

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2013.06.023

高强聚焦超切除肿瘤的物理机制及最新进展^{*}

康永香 孔繁之

(济宁医学院医学信息工程学院, 山东 日照 276826)

摘 要 本文叙述近年兴起的高强聚焦超声技术(High intensity focused ultrasound, HIFU)“切除”肿瘤的物理机制,得出热机制和空化机制是 HIFU 治疗肿瘤最重要的机制。对这一技术在临床的最新进展做全面的总结。

关键词 高强聚焦超声;切除;热机制;空化机制;进展

中图分类号:R45 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-9760(2013)12-442-03

1 高强聚焦超声(High intensity focused ultrasound, HIFU)“切除”肿瘤技术的兴起

当前, HIFU 正以对人体的无创治疗特点悄然地成为了肿瘤治疗领域的最主要技术之一。该疗法是将一定强度的超声束在体外加以聚焦,使焦点处的高能量定位于患者体内的肿瘤上,然后进行一定时间的照射,通过能量的转化使肿瘤组织温度升高至蛋白质变性,蛋白质凝固性坏死;由于超声波方向性好的特性,这种疗法既不会伤及肿瘤周围的正常组织,最终又能达到无创治疗肿瘤的目的。自 20 世纪 90 年代到今天,国际和国内均掀起了 HIFU 理论和临床实验的研究热潮。近年来我国若干高等学校及研究所在这一领域也进行了理论和相关的临床研究,取得了一系列的成果^[1-3]。

HIFU 技术最核心的特点就是无创地进行肿瘤的“切除”,从而使患者无须再忍受外科手术的痛苦。这一技术的实现源于超声波在人体内部传播时和人体组织的相互作用,这些相互作用我们称之为物理机制。

2 HIFU “切除”肿瘤的物理机制

HIFU 主要是利用超声波良好的组织穿透性和方向性,通过体外聚焦,在机体组织内的肿瘤处形成高强度的声场,通过超声场对人体肿瘤组织一定的作用来实现的。这些物理机制通常包括机械机制、热机制和空化机制。3 种作用机制介绍如下。

2.1 机械机制

超声波是频率大于 2 万赫兹的机械波。当在

人体组织或液体中传播时,人体组织内部会产生机械振动,即在超声波线前进方向会发生周期性变化的正压和负压,使受到超声作用的组织质点来回振动。当声强达到一定取值时,强烈变化的力学作用可以破坏细胞膜及其支持结构;在膜性结构破坏的瞬间,其温度可高达几千度,导致肿瘤区内细胞受损,引起肿瘤区内细胞溶解、细胞功能改变、DNA 大分子降解及蛋白质变性,并可造成细胞间黏滞系数降低,细胞分离脱落等。

2.2 热机制

在线性声学理论基础上,由于生物组织的声吸收特性,由于人体组织的黏滞性、热传导和分子弛豫过程的存在,当超声波在人体组织内传播时,超声的一部分能量将会被转化为人体组织的内能,从而造成人体组织温度的升高。当温度达到人体组织蛋白质变性的时候,就可以形成肿瘤细胞的凝固性坏死,从而达到切除肿瘤的目的。但是,Maxim AS 等^[4]研究发现当超声被高强度聚焦并在人体组织中传播时,常会伴有非线性效应产生,它所激发的热效应往往比线性的超声波所激发的热效应更大。

2.3 空化机制

空化机制是当超声波在液态物质中传播时,液体中内源性或外源性微气泡(空化核)发生振荡、收缩、膨胀、内爆等一系列的动力学过程。空化包括稳态空化和瞬态空化。稳态空化指微泡在超声作用下沿着平衡半径左右多次振荡,在每一个振动微泡周围的不均一环状区域将产生直径较小的稳定、均匀的血流束即微流,在此过程中没有微泡的破裂。随着声强的增大,空化核将随着超声周期相而膨胀、收缩及爆破,最后在瞬间内爆阶段,微泡释放

^{*} [基金项目] 2011 年度济宁医学院青年基金项目(编号: JYQ2011KM036)

出泡内聚集的巨大能量,并伴有强大冲击波、高速微射流和自由基的产生,此为瞬态空化。国外研究表明^[5],在瞬态空化下,细胞和组织受到生物学损伤的危险性较高,高强度的压力波会使细胞损伤、破裂、DNA 断裂以及溶血、组织损伤、出血等。

超声空化的研究始于 1894 年,Reyrols 首次观察到了空泡现象;1919 年,他提出超声空化泡理论模型。此后人们对超声空化泡的运动状态及其基本效应展开了广泛的研究,证明空化机制增加了热效应和 HIFU 治疗体积,有利于 HIFU 治疗肿瘤。Canney MS 等^[6]通过有限幅值声波传播模型数值模拟与实验研究 HIFU 在 PAA 凝胶体模中损伤形成的机制,在声功率为 32 W 时,空化和非线性加速了损伤初期形成。Farny CH 等^[7]对 HIFU 治疗中空化泡的存在对热效应和空化机制的促进作用进行了研究,声场中振动的空化泡对热的扩散和空化机制中能量的转换具有重要的作用。Tamura Y 等^[8]提出 HIFU 空化的数值模拟,给临床治疗提供了一定的数据参考。王琦等^[9]研究了血管中的微泡一定程度上增强了 HIFU 的治疗效果。Zhu Y 等^[10]分析了稳态空化和瞬态空化发生的条件,指出空化加速热量在组织内的聚集,并得到实验数据的证实。Collin J 等^[11]实现了对临床 HIFU 系统中空化效应的三维实时探测。

综上所述,HIFU 治疗肿瘤是机械机制、热机制和空化机制共同作用的结果,而热机制和空化机制是最重要的机制。

3 最新进展

近几年以来,随着 HIFU 技术的进步和逐渐成熟,越来越多的肿瘤疾病已经纳入到了治疗范围。Li P 等^[12]讨论了运用 HIFU 治疗不可切除的胰腺癌肿瘤患者的存活时间及并发症等问题;Cheung TT 等^[13]分析了 HIFU 治疗肝癌的有效性;张涛等^[14]探讨 HIFU 对晚期胰腺癌患者治疗的效果和安全性;Zhou YF^[15]的文献中认为 HIFU 是一种很有前途的用于乳腺癌治疗的方法。但 Shehata IA^[16]却指出,运用 HIFU 治疗肿瘤不是对所有肿瘤类型都适用,须慎重选择合适的病例。人们用 HIFU 进行癌症治疗的同时也开始关注治疗后所引起的一系列临床反应。Wu F^[17]探讨 HIFU 治疗癌症及其该疗法所激发的抗癌免疫反应。当前,越来越多的基于 HIFU 的延伸应用也层出不穷。Wu CY 等^[18]提出了脉冲高强聚焦超声对

病灶药物聚集的促进作用;Lee ES 等^[19]用脉冲高强聚焦超声联合吉西他滨治疗胰腺癌可提高细胞凋亡率和降低肿瘤的生长;Saedi N 等^[20]发现 HIFU 可以应用于肥胖人群进行减肥,并且取得了明显的瘦身效果。

4 结论

从高强聚焦超声“切除”肿瘤的 3 个物理机制的描述和大量实验的结果可以看出,热机制和空化机制是 HIFU 治疗肿瘤最主要的机制。当前阶段,HIFU 已经不仅仅是治疗癌症的一种高级的技术手段,基于 HIFU“切除”肿瘤的物理机制及超声生物效应的其它方面特性,越来越多的其它实际应用已经初步的呈现出来,相信 HIFU 将来会有越来越广阔的应用空间和应用前景。

参考文献:

- [1] Wang ZB, Wu JR, Fang LQ, et al. Preliminary ex-vivo feasibility study on targeted cell surgery by high intensity focused ultrasound(HI-FU)[J]. Ultrasonics, 2011, 51(3): 369-375.
- [2] 祝宝让, 杨武威, 李静, 等. 高强度聚焦超声消融子宫肌瘤疗效相关因素分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(2): 374-377.
- [3] 冯瑞华, 王珊, 白洁, 等. 高强度聚焦超声消融神经母细胞瘤 SD 幼鼠模型后对肿瘤转移的影响[J]. 中华小儿外科杂志, 2013, 34(5): 381-386.
- [4] Solovchuk MA, Sheu TWH, Thiriet M. Effects of acoustic nonlinearity and blood flow cooling during HIFU treatment [C]//AIP Conf Proc, 2012, 1503: 83.
- [5] Miller DL, Averkiou MA, Brayman AA, et al. Bioeffects considerations for diagnostic ultrasound contrast agents[J]. J Ultrasound Med, 2008, 27: 611-632.
- [6] Canney MS, Khokhlova VA, Bessonova OV, et al. Shock-Induced Heating and Millisecond Boiling in Gels and Tissue Due to High Intensity Focused Ultrasound[J]. Ultrasound Med Biol, 2010, 36(2): 250-267.
- [7] Farny CH, Glynn HR, Roy RA. The correlation between bubble-enhanced HIFU heating and cavitation power[J]. Biomed Eng, 2010, 57(1): 175-184.
- [8] Tamura Y, Tsurumi N, Matsumoto Y. Numerical simulation of cavitation in ultrasound field[C]. //AIP Conference Proceedings, 2011, 1359: 431-436.
- [9] 王琦, 王静, 李雅芬, 等. HIFU 辐照离体牛眼晶状体致凝固性坏死出现时间与空化关系的定性研究[J]. 激光杂志, 2013, 34(2): 64-66.
- [10] Zhu Y, Gao XW. Variations of bubble cavitation and temperature elevation during lesion formation by high-intensity focused ultrasound[J]. Acoust Soc Am, 2013, 134(2): 1683-1694.

(下转第 448 页)

均有着积极的作用^[5]。对于观察组 120 例产妇,除了给予产妇必备的心理疏导以外,还加强了对家属的沟通,指导产妇丈夫及时的完成角色的转换,给与产妇必备的关注,这样就能够给予产妇更多的家庭与社会支持,降低抑郁症的发生率。总而言之,全程式健康教育能够对产妇与家属进行针对性的健康教育,让产妇得到更多的照顾与关怀,降低了产后抑郁的发生率,值得在临床中进行推广和使用。

参考文献:

[1] 卜庆瑞. 全程式健康教育用于产后抑郁患者的护理效果分析

(上接第 443 页)

- [11] Collin J, Coviello C, Lyka E, et al. Real-time three-dimensional passive cavitation detection for clinical high intensity focused ultrasound systems[J]. The Journal of the Acoustical Society of America, 2013, 133(5): 3263.
- [12] Li P, Zhu SH, He W, et al. High-intensity focused ultrasound treatment for patients with unresectable pancreatic cancer [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2012, 11(6): 655-660.
- [13] Cheung TT, Fan ST, Chan SC, et al. High-intensity focused ultrasound ablation: An effective bridging therapy for hepatocellular carcinoma patients[J]. World J Gastroentero, 2013, 19(20): 3083-3089.
- [14] 张涛, 刘在照. 高强度超声聚焦治疗晚期胰腺癌 20 例的疗效分析[J]. 临床工程, 2013, 28(7): 109-112.
- [15] Zhou YF. Noninvasive treatment of breast cancer using high-intensity focused ultrasound[J]. Journal of Medical Imaging and Health Informatics, 2013, 3(2): 141-156.
- [16] Shehata IA. High intensity focused ultrasound(HIFU): call

(上接第 445 页)

理人员化解压力, 提高职业满意度。让护士在工作中得到乐趣, 促进身心健康。目前如何提高精神科护士的身心健康问题已成为国内外护理研究的热点。

重视护士的精神追求, 满足护士自我价值的实现。给予更多的进修学习机会, 定期派护士外出精神疗养, 互相关爱, 从而激发她们的工作热情, 发挥正能量, 更好地为患者服务。

[J]. 中国实用医药, 2013, 8(9): 209-210.

- [2] 王英芳, 杨勇超. 全程式的健康教育在产后抑郁患者中的应用价值[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(31): 4852-4854.
- [3] 黄小林, 王宝珊, 方宝珍. 社会心理支持对初产妇产后抑郁症的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2006, 27(10): 1239-1240.
- [4] 钱琴玉, 郝模, 张雅英, 等. 常州市育龄妇女对产后抑郁危险因素的认识及行为现状分析[J]. 医学与社会, 2012, 25(11): 75-77.
- [5] 晏元辉, 熊波. 初产妇心理健康状况与社会支持的相关性研究[J]. 中国医药导报, 2010, 7(16): 182-183.

(收稿日期 2013-07-25)

for careful patient selection[J]. Abdom Imaging, 2013, 38(2): 419-420.

- [17] Wu F. High intensity focused ultrasound ablation and antitumor immune response[J]. Acoustical Society of America, 2013, 134(2): 1695-1701.
- [18] Wu CY, Chan PC, Chou LS, et al. Pulsed-focused ultrasound enhances boron drug accumulation in a human head and neck cancer xenograft-bearing mouse model[J]. Mol Imaging Biol, 2013, 15(4): 1-7.
- [19] Lee ES, Lee JY, Kim H, et al. Pulsed high-intensity focused ultrasound enhances apoptosis of pancreatic cancer xenograft with gemcitabine[J]. Ultrasound Med Biol, 2013, 39(11): 1991-2000.
- [20] Saedi N, Kaminer M. New waves for fat reduction: high-intensity focused ultrasound[J]. Semin Cutan Med Surg, 2013, 32(1): 26-30.

(收稿日期 2013-09-21)

参考文献:

- [1] 包惠敏. 压力原因调查分析及对策[J]. 临床心身疾病杂志, 2008, 14(6): 512.
- [2] 孙伟. 对精神科护士职业多维发展空间的探讨[J]. 济宁医学院学报, 2011, 34(3): 200-202.
- [3] 张华娜, 王俊清, 林以环. 开放管理模式下精神病院护士心理健康调查及对策[J]. 护理学报, 2006, 13(3): 7-9.
- [4] 万恒静, 董萍. 精神科护士人文关怀的认知行为与状况调查[J]. 上海护理, 2012, 12(6): 18-20.

(收稿日期 2013-09-25)