DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.15.019
第26卷第15期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 15
1378 2004年8月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Aug. 2004

论著

文章编号:1000-5404(2004)15-1378-03

高强度聚焦超声形成生物学焦域的剂量学研究

白 晋,李发琪,杜永洪,马 平,陈文直,王智彪 (重庆医科大学生物医学工程系医学超声工程研究所,重庆 400016)

提 要:目的 研究辐照剂量对高强度聚焦超声生物学焦域形状、大小的影响,探讨高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)形成生物学焦域的剂量学。方法 运用JC-A型Haifu聚焦超声肿瘤治疗系统,使用1.6 MHz、焦距120 mm聚焦超声换能器,以7×10^3~27.7×10^3 W/cm^2、辐照时间1~20 s的剂量定点辐照深度为20 mm的新鲜离体牛肝脏,辐照结束后沿凝固性坏死最大面剖开,测量生物学焦域的长、短轴和体积。结果 HIFU生物学焦域不等于声焦域。随着声强和辐照时间的增加,HIFU生物学焦域体积增加,其形态亦由椭圆体演变成圆锥体,且当声强增加时,圆锥体HIFU生物学焦域出现的更早。当声强一定,随着辐照时间的增加,HIFU生物学焦域形态指数(K)逐渐减小。结论 辐照剂量影响HIFU生物学焦域的形状和大小,为研究HIFU剂量学提供了依据。

关键词:高强度聚焦超声;剂量学;生物学焦域
中图法分类号:R312;R454.3;R730.5 文献标识码:A

Study on dosimetry of high intensity focused ultrasound to produce biological focal region

BAI Jin, LI Fa-qi, DU Yong-hong, MA Ping, CHEN Wen-zhi, WANG Zhi-biao (Department of Biomedical Engineering, Institute of Ultrasonic Engineering in Medicine, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400016, China)

Abstract: **Objective** To explore the influence of exposure dose on the shape and size of biological focal region (BFR) of high intensity focused ultrasound (HIFU) and the dosimetry to produce BFR. **Methods** A JC-A Haifu Focused Ultrasound Tumor Therapeutic System (transducer: 1.6 MHz, focal length: 120 mm) was used in this study. The ultrasound intensity ranged from 7×10^3 W/cm^2 to 27.7×10^3 W/cm^2 and exposure time lasted for 1—20 s. Such doses were used to irradiate the fresh bovine liver tissue *in vitro* at a fixed depth of 20 mm. After the exposure, the tissue was dissected along the maximal section of the coagulative necrosis, and the long and short axes and the volume of the biological focal region were measured. **Results** BFR of HIFU was not equal to acoustic focal region. With the increase of acoustic intensity and exposure time, the volume of BFR increased, and its shape changed from an ellipsoid to a cone. When the intensity increased, the cone emerged earlier than an ellipsoid. When the intensity was constant, the shape index (K) of the BFR decreased gradually. **Conclusion** The exposure dose has influence on the shape and size of a BFR of HIFU, which has provided evidence for the study of dosimetry of HIFU.

Key words: high intensity focused ultrasound; dosimetry; biological focal region

高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)是近年来兴起的一种无创性局部高温治疗肿瘤的新技术,能有效破坏靶组织而对超声束所经过的路径和靶区周围正常组织无损伤[1]。与传统的热疗不同,运用HIFU技术治疗肿瘤的关键首先是要在组织内形成单个的凝固性坏死,即"生物学焦域"(biological focal region, BFR),再靠体外治疗头的适形扫描移动BFR,达到完整切除瘤块[2,3]。因此,BFR是HIFU切除肿瘤的基础/基本单元。Fry[4]认为聚焦超声的实用性取决于对超声源到焦域前所经过的通道和焦域处能量沉积的研究。因此,研究HIFU形成BFR的剂量学非常重要。以本研究为基础,希望通过大量的实验研究为操作者提供根据靶组织选择投放形成BFR所依赖的治疗剂量——声强和辐照时间。

1 材料与方法

1.1 实验标本

屠宰后6 h内的新鲜离体正常牛肝脏,浸泡在0.9%的生

基金项目:国家杰出青年科学基金资助项目(30325027);国家自然科学基金资助面上项目(30070217)
Supported by the Funds for Distinguished Young Scholars of the National Natural Science Foundation of China (30325027, 30070217)

作者简介:白 晋(1961—),女,山西省长治县人,副教授,主要从事超声生物学效应与肿瘤治疗学方面的研究,发表论文10余篇。电话:(023)68485022
通信作者:王智彪,电话:(023)68485022,E-mail:wangzhibiao@haifu.com.cn

收稿日期:2004-04-19;修回日期:2004-06-03

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

理盐水中, 切成 100 mm× 100 mm× 100 mm 大小。室温下, 在 -0.05~0.1 MPa 的负压下常规脱气 25 min 后备用。

1.2　实验设备

JC-A 型 Haifu 聚焦超声肿瘤治疗系统[由重庆海扶(Haifu)技术有限公司生产] 。该系统包括: 循环脱气水装置、高频功率发生器、组合治疗头、六维运动机构、计算机控制系统和 B 超监控系统。组合治疗头将治疗用聚焦超声换能器和诊断超声探头集成在一起, 聚焦声束由一个工作频率 1.6 MHz、直径 150 mm 的压电陶瓷换能器 PZT-4 产生超声波后通过声透镜聚焦而成, 其焦距为 120 mm。在其中心镶嵌一个频率为 3.5/5.0 MHz 的诊断扇扫超声探头, 用以引导靶组织定位、适时监控治疗效果。组合治疗头置于一厚度为 2.5 mm 的橡皮水囊内, 水囊内装循环脱气水, 其含气量小于百万分之三(mg/L), 水温维持在 20 ℃。使用一个标准的直径 0.5 mm 的 PVDF 水听器(上海交通大学提供)测量脱气水中聚焦换能器焦域的声场分布, 其声焦域(acoustic focal region, AFR)即声压在空间 3 dB 衰减的区域为一椭圆形。并用辐射压力法测量声功率。

1.3　实验方法

室温 20 ℃, 将准备好的新鲜离体牛肝脏放入一个底部附有 0.02 mm 厚塑料薄膜的样本容器中, 容器内盛脱气水。在诊断超声的监控下, 将 HIFU 焦点置于牛肝组织内 20 mm 深度处。然后以不同的声强(ISATA) 7.0×10^3 ~ 27.7×10^3 W/cm^2、辐照时间 1~20 s 进行定点辐照。辐照结束后沿凝固性坏死区最大面剖开, 放上一标准长度 10 mm 的标尺, 直视下用数码相机(Canon DIGITAL CAMERA PowerShot G1)拍摄其图像, 然后输入计算机, 运用重庆海扶技术有限公司开发的不规则物体体积测量软件测量 BFR 的长、短轴和体积。计算 BFR 长短轴之比, 并把 BFR 长短轴之比称为生物学焦域形态指数(K)。

2　结果

本研究采用的 HIFU 换能器的声焦域在空间上为一轴向对称的椭球体。其长轴长 6.0 mm、短轴长 0.62 mm、长短轴之比为 9.7∶1。对一个固定的 HIFU 换能器, 其声焦域的形状、大小固定。而使用声强为 7.0×10^3 ~ 27.7×10^3 W/cm^2、每一声强下辐照时间为 1~20 s 的辐照剂量定点辐照深度为 20 mm 的新鲜离体牛肝脏后靶区声像图呈强回声, 且强回声集中, 并随观察时间延长回声迅速减弱, 剖开后可见靶区为一白色凝固性坏死区(生物学焦域), 且与周围正常组织分界清楚, 而 BFR 的形状和大小则随剂量而变化。

随着声强和辐照时间的增加, HIFU 生物学焦域的形状由椭球体发展成圆锥体, 且向声源方向扩展, 而且 HIFU 生物学焦域中心(焦核)出现炭化、空洞。声强较低时, 形成椭球形生物学焦域所需辐照时间延长。随着声强的增加, 圆锥体生物学焦域的出现提前。辐照时间越短, 形成椭球形生物学焦域所需的声强范围越宽。

HIFU 生物学焦域形态指数与声强和辐照时间的关系如图 1 所示。当声强一定时, 随着辐照时间的延长, HIFU 生物学焦域形态指数亦逐渐减小; 当辐照时间一定时, 随着声强的增加, HIFU 生物学焦域形态指数逐渐减小。HIFU 生物学焦域形态指数最大为 10∶1, 最小为 1, 绝大部分 HIFU 生物学焦域形态指数都比声焦域长短轴之比小。

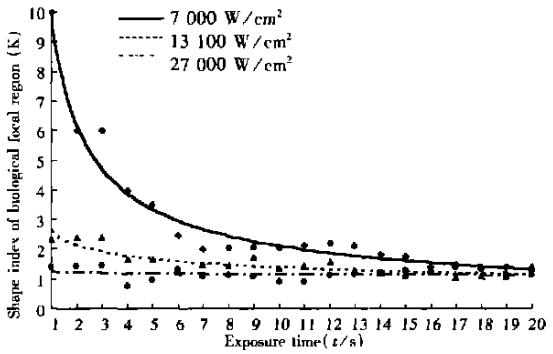


图 1　声强 7 000~27 000 W/cm^2、辐照时间 1~20 s 的 HIFU 在离体牛肝脏中形成的生物学焦域的形态指数

Fig 1　The shape index (K) of biological focal region (BFR) induced by HIFU with acoustic intensity of 7 000, 13 100, and 27 000 W/cm^2 and exposure time for 1—20 s in the bovine liver *in vivo* and *in vitro*

研究结果也显示: 当声强一定时, 随着辐照时间的增加, HIFU 生物学焦域体积增大, 当辐照时间一定时, 随着声强的增加, HIFU 生物学焦域体积亦增大。而且当声强低于 7 000 W/cm^2 时, 辐照 1 s 时不形成 HIFU 生物学焦域。

3　讨论

HIFU 治疗肿瘤技术是利用超声波良好的方向性、组织内穿透性、聚焦性等, 从体外或经腔道治疗体内肿瘤的新技术。超声治疗学的发展将在微创向无创治疗模式的转变中起重要作用。人类对超声治疗 60 多年的研究表明, 这是一个有着广阔应用前景的领域。

HIFU 杀灭肿瘤的机制主要有瞬时高热效应、空化效应和继发效应即破坏肿瘤营养血管和增强机体免疫能力[5,6]。对于一个固定的聚焦超声换能器, 声焦域的形状、大小固定, 但当 HIFU 进入生物组织后, 由于组织对聚焦声束的吸收, 会把声能转变为热能, 短时间内使组织不可逆凝固性坏死。研究结果表明, 随着声强和辐照时间的增加, HIFU 生物学焦域的形状由椭球体发展成圆锥体, 且向声源方向扩展, 而且 HIFU 生物学焦域中心(焦核)出现炭化、空洞。且随着声强的增加, 圆锥体 BFR 的出现来得更早。这是因为: ①在 HIFU 损伤组织过程中, 由于空化和汽化(组织间液体沸腾)都会导致微小气泡的形成, 一方面空化效应发生, 其空化损伤域会超出焦域, 且其大小和形状都难以控制, 这也可能是 HIFU 生物学焦域中心出现炭化、空洞的原因, Chapelon 等[7] 研究认为空化效应会使凝固性坏死变成锥形焦斑。另一方面是由于微小气泡一旦形成, 在 HIFU 继续辐照过程中, 由于气体对声束的反射, 会

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

使BFR向着HIFU源方向扩展；②在HIFU辐照组织过程中，由于已损伤的肝组织的衰减系数和声速比正常组织大，而且当温度高于50 ℃时，衰减系数和吸收系数增加[8]，这使得在HIFU继续辐照过程中，由于靶区声环境的改变，BFR将向HIFU源方向扩展。这与ter Haar等[9]发现的当辐照时间一定时，随着声强的增加，焦斑体积增加，并向肝表面扩展一致。Damianou等[10]发现在保证其它物理参数不变的情况下，HIFU所致凝固性坏死组织块的大小和形状与治疗剂量有关。本研究结果表明，当声强一定时，随着辐照时间的增加，HIFU生物学焦域形态指数逐渐减小，而辐照时间越短，HIFU生物学焦域形态指数随声强的变化的差别越显著，声强越大，HIFU生物学焦域形态指数越大。HIFU生物学焦域形态指数最大为10∶1，最小为1，绝大部分HIFU生物学焦域形态指数都比声焦域长短轴之比小。且随着声强和辐照时间的增加，HIFU生物学焦域体积增大。这与ter Haar等[9]报道的当辐照时间一定时，随着声强的增加，焦斑体积增加，当声强一定时，随着辐照时间的增加，焦斑体积也增加相吻合。主要是由于随着声强和辐照时间的增加，靶组织吸收的声能越多，转变的热量也多，热传导更明显的原故。

研究结果提示我们，对一个固定的聚焦超声换能器来说，虽然AFR的形状、大小固定不变，但BFR的形状和大小是随HIFU辐照剂量而变化的。Fry[4]认为对靶组织的治疗需要在特别的器官或组织内有特别对应的毁灭肿瘤组织的方法。本研究为我们提供了HIFU在肝组织中形成生物学焦域的剂量学关系，这为研究HIFU生物学焦域形成规律、建立HIFU剂量学数据库以指导临床应用打下了坚实的基础，具有重要的意义。

参考文献：

[1] ter Haar G. Ultrasound focal beam Surgery[J]. Ultrasound Med Biol, 1995, 21(9): 1089－1100.

[2] Wang Z B, Wu F, Wang Z L, *et al*. Targeted damage effects of high intensity focused ultrasound (HIFU) on liver tissues of guizhou province miniswine[J]. Ultrason Sonochem, 1997, 4(2): 181－182.

[3] Wang Z B, Bai J, Li F, *et al*. Study of a "biological focal region" of high-intensity focused ultrasound[J]. Ultrasound Med Biol, 2003, 29(5): 749－754.

[4] Fry F J. Intense Focused ultrasound in medicine some practical guiding physical principles from sound source to focal site in tissue[J]. Eur Urol, 1993, 23(Suppl 1): 2－7.

[5] Wu F, Chen W Z, Bai J, *et al*. Pathological changes in human malignant carcinoma treated with high-intensity focused ultrasound[J]. Ultrasound Med Biol, 2001, 27(8): 1099－1106.

[6] Wu F, Chen W Z, Bai J, *et al*. Tumor vessel destruction resulting from high-intensity focused ultrasound in patients with solid malignancies[J]. Ultrasound Med Biol, 2002, 28(4): 535－542.

[7] Chapelon J Y, Margonari J, Theillere Y, *et al*. Effects of high-energy focused ultrasound on kidney tissue in the rat and the dog[J]. Eur Urol, 1992, 22(2): 147－152.

[8] Bush N L, Rivens I, ter Haar G R, *et al*. Acoustic properties of lesions generated with an ultrasound therapy system[J]. Ultrasound Med Biol, 1993, 19(9): 789－801.

[9] ter Haar G, Sinnett D, Rivens I. High intensity focused ultrasound-a surgical technique for the treatment of discrete liver tumours[J]. Phys Med Biol, 1989, 34(11): 1743－1750.

[10] Damianou C, Hynynen K. The effect of various physical parameters on the size and shape of necrosed tissue volume during ultrasound surgery[J]. J Acoust Soc Am, 1994, 95(3): 1641－1649.

（编辑 王 红）

（上接1374页）

我科检测的5 072例输血前患者标本中，抗-HCV阳性1.14%，其中多数患者为首次用血。据美国CDC国际监督系统的1项调查表明：HCV感染患者中23%～42%的病例与静脉用药有关，8%～11%的病例与输血有关[2]，说明治疗性静脉用药特别是血液治疗是感染HCV的重要途径。血液透析患者是血源性疾病传播的高危人群，肾内科9例抗-HCV阳性中有6例为肾透析患者，HCV感染明显偏高。近年来梅毒发病率逐渐升高，在5 072名患者中，梅毒抗体阳性率为2.07%，值得注意的是中老年患者梅毒感染率较高，应引起足够的重视。我们对其中23例年龄在50岁以上的梅毒抗体阳性者，使用TPPA(血凝法)做确认，符合率为21/23(91.3%)。在检测中抗-HIV阳性5例占0.1%，其中同时伴有抗-HCV阳性3例，1例还伴有TP阳性。另有1例患者在感染HIV的同时伴有HCV、EB、MCV多种病毒混合感染。这5名患者均为其它疾病收治入院，因此如不及时做出诊断极有可能造成医源性感染，直接威胁医务人员的安全。输血前3项检查在我院已开展多年，现已不仅局限于对输血前患者进行检测，而对有创伤性的检查、治疗和手术的患者也进行此3项检测。

为保证医疗临床用血需要和安全，保障献血者和用血者身体健康，国家实行无偿献血制度，作为法律法规保障了献血者和受血者的权益。但这并不能完全杜绝输血传播疾病的危险性。因病毒感染后的"窗口期"及检测试剂的灵敏度等问题的存在，输血传播疾病的危险依然存在。通过输血前对患者体内病毒状况检测，对于防止或减少因输血后感染引起的纠纷有着一定的作用，同时为医院与患者双方利益保护提供了证据，也为解决医疗纠纷提供法律依据。

关键词：输血安全；抗-HIV；抗-HCV；梅毒螺旋体抗体
中图法分类号：R457.1 文献标识码：B

参考文献：

[1] 何东风，王 勇. 15 688例献血员抗-HIV、抗-HCV、HBsAg、梅毒检测结果分析[J]. 川北医学院学报，2002，17(3)：92－93.

[2] 张道强，邓新心，蒋赐恩，等. 血液透析及肾移植患者乙型和丙型肝炎病毒感染状况分析[J]. 中华医院感染杂志，1997，7(1)：30－32.

（编辑 张 宁）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net