

术中超声造影在神经外科的应用

王寅千 综述 于书卿 审校

首都医科大学附属北京天坛医院神经外科 100050

摘要:近年来,术中超声在神经外科的应用逐渐普及,超声造影则可以更好地确定颅内占位的边界,了解病变的血液灌注情况。超声造影剂的发展经历了三个阶段,目前可携带基因和药物的微泡造影剂是研究的重点。术中超声造影应用于颅脑肿瘤可以明确病变的范围及切除情况。对于颅内动脉瘤和动静脉畸形,超声造影也是一种有效的辅助检查方法。本文综述了术中超声造影在神经外科的应用现状及发展前景。

关键词:术中超声;超声造影;神经外科;颅内占位;基因治疗

神经外科的手术原则是在保护神经功能的前提下,尽可能多地切除病变。为了达到这一目的,精确定位成为手术的重点与难点,也是手术成功的关键。术中超声自从出现以来,因其具有实时、方便灵活、安全无创、费用低廉、定位准确、可反复检查等优势^[1],备受外科医师的关注。术中超声造影可以更精确的确定病变边界,了解病变的血液灌注情况,提高诊断准确性和手术切除率,在神经外科应用前景广阔。

1 超声造影剂

超声造影是指将超声造影剂(ultrasound contrast agent, UCA)注入体内,增强血流与组织回声对比,利用待查目标与周围组织血流灌注的差异来确定待查目标并进行定性诊断的一种超声检查方法^[2]。

1968年, Gramiak、Shah 报导了注射含造影剂的盐水溶液能增强人体心室动脉的超声回波信号,首先将超声造影剂应用于临床。此后超声造影剂的发展经历了不同的阶段。第一代超声造影剂是以CO₂自由微气泡为代表的无壳膜型造影剂,这种造影剂不能经外周静脉注射,而是通过心导管插入主动脉或心腔内,属有创性治疗,因此其使用受到一定的限制^[3]。第二代造影剂代表类型为Albunex, Levovist,在其空气气泡外包裹了一层蛋白质、脂质或者聚合物形成的壳膜,它的特点为高安全性、低副作用;微泡大小均匀,直径小于10微米并能控

制,可自由通过毛细血管;能产生丰富的谐波,稳定性较好^[4]。第三代造影剂代表类型为Optison, SonoVue。造影剂内含氟碳类气体,外有膜包裹,其在血液中的持续时间延长到了15分钟以上,稳定性进一步提高^[5]。这些造影剂的基本原理都是通过改变声衰减、声速和增强后散射等,改变声波与组织间的基本作用,即吸收、反射和折射,从而使所在部位的回声信号增强。理想的超声造影剂微泡要小至能够通过肺、心脏及毛细血管循环,以便通过简单的外周静脉注射即可造影,并可以在成像中稳定地保持其声学效应^[6]。

2 超声造影在神经外科的应用

2.1 超声造影在颅内肿瘤中的应用

颅内肿瘤(intracranial tumor)是指发生于颅腔内的神经系统肿瘤。一般认为,我国原发性颅内肿瘤的年发病率为7.8-12.5/10万^[7]人口左右。颅内肿瘤的年龄分布表明,从新生儿到老年人均可发生。目前对于颅内肿瘤的基本治疗原则是以手术为主、辅以放射和化学药物治疗的综合治疗。如何准确地切除病变以及避免损伤正常脑组织是手术的关键。

超声造影应用于脑肿瘤,表现为肿瘤组织回声明显增强,边界显示清晰。超声造影检查准确实时显示肿瘤位置、内部血管及与临近血管的关系优于常规彩色多普勒超声检查^[8]。Rygh等^[9]的研究指出,在颅脑肿瘤手术中,手术过程中组织的切除、

收稿日期:2010-11-25;修回日期:2011-01-17

作者简介:王寅千(1986-),男,硕士在读,研究方向:颅脑肿瘤。

通讯作者:于书卿:男(1964-)博士,主任医师,教授。研究方向:颅脑肿瘤。邮箱:yushuqing.1964@yahoo.com.cn

牵拉及脑脊液的流失等,可造成脑组织移位,使术前影像检查结果与术中病灶的实际位置出现偏差,从而影响定位的准确性。术中实时超声检查可纠正这些偏差。He 等人^[10]认为超声造影不仅可以确定肿瘤与正常脑组织的边界,还可以评估术后肿瘤的残余情况。在 29 例进行了颅脑肿瘤切除术的病人中,9 例病人术中超声造影显示肿瘤残余,切除残余病变并送病理,术后病理显示送检物为肿瘤组织。Solheim 等^[11]的一项研究指出三维超声引导下的巨大脑膜瘤切除手术可以有效地减少出血。因为主要的供血动脉和邻近的血管都可以通过超声造影识别。术中可以避免损伤正常的脑血管。80%的病人都做到了影像学全切除(Simpson grade I and II),100%的病人症状得到了改善。Kanno 等^[12]的研究认为超声造影对血供丰富的肿瘤,特别是血管母细胞瘤有着更好的显影效果。

Wang 等人^[13]研究了超声造影与胶质瘤级别间的关系。实验表明,I 级肿瘤在超声造影后显示出了更多的钙化,II 级肿瘤的回声强度比其它级别的肿瘤略低。I、II 级胶质瘤边界尚清,肿瘤的内部回声结构也较均匀。III 级和 IV 级胶质瘤,周边水肿信号明显,且边界不易与正常脑组织分辨,36%的高级别肿瘤内部有超过一个的坏死区域。这说明超声造影不仅在辅助肿瘤切除上对神经外科医师有帮助,在初步判断肿瘤的分级上也有一定作用。

2.2 超声造影在颅内血管性疾病中的应用

颅内血管性疾病是指脑血管破裂出血或血栓形成,引起的以脑部出血性或缺血性损伤症状为主要临床表现的一组疾病。神经外科常见的血管性疾病包括颅内出血、动脉瘤、血管畸形等等。近几年,脑血管病的发病呈上升趋势。数字减影血管造影(Digital Subtraction Angiography, DSA)一直认为是诊断脑血管病的金标准,但是 DSA 属于有创性检查,风险较大。术中超声造影可以显示颅内血管及血流方向,同时可以及时动态了解血流动力学状况并提供血流动力学参数。超声造影对于颅内血管性疾病的诊断价值日益受到重视。

动静脉畸形(Arteriovenous malformation, AVM)是一种动脉血流直接进入引流静脉,而没有中间的毛细血管床的异常血管聚集。AVM 术中使用超声造影技术,能够直观实时地观察造影剂微泡的充盈过程,其充盈符合“动脉-病灶-静脉”的规律,可以区分供血动脉与引流静脉。利用“爆破再充盈”技

术,可以对病灶进行多方向多切面扫查,从二维图像出发获得病灶的三维信息,因此可完整了解病灶的血供模式。病灶切除后再次进行超声造影成像,能够明确病灶切除是否完全,其结果与术后 DSA 检查一致^[14]。

颅内动脉瘤系指脑动脉壁的异常膨出部分,是引起自发性蛛网膜下腔出血(Spontaneous subarachnoid hemorrhage, SAH)的最常见原因。SAH 急性期患者由于血管痉挛致载瘤动脉或动脉充盈不够,血管走行重叠等原因,应用 DSA 检查时可造成部分患者漏诊和误诊。在急性蛛网膜下腔出血 6 h 内行 DSA 检查有诱发再出血的危险^[15]。术中超声易于发现大型和巨型动脉瘤,小动脉瘤由于其形态学改变不明显,血流动力学改变不大,不易被探测。通过增强颅内血流信号强度,对小动脉瘤诊断更加敏感,能清晰、准确地反映瘤体大小和动脉及瘤体内的血流状态,一定程度上弥补了 DSA 及超声在颅内动脉瘤诊断中的限制,提高了诊断正确率^[15]。

目前常用的是二维经颅彩色多普勒结合超声造影,无法提供颅内血管立体关系的空间信息,使某些疾病诊断比较困难。三维经颅彩色多普勒结合超声造影可以整体观察颅内血管病变与周围结构的关系,血管空间分布状态,以及测量和评价病灶体积变化,从而避免病变漏诊^[17]。

3 超声造影的新热点

3.1 超声造影的安全性

在超声造影剂应用研究发展的同时,其安全性研究也逐渐受到重视。国外报道提示超声造影有引起组织出血、血管内溶血,体外培养细胞和含气组织及器官(如肺和肠)损伤的情况^[18]。超声造影剂在超声波的作用下还可引起血脑屏障及毛细血管通透性改变。

刘平等人^[19]研究了超声造影对血脑屏障通透性的影响。他们用 70 只清洁级 SD 大鼠,经尾静脉注射剂量为 1 ml/kg 的“脂氟显”超声造影剂,辅以经颅脑超声造影检查,观察超声辐照后不同时间点血脑屏障通透性的变化。结果在造影检查后 12 h,血脑屏障通透性与对照组相比差异无统计学意义,且随着脑超声造影检查后时间的推移,血脑屏障通透性逐渐恢复。说明超声检查的相对安全性。

3.2 超声造影的靶向治疗

全身微泡造影时,到达局部组织的浓度较低,使所需微泡剂量较大,花费高。如果将微泡造影剂

靶向性地作用于疾病组织,既可避免影响正常组织,减少微泡造影剂消耗,又可保证局部较高的微泡造影剂浓度。靶向超声微泡造影剂近来发展迅速,将特异性配体连接到微泡造影剂表面,通过血液循环使之到达感兴趣的组织或器官,选择性地与相应受体结合,从而达到特异性增强靶区超声信号的目的^[20]。超声微泡作为运送基因或药物载体的研究比单纯的影像学研究吸引了更多的关注。超声波破坏微泡可作为一种新型的基因或药物定位释放技术,为疾病的治疗提供了一种新型、无创、高效、简便的方法。

超声微泡造影剂作为基因治疗载体的基本原理为:声场内的超声波破坏微泡造影剂后,可使细胞膜通透性增加,致直径 $\leq 7\ \mu\text{m}$ 的微血管破裂、内皮细胞间隙增宽。靶基因可通过破裂的微血管和内皮细胞间隙到达组织细胞内。同时,利用超声波在特定时间和空间内击碎靶组织内微泡,可提高治疗的靶向性。Lawrie 等^[21]的研究表明超声辐照可使裸露 DNA 对血管内皮细胞的转染率提高 10 倍,再联合使用微泡造影剂,又可使基因的转染率再提高 3 000 倍。

不同的超声作用参数对基因转染的效率会产生不同的影响,国内外的许多学者对此做了相应的实验研究,如冉海涛等人^[22]的动物实验表明,在频率 1 MHz,声强 $0.5\ \text{W}/\text{cm}^2$,作用时间为 1 s 的超声参数下,基因转染率较高。Rahim 等^[23]的体外细胞实验表明,在频率 1 MHz,声压 0.5 MPa,声强 $0.8\ \text{W}/\text{cm}^2$ - $1.5\ \text{W}/\text{cm}^2$,作用时间为 10 s 的超声参数下,基因转染率较高。

3.3 超声造影的应用前景

超声造影判断神经外科术中病变的优势已经得到了肯定。目前靶向造影剂的开发已成为超声造影发展的重要方向。超声造影的靶向技术依赖于微泡造影剂的发展。首先,微泡要达到有效载药量并且能被超声破坏。其次,微泡表面能接上抗体或配体。微泡的化学组成要求延长循环时间和避免被网状内皮系统清除。随着超声技术的不断发展,术中超声造影会在神经外科领域发挥更大的作用。

参 考 文 献

[1] Tronnier VM, Bonsanto MM, Andreas Staubert, et al. Comparison of intraoperative MR imaging and 3D-navigated ultrasonography in the detection and resection control of lesions.

Neurosurg Focus, 2001, 10(2):1-5.

- [2] Engelhardt M, Hansen C, Eyding J, et al. Feasibility of contrast-enhanced sonography during resection of cerebral tumours: initial results of a prospective study. *Ultrasound Med Biol*, 2007, 33(4):571-574.
- [3] 赵应征,张彦,梅兴国.微泡超声造影剂的研究进展. *国外医学药学分册*, 2003, 30(5):299-302.
- [4] 赵玉英,智光,徐勇等.新型多聚体超声造影剂的初步实验研究. *中国超声医学杂志*, 2004, 20(2):84-87.
- [5] 王志刚.超声微泡造影剂在疾病诊断与治疗中的研究进展. *中国医学影像技术*, 2005, 1(8):1148-1150.
- [6] 姜玉新.超声造影的基础研究与临床应用. *中国医学影像技术*, 2004, 20(3):325.
- [7] 赵继宗. *神经外科学*. 第 1 版. 人民卫生出版社, 2007:365-375.
- [8] Geirmund Unsgaard, Steinar Ommedal, Tømm Muller, et al. Neuronavigation by intraoperative three-dimensional Ultrasound: Initial Experience during Brain Tumor Resection. *Neurosurgery*, 2002, 50(4):804-812.
- [9] Rygh OM, Nagelhus Hernes TA, Lindseth F, et al. Intraoperative navigated 3-dimensional ultrasound angiography in tumor surgery. *Surg Neurol*, 2006, 66(6):581-592.
- [10] He W, Jiang XQ, Wang S, et al. Intraoperative contrast-enhanced ultrasound for brain tumors. *Clin Imaging*, 2008, 32(6):419-424.
- [11] Solheim O, Selbekk T, Lindseth F, et al. Navigated resection of giant intracranial meningiomas based on intraoperative 3D ultrasound. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009, 151(9):1143-1151.
- [12] Kanno H, Ozawa Y, Sakata K, et al. Intraoperative power Doppler ultrasonography with a contrast-enhancing agent for intracranial tumors. *J Neurosurg*, 2005, 102(2):295-301.
- [13] Wang J, Liu X, Hou WH, et al. The relationship between Intraoperative ultrasonography and Pathological Grade in Cerebral Glioma. *The journal of international Medical Research*, 2008, 36:1426-1434.
- [14] 王意达,王涌,秦茜森等.术中超声血管造影技术在脑动静脉畸形切除术中的应用. *上海医学影像*, 2008, 17(1):1-4.
- [15] Farbrì, McGregore, Kim J K, et al. Intracranial arteriovenous malformations: real-time auto triggered elliptic centric ordered 3D gadolinium-enhanced MR angiography initial assessment. *Radiology*, 2001, 220(1):244-251.
- [16] 刘禧,段云友,袁丽君等.超声造影剂 Levovist 在脑动脉瘤诊断中的应用. *中华超声影像学杂志*, 2004, 13(3):208-211.
- [17] 贺焱,何文,张惠琴.超声造影在颅内血管性疾病中的应用. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2010, 7(3):

470-474.

- [18] Ter Haar GR. Ultrasonic contrast agents : safety considerations reviewed. *Eur J Radiol*, 2002, 41(3):217-221.
- [19] 刘平,高云华,谭开彬等. 经颅超声造影对血脑屏障通透性的影响. *中华超声影像学杂志*, 2006, 15(7):525-527.
- [20] Holtel MR. Emerging technology in head and neck ultrasonography. *Otolaryngol Clin North Am*, 2010, 43(6):1267-1274.
- [21] Lawrie A, Briskin AF, Francis SE, et al. Microbubble en-

hanced ultrasound for vascular gene delivery. *Gene Ther*, 2000, 7(23):2023-2027.

- [22] 冉海涛,任红,王志刚等. 超声波与微泡声学造影剂增强基因定位转染动物实验研究. *中国医学影像技术*, 2005, 21(8):1158-1160.
- [23] Rahim A, Taylor SL, Bush NL, et al. Physical parameters affecting ultrasound microbubble mediated gene delivery efficiency in vitro. *Ultrasound Med. Biol*, 2006, 32(8):1269-1279.

颅底脊索瘤的研究进展

王科¹ 综述 张俊廷¹,王亮¹,郝淑煜² 审校

1. 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科, 北京市 100050

2. 首都医科大学北京市神经外科研究所, 北京市 100050

摘 要: 颅底脊索瘤是源于骨组织的一种罕见肿瘤,多见于中年人,男性略占多数。脊索瘤的临床表现不一,主要为颅压增高和肿瘤局部压迫症状。对于较大或者粘连程度较重的肿瘤,首选开颅手术治疗,术后辅助放疗以延长患者无疾病生存时间。脊索瘤的分子病理学和基因学研究,诸如生长因子类、基质金属蛋白酶类等及其基因位点,是目前研究的热点。最新发现的 brachyry homology 基因,可能与脊索瘤的发生、发展相关。

关键词: 颅底脊索瘤;分子标志物;基因

1 引言

脊索瘤是一种起源于原始胚胎脊索组织残余物的罕见肿瘤,年发病率约为 0.08/100 000^[1],1856 年由 Virchow 首先报道,1894 年 Ribbert 最早发现其起源并用术语“脊索瘤(chordoma)”来描述这种疾病。脊索瘤在组织学上呈良性,但其生物学特征上呈现浸润生长,国际疾病分类(ICD-O, international classification of diseases for oncology)为 9370/3。脊索瘤好发于人体中轴线区域,如颅底蝶岩区、骶尾区等,其中颅底脊索瘤占全部脊索瘤的 32%^[1],约占颅内原发肿瘤的 0.1%~0.2%^[2]。

2 临床表现

颅底脊索瘤患者临床症状比较隐匿,早期症状不典型,早期发现和诊断比较困难,Amir 报道从出现首发症状到疾病的诊断,平均约为 0.8 年^[3]。颅

底脊索瘤可见于包括儿童和老年人在内的各个年龄阶段,通常有临床症状的患者年龄在 30-40 岁之间,男性患者较多见,文献报道^[1,4-5]男女比例约为 1.30~1.50:1,作者总结比例约为 1.18:1(表 1)。患者就诊时的临床表现不一,取决于肿瘤的大小以及侵犯颅底骨质和毗邻结构的程度。硬膜外骨组织起源的颅底脊索瘤,常见于中上斜坡、蝶岩区,可累及海绵窦、垂体窝,甚至鼻窦等毗邻重要结构等,压迫相应颅神经产生相应的临床表现,部分甚至突破硬脑膜、挤压脑干。常见的临床表现有头痛、视物障碍和/或视物双影,其他诸如鼻塞、耳鸣、眩晕、面部麻木和/或轻偏瘫、吞咽困难、声嘶等^[4,6]。也有患者仅因体检或偶然发现颅底异常占位病变而就诊^[3]。

收稿日期:2010-11-30;修回日期:2011-01-17

作者简介:王科(1986-),男,神经外科在读硕士研究生,研究方向为颅脑肿瘤。

通讯作者:张俊廷(1955-),男,神经外科主任医师,主攻颅底与脑干肿瘤研究。