

纳米刀消融术在不可切除胰腺癌治疗中的应用现状及展望

刘少朋, 李晓勇, 陈升阳, 程冰冰

■背景资料

从20世纪80年代开始, 电化学疗法已广泛应用于杀灭微生物、细胞融合、基因转染、癌症治疗等多个方面, 进一步研究证实了高强度的脉冲电场可通过使细胞膜形成不可逆的孔洞, 使其无法维持内环境的正常生理平衡, 进而诱导肿瘤细胞的不可逆凋亡, 达到选择性杀死肿瘤细胞的目的, 纳米刀消融术即是在这种机制和背景下诞生的。

刘少朋, 李晓勇, 陈升阳, 程冰冰, 郑州大学第五附属医院肝胆胰脾外科 河南省郑州市 450000

刘少朋, 主要从事肝胆胰脾肿瘤的基础与临床研究。

作者贡献分布: 本文综述由刘少朋完成; 刘少朋、陈升阳及程冰冰参与相关资料收集及文章修改; 李晓勇审核。

通讯作者: 李晓勇, 教授, 主任医师, 450000, 河南省郑州市二七区康复前街3号, 郑州大学第五附属医院肝胆胰脾外科。
lixxy64@126.com
电话: 0371-66916553

收稿日期: 2015-11-19
修回日期: 2015-12-01
接受日期: 2015-12-07
在线出版日期: 2016-02-08

Application of nanoknife ablation in unresectable pancreatic carcinoma: Present situation and prospects

Shao-Peng Liu, Xiao-Yong Li, Sheng-Yang Chen, Bing-Bing Cheng

Shao-Peng Liu, Xiao-Yong Li, Sheng-Yang Chen, Bing-Bing Cheng, Department of Hepatobiliary-Pancreatic Surgery, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Correspondence to: Xiao-Yong Li, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary-Pancreatic Surgery, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 3 Kangfuqian Street, Erqi District, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China. lixy64@126.com

Received: 2015-11-19
Revised: 2015-12-01
Accepted: 2015-12-07
Published online: 2016-02-08

■同行评议者

陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科

Abstract

Pancreatic cancer is a common malignant

tumor of the digestive system with rapid progression and poor prognosis. The pathogenesis of pancreatic cancer is still unclear. Its incidence of is significantly rising, ranking fourth among all malignant tumors. Up to now, main therapeutic methods for pancreatic cancer contain surgical treatment, local ablation therapy, local radiotherapy, systemic chemotherapy, molecular targeted therapy, biological treatment and so on. Surgical treatment is still the only way to cure pancreatic cancer. However, most cases of pancreatic cancer are diagnosed at advanced stages, and only 20% of patients have a resectable disease. With the development of medical technology, nanoknife ablation, which is based on irreversible electroporation (IRE), has already come into people's vision. Both animal experiments and clinical studies have showed promising results. In this paper, we will discuss the present situation and prospects of application of nanometer knife ablation in the treatment of unresectable pancreatic carcinoma.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nanoknife; Ablation; Unresectable; Pancreatic carcinoma

Liu SP, Li XY, Chen SY, Cheng BB. Application of nanoknife ablation in unresectable pancreatic carcinoma: Present situation and prospects. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 542-548 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/542.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i4.542>

摘要

胰腺癌是常见的一种消化系恶性肿瘤, 具有

发病隐匿、进展迅速、预后极差等特点,近年来发病率呈明显上升趋势,居恶性肿瘤第4位。目前为止,胰腺癌的治疗手段主要包括手术切除、局部消融疗法、局部放疗、全身化疗、分子靶向治疗及生物治疗等。而根治性手术切除仍被认为是唯一有望治愈胰腺癌的方法,但胰腺癌确诊时多数已属晚期,只有约20%患者有手术切除机会。随着医疗技术的发展,基于不可逆性电穿孔(irreversible electroporation, IRE)原理的纳米刀消融术(nanoknife ablation)已进入人们的视野,逐渐应用于动物实验和临床治疗中,并取得了良好疗效。本文将从相关技术原理及应用现状等方面对纳米刀消融术在不可切除胰腺癌中的应用进展进行综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 纳米刀; 消融术; 不可切除; 胰腺癌

核心提示: 胰腺癌是常见的一种消化系恶性肿瘤,消融治疗是不可或缺的一种手段,而基于不可逆性电穿孔原理的纳米刀消融术具有安全有效、手术适应证广、术后并发症少等众多优点,对于提高整体治疗水平以及延长患者生存期具有重要的临床价值,应用前景广泛。

刘少朋, 李晓勇, 陈升阳, 程冰冰. 纳米刀消融术在不可切除胰腺癌治疗中的应用现状及展望. 世界华人消化杂志 2016; 24(4): 542-548 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/542.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.542>

0 引言

胰腺癌是一种发病率很高的恶性肿瘤,尤其近20年来我国胰腺癌发病率呈大幅上升趋势。胰腺癌多发于中老年患者,恶性程度极高,生存率极低,患者5年生存率仅4%。胰腺癌的手术治疗主要包括根治性手术和姑息性手术(如胆肠、胃肠旁路术等),但由于胰腺癌具有淋巴转移、局部浸润、血行转移和腹腔种植等多种转移方式,侵袭和转移程度较高,因此大多数胰腺癌患者发现时已属于晚期,能够手术切除的患者尚不到20%;另外,虽然近年来胰腺癌手术切除率有所提高,但是由于胰腺周围毗邻肠管、血管及胆管等重要组织结构,因此往往手术切除范围有限,术后远处转移及远期复发率高^[1],同时局部进展期胰腺癌常因病灶侵犯邻近血管、脏器等而难以手术治

疗,因此常选取全身姑息性化疗(如吉西他滨等)或局部放疗治疗,但胰腺癌对于放化疗的敏感性较差,预后仍较差。据报道^[2],患者平均生存期仅约6 mo-1年。近年来,随着新型器械的不断发明,影像引导下的肿瘤消融技术得到了迅速发展,逐渐成为继外科手术、放疗、化疗后的又一重要治疗手段,并且疗效已得到广泛认可^[3]。但目前传统消融方法诸如射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、高强度聚焦超声波消融(high intensity focused ultrasound, HIFU)、微波消融、氩氦刀、化学消融、冷冻等,往往容易出现感染、出血、胆道损伤、或肿瘤播散等严重的术后并发症,因此这些方法在治疗中的应用就受到了很大限制^[4-6]。随着细胞生物学和分子生物学的发展,基于细胞电生理原理的纳米刀消融技术已逐渐被人们所认知,目前所取得的良好治疗效果有望使其成为继常规物理消融治疗后的又一重大进展,有助于提高胰腺癌的治疗效果,进而提高患者的生存质量。

1 背景

从20世纪80年代开始,电脉冲技术已广泛应用于杀灭微生物、细胞融合、基因转染、癌症治疗等多个方面^[7]。在肿瘤治疗方面,Mir等^[8]于1988年提出了一种新的治疗方法,即电化学疗法(electrochemotherapy, ECT),通过电场对细胞的作用可使细胞膜发生瞬时穿孔,从而将化疗药物输送至细胞内,也可以称之为脉冲电场辅助下的药物化疗^[9]。但是电化学疗法并未从根本上摆脱化疗药物本身的不良反应。电工技术的发展拓宽了电脉冲的脉冲波形、脉宽、电场强度等参数的可调范围。当电场强度为0.1-1.0 kV/cm,脉宽为100 μs时,电脉冲能使细胞膜发生电穿孔(electroporation, EP),通透性增加,但这种电穿孔是一个可逆的过程,又叫做可逆性电穿孔(reversible electrical breakdown, RE),细胞内介导药物、基因、抗体或细胞融合技术也可基于此而得到实现^[10-12]。当电场强度为MV/cm、脉宽达到10 ns时,电场则能绕过细胞膜而影响细胞内的信号转导与胞内结构,这个过程称为细胞内电处理(intracellular manipulation, IEM)^[13]。Vernier等^[14]发现高强度的电场可使细胞发生凋亡,以及半胱天冬酶激活、染色体凝缩等;Schoenbach等^[15]也发现高强度的电场能诱导细胞内钙离子释放、基

■ 研究前沿

目前在细胞模型和动物模型中已广泛开展了纳米刀消融术的相关研究,并取得良好疗效,诸如国外在肝癌等动物模型及临床胰腺癌、肝癌及前列腺癌患者等肿瘤的治疗中已逐步使用纳米刀消融,国内几家较大的医院也开始尝试使用纳米刀消融术治疗常见肿瘤,且疗效肯定。纳米刀消融术具有术后并发症少、手术适应证广等优点,但目前关于手术适应证及时机的选择、如何避免麻醉风险意外仍是亟待解决的问题,且目前国内外尚缺乏多中心大样本量的长期随访研究。

■ 相关报道

国外Narayanan等采用纳米刀消融术治疗胰头癌患者, 术后未出现胰瘘、胆瘘、出血等严重并发症, 另外, 国外对纳米刀消融术在肝门部胆管癌、胰头癌等肿瘤的治疗也有相关报道, 且术后均取得了良好疗效。

因表达增强以及细胞凋亡; Swanson等^[16]观察到电场作用后, 黑色素瘤细胞凋亡、形态改变、DNA损伤, 此外, 张仁民等^[17]应用场强为10 kV/cm、脉宽为100 ns的陡脉冲诱导人卵巢腺癌SKOV3细胞发生凋亡, 并观察到直接的凋亡形态学证据, 上述研究均证实了高强度的脉冲电场可诱导肿瘤细胞的凋亡, 但这种电场效应却不同于RE和IEM, 是一种不可逆性电击穿(irreversible electrical breakdown, IREB), 又叫做不可逆性电穿孔(irreversible electroporation, IRE). 其作用机制为通过使细胞膜形成不可逆的孔洞, 进而无法维持内环境的正常生理平衡, 最终引起细胞死亡^[18-22], 且这种凋亡细胞在电场取消后不能自动恢复, 他可以不使用化疗药物而是通过使细胞发生不可逆的凋亡从而达到选择性杀死肿瘤细胞的目的, 纳米刀消融术(nanoknifeablation)即是在这种机制和背景下诞生的。

2 技术原理

纳米刀消融术是基于IRE原理而形成的新型非物理消融微创治疗技术. 特殊材料制成的纳米刀电极短时间内释放高压电脉冲作用于细胞膜, 产生不稳定电势, 使细胞膜通透性增大, 脂质双分子层发生穿孔, 形成纳米级小孔^[23], 且随着电场强度、作用时间、及脉冲周期的变化, 细胞膜形成IRE^[23,24], 最终导致细胞不可逆凋亡, 进而被吞噬细胞吞噬, 然后纤维组织增生、再生修复, 逐步被正常组织取代, 最后肿瘤组织彻底消融. 这种消融技术不仅有效保护肿瘤周围重要结构, 而且消融区域组织可再生, 已逐渐受到外科医师的广泛重视^[24-26].

3 设备及使用方法

3.1 装置 目前市面上使用的主要有美国Angio Dynamics公司生产的IRE纳米刀装置, 即Angio-Dynamics纳米刀消融系统(NanoKnife generator). 该装置主要由高能直流发生器、开关、电极针组成. 其中电极针分为单极针(16 G)和双极针(18 G), 长度分别为15 cm和25 cm; 发生器可产生直流(25-45 A)高压(1500-3000 V)电脉冲. 通常情况下, 每次消融由连续70 μ s的共计90次脉冲组成.

3.2 使用方法 通常多在超声或CT引导下, 根据肿瘤部位、体积及电导率, 并选用合适的电极针适当布针, 固定良好后打开开关, 按照预定

的组数及设定时间进行消融, 同时观察脉冲电流变化, 实时进行调整, 若电流超过48 A, 提示局部组织已消融, 可停止施加脉冲^[27]. 注意事项: (1)选取合适的电极针: 双极针主要适用于穿刺困难或<2.5 cm的瘤体, 相邻电极针之间最大距离一般为2.5 cm; (2)参数设置: 电压多在1.5-3.0 kV/cm之间, 电流多在8000-28000 mA, 单次脉冲时间一般为0.07 ms; (3)其他: 术前应充分评估患者一般情况, 且消融应在全身麻醉的肌松条件下进行^[28]. 另外, 还应使用同步心电图记录仪实时监测.

4 实验研究现状

据国内外研究报道^[24,27,29,30], 目前在细胞模型和动物模型中已广泛开展了纳米刀消融术的相关研究, 并取得良好疗效. Davalos于2005年提出纳米刀消融技术可以作为一种独立的实体肿瘤消融方法应用于临床, 并建立了大型的动物模型^[22,24,31]. Bower等^[32]、Charpentier等^[33]对猪胰腺癌模型行纳米刀消融术, 发现组织消融区域不仅边界清晰, 不受血流量影响, 且肿瘤组织破坏明显, 管腔结构完整, 所有实验动物术后恢复良好, 相关酶学指标仅暂时性升高, 仅少量发生轻度肠粘连, 无胰腺坏死、胰瘘等并发症. 另外, 据报道^[22,34-43], 在其他常见的实体肿瘤, 比如肝癌、肺癌、肾癌及前列腺癌、纤维肉瘤等中, 目前都有相关动物实验报道, 且均取得了良好的疗效, 比如对兔肝恶性肿瘤模型行纳米刀消融术, 显示消融区肝脏细胞完全死亡, 血管与胆管等重要组织结构正常.

5 临床应用现状

在国外, 目前纳米刀消融术已逐渐应用于临床, 并在各种恶性肿瘤的微创治疗中取得了肯定疗效. 在胰腺癌治疗中, Narayanan等^[44]采用纳米刀消融术治疗14例胰头癌患者, 其中10例瘤灶包绕肠系膜上动脉或肝动脉>180°, 术后CT检查未发现消融区血管损伤, 无治疗相关死亡事件发生; 治疗后对2例实施肿瘤切除术, 病理检查显示切除边缘无瘤细胞, 其余病例随访11-14 mo, 未发现局部复发. Martin等^[45]采用纳米刀消融术治疗27例胰腺腺体/颈癌患者, 肿瘤消融成功率为100%, 术后淀粉酶及脂肪酶有短暂性轻度增高(72 h后恢复正常), 无胰腺炎及胰瘘并发症发生. 另外, Cheung等^[46]及Cannon等^[47]报道对44例邻近有重要结构的

肝脏恶性肿瘤实施IRE临床治疗, 瘤灶完全消融率为100%; 术后随访观3、6、12 mo, 整体局部瘤灶无复发率分别为97.4%、94.6%、59.5%, 而<3 cm瘤灶局部无复发率分别为100%、100%、98%, 未发生治疗相关死亡事件及后期胆道狭窄和门脉血栓等并发症。

在国内, 纳米刀消融术目前多处在动物实验阶段, 但随着时间的推移, 众多临床医生也正在积极探索其在临床治疗中的应用^[48]。报道显示, 2015-07-01, 纳米刀于广州首次应用于临床, 并成功治疗1例胰腺晚期肿瘤患者, 随后, 上海交通大学附属第一人民医院肿瘤中心及苏州大学第一附属医院也对胰腺癌和肝癌患者成功实行了纳米刀消融术, 术后恢复顺利, 无胰痿、出血等严重并发症出现。此后, 纳米刀消融术相继应用于中山大学孙逸仙医院、暨南大学附属肿瘤医院、湖北省肿瘤医院等多家大型医院, 均成功用于胰腺癌、肝癌等复杂部位肿瘤的消融治疗中, 治疗效果显著。

6 纳米刀消融术的优点与“短板”

目前, 纳米刀消融术在治疗恶性肿瘤中的疗效已得到广泛肯定, 在晚期胰腺癌的治疗中, 他具有以下明显优势: (1)术后并发症少: 只引起消融区内细胞膜的选择性损伤, 几乎不会对血管(如肠系膜上、下静脉等)、胆管、胰管等骨架结构造成破坏, 很好的保护周围组织结构, 手术安全性明显提高, 有效避免了术后胰痿、肠痿、胆痿、胆管狭窄及出血的发生, 且患者恢复顺利, 平均住院时间短, 有利于术后快速康复, 这也符合加速康复外科的理念^[49]; (2)精准控制, 提高疗效: 纳米刀消融术存在“选择性”, 肿瘤细胞凋亡彻底, 不影响组织结构和蛋白活性, 且消融区与正常组织分界清晰, 不受血流量影响, 可精确控制组织灭活范围; 另外, 消融过程中产热极少, 不存在热沉降现象(热池效应)^[50,51], 与RFA、HIFU等治疗相比, 提高了疗效; (3)治疗区域再生修复: 有利于激活机体免疫系统, 凋亡细胞、组织可被吞噬细胞吞噬, 消融区域可以快速再生修复, 进而恢复正常功能; (4)消融时间短: 纳米刀消融术时间短, 有利于缩短手术时间, 减少胰腺组织暴露时间, 进而减少感染等并发症; (5)精准定位, 边界清晰, 实时监测: 纳米刀治能够通过超声、CT和MR进行影像导航和监控。在影像设备的

辅助下, 不仅可以准确把握纳米刀探针的定位、最终消融区的大小, 也可以实时监测消融过程^[27,52-55], 能够根据电流波形实时判断消融程度, 做到及时调整, 进而使消融更加精准, 最大限度地保护正常组织; (6)手术适应证广泛: 由于纳米刀消融术能够很好保护周围组织结构, 因此可广泛适用于常见实体肿瘤的治疗, 如胰腺癌、肝癌、前列腺癌等。此外, 纳米刀消融术还能减少术后癌细胞迁移, 进而减少术后肿瘤复发、转移几率, 而且穿刺损伤也更小。但是, 由于胰腺为腹膜后消化器官, 位置较深, 且毗邻结构复杂, 纳米刀消融术也存在一定风险, 常见并发症主要包括: (1)胰腺炎: 任何有创操作均易造成胰管的机械性损伤, 纳米刀也不例外; (2)胃肠道损伤: 虽然纳米刀探针更细, 但由于操作不当等原因, 仍有可能造成胃壁、肠管的机械性穿刺损伤, 造成局部水肿、出血等; (3)静脉血栓形成: 在流速较慢的静脉系统存在形成血栓的可能; (4)心律失常、骨骼肌和膈肌收缩、心动过速、丙氨酸转氨酶和胆红素一过性升高^[27,29,48]。

7 存在的问题及展望

科学技术的进步极大地促进了肿瘤微创治疗的发展, 纳米刀消融术作为一种新兴的消融方法, 与传统物理消融(射频、冷冻、微波、激光等)、化学消融、放射性粒子植入等相比, 因其具有“选择性消融”的独特优势, 在保证肿瘤组织灭活的同时有效地保护了周围重要结构, 在诸多恶性肿瘤的治疗中已取得肯定疗效, 而且更加适用于诸如胰腺癌、肝门部胆管癌等靠近胰管、胆管、肝门复杂部位的肿瘤微创治疗。但胰腺癌是一种高度恶性肿瘤, 转移及复发率极高, 目前纳米刀消融术治疗胰腺癌仍存在诸多问题: (1)关于手术适应证及时机的选择尚未统一, 研究报道^[56], 目前纳米刀消融术更适用于直径≤3 cm且无远处转移的患者, 对肿瘤直径>3 cm和/或出现远处转移时, 纳米刀消融疗效并未肯定; (2)在消融过程中如何避免麻醉风险意外, 最大限度保护正常组织、确保肿瘤组织完全消融也是有待解决的问题^[57,58]; (3)目前国内外尚缺乏多中心大样本量的长期随访研究, 长远疗效尚缺乏循证医学的有力支持; (4)受医疗设备条件及技术水平限制, 目前国内绝大多数医院尚不能开展纳米

■创新盘点

本文全面介绍了纳米刀消融术形成的技术背景、原理、使用方法及目前相关研究进展, 重点突出了在胰腺癌治疗中的优点, 并客观陈述了目前纳米刀消融术尚存在的不足, 及有待进一步改进的地方。

应用要点

本文对临床中肿瘤的消融治疗, 尤其是晚期胰腺癌的消融治疗有一定的参考价值, 能够使广大医师很好的把握目前国内外相关研究进展, 能够充分把握纳米刀消融术在晚期胰腺癌治疗中的相关情况, 有利于这种新技术的进一步的普及和推广。

刀消融术, 这也不利于其推广、普及。因此我们应充分做好术前相关评估工作, 制定详细的手术方案, 术中应谨慎、仔细操作, 术后应严密监测生命体征及各项生化指标变化, 并做好围手术期的护理工作。另外, 对于体积较大的肿瘤也可联合其他治疗方法, 如外科手术、介入、射频消融、化疗、生物治疗等多种方法, 做到综合性、多方案、个体化的治疗。

总之, 局部消融已成为无法手术切除的中晚期胰腺癌的重要治疗手段, 是胰腺癌治疗中不可或缺的一种方法。随着时间的发展, 纳米刀消融技术作为一种安全有效的微创治疗方法, 必将更加成熟, 对于提高胰腺癌整体治疗水平以及延长患者生存期、提高生存质量具有重要的临床价值, 具有广阔的应用价值及前景。

8 结论

纳米刀消融术作为一种新兴的肿瘤消融治疗手段, 具有安全有效、手术适应证广、术后并发症少等众多优点, 势必会更加广泛的应用于肿瘤的微创治疗中, 尤其更加适用于诸如胰腺癌等复杂部位的肿瘤消融, 能够给患者带来新的福音, 值得进一步推广、普及。

9 参考文献

- 1 吉王明, 周丁华. 胰腺癌的局部消融治疗现状. 中国医学工程 2011; 19: 171-172
- 2 Scheffer HJ, Melenhorst MC, Vogel JA, van Tilborg AA, Nielsen K, Kazemier G, Meijerink MR. Percutaneous irreversible electroporation of locally advanced pancreatic carcinoma using the dorsal approach: a case report. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38: 760-765 [PMID: 25288173 DOI: 10.1007/s00270-014-0950-x]
- 3 Zhang X, Tian J, Zhao L, Wu B, Kacher DS, Ma X, Liu S, Ren C, Xiao YY. CT-guided conformal cryoablation for peripheral NSCLC: initial experience. *Eur J Radiol* 2012; 81: 3354-3362 [PMID: 22626572 DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.04.035]
- 4 张月高, 肖越勇, 潘隆盛, 张肖, 周振鸿. MRI引导下氩氮刀冷冻小型猪大脑的实验观察. 中国介入影像与治疗学 2009; 6: 28-30
- 5 Kondo Y, Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Goto E, Nakagawa H, Masuzaki R, Asaoka Y, Fujie H, Goto T, Omata M, Yoshida H, Koike K. Intrahepatic bile duct dilatation after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: impact on patient's prognosis. *Liver Int* 2011; 31: 197-205 [PMID: 21159122 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02415.x]
- 6 陈锦, 陈群林, 林征宇, 李跃明, 邓秀芬. 射频消融治疗肝脏恶性肿瘤急性热损伤的MRI表现及疗效判定. 中国介入影像与治疗学 2013; 10: 713-716
- 7 Kuriyama S. Improved survival benefits with radiofrequency ablation for liver cancer. *Cancer*

- Treat Rev* 2005; 31: 408-412 [PMID: 16019147 DOI: 10.1016/j.ctrv.2005.05.005]
- 8 Mir LM, Banoun H, Paoletti C. Introduction of definite amounts of nonpermeant molecules into living cells after electroporation: direct access to the cytosol. *Exp Cell Res* 1988; 175: 15-25 [PMID: 3345798 DOI: 10.1016/0014-4827(88)90251-0]
- 9 姚陈果, 孙才新, 米彦, 廖瑞金. 细胞膜电穿孔及其肿瘤治疗的研究. 高电压技术 2004; 30: 45-47, 51
- 10 Orłowski S, Belehradek J, Paoletti C, Mir LM. Transient electroporation of cells in culture. Increase of the cytotoxicity of anticancer drugs. *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 4727-4733 [PMID: 2462423 DOI: 10.1016/0006-2952(88)90344-9]
- 11 Titomirov AV, Sukharev S, Kistanova E. In vivo electroporation and stable transformation of skin cells of newborn mice by plasmid DNA. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1088: 131-134 [PMID: 1703441 DOI: 10.1016/0167-4781(91)90162-F]
- 12 Zimmermann U. Electric field-mediated fusion and related electrical phenomena. *Biochim Biophys Acta* 1982; 694: 227-277 [PMID: 6758848 DOI: 10.1016/0304-4157(82)90007-7]
- 13 Mir LM. Therapeutic perspectives of in vivo cell electroporation. *Bioelectrochemistry* 2001; 53: 1-10 [PMID: 11206915 DOI: 10.1016/S0302-4598(00)00112-4]
- 14 Vernier PT, Ziegler MJ, Sun Y, Gundersen MA, Tieleman DP. Nanopore-facilitated, voltage-driven phosphatidylserine translocation in lipid bilayers--in cells and in silico. *Phys Biol* 2006; 3: 233-247 [PMID: 17200599 DOI: 10.1088/1478-3975/3/4/001]
- 15 Schoenbach KH, Joshi R, Kolb J, Buescher S, Beebe S. Subcellular effects of nanosecond electrical pulses. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2004; 7: 5447-5450 [PMID: 17271579 DOI: 10.1109/iembs.2004.1404522]
- 16 Swanson RJ, Chen XH, Nuccitelli R, Beebe S, Pliquett U, Ford W. Melanoma morphology change AND apoptosis induced by multiple nanosecond pulsed electric fields. *Int Conf Endod*, Torino, 2007: 1036-1039
- 17 张仁民, 姚陈果, 陈新, 莫登斌, 孙才新. ns级陡脉冲诱导肿瘤细胞凋亡的实验研究. 高电压技术 2007; 33: 106-108
- 18 Neal RE, Rossmeisl JH, Garcia PA, Lanz OI, Henao-Guerrero N, Davalos RV. Successful treatment of a large soft tissue sarcoma with irreversible electroporation. *J Clin Oncol* 2011; 29: e372-e377 [PMID: 21321291 DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0902]
- 19 Kingham TP, Karkar AM, D'Angelica MI, Allen PJ, Dematteo RP, Getrajdman GI, Sofocleous CT, Solomon SB, Jarnagin WR, Fong Y. Ablation of perivascular hepatic malignant tumors with irreversible electroporation. *J Am Coll Surg* 2012; 215: 379-387 [PMID: 22704820 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.04.029]
- 20 Al-Sakere B, André F, Bernat C, Connault E, Opolon P, Davalos RV, Rubinsky B, Mir LM. Tumor ablation with irreversible electroporation. *PLoS One* 2007; 2: e1135 [PMID: 17989772 DOI: 10.1371/journal.pone.0001135]
- 21 李成祥, 郭飞, 姚陈果, 王健, 赵雪, 唐均英. 裸鼠皮下人恶性黑色素瘤在纳秒脉冲电场下的凋亡机制. 高电压技术 2013; 39: 890-895
- 22 Ben-David E, Appelbaum L, Sosna J, Nissenbaum

- I, Goldberg SN. Characterization of irreversible electroporation ablation in in vivo porcine liver. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198: W62-W68 [PMID: 22194517 DOI: 10.2214/AJR.11.6940]
- 23 Neumann E, Schaefer-Ridder M, Wang Y, Hofschneider PH. Gene transfer into mouse lymphoma cells by electroporation in high electric fields. *EMBO J* 1982; 1: 841-845 [PMID: 6329708]
- 24 Davalos RV, Mir LL, Rubinsky B. Tissue ablation with irreversible electroporation. *Ann Biomed Eng* 2005; 33: 223-231 [PMID: 15771276 DOI: 10.1007/s10439-005-8981-8]
- 25 Maor E, Ivorra A, Leor J, Rubinsky B. The effect of irreversible electroporation on blood vessels. *Technol Cancer Res Treat* 2007; 6: 307-312 [PMID: 17668938 DOI: 10.1177/153303460700600407]
- 26 Rubinsky B, Onik G, Mikus P. Irreversible electroporation: a new ablation modality--clinical implications. *Technol Cancer Res Treat* 2007; 6: 37-48 [PMID: 17241099 DOI: 10.1177/153303460700600106]
- 27 Thomson KR, Cheung W, Ellis SJ, Federman D, Kavnoudias H, Loader-Oliver D, Roberts S, Evans P, Ball C, Haydon A. Investigation of the safety of irreversible electroporation in humans. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 611-621 [PMID: 21439847 DOI: 10.1016/j.jvir.2010.12.014]
- 28 Ball C, Thomson KR, Kavnoudias H. Irreversible electroporation: a new challenge in "out of operating theater" anesthesia. *Anesth Analg* 2010; 110: 1305-1309 [PMID: 20142349 DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181d27b30]
- 29 Edd JF, Horowitz L, Davalos RV, Mir LM, Rubinsky B. In vivo results of a new focal tissue ablation technique: irreversible electroporation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2006; 53: 1409-1415 [PMID: 16830945 DOI: 10.1109/TBME.2006.873745]
- 30 Lavee J, Onik G, Mikus P, Rubinsky B. A novel nonthermal energy source for surgical epicardial atrial ablation: irreversible electroporation. *Heart Surg Forum* 2007; 10: E162-E167 [PMID: 17597044 DOI: 10.1532/HSF98.2006.1202]
- 31 Miller L, Leor J, Rubinsky B. Cancer cells ablation with irreversible electroporation. *Technol Cancer Res Treat* 2005; 4: 699-705 [PMID: 16292891 DOI: 10.1177/153303460500400615]
- 32 Bower M, Sherwood L, Li Y, Martin R. Irreversible electroporation of the pancreas: definitive local therapy without systemic effects. *J Surg Oncol* 2011; 104: 22-28 [PMID: 21360714 DOI: 10.1002/jso.21899]
- 33 Charpentier KP, Wolf F, Noble L, Winn B, Resnick M, Dupuy DE. Irreversible electroporation of the pancreas in swine: a pilot study. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 348-351 [PMID: 20590911 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00174.x]
- 34 Lee EW, Chen C, Prieto VE, Dry SM, Loh CT, Kee ST. Advanced hepatic ablation technique for creating complete cell death: irreversible electroporation. *Radiology* 2010; 255: 426-433 [PMID: 20413755 DOI: 10.1148/radiol.10090337]
- 35 梁冰, 牛立志, 曾健澄. 不可逆电穿孔消融兔胆囊侧肝脏病理学观察. *介入放射学杂志* 2014; 23: 320-324
- 36 Dupuy DE, Aswad B, Ng T. Irreversible electroporation in a Swine lung model. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34: 391-395 [PMID: 21191587 DOI: 10.1007/s00270-010-0091-9]
- 37 Deodhar A, Monette S, Single GW, Hamilton WC, Thornton RH, Sofocleous CT, Maybody M, Solomon SB. Percutaneous irreversible electroporation lung ablation: preliminary results in a porcine model. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34: 1278-1287 [PMID: 21455641 DOI: 10.1007/s00270-011-0143-9]
- 38 Sommer CM, Fritz S, Wachter MF, Vollherbst D, Stampfl U, Bellemann N, Gockner T, Mokry T, Gnutzmann D, Schmitz A, Knapp J, Longerich T, Kuhn-Neureuther C, Pereira PL, Kauczor HU, Werner J, Radeleff BA. Irreversible electroporation of the pig kidney with involvement of the renal pelvis: technical aspects, clinical outcome, and three-dimensional CT rendering for assessment of the treatment zone. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 1888-1897 [PMID: 24267525 DOI: 10.1016/j.jvir.2013.08.014]
- 39 Olweny EO, Kapur P, Tan YK, Park SK, Adibi M, Cadeddu JA. Irreversible electroporation: evaluation of nonthermal and thermal ablative capabilities in the porcine kidney. *Urology* 2013; 81: 679-684 [PMID: 23290141 DOI: 10.1016/j.jurology.2012.11.026]
- 40 Deodhar A, Monette S, Single GW, Hamilton WC, Thornton R, Maybody M, Coleman JA, Solomon SB. Renal tissue ablation with irreversible electroporation: preliminary results in a porcine model. *Urology* 2011; 77: 754-760 [PMID: 21111458 DOI: 10.1016/j.jurology.2010.08.036]
- 41 Wendler JJ, Pech M, Porsch M, Janitzky A, Fischbach F, Buhtz P, Vogler K, Hühne S, Borucki K, Strang C, Mahnkopf D, Ricke J, Liehr UB. Urinary tract effects after multifocal nonthermal irreversible electroporation of the kidney: acute and chronic monitoring by magnetic resonance imaging, intravenous urography and urinary cytology. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 921-926 [PMID: 21870207 DOI: 10.1007/s00270-011-0257-0]
- 42 Onik G, Mikus P, Rubinsky B. Irreversible electroporation: implications for prostate ablation. *Technol Cancer Res Treat* 2007; 6: 295-300 [PMID: 17668936 DOI: 10.1177/153303460700600405]
- 43 米彦, 孙才新, 姚陈果, 熊兰, 王士彬, 罗小东, 胡丽娜. 陡脉冲电场对荷瘤Wistar大鼠免疫功能的影响. *生物医学工程学杂志* 2007; 24: 253-256
- 44 Narayanan G, Hosein PJ, Arora G, Barbary KJ, Froud T, Livingstone AS, Franceschi D, Rocha Lima CM, Yrizarry J. Percutaneous irreversible electroporation for downstaging and control of unresectable pancreatic adenocarcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23: 1613-1621 [PMID: 23177107 DOI: 10.1016/j.jvir.2012.09.012]
- 45 Martin RC, McFarland K, Ellis S, Velanovich V. Irreversible electroporation therapy in the management of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2012; 215: 361-369 [PMID: 22726894 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.05.021]
- 46 Cheung W, Kavnoudias H, Roberts S, Szkandera B, Kemp W, Thomson KR. Irreversible electroporation for unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience and review of safety and outcomes. *Technol Cancer Res Treat* 2013; 12: 233-241 [PMID: 23369152 DOI: 10.7785/tcrt.2012.500317]

同行评价

本文从多个方面和角度阐述了纳米刀消融术的临床应用价值, 尤其是在胰腺癌中的应用价值有较全面的表述. 文章结构清晰, 语言严谨, 有较好的临床参考价值.

- 47 Cannon R, Ellis S, Hayes D, Narayanan G, Martin RC. Safety and early efficacy of irreversible electroporation for hepatic tumors in proximity to vital structures. *J Surg Oncol* 2013; 107: 544-549 [PMID: 23090720 DOI: 10.1002/jso.23280]
- 48 Pech M, Janitzky A, Wendler JJ, Strang C, Blaschke S, Dudeck O, Ricke J, Liehr UB. Irreversible electroporation of renal cell carcinoma: a first-in-man phase I clinical study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34: 132-138 [PMID: 20711837 DOI: 10.1007/s00270-010-9964-1]
- 49 Narayanan G, Bhatia S, Echenique A, Suthar R, Barbary K, Yrizarry J. Vessel patency post irreversible electroporation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 1523-1529 [PMID: 25212418 DOI: 10.1007/s00270-014-0988-9]
- 50 Lu DS, Raman SS, Limanond P, Aziz D, Economou J, Busuttil R, Sayre J. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: 1267-1274 [PMID: 14551273 DOI: 10.1097/01.RVI.0000092666.72261.6B]
- 51 Lu DS, Raman SS, Vodopich DJ, Wang M, Sayre J, Lassman C. Effect of vessel size on creation of hepatic radiofrequency lesions in pigs: assessment of the "heat sink" effect. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 47-51 [PMID: 11756085 DOI: 10.2214/ajr.178.1.1780047]
- 52 Lee EW, Loh CT, Kee ST. Imaging guided percutaneous irreversible electroporation: ultrasound and immunohistological correlation. *Technol Cancer Res Treat* 2007; 6: 287-294 [PMID: 17668935 DOI: 10.1177/153303460700600404]
- 53 熊兰, 石岭岭, 郑家波, 谢子杰, 陈加鹏. 实际指数脉冲电场对细胞跨膜电位的影响. *高电压技术* 2013; 39: 122-128
- 54 姚陈果, 郭飞, 王建, 孙才新, 刘丽娟, 唐均英. 纳秒脉冲电场诱导肿瘤细胞凋亡的内质网信号通路分析. *高电压技术* 2012; 38: 1033-1038
- 55 米彦, 蒋春, 姚陈果, 李成祥, 周龙翔. 肿瘤治疗用脉冲磁场发生器中聚焦磁场线圈的研制. *高电压技术* 2013; 39: 141-148
- 56 Bagla S, Papadouris D. Percutaneous irreversible electroporation of surgically unresectable pancreatic cancer: a case report. *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23: 142-145 [PMID: 22221480 DOI: 10.1016/j.jvir.2011.10.002]
- 57 Miklavcic D, Semrov D, Mekid H, Mir LM. A validated model of in vivo electric field distribution in tissues for electrochemotherapy and for DNA electrotransfer for gene therapy. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1523: 73-83 [PMID: 11099860 DOI: 10.1016/S0304-4165(00)00101-X]
- 58 卢强, 闫小龙, 黄立军, 韩勇, 张新伟, 李小飞. 高压电场不可逆电穿孔诱发A549肺癌细胞凋亡的实验研究. *现代生物医学进展* 2014; 14: 425-428

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

