

◆ 综述

Progresses of methodology on enhancement high intensity focused ultrasound therapy

CHEN Fei, MA Dazhao, ZOU Jianzhong*

(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, College of Biomedical Engineering, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] High intensity focused ultrasound (HIFU) has been used in clinical trials for ten years, and the use of three-dimensional conformal scanning modes are matured. However, it still has many problems, such as the lengthy treatment time, high ablation dose, rising medical costs and clinical risk and so on. Therefore, researches have paid more attentions on improving the efficacy of HIFU treatment. The progresses of HIFU treatment method were reviewed in this article.

[Key words] High intensity focused ultrasound; High efficiency; Safety; Methods; Synergistic effect

DOI:10.13929/j.1003-3289.2016.10.031

高强度聚焦超声增效的方法学研究进展

陈 飞, 马大钊, 邹建中*

(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 400016)

[摘 要] 高强度聚焦超声(HIFU)已运用于临床十余年,其三维适形扫描组合模式已成熟运用,但仍存在诸多问题,如治疗时间过长、辐照剂量大、临床风险和医疗成本增高等。为此,提高 HIFU 治疗效率的方法受到越来越多的关注。本文就 HIFU 方法学研究进展进行综述。

[关键词] 高强度聚焦超声消融;高效性;安全;方法;增效作用

[中图分类号] R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2016)10-1597-04

高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)是一种非侵入性的热消融治疗技术,可用于多种良恶性实体肿瘤的治疗,如肝肿瘤、肾肿瘤、前列腺肿瘤、子宫肌瘤、乳腺肿瘤等^[1-3]。但其在临床运用中逐渐显现出治疗方式单一、治疗效率较低和安

全性不高等问题,成为推广和发展的阻力,为此研究者们不断探索新的方法以期提高 HIFU 治疗效率,本文就现已出现的治疗方式进行综述。

1 传统消融模式的应用与缺点

HIFU 用于临床治疗肿瘤时,通常采取传统的“点-线-面-体”三维适形组合方式,这种方法实际上类似于“蚂蚁啃骨头”,将不同区域的消融点进行叠加,直至完全覆盖肿瘤。但 HIFU 单点辐照所形成的焦域很小,通常为毫米级^[4],在消融大体积肿瘤时,治疗时间也会随之延长,降低了 HIFU 治疗效率和安全性。临床研究^[5-6]显示,HIFU 消融直径 2.0~4.8 cm(平均 3.4 cm)的乳腺肿瘤耗时约 1~3 h(平均 2.2 h),消融直径 10 cm 肝肿瘤的耗时则超过 6 h,不管对患者还

[基金项目] 国家自然科学基金(81127901)、国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2011CB707900)。

[第一作者] 陈飞(1988—),女,重庆人,在读硕士。研究方向:影像医学与核医学。E-mail: 775035783@qq.com

[通信作者] 邹建中,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,400016。E-mail: zoujz@haifu.com.cn

[收稿日期] 2016-04-11 **[修回日期]** 2016-08-16

是医师均面临着巨大的挑战;且治疗过程中,大量的超声能量进入体内,超过身体的调节能力,可使身体温度升高至 39.2°C ,所以,长时间治疗时,需要严密监测体温变化^[7]。另外,超声波在组织内传播过程中,能量随距离的增加呈指数衰减,且组织血液流动亦会带走部分能量,削弱靶区能量积聚^[8]。因此随着肿瘤在体深度的增加,HIFU 消融能量也需大幅增加^[9],容易损伤皮肤、声通道以及周围正常组织。有研究^[7]报道 HIFU 治疗的 5 526 例子宫肌瘤中,563 例(10.19%)出现不良反应,最常见的有烧伤(2.48%)、血尿(2.88%)、神经损伤(3.06%)以及严重或长时间的腹痛(1.66%);应用 HIFU 治疗的 2 201 例肝肿瘤中,771 例(35.3%)发生不良反应,最常见的是烧伤、烫伤(22.99%),出现在焦点近场区域(胸壁、肋骨、皮肤)和后方区域(血管)。

2 HIFU 治疗方法探索

2.1 改变 HIFU 的扫描路径 针对传统 HIFU 扫描组合方式的不足,有研究者设想通过改变扫描方式、控制 HIFU 消融肿瘤时凝固性坏死的范围和程度,优化 HIFU 辐照剂量学参数。Zou 等^[10]在辐照功率和时间相同的情况下,观察比较 HIFU 分别用曲线闭环扫描和直线扫描 2 种辐照方式杀伤细粒棘球蚴包囊效果,结果显示直线扫描方式效果优于曲线闭环扫描方式。缪继东等^[11]采用双向辐照模式(两个聚焦超声换能器对向排列)与单向辐照模式(单一换能器,相对侧安装金属反射板)分别辐照离体牛肝,结果显示在相同的辐照功率和时间下,均造成预定靶区牛肝产生凝固性坏死,但双向辐照模式产生贯通性凝固型坏死,单向辐照模式形成锥形坏死形状,且前者坏死体积大于后者,表明 HIFU 双向辐照模式优于单向辐照模式。Zhou 等^[12]研究发现传统扫描模式在治疗肿瘤过程中,超声波能量被组织吸收转化为热能,迅速使组织发生不可逆性坏死的同时,热能也向周围扩散,与温度正常的组织(室温或体温)之间存在温度梯度,称之为热扩散效应。由于治疗区域附近的热扩散,每个治疗点的实际损伤尺寸在治疗过程中会逐渐增大,可导致起始治疗点治疗不足,而后续治疗点消融过度。为了尽可能快地消融肿瘤体积,同时将邻近组织的温度保持在安全阈值(42°C)以下,Zhou 等^[12]研究辐照路径对整体热损伤的影响,其保持辐照参数一致,分别在凝胶体模与离体牛肝中采用从中心向外和从外至中心两种螺旋辐照方式与传统的点-线-面辐照方式进行对比,结果显示虽然新的辐照方式能产生更均匀的坏死,但

在凝胶体模中所产生的坏死面积分别为 $(27.5 \pm 12.3)\text{mm}^2$ 和 $(65.2 \pm 9.6)\text{mm}^2$ 明显小于传统扫描路径的 $(92.9 \pm 11.8)\text{mm}^2$ (P 均 < 0.05),在离体牛肝中也出现了相似结果热扩散。提示优化扫描路径和动态调整参数有利于产生更均匀、更完整的损伤,从而使 HIFU 消融更安全、高效,且并未明显增加治疗时间。

总之,上述研究通过改变 HIFU 扫描路径的方式对组织进行辐照,未缩短辐照总时间,在形成的坏死体积及形态上表现不一,新的扫描路径优势不明显。

2.2 “二次”消融模式 在治疗体积较大的肿瘤或浅部肿瘤时,若一次性给予足够剂量的超声波进行辐照,容易造成 HIFU 声通道内组织和邻近周围组织或器官的损伤。张奕等^[13]将 45 只 VX₂ 肝肿瘤兔随机分为 3 组:A 组第 1 天进行一次性辐照消融;B 组第 1 天先进行 1 次低剂量辐照,然后于第 2 天辐照消融(2 次辐照组),C 组于第 3 天进行辐照消融。结果显示,B 组能达到 A 组、C 组相同的辐照效果,虽然总辐照时间差异无统计学意义,但 B 组单次辐照时间、皮肤红斑发生率及能效因子均低于 A、C 组,差异有统计学意义。间隔 24 h 的两次低剂量辐照能达到一次性大剂量辐照消融的效果,且操作简单、安全性更高。考虑可能是第 1 次低剂量辐照后,靶组织发生损伤、水肿、炎性变、血管损伤等,导致组织自身声环境发生改变,有助于声热转换或能量沉积等。但该方法仍处于基础研究阶段。

2.3 三维表面或周边消融模式 HIFU 在治疗体积较大的肿瘤或深部肿瘤时,治疗时间过长、辐照剂量过大、造成治疗效率低下和医疗成本增加。Bu 等^[14-15]根据恶性肿瘤边缘生长旺盛、血供丰富,而肿瘤内部常因灌流不足导致缺血缺氧,发生不同程度坏死的特点,针对大体积肿瘤,提出了“周边三维表面消融”模式,即不辐照肿瘤内部,而在肿瘤组织周边形成 1 个完整的凝固性坏死带,造成肿瘤组织内部继发性缺血、缺氧性坏死。并在离体牛肝及灌注猪肝中成功建立了“削苹果皮式”的三维表面消融模式,证明了形成包裹整个靶区的完整凝固性坏带的可行性,且通过传统的完全消融模式比较,三维表面消融模式能缩短总辐照时间、减少总辐照能量,有望提高 HIFU 消融大体积肿瘤的治疗效率及临床安全性。这种模式是针对恶性肿瘤的自身生长特点提出的,也是物理方法治疗肿瘤的首次尝试,目前仍处于离体实验阶段。在活体中,如何实现完整的周边封闭式消融、中心部位未给予辐照区域组织是否毁损及其转归等问题仍不明确,还有待深入

探讨。

2.4 “帽式”消融方法 HIFU 焦域中心温度 $>60^{\circ}\text{C}$ ，与周围组织存在温差，超声产生的热能会向周围组织扩散，那么一定存在一个温度介于 $42\sim 60^{\circ}\text{C}$ 的区域 (42°C 为正常组织温度的安全阈值)^[12]，该区域内的能量对组织的损伤部分可逆。但是，临床治疗肿瘤时常为多个点叠加，能量也会进行叠加，最终可能造成非靶区的正常组织产生不可逆性坏死。在临床治疗中会出现不良反应或并发症，如 HIFU 治疗时常出现焦域近场声通道内组织烧(烫)伤及邻近器官或组织损伤^[16-17]。许永华等^[18]观察到 HIFU 辐照靶组织时，焦域近场声通道内组织温度随 HIFU 辐照时间和累积能量持续增加而升高，并呈锥形面向声源方向的焦域近场明显扩展。基于上述情况，陈飞等^[19]针对良性肿瘤或形态规则的肿瘤，提出了“帽式”消融方法，即在靶组织距离换能器最深部给予超声能量辐照，通过不同的组合方式，使焦域外近声场内部分能量进行有效连续叠加，提高其温度，达到消融组织的目的。并在健康兔肝脏内成功建立了“帽式”消融模式，证实其能缩短治疗时间，减少能量的过度累积及不良反应。这种方法首次在活体内进行了尝试，并取得良好的效果。但其辐照剂量和时间组合、坏死体积和形态变化规律随辐照能量、面与面之间夹角变化的关系，有待更充分的数据支撑。

2.5 增效物质或增效剂 随着对 HIFU 空化效应研究的深入，张丽琼^[20]认为空化效应在 HIFU 消融肿瘤过程中起着重要的作用，希望通过提高 HIFU 治疗过程中的空化效应，以增效 HIFU。微气泡是一种高声阻抗的物质，有利于空化效应的发生和将声能转化为热能。Luo 等^[21-22]均采用超声微泡造影剂声诺维联合 HIFU 和单独 HIFU 分别辐照兔 VX₂ 肝癌模型，结果显示联合声诺维组的辐照时间明显缩短，HIFU 辐照能量更低，损伤肿瘤体积、损伤效率明显高于单纯高强度聚焦超声辐照组。也有研究^[23-24]采用高分子纳米材料包裹液气相变物质，制成相变型纳米微球，在离体或活体实验中，采用 HIFU 辐照靶区组织，使液态物质变成气相。证实其能增强 HIFU 对组织的生物学效应，降低 HIFU 辐照能量和时间。另外，还可通过改变肿瘤组织的声学特性，增强声吸收性能以及通过药物协同作用^[25]增效 HIFU。Zhang 等^[26]采用高分子材料聚乳酸-羟基乙酸共聚物 [Ploy (lactic-co-glycolic acid), PLGA] 包裹化疗药物氨甲蝶呤 (methotrexate, MTX)，并在纳米微球表面结合主动分子靶

向单克隆抗体 (mAbHLA-G)，制备出载 MTX 的高分子纳米微球造影剂。通过 HIFU 辐照人绒毛膜癌裸鼠模型发现，该造影剂能显著改变声学环境、提高 HIFU 消融效率，且在 HIFU 辐照后，可促进造影剂中 MTX 的定点释放，从而杀死残余癌细胞。Zhang 等^[27]采用高吸水性树脂 (superabsorbent polymer, SAP) 联合 HIFU 体外辐照棘球蚴原头蚴，结果表明 SAP 能提高 HIFU 能量的沉积，升温效应明显。

联合增效物质或增效剂是提高 HIFU 效率最常用的方法，但是其安全性、靶向性难以控制，大部分仍处于动物研究阶段。

3 现状与展望

HIFU 治疗肿瘤技术虽已用于临床十余年，疗效肯定。但仍存在治疗体积较大肿瘤时时间长、声热转换效率不高、超声波在体内衰减大、不良反应时有发生等诸多问题。因此，对 HIFU 治疗的方法学及增效剂的研究已成为学者关注的热点，只有上述问题逐一解决，才能使 HIFU 技术更为安全、高效、快捷地用于肿瘤的临床治疗。

[参考文献]

- [1] Hsiao YH, Kuo SJ, Tsai HD, et al. Clinical application of high-intensity focused ultrasound in cancer therapy. *J Cancer*, 2016, 7 (3):225-231.
- [2] Marinova M, Rauch M, Schild HH, et al. Novel non-invasive treatment with high-intensity focused ultrasound (HIFU). *Ultraschall Med*, 2016, 37(1):46-55.
- [3] Peek MC, Ahmed M, Douek M. High-intensity focused ultrasound for the treatment of fibroadenomata (HIFU-F) study. *J Ther Ultrasound*, 2015, 3:6.
- [4] Wang ZB, Wu J, Fang LQ, et al. Preliminary ex vivo feasibility study on targeted cell surgery by high intensity focused ultrasound (HIFU). *Ultrasonics*, 2011, 51(3):369-375.
- [5] Wu F, Wang ZB, Cao YD, et al. "Wide local ablation" of localized breast cancer using high intensity focused ultrasound. *J Surg Oncol*, 2007, 96(2):130-136.
- [6] Yu T, Fu X. Extracorporeal ultrasound-guided high intensity focused ultrasound: Implications from the present clinical trials. *Scientific World Journal*, 2014:537260.
- [7] Yu T, Luo J. Adverse events of extracorporeal ultrasound-guided high intensity focused ultrasound therapy. *PLoS One*, 2011, 6 (12):e26110.
- [8] Yu T, Fan X, Xiong S, et al. Microbubbles assist goat liver ablation by high intensity focused ultrasound. *Eur Radiol*, 2006, 16 (7):1557-1563.
- [9] Peng S, Zhang L, Hu L, et al. Factors influencing the dosimetry

- for high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids: A retrospective study. *Medicine*(Baltimore), 2015, 94(13):e650.
- [10] Zou X, Wang J, Zhao H, et al. Echinococcus granulosus: Protoscolicidal effect of high intensity focused ultrasound. *Exp Parasitol*, 2009, 121(4):312-316.
- [11] 缪继东, 伍烽, 王济明. 聚焦超声辐照方式对离体牛肝损伤的影响. *重庆医科大学学报*, 2011, 36(4):394-397.
- [12] Zhou Y, Kargl SG, Hwang JH. The effect of the scanning pathway in high-intensity focused ultrasound therapy on lesion production. *Ultrasound Med Biol*, 2011, 37(9):1457-1468.
- [13] 张奕, 邹建中, 马闻, 等. 两种方式高强度聚焦超声 2 次辐照兔肝移植瘤的比较. *中国医科大学学报*, 2010, 39(2):92-94.
- [14] Bu R, Yin L, Yang H, et al. Tissue ablation accelerated by peripheral scanning mode with high-intensity focused ultrasound: A study on isolated porcine liver perfusion. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 39(8):1410-1419.
- [15] 银丽, 邹建中, 伍烽, 等. HIFU 三维周边式辐照阻断离体灌注猪肝局部血供的可行性. *中国介入影像与治疗学*, 2013, 10(2):65-68.
- [16] 杨武威, 祝宝让, 李静, 等. 超声消融治疗子宫肌瘤的近期并发症及其影响因素分析. *中华妇产科杂志*, 2010, 45(12):913-916.
- [17] Alkhorayef M, Mahmoud MZ, Alzimami KS, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) in localized prostate cancer treatment. *Pol J Radiol*, 2015, 80:131-141.
- [18] 许永华. MRI 引导、监测和评估 HIFU 治疗子宫肌瘤研究. 重庆: 重庆医科大学, 2014:40-48.
- [19] 陈飞, 耿聪, 王琦, 等. HIFU“帽式”消融方法的可行性研究. *中国介入影像与治疗学*, 2015, 12(12):768-772.
- [20] 张丽琼. 肝癌高强度聚焦超声消融的增效方法. *临床超声医学杂志*, 2013, 15(11):778-780.
- [21] Luo W, Zhou X, Ren X, et al. Enhancing effects of SonoVue, a microbubble sonographic contrast agent, on high-intensity focused ultrasound ablation in rabbit livers in vivo. *J Ultrasound Med*, 2007, 26(4):469-476.
- [22] 计晓娟, 李锦青, 邹建中, 等. 超声造影剂联合高强度聚焦超声损伤兔肝 VX2 移植瘤的可行性研究. *中国医学影像技术*, 2006, 22(7):1006-1008.
- [23] Moyer LC, Timbie KF, Sheeran PS, et al. High-intensity focused ultrasound ablation enhancement in vivo via phase-shift nanodroplets compared to microbubbles. *J Ther Ultrasound*, 2015, 3:7.
- [24] Hamano N, Negishi Y, Takatori K, et al. Combination of bubble liposomes and high-intensity focused ultrasound (HIFU) enhanced antitumor effect by tumor ablation. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(1):174-177.
- [25] You Y, Wang Z, Ran H, et al. Nanoparticle-enhanced synergistic HIFU ablation and transarterial chemoembolization for efficient cancer therapy. *Nanoscale*, 2016, 8(7):4324-4339.
- [26] Zhang X, Zheng Y, Wang Z, et al. Methotrexate-loaded PLGA nanobubbles for ultrasound imaging and synergistic targeted therapy of residual tumor during HIFU ablation. *Biomaterials*, 2014, 35(19):5148-5161.
- [27] Zhang J, Ye B, Kong J, et al. In vitro protoscolicidal effects of high-intensity focused ultrasound enhanced by a superabsorbent polymer. *Parasitol Res*, 2013, 112(1):385-391.

文章题名要求

▲题名应以简明、确切的词语反映文章中最重要、最特定的内容,要符合编制题录、索引和检索的有关原则,并有助于选定主题词。

▲中文题名一般不宜超过 20 个字,必要时可加副题名。

▲英文题名应与中文题名含义一致。

▲题名应避免使用非公知公用的缩写词、字符、代号,尽量不出现数学公式和化学式。