

超声波加热对放射治疗的增益效应

王颖 刘泰福

(上海第一医学院肿瘤医院)

摘要 频率 1MHz, 声强 0.5~1w/cm² 超声连续波于放射前加热, 增强了放射治疗效应。加热放射综合治疗组小鼠移植肿瘤 S 180 的瘤重抑制率为 99.5%, 而单纯加热, 单纯放射组的瘤重抑制率为 89.9% 和 68.4%。单纯放射或加热对肿瘤生长无抑制作用, 但当加热和放射相结合处理时, 对肿瘤生长有抑制作用。

关键词 肿瘤放疗; 超声波加热; S 180 肿瘤生长。

前 言

当前恶性肿瘤的治疗方法不外乎手术、放疗、化疗三大措施。因此增进放射线对局部肿瘤的控制, 提高放射治疗病人的长期存活率具有十分重要的意义。从放射物理的要求而言, 放射治疗已经从千伏 X 线发展到加速器, 快中子等粒子的应用。目前高能直线加速器已达到较高的治疗肿瘤剂量, 明显地提高了疗效。但有些肿瘤如骨肉瘤本身对射线不敏感, 或是因为肿瘤内含有 10~20% 对射线不敏感的乏氧细胞, 其次是处于重要脏器附近的肿瘤, 在达到肿瘤放射致死剂量的同时, 还严重损伤正常组织。因此进一步提高放射线的疗效需从放射生物学的角度加以研究。

近年来认为比较有前途的增进放射治疗疗效的方法有改进分割照射法, 乏氧细胞增敏剂如 Misonidazole 及加热放疗。组织培养及实验动物研究发现热对肿瘤细胞的作用比正常细胞大^[1]。且发现热对乏氧细胞及对放射线抗性的 S 期细胞有作用^[2-3], 并能抑制细胞放射损伤的修复等特点。从而人们发现热能弥补放射治疗中的不足, 而起增强放射效应的作用。

本文主要讨论用超声波作为局部肿瘤加热的热源, 观察加热放射和单纯放射的不同生物效应。

材 料 和 方 法

1. 实验动物及肿瘤

实验采用 20~24 g 雄性小白鼠, 肿瘤为多形细胞肉瘤 S 180, 先将瘤块切成均 1mm³ 的小片, 用套筒针接种于小鼠后腿背侧皮下, 接种后第 6 天, 待肿瘤生长至平均直径为 0.4~0.5 cm 时进行实验。

2. 放射条件

非利浦 X 线治疗机, 50kV、2mA、1mm 铅滤过, 半价层 0.8mm 铅, 焦皮距 4cm, 剂量率为 580rad/min。

3. 加热条件

超声波(型号 CSZA-1 超声加热装置, 研制仪器), 连续波频率为 1 MHz, 声强 0.5~1.0 w/cm², 加热温度为 43±1℃, 加热时间 30min。

结 果

1. 不同处理方法对移植肿瘤 S180 瘤重抑制率的比较

实验时将小鼠随机分 5 组, (R) 为单纯放射组、(H) 为单纯加热组、(RH) 为先放射后加热组、(HR) 为先加热后放射组、(C) 为自然对照组, 每组 12 只。然后比较各不同处理方法对小鼠 S180 移植肿瘤生长不同生物学效应, 比较小鼠 S180 瘤重抑制率的影响, 放射组照射 200rad, 隔天一次共三次, 总剂量为 600rad。加热组为 $43 \pm 1^\circ\text{C}$ 共 30 min, 隔天一次共三次。先放射及先加热组的条件同放射组及加热组。加热放射之间不间隔, 即加热后立即放射或放射后立即加热。各组均在肿瘤接种后第 13 天, 行颈椎脱臼法处死小鼠, 取肿瘤称重, 结果见表 1。

表 1 不同处理方法对小鼠移植肿瘤 S180 瘤重抑制率的比较

	R	H	RH	HR	C
平均瘤重(g)	$0.25 \pm 0.067^*$	$0.080 \pm 0.012^*$	$0.020 \pm 0.002^*$	$0.004 \pm 0.001^*$	$0.79 \pm 0.104^*$
瘤重抑制率%	68.4	89.9	97.5	99.5	

* 标准误

$$\text{瘤重抑制率} = \frac{\text{对照组平均瘤重} - \text{各处理组平均瘤重}}{\text{对照组平均瘤重}} \times 100\%$$

统计处理: RH:C 或 R $P < 0.01$; HR:C 或 R $P < 0.01$; HR:RH $P < 0.05$; R:H $P > 0.05$

光学显微镜下观察发现各实验组的移植肿瘤组织均有不同程度的细胞退行性变和坏死, 加热各组的肿瘤呈现凝固性坏死。加热组肿瘤组织的退行性变及坏死程度较照射组严重, HR 组又比 RH 组更显著, 这与表 1 中对瘤重抑制率的结果平行。

2. 不同处理方法对小鼠 S180 肿瘤体积的影响

根据 Steel 经验式, 肿瘤体积 = 长 \times 宽²/2。于肿瘤接种后第 6 天开始每天测量肿瘤的长和宽, 求出各组的平均体积见图 1 ~ 5。

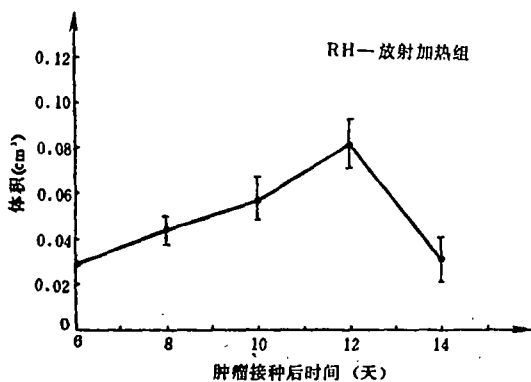


图 2 放射加热处理对小鼠 S180 肿瘤体积的影响

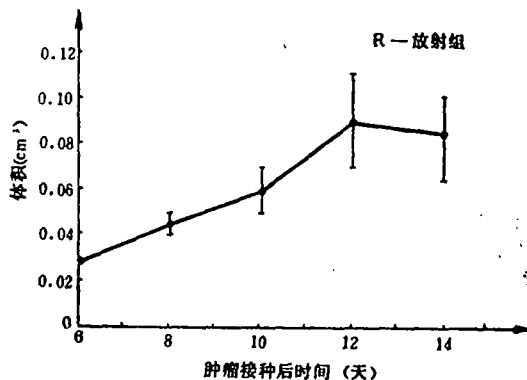


图 1 放射处理对小鼠 S180 肿瘤体积的影响

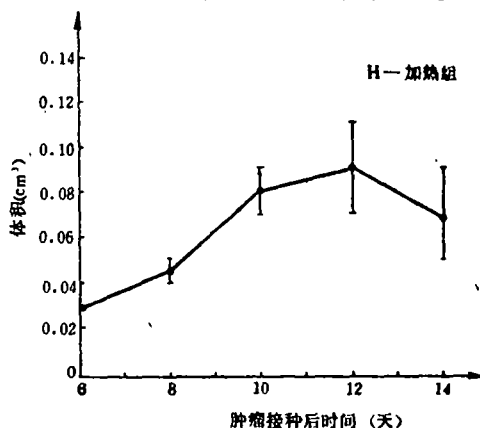


图 3 加热处理对小鼠 S180 肿瘤体积的影响

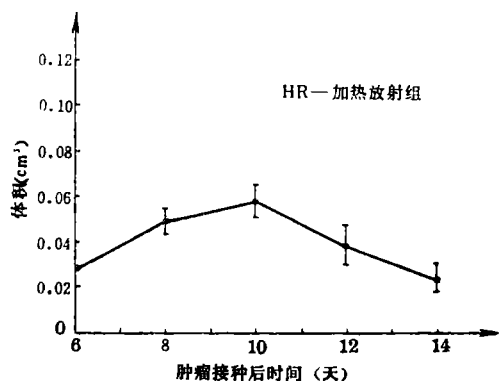


图4 加热放射处理对小鼠 S180 肿瘤体积的影响

3. 各种不同方法处理后30天时小鼠S180肿瘤生长的比较

本实验的目的是观察小鼠移植肿瘤 S180 经放射, 加热以及加热放射综合处理后的生长抑制情况, 观察指标以肿瘤生长直径超过 7mm 为不控制, 加热, 放射的条件同前。结果表明经加热放射综合处理的肿瘤(8/8), 肿瘤全部消退, 原移植肿瘤处大腿部皮肤光滑, 无破溃。加热组中一只小鼠因加热时有表皮烧伤剔除外, (7/8)肿瘤全部生长。放射组(8/8)肿瘤全部生长, 其直径均超过 7mm。见附图(1~6)。

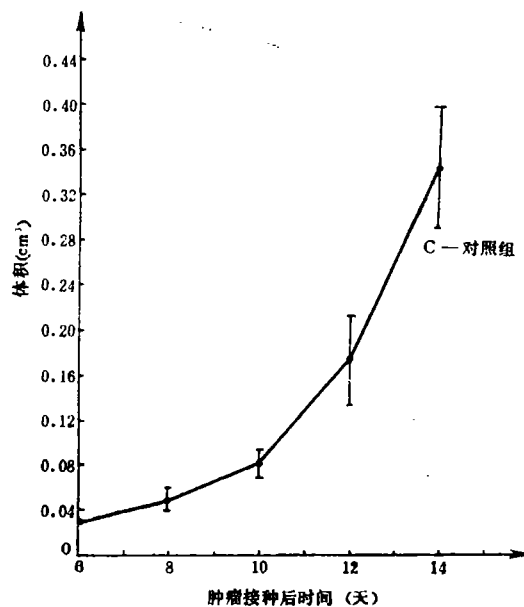
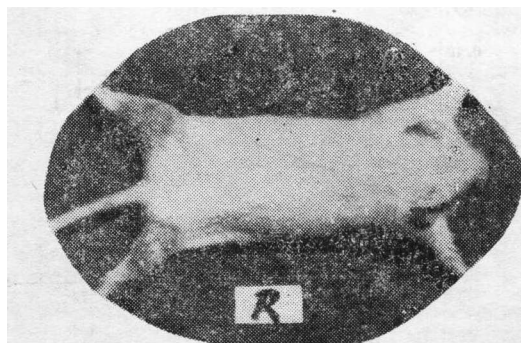
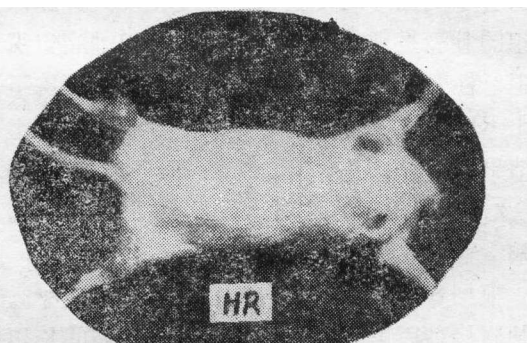


图5 对照小鼠 S180 肿瘤体积生长情况

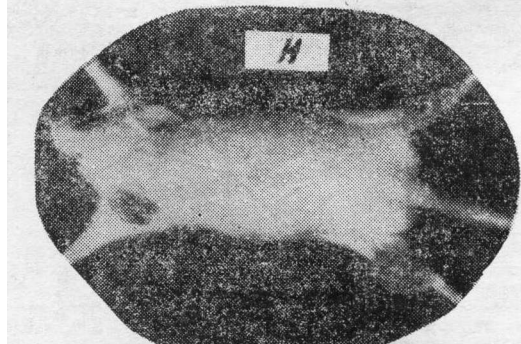
结果表明经加热放射综合处理的肿瘤(8/8), 肿瘤全部消退, 原移植肿瘤处大腿部皮肤光滑, 无破溃。加热组中一只小鼠因加热时有表皮烧伤剔除外, (7/8)肿瘤全部生长。放射组(8/8)肿瘤全部生长, 其直径均超过 7mm。见附图(1~6)。



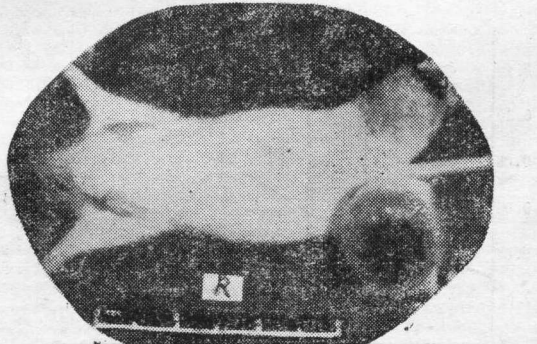
附图1 经单纯照射后(R)第三天



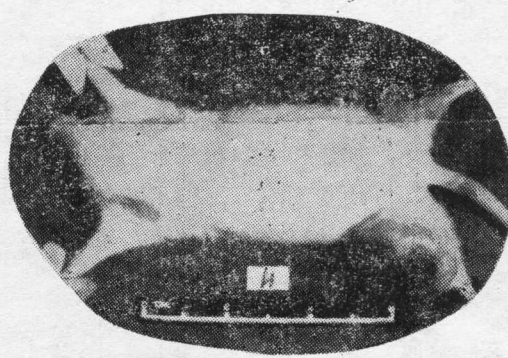
附图3 经加热—放射(HR)后第三天



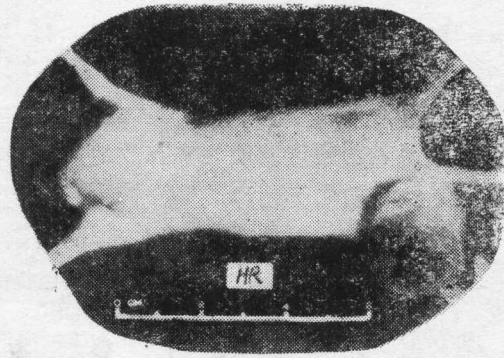
附图2 经单纯加热后(H)第三天



附图4 经(R)处理后第30天
(肿瘤直径d超过1cm, 左腿为对照侧, 瘤表已有溃疡形成。)



附图 5 经加热(H)处理后第 30 天
(肿瘤直径 d 超过 7mm 左腿为
对照侧, 肿瘤表面有溃破。)



附图 6 经加热放射(HR)处理后第 30 天
(肿瘤全消, 表皮光整。左腿为对
照侧, 肿瘤表皮有溃疡形成。)

附图(1~6)均为小白鼠移植肿瘤 S 180 (右腿)左腿为对照侧。

讨 论

加热引起细胞损伤的机制, 即加热的作用“靶”还不清楚, 从现有的资料认为可能与以下几方面有关: (1) 细胞膜: 实验发现当细胞膜的流动性增加时, 即减少胆固醇的量可以增加细胞对热的敏感性^[5], 从细胞的失活能为 $125 \sim 140 \text{ Kcal/mole}^{[6]}$, 和蛋白质变性的能量相似这一点出发, 似乎热的作用靶和蛋白质有关。(2) 溶酶体: 加热以后溶酶体损伤破坏释放出水解酶致使核酸等被水介破坏。不过这些仅是组织培养中的观察, 在活体内还未证明高于正常温度对水解酶的释放有明显意义。加热能增强放射线对细胞的杀灭作用, 42°C 以上热增敏随温度升高而增加。Gerner^[6]1976 年对 C140 细胞加热 1 小时立即放射, D_0 值在 37°C 时为 140 rad , 加热到 41°C 、 42°C 、 43°C 则 D_0 值相应降为 130, 90 和 65 rad。加热放射综合使用最主要的依据是①低氧细胞对热的敏感性和足氧细胞同, ②对放射抵抗的 S 期细胞对热却很敏感, 而且可以使 S 期细胞变得对放射敏感, ③放射以后受损伤的细胞大约在几小时内就可以修复, 而加热延迟了放射引起的亚致死性损伤修复大约 $10 \sim 20$ 小时^[2]。当温度高于 41.5°C 时尚表现为对潜在性致死损伤修复的抑制^[4]。近年来研究发现低 pH 值时加热可以增加对细胞的致死作用^[2]。加热至 43°C 以上, pH 值降低能增加肿瘤细胞对热的敏感性, 而正常细胞的存活并不继续下降。大量研究已经证明热能增强放射线对肿瘤的杀灭, 但问题是加热治疗中尚缺乏适宜和正确的选择加热肿瘤的方法。全身加热由于技术操作及设备要求很高, 病人耐受性、禁忌症并发症等也限制了它的广泛应用, 更重要的是全身加热温度不能超过 $41.8 \sim 42^\circ\text{C}$, 该一温度对于杀死肿瘤细胞来说尚欠不够, 对机体而言已是致死性的, 因此第二次国际热疗会议已经否定了它的临床应用。局部加热简便安全, 最简单的是热水浸泡, 由于其加热深度和范围均不够理想, 因此无多大临床意义。较为常用的方法有射频, 微波、超声波三种。前二种为电磁波, 在组织内穿透度较浅, 射线束方向差, 而且对金属测温针的干扰较大, 防护困难, 因此不是理想的临床加热法。超声波为一声波, 波束指向性好, 在组织内穿透深度较微波深, 且可聚焦, 使热量集中在特定的容积内, 对金属测温针的干扰小, 使用方便安全, 防护简单。较微波和射频更为理想, 不足之处是不能穿透含气脏器及有骨屏障作用。

实验结果证明本超声加热系统能安全有效地进行局部肿瘤的加热, 加热放射综合处理组的生物学效应比单纯放射大, 但有临床应用之前必须解决加热深度和范围的问题, 聚焦式换能器和换能器工作面的扫描装置是可采用的方法之一。

小 结

实验结果表明超声波能安全有效地进行局部肿瘤的加热。加热和放射相结合明显地增强了对肿瘤的疗效。目前由于超声波工作探头较小, 治疗面积及深度均受到限制, 但是随着多探头和探头扫描装置的研制, 对治疗面积和深度的问题将会逐渐得到解决并可向临床过渡。

本实验承蒙上海交通大学生物医学仪器教研组提供加热源, 特此致谢。

参 考 文 献

- [1] T. T. Chen and C. Heidelberger: *Int. J. Cancer*, 4, 166(1969).
- [2] Christian Streffer and others, *Cancer therapy by hyperthermia and Radiation*. Baltimore urban and schwarzenberg, 1978.
International Symposium on cancer therapy by hyperthermia and Radiation, 2 ed. Essen, 1977.
- [3] W. C. Dewey, L. E. Hopwood, S. A. Sapareto, *Radiology.*, 123, 463(1977).
- [4] C. L. Gloria G, Richard Evans and M. George M. Hahn, *Radiation Res.*, 67. 491(1976).
- [5] M. Simensky, *Rroc Natal Acad Sci.*, 75, 1247(1978).
- [6] W. Gerner Engene, T. Leith John, M. L. M. Boome, *Radio logy.*, 119, 715 (1976).

(收到日期 1982 年 11 月 21 日)

THE ENHANCEMENT EFFECT OF ULTRASONIC HYPERThERMIA ON RADIOTHERAPY

Wang Ying Liu Tai Fu

(Cancer Hospital of the Shanghai First Medical College)

ABSTRACT Ultrasonic Heating (1MHz, 0.5~1.0 W/cm²)for 30 minutes before irradiation enhanced the effect of radiotherapy, the inhibition rate of the combined treatment on S 180 in mice is 99.5%, whereas, for radiation alone, it is 68.4% and ultrasonic heating alone 89.9%.

Radiation or ultrasonic heating alone had no curative effect on the tumor when compared to the combined treatment, as seen in day 30 observation on tumor regrowth.

KEY WORDS Tumor radiotherapy; Ultrasonic heating; The growth of S 180.