

高强度聚焦超声用于肿瘤治疗的研究*

钱盛友

王鸿樟

(湖南师范大学物理系 长沙 410081) (上海交通大学生物医学工程系 上海 200030)

摘要 高强度聚焦超声(HIFU)能在短时间内使病变组织的温度升至70℃以上,导致病变组织凝固坏死,是一种具有巨大潜力的、非侵入的、有效的肿瘤治疗手段。本文对HIFU的动物试验、临床应用及治疗装置的研究情况进行了总结,分析了该技术尚存在的问题,最后展望了其应用前景。

关键词 高强度聚焦超声,肿瘤,热疗

HIGH INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND FOR TUMOR TREATMENT

QIAN Sheng You

(Department of Physics, Hunan Normal University, Changsha 410081)

WANG Hong Zhang

(Department of BME, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030)

Abstract High intensity focused ultrasound (HIFU) can raise the temperature of abnormal tissue to over 70℃ within a few milliseconds, which results in coagulation necrosis of abnormal tissues. This is a noninvasive and effective approach with great potential for the treatment of tumors. Experimental HIFU research on animals, clinical applications and therapeutic systems are reviewed and current problems are analyzed. Further application prospects are forecast.

Key words high intensity focused ultrasound, tumor, hyperthermia

1 引言

早在1942年Lynn就提出了高强度超声的概念,此后Fry提出用高强度聚焦超声(HIFU)进行外科手术。最初高强度聚焦超声仅作为神经外科的辅助手段及研究超声与组织作用的一种方法。1956年,Burov首次提出,在治疗癌症时,短时间高强度超声辐照比长时间低强度超声辐照效果更好。80年代初,高强度聚焦超声已被当作肿瘤治疗的一种重要手段加以研究。其原理是:通过声聚焦在治疗区产生高能量,使病变组织温度在短时间内升至70℃以上,从而使病变组织直接消融。由于此方法克服了超声温热疗法需严格控温的缺点,且可一次成功又无副作用,有良好的市场前景,因而受到了国内外学者的广泛关注。近二十年来,许多学者开展了这方面的研究,本文将对此进行综述。

2 HIFU应用研究

2.1 HIFU对肿瘤的抑制作用

Kishi等用高强度超声辐照动物及人体肿瘤,使大部分肿瘤的生长得到了抑制,但有些试验对象效果不好。原因可能是:冷却导致了超声剂量不足;低估了肿瘤尺寸,声束没有充分覆盖到治疗区。Harr用频率为1.7MHz、焦点峰值强度为1.4—3.5k W/cm²的聚焦超声治疗老鼠的肝部肿瘤,治疗之后,没有再观察到肿瘤生长^[1]。Fry用1.1MHz、空间峰值强度为907 W/cm²的聚焦超声治疗移植到腮鼠腋皮下的肿瘤,治愈率达29.4%。在体情况下,用声强为1365 W/cm²的强聚焦超声对兔子的正常肝组织和肿瘤进行辐照后,光学显微镜下病变肝组织

* 湖南省教委基金资助项目

2000-04-10收到初稿,2000-06-01修回

内部已经凝固,正常肝组织的薄壁并未受到多大损伤,且两者之间的界限非常清楚^[2]。由此可见,高强度聚焦超声完全能使肿瘤组织坏死。此外,有人研究还发现:高强度聚焦超声能提高动物机体的免疫力。

2.2 HIFU的准确性

Sanghvi 等研究了高强度聚焦超声对组织及器官的损伤,其损伤的区域非常集中;英国伦敦皇家医院超声治疗科发现 HIFU 极其精确^[3],在完全杀伤的细胞和未损伤的细胞之间竟只隔 6 个细胞。一些学者还发现 HIFU 能毁坏直径小于 200 μm 的血管及毛细血管,但不易损伤大血管^[4]。而外科手术刚好不能做到这一点,这为 HIFU 应用提供了条件。

2.3 体外 HIFU 存在的问题

HIFU 对肿瘤治疗的效果及 HIFU 聚焦的精确性已得到实验证实,实验也说明 HIFU 应用不当,可能损伤正常组织,特别是用体外 HIFU(extracorporeal HIFU)对体内病变组织进行治疗时。

Clarke 等用频率 1.7 MHz、强度 100 W/cm² 的聚焦超声在猫的体外对其肝部辐照了 10s,肝组织出现了 4cm × 2.5cm × 2.5cm 烧伤区,烧伤区以内组织完全坏死;表皮与肝脏之间的软组织没有显著损伤。Chaplon 用体外 HIFU 治疗了 6 个肝部有 VX-2 肿瘤的兔子,肿瘤尺寸为 8—9 mm,焦点完全落在肿瘤区,覆盖率达 43%—100%,其中两例表皮及皮下损伤。Vallancien 及 Yang 分别用体外 HIFU 对猪、兔子的腹腔内肿瘤进行试验,亦观察到正常组织受损^[5]。Vallancien 还用体外 HIFU 对二位肝硬化患者在手术之前进行辐照,一例因声耦合不当未成功,一例表皮 3 度烧伤。7 天之后对患者肝部进行检查,竟未发现烧伤区。目前,HIFU 对脑部肿瘤治疗的成功率较高,但用于肝部肿瘤治疗尚有一些问题需进一步研究。

3 HIFU 装置研究

3.1 HIFU 源的研究

深部肿瘤的加热,聚焦超声是唯一可选择的可能使正常组织不产生多余热的方式。由于高温情况下正常细胞和肿瘤细胞受损的差异消失,HIFU 用于深部肿瘤加热的成败关键取决于声聚焦情况。与超声检测不同,HIFU 要求声焦点处能量高度集中,因此焦斑不宜太大。为寻找一种理想的 HIFU 声源,国内外众多学者开展了大量的研究。所用的聚焦方式有:多元非相干聚焦、多元相干聚焦、相控聚焦、单元

声透镜聚焦及凹面晶片自聚焦等。根据阵列分布特点,多元聚焦又可分为圆形、线形、条形、柱形及矢量阵等。虽然多元阵能实现一定范围内的调焦(Do-Huu:20—120 mm),但电路复杂、体积大,且实际上很难保证各阵元性能一致;高强度情况下,非线性效应对多元聚焦影响也很大。单元聚焦换能器制作简单,而且可通过改变透镜及晶片形状来满足不同要求;要求声源尺寸较小时,其优势更突出。Lalonde 等制作了一种相位补偿式声透镜^[6],能同时实现多点聚集,适合于大肿瘤治疗。目前使用的 HIFU 超声源中单元聚焦方式较多,聚焦深度已达 20cm 左右。生物组织对不同频率的超声波吸收情况不同,频率为 1 MHz 左右的超声波最适合深部组织加热^[7]。聚焦探头用于腔内加热时,需用透声窗。Tobias 研究发现^[8]:聚酯及聚苯乙烯的透声性能较好。有人还研究了脉冲及连续工作方式的加热效果,短脉冲($\leq 2\text{s}$)、小焦点($< 3\text{mm}$)能减少血流影响,更利于加热;用连续波簇方式发射时,减少脉冲持续时间,调节簇发脉冲之间间歇(12s),利用血流将正常组织的热量带走,可减少正常组织的温升。治疗较大面积肿瘤可用步进电机驱动的机械手带动超声源,以扫描方式加热,以保证治疗区温度均匀;常用扫描方式有扇扫和整个换能器围绕某一轴旋转等^[9];扫描周期应小于 2 倍以上热弛豫时间,以避免温度起伏,影响加热效果;根据换能器参数及目标位置,控制扫描速度、方式、每次移动的空间步长及停留时间(20s 以上),可使焦前区域组织损伤减少。

3.2 HIFU 试验模型

HIFU 系统建立后,用于临床前需经反复试验。为此,需建立一套接近人体条件的试验模型,常简称为体模(tissue-equivalent material)。通常将肿瘤细胞移植到狗或某些大动物的特定部位,让其自然长大至一定尺寸,再进行超声辐照试验,并与对照组比较。最简单的体模采用明胶或琼脂加入一定比例的石墨或滑石粉制成。为模拟血流影响,可在固体体模中埋入塑料导管或用离体器官并泵入某种液体。有人根据人体组织特点,研制了分层组织模型(包括:皮肤、脂肪、肌肉、血流等)^[10]。这些试验模型为 HIFU 应用奠定了实验基础。

3.3 HIFU 的定位

HIFU 用于临床,尚需要先进的成像手段配合。一方面,治疗之前,需要准确确定治疗区的方位、大小,以确保声焦点落在病灶上;另一方面,治疗过程中,需要随时对治疗情况进行监视。以往正是因成像

技术的限制,未能使 HIFU 向目标区定位,妨碍了临床应用。

目前,配合 HIFU 应用的成像设备主要有 B 超及 CT^[11]。实验发现,7 MHz 的 B 超探头,能清晰地即时显示 HIFU 对肝部肿瘤的治疗效果。Vallancien 用 B 超发现^[12]: HIFU 使治疗区产生了一高回声点,这表明高强度聚焦超声加热可伴空化发生。新的压电陶瓷的发明(如改进的钛酸铅陶瓷)使超声换能器在同一元件上即具有成像能力,也有高功率辐射能力。Bihrlé 尝试用治疗探头的中心部位来进行定位、监视,取得了满意的效果^[13]。

4 结束语

通过大量的在体、离体、动物及人体试验,高强度聚焦超声用于肿瘤治疗的可行性已得到普遍认同。近年来,HIFU 装置发展非常迅速,除用于脑、肝、肾部肿瘤治疗以外,在前列腺增生及多囊卵巢并发症治疗方面也取得了可喜的进步^[14,15]。河南及北京等地的几家医院已从国外引入这方面的设备进行临床应用,但费用颇高。上海交通大学是国内最早开展此项研究的单位之一,曾用不同聚焦声源对动物进行过加热试验,并对加热中的测温 and 控温理论进行了深入的研究。目前上海交通大学、重庆医科大学及北京医科大学均在致力国产化 HIFU 系列产品的研制,并已取得突破。随着声学、图像处理、工程技术及医学专家的共同努力,最佳治疗参数(包括声源功

率、辐照时间、间歇时间等)将会确定;各个患者之间治疗效果的一致性将得到改善;病人的安全将能得到更好的保障。预计在不久的将来,这一技术会逐步得到普及。

参 考 文 献

- [1] Haar G ter, Rivens I, Chen L. Phys. Med. Biol., 1991, 36: 1495
- [2] Sibille A, Prat F, Chapelon J Y. Ultrasound Med. Biol., 1993, 19: 803
- [3] 甄真. 国外科技动态, 1992, 1: 55[ZHEN Zhen. Scientific Development Abroad, 1992, 1: 55(in Chinese)]
- [4] Dorr L. Int. J. Hyperthermia, 1992, 8: 45
- [5] Yang R, Sanghvi N T, Rescorla F J. Eur. Urol., 1993, 23: 17
- [6] Lalonde R. IEEE trans. UFFC, 1995, 42: 825
- [7] Hynynen K, Watmough D J, Mallan J R. Ultrasound Med. Biol., 1981, 7: 397
- [8] Tobias J, Hynynen K, Roemer R. Med. Phys., 1987, 14: 228
- [9] Daminou C, Hynynen K. Ultrasound Med. Biol., 1993, 19: 777
- [10] Madsen E L, Zagzebski J A. Med. Phys., 1991, 18: 1171
- [11] Yang R, Kopecky K K. Invest. Radiol., 1994, 24: 30
- [12] Vallancien G, Chartier E K, Chopin D. Eur. Urol., 1991, 20: 211
- [13] Bihrlé M R. 世界医疗器械, 1996, 1: 25[Bihrlé M R. International Medical Devices, 1996, 1: 25(in Chinese)]
- [14] Moussatov A G, Baker A C, Duck F A. Ultrasonics, 1998, 36: 893
- [15] Hynynen K, Jolesz F. Ultrasound Med. Biol., 1998, 24: 275

应用物理学科新专业——液晶器件物理*

范志新

(河北工业大学应用物理系 天津 300130)

摘 要 世纪之交,物理学科正面临着发展创新的机遇和挑战。液晶物理学科正是物理学家们新的用武之地;液晶器件物理专业正是适应信息显示高新技术产业需要应运而生的前途无量的应用物理学科新专业。几年来,河北工业大学应用物理系坚持液晶器件物理特色专业办学方向,毕业生就业形势看好,成为目前国内培养液晶产业工程师的摇篮。

关键词 应用物理学,液晶物理,液晶显示器件

* 2000 - 04 - 29 收到初稿,2000 - 06 - 12 修回