分类号： R711.74 R454.5 R445.2

UDC： 密级：

**重 庆 医 科 大 学**

**博 士 学 位 论 文**

论文题目 **超声消融困难子宫肌瘤的预测策略研究**

作者姓名 **彭 松**

指导教师姓名（职称、单位名称） **王智彪 教授**

**重庆医科大学生物医学工程学院**

**超声医学工程省部共建国家重点实验室培育基地**

**超声医学工程重庆市重点实验室**

申请学位级别 **博** 士 学科、专业名称 **超声医学**

论文答辩年月 **2015 年 5 月**

2015 年 5 月

目 录

[英汉缩略语名词对照](#_Toc686424015) 3

[1 基金资助：国家“十二五”科技支撑计划项目（编号：2011BAI14B01）](#_Toc686424016) 5

[结 论](#_Toc686424017) 6

**[Abstract](#_Toc686424018)** 7

[前](#_Toc686424019)[言](#_Toc686424019) 9

[参考文献](#_Toc686424020) 9

[第一部分 超声消融困难子宫肌瘤的剂量学预测量化评估研究](#_Toc686424021) 10

**[1](#_Toc686424022)** [材料与方法](#_Toc686424022) 10

**[2](#_Toc686424023)** [结果](#_Toc686424023) 11

**[3](#_Toc686424024)** [讨论](#_Toc686424024) 21

[小](#_Toc686424025)[结](#_Toc686424025) 22

[参考文献](#_Toc686424026) 23

[第二部分 超声消融困难子宫肌瘤的剂量学与功能](#_Toc686424027) 25

[第一节 超声消融困难子宫肌瘤的剂量学与](#_Toc686424028)**[DWI](#_Toc686424028)**[相关性研究](#_Toc686424028) 25

**[1](#_Toc686424029)** [材料与方法](#_Toc686424029) 25

**[2](#_Toc686424030)** [结果](#_Toc686424030) 27

**[3](#_Toc686424031)** [讨论](#_Toc686424031) 28

[第二节 超声消融困难子宫肌瘤的剂量学与](#_Toc686424032)**[DTI](#_Toc686424032)**[相关性研究](#_Toc686424032) 29

**[1](#_Toc686424033)** [材料与方法](#_Toc686424033) 29

**[2](#_Toc686424034)** [结果](#_Toc686424034) 31

**[3](#_Toc686424035)** [讨论](#_Toc686424035) 33

[第三节 超声消融困难子宫肌瘤的剂量学与](#_Toc686424036)**[MRS](#_Toc686424036)**[相关性研究](#_Toc686424036) 35

**[1](#_Toc686424037)** [材料与方法](#_Toc686424037) 35

**[2](#_Toc686424038)** [结果](#_Toc686424038) 36

**[3](#_Toc686424039)** [讨论](#_Toc686424039) 38

[第四节 功能](#_Toc686424040)**[MRI](#_Toc686424040)**[预测超声消融子宫肌瘤的剂量学模型建立](#_Toc686424040) 39

**[1](#_Toc686424041)** [材料与方法](#_Toc686424041) 39

**[2](#_Toc686424042)** [结果](#_Toc686424042) 40

**[3](#_Toc686424043)** [讨论](#_Toc686424043) 48

[小](#_Toc686424044)[结](#_Toc686424044) 49

[参考文献](#_Toc686424045) 50

[小](#_Toc686424046)[结](#_Toc686424046) 60

[参考文献](#_Toc686424047) 61

[全文总结](#_Toc686424048) 62

[局限性与展望](#_Toc686424049) 63

[附 图](#_Toc686424050) 64

[参考文献](#_Toc686424051) 72

[参考文献](#_Toc686424052) 76

[攻读博士学位期间发表的学术论文](#_Toc686424053) 78

# 英汉缩略语名词对照

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **英文缩写** | **英文全称** | **中文全称** |
| UA | Ultrasound ablation | 超声消融 |
| EEF | Energy efficiency factor | 能效因子 |
| MRI | Magnetic resonance imaging | 磁共振成像 |
| fMRI | Functional magnetic resource imaging | 功能磁共振成像 |
| ROC | Receiver operating characteristic curve | 受试者工作特征曲线 |
| DWI | Diffusion weighted imaging | 弥散加权成像 |
| DTI | Diffusion tensor imaging | 弥散张量成像 |
| MRS | Magnetic resonance spectroscopy | 磁共振波谱 |
| ADC | Apparent diffusion coefficient | 表观弥散系数 |
| MD | Mean diffusivity | 平均弥散系数 |
| FA | Fractional anisotropy | 部分各向异性 |
| RA | Relatively anisotropy | 相对各向异性 |
| Cho | Choline | 胆碱 |
| Cr | Creatine | 肌酸 |
| NAA | N-acetyl aspartate | N-乙酰天门冬氨酸 |
| Lip | Lipid | 脂质 |
| Lac | Lactate | 乳酸 |
| T2WI | T2 weighted image | T2 加权像 |
| T1WI | T1 weighted image | T1 加权像 |
| HIFU | High intensity focused ultrasound | 高强度聚焦超声 |
| FUS | Focused ultrasound surgery | 聚焦超声外科 |
| BFR | Bilogical focal region | 生物学焦域 |
| AFR | Acoustic focal region | 声学焦域 |
| NPV | Non perfused volume | 无灌注区体积 |
| BMI | Body mass index | 体重指数 |

1

**超声消融困难子宫肌瘤的预测策略研究摘**要

超声消融（Ultrasound ablation, UA）是在医学影像引导下，将体外低强度的超声波聚焦于体内目标区域，形成高能量的焦点，致焦点区域的组织在很短时间内发生凝固性坏死，而焦点外的组织无明显损伤。超声消融子宫肌瘤是一种无创治疗子宫肌瘤的技术，因其安全有效、创伤小、保留子宫、不影响内分泌功能等特点，临床应用越来越广泛。随着临床应用的开展，研究者发现部分肌瘤超声消融困难，需要能量高，而且增大剂量仍达不到理想的消融体积，不适合超声消融治疗。所以，临床医生迫切希望有准确的判断方法，术前筛选、排除该部分病人。

本课题通过常规磁共振成像（Magnetic resource imaging, MRI），大样本量回顾性研究超声消融子宫肌瘤疗效与能效因子（Energy efficiency factor, EEF）的关系，并通过多因素分析判断影响EEF的因素，以EEF为指标初步建立预测量化评估超声消融困难子宫肌瘤的方法；通过超声消融困难子宫肌瘤剂量学与功能MRI的相关性研究，建立功能MRI预测超声消融子宫肌瘤的剂量学模型，并得出功能MRI量化评估超声消融困难的子宫肌瘤的EEF 值；联合子宫肌瘤的功能

### 1 基金资助：国家“十二五”科技支撑计划项目（编号：2011BAI14B01）

国家重点基础研究发展计划（973计划）（编号: 2011CB707900）

2

MRI表现，进一步研究超声消融困难子宫肌瘤离体标本的声学特性与组织病理学特征，以证实功能MRI研究的结果，并且全面评价超声消融困难子宫肌瘤的特点。最终，通过多模态MRI（常规MRI 与功能

MRI）的表现指导临床治疗剂量学，为超声消融术前筛选困难消融子宫肌瘤提供预测策略，从而优化超声消融治疗子宫肌瘤的临床方案。

**目的**

（1）分析影响超声消融子宫肌瘤剂量投放的因素，以EEF为指标初步建立通过常规MRI预测量化评估超声消融困难子宫肌瘤的方法；

（2）分析超声消融困难子宫肌瘤剂量学与功能MRI的相关性，建立功能MRI预测超声消融子宫肌瘤的剂量学模型，并得出功能MRI量化评估超声消融困难子宫肌瘤的EEF值；

（3）联合子宫肌瘤的功能MRI表现，分析超声消融困难子宫肌瘤的声学特性与组织病理学特征，全面评价超声消融困难子宫肌瘤的特点。

**材料和方法**

（1）回顾性分析2012年2月-2014年2月在重庆医科大学附属第一医院接受超声消融治疗的403例患者的403个子宫肌瘤。将EEF作为因变量，术前可能影响超声消融剂量投放的12个因素作为自变量：年龄、体重指数、肌瘤大小、腹壁厚度、肌瘤背侧面到骶尾骨的距离、肌瘤腹侧面到皮肤的距离、子宫位置、肌瘤位置、肌瘤类型、有无下腹部瘢痕、肌瘤T2WI信号强度、肌瘤T1WI增强强化类型，应用逐步

3

回归方法，建立多元线性回归模型，即剂量学预测模型。将预测EEF值和实测EEF值进行比较，对剂量学预测模型进行验证。采用受试者工作特征曲线（Receiver operating characteristic curve, ROC）分析EEF对消融效果的预测价值，并找出EEF的截点值。

（2）2014年3月-2015年1月在重庆医科大学附属第一医院接受超声消融治疗的290例子宫肌瘤患者作为研究对象。采用美国GE公司Singa HD Excite 3.0T 磁共振成像系统对患者行弥散加权成像

（Diffusion weighted imaging, DWI）和弥散张量成像（Diffusion tensor imaging, DTI）检查，测量子宫肌瘤及正常子宫肌层DWI信号值、DWI-表观扩散系数（Apparent diffusion coefficient, ADC）、DTI-平均扩散系数（Mean diffusivity, MD）、DTI-部分各向异性（Fractional anisotropy, FA）及DTI-相对各向异性（Relatively anisotropy, RA），并对DTI-纤维束进行分类：长密/短密/长稀/短稀；采用德国西门子Magnetom ESSENZA 1.5T 磁共振成像系统对患者行磁共振波谱

（Magnetic resonance spectroscopy, MRS）检查，测量子宫肌瘤Cho/Cr值、NAA/Cr值、Lip/Cr值、及Lac/Cr值。利用第一部分剂量学预测模型，计算出患者肌瘤的EEF预测值，根据EEF预测值将病例分为超声消融困难组和超声消融容易组。分别比较DWI、DTI、MRS各参数在两组间及正常子宫肌层有无差异；对DTI-纤维束分类与EEF行相关性分析。将EEF作为因变量，术前可能影响超声消融剂量投放的9种因素作为自变量：DWI-信号值、DWI-ADC值、DTI-MD值、DTI-FA值、DTI-RA值、MRS-Cho/Cr值、MRS-NAA/Cr值、MRS-Lip/Cr值、

4

MRS-Lac/Cr值，应用逐步回归方法，建立多元线性回归模型，即功能

MRI剂量学预测模型。将预测EEF值和实测EEF值进行比较，对功能

MRI剂量学预测模型进行验证。采用ROC曲线分析EEF对消融效果的预测价值，并找出功能MRI预测EEF的截点值。

（3）2014年12月-2015年2月在重庆医科大学附属第一医院接受

“子宫肌瘤剔除术”或“子宫全切术”治疗的子宫肌瘤患者38例，术后取其38个新鲜离体子宫肌瘤标本作为研究对象。患者术前行功能MRI

（DWI、DTI及MRS）检查，测量DWI-ADC值、DTI-MD值、DTI-FA值、DTI-RA值、MRS-Cho/Cr值、MRS-NAA/Cr值、MRS-Lip/Cr及MRS-Lac/Cr值，并对DTI-纤维束进行分类：长密/短密/长稀/短稀。将术后标本分为4份，分别用于声学检测、HIFU照射、密度测量和组织病理学检查，获得标本的声速值、声衰减值、HIFU照射中灰度范围、照射后坏死范围、组织密度及组织病理学检查结果。利用第二部分剂量学功能MRI预测模型，计算出患者肌瘤的EEF预测值，根据EEF预测值将离体标本分为超声消融困难组和超声消融容易组。分别比较功能MRI、声学参数、灰度范围及坏死范围、组织密度、组织病理学检查结果在两组间的差异。

**结果**

（1）与EEF成线性相关的因素有7个：肌瘤大小、肌瘤腹侧面到皮肤的距离、子宫位置、肌瘤位置、肌瘤类型、肌瘤T2WI信号强度、肌瘤T1WI增强强化类型；最终进入剂量学模型的因素有4个：肌瘤

5

腹侧面到皮肤的距离、肌瘤T1WI增强强化类型、肌瘤最大径、肌瘤

T2WI信号强度。获得了经验证有效的通过常规MRI预测超声消融子宫肌瘤剂量投放的剂量学模型：ý=0.233×X1+5.623×X2 -0.235× X3+

2.648×X4，变量：ý=EEF；X1=肌瘤腹侧面到皮肤的距离；X2=肌瘤T1WI增强强化类型（轻度强化=1、不均匀强化=2、均匀强化=3）；X3=肌瘤最大径；X4=肌瘤T2WI信号强度（低信号=1、等信号=2、不均匀高信号=3、均匀显著高信号=4、均匀轻度高信号=5）。并最终获得常规

MRI预测超声消融困难子宫肌瘤的EEF量化值为：≥10.9J/mm3。

（2）符合纳入标准的137例患者完成了HIFU治疗及DWI检查，按照常规MRI预测剂量标准分组：困难消融肌瘤组30例，容易消融肌瘤组107例；符合纳入标准的134例患者完成了HIFU治疗及DTI检查，按照常规MRI预测剂量标准分组：困难消融肌瘤组29例，容易消融肌瘤组105例；符合纳入标准的130例患者完成了HIFU治疗及MRS检查，按照常规MRI预测剂量标准分组：困难消融肌瘤组28例，容易消融肌瘤组102例；符合纳入标准的130例子宫肌瘤患者完成了HIFU治疗以及功能MRI的DWI、DTI、MRS检查。超声消融困难子宫肌瘤与容易消融子宫肌瘤比较：DWI信号值无差异、DWI-ADC值高、DTI-MD值高、DTI-FA值低、DTI-RA值低、MRS-Cho/Cr值高、MRS-NAA/Cr值无差异、MRS-Lip/Cr值无差异、MRS-Lac/Cr值低；

DTI纤维束分类与超声消融难易程度的依次关系为：短稀>长稀>短密>长密。通过对功能MRI各参数与剂量学进行多因素线性逐步回归分析，获得经验证有效的通过功能MRI预测超声消融子宫肌瘤剂量投放的剂

6

量学模型：ý=0.349×X1-9.676×X2 - 2.653×X3 +5.242×X（4 变量：ý=EEF；

X1= MRS-Cho/Cr值；X2=DTI-FA值；X3=MRS-Lac/Cr值；X4=DWI-ADC

值）；通过ROC曲线分析EEF对消融效果的预测价值，获得功能MRI

预测超声消融困难子宫肌瘤的EEF量化值为：≥10.7J/mm3。

（3）同时具备声学检测结果、组织病理学结果及功能MRI结果的患者共27例，故27个子宫肌瘤标本纳入本研究。按照功能MRI预测剂量标准分组：困难消融肌瘤组10例，容易消融肌瘤组17例。困难消融组和容易消融组功能MRI各参数比较：DWI-ADC值、DTI-MD值、DTI-FA值、DTI-RA值、MRS-Cho/Cr值、MRS-Lac/Cr值差异有统计学意义（*P*<0.05），MRS-NAA/Cr值、MRS-Lip/Cr值差异无统计学意义（*P*> 0.05），同第二部分结果一致；困难消融肌瘤组织密度为1.01±0.05（0.95-1.08）g/ml，低于容易消融肌瘤组织密度：1.10±0.12

（0.96-1.45）g/ml，差异有统计学意义（*P*<0.05）；困难消融肌瘤的灰度范围为42.6±17.8(13.3-68.8) mm2，坏死范围为22.3±13.1（5.2-47.4），均小于容易消融肌瘤：68.2±23.2 ( 30.4-115.2) mm2及43.8±21.8

（10.6-86.7）mm2，差异有统计学意义（*P*<0.05）；困难消融肌瘤的声速为：1561±12(1548-1582) m/s，声衰减为：1.15±0.52(0.51-2.22)

dB/cm，均小于容易消融肌瘤：1576±16(1551-1610) m/s及1.98±0.82

（0.98-3.63）dB/cm，差异有统计学意义（*P*<0.05）；困难消融肌瘤的组织病理学主要表现为肌瘤内富含平滑肌细胞，胶原纤维含量少，困难消融肌瘤组标本在40×10倍电子显微镜视野下的平均细胞数量为：384±46（322-450）个，明显高于容易消融肌瘤组：171±55（89-261）

7

个，差异有统计学意义（*P*<0.05）。

结 论

（1）超声消融子宫肌瘤时，肌瘤腹侧面到皮肤的距离、肌瘤T1WI增强强化类型、肌瘤大小、肌瘤T2WI信号强度可作为指导临床剂量投放的变量。

（2）超声消融子宫肌瘤时，功能MRI的MRS-Cho/Cr值、DTI-FA值、MRS-Lac/Cr值、DWI-ADC值可作为指导临床剂量投放的变量。ý=0.349×X1-9.676×X2-2.653×X3+5.242×X4（变量：ý=EEF；X1= MRS-

Cho/Cr值；X2=DTI-FA值；X3=MRS-Lac/Cr值；X4=DWI-ADC值)。

（3）功能MRI能够从肌瘤组织微观结构水平，通过水分子的扩散速度、水分子的扩散方向及组织代谢产物的情况，直观、定量的显示出不同类型子宫肌瘤的差异，从而客观、全面评价超声消融子宫肌瘤的难易程度。功能MRI预测超声消融困难子宫肌瘤的EEF量化值为：

≥10.7J/mm3.

（4）子宫肌瘤的声学特性和组织病理学特征进一步解释了功能

MRI表现多样的原因。困难消融子宫肌瘤的密度、声速、声衰减明显低于容易消融子宫肌瘤；困难消融子宫肌瘤的组织病理学主要表现为肌瘤内富含平滑肌细胞，胶原纤维含量少。

**关键词：**超声消融； 子宫肌瘤； 剂量学； 功能磁共振成像； 困难消融

8

**FORECASTING STRATEGY STUDY ON UTERINE FIBROIDS WITH DIFFICULTY IN ABLATION BY HIGH INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND (HIFU)**

**Abstract**

Ultrasound ablation (UA), under guide of medical image, is able to develop high-energy focus in targeting tissue in vivo through concertrition of low intensity ultrasonic beams, and can only cause coagulative necrosis to tissues in focus region while tissues outside are free of damage. As a non-invasive modality for uterine fibroids, high intensity focused ultrasound(HIFU) ablation, has been applied in an increasingly broader clinical setting due to its safety and effectiveness, minimal invasiveness and the ability to preserve organ without damage to endocrine function. With the development of clinical application, researchers found that some uterine fibroids with difficulty in ablation by HIFU demand high-energy, even increasing dosage, non-perfusion volume (NPV) are still considered to be unsatisfactory. As a result, this portion of uterine fibroids are not suitable for ultrasound ablation. Thus, doctors are urgent in desiring an accurate method to screen and exclude this portion of patients.

This project retrospectively studied the relationship between effect of

9

Ultrasound ablation for uterine fibroids and energy efficiency factor (EEF) by large sample through conventional MRI, and multivariate analysis on factors influencing EEF was carried out. Preliminarily, a quantitative prediction method based on EEF to analyze factors affecting sonication dose was built. According to study on the correlation between the dosimetry of uterine fibroids with difficulty in ablation by HIFU and functional MRI (DWI, DTI, MRS), we aims to build a functional MRI predicting dosimetry model of HIFU ablation for uterine fibroids, and to obtain value of EEF to quantitatively evaluate uterine fibroids with difficulty in ablation by HIFU. Moreover study on acoustic characteristics and histopathological features of ex vivo sample of uterine fibroids with difficulty in ablation by HIFU was conducted to verify results of multi mode MRI and to completely evaluate characteristics of uterine myoma with difficulty in ablation by HIFU. Finally, through clinical dosimetry guide based on multi mode MRI, it's expected to provide forecasting strategy for screening patients with difficulty in treatment for uterine fibroids before HIFU ablation, and to optimize HIFU clinical protocol for uterine fibroids.

**Objective**

(1) To analyze factors affecting sonication dose and to build a preliminary method to quantitatively evaluate uterine fibroids being

10

Difficult to be ablated based on EEF through conventional MRI.

(2) To analyze the correlation between the dosimetry of uterine fibroids with difficulty in ablation by HIFU and functional MRI (DWI, DTI, MRS), to build a functional MRI predicting dosimetry model of HIFU ablation for uterine fibroids, and to obtain the EEF value of uterine fibroids with difficulty in ablation by HIFU through quantitative evaluation with functional MRI.

(3) To analyze, with multi mode MRI, acoustic characteristics and histopathological features of uterine myomas with difficulty in ablation by HIFU so as to completely evaluate characteristics of uterine fibroids being difficult to be ablated by HIFU.

**Materials and Methods**

(1) Four hundred and three patients with 403 uterine fibroids underwent ultrasound guided HIFU (USgHIFU) treatment at the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from February 2012 to February 2014 were retrospectively analyzed. The energy efficiency factor (EEF) was set as dependent variable, factors possibly affecting sonication dose including age, body mass index (BMI), size of uterine fibroid, abdominal wall thickness, the distance from uterine fibroid dorsal side to sacrum, the distance from uterine fibroid ventral side to skin, location of uterus, location of uterine fibroids, type of uterine fibroids,

11

Abdominal wall scar, signal intensity on T2WI, and enhancement type on T1WI were set as predictors to build a multiple regression model. Prediction model for dosimetry was verified by comparing EEF actual value with EEF predicting value. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze predictive value of ablation effect to EEF, and find out cut-off value of EEF.

(2) Two hundred and ninety patients who underwent USgHIFU treatment at the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from March 2014 to January 2015 were included. The DWI and DTI examination for patients were taken by using Singa HD Excite, 3.0T (GE healthcare, USA) magnetic resonance imaging system, DWI signal on ADC, MD, FA and RA of myometrium and uterine fibroids were measured. And fiber bundles on DTI were classified as follow: long and dense, short and dense, long and loose, short and loose. The MRS examination for patients were carried out by using Magnetom ESSENZA 1.5T (Siemens, Germany) magnetic resonance imaging system, and Cho/Cr, NAA/Cr, Lip/Cr and Lac/Cr of uterine fibroids were measured. Predicting EEF value was calculated through the dosimetric prediction model established in the part one of this study and was used to classify cases as difficultly ablated group and easily ablated group. Parameters on DWI, DTI and MRS among both groups and myometrium were compared. Correlation between fiber bundle types on DTI and EEF was analyzed. The energy efficiency factor (EEF)

12

Was set as dependent variable, the factors possibly affecting sonication dose included DWI signal, ADC on DWI, MD on DTI, FA on DTI, RA on DTI, Cho/Cr on MRS, NAA/Cr on MRS, Lip/Cr on MRS and Lac/Cr on MRS were set as predictors to build a multiple regression model. the EEF between the actual value and the predicting value was compared to verify the functional MRI prediction model for dosimetry. Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis on value of EEF for predicting ablation effect was employed, and to find out the cut-off value of EEF for functional MRI prediction.

(3) Thirty eight fresh specimens of isolated uterine leiomyoma from thirty eight patients who underwent myomectomy or hysterectomy at the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from December 2014 to February 2015 were included. Patients underwent examination of functional MRI with ADC on DWI, MD on DTI, FA on DTI, RA on DTI, Cho/Cr on MRS, NAA/Cr on MRS, Lip/Cr on MRS and Lac/Cr on MRS were measured before surgery. And fiber bundles on DTI were classified as follow: long and dense, short and dense, long and loose, short and loose. The postoperative specimens were divided into 4 parts to proceed acoustic detection, HIFU ablation, density measurement and pathological examination. Then, we collected the acoustic parameters of specimens: acoustic velocity and attenuation, the range of gray scale change and necrosis after HIFU ablation, tissue density and histopathological findings.

13

The predicting value of EEF through the dosimetric prediction model established in the part two of this study was calculated, and was used to classify cases as difficultly ablated group and easily ablated group. The results of functional MRI, acoustic parameters, the range of gray scale change and necrosis, tissue density and histopathological findings between two groups were compared.

**Results**

(1) The size of uterine fibroid, distance from fibroid ventral side to skin, location of uterus, location of uterine fibroids, type of uterine fibroids, signal intensity on T2WI, and enhancement type on T1WI had a linear correlation with EEF. The distance from fibroid ventral side to skin, enhancement type on T1WI, size of uterine fibroid and signal intensity on T2WI were eventually incorporated into the dosimetry model. The effective dosimetry model through verification which can predict dosage delivery of HIFU for uterine fibroid by conventional MRI has been established in this study: ý=0.233×X1+5.623×X2-0.235×X3+2.648×X4. variable: ý=EEF; X1=Distance from fibroid ventral side to skin; X2=Enhancement type on T1WI (slight enhancement=1, irregular enhancement=2, progressive enhancement=3); X3=Size of uterine fibroid; X4=Signal intensity on T2WI (hypointense=1, isointense =2, heterogeneous hyperintense=3, markedly homogenous hyperintense=4, slightly homogenous hyperintense=5). And

14

Finally this study obtained the quantitative EEF value (≥10.9J/mm3) for forecasting uterine fibroids with difficulty in ablation by HIFU.

(2) One hundred and thirty seven patients correspond with the inclusion criteria completed HIFU treatment and DWI examination. According to the classification standard: thirty cases were included in the group of difficult ablation, and one hundred and seven cases in the group of easy ablation; One hundred and thirty four patients correspond with the inclusion criteria completed HIFU treatment and DTI examination. According to the classification standard: twenty nine cases were included in the group of difficult ablation, and one hundred and five cases in the group of easy ablation; One hundred and thirty patients correspond with the inclusion criteria completed HIFU treatment and MRS examination. According to the classification standard: twenty eight cases were included in the group of difficult ablation, one hundred and two cases in the group of easy ablation; One hundred and thirty patients correspond with the inclusion criteria completed HIFU treatment and functional MRI (DWI, DTI and MRS) examination. Comparison of difficult and easy ablation in uterine fibroids: No significant difference was observed with DWI signal, NAA/Cr on MRS and Lip/Cr on MRS. ADC on DWI, MD on DTI and Cho/Cr on MRS are higher in group of difficult ablation. FA on DTI, RA on DTI and Lac/Cr on MRS are lower in group of difficult ablation. The relationship between fiber bundles classification on DTI and degree of

15

Difficulty for ultrasound ablation indicates: short and loose> long and loose

> short and dense> long and dense. The effective dosimetry model through verification which can predict dosage delivery of HIFU for uterine fibroid by functional MRI has been established in this study: ý=0.349×X1- 9.676×X2 -2.653×X3 +5.242×X4. variable: ý=EEF; X1=Cho/Cr on MRS; X2=FA on DTI; X3=Lac/Cr on MRS; X4=ADC on DWI. Using ROC analysis of EEF on the predictive value of ablation effective, this study obtained the quantitative EEF value (≥10.7J/mm3) for functional MRI forecasting uterine fibroids with difficulty in ablation by HIFU.

(3) Twenty seven specimens of uterine leiomyomas, respectively collected from a total of twenty seven patients with results of acoustic parameters, histopathological findings and functional MRI, were included in the study. According to the grouping criteria, there were ten cases in group of difficult ablation and seventeen cases in group of easy ablation. Comparison of functional MRI parameters on both groups of difficult and easy ablation: Significant difference was observed with ADC on DWI, MD on DTI, FA on DTI, RA on DTI, Cho/Cr on MRS and Lac/Cr on MRS(*P*<0.05). No significant difference was observed with NAA/Cr on MRS and Lip/Cr on MRS (*P*> 0.05). This result is coincided with the second part of this study. The average density of uterine fibroids with difficulty in ablation is 1.01±0.05（0.95-1.08）g/ml, which is lower than that of uterine fibroids being easy to be ablated (1.10±0.12 [0.96-1.45] g/ml),

16

And the difference is statistically significant. The average range of gray scale change and necrosis of uterine fibroids difficulty in ablation are

42.6±17.8(13.3-68.8) mm2 and 22.3±13.1(5.2-47.4) mm2, both of which

Are respectively lower than those of uterine fibroids being easy to be ablated (68.2±23.2 [30.4-115.2] mm2 and 43.8±21.8 [10.6-86.7] mm2), and

The difference is statistically significant(*P*<0.05). The average acoustic velocity and attenuation of uterine fibroids with difficulty in ablation are

1561±12(1548-1582) m/s and 1.15±0.52(0.51-2.22) dB/cm, both of which

Are respectively lower than those of uterine fibroids being easy to be ablated (1576±16 [1551-1610] m/s and 1.98±0.82 [0.98-3.63] dB/cm) and the difference is statistically significant(*P*<0.05). The histopathological findings of uterine fibroids with difficulty in ablation mainly present with rich smooth muscle cells and less collagen fiber. The average cells of uterine fibroids with difficulty in ablation under view of 400 times electron microscope is 384±46 (322-450), which is higher than that of uterine fibroids being easy to be ablated (171±55 [89-261]), and the difference is statistically significant (*P*<0.05).

**Conclusions**

(1) The distance from fibroid ventral side to skin, enhancement type on T1WI, size of uterine fibroid and signal intensity on T2WI can be used as predictors for dosimetry guide of HIFU for uterine fibroids.

17

(2) Cho/Cr on MRS, FA on DTI, Lac/Cr on MRS and ADC on DWI from functional MRI can be used as predictors for dosimetry guide of HIFU for uterine fibroids. ý=0.349×X1-9.676×X2 -2.653×X3 +5.242×X4.

Variable: ý=EEF; X1=Cho/Cr on MRS; X2=FA on DTI; X3=Lac/Cr on

MRS; X4=ADC on DWI.

(3) Differences of different type uterine fibroids, in microstructure level, can be intuitively and quantitatively visualized by functional MRI from diffusion velocity, direction of water molecules and tissue metabolites so as to objectively and comprehensively evaluate how difficulty in ultrasound ablation for uterine fibroids would be. The quantitative EEF value for functional MRI forecasting uterine fibroids with difficulty in ablation by HIFU is greater than or equal to 10.7J/mm3.

(4) The results of acoustics and histopathology of uterine fibroids further explain the reason of diversification on functional MRI. The density, acoustic velocity and acoustic attenuation of uterine fibroids with difficulty in ablation by HIFU are significantly lower than those of uterine fibroids being easily to be ablated by HIFU. The histopathological findings of uterine fibroids with difficulty in ablation by HIFU demonstrate those fibroids present with rich smooth muscle cells and less collagen fiber.

**Key words:** Ultrasound ablation; Uterine fibroids; Dosimetry; Functional MRI; Difficult ablation

18

**超声消融困难子宫肌瘤的预测策略研究**

前 **言**

子宫肌瘤是育龄期妇女最常见的妇科良性肿瘤，其发病率在不同种族间有差异，但一般认为在25%-40%, 传统的治疗方法包括：子宫切除术（Hysterectomy）和子宫肌瘤剔除术（Myomectomy）[**1、2**]。在过去十年中，随着人们对生活质量的要求越来越高，治疗子宫肌瘤的微无创方式也逐渐兴起，越来越多的女性要求保守治疗，即保留子宫。

超声消融（Ultrasound ablation, UA），也被定义为聚焦超声外科（Focused ultrasound surgery, FUS），是在医学影像引导下，将体外低强度的超声波聚焦于体内目标区域，形成高能量的焦点，致焦点区域的组织在很短时间内发生凝固性坏死，而焦点外的组织无明显损伤，并通过控制焦点的三维组合运动，最终完成对整块靶组织的适形消融治疗。无需手术切口及穿刺，消融治疗的范围较少受靶组织的大小、形状的限制，是一种非侵入性消融治疗技术[**3-5**]。

超声消融治疗子宫肌瘤是一种无创治疗技术，其临床应用越来越广泛。前期临床研究结果提示[6**、**7]：部分患者的肌瘤消融困难，需要能量高，而且增大剂量仍达不到理想的消融体积，不适合超声消融治疗。所以，临床医生希望有准确的判断方法，术前筛选、排除该部分患者。

既往的研究主要集中在通过子宫肌瘤在MRI上的信号表现来预判消融肌瘤所需能量及治疗效果[**8、9**]，这些研究均认为治疗T2WI高信号以及TIWI增强强化明显的肌瘤需要较高的能量，消融效果不满意，属于超声消融困难的子宫肌瘤。本研究团队在前期基础研究[**10**]和临床治疗中发现除了MRI信号强度影响剂量的投放，凡是影响子宫肌瘤声环境的因素都会对超声消融治疗的剂量产生影响。子宫肌瘤的声环境包括人体组织结构、功能状态及声学特性等[**11**]，在超声消融治疗子宫肌瘤时，声通道多层组织、子宫肌瘤的组织病理学类型、血供、位置，以及子宫肌瘤声学参数，如：声速、声衰减等，均属于组织声环境研究范畴。

19

既然超声消融治疗子宫肌瘤是从体外把高能量的超声波聚焦到体内治疗的一种技术，其最大的优点就是不开刀、不流血、创伤小、治疗后恢复快等，因此在术前、术后无法得到病理诊断**[12]**，仅仅通过常规MRI提示的影像学信息，我们就无法在术前全面了解肌瘤组织结构、功能状态及声学特性等。随着MRI设备及软件的不断更新、发展，对各组织及器官的扫描，正经历着从结构成像到功能成像，从单模态成像到多模态成像的发展过程，多模态即多种模态联合应用，包括常规

MRI及功能MRI，从多方面来分析组织的结构变化、血流灌注及功能代谢等信息。功能MRI的运用，正是从多方面、定量分析疾病的状态，结果更客观，分析更深入**[13-15]**。

因此，本课题将首先通过常规MRI，大样本量回顾性研究超声消融子宫肌瘤疗效与能效因子（Energy efficiency factor, EEF）的关系，并通过多因素分析判断影响EEF的因素，以EEF为指标初步建立预测量化评估超声消融困难子宫肌瘤的方法；然后，通过超声消融困难子宫肌瘤剂量学与功能MRI（DWI、DTI、MRS）的相关性研究，建立功能MRI预测超声消融子宫肌瘤的剂量学模型，并得出功能

MRI 量化评估超声消融困难的子宫肌瘤的EEF 值；最后，联合子宫肌瘤的功能

MRI表现，进一步研究超声消融困难子宫肌瘤离体标本的声学特性与组织病理学特征，以证实功能MRI研究的结果，并且全面评价超声消融困难子宫肌瘤的特点。最终，通过多模态MRI表现指导临床治疗剂量学，为超声消融术前筛选困难消融子宫肌瘤提供预测策略，从而优化超声消融治疗子宫肌瘤的临床方案。

参考文献

[1] Jolley S. An overview of uterine fibroids. Nurs stand. 2009; 24: 44-48.

[2] Stewart EA. Uterine fibroids. Lancet 2001; 357: 293-298.

[3] Zhang L, Chen WZ, Liu YJ, et al. Feasibility of magnetic resonance imaging-guided high intensity focused ultrasound therapy for ablating uterine fibroids in patients with bowel lies anterior to uterus. Eur J of Radiol. 2010; 73: 396-403.

[4] Orsi F, Zhang L, Arnone P, et al. High-intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations. AJR Am J

20

Roentgenol 2010;195:245-252.

[5] Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of 1038 patients with solid carcinomas in China: an overview. Ultrasonics Sonochemistry. 2004, 11: 149-154.

[6] Kaoru Funaki, et al. Am J Obstet Gynecol. 2007; 196(2): 184. e1-6

[7] Funaki K, Fukunishi H, Sawada K. Clinical outcomes of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: 24-month follow-up. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009; 34(5): 584-589.

[8] Gorny KR, Woodrum DA, Brown DL, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound of uterine leiomyomas: review of a 12-month outcome of 130 clinical patients. J Vasc Interv Radiol. 2011; 22(6): 857-864.

[9] Zhao WP, Chen JY, Zhang L, et al. Feasibility of ultrasound-guided high intensity focused ultrasound ablating uterine fibroids with hyperintense on T2-weighted MR imaging. Eur J Radiol. 2013; 83(1): e43-9.

[10] 李发琪, 杜永洪, 王智彪, 等. HIFU体外块“切除”动物肝脏、肾脏和肌肉的剂量研究. 中国超声医学杂志. 2005; 21(04): 252-255.

[11] 李发琪, 王智彪, 杜永洪, 等. 高强度聚焦超声“切除”组织的剂量学研究. 生物医学工程学杂志. 2006; 239(04): 839-843.

[12] Orsi F, Arnone P, Chen W, et al. High intensity focused ultrasound ablation: a new therapeutic option for solid tumors. J Cancer Res Ther 2010; 6: 414-420.

[13] Kakuda W, Lansberg MG, Thijs VN, et al. Optimal definition for PWI/DWI mismatch in acute ischemic stroke patients. J Cereb Blood Flow Metab. 2008; 28(5): 887-891.

[14] Fujimoto K, Kido A, Okada T, et al. Diffusion Tensor Imaging (DTI) of theNormal Human Uterus In Vivo at 3 Tesla: Comparison of DTI Parameters in the Different Uterine Layers. J Magn Reson Imaging. 2013; 38(6): 1494-1500.

[15] van der Graaf M. In vivo magnetic resonance spectroscopy: basic methodology andclinical applications. Eur Biophys J. 2010; 39(4): 527-540.

21

# 第一部分 超声消融困难子宫肌瘤的剂量学预测量化评估研究

超声消融作为一种非侵入手段治疗子宫肌瘤，由于其安全有效、创伤小、保留器官、不影响内分泌等特点，在临床的应用日益广泛[1-3]。在临床应用中，超声剂量直接决定消融效果，不同类型的肌瘤应该投放多大的超声剂量才能达到理想的消融效果，是目前迫切需要解决的问题。

既往的研究主要集中在通过子宫肌瘤在MRI上的信号表现来判断消融肌瘤所需能量及治疗效果[4**、**5]，这些研究均认为治疗T2WI高信号以及TIWI增强强化明显的肌瘤需要较高的能量，消融效果不满意，并且术中及术后出现各种不良反应的频率和程度也较明显。研究者在临床治疗中发现除了MRI信号程度影响剂量的投放，声通道的组织对投放剂量和治疗效果同样有很大的影响。消融单位组织所需的能量即能效因子（Energy efficiency factor, EEF）是剂量投放的量化指标，影响EEF的因素包括超声通道内组织的性质、厚度，以及靶组织的血供、结构、密度及功能状态等[**6-8**]。因此，本文通过大样本量回顾性研究超声消融子宫肌瘤疗效与EEF的关系，并通过多因素分析判断影响EEF的因素，探索超声消融子宫肌瘤的剂量学特征，建立以EEF为基础的剂量学模型，最终以EEF为指标建立预测量化评估超声消融困难肌瘤的方法，对优化超声消融治疗子宫肌瘤的临床方案以及为提高临床的安全性和有效性提供帮助。

### **1** 材料与方法

该研究通过重庆医科大学伦理委员会的批准。

#### **1.1** 研究对象

2012年2月-2014年2月在重庆医科大学附属第一医院接受超声消融治疗的

绝经前、有症状的403例子宫肌瘤患者纳入回顾性分析。

#### **1.2** 纳入标准

（1）年龄>18岁的绝经前妇女；（2）患者均有子宫肌瘤相关症状；（3）经术

22

前模拟定位，声通道安全，引导超声下肌瘤清晰可见；（4）患者术中能和医护人员流畅的交流；（5）患者术前、术后均同意并接受行平扫+增强MRI检查。

#### **1.3** 排除标准

（1）妊娠期妇女；（2）MRI检查或对钆类造影剂禁忌的患者；（3）怀疑子宫恶性肿瘤的患者；（4）有盆腔急性炎症或难以控制的系统性疾病的患者；（5）不能俯卧2个小时的患者；（6）有严重结缔组织病史或下腹部有大剂量放疗史的患者；（7）下腹部声通道上有瘢痕，B超检查后方组织衰减明显，瘢痕宽度> 1cm者。

#### **1.4** 超声消融治疗系统

治疗设备采用超声引导下的聚焦超声肿瘤治疗系统（JC型聚焦超声肿瘤治疗系统，重庆海扶医疗科技股份有限公司，中国重庆）。该设备由频率3.5 MHz 的

MyLab70 彩色多普勒超声（ESAOTE 公司，意大利）实时引导。换能器频率

0.8MHz，直径20cm，最高功率400W，物理学焦域1.5mm×1.5mm×8.0mm，焦距

18cm。该换能器位于盛满脱气水的水囊当中，通过JC系统中控台计算机控制其在不同方向上的运动。根据治疗需要，在换能器和患者下腹壁之间放置大小可控的声窗适配球，用以推挤位于治疗声通道内的网膜组织和肠道。

#### **1.5** 术前**MRI**

纳入研究的患者术前行标准化的MRI检查，采用美国GE公司3.0T MRI磁共振系统扫描T2WI、T1WI及增强扫描。所有MRI影像资料均经三位有经验的医师进行评价，并测量靶肌瘤的三维经线：长径（D1）、前后径（D2）和横径（D3），根据椭圆体计算公式计算体积。

体积计算公式：V=0.5233×D1×D2×D3 [9]。

记录：（1）肌瘤的位置：前壁（包括宫底）、侧壁、后壁；（2）肌瘤的类型：肌壁间、粘膜下、浆膜下；（3）子宫的位置：前位、后位；（4）肌瘤大小：取测量三维径线的最长径；（5）肌瘤腹侧面距离皮肤的距离：T2WI矢状位上，肌瘤最大层面的腹侧面距离皮肤的最短距离（测量方法如图1-1）；（6）肌瘤背

23

侧面距离骶尾骨的距离：T2WI矢状位上，肌瘤最大层面的背侧面距离骶尾骨的最短距离（测量方法如图1-1）；（7）腹壁厚度：T2WI矢状位上，骶2椎体下缘水平，皮肤+皮下脂肪+腹直肌+腹膜厚度（测量方法如图1-1）；（8）肌瘤T2WI信号强度；（9）肌瘤T1WI增强强化类型等。

根据T2WI信号强度，传统分类将子宫肌瘤分为三类**[10]**：（1）低信号：信号强度与骨骼肌大致相当；（2）等信号：信号强度高于骨骼肌，但低于子宫肌壁；

（3）高信号：信号强度等于或大于子宫肌壁。Zhao WP等**[5]**将T2WI高信号子宫肌瘤进一步细分为三类：（1）不均匀高信号：肌瘤内存在片状或条带状（宽度

>5mm）接近于子宫内膜信号或骨骼肌信号强度的高低信号影；（2）均匀显著高信号：信号分布均匀，强度明显高于子宫肌壁，接近或等于子宫内膜；（3）均匀轻度高信号：信号分布均匀，信号强度等于或稍高于子宫肌壁，明显低于子宫内膜。因此，本研究将子宫肌瘤分为五类：低信号、等信号、不均匀高信号、均匀显著高信号、均匀轻度高信号（图1-2）。

根据增强造影剂注射60秒内，子宫肌瘤相对于正常子宫肌层的强化程度**[11]**，将子宫肌瘤MRI增强强化类型分为轻度强化、不均匀强化、均匀强化。具体分类方法如下：（1）轻度强化，肌瘤的强化程度低于子宫肌层，无论均匀与否；（2）均匀强化，肌瘤内的强化信号分布均匀，且信号强化程度等于或高于子宫肌层；（3） 不均匀强化，强化信号分布不均，强化信号和轻度或点片状无强化信号交替分布（图1-3）。

#### **1.6** 超声消融过程

##### **1.6.1** 治疗前准备

肠道准备：术前3天开始进行肠道准备，由半流质饮食逐渐过渡到全流质饮食，治疗前12小时内进行2次导泻，治疗当天晨起行清洁灌肠。皮肤准备：首先检查并记录患者下腹部声通道范围内是否有瘢痕，然后行下腹部备皮，不要遗留毛发，同时注意不要刮破损伤皮肤。备皮的范围上至肚脐，两侧至腋中线，下至耻骨联合及会阴部皮肤。膀胱准备：患者通过膀胱训练来增加其充盈度，从而协助推挤声通道内的肠道，同时术前留置尿管，术中通过注入脱气生理盐水调节膀胱的充盈度。

24

##### **1.6.2** 镇静镇痛方案

患者超声消融治疗均在镇痛、镇静下进行。具体药物及用法：枸橼酸芬太尼注射液，0.8-0.1µg/kg，加生理盐水稀释成10µg/ml，30-40分钟重复静脉给药一次；咪达唑仑注射液，0.02-0.03mg/kg，加生理盐水稀释成0.5mg/ml, 30-40分钟重复静脉给药一次。镇静深度：深度达到Ramsy评级的2-3级。术中患者保持清醒，心电监护仪监测心电图、呼吸、血压、血氧饱和度。镇静、镇痛的目的是帮助病人消除紧张、使病人放松、并处于安静的状态、减轻对疼痛的反应，并能准确的反映治疗中的感受。

##### **1.6.3** 超声消融治疗

治疗过程：由具有超声消融资质的专业医生完成。患者俯卧于治疗床上，下腹部治疗区位于换能器上方，水囊中的脱气水代替常规耦合剂，通过调整引导超声的方向和角度，准确找到靶肌瘤的位置，在确保治疗声通道安全后制定治疗计划，然后根据治疗计划逐层治疗。治疗时根据患者的反应及实时引导超声显示靶肌瘤的灰度变化做出声波发射功率和剂量投放节奏的调整，待灰度完全覆盖病灶后或超声造影提示消融范围足够即停止治疗。患者术后俯卧位休息2小时，若无特殊不适可离开观察室。

观察指标：治疗时间（min，从照射开始到照射结束所用的时间）、照射功率

（W，照射时换能器的平均功率）、照射时间（min，照射所使用的总时间）、治疗强度（s/h，每1小时实施的照射时间）, 消融效率（mm3/s，照射1秒消融的靶肌瘤体积），能效因子（J/mm3，消融单位靶肌瘤的体积所需要的超声能量）。

#### **1.7** 术后**MRI**

术后一月内行平扫+增强MRI检查，评估术后的消融情况。MRI-T2WI上测量肌瘤大小，T1WI增强MRI上测量无灌注区体积（Non-Perfused Volume, NPV），径线测量方法和体积计算方法同治疗前。消融率=NPV/靶肌瘤体积×100%。

#### **1.8** 剂量学分析方法

剂量用能效因子（EEF ）表示[8**、**12]：EEF=η×P×t/V (J/mm3)，η 为聚焦系数

25

（=0.7），P为治疗的声功率（W），t为照射时间（s），V为无灌注区体积（NPV）

（mm3），EEF即消融单位靶组织的体积所需要的超声能量。

#### **1.9** 统计方法

正态分布数据采用均数±标准差（X±S）表示，非正态分布数据采用中位数和四分位表示。正态分布数据之间的相关性采用Pearson相关性分析，非正态分布数据之间的相关性采用Spearman相关性分析，以*P*<0.05为相关性有统计学意义。非正态分布两个相关样本的比较采用Wilcoxon符号秩检验，*P*<0.05为差异具有统计学意义。应用逐步回归方法，建立多元线性回归模型，以*P*<0.05为有统计学意义。采用受试者工作特征曲线（Receiver operating characteristic curve, ROC）分析EEF对消融效果的预测价值。统计分析由SPSS19.0（IBM公司，美国）统计软件完成。

### **2** 结果

#### **2.1** 患者及肌瘤情况

共有403例患者完成HIFU治疗。患者如果为多发肌瘤，仅记录第一个被消融的肌瘤，因为在消融第一个肌瘤时，其他肌瘤如果在声通道范围内也会接受部分超声能量，那么非第一个消融肌瘤的治疗时间和治疗剂量会受到影响，因此，共记录403个肌瘤。患者的平均年龄为37.4±6.5（21-52）岁，体重指数（Body mass index, BMI）为21.7±2.7(15.6-30.5) Kg/cm2，患者平均腹壁厚度为31.5±8.0

（11.2-70.2）mm，肌瘤平均最大直径为58.1±18.4(24.8-140.2) mm，肌瘤背侧面到骶尾骨距离23.5±15.7(1.8-86.1) mm，肌瘤腹侧面到皮肤的距离49.8±22.9

（14.8-110.4）mm. 详见（表1-1）。

**表 1-1** **子宫肌瘤患者的基线资料**

**Table** **1-1. Baseline data of uterine fibroids patients**

**变量**数值

**患者数量（例）403**

**平均年龄（岁）** **37.4±6.5** **(21-52)**

**体重指数（Kg/cm2）21.7±2.7(15.6-30.5)**

26

**肌瘤最大径（mm）58.1±18.4(24.8-140.2)**

**腹壁厚度(mm)** 31.5±8.0**(11.2-70.2)**

**肌瘤背侧面到骶尾骨距(mm)** 23.5±15.7**(1.8-86.1)**

**肌瘤腹侧面到皮肤的距(mm)** **49.8±22.9（14.8-110.4）子宫位置（前位/中后位）266/137**

**肌瘤位置（前壁/侧壁/后壁）165/126/112**

**肌瘤类型（肌壁间/粘膜下/浆膜下）269/48/86**

**下腹部瘢痕（无/有）294/109**

**T2WI信号强度（低/等/不均匀高/均匀显著高/均匀轻度高）107/169/49/25/53**

**T1WI增强强化类型（轻度强化/不均匀强化/均匀强化）157/169/77**

**注： 数据采用均值±标准差（最小值-最大值）或中位数（四分位距）表示。**

#### **2.2** 消融结果

治疗的平均功率为400±22(219-499) W，治疗时间中位数为92.0（四分位距：

60.0–140.0）min，照射时间中位数为1141(四分位距：688–1937) s，平均消融率为77.5±19.1%（6.1-100.0%），能效因子中位数为6.3(四分位距：3.3-14.0) J/mm3。详见表1-2。

**表 1-2** **子宫肌瘤患者的超声消融结果**

**Table** **1-2. Treatment results of uterine fibroids treated by USgHIFU**

**变量**数值

**平均功率（W）400±22(219-499)**

**治疗时间（min）92.0(60.0-140.0)**

**照射时间(s)** 1141**(688-1937)**

**治疗强度（s/h）773±220(250-1515)**

**消融效率（mm3/s）** **44** **(20-85)**

**消融率（%）77.5±19.1(6.1-100.0)**

**能效因子EEF(J/mm3)** **6.3(3.3-14.0)**

**注： 数据采用均值±标准差（最小值-最大值）或中位数（四分位距）表示。**

27

#### **2.3** 建立剂量模型

将EEF作为因变量，年龄、体重指数、子宫位置、肌瘤位置、肌瘤类型、肌瘤最大直径、肌瘤T2WI信号强度、肌瘤T1WI增强强化类型、腹壁厚度、肌瘤背侧面到骶尾骨距离、肌瘤腹侧面到皮肤的距离、有无下腹部瘢痕，共12种因素作为自变量，12个自变量与EEF相关性见表1-3。选择“逐步法”进行多因素线性回归分析，引入回归模型具有统计学意义的自变量有7个：肌瘤最大径、肌瘤腹侧面到皮肤的距离、子宫位置、肌瘤位置、肌瘤类型、肌瘤T2WI信号强度、肌瘤T1WI增强强化类型。该7个自变量逐步进入回归模型，模型中*F*≤0.05则进入

“线性回归模型”，*F*≥0.1则从模型中排除。分析的结果显示“肌瘤腹侧面到皮肤的距离、肌瘤T1WI增强强化类型、肌瘤最大径、肌瘤T2WI信号强度”依次进入“线性回归模型”。最先进入模型的自变量与因变量相关性最强，且关系最密切，进入模型的自变量均有统计学意义（*P*<0.05），回归模型如表1-4所示。

**表1-3** **自变量与EEF的相关性**

**Table** **1-3. Correlation between predictors and EEF**

**自变量*P* 值**

**年龄0.338**

**体重指数0.065**

**肌瘤最大径****0.000**

**腹壁厚度0.056**

**肌瘤背侧面到骶尾骨距离0.427**

**肌瘤腹侧面到皮肤的距离****0.000**

**子宫位置****0.000**

**肌瘤位置****0.000**

**肌瘤类型****0.014**

**肌瘤T2WI信号强度****0.000**

**肌瘤T1WI增强强化类型****0.000**

**有无下腹部瘢痕0.281**

**: *P*<0.05，有统计学意义。**

28

**表1-4** **多变量回归模型 e**

**Table** **1-4. The multivariable regression modele**

**模型R** R **2调整R2标准估计误差**

**1** 0.459**a** **0.211** **0.209** 15.46036

**2** 0.543**b** **0.294** 0.291 14.63651

**3** 0.583**c** **0.340** 0.335 14.17699

**4** 0.613**d** **0.376** 0.369 13.80148

**a. 预测变量：（常量）， 肌瘤腹侧面到皮肤的距离**

**b. 预测变量：（常量）， 肌瘤腹侧面到皮肤的距离, T1WI增强强化类型**

**c. 预测变量： （常量）， 肌瘤腹侧面到皮肤的距离, T1WI 增强强化类型， 肌瘤最大径**

**d. 预测变量：（常量），肌瘤腹侧面到皮肤的距离, T1WI增强强化类型，肌瘤最大径, T2WI信号强度**

**e. 因变量: EEF**

多元回归统计结果显示共有4个模型，模型4的拟合优度与模型1、2、3相比最佳（0.376> 0.340> 0.294> 0.211）；经过方差分析（表1-5），可以得出模型4的F统计量的概率值为0.000，故因变量EEF与“肌瘤腹侧面到皮肤的距离”、“肌瘤T1WI增强强化类型”、“肌瘤最大径”、及“肌瘤T2WI信号强度”之间存在显著线性关系（图1-4～图1-7）。

**表1-5** **方差分析 e**

**Table** **1-5.** **Analysis of variance（ANOVA) e**

| 模型 | 平方和 | df | 均方 | F | P |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 回归 | 25599.422 | 1 | 25599.422 | 107.100 | 0.000a |
| 残差 | 95848.105 | 401 | 239.023 |  |  |
| 总计 | 121447.527 | 402 |  |  |  |
| 2 回归 | 35756.535 | 2 | 17878.267 | 83.455 | 0.000b |
| 残差 | 85690.992 | 400 | 214.227 |  |  |
| 总计 | 121447.527 | 402 |  |  |  |
| 3 回归 | 41253.676 | 3 | 13751.225 | 68.418 | 0.000c |
| 残差 | 80193.851 | 399 | 200.987 |  |  |
| 总计 | 121447.527 | 402 |  |  |  |
| 4 回归 | 45636.203 | 4 | 11409.051 | 59.896 | 0.000d |
| 残差 | 75811.324 | 398 | 190.481 |  |  |
| 总计 | 121447.527 | 402 |  |  |  |

29

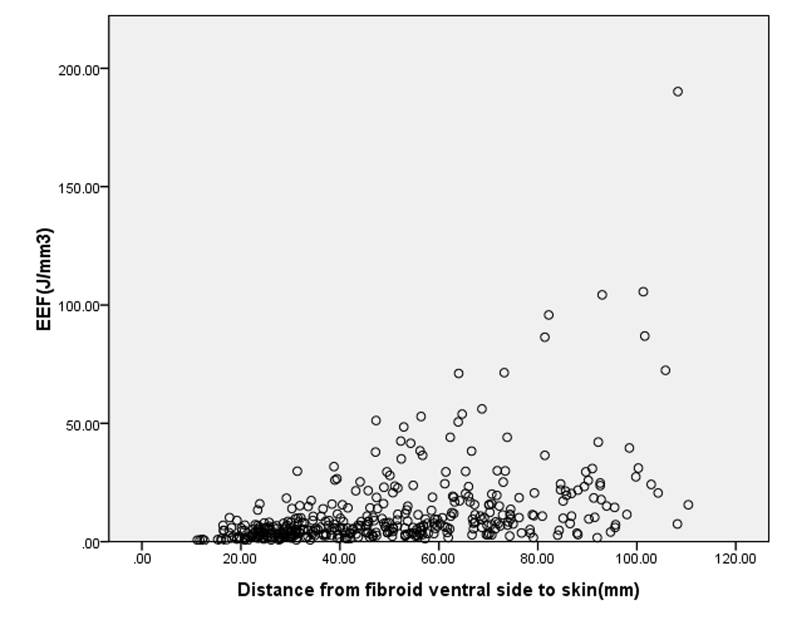
**a. 预测变量：（常量）， 肌瘤腹侧面到皮肤的距离**

**b. 预测变量：（常量）， 肌瘤腹侧面到皮肤的距离, T1WI增强强化类型**

**c. 预测变量：（常量）， 肌瘤腹侧面到皮肤的距离, T1WI增强强化类型， 肌瘤最大径**

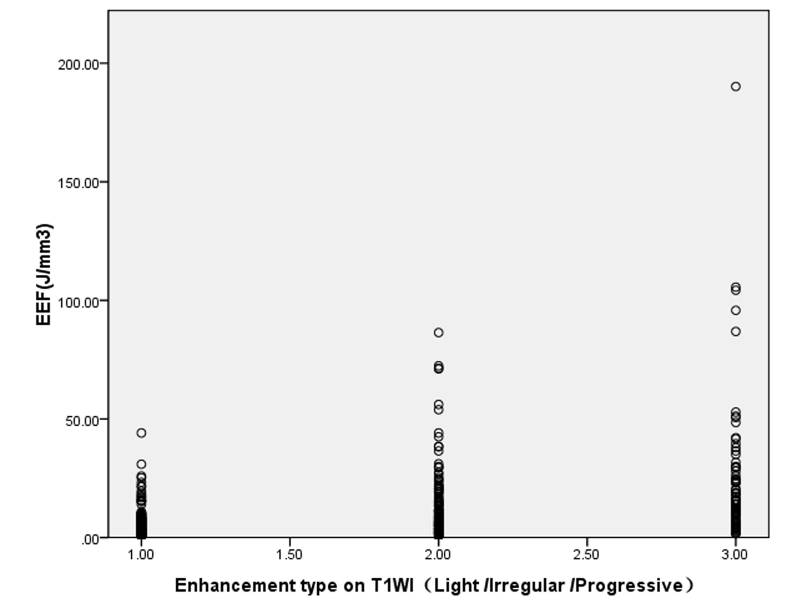
**d. 预测变量：（常量），肌瘤腹侧面到皮肤的距离, T1WI增强强化类型，肌瘤最大径, T2WI信号强度**

**e.因变量: EEF**



**图1-4** **肌瘤腹侧面到皮肤的距离与EEF相关性散点图**

**Fig.** **1-4. Scatterplot of EEF distribution correlated with distance from fibroid ventral side to skin**



**图1-5** **T1WI增强强化类型与EEF相关性散点图**

**Fig.** **1-5. Scatterplot of EEF distribution correlated with enhancement type on T1WI**

30



**图1-6** **肌瘤最大径与EEF相关性散点图**

**Fig.** **1-6. Scatterplot of EEF distribution correlated with size of uterine fibroid**



**图1-7** **T2WI信号强度与EEF相关性散点图**

**Fig.** **1-7. Scatterplot of EEF distribution correlated with signal intensity on T2WI**

由表1-6可知，在模型4中常量*P*值为0.563，不具备显著性，因此常量在标准系数中被剔除。最终得出多元线性回归方程为：ý=0.233×X1+5.623×X2 -0.235×

X3+2.648×X4，变量：ý=EEF；X1=肌瘤腹侧面到皮肤的距离；X2=肌瘤T1WI增强强化类型（轻度强化=1、不均匀强化=2、均匀强化=3）；X3=肌瘤最大径；X4=肌

31

瘤T2WI信号强度（低信号=1、等信号=2、不均匀高信号=3、均匀显著高信号=4、均匀轻度高信号=5）。表1-6中各变量的容差均> 0.1, VIF(方差膨胀因子)均<10，提示四个自变量之间没有出现共线性。同时，本研究的“共线性诊断”（表1-7）中采用特征值来分析自变量间是否存在多重共线性，结果显示没有一个特征值能够同时解释“肌瘤腹侧面到皮肤的距离”、“肌瘤最大径”、“肌瘤T1WI增强强化类型”及“肌瘤T2WI信号强度”，故四者之间无显著共线性，模型符合统计学要求。

**表1-6 多变量回归模型系数 a**

**Table** **1-6. Coefficient of multivariable regression modela**

**模型非标准化系数**标准系数共线性统计量

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **B** | **标准误差** | **Beta** | **t** | ***p*** | **容差** | **VIF** |
| 1 **(常量)** | **-5.333** | **1.845** |  | **-2.890** | **0.004** |  |  |
| **肌瘤腹侧面到皮肤的距离** | **0.349** | **0.034** | **0.459** | **10.349** | **0.000** | **1.000** | **1.000** |
| 2 **(常量)** | **-16.032** | **2.338** |  | **-6.857** | **0.000** |  |  |
| **肌瘤腹侧面到皮肤的距离** | **0.314** | **0.032** | **0.413** | **9.705** | **0.000** | **0.975** | **1.026** |
| **T1WI 增强强化类型** | **6.911** | **1.004** | **0.293** | **6.886** | **0.000** | **0.975** | **1.026** |
| 3 **(常量)** | **1.757** | **4.086** |  | **0.430** | **0.667** |  |  |
| **肌瘤腹侧面到皮肤的距离** | **0.224** | **0.036** | **0.295** | **6.292** | **0.000** | **0.751** | **1.331** |
| **T1WI 增强强化类型** | **6.915** | **0.972** | **0.293** | **7.113** | **0.000** | **0.975** | **1.026** |
| **肌瘤最大径** | **-0.230** | **0.044** | **-0.243** | **-5.230** | **0.000** | **0.766** | **1.305** |
| 4 **(常量)** | **-2.354** | **4.070** |  | **-0.579** | **0.563** |  |  |
| **肌瘤腹侧面到皮肤的距离** | **0.233** | **0.035** | **0.307** | **6.713** | **0.000** | **0.749** | **1.335** |
| **T1WI 增强强化类型** | **5.623** | **0.984** | **0.238** | **5.714** | **0.000** | **0.902** | **1.109** |
| **肌瘤最大径** | **-0.235** | **0.043** | **-0.248** | **-5.490** | **0.000** | **0.766** | **1.306** |
| **T2WI 信号强度** | **2.648** | **0.552** | **0.198** | **4.797** | **0.000** | **0.924** | **1.083** |

**a因变量：EEF**

**表1-7 共线性诊断 a**

**Table** **1-7. Collinearity diagnosisa**

**方差比例**

| 模型 | 维数 | 特征值 | 条件索引 | 常量 | 肌瘤腹侧面到  皮肤的距离 | T1WI 增强  强化类型 | 肌瘤最大  径 | T2WI 信号  强度 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 1 | 1.909 | 1.000 | 0.05 |  |  |  |  |
|  | 2 | 0.091 | 4.573 | 0.95 |  |  |  |  |
| 2 | 1 | 2.801 | 1.000 | 0.01 |  | 0.02 |  |  |
|  | 2 | 0.135 | 4.553 | 0.01 | 0.72 | 0.42 |  |  |
|  | 3 | 0.064 | 6.607 | 0.98 | 0.26 | 0.56 |  |  |
| 3 | 1 | 3.669 | 1.000 | 0.00 | 0.01 | 0.01 | 0.00 |  |
|  |  |  |  | 32 |  |  |  |  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **2** | **0.198** | **4.304** | **0.00** | **0.37** | **0.00** | **0.15** |  |
|  | **3** | **0.113** | **5.707** | **0.01** | **0.14** | **0.91** | **0.06** |  |
|  | **4** | **0.021** | **13.336** | **0.99** | **0.48** | **0.08** | **0.78** |  |
| **4** | **1** | **4.485** | **1.000** | **0.00** | **0.01** | **0.01** | **0.00** | **0.01** |
|  | **2** | **0.218** | **4.535** | **0.00** | **0.35** | **0.00** | **0.03** | **0.31** |
|  | **3** | **0.169** | **5.145** | **0.01** | **0.04** | **0.01** | **0.18** | **0.54** |
|  | **4** | **0.107** | **6.481** | **0.00** | **0.13** | **0.94** | **0.02** | **0.12** |
|  | **5** | **0.020** | **14.899** | **0.98** | **0.48** | **0.05** | **0.76** | **0.02** |

**a因变量：EEF**

#### **2.4** 预测剂量学模型的验证

根据计算公式：EEF=η×P×t/V (J/mm3)，η为聚焦系数（=0.7），P为治疗的声功率（W），t为照射时间（s），V为无灌注区体积（NPV）（mm3），实际测得EEF中位数值为：6.3J/mm3（四分位距: 3.3-14.0J/mm3），通过预测模型EEF=0.233×X1+5.623×X2-0.235×X3+2.648×X4，变量：X1=肌瘤腹侧面到皮肤的距离；

X2=肌瘤T1WI增强强化类型（轻度强化=1、不均匀强化=2、均匀强化=3）；X3=肌瘤最大径；X4=肌瘤T2WI信号强度（低信号=1、等信号=2、不均匀高信号=3、均匀显著高信号=4、均匀轻度高信号=5），计算出EEF的预测值中位数为：7.8(四分位距：4.2-14.2) J/mm3。对EEF实测值和预测值进行Wilcoxon符号秩检验，

*P*> 0.05, 差异无统计学意义（表1-8），表明预测模型能对EEF进行有效预测。

**表1-8. EEF实测值与预测值比较**

**Table** **1-8.** Comparison of the EEF between the actual value and the predicted **value**

**变量**实测值预测值**P 值**

**EEF(J/mm3)** **6.3(3.3-14.0)** **7.8(4.2-14.2)** **0.233**

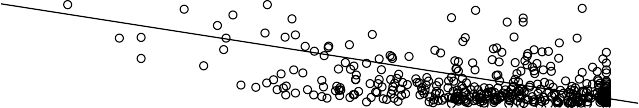
**注：*P*﹥0.05，差异无统计学意义。**

#### **2.4** **EEF**对消融效果的预测

将EEF和消融率进行相关性分析，从图1-8可以看出EEF和消融率成负相关

（*P*=0.000），EEF值越大消融效果越差，EEF值越小消融效果越好。采用ROC曲线分析EEF对消融效果的预测价值（图1-9），按照前期研究结果[**4、13**]，设定消融率≥60%为达到治疗效果，得出如下结果：曲线下面积：0.78，预测价值P=0.000，

33



约登指数最大值：0.406，灵敏度：63%，特异性：77.6%，EEF截点值：10.9J/mm3。



**图1-8** **消融率与EEF相关性散点图**

**Fig.** **1-8. Scatterplot of EEF distribution correlated with fractional ablation.**



### **3** 讨论

**图1-9** **EEF对消融率的预测价值**

**Fig.** **1-9. EEF predict fractional ablation**



本研究中与因变量EEF呈线性相关的自变量有7个：肌瘤最大径、肌瘤腹侧面到皮肤的距离、子宫位置、肌瘤位置、肌瘤类型、肌瘤T2WI 信号强度、肌瘤

34

T1WI增强强化类型。由于“子宫位置”、“肌瘤位置”及“肌瘤类型”对EEF的贡献很小，均被剔除回归模型，所以从单个因素来看，虽然这4个变量均对剂量的投放有影响，但影响程度不大。特别是“子宫位置”与“肌瘤位置”对EEF的影响属于声通道距离范畴，而肌瘤腹侧面到皮肤的距离更准确体现了声通道的距离。最后进入回归模型的4个自变量为：“肌瘤腹侧面到皮肤的距离”、“肌瘤T1WI增强强化类型”、“肌瘤最大径”、及“肌瘤T2WI信号强度”。

有研究**[14]**表明聚焦超声体外照射相同的组织时，如果使组织达到相同的损伤，焦点越深，需要投放的能量越多。李发琪等**[7]**研究EEF与照射深度的关系时发现：消融相同单位体积靶组织所需EEF与照射深度呈正相关。本研究的回归模型提示

EEF与肌瘤腹侧面到皮肤的距离呈明显正相关，肌瘤腹侧面到皮肤的距离越大，消融所需照射剂量就越高，因而证实上述理论在超声消融子宫肌瘤时同样适用。然而，本研究未发现EEF与腹壁厚度之间存在明显的相关性，可能有以下原因：

（1）皮肤厚度分布范围较窄，平均厚度为31.5±8.0 mm (范围14.8-70.2 mm)，且腹壁厚度小于4cm的患者有354例（87.8% ），因此只能说明这一腹壁厚度范围与

EEF无明显相关性；（2）超声消融过程中腹壁常常被声窗适配球挤压而变薄，因此腹壁对超声能量的影响进一步减小；（3）本研究的纳入标准限定为：经术前的模拟定位，声通道安全，引导超声下肌瘤清晰可见。如果腹壁过厚产生声衰减，影响肌瘤在引导超声上显示，这部分患者已经被排除在研究之外。另外，声通道上存在的下腹部瘢痕对能量的吸收和衰减理论上对消融治疗剂量会有影响，但本研究结果显示有无下腹部瘢痕与EEF无明显相关性，分析其原因是：如果患者下腹部声通道上有瘢痕，B超检查后方组织衰减明显，瘢痕宽度> 1cm者，属于本研究的排除标准，因此按照纳入和排除标准纳入有瘢痕的患者其瘢痕不会对声能量有明显影响。

动态增强MRI反映子宫肌瘤的血供情况，MRI呈均匀明显强化提示子宫肌瘤血供丰富，MRI轻度强化说明肌瘤乏血供，MRI出现不均匀强化，则提示肌瘤局部有可能存在缺血或者变性坏死灶。本研究结果提示消融均匀强化的肌瘤需要投放的剂量明显高于轻度强化和不均匀者，强化程度与EEF呈明显正相关。这是因为在超声消融治疗子宫肌瘤时，丰富的血流会带走热量**[15-17]**，从而能量不容易沉积导致消融比较困难，反之乏血供或者存在变性坏死灶的肌瘤消融会比较容易。

35

因此，均匀强化的子宫肌瘤单纯应用超声消融治疗需要较高的能量，此类肌瘤建议可行联合治疗。Jiang N等**[18]**的研究已经证实术中联合超声微泡造影剂可以明显提高超声消融的效率。

EEF与肌瘤T2WI信号强度相关，主要是因为不同T2WI信号肌瘤有不同的组织结构**[8、19、20]**。根据相关研究，T2WI均匀轻度高信号肌瘤多属富于细胞型，其特征表现为肌瘤内细胞丰富，排列紧密，细胞间隙见少量胶原纤维，对超声能量的吸收系数较低，所以消融困难。T2WI均匀显著高信号肌瘤内细胞相对较多，但存在变性的可能，故消融较困难，但这类肌瘤从超声消融技术上来说可以获得相对满意的消融效果。不均匀高信号肌瘤内部多存在缺血坏死变性，超声能量相对容易沉积，从而比较容易消融。而低信号和等信号属于普通型肌瘤，特别是低信号肌瘤内细胞排列紧密，细胞间缺乏液体和粘蛋白，且含胶原纤维成分比例高，容易吸收和沉积超声能量，故需要超声能量低。

本研究结果提示EEF与肌瘤最大径呈负相关，肌瘤直径越大，消融相同肌瘤体积时所需要的超声能量越少。可能有以下原因：（1）大肌瘤在超声消融过程中，焦点以外的肌瘤组织声环境会因焦点处温度升高而发生动态变化，从而有利于超声能量沉积。前期基础研究证明线损伤的EEF大于面损伤，而面损伤的EEF大于体损伤**[7]**，可以作为解释本研究结果的理论依据；（2）较大肌瘤通常会发生变性或局部缺血坏死，局部的循环障碍导致热量不容易随血流丢失，在变性坏死组织中，超声散射增加，声衰减变大，故对超声能量的吸收增加，从而能量容易沉积。因此，体积较大的子宫肌瘤比较容易消融。

越是困难消融的子宫肌瘤，EEF值越大，消融效果越差，EEF值和消融率成负相关。通过ROC曲线分析EEF对消融效果的预测价值，曲线下面积为0.78，预测价值*P*值为0.000，灵敏度：63%，特异性：77.6%，说明设定消融率≥60%为达到治疗效果有较好的预测价值，且得出EEF截点值为10.9J/mm3，通过剂量学模型计算出的EEF预测值如果达到10.9J/mm3以上应属于超声消融困难的子宫肌瘤。因此，成功的以EEF为指标建立起量化评估超声消融困难子宫肌瘤的方法。

该研究的局限性有两个方面。首先，消融治疗由不同的医生完成，可能会影响到剂量的投放；另外，本研究为回顾性研究，在通过MRI测量肌瘤腹侧面到皮肤的距离时，患者的体位是仰卧位，但在治疗过程中患者的体位是俯卧位，可能

36

会导致该测量距离发生细小的改变，本研究中在换能器和患者下腹部之间放置声窗适配球来推挤声通道上的肠道，可以减少测量的偏差。并且剂量学预测模型验证结果提示：预测EEF中位数值（7.8J/mm3）稍偏大于实际中位数值（6.3J/mm3），但差异无统计学意义，所以不影响统计学结果。总之，今后的前瞻性研究应充分考虑体位等各种因素，制定标准化数据采集方法，尽可能的减少偏倚，为临床提供更准确的预测剂量。

37

## 小 **结**

影响超声消融量效关系的因素，除了肌瘤的血液供应状态（肌瘤T1WI增强强化类型）和肌瘤组织结构（肌瘤的T2WI信号强度）有关外，肌瘤腹侧面到皮肤的距离（即声通道内的组织厚度）和肌瘤最大径也是影响超声消融子宫肌瘤剂量投放的重要因素。本研究获得了经验证有效的预测超声消融子宫肌瘤剂量投放的剂量学模型：ý=0.233×X1+5.623×X2-0.235×X3+2.648×X4，变量：ý=EEF；X1=肌

瘤腹侧面到皮肤的距离；X2=肌瘤T1WI增强强化类型（轻度强化=1、不均匀强化

=2、均匀强化=3）；X3=肌瘤最大径；X4=肌瘤T2WI信号强度（低信号=1、等信号=2、不均匀高信号=3、均匀显著高信号=4、均匀轻度高信号=5）。并最终得到预测超声消融困难子宫肌瘤的EEF量化值：≥10.9J/mm3。本研究的结果，为子宫肌瘤超声消融治疗前预判提供了方法，有助于子宫肌瘤超声消融治疗的适应证的优化。

38

参考文献

[1] Zhang L, Chen WZ, Liu YJ, et al. Feasibility of magnetic resonance imaging-guided high intensity focused ultrasound therapy for ablating uterine fibroids in patients with bowel lies anterior to uterus. Eur J of Radiol. 2010; 73: 396-403.

[2] Peng S, Xiong Y, Li K, et al. Clinical utility of a microbubble-enhancing contrast ('‘SonoVue'’) in treatment of uterine fibroids with high intensity focused ultrasound: a retrospective study. Eur J Radiol. 2012; 81: 3832-3838.

[3] Taran FA, Tempany CM, Regan L, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) compared with abdominal hysterectomy for treatment of uterine leiomyomas. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009; 34: 572-578.

[4] Funaki K, Fukunishi H, Sawada K. Clinical outcomes of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: 24-month follow-up. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009; 34: 584-589.

[5] Zhao WP, Chen JY, Zhang L, et al. Feasibility of ultrasound-guided high intensity focused ultrasound ablating uterine fibroids with hyperintense on T2-weighted MR imaging. Eur J Radiol. 2013; 82: e43-49.

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

[7] 李发琪, 王智彪, 杜永洪, 等. 高强度聚焦超声“切除”组织的剂量学研究. 生物医学工程学杂志. 2006; 239(04): 839-843.

[8] 李发琪, 杜永洪, 王智彪, 等. HIFU体外块“切除”动物肝脏、肾脏和肌肉的剂量研究. 中国超声医学杂志. 2005; 21(04): 252-255.

[9] Orsini LF, Salardi S, Pilu G, et al. Pelvic organs in premenarcheal girls: real-time ultrasonography. Radiology. 1984; 153: 113-116.

[10] Funaki K, Sawada K, Maeda F, et al. Subjective effect of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids. J Obstet

39

Gynaecol Res. 2007;33:834-839.

[11] Thomassin-Naggara I, Darai E, Nassar-Slaba J, et al. Value of dynamic enhanced magnetic resonance imaging for distinguishing between ovarian fibroma and subserous uterine leiomyoma. J Comput Assist Tomogr. 2007; 31: 236-242.

[12] Wang ZB, Li FQ, Bai J, et al. Study on energy efficiency factor of ultrasound therapy. 2nd International symposium on therapeutic ultrasound. 29 July to 2 August 2002, Seattle, Washing ton USA, Conference Proceeding, P49-56.

[13] Stewart EA, Gostout B, Rabinovici J, et al. Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery. Obstet Gynecol 2007; 110: 279-287.

[14] Ter Haar G, Sinnett D, Rivens I. High intensity focused ultrasound--a surgical technique for the treatment of discrete liver tumours. Phys Med Biol. 1989; 34: 1743-1750.

[15] Kennedy JE. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours. Nat Rev Cancer. 2005; 5: 321-327.

[16] Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. J Vasc Interv Radiol. 2005; 16: 765-778.

[17] Goto A, Takeuchi S, Sugimura K, et al. Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus. Int J Gynecol Cancer. 2002; 12: 354-361.

[18] Jiang N, Xie B, Zhang X, et al. Enhancing Ablation Effects of a Microbubble-Enhancing Contrast Agent(" SonoVue") in the Treatment of Uterine Fibroids With High-Intensity Focused Ultrasound: A Randomized Controlled Trial. Cardiovasc Intervent Radiol. 2014; 37: 1321-1328.

[19] Oguchi O, Mori A, Kobayashi Y, et al. Prediction of histopathologic features and proliferative activity of uterine leiomyoma by magnetic resonance imaging prior to GnRH analogue therapy: correlation between T2-weighted images and effect of GnRH analogue. J Obstet Gynaecol. 1995; 21: 107-117.40

[20] Murase E, SiegelmFunaki K, Sawada K, Maeda F, et al. Subjective effect of magnan ES, Outwater EK, et al. Uterine leiomyomas: histopathologic features, MR imaging findings, differential diagnosis, and treatment. Radiographics. 1999; 19: 1179-1197.

41

# 第二部分 超声消融困难子宫肌瘤的剂量学与功能

**MRI相关性研究**

既往的基础研究[1**、**2]提示：影响超声消融子宫肌瘤剂量学的因素包括超声通道内组织的性质、厚度，以及靶组织的血供、结构及功能状态等。本文第一部分研究已明确超声通道内的组织是通过“肌瘤腹侧面到皮肤的距离”影响剂量的投放，亦明确肌瘤的血液供应状态（肌瘤T1WI 增强强化类型）和肌瘤组织结构（肌瘤的

T2WI信号强度）是影响临床剂量投放的主要因素。那么子宫肌瘤的功能状态是怎样影响超声临床剂量投放的？就是本部分的主要研究内容。

功能磁共振成像（Functional magnetic resource imaging, fMRI）可以无创的从多方面来分析病灶的结构变化及功能代谢等微观信息。功能MRI包括：弥散加权成像（Diffusion weighted imaging, DWI）、弥散张量成像（Diffusion tensor imaging, DTI）及磁共振波谱成像（Magnetic resonance spectroscopy, MRS）等。DWI是能够活体观察水分子微观运动的成像方法，从分子水平上反映人体组织的空间组成信息和病理生理状态下各组织成分水分子的功能变化[**3**]。DTI主要用于评价组织结构完整性、病理改变及组织结构和功能的关系[**4**]。MRS是唯一一种能够检测活体组织中代谢变化的影像技术[**5**]。

本部分将分别研究DWI、DTI、MRS与超声消融困难子宫肌瘤剂量学的相关性，最终建立功能MRI预测超声消融子宫肌瘤的剂量学模型，预判消融剂量和消融效果，从而更进一步优化超声消融子宫肌瘤的适应证。

42

## 第一节 超声消融困难子宫肌瘤的剂量学与**DWI**相关性研究

弥散加权成像（Diffusion weighted imaging, DWI）是一种基于水分子布朗运动的功能磁共振成像。在过去十年，DWI逐渐成为发生在子宫的几种癌症的诊断工具之一[6**、**7]，绝大部分原因是由于恶性肿瘤的细胞密集度更高，细胞间隙的容积减少，导致细胞间水分子的弥散速度较良性肿瘤及正常组织慢。这种差异可以用表观弥散系数（Apparent diffusion coefficient, ADC）值来量化，从而在子宫疾病诊断、鉴别诊断、肿瘤分期及临床肿瘤治疗前后的监控中具有重要意义[**8-10**]。国内外亦有学者运用DWI评价超声消融子宫肌瘤术后疗效与转归[**11、12**]，DWI相对于常规动态增强MRI有明显的优越性，不仅不需要增强造影剂，降低了病人的检查费用，减少了使用造影剂可能带来的副作用，而且还可以无创的反映肌瘤组织结构的功能状态。

子宫肌瘤可发生多种变性，包括透明样变、玻璃样变、红色样变、黏液样变等[**13**]。DWI作为一种功能磁共振成像技术可以通过后处理，如：DWI图像、DWI信号值和ADC值显示出病灶病理改变以及不同病理类型肌瘤的鉴别诊断[**10、14、15**]。而不同病理类型的子宫肌瘤在超声消融治疗时需要的照射能量差异很大，因此本节旨在通过子宫肌瘤术前DWI的表现预判超声消融所需要的能量。

### **1** 材料与方法

该研究通过重庆医科大学伦理委员会的批准。

#### **1.1** 研究对象

2014年3月-2015年1月在重庆医科大学附属第一医院接受超声消融治疗的

绝经前、有症状的290例子宫肌瘤患者。

#### **1.2** 纳入标准

（1）年龄>18岁的绝经前妇女；（2）患者均有子宫肌瘤相关症状；（3）经术前模拟定位，声通道安全，引导超声下肌瘤清晰可见；（4）患者术中能和医护人

43

员流畅的交流；（5）子宫为前位子宫，且肌瘤位于前壁、侧壁或宫底，肌瘤直径为3-8cm；（6）患者术前同意行常规MRI及DWI检查，术后同意行常规MRI检查。

#### **1.3** 排除标准

详见第一部分排除标准。

#### **1.4** 治疗设备和检查设备

##### **1.4.1** 治疗设备

详见第一部分治疗设备。

##### **1.4.2** 磁共振成像系统

###### **1.4.2.1** **MRI**扫描设备

采用美国GE公司3.0T MRI扫描仪（Singa HD Excite, GE healthcare, USA），受检者取仰卧位扫描，采用8通道体部相控阵线圈扫描。

###### **1.4.2.2** 扫描序列及具体参数

扫描常规横轴位T1WI，采用SE序列（FOV38cm×38cm，矩阵384×180，层厚6mm，层间隔2mm，层数22，TE10ms，TR600ms，激励次数1次）；常规横轴位、冠状位及矢状位T2WI，采用FRFSE序列（FOV38cm×38cm，矩阵288×256，层厚6mm，层间隔2mm，层数22，TE105ms，TR3480ms，激励次数2次）；DWI扫描采用SE-EPI序列轴位并行采集技术扫描：TR=5700 ms, TE=65.7 ms，层厚：5 mm，层间距：0，视野（FOV）：42cm，矩阵128×128，激励次数：6；b取0及800s/mm2 。

###### **1.4.2.3** 数据分析

所有纳入患者的MRI信息采用GE公司提供的DWI后处理工作站AW4.5

Funtool软件进行分析，先按扫描时间顺序，由2名放射科医师在DWI轴位图中对子宫肌瘤及正常子宫肌层DWI信号值、ADC值进行数据测量，见图2-1。要求每个区域均重复测量3次取其平均值。

44

#### **1.5** 超声消融过程

详见第一部分超声消融过程。

#### **1.6** 分组

利用第一部分剂量学预测模型，计算出EEF的预测值，根据预测超声消融困难子宫肌瘤的EEF量化值为≥10.9J/mm3，将EEF值≥10.9J/mm3的病例纳入超声消融困难组；EEF值<10.9J/mm3的病例纳入超声消融容易组。

#### **1.7** 统计方法

统计分析由SPSS19.0（IBM公司，美国）统计软件完成。正态分布数据采用均数±标准差（X±S）表示，非正态分布数据采用中位数和四分位距表示。正态分布数据之间的比较采用独立样本T检验，非正态分布数据之间的比较采用秩和检验（Mann-Whitney U检验），分类资料间的比较采用卡方检验（X2检验），以*P*<0.05为差异有统计学意义。

### **2** 结果

#### **2.1** 患者及肌瘤情况

符合纳入标准的137例患者完成了HIFU治疗及磁共振DWI检查。患者如果为多发肌瘤，仅记录第一个被消融的肌瘤。因此，共记录137个肌瘤。按照分组

标准分组：困难消融肌瘤组30例，容易消融肌瘤组107例，并记录60例正常子宫肌层的DWI各参数值。两组间的年龄、体重指数、肌瘤最大径均无统计学差异

（*P*> 0.05）。详见（表2-1）。

**表 2-1** **困难消融和容易消融肌瘤患者的基线资料**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **变量** | **困难消融肌瘤组** | **容易消融肌瘤组** | ***P* 值** |
| **患者数量（例）** | **30** | **107** |  |

**Table** **2-1. Baseline data of patients with uterine fibroids being difficult to be ablated, and being easy to be ablated**

45

| 年龄（岁） | 37.5±7.4(21.0-51.0) | 39.7±6.6(24.0-52.0) | 0.147 |
| --- | --- | --- | --- |
| 体重指数（Kg/cm2） | 22.4±3.0(18.4-27.4) | 21.8±2.6(16.5-28.9) | 0.435 |
| 肌瘤最大径（mm） | 55.8±13(35.0-80.0) | 59.9±12(36.0-80.0) | 0.079 |

**注：数据采用均值±标准差（最小值-最大值）表示；*P*<0.05，差异有统计学意义。**

#### **2.2** 术前**DWI**各参数情况

DWI信号值在困难消融肌瘤组、容易消融肌瘤组及正常子宫肌层组，总体比较差异无统计学意义（*P*> 0.05）；三组间分别比较：困难消融肌瘤组和容易消融肌瘤组比较差异无统计学意义（*P*=0.330）, 困难消融肌瘤组和正常子宫肌层组比较差异有统计学意义（*P*=0.043），容易消融肌瘤组和正常子宫肌层组比较差异无统计学意义（*P*=0.187），困难消融肌瘤组的DWI信号值最大，正常子宫肌层组的

DWI信号值最小。ADC值在三组间总体比较和三组间分别比较差异均有统计学意义（*P*<0.05），按照ADC值均值的大小排列顺序为：正常子宫肌层组>困难消融肌瘤组>容易消融肌瘤组。各组间的DWI参数情况详见表2-2，困难消融肌瘤和容易消融肌瘤DWI信号值和ADC值比较见示意图2-2。

**表2-2** **困难消融、容易消融肌瘤及正常子宫肌层DWI各参数比较**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **变量** | **困难消融肌瘤组** | **容易消融肌瘤组** | **正常子宫肌层组** | ***P* 值** |
| **数量（个）** | **30** | **107** | **60** |  |
|  | **167.66±52.13** | **157.34±58.17** | **144.39±22.32** |  |
| **DWI 信号值** | **（80.97-245.39）＊** | **（60.66-307.49）＊Δ** | **（102.11-182.12）****Δ** | **0.135** |
| **ADC 值** | **1.54±0.26** | **1.35±0.24** | **1.78±0.28** |  |
| **（×10-3mm2/s）** | **（0.92-1.86）●＃** | **（0.90-1.79）●◎** | **（1.26-2.19）＃◎** | **0.000** |

**Table** **2-2.** Comparison **of the DWI parameters among uterine fibroids being difficult to be ablated, and being easy to be ablated, and myometrium**

**注：数据采用均值±标准差（最小值-最大值）表示；*P*<0.05，差异有统计学意义。**

**\* *P*=0.330，*****P*=0.043，Δ*P*=0.187，●*P*=0.000，＃*P*=0.001，◎*P*=0.000**

#### **2.3** 消融结果

46

困难消融肌瘤组和容易消融肌瘤组间的平均功率及治疗强度（每小时所照射的秒数）差异无统计学意义（*P*> 0.05）。困难消融肌瘤组和容易消融肌瘤组间的治疗时间、照射时间、消融率、实测EEF和预测EEF均有统计学显著差异（*P*=0.000）, 但同组间的实测EEF值和预测EEF值均无统计学差异（*P*=0.400、*P=*0.350）。详见表2-3。

**表2-3** **困难消融和容易消融肌瘤患者的超声消融结果**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **变量** | **困难消融肌瘤组** | **容易消融肌瘤组** | ***P* 值** |
| **肌瘤数量（个）** | **30** | **107** |  |
| **平均功率（W）** | **395±13（341-400）** | **394±20（250-401）** | **0.802** |
| **治疗强度（s/h）** | **789±249（350-1508）** | **726±191（270-1203）** | **0.177** |
| **治疗时间（min）** | **124.0（99.8-154.5）** | **75.0（54.0-116.0）** | **0.000** |
| **照射时间(s)** | **1620（986-2233）** | **870（590-1404）** | **0.000** |
| **消融率（%）** | **57.4±13.8（29.0-79.0）** | **84.4±11.0（51.0-100.0）** | **0.000** |
| **实测 EEF（J/mm3）** | **11.6（10.9-18.7）** | **4.1（2.5-5.6）＊** | **0.000** |
| **预测 EEF（J/mm3）** | **13.1（11.2-20.1）** | **5.0（2.8-6.2）＊** | **0.000** |

**Table** **2-3. Treatment results of uterine fibroids being difficult to be ablated by HIFU, and being easy to be ablated by HIFU**

**注：数据采用均值±标准差（最小值-最大值）或中位数（四分位距）表示；*P*<0.05，差异有统计学意义。**

**: *P*=0.400， 差异无统计学意义；**

**＊：*P*=0.350， 差异无统计学意义。**

### **3** 讨论

本节利用第一部分剂量学预测模型，计算出EEF的预测值，根据预测超声消融困难子宫肌瘤的EEF量化值为≥10.9J/mm3，将EEF值≥10.9J/mm3的病例纳入超声消融困难组；EEF值<10.9J/mm3的病例纳入超声消融容易组。第一部分的剂量学模型从本质上包含了两个大体方面对剂量学的预测，一是：超声通道内组织的影响因素（肌瘤腹侧面到皮肤的距离）；二是：肌瘤自身的结构功能状态（肌瘤

47

T1WI增强强化类型、肌瘤的T2WI信号强度、肌瘤的最大径）。本节研究的主要方向是子宫肌瘤的功能状态（肌瘤的功能MRI表现）对超声消融临床剂量的影响，为了排除声通道的影响，甚至为了排除大肌瘤因损伤-损伤干涉效应对剂量投放的影响，所以本节的研究在纳入标准中进一步限定为：前位子宫，且肌瘤位于前壁、侧壁或宫底（声通道上无全层子宫肌壁）**[16]**，肌瘤直径为3-8cm。同时，在本节子宫肌瘤患者的基线资料中可以看出：消融困难组和消融容易组的肌瘤大小差异无统计学意义（*P*=0.079）。因此，经过纳入标准筛选，最终进入本节研究的病例影响其剂量学的因素主要是肌瘤自身的性质和功能状态。

为了验证第一部分剂量学预测模型在第二部分是否适用，本研究将预测EEF

值与实测EEF 值进行再次比较。困难消融肌瘤的预测EEF 值（中位数值：

13.1J/mm3）与实测EEF值（中位数值：11.6J/mm3）差异无统计学意义（*P*=0.400）；容易消融肌瘤的预测EEF值（中位数值：5.0J/mm3）与实测EEF值（中位数值：4.1J/mm3）差异亦无统计学意义（*P*=0.350）。因此，第一部分的预测剂量学模型再次得到验证，并且在第二部分的研究同样适用。

DWI作为一种功能磁共振可以通过后处理获得DWI信号值和ADC值。影响

DWI信号值的主要因素有水分子的含量和人体组织器官的生理活动，在行DWI检查时，患者的呼吸运动、心脏的跳动、体位的改变等都会影响信号值的测量准确性。组织内的水分子包括了细胞间的弥散水和细胞内的水，弥散水与ADC值有关系，而细胞内的水会表现在T2WI上，因此当肌瘤T2WI信号很高时，会造成弥散受限的假阳性表现，称之为T2穿透效应。那么，由于T2穿透效应的影响，DWI信号值增高并非仅仅是ADC降低或弥散受限的结果**[17]**。本节研究发现困难消融肌瘤组、容易消融肌瘤组及正常子宫肌瘤组的DWI信号值无统计学意义，证实了以上结论，说明单用DWI信号值不能确切鉴别超声消融子宫肌瘤的难易程度。

功能磁共振成像中的DWI序列，通过观察水分子弥散运动，间接反映出活体组织的功能状态，并用ADC值来量化水分子弥散的情况，其大小受到细胞密度、组织来源及微环境的影响**[18]**，ADC值越大，扩散的速率越大，反之则越小。ADC值对于鉴别子宫肌瘤以及各种肌瘤变性，以及各种子宫恶性肿瘤肌层侵犯范围的确定所具有的优势已有文献报道证实**[19、20]**：子宫肉瘤的ADC值（1.17±0.15×10-3mm2/s）低于正常子宫肌层（1.62±0.11×10-3mm2/s）和变性的子宫肌瘤

48

（1.7±0.11×10-3mm2/s）。本节研究结果提示在不同类型的子宫肌瘤以及正常子宫肌层的ADC值也是有差异的，ADC值在困难消融肌瘤、容易消融肌瘤和正常子宫肌层，三组间总体比较和三组间分别比较差异均有统计学意义，按照ADC值均值的大小排列顺序为：正常子宫肌层组(1.78±0.28×10-3mm2/s)>困难消融肌瘤组（1.54±0.26×10-3mm2/s）>容易消融肌瘤组（1.35±0.24×10-3mm2/s）。该结果的正常子 宫肌层的ADC值和以上文献报道的结果比较接近，肌瘤组的ADC值低于正常子宫肌层组，这可能与肌瘤的组织构成相关，大部分子宫肌瘤细胞界限不清楚，瘤细胞因走向不同，常显示纵横交错，排列成编制的束状或旋涡状，失去正常肌层的规律性的层次结构，细胞间隙减少，水分子扩散较正常子宫肌层慢，因此ADC值较低。该结果的困难消融肌瘤组ADC值大于容易消融肌瘤组，主要可能与两组肌瘤不同的组织病理学改变有关**[21]**。本研究推测困难消融肌瘤含细胞成分多，间质成分少，含水多，所以细胞外的水可以相对自由扩散，故ADC值较高；容易消融肌瘤细胞外基质主要是大量胶原纤维，含水少，同时细胞外大量的胶原纤维明显阻碍了水分子的自由扩散，故ADC值较低。因此，困难消融肌瘤组ADC值大于容易消融肌瘤组。

综上所述，单用DWI信号值不能确切鉴别超声消融子宫肌瘤的难易程度；高

ADC值相对于低ADC值的肌瘤，在超声消融时所需要的治疗时间长、投放剂量高、消融率低，故ADC值对预测超声消融子宫肌瘤的难易程度和消融效果有指导意义。

49

## 第二节 超声消融困难子宫肌瘤的剂量学与**DTI**相关性研究

弥散张量成像（Diffusion tensor imaging, DTI）是在DWI技术基础上发展而来的一项新的功能磁共振技术，它利用各种参数和数据处理，从量和方向上反映成像体素内扩散的变化，是一种显示组织内微观结构的成像技术[22]，现已广泛用于中枢神经系统的研究[23]。DTI主要的评价参数是平均扩散系数（Mean diffusivity, MD）、部分各向异性（Fractional anisotropy, FA）及相对各向异性

（Relatively anisotropy, RA），MD表示水分子扩散运动的速度及范围；FA表示水分子各向异性成分占整个扩散张量的比例；RA代表本征值的各向同性与各向异性之比[**24**]。并可以运用后处理软件得到的感兴趣区纤维束成像图，其成像基础源于相关兴趣区组织内FA值的不同，图形主要展示了水分子的运动轨迹。目前已有较多研究运用DTI显示正常子宫肌层的纤维束形态及子宫各层相关DTI参数[**25、26**]，但在子宫肌瘤的应用很少。本节主要是分析超声消融不同困难程度的子宫肌瘤及正常子宫肌层的DTI特点，希望通过对比研究探索困难消融子宫肌瘤DTI表现及组织病理学信息，并结合消融困难肌瘤的剂量学特征，为超声消融治疗子宫肌瘤术前筛选患者提供更可靠的依据。

### **1** 材料与方法

该研究通过重庆医科大学伦理委员会的批准。

#### **1.1** 研究对象

2014年3月-2015年1月在重庆医科大学附属第一医院接受超声消融治疗的

绝经前、有症状的290例子宫肌瘤患者。

#### **1.2** 纳入标准

（1）年龄>18岁的绝经前妇女；（2）患者均有子宫肌瘤相关症状；（3）经术前模拟定位，声通道安全，引导超声下肌瘤清晰可见；（4）患者术中能和医护人员流畅的交流；（5）子宫为前位子宫，且肌瘤位于前壁、侧壁或宫底，肌瘤直径

50

为3-8cm（; 6）患者术前同意行常规MRI及DTI检查，术后同意行常规MRI检查。

#### **1.3** 排除标准

详见第一部分排除标准。

#### **1.4** 治疗设备和检查设备

##### **1.4.1** 治疗设备

详见第一部分治疗设备。

##### **1.4.2** 磁共振成像系统

###### **1.4.2.1** **MRI**扫描设备

采用美国GE公司3.0T MRI扫描仪（Singa HD Excite, GE healthcare, USA），使用8通道相控阵腹部线圈，受检者检查前排空膀胱，取仰卧位固定。

###### **1.4.2.2** 扫描序列及具体参数

扫描常规横轴位T1WI，采用SE序列（FOV38cm×38cm，矩阵384×180，层厚6mm，层间隔2mm，层数22，TE10ms，TR600ms，激励次数1次）；常规横轴位、冠状位及矢状位T2WI，采用FRFSE序列（FOV38cm×38cm，矩阵288×256，层厚6mm，层间隔2mm，层数22，TE105ms，TR3480ms，激励次数2次）；DTI扫描采用扩散加权矢状位自旋平面回波（SE-EPI）序列矢状位扫描（FOV38cm，矩阵128×104，层厚4mm，层间隔0mm，层数20层，TE80ms，TR4500ms，激励次数2，b=600mm2/s，32个方向），一共扫描时间15-20min。

###### **1.4.2.3** 图像分析

采用GE公司提供的DTI后处理工作站AW4.4 Funtool进行数据测量。先按扫描时间顺序，由两名放射科医师在DTI矢状位MD、FA及RA彩色编码图上分别测得肌瘤及子宫肌层的MD、FA及RA值，见图2-3。进行后处理时，在b=0的图像上勾画感兴趣区（Region of interest, ROI），分别放置在肌瘤第3、4层及中间两层、倒数第3、4层，每层尽量包含该层面所有肌瘤组织，取6个值的平均值

51

为有效值。子宫肌层的ROI则放置在子宫体部，肌层显示较好且较厚的层面。并且由两名十年以上磁共振诊断经验的放射科医师根据不同的DTI图像显示的纤维束形态及分布将纤维束分为4类，长或短主要通过冠状位判断，稀或密主要通过失状位判断，两名医师取得一致性意见。分类标准如下：一类：长密型（肌瘤内部70%纤维长度大于肌瘤经线的2/3，且纤维间隙小于5mm）；二类：短密型（肌瘤内部70%纤维长度小于肌瘤经线的2/3，且纤维间隙小于5mm）；三类：长稀型

（肌瘤内部70%纤维长度大于肌瘤经线的2/3，且纤维间隙大于5mm）；四类：短稀型（肌瘤内部70%纤维长度小于肌瘤经线的2/3，且纤维间隙大于5mm）。分类方法见图2-4。

#### **1.5** 超声消融过程

详见第一部分超声消融过程。

#### **1.6** 分组

详见第二部分第一节分组方法。

#### **1.7** 统计方法

统计分析由SPSS19.0（IBM公司，美国）统计软件完成。正态分布数据采用均数±标准差（X±S）表示，非正态分布数据采用中位数和四分位距表示。正态分布数据之间的比较采用独立样本T检验，非正态分布数据之间的比较采用秩和检验（Mann-Whitney U检验），分类资料间的比较采用卡方检验（X2检验），以*P*<0.05为差异有统计学意义。纤维束分类和EEF之间的相关性采用Spearman相关性分析，以*P*<0.05为相关性有统计学意义。

### **2** 结果

#### **2.1** 患者及肌瘤情况

符合纳入标准的134例患者完成了HIFU治疗及DTI检查。患者如果为多发肌瘤，仅记录第一个被治疗的肌瘤，因此，共记录134个肌瘤。按照分组标准分

52

组：困难消融肌瘤组29例，容易消融肌瘤组105例，并记录58例正常子宫肌层的DTI各参数值。困难消融肌瘤组和容易消融肌瘤组的年龄、体重指数、肌瘤最大径均无统计学差异，*P*> 0.05。详见（表2-4）。

**表 2-4** **困难消融和容易消融肌瘤患者的基线资料**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **变量** | **困难消融肌瘤组** | **容易消融肌瘤组** | ***P* 值** |
| **患者数量（例）** | **29** | **105** |  |
| **年龄（岁）** | **37.8±7.3（21.0-51.0）** | **39.9±6.5（24.0-52.0）** | **0.103** |
| **体重指数（Kg/cm2）** | **22.3±3.0（18.4-27.4）** | **21.7±2.6（16.5-28.9）** | **0.518** |
| **肌瘤最大径（mm）** | **55.7±13.7（35.0-80.0）** | **59.3±11.7（36.0-80.0）** | **0.098** |

**Table** **2-4. Baseline data of patients with uterine fibroids being difficult to be ablated, and being easy to be ablated**

**注：数据采用均值±标准差（最小值-最大值）表示；*P*<0.05，差异有统计学意义。**

#### **2.2** 术前**DTI**各参数情况

困难消融肌瘤组、容易消融肌瘤组及正常子宫肌层组的MD值、FA值、RA值和纤维束分类（长密/短密/长稀/短稀）比较差异均有有统计学意义（*P*=0.000）。组间分别比较差异亦有统计学差异（*P*<0.05），按照MD值均值的大小排列顺序为：正常子宫肌层组>困难消融肌瘤组>容易消融肌瘤组；按照FA值均值的大小排列顺序为：正常子宫肌层组<困难消融肌瘤组<容易消融肌瘤组；按照RA值均值的大小排列顺序同样为：正常子宫肌层组<困难消融肌瘤组<容易消融肌瘤组。在困难消融肌瘤组，纤维束分类为短稀类型的例数最多，占44.8%（13/29）；在容易消融肌瘤组，纤维束分类为长密类型的例数最多，占45.7%（48/105）。各组的

DTI参数情况详见表2-5，困难消融肌瘤和容易消融肌瘤的DTI图、MD值、FA值、RA值及纤维束见图2-5。

53

**表2-5** **困难消融、容易消融肌瘤及正常子宫肌层的DTI各参数比较**

**Table** **2-5.** Comparison **of the DTI parameters among uterine fibroids being difficult to be ablated, and being easy to be ablated, and myometrium**

| 变量 | 困难消融肌瘤组 | 容易消融肌瘤组 | 正常子宫肌层组 | P 值 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 数量（个） | 29 | 105 | 58 |  |
| MD 值（×10-3mm2/s） | 1.53±0.27（0.92-2.02）※＆ | 1.36±0.26（0.93-1.93）※§ | 1.86±0.31（1.31-2.29）＆§ | 0.000 |
| FA 值 | 0.35±0.10（0.21-0.58）●＃ | 0.46±0.13（0.26-0.75）●◎ | 0.28±0.06（0.18-0.38）＃◎ | 0.000 |
| RA 值 | 0.31±0.10（0.17-0.53）＊Δ | 0.41±0.13（0.21-0.70）＊ | 0.24±0.06（0.14-0.34）Δ | 0.000 |
| 纤维束（长密/短密 | 1/4/11/13 | 48/12/40/5 |  | 0.000 |
| /长稀/短稀） |  |  |  |  |

**注：数据采用均值±标准差（最小值-最大值）表示；*P*<0.05，差异有统计学意义。**

**※*P*=0.002，＆*P*=0.000，§*P*=0.000;**

**●*P*=0.000，＃ *P*=0.001，◎*P*=0.000;**

**\* *P*=0.000, Δ*P*=0.002,** ***P*=0.000.**

#### **2.3** 消融结果

困难消融肌瘤组和容易消融肌瘤组间的平均功率及治疗强度差异无统计学意义（*P*> 0.05），困难消融肌瘤组和容易消融肌瘤组间的治疗时间、辐照时间、消融率和预测EEF值差异均有统计学意义（*P*<0.05），详见表2-6。预测EEF值与DTI纤维束分类类型（长密/短密/长稀/短稀）成正相关（R=0.519, *P*=0.000），见图2-6。

**表2-6** **困难消融和容易消融肌瘤患者的超声消融结果**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **变量** | **困难消融肌瘤组** | **容易消融肌瘤组** | ***P* 值** |
| **肌瘤数量（个）** | **29** | **105** |  |
| **平均功率（W）** | **395±13（341-400）** | **394±21（250-401）** | **0.790** |
| **治疗强度（s/h）** | **795±251（350-1508）** | **726±189（270-1203）** | **0.195** |
| **治疗时间（min）** | **122.0（99.5-156.0）** | **75.0（54.0-115.0）** | **0.000** |
| **照射时间(s)** | **1688（977-2306）** | **870（592-1402）** | **0.000** |

**Table** **2-6. Treatment results of uterine fibroids being difficult to be ablated by HIFU, and being easy to be ablated by HIFU**

54

**消融率（%）57.7±13.9(29.0-79.0)** **84.5±10.9(51.0-100.0)** **0.000**

**预测EEF(J/mm3)** **11.5(10.9-18.9)** **4.1(2.5-5.6)** **0.000**

**注：数据采用均值±标准差（最小值-最大值）或中位数（四分位距）表示；P<0.05，差异有统计学意义。**



**图2-6** **DTI纤维束分类与EEF相关性散点图**

**Fig.2-6. Scatterplot of EEF distribution correlated with the type of the fibers on DTI.**

### **3** 讨论

本节研究发现，困难消融肌瘤组、容易消融肌瘤组及正常子宫肌层组的MD值、FA值、RA值比较差异有统计学意义，组间分别比较差异亦有统计学意义。按照MD值均值的大小排列顺序为：正常子宫肌层组>困难消融肌瘤组>容易消融肌瘤组；按照FA值均值的大小排列顺序为：正常子宫肌层组<困难消融肌瘤组<容易消融肌瘤组；按照RA值均值的大小排列顺序同样为：正常子宫肌层组<困难消融肌瘤组<容易消融肌瘤组。该结果的正常子宫肌层的MD值高于两组肌瘤，FA值和RA值均低于两组肌瘤，这可能与肌瘤的组织构成相关，大部分子宫肌瘤细胞界限不清楚，瘤细胞因走向不同，常显示纵横交错，排列成编织的束状或旋涡状，失去正常肌层的层次机构，细胞间隙减少，水分子扩散较正常子宫肌层缓慢，各向异性大，各向异性部分与各向同性部分的比例大，因此MD值较低而FA值和

RA值较高。

55

困难消融肌瘤组的MD值大于容易消融肌瘤组，FA值和RA值均小于容易消融肌瘤组，可能与不同肌瘤属于不同病理学类型有关。推测困难消融肌瘤含细胞成分多，间质成分少，含水多，所以细胞外的水可以相对自由扩散，水分子各向异性程度小，可追踪到的同向的水分子较少，故MD值较高，而FA值和RA值较低；容易消融肌瘤细胞外基质主要是大量胶原纤维，含水少，细胞外大量的胶原纤维明显阻碍了水的自由扩散，水分子各向异性程度大，可追踪到的同向的水分子较多，故MD值较低，而FA值和RA值较高。另外，如果肌瘤存在变性或坏死，那么变性坏死的组织成分可影响肌瘤相关DTI参数值，当变性为黏液样变、囊性变或红色样变时，变性组织存在一定自由水，MD值更高，FA值及RA值可变小；而当缺血性坏死时，水分子弥散阻力增加，MD值则减小，FA值及RA变高。

Weiss等**[27]**采用DTI技术对离体子宫进行检查，DTI自旋回波反映组织内水分子的扩散方向，从而显示出子宫纤维的组织结构，在对子宫肌瘤进行DTI检查时，DTI图像不仅可以显示子宫肌瘤的位置和大小，还能反映其血液供应等信息，可以为子宫肌瘤治疗方式的选择提供依据。本研究根据FA值通过计算机后处理软件得出纤维走形示意图，其成像的表现是依据水分子的运动轨迹。本研究根据纤维束的形态将纤维分为四类：长密、短密、长稀和短稀，将纤维束之间间隙距离大小以5mm为界限把纤维分为稀或者密，原因在于绝大部分肌瘤内部血管直径小于5mm，以此区分开肌瘤体内的血管。在困难消融肌瘤组，纤维束为短稀类型的例数最多，占44.8%（13/29）；在容易消融肌瘤组，纤维束为长密类型的例数最多，占45.7%（48/105）。说明纤维束呈长密类型最容易消融，纤维束呈短稀类型最难消融。本研究进一步把纤维束分类和预测EEF值进行相关性分析，EEF值与

DTI纤维束分类类型成正相关（R=0.519, *P*=0.000），纤维束分类与超声消融难易程度的依次关系为：长密<短密<长稀<短稀。所以，若FA值较大，水分子各向异性增大，可追踪到的同向的水分子较多，且运动轨迹较规律，纤维束表现为长、密，在超声消融时所需消融能量较小；反之，纤维束短、稀，则表明水分子各向异性减少，可追踪到的同向的水分子减少，且运动轨迹不规律，FA值减小，所需消融能量增加。

总之，本研究通过将超声消融难、易子宫肌瘤与DTI特点结合分析，发现不同子宫肌瘤的DTI参数具有差异，困难消融肌瘤的MD值较容易消融肌瘤的MD

56

值高，而FA值和RA值较低。超声消融术前联合纤维示踪技术判断超声消融子宫肌瘤的难易程度，可为患者选择适合的治疗方式提供更多帮助。另外，通过DTI检查为推测子宫肌瘤的病理学特点提供依据，这也是本研究的价值所在。

57

## 第三节 超声消融困难子宫肌瘤的剂量学与**MRS**相关性研究

磁共振波谱成像（Magnetic resonance spectroscopy, MRS）是利用质子在化合物中共振频率的化学位移现象，测定化合物组成成分及其含量的检测技术，是目前唯一一种可以通过监测活体组织代谢物的变化来反映其生物学特性的无创性影像手段。MRS技术可检测与脂肪代谢、氨基酸代谢以及神经递质有关的化合物，如胆碱（Choline, Cho）、肌酸（Creatine, Cr）、N-乙酰天门冬氨酸（N-acetyl aspartate, NAA）、脂质（Lipid, Lip）、乳酸（Lactate, Lac）等[**28-30**]。这些化学信息代表组织或体液中相应代谢物的浓度，反映组织细胞的代谢状况，即磁共振波谱是从组织细胞代谢方面来反映其病理改变的。目前，国内外学者已对脑部病变和子宫恶性病变的波谱进行了一系列的研究[**31-33**]，Takeuchi等[**34**]对子宫体良恶性肿瘤的波谱差异的研究，表明MRS有助于研究子宫肌瘤潜在的病理生理特征。因此，本节旨在通过MRS分析子宫肌瘤代谢物质的含量，初步预判超声消融治疗子宫肌瘤的难易程度。

### **1** 材料与方法

该研究通过重庆医科大学伦理委员会的批准。

#### **1.1** 研究对象

2014年3月-2015年1月在重庆医科大学附属第一医院接受超声消融治疗的

绝经前、有症状的290例子宫肌瘤患者。

#### **1.2** 纳入标准

（1）年龄>18岁的绝经前妇女；（2）患者均有子宫肌瘤相关症状；（3）经术前模拟定位，声通道安全，引导超声下肌瘤清晰可见；（4）患者术中能和医护人员流畅的交流；（5）子宫为前位子宫，且肌瘤位于前壁、侧壁或宫底，肌瘤直径为3-8cm；（6）患者术前同意行常规MRI及MRS检查，术后同意行常规MRI检查。

58

#### **1.3** 排除标准

详见第一部分排除标准。

#### **1.4** 治疗设备和检查设备

##### **1.4.1** 治疗设备

详见第一部分治疗设备。

##### **1.4.2** 磁共振成像系统

###### **1.4.2.1** **MRI**扫描设备

采用德国西门子Magnetom ESSENZA 1.5T磁共振成像系统对纳入患者行盆腔扫描，志愿者采用仰卧位，双手交叉置于头上，扫描线定于髂前上棘连线的中央，嘱患者平静呼吸，避免运动，头先进，进床至扫描位。在扫描出冠状位、矢状位及轴位定位像后根据子宫位置设置扫描线，设定扫描线垂直于两侧子宫角连线、平行于两侧子宫角连线中点与子宫颈内口之间的连线。

###### **1.4.2.2** 扫描序列及具体参数

扫描包括矢状位T2WI（TR: 4000ms，TE: 88ms，层厚：5mm，层间距：0.5mm，

FOV: 256×256，矩阵224×320，NEX: 2次），冠状位T2WI扫描（TR: 2000ms，

TE: 86ms，层厚：5mm，层间距：0.5mm，FOV: 256×256，矩阵：256×320，NEX：

2次），轴位T2WI扫描（TR: 3400ms，TE: 97ms，层厚：5mm，层间距：0.5mm，

FOV：300×300，矩阵：256×320，NEX：2次），根据扫描所得图像确定子宫形态、位置及信号正常后行MRS扫描，利用点解析表面波谱分析（Point-resolved echo spin spectroscopy, PRESS）序列，单体素采用TR:1800ms，TE: 136ms，VOI选用20mm×20mm×20mm，确保体素放置子宫肌瘤内，体素不包含子宫内膜及肌瘤以外正常组织器官，VOI放置好后调整饱和带方向及位置，避免周围组织对采集处代谢物质的干扰，自动匀场后进行水抑制，然后开始采集信号。

###### **2.4.2.1** 代谢物质波谱的观察与评价

根据参考文献确定子宫最常见的胆碱（Cho），肌酸（Cr），2ppm处物质（为

59

方便观测图中仍以NAA命名），脂质(Lip)及乳酸（Lac）五种代谢物质，在MMWP工作站，显示肌瘤内代谢物波谱图，分别在3.2ppm测量胆碱（Cho）峰值、3.0ppm处测肌酸（Cr）、2.0ppm处测N-乙酰天门冬氨酸（NAA）、1.32ppm处测乳酸（Lac）、

1.3ppm处测脂质（Lip），由自带软件计算出：Cho/Cr值、NAA/Cr值、Lip/Cr值、及Lac/Cr值，见图2-7。全部数据由2名十年以上MRI诊断经验的放射科医生双盲法对扫描所得波谱进行测量、评估，并达成一致意见。

#### **1.5** 超声消融过程

详见第一部分超声消融过程。

#### **1.6** 分组

详见第二部分第一节分组方法。

#### **1.7** 统计方法

统计分析由SPSS19.0（IBM公司，美国）统计软件完成。正态分布数据采用均数±标准差（X±S）表示，非正态分布数据采用中位数和四分位距表示。正态分布数据之间的比较采用独立样本T检验，非正态分布数据之间的比较采用秩和检验（Mann-Whitney U检验），分类资料间的比较采用卡方检验（X2检验），以 *P*

＜0.05为差异有统计学意义。

### **2** 结果

#### **2.1** 患者及肌瘤情况

符合纳入标准的130例患者完成了HIFU治疗及MRS检查。患者如果为多发肌瘤，仅记录第一个被治疗的肌瘤，因此，共记录130个肌瘤。按照分组标准

分组：困难消融肌瘤组28例，容易消融肌瘤组102例。两组间的年龄、体重指数、肌瘤最大径差异均无统计学意义（*P*> 0.05）。详见表2-7。

60

**表 2-7** **困难消融和容易消融肌瘤患者的基线资料**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **变量** | **困难消融肌瘤组** | **容易消融肌瘤组** | ***P* 值** |
| **患者数量（例）** | **28** | **102** |  |
| **年龄（岁）** | **37.3±7.4（21.0-51.0）** | **39.6±6.4（24.0-52.0）** | **0.108** |
| **体重指数（Kg/cm2）** | **22.4±3.0（18.4-27.4）** | **21.8±2.6（16.5-28.9）** | **0.290** |
| **肌瘤最大径（mm）** | **55.1±12.5（35.0-80.0）** | **58.3±11.5（36.0-80.0）** | **0.102** |

**Table** **2-7. Baseline data of patients with uterine fibroids being difficult to be ablated, and being easy to be ablated**

**注：数据采用均值±标准差（最小值-最大值）表示；*P*<0.05， 差异有统计学意义。**

#### **2.2** 术前**MRS**各参数情况

困难消融肌瘤组和容易消融肌瘤组的Cho/Cr值比较及Lac/Cr值比较，差异有统计学意义（*P*=0.000、*P*=0.042）;但两组间的NAA/Cr值比较及Lip/Cr值比较差异无统计学意义（*P*=0.179、*P*=0.475）。详细情况详见表2-8，图2-7。

**表2-8** **困难消融肌瘤与容易消融肌瘤MRS各代谢物质比较**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **变量** | **困难消融肌瘤组** | **容易消融肌瘤组** | ***P* 值** |
| **肌瘤数量（个）** | **28** | **102** |  |
| **Cho/Cr 值** | **7.20（5.23-11.87）** | **3.36（2.12-5.53）** | **0.000** |
| **NAA/Cr 值** | **0.88（0.61-1.03）** | **0.73（0.53-1.04）** | **0.179** |
| **Lip/Cr 值** | **0.87（0.65-1.18）** | **0.82（0.58-1.06）** | **0.475** |
| **Lac/Cr 值** | **0.69（0.00-1.18）** | **0.81（0.58-1.42）** | **0.042** |

**Table** **2-8. Comparison of metabolic substances of uterine fibroids being difficult to be ablated, and being easy to be ablated on MRS**

**注：数据采用中位数（四分位距）表示；*P*<0.05，差异有统计学意义。**

#### **2.3** 消融结果

困难消融肌瘤组和容易消融肌瘤组间的平均功率及治疗强度差异无统计学意

61

义（*P*> 0.05）；困难消融肌瘤组和容易消融肌瘤组间的治疗时间、辐照时间、消融率和预测EEF值差异均有统计学意义（*P*=0.000）。详见表2-9。

**表2-9** **困难消融和容易消融肌瘤患者的超声消融结果**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **变量** | **困难消融肌瘤组** | **容易消融肌瘤组** | ***P* 值** |
| **肌瘤数量（个）** | **28** | **102** |  |
| **平均功率（W）** | **396±12（341-400）** | **394±21（250-401）** | **0.615** |
| **治疗强度（s/h）** | **802±253（350-1508）** | **728±190（270-1203）** | **0.156** |
| **治疗时间（min）** | **124.0（101.5-157.0）** | **75.0（54.0-114.5）** | **0.000** |
| **照射时间(s)** | **1699（1070-2378）** | **863（592-1424）** | **0.000** |
| **消融率（%）** | **57.7±14.2（29.0-79.0）** | **84.7±10.9（51.0-100.0）** | **0.000** |
| **预测 EEF（J/mm3）** | **11.3（10.9-18.8）** | **4.1（2.4-5.6）** | **0.000** |

**Table** **2-9. Treatment results of uterine fibroids being difficult to be ablated, and being easy to be ablated**

**注：数据采用均值±标准差（最小值-最大值）或中位数（四分位距）表示；*P*<0.05，差异有统计学意义。**

### **3** 讨论

子宫肌瘤是最常见的子宫肿瘤，通常具有激素敏感性，其生长与雌激素和孕激素受体水平具有相关性[**35**]。子宫肌瘤患者的病理组织学及形态学改变已众所周知，但这种良性肿瘤的代谢途径和化学成分分析仍不为人知。MRS可以在体内测量各种神经化学物质，它可以提供脑损伤有关代谢、细胞组成和病理生理学方面的信息[**36**]。有很多关于质子磁共振波谱在脑肿瘤和中枢神经系统疾病方面的报道

**[31、32]**。并且，MRS在宫颈癌**[37]**，子宫内膜癌**[38]**，良性和恶性卵巢肿瘤**[39]**中的有效性也得到认可。在以上疾病的波谱中，肌酸（Cr）、胆碱（Cho）、N-乙酰门冬氨酸（NAA）、脂质（Lip）、乳酸（Lac）是主要被检测的代谢产物，在子宫肌瘤MRS中我们同样检测到这些化学物质。

肌酸（Cr）被认为是能量代谢的一种标志物，在各种代谢条件下都相当恒定，此物质在疾病时仍维持一定的稳定性，它被作为归一其他化合物共振强度的内在标准，常用作比值的内标准。Mahon**[40]**认为Cr起源于子宫间质的平滑肌成分，其

62

在体外波谱研究中常检测到。因此在本研究中以各种化合物与Cr的比值来对比研究困难消融肌瘤组和容易消融肌瘤组的差异。

胆碱（Cho）被认为是细胞膜磷脂代谢的成分之一，是细胞膜转换的标记物，反映了细胞膜的运转和细胞的增殖，也代表细胞膜的代谢，恶性肿瘤往往细胞密度增高，细胞膜合成加速致使Cho升高，所以部分研究认为其含量的高低与病变的恶性程度相关。Okada等**[30]**研究发现所有良恶性肿瘤都检测到Cho，该研究认为

Cho浓度不能用来区分良恶性子宫病变，在子宫病变中虽然Cho浓度增高不像在神经系统明确表示病变恶性程度增高，但低的Cho浓度可能意味着病变恶性程度较低或者为良性。在本研究中困难消融肌瘤组Cho/Cr值：7.20（5.23-11.87），明显高于容易消融肌瘤组Cho/Cr值：3.36（2.12-5.53），差异有统计学意义（*P*=0.000），说明困难消融肌瘤相对于容易消融肌瘤的细胞膜转运快、细胞增殖能力强。

尽管N-乙酰门冬氨酸（NAA）的功能尚未十分明确，但它通常被认为是功能性神经元及其附属物的标志。NAA升高可见于海绵状脑白质营养不良症、发育中的儿童、高渗状态及轴索恢复期**[41]**；降低见于生理源性和病理源性，如：婴儿和老年人、肿瘤、缺血缺氧和梗死、神经退行性改变等疾病**[42]**。在神经系统此处往往以NAA峰来表示，代表神经元，但子宫附件处并不存在神经元，却在多项研究中的2ppm处监测到此峰**[39、40、43]**，这些研究认为在2ppm处可能表明有N-乙酰粘液性化合物的存在。在本研究中监测到了NAA，但并未发现其有明显波峰，可能是由于子宫肌瘤组织内不含神经元，故其含量较低造成。在本研究中困难消融肌瘤组NAA/Cr 值：0.88（0.61-1.03），相近于容易消融肌瘤组NAA/Cr 值：0.73

（0.53-1.04），差异无统计学意义（*P*=0.179），说明不能使用NAA的含量来区别困难消融肌瘤与容易消融肌瘤。

正常组织中可见到脂质(Lip)绑定到大分子膜上，因此，Lip从生理学上不能在正常人波谱中检测到，一些病理条件下可以产生可观察得到的Lip信号**[29、44]**。Celik等**[45]**的研究发现：年龄大于35岁的子宫肌瘤患者的波谱中发现Lip峰，年龄低于

35岁的MRS中却未发现Lip峰，故该研究推测子宫肌瘤Lip峰的增高可能是因为大于35 岁患者的肌瘤容易发生变性坏死造成。但在本研究中困难消融肌瘤组

Lip/Cr值：0.87（0.65-1.18）与容易消融肌瘤组Lip/Cr值：0.82（0.58-1.06），差

63

异无统计学意义（*P*=0.475），故本研究认为肌瘤的变性坏死或者哪种类型的变性坏死会造成Lip峰的增高还需进一步证实。

乳酸(Lac)是无氧酵解的最终产物，Lac峰增高代表组织氧气供给不足，目前很多报道**[37、46]**称Lac在恶性肿瘤中含量更高。子宫肌瘤的高Lac水平可能是无氧酵解和高代谢葡萄糖消耗的结果**[47、48]**，由于子宫肌瘤细胞增殖后没有产生足够的供代谢需要的新生血管网，当肌瘤内部血供减少，缺氧条件下大量葡萄糖转化为乳酸**[49]**。因此，当在子宫肌瘤中检测到高Lac水平时，高度提示肌瘤为变性坏死**[45]**。在本研究中困难消融肌瘤组Lac/Cr值小于容易消融肌瘤组Lac/Cr值，差异有统计学意义（*P*=0.042），推测在容易消融肌瘤组中缺血变性坏死的肌瘤多，故检测到的Lac峰增高。

综上所述，NAA/Cr值和Lip/Cr在困难消融肌瘤组和容易消融肌瘤组没有差异；高Cho/Cr值相对于低Cho/Cr值的肌瘤，细胞增殖能力强，超声消融治疗困难；高Lac/Cr值相对于低Lac/Cr值的肌瘤，内部出现缺血变性坏死的可能性大，超声消融治疗相对容易。总之，MRS的Cho/Cr值和Lac/Cr值对预测超声消融子宫肌瘤的难易程度和消融效果有指导意义。

64

## 第四节 功能**MRI**预测超声消融子宫肌瘤的剂量学模型建立

通过研究证实超声消融困难子宫肌瘤的剂量学与弥散加权成像（Diffusion weighted imaging, DWI）、弥散张量成像（Diffusion tensor imaging, DTI）及磁共振波谱（Magnetic resonance spectroscopy, MRS）具有相关性，本节旨在建立功能

MRI预测超声消融子宫肌瘤的剂量学模型，进一步完善标准化的治疗剂量学，优化超声消融子宫肌瘤的临床方案。

### **1** 材料与方法

该研究通过重庆医科大学伦理委员会的批准。

#### **1.1** 研究对象

2014年3月-2015年1月在重庆医科大学附属第一医院接受超声消融治疗的

绝经前、有症状的290例子宫肌瘤患者。

#### **1.2** 纳入标准

同时满足本部分第一节、第二节和第三节的纳入标准。

#### **1.3** 排除标准

详见第一部分排除标准。

#### **1.4** 治疗设备和检查设备

##### **1.4.1** 治疗设备

详见第一部分治疗设备。

##### **1.4.2** 磁共振成像系统

详见本部分第一节、第二节和第三节磁共振成像系统。

#### **1.5** 超声消融过程

65

详见第一部分超声消融过程。

**1.6剂量学分析方法**

详见第一部分剂量学分析方法。

**1.9统计方法**

正态分布数据采用均数±标准差（X±S）表示，非正态分布数据采用中位数和四分位表示。正态分布数据之间的相关性采用Pearson相关性分析，非正态分布数据之间的相关性采用Spearman相关性分析，以*P*<0.05为相关性有统计学意义。正态分布数据之间的比较采用独立样本T检验，非正态分布两个相关样本的比较采用Wilcoxon符号秩检验，*P*<0.05为差异具有统计学意义。应用逐步回归方法，建立多元线性回归模型，统计分析由SPSS19.0（IBM公司，美国）统计软件完成，以*P*<0.05为有统计学意义。采用受试者工作特征曲线（Receiver operating characteristic curve, ROC）分析EEF对消融效果的预测价值。

### **2** 结果

#### **2.1** 患者及肌瘤情况

符合纳入标准的130 例子宫肌瘤患者完成了HIFU 治疗以及功能MRI 的

DWI、DTI、MRS检查。患者如果为多发肌瘤，仅记录第一个被治疗的肌瘤，因此，共记录130个肌瘤。患者的平均年龄为39.5±6.8（21-52）岁，BMI为21.9±2.7

（16.5-28.9）Kg/cm2，肌瘤平均最大直径为60.8±13.2(35.0-80.0) mm，详见表2-10. 患者DWI、DTI、MRS检查的各项结果详见表2-11.

**表 2-10** **子宫肌瘤患者的基线资料**

**Table** **2-10. Baseline data of uterine fibroids patients**

**变量**数值

**患者数量（例）130**

**平均年龄（岁）** **39.5±6.8** **(21-52)**

**体重指数（Kg/cm2）21.9±2.7(16.5-28.9)**

**肌瘤最大径（mm）60.8±13.2（35.0-80.0）注:数据采用均值±标准差（最小值-最大值）表示。**

66

**表 2-11.** **130例子宫肌瘤患者的功能MRI资料**

**Table** **2-11. fMRI datas of 130 patients with uterine fibroids**

**变量**数值

**DWI-信号值160.35±57.74(60.66-307.49) DWI-ADC值（×10-3mm2/s）1.40±0.25(0.90-1.86)**

**DTI-MD值（×10-3mm2/s）1.39±0.26(0.92-2.02)**

**DTI-FA值0.44±0.14(0.21-0.81)**

**DTI-RA值0.40±0.13(0.17-0.70)**

**MRS-Cho/Cr值4.08(2.59-6.75)**

**MRS-NAA/Cr值0.81(0.55-1.14)**

**MRS-Lip/Cr值0.82(0.59-1.12)**

**MRS-Lac/Cr值0.80(0.49-1.35)**

**注： 数据采用均值±标准差（最小值-最大值）或中位数（四分位距）表示。**

#### **2.2** 消融结果

治疗的平均功率为394±19(250-401) W，治疗时间中位数为87.5(四分位距：61.8-127.3) min，照射时间中位数为964(四分位距：645-1724) s，平均消融率为80.4±15.4(29.0-100.0) %，能效因子中位数为5.1(四分位距：2.7-8.3) J/mm3。详见表2-12。

**表 2-12** **子宫肌瘤患者的超声消融结果**

**Table 2-12. Treatment results of uterine fibroids treated by USgHIFU.**

**变量**数值

**平均功率（W）394±19(250-401)**

**治疗时间（min）87.5(61.8-127.3)**

**照射时间(s)** 964**(645-1724)**

**治疗强度（s/h）744±207(270-1508)**

**消融率（%）80.4±15.4(29.0-100.0)**

**实测能效因子 EEF（J/mm3）** **5.1** **(2.7-8.3)**

**注： 数据采用均值±标准差（最小值-最大值）或中位数（四分位距）表示。**

67

#### **2.3** 建立剂量模型

将EEF作为因变量，DWI-信号值、DWI-ADC值、DTI-MD值、DTI-FA值、DTI-RA值、MRS-Cho/Cr值、MRS-NAA/Cr值、MRS-Lip/Cr值、MRS-Lac/Cr值，共9种因素作为自变量，因为DTI-纤维束是根据FA值通过计算机后处理软件得出纤维走形示意图，是为了临床方便直观阅读，而DTI-FA能做到定量分析，故纳入DTI-FA值后就不再纳入DTI-纤维束作为自变量。9个自变量与EEF相关性见表2-13。选择“逐步法”进行多因素线性回归分析，引入回归模型具有统计学意义的自变量有6个：DWI-ADC值、DTI-MD值、DTI-FA值、DTI-RA值、MRS-Cho/Cr值、MRS-Lac/Cr。该6个自变量逐步进入回归模型，模型中F≤0.05则进入“线性回归模型”，F≥0.1则从模型中排除。分析结果显示“MRS-Cho/Cr值、DTI-FA值、MRS-Lac/Cr值、DWI-ADC值”依次进入“线性回归模型”。最先进入模型的自变量与因变量相关性最强，且关系最密切，进入模型的自变量均有统计学意义（*P*<0.05），回归模型如表2-14所示。

**表2-13** **自变量与EEF的相关性**

**Table** **2-13. Correlation between predictors and EEF**

**自变量*P* 值**

**DWI-信号值0.142**

**DWI-ADC值****0.000**

**DTI-MD值****0.002**

**DTI-FA值****0.000**

**DTI-RA值****0.000**

**MRS-Cho/Cr值****0.000**

**MRS-NAA/Cr值0.099**

**MRS-Lip/Cr值0.162**

**MRS-Lac/Cr值****0.015**

**: *P* <0.05，有统计学意义。**

68

**表2-14** **多变量回归模型 e**

Table 2-14. The multivariable regression modele

| 模型 | R R 2 调整 R2 标准估计误差 | |
| --- | --- | --- |
| 1 0.430a 0.185 0.178 | | 5.10168 |
| 2 0.523b 0.273 0.262 | | 4.83488 |
| 3 0.565c 0.319 0.303 | | 4.69988 |
| 4 0.590d 0.348 0.328 | | 4.61473 |
| a. 预测变量： (常量), Cho/Cr 值  b. 预测变量： (常量), Cho/Cr 值, FA 值  c. 预测变量： (常量), Cho/Cr 值, FA 值, Lac/Cr 值  d. 预测变量： (常量), Cho/Cr 值, FA 值, Lac/Cr 值, ADC 值  e. 因变量: EEF | |  |

多元回归统计结果显示共有4个模型，模型4的拟合优度与模型1、2、3相比最佳（0.348> 0.319> 0.273> 0.185）；经过方差分析（表2-15），可以得出模型4的F统计量的概率值为0.000，故因变量EEF与“MRS-Cho/Cr值”、“DTI-FA值”、“MRS-Lac/Cr值”及“DWI-ADC值”之间存在显著线性关系（图2-8～图2-11）。

**表2-15** **方差分析 e**

Table 2 -15. Analysis of variance（ANOVA) e

| 模型 | 平方和 | df | 均方 | F | P |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 回归 | 754.090 | 1 | 754.090 | 28.973 | 0.000a |
| 残差 | 3331.475 | 128 | 26.027 |  |  |
| 总计 | 4085.565 | 129 |  |  |  |
| 2 回归 | 1116.805 | 2 | 558.403 | 23.888 | 0.000b |
| 残差 | 2968.760 | 127 | 23.376 |  |  |
| 总计 | 4085.565 | 129 |  |  |  |
| 3 回归 | 1302.362 | 3 | 434.121 | 19.653 | 0.000c |
| 残差 | 2783.203 | 126 | 22.089 |  |  |
| 总计 | 4085.565 | 129 |  |  |  |
| 4 回归 | 1423.593 | 4 | 355.898 | 16.712 | 0.000d |
| 残差 | 2661.972 | 125 | 21.296 |  |  |
| 总计 | 4085.565 | 129 |  |  |  |

**a. 预测变量：(常量), Cho/Cr 值**

**b. 预测变量：(常量), Cho/Cr值, FA 值**

**c. 预测变量：(常量), Cho/Cr值, FA值, Lac/Cr 值**

**d. 预测变量：(常量), Cho/Cr值, FA值, Lac/Cr值, ADC 值**

**e. 因变量: EEF**

69



**图2-8**  **MRS-Cho/Cr值与EEF相关性散点图**

**Fig.2-8. Scatterplot of EEF distribution correlated with the value of Cho/Cr on MRS.**



**图2** **-9. DTI-FA值与EEF相关性散点图**

**Fig.** **2-9. Scatterplot of EEF distribution correlated with the value of FA on DTI.**

70



**图2-10**  **MRS-Lac/Cr值与EEF相关性散点图**

**Fig.** **2-10. Scatterplot of EEF distribution correlated with the value of Lac: Cr on MRS.**



**图2-11** **DWI-ADC值与EEF相关性散点图**

**Fig.** **2-11. Scatterplot of EEF distribution correlated with the value of ADC on DWI.**

由表2-16可知，在模型4中常量P值为0.274，不具备显著性，因此常量在标准系数中被剔除。最终得出多元线性回归方程为：ý=0.349×X1 -9.676×X2 -2.653 ×

X3+5.242×X4. 变量：ý =EEF；X1=MRS-Cho/Cr值；X2=DTI-FA值；X3=MRS-Lac/Cr值；X4=DWI-ADC值。表2-16中各变量的容差均> 0.1, VIF(方差膨胀因子)均<10，

71

提示四个自变量之间没有出现共线性。同时，本研究的“共线性诊断”（表2-17）中采用特征值来分析自变量间是否存在多重共线性，结果显示没有一个特征值能够同时解释“MRS-Cho/Cr值”、“DTI-FA值”、“MRS-Lac/Cr值”及“DWI-ADC值”，故四者之间无显著共线性，模型符合统计学要求。

**表2-16 多变量回归模型系数 a**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **B** | **标准误差** | **Beta** | **t** | ***P*** | **容差** | **VIF** |
| 1 **(常量)** | **2.937** | **0.788** |  | **3.727** | **0.000** | **1.000** | **1.000** |
| **Cho/Cr** | **0.687** | **0.128** | **0.430** | **5.383** | **0.000** | **0.882** | **1.134** |
| 2 **(常量)** | **9.295** | **1.778** |  | **5.226** | **0.000** | **0.882** | **1.134** |
| **Cho/Cr** | **0.512** | **0.129** | **0.320** | **3.977** | **0.000** | **0.881** | **1.135** |
| **FA 值** | **-12.429** | **3.155** | **-0.317** | **-3.939** | **0.000** | **0.877** | **1.140** |
| 3 **(常量)** | **11.582** | **1.900** |  | **6.095** | **0.000** | **0.995** | **1.005** |
| **Cho/Cr** | **0.505** | **0.125** | **0.316** | **4.028** | **0.000** | **0.687** | **1.455** |
| **FA 值** | **-13.063** | **3.075** | **-0.334** | **-4.248** | **0.000** | **0.718** | **1.392** |
| **Lac/Cr** | **-2.141** | **0.739** | **-0.214** | **-2.898** | **0.004** | **0.915** | **1.093** |
| 4 **(常量)** | **4.036** | **3.672** |  | **1.099** | **0.274** | **0.533** | **1.876** |
| **Cho/Cr** | **0.349** | **0.139** | **0.218** | **2.505** | **0.014** | **1.000** | **1.000** |
| **FA 值** | **-9.676** | **3.336** | **-0.247** | **-2.900** | **0.004** | **0.882** | **1.134** |
| **Lac/Cr** | **-2.653** | **0.756** | **-0.265** | **-3.507** | **0.001** | **0.882** | **1.134** |
| **ADC 值** | **5.242** | **2.197** | **0.236** | **2.386** | **0.019** | **0.881** | **1.135** |
| **a 因变量：EEF** |  |  |  |  |  |  |  |

**Table** **2-16. Coefficient of multivariable regression modela**

**模型非标准化系数**标准系数共线性统计量

**表2-17 共线性诊断 a**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **模型** | **维数** | **特征值** | **条件索引** | **常量** | **Cho/Cr 值** | **FA 值** | **Lac/Cr 值** | **ADC 值** |
| **1** | **1** | **1.823** | **1.000** | **0.09** | **0.09** |  |  |  |
|  | **2** | **0.177** | **3.211** | **0.91** | **0.91** |  |  |  |
| **2** | **1** | **2.668** | **1.000** | **0.01** | **0.03** | **0.01** |  |  |
|  | **2** | **0.298** | **2.992** | **0.01** | **0.63** | **0.08** |  |  |
|  | **3** | **0.034** | **8.831** | **0.98** | **0.34** | **0.91** |  |  |
| **3** | **1** | **3.434** | **1.000** | **0.00** | **0.02** | **0.01** | **0.02** |  |
|  | **2** | **0.319** | **3.282** | **0.00** | **0.65** | **0.03** | **0.13** |  |
|  | **3** | **0.216** | **3.989** | **0.01** | **0.01** | **0.13** | **0.74** |  |

**Table** **2-17. Collinearity diagnosisa**

**方差比例**

72

|  | 4 | 0.031 | 10.541 | 0.98 | 0.31 | 0.84 | 0.11 |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 4 | 1 | 4.400 | 1.000 | 0.00 | 0.01 | 0.00 | 0.01 | 0.00 |
|  | 2 | 0.320 | 3.708 | 0.00 | 0.49 | 0.03 | 0.13 | 0.00 |
|  | 3 | 0.217 | 4.503 | 0.00 | 0.02 | 0.09 | 0.70 | 0.00 |
|  | 4 | 0.056 | 8.861 | 0.03 | 0.41 | 0.41 | 0.14 | 0.12 |
|  | 5 | 0.007 | 24.722 | 0.97 | 0.07 | 0.47 | 0.02 | 0.88 |

**a因变量：EEF**

#### **2.4** 预测剂量学模型的验证

根据计算公式：EEF=η×P×t/V (J/mm3)，实际测得EEF中位数值为：5.1(四分位距：2.7-8.3) J/mm3，通过预测模型EEF=0.349×X1 -9.676×X2 -2.653×X3 + 5.242

×X4，计算出EEF的预测值中位数为：5.8(四分位距：3.9-7.2) J/mm3。对EEF实测值和预测值进行Wilcoxon符号秩检验，差异无统计学意义，*P*> 0.05（表2-18）。

**表2-18. EEF实测值与预测值比较**

**Table** **2-18.** Comparison of the EEF between the actual value and the predicted **value**

**变量**实测值预测值***P* 值**

**EEF(J/mm3)** **5.1(2.7-8.3)** **5.8(3.9-7.2)** **0.190**

**注：P﹥0.05，差异无统计学意义。**

##### **2.4** **EEF**对消融效果的预测

第一部分提示：EEF和消融率成负相关，EEF值越大消融效果越差，EEF值越小消融效果越好。采用ROC曲线分析EEF对消融效果的预测价值（图2-12），参照前期研究结果，结合考虑本部分患者经筛选排除了声通道对剂量学的影响，故消融率应大于总体平均消融率，故设定消融率≥70%为达到治疗效果[**50**]，得出如下结果：曲线下面积：0.788，预测价值*P*=0.000，约登指数最大值：0.452，灵敏度：

58%，特异性：88%，EEF截点值：10.7J/mm3.

73



**图2-12. EEF对消融率的预测**

**Fig.** **2-12. EEF predict fractional ablation**

### **3** 讨论

本研究中与因变量EEF呈线性相关的自变量有6个：DWI-ADC值、DTI-MD值、DTI-FA值、DTI-RA值、MRS-Cho/Cr值、MRS-Lac/Cr。由于“DTI-MD值”及“DTI-RA值”对EEF的贡献很小，且这两个值对EEF的影响从水分子运动原理上讲和DTI-FA值的影响是相似的，故均被剔除回归模型，所以从单个因素来看，虽然这2个变量均对剂量的投放有影响，但影响程度不大。最后进入回归模型的4个自变量为：“MRS-Cho/Cr值”、“DTI-FA值”、“MRS-Lac/Cr值”、及“DWI-ADC值”。关于这四个自变量是怎样影响、为什么会影响超声消融子宫肌瘤的剂量学，在本部分第一节、第二节和第三节已经详细阐述，本节不再赘述。

在本节我们对剂量学的功能MRI预测模型进行了验证，结果提示：预测EEF

中位数值为5.8J/mm3，实测EEF 中位数值为5.1J/mm3，差异无统计学意义

（*P*=0.190）。表明功能MRI预测剂量学模型能有效的对EEF进行预判。通过

ROC曲线分析EEF对消融效果的预测价值，得出功能MRI预测EEF的截点值为10.7J/mm3，如果通过功能MRI预测模型计算出的EEF预测值≥10.7J/mm3应属于超声消融困难的子宫肌瘤。因此，我们最终成功的以EEF为指标建立起功能MRI

74

量化评估超声消融困难子宫肌瘤的方法。

综上所述，本研究结果提示：超声消融子宫肌瘤时，功能MRI的“MRS-Cho/Cr值”、“DTI-FA值”、“MRS-Lac/Cr值”、及“DWI-ADC值”可作为指导临床剂量投放的变量。同时，获得了经验证有效的预测超声消融子宫肌瘤剂量投放的功能MRI剂量学模型：ý=0.349×X1 -9.676×X2 -2.653×X3+5.242×X4（变量：ý=EEF; X1=

MRS- Cho/Cr值；X2=DTI-FA值；X3=MRS-Lac/Cr值；X4=DWI-ADC值）。并最终得到功能MRI预测超声消融困难子宫肌瘤的EEF量化值为：≥10.7J/mm3.

75

## 小 **结**

超声消融困难子宫肌瘤与容易消融子宫肌瘤比较：DWI信号值无差异、DWI-ADC值高、DTI-MD值高、DTI-FA值低、DTI-RA值低、MRS-Cho/Cr值高、MRS-NAA/Cr值无差异、MRS-Lip/Cr值无差异、MRS-Lac/Cr值低；DTI纤维束分类与超声消融难易程度的依次关系为：短稀>长稀>短密>长密。

通过对功能MRI 各参数与剂量学进行多因素线性逐步回归分析，获得功能

MRI预测超声消融子宫肌瘤剂量投放的剂量学模型：ý=0.349×X1 -9.676×X2 -2.653

×X3+5.242×X4（变量：ý=EEF; X1= MRS- Cho/Cr值；X2=DTI-FA值；X3= MRS-

Lac/Cr值；X4=DWI-ADC值）；通过ROC曲线分析EEF对消融效果的预测价值，获得功能MRI预测超声消融困难子宫肌瘤的EEF量化值为：≥10.7J/mm3。

因此，磁共振功能成像能够从肌瘤组织微观结构水平，通过水分子的扩散速度、水分子的扩散方向及组织代谢产物的情况，直观、定量的显示出不同类型子宫肌瘤的差异，从而客观、全面评价超声消融子宫肌瘤难易程度。

76

参考文献

[1] 李发琪, 王智彪, 杜永洪, 等. 高强度聚焦超声“切除”组织的剂量学研究. 生物医学工程学杂志. 2006; 239(04): 839-843.

[2] 李发琪, 杜永洪, 王智彪, 等. HIFU体外块“切除”动物肝脏、肾脏和肌肉的剂量研究. 中国超声医学杂志. 2005; 21(04): 252-255.

[3] Kakuda W, Lansberg MG, Thijs VN, et al. Optimal definition for PWI/DWI mismatch in acute ischemic stroke patients. J Cereb Blood Flow Metab. 2008; 28(5): 887-891.

[4] Fujimoto K, Kido A, Okada T, et al. Diffusion Tensor Imaging (DTI) of theNormal Human Uterus In Vivo at 3 Tesla: Comparison of DTI Parameters in the Different Uterine Layers. J Magn Reson Imaging. 2013; 38(6): 1494-1500.

[5] Glunde K, Artemov D, Penet M F, et al. Magnetic resonance spectroscopy in metabolic and molecular imaging and diagnosis of cancer. Chemical reviews. 2010, 110(5): 3043-3059.

[6] Sala E, Wakly S, Senior E, et al. MRI of malignant neoplasms of the uterine corpus and cervix. Radiologia. 2008; 50(6): 449-461.

[7] Le Bihan D, Turner R, MacFall JR. Effects of intravoxel incoherent motions (IVIM) in steady-state free precession (SSFP) imaging: application to molecular diffusion imaging. Magn Reson Med. 1989; 10(3): 324-337.

[8] Thomassin-Naggara I, Fournier LS, Roussel A, et al. Diffusion-weighted MR imaging of the female pelvis. J Radiol. 2010; 91(3 Pt 2): 431-438; quiz 439-440.

[9] Whittaker CS, Coady A, Culver L, et al. Diffusion-weighted MR imaging of female pelvic tumors: a pictorial review. Radiographics. 2009; 29(3): 759-774; discussion 774-778.

[10] Namimoto T, Awei K, Nakaura T, et al. Role of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of gynecological diseases. Eur Radiol. 2009; 19(3): 745-760.

[11] 郏潜新, 徐俊卿, 任小龙等. 磁共振扩散加权成像在子宫肌瘤高能聚焦超声刀疗

77

效监测的应用.实用放射学杂志.2008;24(5):658-661.

[12] Jacobs MA, Herskovits EH, Kim HS. Uterine fibroids: diffusion-weighted MR imaging for monitoring therapy with focused ultrasound surgery-preliminary study. Radiology. 2005; 236(1): 196-203.

[13] Yamashita Y, Torashima M, Takahashi M, et al. Hyperintense uterine leiomyoma at T2-weighted MR imaging: Differentiation with dynamic enhanced MR imaging and clinical implications. Radiology. 1993; 18(9): 721-725.

[14] Shimada K, Ohashi I, Kasahara I, et al. Differentiation between completely hyalinized uterine leiomyomas and ordinary leiomyomas: three-phase dynamicmagnetic resonance im aging vs diffuse-weighted mri with very smallb factors. J MagnResort Imaging. 2004; 20(1): 97-104.

[15] Tamai K, Koyama T, Saga T, et al. The utility of diffusion-weight Mr imaging for diffrentiating uterine sacomars from benign leiomyomas. Eur Radiol. 2008; 18(4): 723-730.

[16] 陈锦云. 超声消融子宫肌瘤的临床剂量学研究[D]. 重庆: 重庆医科大学生物医学工程学院, 2009.

[17] Le Bihan D. Apparent diffusion coefficient and beyond: what diffusion MR imaging can tell us about tissue structure. Radiology. 2013 Aug; 268(2): 318-322.

[18] Namimoto T, Yamashita Y, Awei K, et al. Combined use of T2-weighted anddiffusion-weighted 3-T MR imaging for differentiating uterine sarcomas from benign leiomyomas. Eur Radiol, 2009. 19(11): 2756-64.

[19] Tamai K, Koyama T, Saga T, et al. The utility of diffusion-weighted MR imaging for differentiating uterine sarcomas from benign leiomyomas. Eur Radiol. 2008; 18(4): 723-730.

[20] Beddy P, Moyle P, Kataoka M, et al. Evaluation of depth of myometrial invasion and overall staging in endometrial cancer: comparison of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. Radiology. 2012; 262(2): 530-537.

[21] Zhao WP, Chen JY, Chen WZ. Effect of biological characteristics of different types of uterine fibroids, as assessed with T2-weighted magnetic resonance imaging, on

78

Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation. Ultrasound Med Biol. 2015;41(2):423-431.

[22] Ellingson BM, Sulaiman O, Kurpad SN. High-resolution in vivo difiusion tensor imaging of the injured cat spinal cord using self-navigated, interleaved, variable density spiral acquisition (SNAILS-DTI). J Magne Reson Imaging. 2010; 28 (9): 1353-1360.

[23] Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, et al. Diffusion tensor imaging: Concepts and applications. J Magn Reson Imaging. 2001; 13(4): 534-546.

[24] Basser PF, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. J Magn Reson. 2011; 213 (1): 560- 570.

[25] Fiocchi F, Nocetti L, Siopis E, et al. In vivo 3 T MR diffusion tensor imaging for detection of the fibre architecture of the human uterus: a feasibility and quantitative study. Br J Radiol. 2012; 85(1019): e1009-1017.

[26] Fujimoto K, Kido A, Okada T, et al. Diffusion Tensor Imaging (DTI) of the Normal Human Uterus In Vivo at 3 Tesla: Comparison of DTI Parameters in the Different Uterine Layers. J Magn Reson Imaging. 2013; 38(6): 1494-5100.

[27] Weiss S, Jaermann T, Schmid P, et al. Three-dimensional Fiber Architecture of the Nonpregnant Human Uterus Determined ex-Vivo Using Magnetic Resonance Diffusion Tensor Imaging. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. 2006; 288(1): 84-90.

[28] van der Graaf M. In vivo magnetic resonance spectroscopy: basic methodology andclinical applications. Eur Biophys J. 2010; 39(4): 527-540.

[29] Burtscher IM, Holtas S. Proton MR spectroscopyin clinical routine. J Magn Reson Imaging. 2001; 13: 560-567.

[30] Okada T, Harada M, Matsuzaki K, et al. Evaluation of female intrapelvic tumors by clinical proton MR spectroscopy. J Magn Reson Imaging. 2001; 13: 912-917.

[31] Chiang IC, Kuo YT, Lu CY, et al. Distinction between high-grade gliomas and

Solitary metastases using peri tumoral 3-T magnetic resonance spectroscopy,

79

Diffusion, and perfusion imagings. Neuroradiology. 2004;46(8): 619-627.

[32] Chiang IC, Hsieh TJ, Chiu ML, et al. Distinction between pyogenic brain abscess and necrotic brain tumour using 3-tesla MR spectroscopy, diffusion and perfusion imaging. Br J Radiol. 2009; 82(982): 813-820.

[33] Mountford C, Lean C, Malycha P, et al. Proton spectroscopy provides accurate pathology on biopsy and in vivo. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2006; 24(3): 459-477.

[34] Takeuchi M, Matsuzaki K, Harada M. Preliminary observations and clinical value of N-acetyl resonances in ovarian tumours using in-vivo proton MR spectroscopy at 3T. European radiology. 2011; 21(12): 2640-2646.

[35] Robboy SJ, Bentley RC, Butnor K, et al. Pathology and pathophysiology of uterine smooth-muscle tumors. Environ Health Perspect. 2000; 108(5): 779–784.

[36] van Zijl PC, Barker PB. Magnetic resonance spectroscopy and spectroscopic imaging for the study of brain metabolism; in Lester DS, Felder CC, Lewis EN (eds): Imaging Brain Structure and Function. New York, New York Academy of Science. 1997, 75–96.

[37] Zietkowski D, Davidson R L, Eykyn T R, et al. Detection of cancer in cervical tissue biopsies using mobile lipid resonances measured with diffusion‐weighted 1H magnetic resonance spectroscopy. NMR in biomedicine. 2010; 23(4): 382-390.

[38] Takeuchi, Mayumi, Kenji Matsuzaki, et al. Differentiation of benign and malignant uterine corpus tumors by using proton MR spectroscopy at 3T: preliminary study. European radiology. 2011; 21(4): 850-856.

[39] Takeuchi M, Matsuzaki K, Harada M. Preliminary observations and clinical value of N-acetyl resonances in ovarian tumours using in-vivo proton MR spectroscopy at 3T. European radiology. 2011; 21(12): 2640-2646.

[40] Mahon M M, Williams A D, Soutter W P, et al. 1H magnetic resonance spectroscopy of invasive cervical cancer: an in vivo study with ex vivo corroboration. NMR in Biomedicine. 2004; 17(1): 1-9.

[41] Lara A.. Brandao, Romeu C. Domingues. 刘筠译. 脑磁共振波谱成像[M]. 天津:

80

天津科技翻译出版公司.2005,10-11.

[42] 韩鸿宾. 临床磁共振成像序列设计与应用[M]. 北京: 北京大学医学出版社. 2003, 101-118.

[43] Lee J H, Cho K S, Kim Y M, et al. Localized in vivo 1H nuclear MR spectroscopy for evaluation of human uterine cervical carcinoma. AJR. American journal of roentgenology. 1998; 170(5): 1279-1282.

[44] Gotsis ED, Fountas K, Kapsalaki E, et al. In-vivo proton MR spectroscopy: The diagnostic possibilities of lipid resonances in brain tumors. Anticancer Res. 1996; 16: 1565-1568.

[45] Celik O, Sarac K, Hascalik S, et al. Magnetic resonance spectroscopy features of uterine leiomyomas. Gynecol Obstet Invest. 2004; 58(4): 194-201.

[46] Walenta S, Wetterling M, Lehrke M, et al. High lactate levels predict likelihood of metastases, tumor recurrence, and restricted patient survival in human cervical cancers. Cancer Res. 2000; 60(4): 916-921.

[47] Alger JR, Frank JA, Bizzi A, et al. Metabolism of human gliomas: Assessment with H-1 MR spectroscopy and F-18 fluorodeoxyglucose PET. Radiology. 1990; 177: 633-641.

[48] Lanfermann HL, Kugel H, Heindel W, et al. Metabolic changes in acute and subacute cerebral infarctions: Findings at proton MR spectroscopic imaging. Radiology. 1995; 196: 203-210.

[49] Kreisberg R: Glucose-lactate interrelations in man. N Engl J Med. 1972; 287: 132- 137.

[50] 秦娟. 超声消融子宫肌瘤对机体创伤及肿瘤局部效应安全性研究[D]. 重庆: 重庆医科大学生物医学工程学院, 2012。

81

**第三部分超声消融困难子宫肌瘤的声学特性及组织病理学研究**

在第二部分我们研究了超声消融困难子宫肌瘤与功能MRI的相关性，在功能影像学的层面上，明确了子宫肌瘤的功能状态会对超声消融子宫肌瘤的剂量学产生影响。从本质上分析，影响超声消融子宫肌瘤剂量学的主要原因是不同类型子宫肌瘤声环境的差异，子宫肌瘤的声环境包括人体组织结构、功能状态及声学特性等。因此，在本部分我们将联合子宫肌瘤的功能MRI表现，进一步研究超声消融困难子宫肌瘤的声学特性与组织病理学特征，以求更全面的评价超声消融困难子宫肌瘤的特点。

目前在组织声学特性研究中，声速、声衰减是最常用的两个检测指标，其检测方法已相当成熟[1**、**2]。而国内外对子宫肌瘤的声速、声衰减等声学性质研究还较少，并且尚无结合子宫肌瘤的组织病理学及功能MRI进行分析。因此，本部分将是一个全新的、具有临床指导意义的研究。

**1材料与方法**

该研究通过重庆医科大学伦理委员会的批准。

**1.1研究对象**

2014年12月-2015年2月在重庆医科大学附属第一医院门诊经超声消融医生和妇科医生初步判断后，不合适超声消融治疗或者患者不愿意选择超声消融治疗，从而接受“子宫肌瘤剔除术”或“子宫全切术”治疗的子宫肌瘤患者38例，术后取其

38个新鲜离体子宫肌瘤标本作为研究对象。

**1.2纳入标准**

（1）18岁以上绝经前女性患者；

（2）经MRI诊断确定为子宫肌瘤患者；

（3）“子宫肌瘤剔除术”患者为术后两年内无生育要求者，“子宫全切术”患者为无生育要求患者；

82

（4）有月经量增多、痛经、腹痛等子宫肌瘤症状，经内科保守治疗无效的患者；

（5）无不可控制的系统性疾病，能耐受手术治疗的患者。

**1.3排除标准**

（1）不同意术前行功能MRI（DWI、DTI及MRS）检查的患者；

（2）有MRI检查及麻醉禁忌症的患者；

（3）术后病理检查为恶性肿瘤或非子宫肌瘤的患者；

（4）月经期、哺乳期和妊娠试验阳性的患者；

（5）肌瘤体积过小，不能进行正常实验检测的患者。

**1.4试剂与设备**

**1.4.1试剂**

**试剂**生产厂家

**2,3,5氯化三苯基四氮唑（TTC）BIOSHARP**

**HE染色液**上海顺强化学试剂有限公司

**苦味酸-天狼猩红染色液**美国**PEPROTECH公司**

**1.4.2设备**

**设备**生产厂家

**JC型聚焦超声肿瘤治疗系统**重庆海扶医疗科技股份有限公司

**数字示波器Tektronix科技有限公司**

**BCU-74-6W水浸式探头线**日本**OLYMPUS公司1.0MHzBCU-74-6W水浸式探头**日本**OLYMPUS公司信号发生器**日本**OLYMPUS公司**

**尼康D7100数码照相机**日本**Nikon公司**

**OLYMPUS光学显微镜**日本**OLYMPUS公司**

**OLYMPUS图像采集分析系统**

**声学检测盛水装置**

**日本OLYMPUS公司**

**重庆亚克力模具制作加工厂**

83

**声学检测标本固定装置**重庆亚克力模具制作加工厂

**石蜡切片机**北京长源实验设备厂

**DWI、DTI成像系统**美国**GE公司**

**MRS成像系统**德国**Siemens 公司**

**Image-Proplus图像分析软件**美国**Media Cybernetics公司**

**1.5设备及主要参数**

（1）JC型聚焦超声治疗系统参数：换能器频率0.8MHz，换能器直径20cm，换能器最大功率400W，物理学焦域1.5mm×1.5mm×8.0mm，焦距18cm；引导超声频率3.5 MHz。

（2）磁共振成像系统参数详见第二部分设备。

**1.6术前MRI检查**

所有患者术前签署知情同意书，行功能MRI（DWI、DTI及MRS）检查。

**1.7标本处理**

子宫肌瘤剔除术或子宫全切术后，将子宫肌瘤标本取出，并即刻将标本放入

4℃冰盒内。30分钟内到实验室，然后根据各项实验所需将肌瘤组织分为4份，分别用于声学检测、HIFU照射、密度测量和病理检查。

**1.8标本声学检测**

首先在盛水装置（长26cm，宽21cm，高11.5cm，盛水体积6279ml）中加入脱气水，按照0.9%生理盐水的配置比例，在脱气水中加入相应量的工业用NaCl

（约56.51g），混匀溶解，将盛水装置中脱气生理盐水加热至37℃。连接声速、声衰减测量装置，在示波器上读取未插入子宫肌瘤组织之前P0、T0值。然后将肌瘤实验标本切割加工处理成长、宽大于水浸式探头的方体规则组织，测量组织厚度D值，并将切割后的标本固定于固定装置中，再缓慢将固定装置放入盛水装置中（注意不要碰到水浸式探头），并在示波器上读取放入子宫肌瘤组织后P1、T1。

84

根据P0、P1、T0、T1及组织厚度D计算出组织声速、声衰减值。测量装置及方法见图：3-1, 3-2。

本实验水浸式脉冲插入取代法的工作原理是[**3**]：设定发射、接收换能器的频率为1MHz，水温37℃。当在浸没于水中的发射与接收换能器T0与T1之间声程上插人厚度为D的组织样品时，T2接收到的声脉冲幅值及在时域中的位置均较样品插入之前发生变化。设标本和水中的声速分别示以Cs与Cw, 置入样品引起的脉冲时移为△t，则有：

C*s* 

*DCw*

*D*Δ*tCw*

式中：Cs为标本声速；D为标本厚度；Cw为水中的声速，水温37℃、发射、接收换能器的频率为1MHz时，Cw值=1540m/s[**4**]；△t=T1- T0。

**  20 lg

*P* 0  1

*p*1 *D*

式中：α为声衰减；P0为插入标本前示波器显示的峰-峰值；P1为插入标本后示波器显示的峰-峰值；D为标本厚度。

**1.9 HIFU照射离体标本**

将肌瘤标本放置于在盛满脱气水的透声水囊中，并将标本固定。通过超声监控将焦点选择在距肌瘤内中间位置处进行超声照射。照射参数为：功率300W，单点照射时间2s，共照射2次。运用HIFU设备自带软件于照射后勾画出灰度范围

（mm2）。照射结束后沿超声照射点长轴切开标本，得到超声照射最大截面，随后将切开的组织摊开平放于盛有1%TTC 染色液的染色盒中并密封，轻柔平稳放入

37℃恒温加热装置中，孵育30-40min。生理盐水冲洗干净然后观察：坏死部分染色后呈白色，未坏死部分染色后呈红色，以直尺作为参照，采用2410万像素Nikon数码相机垂直对准标本拍照成像，然后使用HIFU设备自带软件勾画并按参照物比例计算出坏死范围（mm2），如图3-3。

**1.10标本密度测量**

首先将肌瘤组织放于电子天平上，测量出组织的重量W（g）。根据阿基米德

85

原理，在25ml（最小刻度0.5ml）量筒中加入适量水，记录放入肌瘤组织之前刻度

V0；再将肌瘤组织放入，记录放入后刻度V1，肌瘤组织体积V= V1- V0（ml）。肌瘤组织密度d=W/V（g/ml）。

**1.11标本HE染色和苦味酸-天狼猩红染色**

将石蜡包埋的肌瘤组织每块切4张厚约6μm的切片，其中2张用于HE染色，

2张用于苦味酸-天狼猩红染色。其余密封保存。

HE染色操作步骤如下：

（1）将切片置于60℃烤箱中烘烤2.5h，二甲苯15min×3脱蜡；

（2）将切片置于70%-100%梯度酒精中各5min，蒸馏水中15min水化；

（3）将切片置于苏木素染液中5-10min，用自来水冲去多余染液；

（4）将切片先后置于1%盐酸酒精和氨水中浸泡至细胞核变蓝；

（5）1%伊红染色5min；

（6）将切片置于70%-100%梯度酒精中各5-10min脱水处理；

（7）将切片置于二甲苯Ⅰ、Ⅱ中各10min透明；

（8）干燥后树胶封片。

苦味酸-天狼猩红染色操作步骤如下：

（1）切片脱蜡至水；

（2）苏木素染15分钟；

（3）流水冲洗返蓝；

（4）0.4%苦味酸-天狼猩红染液染色30分钟；

（5）蒸馏水速洗2次；

（6）无水酒精脱水，二甲苯透明，树胶封片。

**1.12病理图片细胞计数方法**

使用美国Media Cybernetics公司开发的Image-Proplus图像分析软件，对电子显微镜下摄取的40×10倍HE染色病理图片进行细胞定量计数，要求所有图片必须在完全相同的显微镜条件下手动设置参数进行拍摄，并采用定义class、自动计数法，进行视野内细胞定量测量。见图3-4。

86

**1.13分组**

利用第二部分功能MRI预测剂量学模型，计算出EEF的预测值，根据功能

MRI 预测超声消融困难子宫肌瘤的EEF 量化值为≥10.7J/mm3，故将EEF 值

≥10.7J/mm3的病例纳入超声消融困难肌瘤组；EEF值<10.7J/mm3的病例纳入超声消融容易肌瘤组。

**1.14统计方法**

统计分析由SPSS19.0（IBM公司，美国）统计软件完成。正态分布数据采用均数±标准差（X±S）表示，非正态分布数据采用中位数和四分位距表示。正态分布数据之间的比较采用独立样本T检验，非正态分布数据之间的比较采用秩和检验（Mann-Whitney U检验），分类资料间的比较采用卡方检验（X2检验），以*P*<0.05为差异有统计学意义。正态分布数据之间的相关性采用Pearson 相关性分析，以

*P*<0.05为相关性有统计学意义。

**2结果**

**2.1患者及肌瘤情况**

共38例患者行“子宫肌瘤剔除术”或“子宫全切术”。其中1例患者术后病理证实为子宫腺肌病，1例患者证实为子宫平滑肌肉瘤。其余36例中同时具备声学检测结果、组织病理学结果及功能MRI结果的患者共27例，故27个子宫肌瘤标本纳入本研究。按照预测剂量标准分组：困难消融肌瘤组10例，容易消融肌瘤组17例。两组间的年龄、体重指数、肌瘤最大径均无统计学差异（*P*> 0.05）；功能MRI各项参数比较：DWI-ADC值、DTI-MD值、DTI-FA值、DTI-RA值、MRS-Cho/Cr值、MRS-Lac/Cr值比较差异有统计学意义（*P*<0.05），MRS-NAA/Cr值、MRS-Lip/Cr值比较差异无统计学意义（*P*> 0.05）；剂量学功能MRI预测模型预测EEF值，困难消融组明显高于容易消融组，差异有统计学意义（*P*<0.05）。详见基线资料表3-1。

87

**表 3-1** **困难消融和容易消融肌瘤患者的基线资料**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **变量** | **困难消融肌瘤组** | **容易消融肌瘤组** | ***P* 值** |
| **患者数量（例）** | **10** | **17** |  |
| **年龄（岁）** | **35.9±6.5（26.0-47.0）** | **40.0±7.8（22.0-50.0）** | **0.174** |
| **体重指数（Kg/cm2）** | **21.4±3.1（15.0-25.6）** | **22.8±2.6（19.2-27.3）** | **0.212** |
| **肌瘤最大径（mm）** | **56.8±13.9（42.0-79.0）** | **59.0±8.7（42.0-71.0）** | **0.616** |
| **DWI-ADC 值（×10-3mm2/s）** | **1.66±0.28（1.19-2.24）** | **1.31±0.16（1.04-1.68）** | **0.004＊** |
| **DTI-MD 值（×10-3mm2/s）** | **1.67±0.24（1.30-2.11）** | **1.31±0.12（1.08-1.58）** | **0.001＊** |
| **DTI-FA 值** | **0.31±0.09（0.15-0.43）** | **0.40±0.10（0.26-0.64）** | **0.029＊** |
| **DTI-RA 值** | **0.27±0.08（0.15-0.39）** | **0.35±0.09（0.21-0.59）** | **0.034＊** |
| **DTI-纤维束（长密** | **0/0/4/6** | **6/5/5/1** | **0.003＊** |
| **/短密/长稀/短稀）** |  |  |  |
| **MRS-Cho/Cr 值** | **8.30（6.73-11.87）** | **3.80（3.11-5.57）** | **0.001＊** |
| **MRS-NAA/Cr 值** | **0.73（0.52-1.29）** | **0.62（0.53-0.76）** | **0.466** |
| **MRS-Lip/Cr 值** | **0.83（0.75-1.14）** | **0.88（0.66-1.00）** | **0.563** |
| **MRS-Lac/Cr 值** | **0.67（0.00-0.91）** | **0.98（0.66-1.40）** | **0.037＊** |
| **预测 EEF（J/mm3）** | **11.8（10.9-14.9）** | **6.9（4.5-9.0）** | **0.000＊** |

**Table** **3-1. Baseline data of patients with uterine fibroids being difficult to be ablated, and being easy to be ablated**

**注：数据采用均值±标准差（最小值-最大值）或中位数（四分位距）表示；＊*p*<0.05，差异有统计学意义。**

**2.2肌瘤组织密度**

困难消融肌瘤组的组织平均密度为1.01±0.05(0.95-1.08) g/ml，低于容易消融肌瘤组的组织平均密度：1.10±0.12(0.96-1.45) g/ml，差异有统计学意义（*P*<0.05）。见表3-2。

88

**表3-2** **困难消融肌瘤与容易消融肌瘤的组织密度**

Table 3-2. Tissue density of uterine fibroids being difficult to be ablated, and being easy to be ablated

| 变量 | 困难消融肌瘤组 | 容易消融肌瘤组 | P 值 |
| --- | --- | --- | --- |
| 肌瘤数量（个）  组织密度（g/ml） | 10  1.01±0.05(0.95-1.08) | 17  1.10±0.12(0.96-1.45) | 0.032 |

**注： 数据采用均值±标准差（最小值-最大值）表示；*P*<0.05， 差异有统计学意义。**

**2.3 HIFU照射中及照射后肌瘤组织变化**

离体肌瘤组织在HIFU照射过程中，引导超声显示靶区内的灰度呈明显团块状增加，通过JC型聚焦超声肿瘤治疗系统中控台电脑自带软件进行测量，困难消融肌瘤照射后的平均灰度范围小于容易消融肌瘤照射后的平均灰度范围，差异有统计学意义（*P*<0.05）。详见表3-3，图3-5。

HIFU照射后靶区内组织呈灰白色，靶区外无明显变化，TTC染色显示靶区内坏死区域无明显着色，周围无坏死区域呈红染，边界较清楚。困难消融肌瘤照射后的平均坏死范围小于容易消融肌瘤照射后的平均坏死范围，差异有统计学意义（*P*<0.05）。详见表3-3，图3-5。

困难消融肌瘤组和容易消融肌瘤组的灰度范围均大于其坏死区域的范围，但灰度范围和坏死范围呈明显的正相关(R=0.903, *P*=0.000)，见图3-6。

**表3-3** **困难消融肌瘤与容易消融肌瘤在HIFU照射中的灰度范围及照射后的坏死范围**

Table 3-3. The gray scale change area and necrosis area in two groups of uterine fibroids during and after HIFU procedure

| 变量 | 困难消融肌瘤组 | 容易消融肌瘤组 | P 值 |
| --- | --- | --- | --- |
| 肌瘤数量（个）  灰度范围（mm2） | 10  42.6±17.8(13.3-68.8) | 17  68.2±23.2(30.4-115.2) | 0.006 |
| 坏死范围（mm2） | 22.3±13.1(5.2-47.4) | 43.8±21.8(10.6-86.7) | 0.009 |

**注： 数据采用均值±标准差（最小值-最大值）表示；*P*<0.05，差异有统计学意义。**

89



**图3-6** **灰度范围和坏死范围呈正相关**

**Fig.3-6. The gray scope range and necrosis range are positively relative.**

**2.4标本声学检测结果**

采用水浸式脉冲插入取代法，测得所有标本发射与接收换能器T0与T1之间脉冲时移为△t 的均值为：0.15±0.07（0.02-0.28）µs，标本平均厚度为：9.9±3.2

（3.5-16.2）mm，插入标本前、后示波器显示的峰-峰值之比（P0/P1）的均值为：1.19±0.15（1.01-1.58），水温37℃、频率1MHz时水的声速Cw值=1540m/s。把以上结果代入声速、声衰减公式，分组后得出：困难消融肌瘤组的声速和声衰减均小于容易消融肌瘤组，差异有统计学意义（*P*<0.05），详见表3-4。

90

**表3-4** **困难消融肌瘤与容易消融肌瘤声速、声衰减比较**

Table 3-4. Comparison of acoustic velocity and acoustic attenuation of uterine fibroids being difficult to be ablated, and being easy to be ablated

| 变量 | 困难消融肌瘤组 | 容易消融肌瘤组 | P 值 |
| --- | --- | --- | --- |
| 肌瘤数量（个）  声速（m/s） | 10  1561±12(1548-1582) | 17  1576±16(1551-1610) | 0.017 |
| 声衰减（dB/cm） | 1.15±0.52(0.51-2.22) | 1.98±0.82(0.98-3.63) | 0.008 |

**注： 数据采用均值±标准差（最小值-最大值）表示；*P*<0.05，差异有统计学意义。**

**2.6肌瘤组织病理学检查结果**

困难消融肌瘤标本HE染色的组织结构大体表现为：低倍镜下肌瘤内平滑肌细胞较多，纤维组织很少。在其中一个肌瘤标本中见到纤维基质内出现嗜碱性，染成淡蓝色的黏液样物质；其中一个肌瘤标本出现大小不等的囊腔；另一个标本细胞高度水肿，血管明显扩张。高倍镜下肌瘤内细胞较丰富，瘤细胞的大小、形态较为一致，大部分标本核呈梭形，染色常偏深，但染色质细小、分布均匀，细胞无或有轻度的不典型性，无或偶见核分裂像。通过Image-Proplus图像分析软件对电子显微镜下摄取的10×40倍HE染色病理图片进行细胞计数，困难消融肌瘤组标本的细胞数量均数为：384±46（322-450）个，见表3-5。

容易消融肌瘤标本HE染色的组织结构大体表现为：低倍镜下肌瘤平滑肌细胞排列稀疏，部分呈典型的编织状排列，部分呈束状排列，胶原纤维将平滑肌细胞分割，胶原纤维量较多，但粗细不一，在其中三例标本中发现散在的坏死变性组织。高倍镜下部分肌瘤平滑肌细胞形态较一致，细胞核较大且淡染，形态大小较一致，细胞间胶原纤维多；部分肌瘤平滑肌细胞形态差异较大，细胞核明显增大且多淡染，形态大小不一致，细胞间胶原纤维较多且较粗大。通过Image-Proplus图像分析软件对电子显微镜下摄取的10×40倍HE染色病理图片进行细胞计数，容易消融肌瘤组标本的细胞数量均数为：171±55（89-261）个，容易消融肌瘤组标本细胞数量明显少于困难消融组，差异有统计学意义（*P*<0.05），见表3-5。两组细

91

胞数量比较见示意图3-7。

**表3-5** **困难消融肌瘤与容易消融肌瘤HE染色细胞计数比较**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **变量** | **困难消融肌瘤组** | **容易消融肌瘤组** | **P 值** |
| **标本数量（个） 细胞计数（个）** | **10**  **384±46（322-450）** | **17**  **171±55（89-261）** | **0.000** |

**Table** **3-5. Comparison of the number of cells of uterine fibroids being difficult to be ablated, and being easy to be ablated on HE staining image**

**注： 数据采用均值±标准差（最小值-最大值）表示；*P*<0.05， 差异有统计学意义。**

由于HE染色不能完全将胶原纤维和平滑肌纤维区分开，因此本研究又采用对胶原纤维较特异的苦味酸-天狼猩红染色（图3-8），结果显示，肌瘤胶原纤维呈猩红色，平滑肌纤维呈黄色。困难消融组肌瘤，胶原纤维较少，散在分布，平滑肌纤维相对丰富，呈团状分布。容易消融组肌瘤胶原纤维相对较多，粗大纤维和细小并排列紊乱的纤维均可见，平滑肌纤维较少，呈散在分布，部分肌瘤还可见变性组织留下的间隙。

**3讨论**

本部分联合患者术前子宫肌瘤的功能MRI表现，采用术后离体子宫肌瘤标本研究超声消融困难子宫肌瘤的声学特性与组织病理学特征。经第二部分功能MRI预测剂量学模型，计算出每个肌瘤的EEF预测值，再根据功能MRI预测超声消融困难子宫肌瘤的EEF量化值为≥10.7J/mm3，将子宫肌瘤分为困难消融组和容易消融组。从分组结果可以看出：困难消融组10例，所占比例为37.0%（10/27），该结果大于第二部分研究中困难消融肌瘤所占比例（21.9%, 30/137），其原因是本部分研究对象是不合适超声消融治疗或者患者不愿意选择超声消融治疗，从而接受“子宫肌瘤剔除术”或“子宫全切术”治疗的子宫肌瘤患者，而不合适超声消融治疗的主要原因有术前初步评价肌瘤为消融困难、消融效果不满意。因此，本部分的困难消融肌瘤所占比例会高一些。

本研究发现困难消融和容易消融肌瘤在密度、声学特性、组织病理学、功能

MRI 表现上有较大差异，HIFU 消融两组离体标本的结果亦差异明显。说明子宫

92

肌瘤的声环境对超声消融的剂量学具有重要的影响。

本研究结果显示，困难消融肌瘤的密度较低，组织结构以细胞成分为主，胶原纤维含量较少，声速和声衰减均低于容易消融肌瘤。超声波衰减主要因为声波被传播中的介质所吸收，声波可以使组织中的粒子发生移位及碰撞摩擦，从而使机械能转换为热能被组织吸收[**5**]。因此，这类低声衰减的肌瘤组织对超声波的吸收减少，声波能量转换为热能也减少，组织的升温效应也将下降[**6**]，超声消融时需要较高的能量。大多数软组织的声速与水较接近，为1500m/s左右，胶原含量多的组织声速增高[**7**]；水的超声吸收系数比胶原含量多的组织低得多，正因为如此，细胞成分多、密度低、含水量高的困难消融肌瘤组织就表现出较低的超声声速和声衰减。而容易消融的肌瘤胶原纤维含量较高，细胞成分少，含水量少，故其声速大，声衰减大，声速大则声阻抗高[**8**]，从而有利于超声能量的沉积**。**总之，不同类型子宫肌瘤组织的细胞及胶原纤维含量不同，使其具有不同的组织声学参数，最终导致了超声消融难易程度的差异。

患者术前功能MRI提示：超声消融困难肌瘤组的DWI-ADC值、DTI-MD值、MRS-Cho/Cr值高于容易消融肌瘤组；DTI-FA值、DTI-RA值、MRS-Lac/Cr低于容易消融肌瘤组；DTI纤维束分类在两组间也有差异，难消融组短稀型多、易消融组长密型多。该结果与本研究的第二部分结果一致。进一步结合本部分组织病理学和声学特性分析，困难消融组肌瘤含细胞成分多，纤维成分少，细胞间的水分子交换量大，细胞间隙水分子含量相对较高，细胞外的水可以相对自由扩散，水分子各向异性程度小，可追踪到的同向的水分子较少，故ADC值和MD值较高，

FA值和RA值较低；纤维成分少，所以在DTI上表现出纤维束类型呈短稀类型。同时因为组织密度低，含水量丰富，因此声速和声衰减都比容易消融肌瘤低，声速和声衰减低，导致声波不容易被组织吸收，超声能量不容易沉积从而转化为热能少，故超声消融这类肌瘤需要能量比较大。另外，因为困难消融肌瘤细胞含量较高，且在高倍镜下观察有轻度的不典型性，所以反映细胞膜的运转和细胞增殖的MRS-Cho/Cr值高于容易消融肌瘤组；部分容易消融肌瘤组织病理学可见散在的坏死变性组织，所以反映肌瘤内部存在变性坏死，代表无氧酵解的最终产物的MRS-Lac/Cr值在这类肌瘤中会高于困难消融的子宫肌瘤。

照射离体标本时，其反映的主要是肌瘤组织结构对超声消融的影响[**9**]。本研

93

究结果显示：困难消融肌瘤组无论是灰度变化的范围，还是术后的实际坏死范围，均较容易消融肌瘤组低。而两组的灰度范围均大于各自组的实际坏死范围，究其原因可能是：测量灰度变化的范围是在照射后即刻测量，靶组织温度升高后，组织液产生气泡，导致灰度明显增加，灰度范围会比较大，但在5-10分钟后，由于气泡的弥散或消失，灰度明显减弱，范围缩小，此时靶组织的灰度才可能提示为坏死组织的直接表现。

94

## 小 **结**

本部分结合子宫肌瘤多模态MRI表现，研究了超声消融困难子宫肌瘤的声学特性与组织病理学特征。困难消融子宫肌瘤的密度、声速、声衰减明显低于容易消融子宫肌瘤；困难消融子宫肌瘤的组织病理学主要表现为肌瘤内富含平滑肌细胞，胶原纤维含量少，个别肌瘤内出现黏液样变性或囊性变或红色样变性；同时，

HIFU照射困难消融肌瘤的离体标本时坏死范围明显小于容易消融肌瘤。综上所述，声学和病理结果进一步解释了功能MRI表现多样的原因。

95

参考文献

[1] Keshavarzi A, Vaezy, Kaczkowski PJ, et al. Attenuation coefficient and sound speed in human myometrium and uterine fibroid tumors. J Ultrasound Med. 2001; 20(5): 473-480.

[2] Bhatia KG, Singh VR. Ultrasonic characteristics of leiomyoma uteri in vitro. Ultrasound Med Biol. 2001; 27(7): 983-987.

[3] 冯若. 哺乳动物组织的超声性质研究进展. 应用声学. 1984; 8(1): 1-7.

[4] 万明习, 王素品, 宗瑜瑾, 等. 生物医学超声实验[M]. 西安交通大学出版社. 2010: 71-72.

[5] 严碧歌. 肌肉组织超声传输衰减特性的研究. 压电与声光. 2008; 30(2): 236-238.

[6] Humphrey VF. Ultrasound and matter--physical interactions. Prog Biophys MolBiol. 2007; 93: 195-211.

[7] Miklos Z. Tomy Varghese, M. A. Kliewer. *Ex-vivo* ultrasound attenuation coefficient for human cervical and uterine tissue from 5-10 MHz. Ultrasonics. 2011; 51(4): 467-471.

[8] 杨瑞科, 陈启敏． 软组织成分含量对超声衰减特性影响的实验分析． 陕西师范大学学报. 1993; 21(2): 34-37.

[9] Zhao WP, Chen JY, Zhang L, et al. Feasibility of ultrasound-guided high intensity focused ultrasound ablating uterine fibroids with hyperintense on T2-weighted MR imaging. Eur J Radiol. 2013; 83(1): e43-49.

96

# 全文总结

超声消融作为一种非侵入性手段治疗子宫肌瘤，由于其安全有效、创伤小、保留器官、不影响内分泌等特点，在临床的应用日益广泛。前期临床研究结果提示：部分肌瘤超声消融困难，需要能量高，而且增大剂量仍达不到理想的消融体积，不适合超声消融治疗。所以，本研究通过分析影响超声消融子宫肌瘤声环境的因素，如：超声消融声通道，肌瘤的功能状态、组织结构及声学特性等，明确了超声消融困难子宫肌瘤的特点，从而为超声消融术前筛选困难消融子宫肌瘤提供了预测策略。

研究内容：（1）通过回顾性研究超声消融子宫肌瘤疗效与能效因子（EEF）的关系，并通过多因素分析判断影响EEF的因素，以EEF为指标初步建立预测量化评估超声消融困难子宫肌瘤的方法；（2）通过超声消融困难子宫肌瘤剂量学与功能MRI（DWI、DTI、MRS）的相关性研究，建立功能MRI预测超声消融子宫肌瘤的剂量学模型，并通过功能MRI预测超声消融困难子宫肌瘤的EEF值；（3）联合子宫肌瘤功能MRI表现，进一步研究超声消融困难子宫肌瘤的声学特性与组织病理学特征，全面评价超声消融困难子宫肌瘤的特点。

研究结果如下：

（1）常规MRI预测超声消融困难子宫肌瘤的EEF量化值为：≥10.9J/mm3。经验证有效的预测超声消融子宫肌瘤剂量投放的剂量学模型：ý=0.233×X1 +5.623×X2- 0.235×X3+2.648×X4，变量：ý=EEF；X1=肌瘤腹侧面到皮肤的距离；X2=肌瘤

T1WI增强强化类型（轻度强化=1、不均匀强化=2、均匀强化=3）；X3=肌瘤最大径；X4=肌瘤T2WI信号强度（低信号=1、等信号=2、不均匀高信号=3、均匀显著高信号=4、均匀轻度高信号=5）。

（2）超声消融困难子宫肌瘤与容易消融子宫肌瘤比较：DWI信号值无差异、DWI-ADC值高、DTI-MD值高、DTI-FA值低、DTI-RA值低、MRS-Cho/Cr值高、MRS-NAA/Cr值无差异、MRS-Lip/Cr值无差异、MRS-Lac/Cr值低；DTI纤维束分类与超声消融难易程度的依次关系为：短稀>长稀>短密>长密。

（3）功能MRI 预测超声消融子宫肌瘤剂量投放的剂量学模型：

ý=0.349×X1-9.676×X2 -2.653×X3 +5.242×X4（变量：ý=EEF；X1=MRS-Cho/Cr值；

97

X2=DTI-FA值；X3=MRS-Lac/Cr值；X4=DWI-ADC值）；功能MRI预测超声消融困难子宫肌瘤的EEF量化值为：≥10.7J/mm3.

（4）困难消融子宫肌瘤的密度、声速、声衰减明显低于容易消融子宫肌瘤；困难消融子宫肌瘤的组织病理学主要表现为肌瘤内富含平滑肌细胞，胶原纤维含量少，个别肌瘤内出现黏液样变性或囊性变或红色样变性；HIFU照射困难消融肌瘤的离体标本时坏死范围明显小于容易消融肌瘤。声学和病理结果进一步解释了功能MRI表现多样的原因。

综上所述，影响超声消融量效关系的因素，包括肌瘤的组织结构、细胞功能状态、声学特性以及超声消融声通道等所有影响超声能量传播和沉积的因素。利用常规MRI预测，可以从声通道、组织结构及血液供应方面初步判断超声消融子宫肌瘤的难易程度；利用功能MRI可以在分子水平预测肌瘤组织对超声消融的敏感性。总之，本研究成功建立了超声消融子宫肌瘤的剂量学模型，并为术前筛选超声消融困难的子宫肌瘤提供了预测策略，从而，从剂量学和适应证两方面优化了超声消融子宫肌瘤的临床应用方案。

超声消融困难子宫肌瘤的预测策略：（1）常规MRI预测超声消融子宫肌瘤剂量投放的剂量学模型：ý=0.233×X1+5.623×X2 -0.235×X3 +2.648×X4（各变量如前所述）。若EEF值≥10.9J/mm3，预测肌瘤消融难度大，且EEF值越高越难消融，建议行功能MRI检查，进一步判断。（2）功能MRI预测剂量投放的剂量学模型：ý=0.349×X1-9.676×X2 -2.653×X3 +5.242×X4（各变量如前所述）。若EEF值≥10.7 J

/mm3，预测不适合超声消融。（3）对常规MRI增强检查造影剂有过敏史或有肝肾损害风险的患者，可不使用增强MRI而采用功能MRI预测其子宫肌瘤超声消融的难易程度。

98

# 局限性与展望

本研究在功能MRI的研究中，困难消融组的样本量与对照组比较相对较少，今后的进一步研究中应扩大样本量；本研究对剂量学预测模型中的每个自变量没有进行权重分析，在今后深入研究时，希望能得到每个自变量定量影响剂量学的结果；本研究对两个剂量学模型没有进行优劣性比较，进一步研究时可以比较两个模型的准确性、时间成本、卫生经济学等方面，为临床医生提供更全面的参考依据，从而为患者提供更合理的指导。

99

# 附 图

**第一部分附图**



**图1-1** **肌瘤腹侧面距皮肤最短距离、肌瘤背侧面距骶尾骨最短距离及腹壁厚度测量方法**

**Fig.1-1. The measurement of distance from uterine fibroid ventral side to skin, uterine fibroid dorsal side to sacrum and abdominal wall thickness.**



**图1-2. 治疗前T2WI失状位MRI: A低信号、B等信号、C不均匀高信号、**

**D均匀轻度高信号、E均匀显著高信号**

**Fig.1-2. T2-weight sagittal MRI before treatment: A, hypointense; B, isointense; C-E, hyperintense: C is heterogeneous; D-E are homogeneous. D, slightly homogeneous hyperintense fibroid; E, markedly homogeneous hyperintense fibroid.**

100



**图1-3. MRI增强强化程度分类：A1-3、B1-3、C1-3分别为注射造影剂后20秒、40秒、60秒时的增强MRI影像，A轻度强化、B为不均匀强化，C均匀强化。**

**Fig.1-3. Dynamic contrast-enhanced axial T1-weight MRI before treatment: A1-3, B1-3 and C1-3 are images acquired at 20, 40, and 60 seconds after contrast injection (from left to right).**

**A, fibroid shows slight enhancement; B, fibroid shows irregular enhancement; C, fibroid shows progressive enhancement.**

101

**第二部分附图**



**图2-1. DWI信号值及ADC值测量：A子宫肌瘤和正常子宫肌层DWI信号值（见红线框内）；**

**B子宫肌瘤和正常子宫肌层ADC值（见红线框内）。**

**Fig.2-1. The measurement of DWI signal and ADC:** A**, DWI signal of uterine fibroid and myometrium (red line box).** B**, ADC of uterine fibroid and myometrium (red line box).**

102



**图2-2. 困难消融肌瘤和容易消融肌瘤的DWI信号值及ADC值比较：A困难消融肌瘤，B容易消融肌瘤；A1, DWI信号值127.95和B1, DWI信号值136.17差异不大（见红线框内）；**

**A2, ADC值1.66×10-3mm2/s明显高于B2, ADC值1.07×10-3mm2/s（见红线框内）。**

**Fig.2-2. Comparison of the DWI signal and ADC between uterine fibroids being difficult to be ablated and being easy to be ablated: A, uterine fibroids with difficulty in ablation by HIFU. B, uterine fibroids being easily to be ablated. A1, The value of DWI signal is 127.95. B1,**

**The value of DWI signal is 136.17.** No significant difference was observed between A1 **and B1. A2, The value of ADC is 1.66×10-3mm2/s.** B2**, The value of ADC is 1.07×10-3mm2/s.** A2 was significantly higher than B2**（red line box）.**

103



**图2-3. DTI的MD值、FA值及RA值测量：**A**，DTI图，B子宫肌瘤和正常子宫肌层MD值（见红线框内）；C子宫肌瘤和正常子宫肌层FA值（见红线框内）; D子宫肌瘤和正常子宫肌层RA值（见红线框内）。**

**Fig.2-3. The measurement of MD, FA and RA on DTI:** **A1, shows the DTI image.** **B, MD of uterine fibroid and myometrium(red line box).** **C, FA of uterine fibroid and myometrium(red line box).** D**, RA of uterine fibroid and myometrium(red line box).**



**图2-4. DTI 纤维束分类：1-4：长密、短密、长稀、短稀；A判断稀或者密，B判断长或者短，**

**A1和A2密、A3和A4稀，B1和B3长、B2和B4短。**

**Fig.** **2-4. The type of fiber on DTI. 1-4：Long and dense/Short and dense/Long and loose/Short and loose.** A**，Identifying the dense or loose.** B**，Identifying the long or short.** A1 and **A2**

**Are dense.** A3 and A4 **are loose.** B1 and B3 **are long.** B2 and B4 are **short.**

104



**图2-5. 困难消融肌瘤和容易消融肌瘤DTI比较：**A**困难消融肌瘤，B容易消融肌瘤；A1和B1 DTI图，A2和B2显示困难消融肌瘤MD值大于容易消融肌瘤（见红线框内），A3、A4和B3、B4显示困难消融肌瘤FA及RA值小于容易消融肌瘤（见红线框内），A5、A6显示困难消融肌瘤的纤维束为短稀型，B5、B6显示容易消融肌瘤的纤维束为长密型**

**Fig.** **2-5. Comparison of the DTI between uterine fibroids being difficult to be ablated and being easy to be ablated.** A**，uterine fibroid being difficult to be ablated.** B, uterine fibroid **being**

**Easy to be ablated.** DTI image are shown on A1 **and B1.** A2 and B2 show the MD **of uterine fibroid being difficult to be ablated is higher than that of being easy to be ablated (red line box). A3, A4 and B3, B4 show the FA and RA of uterine fibroid being difficult to be ablated is lower than that of being difficult to be ablated (red line box).** A5 and A6 show the type of **fiber in uterine fibroid being difficult to be ablated is short and loose.** B5 and B6 show the **type of fiber in uterine fibroid being easy to be ablated is long and dense.**

105



**图2-7. 困难消融肌瘤和容易消融肌瘤的MRS比较：A困难消融肌瘤，B容易消融肌瘤；**

**A1和B1肌瘤MRS图，A2和B2肌瘤代谢物与Cr的比值（见红线框内）。B1的Cho/Cr**

**值明显大于B2, Lac/Cr值明显小于B2; NAA/Cr值和Lip/Cr值在B1和B2之间差异不明显。**

**Fig.2-7. Comparison of MRS between uterine fibroids being difficult to be ablated and being easy to be ablated.** A, uterine fibroid being difficult to **be ablated.** B, uterine **fibroid being easy to be ablated.** A1 and B1 are map **of MRS.** A2 and B2 are ratio of **metabolic substance and Cr (red line box).** Cho/Cr of (B1) is significantly higher than that of **B2.** Lac/Cr **of B1 is significantly lower than that of B2.** No significant difference was **observed between NAA/Cr and Lip/Cr.**

106

**第三部分附图**



**图3-1** **声速、声衰减测量装置**

**Fig.** **3-1. The device for measuring acoustic velocity and acoustic attenuation.**



**图3-2** **声速、声衰减测量方法**

**Fig.** **3-2. The method for measuring acoustic velocity and acoustic attenuation.**

107



**图3-3** **软件勾画测量子宫肌瘤离体标本HIFU照射后坏死范围**



**Fig.** **3-3. Outlining and measuring necrosis area of ex vivo specimen of uterine fibroid with software after HIFU ablation**

**图3-4. HE染色图片细胞计数：细胞核HE染色呈蓝色，Image-Proplus图像分析软件对细胞核自动识别并圈以红线框，计算出该视野内的细胞数量为332个（见绿线框内）。**

**Fig.** **3-4. Cells count of HE staining image：nuclear was blue on HE staining. Image-Proplus**

**Analysis software automatically identify and ring nucleus to red box, and the number of the cells calculated were 332 in the field (green box).**

108



**图3-5.子宫肌瘤离体标本灰度变化范围和坏死范围：A1-A3，困难消融肌瘤；B1-B3，容易消融肌瘤。**

**Fig.3-5.** Grey scale changed area and necrosis area of ex vivo specimen **of uterine fibroids: A1-A3, uterine fibroid being difficult to be ablated; B1-B3, uterine fibroid being easy to be ablated.**



**图3-7.困难消融肌瘤和容易消融肌瘤HE染色细胞计数比较：A困难消融肌瘤，B容易消融肌瘤，A细胞数量明显多于B；A1、B1 4×10倍，A2、B2 10×10倍，A3、B3 40×10倍。**

**Fig.3-7. Comparison of the number of cells of uterine fibroids being difficult to be ablated, and being easy to be ablated on HE staining image: A, uterine fibroid being difficult to be ablated.**

**B, uterine fibroid being easy to be ablated. The cells of A were higher than B.** The magnification **of A1 and B1 were 4×10 times, The magnification of A2 and B2 were 10×10 times, The magnification of A3 and B3 were 40×10 times.**

109



**图3-8. 困难消融肌瘤和容易消融肌瘤苦味酸-天狼猩红染色比较：A困难消融肌瘤，B容易消融肌瘤，A胶原纤维数量明显少于B，A平滑肌纤维明显多于B；A1、B1 4×10倍，A2、B2**

**10×10倍，A3、B3 40×10倍。**

**Fig.3-8. Comparison of porosities red staining of uterine fibroids being difficult to be ablated, and being easy to be ablated: A, uterine fibroid being difficult to be ablated. B, uterine fibroid being easy to be ablated. The collagen fibers of A were less than B. The smooth muscle fibers of A were more than B. The magnification of A1 and B1 were 4×10 times, The magnification of A2 and B2 were 10×10 times, The magnification of A3 and B3 were 40×10 times.**

110

文献综述一

**多模态MRI在超声消融子宫肌瘤中的应用**

**摘要：**超声消融子宫肌瘤是一种非侵入性的治疗方法，多模态MRI在超声消融子宫肌瘤术前诊断、术后评价中具有重要作用。常规MRI能够清楚显示组织的解剖结构，功能成像能够反应组织的病理、生理及生化代谢等信息，从而可能为子宫肌瘤的正确分型、疗效评价、合理筛选病人及优化治疗方案提供影像学依据。本文综述了多模态MRI对子宫肌瘤的诊断技术优势以及在超声消融子宫肌瘤术前、术后评价中的作用。

**关键词：**多模态； MRI； 功能； MRI； 超声消融； 子宫肌瘤

超声消融子宫肌瘤，是一种非侵入性的、无创的局部治疗子宫肌瘤的方式，由于超声消融治疗后并发症少、能够保留子宫、影像学评价和症状的改善可以媲美妇科手术切除[1]，故该技术越来越广泛地应用于临床。但因其无创的特点，术前、术后无法行组织病理学检查，因此，多模态MRI在超声消融子宫肌瘤术前、术后评价中具有非常重要的作用。本文将回顾总结如何应用多模态MRI在术前筛选患者、术后评价消融疗效及判断并发症。

**1术前子宫肌瘤多模态MRI表现**

**1.1子宫肌瘤常规MRI表现**

MRI对子宫肌瘤显像很敏感，具有良好的软组织对比度，可以准确定位0.5cm甚至更小的病灶[**2**]。并且可多方位成像，对肌瘤的位置、类型、大小、数量、及其与子宫的关系都显示良好。T2加权矢状位可清楚显示子宫的位置、肌层和粘膜层，是观察子宫的最佳层面[**3**]。

普通的子宫肌瘤在磁共振T2加权像、T1加权像上表现为低信号，但是由于肌瘤的细胞含量、纤维含量及分布不一样，间质的成分亦有差异[**4**]**，**故子宫肌瘤在MRI上呈多样表现：可出现均匀低、均匀等、高低混杂及均匀高信号[**5**]。Yawashita等[**6**]根据子宫肌瘤的MRI表现和组织病理特点，将子宫肌瘤的病理分型大致分为

111

普通型、富于细胞型和退行性变型。

1.1.1**普通型：**普通型子宫肌瘤是最常见类型，瘤细胞常显示纵横交错，排列成编织的漩涡状或束状，一般在肌束之间有较多的纤维组织。典型的普通型子宫肌瘤与正常子宫肌层相比，在T2加权像上多表现为均匀低信号或等信号，T1加权像上与正常子宫肌层不易区分，通常呈等信号或者稍低信号[**7-9**]；在T1加权增强像上多表现为轻度均匀强化[**4、10**]。

1.1.2**富于细胞型：**是一种特殊的平滑肌瘤，其特征表现为肌瘤内细胞丰富，排列紧密，细胞间隙见少量胶原纤维。T2加权像上多呈均匀的轻度高信号，很少表现为低信号或者等信号，在T1加权像上无特征表现，可表现为低、等或者略高信号。T1加权增强早期明显强化，延迟像上呈均匀强化。由于与普通型子宫肌瘤和出血变性型肌瘤在信号上有重叠，故MRI不能非常准确的诊断[**11、12**]，Yawashita等[**6**]的研究结果认为动态增强MRI有助于鉴别诊断。

1.1.3**退行性变型：**该类型通常出现在肌瘤的血液供应障碍时，比如：较大的肌瘤常因缺血而易发生退行性变，常见的退行性变包括：透明变性、黏液变性、囊性变、脂肪变性、红色变性和坏死等。T2加权像多表现为高低不均匀的混杂信号，根据变性或坏死的范围不同，可以表现为以高信号为主或者以低信号为主；在T1加权像上大部分退变型肌瘤与普通型和富于细胞型表现相似，但亦可见高信号或者不均匀信号，比如：出血或红色样变性的肌瘤[**4、5**]。TI动态增强呈不均匀强化，其变性坏死部分通常表现为无强化区，而实质部分表现为明显强化[**5**]。

**1.2子宫肌瘤功能MRI表现**

功能MRI可以无创的从多方面来分析病灶的结构变化及功能代谢等微观信息，目前常用的成像方式包括：弥散加权成像( Diffusion weighted imaging, DWI)、磁共振弥散张量成像( Diffusion tensor imaging, DTI)、磁共振波普（Magnetic resonance spectroscopy, MRS）等。

DWI是一种基于水分子布朗运动的功能磁共振成像。在过去十年，弥散加权成像逐渐成为发生在子宫的几种癌症的诊断工具之一[13-15]，绝大部分原因是由于恶性肿瘤的细胞密集度更高，细胞间水分子的扩散速度较良性肿瘤及正常组织慢，导致了细胞间隙的容积减少。这种差异可以用ADC（Apparent diffusion coefficient）

112

值来量化，从而在子宫疾病诊断、鉴别诊断、肿瘤分期及临床肿瘤治疗前后的监控具有重要意义[**15**]。子宫肌瘤可发生多种变性，包括透明样变、玻璃样变、红色样变、黏液样变等，DWI作为一种功能磁共振可以通过后处理，如：DWI图像、

DWI信号值和ADC值显示出病灶病理改变以及不同病理类型肌瘤的鉴别诊断[**16**]。因此，DWI相对于常规动态增强MRI有明显的优越性，不仅不需要增强造影剂，降低了病人的检查费用，亦减少了因使用造影剂可能带来的副作用；而且可以无创的反映肌瘤组织结构的功能状态。

DTI通过组织内水分子量和方向的扩散变化，从而显示组织的微观结构，现已广泛用于中枢神经系统的研究。DTI主要的评价参数是平均扩散系数（Mean diffusivity, MD）、部分各向异性（Fractional anisotropy, FA）及相对各向异性

（Relatively anisotropy, RA），MD表示水分子扩散运动的速度及范围；FA表示水分子各向异性成分占整个扩散张量的比例；RA代表本征值的各向同性与各向异性之比[**17**]。并可以运用后处理软件得到的感兴趣区纤维束图，其成像基础源于相关兴趣区组织内FA值的不同，图形主要展示了水分子的运动轨迹。目前已有较多研究运用DTI显示正常子宫肌层的纤维束形态及子宫各层相关DTI参数，但在子宫肌瘤的应用很少。Jweiss等[**17**]采用DTI技术对离体子宫进行检查，DTI自旋回波反映组织内水分子的扩散方向，从而显示出子宫纤维的组织结构，在对子宫肌瘤进行DTI检查时，DTI图像不仅可以显示子宫肌瘤的位置和大小，还能反映其血液供应等信息，可以为子宫肌瘤治疗方式的选择提供依据。

自从1940年发现以来，MRS逐渐成为科学家阐明分子结构的主要技术。MRS基本原理[**18、19**]：一个特定的原子核的共振频率取决于其分子结构，频率偏移被转化成为场独立量纲值即化学位移，波谱的一个重要功能就是通过此原理反映它在分子中的结构，其结果是波谱每个峰都根据代谢物或化合物化学结构不同而产生不同的化学位移，而化合物的浓度与波峰的面积呈正相关。化学移位产生的化学信息表示代谢物在组织中相对应的浓度，从而可以通过磁共振波谱的表现，在细胞的代谢层面反映组织病理的改变。磁共振波普目前已广泛应用于脑肿瘤及中枢神经系统疾病的诊断及术后的随访[**20、21**]，成像序列主要包括激励回波法及点分辨波谱法：激励回波法常使用短TE，其检测物质较多，如脂质、谷氨酰胺和肌醇等，但其对运动敏感，信噪比较低，对匀场和水抑制要求严格。应用于子宫波谱研究

113

的多为点分辨波谱法，其信噪比较高，是激励回波法的两倍，可以选择长、短TE，对弛豫敏感，对运动不太敏感。Mountford等[**22**]发现MRS可以鉴别宫颈恶性肿瘤和炎症，Takeuchi等[**23**]对子宫体良恶性肿瘤的波谱差异的研究，表明质子MR波谱成像有助于研究子宫肌瘤潜在的病理生理特征。子宫肌瘤的形态学特征和组织病理学表现已经非常明确，但是其代谢途径及其相关化学代谢产物还未完全清楚，同时，由于实验条件有所不同，使得所得到的结果各有差异，就导致对于一些代谢物在子宫的起源及临床意义仍存在一定的争议。

**2 MRI筛选适合超声消融的子宫肌瘤**

**2.1子宫肌瘤的T2WI信号**

既往研究[24-27]根据正常子宫肌壁和骨骼肌的信号强度，将子宫肌瘤分为三类：（1）MRI-T2WI低信号：子宫肌瘤信号强度等于或低于骨骼肌；（2）MRI-T2WI等信号：子宫肌瘤信号强度高于骨骼肌小于正常子宫肌壁；（3）MRI-T2WI高信号：子宫肌瘤信号强度等于或高于正常子宫肌壁。Kaoru Funaki[**24**]等的研究结果显示：MRI-T2WI高信号子宫肌瘤的消融率为：33.3±15.1%，而等信号和低信号的消融率分别为：51.5±20.5%和53.0±24.2%。究其原因，研究者认为：MRI-T2WI高信号肌瘤在超声消融时需要更高的照射能量，而高强度的照射会给患者带疼痛等不适的感觉，并且副反应的发生率会增强，从而在操作过程中限制了临床医生的治疗。Kaoru Funaki[**25**]等另一项MRI引导下超声消融治疗子宫肌瘤的长期随访研究结果提示：术后半年MRI-T2WI低信号和等信号子宫肌瘤的吸收率是36.5%，而MRI-T2WI高信号子宫肌瘤在术后半年时较术前无明显变化，甚至有些肌瘤会变大。该结果同时也证明术后即刻的消融率与术后肌瘤凝固性坏死组织的吸收和症状的改善成的正比。因此很多研究者[**28、29**]把MRI-T2WI高信号子宫肌瘤患者排除在超声消融治疗的纳入标准之外。

国内最新研究T2WI预判治疗效果的认识更深入一些，Zhao WP等[30]进一步将T2WI高信号肌瘤进行细化分成三组。不均匀高信号、均匀显著高信号、均匀轻度高信号肌瘤。其研究结果显示提示：三组的消融率、消融效率、能效因子（EEF）分别为76.3±20.0(33.3-100) %、78.1±18.8(33.7-100) %、57.5±25.3(0.0-95.4) % ；

114

44.8(29.5-75.0) mm3/s、34.3(23.5-46.0) mm3/s、24.7(9.1-48.1) mm3/s; 8.9(5.4-13.6) J/

mm3、11.7(7.9-18.1) J/ mm 3、15.5(8.3-42.6) J/mm3. T2WI均匀轻度高信号肌瘤在超声消融时需要能量最高，而消融率和消融效率最低。T2WI高信号肌瘤与低信号肌瘤比较，低信号肌瘤需要能量最低，消融率和消融效率最高，T2WI不均高信号和均匀显著高信号肌瘤的所需消融剂量及消融率、消融效率与等信号肌瘤无明显差异。因此作者认为：T2WI高信号子宫肌瘤属于不均匀高信号和均匀显著高信号肌瘤从技术成功的角度，可以取得较好的疗效；均匀轻度高T2WI高信号子宫肌瘤消融较困难。

综上所述，T2WI预判治疗效果不够深入。在今后研究中，希望通过MRI功能成像来解决该问题。

**2.2动态增强扫描对超声消融子宫肌瘤效果的预判**

动态增强MRI反映子宫肌瘤的血供情况，MRI呈均匀明显强化提示子宫肌瘤血供丰富，MRI强化不明显说明肌瘤乏血供，MRI出现不均匀强化，则有可能提示肌瘤局部存在缺血或者变性坏死灶。在超声消融治疗子宫肌瘤时，丰富的血流会带走热量，从而能量不容易沉积导致消融比较困难，反之乏血供或者存在变性坏死灶的肌瘤消融会比较容易。

Zhao WP等[30]研究了动态增强MRI联合T2WI预测超声消融T2WI高信号子宫肌瘤疗效，该研究将T2高信号肌瘤分为轻度强化、均匀强化和不均匀强化三个组，结果提示动态增强MRI上呈明显均匀强化的T2WI均匀轻度高信号子宫肌瘤的消融率和消融效率最低，所需消融剂量最高，HIFU消融最困难；轻度强化的不均匀高信号肌瘤消融治疗比较容易。该研究认为通过MRI-T2WI联合动态增强对预测超声消融T2WI 高信号肌瘤疗效的特异性最高，其原因可能是动态增强

MRI可以弥补MRI-T2WI的不足，可以筛查出MRI上表现为T2WI高信号，组织结构上存在变性或血供不丰富的肌瘤，从而提高了特异性和阳性预测率。

**3超声消融术后MRI的表现**

超声消融是无创治疗子宫肌瘤的方式，故术后无法取出局部治疗的坏死肌瘤，那么术后需要一种准确、安全的方法来判断治疗效果。MRI无辐射、可重复性好、

115

对子宫肌瘤组织的分辨力高，能清楚显示肌瘤是否发生了坏死及坏死范围[**31**]，故在超声消融术后可以用来评价和随访治疗疗效。

申俊玲等[**32**]研究提示：超声消融术后T1WI上肌瘤信号值平均增加了34.07

（t=-5.283, P<0.01），T2WI上肌瘤信号值平均增加了4.65（t=-0.658, P> 0.05）。增强后无强化的部分在T1WI 上表现为内部信号强度稍低而周边信号强度高；

T2WI上可见低信号圈环绕在肌瘤边缘和正常子宫肌层交界处。该研究者认为MRI

可用于评价子宫肌瘤HIFU 治疗前后的体积和血供改变，借此判断治疗效果。杨武威等[**33**]通过增强MRI随访超声消融子宫肌瘤的转归，增强MRI显示所

有肌瘤均出现消融坏死区并持续存在, HIFU消融率为65.1%±21.7%。与治疗前相比，治疗后不同时间子宫和肌瘤体积均有显著缩小，1、3、6、12个月时子宫肌瘤的缩小率分别为24.1%±17.3%、39.8%±23.4%、44.6%±24.7%、60.3%±17.2%，呈现

出随时间延长逐渐缩小的变化规律。

功能MRI用于超声消融术后的研究较少，其表现和运用还需进一步验证。目前的研究初步证明功能成像用于超声消融术后评价效果更有优势。郏潜新等[**34**]探讨了磁共振弥散加权成像（DWI）在子宫肌瘤高能聚焦超声刀(HIFU)疗效监测中的应用价值，HIFU治疗前肌瘤的ADC值平均值为1. 78×10-3mm2/s， 术后1周平均值降低为1. 49×10-3mm2/s，并一直持续降低至术后6个月，术后6个月又轻度升高。肌瘤在DWI呈高信号，并于术后1月进一步升高，在术后6个月稍有降低。研究者认为与超声及常规磁共振比较， 弥散加权成像能更早、更敏感、更特异地反映

HIFU术后子宫肌瘤的病理改变，可作为监测其疗效的重要指标之一。但该研究样本量少，仅35例，且无详尽的消融效果指标和ADC值相对应。因此，我们希望更深入的研究功能成像在超声消融术前术后的作用。

**4 MRI在判断超声消融并发症中的作用**

目前大量的临床报道结果提示：HIFU治疗子宫肌瘤是十分安全的，常见的副反应通常发生在治疗中，比如：治疗区疼痛、骶尾部疼痛、皮肤发热等。出现的这些并发症大多是短期内可以自行痊愈[**35-37**]。但值得关注的是鲜见的并发症，如：骶尾部神经刺激或损伤以及肠道穿孔等[**38**]。

骶尾部神经受到刺激或损伤是因为高声强超声作用下，骶骨、骨膜、骨内膜

116

和骨髓因界面反射而产生局部高温，当剂量过大时可引起局部肿胀压迫神经根或者直接高温刺激神经[**39**]。邓凤莲等[**40**]应用MRI成像观察并检测子宫肌瘤高强度聚焦超声(HIFU)治疗前后骶骨MRI信号，评价HIFU治疗子宫肌瘤对骶骨影响的价值，其结果显示HIFU治疗子宫肌瘤后部分患者骶骨出现异常信号, T2WI信号强度增高, T1WI信号强度降低。对于这部分有神经刺激症状且骶尾部MRI信号发生改变的患者，提前进行干预，给予地塞米松减轻水肿、营养神经药物营养神经，有利于患者的恢复。

关于超声消融术后出现肠道穿孔或者膀胱穿孔，通常是因为患者有盆腔手术史或者放疗史，造成了局部肠道或者膀胱与子宫的粘连。MRI术前检查能从解剖关系上提示是否有肠道或膀胱的粘连，从而提醒术者筛选患者或者提醒术者关注术中的危险区域，从而避免肠道、膀胱损伤。

**5展望**

目前运用于超声消融术前术后的磁共振检查主要是常规序列，如：T1WI、

T2WI、T1WI增强，常规序列对肌瘤类型分型、鉴别肿瘤良恶性、预判治疗效果、判断消融效果、预测复发转归存在不足。磁共振功能成像能从细胞分子水平上研究子宫肌瘤的组织结构和生物学特性，利用DWI、DTI、MRS能够弥补超声消融术前、术后无病理诊断的不足。采用多模态MRI研究超声消融子宫肌瘤术前特征和术后转归，是新的研究方向。通过术前术后多模态MRI表现指导临床治疗剂量学，对超声消融子宫肌瘤的临床方案优化具有重要意义。

参考文献

[1] Tempany CM, Stewart EA, McDannold N, et al. MR imaging–guilded focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas: a feasibility study. Radiology. 2003; 226(3): 897–905.

[2] 陈星荣, 沈天真, 段承祥, 等. 全身CT 和MRI[M]. 上海: 上海医科大学出版社. 1994: 714-716; 733-735.

[3] 柳善刚, 王振强, 王世东, 等. MRI对子宫肌瘤的应用价值. 中国中西医结合影像学

117

杂志.2008;4(6):299-301.

[4] 蒙秋华, 王丽娜. 子宫肌瘤的MRI表现与病理的相关研究. 医用放射技术杂志. 2002, 9(2): 65-66.

[5] 邓蔚巍, 王述静, 周康荣, 等. 子宫肌瘤的MRI诊断. 中华放射学杂志. 2001; 35(5): 383-385.

[6] Yamashita Y, Torashima M, Takahashi M, et al. Hyperintense uterine leiomyoma at T2-weighted MR imaging: Differentiation with dynamic enhanced MR imaging and clinical implications. Radiology. 1993; 18(9): 721-725.

[7] Ueda H, Togashi K, Konishi I, et al. Unusual appearances of uterine leiomyomas: MR imaging findings and their histopathologic backgrounds. Radiographics. 1999; 19(S): 131-145.

[8] Reinhold c, Benoid P. Chapter 14 uterus. In: Semelka RC, Ascher SM, Reinhold C. eds. MRI of the abdomen and pelvis[M]. New York: wiley. 1997: 608-617.

[9] Murase E, Siegelman ES, Outwarer EK, et al. Uterine leiomyomas: histopathologic features, MR imaging findings, differential diagnosis, and treatment[J]. Radiographics. 1999; 19(5): 1179-1197.

[10] Schwartz LB, Zawin M, Carcangiu ML, et al. Does pelvic magneticresonance imaging differentiate amorg the histologic subtypes of uterine leiomyomata. Fertil Steril. 1998; 70(3): 580-587.

[11] 陈丽英, 叶滨滨, 廖伟等. 常见妇科疾病的MRI 诊断. 临床医学影像学杂志. 1995; 6(4): 175-178.

[12] Hauth EA, Debatin JF. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of benign and malignant pelvie tumors. Rofo. 2004; 176(6): 817-828.

[13] TamaiK, Koyama T, Saga T, et al. The utility of diffusion-weighted MR imaging for differentiating uterine sarcomas from benign leiomyomas. EurRadiology. 2008; 18(4): 723-730.

[14] KilickesmezO, Bayramoglu S, Inci E, et al. Quantitative diffusion weightedmagnetic resonance imaging ofnormal and diseased uterine zones. Acta Radiology. 2009; 50(3): 340-347.118

[15] Erdem G, Celik O, KarakasHM, et al. Microstructural changes inuterine leiomyomas andmyometrium: a diffusion-weightedmagnetic resonance imaging study. GynecolObstet Invest. 2009; 67(4): 217-222.

[16] Shimada K, Ohashi I, Kasahara I, et al. Differentiation between completely hyalinized uterine leiomyomas and ordinary leiomyomas: three-phase dynamicmagnetic resonance im aging vs diffuse-weightedmriwith very smallb-factors. JMagnResort Imaging. 2004; 20(1): 97-104.

[17] Jweiss S, Jaermann T, Schmid P, et al. Three-dimensional fiber architecture of the nonpregnant human uterus determined ex vivousingmagnetic resonance diffusion tensor imaging. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. 2006; 288(1): 84-90.

[18] Burtscher IM, Holtas S. Proton MR spectroscopyin clinical routine. J Magn Reson Imaging. 2001; 13: 560-567.

[19] van der Graaf M. In vivo magnetic resonance spectroscopy: basic methodology and clinical applications. Eur Biophys J. 2010; 39(4): 527-540.

[20] Chiang IC, Kuo YT, Lu CY, et al. Distinction between high-grade gliomas andsolitary metastases using peri tumoral 3-T magnetic resonance spectroscopy, diffusion, and perfusion imagings. Neuroradiology. 2004; 46(8): 619-627.

[21] Chiang IC, Hsieh TJ, Chiu ML, et al. Distinction between pyogenic brain abscess and necrotic brain tumour using 3-tesla MR spectroscopy, diffusion and perfusion imaging. Br J Radiol. 2009; 82(982): 813-820.

[22] Mountford C, Lean C, Malycha P, et al. Proton spectroscopy provides accurate pathology on biopsy and in vivo. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2006; 24(3): 459-477.

[23] Takeuchi M, Matsuzaki K, Harada M. Preliminary observations and clinical value of N-acetyl resonances in ovarian tumours using in-vivo proton MR spectroscopy at 3T. European radiology. 2011; 21(12): 2640-2646.

[24] Funaki K, Fukunishi H, Funaki T, et al. Magnetic Re- sonance guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids: Relationship between the therapeutic effects and signal intensity of pre-existing T2 weighted MR images. Am J Obstet Gynecol

119

2007;196(2):184. e1-6.

[25] Funaki K, Fukunishi H, Sawada K. Clinical outcomes of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery foruterine myomas: 24-month follow-up. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009; 34(5): 584-589.

[26] Funaki K, Fukunishi H, Funaki T, et al. Midterm outcome of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: from six to twelve months after volume reduction. J Minim Invasive Gynecol. 2007; 14(5): 616-621.

[27] Funaki K, Sawada K, Maeda F, et al. Subjective effect of magnetic resonance- guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids. J Obstet Gynaecol Res. 2007; 33(6): 834-839.

[28] Funaki K, Fukunishi H. Regrowth of myomas after magnetic Resonance- guided focused ultrasound surgery (MRgFUS): Can a repeat procedure improve clinical outcomeTherapeuticUltrasound, 8thInternationalSymposiumonTherapeuticUltrasound. 2009; 106-110.

[29] Lenard ZM, McDannold NJ, Fennessy FM, et al. Uterine leiomyomas: MR imaging-guided focused ultrasound surgery-imaging predictors of success. Radiology. 2008; 249(1): 187-194.

[30] Zhao WP, Chen JY, Zhang L, et al. Feasibility of ultrasound-guided high intensity focused ultrasound ablating uterine fibroids with hyperintense on T2-weighted MR imaging. Eur J Radiol. 2013; 83(1): e43-9.

[31] Rowland I J, Rivens I, Chen L, et al. MRI study of hepatic tumours followinghighintensity focused ultrasound surgery. Br J Radiol. 1997; 70(2): 144-153.

[32] 申俊玲, 邹建中, 沈洁, 等. MRI在评价高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤疗效中的应用. 重庆医科大学学报. 2008; 12(33): 1434-1437.

[33] 杨武威, 盖绿华, 李静, 等. 高强度聚焦超声消融子宫肌瘤的MRI评价. 解放军医学杂志. 2009; (05): 616-618.

[34] 郏潜新, 徐俊卿, 任小龙, 等. 磁共振扩散加权成像在子宫肌瘤高能聚焦超声刀疗效监测的应用. 实用放射学杂志. 2008; 24(5): 658-661.

[35] 汪伟, 刘文英, 周清敏, 等. 高强度聚焦超声治疗症状子宫肌瘤的初步临床研究.

120

中华超声影像杂志. 2002; (11):161-163.

[36] Stewart EA, Gostout B, Rabinovici J, et al. Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery. Obstet Gynecol. 2007; 110(2 Pt 1): 279-287.

[37] Morita Y, Ito N, Hikida H, et al. Non-invasive magnetic resonance imaging–guided focused ultrasound treatment for uterine fibroids-early experience. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008; 139(2): 199-203.

[38] Taran FA, Hesley GK, Gorny KR, et al. What factors currently limit magnetic resonance–guided focused ultrasound of leiomyomasAsurveyconductedatthefirstinternationalsymposiumdevotedtoclinicalmagneticresonanceguided focusedultrasound. FertilSteril. 2010; 94(1): 331-334.

[39] Fennessy FM, Tempany CM. MRI-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas. Acad Radiol. 2005; 12(9): 1158-1166.

[40] 邓凤莲, 邹建中, 李锐, 等. 高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤对骶骨影响因素探讨. 中国介入与影像治疗学. 2009; 5(6): 457-460.

121

文献综述二

**超声消融子宫肌瘤的声环境与剂量学**

**摘要：**子宫肌瘤的组织声环境是影响超声消融子宫肌瘤的剂量学的重要因素，子宫肌瘤的声环境包括人体组织结构、功能状态及声学特性等。子宫肌瘤的声环境是怎样影响超声消融剂量投放的？本文将对声环境进行分类综述与超声消融剂量学的关系。

**关键词：**声环境； 剂量学； 超声消融； 子宫肌瘤

超声消融子宫肌瘤的声环境包括人体组织结构、功能状态及声学特性等。在超声消融治疗子宫肌瘤时，声通道上存在腹壁多层组织，包括皮肤、皮下脂肪、肌肉、血管、腹膜等；另外，子宫肌瘤的组织病理学类型、血供、位置，以及子宫肌瘤声学参数，如：声速、声衰减、声吸收及声散射等，均是属于组织声环境研究范畴，都会对超声消融治疗的剂量产生影响。下面就针对上述问题进行分别阐述。

**1声通道上多层腹壁组织**

超声消融子宫肌瘤是将体外的超声波，聚焦到体内肿瘤[**1**]。声通道上腹壁组织的多层、非均一性，以及超声在人体内传播时将发生复杂的衍射、反射、散射及非线性现象，都会影响聚焦声束在生物组织内的焦域大小、形态、位置和能量分布。研究表明[**2**]，腹壁层的非均匀性会带来严重的相位干扰，影响聚焦超声在生物组织内的焦点位置和能量分布，另外，腹壁多层组织会影响超声能量的衰减。ter Haar [**3**]早期研究发现体外照射相同组织时，照射的能量随着深度增加而增加，在活体实验时发现随着腹壁组织层的厚度增加，聚焦超声焦点会前移。李发琪等[4]在研究超声在不同组织深度的量效关系时，观察到照射深度越深能效因子越大，该研究表明：损伤浅部组织所需要的剂量小于深部组织。

122

**2子宫肌瘤的组织声环境**

**2.1子宫肌瘤的组织病理类型**

研究者[**5**]根据子宫肌瘤的组织病理特点，将子宫肌瘤的病理分型大致分为普通型、富于细胞性和退行性变型。超声消融子宫肌瘤是无创的治疗技术，术前术后均无组织病理学检查，但大量研究提示：子宫肌瘤不同的磁共振T2WI信号对应不同的组织病理类型。根据相关研究[**6**]，将T2WI信号强度分为五类：低信号、等信号、不均匀高信号、均匀显著高信号及轻度均匀高信号。T2WI低信号和T2WI等信号属于普通型肌瘤[**7**]，特别是T2WI低信号肌瘤内细胞排列紧密，细胞间缺乏液体和粘蛋白，且含胶原纤维成分比例高，容易吸收和沉积超声能量，故需要照射能量较低。T2WI均匀显著高信号肌瘤和T2WI不均匀高信号肌瘤，肌瘤内部多存在变性[**8**]，如囊性变、粘液样变性、红色样变等，血液供应多不丰富，从而相对容易消融。T2WI均匀轻度高信号肌瘤多属于细胞丰富型肌瘤[**9**]，其细胞成分丰富、胶原纤维很少，肌瘤的密度低，对超声能量的吸收系数较低，同时该部分肌瘤常常血供较丰富，影响了其对超声能量的吸收，所以消融非常困难。

**2.2子宫肌瘤的血供**

HIFU治疗时，血液循环会带走部分HIFU治疗能量，因此会对治疗有效性产生影响。血流对HIFU治疗有效性的影响主要取决于焦点与大血管距离、血流速度、血管大小。Jiang F等[10]观察邻近肝门静脉及主要分支处肝组织在HIFU照射后的病理改变及热-沉积效应。结果显示，凝固性坏死所需的能量与焦点同门静脉的距离成反比。邻近大血管，是影响组织热量沉积的重要因素。即使是在很短照射时间的条件下，血流仍是分散热量的一个重要因素。超声在组织内能量沉积的主要影响因素为血流冷却效应。陈锦云等[11]对子宫肌瘤的血液供应特征对超声消融治疗剂量的影响进行研究，研究结果显示肌瘤血液供应与消融所需能效因子（EEF）具有线性正相关性。刘芳等[**12**]研究发现治疗区域内存在直径2mm血管对血管内及周边组织温升影响很大，使血管周围组织致死不完全。HIFU实体瘤治疗研究表明，

HIFU可破坏直径＜2mm血管，直径＞2mm的血管得以保留。

按血供可将子宫肌瘤分为五级[13]：0级：肌瘤内未见血流信号；I级：肌瘤内

123

少量血流，可见l～2处点状血流；II级：肌瘤内中量血流，可见1条主要血管，其长度超过病灶的半径或见2～3条小血管；III级：肌瘤内丰富血流，可见4条以上血管或血管相互连通；Ⅳ级：肌瘤周边血管呈网状包绕整个肌瘤（抱球征），并有树枝状多个分支伸入肌瘤内部，血管相互交织成网状，或血管直径达3 mm以上。其中

Ⅳ级血供肌瘤体积消融率明显低于前三类，消融所需能效因子最高，肌瘤血供与消融所需能效因子具有线性相关关系。肌瘤的大小与消融所需能效因子具有线性相关关系，肌瘤较大者，消融所需能量则较低。

**2.3子宫及子宫肌瘤的位置**

子宫按解剖位置分为前位子宫和中、后位子宫；子宫肌瘤按解剖位置分为位于子宫前壁、侧壁和后壁的肌瘤，但肌瘤解剖位置不能反应实际治疗中超声所经过的声通道上的组织，故提出依据声通道上是否有全层子宫壁（子宫前壁）分为前壁与后壁[**13**]。位于前位子宫和中、后位子宫的消融率及消融能量有差异；子宫前壁和后壁的肌瘤消融率及消融能量亦有差异。中后位子宫的肌瘤消融率低于前位子宫的肌瘤；后壁的肌瘤消融率低于前位前壁肌瘤，位于子宫后壁的肌瘤消融所需能量明显高于位于前壁的肌瘤。

**3子宫肌瘤的组织声学参数**

前期基础研究指出[**14**]：超声波衰减主要是因为声波被传播中的介质所吸收，声波可以使组织中的粒子发生移位及碰撞摩擦，从而使机械能转换为热能被组织吸收，组织的结构、含水量、密度等决定了这种能量有多少被吸收。因此，超声波的强度随着传播距离的增大而减小。组织的密度和压缩系数决定声速和声阻抗，而声衰减和组织对超声能量的散射、反射、吸收等过程有关。因此，有研究[**15**]认为可以用超声速度和超声衰减这两个参数来表示不同组织的超声特性。

人体组织结构的声速大小依次为：胶原纤维>软组织>脂肪组织>水>肺组织，水的声速为1500m/s左右，大多数软组织的声速接近于水，所以含水量高的组织，比如：脂肪就表现出较低声速，而胶原纤维含量高的组织就表现出较高的声速[**16**]**。** 那么胶原含量高，其声速越大，声阻抗就越高，从而造成胶原与其周围组织之间的声阻抗失配，引起超声在组织中传播时的反射和散射，导致声衰减变大[**17**]。因

124

此，胶原含量丰富的组织表现出较高的声衰减和声速，反之含水多的组织则表现出较低的声衰减和声速。

普通的子宫肌瘤主要由平滑肌细胞和胶原纤维构成，而细胞含水量丰富，故不同类型子宫肌瘤的含水量及胶原纤维含量不同，导致了不同的组织声学参数。

Bhatia等[**18**]研究初步确定了不同类型子宫肌瘤的声学参数，平均声速和声衰减为1553m/s及3.04dB/cm，他们认为但肌瘤组织中如果出现大量的胶原纤维，声速会变大，声衰亦减会增加。因为前期研究提示：含水量大的肌瘤超声消融时需要能量大，含胶原纤维多的肌瘤超声消融剂量小，因此我们推测在声学特性上表现出低声速和低衰减的肌瘤应属于超声消融困难的肌瘤。

Keshavarzi等[**19**]将组织声学特性运用于高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤，他们认为高强度聚焦超声治疗将依赖于子宫肌瘤的超声声学特性的定量信息。其结果提示： 高强度聚焦超声治疗前后子宫肌瘤的声衰减系数范围：0.9-2.2dB/cm和1.8-

3.9 dB/cm；治疗前声速为1611-1616m/s（1-3MHz），治疗后上升约4至14m/s。因此，在子宫肌瘤对超声能量的吸收和对超声传输的影响方面，声衰减和声速是最重要的指标，对这些参数的信息定量将有助于优化发展超声消融子宫肌瘤的治疗策略。

**4超声消融子宫肌瘤的剂量投放**

在不同患者个体、不同生理代谢状况下，超声消融子宫肌瘤形成的凝固性坏死范围不一致。那么，单纯使用在声学焦域（Acoustical Focal Region, AFR）来评价聚焦超声作用于组织的特性是不够的，Wang[**20**]以AFR为基础，阐述超声消融单次照射能量在生物组织中沉积所形成的凝固性坏死称为HIFU 生物学焦域

(Biological Focal Region, BFR)。

*BFR**f* ( *AFR*, *I*, *t*, *D*, *TS*, *Tf* )

其中：BFR为HIFU的生物学焦域，AFR为声学焦域，I为照射声强，t为照射时间，D为照射深度，TS为组织结构，Tf为组织功能状态。

另外，研究者为了评价超声消融组织时所需的超声剂量与效果的关系，提出

125

了“能效因子”（Energy efficiency factor, EEF）的概念[**21**]，即消融单位体积所需要的超声能量。

*EEF**Pt V*

(J/mm3)

其中，η=0.7，表示超声消融换能器聚焦系数；P表示换能器输出的声功率（W）；t表示超声照射时间（s）；V表示超声消融时的坏死体积(mm3)。基础研究表明[**22**]，影响超声消融子宫肌瘤EEF的因素有：超声通道内组织的性质、厚度，以及靶组织的血供、结构、密度及功能状态等。

**5小结**

影响超声消融子宫肌瘤声环境的因素很多，包括：肌瘤的位置、大小、血液供应；肌瘤组织的理化性质、组织病理学类型、声学特性以及超声消融声通道上、组织器官的结构和功能特征等，这些因素均会影响到超声消融剂量的投放。在临床消融治疗子宫肌瘤时，只有掌握和运用这些影响剂量学的因素，才能把握治疗的有效性和安全性。

参考文献

[1] 王智彪. 高强度聚焦超声技术在妇产科的应用. 中华妇产科杂志. 2003; 8(38): 511-512.

[2] 解卓丽. 基于人体腹壁组织的非线性声场模型研究[D]. 浙江: 浙江大学生物医学工程, 2013.

[3] ter Haar G. Therapeutic Ultrasound. Eur J Ultrasound. 1999; 9: 3-9.

[4] 李发琪, 王智彪, 杜永洪, 等. 高强度聚焦超声“切除”组织的剂量学研究. 生物医学工程学杂志. 2006; 239(04): 839-843.

[5] Yamashita Y, Torashima M, Takahashi M, et al. Hyperintense uterine leiomyoma at T2-weighted MR imaging: Differentiation with dynamic enhanced MR imaging and clinical implications. Radiology. 1993; 18(9): 721-725.

[6] Zhao WP, Chen JY, Zhang L, et al. Feasibility of ultrasound-guided high intensity

126

Focused ultrasound ablating uterine fibroids with hyperintense on T2-weighted MR imaging. Eur J Radiol. 2013; 83(1):e43-49.

[7] Ueda H, Togashi K, Konishi I, et al. Unusual appearances of uterine leiomyomas: MR imaging findings and their histopathologic backgrounds. Radiographics. 1999; 19(S): 131-145.

[8] 蒙秋华, 王丽娜. 子宫肌瘤的MRI表现与病理的相关研究. 医用放射技术杂志. 2002, 9(2): 65-66.

[9] Schwartz LB, Zawin M, Carcangiu ML, et al. Does pelvic magneticresonance imaging differentiate amorg the histologic subtypes of uterine leiomyomata. Fertil Steril. 1998; 70(3): 580-587.

[10] Jiang F, He M, Liu YJ, et al. High intensity focused ultrasound ablation of goat liver in vivo: Pathologic changes of portal vein and the" heat-sink" effect. Ultrasonics. 2013; 53(1): 77-83.

[11] 陈锦云, 陈文直, 朱丽, 等. 子宫肌瘤的血液供应特征对超声消融治疗剂量的影响. 中华妇产科杂志. 2011; 46(6): 403-406.

[12] 刘芳, 邹建中, 艾慧坚, 等. 猪肝脏灌流对脉冲高强度聚焦超声辐照致热沉积的影响. 中国介入影像与治疗学. 2013; 10(6): 369-372.

[13] 陈锦云. 超声消融子宫肌瘤的临床剂量学研究[D]. 重庆: 重庆医科大学生物医学工程系, 2009.

[14] 严碧歌. 肌肉组织超声传输衰减特性的研究. 压电与声光. 2008; 30(2): 236-238.

[15] 冯若. 哺乳动物组织的超声性质研究进展. 应用声学. 1984; 8(1): 1-7.

[16] 杨瑞科, 陈启敏． 软组织成分含量对超声衰减特性影响的实验分析． 陕西师范大学学报. 1993; 21(2): 34-37.

[17] Miklos Z. Tomy Varghese, M. A. Kliewer. *Ex-vivo* ultrasound attenuation coefficient for human cervical and uterine tissue from 5-10 MHz. Ultrasonics. 2011; 51(4): 467-471.

[18] Bhatia KG, Singh VR. Ultrasonic characteristics of leiomyoma uteri in vitro. Ultrasound Med Biol. 2001; 27(7): 983-987.

[19] Keshavarzi A, Vaezy, Kaczkowski PJ, et al. Attenuation coefficient and sound

127

Speed in human myometrium and uterine fibroid tumors. J Ultrasound Med. 2001; 20(5): 473-480.

[20] Wang Z B, Wu F, Wang Z L. Concept of biological focal field and its importance in tissue resection with high intensity focused ultrasound. J Acoust Soc Am. 1998; 2: 2869-2874.

[21] 李发琪, 杜永洪, 王智彪, 等. HIFU体外块“切除”动物肝脏、肾脏和肌肉的剂量研究. 中国超声医学杂志. 2005; 21(04): 252-255.

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

128

致 **谢**

三年的博士生活已经接近尾声，回首往昔岁月，百感交集，完成论文之际，感慨万千。在此，我想对三年来给予我无私帮助和关心的老师和同学们表达我由衷的谢意。

首先诚挚的感谢我的导师王智彪教授，指导老师陈文直教授和陈锦云副教授从课题的设计、临床资料的收集、实验方案的实施、数据的整理到论文的撰写，无处不倾注他们的汗水和心血。老师们严谨的科学态度、睿智的思维方式、开阔的科学视野、敏锐的创新思维令人敬佩，为我此后进行科学研究树立了学习的榜样，必将终身受益。

特别感谢张炼教授和邢若曦教授，在SCI论文的完成过程中，正是由于您们不辞辛劳、认真细致的指导，我才能及时的发现问题并加以改正，论文才能顺利进行并最终发表。

本课题的完成得到了重庆医科大学附属第一医院海扶中心、放射科和妇科各位老师的鼎力相助。感谢王蕾、刘晓华、王熙、张蓉、罗京蓉、夏宁、杨超、冯小丽、吕发金、李信友、唐均英、龚瑶、杜颖、罗祎等老师对我的帮助和支持。

感谢重庆医科大学超声工程研究所李发琪教授、杜永洪副教授、王嫣副教授，乔海、王琦、刘映江、徐杰、王翠萍、冉成聃等老师对我在课题完成过程中给予的无私帮助。

感谢肖智博、胡亮、黄浩然、冉剑波、胡森阳、赵文鹏、乐儒、王瑞伟、张成宇、谢梦乔、王宁、代红亚、李佳、屈亚琳等同学在临床资料收集过程中给予的莫大帮助。

最后感谢我的父母、爱人和女儿，他们是我前进的动力，如果没有他们的帮助、体谅和支持，我很难想象自己三年的博士生活将如何度过。再次谢谢他们！

129

# 攻读博士学位期间发表的学术论文

[1] **Song Peng**, Lian Zhang, Liang Hu, et al. Factors influencing the dosimetry for high intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of uterine fibroids: a retrospective study. Medicine. 2015; DOI: 10.1097/MD.

[2] **Song Peng**, Yu Xiong, Kequan Li, et al. Clinical utility of a microbubble-enhancing contrast ('‘SonoVue'’) in treatment of uterine fibroids with high intensity focused ultrasound: a retrospective study. Eur J Radiol. 2012; 81:3832-3838.

[3] **Song Peng**, Liang Hu, Wenzhi Chen, et al. Intraprocedure contrast enhanced ultrasound: the value in assessing the effect of ultrasound-guided high intensity focused ultrasound ablation for uterine fibroids. Ultrasonics. 2015 Apr;58: 123-128.

[4] Zhao WP, Chen JY, Zhang L, Li Q, Qin J, **Peng S**, et al. Feasibility of ultrasoundguided high intensity focused ultrasound ablating uterine fibroids with hyperintense on T2-weighted MR imaging. Eur J Radiol. 2013; 83(1):e43-49.

[5]陈敏， 李铁军， 陈强， **彭松\***. 高强度聚焦超声消融子宫腺肌症的临床剂量学研

究. 重庆医学. 2013, 42(20)：2369-2372.

[6]张璇，**彭松**，陈锦云，等. 超声消融治疗多发性子宫肌瘤的影响因素研究. 微创医学. 2014；9（3）:260-262.

[7]张成宇，**彭松\***，熊郁. 子宫腺肌病的基因发病机制. 医学综述. 2015; 21(4)：588-590.

[8]胡森阳，**彭松\***. 影像学在高强度聚焦超声消融子宫肌瘤术后的治疗评价中的研究进展. 现代医药卫生. 2015; 31(1)：51-53.

[9]唐雪，**彭松\***. 良性甲状腺结节的非手术进展. 实用医学杂志. 2015 ；

31(1):321-323.

[10]胡尚英，**彭松\***，王智彪. 腹壁子宫内膜异位症的诊治进展. 中国微创外科杂志. 2015; 15(2):182-184.

[11]**彭松**，王熙，张蓉. 超声消融肝尾状叶血管包绕肝癌1例. 中国医学论坛报. 2014-8-6.

**\***为通讯作者

130