

磁感应热疗作用于胰腺癌模型热场分布

张恒, 逯迈

兰州交通大学光电技术与智能控制教育部重点实验室, 甘肃 兰州 730070

【摘要】为了对磁感应热疗作用于胰腺导管腺癌时的效果进行研究,根据真实的人体数据构建三维的人体腹部、胰腺、胰腺导管和肿瘤模型,采取亥姆霍兹线圈用作产生交变磁场的热疗装置。在有限元仿真分析软件COMSOL中进行电磁与传热模块的耦合后,得到磁感应热疗作用于胰腺导管腺癌时的磁场和温度场的仿真结果。结果表明,治疗区域的空间磁场分布均匀,温度场分布满足热疗需要。胰腺导管腺癌在进行磁感应热疗时,肿瘤组织的温度可以迅速升高,达到42℃以上,而周围正常组织升温不显著。此外,研究还证实了胰腺导管周围存在的大血管、磁流体溢出等因素对热疗的疗效没有太大的影响,仿真结果能够为胰腺导管腺癌的磁感应热疗临床实践提供参考。

【关键词】胰腺导管腺癌;磁感应热疗;有限元分析;磁介质

【中图分类号】R318;R735.9

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2023)11-1408-10

Thermal field distribution of pancreatic cancer model treated with magnetic induction hyperthermia

ZHANG Heng, LU Mai

Key Laboratory of Optoelectronic Technology and Intelligent Control of Ministry of Education, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou 730070, China

Abstract: The effect of magnetic induction hyperthermia on pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is analyzed using a three-dimensional model of human abdomen, pancreas, pancreatic duct and tumor constructed based on real human data, and a Helmholtz coil is used as a hyperthermia device to generate alternating magnetic fields. The simulation results of magnetic field and temperature field of magnetic induction hyperthermia acting on PDAC are obtained after coupling electromagnetic and heat transfer modules in the finite element calculation and analysis software COMSOL. The results reveal that the spatial distribution of the magnetic field in the treatment area is relatively uniform, and that the temperature field distribution can provide the optimal temperature for hyperthermia. When magnetic induction hyperthermia is performed for PDAC, the temperature of the tumor tissue can rise rapidly to over 42℃, while the surrounding normal tissue does not heat up remarkably. In addition, the study also confirms that the factors such as the existence of large blood vessels near the pancreatic ducts and magnetic fluid overflow have trivial effects on the efficacy of hyperthermia treatment. The simulation results can be a reference for the clinical implementation of magnetic induction hyperthermia for PDAC.

Keywords: pancreatic ductal adenocarcinoma; magnetic fluid hyperthermia; finite element analysis; magnetic medium

前言

胰腺癌是人类最常见的消化系统恶性肿瘤,其存活率是癌症中最低的。由于病人在癌症早期并无症状,因此在被诊断时大都已经是中晚期,并且对化

疗、放疗等传统疗法有很强的抵抗力,这就造成了患病率和致死率在不断增加,5年存活率只有2.9%^[1-2]。胰腺导管腺癌是一种生长在胰腺导管上皮细胞中的恶性肿瘤,在胰腺恶性肿瘤中占比超过90%^[3]。胰腺癌的常规治疗方法包括手术切除、射频消融、细胞毒性药物输送等,尽管手术是唯一能为这种疾病患者提供长期生存前景的治疗方法,但由于癌症发展得很快,且无明显症状,因此确诊时大多已是晚期,可以进行手术的仅占10%。此外,肿瘤切除患者的5年生存率仍然只有15%~20%^[4]。射频消融在多种肿瘤中已经得到了广泛的应用,它可以用高温加热的方式,使癌细胞凝固性凋亡,但易导致胰管壁损伤,引

【收稿日期】2023-07-05

【基金项目】国家自然科学基金(51567015, 51867014)

【作者简介】张恒,硕士,研究方向:磁感应热疗, E-mail: zhangheng0921@126.com

【通信作者】逯迈,博士,教授,博士生导师,研究方向:生物医学电磁学、电磁暴露安全评估, E-mail: mai.lu@hotmail.com

起更重度的副作用^[5]。临床上将抗肿瘤药物输送到肿瘤组织中以杀死肿瘤细胞,然而由于胰管中的肿瘤附近致密纤维组织的广泛生长,药物输送受损,并且药物输送过程中的微环境损伤可能会导致胰腺肿瘤的固有化学耐药性^[6]。Lafond等^[7]总结了临床应用高强度聚焦超声热疗的方法来治疗胰腺导管腺癌的研究,利用超声波的聚焦将能量集中在肿瘤区域进行局部热疗,从而产生凝固性坏死作用,但会造成应用部位的皮肤烧伤和超声波束路径上的骨坏死以及胆道梗阻。Kok等^[8]使用射频局部相控阵加热系统对两位局部晚期胰腺癌症患者进行热疗,但由于胰腺肿瘤位置过深,使用定位探头测温十分困难,导致温度控制不够准确,容易对健康组织造成伤害。

在癌症的替代疗法中,磁感应热疗在近几年逐渐被应用于临床研究,它采取了肿瘤细胞比健康细胞对热的抵抗能力较差这一特点,向肿瘤中注射或植入一种纳米级的磁性介质,然后向靶区施加交变的外部磁场,在外部交变磁场的影响下,磁性介质会产生热量,升温到42℃以上并持续一定的时间,从而在不损害周围正常组织的情况下诱导肿瘤细胞凋亡^[9]。1972年,Overgaard等^[10]研究表明40℃~44℃可消灭任何肿瘤细胞,而对正常组织的损害不大,但当温度大于45℃时,会对正常组织造成损伤。磁感应热疗的定义是Gilchrist等^[11]在1957年首先诠释的,其优点在于健康有效、生物相容性优良、特异性强和毒性反应弱。1994年,Stauffer等^[12]设计了多种用于临床热疗的加热线圈,研究了每个线圈的磁场分布,提供了用于多种位置癌症的加热线圈的指标。2004年,Gneveckow等^[13]开发出可用于临床试验的肿瘤磁感应热疗设备。唐劲天等^[14]研发出国内第一台磁感应热疗设备,并成功地进行临床试验。Engelmann等^[15]报道了胰腺导管腺癌特异性抗体可以增强肿瘤细胞吸收磁流体的能力,分析了不同磁流体浓度对人类胰腺肿瘤细胞热疗效果的影响,确定肿瘤个体化治疗的时间和温度范围。

由于胰腺导管腺癌的肿瘤部位比较深,因此需要对其进行加热,加热的范围和温度要进行严格的控制,以免对其周边正常的胰管组织造成不可逆转的破坏。因此,本研究将基于磁感应热疗具有良好的热均匀性、温热治疗、参数可调可控等优点,通过合理的磁场设计,获得更准确的治疗区域温度场的分布。考虑了加热过程中的特殊情况,分析其疗效和安全性。本研究可为进一步开展基于磁感应热疗的胰腺导管腺癌临床研究奠定理论基础,同时也将进一步提升磁感应热疗的稳定性和无害性。

1 理论与方法

磁感应热疗利用磁性颗粒在交替磁化过程中吸取能量并将其转变为热能消耗的原理实现。能量的转化取决于磁性材料的磁化过程,而目标点的实际温度升高则受到局部的血液循环、周围介质的导热系数和比热容等因素的影响。超顺磁性纳米颗粒由于其尺寸小、易于注射、发热稳定、靶向性高、可实现均匀加热等优点,在磁感应热疗中得到广泛应用。在交变磁场内部,超顺磁性纳米颗粒所生成的热量由弛豫损耗机制决定,其中包括尼尔弛豫效应和布朗弛豫效应^[16]。尼尔弛豫是指颗粒内各个磁矩旋转所产生的能量损耗导致的加热。布朗弛豫指的是磁矩与外部施加的磁场对准过程中,由粒子物理旋转所产生的热量。布朗弛豫时间 τ_B 为:

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{k_b T}, V_H = \left(1 + \frac{\delta}{R}\right)^3 V \quad (1)$$

其中, η 为磁流体的粘滞系数,单位 $\text{kg}/(\text{m}\cdot\text{s})$; $k_b=1.38\times 10^{-23}$ 为玻尔兹曼常数,单位 J/K ; V_H (单位: m^3)为磁性颗粒的流体动力学体积; $V=4\pi R^3/3$ 为单个磁性颗粒的体积,单位 m^3 ; T (单位: K)为绝对温度; δ (单位: m)为磁性颗粒表面修饰层厚度。奈尔弛豫时间 τ_N 为:

$$\tau_N = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \tau_0 \frac{\exp(\Gamma)}{\sqrt{\Gamma}}, \Gamma = \frac{KV}{k_b T} \quad (2)$$

其中, $\tau_0=1\times 10^{-9}$ 为时间弛豫常数,单位 s ; K (单位: J/m^3)为磁各向异性参数。有效弛豫时间 τ 可由式(3)表示:

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_B} + \frac{1}{\tau_N} \quad (3)$$

Rosensweig^[17]将磁纳米颗粒弛豫损耗机制分析计算并公式化得到发热功率 P_0 (单位: W/m^3)为:

$$P_0 = \pi\mu_0\chi_0 H_0^2 f \frac{2\pi f\tau}{1 + (2\pi f\tau)^2} \quad (4)$$

其中, H_0 (单位: A/m)为交变磁场的磁场强度; f (单位: Hz)为磁场频率; τ (单位: s)为有效弛豫时间; μ_0 为真空磁导率。平衡磁化率 χ_0 可以表示为:

$$\chi_0 = \chi_i \frac{3}{\zeta} \left(\coth\zeta - \frac{1}{\zeta} \right) \quad (5)$$

其中, $\zeta=\mu_0 M_d V/k_b$ 为郎之万参数, χ_i 为初始磁化率:

$$\chi_i = \frac{\mu_0 \phi M_d^2 V}{3k_b T} \quad (6)$$

其中, ϕ 为肿瘤内磁纳米颗粒的体积占比, M_d (单位: A/m)为磁性纳米颗粒的磁化强度。由式(4)可知,磁场强度和频率及磁纳米颗粒参数是决定磁流体的发热功率 P_0 的关键因素。

在生物传热方面,通常采用的是 Pennes^[18]生物传热方程。考虑了生物代谢热和血液灌注效应后, Pennes生物传热方程可表示为:

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla T) + \rho_b C_b \omega_b (T - T_b) + Q_m + \alpha P_0 \quad (7)$$

其中, ρ (单位: $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$)、 c (单位: $\text{J} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$)、 k (单位: $\text{W} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$) 分别为密度、比热容和导热系数; ρ_b 、 C_b 为血液的密度、比热容; ω_b (单位: s^{-1}) 为血液灌注率; T_b (单位: K) 为动脉血液温度。磁流体的实际发热功率 $P = \alpha P_0$, 其中 αP_0 为外部热源, 即实际损耗功率。 α 为校正系数, 用来修正在真实条件下由于磁性流体粘滞系数与细胞间质液不同而引起的产热功率降低^[19], 根据实验结果取值为 0.55。 Q_m (单位: $\text{W} \cdot \text{m}^{-3}$) 为每单位体积的生物代谢热, 相对磁流体发热功率而言微不足道, 因此计算时不予考虑。

考虑到热场和磁场时间常量的差别, 磁感应热疗中的多物理场耦合分析就是一个弱耦合问题^[20]。建立三维磁-热耦合模型, 磁场与热场的耦合项为磁流体的实际发热功率 P 。耦合变量为交变磁场的场强和频率。在 COMSOL 生物传热模块中, 将包括胰腺导管腔内空气在内的所有生物组织初始温度均设定为 37°C , 以模拟人体内部的正常生理状态。以下公式为生物组织的热场边界条件:

$$T_1(x, y, z, 0) = T_2(x, y, z, 0) = 37^\circ\text{C} \quad (8)$$

$$T_1(x, y, z, t) = T_2(x, y, z, t) \quad (9)$$

$$k_1 \frac{\partial T_1(x, y, z, t)}{\partial n} = k_2 \frac{\partial T_2(x, y, z, t)}{\partial n} \quad (10)$$

其中, T_1 (单位: $^\circ\text{C}$) 和 k_1 (单位: $\text{W} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$) 是肿瘤组织的温度和导热系数, T_2 (单位: $^\circ\text{C}$) 和 k_2 (单位: $\text{W} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$) 是正常组织的温度和导热系数。

2 建模与材料

2.1 线圈设计

用于磁感应热疗的交变磁场产生装置主要分类有两种类型: 一种是磁芯类型; 一种是线圈类型^[21]。线圈类型的装置相对于磁芯类型装置而言, 不需要较多的磁芯材料, 整体设计容易, 设备体积更小, 经济实用, 内部空间较大, 适于放置人体, 但是单独的线圈会产生非均匀性空间磁场。由于空间均等分布的交变磁场可为热疗提供更稳定的升温效果, 因此本模型选取亥姆霍兹线圈来产生交变磁场^[22]。由两个平行、共轴、半径与匝数相等的圆形线圈构成。当两个线圈的电流方向相同时, 它们将会在轴线周围引起匀称的磁场^[23]。

根据毕奥-萨伐尔定律, 以 T 为单位, 在单一环形线圈的轴心上生成的磁场强度可表示为式(11)。

$$B_o = \frac{\mu_0 N I R^2}{2 [R^2 + x^2]^{\frac{3}{2}}} \quad (11)$$

其中, $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7}$ (单位: H/m) 为真空磁导率; N 表示线圈匝数; I (单位: A) 为电流值; R (单位: m) 为线圈半径; x (单位: m) 为轴线上点到线圈中心的长度。因此, 亥姆霍兹线圈中轴线上的磁感应强度 B 可以表示为:

$$B = B_L + B_R = \frac{\mu_0 N I R^2}{2 \left[R^2 + \left(\frac{R}{2} + x \right)^2 \right]^{\frac{3}{2}}} + \frac{\mu_0 N I R^2}{2 \left[R^2 + \left(\frac{R}{2} - x \right)^2 \right]^{\frac{3}{2}}} \quad (12)$$

在此基础上, 本研究建立的三维亥姆霍兹线圈与人体腹部组合模型见图1。根据实际情况, 将线圈直径设置为 600 mm, 长度为 150 mm, 两个线圈的中心距离与线圈半径相同; 电流为 10 A, 线圈匝数为 380 匝, 频率为 100 kHz。人体躯干位于线圈中心区域, 线圈内填充介质为铜。本研究基于 COMSOL 软件中的磁-热耦合功能完成仿真计算, 构建一个较大的长方体空气域来设置磁绝缘限制。所有模型使用自由剖分四边形网格, 共得到 313 283 个网格单元, 对热疗区域(胰腺、胰管)进行了更精细的网格剖分。

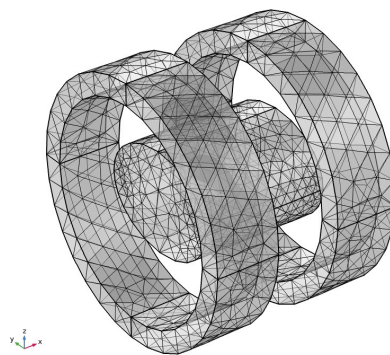


图1 线圈与人体腹部模型网格剖分图
Figure 1 Coil and human abdomen model mesh profile

2.2 胰腺导管腺癌模型

本研究以胰腺为研究对象, 构建了简化的三维人体躯干模型。图2为胰腺、胰管、躯干的相对位置。参考人体腹部轮廓的特征, 皮肤组织的外部形状被认为是椭圆形状的, 长轴和短轴的尺寸是 320 和 240 mm^[24]。人的胰腺位于上腹部深处, 是一个柔韧狭长的内脏器官。根据实际平均尺寸将胰腺原始模型进行等比缩放, 建立了一个左右径为 175 mm、上下径为 65 mm、前后径为 44 mm 的胰腺模型^[25]。

胰管位于胰腺内部, 它的行径与胰的长轴相吻合, 由胰尾一直到胰头, 在胰头的上部有一条较小的

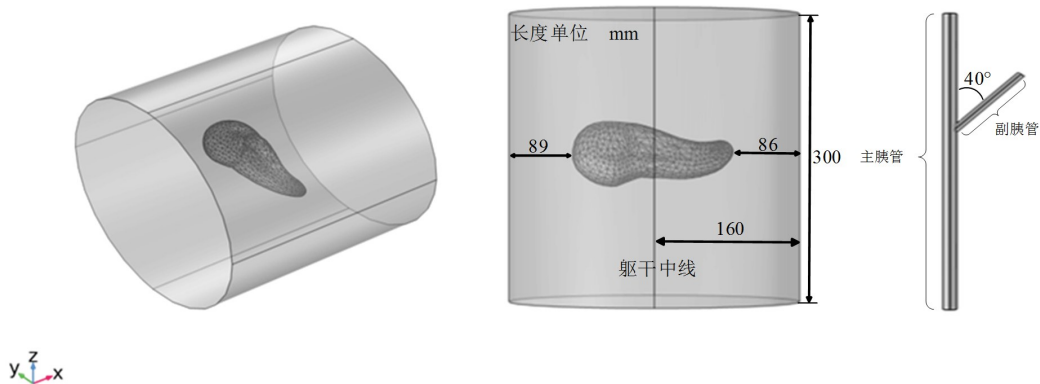


图2 人体腹部和胰管模型
Figure 2 Human abdomen and pancreatic duct model

管道,这条管道叫做副胰管。主胰管的长度为160 mm,副胰管的长度为40 mm。为便于研究,将主副胰管建立在同一个x-y平面,主副胰管距躯干最前侧约120 mm。为了便于比较不同部位胰腺导管腺癌加热治疗的疗效,将主胰管全段直径设定为5 mm,壁厚设定为0.5 mm,将副胰管全段直径设定为3 mm,壁厚设定为0.3 mm。临床上胰腺手术前会实行胰液引流,以减少胰管内积聚的胰液量^[26]。因此,在热疗时,胰管内积聚的胰液对其影响可忽略不计。

为了便于展示,把胰头和胰尾的肿瘤设定在同一张图中,如图3所示。肿瘤三维模型为一段半径2.2 mm、长10 mm的圆柱体的两头附上半径2.2 mm的半球体。两个肿瘤的尺寸和参数都一致,位于主胰管内。为了更贴近实际情况,将肿瘤设定为嵌入胰腺导管壁中0.2 mm。胰头处胰腺导管腺癌位于胰头的主胰管内,肿瘤中心距离胰头边缘处约20 mm。胰尾处胰腺导管腺癌位于胰尾的主胰管内,肿瘤中心距离胰尾边缘处约20 mm。

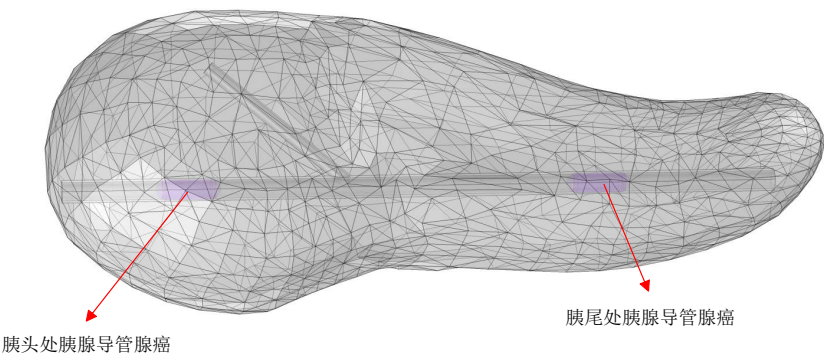


图3 胰头和胰尾处胰腺导管腺癌模型
Figure 3 Model of pancreatic ductal adenocarcinoma at the head and tail of the pancreas

2.3 生物组织参数

由于人体各个组织在不同频率下的介电特性不同,本研使用4阶 Cole-Cole 模型^[27]来进行计算。建立的磁感应热疗模型环境下的频率为100 kHz,在该频率下计算人体皮肤、血液、肌肉、骨骼、胰腺以及十二指肠的电导率和相对介电常数,并将结果总结在表1中。对于躯干的介电参数,采用前4种组织的平均介电参数值来代替,用相同生理结构的十二指肠的介电参数来替代胰管。

表1 频率为100 kHz时人体各生物组织介电常数和电导率

Table 1 Permittivity and conductivity of human biological tissues at a frequency of 100 kHz		
组织	电导率/S·m ⁻¹	相对介电常数
躯干	0.489 70	5 933.8
胰管	0.536 05	2 860.9
胰腺	0.536 97	3 301.2

使用直接注射法向胰腺导管腺癌肿瘤注射磁流体,可以使磁性纳米颗粒在肿瘤内的分布更加均匀。那么,注射磁性颗粒之后肿瘤组织的热物理参数计算方法^[28]为:

$$\rho_2 = (1 - \varphi)\rho_1 + \varphi\rho_3$$

(13)

$$c_2 = (1 - \varphi)c_1 + \varphi c_3$$

(14)

$$\frac{1}{k_2} = \frac{(1 - \varphi)}{k_1} + \frac{\varphi}{k_3}$$

(15)

其中, ρ_1 、 c_1 、 k_1 为肿瘤组织的密度、比热容、导热系数。 ρ_3 、 c_3 、 k_3 为磁流体的密度、比热容、导热系数。 ρ_2 、 c_2 、 k_2 为肿瘤组织混合了磁纳米颗粒后的密度、比热容、导热系数。 φ 为肿瘤组织中磁流体占据的体积百分比, $\varphi=0.003$ 是临床标准剂量^[23]。人体各组织的热物理参数如表2所示,用十二指肠组织的热物理参数来取代胰管。

表2 人体各组织热物理参数

Table 2 Thermophysical parameters of various human biological tissues

组织	密度/kg·m ⁻³	比热容/J·kg ⁻¹ ·K ⁻¹	导热系数/W·m ⁻¹ ·K ⁻¹	血液灌注率/s ⁻¹
躯干	1 040	3 600	0.512	0.006 4
胰腺	1 128	3 506	0.588	0.007 3
胰管	1 030	3 595	0.493	—
肿瘤	1 060	3 650	0.512	0.013 9

3 结果与分析

3.1 电磁场分布

图4a为亥姆霍兹线圈在频率100 kHz、 $I=10$ A、 $N=380$ 匝时x-y截面的磁场分布。可以看到在胰管周围的空间磁场比较均等,就算病人躯干朝各个方向轻微位移也可以达到磁感应热疗的条件。应当特别关注的是,在线圈设备的外部,磁场强度会快速地

减弱,对患者的大脑和周围操作人员来说,并无太大的电磁暴露安全隐患。根据图4b所示的电场分布情况,可以观察到胰管腔内空气的电场强度高于周围组织,胰头部的主胰管处电场强度约为220 V/m,副胰管处电场强度约为180 V/m。胰尾部的主胰管处电场强度约为140 V/m。

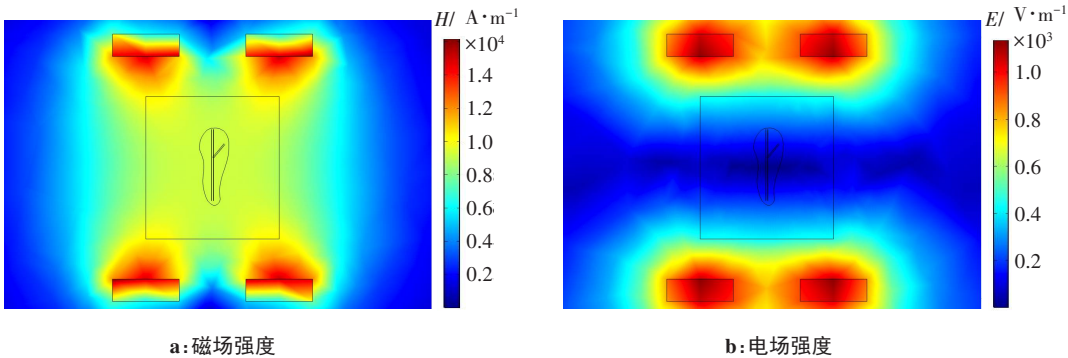


图4 x-y截面电磁场分布

Figure 4 Electromagnetic field profile in the x-y cross-section

人体躯干内胰管方向上的一维磁场强度分布情况见图5。胰头和胰尾处肿瘤分别位于y=58 mm和y=-34 mm处,这两处的磁场强度均为9 208 A/m。在y轴方向,胰管的中心点两侧70 mm的空间里,磁场强度的最大变化幅度为0.3%。空间均匀的磁场分布是确保磁感应加热治疗安全和稳定的关键,从均匀

度和治疗空间上来看均可满足磁感应热疗的需求^[22]。

3.2 磁性材料分析

磁感应热疗中使用的磁流体种类很多,但由于Fe₃O₄和磁赤铁矿γ-Fe₂O₃表现出优良的磁性和生物相容性,因此被美国食品药品监督管理局认证为适

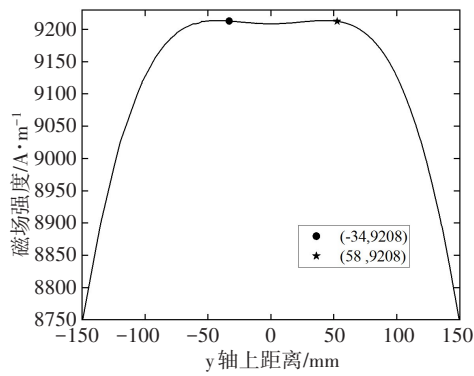


图5 y轴方向上的磁场强度分布
Figure 5 Magnetic field intensity profile at the y-axis direction

用于人体的磁介质^[29]。本模型选取水基 Fe_3O_4 磁纳米颗粒,具有 $120\text{ }^\circ\text{C}$ 的高居里温度并且适用于特定的交变磁场频率^[23]。

磁感应热疗的最佳温度通常为 $42\text{ }^\circ\text{C}\sim 46\text{ }^\circ\text{C}$,文献[15]使用磁感应热疗对胰腺导管腺癌肿瘤细胞进行加热证明了 $42\text{ }^\circ\text{C}$ 以上温度对人胰腺导管腺癌细胞有显著杀灭作用。所以当肿瘤最外围的温度大于 $42\text{ }^\circ\text{C}$ 时,说明胰腺导管腺癌组织均可被有效损伤。根据屈英佼等^[30]提供的磁介质相关参数和计算方法,外部条件为胰腺导管肿瘤处的磁场强度,即第3.1节的仿真结果 $H=9\,208\text{ A/m}$ 。基于MATLAB仿真运行得出了不同参数的 Fe_3O_4 磁流体实际发热功率 P 。再与蔡忠祥等^[31]对 Fe_3O_4 磁流体实际发热功率的仿真研究结果进行对比,根据 $42\text{ }^\circ\text{C}\sim 46\text{ }^\circ\text{C}$ 间的最佳温度标准,选定 P 约在 $1\times 10^6\text{ W/m}^3$ 时,可以达到胰腺导管腺癌的磁感应热疗标准。

3.3 温度场分布

基于磁感应热疗理想的温度范围和第3.1节的仿真结果,由式(4)得到本研究所采用的 Fe_3O_4 磁流体的发热功率 $P_0=1.844\times 10^6\text{ W/m}^3$ 。实际发热功率 $P=\alpha P_0=1.014\times 10^6\text{ W/m}^3$,磁流体的比吸收率SAR值为 $4\,381.5\text{ W/kg}$ 。本研究针对胰腺导管腺癌,因此对胰腺、胰管和肿瘤进行更精细的剖分,整体模型使用自由剖分四边形网格,得到344 771个单元网格,研究使用瞬态,时间为500 s。

3.3.1 胰头处胰腺导管腺癌 图6和图7分别为胰头处胰腺导管腺癌肿瘤在交变磁场下加热500 s后的三维温度分布和x-y截面的二维温度分布。其大体上是一个两头温度低、中心温度高的“长椭球体”形状,符合肿瘤模型的基本体积形状特征^[32]。温度顺着主胰管空腔传导,在主胰管附近约10 mm的区域,温度逐渐降低并趋于正常值 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 。经放大观察,胰管外侧的温度降低迅速,而对周围的正常组织几乎

没有影响。肿瘤内部最高温度为 $46.1\text{ }^\circ\text{C}$,这是由于胰腺组织和胰管周围组织的热物理参数不同所导致的。

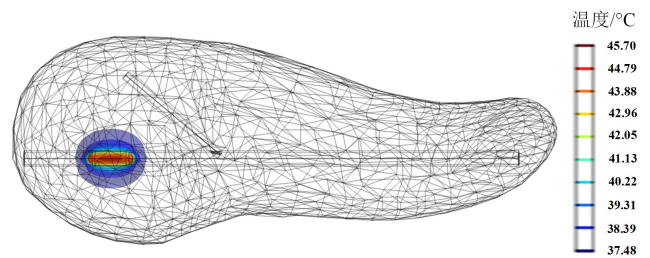


图6 胰头处胰腺导管腺癌三维温度分布
Figure 6 3D temperature profile of pancreatic ductal adenocarcinoma at the head of the pancreas

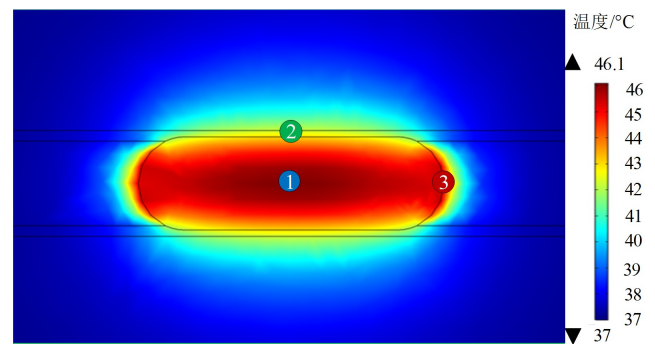


图7 胰头处胰腺导管腺癌二维温度分布
Figure 7 2D temperature profile of pancreatic ductal adenocarcinoma at the head of the pancreas

图8分别为以 $42\text{ }^\circ\text{C}$ 和 $43\text{ }^\circ\text{C}$ 等温线为外边界的二维温度分布情况。可以看出肿瘤内部均受到了有效的治疗,胰头处胰腺导管腺癌肿瘤温度均高于 $42\text{ }^\circ\text{C}$,已达到了杀灭肿瘤细胞的目的,且所有正常组织都处于 $43\text{ }^\circ\text{C}$ 等温线外,胰管及周边组织均未受到热疗的影响。与文献[15]中提出的 $43\text{ }^\circ\text{C}$ 、30 min能应用于热疗临床无法进行手术摘除的胰腺导管腺癌的健康时间一致,因此在 $43\text{ }^\circ\text{C}$ 、30 min的热疗下,胰管不会受到病理性的损害,这一结论也可以应用到以热疗为基础的磁感应热疗中。图9为选定的3个特殊点的温度随时间上升曲线,通过这3个点来分析热疗的效果。由曲线图可知,在注入磁流体之后,肿瘤部位的温度迅速升高,在100 s后升温趋于缓和,在400 s时已趋于稳定状态。肿瘤部位的温度可以在40 s内升至 $42\text{ }^\circ\text{C}$ 以上,且维持平稳状态,满足了磁感应热疗30 min持久治疗的需求。

3.3.2 胰尾处胰腺导管腺癌 图10和图11分别为胰尾处胰腺导管腺癌肿瘤在交变磁场下加热500 s后的三维温度分布和x-y截面的二维温度分布。胰尾处

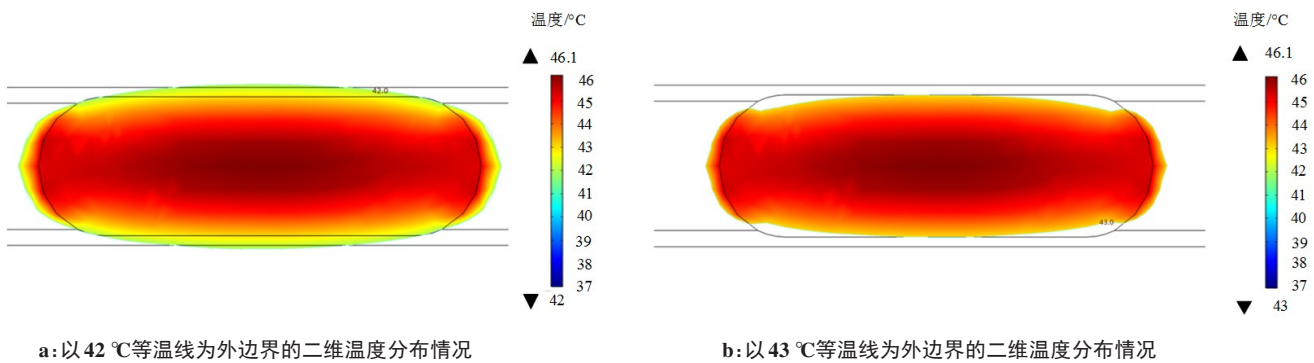


图8 以 42 °C和 43 °C等温线为外边界的二维温度分布情况

Figure 8 Profiles of 2D temperature over 42 °C and 43 °C

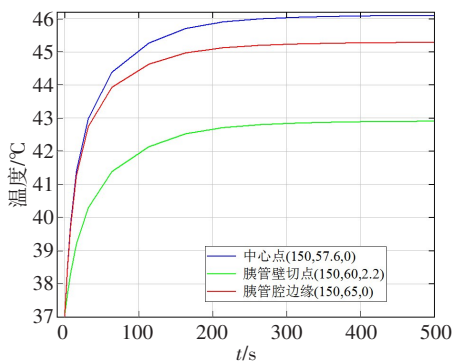


图 9 温度随时间上升曲线

Figure 9 Temperature rise over time

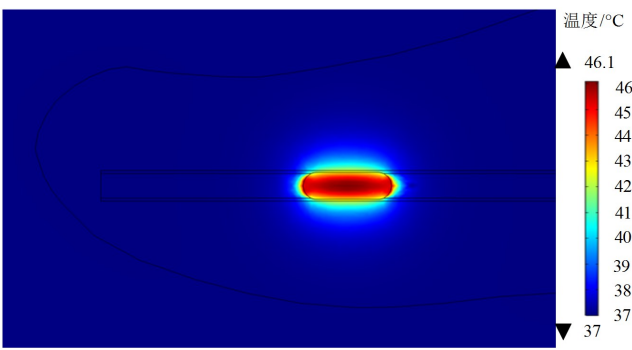


图 11 胰尾处胰腺导管腺癌二维温度分布

Figure 11 2D temperature profile of pancreatic ductal adenocarcinoma at the tail of the pancreas

胰腺导管腺癌肿瘤内最高温度为 46.1 °C,与胰头处胰腺导管腺癌的最高温度一致。同样,如图 12 所示,胰尾处胰腺导管腺癌肿瘤温度全部在 42 °C 以上,说明胰尾处胰腺导管腺癌肿瘤细胞也可被有效杀灭。同样把 43 °C 等温线作为边缘范围来观察组织温度分布情况。与胰头处胰腺导管腺癌模型的热场分布一致,可以观察到所有正常组织都处于 43 °C 等温线外,胰管及周边组织均未受到热疗的影响。

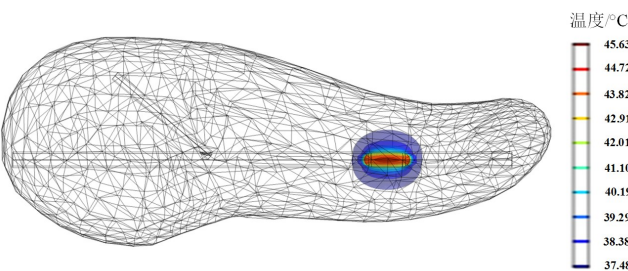


图 10 胰尾处胰腺导管腺癌三维温度分布

Figure 10 3D temperature profile of pancreatic ductal adenocarcinoma at the tail of the pancreas

3.4 大血管对热疗的影响

在应用于人体内部肿瘤的磁感应热疗时,如果

被加热的肿瘤附近存在有大的血管,那么血流的对流效应会带走大量的热量,从而在加热区域的周围形成较大的温度差距。针对胰腺实质内部的动脉血管分布,基于胰尾处胰腺导管腺癌模型,建立了两根圆柱体来模拟大血管,分别为胰大动脉(直径 2 mm)和胰尾动脉(半径 2.4 mm),相对位置见图 13^[33]。

在构建模型时,血管中的血液温度对于瞬态模拟被假定为是恒定的,设定血管温度 $T=37\text{ }^{\circ}\text{C}$,其余设置与胰尾处胰腺导管腺癌模型一致。图 14 为交变磁场下加热 500 s 后 x-z 截面的二维等温线分布图。可以看到在恒定温度的胰尾动脉的影响下,最边缘的圆形等温线在靠近胰尾动脉处的形状发生了改变。在胰管里面肿瘤区域的等温线并未受到影响,因此可以认为在本研究应用磁感应热疗对胰腺导管内肿瘤进行加热时,胰腺导管附近的大血管不会对热疗温度造成影响。

3.5 磁流体溢出的安全评估

由于胰腺导管腺癌肿瘤体积很小,所以可能在注入磁流体的过程中会有少量溢出。因此本研究基于第 3.3.1 节的胰头处胰腺导管腺癌模型,建立一种磁流体溢出模型,如图 15 所示。该模型中,右侧的椭长球体表示胰头处的肿瘤,在胰管内部下方添加一

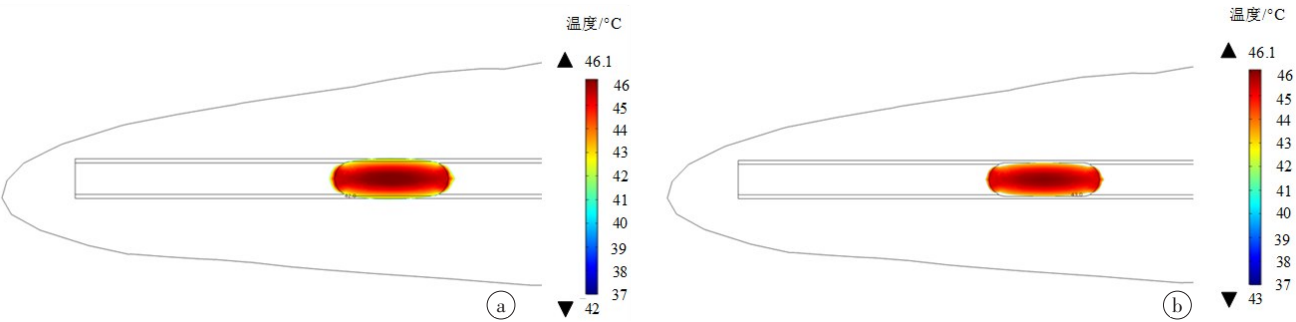


图 12 胰尾处胰腺导管腺癌 42 °C(a)和 43 °C(b)以上温度分布情况
Figure 12 Temperature distribution above 42°C (a) and 43°C (b) for pancreatic ductal adenocarcinoma at the tail of the pancreas

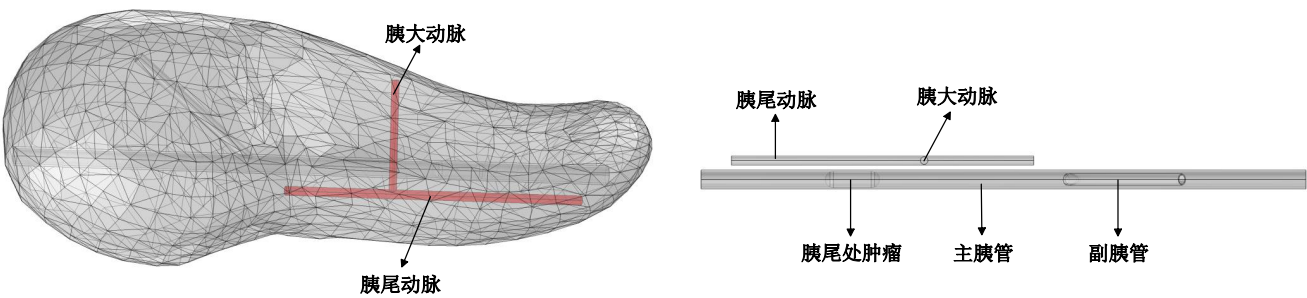


图 13 胰腺导管周围大血管模型和相对位置
Figure 13 Model of the large vessels surrounding the pancreatic ducts and their relative positions

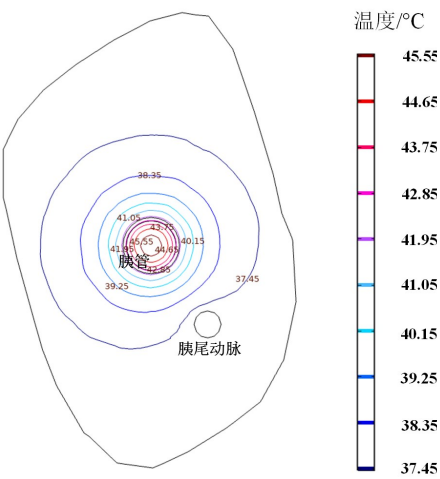


图 14 x-z 平面等温线分布
Figure 14 Isotherm profile in x-y plane

层 1 mm 厚、15 mm 长的空心半圆柱体以模拟溢出的磁流体。设置磁流体材料之后,其他参数设置与胰头处胰腺导管腺癌模型一致。

图 16 为磁流体溢出模型在交变磁场下加热 500 s 后 x-y 平面的二维温度分布图。由图可知,胰管与溢出的磁流体相接触的部分也被加热,这一部分组织的温度最高被加热到了 40 °C。但所有健康组织的温度均未超出 43 °C,满足文献[15]中给出的低于

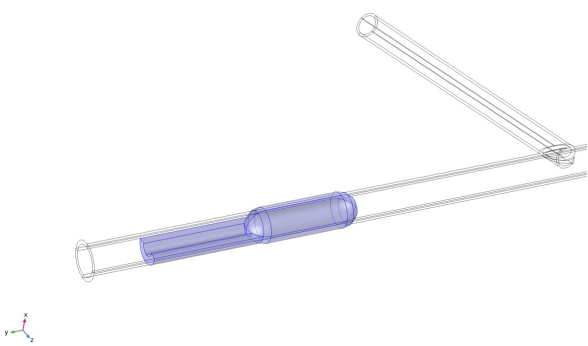


图 15 磁流体溢出模型
Figure 15 Magnetic fluid overflow model

43 °C、30 min 的热疗安全标准。因此在本研究环境下,即使存在小部分磁流体溢出,也不会对正常组织造成威胁。

4 结 论

世界各地都在努力建立磁感应热疗作为治疗器官受限肿瘤的方法。然而,转化为临床应用很难成功,因为它仍然存在着很高的安全风险。本研究基于真实的人体躯干、胰腺和胰腺导管尺寸建立胰头处和胰尾处胰腺导管腺癌三维模型。加入各组织的热物理参数与介电参数,根据亥姆霍兹线圈空间磁

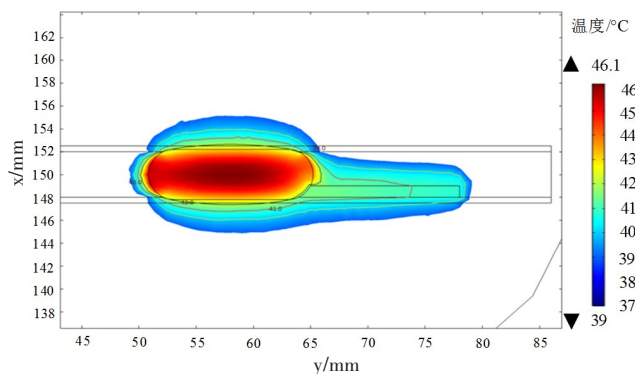


图16 x-y平面温度分布

Figure 16 Temperature profile in the x-y plane

场均等分布的优点,建立了一个适用于人体的磁感应热疗磁场产生装置。在MATLAB中计算出 Fe_3O_4 磁流体的发热功率,以外界热通量的形式加入生物传热方程。使用COMSOL软件中的多物理场耦合功能进行计算,得出线圈的空间电磁场分布与胰腺导管腺癌治疗区域的温度场分布。结果表明,在亥姆霍兹线圈的频率为100 kHz、电流为10 A、匝数为380匝时,胰腺导管区域的磁场强度约为9 208 A/m,且该区域磁场的空间分布相对匀称。计算得出实际发热功率为 $1.014 \times 10^6 \text{ W/m}^3$ 时,可以满足磁感应热疗 $42^\circ\text{C} \sim 46^\circ\text{C}$ 的最佳治疗温度条件。胰头处和胰尾处胰腺导管腺癌肿瘤的温度在被加热之后迅速升高,400 s时已达到稳定状态。胰腺导管腺癌组织温度全部在 42°C 以上,肿瘤内部最高温度达到约 46°C ,所有正常组织都处于 43°C 以下。这表明本研究所采用的磁感应热疗方法对治疗胰腺导管腺癌具有良好的效果,可以有效地杀灭肿瘤细胞且健康组织均未受到热疗的影响,达到预期的治疗效果。考虑到大血管对热疗的影响和磁流体溢出的特殊情况,进行仿真验证分析。保持别的设置不变,建立胰尾处胰腺导管腺癌附近的胰大动脉和胰尾动脉这两个较大的血管模型,结果表明胰腺导管附近的大血管不会对热疗温度造成影响。建立了磁流体溢出模型,结果表明溢出的磁流体虽然会加热胰管组织,但并不会导致健康组织受到伤害。

在磁感应热疗的临床应用时,应该按照实际的肿瘤大小、位置和形状来实行有针对性的仿真研究。在选取交变磁场的磁场强度时,要尽可能降低频率,因为频率太高,人体内会产生涡流效应,对健康组织造成一定的损伤。由于外部环境、人体的血液灌注率和体温自我调节以及人的个体差异等因素影响,仿真值与真实的温度分布可能会有差距,但相对于动物实验而言具有耗时短、费用低等优点,同时也降

低了临床试验的安全风险。磁感应热疗是一种逐渐趋于成熟的治疗癌症的方法,其为肿瘤治疗提供良好的解决方案,在癌症治疗方面的应用将会越来越广泛。为了确保磁感应热疗临床应用于胰腺导管腺癌时的安全性,需要提前使用仿真软件来精确模拟整个治疗过程,并对加热效果和温度场分布进行分析。本研究的仿真结果可为实际临床应用提供非常重要的参考依据。

【参考文献】

- [1] Bengtsson A, Andersson R, Ansari D. The actual 5-year survivors of pancreatic ductal adenocarcinoma based on real-world data[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 16425.
- [2] Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States[J]. Cancer Res, 2014, 74(11): 2913-2921.
- [3] Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J, et al. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes[J]. Pancreatol, 2015, 15(1): 8-18.
- [4] Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2007, 297(3): 267-277.
- [5] Alvarez-Sánchez MV, Napoléon B. Review of endoscopic radiofrequency in biliopancreatic tumours with emphasis on clinical benefits, controversies and safety[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(37): 8257.
- [6] Jacobetz MA, Chan DS, Neesse A, et al. Hyaluronan impairs vascular function and drug delivery in a mouse model of pancreatic cancer[J]. Gut, 2013, 62(1): 112-120.
- [7] Lafond M, Lambin T, Drainville RA, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: current and emerging therapeutic uses of focused ultrasound[J]. Cancers, 2022, 14(11): 2577.
- [8] Kok HP, de Kroon-Oldenhof R, van Straten LK, et al. RF heating of pancreatic tumours guided by hyperthermia treatment planning and limited thermometry[C]//2018 48th European Microwave Conference (EuMC). IEEE, 2018: 332-335.
- [9] 李康, 张亚萍, 张秀敏, 等. 磁流体肿瘤热疗技术的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(5): 964-967.
- [10] Li K, Zhang YP, Zhang XM, et al. Recent advances on technology of magnetic fluid hyperthermia[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2017, 17(5): 964-967.
- [11] Overgaard K, Overgaard J. Investigations on the possibility of a thermic tumour therapy-II: action of combined heat-Roentgen treatment on a transplanted mouse mammary carcinoma[J]. Eur J Cancer, 1972, 8(5): 573-575.
- [12] Gilchrist RK, Medal R, Shorey WD, et al. Selective inductive heating of lymph nodes[J]. Ann Surg, 1957, 146(4): 595-606.
- [13] Stauffer PR, Sneed PK, Hashemi H, et al. Practical induction heating coil designs for clinical hyperthermia with ferromagnetic implants[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 1994, 41(1): 17-28.
- [14] Gneveckow U, Jordan A, Scholz R, et al. Description and characterization of the novel hyperthermia-and thermoablation-system for clinical magnetic fluid hyperthermia[J]. Med Phys, 2004, 31(6): 1444-1451.
- [15] 唐劲天, 郭静, 阳兵, 等. 热疗的发展历程与展望[J]. 科技导报, 2014, 32(30): 15-18.
- [16] Tang JT, Guo J, Yang B, et al. History and prospects of hyperthermia[J]. Science & Technology Review, 2014, 32(30): 15-18.
- [17] Engelmann UM, Roeth AA, Eberbeck D, et al. Combining bulk temperature and nanoheating enables advanced magnetic fluid hyperthermia efficacy on pancreatic tumor cells[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 13210.
- [18] 刘晓红, 赵东林, 姚冉冉, 等. 超顺磁纳米 Fe_3O_4 磁性流体的制备及其在交变磁场中的发热性能[J]. 北京化工大学学报(自然科学版), 2016, 43(1): 40-44.

- Liu XH, Zhao DL, Yao RR, et al. Preparation and inductive heating properties of a superparamagnetic nano Fe_3O_4 magnetic fluid in an AC magnetic field for localized hyperthermia [J]. Journal of Beijing University of Chemical Technology (Natural Science), 2016, 43(1): 40-44.
- [17] Rosensweig RE. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field [J]. J Magn Mater, 2002, 252: 370-374.
- [18] Pennes HH. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm[J]. J Appl Physiol, 1948, 1(2): 93-122.
- [19] Tang Y, Jin T, Flesch RC. Numerical temperature analysis of magnetic hyperthermia considering nanoparticle clustering and blood vessels [J]. IEEE Trans Magn, 2017, 53(10): 1-6.
- [20] 胡冠中. 磁流体热疗系统多物理场耦合分析与优化设计[D]. 杭州: 浙江大学, 2016.
- Hu GZ. The coupled multi-physical field analysis and synthesis of magnetic fluid hyperthermia [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2016.
- [21] 武建安, 吴祖河, 王亨, 等. 基于有限元仿真的磁感应肿瘤治疗设备线圈优化设计[J]. 清华大学学报(自然科学版), 2016, 56(4): 406-410.
- Wu JA, Wu ZH, Wang H, et al. Optimization of acoildesign for magnetic hyperthermia treatment based on the finite element method [J]. Journal of Tsinghua University (Science and Technology), 2016, 56(4): 406-410.
- [22] 吴亚, 孙剑飞, 郭全忠, 等. 肿瘤热疗用交变磁场发生器的研制[J]. 东南大学学报(自然科学版), 2004, 34(6): 794-796.
- Wu Y, Sun JF, Guo QZ, et al. Development of AC magnetic heating setup for cancer therapy with magnetic fluid hyperthermia[J]. Journal of Southeast Journal of Southeast University (Natural Science Edition), 2004,34(6): 794-796.
- [23] Wu L, Cheng J, Liu W, et al. Numerical analysis of electromagnetically induced heating and bioheat transfer for magnetic fluid hyperthermia [J]. IEEE Trans Magn, 2015, 51(2): 1-4.
- [24] Li J, Yao H, Lei Y, et al. Numerical simulation of magnetic fluid hyperthermia based on multiphysics coupling and recommendation on preferable treatment conditions[J]. Curr Appl Phys, 2019, 19(9): 1031-1039.
- [25] Hasgall PA, Di Gennaro F, Baumgartner C, et al. Human anatomy models[EB/OL]. (2014-02-28)[2023-05-11]. <https://www.0daydown.com/02/140863.html>.
- [26] Kida A, Shirota Y, Kawane T, et al. Long-term outcomes after endoscopic retrograde pancreatic drainage for symptomatic pancreatoc-jejunal anastomotic stenosis[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 1-8.
- [27] Gabriel S, Lau RW, Gabriel C. The dielectric properties of biological tissues:III. parametric models for the dielectric spectrum of tissues[J]. Phys Med Biol, 1996, 41(11): 2271.
- [28] Lü YG, Deng ZS, Liu J. 3D numerical study on the induced heating effects of embedded micro/nanoparticles on human body subject to external medical electromagnetic field[J]. IEEE Trans Nanobiosci, 2005, 4(4): 284-294.
- [29] Khandhar AP, Ferguson RM, Krishnan KM. Monodispersed magnetite nanoparticles optimized for magnetic fluid hyperthermia: implications in biological systems[J]. J Appl Phys, 2011, 109(7): 07B310.
- [30] 屈英佼, 逯迈, 刘曦, 等. 磁感应热疗中磁介质参数与加热温度关系的模拟仿真[J]. 生物医学工程学杂志, 2019, 36(2): 206-212.
- Qu YJ, Lu M, Liu X, et al. Simulation of the relationship between magnetic medium parameters and heating temperature in magnetic fluid hyperthermia[J]. Journal of Biomedical Engineering, 2019, 36(2): 206-212.
- [31] 蔡忠祥, 逯迈. 磁感应热疗作用于胆管癌模型热场分布的研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2021, 38(3): 528-538.
- Cai ZX, Lu M. Study on the thermal field distribution of cholangio-carcinoma model by magnetic fluid hyperthermia [J]. Journal of Biomedical Engineering, 2021, 38(3): 528-538.
- [32] Polychronopoulos ND, Gkoutas AA, Sarris IE, et al. Numerical analysis of temperature distribution in ellipsoidal tumors in magnetic fluid hyperthermia[C]//2020 IEEE 20th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE). IEEE, 2020: 354-357.
- [33] Rebelo A, Büdeyri I, Heckler M, et al. Systematic review and meta-analysis of contemporary pancreas surgery with arterial resection[J]. Langenbecks Arch Surg, 2020, 405: 903-919.

(编辑:陈丽霞)