

·临床研究 Clinical research·

六氟化硫微泡在高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤中的临床价值

姚瑞红, 赵 卫, 姜永能

【摘要】 目的 探讨六氟化硫微泡在经高强度聚焦超声(HIFU)治疗子宫肌瘤中的临床应用价值。**方法** 2011年8月至2013年8月入院诊断为子宫肌瘤患者随机分成造影组($n=30$)与非造影组($n=30$),造影组 HIFU 治疗术前、中、后用六氟化硫微泡造影,非造影组术后造影。记录手术时间、出现块状灰度变化时间、辐照时间、肿瘤消融率、治疗剂量(J),两组参数用两独立样本 t 检验。**结果** 造影组手术时间、出现块状灰度变化时间、辐照时间、治疗剂量分别为(71.71 ± 53.22) min, (528.74 ± 379.14) s, (827.97 ± 696.43) s, ($295\ 581.81\pm207\ 182.29$) J,非造影组分别为(148.14 ± 65.12) min, ($1\ 171.42\pm877.42$) s, ($1\ 770.43\pm1\ 357.62$) s, ($597\ 705.71\pm464\ 389.85$) J,两组各参数相比差异有统计学意义($P<0.05$)。肌瘤消融率造影组为(78.42 ± 5.77)%,非造影组为(76.10 ± 10.11)%,两组各参数相比差异无统计学意义($P>0.05$)。造影组患者未发生治疗区皮肤烧伤、下肢麻木,1例出现全身酸麻,并发症的发生率为1/30(3.3%)。非造影组治疗区皮肤Ⅱ度烧伤1例,下肢麻木1例,全身酸麻2例,并发症的发生率为4/30(13.3%),高于前者($P<0.001$),差异有统计学意义。**结论** 六氟化硫微泡在 HIFU 热消融子宫肌瘤中,可缩短手术时间,提高肿瘤消融率,减少并发症,具有明显的增效作用,在临床中发挥着重要的指导意义。

【关键词】 子宫肌瘤;超声消融;超声对比剂

中图分类号:R737.33 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2016)-10-0903-05

The clinical application of sulfur hexafluoride micro-bubbles in treating uterine fibroid with high intensity focused ultrasound YAO Rui-hong, ZHAO Wei, JIANG Yong-neng. Department of Radiology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan province 650032, China

Corresponding author: ZHAO Wei, E-mail: kyyyzhaowei@foxmail.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical application of sulfur hexafluoride micro-bubbles, used as an ultrasound contrast agent, in treating uterine fibroid with high intensity focused ultrasound (HIFU). **Methods** A total of 60 patients with uterine fibroid, who were admitted to authors' hospital during the period from August 2011 to August 2013, were randomly divided into the study group (using contrast agent, $n=30$) and the control group (not using contrast agent, $n=30$). In the study group, contrast-enhanced ultrasonography with sulfur hexafluoride micro-bubbles was employed before, during and after HIFU treatment, while in the control group contrast-enhanced ultrasonography with sulfur hexafluoride micro-bubbles was performed only after HIFU treatment. The time of operation (min), the time of appearing block gray change (s), irradiation time (s), tumor ablation rate (%) and the therapeutic dose (J) were recorded, and the results were statistically analyzed by using two independent samples t -test. **Results** The time of operation, the time of appearing block gray change, the irradiation time and the therapeutic dose in the study group were (71.71 ± 53.22) min, (528.74 ± 379.14) s, (827.97 ± 696.43) s and ($295\ 581.81\pm207\ 182.29$) J respectively, which in the control group were (148.14 ± 65.12) min, ($1\ 171.42\pm877.42$) s, ($1\ 770.43\pm1\ 357.62$) s and ($597\ 705.71\pm464\ 389.85$) J respectively. The differences in the above mentioned 4 parameters between the two groups were statistically significant ($P<0.05$). The tumor ablation rates of the study group and the control group were (78.4 ± 5.8)% and (76.1 ± 10.1)% respectively, the difference was not statistically significant

($P>0.05$). In the study group, no skin burns of treatment area or numbness of the lower limbs was observed, only one patient developed general muscular stiffness, the incidence rate of complication was 3.3% (1/30). In the control group, II degree skin burn of treatment area was seen in one patient, numbness of the lower limbs in one patient and general muscular stiffness in 2 patients, the incidence rate of complication was 13.3% (4/30), which was statistically higher than that in the study group ($P<0.001$). **Conclusion** In performing HIFU thermal ablation treatment for uterine fibroid, the use of sulfur hexafluoride micro-bubbles can effectively shorten operation time, improve tumor ablation rate and reduce complications, it has obvious synergism for HIFU treatment and plays an important guiding significance in clinical practice. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 903-907)

【Key words】 uterine fibroid; high intensity focused ultrasound; ultrasound contrast agent

高强度聚焦超声(high-intensity focused ultrasound, HIFU)治疗子宫肌瘤安全、有效、微创。如何缩短手术时间,提高肿瘤消融率,现已成为临床研究的重点。六氟化硫微泡系第 2 代超声对比剂,术前应用可明确肌瘤位置、边界、血供与周围组织的关系,术中可实时掌握肿瘤消融范围。研究发现,它可作为增效剂增加靶区组织的能量沉积^[1-3],通过超声微泡可以显著增强空化效应而实现,一方面增加空化核的数目,使空化效应的强度明显提高,另一方面微泡的存在可减少产生空化所需的总能量,并降低引起空化效应的能量阈值^[4]。HIFU 无创外科切割肿瘤的主要机制是瞬时高热,并伴有空化机制^[5]。超声空化可增加热效应和 HIFU 治疗体积。研究表明,空化作用产生的局部高温高压及伴随的强大冲击波、微射流等极端物理现象,不仅对肿瘤细胞的结构和功能产生强大的机械破坏作用,直接促进肿瘤细胞的崩解,而且空化引发的机械振动使肿瘤细胞膜结构受损。本研究中我科对 2011 年 8 月至 2013 年 8 月诊断为子宫肌瘤的 60 例患者作为研究对象,通过实验组与对照组术中使用与不使用六氟化硫微泡对照,比较相关治疗参数,探索六氟化硫微泡在 HIFU 治疗子宫肌瘤中的临床应用价值,使得 HIFU 治疗子宫肌瘤更高效。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料 2011 年 8 月至 2013 年 8 月经我科筛选合格符合入组标准并接受 HIFU 治疗的子宫肌瘤患者 60 例,年龄 20~51 岁,中位年龄 40 岁。临床表现为月经量增多 16 例,经期延长 13 例,痛经 3 例,尿频 2 例,轻度贫血 1 例,中度贫血 1 例;肌瘤体积 62.51~256.48 cm³,平均(112.35±8.44) cm³。患者术前均行盆腔子宫+卵巢 MRI T1W、T2W、增强扫描(计算肌瘤体积左右径×前后径×上下径×0.523 3),

阴道超声、肝肾功、凝血四项、血常规、心电图、X 线胸片、尿 HCG、CA125、乳酸脱氢酶、TCT、白带常规等检查并由患者签署知情同意书。复方聚乙二醇电解质散(导泻)、生理盐水(配置六氟化硫微泡)、咪达唑仑(镇静)、芬太尼(镇痛)、缩宫素(收缩子宫动脉)、地塞米松(治疗过敏)、盐酸昂丹司琼(止吐)、意大利 Bracco 公司生产的第 2 代超声对比剂 SonoVue 磷脂包裹的六氟化硫(SF6)微泡,平均直径 2.5 μm,用于术中造影。

患者入选标准:①子宫肌瘤诊断明确;②单发肌瘤最大径 5~8 cm;③有强烈保留子宫的愿望;④无 MR 检查禁忌;⑤肌瘤在 MRI-T2 为中低信号。排除标准:①有腹部放疗史;②盆腔炎急性发作期;③宫颈肌瘤;④带蒂的黏膜下肌瘤和浆膜下肌瘤;⑤阔韧带肌瘤;⑥多发子宫肌瘤;⑦焦距不够,声通道不够;⑧语言交流障碍;⑨不能俯卧位 1 h 者;⑩可疑肉瘤者。

1.1.2 仪器设备 采用重庆 JC200 聚焦超声肿瘤治疗系统,电功率 8.5 kVA,工作频率 0.5~2 MHz 范围,输出能量≤400 W,焦域最大声强不小于 1 000 W/cm²,焦域长度≤30 mm,焦域宽度≤3 mm,监控 B 超为 HIFU-6 150 Mylab70 XVision MyLab70XVG。飞利浦 MRI 3.0T 行术前、后盆腔 MRI 扫描,术前相关临床检查都是由本院相关科室完成。

1.2 方法

1.2.1 术前准备 患者在非月经期憋尿定位,利用灰阶彩色多普勒超声观察肌瘤位置、大小、内部回声特点、轮廓、边界、数量、有无血供及血供特点,与周边脏器的相互关系,从而做出初步诊断,确定能否 HIFU 治疗并行超声多普勒血流 Adler 分级;术前训练膀胱憋、排尿 1 周,术前 2 d 肠道准备,术前 12 h 口服泻药复方聚乙二醇电解质散导泻,(手术当天)术前生理盐水 500~1 000 ml 清洁灌肠;盆腔及会阴部备皮,脱脂脱气,安置并保留导尿管,开放

静脉通路,按体重计算药量并静脉推注咪达唑仑与芬太尼,镇静效果按 Ramsay 评分标准,深度要求达到 3~4 级,镇痛效果按 visual analogue scale(VAS)标准,要求患者疼痛评分最好小于 4 分。

1.2.2 治疗过程 患者俯卧位于治疗床,膀胱内灌注 200~500 ml 生理盐水,通过监控超声,选好治疗体位、声窗,患者腹壁接触脱气水,在治疗头和腹壁间调整推挤肠道水囊的大小和位置。保证治疗靶点在肌瘤内,拥有安全的声通道,肠道等空腔或含气组织不能在声通道内。患者在镇静镇痛方案下保持清醒状态,治疗过程中监控患者生命体征。术前采取 $\theta=90^\circ$,相当于矢状位,对肌瘤进行分层扫描,层厚为 mm,治疗时首先在肌瘤的中心层面上,选择肌瘤的安全区,通常推荐的区域是指病灶左右径的 1/2、前后径的 1/2、上下径靠脚侧的 1/4 区域,选择单点进行治疗,当单点出现团块状或明显的整体灰度变化后,即可移动治疗头,使焦点位于灰度变化区的边缘,进行下一个点的照射。造影组术前将超声仪器调整至造影状态,取 0.9%氯化钠注射液 5 ml,溶解对比剂冻干粉末,震荡混匀后抽取 1.5 ml,连接于三通与血管平行的接口上,经手背静脉团注法快速注射入人体内,再用 0.9%氯化钠注射液 5 ml 快速推注,冲洗静脉通道,并记录肌瘤的前后径×左右径×上下径。造影结束后静脉滴注止吐药昂丹司琼、缩宫素、电解质等。做治疗计划,焦域长度 8 mm,宽度 3 mm,治疗功率由低渐高 150~400 W,辐照时间由短到长,从治疗 1 s,休息 3 s,直到治疗 2 s,休息 3 s,先试探性治疗,若患者有下肢不良反应需更换层面,待治疗适应当前参数,患者未诉特殊不适,可继续采用点扫描,8 个循环,每个靶点 50 s 左右,每层 100~500 s,肌瘤最大层面辐照时间最长。治疗

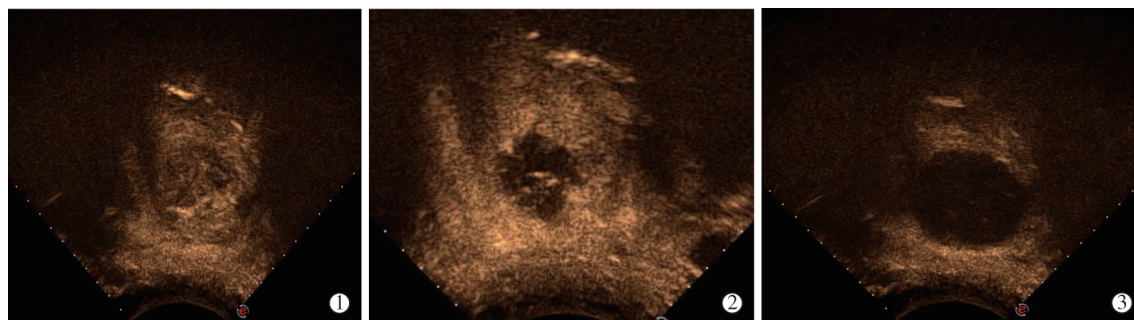
到 30~60 min 后再次推注六氟化硫微泡,推对比剂 2 min 后再开始治疗,六氟化硫微泡在身体内代谢完约 8 min,在超声造影图像上动静脉循环时间约 2 min,待动静脉显示后在对比剂未代谢完,2~8 min 发挥其增强空化效应。待肌瘤病灶出现团块状灰度变化或整体灰度增加,停缩宫素 10 min 后用 1.5 ml 六氟化硫微泡造影,明确肌瘤非灌注区,并记录其前后径×左右径×上下径,结束手术,见图 1、图 2。对照组术前不用六氟化硫微泡造影,治疗到肌瘤病灶出现团块状灰度变化或整体灰度增加,用六氟化硫微泡造影 1.5 ml,明确非灌注区并记录其前后径 D_1 ×左右径 D_2 ×上下径 D_3 。造影组与对照组术后记录手术时间、出现块状灰度变化时间、辐照时间、肿瘤消融率(肌瘤造影中动脉期及实质期始终无对比剂灌注的区域代表已消融坏死的部分,测量无灌注区域的三维径线,计算体积公式为 $\frac{\pi}{6} D_1 \times D_2 \times D_3$,消融疗效用消融率来表示,消融率=无灌注区域体积/消融前肌瘤体积×100%)、治疗剂量(J)、术后 1 d 复查盆腔 MRI T1W、T2W 及增强扫描。

1.3 统计学方法

数据采用 SPSS17.0 统计软件包进行统计学分析,所有数据以均数±标准差表示。测定结果采用两独立样本 *t* 检验分析,检验标准 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

对入选的 60 例单发子宫肌瘤患者成功进行了 HIFU 治疗。治疗的肌瘤中肌壁间型 32 个,黏膜下型 13 个,浆膜下型 15 个,全部肌瘤治疗后均出现高回声团块或六氟化硫微泡超声造影示肌瘤内部无血供。造影组手术时间、出现块状灰度变化时间、



①术前造影可见子宫前壁肌瘤,血供丰富,动脉后期可见 1 支血管穿行其中;②治疗 40 min 术中六氟化硫微泡造影可见部分肌瘤坏死呈低回声改变,边界不规则,无对比剂填充,但低回声中间有高回声白色团块,为肌瘤凝固性坏死改变,肌瘤边缘仍有部分血供丰富呈高回声对比剂填充改变,可实时观察治疗效果;③术后六氟化硫微泡造影可见肌瘤完全坏死,无血供,无对比剂填充

图 1 造影组治疗前、中、后六氟化硫微泡造影图像对比



造影组①术前 MRI-T2WI 增强可见后壁肌瘤,肌瘤中等强化并测量肌瘤的前后径、上下径、左右径;②术后 MRI-T2WI 增强可见后壁肌瘤未强化,边界清楚,肌瘤完全坏死;非造影组③术前 MRI-T2WI 增强可见前壁肌瘤,肌瘤中等强化并测量肌瘤的前后径、上下径、左右径;④术后 MRI-T2WI 增强可见前壁肌瘤大部分未强化,但肌瘤上缘仍有部分边界不规则残存强化,肌瘤大部分坏死

图 2 治疗前后 MRI 测量肌瘤体积大小

辐照时间、治疗剂量平均为 (71.71 ± 53.22) min, (528.74 ± 379.14) s, (827.97 ± 696.43) s, $(295\ 581.81 \pm 207\ 182.29)$ J, 对照组相关参数分别为 (148.14 ± 65.12) min, $(1\ 171.42 \pm 877.42)$ s, $(1\ 770.43 \pm 1\ 357.62)$ s, $(597\ 705.71 \pm 464\ 389.85)$ J, 见表 1。造影组与对照组手术时间、出现块状灰度变化时间、辐照时间、治疗剂量比对照组少,进行两独立样本 t 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。消融率造影组与对照组进行

两独立样本 t 检验,消融率分别为 $(78.42 \pm 5.77)\%$ 和 $(76.10 \pm 10.11)\%$, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。造影组患者没有发生治疗区皮肤烧伤、下肢麻木,只有 1 例出现全身酸麻,并发症的发生率为 1/30 (3.3%)。非造影组治疗区皮肤 II 度烧伤 1 例,下肢麻木 1 例,全身酸麻 2 例,并发症的发生率为 4/30 (13.3%), 高于前者,差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。

表 1 实验组与对照组各参数间比较

组别	手术时间/min	出现团块时间/s	辐照时间/s	治疗剂量/J	消融率/%
实验组	71.71±53.22	528.74±379.14	827.97±696.43	295 581.81±207 182.29	78.42±5.77
对照组	148.14±65.12	1 171.42±877.42	1 770.43±1 357.62	597 705.71±464 389.85	76.10±10.11
P 值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.914

3 讨论

子宫肌瘤是育龄妇女生殖系统最常见的良性肿瘤,发病率高,有年轻化趋势。患者经量多、经期长、痛经、影响生育,少数肉瘤恶变严重影响生活质量。HIFU 治疗子宫肌瘤无创、安全、有效、可重复^[4-7],无放射性,生育及内分泌不受影响,特别适合有生育要求的患者。其原理主要是将体外发射的声波聚焦于体内病变组织,利用超声波可穿透性、方向性及可聚焦性,将分散的声波能量聚集,定位于目标组织,热效应、空化效应、机械效应使能量沉积,聚焦点温度瞬间上升到 55~90℃,靶区组织凝固性坏死,周围组织无创伤,可做到病灶的精确“切除”^[8-9]。但治疗时生物学焦域值(即焦点所对应损伤组织的体积)小,致手术时间长;患者术前精神紧张、情绪波动,禁食、灌肠,治疗中静脉输入大量低温液体、膀胱灌入冰盐水,患者需卧在 10℃冷水中,以上诸多因素致患者术中容易出现低体温,导致机体耗氧量增加,心率增快,外周血管收缩,血压升高,药物在体内清除时间及作用时间都相对延长^[10-13]。按规定

时间重复给药造成镇静镇痛药物浓度升高,可能会导致患者对疼痛不敏感,皮肤烫伤、肠道穿孔、骶尾神经损伤等并发症发生的可能性增加^[14-15]。同时增加药物对机体的不良作用,免疫功能受损^[16]。因此如何有效缩短手术时间,提高消融率,减少不良反应的发生,显得尤为重要。

目前主要通过提高治疗效率和定位的准确性达到这一目标。提高治疗头的输出功率,则会导致皮肤烧伤、肠穿孔、膀胱黏膜损伤等严重的并发症。若改变组织局部的声学环境,就可以通过不提高治疗头功率甚至降低治疗功率,而增加靶组织能量沉积,提高治疗效果。目前有向肌瘤内注射碘化油,可加速超声能量的蓄积,达到增加靶区灰度面积、延缓灰度衰减的效果^[17]。但此操作为有创性操作,有出血、肠损伤等风险。寻找一种既可以增强肌瘤显影以明确其位置又可以增强超声能量沉积以提高治疗效率的方法在临床上就变得非常必要。

六氟化硫微泡为第 2 代超声对比剂,微泡膜为磷脂,六氟化硫为气体核心。有很好的安全性和耐

受性。对比有研究证明超声对比剂能通过增强空化效应从而增加 HIFU 的治疗效率, 研究认为对比剂微泡爆破改变了组织对入射声波的反应, 引起靶区能量聚集^[18], 即超声作用与“空化核”(微气泡)在极短的时间内产生微观的剧烈反应, 释放出比原超声辐照能量高出数倍的能量, 从而增强 HIFU 杀伤效应。本研究显示术前静脉推注六氟化硫微泡后 2 min 开始治疗, 部分病灶出现团块状高回声灰度并可扩散, 大约持续 10 min, 随后出现整体灰度变化, 隔 1 h, 再静推六氟化硫微泡后 2 min, 马上治疗, 继续出现白色团块灰度变化并向周围扩散(图 1、2), 加速肿瘤坏死, 明显缩短手术时间, 但是六氟化硫微泡作用时间短, 大约 10 min 在体内代谢完全, 通过呼吸完全排出体外。同时在治疗开始后何时引入六氟化硫微泡以及如何延长增效时间, 是否与剂量呈正相关性、其最大用量还有待于更进一步的研究。

六氟化硫微泡经静脉注入到达子宫, 前方声通道因 HIFU 作用微泡被破坏, 未被破坏区的微泡成一面反射或散射“墙”, 使反射声波及散射声波大部分回返焦域, 从而提高了局部的能量沉积。其主要通过改变组织的生物特性, 提高靶域后方及周围组织的反射及折射, 使回返到靶组织的声波能量增加, 从而提高靶域组织声波总的沉积能量, 达到 HIFU 增效治疗的作用^[19]。我们在研究中发现部分肌瘤在注入六氟化硫微泡 2 min 后开始治疗时马上出现高回声团块灰度变化, 但只要停止治疗, 高回声灰度团块即消失, 同时高回声灰度团块也不会扩散, 考虑这种高回声团块并非肿瘤坏死, 而是辐照即刻产生的气泡形成的高回声。

本组患者造影组手术时间、辐照时间比对照组明显减少, 其最主要的原因是六氟化硫微泡术前造影可明确肌瘤位置与血供, 同时通过引入气体微泡增强其空化效应, 促进肿瘤细胞坏死, 即对 HIFU 辐照子宫肌瘤有明显的增效作用。造影组与非造影组相比, 出现块状灰度变化时间、治疗剂量减少, 提前灰度团块出现的时间, 减少药物的使用, 并发症也明显降低, 不良反应恢复时间也快, 大多数患者结束手术, 不良反应也消失了。可见六氟化硫微泡在诊断和治疗方面都存在很大的优势。

[参 考 文 献]

[1] Stride EP, Coussios CC. Cavitation and contrast: the use of

- bubbles in ultrasound imaging and therapy[J]. *Proc Inst Mech Eng H*, 2010, 224: 171-191.
- [2] 王 冬, 杨 珂, 闵加艳, 等. 高强度聚焦超声联合纳米微泡对比剂对兔 VX2 乳腺移植瘤辐照效果的影响[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2012, 9: 213-216.
- [3] Chung DJ, Cho SH, Lee JM, et al. Effect of microbubble contrast agent during high intensity focused ultrasound ablation on rabbit liver in vivo[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81: e519-e523.
- [4] 曾 飏, 周 敏, 华媛媛, 等. 高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤的安全性分析[J]. *重庆医学*, 2013, 42: 370-372.
- [5] Kennedy JE. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumors[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5: 321-327.
- [6] 孙海燕, 王 伟, 黄淑华, 等. 高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤 300 例的临床疗效分析[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13: 306-308.
- [7] 许永华, 符忠祥, 杨利霞, 等. MRI 导航和温度监控下高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤[J]. *介入放射学杂志*, 2010, 19: 869-874.
- [8] Tempny CM, Stewart EA, McDannold N, et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas: a feasibility study 1[J]. *Radiology*, 2003, 226: 897-905.
- [9] 范 融, 朱 兰. 高强度聚焦超声治疗恶性肿瘤的免疫作用[J]. *协和医学杂志*, 2012, 3: 113-116.
- [10] 杨贵英, 闵 苏. 不同体温对兔不同剂量顺式阿曲库铵肌松效应的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2008, 28: 800-803.
- [11] 张继芝, 彭玉兰, 秦卫华, 等. 低温体外循环术后复温过程中体温的安全范围及干预点的判定[J]. *山东医药*, 2008, 48: 59-60.
- [12] 温海明, 黄文起, 代冬梅, 等. 体温对国产维库溴铵体内清除过程的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2003, 23: 182-184.
- [13] 李红艳, 徐旭仲, 余微萍, 等. 老年人术中低体温对罗库溴铵药效动力学的影响[J]. *实用医学杂志*, 2005, 21: 1768-1769.
- [14] 姜 曼, 赵 卫, 姚瑞红, 等. 高强度聚焦超声消融治疗子宫肌瘤的临床应用[J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22: 82-85.
- [15] 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[J]. *Eur J Radiol*, 2010, 73: 396-403.
- [16] 郭丽萍, 张晓玲, 王莉娜. 经导管肝动脉化疗栓塞联合高强度聚焦超声治疗原发性肝癌的护理[J]. *介入放射学杂志*, 2010, 19: 328-330.
- [17] 肖雁冰, 梁志刚, 孙丽君, 等. 碘化油增强 HIFU 损伤离体子宫肌瘤效果的实验研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2009, 25: 735-737.
- [18] Lum AFH, Borden MA, Dayton PA, et al. Ultrasound radiation force enables targeted deposition of model drug carriers loaded on microbubbles[J]. *J Control Release*, 2006, 111: 128-134.
- [19] 龚 光. 高强度聚焦超声联合 SonoVue 超声微泡造影剂对兔肝的热损伤作用[D]. 成都: 四川大学, 2007: 1-43.

(收稿日期: 2015-12-17)

(本文编辑: 俞瑞纲)