

脉冲电场驱动的生物医药和肿瘤治疗应用进展

郭丹婧^{1,2} 陈永刚³ 陈新华^{1,2*} 程洪强⁴

1. 浙江大学医学院附属第一医院外科肝胆胰外科, 杭州 310003

2. 卫生部多器官联合移植研究重点实验室, 杭州 310003

3. 杭州睿笛生物科技有限公司, 睿笛脉冲电场医学转化实验室, 杭州 310003

4. 浙江大学医学院, 杭州 310003

摘要: 脉冲电场已经用于肿瘤临床治疗, 但化疗增敏和逆转化疗耐药的应用尚未被充分重视, 化疗是实体肿瘤的重要治疗手段之一, 但临床治疗过程中耐药的发生率较高, 因此有必要寻找新型能量平台, 开发新型逆转化疗耐药的治疗方法, 本文阐述了脉冲电场和电化学在细胞上的作用机制及相应的量效关系, 为进一步提高耐药肿瘤的治疗提供新技术手段, 为进一步提高脉冲电场治疗肿瘤的效率提供理论依据。

关键词: 脉冲电场; 肿瘤治疗; 纳秒脉冲; 电化学; 化疗增敏; 化疗耐药

1 生物电技术的发展历史

电场在医学领域早有应用, 美国科学家富兰克林从乌云中捕捉闪电用于保护建筑, 启发科学界发明用莱顿瓶向人体组织进行放电, 可以显微镜下观察到细胞膜发生的电效应^[1]。脉冲电场在分子生物学被用于体外 DNA 电转移^[2]。电场破坏微生物和酶, 因此用于环境工程和食品加工^[3]。近来脉冲电场开始逐步应用于临床消融手术, 如脉冲电场^[4]、电化学 (ECT)^[5]。生物医药和电场技术发展互相交织促进, 衍生出崭新的医工前沿交叉学科。

2 脉冲电场技术的医工结合和转化

脉冲电场技术的医工结合是医学场景问题和工程设备的结合。交叉难点是探究高功率、高电压、大电流在短时间内获得高密度能量, 如何经过快速压缩、转换, 最后有效释放给人体组织, 如何区分不同性质的病变负载, 同时还要关注生物剂量效应。能量压缩是脉冲电场技术的核心难题, 各种硬件需要能承载巨大的初级能量 (电势从百伏, 千伏, 万伏不等) 电容器要能够匹配电阻以尽量低的损耗将能量储存起来, 然后通过快速开关和脉冲形成压缩网络, 将能量在毫秒、微秒、纳秒的极短脉冲宽度 (即: 脉冲时间) 内释放到人体组织或病灶负载上, 得到极高的瞬间脉冲功率。在毁损病灶的同时不损伤周围正常组织。

脉冲电场诱导的各种生物效应的生物物理学基础是外加电场对细胞通透性的改变 (即: 电场穿透细胞膜后造成的

渗透性改变)。量效关系取决于电场强度的高低, 脉冲宽度的宽窄。例如脉冲宽度是毫秒级且电压强度是百伏级的脉冲电场只能引起细胞的通透性发生短暂的可逆的穿孔, 从而允许核酸、化疗药或离子的通过^[6]; 脉冲宽度是微秒级且电压强度是千伏级的脉冲电场能导致细胞完整性不可逆转的永久穿孔, 细胞膜通透性完全丧失^[9]。脉冲宽度是纳秒级且电压强度是万伏级的脉冲电场可以跨膜入核, 造成超电穿孔, 导致细胞内细胞核及亚细胞器的毁损^[10]。脉冲电场像连珠炮一样不断轰击癌细胞, 除了对细胞本身的毁损作用外, 还产生的其它衍生作用, 包括刺激自噬、延迟修复、诱导免疫、抑制细胞迁移, 以及各种亚细胞膜屏障的通透性改变^[7]。

3 电场应用的生物医药和肿瘤治疗应用进展

脉冲电场在细胞膜上造成穿孔, 可以作为一种药物递送的手段, 脉冲电场引起的轻微组织损伤还可提供信号, 诱导产生炎症细胞因子以及淋巴细胞浸润, 使抗原呈递细胞向注射部位聚集, 起到类似于免疫佐剂的效应, 从而增强免疫应答。脉冲电场的能量对微生物也能造成穿孔效应, 可以用作消毒灭菌的手段, 能满足消费者对新鲜食品和热敏药物的需求^[8]。

脉冲电场还可以用于毁损病灶, 例如肿瘤消融介入治疗, 房颤肺静脉隔离手术, 传统的冷热消融和化学消融不具备组织选择性, 会损伤病灶周围健康细胞和邻近的组织, 比如胆囊、胆管、血管和神经等, 形成传统冷热消融的治疗禁

区。纳秒脉冲电场实质是将万伏级的高压脉冲在纳秒级的时间尺度上进行压缩,以获得在纳秒级极短时间内的高峰值功率输出。与传统的射频、冷冻、激光等依赖极端温度的冷热消融手段不同,纳秒脉冲电场消融具有较高的组织选择性,在消融过程中不破坏人体正常的组织器官,且消融边界清晰。能用于治疗其他冷热消融手段无法触及的“禁区”。纳秒脉冲肿瘤消融系统的前瞻性、多中心临床试验数据已证实纳秒脉冲技术能够实现非热能量毁损,突破传统热能消融禁区。目前纳秒脉冲电场消融已用于肝、胰腺、前列腺以及甲状腺等多个实体肿瘤的微创介入消融的临床试验,在高效治疗病灶的同时保留正常组织器官,具有组织选择性,癌症患者在接受脉冲电场消融治疗后,仍可再次采取脉冲电场消融或其他手段治疗。目前的研究显示,纳秒脉冲电场消融还有望联合化疗,实现“1+1 > 2”的治疗效果。肿瘤电化学治疗是结合脉冲电场与注射或输注细胞毒性药物。脉冲电场瞬时诱导膜通透性,从而允许药物通过。因此,非渗透性或低渗透性药物如博莱霉素和顺铂,可以通过脉冲电场的作用更容易扩散和积累到肿瘤细胞中,肿瘤电化学目前多用作肿瘤患者的局部治疗^[9],研究者利用局部脉冲治疗,叠加化疗药物,激发全身效应,对肿瘤细胞和肿瘤微环境增敏,通过调整治疗参数、操纵肿瘤及其微环境以及开发电场和化疗药物的治疗组合,提高疗效。脉冲电场还可以让曾经暴露于脉冲电场下的细胞对随后的脉冲电场应用产生超敏反应,利用脉冲电场诱导的电敏化来促进消融癌细胞。

纳秒脉冲电场具有高能和超短的特性,在医学领域具有优势,使用纳秒脉冲电场能够重新塑造患者肿瘤免疫微环境,影响肿瘤对免疫治疗的易感性。旨在调节免疫反应,增强对检查点抑制剂的临床反应。克服肿瘤耐药性和减少化疗副作用和耐药。

未来纳秒脉冲电场和现有肿瘤治疗的联合使用的研究方向包括:(1)作为PD-1、PD-L1和CTLA-4的单克隆抗体治疗失败的补救疗法;(2)作为替代的非手术治疗方法,用于无法耐受手术和化疗副作用的老年患者;(3)作为一种降期治疗,用于治疗危及前期手术切除的大肿瘤。减少肿瘤的大小和手术切除的范围;(4)作为新辅助治疗的辅助治疗,以提高局部反应;(5)作为化疗增敏的刺激因素,减少化疗药物的剂量。

综上所述,本文回顾了电驱动的生物医药发展历史和

临床进展,提供了高压超短脉冲电场技术作用于细胞膜的关键机制、临床适应症;特别是对破解肿瘤化疗耐药提出了新的研究方向。

参考文献:

- [1]Crampton WGR. Electoreception, electrogenesis and electric signal evolution. *J Fish Biol.* 2019 Jul;95(1):92-134. doi: 10.1111/jfb.13922. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30729523.
- [2]Breton M, Mir LM. Microsecond and nanosecond electric pulses in cancer treatments. *Bioelectromagnetics.* 2012 Feb;33(2):106-23. doi: 10.1002/bem.20692. Epub 2011 Aug 3. PMID: 21812011.
- [3]Graybill PM, Davalos RV. Cytoskeletal Disruption after Electroporation and Its Significance to Pulsed Electric Field Therapies. *Cancers (Basel).* 2020 Apr 30;12(5):1132. doi: 10.3390/cancers12051132. PMID: 32366043; PMCID: PMC7281591.
- [4]Gehl J. Electroporation: theory and methods, perspectives for drug delivery, gene therapy and research. *Acta Physiol Scand.* 2003 Apr;177(4):437-47. doi: 10.1046/j.1365-201X.2003.01093.x. PMID: 12648161.
- [5]Blazevski A, Scheltema MJ, Amin A, Thompson JE, Lawrentschuk N, Stricker PD. Irreversible electroporation (IRE): a narrative review of the development of IRE from the laboratory to a prostate cancer treatment. *BJU Int.* 2020 Mar;125(3):369-378. doi: 10.1111/bju.14951. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31725935.
- [6]Liu J, Chen X, Zheng S. Immune response triggered by the ablation of hepatocellular carcinoma with nanosecond pulsed electric field. *Front Med.* 2021 Apr;15(2):170-177. doi: 10.1007/s11684-020-0747-z. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33185811.
- [7]Perrier DL, Rems L, Boukany PE. Lipid vesicles in pulsed electric fields: Fundamental principles of the membrane response and its biomedical applications. *Adv Colloid Interface Sci.* 2017 Nov;249:248-271. doi: 10.1016/j.cis.2017.04.016. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28499600.
- [8]黄华,宋关斌,王贵学,等.脉冲电场生物学效应及医学应用[J].生物医学工程学杂志,2007,(01):230-234.
- [9]李小曼,万利杰,王晓娟,等.脉冲电场在医学中的基础研究及电穿孔的临床应用[J].现代生物医学进展,2017,17(06):1190-1193+1186.DOI:10.13241/j.cnki.

pmb.2017.06.050.

作者简介:

郭丹婧(1991—),女,汉族,浙江省东阳市,本科学历,浙江大学浙一医院卫生部多器官联合移植研究重点实验室,职位:助理实验师,研究方向:肿瘤治疗

通讯作者:陈新华(1975—),女,汉族,浙江省杭州市人,

博士,浙江大学医学院附属第一医院肝胆胰外科,卫生多器官联合移植研究重点实验室,浙江省器官移植重点实验室,职位,副研究员,研究方向 肝胆胰转化医学。

基金项目:

国家自然科学基金项目(82027803)