

用于治癌的超声加热及无损 测人体内温度研究

王鸿樟

(上海交通大学精密仪器系医用超声研究室)

本文系统论述了超声加热的原理, 超声加热机的设计与研制, 特别讨论了球面无聚焦系统及其在与放射性相结合的超声加热治癌中的应用。同时介绍了若干正在研究中无损测温与控温方法。

A Review of the Ultrasonic Heating and the Noninvasive
Temperature Measuring Used for Cancer Therapy

Wang Hongzhang

(Biomedical Ultrasonic Lab. dept. of Precision
Instrument, Shanghai Jiao Tong University)

Abstract

The principle of ultrasonic heating and the methods for constructing the ultrasonic heating apparatus, especially the design of the spherical surface array focusing system for the radiation-aided ultrasonic hyperthermia for cancer therapy have been reviewed. Several methods of noninvasive temperature measuring for monitoring the ultrasonic heating recently developed have been introduced .

一、引言

超声加热结合放射性照射或药物可以达到显著的对癌细胞的抑制率。〔1-4〕自1980年以来, 上海交通大学精密仪器系医用超声研究室与上海医科大学肿瘤医院放射科合作进行了超声加热对治疗肿瘤的作用的研究。对大量小白鼠加热治癌试验和部份人体加热治疗, 经分析后认为: (1)肿瘤细胞比

正常细胞对热敏感; (2)细胞杀灭(或抑制)是加热达到的温度与加热时间的函数; (3)对放射性抵抗的低氧细胞对热的敏感性和足氧细胞相同, 即加热能减少放射的OER (Oxygen enhancement ratio); (4)热对于放射性抵抗的S期细胞有直接杀灭作用并能使S期细胞变得对放射性敏感; (5)热能够阻碍放射性引起的亚致死性损伤及潜在致死性损伤的修复。实验得出, 频率1MHZ、中等功率 ($I \geq 1W/cm^2$) 的超声使肿瘤加热到

43°C,然后用放射性照射,可以在降低放射剂量(对小鼠约1/3~3/4)下达到同等疗效,疗效的比较例如图1。

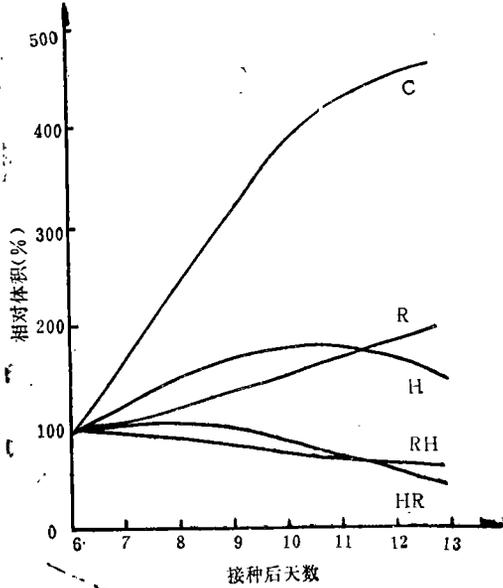


图1 对小鼠S180肿瘤用不同方法治疗的比较C—参考, R—放射性照射, H—超声加热(王颖1983)

二、超声加热

介质中平面波声强因为声吸收而随距离作指数衰减,从而可以导出单位体积中热增长率(吸热率)是

$$\dot{q} = \frac{dq}{dt} = 2\beta I \quad (1)$$

式中声强 I 取 w/cm^2 ,吸收衰减系数 β 取 $1/cm$,则 \dot{q} 的单位为 $4.186Cal/(s \cdot cm^3)$ 。

在生物组织中声吸收系数 $\alpha(\beta = \alpha + \alpha_s, \alpha_s$ 是散射系数),与频率 f 成正比例,即 α/f 近似为常数。但是在强超声下, α/f 的值将随声强的值而有增长,所以 $\beta = \beta(I)$,又因为

$$\dot{q} = \rho C_p \frac{dT}{dt} \quad (2)$$

其中 C_p 是定压比热, ρ 是密度。所以超声可以加热。反之利用初始的升温率测量值可以

推知吸收系数 α ^[5]。不同的生物组织成的吸收系数值有所不同^[6,7]。

在超声加热升温的同时必伴随着发生热传导使温度趋向均匀分布,此外血流也会带走热量。超声在生物组织中加热的规律应由以下微分方程描述:

$$\rho C \frac{\partial T}{\partial t} = k \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} - W_b C_b (T - T_a) + \dot{q} \quad (3)$$

式中 C 和 C_b 分别是生物组织和血流的比热, $W_b(kg/m^3s)$ 是血流的质量流动率, k 是热传导系数, T_a 是从照射区外流进的血液中的温度。

加热时换能器表面与皮肤之间须有冷却水,它同时是偶合介质,水温 T_c 满足边界条件

$$-k \frac{\partial T}{\partial x} \Big|_{x=0} = h[T_c - T(0,t)] \quad (4)$$

式中 h 是热转换系数。初始条件是 $T(x,0) = T_0(x)$ 。用Laplace变换可得稳态解($s=0$)

$$T(x) = G_c(x)(T_c - T_a) + G_h(x)I_0 + T_a \quad (5)$$

其中

$$G_c(x) = \frac{\exp(-2\beta_c x)}{1 + 2\beta_c k/h}, \quad G_h =$$

$$\frac{B}{2k(\beta_c^2 - \beta^2)} \left(e^{-2\beta x} - \frac{1 + 2\beta k/h}{1 + 2\beta_c k/h} e^{-2\beta_c x} \right) \quad (7)$$

G_c 称为冷却增益, G_h 称为加热增益, $\beta_c = \frac{1}{2} \sqrt{W_b C_b/k}$,这说明在有循环冷却水时超声加热所造成的温度沿深度的分布曲线^[8,7],应看作是沿深度呈下降趋势的加热曲线与冷却水所造成的温度起始呈上升趋势的冷

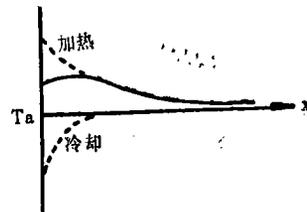


图2 循环冷却水对肿瘤内加热温度分布的影响

却曲线这两者的综合，如图2所示。沿深度温度分布曲线的极值点（当 $\frac{dT(x)}{dx} = 0$ ）的位置求出为

$$x_m = \frac{1}{2(\beta - \beta_c)} \ln \frac{2\beta^2 I_0 (1 + 2\beta c k / h)}{4k\beta_c T_A (\beta^2 c - \beta^2)} \quad (8)$$

其中 $T_A = T_s - T_c + \frac{2\beta I_0 (1 + 2\beta k / h)}{4k(\beta_c - \beta^2)}$ (9)

加热时由于控温的需要，超声波强度实际上是时间的函数。吴向宇等给出了在这一情况下的升温曲线^[9]，例如如图3。

入射超声平面波未经聚焦，则皮肤受到灼伤而深层肿部仍然可以加热不足。丁缨等对超声加热温度分布用有限无法作过研究^[10, 16]如图4所示，在相同的条件下，聚焦声加热深度可以比较非聚焦声的大许多。

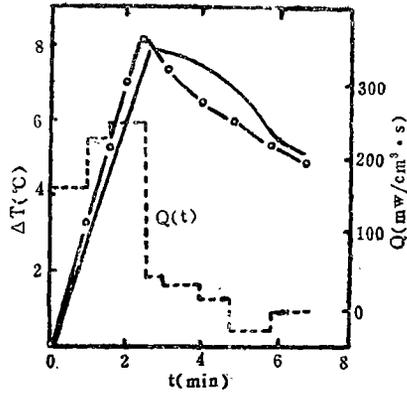
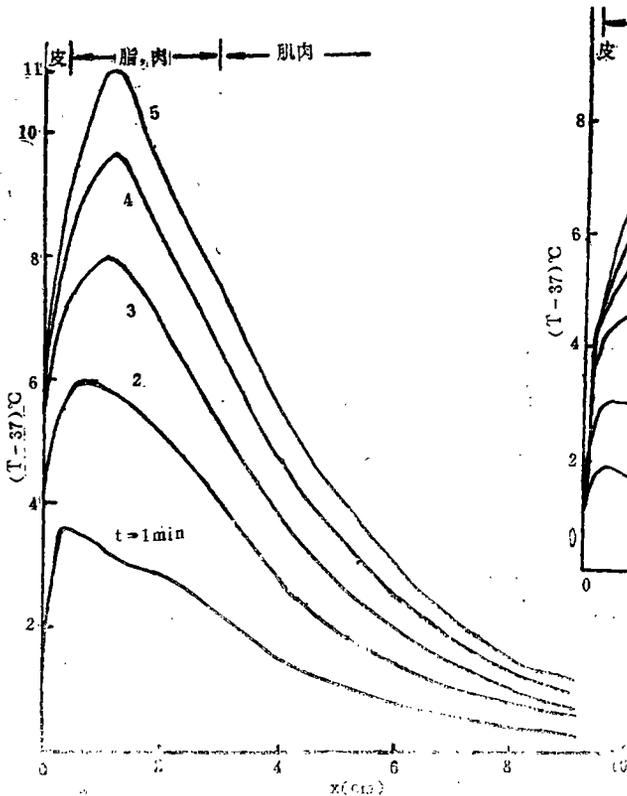
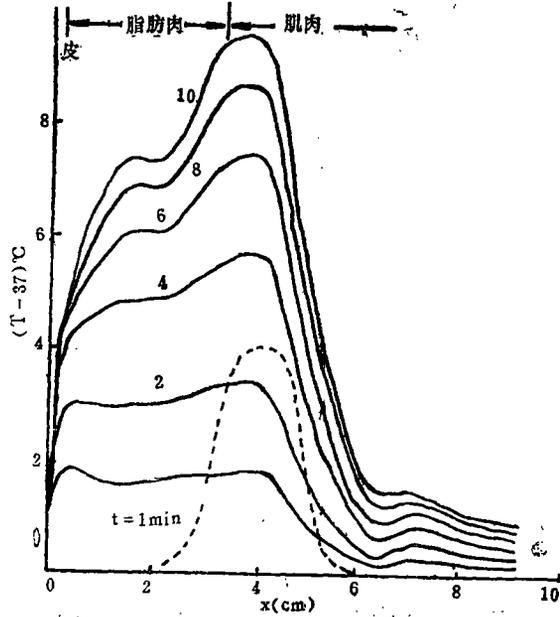


图3 时变超声波加热下组织内温升曲线

—理论曲线
o—o实验曲线
 $Q(t) = q(t)$



(a)非聚焦声($I_0 = 1000 \text{ cal/cm}^2 \cdot \text{hr}$)



(b)聚焦声($I_0 = 500 \text{ cal/cm}^2 \cdot \text{hr}$)

图4 聚焦声与非聚焦声照射下生物组织内沿深度温度分布的比较

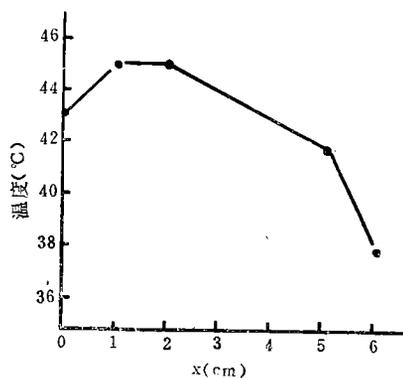
三、球面阵会聚超声加热系统

球面阵或者类球面阵可以更方便于人体深部一定尺寸或较大尺寸的肿瘤作超声加热〔11〕近年来我们已就单探头，换能器附加会聚式机械扫描，电子扫描球面多元阵，非相干球面多元阵和电子相控动态聚焦等系统作理论与实验的探索和系统设计。

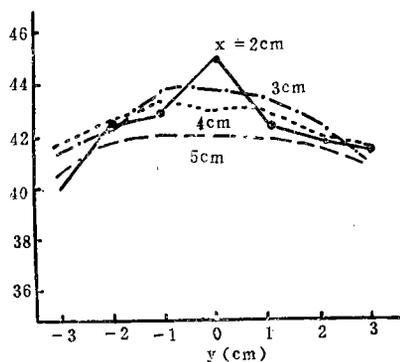
圆形或矩形片换能器在近场可以认为是平面波区，远场随距离增长而近于球面波区。圆片或矩形片在发射面的平面内作旋转，照射区口径扩大，但却使连续加温变成脉冲式加温，且转速不宜快，所以脉冲式照射间隔长这不仅升温慢而且降低疗效。若发射面法线向旋转轴线倾斜以形成旋转会聚式，则会聚区的口径和声强度基本上与平板换能器静止不动时照射区的口径和声强度相等。但这使得皮肤及其下一定薄层只受到脉冲式照射，升温较慢而低于会聚区上的升温。所以加热区实际上移向深部〔12〕。假如平板换能器以半圆柱面聚焦换能器代替，柱轴与旋转弧线正交，则可以完成会聚式扫描〔13〕。

因为人体软组织有较强的声吸收，所以，用几何作图简单预测的会聚中心应该比实际肿瘤中心要深大约25%。

旋转式结构比较复杂，为避免空化，转速不能太慢；会聚区外脉冲式照射升温较慢。如果有多元阵沿环形区倾斜排列各元法线在基阵轴线上某点相交，在单一发射机下用电子控制开关使各阵元轮换发射，那么也能起到旋转式扫描会聚加热的效果〔11〕。其扫描周期短，除连续加热区外脉冲式照射区也能较快升温，因而无形中扩大了超声加热 43° 等温线的范围。所以实测加热区口径大于平板陶瓷片发射平面的口径。图5中示出四元阵沿对称轴线及其垂直方向上皮下的温度分布曲线，阵元圆片的口径为3cm，球面



(a)沿深度方向



(b)沿垂直于深度方向

图5 球面上四元阵轮换发射超声时加热温度分布的测量曲线

射超声，那么各阵元的波是相干的，会聚在一起形成聚焦，即具有尖锐的方向性。这时加热的范围有限。

如果要对大尺寸的肿瘤实行超声加热，可以将球面多元阵做成非相干式会聚或者相控式会聚扫描。

非相干式球面阵会聚，要求每个阵元各自连结的振荡器及功率放大器是相互独立的。为了对深部较大尺寸肿瘤加热，可以适当增加阵元数并且每个阵元的发射面的指向可作一定的调节，使超声照射复盖被加热的肿瘤区。我们业已制就七元非相干球面阵实验模型机。它相似于Stanford大学Fessenden等发表的工作。〔14〕

在深度x上的吸热率与在表皮处吸热率的比值为

$$\xi = \frac{\dot{q}(x)}{\dot{q}(0)} = n \frac{2\beta I_0 e^{-2\beta x}}{2\beta I_0} = n e^{-2\beta x} \quad (10)$$

其中n是相交的波束数目。因为非相干，n个波束不是按声压叠加而是按声强叠加。对于一般生物组织可按 $\beta = \beta_0 f$ ， β_0 是常数。为了要形成聚焦就要使 $\xi > 1$ ，这样需使

$$f \leq \frac{1}{2\beta_0 x} \ln(n) \quad (11)$$

这表明，对深部肿瘤使用超声，频率应该较低。一般f应该在0.25~1.1MHz之间。

相控式聚焦扫描是用微型计算机控制各阵元的相位，使各波束在介质中形成焦点，其上应为同相位叠加，然后再使聚焦点随着时间在空间上扫描一指定区域，周而复始，持续一段时间。其特点是在不改变换能器已有结构下适当调节加热的深度和范围。也可以做到在确知肿瘤内部结构下有针对性地不均匀加热。〔15〕

令波束在皮肤表面照射截面的半径为 r_0 ，在焦平面上波束截面的半径为 r_1 ，在深度为x的点上

$$\dot{q}_1(x) = 2\beta I_1(x) = 2\beta \frac{r_0^2}{r_1^2} I_1(0) \exp(-2\beta x) = \dot{q}_1(0) \left(\frac{r_0^2}{r_1^2} \right) \exp(-2\beta x) \quad (12)$$

故得

$$x = \frac{1}{2\beta} \ln(r_0^2 / \xi_1 r_1^2) \quad (13)$$

式中 $\xi_1 = \dot{q}_1(x) / \dot{q}_1(0) = I_1(x) / I_1(0)$ 。若聚焦，则 $\xi_1 > 1$ ，否则 $\xi_1 \leq 1$ 。人体软组织中 $\beta =$

$\beta_0 f^k$ ， $k = 1 \sim 2$ 。令 $\tau_1 = \dot{q}_1(x) / I_1(0)$ ，取 $\frac{d\tau_1}{df} = 0$ 得到

$$f = 1 / (2\beta_0 x)^{1/k} \quad (14)$$

对于n个波束相干，在x深度上

$$\tau_n = \dot{q}(x) / I_1(0) = 2\beta n \frac{a^2}{r^2} \exp(-2\beta x) \quad (15)$$

其中 $r^2 = r_1^2 / n$ 。 τ_n 取极值的条件同于 τ_1 的，

但显然在焦点上大约有 $\tau_n = n^2 \tau_1$ ； $x = \frac{1}{2\beta}$ 。

$\ln\left(\frac{n a^2}{\xi r^2}\right)$ ，其中 $\xi = I(x) / I_1(0)$ ，在 τ_n 取极

大时 $\xi = \frac{n^2 a^2}{r^2 e}$ 。

采用的频率愈高，被吸收的功率愈大，升温也就愈快。但高频波能够达到的深度小，且因方向性强，相干波束交汇区缩小，从而扫描区缩小。一般说来，换能器阵的发射面积应该大于扫描区的横截面，聚焦点大约邻近于远场与近场间的过渡距离($x_T = a^2 / \lambda$)。

要使交汇区扩大，在一定频率下需使阵元尺寸缩小。但为保证发射功率需增加阵元数。而阵元数过多将使仪器复杂并且初相位调节困难。阵元自身降低方向性，再令其分布于浅度凹球壳上将会使这一麻烦得到缓和，钱纪鹏等设计的相控阵系统(图6)扫描区直径已达3cm多，深度调节也达3cm多。

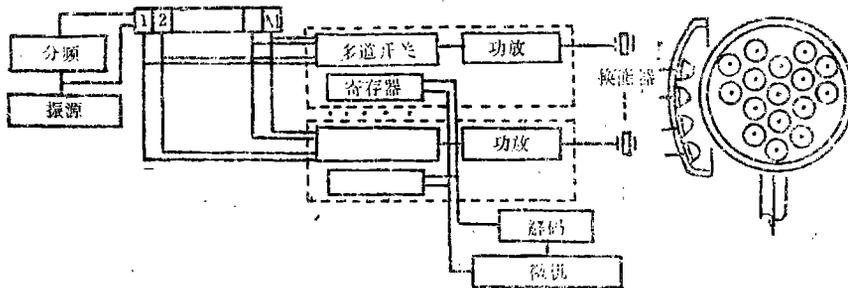


图6 相控多元球面阵聚焦扫描超声加热系统

四、测温与控温

治癌用加热机的一个特点是要控制加热温度在43℃左右。用热电偶插入加热区取得控制发射超声的信号,会引起病人痛苦,也难以克服导致癌转移的疑虑。为此我们寻求廉价简便的超声法无损测温与控温。

测量穿透超声的渡越时间,考虑热传导方程及边界与初始条件,设立完整方程组求解声路上的温度分布^[9]。

依据热传导方程,超声加热源的强弱及分布和加热区边缘的热边界条件,以及血流与温度的非线性特征,利用有限无法对复杂几何结构的适应性,在微型机上实时推算出

温度变化用以控制超声功率的发射^[10]。

在热传导方程描述的升热与冷却规律基础上结合应用系统参数辨识,利用一次参数测量确定预测温度变化关系式在微机上可以实时推算组织内温度并用以控制功率发射,达到将加热度保持在43℃左右。^[17]

用CT技术可以作无损性测温。由于采用稀疏扫描和稀疏图象重建,可以缩短计算时间并兼及在有骨或空气泡等引起数据缺损和有衍射时的图象重建,使得用微机能实现人体内温度无损测量术。^[18]

本工作前者得到医药总局医械公司,教育部基金和上海交通大学科学基金的资助,后者得到国家自然科学基金资助,特予致谢

参考文献

- [1] P. M. Gorry, K. Jabboury, E. P. Armour, and J. S. Kong, Human Cancer treatment with ultrasound, IEEE Trans. Sonics and Ultrason, Vol. SU-31(1984), 444-456.
- [2] W. C. Dewey et al, Cellular responses to combination of hyperthermia and radiation Radiology, vol. 123(1977)463-474.
- [3] G. M. Hahn, Hyperthermia for the engineer: A short biological primer, IEEE Trans Biomed. Eng., vol. BME-31(1984), 3-8.
- [4] J. W. Strohbehn et al, Hyperthermia and cancer therapy: A review of biomedical engineering Contribution and challenges, IEEE Trans Biomed. Eng., Vol. BME-31(1984), 779-787.
- [5] W. J. Fry and R. B. Fry, J. Acoust. Soc. A m., vol. 26(1954), 294-310, 311-317.
- [6] F. Dunn, Proc. First Intern. Symposium on Ultrasonic. Tissue Characterization, NBS. Publ. 453 (1976), 21-26.
- [7] R. L. Johnston et al, Ultrasonic Tissue Characterization II, edi. M. Linzer, Washinton D. C., 1979, 157-163.
- [8] M. Knudsen and J. Overgaard, IEEE. Trans. Biomed. Eng., vol. BME-33(1986), 477-485
- [9] Hong-zhang Wang and Xian-yu Wu, Noninvasive monitoring of temperature in hyperthermia for cancer therapy, IEEE 9th
- EMBS Proc., 1987, 357.5.
- [10] Hong-zhang Wang and Ying Ding, Temperature distribution and non-invasive monitoring for ultrasonic hyperthermia, Report at the ACEMB 40th Conference, Niagara Falls, 1987. (To be published)
- [11] 李忠强, 王鸿樟, 球面辐射器和相控球面阵声场, 声学技术, 5卷, NO. 3(1986), 1
- [12] Hong-zhang Wang, Fu-cheng Suan, Dong-xin Wu, Lin Wang and Guo-ting Liu, Local hyperthermia induced by ultrasound for the treatment of malignant tumors, 1st ISRME 85 Proc. 1985.
- [13] Jian-wei Le and Hong-zhang Wang The acoustical field of the focused cylindrical transducer used in the instrument for ultrasonic local hyperthermia in cancer therapy, Select. papers of Shanghai Chiao Tung (Jiao Tong) University, Book two, 1985
- [14] P. Fessenden et al, Experience with a multitransducer ultrasound system for localised hyperthermia of deep tissue, IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. BME-31(1984), 126-135.
- [15] Hong-zhang Wang and Ji-feng Qian, Ultrasonic dynamically focused phased array for local hyperthermia in cancer therapy, Acoustic Letters, vol. 10(1986), 5-10.

测量海底沉积层声速的射线参数法

张叔英

(中国科学院东海研究站)

Bryan提出的测量海底沉积层速的射线参数法可以推广到平行倾斜情况下使用。本文给出了计算地层声速和厚度的表达式,并且对于在实用中一些需要考虑的问题(如地层回波的数据处理,由射线参数和地层倾斜角的不确定性引起的声速测量误差等)作了分析,从而为测量系统的设计提供了依据。

The Ray-Parameter Method for Acoustic Velocity
Measurements of Thin Sediment Layers

Zhang Shuying

(Shanghai Acoustics Lab. Academia Sinica)

Abstract

The ray-parameter method for acoustic velocity measurements of sediment layers presented by Bryan has been extended to the case of layers having a common dip-angle. Expressions for calculating the layer velocity and thickness are derived, and errors of the velocity measurement caused by uncertainties of the ray-parameter and dip-angle are estimated

一、引言

已经知道,一个由地层剖面仪和拖曳水听器阵组成的系统能够有效地用于测量海底沉积层的声速,而计算各地层声速的基本方法是结合共深度地层回波数据采集的 $T^2 - X^2$ 法。^[1]但是,应用 $T^2 - X^2$ 法计算地层声速的误差正比于该地层的深度对厚度之比,对薄地层来说

- [16] Ying Ding and Hong-zhang Wang,
Temperature distribution of ultrasonic local
hyperthermia in cancer treatment, Proc. China
Japan Joint conf. on ultrasonics, 1987, 139-142
- [17] Minhe-Cheng and Hong-zhang Wang,
Identification of thermal model for human
tissue with microcomputer during ultrasonic

hyperthermia, west Pacific Acoustics
Conference III, 1988.

- [18] Yi-hong Yang and Hong-zhang Wang
Ultrasonic Computed tomography used in
noninvasive temperature measuring, IEEE
10-th EMBS Proc., 1988.