

## ·综述 General review·

## 超声微泡对比剂增强高强度聚焦超声治疗作用研究进展

鲁仁财, 赵 卫

**【摘要】** 高强度聚焦超声(HIFU)是非侵袭性治疗肿瘤的一种重要手段,其安全性、有效性已得到医患的一致认可,但治疗时间长,消融效率低限制了其应用。近年来,关于 HIFU 增效剂的研究已有进展,超声微泡对比剂作为一种安全有效的 HIFU 增效剂,能有效缩短治疗时间,提高消融效率,是当前研究的热点。本文就超声对比剂增强 HIFU 治疗作用的现状及进展作一综述。

**【关键词】** 高强度聚焦超声; 超声对比剂; 微泡; 治疗效果; 影像引导

中图分类号:R73 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2016)-12-1114-05

**The curative effect of microbubbles enhanced high intensity focused ultrasound: current progress in research** LU Ren-cai, ZHAO Wei. Department of Medical Imaging, First Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan Province 650032, China

Corresponding author: ZHAO Wei, E-mail: kyyzhaowei@vip.km169.net

**【Abstract】** High intensity focused ultrasound (HIFU) is an important noninvasive therapeutic method for the treatment of tumors, its safety and efficacy have been well recognized by the physicians as well as by the patients. Because of the long course of treatment and low ablation efficiency, its clinical application has been limited. In recent years, certain valuable progresses in the study of HIFU synergistic agent have been made, and ultrasound microbubbles contrast agent, as a safe and effective HIFU synergistic agent, can effectively shorten the treatment time and improve the efficiency of ablation, which makes it to become the hot topic in current researches. This paper aims to make a comprehensive review of the current situation and progress about the enhancing effect of ultrasound contrast agent for HIFU treatment. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 1114-1118)

**【Key words】** high intensity focused ultrasound; microbubble; curative effect; imaging guidance

高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)是在超声或 MRI 导向下能够安全、无创消融肿瘤的一种治疗手段,大量的临床试验证实了 HIFU 在治疗前列腺、乳腺、子宫、肝脏、肾脏、胰腺、骨骼、颅脑良恶性肿瘤中的安全性和可行性,已经成为肿瘤手术治疗、放疗、基因治疗和化疗的一种重要替代治疗方法<sup>[1-3]</sup>。磁共振导向下的聚焦超声(magnetic resonance-guided focused ultrasound, MRg FUS)可在术中持续监测温度及实时三维评估消融体积,对于运动器官肿瘤的消融具有显著的优势,并可以实时监测消融效果<sup>[4-6]</sup>,扩展 HIFU 治疗实体肿瘤的范围,减少并发症的发生,加快患者的恢复,缩短患者的住院时间,使患者在短期内获益。

然而,HIFU 治疗过程中存在治疗区域皮肤灼伤、肠道坏死等并发症;治疗区域骨性结构可能影响消融效果<sup>[7]</sup>;血供丰富的肿瘤组织因血液流动带走热量而不能达到治疗温度。HIFU 可使 2 mm 以下肿瘤滋养血管闭塞,而对大血管闭塞效果差,使得治疗后有残留病灶,存在复发转移可能<sup>[8-9]</sup>。另外,HIFU 治疗时间长,患者无法耐受,影响治疗效果。因此,合理把握适应证及选择适当的增效方法是解决 HIFU 治疗中存在的问题及提高 HIFU 消融疗效的关键<sup>[10]</sup>。

近年来,围绕如何提高 HIFU 治疗过程中能量沉积的研究陆续展开。相继出现了碘海醇<sup>[11]</sup>、金纳米微粒<sup>[12]</sup>、经导管动脉栓塞术<sup>[13-14]</sup>、纳米生物技术<sup>[15]</sup>、乙醇注射<sup>[16-17]</sup>等增强 HIFU 疗效的方法。其中,微泡超声对比剂是目前研究中认为最安全、最有效的增效剂,大量基础研究及临床研究资料证实了其应用

的可行性。

## 1 超声对比剂增强 HIFU 疗效研究

微泡超声对比剂由密闭的脂质外壳和内部气体核心两个主要部分组成,这一结构使微泡能够携带药物产生治疗效果,足够的超声能量能够引起微泡在特定区域释放能量和携带的药物,大量的临床前期研究阐明了微泡结合超声能够增强特定区域能量沉积和药物释放或基因表达<sup>[18]</sup>。因此,微泡不仅可用于协助诊断,还可应用于治疗<sup>[19]</sup>。微泡超声对比剂在诊断和治疗中的应用已日臻完善,压缩的微泡球体在声场中震动,产生与周围组织有区别的非线性反应,导致实质组织信噪比(SNR)增强。此外,在足够的超声能量下,微泡的震动能介导区域组织产生生物学效应,包括细胞膜通透性增强或热能沉积增强。

微泡超声对比剂在声场中的反应不仅有助于图像回声的增强,协助诊断,还能够同时增强治疗作用。增强治疗作用可以从轻微的组织生理改变(例如血管或细胞壁通透性的可逆性改变),到更具侵袭性的破坏(例如组织凝固性坏死)。震动微泡的机械作用也增强声波能量到热能的转换,引起组织消融,以更低的超声能量达到相同的治疗效果。微泡在治疗中的其他的应用包括一些次级反应,例如运输和(或)释放由微泡介导的药物<sup>[20]</sup>,到预定区域发挥治疗作用,这一过程可以由超声、磁共振或其他方式提供导向,并监测其治疗效果。

### 1.1 超声对比剂增强 HIFU 疗效的提出

HIFU 作为一种非侵袭性的治疗方法,在临床上已经得到广泛应用,大量良、恶性肿瘤患者接受 HIFU 治疗,并取得了良好疗效<sup>[17]</sup>。相比其他治疗手段,HIFU 具有治疗精度高、疗效确切、并发症少、术后恢复快和保持了原器官完整性的优点。然而,HIFU 疗效受肿瘤位置、肿瘤体积和血供的影响。超声微泡对比剂的引入,增加了肿瘤靶区组织内单位体积空化核数量,空化效应和热效应得到增强,增加了超声能量的沉积,从而增强 HIFU 治疗效率<sup>[21]</sup>。大量的实验研究及近年来逐步增加的相关临床研究表明,微泡超声对比剂是一种安全有效的 HIFU 增效剂。

### 1.2 超声微泡对比剂增强 HIFU 疗效的作用机制

1.2.1 微泡的直接生物学效应 在高振幅超声波的激发下,微泡剧烈的崩解,以冲击波的形式直接释放出能量,直接损伤靶区细胞和组织<sup>[22]</sup>。

1.2.2 微泡的热效应 对于绝大多数组织而言,超

声波的吸收率随声波频率的增加而增加,微泡具有在激发频率下产生高次谐波的能力,进而增强热效应。温度大幅增加有利于组织消融,对于 HIFU 和某些类型药物和基因释放亦起到重要作用。

1.2.3 微泡的生物化学效应 微泡中心在惯性空化作用下产生高温和高压,同时也产生一系列生化反应,在超声波作用下生成自由基和过氧化氢等毒性化学物质,导致细胞膜的损伤,在 HIFU 治疗过程中发挥重要作用。Juffermans 等<sup>[23]</sup>报道,鼠心肌细胞在应用声诺维(SonoVue)的低强度超声环境中,细胞外钙离子内流,局部细胞膜超极化,进而促进小分子物质的摄取,然而引起这一现象的机制并不清楚,推测可能与过氧化氢的生成有关。

1.2.4 微泡超声对比剂 可极大地增加单位体积靶组织内空化核的数量,增强起始空化效应,从而增强空化效应对靶组织的破坏作用<sup>[24]</sup>。

### 1.3 实验研究

大量实验研究表明超声微泡对比剂可增强 HIFU 消融的效率及提高治疗效果。Huang 等<sup>[25]</sup>对 50 只大鼠进行聚焦超声损伤颅脑组织的研究,所有大鼠均行颅脑磁共振及组织病理学检查,并都观察到颅脑组织缺血或出血改变,使用微泡超声对比剂联合聚焦超声组声功率等级明显小于未使用组,因此,他认为使用微泡超声对比剂可提高经颅聚焦超声治疗颅内病变的效率,提高治疗焦域能量的沉积,并可避免颅骨等正常组织的损伤。He 等<sup>[26]</sup>对 40 只兔肝癌 VX2 模型随机分为 3 组,1 组为空白对照,2 组为单纯 HIFU 治疗组,第 3 组在 HIFU 消融术前从耳缘静脉团注 0.2 ml 声诺维,3 h 后通过对比增强超声(CEUS)和对比增强 CT(CECT)评价消融效果,结果第 3 组达到消融效果的剂量参数明显低于第 2 组( $P<0.01$ ),第 3 组局部残留病灶 13.3%(2/15)明显小于第 2 组 60.0%(9/15)( $P<0.05$ ),实验表明了超声对比剂可增强 HIFU 消融的效率,减少残留病灶的发生率。Phillips 等<sup>[27]</sup>采用全氟化碳微泡与全氟戊烷纳米微滴植入丙烯酰胺白蛋白假体中进行 HIFU 消融并用 MRI 测温观察消融效率,结果显示使用微泡后,靶区温度分别上升了 37.0%和 16.9%,消融体积分别约为 300 mm<sup>3</sup> 和 150 mm<sup>3</sup>,实现相同的消融体积,需要微泡浓度为 0.1  $\mu$ l/ml,而全氟戊烷纳米微滴则需 1  $\mu$ l/ml,二者浓度同为 0.01  $\mu$ l/ml 时,消融体积分别为 (80.4 $\pm$ 33.1) mm<sup>3</sup> 和 (52.8 $\pm$ 14.2) mm<sup>3</sup>,该实验证实了微泡超声对比剂在增强 HIFU 治疗焦域温度中的作用。Chung 等<sup>[28]</sup>对 16 只

兔进行了微泡增强 HIFU 疗效的研究,结果亦显示联合微泡增强 HIFU 消融治疗效果。实验研究表明,超声微泡对比剂的引入,可以提高消融效率,进而增强治疗效果:①实现相同消融效果的同时降低声功率。HIFU 消融过程中,过高的声功率或长时间治疗对声通道中其他组织器官造成损伤的可能性增加,在保证治疗效果的同时降低声功率,可减少 HIFU 消融治疗过程中并发症的发生。②缩短治疗时间。HIFU 治疗时间长,患者难以耐受,超声微泡对比剂的应用,有望缩短消融时间,提高单位时间内靶组织消融效率。③减少残留率。超声微泡对比剂通过其空化作用、热效应和机械效应,增加了对靶区组织的损伤,提高了消融率,增强了治疗效果。

#### 1.4 病理组织学研究

Liu 等<sup>[29]</sup>对注入了肿瘤细胞的 SD 大鼠进行微泡超声对比剂联合 HIFU 消融,并于术后 60 min 和 24 h 行组织病理学检查,结果显示肿瘤微血管严重破坏,肿瘤血管壁可见组织碎片和不规则血肿,血肿内有血栓形成,血管内皮和基膜无法辨认,术后 24 h 样本可见瘤体中心到边缘的凝固性坏死;实验证实了微泡可增强 HIFU 作用,破坏肿瘤血管,导致肿瘤缺血坏死,也即微泡的抗肿瘤血管生成作用。付丽媛等<sup>[30]</sup>采用不同剂量的声诺维,观察其对 HIFU 消融活体羊肝组织的增效效应,结果发现使用声诺维后,发生凝固性坏死体积较单纯 HIFU 组大( $P<0.05$ ),且凝固性坏死体积随声诺维的增加而增加( $P<0.05$ ),病理组织学检查发现 HIFU 治疗靶区呈灰白色,与正常肝组织交界处可见明显充血带,并出现大量空泡,消融区域内显示肝板及肝细胞索结构破坏,肝细胞明显核固缩,少数肝细胞核碎裂、溶解,胞质嗜酸性。张婷等<sup>[31]</sup>对声功率分别为 150 W、250 W、350 W 下声诺维用于增强 HIFU 损伤山羊肝组织可行性的观察,结果发现,在声辐照条件相同的条件下,声诺维组发生凝固性坏死区域体积明显大于对照组( $P<0.05$ ),随功率增加,凝固性坏死体积增加幅度较单纯 HIFU 组更加明显,病理组织学观察发现凝固性坏死区域与正常肝组织分界处可见大量空泡,损伤为不可逆,实验表明,声诺维能增强 HIFU 消融效果,且随声功率的增加,消融效果增强。Liu 等<sup>[32]</sup>联合 HIFU 及超声对比剂,观察实验兔前列腺组织病理学改变,结果发现血管内皮细胞间紧密连接开放,表明微泡超声对比剂可促进前列腺渗透性,有效开放血前列腺屏障;认为微泡增强超声可作为一种潜在的释放靶向药物或基因以治疗

前列腺疾病的方法。罗文等<sup>[33]</sup>对 24 只新西兰大白兔进行声诺维增强 HIFU 消融的实验,亦得到类似结论。

声诺维作为一种安全有效的 HIFU 增效剂,可引起靶区能量沉积,在特定声压下,微泡爆破,产生高温高压,增强空化效应,损伤周围细胞,形成更加彻底的凝固性坏死。不同研究采用了不同的辐照剂量、不同浓度声诺维来观察超声微泡对比剂增强 HIFU 治疗效率及提高治疗效果的病理学研究。总体而言,超声微泡对比剂联合 HIFU 可破坏肿瘤血管内皮细胞、增加细胞膜通透性,引起血管壁破裂、周围组织损伤,激活内源或外源性凝血,进而诱发大面积毛细血管血栓形成,阻断靶组织内直接血液供应途径,使肿瘤组织坏死更加彻底、范围更大,消融率更高。

#### 1.5 临床研究

Peng 等<sup>[34]</sup>对 3 个中心共 291 例行 HIFU 治疗的单发子宫肌瘤患者进行回顾性分析,其中 162 例患者在治疗过程中应用超声对比剂声诺维,结果所有子宫肌瘤患者 HIFU 治疗后都观察到表示已成功消融的无灌注区域;肌瘤消融率(HIFU 治疗后立即以无灌注区体积除以肌瘤体积)在使用声诺维组为 86.0%,在未使用声诺维组为 83%,治疗过程中使用声诺维组消融 1 cm<sup>3</sup> 肌瘤体积的超声辐照时间平均为 16 s,显著低于未使用声诺维组的 26 s( $P=0.005$ );实验结果表明,声诺维可以明显缩短 HIFU 消融所需要的超声辐照时间。超声微泡对比剂缩短超声辐照时间的可能机制为微泡的空化作用和热效应。在 HIFU 治疗实体肿瘤的过程中,治疗时间长,患者难以耐受,且发生并发症的可能性增加,超声微泡对比剂的引入,不仅可用于术中评估消融率,更有望缩短治疗时间,减少并发症的发生。

## 2 存在的问题

HIFU 联合超声对比剂时,由于微泡瞬间空化作用及经静脉注射对比剂后对比剂血流随分布,可能造成靶组织以外的其他器官损伤。Cheng 等<sup>[35]</sup>回顾性分析了 2 604 例接受 HIFU 治疗的子宫肌瘤患者,其中 1 300 例患者在治疗过程中使用了超声对比剂,结果发现 HIFU 治疗过程中,下肢疼痛、骶部/臀部疼痛、腹股沟区疼痛、治疗区域疼痛和皮肤不适热感的发生率在使用声诺维组比未使用组更高;在术后不良反应中,下腹痛的发病率在使用超声对比剂组为 51.2%,显著高于未使用组的 39.9%( $P<0.05$ ),



使用超声对比剂组 2 例发生急性肾衰竭,考虑可能与其本身患有高血压及服用非甾体抗炎药物有关,研究表明了超声对比剂可能增加 HIFU 治疗良性子宫肌瘤中一些常见 HIFU 相关不良反应的发生率,但是大多数可耐受且具有自限性,经对症处理后皆无严重后果发生。因此,HIFU 联合超声对比剂的安全性尚需进一步临床研究证实。采用实时温度监测有望减少 HIFU 联合超声对比剂治疗过程中局部升温引起的损伤<sup>[36-39]</sup>。另外,HIFU 联合超声对比剂消融术后仍有残余肿瘤组织可能,治疗过程中对比剂随血流排空过快、热能散失影响消融效率,都是临床应用中亟需解决的问题。研发具有组织特异性分布的超声对比剂、延长超声对比剂在病灶组织内聚积时间,可望提高超声对比剂在 HIFU 治疗中的价值。

### 3 展望

超声对比剂作为一种安全有效的 HIFU 增效剂,目前成为研究的热点,然而仍需进一步研究 HIFU 治疗过程中应用超声对比剂的最佳时机及给药方式、剂量,进而提高区域病灶内超声对比剂含量以增强疗效。由于具有可携带药物的结构特点,超声对比剂尚可用于增强局部药物浓度或基因的表达<sup>[40-42]</sup>,在将来的研究中,可尝试联合 HIFU、超声对比剂及化疗药物增强病灶局部药物浓度,提高治疗效果。

总之,超声对比剂联合 HIFU 增强疗效在临床中越来越发挥出重要的作用,随着研究深入,其安全性、有效性将得到提高,并将在临床中得到广泛应用,成为肿瘤治疗的一种有效手段。

### 参考文献

- [1] Al-Bataineh O, Jenne J, Huber P. Clinical and future applications of high intensity focused ultrasound in cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38: 346-353.
- [2] 彭晶晶, 谭艳, 魏东, 等. 高强度聚焦超声刀治疗子宫肌瘤临床研究[J]. *介入放射学杂志*, 2010, 19: 875-877.
- [3] 姜曼, 赵卫, 姚瑞红, 等. 高强度聚焦超声消融治疗子宫肌瘤的临床应用[J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22: 82-85.
- [4] McCabe JT, Moratz C, Liu Y, et al. Application of high-intensity focused ultrasound to the study of mild traumatic brain injury[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2014, 40: 965-978.
- [5] Napoli A, Anzidei M, Ciolina FA, et al. MR-guided high-intensity focused ultrasound: current status of an emerging technology[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2013, 36: 1190-1203.
- [6] Marsac L, Chauvet D, Larrat B, et al. MR-guided adaptive focusing of therapeutic ultrasound beams in the human head[J]. *Med Phys*, 2012, 39: 1141-1149.
- [7] Shehata IA. High intensity focused ultrasound (HIFU): call for careful patient selection![J]. *Abdom Imaging*, 2013, 38: 419-420.
- [8] Kim YS, Kim JH, Rhim H, et al. Volumetric MR-guided high-intensity focused ultrasound ablation with a one-layer strategy to treat large uterine fibroids: initial clinical outcomes[J]. *Radiology*, 2012, 263: 600-609.
- [9] 姜曼, 赵卫, 易根发, 等. 子宫肌瘤 MRI 特征与高强度聚焦超声消融疗效[J]. *介入放射学杂志*, 2014, 23: 314-319.
- [10] Saliev T, Feril LB, Nabi G, et al. Targeted manipulation of apoptotic pathways by using high intensity focused ultrasound in cancer treatment[J]. *Cancer Lett*, 2013, 338: 204-208.
- [11] 梁志刚, 肖雁冰, 杨誉佳, 等. 碘海醇联合 HIFU 治疗子宫肌瘤的临床研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2011, 27: 946-949.
- [12] Sazgarnia A, Shanei A, Taheri AR, et al. Therapeutic effects of acoustic cavitation in the presence of gold nanoparticles on a colon tumor model[J]. *J Ultrasound Med*, 2013, 32: 475-483.
- [13] Kim J, Chung DJ, Jung SE, et al. Therapeutic effect of high-intensity focused ultrasound combined with transarterial chemo-embolisation for hepatocellular carcinoma <5 cm: comparison with transarterial chemoembolisation monotherapy: preliminary observations[J]. *Br J Radiol*, 2012, 85: E940-E946.
- [14] Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, et al. Midterm results after uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine fibroids[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2013, 36: 1508-1513.
- [15] Chen Y, Chen HR, Shi JL. Nanobiotechnology promotes noninvasive high-intensity focused ultrasound cancer surgery[J]. *Adv Health Mater*, 2015, 4: 158-165.
- [16] Chen C, Liu Y, Maruvada S, et al. Effect of ethanol injection on cavitation and heating of tissues exposed to high-intensity focused ultrasound[J]. *Phys Med Biol*, 2012, 57: 937-961.
- [17] Yang Z, Zhang Y, Zhang R, et al. A case-control study of high-intensity focused ultrasound combined with sonographically guided intratumoral ethanol injection in the treatment of uterine fibroids[J]. *J Ultrasound Med*, 2014, 33: 657-665.
- [18] Elbes D, Denost Q, Laurent C, et al. Pre-clinical study of in vivo magnetic resonance-guided bubble-enhanced heating in pig liver[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 39: 1388-1397.
- [19] Martin KH, Dayton PA. Current status and prospects for microbubbles in ultrasound theranostics[J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2013, 5: 329-345.
- [20] Liu HL, Fan CH, Ting CY, et al. Combining microbubbles and ultrasound for drug delivery to brain tumors: current progress and overview[J]. *Theranostics*, 2014, 4: 432-444.
- [21] 计晓娟, 李锦青, 邹建中, 等. 超声造影剂对高强度聚焦超声治疗兔肝 VX2 肿瘤的影响[J]. *中华超声影像学杂志*, 2006, 15: 532-534.

- [22] Stride E. Physical principles of microbubbles for ultrasound imaging and therapy[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27: 1-13.
- [23] Juffermans LJ, Kamp O, Dijkmans PA, et al. Low-intensity ultrasound-exposed microbubbles provoke local hyperpolarization of the cell membrane via activation of BK (Ca) channels[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2008, 34: 502-508.
- [24] Achmad A, Taketomi-Takahashi A, Tsushima Y. Current developments and clinical applications of bubble technology in Japan; a report from 85th Annual Scientific Meeting of the Japan Society of Ultrasonic in Medicine, Tokyo, 25-27 May, 2012[J]. *Med Ultrason*, 2013, 15: 140-146.
- [25] Huang Y, Vykhodtseva NI, Hynynen K. Creating brain lesions with low-intensity focused ultrasound with microbubbles; a rat study at half a megahertz[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 39: 1420-1428.
- [26] He W, Wang W, Peng S. Microbubbles enhanced HIFU ablation on rabbit hepatic VX2 tumors: detecting residual tumor with contrast-enhanced ultrasound and spiral CT[J]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2013, 42: 337-344.
- [27] Phillips LC, Puett C, Sheeran PS, et al. Phase-shift perfluoro-carbon agents enhance high intensity focused ultrasound thermal delivery with reduced near-field heating[J]. *J Acoust Soc Am*, 2013, 134: 1473-1482.
- [28] Chung DJ, Cho SH, Lee JM, et al. Effect of microbubble contrast agent during high intensity focused ultrasound ablation on rabbit liver in vivo[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81: E519-E523.
- [29] Liu Z, Gao S, Zhao Y, et al. Disruption of tumor neovasculature by microbubble enhanced ultrasound; a potential new physical therapy of anti-angiogenesis[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2012, 38: 253-261.
- [30] 付丽媛, 李发琪, 陈首名, 等. 不同剂量微泡对比剂在高强度聚焦超声消融活体羊肝组织中的增效效应[J]. *中华超声影像学杂志*, 2009, 18: 343-345.
- [31] 张 婷, 李发琪, 陈首名, 等. 高强度聚焦超声联合微泡损伤山羊肝的增效性研究[J]. *中华超声影像学杂志*, 2008, 17: 354-357.
- [32] Liu Y, Yi S, Zhang J, et al. Effect of microbubble-enhanced ultrasound on prostate permeability: a potential therapeutic method for prostate disease[J]. *Urology*, 2013, 81: 921.e1-921.e7.
- [33] 罗 文, 周晓东, 任小龙, 等. 超声造影剂增强 HIFU 消融作用的病理学研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2007, 23: 173-175.
- [34] Peng S, Xiong Y, Li K, et al. Clinical utility of a microbubble-enhancing contrast ("SonoVue") in treatment of uterine fibroids with high intensity focused ultrasound: a retrospective study[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81: 3832-3838.
- [35] Cheng CQ, Zhang RT, Xiong Y, et al. Contrast-enhanced ultrasound for evaluation of high-intensity focused ultrasound treatment of benign uterine diseases retrospective analysis of contrast safety[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94: e729.
- [36] Elbes D, Denost Q, Robert B, et al. Magnetic resonance imaging for the exploitation of bubble-enhanced heating by high-intensity focused ultrasound: a feasibility study in ex vivo liver[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2014, 40: 956-964.
- [37] Hou GY, Marquet F, Wang ST, et al. Multi-parametric monitoring and assessment of high-intensity focused ultrasound (HIFU) boiling by harmonic motion imaging for focused ultrasound (HMIFU): an ex vivo feasibility study[J]. *Phys Med Biol*, 2014, 59: 1121-1145.
- [38] Karakitsios I, Bobeica M, Saliev T, et al. Thermometry during MR-guided focused ultrasound in a preclinical model based on Thiel embalmed tissue[J]. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2014, 23: 120-126.
- [39] 许永华, 符忠祥, 杨利霞, 等. MRI 导航和温度监控下高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤[J]. *介入放射学杂志*, 2010, 19: 869-874.
- [40] Vu V, Liu Y, Sen S, et al. Delivery of adiponectin gene to skeletal muscle using ultrasound targeted microbubbles improves insulin sensitivity and whole body glucose homeostasis[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 304: E168-E175.
- [41] Park MJ, Kim YS, Yang J, et al. Pulsed high-intensity focused ultrasound therapy enhances targeted delivery of cetuximab to colon cancer xenograft model in mice[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 39: 292-299.
- [42] Fowler RA, Fossheim SL, Mestas JL, et al. Non-invasive magnetic resonance imaging follow-up of sono-sensitive liposome tumor delivery and controlled release after high-intensity focused ultrasound[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 39: 2342-2350.

(收稿日期:2016-01-20)

(本文编辑:俞瑞纲)