

离体组织声学特性对高强度聚焦超声剂量学预测的影响

刘欢, 刘继辉, 李发琪, 刘雅璐, 郭成斌

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重点实验室/重庆市微创医学协同创新中心, 重庆 400016

【摘要】应用高强度聚焦超声(HIFU)进行临床治疗时,主要依赖于有经验的医生主观确定辐照剂量。术前剂量投放预测一直是一个亟待解决的难题,但如果能准确预测温升变化,建立可靠的温度变化理论模型,将有助于为临床医生提供一定参考。本研究分别从声速、声衰减随温度变化的两个角度,介绍生物组织声学特性发生变化的原因,总结前人实验测得的组织声学特性的相关数据,分析离体牛肝组织声速、声衰减随温升的变化模型。在HIFU治疗中考虑靶区组织的声学特性变化,可为进一步修正HIFU剂量预测的理论模型提供一定理论依据。

【关键词】高强度聚焦超声;离体牛肝组织;声速;声衰减;温升

【中图分类号】R319;TB551

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2019)04-0470-04

Effect of *in vitro* tissue acoustic properties on dose prediction of high intensity focused ultrasound

LIU Huan, LIU Jihui, LI Faqi, LIU Yalu, GUO Chengbin

School of Biomedical Engineering of Chongqing Medical University/State Key Laboratory of Ultrasound Engineering in Medicine Co-founded by Chongqing and the Ministry of Science and Technology/Chongqing Collaborative Innovation Center for Minimally-invasive and Noninvasive Medicine, Chongqing 400016, China

Abstract: At present, using high intensity focused ultrasound (HIFU) for clinical treatment mainly relies on experienced doctors to subjectively determine the irradiation dose. Preoperative dose prediction has always been an urgent problem to be solved. Accurately predicting the change of temperature rise rate and establishing a reliable theoretical model of temperature change could provide some reference for clinicians. Herein the reasons for the change in acoustic characteristics of biological tissues are introduced from two perspectives, namely acoustic velocity and sound attenuation changing with temperature. The relevant data of tissue acoustic characteristics measured by previous experiments are summarized, and the variation models of sound velocity and sound attenuation in *in vitro* bovine tissue changing with temperature rise are analyzed. The consideration of acoustic characteristics of target tissue in HIFU treatment provides a theoretical basis for the further modification of the theoretical model of HIFU dose prediction.

Keywords: high intensity focused ultrasound; *in vitro* bovine tissue; sound velocity; sound attenuation; temperature rise

前言

近年来高强度聚焦超声(High Intensity Focused Ultrasound, HIFU)手术的应用越来越广泛,已被应用于子宫肌瘤、前列腺癌、肝癌、胰腺癌、乳腺癌等恶性实体肿瘤的临床治疗^[1]。聚焦超声的主要作用机制是将体外低强度超声能量汇聚到体内靶区组织,

使其在较短时间内产生高温高热,从而使靶区组织瞬时温升到65℃以上,达到消融目标组织的目的^[2]。HIFU治疗的目的是消融靶区组织,组织受热导致的蛋白质变性和凝结必然会涉及组织性质的改变,使输入的声波波前失真,影响HIFU治疗声场和温场的分布,组织蛋白质的变化可能会引起弹性变化和耗散过程中的变化,从而改变吸收。

有证据表明组织损伤形成过程中声学吸收和衰减都发生变化^[3]。Clarke等^[4]研究蛋白质凝固对声衰减的影响,发现在加热过程中,衰减系数会发生变化。鉴于此原因,对组织的主要物理过程和相关物理特性(包括声吸收、声速和衰减)较好的理解及量化在超声治疗中的作用是不可忽略的^[5]。因此,需要

【收稿日期】2018-11-28

【基金项目】国家自然科学基金(11574039);重庆市前沿与应用基础研究计划一般项目(csc2017jcyjB0218)

【作者简介】刘欢,在读硕士,研究方向:超声医学,E-mail: hannah9489@163.com

【通信作者】李发琪,教授,博士生导师,E-mail: lifaqq70@163.com

在HIFU治疗过程中,建立组织声学特性(声速、声衰减)随温度变化的模型,该模型可以作为在特定的治疗条件下组织声学特性参数变化选择的相关依据。本研究分别从声速和声衰减与温度的变化关系这两个方面阐述HIFU治疗过程中,组织声学特性的变化规律,以期HIFU治疗剂量学预测提供参考依据。

1 组织声学特性变化的理论依据

在聚焦超声的实际应用中,通过吸收高强度聚焦的超声波束来加热靶区组织,局部温升速率由声束强度和组织声学特性决定:超声吸收和衰减系数、比热和组织密度等。由于聚焦超声的目的是病变的产生,必然会涉及组织特性的改变,在给定时间观察到的组织变化程度是时间-温度的函数。组织蛋白质的变化可能会引起弹性变化和耗散过程中的变化,从而改变吸收和衰减特性。

对于整个组织的变性,可能涉及几种蛋白质的变化,每种都有其自身的温度依赖性,观察到的变化由相应速率常数 k 控制^[6]。在最低温度下产生凝结的蛋白质占主导地位,这些变化近似遵循指数行为^[4]:

$$dC_1(t)/dt = -k_1 C_1(t) = -C_1(t)/\tau_1 \quad (1)$$

$$C_1(t) = C_1(0) \exp(-t/\tau_1) \quad (2)$$

$$dC_2(t)/dt = k_1 C_1(t) = C_1(t)/\tau_1 \quad (3)$$

$$C_2(t) = C_1(0) [1 - \exp(-t/\tau_1)] \quad (4)$$

其中, $C_1(0)$ 为加热前初始蛋白质浓度; $C_1(t)$ 为初始未变性蛋白质随时间 t 的函数; $C_2(t)$ 为加热后的产物浓度随时间 t 的函数; k_1 为变化的速率常数,通过实验中温度变化决定; τ 为时间常数, $\tau = k^{-1}$ 。假设:蛋白质浓度 $C_1(t)$ 、 $C_2(t)$ 对衰减做出贡献为 $a_1 C_1(t)$ 、 $a_2 C_2(t)$ 。随着辐照开始,净衰减量 $a_1 C_1(0) \rightarrow a_1 C_1(t) + a_2 C_2(t)$; 如果 $a_2 C_2(t) > (<) a_1 C_1(t)$, 衰减相应增加或减少; 如果只是 $C_1 \rightarrow C_2$, 变化自加热开始时立即开始, 并且当 C_1 全部变为 C_2 时, 将渐进接近最大值或饱和值 $a_2 C_1(0)$ 。

对于相应的速率常数,目前描述速率常数相关性的模型主要有两个,即热效应剂量模型 CEM43 °C^[7] 和 Arrhenius 热损伤模型^[8], 均为加热过程中时间-温度的复杂函数。这两种模型已被证实可以准确预测体内热损伤。

(1) Arrhenius 热损伤模型为:

$$\Omega(t) = \int_0^t A \exp[-\Delta E/RT(t)] d\tau \quad (5)$$

其中, ΔE 是反应的激发能; T 是绝对温度; R 是普适气体常数; A 是频率因子。依据经验确定的值, 温度

依赖性弱。

(2) 热剂量模型 CEM43 °C 确定速率常数为:

$$t_{43} = \int_0^t R^{(43^\circ\text{C}-T(\tau))} d\tau, \quad \begin{cases} R = 0.25, & T < 43^\circ\text{C} \\ R = 0.5, & T \geq 43^\circ\text{C} \end{cases} \quad (6)$$

其中, $T(\tau)$ 是达到细胞坏死的温度 T 的时间; t_{43} 表示在温度 $T = 43^\circ\text{C}$ 下产生坏死所需要的时间; R 为根据经验确定的常数。

相应的速率常数以及不同最终产物声衰减的有效性可估计实际损伤短时间内发生的变化。速率常数相关性模型常采用等效热剂量模型 CEM43 °C^[9]。衰减增加的初始速率足够慢以至于病变形成可能不受这些变化的影响,但是在蛋白质变性开始后,变化可能很快。Cameron^[10]和 Goss 等^[11]仔细研究了组织衰减相关系数 α , 随着温度的升高和 HIFU 热消融的进行,大部分软组织的衰减系数随之增加,可作为组织声学特性发生变化的一个依据。

2 离体肝组织声速、声衰减系数测量

超声在生物组织中传播,声波能量会发生衰减,主要是由于组织对声波的吸收和散射作用。声散源于组织的声学特性不均匀,从而导致声波入射方向的能量损失;声吸收源于组织的粘滞作用将声波的机械能转化为组织的热能,也是超声热疗的主要机制。声衰减系数表征了 1 MHz 的超声波作用于特定生物组织在 1 cm 的传播距离声能量的衰减量,衰减系数 α 的单位为 $\text{Np} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{MHz}^{-1}$ 。

不同研究测得的声衰减系数存在一定差异(表 1)。为了选取常温下,合适的初始声速及声衰减系数参数,前人已经做了较多的相关研究,此部分主要对文献中关于声速、声衰减的测量数据做一个简要的文献调研。调研结果显示,离体组织室温下超声声速基本稳定,均值为 $(1\,587.67 \pm 8.14) \text{ m/s}$ 。而测量的组织声衰减受频率影响,且随着超声频率增加,衰减系数增大;对于 1 MHz 的超声波,室温下测得的离体组织的衰减系数范围为 5.4~23.0 Np/m,波动较大。因此,本研究讨论的声衰减随温度变化模型的室温初始衰减系数选择为平均值 8.95 Np/m。

3 组织声学特性随温度变化的模型

组织声学衰减的温度-时间依赖性的表征对于优化微创热疗治疗的性能和潜在监测至关重要。对于软组织,声衰减随着加热可增加到其标称值的 2~3 倍。Zderic 等^[28]观察到在生物组织中, HIFU 治疗组织中的衰减系数高于未治疗组织中的衰减系数。Damianou 等^[9]测量加热过程中的超声衰减和吸收系

表1 声速、声衰减随温度变化的实验数据
Tab.1 Experimental data of sound velocity and sound
attenuation changing with temperature

编号	参考文献	温度/℃	频率/MHz	声速/m·s ⁻¹	声衰减/Np·m ⁻¹
1	Frizzell 等 ^[12]	25	1.0		5.4
			1.8		9.7
			3.3		17.0
2	Marcus 等 ^[13]	22	2.1		12.0
3	Hasenfratz ^[14]	25	1.0		7.9
			1.6		13.0
			2.0		21.0
4	Hueter 等 ^[15]	15	1.5		7.0
			4.5		28.0
5	Parmar 等 ^[16]	22	5.0		46.2
6	Bamber 等 ^[17]	37	1.0	1 597	23.0
7	冯若, 等 ^[18]	37	1.0		11.2
			3.0		31.0
8	Morris 等 ^[19]	28~40	1.7		12.0
9	Tyréus 等 ^[20]	35	1.0		5.4
10	Damianou 等 ^[9]	45	4.0		4.0
11	Morris 等 ^[21]	24	1.0		10.0
			2.4		19.0
			3.5		28.0
12	Pohlhammer 等 ^[22]	22~25	1.4		6.9
			4.1		26.8
13	Jackson 等 ^[23]	37	1.0		5.5
14	Techavipoo 等 ^[24]	30	5.0	1 584	41.0
15	Dong 等 ^[25]	25	1.0		6.1
16	Choi 等 ^[26]	35	1.0	1 582	6.5
			2.0		11.0
			3.0		16.2
			4.0		24.6
17	Zagzebski 等 ^[27]	28	1.0		8.6

数,指出声衰减随着热剂量和温度的对数线性增加,直到在基础温度下达到其值约2倍的值,进一步加热,声衰减不再增加。Parmar 等^[16]使用超声传输成像系统监测热疗后组织衰减变化情况,在加热到75℃时,离体肝组织中的衰减增加了2.4倍。Garnier 等^[29]对不同组织的衰减系数曲线进行了测量,并进行了多项式逼近,发现在70℃时,衰减系数达到

45℃的2.5倍后不再变化。Zagzebski 等^[27]通过定量超声提供从频率相关的反向散射信号得到组织的衰减,治疗后的平均后向散射系数比正常组高3倍。Prakash 等^[30]研究了组织声学衰减的热依赖变化的耦合模型,表明动态声学衰减与等效热剂量的对数呈线性增长关系,且达到初始衰减的2倍后不再变化,这种温度依赖性为HIFU治疗监控提供了一种可能性。本研究根据上述文献将组织的声速、声衰减系数随温度的变化情况,总结出一个变化模型,具体描述如图1所示。

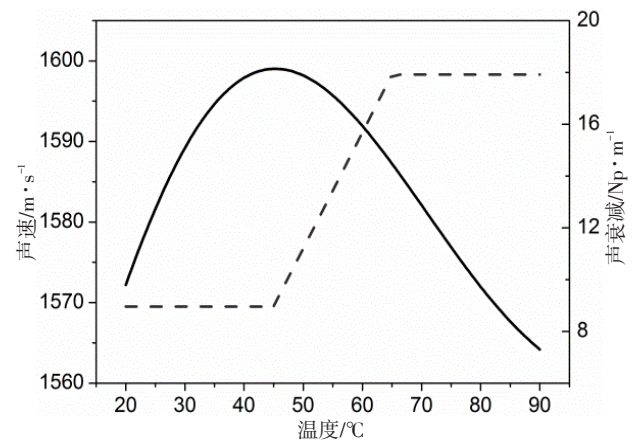


图1 声速、声衰减随组织温度变化规律
Fig.1 Sound velocity and sound attenuation varying with temperature

许多研究在消融过程中使用恒定的组织声学衰减和吸收系数^[31],对于固定的功率和时间,由于降低声穿透,与除加热期间衰减增加的模型相比,消融尺寸更小。组织的导热率随着温度而增加;在超过80℃C的温度下,组织的热导率比在37℃时其标称值增加高达20%^[32]。对于固定的功率和时间,由于降低了声学穿透,相比与不考虑衰减增加的模型,衰减动态变化的模型预测了较小的消融区尺寸。

4 总结与展望

HIFU的临床应用中,HIFU剂量投放问题一直是一个十分重要的问题。传统的剂量预测使用恒定的组织衰减和声速进行理论模拟,与实际相比,消融尺寸更小,有可能产生过度治疗的风险,不利于治疗的安全性。本研究考虑了组织声学特性随温度的变化,分别从组织声速和声衰减这两个方面着手,得到最佳的声速和声衰减随温度变化的模型,在HIFU剂量预测中考虑靶区组织的声学特性的变化,使理论模拟更接近临床实际应用情况,为临床医生的剂量投放提供一个理论参考。

【参考文献】

- [1] HILL C R, HAAR G R. High intensity focused ultrasound-potential for cancer treatment[J]. Brit J Radiol, 1995, 68(816): 1296.
- [2] HAAR G T. Principles of high-intensity focused ultrasound[M]. New York: Springer, 2011.
- [3] TER H G. Ultrasound focal beam surgery[J]. Ultrasound Med Biol, 1995, 21(9): 1089.
- [4] CLARKE R L, BUSH N L, HAAR G R. The changes in acoustic attenuation due to *in vitro* heating[J]. Ultrasound Med Biol, 2003, 29(1): 127-135.
- [5] CONNOR C W, HYNENEN K. 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.
- [6] PEARCE J, THOMSEN S. Rate process analysis of thermal damage[M]. New York: Springer, 1995.
- [7] SAPARETO S A, DEWEY W C. Thermal dose determination in cancer therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1984, 10(6): 787.
- [8] HENRIQUES F C. Studies of thermal injury; the predictability and the significance of thermally induced rate processes leading to irreversible epidermal injury[J]. Arch Pathol, 1947, 43(5): 489.
- [9] DAMIANOU C A, SANGHVI N T, FRY F J, et al. Dependence of ultrasonic attenuation and absorption in dog soft tissues on temperature and thermal dose[J]. J Acoust Soc Am, 1997, 102(1): 628-634.
- [10] CAMERON J. Physical properties of tissue: a comprehensive reference book[J]. Med Phys, 1991, 18(4): 832.
- [11] GOSS S A, JOHNSTON R L, DUNN F. Compilation of empirical ultrasonic properties of mammalian tissues. II[J]. J Acoust Soc Am, 1980, 68(1): 93-108.
- [12] FRIZZELL L A, CARSTENSEN E L. Shear properties of mammalian tissues at low megahertz frequencies[J]. J Acoust Soc Am, 1976, 60(6): 1409-1411.
- [13] MARCUS P W, CARSTENSEN E L. Problems with absorption measurements of inhomogeneous solids[J]. J Acoust Soc Am, 1975, 58(6): 1334-1335.
- [14] HASENFRATZ G. Experimental studies on the display of the optic nerve[M]. New York: Springer, 1987: 587-602.
- [15] HUETER F G, GIBBONS R J, SHAW J C, et al. Comparison of *in vivo* and *in vitro* techniques in ruminology studies[J]. J Dairy Sci, 1958, 41(5): 651-661.
- [16] PARMAR N, KOLIOS M C. An investigation of the use of transmission ultrasound to measure acoustic attenuation changes in thermal therapy[J]. Med Biol Eng Comput, 2006, 44(7): 583-591.
- [17] BAMBER J C, HILL C R. Ultrasonic attenuation and propagation speed in mammalian tissues as a function of temperature [J]. Ultrasound Med Biol, 1979, 5(2): 149-157.
- [18] 冯若, 陈兆华, 朱正亚. 猪的新鲜离体软组织的超声衰减和速度[J]. 声学学报, 1985, 10(5): 23-30.
FENG R, CHEN Z H, ZHU Z Y. Ultrasonic attenuation and velocity in fresh soft tissues of pig *in vitro*[J]. Acta Acustica, 1985, 10(5): 23-30.
- [19] MORRIS H, RIVENS I, SHAW A, et al. Investigation of the viscous heating artefact arising from the use of thermocouples in a focused ultrasound field[J]. Phys Med Biol, 2008, 53(17): 4759-4776.
- [20] TYRÉUS P D, DIEDERICH C. Two-dimensional acoustic attenuation mapping of high-temperature interstitial ultrasound lesions[J]. Phys Med Biol, 2004, 49(4): 533-546.
- [21] MORRIS H, RIVENS I, SHAW A, et al. Measurement of acoustic attenuation and absorption coefficients using thermometry [C]. International Symposium on Therapeutic Ultrasound, 2007: 138-143.
- [22] POHLHAMMER J D. Phase insensitive ultrasonic attenuation coefficient determination of fresh bovine liver over an extended frequency range[J]. Med Phys, 1981, 8(5): 692-694.
- [23] JACKSON E J, CLEVELAND R O. Nonlinear acoustic properties of *ex vivo* bovine liver and the effects of temperature and denaturation[J]. Phys Med Biol, 2014, 59(12): 3223-3238.
- [24] 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.
- [25] DONG B W, WANG M, XIE K, et al. *In vivo* measurements of frequency-dependent attenuation in tumors of the liver[J]. J Clin Ultrasound, 2010, 22(3): 167-174.
- [26] CHOI M J, GUNTUR S R, LEE J M, et al. Changes in ultrasonic properties of liver tissue *in vitro* during heating-cooling cycle concomitant with thermal coagulation [J]. Ultrasound Med Biol, 2011, 37(12): 2000-2012.
- [27] ZAGZEBSKI J A, ROSADOMENDEZ I M, NASIEF H G, et al. Quantitative ultrasound: enhancing diagnosis using estimates of acoustic attenuation and backscatter[C]. AIP Conference Proceedings, 2016, 1747: 206-248.
- [28] ZDERIC V, KESHAVARZI A, ANDREW M A, et al. Attenuation of porcine tissues *in vivo* after high-intensity ultrasound treatment[J]. Ultrasound Med Biol, 2004, 30(1): 61-66.
- [29] GARNIER C, LAFON C, DILLENSEGER J L. 3-d modeling of the thermal coagulation necrosis induced by an interstitial ultrasonic transducer[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2008, 55(2): 833-837.
- [30] PRAKASH P, DIEDERICH C J. Considerations for theoretical modelling of thermal ablation with catheter-based ultrasonic sources: implications for treatment planning, monitoring and control[J]. Int J Hyperthermia, 2012, 28(1): 69.
- [31] SINELNIKOV Y D, FJELD T, SAPOZHNIKOV O A. The mechanism of lesion formation by focused ultrasound ablation catheter for treatment of atrial fibrillation[J]. Acoust Phys, 2009, 55(4-5): 647-656.
- [32] BHATTACHARYA A, MAHAJAN R L. Temperature dependence of thermal conductivity of biological tissues[J]. Physiol Meas, 2003, 24(3): 769.

(编辑:谭斯允)