



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240385
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.240385
China Journal of General Surgery, 2025, 34(5):1034-1043.

· 文献综述 ·

高强度聚焦超声治疗乳腺癌的研究进展

秦宇, 蒲晨晨, 朱克鹏

(川北医学院附属南充市中心医院 乳腺甲状腺外科, 四川 南充 637000)

摘要

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤,严重影响患者生活质量,随着医疗水平的进步,乳腺癌的治疗模式不断向精准化和微创化发展。高强度聚焦超声(HIFU)因其具有非侵入性和非电离性的特点,被广泛应用于多种良恶性肿瘤的治疗。HIFU在乳腺癌治疗中极具应用价值,其在热消融治疗、化疗、免疫治疗及靶向治疗协同等方面都发挥了显著的抗肿瘤作用。HIFU不仅能消融肿瘤组织,激活机体的抗肿瘤免疫效应,与药物联合还能提高药物的疗效,促进药物在肿瘤组织的富集,减轻药物副作用,改善远期预后。本文对HIFU在乳腺癌治疗领域的应用进行综述,为临床实践及研究提供参考。

关键词

乳腺肿瘤; 高强聚焦超声消融; 综述
中图分类号: R737.9

High-intensity focused ultrasound in the treatment of breast cancer: a review of research progress

QIN Yu, PU Chenchen, ZHU Kepeng

(Department of Breast and Thyroid Surgery, the Affiliated Nanchong Central Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

Abstract

Breast cancer is the most common malignancy among women worldwide and significantly impacts patients' quality of life. With advancements in medical technology, treatment strategies for breast cancer are increasingly shifting toward precision and minimally invasive approaches. High-intensity focused ultrasound (HIFU), characterized by its non-invasive and non-ionizing nature, has been widely applied in the treatment of various benign and malignant tumors. HIFU holds great potential in breast cancer therapy, demonstrating significant antitumor effects in thermal ablation, chemotherapy, immunotherapy, and targeted therapy combinations. HIFU not only ablates tumor tissue and activates antitumor immune responses, but also, when combined with drugs, enhances therapeutic efficacy, promotes drug accumulation in tumor tissues, reduces side effects, and improves long-term outcomes. This article reviews the application of HIFU in the treatment of breast cancer, providing a reference for clinical practice and research.

基金项目: 超声医学工程国家重点实验室基金资助项目(2022KFKT007); 四川省医学青年创新科研课题计划基金资助项目(Q21068)。

收稿日期: 2024-07-19; **修订日期:** 2025-05-16。

作者简介: 秦宇, 川北医学院附属南充市中心医院住院医师, 主要从事乳腺外科方面的研究。

通信作者: 朱克鹏, Email: 912994852@qq.com

Key words

Breast Neoplasms; High-Intensity Focused Ultrasound Ablation; Review

CLC number: R737.9

国际癌症研究机构最新统计数据显示,2022年全球恶性肿瘤新发病例约2 000万例,其中女性乳腺癌以230万例(占总确诊病例的11.6%)成为女性群体中发病率最高的恶性肿瘤,同时也是导致女性癌症相关死亡的首要致病因素^[1]。基于分子分型的个体化诊疗是乳腺癌现代治疗体系的核心,目前临床主要依据雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)及细胞增殖标记物Ki-67的表达水平,将乳腺癌划分为luminal A型、luminal B型、HER2过表达型及三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)四种亚型,不同分子分型结合TNM分期等临床病理参数共同指导治疗方案的制定^[2]。

随着精准医学的发展,当代乳腺癌诊疗策略已逐步转向精准医学指导下的微创治疗模式,在确保疗效的前提下最大限度保留器官功能已成为重要研究方向。基于此,以微波消融、射频消融、激光消融及高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)为代表的物理消融技术,因其微创性和可重复性优势,在乳腺癌非手术治疗领域展现出重要应用价值^[3]。值得注意的是,HIFU技术凭借其独特的非侵入性、无电离辐射及精准靶向等特性,已成功应用于子宫平滑肌瘤^[4]、前列腺癌^[5]、肝癌^[6]等实体肿瘤的临床治疗,并在特发性震颤等神经系统疾病的治疗中取得突破性进展^[7-8]。本文对HIFU在乳腺癌治疗中的研究进展进行综述,以期优化乳腺癌综合治疗策略提供理论依据。

1 作用机制

聚焦超声技术在医学领域的应用可根据治疗强度与作用机制进行系统分类。基于声学能量强度的差异,主要分为HIFU和低强度聚焦超声(low intensity focused ultrasound, LIFU)两大技术体系。其中,HIFU的临床应用以组织消融为核心,其声学参数具有显著特征:空间峰值时间平均声

强(spatial peak temporal average intensity, ISPTA)通常高于1 000 W/cm²,工作频率多分布于0.2~5 MHz区间^[9],具体声强参数的设定需综合考量治疗设备性能(如换能器孔径与焦距)、靶区组织特性(如血流灌注率、热扩散系数)以及个体化治疗方案需求。

HIFU消融技术通过磁共振成像(MRI)或超声实时引导系统实现精确定位,利用换能器将声能汇聚于靶区。具体而言,当超声波在组织内传播时,其机械振动能量将转化为热能,使焦点区域温度在毫秒至秒级时间窗内瞬间跃升(通常 $\geq 55^{\circ}\text{C}$),该温度阈值可有效诱导蛋白质变性 & 细胞膜结构破坏,最终导致不可逆的凝固性坏死^[10-12]。在消融过程中,主要通过超声的热效应发挥作用,而声能可在三维空间实现高度聚焦,典型HIFU焦点呈椭球体形态,横向直径约1 mm,轴向延伸约10 mm^[13]。这种毫米级精度使得HIFU在实现靶区组织精准消融的同时,能有效规避对毗邻组织的热损伤。

相较于传统消融,HIFU展现出独特的技术优势:(1)非侵入性治疗模式避免创伤;(2)实时影像监控系统实现治疗过程的可视化调控;(3)能量沉积的可控性为精准治疗提供技术基础。这些特征使HIFU在实体肿瘤治疗领域展现出广阔的临床应用前景。

2 HIFU消融治疗乳腺癌的有效性和安全性

2.1 有效性评价

HIFU消融主要依赖热消融效应实现肿瘤灭活,其通过诱导靶区组织凝固性坏死的生物学效应,在乳腺癌局部治疗中展现出独特优势。多项临床研究证实了该技术的有效性:Guan等^[14]开展的前瞻性队列研究纳入50例乳腺癌患者,比较改良根治术与HIFU消融后手术的病理学差异。结果显示,HIFU组($n=25$)靶区肿瘤组织及微血管系统均呈现完全凝固性坏死,肿瘤中心及边缘区域均未见存活肿瘤细胞。Merkel等^[15]的MRI引导HIFU临床试验表明,60%(6/10)患者实现肿瘤完

全消融，且影像学消融范围与病理学坏死区域具有空间一致性。Matsutani 等^[16]的报告显示，2例非浸润性乳腺癌患者经 HIFU 治疗后，消融区穿刺活检均未见存活癌细胞。Wei 等^[17]的 Meta 分析进一步量化了 HIFU 的临床效能，显示其消融乳腺癌的合并成功率为 98%，但强调消融边缘需扩展至瘤周 1.0 cm 以上区域方可获得 95% 的完全消融率。

现有证据表明，HIFU 消融可有效破坏乳腺癌病灶及其微血管系统，但完全病理学反应率存在个体差异。治疗参数的优化（如声强、功率、焦点定位精度）与消融剂量学（包括时间-强度积分和靶区覆盖范围）是影响临床疗效的关键要素。这些发现提示，通过精准的能量递送和个体化方案设计，有望进一步提升 HIFU 在乳腺癌治疗中的应用价值（图 1）。

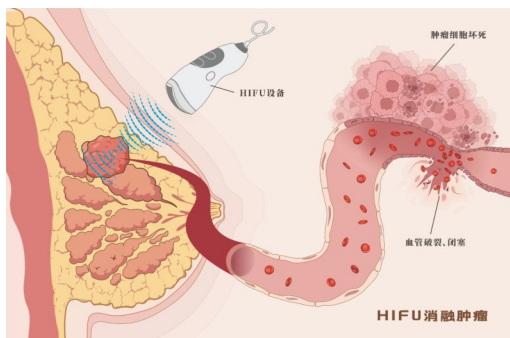


图 1 HIFU 消融乳腺癌作用机制

Figure 1 The mechanism of HIFU ablation in treating breast cancer

2.2 疗效评价

随着 HIFU 技术在乳腺癌治疗中的推广应用，其作为保乳治疗潜在替代方案的可行性备受关注，而建立系统化的术后疗效评估体系是验证其临床价值的重要基础。当前评估策略主要涵盖以下几个维度。

2.2.1 多模态影像评估 Wu 等^[18]研究显示 HIFU 术后靶区灰阶异质性增加（81.8%，18/22），彩色多普勒提示 86.4%（19/22）病例病灶内血流信号完全消失，随访期原发灶体积显著缩小率达 100%。但 MRI 评估存在争议，该研究观察到边缘强化征象（提示凝固带形成），而 Merkel 等^[15]报道增强 MRI 参数无统计学差异，可能与影像采集时间时相有关。功能影像学中，单光子发射计算机断层扫描证实 5 例患者术后靶区放射性核素摄取完全消失，

证实肿瘤代谢活性终止^[18]。

2.2.2 组织病理学验证 组织病理学评估显示，宏观层面可见凝固性坏死灶，微观层面 HE 染色显示肿瘤细胞核固缩、核碎裂等不可逆损伤特征，伴血管结构严重受损，内皮细胞核消失，中膜破坏等^[14]。血管组织化学染色证实：血管内皮 UEAI 染色阴性率 100%，血管密度降至 0，血管内皮生长因子表达显著下调^[14]。提示 HIFU 可有效阻断肿瘤血管生成，对于防止早期乳腺癌细胞侵袭、血管生成和远处微转移具有重要意义。

2.2.3 生存预后分析 Wu 等^[18]的中位 54.8 个月随访数据显示：局部复发率 9.1%（2/22），均发生于 IIB 期患者。Kaplan-Meier 生存分析显示 1~5 年无瘤生存率分别为 100%、100%、100%、95%、95%，无复发生存率对应为 100%、89%、89%、89%、89%。

当前评估体系以超声、MRI 和 HE 染色为核心，NADH 染色可提升细胞活性检测敏感度，凋亡标记物（如 caspase-3）及侵袭相关因子（MMP-9）检测可作为补充。但长期生存数据仍待大样本研究验证，需建立标准化的多中心评估框架。

2.3 安全性评价

基于影像引导的 HIFU 消融技术凭借其空间选择性、非侵入性及实时热监控特性，在乳腺癌治疗中展现出良好的安全性。综合多项临床研究数据^[14-18]，HIFU 相关不良反应主要表现为三个方面：（1）局部组织反应：包括可逆性水肿、自限性疼痛（少部分患者需药物干预）、表浅皮肤热损伤（个别患者出现）；（2）操作相关反应：如体位性肩痛、幽闭恐惧症；（3）个体敏感度反应：接触性过敏、麻醉相关恶心呕吐。值得注意的是，现有研究未报告严重围手术期并发症（如感染、大出血或器官损伤等），其安全性优势显著优于传统外科手术^[19]。

3 HIFU 联合外科治疗乳腺癌

HIFU 与外科手术的协同治疗模式正推动乳腺癌治疗向精准微创方向发展。凭借其非侵入性、实时可控性及免疫调控潜力，HIFU 在术前新辅助治疗和无创热消融肿瘤中展现出多维应用价值。

新辅助治疗增效作用。Liu 等^[20]的前瞻性研究显示，HIFU 联合新辅助化疗组（ $n=50$ ）较单纯化疗组（ $n=51$ ）显著提升客观缓解率（92.0% vs.

64.7%, $P<0.05$), 肿瘤体积缩小更显著[$(8.28 \pm 9.09) \text{ cm}^3$ vs. $(18.72 \pm 20.38) \text{ cm}^3$], 病理完全缓解率提高4.5倍(26% vs. 5.8%)。

术中精准消融效能。Wu团队^[21-22]的随机对照研究表明, HIFU预处理组术后标本均实现靶区完全消融(肿瘤细胞及脉管系统凝固性坏死), 且未累及周围正常组织。Furusawa等^[23]的研究进一步量化消融效果: 30例研究对象平均肿瘤坏死率为 $(96.9 \pm 4)\%$, 其中50%病例(15/30)实现100%坏死, 仅10%病例(3/30)坏死率低于95%。Zippel等^[24]的病理评估表明, 20%病例(2/10)显示出完全病理反应, 50%病例残留肿瘤占比 $<10\%$, 30%病例残留肿瘤占比为10%~30%。

远期预后改善潜力。Guan等^[14]的研究设计与Wu团队^[21-22]类似, 研究结论具有一致性, 其12个月随访数据显示, HIFU联合手术组无局部复发或远处转移。

众多研究表明, HIFU联合手术治疗乳腺癌有着广阔的应用前景, HIFU可以在术前新辅助治疗、术中切缘优化及术后残留病灶处理中发挥作用。然而当前联合治疗仍面临许多挑战: 联合治疗的适应证缺乏统一标准, 深部病灶消融效率受组织密度影响, 肿瘤靶区定位的准确性和完全性受引导技术的限制, 现有研究缺乏长期生存数据支持。因此未来需通过多中心临床试验进一步优化治疗时序、统一联合治疗的适应证, 开发多模态影像引导技术, 并探索HIFU在综合治疗中的标准化路径。

4 HIFU联合药物治疗乳腺癌

乳腺癌治疗已进入多学科综合治疗时代, 以手术为核心联合化疗、放疗、内分泌治疗、免疫治疗及生物靶向治疗等构建的个体化方案, 显著提升了患者生存预后。然而, 传统药物治疗面临诸多困境: 系统毒性反应(如心脏毒性^[25]、骨髓抑制^[26])、肿瘤靶向性不足及获得性耐药^[27], 因此如何提高药物疗效成为亟须解决的问题。HIFU技术基于声能的多种生物效应(热效应、机械振动及空化效应), 展现出独特的治疗协同潜力^[28], 其在改善组织循环, 增加细胞膜通透性、刺激局部和全身免疫反应等方面具有重要作用^[29-30]。这些特性使HIFU突破单纯消融功能, 在药物增敏、免疫

激活及精准递送等领域取得突破性进展。

4.1 HIFU与化疗

HIFU与化疗的协同增效机制为提升乳腺癌治疗效果提供了新思路, 其作用主要体现在以下几个方面。(1) 药物增敏与靶向递送: 在一项体内外抗肿瘤实验中, Chen等^[31]发现, 对比单用紫杉醇(paclitaxel, PTX), HIFU联合PTX可显著降低乳腺癌细胞活性, 提高细胞凋亡率; 体内试验结果显示, 联合治疗可使MDA-MB-231荷瘤小鼠肿瘤组织药物浓度显著提升, 同时明显改善小鼠生存质量(体质量增加, 生存期延长)。(2) 耐药逆转: 伊万萍等^[32]在顺铂耐药模型中发现, HIFU可通过抑制TRIF依赖性ERK通路, 从而抑制肿瘤细胞增殖, 诱导耐药细胞凋亡, 以此有效恢复顺铂的化疗敏感度。(3) 免疫协同效应: Sheybani团队^[33]在小鼠转移性TNBC模型中评价HIFU联合吉西他滨(gemcitabine, GME)的疗效, 结果显示, 联合治疗组小鼠循环T细胞水平明显提高, 原发肿瘤体积显著缩小, 小鼠总体生存时间延长; 另外在加用程序性死亡受体1(programmed death protein 1, PD-1)阻断疗法后, 联合治疗组肿瘤抑制作用得到进一步强化(图2)。

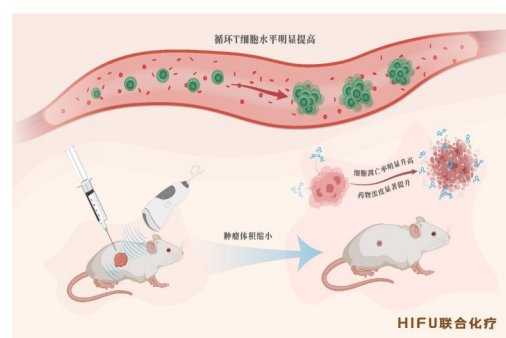


图2 HIFU联合化疗作用机制

Figure 2 The mechanism of HIFU combined with chemotherapy

HIFU联合化疗策略已在临床前研究中展现出显著优势, 但其临床转化仍面临许多问题, 如HIFU具体参数的设定, 与化疗联合的时序优化, 未来临床试验应进一步证实该方案的长期安全性及生存获益。

4.2 HIFU与免疫治疗

HIFU的免疫调控效应及其与免疫检查点抑制剂的协同作用已成为乳腺癌治疗研究的重要方向。

在重塑局部免疫微环境方面，Xu 团队^[34]的随机临床试验发现，HIFU 预处理后手术可显著提升肿瘤浸润性免疫细胞数量：消融区边缘树突状细胞（dendritic cells, DC）、抗原提呈细胞、巨噬细胞及 B 淋巴细胞密度均显著增加，且大部分 DC 和巨噬细胞呈激活态（细胞表面 HLA-DR/CD80/CD86 表达率明显升高）。Zhu 等^[35]进一步证实，HIFU 可显著增强腋窝淋巴结（axillary lymph nodes, ALN）的免疫反应性（免疫应答率：100% vs. 64%），使 ALN 呈现细胞和体液混合免疫应答特征（78.3% vs. 8%）。HIFU 组 ALN 和外周血中 CD3⁺、CD4⁺ 和 NK 细胞数目均明显高于对照组，且 ALN 中活化细胞毒性 T 淋巴细胞（cytotoxic T lymphocytes, CTL）含量升高。

在联合免疫治疗方面，Abe 等^[36]通过单细胞测序揭示，机械式 HIFU（M-HIFU）对肿瘤微环境（tumor microenvironment, TME）的物理破坏可使肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophage, TAM）向免疫刺激性 M1 亚型复极化，从而增强 T 细胞的浸润。M-HIFU 联合程序性死亡配体 1（programmed death ligand 1, PD-L1）抑制剂对比单用 M-HIFU，可显著增强小鼠体内 T 细胞介导的抗肿瘤免疫，明显抑制远处肿瘤生长。Silvestrini 等^[37]构建的三联（HIFU+免疫激动剂 CpG+抗 PD-1）方案显示，联合治疗对比单用可显著增加巨噬细胞、DC 和 CD8⁺ T 细胞数量，提高 T 细胞活性及 I 型干扰素的释放量，并促进巨噬细胞向抗肿瘤表型极化，这与另一项研究^[38]结果一致（图 3）。

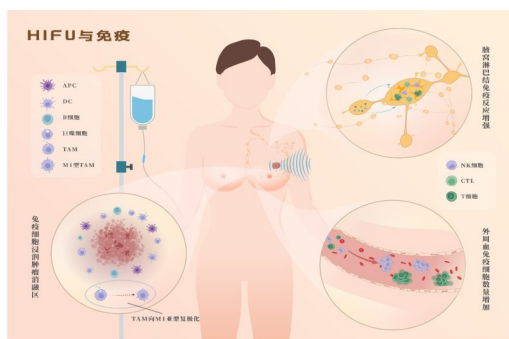


图3 HIFU联合免疫治疗作用机制

Figure 3 The mechanism of HIFU combined with immunotherapy

HIFU 具有显著的免疫激活效应，联合免疫检查点抑制剂是一种极具潜力的乳腺癌治疗策略，

未来研究应进一步向临床转化。

4.3 HIFU联合纳米微粒靶向治疗

癌症治疗一直致力于解决如何使药物靶向肿瘤细胞的问题，HIFU 的出现为此提供了一种新的选择。在控制药物递送方面，Zhang 等^[39]合成的纳米微粒 HMPBs 可共载阿霉素（doxorubicin, DOX）和全氟己烷（perfluorohexane, PFH）。研究结果证实 HIFU 的热效应和空化效应可实现药物特异性释放，提升肿瘤细胞内和细胞间的 DOX 浓度，HMPBs-DOX/PFH+HIFU 组的 TUNEL 凋亡指数较其他组明显提高。在另一项针对大体积肿瘤的研究中，Chiu 团队^[40]采用聚乙二醇化脂质体多柔比星（pegylated liposomal doxorubicin, PLD）联合消融—热疗（hyperthermia therapy, HT）策略，发现 PLD（3 mg/kg）+Ab+HT 组与 PLD（5 mg/kg）+Ab+HT 组的肿瘤生长抑制作用非常接近，当 PLD 剂量为 3 mg/kg 时，四组间肿瘤大小差异有统计学意义，肿瘤缩小程度 PLD+Ab+HT 组>PLD+HT 组>PLD 组>对照组；与 PLD 组相比，在 PLD 给药后对肿瘤进行 HT 可使肿瘤内的 PLD 浓度增加 2.8 倍。上述研究表明 HIFU 与纳米微粒联合可提高 HIFU 消融和药物的有效性：以更低的用药剂量达到相似的治疗效果，促进药物靶向肿瘤；对于药物难以到达的区域，消融则能够有效杀死肿瘤细胞；另外联合治疗方案能显著缩短消融时间和减少对瘤周正常组织的损害。

组织内缺氧可导致多药耐药（multidrug resistance, MDR）和上皮-间充质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT），而许多化疗药物会进一步加剧组织缺氧，导致耐药和肿瘤转移^[41]。为了改善 TME 缺氧，Ma 等^[42]构建的 D-vPCs-O₂ 纳米粒可搭载 DOX 和氧气，在 M-HIFU 作用下实现 DOX 与氧气的双释放。研究结果显示 M-HIFU 不仅能引发纳米微粒释放氧气，还能轻微升高肿瘤温度，通过放氧和升温双重作用缓解缺氧，减轻 MDR，与单药治疗相比，显著提高药物疗效。另外，药物疗效的改善和肿瘤缺氧的缓解共同下调了 TGF-β1 的表达，减轻了 EMT，从而显著抑制了肿瘤的远处转移。

在生物-声学协同治疗方面，另外还有一些学者将细菌疗法同 HIFU 联合应用到乳腺癌的治疗研究中，Yang 等^[43]开发了携带声学报告基因（acoustic reporter gene, ARG）的大肠杆菌—微泡复

合体 (GV), 静脉注射GV后经HIFU辐照, 大肠杆菌可靶向肿瘤并定植, 从而显著抑制肿瘤生长 (图4)。

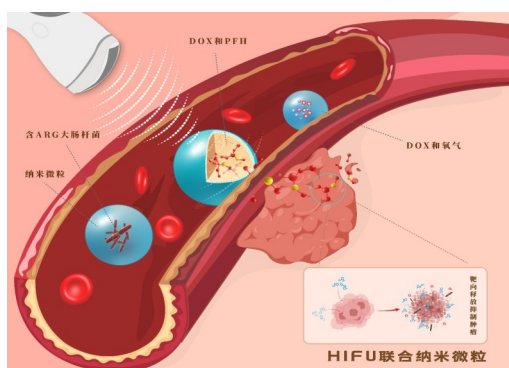


图4 HIFU联合纳米微粒靶向治疗作用机制

Figure 4 The mechanism of HIFU combined with nanoparticle-based targeted therapy

这些研究结果表明 HIFU 联合纳米微粒搭载不同的药物和佐剂作为一种新型治疗模式可以提高疗效, 减轻副作用, 这种治疗方案对改善乳腺癌患者的生活质量提供了一种选择, 在协同治疗肿瘤方面具有非常广阔的应用前景, 目前已有研究^[44]正在探索能否在实际临床中加以运用。

5 HIFU 治疗乳腺癌的优势与挑战

HIFU 在肿瘤消融治疗中展现出独特的临床优势: (1) 相较于传统热消融技术, HIFU 不涉及探针的置入, 具有显著的无创性特征; (2) 通过动态调节焦点位置, HIFU 可精准控制消融区域的三维形态, 实现毫米级空间分辨率; (3) 其消融效应源于瞬态温度跃升机制, 该过程不依赖组织灌注率, 且具有优异的消融位点重复性; (4) HIFU 消融的温度梯度极小, 能够产生均质化的组织消融效果; (5) 区别于放射治疗的离子化风险, HIFU 的非电离特性使其重复治疗的安全性显著提升; (6) 除热消融效应外, HIFU 通过机械振动和空化效应产生的生物学效应, 涉及化疗增敏、耐药性改善及靶向药物递送等多重机制, 为综合治疗策略提供了新的切入点。

然而, 单用 HIFU 治疗乳腺癌仍存在若干局限: 验证消融的完全性相对困难、大体积肿瘤治疗时间长、多灶性病灶及乳头邻近区域的消融存在限制、瘤体与皮肤过近导致皮肤热损伤风险等,

因此建立明确的患者筛选标准具有重要的临床价值。当前技术革新主要聚焦于两大方向: 其一, 设备性能优化方面, 新型 HIFU 系统^[45]通过提升空间定位准确性和改进能量递送模式, 以提高消融的效率和精度, 减少对正常组织的损伤; 其二, 佐剂的研发与应用, 如 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PLGA}$ ^[46]、全氟戊烷液滴^[47]、AS1411/PFH-NP^[48]、 $\text{PFeRu-PL@SiO}_2(\text{R})\text{NPs}$ ^[49]等, 可增强消融效果, 此外含氟荧光素脂质体^[50]通过肿瘤特异性荧光标记, 准确识别病灶和健康组织, 为不可触及肿瘤的消融提供了新思路。

在肿瘤免疫调控领域, HIFU 展现出独特的治疗潜力。临床前研究证实, HIFU 与免疫疗法和 (或) 化疗结合可通过多重机制重塑 TME: 包括释放损伤相关分子模式、激活促炎细胞因子级联反应及调控免疫抑制细胞亚群比例^[51]。然而, 联合治疗方案的优化仍面临诸多挑战: 包括药物种类和剂量的选择, 治疗时机的确定 (序贯或同步), HIFU 的治疗参数设定以及能量模态的选择 (热效应 HIFU 与 M-HIFU)^[52]。

若能解决上述问题, HIFU 可作为一种替代或补充治疗被广泛应用于临床, 最终实现乳腺癌治疗模式的革新和患者生存质量的提升。

6 总结与展望

HIFU 作为一种无创的诊疗手段, 为乳腺癌的治疗提供了更多可能性。不论是利用其进行热消融, 还是联合手术、化疗、免疫治疗和靶向治疗, HIFU 均体现出显著的抗肿瘤作用。尽管目前大部分研究仍处于临床前或初步临床阶段, 但诸多证据已表明, HIFU 不仅能够消融肿瘤组织、激活抗肿瘤免疫效应, 还能提高药物疗效、促进药物在肿瘤组织的富集、减轻药物副作用, 从而改善远期预后。为更全面地呈现相关研究的进展, 本文对现有 HIFU 治疗乳腺癌的代表性研究进行了系统整理, 详见表1。

未来, HIFU 在乳腺癌治疗中的应用仍有待进一步优化和临床验证。需通过多中心、大样本、长期随访的临床研究明确其治疗效果与安全性, 规范适应证与治疗参数, 推动与多学科治疗手段的深度融合, 最终实现乳腺癌治疗模式的升级与患者生存质量的持续提升。

表 1 HIFU 治疗乳腺癌的相关研究

Table 1 Relevant studies on HIFU in the treatment of breast cancer

研究方向	研究	研究阶段	主要目的	主要结果	未来研究方向
HIFU+手术	Guan, 等 ^[14]	临床	评价 HIFU 消融后手术的生存预后	12 个月随访显示 HIFU 联合手术组无局部复发或远处转移	扩大样本量,统一联合治疗适应证标准,开发多模态影像引导技术并优化 HIFU 参数,补充生存随访数据
	Liu, 等 ^[20]	临床	评价 HIFU 联合新辅助化疗后手术的疗效	联合治疗组客观缓解率和病理完全缓解率显著提高	
	Wu, 等 ^[21-22]	临床	评价 HIFU 消融后手术的病理反应	HIFU 靶区完全消融,组织凝固性坏死,周围正常组织未累及	
	Furusawa, 等 ^[23]	临床	评价 HIFU 消融后手术的病理反应	平均肿瘤坏死率为(96.9±4)%	
	Zippel, 等 ^[24]	临床	评价 HIFU 消融后手术的病理反应	20% 完全病理反应,50% 残留肿瘤占比<10%,30% 残留肿瘤占比为 10%~30%	
HIFU+化疗	Chen, 等 ^[31]	临床前	探索 HIFU 联合 PTX 对比单药对肿瘤细胞和荷瘤小鼠的影响	联合治疗组肿瘤细胞活性显著降低,凋亡率明显提高;小鼠肿瘤组织药物浓度显著提升,生存质量明显改善	进一步向临床转化,探索临床应用 HIFU 参数,优化 HIFU 联合化疗时序
	伊万萍, 等 ^[32]	临床前	探索 HIFU 逆转顺铂耐药机制	HIFU 通过抑制 TRIF 依赖性 ERK 通路,抑制肿瘤细胞增殖,诱导耐药细胞凋亡,有效恢复顺铂化疗敏感度	
	Sheybani, 等 ^[33]	临床前	探索 HIFU 联合 GME 在小鼠转移性 TNBC 模型中的疗效	联合治疗组小鼠循环免疫细胞增加,原发肿瘤体积显著缩小,总体生存时间延长;加用 PD-1 阻断剂肿瘤抑制进一步强化	
HIFU+免疫	Xu, 等 ^[34]	临床	分析 HIFU 对肿瘤免疫微环境的影响	HIFU 显著提升肿瘤浸润性免疫细胞数量并激活免疫细胞	进一步向临床转化,分析 HIFU 通过免疫实现抗肿瘤效应的具体机制,探索与其他免疫药物的联合治疗模式
	Zhu, 等 ^[35]	临床	分析 HIFU 对局部和循环免疫的影响	HIFU 显著增强 ALN 免疫反应性,使其呈现混合免疫应答特征,并增加 ALN 和外周血中免疫细胞数目	
	Abe, 等 ^[36]	临床前	分析 M-HIFU 对 TME 的影响以及联合 PD-L1 抑制剂对荷瘤小鼠的疗效	M-HIFU 促进 TAM 向 M1 亚型复极化,增强 T 细胞浸润;联合 PD-L1 抑制剂显著增强小鼠抗肿瘤免疫,明显抑制远处肿瘤生长	
	Silvestrini, 等 ^[37]	临床前	分析 HIFU+CpG+抗 PD-1 对免疫的影响	联合治疗显著增加免疫细胞数量,提高免疫细胞活性,促进巨噬细胞向抗肿瘤表型极化	
HIFU+靶向	Zhang, 等 ^[39]	临床前	制备 HMPBs 共载 DOX 和 PFH 并评估其联合 HIFU 的抗肿瘤作用	HIFU 实现药物特异性释放,提升肿瘤胞内和胞间 DOX 浓度,提高肿瘤细胞凋亡率	进一步向临床转化,开发更多 HIFU 联合纳米载药治疗模式,实现肿瘤精确识别与定位,提高 HIFU 与药物抗肿瘤效果
	Chiu, 等 ^[40]	临床前	评估 HIFU (消融+热疗)联合 PLD 的抗肿瘤作用	消融+热疗+PLD 以最小药物剂量达到最优肿瘤生长抑制,热疗提高瘤内 PLD 药物浓度	
	Ma, 等 ^[42]	临床前	制备 D-vPCs-O2 搭载 DOX 和氧气评估其联合 HIFU 对肿瘤耐药的缓解作用	M-HIFU 实现 DOX 与氧气双释放,减轻耐药并提高药物疗效;减轻 EMT,显著抑制肿瘤远处转移	
	Yang, 等 ^[43]	临床前	制备携带 ARG 的大肠杆菌微泡复合体评估其联合 HIFU 的肿瘤抑制效果	HIFU 辐照使携带 ARG 的大肠杆菌靶向肿瘤并定植,显著抑制肿瘤生长	

作者贡献声明:秦宇负责主导综述框架设计,完成核心文献检索、筛选与文献分析,撰写初稿,并负责终稿修订与定稿;蒲晨晨负责参与文献检索与筛选,绘制示意图和罗列表格,参与稿件多轮修订;朱克鹏负责统筹研究主题与范围,监督学术质量与规范,对稿件各版本进行关键性修改与学术指导,提供资金支持。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3):229–263. doi:10.3322/caac.21834.
- [2] Pellegrino B, Hlavata Z, Migali C, et al. Luminal breast cancer: risk of recurrence and tumor-associated immune suppression[J]. Mol Diagn Ther, 2021, 25(4): 409–424. doi: 10.1007/s40291-021-00525-7.
- [3] 陈治光, 何文, 张巍. 乳腺癌的热消融治疗[J]. 中国医学影像学杂志, 2023, 31(12): 1332–1336. doi: 10.3969/j. issn. 1005-5185.2023.12.018.
Chen ZG, He W, Zhang W. Thermal ablation therapy for breast cancer[J]. Chinese Journal of Medical Imaging, 2023, 31(12):1332–1336. doi:10.3969/j.issn.1005-5185.2023.12.018.
- [4] Liu L, Wang T, Lei B. High-intensity focused ultrasound (HIFU) ablation versus surgical interventions for the treatment of symptomatic uterine fibroids: a meta-analysis[J]. Eur Radiol, 2022, 32(2):1195–1204. doi:10.1007/s00330-021-08156-6.
- [5] Teoh JY, Wong CH. When precision meets prostate cancer: the rising role of HIFU focal therapy[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2025. doi:10.1038/s41391-025-00940-5. [Online ahead of print]
- [6] Yang X, Liao Y, Fan L, et al. High-intensity focused ultrasound ablation combined with immunotherapy for treating liver metastases: a prospective non-randomized trial[J]. PLoS One, 2024, 19(7):e0306595. doi:10.1371/journal.pone.0306595.
- [7] Abreu AL, Peretsman S, Iwata A, et al. High intensity focused ultrasound hemigland ablation for prostate cancer: initial outcomes of a United States series[J]. J Urol, 2020, 204(4): 741–747. doi: 10.1097/JU.0000000000001126.
- [8] Piper RJ, Hughes MA, Moran CM, et al. Focused ultrasound as a non-invasive intervention for neurological disease: a review[J]. Br J Neurosurg, 2016, 30(3): 286–293. doi: 10.3109/02688697.2016.1173189.
- [9] Feril LB, Tachibana K, Ikeda-Dantsuji Y, et al. Therapeutic potential of low-intensity ultrasound (part 2): biomolecular effects, sonotransfection, and sonopermeabilization[J]. J Med Ultrason, 2008, 35(4):161–167. doi:10.1007/s10396-008-0195-x.
- [10] Siedek F, Yeo SY, Heijman E, et al. Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound (MR-HIFU): technical background and overview of current clinical applications (part 1)[J]. Rofo, 2019, 191(6): 522–530. doi: 10.1055/a-0817-5645.
- [11] 郑悠, 张海平, 刘洋洋, 等. 高强度聚焦超声治疗侵袭性纤维瘤研究进展[J]. 中国介入影像与治疗学, 2023, 20(7):443–445. doi: 10.13929/j.issn.1672-8475.2023.07.014.
Zheng Y, Zhang HP, Liu YY, et al. Research progresses of high intensity focused ultrasound for treating aggressive fibromatosis[J]. Chinese Journal of Interventional Imaging and Therapy, 2023, 20(7):443–445. doi:10.13929/j.issn.1672-8475.2023.07.014.
- [12] Duc NM, Keserci B. Emerging clinical applications of high-intensity focused ultrasound[J]. Diagn Interv Radiol, 2019, 25(5): 398–409. doi:10.5152/dir.2019.18556.
- [13] 傅晓凤, 司星, 朱江. 高强度聚焦超声技术临床应用研究进展[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(10): 1044–1048. doi: 10.3969/j. issn.1674-3806.2021.10.21.
Fu XF, Si X, Zhu J. Research advances in clinical application of high intensity focused ultrasound[J]. Chinese Journal of New Clinical Medicine, 2021, 14(10): 1044–1048. doi: 10.3969/j. issn.1674-3806.2021.10.21.
- [14] Guan L, Xu G. Damage effect of high-intensity focused ultrasound on breast cancer tissues and their vascularities[J]. World J Surg Oncol, 2016, 14(1):153. doi:10.1186/s12957-016-0908-3.
- [15] Merckel LG, Knüttel FM, Deckers R, et al. First clinical experience with a dedicated MRI-guided high-intensity focused ultrasound system for breast cancer ablation[J]. Eur Radiol, 2016, 26(11): 4037–4046. doi:10.1007/s00330-016-4222-9.
- [16] Matsutani A, Ide Y, Miura S, et al. Innovative use of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery for non-invasive breast cancer: a report of two cases[J]. Surg Case Rep, 2020, 6(1):294. doi:10.1186/s40792-020-01032-3.
- [17] Wei F, Chen W, Lin X. HIFU ablation as a therapy for breast tumor: a meta-analysis of 23 prospective feasibility studies[J]. Breast J, 2020, 26(7):1478–1480. doi:10.1111/tbj.13754.
- [18] Wu F, Wang ZB, Zhu H, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound treatment for patients with breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2005, 92(1):51–60. doi:10.1007/s10549-004-5778-7.
- [19] Peek MCL, Wu F. High-intensity focused ultrasound in the treatment of breast tumours[J]. Ecanermedscience, 2018, 12: 794. doi:10.3332/ecancer.2018.794.

- [20] Liu C, Mao XY, Yao F. Effects of high-intensity focused ultrasound combined with neoadjuvant chemotherapy treatment on the biological behaviors of breast cancer[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2016, 9(2):1361–1367.
- [21] Wu F, Wang Z, Cao Y, et al. “Wide local ablation” of localized breast cancer using high intensity focused ultrasound[J]. *J Surg Oncol*, 2007, 96(2):130–136. doi:10.1002/jso.20769.
- [22] Wu F, Wang ZB, Cao YD, et al. A randomised clinical trial of high-intensity focused ultrasound ablation for the treatment of patients with localised breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(12):2227–2233. doi:10.1038/sj.bjc.6601411.
- [23] Furusawa H, Namba K, Thomsen S, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of breast cancer: reliability and effectiveness[J]. *J Am Coll Surg*, 2006, 203(1):54–63. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2006.04.002.
- [24] Zippel DB, Papa MZ. The use of MR imaging guided focused ultrasound in breast cancer patients; a preliminary phase one study and review[J]. *Breast Cancer*, 2005, 12(1): 32–38. doi: 10.2325/jbcs.12.32.
- [25] Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4):519–530. doi:10.1016/S1470-2045(19)30863-0.
- [26] Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. Breast cancer, version 3.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(5): 331–357. doi: 10.6004/jnccn.2024.0035.
- [27] Burguin A, Diorio C, Durocher F. Breast cancer treatments: updates and new challenges[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(8):808. doi:10.3390/jpm11080808.
- [28] Özsoy Ç, Lafci B, Reiss M, et al. Real-time assessment of high-intensity focused ultrasound heating and cavitation with hybrid optoacoustic ultrasound imaging[J]. *Photoacoustics*, 2023, 31: 100508. doi:10.1016/j.pacs.2023.100508.
- [29] Schade GR, Wang YN, D'Andrea S, et al. Boiling histotripsy ablation of renal cell carcinoma in the eker rat promotes a systemic inflammatory response[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45(1):137–147. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2018.09.006.
- [30] Przysupski D, Ussowicz M. Landscape of cellular bioeffects triggered by ultrasound-induced sonoporation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19):11222. doi:10.3390/ijms231911222.
- [31] Chen S, Bian H, Duan J. High-intensity focused ultrasound enhanced anti-tumor activities of paclitaxel in breast cancer in vitro and in vivo[J]. *Cancer Manag Res*, 2022, 14: 1303–1312. doi: 10.2147/CMAR.S349409.
- [32] 伊万萍, 马德寿. 高强度聚焦超声通过 TRIF 介导的 ERK 通路增强乳腺癌的顺铂化疗敏感性[J]. *天津医药*, 2022, 50(7):698–706. doi:10.11958/20212579.
- Yi WP, Ma DS. High-intensity focused ultrasound enhances cisplatin chemotherapy sensitivity of breast cancer through TRIF-mediated ERK pathway[J]. *Tianjin Medical Journal*, 2022, 50(7): 698–706. doi:10.11958/20212579.
- [33] Sheybani ND, Witter AR, Thim EA, et al. Combination of thermally ablative focused ultrasound with gemcitabine controls breast cancer via adaptive immunity[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2):e001008. doi:10.1136/jitc-2020-001008.
- [34] Xu ZL, Zhu XQ, Lu P, et al. Activation of tumor-infiltrating antigen presenting cells by high intensity focused ultrasound ablation of human breast cancer[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2009, 35(1):50–57. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2008.08.005.
- [35] Zhu XQ, Lu P, Xu ZL, et al. Alterations in immune response profile of tumor-draining lymph nodes after high-intensity focused ultrasound ablation of breast cancer patients[J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3346. doi:10.3390/cells10123346.
- [36] Abe S, Nagata H, Crosby EJ, et al. Combination of ultrasound-based mechanical disruption of tumor with immune checkpoint blockade modifies tumor microenvironment and augments systemic antitumor immunity[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(1): e003717. doi:10.1136/jitc-2021-003717.
- [37] Silvestrini MT, Ingham ES, Mahakian LM, et al. Priming is key to effective incorporation of image-guided thermal ablation into immunotherapy protocols[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(6):e90521. doi: 10.1172/jci.insight.90521.
- [38] Fite BZ, Wang J, Kare AJ, et al. Immune modulation resulting from MR-guided high intensity focused ultrasound in a model of murine breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 927. doi: 10.1038/s41598-020-80135-1.
- [39] Zhang N, Cai X, Gao W, et al. A multifunctional theranostic nanoagent for dual-mode image-guided HIFU/chemo- synergistic cancer therapy[J]. *Theranostics*, 2016, 6(3):404–417. doi:10.7150/thno.13478.
- [40] Chiu LC, Wu SK, Lin WL, et al. Synergistic effects of nanodrug, ultrasound hyperthermia, and thermal ablation on solid tumors-an animal study[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2017, 64(12): 2880–2889. doi:10.1109/TBME.2017.2682282.
- [41] Jing X, Yang F, Shao C, et al. Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):157. doi:10.1186/s12943-019-1089-9.
- [42] Ma X, Yao M, Shi J, et al. High intensity focused ultrasound-responsive and ultrastable cerasomal perfluorocarbon nanodroplets for alleviating tumor multidrug resistance and epithelial-

- mesenchymal transition[J]. ACS Nano, 2020, 14(11):15904–15918. doi:10.1021/acsnano.0c07287.
- [43] Yang H, Jiang F, Ji X, et al. Genetically engineered bacterial protein nanoparticles for targeted cancer therapy[J]. Int J Nanomedicine, 2021, 16:105–117. doi:10.2147/IJN.S292432.
- [44] de Maar JS, Suelmann BBM, MNGJABraat, et al. Phase I feasibility study of Magnetic Resonance guided High Intensity Focused Ultrasound-induced hyperthermia, Lyso-Thermosensitive Liposomal Doxorubicin and cyclophosphamide in de novo stage IV breast cancer patients: study protocol of the i-GO study[J]. BMJ Open, 2020, 10(11):e040162. doi:10.1136/bmjopen-2020-040162.
- [45] Hong L, Zhang W, Pan F, et al. An in vitro and in vivo study on extracorporeal transducer optimization for high-intensity focused ultrasound to improve the safety and efficacy of breast tumor ablation[J]. Int J Hyperthermia, 2023, 40(1):2251734. doi:10.1080/02656736.2023.2251734.
- [46] Sun Y, Zheng Y, Ran H, et al. Superparamagnetic PLGA-iron oxide microcapsules for dual-modality US/MR imaging and high intensity focused US breast cancer ablation[J]. Biomaterials, 2012, 33(24):5854–5864. doi:10.1016/j.biomaterials.2012.04.062.
- [47] 余倩, 高乙惠, 许萍萍, 等. 高强度聚焦超声联合全氟戊烷液滴在乳腺癌治疗增效中的实验研究[J]. 声学技术, 2020, 39(2):195–199. doi:10.16300/j.cnki.1000-3630.2020.02.012.
- Yu Q, Gao YH, Xu PP, et al. Treatment of breast cancer using perfluoropentane droplets enhanced high-intensity focused ultrasound: an experimental study[J]. Tech Acoust, 2020, 39(2): 195–199. doi:10.16300/j.cnki.1000-3630.2020.02.012.
- [48] 康正樾, 冯潇铃, 廖洪建, 等. 制备纳米粒联合高强度聚焦超声治疗三阴性乳腺癌: 体外实验[J]. 中国医学影像技术, 2022, 38(7): 961–967. doi:10.13929/j.issn.1003-3289.2022.07.001.
- Kang ZY, Feng XL, Liao HJ, et al. Preparation of nanoparticle combining with high intensity focused ultrasound for treating three negative breast cancer: in vitro experiment[J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2022, 38(7):961–967. doi:10.13929/j.issn.1003-3289.2022.07.001.
- [49] Mai X, Chang Y, You Y, et al. Designing intelligent nano-bomb with on-demand site-specific drug burst release to synergize with high-intensity focused ultrasound cancer ablation[J]. J Control Release, 2021, 331:270–281. doi:10.1016/j.jconrel.2020.09.051.
- [50] Oerlemans C, Nijssen F, van Amersfoort M, et al. A novel approach to identify non-palpable breast lesions combining fluorescent liposomes and magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound-triggered release[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2011, 77(3): 458–464. doi:10.1016/j.ejpb.2010.12.028.
- [51] Feril LB, Fernan RL, Tachibana K. High-intensity focused ultrasound in the treatment of breast cancer[J]. Curr Med Chem, 2021, 28(25): 5179–5188. doi: 10.2174/092986732766620111143206.
- [52] Dahan M, Cortet M, Lafon C, et al. Combination of Focused Ultrasound, Immunotherapy, and Chemotherapy: New Perspectives in Breast Cancer Therapy[J]. J Ultrasound Med, 2023, 42(3):559–573. doi:10.1002/jum.16053.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式: 秦宇, 蒲晨晨, 朱克鹏. 高强度聚焦超声治疗乳腺癌的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(5):1034–1043. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.240385

Cite this article as: Qin Y, Pu CC, Zhu KP. High-intensity focused ultrasound in the treatment of breast cancer: a review of research progress[J]. Chin J Gen Surg, 2025, 34(5):1034–1043. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.240385