

超声抗早孕 **

冯若 王智彪* 顾美礼* 王芷龙* 伍烽* 白晋* 许坚毅

(南京大学声学研究所 南京 210093)

(* 重庆医科大学医学超声工程研究所 重庆 630046)

1997 年 7 月 29 日收到

摘要 控制人口是全球进入 21 世纪时所面临的重大问题。我国科研人员率先提出了超声抗早孕的新概念。几年来,从超声工程设备开发到对小鼠、香猪及猴子超声抗早孕的动物实验,做了大量系统的研究工作。所获的研究成果,为超声抗早孕的临床应用展示出了令人鼓舞的广阔前景。

关键词 超声, 抗早孕, 生物效应

Contraception with ultrasound

Feng Ruo Wang Zhibiao* Gu Meili* Wang Zhilong* Wu Feng* Bai Jin* Xu Jianyi

(Institute of Acoustics, Nanjing University, Nanjing 210093)

(* Institute of Ultrasonic Engineering in Medicine, Chongqing Medical University,
Chongqing 630010)

Abstract Control of population is a significant project faced by all the World entering into the 21st Century. Scientists of out country advanced for the first time a new concept of early pregnancy termination with ultrasound. For the past years a systematic study has been made, from designing ultrasonic exposing system to experimenting contraception of mouses, miniswine and monkeys. The results show inspiring and bright prospect for the clinical application of contraception with ultrasound.

Key words Ultrasound, Contraception, Biological effect

1 引言

据联合国预测,即使不少国家执行计划生育政策,到 2050 年全世界人口也将由今天的 56 亿上升到 100 亿。人口增长对人类生存环境

和全球发展正产生着严重影响,因此控制人口问题已成为全世界关注的问题。

控制人口的医疗方法包括绝育,避孕和终止早孕(即抗早孕)。抗早孕是对避孕失败或意外妊娠的一种补救措施,主要包括手术流产和

** 重庆医科大学医学超声工程研究所的国家九·五攻关重点科技项目及自然科学基金重点资助项目

药物流产两种方法。手术方法,历史久,副作用大;药物方法,目前以 RU486 配伍前列腺素最有效,前者使子宫内膜和滋养细胞变性、坏死、终止胚胎发育,后者则刺激子宫收缩,排出妊娠物。然而该药物的副作用及远期安全问题,尚有待深入研究。据世界卫生组织 1990 年报告,全世界每年大约有 5500 万孕妇需施人工流产。而 1994 年开罗世界人口大会资料显示,每年大约有 50 万妇女死于与妊娠及流产有关的疾病。因此,改善人类生殖健康,安全而有效地控制人口,正呼唤着全世界科学家的共同努力。

重庆医科大学王智彪在其导师凌萝达、顾美礼、祝彼得教授指导下,于 1993 年首创性地完成了一篇题为《超声抗早孕》的博士论文^[1]。由于得到四川省,国家自然科学基金委的重视与资助,并被国家科委立为九五重点科技攻关项目,该项研究得以在更深层次上继续系统展开,并有效地加强了与南京大学声学研究所的合作。迄今,从超声辐照设备的研制、开发,到对小鼠,香猪及猴子超声抗早孕的实验研究,已卓有成效地进行了大量工作。为超声抗早孕的临床应用奠定了初步基础。本文将简要地全面介绍这一课题的研究情况,并着重指出超声抗早孕在控制人口问题方面已显示出广阔而乐观的前景。

2 超声辐照设备的研制

(1) CSL — I 型超声治疗仪(公安部上海 822 厂产),频率为 0.8MHz,超声探头有效输出面积为 7cm²,声强为 0-3W/cm²。在其探头前附加一锥筒形不锈钢聚能器,使声输出端口面积缩小到 0.5cm²,声强增大到 0-20W/cm²。以此作为超声辐照源^[2]。

(2) 0.8MHz 环形(中心圆孔处放置定位的超声诊断探头)的功率型 PZT 压电片,加声透镜聚集,制成超声定位及高强超声辐照系统,焦点处声强(利用辐射压力原理,采用水柱法测得。将有另文发表)可达 5000W/cm² 以上。

3 对小鼠的实验研究

(1) 超声辐照对小鼠胚泡、子宫及再孕功能研究表明^[3,4],经 8W/cm², 90s 及 12W/cm²、90s 的超声剂量辐照后,大多胚泡呈肿胀退化,而子宫内膜上皮细胞 24 小时的贴壁数,以及随后 96 小时内各实验组与假辐照组间无统计学差异。

(2) 在对小鼠的超声抗早孕实验研究中,王智彪等成功地提取与建立了胚胎心电图模型,作为实时反映胚胎急性损伤的指标^[5]。

将 218 只妊娠 10-11 天及 14-15 天的 BALB/C 小鼠施麻醉、切腹。用 0.8MHz, 5 种不同声强的超声波对 158 只鼠经子宫对着床点进行辐照,实时观测心电变化。而后还纳子宫,关腹。于妊娠第 18 天时检查表明,在心电消失组中,胚胎死亡率 100%。在妊娠 10-11 天组中,超声波辐照致胚胎死亡的计量为 20 W/cm²、61s; 16W/cm²、101 s。而妊娠 14、15 天组中的致死剂量为 20 W/cm²、68s。另 60 只妊娠鼠用于研究超声辐照的热效应,用 12W/cm²、16W/cm² 及 20W/cm² 声强辐照第 14 天胚胎的着床点 90s,胚体内温升分别为 6.9°C、11.8°C 及 26.6°C^[6,7]。

用频率 0.8MHz、声强 12W/cm²、16W/cm² 及 20W/cm² 辐照妊娠 7 天的小鼠子宫着床点 90s,结果表明,孕体较母体对超声辐照更敏感、更易受损^[8,9]。

4 对香猪的研究^[10,11]

(1) 超声辐照对香猪子宫的近、远期影响。贵州小型香猪,4-6 月龄,体重 18-25kg,术前禁食 16 小时,常规麻醉切腹,暴露双侧子宫角、分别以 0W/cm²、8W/cm²、12W/cm²、16W/cm²、及 20W/cm² 辐照 90s,用插入子宫内的热敏元件测温升,温升值分别为 0°C、4.7°C、6.9°C、13.0°C 及 24°C。实验分急性观察组与慢性观察组,急性组于超声辐照后立即取材;慢性组继续饲养 3 个月,之后开腹取子宫标本。观察结果显示,辐照剂量为 12W/cm²、

90s 时, 子宫内膜机能层即呈水肿, $20\text{W}/\text{cm}^2$ 、90s 时, 水肿严重, 且内膜上皮细胞内呈灶性坏死和大小不等的空泡。3 小月之后, 损伤消失。表明, 在此超声剂量辐照下, 香猪子宫的损伤是可逆的, 不会形成疤痕。

(2) 对香猪超声抗早孕的研究。对 48 只妊娠 28–48 天的香猪, 逐一开腹暴露子宫、从子宫中取出胚胎, 但保留胎盘血循环, 按标准肢体导联记录胚胎心电图变化。以 $16\text{W}/\text{cm}^2$ 声强辐照 17 只胚胎, $20\text{W}/\text{cm}^2$ 辐照 16 只胚胎, $1200\text{W}/\text{cm}^2$ 辐照 15 只胚胎, 结果表明, 致胚胎心电图消失的超声阈值剂量为 $16\text{W}/\text{cm}^2$ 、795s, $20\text{W}/\text{cm}^2$ 、432s, $1200\text{W}/\text{cm}^2$ 、10s。结果提示, 为在超声终止早孕条件下确保孕体周围组织的安全性, 希望减小辐照时间, 减少热扩散。为此, 宜于使用高强聚焦超声。

此外, 又用 $1200\text{W}/\text{cm}^2$ 高强聚焦超声, 在 B 超图像引导下经腹对 16 只妊娠 96 天的香猪晚孕胎儿的头、胸、腹部进行定点辐照 20s、随后开腹取出胎儿。观察表明, 定点损伤程度已达组织、细胞水平上的变性坏死, 而靶目标周围组织及声波透过的各层组织均无损伤、结果令人十分鼓舞。

5 高强聚焦超声 (HIFU) 对猴抗早孕的研究

早孕恒河猴 6 只、孕龄为 37–66 天, B 超观测纵向正中切孕囊呈椭圆形, 其大小(长轴 × 短轴) 为 $13.3\text{mm} \times 6.8\text{mm}$ – $24\text{mm} \times 23.5\text{mm}$ 间。禁食 12 小时后, 麻醉处理, 先启动诊断超声, B 超定位孕囊(或胎心搏处) 于治疗聚焦声束焦点处, 然后间歇启动治疗超声辐照孕囊。治疗超声取 0.8MHz 、焦域为 $9\text{mm} \times 2.2\text{mm}$ 及 1.6MHz 、焦域为 $4\text{mm} \times 1.8\text{mm}$ 二种辐照方式与剂量、各猴间有所差异。如其中一孕猴, 取辐照声强 $2377\text{W}/\text{cm}^2$, 每次辐照 3s, 间歇 5s, 计辐照 10 次。辐照后, B 超图像显示: 胎心搏动消失、孕囊壁塌陷, 回声增强。超声处理之后 3–83 小时, 可见阴道出血, 排出完整孕

囊或大量组织碎块, 其后流血骤减, 2 日后自净。6 只被超声处理的孕猴、胚胎全部急性死亡, 且 5 只完全排出。1 只流产不完全。流产 30–40 天后, 猴月经复潮, 且正常, B 超显示子宫内膜线清晰。动情期与雄猴合笼, 交配、妊娠与分娩正常。

实验表明, 一定剂量的超声辐照可致猴胚胎急性死亡, 间歇式辐照不仅可减小孕体外的组织受损, 且伴随的辐射压反复作用有利于剥离脱膜组织及孕体排出。孕龄及胎囊大小及辐照超声剂量大小与流产效果密切相关, 孕龄短, 孕体小, 辐照剂量大, 则流产效果好。1 只未完全流产的孕猴, 孕龄较长(66 天, 相当于人妊娠 3 个月), 孕囊较大, 可能由于所施辐照剂量偏小。经超声抗早孕处理过的母猴, 其再孕能力不受影响。

此外, 还对上千只小鼠等动物, 以抗早孕剂量的超声辐照, 研究其对再孕功能的影响及致遗传变异可能性的研究, 结果都是否定的(结果待发表)。

6 结论

(1) 聚焦超声辐照致胚胎急性死亡关键是剂量问题、不同动物胚胎的致死阈值剂量不同。

(2) 早孕胚胎和胎盘组织比母体组织对超声辐照更敏感, 这是超声抗早孕的超声生物物理学基础。

(3) 间歇式超声辐照, 可促使子宫内膜功能层剥离, 有利于孕体完全排出。

(4) 高强聚焦超声(HIFU) 用于猴抗早孕、有效、安全、简便。

(5) 用致死胚胎的超声剂量辐照, 对动物的再孕功能没有影响。

(6) 用抗早孕剂量的超声辐照未见导致遗传变异。

上述有关动物的系列实验研究, 证明了超

(下转第 8 页)

$$\begin{aligned} \text{式中: } \rho_{11} &= \rho_1 - \rho_{12} \\ \rho_{22} &= \rho_2 - \rho_{12} \\ \rho_{12} &= -(\alpha - 1)\phi\rho_f \end{aligned}$$

ρ_{12} 代表固体和流体的耦合质量密度, (A2.2) 式中 “+” 号对应于 C_{fast} , “-” 号对应于 C_{slow} .

由 (A2.1)、(A2.2) 式可知, C_{fast}, C_{slow} 和 C_t 是 P, Q, R 的函数, 再由 (A1.5) 可知 P, Q, R 是 K_a, K_s, N, K_f 的函数, K_f 已知, 3 种波速由实验测定, 所以 K_a, K_s, N 可由 3 个速度方程求解. 解方程组的过程较为简单, 最后归结为解一个一元四次方程 [8] .

当框架的密度和弹性模量均远大于流体的密度和弹性模量, 即 $K_a、N \gg K_f, \rho_1 \gg \rho_f$ 时 (例如气体饱和的孔隙介质), 根据 (A1.6),(A2.2), (A2.3) 可近似地推导出:

$$C_{slow} = \frac{C_f}{\sqrt{\alpha}} \tag{A2.4}$$

利用上式, 可以通过测量气体饱和样品中的 C_{slow} 来求得 α . (A2.4) 式是一个近似公式, 根据文献 [6] 的估计, 误差不超过 0.01% .

同样 (A2.2) 式中取 “+” 得到:

$$C_{fast}^2 = \frac{K_a + \frac{4}{3}N}{\rho_1} \tag{A2.5}$$

在同样条件下, 从 (A2.1) 式可推出:

$$C_t = \frac{N}{\rho_1} \tag{A2.6}$$

利用上两式, 可以通过测量干燥样品中的纵波和横波速度来求得 N 和 K_a .

~~~~~

(上接第 31 页)

声抗早孕的有效性、安全性和可行性. 充分显示出了它临床应用的广阔前景.

为把这项新技术早日推向临床, 扩大对猴子研究的案例数量和进一步探讨超声抗早孕的量效关系的工作, 正在有效地筹划之中.

超声治疗学的最新发展表明 [12,13] , 强超声治疗技术正在形成一个新的研究热点, 它对现代超声医学发展的重要贡献, 将可能成为继超声影像诊断技术之后的又一个里程碑. 我国科技工作者正在对这一崭新领域的开拓做出引人瞩目的贡献.

### 参 考 文 献

- 1 王智彪. 超声波抗早孕的动物实验. 博士学位论文, 重庆医科大学, 1993,5.
- 2 王智彪,王芷龙,冯若等. 重庆医科大学学报, 1994, 19(4): 298-300.

- 3 王智彪, 顾美礼, 凌萝达等. 中华超声影像杂志, 1995, 4(5): 222-226.
- 4 Wang Zhibiao, Liu Chengquan, Feng Ruo et al. *Journal of CAUME*, 1995, 1(1): 44-49.
- 5 王智彪, 顾美礼, 祝彼得等. 中国超声医学杂志, 1995, 11(2): 107-110.
- 6 王智彪,顾美礼,冯若等.中国超声医学杂志, 1995, 11(2): 111-115.
- 7 王智彪, 陆杰, 冯若等. 临床超声医学杂志, 1995, 6(1): 19-23.
- 8 王智彪,王芷龙,冯若等.中国超声医学杂志, 1995, 11(3): 201-206.
- 9 王智彪,王志刚,冯若等.临床超声医学杂志, 1995, 6(1): 24-28.
- 10 王智彪, 顾美礼, 冯若等. 中华超声影像杂志, 1995, 4(5): 227-231.
- 11 Wang Zhibiao, Gu Meili, Wang Zhigang et al. *Ultrasonic World Congress 1995 Proceedings*, 891-900.
- 12 冯若. 世界医疗器械, 1998, 4(1): 14-17.
- 13 *J.Acoust.Soc.Am.*, 1998, 103(5) Pt.2: 2867-2869.