文章编号:1000-5404(2006)11-1229-02

论著

高强度聚焦超声损伤离体恶性胶质瘤的研究

霍 钢[1], 李九州[1], 郑履平[1], 李发琪[2] (重庆医科大学:[1]附属第一医院神经外科,[2]超声工程研究所,重庆 400016)

提 要: 目的 探讨高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)体外治疗恶性胶质瘤的有效性、安全性及最佳声学剂量。**方法** 根据不同的辐照剂量,将15例离体恶性胶质瘤标本分为10 s组、20 s组和30 s组,用频率9.7 MHz,焦距4.5 mm,声强2 500 W/cm^{2}的HIFU以不同剂量进行定点辐照,行病理组织学切片及电镜对比观察。**结果** 10 s组胶质瘤组织辐照区无明显变化;20 s组辐照区凝固性坏死,边缘区无明显变化;30 s组辐照区及边缘区均凝固性坏死。**结论** 在本试验设定参数情况下,20 s为最佳声学剂量,HIFU能够准确有效杀灭胶质瘤,而对未辐照的瘤组织无影响。

关键词: 高强度聚焦超声; 治疗剂量; 恶性胶质瘤
中图法分类号: R454.3; R73-36; R730.264 **文献标识码**: A

High intensity focused ultrasound ablation for human malignant gliomas *in vitro*

HUO Gang[1], LI Jiu-zhou[1], ZHENG Lu-ping[1], LI Fa-qi[2] ([1]Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital, Institute of Ultrasonic Engineering, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400016, China)

Abstract: **Objective** To explore the efficiency, safety and suitable dosage of the non-invasive treatment of malignant gliomas with high intensity focused ultrasound (HIFU). **Methods** An extracorporeal HIFU with 9.7 MHz transducer (focal length: 4.5 mm, focal intensity: 2 500 W/cm^2) was used. Fifteen resected human malignant gliomas were randomly assigned to receive HIFU ablation for 10, 20, 30 s. After the treatment, the exposure coverage and marginal zone were collected and examined by HE staining and electron microscope. **Results** Exposure coverage and margin was safe in 10 s group. Typical coagulation necrosis was detected at exposure coverage with no detectable change at margin in 20 s group. Typical coagulation necrosis was seen at both exposure coverage and margin in 30 s group. **Conclusion** Under the parameters used in this study, 20 s is a beneficial therapeutic dosage. HIFU is an accurate method for malignant gliomas ablation.

Key words: high intensity focused ultrasound; therapeutic dosage; malignant glioma

神经胶质瘤是颅内最常见的肿瘤,手术结合放疗及化疗的综合治疗效果仍不理想。高强度聚焦超声体外无创治疗肿瘤是近年来新兴的一种非侵入性局部肿瘤治疗技术[1,2]。聚焦超声杀灭肿瘤主要靠靶区升温的热效应。从理论上讲,对实体肿瘤均有效,因而高强度聚焦超声完全可以通过去骨瓣减压窗对恶性胶质瘤进行治疗。本实验应用CZF-Ⅱ型超声治疗仪,对离体人胶质瘤进行损伤,旨在探讨HIFU切除胶质瘤的有效性、安全性和临床可行性,为该技术的临床应用提供可靠的理论依据。

1 资料与方法

1.1 对象及分组

15例标本均取材于2004年6月至2005年6月本科手术切除并经病理证实的恶性胶质瘤标本(Ⅲ~Ⅳ级),标本体积大于2 cm×2 cm×2 cm。根据不同的辐照时间,分为10 s组、20 s组和30 s组,各组5例标本。

1.2 仪器设备

CZF-Ⅱ型HIFU治疗系统由重庆医科大学医学超声工程研究所自行研制,由功率源、治疗头、循环脱气水降温系统3部分组成,本研究所采用的治疗头频率9.7 MHz,直径9.5 mm,焦距4.5 mm,最大输出功率5 W,焦点处声强2 500 W/cm^2。

1.3 研究方法

取得新鲜肿瘤标本后,放置于甲基丙烯酸甲酯容器中,脱气,无菌生理盐水覆盖标本,然后将HIFU治疗头置于标本正上方,紧贴标本,将HIFU单次作用时间分别设定为10、20、30 s,以相应的作用时间对各组标本进行定点辐照,于焦点(4.5 mm)水平切开,在靶区及靶区与未辐照交界区12、2、4、6、8点及10点处分别取材,行常规病理检查及电镜检查。在×400视野下观察200个肿瘤细胞(共计5个视野,取其平均值以避免随意性),计算凝固性坏死阳性细胞的百分比(凝固性坏死以细胞发生广泛空化、核浓缩、碎裂为标准)。然后根据以下评分标准进行计分:①1分:无阳性细胞或阳性细胞小于25%。②2分:阳性细胞在25%~50%之间。③3分:阳性细胞在50%~75%之间。④4分:阳性细胞大于75%。

基金项目:重庆市卫生局资助项目(2004-2-196)
Supported by the Funds of Bureau of Public Health of Chongqing (2004-2-196)
作者简介:霍 钢(1963-),男,重庆市人,博士,副教授,主要从事脑肿瘤的临床与基础方面的研究。电话:(023)89011012
收稿日期:2006-02-13;修回日期:2006-03-15

1.4 统计学处理

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SAS 8.2 统计软件进行 t 检验。

2 结果

2.1 肉眼变化

HIFU 辐照新鲜离体胶质瘤标本，10 s 组无明显变化；20 s 组表现为靶区组织黄白色，失去光泽，干燥，质脆，受损区域与临近未受损区分界清楚；30 s 组受损区呈苍白色，无光泽，干燥，质脆，松散，易脱落，与周围未辐照区分界不清。

2.2 光镜变化

10 s 组肿瘤细胞结构无明显变化；20 s 组及辐照区与未辐照区边界清楚，辐照区细胞空化，核浓缩、消失，局部区域有早期液化坏死（图 1）；靶区以外的肿瘤组织细胞结构、形态正常；30 s 组靶区破坏程度较 20 s 组更为明显，未辐照区也出现细胞空化，核浓缩等表现。

2.3 电镜变化

10 s 组无明显改变；20 s 组辐照区见细胞核被膜破坏，核内异染色质凝聚成团块状，细胞质内成分减少，质膜不完整，髓样结构形成（图 2），未辐照区未见异常；30 s 组破坏程度更剧。未辐照区也见染色质浓聚，细胞膜不完整，细胞质成分减少等情况。

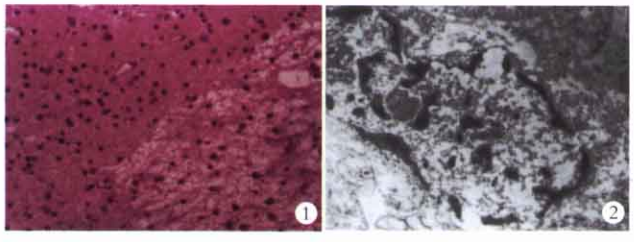


图 1 20 s 组辐照区与未辐照区 （HE ×400）

图 2 20 s 组辐照区出现的凝固性坏死 （TM ×10 000）

2.4 凝固性坏死阳性细胞的百分比

各组辐照区与边缘区凝固性坏死细胞分值的统计结果表明：20 s 组辐照区（3.80 ±0.41）与 10 s 组辐照区（1.12 ±0.33）有显著性差异（$P<0.01$），30 s 组辐照区（3.84 ±0.37）与 10s 组同样有显著性差异（$P<0.01$），20 s 组与 30 s 组无显著性差异（$P>0.05$）；20 组辐照区与同组边缘区（1.08 ±0.27）比较，有显著性差异（$P<0.01$），30 s 组辐照区与同组边缘区（2.63 ±1.18）比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。

3 讨论

恶性胶质瘤是神经系统中导致人类死亡的主要疾病，迄今为止胶质瘤的治疗仍不能达到满意的效果。高强度聚焦超声体外无创治疗肿瘤是近年来新兴的一种非侵入性局部肿瘤治疗技术。

由于颅内肿瘤有颅骨阻隔，超声波透过时会激剧衰减，从而达不到治疗目的。考虑到恶性胶质瘤常伴有严重的脑水肿和高颅压，手术中作去骨瓣减压的情况并不少见，已有的研究表明，HIFU 能穿透头皮、硬脑膜到达脑实质靶区，造成靶区毁损而透过组织（头皮、硬脑膜）无损伤。因而高强度聚焦超声完全可以通过去骨瓣减压窗对恶性胶质瘤进行治疗。

在保证其他物理治疗参数不变的情况下，HIFU 所致的凝固性坏死与辐照时间有关。在预试验中我们观察到，当 CZF-Ⅱ型 HIFU 治疗系统输出功率为 5 W，焦点处声强为 2 500 W/cm^{2}时，对脑组织影响小而对胶质瘤杀伤力大。因而在本试验中，我们以辐照时间长短不同来确定不同的辐照剂量，探索最佳治疗参数。本试验中10 s组辐照区未见明显变化；20 s 组辐照区凝固性坏死，边缘区无明显变化，两者之间有显著差异；30 s 组辐照区及边缘区均凝固性坏死，两者之间无差异。因此，我们认为在现有参数下，辐照 20 s 为最佳声学剂量；HIFU 能准确有效地杀灭靶区胶质瘤且对相邻瘤组织无不良影响，说明 HIFU 治疗恶性胶质瘤是有效的。

本试验是 HIFU 辐照离体标本后对即刻病理变化（急性期）的研究，而亚急性期（4 ~ 14 d）及慢性期（2 周以后）的病理转归如何？需要进一步研究。本研究通过对离体人胶质瘤标本进行体外研究，观察了 HIFU 治疗胶质瘤的有效性，为下一步在临床应用奠定基础。

近来，Hynynen 等[3]使用500 单元相阵 HIFU 聚能器穿透颅骨形成了脑组织内的损伤灶。Connor 等[4]报道通过方向修正 HIFU 能在颅内产生有效的靶点。可以预见，通过技术的进步，可以开发出能够穿透颅骨的 HIFU 治疗系统应用于胶质瘤的临床治疗。

参考文献：

[1] WU F, WANG Z B, CHEN W Z, *et al*. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of 1038 patients with solid carcinomas in China: an overview[J]. Ultrason Sonochem, 2004, 11(3-4): 149-154.

[2] WU F, WANG Z B, CHEN W Z, *et al*. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2004, 11(12): 1061-1069.

[3] HYNYNEN K, CLEMENT G T, McDANNOLD N, *et al*. 500-element ultrasound phased array system for noninvasive focal surgery of the brain: a preliminary rabbit study with *ex vivo* human skulls[J]. Magn Reson Med, 2004, 52(1): 100-107.

[4] CONNOR C W, HYNYNEN K. Patterns of thermal deposition in the skull during transcranial focused ultrasound surgery[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2004, 51(10): 1693-1706.

（编辑 栾 嘉）