维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2005)01-0042-04

高强度聚焦超声损伤兔肝脏的剂量及二维超声实时监控

肖子文,肖雁冰,刘丽萍,李发琪,王智彪

(重庆医科大学生物医学工程系、重庆医科大学超声工程研究所,重庆 400016)

【摘 要】目的:探索高强度聚焦超声损伤兔肝脏的剂量和二维超声实时监控的可行性。方法:HIFU 发射功率、工作频率、辐照深度恒定,以 HIFU 定点损伤 40 例兔肝脏,二维超声实时观察损伤靶区的回声及其随时间的变化,测量回声变化的范围,解剖测量损伤靶区凝固性坏死区的大小,留取凝固性坏死组织标本行病理学检查。结果:HIFU 体外辐照兔肝脏可在靶区形成凝固性坏死,能效因子为 $9.22 \pm 1.57 J/mm^3$,靶区的回声增强,凝固性坏死体积、最大剖面面积与二维超声测量的回声增强区体积、面积呈线性关系。结论:HIFU 损伤组织的剂量需大量的实验研究,二维超声可实时监控凝固性坏死的出现,并可预测凝固性坏死体积大小。

【关键词】高强度聚焦超声;剂量;能效因子;监控

【中国图书分类法分类号】R318.5 【文献标识码】A 【收稿日期】2004-08-26

Dosage and real time monitoring using two-dimensional ultrasound in extracorporeal damaging rabbit liver with high intensity focused ultrasound

XIAO Ziwen, et al

(*Department of Biomedical Engineering, Institute of Ultrasound Engineering, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the dosage in damaging rabbit liver with high intensity focused ultrasound (HIFU) and the feasibility of real time monitoring with two-dimensional ultrasound. *Methods*: With fixed HIFU emission power, working frequency, radiation depth, 40 rabbit livers were damaged extracorporeally with a HIFU mode of intermittent fixed-spot irradiation. Echo of target region was measured and its changes with time were observed, the extent of echo enhancing region were also measured. Coagulative necrosis in rabbit livers were measured after dissection and pathological inspection were made. *Results*: Irradiation of extracorporeal HIFU made a coagulative necrosis region in rabbit liver, energy efficiency factor (EEF) were 9.22 ± 1.57 J/mm^3, elevating echo of target region were observed, necrotic volume and maximum scar of rabbit livers were related linearly with volume and maximum area of elevating echo region measured by two-dimensional ultrasound. *Conclusion*: For specific tissue, there are a great deal experiments to do to decide a common HIFU dosage, two-dimensional ultrasound can realize real time monitoring of target region necrosis, echoic change in target region can predict coagulative necrotic volume.

【Key words】High intensity focused ultrasound; Dosage; Energy efficiency factor; Monitoring

高强度聚焦超声(High Intensity Focused Ultrasound,HIFU)技术可将低能量的超声波在组织内聚焦,通过焦点的高能量对组织细胞产生损伤,该技术已用于多种肿瘤和非肿瘤疾病的临床治疗[1]。HIFU 损伤组织的剂量和治疗中的疗效判断是 HIFU 治疗技术的关键,本研究试图通过损伤兔肝脏的实验,探索 HIFU 损伤组织的剂量学和实时监控的问题。

作者介绍:肖子文(1969-),男,副主任医师

主要研究方向:高强度聚焦超声治疗、增强。

基金项目:本课题受国家杰出青年基金资助(30325027),本单位为省部共建国家重点实验室。

1 材料和方法

1.1 实验设备

JC-1 型 HIFU 肿瘤治疗系统,该系统主要由功率发生器、治疗头、二维超声监控系统、机械运动控制系统、声耦合系统等组成。本实验使用的治疗头直径为 150mm,焦距为 135mm,工作频率为 1MHz,声焦域大小为 2.3mm×2.4mm×26mm,焦域内平均声强为 $4865 W/cm^2$,声功率的测定采用全吸收辐射压力法。循环脱气水含气量小于 3ppm

1.2 实验动物

新西兰大白兔 40 只,雌雄不限,体重 2.07 ± 0.35kg,由重庆医科大学实验动物中心提供,混合饲料喂养。

维普资讯 http://www.cqvip.com

1.3 实验方法

兔上腹部及下胸壁 8%Na_2S 脱毛，禁食 24h，速眠新(0.2ml/kg)肌肉注射麻醉，俯卧位固定在 HIFU 肿瘤治疗系统水囊上方，脱毛部分浸入脱气水中，二维诊断超声纵行扫描整个肝脏，选择最大肝脏截面，调整 γ 轴使治疗头与兔腹部皮肤平行，将焦点定位在截面中央，距皮肤表面 20mm。定点辐照，每次 3s，间隔 2s，至焦点区域出现回声增强停止辐照，如果没有出现回声增强，则辐照 24s 后停止辐照。测量辐照后即刻、2min、5min、10min 的回声增强灰度值，回声增强范围的面积和体积。3d 后处死兔，解剖测量肝脏凝固性坏死灶的 X、Y、Z 三轴向的大小，根据公式 $V=\pi\times X\times Y\times Z/6$ [2] 计算凝固性坏死灶的体积，$S=\pi\times X\times Y$ 计算凝固性坏死区的最大横截面积。根据 $EEF=PT/V$ [3] 计算能效因子(Energy Efficiency Factor，EEF)，单位为 J/mm^3，其中 P 为声功率，T 为辐照时间，V 为凝固性坏死体积。

1.4 统计学分析

单因素方差分析，线性回归分析。

2 结 果

2.1 EEF 及相关数据

辐照深度 20mm、辐照声强 4865W/cm^2 条件下，辐照时间为 12.86±5.57s，凝固性坏死体积为 363.36±114.00mm^3，最大横截面积为 330.06±221.47mm^2，HIFU 体外损伤兔肝脏的 EEF 为 9.22±1.57J/mm^3。

2.2 二维诊断超声测量结果

HIFU 辐照后 40 例肝脏有 39 例出现回声增强(如图 1 示)，辐照后即刻、2min、5min、10min 的灰度均值见表 1。辐照后焦点区灰度值增加均在 40 以上，并稳定保持。

表 1 回声增强区域的二维诊断超声测量值随时间变化

时间	灰度值	面积(mm^2)	V(mm^3)
即刻	42.03±27.59	122.10±80.63	924.86±273.74
2min	40.86±28.05	120.54±89.02	932.17±221.79
5min	40.85±30.53	112.94±70.18	914.22±206.40
10min	40.83±28.39	102.24±60.48	862.45±199.36

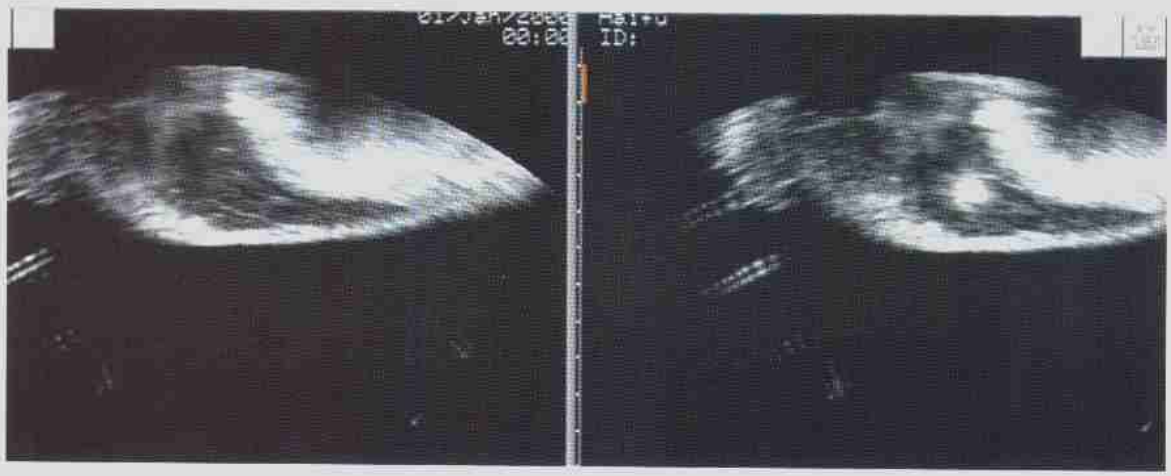
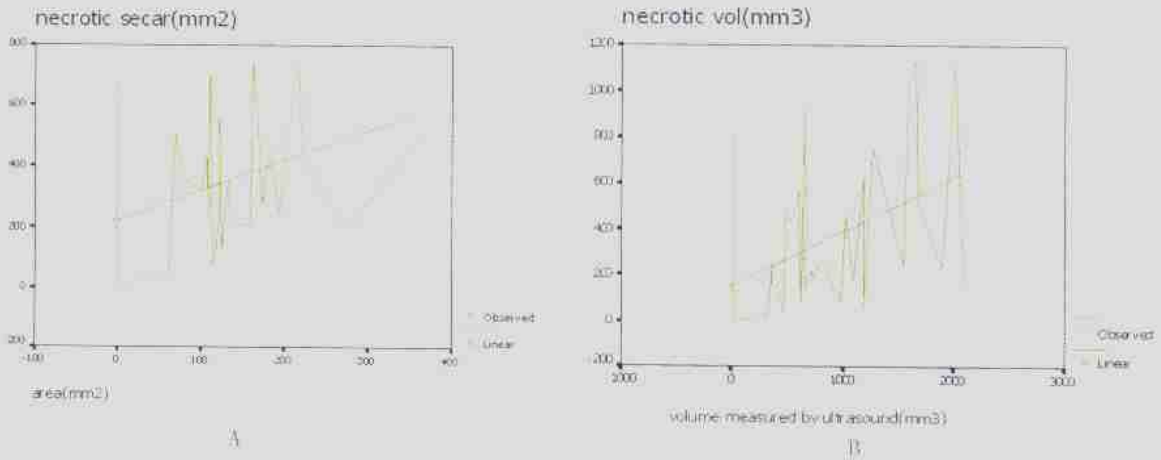


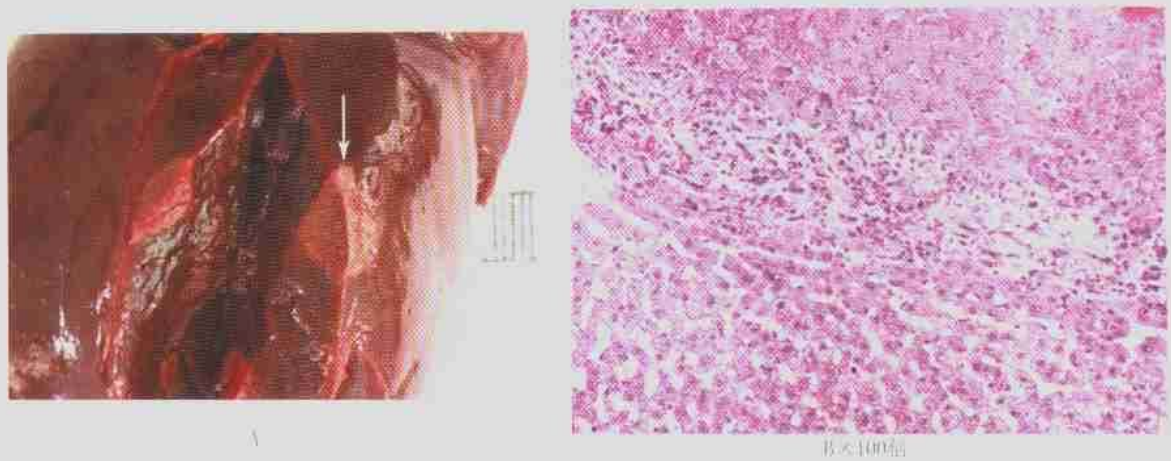
图 1 HIFU 损伤兔肝脏实时监控，左图为 HIFU 辐照前，右图为 HIFU 辐照后



A B

图 2A 示二维超声测量灰度变化体积与凝固性坏死体积的关系，B 示灰度变化最大面积与凝固性坏死最大面积的关系

维普资讯 http://www.cqvip.com



A

B ×100倍

图 3 凝固性坏死区大体和 HE 染色光镜图(A 示 HIFU 辐照后肝实质凝固性坏死大体观;B 示 HE 染色切片,示右上方坏死区和左下方正常肝组织及二者间交界)

回声增强区最大面积和体积随辐照后时间延长而减小,5min 后维持在一较稳定的水平,见表 1。

2.3 直线回归分析

直线回归分析结果提示,三维超声测量的灰度变化体积(X)与凝固性坏死体积(Y)之间存在直线关系 Y = 155.47 + 0.23X,见图 2A;灰度变化最大面积(X)与凝固性坏死最大面积(Y)之间存在直线关系 Y = 221.55 + 0.99X,见图 2B。

2.4 病理结果

大体病理检查见凝固性坏死区长轴切面多呈椭圆形,为均一细腻的灰白或灰黄色,与周围正常肝组织分界清楚。组织切片 HE 染色见凝固性坏死区中心肝小叶结构消失,肝细胞消失,残存纤维组织,部分坏死区见完整肝小叶,但肝细胞呈均质嗜伊红染,细胞界线不清楚,核溶解消失或仅存核影。坏死区与正常肝脏组织交界见红细胞、白细胞浸润,纤维母细胞增生,带状均质嗜伊红染肝细胞形成明显分界,见图 3。

3 讨 论

HIFU 已经用于多种肿瘤和非肿瘤疾病的治疗,但是 HIFU 治疗剂量一直是困扰临床医生的问题,HIFU 治疗剂量是否达到治疗要求、是否过量一直没有量化的指标,因为在体情况下影响焦点 HIFU 能量的因素实在太多,要定量测量也很困难。HIFU 治疗的基本单元是单个的点,由单个的点再组成一条线,由线再组成面,由面再组成体,完成整个预定区域的整块切除[4]。本实验通过对最简单的点的研究,证实对于一定的辐照时间,凝固性坏死体积大小和能效因子为一定值。HIFU 辐照后造成凝固性坏死体积的大小决定于二方面,其一是 HIFU 治疗剂量,它与换能器的聚焦参数、频率、输出功率、辐照时间有关;其二是组织的生物学特性[5],包括组织的结构、密度、功能状态、血流速度和辐照靶区的深度。要完全控制所有的因素一致是不可能的,所以凝固性坏死体积和能效因子有一定的变异。

由于 HIFU 辐照后凝固性坏死灶的出现,使超声波在组织内的传播特性发生改变,研究显示可通过辐照区的回声改变来监测凝固性坏死是否发生[6]。本实验中发现 HIFU 辐照后兔肝脏靶区回声增强,凝固性坏死最大面积与灰度变化最大面积之间存在直线关系,回声增强区域体积与凝固性坏死体积之间也存在直线关系,根据 HIFU 治疗中测量的回声增强区域大小可预测凝固性坏死体积;回声增强区还可以指示损伤靶区的位置,可指导 HIFU 治疗,对 HIFU 在临床上的应用意义重大。

实验结果发现 HIFU 辐照靶区的坏死为均质的凝固性坏死,坏死区内没有存活的肝细胞,坏死区跟正常肝脏分界清楚。这与以前的研究结果一致[7],说明 HIFU 定点辐照可有效破坏靶区的肿瘤组织,以点为单位最后覆盖整个肿瘤是可行的。

参 考 文 献

[1] Wu F, Wang ZB, Chen WZ, 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] Ter Haar G, Rivens I, Chen L, Riddler. High intensity fo-

维普资讯 http://www.cqvip.com

cused ultrasound for treatment of rat tumor[J]. Phys Med Biol, 1991;36:1495 - 1501.

[3] 刘宝琴,熊树华,王智彪,等.体外不同频率高强度聚焦超声的生物学焦域[J].中国超声医学杂志,2002;18(6):417 - 420.

[4] 伍 烽,王智彪,陈文直,等.高强度聚焦超声体外治疗肝肿瘤的剂量学研究[J].中华物理医学与康复杂志,2000;22(5):267 - 269.

[5] 王智彪,伍 烽,王芷龙,等.生物学焦域的概念及在高强度聚焦超声切除组织中的作用[J].临床超声医学杂志,1998;9(4):217 - 218.

[6] 邹建中,王芷龙,刘 川,等.高强度聚焦超声定位损伤小型香猪肝脏组织的影像学检查[J].中国超声医学杂志,1999;15(6):401 - 403.

[7] 伍 烽,王智彪,陈文直,等.高强度聚焦超声体外破坏原发性肝癌的病理学观察[J].中华肿瘤杂志,2001;23(3):237 - 239.

(上接第 41 页)

参 考 文 献

[1] Polimeno L, Lisowsky T, Francavilla A. From yeast to man—from mitochondria to liver regeneration: a new essential gene family. Ital J Gastroenterol Hepatol, 1999;31(6):494 - 500.

[2] Gandhi CR, Kuddus R, Subbotin VM, et al. A fresh look at augmenter of liver regeneration in rats. Hepatology, 1999;29(5):1435 - 1445.

[3] Klissenbauer M, Winters S, Heinlein UA, et al. Accumulation of the mitochondrial form of the sulphydryl oxidase Erv1p/Alrp during the early stages of spermatogenesis. J Exp Biol, 2002;205(Pt 14):1979 - 1986.

[4] Hagiya M, Francavilla A, Polimeno L, et al. Cloning and sequence analysis of the rat augmenter of liver regeneration (ALR) gene: expression of biologically active recombinant ALR and demonstration of tissue distribution. Proc Natl Acad Sci USA, 1994;91(17):8142 - 8146.

[5] Hernandez MR, Sanchez SL, Martinez GA, et al. Changes in mitochondrial adenine nucleotides and in permeability transition in two models of rat liver regeneration. Hepatology, 2003;37(4):842 - 851.

[6] Francavilla AT, Hagiya M, Starzl TE. Mammalian augmenter of liver regeneration and variants thereof. Biotechnology Advances, 1997;15(3 4). 678 - 678.

[7] Lu J, Xu WX, Zhan YQ, et al. Identification and characterization of a nove lisoform of hepatopoietin. World J Gastroenterol, 2002;8(2):353 - 356.

[8] Lange H, Lisowsky T, Gerber J, et al. A essential function of the mitochondrial sulfhydryl oxidase Erv1p/ALR in the maturation of cytosolic Fe/S proteins. EMBO Rep, 2001;2(8):715 - 720.

[9] Lisowsky T, Lee JE, Polimeno L, et al. Mammalian augmenter of liver regeneration protein is a sulfhydryl oxidase. Dig Liver Dis, 2001;33(2):173 - 180.

[10] Bergmann M, Oehmen F, Kumari M, et al. Immunohistochemical localization of testicular sulphydryloxidase during sexual maturation of the D jungarian hamster (Phodopus sungorus). J Reprod Fertil, 1991;91(1):259 - 265.

[11] Aumuller G, Bergmann M, Seitz J. Immunohistochemical distribution of sulfhydryl oxidase in the human testis. Cell Tissue Res, 1991;266(1):23 - 28.

[12] Seitz J, Mobius J, Bergmann M, et al. Mitochondrial differentiation during meiosis of male germ cells. Int J Androl, 1995;18 S2:7 - 11.

[13] Meinhardt A, Wilhelm B, Seitz J. Expression of mitochondrial marker proteins during spermatogenesis. Hum Reprod Update, 1999;5(2):108 - 119.