

前 列 腺 冷 冻 术

(文献综述)

附属第一医院泌尿外科 史时芳

冷冻技术在泌尿外科中的应用已有60多年的历史,早在19世纪初期De Quervain就试用二氧化碳雪治疗膀胱肿瘤⁽¹⁾,但当时由于缺乏对冷冻生物学特性的了解以及致冷剂和冷冻器械等的限制,因此未能引起人们的重视。迨至1961年Cooper、Krwawicz相继应用液氮治疗巴金森氏病和白内障取得可喜成绩之后,冷冻疗法便很快获得了广泛应用⁽²⁾。1964年Gonder等首先报告冷冻摧毁前列腺组织动物实验成功,并于1966年发表临床应用报道^(3,4)。前列腺冷冻术具有操作简单、打击小、出血少、安全可靠等特点,尤其适用于一般情况差,无法耐受手术的前列腺增生和前列腺癌患者,因此已成为一种肯定的治疗手段。国内某些医院正在开展动物实验和临床过渡,取得了一定成绩。本文拟就有关临床应用的若干问题作一综述,以供参考。

冷冻器械和致冷剂^(1,2,5)

冷冻器械有多种类型,但基本构造相同,包括冷冻机和冷冻探杆二大主要部件。冷冻机大多呈长方体,为一闭锁的隔温、输冷系统,并有测温、控温、复温等装置,通过金属软联结管同冷冻探杆尾端相接,以一定压力供给液氮。冷冻探杆为一重要部件,工艺要求较高,外观如Brown-Buerger型膀胱镜,粗细可按需设计,一般为18F或21F,全长约26厘米。其顶端稍弯,长1.5厘米,由聚四氟乙烯制成,该顶端部分不受低温影响。顶端后方为长3.5~4.0厘米的铜质冷冻部,其后缘1.7厘米下方附有向外凸起的控制钮,有助于经直肠指诊定位。冷冻部以后为真空隔温的双层金属管(图1,2)。



图1 冷冻探杆外观

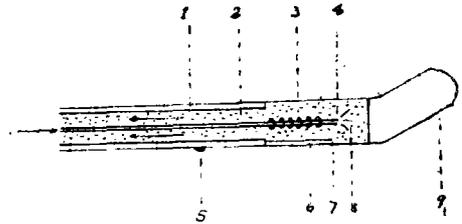


图2 冷冻探杆结构示意图

- 1.真空隔温腔
- 2.汽化氮
- 3.加热器
- 4.喷嘴
- 5.控制钮
- 6.铜质冷冻部
- 7.热电偶
- 8.液氮
- 9.聚四氟乙烯顶端

一般选用液氮作为致冷剂,其沸点为 -196°C 。亦有学者如Sesia、Wright等⁽⁶⁾采用一氧化氮,认为较液氮为优,诸如容易获得、应用简单,而且一氧化氮的沸点较高(-89°C),因此其安全性更大,无液氮冷冻所致的并发症。

手术方法

前列腺冷冻可分为盲目冷冻术、内窥镜冷冻术和会阴冷冻术三种。

一、盲目冷冻术(Blind Cryosurgery)^(1,2,5,7,8)

冷冻当天患者禁食,灌肠,术前半小时给予一定量的镇静剂,一般可用尿道粘膜麻醉(如4%地卡因凝胶或1%达克罗宁)。如有尿路感染者,则宜在感染控制后施行手术。

患者取截石位,用18F气囊导尿管排空膀胱内尿液,注入空气300~400毫升,充分扩张膀胱。为了防止漏气,在注气时可将气囊拉紧以封闭膀胱颈口,然后拔除导尿管,拔管时用手指按压球膜部尿道以防漏气。

根据患者尿道情况选用适当的冷冻探杆。经充

分润滑后将之轻柔地插入尿道，借助伸入直肠内的手指引导，以探杆下方控制钮为标志，根据前列腺大小、尿道的长度将探杆冷冻部置于合适部位，一般可将控制钮定位在前列腺尖部。冷冻部的定位至为重要，插入过深会损伤膀胱壁，过浅则易冻伤外括约肌。

定位合适后，将冷冻探杆轻轻下扳，基本上与患者身体呈水平位，这样可防止冷冻部和膀胱三角区相接触。然后将探杆末端与冷冻机金属软管相联接，开启开关，液氮即以一定压力流入探杆。此时先将冷冻部温度降至 -10°C 左右，使其和前列腺固着，并再次通过伸入直肠内的手指检查定位是否正确，然后通过冷冻机上的调节装置将温度很快（约经 $15\sim 20$ 秒）降至 -180°C ，此时患者有里急后重和会阴部寒冷感，但多可耐受。

冷冻时间和冷冻深度，大致可依据前列腺大小而定。但由于病变前列腺的血流量、低温传导性、溶质浓度以及腺体上皮、纤维和肌肉量比例的不同，因此在冷冻过程中，前列腺组织的冷冻切除量就不尽相同，故不能单凭前列腺的大小作为依据，而要综合考虑，当然，还得参考冷冻器械的性能。一般定为 -180°C ， $4\sim 6$ 分钟。Green的经验是，前列腺大小在 $25\sim 40$ 克者，冷冻 $4\sim 5$ 分钟；超过 40 克者，冷冻 8 分钟，温度均为 -160°C 。而据Costa 443例报道，冷冻时间107例为 $10\sim 14$ 分钟，153例为 $15\sim 19$ 分钟，冷冻温度为 $-176\sim -180^{\circ}\text{C}$ 。野中等认为，如患者全身情况差并有较重合并症，从姑息治疗的目的出发，冷冻时间则控制在 10 分钟以内；如无严重合并症，估计当下尿路梗阻解除后预后良好者，大部分病人冷冻时间应在 15 分钟以上。该作者对前列腺增生患者冷冻时间平均为 13.5 分钟（ $6\sim 30$ 分钟，最近多取 15 分钟以上），前列腺癌患者冷冻时间平均为 17.5 分钟（ $8\sim 27$ 分钟）。

在整个冷冻过程中，应以伸入直肠内的手指时时检查前列腺致冷后的变化情况。随着冻球的扩展，温度的递降，前列腺逐渐变冷、变硬，直肠粘膜的活动度消失，此时如轻轻捻动探杆，则可感觉到前列腺牢牢固着，失去活动性。由于冻球的扩展是对称性的，因此冷冻大致上向各方向均匀扩散。为了正确控制冷冻温度，可经会阴向前列腺插入热电偶针，当热电偶的读数达到细胞致死温度时，即应终止冷冻。一般前列腺内的温度控制在 $-40^{\circ}\text{C}\sim -50^{\circ}\text{C}$ ，前列腺包膜的温度控制在 $-6^{\circ}\text{C}\sim -20^{\circ}\text{C}$ 。据Green的经验，前列腺包膜温度达到 -6°C 即可。

鉴于经会阴插入热电偶针比较困难，尤其是前列腺包膜和直肠粘膜下，往往不易妥善固定，只要位置稍稍偏离，就会产生很大误差，因此有些作者不主张应用热电偶，而强调直肠指诊，认为只要掌握上述要领，同样安全可靠。

冷冻结束后，关闭液氮流量，并随即复温，约经 $2\sim 3$ 分钟，探杆冷冻部和前列腺部尿道完全融脱，然后轻轻拔去探杆，切勿在尚未完全融脱前用力拔动探杆，否则可使前列腺组织发生龟裂，招致出血危险。最后插入 18F 气囊导尿管，冲洗膀胱，将导尿管妥为固定。留置导尿管时间一般为 $3\sim 4$ 周。

二、内窥镜冷冻术 (Endoscopic Cryosurgery) (1, 9, 10)

盲目冷冻术有如下缺点：1.探杆冷冻部不易正确放置在前列腺中心，因之有可能冻伤输尿管口、膀胱壁或外括约肌等正常组织。2.无法判断在冷冻部周围有多少组织已被冷冻，也不能了解冷冻的深度。3.只能大致估计冷冻的时间，这样有可能造成错误，冷冻时间太短，摧毁组织少，效果就差；冷冻时间太长，可损坏周围健康组织，并发症就多。

西德学者 Reuter 有鉴于此，首先创用内窥镜冷冻术，方法为：1.用导尿管排空膀胱内尿液。2.注入氮气 $300\sim 400$ 毫升（空气可在低温下成雾，影响观察）。3.局麻下在耻骨联合上约三横指处作一小切口，直达腹直肌腱。4.用细针先作膀胱试验性穿刺，了解皮肤和膀胱间距离。5.以套管膀胱镜 (Trocar Cystoscope) 快速戳入膀胱，用左手拇、食二指固定镜杆下端。

然后用前述方法经尿道插入冷冻探杆，冷冻过程在内窥镜观察下进行。膀胱底部尿液通过耻骨上细穿刺针或经套管膀胱镜细导管吸除之。探杆冷冻部的位置可在套管膀胱镜直视下正确定位，并可正确测定冰球和直肠间的距离，确保外括约肌免受损伤（图3、4）。

采用内窥镜冷冻术，安全度大为提高，避免了盲目冷冻术的危险，同时可以观察冷冻的全过程，因此使冷冻效果明显提高。

三、会阴冷冻术 (Perineal Cryosurgery) (10~12)

会阴冷冻术多用于前列腺癌，方法是在麻醉下切开会阴皮肤，逐层显露前列腺，然后以扁平冷冻头直接贴于癌组织上，温度为 -160°C ，持续 2 分钟，根据癌肿大小，可在不同部位重复冷冻。术后

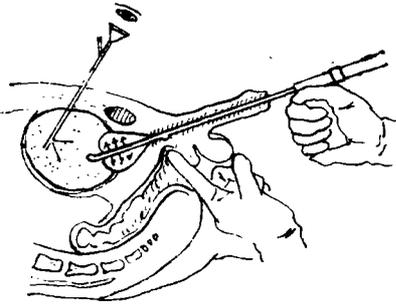


图3 内窥镜冷冻术

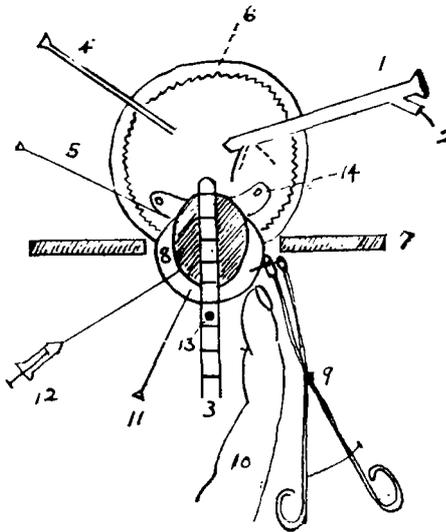


图4 内窥镜冷冻和直肠内监护图解

- | | |
|------------------|-------------|
| 1、套管膀胱镜 | 2、吸引用细导管 |
| 3、有刻度的冷冻探针 | 4、吸引用注射针 |
| 5、测温针 | 6、膀胱壁 |
| 7、耻骨管合 | 8、受冻前列腺及其包膜 |
| 9、测定冷冻组织和直肠间距离器械 | |
| 10、直肠内手指 | 11、测温针 |
| 12、吸取活检和测距用针 | 13、控制钮 |
| 14、输尿管口 | |

留置导尿管至少2周。

Megalli 介绍一种新的会阴冷冻探针，探针全长152毫米，直径6.3毫米(18F)，前12毫米为冷冻部，尖端5毫米逐渐变细，在距冷冻部10毫米后方附有控制钮，便于了解冷冻范围。

冷冻方法：患者取截石位，以2%赛洛卡因浸润二侧深阴部神经，并局麻拟切开的会阴皮肤，根据肿瘤位置，在会阴部作一约1厘米之横切口，在

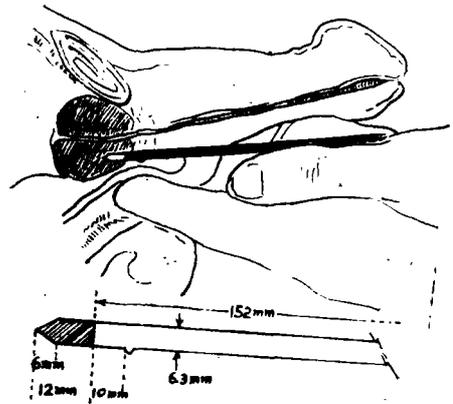


图5 会阴冷冻术及冷冻探针

左食指肛门指引下，通过会阴皮肤切口，将探针戳入前列腺(图5)。作者认为对40~60克一般大小的前列腺，在二不同部位连续进行二次冷冻，每次3分钟，温度 -160°C 已足够。此法的优点有：1.可在局麻下施行。2.毋须开放手术。3.直接作用于前列腺癌肿组织。4.不易损伤尿道。5.不易引起膀胱颈挛缩。6.直肠损伤机会可能比开放性冷冻为少。

手术适应症^(1, 2, 5, 6, 13~15)

前列腺冷冻术，实际上是一种前列腺部分切除术，由于它操作简单，打击小，安全可靠，因此最适于年迈体弱、全身情况差、需长期留置导尿管、不宜施行前列腺切除术或经尿道电切者。对于有出血素质或用抗凝剂治疗的患者，经过适当准备，也可耐受冷冻术。Wright 认为由于冷冻术简单、安全，尤其是选用一氧化氮作为致冷剂，即使对于可行前列腺切除术的患者亦适宜。

野中等在84例前列腺冷冻术中，前列腺增生71例，其中75岁以上(最大87岁)27例，70岁以下44例，大多有高血压、心肌损害、糖尿病、肾功能不全、哮喘、胃肠道癌肿等合并症，仅1例术后因败血症而死亡，其余病例经过均顺利。前列腺癌13例，其中1例为63岁，其余12例均在70岁以上(最大82岁)，大多数为进行性癌，术后无1例死亡。

永原等报道24例，几乎均有呼吸功能障碍、高血压、心肌损害、糖尿病等合并症，这些患者均不宜腰麻或全麻，无法考虑前列腺切除术，但均顺利地施行了冷冻术。

Reuter对前列腺疾患制订了如下预后判别标准,可供选择病例时参考。

一、O级——预后佳:70岁以下身体健康或有下列轻症者:1.能用饮食控制的糖尿病;2.血压不超过160/100毫米汞柱(如仅有高血压,可放宽至200/100毫米汞柱);3.慢性尿路感染(同位素肾图、静脉肾盂造影、肌酐清除率和血尿素氮正常,尿比重在1.015以上,酚红排泄超过40%);4.有尿潴留而无膀胱结石、憩室、弛缓等病变。

二、I级——预后良:患有与全身情况和年龄(如70岁以上)有关的轻症,但尚不需要专门着重治疗者。

三、II级——预后中:患有较重的慢性病,如需胰岛素控制的糖尿病、药物控制的高血压、持续性心绞痛、发作过1~2次的轻度心肌梗死、肺活量在2,500~3,000毫升的肺气肿、支气管哮喘、经常应用强心配糖体的心功能不全、代偿性肝病、大手术后需经常内科治疗、肾功能不全(血尿素氮60毫克%,肌酐2.5毫克%,酚红排泄低于20%,但尿比重不低于1.012)、静脉肾盂造影和同位素肾图有异常改变、血清钠、钾、氯化物浓度失常者。

四、III级——预后差:患有需长期治疗的失代偿性疾病,如伴有水肿的失代偿性心功能不全、心电图有明显改变的心肌梗死、心律失常、不能以药物控制的高血压、等渗尿、血尿素氮达90毫克%、酚红排泄10%左右、严重支气管哮喘、中风后偏瘫、年龄超过90岁全身情况差者。

五、IV级——预后劣:同时有III级中数种疾患,或有尿毒症、广泛性颅脑疾病、周围性麻痹、恶液质、白血病或其他部位晚期癌肿者。

O~I级患者适应前列腺切除术,I~II级患者可考虑经尿道电切术或冷冻术,III级患者最适于前列腺冷冻术,对某些IV级患者经适当准备后,亦可考虑分次冷冻。

并 发 症(1,2,5,16)

前列腺冷冻术是一种相当安全的治疗手段,但如掌握不当,亦可出现一些并发症,尤其是盲目冷冻术。

一、出血 出血远较前列腺切除术或经尿道电切术为少,是其一大特点,即使是应用抗凝治疗或有出血素质的患者,也很少有出血。一般在冷冻术后有淡血尿,持续12~24小时后尿色逐渐转清。个别病人在术后2~3周有继发性出血现象,这是

由于冷冻组织坏死脱落,健康组织表面血管裸露受损所致,用气囊导尿管压迫即可,必要时可考虑尿道镜电凝止血。据Jordan等报道,平均出血量为80毫升,故毋须输血。Green认为总出血量很少超过50毫升,大出血常常由于在尚未充分复温前就企图拔除冷冻探杆或不慎冻及膀胱壁之故。

二、尿路感染 是常见的并发症,但其发生率跟前列腺切除术和经尿道电切术相仿。由于冷冻后留置导尿管的时间比较长,故对管道系统要妥善管理,注意消毒,并须适当应用抗炎药物。为了避免逆行性精路感染,有的作者主张在冷冻前施行输精管结扎术。

三、少尿或无尿 可在冷冻后12~24小时发生。此系由于膀胱三角区受冻,引起输尿管口水肿闭塞所致。大多并不严重,一般不超过24小时。完全排空膀胱内尿液,患者体位保持水平或稍呈头低位,防止探杆冷冻部和膀胱三角区接触,就可避免此种并发症。若用套管膀胱镜,正确定位,并及时吸除膀胱底部尿液,则更为安全。一旦发生少尿或无尿,可应用甘露醇、速尿等利尿剂。

四、腐脱物潴留 冷冻后产生的坏死腐脱组织多能自行排出或经导尿管冲洗排除之。Rigondet介绍用胰蛋白酶溶液滴注膀胱,以利腐脱物溶解排出。间或腐脱物较大,无法冲出,可堵塞膀胱颈口引起尿潴留,并可招致感染和继发结石,此时宜用内窥镜除去之。

五、尿失禁 多因探杆冷冻部放置不当,冻伤外括约肌所致,有时由于器械故障,探杆隔热性能不佳,引起冷冻区扩散,亦为尿失禁的原因。为此,Leibundgut在插入冷冻探杆前,先用一杯水在体外试验冰球形成情况,以检查冷冻探杆的性能。

六、其它并发症 多数病人有一过性阴茎、阴囊水肿,在1~2天后自行消失。附睾炎同逆行性精路感染有关,发生率和前列腺切除术、经尿道电切术相仿。以外有报道膀胱穿孔、前列腺周围脓肿、尿道直肠瘘等,均极罕见,其发生和操作不当有关。

据Costa443例(前列腺增生413例,前列腺癌30例)术后统计,其并发症的发生例数如表。

临 床 效 果(1,2,5,8,9,15,17~26)

前列腺组织遭到深低温快速冷冻后,由于局部组织冰晶形成,细胞脱水、皱缩,细胞内电解质浓度异常,细胞膜破坏,细胞蛋白变性,同时小血管

表 Costa报道443例前列腺冷冻术后
并发症发生情况

并发症	例数
寒颤发热	28
耻骨骨髓炎	8
附睾炎	16
腐脱物堵塞尿管留置	15
阴茎阴囊水肿	6
术后出血	6
后期出血	7
暂时性尿失禁	6
永久性尿失禁	2
尿道直肠瘘	1
无尿	1

痉挛性收缩,毛细血管栓塞,继而微循环遭破坏,造成局部缺血,从而引起组织坏死腐脱。在狗的前列腺冷冻实验表明,冷冻部和健康部分分界清晰,形成楔状坏死样出血巢,组织学检查可见出血性凝固坏死。当发生腐脱时,坏死区四周的炎症反应明显,通过上皮的再生得到愈合,冷冻后10天左右出现明显的成纤维细胞,逐渐形成纤维疤痕。

从前列腺冷冻后的病理改变可推断X线检查时所见到的变化,其变化决定于形成腐脱的程度和速度。术后2周,除了膀胱颈轻度扩大外,在排尿相膀胱尿道造影图上很少出现变化。以后前列腺部尿道逐渐扩大,通常在冷冻后3~4月相当明显,而在2~3年后又稍变小(可能由于残留前列腺组织再生)。在良性病变,当前列腺组织腐脱后,前列腺窝平滑,但在某些前列腺不对称增生或前列腺癌病例,腺窝往往不规则。

据大多数经2~4年随访的病例统计,冷冻后60%以上患者残余尿量明显减少,自觉症状改善,尿流率增加。多数病人术后毋须卧床,且可照常进食。

据Bianchi125例Ⅲ级患者的前列腺冷冻报道,治疗效果按优、良、中、差分类,分别为35%、56%、4%和5%。Costa报告的443例,疗效良好者408例,中等32例,差者3例。良好指术后排尿正常,无残余尿;中等指需二次冷冻或需辅以经尿道电切者;差者指基本无效。Wright统计

28例,其中2/3梗阻获得解除。据Reuter的经验,冷冻后80%患者排尿通畅,残余尿在50毫升以下,留置尿管均可拔除。

前列腺冷冻术后的死亡率,Reuter统计350例为2.86%,Costa443例死亡率为2.2%。多数报道为1~2%。从接受冷冻治疗患者的全身条件来说,这一死亡率应当认为是低的。分析死亡的原因,并非在于冷冻本身,主要还是由于原来的全身疾患。Rigondet报道152例,其中14例死亡,而只有2例似直接或间接跟冷冻有关。

为了提高疗效,有些作者主张冷冻和经尿道电切配合应用。Rouvalis采用经尿道电切后立即施行冷冻,时间3分钟,温度-160℃,大部分前列腺组织电切之,留下的前列腺组织借冷冻处理,相对少量的腐脱组织易于从经尿道电切所造成的腔道排出,留置尿管时间大大缩短(平均5天)。而McDonald和Fiedler则采用先冷冻,后电切,冷冻主要取其止血特性,由于出血减少,因此视野较为清晰,电切易于进行,可以立即解除膀胱颈口的梗阻病变。Costa近年来亦采用先冷冻后电切,一般在冷冻后8~10天电切,认为此法有如下优点:1.出血少;2.电切进行快;3.坏死的碎片较少,易于从尿道排出;4.碎片可送病理检查;5.术后留置尿管时间和住院时间明显缩短。但据某些作者经验,认为冷冻结合经尿道电切,对于预后差的Ⅲ级患者并不可取,因为操作复杂,增加了对患者的打击。

冷冻对前列腺癌的治疗效果,除了冷冻本身直接摧毁癌组织之外,饶有兴趣的是冷冻后可能产生的免疫效应。Soanes报告3例前列腺癌患者,经冷冻后转移现象(颈椎、肺、锁骨上淋巴结)消失。Tramoyeres报道4例前列腺癌,术前均有排尿困难,下肢痛,骨和肺转移,冷冻后均能自行排尿,前列腺缩小,硬度减退,表面变平滑,下肢痛消失,免疫球蛋白升高,但在20~30天后又回到原来水平。Gursel的39例前列腺癌骨转移患者,经冷冻治疗后,20例骨痛明显减轻,活动力增加,全身情况好转,其中1例骨转移消失的患者,于冷冻后5年仍存活,无转移现象。作者对部分病例作了免疫球蛋白测定,Ⅲ期癌患者(11例)IgG早期升高,并在冷冻后第4周进一步升高;Ⅳ期癌患者(13例)则无1例升高,但有6例IgM早期升高,此6例有5例对冷冻反应良好。这一现象也提示为一种免疫反应,但目前尚不能证明这种反应的特异

性。至于冷冻何以产生免疫反应，一般解释为：细胞膜受冷冻而破裂，而接着组织复温，使细胞的组成蛋白释放入血液循环，成为一种自身抗原，诱致抗体产生，如此产生的抗体不但跟释放的蛋白起反应，而且也同未遭冷冻损伤的前列腺癌细胞起反应。

但也有作者提出不同的报告，如 Flocks 等对 11 例前列腺癌患者，冷冻后进行连续（1 周 1 次）抗体测定，一直到术后 18 个月均未见自身抗体产生。Drylie 和 Hahn 通过狗实验，在冷冻坏死区周围未见荧光浆细胞堆集，亦未见沿腺细胞基底膜出现荧光带，故不能证明在狗身上经冷冻后出现免疫反应。因此，有关冷冻后的免疫效应，还有待更多的观察研究。

结 语

前列腺的冷冻治疗已有 10 余年的历史。近年来，对于前列腺增生和前列腺癌，在国外冷冻已成为一种肯定的治疗手段，主要适应于年迈体弱，全身情况差，心肺功能不良，不能耐受前列腺切除术或经尿道电切术的患者。冷冻具有打击小，出血少，可在局麻下施行的特点。对于适当病例，冷冻亦可与经尿道电切相辅进行。盲目冷冻术有一定并发症，但只要掌握得当是可以避免的。内窥镜冷冻术更为安全，但装置比较复杂。至于冷冻的免疫效应，具有可喜苗头，有待更多的实验和临床研究。

（杨松森校）

参 考 文 献

1. 野中 博, 他: 临床泌尿器科, 27:719, 1973.
2. Green NA: In "The treatment of prostatic hypertrophy and neoplasia", pp.99~119, MTP Medical and Technical Publishing CO LTD, Lancaster England, 1974.
3. Gonder MJ, et al: Invest Urol 1:610, 1964.
4. Gonder MJ, et al: Invest Urol 3:372, 1966.

5. 永原 笃, 他: 临床泌尿器科, 29:407, 1975.
6. Wright BM: Br J Urol 48:203, 1976.
7. Dow JA: J Urol 105:286, 1971.
8. Costa J: In "Cryosurgery in Urology", Ed by Reuter, pp.43~51, Georg Thieme Publishers, Stuttgart, Germany, 1974.
9. Reuter HJ: J Urol 107:389, 1972.
10. Gellissen H: In "Cryosurgery in Urology", Ed by Reuter, pp.23~29, Georg Thieme Publishers, Stuttgart, Germany, 1974.
11. Megalli MR: ibid pp.73~75.
12. Flocks RH, et al: J Urol 108:933, 1972.
13. Leibundgut B: In "Cryosurgery in Urology", Ed by Reuter, pp.52~53, Georg Thieme Publishers, Stuttgart, Germany, 1974.
14. Nagel R, et al: Excerpta Medica Sec 28, 11:445, 1977.
15. 蔡毓侯等编: 冷冻外科与低温技术, 144~156页, 上海科学技术出版社, 1978.
16. Rigonbet G: In "Cryosurgery in Urology", Ed by Reuter, pp.69~72, Georg Thieme Publishers, Stuttgart, Germany, 1974.
17. Bianchi F: Excerpta Medica Sec 28, 11:446, 1977.
18. Rouvalis P: In "Cryosurgery in Urology", Ed by Reuter, pp.62~64, Georg Thieme Publishers, Stuttgart, Germany, 1974.
19. McDonald HP: ibid pp.56~62.
20. Fiedler GA: ibid pp.64~66.
21. Tramoyeres A: ibid pp.72~73.
22. Gursel E, et al: J Urol 108:938, 1972.
23. Soanes WA, et al: J Urol 104: 154, 1970.
24. Gursel EO: In "Cryosurgery in Urology", Ed by Reuter, pp.67~68, Georg Thieme Publishers, Stuttgart, Germany, 1974.
25. Marshall A: ibid pp.53~55.
26. Drylie DM, et al: J Urol, 110:324, 1973.

（上接第44页）

5. McLaughlin P R, et al: Amer J Cardiol 39 (1): 126, 1977.
6. Fowler N O: Circulation 46(6):1079, 1972.
7. Macalpin R: New Eng J med 282 (26): 1491, 1970.
8. Silverman M E, et al: Ann Intern med 75(3): 339, 1971.
9. Oliva P B, et al: New Eng J med 288:745, 1973.

10. Hart N J, et al: Amer J med 56(2): 269, 1974.
11. Chahine R A, et al: Circulation 52(6):972, 1975.
12. Higgins C B, et al: Amer J Cardiol 37(6):831, 1976.
13. Prinzmetal M, et al: Amer Heart J 57(4):530, 1959.
14. 洪允祥等: 浙江中医药 6:1, 1977.
15. MacAlpin R N, et al: Circulation 47(5): 946, 1973.
16. Meller J, et al: Amer J Cardiol 37(6):938, 1976.