

编者按 高强度聚焦超声(简称 HIFU)是近年来蓬勃发展起来的一种无创外科工具,并已应用于临床处理肿瘤、组织增生等病症,世界主要发达国家的有关人员都在关注并从事着这项工作。国际治疗超声会议(ISTU)每年召开一次。我国在设备生产、临床应用等方面暂时处在国际先进行列中,但在设备性能改进以及疗效提高等方面研究的现状却不那么令人兴奋。为了让读者更多地了解 HIFU 的基本原理、治疗机理以及临床医用等情况,本刊特组织高强度聚焦超声专题,陆续登载这方面的文章,以飨读者。

高强度聚焦超声(HIFU)——一门多学科的研究课题

钱祖文[†]

(中国科学院声学研究所 医用声学实验室 北京 100080)

摘要 高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound,简称 HIFU)已作为一种无创外科工具而应用于门诊治疗肿瘤。文章介绍了它的基本原理、有关的研究现状和存在的问题,以及对今后研究工作的建议。文章特别强调高强度聚焦超声是一门多学科的综合研究课题,需要各方面的科学工作者通力协作。

关键词 高强度聚焦超声,治疗超声,肿瘤

High intensity focused ultrasound——a comprehensive study

QIAN Zu-Wen[†]

(Laboratory of Medical Acoustics, Institute of Acoustics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China)

Abstract High intensity focused ultrasound (HIFU) has been used as a tool in ultrasound surgery to treat tumors in clinical applications. Its fundamentals and status as well as the open questions to date are presented. Further investigation in this area is suggested. It should be stressed that HIFU is a comprehensive field of study, and cooperation with scientists from other relevant areas is necessary for progress.

Keywords high intensity focused ultrasound, therapeutic ultrasound, tumor

1 引言

高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound,简称 HIFU),它是通过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,使局部声能达到很高的值(例如几十兆帕以上),这个小区域被称为“焦区”。由于生物组织器官等对声波有较大的吸收本领,通过不可逆热力学过程使声能部分地转化为热能,使该区域及其邻近的温度升高。当温度达到某个临界值并维持一段时间后,组织中的癌细胞产生不可逆变性(irreversible denaturation),从而使(癌)细胞坏死,达到外科手术的效果。

近十余年来,HIFU 逐渐被人们看成是一种外科手术工具^[1],并已用之于临床,如腹腔、盆腔实体癌和组织增生^[2],HIFU 止血^[3]、脑神经(如帕金斯症)^[4],以及乳腺癌^[5]等。HIFU 有三种聚焦方式:

(1) 自聚焦式:将 HIFU 换能器做成球面形状(如图 1)。通常是在一个球缺架构上的内表面贴上许多压电陶瓷小元件,其性能力求一致,并要求整体匹配良好。

(2) 透镜聚焦式:换能器的元件是平面架构的(图 2),紧贴元件之后是一个声透镜,将声能会聚

2007-07-30 收到

[†] Email: qianzw@mail.ioa.ac.cn

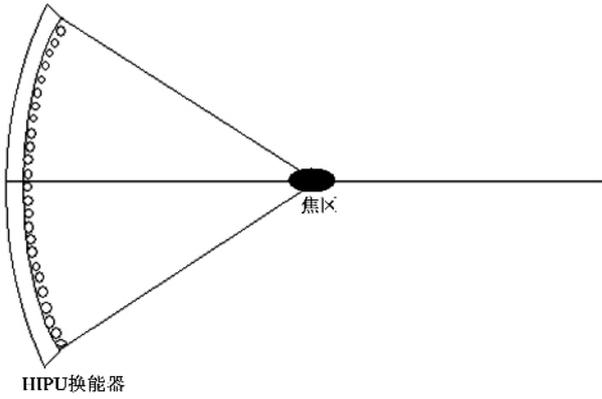


图1 自聚焦

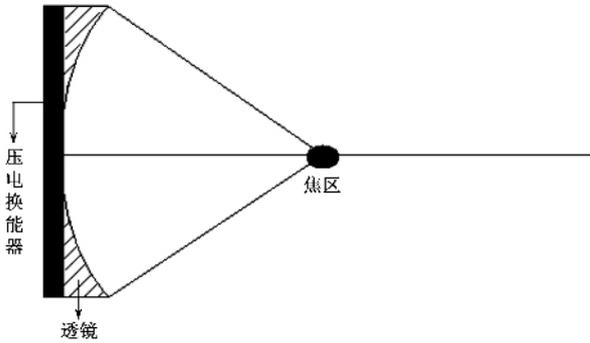


图2 透镜聚焦

于焦点。

以上两种聚焦方式其物理基础是很显然的,不需要多说什么。如果换能器系统的几何架构设定后,其焦点的位置也就定了,临床治疗不同的区域,就得靠机械移动来完成。此外,在临床应用中,某些病区(例如肝被肋骨阻挡),在治疗时甚至要切除几根肋骨,才能使声能到达病区。为了解决上述问题,人们想起了相控聚焦方式。

(3) 相控式聚焦(见图3):从普遍考虑,一个由多个阵元组成的任意阵(最简单的是平面阵),通过适当的相位共轭和幅度补偿等处理后,可以在空间形成焦点(单焦或多焦)。由于球缺架构的自聚焦换能器具有一定的优点,故近年来人们主要研究这一类架构的相控问题,其原理概述如下:球(缺)面上有 N 个阵元,每个阵元的辐射声场服从瑞利-索末菲积分, N 个阵元在某个(或某些)场点产生它们的总声场(对 N 个阵元贡献相加),由此可以得到场点的声压和阵元推动电压之间的关系。经过适当的相位共轭,使所有阵元发射的声波到达某点后的信号以相同的相位叠加。声场和推动电压满足 $IP = HU$ IP 为声压矩阵 U 为阵元激励矩阵 H 为转移矩阵,同时进行幅度补偿处理,可以使空间某个(些)

点的声能高度集中,从而形成焦点^[6]。值得提起的是,这里的焦点不一定限制在换能器的对称轴上,这一种聚焦方式有可能弥补前面两种聚焦方式的不足。据作者所知,目前多阵元相控 HIFU 的阵元数已达到 256 个^[7,8]。有了相控聚焦的观念后,人们将过程进行重组,即先确定病灶(如肿瘤)的几何形状,根据生物热方程和剂量关系(见后)来设计加热区图案,然后使相控焦点能完全覆盖该加热区,即相控焦点的边界与病灶边界共形^[6],最终形成一个完全自动的临床治疗过程^[6,7,9]。值得提一下,这种想法仅在组织的声学、热学等性质完全已知的情况下才是可行的,就作者所知,目前的情况远非如此!特别是血液灌注(见后)的数据远远不够。

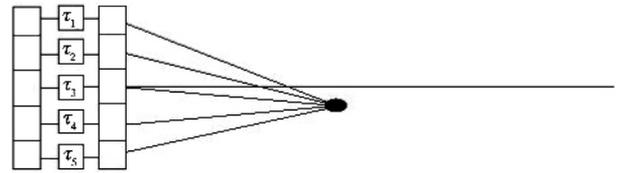


图3 相控聚焦

2 HIFU 临床应用及其疗效

疗效问题是 HIFU 技术在医疗界是否能够立足的关键。据作者的看法,有下述几项任务需要完成。

2.1 “引导”问题

在显示系统中(如磁共振成像 MRI 或 B 超)确定了病灶的位置后,下面的任务就是如何将 HIFU 的焦点引导到病灶上,或者说如何使 HIFU 的治疗区完全覆盖病灶区,这就是所谓“引导”问题。在门诊中,病灶区的位置和大小是由 MRI 或 B 超来界定。而对于 HIFU 焦点的位置,人们进行了如下的研究:在 MRI 中,使 HIFU 对组织加热到不太高的温度,这时焦点的温度比周围高,量出升温的区域,即可界定焦点的位置^[10]。而在声学方法中,类似于 MRI,使 HIFU 加热到低于 50℃,测量温升引起的组织“应变”来界定焦点的位置^[11];一个值得注意的事实是,人体组织的声速在 50℃ 附近存在极大值^[12]。

在人体内,我们能准确测量的只是时间,直接做长度测量难以实现,故不能对空间位置作直接测量。在 B 超中,往往指定一个合适声速值 C ;在 MRI 中,指定一个合适的旋磁比 γ 值。一般说来,在人体内(*in vivo*) C 和 γ 难以准确测量,因此在人体内对有关几何量作绝对测量是一个难题。但在 HIFU 引导

中,人们是用同一个尺度在同一个坐标系中同时测量病灶区和 HIFU 焦点,并使之重合,从理论上来说,这是相对测量,如果 HIFU 加热后焦点没有位移,那么麻烦就不存在了,但是声学方法界定焦点尚在进一步的研究中,特别是当 HIFU 加热后,焦点可能会移动。

2.2 治疗剂量

生物体只是在它的最佳环境中(例如最佳温度、最佳 PH 值等)能够健康地生存。如果环境恶化,甚至过份地偏离其最佳环境,则会导致死亡灭绝^[13]。实验表明,当温度达到 43℃ 时,细胞就会产生可观察的不可逆变性^[14,15],维持这一温度的时间越长,细胞的存活率越低(见图 4),因此寻找与细胞存活率相对应的温度与时间的关系,也就是说,要进一步研究剂量问题是一项至关重要的任务。在这个问题中,人们引入一个重要的概念,即所谓“等生物效应”(isobiological effect),其叙述如下:对同一个系统(如细胞群体)分别加热到两个不同的温度 T_1 和 T_2 ,维持这二个温度的时间分别为 Δt_1 和 Δt_2 ,若这两个实验所达到的效果相同(例如存活率相等)^[13-16],则称为达到了“等生物效应”。

物效应的关系表示为

$$(T_2, \Delta t_2) \Leftrightarrow (273 + 43, \Delta t_{43}),$$

该式表明,已知系统在温度为 T_2 (°K) 时加热并维持 Δt_2 秒后,其效果与温度在 43℃ 加热并维持 Δt_{43} 秒(或分钟)后所能达到的生物效应等同。从上述等式作简单计算后表明,在 43℃—46.5℃ 温度范围内,温度每增高 1℃,维持该温度的所需时间只要原来的一半,就能达到同等的生物效应。这里的结果是限于 43℃—46.5℃ 范围,而在更高的温度范围,激活能发生变化,这个简单的关系不一定成立。

在 HIFU 应用中,我们应当追求的是,使肿瘤细胞达到不可逆变性时所需的最小剂量(临界剂量)。对于离体组织牛肝而言,文献^[15]的作者作了一个实验,他们用 MRI 测温,得到了使离体牛肝达到热凝固(thermal coagulation)的临界剂量为:加热温度为 53℃, Δt_2 约为 10s。由剂量关系式(1)反推,如加热到 43℃ 时要维持 340min 才能达到同样的效果(如果激活能不变的话),而对于活体组织器官等的临界剂量尚未见到数据。

2.3 无创测温

由上一节可知,剂量问题的核心实为温度测量问题,而在 HIFU 应用中的温度测量必须是无创的,即测温装置只能在体外操作。现有用于临床的无创测温可行的方法有两种:一种是磁共振成像(MRI)方法,另一种是声学反演方法(AIM)。

2.3.1 磁共振成像法

因为组织中氢质子的纵向弛豫时间 T_1 以及平衡磁化强度 M_0 依赖于温度,于是利用这一机理来测量温度^[15,17,18],可精确到温升的二阶项,有

$$T_1 = \alpha(\Delta T)^2 + b\Delta T + T_{10}, M_0 = M_{0c}(1 + k_{M0}\Delta T),$$

式中 ΔT 为温度上升,其余量为常数。分别测量加热前和加热过程中的射频信号强度 S_c 和 S_h ,可得

$$\frac{S_h}{S_c} = f(a, b, k_{M0}, \Delta T), \quad (2)$$

$f(a, b, k_{M0}, \Delta T)$ 的表达式见文献^[17,18]。将测量数据代入到(2)式,可以求出 ΔT ,即温升值。这个方法的优点是可以测焦点附近的温度分布^[15],引导 HIFU 加热^[10],但下述几点也值得注意。第一,当温度高于 65℃ 时,组织的磁性遭到破坏,因而其物理机理遭到破坏^[17,18],测量方法的原理不成立;第二,其温度分辨率依赖于像素的大小,而在 HIFU 加热时,介质内存在很陡的温度梯度(例如 $\sim 4^\circ\text{C}/\text{mm}$)^[17,19],故 MRI 测得的温升是在像素尺寸范围内

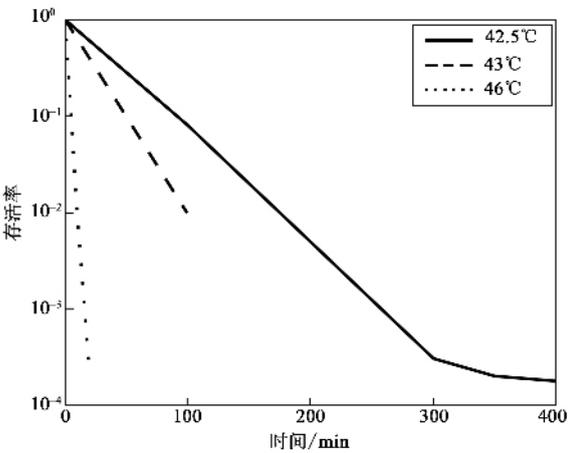


图 4 中华仓鼠卵巢细胞加热后的存活率示意图

根据 Arrhenius 定律,可以得到一个关系,即

$$\Delta t_2 = \Delta t_1 e^{-\frac{E_a}{R}(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2})}, \quad (1)$$

式中 R 为气体常数,近似地等于 $8.31\text{J}/^\circ\text{K} \cdot \text{mol}$, E_a 为过程的激活能, T_1, T_2 为开尔文温度,对于中华仓鼠卵巢细胞(Chinese Hamster Ovary cell, CHO)在 43℃—46℃ 温度范围内, $E_a = 591\text{kJ}/\text{mol}$ ^[14],通常选取 $T_1 = 273 + 43$ 为参考温度,如将 Δt_1 选用 Δt_{43} (对应于 43℃ 所需的加热时间)表示,于是可以将等生

的平均值,如果像素大小为 $2 \times 2 \text{mm}^2$,则其分辨率为 $\pm 4^\circ\text{C}$ 。为了提高分辨率,则要减小像素大小,这又是以减小信噪比和增加成像时间为代价;第三,由于磁共振装置对金属特别是铁磁材料非常敏感,使用它要与 HIFU 相容;第四,价格较贵,普及困难。

2.3.2 声学方法

声波在介质中传播依赖介质参数,如声速、声吸收等,这些参数又依赖于温度,温度改变,直接影响到声传播,使声信号产生相应的变化,如果测出这个变化,就可以反推出介质中的温度场分布。

(1)时差法:早期的测温是从测量声波传播时间差开始,因为声速 C 可表示为

$$C(T) = C_0(T_0) [1 + a\Delta T + b(\Delta T)^2 + \dots]$$
,
 式中 $C_0(T_0)$ 是介质在起始温度为 T_0 时的声速, ΔT 为温度变化, a, b 为常数。如传播路径长度为 L , 则当温度由 T_0 变到 T 时,传播时间差为^[20-24]

$$\Delta t [L \frac{1}{C_0(T_0)} - \frac{1}{C(T)}],$$

测出 Δt , 则由上述二式可以反推出 ΔT 。不幸的是,近年来的实验^[12]表明,人体组织在 $T = 50^\circ\text{C}$ 附近时, $C(T)$ 出现一个极大值,这就表明,在 50°C 左右(例如 $50 + \Delta T_1, 50 - \Delta T_2$), 尽管温度不同,会出现相同的 Δt 。

(2)灰阶法:变化了的温度场会散射声波。根据远场散射理论可知,温度升高,声速增加,散射声强度增大,在 B 超上,将声信号的强弱用黑白(或彩色)的明暗(或色变)程度来描述对应的温度变化(灰阶)。这个方法也存在声速在温度为 50°C 有极大值问题。另外,通常情况下,目标是处在 B 超的近场,声强因而灰阶有显著起伏。

(3)声学反演法(acoustic inversion method, AIM)^[25, 26, 19]正如上面指出,目标是在 B 超换能器的近场,因此声传播理论需要重建。在此基础上,文献^[25, 26]的作者提出利用 B 超作为声发射、接收装置,测量 HIFU 工作前和工作后的声回波,通过最优化处理,反演出体内的温度变化,方法的误差为 $\pm 3^\circ\text{C}$ 。此方法已在临床试用中^[19],图 5 是对三位癌症患者在临床治疗时的温度监测结果。其中(a)是面颊癌(b)是肝癌(c)是肾孟癌,图中横坐标是治疗时间进程,图中的水平线是在 16°C (暂定),这是离体组织在相应情况下所对应的临界温度(到目前为止尚无活体组织的数据)。

2.4 测温精度和临界剂量的界定

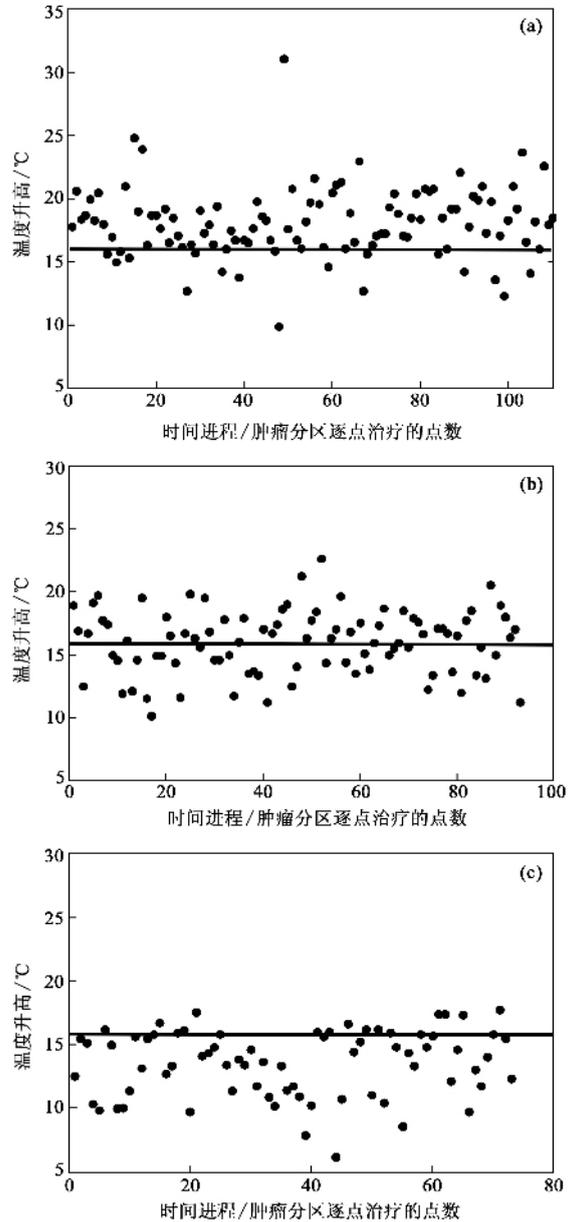


图 5 癌症患者临床治疗温度监测 (a)面颊癌 (b)肝癌 (c) 肾上腺癌

对细胞的剂量问题已有大量的研究工作^[14, 16, 27-30],文献^[15]的作者研究了离体组织的临界剂量,例如 54°C 维持 10s 左右即可达到不可逆变性(热凝固)。到目前为止,作者尚未看到活体(特别是人体)临界剂量方面有用的论文。活体的临界剂量是一个与疗效直接相关的量,尽管这项工作存在一定的困难,但必须要深入研究。

由 Arrhenius 定律导出的温度与时间关系,在 $43^\circ\text{C} - 46.5^\circ\text{C}$,如治疗温度降低 1°C ,要想达到预定效果,其治疗时间则要延长一倍(以二进制上升)。而 MRI 测温分辨和声学反演法(AIM)测温精度均

在 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 左右,如果灭活过程的激活能相同,则治疗时间的分散在 ± 8 倍的范围,当然,这是一个很难确定的时间范围。不过我们可以从另一个角度出发来考虑这个问题。首先,我们需要用物理的方法、化学的方法或者生物学方法等等来鉴定组织是否达到不可逆变性,同时通过大量的实验来统计地确定达到这一效果所需的合理时间,确定对应的剂量,从而对人体治疗提供参考。

3 HIFU 有关的基础研究

少量的著作研究了生物组织的物理模型,主要是粘弹体模型,记忆积分等^[31]。迄今为止,尚不能建立一个普适的生物组织物理模型,就像大多数流体服从 Navier - Stokes 方程那样的流体模型。

3.1 声学参数

在 HIFU 工作过程中,部分声能通过不可逆热力学过程转化为热能,单位体积内产生的热率 $Q = 2\alpha \langle I \rangle$, 式中 α 为组织的声吸收系数,是声热转化的重要参数, $\langle I \rangle$ 为声强度的时间平均值,它不仅依赖于温度,而且也与声波强弱有关。此外,当组织达到不可逆变性,特别是达到凝固性坏死时,其声阻抗(密度 ρ , 声速 C 等)发生变化,这不仅改变了声 - 热转化性能,而且也改变了声传播性能,因此了解 α , C 和 ρ 等随温度的变化情况是很重要的任务。据作者所知,关于这方面数据并不足够^[32]。频率在 1—5 MHz 时,文献 [33] 的作者做活体实验时观察到如下的现象,即加热后的声衰减增大。此外,正常组织和肿瘤组织有关性质的差别也有等进一步研究。

3.2 非线性声学问题

水中(不是在组织中)初步测量表明,在 HIFU 焦区的声压可以达到几十兆帕以上的量级(几百个大气压)^[36, 42, 43]。在高声压作用下,不仅组织会受到力的冲击,而且更重要的会产生相变气泡(由于负压和温度上升)甚至沸腾汽化气泡。气泡在声场的作用下作大振幅振动,成为储能装置,水中气泡坍塌到最小体积时,中心温度很高^[37]。因此可以想象,组织中的气泡有可能使加热效率提高,但在组织中,由于它的有关物理性质(例如非牛顿的且有较强的抗剪能力等),气泡振动不像在水中那么自由,预计其中心温度比在水中要低得多。另一方面, HIFU 作用后,组织结构产生破裂,其可能的机理是惯性空化

气泡^[38],这是另一个值得注意的现象(见后)。近几年来,大量的实验观察到 HIFU 气泡集团(见历届的 ISTU 论文集),而不是单个气泡^[39],其相互作用不可避免。对于小振幅振动气泡的相互作用是可以处理的^[40, 41],但遗憾的是,对于大振幅振动气泡而言,由于缺乏生物组织的普适物理模型和气泡非线性相互作用理论,有用的理论研究工作尚未见到。此外,当组织作大振幅振动时,声吸收增大,也会提高加热效率,因而也要进行研究。

另一个非线性问题是 HIFU 焦区附近的声场测量。目前常用的测量高声强的水听器是光纤水听器和 PVDF 水听器等,它们的频带宽,但是它们在高声强情况下自身的校准问题尚未真正解决。据作者所知,目前用之于 HIFU 声场测量的水听器有如下几种:加保护外壳的压电陶瓷元件水听器^[42, 43]、PVDF^[42, 44]、光纤水听器^[45]以及反射式水听器^[36]等。在 HIFU 焦区附近,其声压(在水中)达到几十兆帕以上的量级(几百个大气压)(其马赫数为 $10^{-2} - 10^{-3}$)这里已形成冲击波,在这样的情况下,利用低声压情况下校准了的水听器来测量高声压情况下的声场,其结果的可靠性有待进一步检验。众所周知,处理实际情况下的非线性问题是令物理工作者头疼的事。

根据文献 [46] 可以初步估算,当水中焦点附近的声压为 20 MPa,其马赫数约为 9×10^{-3} ,声雷诺数为 8×10^2 。这表明,在水中非线性成分的增长速度远比耗散项高,致使冲击波容易形成,因此,对水听器作校准时,必须计及非线性的影响。另一方面,由于组织在 1 MHz 附近的声吸收约为水中声吸收的 500 倍,粗略计算,组织中的声雷诺数为 $O(1)$ 的量级,这表明,在组织中,非线性成分的增长速度比在水中慢得非常多,致使冲击波的形成不那么容易。由上述粗略估计可见,与在水中测量相比较,直接测量组织中的声压碰到的麻烦(非线性影响)似乎要少一些,而且也更接近于实际情况,可惜的是它不具有普适性。当然,最好能找到一种声学 and 热学性质接近于人体组织的一种液体作为标准介质是再好不过。

另一个问题是 HIFU 的功率是根据辐射力的原理来测量的,其中有关非线性声学理论问题有待深入研究。

3.3 热学参数

部分声能转化为热能后,其热转移和空间分布

近似服从 Pennes 生物热方程^[34]。方程中有关的量是热扩散系数,生物体血液灌注有关的参数等。相控聚焦 HIFU 临床治疗方案的研究在很大程度上也依赖于这些参数^[6-9]以及这些参数随温度变化的情况。在温度不太高时,这些参数有一定的测量数据^[32],但到了高温范围数据很少。血液灌注对活体组织温度升高有很大的影响,文献[35]是这方面较早的研究工作。此外,正常组织和肿瘤组织热学性质的差异也需要进行研究。

3.4 生物物理和医学

剂量问题紧密地与过程的激活能 E_a 有关,在一定的温度范围,它决定了细胞的存活率。图 4 是中华仓鼠卵巢细胞的热剂量与存活率的示意图,这些结果只是在 43℃—46.5℃ 温度范围内进行实验时得出的^[14-16],温度更高的实验未曾见到。更使人感兴趣的是,正常细胞和肿瘤细胞之间的热剂量问题^[47]。近年来出现几个与 HIFU 应用有关的新技术,如组织破坏(histotripsy)^[38,39]、基因和药物的细胞穿刺(sonoporation)和释放(delivery)^[48,49]以及增强免疫功能^[50]等都直接将 HIFU 以及气泡大振幅振动与医学、生物物理等学科紧密联系起来。

3.5 HIFU 装置的评估

从能量角度来看,自聚焦式是最节能的,测量表明,其声电功率比超过 0.4。其缺点是对换能器元件一致性要求较高,故在装配时要进行严格筛选。透镜聚焦除了声电转移效率比以外,还有一部分电能消耗于透镜装置的吸收和失配。这两种装置有一个共同的限制,如果目标与焦区之间存在障碍(例如肋骨阻挡),则治疗效果不会好,而相控 HIFU 不要求其焦区在它的对称轴上,而是可以有一个角度,治疗时可以躲开障碍物。但这种装置在理论和技术上正在发展中,例如换能器元件的尺寸不能做得很小,每个元件具有自己固有的指向性,从而使相控对象实际上是在不等幅的条件下进行的;由于组织的不均匀和各向异性,使相位补偿缺乏先验知识。

3.6 “禁区”临床研究

乍一看来,人类的颅内似乎是 HIFU 临床治疗的“禁区”,但具有讽刺意味的是,最早用 HIFU 锥形处置的部位恰恰是在颅内^[4]。近年来,人们尝试(动物实验)用 HIFU 来治疗血栓、脑部肿瘤等,当然,在这类“禁区”内,引导定位和临界剂量的精确确定是

至关重要的,既要投鼠,也要忌器。

4 展望与期盼

HIFU 所涉及到的领域是多学科的,不仅牵涉到声学、热学、电子学等问题,而且还有很多的工作是属于医学、生物学方面的任务,作者希望有关方面有兴趣的科学工作者投入到这个行列中来,通力协作,为人类的健康事业作出自己的贡献。

国外同行认为 HIFU 是一种新的外科工具^[1],问题是要提高疗效和对疗效的科学评估。

HIFU 是一门新兴的医疗工具。由于历史原因,我国在 HIFU 设备生产、临床治疗以及少量的有关研究工作暂时处在先进行列中,而大量的研究工作(包括急待解决的以及前沿性的工作)几乎没有开展,前景堪忧。因此,有关的科学工作者固然是任重而道远,更重要的是有关当局如何正确引导该项工作能健康、持续地发展下去,避免昙花一现,其任重而道远是言不待言的。

参 考 文 献

- [1] Kennedy J E, ter Haar, Cranston D. British Journal of Radiology, 2003, 76 :590
- [2] 何申戊,熊六林,王国民等,中华超声医学杂志,2002,18 : 180[He S, Xiong L, Wang G *et al.* Chinese Journal of ultrasound in Medicine, 2002, 18 :180(in Chinese)]
- [3] Crum L L *et al.* Nonlinear Acoustics at the turn of the millennium, ISNA 15, 1999, 13
- [4] Fry F J *et al.* Am. J. phys. Med., 1958, 37 :152
- [5] Wu F *et al.* ISTU2, 2002
- [6] Ebbini E, Cain C. IEEE Trans. UFFC, 1989, 36 :540
- [7] Daum D R, Hynynen K. *ibid.*, 1999, 46 :1254
- [8] 万明习,陆明珠等;“上百阵元复合材料球面相控阵高强度聚焦超声治疗系统”,中国专利,2005[Wan M, Lu M *et al.* CN Patent, 2005(in Chinese)];Lu M Z *et al.* IEEE Trans. UFFC, 2005, 52 :1270
- [9] Daum D R, Hynynen K. IEEE Trans. UFFC, 1991, 38 :634
- [10] Hynynen K *et al.* Radio, 2001, 219 :176
- [11] Miller N R, Bamber J C, ter Haar G R. Ultrasound Med. Biol., 2004, 30 :345
- [12] Bamber J C, Hill C R. *ibid.*, 1979, 5 :149
- [13] Johnson F H, Eyring H, Stover B J. The theory of rate processes in biology and medicine. New York :John & Sons, 1994
- [14] Dewey W C *et al.* Radiology, 1977, 123 :463
- [15] Graham S J *et al.* Magnetic Resonance in Medicine, 1999, 41 : 321
- [16] Sapareto S A, Dewey W C. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 1984, 10 :787
- [17] Germain D *et al.* J. Magnetic Resonance Imaging, 2001, 13 : 42

[18] Germain D *et al.* *Magnetic Resonance in Medicine* ,2002 ,47 : 940

[19] Qian Z W *et al.* 6th Int. Symp. Therapeutic Ultras.(ISTU6). Oxford , U. K. 30 August—2 September 2006. Ed. Coussios C C , ter Haar G. AIP Conference Proceedings. New York : Melrille

[20] Seip R , Ebbini E S. *IEEE Trans. Biomed. Engineering* , 1995 ,42 828

[21] Maass-Moreno R , Damianou C A. *J. Acoust. Soc. Am.* , 1996 ,100 2514

[22] Maass-Moreno R , Damianou C A , G. ter Haar. *ibid.* , 1996 , 100 2522

[23] Jiang D , Shen Z. 9th Annual Conference of IEEE-EMBS 1987. p.1646

[24] Sun Z , Ying H. *Ultrasonics* ,1999 ,37 107

[25] Qian Z W *et al.* Chinese patent Application (No. 200410046091.9). Pub Date 2004 ; Qian Z W *et al.* United States Application publication. (NO. US 2005/0281313A1). Pub Date :Dec. 22 , 2005

[26] Qian Z W *et al.* *Ultrasonics* ,2006 ,44 (Supplement 1) : e31

[27] Henriques JR F C. *Arch. Pathol.* ,1947 ,5 :489

[28] Westra A , Dewey W C. *Int. J. Radiat. Biol.* 1971 ,19 :467

[29] Sapareto S A *et al.* *Cancer Research* ,1978 38 393

[30] Henle K J , Roti J L. *Radiation Research* ,1980 ,82 138

[31] Fung Y C. *Biomechanics*. New York : Spriger-Verlag ,1993

[32] Duck F A. *Physical properties of Tissue*. London , San Diego : Academic Press ,1990.

[33] Zderic V *et al.* *Ultrasound in Med & Biol.* ,2004 ,30 61

[34] Pennes H H. *J. Appl. Physiology* ,1948 ,1 93

[35] Qian Z W *et al.* In : 7th Int. symp. Therapeutic Ultras. (ISTU7). Seoul , Korea , 2007

[36] Wang Y , Ye F. In : 6th Int. Symp. Therapeutic Ultras. (ISTU6). Oxford , U K , 2006 , P. 3

[37] Qian Z W , Xiao L. *Chin Phys. Lett.* ,2003 ,20 80

[38] Xu Z *et al.* In : 6th Int. Symp. Therapeutic Ultras. (ISTU6). Oxford , U K , 2006 , P.198

[39] Xu Z *et al.* In : 7th Int. Symp. Therapeutic Ultras.(ISTU7). Seoul , Korea , 07 - 099

[40] 钱祖文 , *物理学报* ,1981 ,30 :442[Qian Z W. *Acta Phys. Sin.* ,1981 ,30 442(in Chinese)]

[41] Qian Z W. *Journal of Sound and Vibration* ,1993 ,168 327

[42] Zhu H. In : 15th International Conference and Exhibition F. O. R. T. H. , Crete , Greece 2005

[43] Howard S M , Zanelli C I. In : 6th Int. Symp. Therapeutic Ultras. (ISTU6). Oxford , U K , 2006 , P. 8

[44] Coleman A J *et al.* *Ultrasound Med. Biol.* ,1989 ,15 213

[45] Staudenraus J , Eisenmenger W. *Ultrasonics* ,1993 31 267

[46] 钱祖文. *非线性声学*. 北京 : 科学出版社 ,1992[Qian Z W. *Nonlinear Acoustics*. Beijing : Science Press ,1992(in Chinese)]

[47] Overgaard J , Suit H D. *Cancer Research* ,1979 ,39 3248

[48] Ward M , Wu J , Chiu Jen-Fu , *J. Acoust. Soc. Am.* 1999 , 105 :2951

[49] Le Gac S *et al.* In : 6th Int. Symp. Therapeutic Ultras. (ISTU6). Oxford , U K , 2006 , P.492

[50] Ye X *et al.* In : 7th Int. Symp. Therapeutic Ultras. (ISTU7). Seoul , Korea , 2007 , OS03_6



北京欧普特科技有限公司

光学元件库—欧普特科技

欢迎访问:

www.goldway.com.cn

北京欧普特科技有限公司严格参照国际通常规格及技术指标,备有完整系列的精密光学零部件(备有产品样本供参考)供国内各大专院校、科研机构、试验室随时选用,我公司同时可为您的应用提供技术咨询。我公司可以提供美国及欧洲产的优质红外光学材料,如硒化锌、硫化锌、多光谱硫化锌等。



- 光学透镜:平凸、双凸、平凹、双凹、消色差胶合透镜等。
- 光学棱镜:各种规格直角棱镜,及其他常用棱镜。
- 光学反射镜:各种尺寸规格的镀铝、镀银、镀金,及介质反射镜。直径5mm-200mm。
- 光学窗口:各种尺寸规格,材料的光学平面窗口,平晶。直径5mm-200mm。
- 各种有色玻璃滤光片:规格为直径5mm-200mm。(紫外、可见、红外)及窄带干涉滤片。
- 紫外石英光纤、进口紫外石英光纤、SMA接口光纤探头、紫外石英聚焦探头。

地址:北京市海淀区知春路49号希格玛大厦B座#306室

电话:010-88096218/88096217 传真:010-88096216 网址:www.goldway.com.cn

联系人:陈镛先生、施楠小姐、曾安小姐

E-mail: kevinchen@goldway.com.cn shinan@goldway.com.cn zengan@goldway.com.cn