

HIFU无创治疗中晚期胰腺癌的临床应用进展

陈金翠^{1,2}, 计晓娟^{1,2*}

¹重庆医科大学, 重庆

²重庆市人民医院超声科, 重庆

收稿日期: 2025年11月2日; 录用日期: 2025年11月26日; 发布日期: 2025年12月4日

摘要

胰腺癌起病隐匿, 是消化系统预后极差的恶性肿瘤, 被称为癌中之王, 严重危害人民健康。胰腺癌5年生存率仅为4.3%, 中位生存时间为 12.4 ± 6.6 个月, 而肿瘤乏血供特性常常大大降低化疗效果。近年来, 高强度聚焦超声(high-intensity focused ultrasound, HIFU)已广泛用于无创治疗肝脏、骨骼、子宫、乳腺等器官肿瘤, 获得临床高度认可。本文系统综述HIFU的治疗机制、联合治疗策略(化疗、放疗、中医药)及临床疗效评估(局部肿瘤控制、生存期延长、疼痛缓解)在胰腺癌综合治疗中的应用进展。

关键词

胰腺癌, 高强度聚焦超声, 无创治疗, 联合治疗, 预后

Clinical Application Progress of HIFU Non-Invasive Therapy for Advanced Pancreatic Cancer

Jincui Chen^{1,2}, Xiaojuan Ji^{1,2*}

¹Chongqing Medical University, Chongqing

²Ultrasound Department, Chongqing General Hospital, Chongqing

Received: November 2, 2025; accepted: November 26, 2025; published: December 4, 2025

Abstract

Pancreatic cancer is an insidious malignancy of the digestive system, recognized as the “king of cancers” due to its extremely poor prognosis and substantial threat to public health. The 5-year survival

*通讯作者。

文章引用: 陈金翠, 计晓娟. HIFU 无创治疗中晚期胰腺癌的临床应用进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 703-710.
DOI: 10.12677/acm.2025.15123461

rate is only 4.3%, with a median survival time of 12.4 ± 6.6 month. The hypovascular nature of pancreatic tumors often limits the efficacy of conventional chemotherapy. In recent years, high-intensity focused ultrasound (HIFU) has been widely applied as a non-invasive therapeutic modality for liver, bone, uterine, and breast tumors, and has gained substantial clinical acceptance. This paper provides a systematic review of the current advances in HIFU for the comprehensive management of pancreatic cancer, including its therapeutic mechanisms, combination strategies with chemotherapy, radiotherapy, and traditional Chinese medicine, and clinical outcome assessments such as local tumor control, prolongation of survival, and pain relief. The findings aim to inform multidisciplinary treatment approaches for pancreatic cancer.

Keywords

Pancreatic Cancer, High-Intensity Focused Ultrasound, Combination Therapy, Clinical Efficacy, Multidisciplinary Treatment

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胰腺癌是消化系统恶性程度最高的肿瘤之一, 早期诊断困难, 多数胰腺癌患者在确诊时已处于不可手术切除的中晚期, 根治性切除率不足 20% [1] [2], 且肿瘤乏血供的病理特质显著限制新辅助治疗效果[3], 对患者生命健康构成了严重威胁。高强度聚焦超声(high-intensity focused ultrasound, HIFU)无创治疗作为新兴抗肿瘤手段, 为中晚期胰腺癌患者提供了新的姑息治疗方式, 在胰腺癌综合治疗中展现重要潜力。

2. HIFU 的治疗机制

HIFU 是一种非侵入性的热消融技术, 通过将体外低能量的超声波聚焦于体内深部的肿瘤病灶, 使焦点区域产生高能量沉积, 在胰腺肿瘤区域产生多重生物学效应, 有效消融胰腺癌的肿瘤组织。同时 HIFU 治疗还能增强肿瘤抗原的释放, 激发机体的免疫反应, 协同抑制肿瘤的生长和转移, 实现对胰腺癌的无创治疗[4]。其治疗机制主要为:

2.1. 热效应

焦点温度迅速升至 60°C 以上, 诱导肿瘤细胞蛋白质变性及凝固性坏死。

2.2. 机械效应

高强度的超声波在传播过程中产生机械振动, 声压振动破坏肿瘤细胞膜完整性, 导致细胞器损伤与细胞凋亡[4]。

2.3. 空化效应

超声波在介质中传播时, 引起微气泡的振荡破裂产生冲击波, 引发细胞膜穿孔及细胞结构崩解, 导致细胞结构的破坏, 使肿瘤细胞死亡[4]。

2.4. 声化学效应

高能量的超声波可引发细胞内的化学反应, 产生自由基等活性物质, 诱导 DNA 链断裂与氧化损伤,

进而杀伤肿瘤细胞[5]。

2.5. 免疫协同作用

HIFU 消融后释放肿瘤相关抗原(TAAs)及危险信号分子(DAMPs), 激活树突状细胞(DCs)与细胞毒性 T 细胞, 抑制肿瘤转移[5]。

3. HIFU 治疗策略进展

3.1. 单纯 HIFU 治疗

HIFU 消融已被证明是一种很有前途的姑息治疗胰腺肿瘤的一种方式, 既可以缓解疼痛, 还可能提供生存益处, 已经进行了多项临床前和非随机临床试验来评估该手术的安全性和有效性[6]。而且经过 HIFU 治疗后, 坏死的肿瘤细胞释放出肿瘤抗原及损伤相关分子, 被机体免疫系统识别为抗原, 刺激全身免疫反应, 引起免疫细胞数量较治疗前明显增加, 机体抗肿瘤能力显著增强[7]。

随着时间的推移, HIFU 设备的不断改进及临床医生对该技术的熟悉和经验的提高, 观察到的并发症也越来越少消融成功率也在增加。

3.2. 协同增效治疗

随着 HIFU 技术在胰腺癌治疗中的应用, 研究者们开始探索 HIFU 联合化疗、放疗、中医药治疗等多种治疗方案综合治疗, 改善临床症状、增强患者免疫力及生活质量, 与 HIFU 形成协同作用, 为晚期胰腺癌患者带来更多获益。

3.2.1. 化疗增效

HIFU 可通过热效应破坏肿瘤细胞结构, 同时增加细胞膜的通透性, 增强化疗药物的吸收和敏感性[8], 不仅能够延长不可切除晚期胰腺癌患者的总生存期, 还不增加额外的不良反应[9]。也有学者提出 HIFU 治疗可能引起患者 C 反应蛋白的升高, 尽管不明显影响生存时间, 但仍需关注其对全身炎症反应的影响[10], 在 HIFU 联合化疗过程中, 应密切监测患者的生理指标, 及时处理可能出现的不良反应。有研究表明, HIFU 联合含清蛋白结合型紫杉醇的化疗不仅能够延长不可切除胰腺癌患者的总生存期, 还不会增加额外的不良反应[8]。一项基于 15 篇文章的随机对照试验(RCT), 对 718 例中晚期胰腺癌患者行 Meta 分析发现, 吉西他滨联合 HIFU 的治疗有效率、临床受益率、半年生存率及一年生存率均显著高于单用吉西他滨或 HIFU 治疗[11]。张旺利等[12]报道 55 例晚期胰腺癌患者接受单纯化疗与化疗联合 HIFU 的病情缓解率分别为 16.36%与 30.91%, 病情控制率为 72.27%与 85.45%, 组间差异具有统计学意义($p < 0.05$), 两组患者治疗后甲胎蛋白(AFP)、癌抗原 CA19-9(CA19-9)、癌胚抗原(CEA)水平均下降, 但化疗联合 HIFU 组的下降幅度更显著($p < 0.05$)。MARINOVA M 等[9]对 50 例晚期及转移性胰腺癌患者的研究发现, 在 84%的患者中, 无论转移状态如何, HIFU 都能显著缓解早期癌症引起的腹痛, 6 周后肿瘤体积减少 $37.8\% \pm 18.1\%$, 6 个月后减少 $57.9\% \pm 25.9\%$, 在患有晚期胰腺癌和其他治疗选择有限的患者中, HIFU 可以保持持久的疼痛缓解以及随着时间的推移肿瘤大小的减小, 而与转移状态无关。

联合治疗的最佳时机和方案仍需进一步探讨。有学者认为早期介入 HIFU 联合化疗可能获得更佳的治疗效果[13]。

3.2.2. 放疗协同

HIFU 联合放疗可以有效改善患者的临床症状, 增强治疗效果, 协同增效机制可能是放疗通过射线对 DNA 的损伤, 促进肿瘤细胞的凋亡, HIFU 通过热效应和空化效应直接导致肿瘤细胞坏死, 破坏肿瘤细

胞结构, 提高肿瘤组织对放射线的敏感性, 增强放疗治疗效果[14]。

DJ-1 基因(PARK7)在多种恶性肿瘤中高表达, 参与了肿瘤的发生、发展和耐药过程。其高表达可导致肿瘤细胞增殖加快, 对治疗产生抵抗。miR-155 是一种在胰腺癌患者体内高表达的微小 RNA, 且与患者的预后密切相关。高表达的 miR-155 可以促进肿瘤细胞的侵袭和转移, 影响患者的生存率[14]。HIFU 联合放疗能够有效降低胰腺癌患者血清中 DJ-1 和 miR-155 的水平, 这对于抑制肿瘤的侵袭性和耐药性具有重要意义, 而且接受 HIFU 联合放疗的患者未出现明显的治疗相关不良反应, 治疗依从性较高[14]。

HIFU 联合放疗能够显著降低神经浸润相关分子(如 NGF、TrkA、TrkB、BDNF)的表达水平, 从而抑制胰腺癌细胞的神经浸润, 显著缓解患者的顽固性疼痛, 联合治疗组患者的自然杀伤(NK)细胞、CD4+ T 细胞、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及干扰素- γ (IFN- γ)水平显著高于单纯放疗组($p < 0.01$), 表明 HIFU 联合放疗能够增强机体的抗肿瘤免疫效应, 为胰腺癌综合治疗提供了重要临床数据[15]。

国内一研究纳入 7 项试验, 共纳入 992 名患者, 荟萃分析显示, 与单独化疗相比, HIFU 联合化疗可提高总生存率, 合并组合风险比为 0.40 (95%置信区间[CI], 0.28~0.58), 联合治疗组在 1 年生存率方面具有显著优势(优势比[OR]: 0.35, 95%CI: 0.22~0.53, $p = 0.00$), 试验序列分析(TSA)显示有足够的试验来控制随机误差, 表明 HIFU 联合静脉化疗将延长无法切除的胰腺癌患者的生存期, 显著高于单纯 HIFU 治疗的预后[16]。

以上研究结果提示, HIFU 联合放疗对胰腺癌患者的治疗具有协同增效作用, 能有效提高进展期胰腺癌的临床疗效。

3.2.3. 中医药联合

近年来, HIFU 联合中医药治疗胰腺癌的研究取得了重要进展。张爱红等[17]探讨了 HIFU 联合调脾抑胰方的疗效, 发现联合组患者的总有效率为 77.4%, 显著高于单用 HIFU 对照组的 41.9%。治疗后, 联合组患者在肿瘤标志物(CA19-9、CEA)及炎症因子(IL-4、IL-10)水平下降更明显, 而抗肿瘤因子(TNF- α 、IFN- γ)水平显著上升。随访 1 年后, 联合组病死率为 22.6%, 显著低于对照组的 48.4%; 无进展生存期也显著延长(联合组 149 ± 20 天, 对照组 118 ± 19 天, $p < 0.05$)。调脾抑胰方通过增强网状内皮系统的吞噬功能、下调炎症因子水平及上调抗肿瘤因子水平, 与 HIFU 联合应用能够显著提高患者生存率并延长生存期。

一项探讨 HIFU 联合调肝理脾化积方对晚期胰腺癌患者疗效的临床研究, 联合治疗组接受 HIFU 治疗的同时每日口服调肝理脾化积方, 对照组则仅接受吉西他滨化疗, 联合治疗组患者的生活质量评分、生存情况和无进展生存期均优于对照组相应指标; 联合治疗组在治疗后 1、3、6 个月的临床收益率(比较治疗后 1、3、6 个月疼痛评分、KPS 评分和体质量变化计算而得)分别为 64.29%、63.16%和 50.00%, 均高于对照组的 48.15%、40.00%和 44.00% [18]。

随着治疗方式的不断改进, 技术精进及更加个体化, 中药调肝理脾化积方联合 HIFU 治疗局部晚期胰腺癌会取得更好的疗效, 但目前 HIFU 与中医药联合治疗胰腺癌的具体方案还未统一, 具体疗效缺乏大量临床数据支持, 还需要进一步研究。

3.2.4. 免疫效应

传统的肿瘤学干预未能显著提高胰腺癌患者的生存率。因此, 迫切需要能够释放癌症特异性抗原、使免疫学上“冷”的胰腺肿瘤“变热”并破坏或重新编程胰腺肿瘤微环境的新型治疗方式。HIFU 可对组织产生热效应和机械效应, 杀死癌细胞并诱导抗癌免疫反应[19]。热疗(其特征是温度保持在 $43^{\circ}\text{C} \sim 45^{\circ}\text{C}$ 长达 1 小时)已被用于使肿瘤对放疗和化疗的增敏[6] [20] [21], 在更高功率下, HIFU 将细胞快速加热至超过 56°C 的几秒钟, 就会导致热坏死和瞬间细胞死亡。

越来越多的临床研究[22]-[24]表明, 恶性肿瘤患者经过 HIFU 治疗后血液循环中 CD4+淋巴细胞、CD4+/CD8+淋巴细胞比例明显增加, 而肿瘤细胞分泌转化生长因子- β 、IL-10 等免疫抑制细胞因子的能力明显下降, 机体抗肿瘤免疫力得到增强。

德国一项单中心研究[25], 对 100 名胰腺癌患者进行了 HIFU 治疗, 在 HIFU 之前和之后的亚组中测定了炎症血清标志物(白细胞、C 反应蛋白[CRP]、白介素 6 [IL-6])和乳酸脱氢酶(LDH)以及胰腺癌患者的肿瘤标志物 CA19-9、CEA 和细胞角蛋白(CYFRA)在(0、2、消融后 5 小时和 20 小时)以及 3、6、9 和 12 个月的随访。在 HIFU 治疗后的前 20 小时内, 观察到早期消融后炎症反应, 白细胞、CRP 和 LDH 显著增加。在 HIFU 后 20 小时 IL-6 增加, 并且在一年的随访期间($p < 0.001$)观察到两种肿瘤实体的肿瘤体积显著减少, 证明了有效的治疗结果。

HIFU 治疗肿瘤可以诱导早期无菌性炎症, 这可能是长期肿瘤免疫和可持续治疗效果的先决条件。以上研究结果提示, HIFU 通过各种免疫机制增强对进展期胰腺癌的疗效, 延长患者的生存期及提高生活质量。

3.2.5. HIFU 治疗影响因素

肿瘤的大小、位置、与周围组织的关系是影响 HIFU 疗效的重要因素。肿瘤体积较小、边界清晰者, 超声聚焦区覆盖更全面, 易获得充分的热损伤; 而体积过大或位于胰腺钩突、邻近重要血管及胆管的病灶, 可能因安全距离限制而无法实现完整消融。此外, 肿瘤的回声特征亦有影响, 低回声或均匀回声病灶易于识别和定位, 回声不均或伴有钙化则可能降低聚焦精度。肿瘤的血流灌注水平也会影响温度累积和消融效果, 高血流区域易出现“热沉效应”[26], 导致局部温度上升不足。

HIFU 治疗涉及的关键参数包括声功率、聚焦深度、曝光时间、脉冲模式等。足够的声功率和合理的焦点定位是保证消融温度($\geq 60^{\circ}\text{C}$)的前提; 但功率过高、时间过长易引发周围正常组织损伤。聚焦深度需根据病灶位置和患者体型精准设定, 以避免声阻抗变化造成能量衰减。脉冲模式的选择(连续或间歇)直接影响热累积过程和患者耐受性。此外, 治疗过程中需实时监测温升及组织回声变化, 动态调节参数以获得最佳消融效果。声束路径上的气体、骨骼, 以及肠蠕动都会影响声波传输效率, 应在治疗前进行优化准备, 如空肠处理或调节体位。

患者整体状况、合并症、麻醉配合度, 以及操作者经验也会影响治疗效果与安全性。术前影像评估和跨学科团队决策对于制定个体化 HIFU 方案至关重要。

综合而言, HIFU 治疗胰腺癌是一个受多因素影响的复杂过程。充分考虑肿瘤特征和设备参数, 并结合患者具体情况, 可最大化疗效并减少不良反应。

4. HIFU 疗效评估

4.1. 局部肿瘤控制与症状缓解

临床观察到 HIFU 能控制肿瘤进展, 对肿瘤标志物 CA19-9 和 CEA 有明显下调作用, 肿瘤体积较治疗前缩小了 90%以上[5]。有研究对 110 例晚期胰腺癌患者的 HIFU 治疗效果进行了对照分析, 结果表面 HIFU 能有效提高患者的客观病情缓解率及病情控制率, CA19-9 等肿瘤标志物有所下降[12]。另有研究通过 mRECIST (实体肿瘤疗效影像学评估)评估 HIFU 治疗胰腺癌的局部消融效果, 总缓解率达到 100% [27]。

上述研究表明 HIFU 治疗可有效控制胰腺癌的肿瘤生长, 减轻肿瘤负荷, 延长患者生存期, 且治疗过程中未出现严重并发症, 安全性良好。

4.2. 延长生存期

HIFU 治疗胰腺癌患者的生存期显著延长。86 例接受 HIFU 治疗的晚期胰腺癌, 共进行 93 次治疗,

得出总中位生存期为 9.9 个月(2~58.7 个月), 1 年和 2 年的总生存率分别为 41.5%和 9.6% [28]。一篇荟萃分析纳入了 939 例晚期胰腺癌患者, 发现 HIFU 治疗组患者的中位总生存期(OS)增加, 治疗后 6 个月和 12 个月的 OS 也更高($p < 0.05$) [22]。

以上研究结果提示, HIFU 治疗可提高生存率, 且并发症发生率低。

4.3. 疼痛管理

胰腺癌患者常因病情进展出现剧烈腹痛或背部疼痛, 80%的患者受到疼痛困扰, 其中约半数需要强阿片类药物控制。长期使用阿片类药物可能带来恶心、呕吐、便秘等不良反应, 甚至出现耐药性, 严重影响患者的生活质量。HIFU 缓解疼痛的机制[1]主要有: (1) HIFU 消融使肿瘤体积缩小, 减少对周围神经的压迫; (2) 高温作用导致神经纤维的机械性损伤和密度降低, 阻断痛觉信号的传递; (3) 空化效应改变细胞膜蛋白和离子通道功能, 影响膜电位, 调节神经元的兴奋性, 缓解疼痛。

HIFU 治疗后, 患者的疼痛能迅速而有效地缓解, 且不影响胰腺的正常功能, 疼痛缓解率达 90%, 门建涛等[29]的研究发现经 HIFU 治疗后视觉模拟评分从 7.1 ± 2.2 降至 3.2 ± 1.3 , $p < 0.05$, 阿片类药物用量减少 60%。祝宝让等[30]对 86 例进展期胰腺癌患者的研究中, 术后疼痛评分显著下降($p < 0.001$), 疼痛缓解率高达 97.6%。

HIFU 良好的镇痛效果, 且治疗具有可重复性, 为中晚期胰腺癌疼痛治疗提供了新的思路。

5. 局限性

HIFU 治疗相关并发症发生率 $<5\%$, 主要为轻度胃肠功能紊乱或皮肤灼热。由于胰腺解剖位置深在, 毗邻胃、肠、血管等重要器官, HIFU 的能量传递和焦点定位受到影响, 可能导致能量衰减或周围组织损伤, 需实时监测焦点温度[5] [30]。同时, HIFU 治疗时的聚焦超声波所能到达的范围是有限的, 肿瘤深度与皮肤表面的距离不能超过约 10 cm, 因此位置更深的肿瘤不适宜这种疗法, 由于胰腺尾部的癌灶位置较深, 且胃肠道气体的影响使其难以被清晰观察, 对于这类肿瘤也不适用[31]。尽管在治疗方面取得了进展, 但胰腺癌的预后仍然很差, 即使在局部区域和局部晚期阶段也是如此, 术后复发率很高, 并且其具有化疗耐药性和免疫抑制表型, 癌细胞周围的肿瘤微环境(TME)积极参与形成化疗的机制屏障和免疫抑制环境。HIFU 在中晚期胰腺癌的临床长期疗效和安全性还需进一步多中心、大样本临床研究和验证。

6. 展望

HIFU 通过热效应、机械效应、空化效应等导致肿瘤坏死, 具有操作安全、并发症少的优点, 联合传统化疗、放疗、中医药治疗等可显著提升疗效, 有效缓解胰腺癌患者的疼痛症状, 改善生活质量, 延长生存期, 在中晚期胰腺癌综合治疗中的应用前景十分广阔。除此之外, 目前, 已有大量研究表明 HIFU 可以有效杀死癌细胞并激活人体抗癌免疫力。有学者研究了 HIFU 在肿瘤治疗中可以增加 T 细胞活化释放抗原和减少肿瘤导致的免疫抑制[31]。HIFU 也可以与树突状细胞疫苗结合从而增强对表达 OLFM4 基因的肿瘤的免疫反应, 显著抑制了肿瘤的生长和转移, 由于趋化因子 CCL19/21 升高, T 细胞活化增强, 免疫细胞募集增加, 这种协同作用促进了免疫记忆, 降低了复发的概率, 为癌症治疗提供了一种新的方法[32]。另外, 全氟辛基溴化铵纳米乳剂含有 MnO 纳米颗粒, 可以通过诱导树突状细胞成熟并促进 CD8 和 CD4 T 细胞活化来协调癌症免疫治疗, 也是开创了肿瘤靶向免疫治疗的新策略[33]。以及改良换能器, 携带一些含氧纳米颗粒, 结合磁共振成像(MRI)和诊疗一体化多模态超声导航等新技术, 有望实现实时、高效、精准治疗中晚期胰腺癌。随着全球合作加强和政策支持, HIFU 有望成为更多疾病的首选治疗方案, 推动医学向微创、精准方向发展。

基金项目

微泡超声空化技术联合新辅助治疗增强胰腺癌疗效的多中心临床研究, CSTB2022TIAD-KPX0170, 重庆市技术创新与应用发展专项重点项目。

参考文献

- [1] Bahardoust, M., Abyazi, M.A., Emami, S.A., Ghadimi, P., Khodabandeh, M., Mahmoudi, F., *et al.* (2021) Predictors of Survival Rate in Patients with Pancreatic Cancer: A Multi-Center Analytical Study in Iran. *Cancer Reports*, 5, e1547. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1547>
- [2] Karunakaran, M. and Barreto, S.G. (2021) Surgery for Pancreatic Cancer: Current Controversies and Challenges. *Future Oncology*, 17, 5135-5162. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-0533>
- [3] Lambert, A., Schwarz, L., Ducreux, M. and Conroy, T. (2021) Neoadjuvant Treatment Strategies in Resectable Pancreatic Cancer. *Cancers*, 13, Article No. 4724. <https://doi.org/10.3390/cancers13184724>
- [4] 王德忱. 高强度超声聚焦缓解胰腺癌疼痛的临床效果观察[J]. 中国医疗器械信息, 2023, 29(7): 98-100.
- [5] 蔡湘怡, 干峰. 高强度聚焦超声在晚期胰腺癌治疗中的应用进展[J]. 医疗卫生装备, 2020, 41(7): 99-103.
- [6] Gray, M.D., Lyon, P.C., Mannaris, C., Folkes, L.K., Stratford, M., Campo, L., *et al.* (2019) Focused Ultrasound Hyperthermia for Targeted Drug Release from Thermosensitive Liposomes: Results from a Phase I Trial. *Radiology*, 291, 232-238. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018181445>
- [7] Khokhlova, T.D. and Hwang, J.H. (2011) HIFU for Palliative Treatment of Pancreatic Cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2, 175-184.
- [8] Cirincione, R., Di Maggio, F.M., Forte, G.I., Minafra, L., Bravatà, V., Castiglia, L., *et al.* (2017) High-Intensity Focused Ultrasound- and Radiation Therapy-Induced Immuno-Modulation: Comparison and Potential Opportunities. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 43, 398-411. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2016.09.020>
- [9] Marinova, M., Huxold, H.C., Henseler, J., Mücke, M., Conrad, R., Rolke, R., *et al.* (2018) Clinical Effectiveness and Potential Survival Benefit of Us-Guided High-Intensity Focused Ultrasound Therapy in Patients with Advanced-Stage Pancreatic Cancer. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*, 40, 625-637. <https://doi.org/10.1055/a-0591-3386>
- [10] 余怡, 许青, 朱忠政, 等. 胰腺癌高强度聚焦超声治疗对全身炎症反应的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(12): 1884-1887.
- [11] 石乔, 刘垒, 张晓艺, 等. 国内应用吉西他滨联合高强度聚焦超声治疗中晚期胰腺癌疗效的 Meta 分析[J]. 临床外科杂志, 2019, 27(8): 680-683.
- [12] 张旺利, 刘永永, 王兴军, 等. 高强度聚焦超声对晚期胰腺癌疗效及肿瘤标志物的影响[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2018, 10(3): 178-181.
- [13] Dong, S., Zhong, A., Zhu, H., Wang, K., Cheng, C. and Meng, Z. (2023) Sequential High-Intensity Focused Ultrasound Treatment Combined with Chemotherapy for Inoperable Pancreatic Cancer: A Retrospective Analysis for Prognostic Factors and Survival Outcomes. *International Journal of Hyperthermia*, 40, Article ID: 2278417. <https://doi.org/10.1080/02656736.2023.2278417>
- [14] 施琦, 马士杰, 周传文, 等. 放疗联合高强度聚焦超声治疗胰腺癌的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(7): 59-63.
- [15] 李婧. 高强度聚焦超声联合放疗对晚期胰腺癌患者肿瘤恶性程度的影响及毒副作用评价[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(2): 217-220.
- [16] Guo, J., Wang, Y., Chen, J., Qiu, W. and Chen, W. (2021) Systematic Review and Trial Sequential Analysis of High-Intensity Focused Ultrasound Combined with Chemotherapy versus Chemotherapy in the Treatment of Unresectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *International Journal of Hyperthermia*, 38, 1375-1383. <https://doi.org/10.1080/02656736.2021.1962550>
- [17] 张爱红. 调脾抑胰方联合高强度聚焦超声治疗局部晚期胰腺癌疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(9): 995-997+1007.
- [18] 李娜, 张青, 刘声, 等. 调肝理脾化积方联合高强度聚焦超声治疗局部晚期胰腺癌临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(7): 23-27.
- [19] Mouratidis, P.X.E. and ter Haar, G. (2022) Latest Advances in the Use of Therapeutic Focused Ultrasound in the Treatment of Pancreatic Cancer. *Cancers*, 14, Article No. 638. <https://doi.org/10.3390/cancers14030638>

- [20] van den Tempel, N., Horsman, M.R. and Kanaar, R. (2016) Improving Efficacy of Hyperthermia in Oncology by Exploiting Biological Mechanisms. *International Journal of Hyperthermia*, **32**, 446-454. <https://doi.org/10.3109/02656736.2016.1157216>
- [21] Mouratidis, P.X.E. and ter Haar, G. (2021) HSP90 Inhibition Acts Synergistically with Heat to Induce a Pro-Immuno-genic Form of Cell Death in Colon Cancer Cells. *International Journal of Hyperthermia*, **38**, 1443-1456. <https://doi.org/10.1080/02656736.2021.1983036>
- [22] Fergadi, M.P., Magouliotis, D.E., Rountas, C., Vlychou, M., Athanasiou, T., Symeonidis, D., *et al.* (2021) A Meta-Analysis Evaluating the Role of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) as a Fourth Treatment Modality for Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Abdominal Radiology*, **47**, 254-264. <https://doi.org/10.1007/s00261-021-03334-y>
- [23] Marinova, M., Strunk, H.M., Rauch, M., Henseler, J., Clarens, T., Br  x, L., *et al.* (2016) High-Intensity Focused Ultra-sound (HIFU) for Tumor Pain Relief in Inoperable Pancreatic Cancer: Evaluation with the Pain Sensation Scale (SES). *Schmerz*, **31**, 31-39. <https://doi.org/10.1007/s00482-016-0140-7>
- [24] Dababou, S., Marrocchio, C., Rosenberg, J., Bitton, R., Pauly, K.B., Napoli, A., *et al.* (2017) A Meta-Analysis of Palli-ative Treatment of Pancreatic Cancer with High Intensity Focused Ultrasound. *Journal of Therapeutic Ultrasound*, **5**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s40349-017-0080-4>
- [25] Tonguc, T., Strunk, H., Gonzalez-Carmona, M.A., Recker, F., L  tjohann, D., Thudium, M., *et al.* (2021) US-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) of Abdominal Tumors: Outcome, Early Ablation-Related Laboratory Changes and Inflammatory Reaction. a Single-Center Experience from Germany. *International Journal of Hyperthermia*, **38**, 65-74. <https://doi.org/10.1080/02656736.2021.1900926>
- [26] Jiang, F., He, M., Liu, Y.J., Wang, Z.B., Zhang, L. and Bai, J. (2013) High Intensity Focused Ultrasound Ablation of Goat Liver *in Vivo*: Pathologic Changes of Portal Vein and the "Heat-Sink" Effect. *Ultrasonics*, **53**, 77-83. <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2012.04.001>
- [27] 王时峰, 赵鑫, 郭月皓. 高强度聚焦超声治疗系统治疗胰腺癌临床应用[J]. 山西大同大学学报(自然科学版), 2020, 36(6): 68-71.
- [28] Yang, W., Zhu, B., Li, J., Diao, L., Ma, K. and Fan, Y. (2019) High-Intensity Focused Ultrasound Ablation for Advanced Pancreatic Cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **15**, 831-835. https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_408_18
- [29] 门建涛, 丁新敏, 叶剑飞, 等. 高强度聚焦超声治疗对缓解胰腺癌疼痛的疗效观察[J]. 中国医疗器械信息, 2020, 26(6): 137-138.
- [30] 祝宝让, 李静, 刁立岩, 等. 进展期胰腺癌的高强度聚焦超声消融治疗[C]//中国超声医学工程学会. 中国超声医学工程学会成立四十周年暨第十四次全国超声医学学术大会论文汇编(下册). 北京: 科学技术文献出版社, 2024: 428.
- [31] De Grandis, M.C., Ascenti, V., Lanza, C., Di Paolo, G., Galassi, B., Ierardi, A.M., *et al.* (2023) Locoregional Therapies and Remodeling of Tumor Microenvironment in Pancreatic Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 12681. <https://doi.org/10.3390/ijms241612681>
- [32] Baek, B., Park, H., Choi, J., Lee, E. and Seong, S. (2025) HIFU-CCL19/21 Axis Enhances Dendritic Cell Vaccine Effi-cacy in the Tumor Microenvironment. *Pharmaceutics*, **17**, Article No. 65. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17010065>
- [33] Kuai, X., Zhu, Y., Yuan, Z., Wang, S., Lin, L., Ye, X., *et al.* (2022) Perfluorooctyl Bromide Nanoemulsions Holding MnO(2) Nanoparticles with Dual-Modality Imaging and Glutathione Depletion Enhanced HIFU-Eliciting Tumor Immu-nogenic Cell Death. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **12**, 967-981. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.07.025>