维普资讯 http://www.cqvip.com

论 著 文章编号:0253-3626(2008)08-0907-04

MRI 监控高强度聚焦超声损伤离体肝脏的影像学研究

沈 洁,邹建中,申俊玲,刘映江,胡 晓,董 洁,王智彪

(重庆医科大学医学超声工程研究所,重庆 400016)

【摘 要】目的:观察高强度聚焦超声(High intensity focused ultrasound,HIFU)损伤离体肝组织的 MRI 监控图像变化,探讨 MRI 监控的有效性和准确性。方法:通过 MRI 监控 HIFU 辐照离体牛肝组织,观察不同剂量损伤灶的 MRI 图像,以及与实际损伤面积的关系。结果:本研究共计 60 例损伤灶,其中 50 例(83.3%)损伤灶于 PDWI 和 T_2WI 中表现为边界清晰的稍低信号,与实际损伤面积比较无统计学差异($P>0.05$)。而在 T_1WI 中仅 23 例(38.3%)可见信号增高。结论:本研究证实我所自行研制的 MRI 监控 HIFU 设备能有效监控治疗,准确评价疗效,并为后期治疗肝脏肿瘤提供一定的影像学基础。

【关键词】高强度聚焦超声;MRI;肝脏

【中国图书分类法分类号】R730.59 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-11-16

Imaging study of MRI-guided high intensity focused ultrasound damage of liver tissues in vitro

SHEN Jie, et al

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

【Abstract】*Objective*: To observe the liver tissue in vitro damaged by high intensity focused ultrasound(HIFU)using MRI, and evaluate the validity and accuracy of MRI-guided treatment. *Methods*: Calf liver tissues in vitro were exposed to MRI-guided HIFU with different intensity and duration. The lesions on MRI imaging were compared with the actual necrotic foci. *Results*: 60 lesion images were inspected, 50 lesions(83.3%)on T_2WI and PDWI had low signals with clear border, and the lesion area on T_2WI and PDWI highly correlated with the actual necrotic area($P>0.05$). But only 23 lesions(38.3%)showed high signal on T_1WI. *Conclusion*: This research confirmed the MRI-guided HIFU equipment is useful to monitor the HIFU treatment and evaluate the curative effect accurately, which provids a basis for the latter treatment of liver tumors.

【Key words】 High intensity focused ultrasound; Magnetic resonance imaging; Liver

HIFU 是一种有效的非侵入性实体肿瘤治疗技术,其治疗成功的关键在于靶区的准确定位和监控。长期的临床实践证明,超声监控 HIFU 治疗是行之有效的,但同时也存在一定的局限性。而 MRI 以其自身的优势悄然兴起,成为一种新的监控方式受到众多学者的关注。本研究采用 MRI 实时监控 HIFU 定点辐照离体牛肝组织,分析 MRI 图像变化以及与实际损伤的关系,以探讨在 HIFU 治疗中 MRI 监控的准确性和有效性。

1 材料和方法

作者介绍:沈 洁(1981-),女,硕士,研究方向:MRI 监控高强度聚焦超声治疗。

通讯作者:邹建中,男,教授,E-mail:zoujz@haifu.com.cn。

基金项目:国家杰出青年基金资助(No:30325027)。

1.1 材料和设备

牛肝:新鲜离体牛肝组织(屠宰后 6h 内)。将其切成 10cm×10cm×10cm 大小,浸泡于 0.9%的生理盐水中冲洗至基本没有血液,脱气 30min 后备用。

MRI 导航高强度聚焦超声肿瘤治疗系统(MRIgHIFU):该系统包括 HIFU 治疗设备(由重庆海扶(HIFU)技术有限公司自行研制生产)和 1.5T MRI(由西门子公司提供)。

1.2 方法

将待用牛肝放入 1 个盛有脱气水的容器内,采用定点辐照的方式,辐照深度为 2cm,HIFU 辐照参数设置:(1)声功率分别为 300W、200W、150W,辐照时间 10s,每组辐照 10 个点,依实际组织情况,选择筋膜较少处辐照,每 2 点间间隔 1cm 以上;(2)声功率为 200W,辐照时间分别为 5s、15s、20s,每组辐照 10 个点。HIFU 辐照前 MRI 扫描快速自旋回波(TSE)序列 T_1 加权像(T_1WI,TR/TE:468ms/11ms;层厚:3mm)、T_2 加权像(T_2WI,TR/TE:3 853ms/112ms;层厚:3mm)、质子

维普资讯 http://www.cqvip.com

密度加权像(PDWI,TR/TE:3 853ms/14ms;层厚:3mm),采集肝组织的 MRI 图像,并以 T_1WI 图像作为定位图,选择预辐照层面进行 HIFU 辐照(见图 1)。辐照后即刻重复术前扫描方式采集靶区肝组织 MRI 图像。然后沿 MRI 扫描方向将牛肝组织切成 2 ~ 3mm 的薄片,查找与 MRI 图像上相对应的点,对比 MRI 图像与实际损伤灶,观察坏死区的形状,边界,信号特点,分别测量 MRI 显示损伤区以及灰白色实际损伤区最大面两相交径的长度,依据公式 1 计算损伤区面积。然后取灰白色坏死区组织置于 10%甲醛液中固定,石蜡包埋,切片,HE 染色,在显微镜下观察靶区组织的形态学变化。

$$S=\pi \times 1/2\text{length} \times 1/2\text{width} \qquad (公式\ 1)$$

统计学分析:数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,利用 SPSS 统计软件对数据进行配对 t 检验,以 $P<0.05$ 为有统计学差异。

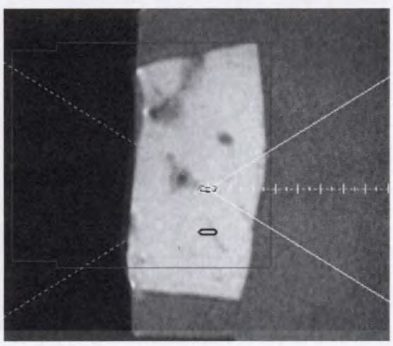


图 1 T_1WI 定位图

2 结 果

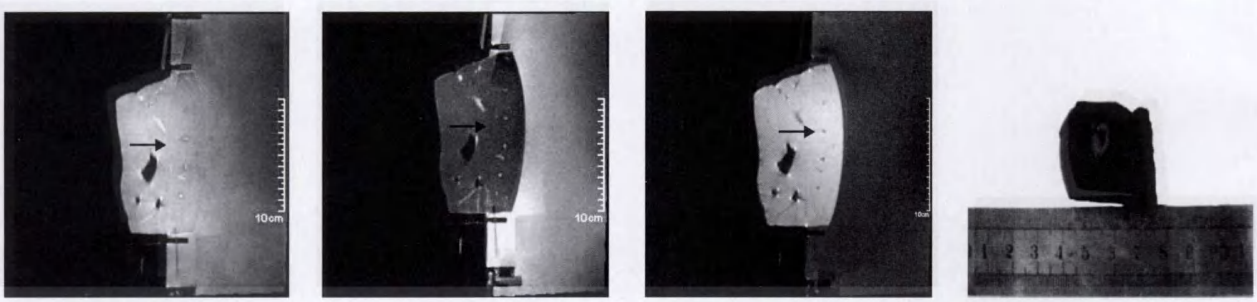
2.1 离体肝组织生物学焦域的 MRI 监控图像改变

本研究共计 60 例损伤灶,其中 50 例(83.3%)可在 T_2WI 和 PDWI 中显示,且表现为边界清晰的低信号。另有 10 例(16.7%)未见明显信号改变。当辐照剂量较大时,有 26 例(43.3%)于低信号区中央出现圆点状高信号。相对于 T_2WI 和 PDWI 而言,损伤灶于 T_1WI 中仅 23 例(38.3%)可见,表现为高信号。其中有 10 例(16.7%)于高信号区中央可见圆点状低信号,与 PDWI 和 T_2WI 中的圆点状高信号区相对应。但无论辐照功率一定还是辐照时间一定,随着功率的增加,辐照时间的延长,MRI 图像中信号改变区面积增大(图 2、图 3)。

2.2 MRI 显示损伤区与实际损伤区的比较观察

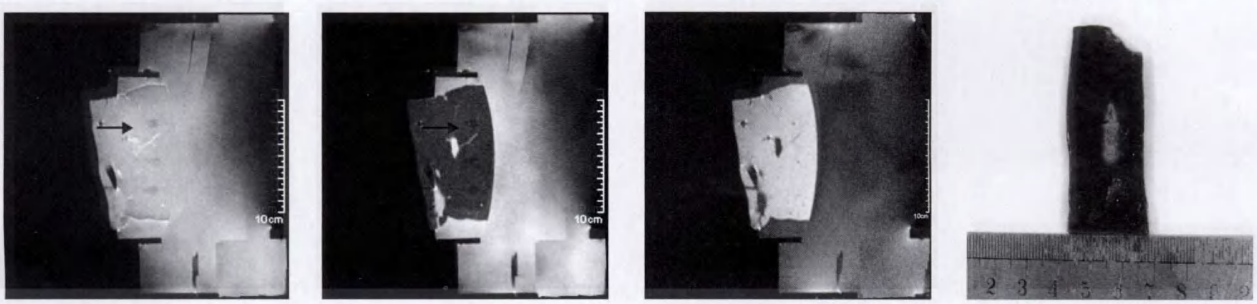
MRI 各加权图像显示损伤灶与实际损伤灶的形状一致,辐照持续时间较短时,二者均为类椭圆形,辐照持续时间较长时,二者均为类三角形,偶有呈不规则椭圆形。

以 PDWI 和 T_2WI 为研究对象,将图像所见稍低信号区面积与实际损伤面积比较,两者差异无统计学意义,P 值均大于 0.05。而当辐照剂量为150W/5s



a b c d

图 2 功率为 300W,辐照时间为 10s,组织损伤的 MRI 表现及解剖(a、b、c、d 图分别为 PDWI、T_2WI、T_1WI、解剖图)



a b c d

图 3 功率 200W,辐照时间 20s,组织损伤的 MRI 表现及解剖图(a、b、c、d 图分别为 PDWI、T_2WI、T_1WI、解剖图)

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 1 PDWI 与 T_2WI 显示损伤区面积与实际损伤面积比较($\bar{x} \pm s$)

功率 / 辐照时间	PDWI(n =10)(mm^2)	T_2WI(n =10)(mm^2)	实际损伤(n =10)(mm^2)
300W/10s	35.68 ± 5.15▼	34.65 ± 4.54▼	39.09 ± 9.78
200W/10s	28.32 ± 5.00▼	28.31 ± 5.55▼	29.15 ± 4.91
150W/10s	23.35 ± 3.60▼	27.66 ± 8.38▼	21.55 ± 7.59
200W/5s	0	0	12..54 ± 1.61
200W/15s	48.20 ± 18.23▼	52.13 ± 8.58▼	53.21 ± 6.27
200W/20s	68.15 ± 3.74▼	68.00 ± 7.46▼	65.77 ± 19.63

注:PDWI 和 T_2WI 分别与实际损伤面积配对 t 检验。▼P>0.05

时,MRI 图像上可无明显改变(表 1,图 4,图 5)。

灰白色组织病理检查提示肝小叶内肝索不清晰,肝小叶结构破坏,肝血窦明显缩小或消失。肝细胞核体积缩小,核固缩,核碎裂,溶解消失,组织完全凝固性坏死(图 6)。

3 讨 论

高强度聚焦超声是 20 世纪 90 年代初兴起的一种实体肿瘤无创治疗技术[1]。对于 HIFU 技术的临床运用而言,靶区准确的定位和实时疗效监控是其关键。目前,国内外所采用的监控方式包括超声和 MRI。超声[2],因其实时,方便,无电离辐射等特点是国内较常采用的监控手段。但其成像质量受到多种因素的影响,致使治疗过程中,定位时间长,对疗效

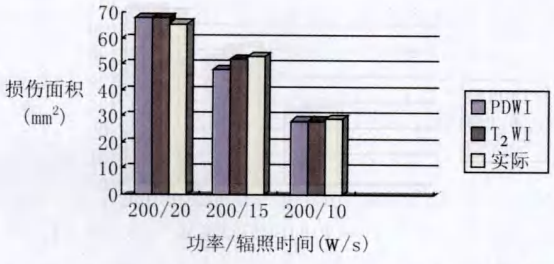


图 4 功率为 200w,不同辐照时间损伤灶的面积变化

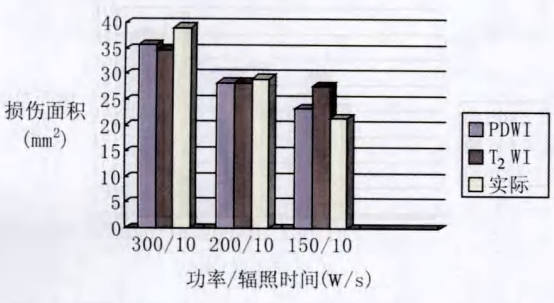


图 5 辐照时间为 10s,不同功率损伤灶的面积变化

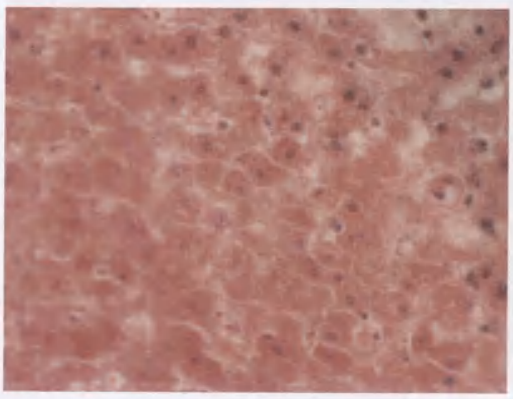


图 6 灰白色损伤灶为凝固性坏死(HE,×40)

评价存在误差。MRI 监控与超声监控相比,具有以下特点[3,4]:(1)软组织分辨率高,可多参数、多功能成像。(2)具有多种温敏参数,能无创定量描绘组织的温度变化。(3)具有快速成像能力。目前,国外已将 MRI 监控 HIFU 技术运用于临床治疗子宫肌瘤[5]、乳腺纤维瘤[6]、乳腺癌[7]等受呼吸影响较小的组织脏器肿瘤,并收到较满意的疗效。而将 MRI 监控 HIFU 技术用于肝脏等受呼吸影响较大的脏器还属少见。

本研究结果显示 HIFU 辐照后即刻坏死灶于 T_2WI 和 PDWI 中出现信号降低,T_1WI 信号增高。从病检结果分析,HIFU 辐照后组织发生凝固性坏死,组织内水分含量明显减少甚至发生组织碳化。而 MRI 的信号强度是多种组织特征的可变函数。他与组织的弛豫时间、氢质子密度、血液流动、化学位移及磁化率有关。其中弛豫时间即 T_1、T_2 时间和组织的质子密度起了重要作用,它是区分不同正常组织、正常和异常组织的 MRI 诊断基础。而组织中水分含量是影响弛豫时间和质子密度的重要因素,实验中组织含水量的明显减少,致弛豫时间缩短,质

维普资讯 http://www.cqvip.com

子密度降低。从而导致 T_2WI 和 PDWI 信号降低，T_1WI 信号增高。实验中部分损伤灶中央出现圆点状高信号(T_2WI,PDWI)或低信号(T_1WI)，并且在大体标本中损伤灶中央可见空洞，是否可推测与高温热效应和空化效应使组织碳化，空洞形成，周围组织液在空洞内积聚有关，尚待进一步研究。另外，就监控效力而言，T_2WI 和 PDWI 明显优于 T_1WI。分析原因认为 HIFU 辐照后损伤灶对 T_2 弛豫时间的影响较 T_1 弛豫时间更为明显，同时损伤灶内质子密度的改变显著，从而使得损伤灶在 T_2WI 和 PDWI 中较 T_1WI 更为清晰。但当辐照剂量过低。损伤面积小于 MRI 所能显示能力时。损伤灶于 MRI 图像上可无明显改变。本研究完全依托 MRI 作为 HIFU 治疗的导航手段，术中能清晰显示肝组织内血管，筋膜等解剖结构，术后即刻能准确评价组织损伤范围及程度，因此是一种高效且准确的监控方式。

但与超声监控相比，MRI 监控不能达到完全的实时成像是其不足，但实验中采用的快速自旋回波序列，可在数秒内完成一桢图像的采集，已能基本满足监控要求。当然，更快速成像序列的开发和利用是今后研究的一个方向。本研究结果可为今后进一步探索 MRI 监控 HIFU 治疗肝脏肿瘤提供一定的影像学基础。随着研究的深入，MRI 监控 HIFU 治疗必将成为一种有效手段。

参 考 文 献

[1] Ter Haar GR. High intensity focused ultrasound for the treatment of tumors[J]. Echocardiography,2001;18(4):317-322.

[2] 熊树华，王智彪，李发琪，等.高强度聚焦超声肝脏生物学焦域及超声监控[J]. 中国医学影像技术，2003;19(9):1113-1115.

[3] Hynynen K,Darkazanli A,Unger E,et al. MRI-guided noninvasive ultrasound surgery[J]. Med Phys,1993;20(1):107-115.

[4] Denis de Senneville B,Quesson B,Moonen CT.Magnetic resonance temperature imaging[J]. Int J Hyperthermia,2005;21(6):515-531.

[5] Tempany CM,Stewart EA,McDannold N,et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas:a feasibility study[J]. Radioligy,2003;226(3):897-905.

[6] Hynynen K,Pomeroy O,Smith DN,et al. MR Imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast:a feasibility study[J]. Radiology,2001;219(1):176-185.

[7] Furusawa H,Namba K,Thomsen S,et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of breast cancer:reliability and effectiveness[J]. J Am Coll Sura,2006;203(1):54-63.

(责任编辑：谭乐勤)

(上接第 899 页)

根据 Genebank 中资料，本研究中的 STAT4/STAT6 均属于长片段序列(均在 2ku 以上)，采用一般的 RT-PCR 方法突变率高，目的产物量低。因此，本研究采用了扩增效率更高的巢式 PCR 的方法，先用外引物扩增出一条含有目的序列、长于目的序列的片断，再以该片断为模板，用内引物扩增包括酶切位点的目的基因全序列，提高了扩增的效率和特异性。PCR 产物 T/A 克隆到 pMD19-T 载体中，pMD19-T-STAT4/STAT6 经双酶切后，再将目的序列亚克隆入 pIRES2-EGFP 载体，并转染入感受态大肠杆菌 DH5α。通过扩增、抽提重组 pIRES2-EGFP-STAT4/STAT6 质粒并鉴定，证明已成功构建了 STAT4、STAT6 的真核表达质粒，为下一步蛋白的表达及其相互作用的研究奠定了坚实的基础。

参 考 文 献

[1] Pemis AB,Rothman PB. JAK-STAT signaling in asthma[J]. J Clin Invest,2002;109(10):1279-1283.

[2] Jammes E,Daamell JR,Jan MK,et al. JAK-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other estracellar signaling proteins[J]. Science,1994;264(5164):1415-1421.

[3] Tomkinson A,Kanehiro A,Rabinnovithch N,et al. The failure of STAT6-deficient Mice to develop airway eosinophilia and airway hyperresponsiveness is overcome by interleukin-5[J]. Am J Respir Crit Care Med,1999;160(4):1283-1291.

[4] Akimoto T,Numata F,Tamura M,et al. Abrogation of bronchial Eosinophliic inflammation and airway hyperreactivity in singal transducers and activators of transcription(STAT)6- deficient mice[J]. J Exp Med,1998;187(9):1537-1542.

[5] Kuperman D,Schofield B,Wills-karp M,et al. Singnal Transducer and activator of Transcription factor 6(stat6)-deficient Mice are protected from antigen-induced airway hyperresponsiveness and mucus production[J]. J Exp Med,1998;187(6):939-948.

[6] Kaplan MH, Sun YL. Impaired IL-12 responses and enhanced development of Th2 cell in stat4-deficient mice[J]. Natrue,1996;382(6587):174-177.

[7] Thierfleder WE,van Deursen JM,et al. Requirment for Stat4 in interleukin-12-mediated responses of nature killer and T cell[J]. Natrue,1996;382(6587):171-174.

(责任编辑：谭乐勤)