

## · 学术动态 ·

# 交变磁场感应肿瘤热疗设备的研究\*

唐露新 刘伟学 何爱军 陈 辉 唐劲天\*\*

(广东工业大学信息工程学院, 广州 510006)

中图分类号: R-332

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2007)11-1027-04

随着热生物学、热生理学与电子技术的综合发展, 肿瘤局部热疗成为近年国际肿瘤治疗的研究热点。肿瘤局部热疗 (hyperthermia) 希望能适形把癌瘤组织加热到 46~70℃ 有效治疗温度范围, 并维持一段时间, 使癌细胞受到毁灭性的打击, 并刺激机体免疫系统, 增强机体对肿瘤的免疫力; 同时要避免正常组织的过热损伤, 减少患者不能忍受的各种创伤和威胁患者生命的并发症。与手术、放疗和化疗 3 种传统方法比较, 肿瘤热疗处于辅助和次要地位, 但有巨大开发和应用潜能。

目前, 用于肿瘤局部热疗的方法主要有射频加热、微波加热、超声波加热等<sup>[1]</sup>, 但这些方法各自存在一些缺点。超声不能穿过含气空腔, 且存在骨反射和吸收等问题; 微波加热深度较浅, 治疗部位常有烫伤等副作用; 射频加温的电场较为发散, 将正常组织与肿瘤组织全部加温, 无法仅对肿瘤区域准确而均匀加热, 加热区和非加热区边界模糊, 脂肪过热严重, 还存在皮肤疼痛等问题, 使其在临床应用上受到限制<sup>[1,2]</sup>。

近年提出的肿瘤深层热疗新方法—介质与外部磁场结合加热法有望克服传统热疗的缺点, 引起人们广泛关注。要实现这一目标, 研究出适合人体的交变磁场发生装置是根本基础, 另外, 检测和控制加热区的温度和磁场也是其中的关键技术<sup>[3]</sup>, 如热疗中要求准确测控肿瘤部位的温度, 控制肿瘤区的加热范围等。

## 1 肿瘤局部热疗原理及其分类

目前, 电磁场加热治疗肿瘤的方法有外部磁场直接加热和外部磁场与磁介导材料相结合的加热两类方法<sup>[4]</sup>。外部磁场直接加热的方法包括微波和射频加热, 微波的工作频率 > 100 MHz, 射频频率范

围为 3~100 MHz, 这 2 种设备已经应用于临床中。外部磁场与磁介导材料相结合的方法采用中频交变磁场感应加热, 其频率范围 20~500 kHz。目前, 磁介导热疗已有 4 种类型: 经动脉栓塞热疗、直接注射热疗、细胞内热疗和组织间植人热疗<sup>[5,6]</sup>。按磁介导材料分类有金属热籽和磁流体纳米材料 2 种, 将磁介导材料放入肿瘤特定位置, 利用涡流、磁滞、奈尔松弛效应等而发热, 杀死癌细胞。图 1 为交变磁场肿瘤局部热疗示意图。热籽产生的热能主要是由感应发热引起, 发热量公式:

$$W = k f^2 D^2 B_m^2 / \rho \quad (1)$$

其中  $D$  为热籽的厚度;  $\rho$  是电阻率;  $k$  是常数;  $f$ 、 $B_m$  分别为交变磁场频率和磁感应强度。由 (1) 可见, 发热量分别与磁场频率的平方和强度的平方成正比。对于磁性纳米微粒材料的发热原理与金属热籽不同, 可用热的比吸收率<sup>[7]</sup>的计算公式表示:

$$SAR = k f H_0^2 \quad (2)$$

磁性纳米粒子在单位时间内产生热量的大小正比于磁场频率  $f$ 、磁场强度  $H_0$  的平方, 并与磁性纳米粒子的性质有关用  $k$  表示。

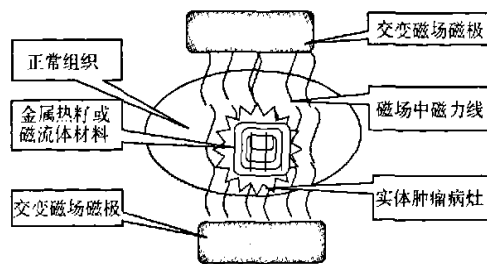


图 1 交变磁场局部加热治疗肿瘤示意图

1957 年 Gilchrist 等<sup>[8]</sup>首次将磁性微粒用于医学应用, 将  $Fe_2O_3$  注射到肿瘤病人的淋巴结中, 然后

\* 国家自然科学基金 (30240035, 10645005, 10490195, 10475020) 科技部 973 计划国际合作重点项目 (2004CB720301), 清华大学裕元医学基金 (2024000519)

\*\* 通讯作者 (清华大学工程物理系医学物理与工程研究所, 北京 100084)

在外部施加一个交流磁场诱导加热。但 20 世纪 70 年代才初步形成研究热点,虽然人们进行了 20 多年的努力,但目前该类设备仍然没有真正进入临床使用,其中根本的关键技术是交变磁场感应肿瘤热疗设备,本文从工业、实验、临床 3 个阶段对这种新方法热疗设备研究进展进行介绍。

## 2 改装的工业感应加热设备

上个世纪初以来,交变磁场感应加热技术在工业领域得到迅速发展,在一些领域中,感应加热设备已经逐渐取代传统的工业上的热处理、熔化、热加工、结合等设备,工业上的加热设备磁场装置多采用感应线圈,工作频率在 100 ~ 500 kHz。根据处理工件的不同,感应线圈有多种形式。与传统热处理设备相比,感应加热设备具有体积小、加热快、无污染、能量利用率高等优点。随着磁感应加热理论的不完善以及多交叉学科的不断融合,其应用领域不断地扩大,特别在生物医学领域的应用。以前的很多肿瘤热疗实验采用这种设备改装,如图 2 所示是我们利用原来的感应加热设备主体,改装各种专用感应的探头,适合与放置实验小动物和组织进行实验。如图 3 所示将小鼠置于感应电源探头中的进行热疗实验,这种实验装置可对小动物、一般组织等进行简单的实验研究,其高频电源的主电路结构采用一般串联谐振的逆变方式。其磁场不均匀,无法有效进行控制和检测,形成精确的实验数据。但这种方法简单易行,为肿瘤热疗早期的实验提供基本条件,也为肿瘤热疗设备研发奠定基础。

## 3 肿瘤热疗实验设备研究

### 2.1 国外研究

国外 20 世纪 60 年代起对肿瘤热疗装置进行探索性研究,美国的几个研究组首先开展应用磁性微粒通过交变磁场对肿瘤热疗的实验。但在 20 世纪 90 年代早期,由于没有合适的交变磁场加热设备和较精确的在线监控难以进行有效的实验,这种研究被认为在临床应用上是不可能的。但随着电磁场和电子技术的发展,这类问题有望得到解决。目前,国外有德国、美国、日本、意大利和韩国等开展较多的研究,其中以德国柏林洪堡医学院的 Jordan 研究组<sup>[1]</sup>的研究处于世界前列,成绩最为突出。

Jordan 研究组对肿瘤感应热疗进行 15 年的研究,于 1993 年提出磁流体感应加热的设计。1999 年 Jordan 等<sup>[9]</sup>报道他们研究组研发的交变磁场加热装置(图 4),该装置的磁场幅度和频率都可调,工作频率范围为 0 ~ 500 kHz,磁场强度最高可到 10 kA/M。通过实验初步认为适合人体的加热频率为

50 ~ 100 kHz;同时发现,在交变磁场作用下磁性纳米微粒比铁磁热籽具有更高的吸收磁场能量的性质,该条件下表现良好的加热均匀性;但两磁极间的间隙仅为 20 mm,只适合做动物切片组织的实验。

2000 年 Jordan 研究组<sup>[10]</sup>研制出交变磁场加热试验系统,频率在 100 kHz 左右可调,用于放置病人的空气间隙 30 ~ 45 cm,磁场强度在 0 ~ 15 kA/m 可控。该系统采用空气冷却和热交换系统。该系统可由计算机在线监控磁场强度和靶区内温度,其中温度测量的精确度可达到  $\pm 0.3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,但该报道仅给出了一个实验模型。

2003 年 Jordan 研究组<sup>[11]</sup>研发出可供医学实验的交变磁场的磁场加热装置。该装置是通过铁氧体磁轭的共振电流产生的一个均匀、工作频率为 100 kHz 左右的磁场,磁场强度在 0 ~ 15 kA/m 可控,放置病人的空间在 21 ~ 45 cm 可调,采用光导纤维温度计进行温度测量。

美国 Rosensweig<sup>[12]</sup>和其他一些研究机构都应用简单实验装置,对磁流体进行感应加热实验。

### 2.2 国内研究

近年来国内的清华大学、东南大学、上海交大、复旦大学、湘雅医院等科研单位在此方面进行大量的研究,且大多是进行磁流体的制备和加热治疗肿瘤效果的研究,我国最早的报道是耿跃春等<sup>[13]</sup>应用交变磁场肿瘤热疗实验研究,采用铁磁热籽诱导加热治疗肝癌,取得较好的效果。2004 年东南大学吴亚、孙剑飞研发出交变磁场的小型试验加热模拟装置<sup>[14,15]</sup>(图 5),磁芯采用锰锌铁氧体材料,其工作频段范围为 20 ~ 150 kHz,有效磁场空间的磁场强度为 5 ~ 10 kA/m。其电路结构采用桥式拓扑,将直流电逆变为高频交流电。利用该加热装置对 15 nm 的纳米磁性材料进行升温实验,实验中纳米磁性材料的升温速率为  $1 \sim 2\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 。此外发现空间均匀分布的交变磁场具有更好的升温效果和稳定性。但是该装置间隙仅为 30 mm,只限做一些病理切片组织的加温实验,不能做动物的试验。

其他的研究机构也采用这种简单有效的设备进行实验,取得一定的效果。清华大学与广东工业大学课题组在肿瘤热疗热籽和磁流体加热试验和热疗设备进行较深入的研究,通过多年努力,已经基本完成了肿瘤热疗设备样机的研发。该样机采用高频低功耗锰锌铁氧体磁芯材料,两磁极之间缝隙达到 300 mm,更适合做大型动物和人体的加温试验。第 1 代的实验样机如图 6 所示。其控制电路以感应加热电源为基础,工作频率范围为 40 kHz,磁场强度可从 0 ~ 20 kA/m 范围调节,该设备由中频电源、振荡器及磁芯、线圈构成,其工作原理是将 50 Hz 工频

交流电,经过整流、滤波后,通过逆变器,谐振电路,形成中频交变电流,经过绕在高磁导率磁芯上的线圈,即可在所需位置聚集同一频率的交变磁场。设备电容和磁芯部分采用水冷和风冷散热措施,磁场强度的大小可以通过控制中频电源的逆变器来调节。

为了配合设备解决传统热疗不能满足特异性和均匀性,保证设备的安全运行,我们采用专门的监控设备,初步实现了交变磁场的检测和强干扰下肿瘤组织和正常组织的温度监测。同时通过大量的离体组织和鼠、家兔等活体动物实验,该设备可以达到 43 ℃ 的治疗温度,在 0.5 ~ 1 h 的试验后靶区组织坏死,加热效果比较理想。图 7 所示为主磁体和电路改进后的肿瘤热疗感应加热装置的磁隙。尽管采用该设备进行的实验的效果较为理想,但还只是实验的感应加热装置,有待于在磁场强度、频率、监控和

提高效率等方面进一步改进,才能进入临床实用。

国内的研究目前仅处于实验研究阶段,也可以看出要设计应用于临床的设备将涉及到更多的技术细节需要解决,包括计算机监控调节系统、热计量的计算、肿瘤区域的确定、磁介质的导入定位和其他医疗辅助系统等。

#### 4 交变磁场肿瘤设备临床设备研究

限于传统热疗的缺点,现在临床上都很少单独用传统的热疗设备进行肿瘤治疗。国内外的相关报道表明,磁介质与外部磁场结合加热的新治疗方法国内外都在进行大量的研究,且该方法加热设备德国只有临床应用上的报道。磁介质加热设备的研究国内刚刚起步,尚未有见诸报道的成果。

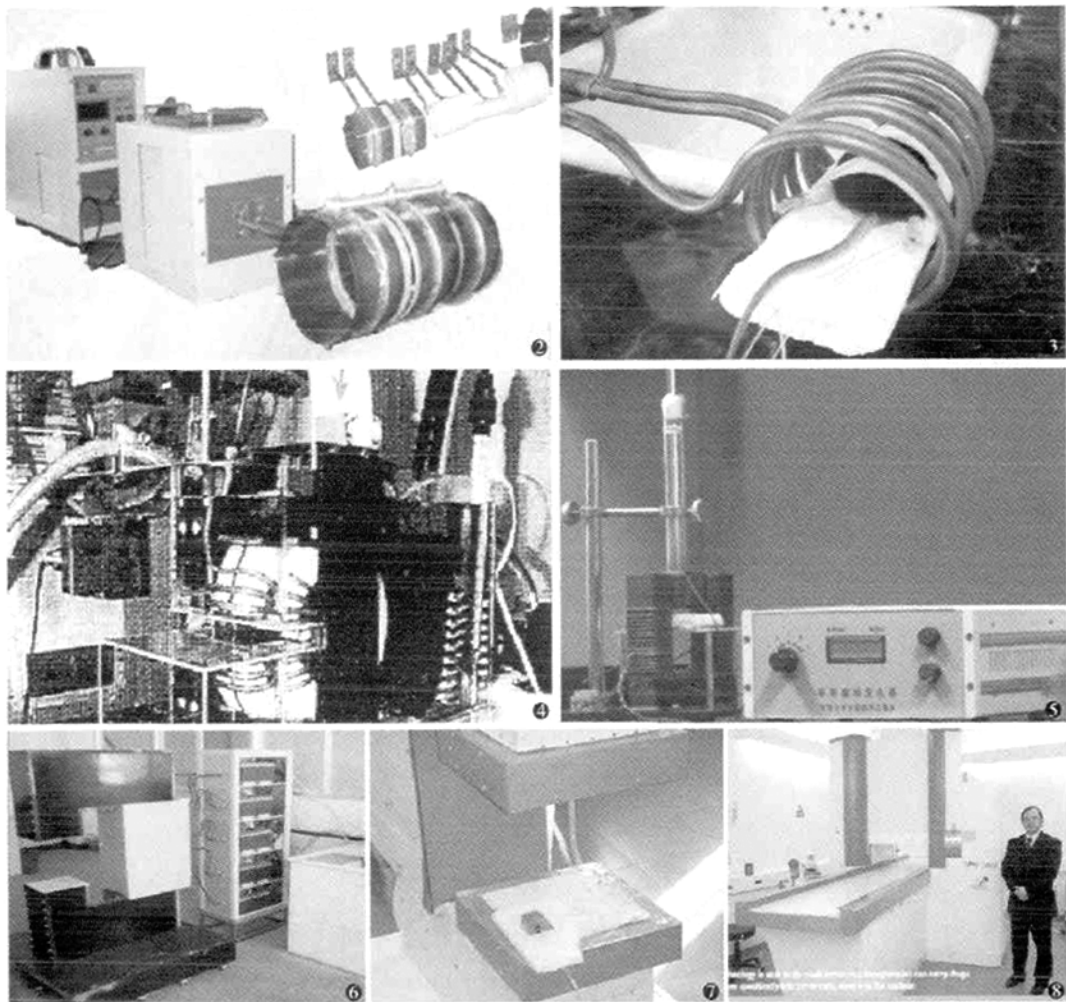


图 2 工业感应电源改装的热疗实验装置 图 3 小鼠置于感应电源探头中的热疗实验 图 4 Jordan 等研究组的动物实验加热设备 图 5 2003 东南大学中高频磁场加热装置 图 6 适合动物实验的肿瘤热疗感应装置 图 7 改进后的肿瘤热疗感应加热装置 图 8 MFH300F 型磁感应临床热疗机,图中站立者为主持该项目开发的 Jordan 教授

继 2003 年 Jordan 研究组研发出可供医学实验的交变磁场的磁场加热装置后,又依据实验对设备做了研究改进,并与德国柏林 Magforce 公司联合了研制出的 MFH300F 型磁感应热疗机<sup>[16]</sup>,现已安装在柏林夏里特医疗中心,开始用于临床治疗,其外形如图 8 所示。

这台交变磁场肿瘤加热设备适合于治疗人体任何部位的肿瘤。其工作频率为 100 kHz,磁场强度在 12 ~ 18 kA/m 之间调节。设备采用铁氧体芯,相对于空芯感应线圈输出磁场的设备,减小功耗并增强了磁场强度。铁氧体芯垂直方向上的孔隙为 21 ~ 45 cm 可调。系统功率输出的核心部分采用空气冷却并连接到天花板上的热交换器。磁场强度大小和分布等系统参数可以由操作员人工在线控制。

目前,我们在已有实验样机的基础上,通过实验积累了丰富的经验,并从整体结构、元器件、控制检测等采取措施,进行第 2 代热疗设备研发,预计不久可进入临床收集病例治疗实验。

## 5 交变磁场肿瘤治疗设备展望

几十年来肿瘤治疗的医学应用领域中,肿瘤热疗设备的发展取得了长足的进步,无论从理论研究还是实际应用的疗效,都有了质的飞跃,特别是感应热疗的设备已经开始进入临床的使用,使肿瘤热疗可以满足加热组织的特异性和均匀性的要求。热疗设备的研发涉及物理、电力电子和生物医学等多门学科,随着现代电子技术的迅猛发展,设备研制形成了越来越完善的体系,第 1 台设备研制成功以后,其研发成本会不断降低,性能不断提高,以后的改进和研发会周期大为缩短,经济效益的前景凸显出来。交变磁场肿瘤热疗设备的成功研发对缓解临床症状、减轻患者的痛苦、有效延长生命起到不可低估的作用,将会给肿瘤治疗学发展带来新的希望,也是肿瘤治疗学取得重大突破的出路之一。

## 参考文献

1 Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, et al. Hyperthermia in combined

treatment of cancer. *Lancet Oncol*, 2002, 3: 487 - 497.

- 2 Moroz P, Jones SK, Gray BN, et al. Magnetic mediated hyperthermia: current status and future directions. *Int J Hyperthermia*, 2002, 18: 267 - 284.
- 3 郭中华,唐露新,唐劲天,等. 交变磁场加热治疗肿瘤测控技术的研究进展. *中国医疗器械杂志*, 2006, 1: 39 - 42.
- 4 吴亚,马明,顾宁. 肿瘤磁致温热治疗设备研发的进展. *洛阳大学学报*, 2004, 19(4): 37 - 40.
- 5 何跃明. 恶性肿瘤的磁介导热疗. *国外医学·肿瘤学分册*, 2003, 30(4): 292 - 295.
- 6 Moroz P, Jones Sk, Gray BN. Magnetically mediated hyperthermia: current status and future directions. *Int J Hyperthermia*, 2002, 18(4): 267 - 284.
- 7 Hilger I, Fruhdauf K, Andra W, et al. Heating potential of iron oxide for therapeutic purposes in interventional radiology. *Acad Radiol*, 2002, 9: 198 - 202.
- 8 Gilchrist RK, Medal R, Shorey WD, et al. Selective inductive heating of lymph nodes. *Ann Surg*, 1957, 146: 596.
- 9 Jordan A, Scholz R, Wust P, et al. Magnetic fluid hyperthermia (MFH): cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles. *J Magn Magn Mater*, 1999, 201(1-3): 413 - 419.
- 10 Jordan A, Scholz R, Maier-Hauff K, et al. Presentation of a new magnetic field therapy system for the treatment of human solid tumors with magnetic fluid hyperthermia. *J Magn Magn Mater*, 2001, 225: 118 - 126.
- 11 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. *Med Phys*, 2004, 31(6): 1444 - 1451.
- 12 Rosensweig RE. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field. *J Magn Magn Mater*, 2002, 252: 370 - 374.
- 13 耿跃春,王想想,胡焰,等. 铁磁热诱导加热治疗肝癌的实验研究. *中华理疗杂志*, 1997, 20: 204 - 206.
- 14 吴亚,孙剑飞,郭全忠,等. 肿瘤热疗用交变磁场发生器的研究. *东南大学学报*, 2004, 34(6): 794 - 796.
- 15 郭全忠,吴亚,孙剑飞,等. 磁流体热疗设备的三维电磁场模拟. *东南大学学报*, 2004, 34(3): 336 - 339.
- 16 <http://www.mag-force.de/en/produkte.html>.

(收稿日期:2007-01-15)

(修回日期:2007-07-27)

(责任编辑:李贺球)