

激光热疗中生物组织的光热特性响应 以及动态热损伤研究

朱光明¹, 朱丹², 骆清铭², 刘伟^{1*}

(1. 华中科技大学能源与动力工程学院, 武汉 430074; 2. 华中科技大学生命科学与技术学院, 武汉 430074)

摘要: 考虑到生物组织的光学、热学特性参数以及血液灌注率与组织温度和组织热损伤的依赖关系, 模拟了激光热疗中激光在生物组织中的传输、生物组织的动态热响应和热损伤, 以及血液灌注率的变化。通过分析激光功率和激光头尺寸对热疗效应的影响, 得出了一些有益于肿瘤热疗临床的结论。

关键词: 激光; 热疗; 温度场; 热损伤; 生物组织

中图分类号: R318; Q65

文献标识码: A

引言

温热疗法是利用外加能量在含有肿瘤的组织中产生一定范围的高温, 达到杀死癌细胞而不伤害正常细胞的目的。常见的外加能源包括有激光、微波、超声等。如何有效地加热肿瘤患区, 使之处于有效治疗的温度范围(41~45℃), 并尽可能不损伤周围正常组织, 是提高疗效的关键^[1,2]。利用光导纤维, 通过外科手术、内镜或者皮下通道将激光能量直接送到要治疗部位进行加热的方法称为激光热疗。

在生命体中, 血液灌注的热作用是在研究生物热行为时必须关注的。血液灌注对维持体内温度场的相对稳定起着十分重要的作用^[3]。血液灌注率是一个与组织温度有关的物理量, 同时血流与生物组织的热凝固损伤也紧密相关。

用激光作加热源, 涉及到激光在生物组织中的传输、激光与生物组织的热相互作用、热在生物组织中的动态传递、激光能量与加热时间对生物组织有效温度场的影响等。本研究以球形激光治疗头作热源发生器, 就上述问题给出了数学上的定量描述, 根据模拟计算结果, 预示组织的动态温度场、热损伤以及血液灌注率的变化。

1 激光在生物组织中的传播和热相互作用

生物组织是由不同大小、不同成分的细胞和细胞间质组成的, 是典型的光的混浊介质, 同时存在光的吸收和散射。光在生物组织中的传输与生物组织的光学特性参数密切相关^[4]。激光被生物组织的不同成分吸收, 可转化为不同的能量而产生不同的效应, 激光的热效应是激光生物效应的一个重要方面, 也是激光用于肿瘤热疗的物理机制所在。

由于生物组织的不均匀性, 在组织光学中常用扩散传输理论替代 Maxwell 方程来描述激光在组织中的传输行为。事实上, 热疗所采用的激光一般都处于近红外波段, 损伤前后的生物组织对该波段的光均表现出较高的散射性, 因此采用扩散理论是合理的^[5]。

扩散传输理论认为, 光的传播是在组织内部被吸收或弹性散射的单个光子的传输。光子的传播行为可用组织的光学特性参数来描述。生物组织主要的光学特性参数包括吸收系数 μ_a , 散射系数 μ_s , 散射各向异性因子 g , 以及有效衰减系数 μ_{eff} 。

激光在组织中的扩散传输, 即在组织中的光通量可通过求解光学扩散方程^[5]获得。

激光在组织中的球对称光通量分布:

$$r = P_0 \exp(-\mu_{eff}(r - r_0)) / (4 r_0 r) \quad (r > r_0) \quad (1)$$

上式中, P_0 (W) 为激光辐射功率, r 为距离激光治疗头的径向距离, r_0 为球形激光头半径。

基金项目: 国家自然科学基金重点基金资助项目(59836240)

收稿日期: 2003-01-13

*联系人

激光对组织的热作用包括三个明显的过程,光热转换、热量传输以及组织反应。这三个过程一起造成被辐照组织的变性作用。热在组织中的积聚是光被组织吸收的缘故。

由光热转换机制,可以发现激光产热功率与光通量间的关系,由式(1)得到:

$$Q(r) = \mu_a P_0 \exp(-\mu_{eff}(r - r_0)) / (4 r_0 r) \quad (2)$$

式中, μ_a 为组织对激光的吸收系数。

2 生物传热方程以及组织热损伤模型

激光能量被组织吸收产热,从而发生在生物组织中的热量传递,形成一个动态的组织温度场和动态的组织热凝固损伤分布。在不考虑组织光学和热学参数各向异性和不均匀性的条件下,对球形激光头治疗器而言,激光及激光热源在组织中的分布显然是球对称的。因此,只需要考察径向的光、热和损伤的分布。

激光被组织吸收产热,热在组织中的传播是一个动态的过程。在不考虑对流、辐射等传热方式的情形下,生物传热方程可以用 Pennes 方程^[6]来描述。

$$C \frac{\partial T}{\partial t} = K \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r^2} \left(r^2 \frac{\partial T}{\partial r} \right) + Q_b + Q_m + Q_r \quad (4)$$

上式中, Q_b 为血流项, $Q_b = W_b C_b (T_a - T_v) = W_b C_b (T_a - T)$, Q_m 为代谢产热, Q_r 为激光外加热源。根据 Beop-Min 的假定^[7],血液灌注率应为 $W_b = W_0(1 + aT) \exp(-\dots)$ 。 W_0 为未出现损伤下血液灌注率的最大值, a 是实验比例系数,通常取为 0.09, \dots 为热损伤累积。边界条件为: $r = r_0$: 绝热; $r \rightarrow \infty$: $T = 37$ 。初始条件为: $T(r, 0) = T_0 = 37$ 。

对热损伤, Henriques^[8]认为,生物组织的热损伤机理有三种:(1)蛋白凝固;(2)代谢过程改变;(3)细胞正常化学结构发生改变。在激光作用下,组织产生温升,温升带来不可逆的热损伤或热凝固。根据 Arrhenius 方程,组织损伤程度可用损伤累积 \dots 来定量。

$$\dots = - \ln \frac{C(t)}{C(t_0)} = A \int_0^t \exp \left[- \frac{E}{RT(t)} \right] dt \quad (5)$$

式中 $C(t_0)$ 表示初始时刻 t_0 未损伤组织部分, $C(t)$ 为时刻 t 未损伤部分; $A (s^{-1})$ 是频率因子; $E (J/mol)$ 是活化能; $R (J/mol K)$ 为普适气体常数。 $\dots = 1$ 时组织将发生不可逆热损伤。

激光热疗的过程中,生物组织受热会产生热损伤,这种损伤主要表现为组织中蛋白质的凝固变性。组织的光学散射系数是显微水平上组织折射率的不均匀造成的。组织发生变性后,必然使组织的光学特性参数发生变化。这种变化用有效散射系数 $\mu_{eff}^{[5]}$ 表示:

$$\mu_{eff} = \left\{ 3\mu_a \left[\mu_a + \left[\mu_{sd} e^{-\dots} + \mu_{sn} (1 - e^{-\dots}) \right] (1 - g) \right] \right\}^{-1/2} \quad (6)$$

上式中, μ_a , μ_{sn} , μ_{sd} 分别表示组织的吸收系数,凝固前、后的散射系数;而 g 表示各向异性因子。

3 数值计算及讨论

方程(3)~(5)为生物传热能量方程和热损伤方程。本研究采用有限差分法对其进行数值求解。计算结果见图 1~11。

3.1 生物组织在激光热疗过程中的热响应和热损伤

图 1~7 反映激光输出功率 $P_0 = 1 W$, 激光头尺寸 $r_0 = 0.8 mm$ 时的热响应、热损伤、激光热源以及血液灌注率、组织有效散射系数的动态变化。由图 1,激光加热期间(600s),激光产热的空间变化趋势基本相同,热在半径方向是迅速衰减的。加热初期,激光的产热主要集中在半径不大于 5mm 的狭小空间里。随着时间的推移,远离激光头的区域产热开始明显增大,在加热末期,有明显产热的区域半径大约为 8mm。这意味着激光的热效应引起了生物组织的热损伤,从而使相应区域的组织光学特性参数发生了变化,改变了光在

组织中的分布:热损伤区域变大,激光的传输距离也就相应加大。

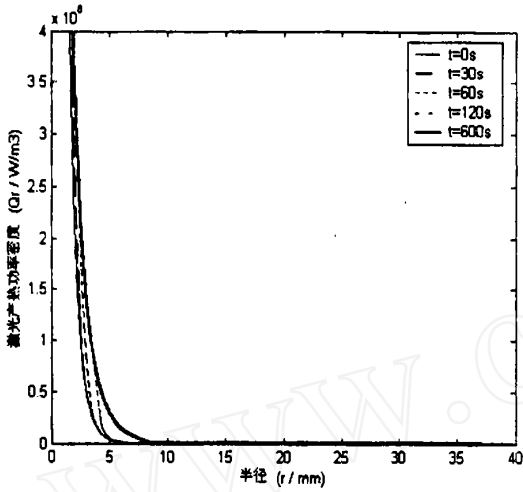


图 1 $P_0 = 1\text{ W}$ 激光光热转换功率分布

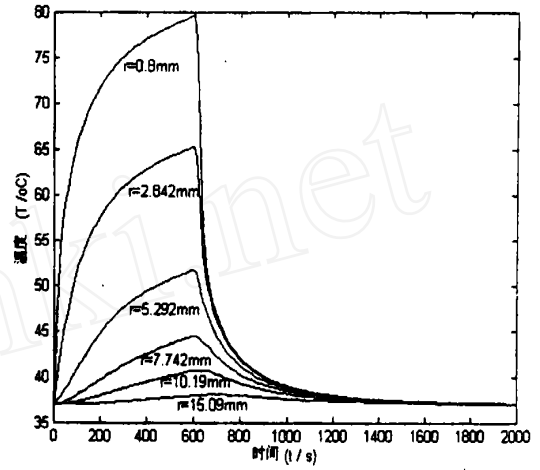


图 2 $P_0 = 1\text{ W}$ 时组织各特征点的温度响应

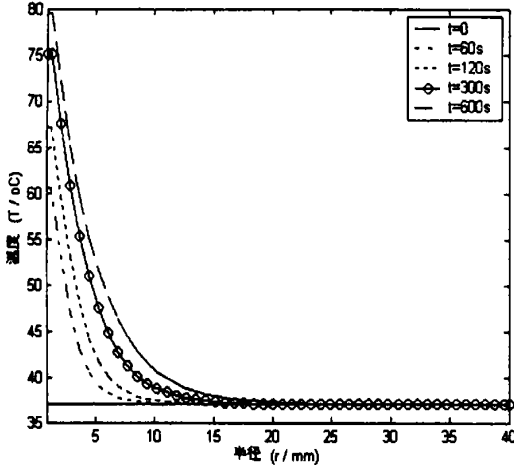


图 3 $P_0 = 1\text{ W}$ 时组织温度随时间变化(加热区间)

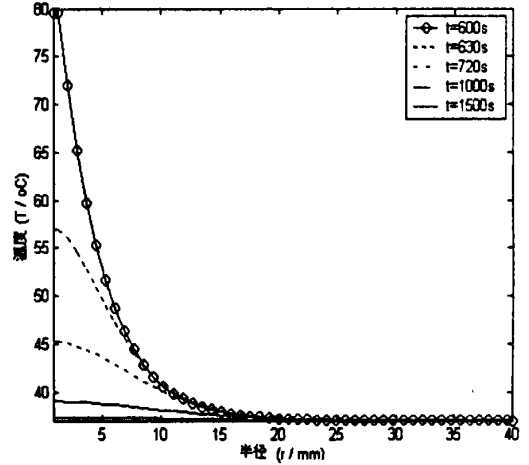


图 4 $P_0 = 1\text{ W}$ 时组织温度随时间变化(停止加热)

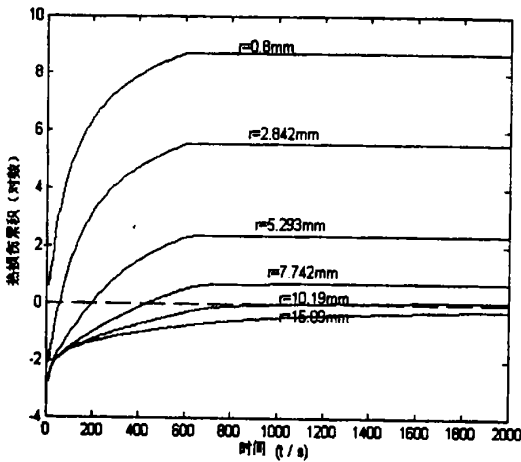


图 5 $P_0 = 1\text{ W}$ 时的热损伤累积示意图

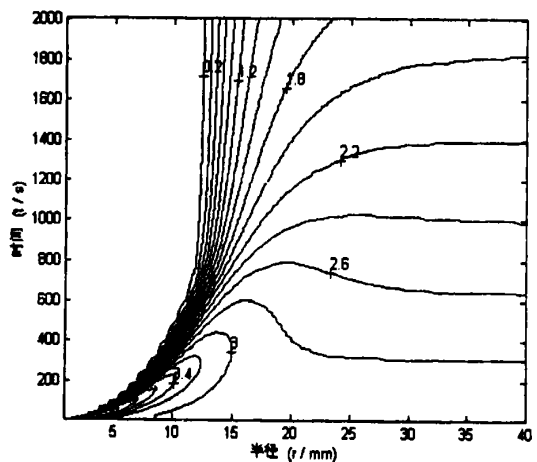


图 6 $P_0 = 1\text{ W}$ 时组织内部血液灌注率随时间和半径变化

图 2~4 表现组织温度随时间和空间的变化趋势。从图中可发现,在整个热疗期间,半径 10mm 以内的区域能够处于 40 以上的有效热疗温度范围,这与图 5 所反映出的 $r < 10\text{mm}$ 区域内热损伤 τ_1 (组织发生了不可逆热损伤) 是一致的。近中心处组织最高温度出现在时间 $t = 600\text{s}$ 处,而随半径的增大,最高温度存在明显滞后,这是组织热惯性的缘故。观察图 5 可见,热损伤的出现与时间、温度紧密相关,越靠近中心,不可逆损伤出现越早,损伤值越大。图 6 是血液灌注率的变化趋势,越靠近中心 w_b 越小,在时间方向有相同的变化趋势。图 7 是组织中的有效散射系数变化趋势,随着组织热损伤的进行,组织的有效散射系数是增大的,这有利于激光在组织中的传播,从而有助于提高热疗疗效。

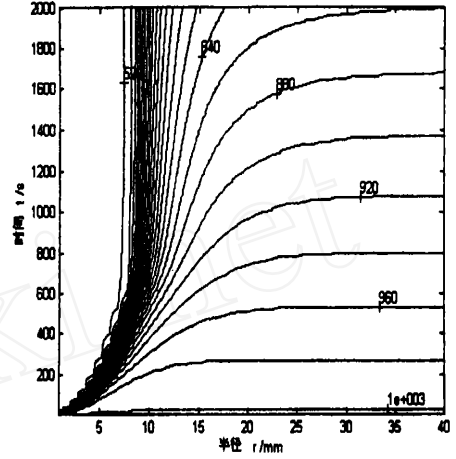


图 7 $P_0 = 1\text{W}$ 时的有效散射系数示意图

3.2 激光功率对热疗效应的影响

激光功率加大带来的必然结果是相对应处组织温度的升高。比较图 2 和图 8、图 5 和图 9 发现,当激光功率由 1W 提高到 2W,靠近中心处的组织最高温度超过了 120,此时激光的热效应已不仅是热凝固,在组织中也出现了汽化、热分解甚至炭化。此时有效热疗半径增大到 15mm,出现不可逆热损伤的区域也达到 15mm。

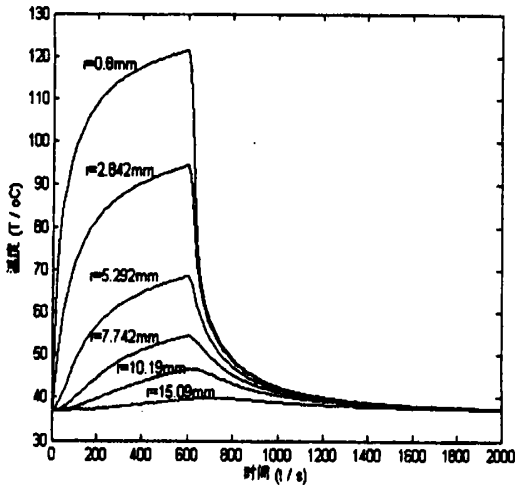


图 8 $P_0 = 2\text{W}$ 时各特征点组织的温度响应

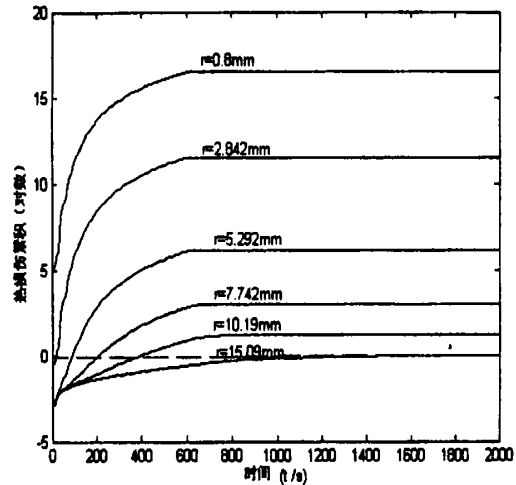


图 9 $P_0 = 2\text{W}$ 时的热损伤累积示意图

3.3 激光头尺寸对组织热响应和热损伤的影响

激光头尺寸的变化对组织的热响应和热损伤有一定的影响,激光头的缩小使相应位置的组织温度有所升高,但这种温升的变化更主要地出现在靠近中心的区域,只是随着时间的推移,这种影响逐渐出现在 $r = 10\text{mm}$ 处,但变化幅度较之中心区域仍是非常小的。尺寸对热损伤有相似的影响,在近中心处,损伤随激光头半径减小而急剧加大,离中心越远,这种影响越小,出现也越迟。但从图 11 看出,对于相同的激光输入功率 $P_0 = 1\text{W}$,出现不可逆损伤的区域仍然局限在 $r = 10\text{mm}$ 的范围内。也即,激光头的减小只是显著提高了靠近中心处组织的温度,但并不能明显增加有效热疗空间。

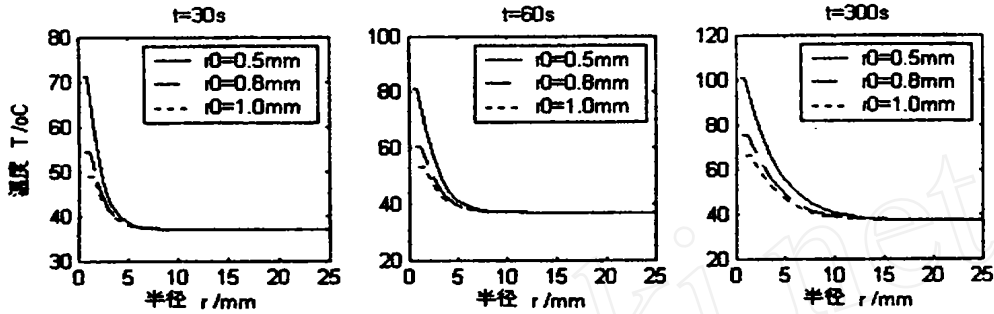


图10 激光头尺寸对组织热响应的影响

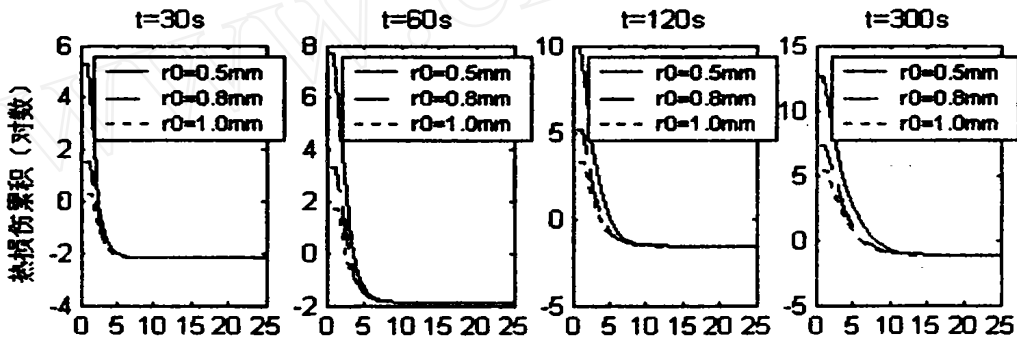


图11 激光头尺寸对组织热损伤的影响

4 结论

从以上分析可以得到如下结论:

(1) 在激光热疗过程中,激光在组织中的产热沿半径方向是迅速衰减的。但随着热疗过程的进行,存在明显产热的区域逐渐扩大。原因是组织受激光照射产生热损伤,进而使组织的光学特性参数特别是散射系数发生较大变化,改变了光在组织中的分布。

(2) 在激光热疗中,越靠近激光头,组织温度越高,热损伤越大;出现不可逆热损伤的区域与达到有效热疗温度范围的区域近似一致。在热疗过程中,组织血液灌注率在大部分空间里都随热疗时间而减小,这是组织出现热损伤时血液中某些成分发生凝固的缘故,这种减小有利于激光的热疗效果。

(3) 激光输入功率的加大会明显提高热疗效果。但可能会导致局部组织温度过高,产生组织汽化甚至炭化。

(4) 激光头尺寸的减小会造成近中心区域组织温度和热损伤的明显增大。但这种影响是区域性的,在离中心较远区域基本可以忽略。从提高激光热疗效果的角度来看,尺寸的减小对提高疗效的作用不大。有利的一面是在埋入光纤头手术时,尺寸的减小会减少对组织的创伤。

5 参考文献

- [1] 王补宣,蔡伟明,吴郁龙. 组织间激光血卟啉治疗肿瘤时瞬态温度场的理论和动物实验研究[J]. 工程热物理学报, 1988, 9(2):147-152.
- [2] 程晓曼,万柏坤,罗经国,等. 电容射频热疗中引入内电极对深部热场分布影响的仿真研究[J]. 中国生物医学工程学报, 1998, 17(2):135-141.
- [3] 朱光明,刘伟,杨昆,等. 肢体传热的二维数值计算分析[J]. 华中理工大学学报, 2000, 28(4):98-99.
- [4] Markfol Niemz, Zhang Zhenxi, Trans. Laser-Tissue Interactions[M]. Xi'an Jiaotong University Press, 1999, 45-75.
- [5] 朱丹. 生物组织热响应与热损伤的光子学研究[D]. 华中科技大学博士学位论文, 2002, 80-86.

- [6] 刘静,王存诚. 生物传热学[M]. 科学出版社,1997,106-108.
- [7] Kim Beop-Min, Jacques, et al. Massoud nonlinear finite-element analysis of the role of dynamic changes in blood perfusion and optical properties in laser coagulation of tissue[J]. IEEE Journal on Selected Topics in Quantum Electronics,1996,2(4):922-933.
- [8] Henriques FC, Moritz AR. Studies of thermal injury I, The conduction of heat to and through skin and the temperature attained therein, a theoretical and an experimental investigation[J]. Am J Pathol,1947,23:695-720.

STUDY ON THE OPTICAL-THERMAL RESPONSE AND DYNAMIC THERMAL DAMAGE OF BIO-TISSUE DURING LASER THERMOTHERAPY

ZHU Guang-ming¹, ZHU Dan², LUO Qing-ming², LIU Wei¹

(1. School of Energy & Power Engineering, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430074;

2. School of Life Science & Technology, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430074)

Abstract : Based on the optical characteristic parameters and thermal characteristic parameters of bio-tissue and the relation between blood perfusion and bio-tissue s thermal damage, the transmission of laser through the bio-tissue, transient heat response and thermal damage zone of tissue are numerical simulated. By analyzing the effect of laser power input and the size of laser head on the curative effect of thermotherapy, some suggestions useful for tumour clinical treatment were proposed and discussed.

Key words : Laser; Thermotherapy; Temperature field; Thermal damage; Bio-tissue

(上接第 186 页)

- [8] 秦廷武,杨志明,蔡绍哲. 组织工程中细胞与材料的粘附作用[J]. 中国修复重建外科杂志,1999,13(1):31-37.
- [9] Koizumi, et al. Cultivated corneal epithelial stem cell transplantation in ocular surface disorders[J]. Ophthalmology,2001,108(9):1569-1574.
- [10] Germain, Lucie, et al. Can we produce a human corneal equivalent by tissue engineering? [J]. Progress in Retinal and Eye Research,2000,19(5):497-527.

THE PREPARATION AND PROPERTIES OF N-ACETYLATED CHITOSAN FILMS

LIU Wei-zhi, LIU Wan-shun, HAN Bao-qin, HE Jun

(College of marine life sciences, Ocean University of Qingdao, Qingdao 266003)

Abstract : In this paper N-acetylated chitosan films were prepared by the reaction of chitosan and acetic anhydride in the medium CH₃OH and acetic acid. The hydrophlicity, hygroscopicity, crystallinity, transparency, permeability of the films were measured respectively, and the adsorption of serum proteins and the biocompatibility between the films and the rabbit corneal epithelial cell were studied. The results showed that the N-acetylated chitosan films had hydrophlicity to some extent, hygroscopicity and crystallinity to some extent, and had good transparency and permeability, as well as the ability to absorb the serum proteins. The results of culturing rabbit corneal epithelial cell on the films indicated that the films were well compatible with rabbit corneal epithelial cell.

Key words : N-acetylated chitosan films; Physical properties; Corneal epithelial cell; Biocompatibility