

癌症声动力治疗装置的研究进展

王梦玄¹, 梁晓龙^{2*}, 陈敏¹, 张妮丝¹, 戴志飞^{1*}

1. 北京大学工学院生物医学工程系, 北京 100871;

2. 北京大学第三医院超声科, 北京 100191

* 联系人, E-mail: xiaolong_liang@bjmu.edu.cn; zhifei.dai@pku.edu.cn

2017-09-13 收稿, 2017-10-20 修回, 2017-11-01 接受, 2017-11-24 网络版发表

国家重大科研仪器研制项目(81727803)、国家重点研发计划纳米科技专项(2016YFA0201400)和国家自然科学基金(81230036)资助

摘要 声动力治疗是在光动力治疗基础上发展起来的一种新型癌症无创治疗技术, 相对于光动力治疗具有无创、穿透性强、特异性好、安全性高等诸多优点. 声动力治疗利用声敏剂与氧在超声作用下产生具有生物毒性的活性氧, 起到杀伤肿瘤细胞的作用, 但其具体作用机制还在进一步的研究中. 声动力治疗目前在治疗超声参数设置、肿瘤定位及定点治疗、温度监测以及活性氧检测等方面还存在诸多问题. 为使声动力治疗方法在科研和临床应用中得到更好的效果, 科学合理的声动力治疗装置是不可或缺的. 目前声动力治疗大多采用具有普适性的超声治疗仪, 缺乏针对性. 因此, 根据声动力治疗的特点改进已有的超声设备, 或设计专用的声动力治疗装置有利于更好地监测和调控声动力治疗过程, 使声动力治疗得到更加稳定可靠的效果, 推动其在科研和临床中的应用. 本文从上述声动力治疗中存在的问题出发, 介绍了声动力治疗装置的关键结构及其技术发展, 对声动力治疗装置的研究现状进行了分析和展望.

关键词 声动力治疗装置, 超声参数, 声敏剂筛选, 治疗定位, 温度监测, 活性氧浓度检测

癌症已成为威胁人类生命和健康的主要疾病之一, 如何治疗癌症是全世界一直关注的重要课题. 在癌症治疗的众多方法中, 声动力治疗(sonodynamic therapy, SDT)是一种特异性和选择性杀伤肿瘤组织的无创新型治疗手段, 近年来已引起越来越多专家学者的兴趣^[1], 在生物医学领域具有广阔的应用前景.

SDT是在光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)的基础上发展起来的新型治疗手段, 它利用超声波对生物组织有较强的穿透能力, 尤其是聚焦超声能够无创地将声能聚焦于深部组织, 激活一些声敏药物产生抗肿瘤效应^[2], 与PDT有相似的治疗机理. 相对于PDT, SDT除了通过超声波激发声敏剂产生活性氧物质(reactive oxygen species, ROS)杀伤癌

细胞外, 还利用了超声波的空化效应介导产生杀伤癌细胞的自由基^[3]. 其具体的作用机理仍在进一步探索中, 主要包括声致发光、高温分解等假说^[1]. 与PDT相似, SDT也需要3个基本条件, 即低强度超声、氧和声敏剂.

SDT和PDT作为癌症治疗的新技术, 在治疗过程中能够诱导肿瘤细胞凋亡, 具有毒性低、恢复快、可重复性好、选择性和适应性强等优点. SDT相对于PDT也具有诸多优势. 首先, 超声能够直接穿透人体组织, 到达相对较深的肿瘤部位, 无需PDT治疗中的内镜和穿刺导入光纤等微创或有创操作, 因此可以实现某些深部肿瘤的无创治疗. 其次, 由于PDT大多使用可见光照射, 在组织中衰减较快, 限制了穿透深度; 且光在组织中传播时易产生散射, 使到达靶组织

引用格式: 王梦玄, 梁晓龙, 陈敏, 等. 癌症声动力治疗装置的研究进展. 科学通报, 2018, 63: 266–282

Wang M X, Liang X L, Chen M, et al. Advances in equipment for tumor sonodynamic therapy (in Chinese). Chin Sci Bull, 2018, 63: 266–282, doi: 10.1360/N972017-00931

的光强大大降低,因此更加适合于浅表肿瘤的治疗或作为手术的辅助手段^[3];相对而言,超声波在生物组织中具有更强的穿透能力,低频超声在软组织中甚至可以穿透几十厘米的深度^[4];且不同频率和强度的超声可以产生不同的治疗效应,因此通过控制超声波束聚焦于特定肿瘤部位,可以使SDT对深层肿瘤的定点治疗具有更好的效果。另外,由于超声技术已经被广泛应用于临床诊断和治疗中,因此在安全性、成本和技术方面相比PDT也更具优势。

虽然研究人员已对SDT治疗进行了大量研究,但目前还有诸多问题亟待解决,包括人体实验模型的建立、聚焦超声源的研制以及与成熟的成像手段相结合等^[2]。设计和研发针对SDT的专用装置和仪器有助于其中很多问题的解决。本文将对SDT装置所需解决的关键问题、研究现状和临床应用、以及未来的发展趋势等方面进行分析与总结。

1 SDT装置的关键问题及技术

1.1 超声参数及其设置

SDT中治疗所用超声的能量和频率等参数的选择对治疗效果起到关键作用,因此针对SDT治疗效果与超声参数的关系,各研究团队都进行了大量的实验。这些研究有利于SDT装置搭建中对超声输出剂量的确定和调整,使SDT装置能更好地应用于临床治疗中。

超声热疗等早期的超声治疗技术通过高强度聚焦超声(HIFU)对靶组织进行定点加热来达到治疗目的。而SDT损伤癌细胞是通过低强度超声对组织的空化效应,以及激活声敏剂产生声化学效应,因此为了产生适量ROS诱导靶细胞凋亡并保护周围正常细胞不受伤害,一般采用低强度聚焦超声(LIFU)^[1]。

目前,SDT实验常用超声波频率为150 kHz~2.0 MHz,常用的照射剂量为2~3 W/cm²,照射时间为60 s~30 min不等^[1]。但SDT治疗的最佳超声参数还与声敏剂种类、动物模型和组织类型相关,需在统一条件下进行大量的实验分析加以确定。已有很多体内和体外实验研究证明,在相同的辐射剂量下,复频超声比常规单频超声能引发更强的空化效应,增强SDT效果^[5]。Kawabata和Umemura^[6]研究了二次谐波叠加的超声辐射对声化学效应的促进作用和在肿瘤SDT中的增强作用^[7~9]。他们还研究了基波与二次谐

波的相对相位对空化作用的影响,结果发现在不大于 0.5π 的相位间隔和不少于30 ms的移位间隔时间对于诱导空化效应是十分有效的^[10]。同时,复频超声叠加产生的声散射现象使频谱更加丰富,从而能增强超声空化效应,这也对SDT的超声参数优化提供了更多的选择^[11]。

SDT中超声分次照射的效果以及超声场类型方面也有诸多研究。Barati和Mokhtari-Dizaji^[12]研究发现双频超声进行分次SDT治疗效果比单次照射治疗更佳。Alamolhoda和Mokhtari-Dizaji^[5]更加细致地通过对对照试验研究了利用双频超声分次照射和重复照射的效果,发现同一超声剂量重复治疗相比单次治疗能有效延迟肿瘤生长。但与多次重复的超声剂量治疗相比,由于分次照射的间隔期间肿瘤中氧浓度出现回升,因此这种分次照射在抑制肿瘤生长速度方面更加有效。超声连续波模式和脉冲波模式也对超声空化效应有很大影响。研究表明,具有一定占空比脉冲超声场,空化效应要远远强于连续超声场^[13,14]。但Barati等人^[15]通过实验得出了与之相反的结论,他们认为这是由于他们在研究中采用的低功率密度超声场刚刚达到空化阈值,导致空化泡数量减少,空化活动减弱。Secomski等人^[16]进行了体外实验,利用细胞培养微孔板和相应实验装置,对比了在一定发射强度和照射时间超声驻波/多次反射场和超声自由场环境中,胶质瘤细胞存活率。实验结果显示,相同存活率下,驻波/多次反射场的发射强度和照射时间大大低于自由场;因此在体组织利用超声驻波/多次反射场能够实现组织温度水平的超声治疗,这有可能进一步降低组织过热的风险。

从这些研究可以看出,SDT中超声参数的选择依赖于众多复杂因素。因此,为了使SDT适应不同的科研和临床需求,SDT装置应能够精确提供多种功率和频率的治疗超声,并能灵活调节和控制所需超声的输出时间、照射间隔等参数,这也是声动力治疗装置中的基本组成功能。

1.2 超声波照射定位

由于声波波长是光波波长的数倍,因此声波的散射和衍射效应较光波更为显著。这些特性使SDT精准定位受到限制,病变组织周围的区域也容易受到超声照射的影响,对正常组织产生损伤。SDT的精确定位和定点治疗主要依靠聚焦超声和成像技术。

1.2.1 聚焦超声及探头设计

HIFU利用聚焦方法将大面积辐射元件换能器所发出的声能会聚于某个小区域,使局部声压达到几十MPa以上^[17].其在聚焦区域的作用通过热效应来实现,且不会对区域外的组织造成损伤;LIFU则是利用比HIFU低的超声强度照射聚焦区域,它借助超声与生物组织之间的物理化学效应而非热效应杀伤靶组织处的癌细胞.因此在SDT中一般将LIFU作为超声源,从而实现对靶组织的精确定点治疗.

聚焦超声的SDT探头的设计对于临床治疗的效果十分关键,因此需要针对肿瘤的分布和治疗区域的体积和结构设计不同的探头,以适应不同实验和治疗需要.由于LIFU和HIFU在聚焦性方面具有相似性,因此,SDT治疗探头可以利用或借鉴已经发展相对成熟的HIFU探头.目前HIFU系统既可以基于单个聚焦换能器,通过凹形声透镜等实现声学聚焦;也可以使用多阵元或相控阵换能器,利用收发回路中的延时线路实现电子聚焦.单个聚焦换能器结构简单,但需要通过对换能器进行机械平移来扫描靶组织,延长了临床治疗时间^[18].而使用相控阵换能器^[18]则可以通过调整探头阵列中各个阵元发射与接收的微小时间延,使之干涉叠加形成所需波阵面,获得理想的发射能量;相控阵换能器能通过电学手段精确而快速地调整聚焦范围、位置和大小,但也因此增加了声场的复杂性和成本.因此也有很多学者从超声相控阵换能器的理论分析、结构设计、控制算法等方面进行了诸多研究.

在SDT过程中,人体内传播介质声阻抗的不均匀性,导致超声传播损失,因此外部聚焦超声源在人体内的传播深度是有限的,在较深部位不容易获得足够的照射强度,在这一情况下可使用介入式超声探头.Yasui等人^[19]设计了介入式体内超声探头,利用内窥镜或气囊导管装置将超声源送入治疗部位附近.探头的末端是一个凹面压电换能器,可以发射聚焦超声,在体内实现定点的超声治疗.这一装置可以减小照射剂量,避免对正常组织的影响.实验证明这种复极化的压电换能器能够成功产生三维方向上功率密度更高的聚焦超声.除了上述内窥镜式微型超声探头,基于微机电(MEMS)技术的微加工超声换能器也是介入式超声探头的新形式.Siu等人^[20]通过实验论证了微型超声换能器在SDT中的可行性.他们使用5 mm×5 mm微型换能器发射脉冲超声波,以阿

霉素作为声敏剂,初步探索了利用MEMS微型超声换能器进行SDT的可能性以及所需超声强度.微加工超声换能器与传统超声换能器相比具有制造精度高、易于与人体声阻抗匹配的优势,因此有望应用于SDT中,以实现更加精准的定位治疗^[20,21].

聚焦超声探头通常是球面弯曲的,可以使其在几何焦点处会聚高强度的超声能量,这些换能器也常与不同的成像定位技术配合进行设计.为了实现治疗过程中的实时成像,聚焦超声换能器通常与超声成像换能器集成为一体^[22].实际在超声成像引导的HIFU中,超声图像探测器通常位于HIFU换能器球形曲面的顶点^[18,23,24].由于常规的超声成像探头一般与人体直接接触,因此这种球面HIFU中图像探测器的位置可能会导致图像质量退化;若使该图像探头可以上下移动,也可能会干扰治疗超声波束的传播^[23].Son等人^[23]设计的新型平面相控阵HIFU换能器,HIFU的换能器阵列位于倾斜的锯齿形平面上,并能在换能器轴线上形成单个几何焦点,通过这种措施减小了图像探测器与成像部位之间的距离,减轻了球面HIFU换能器导致的图像退化现象.

为了在声动力肿瘤治疗系统中根据需要发射多种频率聚焦超声,也需要设计多频率聚焦超声换能器.目前宽频超声换能器大多利用复合压电材料制作,这种方式成本高,工艺复杂.多频率聚焦超声换能器也可通过多种窄频压电晶体在换能器中进行空间排布来实现^[22].这样形式的宽频聚焦超声换能器在同一个半球冠同一平面位置等距离嵌入多组发射不同频率超声波的压电晶体,形成复合频率超声波或多频率超声波的不同组合;或者在同一半球冠同一平面位置等距离排列多个自聚焦或声透镜聚焦的聚焦超声换能器,使不同频率聚焦超声通过球冠实现二次超声聚焦^[25].

1.2.2 成像引导定位

目前已有商业化的HIFU装置应用于临床肿瘤治疗中.在临床治疗中磁共振成像(MRI)、计算机断层扫描(CT)和超声诊断成像常被用于引导HIFU进行定位治疗^[26,27],这些诊断成像方法同样也可以用于SDT中的诊断和引导.MRI,CT分辨率高,MRI引导的HIFU还可以精确提供靶区域的温度信息,但二者成像断面比较固定,图像只能以几秒钟一次的速度获取,不能进行实时测量,同时成本较高^[26,27].而基于超声的成像方式虽然在图像质量和温度测量方面不

及MRI,但成本低,可以比较方便地进行实时监测^[23]。虽然目前只有MRI已用作临床治疗期间图像引导的标准技术^[28,29],但对于未来集成化的SDT装置而言,超声成像的兼容性比MRI更有优势。

利用超声成像对超声治疗进行引导和监测所遇到的最大挑战是它在成像过程中会受到治疗超声波束的干扰。Vaezy等人^[30]通过二者的同步触发解决了这一问题,形成了HIFU治疗期间的实时成像引导系统。Jeong等人^[22]则是对成像换能器获取的成像信号进行软件上的脉冲压缩结合陷波滤波方案,并设计了合适的HIFU/成像换能器。结果表明该方法处理后的混合信号中的HIFU干扰明显降低,同时保持了原始成像信号的强度。另外,针对常规B模式超声受到的干扰问题,Wu等人^[31]选择利用这一干扰而不是消除它。他们利用了HIFU与成像超声信号之间的相互作用来判断焦点位置。与偏焦时相比,当B超图像平面与HIFU焦平面一致时,干扰信号获得最大程度的会聚和加强。而这一干扰信号也与二者之间的角度有关。利用这一特性可以获得预测焦点,用3.5 MHz HIFU进行实验得到的预测焦点精度在1.0 mm内。

随着电子技术与计算机技术的不断发展,超声成像技术目前已经在很大程度上实现数字化,在超声成像信号的收发与处理中,包括数字波束形成、数字编码激励技术、自适应图像处理技术、空间复合成像在内的数字信号处理技术也使超声成像在探查深度和图像质量方面不断提高。而扩展视野成像、三维超声成像等技术则扩大了成像范围,丰富了结构成像的信息。这些技术都有可能应用于SDT中,对提高肿瘤定位的精确度和准确性起到重要作用^[32,33]。

近年来,谐波成像技术也成为了超声诊断中一种高质量的成像方式。不同于传统超声影像设备利用超声回波中的基波成分成像,谐波成像技术利用回波的高次谐波成像。它主要包括了组织谐波成像即自然形成的谐波成像和造影剂谐波成像。由于谐波分量的衰减只在回程中发生,因此具有较少的衰减,有利于提高较深部位的成像质量;同时,谐波也可以有效减少基波在发射和传播中产生的各种伪像。因此,谐波成像在超声诊断成像中具有很大的优势。而超声造影剂则是通过改变所在组织的声学特性来改善图像质量。造影剂微泡可以增强组织的背向散射信号,并在声压的作用下通过压缩膨胀运动产生丰富的二次谐波信号,显著提高了图像对比度和清

晰度,有利于医生进行更加准确的诊断^[33~35]。

在超声成像中,传统的脉冲回波B型超声可以提供良好的解剖信息,并能在HIFU焦点位置提供超声作用下组织高回声区域的信息,与HIFU具有较好的兼容性,但不能实现病变范围的定量描述^[36]。因此也有研究团队^[37]利用已有的B超引导超声治疗装置,将彩色多普勒成像方式加入到系统中实现了图像信息的优化和补偿。新型生物医学成像技术的发展也为SDT的定位提供了新的方法。光声(photoacoustic, PA)成像利用近红外脉冲激光照射到生物组织产生超声信号进行成像,这一光声信号携带了组织光吸收信息,通过超声波传感器探测这一光声信号即可获得生物组织信息。光声成像能够实时评估温度变化和组织状态,并可与常规的超声技术如多普勒成像结合来评估组织区域的关键结构^[36]。这些传统和新型成像技术的结合可以为SDT提供更加准确可靠的定位信息,是有效实施SDT的前提。

在SDT治疗过程中,为保证超声能够准确照射肿瘤,除了需要精确知道肿瘤位置,还需要准确进行聚焦超声焦点定位,通过二者位置的比对,可以使超声焦点准确作用于肿瘤部位。已有研究通过声辐射力弹性成像进行超声作用位点的监测。声辐射力弹性成像是一种超声弹性成像。超声弹性成像是基于不同组织之间硬度或弹性模量的差异进行成像;它通过施加应力引发组织运动变形采集超声信号,根据弹性理论重建弹性模量进行成像^[38]。而声辐射力弹性成像则是通过体外用于治疗的聚焦超声束产生的声辐射力使组织发生微小位移或变形,并利用超声弹性成像的原理获得组织的应变分布^[38]。其主要谐波运动成像(harmonic motion imaging, HMI)^[39]、声辐射力脉冲成像(acoustic radiation force impulse imaging, ARFI)^[40]和剪切波弹性成像(shear wave elastic imaging, SWFI)^[41]等几种不同类型。目前已有很多学者利用声辐射力成像技术,通过对肿瘤热疗中热损伤区的硬度变化的检测,对肿瘤位置和大小进行研究^[42~44],结果表明声辐射力弹性成像能够监测HIFU治疗过程中的照射部位及其损伤程度。同时,利用声辐射力作用下组织位移与超声作用点的相关性,也可以确定超声波焦点位置。Anand和Petrizzello^[45]发明的高强度聚焦超声波束追踪引导系统利用ARFI的成像处理方法,在HIFU照射前后获取超声脉冲回波数据,通过检测最大组织位移点来确定超声波焦点

位置. Han等人^[46]通过HIFU探头发射调幅超声波,使组织产生谐波运动,利用HMI方法搭建一维(1D)和二维(2D)焦点定位系统,获得不同轴向深度组织做谐波运动的位移峰峰值,获取的最大值区域即为焦点作用区域;经过与热消融后的组织损伤区进行对比,该方法搭建的2D焦点定位系统对焦点定位的准确性具有统计学意义. 通过这些焦点获取方法可在治疗前获得超声治疗波束的照射位点,再进一步与B型超声图像等进行融合,可方便及时规划照射方案,调整探头位置,使超声治疗准确作用于靶组织.

MRI同样也为聚焦超声焦点定位提供了可靠手段. 磁共振声辐射力成像(MR-ARFI)将MRI用于聚焦超声对组织产生的声辐射力进行探测成像. Mcdan-nold和Maier^[47]在2008年首次将磁共振成像引入到声辐射力成像中,形成MR-ARFI成像方式,证明了利用磁共振成像脉冲序列检测低功率超声脉冲引起的组织微小位移的可行性. 随后,经过数年的研究,已有多种不同的磁共振脉冲序列和MRI成像方式被应用于MR-ARFI的实验研究中,使其在成像速度、灵敏度等方面都有了很大的提升^[48-50]. 由于MR-ARFI所需聚焦超声脉冲信号时间短(毫秒级),不易在组织内产生热量沉积^[50],更适合于声动力治疗中超声剂量的需求;且磁共振信号采集与HIFU脉冲相互独立,不会互相干扰,因此MR-ARFI已发展为一种重要的聚焦超声焦点定位方法^[50].

以上不同的成像方式具有不同的成像原理和特点,声动力治疗装置中肿瘤定位成像与聚焦超声治疗焦点定位成像的融合,将使聚焦超声更精确地作用于肿瘤部位,从而使SDT在科研与临床应用中能更精准定位于肿瘤并有效杀伤癌细胞.

1.3 声敏剂筛选

声敏剂是SDT中的一个重要组成部分,因此,能否筛选出安全高效的声敏剂,直接影响到SDT在临床的推广和应用. 理想的声敏剂能够选择性地聚集于肿瘤部位,在未经超声波照射时无细胞毒性,只有在富集有声敏剂的肿瘤部位进行超声辐照时,才会对肿瘤细胞起到强杀伤作用. 同时在正常组织中的声敏剂应能够快速清除,不会对身体造成损伤,具有很好的安全性.

目前研究中常用的声敏剂沿用了卟啉(porphyrin)及其衍生物等第一代光敏剂,如: 血卟啉(Hp)^[51]、原

卟啉(PpIX)^[52]、血卟啉单甲氧醚(HMME)^[53]等. 已有很多实验证明这些光敏剂在超声激活下也会产生ROS,从而对癌细胞具有很强的杀伤作用^[54]. 作为第一代光敏剂,卟啉及其衍生物的光毒副作用较强、对细胞的选择性较差,因此在临床实际应用中存在诸多缺陷,临床常用于研究的还有二氢卟吩^[55]、酞菁^[56]等光敏剂,它们的光毒副作用下降,活性和选择性则得到了很大的提高^[57]. 玫瑰红等氧杂蒽酮类化合物^[58]在合适的聚焦超声作用下也会产生细胞毒性损伤癌细胞,但它在肿瘤组织中的积蓄浓度不高,限制了进一步的临床应用^[1]. 另外,一些抗癌药物和化疗药物如阿霉素^[59,60]等也具有声敏性,超声照射下可提高肿瘤细胞对化疗的敏感性,增强其对肿瘤细胞的杀伤作用,用于SDT联合化疗具有一定的优势^[54,61].

传统的有机声敏剂大多水溶性较差,存在生物利用度低、稳定性和特异性差等问题,将声敏剂制成脂质体制剂,或利用纳米技术形成纳米粒子可以改善这些不足,增强SDT效果^[57]. 最近的纳米医学研究表明纳米粒子可以增强多种治疗模式的效果,例如,玫瑰红(RB)衍生物与果聚糖(CS)自组装形成复合纳米粒子^[62]可以在肿瘤处被动靶向富集. 这一复合纳米粒子可以协助声敏剂的递送,增强了细胞内的药物富集,进一步保证了SDT过程的高效性^[61]. 无机纳米粒子如TiO₂纳米粒子也具有声敏作用,其对生物系统具有化学惰性,生物安全性高,成本低,具有广泛的临床应用潜力^[61]; You等人^[63]进一步通过羧甲基葡聚糖(CMD)和多巴胺修饰合成了亲水性TiO₂纳米粒子(HTiO₂ NPs),在超声照射条件下会在肿瘤中产生ROS,能够在活体或离体条件下起到杀伤肿瘤细胞的作用;实验证明相同超声条件下HTiO₂ NPs比一般TiO₂纳米粒子能更好地抑制肿瘤的生长,相对一般TiO₂纳米粒子具有更好的稳定性. 另外,以微泡作为载体的声敏剂也能够在增强空化效应的同时,产生声致发光和温度升高现象,从而增强SDT的效果. 载氧微泡声敏剂还可以为靶组织同时供应声敏剂和氧分子,提高单线态氧(¹O₂)等ROS的产率,也能增强声敏剂的抗肿瘤效应^[61].

以上传统和新型的声敏剂都很好地推动了肿瘤SDT的发展,但由于各种声敏剂的不同特点,它们在不同超声频率和照射剂量的作用下对癌细胞的杀伤效果也不尽相同,因此,迫切需要为声敏剂药物的筛

选提供一个有效的平台,这将加速声敏剂药物的研究和开发,有助于推动SDT的理论研究和临床转化。SDT/PDT过程中声/光敏剂、氧气和声/光这3个变量间存在相互影响和制约的关系,因此对于声/光敏剂筛选装置的设计具有较高要求。目前还未有成熟的声敏剂体外筛选装置,考虑到SDT与PDT之间的相似性以及常用声敏剂与光敏剂之间的联系,声敏剂的筛选也可以借鉴光敏剂的筛选策略,例如,广泛用于药物检测的微孔板^[64]可以实现对3个变量的同时检测和定量,并具有较高的处理效率;利用微流控技术,通过微流控平台^[65-68]结合超声源的实现方法具有高通量、速度快、物耗少的特点。因此,声敏剂筛选平台的建立将会对新的声敏剂的发现和发展,以及SDT中声敏剂剂量的确定和优化产生重要意义。

1.4 温度监测

超声治疗所面对的另一个挑战是在治疗过程中的温度监测问题,因为在超声热疗和消融治疗中组织损伤范围取决于温度的变化,因此治疗中的温度监测至关重要。而对于SDT而言,它的作用机制是基于ROS和超声空化效应而非超声热效应,在SDT过程中对靶组织处的温度变化进行监控,可以有效避免对周围正常组织造成不可逆的热损伤,因此在SDT装置中加入温度监测模块也十分必要。

目前研究中多采用有创测温技术,把热电偶、热敏电阻等的温度传感器插入待测部位进行单点或多点直接测温,这种侵入式的测温方法对患者存在一定的痛苦和治疗风险,并且这些定点测量方式较难形成靶组织的全方位温度分布图像,因此癌症热疗中的无创测温成像技术已成为研究热点^[69]。红外、辐射度、电阻抗、微波、超声和磁共振成像(MRI)都是已有的无创测温手段。但目前临床治疗中只有用于皮肤等浅表组织的红外成像测温 and MRI^[70]。利用MRI能够精确获得人体横断面温度分布^[70],但MRI对温度的监测在实时性方面存在缺陷,并且仪器难移动、价格昂贵、适用患者范围受限。微波测温只适用于浅表瘤,深层分辨率较差^[69]。在SDT等癌症超声治疗过程中,为了实现无创测温,同时考虑设备规模和成本,超声测温技术是比较理想的选择,与治疗系统具有较好的兼容性。超声无创测温系统需要精确建立某种组织超声参数与温度的函数关系,这样就可以通过测量该声参数及其变化来获取组织温

度^[69]。这些声参数包括声速、声衰减特性、超声非线性参数、声强等,还有利用超声回波时移或频移的温度相关性的测温方法^[71],通过测定以上超声参数可以重建温度的二维或三维分布图。其中,通过超声回波时移的温度相关性形成二维温度分布图像的方法又称为超声热应变成像,它是利用被定向加热区域的超声组织属性的变化来实现的^[30]。当温度升高时,组织会发生扩张,导致超声波在其中的传播速度发生变化,引起散射体位置的物理和表面变化,这种特定区域散射体的时间梯度变化称为热应变,它与组织的组成和温度密切相关。在组织加热前后收集超声回波信号,通过跟踪由声速变化和组织热膨胀引起的回波时移,可以计算得到热应变^[72];根据组织应变变量在一定温度范围内近似线性的变化关系,最终标定得到组织温度的实时分布图。超声热应变成像可依据超声波速度与温度变化关系对加热区域的温度分布情况进行实时成像,在基于各种超声参数的超声测温技术中发展最为成熟,具有较高的温度分辨率和空间分辨率,能够与热电偶的测量结果很好地吻合^[73],因此它在监测超声波照射区域的温度变化方面具有一定潜力,可以指导和优化所需要的能量输送过程。

1.2.2部分中提到的超声弹性成像也可以将肿瘤的定位引导与治疗过程中的温度实时监测相结合,实现一体化的测量和监控。由于在温度变化过程中组织硬度会相应变化,因此可以利用组织的弹性系数随温度的变化关系得到温度信息^[38]。目前临床上应用的超声弹性成像主要包括基于应变的静态法和基于剪切波的动态法。静态法仅适用于浅表组织,在活体无创测温方面具有局限性。而剪切波动态法则能够实现体内监测,但对于深层组织的成像也具有一定的困难^[38]。最新研究还利用超声回波中的非线性谐波成分对组织温度进行实时无创测温。Mara-ghechi等人^[74]研究了超声背向散射信号中的谐波振幅与温度之间的关系,通过组织模型和离体生物组织实验证明,回波中的二次谐波(p2)和三次谐波(p3)振幅及其与基波(p1)振幅的比值与传播介质温度间存在函数关系,这一研究也为超声无创测温技术提供了新的思路 and 方向。

以上超声测温 and 新型超声成像技术目前大多处于理论研究和实验阶段,在临床应用方面并不成熟^[71],但随着这些技术的不断发展,它们也有希望

在SDT的科研和临床监测中发挥更大的作用。

1.5 ROS浓度监测

虽然基于超声激活药物的SDT已获得国内外研究人员的关注,但其具体的作用机制尚不十分明确。因此,在SDT应用于临床之前还需进行大量实验,通过深入研究声动力作用机制来更准确地确定超声类型及剂量,为声动力临床应用的可靠性提供理论依据。在PDT中ROS浓度的变化决定了光动力效应产生的细胞毒性以及对肿瘤细胞的杀伤作用。考虑到SDT中可能出现的相似的化学效应,在治疗装置中加入对氧浓度的监测不仅有利于科研实验中对于声动力机制的研究,也有利于在临床应用通过ROS浓度和分布实时反映声动力治疗效果,及时进行治疗参数调整,优化治疗过程。

传统的氧浓度监测方法都存在一定的局限性,如将电极或光纤传感器等嵌入组织实现测量的方式会出现信号延迟^[75,76],同时不符合无创或微创治疗的原则;通过荧光或磷光探测氧的方法,由于荧光信号在传导过程中很不稳定,因此对信号传输和探测的要求很高^[77];基于磁共振技术的氧测量方式则存在设备复杂、成本过高的缺点^[77]。在PDT中,ROS的探测大多采用间接方法,通过加入ROS探针并监测其浓度变化可间接获得ROS浓度^[78],该方法在非均匀系统中可靠性差,并且也可能会对活体组织产生毒性,因此有很大的局限性。另外, $^1\text{O}_2$ 可通过探测其自身在1270 nm波长处的发光现象来进行直接检测,但这一探测信号十分微弱,并且会受到光敏剂自身能量跃迁时产生的磷光现象的干扰^[79]。虽然针对这些探测技术出现了很多优化的探测系统,但ROS的准确探测依然是一大挑战。

针对SDT,也有许多与PDT研究类似的ROS检测方法。Sun等人^[80]设计的超声照射下细胞内ROS实时监测系统即利用了荧光分光光度计激发并探测荧光信号,获得了声动力反应过程中ROS浓度的实时上升过程。但在体内复杂的环境条件下,这一系统还不具有很好的适应性。

而在SDT中,为了充分发挥其作为无创治疗的优势,希望通过无创方式实现对包括 $^1\text{O}_2$ 在内的ROS浓度的监测。因此,对于非浅表的肿瘤治疗而言,SDT中利用光纤等获取荧光信号不是十分理想。无创氧探测方式除上文中提到的核磁共振成像技术,

还有近红外光谱成像方法。处于近红外光谱波段(700~900 nm)的光能够相对较深地穿过生物组织,而HbO₂与HbR的浓度变化可以表征组织血氧饱和度的变化,并且对应于组织的吸收光谱变化;利用这一特性,通过发射和接收到的近红外光谱的变化可以得到血氧浓度^[81]。目前近红外成像方法已在脑部血氧检测、乳腺癌筛查方面得到了应用,国内外也已经出现商业化的血氧含量检测系统^[82],但对于SDT中ROS浓度检测还未有十分成熟的研究。

类比SDT中利用激光激发荧光进行氧探测的方法,超声空化效应引起的声致化学发光也有希望发挥作用。受化学反应激发的分子产生的光辐射现象被称为化学发光,在溶液中超声空化效应导致的气泡膨胀及爆炸性塌缩也会产生光辐射,即声致发光。而声致化学发光则是由声化学反应产生的化学发光现象^[83]。目前已有基于化学发光的多种化学探针应用于在体或离体ROS探测实验。这些实验所用的不同化学探针选择性地与不同类型ROS反应发光,如: $^1\text{O}_2$, O_2^- , $\cdot\text{OH}$, H_2O_2 等,从而可以对不同类型的ROS进行检测;所激发的光波长大多位于近红外范围内,具有较好的穿透性,它们对各种ROS的检测限也有所不同^[84~89]。

已有学者将声致化学发光应用于声动力反应的研究中,例如Wang等人^[83]将MCLA这一具有 $^1\text{O}_2$ 或 O_2^- 特异性的化学发光探针,用于研究声动力反应中ROS的参与过程。而Zhen等人^[85]的实验表明特定类型的ROS浓度与化学发光强度之间存在很好的线性关系,如图1所示,这也说明了利用发光强度来探测ROS浓度的可行性。He等人^[90,91]利用FCLA作为化学发光探针研究了化学发光探针介导的声动力学肿瘤成像的方法,通过光学检测技术设计了基于声致化学发光的在体声动力学成像方法及装置,用光电倍增管(PMT)或电荷耦合元件(CCD)探测微弱的声致发光信号,经过放大送入计算机处理后得到声致化学发光图像。利用光学检测方法实现在体ROS浓度与活体生物发光成像技术在成像装置上有很大的相似之处,对于活体光学成像技术的研究主要是集中在提高成像深度和分辨率以及获取光源深度信息等方面。通过选择合理的化学发光探针和高性能的微弱光探测器,以及优化信号处理过程可以提高图像分辨率,并在一定程度上提高成像深度和成像质量。而针对发光深度信息的获取方法,生物发光断层成像是采用高灵

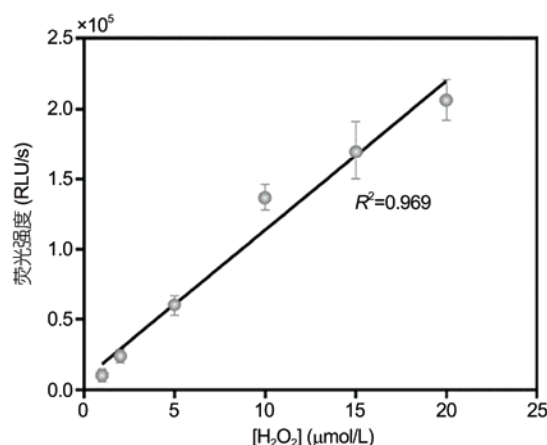


图1 一种化学探针作用下的化学发光强度与作用部位H₂O₂浓度之间的关系曲线^[85]

Figure 1 The relationship curve between the chemiluminescence intensity and the H₂O₂ concentration under the effect of certain chemical probe^[85]

敏度CCD相机获取多角度体表光分布,经过信号重建实现目标的非侵入性三维成像^[92];也有学者利用不同深度的光源在穿过组织的过程中光谱变化的不同来鉴别发光深度^[93],这样则可以通过单幅图像以及更加简单的模型和算法得到发光点的深度信息。

由以上分析可以看出,声致发光有希望通过化学发光的方式用于ROS的定量检测,实现对声动力过程的监测,同时也可以作为一种新型成像手段用于肿瘤的定位以及治疗信息的反馈,通过科学的信号处理和分析技术,在实验或治疗过程中对治疗方案进行优化,以实现治疗装置中各功能单元间的相互配合,达到更好的治疗效果。

1.6 图像融合与超声诊疗一体化

如前所述,不同类型的成像技术具有不同的成像特点,也反映了不同的结构或功能信息,因此将图像融合技术引入SDT系统将有利于综合多种图像的信息,对于指导SDT具有重要意义。目前,使用正电子发射断层扫描(PET)/CT以及单光子发射计算机断层扫描(SPECT)/CT的多模态成像技术在临床实践及医学研究中已十分常见^[94],综合多种成像方式的多模态超声造影剂的开发也促进了MRI, CT, 超声以及荧光成像等的融合研究。例如, Kang等人^[95]设计了在体超声、光声和荧光成像三模态系统,将脉冲激光发射器、超声成像换能器整合到同一手持式成像探头中,利用激光泵浦系统和超声扫描系统分别控制激

光器输出和接收处理超声回波信号;并配置机械扫描系统,可以在必要时对探头进行移动;再通过主控系统进行整体控制和处理。他们也正在开发一种基于卟啉-脂质复合体微泡的三模态造影剂,并在独立的光声/超声和荧光成像中进行了实验验证。该三模态成像系统已经被用于前哨淋巴结活检(SLNB)中^[96],实验证明超声、光声、荧光成像系统可优势互补,使SLNB的效率和有效性都得到了提高。

而针对SDT,以超声结构成像作为肿瘤定位方式,配合其他功能成像,可以使SDT中的定位信息与治疗信息得到充分的反映。在多模态医学影像中,不同成像模态间扫描平面的正确匹配往往是融合成像中需要解决的问题。因此,在两种成像系统之间加入精准的定位传感装置或保持二者空间相对位置的匹配是十分重要的,通过现有的电磁定位、GPS定位等技术可以实现空间中的成像探头照射位置的跟踪。Minami等人^[97]将B-mode超声成像系统与CT成像系统相结合,设置磁定位装置,磁传感器固定于超声换能器,实现对超声传感器与磁场发射装置相对位置的探测;通过设置CT数据与超声成像平面之间的相同参考点,建立二者坐标系间的关系,形成双模态成像系统。Curjel等人^[98]则建立了超声换能器和MRI成像面之间的空间几何关系,并利用多个参考实体进行成像平面的配准,经过超声信号低通滤波或信号交替采集减少两系统之间的干扰,实现了超声成像系统与MRI之间的融合。

除此之外,还有超声造影谐波成像与B超基波成像之间的融合研究^[99,100]、超声诊断与热应变图像的融合^[73,101]、光声成像与超声图像的融合等^[102,103],这些成像方式都是基于对接收到的超声信号进行处理,因此在成像平面标定和图像配准等方面更易于实现,将这些图像综合应用于声动力治疗系统中,也有利于在SDT中获得更加丰富的结构和功能成像信息,优化治疗参数。

超声诊疗一体化是实现精准SDT的基础。除了设计诊疗探头使诊断探头和治疗探头更好地组合,以及合理协调治疗控制系统和成像系统间的工作,SDT中声敏剂药物的递送与释放也可以与超声成像造影剂结合,使肿瘤诊断与SDT同步进行。1.2.2部分所述微泡超声造影剂已被广泛地应用于超声成像,1.3部分中也对微泡装载声敏剂进行了说明,因此,研制多功能超声微泡造影剂,使其同时实现超声造

影和治疗功能,就可以减少病人二次给药的痛苦以及药物可能引起的副作用,提高疾病的治疗效果^[34]. Zheng等人^[104]成功地将血卟啉(HP)包载于聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)微球中,在超声波作用下HP从PLGA中被连续释放出来,起到声敏剂的作用. 与游离的HP声敏剂相比,其肿瘤抑制率提高了约20%;PLGA微球也具有超声造影剂的作用,因此可以实现超声引导的SDT. Varchi等人^[105]将载有四磺酸基苯基卟啉(TPPS)的纳米粒子聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)用于SDT,并且证实了用⁶⁴Cu-TPPS和Mn(III)-TPPS适当修饰的PMMA纳米粒子分别具有PET放射示踪剂和MR成像剂的作用. 这项工作说明了同时具备诊断成像造影剂功能的声敏剂纳米粒子很有希望在临床中实现诊断成像导航下的SDT,并具有安全性和高效性. Huynh等人^[106]利用低频超声将卟啉微泡(pMB)在靶组织处击破,使pMB转换为纳米粒子,这些纳米粒子可停留在肿瘤内,由单一的超声造影剂变为三模态光声成像、超声成像、荧光成像造影剂,同时还能保留其固有的成像性能. 而转换成的卟啉纳米粒子(pNP)也可以起到光/声动力治疗和光热疗药物的作用. 其作用过程如图2所示.

目前,超声微泡介导药物靶向组织释放已成为一种重要的治疗方式,也使靶向药物治疗成为研究热点^[107],通过利用药物自身性质、对微泡进行靶向修饰,或是结合磁场等物理化学作用,使微泡能够更好地聚集于靶组织部位,用超声照射特定的部位,即可实现药物的定向释放^[108]. 超声诊疗一体化现阶段依然有很多问题^[107,108]需要解决:对于诊疗造影剂及药物,微泡的材料和化学结构需要进一步改进,以延长微泡在循环中的停留时间和稳定性;研究微泡的载药材料和方法以提高其载药量,有效控制药物释放时机;探索不同微泡类型和剂量与不同组织器官间的关系,并进一步优化治疗超声作用剂量,提高不同部位肿瘤的治疗效果和联合治疗的稳定性和安全性. 对于超声诊疗装置,则应着重于成像与治疗之间的协调与配合. 因此,利用多功能超声造影剂的超声诊疗技术具有广阔发展前景,结合多模态图像融合技术,将会在未来的声动力治疗系统中发挥更加广泛而重要的作用.

2 SDT装置的结构及发展现状

除SDT外,发展较早的超声治疗还包括超声热疗、超声消融等. 由于超声治疗所需装置的基本结构

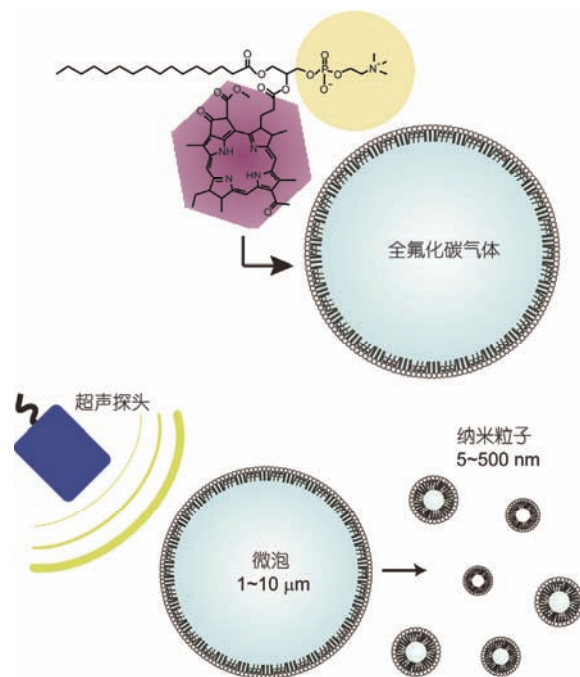


图2 卟啉微泡的形成及其转变为纳米粒子的示意图^[106]

Figure 2 Schematic of porphyrin microbubbles (pMBs) and their micro-to-nano conversion^[106]

具有相似之处,而目前还没有专门用于SDT的装置,因此用于科研或临床试验的SDT装置大多基于超声治疗同类产品,各研究团队也常利用这些超声治疗装置来进行声动力治疗的研究.

2.1 SDT装置的主要结构组成

现代超声治疗设备主要包括以超声换能器为主体的超声探头、超声驱动模块、控制模块和操作平台. 根据操作平台上操作者设置的剂量和时间等参数,控制模块能够改变超声驱动模块的驱动信号,使超声换能器输出相应的超声信号,经探头结构照射到相应部位,起到治疗作用^[109-111]. 目前已有设计可以使超声仪器输出可调节的频率和功率,但在参数调整的灵活性和诊疗功能配合等方面还存在一些不足.

在治疗装置的结构方面,除了上文1.2.1部分中提到的超声治疗探头换能器是设计重点外,治疗装置机械传动和控制系统、输出参数的整体控制、功率放大器等电路设计和系统软件设计都是声动力治疗效果的重要保证.

机械传动控制系统主要由电机驱动螺杆,带动导轨实现换能器或治疗平台移动,实现准确定位,并使聚焦超声的焦域能够先后照射整个肿瘤实体. 它

的设计需要保证寻找病灶移动探头方便性的要求,并要有可靠的运动精度使探头移动实际位置与目标位置一致。协调性、灵活性、安全性也是装置能够应用于实际临床治疗的前提,这要求机械结构、电气设计和控制模块应具有高可靠性和抗干扰性,并具备相应的保护装置,使换能器或治疗平台能够在电机控制下,按照计算机指令实现平稳准确的三维运动^[33]。

治疗装置中电信号的传输和功率放大对输出超声波的稳定性有很大影响,因此它的各分立或集成器件都需要满足额定功率大、工作频率高、容易驱动的要求。并且需要设计功率输出器件的过热保护和过流保护电路,以避免因误操作或其他事故造成设备的损坏。同时,功率放大器末端还要设计阻抗变换电路和输出匹配电路,以此来保证换能器与功率放大电路之间保持最高的能量传输效率,并减少电路反射产生的噪声和干扰^[33]。

系统软件设计是沟通各模块、进行整体控制的桥梁,也是实现装置功能扩展的接口。机械传动系统的驱动需要依靠软件编写计算机指令实现,治疗超声参数的输出也需要通过操作软件进行修改和调整。利用相应软件手动设置超声参数或自动生成治疗计划,可对治疗过程进行合理有效的调整;因此超声治疗装置的软件设计实现了系统各部分之间的协调和配合,由此保证整个治疗装置的有效运行^[33]。

2.2 SDT装置的发展现状及趋势

对于超声输出参数的整体控制,已有的SDT科研实验,大都利用信号发生器产生超声驱动信号,经功

率放大后驱动超声换能器产生不同的超声信号。而对于集成的超声治疗产品,多采用计算机或微控制器产生相应频率的电信号,同样送至功率放大器进行放大最后输出至超声治疗探头;超声治疗探头的工作状态可经过采样电路反馈至控制器,由控制器实现自动调整;同时,也可通过外部按键实现手动调整参数,方便根据实验或临床的具体需求进行调整^[112,113]。

超声成像是声动力治疗装置的重要组成部分,通过将成像系统与超声治疗系统相结合,可以形成肿瘤超声诊疗系统。在科研实验中大多利用商用的超声扫描仪或开放式超声成像平台进行成像回波信号的处理和算法研究,而治疗超声和诊断超声成像装置的配合也有赖于整体控制系统的设计,通过设计治疗超声脉冲和成像脉冲间的触发方式以及二者的交替输出序列,达到降低相互干扰的目的^[102]。目前已有许多专利设计了诊疗一体化的超声治疗系统,也有针对SDT设计的诊疗装置,它们的基本结构具有一定的共性。贺雪梅等人^[114]在现有的超声显像设备基础上,通过增加控制器、模式切换模块和治疗模式驱动模块等部件,实现对超声显像设备的多元利用。Sugita等人^[115,116]发明了声波化学及声动力治疗装置,其结构如图3所示。该系统主要利用了低强度超声的空化效应和声动力反应,因此与声动力治疗装置具有很大的相似性。它包括了诊断用超声发射单元和控制单元、治疗用超声照射单元和控制单元、回波检测单元和图像生成单元,其中治疗用换能器包含了基波发送换能器和二次谐波发送换能器,能够通过控制单元叠加基波和二次谐波,产生更强的

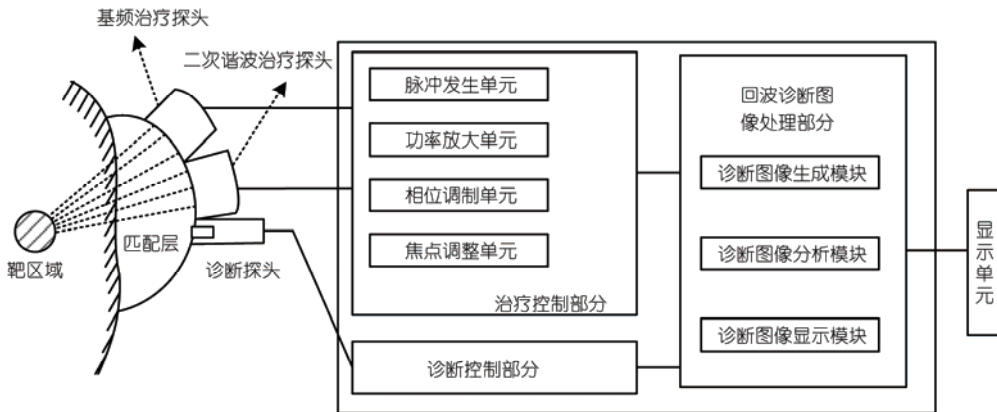


图3 声波化学/声动力诊疗系统^[115,116]

Figure 3 Sonochemistry/sonodynamic diagnosis and treatment system^[115,116]

空化效应. 为了不使诊断超声和治疗超声相互干扰, 治疗超声采用脉冲波形式, 在治疗脉冲停止期间, 诊断超声发射并接收回波生成诊断图像^[115]. 高春平^[25]研制的聚焦超声无创伤声动力肿瘤治疗系统, 联合应用光敏剂和超声微泡造影剂作为肿瘤治疗媒介. 超声微泡造影剂用于超声诊断成像, 利用超声诊断探头探测治疗部位并进行立体定位, 通过多频率聚焦超声换能器发射低功率多频率超声, 形成了诊疗一体化的声动力治疗系统.

包含SDT和其他癌症治疗手段的联合治疗也正成为研究方向. 作为SDT的先导技术, PDT的研究相比SDT更加成熟, 将PDT与SDT相结合, 可获得比单一疗法更强的杀伤效果^[117]. 已有研究利用PpIX同时具有的声敏和光敏作用, 结合新型靶向纳米载体使药物聚集于肿瘤组织; 由超声和X射线同时作用于肿瘤细胞, 可以在更低的超声和X射线照射剂量下有效杀伤肿瘤细胞^[118]. 因此在光/声动力等联合治疗的发展过程中, 也有希望出现光/声动力一体化的治疗装置, 成为声动力治疗仪器研制的新方向.

总结以上各设计的特点, 这些诊疗一体化的超声治疗系统主要包括了控制单元、诊疗一体化探头、超声驱动单元、超声回波信号处理与显示单元. 在治疗过程中超声成像换能器和超声治疗换能器交替工作, 可进行术前、术中引导, 实现实时监控^[119].

目前, 随着医疗设备智能化的发展趋势, 出现了一些便携式的超声治疗设备, 也有超声治疗系统利用计算机同时控制多台超声治疗仪器, 通过人机对话系统进行智能控制, 自动生成超声透药方案, 并能及时将治疗数据上传至数据库中, 便于资料分析与传输^[112,120], 这些也使超声治疗仪器向智能化方向发展^[120], 使SDT的临床应用更加便捷有效, 操作和控制更加简单方便.

3 总结与展望

SDT作为一种新型癌症治疗方法获得了全世界众多学者的关注, 涌现出了很多针对这一治疗方法的实验研究, 也已经出现了一些临床方面的试验. 由于SDT能够在无创条件下穿透较深组织, 相比PDT更具优势, 因此具有更大的治疗范围和更广阔的临床应用潜力. 但SDT目前尚处于临床前和临床研究阶段, 距离实际临床应用还有很多问题亟待解决, 主要体现在超声波的定位、专用声敏剂的筛选、超声参数

的设置、ROS检测、温度监控等方面. 这些问题的解决都离不开专用装置的搭建和仪器的开发. 目前针对SDT的体外或临床实验研究大多利用已有的超声治疗仪器, 或者通过信号源、超声探头等零部件自行组装实验装置, 这些仪器装置在实验中会出现超声参数调节不便, 装置输出不稳定等问题. 针对常规超声治疗所设计的新型超声治疗装置也可以用于SDT, 这些新型的超声治疗仪在超声参数的调节和控制方面进行了诸多的优化, 使得超声治疗仪的操作便捷性和可靠性都有了很大的提高. 而近几年针对超声诊断和超声治疗一体化装置的研究和设计也有了很大的发展, 这些超声诊疗系统商业化和临床应用方面还并不是十分成熟. 同时, 由于超声成像与聚焦超声间良好的兼容性, 并且随着超声成像中的干扰问题得到解决以及成像质量的不断提高, 成像与聚焦超声一体化的声动力诊疗仪器也正逐渐向商业化和临床实际应用方向发展.

众多新型成像技术和医学检测技术的发展使SDT过程中超声、温度、活性氧浓度等参数也有望实现实时监测和及时的反馈调整. 这些监测系统与超声诊疗系统的集成将会使SDT在临床应用中具有更高的可靠性, 实现针对个体差异和环境因素的个性化治疗过程, 提升治疗效果. 另外, 随着互联网和智能仪器技术的进步, 在声动力治疗装置中加入更高效的智能管理系统, 结合数据库的应用, 将使声动力治疗装置向智能化医疗的方向发展.

超声诊疗一体化是SDT治疗应用于临床中的必然趋势, 诊断与治疗相结合及同步进行, 一方面可提高诊疗效率, 减少在诊断和治疗分别进行中的重复用药; 另一方面, 治疗过程离不开相应的诊断与监控, 这也是治疗过程安全有效进行的必要条件. 因此, 在声动力治疗装置中治疗、影像定位、参数监测等技术独立发展并逐渐应用于临床试验和治疗的基础上, 诊疗一体化的声动力装置的设计和集成将会使声动力治疗进一步临床化和实用化, 提高治疗过程的有效性、安全性和智能化.

现阶段SDT及其相应治疗设备和装置的研制还未进入成熟阶段. 随着更加理想的声敏剂和更完善的诊断、定位和监测技术的发展, 更加专业化和集成化的声动力治疗装置也必将不断被开发并逐渐应用于临床治疗中, 推动声动力治疗技术成为癌症治疗的理想选择.

参考文献

- 1 Liu R G, Li L B. New progress of sonodynamic therapy research (in Chinese). Chin J Laser Med Surgery, 2015, 24: 151–157 [刘韧耕, 李黎波. 声动力治疗的研究进展. 中国激光医学杂志, 2015, 24: 151–157]
- 2 Li J, Li L Z. Research progress of sonodynamic therapy on tumour (in Chinese). Chin Med Equip J, 2008, 29: 37–38 [黎静, 李陆振. 声动力治疗肿瘤的研究进展. 医疗卫生装备, 2008, 29: 37–38]
- 3 Wood A K W, Sehgal C M. A review of low-intensity ultrasound for cancer therapy. Ultrasound Med Biol, 2015, 41: 905–928
- 4 Bailey M R, Khokhlova V A, Sapozhnikov O A, et al. Physical mechanisms of the therapeutic effect of ultrasound—A review. Acous Phys, 2003, 49: 369–388
- 5 Alamolhoda M, Mokhtari-Dizaji M. Evaluation of fractionated and repeated sonodynamic therapy by using dual frequency for murine model of breast adenocarcinoma. J Therap Ultrasound, 2015, 3: 10–18
- 6 Kawabata K, Umemura S. Effect of second-harmonic superimposition on efficient induction of sonochemical effect. Ultrason Sonochem, 1996, 3: 1–5
- 7 Umemura S, Kawabata K, Sasaki K. *In vitro* and *in vivo* enhancement of sonodynamically active cavitation by second-harmonic superimposition. J Acoust Soc Am, 1997, 101: 569–577
- 8 Alamolhoda M, Mokhtari-Dizaji M, Barati A H, et al. Erratum to: Comparing the *in vivo* sonodynamic effects of dual- and single-frequency ultrasound in breast adenocarcinoma. J Med Ultrason, 2012, 39: 291
- 9 Sasaki K, Kawabata K, Yumita N, et al. Sonodynamic treatment of murine tumor through second-harmonic superimposition. Ultrasound Med Biol, 2004, 30: 1233–1238
- 10 Kawabata K I, Umemura S I. Effect of periodic phase shift on acoustic cavitation induction with second-harmonic superimposition. Jpn J Appl Phys, 2003, 42: 3246–3250
- 11 Shi X J, Zhu X N, Shang Z Y. Cell killing of K₅₆₂ cells by hematoporphyrin derivatives activated by focused bi-frequency ultrasound (in Chinese). Technol Acoust, 2004, 23: 84–87 [石新军, 朱旭宁, 尚志远. 复频聚焦超声激活血卟啉杀伤肿瘤细胞 K₅₆₂ 的实验研究. 声学技术, 2004, 23: 84–87]
- 12 Barati A H, Mokhtari-Dizaji M. Ultrasound dose fractionation in sonodynamic therapy. Ultrasound Med Biol, 2010, 36: 880–887
- 13 Dezhkunov N V, Francescutto A, Ciuti P, et al. Enhancement of sonoluminescence emission from a multibubble cavitation zone. Ultrason Sonochem, 2000, 7: 19–24
- 14 Wang S, Feng R, Mo X. Study on “pulse cavitation peak” in an ultrasound reverberating field. Ultrason Sonochem, 1996, 3: 65–68
- 15 Barati A, Mokhtaridizaji M, Mozdarani H, et al. Effect of exposure parameters on cavitation induced by low-level dual-frequency ultrasound. Ultrason Sonochem, 2007, 14: 783–789
- 16 Secomski W, Bilmin K, Kujawska T, et al. *In vitro* ultrasound experiments: Standing wave and multiple reflections influence on the outcome. Ultrasonics, 2017, 77: 203–213
- 17 He X D, Feng S T. Temperature field simulation for high intensity focused ultrasound (HIFU) using finite difference method in time domain (FDTD) (in Chinese). J Nanjing Normal Univ Nat Sci Ed, 2015, 38: 106–112 [何向东, 冯少彤. 高强度聚焦超声温度场的有限差分模拟. 南京师范大学学报(自然科学版), 2015, 38: 106–112]
- 18 Hand J W, Shaw A, Sadhoo N, et al. A random phased array device for delivery of high intensity focused ultrasound. Phys Med Biol, 2009, 54: 5675–5693
- 19 Yasui A, Haga Y, Jiun-Jie C, et al. Endoscopic therapeutic device using focused ultrasonic small transducer. Trans Inst Elect Eng Jpn Pt E, 2007, 127E: 69–74
- 20 Siu T, Rohling R N, Chiao M. Power density requirement of a 4 MHz micro-ultrasonic transducer for sonodynamic therapy. Biomed Microdevices, 2008, 10: 89–97
- 21 Muralt P, Baborowski J. Micromachined ultrasonic transducers and acoustic sensors based on piezoelectric thin films. J Electroceram, 2004, 12: 101–108
- 22 Jeong J S, Chang J H, Shung K K. Pulse compression technique for simultaneous HIFU surgery and ultrasonic imaging: A preliminary study. Ultrasonics, 2012, 52: 730–739
- 23 Son K, Cho Y, Kim D, et al. Flat HIFU transducer with a sawtooth-shaped ultrasound radiation face. J Korean Phys Soc, 2013, 63: 1566–1575
- 24 Lu M, Wan M, Xu F, et al. Focused beam control for ultrasound surgery with spherical-section phased array: Sound field calculation and genetic optimization algorithm. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2005, 52: 1270–1290

- 25 Gao C P. Noninvasive sonodynamic tumor treatment system of focused ultrasound (in Chinese). China Patent, CN102233159A, 2011-11-09 [高春平. 聚焦超声无创声动力肿瘤治疗系统. 中国专利, CN102233159A. 2011-11-09]
- 26 Maloney E, Hwang J H. Emerging HIFU applications in cancer therapy. *Int J Hyperther*, 2015, 31: 302–309
- 27 Rowland I J, Rivens I, Chen L, et al. MRI study of hepatic tumours following high intensity focused ultrasound surgery. *Br J Radiol*, 1997, 70: 144–153
- 28 Hynynen K, Damianou C, Darkazanli A, et al. On-line MRI monitored noninvasive ultrasound surgery. In: Morucci J P, Plonsey R, Coatrieux J L, et al., eds. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. New York: IEEE, 1992. 350–351
- 29 Jolesz F A. MRI-guided focused ultrasound surgery. *Ann Rev Med*, 2009, 60: 417–430
- 30 Vaezy S, Shi X, Martin R W, et al. Real-time visualization of high-intensity focused ultrasound treatment using ultrasound imaging. *Ultrasound Med Biol*, 2001, 27: 33–42
- 31 Wu C C, Chen C N, Ho M C, et al. Using the acoustic interference pattern to locate the focus of a high-intensity focused ultrasound (HIFU) transducer. *Ultrasound Med Biol*, 2008, 34: 137–146
- 32 Wang Y D, Gao S K. A new technique of ultrasound imaging and its clinical application (in Chinese). *Beijing Biomed Eng*, 2006, 25: 553–555 [王艳丹, 高上凯. 超声成像新技术及其临床应用. 北京生物医学工程, 2006, 25: 553–555]
- 33 Wu Y T. *Medical Ultrasound Equipment: Principles Design Application* (in Chinese). Beijing: Scientific and Technological Literature Publishing House, 2012 [伍于添. 医学超声设备: 原理·设计·应用. 北京: 科学技术文献出版社, 2012]
- 34 Jin Y S, Ke H T, Dai Z F. Multifunctional ultrasound contrast agent (in Chinese). *Prog Chem*, 2012, 24: 2424–2430 [靳玉慎, 柯亨特, 戴志飞. 多功能超声造影剂. 化学进展, 2012, 24: 2424–2430]
- 35 Hu Y. Research of harmonic imaging technology and design of system software (in Chinese). Master Dissertation. Chengdu: University of Electronic Science and Technology of China, 2013. 66 [胡杨. 谐波成像技术研究与系统软件设计. 硕士学位论文. 成都: 电子科技大学, 2013. 66]
- 36 Gray J P, Dana N, Dextraze K L, et al. Multi-wavelength photoacoustic visualization of high intensity focused ultrasound lesions. *Ultrason Imag*, 2015, 38: 96–112
- 37 Fukuda H, Numata K, Nozaki A, et al. High-intensity focused ultrasound ablation assisted using color Doppler imaging for the treatment of hepatocellular carcinomas. *Abdom Imag*, 2013, 38: 1263–1268
- 38 Zhou Z H, Ding Q Y, Sheng L, et al. Advances in noninvasive monitoring of thermal therapy with ultrasound elasticity imaging (in Chinese). *Beijing Biomed Eng*, 2013, 32: 641–646 [周著黄, 丁琪瑛, 盛磊, 等. 超声弹性成像在肿瘤热疗无创监测中的应用. 北京生物医学工程, 2013, 32: 641–646]
- 39 Konofagou E E, Hynynen K. Localized harmonic motion imaging: Theory, simulations and experiments. *Ultrasound Med Biol*, 2003, 29: 1405–1413
- 40 Walker W F, Fernandez F J, Negron L A. A method of imaging viscoelastic parameters with acoustic. *Radiat Force*, 2000, 45: 1437–1447
- 41 Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: A new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2004, 51: 396–409
- 42 Konofagou E, Hou Y, Maleke C, et al. Real-time tumor ablation monitoring and mapping using harmonic motion imaging *ex vivo* and *in vivo*. *J Acoust Soc Am*, 2011, 129: 2438
- 43 Eyerly S A, Hsu S J, Agashe S H, et al. An *in vitro* assessment of acoustic radiation force impulse imaging for visualizing cardiac radiofrequency ablation lesions. *J Cardiovas Electrophys*, 2010, 21: 557–563
- 44 Arnal B, Pernot M, Tanter M. Monitoring of thermal ablation therapy based on shear modulus changes: Shear wave thermometry and shear wave lesion imaging. In: *2010 IEEE International Ultrasonics Symposium*. Piscataway, NJ: IEEE, 2010. 1522–1525
- 45 Anand A, Petruzzello J. Systems and methods for tracking and guiding high intensity focused ultrasound beams. US Patent, US9420988 B2, 2016-08-23
- 46 Han Y, Hou G Y, Wang S, et al. High intensity focused ultrasound (HIFU) focal spot localization using harmonic motion imaging (HMI). *Phys Med Biol*, 2015, 60: 5911–5924
- 47 McDannold N, Maier S E. Magnetic resonance acoustic radiation force imaging. *Med Phys*, 2008, 35: 3748–3758
- 48 Kaye E A, Chen J, Pauly K B. Rapid MR-ARFI method for focal spot localization during focused ultrasound therapy. *Mag Reson Med*, 2011, 65: 738–743
- 49 Paquin R, Vignaud A, Marsac L, et al. Keyhole acceleration for magnetic resonance acoustic radiation force imaging (MR ARFI). *Mag Reson Imag*, 2013, 31: 1695–1703

- 50 Qiao Y Z, Zou C, Tie C J, et al. Application of segmented echo plane imaging to magnetic resonance acoustic radiation force imaging for rapid localization during high intensity focused ultrasound therapy (in Chinese). *J Integ Technol*, 2016, 5: 67–74 [乔阳紫, 邹超, 帖长军, 等. 分段读出平面回波序列在高强度聚焦超声焦点快速定位中的应用. *集成技术*, 2016, 5: 67–74]
- 51 Yumita N, Nishigaki R, Umemura K, et al. Synergistic effect of ultrasound and hematoporphyrin on sarcoma 180. *Jpn J Cancer Res*, 1990, 81: 304–308
- 52 Guo S, Sun X, Cheng J, et al. Apoptosis of THP-1 macrophages induced by protoporphyrin IX-mediated sonodynamic therapy. *Int J Nanomed*, 2013, 8: 2239–2246
- 53 Sun H, Ge W, Gao X, et al. Apoptosis-promoting effects of hematoporphyrin monomethyl ether-sonodynamic therapy (HMME-SDT) on endometrial cancer. *PLoS One*, 2015, 10: e137980
- 54 Rosenthal I, Sostaric J Z, Riesz P. Sonodynamic therapy—A review of the synergistic effects of drugs and ultrasound. *Ultrason Sonochem*, 2004, 11: 349–363
- 55 Yumita N, Han Q, Kitazumi I, et al. Sonodynamically-induced apoptosis, necrosis, and active oxygen generation by mono-l-aspartyl chlorin e6. *Cancer Sci*, 2008, 99: 166–172
- 56 Kolarova H, Tomankova K, Bajgar R, et al. Photodynamic and sonodynamic treatment by phthalocyanine on cancer cell lines. *Ultrason Med Biol*, 2009, 35: 1397–1404
- 57 Wang A Y, Ling J J, Xie B, et al. Current status and prospect of sonosensitizer in anti-tumor sonodynamic therapy (in Chinese). *Chin J Mod Appl Pharm*, 2013, 30: 219–223 [王安元, 凌家俊, 谢波, 等. 肿瘤声动力疗法中的声敏剂研究现状及应用前景. *中国现代应用药理学*, 2013, 30: 219–223]
- 58 Sugita N, Iwase Y, Yumita N, et al. Sonodynamically induced cell damage using rose bengal derivative. *Anticancer Res*, 2010, 30: 3361–3366
- 59 Umemura K, Umemura S, Yumita N, et al. Sonodynamically-induced *in vitro* cell damage enhanced by adriamycin. *Cancer Lett*, 1997, 121: 195–201
- 60 Siu T, Jackson J, Burt H, et al. Drug uptake enhancement using sonodynamic effects at 4 MHz—A potential application for micro-ultrasonic-transducers. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2007, 54: 1153–1156
- 61 Qian X, Zheng Y, Chen Y. Micro/nanoparticle-augmented sonodynamic therapy (SDT): Breaking the depth shallow of photoactivation. *Adv Mater*, 2016, 28: 8097–8129
- 62 Gao Y, Li Z, Wang C, et al. Self-assembled chitosan/rose bengal derivative nanoparticles for targeted sonodynamic therapy: Preparation and tumor accumulation. *RSC Adv*, 2015, 5: 17915–17923
- 63 You D G, Deepagan V G, Um W, et al. ROS-generating TiO₂ nanoparticles for non-invasive sonodynamic therapy of cancer. *Sci Rep*, 2016, 6: 23200
- 64 Butler M C, Itotia P N, Sullivan J M. A high-throughput biophotonics instrument to screen for novel ocular photosensitizing therapeutic agents. *Invest Ophthalmol Visual Sci*, 2010, 51: 2705
- 65 Chen Y, Lou X, Zhang Z, et al. High-throughput cancer cell sphere formation for characterizing the efficacy of photo dynamic therapy in 3D cell cultures. *Sci Rep*, 2015, 5: 12175
- 66 Vaz G M F, Paszko E, Davies A M, et al. High content screening as high quality assay for biological evaluation of photosensitizers in vitro. *PLoS One*, 2013, 8: e70653
- 67 Lou X, Kim G, Yoon H K, et al. A high-throughput photodynamic therapy screening platform with on-chip control of multiple microenvironmental factors. *Lab Chip*, 2014, 14: 892–901
- 68 Cho S, Kang D, Sim S, et al. Droplet-based microfluidic platform for high-throughput, multi-parameter screening of photosensitizer activity. *Anal Chem*, 2013, 85: 8866–8872
- 69 Ren X Y. Study on method and key technique of tissue temperature estimation in hyperthermia (in Chinese). Doctoral Dissertation. Beijing: Beijing University of Technology, 2008. 145 [任新颖. 肿瘤热疗中组织温度场测量方法及关键技术研究. 博士学位论文. 北京: 北京工业大学, 2008. 145]
- 70 Kokura S, Yoshikawa T, Ohnishi T. *Hyperthermic Oncology from Bench to Bedside*. Singapore: Springer, 2016. 436
- 71 Wu S C, Bai Y P, Nan Q, et al. The research on method of noninvasive temperature estimation in hyperthermia (in Chinese). *Foreign Med Sci Biomed Eng*, 2002, 25: 35–38 [吴水才, 白燕萍, 南群, 等. 癌热疗中超声无创测温方法的研究. *国外医学-生物医学工程分册*, 2002, 25: 35–38]
- 72 Huang S, Kim K, Witte R S, et al. Inducing and imaging thermal strain using a single ultrasound linear array. *IEEE Trans Ultrason Ferroel Freq Control*, 2007, 54: 1718–1719
- 73 Foiret J, Ferrara K W. Spatial and temporal control of hyperthermia using real time ultrasonic thermal strain imaging with motion compensation, phantom study. *PLoS One*, 2015, 10: e134938

- 74 Maraghechi B, Kolios M C, Tavakkoli J. Noninvasive tissue temperature estimation using nonlinear ultrasound harmonics. In: Fowlkes J B, Salgaonkar V A, eds. 14th International Symposium on Therapeutic Ultrasound (ISTU). New York: American Institute of Physics, 2017. 1821: 150009
- 75 Springett R, Swartz H M. Measurements of oxygen *in vivo*: Overview and perspectives on methods to measure oxygen within cells and tissues. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9: 1295–1302
- 76 Cheema U, Brown R A, Alp B, et al. Spatially defined oxygen gradients and vascular endothelial growth factor expression in an engineered 3D cell model. *Cellul Mol Life Sci*, 2008, 65: 177–186
- 77 Mermut O, Krcormier J D. The use of magnetic field effects on photosensitizer luminescence as a novel probe for optical monitoring of oxygen in photodynamic therapy. *Phys Med Biol*, 2009, 54: 1–16
- 78 Bäuml W, Regensburger J, Knak A, et al. UVA and endogenous photosensitizers—The detection of singlet oxygen by its luminescence. *Photochem Photobiol Sci*, 2012, 11: 107–117
- 79 Pfitzner M, Schlothauer J C, Bastien E, et al. Prospects of *in vivo* singlet oxygen luminescence monitoring: Kinetics at different locations on living mice. *Photodiag Photodyn Therapy*, 2016, 14: 204–210
- 80 Sun X, Xu H, Shen J, et al. Real-time detection of intracellular reactive oxygen species and mitochondrial membrane potential in THP-1 macrophages during ultrasonic irradiation for optimal sonodynamic therapy. *Ultrason Sonochem*, 2015, 22: 7–14
- 81 Liu G D, Cao Z Y, Zhou G, et al. A anti-disturbance cerebral oxygen analyzer based on near-infrared spectra (in Chinese). *Optics Precis Eng*, 2016, 24: 1846–1853 [刘光达, 曹泽元, 周葛, 等. 基于近红外光谱的抗扰动脑血氧分析仪. *光学精密工程*, 2016, 24: 1846–1853]
- 82 Zhu L H, Zeng M M, He Y H. Blood oxygen content detection with dual-wavelength near-infrared imaging (in Chinese). *Chin J Biomed Eng*, 2016, 35: 419–427 [朱良慧, 曾毛毛, 何永红. 基于双波长近红外成像方法的血氧含量检测. *中国生物医学工程学报*, 2016, 35: 419–427]
- 83 Wang J, Xu M, Chen M, et al. Study on sonodynamic activity of metallophthalocyanine sonosensitizers based on the sonochemiluminescence of MCLA. *Ultrason Sonochem*, 2012, 19: 237–242
- 84 Hu B, Zeng N, Liu Z, et al. Two-dimensional singlet oxygen imaging with its near-infrared luminescence during photosensitization. *J Biomed Optics*, 2011, 16: 016003
- 85 Zhen X, Zhang C, Xie C, et al. Intraparticle energy level alignment of semiconducting polymer nanoparticles to amplify chemiluminescence for ultrasensitive *in vivo* imaging of reactive oxygen species. *ACS Nano*, 2016, 10: 6400–6409
- 86 Baumes J M, Gassensmith J J, Giblin J, et al. Storable, thermally activated, near-infrared chemiluminescent dyes and dye-stained microparticles for optical imaging. *Nat Chem*, 2010, 2: 1025–1030
- 87 Li X, Zhang G, Ma H, et al. 4,5-Dimethylthio-4'-[2-(9-anthryloxy)ethylthio]tetrathiafulvalene, a highly selective and sensitive chemiluminescence probe for singlet oxygen. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 11543–11548
- 88 Hosaka S, Obuki M, Nakajima J, et al. Comparative study of antioxidants as quenchers or scavengers of reactive oxygen species based on quenching of MCLA-dependent chemiluminescence. *Luminescence*, 2005, 20: 419–427
- 89 Miller C J, Rose A L, Waite T D. Phthalhydrazide chemiluminescence method for determination of hydroxyl radical production: Modifications and adaptations for use in natural systems. *Anal Chem*, 2011, 83: 261–268
- 90 He Y, Xing D, Yan G, et al. FCLA chemiluminescence from sonodynamic action *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Lett*, 2002, 182: 141–145
- 91 Xing D, He Y H. A sonodynamic imaging method and device for tumor (in Chinese). China Patent, CN1389179, 2003-01-08 [邢达, 何永红. 肿瘤的声动力学成像方法及其装置. 中国专利, CN1389179, 2003-01-08]
- 92 Zhang Q. The system and algorithm study of three-dimensional bioluminescence tomography (in Chinese). Master Dissertation. Nanjing: Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, 2008. 145 [张倩. 三维生物发光断层成像系统搭建与算法研究. 硕士学位论文. 南京: 南京航空航天大学, 2014. 68]
- 93 Coquoz O, Rice B W. Determination of depth of *in vivo* bioluminescent signals using spectral imaging techniques. *Biomed Optics*, 2003, 54: 37–45
- 94 Cherry S R. Multimodality imaging: Beyond PET/CT and SPECT/CT. *Semin Nucl Med*, 2009, 39: 348–353
- 95 Kang J, Chang J H, Wilson B C, et al. A prototype hand-held tri-modal instrument for *in vivo* ultrasound, photoacoustic, and fluorescence imaging. *Rev Sci Instrum*, 2015, 86: 34901
- 96 Kang J, Chang J H, Kim S M, et al. Real-time sentinel lymph node biopsy guidance using combined ultrasound, photoacoustic, fluorescence imaging: *In vivo* proof-of-principle and validation with nodal obstruction. *Sci Rep*, 2017, 7: 45008
- 97 Minami Y, Kudo M, Chung H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of sonographically unidentifiable liver tumors. Feasibility and usefulness of a novel guiding technique with an integrated system of computed tomography and sonographic images. *Oncology*, 2007, 72(Suppl 1): 111–116

- 98 Curiel L, Chopra R, Hynynen K. Progress in multimodality imaging: Truly simultaneous ultrasound and magnetic resonance imaging. *IEEE Trans Med Imag*, 2007, 26: 1740–1746
- 99 Yang G N, Ma L Y, Feng N Z, et al. Application of imaging fusion for ultrasound contrast harmonic imaging (in Chinese). *J Imag Graph*, 2010, 15: 1544–1548 [杨冠男, 马立勇, 冯乃章, 等. 图像融合在超声造影成像中的应用. *中国图象图形学报*, 2010, 15: 1544–1548]
- 100 Yang G N. Wavelet-based medical ultrasound imaging fusion (in Chinese). Master Dissertation. Harbin: Harbin Institute of Technology, 2009. 65 [杨冠男. 基于小波变换的医学超声图像融合. 硕士学位论文. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2009. 65]
- 101 Liu D, Ebbini E S. Real-time 2-D temperature imaging using ultrasound. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2010, 57: 12–16
- 102 Harrison T, Zemp R J. Coregistered photoacoustic-ultrasound imaging applied to brachytherapy. *J Biomed Optics*, 2011, 16: 80502
- 103 Daoudi K, van den Berg P J, Rabot O, et al. Handheld probe integrating laser diode and ultrasound transducer array for ultrasound/photoacoustic dual modality imaging. *Optics Express*, 2014, 22: 26365
- 104 Zheng Y, Zhang Y, Ao M, et al. Hematoporphyrin encapsulated PLGA microbubble for contrast enhanced ultrasound imaging and sonodynamic therapy. *J Microencapsul*, 2012, 29: 437–444
- 105 Varchi G, Foglietta F, Canaparo R, et al. Engineered porphyrin loaded core-shell nanoparticles for selective sonodynamic anticancer treatment. *Nanomedicine*, 2015, 10: 3483–3494
- 106 Huynh E, Leung B Y C, Helfield B L, et al. *In situ* conversion of porphyrin microbubbles to nanoparticles for multimodality imaging. *Nat Nanotechnol*, 2015, 10: 325–332
- 107 Qiu L, Leng Q Y, Luo Y. Progress of ultrasound microbubble contrast technology in the diagnosis and treatment of clinical diseases (in Chinese). *J Sichuan Univ Med Sci Ed*, 2014, 45: 974–978 [邱邈, 冷钱英, 罗燕. 超声联合微泡造影在分子影像诊断及治疗中的研究进展. *四川大学学报(医学版)*, 2014, 45: 974–978]
- 108 Yang M, Yang L C. Application of targeted ultrasound contrast agent in the diagnosis and treatment of ultrasonography (in Chinese). *Med Recapitul*, 2010, 16: 2218–2221 [杨森, 杨丽春. 靶向微泡造影技术在超声诊疗中的应用. *医学综述*, 2010, 16: 2218–2221]
- 109 Huang H X, Hu C M, Xu H L, et al. Design and manufacture of ultrasonic therapeutic apparatus (in Chinese). *China Mod Educat Equip*, 2014, (15): 15–17 [黄鸿新, 胡昌明, 徐红蕾, 等. 超声治疗仪的设计与研制. *中国现代教育装备*, 2014, (15): 15–17]
- 110 Wang W. Clinical views on the research and development of extracorporeal high-intensity focused ultrasound therapeutic devices (in Chinese). *Appl Acoust*, 2006, 25: 1–3 [汪伟. 从临床角度浅谈体外高强度聚焦超声肿瘤治疗设备的研制. *应用声学*, 2006, 25: 1–3]
- 111 Chen X, Niu Y Y, Ma J P. An ultrasonic treatment device and its realization (in Chinese). *China Patent*, CN103157197A, 2013-06-19 [陈昕, 牛洋洋, 马继鹏. 一种超声治疗设备及其实现方法. 中国专利, CN103157197A, 2013-06-19]
- 112 Zhao H. Design and implement of the control system of ultrasonic therapeutic apparatus (in Chinese). Master Dissertation. Shanghai: East China Normal University, 2010. 72 [赵红. 超声治疗仪控制系统的设计与实现. 硕士学位论文. 上海: 华东师范大学, 2010. 72]
- 113 Zhang H M, Chen G J, Li X. Development for ultrasonic therapeutic apparatus (in Chinese). *Med Equip J*, 2002, 23: 17–18 [张红梅, 陈光杰, 李曦. 超声治疗仪的研制. *医疗卫生装备*, 2002, 23: 17–18]
- 114 He X M, Xiong X, Zhang Y, et al. Ultrasound diagnostic probe and ultrasonic diagnostic equipment (in Chinese). *China Patent*, CN105147318A, 2015-12-16 [贺雪梅, 熊欣, 张勇, 等. 超声诊疗探头和超声诊疗装置. 中国专利, CN105147318A, 2015-12-16]
- 115 Sugita N, Kawabata K, Azuma T, et al. Device of sonochemistry therapy (in Chinese). *China Patent*, CN1891167A, 2007-01-10 [杉田奈巳, 川田健一, 东隆, 等. 声波化学治疗装置. 中国专利, CN1891167A, 2007-01-10]
- 116 Sugita N, Kawabata K, Azuma T, et al. Sonodynamic treatment apparatus and method of controlling the same. *US Patent*, US7780598B2, 2010-08-24
- 117 Nomikou N, Sterrett C, Arthur C, et al. The effects of ultrasound and light on indocyanine-green-treated tumour cells and tissues. *ChemMedChem*, 2012, 7: 1465–1471
- 118 Kuo W, Wang Y, Chen M, et al. Study of a novel vehicle developed for enhancing the efficacy of radiation therapy. *Ceram Int*, 2017, 43: S789–S796
- 119 Yang F, Cui H T, Gu N. An ultrasound diagnostic system and a method for treating tumors using this system (in Chinese). *China Patent*, CN105054972A, 2015-11-18 [杨芳, 崔花婷, 顾宁. 一种超声诊疗系统及利用该系统治疗肿瘤的方法. 中国专利, CN105054972A, 2015-11-18]
- 120 Weng C X, Zheng S L, Guo Z Y. An intelligent ultrasonic diagnosis and treatment instrument and its application method (in Chinese). *China Patent*, CN104225780A, 2014-12-24 [翁春晓, 郑淑丽, 郭正阳. 一种智能超声诊疗仪及其应用方法. 中国专利, CN104225780A, 2014-12-24]

Summary for “癌症声动力治疗装置的研究进展”

Advances in equipment for tumor sonodynamic therapy

Mengxuan Wang¹, Xiaolong Liang^{2*}, Min Chen¹, Nisi Zhang¹ & Zhifei Dai^{1*}

¹ Department of Biomedical Engineering, College of Engineering, Peking University, Beijing 100871, China;

² Ultrasound Department, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

* Corresponding authors, E-mail: xiaolong_liang@bjmu.edu.cn; zhifei.dai@pku.edu.cn

Sonodynamic therapy (SDT) is a new technique for noninvasive therapy of cancer developed on the basis of photodynamic therapy (PDT). The mechanism of SDT is much more complicated than PDT, which has not been thoroughly understood. One of the possibilities is the generation of toxic reactive oxygen species (ROS) when the oxygen and sonosensitizer in target tissue are activated by ultrasound. Besides, the cavitation effect and sonoluminescence may also contribute to the process of SDT. Compared to PDT, SDT has many unique advantages including noninvasive treatment, better penetration and higher safety. At present, SDT is under more and more study. So it is necessary to develop stable and flexible SDT equipment, which will promote SDT to be better researched in preclinical study and be better applied in clinic.

Many problems remain to be solved, such as ultrasonic dose settings, sonosensitizer screening, tumor positioning, temperature monitoring and the detection of ROS, which are also the key requirements for the equipment of SDT. Therefore, this paper mainly summarizes the development of key technologies in terms of these five aspects mentioned above, and gives an outlook of the development of SDT apparatus in the future.

Ultrasonic dose is one of the key factors that influence the therapeutic effect of SDT. Different from many traditional ultrasound therapies which mainly utilize the thermal effects of high intensity ultrasound, SDT prefers the low intensity ultrasound to minimize the damage to normal tissue. There are also researches on therapeutic effects of the second-harmonic superimposition, as well as the fractionated and repeated therapy strategies. In order to make the ultrasound dose easy to be adjusted, the therapeutic ultrasound controlling system should be better built to meet the demands of research and clinical applications. Sonosensitizer is another important part of SDT. In addition to the traditional porphyrin inherited from PDT, there are also many new types of sonosensitizers with better specificity and safety. So the high-throughput sonosensitizer-screening platform is also necessary for SDT research. These screening platforms can use the 96-well microplates and microfluidic technology which are widely applied in the high-throughput photosensitizer screening. The purpose of temperature monitoring is to avoid the thermal effect of ultrasound during SDT. Real-time 2D/3D monitoring methods are ideal for SDT, and the recently developed non-invasive temperature measurement based on ultrasonic echo is expected to solve this problem, also with good compatibility to ultrasound therapy system. The monitoring of ROS is also important in revealing the mechanism of SDT, and observing the process of the tumor cell's death. The current noninvasive ROS detections are mainly based on the optical methods, which are limited by the poor penetrability of light. So the aim of the development for ROS detection is to realize the real-time quantitative measurement of the ROS concentration with better penetration and accuracy. The precise positioning SDT also depends on the therapeutic focused ultrasound and the diagnostic imaging system. Therefore, the therapeutic unit and imaging unit are always carefully designed to cooperate with each other so that the interference between them can be minimized.

Combined with the multifunctional contrast agents and imaging fusion technologies, the diagnosis and treatment integration system for SDT can be built with these functional units mentioned above. The feedback unit from the measurement of temperature and ROS concentration to the localization and therapeutic unit can also be integrated, which will adjust the SDT parameters in time, making SDT equipment more stable and more suitable for individual treatment process. With the development of intelligent instrument, it can also be expected that the SDT equipment will be more reliable and flexible for both research and clinical applications, which will also promote SDT to be an ideal choice for cancer treatment in the future.

sonodynamic therapy (SDT) equipment, ultrasonic parameters, sonosensitizer screening, tumor localization, temperature monitoring, reactive oxygen species (ROS) detection

doi: 10.1360/N972017-00931