doi:10.11659/jjssx.04E018186

·综 述·

不可逆电穿孔在肿瘤消融中的应用进展

袁 晶,杨 丽,黄学全 (陆军军医大学第一附属医院放射科,重庆 400038)

[摘 要] 肿瘤是威胁人类健康的主要杀手之一,临床上除了手术、放疗、化疗三大常规治疗之外,肿瘤微创消融技术越来越受到临床青睐,它以缩短住院时间、对患者身体损伤小等优点成为肿瘤治疗的新手段之一,尤其以微波、射频、冷冻消融为主的温度消融已逐渐在临床上广泛应用,但由于其对组织无选择性,导致肿瘤靠近大血管、胆管、尿道、神经等重要组织时成为消融禁区,随着临床研究发展,开始应用新的非热消融肿瘤技术——不可逆电穿孔(IRE)。本文在简要阐述不可逆电穿孔的发展历程后,主要从不可逆电穿孔原理装置、动物实验、临床应用以及与其他温度消融疗效的比较,得出不可逆电穿孔在临床消融肿瘤中的不可或缺性,最后分析不可逆电穿孔在临床应用过程中存在的问题,提出解决方案以及未来的发展方向。

[关键词] 微创;不可逆电穿孔;纳米刀;肿瘤消融;微波消融;射频消融;冷冻消融

[中图分类号] 320.6750 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-04-13

[基金项目] 重庆市社会民生科技创新专项(cstc2015shmszx120033)

[通信作者] 黄学全,E-mail:hxuequan@163.com

[14] Masjuan J,Simal P,Fuentes B,et al. In-hospital stroke treated with intravenous tissue plasminogen activator[J]. Stroke,2008,39(9):2614-2616. doi:10.1161/STROKEAHA.107.512848.

[15] Wang Y,Liao X,Zhao X,et al. Using recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke in China:analysis of the results from the Chinese National Stroke Registry (CNSR)[J]. Stroke,2011,42(6):1658-1664. doi:10.1161/STROKEAHA.110.604249.

[16] Hacke W. Interventional thrombectomy for major stroke--a step in the right direction[J]. N Engl J Med,2015,372(1):76-77. doi: 10.1056/NEJMe1413346.

[17] Alexandrov AV. Current and future recanalization strategies for acute ischemic stroke[J]. J Intern Med,2010,267(2):209-219. doi:10.1111/j.1365-2796.2009.02206.x.

[18] Goyal M,Demchuk AM,Menon BK,et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke[J]. N Engl J Med,2015,372(11):1019-1030. doi:10.1056/NEJMoa1414905.

[19] Campbell BC,Mitchell PJ,Kleinig TJ,et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection[J]. N Engl J Med,2015,372(11):1009-1018. doi:10.1056/NEJMoa1414792.

[20] Berkhemer OA,Fransen PS,Beumer D,et al. A Randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med,2015,372(1):11-20. doi:10.1056/NEJMoa1411587.

[21] Jovin TG,Chamorro A,Cobo E,et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke[J]. N Engl J Med,2015,372(24):2296-2306. doi:10.1056/NEJMoa1503780.

[22] Saver JL,Goyal M,Bonafe A,et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke[J]. N Engl J Med,2015,372(24):2285-2295. doi:10.1056/NEJMoa1415061.

[23] 高 峰,徐安定. 急性缺血性卒中血管内治疗中国指南2015[J]. 中国卒中杂志,2015,10(7):590-606. doi: 10.3969/j.issn.1673-5765.2015.07.011.

[24] Nogueira RG,Jadhav AP,Haussen DC,et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct[J]. N Engl J Med,2018,378(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa1706442.

[25] Furie KL,Jayaraman MV. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke[J]. Stroke,2018,49(3):509-510. doi:10.1161/STROKEAHA.118.020176.

[26] Yoo J,Song D,Lee K,et al. Comparison of outcomes after reperfusion therapy between in-hospital and out-of-hospital stroke patients[J]. Cerebrovascular Diseases,2015,40(1-2):28-34. doi:10.1159/000381787.

[27] Tsivgoulis G,Katsanos AH,Kadlecova P,et al. Intravenous thrombolysis for patients with in-hospital stroke onset:propensity-matched analysis from the safe implementation of treatments in stroke-east registry[J]. Eur J Neurol,2017,24(12):1493-1498. doi:10.1111/ene.13450.

[28] Caparros F,Ferrigno M,Decourcelle A,et al. In-hospital ischaemic stroke treated with intravenous thrombolysis or mechanical thrombectomy[J]. J Neurol,2017,264(8):1804-1810. doi:10.1007/s00415-017-8570-4.

[29] Masjuan J,Simal P,Fuentes B,et al. In-hospital stroke treated with intravenous tissue plasminogen activator[J]. Stroke,2008,39(9):2614-2616. doi:10.1161/STROKEAHA.107.512848.

[30] 曹 洁,彭 亚,宣井岗,等. Solitaire支架血管内治疗院内急性缺血性卒中[J]. 临床神经外科杂志,2015,12(6):442-444. doi:10.3969/j.issn.1672-7770.2015.06.011.

(编辑:刘 艺)

Research progress of irreversible electroporation in tumor ablation

YUAN Jing, YANG Li, HUANG Xue-quan (Department of Radiology, First Hospital Affiliated to Army Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Cancer becomes one of the main killers to human health. In addition to conventional surgery, radiotherapy and chemotherapy, tumor ablation techniques are increasingly favored by the clinicians because of it can shorten the hospital stay and reduce the injury of patient. Nowadays, temperature ablations, such as microwave, radio frequency and cryoablation have gradually been widely used. However, when the tumor is close to large blood vessels, bile ducts, urethra, nerves, and other vital tissues, temperature ablation is contraindicated because of its non-selective characteristics. With the development of clinical research, it gives rise to the application of a new non-thermal ablation tumor technology, that is irreversible electroporation. This article briefly describes the development of irreversible electroporation, and then makes a comparison mainly from the principle of irreversible electroporation device, animal experiments, clinical applications, and therapeutic effect with other temperature ablation techniques. Finally, this article draw a conclusion of the indispensability of irreversible electroporation in tumor ablation and points out the problems, application prospect and development of irreversible electroporation.

Keywords: minimally invasive; irreversible electroporation; nano knife; tumor ablation; microwave ablation; radiofrequency ablation; cryoablation

近年来,随着各种消融技术的发展,肿瘤的治疗已经从传统的外科手术过渡到微创治疗,特别是近些年来出现的不可逆电穿孔技术,具有创伤小、恢复快、住院周期短等特点,尤其避免了热消融易遇到的“热沉效应”,使得包绕大血管等重要组织的肿瘤不再是消融禁区,非热消融肿瘤技术——不可逆电穿孔(irreversible electroporation,IRE)已经成功在动物实验中验证了其有效性和安全性。在一系列研究工作后,美国AngioDynamic公司推出了首台不可逆电穿孔治疗仪(又称纳米刀),2009年进入临床,2011年10月美国FDA批准IRE用于临床后,已成功应用于肝、胰腺、前列腺、肾等部位的实体肿瘤治疗,而中国国家食品药品监督管理总局(CFDA)也于2015年6月批准IRE用于肝和胰腺肿瘤的消融,越来越多的研究显示了IRE在肿瘤治疗中的疗效[1-4]。本文通过介绍IRE装置及其主要工作原理,然后从动物实验、临床前期研究对其其安全性和有效性的分析,将IRE与当前消融技术进行了比较,总结其自身技术的局限性以及存在的问题,以期为不可逆电穿孔改进的方向以及未来的发展趋势提供相关参考。

1 IRE装置及应用

IRE又称为纳米刀,是一种新的肿瘤消融技术,该技术是通过利用超短的高压直流电(1 500~3 000 V)产生微秒级的电脉冲,作用在细胞膜磷脂双分子层上,导致细胞膜形成多个纳米级的不可逆孔道,破坏细胞内外平衡,从而促使细胞凋亡。该技术的优势就是可以对毗邻重要组织,如神经、血管、胆管等有保留作用,当前临床上使用的IRE装置是美国AngioDynamics公司生产的。装置主要由高能直流发生器、脚踏开关、心电同步仪、电极针组成[5]。电压为50~1 000 V时对细胞膜产生可逆性电穿孔,通常于180 min后闭合。高能直流发生器可产生1 500~3 000 V的直流(25~40 A)高压电脉冲,使消融组织内细胞的细胞膜上产生多个纳米级微孔,不可逆转地破坏细胞内外平衡,诱导细胞凋亡并最终死亡,同时激活机体免疫反应,发挥控制肿瘤的作用[6-8]。心电同步监护仪主要用于消融术中对患者生命体征的实时监测。电极针有单极和双极,针的规格长度有15 cm和25 cm。消融时至少需要多根探针(1根主针及1根以上副针)进行工作,最多可连接6根探针。IRE消融方法主要有腔镜下消融、外科手术直视下消融和图像引导下消融。图像引导下消融可以有CT、超声、MRI引导,也可以同时联合两种以上设备进行。IRE消融需要根据肿瘤的部位、大小、体积和软组织的导电性选择参数,消融范围应包括整个肿瘤及其边缘1 cm,消融面积的主要影响因素有电极暴露长度、电极间的距离和电场强度,当脉冲长度越长,造成细胞膜不可逆电穿孔的机会就越大,同时会产生部分热效应,消融区就会出现局部热损伤[6]。因此,消融前制定好术前计划至关重要,利用软件对消融靶区勾画并三维重建,选择布针方式、脉冲长度、个数、电压等参数,从而使得消融区与靶体积最佳匹配,将消融并发症降到最低[6]。

2 动物实验

IRE作为一种新兴肿瘤消融方法,已在各种动物模型研究中证实了安全性和有效性,前期实验在猪、兔、鼠等动物的肝、胰腺、前列腺、肾以及四肢等部位进行了消融实验,收集了大量数据,证明了不可逆电穿孔的安全性和有效性[9-12]。

IRE消融小型猪肝,电极针放置在门静脉、肝动脉、胆囊附近时,动物均存活,消融区的血管、胆管以及

邻近组织均被保留,术中术后未发生心律失常、出血、胆汁漏等并发症,术后短时间内肝功能会出现短暂损害和炎症表现,随后逐渐恢复正常[13-15]。IRE 消融肝的优点在于:具有组织选择性,保留重要组织,毗邻胆管、血管等附近的肝肿瘤可以被精确消融而不损伤血管和胆管,甚至消融区内有血管,也不会导致血管畸形或破裂,也无"热沉效应",消融彻底。血管 IRE 消融大血管附近组织时[16],不会出现血栓、动脉瘤、动脉破裂等严重并发症,血管形态无明显改变,虽会导致血管平滑肌细胞数目短时间内变少,管径变薄,但血管弹力纤维仍旧存在,可保持血管腔的基本形态不变,因此,不会影响血管所供应的组织和器官功能。但部分实验表明,消融区会有炎症反应和小血管受影响,损伤血管内皮细胞,导致部分血管出现狭窄及组织纤维化[17]。

IRE 直接消融坐骨神经可导致轴索肿胀、破碎和远端轴索变性,造成肌肉弛缓性瘫痪,但神经内膜和束膜结构得以保存,坐骨神经连续性存在,髓鞘结构可以重建,神经纤维再生,功能也能恢复。李伟通过对鼠的坐骨神经行 IRE 消融,消融后所有小鼠都存活,但出现弛缓性瘫痪,7 ~ 10 周后功能恢复正常。因此肿瘤包绕神经不是 IRE 消融的禁忌证,但应进行消融后神经功能的恢复与锻炼。Luo 等[18]通过对新西兰白兔坐骨神经行 IRE 消融,结果也证明消融后导致神经损伤,但其结构和功能短时间内会恢复正常。

2013 年 Wimmer 等[19]利用 IRE 消融 6 头猪胰腺,术后小猪均存活至指定时间,病理学检查可见消融区域无血管异常,消融后 1 d 出现坏死、水肿,消融后 14 d可见局部纤维化,所有猪未出现淀粉酶和脂肪酶明显升高情况。动物前列腺的实验研究最早在 2007 年进行,Onik 等[12]借助猎犬首次开展了 IRE 消融前列腺的研究,结果消融后 6 条犬全部存活,病理检查可见消融区尿道结构完整,其内神经、血管腔保持正常。动物的肾消融研究早在 2011 年就报道过,Deodhar 等[20]对猪的肾消融,整个消融区未见温度相关性损伤,对肾皮质可造成完全坏死而对周围正常细胞影响较小。综上所有动物实验研究表明,IRE 在全身各部实体肿瘤中安全有效,且具有广泛的应用前景。

3 临床应用

IRE 首次应用于临床治疗前列腺癌,随后也在肝、胰腺、肾等部位的肿瘤治疗中得到广泛临床应用,这里主要介绍 IRE 在肝、胰腺实体肿瘤中的应用。

肝癌是我国死亡率第二的恶性肿瘤,仅次于肺癌(城市)或胃癌(农村),如不治疗,其五年生存率不足 1%,一般肝癌患者发现时已是晚期,仅有20% ~30% 的患者有手术切除指征,而化疗对其生存率无明显提高。临床上已证实 IRE 消融肝恶性肿瘤安全有效,可保留毗邻的组织,无血管损伤,也不损伤胆管。2013 年 Silk 等[21]通过对肿瘤距离肝内胆管小于 1 cm 的 11 例肝肿瘤患者行 IRE 治疗,评估胆管相关的并发症,比较 IRE 前后的上腹部 CT 影像,监测手术前后的血清胆红素和碱性磷酸酶,发现这 2 个指标术后有短暂的升高,而后恢复正常,行 IRE 治疗的11 例患者的 22 个病灶,仅 1 例需要胆管支架,其余均未发现胆管损伤。IRE 消融肝恶性肿瘤的主要并发症有肝脓肿、心肌梗死、气胸、心律失常和血胸等,消融中出现的并发症都可控和可预测。Niessen 等[3]回顾性分析71 例既不可切除又不能热消融的肝癌患者行 IRE 治疗后的生存时间,其总体中位生存时间是 26.3 个月,无治疗相关死亡。Cannon 等一项针对 44 例肝肿瘤患者行 IRE 消融的前瞻性多中心研究也证实了 IRE 消融肝肿瘤安全、有效,无治疗相关的死亡,出现的并发症主要为神经性膀胱、腹痛、侧腹痛,且均在 1 个月内得到了有效控制。

胰腺癌生长时多包绕血管、神经以及胰管等重要组织,由于其生长速度快,起病隐匿,一般发现时已是晚期,80% 的患者都已失去了手术机会,尤其是胰头部,其解剖位置较深,毗邻肠系膜上动脉、十二指肠、胆总管及腹腔干等重要结构,且周围神经组织丰富,利用射频、微波及冷冻等消融技术会导致相关血管组织损伤,易造成出血、胰漏等严重并发症[22-25],且由于热沉效应致消融不彻底,肿瘤易复发,胰腺癌放化疗效果很差,因此 IRE 消融已在胰腺癌消融方面有很大的优势,目前国内外广泛应用 IRE 治疗局部晚期胰腺肿瘤(local advanced pancreatic carcinoma, LAPC)。Martin 等[26]通过对 54 例晚期胰腺癌患者行 IRE 消融,对比常规放化疗,IRE 消融能够有效提高患者生存率。张肖等[27]对 5 例中晚期胰腺癌患者行 IRE 消融,取得了较好疗效。Martin 等[28]对 200 例 LAPC 研究发现,IRE 联合放化疗可提高患者的生存率,中位生存期高达 24.9 个月。刘少朋等[29]对 18 例 LAPC 行 IRE 消融,术后 CA19-9 水平逐渐降低,疾病控制率为83%,患者术后生活质量评分及疼痛评分较术前明显改善。IRE 消融胰腺癌的并发症主要有低血压、高血压、短暂性室性心律失常、急性胰腺炎、胃排空障碍、深静脉血栓、上消化道出血等,最终都得以控制[1,25]。

4 与其他消融方法比较

IRE 是一种非热消融方法,只需要很少的能量输入就可导致细胞死亡,IRE 消融用时更短、更高效,相

比其他物理消融,IRE 可以有效保留周围组织结构,不损伤血管、胆管、输尿管等组织结构,且不受热沉效应影响,消融更彻底,消融边界更清晰,由于 IRE 是诱导细胞凋亡,在 1 个月内就会出现很明显的病灶缩小,同时会激活人体内免疫系统,有助于机体对肿瘤的控制,因此,IRE 在治疗肿瘤方面有得天独厚的优势。

除了 IRE,肿瘤消融技术还有射频、微波和冷冻消融等,每一种技术都能在局部麻醉下进行,适应证广,在临床应用中有各自的优势和劣势[30-32]。射频消融是一种常用的肿瘤热消融技术,利用高频电流(大于 10 kHz)使活体中组织离子随电流变化的方向振动,从而使电极周围的组织相互摩擦产生热量,导致组织凝固性坏死,消融时针尖局部温度可达 60 ~ 80 ℃,一般消融范围以 3 cm 内为最佳。微波消融也是一种热消融技术,它在微波能量光谱中利用电磁波对组织产生热效应,产生的热能强于射频消融,消融时针尖周围温度可高达 120 ℃,因此消融范围更广,可达 7 ~ 8 cm。射频消融和微波消融都是被广泛使用的消融技术,但是因血流因素会出现热沉效应,使得消融血管附近的肿瘤时热量很难控制。而冷冻消融则是利用气体节流效应,即高压气体流经小孔后,在膨胀空间内产生急剧膨胀,吸收周围的热量,使其周围温度发生显著降低,通过冷冻及复温对肿瘤组织、细胞进行物理性杀灭。当肿瘤靠近大血管时,循环血会升高冷冻探针周围温度从而降低治疗效果,并且冷冻消融可引起消融边缘区的邻近结构组织损伤,导致消融不彻底,甚至无法实施冷冻消融。以射频消融为代表的温度消融会导致消融区的坏死和纤维化,病灶缩小所需时间更长。IRE 由于自身特性,其适应证有限。因 IRE 发射高压电脉冲会导致心律失常和肌肉震颤,所以 IRE 消融时需要心电监护和全身麻醉气管插管,患者有心律失常或近期有心梗等情况则成为绝对禁忌。体内金属异物如安装的心脏起搏器或胆道支架等的存在也是 IRE 消融的绝对禁忌证,消融区金属支架的存在会导致消融区电场重新分布,使消融区出现异常高温导致出血甚至死亡。Månsson 等[33]报道了 1 例 IRE 消融时因胆道支架导致死亡的严重并发症。IRE 消融范围有限,治疗范围一般为 5 cm 内的肿瘤,且以 3 cm 左右消融效果最佳[34]。

5 应用前景与展望

目前,微创消融作为一种肿瘤局部治疗的方法,在临床中应用越来越广泛,但对于毗邻大血管、胆管、输尿管等重要组织结构的肿瘤,常规的温度消融则是禁区,消融风险大,且由于热沉效应导致消融不完全,疗效欠佳,肿瘤易复发。而 IRE 因不损伤血管、胆管、输尿管等组织结构,不受热沉效应影响的特点,在复杂部位肿瘤消融的应用前景很广泛。然而,由于 IRE 消融机制并未完全研究透彻,临床中也存在一些问题。尽管 IRE 被认为是非热消融,但在很多研究中观察到了热效应,如消融区的气泡、消融针周边温度升高,病理切片染色中观察到细胞凋亡和坏死并存等现象,表明 IRE 消融存在着少量的热效应[35],而消融时出现的热效应会产生和射频、微波类似的热损伤。这些热效应与消融参数关系尚未完全明确,消融电压、电极针长度、电极间距、脉冲数、脉冲长度、单个脉冲时长等消融参数如何设置使得消融效果最优化是今后研究的方向。在当前术前计划中,未考虑到不同组织异质性,导致同样参数条件下不同组织的消融范围不一样,如何根据不同组织和个体制定个性化术前计划方案也是待解决的问题。另外,手术需要在全麻下使用肌松剂并在心电监护中进行,消融时的心率失常、肌肉收缩等问题导致其临床应用受限。研究表明,提高脉冲重复频率可缓解肌肉收缩,使用高频复合脉冲会大大降低术中肌肉收缩程度[36]。现已有复合脉冲在动物实验中得到了初步验证,我国重庆大学自主研发的复合脉冲治疗仪已申请国家专利,正在积极进行临床前期研究,这种复合脉冲通过交替产生正负电脉冲同时提高脉冲重复频率,能够有效地缓解治疗过程中的肌肉收缩问题,并且有望实现各向异性组织内部的电场均匀分布,届时,这种复合脉冲消融也能在局麻下进行,将会大大增加消融适应证[37]。在以后的研究中,针对如何扩大适应证、减少并发症、提高消融有效性等方面将会是未来很长一段时间内的研究重点。

[参考文献]

[1] Yan L,Chen YL,Su M,et al. A single-institution experience with open irreversible electroporation for locally advanced pancreatic carcinoma [J]. Chin Med J (Engl),2016,129(24):2920 - 2925. doi:10.4103/0366 - 6999.195476.

[2] Scheltema MJ,van den Bos W,Wagstaff PG,et al. Irreversible electroporation,a new modality in focal therapy for prostate cancer[J]. Arch Esp Urol,2016,69(6):337 - 344.

[3] Niessen C,Beyer LP,Pregler B,et al. Percutaneous ablation of hepatic tumors using irreversible electroporation:a prospective safety and midterm efficacy study in 34 patients[J]. J Vasc Interv Radiol,2016,27(4):480 - 486. doi:10.1016/j.jvir.2015.12.025.

[4] Narayanan G,Doshi MH. Irreversible electroporation (IRE) in renal tumors [J]. Curr Urol Rep,2016,17(2):15. doi:10.1007/s11934 - 015 - 0571 - 1.

[5] 孙 钢. 不可逆电穿孔技术消融肿瘤研究进展[J]. 介入放射学杂志,2015,24(4):277 - 281. doi:10.3969/j.issn.1008 - 794X.2015.04.001.

[6] 魏颖恬,肖越勇,张 肖,等. 胰腺癌纳米刀消融参数的设置原则与临床应用[J]. 中国介入影像与治疗学,2017,14(4):252 - 255. doi:10.13929/j.1672 - 8475.201612021

[7] Chapiro J, Geschwind JF. Science to practice: systemic implications of ablative tumor therapies-reality uncovered and myths exposed? [J]. Radiology, 2016, 280(2): 329 - 331. doi: 10.1148/radiol.2016160505.

[8] 宁周雨,王 鹏,陈 颢,等. 兔胰腺移植瘤纳米刀、冷冻、射频的对比研究[J]. 第二军医大学学报, 2016, 37(1): 10 - 16. doi: 10.16781/j.0258 - 879x.2016.01.0010.

[9] José A, Sobrevals L, Ivorra A, et al. Irreversible electroporation shows efficacy against pancreatic carcinoma without systemic toxicity in mouse models[J]. Cancer Lett, 2012, 317(1): 16 - 23. doi: doi: 10.1016/j.canlet.2011.11.004.

[10] Song Y, Zheng J, Yan M, et al. The effect of irreversible electroporation on the femur: experimental study in a rabbit model[J]. Sci Rep, 2015, 5: 18187. doi: 10.1038/srep18187.

[11] Wendler JJ, Porsch M, Huhne S, et al. Short- and mid-term effects of irreversible electroporation on normal renal tissue: an animal model [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2013, 36(2): 512 - 520. doi: 10.1007/s00270 - 012 - 0452 - 7.

[12] Onik G, Mikus P, Rubinsky B. Irreversible electroporation: implications for prostate ablation[J]. Technol Cancer Res Treat, 2007, 6(4): 295 - 300. doi: 10.1177/153303460700600405.

[13] Vogel JA, van Veldhuisen E, Agnass P, et al. Correction: time-dependent impact of irreversible electroporation on pancreas, liver, blood vessels and nerves: a systematic review of experimental studies[J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0174018. doi: 10.1371/journal.pone.0174018.

[14] Chen X, Ren Z, Zhu T, et al. Electric ablation with irreversible electroporation (IRE) in vital hepatic structures and follow-up investigation [J]. Sci Rep, 2015, 5: 16233. doi: 10.1038/srep16233.

[15] 张 欣,肖越勇,杜 鹏,等. 经皮纳米刀消融小型猪肝组织的安全性及有效性[J]. 中国介入影像与治疗学, 2015, 12(5): 259 - 262. doi: 10.13929/j.1672 - 8475.2015.05.002.

[16] Distelmaier M, Barabasch A, Heil P, et al. Midterm safety and efficacy of irreversible electroporation of malignant liver tumors located close to major portal or hepatic veins[J]. Radiology, 2017, 285(3): 1023 - 1031. doi: 10.1148/radiol.2017161561.

[17] Lee YJ, Lu DS, Osuagwu F, et al. Irreversible electroporation in porcine liver: short- and long-term effect on the hepatic veins and adjacent tissue by CT with pathological correlation[J]. Invest Radiol, 2012, 47(11): 671 - 675. doi: 10.1097/RLI.0b013e318274b0df.

[18] Luo X, Qin Z, Tao H, et al. The safety of irreversible electroporation on nerves adjacent to treated tumors[J]. World Neurosurg, 2017, 108: 642 - 649. doi: 10.1016/j.wneu.2017.09.049.

[19] Wimmer T, Srimathveeravalli G, Gutta N, et al. Comparison of simulation-based treatment planning with imaging and pathology outcomes for percutaneous CT-guided irreversible electroporation of the porcine pancreas: a pilot study[J]. J Vasc Interv Radiol, 2013, 24(11): 1709 - 1718. doi: 10.1016/j.jvir.2013.05.056.

[20] Deodhar A, Monette S, Single GW, et al. Renal tissue ablation with irreversible electroporation: preliminary results in a porcine model[J]. Urology, 2011, 77(3): 754 - 760. doi: 10.1016/j.urology.2010.08.036.

[21] Silk MT, Wimmer T, Lee KS, et al. Percutaneous ablation of peribiliary tumors with irreversible electroporation[J]. J Vasc Interv Radiol, 2014, 25(1): 112 - 118. doi: 10.1016/j.jvir.2013.10.012.

[22] Fegrachi S, Besselink MG, van Santvoort HC, et al. Radiofrequency ablation for unresectable locally advanced pancreatic cancer: a systematic review[J]. HPB (Oxford), 2014, 16(2): 119 - 123. doi: 10.1111/hpb.12097.

[23] Girelli R, Frigerio I, Giardino A, et al. Results of 100 pancreatic radiofrequency ablations in the context of a multimodal strategy for stage III ductal adenocarcinoma[J]. Langenbecks Arch Surg, 2013, 398(1): 63 - 69. doi: 10.1007/s00423 - 012 - 1011 - z.

[24] 牛立志,曾健滢,张志凯,等. 纳米刀治疗胰腺癌现状[J]. 中华胰腺病杂志, 2014, 14(6): 420 - 423. doi: 10.3760/cma.j.issn.1674 - 1935.2014.06.019.

[25] Martin RC, Philips P, Ellis S, et al. Irreversible electroporation of unresectable soft tissue tumors with vascular invasion: effective palliation[J]. Bmc Cancer, 2014, 14(1): 540. doi: 10.1186/1471 - 2407 - 14 - 540.

[26] Martin RCG, McFarland K, Ellis S, et al. Irreversible electroporation in locally advanced pancreatic cancer: potential improved overall survival [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(3): S443 - S449. doi: 10.1245/s10434 - 012 - 2736 - 1.

[27] 张 肖,肖越勇,何晓锋,等. CT引导下经皮纳米刀消融术在不可切除胰腺肿瘤中的临床应用[J]. 中国介入影像与治疗学, 2015, 12(10): 583 - 587. doi: 10.13929/j.1672 - 8475.2015.10.001

[28] Martin RC 2nd, Kwon D, Chalikonda S, et al. Treatment of 200 locally advanced (stage III) pancreatic adenocarcinoma patients with irreversible electroporation: safety and efficacy[J]. Ann Surg, 2015, 262(3): 486 - 494. doi: 10.1097/SLA.0000000000001441.

[29] 刘少朋,李晓勇,程冰冰. 纳米刀消融术治疗局部晚期不可切除胰腺癌安全性及疗效评价[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(9): 1259 - 1265. doi: 10.3978/j.issn.1005 - 6947.2016.09.006.

[30] Lyu T, Wang X, Su Z, et al. Irreversible electroporation in primary and metastatic hepatic malignancies: a review[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(17): e6386. doi: 10.1097/MD.0000000000006386.

[31] Wen L, Zhang Y, He G, et al. Effects of radiofrequency ablation versus other ablating techniques on hepatocellular carcinomas: a systematic review and meta-analysis[J]. World J Surg Oncol, 2017, 15(1): 126. doi: 10.1186/s12957 - 017 - 1196 - 2.

[32] 范卫君. 射频、微波、冷冻消融治疗肿瘤的临床应用及优势对比[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(21): 3447 - 3448. doi: 10.3969/j.issn.1006 - 5725.2013.21.001.

[33] Månsson C, Nilsson A, Karlson BM. Severe complications with irreversible electroporation of the pancreas in the presence of a metallic stent: a warning of a procedure that never should be performed[J]. Acta Radiol Short Rep, 2014, 3(11): 29 - 46. doi: 10.1177/2047981614556409.

[34] Thomson KR, Kavnoudias H. Introduction to irreversible electroporation--principles and techniques[J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2015, 18(3): 128. doi: 10.1053/j.tvir.2015.06.002.

[35] Faroja M, Ahmed M, Appelbaum L, et al. Irreversible electroporation ablation: is all the damage nonthermal? [J]. Radiology, 2013, 266(2): 462. doi: 10.1097/MPA.0000000000000793.

[36] 姚陈果. 新型复合脉冲不可逆电穿孔治疗肿瘤关键技术及临床应用研究进展[J]. 高电压技术, 2018, 44(1): 248 - 263. doi: 10.13336/j.1003 - 6520.hve.20171227031.

[37] Siddiqui IA, Kirks RC, Latouche EL, et al. High-frequency irreversible electroporation: safety and efficacy of next-generation irreversible electroporation adjacent to critical hepatic structures[J]. Surg Innov, 2017, 24(3): 276 - 283. doi: 10.1177/1553350617692202.

(编辑:魏 源)