

高强聚焦超声 (HIFU) 无创外科 *

— 21 世纪治疗肿瘤的新技术

冯 若

(南京大学近代声学国家重点实验室, 声学研究所 南京 210093)

2000 年 8 月 8 日收到

摘要 本文从简要回顾超声治疗的发展历史开始, 重点介绍了 90 年代初在国际上兴起的 HIFU 无创外科技术及我国在该领域中的成就。文章继而对 HIFU “切除”肿瘤的机理, 治疗质量及其发展前景做了讨论。

关键词 高强聚焦超声, 无创外科, 高热疗法, 声空化

High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) noninvasive surgery

— A new cancer therapeutic technique of the 21st century

Feng Ruo

(State Key Laboratory of Modern Acoustics, Institute of Acoustics,

Nanjing University, Nanjing 210093)

Abstract Starting with looking back to the developing history of ultrasound therapy, the HIFU noninvasive surgery rising in the early of 90th and the achievement of China in this field are presented in this review. The cancer ablating mechanism of HIFU and the treatment quality, as well as the prospect of the HIFU technique are further discussed.

Key words High intensity focused ultrasound, Noninvasive surgery, Pyrotherapy, Acoustic cavitation

1 引言

第 16 届国际声学会议 (16ICA) 暨第 135 届美国声学会议 (135MASA) 于 1998 年 6 月 20-26 日在美国华盛顿州西雅图市联合召开。我们的一个突出感受是, 这次会议对治疗超声的发展前景给予了充分的强调。例如本届大会

主席, 华盛顿大学的 L.A.Crum 教授, 在他的特邀报告中指出: “尽管目前世界上每年的诊断超声产品值高达数十亿美元, 但人们已开始注意到超声在治疗中的应用将具有更大的前景。若干有关的重要课题研究正在世界范围内取得发展, 如高强聚焦超声 (HIFU)、超声体外碎石 (Lithotripsy) 及超声止血 (Hemostasis) ”

* 国家自然科学基金重点项目资助 (批准号: 19934001)

等”^[1]。第 16 届 ICA 结束两个月之后,美国出刊的“今日物理”(Physics Today)杂志^[2],作为一条重要消息报道第 16 届 ICA 时,就只报道 HIFU 技术的兴起。表明,美国物理学界对 HIFU 新技术发展,表现出了关注与热情。美国哈佛大学的医学博士 F.Joles 称这种治疗肿瘤的 HIFU 技术为“具有划时代意义的高新技术”。日本东芝(Toshiba)公司则宣称,近年内他们将有商品 HIFU 治疗机问世,并把它列为 21 世纪医疗器械的高新技术开发项目向外公布。

上述种种迹象,使人强烈感到,在诊断超声的黄金时代(80 到 90 年代)过后,随之而来的治疗超声,正在成为世纪之交时期医学超声发展的新特点。

2 超声治疗历史的简要回顾

超声医学是现代医学中的一个十分活跃的领域。超声医学包括超声诊断与超声治疗两部分。超声治疗始于本世纪 30 年代出现的超声理疗,超声理疗主要是利用频率为 1MHz 左右的连续或脉冲超声波,通过其热效应或/与机械效应对人体病变部位进行治疗。声强通常取 0.5~2.5W/cm² 之间。后来,超声理疗又与各种电疗法相配合,发展成多种超声-电协同疗法,至今仍较为广泛地用于临床中^[3]。

70 年代后,作为超声理疗的发展,用于治疗肿瘤的超声温热疗法(hyperthermia)受到重视。该疗法的生物物理学基础是:癌变组织在 43°C 以上即会发生不可逆损伤,而正常组织却可耐温到 45°C;此外,一般癌组织内血管少、血流量小、散热性差,通过适当方法进行局部加热,可以很容易地使癌变组织的温度比其周围正常组织的温度高出 5~10°C。使用较多的局部加热方法是微波与射频,但微波与射频不仅伴有电磁污染,而且加热深度受到较大限制。利用超声波加热,既无污染、安全、便于控制、又可对人体 10cm 以上的深部组织进行加热。于是治疗癌症的超声温热疗法一度得到较快发

应用声学

展,有多探头聚焦式商品超声热疗机上市并用于临床^[4]。但是,由于无创性体内测温技术无法满足临床应用的要求,遂使该疗法的发展与推广受阻。

80 年代以来,超声治疗技术的发展相继取得重大突破。主要表现在超声外科技术的三个方面,即超声外科手术刀、超声波体外碎石及高强聚焦超声(HIFU)无创外科^[5]。

3 国际上 HIFU 无创外科技术兴起^[5]

90 年代初,国际上兴起了一种旨在用于治疗肿瘤的高强聚焦超声外科技术。研究工作迅速在美、英、德、日等国展开。该疗法的主要特点是,对低 MHz 级的超声束施以聚焦,使焦点处的高强超声能量定位到体内肿瘤组织上,高强超声(可达几千、甚至上万 W/cm²)短时间(0.5~3s)辐照,即可使癌变组织迅即升温达 65°C 以上,使蛋白质热固化、坏死,又基本不损伤周围的正常组织。为此 HIFU 治疗肿瘤技术也称作高热疗法(pyrotherapy),它在治疗中大大软化了对测温与控温的要求。所以说, HIFU 无创外科,即是传统治癌的超声温热疗法(43°C 附近)的革命,又是传统超声外科(指工作在几十 kHz 的超声手术刀)的新拓展。

事实上, Fry 兄弟二人早在 50 年代初期,就较为成功地用高强超声完成了人脑外科手术,但其后的超声治疗并未得到应有的发展。90 年代 HIFU 技术的兴起有着其重要的历史背景,其一是,以 γ 刀为代表的无创外科正吸引着世界医学界的极大重视;其次是现代医学影像技术高度发展,为把高强聚焦超声能量准确投向靶组织并及时反馈靶组织经 HIFU 处理后的变化信息,提供了充分的现实可能性。

4 我国 HIFU 无创外科技术具有国际水平

我国上海交通大学,重庆医科大学及北京

医科大学等单位都较早地开展了有关 HIFU 的基础与工程研究。90 年代中期,我国国家主管部门把发展 HIFU 技术列为“九五”重点科技攻关项目、自然科学基金重点资助项目及国家级新医疗产品开发项目,在激烈竞争中重庆医科大学争得到这些项目的大力资助。这保证了他们在这—领域的科研、开发及临床应用工作,一跃登踞国际先进水平。

1999 年元旦过后,“重庆市高强聚焦超声波肿瘤治疗与研究中心”在重庆医大第二附属医院大楼正式挂牌开业,这在国内外都是首创^[6]。1999 年 3 月 17 日,国家药品监督管理局组织的专家组,在北京通过了重庆医科大学自主研制的“JC-A 型聚焦超声肿瘤治疗设备”的技术鉴定,并于 3 月 19 日正式发文、准予注册及生产^[7],这是世界上第一台 HIFU 肿瘤治疗商品机。随后他们的 HIFU 肿瘤治疗设备陆续推向了若干医院。

迄今,重庆的 HIFU 肿瘤治疗中心已接待近 400 例癌症患者,在对肝癌、乳腺癌、骨癌及软组织肉瘤等癌种的治疗方面,已取得了大量的研究资料,有力地证明了 HIFU 治疗肿瘤的有效性与安全性^[8]。特别是他们对骨癌及乳腺癌患者,取得疗愈又保肢、保乳的效果,博得了医学界及社会的强烈反响。

近年来,重庆医大以他们对 HIFU 的研究成果,相继到德国、英国、日本、美国等,与国际同行进行了频繁的学术交流,获得了各国专家的积极评价。1999 年 10 月 11 日,重庆医科大学和作为重庆医科大学声学顾问的本文作者,分别同时接到了英国著名功率超声专家 T J Mason 教授与英国超声治疗有限公司的访英邀请。从 11 月 20 日到 12 月 1 日,在王智彪教授带领下,一行四人访问了英国^[9],此间我们先后在牛津大学邱吉尔医院、玛斯顿皇家癌症研究所及威尔斯大学医院等单位作了研究报告,进行了深入的学术交流,一些具有国际权威和影响的专家,如皇家癌症研究基金会主任 A L Haaris 教授、牛津大学的 M D Mason 教授,

皇家癌症研究所的 Gail ter Haar 博士等都出席了会议。他们对我国有关高强聚焦超声的大量基础研究与临床治疗所获得的成果予以充分肯定。并对两国专家开展合作,尽快使中国开发的聚焦超声刀肿瘤治疗系统获得欧盟 EEC 及美国 FDA 认证,推向世界市场,以及 2001 年春在中国重庆召开由中国主办,英、美两国协办的“第一届高强聚焦超声技术在医学中应用的国际研讨会”达成了一致意见(如今这些合作项目都在顺利进行中)。1999 年 12 月 3 日英国出版的“现代报”(The Times)上,以“超声外科的新突破”(Ultrasound break through in surgery)为题报道了我们的这次访问。

5 HIFU “切除”肿瘤的机制

热机制 如上所述,热机制是 HIFU 无创性“切除”肿瘤的首要的决定性机制。超声波作为热源的机理是,当超声波在人体组织内传播时,由于组织的内摩擦粘滞损耗、热传导损耗及一些分子弛豫过程,不断地把一部分有序的声波振动能量转化成为无序的分子热运动能量。

作为粗略估算,我们设平面声波频率为 $f(\text{MHz})$,声强为 $I(\text{W}/\text{cm}^2)$,人体组织的定压比热与水相同,即为 $4.18 \text{ J}/\text{g}^\circ\text{C}$,且设产生的热量不失散,那么组织由于吸收超声波能量引起的温升随时间变化 dT/dt 可示为^[10]

$$dT/dt = 0.012If^{1.1} \quad (^\circ\text{C}/\text{s}) \quad (1)$$

由式(1),如我们取 $f=1 \text{ MHz}$, $I=3000 \text{ W}/\text{cm}^2$,则可得 $dT/dt = 36^\circ\text{C}/\text{s}$ 。这表明,对于体内靶点组织,经 $3000 \text{ W}/\text{cm}^2$ 高强超声照射 1 秒钟,温升为 36°C ,即可从 36°C 的体温提高到 72°C ,达到了蛋白热固化的温度。

对于某一具体的 HIFU 的声场,只要我们按有关声学原理获得其声压幅值 P 的空间分布,即可从生物热传导方程入手来求解人体内的温度分布。设人体组织各向同性,不计及生物代谢致热,由能量守恒原理可得局部热传导

方程为^[11]。

$$\rho C(\partial T/\partial t) = \kappa \nabla^2 T + W_b C_b (T_b - T) + Q \quad (2)$$

式中 ρ 、 C 及 κ 分别为人体组织的密度、比热及导热系数; W_b 和 C_b 为血流率及血液比热; T_b 为进入加热区的血液温度; T 为周围组织的温度; $Q = \alpha P^2/\rho c$ 为由声能产生的容积热源, 其中 α 为组织声吸收系数, c 为声传播速度。由此, 在恒温边界条件下, 用差分法可求得组织内的稳态温度分布及高热域范围。

在此该予说明的是, 超声波束在焦点处很细, 一般截面直径为 mm 级, 唯其如此才可以保证获得很高的声强。这样小的焦斑又如何去复盖临床上常见的、体积较大的肿瘤呢? 首先可以利用医学成像设备探查肿瘤, 并获取其整个体积的三维空间参数, 在此基础上, 编制出具体的临床治疗软件, 再在计算机控制下, 使聚焦超声的焦域, 从点到线、到面、再到三维体积, 逐点逐点地对肿块进行扫描辐照, 以至最终使整个肿瘤原位热固化, 再逐渐被肌体分解吸收。可见这样的治疗过程, 就如同医生使用一把无形的超声刀, 不伤皮肉、不流血, 安全地把一个实体恶性肿瘤从患者体内手术“切除”一样。

空化机制 有关理论与实验研究已证实, 声空化过程可以把声场能量高度集中于极小的空化泡内, 并在空化泡崩溃瞬间将其释放出来, 形成局部高温 ($>5000\text{K}$)、高压 ($> 5 \times 10^7\text{Pa}$)、强冲击波、射流等极端物理条件, 因此, 如在体内产生空化, 将使空化泡周围的组织细胞遭到破坏。

曹友清等在“HIFU 治疗原发性肝癌的病理学变化”一文认为^[12], 瞬态高温效应与空化效应为原发性损伤机理, 而 HIFU 对癌灶内血管破坏致灶区缺血, 是继发性损伤机理。

ter Haar G.R.^[13], Crum L.A.^[14] 及 Hynynen K.^[15] 等研究表明, 在用 HIFU “切除”肿瘤组织时, 倘若辐照剂量过大, 使靶组织过热而汽化, 形成微小气泡, 就会导致声空化发生, 其空化损伤域会超出焦域, 且其大小与形状都

应用声学

难以控制, 从而会干扰适形“切除”肿瘤的准确性。故他们主张在 HIFU 治疗中, 应尽量避免空化损伤发生。

Sanghvi N. T. 在“HIFU 治疗前列腺增生中的空化作用”^[16]一文中报道, HIFU 短时间辐照可使体内病灶组织热固化, 在一般情况下, 热固化了的组织可以以后慢慢被吸收、排解, 但在治疗前列腺增生时, 则要求在治疗后立即清除, 以达到顺利排尿的目的。为此, 他们研制开发了一种新的超声治疗系统, 它不仅可以利用 HIFU 辐照使前列腺增生组织热固化, 而且还可以产生并利用空化过程把热固化的增生组织击碎, 以便随尿液排出。为此需在尿道中植入一个硅橡胶导液管, 导液管封锁了其内的 HIFU 能量并形成声驻波, 驻波导致空化产生。据说, 这种超声治疗系统对前列腺增生的治疗效果很好, 已成功地用于临床。

6 讨论

(1) 高质量的 HIFU 肿瘤治疗机应满足如下要求:

- a. 超声治疗头部分, 有良好聚焦性能、与功率源匹配、频率可选择, 有足够大的输出功率且可调解;
- b. 超声治疗头至患者间有良好的声传播与声耦合条件;
- c. 有用于实时 (或准实时) 焦域定位及监控治疗效果的高质量医学影像系统;
- d. 有供体内焦域定位和扫描的多自由度, 灵活、方便调控的机械运动系统;
- f. 有高度智能化的计算机控制系统。

(2) 在临床治疗中, 制定出最佳治疗方案对于保证治疗质量是极其重要的, 其中包括:

- a. 选取最佳的辐照剂量。已知体内聚焦超声引起高热域 (pyro-region)、损伤域 (damage region) 的大小与位置都与辐照剂量有关, 并不一定与超声的几何焦域 (focal region) 一致。因此, 辐照剂量的最佳选取, 是 HIFU 进行安

全有效治疗的基础。

b. HIFU 对覆盖整个癌体扫描方案的制定。其中包括最佳切入点、扫描方式、步骤及路径的选取等等, 这些既与作用剂量有关, 又是 HIFU 对肿瘤进行高效适形治疗的关键。

c. 使用医学影像系统 (出于安全与成本考虑、取 B 超成像仪较宜) 对焦域定位及对疗效进行实时或准实时地监控, 是取得可靠疗效的保证。

(3) HIFU 是一种机械振动能量, 属非离子辐射, 它不伴有放射性损伤与污染。除此之外, 它对肿瘤的治疗范围、治疗质量及治疗成本等诸多方面, 都构成了对放射性无创外科技术 (如 γ 刀) 的挑战。它正在为 21 世纪肿瘤的无创性治疗展示出诱人的前景。

(4) 除了治疗肿瘤外, HIFU 在医学领域中其它应用的前景也在积极研究与探索之中。目前, 在超声抗早孕^[17] 及超声止血^[18] 两个方面都取得了进展。

我们热切期盼并相信, 我国的广大科技工作者将会以自己的智慧与勤奋, 继续在这一高新科技领域对人类的医学发展做出重要贡献。

致谢 笔者曾与王智彪教授、伍峰博士进行过有益的讨论, 特致谢意。

参 考 文 献

1 Crum L A. J. *Acoust, Soc, Am*, 1998, **103**(5) pt.2:

2830.

2 *Physics Today*, Sept.1998, Physics up to date.

3 冯若, 汪荫棠. 超声治疗学. 北京: 中国医药科技出版社, 1994. 18-156.

4 冯若, 吴至诚. 自然杂志, 1985, **8**(9): 666-669.

5 冯若. 世界医疗器械, 1998, **4**(1): 14-16.

6 冯若. 中国超声医学杂志, 1999, **15**(3): 239.

7 刘莹. 我国首创超声聚焦刀. 科技日报, 1999 年 3 月 20 日第一版

8 王智彪, 伍峰, 陈文直等. 临床超声医学杂志, 2000, **2** 卷增刊: 35-36.

9 冯若. 中国超声医学杂志, 2000, **16**(2): 目录后

10 冯若主编. 超声诊断设备原理与设计. 北京: 中国医药科技出版社, 1993. 906.

11 Pennes H H. *Appl. Physiology*, 1948, **1**(2): 93-122.

12 曹友清, 伍峰, 王智彪等. 临床超声医学杂志, 2000, **2** (增刊): 250.

13 Malcolm A L, ter Haar G R. *Ultrasound in Med.& Biol.*, 1996, **22**(5): 659-669.

14 Crum L A, Law W. The relative roles of thermal and nonthermal effects in the use of high intensing focused ulerasound for the treatment of benign prostatic hyperplasia, 15th ICA, Trondheim, Norway 26-30 June 1995: 315-318.

15 Vykhodtseva N I, Hynynen K, Damianou C. *Ultrasound in Med & Biol*, 1994, **20**(9): 987-999.

16 Sanghvi N T. *J. Acoust. Soc. Am.*, 1998, **17**(6): 29-31.

17 冯若, 王智彪, 顾美礼等. 应用声学, 1998, **17**(6): 19-21.

18 Vaexys, Martin R, Kaczowski P, et al. *J. Acoust. Soc. Am*, 1998, **103**(5) pt.2: 2867.

(上接第 48 页)

缩”, 两者无法始终保持紧密地黏结, 只要一脱胶, 有缝隙, 水蒸气就会渗入, 正是“无孔不入”。因此, 首先要从结构设计上想办法, 采用多重密封, 将后盖改成整体型, 断绝水蒸气渗入的路径, 接插件采用进口的密封型, 最后用硅胶局部灌封, 固化。经过改造后的换能器, 在高压消毒锅内反复蒸熏 30 次 (每次 121°C, 0.13MPa, 30min), 无论是热态还是冷却后,

换能器的绝缘电阻都在 2000M Ω 以上, 确保了超声正常, 这说明水蒸气已被有效地隔离。至此, 换能器由于消毒引起的失效得到了解决。但这只能说是延长了换能器的寿命而已。经过一段时间后, 仍有可能失效。最好的办法是将换能器芯和高频引线封结在绝缘外壳内, 做成一体。这样, 一旦换能器失效将无法修理。当然, 最根本的办法是改进消毒的方法, 采用先进的激光、等离子体等消毒, 避免水蒸气的渗入, 才能确保换能器的正常工作。