技术方法 文章编号:0253-3626(2009)01-0063-03

纳米磁性颗粒增强 HIFU 治疗效率的研究

李全义,李发琪,秦 艳
(重庆医科大学生物医学工程系 重庆市-科技部共建超声医学工程重点实验室,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨纳米磁性颗粒(Magnetic nano-particles,MNP)对高强度聚焦超声(High intensity focused ultrasound,HIFU)损伤效率的影响。方法:将直径为 80~90 nm 的磁性颗粒 0.05 g 和直径为 200~300 nm 的磁性颗粒 0.05 g 和 0.10 g 分别均匀分布在 270 ml 蛋白凝胶体模中,用同一高强度聚焦超声剂量辐照,结束后测量损伤线最大剖面的长和宽。结果:含有 0.05 g 直径为 80~90 nm 的磁性颗粒的蛋白凝胶体模与对照组相比未见增效,而 200~300 nm 的磁性颗粒与对照组相比损伤面积增大 3 倍多($P<0.01$)。结论:直径为 200~300 nm 的磁性颗粒能够改变蛋白凝胶体模的声学环境,从而提高高强度聚焦超声对其损伤的效率。

【关键词】纳米磁性颗粒;高强度聚焦超声;治疗效率
【中国图书分类法类号】R454.3 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-03-03

A study on the enhancement of therapeutic efficacy of HIFU by magnetic nano-particles

LI Quan-yi, et al
(*Department of Biomedical Engineering, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the effects of magnetic nano-particles on the therapeutics efficacy of high intensity focused ultrasound(HIFU). *Methods*: The magnetic nano-particles with diameter of 80~90 nm and 200~300 nm were distributed into the egg white phantom respectively. At the same HIFU exposure dose, the length and width of the maximum cross section of the lesions were measured. *Results:* The results showed that the magnetic nano-particles with diameter of 200~300 nm can enhance the therapeutic efficacy of HIFU, and the areas of lesions were about 2 times larger than those of control group($P<0.01$), But the group of 80~90 nm almost had no difference from control group($P>0.01$). *Conclusion*: The magnetic nano-particles with diameter of 200~300 nm can change the acoustics environment of egg white phantom and enhance the therapeutic efficacy of HIFU.

【Key words】 Magnetic nano-particles; High intensity focused ultrasound(HIFU); Therapeutic efficiency

高强度聚焦超声(High intensity focused ultrasound,HIFU)主要是利用超声波良好的组织穿透性、方向性,在机体组织内汇聚形成高强度声场,利用超声波的瞬态高温效应、空化效应和机械效应等破坏焦域处靶组织,从而可达到治疗或外科"切除"的目的[1]。HIFU 作为一种治疗肿瘤的新方法已经得到临床的认可,但 HIFU 技术的发展也受到了许多因素的制约[2-4]。如对一些含血供丰富的肿瘤治疗时间过长、超声波在组织传播的过程中,其能量将随传播距离的增加而呈指数级衰减等[5],这都使靶区能量减小,治疗效率降低,因此如何提高 HIFU 治疗效率成了一个非常重要的研究课题。Wang 等[6]将 HIFU 治疗时组织特有的结构、密度、血供及其功能状态等表现出来的超声学性质,即影响超声能量沉积的媒质(组织)因素定义为组织声环境,而改变组织声环境则为改变组织结构、密度、血供及其功能状态等,从而达到增强 HIFU 能量沉积的目的。已有研究表明,微泡超声造影剂可明显增强聚焦超声的作用效应,而一些固体质粒(纳米羟基磷灰石)也可作为超声造影剂应用[7,8]。然而,它们都存在一些不足,如微泡的代谢时间很短,而纳米羟基磷灰石在体内的分布不易于控制等。因此,有必要探索新型的 HIFU 增效剂。由于纳米磁性颗粒经过表面修饰后具有很强的生物相容性和生物活性,且微粒直径比红细胞小,可以在血液中自由运行,在生物和医学界得到了很好的应用[9]。因此我们对纳米磁性固体质粒能否增强 HIFU 治疗的生物学效应进行了研究。

作者介绍:李全义(1985-),男,硕士,
研究方向:高强度聚焦超声技术。
通信作者:李发琪,男,教授,E-mail:lifaqi70@163.com。
基金项目:国家自然科学基金重点项目(30830040);重庆市科委自然科学基金重点项目(CSTC 2006BA5020)。

1　材料和方法

1.1　材料

蛋清体模（存放时间不超过 24 h），经表面修饰的直径为 80～90 nm(北京中建高飞龙纳米磁性材料有限公司提供)和直径为 200～300 nm 的铁磁性纳米颗粒(山东正圆公司提供)。

1.2　系统

实验系统为 JC 型聚焦超声肿瘤治疗系统(简称海扶刀，由重庆医科大学医学超声工程研究所研制)，该系统将聚焦超声换能器和诊断探头合为一体，HIFU 换能器的工作频率为 0.80 MHz，焦距 110 mm，如图 1 所示。

1.3　方法

按照参考文献[10]的方法配制蛋白体模溶液，分别取直径为 200～300 nm 的磁性颗粒 0.05 g 和 0.10 g，直径为 80～90 nm 的磁性颗粒 0.05 g，用生理盐水稀释至 1 ml，振荡均匀后，分别加入体积为 270 ml 的蛋白凝胶体模溶液中，超声振荡仪 500 W 振荡 30 min，待其分布均匀后加入促凝剂，室温下凝固，其中对照组除不含有纳米磁性颗粒外其它均与实验组相同，如图 2 所示。实验中采用采用直线扫描，线段长度为 10 mm，扫描速度为 1 mm/s，扫描 2 遍，深度为 15 mm，功率为 200 W。实验结束后用游标卡尺测量损伤线段的最大剖面的长和宽，所有数据均采用($\bar{x} \pm s$)表示。

2　结　果

表 1 所示为 HIFU 损伤线段的最大剖面的长、宽及其面积的大小，实验结果显示：在蛋白体模中含纳米颗粒为 0.05 g 时，直径为 200～300 nm 的铁磁性颗粒能够提高 HIFU 治疗效率，10 mm 的损伤线段的最大剖面是对照组的 1.83 倍，而直径为 80～90 nm 的为对照组的 0.86 倍；直径为 200～300 nm 的铁磁性颗粒，体模中含量为 0.10 g 时，10 mm 的损伤线段最大剖面面积为对照组的 3.18 倍，见图 3。

SAS8.1 统计分析（方差分析），体模中含直径为 200～300 nm 的铁磁性颗粒为 0.05 g 和 0.10 g 时，$P<0.01$，具有统计学意义，即，直径为 200～300 nm 的铁磁性颗粒均匀分布在蛋白凝胶体模中时，能够提高 HIFU 治疗效率。

3　讨　论

HIFU 治疗肿瘤是利用超声波的热效应、空化效应和机械效应等使肿瘤组织发生不可逆的凝固性坏死，最终被机体溶解吸收。目前对纳米磁性颗粒增强 HIFU 治疗效率的研究尚未见文献报道，由于纳米磁性颗粒可以在外加磁场下控制其在组织中的位置和浓度，具有特殊的优点，因此对其对 HIFU 治疗效率的影响的研究具有特殊的意义。HIFU 作为“热切除”肿瘤的一种新兴技术，Pennes 生物热传导方程仍然可以作为其数学模型[11]。

$$\rho C\frac{\partial T}{\partial t}=K\nabla^2 T+W_b C_b(T_b-T)+Q_m+Q_r$$

其中，ρ 组织密度；C：组织比热；K：组织热传导系数；C_b：血液比热 W_b：血液灌注率；Qm 组织代谢热；T_b：动脉血温度；T：组织温度，Q_r：超声热源。

从 Pennes 生物热传导方程可以看出组织密度也参与影

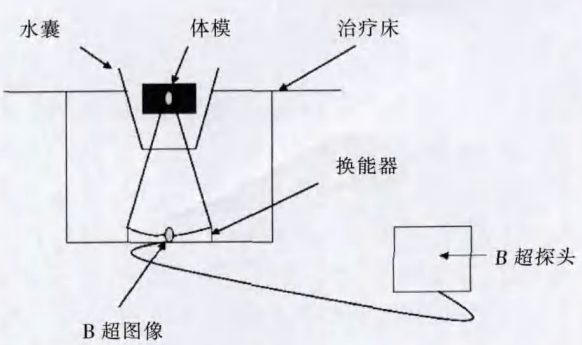


图 1　实验示意图



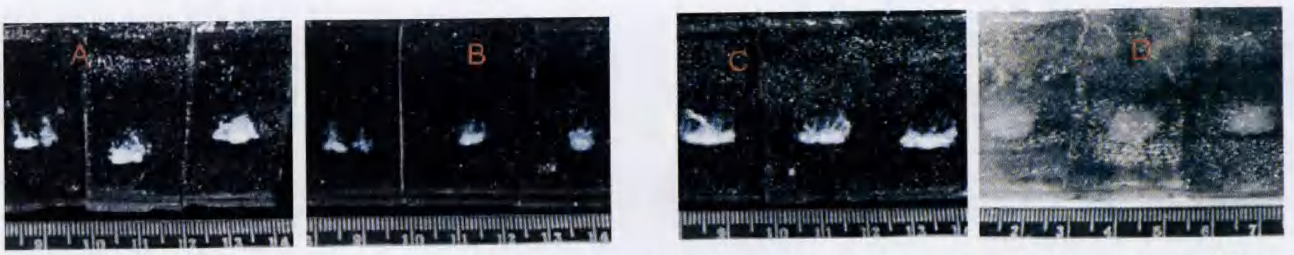
A. 含 0.05 g 直径为 80～90 nm 体模；B. 含 0.05 g 直径为 200～300 nm 的体模；C.对照体模

图 2　蛋白凝胶体模

表 1　损伤线段的最大剖面(样本量为 5)

	A	B	C	D
损伤线长	7.00 ± 1.87	6.20 ± 1.30	10.40 ± 0.55	11.90 ± 0.22
损伤线宽	4.80 ± 0.84	5.00 ± 0.71	6.00 ± 0.75	9.10 ± 0.22
损伤面积	34.0 ± 12.27	31.40 ± 9.48*	60.20 ± 8.07**▲	108.30 ± 3.70***▲▲

注：A. 对照组；B. 含有 0.05 g 直径为 80～90 nm 的铁磁性颗粒的体模；C. 含有 0.05 g 直径为 200～300 nm 的铁磁性颗粒的体模；D. 0.10 g 直径为 200～300 nm 的铁磁性颗粒的体模；与对照组比较：*$P<0.01$，**$P<0.01$，***$P<0.01$；实验组组间比较(与 B 组比较)：▲$P<0.01$，▲▲$P<0.01$



A.对照组;B.含 0.05 g 直径为 80 ~ 90 nm 颗粒的体模中的损伤线;C.含 0.05 g 直径为 200 ~ 300 nm 颗粒的体模中的损伤线;D.0.10 g 直径为 200 ~ 300 nm 颗粒的体模中的损伤线

图 3　实验组中形成的长为 10 mm 的损伤线条

响靶区组织温度的升高。当纳米磁性颗粒进入蛋白凝胶体模组织中时,改变了体模的组织声学环境,使得其对超声的吸收系数发生变化,从而改变了靶区组织的温升速率。一定强度的超声波在组织内传播时,不断被组织吸收而转变为热量,使组织温度升高。当强度为 I 的平面波超声在声吸收系数为 α_a 的媒质中传播时,单位体积内,超声作用 t 秒时产生的热量 $Q=2\alpha_a It$。纳米颗粒均匀分布在蛋白凝胶体模当中,形成微小的"散射元",其直径 d 远远小于声波波长 λ,从单个的纳米颗粒来讲,对声波不具有散射作用,声波对其视而不见[12]。但由于其颗粒直径十分微小,数量极其多,在蛋白凝胶体模当中的分布几乎连续,使得蛋白凝胶体模的固有声波吸收系数 α_a 发生改变,从而改变了靶区温度的升速率,当声吸收系数 α_a 增大时,温升速率增大,损伤面积增大,反之减小。

实验显示,在含量为 0.05 g 和 0.10 g 时,200 ~ 300 nm 的颗粒有增效作用,与对照组相比,10mm 损伤线条的面积增大($P<0.01$),200 ~ 300 nm 的磁性颗粒的密度大约为 0.877 g/cm^3(体模密度约为 1.101 g/cm^3),当其均与分布在体模组织中时,使得实验组体模整体密度减小,并且迅速改变了体模组织的声学环境,增大了声吸收系数,当声源强度不变时,组织密度减小,声吸收系数增大时,组织的温升速率提高,从而使得损伤面积增大;而含量为 0.05 g 时,80 ~ 90 nm的磁性颗粒未见增效作用,损伤面积反而减小,初步分析,其原因可能在于:(1)其密度(约为 1.477 g/cm^3)大于体模密度,当其分布在体模中时,增大了体模的整体密度,从 Pennes 方程分析,温升速率降低,故而损伤面积减小;(2)与 200 ~ 300 nm 的磁性颗粒相比较,其直径甚小,对声波的作用几乎为零;(3)其沉降速度较 200 ~ 300 nm 的快很多(80 ~ 90 nm 的磁性颗粒密度较大),在体模中分布的均匀性较差,体模靠近地心的分布较多,而实验中为了统一比较,均从远地心面端入射声波进行辐照。

通过实验分析,初步认为增效的原因可能是 200 ~ 300 nm 的磁性颗粒改变了蛋白凝胶体模的声环境,增强了靶区能量的沉积。纳米磁性颗粒均匀分布在体模中时,能够组织声环境,对治疗效率产生影响。随着纳米磁性颗粒粒径的增大,增效作用逐渐增强;对于纳米颗粒粒径为 200 nm 时,随着纳米磁性颗粒的浓度的增加,增效用于逐渐增强;能否提高治疗效率取决于纳米磁性颗粒的密度和大小等固有参数。

(致谢:感谢重庆医科大学超声医学工程研究所龚晓波,田耘博、鲁力、王琦的大力协助;感谢南京大学声学所冯若教授对本工作提出的诚挚建议。)

参 考 文 献

[1] Chauhan S, Michel M S, Alken P, et al. High-intensity-focused-ultrasound (HIFU) induced homeostasis and tissue ablation[J]. Proceedings of SPIE, 2003, 4953:237-244.

[2] 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: 149-154.

[3] Th ü roff S, Chaussy C, Vallancien G, et al. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the european multicentric study[J]. Journal of endourology, 2003, 17(8): 673-677.

[4] Stewart E, Gedroyc W, Tempany C, et al. focused ultrasound treatment of uterine fibroids: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique[J]. Am J Obstet Gynecol, 2003, 189(1):48-54.

[5] 冯　若.超声手册[M]. 南京:南京大学出版社,1999.656-717.

[6] Wang Z, Li F, Bai J, et al. A study of acoustic Environment in tissue of high intensity focused ultrasound[M]. 3rd International Symposium on therapeutic ultrasound [C], 2003.68.

[7] Kennedy J E, Ter-haar G R, Wu F, et al. Contral-enhanced ultrasound assessment of response to high-intensity focused ultrasound [J]. Ultrasound Med Bio, 2004, 30(6):851-854.

[8] 刘丽萍,肖子文,肖雁冰,等. 纳米羟基磷灰石联合聚焦超声对家兔肝脏作用焦域效应的研究[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(18):1843-1845.

[9] Gordon R T, Hines J R, Gordon D. Intracelular hyperthermia: A biophysical approach to cancer treatment via intracelular temperature and biophysical alterations[J]. Medical Hypotheses, 1979, 5(1):83-102.

[10] 李发琪,马　平,寇小琴,等.一种用于 HIFU 聚焦性能评价的仿组织透明体模[J]. 中国医学影像技术, 2006, 22(8):1262-1265.

[11] 钱盛友,王鸿樟.聚焦超声源对生物媒质加热的理论研究[J]. 物理学报, 2001, 50(3):501-506.

[12] 杜功焕,朱哲民,龚秀芬.声学基础[M]. 南京:南京大学出版社, 2001.402-409.

(责任编辑:关蕴良)