团队介绍 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.002885

坚持走原始创新之路，超声治疗技术领跑世界

杜永洪，李发琪，白 晋

（超声医学工程国家重点实验室、重庆医科大学生物医学工程学院，重庆 400016）

【摘 要】自 1988 年以来，王智彪带领团队在超声治疗技术领域坚持走原始创新之路，聚焦健康中国战略，秉持“诊疗——让病人受伤害更小”的初心，坚持医、工融合，将美国人提出用聚焦超声从体外向体内治疗疾病的梦想变为现实。团队实现了从基础研究、技术研发、设备研制、临床应用、标准/指南/共识制定、人才培养、平台搭建等系列“从 0 到 1”的突破，使中国在超声治疗领域始终保持全球领跑地位并形成全产业链雏形，探索出一条中国原始创新医疗设备产学研用一体化的发展之路。

【关键词】聚焦超声；微无创治疗；科研创新；人才培养

【中图分类号】Q819 【文献标志码】A 【收稿日期】2021-06-04

Striving for original innovation and leading the world in therapeutic ultrasound technology

Du Yonghong, Li Faqi, Bai Jin

(*State Key Laboratory of Ultrasound in Medicine and Engineering, College of Biomedical Engineering, Chongqing Medical University*)

【Abstract】Since 1988, string for original innovation and focusing on the national strategy of Healthy China, Zhibiao Wang and his team have steered to the core belief of “Diagnosis and treatments-Minimize harm to patients” and adhered to the integration of medicine and engineering, realizing American scholars’ vision of *in vivo* treatment with extracorporeal focused ultrasound and making a series of significant breakthroughs of something out of nothing, including focused ultrasound-related basic research, technology research and development, equipment development, clinical application, standard/guideline/consensus formulation, talent training, and platform construction. Such breakthroughs have enabled China to keep leading the world in therapeutic ultrasound and form the prototype of the entire industry chain, exploring a development path that integrates higher education, research and development, manufacturing, and clinical applications of China’s original innovative medical equipment.

【Key words】focused ultrasound; minimally invasive and noninvasive treatment; scientific research innovation; talent training

现代临床医学教育之父威廉·奥斯勒指出：伤害人体的疾病需要对人体伤害更小的治疗方法[1]。在医疗装备领域，人类在 20 世纪完成了从有创诊断到微创诊断，再到无创诊断的整个过程。进入 21 世纪，医疗装备正处在微创、无创诊断向微创、无创治疗发展的重要阶段。

1 团队坚韧不拔的探索历史

1983 年，王智彪本科毕业于重庆医科大学，同年分配到重庆医科大学附属第二医院妇产科工作。在临床工作中，他从一定剂量的诊断超声可对人体早期胚胎致畸进行逆向思维，提出利用其损伤效应进行“超声终止早孕”的科学设想。

1988年 9 月，王智彪围绕自己硕士研究生课题实验研

作者介绍：杜永洪，Email：duyonghong@cqmu.edu.cn，研究方向：超声生物学效应。

通信作者：白 晋，Email：sajinbai@cqmu.edu.cn。

基金项目：重庆市技术创新与应用发展专项面上资助项目（编号：cstc2019jscx-msxmX0255）；重庆市研究生教育教学改革研究重点资助项目（编号：yjg191009）。

优先出版：https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20210915.1721.006.html（2021-09-16）

究，组建了超声生物学效应课题组。1997 年 2 月，经四川省教育委员会批准，成立了医学超声工程研究所。1999 年 2 月，在重庆医科大学和重庆市科学技术委员会等的支持下，成立了重庆海扶(HIFU)技术有限公司(2012 年改名重庆海扶医疗科技股份有限公司)。2002 年 3 月，经重庆市教育委员会批准，成立了生物医学工程系(2011 年更名为学院)。2002 年 12 月，经科技部批准，成立“省部共建超声医学工程国家重点实验室培育基地”。2003 年 8 月，经教育部批准，获生物医学工程博士学位一级学科授予权。2005 年 10 月，经国家发展和改革委员会批准，成立超声医疗国家工程研究中心。2012 年 9 月，成立重庆市首批 2011 协同创新中心——“微无创医学协同创新中心”(2019 年获批教育部省部共建协同创新中心)。2017 年 9 月，“生物医学工程”学科被评为重庆市一流特色学科。2019 年 12 月，“生物医学工程” 专业获批国家首批一流本科专业建设点。2020 年 3 月，“超声医学工程国家重点实验室”被国家科技部、重庆市批准立项建设。

33 年来，在国家、重庆市相关部委和重庆医科大学的支持下，团队以超声治疗原始创新技术为牵引，从最初的 2 人开始，已逐步凝聚成 600 余人的多学科团队，专注于高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound，HIFU)领域，进行了数吨离体组织及数万次各种活体动物实验，从无到有、由小变大，团队经历了由基础研究、产品开发、临床应用，再到办本科教学、培养高层次人才等的发展过程，研、产、用推动了教学建设、学科发展。

2 团队系列创新研究成果回顾

HIFU 技术为人类提供了一种从体外向体内做手术，可精确定位、没有皮肤切口的微无创治疗方法[2]。该技术符合医学发展趋势，与传统手术相比具有以下优势：不开刀不流血，无需麻醉，综合治疗费用低，患者住院时间短，或可实行门诊手术，副作用小，绿色环保。

2.1 提出“生物学焦域”概念，建立 HIFU 治疗的基础理论体系

1942 年，美国科学家 Lynn JG 等[3]提出能否用 HIFU 从体外对患者体内进行无创性手术治疗的梦想。HIFU 在多层非均匀活体组织中的传播和聚焦是一个非线性复杂问题，至少涉及 10 多个变量。美、英等多国科学家的研究思路是对每个变量进行理论模拟、实验研究，但至今未解决，其原因是这 10 多个变量在组织中传播和聚焦相互影响。1988 年以来，王智彪带领团队用“黑箱原理”解决了该问题，通过大量的动物实验，率先提出了“生物学焦域”“能效因子”“声环境”“改变声环境”等概念。1996 年，他在第 5 届“欧洲声化学会”上首次提出“生物学焦点”概念，团队进一步研究、凝炼出“生物学焦域”概念并投稿，2001 年在全球首届“国际超声治疗学术研讨会”上宣读，2003 年“生物学焦域”研究论文发表[4]。接着，该团队研究了 HIFU 治疗剂量学、组织声环境等，为人体不同组织、不同深度及不同血供状态的病变组织建立起超声治疗剂量学数据库，建立了 HIFU 治疗的生物学效应理论体系，为在生物组织内研究 HIFU 治疗剂量学提供了理论依据。*Ultrasonics Sonochemistry* 杂志主编 T. J. Mason 教授评述[5]：中国在临床研究取得进步，用生物学焦域解释了在理论模型中无法解释的可变性效应。2011 年，在国家 973 计划项目“聚焦超声治疗的关键科学问题研究(2011CB707900)”支持下，持续开展相关科学问题研究，王智彪带领团队逐步打开“黑箱”，揭示了部分变量的科学内涵。正如放射治疗学是在放射生物学研究后得以大发展一样，HIFU 治疗技术基础理论体系为 HIFU 手术治疗的生物学效应研究奠定了基础。

在 HIFU 生物学效应理论体系指导下，王智彪及团队推动并参与了国际国内标准或指南的制定工作：2005 年，全球首个《聚焦超声肿瘤治疗系统临床应用指南(试行)》发布[6]；2013 年，全球首个聚焦超声消融治疗设备工程技术国际标准(IEC 60601-2-62)颁布；2017 年，HIFU 消融技术被纳入《子宫肌瘤的诊治中国专家共识》；2020 年，中国发布全球最全面的聚焦超声手术临床应用技术规范《聚焦超声消融手术临床应用技术规范专家共识》[7]。截至 2020 年，团队累计主持 2 项行业标准制定，参与 6 项国际标准、1 项国家标准、2 项行业标准制定，以及 1 项国家标准修订；参与 8 项国家临床规范指南/共识制定。

2002年，“HIFU 肿瘤治疗系统”出口英国牛津大学，首开中国大型医疗设备出口西方发达国家之先河；2005 年 6 月，在丘吉尔医院按欧共体临床规范完成三年单一采用 HIFU 治疗技术治疗的鉴定性临床试验后，全球首个超声监控、体外 HIFU 肿瘤治疗设备通过欧盟 CE 认证。

2.2 HIFU 治疗关键核心技术不断突破，研制出系列全球首台中国原创超声治疗设备

HIFU 治疗的首个关键核心技术是精确监控生物学焦域。1992 年，王智彪申请了 HIFU 领域第一个诊疗一体化核心发明专利(ZL 92108250.9)，实现了用 B 超监控 HIFU 辐照区的靶点。此后，在国家杰出青年基金项目(30325027)、国家自然科学基金重点项目(39630340)等支持下，以超声壳式聚焦方法为基础，20 世纪 90 年代相继突破了伸缩式组合治疗头、六坐标扫描装置等 HIFU 肿瘤治疗关键核心技术，随后向非肿瘤性疾病不断拓展，形成了第一代关键核心技术体系。

在国家“九五”重点科技攻关项目(96-905-02-01)等资助下，1997 年成功研制出全球首台体外 HIFU 肿瘤治疗系统(海扶刀®)，并于 1999 年 3 月获中国医疗器械注册证(国药

管械(试)字 99 第 301032)，2000 年获国家技术发明奖二等奖，实现了该领域“从 0 到 1”的突破，全球第一台海扶刀®于 2020 年 12 月入藏中国国家博物馆。

除部分技术秘密外，王智彪及团队在产学研用大平台基础上，按核心、关键、外围进行国内外专利布局：截至 2020 年，累计申请专利 714 件，其中国外发明专利 219 件、中国发明专利 245 件；累计授权专利 489 件，其中国外发明专利154 件、中国发明专利 132 件；获得 37 项软件著作权。

2002 年至 2009 年，团队先后研发出 CZF 型超声波妇科治疗仪、CZB 型超声波鼻炎治疗仪、阿是超声波治疗仪、超声关节炎治疗仪等系列设备，并获得医疗器械注册证，均为该类疾病的全球首台聚焦超声治疗设备，且具完全自主知识产权。

2012年，王智彪作为首席科学家承担国家重大科研仪器设备研制专项“球形聚焦集声系统的研究(81127901)”，经过5 年多攻关，提出了球形驻波聚焦新方法(ZL201010140052.0、ZL200610128644.4)，构建了非线性驻波声场理论，实现了亚波长量级精细焦域，攻克了现有方法难以检测 10^9Pa 量级声压的难题，可稳定重复测量到 10^9Pa 世界最高声压；研制出世界首台高能声学科学仪器系统，为多个学科领域提供了一个全新的强声学研究手段。球形聚焦成为第二代 HIFU 关键核心技术，研制出的全球首创“球形聚焦超声组织消融系统”获中国创新医疗器械特别审批程序绿色通道。

2.3 原创 HIFU 技术服务人类，治疗的若干第一例患者诞生在中国

王智彪带领团队应用 HIFU 技术开创了全球多个首例保器官疾病治疗：1997 年骨肿瘤，1998 年肝癌、乳腺癌，2000 年胰腺癌、肾癌、子宫肌瘤，2008 年子宫腺肌病，2011 年胎盘植入治疗……。截至 2020 年底，他带领团队研制出的具有我国完全自主知识产权的大型超声治疗系列设备已累计取得 41 个国家的市场准入，已在中国除西藏外的省市推广应用，并出口德国、英国等 28 个国家和地区，保器官治疗良恶性肿瘤等患者 17.6 万例。

目前，全球已经获批和正在开展研究的 HIFU 临床适应证超过 130 种，王智彪及团队已将 HIFU 用于临床或开展临床前研究的临床病种超过 80 种。2005 年，*Radiology* 编者按中评述：HIFU 提供了一个可精确定位治疗却没有皮肤切口的完全无创的治疗方法[10]。团队已发布 HIFU 治疗骨肉瘤等肿瘤存活 20 年的临床应用成果，欧洲声化学学会主席 T. J. Mason 教授表示：中国因长期的临床应用研究而成为世界上唯一能够提供这样数据的国家。在“十二五”国家科技支撑计划(2011BAI14B01)的支持下，团队完成了在 WHO 平台注册的全球最大样本量 HIFU 治疗子宫肌瘤多中心临床研究[11]。韩启德院士评述：中国有丰富的病患资源，却一直未产生高质量循证医学研究结果，而这项研究成果标志着中国临床研究的一次飞跃发展。该临床应用成果已获国家科技进步奖二等奖。

2.4 建立聚焦超声治疗领域的人才培养体系，培养拔尖创新人才

生物医学工程是面向人民生命健康的学科之一。医疗设备，尤其是远落后于诊断设备的治疗设备，是生物医学工程学科建设的主要目标。在实现原创医疗装备创新突破的过程中，团队深切感受到：一个原创技术的成熟，需要培养大量领域性人才，而人才培养比技术创新时间更长也更困难。

团队依托“生物医学工程学科”一级学科博士学位授权点、“生物医学工程专业” 国家首批一流本科专业建设点，已形成生物医学工程“本科–硕士–博士”完整人才培养体系。一直以来，团队将“中国原创、世界领先”的科研成果融入人才培养，以“创新+坚韧不拔”的精神引领课程思政改革，成功构建了“三全育人”综合改革的生动故事、场景和平台，致力于培养在医学和工程交叉领域思考和解决问题的创新型、复合型拔尖人才。截至 2020 年，已累计培养本科生 1 114 人、硕士生 620 人、博士生 100 人、博士后 55 人。

2001 年，王智彪教授及团队承办了全球首个聚焦超声治疗工程领域的国际学术会议——首届国际超声治疗学术研讨会，发起成立“国际治疗超声学会”，截至 2020 年学会已连续在全球举办 20 届年会；2013 年承办全球首个该领域医学国际高峰论坛——首届国际微无创医学长江高峰论坛，发起成立“国际微无创医学会”，秘书处永久落户重庆；2014年，发起成立全球首个微无创医学领域的医学专业委员会——中国医师协会微无创医学专业委员会。这标志着中国在超声治疗领域的工程技术研究和临床应用研究已走在世界前列，牢牢掌握了全球话语权！

2005年 9 月，原卫生部批准在重庆医科大学建立全球首个“聚焦超声肿瘤治疗培训基地(卫办医发〔2005〕212号)”。截至 2020 年底，已累计培训 40 余个国家和地区的超声消融临床医生 2 361 人，其中包括国外医生 593 人。

2.5 搭建起聚焦超声治疗领域的行业平台，助推科技成果转化

33 年来，团队成功搭建了超声医疗国家工程研究中心、超声医学工程国家重点实验室、生物医学工程学院以及国内外数千家临床应用医院的产学研用平台，在超声治疗领域已投入建设经费 21.5 亿元。团队围绕聚焦超声基础研究、工程技术和临床应用，实行大产业拉动大科学发展，大科学研究托起原始创新的产业集群，践行把原始创新的科研成果写在祖国(全球)大地上，服务于全球患者！

3　团队未来的使命展望

习近平总书记说：关键核心技术是要不来、买不来、讨不来的。2020 年 9 月，习总书记在科学家座谈会上讲道：特别是要把原始创新能力提升摆在更加突出的位置，努力实现更多“从 0 到 1”的突破。2010 年 12 月 6 日，时任国家副主席的习近平视察本学科产学研用平台时评价：这（高强度聚焦超声）确实是个很尖端的科学。并指示：一个是进一步去钻研，在医疗领域内打造；再一个是在推广体系上加强。

美国聚焦超声基金会 2021 年年报：聚焦超声治疗技术是改变游戏规则的技术、革命性的治疗技术，目前全球已有聚焦超声治疗技术商业治疗应用中心 799 家、临床研究中心 235 家、临床前期研究中心 148 家、技术研发中心 145 家、设备制造商 173 家。

我国医疗装备产业创新能力薄弱，核心技术受制于人。聚焦超声手术是 21 世纪医学发展的必然方向，它体现了“诊疗——让病人受伤害更小”的医学内涵。重庆医科大学在该领域已搭建起了“产、学、研、用”的全球化平台，中国掌握了聚焦超声外科的全球话语权，领跑世界。

“从 0 到 1”的突破需要智慧和长时间积累。“十四五”期间，团队将进一步实施产学研用的运行模式，发挥在超声治疗领域已有的优势，形成以超声诊疗为代表的微无创医学方向的科技创新高地；成为微无创医学方向优秀人才聚集和培养高地；形成以微无创医学为牵引的多学科交叉集群，为人类医疗服务。以实际行动践行党的十九大“加快建设创新型国家”精神，助推这一全球引领性原创成果可持续健康发展，实现“聚焦超声治疗让数百万肿瘤和非肿瘤疾病患者受益”的使命，服务健康中国战略！

参　考　文　献

[1]　Clayman R.　From knife to needle to nothing:　the waning of the wound[J]. Braz J Urol，2001，27：209-214.

[2]　张　炼，王智彪，郎景和. 聚焦超声消融手术的临床应用现状及展望[J]. 中华医学杂志，2020，100(13)：965-967.

[3]　Lynn JG，Zwemer RL，Chick AJ. The biological application of focused ultrasound waves[J]. Science，1942，96：119-120.

[4]　Wang ZB，Bai J，Li FQ，et al. Study of a “biological focal region” of high-intensity focused ultrasound[J]. Ultrasound Med Biol，2003，29(4):749-754.

[5]　Mason TJ. Report on first international workshop on the application of high intensity focused ultrasound in medicine. Chongqing，P.R. China(10-13 May 2001)[J]. Ultrason Sonochem，2002，9(2)：121-122.

[6]　高强度聚焦超声肿瘤治疗系统临床应用指南（试行）[S]. 中华医学杂志，2005，85(12)：796-797.

[7]　聚焦超声消融手术临床应用技术规范专家共识[S]. 中华医学杂志，2020，100(13)：974-977.

[8]　Chen WZ，Zhu H，Zhang L，et al. Primary bone malignancy：effective treatment with high-intensity focused ultrasound ablation[J]. Radiology，2010，255(3)：967.

[9]　Wu F，Wang ZB，Chen WZ，et al. Advanced hepatocellular carcinoma：treatment with high-intensity focused ultrasound ablation combined with transcatheter arterial embolization[J]. Radiology，2005，235(2)：659-667.

（责任编辑：周一青）

2020年 12 月 22 日，中国首台原始创新大型医疗设备海扶刀®入藏中国国家博物馆。