

测量生物组织血液灌注率的 ATM 模型及其误差分析

杨 昆 刘 伟*

(华中科技大学能源与动力工程学院, 武汉 430074)

摘要: 采用脉冲衰减法可以测量生物组织的血液灌注率。本研究给出了脉冲衰减法测量时探头平均温度的理论解(ATM 模型)。通过分析温度测量误差及探头输入功率测量误差引起的血液灌注率测量误差, 以及测量时的模型误差, 比较了 ATM 模型与现有的 PSM 模型(Point Source Model)及 SSM 模型(Spherical Source Model)的测量精度。结果表明, 对三种模型, 由温度测量误差及探头输入功率测量误差引起的血液灌注率测量误差均大致相等; 而采用 ATM 模型测量时的模型误差比 PSM 模型和 SSM 模型要小; 测量时刻以脉冲后 13s~17s 为宜; 测量时应尽量选用几何尺寸比较小的生物探头; 对于小血液灌注的测量, 采用 ATM 模型更为有利。

关键词: 生物组织; 血液灌注率测量; ATM 模型

Sensitivity Analysis of the Average Temperature Model for Measurement of Local Tissue Blood Perfusion

YANG Kun LIU Wei*

(Department of Power Engineering Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074)

Abstract: The thermal pulse decay method can be used to measure blood perfusion of bio_tissue. The probe bead average temperature analytical solution(ATM: average temperature model) was presented based on the method in this paper. By analyzing the blood perfusion error caused by error in measured temperature, the blood perfusion error caused by error in measured supplied power, and the blood perfusion model error, the measuring accuracy of the ATM and the existing point source model (PSM) and spherical source model (SSM) were compared. The results showed that, the blood perfusion error caused by error in measured temperature and the blood perfusion error caused by error in measured supplied power were almost equal for the above mentioned three models. In all the cases tested in this paper, the model error of ATM model was smaller than that of the point source model and spherical source model. The optimal measurement time was determined as 13~17 seconds after the pulse. It was suggested to select probe bead with small size to measure blood perfusion in bio_tissue. And the ATM model was more suitable for the measurement of low level blood perfusion.

Key words: bio_tissue; blood perfusion measurement; average temperature model

中图分类号 R318 文献标识码 A 文章编号 0258-8021(2005)05-0546-08

引言

生物组织中的血液灌注率是临床医学和生物学中的一个基本物理量, 它对生物组织中物质和能量的传递(组织中养分、氧气、药物、热量等)、生物组

织中的温度分布等有重要影响。血液灌注率的准确测定, 对生物热质传递过程的建模与验算、生物组织在热源作用下的热响应、正常与病变组织的生理效应分析、疾病的诊断与治疗等有重要意义。例如, 在肿瘤热疗过程中, 要准确了解加热区的温度分布, 以

收稿日期: 2003-02-10, 修回日期: 2005-07-25。

基金项目: 国家自然科学基金重点基金(No. 59836240)及中国博士后科学基金(2004036436)资助项目。

* 通讯作者。 E-mail: W-Liu@hust.edu.cn

合理组织热源、确定加热剂量, 为此, 需要准确测量肿瘤和正常组织中的血液灌注率分布, 以实现治疗区域温度场的准确预估与控制, 达到更有效的热疗效果^[1-4]。

鉴于血液灌注率会影响到生物组织中的传热特性, 已经提出了许多根据生物热响应来测量活体组织血液灌注率的方法, 如阶跃温升法^[5]、脉冲衰减法^[6-8]。采用阶跃温升法测量时, 要先在无血流时测得生物组织的固有热导率, 再测得有血流时生物组织的有效热导率, 然后求得生物组织的血液灌注率。而脉冲衰减法只用活体测量一个步骤就可以测得生物组织的血液灌注率, 相比之下, 更加简便, 已为许多研究者采用。Wideman^[9]及 Glahn^[10]采用脉冲衰减法测量了鸟类肾脏的血流量, 陈超敏^[11]采用脉冲衰减法测量了兔肾脏的血液灌注率, Lisa^[12]采用脉冲衰减法测量了正常及热疗条件下狗前列腺的血液灌注率。

采用脉冲衰减法测量生物组织的热物理参数时, 一个球形热敏电阻探头被引导至生物组织的预定位置, 并且为周围组织所包裹。在测量过程的前半段, 探头用于输入电功率以产生热量, 使得探头温度升高; 在测量的后半段, 停止输入电功率, 探头温度下降, 此时, 热敏电阻探头用于测量温度。脉冲衰减法是通过测量给定脉冲加热能量后的一段时间内探头温度随时间的衰减来确定活体组织的血液灌注率。

由于热敏电阻探头的尺寸比较小, Arkin^[6,7]等将探头假设为一个点热源, 推导出探头温度衰减的理论解, 通过采用最小二乘法, 使得由该理论解拟合的温度与实际测量的温度的差值最小, 从而求得生物组织的血液灌注率。他们还讨论了温度测量误差、输入功率测量误差、脉冲宽度测量误差、探头有限尺寸引起的误差的影响, 得到了最佳测量时间段。考虑到测量时探头的有限尺寸, Diederich^[8]等将探头假设为一球形热源(非点热源), 导出探头中心温度的理论解, 并以探头中心温度代替探头平均温度, 根据最小二乘法进行拟合, 以求得生物组织中的血液灌注率。由于球形热源模型中考虑了探头的实际尺寸, 其测量精度高于点热源模型。但是, 在实际测量时, 热敏电阻探头感应的温度应该是探头的平均温度^[5], 以探头中心温度代替探头平均温度显然与实际情况有差距。为此, 本研究给出了采用脉冲衰减法进行测量时球形探头平均温度的理论解, 以此来测量生物组织血液灌注率可进一步提高测量的

精度。

1 脉冲衰减法测量生物组织血液灌注率的三种模型

假设生物组织是均匀、连续和无限大的, 生物组织内的温度分布可用 Pennes 方程描述:

$$\rho C_t \frac{\partial T_t}{\partial t} = \Delta \cdot (k_t \Delta T_t) + W_b C_b (T_a - T_t) + q_m + q_b \quad (1)$$

式中, $T_t = T_t(r, t)$ 为组织温度, T_a 为动脉血温度, q_m 为组织代谢率, q_b 为外加热源, W_b 为血液灌注率, C_b 为血液比热, ρ 为组织密度, C_t 为组织比热, k_t 为组织热导率。

假设初始时刻无外加热源, 组织中的温度为稳态分布。由(1)式可得:

$$\Delta \cdot (k_t \Delta T_t) + W_b C_b (T_a - T_t) + q_m = 0 \quad (2)$$

将(1)式减去初始温度的平衡方程(2), 注意到(2)式的 T_t 为 $T_t(x, 0)$, (1)式的 T_t 为 $T_t(r, t)$, 且 $\frac{\partial T_t(x, 0)}{\partial t} = 0$, 有:

$$\rho C_t \frac{\partial \theta}{\partial t} = \Delta (k_t \Delta \theta) - W_b C_b \theta + q_b \quad (3)$$

式中, $\theta(r, t) = T_t(r, t) - T_t(r, 0)$ 。

Arkin^[6]假设测量时, 探头为一点热源, q_b 取如下的形式:

$$q_b = q_p \cdot \delta(r) \cdot [1 - H(t - t_p)] \quad (4)$$

式中, t_p 为脉冲持续时间。 δ 函数和 Heavyside 函数表述为:

$$\delta(r) = \begin{cases} 0, & r \neq 0 \\ 1, & r = 0 \end{cases}; H(x) = \begin{cases} 0, & x \leq 0 \\ 1, & x > 0 \end{cases}$$

根据点热源模型(PSM), Arkin 解得探头温度为:

$$\theta(0, t) = \frac{q_p}{k_t^{1.5}} \int_0^{t_p} (t-s)^{-1.5} \cdot e^{-\beta(t-s)} ds \quad (5)$$

式中,

$$\beta = \frac{W_b C_b}{\rho C_t} \quad \gamma = q_p (\rho C_t)^{0.5} / 8 \pi^{1.5}$$

$$\phi = \begin{cases} t, & t \leq t_p \\ t_p, & t > t_p \end{cases}$$

Diederich^[8]等考虑了热敏电阻探头的尺寸, 将热敏电阻假设为一球形热源, 热源在探头中均匀分布, 热源的大小等于探头的直径, q_b 取如下的形式:

$$q_b = q_p [1 - H(r - a)] \cdot [1 - H(t - t_p)] \quad (6)$$

根据上述球热源模型(SSM), Diederich 利用 Green 函数法解得探头中心处($r=0$)的温度:

$$\theta(0, t) = \eta \int_0^\phi e^{-\beta(t-s)} \left\{ \operatorname{erf} \left[\frac{a}{\sqrt{4\alpha(t-s)}} \right] - \frac{a}{\sqrt{\pi\alpha(t-s)}} e^{\frac{-a^2}{4\alpha(t-s)}} \right\} ds \quad (7)$$

式中, a 为探头半径, α 为生物组织热扩散率,

$$\alpha = \frac{k_i}{\rho C_i}, \quad \eta = \frac{q_p}{\rho C_i}, \quad \phi = \begin{cases} t, & t \leq t_p \\ t_p, & t > t_p \end{cases}$$

由于测量时热敏电阻探头感应的温度应该是探头的平均温度, 而根据(7)式测量血液灌注率, 实际上是以探头中心温度代替探头平均温度, 这显然不符合实际情况。因此, 本研究给出了探头平均温度的理论解(ATM模型: Average Temperature Model), 按照这一模型进行测量, 可以进一步提高测量的精度。

q_p 仍然取(6)式的形式, 采用 Green 函数法, 可以求出:

$$\theta(r, t) = \frac{q_p}{2(k_i/\alpha_i)} \int_0^\phi e^{-\beta(t-s)} \left\{ \operatorname{erf} \left[\frac{r+a}{2\sqrt{\alpha(t-s)}} \right] - \operatorname{erf} \left[\frac{r-a}{2\sqrt{\alpha(t-s)}} \right] + \frac{2\sqrt{\alpha(t-s)}}{\sqrt{\pi} \cdot r} \times \left[e^{\frac{-(r+a)^2}{4\alpha(t-s)}} - e^{\frac{-(r-a)^2}{4\alpha(t-s)}} \right] \right\} ds$$

探头平均温度为:

$$\bar{\theta}(t) = \int_0^r \theta(r, t) \cdot 4\pi \cdot r^2 dr \frac{1}{\frac{4}{3}\pi \cdot a^3} \quad (8)$$

推导可得:

$$\begin{aligned} \bar{\theta}(t) &= q_p \int_0^\phi e^{-\beta(t-s)} f(t, s) ds \\ \phi &= \begin{cases} t, & t \leq t_p \\ t_p, & t > t_p \end{cases} \quad (9) \\ f(t, s) &= \left\{ \left[-4 \frac{(\alpha(t-s))^{3/2}}{a} + 2a \sqrt{\alpha(t-s)} \right] \left[\frac{1}{\sqrt{\pi}} e^{\frac{-a^2}{4\alpha(t-s)}} - \frac{a}{\sqrt{\alpha(t-s)}} \operatorname{erfc} \left[\frac{a}{\sqrt{\alpha(t-s)}} \right] \right] \right. \\ &\quad + 4 \frac{(\alpha(t-s))^{3/2}}{a\sqrt{\pi}} - 4\alpha(t-s) \\ &\quad \left. \times \operatorname{erfc} \left[\frac{a}{\sqrt{\alpha(t-s)}} \right] - 6a \sqrt{\frac{\alpha(t-s)}{\pi}} \right\} \frac{\alpha_i}{2a^2 k_i} + \frac{\alpha_i}{k_i} \quad (9a) \end{aligned}$$

2 误差分析

为了比较上述三种模型测量的精度, 本研究分析了它们的测量误差。根据文献[7], 采用脉冲衰减法测量生物组织的血液灌注率时, 测量误差主要是由以下三个因素造成: (1) 温度测量误差造成的血液灌注率测量误差 ε_{wT} ; (2) 探头输入功率测量误差造成的血液灌注率测量误差 ε_{wIq} ; (3) 测量模型在推导过程中所采用的假设及近似与实际情况存在差别所造成的模型误差 ε_{ws} 。对于所采用的测量仪器, 脉冲宽度误差小于 1×10^{-6} s, 因此其影响可以忽略。于是, 总的测量误差为:

$$\varepsilon_{wb} = \varepsilon_{wT} + \varepsilon_{wIq} + \varepsilon_{ws}$$

2.1 温度测量误差造成的血液灌注率测量误差 ε_{wT}

温度测量误差造成的血液灌注率测量误差 ε_{wT} 可根据下式进行计算:

$$\varepsilon_{wT} = \left| \frac{\varepsilon_T}{(\partial \theta / \partial W_b)} \right| \frac{1}{W_b} \quad (10)$$

式中, ε_T 为温度测量误差。

2.2 探头输入功率测量误差造成的血液灌注率测量误差 ε_{wIq}

$$\varepsilon_{wIq} = \left| \frac{\varepsilon_q}{(\partial \theta / \partial W_b) / (\partial \theta / \partial q_p)} \right| \frac{1}{W_b} \quad (11)$$

式中, ε_q 为探头输入功率测量误差。

分别将三种模型给出的探头温度的表达式代入(10)和(11)式, 就可以求出对应各模型的由温度测量误差造成的血液灌注率测量误差 ε_{wT} 及探头输入功率测量误差造成的血液灌注率测量误差 ε_{wIq} 。

2.3 模型误差 ε_{ws}

PSM模型在推导过程中, 没有考虑探头几何尺寸的影响, SSM模型及 ATM模型则假设探头热物性参数与待测生物组织的热物性参数一致, 并且假设探头中也存在血液灌注, 这些假设造成测量时的模型误差。本研究采用数值实验的方法, 分析测量的模型误差。

考虑到探头及其周围生物组织热物性的差异, 以及探头中并不存在血液灌注, 对探头及其周围生物组织分别建模, 将探头处理为一固体球形热源, 生物组织为探头周围的包裹介质, 这样, 数学模型可以对实际测量对象进行合理描述。采用有限差分法数值求解数学模型, 所得的数值解可以用于模拟真实的测量数据, 将其与 PSM模型、SSM模型和 ATM模型比

较, 就可以用来分析各模型的模型误差。这种方法已经被 Diederich^[8] 等人用于比较 SSM 模型和 PSM 模型的误差, 但是他们没有给出具体的实现方式。

探头瞬态温度场可由下述导热微分方程描述:

$$\frac{k_p}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \theta_p}{\partial r} \right) + q_b = \rho_p C_p \left(\frac{\partial \theta_p}{\partial t} \right) \quad r \leq a \quad (12)$$

式中, ρ_p 为探头密度, C_p 为探头比热, k_p 为探头热导率。

根据 (3) 式, 组织瞬态温度场满足下述方程:

$$\frac{k_t}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \theta_t}{\partial r} \right) - W_b C_t \theta_t = \rho C_t \left(\frac{\partial \theta_t}{\partial t} \right) \quad r > a \quad (13)$$

$$t = 0: \theta = 0, \theta_p = 0 \quad (13a)$$

$$r = 0: \partial \theta_p / \partial r = 0 \quad (13b)$$

$$r = a: -k_p \partial \theta_p / \partial r = -k_t \partial \theta_t / \partial r, \theta_p = \theta_t \quad (13c)$$

$$r \rightarrow \infty: \theta_t = 0 \quad (13d)$$

方程组 (12-13) 可以采用有限差分法求解, 求得探头温度 $\theta_p(r, t)$ 后, 根据 (8) 式可以求得探头平均温度。

为了验证上述理论推导及数值实验结果的可靠性, 本研究将数值计算得到的探头平均温度变化的结果与理论解 (ATM 解) 进行比较。由前文分析可知, 当探头的物性参数与生物组织的物性参数相同, 并且生物组织中的血液灌注率为零时, 数值计算的结果应与 ATM 理论解相符。数值实验表明二者完全吻合, 这证明了数值模拟结果以及理论推导结果的正确性。

根据数值实验得到的探头平均温度变化数据及上述三种模型, 再采用最小二乘法, 使得各模型预测的探头温度变化数据与数值实验得到的探头温度变化数据的差值最小, 就可以得到每一种模型所测得的血液灌注率模拟测量值 W_b^1 ; 再将该血液灌注率值与数值实验时所给定的血液灌注率值 W_b^0 相比较, 就可以分别求出每一种模型测量的血液灌注率的模型误差 $\varepsilon_{W_b^1}$ (因为此时所采用的温度数据是通过数值实验得到的, 而探头输入功率是在数值实验时给定的, 两者均不含测量误差)。

$$\varepsilon_{W_b^1} = \left| \frac{W_b^1 - W_b^0}{W_b^0} \right| \quad (14)$$

为了说明血液灌注率模型误差随时间的变化情况, 每一个时刻的血液灌注率的测量值, 是根据以该

时刻为 midpoint、时间间隔为 1s 内的探头温度测量数据拟合得到。例如, 文中所指脉冲后 15s 测得的血液灌注率, 是由脉冲后 14.5s~15.5s 这个时间段内的温度测量数据, 按照最小二乘法拟合得到的。

在进行数值模拟时, 除特别说明外, 生物组织的热物理参数一般取为: $k_t = 0.5 \text{ W}/(\text{m} \cdot \text{C})$, $\alpha_t = 1.4 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{s}$, $W_b = 4 \text{ kg}/\text{m}^3 \cdot \text{s} \sim 12 \text{ kg}/\text{m}^3 \cdot \text{s}$; 探头热物理参数取为^[8]: $k_p = 7 \text{ W}/(\text{m} \cdot \text{C})$, $C_p = 835 \text{ J}/(\text{kg} \cdot \text{C})$, $\rho_p = 2225 \text{ kg}/\text{m}^3$; 探头半径 $a = 0.2 \text{ mm}$, 探头输入功率为 8mW, 脉冲持续时间 $t_p = 3 \text{ s}$, 温度测量误差为 0.001 C, 探头输入功率测量相对误差为 0.15%^[7]。

3 结果

图 1、图 2 给出了不同血液灌注率情况下, 由温度测量误差及探头输入功率测量误差造成的血液灌注率测量误差。可以发现, 对于三种模型, 由温度测量误差及探头输入功率测量误差造成的血液灌注率测量误差均大致相等。因此, 为了比较三种模型测量的精度, 关键是比较三种模型测量的模型误差。

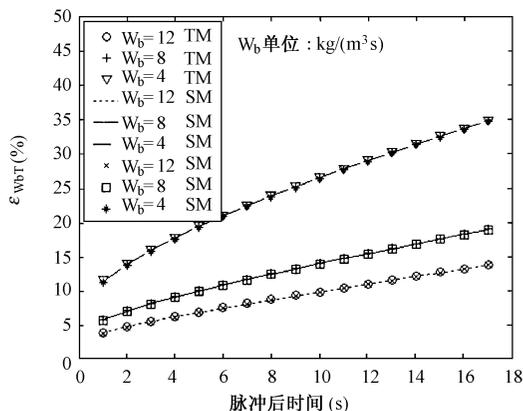


图 1 温度测量误差造成的血液灌注率测量误差

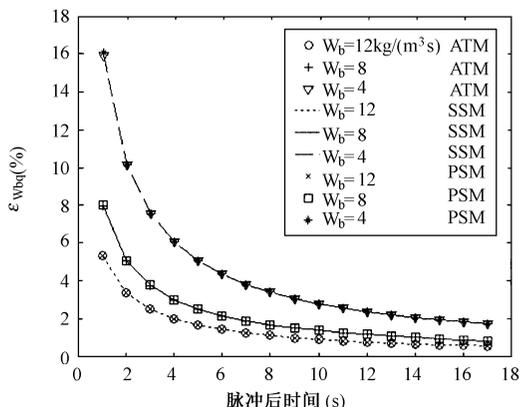


图 2 探头输入功率测量误差造成的血液灌注率测量误差

图 3 比较了三种模型计算的血液灌注率模型误

差随测量时间的变化,数值实验采用的血液灌注率值分别为 $4\text{kg}/\text{m}^3 \cdot \text{s}$ 、 $8\text{kg}/\text{m}^3 \cdot \text{s}$ 、 $12\text{kg}/\text{m}^3 \cdot \text{s}$ 。可以发现,随测量时间的增加,血液灌注率的模型误差减小;随血液灌注率的增加,血液灌注率的模型误差亦减小。同时,在三种模型中,由 PSM 模型得到的血液灌注率的模型误差最大,SSM 模型得到的血液灌注率的模型误差次之,由 ATM 模型得到的血液灌注率的模型误差最小。

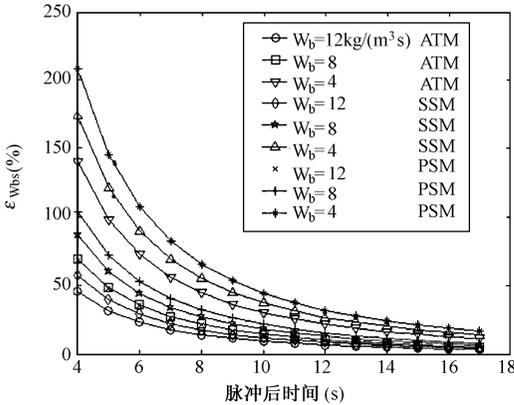


图3 血液灌注率模型误差随测量时间的变化

图4、图5反映了生物组织参数(生物组织热导率、生物组织热扩散率)对三种模型预测的血液灌注率的模型误差的影响,数值实验采用的血液灌注率值为 $8\text{kg}/\text{m}^3 \cdot \text{s}$ 。可以看出,随生物组织热导率的增加,随生物组织热扩散率的减小,三种模型预测得到的血液灌注率的模型误差均增加,并且三种模型中,ATM模型预测的血液灌注率的模型误差最小。

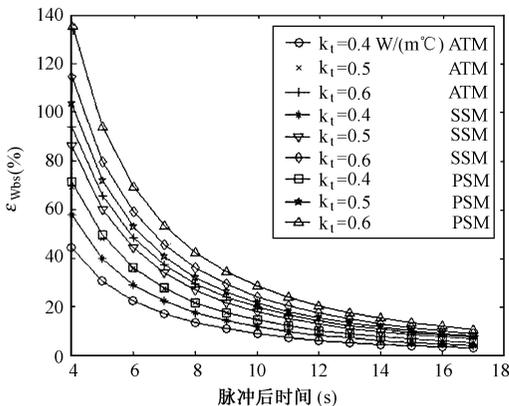


图4 生物组织热导率对血液灌注率模型误差的影响

图6、图7反映了探头参数对三种模型预测的血液灌注率的模型误差的影响。

图6给出了三种模型预测的血液灌注率的模型误差随热敏电阻探头半径的变化,数值实验采用的血液灌注率值为 $8\text{kg}/\text{m}^3 \cdot \text{s}$ 。可以看出,随探头半径的增加,三种模型预测得到的血液灌注率的模型误

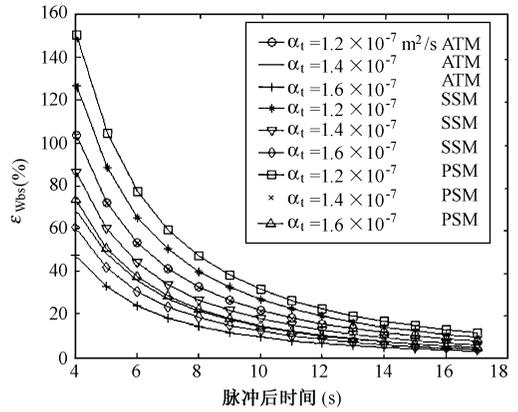


图5 生物组织热扩散率对血液灌注率模型误差的影响

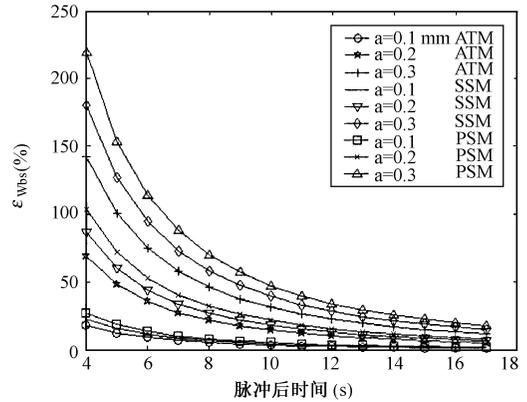


图6 探头半径生物组织热扩散率对血液灌注率模型误差的影响

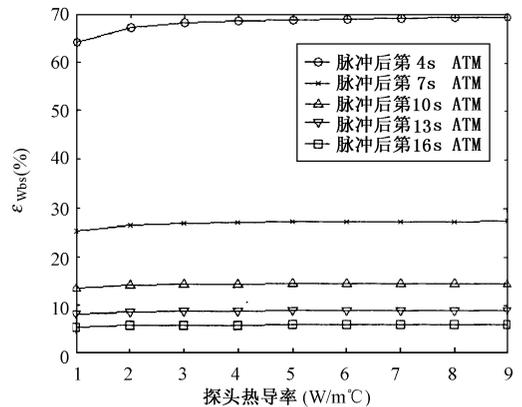


图7 探头热导率对血液灌注率模型误差的影响

差均增加;并且三种模型中,ATM模型预测的血液灌注率的模型误差最小。

图7给出了ATM模型预测的血液灌注率的模型误差随探头热导率的变化,数值实验采用的血液灌注率值为 $8\text{kg}/\text{m}^3 \cdot \text{s}$,对应的测量时间为脉冲后第4s~16s,探头热导率为 $1\text{W}/(\text{m} \cdot \text{C}) \sim 9\text{W}/(\text{m} \cdot \text{C})$ 。可以看出,在脉冲后较短时间内,如果探头热导率较小,ATM模型预测得到的血液灌注率的模型误差亦

较小, 而随着测量时间的增加, 对不同的探头热导率, ATM 模型预测得到的血液灌注率的模型误差基本相同。对于: PSM 模型及 SSM 模型的预测结果, 同样有上述变化趋势, 并且三种模型中, ATM 模型预测的血液灌注率的模型误差最小。

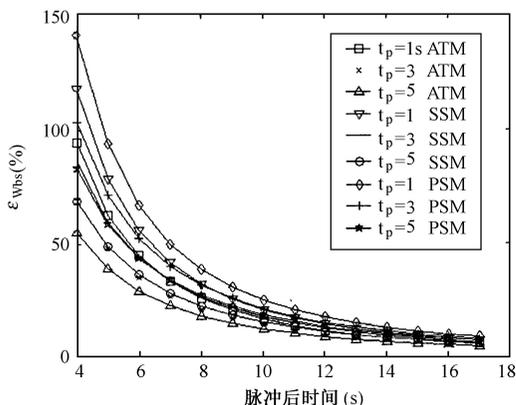


图 8 脉冲宽度对血液灌注率模型误差的影响

图 8 给出了三种模型预测的血液灌注率的模型误差随脉冲宽度的变化, 数值实验采用的血液灌注率值为 $8\text{kg}/\text{m}^3 \cdot \text{s}$, 脉冲宽度为 $1\text{s} \sim 5\text{s}$ 。可以看出, 随脉冲宽度的增加, 三种模型预测得到的血液灌注率的误差均减小; 并且三种模型中, ATM 模型预测的血液灌注率的误差最小。

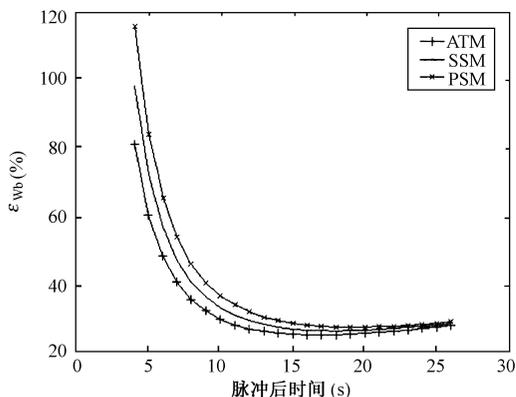


图 9 血液灌注率总误差随测量时间的变化

图 9 给出了三种模型测量的血液灌注率总误差随测量时间的变化, 数值实验采用的血液灌注率值为 $8\text{kg}/\text{m}^3 \cdot \text{s}$ 。显然, 对不同的测量模型, 血液灌注率的总误差都存在一个最小值, 而由 ATM 模型预测的血液灌注率的最小误差值要小于其它两种模型预测得到的血液灌注率的最小误差值。

4 讨论

采用脉冲衰减法进行测量时, 随测量时间的增

加, 生物组织中受影响区域是不断扩大的, 其探头温度响应反映了探头参数及测量过程中生物组织中受影响区域的热物理参数的综合影响。如图 3 所示, 当测量时间比较短时, 三种模型预测的血液灌注率的模型误差都比较大。对 PSM 模型, 这主要是由于脉冲后的短时间内, 探头的几何尺寸不能忽略, 不能看作一点热源; 对 SSM 模型及 ATM 模型, 则主要是因为探头热物性参数和组织热物性参数不一致, 以及探头中没有血液灌注的缘故。随着测量时间的增加, 生物组织受影响区域增大, 热敏电阻探头的几何尺寸与生物组织受影响区域尺寸之比逐渐减小, 热敏电阻探头的几何尺寸的影响趋于减弱, 同时, 探头与生物组织的物性差别的影响也不断减弱, 因此, 三种模型预测的血液灌注率的模型误差都随测量时间的增加而减小; 其中, ATM 模型由于考虑了探头的尺寸, 并且采用的是探头的平均温度, 与实际情况最为符合, 因此, 预测的血液灌注率的模型误差最小。

类似, 随生物组织热扩散率的增加, 在相同的测量时间内, 生物组织的受影响区域也增大, 因此, 三种模型预测的血液灌注率的模型误差都随生物组织热扩散率的增加而减小, 如图 5 所示。增加脉冲宽度, 而测量时间取脉冲后相同时间, 实际上是增加了总的测量时间, 例如, 脉冲宽度分别取 3s 和 5s , 而测量时间取脉冲后第 15s , 那么前者相当于总的测量时间为测量开始后的第 18s , 而后者为测量开始后的第 20s 。同样, 由于增加了总的测量时间, 生物组织的受影响区域也增加, 因此, 三种模型预测的血液灌注率的模型误差随脉冲宽度的增加而减小, 如图 8 所示。

对相同的测量时间, 在生物组织参数不变的情况下, 测量时生物组织受影响区域的大小基本是相同的, 如果减小热敏电阻探头半径, 那么探头的几何尺寸与生物组织受影响区域尺寸之比也会减小, 按照前面的分析, 热敏电阻探头的几何尺寸的影响会变小, 同时, 探头与生物组织的物性差别的影响也会减弱, 因此, 三种模型预测的血液灌注率的模型误差都随探头半径的减小而减小, 如图 6 所示。因此, 采用脉冲衰减法测量生物组织血液灌注率时, 应尽量选用几何尺寸比较小的生物探头。

式(13)可以变换为:

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \theta}{\partial r} \right) - \frac{W_b}{k_i} C_b \theta = \frac{1}{\alpha} \left(\frac{\partial \theta}{\partial t} \right)$$

$r > a$

由上式可见, 在保持其它参数不变的情况下, 若

生物组织血液灌注率增加,生物组织能量方程中表征血液灌注率影响的血液灌注项的系数 $W_b C_b / k_t$ 变大,其结果是血液灌注率比较大时,血液灌注率对探头热响应的影响比较大,测得的探头温度变化曲线反映了更多的生物组织血液灌注率的信息,因此,根据探头热响应获得的血液灌注率的误差随生物组织的血液灌注的增加而减小。

同样,在保持其它参数不变的情况下,若生物组织热导率减小,也可使生物组织能量方程中表征血液灌注率影响的血液灌注项的系数 $W_b C_b / k_t$ 变大,其结果是生物组织热导率减小时,血液灌注率对探头热响应的影响增加,测得的探头温度变化曲线反映了更多的生物组织血液灌注率的信息,因此,根据探头热响应获得的血液灌注率的误差随生物组织热导率的减小而减小,如图4所示。

类似的分析也可由上述三种模型的理论解得到。理论解中均含有 $e^{-\beta(t-s)}$ 项,实际上就直接反映了血液灌注率对探头热响应的影响,其中

$$\beta = \frac{W_b C_b}{\rho c_t} = \frac{W_b C_b \alpha_t}{k_t}。$$

显然,在保持其它参数不变的情况下,增加血液灌注率 W_b ,增加组织热扩散率 α_t ,或者减小组织热导率 k_t ,都可以增大 β ,使得血液灌注率对探头热响应的影响增加,测得的探头温度变化曲线包含了更多的生物组织血液灌注率的信息,因此,三种模型预测的血液灌注率的误差均随生物组织血液灌注率的增加而减小,随生物组织热扩散率的增加而减小,随生物组织热导率的减小而减小。

当测量时间比较长时,生物组织中受影响区域也比较大,根据前面分析的原因,一些探头参数的影响可以忽略。数值试验表明,当测量时间为脉冲后较长时间时,对不同的探头热导率,三种模型预测得到的血液灌注率的误差基本保持不变,如图7所示。

本研究分析表明,增加测量时间,可以减少血液灌注率测量时的模型误差以及探头输入功率测量误差造成的血液灌注率测量误差(如图2所示),这对减小总的血液灌注率误差是有利的;但是,考虑到采用脉冲衰减法进行测量时,在测量段(温度衰减段),随测量时间的增加,探头温度信号是不断衰减的,这时,由温度测量误差引起的血液灌注率的测量误差的份额就会增加,就会使得总的血液灌注率的误差增加^[7](如图1所示),因此,测量时间不能任意增加。综合这几方面的影响因素,总的血液灌注率误差存在一个最小值,如图9所示。因此,对本文模拟

的情况,可采用脉冲后13s~17s作为测量时间。此时,组织中受影响区域的尺寸是很小的(其半径约为5mm~10mm),生物组织不均匀性的影响可以忽略。

对于血液灌注率比较小的情况($W_b < 1 \text{ kg/m}^3 \cdot \text{s}$),由于血液灌注率小,探头温度响应中反映的血液灌注率的信息比较弱,造成较大的测量误差,这是血液灌注率测量中的难点。本研究数值实验的结果显示,此时,对典型的测量时间(脉冲后15s),采用ATM模型预测得到的血液灌注率的误差,比采用SSM模型要小15%,比PSM模型要小28%。显然,对小血液灌注率的测量,采用ATM模型更加有利。

采用脉冲衰减法来测量生物组织的血液灌注率时,在探头穿入组织的过程中,不可避免地会使贴近探头的那层薄层生物组织受到损伤,由本研究的分析可知,对于较长的测量时间,受损伤的薄层组织的几何尺寸与生物组织受影响区域尺寸之比也是可以忽略的,因此,此时由组织损伤引起的误差也可以忽略,文献[8]也给出了类似的结论。

5 结论

本研究给出了采用脉冲衰减法进行测量生物组织血液灌注率时探头平均温度的理论解(ATM模型),分析了采用ATM模型及现有的SSM模型和PSM模型测量生物组织血液灌注率的误差,结论如下:

1. 对于三种模型,由温度测量误差及探头输入功率测量误差造成的血液灌注率测量误差均大致相等。
2. 在本研究模拟的所有情况下,采用ATM模型预测得到的血液灌注率的模型误差均比SSM模型和PSM模型预测得到的血液灌注率的模型误差要小。
3. 采用ATM模型测量生物组织血液灌注率时,其模型误差随测量时间、生物组织热扩散率、脉冲宽度的增加而减小,随生物组织热导率、探头几何尺寸的增加而增加。
4. 综合考虑测量时的模型误差及温度测量误差、探头输入功率测量误差引起的血液灌注率测量误差,对本研究模拟的情况,可采用脉冲后13s~17s为测量时间。对此测量时间段,探头热导率对血液灌注率模型误差的影响不大。
5. 采用脉冲衰减法测量生物组织血液灌注率时,应尽量选用几何尺寸比较小的生物探头。对于小血液灌注的测量,采用ATM模型更为有利。

参考文献

- [1] 陈新, 梁萍, 南群, 等. 分时控制介入微波热场的有限元模拟 [J]. 中国学术期刊文摘, 2000, **16**(6): 759- 762.
- [2] Tompkins DT, Vanderby R, Klein SA, *et al.* Effects of interseed spacing, tissue perfusion, thimoseed temperatures and catheters in ferromagnetic hyperthermia: results from simulations using finite element models of thimoseeds and catheters [J]. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 1994, **41**: 975- 985.
- [3] Thiebaux C, Lemonnier D. Three-dimensional modelling and optimisation of thermal fields induced in a human body during hyperthermia [J]. Int. J. Therm. Sci. 2002, **41**: 500- 508.
- [4] 邓中山, 刘静. 活体组织血液灌注率无损测量方法的研究 [J]. 中国生物医学工程学报, 2001, **20**(1): 1- 11.
- [5] Valvano JW, *et al.* The Simultaneous Measurement of Thermal Conductivity, Thermal Diffusivity, and perfusion in Small Volumes of Tissue [J]. Journal of Biomechanical Engineering, 1984, **106**: 192- 197.
- [6] Arkin H, *et al.* Thermal pulse decay method for simultaneous measurement of local thermal conductivity and blood perfusion: a theoretical analysis [J]. Journal of Biomechanical Engineering, 1986, **108**: 208- 214.
- [7] Arkin H, *et al.* A Sensitivity Analysis of the Thermal Pulse Decay Method for Measurement of Local Tissue Conductivity and Blood Perfusion [J]. Journal of Biomechanical Engineering, 1986, **108**: 54 - 58.
- [8] Diederich CJ, *et al.* A Spherical Source Model for the Thermal Pulse Decay Method of Measuring Blood Perfusion: A sensitivity Analysis [J]. Journal of Biomechanical Engineering, 1989, **111**: 55- 61.
- [9] Wideman Jr RF, Glahn RP, Bottje WG, *et al.* Use of a thermal pulse decay system to assess avian renal blood flow during reduced renal arterial perfusion pressure [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 1992, **262**: R90- R98.
- [10] Glahn RP, Bottje WG, Maynard P, *et al.* Response of the avian kidney to acute changes in arterial perfusion pressure and portal blood supply [J]. Am J Physiol, 1993, **264**: R428- R434.
- [11] 陈超敏, 何杰. 在体生物组织热物性测试 [J]. 生物医学工程杂志, 1997, **14**(2): 188- 192.
- [12] Lisa XX, Liang Z, Holmes KR. Blood Perfusion Measurements in the Canine Prostate During Transurethral Hyperthermia. *Annals of the New York Academy of Sciences* [M]. New York: New York Academy of Sciences, 1998, **858**: 21- 29.