

激光热疗中生物组织的光热描述及研究进展*

朱 筓 骆清铭¹⁾ 余江胜 曾绍群 阮 玉

(华中理工大学生物医学光子学研究所 武汉 430074) (华中理工大学光电子工程系 武汉 430074)

摘 要 激光热疗中,激光与生物组织相互作用研究应包含两个方面:一是光子在生物组织中的迁移规律,基于传输理论的 Monte - Carlo 方法能较为真实地模拟光在生物组织内的分布,并进一步获得热源分布;另一方面是热在生物组织中的传导,经典的 Pennes 方程和基于微结构的 Weinbaum 与 Jiji 模型从不同层面描述生物组织中的传热问题,两者的统一是至关重要的,文中对此进行了阐述.文中还报道了用光学方法对组织热凝固过程的动态测试结果,这将使得激光热疗过程的定量描述更加准确.用光学方法实施热疗的无损监测也将成为可能.

关键词 激光热疗,光子传输,生物组织,生物传热,热凝固,散射系数

PROGRESS IN LASER- INDUCED INTERSTITIAL THERMOTHERAPY RESEARCH

ZHU Dan LUO Qing Ming YU Jiang Sheng ZENG Shao Qun

(Institute for Biomedical Photonics, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074)

RUAN Yu

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

Abstract During laser - induced interstitial thermotherapy, the laser - tissue interaction includes two aspects: one is photon migration, the other is bioheat transfer. The distribution of photons and energy in tissue can be calculated with Monte - Carlo simulation based on transfer theory. With Pennes equation and Weinbaum & Jiji model, temperature distribution and changes in tissue could be described. It is very important to unite the both models. Dynamical process of coagulation is monitored through changes of the tissue's scattering characteristics and new experimental results are discussed. It makes quantitative description more exact and noninvasive optical monitoring possible.

Key words laser - induced interstitial thermotherapy, photon migration, biological tissue, bioheat transfer, coagulation, scattering coefficient

激光与生物组织的热作用可分为两部分:光传输与热传导,两者相互影响.图1表示了热疗过程中光、热及温度分布与生物组织特性间的关系^[1].为了更有效地指导临床,在一定程度上解决激光热疗中的最佳“热剂量”^[2](如温度水平、激光功率、照射时间、升温速率等因素)问题,精确的理论模型就显得尤为重要.

现有的研究表明,各种不同的组织或同一组织病变后,光学特性参数和热物性参数均不相同,特别是热疗过程中,两种参数也会随着组织的形态及功能的变化而发生变化,为此,必须建立光学特性参数和热物性参数与组织温度、时间及组织形态间动态的定量的关系.

本文在阐述生物组织的光子传输规律及生物传热模型时,重点介绍了其最新的理论研究进展.而理论模型的准确性,则主要取决于对生物组织的光学特性参数与热物性参数的实际测量.因此,文中用一定篇幅介绍了我们近期的实验研究进展,即用光学方法对活体组织热凝固过程进行动态测试所获得的一些有意义的数据.这将使得激光热疗过程的定量描述更加准确,而且显示了用光学方法对组织间隙的热凝固疗法实施无损监测的可能性.

* 国家自然科学基金重点资助项目

1999 - 05 - 04 收到初稿,1999 - 10 - 12 修回

1) 华中理工大学激光技术国家重点实验室客座教授

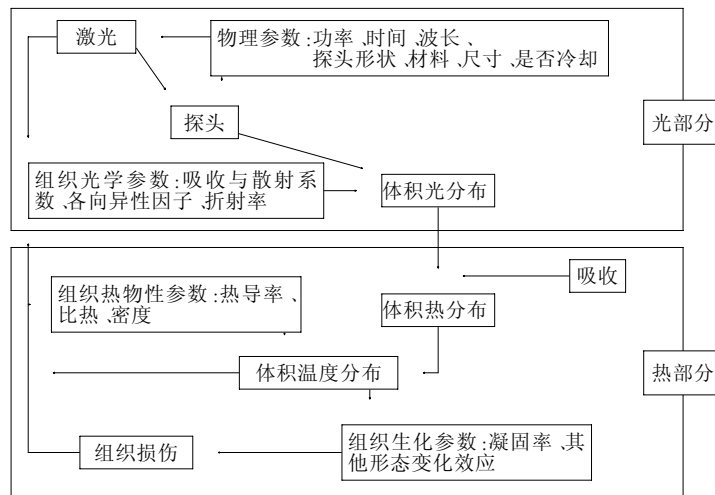


图1 热疗过程中光、热及温度分布与生物组织特性间的关系

1 生物组织光子传输规律

用于组织热疗的激光主要在可见光和近红外区,此时生物组织对光的吸收很小,形成低吸收的光学窗,这是由于组织吸收体的电子跃迁变得很弱和水的近红外吸收不强形成的,散射是决定光在生物组织中分布的主要因素。

近年来,描述激光在组织中的传输大多是基于传输理论,由于生物组织的非均匀性,麦克斯韦方程的解析解法已被取而代之。根据传输理论,位置为 r , 单位方向矢量 s 的光照度 $L(r, s)$ ($\text{W} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{sr}^{-1}$) 会因为散射和吸收而减小,同时也会因来自其他方向 s' 的散射而增加。描述光与组织相互作用的辐射传输方程为^[3]

$$s \cdot \nabla L(r, s) = -(\mu_a + \mu_s) L(r, s) + \int_{4\pi} \mu_s p(s, s') L(r, s') d\omega', \quad (1)$$

式中 μ_a 和 μ_s 分别为吸收系数与散射系数,而 μ 为总的衰减系数($\mu = \mu_a + \mu_s$), ω' 为方向 s' 的微立体角, $p(s, s')$ 是相函数,它描述的是单次散射分布。

传输方程中假设每一个散射粒子之间有足够的距离,且相邻散射粒子之间不存在相互作用。理论上认为散射体和吸收体在介质中是均匀分布的,同时忽略了荧光和偏振效应。然而要准确求解传输方程是很困难的,因此通常要对辐射度(或)相函数作近似处理。但用解析法解传输方程时遇到了许多困难,如处理截面与能量相关、散射各向异性、介质非均匀性、复杂几何体及时间相关性等, Monte - Carlo 方法在这方面却有很强的适应性,近似较少,更接近于真

实。

Monte - Carlo 方法描述的是光子在组织中传输的局部规律^[5],即光子 - 组织相互作用点间光子运动步长 $\Delta S = -\ln \xi / \mu$ (ξ 是 0 - 1 间随机数) 的概率分布及散射事件发生时光子偏折角 θ 的概率分布,其分布与组织的衰减系数及相函数有关。新的传输方向由散射角的累积概率分布决定,新方向与散射前的方向夹角由方位角 φ 和散射角 θ 决定,且有 $\varphi = 2\pi\xi$ 。

光子在组织中运行时会遇到组织边界,此时光子或从边界逸出(上边界为漫反射,下边界为漫透射),或被内反射,并在组织内传输。当光子被吸收、或逸出界面、或运行时间与空间超过某一范围时,这一随机过程完成。光子逃脱边界时,累计记录出射点所处的漫反射率和漫透射率,即可模拟激光作用生物组织后,漫反射或漫透射光谱分布。

光子在组织中运动时,根据每一作用点处组织吸收的光子数 $N_a(r)$,即可获得组织单位微元体中通量密度

$$\varphi(r) = \frac{N_a(r)}{\Delta V(r) N \mu_a(r)}, \quad (2)$$

式中 N 为模拟的光子数,为保证计算精度,一般取 $N = 10^6$,从而得到吸收功率密度分布^[6]

$$Q(r) = \mu_a(r) \varphi(r). \quad (3)$$

事实上, Monte - Carlo 方法也可以用于求解逆问题,即通过对透射光或反射光的测量,来获取生物组织的光学特性参数^[7]。

激光热疗时,其热效应是主要的,所以可忽略其他因素的影响,而认为吸收的光能全部转换成热,则吸收功率密度分布就是组织中热传输的热源分布,

知道了组织产热,就可以利用边界条件及对流、传导过程,计算组织中的温度场,这样就把一个光子传输问题转换成传热学问题。

2 生物组织的传热模型

探讨传热问题,首先必须准确描述热源项和散热项。在生物组织中,热源主要由代谢产热 Q_m (局部代谢引起的化学能向热能的转变)及外热源 $Q(r)$ (如激光作用在组织中产生的热分布)组成;而散射热项则应包括组织中的热传导和由血液灌注所引起的能量传递 Q_b 。Pennes^[8] 1948 年第一次把生物组织与一般工程材料的传热问题从根本上区别开来,得出微分形式的生物传热方程,从而为计算生物组织温度分布并进行更细致的分析奠定了基础。他得到:

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot k \nabla T + Q_b + Q_m + Q(r), \quad (4)$$

$$Q_b = W_b c_b (T_a - T_v) \approx W_b c_b (T_a - T_t), \quad (5)$$

式中 W_b ($\text{kg}/\text{m}^3 \cdot \text{s}$) 为体积血液灌注率; ρ, c, k 分别为组织的密度、比热及热导率; c_b ($\text{J}/\text{kg} \cdot ^\circ\text{C}$) 为血液定压比热; a, v, t 分别为动脉、静脉和组织的温度下标。

刘静在他的《生物传热学》一书中^[9] 对这一经典的模型、王补宣的多孔体模型^[10] 及 Weinbaum & Jiji 模型^[11-12] 等均作了较为详尽的描述。

Weinbaum 等在 10 多年的研究中,不断修改他们所提出的模型^[13-15], 并推出了新的关于肌肉组织的生物传热方程(无量纲形式)^[16], 其形式与 Pennes 方程极为类似,差别只是逆流血管灌注项中多了一个修正系数 ΔT 。这是因为主动脉、主静脉及局部组织间存在温差, ΔT 刚好可以用来平衡这种有效的热交换,而且 ΔT 仅取决于局部血管和肌肉组织的几何尺寸,而与局部血液灌注率无关。新的血液灌注项不仅反映了逆流热交换机制,而且反映了毛细血管床渗流对热交换的影响。当 ΔT 较小时,逆流的热交换非常重要;而当 $\Delta T > 0.9$, Pennes 源项就是很好的近似。

一般情况下,动脉血的温度大于静脉血温度,此时血液灌注就像是一个热源;而在激光热疗情况下,血液灌注则相当于加热组织区域的热汇。文献[16]中修正系数是对舒适状态推得的,在热疗或代谢增加时,由于热源的引进,逆流血管对与局部组织的热交换将会受到影响。Pennes 第一次提出生物传热方程时,也是针对舒适状态而言的,这并未影响到它在

临床中的应用,考虑热源项后,新的生物传热方程是否会同样如此呢?还有待于进一步的理论论证和实践检验。

Pennes 方程虽然未被严格论证过,但理论与实践却相当吻合。近期,Roemer 和 Dutton^[17] 推出的活体组织对流能量平衡方程(简称 TCEBE),也算是对以前未被证实的 Pennes 方程的一个较完整的推导,并首次给出了血液灌注率与真实毛细血管床的渗流率之间的表达式。

TCEBE 作为一个新的生物传热方程,比其他方程更具有普遍性,适用于任何组织、任何状态(舒适状态、运动状态及激光热疗时)。

3 最新实验研究进展

同一波长的激光对不同的生物组织而言,由于组织成分存在着差异,如血红蛋白、水及黑色素等的含量不同,使得不同组织的光学特性参数不同,同一组织处于正常状态或发生病变时,光学特性参数也不相同,因此光学特性参数完全可以用来表征生物组织的特性。现有文献表明^[18]:生物组织凝固后,吸收系数没有明显下降;各向异性因子近似为常数,但散射系数显著增加,一般会增至凝固前的 2—4 倍。因此,散射系数的变化可作为判断热疗过程中目标组织是否坏死的重要依据。

然而,现有的光学特性参数的测量结果都是在静态的情况下(即组织凝固前与凝固后)得到的,而生物组织热凝固过程中,其光学特性参数的变化决不是突然发生的。事实上,在加热过程中,生物组织本身的活性、形态及功能都在随时发生变化,因此研究生物组织光学特性参数的动态变化规律是非常重要的。这也是从理论上准确描述生物组织中光与热的分布所必需的。

为此,我们用波长为 650nm 的半导体激光器,研究了在不同恒温(55—95 $^\circ\text{C}$)下,小鼠肝脏组织(活体)光学特性参数的动态变化规律^[19]。所得到的散射系数随时间的变化关系如图 2 所示。

实验结果表明:(1)肝脏组织在不同恒温下(55—90 $^\circ\text{C}$),其散射系数随时间变化的规律是相似的,但这种变化规律又强烈依赖于组织所处的温度。(2)在不同温度下,肝脏组织的散射系数,在最初一段时间内变化较快,且温度越高,变化趋势越陡。(3)不同温度下,散射系数趋于定值的时间(暂且称之为时间阈值)不同,温度越高,其时间阈值越短。(4)肝

脏组织处在不同温度下,散射系数的最终变化趋势总是一恒定值,不同温度所对应的恒定值并不完全相等.在 90—60℃ 的温度范围内,散射系数变化量的终值变化不大(在 13—10 之间变化),相对来说,温度愈高,终值愈大;而温度为 55℃ 时,终值则要小得多(仅仅为 3.55).

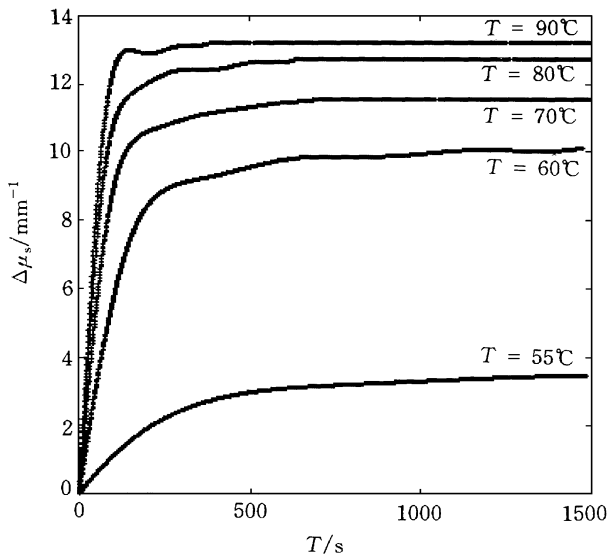


图2 不同恒温下,小鼠肝脏组织散射系数随时间的变化关系(其中横坐标为时间 T/s ,纵坐标为加热过程中散射系数的变化量 $\Delta\mu_s/\text{mm}^{-1}$)

以上结论与文献[7]中的数据是吻合的;而在温度为 55℃ 时,终值则要小得多(仅仅为 3.55).一般而言,生物组织凝固的温度阈值为 60℃,所以当生物组织所处的温度低于临界值时,组织散射系数的变化自然会小得多.

4 讨论

既然生物组织的光学特性参数与组织成分、形态、所处的温度、时间是相关的,那么光学特性参数的变化完全能反映热疗组织的变化情况.研究生物组织光学特性参数随温度、时间动态变化的规律,有可能使得从理论上描述生物组织中光与热的分布更为准确.

Monte - Carlo 模拟可用于求解逆问题,利用时域的方法,通过反射测量,即可得到组织的光学特性参数,从而实现热疗的实时、在体、无损监测^[20].而掌握生物组织光学特性参数与热疗时组织特性间的变化关系,是实施这一方案的前提条件.

现有的光测结果已经表明,生物组织的光学特性参数(吸收系数、散射系数、各向异性因子以及折

射率)与组织所处的温度、时间及水的含量、组织结构与形态相对应;这些因素同样影响着生物组织的热物性参数,并存在一定的定量关系.两种特性参数只是从不同的层面反映生物组织的特性.光学特性参数是从光学的角度,而热物性参数则是从热物理的角度反映生物组织的生理病理特征.因此生物组织的光学特性参数与热物性参数可以通过生物组织本身的性质来建立关联^[1].

在热疗过程中,我们就可以用无损的光学测量方法,直接获取组织的光学特性参数,再间接得到其热物性参数.事实上,现有的热物性参数的测量方法一般都是介入式的、有损的测量.迄今为止,热物性参数随生物组织热特性变化的精确的定量关系并未建立,也就是说,热物性参数比光学特性参数的测量要困难得多.实现生物组织热物性参数与光学特性参数的关联,不仅能有效地指导临床热疗,而且对其他物质的热物性测试提供一种新的思路.

参 考 文 献

- [1] 朱葑,骆清铭,曾绍群等.光电子·激光,1999,10(增刊):15—17 [ZHU Dan, LUO Qing-Ming, ZENG Shao-Qun *et al.* Journal of Optoelectronics • Laser, 1999, 10 (Supp.): 15—17 (in Chinese)]
- [2] 赵南明,王存诚.物理,1998,27:146—150 [ZHAO Nan-Ming, WANG Cun-Cheng. Physics, 1998, 27: 146—150 (in Chinese)]
- [3] Choeng W F, Parhl S A, Welch A J. IEEE Journal of Quantum Electronic, 1990, 26: 2166—2185
- [4] Welch A J. IEEE Journal of Quantum Electronics, 1984, 20: 1471—1481
- [5] 骆清铭,龚辉,刘贤德等.光子学报,1995,24:125—129 [LUO Qing-Ming, GONG Hui, LIU Xian-De *et al.* Acta Photonica Sinica, 1995, 24: 125—129 (in Chinese)]
- [6] Shcherbakov Y N, Yakunin A N, Yaroslavskii I V *et al.* Optics and Spectroscopy, 1994, 76: 754—758
- [7] Roggan A, Dorschel K, Wolff D *et al.* The optical properties of biological tissue in the near infrared wavelength range - review and measurements. In: Roggan Andre', Muller Gerhard. Laser - Induced Interstitial Thermotherapy. Bellingham, Washington: SPIE, 1995, 10—44
- [8] 切托 J C 著.徐云生译.生物传热学基础.北京:科学出版社,1991.74—79 [Chato J C. Xu Yunsheng trans. Fundamentals of Bioheat Transfer. Beijing: Science Publishing Company, 1991. 74—79 (in Chinese)]
- [9] 刘静,王存诚.生物传热学.北京:科学出版社,1997.106—208 [LIU Jing, WANG Cun-Cheng. Bioheat Transfer. Beijing: Science Press, 1997. 106—208 (in Chinese)]

(下转第 241 页)