文章编号: 1673-0062(2009)04-0066-04

HIFU肿瘤治疗中的非线性效应对温度分布影响的研究

胡继文^{1,2},钱盛友²,付茂林¹,贾 鹏¹,吴喜军¹

(1.南华大学 数理学院,湖南 衡阳 421001;2 湖南师范大学 物理与信息科学学院,湖南 长沙 410081)

摘 要:本文以凹球面自聚焦换能器为声源,通过计算非线性波动方程和生物热传导 方程,得到了生物组织中聚焦区的温度场分布.结果表明:非线性效应对焦域温度分 布有着重要的影响.它一方面造成声焦点前移,并使声焦点与几何焦点的距离随聚焦 深度增加而增大;另一方面,非线性效应的存在导致聚焦区温度分布在治疗过程中由 规则的椭球形变成不规则的"蝌蚪"形或"龟"形,这种温度变化随生物组织的非线性 特性加强而愈显著.本文从非线性角度对此现象给予了解析. 关键词:高强度聚焦超声;非线性效应;肿瘤治疗 中图分类号:0422 2,TB552 文献标识码: A

The Study of the Influence of Nonlinear Effect on Temperature Distribution During HIFU Tum or Treatment

HU Ji-w en^{1,2}, QIAN Sheng-you², FU M ao-lin¹, JIA Peng¹, WU Xi-jun¹

(1. School of Mathematics and Physics, University of South China, Hengyang Hunan 421001, China,
2. College of Physics and Information Science, Hunan Normal University, Changsha, Hunan 410081, China)

Abstract The temperature field in focused region is obtained by solving nonlinear wave equation and bib- heat equation in the sound field produced by a self- focused concave spherical transducer The results show that the nonlinear effect plays an important role in the temperature distribution of focal region On the one hand, the nonlinear effect leads to the focusing point to move forward and the distance between the focusing point and geometrical focus to increase with increasing the focusing depth On the other hand, it causes the temperature distribution to deform from "cigar" shape into "tadpole" shape or "turtle" shape and the deformation will become more remarkable with the nonlinear property getting intensive Simultaneously, these results are analyzed

Keywords high - intensity focused ultrasound, nonlinear effect, turn or treatment

高强度无损超声肿瘤治疗是目前国际上研究 的热点问题^[1-2],并入选当今世界"科技前沿"项

收稿日期: 2009-04-23

基金项目:湖南省自然科学基金资助项目 (02 JJY 2059)

作者简介:胡继文(1971-),男,湖南祁东人,南华大学数理学院讲师,博士研究生.主要研究方向:超声生物医学工程.

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

目. FHU 肿瘤治疗以其无创、高效、经济而逐渐得 到了医学界及患者的高度关注. 自 1997年底起, 我国作为世界上最早运用 H FU 进入临床肿瘤治 疗的国家之一, 迄今已历经 11年. 仅使用 JC 型聚 焦超声肿瘤治疗系统就已对 8 000多例患者进行 了成功的治疗, 其中包括肝癌、乳腺癌、恶性骨肿 瘤、软组织肉瘤、肾癌、胰腺癌、盆腔肿瘤、转移性 肿瘤、乳腺纤维瘤、子宫肌瘤及肝血管瘤等实体肿 瘤. 临床疗效令人满意^[3-4].

高强聚焦超声(H IFU)无创性"切除"肿瘤组 织的主要机制是热凝固性坏死^[5]. H FU 一次辐 照所形成的单点热凝固性坏死体积称为"热坏死 体元"或"生物学焦域" (biological focused region)^[6],它是 FIU 临床治疗肿瘤的基础. 我国 在临床上 H IFU "切除" 肿瘤是热坏死体元, 即对 于整个瘤体是从点到线、到面、再到体进行三维扫 描和覆盖的结果.但临床治疗中一般会出现焦域 形状由椭圆形(cigar shape)变成蝌蚪形(tadpole shape)现象^[7].线性声学理论无法对此给出解释, 但采用非线性理论计算,则可以给出焦点前移的 结果,但依然不能解释蝌蚪形等损伤的形成,本文 采用凹球面自聚焦换能器,结合生物组织的非线 性效应,通过计算球束 SBE 方程得到声场分布, 再将其运用到 Pennes 生物热传导方程求得其聚 焦区 (或焦域)的温度分布,试图从理论上来得到 及解析上述两种现象,这对于临床肿瘤治疗具有 重要指导意义.

1 理论

1.1 声场计算

采用扁球坐标系,通过坐标变换得到 SBE方程,根据声场分布特点,在 SBE 模型中将声场分为两个区域,靠近声源的区域看成球面波区域,靠近焦点区域看成平面波区域.考虑声波的非线性效应时,对应两个区域的波动方程可分别表示为^[8]:

$$\frac{\partial^2 p}{\partial \tau_s \partial \sigma} + \frac{1}{2} \frac{\sin 2\theta}{\sigma (1 + \sigma^2)} \frac{\partial^2 p}{\partial \tau_s \partial \theta} + \frac{\varepsilon \sqrt{\sigma^2 - \sin^2 \theta}}{\sigma (1 + \sigma^2)} \times \left(\frac{\partial^2 p}{\partial \theta^2} + \cot \theta \frac{\partial^2 p}{\partial \theta}\right) + \frac{E}{\sigma} \frac{\partial p}{\partial \tau_s} = \frac{-\sqrt{\sigma^2 + \sin^2 \theta}}{\sigma} (ab \frac{\partial^3 p}{\partial \tau_s^3} + \frac{b}{2b} \frac{\partial^2 p^2}{\partial \tau_s^2}) E \quad (\sigma < \sigma_0 < 0) \tag{1}$$
$$\frac{\partial^2 p}{\partial \tau_s \partial \sigma} - \frac{\sigma}{1 + \sigma^2} \sin \theta \frac{\partial^2 p}{\partial \tau_s \partial \sigma} - \frac{\varepsilon (2 - \cos \theta)}{1 + \sigma^2} (\frac{\partial^2 p}{\partial \tau_s^2} + \frac{\delta \sigma}{\sigma})$$

$$\cos t \Theta \frac{\partial p}{\partial \Theta} = \left(ab \frac{\partial^3 p}{\partial T_p^3} + \frac{b}{2l_b} \frac{\partial^2 p^2}{\partial T_p^2} \right) E \quad (\sigma \ge \sigma_0, \sigma_0 < 0)$$
(2)

$$\left(p = \frac{p}{p_0}, \ \mathbf{T}_p = t - \frac{b\sigma \mathbf{\eta}}{c_0}, \ \mathbf{\varepsilon} = \frac{1}{2kb} \ \mathbf{\eta} = \cos\theta \right)$$

$$\vec{\mathbf{x}} \mathbf{\dot{\mathbf{p}}}: \begin{cases} \mathbf{T}_{s} = \mathbf{T}_{p} + kb\left(\sqrt{\sigma_{0}^{2} + \sin^{2}\theta} + \sigma_{0}\cos\theta\right) \\ E = \frac{\sigma^{2} + \cos^{2}\theta}{1 + \sigma^{2}}, \ \alpha = \frac{\delta\omega^{2}}{2c_{0}^{3}}, \ l_{p} = \frac{\rho_{0}c_{0}^{3}}{\beta p_{0}\omega} \end{cases}$$

*p*₀为声源表面初始声压幅值, α为声衰减系数, *b*为半内焦距, *b*为平面波冲击间距, *c*₀和 β, 分别为生物媒质中的声速和密度.

1.2 温度场计算

在超声肿瘤治疗中,超声引起生物机体的温升通常采用 Pennes的生物传热方程⁷⁹:

 $ρ_{c_t} \frac{\partial T}{\partial t} = \kappa \cdot \cdot ^2 T + W_b C_b (T_b - T) + Q_v + Q_m$ (3) 式中: ρ表示生物组织密度, c_t 和 C_b 分别为组织和 血流的比热容, T和 T_b 分别为组织温度和动脉血 液的温度, k为组织热传导系数, W_b 为单位体积血 流的质量流动率, Q_m 为生物代谢生热率, Q_v 为外 加热源, 在计算中, Q_m 相比 Q_v 可以略去. 我们对 生物热传导方程中的温度 T(x, y, z, t) 在直角坐 标系利用有限时域差分方程形式求解. 对一般非 均匀生物组织, 方程 (3) 中的各项系数都是空间 位置函数. 为提高求解精度, 本文对式 (3) 采用了 变步长中心差分形式进行温度计算.

2 计算结果及分析

关于生物组织因非线性效应引起各阶谐波的 声场分布及线性声条件下的温度计算我们已做过 详细的阐述^[10-11],在此不再赘述.本文采用了临床 上常用的凹球面自聚焦换能器,其声参数为: 口半 径 5 m,激发频率 1 MH z 表面初始声压 1 0231e5 Pa 仿真对象为如下生物模型:密度分布均匀,其值 为 1 000 kg/m³,声衰减系数为 3 5 声传播速度为 1 500 m/s 非线性系数 3 5 生物组织和血流的比 热容分别为 3 5 J/($m^3 \cdot C$)和3 7 J/($m^3 \cdot C$), 组织的热传导系数为 0 63 W /($m \cdot K$)及血流的质 量流动率为 0 5 kg/($m \cdot s$).下面利用所列参数计 算其非线性效应下的温度场分布.

 $\frac{\partial^2 p^2}{\partial \tau_s^2} E \quad (\sigma < \sigma_0 < 0)$ (1) H IU hmahorematrix hmathan h

伤, 同时又要求对生物体内的肿瘤组织实行完全消 融, 因此超声在生物组织中引起温度 (尤其 43℃和 65℃的温度)场分布是能否消融好肿瘤的关键. 图 1和图 2在几何焦距分别为8 0 m和 10 0 m 时不 同时刻所得到的 43℃和 65℃焦域温度分布. 其中 横坐标 (z)为组织的深度方向, 纵坐标 (radius)为径 向方向. 图 1(a)、(b)和(c)三图中的最高温度分别 45℃、66℃和 67℃, 且与图 2对应三图中的最高温 度相同. (b)、(c)两图中的最高温度几近相同是因 为血流灌注所携走热量的结果. 由图 1和图 2可 知, 在相同的口径和初始激发的超声功率下, 由于 聚焦深度不同, 其焦域温度分布及致热相同温度所 需时间不同. 首先是加热到相同温度时所需时间不 同, 在 8 0 m 的聚焦区, 声强最大为 2 230W /m², 温度升到 45℃仅需 0 3 s, 在 10 0 m 聚焦区, 声强 最大值为 2 001 W / m^2 , 升高同样温度需要 0 5 s 在 (b)、(c)两图中, 温度分别升高到 66℃和 67℃ 时,图 1条件下分别用时 0 8 s和 1 3 s 而图 2条 件下用时分别为 1 0 s 1 8 s 其次是加热到相同温 度时焦域温度分布大小和形状不同.图 2三图中 43℃和 65℃温度所围区域比图 1中相同温度所围 区域要粗长. 如图 1(a)中 43℃温度所围椭圆形区 域长宽分别是 0 71 cm和 0 52 cm, 而图 2(a) 椭圆 长宽分别是 1 28 cm和 0 60 cm 温度分布区域差 别较大的是图 1(c)和图 2(c)中 43℃等温度区分 布,图 1(c)成"龟"形, 而图 2(c)倾向"蝌蚪"形. 这 是由于生物组织的非线性系数相对较小, 非线性效 应相对较弱, 对称性破坏相对较小, 但随着声传播 距离增大, 非线性所造成的累积效应逐渐加强, 对 焦域温度对称性分布的影响愈来愈大.



图 1 几何焦距为 8 0 cm 非线性系数 3 5时不同时刻的温度分布

Fig. 1 The temperature distribution with geometrical focus of 8 0 cm and nonlinear coefficient of 3.5 at different time







随着生物组织的非线性参数增大,非线性效 应将更为显著.仍以上述生物模型为计算对象,仅 将非线性系数由 3 5该为 8 5,可得图 3所示的 温度场分布.与图 1中的(b)和(c)相比,温度分 布形状有个较大的变化,那就是焦域温度(无论 43℃等温线还是 65℃等温线)分布区域由椭圆形 向头大尾小的"蝌蚪"形转变,这与临床上观察到 的结果是一致的.根本原因是随着非线性效应增

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

强,由基频声波衍生出的各阶谐波分量增大,声传 播过程中产生和差频成分增多,使得高频更高低 频更低,致使高频声波吸收更快而使得传播距离 相应变短,而低频声波吸收相应减弱;另一方面, 声频越高,聚焦能力越强^[12],反之聚焦能力要差,

从而在聚焦区形成头大尾小的温度分布,另外,所 有温度分布图中声聚焦点要小于其几何焦点. 聚 焦深度愈大,焦点前移就愈明显,这是因为各高次 谐波的声波能量比其基波衰减更快,导致焦点能 量"质心"向换能器方向前移.



图 3 几何焦距为 8 0 cm 非线性系数 8 5时不同时刻的温度分布

Fig. 3 The temperature distribution with geometrical focus of 8 0 cm and nonlinear coefficient of 8 5 at different time

3 结论

本文诵讨计算非线性声传播方程及生物热传 导方程,得到了生物组织内的温度场分布,由计算 结果可得如下结论:

其一,通过改变凹球面几何曲率半径 (或几 何焦距),可实现对不同深度处的肿瘤目标进行 H IFU 治疗. 同样口径和初始声强. 几何焦点愈小. 焦点处声强越大,同样温升所需时间愈短.

其二,由于实际生物组织都有非线性特性,因 此 H FU 治疗中实际焦点最高温度点并不会出现 在其几何焦点处,而是向前靠近换能器,聚焦深度 越大,声焦点与其几何焦点间距就愈大.

其三,生物组织的非线性特性导致聚焦区 (即焦域)温度分布的不对称性,随着治疗时间增 大,使得焦域温度分布由椭圆型向"蝌蚪"形变 化;如果生物组织的非线性效应愈强烈,则焦域温 度分布变得愈不规则. 所以实际 H FU 肿瘤治疗 中,为减少焦域温度不规则的分布而造成对正常 组织的损伤,应尽可能使用大功率换能器在较短 时间内完成对肿瘤组织的消融.

参考文献:

- [1] Corry P, Jabboury K, Armour E, et al Human cancer treatment with ultrasound [J]. EEE Trans Sonics U1 trason, 1984, 31(5): 444-456
- [2] Hynynen K, Clement GT, McDannold N, et al 500-ele-

cal surgery of the brain: A preliminary rabbit study with ex vivo hum an skulls [J]. M agn R eson M ed , 2004, 52 (1): 100 - 107.

- [3] Stewart E A. Focused ultrasound treatment of uterinefi broid turn ors safety and feasibility of a non invasive [J]. Them o ablative technique 2003 189. 48- 54.
- [4] WU F. Extracorporeal focused ultrasound surgery for treatment of human solid carcinomas early Chinese clinical experience [J]. Ultrasound Med Biol 2004, 30 245- 260
- [5]张 樯,李发琪,冯 若,等.高强聚焦超声"切除"肿 瘤的计量学研究 [J]. 中国超声医学杂志, 2002, 18 (8): 561-564.
- [6] 冯 若. 高强聚焦超声无创外科-21世纪治疗肿瘤 的新技术 [J]. 应用声学, 2001, 20(2): 38-42.
- [7] W ang Z B, W ang W, Cheng W, et al Concept of biologi cal field and its in portance intissue resection with HIFU [J]. JAcoustSocAm, 1998, 103(5): 2861-2869.
- [8] Kamakura T, Ishiwata T, Matsuda K. Model equation for strongly focused finite - amplitude sound beams[J]. J A coust Soc Am, 2000, 107(6): 3035-3046.
- [9] Pennes H. Analysis of tissue and arterial blood temperature in resting human forearm [J]. J. Appl Phys, 1948, 1: 93- 122
- [10] 钱盛友, 胡继文. 凹球面自聚焦声场非线性效应的 研究 [J]. 压电与声光, 2007, 29(6): 720-722
- [11] 钱盛友, 王鸿樟. 聚焦超声源对生物媒介加热理论 的研究[J]. 物理学报, 2001, 50(3): 501-506
- [12] 胡继文, 钱盛友. 一种强指向性基阵模型的设计及声 场仿真 [J]. 系统仿真学报, 2009, 21(3): 905-908.