

文章编号:1004-4213(2011)05-0718-4

激光诱导间质热疗中生物组织的温度场研究

包美芳¹, 钱志余¹, 李匙韬¹, 肖笛¹, 王晋阳¹, 钱露²

(1 南京航空航天大学 自动化学院 生物医学工程系, 南京 210016)

(2 南京邮电大学 通信与信息工程学院, 南京 210046)

摘 要:激光诱导间质热疗效评估的前提是必须获得准确的激光在不同功率、不同照射时间的生物组织温度场分布. 利用多物理场直接耦合分析软件 COMSOL Multiphysics 构建了在组织光学参量不变情况下的三维有限元传热模型. 该模型基于 Pennes 生物传热方程和轴对称高斯形状的激光光束热源方程, 参量针对离体猪肝组织, 考虑到了生物组织热物性密度、比热和热导率随温度变化的情况. 仿真获得激光功率为 0.77 W、0.95 W、1.23 W, 照射时间为 10~90 s, 径向距离 0~2 mm 范围和轴向距离 0~4 mm 范围的温度场数据集. 利用拟合算法, 获得了自变量为激光功率、照射时间、径向距离和轴向距离的生物组织温度场分布模型. 将功率为 0.88 W 和 1.05 W 时的结果与 Pennes 方程结果相比较, 两者误差在 5% 以内.

关键词:激光诱导间质热疗; 温度场; 有限元; Pennes 生物传热方程

中图分类号:R312/1016; TN241/1018 **文献标识码:**A **doi:**10.3788/gzxb20114005.0718

0 引言

激光诱导间质热疗法 (Laser-Induced Interstitial Thermotherapy, LITT)^[1] 也被称为激光间质热疗法、激光内热疗法等, 是一种可使局部生物组织受热发生凝固 (Coagulation) 坏死的肿瘤热疗技术. 它的基本原理是将激光通过光纤加入头导入需治疗的组织或肿瘤内, 激光能量以光子的形式在生物组织中传播, 生物组织通过吸收作用将光能转换为热能, 组织温度不断升高, 当组织达到一定温度后, 即发生酶失活及蛋白变性, 从而导致组织细胞凝固和坏死.

1983 年, Bow S G^[2] 首次报导了利用光纤穿刺将激光能量导入肿瘤内部, 使肿瘤组织产生热凝固坏死的肿瘤治疗的新方法, 从此拉开了对激光诱导间质热疗这一新技术的研究序幕. Puccini S 等^[3] 用蒙特卡罗仿真建立了温度和热损伤的三维分布; Olsrud J 等^[4] 利用三维有限元模型对温度场分布进行了求解; Mols A M 等^[5] 通过离体猪肝 LITT 实验, 研究了激光功率和照射时间与凝结区域大小的关系; 谢树森^[6] 和李和杰^[7] 研究了多层传热模型, 模拟了典型层状皮肤组织在激光照射下的传热模型, 各层采用固定参量; 李忠明^[8] 研究了传热方程的一

维温度解, 给出了组织温度与激光功率、照射时间以及组织热物性之间的定量关系; 马宁、江世臣等^[9-10] 建立了双层组织结构模型, 运用蒙特卡罗仿真得到组织的温度场分布, 且建立了基于 LITT 技术的离体实验系统, 将实验结果与仿真结果进行了比对; 田晓明等^[11] 通过离体猪肝实验观察激光功率、照射时间和光纤末端组织形态对热损伤区域形状和大小的影响.

在激光与生物组织相互作用的过程中, 不同的功率、照射时间和波长等参量会对生物组织产生不同的影响. 对激光辐照下生物组织温度时空分布的研究, 是解决激光医学应用安全性问题的迫切需要. 由于 Pennes 方程在实际应用中具有一定的局限性, 主要是计算量较大, 在嵌入式系统中难以实时实现, 为此本文提出了一种对仿真数据集进行拟合的方法, 将经典的 Pennes 方程优化为更具体、更简单的温度场分布模型. 通过该温度场的分布模型, 可以实时计算出任意功率激光照射过程中生物组织内任意空间位置的瞬时温度.

1 Pennes 传热模型

激光照射生物组织的光热损伤模型至少包括 3 个方面: 1) 激光与生物组织相互作用时, 光在生物组

基金项目:江苏省自然科学基金 (No. BK2009371) 和国家高技术研究发展计划 (No. 2008AA02Z438) 资助

第一作者:包美芳 (1987-), 女, 硕士, 主要研究方向为生物医学光子学. Email: bmf1vj@163.com

导师 (通讯作者):钱志余 (1964-), 男, 教授, 主要研究方向为生物医学光子学. Email: zhiyu@nuaa.edu.cn

收稿日期:2010-12-30; **修回日期:**2011-03-02

织中的分布问题;2)生物组织吸收光能后产生的热及产生的热在生物组织中的传输,即生物传热问题;3)热传输引起生物组织体内温度的重新分布而引起各种传热效应,当温度达到损伤所需温度时,损伤就会发生。

1948年,Pennes首次对人体小臂中的温度分布进行了计算,提出了著名的 Pennes 生物传热方程

$$\rho C \frac{\partial T}{\partial t} - \nabla \cdot (k \cdot \nabla T) = \rho_b C_b \omega_b (T_b - T) + Q_{\text{met}} + Q_{\text{ext}} \quad (1)$$

式中: ρ 是组织密度 (kg/m^3), C 是组织比热 ($\text{J}/(\text{kg} \cdot \text{K})$), k 组织热导率, S 是激光光源 (W/m^3), ρ_b 是血液密度 (kg/m^3), C_b 是血液的比热 ($\text{J}/(\text{kg} \cdot \text{K})$), ω_b 是血液灌注率, T_b 为血液温度, Q_{met} 为代谢的能量, Q_{ext} 为外部热源项, t 为计算时间。

热源项的表述也是多种多样的. 研究表明,从光纤出射的激光光束可以用高斯函数来近似,假设高斯形状的激光光束垂直入射平面组织,AL McKenzie 等^[12]人研究认为在轴对称柱坐标下 (r, z) 处,时间 t 的热源项为

$$S(r, z, t) = \mu_a (1-R) \phi_0 e^{-0.5 \frac{r^2}{\omega_0^2}} e^{(-\mu_s z) - \mu_t z} \cdot e^{-4(t-\tau)^2/\tau^2} \quad (2)$$

式中, $\phi_0 = 2P/(\pi\omega_0^2)$ 为入射光通量的密度, P 为激光的功率, R 为镜面反射, τ 为激光照射时间, t 为计算时间, μ_s 为组织的散射系数, μ_a 为组织的吸收系数, $\mu_t = \mu_s + \mu_a$ 为组织的衰减系数, ω_0 为激光垂直照射生物组织光斑的半径。

2 温度场分布简化模型的获得

本文以离体猪肝组织为例,详细推导了激光与生物组织相互作用时温度场分布的简化模型。

2.1 Pennes 传热模型数据集的获得

为了通过拟合的方法获得简化的温度场分布模型,必须通过 Pennes 传热模型获得数据集. 对于不同的生物组织,热物性参量不同;在激光照射下,生物组织的热物性参量也会发生变化,且规律复杂. 本文选取与肝脏组织相关的密度、比热和热导率随温度的变化关系式^[13]为

$$\begin{aligned} \rho(T) &= 1\,000(1.3 - 0.3k_p \omega), \\ C(T) &= 4\,190(0.37 + 0.63k_c \omega), \\ k(T) &= 0.419(0.133 + 1.36k_k \omega), \\ k_p &= 1 - 4.98 \times 10^{-4}(T - 20^\circ\text{C})(\text{kg}/\text{m}^3), \\ k_c &= 1 + 1.016 \times 10^{-4}(T - 20^\circ\text{C})(\text{J}/(\text{kg} \cdot \text{K})), \\ k_k &= 1 + 1.78 \times 10^{-4}(T - 20^\circ\text{C})(\text{W}/(\text{m} \cdot \text{K})), \end{aligned}$$

式中, ω 为组织的含水率,对于肝组织约为 0.69;

T 为组织的温度; k_p, k_c, k_k 分别为密度、比热和热导率随温度变化的比例系数. 其他的参量在 COMSOL Multiphysics 仿真中设置为

$$\begin{aligned} \rho_b &= 1\,055 \text{ kg}/\text{m}^3, C_b = 3\,890 \text{ J}/(\text{kg} \cdot \text{K}), \\ T_b &= 310.15 \text{ K}, \omega_b = 0.05 \text{ cm}, \\ \omega_b &= 0, \omega = 0.69, R = 0.3, \\ \mu_a &= 1.4 \text{ cm}^{-1}, \mu_s = 60 \text{ cm}^{-1} \end{aligned}$$

本文要建立的温度场分布简化模型为 $T(r, z, P, t)$, 它是与中心点径向距离 r , 轴向距离 z , 激光功率 P , 作用时间 t 的函数. 本文将组织简化假设为一均匀的, 半径为 4 cm, 径向距离为 4 cm 的圆柱体. 图 1 为激光与生物组织的传热模型简图, 激光沿着 z 轴正方向入射。

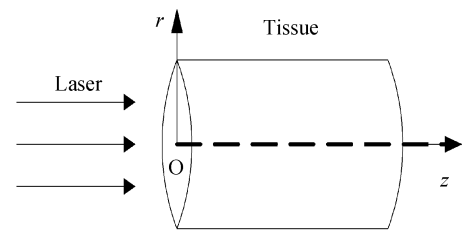


图 1 传热模型

Fig. 1 Heat transfer model

2.2 简化模型推导方法

步骤一,在生物体热传导方程基础上,利用有限元分析法仿真得出激光毁损过程中,在给定激光功率 P 分别为 0.77 W, 0.95 W, 1.23 W 和毁损持续时间 t 分别为 10 s, 20 s, 30 s, 40 s, 50 s, 60 s, 70 s, 80 s, 90 s 下的 3×9 组生物组织温度场分布数据;

步骤二,提取步骤一所述 3×9 组温度分布数据与毁损中心径向距离 r 分别为 0, 0.5 mm, 1 mm, 1.5 mm, 2 mm, 轴向距离 z 分别为 0, 0.5 mm, 1 mm, 1.5 mm, 2 mm, 2.5 mm, 3 mm, 3.5 mm, 4 mm 处的温度数据,并将 r 为 0 且 z 为 0 处的温度记为 T_0 ,统计不同给定毁损中心温度 T_0 . 下温度分布场与 r 和 z 建立如下的关系式为

$$T(r, z, T_0) = f(r, z, T_0) \quad (3)$$

式中 T_0 为中心点温度,且

$$T_0 = f(P, t) \quad (4)$$

将式(4)代入式(3),得到激光辐照下生物组织温度场的简化模型为

$$T = f(r, z, T_0) = f[r, z, f(P, t)] \quad (5)$$

本文在数据拟合时采用通用全局优化算法和麦夸特法,能很好地达到收敛标准. 经拟合推导得到的离体组织的温度场简化模型为

$$\begin{aligned} T(r, z, P, t) &= (2.5 - 0.41e^r)^2 - 29.55 \cdot \\ &e^{-0.82r + 0.48r^{-1/2}\sqrt{z}} + 7.38(2.97 - \\ &0.27r^2)^2 P^{0.34} t^{0.06} \end{aligned} \quad (6)$$

式(6)与 r 的拟合相关性平均值为 0.946, 与 z 的拟合相关性为 0.996, 与 P, t 的拟合相关性为 0.997.

3 讨论

3.1 简化模型的适用范围

当 10 s 之内温度变化小于等于 1 °C 时温度场基本平衡, 即平衡态, 同时所需的时间称为有效时间 t_{eff} .

1) 当温度场达到平衡态时

$$t_{\text{eff}} = 24.18 + 39.21P, r_{\text{max}} = 2.55P^{0.94}, z_{\text{max}} = 1.85P^{1.12} \quad (7)$$

即当激光功率为 P 时, 所选取的时间 t 应小于等于 t_{eff} , 而与毁损中心点的距离 r 应小于等于 r_{max} , z 应小于等于 z_{max} . 若选取的时间大于 t_{eff} , r 大于 r_{max} , z 大于 z_{max} 则应按照 $t = t_{\text{eff}}, r = r_{\text{max}}, z = z_{\text{max}}$ 来计算求得所需温度.

2) 当温度场未达到平衡态时

$$t < t_{\text{eff}}, R = 0.73P^{0.72}t^{0.27}, Z = 0.38P^{0.85}t^{0.38} \quad (8)$$

即当激光功率为 P 时, $t < t_{\text{eff}}$, 选取的 r 应小于 R , z 应小于 Z . 若选取的 $t > t_{\text{eff}}, r > R, z > Z$ 则应按照 $t = t_{\text{eff}}, r = R, z = Z$ 来计算求得所需温度.

3) 本文针对离体情况, 肝脏组织静态参量下的温度场分布. 其他组织, 选用模型时修改 μ_a, μ_s, w 可以得到 Pennes 下的温度场分布, 修改简化模型的相关参量即可得到相应组织的温度场分布简化模型.

3.2 有效性验证

仿真实验中激光功率分别为 0.88 W, 1.05 W, 通过 Pennes 方程获得温度场内不同位置处的温度数据, 将此数据与回归方程(6)计算所得计算结果进行比较.

1) 激光功率为 0.88 W

激光功率为 0.88 W 时, 获取温度场内径向距离 r 与轴向距离 z 为 (1.5, 0), (1.2, 0.8), (0.6, 2.4), (0.8, 1.4) 的点的温度数据, 对 Pennes 结果与方程(6)计算所得温度数据进行统计分析, 见表 1.

表 1 计算结果和 Pennes 结果数据

Table 1 Pennes and the calculation results

		t/s		
		51	58	65
$(r, z)/\text{mm}$				
Calculation results	(1.5, 0)	45.49	45.96	46.37
	(1.2, 0.8)	50.14	50.65	51.10
	(0.6, 2.4)	36.53	37.10	37.62
	(0.8, 1.4)	46.14	46.69	47.19
Pennes results	(1.5, 0)	46.31	47.18	47.93
	(1.2, 0.8)	51.42	52.31	53.08
	(0.6, 2.4)	36.03	36.83	37.52
	(0.8, 1.4)	45.26	46.90	

2) 激光功率为 1.05 W

激光功率为 1.05 W 时, 获取温度场内径向距离 r 和轴向距离 z 为 (0.6, 0), (1.5, 1.2), (1, 1), (0.4, 1.4) 的点的温度数据, 对 Pennes 结果与方程(6)计算所得温度数据进行统计分析, 见表 2.

表 2 计算结果和 Pennes 结果数据

Table 2 Pennes and the calculation results

		t/s		
		55	65	75
$(r, z)/\text{mm}$				
Calculation results	(0.6, 0)	82.06	82.86	83.55
	(1.5, 1.2)	48.04	48.7	49.26
	(1, 1)	54.11	54.85	55.48
	(0.4, 1.4)	50.78	51.6	52.31
Pennes results	(0.6, 0)	83.84	85.17	86.26
	(1.5, 1.2)	48.01	49.31	50.38
	(1, 1)	55.64	56.98	58.08
	(0.4, 1.4)	50.80	52.15	53.26

计算结果是根据回归方程(6)、(7)、(8)推导计算得出的温度值; Pennes 结果, 即从根据 Pennes 方程建立的仿真模型直接得出的温度场分布数据. 分析统计以上两组数据, 得出二者最大误差为 5%, 最小误差为 0.05%. 这说明回归方程能够从一定程度上反映基于 Pennes 方程的激光辐照下生物组织的温度场分布, 根据回归方程(6)、(7)、(8)计算激光辐照下生物组织温度场分布是可行的. 但是本文建立的温度分布回归方程在难易程度上和算法复杂度上都优于直接求解 Pennes 方程, 这为激光诱导间质热疗法在临床的广泛应用提供一定的参考.

4 结论

本文提出了一种针对具体生物组织的热物理参量, 将 Pennes 方程简化为更为简单的温度场分布模型的方法. 首先, 获得不同功率照射下的 Pennes 方程仿真数据集. 然后, 通过非线性拟合的方法建立温度与横向距离, 径向距离, 功率和时间的拟合方程. 最后, 讨论了式(6)适用的边界条件, 并对拟合方程的误差范围进行了讨论. 研究表明, 本文提出的 Pennes 方程的简化方法, 获得的温度场分布模型在计算上更为简单, 便于在嵌入式系统上实现.

参考文献

- [1] EYRICH G, SAILER H, MORITZ M N, *et al.* Laser induced interstitial thermotherapy [J]. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1999, **28**(1): 49.
- [2] BOWN S G. Phototherapy of tumors [J]. *World Journal of Surgery*, 1983, **7**(6): 700-709.
- [3] PUCCINI S, BAR N K, BUBLAT M, *et al.* Simulations of thermal tissue coagulation and their value for the planning and monitoring of laser-induced interstitial thermotherapy (LITT) [J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2003, **49**(2): 351-362.

- [4] OLSRUD J, WIRESTAM R, PERSSON B R, *et al.* Simplified treatment planning for interstitial laser thermotherapy by disregarding light transport: A numerical study [J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 1999, **25**(4): 304-314.
- [5] MOLS A M, KNAPPE V, BUHR H J, *et al.* Laser induced Thermotherapy (LITT): dose-effect relation on lung tissue [J]. *Medical Laser Application*, 2004, **19**(3): 160-166.
- [6] XIE Shu-sen, YANG Hong-qin, LI Bu-hong. Laser and skin layer organization solar-thermal function and heat transfer model [J]. *Journal of Optoelectronics Laser*, 2001, **12**(7): 746-750.
谢树森, 杨洪钦, 李步洪. 激光与皮肤层状组织的光热作用及其传热模型[J]. 光电子-激光, 2001, **12**(7): 746-750.
- [7] LI He-jie, ZHANG Xue-xue, LIU Jing. Laser and biological tissues hot interaction of multi-layer structure model [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2002, **29**(5): 465-470.
李和杰, 张学学, 刘静. 激光与生物组织热相互作用的多层结构模型[J]. 中国激光, 2002, **29**(5): 465-470.
- [8] LI Zhong-ming, ZHANG Zhen-xi. Thermal effects of photodynamic therapy in the theoretical analysis and calculation [J]. *Acta Photonica Sinica*, 2006, **35**(2): 269-273.
李忠明, 张镇西. 光动力治疗中热效应的理论分析与计算[J]. 光子学报, 2006, **35**(2): 269-273.
- [9] JING Shi-chen, MA Ning, ZHANG Xue-xue. Method of laser-induced interstitial thermotherapy of in vitro simulation [J]. *Laser Journal*, 2004, **25**(2): 21-22.
江世臣, 马宁, 张学学. 激光诱导间质热疗方法的离体模拟实验研究 [J]. 激光杂志, 2004, **25**(2): 21-22.
- [10] MA Ning, LI He-jie, JIANG Shi-chen, *et al.* Laser-induced interstitial thermotherapy of biological tissue layer structure model [J]. *Journal of Optoelectronics Laser*, 2003, **30**(4): 380-384.
马宁, 李和杰, 江世臣, 等. 激光诱导间质肿瘤热疗的生物组织双层结构模型[J]. 中国激光, 2003, **30**(4): 380-384.
- [11] TIAN Xiao-ming, FENG Yong-zhen. Influence of laser interstitial heat damage to the liver area shape factor of experimental observation and discussed [J]. *Chinese Journal of Medical Physics*, 2006, **23**(2): 108-110.
田晓明, 冯永振. 影响激光间质热毁损肝脏区域形状因素的实验观察与讨论[J]. 中国医学物理学杂志, 2006, **23**(2): 108-110.
- [12] MCKENZIE A L. Physics of thermal processes in laser-tissue interaction [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 1990, **35**(9): 1175-1209.
- [13] JIANG Shi-chen, ZHANG Xue-xue. Optical-thermal interaction of biological tissue subjected to the surface applied laser irradiation [J]. *Journal of Optoelectronics Laser*, 2005, **16**(6): 752-756.
江世臣, 张学学. 表面照射下激光与生物组织的光热作用分析[J]. 光电子-激光, 2005, **16**(6): 752-756.

Biological Tissue's Temperature Field During the Laser-Induced Interstitial Thermotherapy

BAO Mei-fang¹, QIAN Zhi-yu¹, LI Wei-Tao¹, XIAO Di¹, WANG Jin-yang¹, QIAN Lu²

(1 Biomedical Engineering Department, College of Automation Engineering, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, Nanjing 210016, China)

(2 Communication and Information Engineering, Nanjing University of Posts and Telecommunications, Nanjing, 210046, China)

Abstract: The temperature distribution of the accurate biological tissues in different powers and different irradiation times is the premise of efficacy of laser-induced interstitial thermotherapy assessment. A three-dimensional finite element heat transfer model was constructed by multi-physical field conductive coupling analysis software COMSOL Multiphysics in the invariable tissue optics parameters situation. The model was based on Pennes bio-heat transfer equation and axisymmetric Gaussian shape of the laser beam heat equation. In this model, the parameters were for the liver tissue in vitro, and the thermal properties of biological tissue density, specific heat and thermal conductivity with temperature variations were considered. The temperature field data sets were obtained by simulation under the laser power for 0.77 W, 0.95 W, 123 W, irradiation time for 10~90 s, radial distance range 0~2 mm and axial distance range 0~4 mm. Fitting algorithm was used to obtain the tissue's temperature distribution model related to the laser power, irradiation time, radial and axial distance. The results of 0.88 W and 1.05 W were compared with the Pennes equation, and the error between them was within 5%.

Key words: Laser-induced interstitial thermotherapy; Temperature distribution; Finite element; Pennes bio-heat transfer equation