

## 超声生物物理学

冯 若

(南京大学声学研究所)

### 一、引言

近几十年来,由于物理学和生命科学的迅速发展和相互渗透,一门年轻而具有强大生命力的边缘学科——生物物理学已经形成。在国外一些著名大学中已创办起生物物理学系或开设生物物理学专业<sup>[1]</sup>。

超声生物物理学是生物物理学的一个重要组成部分。

七十年代以来,医学超声取得了异乎寻常的进展<sup>[2]</sup>,特别是对人体脏器实时超声断层显象技术的发展和普及以及超声计算机辅助断层显象(即超声CT)技术的崛起,使得人们对超声在活性组织中传播规律的了解变得十分迫切。就是在这种情况下,超声生物物理学应运而生。目前,这门新的边缘学科已成为某些大学专业的必修课。著名的生物物理学家们编辑和出版了超声生物物理学<sup>[3]</sup>。近年出版的物理百科全书也增添了超声生物物理学的新辞条<sup>[4]</sup>。

### 二、超声生物物理学及其研究的主要内容

简要地说,超声生物物理学就是研究超声与生物媒质相互作用以及这些作用在生物、医学中应用的一门学问。

它的研究内容,大致可包括如下四个方面<sup>[4]</sup>:

1. 超声在生物媒质中的传播性质。所谓传

播性质主要是指超声在生物媒质中的传播速度和在传播过程中的能量衰减或吸收;

2. 超声与生物媒质的相互作用以及作用的物理机制;

3. 在超声辐照下,生物体系的结构、形态以及功能的变化;

4. 超声剂量学。

这些方面的基础研究不仅为医学超声诊断和治疗提供必要的数据库,而且可为研究反应速率在 $10^{-4}$ — $10^{-9}$ 秒的生物大分子的各种动态行为提供详细资料<sup>[5]</sup>,为促进分子生物学的发展和探索生命科学做出有益的贡献。

我们看到,超声波既是直接服务于人类健康的临床诊断和治疗的工具,又是研究生物体系运动规律的基本手段,这是声学所特有的“外在性”特点的又一反映。

### 三、超声生物物理的基本实验研究方法

生物媒质主要包括生物液体(溶液、悬浮液)和软组织。为了在各种物理、化学条件下(频率、温度、压强、浓度、pH等)下测定它们的超声速度和衰减或吸收系数,已建立了多种实验方法<sup>[6]</sup>,略述如下:

#### 1. 脉冲传输法

这是一种最常用的超声参量测试方法,它原则上可适用于200kHz—10GHz极宽的频段内。射频电脉冲通过压电发射换能器转换成频率相同的超声脉冲,它在被测样品内传播一段路程后又被另一个压电接收换能器接收并转换

成电脉冲。测出样品长度和声波在其中的传播时间就可确定声速值；测出接收电脉冲幅度随传播距离的变化，就可确定超声衰减或吸收系数。

此外，为了测量生物样品中切变声波的传播速度和衰减，还建立了平衡幅度与相位变化的脉冲重叠法。

## 2. 辐射压力法

辐射压力法是测量超声功率或强度的重要方法。其基本原理是：当超声波在液体中传播路程上遇到靶子时，它对靶子作用以一定的压力。压力值的大小决定于超声动量的时间变化率，而与声功率成正比。当在声源与靶子之间插进一定厚度的软组织时，软组织的声衰减导致声功率损失。这样，从靶上辐射压力的变化即可确定软组织的超声衰减系数。

## 3. 瞬态热电耦法

瞬态热电耦法建立于五十年代。它可能是在离体及合体下测量软组织声吸收的唯一方法。其基本原理是把微小的热电探头插进软组织中，然后用强度已知的平面波超声长脉冲辐照，由测得的热电动势的时间变化率，即可确定样品中的超声吸收系数。这种方法在理论和实验上都得到了较成熟的发展，已在 0.5—4 MHz 频段内用于多数软组织超声吸收系数的测量。目前可与电子计算机联用进行全自动化测量。

## 4. 共振腔法

为了对少量贵重的生物样品进行测试，发展了共振腔法。它是用二个频率相同的  $\pi$  切石英换能器（一发一收）和一个圆环组成圆形腔体，其中充以被测液体。当发射换能器被频率变化的交变电压激励且满足共振频率  $f_0$  时，样品内形成驻波，接收换能器会接收到明显的电压峰值。这些峰值频率的间隔决定于声速，而共振峰的半功率（3dB）频宽  $\Delta f$  则决定于样品的声吸收。它已被用于 0.5—10 MHz 频段的超声参量测量。

此外，传统的驻波干涉法可用于生物液体和软组织的声速测量。驻波法可用于测量肺组织（衰减很大）的声速与声衰减。频谱分析法可

在宽频域内测量超声参量随频率连续变化的资料<sup>[7]</sup>。超声显微镜方法，可以对微量生物样品在高频下的超声性质进行测量，目前已把测试频率扩展到 100 MHz<sup>[8]</sup>。

超声断层显象的计算机重组技术（即超声 CT），可以给出声速与声衰减在生物体内空间分布的详细资料。

## 四、超声生物物理的研究现状

对哺乳动物各种软组织的超声性质在兆赫兹级的频率下已经做了大量测试工作，发现各种软组织（肺除外）的声速与稀盐水溶液的声速很接近，约为 1500 m/s，有小的频散现象。脂肪组织的声速较其它软组织约小 10%；反之，骨胶原含量高的组织的声速约高出 10—15%。肺组织的声速与充气状态及测试频率关系较大，如正常肺组织含气 2/3 时，声速只有 650 m/s，不到其它软组织声速之半。而骨骼的声速却为软组织的二倍。

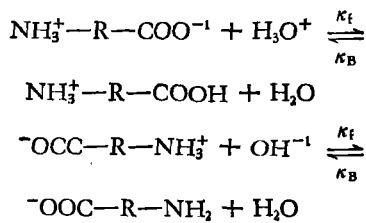
软组织一般有较大的声衰减，且不同软组织的声衰减值比较接近。1 MHz 时，肝组织的衰减系数约为水的 500 倍。肺的声衰减值又比肝组织高 50 倍。骨骼的声衰减约比软组织高出一个数量级。同样器官的超声衰减与动物的种类关系不大。如在 0.5—7 MHz 频段内，37℃ 下，对牛、猪、猫和老鼠肝组织超声衰减的测试结果表明，它们之间的差别是可以忽略不计的<sup>[9]</sup>。衰减中的大部分归结为生物样品对超声波能量的吸收。对于大多数软组织，吸收约占总衰减的 75%。其余部分则是由于细胞与组织结构对声波散射等非逸散性损耗引起的。在软组织中，声速与声衰减的数值均随水含量而减少，随骨胶原含量增多而增大。

软组织的声衰减大部分来自分子级吸收，而小部分决定于细胞和组织结构级。分子声学及其研究方法<sup>[10]</sup>向生物媒质渗透深化了对超吸收机制的认识。从宏观组织与细胞到分子和电子层次的微观生物声学正在发展之中。

对各种氨基酸、寡肽、多肽、蛋白质如血红

蛋白 (Hb)、牛血清蛋白 (BSA)、 $\beta$  乳球蛋白 ( $\beta$ L)、溶菌酶 (L) 以及脱氧核糖核酸 (DNA) 等生物大分子在水溶液状态下的动态行为做了较多的研究。对生物大分子的构象变化、质子转移动力学以及它们与周围水分子之间的相互作用的研究, 已取得了一些成果<sup>[5]</sup>。

各种多肽和蛋白质中的氨基酸以及脱氧核糖核酸中的多核苷酸的羧基和氨基在水溶液中被质子化, 当它们处于酸性或碱性 pH 值范围内时, 则分别对应于如下二种平衡反应式:



式中 R 表示借以区分各种氨基酸的可变集团;  $\kappa_f$  与  $\kappa_B$  分别表示正向与反向反应常数。当传播在溶液中的超声振动周期接近反应时间常数 (即弛豫时间) 时, 就发生上述的质子转移反应, 导致溶液对超声能量的弛豫吸收。质子转移机制已被用于解释这类大分子在酸性或碱性 pH 值范围内超声吸收的普遍机理。

超声方法测得的各种氨基酸分子的质子转移时间常数处于几毫微秒至几十毫微秒之间, 与其它方法的测量结果十分接近。这些基础研究可能揭示有关生物大分子生命功能的物质基础, 触及到分子生物学的核心问题。这些研究与医学超声基础的关系也很密切, 因为它可能在分子水平上来研究生物效应, 为超声临床应用的安全剂量提供微观机理上的依据。此外, 有关生物媒质非线性参量  $B/A$  的研究最近开始受到重视, 因为它有可能作为表征生物媒质的新的特征量在医学诊断和基本研究中得到应用<sup>[11]</sup>。

近来, 也有人把超声性质的基本研究与组织的病理状态直接联系起来。如已发现: 肺组织在发炎时, 内部液体积滞, 水量增多, 蛋白含量下降, 超声衰减显著变小; 引起贫血症的镰刀形红细胞与正常红细胞的超声性质明显不同等。

超声波在生物媒质中传播时, 通过相互作用可以对后者产生各种生物效应。早在本世纪初, 著名的法国声学家朗之万即发现超声能量可以对小水生动物产生致命的效应。到目前为止, 人们对超声的生物效应已做了较多的研究工作, 发表文章上千篇。研究的范围遍及生物体系的各个层次, 如生物大分子, 细胞, 组织和器官。

生物大分子级, 已研究过的有球蛋白、纤维蛋白、酶、核酸、脱氧核糖核酸、聚糖、合成聚氨基酸; 微生物级, 有病毒、菌浆素, 大肠杆菌、阿米巴等; 细胞级, 有染色体、细胞的有丝分裂、白血球、红细胞、癌细胞、卵细胞、骨髓细胞及细胞膜等; 组织器官有肌肉、脂肪、心、肺、肝、肾、脑、睾丸、神经、皮肤, 眼球、牙齿、骨骼等等<sup>[12]</sup>。

在这些工作中, 大部分只限于定性研究。对超声辐照剂量与所引起的生物效应之间的定量关系则研究的较少。据报道, F. Dunn 等人已证明在 1—10 MHz 频段内, 超声使哺乳动物脑结构产生非可逆变化的阈值强度  $I$  和辐照时间  $T$  满足下列关系<sup>[4]</sup>:

$$IT^{1/2} = 200W/\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{1/2}.$$

而使脑组织造成损伤的程度与辐照时间的常用对数成线性关系。

超声生物效应的物理机制, 通常归结为如下三种: 热效应、机械效应及空化效应。

### 热效应

当超声波在生物媒质中传播时, 总会有部分能量被媒质吸收而转变成热量。产生的热量正比于媒质的超声吸收系数。超声纵波传播到不同组织界面时, 会发生纵波向切变波的模式转换。这在软组织与骨骼的界面上尤为显著。切变波的超声吸收系数比纵波大几个数量级, 因而会表现出界面处的选择性加热。

超声的热效应在医学上早已用于临床理疗。近年来它作为加温治癌的一种热源受到重视。通过聚焦控制加热部位、加热深度可达到体表下 5 cm, 从而弥补了微波加热限于体表下浅层的不足。但是由于缺乏超声在活体组织中反射、折射和散射等详细资料, 所以至今对超声

在组织中的加热范围以及温度的时间与空间分布都尚不清楚。探索无损测温的手段是当前这个领域中的迫切课题。一般认为热效应对应于声强小于  $10 \text{ W/cm}^2$ ，辐照时间大于  $1 \text{ s}$  的剂量范围。

### 机械效应

对机械效应的研究还很不清楚。但超声波是机械振动能量的传播过程，因此波动过程的各种参量，如质点位移、振动速度、加速度及声压等都可能与生物效应有密切关系。如超声频率为  $1 \text{ MHz}$ ，媒质密度为  $1 \text{ g/cm}^3$ ，声速为  $1500 \text{ m/s}$ ，当声强为  $100 \text{ W/cm}^2$  时，由理想的平面波方程可求得，对应的位移峰值约为  $1800 \text{ \AA}$ ，振动速度为  $120 \text{ cm/s}$ ，加速度为  $7400 \text{ m/s}^2$ ，声压为  $17 \text{ atm}$ 。这时将表现出明显的非线性效应，波形畸变并产生声流。与声流相联系的切向力可能是导致生物组织损伤的主要机制<sup>[13]</sup>。据报道，这个力可使细胞内的物质产生附加的运动、转动，可引起膜结构的拉伸、扭曲以至断裂。当切向力达到  $3000\text{--}4500 \text{ dyne/cm}^2$  时，就足以使红细胞发生溶血现象<sup>[14,15]</sup>。

这些有关的实验研究都是在千赫兹级的低频段，离体条件下完成的。欲在兆赫兹级医学超声频段，合体动态条件下测定这个切向力的数值则是十分困难的。机械效应的阈值超声强度，似乎处于  $100\text{--}1000 \text{ W/cm}^2$  之间。

### 空化效应

空化效应系指在超声作用下媒质中形成汽泡以及随之发生的动力学行为对媒质产生的效应。汽泡一旦形成，或保持稳定的径向振动，或继续生长以至崩溃。前者称为“稳定空化”，而后者称为“瞬态空化”。

在远低于医学超声的千赫兹级频率下，对单个细胞研究发现，稳定空化汽泡在紧靠细胞附近处振荡，它产生的声微流及相应的切向力会引起细胞表面振动及内部粒子的会聚、转动以至作圆周运动。如把此机制外推到兆赫兹级频段，那么，理论上的阈值声强仅为  $0.1 \text{ mW/cm}^2$ 。但是，对植物和动物研究得到的实验值却大二个数量级。对这个分歧的原因，目前还没

有肯定的解释。瞬态空化汽泡崩溃时，会产生很大的流体力学切向力，使周围的生物组织结构遭到破坏。据报道，为在脑组织中造成空化型损伤，当辐照时间取  $0.1 \text{ ms}$  时，超声的空间峰值与时间峰值的阈值强度应为  $20000 \text{ W/cm}^2$ 。

从上述讨论可知，瞬态空化要求很高的阈值声强，而稳定空化又是在低频段的研究结果。因此，在医学超声的频率和强度下，生物组织中是否有空化产生，仍是一个悬而未决的问题。

研究超声场的一个确定参量（通常取声强）的剂量（包括作用时间）与其所引起的生物效应之间的定量关系是超声剂量学的内容。它既是超声生物物理的核心问题，又是安全使用超声的实际问题。目前超声剂量学的研究现状远远落后于超声应用（特别是在医学上的应用）的迅速发展。现有的研究资料还很不充分，还不能依此对医学诊断超声临床应用的安全性做出严格的科学评论<sup>[12,16]</sup>。

根据多年的研究和临床实践资料，1978年10月美国医用超声学会生物效应委员会建议<sup>[17]</sup>，把不引起明显生物效应的空间峰值时间平均值的超声强度  $I_{SPTA} = 100 \text{ mW/cm}^2$  作为诊断超声的安全阈值标准。对此建议无法做出直接的科学证明，因此也未获得国际上的普遍承认。但它仍不失为具有现实的参考价值。

超声剂量学的研究正面临着两个困难。首先，无法对生物体内的超声场作出准确的测量和描述。目前采用的方法都是测量均匀、各向同性、低损耗、静态媒质（如水中）的声场参量。但人体内的活性组织远非如此，它是非均匀、各向异性，损耗大且处于动态的系统。其次，至今人们对人体自身这个极其复杂的生物体系的认识，包括有关物理、化学方面的认识还很有限，因而对超声扰动下的状态以及相互作用的描述尤为困难。

有关超声生物物理学的内容，广义而言，似乎还应包括动物的超声“通讯”和超声回波定位。这些课题均属生物声学的重要研究内容<sup>[18]</sup>。

已经发现,自然界中有许多动物用超声波“通讯”或定位。其中包括若干昆虫、鸟类、海生动物及陆地上哺乳动物等。出于仿生声学的强烈兴趣,长期以来人们对蝙蝠和海豚的超声回波定位系统的研究给予了特殊的注意,并为此建立和发展了必要的理论模型和数学方法,大容量和高速度电子计算技术的发展大大地促进了研究工作的进展。

早在18世纪人们就发现了蝙蝠的超声定位本领。它用喉头发射超声和用耳朵接收其回波从而构成探测系统。使用的超声频率可高达100 kHz(如菊头蝠科)。

实验表明,挖去双眼的蝙蝠借助超声回波可探测到0.1 mm的金属丝障碍物,并可在半秒钟内连续捕捉到三个飞行昆虫。可见其探测准确性和灵活性是何等高超!

海豚也有相当高超的超声(频率可达300 kHz)定位本领。它可以在3公里之外准确判别出是它喜食的石首鱼还是它厌恶的鲱鱼。已经发现海豚使用七种不同的声音并以长短不同的间歇相组合,组成了大量的彼此交往的声信息。有人倡议编纂一本海豚“语言”词典,一旦这些信号破译之后,就可以通过电子技术实现人与海豚间的《对话》。

海豚属鲸目动物中的齿鲸亚目。迄今世界上已发现有80多种鲸类,在我国长江下游所独有的白暨豚是世界上仅存的四种淡水豚中最珍贵的一种。白暨豚是海豚的“远房表亲”。解放以后,特别是近年来,我国各有关方面科学家协同配合,对白暨豚进行综合性的研究,取得不少喜人的成果。已初步证明,白暨豚可能也具有与海豚类似的良好超声定位系统。保护和研究白暨豚是我国科学界的光荣任务,正受到国际上有关方面的重视。这方面研究工作的重要意义是显而易见的。电子技术专家仿照蝙蝠的声纳系统已经研制出“声纳眼镜”,盲人戴上它可以辨认出面前的电线杆、台阶以至草地中的羊肠小道。雷达和水中声纳专家为获得性能更加优良的探测系统也会从中得到有益的启示。

物理

## 五、结 语

超声医学的迅速发展促成了超声生物物理学的形成。而超声生物物理学的研究又正为超声医学工程的发展提供必要的物理基础,对现代医学诊断学的发展产生巨大影响。

超声生物物理是生物物理学一个重要组成部分,这从一个侧面反映了生命科学时代的到来正吸引着日益增多的科学家和先进的科学技术<sup>[19]</sup>。

## 参 考 文 献

- [1] 林克椿,物理,11-2(1982),101—114.
- [2] 周永昌,国外声学,第3期(总第45期),(1981)1—10.
- [3] Ultrasonic Biophysics, Edited by F. Dunn and W. D. O'Brien Jr., Dowden, Hutchinson and Ross, Inc. (1976).
- [4] F. Dunn, Ultrasonic Biophysics, In Encyclopedia of Physics, edited by R. G. Lerner and G. L. Trigg, Addison-Wesley, New York, (1980).
- [5] 冯若,生物化学与生物物理进展,第2期(总第32期)(1980),8—15.
- [6] S. A. Goss et al., In Ultrasonic Tissue Characterization H. M. Linzer, ed. Washington, D. C. (1979), 43—51.
- [7] F. Lizzi et al., Ultrasonics, 14 (1976), 77—80.
- [8] L. A. Frizzell and J. D. Gindore, Ultrasound in Med. and Biol., 7-4 (1981), 385—387.
- [9] F. Dunn, Ультразвук в биологии и медицине, Пушнню, СССР (1981), 122—123.
- [10] 冯若,自然杂志,3-3(1980),182—185.
- [11] W. Law et al., J. A. S. A., 69-4 (1981), 1210—1212.
- [12] W. D. O'Brien Jr. et al., Ultrasound Symposium Proceedings (1972), 486—490.
- [13] J. A. Rooney, Biological Effects from Sonic Shearing—A Review. In Interaction of Ultrasound and Biological Tissues, edited by J. M. Reid and M. R. Sikov, (1972), 93.
- [14] J. A. Rooney, Science, 169 (1970), 868.
- [15] A. R. Williams et al., Science, 169 (1970), 871.
- [16] W. D. O'Brien Jr., Biological Effects of Ultrasound. In Medical Physics and CT of Ultrasound: Tissues Imaging and Characterization, edited by G. D. Fuluton and J. A. Zagzebeki, Amer. Inst. Phys., New York (1980), 578—615.
- [17] P. P. Lele, Ultrasound in Med. and Biol., 5 (1979), 307—320.
- [18] 冯若,自然杂志,4-3(1981),187—190.
- [19] 龚秀芬、冯若,声学进展,1(1982),35—39.