



高强度聚焦超声的剂量学研究进展

邹建中, 欧霞

重庆医科大学生物医学工程系; 省部共建超声医学工程国家重点实验室;
超声医学工程重庆市市级重点实验室, 重庆 400016

摘要 高强度聚焦超声(HIFU)技术是一种新型的物理治疗方法,它的诞生符合医学治疗从有创到微创甚至无创的发展理念。剂量-生物学效应关系是 HIFU 技术的重点和难点,也是该技术临床应用推广的关键之一。针对这一事实,本文介绍了 HIFU 技术的治疗原理, HIFU 治疗系统的基本构成、核心技术,以及 HIFU 技术的特点,特别指出了热效应、机械效应和空化效应等损伤机制。在此背景下,评估了国内外在 HIFU 剂量学方面的研究态势,重点讨论 HIFU 量效关系和治疗头频率、声功率、辐照时间、治疗方式、治疗深度及组织生物学特性和声学环境之间的联系。阐述了目前剂量学研究的三大问题: HIFU 的监控系统、声通道、HIFU 量效关系的“双重标准”,提出推动 HIFU 剂量学甚至整个技术发展的建议。随着 HIFU 技术的不断完善和发展,其治疗效率高、安全性强、无创性切除、实时监控等特点将更加突出,必将在未来的医学领域占据越来越重要的地位。

关键词 高强度聚焦超声; 无创技术; 量效关系; 监控系统; 病种知识库

中图分类号 R445.1

文献标识码 A

文章编号 1000-7857(2010)21-0095-06

Research Progress on the Therapeutic Dosimetry of High Intensity Focused Ultrasound

ZOU Jianzhong, OU Xia

State Key Laboratory of Ultrasound Engineering in Medicine Co-founded by Chongqing and the Ministry of Science and Technology; Chongqing Key Laboratory of Ultrasound in Medicine and Engineering; Department of Biomedical Engineering, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) is a new type of physical therapy, consistent with the concept from invasive to noninvasive or minimally invasive treatment. The relationship between HIFU dose and biological effects is important and is difficult to determine, but also is one of the keys for the clinical application of HIFU technology. This paper presents a review of HIFU, including the therapy principle, system's basic structure, core technology and characteristics, especially the damages from thermal heat, mechanical and cavitations effect. Based on the assessment of HIFU technology, domestic and international research trends on therapeutic dosimetry are discussed and the key links between the dose-effect relationship and frequency, sound power, radiation time, treatment methods, treatment depth, biological characteristics and acoustic environment of the organization are highlighted. Three major issues are stressed: monitoring system, sound channels and the "double standards" of dose-effect relationship, and proposals are given about developing dose study and HIFU technology. With the development and improvement of HIFU technology, the features of high efficiency, safety, noninvasive, and real-time monitoring will become more prominent, and it will play a more and more important role in the field of medicine.

Keywords high intensity focused ultrasound; noninvasive technique; dose-effect relationship; monitoring system; disease knowledge base

0 引言

人的机体是一个整体,医学治疗必然也是面向整个机体的一种整体治疗,这才符合“以人为本”的原则。科学进步促

使开放式的外科手术向对人体伤害更小的方向发展,微创甚至无创是人类医学追求的梦想,而高强度聚焦超声(High Intensity Focused Ultrasound, HIFU)的诞生使这个梦想变成了

收稿日期: 2010-07-13; 修好日期: 2010-10-26

基金项目: 国家自然科学基金项目(30830040, 30970767)

作者简介: 邹建中, 教授, 研究方向为超声治疗学、超声影像与核医学, 电子信箱: zoujz@haifu.com.cn



现实。那么,什么是 HIFU,它的发展历程是怎样的呢?目前国际上公认的,HIFU 是指能够将超声波束聚焦于靶组织,令其生热以致消融而不会损伤周围健康机体的一种治疗技术。HIFU 最早应用于外科治疗性实验可追溯至 20 世纪 40 年代,Lynn 等^[1]首先将超声波聚焦,并作用于猫、犬的脑部及中枢神经系统,观察到确有生物学效应发生;50 年代,Burov 等^[2]率先将 HIFU 用于肿瘤治疗,发现瞬时高强度超声比长时间低声强辐照疗效更好,但当时相关配套技术相对落后,未能进行深入研究。随着工程学、超声热力学研究的深入,法、英、美等国在 20 世纪 80 年代末至 90 年代初,在从声场到热场研究以及超声与组织作用的物理机制等方面做了大量较高水平的工作,形成一股研发热潮^[3-4],因此,HIFU 技术得以不断进步。进入 90 年代中期,HIFU 的生物学效应,尤其是能量沉积的表达形式和规律,以及生物学效应的量化问题阻碍了 HIFU 技术的发展。90 年代后期,重庆医科大学超声医学工程研究所研制并生产了中国第一台拥有自主知识产权的 JC 型聚焦超声肿瘤治疗系统,用于肝癌的临床研究。同时,Wang 等^[5]首次提出了 HIFU 切除肿瘤的基本单元——生物学焦域(Biologic Focal Region,BFR),定义为 HIFU 定点辐照能量在组织中沉积所形成的单个椭球形凝固性坏死,为 HIFU 的生物学效应剂量学研究奠定了基础。BFR 是否出现以及出现的范围是与声学焦域(Acoustic Focal Region,AFR)相对应的,是 AFR 的形态和能量与生物组织结构及功能之间相互作用的结果。其实,AFR 反映的就是聚焦超声换能器的聚焦效果,也是 HIFU 的核心技术之一。但是,试图通过理论分析或简单的用超声能量来量化 HIFU 生物学效应,反映 HIFU 在组织内的能量沉积是无能为力的。受放射学的启示,Wang 等^[6]将超声能量与其相应形成的凝固性坏死体积相联系,提出了能效因子(Energy-Efficiency Factor,EEF)的概念,即形成单位体积凝固性坏死或切除单位体积的肿瘤所需超声能量,用 EEF 评价 HIFU 的量效关系。本文在介绍 HIFU 的相关背景下,回顾国内外 HIFU 剂量学的研究进展,提出目前存在的问题,以及进一步解决策略。

1 HIFU 的相关背景

1.1 HIFU 的作用原理

HIFU 的工作原理可以理解为,将超声换能器发射的无数束低能量超声波汇聚于靶组织,利用其具有良好的组织穿透性、可聚焦性和组织固有的吸声特性,通过热效应、机械效应、空化效应等致组织温度上升,当达到蛋白质变性的温度阈值时则发生凝固性坏死,从而消融组织、治疗疾病(图 1)。其作用方式与太阳光经放大镜聚焦后,焦点处能量得以千万倍放大,置于焦点处的纸片可燃烧的原理相似。热效应,即高强度聚焦超声在其所穿过的非靶区组织能量不足以对正常组织造成损伤,而在焦点处声强很高,声能转换为热能最明显,热效应可使靶组织温度在 0.5~5s 内提升至 60℃以上,从而导致组织细胞不可逆凝固性坏死。机械效应,即超声波的

机械振动可引起细胞分子的高频振荡,强力变化的力学作用即机械效应导致细胞膜破坏、细胞器功能改变、DNA 分子降解、细胞间黏滞系数降低,最后细胞分离、溶解。空化效应,即它可使组织间液、细胞间液、细胞内的液体小分子在超声波交替出现的正、负声压下形成气泡,并随之压缩、膨胀最终爆破,瞬时产生的局部高温和能量释放可导致细胞坏死,微观上靶组织能见到热损伤及机械牵拉。上述三大效应是超声波作用于组织时最主要也是最重要的机制,除此以外,组织内同时还伴随声化学效应、免疫效应以及强冲击波、自由基、射流等极端物理效应的发生。

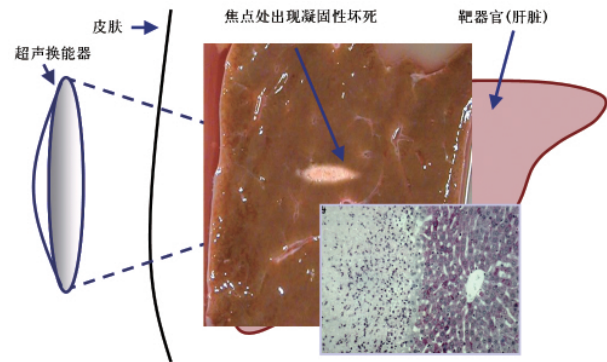


图 1 HIFU 作用原理示意图

Fig. 1 Schematic diagram of the HIFU action principle

1.2 HIFU 治疗系统的基本构成和核心技术

HIFU 治疗系统大致分为介入式和外置式两种,国内基本是外置式,并已成系列化应用,其整体主要包括:大功率发射系统、治疗头、扫描及定位成像系统、操作控制系统、水处理系统等(图 2)。其中,HIFU 的治疗头(聚焦超声换能器)是 HIFU 技术最核心的部分,主要有单元聚焦换能器及多元换能器阵列两大类型,目前包括声透镜聚焦换能器、球面自聚焦换能器、大功率多元超声换能器以及相控阵列或电子扫描换能器。单元聚焦换能器形成的焦斑比较理想,对尺寸较小或靠近浅表的病灶可做到精确消融,而多元换能器采用多次聚焦,对深部组织的治疗有较大优势,但多元换能器的线路复杂,对阵元声学性能的稳定性和一致性要求很高,并且非线性



图 2 HIFU 治疗系统的基本设备

Fig. 2 Basic equipment of HIFU therapy system

性效应的影响也是一个现实问题。当治疗系统的超声换能器一定时,换能器所用的材料、聚焦方式、频率等物理参数也不变,即决定了治疗头的固有性能。那么,通过设置超声换能器的物理参数,在扫描及定位成像系统监控下移动治疗头,将BFR由点到线、由线到面、由面到体的无间隔或部分重合累积,最终可达到消融整个病灶组织的目的(图3)。

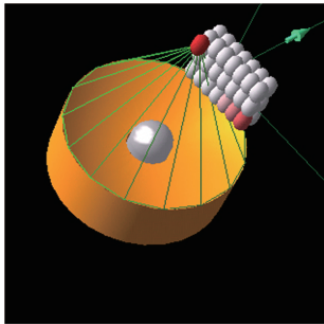


图3 HIFU 治疗头的移动

Fig. 3 Movement of the HIFU treatment head

1.3 HIFU 的特点

1) HIFU 能把超声波能量聚集在毫米级范围内, 聚焦区域的温度瞬时可达到 60°C 以上, 直接凝固细胞蛋白质, 消融肿瘤组织, 可以作为直接治疗手段, 原则上只需要一次治疗; 也可以作为辅助手段, 与放、化疗协同治疗, 提高疗效。

2) 根据肿瘤大小、形状和周围组织情况, 通过调整 HIFU 的输出功率、脉冲时间、扫描方式等参数, 全面覆盖肿瘤而有效地适形切除。

3) 治疗过程中, HIFU 的监控系统可有效地表现出病灶组织消融前、后图像或温度的变化差异, 在一定程度上保证治疗的有效性和安全性。

2 HIFU 剂量学研究现状

HIFU 声学焦域 (AFR) 的形态、大小及组织对超声的效应和影响这两大因素对超声治疗的剂量-效应关系起着决定性作用, 国内外的研究几乎都是从这两大因素着手。频率、声功率 (声强)、辐照时间、治疗方式等参数反映 AFR 的特点, 辐照深度及靶区声环境与组织对超声的影响相对应, 最终, 以 BFR 和 EEF 代表以上两大因素相互作用后, 靶区组织的宏观结果和 HIFU 的量效关系。

2.1 工作频率

超声波的工作频率的选择在很大程度上是由治疗的目标位置决定。超声波在介质中传播时, 推动介质中的微粒往复运动而对微粒做功, 声波的频率越高, 它所具有的功率越大, 同时, 介质的声吸收系数也越大, 介质对声波的吸收把声能转换成热能; 相应地, 超声波穿透介质的能力就越弱。声吸收系数 a 和声波频率 f 之间的关系: $a=0.026f^{1.1}\text{cm}^{-1}$, 可见 a 随 f 呈指数增长。沙卫红等^[7]用 HIFU 定位损伤离体的牛肝组织, 证实尽管输出功率和辐照时间相同, 但在 7.4MHz 条件下所

形成的 BFR 明显较 5.4MHz 的 BFR 大, 并且前者 BFR 最大横截面的长短径之比更小、形态更精确。换句话说, 前者 EEF 小于后者, BFR 与 AFR 的形态更加吻合。也就是说, 对于浅表的病灶组织, 高频治疗头的效率和质量明显高于低频治疗头, 而后者在深部病灶的实时观察治疗时更有优势。至于, 为什么治疗头频率越低, BFR 的形态越不规则, Gelet 等^[8]认为在这种情况下, 组织发生空化效应的阈值降低, 空化效应易于出现, 空化效应的瞬时爆破和局部高温不易控制。Sokka 等^[9]用 MRI 引导辐照兔子的大腿时, 进一步观察到, 空化和汽化 (组织和细胞内液体沸腾) 形成的微气泡云团将增大聚焦超声的衰减, 封锁到达焦点后方区域的超声通道, 造成损伤向声源方向扩展, BFR 形成于预期位置之前, 从而令损伤扩散。因此, 超声频率的选择, 应考虑到超声波衰减和组织吸收两者之间的平衡, 既要保证有足够的超声能量达到目标位置、转换成足够的热能致组织升温, 又要确保消融形态的准确性。

2.2 声功率 (声强) 和辐照时间

声功率 (声强) 是表示声波做功快慢的物理量, HIFU 与一般声波相比, 它的功率非常大; 而辐照时间就是超声波做功的时间。Damianou 等^[10]首先观察到, 在其他物理参数不变的情况下, HIFU 辐照形成凝固性坏死的大小、形状与辐照剂量 (声功率 \times 辐照时间) 有关, 但两者间的具体关系并未有详细报道。随着 BFR、EEF 概念的出现, 21 世纪初, 部分学者对该领域进行了较深入的研究^[11-12]。研究发现, HIFU 的 BFR 形成依赖于声功率和辐照时间的阈值。也就是说, 辐照时间一定时, 存在形成 BFR 的阈值声强 $I_{\text{阈}}$, 如果声强低于 $I_{\text{阈}}$, 就不能形成 BFR (此时没有凝固性坏死形成); 若声强高于 $I_{\text{阈}}$ 时, BFR 体积随声强增加而增加; 同样地, 声功率不变时, 也存在形成 BFR 的阈值辐照时间 $T_{\text{阈}}$, 且 BFR 的体积也随辐照时间的增加而增加。Vaezy 等^[13]认为, HIFU 治疗系统的超声监控图像上焦点处的点状强回声也与声功率和辐照时间有关, 若低于两者的阈值, 则无法观察到明显的回声增强。随后, 有研究^[14]采用不同的声功率和辐照时间, 分析 BFR 形成的面积和 HIFU 辐照剂量的关系, 发现剂量在一定范围内时, 两者呈线性相关; 但是 BFR 并非无限增大, 提高声功率和延长辐照时间来增加靶区坏死是有限的 (图 4)。经分析, 焦点处持续加温

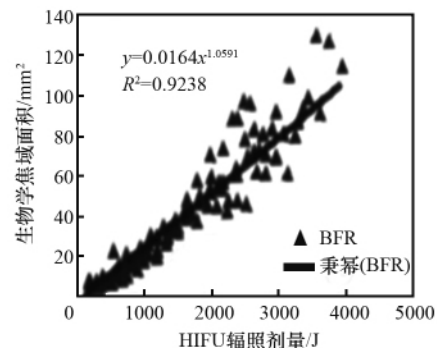


图4 HIFU 辐照剂量与生物学焦域 (BFR) 的关系

Fig. 4 Relationship between HIFU dose and BFR

的过程中,周围坏死组织的衰减系数增大,靶区中心向四周扩散的能量有限,当能量衰减至一定程度,其残存能量不足使蛋白质变性坏死,因此坏死体积不再增加。中心能量上升至一定程度,部分组织结构变性、甚至脱水、干燥、空洞形成。面对此问题,有学者^[15-16]从工程技术方面调整 AFR,比如通过新型换能器、改善多阵元聚焦等方法提高 HIFU 能量沉积的效率。

2.3 治疗方式

治疗方式的选择影响组织对超声波能量的吸收程度,从而影响 HIFU 的量效关系和治疗效果。① 治疗的间隔时间若太短,HIFU 的生物学效应在相同条件下则会降低。这可能与高热诱导存活细胞对热的非遗传性抵抗力,即热耐受有关^[17]。② 声功率和最佳辐照时间一定时,HIFU 线扫描产生的 EEF 要优于点损伤组织产生的 EEF^[12]。就直线扫描上的某一点而言,超声能量沉积比较均匀,热传导和声学性质变化不明显,能达到一致的治疗效果;而定点损伤依靠相邻靶点间的重叠对生物组织进行破坏,存在损伤——损伤干涉效应^[18],易造成相邻损伤点之间组织残留。③ 频率和声强相同时,通过增加治疗次数与延长辐照时间的疗效虽无明显差异,但是前者能降低皮肤局部创伤性反应的机会^[19]。就是说,改变 HIFU 的照射次数能降低单次的辐照剂量,提高治疗的安全性。④ 在一定温度范围内($\geq 56^{\circ}\text{C}$),小剂量的长时间治疗可达到大剂量短时间的治疗效果,并且避免了大剂量治疗导致的皮肤灼伤等副作用的发生^[20]。当然,治疗深部组织时,若小剂量无法达到理想疗效,使用大剂量组合是非常必要的。所以,在选择治疗方式时,应该结合病灶的实际情况综合考虑,在 HIFU 辐照前应设计恰当的治疗方案。

2.4 辐照深度

在超声波的传播过程中,焦点前方不断发生生物组织对超声波的吸收和超声波对生物组织的反射、散射、折射、衍射等,造成超声能量随组织深度的增加而不断衰减。Ter Haar^[21]早期发现在相同的客观条件下,体外辐照相同组织时,辐照深度越深,需要的能量越多。李发琪等^[22]将 EEF 与辐照深度联系起来,研究不同深度的量效关系,观察到 EEF 随辐照深度的增加而增大。也就是说,在深部组织形成损伤所需要的剂量要大于浅部,这和 Ter Haar 所得的实验结果相似。并且,辐照深度不同,BFR 的形成也有不同的变化规律,刘宝琴等^[23]探讨了 BFR 与辐照深度 D 的关系,两者之间可表达为 $V_{\text{BFR}}=1738.2e^{-0.3948D}$,可见,BFR 随辐照深度的增加呈指数规律递减;而 BFR 的形态逐渐由不规则的锥体或三角体演变为椭圆柱形,这可能是因为部位越深,靶组织的空化效应越不易发生,所以 BFR 的形态才越接近规则的椭圆柱形。目前,HIFU 治疗头中,单元聚焦换能器比较多,聚焦深度已达 20cm 左右。虽然,生物组织对不同频率的超声波吸收情况不同,但若从辐照深度方面探讨与之相应的治疗频率,对超声换能器的设计很有意义,在一定程度上,HIFU 量效关系的评价也更加客观、标准化。

2.5 组织的生物学特性和组织声学环境

所谓组织声学环境,是指 HIFU 辐照生物组织时因其特

有的生物学特性(结构、密度、血液供应和功能状态等)而表现出不同的超声性质,即影响超声能量沉积的媒质因素。由于组织对声波的吸收把声能转换成热能,导致靶组织在短时间内发生变性坏死;同时,周围组织结构也随凝固性坏死区的不断扩大和温度的不断增高,发生动态改变。所以,HIFU 治疗过程中,组织的声学环境并非一成不变。在用“线-面-体”的方式做组织适形切除时,形成片(面)损伤的 EEF 并不是不同深处束(线)损伤 EEF 的简单叠加而成,同样,形成块(体)损伤的 EEF 也非不同深处片(面)损伤的 EEF 之和,它们之间的关系为:EEF_块<EEF_片<EEF_束^[22]。这就意味着,一个已存在的深部凝固性坏死会降低形成下一个较浅部位凝固性坏死所需要的超声能量。Bush 等^[24]认为一个存在的深部凝固性坏死,其衰减系数和声吸收系数比周围正常组织大,能阻碍超声能量到达坏死区域后方;另一方面,热传导作用使热能从焦域内的高温区向低温区甚至焦域外扩散,以上因素均可引起较浅部组织声学环境的改变,从而可以更少的能量消耗来达到同样的疗效。

由此提示,通过改变靶区组织的声学环境,即组织固有的声学性质,达到加速组织超声能量沉积的目的。Wu 等^[25]在 HIFU 治疗人肝细胞癌手术中发现,经动脉插管化疗加碘油栓塞肝脏肿瘤血供后,采用较低能量和辐照范围就能达到相同的治疗效果。原因在于,碘油栓塞阻断了肿瘤血供,使其缺血坏死而发生变性,导致声学环境改变,组织声吸收系数增加;同时,靶组织血液灌注减少,血液循环引起的热量丢失也减少;另外,碘油是一种高声阻抗物质,它的加入使生物组织的声阻抗不匹配性增强,两者间易激发高温。在血液循环中加入超声微泡,增强组织器官的微泡含量,这不仅能大大提升生物组织内部声阻抗的差异性,还可以降低产生空化效应的阈值,从而提高 HIFU 能量沉积效率^[26]。纳米羟基磷灰石(HA)通过改变组织原有的生理结构,破坏组织的均一性,使其发生病理生理变化,也可致组织声环境改变^[27]。以上方法均是利用外来物质改变组织固有的声学环境,存在一定的不安全性、外来物质的不稳定性、给药途径复杂等弊端。有研究者^[28]提出给予靶区一定的非致死超声能量来改变自身声环境,提高 HIFU 治疗效率,但其机制及具体量效关系还需进一步研究。综上,目前可通过改变组织内部的结构、密度、功能状态增加其吸声性能;改变血液供应,利用高声阻抗物质形成较大的声阻抗差等方法增强靶区的能量沉积。

3 存在的问题

HIFU 作为一种新兴的治疗技术,在剂量学方面的研究尚处于探索阶段,研究成果报道不一,国际上并没有一个统一的客观条件或研究标准,因此还在以下方面存在一些问题。

3.1 HIFU 的监控系统

国内多采用在 HIFU 换能器中央安装二维 B 超探头以定位,同时通过超声图像上的灰阶变化作为靶组织发生凝固性坏死的证据,并且利用软件测量坏死区域的大小作为粗略的

消融体积^[29]。但超声监控也存在许多问题。首先,B超显示的是二维切面图像,分辨率较低,不能清晰显示脏器病灶的空间位置和构型;其次,在阈值温度附近,组织的凝固性坏死不会表现出明显灰度增强,如果目标丢失,B超也可能发现不了;另外,HIFU低剂量辐照,靶组织以热效应损伤为主时,空化效应形成的少量微气泡迅速消散,声像图上是看不到显著灰阶变化。目前,以分辨率为强项的磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)被认为是比较理想的监控方式,T1加权图像可用于较精确的温度成像,T2加权图像可检测温度变化和识别损伤组织。所以,MRI既能纠正位置的偏离,又可以根据检测结果随时估算、调整治疗剂量,还能利用温度和影像变化判断消融情况^[30-31]。但MRI成像时间较长,不能做到实时监控,对HIFU设备的兼容性及环境要求较高等,且从经济角度上看,推广也有一定困难。若能结合B超和MRI的优点,发展超声无创测温技术,那么将大大提升HIFU监控系统的可靠性、安全性和量化标准性,是HIFU技术一个质的飞跃。

3.2 声通道(声窗)

超声波进入体内到达焦点前必然要穿过不同的组织结构层次,造成能量在传播途径中损失,尤其是超声波很难通过骨组织,抵达骨深面的超声能量会显著降低,同时因其造成的声反射可导致病灶消融不彻底、周围组织灼伤和剂量效应关系不准确。有学者^[32]用切除部分肋骨、肋膈角封闭的方法来减少声反射引起的副作用,效果比较明显;对皮肤进行脱毛、脱气、脱脂,治疗头和治疗面之间使用耦合剂也能降低非靶区能量的损失。但是,切除肋骨等有创措施毕竟给患者带来痛苦,对其生活质量也有影响,至于这种有创的术前准备换来HIFU疗效的提高是不是得不偿失,还要进行长期的随访观察才能得出结论。可喜的是,现今大多数肝癌的HIFU治疗已不需切除肋骨。

3.3 HIFU量效关系的“双重标准”

众所周知,国产HIFU治疗系统大部分的临床实验都是广谱的,也就是不加区分地把发生于头部、上腹部、盆腔、四肢等部位的病灶均简单的用“剂量-能效因子”评价,这种混乱实际上制约了HIFU量效关系研究的发展。生物体是一个复杂的机体,各种组织器官的血供程度、导热性能和超声波穿透能力都不相同。西方发达国家注意到这一点,在临床实验、产品认证及适应症的量效规范方面都是按病种分别进行。中国自主研发的JC型聚焦超声肿瘤治疗系统也是在进行了严格的肝癌和肾癌单种病症临床实验后方被CE(Conformite Europeenne)认可,并出口到欧洲。如果能根据不同病种的特点,建立与之相对应的剂量-生物学效应知识库,相信对HIFU技术的推广非常有帮助。

4 展望和建议

HIFU技术是一项飞速发展、让医疗界震惊的新技术。2005年,*Nature Reviews Cancer*首次以“High-intensity focused ultrasound, the treatment of solid tumors”(高强度聚焦超声治

疗实体肿瘤)为题在创新技术部分分析了近年来HIFU治疗肝癌、肾癌、乳腺癌、骨肿瘤等共1552例临床病案疗效,中国占了98.4%^[33]。同年,*Nature Reviews Drug Discovery*也发表了一篇关于超声治疗范围的文章,认为其未来的医学应用范围会非常广泛^[34]。可见,HIFU技术不仅符合未来医学的发展趋势,也具有巨大的医疗服务市场价值。为了推动HIFU技术的发展,其量效关系始终是该技术的重点和难点,为此,可以考虑从以下方面着手。

1) 加强物理学、工学、医学的结合。虽然超声治疗解决的是医学问题,但其工作设备和工作原理、技术手段等却需要物理学、工程学来奠定坚实基础。推进超声波无创测温(包括弹性成像、声辐射力成像、声学反演法等等)、背向散射积分技术(Integrated Backscatter, IBS)等关键技术的发展是目前的重点。

2) 重视医学基础研究和临床研究。进一步深入探讨HIFU技术的机制和方法,及其作用于人体后对局部和全身产生的生物学效应,包括治疗后即刻、短期内及长期效应。

3) 加强HIFU设备使用的规范化。按照循证医学的要求和国际规范的标准,对HIFU技术和设备的临床应用范围、适应症、禁忌症、注意事项等方面进行规范,并建立相应的病种知识库。

4) 形成产-学-研一体化科学平台。联合HIFU领域优秀的生产企业、教学团队和科研人才,开展交流与合作,更快速有力地推动HIFU技术发展。

5) 加强队伍管理。重视队伍建设和临床应用的管理,强化医务人员的专业技术能力和水平;对患者开展科普宣传,加强医患双方对HIFU技术的了解和医患关系的沟通。

参考文献 (References)

- [1] Lynn J G, Zwemer R L, Chick A J, et al. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology [J]. *J Gen Physiol*, 1942, 126: 179-193.
- [2] Burov A K, Andreevskaya G D. Action of high intensity ultrasonic vibrations on malignant tumors in animals and man [J]. *Doklady Akad Nauk SSSR*, 1985, 106(2): 854-861.
- [3] Yagel S. High-intensity focused ultrasound: A revolution in non-invasive ultrasound treatment [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004, 23(5): 216-217.
- [4] Wu F, Chen W Z, Bai J, et al. Tumors vessel destruction resulting from high-intensity focused ultrasound in patients with malignancies [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2002, 28(7): 535-542.
- [5] Wang Z B, Wu F, Wang Z L, et al. Concept of biological focal field and its importance in tissue resection with high intensity focused ultrasound [J]. *J Acoust Soc Am*, 1998, 103(2): 2869-2874.
- [6] Wang Z B, Li F Q, Bai J, et al. Study on energy efficiency factor of ultrasound therapy [C]// 2nd International Symposium on Therapeutic Ultrasound. Washington, 2002: 49-56.
- [7] 沙卫红, 李瑜元, 聂玉强, 等. HIFU定位损伤离体牛肝的量效学研究 [J]. *临床超声医学杂志*, 2004, 6(1): 1-3.
- [8] Sha Weihong, Li Yuyuan, Nie Yuqiang, et al. *J Ultrasound Clin Med*, 2004, 6(1): 1-3.
- [8] Gelet A, Chapelon J Y, Bouvier R, et al. Local control of prostate cancer

by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: Preliminary results[J]. *J Urol*, 1999, 161(1): 156-162.

[9] Sokka S D, King R, Hynynen K. MRI-guided gas bubble enhanced ultrasound heating *in vivo* rabbit thigh [J]. *Phys Med Biol*, 2003, 48(2): 223-241.

[10] Damianou C, Hynynen K. The effect various physical parameters on the size and shape of necrosed tissue volume during ultrasound surgery[J]. *J Acoust Soc Am*, 1994, 95(3): 1641-1649.

[11] Kohrmann K U, Michel M S, Steidler A, et al. Control parameters for High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for tissue ablation in the *ex-vivo* kidney[J]. *Aktuelle Urol*, 2002, 33(1): 58-63.

[12] 常淑芳, 顾美礼, 伍峰, 等. 高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤的剂量学研究[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2003, 25(8): 454-457.
Chang Shufang, Gu Meili, Wu Feng, et al. *Chin J Phys Med Rehabil*, 2003, 25(8): 454-457.

[13] Vaezy S, Andrew M, Kaczkowski P, et al. Image-guided acoustic therapy[J]. *Ann Rev Biomed Eng*, 2001, 3: 375-390.

[14] 贺雪梅, 熊欣, 邹建中, 等. 高强度聚焦超声辐照剂量与生物学效应研究[J]. *生物医学工程杂志*, 2009, 26(1): 72-74.
He Xuemei, Xiong Xin, Zou Jianzhong, et al. *J Biomed Eng*, 2009, 26(1): 72-74.

[15] Sasaki K, Azuma T, Kawabata K I, et al. Effect of split-focus approach on producing larger coagulation in swine liver [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2003, 29(4): 591-599.

[16] Makin I R, Mast T D, Faidi W, et al. Miniaturized ultrasound arrays for interstitial ablation and imaging [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2005, 31(11): 1539-1550.

[17] Hahn G M, Ning S C, Elizaga M, et al. A comparison of thermal responses of human and rodent cells [J]. *Int J Radiat Biol*, 1989, 56(5): 817-825.

[18] Chen L, Ter Haar G R, Hill G R. Influence of ablated tissue on the formation of high-intensity focused ultrasound lesion[J]. *Ultrasound Med Biol*, 1997, 23(6): 921-931.

[19] 田耘博, 李成志, 王智彪, 等. 聚焦超声用于治疗皮肤和黏膜上皮内非瘤样病变的量效关系初步研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2006, 22(5): 396-399.
Tian Yunbo, Li Chengzhi, Wang Zhibiao, et al. *Chin J Ultrasound*, 2006, 22(5): 396-399.

[20] 龚忠兵, 王保华, 姚名, 等. HIFU 治疗下生物体焦域温度分布的研究与应用[J]. *上海生物医学工程*, 2004, 25(4): 29-32.
Gong Zhongbing, Wang Baohua, Yao Ming, et al. *Journal of Shanghai Biomedical Engineering*, 2004, 25(4): 29-32.

[21] Ter Haar G R, Sinnott D, Rivens I. High intensity focused ultrasound: A surgical technique for the treatment of discrete liver tumors [J]. *Phys Med Biol*, 1989, 34(11): 1743-1750.

[22] 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[J]. *生物医学工程杂志*, 2006, 23(4): 839-843.
Li Faqi, Wang Zhibiao, Du Yonghong, et al. *J Biomed Eng*, 2006, 23(4): 839-843.

[23] 刘宝琴, 熊树华, 李发琪, 等. 辐照深度对高强度聚焦超声生物学焦域的影响[J]. *中国超声医学杂志*, 2002, 18(8): 565-567.
Liu Baoqin, Xiong Shuhua, Li Faqi, et al. *Chin J Ultrasound*, 2002, 18(8): 565-567.

[24] Bush N L, River I, Ter Haar G R, et al. Acoustic properties of lesions generated with an ultrasound therapy system [J]. *Ultrasound Med Biol*, 1993, 19(9): 789-801.

[25] Wu F, Wang Z B, Chen W Z, et al. Advanced hepatocellular carcinoma:

Treatment with high-intensity focused ultrasound ablation combined with transcatheter arterial embolization [J]. *Radiology*, 2005, 235(2): 659-667.

[26] Luo W, Zhou X D, He G B, et al. Ablation of high intensity focused ultrasound combined with sonovue on rabbit VX2 liver tumors: Assessment with conventional gray-scale US, conventional color/power doppler US, contrast-enhanced color doppler US and contrast-enhanced pulse-inversion harmonic US[J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2008, 15(10): 2943-2953.

[27] 刘丽萍, 肖子文, 肖雁冰, 等. 纳米羟基磷灰石联合聚焦超声对家兔肝脏作用焦域效应的研究 [J]. *第三军医大学学报*, 2006, 28(18): 1843-1845.
Liu Liping, Xiao Ziwen, Xiao Yanbing, et al. *Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae*, 2006, 28(18): 1843-1845.

[28] 张奕, 邹建中, 欧霞, 等. 低剂量高强度聚焦超声辐照兔肝后的病理转归[J]. *中国医学影像技术*, 2010, 26(4): 45-47.
Zhang Yi, Zou Jianzhong, Ou Xia, et al. *Chin J Med Imaging Tech*, 2010, 26(4): 45-47.

[29] Tempany C M, Stewart E A, Mcdannold N, et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas: A feasibility study[J]. *Radiology*, 2003, 226(3): 897-905.

[30] Germain D, Chevallier P, Lanrent A, et al. MR monitoring of tumor thermal therapy[J]. *Magma*, 2001, 13(1): 47-59.

[31] 刘莉莉, 李发琪, 龚晓波, 等. MRIgHIFU 治疗的热损伤阈值研究[J]. *科技导报*, 2009, 27(4): 50-53.
Liu Lili, Li Faqi, Gong Xiaobo, et al. *Science & Technology Review*, 2009, 27(4): 50-53.

[32] 秦海峰, 黄乃祥, 汪伟, 等. 肋骨部分切除肋膈角闭合术在肝脏肿瘤高强度聚焦超声治疗中的应用[J]. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27(5): 316-318.
Qin Haifeng, Huang Naixiang, Wang wei, et al. *Chin J Oncol*, 2005, 27(5): 316-318.

[33] Kennedy J E. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumors[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(4): 321-327.

[34] Mitragotri S. Healing sound: The use of ultrasound in drug delivery and other therapeutic applications [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4(3): 255-260.

(责任编辑 吴晓丽)

本期九宫填数答案

九宫 难度系数 ◆◆◆◆◇

1	3	7	5	2	4	9	6	8
9	4	6	3	1	8	7	2	5
5	2	8	6	7	9	4	1	3
7	8	1	4	3	2	5	9	6
6	9	4	8	5	7	2	3	1
3	5	2	9	6	1	8	7	4
2	1	3	7	4	1	6	8	9
8	6	5	2	9	3	1	4	7
4	7	9	1	8	6	3	5	2
4	2	5	8	9	3	6	7	1
9	6	1	5	2	7	8	4	3
7	3	8	6	4	1	5	2	9
8	9	4	1	3	6	2	5	7
5	7	3	9	8	2	4	1	6
2	1	6	4	7	5	3	9	8