

低频超声场中微血管内微泡动力学仿真研究

江行军,牛传筱,吴宇鹏,郭圣文,劳永华,邱霖
华南理工大学材料科学与工程学院,广东 广州 510006

【摘要】在低频超声激励下,研究超声微泡的非线性声学响应,及其与周围生理环境之间的关系,对微泡定量成像、微血管早期病变检测及微泡靶向治疗等有重要的意义。基于集中参数模型,在COMSOL Multiphysics 4.4中构建激励超声、微泡与血管这三者间的耦合模型并进行仿真计算,结果表明:(1)激励超声声压增大时,微泡振动幅度增加、振动频率减小。(2)血管长度增长时,微泡振幅减小、振频增加;血管内径增大时,微泡振幅增加、振频减小。(3)微泡气体多方指数增加时,血管壁应力、血管形变程度及微泡最大振动速度减小、微泡振动频率增大。(4)血液动力粘度增加时,微泡振动幅度、振动频率、血管壁应力及微泡最大振动速度均减小。

【关键词】微血管;非线性声学响应;微泡;血管形变;低频超声

【中图分类号】R445.2;TP391.41

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2017)02-0182-06

Dynamic study of microbubble in microvessel at low frequency ultrasound field

JIANG Xingjun, NIU Chuanxiao, WU Yupeng, GUO Shengwen, LAO Yonghua, QIU Lin

School of Material Science and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China

Abstract: Under the low frequency ultrasound excitation, exploring the nonlinear acoustic response of ultrasound microbubble and its relation to the surrounding physiological environment is significant for the microbubble quantitative imaging, the early detection of microvessel lesions and microbubble targeted therapy. Based on the lumped-parameter model, the coupling model of excitation ultrasound, microbubble and microvessel was constructed, and the simulation calculation was performed in COMSOL Multiphysics 4.4. The results showed that: (1) with the increase of ultrasound pressure, the microbubble oscillation amplitude increased and oscillation frequency decreased; (2) the microbubble oscillation amplitude decreased and oscillation frequency increased with the increase of microvessel length, however, the microbubble oscillation amplitude increased and oscillation frequency decreased with the increase of microvessel radius; (3) with the increase of gas polytropic index, the vessel wall stress, vessel deformation degree and microbubble maximum vibration velocity decreased, while microbubble vibration frequency increased; (4) with the increase of dynamic viscosity of blood, microbubble oscillation amplitude, frequency, maximal oscillation velocity and vessel wall stress reduced.

Keywords: microvessel; nonlinear acoustic response; microbubble; vascular deformation; low frequency ultrasound

前言

微泡超声造影剂因显影增强、无毒、适应小尺寸血管等优势,在临床诊断和治疗上取得显著成效,如

超声造影成像、超声造影心动图粒子测速、靶向载药、声能治疗等^[1]。研究超声激励下微血管中微泡的非线性声学响应可进一步促进其在临床上的应用。例如,通过定量分析超声频率与微泡响应的关系,最大化声能沉积,最终确定最佳激励条件^[2];模拟入射超声与微泡散射信号,可发展定量成像算法;研究微泡空化效应^[3],可揭示微泡在血管内的损害,评价靶向治疗效果^[4]。

有关微血管中微泡动力学行为的研究,源于 Rayleigh - Plesset (RP) 气泡动力学方程,假设单个微

【收稿日期】2016-09-27

【基金项目】国家自然科学基金(31371008);广东省科技计划项目(2015A02024006)

【作者简介】江行军,男,硕士研究生,研究方向:医学图像处理, E-mail: 1018588005@qq.com

【通信作者】郭圣文,男,博士,教授,研究方向:医学图像分析与计算机辅助诊治, E-mail: shwguo@scut.edu.cn

泡处于无限大流体域中, 微泡破裂之前始终保持球形^[5]。随后衍生出各种改进的有限流体域和大血管模型^[6], 理论计算与实验结果对比发现, 在无限流体域和大血管模型中, RP 气泡动力学方程的理论结果与仿真结果具有高度一致性^[6-7]。但是, 这些理论方程和大血管模型并不能准确描述微血管中微泡的动力学状态。为此, Martynov 等^[2]与 Qin 等^[5]提出集中参数模型, 经研究发现, 在微血管中, 由于血管壁对微泡振动的约束增大, 微泡在其中的振动状态及微泡与血管壁之间的耦合作用与大血管中有非常大的差异, 微血管中微泡的振动幅度较其无限流体域中大幅下降^[8-9]。微泡在微血管中的振动主要包括扩张和收缩两个阶段, 在微泡收缩和破裂的过程中容易导致流体射流现象, 流体射流会致使血管壁产生剪切应力变化, 血管壁剪切应力变化会破坏血管内皮细胞的完整性^[10]。微血管中微泡的动力学变化可以增强血管壁的通透性, 刺激血管再生^[11]。Qin 等^[12]通过集中参数模型发现, 微泡在微血管中做非对称性振动, 微血管中微泡的振动较大血管更加强烈, 在血管壁上产生的应力更大。

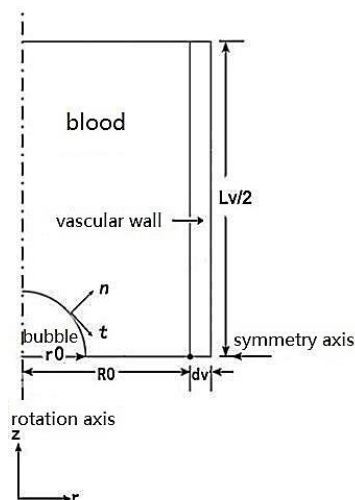
通过边界元方法和集中参数模型, 描述大血管和微血管中微泡的动力学状态, 研究微血管和微泡的相互耦合作用, 包括血管尺寸、激励超声参数(声压与频率)、血管壁杨氏模量等参数变化对微泡动力学状态的影响^[13]。但是, 这类模型或方法忽略了血液动力粘度变化和微泡内气体多方指数对微泡振动的影响。而血液动力粘度变化会改变微泡振动过程中的阻尼效果^[14], 气体多方指数的变化会改变微泡内部的气体压力, 从而影响微泡振动强烈程度。因此, 血液动力粘度和气体多方指数是分析微血管中微泡动力学状态的两个重要参数。本文在集中参数模型的基础上, 建立微血管-微泡多域耦合模型, 研究激励超声、血管、血液和微泡的各属性参量之间的关系, 并探讨血液动力粘度变化和微泡内部气体多方指数改变对微血管中微泡动力学状态的影响。

1 建模与仿真

1.1 几何模型

构建二维轴对称微泡、血管、激励超声这三者间的耦合模型, 如下图1所示, 血管长度为 L_v , 假设血管中的流体是不可压缩牛顿流体, 由于微血管大都嵌在组织中, 血管壁的杨氏模量在 MPa 级别^[5], 模型使用的杨氏模量、血液粘度等参数设置参照文献^[13-15], 参数设置见下表1所示, 在该模型中, 激励超声的中心

频率为 1 MHz, 微泡内部初始压力与流体静压力相等, 都设置为 1 个大气压。



Spherical microbubble is located in the symmetry center. $z-r$ and $n-t$ are global coordinate and microbubble surface local coordinate, respectively. r_0 and R_0 are microbubble radius and microvessel radius, respectively.

图1 微血管中微泡几何模型示意图

Fig.1 Geometry schematic of microvessel microbubble

1.2 集中参数模型

血液流动在集中参数模型中, 假设血管中的血液是单相均匀流体, 由于激励超声的声压波长远大于血管长度, 血管中的流体可看作不可压缩牛顿流体, 用 Navier-Stokes 方程描述流体运动^[2]:

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0$$

$$\rho_l \left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + (\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} \right) = \nabla \cdot (-p_l \mathbf{I} + \mu_l (\nabla \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^T)) \quad (1)$$

其中 \mathbf{u} 是流体速率, p_l 为血液初始压, \mathbf{I} 是一致张量, ρ_l 是流体密度, μ_l 是流体动力粘度系数。

微气泡动力学因泡内气体的密度和振幅相对较小, 不考虑惯性和微泡内气体扩散作用。假设气体理想等温, 泡内气压 P_g 与微泡体积的关系:

$$p_g = p_{g_0} (V_0/V)^k \quad (2)$$

式中, 泡内初始压 $p_{g_0} = p_{l_0} + 2\sigma/R_0$, σ 表示表面张力系数, k 是气体多方指数, V_0 、 V 分别为微泡初始及瞬时体积。

微泡振动过程中, 微泡表面的动态状态用下面方程表示:

$$((p_g - p_l) \mathbf{I} + \mu_l (\nabla \cdot \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^T)) \cdot \mathbf{n} = 2\sigma \kappa \mathbf{n} \quad (3)$$

其中 \mathbf{n} 是微泡表面单位法向量, κ 是微泡表面局部曲率。

血管形变, 假设血管壁为弹性薄膜, 其径向局部弹性形变由下式表示:

$$(\rho_v d_v + \rho_l d_l) \frac{d^2 r_v}{dt^2} = (p_l - p_a) - \frac{E d_v}{(1 - \nu^2) r_v^2} (r_v - R_v) \quad (4)$$

其中, r_v 是血管壁的瞬时半径, ρ_v 是血管壁密度, ρ_l 是微血管周围组织密度, p_l 是流体压力, p_a 血管壁上压力, E 和 ν 是血管壁杨氏模量及泊松比。因微血管直径远小于超声波长, 设近似均匀的超声压施

加在局部模型上, 模型中血管壁上的压力变量 $p_i(t)$:

$$p_i(t)=p_{l_0}+p_u\sin(\omega_u t)$$

其中, ω_u 是入射声波的中心频率, p_u 是激励超声声压。

表1 模型中不同参数的设置
Tab.1 Different parameters in the model

Parameter	Value	Parameter	Value
Microbubble radius r_0	3 μm	Poisson ratio of vessel wall ν	0.45
Ultrasound pressure p_u	10-80 kPa	Gas multi-party index κ	0.5-3.0
Initial blood pressure p_{l_0}	101 325 Pa	Vessel length L_v	80-150 μm
Blood density ρ_l	1 059 kg/m^3	Vascular thickness d_v	1 μm
Blood viscosity μ_l	0.001-0.008 $\text{Pa}\cdot\text{s}$	Vascular initial radius R_0	4-6 μm
Vascular Young's modulus E	6 MPa	Surface tension coefficient σ	0.643
Center frequency of ultrasound f	1 MHz		

2 实验结果

图2中的等值线图分别表示微泡半径达到最大和最小时, 血管壁上的 von Mises 应力分布和微泡的振动速度。图右侧两个颜色条分别表示血管壁表面应力(左)和微泡运动速度(右)。从图中可发现, 微泡在超声激励下扩张和收缩振动会引起血管壁的扩

张和凹陷。与无限流体域相比, 微泡振动过程中是非球形的。由于血管壁在径向上对微泡振动的限制, 微泡收缩过程中的最大速度显著大于微泡扩张过程中的最大速度。微泡在最大收缩状态时, 血管壁上的最大应力为 0.41 MPa, 明显大于微泡在最大扩张状态时血管壁上的最大应力 0.264 MPa, 因此, 在微泡收缩阶段也可能导致微血管破裂。

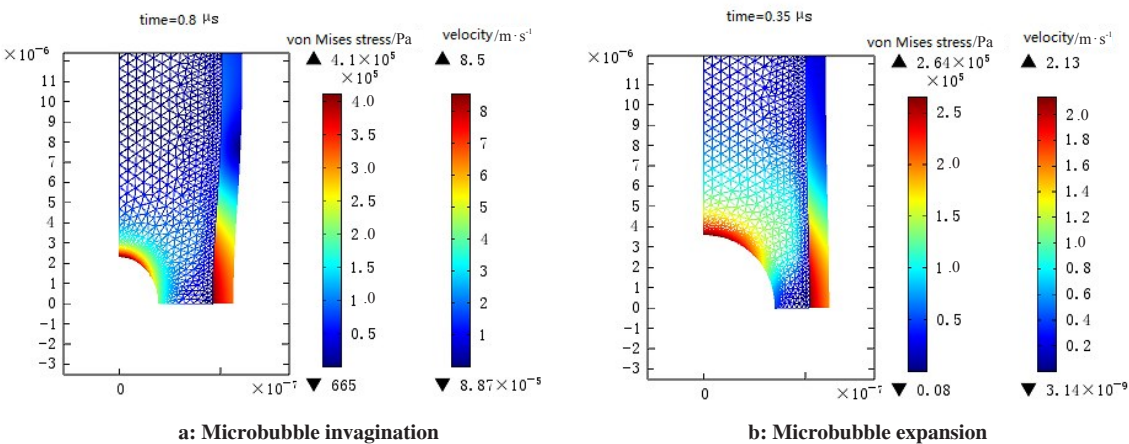


图2 微血管形变过程中的压力分布
Fig.2 Pressure distribution during microvessel deformation

2.1 声压的影响

超声参数变化对微泡振动状态有显著影响, 本研究分析了超声声压在 10~80 kPa 范围变化时, 对微泡振动半径变化的影响。由图3可知, 激励超声声压增大, 微泡振动幅度增大, 然而微泡的振动频率随声

压增大而减小。超声声压增大使微泡振动过程中的最大振动幅度增加, 加剧了微泡振动过程中的非对称性。微泡振动幅度的显著增大使血管变形程度增加, 从而增大血管壁的周向应力。

2.2 血管属性的影响

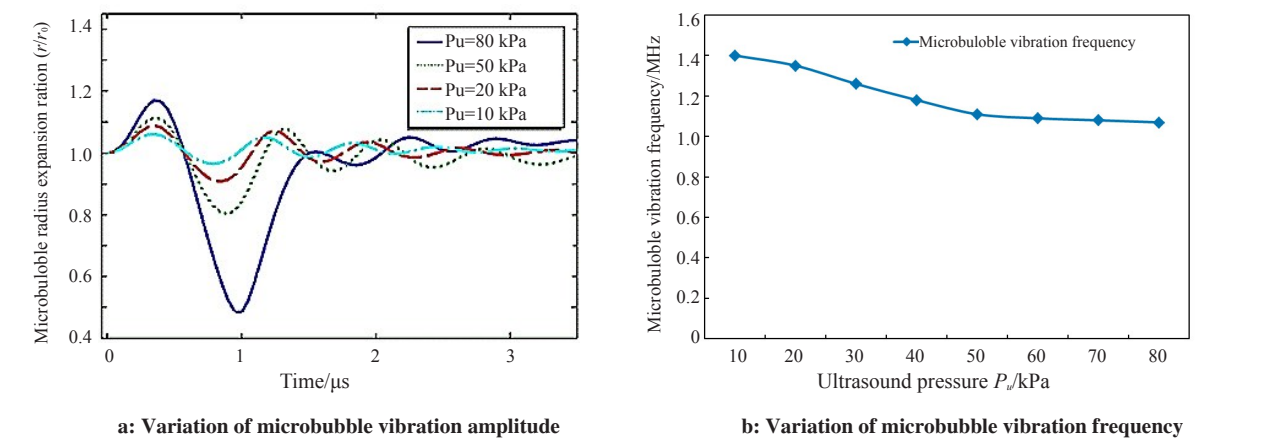


图3 超声声压对微泡振动的影响

Fig.3 Effect of ultrasound pressure on microbubble oscillation

主要探讨了血管长度在80~150 μm ,管径在4~6 μm 范围变化时对微泡振动的影响,图4a中,血管长度增加,对微泡的限制作用增强,因足够的长度缓解了沿血管轴向传播的振动对微泡的二次激励,使得微泡振幅减小,微泡振频与血管长度近似成正比。图4b中,血

管内径增加,微泡振动过程中受血管壁的限制作用减小,微泡的振动幅度增加。微泡振频与微血管内径成近似反比,与Doinikov等^[16]通过高速相机进行离体实验的观察结果一致。

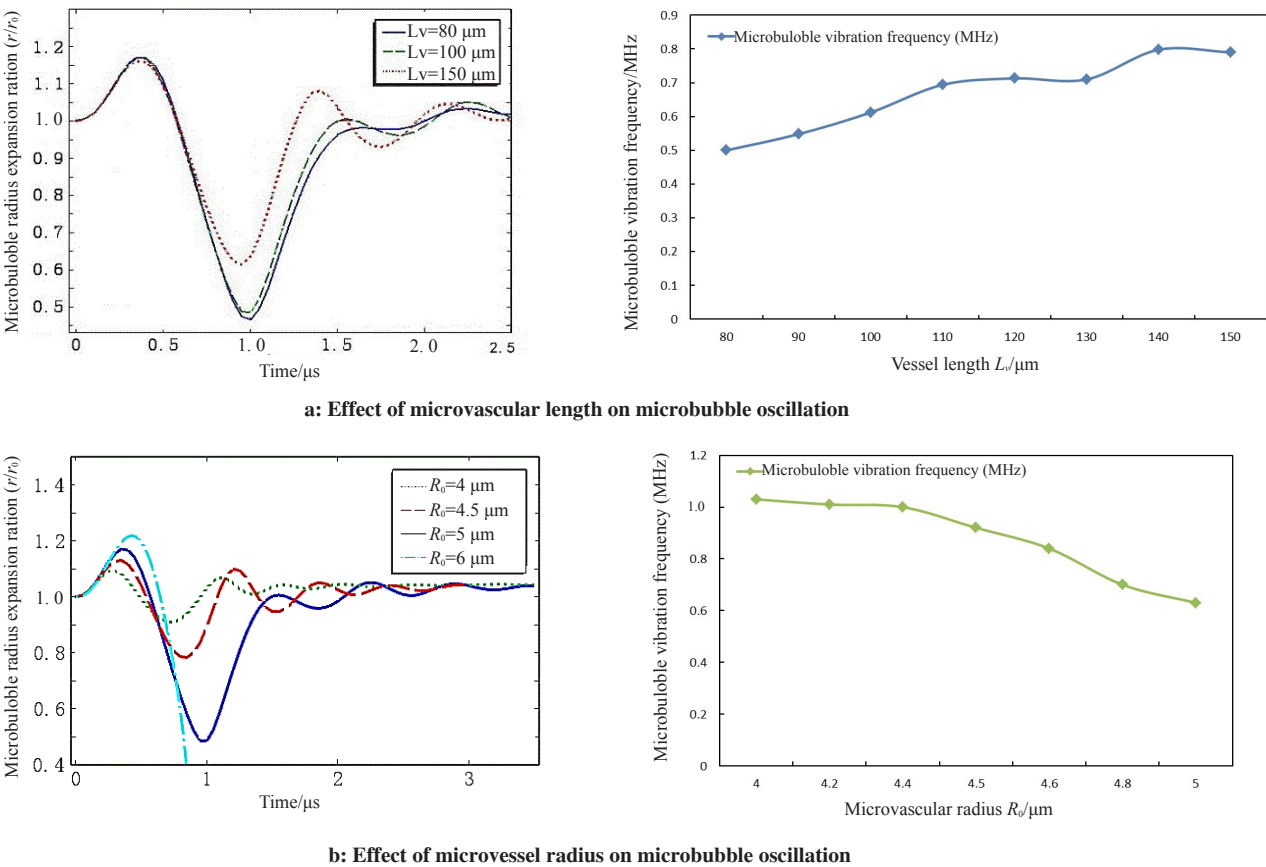


图4 微血管尺寸(长度、内径)对微泡振动的影响

Fig.4 Effect of microvessel size (length, radius) on microbubble oscillation

2.3 气体多方指数的影响

微泡内气体多方指数是一个无量纲参数,超声

激励微泡过程中,由于声能的作用会导致微泡温度变化,我们研究多方指数在0.5~3.0 范围变化对微泡

振动的影响。由方程(2)可知,气体多方指数的改变会影响微泡内部压力的变化,气体多方指数的增大,微泡振动趋于平衡的时间缩短,微泡振动频率增大,从图5b中可知,微泡振动频率与气体多方指数近似线性正相关。气体多方指数的增大,微泡振动的剧烈程度减弱,因此,微泡最大振动速度减小,由于微泡振动过程趋于平衡的时间缩短,微泡的最大振动幅度减小,微泡非线性变形程度减小。在气体多方

指数 $k=0.5$ 时,微泡的最大变形率达12%。由于微泡和血管之间是双向耦合,血管壁的最大振动幅度会随微泡最大振动幅度减小而减小,因此血管壁的最大应力随气体多方指数的增大而降低。通过分析微泡内部气体多方指数变化对微泡振动的影响,可以有效指导超声微泡制备过程中内部包裹气体的选择,对微泡的临床应用及靶向药物输送有重要价值。

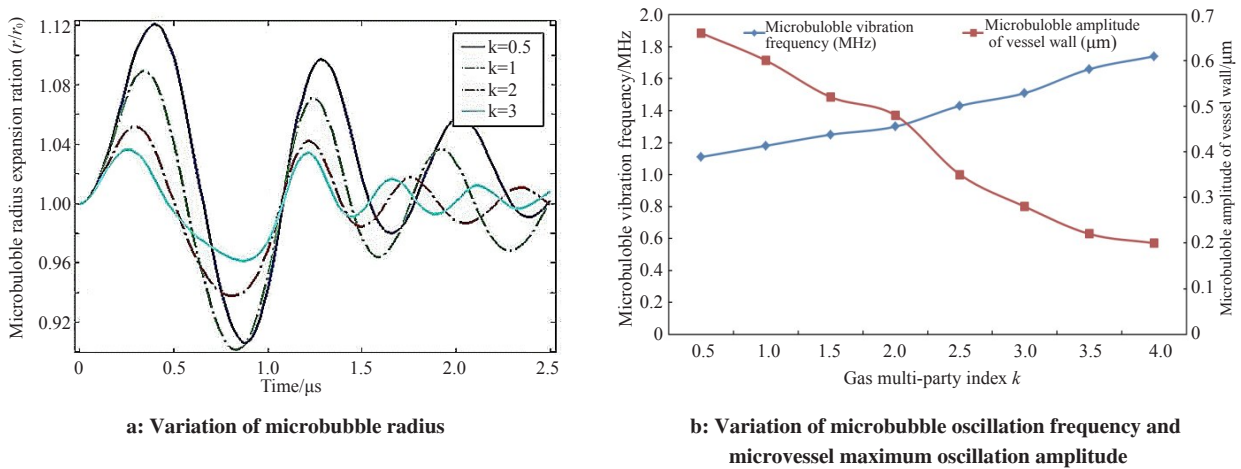


图5 微泡内气体多方指数变化对微泡振动的影响
Fig 5 Effect of gas polytropic index on microbubble oscillation

2.4 血液动力粘度的影响

探讨血液动力粘度在 0.001~0.008 Pa·s 变化时,对微泡振动的影响进行仿真。结果表明,血液动力粘度增加,微血管中微泡振动受到的阻尼作用随之增加,微泡振动频率减小,微泡的最大振动速度减

小,微泡的扩张和收缩趋于稳定的时间缩短,微泡的最大振动幅度降低(图6)。由于血管和微泡之间是双向耦合的过程,所以微血管的最大振动幅度随微泡振动幅度的减小而减小,导致血管的形变程度减弱,血管壁的最大应力亦因之减小。

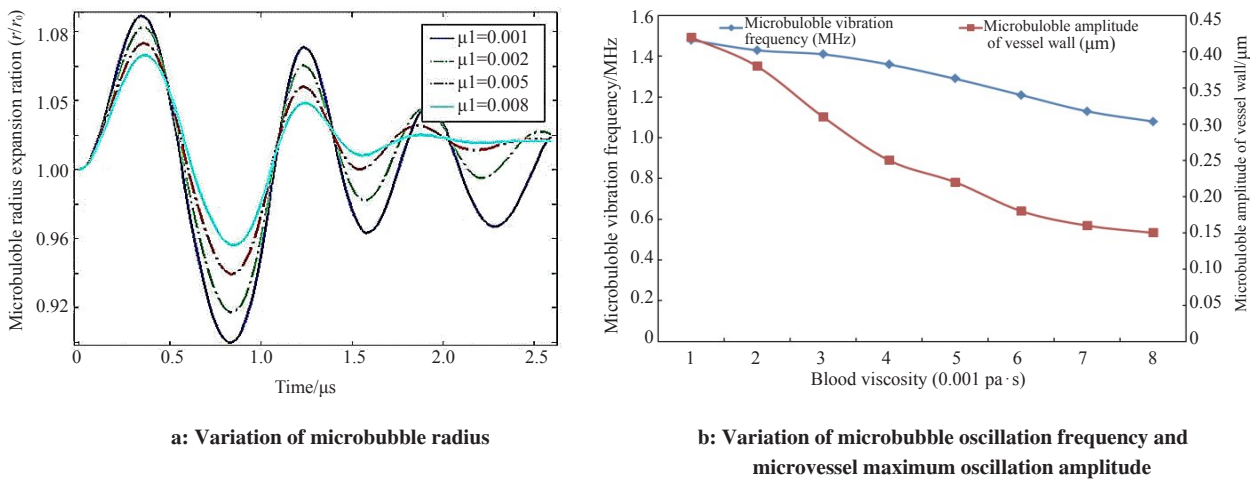


图6 血液动力粘度变化对微泡振动的影响
Fig.6 Effect of dynamic viscosity of blood on microbubble oscillation

3 结 论

通过构建激励超声、微泡与血管这三者间的耦合模型,分析了超声声压、血管长度、血管半径、血液动力粘度以及气体多方指数对微泡振动的影响。仿真结果表明,微血管中微泡在超声激励下的扩张和收缩振动会使管壁产生相应的形态变化。在激励超声声压为 50 kPa,中心频率为 1 MHz 时,微泡在收缩过程中在血管壁上产生的应力最大可达 0.41 MPa,可见,微泡收缩也是导致血管内皮细胞受损及血管破裂的一个重要因素。研究结果对微泡制备、安全性评估、引导超声微泡治疗、管壁弹性测定等都有重要的理论指导意义。

【参考文献】

- [1] LI Q, MATULA T J, TU J, et al. Modeling complicated rheological behaviors in encapsulating shells of lipid-coated microbubbles accounting for nonlinear changes of both shell viscosity and elasticity[J]. *Phys Med Biol*, 2013, 58(4): 985-998.
- [2] MARTYNOV S, STRIDE E, SAFFARI N. The natural frequencies of microbubble oscillation in elastic vessels[J]. *J Acoust Soc Am*, 2009, 126(6): 2963-2972.
- [3] SKACHKOV I, LUAN Y, VAN DER STEEN A F, et al. Targeted microbubble mediated sonoporation of endothelial cells *in vivo*[J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2014, 61(10): 1661-1667.
- [4] CHEN H, KREIDER W, BRAYMAN A A, et al. Blood vessel deformations on microsecond time scales by ultrasonic cavitation [J]. *Phys Rev Lett*, 2011, 106(3): 034301.
- [5] QIN S, FERRARA K W. The natural frequency of nonlinear oscillation of ultrasound contrast agents in microvessels [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2007, 33(7): 1140-1148.
- [6] MORGAN K E, ALLEN J S, DAYTON P A, et al. Experimental and theoretical evaluation of microbubble behavior: effect of transmitted phase and bubble size [J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2000, 47(6): 1494-1509.
- [7] ALLEN J S, MAY D J, FERRARA K W. Dynamics of therapeutic ultrasound contrast agents [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2002, 28(6): 805-816.
- [8] HU Y T, QIN S, HU T, et al. Asymmetric oscillation of cavitation bubbles in a microvessel and its implications upon mechanisms of clinical vessel injury in shock-wave lithotripsy [J]. *Int J Nonlin Mech*, 2005, 40(2-3): 341-350.
- [9] SASSAROLI E, HYNYNEN K. Forced linear oscillations of microbubbles in blood capillaries [J]. *J Acoust Soc Am*, 2004, 115(6): 3235-3243.
- [10] VANBAVEL E. Effects of shear stress on endothelial cells: possible relevance for ultrasound applications [J]. *Prog Biophys Mol Bio*, 2007, 93(1-3): 374-383.
- [11] CHAPPELL J C, SONG J, KLIBANOV A L, et al. Ultrasonic microbubble destruction stimulates therapeutic arteriogenesis *via* the CD18-dependent recruitment of bone marrow-derived cells [J]. *Arterioscl Throm Vas*, 2008, 28(6): 1117-1122.
- [12] QIN S, FERRARA K W. Acoustic response of compliant microvessels containing ultrasound contrast agents [J]. *Phys Med Biol*, 2006, 51(20): 5065-5088.
- [13] SHEN Y, WANG T, CHIN C, et al. Interaction between microbubble and elastic microvessel in low frequency ultrasound field using finite element method [J]. *Chinese Sci Bull*, 2013, 58(3): 291-298.
- [14] CHEN C Y, GU Y Y, TU J, et al. Microbubble oscillating in a microvessel filled with viscous fluid: a finite element modeling study [J]. *Ultrasonics*, 2016, 66: 54-64.
- [15] HOSSEINKHAH N, CHEN H, MATULA T J, et al. Mechanisms of microbubble-vessel interactions and induced stresses: a numerical study [J]. *J Acoust Soc Am*, 2013, 134(3): 1875-1885.
- [16] DOINIKOV A A, BOUAKAZ A. Ultrasonically induced dynamics of a contrast agent microbubble between two parallel elastic walls [J]. *Phys Med Biol*, 2013, 58(19): 6797-6814.

(编辑:谭斯允)