

高强度聚焦超声治疗中热波效应和声热耦合研究进展

李非, 罗曼, 李发琪, 黄浩然, 陈宗桂, 冉剑波

重庆医科大学生物医学工程学院, 省部共建国家重点实验室培育基地—重庆市超声医学工程重点实验室, 重庆市生物医学工程学重点实验室, 重庆 400016

【摘要】高强度聚焦超声(HIFU)治疗剂量学研究是HIFU技术的一个重要科学问题。由于HIFU治疗是一种高通量、加热时间短的治疗方式,通过非线性声传播与生物传热相耦合的模型来研究HIFU治疗的温场分布必须考虑如下因素:(1)由于靶区组织的温升具有明显的热波效应,需要对经典生物热传导方程进行修正;(2)HIFU治疗中的组织声热耦合效应变得更为复杂,这包括生物组织温度上升使得生物组织的声学性质发生动态变化(即热声透镜),以及液体汽化所产生的蒸汽泡对温度场产生影响。本文综述了影响HIFU治疗温场分布的上述因素,以期对HIFU治疗的生物物理机制有更深入的认识。

【关键词】高强度聚焦超声;热波效应;声热耦合;剂量学;综述

【中图分类号】TB553;R445.1

【文献标识码】A

【文章编号】1005-202X(2016)05-0442-03

Thermal wave theory and thermo-acoustic coupling in high intensity focused ultrasound treatment

LI Fei, LUO Man, LI Fa-qi, HUANG Hao-ran, CHEN Zong-gui, RAN Jian-bo

Key Laboratory of Ultrasound Medical Engineering Co-Found by Chongqing and Ministry of Science and Technology, College of Bio-medical Engineering, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: The study of therapeutic dosimetry is an important scientific issue in the high intensity focused ultrasound (HIFU) treatment. Because of the high heat flux and short heating time in HIFU treatment, the following factors must be considered for researching the temperature distribution by using the coupling model of nonlinear acoustic propagation and bioheat transfer. The typical bioheat transfer equation was needed to be modified because of the obvious thermal wave effect in target tissue; the coupling effect of acoustic with thermal in tissue became more complicated in HIFU treatment, including dynamic change of acoustical properties in biological tissue caused by temperature rise, and the influence of vapour bubbles caused by liquid vaporization on temperature field. The above-mentioned factors which influenced temperature distribution of HIFU treatment were reviewed in the paper to deepen the understanding of biophysical mechanism of HIFU treatment.

Key words: high intensity focused ultrasound; thermal wave effect; thermo-acoustic coupling; dosimetry; review

前言

高强度聚焦超声(High Intensity Focused Ultrasound, HIFU)是治疗肿瘤的无创技术,它最初由Lynn等提出(1942年)。2002年,Wang等^[1]第一次报道使

用这种非侵入式技术治疗子宫肌瘤的初步结果。临床上被用作实体瘤的治疗手段已经有超过10年的历史。HIFU治疗剂量学的研究一直是HIFU技术发展的一个重要科学问题。现有的临床治疗剂量投放,还更多地依赖医生的经验,导致上述现象的原因除了个体差异、不同靶组织的声通道差异、影像监控技术,以及HIFU在多层非均匀生物组织中的非线性声传播等因素外,还与下列原因有关:(1)由于热波效应,采用Pennes生物传热方程(Bioheat Transfer Equation, BHTe)来描述HIFU在组织内的温场是有局限的;(2)HIFU辐照过程中热声透镜现象,即随温度变化的组织声特性将影响非线性声传播,进而影响温度场;(3)聚焦超声场与空化/沸腾气泡的相互作用。

【收稿日期】2016-03-07

【基金项目】国家自然科学基金委重大科学仪器设备研制专项(81127901);国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2011CB707900, 2012CB722402);国家自然科学基金(81201102, 11274404)

【作者简介】李非(1992-),女,在读硕士,研究方向:超声医学,E-mail: LF_9204@163.com。罗曼(1991-),女,在读硕士,研究方向:超声医学,E-mail: luom91@163.com。

【通信作者】李发琪,男,教授,硕士生导师,E-mail: lifaqi70@163.com。

这些因素增加了建立 HIFU 剂量学理论模型的难度,下面将对此进行综述,期望更好地认识这些问题。

1 HIFU 治疗中的热波效应

一般来说,预测生物组织的温度升高可通过经典 Pennes 生物热传导方程(BHTE)^[2]进行仿真,由于其使用简便,已经在肿瘤热疗、血液循环抑制、冷冻烧伤等临床热科学领域广泛应用^[3]。然而,在低温度、高热通量或加热时间短等情况下,傅立叶热传导理论是不适用的。而现代 HIFU 设备工作声强高达 25000 W/cm^2 、峰值正声压达到 80 MPa 、峰值负声压达到 15 MPa ^[4],在这种加热过程中具有高热通量、加热时间短等表现,其热波特征会变得很明显,此时 Pennes 生物传热模型是不适用的。

Pennes BHTE^[5-8]基于傅里叶定律,即热流矢量与温度梯度成正比,温度场由抛物型方程所控制,并且假定热传播是以一个无限大速度发生,也就是说,如果介质中任一地区受到热扰动,不管环境和加热方式如何,介质中任何地方都能瞬时感觉到热扰动,不存在任何弛豫时间,但这显然是不符合物理事实的。在均匀物质中热弛豫时间范围为 $10^{-8}\sim 10^{-4}\text{ s}$ ^[9],生物组织由于其多孔毛细血管和细胞构成的异构多相系统,在这样非均匀内部结构中要将热量传递给周围质点需要更多的时间去积蓄能量,弛豫时间将大大延长,甚至达到 $20\sim 30\text{ s}$ 。此外,有研究表明生物组织中的传热具有波的特性,而 Pennes 方程的时间微分形式第一阶显示不出这种波的特性即温度振荡现象。Liu 等^[10]将 Pennes 方程和对于解释热传播本质更为合理的热波理论结合起来成功解决了加热过程中活体组织产生的温度振荡这一难题。到目前为止,生物传热的热波模型已用于激光辐照、微波射频的研究。Liu 等^[11]建立了聚焦超声治疗中生物组织的生物传热热波模型(Thermal Wave Model of Bio-heat Transfer, TWMBT)。仿真结果显示由于热弛豫时间的存在, TWMBT 预测的温升值要小于采用 Pennes 方程预测的值,因此如果临床医生在操作中达到 Pennes 方程计算的温度就停止超声加热很可能导致靶向组织并未产生热消融^[12]。

2 HIFU 治疗中的声热耦合效应

2.1 热声透镜现象

HIFU 治疗中组织声学性质随温度变化。实验研究表明软组织的声学特性(声速、声衰减)与组织温度有关。Divkovic 等^[13]用蛋清体模实验,观察了 HIFU 加热及组织凝固性坏死过程中组织热特性及声学参

数的变化,发现组织的衰减系数增加,吸收也增强。Techavipoo 等^[14]研究了狗离体肝脏组织的声速和衰减的温度依赖,发现声速随温度变化但并不是组织凝固的作用,而衰减变化却与温度上升和组织凝固均有关。Worthington 等^[15]测量了猪肾组织热疗过程中声学特性如声速、衰减以及散射等改变。发现猪肾组织在 37°C 时声速为 1571 m/s , 50°C 时增大至 1591 m/s , 65°C 时降至 1545 m/s ;在 45°C 到 50°C 时,衰减系数有轻微的变化; 55°C 以上衰减系数随着时间增加。2003 年 Wang 等在法国里昂的第三届国际超声治疗学术会议上首次提出了组织声环境(Acoustic Environment in Tissue, AET)概念,认为 HIFU 治疗中的组织结构、功能状态是动态变化的。聚焦超声在组织中的温度不均匀分布与时变会使声场中组织声学特性在空间上不均匀分布与时变,进而使传播过来的声波波阵面发生畸变,形成的焦点向换能器方向靠近,产生热声透镜(Thermo-acoustic Lensing)这一现象^[16]。Hallaj 等^[17]在考虑了温度对组织特性参数(声速)影响的基础上通过建立声场-温度场耦合模型对比研究了声场仿真中是否考虑热透镜对损伤结果的影响,结果发现是否忽略热声透镜影响的最大差异在于考虑热透镜时声焦点位置前移了 2 mm 。Connor 等^[16]对可实现大焦点的相控聚焦换能器中热声透镜对损伤结果的影响研究发现忽略热声透镜的影响通常会使预定焦点位置向声源方向产生 $1\sim 2\text{ mm}$ 的移动。

2.2 聚焦超声场中的空化(沸腾)泡

HIFU 治疗中还会因空化或沸腾产生气泡。Farny 等^[18]在体外证明了空化现象的出现与温度的迅速升高有关。波士顿大学的 Holt^[19]及东京大学的 Watanabe 等^[20]认为声场中振动的空化泡对热的扩散和能量的转换具有重要的作用。这些研究表明空化泡会增强热沉积。而入射声波与气泡相互作用过程中,气泡的强散射会改变声束传播方向导致损伤形态的改变,同时气泡的剧烈崩溃将可能引起焦域外组织的机械损伤,获得更多这个复杂作用的知识对于有效利用空化和抑制副作用非常重要。Khokhlova 等^[21]采用施加超压的方法研究了影响损伤形态和焦点位置偏移的因素,结果表明损伤形态变成蝌蚪型以及损伤向换能器的移动主要是由于沸腾的产生,他们认为可能是和空化微泡群相比,沸腾气泡直径较大对超声波的散射和反射效率更高。尽管如此,到目前为止,少有理论模型是用于描述蒸汽泡对超声治疗的影响。Fan 等^[22]建立了一个数值模型来描述蒸汽泡的形成,基于此数值模型,不仅初步证实了热声

透镜效应还探讨了起源于焦点区域的微泡范围的发展过程以及它对于声场和温度分布的影响。

3 结论

HIFU 治疗中温度的上升具有明显的波动特征,而随着温度的上升生物组织声学性质会发生动态变化,再加上空化/沸腾产生的气泡不仅对声传播产生影响,也影响组织温度分布。因此有必要考虑热波效应和空化/沸腾产生的气泡对传热的影响,进而对 Pennes 生物传热方程进行修正,在此基础上又考虑了 HIFU 辐照过程中随温度变化的组织声特性、空化/沸腾产生的气泡对非线性声传播的影响,进而对温场的影响,建立 HIFU 治疗的非线性声传播与生物传热相互耦合模型。通过对这个模型的研究,可以为更加准确、定量评估 HIFU 损伤提供科学依据。

【参考文献】

- [1] 汪伟, 刘文英, 周洁敏, 等. 高强度聚焦超声治疗症状性子宫肌瘤的初步临床研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2002, 11(3): 161-163.
WANG W, LIU W Y, ZHOU J M, et al. High-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine fibroids: preliminary results[J]. Chinese Journal of Ultrasonography, 2002, 11(3): 161-163.
- [2] PENNES H H. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm[J]. J Appl Physiol, 1948, 1(2): 93-122.
- [3] 段祝平, 傅裕寿. 关于热波理论的研究[J]. 力学进展, 1992, 22(4): 433-448.
DUAN Z P, FU Y S. Research advances in the study of heat waves[J]. Advances in Mechanics, 1992, 22(4): 433-448.
- [4] CANNEY M S, BAILEY M R, CRUM L A, et al. Acoustic characterization of high intensity focused ultrasound fields: a combined measurement and modeling approach[J]. J Acoust Soc Am, 2008, 124(4): 2406-2420.
- [5] WANG K, TAVAKKOLI F, WANG S, et al. Analysis and analytical characterization of bioheat transfer during radiofrequency ablation[J]. J Biomech, 2015, 48(6): 930-940.
- [6] LIU K C, CHENG P J, WANG Y N. Analysis of non-Fourier thermal behavior for multi-layer skin model[J]. Ther Sci, 2011, 15(9): 61-67.
- [7] KENGNE E, MELLAL I, HAMOUDA M B, et al. A mathematical model to solve bio-heat transfer problems through a bio-heat transfer equation with quadratic temperature-dependent blood perfusion under a constant spatial heating on skin surface[J]. J Biomed Sci Eng, 2014, 7(9): 721-730.
- [8] KENGNE E, LAKHSSASSI A. Analytical-numerical study of bio-heat transfer problems with temperature-dependent perfusion[J]. Eur Phys J Plus, 2015, 130: 1-18.
- [9] 龚忠兵, 王保华, 姚名, 等. HIFU 治疗下生物体焦域温度分布的研究与应用[J]. 生物医学工程学进展, 2004, 25(4): 29-32.
GONG Z B, WANG B H, YAO M, et al. Study and application of biological focal field heat distribution with the treatment of HIFU[J]. Progress in Biomedical Engineering, 2004, 25(4): 29-32.
- [10] LIU J, REN Z P, WANG C C. Interpretation of living tissue's temperature oscillations by thermal wave theory[J]. Chin Sci Bull, 1995, 40(17): 1493-1495.
- [11] LIU X Z, ZHU Y, ZHANG F, et al. Estimation of temperature elevation generated by ultrasonic irradiation in biological tissues using the thermal wave method[J]. Chin Phys: B, 2013, 22(2): 302-307.
- [12] KALUŽA G, LADYGA E. Application of BEM for numerical solution of thermal wave model of bioheat transfer[J]. Wydawnictwo Politechniki Częstochowskiej, 2011, 1(10): 83-91.
- [13] DIVKOVIC G W, LIEBLER M, BRAUN K, et al. Thermal properties and changes of acoustic parameters in an egg white phantom during heating and coagulation by high intensity focused ultrasound[J]. Ultrasound Med Biol, 2007, 33(6): 981-986.
- [14] TECHAVIPOO U, VARGHESE T, CHEN Q, et al. Temperature dependence of ultrasonic propagation speed and attenuation in excised canine liver tissue measured using transmitted and reflected pulses[J]. J Acoust Soc Am, 2004, 115(6): 2859-2865.
- [15] WORTHINGTON A, SHERAR M. Changes in ultrasound properties of porcine kidney tissue during heating[J]. Ultrasound Med Biol, 2001, 27(5): 673-682.
- [16] CONNOR C W, KULLERVO H. Bio-acoustic thermal lensing and nonlinear propagation in focused ultrasound surgery using large focal spots: a parametric study[J]. Phys Med Biol, 2002, 47(11): 1911-1928.
- [17] HALLAJ I M, CLEVELAND R O, HYNENEN K. Simulations of the thermo-acoustic lens effect during focused ultrasound surgery[J]. J Acoust Soc Am, 2001, 109(5Pt1): 2245-2253.
- [18] FARNY C H, HOLT R, ROY R A. The correlation between bubble-enhanced HIFU heating and cavitation power[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2010, 57(1): 175-184.
- [19] HOLT R G, ROY R A, THOMAS C R, et al. Therapeutic bubbles: basic principles of cavitation in therapeutic ultrasound[C]. Boston, Massachusetts (USA), AIP Conf. Proc, 2006.
- [20] WATANABE S, KANEKO Y, TAKEGAMI K, et al. Relationship between thermal effect and bubble behavior in HIFU[C]. Boston, Massachusetts (USA), AIP Conf. Proc, 2006.
- [21] KHOKHLOVA V A, BAILEY M R, REED J A, et al. Effects of nonlinear propagation, cavitation, and boiling in lesion formation by high intensity focused ultrasound in a gel phantom[J]. J Acoust Soc Am, 2006, 119(3): 1834-1848.
- [22] FAN T B, ZHANG D, ZHANG Z, et al. Effects of vapour bubbles on acoustic and temperature distributions of therapeutic ultrasound[J]. Chin Phys: B, 2008, 17(9): 3372-3377.

(编辑:薛泽玲)