

热疗的发展历程与展望

唐劲天^{1,2}, 郭静³, 阳兵^{2,4}, 张晓冬^{2,4}

1. 清华大学工程物理系; 粒子技术与辐射成像教育部重点实验室, 北京 100084
2. 中国热疗医学产业技术创新战略联盟, 北京 100084
3. 中日友好医院临床医学研究所, 北京 100029
4. 北京经纬浩联医疗科技有限公司, 北京 100176

摘要 热疗是一种历史悠久的疾病治疗方法, 在中国和世界各地都有用热疗治愈疾病的历史记载。本文主要从技术、产品和临床3个方面综合回顾了现代热疗的发展历程, 分析了微波、射频、超声等热疗技术的进步和磁感应热疗等新型热疗技术的出现。分析表明, 目前热疗已经发展到了一个新的高度, 可以实现更高的治疗温度, 温度控制更精确, 副作用更小, 疗效更好; 在肿瘤治疗领域, 热疗甚至有可能成为一种新的主流治疗手段, 在一些常见的良性疾病治疗方面也将得到更广泛的应用。

关键词 热疗; 微波; 射频; 超声; 磁感应

中图分类号 R730.59

文献标志码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2014.30.001

History and Prospects of Hyperthermia

TANG Jintian^{1,2}, GUO Jing³, YANG Bing^{2,4}, ZHANG Xiaodong^{2,4}

1. Key Laboratory of Particle & Radiation Imaging of the Ministry of Education; Department of Engineering Physics, Tsinghua University, Beijing 100084, China
2. China Hyperthermia Medical Industry Technology Innovation Strategic Alliance, Beijing 100084, China
3. Institute of Clinical Medical Sciences, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China
4. Beijing Jingwei Haolian Medical Technology Co., Ltd., Beijing 100176, China

Abstract Hyperthermia has a long history of disease treatment in China and around the world. There are historical records of cure of diseases using hyperthermia. This article provides a comprehensive review of the history of the modern technology of hyperthermia from three aspects: The technology, products, and clinical development, introducing various technologies, such as microwave hyperthermia, radio frequency, ultrasound, and new technologies such as magnetic induction hyperthermia. The current hyperthermia technology has developed to a new height, with higher treatment temperature, more precise temperature control, less side effects, and better efficacy. In the field of cancer treatment, hyperthermia may become a new mainstream treatment, and will be more widely applied in common benign disease treatment as well.

Keywords hyperthermia; microwave; radio frequency; ultrasound; magnetic induction

热疗(hyperthermia)一词源于希腊文,意思是高热或过热,是一门古老的医学。自有文明史以来,人类就懂得用热来治疗疾病。在古希腊、埃及、中国以及日本都有使用热水浴治疗疾病的记载。中国古代的医生用砭石和火治疗疾病,并以此创造了针灸术;《外台秘要》中也记载了用千金灸治疗瘰癧(可能是结核或肿瘤)的方法,这可能是有关热疗最早的

记录,现在民间仍流传着用火针、小烙铁治疗外科疾病,其中也包括浅表的肿瘤。几千年前中国就已经使用药物熏蒸、药浴、热水浴、温泉浴、艾灸、火罐等方法治疗疾病,在5000年以前的埃及,医生的文稿中就有用加温治疗乳腺肿瘤的记载,这是现今发现的西方关于热疗的最早文献记录。被称为“医学之父”的古希腊名医 Hippocrates 就曾用加热治疗肿瘤,他

收稿日期:2014-08-13;修回日期:2014-10-10

作者简介:唐劲天,教授,研究方向为肿瘤学,电子信箱:tangjt@mail.tsinghua.edu.cn

引用格式:唐劲天,郭静,阳兵,等.热疗的发展历程与展望[J].科技导报,2014,32(30):15-18.

认为:“药物不能治的可用手术治,手术不能治的可用热来治疗,热不能治的就无法治了”,在一定程度上预言了热疗在肿瘤治疗中的作用。

1866年,Busch^[1]发表了世界上第一篇关于发热有助于治疗肿瘤的医学论文,报告了1例经病理证实的面部肉瘤患者感染丹毒2次,引起高热后肿瘤消失,患者由此得以存活。1884年,Bruns报告了1例晚期恶性黑色素瘤病例,感染丹毒引起高热持续数天后肿瘤消失,8年未出现复发和转移现象。1893年,Coley发表了有关“发热疗法”的研究,实验性地给患者注射化脓性链球菌及铜绿假单胞菌混合提取物(即丹毒毒素,也称Coley毒素),诱发患者发热,体温升高至38~40℃,治疗了38例晚期癌症,对患者随访27年,其中12例治愈,另有19例得到好转,5年生存率达到60%,此外,Coley还曾用人工接种丹毒的方法治愈了10例肉瘤患者,其中2例发热最高的患者,分别存活了27年和7年。

西方学者曾统计1866年后的50年有记录的病案,在166例癌自然消退的患者中,72例曾有高热、严重感染或使用热疗的历史;26例肉瘤消退者中,19例曾有发热、感染病史,以后陆续有学者报道用加热结合其他疗法提高了治疗肿瘤的疗效。在近代,Robdendury在1918年报告了166例未经治疗的恶性肿瘤自行消退的病例,这些患者中,72例伴有严重感染并发高热的病史。1953年,Helen Naut报告了用Coley毒素诱发高热,治疗30例软组织肉瘤、淋巴瘤、宫颈癌等,其中有25例生存达10年以上。1957年,Selawry整理了450例恶性肿瘤自行消退的病例报告,发现至少有150例有因患疟疾、伤寒等疾病而诱发高热的病史。这一系列的发现证实了热与肿瘤消退的关系,引起人们的重视,并由此拉开了热疗现代生物学研究的序幕。

1 现代肿瘤热疗的发展

1975年,在日内瓦召开了第1次国际加温治疗癌症会议^[2]。1978年,美国癌症协会召开第1次美国加温治疗癌症会议,并在此后每年召开一次。1978年,中国首先由河南省肿瘤医院与有关单位协作开展了有关微波加温治疗癌症的基础和临床实验研究。1980年,北京、上海也相继开展了相关研究。1981年第1次全国肿瘤热疗会议在北京召开,至今已召开9次。

热疗生物学研究方面,中国在低热诱导肿瘤细胞凋亡,热休克蛋白的产生、作用、意义,热疗与免疫,热疗与热耐,分子水平的热生物学研究等方面获得多项重要的研究进展,为肿瘤热疗技术的发展和推广应用奠定了重要的基础。

临床应用方面^[3],中国于20世纪70年代开始进行肿瘤热疗技术的临床研究与应用,并曾于20世纪80年代初在射频透热综合治疗膀胱癌和微波透热综合治疗食管癌方面取得初步成果。随着一批新型热疗设备的问世,以及腹腔热灌注治疗和热化疗、全身热疗开始应用于临床,中国肿瘤热疗已经进入一个新的发展阶段。

2 近现代热疗加温技术的发展概况

虽然热对很多疾病尤其是肿瘤有独特的疗效很早就被发现,但因当时加温技术的落后使其推广应用极为缓慢。如中国古代所采用的热水浴、艾灸、火针和小烙铁等方法均有加温速率慢,热源能量低且热量难以进入人体内部,对深层肿瘤疗效差等缺点。而近代西方科学家所采用的病毒诱导人体升温的方法,由于不好估计人体对病毒反应的程度,而且可能诱发机体免疫反应,因此具有更大的危险性。这些都限制了热疗的推广应用和进一步发展。

随着近代科技的发展尤其是物理加温技术的发展,热疗进入了一个新的发展时期,首先是加温技术手段的多样化,如出现了射频、微波、超声、激光、红外线和磁感应等加温新技术(表1),它们的共同特点是大幅提高了能量并能够进行局部加温,使热疗的发展摆脱了传统加温技术的限制,从全身热疗迈向局部热疗,从低温热疗发展到高温热疗,提高了热疗对局部尤其是深层肿瘤的疗效。其次是现代电子技术和医学影像学的发展使得热疗过程中的精确控温和体内精确定位成为可能,在达到治疗目的的同时使正常组织的损伤程度降低。

表1 热疗加温技术的发展

Table 1 Development of hyperthermia heating technology

年代	事件
1898	Westermarck首次使用射频线圈做辐射器对宫颈癌进行热疗
1910	德国科学家发现超声的人体热效应
1936	Denier首次使用了微波(375 MHz)进行热疗
1957	Gilchris采用Fe2O3作介质首次进行磁感应热疗的研究
1961	高强度聚焦超声技术首次应用于乳腺癌晚期的辅助治疗
1965	McGuff首次将激光用于肿瘤治疗
1979	世界首台微波凝固治疗仪问世
1983	Nd: YAG激光组织间隙热疗正式用于治疗实体瘤
1990	射频消融技术用于肝恶性肿瘤的治疗
1996	肿瘤的射频消融治疗技术得到美国食品药品监督管理局(FDA)认可
2003	磁感应热疗问世并进入临床应用

3 热疗设备的发展历史

在近代热疗加温技术取得突破之前,严格来说并无真正意义上的专用热疗设备,人们只能利用热水浴或者火针来达到治疗的目的。直到近现代,随着热疗加温技术的进步和现代工程学、生物学的发展,热疗再度兴起,热疗设备也随之得到发展。

20世纪70年代以前,国外兴起高热治疗恶性肿瘤,研制了第一代肿瘤热疗机,但实际是传统的理疗加热设备,没有

考虑加热辐射器的热场特性及测温仪器等问题,仅凭患者热感控制加热功率大小进行治疗。

20世纪70年代末,国外开始发展第二代肿瘤热疗机,加热辐射器可在标准体模下测出加热特性比吸收率(specific absorption rate, SAR)分布,这样能以量化的方法比较和评价辐射器物理加热持续性的好坏,并可由此了解有效加热面积(EHS)及有效加热深度(EHD)等,与此同时又强调了热疗时准确测温的重要性。

20世纪80年代初期,微波、射频热疗设备成为研发的热点,设计重点是加热物理与辐射器,出现了各种单点、多点无干扰测温探头及仪器,逐渐为热疗加热技术的规范化和疗效保证提供了基本条件^[4]。第三代肿瘤热疗机多采用多元辐射源,即将多个小辐射元安排于一个大辐射器内,试图通过对各辐射元的功率及相位控制操作和调节加热区SAR的形状和分布。如日本Kato提出6电容元阵(6对电容聚焦形)射频辐射器,美国Sigma60的环形排列8振元辐射器,法国的Jasmin三电容射频辐射器,以及美国近年出现的新一代Sonotherm超声16元阵辐射器等,其中Sonotherm是将辐射器的多元阵化与肿瘤体积的多元化一一对应。

20世纪80年代中至90年代初,依照SAR分布设计和改善辐射器性能。代表性产品有日本的RF8和美国的BSD1000。超声加热系统的研制也受到重视,如Sonotherm1000^[5],国产的高强度聚焦超声等设备都属于这一类,目前已经进入临床应用阶段。

20世纪90年代中至90年代末射频热疗(Sigma60、Sigma-eye等)^[6],体外高强聚焦超声热疗系统(重庆海扶医疗科技股份有限公司),大功率射频热疗系统(深圳先科医疗设备有限公司的射频热疗机和吉林省迈达医疗器械有限公司的双频射频热疗机),高功率微波热疗机(湖南舒泰医疗设备有限公司UHR-2000微波热疗机),多元微波系统(BSD2000)等一系列高品质的热疗机进入临床应用。

21世纪以来,各种已有肿瘤热疗设备在逐步完善中,肿瘤热疗的新技术也不断发展。影像引导射频、微波、高强度聚焦超声(HIFU)和激光等局部热消融技术发展较快,疗效显著,已成为继手术、放疗和化疗之后肿瘤治疗的重要手段之一。微创热消融治疗在一些实体瘤的治疗上取得了一定的疗效。磁感应热疗的体外实验及动物实验研究已经取得了令人鼓舞的效果,并且在临床试用中也显示出其潜在的优势。MRI和CT无创测温技术应用于临床,显示了良好的前景。基因、免疫(HSP)治疗与热疗的结合,治疗方式多元化,气化、固化、微创介入凝固治疗、传统热疗^[7](42~45℃)、高温热疗(46~60℃)、全身热疗等都得到很大的发展。

4 中国热疗加温技术发展概况

中国虽然是最早将热疗用于防治疾病的国家之一,但长期以来热疗加温技术的发展停滞不前,尤其是到了近代,西

方国家的科技获得大发展,新的热疗加温技术不断出现,迅速加大了与中国热疗技术水平的差距。新中国成立前,中国医疗器械生产仅有70多个器械小作坊、2个医疗器械厂,全部人员仅有3000人。新中国成立后,中央政府大力发展医疗卫生事业,至1950年已能生产一些手术器械和理疗设备。1952年试制成功中国第一台200 mA X线机,接着国产医用电子仪器不断推出,逐步逐项填补了国内医疗设备的许多空白。但中国热疗设备的真正发展始于20世纪70年代末,从这时开始,中国热疗技术进入高速发展时期,微波、射频、超声聚焦、磁感应热疗^[8]等技术先后得到应用并不断完善。

5 中国热疗设备研发历史

20世纪70年代末,北京广播器材厂开发了13.56 MHz的大功率热疗机,设计和制作比较简陋,无良好的匹配系统,治疗时高频电磁波向空间散射量较大,也没有高精度的不受电磁波干扰的测温系统,使用不便,但也提供了初步经验,是一次有益的尝试^[9]。

20世纪80年代初,肿瘤热疗的仪器设备采用理疗常用的微波(频率2450 MHz),治疗机只能用于表浅、体积较小的肿瘤治疗,对深部肿瘤的治疗必须采用大功率射频热疗机,甚至用退役的大功率(1000 W)短波电机,配上电容电极用于透热治疗,机器无功功率输出记录,也无散热和测温系统,治疗功率只能靠公式计算透热功率,透热治疗受到一定的限制。温度测量采用热敏电阻测温方法,由于测温引线系金属导体,会受到电磁波的干扰,因此测温时必须停机。

20世纪90年代,中国的深圳先科医疗设备有限公司、吉林省迈达医疗器械有限公司、上海淞行实业有限公司等也先后自行设计开发了各种类型的功率不同的射频热疗机。淞行公司产品的特点为:13.56 MHz,循环水冷系统可避免皮肤过热,备有腔内热疗电极的特点在于不用体表的无效电极。迈达公司生产的热疗机有2对极板,相互垂直,一对40 MHz,另一对38 MHz,可以称为差频电容式治疗机。

20世纪90年代初,中国自行设计并批量生产了WR-II型、MH-I型微波热疗机。其工作频率为915 MHz,输出功率200 W,机器有自动测温、控温系统,既能进行体表肿瘤的透热治疗,也能进行体腔内(食管、直肠、宫颈等)肿瘤的透热治疗,为国内肿瘤热疗的广泛开展提供了透热设备。

20世纪90年代中期,国内已能设计、生产SR-1000型肿瘤射频热疗机。它可对深部肿瘤进行有效的透热治疗,且不受高频电磁波干扰,高精度的测温系统使射频局部透热治疗深部恶性肿瘤更安全、更科学、更有效,该热疗机的某些技术指标已超过国外同类型热疗机水平。

另外,中国人民解放军总医院研发微波凝固治疗技术,这种微波凝固治疗仪是分时、双导(即有2个电极)的新结构,可一次原位整体凝固杀死5 cm以内的肝癌肿块。同时,该院建立了肝癌微波治疗三维热场的计算机模拟、预测系统,能

连续动态监测治疗中的温度场改变。还进行了微波凝固肝内血流的功率、作用时间与血管管径间关系的研究,实现了高功率微波凝固阻断肝内血流,提高了疗效。此后,北京、河南等地也先后研制出微波消融治疗机,用于肝癌等实体瘤的消融治疗。

中国在20世纪90年代还先后研制出3类HIFU仪器,于1997年底正式开始临床试验,并在1998年6月举行的第16届世界声学大会上进行报告,引起了国际上同行专家的高度重视。中国学者研发了高强度、短聚焦的高强超声治疗技术及三维旋转定位立体组合扫描技术,形成精确的HIFU肿瘤定位扫描适形治疗系统,促进了肿瘤无创性治疗新领域的发展,带来了较好的社会效应和经济效益,从而使中国在医用超声领域治疗应用技术上处于领先地位。

近10年中国热疗事业处于迅猛发展阶段,肿瘤热疗已成为肿瘤综合治疗手段之一,逐步被许多大型肿瘤医院研究应用。中国在热疗设备方面也取得了很多成就,研制生产了一大批高性能的热疗机,如2004年东南大学研发出交变磁场小型实验加热模拟装置;同年清华大学与深圳双平电源设备有限公司联合研发了大型磁感应中试设备^[10],并开始临床治疗设备的研发;2007年清华大学与福州浩联医疗科技发展有限公司合作完成了肿瘤磁感应热疗临床样机研发,临床样机为第三代磁感应热疗设备,频率和外形均超过国外的指标^[11-15],提高了热疗的安全性、有效性和可控性。

6 结论

在肿瘤治疗方面,传统的手术、放化疗的发展已经到了一个瓶颈的阶段,而随着热疗技术的发展,传统热疗之前所面临的治疗温度难以提高、温度控制不精确、测温难、温度分布不理想等问题逐渐得到解决,热疗方法在肿瘤的治疗领域也将发挥更大的作用。

参考文献(References)

- [1] 范建中, 刘国龙, 吴红瑛. 肿瘤热疗技术[C]//第一届中国肿瘤靶向治疗技术大会论文集. 北京: 中国生物医学工程学会, 2003.
Fan Jianzhong, Liu Guolong, Wu Hongying. Tumour hyperthermia technology[C]//Proceedings of the first Session of the China Targeted Cancer Therapy Technology Conference. Beijing: Chinese Society of Biomedical Engineering, 2003.
- [2] 赵世俊, 郭启勇. 肿瘤热疗研究进展[J]. 国外医学临床放射学分册, 2004, 27(4): 252-255.
Zhao Shijun, Guo Qiyong. The progress of tumour hyperthermia[J]. International Journal of Clinical Radiology Volume, 2004, 27(4): 252-255.
- [3] 荆文华, 丁亚援. 肿瘤热疗的临床应用研究进展[J]. 护理研究, 2007, 21(20): 1779-1800.
Jin Wenhua, Ding Yayuan. Progress in the clinical application of hyperthermia[J]. Nursing Research, 2007, 21(20): 1779-1800.
- [4] 文海明, 吴水才, 赵磊, 等. 微波热疗中的关键技术及其热点问题[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(4): 731-734.

- Wen Haiming, Wu Shuicai, Zhao Lei, et al. The key technology of microwave hyperthermia and hot issues[J]. China Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2009, 13(4): 731-734.
- [5] 姜晓婷, 菅喜岐. 高强度聚焦超声热疗技术的发展和应[J]. 国际生物医学工程杂志, 2006, 29(6): 379-381.
Jiang Xiaoting, Jian Xiqi. Development and application of high intensity focused ultrasound hyperthermia technology[J]. International Journal of Biomedical Engineering, 2006, 29(6): 379-381.
- [6] 吴祈耀. 对我国肿瘤热疗技术发展的思考和建议[J]. 中国医疗器械信息, 2005, 11(2): 58-61.
Wu Qiyao. Technological development hyperthermia on our thinking and recommendations[J]. China Medical Devices Information, 2005, 11(2): 58-61.
- [7] Atanackovic D, Pollok K, Faltz C, et al. Patients with solid tumors treated with high- temperature whole body hyperthermia show a redistribution of naive/memory T-cell subtypes[J]. American Journal of Physiology Regulatory Integrative and Comparative Physiology, 2006, 290(3): 585-594.
- [8] 唐露新, 刘伟学, 唐劲天. 交变磁场感应肿瘤热疗设备的研究[J]. 中国微创外科杂志, 2007, 7(11): 1027-1030.
Tang Luxin, Liu Weixue, Tang Jingtian. Research alternating magnetic field induced hyperthermia equipment[J]. Chinese Journal of Minimally Invasive Surgery, 2007, 7(11): 1027-1030.
- [9] 邱学军, 刘杰, 唐劲天, 等. 从一张白卷到五彩缤纷的肿瘤治疗设备[J]. 中国医疗器械信息, 2010, 16(1): 26-58.
Qiu Xuejun, Liu Jie, Tang Jingtian, et al. From a quiz to colorful cancer treatment equipment[J]. China Medical Devices Information, 2010, 16(1): 26-58.
- [10] 胡润磊, 刘轩, 唐劲天, 等. 磁流体热疗治疗小鼠Lewis肺癌的实验研究[J]. 中国微创外科杂志, 2007, 7(11): 1043-1045.
Hu Runlei, Liu Xuan, Tang Jingtian, et al. Experimental study of magnetic fluid hyperthermia treatment of mice with Lewis lung cancer [J]. Journal of Minimally Invasive Surgery, 2007, 7(11): 1043-1045.
- [11] Johannsen M, Thiesen B, Jordan A, et al. Magnetic fluid hyperthermia (MFH) reduces prostate cancer growth in the orthotopic dunning R3327 rat model[J]. Prostate, 2005, 64(3): 283-292.
- [12] Tanaka K, Ito A, Kobayashi T, et al. Intratumoral injection of immature dendritic cells enhances antitumor effect of hyperthermia using magnetic nanoparticles[J]. International Journal of Cancer, 2005, 116(4): 624-633.
- [13] Ita A, Matsuoka F, Honda H, et al. Antitumor effects of combined therapy of recombinant heat shock protein 70 and hyperthermia using magnetic nanoparticles in an experimental subcutaneous murine melanoma[J]. Cancer Immunology Immunotherapy, 2004, 53(1): 26-32.
- [14] Matsumine A, Kusuzaki K, Matsubara T, et al. Novel hyperthermia for metastatic bone tumors with magnetic materials by generating an alternating electromagnetic field[J]. Clinical and Experimental Metastasis, 2007, 24(3): 191-200.
- [15] Gneveckow U, Jordan A, Scholz R, et al. Description and characterization of the novel hyperthermia- and thermoablation-system MFH 300F for clinical magnetic fluid hyperthermia[J]. Medical Physics, 2004, 31(6): 1444-1451.

(责任编辑 王媛媛)