重庆维普 http://www.cqvip.com

论 著 文章编号:0253-3626(2008)09-1099-04

磁共振成像实时监控高强度聚焦超声热消融羊肌肉组织的可行性研究

董 洁[1],熊正爱[2],王智彪[1],张 炼[1],刘映江[1],胡 晓[1]

(1. 重庆医科大学医学超声工程研究所,重庆 400010;2. 重庆医科大学附属第二医院妇产科,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging,MRI)温度图(Temperature-Map,T-Map)监控高强度聚焦超声(High intensity focused ultrasound,HIFU)热消融活体动物的可行性。方法:对 10 只活体南疆黄羊大腿肌肉行体外定点 HIFU 辐照,辐照过程中以 MRI T-Map 监控靶区温度变化,比较 T-Map 与组织实际损伤区域的一致性。结果:磁共振导航 HIFU 治疗系统热消融正常羊大腿肌肉组织,形成肉眼可见的损伤。T-Map 在辐照过程中温度呈现逐渐升高至辐照结束即刻达峰值后又逐渐下降的规律变化,且辐照结束即刻图中红色范围(60℃~110℃)与实际组织损伤范围一致($P>0.05$)。结论:初步验证了 MRI T-Map 监控 HIFU 热消融活体动物肌肉组织是可行的。

【关键词】高强度聚焦超声;磁共振成像;温度图

【中国图书分类法分类号】R318.5 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-12-14

An empirical study of mongolian gazelle muscle exposed to MRI guided high intensity focused ultrasound

DONG Jie, et al

(*Institute of Ultrasonic Engineering in Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To explore the feasibility of the treatment system of Magnetic resonance imaging guided high intensity focused ultrasound. *Methods*: MR Imaging guided HIFU thermocoagulation was carried out in muscular tissues of southern xinjiang mongolian gazelle. The target tissues' histological changes were examined in comparison with normal. Meanwhile, the relationship between the adscendent temperature in T-Map and practical necrosis was compared. *Results*: Macroscopic damages could be made in normal goat leg muscular tissue. During HIFU, T-Map showed a dynamic regularity , and the temperature of focus went up expeditiously. At the end of the treatment, the temperature reached its peak value. Immediately, it descended to foundational temperature fleetly. And just at the end of treatment, a correlation existed between red region (60℃~110℃) and tissue necrosis($P>0.05$). *Conclusion*: The treatment system of MR Imaging guided HIFU is feasible and effective.

【Key words】 HIFU; MRI; Temperature-Map

HIFU 作为一种新型的现代非侵入性治疗技术,已用于多种不同脏器良、恶性实体肿瘤的治疗。在 HIFU 治疗肿瘤的整个过程中,影像监控是必不可少的环节,精确定位,精确治疗是 HIFU 技术安全性的基本保障。本研究就 HIFU 对活体肌组织的生物学效应进行实验,旨在探讨 MRI 实时监控高强度聚焦超声损伤肌肉组织的可行性,为 HIFU 治疗提供一新型、无创、有效的监控手段。

作者介绍:董 洁(1983-),女,硕士,研究方向:妇科肿瘤。

通讯作者:熊正爱,女,教授,E-mail:xiongzhengai61@21cn.com。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 南疆黄羊 10 只,购自重庆市畜牧良种场,雌雄不拘,4~6 月龄,体重 25~35kg,粗饲料和配合饲料混合喂养。

1.1.2 仪器 (1)JM 型 HIFU 系统(由重庆海扶技术有限公司研制),该系统由以下几部分组成:可调功率发生器;MRI 系统:Magnetom Symphony Tim 1.5T。线圈:Body Matrix/Large Loop coil;实验中使用 MRI 扫描序列:GRE-T-Map(测温序列),PD-tse、T1-tse 和 T2-tse(定位及辐照前后组织解剖图序列);治疗探头参数为频率 1.0MHz,焦距 150mm,直径180mm;

重庆维普 http://www.cqvip.com

治疗头运动控制装置：控制治疗头的运动和速度；治疗床及床体运动系统：控制 HIFU 床板的运动，使其位于 MRI 孔洞的中心；介质水处理系统：提供脱气水，含气量小于 3ppm。(2)电热恒温水浴箱。(3)光学显微镜。(4)电子透射显微镜。

1.1.3 实验药品 速眠新、氯化三苯基四氮唑(TTC)、5%葡萄糖盐水注射液及青霉素钠，均由重庆医科大学医学超声工程研究所提供。

1.2 方法

1.2.1 实验前动物准备 南疆黄羊 10 只，HIFU 治疗前 1d 开始禁食，8h 前禁饮，将黄羊肌肉注射速眠新 0.2ml/kg 麻醉后脱毛，脱毛范围为双侧大腿内外侧，大腿治疗区皮肤用 75%酒精脱脂，真空脱气。侧卧位固定于治疗床上，使欲辐照一侧大腿位于水囊中心，将治疗床移动至 MRI 中心。治疗时经耳缘静脉输注抗生素（青霉素钠 480 万单位加入 5%葡萄糖盐水注射液 500ml 中稀释）。

1.2.2 MRI 监控系统行焦点定位 扫描 PD-tse、T1-tse 和 T2-tse，选择一组图像作为定位图像，再从中选择血管及结缔组织较少处作为靶点。运用治疗头的运动装置选择靶层面，X 轴代表左右方向，Y 轴代表上下方向，Z 轴代表前后方向。

1.2.3 HIFU 辐照 辐照参数设置为声功率 200W，辐照时间 10s，定点辐照。

1.2.4 MRI 实时监控 设置基础温度值为 38℃（活南疆黄羊的正常体温），蓝色 45℃～50℃，绿色 50℃～55℃，黄色 55℃～60℃，红色 60℃～110℃。确定靶点后，HIFU 辐照前先扫描一幅 GRE-T-Map 温度参考相位图；开始 HIFU 辐照，同时连续扫描 GRE-T-Map 温度图；HIFU 辐照结束后继续扫描 GRE-T-Map，直至焦点处的温度显示变为蓝色或降至基础温度可以停止扫描。

1.2.5 效果观察 辐照过程中观察实时 T-Map 的变化情况。测量辐照结束后即刻 T-Map 中温度明显升高区（靶区）的形态和面积。红色面积是指 T-Map 中显示的红色范围，黄色面积是指 T-Map 中包含红色和黄色在内的范围，绿色面积是指 T-Map 中包含红、黄、绿在内的范围，蓝色面积是指 T-Map 中包含红、黄、绿、蓝在内的范围。

辐照后即刻经耳缘静脉注射空气处死山羊，对其大腿肌肉进行解剖，沿声束辐照方向分层剖开羊腿部肌肉组织，尽量显示其最大损伤面积，肉眼观察靶区损伤情况、周围组织有无损伤及与周围正常组织界限是否清晰，测量损伤的大小并做记录。随机取凝固性坏死区及其与周围正常组织交界处组织放入 TTC 染液中，加温(37℃)，避光染色 10min 左右，观察 TTC 染色情况。另取凝固性坏死区组织，以 10%甲醛固定，常规石蜡包埋，切片，脱水，HE 染色，行光电镜观察。

1.3 统计分析

实验结果用均数±标准差表示，采用 SPSS 统计分析软件进行配对 t 检验，$\alpha=0.05$，$P<0.05$ 有统计学意义。

2 结 果

2.1 HIFU 辐照结果及 MRI 温度图监控情况

使用 HIFU 辐照参数声功率 200W，辐照时间 10s，以正常活南疆黄羊大腿肌肉组织为靶组织，每只大腿作用 4 个点，辐照过程中 T-Map 显示焦点处温度明显升高，图中显示颜色迅速由蓝→绿→黄→红的规律变化，于辐照结束后即刻温度达到最高，之后温度迅速下降，在 3min 之内基本降至基础温度（见图1）。同时测量辐照结束后即刻中红、黄、绿色面积。将上述数据分别与实际损伤面积比较，得出辐照结束即刻红色范围与实际损伤大小没有显著统计学差异（$P>0.05$），其他均有显著统计学差异（$P<0.05$）。说明辐照结束即刻红色范围与大体组织损伤所在位置、形态及大小均一致。

2.2 大体观察

辐照结束后立即处死动物，先观察辐照侧大腿皮肤表面损伤情况，10 例均可见对应辐照点的皮肤表面出现点状充血水肿区，解剖肌组织寻找损伤点，呈现白色椭圆形损伤灶，与周围正常组织界限尚清晰（图 2）。TTC 染色为辐照后的靶区组织不着色，而周边未辐照的组织则呈玫瑰红色。

2.3 光电镜观察

光镜低倍视野下凝固性坏死区与周围正常组



T-Map 1　T-Map 2　T-Map 3　T-Map 4　T-Map 5

图 1 HIFU 点辐照羊腿部肌肉组织 T-Map 图像表现

重庆维普 http://www.cqvip.com



声功率 200W 辐照时间 10s

图 2 羊肌组织点损伤

织有明显的分界,坏死区肌纤维的结构被破坏,肌细胞呈单个散乱分布。高倍视野下见坏死区肌细胞胞浆深染,核固缩、碎裂,坏死区中央是一片不规则的颗粒状结构,并可见散在分布的断裂肌纤维,坏死区与周围正常肌细胞之间间隔过渡区,可见大量的淋巴细胞。透射电镜扫描结果示:辐照区骨骼肌结构出现不可逆性损伤表现。肌丝溶解,断裂,肌节结构破坏明显;间质毛细血管内皮细胞异染色质边集,红细胞破坏。

2.4 统计学分析

HIFU 辐照结束即刻 MRI T-Map 中靶区绿色区域、黄色区域和红色区域的面积与实际解剖坏死区域的面积间的比较详见表 1。

3 讨 论

在当今医学领域中,微创甚至无创的治疗方式是人们追求的理想目标。近些年来,种类繁多的微创治疗方法不断问世,包括激光疗法、射频消融、冷冻疗法和组织内放射疗法等。然而,HIFU 是一种真正意义上的无创治疗技术,它利用超声波的可视性、组织穿透性和聚焦性,通过其加热效应、空化效应和机械效应等,从体外定位,靶向破坏病变组织,对邻近的正常组织及超声波通过的组织影响较小,甚至无任何影响。

作为一重要且非常具有应用前景的治疗方法,一种有效的 HIFU 术中监控和实时疗效评价系统非常必要。目前普遍采用的是二维实时超声成像系统,由于其自身存在的缺陷,如图像质量较差,对于骨组织和空腔含气脏器尚不能有效成像等,使HIFU技术的推广应用受到了一定程度的限制。寻求一种新的 HIFU 术中监控和实时疗效评价系统方法,保证 HIFU 治疗的安全性和有效性,已经成为促进HIFU 发展的重要因素。

MRI 是一飞速发展的高新技术,其具有高组织分辨力、空间分辨力和无硬性伪迹、无放射损伤等优点,现已广泛应用于临床。MRI 引导聚焦超声外科概念的提出和磁共振成像与聚焦超声治疗系统整合仪器的出现,大大促进了聚焦超声治疗仪的应用潜力。在 HIFU 热消融组织的过程中,MRI 被用于 HIFU 术前定位,术中 HIFU 焦域的引导,组织温度变化的跟踪测定,凝固性坏死的评价以及术后疗效随访等方面,其作用已被多个研究小组的工作证实[1~3]。治疗过程中,在 MRI 监控下,所有焦点均可视,确保每次超声辐照均准确位于靶区位置,未发生偏移,同时对焦点处进行温度分析,指导超声辐照功率及时间。术后 MRI 随访及病理分析均证实靶区组织局限性凝固性坏死,未损伤邻近组织结构。

MRI 监控 HIFU 治疗疾病优势的关键在于它能对靶区温升及其动态变化情况进行监测。MRI 的温敏参数包括 T1,DC 和 PRF 的 CS 等。其中,基于PRF 的 CS 原理的 MRI 测温法有很好的时间和空间分辨率,是通过对比治疗前后相位的改变(即相位差成像)来显示靶区温度的变化,对静止的组织脏器而言所得温度的标准差小于 1℃,时间分辨率小于 1s,空间分辨率大约为 2mm[4]。本研究使用的测温技术即基于 PRF 的 CS 原理。

实验结果充分证明了 MRI T-Map 能敏感的显示和评价 HIFU 辐照所致生物组织发生的凝固性坏死。初步验证了 MRI T-Map 监控 HIFU 热消融活体动物是可行的。但在实验过程中,亦发现了一些问题,因活体动物具有自主呼吸,观察部位易发生位移,而 MRI 序列扫描易受到呼吸运动,身体位移及脂肪组

表 1 HIFU 辐照结束即刻 MRI T-Map 表现与实际损伤相比较

项目	红色	黄色	绿色	实际损伤
面积	31.20 ± 8.69	45.06 ± 10.65	65.48 ± 20.78	32.35 ± 7.76
P 值	0.359	0.000	0.000	

注:HIFU 辐照结束即刻 MRI T-Map 红色范围与实际损伤大小没有显著统计学差异,$P>0.05$。

重庆维普 http://www.cqvip.com

织的干扰而产生伪影,影响图像质量。故提出,在实际应用中,若能将 MRI T-Map 与二维解剖图像有效结合起来,监控效果更佳。前者动态监控 HIFU 辐照过程中靶区域的温度变化,从而调控超声剂量,避免过度及不足损伤,后者 HIFU 术前定位,术中焦域的引导,避免遗漏病灶或损伤周围正常组织,及术后凝固性坏死的评价和随访。

近年来,国外已有学者成功地将磁共振引导的聚焦超声治疗系统应用于子宫肌瘤和肝脏、肾脏、骨及前列腺肿瘤的临床治疗中,且对于其他疾病如动静脉畸形等的临床应用也在积极的探讨和摸索中[5-9]。目前该方面的研究大多停留在动物实验和Ⅰ期临床试验阶段。本研究亦仅为初步的探索性实验,相信随着实验设备的不断改进,MRI 测温技术的进一步发展及 T-Map 与二维解剖图像更加紧密的结合,MRI 在聚焦超声治疗术中发挥的作用将有着不可比拟的优势。

参 考 文 献

[1] Cohen ZR,Zaubermann J,Harnof S,et al. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound for thermal ablation in the brain: a feasibility study in a swine model[J]. Neurosurgery,2007;60(4):593-600.

[2] Ram Z,Cohen ZR,Harnof S,et al. Magnetic resonance imaging-guided,high-intensity focused ultrasound for brain tumor therapy [J]. Neurosurgery,2006;59(5):949-956.

[3] Gorny KR,Hanqiandreou NJ,Hesley GK,et al.MR guided focused ultrasound:technical acceptance measures for a clinical system [J]. Phys Med Biol,2006;51(12):3155-3173.

[4] Quesson B,de Zwart JA,Moonen CT.Magnetic resonance temperature imaging for guidance of thermotherapy[J]. Magn Reson Imaging, 2000;12(4):525-533.

[5] Rabinovici J,Inbar Y,Revel A,et al.Clinical improvement and shrinkage of uterine fibroids after thermal ablation by magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2007;30(5):771-777.

[6] Stewart EA,Gostout B,Rabinovici J,et al.Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery[J]. Obstet Gynecol,2007;110(2 pt 1):279-287.

[7] Gedroyc WM,Anstee A.MR-guided focused ultrasound[J]. Expert Rev Med Devices,2007;4(4):539-547.

[8] Pauly KB,Diederich CJ,Rieke V,et al. Magnetic resonance-guided high-intensity ultrasound ablation of the prostate[J]. Top Magn Reson Imaging,2006;17(3):195-207.

[9] Gedroyc WM.New clinical applications of Magnetic resonance-guided focused ultrasound[J]. Top Magn Reson Imaging,2006; 17(3):189-194.

(责任编辑:谭乐勤)

(上接第 1098 页)

该条件下不稳定,组成成份发生了降解。我们也考察了脂质体在常温下放置 10d 后的情况,在 TLC 板上出现明显的降解产物斑点,但 pH 值变化不明显,表明 TLC 方法比其它方法灵敏。

在 4 种展开系统中,系统 1 不能对降解产物展开;系统 2 中卵磷脂降解产物的迁移速度过快,且不能把胆固醇标准品与降解产物分离;系统 3 各组分的分离度不大,只有系统 4 能很好的分离各组分,因此选择系统 4 作为最佳展开剂。系统 4 中所含少量氨水的主要作用是调整展开剂的 pH,使分离斑点集中,减少拖尾现象。比较系统 3 与系统 2、4 可发现,由于系统 4 展开剂中含有丙酮后卵磷脂的 R_f 值增大,说明丙酮有助于卵磷脂的分离。

以系统 4 作为展开剂时,要达到很好的分离需 1.5h。有文献报道,采用反相 TLC 后时间缩短至0.5h,而且斑点小,定量准确。该法所用的 TLC 板在硅胶上键合了 C_{18} 链。如果能以溶血卵磷脂、过氧化物、多种脂肪酸标准品对照,确定脂质体的降解产物,并对它们进行薄层扫描,测定每种产物的含量,则能够准确知道脂质体在不同时间发生的降解情况,更易于控制好条件减少脂质体在储藏期间的降解,这些都有待做进一步的工作。

参 考 文 献

[1] Quiles J,Huertas JR,Battino M,et al. Antioxidant nutrients and adriamycin toxicity[J]. Toxicology,2002;180(1):79-95.

[2] Alfred Fahr,Liu XL. Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs[J]. Expert Opin Drug Deliv,2007;4(4):403-416.

[3] Homan R,Anderson MK. Rapid separation and quantitation of combined neutral and polar lipid classes by high-performance liquid chromatography and evaporative light-scattering mass detection[J]. J Chromatogr B Biomed Sci Appl,1998;708(2):21-26.

[4] Gabriels M,Brisaert M,Plaizier-Vercammen J. Densitometric thin layer chromatographic analysis of tretinoin and erythromycin in lotions for topical use in acne treatment[J]. Eur J Pharm Biopharm,1999; 48(1):53-58.

(责任编辑:关蕴良)