

Preparation of photoacoustic/ultrasonic real time dual-modality nanoparticles and imaging experiment

YANG Lu¹, CHENG Juan^{2*}, CHEN Yuli³, LIU Fengqiu³

(1. Department of Breast, Thyroid, Pancreas Surgery, 2. Department of Ultrasound, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 3. Chongqing Key Laboratory of Ultrasound Molecular Imaging, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To synthesize a kind of carbon nanoparticles incorporated liquid-gas phase-transition nanodroplets (CNPs), and to verify their traceability for photoacoustic/ultrasound dual-modality imaging at real time. **Methods** The nanodroplets were synthesized using dual-emulsion technique. The basic properties were observed and measured with optical microscope, transmission electron microscope and laser particle size analyzer. The phase transition of CNPs was observed after laser irradiation. DiI-labeled CNPs phagocytosed by macrophages were also observed with the laser scanning confocal microscope. The enhanced photoacoustic/ultrasound imaging with CNPs in vitro was observed after laser irradiation. And the in vivo experiment was used to analyze the effect of CNPs for tracking metastatic lymph nodes of the axilla in VX2 tumor-bearing rabbits with enhanced photoacoustic/ultrasound imaging. **Results** CNPs with the average diameter of (483.32 ± 45.09) nm and Zeta potential of (-26.3 ± 5.02) mV were successfully prepared. After laser irradiation, the phase-transition of CNPs obviously took place. After co-incubation with macrophages, CNPs were massively phagocytosed by macrophages. Photoacoustic and ultrasound imaging were significantly enhanced with CNPs in vitro and in vivo. And the mean photoacoustic signal and the grey level increased with the concentration of CNPs. **Conclusion** CNPs are successfully synthesized with excellent phase-transition feature after laser irradiation, which could be used for photoacoustic/ultrasound dual-modality imaging at real time. And this excellent property got further confirmed by tracking malignant metastatic lymph nodes in rabbits.

[Key words] Photoacoustic imaging; Ultrasonography; Contrast media; Sentinel lymph node

DOI:10.13929/j.1672-8475.201710049

光声/超声实时双模态显影纳米粒制备及示踪实验

杨露¹, 成涓^{2*}, 陈瑜莉³, 刘逢秋³

(1. 重庆医科大学附属第二医院三腺外科, 2. 超声科, 重庆 400010;
3. 重庆医科大学超声影像学研究所, 重庆 400010)

[摘要] **目的** 研制一种包裹纳米炭和液态氟碳的纳米粒(CNPs), 并验证其光声/超声实时双模态示踪能力。 **方法** 采用双乳化法制备 CNPs。于光镜及透射电镜下观察并通过激光粒径仪检测 CNPs 的基本性质; 以激光仪辐照 CNPs, 观察其液气相变情况; 于激光共聚焦显微镜下观察荧光标记的 CNPs 被巨噬细胞吞噬的情况; 激光辐照后观察 CNPs 体外增强光声/超声实时双模态显影情况; 进行在体实验观察 CNPs 增强光声/超声实时双模态显影示踪 VX2 荷瘤兔膈窝转移淋巴结的效果。 **结果** 成功制备 CNPs, 其平均粒径为 (483.32 ± 45.09) nm, Zeta 电位为 (-26.30 ± 5.02) mV; 且经激光辐

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金(81701709)、重庆市科委基础科学与前沿技术研究一般项目(cstc2016jcyjA0295)、重庆市卫生和计划生育委员会面上项目(2016MSXM029)。

[第一作者] 杨露(1982—), 男, 重庆人, 博士, 主治医师。研究方向: 乳腺肿瘤的诊断与治疗。E-mail: 24930208@qq.com

[通信作者] 成涓, 重庆医科大学附属第二医院超声科, 400010。E-mail: chengjuan324@163.com

[收稿日期] 2017-10-30 **[修回日期]** 2018-02-24

照后,可发生液气相变;与巨噬细胞共孵育后,CNPs 大量被巨噬细胞吞噬;CNPs 在体外、体内均具有良好的光声显影与超声造影效果,且 CNPs 浓度越高,平均光声信号值及平均灰度值越大。**结论** CNPs 可在激光辐照后发生液气相变,具备光声成像与超声造影的实时双模态显影能力,并可在活体实验中示踪兔恶性肿瘤转移淋巴结。

[关键词] 光声成像;超声检查;造影剂;前哨淋巴结

[中图分类号] R-332 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2018)06-0363-06

近年来,我国乳腺癌发病率已居女性恶性肿瘤之首。准确判断前哨淋巴结转移,对乳腺癌分期、指导治疗及改善预后均具有重要意义,但如何精确定位前哨淋巴结是目前临床急需解决的关键难题之一。本研究采用高分子生物可降解材料携带具有良好光吸收属性的纳米炭及具有液气相变特性的液态氟碳,构建一种新型淋巴结示踪剂——光声/超声实时双模态显影纳米粒,并验证其示踪能力,以期为临床探索精确定位前哨淋巴结提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 仪器 主要包括:Heat System XL2020 声振仪, Mettler Toledo XS104 电子分析天平, Malvern Zeta SIZER 3000HS 激光粒径仪, Hitachi H-7500 透射电镜, Esaote MyLab 90 彩色多普勒超声诊断仪(LA523 探头, 频率 4~13 MHz), Leica TCSSP2 激光扫描共聚焦显微镜, ADR-1085 激光仪(重庆理真科技有限公司), Vevo LAZR 光声仪, FOTRIC 226 红外热像仪, DAY 型超声图像定量分析诊断仪(重庆医科大学超声影像学研究所研发)。

1.1.2 试剂 主要包括:乳酸-羟基乙酸共聚物(poly lactide-co-glycolide acid, PLGA; 济南岱罡生物工程有限公司), 纳米炭(重庆莱美药业股份有限公司), 全氟己烷(perfluorohexane, PFH; 百灵威试剂公司), 二氯甲烷(重庆川东化工有限公司), 聚乙烯醇(polyvinylalcohol, PVA; Sigma 公司), 巨噬细胞 RAW264.7(南京赛泓瑞生物科技有限公司), 细胞膜红色荧光探针 Dil(碧云天生物有限公司)。

1.1.3 实验动物 新西兰大白兔 20 只(由重庆医科大学实验动物中心提供), 雌雄不限, 体质量 2.0~2.5 kg; 兔 VX2 肿瘤株由重庆医科大学超声工程研究所提供。

1.2 制备载纳米炭及液态氟碳的 PLGA 纳米粒 称取 PLGA 50 mg 置于 50 ml 离心管中, 以移液管吸取 1 ml 二氯甲烷加入上述离心管中溶解 PLGA; 吸取 50 μ l 纳米炭(50 mg/ml)至 5 ml 的 EP 管中, 以 2 ml 双蒸水稀释后加入 PFH 200 μ l, 并以声振仪声振 30 s

使其变为乳浊液; 将其加入至已溶解 PLGA 的离心管中声振约 1 min, 而后加入 6 ml 3% PVA 均质 90 s, 再加入直径 1 cm 的磁珠后将其置于磁力搅拌器上搅拌 2 h, 使其挥发出二氯甲烷; 磁力搅拌结束后离心洗涤 3 次, 将离心洗涤后得到的沉淀物, 即包裹纳米炭和液态氟碳的纳米粒(carbon nanoparticles incorporated liquid-gas phase-transition nanodroplets, CNPs)以 1 ml 双蒸水稀释, Co^{60} 辐照灭菌, 4 $^{\circ}C$ 保存备用。制备 Dil 标记的荧光纳米粒(Dil-labeled CNPs, Dil-CNPs), 在称取的 PLGA 中加入荧光染料 Dil, 制备及储存过程中避光。

1.3 一般性状检测及光致相变实验 光镜下观察 CNPs 的大小、形态及分散性, 并采用激光仪(808 nm, 1 W/cm 2)辐照 CNPs 30 s, 光镜下观察激光辐照后 CNPs 大小变化情况; 透射电镜下观察其内部结构; 以激光粒径仪测量其粒径分布及 Zeta 电位。

1.4 体外吞噬实验 将对数生长期的巨噬细胞 RAW264.7 接种于培养皿中, 于 37 $^{\circ}C$ 、5% CO $_2$ 恒温培养箱中培养 24 h。待细胞贴壁生长后, 将已辐照灭菌的 Dil-CNPs 以培养液稀释成 0.1 mg/ml 加入培养皿中, 共同孵育 12 h 后, 以磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)反复冲洗培养皿, 于激光共聚焦显微镜下观察 Dil-CNPs 被巨噬细胞吞噬情况。

1.5 体外光热效应、光声显影与超声造影观察 将 CNPs 分别稀释成 5、10、15、20 mg/ml 共 4 种浓度, 各取 1 ml 置入 24 孔板中, 以激光仪(808 nm, 1 W/cm 2)辐照 30 s, 并采用红外热像仪监测温度变化, 每隔 3 s 对 CNPs 温度进行记录, 绘制温度变化曲线。以等量生理盐水作为对照, 将 4 种不同浓度的 CNPs 与生理盐水置入 2% 凝胶孔洞模型中, 并设置 3 个复孔; 采用光声仪以波长 700 nm 激光激发, 采集光声图像并测量光声信号值; 并以激光仪(808 nm, 1 W/cm 2)辐照 30 s, 采用超声诊断仪以造影模式扫查, 并采用 DAY 型超声图像定量分析诊断仪分析所采集图像 ROI 的平均灰度值。

1.6 体内光热效应、光声显影与超声造影观察 将兔 VX2 肿瘤接种于 20 只新西兰大白兔双侧后肢小腿外

侧,4 周后 16 只兔膈窝处出现肿瘤转移淋巴结共计 30 枚,随机分为 2 组,实验组(8 只兔,15 枚淋巴结)经足底注射 2 ml CNPs (20 mg/ml),对照组(8 只兔,15 枚淋巴结)经足底注射 2 ml 生理盐水。处理后 6、12、24 h 采用激光仪(808 nm, 2 W/cm²)辐照 30 s,并以红外热像仪监测温度变化,每隔 3 s 记录淋巴结局部温度,绘制温度变化曲线。24 h 后采用光声仪以波长 700 nm 激光激发,采集光声图像并测量光声信号值;并以激光仪(808 nm, 2 W/cm²)辐照 30 s,采集 CEUS 图像并分析平均灰度值。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 法, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CNPs 一般性状及光致相变结果 CNPs 混悬液外观呈黑色,CNPs 粒径为(483.32 ± 45.09) nm,Zeta 电位为(-26.30 ± 5.02) mV。光镜下可见 CNPs 形态规则,大小均一,分散性好(图 1A);经激光辐照后,CNPs 内的纳米炭吸收光能,发生光热转换,致使 CNPs 内的液态氟碳发生液气相变,光镜下可见部分 CNPs 体积迅速增大(图 1B)。透射电镜下 CNPs 呈较规则球形,并携带有深黑色纳米炭颗粒(图 1C)。

2.2 体外吞噬结果 激光共聚焦显微镜下可见大量 Dil-CNPs 靠近蓝色的细胞核(图 2)。

2.3 体外光热效应 不同浓度 CNPs 在激光辐照下温度均升高,辐照约 10 s 后,温度可达 45~55℃,且浓度越高,升温速度越快、幅度越大,而对照组温度无明显升高,见图 3。

2.4 体外光声显影 浓度为 5、10、15、20 mg/ml 的 CNPs 均可检测到较强光声信号,且光声信号随浓度增高呈增强趋势,而生理盐水未检测到明显光声信号,见图 4。不同浓度 CNPs 及生理盐水的平均光声信号值见表 1。

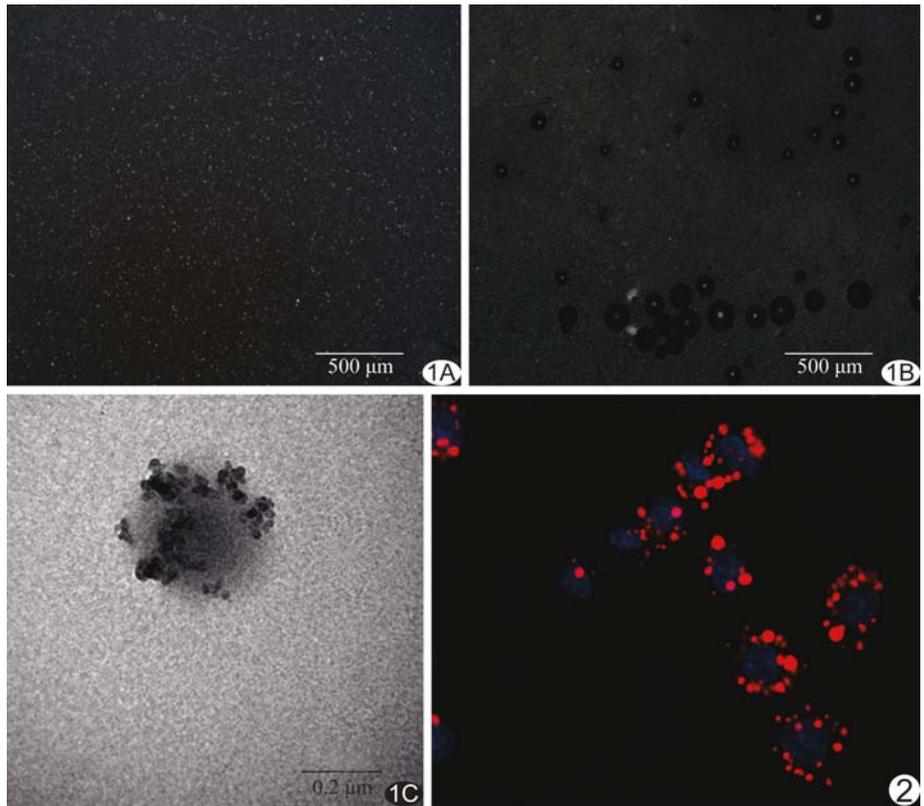


图 1 CNPs 光镜及透射电镜图像 A、B. 光镜下(×100)可见激光辐照前 CNPs 大小均一(A),激光辐照后部分 CNPs 体积增大(B); C. 透射电镜下可见深黑色的纳米炭颗粒携带于 CNPs
图 2 CNPs 激光共聚焦显微镜下(×800)可见 CNPs 被巨噬细胞吞噬

表 1 不同浓度 CNPs 及生理盐水的平均光声信号值及平均灰度值($\bar{x} \pm s$)

样本	平均光声信号值	平均灰度值
CNPs		
5 mg/ml	2.40 ± 0.34	16.90 ± 2.60
10 mg/ml	4.76 ± 0.26 [△]	24.70 ± 3.30
15 mg/ml	6.08 ± 0.25 ^{△▽}	36.90 ± 3.41 [△]
20 mg/ml	7.12 ± 0.15 ^{△▽▲}	55.70 ± 3.53 ^{△▽}
生理盐水	1.21 ± 0.17 ^{△▽▲▼}	5.50 ± 1.08 ^{△▽▲▼}
F 值	1020.582	432.778
P 值	<0.001	<0.001

注:△:与 5 mg/ml CNPs 比较, *P* < 0.05; ▽:与 10 mg/ml CNPs 比较, *P* < 0.05; ▲:与 15 mg/ml CNPs 比较, *P* < 0.05; ▼:与 20 mg/ml CNPs 比较, *P* < 0.05

2.5 体外 CEUS 浓度为 5、10、15、20 mg/ml 的 CNPs CEUS 均可见不同程度增强,且 CNPs 浓度越高,增强效果越明显,而生理盐水 CEUS 无增强,见图 5。不同浓度 CNPs 及生理盐水的平均灰度值见表 1。

2.6 体内光热效应 注射 CNPs 6、12、24 h 后实验组膈窝淋巴结局部温度均升高,其中注射 24 h 后温度升高最明显,局部温度约为 50℃,而对照组温度无明显

升高,见图 6。

2.7 体内光声显影 实验组腭窝淋巴结可检测到较强光声信号,而对照组腭窝淋巴结未检测到明显光声信号,见图 7。实验组及对照组平均光声信号值分别为 3.16 ± 0.25 及 0.93 ± 0.17 ,差异有统计学意义($t=28.819, P<0.001$)。

2.8 体内 CEUS 实验组腭窝淋巴结 CEUS 增强效果明显,而对照组腭窝淋巴结 CEUS 无增强,见图 8。实验组及对照组平均灰度值分别为 41.67 ± 4.89 、 15.20 ± 2.78 ,差异有统计学意义($t=18.207, P<0.001$)。

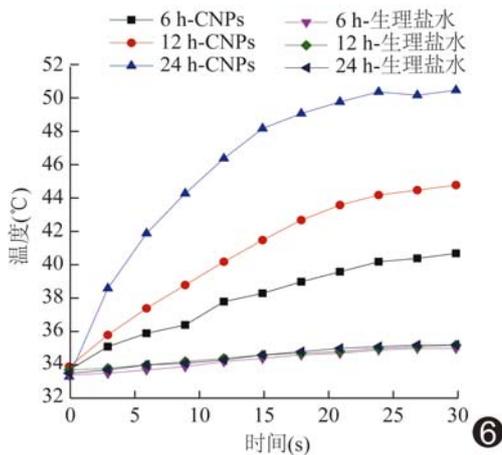


图 6 经足底注射生理盐水及 CNPs 后不同时间(6、12、24 h) VX2 肿瘤转移新西兰大白兔腭窝淋巴结在 30 s 激光辐照下的温度变化曲线

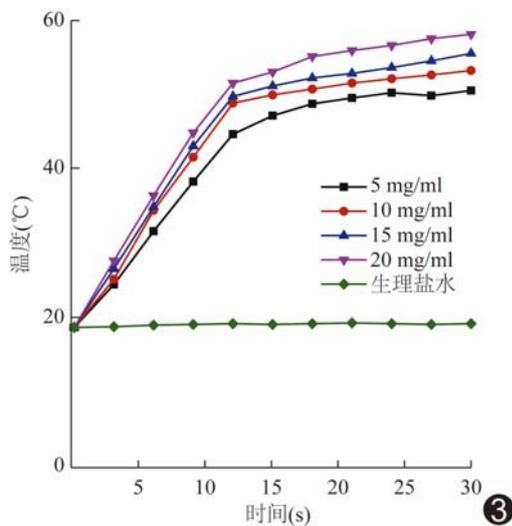


图 3 生理盐水及不同浓度(5、10、15、20 mg/ml) CNPs 在 30 s 激光辐照下的温度变化曲线

3 讨论

随着分子影像技术的发展,多种影像学技术已用于探查前哨淋巴结,多模态显影可弥补单一影像学技术的不足,有效提高前哨淋巴结术前定位和活检的准确率。CEUS 可实时显示淋巴结甚至引流淋巴管情况,

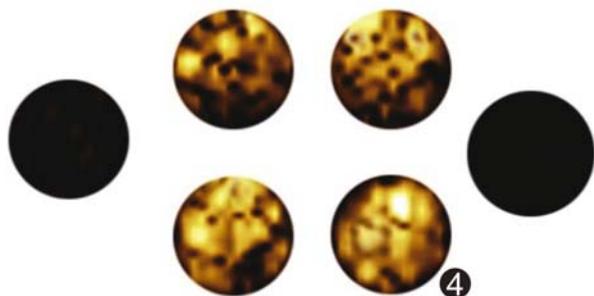


图 4 生理盐水及不同浓度(5、10、15、20 mg/ml) CNPs 体外光声显影

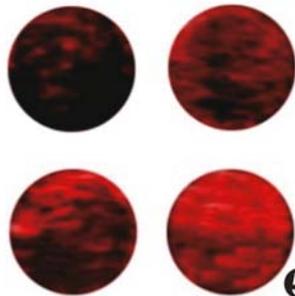


图 5 生理盐水及不同浓度(5、10、15、20 mg/ml) CNPs 体外 CEUS 图像

较为准确地定位前哨淋巴结,安全性好,有助于初步判断淋巴结性质^[1-3],但目前所采用的微泡造影剂存在不能染色前哨淋巴结及代谢时间短等问题。光声成像是一种无创性成像技术,结合了超声成像高穿透深度和光学成像高对比度的特性,可提供实时高对比度和高分辨率图像,且无辐射。目前光声成像技术虽已应用于前哨淋巴结的显影^[4-7],但淋巴结本身吸收光的能力较差,必须借助外源性造影剂,目前应用较多者包括亚甲蓝、吲哚菁绿、纳米金棒、碳纳米管等一些染料、荧光材料及纳米材料。

纳米炭是一种可应用于乳腺癌、结直肠癌、甲状腺癌等恶性肿瘤淋巴结示踪的新型染料,经局部注射后可被巨噬细胞吞噬进入淋巴结内,具有高度淋巴结趋向性,极少引发局部及全身不良反应,与美蓝等传统染料相比更加高效、安全^[8-9],且具有极强的光吸收属性,是光声造影剂的理想材料^[10]。PLGA 是一种可降解的高分子有机化合物,具有良好的生物相容性、生物可降解性、成球性和成球后稳定性。Niu 等^[11]应用包裹苏丹蓝的 PLGA 微球显影前哨淋巴结,证实 PLGA 微球较脂质体微泡在体内具有良好稳定性。此外,纳米级 PLGA 微球经皮下注射后可顺利进入淋巴结^[11],且 PLGA 微球易被巨噬细胞吞噬^[12-13]。

本研究利用 PLGA 包裹纳米炭与液态氟碳制备 CNPs,其大小均一、形态规则,且该纳米粒

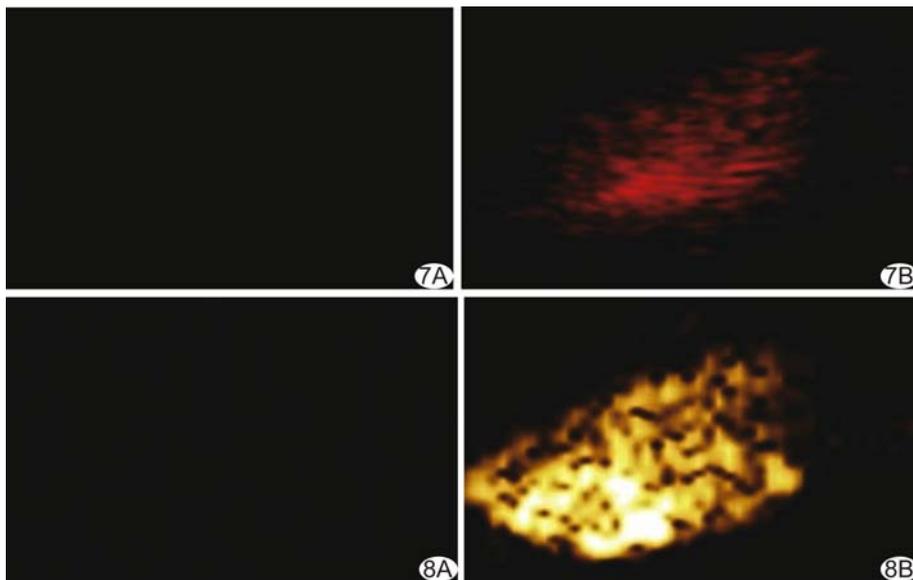


图 7 生理盐水(A)及 CNPs(B)在新西兰大白兔体内光声显影
(B)在新西兰大白兔体内超声造影及定量分析

图 8 生理盐水(A)及 CNPs

在体外可被巨噬细胞吞噬,且经皮下注射后可进入淋巴结。CNPs 因纳米炭的光学属性,具有良好的光热效应和光声显影能力;而其具有超声显影的能力则是因为纳米炭吸收光能后发生光热转换,使其内部温度迅速升高,促使液态氟碳发生液气相变,产生大量的微气泡,CNPs 体积增大成为良好的超声显像剂^[14-15]。

在体外实验中,本研究通过红外成像仪记录温度变化曲线,发现 CNPs 浓度越高,其升温速度越快,且幅度越大。本研究通过在体动物实验发现,皮下注射 CNPs 6、12、24 h 后,在激光辐照下局部淋巴结升温速度和幅度随时间延长不断增加(图 6),可能是由于 CNPs 需经巨噬细胞吞噬和毛细淋巴管等途径进入区域淋巴结,淋巴结内 CNPs 浓度随时间累积而不断增高。

本研究证实 CNPs 在激光辐照下可产生良好的光热效应,并可用于光声成像及 CEUS,且随着纳米粒浓度增高,产生的微气泡随之增多,增强光声显影与 CEUS 的效果也随之增加;且纳米炭本身是一种黑色染料,用其制备的 CNPs 仍呈现为黑色,亦具有染色淋巴结的能力,可进一步提高对淋巴结的显示率。因此,CNPs 有望成为一种新型的集双模态显影和染料为一体的淋巴结示踪剂,这种实时追踪、双模态显影及染色淋巴结的方式有助于简便、快捷地精确定位恶性肿瘤前哨淋巴结。

本研究仅对 CNPs 的一般属性、光热效应、光声显

影和 CEUS 进行初步研究,仍有诸多问题亟待解决,如 CNPs 的毒性与安全性、区域淋巴结中 CNPs 浓度的定量分析、光声显影与 CEUS 的持续时间等,均有待进一步探索。

[参考文献]

- [1] Sever AR, Mills P, Jones SE, et al. Sentinel node identification using microbubbles and contrast-enhanced ultrasonography. *Clin Radiol*, 2012, 67(7):687-694.
- [2] Cox K, Sever A, Jones S, et al. Validation of a technique using microbubbles and contrast enhanced ultrasound (CEUS) to biopsy sentinel lymph nodes (SLN) in pre-operative breast cancer patients with a normal grey-scale axillary ultrasound. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(7):760-765.
- [3] Yang WT, Goldberg BB. Microbubble contrast-enhanced ultrasound for sentinel lymph node detection: Ready for prime time? *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 196(2):249-250.
- [4] Erpelding TN, Kim C, Pramanik M, et al. Sentinel lymph nodes in the rat: Noninvasive photoacoustic and US imaging with a clinical US system. *Radiology*, 2010, 256(1):102-110.
- [5] Pan D, Pramanik M, Senpan A, et al. Near infrared photoacoustic detection of sentinel lymph nodes with gold nanobeacons. *Biomaterials*, 2010, 31(14):4088-4093.
- [6] Pramanik M, Song KH, Swierczewska M, et al. In vivo carbon nanotube-enhanced non-invasive photoacoustic mapping of the sentinel lymph node. *Phys Med Biol*, 2009, 54(11):3291-3301.
- [7] Jeon M, Song W, Huynh E, et al. Methylene blue microbubbles as a model dual-modality contrast agent for ultrasound and activatable photoacoustic imaging. *J Biomed Opt*, 2014, 19(1):16005.
- [8] 葛洁, 颜博, 曹旭晨. 纳米炭混悬注射液与亚甲蓝注射液在早中期乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33(3): 226-228.
- [9] 瞿欢, 张亚男, 陈卫东. 纳米炭在乳腺癌前哨淋巴结示踪的实验研究. *中国普通外科杂志*, 2010, 19(5):489-492.
- [10] Yang L, Cheng J, Chen Y, et al. Phase-transition nanodroplets for real-time photoacoustic/ultrasound dual-modality imaging and photothermal therapy of sentinel lymph node in breast cancer. *Sci Rep*, 2017, 7:45213.
- [11] Niu CC, Wang Z, Zuo G, et al. Poly (lactide-co-glycolide) ultrasonographic microbubbles carrying Sudan black for

preoperative and intraoperative localization of lymph node. Clin Breast Cancer, 2012,12(3):199-206.

[12] Brandhonneur N, Chevanne F, Vié V, et al. Specific and non-specific phagocytosis of ligand-grafted PLGA microspheres by macrophages. Eur J Pharm Sci, 2009,36(5):474-485.

[13] Thiele L, Merkle HP, Walter E. Phagocytosis and phagosomal fate of surface-modified microparticles in dendritic cells and

macrophages. Pharm Res, 2003,20(2):221-228.

[14] Quaia E. Microbubble ultrasound contrast agents: An update. Eur Radiol, 2007,17(8):1995-2008.

[15] Qin S, Caskey CF, Ferrara KW. Ultrasound contrast microbubbles in imaging and therapy: Physical principles and engineering. Phys Med Biol, 2009,54(6):27-57.

Ultrasonic features of small cell carcinoma of gallbladder:

Case report

胆囊小细胞癌超声表现 1 例

董 雪,黄丽萍

(中国医科大学附属盛京医院超声科,辽宁 沈阳 110004)

[Key words] Carcinoma, small cell; Gallbladder; Ultrasonography

[关键词] 癌,小细胞;胆囊;超声检查

DOI:10.13929/j.1672-8475.201712034

[中图分类号] R735.8; R445.1 [文献标识码] B [文章编号] 1672-8475(2018)06-0368-01

患者男,59 岁,主因“间断右上腹痛 1 个月,加重 7 天”就诊。实验室检查:甲胎蛋白 3.650 ng/ml,癌胚抗原 1.250 ng/ml,CA 19-9 7.760 U/ml。超声:胆囊底部及后壁区见 5.7 cm×4.9 cm×2.9 cm 实性肿块,形态不规整,内呈中低混合回声(图 1A),CDFI 可探及血流信号(图 1B),肿块似向后方延至胆总管中上段区,胆总管未见明显扩张。CT:胆囊壁弥漫不规则增厚,形成约 5.6 cm×4.8 cm×6.3 cm 肿块,增强扫描肿块呈明显不均匀强化,邻近腹膜增厚,肿块与肝脏胆囊床分界欠清,胆囊管、肝总管远端及胆总管上段受累,管壁增厚,肝门及腹膜后多发肿大淋巴。CT 诊断:①胆囊癌,胆囊管、肝总管及胆总管受累,胃窦、结肠肝曲粘连;②腹膜后及肝门多发淋巴转移灶。遂行胆囊癌姑息切除术+胆总管探查+T 管引流术。术后大体病理检查见胆囊长径 10 cm,短径 4 cm,胆囊一侧壁大部分被肿物占据,切面呈灰白色,肿物质脆,侵及胃壁全层;镜下见肿瘤细胞呈短梭形,巢片状排列,可见核分裂象。免疫组化:CD56(+),

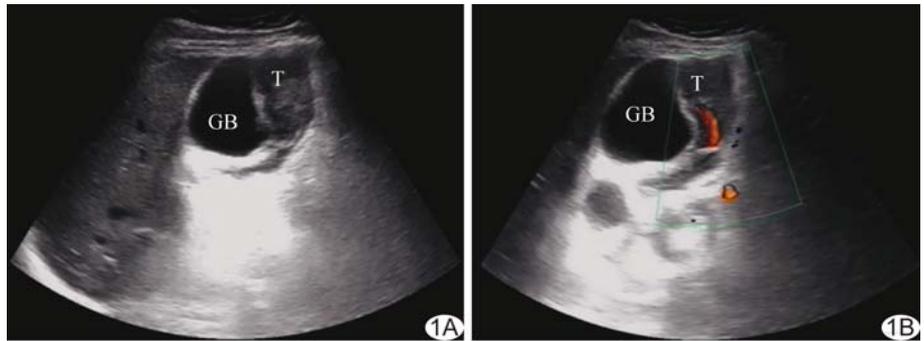


图 1 胆囊小细胞癌声像图 A. 二维声像图; B. CDFI 图像 (GB;胆囊;T:肿物)

CK(-),CgA(-),Ki-67(阳性细胞约 80%),P40(-),P63(-),Syn(+),TTF-1(-),Vim(-)。病理诊断:(胆囊)小细胞癌。

讨论 胆囊小细胞癌是一种罕见的胆囊神经内分泌肿瘤,起病隐匿,预后差,其可能的起源为内胚层的多能干细胞。本病多见于老年女性,但本例为老年男性。胆囊小细胞癌常伴发于胆石症,早期无明显特异性症状,晚期临床表现常以右上腹痛或胆石症相关症状为主;淋巴结转移多见,其次为肝、肺转移。超声检查有利于发现胆囊结石、胆囊壁不规则增厚及胆囊肿物。本例超声检查见胆囊壁增厚形成肿物,CDFI 可探及血流信号,肿物区域胆囊黏膜层尚可显示,与胆囊腺癌超声表现有所不同。目前胆囊小细胞癌最终确诊及肿瘤分型有赖于病理检查,早期诊断及外科干预对改善预后具有重要意义。

[第一作者] 董雪(1993—),女,北京人,在读硕士,医师。

E-mail: amy362988344@126.com

[收稿日期] 2017-12-18 [修回日期] 2018-02-07