

聚焦超声波治疗肿瘤的物理机制及有关问题探讨

冀敏 赵洪 综述 滑炎卿 审校

高强度聚焦超声 (High Intensity Focused Ultrasound, HIFU) 在医学上的应用可追溯到 1942 年, 当时美国 Illinois 大学的 Bill 和 Frank Fry 用聚焦超声 (FUS) 研究治疗 Parkinson 氏病, 由于定位问题, FUS 当时仅限于表浅病变的治疗。后来, 纽约 Riverside 研究所的 Fred Lizzi 小组致力于探索 HIFU 在眼科学方面的应用, 他们用 FUS 治疗青光眼、视网膜病和泪囊病^[1]。但是, 随着激光治疗学的形成和发展, FUS 在眼科的应用受到冷落, 因为激光更容易被接受。上世纪九十年代以来, 由于计算机技术的飞速发展及其在影像技术中的广泛应用, 深部组织病变定位的难题迎刃而解, 聚焦超声在治疗方面的应用的研究再度兴起。

HIFU 是利用超声波特有的强方向性、深穿透力和可聚焦性, 实现超声能量在人体深部组织的高强度会聚, 局部能量密度可达 300~2000W/cm², 即瞬间可使靶区组织温度升高到 65℃ 以上, 组织细胞在此高温下发生快速凝固性坏死, 在短时间内造成病变组织不可逆转的急性热损伤^[2-4]。与传统的热疗相比, 高强度聚焦超声在治疗方面有许多优点: (1) 超声波从体外射入、体内聚焦, 实现了对深部组织的无创伤性治疗; (2) 超声聚焦治疗的焦斑小, 可实现高精度治疗, 使正常组织少受损伤; (3) 所需治疗时间短, 效率高, 见效快; (4) 可重复治疗, 以彻底摧毁病变。HIFU 因有类似手术切除的效果, 因而又被称为聚焦超声刀 (Focused Ultrasound Surgery)。目前, 我国虽有多家医院利用 HIFU 治疗肿瘤, 但在超声治疗的生物作用及其机制方面的研究颇少, 下面仅就超声波治疗肿瘤的生物效应、物理机制及需要解决的问题做一些探讨。

一、超声波的生物效应^[1-5]

物理因子 (如 X 射线、激光、电磁场等) 作用于生物组织, 必将与其发生相互作用, 从而产生一系列的生物效应。超声波也是如此。研究超声波的生物效应对 HIFU 治疗机理的理解和疗效评价是非常必要的。超声波的生物效应取决于诸多物理学和生物学因素, 如超声波的强度、频率、辐照时间、声场的空间结构变化及靶区组织的形状、深度、血流灌注等。

(一) 对生物大分子、细胞和组织的生物效应

超声对生物大分子的主要作用是导致其降解。适当频率和强度的超声波照射, 可使 DNA 的双螺旋结构断裂, 同时其分子量也会随之下降。超声对细胞的作用

主要使细胞膜上的净面电荷密度减少, 引起细胞核物质的声学冲流, 从而导致细胞内酸中毒、蛋白质变性 & 细胞凋亡等。超声对组织、器官的作用有热效应和非热效应。温度的增加极易导致组织功能的破坏和变更, 当超声波束入射到软组织和骨的交界面时, 可使其局部的温度升高, 这与横波的出现有关。非热效应主要表现在对神经组织的作用, 如以超声波照射颈部迷走神经能使血压明显下降。此外, 超声波照射还能使血管扩张、收缩及通透性增强, 适当频率和强度的超声对器官、组织有促进再生的作用^[5]。

(二) 对肿瘤组织的生物效应

HIFU 的生物效应因辐照区域而异, 在超声强度最高的焦斑处, 其生物效应表现为多数肿瘤细胞凝固性坏死而少数细胞的生长受到抑制, 坏死的肿瘤组织失去增殖、侵袭和转移的能力。因此可理解为灭活的肿瘤组织在体内已无毒性, 成为抗原有助于提高机体抗肿瘤免疫功能。焦斑周围的组织会因声场的分布不同而轻微的生物损伤, 但不会破坏组织的正常生理功能。

二、超声波生物效应的物理机制

超声波是频率大于 20000Hz 的声波, 具有较大的强度和穿透力。超声波的生物效应与超声波作用于人体组织时所发生的各种物理和生物过程密切相关, 下面对其物理机制做一些探讨。

(一) 超声的热作用

和其它形式的能一样, 超声能也会转变为热能。超声能所产生热量的多少, 主要取决于介质对超声能的吸收, 而吸收的多少既与介质的性质有关, 也与超声频率有关。超声波热作用的机理是: 当一定频率和强度的超声波在人体组织中传播时, 与人体组织发生相互作用, 由于超声波在组织中传播时的粘滞性损耗、热传导损耗及分子的张弛过程, 不断地把有序声波的振动能量转化为无序的分子热运动能量, 即超声波的能量不断地被组织吸收而转变为热能, 使组织温度升高, 从而产生热效应^[6]。应用 HIFU 进行治疗时, 焦斑的温度几乎可在瞬间达到 70℃ 左右。

(二) 超声的机械作用

超声波的机械作用主要是辐射压强和超声压强所引起的^[6]。辐射压强是当超声波被反射或吸收时在界面处产生的沿传播方向的静压强, 其大小与声波在组织中的能流密度有关。辐射压强能引起蛋白质变性, 细

胞、组织变形。当组织中存在辐射压差时引起液体流动,即冲流效应。辐射压可使溶剂和悬浮体获得不同的加速度,因而产生内摩擦,该效应能使生物大分子解聚。超声压强是因本身的纵波性质所造成,即沿波线方向发生周期性变化的正压和负压。该压强可能引起细胞的分解。

(三)超声的空化作用

液体中一般都含有大量的亚显微气泡,在超声波振动的作用下,这些气泡由于定向扩散而趋于增大,当大到和波长差不多时,气泡产生大振幅的振动,该现象被称为“稳定空化”。此作用能使组织结构之间发生相对震荡运动,从而在局部产生电离和放出自由基,破坏细胞膜和生物大分子。在软组织中,高强度的超声波能产生“瞬间空化”作用,即当液体内某一区域出现瞬时负压时,便引起液体的破碎性断裂,产生空腔。当瞬时压强回到正值时,空腔崩溃,同时产生极大的高压、电离并伴随有发声现象。由于人体组织中含有大量液体,因此空化作用所引起的生物效应是不可避免的^[9]。

一般认为,肿瘤组织接受 HIFU 辐照时,焦斑处的热效应使细胞凝固、坏死,但机械作用和空化作用对病变组织的杀伤作用也不可低估。同样要注意的是焦斑周围组织受照射的生物效应也决定于上述三种物理机制,因此应重视因空化作用所产生的焦斑扩散现象,并采取必要措施进行控制。

三、HIFU 治疗的有关问题探讨

(一)治疗计划及剂量

利用 HIFU 治疗肿瘤时,治疗计划的确定是十分重要的。治疗计划所涉及的内容很多,如选择的超声束能量、频率、入射路径、扫描速度,确定靶区的焦点分布、温度分布、吸收系数及辐照方法等。我国的超声治疗计划研究刚刚起步,与已广泛开展的放射治疗计划相比尚有很大的差距。

用 HIFU 治疗一个已知深度的病灶时,最优化的选择是用足够低的频率、最小的衰减来获得充分的能量以到达靶区,使肿瘤组织吸收足够高的能量。对优化 HIFU 治疗方案,目前存在着两种学术观点^[1]:一是单纯地利用超声的热效应,认为这样有利于确定病灶的形态和位置;二是同时利用热作用和空化作用,虽然空化作用提供的组织破坏区域不易预测,但所产生的气泡分布却使病灶的位置易于确定。 f 值(换能器的长度与头部直径之比)的选择受一系列因素影响,例如治疗较为表浅的病灶,使用高 f 值换能器优点较多,可把高强度声波传播到皮肤上;对于机体深部的病灶,在声束传导通路上可能存在着骨骼和气体,低 f 值的换能器可能更合适。

聚焦超声的剂量研究对于制定治疗计划、实时评

估和分析治疗效果非常重要。对不同器官、不同性质的肿瘤进行治疗,要求有规范的剂量参数。早期方案是在固定温度条件下,按照时间计算的。然而往往由于声窗、患者的生理状况或者敏感度等原因不可能达到预定的温度,热疗研究中常用的方法是先设定一个基础温度,当组织温度上升时,开始控制辐照时间,每升高 1℃,辐照时间减少一半。通常治疗所用的基础温度设定在 43℃(辐照时间与温度存在指数关系),最高温度因不同组织而异,一般在 56℃以上。最后根据不同温度下的辐照时间算出总的剂量。为了量化超声在组织中的能量存积,引入一个称为能效因子(Energy-Efficiency Factor,EEF)的量,即在肿瘤组织中形成单位体积凝固性坏死所需要的超声能量^[7]。不同组织在不同深度的 EEF 是不同的,同种组织相同深度的 EEF 随治疗过程而改变。因此,“切除”一块肿瘤组织所需要的超声剂量的精确计算是非常复杂的。该方面的基础研究尚需进一步深入。

(二)实时图像监视及定位

为制定治疗计划和实时监视治疗情况,使用高分辨率的三维成像技术是非常必要的,较为理想的方法是用一个超声探头来完成成像和治疗两种任务。就是说,一旦用诊断超声发现了病变,随之用高强度超声沿同一条路径进行治疗。目前,大部分的 HIFU 系统的探头是组合式的,即由治疗探头和诊断探头结合而成。其中,诊断探头发出的超声用于定位和治疗监视,目前还不能实现对目标的三维空间定位,监视治疗效果的图像尚不够清晰。需要引进新的技术解决这些问题,如超声实时三维成像技术、多模态图像的融合技术、弹性成像等。

解决超声实时三维成像的最终方案是采用三维容积探头^[9]。它是将二维超声探头和摆动机构封装在一起,操作者只要将此“一体化”探头指向所需探测的部位,系统就能自动采集数据。三维容积探头可发射“金字塔”形的体积声束对物体进行探测,以获得实时的三维图像。

用多模态图像的融合技术定位,即需把术前的 MRI 或 CT 图像与“手术”中的超声图像进行配准,可用器官内的血管作为标志点。将术前 MRI 图像分割重建出的肿瘤形态的位置信息影射到术中三维超声图像所建立的治疗坐标系中,实现术中病灶的精确成像,用以指导 HIFU 治疗。另外,也有可能将 HIFU 和 MRI 结合起来解决超声和高磁场可比性问题,这种结合将使超声治疗在 MRI 引导下进行。应用 MRI 的无损测温技术,超声治疗的热剂量的分布可在治疗所用的解剖图像上勾画出来。

弹性成像就是利用超声波研究组织弹性的方法。

如果某组织较它周围的组织硬, 则常规超声难以反映出来, 需用弹性图来显示。在弹性成像中, 一个压力被施加在局部组织上, 张力的大小可用超声测得。硬化组织内的张力不及柔软组织。张力反映了组织被施加压力前后, 声束经过途中病灶组织移位的情况。HIFU 治疗后可使病变组织变硬, 与周围正常组织存在差异, 因此弹性成像可反馈病变组织的弹性变化和治疗效果的信息^[4]。

我国在聚焦超声刀的研发和临床应用方面一直处于领先地位, 但在基础研究和应用技术方面仍有许多需要进一步解决的问题, 相信在不断地实践和发展过程中, HIFU 治疗技术必将再上一个新台阶。

参考文献

1. Haar G.T. Ultrasound medicine. *Biology*, 1995, 21: 1089-1098
2. Haar G. T. Acoustic surgery. *Physics Today*, 2001, 12: 29-34
3. Wells PN. Ultrasonic in medicine and biology. *Physic Med Biol*, 1977, 22(4): 1206-1221
4. Ophir J. *Ultrasound Imaging*, 1999, 13: 111-136
5. 刘普和, 邝华俊, 吴幸生. 医学物理学. 北京: 人民卫生出版社, 1980. 585-588
6. 李曦, 陈光杰. 三维超声成像原理及发展. *中国医学物理学杂志*, 2001, 18(3): 136-139
7. 李发琪, 白晋, 杜永洪, 等. 高强度聚焦超声切除组织的剂量学研究. *中国生物医学工程学会论文汇编*, 2004. 244-246

超声诊断巨大卵巢囊腺瘤 1 例

王雯婧 赵宝珍

患者, 女, 19 岁, 未婚, 1 月前自感下腹胀痛, 无尿频、尿急, 无大便性状改变等病史。月经周期、量色正常, 否认性生活史。

超声所见: 子宫被推挤至盆腔后下方, 呈前位, 上下径 4.6cm, 左右径 3.9cm, 前后径 2.6cm, 形态基本正常, 肌层回声均匀, 宫腔线居中。双侧卵巢和输卵管显示不满意。于盆腹腔内可测及上至剑突、下至盆腔、两侧达腋中线的巨大囊性包块 (图 1), 最大前后径 16.5cm, 轮廓可辨认, 形态不规则, 内部以液性暗区为主, 透声可, 其后壁可见絮状回声沉积, 囊内见 2~3 条光带分隔 (图 2), 将其分成多个囊腔, 其内未见乳头样结构。子宫直肠凹可见液性暗区, 范围 1.2cm×2.3cm。超声提示: 1. 盆腹腔内巨大囊性包块, 考虑囊腺瘤; 2. 盆腔积液。

手术所见: 盆腹腔内一囊性包块, 大小约 60cm×50cm×50cm, 包膜完整, 表面尚光滑, 几乎占据整个盆腹腔, 子宫及附件无法暴露, 先吸出囊液 12500ml 后探查囊肿来自右侧卵巢, 右侧输卵管附着在囊肿壁上; 左侧卵巢大小为 5cm×4cm×4cm, 其内可见一个囊性包块, 约 3cm×2cm×2cm, 质韧, 囊壁光滑, 左侧输卵管未见异常。术中冰冻示: 双侧卵巢良性囊肿, 术中行右侧附件切除术+左侧卵巢囊肿剥除术。术后病理诊断: 右侧卵巢粘液性囊腺瘤, 左侧卵巢滤泡囊肿黄素化。

讨论 粘液性囊腺瘤为常见的一种卵巢肿瘤, 占卵巢良性肿瘤的 20%,

其中 10% 可能发生恶性变。一般发现的肿瘤体积较大或巨大, 有的可达足月妊娠大小。多为单侧多房性囊肿。超声检查见囊壁表面光滑, 内含液体, 较混浊, 透声比较差, 后壁呈增强效应。多发年龄在 30~40 岁, 本例 19 岁年轻女性患如此巨大粘液性囊腺瘤的并不多见。通过此病例, 使我们拓宽了思路, 有如下几点体会: (1) 超声诊断卵巢囊腺瘤准确性较高, 其主要依据为盆腔一侧囊状无回声, 圆形或椭圆形, 单房或多房, 边界清楚, 房间分隔为细线状回声, 如见乳头, 则诊断较易确定。本例 B 超可见腹腔有巨大液性暗区内有分隔光带, 结合临床首先想到此病的可能, 此时再详细探测双侧卵巢并结合临床和声像图表现考虑此诊断。(2) B 超在测量此囊肿大小和术中所见有一定差异, 原因为囊肿在腹腔中受到周围脏器挤压形态不规则所致。(3) 此患者囊肿巨大, 经腹部 B 超无法完整测及囊肿及被其挤压的子宫及附件, 如果行经阴道超声检查可能会更清楚的显示囊肿和子宫附件的解剖关系, 对未婚女青年不能行使阴道超声者应根据声像图特征结合患者临床特点综合考虑可提高诊断的准确性。

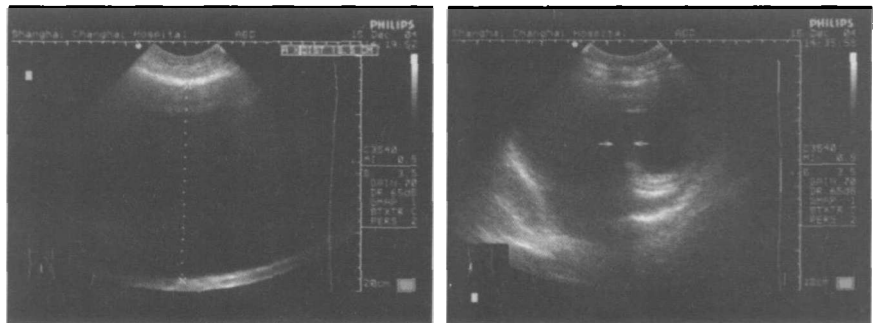


图 1 腹盆腔内见前后径 16.5cm 的液性暗区, 透声可。图 2 腹盆腔内的液性暗区可见强光带分隔。

作者单位: 200433 第二军医大学附属长海医院超声科