

脉冲占空比对磁性微泡介导的 聚焦超声温升效应的影响*

张玫玫¹⁾²⁾ 吴意赞¹⁾²⁾ 于洁²⁾ 屠娟¹⁾ 章东^{1)†}

1) (南京大学物理学院, 近代声学教育部重点实验室, 南京 210093)

2) (南京中医药大学附属医院, 南京 210029)

(2023年1月13日收到; 2023年2月1日收到修改稿)

集合多种诊断和治疗功能的声/磁造影剂微泡的研究与开发已经成为当前医学超声、生物医学工程及临床应用领域共同关注的热点问题. 超顺磁氧化铁纳米颗粒具有独特的磁性特征和良好的生物相容性, 可被用作核磁共振造影剂来提升影像对比度、空间分辨率及临床诊断准确性. 我们的前期工作表明, 通过将超顺磁氧化铁纳米颗粒挂载于常规超声造影剂微泡表面, 可以成功构建多模态诊断及治疗介质, 显著改变超声造影剂微泡的尺度分布及包膜粘弹系数等物理特性, 进而影响微泡造影剂的声散射特性及其声空化效应和热效应. 然而, 此前的研究仅考虑了声场强度和微泡浓度等影响因素, 对于脉冲超声时间特性对磁性微泡造影剂动力学响应的影响的相关研究仍有所欠缺. 本文通过热电偶对凝胶仿体血管模型中流动的双模态磁性微泡在不同占空比超声脉冲信号作用下, 产生温升效应开展了系统的实验测量, 并基于有限元模型对实验结果进行了仿真验证. 结果显示, 脉冲信号占空比的提升是增强血管中磁性微泡在聚焦超声作用下温升效果的关键性时间影响因素. 本文的研究成果将有助于更好地理解不同超声作用参数对双模态磁性微泡的热效应的影响机制, 对保障双模态磁性微泡在临床热疗应用中的安全性和有效性具有重要的指导意义.

关键词: 超顺磁氧化铁纳米颗粒, 聚焦超声, 热效应, 占空比

PACS: 43.35.+d, 43.80.Ev

DOI: 10.7498/aps.72.20230068

1 引言

在影像诊断领域, 超声成像与核磁共振成像已经成为当前应用最为广泛的医学成像方法. 为了提高超声成像和核磁共振成像的图像对比度, 在临床应用中经常会采用相应的造影剂来增强声学背散射信号^[1]或缩短磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 信号的弛豫时间^[2]. 近年来, 双模态超声/核磁造影剂在临床医学和科学界都引起了

广泛关注^[3], 研究者们尝试将超顺磁性氧化 (superparamagnetic iron oxide, SPIO) 纳米颗粒与超声造影剂 (ultrasound contrast agent, UCA) 微泡相结合^[4-6], 以此来适应医学成像在分辨率、速度、穿透深度和安全性等方面更进一步的临床改进需求. 前期研究成果显示, SPIO 纳米颗粒与超声造影剂包膜的结合将直接改变双模态造影微泡的物理特性 (如微泡尺度及包膜厚度、弹性和黏度等), 并由此影响微泡的多种动力学响应特性 (如共振频率、次谐波/谐波响应、声吸收系数和惯性空化阈值

* 国家自然科学基金 (批准号: 12227808, 12274220, 52100014, 11874216, 11934009, 11911530173)、声场声信息国家重点实验室开放课题 (批准号: SKLA202212, SKLA202107) 和南通南京大学材料工程技术研究院基础科学研究计划 (批准号: JCA41-01) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: dzhang@nju.edu.cn

等)和临床性能^[7-11].我们在前期研究中,通过原子力显微镜、单粒子光学传感测量、声衰减测量和包膜微泡动力学计算等技术的有机结合,可以在不涉及多参数不确定性的情况下,逐一一对双模态磁性微泡的物理特性和声散射特性进行精确测量,并通过仿体成像实验和体外微泡声空化基因转染实验,证明了双模态磁性微泡在造影增强和药物递送等医学诊断和治疗领域的应用前景^[12].

除了成像和声空化效应以外,超声作用下造影剂微泡的热效应研究也是临床医学和声学研究的焦点之一.大量研究表明,聚焦超声引发的热效应可以作为一种具有极大应用前景的无创治疗工具,在多种疾病(尤其是恶性肿瘤)的靶向治疗领域发挥重要作用^[13-16].然而,考虑到生物组织中对流传热等声衰减因素造成的能量损失,在实际应用中通常需要采用较高的超声强度和较长的治疗时间,可能会对靶区附近的正常组织造成意外损伤^[17].而由于造影剂微泡与声场之间的相互作用,通过注射造影剂微泡可以显著增加聚焦超声的热效应,有助于降低超声作用强度和辐照时间,提高临床安全性^[18-20].Yang等^[21]在前期工作中,针对不同SPIO纳米颗粒有效浓度和超声驱动振幅对双模态磁性微泡的热效应的影响进行了研究.

但在实际应用中,除了声压以外,时间因素(例如:超声辐照时间、脉冲重复频率(pulse repetition frequency, PRF)、占空比(duty cycle, DC)等)也可能对生物组织中的沉积的声能量造成重要影响,并最终影响治疗效果.因此,本文通过将SPIO纳米颗粒嵌入传统超声造影剂的白蛋白包膜外壳中,制备出双模态磁性微泡造影剂.接着,利用热电偶测量凝胶仿体血管模型中流动的双模态磁性微泡溶液在不同占空比的超声脉冲信号作用下产生温升效应,并基于有限元方法(finite element method, FEM)针对实验模型进行模拟仿真,以此实现对实验结果的对比验证.本文的研究成果将有助于我们更加深入地理解不同超声作用时间因素对双模态磁性微泡的热效应的影响机制,对保障双模态磁性微泡在临床热疗应用中的安全性和有效性具有重要的实际指导意义.

2 数值仿真建模

在本文的模拟仿真工作中,换能器的声场可以

用二维亥姆霍兹方程表示^[22]:

$$\frac{1}{\rho_0} \frac{\partial^2 p}{\partial z \partial \tau} = \frac{1}{\rho_0} \frac{c_0}{2} \Delta_{\perp} p, \quad (1)$$

其中 p 为声压; z 为沿波束方向的坐标; $\tau = t - z/c_0$ 为时延, t 为时间, c_0 和 ρ_0 分别为媒质的声速和密度. $\Delta_{\perp} = \partial^2/\partial x^2 + \partial^2/\partial y^2$ 为直角坐标下的拉普拉斯算子.使用COMSOL Multiphysics 5.2a (COMSOL, Burlington, MA, USA)对声场进行模拟,为节省计算时间和内存,利用COMSOL®的“压力声学,频域”物理场模块对组织中的声场进行二维仿真,其形式为

$$\nabla \left(-\frac{1}{\rho_0} (\nabla p) \right) = \frac{k^2 p}{\rho_0}, \quad (2)$$

其中 $k = c_0/\omega - i\alpha$ 为波数, ω 是声波角频率, α 是声衰减系数.

利用Pennes生物传热方程^[23]对凝胶仿体组织和模拟血管中微泡溶液区域在脉冲超声作用下产生的温度场进行仿真:

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \frac{K_g}{\rho_g C_g} \nabla^2 T + \frac{Q_d}{\rho_g C_g} \text{(凝胶部分)}, \quad (3)$$

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \frac{K_v}{\rho_v C_v} \nabla^2 T - \rho_v C_v (\mathbf{u} \cdot \nabla T) + \frac{Q_d}{\rho_v C_g} \text{(血管部分)}, \quad (4)$$

其中 $Q_d = 2\alpha I = 2\alpha |\text{Re}(1/2 p \mathbf{v})|$ 是耗散功率密度, I 是声强度大小, \mathbf{v} 是声质点速度矢量; T 是温度;下标 g 和 v 分别表示凝胶和血管区域; ρ , C 和 K 分别是下标所指的区域的密度、比热和热导率.

血管域的 x 方向流速 u 可以描述为

$$u = 2U_0 [1 - (r/r_0)^2], \quad (5)$$

其中 U_0 是平均速度; r 是从中心的径向距离; r_0 是血管的半径;在 y 方向上流速为0.

根据实验设计情况,仿真中使用的几何模型如图1所示.其中换能器张角为 60° ,焦距为10 cm,凝胶厚度为5 cm,直径为10 cm,凝胶中心细管直径为1 mm,四周设置完美匹配层.换能器的焦点设置在直径为1 mm的细管正中央,子图中所示A点设定为通过换能器中轴线,紧贴管壁且靠近换能器焦点一侧的测温点用于后续的温度分布研究.为了节省计算资源,声场仿真计算覆盖整个模型,而温度仿真计算范围仅限于凝胶内部.针对一定的声波波长 λ ,声场计算部分网格划分最大单元大小

为 $\lambda/10$, 温度计算部分除焦点附近外网格最大单元大小为 $\lambda/4$, 焦点附近网格最大单元为 $\lambda/20$. 仿真计算中采用的主要材料参数如表 1 所列.

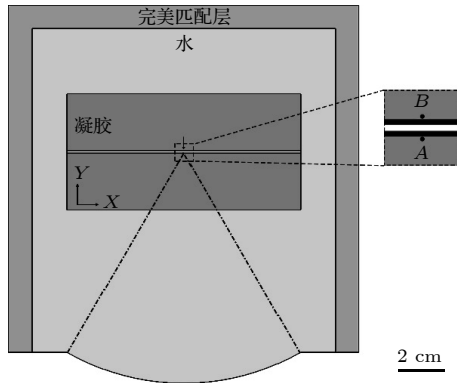


图 1 数值模拟仿真几何模型设计示意图

Fig. 1. Schematic diagram of geometric model design for numerical simulation.

表 1 模拟仿真计算中各区域材料参数设定

Table 1. Material parameter setting of each area in simulation calculation.

材料	水	凝胶	磁性微泡溶液
密度/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$)	1000	1043	1006
声速/($\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$)	1486	1542	1550
声衰减系数/($\text{dB}\cdot\text{cm}^{-1}$)	0.0022	0.1998	1.0000
比热容/($\text{J}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$)		4500	3580
导热系数/($\text{W}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$)		0.6	0.5

超声作用参数同样参考实验设计情况设定. 在所有的模拟仿真计算中超声频率为 1.12 MHz, 焦点处驱动信号峰值负压 $P = 3.43 \text{ MPa}$, 聚焦超声作用总时间 (即升温时间) 为 20 s. 如图 2 所示, 脉冲信号占空比 $\text{DC} = T_{\text{on}}/T_{\text{p}}$, 因此, 将通过改变脉冲周期 T_{p} 和单次脉冲的持续时间 T_{on} , 来研究占空比变化对聚焦超声作用下磁性微泡溶液温升效应的影响.

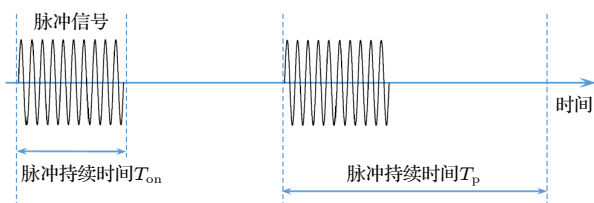


图 2 超声脉冲信号时序示意图

Fig. 2. Schematic diagram of ultrasonic pulse signal timing.

3 实验材料制备和系统装置

3.1 实验材料

实验中使用到的主要化学药品及材料如下: $\text{FeCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ($1.0 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$), $\text{FeSO}_4\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ($0.5 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$), $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 溶液, 油酸 (OA), meso-2, 3-二甲基琥珀酸 (DMSA)、磷酸盐缓冲液 (PBS)、乙醇、丙酮、蔗糖和牛血清白蛋白均购自中国上海国药化学试剂有限公司. C_3F_8 气体购自中国南京特殊气体有限公司 (纯度 99.98%; 分子量 188.02 g/mol).

3.2 双模态磁性微泡制备

如图 3 所示, 实验中双模态磁性微泡是通过将 SPIO 装载到蛋白膜的微泡上制备而成 [6,11,12,21]. 首先, 将质量分数为 10% 的牛血清白蛋白和 60% 的蔗糖以 1:1 的体积比混合溶解于去离子水中, 加入一定质量的 SPIO 粒子 (NPMag-040303, NANO EAST, Nanjing, CN) 后配制成混合溶液. 接着, 用超声细胞破碎仪 (Sonics VCX750, Sonic & Materials Inc., Newtown, CT, USA) 作用于混合溶液, 超声工作频率为 20 kHz, 电功率设定为 300 W, 脉冲占空比设定为 75%, 处理时间为 2 min. 在超声处理过程中, 采用注射泵 (Legato 270, KDS, Holliston, MA, USA) 以 7.5 mL/min 的速率持续充入 C_3F_8 气体, 使其在挂载了 SPIO 的蛋白膜包裹下形成双模态磁性纳米微泡溶液. 最终形成的磁性纳米微泡悬浮液在 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 条件下静置 4 h 以确保其达到稳定状态, 取其上清液按照后续实验需求稀释成特定浓度的双模态磁性微泡溶液待用.

在后续实验进行前, 采用透射电子显微镜 (TEM, JEM-2100 F, JEOL, Japan) 对稀释后的微泡溶液进行观察, 以确认磁性纳米微泡的包膜表面是否成功挂载了 SPIO 纳米粒子. 简言之, 取少量样品溶液滴在碳支持膜载网与碳包覆的铜网板上, 在 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 下用 2.5% 戊二醛固定 2 h, 再使用 PBS 洗涤 2 次, 干燥后用于 TEM 观测, 观测过程中, TEM 加速电压为 200 kV.

3.3 凝胶仿体制备

本实验中使用的透明凝胶仿体的制备方法如下 [24]: 取丙烯酰胺 382.5 g, 甲叉双丙烯酰胺 1.12 g, 过硫酸铵 0.2 g, 溶于 200 mL 除气水中后搅拌均

匀, 沿容器壁缓慢加入除气水至 400 mL, 继续搅拌均匀. 将溶液放入离心机中以 1700 r/min 速度离心 30 min 后沿容器壁缓慢倒入特制容器模型. 该容器为一底面直径为 8 cm, 高 5 cm 的亚克力圆柱体模型, 在柱体中部高 2.5 cm 处留有三个直径 1.5 mm 的小孔将模拟血管和测温针 (HYPO-33-1-T-G-60-SMPW-M, Omega, Omega Engineering Inc., Stamford, CT, USA) 穿过小孔并固定, 使测温针的针尖紧贴细管外壁. 将注入溶液后的仿体模型置于真空釜中抽真空 90 min. 取出后加入 1 mL 四甲基乙二胺 (tetramethylethylenediamine, TEMED), 待其凝固后即可作为血管凝胶仿体待用.

3.4 超声实验设计

实验装置示意图如图 4 所示, 实验中将利用中心频率为 1.12 MHz 的聚焦超声换能器 (直径与焦距均为 10 cm, -6 dB 焦域轴向和径向分别为 4.4 mm 和 0.45 mm) 作用于微泡溶液产生温升效应. 所有实验均在装满除气水的水槽中进行, 水温为 25 °C. 在聚焦超声作用过程中, 由任意波形发生器 (33250A, Agilent, Santa Clara, CA, USA) 产生脉冲超声驱动信号, 并经由功放 (2200L, E&I, Rochester, NY, USA) 与聚焦超声换能器相连. 利用三维运动控制系统使得 HIFU 换能器的焦点位于凝胶仿体中模拟血管的中心处, 聚焦超声换能器焦点处的峰值负压 (P_-) 将通过光纤水听器 (HFO 660; ONDA, Sunnyvale, CA, USA) 进行校准. HIFU 焦域中心微泡溶液产生的升温效应由热电偶测量,

热电偶与模拟血管保持垂直, 为避免热电偶对声场产生影响, 其针尖紧贴模拟血管外壁, 针尖延长线应通过聚焦超声焦点处, 温度变化数据最终由热电偶输入模块 (TB-9214, NI, Austin, TX, USA) 馈入电脑 (PXIe-8135, NI, Austin, TX, USA). 热电偶的采用频率为 100 Hz, 每次实验温升测量时间 20 s (即聚焦超声作用总时间为 20 s).

整个实验由电脑通过 LABVIEW 软件 (NI Corporation, TX, USA) 进行控制并完成实验数据记录. 为研究脉冲信号占空比对聚焦超声作用下 SPIO 磁性微泡溶液温升效应的影响, 将实验分为两组: 1) 第一组脉冲周期 T_p 固定为 10 ms, 改变单次脉冲持续时间 T_{on} 使得脉冲占空比在 10% 到 30% 之间变化; 2) 第二组实验中脉冲周期 T_p 在 5—15 ms 之间变化, 同时单次脉冲持续时间 T_{on} 在 1—3 ms 之间做相应变化, 以保证脉冲占空比 DC 始终保持 20% 不变. 所有实验中, SPIO 纳米粒子有效浓度均为 114.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 磁性微泡溶液经 400 倍稀释后 (微泡有效浓度约为 2.5×10^5 — 5.0×10^5 /mL) 通过注射泵 (Legato 270, KDSscientific Inc., Holliston, MA, USA), 以 3 cm/s 的平均速度持续注入模拟血管, 在 1.12 MHz 的聚焦超声信号作用下产生温升效应 ($P_- = 3.43$ MPa). 每次实验在测温点温度冷却到室温后重复三次.

3.5 数据分析

实验数据均以平均值 (mean) \pm 标准差 (s.d.) 的形式表示. 采用 Origin 软件 (OriginLab Co. Nort-

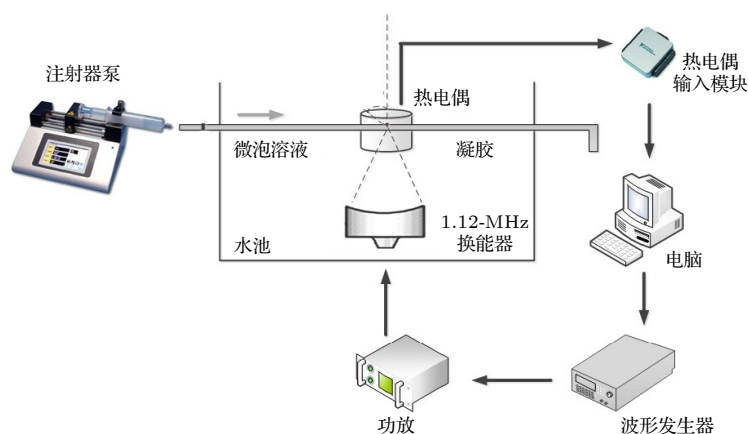


图 4 实验装置示意图 (凝胶中红色点表示测温针针尖位置, 垂直于纸面); 换能器焦点位于凝胶中聚酯管内, 测温针放置在管壁边缘
Fig. 4. Schematic diagram of the experimental device (the red dot in the gel indicates the position of the tip of the temperature probe, which is perpendicular to the paper). The transducer focus is located in the polyester tube in the gel, and the temperature probe is placed on the edge of the tube wall.

hampton, MA, USA) 对数据进行组间单因素方差分析 (ANOVA) 比较. p 值小于 0.05 则认为具有统计学意义的显著差异.

4 结果与讨论

4.1 蛋白微泡及磁性微泡电镜成像

传统蛋白包膜微泡和表面挂载了 SPIO 纳米粒子的双模态磁性微泡的透射典型电镜图片如图 5 所示. 图 5 中可见, 蛋白包膜微泡的边界清晰且光滑, 而磁性微泡的表面则不均匀地分布着黑色的颗粒状物质 (粒径在 6—12 nm 之间), 由此可证明 SPIO 纳米粒子确实可以成功挂载于微泡的蛋白包膜表面. 同时, 由图 5 中可看出, 在同等显示比例下, 磁性微泡的尺度略大于蛋白微泡, 动态激光光散射 (dynamic light scattering, DLS) 实验的定量测量结果也验证了, 磁性微泡相较于传统蛋白包膜微泡通常具有较大的粒径, 这一观测结果与我们前期的实验观测结果高度吻合 [12].

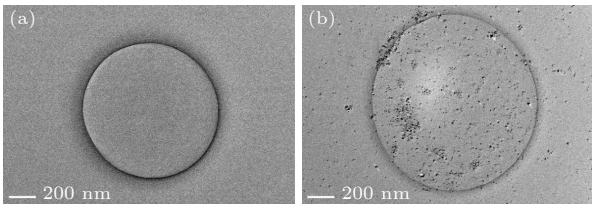


图 5 蛋白包膜微泡 (a) 和双模态磁性微泡 (b) 的透射电子显微镜图像

Fig. 5. Transmission electron microscope images of protein coated microbubbles (a) and bimodal magnetic microbubbles (b).

4.2 脉冲占空比变化对磁性微泡溶液温升效应的影响

脉冲信号的占空比可以通过两种方式进行改变: 1) 改变单次脉冲的有效作用时间 T_{on} ; 2) 改变脉冲重复频率即改变脉冲周期 T_p . 本文的工作对以上两种情况都进行了模拟仿真和实验测量, 系统探究聚焦超声作用下磁性微泡溶液的温升效应产生显著影响的关键时间因素.

首先, 将脉冲周期 T_p 固定为 10 ms, 通过改变单次脉冲持续时间 T_{on} ($T_{on} = 1, 2, 3$ ms), 得到脉冲占空比在 10%—30% 之间变化, 其余超声参数保持不变 (即超声频率为 1.12 MHz, 焦点处驱动信号峰值负压 $P_- = 3.43$ MPa, 聚焦超声作用总时

间为 20 s). 研究结果如图 6 所示, 其中实验测量升温曲线为三次实验结果平均所得, 均值曲线周围同色阴影即为标准误差. 从图 6 可以看出, 随着占空比的提高, 测量点处温度升高的速度和最终达到的峰值温度均获得显著提升, 且当 DC = 10%, 20%, 30% 时, 三个不同占空比条件下可达到的峰值温度两两之间均有显著差别 ($p < 0.05$). 观察升温曲线 (图 6(a)) 可以看出, 超声作用初始阶段, 血管中磁性微泡溶液的温升较快, 但其升温速度随时间延长而趋缓, 占空比越高的实验组升温速度越快; 当脉冲信号占空比较低 (如 10%) 时, 血管中磁性微泡溶液的温升速度变化在 15 s 后逐渐趋于饱和, 升温速率渐趋于 0. 模拟仿真的结果也验证了这一实验观测结果, 而且在占空比较低 (如 10%) 的情况下, 模拟仿真曲线与实验测量曲线的一致性较好, 说明本文提出的仿真模型可以为实验研究甚至后续的临床应用研究提供较好的方案设计引导.

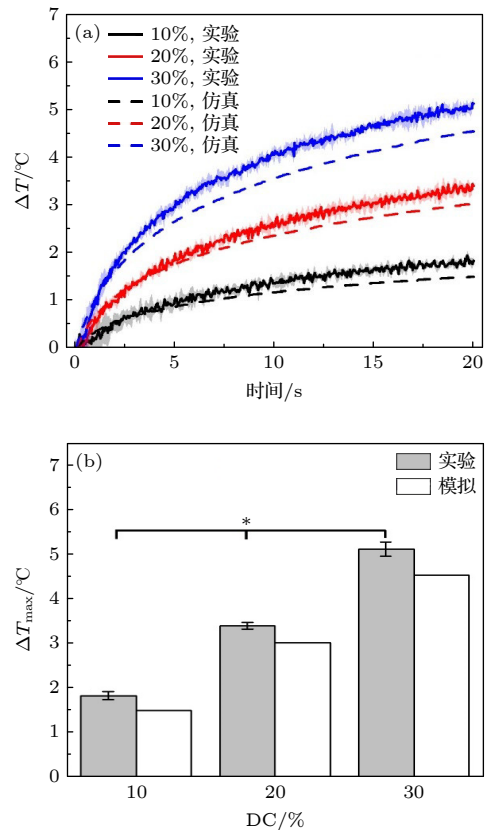


图 6 不同占空比条件下, 模拟血管中磁性微泡溶液在聚焦超声作用下的温度随时间变化情况 (a) 及最高温升情况 (b). *表示 $p < 0.5$

Fig. 6. Temperature change with time of magnetic microbubble solution in simulated blood vessels under the action of focused ultrasound under different duty cycles (a) and maximum temperature rise (b). * means $p < 0.5$.

随后,研究了脉冲重复频率 PRF 变化时(保持占空比 DC 不变),血管中磁性微泡溶液在超声作用的温升情况. 调节脉冲周期 T_p , 使其在 5—15 ms 之间变化, 同时使单次脉冲持续时间 T_{on} 在 1—3 ms 之间做相应变化, 以保证脉冲占空比 DC 始终保持 20% 不变. 其余超声参数仍保持不变(即超声频率为 1.12 MHz, $P_r = 3.43$ MPa, 超声作用总时间为 20 s), 研究结果如图 7 所示. 图 7 中明显可见, 当占空比条件固定不变时(即 DC = 20%), 不同 T_p 和 T_{on} 组合条件下, 无论是血管中磁性微泡溶液的升温曲线, 还是最终的峰值温度均不会产生显著的差异, 且模拟仿真结果与实验测量结果基本吻合. 这一结论与 Tu 等^[25] 基于兔耳静脉模型针对低占空比条件(DC < 5%) 取得的结果定性相符, 说明在脉冲超声作用下, 可对血管中流动液体的升温过程产生显著影响的主导性时间因素是脉冲信号的占空比, 无论是通过改变 T_p , 还是改变 T_{on} , 均可获得相似效果.

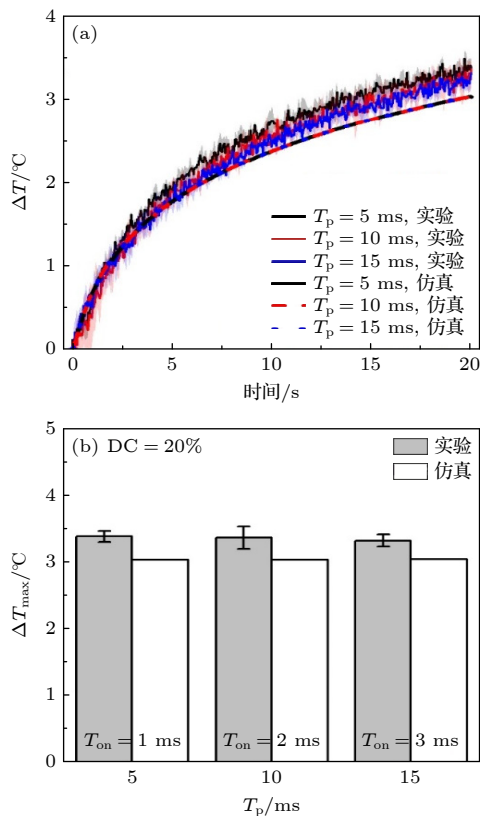


图 7 占空比保持不变时, 模拟血管中磁性微泡溶液在聚焦超声作用下的温度随时间变化情况 (a) 及最高温升情况 (b)
 Fig. 7. Temperature changes with time (a) and maximum temperature rise (b) of magnetic microbubble solution in simulated blood vessels under the action of HIFU when the duty cycle remains unchanged.

4.3 其他影响因素分析

尽管图 6 和图 7 中的结果均显示, 本文提出的模拟血管仿真模型可以较好地验证实验测量结果, 且与此前基于兔耳静脉模型的活体动物测量实验达到定性吻合, 因此有望为后续磁性微泡溶液的活体动物实验提供有益指导. 但是, 我们也注意到, 在所有不同的参数设置条件下, 模拟仿真可获得的升温速度和峰值温度均低于实验测量结果, 且这一偏差随着脉冲占空比的提升更加明显. 实际上, 在前期关于不同 SPIO 粒子有效浓度和超声驱动声压对磁性微泡溶液温升效应影响的研究工作中^[21], 我们也发现, 模拟仿真数据的结果通常小于实验测量结果, 且这一现象也会随着 SPIO 粒子有效浓度或超声驱动声压提高变得更加明显. Yang 等^[21] 利用被动空化测量 (passive cavitation detection; PCD) 系统分别测量了蛋白微泡和磁性微泡溶液在受到 HIFU 作用过程中的散射信号, 证明其在 HIFU 作用下产生明显的微泡空化效应, 由此可进一步提高其对 HIFU 升温的增强作用, 使得局部焦域处的温升变化获得显著提升^[26–28], 但是, 在数值模拟却无法将微泡声空化这一因素的贡献纳入考虑范围, 由此造成了对实际温升情况的低估, 且这一现象将随着超声作用能量(无论是提高声压还是增加脉冲占空比)的提升变得更加显著. 当然, 另一个可能的误差来源是测温针效应^[24], 由于热电偶表面附近边界层的黏性, 导致其实测温度可能会稍高于实际温度, 这也可能是导致模拟和实验结果之间存在差异的原因之一. 但是在对不同实验条件下, 血管中微泡溶液的温升效应进行差异性比较时, 测温针效应可被视为实验系统误差, 不会对实验对比结果产生显著影响.

5 结论

本文将 SPIO 纳米粒子修饰到传统蛋白包膜微泡表面合成了双模态磁性微泡, 并基于凝胶中血管仿体模型, 对不同脉冲占空比条件下, 血管中磁性微泡溶液在聚焦超声作用下的温升效应进行了理论和实验研究. 首先, 提出了可对血管中流动微泡溶液在聚焦超声作用的温升效应进行模拟仿真的有限元模型, 其次, 通过实验研究测量比较了不同占空比或脉冲重复频率条件下, 双模态磁性微泡

的聚焦超声温升效应. 模拟仿真和实验测量结果均表明, 无论改变 PRF 还是改变单次脉冲持续时间 T_{on} , 脉冲信号占空比的提升是增强血管中磁性微泡溶液在聚焦超声作用下温升效果的关键性时间影响因素. 在占空比较低的情况下 (如 $DC = 10\%$), 有限元仿真模型可以较好地预判凝胶组织仿体中磁性微泡溶液的温升效果. 然而, 当超声输入能量较高时, 模拟仿真的结果可能造成对实际升温效果的低估, 误差的主要来源是无法模拟空化产热. 本文的研究工作有助于更好地理解双模态磁性微泡溶液的 HIFU 热效应的作用机制, 这对设计和利用双模磁性微泡以满足特殊的超声治疗需求具有重要意义.

参考文献

- [1] Yu J, Guo X S, Tu J, Zhang D 2015 *Acta Phys. Sin.* **64** 094306 (in Chinese) [于洁, 郭霞生, 屠娟, 章东 2015 物理学报 **64** 094306]
- [2] Wang H L, Thorling C A, Liang X W, Bridle K R, Grice J E, Zhu Y A, Crawford D H G, Xu Z P, Liu X, Roberts M S 2015 *J. Mater. Chem. B* **3** 939
- [3] Niu C C, Wang Z G, Lu G M, Krupka T M, Sun Y, You Y F, Song W X, Ran H T, Li P, Zheng Y Y 2013 *Biomaterials* **34** 2307
- [4] Shin T H, Choi Y, Kim S, Cheon J 2015 *Chem. Soc. Rev.* **44** 4501
- [5] Duan L, Yang L, Jin J, Yang F, Liu D, Hu K, Wang Q X, Yue Y B, Gu N 2020 *Theranostics* **10** 462
- [6] Guo G P, Lu L, Yin L L, Tu J, Guo X S, Wu J, Xu D, Zhang D 2014 *Phys. Med. Biol.* **59** 6729
- [7] Zhao L X, Wang C H, Mo R Y 2021 *Acta Phys. Sin.* **70** 014301 (in Chinese) [赵丽霞, 王成会, 莫润阳 2021 物理学报 **70** 014301]
- [8] Tu J, Yu ACH 2022 *BME Frontiers* **2022** 9807347
- [9] Yang Y Y, Li Q, Guo X S, Tu J, Zhang D 2020 *Ultrason. Sonochem.* **67** 105096
- [10] Gu Y Y, Chen C Y, Tu J, Guo X S, Wu H Y, Zhang D 2016 *Ultrason. Sonochem.* **29** 309
- [11] Guo G P, Zhang C B, Tu J, Zhang D 2015 *Acta Phys. Sin.* **64** 114301 (in Chinese) [郭各朴, 张春兵, 屠娟, 章东 2015 物理学报 **64** 114301]
- [12] Guo G P, Tu J, Guo X S, Huang P T, Wu J, Zhang D 2016 *J. Biomech.* **49** 319
- [13] Illing R O, Kennedy J E, Wu F, ter Haar G R, Protheroe A S, Friend P J, Gleeson F V, Cranston D W, Phillips R R, Middleton M R 2005 *Br. J. Cancer* **93** 890
- [14] Poissonnier L, Chapelon J Y, Rouvière O, Curiel L, Bouvier R, Martin X, Dubernard J M, Gelet A 2007 *Eur. Urol.* **51** 381
- [15] Hectors S J, Jacobs I, Heijman E, Keupp J, Berben M, Strijkers G J, Grüll H, Nicolay K 2015 *NMR Biomed.* **28** 1125
- [16] Kennedy J E 2005 *Nat. Rev. Cancer* **5** 321
- [17] Zhang L, Zhu H, Jin C B, Zhou K, Li K Q, Su H B, Chen W Z, Bai J, Wang Z B 2009 *Eur. Radiol.* **19** 437
- [18] Sboros V 2008 *Adv. Drug Delivery Rev.* **60** 1117
- [19] Kaneko Y, Maruyama T, Takegami K, Watanabe T, Mitsui H, Hanajiri K, Nagawa H, Matsumoto Y 2005 *Eur. Radiol.* **15** 1415
- [20] Zhang S Y, Ding T, Wan M X, Jiang H J, Yang X, Zhong H, Wang S P 2011 *J. Acoust. Soc. Am.* **129** 2336
- [21] Yang D X, Ni Z Y, Yang Y Y, Xu G Y, Tu J, Guo X S, Huang P T, Zhang D 2018 *Ultrason. Sonochem.* **49** 111
- [22] Lee Y S, Hmlilton M F 1995 *J. Acoust. Soc. Am.* **97** 906
- [23] Pennes H H 1948 *J. Appl. Physiol.* **1** 93
- [24] Qian K, Li C H, Ni Z Y, Tu J, Guo X S, Zhang D 2017 *Ultrasonics* **77** 38
- [25] Tu J, Hwang J H, Fan T B, Guo X S, Crum L A, Zhang D 2012 *Appl. Phys. Lett.* **101** 124102
- [26] Holt R G, Roy R A 2001 *Ultra. Med. Biol.* **27** 1399
- [27] Coussios C C, Farny C H, Haar G T, Roy R A 2007 *Int. J. Hyperthermia* **23** 105
- [28] Razansky D, Einziger P D, Adam D R 2006 *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* **53** 137

Effect of pulse duty ratio on temperature rise induced by focused ultrasound combined with magnetic microbubbles*

Zhang Mei-Mei¹⁾²⁾ Wu Yi-Yun¹⁾²⁾ Yu Jie²⁾ Tu Juan¹⁾ Zhang Dong^{1)†}

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

2) (*Department of Ultrasound Medicine, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China*)

(Received 13 January 2023; revised manuscript received 1 February 2023)

Abstract

Development of acoustic/magnetic contrast agent microbubbles with various diagnostic and therapeutic functions has attracted more and more attention in medical ultrasound, biomedical engineering and clinical applications. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIO) have unique magnetic characteristics and wonderful biocompatibility, so they can be used as MRI contrast agents to improve image contrast, spatial resolution and diagnostic accuracy. Our previous work shows that the multimodal diagnostic and therapeutic microbubble agents can be successfully constructed by embedding SPIO particles into the coating shell of conventional ultrasound contrast agent (UCA) microbubbles, which in turn changes the size distribution and shell properties of UCA microbubbles, thereby affecting their acoustic scattering, cavitation and thermal effects. However, previous studies only considered the influence factors such as acoustic pressure and microbubble concentration. The relevant investigation regarding the influence of ultrasound temporal characteristics on the dynamic response of magnetic microbubbles is still lacking. This work systematically measures the temperature enhancement effect of the SPIO-albumin microbubble solution flowing in the vascular gel phantom exposed to pulsed ultrasound with various temporal settings (e.g. duty cycle, PRF and single pulse length). Meanwhile, a two-dimensional finite element model is developed to simulate and verify the experimental observations. The results show that the increase of duty cycle of pulse signal should be the crucial factor affecting the temperature enhancement effect of flowing SPIO-albumin microbubble solution under the exposure to high-intensity focused ultrasound. The current results help us to better understand the influence of different acoustic setting parameters on the thermal effect of dual-modal magnetic UCA microbubbles, and provide useful guidance for ensuring the safety and effectiveness of the application of SPIO-albumin microbubbles in clinics.

Keywords: superparamagnetic iron oxide, focused ultrasound, thermal effect, duty cycle

PACS: 43.35.+d, 43.80.Ev

DOI: [10.7498/aps.72.20230068](https://doi.org/10.7498/aps.72.20230068)

* Project supported by National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 12227808, 12274220, 52100014, 11874216, 11934009, 11911530173), the Open Project of the State Key Laboratory of Sound Field Information, China (Grant Nos. SKLA202212, SKLA202107), and the Basic Science Research Plan of the Institute of Materials Engineering and Technology of Nantong Nanjing University, China (Grant No. JCA41-01).

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



脉冲占空比对磁性微泡介导的聚焦超声温升效应的影响

张玫玫 吴意贇 于洁 屠娟 章东

Effect of pulse duty ratio on temperature rise induced by focused ultrasound combined with magnetic microbubbles

Zhang Mei-Mei Wu Yi-Yun Yu Jie Tu Juan Zhang Dong

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 72, 084301 (2023) DOI: 10.7498/aps.72.20230068

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.72.20230068>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

光纤激光器中包层功率剥离器散热性能的优化

Optimization of thermal performance of cladding power stripper in fiber laser

物理学报. 2020, 69(1): 014204 <https://doi.org/10.7498/aps.69.20191093>

多层膜磁性微泡的非线性声振动特性

Nonlinear acoustic characteristics of multilayer magnetic microbubbles

物理学报. 2021, 70(1): 014301 <https://doi.org/10.7498/aps.70.20200973>

太赫兹波生物效应

Biological effects of terahertz waves

物理学报. 2021, 70(24): 240701 <https://doi.org/10.7498/aps.70.20211996>

基于换能器驱动信号特征的高强度聚焦超声焦域损伤实时监测

Real-time monitoring of high intensity focused ultrasound focal damage based on transducer driving signal

物理学报. 2022, 71(3): 037201 <https://doi.org/10.7498/aps.71.20211443>

微泡造影剂增强超声调制激光回馈成像对比度的机理研究

Mechanism of contrast-enhancement in ultrasound-modulated laser feedback imaging with ultrasonic microbubble contrast agent

物理学报. 2019, 68(21): 214304 <https://doi.org/10.7498/aps.68.20190770>

钙钛矿锰氧化物的磁相变临界行为及磁热效应研究进展

Research progress of critical behaviors and magnetocaloric effects of perovskite manganites

物理学报. 2021, 70(15): 157501 <https://doi.org/10.7498/aps.70.20210097>