，在聚合过程中释放的聚合热可使肿瘤组织及其周围组织的神经末梢坏死而达到止痛的效果，甚至在某种意义上讲具有一定程度的杀死肿瘤细胞的作用。Lis等于1999年的研究报道指出成骨细胞暴露于480℃的温度中10分钟即可发生细胞凋亡，因此推论聚合过程中的PMMA可导致细胞凋亡和政治抑制。

与此同时，单纯PVP或PKP治疗椎体转移性肿瘤存在的问题相当突出，在注入骨水泥或撑开肿瘤侵蚀的椎体的同时，在瘤巢内达到一定物理压力的情况下，极有可能导致肿瘤细胞脱落后经椎体静脉系统发生转移，而骨水泥有限的产热情况下对于肿瘤细胞的杀伤能力也很有限。

鉴于RFA和PVP都各自存在自身的不足，且两者具有很好的互补性，很多学者尝试着联合两者治疗脊柱转移性肿瘤。Salvatore masala等<sup>[16]</sup>通过研究认为之所以采用两种方法的联合主要是因为RFA和骨水泥成形术治疗效果可以相互叠加，具有协同效应。在椎体成形术前施行RFA引起局部的组织离子激发及随后的摩擦生热，导致局部凝固性坏死，达到破坏肿瘤组织的目的，消融所形成的血栓栓塞了椎旁静脉丛，减少了骨水泥渗漏的机会，同时也减少了肿瘤在一定压力下经脊椎静脉网的血运转移等相关的并发症。他们的初步探索表明此联合治疗方法对于恶性骨肿瘤的治疗既可行又有效从而减少了各自的并发症。Tsuhiro ,Nakatsuka 等<sup>[17]</sup>在2004年采取上述联合治疗方法后，随访4周患者疼痛的缓解率分别为82%~97%与90%~100%，他们的初步探索表明此联合治疗方法对于恶性骨肿瘤的治疗既可行又有效。

Toyota等<sup>[18]</sup>在2005年报道RFA联合骨水泥成形术在缓解骨肿瘤患者疼痛方面较单纯应用RFA术的疗效更明显。Oliver schaefter 等<sup>[19, 20]</sup>通过研究则认为采用RFA术和骨水泥成形术的联合治疗可以使骨水泥在瘤骨内的分布更均匀，从而引起肿瘤细胞的

凝固性坏死，骨水泥的沉积更符合骨的力学结构，由于在注射骨水泥之前选择了RFA治疗，消融所产生的热量可以促使骨水泥弥散分布更均匀。

考虑到PKP相比PVP所具有的优点，参考国内外相关文献，我们想到了应用RFA联合PKP治疗脊柱转移性肿瘤。该技术的应用和推广首先考虑的是安全性和有效性，因此，我们针对这两个主要矛盾展开了一系列的基础和临床应用研究。

深入研究骨肿瘤射频消融热场对提高临床疗效和安全性有重要意义。利用合理的生物传热模型进行生物体三维温度场无损重构的做法被认为是测量生物体内不同位置的温度场分布比较有效的方式。随着计算机技术的发展，利用计算机进行人体三维温度场的实时模拟和重构这一成果，已逐步应用于发展迅速的肿瘤热疗过程的温度预示和控制。有限元法作为一种数值计算方法，将一些复杂的问题简单化，现已广泛应用于力、热、电磁、流体等工程分析中，特别是在生物力学方面的成熟应用，极大地促进了生物力学和医学的发展，现已被学术界广泛认可。

在工程热力学的研究中，有限元法已得到广泛应用，但在生物热力学方面的研究却相对发展滞后，基于断层CT扫描的三维模型直接应用于临床问题的研究尚属少见。国外学者已用有限元分析法初步研究了肝、肺、肾、乳腺等软组织肿瘤射频热疗的热场分布，得到了与实测较为一致的结果<sup>[21-24]</sup>。国内万柏坤<sup>[25]</sup>等应用有限元法求解电磁场方程和生物传热方程，通过遗传算法迭代修正加热物理参数，使目标函数达到极小值，获得达到热疗理想热场分布的优化解，并以两电容射频热疗装置为例，使用基于人体x光断层扫描的非均质组织模型，经仿真计算获得了较满意的优化结果。梁萍<sup>[26, 27]</sup>等用有限元分析方法，研究了单电极及双电极微波热疗肝组织的热场分布，结果表明模拟热场与实测热场有较好的吻合性。目前，有限元分析方法尚处于理论分析阶段，在射频治疗温度场的分析中，人体组织结构复杂、血液循环和体液循环对传热过程的影响、治疗病灶的不规则形状及人体热物性参数受温度影响等因素是亟待解决的难点<sup>[28]</sup>。可以预见，用有限元法针对生物体真实形状的三维温度场进行分析计算和模拟重建，可望使临床肿瘤热疗的方案更合理、有效、安全。

本研究首先应用新鲜猪脊柱骨标本对正常骨组织射频消融过程中不同位点连续温度监测和消融范围进行测定，计算猪脊柱骨射频消融过程中的比吸收率，再以热传导基本理论、Laplace方程和Pennes生物热传导方程为基础，在ANSYS 11.0环境下用

有限元方法对人腰椎转移性肿瘤病灶单电极射频和多电极射频热疗联合后凸成型术中骨水泥产热的热场进行初步分析和模拟重建,通过实际测温和模拟结果比较,研究脊柱骨射频热场的分布特点,并探讨用有限元法进行热场研究的可行性和应用前景。同时,临床随机选择8例脊柱转移性肿瘤患者进行RFA联合PKP进行治疗,VAS (Visual Analogue Scales)法作为临床疗效评价指标,对该治疗方式进行安全性、有效性和可行性分析。

## 参考文献

1. Mertyna P, Hines-Peralta A, Liu ZJ, et al. Radiofrequency ablation: variability in heat sensitivity in tumors and tissues. *J Vasc Interv Radiol*, 2007, 18(5): 647-54
2. Overgaard K, Overgaard J. Investigation On the possibilit of a thermia tumor therapy II. Actqin of combined heat-mentgen treatment on a transplanted mouse mammary carpia. *Eur J Cancer*, 1972, 8: 573-575
3. Rosenthal DI, Hornicek FJ, Wolfe MJ, et al. Percutaneous radiofrequency coagulation of osteoid osteoma compared with operative treatment. *J Bone Joint Surg Am*, 1998, 80: 815-821
4. McGahan JP, Brock JN, Tessluk H, et al. Hepatic ablation with use of radiofrequency electrocautery in the animal model. *J Interven Radiol*, 1992, 3: 291-297
5. Cantwell CP, Kerr J, O'Byrne J, et al. MRI features after radiofrequency ablation of osteoid osteoma with cooled probes and impedance-control energy delivery. *AJR Am J Roentgenol*, 2006, 186: 1220-1227
6. Bruners P, Pfeffer J, Kazim RM, et al. A newly developed perfused umbrella electrode for radiofrequency ablation: an ex vivo evaluation study in bovine liver. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2007, 30(5): 992-998
7. Tins B, Cassar-Pullicino V, McCall I, et al. Radiofrequency ablation of chondroblastoma using a multi-tined expandable electrode system: initial results. *Eur Radiol*, 2006, 164: 804-810
8. Vujaskovic Z, McChesney-Gillette S, Powers BE, et al. *Int J Hyperthermia*, 1994; 10(6):845-855
9. Froese G, Das RM, Dunscombe PB. *Radiat Res*, 1991; 125(2):173-180
10. Ikeda N, Hayashida O, Kameda H, et al. *Int J Hyperthermia*, 1994; 10(4):553-561
11. 马宽生, 董家鸿. 射频消融治疗肝肿瘤的现状和展望. *中国微创外科杂志*, 2002, Vol.2.No.2
12. Galibert P, Deramond H, Rosat P, et al. Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acylic vertebroplasty. *Neurochirurgie (French)*, 1987, 33(2): 166-168.
13. Bascoulergue Y, Duquesnel J, Leclercq R, et al. Percutaneous injection of methyl methacrylate in the vertebral body for the treatment of vatiuous diseases: percutaneous vertebroplasty [abstract]. *Radiology*, 1988, 169P:372
14. Kaemmerlen P, Thiesse P, Jonas P, et al. Percutaneous injection of orthopedic cement in

- metastatic vertebral lesions [letter]. *N Engl J Med*, 1989, 321(2):121
15. Garfin SR, Yuan HA, Reiley MA. New technologies in spine: kyphoplasty and vertebroplasty for the treatment of painful osteoporotic compression fracture. *Spine*, 2001,26: 1511-1515
  16. Salvatore Masala, Mario Roselli, et al, Radiofrequency Heat Ablation and Vertebroplasty in the Treatment of Neoplastic Vertebral Body Fractures. *Anticancer Research* 24: 3129-3134(2004).
  17. Nakatsuka A, Yamakado K, et al. Radiofrequency ablation Combined with Bone Cement Injection for the Treatment of Bone Malignancies. *JVIR* 2004; 15:707-712.
  18. Naoyuki Toyota, Akira Naito, Hideaki Kakizawa, et al. Radiofrequency ablation therapy combined with cementoplasty for painful bone metastases: initial experience. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2005;; 28:578-583.
  19. Oliver Schaefer, Christian Lohrmann et al. Combined treatment of a spinal metastases with radiofrequency heat ablation and vertebroplasty. *AJR*, 2003;180:1075-1077
  20. Oliver Schaefer, Christian Lohrmann et al. Combined radiofrequency thermal ablation and percutaneous cementoplasty treatment of a pathologic fracture. *J Vasc Interv Radiol*, 2002; 13:1047-1050
  21. Johnson PC, Saidel GM. Thermal model for fast simulation during magnetic resonance imaging guidance of radio frequency tumor ablation. *Ann Biomed Eng*. 2002, 30(9): 1152-61
  22. Chang I. Finite element analysis of hepatic radiofrequency ablation probes using temperature-dependent electrical conductivity. *Biomed Eng Online*, 2003, 8(2): 12
  23. Liu Z, Ahmed M, Weinstein Y, et al. Radiofrequency tumor ablation: insight into improved efficacy using computer modeling. *AJR Am J Roentgenol*. 2005, 184(4): 1347-1352
  24. Solazzo SA, Liu Z, Lobo SM, et al. Radiofrequency ablation: importance of background tissue electrical conductivity--an agar phantom and computer modeling study. *Radiology*, 2005, 236(2): 495-502
  25. 万柏坤, 朱欣, 程晓曼. 射频电容热疗温度场的参数优化研究, 2001; 11(6): 614-620
  26. 梁萍, 董宝玮, 于晓玲. 双电极植入式微波辐射三维热场的研究. *中华超声影像学杂志*, 1999, 8(4): 255
  27. 梁萍, 董宝玮, 于晓玲. 超声引导下微波凝固治疗肝癌微波热场的动物实验及临床研究. *中*



国超声医学杂志, 2002, 18(3): 161

28. 刘 静, 王存诚, 生物医学热物理的若干重要研究方向和课题, 1997, 20(5): 283-288

# 第一部分

## RFA 联合 PKP 治疗脊柱转移性肿瘤的三维热力学分析

### 1. RFA 联合 PKP 三维热力学的理论与实验研究

#### 1.1 三维热力学有限元分析

目前射频治疗肿瘤在临床研究方面已取得了较大的进展,但在热物理方面所做的理论研究还较少。在射频热疗研究中,能否使有效温度覆盖整个肿瘤是决定局部热疗疗效的关键。近年来,随着计算机技术的发展,利用有限元分析和计算机模拟的方法进行人体三维温度场的重构已逐步用于发展迅速的肿瘤热疗过程的研究。为了更好地指导临床实践,对射频治疗肿瘤的过程进行描述,有必要对射频消融建立有限元模型,通过分析计算得到组织内部在治疗过程中的电场和热场信息。通过比较理论计算结果和实验结果,可验证模型的合理性。

有限元方法的基本思想是将连续的求解区域离散为一组有限个、且按一定方式相互联结在一起的单元组合体,用每个单元内假设的近似函数来表示未知的场变量,那么通过有限元素离散化过程便把问题简化为求解有限个未知数的问题,由于单元能够按不同的联结方式进行组合,且单元本身又可以有不同的形状,因此可以模型化研究几何形状复杂的求解域。

有限元方法(FEM)属于近代偏微分方程数值方法,是基于变分原理提出的<sup>[1]</sup>。作为一种数值计算方法,它可对形态复杂的组织热场进行分析和模拟重建,将一些复杂的问题简单化,现已广泛应用于力、热、电磁、流体等工程分析中,特别是在生物力学方面的成熟应用,极大地促进了生物力学和医学的发展,已被学术界广泛认可。有限元方法的基本步骤可分为三个阶段:1.预处理阶段:建立求解域(离散化有限个单元)、描述单元物理属性、建立单元刚度方程、构造总体刚度矩阵、应用边界条件和初值条件并施加载荷;2.求解阶段:求解线性或非线性微分方程组,得到节点值,例如:不同节点上热传导问题中的温度等;3.后处理阶段:得到其他重要信息,例如:

热通量、电场强度等。

利用有限元分析软件 ANSYS 11.0, 以 Pennes 提出的生物热传导方程<sup>[2]</sup>为基础, 对射频消融及骨水泥热场建立有限元模型。通过电-热场耦合分析, 模拟手术过程中的电、热场分布, 预测热损伤区域的温度场分布, 对离体、活体实验及临床手术均有重要的指导意义。

目前, 国内外针对射频消融治疗肝肿瘤的有限元分析研究, 采用各不相同的实验数据<sup>[3,4]</sup>。国外学者已用有限元分析法初步研究了肝、肺、肾、乳腺等软组织肿瘤射频热疗的热场分布, 得到了与实测较为一致的结果。D.Haemmerich<sup>[5]</sup>等对 RITA(model 30)建立有限元模型, 研究射频能量在不同加载方式(单极同步与双极异步)、加热 12min 条件下, 对组织热场分布的影响。研究表明, 单极同步方式更易实现对组织温度的精确控制。国内万柏坤等<sup>[6]</sup>应用有限元法求解电磁场方程和生物传热方程, 通过遗传算法迭代修正加热物理参数, 使目标函数达到极小值, 获得达到热疗理想热场分布的优化解, 并以两电容射频热疗装置为例, 使用基于人体 x 光断层扫描的非均质组织模型, 经仿真计算获得了较满意的优化结果。梁萍等<sup>[7]</sup>用有限元分析方法, 研究了单电极及双电极微波热疗肝组织的热场分布, 结果表明模拟热场与实测热场有较好的吻合性。影响射频热传导的因素主要有: 新陈代谢、血流、组织灌流、组织运动。导致实验数据不准确的另一种可能是, 这些模型均假设其组织的电特性参数始终不变。这种假设可以将计算电场与热场温度分布的问题简化为单向耦合的电-热场问题。若假设组织的电导不变, 必须假设电场强度与电流密度也不变。但深入考虑, 温度场的计算依赖于电场强度的计算, 而电场强度却不受温度场变化的影响, 是不准确的。

本实验根据人体脊柱骨的组织特性, 将人体各生物组织热-电参数在建模过程中纳入计算, 模拟椎体内有一转移病灶, 给予一定的射频消融治疗参数和已知的骨水泥发热温度等条件, 比较 PKP 之前采用不同的电极针行 RFA 消融有效范围和安全范围的变化, 以及单纯骨水泥产热有效范围和安全范围的变化, 并对各种结果进行分析和比较, 以验证该治疗方法的安全性和有效性。

## 1.2 热分析基础知识

### 1.2.1 热分析基本定律

热分析用于计算一个系统或部件的温度分布及其它热物理参数，如热量的获取或损失、热梯度、热流密度（热通量）等。

热分析遵循热力学第一定律，即能量守恒定律：

对于一个封闭的系统（没有质量的流入或流出）

$$Q - W = \Delta U + \Delta KE + \Delta PE$$

式中：Q —— 热量；

W —— 做功；

$\Delta U$  —— 系统内能；

$\Delta KE$  —— 系统动能；

$\Delta PE$  —— 系统势能；

对于大多数工程传热问题： $\Delta KE = \Delta PE = 0$ ；

通常考虑没有做功： $W = 0$ ，则： $Q = \Delta U$ ；

对于稳态热分析： $Q = \Delta U = 0$ ，即流入系统的热量等于流出的热量；

对于瞬态热分析： $q = \frac{dU}{dt}$ ，即流入或流出的热传递速率  $q$  等于系统内能的变化。

## 1.2.2 热分析涉及到的三种热传递方式

### 1.2.2.1 热传导

热传导可以定义为完全接触的两个物体之间或一个物体的不同部分之间由于温度梯度而引起的内能的交换。热传导遵循付里叶定律： $q'' = -k \frac{dT}{dx}$ ，式中  $q''$  为热流密度 ( $W/m^2$ )， $k$  为导热系数 ( $W/m \cdot ^\circ C$ )，“-”表示热量流向温度降低的方向。

### 1.2.2.2 热对流

热对流是指固体的表面与它周围接触的流体之间，由于温差的存在引起的热量的

交换。热对流可以分为两类：自然对流和强制对流。热对流用牛顿冷却方程来描述：

$q'' = h(T_s - T_b)$ ，式中  $h$  为对流换热系数（或称膜传热系数、给热系数、膜系数等），

$T_s$  为固体表面的温度， $T_b$  为周围流体的温度。

### 1.2.2.3 热辐射

热辐射指物体发射电磁能，并被其它物体吸收转变为热的热量交换过程。物体温度越高，单位时间辐射的热量越多。热传导和热对流都需要有传热介质，而热辐射无须任何介质。实质上，在真空中的热辐射效率最高。

在工程中通常考虑两个或两个以上物体之间的辐射，系统中每个物体同时辐射并吸收热量。它们之间的净热量传递可以用斯蒂芬—波尔兹曼方程来计算： $q = \varepsilon\sigma A_1 F_{12}(T_1^4 - T_2^4)$ ，式中  $q$  为热流率， $\varepsilon$  为辐射率（黑度）， $\sigma$  为斯蒂芬—波尔兹曼常数，约为  $5.67 \times 10^{-8} \text{W/m}^2 \cdot \text{K}^4$ ， $A_1$  为辐射面 1 的面积， $F_{12}$  为由辐射面 1 到辐射面 2 的形状系数， $T_1$  为辐射面 1 的绝对温度， $T_2$  为辐射面 2 的绝对温度。由上式可以看出，包含热辐射的热分析是高度非线性的。

## 1.2.3 稳态传热和瞬态传热

### 1.2.3.1 稳态传热

如果系统的净热流率为 0，即流入系统的热量加上系统自身产生的热量等于流出系统的热量： $q_{\text{流入}} + q_{\text{生成}} - q_{\text{流出}} = 0$ ，则系统处于热稳态。在稳态热分析中任一节点的温度不随时间变化。稳态热分析的能量平衡方程为（以矩阵形式表示）

$$[K]\{T\} = \{Q\}$$

式中： $[K]$  为传导矩阵，包含导热系数、对流系数及辐射率和形状系数；

$\{T\}$  为节点温度向量；

$\{Q\}$  为节点热流率向量，包含热生成；

ANSYS 利用模型几何参数、材料热性能参数以及所施加的边界条件,生成 $[K]$ 、 $\{T\}$ 以及 $\{Q\}$ 。

### 1.2.3.2 瞬态传热

瞬态传热过程是指一个系统的加热或冷却过程。在这个过程中系统的温度、热流率、热边界条件以及系统内能随时间都有明显变化。根据能量守恒原理,瞬态热平衡可以表达为(以矩阵形式表示):

$$[C]\{\dot{T}\} + [K]\{T\} = \{Q\}$$

式中:

$[K]$ 为传导矩阵,包含导热系数、对流系数及辐射率和形状系数;

$[C]$ 为比热矩阵,考虑系统内能的增加;

$\{T\}$ 为节点温度向量;

$\{\dot{T}\}$ 为温度对时间的导数;

$\{Q\}$ 为节点热流率向量,包含热生成。

## 2. RFA 联合 PKP 治疗椎体肿瘤的三维热力学有限元热分析

有限元热分析可分为三个步骤:

- 前处理: 建模
- 求解: 施加载荷计算
- 后处理: 模拟结果

本研究整个有限元法的分析过程都利用美国 ANSYS (11.0 版) 有限元程序完成。建模方法参考了先前生物力学有限元模型建立方法<sup>[8,9]</sup>,并根据实际问题需要做了部分改进,使得模型更好模拟生理条件下椎体肿瘤的状态。

## 2.1 建模—L2~L4 腰椎节段热力学有限元模型的建立

在当前逆向工程产业中,对于物体三维几何数据的精确采集主要采取非接触式测量法来实现,相关设备如三维激光扫描仪、工业 CT 等。采集所得的原始数据为大量的、可以代表物体空间几何形状的特征点,称之为点云。随后在逆向工程软件中,追寻点一面一体这种自下而上的建模方法对物体的空间几何构象进行还原,达到三维重建的目的。

根据点云构建非均匀有理 B 样条曲面(NURBS)。NURBS 曲面具有光顺的外表、精确的表达以及可分析性和可加工性,还能实现曲面局部几何特性的精确计算,在有限元网格划分时也能更大程度防止畸形单元产生。本文采用 NURBS 曲面进行模型表面的拟合,拟合后的模型表面由连续的封闭曲面构成,从而形成三维实体模型。

如上所述,本研究采用逆向工程的基本思想,对下腰椎的实体逆向建模也分为两个步骤来实现:其一为点云阶段,其二为 NURBS 曲面模型即实体模型阶段。

### 2.1.1 下腰椎点云的构建

在本院影像科的 CT 工作站中调阅因血管病变行 CT 检查的资料,排除腰椎病变,选择一套完整的腰椎 CT 图像,扫描范围包括整个下腰椎,扫描仪器为 SIEMENS CT 扫描机,层厚为 2 mm,保存为 DICOM 格式的图像。查阅病历资料,该患者为男性,53 岁,体质量 72 kg。

再利用 Mimics 软件(比利时,Materialise 公司)读取 DICOM 格式的图像,根据骨组织灰度值的差异,通过阈值化及相应的擦除操作,提取 L2-4 椎体等结构的相关信息,由于肿瘤组织一般位于椎体内,并且热力学分析时椎体附件的影响不大,因此建模时忽略了椎体附件的结构信息。然后在软件中利用 mask 编辑功能填充 L2/3 和 L3/4 的椎间盘组织、脊髓、椎体前方的腹主动脉和下腔静脉(如图 1),构建得到下腰椎的三维几何模型(如图 2)。将模型输出为点云文件。

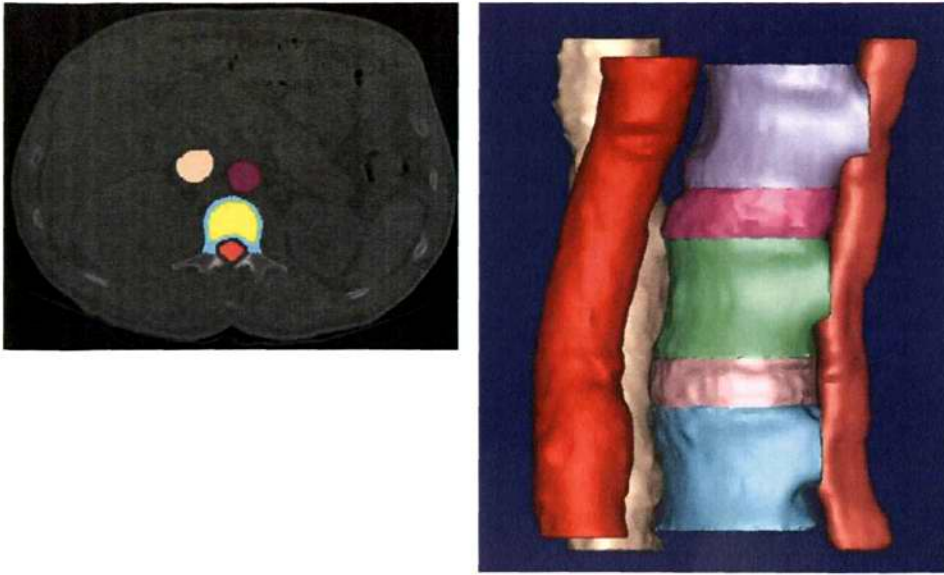


图 1.Mimics 软件中下腰椎各结构信息的提取 图 2.下腰椎 STL 三角网格模型

### 2.1.2 实体模型的构建

将采集的点云文件输入逆向工程软件 Geomagic, 在其中模型经历点阶段(Point Phase)、多边形阶段(Polygon Phase)、成形阶段(Shape Phase)等三个处理阶段。在点阶段, 对输入的点云数据进行清理, 清除由于图片处理失误造成的杂乱数据。干净的点云自动形成三角面片进入多边形阶段。在多边形阶段, 运用基于曲率的孔填充、光滑等操作对三角面片进行编辑, 并根据软件强大的视觉效果, 构建实体外形。成形阶段实体是模型构建的中心环节。Geomagic 对曲面域基于曲率划分最后将生成的曲面转化成 G1 连续的非均匀有理 B 样条 (NURBS) 曲面 (如图 3)。

### 2.1.3 有限元模型形成

从 Geomagic 里生成的实体模型 IGES 文件, 可以导入有限元分析软件 Ansys 11.0。在 Ansys 11.0 中通过对骨皮质及其松质骨进行布尔操作, 得到二者相互联系的实体模型。对这两部分分别采用实体热单元 SOLID98 (三维十节点四面体热实体, 特别适合于对不规则的模型划分网格, 可用于三维的热电耦合分析以及热稳态或瞬态分析问题) 进行网格划分。有限元模型共 334703 个单元, 132467 个节点。(如图 4)



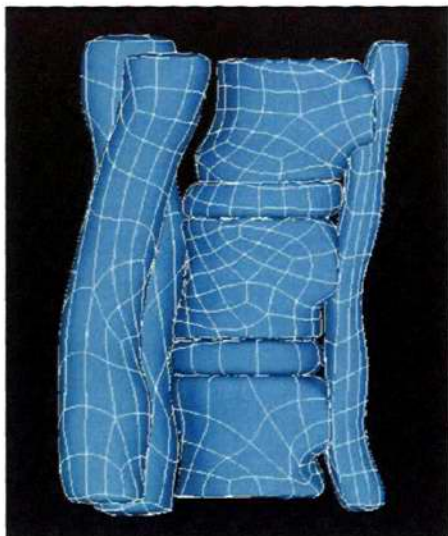


图 3.下腰椎 NURBS 实体模型

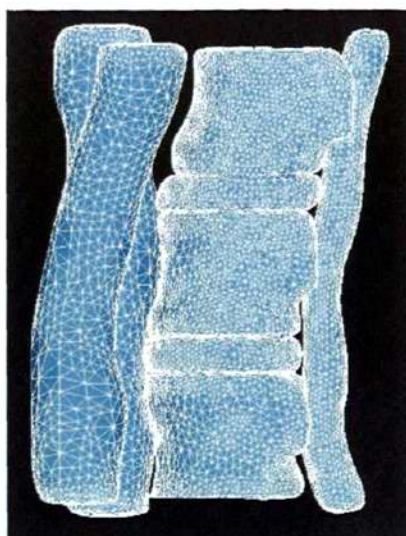


图 4. L2~L4 节段腰椎三维热学有限元模型

## 2.2 求解—三维热力学有限元模型的传热计算

### 2.2.1 边界条件及初始条件加载

在温度场分析中，主要采用了如下的假设以及相应的初始条件和边界条件：

- ①忽略组织与外界环境发生的对流换热和辐射换热；
- ②加热前初始温度为 37℃，不同部位骨组织及其它组织温差忽略不计；
- ③流入每一单元的动脉血温度总是保持 37℃，流出每一单元的静脉血温度总是与单元的组织温度相同；
- ④假定射频仪频率 460kHz，功率 150W，消融温度为 90℃，时间 5min；
- ⑤假定椎体后凸成型时骨水泥放热为均匀分布，骨水泥温度为 50℃~70℃，平均 60℃，时间 5min。

### 2.2.2 材料属性

表 1.生物组织电学和热学参数

组织	介电常数 $\epsilon$	电导率 $\sigma$ (s/m)	热导率 $k$ (W/m $\cdot$ °C)	密度 $\rho$ (kg/m $^3$ )	比热 $c$ (J/kg $\cdot$ °C)	血液灌流量 (kg/s $\cdot$ m $^3$ )
骨皮质	7.3	0.028	0.436	1.79E+03	1.30E+03	4.20E-07
骨松质	200	0.65	0.515	1.10E+03	3.96E+03	7.50E-06
髓核	150	0.75	0.65	1.40E+03	3.96E+03	-
纤维环	120	0.70	0.55	1.20E+03	3.36E+03	6.50E-07
血液	118	1.1	-	1.06E+03	3.96E+03	-

### 2.2.3 射频温度场的计算

在射频加温作用下，温度场求解包括电磁场和温度场问题。前者是求解（拉普拉斯）Laplace方程得到生物组织中的电场分布；后者求解生物热传输方程得到组织中电场加热导致的温度分布。因为射频辐射的波长远远大于人体深度尺寸，可采用稳态电场来描述人体电场。定义标量电势 $\Phi$ ，其值由下述Laplace方程决定：

$$\nabla(-\epsilon\nabla\Phi)=0 \tag{1}$$

式中 $\epsilon$ 为生物组织的介电常数，随人体组织构成变化，由电势 $\Phi$ 的分布可解得电场强度 $E$

$$E = -\Phi \tag{2}$$

$E$  在生物组织中引起射频电流，产生Ohm加热效应，单位体积组织所吸收的热量(电场能)称为比吸收率(SAR, Specific Absorption Rate)。记为  $Q_s$ ，由下式给出

$$Q_s = 0.5\sigma_t | E | ^2 \tag{3}$$

加热区域内组织温度( $T$ )分布一般由下述 Pennes 生物传热方程决定

$$\rho_t c_t \frac{\partial T}{\partial t} - \nabla(K_t \nabla T) = Q_t + Q_s - Q_b \tag{4}$$

式中 $\sigma_t$ ,  $\rho_t$ ,  $C_t$ ,  $K_t$ 分别为组织电导率、密度、比热和导热率。 $Q_t$ 为生理产热项,  $Q_s$ 为外加物理能量产热项(即上述SAR),  $Q_b$ 为血流灌注散热项, 一般情况下 $Q_t$ 远小于 $Q_s$ 和 $Q_b$ ,可略去,  $Q_b$ 由下式描述:

$$Q_b=(F_b)_t \rho_b (\rho_b C_b)(T-T_b) \quad (5)$$

式中 $(F_b)_t$ 为组织(t)中血流(b)灌注量,  $\rho_b$ ,  $C_b$ 为血液密度和比热,  $T_b$ 为灌注血液温度, 一般定为37℃。本实验计算中假定:  $(F_b)$ 为不随加热温度变化的常量。

根据热传导基本定律、Laplace方程和Pennes生物传热方程, 在给定的初始条件和边界条件下, 采用有限元法求解以上(1)~(5)式, 热疗装置为单电极射频加热系统, 表1为计算时所需生物电、热参数<sup>[10]</sup>。整个有限元法的计算过程(包括前处理-空间离散、有限元方程的推导和后处理-进一步参数计算、数据输出、表格及曲线图的绘制等)都利用美国ANSYS (11.0版) 有限元程序完成。结果通过彩色云图及矢量图显示。根据文献, 模型中消融范围以50℃等温线以内区域为消融凝固区, 长径和横径分别以沿电极方和垂直电极方向最大距离为准。

#### 2.2.4 传热温度场的计算

骨水泥的放热可将其简化认为是一个热传导的瞬态过程。根据能量守恒原理, 瞬态热平衡可以表达为(以矩阵形式表示):

$$[C]\{\dot{T}\}+[K]\{T\}=\{Q\}$$

式中:  $[K]$ 为传导矩阵, 包含导热系数、对流系数及辐射率和形状系数;

$[C]$ 为比热矩阵, 考虑系统内能的增加;

$\{T\}$ 为节点温度向量;

$\{\dot{T}\}$ 为温度对时间的导数;

$\{Q\}$ 为节点热流率向量, 包含热生成。

### 2.3 模拟结果

对于椎体肿瘤的热疗来说, 杀灭肿瘤组织的同时又要尽量避免损伤临近的脊髓等组织。组织凝固坏死的温度一般为50℃左右, 但脊髓的安全温度是不超过42℃。因

此需要同时了解这两个临界温度的分布情况。

在**单电极射频消融**的工况下，模型在矢状面和冠状面上的分别以42℃和50℃作为临界温度时的二维热场分布情况（如图5、图6）。

在**多电极射频消融**的工况下，模型在矢状面和冠状面上的分别以42℃和50℃作为临界温度时的二维热场分布情况（如图7、图8）。

在椎体后凸成型**骨水泥放热**的工况下，模型在矢状面和冠状面上的分别以42℃和50℃作为临界温度时的二维热场分布情况（如图9、图10）。

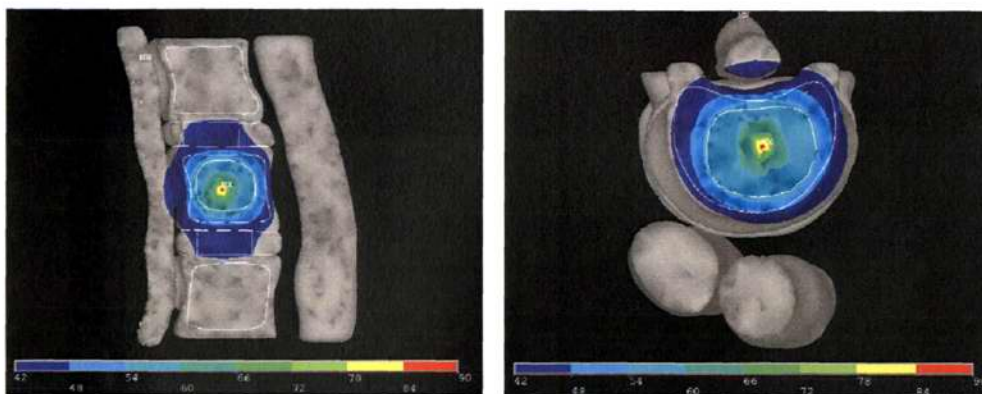


图 5. 单电极射频消融的热场分布示意图（42℃等温线）

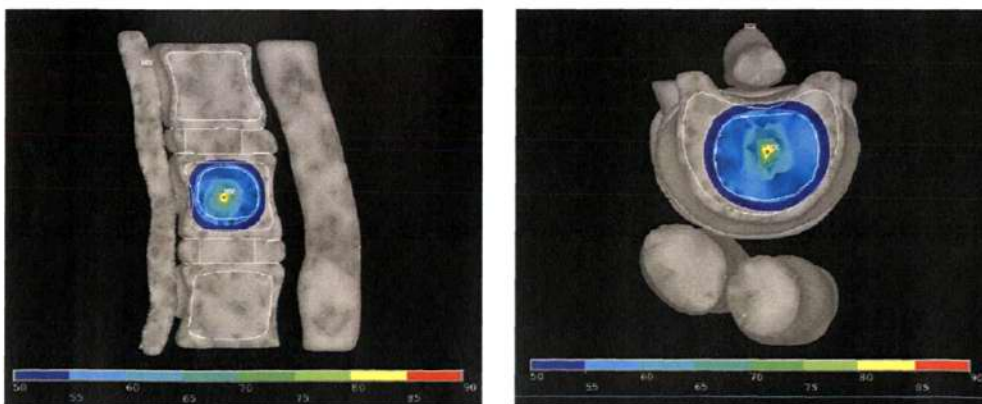


图 6. 单电极射频消融的热场分布示意图（50℃等温线）

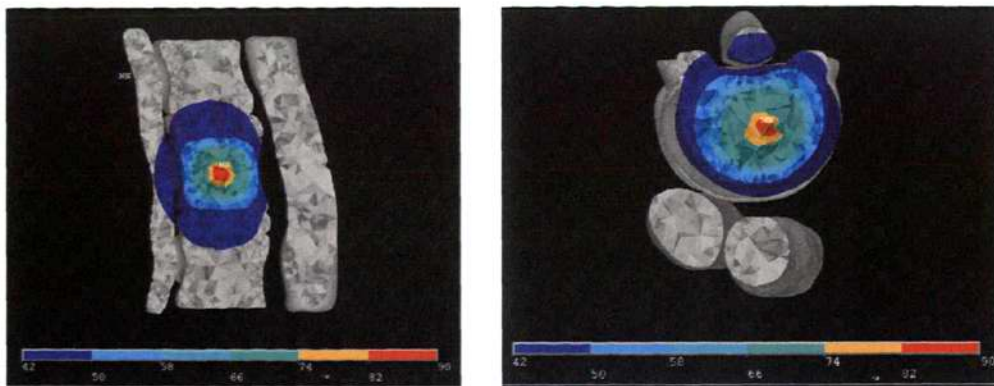


图 7. 多电极射频消融的热场分布示意图 (42°C等温线)

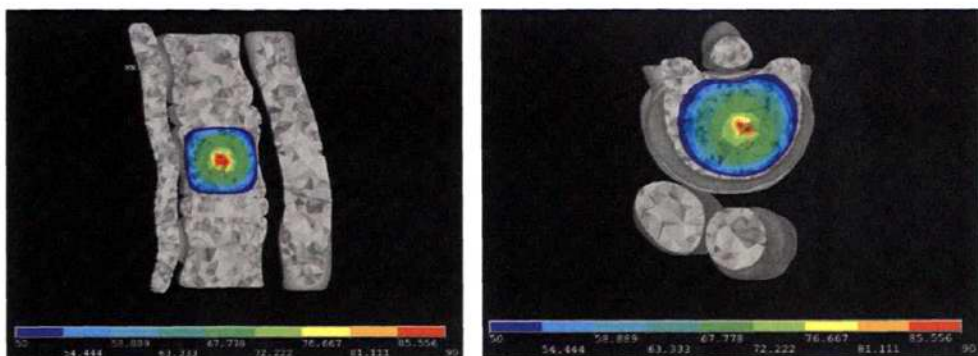


图 8. 多电极射频消融的热场分布示意图 (50°C等温线)

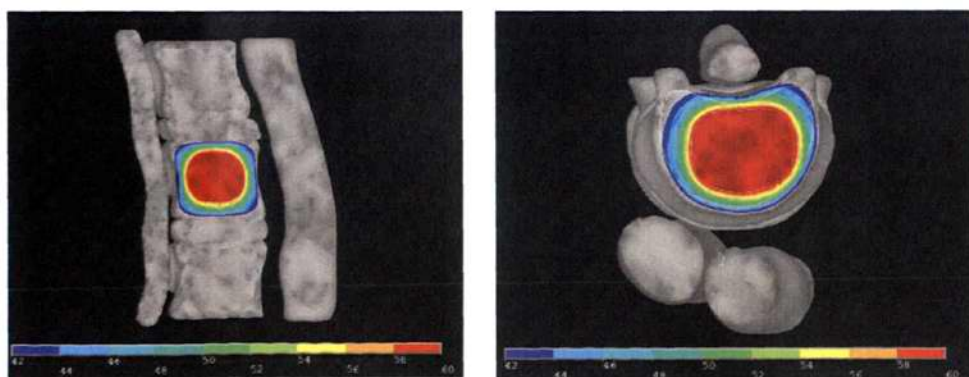


图 9. 骨水泥放热的热场分布示意图 (42°C等温线)

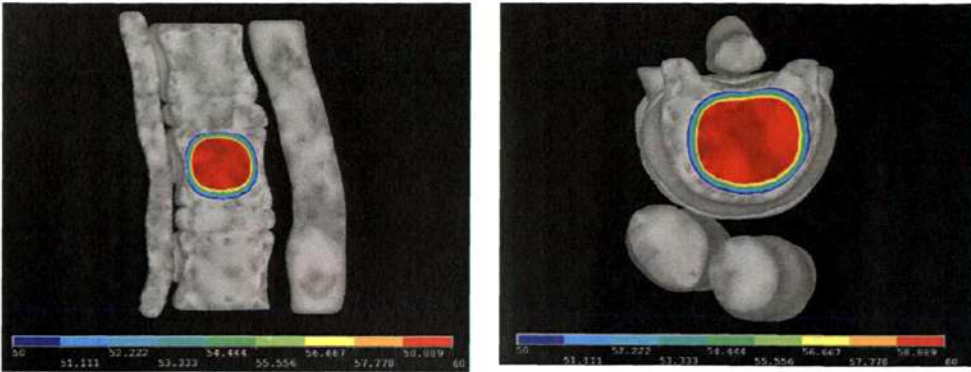


图 10. 骨水泥放热的热场分布示意图（50℃等温线）

## 2.4 结果分析

从图 5、图 6 可以看出，在椎体肿瘤病灶有效射频温度和时间恒定的情况下，进行单极射频电极消融时，射频热可向肿瘤以外的组织传导。在不考虑循环血管带走部分热量的前提下，可以保证椎管内、硬膜外温度控制在 42℃的安全范围，而肿瘤组织边缘可以达到有效治疗温度 50℃以上。

从图 7、图 8 可以看出，在同样射频参数条件下，多极射频电极产生的热消融范围大于单极射频电极，42℃等温线范围明显大于但电极等温线范围。50℃等温线范围，多极电极也大于单极电极，但因为椎体皮质骨对热传导的衰减，有效消融范围（≤50℃）仍然控制在椎体之内。

从图 9、图 10 可以看出，单纯骨水泥放热在椎体内的传热范围皆小于单极和多极射频电极消融范围，42℃等温线和 50℃有效治疗温度等温线都不超过椎体皮质骨外。

## 3 讨论

有限元法作为一种数值计算方法，将一些复杂的问题简单化，现已广泛应用于力、热、电磁、流体等工程分析中，特别是在生物力学方面的成熟应用，极大地促进了生物力学和医学的发展，现已被学术界广泛认可。但是有限元法应用于生物热力学方面的研究却相对发展滞后，基于断层 CT 扫描的三维模型直接应用于临床问题的研究尚属少见。国内外学者正在进行各种研究，也取得了一定的进展。国外学者<sup>[11-14]</sup>已用有限元分析法初步研究了肝、肺、肾、乳腺等软组织肿瘤射频热疗的热场分布，得到了

与实测较为一致的结果。国内万柏坤等<sup>[6]</sup>应用有限元法求解电磁场方程和生物传热方程,通过遗传算法迭代修正加热物理参数,使目标函数达到极小值,获得达到热疗理想热场分布的优化解,并以两电容射频热疗装置为例,使用基于人体 x 光断层扫描的非均质组织模型,经仿真计算获得了较满意的优化结果。梁萍等<sup>[7]</sup>用有限元分析方法,研究了单电极及双电极微波热疗肝组织的热场分布,结果表明模拟热场与实测热场有较好的吻合性。

热在二维水平的分布研究相对来说比较简单,国内外有不少人进行了相关的试验研究。F.Rachbauer 等<sup>[5]</sup>应用直径为 17G、尖端暴露范围为 3cm 的中央冷却型射频消融电极针对骨组织进行二维水平的热分布研究表明,其在持续加热的情况下可以导致直径范围大约 3cm 的骨质温度达到 50℃ 以上,从而导致骨细胞的坏死。Damian E. Dupuy 等<sup>[6]</sup>通过动物试验、体外模型和临床研究证明,骨松质有明显的降低热传导的作用,骨皮质有对热传导绝缘的作用。国内席晓莉等<sup>[7]</sup>对探针式同轴探头在骨肿瘤微波热疗中电磁场分布的数值模拟分析认为,当探头外导体的截断面处于组织内部时,辐射能量能较好地集中于被辐射组织中,当探头接近被辐射组织顶端但又不穿透时,可使顶端辐射增强。表明热疗时探头不同的插入深度及规格,可使被辐射组织的电磁场发生相应变化,故在临床微波热疗操作中,应根据肿瘤大小、部位等特性合理选择探头尺寸进行治疗。应用三维热力学的方法对椎体转移性肿瘤的研究,检索国内外相关文献,除本课题组人员的相关文章报道外,尚无其他报道。

本实验通过建立 RFA 联合 PKP 治疗脊椎转移性肿瘤的热传导三维热力学有限元模型,初步建模结果可以看出,射频消融热-电场较单纯骨水泥传热场有更大的有效消融范围,多极电极又较单极电极消融范围更大。将皮质骨、松质骨、髓核、纤维环等的生物组织血和热学参数在建模过程中纳入计算,计算过程中为了减少干扰因素和建模的成功率,人为忽略了血循环、脑积液及组织不均一性等情况的存在。但在实际生物体中,这些因素都可能对热传导起到一定的干扰因素,是应该需要考虑进去的。有限元热场分析和模拟基本反映了骨射频消融热场的分布和变化规律。

目前,用有限元方法分析生物热场还处于理论分析阶段。作为一种数学方法,有限元分析采用多个生物热、电参数进行计算,某一参数的变化,均可对模拟结果造成

影响。因此,人体组织热物性参数在有限元生物热分析中十分关键。在各类生物组织传热模型中,都包含有热导率、热扩散率、血液灌注率和代谢率等最为基本的物理参数,它们是揭示生物材料的热传输能力和载热能力以及进一步开展生物传热研究的前提。由于生物组织同时兼有固体导热和血液流动换热,内部还存在有代谢热源,而且这些参数并非均匀分布,它们随空间乃至温度而变化,同时测出(尤其是无损测取)这些参数及其空间变化极为困难。因此,对生物组织尤其是活体组织热物性的测定也是当前生物传热领域内较有意义的课题之一。目前,热导率、热扩散率、血液灌注率、器官代谢率等热参数十分有限,它们的准确测量,特别是在不同个体的器官生长和衰退的不同发展阶段的测量尚有待开展。

### (一) 组织电导率的影响

射频消融过程实际是电磁能在生物体内转化为热能的过程,温度的分布依赖于组织内电磁能的分布,而组织电导率是影响电场分布的重要因素,因此,电导率对温度分布有着直接的影响。电导率是物体传导电流的能力,电导率越大则导电性能越强,反之则越小。一些研究人员已证实材料的电导率与温度有直接关系<sup>[18]</sup>,研究表明,肿瘤组织电导率是影响射频消融范围的重要因素,电导率越高,消融范围越大。Solazzo SA 等<sup>[19]</sup>将不同浓度的 NaCl 溶液注入琼脂模型以增高电导率,模拟消融实验表明,随着组织电导率的增加,消融范围相应增加。Lobo SM 等<sup>[20]</sup>也得出了相同的结论。Liu Z 等<sup>[21]</sup>研究表明,组织电导率的增高,甚至可使消融直径达 5-6cm。

肿瘤周围组织的电导率对肿瘤消融温度分布也有一定影响,但较内部组织电导率影响低。Liu Z 等<sup>[22]</sup>研究发现,周围组织电导率低,可明显增加消融区域的消融温度,他称之为“烤箱效应”。在内部电导率较高和外部电导率较低的情况下,可达到最佳消融范围。水冷式消融电极已在临床应用,通过 NaCl 溶液降低电极顶端温度,增加组织电导率,明显增大了消融范围<sup>[23,24]</sup>。

### (二) 组织热导率影响

热导率或称导热系数,是物质导热能力的量度。热导率越大,物质的导热能力越强,反之则越小。计算机模拟表明,组织导热率在 0.15-1.5 W/m·°C 范围内时对消融温度的分布有明显影响,较高的导热率可使热量更快更深地传递到组织内部,从而增



加消融范围<sup>[25]</sup>。Liu Z 等的射频消融有限元分析已证明了这一点<sup>[21]</sup>。临床上,可通过组织热导率大小来预测消融范围,适当的 NaCl 溶液含量可改善组织热导率,增加消融范围。热导率值受温度影响,随温度增高而稍有增加。在实用上,物质各部之间温度差不大时,对整个物质热导率可视为一常数。本实验没有考虑热导率随温度变化的情况,可能会对模拟结果产生一定影响。

### (三) 组织灌流量影响

许多研究表明,在活体组织内部,大血管会带走部分热量,导致温度降低、消融范围减小<sup>[26]</sup>。就组织本身而言,密度、热导率、比热和血流灌注率都是影响消融范围的因素。同种组织中,血流灌注率为影响温升的最主要的因素,相同部位不同的血流灌注率对组织温升有非常大的影响。文献报道,射频热作用能使直径 $<3\text{mm}$ 的血管内皮破坏、形成微血栓,阻止了血液流动,不会造成热量散失;而直径 $>3\text{mm}$ 的血管,损伤较小,起着明显的“热沉降”效应,使消融范围明显缩小,可保护其后的组织免受破坏<sup>[27, 28]</sup>。陈琦等<sup>[29]</sup>用有限元方法建立了一种混合型的生物热传导模型,并通过有限元方法对带有血管的组织的高强度聚焦超声治疗热场进行了分析,仿真结果表明血管大小及血流速度是影响组织温度分布的主要因素。Liu Z 等<sup>[21]</sup>用有限元法对射频消融热场分析后认为,对于较大肝肿瘤,导热率较高且没有灌流的影响时,消融范围直径甚至可达 $8\text{cm}$ ,但大血管的存在使得消融温度升高困难,消融范围明显下降至 $4.4\text{cm}$ 。F. Rachbauer 等<sup>[15]</sup>进行骨射频消融实验后认为,射频热可使 $2-3\text{mm}$ 小血管内血液凝固,形成血栓,不会造成热量散失,而且骨组织内无较大血管存在,因而在标本与活体实验中无明显差别。本实验取临床常用的骨灌流参数值,模拟结果与实际测温范围较为吻合。

### (四) 射频发生器的影响

计算机模拟可研究现有技术所不能研究的各种情况,包括预测目前尚未使用的高电流射频发生器产生的消融范围。Aube C<sup>[30]</sup>等用不同浓度的 NaCl 溶液注入离体牛肝,设置功率 $40\text{W}$ ,消融时间 $10\text{min}$ ,研究发现,在电导率和热导率增加的情况下,消融范围并没有明显增大,由此推断,射频发生器必须达到一定的能量输出,才能利用 NaCl 溶液提高组织的电导率和热导率,从而增加消融范围。Liu Z<sup>[21]</sup>用有限元模

型分析认为,在适当的电导率和热导率情况下,增加射频发生器的输出功率可明显增加消融范围。

然而,临床和动物活体实验却表明,功率过大可使热量迅速积聚,组织脱水、碳化,附着在电极上造成绝缘状态,阻抗上升,限制了热量的产生及传导,消融范围减小;功率过低则相反,产生的热量不易积聚形成有效的热传导,消融范围也减小。Skrumeda等<sup>[31]</sup>的实验表明,即适当控制功率、延长升温时间可产生较大的毁损灶。这种理论分析与实际情况差别有待进一步分析和考证。

本实验借鉴生物力学有限元分析和建模方法,建立了RFA联合PKP治疗椎体转移性肿瘤热消融范围的生物热力学模型,并综合各种文献报道和研究结果,在计算过程中纳入生物电热参数,合理加载边界条件和起始条件,得到相对理想的热消融模型。初步阐明了射频消融和骨水泥产热热场的分布特点,也探讨了用有限元法进行热场分析的可行性和可靠性。所得结果将为临床骨肿瘤射频热疗提供有益参考,也为进一步深入研究热场相关问题打下了基础。

## 参考文献

1. J.N.REDDY. 有限元方法概论. 1988,8:5
2. Pennes HH. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. 1948, J. Appl. Physiol., vol.1, pp.93-122, 1948.
3. Desinger K, Stein T, Mueller G, Mack M etc., Interstitial bipolar RF-thermotherapy (RFITT): therapy planning by computer simulation and MRI monitoring – a new concept for minimally invasive procedures SPIE Proceeding 1998, 3249: 147159
4. Ryan T, Platt R and Humphries S Finite-element model for endometrial ablation system. SPIE Proceedings 1998, 3249: 206216
5. Haemmerich D, Tungjitkusolmun S, Staelin T, et al. Finite-element Analysis of hepatic multiple probe radio-frequency ablation IEEE transaction on biomedical engineering, VOL. 49, NO.7, JULY 2002
6. 万柏坤, 朱欣, 程晓曼. 射频电容热疗温度场的参数优化研究, 2001; 11(6): 614-620
7. 梁萍, 董宝玮, 于晓玲. 超声引导下微波凝固治疗肝癌微波热场的动物实验及临床研究. 中国超声医学杂志, 2002, 18(3): 161
8. 牛文鑫, 杨云峰, 俞光荣, 等. 应用三维有限元模型于跖筋膜切断术的生物力学分析. 医用生物力学, 2006, 21(S): 36-37
9. 杨云峰, 牛文鑫, 俞光荣, 等. 人体足主要骨韧带结构三维有限元模型的建立. 中华医学会骨科学术会议暨第一届国际 COA 学术大会论文摘要集. 2006 年 10 月
10. Chang I. Finite element analysis of hepatic radiofrequency ablation probes using temperature-dependent electrical conductivity. Biomed Eng Online, 2003, 8(2): 12
11. Johnson PC, Saidel GM. Thermal model for fast simulation during magnetic resonance imaging guidance of radio frequency tumor ablation. Ann Biomed Eng. 2002, 30(9): 1152-61
12. Chang I. Finite element analysis of hepatic radiofrequency ablation probes using temperature-dependent electrical conductivity. Biomed Eng Online, 2003, 8(2): 12
13. Liu Z, Ahmed M, Weinstein Y, et al. Radiofrequency tumor ablation: insight into improved efficacy using computer modeling. AJR Am J Roentgenol. 2005, 184(4): 1347-1352
14. Solazzo SA, Liu Z, Lobo SM, et al. Radiofrequency ablation: importance of background tissue

- electrical conductivity--an agar phantom and computer modeling study. *Radiology*, 2005, 236(2): 495-502
15. F.Rachbauer, J.Mangat, G.Bodner et al. Heat distribution and heat transport in bone during radiofrequency catheter ablation. *Arch Orthop Trauma Surg* (2003) 123: 86-90
  16. Damian E. Dupuy<sup>1</sup>, Raymond Hong<sup>1</sup>, Brian Oliver et al. Radiofrequency Ablation of Spinal Tumors- Temperature Distribution in the Spinal Canal. *AJR* 2000; 175:1263-1266
  17. 席晓莉,汪文炳. 探针式同轴探头在骨肿瘤微波热疗中电磁场分布的数值模拟分析. *中华物理医学与康复杂志*. 2004 年 1 月第 26 卷第 1 期
  18. Duck F *Physical Properties of Tissue A Comprehensive Reference Book*, Academic Press, New York 1990, 167-223
  19. Solazzo SA, Liu Z, Lobo SM, et al. Radiofrequency ablation: importance of background tissue electrical conductivity--an agar phantom and computer modeling study. *Radiology*, 2005, 236(2): 495-502
  20. Lobo SM, Afzal KS, Ahmed M, et al. Radiofrequency ablation: modeling the enhanced temperature response to adjuvant NaCl pretreatment. *Radiology*. 2004, 30(1): 175-182
  21. Liu Z, Ahmed M, Weinstein Y, et al. Radiofrequency tumor ablation: insight into improved efficacy using computer modeling. *AJR Am J Roentgenol*. 2005, 184(4): 1347-1352
  22. Liu Z, Ahmed M, Weinstein Y, et al. Characterization of the RF ablation-induced 'oven effect': the importance of background tissue thermal conductivity on tissue heating. *Int J Hyperthermia*, 2006, 22(4): 327-342
  23. Kim YS, Rhim H, Lim HK, et al. Hepatic infarction after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma with an internally cooled electrode. *J Vasc Interv Radiol*. 2007, 18(9): 1126-1133
  24. Burdío F, Navarro A, Berjano EJ, et al. Radiofrequency hepatic ablation with internally cooled electrodes and hybrid applicators with distant saline infusion using an in vivo porcine model. *Eur J Surg Oncol*. 2007, 23
  25. Duck FA, San Diego. *Physical properties of tissues*, CA:Academic Press, 1990
  26. Steinke K, Haghighi KS, Wulf S, et al. Effect of vessel diameter on the creation of bovine lung radiofrequency lesions in vivo preliminary results, *J Surg Res*, 2005, 124: 85-91

27. Lee JM, Han JK, Chang JM, et al. Radiofrequency renal ablation: in vivo comparison of internally cooled, multined expandable and internally cooled perfusion electrodes. *J Vasc Interv Radiol*. 2006, 17(3): 549-56
28. Cantwell CP, Kerr J, O'Byrne J, et al. MRI features after radiofrequency ablation of osteoid osteoma with cooled probes and impedance-control energy delivery. *AJR Am J Roentgenol*, 2006, 186: 1220-1227
29. 陈琦, 白景峰, 陈亚珠. HIFU 治疗热场中的有限元分析. *北京生物医学工程*. 2003, 22(2): 121
30. Aube C, Schmidt D, Brieger J, et al. Influence of NaCl concentrations on coagulation, temperature, and electrical conductivity using a perfusion radiofrequency ablation, *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007, 30(1):92-97
31. Skrumeda LL, Mehra R. Comparison of standard and irrigated radiofrequency ablation in the canine ventricle. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1998, 9: 1196-1205

## 第二部分

# 新鲜猪脊柱骨组织单电极射频消融温度场分布规律研究

本章基于上一章的理论分析,设计离体器官的测温实验方案,研究在不同治疗参数下,系统实际可达到的热损伤范围。射频实验的有效消融区域,一般均采用肉眼观测其变色区域为主,虽较为直观,但其精确度较难保证。本章在采用肉眼观测的同时,使用多路测温系统对组织消融区域的热场分布进行测温,以临界温度为边界,测定临界温度消融区。比较两者的差异,通过实验研究确定该系统的安全性与有效性。

### 1. 实验目的

- 1) 通过大量的离体器官测温实验,确定美国迈德医疗科技有限公司生产的 S-1500 型射频消融系统具有良好的安全性和有效性。
- 2) 研究肉眼观测到的热损伤区域与治疗参数的关系,建立相关性曲线。
- 3) 利用多路测温系统,对射频消融组织的温升区域进行实时测量,记录瞬时射频温度场变化曲线,计算不同位点组织的比吸收率(SAR),进行统计学分析。
- 4) 初步确定电压、时间与温度场变化的曲线关系。比较肉眼观测到的消融区与临界温度消融区,确定系统的最大有效消融区范围。
- 5) 比较实验结果与理论分析结果,验证三维热力学模型的合理性。

### 2. 材料与方法

#### 2.1 实验准备

- 1) 单针射频系统用特定负载阻抗(例:  $50\ \Omega$  标准电阻)测量其输出电压和电流值,验证其运行是否正常;
- 2) 标定多路测温系统的测温针,验证其显示温度是否准确;
- 3) 选择合适的射频探针,检查射频消融仪系统是否正常工作;
- 4) 实验材料:周围组织保存完好的离体新鲜猪脊柱骨,置于装有0.9%生理盐水

的水浴锅，水浴锅内温度17℃；

5) 室温控制：13~14℃左右；

6) 按下图1 安装实验设备：射频消融系统、多路测温系统、电极回路等

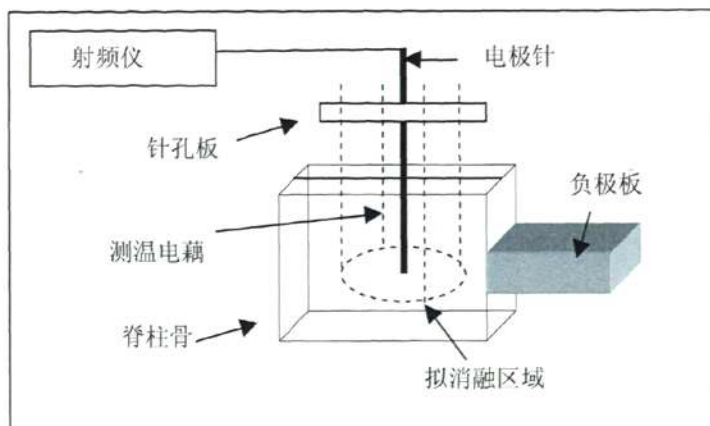


图1 设备安装模式图

## 2.2 实验仪器与材料

实验仪器：美国迈德医疗科技有限公司生产的S-1500 型射频仪（如图2），MSI SA 射频电极针（如图3）、水浴锅、多路测温系统、测温铁-康铜热电偶丝（如图4）、铁架台等。

实验材料：新鲜离体猪脊柱骨、卡尺、解剖刀等。



图2 美国迈德医疗科技有限公司生产的 S-1500 型射频仪

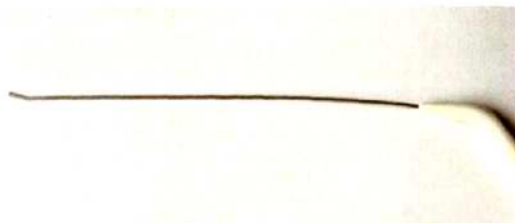


图 3 美国迈德医疗科技有限公司生产的 MSI SA 电极针

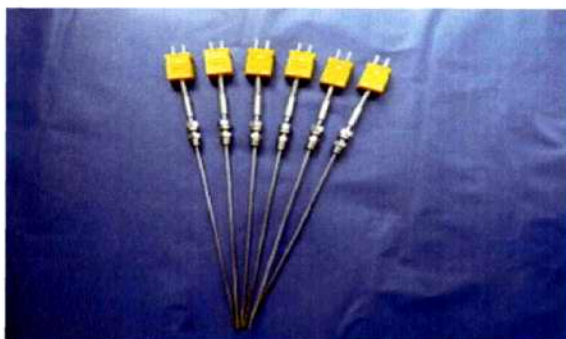


图 4 铁-康铜热电偶丝

技术资料:

直 径: 0.3mm

测温范围:  $-40-333^{\circ}\text{C}$

反应速度:  $<8\text{s}$

系统误差:  $<0.1^{\circ}\text{C}$

### 2.3 实验方法与步骤

- 1) 电锯将离体新鲜猪脊柱骨中间纵行劈开, 使脊柱骨纵行剖面平整、均匀, 置于盛有 $17^{\circ}\text{C}$ 生理盐水的水浴箱中浸泡使其恒温。
- 2) 选择消融直径为 $2.0\text{cm}$ 的单极射频电极针, 射频针的放置: 垂直于猪脊柱骨截面用电钻打孔若干, 将射频探针垂直插入中心孔眼处, 深度为 $2.5\text{cm}$ 。以射频电极插入点为圆心, 游标卡尺测量测温点距离圆心的实际距离, 每隔 $90^{\circ}$ 插入一根测温针, 位置深度分别为长轴的顶底两点, 另外两点深度和所设原点相同,



特别注意要在测温针上做好位置深度标记。

4) 将有效治疗温度调整为95℃，在单极射频电极中心测温点显示治疗温度达到有效治疗温度后，持续治疗5min，时间到后关闭射频消融仪。连续记录各测温点温度变化曲线，阻抗变化值等；

5) 多路测温针的放置：本次实验采用3根测温通路，每1路有一个热电偶测温，分别随机插放于射频电极周围，插入深度为2.5cm。游标卡尺车辆测温电偶距离射频电极的平行距离（如图5）。

6) 加热参数的设置：射频消融系统开机后，于13-14℃室温下待机10分钟备用。设置治疗最大功率150W，治疗时间5min，有效治疗温度95±5℃。在此条件下进行多组实验，比较在距离射频电极不同测温点电热场随时间变化曲线。

7) 射频加热过程中的监控及温度采集：观察单极射频消融系统运行情况，是否达到预设的治疗温度，电流及阻抗显示是否正常。多路测温系统实时显示组织的温度变化曲线。当测温针温度达到95℃后，将射频电极更换消融位点，依同样步骤分组实验。注意插入电极针插入组织的深度。多路测温系统自动采样温度数据，采样周期 0.1s。

8) 射频消融范围的测量：每次消融加热结束后，电锯剖开骨组织，肉眼观察射频消融区域（有较明显的颜色差异，消融区域颜色变深）。使用游标卡尺测量消融区域的长轴和短轴，数据精确到 0.1cm。

9) 实验数据的记录：记录本次实验的治疗参数（包括有效治疗功率、治疗时间、电阻抗大小等）；实验结果数据（消融区域长轴和短轴信息）；实验中遇到的故障及意外情况（遇到组织不均匀或局部碳化时，阻抗跳变等）。保存各路温度数据文件，供使用MATLAB 6.5后处理。

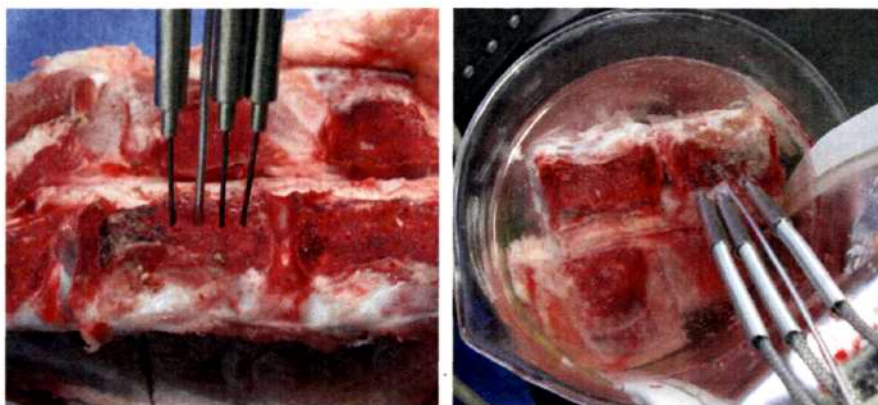


图5 单极射频电极及各测温电偶布阵情况

## 2.4 多路测温系统

多路测温系统支持本次实验的温度采集工作，采用热电偶测温方式，支持八通道的温度采集。可实时显示各路温度变化曲线，每0.1s采样温度数据并保存于文件，供后处理。多路测温系统软件界面风格（如图6）。



图6 多路测温系统界面图

## 2.5 实验记录

- 1) 水浴缸温度始终保持17℃，连续记录不同测温点电阻抗变化值；
- 2) 记录每根测温针随时间变化的数据，可以估计热量传播的快慢。

## 2.6 实验总流程图（如图7）

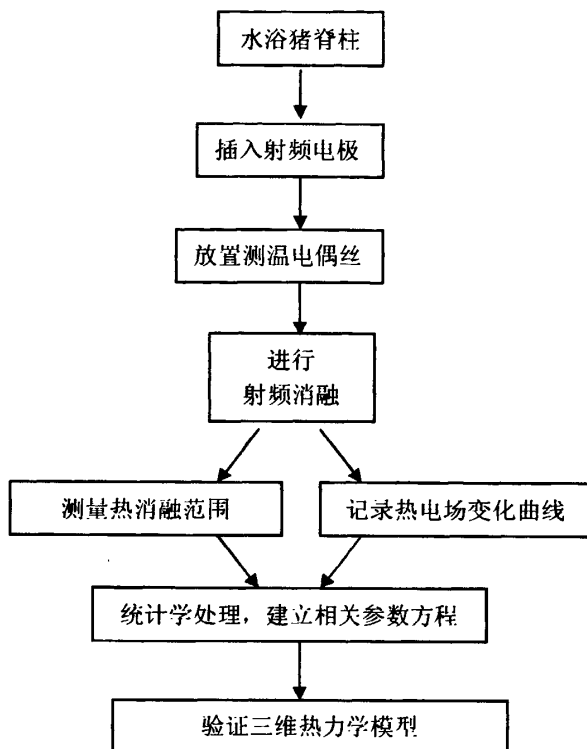


图7 实验流程图

## 3. 实验结果

### 3.1 瞬时射频温度分布

射频热疗过程中，射频电极（射频针）插入肿瘤中心位置，将高频的电磁场作用到肿瘤组织，由于其较长的波长能够穿透较深的组织，这样高频的电磁场让组织细胞中的各离子运动从而在细胞内产生摩擦热，使得局部温度升高。根据距离射频探针的远近，组织对射频的吸收情况，即热量产生的情况各不相同。在射频开启阶段的瞬间，由于组织尚未来得及和周围组织进行热交换，此时测量到的温度升高均可认为是由于射频作用而产生的，随着射频作用时间的延长，测量到的组织温度除了组织自身在射频场中传热外，还和周围组织的温度有关。由此就可以根据初始瞬间温度的变化计算

出不同位置组织的比吸收率SAR。

基本传热方程如下式所示：

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla k \nabla T + \rho Q_{met} + \rho(SAR) - B(T - T_{blood})$$

$$B = \rho_{blood} c_{blood} \omega$$

考虑射频使用初期，方程右式中的第一项（热传导），第二项（机体自身产热），第四项（血流灌注率导致的热疗传递），等三项对热电偶测温区域的影响较小，故忽略不计。化简上式，可得：

$$SAR(W/kg) = c \times (\partial T / \partial t)_{t=0^+}$$

即热电偶测温部分的温度上升，主要是由于射频加热导致的。

其中c是组织或胶体的比热，单位W·s/kg/℃，T是温度，单位℃，t是时间，单位s。

### 统计学处理

$$\frac{\partial T}{\partial t}$$

五组  $\frac{\partial T}{\partial t}$  的连续记录曲线(如图8-12)，使用统计软件Original 8.0对数据进行处理，得出各测温点dT/dt测量数值分布(见表1)。

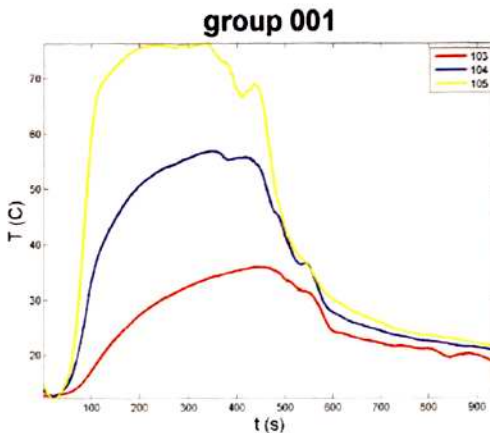


图8 第一组瞬时热电场温度随时间变化图

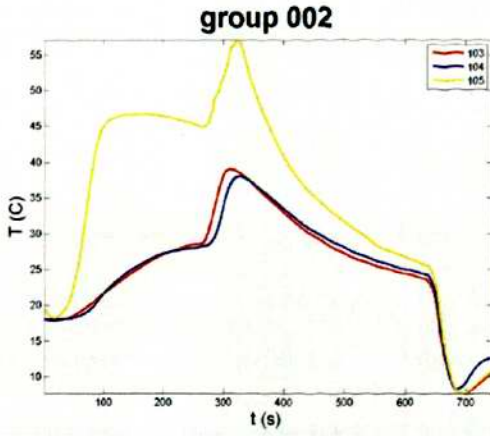


图9 第二组瞬时热电场温度随时间变化图

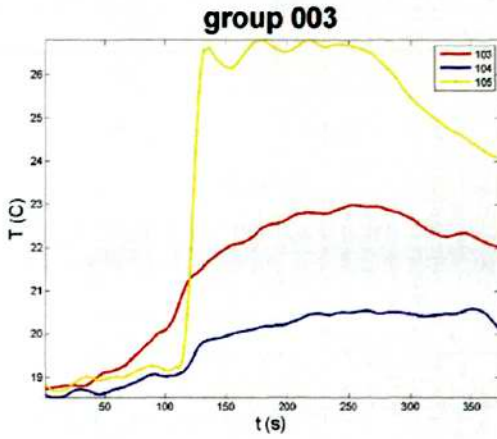


图10 第三组瞬时热电场温度随时间变化图

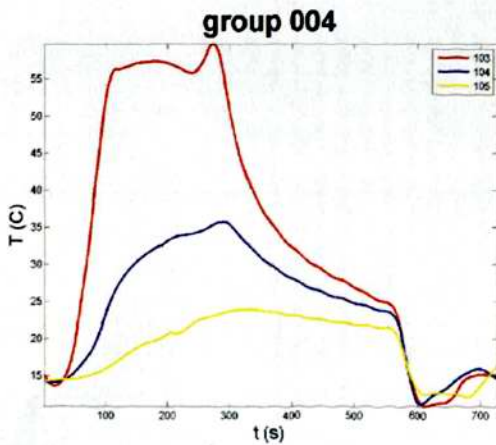


图11 第四组瞬时热电场温度随时间变化图

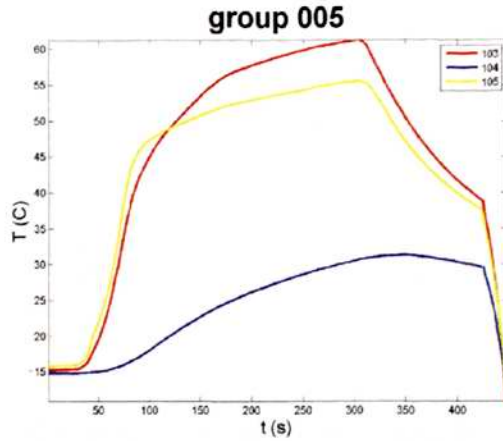


图12 第五组瞬时热电场温度随时间变化图

表1 各测温点dT/dt测量数值分布

通道	103	104	105	功率(w)	阻抗(Ω)
1组(mm)	8.5	5	4	6~7	200
dT/dt	0.05327	0.25688	0.61773		
2组(mm)	7	8.2	5.5	3~5	77
dT/dt	0.06799	0.07332	0.65407		
3组(mm)	11.8	6	2	40	29
dT/dt	0	0.00127	0.00653		
4组(mm)	2	5	4	5	114
dT/dt	0.58975	0.07094	0.02079		
5组(mm)	5	12	5.5	9	22
dT/dt	0.72975	0.04872	0.88666		

从结果可见：

- 1) 各实验组的测量点比较可见，温度变化与测量点距电极距离有关，距电极越近，温度上升越快。

- 2) 温度变化与组织的阻抗有关, 组织阻抗越大, 则温度上升越慢。第三组所测得的温度变化率与其他组相比显著偏小。该实验组为达到设定温度所需电极的功率为 40w, 显著大于其他实验组, 这也说明该实验所用组织的阻抗要显著大于其他实验组。

### 3.2 消融凝固区形态和范围

电极周围骨皮质成苍白色, 界限不清, 未作测量和比较。松质骨凝固区沿电极呈纵椭圆形, 黑黄色, 质地硬, 边界清晰, 中央轻度碳化(见表2, 图13, 图14)。

表 2. 椎体松质骨凝固区范围测定(单位: mm)

编号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	平均
长径	21.3	21.6	20.9	22.4	22.7	23.2	21.9	22.7	23.1	20.4	23.2	22.5	20.9	22.6	23.1	22.17
横径	16.4	16.9	15.8	17.1	16.9	17.2	15.9	16.3	17.3	14.6	15.7	16.1	14.7	15.2	17.1	16.21

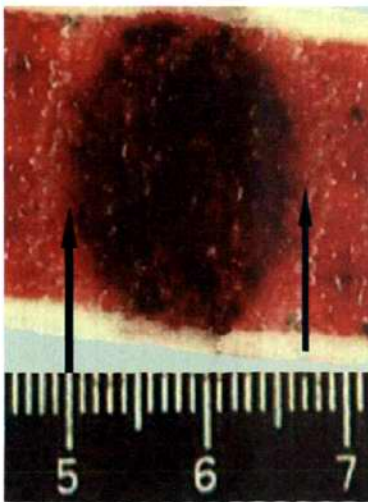


图 13. 松质骨凝固区范围

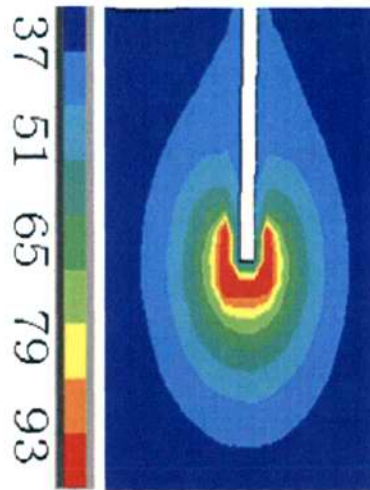


图 14. 热场分布示意图

## 统计学处理

使用SPSS 16.0软件进行统计学分析表明,各标本相同坐标测温点所测温度数值和消融凝固区测量数值均呈正态分布,差别无统计学意义( $P>0.05$ )。

该实验测得新鲜猪脊柱松质骨射频凝固区范围垂直电极方向的横径为 $16.21\pm 0.89\text{mm}$ ,沿电极方向的长径为 $22.17\pm 0.94\text{mm}$ 。

## 4. 讨论

射频消融是通过电极针、导线、机体组织和回流电极板构成电流环路,使组织内带电离子在高频交流电流作用下发生摩擦产热,当组织温度达 $50^{\circ}\text{C}$ 以上时,肿瘤组织发生脱水、气化和凝固性坏死,从而达到肿瘤热损毁的目的。动物及临床实验表明,射频毁损灶的范围、形状、射频热场的分布与射频仪物理特性、射频电极性能、组织热传导性、血流等因素有关<sup>[1-13]</sup>。

本实验连续记录各组不同位点射频开始阶段瞬时温度常的变化值,将不同位置组织的比吸收率(SAR)简化计算,即将原方程式中的第一项(热传导),第二项(机体自身产热),第四项(血流灌注率导致的热疗传递),等三项对热电偶测温区域的影响较小,故忽略不计,即热电偶测温部分的温度上升,主要是由于射频加热导致的。这样就排除了各干扰因素。结果表明,温度变化与测量点距电极距离有关,距电极越近,温度上升越快。温度变化与组织的阻抗有关,组织阻抗越大,则温度上升越慢。同时对消融区范围进行测量,明确单极射频电极在脊柱松质骨组织内呈与电极长轴相对应得椭圆形分布。该实验结果印证了RFA联合PKP治疗脊柱转移性肿瘤三维热力学模型的客观性和可行性,也进一步说明该技术是有效的、安全的。

肿瘤组织对于温度的敏感性是开展热损毁技术的关键所在。研究表明,恶性肿瘤细胞对热的敏感性高于正常组织<sup>[14]</sup>。Overgaard等<sup>[15]</sup>1972年报告:  $40-44^{\circ}\text{C}$ 可杀死任何肿瘤,而对正常组织不会造成明显的伤害。Lundskog等<sup>[16]</sup>研究认为,骨细胞热耐受阈值为 $50^{\circ}\text{C}$  30秒钟,4-6min即发生不可逆的细胞坏死。目前认为,  $50^{\circ}\text{C}$ 为肿瘤热耐受的极限,  $50^{\circ}\text{C}$ 以上的温度区域为有效温度场。郑联合等<sup>[17]</sup>对新鲜成骨肉瘤标本与成骨肉瘤培养细胞,进行不同温度、不同作用时间的研究后认为,  $50^{\circ}\text{C}$  30min即可杀死



全部骨肿瘤细胞。本实验表明,骨组织单电极射频消融可产生50℃以上的温度区,符合热疗的温度要求。

功率大小是影响射频热消融范围的重要因素之一。功率过大可使热量迅速积聚,肿瘤组织脱水、碳化,附着在电极上造成绝缘状态,阻抗上升,限制了热量的产生及传导,消融范围减小;功率过低则,射频电极产生的热量不易积聚形成有效的热传导,消融范围也减小。Skrumeda等<sup>[18]</sup>报告了类似结果,即适当控制功率、延长升温时间可产生较大的毁损灶。本实验根据相关研究报告及临床经验,设定功率和消融时间,模拟条件与临床更为接近。

射频消融所产生的癌组织坏死灶的大小和形状与射频仪所采用的电极的长度、电极针的空间分布等有关<sup>[2-9]</sup>。目前消融治疗使用的电极针有单电极和多极伞状电极两种,在骨肿瘤中,主要使用单电极消融。单电极射频时在电极周围产生热场,随着电极周围组织细胞坏死、蛋白质凝固,在电极周围形成碳化凝固区,组织电阻抗迅速增大,射频能量迅速衰减,消融范围较小<sup>[19]</sup>。文献报道,单射频电极在肌肉和肝中消融直径仅1.2-1.6cm<sup>[20, 21]</sup>。Tillotson等<sup>[22]</sup>研究认为,骨皮质和松质骨热敏感性差别不大,可产生约0.9-1.3cm直径的凝固范围。本实验结果,在松质骨中,消融范围直径可达16.21mm,远较骨皮质为大,这种差异符合阻抗理论。阻抗是组织脱水程度及热传导能力的反映,组织低阻抗状态下往往产生较大的毁损灶<sup>[2-9]</sup>。与骨皮质和软组织相比,松质骨含有更多的水分和介质,阻抗较小,消融范围较软组织更广泛。此结论亦表明,骨皮质明显限制了热的分布和传导,这对靠近重要器官的骨肿瘤消融治疗是非常重要的,完整的骨皮质可有效限制热量传导,保护重要器官不受热损害,大大提高治疗的安全性。S. Nahum Goldberg等<sup>[2]</sup>研究发现,消融范围的形状和大小与电极暴露长度和顶端最高温度有关,同温度下,暴露越长,凝固范围半径越小,且温度沿电极分布越不均匀,而在活体内暴露端小于3cm单电极消融直径非常有限。本实验结果也表明,骨组织单电极射频消融热场范围较小。就凝固区范围看,并不与50℃以上的高温区完全吻合,而是在垂直电极方向上略小于50℃高温区,沿电极方向上略大于电极暴露长度,凝固边缘可超过电极暴露端前约0.5cm处,外周为约2mm的反应带。这除了直接的射频毁损以外,各种方式的热传导也在一定程度上扩大了消融范围。

增加组织的导电性、扩大射频电极针的覆盖范围在一定程度上可以增大组织的消融范围。基于射频消融产热的机理是组织中带电粒子的振荡产热，而不同于骨水泥单纯的接触传热，因此，增加组织的导电性可以一定程度上增加射频热消融范围。随着水冷式射频电极的问世，通过降低顶端温度、减少碳化来扩大消融范围。Kim YS等<sup>[23]</sup>的研究也表明水冷式电极明显增加了肝组织消融范围。Martel J等<sup>[24]</sup>用水冷式单电极和非水冷式单电极做活体狗长骨消融实验表明，两者在升温时间上无明显差别，均可在3-4min内达到稳态，而且，在消融范围上，前者在数值上稍大，但这种差别无统计学意义。谢晓燕等<sup>[25]</sup>用多电极射频体外肝消融热场分布的实验研究发现，猪肝升温速度较牛肝快，且消融范围也更大。由此推断，升温速度与组织结构有关，适当的降低升温速度有利于扩大消融范围，这与低功率产生较大消融范围一样，可用阻抗原理解释。F. Rachbauer等<sup>[26]</sup>用水冷式单射频电极做骨射频实验，发现在松质骨可产生直径3cm的凝固区。但内冷式电极在治疗中是否存在冷区及其热场分布规律仍是临床应用迫切需要了解的问题。另有一种多极伞状电极，这种电极由母针发出数支子针向四周散开，在肝脏实验中，热场分布呈类圆形，消融范围可达6cm×6cm<sup>[27-29]</sup>。在肝癌、子宫肌瘤等软组织肿瘤的射频治疗中，这种电极应用较广泛。在溶骨性转移病灶中，该针能够在病灶中打开，扩大了消融范围，但在混合型或称骨性病灶中，因为伞状电极的坚硬度有限，往往在病灶中不易展开，使用受到一定的限制。

组织本身的血流是射频热联散失的主要因素之一，同时也是周围正常组织不会受到射频热损伤的重要保障之一。相关研究证明，在活体组织内部，大血管会带走部分热量，导致温度降低、消融范围减小。文献报道，射频热作用能使直径<3mm的血管内皮破坏、形成微血栓，阻止了血液流动，不会造成热量散失；而直径>3mm的血管，损伤较小，起着明显的“热沉降”效应，使消融范围明显缩小，可保护其后的组织免受破坏<sup>[7, 30-32]</sup>。F. Rachbauer等<sup>[26]</sup>认为，射频热可使2-3mm小血管内血液凝固，形成血栓，不会造成热量散失，而且骨组织内无较大血管存在，因而在标本与活体实验中无明显差别。本实验在新鲜猪脊柱骨标本上进行，没有模拟血流影响。在临床治疗中，为避免较大血管内血流影响，可在术前行肿瘤血管的DSA，将肿瘤血管用明胶海绵栓塞，可在一定程度上扩大消融范围。研究表明，通过全血流阻断可使甚至直径>6mm的血管内皮破坏、形成血栓，可有效扩大毁损范围<sup>[23, 30]</sup>。

本实验初步分析了单电极射频消融在正常猪脊柱骨组织的热场分布特点及范围,其结果基本验证了第一部分的三维热力学分析模型。这对脊柱转移性肿瘤病灶进行RFA联合PKP治疗时热损毁的有效范围和安全操作等方面具有指导意义,同时对这一新技术的开展提供了实验依据和新的启示。

## 参考文献

1. Lee JM, Choi SH, Park HS, et al. Radiofrequency thermal ablation in canine femur: evaluation of coagulation necrosis reproducibility and MRI-histopathologic correlation[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2005, 185(3): 661-667
2. S. Nahum Goldberg, G. Scott Gazelle, Elkan R Halpern, et al. Radiofrequency Tissue Ablation: Importance of Local Temperature Along the Electrode Tip Exposure in Determining Lesion Shape and Size. *Acad Radiol*, 1996, 3: 212-218
3. Goldberg SN, Gazelle GS, Dawson SL, et al. Tissue ablation with radiofrequency: effect of probe size, gauge, duration, and temperature on lesion volume. *Acad Radiol*, 1995, 2: 399-404
4. Goldberg SN, Gazelle GS, Halpern EF, et al. Radiofrequency tissue ablation: importance of local temperature along the electrode tip exposure in determining lesion shape and size. *Acad Radiol*, 1996, 3: 212-218
5. Goldberg SN, Stein MC, Gazelle GS, et al. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: optimization of pulsed-radiofrequency technique to increase coagulation necrosis. *J Vasc Interv Radiol*, 1999, 10: 907-916
6. Rossi S, Garbagnati F, De Francesco I, et al. Relationship between the shape and size of radiofrequency induced thermal lesions and hepatic vascularization. *Tumor*, 1999, 85: 128-132
7. Patterson EJ, Scudamore CH, Owen DA, et al. Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo: effects of blood flow and treatment time on lesion size. *Ann Surg*, 1998, 227: 559-565
8. Martel J. Percutaneous radiofrequency ablation: relationship between different probe types and procedure time on length and extent of osteonecrosis in dog long bones. *J Vasc Interv Radiol*, 2007, 18(8): 1011-1020
9. TM. Link, RD. Mayo, Richard J, et al. Radiofrequency ablation—an alternative for definitive treatment of solitary bone metastases. *Eur Radiol*, 2007, 17: 3012-3013
10. MR. Callstrom, JW. Charboneau, MP. Goetz, et al. Image-guided ablation of painful metastatic bone tumors: a new and effective approach to a difficult problem. *Skeletal Radiol*, 2006, 35: 1-15

11. Ring ME, Huang SKS, Gorman G, et al. Determinants of impedance rise during catheter ablation of bovine myocardium with radiofrequency energy. *PACE*, 1989, 12: 1502-1513
12. Tu H, Cai NS, Yu JZ, et al. An experimental study on temperature distribution in myocardium during radiofrequency ablation. *Chin J Cardiol*, 1996, 24: 387-390
13. Eric R. Cosman, Electric and Thermal Field Effects in Tissue Around Radiofrequency Electrodes. *American Academy of Pain Medicine*, 2005, 6(6): 405-424
14. Mertyna P, Hines-Peralta A, Liu ZJ, et al. Radiofrequency ablation: variability in heat sensitivity in tumors and tissues. *J Vasc Interv Radiol*, 2007, 18(5): 647-54
15. Overgaard K, Overgaard J. Investigation On the possibilit of a thermia tumor therapy II. Actqin of combined heat-mentgen treatment on a transplanted mouse mammary carpia. *Eur J Cancer*, 1972, 8: 573-575
16. Lundskog J. Heat and bone tissue. *Scand J Plast Reconstr Surg*, 1972, 9[Suppl]: 1-80
17. 郑联合, 范清宇 裘秀春. 恶性骨肿瘤热疗温度初探. *中华骨科杂志*, 1999, 3(19): 164-166
18. Skrumeda LL, Mehra R. Comparison of standard and irrigated radiofrequency ablation in the canine ventricle. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1998, 9: 1196-1205
19. Goldberg SN. Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques[J]. *Eur J Ultrasound*, 2001, 13(2): 129-147
20. Rosenthal DI, Hornicek FJ, Wolfe MJ, et al. Percutaneous radiofrequency coagulation of osteoid osteoma compared with operative treatment. *J Bone Joint Surg Am*, 1998, 80: 815-821
21. McGahan JP, Brock JN, Tessluk H, et al. Hepatic ablation with use of radiofrequency electrocautery in the animal model. *J Interven Radiol*, 1992, 3: 291-297
22. Tillotson CL, Rosenberg AE, Rosenthal DE, et al. Controlled thermal injury of bone. Report of a percutaneous technique using radiofrequency electrode and generator. *Invest Radiol*, 1989, 24: 888-892
23. Kim YS, Rhim H, Lim HK, et al. Hepatic infarction after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma with an internally cooled electrode. *J Vasc Interv Radiol*. 2007, 18(9): 1126-1133
24. Martel J, Bueno A, Dominguez MP, et al. Percutaneous radiofrequency ablation: relationship

- between different probe types and procedure time on length and extent of osteonecrosis in dog long bones. *Skeletal Radiol*, 2008, 37(2): 147-152
25. 谢晓燕, 吕明德, 陈俊伟. 多电极射频体外肝消融热场分布的实验研究. *中国超声医学杂志*, 2002, 18(1): 16-19
26. F.Rachbauer · J, Mangat · G, Bodner · P, et al. Heat distribution and heat transport in bone during radiofrequency catheter ablation. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2003, 123: 86-90
27. Cantwell CP, Kerr J, O'Byrne J, et al. MRI features after radiofrequency ablation of osteoid osteoma with cooled probes and impedance-control energy delivery. *AJR Am J Roentgenol*, 2006, 186: 1220-1227
28. Bruners P, Pfeffer J, Kazim RM, et al. A newly developed perfused umbrella electrode for radiofrequency ablation: an ex vivo evaluation study in bovine liver. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2007, 30(5): 992-998
29. Tins B, Cassar-Pullicino V, McCall I, et al. Radiofrequency ablation of chondroblastoma using a multi-tined expandable electrode system: initial results. *Eur Radiol*, 2006, 164: 804-810
30. Steinke K, Haghghi KS, Wulf S, et al. Effect of vessel diameter on the creation of bovine lung radiofrequency lesions in vivo preliminary results, *J Surg Res*, 2005, 124: 85-91
31. Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F, et al. Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode. *AJR Am J*, 1998, 170: 1015-1022
32. Liao GS, Yu CY, Shih ML, et al. Radiofrequency ablation after transarterial embolization as therapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34(1): 61-66

## 第三部分

# RFA 联合 PKP 治疗脊柱转移性肿瘤的临床应用研究

### 1 研究背景

脊柱肿瘤中最多见的是脊柱转移性肿瘤，往往会有病理性骨折和难以忍受的疼痛感，其中大部分患者都不适合常规手术治疗而只能采取姑息性治疗。为此，临床医师和科研工作者不断探索各种新的治疗方法和新技术，寄希望于在有限创伤条件下既可以尽可能的杀灭转移病灶、又可以尽量避免病理性骨折、脊髓受压等相关并发症，以减轻肿瘤病灶引起的疼痛、提高生活质量等。

实时影像学引导下射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)是近年开展的肿瘤微创治疗新技术,这项技术最早被用于病灶较小的疼痛性良性肿瘤—骨样骨瘤的热凝固治疗<sup>[1-3]</sup>,具有操作安全,并发症少,已广泛用于治疗各种实质性肿瘤。射频消融技术应用于骨肿瘤的局部介入治疗,得益于医学微创理念和现代工业技术的发展。RFA 在影像学精确定位引导下经皮穿刺到达病灶,实行温度和功率双重控制消融范围,以最小的创伤最大程度地局部杀灭瘤细胞,可以缓解肿瘤引起的顽固性疼痛,提高生活质量,是一种有效的局部治疗办法。20 世纪 90 年代以来,射频消融技术在骨肿瘤治疗中的应用不断获得新进展,在基础研究和临床应用方面有新突破,以 Ross<sup>[4]</sup>和 Goldberg<sup>[5]</sup>为代表的科研人员对 RFA 进行了系统的探索,并与生产厂商联手,对射频电极和射频发生器进行了不断的改进,其中最重要的突破即将过去的单电极技术发展为现代的多电极,其单次 RFA 毁损不能病灶的直径可达 3.5cm~5.0cm,使 RFA 在疗效上有了质的提高<sup>[6,7]</sup>。目前 RFA 已成熟应用于病灶局限的良性肿瘤如骨样骨瘤、骨母细胞瘤等的治疗,对脊柱转移性肿瘤的治疗也取得了良好效果。

随着射频治疗技术的不断进步,迫切需要研究的课题也不断出现,主要有:

1. 增强 RFA 单次治疗有效消融范围的研究;
2. 人体组织内部无损测温方式的研究;
3. 治疗过程中对坏死和残余癌组织的实时区分;
4. 病灶内残留癌细胞生物学特性的变化<sup>[8]</sup>等。

与手术治疗骨转移瘤比较, RFA 安全性更高, 创伤更小, 恢复更快。但射频消融治疗实体瘤是近十年发展的新技术, 其适应症, 禁忌症和长期疗效等还需经过深入和长期的研究、实验才能进一步评价。随着技术的发展和经验的累积, RFA 治疗骨转移性肿瘤的疗效已得到显著的提高。

针对脊柱转移性肿瘤的治疗, RFA 可以通过选择合适的射频电极和调整进针角度和长度、射频时间等方式达到最大化杀灭转移性病灶、减轻疼痛的同时, 也存在着自身的先天性缺陷, 其无法保证患者在经过 RFA 治疗后防止病变椎体病理性骨折、加固椎体强度以利于患者早期下地活动的目的。因此, 为弥补自身的缺陷, 联合其他治疗方式治疗椎体转移性肿瘤成为一种技术革新的必然。

二十世纪八十年代中期, 在法国出现了经皮椎体成形术 (Percutaneous Vertebroplasty, PVP)<sup>[9]</sup>, 并在欧美国家迅速发展, 用于治疗椎体血管瘤、转移瘤、骨质疏松症引起的压缩性椎体骨折等。该技术要求在较高压力下将粥状期(液态)骨水泥 (Polymethylmethacrylate, PMMA) 注射入病变椎体之中<sup>[9, 10]</sup>, 达到稳定椎体的目的<sup>[11-13]</sup>。虽然该技术能很好的消除疼痛<sup>[14-17]</sup>, 增强椎体强度和恢复椎体刚度<sup>[11, 13, 18]</sup>, 但不能恢复椎体高度, 并且骨水泥外渗漏率较高<sup>[19]</sup>。近年来, 在研究经皮椎体成形术的基础上, Garfin 等<sup>[20]</sup>首先提出了经皮球囊扩张椎体后凸成形术 (Percutaneous Kyphoplasty, PKP) 的设计构想, 于 1998 年通过美国 FDA 批准应用于临床, 在北美等发达国家逐渐开展并获得令人鼓舞的效果<sup>[19, 21-22]</sup>。PKP 是将球囊在 X 线透视引导下沿经皮插入的套管置入椎体, 在一定压力下球囊扩张, 使病变椎体的松质骨中形成一个类圆形的空间, 移出球囊后, 通过推杆在较低压力下向空腔内推入团状期(固态)骨水泥 PMMA, 从而使骨水泥外渗漏率较低, 同时给予病变椎体足够的骨水泥支撑, 有利于减少和消除脊柱后凸畸形相关的危险因素<sup>[23-27]</sup>。

然而无论是 PVP 还是由 PVP 改进衍生出来的 PKP 技术, 它们都有各自的局限性。首先, 脊柱转移性病灶本身是不规则的, 且肿瘤本身占有一定的体积, 很难保证根据肿瘤病灶破坏范围将骨水泥均匀分布到每一个角落, 尤其对于椎体后壁皮质不完整的病灶, 骨水泥分布范围更有局限性; 其次, 骨水泥自身产热能力有限, 且其发热方式是通过直接和肿瘤接触面传导热量, 因其形状的不规则性及



骨组织自身的热阻抗特性，很难保证将肿瘤组织尽可能的杀死；再次，因为肿瘤组织在一定瘤荷压力状态下，肿瘤细胞或瘤栓会脱落而通过周围丰富的静脉血管网发生远处转移或浸润周围正常组织，因此在撑开病灶和注入骨水泥的过程中，理论上会存在因为增加肿瘤病灶内压力而发生肿瘤细胞扩散的可能；第四，因为肿瘤血管网的广泛分布，骨水泥在注入后发热期之前会通过血管网漏出而更容易出现毒性反应和对周围正常脏器的损伤等。

鉴于 RFA 和 PVP 在治疗脊柱肿瘤上具有一定的互补性，于是临床工作者和科研人员很自然的想到了把上述两种方法结合起来进行研究和应用。国外已经有诸多学者报道采取 RFA 联合 PVP 治疗骨恶性肿瘤，初步探索表明此联合治疗方法对于恶性骨肿瘤的治疗既可行又有效。

两种治疗方法具有互补作用，即可以保证有效杀灭肿瘤组织，又可以同时起到防止病理性骨折的作用。鉴于 PKP 比 PVP 技术本身的优势所在，本文作者在临床工作中尝试应用 RFA 联合 PKP 治疗脊柱转移性肿瘤患者，进行疗效观察。

## 2 工作原理

### 2.1 基本工作原理

#### 2.1.1 RFA

RF (Radio Frequency) 在热疗中指频率在 100MHz 以下的电磁波。射频加热机制既有生物组织中离子传导电流所产生焦耳热的因素也有生物组织在高频电磁场中因介电损耗而产热的作用<sup>[26]</sup>。

人体内含大量电解质，在外电场作用下电离为正负离子，并且发生离子间同向、背向电极移动。在高频交变电流的作用下，正负离子随电流的振荡频率发生相应的高速往返移动，从而产生传导电流。离子间及离子与周围组织粒子的高速摩擦引起能量的欧姆损耗而产热。该作用在高频电频率较低时，传导电流与欧姆损耗效应较明显。

电解质分子内的正、负电荷在外电场作用下同样发生相对移动，各自向相反极性的方向运动。正负电荷各趋向一端成为偶极子。在高频交变电场作用下，偶极子内电荷位置的移动产生位移电流。偶极子随频率高速旋转，与周围组织

粒子间摩擦，引起能量损耗，即介质损耗而生热。该作用在高频电的频率越高时，介质损耗生热作用越明显。人体细胞的细胞膜与细胞内外也相当于电容结构<sup>[29]</sup>。人体对高频电的容抗较小，易通过人体组织的电容进入细胞，并发生介质损耗产热，产热较深而且均匀。RFA治疗的电流回路（如图1）

基于以上两种内源热的产生机制以及容性结构的通透性，RF采用适当频率的电磁场作用于局部癌瘤，使肿瘤组织升温至50-110℃，从而达到杀灭癌细胞的目的，而周围正常组织不致受伤<sup>[30]</sup>，从而达到“原位灭活”的作用。

实体肿瘤的RFA（Radiofrequency ablation）是一种新兴的局部微创热损毁方法。它是在超声、X线、CT、MRI或内镜引导下，经皮将针状或多极伞状电极经皮刺入患者肿瘤部位，通过射频消融仪测控单元和计算机控制，将频率为460kHz~500kHz的射频电流通过消融电极传送到肿瘤组织内，利用肿瘤组织中的导电离子和极化分子按射频交变电流的方向做快速变化，使肿瘤组织本身产生摩擦热。当温度达到60℃以上时，肿瘤组织产生不可逆的凝固坏死，坏死组织（灭活组织）在患者体内（原位）将部分吸收（术后约一月），坏死组织周围形成纤维包膜，包膜内聚集了中性DNA，它能增强患者的免疫功能，提高疗效。同时使肿瘤周围组织凝固坏死形成一个反应带，切断肿瘤血供并防止肿瘤转移。（如图2）在肿瘤组织因为温度的升高而产生坏死时，肿瘤周围的正常组织可通过有效的血循环散热，因而可以尽量避免正常组织的热损伤。Rossi等<sup>[31]</sup>进行了RFA的动物及临床实验，发现通过射频消融所产生的癌组织坏死灶的大小和形状与射频仪所采用的发射能量、暴露电极的长度、电极针的空间分布、预设组织阻抗和持续时间有关。

目前，国外射频治疗仪的生产厂商主要有：RITA Medical Systems (Mountain View, CA), Radiotherapeutics (Mountain View, CA)和 Radionics (Burlington, MA)，均经美国FDA批准用于肝肿瘤射频消融治疗。

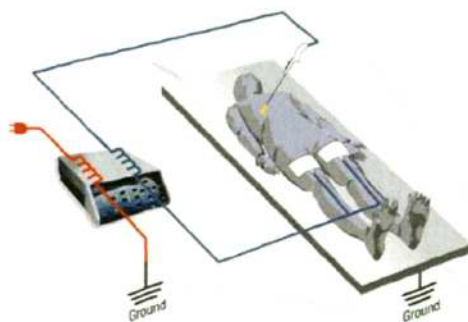


图 1 RFA 电流回路图

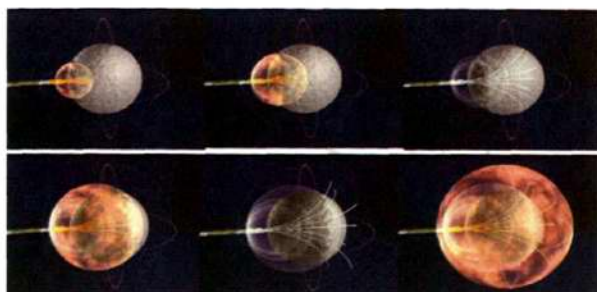


图 2 RFA 热消融形成示意图

### 2.1.2 PKP

骨水泥成形术是经皮将骨水泥注入病灶部位，以达到稳定骨折或防止病理性骨折、减轻疼痛或治疗肿瘤的作用，根据治疗的部位不同包括经皮椎体成形术（PVP）、后凸成形术（PKP）（如图 3）、骨盆及四肢骨转移瘤的骨水泥的灌注等一系列微创方法。PVP 相比较于 RFA 术的临床应用则起步较晚，近十余年才较广泛应用，而 PKP 在 1998 年才通过美国 FDA 验证应用于临床<sup>[32]</sup>。骨水泥成形术以其创伤小、手术时间短、能明显改善骨转移瘤的临床症状已成为治疗骨肿瘤的有效、安全的、微创的治疗方法。目前认为其发挥镇痛的机理可能是骨水泥的填充稳定了椎体的病理性微骨折、增加了椎体的稳定性、骨水泥聚合时产生的热量阻断痛觉传递等因素有关。

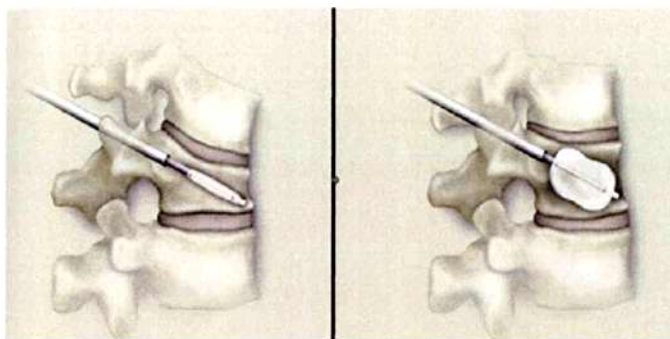


图 3 PKP 球囊撑开过程示意图

## 2.2 成像系统

### 2.2.1 C 形臂 X 光机成像系统

C 形臂 X 光机成像系统在术中的应用,大大促进了微创技术的开展和应用。术中通过高清晰 C 形臂 X 光机各个角度的快速成像,可以迅速判断穿刺器械和射频电机针的位置以及含造影剂骨水泥的分布情况等,大大降低了骨水泥的渗漏几率,降低了穿刺过程中正常组织器官的损伤,避免了热凝固过程中因为射频电极针位置不当而导致的脊髓或神经组织的热损伤。

### 2.2.2 CT 引导成像系统

CT 成像对骨肿瘤的敏感性和特异性均较好,其密度分辨率也明显优于 X 线平片。CT 对肿瘤累及范围、邻近组织尤其是神经、重要血管等显示良好,在显示骨肿瘤病灶内结构与钙化、细小骨皮质破坏及病理性骨折等方面有其自身优势,但其对骨肿瘤的软组织变化显示欠佳。CT 良好的分辨率和断面解剖关系,提高了穿刺的精确度和安全性。CT 引导下经皮 RFA+PKP 技术的开展,使患者创伤微小化,同时可以微创进行肿瘤组织学活,并且为防止术中脊髓及周围脏器的损伤提供更加精确的边界,并使骨肿瘤的诊断、鉴别诊断、治疗和预后的评估有了明显提高。

### 2.2.3 MRI 成像系统

MRI 检查的多平面成像优势,使其能更好显示肿瘤全貌。其对骨髓异常十分敏感,因此在骨肿瘤疗效评估中起着极其重要作用,信号强度的变化可以提供病

灶内骨化和纤维组织成分的变化。动态增强 MR 不仅能反映肿瘤强化效果和肿瘤实际轮廓,还能显示肿瘤不同的增强类型,反映肿瘤内部不同的血管化程度与灌注状态<sup>[33]</sup>。因此, MRI 成像对于肿瘤患者病灶范围的判断有着重要的客观参考价值。

### 3 材料与方法

#### 3.1 设备及仪器

##### 3.1.1 射频消融仪主机: S-1500 型射频仪

生产厂家: 上海摩尔技术有限公司提供美国迈德医疗科技有限公司 (Medsphere International, Inc.)。(图 4)



图 4 S-1500 型射频仪

S-1500 型射频仪相关参数:

机身尺寸: 14.75cm x 17.0cm x 5.25cm (W x D x H)

重量: 25 pound (11kg)

功率: 0—150W 功率发放精确度:  $\pm 10W$

频率: 460kHz

电源: 110—240VAC, 50-60HZ, 通用电源

温度范围: 15—125 $^{\circ}C \pm 3^{\circ}C$  (5 个独立的温度视窗)

阻抗范围：10—999 $\Omega$ ±20 $\Omega$

控制模式：兼有温度控制(温控)和功率控制(瓦控)模式

### 3.1.2 射频电极针

生产厂家：上海摩尔技术有限公司提供美国迈德医疗科技有限公司 (Medsphere International, Inc.)。

MSI SA 电极技术资料 (图 5)：

尺寸

有效长度 15、25cm

套管外径 13、14、15gauge

刻 度 1cm±0.1cm

探针完全展开后直径 5、10、15、20mm

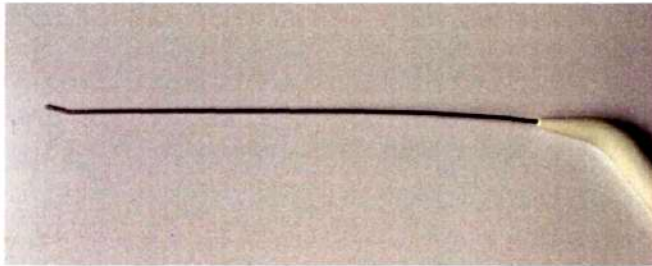


图 5 MSI SA 电极

MSI TA 电极技术资料 (如图 6.1-2)：

尺寸

有效长度 15、25cm

套管外径 13、14、15gauge

刻 度 1cm±0.1cm

探针完全展开后直径 20、30、40mm

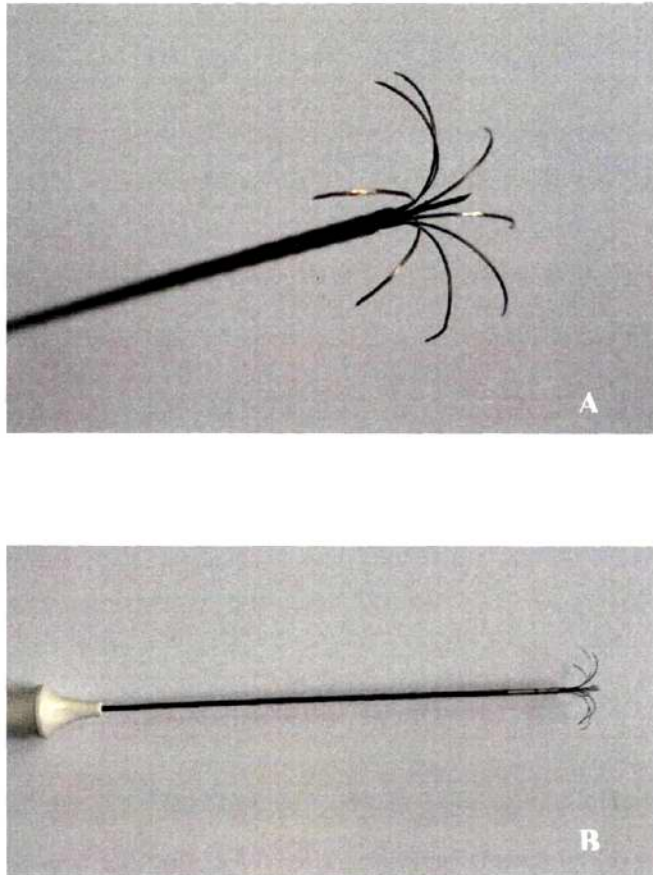


图 6 (A-B) MSI TA 电极

### 电气指标

电极线路阻抗 $<10\Omega$

热电偶线路阻抗 $<150\Omega$

电极与热电偶之间阻抗 $\geq 5M\Omega$

电极与绝缘套管之间的阻抗 $\geq 5M\Omega$

### 材料生物相容性

- 细胞毒性
- 过敏性、致敏性
- 急性系统毒性

## 无菌处理

电子束或瓦斯灭菌

储藏温度

0~45℃

### 3.1.3 工作通道

自制骨皮质开口器两把，开口器顶端规格分别为直径 3.0mm×45mm，3.5mm×45mm

Cooker 公司产骨穿刺活检针一套

以色列锥体成型工作通道系统，规格 4.0mm×15cm（如图 7）

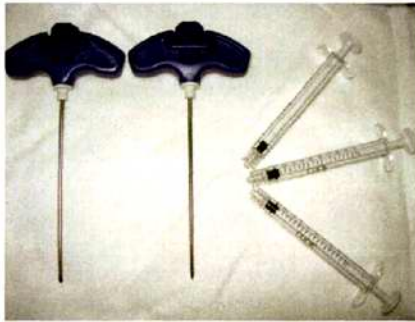


图 7 Cooker 骨穿针和 1ml 注射器

### 3.1.4 影像学设备

CT 成像系统：德国西门子 Picker PQ 5000 型 CT 成像系统

C 形臂 X 光机系统：德国西门子 SIREMOBIL Compact 系统

### 3.1.5 KP 器材

球囊扩张椎体后凸成形术器械：美国 Kyphon 公司生产。（如图 8）



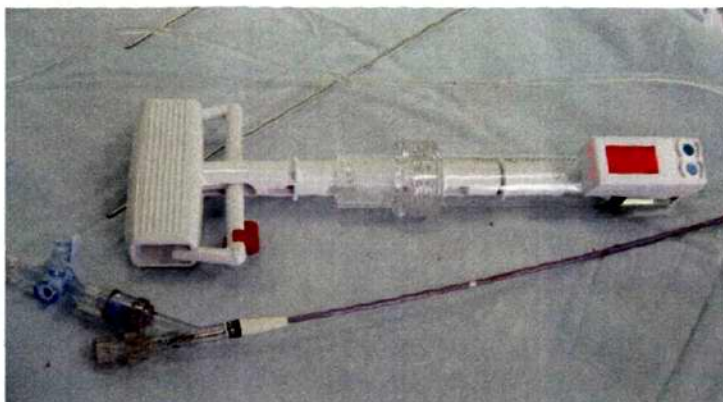


图8 气囊扩张系统

椎体成形术器械：山东龙冠医疗器械用品有限公司[鲁药管械（试）字2002第2030120号]

注射器：5ml、10ml、20ml

造影剂：碘海醇100ml，欧乃派克50ml.

### 3.1.6 骨水泥

注射用Ⅲ型（含显影剂）丙烯酸树脂骨水泥（Bone Cement）

来源：天津市合成材料工业研究所（Tianjin Synthetic Material Research Institute）

《医疗器械生产许可证》编号：津（食）药监械生产许20050071号

医疗器械注册证书编号：国食药监械（准）字2005第3650267号

产品规格为粉料 40g 30g 20g 10g

液料 20ml 15ml 10ml 5ml

骨水泥放置条件： $23^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$

骨水泥物料状态的变化如下（如表1）：

表1 骨水泥物料状态变化

物料状态	时间(分)	备注
稀稠状	0~2.5	以粉液开始计时起
固化	6.5~15	

### 3.2 病例资料

临床选取 8 例共 11 处脊柱转移瘤患者, 年龄 32~75 岁, 平均 56.6 岁; 病灶在 T11 上的 1 例, T12 上的 1 例, L1 上的 2 例, L2 上的 2 例, L4 上的 3 例, L5 上的 2 例。对所有患者在全麻下行影像学定位引导 RFA 联合 PKP 进行治疗。术中射频消融参数设定为 4~6 分钟, 治疗温度  $95 \pm 5^{\circ}\text{C}$ , 射频电极有效治疗直径 1.5cm~2.0cm, 所有电极都准确插入瘤巢中心, 对于肿瘤形状不规则病灶调整电极角度和方向多次消融。术前、术后进行 MRI 病灶扫描, 进行影像学对比。随访 6~12 月, 平均 8.4 月, 视觉模拟标度尺 (VAS) 作为术前、术后临床疗效评定参数, 对数据进行统计学分析。(如表 2)

表2 8例椎体转移性肿瘤患者情况汇总

姓名	性别	年龄	病灶数	侵犯椎体	原发肿瘤	随访时间
1 刘XX	男	62岁	2	L2、L4	前列腺癌	12月
2 顾XX	男	70岁	1	L1	前列腺癌	9月
3 张XX	男	75岁	1	L5	肺腺癌	7月
4 黄XX	女	32岁	2	L4、L5	乳腺浸润性导管癌	6月
5 杨XX	男	62岁	1	L4	肺腺癌	9月
6 姚XX	女	57岁	1	T12	鼻咽癌	8月
7 徐XX	女	47岁	2	T11、L1	乳腺癌	6月
8 黄XX	男	48岁	1	L2	肾透明细胞癌	10月

## 4 治疗方法

### 4.1 术前准备

术前与患者签订手术知情同意书, 详细讲述 RFA 治疗脊柱肿瘤的原理和要达

到的预期目的。对患者心理素质进行评价，针对性消除患者的恐惧感，以积极配合治疗。术前常规检查心电图、出凝血时间、脊柱正侧位 X 线片、病变椎体的 CT 扫描和三维重建、MR 平扫加增强和全身核素骨扫描（ECT），明确患者对麻醉药物或抗生素是否过敏，年龄超过 65 岁患者需进行心肺功能检查。对患者全身和局部情况进行综合评定，明确肿瘤部位、大小以及与周围组织器官的比邻关系，以及对于椎弓根进行解剖学评估。根据影像学资料制定空间布针方案，选择不同规格的电极、设计进针点及进针方向。对于体积较大、形状不规则的骨转移病灶，需多次进针达到消融范围，相邻进针位点射频治疗有效半径一般可叠加 30%~50%。

术前活组织检查可明确肿瘤性质，指导下一步对肿瘤的综合治疗。术前需准备肿瘤穿刺活检器械，以备术中使用时。对于影像学显示肿瘤血运丰富的肿瘤组织，可于术前进行局部数字剪影血管造影（DSA），必要时进行局部血管的明胶海绵栓塞，病理明确者可于血管栓塞前血管内注射对肿瘤细胞敏感的化疗药物进行局部化疗。

## 4.2 术中操作

患者俯卧于 C 形臂 X 光机或 CT 机检查平台上，下面可垫拱型支架、腰桥或双垫，前臂建立静脉补液通道，行全身麻醉。麻醉成功后根据患者椎体破坏情况选择行单侧或双侧经椎弓根治疗。安尔碘消毒病灶区域术野皮肤直径约 30cm，铺无菌洞巾。C 形臂 X 光机或 CT 扫描定位病灶范围，CT 扫描层厚为 3mm~5mm。定位进针点，进针点原则上选择经椎弓根入路，尽可能防止周围神经、血管和组织脏器的损伤。透视定位大致进针点和进针方向，经皮穿刺时穿刺针尖以横突来定位穿刺点的上下方向，以椎板来定位穿刺点的左右方向，腰椎的椎板根部突起为关节突，探到“人”字脊，在“人”字脊的顶点进针，穿破皮质进入到松质骨后有落空感（如图 9、图 10）。穿刺的初始深度最好不要超过 5mm，以利于调整方向，减少椎弓根破坏和脊髓神经的损伤。成像系统辅助调整进针方向，在正对病灶部位皮质上手钻钻透皮质，直达病灶。将手钻取出，用美国 Cooker 公司产骨活检针经原通道刺入病灶，取部分病灶组织放置于甲醛溶液中送病理检查。

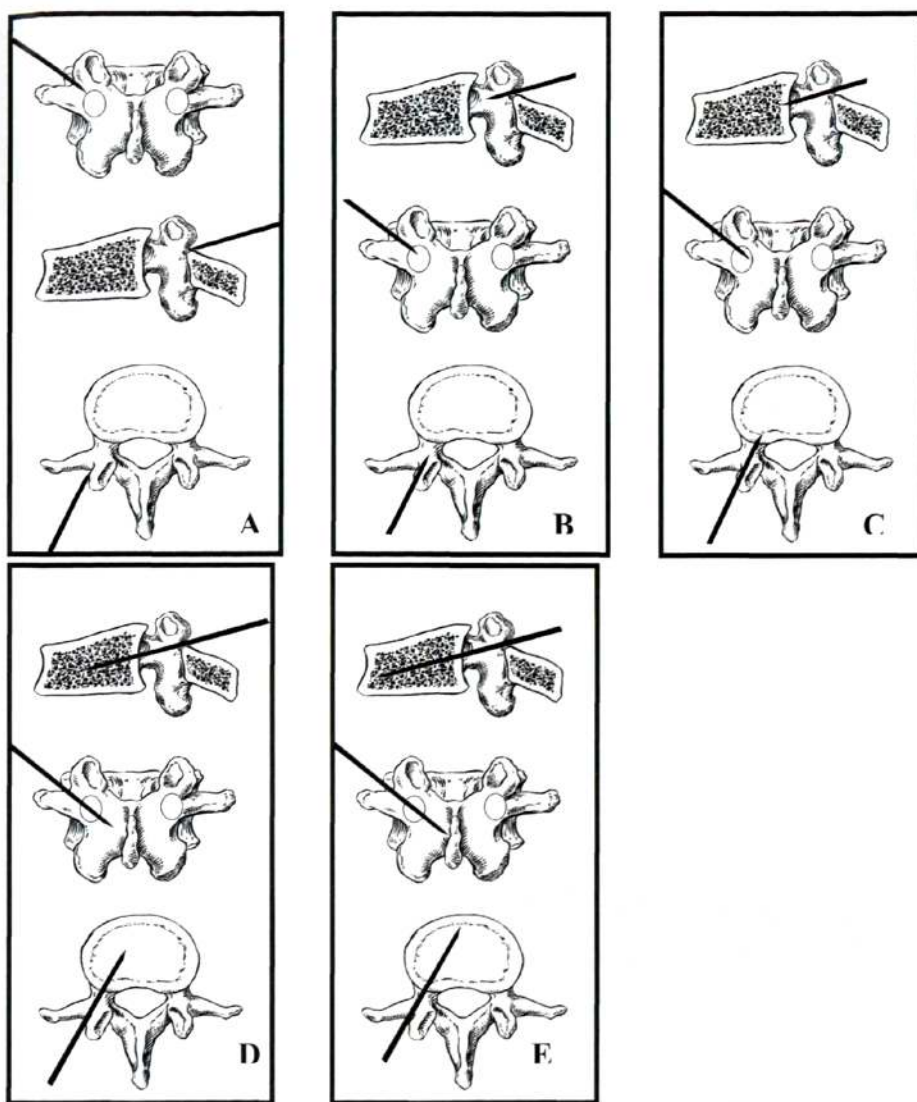
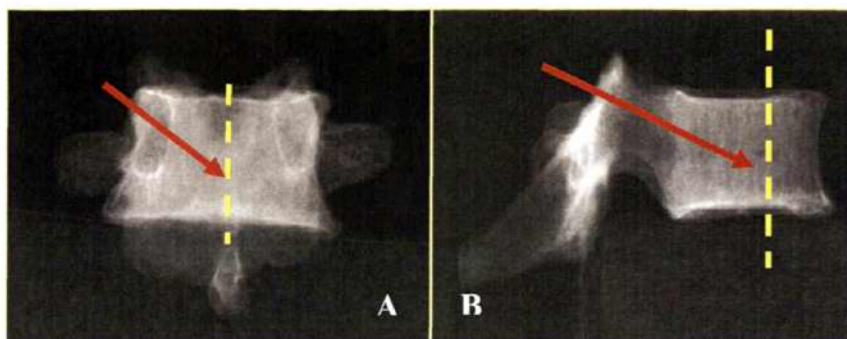


图9 经椎弓根入路穿刺路径 (A.开始位置; B.椎弓根中段; C.椎弓根和椎体连接处; D.椎体中段位置; E.最后穿刺位置。)



**图 10** 实体模拟穿刺进针方向和位置(A.后-前位 X 线显示穿刺针应到达的位置为椎体中线; B.侧位 X 线显示穿刺针应到达椎体的后 1/5 处)

根据肿瘤具体位置和肿瘤破坏程度,取规格为直径 15G、射频电极有效范围为 1.5cm~2.0cm 的单极或伞状电极针沿穿刺通道刺入病灶内,再次 CT 扫描见电极位于病灶中心。线路连接射频消融仪,负极电板贴于对侧大腿后外侧,设置消融参数为射频有效时间(即达到治疗温度的时间)4~8minutes,功率 100~150W,温度 90℃。启动射频消融仪,到达治疗时间后缓慢取出射频电极,再次扫描病灶区见病灶区残留穿刺痕迹。

根据肿瘤大小选取不同规格的射频电极针经工作通道插入病灶内,再次影像学扫描见电极位置确切,伞状电极充分打开,线路连接射频消融仪,负极电板贴于下肢后外侧,设置消融参数为治疗温度 $95^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ ,治疗时间设为5min~10min,功率设为150W。启动射频消融仪,当达到治疗温度 $95^{\circ}\text{C}$ 后机器开始自动倒计时。治疗时间结束,机器自动停止,缓慢取出射频电极,热凝穿刺针道防止出血。根据病灶范围和大小,不同进针点依同样步骤进行穿刺、布针、消融。在无重要的神经、血管及重要脏器损伤的前提下,消融边界应当超出肿瘤边界约0.5~1.0cm。

RFA结束后,沿原工作通道植入单侧或双侧球囊,用专用球囊加压器缓慢加压,直至球囊扩展至终板或者预计的椎体扩展效果时停止继续扩展,防止因球囊扩张过度而导致的椎体再骨折或者球囊破裂。调制骨水泥,取出球囊,C形臂X光机或CT检测下将骨水泥缓缓推入椎体空腔内,边推骨水泥边透视,使空腔完全填塞,也防止骨水泥漏出到椎体以外的地方。注射骨水泥时,需把握好注射的时间,时间太短,则骨水泥太稀,容易漏出或进入静脉血管网,时间过长则阻力增大,影响注入骨水泥的量。注入速度应当先快后慢,注入骨水泥量以3~5ml为宜(包括管道内的1.5ml)。骨水泥尾丝的处理,应当停留推杆,先拔注入器,再拔套管,防止骨水泥留尾。取出器械,压迫止血,切口缝合一针。术中为防止骨水泥反应,可于骨水泥注入之前适当静注激素。针眼处酒精纱布、无菌敷料包扎。常用工具包括11-13G穿刺针,1ml注射器,骨科小锤,骨水泥和单体(PMMA),以及C臂X光机和/或CT等。(如图 11、图12)



图11 术中操作照片

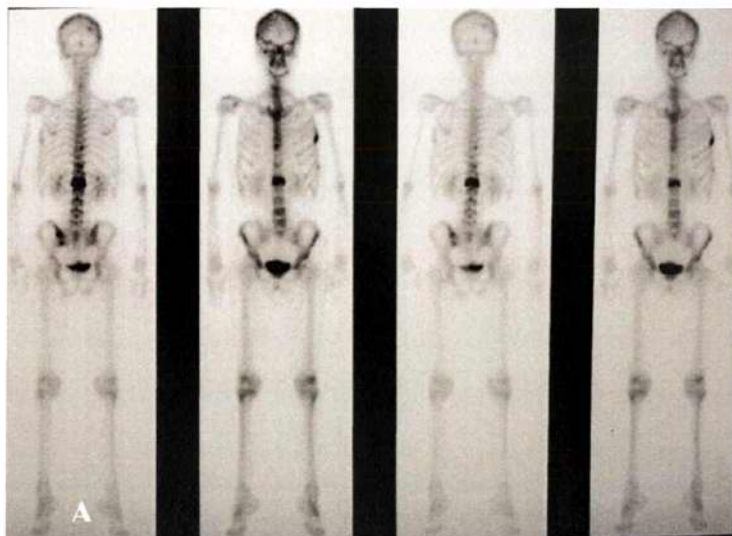


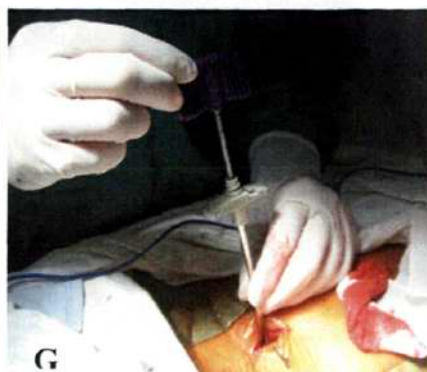
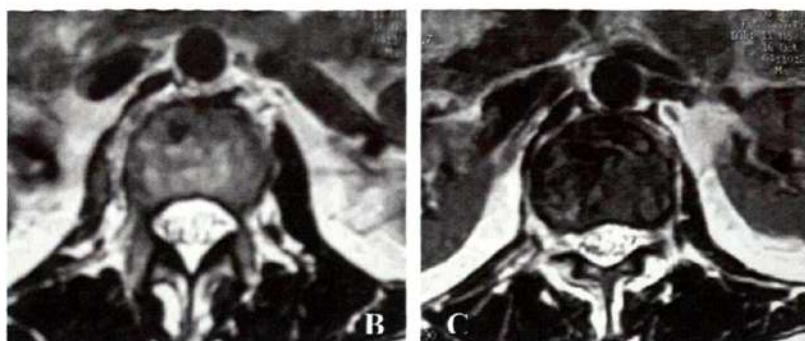
图12 球囊撑开病灶示意图

术后适当静脉用抗感染及消肿药物，6h 内平卧，给予消炎痛栓 100mg 纳肛或肌注强痛定 100mg，以减轻因组织热消融在麻醉消退后出现的局部疼痛。继续口服抗生素 3d 预防感染。

#### 4.3 典型病例

**例 1** 徐 XX，女，47 岁，乳腺癌术后 2 年出现腰背部疼痛 1 周，夜间疼痛明显，服用“消炎镇痛类药物”症状可缓解，停用药物症状复发，ECT 及 MRI 检查提示 T11、L1 椎体转移灶。全麻下行 C 形臂 X 光机透视下 T11、L1 经椎弓根入路 RFA 联合 PKP 治疗转移灶。术前 VAS 评分 6 分，术后 3 天降为 3 分，术后 1 周将为 2 分，术后 1 月降为 1 分，术后 3 月症状基本消失。（如图 13）





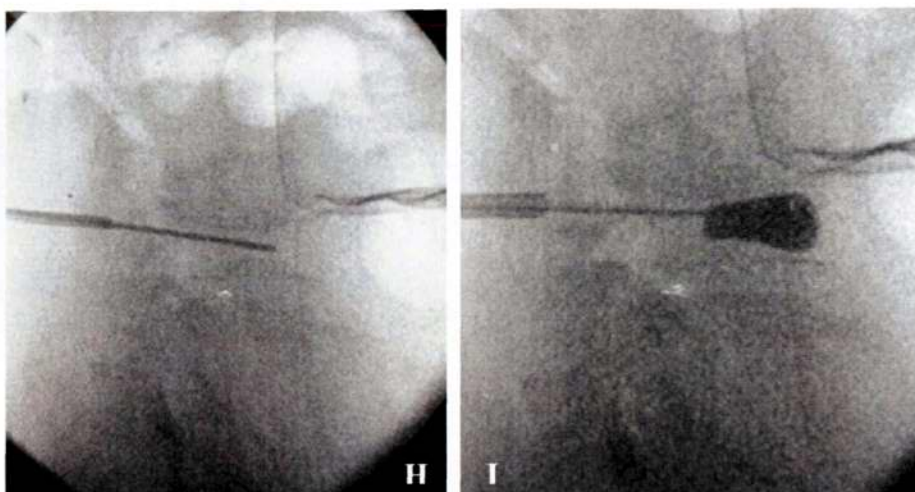
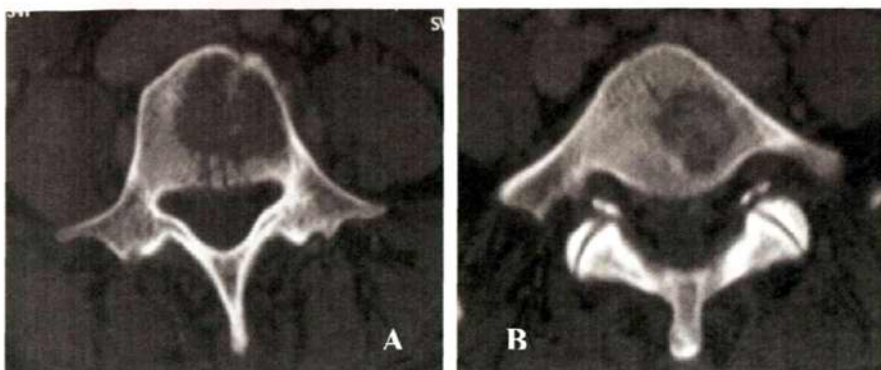


图 13 徐 XX 治疗经过及影像学资料(A.ECT 显示 T11、L1 浓聚; B.T11 病灶; C.T 病灶; D.MRI 矢状位显示病灶范围; E.术后 X 线侧位片; F-G.术中照片; H.射频电极病灶内消融位置; I. PKP 球囊撑开)

例 2 黄 XX, 女, 32 岁, 因发现乳腺部肿块行影像学及病理活检, 诊断为乳腺浸润性导管癌, 因拒绝行乳腺扩大切除术, 坚持中医药治疗 1 年。出现下腰部疼痛不适 1 月再次就诊, 检查 ECT 及 CT 提示 L4、L5 椎体转移。征得患者同意后全麻下行 C 形臂 X 光机透视下 L4、L5 经椎弓根入路 RFA 联合 PKP 治疗转移灶。术前 VAS 评分 8 分, 术后 3 天降为 4 分, 术后 1 周将为 3 分, 术后 1 月降至 1 分, 术后 6 月腰椎疼痛症状未再出现。后因患者出现全身多发转移, 多器官脏器功能衰竭死亡。(如图 14)





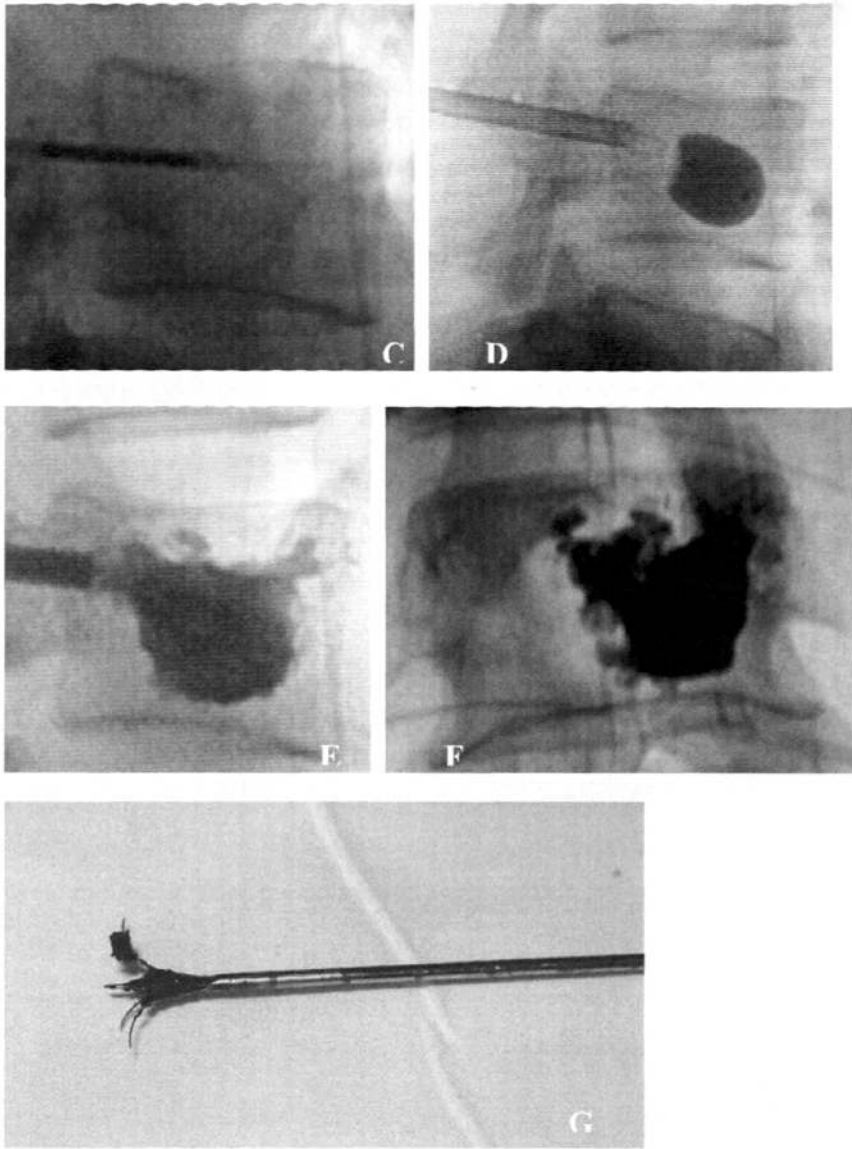
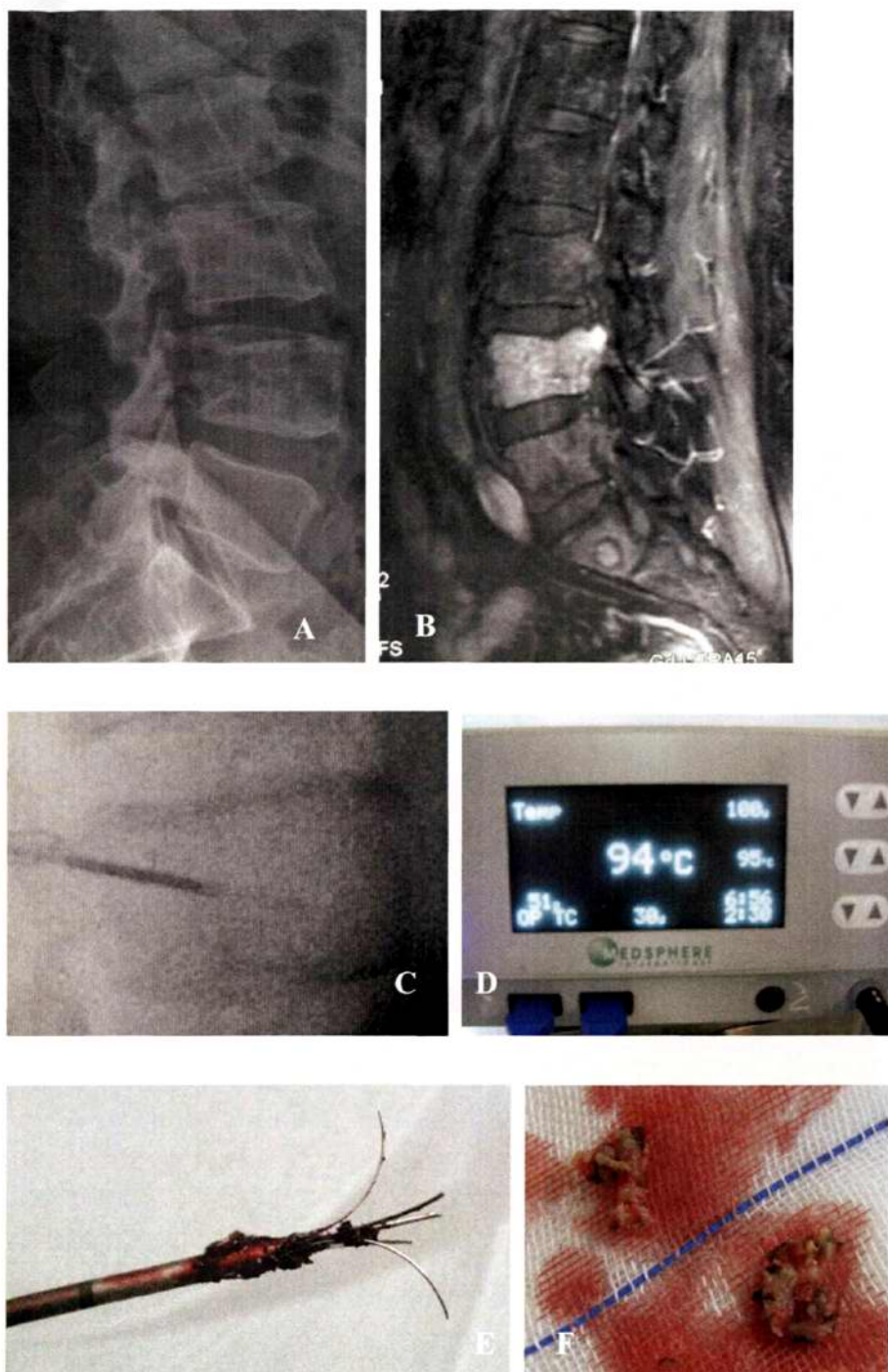


图 14 黄 XX 治疗经过及影像学资料(A. L4 椎体病灶; B.L5 椎体病灶; C.RFA 插入病灶; D.PKP 球囊撑开; E.骨水泥注入正位片; F.骨水泥注入侧位片; G.伞状电极消融术后黏附坏死组织。)

例 3 杨 XX, 男, 62 岁, 因下腰部疼痛不适 3 月就诊, 检查腰椎 X 线及 MRI 提示 L4 椎体占位性病变, 行胸部 X 线及 CT 扫描示肺部占位, 穿刺活检提示肺腺癌。全麻下行 C 形臂 X 光机透视下 L4 经椎弓根入路 RFA 联合 PKP 治疗转移灶。术前 VAS 评分 6 分, 术后 3 天降为 3 分, 术后 1 周将为 2 分, 术后 1 月降至 1

分，术后6月腰椎疼痛症状未消失。随访9月患者腰部症状无复发。(如图15)



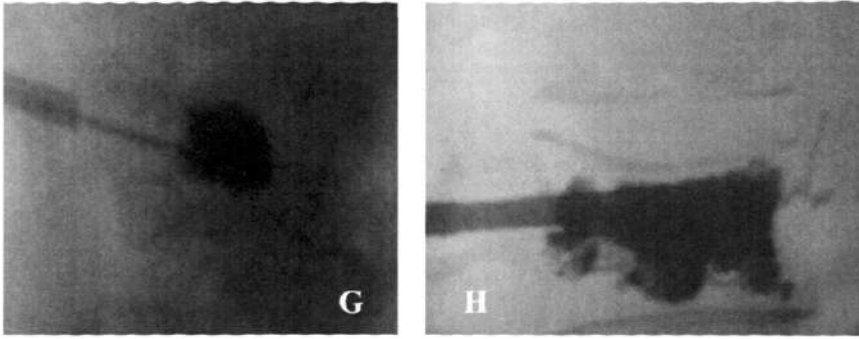


图 15 杨 XX 治疗经过及影像学资料 (A.X 线显示 L4 骨皮质完整; B.MRI 显示 L4 椎体肿瘤病灶边界清晰; C.伞状电极在病灶内打开; D.射频消融仪; E.消融术后电极黏附坏死组织; F.消融术后肿瘤组织固缩、坏死; G.球囊撑开病变椎体; H.骨水泥注射后显示充盈良好)

#### 4.4 VAS 评分系统 (0-10)

8 例患者治疗前后 VAS 值变化情况表 (如表 3, 图 16, 图 17)

表 3 VAS 值与治疗前后随访时间列表

	术前	术后3天	术后1周	术后1月	术后3月	术后6月
1	8	4	3	2	1	1
2	9	5	3	2	1	1
3	7	4	2	1	0	1
4	8	4	3	1	1	1
5	6	3	2	1	1	1
6	7	3	2	1	0	1
7	5	2	1	1	1	1
8	6	3	2	1	1	2

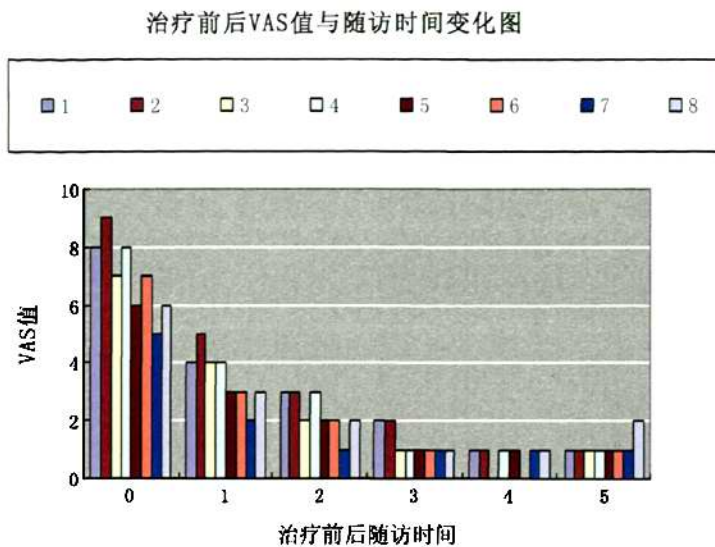


图 16 所有患者治疗前后 VAS 值与随访时间变化图

(注: 0.术前; 1.术后 3 天; 2.术后 1 周; 3.术后 1 月; 4.术后 3 月; 5.术后 6 月)

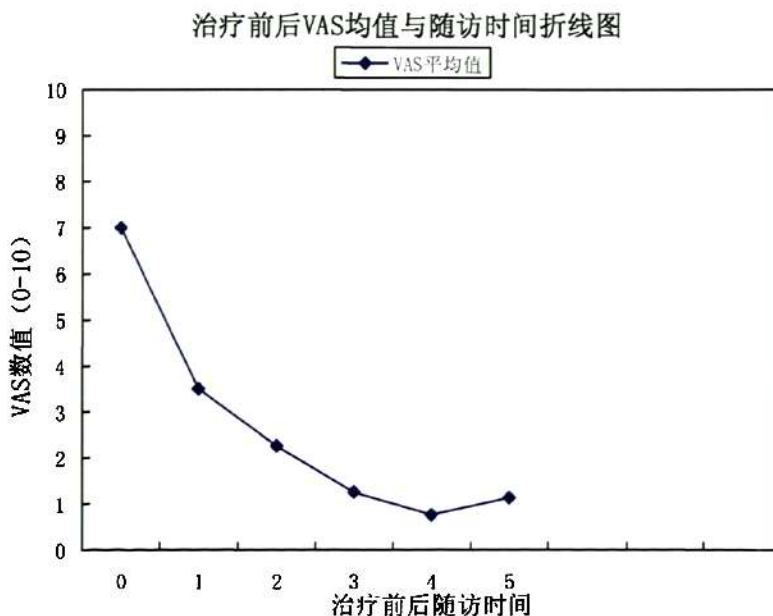


图 17 治疗前后 VAS 均值与随访时间折线图

(注: 0.术前; 1.术后 3 天; 2.术后 1 周; 3.术后 1 月; 4.术后 3 月; 5.术后 6 月)

## 5 治疗结果

对所有患者都成功实施 RFA 联合 PKP 手术, 在治疗过程中和治疗后无相关并发症发生。在治疗结束 6 小时麻醉药物代谢后给予顿服非甾体类抗炎药物 1 次 (西乐葆 200mg 或芬必得 300mg 等), 以缓解因穿刺本身引起的疼痛。适当给与抗感染及消肿药物及适量激素治疗。一周内出现的轻微疼痛可以通过再次口服止痛药物予以缓解, 所有患者一周后疼痛明显减轻, 随访 6~12 个月, 平均 8.4 个月, 无症状复发病例。

## 6 统计学分析

分别对术前 VAS 评分数值与术后 3 天、1 周、1 月、3 月、6 月进行配对资料的 T 检验, 求得 P 值均 < 0.01, 具有统计学意义, 表明术后患者疼痛较术前明显改善, RFA 联合 PKP 治疗脊柱转移性肿瘤具有明确的临床疗效。

## 7 讨论

一种新的治疗方法的应用和推广, 首先考虑的是其是否安全的、有效的, 和传统治疗方法相比是否创伤较小的, 同时在具体实施过程中是否是可行的。RFA 和 PKP 技术的联合应用, 在很大程度上克服了各自的局限性, 增强了相互之间的互补性。我们对 8 例患者 11 处脊柱转移病灶行 RFA 联合 PKP 治疗表明, 该方法是安全、有效、微创、可行的。

安全性和有效性是我们首先要考虑的问题。国内外学者对于 RFA 联合 PVP 治疗脊柱肿瘤有了一定的阐述。Salvatore masala 等<sup>[34]</sup>通过研究认为 RFA 联合 PVP 具有相互叠加、协同的治疗效应。在椎体成形术前施行 RFA 引起局部的组织离子激发及随后的摩擦生热, 导致局部凝固性坏死, 达到破坏肿瘤组织的目的, 消融所形成的血栓栓塞了椎旁静脉丛, 减少了骨水泥渗漏的机会, 同时也减少了肿瘤在一定压力下经脊椎静脉网的血运转移等相关的并发症。Oliver schaefer 等<sup>[35, 36]</sup>通过研究认为采用 RFA 联合 PVP 治疗可以使骨水泥在瘤骨内的分布更均匀, 从而引起肿瘤细胞的凝固性坏死, 骨水泥的沉积更符合骨的力学结构, 由于在注射骨水泥之前选择了 RFA 治疗, 消融所产生的热量可以促使骨水泥弥散分布更均匀。脊柱椎体是肿瘤常见的转移部位<sup>[37]</sup>, 这些部位的转移性肿瘤尤其适于

RFA 治疗。Ralf Thorsten Hoffmann 等<sup>[38]</sup>也基本持相同的观点，他们通过对 22 个患不同原发瘤的骨转移瘤患者的长达 5 年的随访观察后指出：RFA 联合骨水泥成形术对疼痛的缓解率基本达 100%，比单纯应用骨水泥成形术的缓解率(50~97%)要高的多。国内李晓群等报告<sup>[39]</sup>，单纯应用骨水泥的有效率约为 81.5% (84/103)。采用骨水泥填充取代 RFA 后的病灶空腔可以有助于稳定病变椎体并且防止病理性骨折的发生，其安全性取决于肿瘤发生部位，只有当肿瘤位于脊髓附近，神经损伤风险才明显增加。Masala S 等<sup>[40]</sup>通过对一位 66 岁的乳腺癌并胸椎转移的患者的联合治疗后认为 RFA 联合 PVP 是可行、有成效，对于伴有严重疼痛的骨转移瘤患者来说是一个理想的选择。G Carrafidillo 等<sup>[41]</sup>则通过对一位 82 岁的结肠癌腰椎转移的患者进行联合治疗后认为其对于无法进行常规手术且化疗效果不佳、且伴有剧烈疼痛的患者是可供选择的方法。综上所述，基于 PKP 和 PVP 相比所具有的优点，对脊柱肿瘤采取 RFA 联合 PKP 的方法是安全、有效的、可行的。

椎体后壁皮质的完整性，是防止脊髓损伤的重要保障。Dupuy 等<sup>[42]</sup>在研究中认为在进行 RFA 之前应当对病灶周围的软组织、神经及血管等有一个系统评价，保证一个相对安全的治疗区域，在进行椎体肿瘤消融时，椎体后缘骨皮质就成为了一道天然的热绝缘体，其对保护椎体周围的重要结构起了非常关键的作用。治疗前如果能够进行系统评价，就可以减轻肿瘤负荷、稳定病变椎体的同时，又可以大大地减少并发症的发生。以上联合治疗的前提要求是确保椎体后缘骨皮质的完整性，才有可能防止注入的骨水泥向椎体后缘渗漏所引起的并发症，这也限制了联合治疗的使用范围。随着人们对并发症认识的不断提高以及操作技术的不断改进，也有学者尝试对椎体后壁皮质不完整的患者进行联合治疗。Edwin van der Lindenn 等<sup>[43]</sup>通过 RFA 联合 PVP 治疗 12 个伴有椎体后缘骨皮质破坏的患者，其选择的患者椎体后缘被破坏的区域不超过椎管外缘的 1/3，操作时将射频消融仪调整成温控或瓦控模式，通过电极针尖端的传感器根据需要实时监控电极释放的能量和热量，并根据反馈的数据调整需要的消融参数，保证在治疗的同时减少了对周围正常组织和神经热损伤的可能性。结果表明，患者的选择和术中操作技巧是保证获得满意的疗效的基本条件。

明确治疗的适应症和禁忌症，是 RFA 联合 PKP 治疗脊柱转移瘤的效果和安

全性的保证。脊柱转移性肿瘤实施 RFA 联合 PKP 的共同主要适应症包括：手术无法切除的恶性脊柱转移性肿瘤常引起顽固性疼痛，严重影响患者的生活质量的患者；转移病灶引起病理性骨折的患者，以及对放疗化疗及药物治疗无效或效果不佳的伴有剧烈疼痛的患者。其共同相对禁忌证主要有：椎体骨折线越过椎体后缘或椎体后缘骨质破坏、不完整者；体质极度虚弱，心、脑、肾功能严重障碍不能承受手术的高龄患者；严重的神经系统疾患或全身情况差难以耐受手术及麻醉的患者，有严重出血倾向或有严重的凝血功能障碍的患者；病灶所在部位邻近重要脏器、血管、神经；手术部位附近有隐性感染灶或有活动性感染的患者；成骨性转移性肿瘤者；合并脊髓、神经受压的患者；局部皮肤有感染者。而对于合并椎弓及小关节破坏者，可以在影像学精确引导下进行 RFA，而这正是 PKP 的相对禁忌症，因此更能体现 RFA 和 PKP 的协同互补性。考虑我们的治疗都是经椎弓根入路进行，如一侧椎弓和小关节突被肿瘤侵蚀者，可以选择先对该病灶进行 RFA，然后经对侧椎弓进针行 PKP 治疗。而对于成骨性或混合性转移病灶，因为进行 RFA 联合 PKP 治疗时存在进针和撑开时较困难的问题，所以可以列为相对适应症。

RFA 联合 PKP 治疗脊柱转移性肿瘤的理论存在相关并发症。Atsuhiko Nakatsuka 等<sup>[44]</sup>在 2004 年通过对 17 例实施 RFA 治疗的患者进行观察，其中有 4 例患者发生了神经损伤（24%），神经损伤作为主要的并发症发生在 4 例椎体转移的患者身上，占有患者（17 例）的 24%。4 例患者在 RFA 过程中都有下肢放射痛。虽然在患者感觉疼痛的时候，立即停止 RFA 治疗，但还是发生了神经损伤。4 例患者中有 3 例椎体后皮质受侵犯，1 例神经根受损。3 例椎体后皮质受损的患者后来发展成了不完全型截瘫，经过康复治疗症状有所恢复，神经根受损的病人最后发展成神经根刺激痛，经过康复治疗未见改善，治疗过程中未出现与治疗本身有直接联系的其他并发症。因此，电极针与重要神经、血管的间距至少为 1 cm<sup>[45]</sup>是保证避免神经损伤的安全范围。临床应用中涉及重要神经组织的温度也尽可能控制 42℃ 以下，不宜超过 43℃，对于包裹神经组织的肿瘤进行 RFA 治疗时，以上温度参数为避免出现神经损伤等并发症提供了比较可靠的参考数据<sup>[46]</sup>。PKP 过程中存在的并发症主要是骨水泥渗漏引起的后果。骨水泥成形术一般存在不同程度的渗漏，因而可能压迫周围血管神经和重要脏器。脊柱转移瘤应用球囊后渗漏率恶性肿瘤为 5%~8%，其中 3%~6% 发生短暂的神经根损伤症状，用药后常

能缓解，其中 2%~3% 的患者需手术减压<sup>[47]</sup>。Harrington<sup>[48]</sup>报道 1 例骨水泥成形术后引起严重的椎管和椎间孔狭窄，可能与终板或椎体侧壁皮质破裂和骨水泥外漏有关。因此在治疗过程中要合理把握病灶撑开幅度，防止椎体因为撑开空间过大所造成的椎体后壁裂开，同时在注射骨水泥时要合理把握注射时机和速度，尽量达到既可以使骨水泥充分充填又避免骨水泥注入过快、过稀而导致的渗漏。

评价一种治疗方法的利弊好坏，需要有明确的疗效评价方法。目前我们对 RFA 疗效的评价是基于患者自身对疼痛的感觉来评估的，多采用直观模拟标度尺评分 (VAS)。Dupuy 等<sup>[49]</sup>首先报道了 RFA 治疗骨转移瘤可以缓解疼痛。在这些研究的基础上，他们进行了可行性研究，以确定 RFA 在治疗骨转移病人中的安全性和优势，初步研究数据显示这一过程是安全的。一项最新的可行性临床试验以及相关的大规模多中心临床试验表明对伴有严重疼痛的骨转移瘤患者实施 RFA 治疗是安全的而且可以明显缓解疼痛<sup>[50]</sup>。但是 RFA 只对局部病灶进行治疗，治疗本身并没有改变肿瘤的生物特性，无法从根本上治愈肿瘤，仅仅是缓解肿瘤患者的临床症状，因此 RFA 只是一种姑息性的治疗方法，相当于外科手术的减瘤术，当然 RFA 在提高患者的生存质量，缓解剧烈疼痛方面则有其独特的优势。但是 RFA 治疗往往受病灶大小、所在解剖部位、数量等因素的限制，单个消融电极使组织坏死区域最多为 1.5cm，对于大的直径超过 5cm、邻近重要血管和神经的病灶，单纯的消融很难达到理想的治疗效果，虽然多极式射频探针使得组织凝固坏死区域达到 3.5~7cm，但为了让热传导能够达到足够的范围，RFA 治疗区域需要包括周边的部分正常组织，目前认为 RFA 治疗的范围以不超过 6cm 为宜。Dietrich H. W. 等借助一个可展开的芯片电极对 10 个椎体转移肿瘤患者进行 RFA 治疗并随访 14 个月，以此观察结果总结后认为 RFA 是一种安全的治疗方法，而且在治疗骨转移瘤方面可以发挥很重要的作用<sup>[51,52]</sup>。Callstrom 等<sup>[51]</sup>搜集 12 个经过 RFA 治疗的患者的资料后总结 RFA 是治疗伴有剧痛的转移性骨肿瘤是一种有效安全的方法。综上可以认为 RFA 是治疗伴有剧烈疼痛的骨转移瘤比较理想的安全、有效、微创的姑息性方法。Afshin 等<sup>[53]</sup>十年回顾，认为 83% 骨肿瘤患者椎体部位骨水泥成形术能明显改善生活质量并有良好的止痛效果。另一组患者疼痛消失或明显减轻达 84% 且持续达一年，行后凸成形术患者椎体增高 42% (SD=21%)，后凸矫正 4.1 度 (SD=3.7 度)<sup>[54]</sup>。当我们认为，鉴于肿瘤对椎体破坏



的不规则性，且行 RFA 后再行 PKP，很大程度上是为了预防椎体病理性骨折的发生，因此，将椎体恢复高度应用于此作为评价指标不是很合理，在临床上目前只能以患者疼痛缓解情况（VAS）作为评价该治疗方法的有效指标。至于是否更好的疗效评价方式，还取决于治疗人群的种类以及治疗目的而定，这需要多方面的探讨。

综上所述，RFA 技术联合 PKP 在治疗脊柱转移性肿瘤、缓解疼痛、提高生活质量等方面具有明确的应用价值，尤其是对于最大范围地杀死肿瘤细胞和稳定病变椎体起很大作用，但此联合治疗尚需理论和技术上的进一步论证和完善同样也需要长期随访评估。目前临床尚无大宗病例进行系统的随机对照来证明此联合治疗比单纯应用 RFA 或单纯应用 PKP 或 RFA 联合 PVP 治疗更有优势；比如由于患者的原发肿瘤性质和部位不同，导致研究人员很难找到同质的病例对照组等等因素。而且从技术方面来说 RFA 术联合 PKP 治疗骨肿瘤也并不是一种简单无风险的手术，可能由于治疗本身及手术者的操作不当出现一些并发症，因而手术者应该经过严格的训练，在多科室协作和高清晰影像学设备引导下进行。鉴于 RFA 联合 PKP 治疗脊柱转移性肿瘤国内外尚未见相关文献报道，且采用这种方法所做的实验还很有限，仍需要在基础研究和临床长期随访过程中不断验证和总结。

## 参考文献

1. Woertler K, Vestring T, Boettner F, et al. Osteoid osteoma: CT-guided percutaneous radiofrequency ablation and follow-up in 47 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 717-722.
2. Barei DP, Moreau G, Scarborough MT, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of osteoid osteoma. *Clin Orthop* 2000; 373: 115-124.
3. Rosenthal DI, Hornicek FJ, Wolfe MW, et al. Changes in the management of osteoid osteoma. *J Bone Joint Surg* 1998; 80: 815-821.
4. Rossi S, Fomari F, Pathies C, et al. Thermal lesions induced by 480kHz localized current field in guinea pig and pig liver. *Tumor*, 1990,76:54-60
5. McGahan JP, Browing PD, Brock KM, et al. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Invest Radiol*,1990,25:267-270
6. McGahan JP, Brock JM, Tesluk H, et al. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Invest Radiol*,1990,25:267-270
7. Kim BS, Chung HC, Seong JS, et al. Phase II trial for combined external radiotherapy and hyperthermia for unresectable hepatoma. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1992,31(Suppl): S119-S127
8. 马宽生, 董家鸿. 射频消融治疗肝肿瘤的现状和展望. *中国微创外科杂志*, 2002,Vol.2.No.2
9. Galibert P, Deramond H, Rosat P, et al. Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acylic vertebroplasty. *Neurochirurgie (French)*,1987, 33: 166-168.
10. Deramond H, depriester C, Toussaint P, et al. Percutaneous vertebroplasty. *Semin Musculoskeletal Radiol*,1997,1: 285-295.
11. Belkoff SM, Maroney M, Fenton DC, et al. An in vitro biomechanical evaluation of bone cements used in percutaneous vertebroplasty. *Bone*,1999, 25(2suppl): 23S-26S.
12. Deramond H, Wright NT, Belkoff SM. Temperature elevation caused by bone cement polymerization during vertebroplasty. *Bone*,1999,25(suppl):17-21.
13. Tohmeh AG, Mathis JM, Fenton DC, et al. Biomechanical efficacy of unipedicular versus bipedicular vertebroplasty for the management of osteoporotic compression fracture. *Spine*,1999, 24: 1772-1776.

14. Bostrom MP, Lane JM. Future directions: augmentation of osteoporotic vertebral bodies. *Spine*, 1997, 22(suppl): S38-S42.
15. Debucsche-Depriester C, Deramond H, Fardellone P, et al. Percutaneous vertebroplasty with acrylic cement in the treatment of osteoporotic vertebral crush fracture syndrome. *Neuroradiology*, 1991, 33: 149-52.
16. Gangi A, Kastler BA, Dieteman JL. Percutaneous vertebroplasty guided by a combination of CT and fluoroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1994, 15: 83-86.
17. Jensen ME, Evans AJ, Mathis JM, et al. Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fracture: technical aspects. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1997, 18: 1897-904.
18. Belkoff SM, Mathis JM, Erbe E, et al. Biomechanical evaluation of a new bone cement for use in vertebroplasty. *Spine*, 2000, 25: 1061-1064.
19. Garfin SR, Yuan HA, Reiley MA. New technologies in spine kyphoplasty and vertebroplasty for the treatment of painful osteoporotic compression fractures. *Spine*, 2001, 26: 1511-1515.
20. Garfin SR, Yuan HA, Reiley MA. New technologies in spine: kyphoplasty and vertebroplasty for the treatment of painful osteoporotic compression fracture. *Spine*, 2001, 26: 1511-1515.
21. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Duncan TD, et al. Percutaneous balloon kyphoplasty for the correction of spinal deformity in painful vertebral body compression fractures. *Clin Imaging*, 2002, 26: 1-5.
22. Lieberman IH, Dudeney S, Reinhardt MK, et al. Initial outcome and efficacy of "kyphoplasty" in the treatment of painful osteoporotic vertebral compression fractures. *Spine*, 2001, 26: 1631-1638.
23. Leech JA, Dulbery C, Kellie S, et al. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. *Am Rev Respir Dis*, 1990, 141: 68-71.
24. Leidig-Bruckner G, Minne HW, Schlaich C, et al. Clinical grading of spinal osteoporosis: quality of life components and spinal deformity in women with chronic low back pain and women with vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1997, 12: 663-671.
25. Schlaich C, Minne HW, Bruckner T, et al. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fracture. *Osteoporos Int*, 1998, 8: 26 1-7.
26. Lyles KW, Gold DT, Shipp KM, et al. Association of osteoporotic vertebral compression

- fractures with impaired functional status. *Am J Med*, 1993, 94:595-601
27. Silverman SL. The clinical consequences of vertebral compression fracture. *Bone*, 1992, 13(suppl): S27-S31.
  28. 林世演, 李瑞英. 现代肿瘤热疗学原理、方法与临床. 学苑出版社 1997: 120-134
  29. 南登昆主编. 实用物理治疗手册. 2001年8月第1版: 401-404
  30. Rhim H, Dodd III GD. Radiofrequency thermal ablation of liver tumors. *J Clin Ultrasound*, 1999, 27:221-229
  31. Rossi S, Bustarini E, Garbagnati F, et al. Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1998, 170(4): 1015-1022
  32. Lieberman IH, Togawa D, Kayanjia MM. Vertebroplasty and kyphoplasty: filler materials. *Spine J* 2005; 5:305S-316S.
  33. 孙鼎元, 姚健, 王林森. 现代影像医学与骨肿瘤诊断治疗的关系. *中华骨科杂志*. 2000年12月第20卷增刊.
  34. Salvatore Masala, Mario Roselli, et al, Radiofrequency Heat Ablation and Vertebroplasty in the Treatment of Neoplastic Vertebral Body Fractures. *Anticancer Research* 2004; 24: 3129-3134.
  35. Oliver Schaefer, Christian Lohrmann et al. Combined treatment of a spinal metastases with radiofrequency heat ablation and vertebroplasty. *AJR*, 2003;180:1075-1077
  36. Oliver Schaefer, Christian Lohrmann et al. Combined radiofrequency thermal ablation and percutaneous cementoplasty treatment of a pathologic fracture. *J Vasc Interv Radiol*, 2002; 13:1047-1050.
  37. BOHM P, HUBER J. The surgical treatment of bony metastases of the spine and limbs. *J Bone Joint Surg (Br)*. 2002; 84:521-529.
  38. Ralf Thorsten Hoffmann MD, Tobias F, Jakobs MD, et al. Radiofrequency ablation in combination with osteoplasty in the treatment of painful metastatic bone disease. *J Vasc Interv Radiol*, 2008; 19:419-425.
  39. 李晓群, 张健, 经皮椎体成型术临床应用-附 295 例 553 节椎体报告. *介入放射学杂志*, 2008; 17(2).
  40. Masala S, et al. Percutaneous combined therapy for painful sternal metastases: a radiofrequency thermal ablation (RFTA) and cementoplasty protocol. *Anticancer Res*. 2007;

- 27(6C): 4259-62.
41. G Carrafidillo, D Lagana, C Recaldini, et al. Combined treatment of ablation therapy with percutaneous radiofrequency and cementoplasty of a symptomatic metastatic lesion of the acetabulum. 2007 The Authors Journal compilation. 2007 Royal Australian and New Zealand College of Radiologists.
  42. Dupuy DE, Hong R, et al. Radiofrequency ablation of spinal tumors: temperature distribution in the spinal canal. *AJR* 2000; 175:1263-1266.
  43. Edwin van der Linden, MD, Lucia J>M>Kroft, MD, et al. Treatment of vertebral tumor with posterior wall defect using image-guided radiofrequency ablation combined with vertebroplasty: preliminary result in 12 patients. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18:741-748.
  44. Nakatsuka A, Yamakado K, et al. Radiofrequency ablation Combined with Bone Cement Injection for the Treatment of Bone Malignancies. *JVIR* 2004; 15:707-712.
  45. Rosenthal DI, Hornicek FJ, et al. Osteoid Osteoma: 9 percutaneous treatment with radiofrequency energy. *Radiology*, 2003; 229:171-175.
  46. Mannion RJ, Woolf CJ, Pain mechanisms and management: a central perspective. *Clin J Pain*, 2000; 16:S144-S156.
  47. Garfin SR, Yuan HA, Reiley MA. New technologies in spine: kyphoplasty and vertebroplasty for the treatment of painful osteoporotic compression fractures. *Spine*, 2001, 26:1511-1515
  48. Harrington KD. Major neurological complications following percutaneous vertebroplasty with polymethylmetacrylate. *Bone Joint Surg Am*, 2001. 83:1070-1073
  49. Hector Manuel Barragen-Campos, MD, MSc, Jean-Noel Vallee, MD, PhD, et al: Percutaneous Vertebroplasty for Spinal Metastases: complication, *Radiology*: volume 238: No.1-January 2006.
  50. Goetz MP, Rubin J, Callstrom MR, et al. Percutaneous US and CT-guided radiofrequency of painful metastases involving bone (abstract 1544). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:378a, 2002
  51. Callstrom MR Charbneau JW. Goetz MP. et al: Image-guided ablation of painful metastatic bone tumors a new and effective approach to a difficult problem. *Skeletal Radiol* 2006; 35:1-15.
  52. Dietrich H. W, Gronemeyer MD, et al. Image-Guided Radiofrequency Ablation of Spinal Tumors. Preliminary Experience with an Expandable Array Electrode. *Cancer J.* 2002; 8:33-39

53. Afshin G, Li sa W, Stephane G, et al. Percutaneous vertebroplasty: indications, technique, and results. *Seminars in Interventional Radiology*, 2002, 19: 265-270.
54. Robert WL, Phillips FM. Percutaneous vertebral augmentation for malignant disease of the spine. *Spine*, 2005, 16: 489-493)

## 全文总结

射频消融及联合骨水泥成形术治疗转移性瘤已在临床取得明显效果，而射频消融联合经皮后凸成形术治疗椎体转移性肿瘤经我们临床观察，也取得比较理想的疗效。了解并控制射频消融过程中的热场分布和消融区范围，是脊柱转移瘤治疗安全、提高疗效的关键。本实验通过实时测温 and 有限元分析方法对骨射频消融热场分布特点进行了初步研究，主要结论如下：

1. 有限元法模拟单电极骨射频热场与实测热场在热场分布范围上有较好的吻合性，有限元热场分析和模拟基本反映了骨射频消融热场的分布和变化规律。
2. 有限元分析和计算机模拟为热场研究提供了一种新的有效方法，利用计算机进行人体三维温度场的实时模拟和重构，有望使临床肿瘤热疗的方案更合理、有效和安全。
3. 椎体后凸成型骨水泥放热产生的热场分布情况与骨水泥分布的形态有关。
4. 射频消融产生的热场分布情况与射频电极的功率、作用时间及骨组织的阻抗有关。
5. 影像学定位引导下 RFA 联合 PKP 治疗脊柱转移性肿瘤是一种简单、微创、安全、有效的技术。术中需要精确定位和多科室协作。

## 文献综述

# 射频消融联合骨水泥成形术治疗椎体转移性肿瘤的进展

**摘要** 脊柱转移瘤是一种危害性很大的疾病,随着我国人口老龄化,寿命的延长,脊柱转移瘤越来越常见,是脊柱原发肿瘤的 35~40 倍。20 世纪 90 年代以来,射频消融技术在骨肿瘤治疗中的应用不断获得新进展,在基础研究和临床应用方面有新突破,已成熟应用于病灶局限的良性骨肿瘤如骨样骨瘤的治疗,对骨盆和四肢的局限性转移性肿瘤的治疗也取得了良好效果。原发性或转移性椎体肿瘤的实验研究和临床应用表明,该技术对于椎体后壁骨皮质完整的病损有良好的应用价值。单纯骨水泥成形术和经皮后凸成形术治疗椎体转移性肿瘤,在减轻疼痛维持椎体稳定、防止病理性骨折方面有着明确的效果。椎体后凸成形术的应用,使单纯骨水泥成形术中骨水泥渗漏并发症明显下降,是骨水泥技术应用的一大进步。然而单纯骨水泥发热对热损毁肿瘤病灶效果有限。射频消融联合骨水泥成形术治疗转移性肿瘤可起到稳固骨的力线,防止病理性骨折的作用。射频消融联合经皮后凸成形术治疗椎体转移性肿瘤具有优势互补的作用。三维热力学有限元方法的应用,为我们分析热在肿瘤和骨组织中的热场分布提供了一个很好的研究工具。如何在保证重要神经、脏器安全性的基础上达到最大的治疗效果,需要在基础研究和临床实践中不断探讨。

**关键词** 射频消融; 骨肿瘤; 微创治疗; 椎体成形术; 直观模拟标度尺; 后凸成形术; 椎体转移灶; 有限元

脊柱转移瘤是一种危害性很大的疾病,随着我国人口老龄化,寿命的延长,脊柱转移瘤越来越常见,是脊柱原发肿瘤的 35~40 倍。多数发生于胸、腰椎,其次是颈椎,尤其多见于老年患者,但中年甚至青年患者也可见。肿瘤组织可直接破坏脊椎骨质,损毁脊柱生物力学结构,并常累及脊髓、神经根等重要结构,造成顽固性的颈、胸、腰背部疼痛症状和神经功能障碍,故脊柱肿瘤的致残和致死



率均较高。针对一些无法进行开放性手术、放化疗效果不佳、体质较弱的患者，寻求有效的微创治疗以减轻疼痛、改善生活质量，是一种迫切的需求。射频消融技术和骨水泥成形技术应运而生，在治疗骨转移性肿瘤方面取得近期满意的效果。

骨肿瘤的高温治疗从实验到临床越来越引起广泛的兴趣，高温结合放疗，化疗以至免疫治疗已经取得初步满意的效果，被誉为一种新的治疗方式。工程技术手段的局限被认为是妨碍肿瘤高温治疗进展的主要原因。目前应用高温治疗的方式有聚焦超声、射频、微波、循环热水等，随着工程技术的不断进步和发展，从设备原理到温度测控等方面与当初相比，有了极大的改观。

### 1. 射频消融技术的发展历史

射频消融（RFA, Radiofrequency ablation）是一种新兴的微创热疗技术，治疗肿瘤的基本原理与激光、微波及高强度超声相似，是一种热损毁的方法。它是在超声、CT、MRI或C形X光机等影像学引导下，经皮将针状或多极伞状电极经皮刺入患者肿瘤部位，通过射频消融仪测控单元和计算机控制，将频率为460kHz~500kHz的射频电流通过消融电极传送到肿瘤组织内，利用肿瘤组织中的导电离子和极化分子按射频交变电流的方向做快速震荡，使肿瘤组织本身产生摩擦热。当温度达到45-50℃以上时，肿瘤组织即产生不可逆的坏死。消融后射频区域周围形成一个反应带，切断肿瘤血供并防止肿瘤转移。RFA具有操作简单方便、创伤小、疗效确切、适应症广、疗程短、见效快、并发症少等优点。

高温对肿瘤细胞有直接的细胞毒性作用，是射频消融治疗实体肿瘤的主要机理之一。在40-44℃范围，肿瘤组织对热损伤比正常组织更为敏感<sup>[1, 2]</sup>。对特定的肿瘤，轻度高温可启动程序性死亡，即细胞凋亡。高温对血管的损伤产生缺血可造成继发性肿瘤细胞坏死(Secondary tumor cell death)。实验表明尽管少量肿瘤细胞能在中等高温治疗后存活并可培养克隆出来，但这些细胞在体内却明显进行性减少，其最可能的原因是继发于缺血而死。肿瘤组织的血管与正常组织的血管相比，从结构到功能都是不完善的，更容易受高温损伤，缺氧与缺血坏死是实体恶性肿瘤十分常见的现象。肿瘤组织能分泌血管生成物质并通过血管生成反应维持其生存与生长。在培养中加入内皮生长因子，可以增加内皮细胞对高温杀伤

的敏感性,提示增生活跃的血管内皮对高温比正常血管内皮敏感。临床资料也表明肿瘤血管比正常组织血管更容易受高温损伤。

Rossi等<sup>[9]</sup>进行的RFA动物及临床实验发现,RFA引起的癌组织坏死灶的大小和形状,与射频仪治疗所采用的发射能量、暴露电极的长度、电极针的空间分布、预设组织阻抗和持续时间有关。射频热消融的基本目的是在肿瘤组织范围内达到均匀的治疗温度,而使周围正常组织的温度保持在安全的水平。标准的射频治疗技术可使局部组织温度超过90℃,使肿瘤组织及周围的实体组织发生凝固性坏死,同时肿瘤周围的血管组织凝固形成一个2~5mm反应带,使之不能断续向肿瘤供血和防止肿瘤转移,组织的微循环系统完全破坏而导致血管栓塞。而大血管因血流较快,可迅速带走射频产生的热量,不会导致血管温度升高而损伤血管。热能将使电极周围组织产生一个边界清楚的球形坏死区,使被此区覆盖的肿瘤组织破坏死亡。电极周围组织因过热而发生炭化,增加了组织的阻抗,降低射频能量的释放,最终热能导致坏死区的大小与射频电流的平方(称为射频能密度)成正比,单极射频针产生的能量与距电极的距离平方成正比递减。因此,传统的单极射频针所致的凝固性坏死区直径最大仅能达到1.6cm<sup>[4,5]</sup>,新近研制出的多极射频针具有多枚弧形电极,电极的绝缘外鞘进入肿瘤时,电极缩于鞘内,在实时超声的引导下,电极在肿瘤内放射状菊花形弹开,形成一个直径2.0~5.0cm电极丛,从而加大了射频消融毁损肿瘤的范围,一次可使组织凝固性坏死范围达6cm左右<sup>[6-8]</sup>。我们应用伞状射频电极对8例骨转移患者进行治疗,收到满意的治疗效果<sup>[9]</sup>。但因为肿瘤的不均质性,导致温度呈梯度分布,很难在肿瘤组织内达到均匀的治疗温度,几乎不可避免某部分肿瘤组织在治疗温度或治疗剂量以下,除非肿瘤范围小而位置浅表。除了上述原因,肿瘤组织内的血管也会带走一部分热量而起到冷却作用。

椎体转移性肿瘤最多见的骨转移性病损,与之伴随的疼痛症状严重影响患者的生活质量。因为椎体特殊的解剖结构和复杂的生物力学因素,完全彻底的行手术切除非常困难,放疗会导致脊髓放射性疾病,针对对化疗药物不敏感的转移瘤而言,无法通过化疗的办法达到控制肿瘤继续发展和缓解局部疼痛的目的。国外相关文献表明,椎体转移性肿瘤经射频消融治疗后获得理想的治疗效果。A. F. Posteraro 等人的工作已经证实,RFA可以通过选择合适的射频电极和调整进针

角度和长度、射频时间等方式达到最大化杀灭转移性病灶、减轻疼痛。大多数解剖位点可以采取此种治疗方式，包括椎体和椎旁组织，根据需要可以重复治疗。

脊髓神经组织的安全性，是高温热消融治疗椎体转移性肿瘤首先考虑的问题。神经组织对高温的敏感性直接影响对肿瘤组织的温度剂量。相关试验表明，44℃1h对狗的坐骨神经可造成严重的损伤<sup>[10]</sup>，小鼠脊髓的半数反应剂量(ED50)为41.3℃1h或45℃10.8min<sup>[11]</sup>。狗脑组织的耐热限度为42℃45min或43℃15min<sup>[12]</sup>。因此，临床上应尽可能使重要的神经组织温度在42℃以下，不宜超过43℃。这就要求在进行治疗的时候就要考虑有效性、又要考虑安全性。Dupuy 等<sup>[13]</sup>应用RFA治疗常见的脊柱恶性转移性肿瘤(肿瘤邻近脊髓等重要结构，有热损伤脊髓的可能)，只要插入椎体的射频电极与椎管之间的皮质完整即可治疗；皮质骨的存在能起到隔热作用，能使病灶内的热量蓄积并进一步增强病灶的热损。为明确射频热消融在脊柱肿瘤中的热传导对于脊髓神经元和神经根的影响，以及椎体内实行射频热消融的可行性评估，相关体外模型试验表明，松质骨有减缓热传导的作用，而相应的皮质骨有部分隔热作用，这为开展此项技术提供了实验依据。

随着射频治疗技术的不断进步，迫切需要研究的课题也不断出现，主要有：

1. 增强 RFA 单次治疗有效消融范围的研究；2. 人体组织内部无损测温方式的研究；3. 治疗过程中对坏死和残余癌组织的实时区分；4. 病灶内残留癌细胞生物学特性的变化<sup>[14]</sup>等。同时，单纯 RFA 治疗脊柱转移性肿瘤存在的自身缺陷是其无法保证患者在经过 RFA 治疗后防止病变椎体病理性骨折、加固椎体强度以利于患者早期下地活动的目的。因此，为弥补自身的缺陷，联合其他治疗方式治疗椎体转移性肿瘤成为一种技术革新的必然。

## 2. 骨水泥成形技术的发展历史

经皮椎体成形术(Percutaneous Vertebroplasty, PVP)<sup>[15]</sup>于二十世纪八十年代中期在法国出现，并在欧美国家迅速发展，用于治疗椎体血管瘤、转移瘤、骨质疏松症引起的压缩性椎体骨折等。法国Amiens大学的Galibert和Deramond等<sup>[12]</sup>于1984年通过经皮穿刺的方法注射骨水泥聚甲基丙烯酸甲酯(Polymethyl-methacrylate, PMMA)成功治疗了1例颈2椎体血管瘤患者，开创了经皮椎体成形术的先河。法国里昂大学附属医院的神经放射科和神经外科医生<sup>[16]</sup>

给7例患者椎体内注射骨水泥，其中2例为椎体血管瘤（Vertebral hemangiomas, VHs），1例是脊椎转移性肿瘤，4例患者有骨质疏松性、椎体压缩性骨折。结果7例患者的近期疼痛缓解，良1例，优6例。1989年Kaemmerlen等<sup>[17]</sup>报道采用该技术治疗椎体转移瘤，20例椎体转移瘤患者中16取得显著疗效，2例无效，有2例出现并发症，有作者认为，疼痛性溶骨性椎体转移瘤不伴有椎弓根周围侵犯时经皮椎体成形术最佳的手术适应症之一。

1994年经皮椎体成形术（PVP）被弗吉尼亚大学率先介绍到美国，该技术成为一种治疗疼痛性椎体疾病的常用方法。近年来PVP的应用逐渐推广，除了椎体血管瘤、骨髓瘤、溶骨性转移瘤外，更多应用于骨质疏松性椎体压缩骨折伴有顽固性疼痛的患者。随着肿瘤转移患者的生存时间延长，他们在生活质量和疾病的最后阶段能够活动的要求也随之提高。在脊柱转移瘤患者中，据报道PVP能够缓解疼痛并且在结构上加强被溶骨破坏的椎体，使得患者的痛苦减轻而且能够继续日常的负重活动。欧洲人的经验重要集中在治疗与肿瘤有关的疼痛（包括良性和恶性），而美国人的经验主要集中在治疗与骨质疏松压缩骨折有关的疼痛。

经皮椎体后凸成形术（PKP）是经皮椎体成形术的改良与发展，Garfin等<sup>[18]</sup>首先提出了经皮球囊扩张椎体后凸成形术（Percutaneous Kyphoplasty, PKP）的设计构想，于1998年通过美国FDA批准应用于临床。该技术采用经皮穿刺椎体内气囊扩张的方法使椎体复位，在椎体内部形成空间，这样可见效注入骨水泥时所需的推力，而且骨水泥置于其内不易于流动。这种方式和常规方式比较，两者生物力学性质无区别，临床应用现示其不仅可解除或缓解疼痛症状，还可以明显恢复被压缩椎体的高度，增加椎体的高度和刚度和强度，使脊柱的生理曲度得到恢复，并可增加胸、腹腔的容积及改善脏器功能，提高患者的生活质量。

骨水泥对病变椎体的机械稳定作用可能是 PVP 和 PKP 止痛的最主要的原因。由于肿瘤溶骨性作用，导致椎体内微骨折形成，椎体内部稳定等对痛觉神经刺激导致疼痛症状发生。在椎体内注射骨水泥能恢复椎体的力学性能，加固和稳定椎体内微骨折碎片，防止骨折椎体的微动，故而缓解疼痛症状。在肿瘤椎体注入骨水泥后，其机械作用可使局部血流中断，使椎体的痛觉神经末梢和指体内的肿瘤组织坏死。PMMA 具有细胞毒性，在聚合过程中释放的聚合热可使肿瘤组织及其

周围组织的神经末梢坏死而达到止痛的效果,甚至在某种意义上讲具有一定程度的杀死肿瘤细胞的作用。Lis 等于 1999 年的研究报道指出成骨细胞暴露于 480℃ 的温度中 10 分钟即可发生细胞凋亡,因此推论聚合过程中的 PMMA 可导致细胞凋亡和政治抑制。

### 3. 射频消融联合骨水泥成形术治疗脊柱转移性肿瘤

与此同时,单纯PVP或PKP治疗椎体转移性肿瘤存在的问题相当突出,在注入骨水泥或撑开肿瘤侵蚀的椎体的同时,在瘤巢内达到一定物理压力的情况下,极有可能导致肿瘤细胞脱落后经椎体静脉系统发生转移,而骨水泥有限的产热情况下对于肿瘤细胞的杀伤能力也很有限。

鉴于RFA和PVP都各自存在自身的不足,且两者具有很好的互补性,很多学者尝试着联合两者治疗脊柱转移性肿瘤。Salvatore masala等<sup>[19]</sup>通过研究认为之所以采用两种方法的联合主要是因为RFA和骨水泥成形术治疗效果可以相互叠加,具有协同效应。在椎体成形术前施行RFA引起局部的组织离子激发及随后的摩擦生热,导致局部凝固性坏死,达到破坏肿瘤组织的目的,消融所形成的血栓栓塞了椎旁静脉丛,减少了骨水泥渗漏的机会,同时也减少了肿瘤在一定压力下经脊椎静脉网的血运转移等相关的并发症。他们的初步探索表明此联合治疗方法对于恶性骨肿瘤的治疗既可行又有效从而减少了各自的并发症。Tsuhiro, Nakatsuka 等<sup>[20]</sup>在2004年采取上述联合治疗方法后,随访4周患者疼痛的缓解率分别为82%~97%与90%~100%,他们的初步探索表明此联合治疗方法对于恶性骨肿瘤的治疗既可行又有效。Tokunaga等<sup>[21]</sup>对1例左侧输尿管癌切除术后腹膜后、骶1椎间孔及腰5右侧椎弓根转移致椎体压缩骨折的68岁男性患者应用RFA联合PVP进行治疗,消融温度和时间分别为74~95℃和11~30min,骨水泥经腰5右侧椎弓根注入椎体,术后VAS评分从10下降到5.4;结果表明,RFA联合PVP治疗椎体转移性肿瘤是确实可行的,远期疗效需要长期随访进一步证实。Halpin等<sup>[22]</sup>采用经皮RFA联合PVP治疗1例非小细胞肺癌胸9和胸12转移出现背部疼痛的45岁女性患者,胸9椎体转移灶约1.5cm×1.5cm,电极温度100℃持续5mm,然后行骨水泥成形,胸12椎体治疗同胸9椎体,操作过程中无并发症,治疗后当天患者出院,疼痛症状消失;结果表明,RFA联合PVP选择性治疗椎体转移性肿瘤后疼痛症状缓解迅速,同

时可增加脊柱稳定性，长期疗效评价令人期待。

Toyota 等<sup>[23]</sup>在 2005 年报道 RFA 联合骨水泥成形术在缓解骨肿瘤患者疼痛方面较单纯应用 RFA 术的疗效更明显。Oliver schaefer 等<sup>[24,25]</sup>通过研究则认为采用 RFA 术和骨水泥成形术的联合治疗可以使骨水泥在瘤骨内的分布更均匀，而引起肿瘤细胞的凝固性坏死，骨水泥的沉积更符合骨的力学结构，由于在注射骨水泥之前选择了 RFA 治疗，消融所产生的热量可以促使骨水泥弥散分布更均匀。

#### 4. 射频消融联合经皮后凸成形术的应用研究

考虑到PKP相比PVP所具有的优点，参考国内外相关文献，我们想到了应用RFA联合PKP治疗脊柱转移性肿瘤。该技术的应用和推广首先考虑的是安全性和有效性，因此，我们针对这两个主要矛盾展开了一系列的基础和临床应用研究。

深入研究骨肿瘤射频消融热场对提高临床疗效和安全性有重要意义。利用合理的生物传热模型进行生物体三维温度场无损重构的做法被认为是测量生物体内不同位置的温度场分布比较有效的方式。随着计算机技术的发展，利用计算机进行人体三维温度场的实时模拟和重构这一成果，已逐步应用于发展迅速的肿瘤热疗过程的温度预示和控制。有限元法作为一种数值计算方法，将一些复杂的问题简单化，现已广泛应用于力、热、电磁、流体等工程分析中，特别是在生物力学方面的成熟应用，极大地促进了生物力学和医学的发展，现已被学术界广泛认可。

在工程热力学的研究中，有限元法已得到广泛应用，但在生物热力学方面的研究却相对发展滞后，基于断层CT扫描的三维模型直接应用于临床问题的研究尚属少见。国外学者已用有限元分析法初步研究了肝、肺、肾、乳腺等软组织肿瘤射频热疗的热场分布，得到了与实测较为一致的结果<sup>[26-29]</sup>。国内万柏坤<sup>[30]</sup>等应用有限元法求解电磁场方程和生物传热方程，通过遗传算法迭代修正加热物理参数，使目标函数达到极小值，获得达到热疗理想热场分布的优化解，并以两电容射频热疗装置为例，使用基于人体x光断层扫描的非均质组织模型，经仿真计算获得了较满意的优化结果。梁萍等<sup>[31,32]</sup>用有限元分析方法，研究了单电极及双电极微波热疗肝组织的热场分布，结果表明模拟热场与实测热场有较好的吻合性。我们通过应用热力学有限元方法研究了骨组织热传导的三维空间分布，证实射频

电极在骨组织中的热场呈不规则椭圆形分布<sup>[33]</sup>。目前,有限元分析方法尚处于理论分析阶段,在射频治疗温度场的分析中,人体组织结构复杂、血液循环和体液循环对传热过程的影响、治疗病灶的不规则形状及人体热物性参数受温度影响等因素是亟待解决的难点<sup>[34]</sup>。可以预见,用有限元法针对生物体真实形状的三维温度场进行分析计算和模拟重建,可望使临床肿瘤热疗的方案更合理、有效、安全。

综上所述,随着科学家不断将工程力学、传热学及流体力学的研究方法应用于射频消融和骨水泥成形术的基础研究,新的实验数据不断提供,是我们对于这种新的联合治疗方式的认识不断深化。临床应用研究的不断开展,不断验证着各种治疗参数和技术要点。相信不久的将来,人们对射频消融联合后凸成形术治疗椎体转移性肿瘤会有一个更深刻的认识。

## 参考文献

1. Mertyna P, Hines-Peralta A, Liu ZJ, et al. Radiofrequency ablation: variability in heat sensitivity in tumors and tissues. *J Vasc Interv Radiol*, 2007, 18(5): 647-54
2. Overgaard K, Overgaard J. Investigation On the possibilit of a thermia tumor therapy II. Actqin of combined heat-mentgen treatment on a transplanted mouse mammary carpia. *Eur J Cancer*, 1972, 8: 573-575
3. Rossi S, Bustarini E, Garcagnati F, et al. *Am J Roentgenol*, 1998; 170(4):1015-1022
4. Rosenthal DI, Hornicek FJ, Wolfe MJ, et al. Percutaneous radiofrequency coagulation of osteoid osteoma compared with operative treatment. *J Bone Joint Surg Am*, 1998, 80: 815-821
5. McGahan JP, Brock JN, Tessluk H, et al. Hepatic ablation with use of radiofrequency electrocautery in the animal model. *J Interven Radiol*, 1992, 3: 291-297
6. Cantwell CP, Kerr J, O'Byrne J, et al. MRI features after radiofrequency ablation of osteoid osteoma with cooled probes and impedance-control energy delivery. *AJR Am J Roentgenol*, 2006, 186: 1220-1227
7. Bruners P, Pfeffer J, Kazim RM, et al. A newly developed perfused umbrella electrode for radiofrequency ablation: an ex vivo evaluation study in bovine liver. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2007, 30(5): 992-998
8. Tins B, Cassar-Pullicino V, McCall I, et al. Radiofrequency ablation of chondroblastoma using a multi-tined expandable electrode system: initial results. *Eur Radiol*, 2006, 164: 804-810
9. 郑龙坡, 蔡郑东. 射频消融姑息性治疗骨转移瘤的效果. *中国骨肿瘤骨病*, 2009,8(2):87-90
10. Vujaskovic Z, McChesney-Gillette S, Powers BE, et al. *Int J Hyperthermia*, 1994; 10(6):845-855
11. Froese G, Das RM, Dunscombe PB. *Radiat Res*, 1991; 125(2):173-180
12. Ikeda N, Hayashida O, Kameda H, et al. *Int J Hyperthermia*, 1994; 10(4):553-561
13. Dupuy DE, Safran H, Mayo-Smith W, et al. *Radiology*, 1998; 209(Suppl):389
14. 马宽生, 董家鸿. 射频消融治疗肝肿瘤的现状和展望. *中国微创外科杂志*, 2002, Vol.2.No.2



15. Galibert P ,Deramond H, Rosat P, et al. Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acylic vertebroplasty. *Neurochirurgie (French)*,1987, 33(2): 166-168.
16. Bascoulegue Y, Duquesnel J, Leclercq R, et al. Percutaneous injection of methyl methacrylate in the vertebral body for the treatment of vatiuous diseases: percutaneous vertebroplasty [abstract]. *Radiology*, 1988, 169P:372
17. Kaemmerlen P, Thiesse P, Jonas P, et al. Percutaneous injection of orthopedic cemment in metastatic vertebral lesions [letter]. *N Engl J Med*, 1989, 321(2):121
18. Garfin SR, Yuan HA, Reiley MA. New technologies in spine: kyphoplasty and vertebroplasty for the treatment of painful osterporotic compression fracture. *Spine*, 2001,26: 1511-1515
19. Salvatore Masala, Mario Roselli, et al, Radiofrequency Heat Ablation and Vertebroplasty in the Treatment of Neoplastic Vertebral Body Fractures. *Anticancer Research* 24: 3129-3134(2004).
20. Nakatsuka A, Yamakado K, et al. Radiofrequency ablation Combined with Bone Cement Injection for the Treatment of Bone Malignancies. *JVIR* 2004; 15:707-712.
21. Tokunaga K, Sugiu K, Miyoshi Y, et al. *No Shinkei Geka*, 2005; 33(8):811-815
22. Halpin RJ, Bendok BR, Sato KT, et al. *Surg Neurol*, 2005; 63(5):469-775
23. Naoyuki Toyota, Akira Naito, Hideaki Kakizawa, et al. Radiofrequency ablation therapy combined with cementoplasty for painful bone metastases: initial experience. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2005;; 28:578-583.
24. Oliver Schaefer, Christian Lohrmann et al. Combined treatment of a spinal metastases with radiofrequency heat ablation and vertebroplasty. *AJR*, 2003;180:1075-1077
25. Oliver Schaefer, Christian Lohrmann et al. Combined radiofrequency thermal ablation and percutaneous cementoplasty treatment of a pathologic fracture. *J Vasc Interv Radiol*, 2002; 13:1047-1050
26. Johnson PC, Saidel GM. Thermal model for fast simulation during magnetic resonance imaging guidance of radio frequency tumor ablation.*Ann Biomed Eng*. 2002, 30(9): 1152-61
27. Chang I. Finite element analysis of hepatic radiofrequency ablation probes using temperature-dependent electrical conductivity. *Biomed Eng Online*, 2003, 8(2): 12
28. Liu Z, Ahmed M, Weinstein Y, et al. Radiofrequency tumor ablation: insight into improved

- efficacy using computer modeling. AJR Am J Roentgenol. 2005, 184(4): 1347-1352
29. Solazzo SA, Liu Z, Lobo SM, et al. Radiofrequency ablation: importance of background tissue electrical conductivity--an agar phantom and computer modeling study. Radiology, 2005, 236(2): 495-502
30. 万柏坤, 朱欣, 程晓曼. 射频电容热疗温度场的参数优化研究, 2001; 11(6): 614-620
31. 梁萍, 董宝玮, 于晓玲. 双电极植入式微波辐射三维热场的研究. 中华超声影像学杂志, 1999, 8(4): 255
32. 梁萍, 董宝玮, 于晓玲. 超声引导下微波凝固治疗肝癌微波热场的动物实验及临床研究. 中国超声医学杂志, 2002, 18(3): 161
33. 郑龙坡 蔡郑东. 热力学有限元方法研究骨组织热传导的三维空间分布. 中国组织工程与临床康复, 2008,12(39):7665-7668.
34. 28.刘 静, 王存诚, 生物医学热物理的若干重要研究方向和课题, 1997, 20(5): 283-288

## 在读期间发表论文

1. 郑龙坡, 蔡郑东. 射频消融技术在骨肿瘤治疗中的应用. 国际骨科学杂志, 2006, 27 (4) : 220-224
2. 郑龙坡, 蔡郑东. 热力学有限元方法研究骨组织热传导的三维空间分布. 中国组织工程与临床康复, 2008, 12(39) :7665-7668.
3. 郑龙坡, 蔡郑东. 射频消融姑息性治疗骨转移瘤的效果. 中国骨肿瘤骨病, 2009, 8(2) :87-90
4. 蔡郑东, 郑龙坡. CT 引导下经皮穿刺骨样骨瘤射频消融术. 中华骨科杂志, 2008, 28(2) :122-126
5. Quan Li, Longpo Zheng, et al. Biomechanical Evaluation of Lumbosacral Reconstruction after Subtotal Sacrectomy: A Finite Element Analysis. The Chinese-German Journal of Clinical Oncology, 2009, 8:638-641.
6. 李全, 郑龙坡, 等. 改良 Galveston 技术单侧固定骶髂关节的三维有限元分析. 中国组织工程研究与临床康复杂志, 2009, 13(22) :4273-4276.
7. 高博, 郑龙坡, 蔡郑东等. 肿瘤型假体重建肱骨近端骨巨细胞瘤切除后骨缺损. 中华临床医师杂志 (录用)
8. 汝鸣, 蔡郑东, 郑龙坡. Paiban 骨组织单电极射频消融的范围及热场分布. 中国组织工程研究与临床康复杂志, 2008, 12(30) :5865-5868.
9. 李全, 张治宇, 郑龙坡, 等. 骶骨次全切除术后骨盆有限元模型的建立及验证. 中国组织工程研究与临床康复杂志, 2008, 12(44) :8649-8652.
10. 龚海洋, 蔡郑东, 郑龙坡, 等. 唑来膦酸联合甲氨蝶呤对骨肉瘤细胞生长及化疗敏感性研究. 中国矫形外科杂志, 2008, 16(23) :1811-03.
11. 高博, 蔡郑东, 郑龙坡, 等. 长骨巨细胞瘤的外科治疗策略:113 例分析. 中国骨肿瘤骨病 ( 2010, 9 (1) : 50-55 )
12. 高博, 蔡郑东, 郑龙坡, 等. 原发性骶骨巨细胞瘤的切除与重建:22 例报告. 中国骨肿瘤骨病 (录用)

## 在读期间申请基金情况

以第二责任人申请上海市科委临床攻关计划一项：（5万元）

### 1、射频消融联合介入化疗治疗骨恶性肿瘤的临床研究

（项目编号：054119613） 申请人：蔡郑东 郑龙坡

## 参加全国性学术会议并大会发言四次

- 1、肱骨上段肿瘤行肿瘤型肱骨头置换术，第二届国际COA，郑州，2007.11
- 2、CT引导下经皮穿刺骨样骨瘤射频消融术，第二届国际COA，郑州，2007.11
- 3、射频消融技术治疗骨肿瘤，第九届全国骨肿瘤学术会议，上海，2007.10
- 4、经皮穿刺骨样骨瘤射频消融术，上海市医学会骨科年会，上海，2008.07

## 在读期间获得奖励情况

- 1、2008年被评为第二军医大学优秀学员并嘉奖一次
- 2、2009年被评为第二军医大学优秀学员并嘉奖一次
- 3、2009年获得第二军医大学研究生奖学金一等奖
- 4、2010年被评为第二军医大学校级优秀团干部

## 致 谢

对于在完成本论文全过程中给予我帮助的老师、同学、朋友和家人表示诚挚的谢意。

首先非常感谢我的导师蔡郑东教授和纪方教授，本论文是在他们的谆谆教诲和悉心指导下完成的。导师创新的科研思路，严谨求实的科学态度，忘我工作和团结奋斗的进取精神，是对我永久的激励，对医学知识和临床实践的一丝不苟和兢兢业业使我面对医学不敢有任何侥幸和疏忽！

三年来导师在学习、工作生活中对我的关心、帮助和鼓励，使我在各方面都得到了极大的提高。桃李不言，下自成蹊，师恩如山，高山仰止，当更催后来之人奋发不已。正所谓“新竹高于旧竹枝，全凭老干为扶持”，我的点滴进步和些许成绩全都凝聚着导师辛勤的汗水，我永远是需要您启蒙的学生！

衷心感谢长海医院放射科左长京教授、杨继金教授、邵成伟福教授、方亮技师等在影像学方面给与的大力帮助和支持，感谢长海医院医疗科鞠金涛科长、李冉助理在开展该项目方面给与的帮助和支持。

感谢上海交通大学生命科学院张爱丽老师、朱清博士在实验和传热计算方面悉心的指导和帮助；感谢李全博士在有限元方面的大力帮助和支持；感谢上海摩尔生物技术有限公司的唐为忠经理在提供设备和器材方面无私的帮助。

衷心感谢第二军医大学康一凡教授、禹宝庆教授、石志才教授、

傅强副教授、张秋林副教授、王志伟副教授、朱晓东副教授、许硕贵副教授、何大为副教授等，感谢蔡晓冰等老师，感谢汝鸣、高博、梁文清等师兄弟在这三年里给我的无私帮助和鼓励。是长海医院骨科浓厚的学术氛围使我在这三年的学习工作中收获良多。

最后感谢我的父母在我漫长的求学生涯和生活工作中给予的支持和鼓励。