

超声微泡与辐射防护的相关研究进展

徐晓培 赵钦君 王冬

摘 要 放射治疗是一种重要的医疗手段,其产生的电离辐射在发挥治疗效果的同时,也会对局部机体或全身造成不同程度的损伤。现有的辐射防护剂因价格高昂、具有副作用等因素应用受到限制。近年来,超声微泡作为药物等治疗性物质的理想载体,其载药特性及通过超声辐照爆破靶向药物传递的特性在生物医学领域有极大的应用潜力。本文就有望载入超声微泡进行抗辐射作用的药物和材料进行综述,为研发理想的新型抗辐射药物及方式提供参考。

关键词 辐射防护剂;超声微泡;纳米氧化铈;氢气

[中图法分类号]R445.1;R818.05

[文献标识码]A

Research progress on ultrasound microbubbles and radiation protection

XU Xiaopei, ZHAO Nvjun, WANG Dong

Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

ABSTRACT Radiotherapy is an important medical method. The ionizing radiation from radiotherapy not only plays a therapeutic effect, but also causes different degrees of damage to the local body or the whole body. Current radiation protection agents are limited in application due to the unaffordable price and serious side effects. In recent years, As an ideal carrier of drugs and other therapeutic substances, ultrasonic microbubbles have great application potential in the field of biomedicine because of their drug-carrying characteristics and targeting drug delivery through ultrasonic irradiation blasting. In this paper, the drugs and materials that can be loaded into ultrasound microbubbles for anti-radiation effects are reviewed, which will provide reference for the research and development of ideal new radiation resistance drugs and methods.

KEY WORDS Radiation protective agent; Ultrasound microbubbles; Nano-cerium oxide; Hydrogen

电离辐射对机体产生的损伤可分为直接作用和间接作用,直接作用即造成 DNA 断裂,间接作用可大量产生羟自由基,进一步造成组织细胞的氧化损伤、脂质过氧化及蛋白质羰基化,终致细胞的凋亡及死亡^[1]。医疗工作中,放射治疗(以下简称放疗)所产生的电离辐射在使机体获益的同时,也会造成正常组织不同程度的损伤,加强电离辐射防护、研发理想的防辐射药物或防护方式成为近年的研究热点。目前已研发的防辐射药物主要分为细胞因子类、氨巯基类、激素类、氮氧自由基类及天然药物等,但因稳定性、副作用及生产成本等问题,并未广泛使用^[2]。近年来,生物纳米粒作为一种具有可生物降解性、低毒性、良好生物相容性及易于化学修饰等特性的新型材料,逐渐应用于辐射防护中,将具有防辐射效用的生物纳米材料载入超声微泡,协同增强辐射防护效应,研发一种可用于体内、安全有效、稳定低毒且平价的新型辐射防护剂具有较大的应用前景^[3]。随着医用高分子材料的不断创新发展,以高分子聚合物

为外壳、氟碳气体为核心的超声微泡被广泛开发应用,作为药物、基因传递及实现控释的载体,该类微泡直径小、理化性质稳定、分布较均匀,在血液循环中持续较长时间,作为载体材料可在机体内自然降解且无任何毒、副作用。超声微泡因其稳定的生物相容性和较好的可生物降解性,能将药物直接黏附在微泡外壳或包入内部,达到药物递送的目的,同时微泡的靶向性载药,具有提高靶组织药物浓度及基因转染率等特点,在肿瘤、血管、炎症等方面均具有诊治作用^[4]。本文就有望载入超声微泡进行抗辐射作用的材料和药物进行综述,为研发理想的新型抗辐射药物及方式提供参考。

一、黑色素纳米颗粒(MNPs)

黑色素是普遍存在于自然界中的高分子量色素, MNPs 由多巴胺聚合而成,是一种内源性可降解的新型纳米材料,具有预防自由基生成并将其清除的功能。Schweitzer 等^[5]发现 MNPs 在肿瘤放疗中对骨髓有保护作用,将 MNPs 经静脉注射传递到小

基金项目:国家自然科学基金项目(81571688)

作者单位:400016 重庆市,重庆医科大学附属第一医院超声科

通讯作者:王冬, Email: wang57554@163.com

鼠骨髓,在辐照后 3 h 和 24 h,实验组骨髓中 MNPs 的提取分别为每克注射剂量的 0.3% 和 0.2%,而对照组中 MNPs 的提取分别增加到每克注射剂量的 6% 和 3% ($P < 0.05$),结果认为全身 MNPs 给药可降低体外放疗小鼠的血液学毒性,同时 MNPs 对肿瘤无保护作用。Rageh 等^[6]在 MNPs 保护小鼠造血系统免受辐射损伤的实验研究中,分别于辐照后 1 d、4 d、8 d 及 12 d 获取小鼠存活率、体质量、血液学指标、脾脏组织等,结果显示 MNPs 预处理可有效保护小鼠造血系统,认为 MNPs 是一种有效的辐射防护剂。基于黑色素复杂的化学结构、特殊的理化性质和多种生理功能,如何增效或定向发挥 MNPs 的抗辐射作用并避免受其他理化因素的干扰有待进一步研究,将 MNPs 与超声微泡结合可提供新的研究思路,利用微泡定向载药的特性,提高 MNPs 辐射防护效用的靶向性,同时可联合其他辐射防护剂以增效抗辐射作用并降低毒副作用,有望研发出可供临床使用的新型辐射防护材料。

二、纳米氧化铈(CNPs)

氧化铈是稀土族的重要化合物,在工业及生物工程方面应用广泛,CNPs 兼具生物纳米材料与稀土化合物的双重特性,可与活细胞及蛋白相兼容,具有载药量高、易穿透血管、毒性小和免受酶降解等特点。研究^[7]报道 CNPs 具有过氧化氢酶、超氧化物歧化酶等多样生物酶模仿活性,可清除生物体内多种有害成分,减轻放疗不良反应并增加放疗敏感性。Qin 等^[8]在 CNPs 对小鼠睾丸间质细胞合成睾酮的辐照保护作用的实验研究发现,CNPs 预处理可显著增强小鼠的抗氧化能力,减轻辐射损伤对睾酮合成的不利影响。王春燕等^[9]使用 CNPs 悬浊液对小鼠进行灌胃,检测经辐照后小鼠的胸腺系数、脾脏系数及骨髓嗜多染红细胞微核率,结果显示辐照后 3 d CNPs 药物组的胸腺系数较对照组提高,脾脏系数呈上升趋势,骨髓嗜多染红细胞微核率均降低(均 $P < 0.05$);辐照后 8 d CNPs 药物组的骨髓嗜多染红细胞微核率与对照组比较降低($P < 0.05$)。以上研究提示 CNPs 可在辐射损伤中保护造血系统及生殖系统,增强抗氧化效应,提高机体免疫力,发挥辐射防护作用,将 CNPs 载入超声微泡可协同其他抗辐射物质共同作用,有望在 CNPs 低毒性的基础上增强其在部分器官中的蓄积,为其辐射防护作用的进一步研究提供参考。

三、氢气

氢气分子量小,易挥发,难以实时追踪且不易定点可控释放。目前氢气的主要应用形式为富氢液,即在高压下将氢气在生理盐水中溶解 6 h,不但制备过程复杂,还需特殊设备且耗时长,因此探寻一种高效安全的给药途径是近年氢气的研究热点。Qiu 等^[10]在氢气减轻辐射引起肠道损伤的研究中发现,氢气可抑制活性氧自由基(ROS)的生成并选择性清除羟基自由基,阻止线粒体去极化,对辐射导致的氧化应激损伤和全身炎症反应有明显的保护作用。Li 等^[11]研究发现富氢液可激活 PI3K/AKT 信号通路,减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤,抑制心肌细胞凋亡。近期研究^[12]表明饮用富氢水可提高健康成年人的抗氧化能力,增加免疫调节的表达并降低炎症反应。Hu 等^[13]研究表明氢气在皮肤、肝脏、骨髓、心血管等多器官、系统中均有良好的抗辐射效用,故作为选择性抗氧化剂,氢气是一种安

全有效、稳定平价的辐射防护剂。赵钗君^[14]将氢气和 CNPs 同时载入超声微泡,制备了载氢-CNPs 微泡,并探讨其对小鼠的抗辐射作用,结果显示,微泡组、照射对照组的白细胞计数与正常对照组比较显著下降,微泡组较照射对照组白细胞计数下降有所改善(均 $P < 0.05$);微泡组与正常对照组比较胸腺指数、脾脏指数均下降,与照射对照组比较胸腺指数明显改善(均 $P < 0.05$),提示载氢-CNPs 微泡通过改善造血功能和保护造血组织,具有防辐射作用。这种新型辐射防护剂不仅克服了富氢液制作困难及其自身的缺点,还联合 CNPs 协同抗辐射,为超声微泡载入其他防辐射材料以研发理想的辐射防护剂提供借鉴。

四、巯基类化合物

巯基类化合物是常见的抗辐射药物,主要包括 N-乙酰半胱氨酸(NAC)、氨磷汀等。其代表药物氨磷汀药效高且辐射防护作用显著,是美国食品药品监督管理局(FDA)批准的第一种可用于临床应用的辐射保护剂,也是目前研究最多的抗辐射药物。Zhang 等^[15]在治疗放射性骨质疏松症的研究中发现,氨磷汀可显著抑制经辐照后破骨前体细胞的细胞增殖,通过清除 ROS,减少辐射诱导的 DNA 损伤,抑制辐射条件刺激下破骨细胞的成熟及分化,从而减轻辐射对骨骼系统的损伤。有研究^[16]认为氨磷汀通过改变机体内的血氧分布,提高抗氧化酶活性,通过缺氧来诱导发挥辐射防护作用,实验研究^[17]显示氨磷汀有良好的抗辐射效用,但常出现低血压、头昏、呕吐等严重不良反应,限制了其临床应用。NAC 是临床常见的祛痰药,Barlaz 等^[18]研究 NAC 在大鼠急性放射损伤中的防护作用,其可以通过减缓氧化应激、清除 ROS 及抑制细胞凋亡等方式发挥辐射防护效用,还可预防辐射对心脏的损伤。Gao 等^[19]在 NAC 对小鼠卵巢辐照防护作用的研究中于辐照前对小鼠经 NAC 预处理,辐射后 24 h 检测小鼠血清中的激素水平和卵泡发育情况,以及其细胞凋亡、细胞增殖及氧化应激水平,结果发现 NAC 可有效预防卵巢功能衰竭,并恢复卵巢的存储功能。巯基类化合物因毒副作用明显和复杂的临床给药要求,应用受限,若将氨磷汀、NAC 这类药物载入超声微泡,利用微泡靶向载药及定点控释的特性,有望增效其防辐射作用并减少不良反应的发生,开发新的防辐射方式。

五、GANRA 纳米药物

GANRA 药物是早期人工合成的一类新型物质,其化学构成较独特,可清除辐照所产生的有害自由基,从而表现出对放射损伤的保护作用。林素兰^[20]将难溶于水的 GANRA 药物用亲水性的纳米分子材料包裹,制成 GANRA 纳米药,明显增加其水溶性;通过建立细胞模型并检测淋巴母细胞的细胞增殖率、微核率及细胞内 ROS 含量等指标,结果发现 GANRA 纳米药物预处理可以将辐照产生的 ROS 有效清除,使受辐照细胞维持细胞活力,降低受辐照细胞的微核率,同时还发现 GANRA 纳米药物无抑制细胞增殖的作用。实验研究^[21]也发现辐射对改变淋巴母细胞中 miR-150、miR-574、miR-223 及 miR-34a 的表达作用突出;GANRA 纳米药物单独处理可使淋巴母细胞中 miR-150、miR-574、miR-223 及 miR-34a 的表达水平有所提高;GANRA 纳米药物预处理能够使辐射引起的淋巴母细胞中 miR-150、

miR-574、miR-223及miR-34a的表达降低;通过转染miR-574类似物缓解淋巴母细胞因辐射所致的细胞活性降低,推断GANRA纳米药物可能通过诱导miRNA的差异性表达发挥辐射损伤的保护作用。虽然GANRA纳米药物可作为防辐射药物并有较大应用潜力^[21],但有关GANRA纳米药物的研究尚在基础阶段,其发挥抗辐射效用的用药剂量及给药途径仍有待进一步探究,为可载入超声微泡联合研发新型辐射防护药物提供思路。

六、免疫调节剂和细胞因子

早期使用免疫调节剂可有效缓解辐射诱导的氧化损伤,细菌内毒素(脂多糖)是最早被研究的免疫调节剂之一,研究^[22]显示脂多糖能保护小鼠的骨髓和肠道免受辐射损伤,并在暴露于电离辐射前后均有保护作用。细胞因子由机体细胞经刺激合成分泌,是一类具有促进创伤愈合、调节机体免疫等作用的小分子多肽,部分细胞因子有明显的抗辐射效用,如粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、白介素-11(IL-11)、促血小板生成素(TPO)等^[23]。机体受辐射损伤影响最明显属造血系统,电离辐射可造成多种血细胞数量的减少,最终导致贫血及出血等,故辐射防护的关键是预防造血系统受损并积极恢复造血功能。近年研究^[23]提示,部分细胞因子可促进骨髓重建,IL-3、IL-6、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等还可增加造血细胞的增殖分化,此外IL-1、干细胞生长因子(SCF)、IL-12等也有抗辐射作用。其中关于G-CSF的辐射防护研究最突出,G-CSF是一种可调节产生中性粒细胞的糖蛋白,其抗辐射作用显著,Madan等^[24]在G-CSF对髓母细胞瘤急性辐照所致血液学毒性的研究中发现,预防性使用G-CSF可有效防止大量辐射所致的血液毒性和治疗中断,在急性放射综合征的应急治疗中,G-CSF已被FDA批准使用;Kiang等^[25]在治疗辐射暴露受害者急性放射综合征的研究发现,G-CSF有明显刺激造血细胞增殖和促进伤口愈合的作用。研究^[23]还发现细胞因子具有协同性和多效性等特点,细胞因子之间彼此刺激又相互约束,形成复杂有序的网络,不同细胞因子的联合应用可促进造血与免疫功能的恢复,如TPO与GM-CSF联用相比于单用TPO,可以显著促进红细胞和血小板等血细胞的恢复,如低剂量IL-1、SCF、肿瘤坏死因子三者单独应用时,其临床观察均无辐射防护作用,若将三者配伍联用,可出现显著的辐射防护效应。超声微泡可作为多种细胞因子的理想载体,利用微泡对细胞因子进行定量靶向控释,协同增效抗辐射,研发新的用药方式。

七、褪黑素

褪黑素是独特的抗氧化剂,并存在于多种生物体内,已有研究^[26]证实褪黑素对电离辐射导致的氧化应激及染色体损伤具有防护效果。其通过抗氧化作用来减少放疗期间的细胞凋亡和DNA损伤,通过减少炎性细胞因子、控制转录因子的基因表达减轻免疫系统的损伤并改善放疗产生的不良反应,此外,还可提高血清中抗氧化酶活性,对辐射诱导的外周血氧化损伤及肝、肾损伤具有防护作用,尤其对辐射高度敏感的免疫系统,其可通过多种途径经不同层次达到免疫调节作用,故褪黑素有降低健康组织辐射毒性的特性。Elsabagh等^[27]在褪黑素预防

放射性口腔黏膜炎并评估患者唾液中总抗氧化力的研究中证实,在传统治疗中增加使用褪黑素可减少严重口腔黏膜炎的发生,有减轻疼痛、保护唾液中总抗氧化力不受辐射影响的作用,即褪黑素有显著的抗辐射作用。Mao等^[28]研究发现褪黑素预处理可提高碳离子辐照后小鼠的胸腺系数和脾脏系数,减少胸腺和脾脏的细胞死亡,并减轻辐射所致的细胞因子紊乱。此外,还有研究^[29]发现褪黑素可减轻辐射所致的造血系统毒性并提高小鼠的存活率,对骨髓具有保护作用且不会对机体造成伤害。褪黑素良好的生物安全性已在医疗和生活中得到认可,但因其作用剂量较大无法长期使用,超声微泡可联合褪黑素和细胞因子或其他辐射防护剂,利用协同效应,增加辐射防护作用并减少使用剂量,为研究理想的辐射防护剂提供更多选择方式。

综上所述,目前研究及临床使用的抗辐射药物或材料种类繁多,许多药物因明显的副作用而应用受限,因此开发高效低毒的辐射保护剂或防护方式具有极大的应用前景和社会效益。超声微泡有望作为多种有防辐射效用的生物纳米材料或药物的理想载体和有效保护体,既能克服在单一抗辐射作用时此类材料或药物的缺点,又能联合协同增强辐射防护作用,有望为研发安全有效、稳定低毒的抗辐射药开辟新的研究方向及领域。

参考文献

- [1] Zhang YR, Li YY, Wang JY, et al. Synthesis and characterization of a rosmarinic acid derivative that targets mitochondria and protects against radiation-induced damage in vitro [J]. *Radiat Res*, 2017, 188(3):264-275.
- [2] Smith TA, Kirkpatrick DR, Smith S, et al. Radioprotective agents to prevent cellular damage due to ionizing radiation [J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1):232.
- [3] Kunoh T, Shimura T, Kasai T, et al. Use of DNA-generated gold nanoparticles to radiosensitize and eradicate radioresistant glioma stem cells [J]. *Nanotechnology*, 2019, 30(5):055101.
- [4] 李惠. 载药超声微泡造影剂研究进展 [J]. *影像研究与医学应用*, 2017, 1(18):112-114.
- [5] Schweitzer AD, Revskaya E, Chu P, et al. Melanin-covered nanoparticles for protection of bone marrow during radiation therapy of cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(5):1494-1502.
- [6] Rageh MM, El-Gebaly RH, Abou-Shady H, et al. Melanin nanoparticles (MNPs) provide protection against whole-body irradiation in mice via restoration of hematopoietic tissues [J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 399(1-2):59-69.
- [7] Das S, Neal CJ, Ortiz J, et al. Engineered nanoceria cytoprotection in vivo: mitigation of reactive oxygen species and double-stranded DNA breakage due to radiation exposure [J]. *Nanoscale*, 2018, 10(45):21069-21075.
- [8] Qin F, Shen T, Cao H, et al. CeO₂ NPs relieve radiofrequency radiation, improve testosterone synthesis, and clock gene expression in Leydig cells by enhancing antioxidation [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 24(14):4601-4611.
- [9] 王春燕, 李宁, 佟鹏, 等. 纳米氧化铈对小鼠辐射损伤防护作用的研究 [J]. *中国辐射卫生*, 2016, 25(3):273-276.

[10] Qiu X, Dong K, Guan J, et al. Hydrogen attenuates radiation-induced intestinal damage by reducing oxidative stress and inflammatory response[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84(8): 1065-17.

[11] Li L, Li X, Zhang Z, et al. Effects of hydrogen-rich water on the PI3K/AKT signaling pathway in rats with myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Curr Mol Med*, 2020, 20(5): 396-406.

[12] Sim M, Kim CS, Shon WJ, et al. Hydrogen-rich water reduces inflammatory responses and prevents apoptosis of peripheral blood cells in healthy adults: a randomized, double-blind, controlled trial [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 12130.

[13] Hu Q, Zhou Y, Wu S, et al. Molecular hydrogen: a potential radioprotective agent [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130(10): 110589.

[14] 赵钦君. 载氢——纳米氧化铈微泡对小鼠造血系统抗辐射作用的研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.

[15] Zhang L, Huang B, Tang H, et al. Amifostine inhibited the differentiation of RAW264.7 cells into osteoclasts by reducing the production of ROS under 2 Gy radiation [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(1): 497-507.

[16] King M, Joseph S, Albert A, et al. Use of amifostine for cytoprotection during radiation therapy: a review [J]. *Oncology*, 2020, 98(2): 61-80.

[17] Lin X, Miao L, Wang X, et al. Design and evaluation of pH-responsive hydrogel for oral delivery of amifostine and study on its radioprotective effects [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 195(7): 111200.

[18] Barlaz US, Vezir O, Yildirim M, et al. Protective effect of N-acetyl cysteine against radiotherapy-induced cardiac damage [J]. *Int J Radiat Biol*, 2020, 96(5): 661-670.

[19] Gao W, Liang JX, Ma C, et al. The protective effect of N-acetylcysteine on ionizing radiation induced ovarian failure and loss of ovarian reserve in female mouse [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017(1): 4176170.

[20] 林素兰. GANRA 纳米药物的辐射防护作用及其对辐射敏感 microRNA 的影响[D]. 北京: 中国科学院大学(中国科学院近代物

理研究所), 2017.

[21] 朱明月, 裴海龙, 叶文凌, 等. GANRA 类药物的抗辐射效应研究 [J]. *原子核物理评论*, 2012, 29(1): 109-113.

[22] Hofer M, Hoferova Z, Falk M. Pharmacological modulation of radiation damage. Does it exist a chance for other substances than hematopoietic growth factors and cytokines? [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 1385.

[23] Dicarolo AL, Horta ZP, Aldrich JT, et al. Use of growth factors and other cytokines for treatment of injuries during a radiation public health emergency [J]. *Radiat Res*, 2019, 192(1): 99-120.

[24] Madan R, Kumar N, Gupta A, et al. Effect of prophylactic granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) on acute hematological toxicity in medulloblastoma patients during craniospinal irradiation (CSI) [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 196(9): 105975.

[25] Kiang JG, Zhai M, Bolduc DL, et al. Combined therapy of pegylated G-CSF and Alxn4100TPO improves survival and mitigates acute radiation syndrome after whole-body ionizing irradiation alone and followed by wound trauma [J]. *Radiat Res*, 2017, 188(5): 476-490.

[26] Lee FY, Sun CK, Sung PH, et al. Daily melatonin protects the endothelial lineage and functional integrity against the aging process, oxidative stress, and toxic environment and restores blood flow in critical limb ischemia area in mice [J]. *J Pineal Res*, 2018, 65(2): e12489.

[27] Elsabagh HH, Moussa E, Mahmoud SA, et al. Efficacy of Melatonin in prevention of radiation-induced oral mucositis: a randomized clinical trial [J]. *Oral Dis*, 2020, 26(3): 566-572.

[28] Mao A, Guo H, Liu Y, et al. Exogenous melatonin modulates carbon ion radiation-induced immune dysfunction in mice [J]. *Toxicology*, 2019, 417(4): 35-41.

[29] Amini P, Ashrafzadeh M, Motevaseli E, et al. Mitigation of radiation-induced hematopoietic system injury by melatonin [J]. *Environ Toxicol*, 2020, 35(8): 815-821.

(收稿日期: 2020-09-18)

(上接第 64 页)

型^[2], 本例为 VHL-1 型。本病诊断主要依据病史、影像学检查和眼底等检查, 以及针对 VHL 的基因进行检测。本例第一次随访起开始发现红细胞计数升高, 可能与 VHL 基因的突变导致红细胞增多密切相关。VHL 综合征目前尚无有效的预防及治疗手段, 主要是对症治疗及密切随访。基于 VHL 综合征临床表现的多异性, 超声对其的诊断有重要意义: 早期可发现视网膜、腹

部器官和泌尿、生殖系统等病变, 为临床准确诊断提供可靠依据; 后期随访中超声可清晰显示病变的大小、变化、血供情况及其与周围组织的关系, 直观了解病程进展, 有助于及时调整治疗方案, 且超声具有安全无辐射、可重复检查的优势, 是临床检查的首选。

参考文献

[1] Jung YS, Lee SJ, Lee SH, et al. Loss of VHL promotes progerin expression, leading to impaired p14 / ARF function and suppression of p53 activity [J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(14): 2277-2290.

[2] 黄延玲, 林纬, 张晓凯, 等. Von Hippel-Lindau 综合征的临床诊断 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(4): 344-348.

(收稿日期: 2020-02-17)

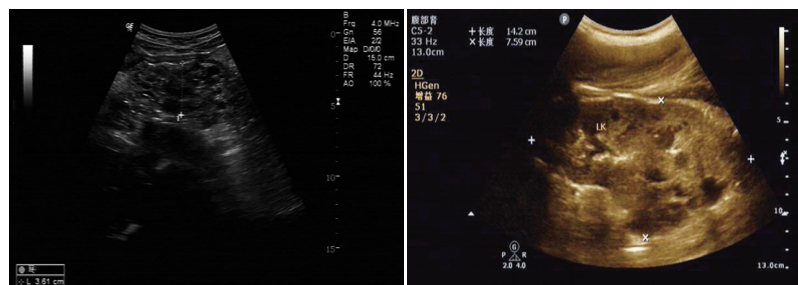


图1 胰腺多囊样改变声像图示胰腺肿大

图2 肾脏多囊样改变声像图示肾脏肿大