

· 论 著 ·

猫脑射频热凝毁损灶体积的相关性分析*

张立国¹, 杨天明^{1△}, 钱志余², 潇 笛², 郭 凯¹, 刘华亭¹

(1. 东南大学附属中大医院神经外科, 南京 210009; 2. 南京航空航天大学生物医学工程系 210016)

摘要:目的 利用 MRI 及病理检测方法, 观察体内射频毁损灶体积的差异性。方法 利用猫脑建立体内不同毁损时间、温度下的毁损灶体积模型, 通过病理检测及 MRI 确定毁损灶最大直径、高, 经公式转换成体积。结果 射频毁损灶体积, 均随时间温度变化出现规律性变化。结论 利用三维模型可对预定毁损体积选择合适的温度和时间, 比以往单凭经验的做法更科学、更准确。

关键词:磁共振成像; 射频毁损; 猫脑

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.13.002

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)13-1252-02

Correlation for volume of radiofrequency ablation in cats*

Zhang Ligu¹, Yang Tianming^{1△}, Qian Zhiyu², Xiao Di², Guo Kai¹, Liu Huating¹

(1. Department of Neurosurgery, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China; 2. Department of Biomedical Engineering, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, Nanjing 210016, China)

Abstract: Objective To analyze the differences of radiofrequency (RF) lesion volume in vivo using MRI and pathology test method. **Methods** In vivo volume models of RF lesion with different lesion time and temperature were established (adult cats in vivo). The height and maximum lesion diameter of adult cats in vivo were detected by pathology testing and MRI, then converting the datas to volume with the formula. **Results** Under the same lesion conditions, there was a significant difference in the volume in vivo ($P < 0.05$), the volume which obtained from in vivo was alerted regularly by the changes of the lesion time and lesion temperature.

Conclusion We can choose the most suitable lesion time and lesion temperature according to pre-defined volume by using three-dimensional model, and it would achieve prediction ability for clinic.

Key words: magnetic resonance imaging; radiofrequency ablation; cat brain

帕金森病 (Parkinsons disease, PD) 又称震颤麻痹, 是一种常见的中老年中枢神经系统退行性疾病, 其发病率是仅次于老年痴呆症 (Alzheimer's disease, AD) 的第二大神经系统疾病。随着我国工业现代化的迅猛发展和老龄人群的增加, 该病的患病率明显上升^[1-2], 其发病机制尚不十分清楚。PD 患者的临床主要表现为震颤、僵直、运动迟缓及姿势和平衡障碍等, 严重影响运动、情感、社会生活等功能, 生活质量显著下降^[3]。目前脑毁损术或脑深部电刺激术被国内外广泛采用, 国内应用最为广泛的方式是神经核 (团) 毁损术^[4]。手术疗效除受靶点精确定位影响外, 与毁损灶的大小密切相关。毁损灶大小与植入电极的粗细、长度及作用的组织、环境有关, 最主要的是通过调节作用时间和温度来控制毁损范围^[5]。本实验通过选用临床常用毁损温度区间、时间, 在猫脑建立大量体积毁损模型, 通过对毁损模型体积的统计分析, 为临床上利用射频热凝治疗帕金森等疾病提供实验依据。

1 材料与方 法

1.1 材料 ASA-601T 射频热凝器射频仪及射频针 (针头外径 1.1 mm, 裸露长度 2.0 mm), 生理盐水, 1% 戊巴比妥钠溶液, 4% 多聚甲醛溶液, 手术器械; 南京地区健康成年家猫 (由南京盛民实验动物养殖场提供), 1.5~2.5 kg, 雌雄不拘。

1.2 方 法

1.2.1 实验分组 将 90 只健康成年家猫根据加热的不同时间和温度随机分成 18 组, 每组 5 只, 每只家猫建立两个体内毁损灶体积模型, 见表 1。

1.2.2 实验方 法

1.2.2.1 腹腔注射 1% 戊巴比妥钠 (40 mg/kg⁻¹) 将猫麻醉后, 固定于立体定向仪框架, 将三维坐标调零。常规消毒后切开头皮约 2.0 cm, 剥离骨膜 (参照 Snider 和 Niemer^[6] 所著猫脑立体定向图谱, Vim 坐标为: 前囟后 11.9 mm, 矢状缝旁开 7.1 mm, 颅骨外板下垂直深度 21.5 mm)。牙科钻小心钻透颅骨, 按确定坐标将毁损电极缓慢进至预定深度。按预置温度、时间制造毁损灶, 当温度降至 40 °C 后缓慢退出电极, 牙科胶覆盖钻孔, 常规缝合伤口, 连续每天腹腔注射青霉素 10 万 U 以防感染。术后 1 周, 在磁共振成像 (MRI) 上行轴位冠状位、矢状位 T₂ 扫描。测量毁损灶最大直径 (D) 与高 (H), 经公式转换成体积。

1.2.2.2 MRI 扫描 健康成年家猫术后 1 周, 在东南大学影像科 MRI 1.5T 以针道为中心进行轴位冠状位、矢状位 T₂ 扫描。

1.2.2.3 病理学检查 取全脑置于 4% 多聚甲醛磷酸盐缓冲液中固定 24 h 以上, 再浸入 30% 蔗糖溶液至沉底。切片范围: 据 MRI 所见, 沿针道层面分别取毁损灶中心、中间低信号环、中间低信号环与最外高信号环交界、最外高信号环行连续切片, 片厚 20 μm。

1.3 统计学处理 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。实验所得数据采用 Stata9 软件包进行数据分析, 行单因素或两因素多样本均数比较的方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。建立以毁损灶体积 (V)、射频的作用温度 (T) 及作用时间 (t) 为变量的三维模型。

2 结 果

毁损温度 45 °C, 未见明显毁损灶形成。毁损温度 50、60 °C 组至 80 °C 组各组均形成较典型的“靶征”或“同心圆征”, 表

表 1 体内不同射频毁损时间、温度下的毁损灶体积 ($\bar{x} \pm s, \text{mm}^3$)

加热时间(s)	对照组	42.5~44 °C	50 °C	60 °C	70 °C	80 °C
30	—	—	0.542 0±0.018 6	22.662 3±0.151 8	58.010 8±0.104 2	80.866 9±4.314 8
60	—	—	1.810 1±0.041 5	53.603 2±1.577 5	97.182 9±0.164 8	127.766 3±3.996 1
90	—	—	4.548 0±0.619 1	75.627 6±2.474 5	125.850 3±0.683 1	135.397 8±4.393 5

—:无数据。

现为中心长 T_2 高信号点,中间为短 T_2 低信号环,最外为长 T_2 高信号环。毁损温度达到 80 °C 时,可见少量脑组织粘连、碳化,见封 2 图 1。

毁损温度 45 °C 组,即使毁损时间达到 90 s,亦未见明显神经细胞的变性坏死。毁损温度从 50~90 °C 各组毁损灶病理变化大致相同,毁损灶内层为液化性坏死,神经细胞完全变性坏死,细胞结构完全消失,可见少量神经细胞肿胀,中层主要为肿胀神经细胞,丧失经典的多极形状而变为圆形,胞核偏位、浓缩、浓染,Nissl 小体崩解为细尘状颗粒,最外层为水肿,部分神经细胞肿胀变形,并可见少量血管扩张、充血、炎症细胞浸润(封 2 图 2)。透射电镜见射频毁损灶中心及反应带神经细胞胞质内细胞器明显减少,染色质电子密度降低,神经元细胞核周间隙增宽,小胶质细胞向神经细胞靠近,有吞噬受损神经细胞倾向,水肿带主要见血管管周水肿,内皮细胞增生,神经细胞变性坏死未发现。射频毁损灶水肿带与中间层交界神经细胞胞质内细胞器减少,染色质电子密度降低。血管周围水肿,内皮细胞增生(封 2 图 3)。以中间低信号环与最外高信号环交界作为有效毁损范围,具体不同毁损时间温度测得毁损灶体积,见表 1。

经统计学分析,在相同的时间,不同温度下各组毁损灶体积差异有统计学意义($P < 0.05$),同一温度,不同时间下毁损灶体积差异也有统计学意义($P < 0.05$)。建立以毁损灶体积(mm^3)为因变量、射频的作用温度(°C)及作用时间(s)为自变量的回归方程,并建立三维模型。具体三维模型见图 4。

$$V = -0.004 8t^2 + 0.037 8t \cdot T + 0.019 5T^2 - 1.156 7t - 1.116 8T - 4.931 7, r^2 = 0.970 6。$$

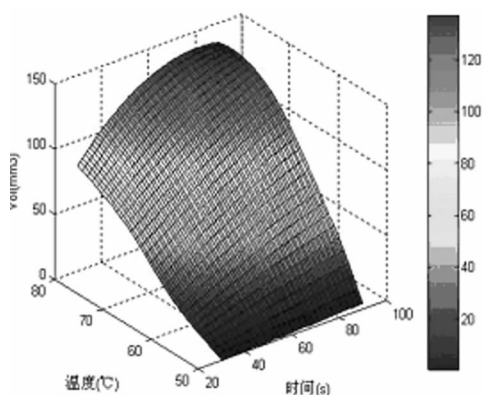


图 4 体积、温度、时间三维模型

3 讨论

3.1 猫脑比较发达,已出现明显的沟回,其基底神经节、内囊等结构可清晰辨认,在某些方面比猴脑更接近人脑^[7-8]。虽然大鼠因价格低、易获取等优点在研究中被广泛应用,但大鼠体积小,只能利用动物专用高场 MR 扫描才能获得清晰的图像。而猫脑可利用普通临床 MR 扫描即可获得清晰图像,并且猫脑和猪、兔、狗脑等比较更接近人类脑结构。

3.2 射频毁损手术早期由于高温使靶点处脑组织发生凝固性

坏死,其周围由于血脑屏障的破坏而形成水肿带,在 MRI 上具有特征性的表现,并且毁损灶大小及水肿范围与毁损时间、温度、射频针的粗细及长度成正比关系,周围水肿带随时间的推移在短期内亦呈增大趋势,水肿范围有时可以部分波及内囊和视束。为了将毁损灶的形状、大小控制在一个理想的范围,需要注意毁损的温度、时间、毁损针的直径及裸露长度,并且要调整好穿刺的前倾和外偏角度。射频热凝毁损术治疗 PD 在现代功能及立体定向神经外科领域已得到广泛应用,而且疗效较为肯定持久^[9]。目前功能神经外科对射频的研究国内外差异较大,结论不一。并且不同的热凝电极,不同加热温度、时间对脑组织毁损灶的大小各家报道不一^[10-11]。从理论上说,毁损灶的体积越大,疗效越佳,但是毁损灶的体积过大则会损伤周围的内囊、视束等重要结构,从而产生偏瘫、偏盲、构音障碍等严重并发症^[12-13]。实验证明,相同条件下,猫脑毁损灶体积与本实验组大鼠相比毁损灶体积要大^[14],可能为射频的透射深度与组织的含水量成反比,猫脑含水量比大鼠的脑组织含水量丰富,所以射频辐射的穿透性低,于局部产生的热效应较好^[15]。

45 °C 组亦未见神经细胞坏死,MRI 扫描仅见针道。45 °C 作为可逆性破坏安全可行。50 °C 以上组实验中,相同毁损温度下,随着毁损时间的延长,毁损灶体积逐渐增大。本实验每间隔 30 s,毁损体积即有明显差异。相同毁损时间下,随着毁损温度的升高,毁损灶体积逐渐增大。本实验间隔 10 °C 体积即有显著差异,实验中各毁损温度在毁损 30~90 s 这一时间段均呈增大趋势,与以往文献报道[温度达到某个临界点时(75 °C 或其以上)毁损灶体积不会随温度升高而增大]不同。可能与毁损时间未达到足够长或毁损设备有关,但从三维模型(图 4)得到当温度达一定时体积增加幅度减缓。从回归方程得到的拟合度 $r^2 > 0.95$,可见毁损温度、时间对毁损灶体积的影响是一种较复杂的联合效应,三维模型较好地反映了这种联合效应对毁损体积影响的变化趋势。利用二元非线性回归方程,可根据需要毁损核团的大小制订合适的毁损体积,参考各温度时间下的毁损直径、高,选择最合适的毁损温度与时间,可减少手术并发症的发生,对提高疗效有一定的临床意义。

3.3 本实验临床意义 本实验在 80 °C 时即出现粘连现象,60 °C 即可形成永久性毁损,故常用毁损温度推荐 60~75 °C,本实验支持以往结论^[16]。该方法所致成的毁损灶稳定可靠。根据毁损三维模型可选择适当的温度和时间,可减少手术并发症的发生,比单纯依靠经验更为科学和可靠。毁损后 7 d 少量毁损灶周围仍有血肿及脑水肿,提示临床热凝毁损后,必要时适当脱水治疗。

参考文献:

[1] samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease[J]. Lancet, 2004, 363(9423): 1783-93.
 [2] Chesselet MF, Delfs JM. Basal ganglia and movement disorders: an update[J]. Trends Neurosci, (下转第 1256 页)

本研究中有 226 例患者出现病毒学突破,但在 HBV P 区基因 180、204、215、213、181、236、250 等位点均未检测出变异,分析其原因可能为患者服药不规则出现漏服,或药品保管不善,近期有劳累或饮酒情况,或检测方法不够敏感而导致漏检^[16]。

参考文献:

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8: 324-329.
- [2] Natsuizaka M, Hige S, Ono Y. Long-term follow-up of chronic hepatitis B after the emergence of mutations in the hepatitis B virus polymerase region[J]. J Viral Hepat, 2005, 12(2): 154-159.
- [3] Funk ML, Rosenberg DM, Lok ASF. World-wide epidemiology of 531 Chinese HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants[J]. J Viral, 2002, 9: 52-61.
- [4] 孙海平, 王磊, 杨芳. 核苷(酸)类似物相关 HBV P 基因耐药变异焦磷酸测序[J]. 山东大学医学报: 医学版, 2010, 48(5): 85-88.
- [5] 赵卫峰, 邵幼林, 甘建和, 等. 拉米夫定耐药 HBV 毒株 RT 区变异分析[J]. 中国实用内科杂志, 2008, 28(2): 119-121.
- [6] 尹波, 安萍, 曹艳雪, 等. P 基因区耐药检测在核苷类药物治疗乙型肝炎中的价值[J]. 中华肝脏病杂志, 2008, 13(2): 134-136.
- [7] Angus P, Vaughan R, Xiong S, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase[J]. Gastroenterology, 2003, 125: 292-297.
- [8] Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated

interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial [J]. Lancet, 2005, 365: 123-129.

- [9] Li MW, Hou W, Wo JE, et al. Character of HBV (hepatitis B virus) polymerase gene rtM204V/I and rtL180M mutation in patients with lamivudine resistance[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2005, 6(7): 664-667.
- [10] Norder H, Courouce AM, Magius LO. Complete genomes, phylogenetic relatedness and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes[J]. Virology, 1994, 198(2): 489-503.
- [11] Magnius LO, Norder H. Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene[J]. Intervirology, 1995, 38(1): 24-34.
- [12] Stuyver L, Ddgent S, Van Gety C, et al. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness[J]. Gen Virol, 2000, 81(1): 67-74.
- [13] 吕志武, 许军, 殷积美, 等. 我国南北两城市乙型肝炎病毒血清型和基因型的调查研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(2): 95-96.
- [14] 王其亮, 李旭. HBV 基因型分布与慢性乙肝临床关系的研究[J]. 安徽医学, 2010, 14(7): 781-783.
- [15] 邓少丽, 黄恒柳, 陈伟, 等. 乙型肝炎病毒耐药变异与基因型检测在临床上的应用[J]. 重庆医学, 2008, 37(3): 249-251.
- [16] 何煦, 江南. 拉米夫定耐药者乙肝病毒 P 基因区的突变分析[J]. 四川大学学报: 医学版, 2009, 38(5): 895-896.

(收稿日期: 2010-05-18 修回日期: 2010-10-12)

(上接第 1253 页)

- 1996, 19(10): 417-422.
- [3] 刘道宽. 帕金森治疗的研究现状[J]. 临床神经病学杂志, 2003, 16(2): 65-68.
- [4] 张宇清, 李勇杰. 神经核团毁损术治疗帕金森病[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2004, 17(3): 178-182.
- [5] 吴琦, 杨天明, 钱志余, 等. 近红外光谱技术在帕金森病大鼠脑组织射频毁损术中的应用[J]. 现代医学, 2008, 36(4): 225-229.
- [6] Rinder RS, Niemer WT. A stereotactic atlas of the cat brain[M]. The university of Chicago Press, 1996. 25-30.
- [7] 林祥涛, 刘树伟, 侯中煜, 等. 猫脑内出血模型的建立及 MRI 评价[J]. 解剖学杂志, 2004, 27, 3.
- [8] Stherland GR, Perron JT, Kozlowski P, et al. AR-R 15896AR reduces cerebral infarction volumes after focal ischemia in cats [J]. Neurosurgery, 2000, 46: 710-719.
- [9] Adriana M, Eugene C, Josep H, et al. Five-year follow-up of unilateral posteroventral pallidotomy in Parkinson's disease[J]. Surg Neurol, 2009, 71(5): 551-558.
- [10] Vinas FC, Zamorano L, Dujovny M, et al. In vivo and in vitro study of the lesions produced with a computerized

radiofrequency[J]. Stereotact Funct Neurosurg, 1992, 58(1): 1211.

- [11] Cosman ER, Nashold BS, Bedenbaugh P. Stereotactic radio2 frequency lesion making [J]. App Neuropsychol, 1993, 46(2): 1601.
- [12] Alberts WW, Wright EW, Feinstein B, et al. Experimental radio2 frequency brain lesion size as a function of physical parameters[J]. J Neurosurg, 1966, 25(4): 4211.
- [13] Favre J, Burchiel KJ, Taha JM, et al. Outcome of unilateral and bilateral Pallidotomy for Parkinson's disease: patient assessment[J]. Neurosurgery, 2000, 46(3): 344.
- [14] 陶振玉, 杨天明, 钱志余, 等. 体内外射频热凝毁损灶体积的相关性分析[J]. 江苏医药, 2010, 36(9): 1058-1061.
- [15] Higuikhi Y, Iacono RP. Surgical complications in patients with Parkinson's disease after posteroventral pallidotomy [J]. Neurosurgery, 2003, 52(3): 558.
- [16] 王启弘, 杨富明, 杨世春, 等. 定向射频毁损脑组织的生物学研究[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 1995, 8(4): 19-21.

(收稿日期: 2010-11-10)