

# 双频高强度聚焦超声换能器应用研究进展

刘欢, 李发琪

(重庆医科大学生物医学工程学院 省部共建国家重点实验室培育基地—重庆市超声医学工程重点实验室  
重庆市生物医学工程学重点实验室 重庆市微创医学协同创新中心, 重庆 400016)

**摘要:** 高强度聚焦超声(High Intensity Focused Ultrasound, HIFU)消融实体肿瘤已在临床治疗中展示出良好的应用前景。HIFU 消融肿瘤技术由于其使靶区肿瘤组织瞬时升温至 60℃ 以上, 产生不可逆性凝固性坏死, 同时不影响靶区外正常组织而被广泛应用。目前治疗用超声主要使用单频率高强度聚焦超声, 但其临床应用的主要限制是靶区组织消融时间较长, 靶区外正常组织损伤风险较大。缩短靶区组织消融时间, 对于提高 HIFU 治疗效率, 更好地应用于临床较为关键。在总结 HIFU 换能器的特性和影响 HIFU 治疗因素的基础上, 综述了应用不同类型的双频 HIFU 换能器强空化和缩短靶区组织消融时间等方面的研究进展。

**关键词:** 高强度聚焦超声; 聚焦超声换能器; 双频; 消融

中图分类号: TB552

文献标识码: A

文章编号: 1000-3630(2018)-03-0243-05

DOI 编码: 10.16300/j.cnki.1000-3630.2018.03.009

## Progress in application of dual frequency high intensity focused ultrasound transducer

LIU Huan, LI Fa-qi

(Department of Biomedical Engineering of Chongqing Medical University, State Key Laboratory of Ultrasound Engineering in Medicine Co-founded by Chongqing and the Ministry of Science and Technology, Chongqing Collaborative Innovation Center for Minimally-invasive and Noninvasive Medicine, Chongqing 400016, China)

**Abstract:** High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) has been shown a promising prospect in clinical applications. HIFU ablation technique is widely used because it could heat the target tumor tissues instantaneously up to more than 60°C, resulting in irreversible coagulation necrosis, without affecting the normal tissue outside the target area. At present, the single-frequency high-intensity focused ultrasound is mainly used in ultrasound therapy, but the main limitation of its clinical application is that the target tissue ablation time is longer and the risk of the normal tissue damage outside the target area is greater. Shortening the target tissue ablation time is vital for improving the efficiency of HIFU treatment and better clinical application. Based on summarizing the characteristics of HIFU transducers and the influencing factors of HIFU therapy, this paper reviews the research progress in the application of different types of dual-frequency HIFU transducers to enhancing cavitation and shortening the ablation time of target tissue.

**Key words:** High intensity focused ultrasound; HIFU transducer; dual frequency; ablation

## 0 引言

高强度聚焦超声(High Intensity Focused Ultrasound, HIFU)消融肿瘤是 20 世纪末新兴的微无创治疗技术<sup>[1]</sup>, 其主要原理是将聚焦超声换能器发出的低能量超声波聚焦到体内形成一个能量高度集中的区域, 借助热机制、空化机制等使该区域内病变

组织瞬时升温至 60℃ 以上, 产生不可逆性凝固性坏死, 同时焦域外的正常组织温度仍维持在安全范围<sup>[2-3]</sup>。HIFU 换能器作为 HIFU 治疗的最关键技术, 直接决定了 HIFU 消融效果, 因此, 研究 HIFU 换能器对于 HIFU 临床应用有着重要的作用。

## 1 HIFU 换能器

### 1.1 HIFU 换能器特性

目前 HIFU 聚焦超声换能器按是否与体表接触可分为腔内治疗换能器和体外聚焦换能器。体外聚焦换能器因其直径大、焦距长、聚能比高, 同时具有非侵入性的优点被用于 HIFU 临床治疗。聚焦超

收稿日期: 2017-07-31; 修回日期: 2017-10-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(11574039、11274404)、重庆市前沿与应用基础研究计划一般项目(cstc2015jcyjA50001、cstc2017jcyjB0218)

作者简介: 刘欢(1994—), 女, 重庆永川人, 硕士, 研究方向为聚焦超声声焦域传播特性及其生物学效应。

通讯作者: 李发琪, E-mail: lifaqi70@163.com

声换能器按聚焦方式可分为声透镜聚焦换能器、球面自聚焦换能器、反射式聚焦换能器和电子相控阵列聚焦换能器。表 1 为四类 HIFU 换能器的部分特性比较。

表 1 四类 HIFU 换能器特性比较  
Table 1 Comparison of the characteristics of four types of HIFU transducers

	声透镜聚焦换能器	球面自聚焦换能器	多元自聚焦换能器	相控阵聚焦换能器
形状	球面状 <sup>[4-5]</sup>	球面状 <sup>[6-7]</sup>	球面状 <sup>[8]</sup>	线阵 <sup>[9]</sup> 、环阵 <sup>[10]</sup> 、球面阵 <sup>[11]</sup>
工作频率 /MHz	0.5~5	0.5~5	0.5~5	0.5~5
频率模式	单频	单频	单、双频	单、双频
材料	金属、高分子材料、压电复合材料 <sup>[12]</sup>	压电陶瓷、瓷、压电复合材料	压电陶瓷、压电复合材料 <sup>[13]</sup>	压电复合材料
优点	制造、控制易实现，技术成熟，有良好的温度场分布	控制电路设计较简单，易实现理想形状的焦域	转换效率高，发射孔径不受限，较好的聚焦声场分布	速度快，灵活性高，精度高
缺点	电声转换效率低，易变形	焦距不可调，尺寸受限	工艺复杂，压电片和多路功放要求高	电路复杂，开发难度大，技术不成熟

声透镜聚焦换能器和球面自聚焦换能器制作简单，可根据具体要求改变透镜或晶片形状，对某些浅表组织或声源尺寸要求较小的情况有特殊的优势。多元聚焦一般采用非相干聚焦，适用于深部肿瘤消融，但电路较为复杂，体积大，对各单元之间的一致性要求较高。电子相控阵列易于实现计算机的精确控制，但电路复杂、非线性效应影响较大，难以在较深组织内产生足够强度的聚焦超声并存在一系列工程技术问题。一般应根据具体需求，选择合适类型的换能器。

## 1.2 影响 HIFU 治疗的因素

针对 HIFU 消融，目前工程和临床上期望达到的目标是尽量降低声通道组织的能量衰减，提高靶区组织的能量吸收，并借助空化效应增强组织消融等。但 HIFU 消融过程往往受到各种因素的制约，如声通道组织的非均匀性会影响聚焦效果，导致治疗中易损伤患者靶区周围的正常组织。为了使病人受伤害更小，同时获得更好的治疗效果，要求靶区组织的焦点足够小，焦点外的能量足够低，即换能器的聚焦能力足够好<sup>[14]</sup>。因此，有必要对影响 HIFU

治疗效果的因素进行分析。

超声在组织中传播，由于不同组织间形成的声阻抗对声波的吸收、反射和散射作用，导致声通道能量快速衰减，且随着超声频率的增加，声吸收系数呈指数增加，从而使声波能量随传播距离的增加而衰减更大，空化阈值一定程度上小幅增加<sup>[15]</sup>。有研究指出，随着组织深度的增加，最优超声治疗频率随之降低，焦区能量也随之变弱<sup>[16]</sup>。因此，为了保证有足够的能量到达靶区，并且确保靶区焦点处有足够的能量吸收，从而获得足够的温升，超声治疗频率的选择在 HIFU 治疗中尤为重要。

HIFU 治疗效果的优劣与其声场分布有着密不可分的关系。在垂直于声轴的平面内，声压的分布类似于活塞声源的指向性，HIFU 辐照时，在声轴上出现一个极大值，周围是许多个次极大值即旁瓣，焦点处的声强比靶区外的正常组织大 3~4 个数量级甚至更高，使组织焦域处温度瞬间升高产生凝固性坏死。而 HIFU 换能器的结构尺寸对其声场分布存在着较大影响<sup>[17]</sup>，球缺面聚焦换能器的曲率半径或焦距越大，能量集中程度越差，旁瓣越多，焦距越短，焦域越小；当焦距一定时，换能器的孔径越大，能量集中程度也越好，有研究表明，双重聚焦方法也适合于减小焦距比数，同时保持较大的孔径<sup>[18]</sup>。因此设计一个焦距、孔径合适的高强度聚焦超声换能器对获得较好的聚焦超声声场具有重要的意义，从有效性、安全性和精细角度来说是必要的。

当空化效应发生时，可以在靶区组织产生高温、高压、高速射流等极端物理现象，提高靶区组织温度的上升速率，增强组织凝固性坏死面积，从而增强对组织的消融效率。Saletes 等<sup>[19]</sup>观察到在相同声功率情况下，单频辐照靶区组织时，空化泡活动较低，重现性较差，而当使用双频辐照时，观察到惯性空化更易发生，并且空化活动剧烈强度增强。Zhang Y 等<sup>[20]</sup>从理论上研究了双频声波激发下液体中气泡界面的不稳定性，并通过实验研究<sup>[21]</sup>双频激发下气泡的声散射截面曲线的非线性特征，与单频激励相比，双频方式产生更多的谐振，调整两频率分量的能量和幅值比，可在更大的气泡尺寸内显著地增大声散射截面，而声散射截面是在入射声波激励时，衡量空化泡散射能力的重要参数。这为双频 HIFU 换能器的研究及设计提供了理论依据。

## 2 双频 HIFU 换能器

临床发现，单频 HIFU 消融深部或体积较大的

肿瘤时, 治疗时间较长, 容易增加周围组织损伤的风险, 造成治疗效果不甚理想。国内外对提高 HIFU 治疗效率进行了深入的研究, 其中双频或多频 HIFU 可显著增强空化, 不仅有助于提高温升, 还有助于监测热沉积的位置, 进而缩短治疗时间。双频 HIFU 作用下, 共焦区组织不仅经受两束入射超声波的共同作用, 而且经受两入射波所引起的差频波的作用, 从而大大增强了空化效应。因此, 设计一个双频 HIFU 换能器提高 HIFU 治疗效率是行之有效的办法。

目前, 关于双频 HIFU 换能器提高治疗效率, 国内外学者已进行了相关研究<sup>[22]</sup>。按照频差大小可分为两类: 一类换能器频差较小, Li 等<sup>[23]</sup>基于凹球面聚焦超声换能器探讨了频差分别为 50、100、150 kHz 和 200 kHz 的双频 HIFU 辐照形成的聚焦超声声场的变化, 结果表明频差越大, 声压分布越均匀, 非线性现象越明显, 因此, 较小的频差一般不超过 0.1 MHz; 另一类主要以倍频和谐波形式工作, 频差较大, 一般大于 500 kHz。下面对这两类双频 HIFU 换能器在组织消融中的应用研究进行阐述。

### 2.1 频差较小的双频 HIFU 换能器

Gilles 等<sup>[24]</sup>基于焦距为 10 cm 的球面聚焦超声压电换能器, 在激励信号中使用两个相邻频率(531 kHz 和 565 kHz)叠加辐照, 与单频率(552 kHz)激励相比, 惯性空化阈值降低了接近 30%。最近, Saletes 等<sup>[25]</sup>通过两个频差较小的频率(535 和 565 kHz)叠加作为激励信号, 使球形聚焦压电换能器在 300 s 内实现 0.8 cm<sup>3</sup> 血凝块的完全消融, 且所需的功率比单频 550 kHz 激励所需功率降低了 40%。Suo 等<sup>[26]</sup>通过在 MHz 范围内的双频率(1.45 MHz 和 1.5 MHz)叠加激励焦距为 30 mm 的透镜式聚焦超声换能器, 与单频激励实现相同的消融效率相比, 功率减少 30%。HIFU 辐照中, 惯性空化是表征空化活动强度的重要标准, 以上研究均证明频差较小的差频激励可显著增强空化。

He 等<sup>[27]</sup>通过同心圆形式的双频凹球面压电陶瓷换能器, 辐射出 1.563 MHz 和 1.573 MHz 的超声波, 在相同的辐照条件下, 双频率 HIFU 比传统单频 HIFU 所致损伤体积更大。在相同声强和辐照时间下, 两阵元的双频共焦凹球形聚焦超声换能器<sup>[28]</sup>以 1.495 MHz 和 1.505 MHz 的工作频率辐照透明组织体膜, 双频辐照所致损伤体积明显大于单频 HIFU, 有效提高了大体积肿瘤的 HIFU 治疗效率和效果。

由此可知, 研究频差较小的双频高强度聚焦超

声换能器的治疗效果, 大多数采用球面聚焦超声换能器。相比单频 HIFU 辐照, 频差较小的双频 HIFU 可以有效降低治疗所需要的功率和空化阈值, 使治疗时间大大缩短, 有效提高了 HIFU 临床治疗效率。但是, 当双频的频差从 0.025 MHz 增加到 0.1 MHz 时, 消融效率没有显示出显著的变化<sup>[26]</sup>, 此选择一个适当的频差即可。

### 2.2 频差较大的双频 HIFU 换能器

Guo 等<sup>[29]</sup>和 Ma 等<sup>[30]</sup>发现相比传统单频聚焦超声压电换能器, 应用双频聚焦超声压电换能器消融离体鸡胸肉组织, 可获得更快的温升。在组织消融的温升研究中<sup>[31]</sup>, 相同的辐照功率和时间下, 同时激励共焦的两个聚焦超声压电换能器, 激励信号分别为频率 950、1.5 MHz 和 3 MHz 中任意两频率 HIFU 的组合, 与单频 HIFU 消融组织相比, 产生的温度均高出 5%~10%, 且有更高的温升率, 另外, 惯性空化剂量数据表明双频 HIFU 的空化活动比单频 HIFU 更强。Rybyanets 等<sup>[32]</sup>通过使用两个函数发生器和两个功率放大器同时供电, 单元件球形压电超声换能器的激励信号分别为 205 kHz 和 690 kHz 的第一和第三奇次谐波频率, 在相同的超声能量下辐照脂肪细胞, 与仅 690 kHz 频率激励相比, 大大增强了组织消融体积。Sasaki H 等<sup>[33]</sup>通过 0.8 MHz 和 1.6 MHz 基波和二次谐波的频率, 激励具有 128 通道的阵列聚焦超声换能器, 并触发脉冲进行离体测试, 证实了双频 HIFU 激励能有效增强组织凝固性坏死体积。由以上研究可知, 利用谐波信号以及倍频信号激励 HIFU 换能器, 可增大组织消融体积。

传统的多频超声一般采用多重换能器聚焦, 焦域彼此重叠。多重换能器分别由多重功放和多重函数发生器驱动, 但此种结构无法应用到具有大量元件的 HIFU 阵列系统中。也有研究<sup>[32]</sup>尝试激励具有谐波信号的 HIFU 换能器, 在设备较低复杂度上实现高效率, 但高次谐波的谐振与基频谐振相比较弱。因此, 有学者采用基频谐振的方式进行双频 HIFU 研究。Ma J 等<sup>[30]</sup>设计了一个单孔径、双频率为 1.5 MHz/3 MHz HIFU 换能器进行组织消融, 该换能器由完全相同的两层 PZT-2 压电陶瓷材料机械粘合在一起(材料及厚度均相同, 如图 1 所示), 分别进行电驱动控制, 使换能器工作在两个不同的模式。两层 PZT-2 作为同质均匀活跃层同时激励, 产生 1.5 MHz 的振动频率; 激励前层 PZT-2, 后层作为背衬, 产生 3 MHz 振动频率的超声波。通过对激励层和匹配层厚度进行适当的设计, 将两种振动模式下的基频调整到彼此相近, 在 3 MHz 振动模式

下,可出现两个谐振频率 1.5 MHz 和 3 MHz。实验装置如图 2 所示。在激励前层 PZT-2 脉冲回波实验中,清楚显示了两个几乎相同振幅的强谐振频率 1.5 MHz 和 3 MHz。在该种谐振模式工作方式下,两个频率分量以不同振幅比叠加组合,由函数发生器输出<sup>[34]</sup>,在相同的声功率输出下,双频超声测得的温升始终比单频超声高,表明双频 HIFU 是提高组织消融效率的有效方法。

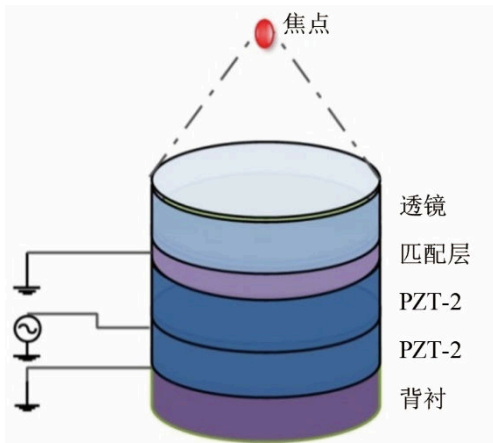


图 1 双频单孔径 HIFU 换能器结构

Fig.1 Configuration of the dual frequency single aperture transducer

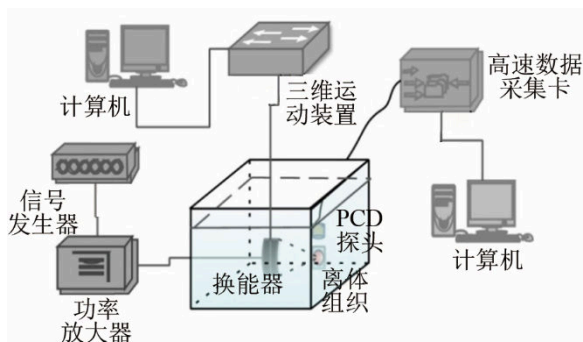


图 2 实验装置原理图

Fig.2 Schematic diagram of the experimental setup

除了上述换能器的设计以外,Jeong J 等<sup>[35]</sup>模拟研究了基于相移超声激发的双同心扇形 HIFU 换能器,分别使用  $0^\circ$  和  $180^\circ$  相位差的多个信号同时激活内盘和外环形元件,在横向和轴向方向能产生多个焦点,因此能产生更大的坏死体积。双同心扇形 HIFU 换能器与相移激发组合是治疗深部肿瘤组织和减少 HIFU 手术治疗时间的有前途的方法。Lu M J 等<sup>[36-37]</sup>提出一种双倍频共焦叠加聚焦超声球面分裂阵及分裂焦点控制方法,球面共焦阵元的阵元数为偶数,其中一半阵元工作在低频 1.2 MHz,另一半阵元工作在高频 2.4 MHz,每一阵元对应一个频率驱动,每一阵元波束在焦区外不重叠,仅在共焦区叠加。在双频辐照下可产生多个焦平面分裂点,从而增大一次治疗的损伤体积,同时增强焦区瞬态

空化作用,显著提高 HIFU 治疗效率,还较好地解决了现有单焦点效率低和百阵元相控阵驱动控制过于复杂的问题。

### 3 总结与展望

由于临床上消融肿瘤目前还没有一个明确的剂量值,一般依靠医生的临床经验判断。随着临床治疗上对 HIFU 应用的要求越来越高,利用双频 HIFU 增强空化,缩短临床上 HIFU 治疗时间,是国内学者研究较热衷的方向,同时也对 HIFU 换能器的设计提出了更高的要求,改善换能器的结构和功能特性势在必行。近年来,越来越多的学者投身到双频 HIFU 换能器研究中,其中以倍频或谐波的双频 HIFU 换能器的稳定性和治疗效率更好,有着良好的应用前景。但是,双频 HIFU 换能器的研究工作仍然处于初期阶段,尚有待于进一步发展,相信随着 HIFU 换能器技术的发展,更多更有效的双频 HIFU 换能器能应用于临床,提高 HIFU 的治疗效率,更好地为人类服务。

### 参 考 文 献

- [1] KENNEDY J E. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours[J]. Nature Reviews Cancer, 2005, 5(4): 321-327.
- [2] 李发琪,王智彪. 高强度聚焦超声治疗关键技术的思考和完善[J]. 中国医学文摘:耳鼻咽喉科学, 2006, 15(2): 91-93.  
LI Faqi, WANG Zhibiao. Thinking and perfection of key technology of high intensity focused ultrasound[J]. Chinese Medicine Abstract: Otorhinolaryngology, 2006, 15(2): 91-93.
- [3] 冯若,王志彪. 实用超声治疗学[M]. 科学技术文献出版社, 2002.  
FENG Ruo, WANG Zhibiao. Practical ultrasound therapy[M]. Science and Technology Document Press, 2002.
- [4] 何敏,郝琦,王科鑫,等. 压电复合材料用于透镜式聚焦换能器的研究[J]. 无机材料学报, 2015, 30(7): 745-750.  
HE Min, HAO Qi, WANG Kexin, et al. Study on piezoelectric composites for lens focused transducers[J]. Journal of Inorganic Materials, 2015, 30(7): 745-750.
- [5] CHRISTOFFERSEN C, WONG W, PICHARDO S, et al. Class-DE ultrasound transducer driver for HIFU therapy[J]. IEEE Transactions on Biomedical Circuits & Systems, 2015, 10(2): 375-382.
- [6] LWEESY K, FRAIWAN L, SHATAT A, et al. Design and ex vivo kidney evaluation of a high-intensity focused ultrasound transducer and 3D positioner[J]. Med Biol Eng Comput, 2010, 48(3): 269-276.
- [7] NANDLALL S D, JACKSON E, COUSSIOS C C. Real-time passive acoustic monitoring of HIFU-induced tissue damage[J]. Ultrasound Med Biol, 2011, 37(6): 922-934.
- [8] CALOONE J, HUISSOUD C, VINCENOT J, et al. High intensity focused ultrasound applied to the placenta using a toroidal transducer: a preliminary ex-vivo study[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015, 45(3): 313-319.
- [9] CHEN G S, LIN C Y, JEONG J S, et al. Design and characterization of dual-curvature 1.5-dimensional high-intensity focused ul-

- trasound phased-array transducer[J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2012, **59**(1): 150-155.
- [10] ELLENS N P, LUCHT B B, GUNASEELAN S T, et al. A novel, flat, electronically-steered phased array transducer for tissue ablation: preliminary results[J]. *Phys Med Biol*, 2015, **60**(6): 2195-2215.
- [11] GELAT P, TER H G, SAFFARI N. A comparison of methods for focusing the field of a HIFU array transducer through human ribs[J]. *Phys Med Biol*, 2014, **59**(12): 3139-3171.
- [12] MIN H E, HAO Q, WANG K X, et al. Properties of A Lens-Focused Transducer Based on Piezoelectric Composites[J]. *Journal of Inorganic Materials*, 2015, **30**(7): 745-750.
- [13] 王科鑫, 何敏, 郝琦, 等. 1-3型压电复合材料壳式聚焦换能器的研究[J]. *功能材料*, 2016, **47**(3): 158-162.  
WANG Kexin, HE Min, HAO Qi, et al. Research on 1-3 Type Piezoelectric Piezoelectric Cylindrical Focused Transducer[J]. *Functional Materials*, 2016, **47**(3): 158-162.
- [14] UMEMURA S. Focused ultrasound transducer for thermal treatment[J]. *Int J Hyperthermia*, 2015, **31**(2): 216-221.
- [15] VLAISAVLJEVICH E, LIN K W, MAXWELL A, et al. Effects of ultrasound frequency and tissue stiffness on the histotripsy intrinsic threshold for cavitation[J]. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2015, **41**(6): 1651-1667.
- [16] 李兴. 频率对高强度聚焦超声在层状生物组织中形成损伤的影响研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2015.  
LI Xing. Study of the effect of ultrasound frequency on the lesion induced by high-intensity focused ultrasound in layered tissue[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2015.
- [17] PB R, PV Y, OA S. Design of HIFU Transducers for Generating Specified Nonlinear Ultrasound Fields[J]. *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics & Frequency Control*, 2017, **64**(2): 374-390.
- [18] JANG J, CHANG J H. Design and fabrication of double-focused ultrasound transducers to achieve tight focusing[J]. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 2016, **16**(8): 1248-1262.
- [19] IZELLA S, BRUNO G, BERA J C. Promoting inertial cavitation by nonlinear frequency mixing in a bifrequency focused ultrasound beam[J]. *Ultrasonics*, 2011, **51**(1): 94-101.
- [20] ZHANG Y, DU X, XIAN H, et al. Instability of interfaces of gas bubbles in liquids under acoustic excitation with dual frequency[J]. *Ultrasonics Sonochemistry*, 2015, **23**: 16-20.
- [21] ZHANG Y, LI S. Acoustical scattering cross section of gas bubbles under dual-frequency acoustic excitation[J]. *Ultrasonics Sonochemistry*, 2015, **26**: 437-444.
- [22] MANH T, HOFF L, EGGEN T, et al. Dual frequency hybrid ultrasonic transducers - design and simulations[C]//*Ultrasonics Symposium*, 2016, 1-4.
- [23] LI Q Y, DONG Q, HUANG X, et al. Linear acoustic analysis of concave sphere dual-frequency focused ultrasonic field[J]. *Piezoelectrics and Acousto-optics*, 2009, **31**(4): 604-607.
- [24] GILLES B, BÉRA J C, MESTAS J L, et al. Reduction of ultrasound inertial cavitation threshold using bifrequency excitation[J]. *Applied Physics Letters*, 2006, **89**(9): 094106-1-094106-3.
- [25] SALETES I, GILLES B, AUBOIROUX V, et al. In vitro demonstration of focused ultrasound thrombolysis using bifrequency excitation[J]. *Biomed Research International*, 2014, **2014**(2014): 518787.
- [26] SUO D, GUO S, LIN W, et al. Thrombolysis using multi-frequency high intensity focused ultrasound at MHz range: an in vitro study[J]. *Phys Med Biol*, 2015, **60**(18): 7403-7418.
- [27] HE P Z, XIA R M, DUAN S M, et al. The affection on the tissue lesions of difference frequency in dual-frequency high-intensity focused ultrasound (HIFU)[J]. *Ultrasonics Sonochemistry*, 2006, **13**(4): 339-344.
- [28] 邝胜利, 胡兵, 姜立新. 双频共焦高强度超声增强仿组织体模毁损效果的初步研究[J]. *中国医学物理学杂志*, 2008, **25**(2): 613-617.  
KUANG Shengli, HU Bing, JIANG Lixin. Investigation of tissue damaging effects of confocal dual-frequency high-intensity focused ultrasound in transparent phantom[J]. *Chinese Journal of Medical Physics*, 2008, **25**(2): 613-617.
- [29] GUO S, JIANG X, LIN W. Tissue ablation using multi-frequency focused ultrasound[J]. *IEEE International Ultrasonics Symposium Proceedings*, 2011, **72**(6): 2177-2180.
- [30] MA J, GUO S, WU D, et al. Design, fabrication, and characterization of a single-aperture 1.5-MHz/3-MHz dual-frequency HIFU transducer[J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2013, **60**(7): 1519-1529.
- [31] GUO S J, YUN J, JIANG X N. Temperature rise in tissue ablation using multi-frequency ultrasound[J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2013, **60**(8): 1699-1707.
- [32] RYBYANETS A N, LUGOVAYA M A, RYBYANETS A A, et al. Multi-frequency harmonics technique for hifu tissue treatment[J]. *Ultrasonics Symposium*, 2010, **1215**(1): 291-294.
- [33] SASAKI H, YASUDA J, TAKAGI R, et al. Highly efficient cavitation-enhanced heating with dual-frequency ultrasound exposure in high-intensity focused ultrasound treatment[J]. *Japanese Journal of Applied Physics*, 2014, **53**(53): 4363-4369.
- [34] MYHRE O F, JOHANSEN T F, JOHAN A B A. Analysis of acoustic impedance matching in dual-band ultrasound transducers[J]. *Journal of the Acoustical Society of America*, 2017, **141**(2): 1170-1179.
- [35] JEONG J. Dual concentric-sectored HIFU transducer with phase-shifted ultrasound excitation for expanded necrotic region: a simulation study[J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2013, **60**(5): 924-931.
- [36] LU M, SHI Y, FANG L, et al. Enhanced-cavitation heating protocols in focused ultrasound surgery with broadband split-focus approach[J]. *Ultrasonics Ferroelectrics & Frequency Control IEEE Transactions on*, 2014, **61**(4): 631-646.
- [37] LU M, WANG R, ZHANG L, et al. Focused ultrasound split-foci control using spherical-confocal-split array with dual frequency of fundamental and harmonic superimposition[P]. US: 20170080259A1, 2017.3.23.