维普资讯 http://www.cqvip.com

214-218,221

45

文章编号：0253-3626（2000）01-0216-03 肝肿瘤. 高强度聚焦超声. HIFU技术

高强度聚焦超声治疗肝肿瘤 R735.705

罗诗樵[1]　综述　罗亿治[1]，王智彪[2]　审校

（1. 重庆医科大学临床学院普外科 400016；2. 重庆医科大学医学超声工程研究所 400016）

中国图书分类法分类号：R454.1；R454.3　　文献识别码：A　　收稿日期：1998-12-16

高强度聚焦超声(High Intensity Focused Ultrasound以下称HIFU)技术，是利用超声声束具有可汇聚性，穿透性的特点，将高强度的超声波汇聚于焦点处，在焦点处产生瞬态高温(10s≥70℃)和空化效应(焦点内细胞可被完全破碎)，使焦点处靶组织被破坏而周围组织极少或不受损伤。早在50年代，人们发现超声聚焦声束能对深部组织产生一定体积的破坏作用，而周围组织没有损伤[1]。当时，HIFU主要用于神经外科[2]。尽管HIFU显示了较好的选择性组织破坏性能，但由于当时声束导向，靶组织精确定位及影像学监测等方面的制约，在肿瘤治疗上未被重视。近年来，HIFU技术随着超声影像学，声场声强检测技术，超声对体内肿瘤精确定位的发展，已取得了很大进展。HIFU局部治疗肿瘤的临床及动物实验报道亦逐渐增多，如泌尿系统肿瘤的局部治疗[3]，肝肿瘤，肾肿瘤等体内深部实体瘤的HIFU治疗。现将HIFU治疗肝脏肿瘤的文献综述如下：

1　HIFU治疗肿瘤的机制

在体和离体研究表明：HIFU可杀死肝癌细胞，破坏肝肿瘤组织，抑制肿瘤生长，减少肿瘤的复发[4,5,6,7,8]，被认为是有希望的一种肿瘤治疗方法。HIFU破坏肿瘤细胞的机制尚不完全清楚[9]，一般认为主要是通过以下作用实现的：

1.1　热效应

HIFU能在聚焦焦点处产生≥70℃瞬态高温，使焦点处肿瘤组织发生凝固性坏死，肿瘤细胞的蛋白质变性而致不可逆死亡。国内王智彪、伍烽等用HIFU(0.8MHz，焦距120mm，0～1200W/cm^2，焦域2.7mm×2.7mm×9mm)，对香猪肝组织作定位损伤研究表明：经HIFU处理的肝组织变性，肉眼可见白色固化区（凝固性坏死区域）光镜下见肝小叶间结缔组织间隔清楚，各小叶结构塌陷，内有出血区域，肝细胞板破坏断裂，肝细胞气球样变[9]。动物实验表明：HIFU对接种于大鼠的H22肝癌组织照射后立即取材，光镜下见肿瘤细胞轮廓完整，但电镜下肿瘤细胞出现核破裂溶解，细胞膜性结构和细胞完整性破坏等不可逆死亡的超微结构变化[10]。程树群以声强500W/cm^2，4MHz的HIFU，照射距探头11cm焦点处离体肝组织，10s温度可达73℃，20s可达90℃[11]。Yang以声强550W/cm^2，4MHz的HIFU，照射5s，间隔10s方式，治疗大鼠种植性肝癌。平均照射时间18.52±3.39min，肝靶区温度峰值80℃～100℃。治疗后3、7、14、21、28天肿瘤抑制率分别为65.4%、88.2%、92.1%、89.2%、93.1%。治疗组8只大鼠中有6只在28天后处死发现肿瘤停止生长，肿瘤体积小于接种时[5]。Prat等以HIFU(1000W/cm^2，1MHz，焦距10cm)照射5s，体外照射兔肝VX2肿瘤。解剖后可见肝肿瘤被照射区呈褐色坏死区，未治疗肝肿瘤为灰白色。肿瘤周围正常肝实质受影响区域最多数毫米厚(数层细胞到几毫米不等)。照射一次肿瘤破坏率76.3%±16%，照射两次破坏率为94.2%±7.3%[12,17]。

1.2　空化效应

空化效应是强超声在液体引起的一种特有的物理现象。在液体中往往有一些微小气泡，当交变声压形成的负压相足够强时，液体将首先在这些小气泡处被拉开，在负压相后的正压作用下，空泡迅速闭合，随声频迅速运动和重复发生称瞬态空化。瞬态空化在压缩闭合阶段，可产生高温、高压、自由基、冲击波、放电、发光等物理效应[13,14]。产生的自由基(O_2^-，OH·)具极强的氧化还原作用，导致肿瘤细胞死亡[15]。Prat在以HIFU对兔肝定位损伤实验中发现，在造成空化的前提下，肝的损伤程度明显加重[17]。空化的物理、化学、生物效应仍是当前的重要研究课题。

1.3　与化疗协同作用

作者介绍：罗诗樵（1971-12出生），男，硕士

维普资讯 http://www.cqvip.com

肝肿瘤的化疗效果远不能令人满意，Yang在以HIFU治疗大鼠实验性肝肿瘤时还发现HIFU加化疗治疗组大鼠生存时间显著长于单用阿霉素化疗组，平均生存时间分别为78天和42天，并且接受HIFU加阿霉素治疗的12只大鼠中有3只被“治愈”，即治疗150天后无肿瘤生长的病理学证据[5]。也有研究表明：HIFU与抗癌药物合用对培养的癌细胞有协同杀伤作用[18]。碘油是目前肝癌介入治疗中应用广泛且疗效显著的血管栓塞剂[16]。肝癌的栓塞化疗中常用化疗药物与碘油形成乳化剂进行肝动脉和门静脉栓塞化疗。离体肝组织内注射碘油后，与HIFU有协同升温作用[19]。这对肝癌的治疗有利。

1.4 免疫机制

Burov发现用HIFU治疗兔体表Brow-Pierce瘤，声强为350W/cm^2，其原位肿瘤破坏后，播散结节也自行消失，提示HIFU治疗肿瘤可能诱发抗肿瘤免疫功能[20]。肿瘤局部热疗可刺激机体的细胞免疫和体液免疫。NK细胞、T淋巴细胞和巨噬细胞的细胞免疫功能增强[21]。HIFU诱发机体抗肿瘤免疫功能现象非常有趣，其机制可能是通过和局部热疗相似的机制，值得进行更深入的研究，这对肿瘤的治疗可能有重大的现实意义。

2 需要解决的问题

HIFU是治疗肝肿瘤的很有潜力的一种微创治疗手段，它可以人为控制肿瘤破坏的体积，适应于不同位置，不同深度的肝肿瘤，使部分手术不能切除的肝肿瘤有可能缩小后再切除。对某些位置深在的肝肿瘤的治疗有更好的应用前景，达到抑制肿瘤增殖，延长生存时间，保护正常肝组织，体外微创“切除”某些肝肿瘤的目的。且HIFU治疗可以重复进行，也可能为肝肿瘤复发后再治疗提供一种治疗手段。但在HIFU用于临床前，还有不少问题需进一步研究和解决。

2.1 定位及监测

要使HIFU产生的超声束能准确地聚焦在肝肿瘤上并同时监测照射过肿瘤的反应，必需要有在HIFU治疗同时进行监测的实时显像设备，且要使用方便，不干扰声场，能对肝肿瘤有比较准确的定位。重庆医科大学医学超声工程研究所研制的HIFU治疗系统，将诊断探头和治疗探头合二为一，中轴线重叠，可准确地发现肿瘤，并能实时监测HIFU治疗后肿瘤回声改变。由计算机控制的多维座标扫描系统可使诊断探头对肿瘤作断层扫描，使治疗探头产生的焦点作断层布阵式运动。可以准确发现、照射肿瘤，避免损伤邻近器官。准确、经济、方便的影像学检查对于监测HIFU治疗后肿瘤的变化也非常重要。超声、CT、MRI是目前体外监测HIFU治疗后肿瘤组织变化比较准确的方法[8,22~25]。Yang等人对20只用HIFU照射肝脏的兔以B超、CT在治疗后连续8天检查发现，HIFU引起的肝损伤能清楚地被超声发现，为一低回声区。增强CT显示病损区为一不能被增强的低密度区域。二者与病理结果有很好的一致性。另一报道MRI可引导HIFU定位，测定温度变化并监测疗效，是HIFU治疗较可靠的监测工具[23]。

2.2 治疗方案

HIFU治疗方式不同，生物学效应不一样。生物学效应与照射时间密切相关，照射治疗时间越长，对肿瘤生长抑制越明显。照射间隔时间也影响HIFU的生物效应，较短的间隔时间可能会降低HIFU的生物学效应。照射治疗的次数亦可影响HIFU的疗效，重复进行的HIFU治疗有利于提高疗效[8,26]。HIFU在治疗中产生的损伤范围取决于其物理学焦域的大小和组织中热扩散。提高超声强度，缩小焦域，减短辐照时间有助于HIFU安全有效地应用。HIFU治疗时产生损伤一损伤间相互作用(Lesion-Lesion Interaction)即前一个高温造成的损伤会干扰相邻热损伤区的形成[12]。这可能在两个损伤区之间留下存活的癌细胞，采用合适的治疗方案能消灭此作用带来的影响，如使焦点部分重叠，每个扫描层面之间重叠，多次扫描等，可完全破坏肿瘤组织。合理的治疗方案，包括治疗范围、声强、时间、间隔时间、重复次数、焦点的扫描运动及焦点间相互重叠对治疗效果有决定性的影响。

2.3 HIFU可能并发症

Prat用HIFU体外治疗兔肝肿瘤，发现腹壁无明显改变，无腹水、腹膜出血、腹腔内脏器穿孔，肺及膈肌亦无损伤，未照射区肝脏无异常。而Yang检查HIFU治疗后肝癌大鼠肝肾功能，发现治疗组大鼠转氨酶升高，但与假照组(与治疗组做相同开腹手术，但不照射)相比无显著性差异。血清总胆汁酸、碱性磷酸酶、白蛋白、肌酐、尿素氮在照射后无改变[5]。

HIFU对血管有一定损伤，动物显微血管造影证明HIFU(4MHz，550W/cm^2，4s)治疗大鼠肝肿瘤后，照射区直径$<200\mu m$的滋养血管闭塞，直径$>200\mu m$的血管无损伤[6]。Yang等观察24只兔的腹主

维普资讯 http://www.cqvip.com

动脉和下腔静脉接受HIFU(4MHz，1500W/cm^2，5S)后的病理情况，6个月后除壁层损伤之外，均无破裂出血，栓塞[27]。也有人认为可造成动物大血管栓塞，但那是将焦点直接定位在血管上的结果[28]。

HIFU对肝内Glisson's鞘内胆道的影响还未见报道。HIFU造成的损伤本身无选择性，如不慎聚焦于正常组织或临近脏器，肯定会造成损伤。Yang在用HIFU治疗大鼠肝肿瘤时有两只大鼠死于治疗后10天、12天，尸检发现肝脏下方肠管凝固性坏死。

皮肤烧伤有时也可能发生，是HIFU的并发症之一。但均不严重，可以自行愈合[7,29]。

3 HIFU治疗肝肿瘤评价与前景

目前，HIFU用于人体肿瘤治疗主要是治疗前列腺癌、膀胱癌[20,30]。患者靶组织被破坏，部分病例肿瘤被完全“切除”，即肿瘤完全破坏。同时HIFU经过的直肠壁无损伤。肝肿瘤由于其复杂性尚处于动物试验阶段，但HIFU在治疗肝肿瘤方面有其优越性：①有效准确地破坏肝肿瘤，减少肿瘤血供。②与化疗有协同作用。③创伤小，安全，无全身热疗副反应，无放射治疗骨髓抑制等缺点。另外HIFU还可能促进宿主的免疫，不增加肝肿瘤肺转移率[5,20]。在肝肿瘤的综合治疗中，HIFU有很好的前景。

参 考 文 献

[1] Hill.CR,ter Haar G.Review article:high intensity focused ultrasound potential for cancer treatment[J].The British Jounal of Radiology 1995;68:1296~1303

[2] Lynn JG,PutnamTJ.Histological and cerebral lesions produced by focused ultras ound[J].Am J Pathol,1944;20:637~649

[3] Madersbacher S,Pedevilla M,Vinger L, et al.Effect of high intensity focused ultrasound on human prostate cancer[J]. Cancer Research 1995;55:3346~3351

[4] Ter HarrGR,Rivens I,Chen L, et al.High intensity focused ultrasound for the treatment of rat tumors[J]. Phys Med Biol 1991;36: 1495~1501

[5] Yang R,Reilly CR,Recorla FJ,et al.High intensity focused ultrasound in the treatment of experimental liver cancer[J].Arch Surg. 1991;126:1002~1010

[6] Prat F,Centarti M,Sibille A, et al.Extracorporeal high intensity focused ul trasound for VX2 liver tumor in the rabbit[J]. Hepatology 1995;21:832~836

[7] 王智彪，伍 烽，王芷龙，等．高强度聚焦超声抑制H22肝癌生长的作用[J]．中国超声医学杂志，1997;13:5~7

[8] Oosterhof GON,Cornel EB,Smits GAHJ, et al.Influence of high intensity focused ultrasound on the development of metastases[J]. Euro Urol 1997;32:91~95

[9] 王智彪，伍 烽，王芷龙，等．高强度聚焦超声对香猪肝组织定位损伤的研究[J]．中国超声医学杂志，1997;13(2)：1~3

[10] 伍 烽，王智彪，白 晋，等．高强度聚焦超声对H22肝癌组织的急性生物学效应[J]．中国超声医学杂志，1997;13(3):1~4

[11] 程树群，周信达，钱德初，等．高功率相控聚焦超声高温杀伤肝组织的初步研究[J]．中国超声医学杂志，1996;12(2):1~4

[12] 程树群，周信达．高功率聚焦超声在肿瘤治疗中的作用[J]．国外医学肿瘤学分册，1994,21(2):74~77

[13] 张得俊．空化效应与超声治疗仪[J]．中国超声医学杂志，1998;14(4):19~23

[14] Miller MW,Miller DL,Brayman AA, et al.A review of in vitro bioeffect of intertial ultrasonic cavitation form a mechanic perspective[J]. Ultrasound Med Biol 1996;22:1131~1154

[15]Worthington AE,Thomposon J,Rauth AM, et al.Mechanism of ultrasound enhanced porphyrin cytotoxity[J].Part1:research for free radical effects. Ultrasound Med Biol 1997;23:1095~1105

[16] 张天泽，徐光炜，主编．肿瘤学[M]．天津：天津科学技术出版社，1996;1547~1576

[17] Prat F,Ponchon T,Berger F, et al.Hepatic lesions in the rabbit induced by acoustic cavitation[J].Gastroenterology 1991;100:1345~1350

[18] 吴 刚．高强度聚焦超声及其联合抗癌药对人膀胱癌细胞的体外效应[D]，研究生学位论文．重庆医科大学1998;5

[19] 程树群，周信达，汤钊猷，等．碘化油与高功率聚焦超声的协同升温效应研究[J]．中华实验外科杂志，1997;13(4);1~4

[20] Gelet A,Chapelon JY,Bouvier R, et al.Preliminary results of the treatment of 44 patients with localized cancer of the prostate using transrectal focused ultrasound[J]. Prog. Urology 1998;8(1):68~77

[21] 胡永成，卢世璧，王继芳．肿瘤局部热疗与免疫[J]．国外医学肿瘤学分册，1994;21(4):216~219

[22] Yang R.,kopecky KK.,Rescorla FJ., et al. Sonograhpic and computed tomography charateristics of liver ablation lesions induced by high-intensity focused ultrasound[J]. Invest radiology 1993;28(9):796~801

[23] Hynynen K. Darkazanli A, Unger, et al MRI guided non-invasive ultrasound surgery[J]. Med Phys 1993, 20:107~115

[24] Rowland. IJ, Rivens I, ChenGH, et al. MRI study of rat liver tumors following high intensity ultrasound therapy[J]. Br J Radio 1992;65:843~844

（下转第221页）

维普资讯 http://www.cqvip.com

中度腹痛、腹泻等。从靛玉红治疗慢粒的初步疗效看，其降白细胞作用同马利兰相似，缩脾效果比马利兰好，但其完全缓解率不及马利兰。主要副作用为药物对胃肠道粘膜直接刺激所引起的腹痛、腹泻、便血、恶心、呕吐等症状，这种刺激作用的强弱因人而异，多数病人可耐受。

马明珠[24]观察21例患者，中数生存期60个月，均数生存期56.2个月。观察病例中，未能坚持用药或其它药物治疗复发者，再次服用靛玉红，其生存期都较长。长期服用副作用轻，无明显骨髓抑制，远期疗效佳。

杨绵本等[25]用马利兰合并靛玉红治疗115例慢粒，中位生存期达54个月，与强烈化疗相当，同时免除了强烈化疗造成的痛苦及副毒作用。

参 考 文 献

[1] 吴莲明，杨尧平，朱传先，等. 青黛治疗慢性粒细胞白血病有效成分的研究(I)报[C]. 中草药研究资料，1979,17:1~6

[2] 顾月翠，杨清林，付建平，等. 靛玉红含量测定方法的研究[C]. 中草药研究资料，1979;17:7~12

[3] 赵萍萍，罗亨明，余朝菁，等. 靛玉红的双波长薄层扫描定量法[C]. 中草药研究资料，1979; 17: 13~17

[4] 金文祥，燕恩慈，吴玉田. 青黛中靛蓝及靛玉红含量的褶合曲线分析测定[J]. 中国医药工业杂志，1996;27(6):257~261

[5] 于邦林，王 强. 板兰根、大青叶中靛玉红、靛蓝的高效液相色谱分析[J]. 天津药学，1994;6(3): 30~33

[6] 龚考才，田发安. 靛玉红的提取与氧化铝干柱色谱-分光光度法的定量测定[J]. 泸州医学院学报，1994;17(1):37~40

[7] 籍秀娟，张福荣. 靛玉红类化合物的抗肿瘤作用及构效关系的研究[J]. 药学学报，1985;20(2):137~139

[8] 李咸章，杨模坤，黄真明，等. 靛玉红结构改造的研究(I)报[C]. 中草药研究资料，1982;22:1~10

[9] 曾庆田，杜德极，谢定成，等. 靛玉红衍生物的抗肿瘤活性[J]. 中草药，1982;13(1):24~30

[10] 顾月翠，李国林，杨尧平，等. 若干卤代靛玉红衍生物的合成[J]. 药学学报，1989;24(8):629~632

[11] 曾庆田，杜德极，石小枫，等. 5'-碘靛玉红的抗肿瘤作用[J]. 华西药学学报，1991;6(2):63~68

[12] 吴克美，张曼云，方 正，等. 抗白血病药物靛玉红的N'-取代物的合成[J]. 药学学报，1984;19(7):513~518

[13] 吴克美，张曼云，方 正，等. 抗白血病药物靛玉红以及靛蓝和异靛蓝衍生物的合成[J]. 药学学报，1985; 20(11):821~826

[14] 齐尚斌，郑振源，钟代华，等. ^{3}H-靛玉红在小鼠体内的吸收、分布和排泄[C]. 中草药研究资料，1979;17:49~52

[15] 冯宝章，张云华，钱林生，等. 慢性粒细胞白血病骨髓细胞SCE率及其对靛玉红治疗的反应[J]. 中华肿瘤杂志，1984;6(5):357~359

[16] 杜德极，曾庆田，杨世兰，等. 靛玉红抗癌作用原理的探讨[C]. 中草药研究资料，1979;17:43~48

[17] 籍秀娟，张福荣，刘 煜，等. N-甲基异靛蓝的抗肿瘤作用[J]. 药学学报，1985;20(4):247~251

[18] 吴冠芸，方福德、刘敬忠，等. 靛玉红治疗慢性粒细胞白血病疗效原理的研究I.对人外周白血病细胞DNA、RNA和蛋白质合成的影响[J]. 中华医学杂志，1980;60(8):451~454

[19] 吴冠芸，方福德，靛玉红治疗慢性粒细胞白血病疗效原理的研究II.靛玉红在体外对动物肿瘤细胞和正常增殖细胞核酸与蛋白质合成代谢的影响[J]. 中国医学科学院学报，1980; 2(2): 83~86

[20] 甘午君，杨天楹，温世鼎，等. 靛玉红疗效原理的研究I.慢性粒细胞白血病患者外周血白细胞中胆固醇/磷脂分子比[J]. 中华血液学杂志，1984;5(1):24~26

[21] 甘午君，杨天楹，温世鼎，等. 靛玉红疗效原理的研究II.慢性粒细胞白血病患者外周血白细胞中的5'-核苷酸活性[J]. 中华血液学杂志，1985;6(10):611~613

[22] 王学琦，甘午君、杨天楹、等. 靛玉红对慢性粒细胞白血病表面的作用[J]. 天津医药，1984;12(12):707~710

[23] 靛玉红临床治疗协作组. 靛红治疗314例慢性粒细胞白血病的临床研究[J]. 中华血液学杂志，1980;1(3):132~135

[24] 马明珠. 靛红治疗慢性粒细胞白血病的远期疗效观察[J]. 中华血液学杂志，1986;7(1):31

[25] 杨绵本，李惠民，梁瑞琼，等. 马利兰合并靛玉红治疗慢性粒细胞白血病[J]. 中华内科杂志，1995;34(1):125~126

（上接第218页）

[25] Rowland. IJ, Rivens I, Chen L, et al. MRI study of hepatic tumours following high intensity focused ultrasound surgery[J]. Br J Radiol 1997;70:144~153

[26] 伍 烽，王芷龙，张 哲，等. 高强度聚焦超声治疗剂量与抑制H22肝癌生长效应的关系[J]. 中国超声医学杂志1997;13(6):1~3

[27] ter Harr G R, Sinnett D, Rivens I. High intensity focused ultrasound-a surgical technique for the treatment of discreteliver tumors[J]. Phys. Med Biol 1989;34:1743~1750

[28]Delon-Matin.C, Vogt C, Chignier E, et al. Venous thrombosis generation by means of high-intensity focused ultrasound[J]. Ultrasound Med Biol, 1995;21 (1):113~119

[29]Vallancien G, Chartier-Kastler E, Bataille N, et al. Focused extracorporeal pyrotherapy[J]. Eur Urol.1993;23(s1):48~52

[30] Vallancien G, Harouni M, Guillonneau B, et al. Ablation of superficial bladder tumors with focused extracorporeal pyrotherapy[J]. Urol 1996;47(2): 204~206