

HIFU 技术的研究*

霍彦明, 陈亚珠

(上海交通大学生物医学仪器研究所, 上海200030)

摘要: 高强度聚焦超声 (HIFU) 技术起源于40年代, 当时由于缺乏高精度的成像和定位技术, 影响其发展。该项技术在许多方面优越于传统外科手术, 具有极大的潜在临床应用价值。高强度聚焦超声对组织切除具有很高的精确性, 换能器探头的选择也较为灵活。该技术对机体的生物效应包括: 热效应、空化效应、与药物的相互作用和提高机体免疫机能等。该技术的应用已深入到神经科、泌尿科、眼科、肿瘤学等领域。

关键词: 高强度聚焦超声, 换能器, 肿瘤学, 泌尿学, 神经外科, 空化效应, 免疫

中图分类号: R311 **文献标识码:** A

The study of HIFU technique

HUO Yan-ming, CHEN Ya-zhu

(Biom edical instrument institute of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030)

Abstract: High intensity focused ultrasound (HIFU) technique was originated in 1940s. For the lack of high precision of imaging and directing technique, it did not develop quickly at that time. It has many advantages than surgery, and has potential value of clinical applications. High intensity focused ultrasound technique has high precision in ablating tissues, and has much choice in transducers. It's biological effects include: heating effects; cavitation; enhancing the effects of medicines and immunity function of body et al. Potential applications of HIFU technique have been explored in a number of clinical fields, including neurosurgery, urology, ophthalmology, oncology et al.

Key words: highintensity focused ultrasound; transducer; oncology; urology; neurosurgery; cavitation; immunity

1 引言

高强度聚焦超声 (High intensity focused ultrasound 简称 HIFU) 系统是聚焦、定位、成像、控制于一体的复杂系统。其基本原理是: 通过一定聚焦方式 (换能器曲面聚焦、透镜聚焦或阵列聚焦), 将超声源发出的声能量聚焦于人体组织, 在组织内形成一个声强较高的区域——焦区, 经过一定时间细胞与超声相互作用, 位于焦区内的组织细胞被破坏, 而焦区外组织细胞基本不受损伤。基本原理如图1所示, M、N 表示未受损伤的区域。组织内超声聚焦形成的强度相对较高的区域称为

‘焦区’, 焦区内组织在照射下发生坏死的区域称为 ‘焦斑’ (lesion)。

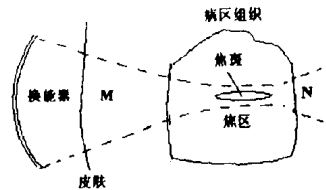


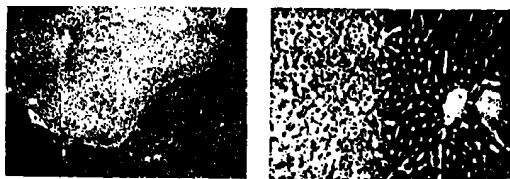
图1 高强度聚焦超声治疗原理图

2 HIFU 技术的精确性

HIFU 技术对组织的损伤具有很高的精确性。实验研究表明: 焦斑与未受损伤组织有着明显的分界线。图2是肝组织在HIFU照

* 收稿日期: 98-12-31; 修订日期: 99-01-25

作者简介: 霍彦明 (1971-), 男, 博士研究生



(a) 放大倍率为40。(b) 放大倍率为240
图2 HIFU 辐照后老鼠肝的组织解剖图

射48h后所做的组织切片，可以看出焦斑和未受损伤组织界限非常明显。组织的显微结构观察发现：焦斑的边缘不超过10个细胞的宽度，边缘细胞在48h后全部死亡。英国伦敦皇家医院超声治疗科研究认为：在完全杀死的细胞和未损伤细胞之间只隔了6个细胞。

3 HIFU 源的分类

治疗用超声频率一般较低（不超过5MHz），频率的选择很大程度上由目标深度所决定，超声频率越低，穿透组织能力越强，组织的声吸收系数越小，对声能吸收能力越低。超声频率的选取应兼顾组织的低衰减和高吸收两方面。文献[1]从理论上探讨了治疗深度与治疗频率之间的关系，为换能器设计提供了理论依据。

治疗用聚焦超声换能器主要有两大类：一类是腔内治疗换能器（Transluminal devices），主要用于治疗泌尿系统疾病，尤其在治疗前列腺增生上应用最为广泛，该类换能器的特点是：体积小（例如30mm×12mm×8mm）、焦距短（2cm~3cm）。另一类是体外聚焦换能器，体外用聚焦换能器都根据不同需要设计，种类较多，常见的有以下几种：

(1) 大功率多阵元超声换能器。该类换能器一般将许多压电陶瓷片排布在一个几十厘米直径的球形凹面上，可在球心形成一个高能密度区。该类换能器焦距较深。

(2) 球面自聚焦换能器。直接将换能器做成球冠状或将多个球面环粘合为一个球冠

状，该类换能器可根据不同深度需要选取大小，比较灵活。一般采用机械扫描方式，当采用环阵结构时，通过电子扫描与机械扫描结合起来完成对大块组织的三维立体扫描。

(3) 电子扫描或相控阵列聚焦换能器。与其它类型换能器相比，阵列换能器具有以下优点：1) 阵列换能器可通过电子扫描或相控聚焦方式实现对超声束的旋转，替代传统的机械扫描方式，易于实现计算机精确控制。2) 阵列换能器可以产生多个焦点，加大加热范围，有利于治疗较大体积肿瘤。3) 通过优化焦点控制方式，阵列换能器可以对目标作选择性定位，可避免人体组织不均匀所造成的焦点偏移等。但是该类换能器控制电路较为复杂，成本较高，尤其当需要深度聚焦时所需阵元数大大增加，设备复杂度也大为增加。

4 焦斑形成与时间的关系

Frizzel 与 Hill^[1,2] 对焦斑形成与加热时间的关系做了探讨。Frizzel^[2] 指出超声对组织破坏的强度门限与频率无关，加热是焦斑形成的最主要原因。他们认为：如果声束穿过的组织或耦合液中没有气泡存在，且水和皮肤间的阻抗匹配较好，则焦区体积大小和形状完全可预测。对焦斑大小和形状的理论预测与实验结果的成功吻合可参阅文献[3]。

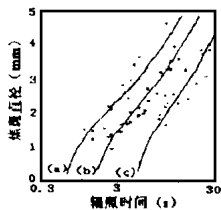


图3^[4] 焦斑直径随辐照时间的变化

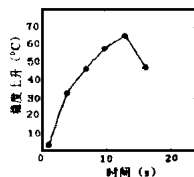


图4^[2] 肝脏中的焦斑中心温度随时间变化

Hill^[4] 等认为：焦斑边缘温度应达到58℃，这个值经猫脑实验结果^[5] 证实是合理的。图3是假定焦斑边缘温度为58℃时，焦斑直径随辐照时间的变化。图中数据点为实验结果，曲线为理论模拟结果。其中曲线(a) $I_{SAL} = 420 \text{ W/cm}^2$ ，曲线(b) $I_{SAL} = 230 \text{ W/cm}^2$ ，曲线(c) $I_{SAL} = 120 \text{ W/cm}^2$

cm^2 。图4是肝脏组织中焦斑中心温度的变化,结果表明:当边缘温度控制在 58°C 时中心温度可达 90°C 以上。图4中温度上升至一个峰值后下降,可以这样推想:一旦焦斑形成以后,焦斑对声能的吸收降低,所以探针的温度也随之降低,此时超声再加热已失去意义,应及时转换加热部位。总之,在用HIFU进行组织切除时,应根据不同对象和焦区强度确定合理的辐照时间。

5 HIFU 技术生物效应的研究

HIFU 技术的生物效应主要包括:热效应、空化效应、对化疗的增强作用和提高机体免疫机能。其中热效应在 HIFU 技术杀伤或切除组织中起主要作用。HIFU 治疗时,焦区内温度上升很快,几秒内可达 70°C 以上,足可导致组织细胞发生不可逆转的凝固坏死。

5.1 空化效应

研究^[6]表明:当超声辐照强度超过一定值时,焦斑中通常含有小‘孔’或‘内爆’(图5),这些‘孔’可能是由组织间液体(主要是水)的‘暴沸’所引起,这种效应被称为空化效应。空化效应可使生物组织产生自由基而损坏生物组织。组织中的空化效应应尽量避免,因为它可能使焦斑扩散且扩散点位置难以预测,因此在强度选择和加热时间之间需平衡考虑,加热时间短,则焦斑体积小,可以减少血流影响,但是要求声强度高,有可能超过空化效应的阈值,引起空化效应。



图5 辐照强度超过一定值时的焦斑形状。

5.2 超声与药物的协同作用

Yang^[7]的负 C1300神经母细胞瘤小鼠实验证实: HIFU 治疗肿瘤与药物具有协同作
声学技术

用。Yang 采用 HIFU 频率为 4MHz 、声强为 $550\text{W}/\text{cm}^2$ 的超声对小鼠进行辐照、对比实验。结果表明:仅接受阿霉素治疗者在35天内全部死亡,接受 HIFU 治疗或 HIFU 治疗与阿霉素联合治疗者200天无瘤率分别达到53%和80%。这种增强作用的机制可能与高能冲击波(HESW)的增强机制相类似,既能使肿瘤组织局部药物浓度增加,又影响肿瘤组织血流而导致清除率降低。其它研究表明超声照射时在组织内注射一定的药物或液体可以明显提高聚焦准确性和加热效率。

5.3 超声对免疫机制的增强作用

Burov 曾报道用 HIFU 治疗兔体表 Brown-Pierce 瘤,随原发灶愈合转移灶也自行消退,提示超声治癌中可能有抗癌免疫参与作用。超声与抗癌免疫的关系也正是超声治疗学中亟待阐明的影响。Rosberger 报道采用超声高热疗法治疗脉络膜黑色素瘤后 CD3、CD4/CD8 的变化。5例治疗前 T 细胞总数均正常,2例 CD4/CD8 在治疗前小于1,治疗后转化为正常(大于1),另一例虽未见此值逆转,但 CD4 细胞相比于 CD8 细胞明显增多,原来 CD4/CD8 值正常者未见明显变化,此结果提示超声治疗可以诱发宿主细胞免疫功能加强。小鼠的肿瘤激惹实验表明超声治疗可起主动免疫作用。Yang^[7]的‘免疫-切除-激惹’(immunization-excision-challenge assay)实验发现,采用频率为 4MHz 、声强为 $550\text{W}/\text{cm}^2$ 的超声治疗荷神经母细胞瘤 C1300 小鼠,治愈者再次接种同种肿瘤,肿瘤增殖显著低于虽接受 HIFU 治疗却未治愈者,这说明超声与机体免疫关系的同时,也说明用 HIFU 治疗肿瘤初次治疗彻底的重要性。超声治疗对宿主抗癌免疫的确切影响和机制尚不明确。有学者认为,由于 HIFU 治疗时焦域内高温造成组织凝固性坏死,起了高温固化留置瘤苗的作用:一方面,超声破坏癌肿,使瘤/宿主优势得以改善;另一方面,高温使瘤组织变性,肿瘤组织抗原性改变,更易于刺激

机体免疫。局部热疗与免疫关系的研究发现, 高热可促进肿瘤组织合成热休克蛋白(HSP)。HSP可刺激机体免疫系统, 提高机体免疫功能。同时, 超声辐照可使细胞间粘附能力降低、使细胞更易脱落, 这种作用在低频超声中更加明显, 少量肿瘤细胞的脱落是否会促进癌肿转移, 目前尚未观察到这种副作用, 需进一步研究。

6 聚焦超声的应用

高强度聚焦超声技术已应用到许多医学领域: 如神经外科、眼科、泌尿科、肿瘤学等。

6.1 泌尿学应用

聚焦超声比较适合于泌尿科治疗。Vaughan和Watkin^[8]等的研究表明: 将换能器通过一定方式穿过直肠甚至整个膀胱, 可以对膀胱壁细胞进行有选择的杀伤, 而不损伤皮肤和其它组织。HIFU技术在泌尿科治疗上的一个成功应用是对良性前列腺增生的治疗。前列腺疾病发病率高, 相关的并发症也较多, 所以HIFU技术作为一种非侵入性治疗手段使得前列腺病变组织切除变成容易。目前使用HIFU技术治疗良性前列腺增生主要是减小前列腺体积, 以达到缓解症状的目的, 将来其它方面的用途会进一步开发。Foster等用频率为4MHz的换能器在垂直于尿道的平面上辐照形成焦斑, 组织解剖发现凝固坏死区被严格限制在照射区内, 而直肠粘膜、固有肌层、膀胱等都没有受到影响。Madersbacher用HIFU治疗36个前列腺增生病例, 总的治疗时间是 37 ± 14 min。结果为: 6个月后, 尿流率平均增加了60%, 前列腺体积下降55%。HIFU治疗后明显的副作用是尿潴留, 但对直肠没有损害。上面结果说明: HIFU技术可成功地对前列腺进行热杀伤和消肿, 但治疗后应进行长期跟踪检查。

6.2 肿瘤学应用

HIFU技术治疗肿瘤已被当作一项重要

的肿瘤治疗手段加以研究。Burov和Andreevskaya用连续波对兔子中的Brown-Pierce肿瘤进行辐照($350\text{W}/\text{cm}^2$), 治愈率达到60%~80%。其结果为: 肿瘤消除了, 没有被治疗的转移性根瘤也被分解、粒化。9例初级恶性黑色素瘤经过治疗后, 比较原色全部褪去, 没有增加转移性病灶。Katsumi等和Tsuchdate等报道了35例临床病例研究, 不同类型不同级别的肿瘤分别用 $300\text{W}/\text{cm}^2 \sim 1400\text{W}/\text{cm}^2$ 的超声照射, 时间约为5s, 结果: 恶性组织被破坏, 肿瘤体积下降, 没有增加转移性病灶。老鼠、小白鼠和大田鼠中的肿瘤成功治疗也有许多报道。M. Kishi等的实验结果表明: 大部分肿瘤生长得到抑制, 但有些实验对象效果不好。原因可能是: 冷却导致了超声剂量不足; 低估了肿瘤尺寸; 声束没有充分覆盖到治疗区。Haar^[9,10]用频率为1.7MHz、焦点峰值强度为 $1.4\text{kW}/\text{cm}^2 \sim 3.5\text{kW}/\text{cm}^2$ 的聚焦超声治疗老鼠的肝部肿瘤, 治疗之后没有再观察到肿瘤生长。

6.3 神经外科应用

Lynn等研究通过头盖骨在猫脑中形成焦斑, 结果发现下列现象: 脑溢血、一个含有非细胞状的锥形坏死区、液泡和神经结构的分割破坏。实验研究发现: 在脑细胞中, 神经细胞是最容易受超声破坏的, 而神经胶质细胞和血管是最不易被破坏的。Wall等用聚焦超声照射鼠脊髓和猫脑, 得到不连续的焦斑, 大的神经元被破坏, 而小的神经元、轴突、神经细胞和血管没有受损伤。其它报道显示: 只有当焦斑中所有的神经元和神经胶质细胞都遭到杀伤后, 血管才有可能遭到破坏。但是Bakey等研究认为: 尽管超声照射后脑组织中的血管表面看来未受损伤, 但实际上它们的正常功能已经受损。Fry等认为猫脑中的白质比灰质更易受到超声辐射的杀伤, 后来的报道也肯定了该结论: 产生同样的焦斑损伤, 灰质(声吸收系数较低)所需声强比白质要高出30%。Basauri和Lele用频率为

2.7MHz 换能器 (强度为 $250\text{W}/\text{cm}^2 \sim 1050\text{W}/\text{cm}^2$) 对猫脑进行照射, 分析了在猫脑中的不同部位的焦斑大小和超声强度的关系, 发现两者关系与脑的温度和颅内血液循环密切相关。Warwick 和 Pond 利用颅骨切开术, 在鼠脑中重复产生焦斑 (频率为 3MHz, 照射时间为 0.4s, 强度为 $1500\text{W}/\text{cm}^2$)。Fry^[11] 等用 HIFU 技术治疗 50 名帕金森综合症, 利用颅骨切开术和局部麻醉, 使聚焦超声穿过暴露的脑膜辐射到豆状核群, 整个过程约 14h, 跟踪结果显示: 大部分症状得到基本消除。尽管这些结果令人鼓舞, 可能由于设备的复杂性和颅骨切开术要求过高, 该治疗手段似乎没有再进一步发展, 也可能由于 60 年代左旋多巴药物疗法对帕金森综合症疗效的有效发展抑制了该技术的发展。

6.4 眼科学上的应用

Lavine 等用 HIFU 照射眼晶状体, 结果观察到眼发生白内障, 他建议采用 HIFU 技术有选择地杀死眼睛内某些特殊组织。Purnell 等用 HIFU 照射兔子的脉络视网膜病区, 观察到脉络膜灭活、脉络视网膜粘连、睫状体局部坏死等现象。Rosenberg 和 Purnell 发现高强度聚焦超声适量照射可以降低眼压。Coleman 等报导了聚焦超声在玻璃体、晶状体、视网膜、脉络膜上产生焦斑的情况。高强度聚焦超声在眼科应用较为成功的例子是用来治疗青光眼。兔子实验表明: 当声强度超过 $2000\text{W}/\text{cm}^2$ (4.6MHz) 时, 眼压可以降低 86%, 组织解剖发现: 巩膜中心变细, 结膜不受影响, 睫状体中心分裂等。1982 年, HIFU 技术第一次对人眼进行治疗, 取得了令人鼓舞的结果, 在 880 个实验病人 (治疗 1117 次) 中, 79.3% 的病人一年后眼压明显降低, 没有并发症出现^[12]。HIFU 技术在其它方面的应用性实验研究包括: 泪腺缺损缝合、眼内肿瘤治疗、视网膜分离、玻璃体充血实验等。然而, 尽管 HIFU 技术在眼科上的应用进行了许多实验研究, 且取得了一些令人鼓舞的结果, 但是 HIFU 声学技术

术在眼科上的应用没能得到进一步研究发展, 这大概由于激光治疗技术在眼科上应用飞速发展的原故。

6.5 其它应用及研究进展

许多活体实验研究表明用 HIFU 技术进行肌肉、肾脏、肝脏、睾丸等切除, 所得结果与从脑组织中获得的结果相类似。HIFU 技术对血管损伤研究表明: 高强度聚焦超声能毁坏直径小于 200um 的血管及毛细血管, 但不易损伤大血管。HIFU 技术的一些较新研究拓展有: 聚焦超声对人体神经结构影响的研究^[13]、聚焦超声治疗多囊卵巢并发症^[14]、非侵入性治疗脑部疾病的可行性研究^[15]、聚焦超声声波导管研究等。

7 国内研究状况介绍

国内研究 HIFU 技术起步较晚, 重庆医科大学医学超声工程研究所是进行该项技术研究和开发比较早的单位, 他们研制的体外聚焦超声治疗仪已进入临床应用研究阶段。

北京医科大学人民医院碎石科在何申戊教授的率领下研制的高能超声体外聚焦热疗机已对多种腹部实体癌症包括肝癌、胰腺癌、前列腺癌、膀胱癌、肾上腺癌、直肠癌、子宫癌、卵巢癌等手术后复发的肿瘤实施了治疗, 效果明显。

上海交通大学生物医学工程系医学超声研究室是国内最早开展此项研究的单位之一, 目前正致力于高强度聚焦超声加热热疗机及高强度聚焦超声前列腺治疗仪的研制开发, 已开展了部分动物实验, 预计不久会进入临床实验阶段。

8 总结

80 年代初期以来, 对 HIFU 技术的研究逐步深入到了临床应用研究。结合精确的定位装置和成像设备, 该项技术已在某些方面进入商品化阶段。然而至今, 聚焦超声技术仅在眼科和泌尿科中取得了阶段 (下转 45 页)

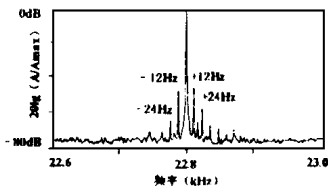


图5 有割口填钢片的棒中的 SVR
(低频振荡器激励)

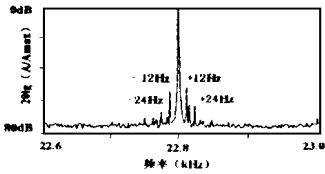


图6 割口填片中润滑油的棒中的 SVR
(低频振荡器激励)

图2中是没有割口及有割口但没填钢片的棒的振动响应频谱 (SVR), 高频扭转频率为 20 kHz, 低频信号则由冲击产生。图中 Y 轴表示用对数标度的振动加速度幅度, A_{\max} 是扭转振动频率点上的最大加速度。由图可见, 没有见到调制, 表明系统是线性的。图3中给出的是有割口并填塞坚硬钢片的棒中的

SVR。激励条件同图2, 可见有频率为 ω , $\omega \pm \Omega$ ($\omega = 20\text{kHz}$ 为高频扭转波频率, Ω 是弯曲振动频率) 的信号已被接收到, 显然高频扭转波振动与棒的低频弯曲振动间发生了调制, 系统已成为非线性系统, 而这种现象与填入割口钢片有关。图4是有割口但没有填钢片, 用低频振荡器激励, 可见振动频谱中存在频率为 ω , $\omega \pm \Omega$ 的信号, 用冲击激励时没有出现这种现象, 所以图4的结果证明了安装低频振荡器时可能存在接触点非线性。图5为割口内填塞钢片但不加润滑油时棒中的 SVR, 图6则是加上润滑油后的 SVR, 对照图5及图6, 可以看到当割口中加上润滑油时调制幅度将减少 5 dB ~ 6 dB。

以上实验给了我们一个启示, 某些振动非线性现象与媒质中裂隙缺陷特性有关, 因而这种现象应用于无损检测的可能性是存在的, 当然要在实际应用还有许多工作要做的。

(丁玉薇编译自 J. A. S. A Sept 1999; 106 (3) pt 1: 129.)

(上接43页)

性进展, 尚有许多问题有待解决, 距离全面临床应用尚有一定距离。但是我们有理由相信, 随着对该项技术的进一步研究, 它的潜在应用价值会逐渐得到实现。其应用范围也会进一步扩展, 为人类疾病治疗带来福音。

参考文献:

[1] Hill, C. R. [J]. *Ultrasound Med. Biol.*, 1994; 20: 271 ~ 277.
 [2] Frizzell, L. A. [J]. *IEEE Trans Ultrason. Ferroelect. Freq. Control.* 1998; 35: 578 ~ 581.
 [3] Lizzi, F. L., Ostromogilsky, M. [J]. *Ultrasound Med. Biol.*, 1987; 13: 607 ~ 618.
 [4] Hill, C. R., Rivens, I., Vaughan, M. G. et al. [J]. *Ultrasound Med. Biol.*, 1994; 20: 259 ~ 269.
 [5] Robison, T. C., Lele, P. P. [J]. *J. Acoust. Soc. Am.*, 1972; 51: 1333 ~ 1351.
 [6] Chen, L., Rivens, I., ter Haar, G. R. et al. [J]. *Ultrasound Med. Biol.*, 1993; 19: 67 ~ 74.

[7] Yang R, Reilly C R, Rescorla FJ et al. [J]. *Pediatr Surg.*, 1992; 27: 2, 246 ~ 250; discussion 250 ~ 251.
 [8] Watkin, N. A., ter Haar, G. R., Morris, S. B. et al. [J]. *Br J. Urol* 1995; 75 (suppl), 1 ~ 8.
 [9] ter Haar, G. R. [J]. *Ultrasound Med. Biol.*, 1995; 21: 1089 ~ 1100.
 [10] ter Haar, G. R., Rivens, I., Chen, L. et al. [J]. *Phys. Med. Biol.*, 1991; 36: 495 ~ 501.
 [11] Fry, W. J., Fry, F. J. [J]. *IRE Trans. Med. Electron.*, 1960; ME- 7: 166 ~ 181.
 [12] Coleman, D. J., Lizzi, F. L., Driller, J. et al. [J]. *Ophthalmology.*, 1985; 92: 347 ~ 353.
 [13] ab Ithel Davies I, Gavrilov, L. R., Tsiurlnikov, E. M. Pain, 1996; 67: 17 ~ 27.
 [14] Moussatov AG, Baker AC, Duck FA. [J]. *Ultrasonics.* Jul 1998; 36 [8]. 893 ~ 900.
 [15] Hynynen, K., Jolesz, F. [J]. *Ultrasound Med Biol.* Feb 1998; 24: 275 ~ 283.