

我国聚焦超声治疗技术的迅速崛起与展望

冯 若

(南京大学声学研究所, 南京 210093)

摘要: 治疗超声技术被推选为当今世界的前沿科学技术。高强聚焦超声(High Intensity Focused Ultrasound, HIFU)技术被认为是 21 世纪治疗肿瘤的新技术, 已被成功地用于临床“消融”多种肿瘤。我国在使用聚焦超声技术治疗妇科外阴白色病、宫颈炎等也取得巨大成功, 引起广泛重视。但这些新的治疗技术仍有很大的发展空间。并且指出了存在的问题和面临的挑战, 以及为确保我国在这一领域的领先地位需要采取的应对措施。

关键词: 高强聚焦超声技术; 超声无创外科; 超声消融; 外阴白色病变; 宫颈炎

中图分类号: O426.4

文献标识码: A

文章编号: 1000-3630(2011)-01-0017-04

DOI 编码: 10.3969/j.issn1000-3630.2011.01.003

Rapid rise of focused ultrasound therapeutic technique and prospect in China

FENG Ruo

(Institute of Acoustics Nanjing University, Nanjing 210093, China)

Abstract: Therapeutic ultrasound technique has now been considered as an advanced scientific technique in the world. High intensity focused ultrasound (HIFU) has become a new technique of treating tumors in the 21st century and it has now successfully applied to ablating various tumors in clinic. Focused ultrasound technique has also gained great success in treating vulva dystrophy and cervicitis etc in gynecology which is attracting extensive attention. But there is a big developing space for these novel therapy techniques. This review will briefly point out the existed problems, faced challenges and responsive measures, which must be taken in order to keep the advanced position of our country in this field.

Key words: high intensity focused ultrasound; non-invasive ultrasound surgery; ultrasound ablation; vulva dystrophy; cervicitis

1 治疗超声技术被推选为当今世界的前沿科学技术

20 世纪 80 年代, 一批世界权威物理学家在评价物理学各个分支发展时曾指出, 声学是“外在性”最强而发展最不充分的一个物理学分支^[1]。这说明, 声学向社会生活和科学技术各个领域的渗透性最强, 且尚有很大发展空间的一个物理学分支。而在声学中, 超声学又是一个十分活跃的发展领域, 近半个世纪的声学发展, 特别是“声表面波技术”、“声化学”和“超声医学”的问世, 充分证明了上述论断的正确性^[2]。

超声诊断技术出现于 20 世纪 40 年代, 80 年代进入了发展黄金时期。超声图像诊断技术, 由于应

用范围广、安全、廉价等原因, 常常被认为是医学图像诊断的首选技术。

超声治疗的出现早于超声诊断。1922 年, 德国出现第一个超声治疗机的发明专利, 1939 年发表了首篇有关超声治疗的临床报道。其后, 直到 1949 年召开的“第一次国际超声医学学术交流会议”上, 才开始了超声治疗论文的发表和交流^[3]。超声治疗技术始于超声理疗, 后来在超声外科、超声碎石以及超声热疗等方面都相继得到发展。直到 20 世纪末期, 由于高强聚焦超声(High Intensity Focused Ultrasound, HIFU)无创治疗肿瘤技术的重新崛起, 超声治疗技术才进入了一个新的发展时期。

2004 年 2 月, “美国科学促进会(AAAS)”在年会期间邀请了全球 30 多位权威科学家, 请他们评选出“当今世界的前沿科学技术”项目, 结果以 HIFU 为代表的超声治疗技术入选^[4]。这表明, 21 世纪的超声治疗技术进入了一个崭新的历史发展时期!

收稿日期: 2010-09-06; 修回日期: 2010-11-22

作者简介: 冯若(1932-), 男, 河北人, 教授, 研究方向为医学超声、声学、分子声学。

通讯作者: 冯若, E-mail: fengruo@nju.edu.cn

2 HIFU 无创治疗技术被认为是 21 世纪治疗肿瘤的新技术

HIFU 无创外科技术的治疗原理和它的发展历史,笔者在有关文章^[4-6]中已有详细介绍,不再赘述。

10 年以前,根据我国有关专家的建议,“首届国际 HIFU 学术交流会议”于 2001 年 5 月在我国重庆成功召开,有近 10 个国家的 100 名代表参加。会议期间成立了“国际超声治疗学会(ISTU)”。10 年来,在该学会的组织领导下国际超声治疗学术会议每年召开一次,第 10 届会议于 2010 年 5 月在日本东京召开,会议代表增至 300 多人。表明,10 年来国际超声治疗技术呈现出空前强劲的发展态势。

我国重庆医科大学,以王智彪教授为首的科研团队,在经历了大量基础研究,特别是 HIFU 剂量学研究和临床研究之后,于 1997 年率先将 HIFU 技术成功地应用于临床“消融(ablation)”人体内实体肿瘤。他们研制的大型“JC 聚焦超声肿瘤治疗系统”(超声定位和疗效检测)也随之获得国家药品监督管理局的生产和准入市场注册,并获得国家技术发明二等奖。迄今,该治疗系统在国内已经推广到 40 多个治疗中心,在国外获得德国莱茵公司颁发的 ISO9001 和 EN46001 国际质量体系认证,取得欧洲 CE 认证和韩国的 KFD 市场准入,已出口到英国、法国、意大利、西班牙、俄国、日本、韩国和马来西亚等国家,在诸如“意大利米兰欧盟肿瘤治疗中心”、“英国牛津大学丘吉尔医院”等 20 多个国际顶级医院中运转使用。

以我国 HIFU 核心技术与德国西门子公司合作(其提供监控配套的),以 MRI(磁共振成像)为监控手段的 HIFU 肿瘤治疗系统也正在进行临床研究,预计将很快进入市场。

2005 年国家发改委决定,把“超声医疗国家工程研究中心”设在重庆,该中心以超声治疗设备为主轴、将逐步构建成为国际上一流的数字化医疗器械研究与成果转化和生产基地!这表明了我国有关部门对这一前沿科技领域一贯的有力支持。

10 年来,利用“JC 聚焦超声肿瘤治疗系统”治疗的患者已达数万人,治疗的恶性肿瘤包括:肝癌、骨肿瘤、乳腺癌、胰腺癌、肾癌、软组织肉瘤、膀胱癌、腹膜后肿瘤、盆腔肿瘤等,良性肿瘤则包括子宫肌瘤、乳腺纤维瘤等^[7-9]。

除此之外,在北京、上海、无锡、绵阳、深圳、南京等地,也有多家公司推出了 HIFU 超声治疗设

备(据悉,他们目前多处于争取市场准入的过程中)。在国际上,以色列、美国、法国等,也有专门用于消融子宫肌瘤或前列腺的 HIFU 治疗设备问世,有的甚至早于中国。

还应予特别指出的是,根据上海交通大学寿文德教授的研究成果^[10],我国率先制定出“高强聚焦超声(HIFU)声功率和声场特性的测量”国家标准(GB/T19890-2005),该标准获得国际同行的认可和肯定,在制定国际 HIFU 标准中被引用,并于 2007 年获得国家质检总局颁发的“标准化创新贡献一等奖”。

恶性肿瘤是当今危害人类健康最严重的疾病之一,全球 50 亿人口每年死于癌症的有 500 万,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问题。而且,随着人们对生活品质的追求,治疗癌症的基本观念已从传统上的扩大局部切除手术向尽量保护功能的无创或微创手术转变。10 多年来,HIFU 临床用于消融实体肿瘤的实践证明,它不仅安全、有效,基本上做到无创治疗,而且在治疗过程中还会增强患者的免疫力,这是现有的外科、化疗和放疗等疗法无法做到的。因此,著名医学家 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。”

3 聚焦超声技术在治疗某些妇科疑难症和多发症方面获得巨大成功^[11-14]

前面已经说过,对于一些属于妇科疾病的肿瘤,如乳腺纤维瘤、子宫肌瘤、乳腺癌等,采用 HIFU 技术治疗可以取得很好的疗效。但对于另外一些妇科非肿瘤疾病,由于它们的性质和形态不同,所以超声治疗的原理也应该不同。重庆医科大学研究人员所进行的大量相关研究表明,采用聚焦超声技术治疗这些疾病亦获得了巨大成功。

外阴上皮内非瘤样病变,其病因不清,缺乏有效医疗方法,而被视为临床顽症。近年研究发现,该病主要病理改变始于真皮层,再发展到表皮,其临床特征是外阴病变部位奇痒、灼痛,皮肤粘膜的色泽改变甚至变白(故也叫外阴白色病变)。对于治疗这种病变,国内外采用不少药物和物理疗法(如激光、微波、红外线),但疗效不稳定,且容易短期内复发。循证医学研究发现,不少患者青少年时期就开始发病,由于无法治愈而持续到老年,而且其中有 2%~5% 的患者发生癌变,使患者心理和生命

受到严重伤害。

宫颈炎,其主要症状是阴道分泌物增多、少量出血、腰部酸痛、不孕。且可并发盆腔炎、不良妊娠、宫颈瘤变等。据国内文献报道,其发病率占已婚妇女 50%,农村尤甚。已经采用的物理治疗方法均得不到满意疗效。

重庆医科大学经过了五年多学科的联合基础研究、工程研究和动物实验研究,初步掌握了应用聚焦超声技术治疗外阴白色病等病变的临床实施,证明以适当剂量的超声辐照可有效地改变患者外阴表皮和真皮层的组织结构,改善局部组织微循环及神经末梢营养,促进患者康复,从而开拓出无创治疗外阴白色病等病变的新途径。并正在研究把治疗过程置于超声图象的监控之下。

CZF 型超声波治疗仪是重庆医科大学医学超声工程研究所,继 HIFU 肿瘤治疗系统之后,新开发出的聚焦超声治疗仪器。在取得国家准许证后,于 2003 年初进入市场。该产品获得了国家发明专利和实用新型专利,具有完全自主知识产权。2004 年经国家科学技术部、商务部和质量监督检验检疫总局、环境保护总局联合审定,被评为 2004 年度国家重点新产品,2005 年获重庆市技术发明一等奖,2009 年获重庆市科技进步一等奖,2010 年获国家科技进步二等奖等。

重庆医科大学附属二院,于 1999 年 5 月-2002 年 9 月间,使用 CZF 型超声波治疗仪治疗外阴白色病变 80 例。结果表明,疗后外阴上皮内病变和瘙痒基本缓解甚至消失,皮肤弹性和颜色基本恢复正常。一次治疗的有效率达 95%以上。

重庆医大附二医院和重庆江北第一人民医院,于 2003 年 1 月到 5 月,率先采用 CZF 型超声波治疗仪,对 80 例慢性宫颈炎患者进行了临床研究,结果有效率达 92%。

通过病理研究,发现超声治疗后的外阴皮肤及真皮层组织结构恢复为正常,表皮色素沉积增多。其治疗原理,初步认为是:超声能量沉积到真皮层内,利用其机械和热的作用机制,促进局部微血管形成,增大血管内皮细胞膜的通透性,改善神经末梢营养状况,促进组织修复、再生,同时抑制病变组织发展,最终达到消除病变的康复目的。

2005 年后,CZF 型超声波治疗仪迅速在全国近 1000 家医院投入临床应用,并出口到俄国。迄今,治疗患者数量达一百余万例。据 2007 年 12 月,对部分地区 10 多万例患者的随访,一次性治愈率达到 83.43%,总有效率达到 98.07%,取得了良好

的社会效益和经济效益,开创了高科技产品迅速服务基层、惠及基层群众的典型范例!

4 问题、挑战和展望

HIFU 治疗技术的重新崛起只有 10 多年时间,它依然处在快速发展阶段,在治疗范围、安全性、有效性、监测和治疗时间等方面,都有不尽人意、甚至亟待改进之处;最佳治疗的实施,在一定程度上还依赖医生个人经验。这些问题的改进和解决涉及到相关基础理论研究的发展与突破,以及设备的硬、软件改进,诸如换能器设计、焦域形成、消融模式、定位和疗效监测和评价等等。

HIFU 无创治疗技术属 21 世纪治疗医学的创新领域,其发展空间巨大,因而成为国际上医疗器械产业激烈竞争的目标。面对如此国际发展态势,我国欲想继续保持在 HIFU 治疗技术的领先地位,必须要勇于面对和迎接现实的严峻挑战。

在妇科聚焦超声治疗中,有必要认真进行科学、严格的临床剂量学研究,以探究清楚其治疗机制,即在多大的超声剂量辐照下,发生哪个层次上(分子、细胞、组织)和什么样的生物效应。只有相关的剂量学问题研究清楚,才能进一步改善治疗并扩大其治疗范围。诚然,这方面的研究有较大难度。

所幸的是,我国有关部门和单位对于 HIFU 发展面临的局势已有了足够的估计、分析和应对准备。比如,我国与发展 HIFU 有密切关系的高校和研究单位如重庆医科大学、南京大学、西安交通大学、中国科学院声学研究所等单位,已组成强强联合、学科交叉融合、优势互补的攻关团队,并推选王智彪教授为首席科学家,以“聚焦超声无创治疗肿瘤的关键科学问题研究”为题目,获得了国家重点基础研究发展计划(National Basic Research Program of China)支持。我们有理由相信,他们将会在有关 HIFU 技术的基础理论和原理研究方面,取得重要的战略性突破,并将在此基础上推出我国新一代更安全、更高效的 HIFU 肿瘤治疗系统,以继续保持我国在国际上的领先地位,造福人类。

2009 年 10 月,由我国科技部和重庆市人民政府主办、重庆医科大学和超声医疗国家工程研究中心承办的“首届超声无创国际高峰论坛”(作为“国际知名研发机构重庆行动”的一个重要分会)在重庆市召开^[15]。

该论坛云集了来自英国、法国、加拿大、西班牙、意大利、韩国等 19 个国家和地区的 100 多位

在无创或微创领域的著名专家学者,围绕 HIFU 无创技术临床应用主题推出了 19 个学术报告和多个专题讨论,内容精彩。特别是重庆医科大学张炼教授的“应用超声无创技术十年的随访情况”报告,报告中首次推出了 19 名接受 HIFU 治疗、存活 10 年以上的抗癌明星的资料,包括有肝癌、骨肉瘤、乳腺癌、软组织肿瘤、软组织肉瘤等,年龄跨度为 16~80 岁。他们当中的 4 人被邀请来到会场,当他们面带微笑健步走上讲台,感谢 HIFU 技术、感谢他们的医生时,全场为之动容,响起持久掌声。其中有一位名叫小云的 19 岁女大学生,家住贵阳,12 年前,她被确诊左胫骨中段为骨肉瘤,行手术,1 年半后复发,确诊为“只能截肢”。随后母亲陪伴她到了重庆接受 HIFU 消融,遂痊愈。现在她读大学三年计算机专业,还在学习驾驶,喜欢游泳。她说:“现在除了不做剧烈运动之外,一切生活正常”。此外,重庆医科大学陈文直教授的“远程 HIFU 消融子宫肌瘤”现场直播,也引起与会专家的强烈反响。通过直播,与会代表观看了远程治疗的全过程,治疗结束稍息后,患者便与治疗医生交谈、与远程会场代表对话,情景感人,专家们兴奋不已。该患者是来自深圳的一位酒店服务员,决定当晚赶回深圳上班。

本次论坛表明,超声消融技术日臻成熟。正如著名的国际超声治疗学会前任主席 ter Haar 教授所说:“这是一次高水平的论坛,我第一次与来自世界各地这么多的专家分享经验,特别是我看到了中国重庆的创新实力和潜力,我很愿意与他们讨论、探索超声无创技术的合作前景”。香港 Sheung Tat FAN 院士也说:“中国的超声消融技术,开创了一个治疗肿瘤的新纪元,这个技术非常有前景”。

在“国际知名研发机构重庆行动”的启动仪式上,雷寒教授代表重庆医科大学与阿尔弗雷德·库仕瑞教授代表英国邓迪大学,签署了涵盖广泛研究项目的战略合作协议。库仕瑞教授对记者说:“之所以与重庆医科大学合作,是因为他们在有的领域里处于世界领先地位,并拥有创新的核心技术和团队”。欧洲肿瘤研究所、英国牛津大学、沙特国王法赫德医学城等知名研发机构也纷纷表达了与重庆海扶技术有限公司开展合作的愿望。

10 年前在重庆召开的“首届国际 HIFU 治疗技术学术会议”,已作为超声治疗历史发展中的一个里程碑记入史册,我们同样有理由相信,这次重要的国际论坛,也必将在 21 世纪超声无创治疗技术的发展历史中成为一个新的里程碑^[16]。

笔者在撰写此文过程中得到了白晋教授和李

成志研究员的帮助,特致诚挚谢意。

参 考 文 献

- [1] 冯若. 超声诊断设备原理与设计[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1993.
FENG Ruo. Principle and design of ultrasound diagnostic equipments[M]. Beijing: China Medicine and Drug Publishing House, 1993.
- [2] 冯若. 超声手册[M]. 南京大学出版社, 1999.
FENG Ruo. Ultrasound handbook[M]. Nanjing: Nanjing University Publishing House, 1999.
- [3] 王智彪, 李发琪, 冯若. 治疗超声的原理与应用[M]. 南京大学出版社, 2008.
WANG Zhibiao, LI Faqi, FENG Ruo. Principle and application of therapeutic ultrasound[M]. Nanjing: Nanjing University Publishing House, 2008.
- [4] 冯若. HIFU 无创治疗肿瘤技术在我国重庆发展的 10 年[J]. 世界治疗器械, 2008, 14(7): 47-51.
FENG Ruo. The ten years development of HIFU technique treating tumors in China Chongqing[J]. International Medical Devices, 2008, 14(7): 47-51.
- [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--21 century novel technique treating tumors[J]. Applied acoustics, 2001, 20(2): 38-42.
- [6] 冯若, 朱辉, 邹建中. 高强聚焦超声(HIFU)技术迅速发展的五年[J]. 声技术学, 2006, 25(4): 387-392.
FENG Ruo, ZHU Hui, ZHOU Jianzhong. Rapid development of HIFU technique for the last five years[J]. Technical Acoustics, 2006, 25(4): 387-392.
- [7] WU F. Clinical applications of HIFU in the treatment of patients with solid malignancy, from the “Emerging therapeutic ultrasound” by JR. WU and W. Nyborg[M]. World scientific, 2006: 279-341.
- [8] WU F, WANG Z B, ZHU H, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound treatment for patients with breast cancer[J]. Breast Cancer Research & Treatment, 2005, 92: 51-60.
- [9] James E Kennedy. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours[J]. Nature Reviews Cancer, 2005, 5: 321-327.
- [10] SHOU Wende, WANG Yikang, QIAN Dechu, et al. Radiation force calculation of focused ultrasound and its experiment in high intensity focused ultrasound[J]. Technical Acoustics, 2006, 25(6): 665-668.
- [11] 王智彪, 李发琪, 冯若. 治疗超声的原理与应用[M]. 南京: 南京大学出版社, 2008, 266-283.
WANG Zhibiao, LI Faqi, FENG Ruo. Principle and application of therapeutic ultrasound[M]. Nanjing: Nanjing University Publishing House, 2008, 266-283.
- [12] LI Z C, WANG Z B. The application of HIFU technology in obstetrics[J]. China Now, 2008, 8(2): 10-11.
- [13] LI Z C, LIAO X G, WANG K J, et al. Study of ultrastructural changes of the non-neoplastic epithelial disorders of vulva after focused ultrasound treatment[J]. Therapy, 2007, 4(2): 181-186.
- [14] CHEN J Y, ZHOU D P, LIU Y M, et al. A comparison between Ultrasound Therapy and Laser Therapy for Symptomatic Cervical Ectopy[J]. Ultrasound in Med. & Biol., 2008, 34(11): 1770-1774.
- [15] 冯若. 首届超声无创国际高峰论坛在重庆召开[J]. 声学技术, 2009, 28(6): 810.
FENG Ruo. First international summit of noninvasive ultrasound treatment, Chongqing, China[J]. Technical Acoustics, 2009, 28(6): 810.
- [16] 冯若. 两次会议——两个里程碑[J]. 中国超声医学杂志, 2010, 26(3): 288.
FENG Ruo. Two conferences—two milestones[J]. Chinese journal of ultrasound in medicine, 2010, 26(3): 288.