高强度聚焦超声(HIFU)技术迅速发展的五年

冯 若[1,2], 朱 辉[1], 邹建中[1]

(1. 重庆医科大学医学超声工程研究所, 重庆 400016; 2. 南京大学声学研究所, 南京 210093)

摘要: 自 2001 年“首届高强度聚焦超声(HIFU)在医学中应用的国际学术交流会议”在我国重庆召开并同时成立了“国际超声治疗学会”五年来,HIFU 技术得到了蓬勃发展! 本文首先讨论了 HIFU 外科与传统超声热疗技术的本质区别,继而从 HIFU 工程研究、超声生物物理基础研究和 HIFU 技术的临床应用及国际学术发展等方面扼要地予以介绍以此展示我国科技工作者对国际 HIFU 发展的卓越贡献和面临的巨大挑战。

关键词: 高强度聚焦超声; 无创外科; 超声治疗; 超声治疗肿瘤

中图分类号: P733.2 **文献标识码**: A **文章编号**: 1000-3630(2006)-04-0387-06

Five years rapid development of the high intensity focused ultrasound technique

FENG Ruo[1,2], ZHU Hui[1], ZOU Jiang-zhong[3]

(1. Institute of Ultrasonic Engineering in Medicine, Chongqing University Medical Science, Chongqing 400016 China; 2. Institute of Acoustics, Nanjing University, Nanjing 210093, China)

Abstract: Five years have passed since the First International Symposium on High Intensity Focused Ultrasound Application in Medicine held in Chongqing, China, and the founding of the International Society of Therapeutic Ultrasound in 2001. HIFU has undergone rapid development over the past five years. This article describes main differences between the HIFU surgery and the traditional ultrasound thermo-therapy, introduces the progresses made in HIFU techniques, the basics of ultrasound bio-physics, clinic applications of HIFU, as well as the international academic activities in HIFU. In particular, contributions made by Chinese scholars are introduced, and the future challenges faced discussed.

Key words: high intensity focused ultrasound; noninvasive surgery; ultrasonic therapy; ultrasonic treatment of tumors

1 引 言

2004年 1 月,“美国科学促进会”年会期间邀请全球 30 位顶尖科学家评选当今世界“科技前沿”项目,结果以 HIFU 为重要内容的超声治疗技术入选。

1999年 12 月 4 日英国泰晤士报发表了一篇以“Ultrasound breakthrough in surgery”(超声外科的突破)为标题的报道。文中介绍了由王智彪、伍烽和冯若三位教授组成的中国专家组应邀访问英国就高强聚焦超声(HIFU)技术进行学术交流活动的情况。这次访问使我国的 HIFU 技术研究和临床应用研究的成果得到了西方同行的比较深入的了解和认同,在酝酿磋商中主人明确表示支持由中国主办“首届国际 HIFU 技术在医学领域应用的研讨会”并同时成立国际超声治疗学会。研讨会于 2001 年 5 月如期在

收稿日期: 2005-09-22; 修回日期: 2005-12-19
作者简介: 冯若(1932-), 男, 河北省人, 教授, 研究方向: 超声学。

我国重庆市召开,有近 10 个国家的代表前来参加会议。会议期间"国际超声治疗学会(ISTU)"同时宣告成立,学会秘书处设在重庆医科大学。其后,在该学会组织领导下,以 HIFU 技术为主要内容的第二、三、四届"国际超声治疗研讨会"相继于 2002 年、2003 年和 2004 年在美国西雅图、法国里昂和日本京都召开,参加会议的代表由首届的 100 人增加到第四届的 300 多人。第五届会议于 2005 年 10 月在美国波士顿召开。

从首届国际 HIFU 研讨会至今,已有五年,其间 HIFU 医疗技术得到了蓬勃发展!

2 超声用于治疗肿瘤的历史

超声治疗肿瘤的原理是:适当频率的超声波可以形成束传入人体达到足够的深度,并有若干能量被人体组织吸收变为热能而使组织温度升高,以此对肿瘤进行治疗。从上世纪 70 年代盛行的"温热疗法(hyperthermia)"[1]到 90 年代兴起的"高强聚焦超声无创外科(HIFU non-invasive surgery)"[1,2],治疗机理都是热学机制,只是要求温度从"43℃~45℃"升高到"60℃以上"。这并非是治疗温度的简单增高,而是治疗模式和治疗机理发生了质的飞跃!

肿瘤的热疗法有其悠久的历史。据文字记载,1816 年 Coley 发现一名患者颈部的圆细胞肉癌经过丹毒阵发性发热之后自行消退,在这一发现启示下,Coley 及其后某些人便开始用各种办法使人体周身或局部发热对肿瘤进行治疗,都取得了一定的疗效。至 20 世纪 70 年代,由于科学技术的迅速发展,高频、微波和超声技术被引入作为加热手段。特别是超声技术,由于它安全、可对深部肿瘤加热而受到格外青睐。于是,有关基础研究、工程研究和临床研究在国际范围内得到广泛开展,学术交流会议频繁召开,使超声治疗肿瘤的温热疗法一度形成高潮。

温热疗法的治疗原理是:人体正常细胞可以耐受温度到 45℃,而肿瘤组织细胞若在 43℃下持续一段时间(通常是几十秒以上)就会发生不可逆性损坏以至消亡(造成这种结果的原因学术上有各种说法[2])。温热疗法的一个关键问题,是要求在较长的治疗时间内使癌体温度保持在 43℃~45℃之间,这就对测温和控温技术提出了相当苛刻的要求。由于缺乏相应的无损测温技术,使温热疗法的发展受到限制。

上个世纪 40~50 年代,Lynn 和 Fry 等人曾提出并尝试用聚焦超声治疗脑疾病[3-4],在治疗 Parkinson 综合症方面进行了临床实验(开颅,耗时 14h),结果令人鼓舞,但只限于实验室试验研究,其后长时间处于停顿。直到 90 年代,由于医学成像技术的巨大进步和人们对无创和微创治疗技术的强烈追求,"高强聚焦超声无创外科"技术才又重新在英、美、法、中等国家相继兴起,同时在基础和工程研究方面均取得新的进展与局面,成了世纪之交医学超声发展的新亮点[5]! 2001 年"国际超声治疗学会"成立后,把 HIFU 技术的发展推向了一个新的历史发展阶段。

所谓 HIFU 无创性外科是:对低 MHz 量级频率的超声束在人体外进行聚焦,使焦点的声强高达几千至几万 W/cm²。声束以体表可以接受的低声强进入人体,使焦点置于靶组织(如肿瘤)上,短时间(0.5s~5s)辐照使靶组织温升到 60℃以上致其急性热坏死(necrosis)又不伤及周围的正常组织[5]。本文从超声生物物理学出发,对 HIFU 治疗的热学机制略作一讨论,运用的是讨论生物组织传热问题时通常使用 Pennes 方程[6]

$$\rho C_t\frac{\partial T}{\partial t}=\kappa\nabla^2T+W_bC_b(T_b-T)+Q_m+Q_v \qquad (1)$$

式(1)左边给出的是生物组织的热量变化率,ρ 和 C_t 分别为组织的密度和比热,T 为温度,t 为时间。右边的第 1、2 和 3 项分别表示由于传导,血流及生物自身反应对热量变化率的贡献;第 4 项则是外热源对热量变化率的贡献,在文中讨论的情况下,它就是 HIFU 幅照。

事实上,HIFU 幅照致使靶组织热坏死仅需要很短时间,因此作为初略近似,式中的前 3 项可以忽略。由此超声幅照 Δt 时产生的热量变化为 $\Delta t\cdot Q_v=\rho C_t\Delta T$。对于声强为 I(W/cm²)的平面超声波(焦域内超声波近于平面波)在吸收系数为 α(Np/cm)的组织内传播时,其产生的热量变化率为 $Q_v=2\alpha I$[7],则有

$$\rho C_t\Delta T=2\alpha I\Delta t \qquad (2)$$

生物组织超声吸收系数 α 与频率 f(MHz)的关系可为示为 $\alpha=0.026f^{1.1}$(Np/cm)[8];此外,设组织密度 $\rho=1g/cm^3$,比热与水相同,即 $C_t=4.14J/cm^3\cdot℃$,式(2)则呈

$$\Delta T=0.0126\cdot I\cdot\Delta t\cdot f^{1.1} \qquad (3)$$

由式(3),如取 f=1MHz,I=5000W/cm²,为了使温升达到△T=25℃(这样组织温度达 60℃以上,可致

组织蛋白迅速热坏死), 不难求得△t=0.4s。上面计算时使用的是在位(in situ)声强, 考虑到声束从换能器发射出到靶点前要经历中间组织的衰减, 因此, 换能器发射的焦点声强应该要大于 5000W/cm²。

HIFU 组织中形成的的焦域(focal region)体积很小, 如频率为 1.6MHz 时, 焦域截面直径约为1mm, 长度约为 3mm-4mm。那么它是如何覆盖整个肿瘤呢? 原来治疗设备中有多自由度机械扫描系统, 依靠它可以很方便地调整患者病变靶体与声束的相对位置, 使 HIFU 焦域从点到线, 从线到面, 再从面到体地对整个瘤体进行适形扫描, 以达到一次"切除"整个肿瘤的治疗要求。

3　HIFU 技术迅速发展的五年

3.1　工程技术发展

HIFU 肿瘤治疗系统的核心部分是聚焦超声换能器。其结构分为单元式和多元阵式两种。我国重庆海扶(HIFU)技术有限公司于 1999 年推出的大型多用"JC 型 HIFU 肿瘤治疗系统"即采用单元式聚焦换能器并利用超声图象进行定位和疗效监控, 该治疗系统已获得欧洲 EC 认证并远销到英国、日本、韩国等国。此外, 我国北京德源医疗设备有限公司、上海爱申科技发展股份有限公司、无锡海鹰电子医疗系统公司以及绵阳的索尼克电子有限公司等也先后推出了 HIFU 治疗设备。美国 FDA 于 2004 年 6 月批准的"ExAblate2000 型聚焦超声子宫肌瘤专用治疗机(以色列 InSightec 公司)"已在美国波士顿 Brigham & Wumen's Hospital 进入临床试验, 它采用多元相控阵聚焦超声换能器和 MRI 监控技术。此外, 美国和法国还各自推出了聚焦超声治疗前列腺专用机"Sona-blate500"(Focal Surgery Inc.)和"Ablatherm"(EDAP), 均采用腔内介入式超声换能器和超声图象监控技术。目前, GE、西门子、日立等公司都已积极参与到这个领域。

多元相控阵换能器具有"焦点和扫描灵活多变"及可"多点同时聚焦"等优点, 但结构复杂, 故目前投入较多的人力研究。例如美国哈佛医学院的 Hynynen 研究小组[9]研制出 500 个阵元内球壳式的相控阵超声换能器, 直径 30cm、焦距 15cm、输出声功率达 1000W, 拟用于颅脑肿瘤的无创外科治疗。我国西安交通大学陆明珠、万明习等[10,11]研制出具有 256 阵元内球壳式相控阵聚焦换能器, 并试图以子阵处理技术来避免肋骨阻挡, 扩大临床治疗范围。上海交通大学寿文德等[12,13]在 HIFU 声输出测量和聚焦超声换能器方面做了积极贡献。我国已在国际上率先制定出 HIFU 声输出和声场测试的国家标准和相关的行业标准, 并将国标提交给"国际电工委员会(ICA)", 作为制订国际标准的参考文件。此外, 中国科学院声学所、武汉物理数学研究所及海鹰电子医疗系统公司等也作了许多有益的工作。

时间反转声学(Time-Revered Acoustics)及其在医学中的应用是一个新的研究领域。时间反转虽然在经典物理中不成立, 但在波动方程中却是可行的。一个声源的声波可被有限个接收器接受并进行时间反转处理后再准确地回到声源[14]。

在体外冲击波碎石技术中, 由于身体移动会有 70%的冲击波在打靶时失准, 法国巴黎大学的 M.A. Fink 等采用时间反转技术解决了这个问题。他们设计了一种称之为时间反转镜(TRMs)的超声器件, 使其对准一定方位, 它们接收到体内肾结石反射回的声波后, 经过时间反转和放大等处理后再重新返回到结石, 获得了实时跟踪的碎石效果。此外, 他们还把 TRMs 技术用于校准超声通过颅骨产生的畸变, 用以改善超声颅内聚焦加热的问题[15]。Ebbni 则把时间反转技术用于解决 HIFU 治疗中呼吸和心跳等干扰定位的问题。

HIFU 治疗过程的实时测温是一个重要而有待解决的问题, 中科院声学所钱祖文最近的论文报告[16]提出可用求解声学逆问题的办法来解决此问题。

3.2　HIFU 超声生物物理学研究进展

我国重庆医科大学和南京大学[17-21]对于临床治疗剂量学的核心问题-HIFU 一次辐照产生的单点损伤, 即"热坏死体元"与辐照剂量之间的关系、以及与换能器设计参数及生物组织声学参数之间的关系进行了系统的实验和理论研究。剂量学的另一个重要问题是"能效因子", 定义"能效因子"(EEF)为使单位体积(1mm³)生物组织热坏死所需要的能量值(joules)。通过大量实验研究发现, 产生点、线、面和三维损伤的 EEF 值是不同的, 它们呈: EEFpoint>EEFrow>EEFslice>EEFsolid。这对于指导 HIFU 临床治疗方案具有积极意义。

英国皇家 Marsden 医院的 G.ter Haar 等[22]研究表明, HIFU 临床治疗定位具有高度准确性, 在热坏死组织与周围正常组织之间只有几个细胞厚度。该

课题组在实验研究中发现,频率为 1.7MHz 的 HIFU 进入生物组织后,其焦点位置将随辐照强度的增大而前移。例如,对于猪的膀胱,声强从 1200W/cm² 增大到 3430W/cm² 时,焦点前移 4mm 到 12mm。与此同时,焦域形状由椭圆形(cigar shape)变成蝌蚪形(tadpole shape)。线性声学理论无法对此给出解释,但采用 KZK 非线性理论计算,则可以给出焦点前移的结果,但依然不能解释蝌蚪形损伤的形成。因此,他们指出欲解释全部实验结果,还需要研究比非线性传播更复杂的非线性现象,如超声空化现象等。

美国华盛顿大学的 Lawrence A. Crum 领导的课题组[23],在 HIFU 的非线形理论和实验、HIFU 治疗的物理机制、聚焦超声止血机理及超声空化等做了大量基础研究工作。

哈佛大学 K. Hynynen 的课题组[24-25],对于 HIFU 用于治疗颅脑疾病及 HIFU 与脑神经组织的相互作用方面做了大量深入的研究工作。

初期研究曾认为,在 HIFU 临床治疗中空化作为不可控因素,应该极力避免。但后来,R. Glynn Holt[26]等研究发现,在一定条件下,气泡的活性具有聚能作用,只要把有关的声参数、媒质参数控制在适当范围内,空化有可能使 HIFU 辐照的热效应成倍增长。这一结果提示:在不改变 HIFU 辐照的情况下,可以通过对靶组织环境的人工干预来增大能量沉积,无疑又是个有意义的研究领域。

3.3 HIFU 无创外科的临床应用进展

自 1997 年底起,我国 HIFU 进入临床治疗,迄今已历经七年。仅使用 JC 型聚焦超声肿瘤治疗系统就已对 5000 多例患者进行了成功的治疗,其中包括肝癌、乳腺癌、恶性骨肿瘤、软组织肉瘤、肾癌、胰腺癌、盆腔肿瘤、转移性肿瘤、乳腺纤维瘤、子宫肌瘤及肝血管瘤等实体肿瘤,临床疗效令人满意[27-30]。在国外,HIFU 用于前列腺治疗之开展则更早些。

在 HIFU 治疗中,特别引人瞩目应该是在我国首创对骨癌患者进行的‘保肢治疗’和对乳癌患者进行的‘保乳治疗’。图 1 是 1998 年对一位 19 岁骨癌患者的下肢进行 HIFU 治疗前、后的情况,该患者属打工族,迄今仍从事正常劳动。图 2 是 1998 年为一位 62 岁的乳癌患者的左乳(癌体直径 6cm)进行 HIFU 治疗之前、后的情况,治疗一年以后癌块即完全消失,乳房柔软如初,至今健康如常。

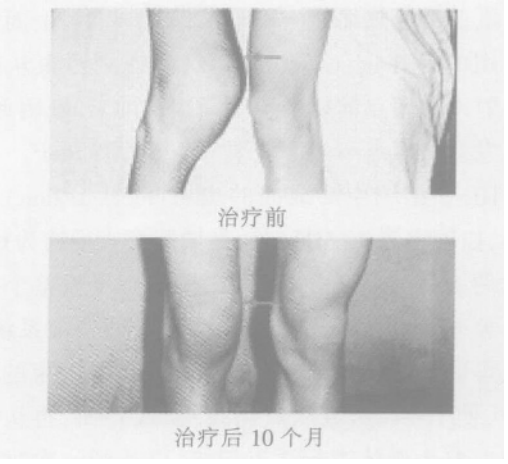


Fig.1 The two legs before and after treatment with HIFU
(From Chongqing Medical University, Second Affiliated Hospital)

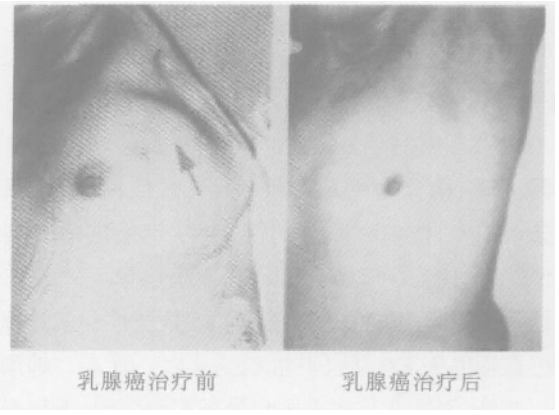


Fig.1 The two legs before and after treatment with HIFU
(From Chongqing Medical University, Second Affiliated Hospital)

治疗骨癌时要求保肢和治疗乳癌时要求保乳,这在许多情况下是患者和医生可望而不可求及的难题,HIFU 治疗技术已把它变成现实,这是肿瘤治疗史上的重大突破!

此外,聚焦超声波治疗技术还被拓展用于治疗外阴白色病、皮肤病及外科止血等方面,均展示出令人鼓舞前景。

4 结 语

恶性肿瘤是当今危害人类健康最严重的疾病,全球 50 亿人口中每年死于癌症的有 500 万,即平均每分钟死 10 人。因此防治肿瘤一直是全人类共同关心的重大问题。近 20 年来,随着人们对生活质量的追求,治疗癌症的基本动向也从传统上的扩大局部切除手术向尽量保护功能的微创或无创手术转变。

近年来 HIFU 临床应用的实践证明,它不仅安

全、有效,大部分治疗可作到微创或无创,而且在治疗过程中还会增强患者抗肿瘤的免疫力,这是现有的外科、化疗和放疗所无法达到的。因此, 美国 Harward 大学医学院专家 F A Jolesz 预言:"21 世纪无创肿瘤治疗技术将取得重大进步, 其中 HIFU 是最佳的体外无创治疗技术之一"。

我国科技人员在 21 世纪的前 5 年对国际 HIFU 技术发展做出了重要贡献, 但同时也面临着空前巨大的挑战。研究人员必须要立足于不断地求实创新,勇于继续攀登。

参 考 文 献

[1] 冯若, 吴至诚. 抗癌热疗法的新进展[J]. 自然杂志, 1985, 8(90): 666-669.
FENG Ruo, WU Zhicheng. Recent advance of treating tumors with hyperthermia[J]. Nature, 1985, 8(90): 666-669.

[2] G R ter Haar. Acoustic surgery[J]. Phys. Today, 2003, 54(12): 29-34.

[3] Lynn J. G. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology[J]. Gen. Physial, 1942, 26: 179-193.

[4] Fry W J, Mosberg WH, Barnard JW, et al. Production of focal destructive lesion in the nervous system with ultrasound[J]. Neursurg 1954, 11: 471-478.

[5] 冯若. 高强聚焦超声(HIFU)无创外科——21 世纪治疗肿瘤的新技术[J]. 应用声学, 2001, 20(2): 38-42.
FENG Ruo. HIFU noninvasive surgery-the 21 century novel technique treating tumors[J]. Applied acoustics, 2001, 20(2): 38-42.

[6] Pennes H H. Analysis of tissue and arterial blood temperature in the resting human forearm[J]. Appl Physiol. 1948, 1(2): 93-122.

[7] Nyborg W L. Biological effect of ultrasound: mechanisms and clinical implications [P]. NCRP Report No.74, 1983, 7.

[8] 冯若, 汪荫棠. 超声治疗学[M]. 北京, 中国医药科技出版社, 1994, 35-45.
FENG Ruo, WANG Yintang. Ultrasonic therapeutics[M]. Beijing, China drug science and technical press, 1994, 35-45.

[9] K Hynynen, G T Clement, N Mcdanoid, et al. 500-element ultrasound phased array system for noninvasive focal surgery of the brain: a preliminary study with ex vivo human sculls[J]. Magnetic Resonance in Medicine, 2004, 52: 100-107.

[10] 陆明珠, 万明习, 施雨. 相控阵超声热疗场共轭直接合成的模式优化研究[J]. 物理学报. 2001, 50(2): 347-353.
LU Mingzhu, WAN Mingxi, SHI Yu. Study on the optimal field pattern control to the field conjugate direct syntnesis of phased-array ultrasound hyperthemia [J]. ACTA PHYSICA SINICA, 2001, 50(2): 347-353.

[11] 陆明珠, 万明习, 施雨, 等. 多阵元高强度聚焦超声多目标控制方法研究[J]. 物理学报. 2001, 51(4): 928-934.
LU Mingzhu, WAN Mingxi, SHI Yu, et al. Multi-objective control for multi-elements HIFU surgery[J]. ACTA PHYSICA SINICA, 2001, 51(4): 928-934.

[12] XIA Rongmin, SHOU Wende, CHEN Guoping, et al. Foc-using ultrasonic field of holed cap spherical shell transducer using the spheroidal beam equation [J]. CHIN PHYS LETT, 2002, 19(30): 235-237.

[13] 寿文德, 王一抗, 钱德初, 等. 聚焦超声的辐射力计算与高强度聚焦超声功率测量实验[J]. 声学技术, 1998, 17(4): 145-147.
SHOU Wende, WANG Yikang, QIAN Dechu. Calculation for radiation force of focused ultrasound and experiment measuring HIFU power, Technical Acoustics, 1998, 17(4): 145-147.

[14] Mathias Fink. Time-reversed acoustics[J]. Scientific American, 1999, 11: 91-97.

[15] Thoma J L, Fink M A. Ultrasonic beam focusing through tissue inhomogeneitices with a time reversal mirror: application to transskull therapy[J]. IEEE Trans Ultrason Ferroelect, Freq Contr, 1996, 11: 1122-1129.

[16] ZU Wen Qian. Noninvasive Thermometer for HIFU and its scaling[J]. Program and Paper Abstracts of WCU/UI2005, 131.

[17] 王智彪, 白晋, 李发琪, 等. 高强聚焦超声的生物学焦域研究[J]. 自然科学进展, 2002, 12(4): 423-425.
WANG Zhibiao, BAI Jin, LI Faqi. et al. Study on biological focused region of HIFU[J]. Progress in Natural Science, 2002, 12(4): 423-425,

[18] WANG Zhibiaog, BAI Jin, LI Faqi, et al. Study of a biological focal region of high-intensity focused ultrasound[J]. Ultrasound Med Biol, 2003, 29(50): 749-754.

[19] ZHANG Qiang, LI Faqi, FENG Ruo, et al. Numerical simulation of the transient temperature field from an annular focused ultrasonic transducer[J]. Ultrasound Med

Biol, 2003, 29(4): 585-589.

[20] 冯若, 张檣, 李发琪, 等. 高强聚焦超声辐照剂量与组织热坏死体元之间的关系[J]. 自然科学进展, 2004, 14(7): 819-821.
FENG Ruo, ZHANH Qiang, LI Faqi, et al. Relationship between the exposure dose of high intensity focused ultrasound and the heated necrosis element[J]. Progress in Natural Science, 2004, 14(7): 819-821.

[21] WANG Zhibiao, LI Faqi, BAI Jin, et al. Study on energy efficiency of ultrasound therapy, 2nd International Symposium on Therapeutic Ultrasound[J]. 297-1, 2002, 8 Seattle, Washington, USA, Conference proceedings 112-119.

[22] Paul M Meant, Mark D Cahill, Gail R ter Haar. The intensity dependence of lesion position shift during focused ultrasound surgery[J]. Ultrasound Med. Biol, 2000, 26(3): 441-450.

[23] M R Bailei, V A Khoklova, A Crum, et al. Physical mechanism of the therapeutic effect of ultrasound(a review)[J]. Phys Today, 2001, 49(4): 437-464.

[24] E A Jolesz, K Hynynen. Magnetic resonance imageguided focused ultrasound surgery [J]. Cancer Journal, 2002, vol.supplement1: 100-112.

[25] C W Connor, K Hynynen. Patterns of thermal deposition in the skull during transcranial focused ultrasound surgery [J]. IEEE Trans Ultrason, Ferroelect, Freq. Contr, 2004, 51(6): 1693-1706.

[26] R Glynn Holt, Ronald A Roy, Patrick A Edson, et al. Bubbles and HIFU: the good, the bad, and the ugly, 2nd International Symposium on Therapeutic Ultrasound [J]. 297-1, 2002, 8 Seattle, Washington, USA, Conference proceedings 120-131.

[27] WU F, WANG Z B, CHEN W Z, et al. High Intensity Focused Ultrasound for Extracorporeal Treatment of Solid Carcinomas: Four-Year Chinese Clinical Experience, 2nd International Symposium on Therapeutic Ultrasound[J]. 297-1, 2002, 8 Seattle, Washington, USA, Conference Proceedings: 34-43, Edited by M A Andrew L A Crum S Vaezy, CIMU APL-UW.

[28] Stewart E A. Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a non invasive thermoablative technique[J]. Am J Obstet. Ginecol. 2003, 189: 48-54.

[29] WU F. Extracorporeal focused ultrasound surgery for treatment of human solid carcinomas: early Chinese clinical experience[J]. Ultrasound Med Biol, 2004, 30: 245-260.

[30] WANG Wei, WANG Zhibiao, CHEN Wenzhi. Clinical application of extracorporeal HIFU[A]. Program and Paper Abstracts of WCU/UI[C]. 2005, 1.