

不同超声辐照时间空化作用对降低兔肝血流灌注效应影响的实验研究

皋月娟 董小小 王菲 向娟 刘娅 陈晓琴 刘政 高文宏

摘要 目的 探讨不同声空化辐照激励时间高声压超声空化作用对兔肝血流灌注降低的影响作用。方法 选取健康新西兰大白兔 27 只,依据不同声空化辐照时间将其随机分为 1 min 空化组(T1 组)、5 min 空化组(T5 组)及 10 min 空化组(T10 组),每组各 9 只。所有动物均采用高峰值负压($P=2.0$ MPa)超声脉冲联合经静脉脂质微泡注射进行肝脏超声空化辐照处理。于超声辐照前、辐照后即刻、辐照后 30 min、辐照后 60 min 及辐照后 24 h 对各组均进行肝脏超声造影,比较辐照区域造影曲线下面积(AUC)及达峰时间(T_p)。辐照后 24 h 造影结束切取辐照区域肝脏组织,观察其病理改变情况。结果 T1、T5 及 T10 组正常兔肝脏在高声压超声空化辐照后均出现血流灌注量下降和达峰时间延长,AUC 分别由 $(4868.24\pm 1098.47)\%$ 、 $(4395.27\pm 1784.42)\%$ 、 $(5522.43\pm 1444.29)\%$ 降低至 $(1642.71\pm 914.15)\%$ 、 $(1825.51\pm 874.96)\%$ 、 $(1097.38\pm 370.24)\%$, T_p 由 (21.62 ± 7.07) s、 (22.67 ± 5.21) s、 (24.17 ± 5.50) s 增加至 (42.23 ± 19.12) s、 (50.04 ± 11.33) s、 (51.98 ± 12.06) s。随着时间延长各组 AUC 逐渐回升, T_p 逐渐回落。重复测量结果显示,各造影参数组间效应及交互效应差异均无统计学意义($P_{\text{组间}}=0.171, 0.432, 0.724, P_{\text{时间}\cdot\text{组间}}=0.905, 0.472, 0.230$);组内效应差异均有统计学意义(均 $P<0.01$),其中 T1 组辐照后即刻及辐照后 30 min AUC 与辐照前比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),T5 组仅辐照后即刻 AUC 与辐照前比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$),而 T10 组辐照后所有时间点 AUC 与辐照前比较差异均有统计学意义($P<0.05$);T1 组辐照后即刻及辐照后 60 min T_p 与辐照前比较差异有统计学意义($P<0.05$),T5 组辐照后即刻、60 min、24 h T_p 与辐照前比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),而 T10 组辐照后所有时间点 T_p 与辐照前比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。病理结果显示,三组肝脏组织均出现不同程度的肝脏细胞变性坏死,T10 组目测坏死范围大于 T5 组及 T1 组。结论 高声压超声空化作用可显著降低正常兔肝组织血流灌注量及灌注速率,但不同声空化辐照时间对其影响作用无显著差异。随着声空化时间的延长,组织血流灌注恢复减缓。

关键词 超声空化;微泡;肝脏;止血;兔

[中图分类号] R-332;R445.1

[文献标识码] A

Effects of different acoustic irradiation time on cavitation-induced blood flow reduction of rabbit liver

GAO Yuejuan, DONG Xiaoxiao, WANG Fei, XIANG Juan, LIU Ya, CHEN Xiaoqin, LIU Zheng, GAO Wenhong

Department of Ultrasound, 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China

ABSTRACT Objective To investigate the effects of different acoustical irradiation time on the reduction of rabbits hepatic blood perfusion under high-pressure ultrasonic cavitation. **Methods** Twenty-seven healthy New Zealand rabbits were randomly divided into three groups according to the acoustic irradiation duration adopted—1 min(T1 group), 5 min(T5 group), and 10 min(T10 group), with nine mice in each group. Ultrasonic cavitation procedure was carried out on all animals by high negative pressure ($P = 2.0$ MPa) pulsed ultrasonic irradiation combined with intravenous lipid microbubbles injection. Before, right after, 30 min after, 60 min after, and 24 h after the cavitation procedure, contrast-enhanced ultrasonography was performed to obtain time-intensity curve from which quantity parameters including area under curve and time to peak could be analyzed. After ultrasonography at 24 h, the treated liver tissues were harvested for pathological observation. **Results** All three groups showed

作者单位:100039 北京市,解放军第三〇二医院超声科(皋月娟);第三军医大学第二附属医院超声科(董小小、向娟、刘娅、陈晓琴、刘政、高文宏);昆明医科大学第一附属医院超声科(王菲)

通信作者:高文宏, Email: 10471048gwh@163.com

decreased blood perfusion and prolonged time to peak right after high-pressure ultrasonic cavitation irradiation. Area under curve of T1, T5, and T10 groups decreased from (4868.24±1098.47)%, (4395.27±1784.42)%, (5522.43±1444.29)% to (1642.71±914.15)%, (1825.51±874.96)%, (1097.38±370.24)%, respectively, while time to peak value prolonged from (21.62±7.07)s, (22.67±5.21)s, (24.17±5.50)s to (42.23±19.12)s, (50.04±11.33)s, (51.98±12.06)s, respectively. Both parameters showed gradual recovery over a long time. Statistical analysis showed no significant differences in cavitation duration effect ($P=0.171, 0.432, 0.724$) and cavitation duration × time interaction effect ($P=0.905, 0.472, 0.230$), but time effect showed statistical significant differences among three groups (all $P<0.01$). Pathological results showed that cell degeneration and necrosis were observed in all three groups, and the area T10 group was larger than that of T5 group and T1 group. **Conclusion** High negative pressure ultrasound induced microbubble cavitation can significantly reduce the perfusion volume and perfusion rate of liver tissue in normal rabbits, but the effect of different acoustic irradiation time has no significant difference. With the elongation of ultrasonic cavitation time, recovery of tissue blood perfusion slow down.

KEY WORDS Cavitation; Microbubble; Liver; Hemostasis; Rabbit

肝脏损伤是仅次于脾脏损伤的第二常见腹腔实质性脏器损伤,严重的肝脏损伤患者死亡率可达 4.0%~11.7%^[1-2]。由于肝脏质脆易碎且血管丰富,肝损伤后大出血引起的失血性休克成为其主要危险因素。有效控制损伤部位的出血不仅可以减轻患者失血症状,还可降低严重损伤患者手术治疗的难度,为医师和患者提供更好的治疗条件。Zhao 等^[3]研究发现,在高压低平均声强超声脉冲辐照的同时辅以血池内脂质微泡灌注,其剧烈瞬态空化效应的产生可引起肝细胞急性水肿,继发的肝窦闭塞可显著降低甚至暂时性阻断肝脏局部的血流灌注,使出血量及出血速率显著下降。本实验在此基础上,同样采用高压低声强超声脉冲进行不同时间的声空化辐照,旨在评价不同声空化辐照时间对兔肝血流灌注及组织损伤的影响,为声空化作用的相关影响因素提供更全面的证据,为其临床应用奠定基础。

材料与方 法

一、实验动物及分组

健康新西兰大白兔 27 只,雌性不限,体质量 2~3 kg,采用随机数字表法分为 3 组:T1 组、T5 组、T10 组,各组声空化辐照时间分别为 1 min、5 min、10 min,余声空化参数相同。

二、仪器与试剂

1. 仪器:使用西门子 S 2000 彩色多普勒超声诊断仪,线阵探头,频率为 7~9 MHz;配有次谐波低机械指数超声造影模式及时间-强度曲线定量分析软件,用于肝脏超声造影灌注的动态成像及造影相关参数的定量分析。使用深圳市威尔德医疗电子有限责任公司生产的脉冲式超声空化治疗仪,为定制型脉冲式超声发射仪器,由主机及治疗探头组成,工作波形、超声发射频率、峰值声压、脉冲重复频率、有效脉冲宽度、工作

间歇时间及治疗时间等参数可调节,用于激励脂质微泡产生空化效应。

2. 试剂:“脂氟显”脂质包膜微泡,由第三军医大学新桥医院超声科自行研制。核心气体为全氟丙烷,包膜成分由 1,2-棕榈酰磷脂酰甘油(DPPG)和二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺(DSPE)经冻干法制成;微泡浓度约 4~9×10⁹/ml,平均粒径 2 μm,作为次谐波低机械指数成像的超声造影剂及超声空化效应的空化核,经静脉注入血液循环。

三、实验方法

1. 辐照前准备:健康新西兰大白兔,称重后以复合麻醉方法麻醉。肌注盐酸塞拉嗪注射液(陆眠宁 II,吉林省华牧动物保健品有限公司)0.3 ml/kg;待动物肌肉松弛后,经耳缘静脉注入 2%戊巴比妥钠(Sigma, P3761)溶液约 0.4 ml/kg;待动物角膜反射基本消失后,仰卧位固定于动物手术台。腹部备皮,上至胸骨柄水平,下至剑突下 10 cm 处,两侧至腋前线处。局部皮肤以医用碘伏溶液消毒,铺一次性无菌手术巾。于剑突下沿腹中线逐层切开皮肤及腹壁肌肉约 4 cm。将肝叶由腹壁切口轻轻拖出,置于腹壁上。

2. 超声造影及超声空化辐照:选取肝叶长轴切面采集二维影像,随后固定探头,经静脉团注“脂氟显”脂质微泡造影剂 0.1 ml/kg,同时于次谐波低机械指数造影成像模式下录取造影动态影像 90 s。造影结束后,将空化治疗仪治疗头置于肝叶表面,保证充分耦合,按照设定参数及分组分别辐照肝脏 1 min、5 min 或 10 min。脉冲超声参数设置为:工作波形采用正弦波,探头频率为 1.07 MHz,脉冲重复频率 100 Hz,有效脉冲宽度 50 μs,峰值负压 2000 kPa,采用“工作 6 s-间歇 6 s”模式进行辐照。治疗头辐照同时经静脉缓慢推注稀释的脂质微泡 0.2 ml/kg(微泡以无菌生理盐水稀释至 3 ml)。辐照后即刻采用同样方法再次进行超声造影并录取动态

影像。以辐照结束时间点为零点,于 30 min 及 60 min 时分别行超声造影记录肝叶同一部位造影影像。等待间期以湿润的无菌纱布块覆盖于肝叶表面。60 min 造影结束后,将肝叶轻缓置入腹腔,逐层缝合腹壁肌肉及皮肤,腹腔内及切口处局部以 40 万单位青霉素钠溶液(华北制药股份有限公司)冲淋,同时肌注 40 万单位青霉素,待动物苏醒后继续饲养。24 h 后以同前方法麻醉动物并沿原腹部切口剪断缝合线,拖出肝叶。再次于原部位行超声造影检查。

3. 造影图像分析:使用仪器自带的造影分析软件分析各组动物于各造影时间点的时间-强度曲线。勾选辐照区域为感兴趣区,仪器自动生成时间-强度曲线,采用 Gamma 变量拟合方式生成拟合曲线,获得曲线下面积(AUC)及达峰时间(T_p),见图 1。AUC 为动态造影各时间点造影强度对造影时间的积分值,反映整个造影时间段内的累积灌注强度;因该仪器自带算法所得造影强度单位为%,故以时间积分后 AUC 单位为% s ; T_p 为造影剂进入到达峰时刻所经历时间,单位为 s。

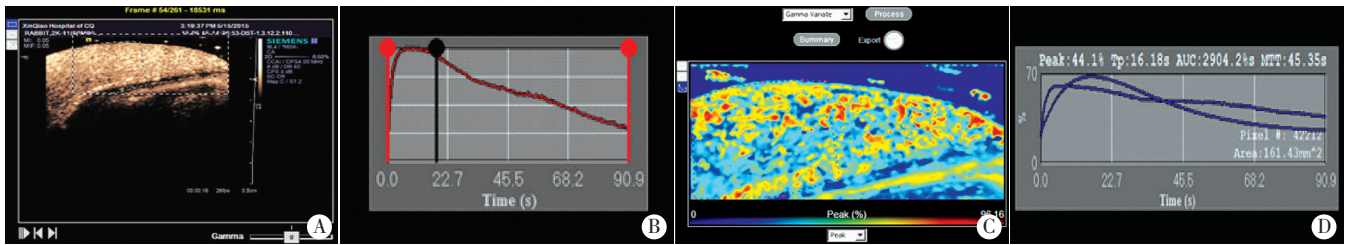


图 1 超声造影软件图像分析界面

4. 病理检查:辐照后 24 h 造影结束后,切取辐照区域肝脏组织,固定于 4%多聚甲醛溶液及 2%戊二醛溶液中,常规制备 HE 染色石蜡切片及电镜组织切片,观察组织病理变化情况。

四、统计学处理

应用 SPSS 23.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间辐照后不同时间点 AUC 和 T_p 的整体分析采用重复测量方差分析;各组内辐照后不同时间点与辐照前 AUC 和 T_p 比较行配对样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、各组超声造影表现

各组二维超声造影图像见图 2。空化辐照前,微泡造影剂推注后各组肝脏血流灌注呈现典型“快进慢出”表现,在动脉相肝脏实质快速均匀增强(图 2A、F、K),约 15~25 s 时造影强度达到峰值,随后缓慢减弱。空化辐照后即刻,各组辐照区域均出现不同

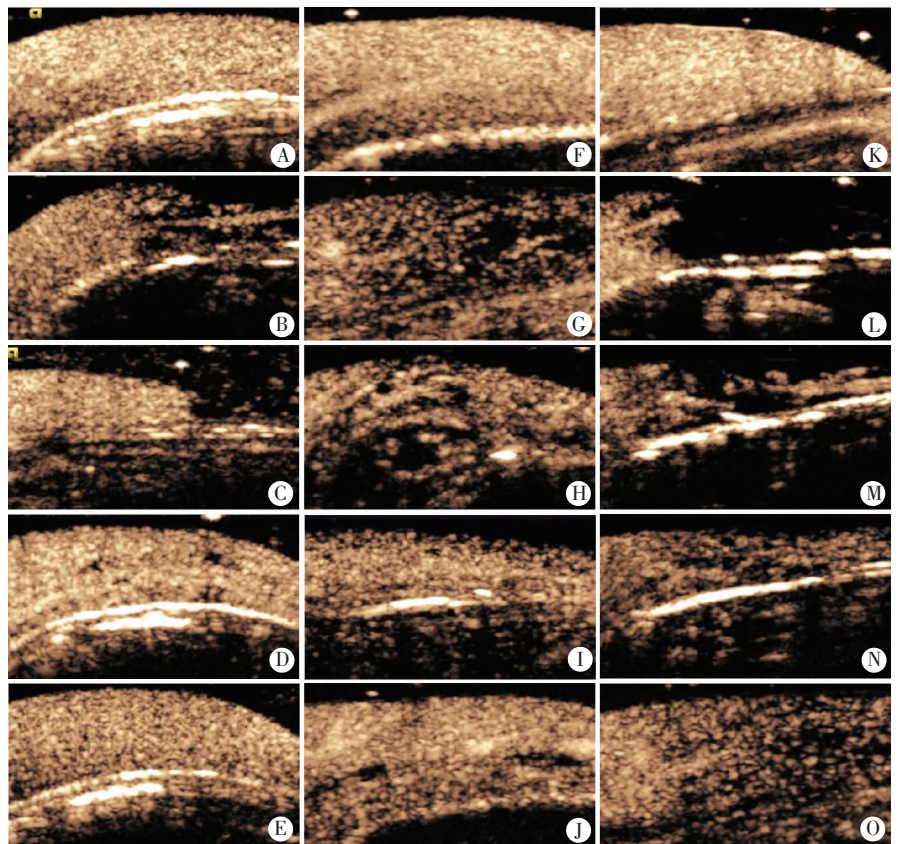


图 2 各组不同时间点超声造影图

A~E: T1 组不同时间点超声造影图像;正常肝脏呈均匀显著增强(A);空化辐照后即刻,辐照区域肝实质内可见大片充盈缺损区(B);至辐照后 30 min(C)及 60 min(D),仅可见极小部分区域充盈缺损;至辐照后 24 h,肝脏血流灌注基本恢复,但仍可见极小的斑片状充盈缺损,肝实质增强强度较低(E);F~J: T5 组不同时间点超声造影图像,表现基本同 T1 组;K~O: T10 组不同时间点超声造影图像,表现基本同 T1 及 T5 组,但辐照后即刻充盈缺损范围更大,大血管显影与 T1 及 T5 组相差不多(L),辐照后 24 h 肝实质造影强度降低更显著,充盈缺损范围更大(O)。

程度血流灌注受阻现象(图2B、G、L),表现为造影剂灌注缓慢及充盈缺损;辐照区域肝脏典型“快进”现象消失,代之以与呼吸相关的缓慢推进式灌注,无明显达峰现象,至 90 s 仍可见辐照区域大血管分支内缓慢血流灌注;肝实质内可见大范围、不规则充盈缺损区。至空化辐照后 30 min, 各组辐照区域仍表现为造影剂灌注缓慢及充盈缺损,但灌注速度较辐照后即刻明显增快,充盈缺损区范围较前减小(图 2C、H、M)。空化辐照后 60 min, 各组超声造影可见辐照区域肝实质不均匀增强,造影剂灌注速度仍较缓慢,辐照区域未见大范围充盈缺损,但其增强不均质,可见肝实质内小片状充盈缺损区域(图 2D、I、N)。24 h 后再次行超声造影,可见各组肝脏基本恢复正常血流灌注速度,但辐照区域峰值造影强度较周边未辐照区域降低,部分仍可见肝实质内散在分布小片状充盈缺损区域(图 2E、J、O)。

二、各组超声造影定量比较

各组超声造影定量参数 AUC 及 Tp 见表 1。随时间延长各组 AUC 逐渐回升, Tp 逐渐回落。重复测量结果显示,各造影参数组间效应及交互效应差异均无统计学意义($P_{组间}=0.171, 0.432, 0.724, P_{时间*组间}=0.905, 0.472, 0.230$);组内效应差异均有统计学意义(均 $P<0.01$),其中:①T1、T5、T10 组 AUC 较辐照前分别下降了约 66.3%、58.5%、80.1%。各组辐照后 30 min、60 min、24 h AUC 均较辐照后即刻升高, T1 组分别为辐照前的 77.0%、88.7%及 97.3%, T5 组分别为辐照前的 77.6%、89.7%及 88.7%, T10 组分别为辐照前的 63.1%、71.0%及 56.9%。T1 组辐照后即刻及辐照后 30 min AUC 与辐照前比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$), T5 组仅辐照后即刻与辐照前比较差异有统计学意义($P<0.05$), 而 T10 组辐照后所有时间点与辐照前比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。②空化辐照后即刻 T1、T5、T10 组 Tp 分别延长至辐照前的 2.12 倍、2.27 倍及 2 倍。至辐照后 30 min、60 min 及 24 h, 各组 Tp 均较辐照后即刻有所降低,但较辐照前仍高,与辐照前比较分别为: T1 组 1.43 倍、1.56 倍、0.98 倍, T5 组 1.36 倍、1.85 倍、1.36 倍, T10 组 1.68 倍、1.64 倍、1.42 倍。T1 组辐照后即刻及辐照后 60 min Tp 与辐照前比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$), T5 组辐照后即刻、60 min、24 h 与辐照前比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$), 而 T10 组辐照后所有时间点与辐照前比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

三、病理检查结果

辐照后 24 h 各组肝脏组织均出现局部肝细胞不

表 1 各组不同时间点 AUC 及 Tp 比较($\bar{x}\pm s$)

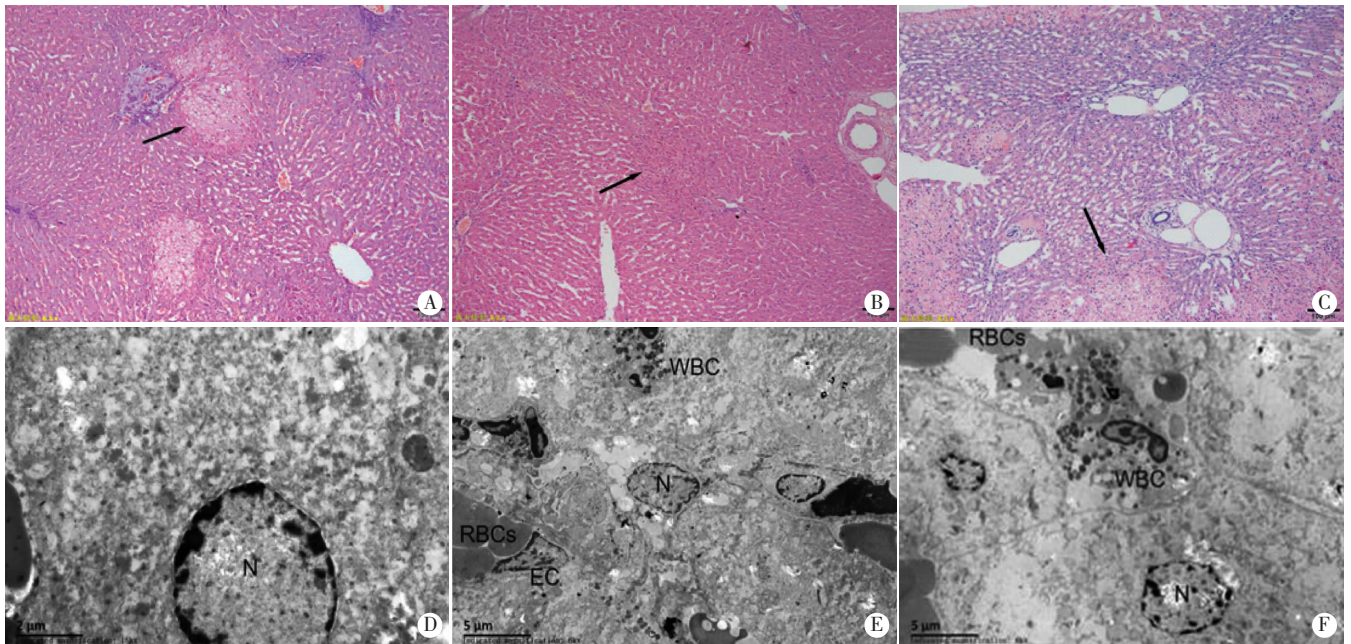
组别	AUC(%s)	Tp(s)
T1 组		
辐照前	4868.24±1098.47	24.17±5.50
辐照后即刻	1642.71±914.15	51.98±12.06
辐照后 30 min	3747.72±1514.55	32.61±16.49
辐照后 60 min	4317.88±1442.86	37.63±11.17
辐照后 24 h	4738.03±1696.96	23.72±12.77
T5 组		
辐照前	4395.27±1784.42	22.67±5.21
辐照后即刻	1825.51±874.96	50.04±11.33
辐照后 30 min	3410.54±1756.43	30.92±13.88
辐照后 60 min	3944.87±1257.56	41.85±13.30
辐照后 24 h	3898.98±1710.82	30.80±7.34
T10 组		
辐照前	5522.43±1444.29	21.62±7.07
辐照后即刻	1097.38±370.24	42.23±19.12
辐照后 30 min	3486.44±1984.74	36.26±12.03
辐照后 60 min	3916.56±1560.56	43.71±13.73
辐照后 24 h	3140.48±2152.63	37.79±15.83
$P_{时间}(F_{时间})$	0.000(20.195)	0.000(17.257)
$P_{组间}(F_{组间})$	0.432(0.870)	0.724(0.328)
$P_{时间*组间}(F_{时间*组间})$	0.472(0.960)	0.230(1.347)

AUC:曲线下面积;Tp:达峰时间。

可逆性病理损伤,包括散在片状肝细胞气球样变(图 3A)及嗜酸性坏死(图 3B、C),坏死部位可见白细胞浸润。电镜检测结果同样显示肝细胞早期坏死性改变,细胞及胞核轮廓尚存,但正常细胞器结构均消失,胞浆呈无结构疏松片状均质,坏死区域可见较多白细胞浸润(图 3D~F)。各组坏死区域病理改变情况相同,但 T10 组目测坏死区域较 T5 及 T1 组大。

讨 论

超声辐照对活体组织生物学行为具有影响作用的观点早已被业界公认。在诊断超声成像领域,为了避免潜在副作用的产生,监管部门严格规定超声辐照能量必须限制在安全阈值之内^[4-5]。而在治疗超声领域,超声生物学效应潜在的治疗用途则逐渐引起部分学者^[6-7]的重视。随着超声造影技术在临床应用的逐步推广,超声造影剂微泡的应用亦日渐广泛。其结构特性使其不仅可作为声散射微粒用于血池造影成像,同时可作为外源引入的微气腔大大降低空化效应的阈值,使得同样超声辐照条件下血管内较血管外产生更强烈的空化效应,从而引起血管损伤^[8]。超声空化引起的血管损伤效应强弱与辐照能量密切相关,随着超声辐照能量



A: T1 组病理图, 肝组织内散在片状肝细胞气球样变(箭头示); B、C: T5、T10 组病理图, 肝组织内散在嗜酸性坏死(箭头示), 坏死部位可见白细胞浸润; D~F: 分别示 T1、T5 及 T10 电镜图, 肝细胞早期坏死性改变, 细胞及胞核轮廓尚存, 但正常细胞器结构均消失, 胞浆呈无结构疏松片状均质, 坏死区域易见白细胞浸润。N: 细胞核; WBC: 白细胞; RBCs: 红细胞; EC: 内质网。

图 3 辐照后 24 h 各组肝脏组织病理图(HE 染色, $\times 100$)及电镜图(D 示, $\times 15\,000$; E、F 示, $\times 5000$)

的增强可引起不同类型的血管效应, 包括血管通透性的增加, 轻度血管损伤, 甚至血管的损伤性闭塞^[9-10]。Liu 等^[11]和 Li 等^[12]采用峰值负压 2.6 MPa 的超声辐照联合静脉脂质微泡注射, 有效破坏了大鼠及兔的肿瘤微血管, 引起肿瘤温度及造影灌注强度的降低。在此基础上采用峰值负压 4.3 MPa 的超声联合血池内微泡注射辐照兔肝脏后, 实现了其血流的暂时性阻断, 并进一步增强了肝脏酒精消融的体积^[13]。Zhao 等^[3]采用的辐照超声峰值负压虽然远较诊断超声高, 但由于所使用的脉冲超声占空比极低($<1\%$), 时间平均空间声强远低于高强度聚焦超声, 故其热效应不显著, 血流阻断效应主要依靠超声激励的微泡空化效应所产生。其研究证实, 高声压低声强超声辐照联合血管内脂质微泡注射的血流阻断效应效果确切, 在对肝脏进行辐照时可引起辐照区域肝细胞急性水肿及继发性肝窦闭塞, 该效应用于肝脏的急性止血效果佳。但是, 上述研究对超声空化肝脏损伤效应的持续时间及参数影响作用未进行深入研究探讨。肝脏作为人体的“化学工厂”, 承担解毒及物质合成等重要任务, 如何在实现有效止血效应的前提下尽可能降低损伤效应, 对于肝损伤后功能的恢复具有重要意义。

本实验超声造影观察及定量分析结果显示, 在血管内脂质微泡存在的条件下, 高峰值声压(2 MPa)脉冲超声辐照兔正常肝脏后即刻, 辐照区域 AUC 显著下

降, 下降率可达 58.5%~80.1%, 同时 T_p 显著延长, 可达辐照前 2 倍; 至辐照后 30 min、60 min 及 24 h, AUC 呈现逐渐回升趋势, T_p 则逐渐回落, 提示空化辐照后辐照区域组织血流灌注量下降、血流速度减缓, 且该效应随时间延长逐渐恢复。两因素重复测量方差分析结果证实, 各组内不同时间点 AUC 及 T_p 比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 且辐照后即刻肝脏 AUC 均显著低于辐照前, T_p 均显著高于辐照前, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。本实验结果再一次证实高声压脉冲超声激励微泡产生的空化效应可引起肝脏血流灌注量的有效下降及血流速度的有效减缓。而组间与时间交互效应比较差异均无统计学意义, 提示时间点的作用不随空化辐照时间变化而改变。以上结果证实, 高声压低声强脉冲超声的空化效应可造成局部肝脏血流灌注量和灌注速度随时间的显著改变, 但声辐照时间的长短对该阻断效应无显著影响。

尽管重复测量分析结果显示各组间无显著差异, 但各组内分别进行比较显示, T10 组在辐照后各时间点 AUC 及 T_p 与辐照前比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 而 T1 及 T5 组仅个别时间点与辐照前比较有差异, 可见长时间辐照的影响作用主要体现在血流灌注的恢复过程上, 而非即刻的灌注阻断效果上。结合病理检查结果可知, 在相同参数的高声压低声强超声脉冲空化辐照下, 短时间的空化效应即可导致辐照区

域肝组织血流灌注量及灌注速度的显著下降, 辐照时间的延长并不会产生更显著的即刻阻断效应, 但会减缓辐照后血流恢复的速度, 同时会增加组织损伤的程度。其原因与空化损伤的作用机制有关。在体内大量微泡空化核存在的条件下, 高达 2 MPa 峰值负压的脉冲超声可引起强烈的瞬态空化, 仅若干脉冲产生的强烈空化效应即可对肝血窦甚至邻近肝细胞造成损伤, 而 1 min 的辐照时间足以引起部分肝细胞的急性水肿。随着辐照时间的延长, 肝细胞水肿范围及程度亦逐步增加, 此时由于肝窦闭塞所引起的血流灌注受阻同样会导致微泡空化核的进入受阻, 因此辐照后期空化效应的效率远低于辐照早期, 但长时间高声压脉冲刺激的累积可能引起细胞损伤的进一步加重, 导致坏死范围的扩大。本实验结果也证实了尽管 T1 组及 T5 组在辐照后 24 h 血流灌注参数仍不及辐照前水平, 但与辐照前比较差异无统计学意义, 可以认为已基本恢复, 而 T10 组在辐照后 24 h 的血流灌注水平与辐照前比较差异仍有统计学意义 ($P < 0.05$)。

综上所述, 本实验再次证实了高声压低声强脉冲超声空化效应的血流阻断效果, 并通过对不同超声辐照时间组的比较, 得到了辐照时间的延长对即刻空化效应无显著影响, 但会减缓血流灌注恢复的结论, 对于指导肝脏的空化止血应用具有重要意义。但是由于对 24 h 后的空化病理损伤未进行定量比较, 因此尚不能明确超声辐照时间的延长是否会增加组织病理损伤的程度, 尚有待进一步探索。

参考文献

- [1] Chatoupis K, Papadopoulou G, Kaskarelis I. New technology in the management of liver trauma [J]. *Ann Gastroenterol*, 2013, 26(1): 41-44.
- [2] Brown TC. Considerations on the management of liver trauma [J]. *Paediatr Anaesth*, 2013, 23(1): 94-96.
- [3] Zhao X, Li L, Zhao H, et al. Liver haemostasis using microbubble-enhanced ultrasound at a low acoustic intensity [J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(2): 379-386.
- [4] Fowlkes JB, Abramowicz JS, Church CC, et al. American institute of ultrasound in medicine consensus report on potential bioeffects of diagnostic ultrasound [J]. *J Ultrasound Med*, 2008, 27(4): 503-515.
- [5] Dalecki D. Mechanical bioeffects of ultrasound [J]. *Ann Rev Biomed Eng*, 2004, 6(1): 229-248.
- [6] David E. Goertz. An overview of the influence of therapeutic ultrasound exposures on the vasculature: high intensity ultrasound and microbubble-mediated bioeffects [J]. *Int J Hyperthermia*, 2015, 31(2): 134-144.
- [7] Wood AK, Sehgal CM. A review of low-intensity ultrasound for cancer therapy [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2015, 41(4): 905-928.
- [8] Skyba DM, Price RJ, Linka AZ, et al. Direct in vivo visualization of intravascular destruction of microbubbles by ultrasound and its local effects on tissue [J]. *Circulation*, 1998, 98(4): 290-293.
- [9] Miller DL, Qudus J. Diagnostic ultrasound activation of contrast agent gas bodies induces capillary rupture in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(18): 10179-10184.
- [10] Hwang JH, Brayman AA, Reidy MA, et al. Vascular effects induced by combined 1-MHz ultrasound and microbubble contrast agent treatments in vivo [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2005, 31(4): 553-564.
- [11] Liu Z, Gao S, Zhao Y, et al. Disruption of tumor neovasculature by microbubble enhanced ultrasound: a potential new physical therapy of anti-angiogenesis [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2012, 38(2): 253-261.
- [12] Li P, Zhu M, Xu Y, et al. Impact of microbubble enhanced, pulsed, focused ultrasound on tumor circulation of subcutaneous VX2 cancer [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(14): 2605-2611.
- [13] Liu Q, Zhao H, Wu S, et al. Impact of microbubble-enhanced ultrasound on liver ethanol ablation [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 39(6): 1039-1046.

(收稿日期: 2016-11-21)

《临床超声医学杂志》征订启事

《临床超声医学杂志》是经国家科委批准, 集超声影像诊断、治疗、工程及基础研究为一体的科技刊物。国内外公开发行, 月刊。为“中国科技论文统计源期刊”、“中国科技核心期刊”。设有临床研究、实验研究、综述、经验交流、临床报道、病例报道、述评、专家讲座、工程技术及译文等栏目。以各级超声医学工作者、相关临床专业医师及医学院校师生为主要读者对象。

本刊刊号: ISSN 1008-6978; CN 50-1116/R; 邮发代号 78-116。

每期定价: 16 元, 全年 192 元 (含邮寄费)。请到全国各地邮局订阅, 也可直接向本刊编辑部订阅。

地址: 重庆市渝中区临江路 74 号, 重庆医科大学附属第二医院内, 临床超声医学杂志编辑部。邮编: 400010

电话: 023-63811304 023-63693117 Email: lccscq@vip.163.com