

球形集声器在生物组织中形成的组织损伤*

耿昊¹⁾ 范庭波¹⁾²⁾ 张喆¹⁾ 屠娟¹⁾ 郭霞生¹⁾ 李发琪³⁾ 章东^{1)4)†}

1)(南京大学声学所, 近代声学教育部重点实验室, 南京 210093)

2)(江苏医疗器械检验研究所, 南京 210012)

3)(重庆医科大学, 重庆 400016)

4)(中国科学院声学研究所, 声场声信息国家重点实验室, 北京 100080)

(2013年9月12日收到; 2013年10月6日收到修改稿)

球形集声器可在亚波长焦域内形成高强度声压, 在高强度聚焦超声治疗中具有潜在应用前景. 本文结合非线性声传播理论及生物传热学理论, 研究球形集声器在生物组织中形成的组织损伤. 实验中采用 430 kHz, 内径为 240 mm 的球形集声器对肝组织作用, 结果表明: 集声器表面声压为 53 kPa 时作用 2 s, 可以形成小于波长尺度的组织损伤. 理论计算结果与实验结果符合得较好, 并且理论模型可优化球形集声器的开口孔径. 研究表明, 球形集声器可应用于肿瘤的精细超声治疗.

关键词: 球形集声器, 组织损伤, 高强度聚焦超声

PACS: 43.25.+y, 43.80.+p

DOI: 10.7498/aps.63.044301

1 引言

高强度聚焦超声 (high intensity focused ultrasound, HIFU) 作为一种新兴非侵入性靶向肿瘤治疗技术, 已经成为医学超声的研究热点^[1,2]. HIFU 将体外超声能量聚集到体内靶组织, 在短时间内提高靶组织温度至 70 °C 以上, 使肿瘤组织出现凝固性坏死; 并且超声路径上焦区外辐射声压强度较低, 对正常组织的损伤较小, 从而实现无创治疗. 传统的 HIFU 聚焦形式有: 透镜式^[3]、相控阵^[4]和球壳式^[5]等. 但受到声波衍射效应的影响, HIFU 聚焦精度受到限制, 形成的焦域尺寸取决于 F 数, 一般沿声轴方向小于 10 个波长, 垂直声轴方向为 1—2 个波长. 如何在保证聚焦强度的前提下提高声聚焦精度, 是当前 HIFU 技术发展的重点研究方向之一.

近年来, 众多研究者基于 Bragg 散射、声子晶体及超材料等方法提出了超声聚焦方法, 以克服声波衍射效应的影响, 实现亚波长成像^[6,7]. 但这些方法不能提供高声强应用于超声治疗. 新型的球形集声器^[8]通过两个尺寸相同、位置相对的半球换能器构成一个球面驻波聚焦腔 (此时换能器的表面同时为超声波的发射面和强反射面), 聚焦声场由球面直接辐射的声波和经球面多次反射声波叠加而成; 当球心处直接聚焦的声波和各次反射的声波相位相同时, 可在球心形成很高的声压, 并且焦域精度得到提升.

本文理论及实验研究 430 kHz, 内径为 240 mm 的球形集声器在生物组织中形成的组织损伤. 理论建模中, 采用 Westervelt 方程^[9]描述非线性声波传播, Pennes 生物传热方程^[10]描述组织中的温度变化, 以及热剂量方程定量判断组织热损伤^[11,12]. 实验研究中, 将新鲜猪肝组织放入球形腔换能器焦点

* 国家重点基础研究发展计划 (批准号: 2011CB707900)、国家自然科学基金 (批准号: 81127901, 81227004, 11374155, 11174141, 11104140, 11161120324)、江苏省自然科学基金 (批准号: BK20131017, BE2011110) 和教育部新世纪优秀人才支持计划 (批准号: NCET-11-0236) 资助的课题.

† 通讯作者. E-mail: dzhang@nju.edu.cn

处, 研究损伤形状和大小, 并与数值仿真进行比较. 最后, 基于建立的理论模型讨论了球形集声器的开口优化, 通过比较不同开口直径的球形集声器在相同条件下所造成的组织损伤大小, 优化开口尺寸.

2 理论模型

2.1 非线性声学模型

图 1 为在轴对称柱坐标下, 球形集声器的结构参数和层状组织的分布示意图. 其中 Z 轴为轴向坐标轴, R 轴为径向坐标轴; D 为球形腔换能器的口径, a 为曲率, L 为球壳开口的直径, 声源表面振动速度为 u_0 ; 介质 I 为水, 介质 II 为立方体形状的肝组织, 边长为 l .

球形腔内的声场由压电陶瓷直接发射的超声波和经过球面多次反射的超声波叠加而成, 令直达波和反射波同相叠加, 在球心处可以获得较高声

压. 采用 Westervelt 非线性方程描述球形腔内的非线性声场^[9]:

$$\nabla^2 p - \frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} + \frac{\delta}{c_0^4} \frac{\partial^3 p}{\partial t^3} + \frac{\beta}{\rho_0 c_0^4} \frac{\partial^2 p^2}{\partial t^2} = 0, \quad (1)$$

其中 p 为声压, ρ_0 和 c_0 为传播介质的密度及声速, $\delta = 2\alpha c_0^3/\omega^2$ 为声耗散, α 为介质的吸收系数, β 为介质的非线性系数, $\omega = 2\pi f$, (1) 式左边第三项和第四项分别表示传播介质的吸收和非线性效应. 轴对称情况下, (1) 式可简化为柱坐标 (r, z) 形式:

$$\frac{\partial^2 p}{\partial z^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial p}{\partial r} \right) - \frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} + \frac{\delta}{c_0^4} \frac{\partial^3 p}{\partial t^3} + \frac{\beta}{\rho_0 c_0^4} \frac{\partial^2 p^2}{\partial t^2} = 0, \quad (2)$$

(2) 式采用时域有限差分法 (FDTD) 求解^[13]. 对 (2) 式进行二阶精度下的差分处理, 可得:

$$\begin{cases} \frac{\partial^2 p}{\partial z^2} = \frac{p_{i+1,j}^n + p_{i-1,j}^n - 2p_{i,j}^n}{\Delta z^2} + O(\Delta z^2), \\ \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial p}{\partial r} \right) = \frac{1}{r} \frac{\partial p}{\partial r} + \frac{\partial^2 p}{\partial r^2} = \frac{1}{r} \frac{p_{i,j+1}^n + p_{i,j-1}^n}{2\Delta r} + \frac{p_{i,j+1}^n + p_{i,j-1}^n - 2p_{i,j}^n}{\Delta r^2} + O(\Delta r^2), \\ \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} = \frac{p_{i,j}^{n+1} + p_{i,j}^{n-1} - 2p_{i,j}^n}{\Delta t^2} + O(\Delta t^2), \\ \frac{\partial^3 p}{\partial t^3} = \frac{1}{(2\Delta t)^3} (6p_{i,j}^n - 23p_{i,j}^{n-1} + 34p_{i,j}^{n-2} - 24p_{i,j}^{n-3} + 8p_{i,j}^{n-4} - p_{i,j}^{n-5}) + O(\Delta t^2), \\ \frac{\partial^2 p^2}{\partial t^2} = 2 \left[p \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} + \left(\frac{\partial p}{\partial t} \right)^2 \right] = 2 \left[p \frac{2p_{i,j}^n - 5p_{i,j}^{n-1} + 4p_{i,j}^{n-2} - p_{i,j}^{n-3}}{\Delta t^2} + \left(\frac{3p_{i,j}^n - 4p_{i,j}^{n-1} + p_{i,j}^{n-2}}{2\Delta t} \right)^2 \right] + O(\Delta t^2), \end{cases} \quad (3)$$

其中 $p_{i,j}^n = p(z = z_0 + i\Delta z, r = r_0 + i\Delta r, t = n\Delta t)$, Δz 为轴向空间计算步长, Δr 为焦平面径向空间计算步长, Δt 为时间计算步长.

声源表面的边界条件为

$$p(z, r, t)|_{z^2+r^2=a^2, r \in [-D/2, D/2]} = p_0 \sin(\omega t), \quad (4)$$

开口部分采用 Mur 一阶边界吸收条件^[14]:

$$\left(\frac{\partial p}{\partial r} + \frac{1}{c_0} \frac{\partial p}{\partial t} \right)_{r=r_{\text{range}}} = 0, \quad (5)$$

对 (5) 式进行二阶精度 ($O(\Delta r^2, \Delta t^2)$) 下的差分处理:

$$\begin{cases} \frac{\partial p}{\partial r} = \frac{1}{2\Delta r} (p_{i,j+1}^n - p_{i,j-1}^n) + O(\Delta r^2), \\ \frac{\partial p}{\partial t} = \frac{1}{2\Delta t} (3p_{i,j}^n - 4p_{i,j}^{n-1} + p_{i,j}^{n-2}) + O(\Delta t^2). \end{cases} \quad (6)$$

数值计算时所选用的步长需要满足无耗散介质中线性波动方程显格式的稳定性条件^[15]:

$$c_0 \Delta t \leq \left(\frac{1}{\Delta z^2} + \frac{1}{\Delta r^2} \right)^{-1/2}. \quad (7)$$

球形集声器中声波的传播在水-组织的界面上假设垂直入射^[16,17], 由介质 I 至介质 II 的声压透射系数 $T(r, z)$ 表示为

$$T(r, z) = 2 \left(\frac{\rho_I c_I}{\rho_{II} c_{II}} + 1 \right)^{-1}, \quad (8)$$

其中 ρ_I , c_I 和 ρ_{II} , c_{II} 分别为介质 I 和 II 的密度和声速. 数值计算中, 水及肝组织的声学参数如下: 水的密度 $\rho_I = 1000 \text{ kg/m}^3$, 声速 $c_I = 1486 \text{ m/s}$, 非线性系数 $\beta_I = 3.5$, 1 MHz 超声频率下的衰减系数

$\alpha_I = 0.025 \text{ Np/m}$; 肝脏的密度 $\rho_{II} = 1050 \text{ kg/m}^3$, 声速 $c_{II} = 1596 \text{ m/s}$, 非线性系数 $\beta_{II} = 6.0$, 1 MHz 超声频率下的衰减系数 $\alpha_{II} = 4.5 \text{ Np/m}$.

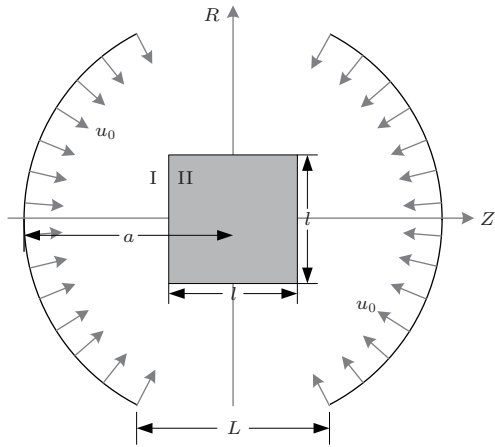


图1 球形集声器和组织介质的分布示意图

2.2 生物传热学模型及组织损伤模型

超声在生物组织中传播时, 部分声能量被组织吸收, 转化为热能. 组织的温升采用传统的生物热传导方程 Pennes 方程^[10]:

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \frac{k_t}{\rho_0 C_t} \nabla^2 T + \frac{Q_v}{\rho_0 C_t}, \quad (9)$$

其中 ρ_0 , C_t , k_t 分别为组织密度、比热和导热, T 为组织温度, Q_v 为单位体积单位时间内组织吸的热量. 该方程中没有考虑血流引起的热耗散. Q_v 可采用如下公式计算得到^[14]

$$Q_v = \frac{1}{\rho_0 c_0} \sum_{n=1}^N 4\alpha_0 n^\mu |p_n|^2, \quad (10)$$

其中 N 为计算的谐波数.

组织损伤的热剂量的计算公式为^[11]

$$\text{TD}(x, y, z) = \int_{t=t_0}^{t=t_1} R^{43-T(x,y,z)} dt, \quad (11)$$

其中 TD 为组织受到的热剂量, T 为组织温度, 若 $T \geq 43 \text{ }^\circ\text{C}$, 则 $R = 0.5$, 否则 $R = 0.25$. 此公式为经验公式, 其物理意义是将热剂量等效为组织在 $43 \text{ }^\circ\text{C}$ 下热疗的时间; 实验表明组织在 $43 \text{ }^\circ\text{C}$ 下持续超过 240 min 后将出现热坏死的现象. 在 HIFU 治疗的研究中该公式同样适用于热损伤的判断. 数值计算中肝组织的比热和导热分别为^[18]: $C_t = 3700 \text{ W}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{m}^{-3}\cdot^\circ\text{C}^{-1}$, $k_t = 0.5 \text{ W}\cdot\text{m}^{-1}\cdot^\circ\text{C}^{-1}$.

3 结果与讨论

3.1 实验系统及样品制备

实验中使用的球形集声器的内半径为 $a = 120 \text{ mm}$, 开口 $L = 100 \text{ mm}$, 超声发射频率为 430 kHz, 发射电功率为 200 W (声源声压约 53 kPa). 组织样品来自于屠宰场猪的新鲜肝组织, 存放在 0.9% 的生理盐水中, 切割为 $40 \text{ mm} \times 40 \text{ mm} \times 40 \text{ mm}$ 立方体以供超声作用, 所有的实验在 $23 \text{ }^\circ\text{C}$ 下两小时内完成. 实验在除气水中进行, 在球形集声器球心位置放置组织样品, 超声作用时间为 2 s. 超声作用后, 取出样品, 分别沿平行于 z 轴方向和垂直于 z 轴方向经过样品中心进行切片, 采用 Photoshop 软件定量分析组织损伤大小.

3.2 组织损伤实验结果

图 2 为典型样品的平行于 z 轴方向和垂直于 z 轴方向的组织损伤图片. 图 2(a) 近似为椭圆形, 长轴长约 2.3 mm, 垂直于 z 轴方向, 短轴长约 1.9 mm, 平行于 z 轴方向; 图 2(b) 为 z 轴方向形成的损伤, 近似为圆形, 直径约 2.5 mm. 可以看出, 损伤范围集中在很小区域. 由于 430 kHz 声波的波长约 3.49 mm, 说明球形集声器可以产生小于波长的组织损伤.

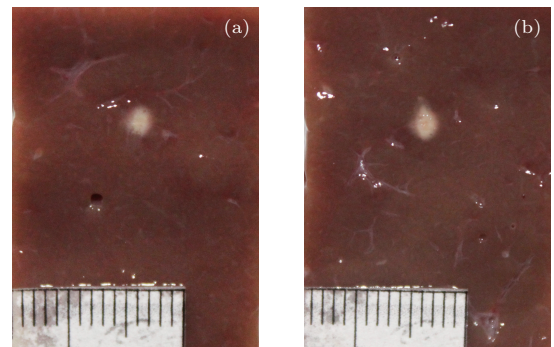


图2 组织损伤示意图 (a) 平行于 z 轴方向; (b) 垂直于 z 轴方向

实验中对 5 种肝组织样品进行了 2 s 超声作用, 沿 z 轴方向的组织损伤均为椭圆形, 长轴为 $2.4 \text{ mm} \pm 0.1 \text{ mm}$, 短轴为 $2.0 \text{ mm} \pm 0.1 \text{ mm}$; 垂直于 z 轴方向形成的损伤均近似为圆形, 直径约 $2.4 \text{ mm} \pm 0.1 \text{ mm}$.

3.3 数值仿真

本文针对实验参数, 根据非线性方程 Westvelt 及生物传热学方程进行了声场及组织损伤的数值仿真. 图 3 为球形集声器产生的沿 z 轴方向及焦平面上沿 r 方向的归一化声压分布, 其中实线为归一化正声压 (p^+), 虚线为归一化负声压 (p^-). 图中声压以换能器表面声压 $P_0 = 53 \text{ kPa}$ 对球形腔内声场进行归一化处理. 球形腔焦点处正声压增益为 378.66, 负声压增益为 310.71, 正压增益明显大于负压增益, 表明焦点附近有很强的非线性效应, 波形产生畸变.

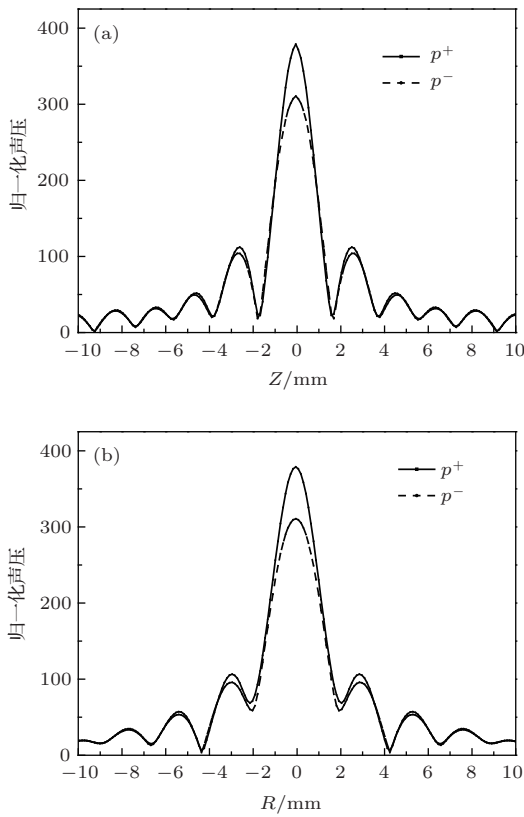


图 3 球形集声器产生的归一化声压一维分布 (a) z 方向; (b) r 方向

图 4 为经对数处理后球形集声器焦域附近的正声压及负声压二维分布. 图中正声压和负声压的 -6 dB 聚焦区域均呈椭圆形, 正声压区域沿 z 轴方向约 1.93 mm , 沿 r 轴方向约 2.46 mm ; 负声压区域沿 z 轴方向约 2.22 mm , 沿 r 方向约 2.7 mm . 正声压焦域略小于负声压焦域, 两者均集中在较小的区域.

将通过非线性声场模型计算得到的声场分布, 代入传热学模型和组织热损伤模型中, 可以模拟出组织损伤分布. 图 5 为样品组织在声源声压

53 kPa 时球形集声器作用 2 s 后产生的组织损伤. 在平行于 z 轴方向的切面, 损伤呈椭圆形, 其中长轴沿 r 轴, 长约 2.8 mm , 短轴沿 z 轴, 长约 2.3 mm ; 在垂直于 z 轴方向的切面, 损伤呈圆形, 其直径长约 2.8 mm . 与图 2 的实验结果相比, 数值仿真结果略大, 但形状一致. 说明通过 Westervelt 方程和 Pennes 方程建立的球形集声器的组织损伤理论模型, 可以较好地预测球形集声器对组织产生的热损伤的形状和大小.

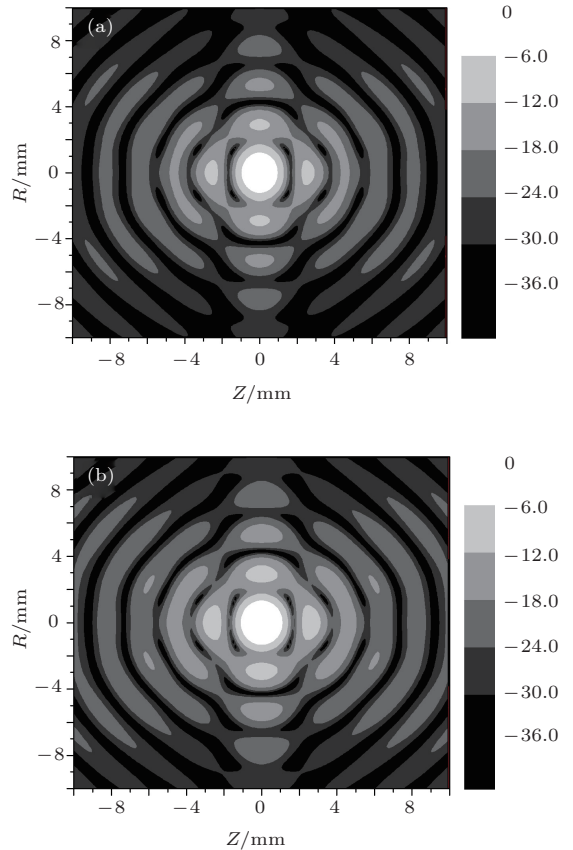


图 4 球形腔换能器内焦域附近声压的二维分布 (a) 正声压; (b) 负声压

3.4 开口大小的优化

本文进一步讨论了在相同球形腔曲率及超声参数下, 换能器开口大小对组织产生损伤大小和形状的影响. 球形腔曲率及超声参数均与 3.1 节相同, 球形腔开口直径分别为 $60, 80, 100, 120$ 和 140 mm .

不同开口的球形集声器产生的组织损伤形状与图 5 类似, 即在平行于 z 轴方向为椭圆形; 在垂直于 z 轴方向均为圆形. 图 6 所示为不同开口直径对应的在平行于 z 轴方向损伤的长轴及短轴长度. 开口直径增大, 焦点区域的声压幅值变小, 损伤区域有减小的趋势; 但随着开口直径的增大, -6 dB 焦

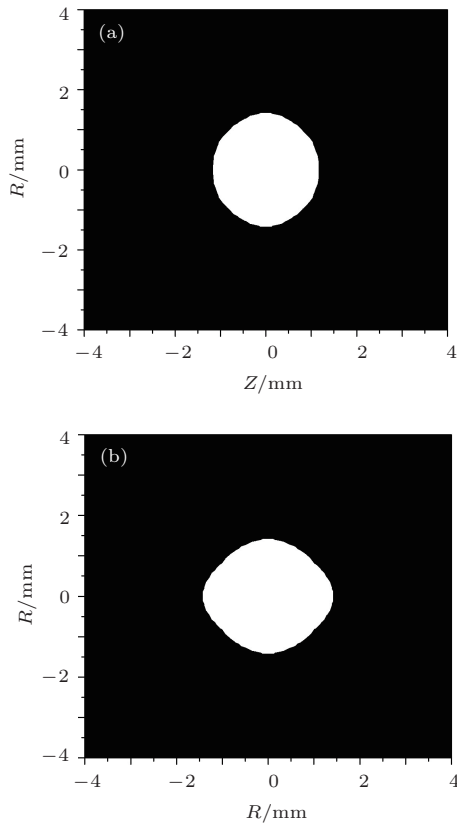


图5 计算的组织损伤 (a) 平行于 z 轴方向; (b) 垂直于 z 轴方向

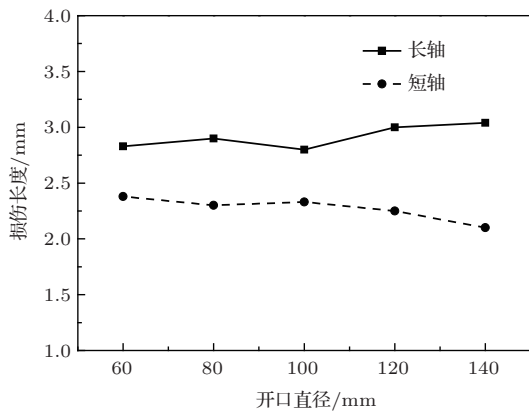


图6 开口直径对损伤的长轴和短轴长度的影响

域变大, 损伤区域有扩大的趋势. 所以两种因素作用下, 组织损伤大小随开口直径的变化不大, 长轴变化范围为 2.8—3.0 mm, 短轴变化范围为 2.1—2.4 mm. 结果表明不同开口孔径均能够保证较高的聚焦精度 (小于波长), 其中开口直径为 100 mm 的球形集声器产生的组织损伤最小.

4 结 论

本文结合描述非线性声场的 Westervelt 方程及描述超声热效应下组织温度变化的 Pennes 方

程, 建立了球形集声器产生组织损伤的热损伤模型. 利用球形集声器对肝组织样品组织进行实验照射, 将损伤部位切片, 并与热损伤模型理论的计算结果进行对比, 实验结果和理论计算符合较好, 表明建立的球形集声器的组织损伤模型的可行性. 理论计算和实验结果表明: 球形集声器可以在球心处产生比波长尺度小的组织损伤, 并且开口孔径的优化可进一步提高球形集声器的聚焦精度.

参考文献

- [1] Sun J M, Yu J, Guo X S, Zhang D 2013 *Acta Phys. Sin.* **62** 054301 (in Chinese)[孙健明, 于洁, 郭霞生, 章东 2013 物理学报 **62** 054301]
- [2] Xu F, Lu M Z, Wan M X, Fang F 2010 *Acta Phys. Sin.* **59** 1349 (in Chinese)[徐丰, 陆明珠, 万明习, 方飞 2010 物理学报 **59** 1349]
- [3] Fan T B, Liu Z B, Chen T, Li F Q, Zhang D 2011 *Med. Phys.* **38** 5033
- [4] Lu M Z, Wan M X, Shi Y, Song Y C 2001 *Acta Phys. Sin.* **51** 928 (in Chinese)[陆明珠, 万明习, 施雨, 宋延淳 2001 物理学报 **51** 928]
- [5] Wu F, Wang Z B, Chen W Z, Zou J Z, Bai J, Zhu H, Li K Q, Jin C B, Xie F L, Su H B 2005 *Radiology* **235** 659
- [6] Sukhovich A, Merheb B, Muralidharan K, Vasseur J O, Pennec Y, Deymier P A, Page J H 2009 *Phys. Rev. Lett.* **102** 154301
- [7] Zhu J, Jung J, Martin-Moreno L, Yin X, Fok L, Zhang X, Garcia-Vidal F J 2011 *Nat. Phys.* **7** 52
- [8] Wu F, Wan H, Yuan Y S, Wan W 2006 *Chinese Patent* 101140354 B [2006-09-04]
- [9] Westervelt P J 1963 *J. Acoust. Soc. Am.* **35** 535
- [10] Pennes H H 1948 *J. Appl. Physiol.* **1** 93
- [11] Sapareto S A, Dewwy W C 1984 *Int. J. Radiat. Oncol.* **10** 787
- [12] McDannold N J, King R L, Jolesz F A, Hynynen K H 2000 *Radiology* **216** 517
- [13] Hallaj I M, Cleveland R O 1999 *J. Acoust. Soc. Am.* **105** L7
- [14] Mur G 1981 *IEEE Trans. Electr. Comp.* **EMC-23** 377
- [15] Fan T B, Liu Z B, Zhang D 2013 *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **60** 763
- [16] Williams R, Cherin E, Lam T Y J, Tavakkoli J, Zemp R J, Foster F S 2006 *Phys. Med. Biol.* **51** 5809
- [17] Li Y, Chen Q, Zagzebski J 2004 *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control.* **51** 146
- [18] Duck F A 1990 *Physical Properties of Tissue* (New York: Academic Press) p402

Tissue lesion induced by a spherical cavity transducer*

Geng Hao¹⁾ Fan Ting-Bo¹⁾²⁾ Zhang Zhe¹⁾ Tu Juan¹⁾
Guo Xia-Sheng¹⁾ Li Fa-Qi³⁾ Zhang Dong^{1)4)†}

1) (*Key Laboratory of Modern Acoustics (Nanjing University), Ministry of Education, Institute of Acoustics, Nanjing 210093, China*)

2) (*Institute for Medical Equipment Testing of Jiangsu Province, Nanjing 210012, China*)

3) (*Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China*)

4) (*State Key Laboratory of Acoustics, Institute of Acoustics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China*)

(Received 12 September 2013; revised manuscript received 6 October 2013)

Abstract

Spherical cavity transducer can generate high acoustic pressure in a narrow focal region at a sub-wavelength level, which suggests a great potential application in high intensity focused ultrasound (HIFU) treatment. In this paper, tissue lesion induced by a spherical cavity transducer is investigated based on the nonlinear acoustics theory and bio-heat transfer theory. A 430 kHz spherical cavity transducer with a diameter of 240 mm is used to generate tissue lesion for liver tissues. The result shows that the tissue lesion with a size less than a wavelength can be formed under the 2 s HIFU exposure at a acoustic pressure of 53 kPa. The numerical simulations coincide well with the experimental measurements, and the optimization of the design of the spherical cavity transducer is also discussed. This work demonstrates that the spherical cavity transducer can be used in the accurate HIFU tumor treatment.

Keywords: spherical cavity transducer, tissue lesion, high intensity focused ultrasound

PACS: 43.25.+y, 43.80.+p

DOI: [10.7498/aps.63.044301](https://doi.org/10.7498/aps.63.044301)

* Projects supported by the National Basic Research Program of China (Grant No. 2011CB707900), the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 81127901, 81227004, 11374155, 11174141, 11104140, 11161120324), the Natural Science Foundation of Jiangsu Province, China (Grant Nos. BK20131017, BE2011110), and the Program for New Century Excellent Talents in University of Ministry of Education of China (Grant No. NCET-11-0236).

† Corresponding author. E-mail: dzhang@nju.edu.cn