文章编号:1000-5404(2012)14-1361-05

论著

高强度聚焦超声辐照离体组织中空化泡和沸腾泡对辐照后即刻B超声像图中强回声的贡献

艾慧坚[1],钟明松[1],李发琪[1],王 彬[1],易华容[1],王 琦[2],王智彪[1] (400016 重庆,重庆医科大学生物医学工程学院,省部共建超声医学工程国家重点实验室,超声医学工程重庆市市级重点实验室[1];401121 重庆,超声医疗国家工程研究中心[2])

[摘要] **目的** 研究高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound,HIFU)辐照离体牛肝组织中的空化泡和沸腾泡对辐照后即刻B超声像图中强回声的贡献。**方法** 将牛肝组织简单随机分成2组,每组20块。一组使用200 W声功率的HIFU辐照2 s,以在HIFU焦域处只产生空化泡,另一组使用50 W声功率的HIFU辐照80 s,以在焦域处只产生沸腾泡。在辐照过程中,使用置于HIFU声焦点旁1 mm的热电偶对焦域处的温度进行测量,并通过计算机的RS 232串口进行记录。同时,使用被动空化检测(passive cavitation detection,PCD)系统测取牛肝组织内传播出的声信号,并在LabVIEW开发平台上编程以获得该信号的频谱,计算该频谱在3~7 MHz内滤除谐波后的均方根值(root mean square,RMS)。记录HIFU辐照后即刻的B超声像图,与辐照前同一位置的声像图进行比较。辐照结束后将牛肝切开,观察是否有损伤形成。**结果** 200 W声功率的HIFU辐照离体牛肝组织后即刻B超声像图中有19次未出现强回声,PCD系统所检测信号的频谱中出现明显的宽带噪声,辐照开始后RMS增大,焦点处的最高温度为(61.10±6.18)℃。50 W声功率的HIFU辐照离体牛肝组织后即刻B超声像图中有19次出现强回声,PCD系统所测信号频谱中未见宽带噪声,RMS未见增大,焦域处的最高温度为(93.34±3.37)℃。辐照后,所有牛肝组织中均出现了凝固性坏死。**结论** HIFU辐照后即刻B超声像图中强回声出现的主要原因是辐照过程中产生的沸腾泡,非空化泡。

[关键词] 高强度聚焦超声;B超声像图;强回声;空化泡;沸腾泡
[中图法分类号] O426.4;R445.1 [文献标志码] A

Contribution of cavitation and boiling bubbles to hyperecho in B-mode ultrasound images immediately after *in vitro* tissue exposed to high intensity focused ultrasound

Ai Huijian[1], Zhong Mingsong[1], Li Faqi[1], Wang Bin[1], Yi Huarong[1], Wang Qi[2], Wang Zhibiao[1] ([1]State Key Laboratory of Ultrasound Engineering in Medicine Co-founded by Chongqing and the ministry of Science and Techology, Chongqing Key Laboratory of Ultrasound Engineering in Medicine, College of Biomedical Engineering, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016; [2]National Engineering Research Center of Ultrasound Medicine, Chongqing, 401121, China)

[**Abstract**] **Objective** To study the contribution of cavitation and boiling bubbles to hyperecho in B-mode ultrasound images immediately after *in vitro* bovine liver tissue exposed to high intensity focused ultrasound (HIFU). **Methods** Forty bovine liver tissue blocks were divided into group A and group B, 20 in each group. Group A was exposed to 200 W acoustic power HIFU for 2 s to induce cavitation bubbles in the focal region of HIFU and group B was exposed to 50 W acoustic power HIFU for 80 s to induce boiling bubbles in the focal region of HIFU. Temperatures in the focal region of HIFU were measured using a thermocouple placed in the liver 1 mm beyond to the HIFU and recorded through RS 232 serial port. Signals of acoustic emission from bovine liver tissue were detected with the passive cavitation detection (PCD) system, their frequency spectra were detected with a program written on LabVIEW, and their root mean square (RMS) was calculated after filtration of harmonics at 3 – 7 MHz. B-mode ultrasound images immediately after HIFU exposures were recorded and compared with those before HIFU exposures. Livers were cut into sections for gross observation for liver injury. **Results** No hyperecho was observed in B-mode images of *in vitro* bovine liver tissues 19 times after 200 W acoustic power HIFU exposure. PCD system showed significant broadband noise in the frequency spectra of signals and increased RMS. The peak temperatures in the focal region of HIFU were 61.10 ± 6.18 ℃. The hyperecho was found in B-mode images of *in vitro* bovine liver tissues 19 times after 50 W acoustic power HIFU exposure. PCD system showed no broadband noise in the frequency spectra of signals and increased RMS. The

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973计划,2011CB707902);国家自然科学基金重点项目(30830040);国家自然科学基金面上项目(30970827)
[通信作者] 李发琪,电话:(023)68485021,E-mail: lifaqi70@163.com

peak temperatures in the focal region of HIFU were 93.34 ± 3.37 ℃. Coagulation necrosis occurred in all bovine liver tissues after exposures. **Conclusion** The main reason why hyperecho is found in B-mode ultrasound images of *in vitro* tissues immediately after exposed to HIFU is the boiling bubbles rather than cavitation bubbles.

[**Key words**] high intensity focused ultrasound; B-mode ultrasound image; hyperecho; cavitation bubbles; boiling bubbles

Supported by the National Basic Research Program (973 Program, 2011CB707902), the Key Program of National Natural Science Foundation of China (30830040), and the General Program of National Natural Science Foundation of China (30970827). Corresponding author: Li Faqi, Tel: 86-23-68485021, E-mail: lifaqi70@163.com

高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound,HIFU)作为20世纪末进入临床的一种新兴非侵入性治疗方式,已应用于多种疾病的治疗[1-4]。目前,HIFU的监控方式有B超和磁共振。B超监控的HIFU治疗系统通过辐照后即刻B超声像图中强回声的出现来确定一个单元治疗的完成。虽然大量临床研究表明,B超可以应用于HIFU治疗的监控,但有研究者[5]通过实验发现,HIFU辐照离体组织时存在B超声像图无灰度变化而有坏死的现象。因此,研究B超声像图中强回声出现的原因非常重要。近年来的研究[6-9]认为,HIFU辐照后即刻B超声像图中强回声的出现主要来自于辐照中焦域处空化行为所产生的空化泡或焦域处温度升高产生的沸腾泡。但是,空化泡与沸腾泡哪个是主要原因,目前尚有分歧。Rabkin等[6]和贺雪梅等[7]认为B超声像图中强回声的出现主要来自于辐照中产生的空化泡。Khokhlova等[8]和McLaughlan等[9]认为B超声像图中强回声的出现是沸腾泡所致。本研究的目的是研究空化泡和沸腾泡对HIFU辐照后即刻B超声像图中强回声出现的贡献。

1 材料与方法

1.1 实验材料

取屠宰后6 h内的牛肝,选择血管和结缔组织较少处切成6 cm×6 cm×4 cm大小的方块40块,在生理盐水中负压脱气30 min后待用。

1.2 实验设备

JC 200型HIFU治疗系统[HIFU换能器频率0.94 MHz,焦距140 mm,开口直径220 mm,重庆海扶(HIFU)技术有限公司],实验前用辐射压力法校准输出声功率。PCD系统:平面压电换能器(panametrics V309-SU,中心频率5 MHz,泛美公司,美国);超高速数据采集卡(PXIe-5122,国家仪器公司,美国);LabVIEW开发平台(v10.0.1,国家仪器公司,美国);相应的计算机及水浸数据线等。温度采集设备:温度巡检仪(FLE 5008,杭州奋乐电子有限公司),热电偶,计算机及相应的数据读取程序。

1.3 实验方法与步骤

1.3.1 离体牛肝组织的分组及辐照参数的设置 将脱气后的离体牛肝组织简单随机分成2组,每组20块。一组用200 W声功率的HIFU以20 mm的深度辐照2 s;另一组用50 W声功率的HIFU以20 mm的深度辐照80 s。辐照结束后即刻记录B超声像图,并与辐照前同一位置的声像图进行比较。辐照结束后,将离体牛肝组织切成1~2 mm厚的薄片,观察HIFU辐照后是否有损伤形成。

1.3.2 HIFU辐照过程中空化信号的采集及分析 HIFU辐照前,将PCD平面压电换能器与HIFU换能器相距40 mm共焦垂直放置(图1)。辐照开始后,使用超高速数据采集卡记录辐照过程中离体牛肝组织中传播出的声信号(采样率为16 MHz),并在LabVIEW开发平台上编程对该信号进行快速傅立叶变换得到其对应的频谱(计算步长为15 ms),对该信号带通滤波(3~7 MHz)后进行带阻滤波(滤除通带内的谐波)后计算均方根值(root mean square,RMS)(计算步长为15 ms),用于对空化行为进行量化分析。

1.3.3 HIFU辐照过程中温度的采集 HIFU辐照前,在B超引导下将热电偶插于HIFU焦点旁1 mm处。辐照开始后,使用数据记录程序通过计算机的RS232串口对焦域处的温度值进行记录(采样率为5 Hz),最高温度用$\bar{x} \pm s$表示。

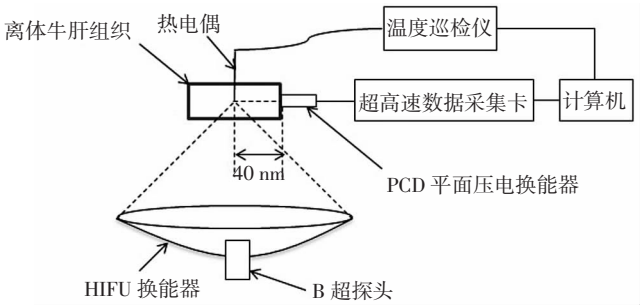


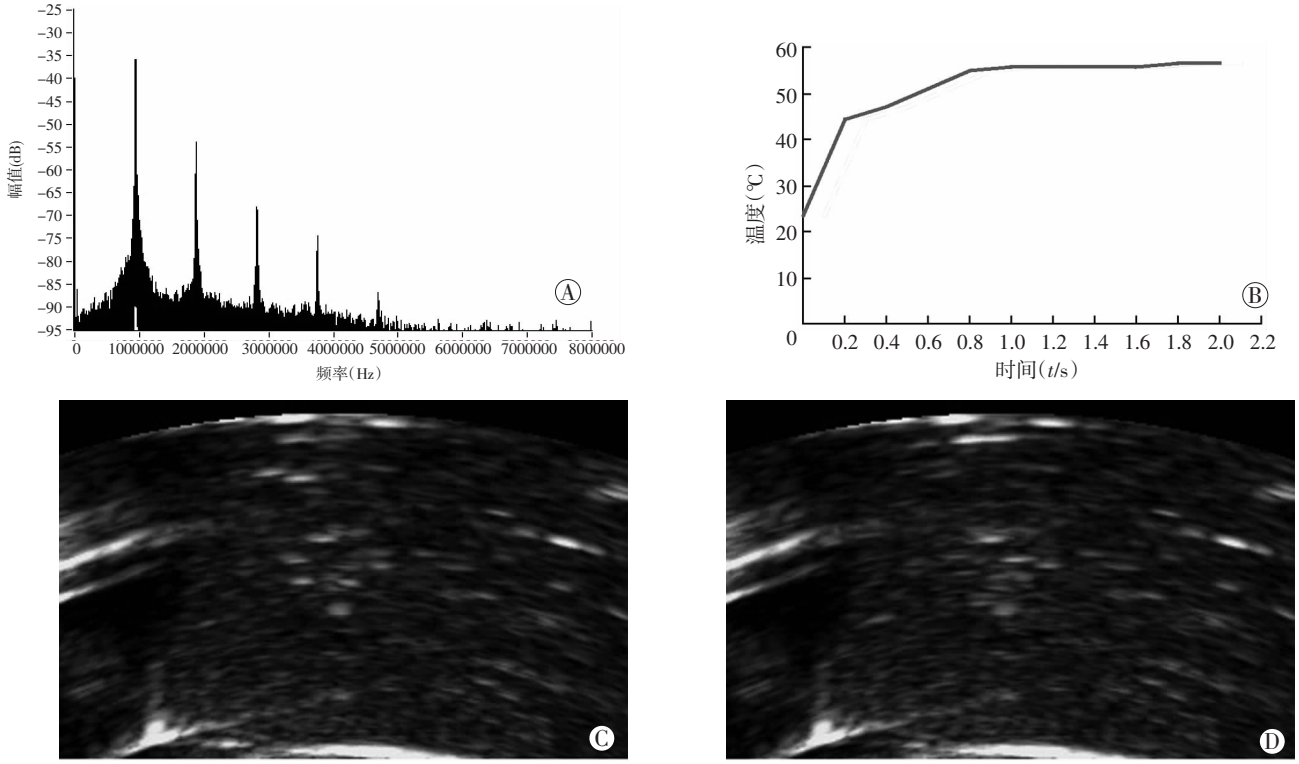
图1 实验装置示意图

2 结果

2.1 HIFU辐照离体牛肝组织中PCD系统所采信号的频谱及温升曲线

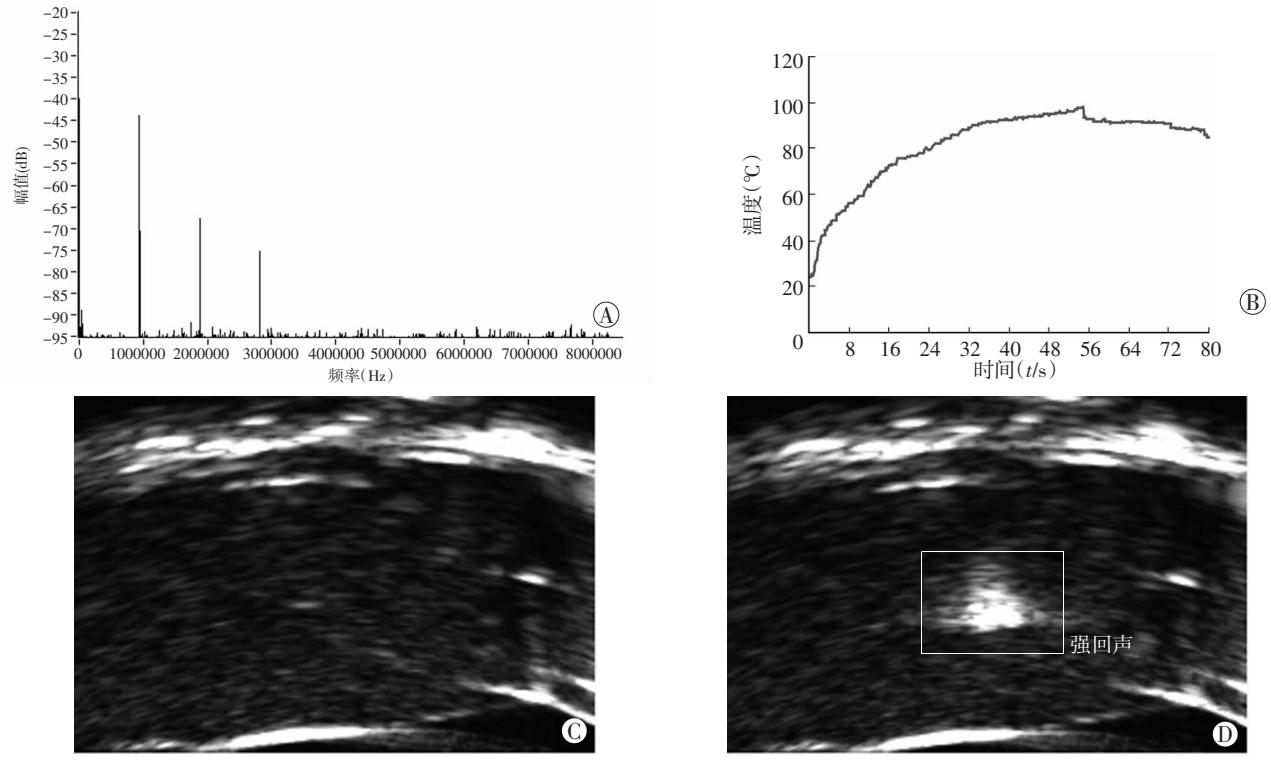
图2和图3所示分别为200 W和50 W声功率的HIFU辐照离体牛肝组织中PCD系统所采集信号在特定时间段(15 ms)内的频谱,整个辐照过程中的温升曲线和辐照前后的B超声像图。从图2A和图3A中可以看出,200 W声功率的HIFU辐照中PCD系统所采信号的频谱中包含丰富的宽带噪声(瞬态空化的特征信号),50 W声功率的HIFU辐照中PCD系统所采信号的频谱中未见宽带噪声。图4所示为PCD系统所采信号经滤波后频谱的RMS,从图中可见,50 W声功率的HIFU辐照开始后RMS无明显改变,200 W声功率的HIFU辐照开始后RMS明显增大。从图2B和图3B中可以看出,200 W声功率的HIFU

辐照中焦域处的最高温度为 56.36 ℃,50 W 声功率的 HIFU 辐照中焦域处的最高温度为 98.23 ℃。从图 2C、D 中可以看出,200 W 声功率的 HIFU 辐照后即刻 B 超声像图中未出现灰度变化的区域,从图 3C、D 可见 50 W 声功率的 HIFU 辐照后即刻 B 超声像图中出现强回声。



A: 200 W 声功率的 HIFU 辐照离体牛肝组织中 PCD 所采集信号在特定时段(15 ms)内的频谱;B:辐照过程中靶区的温度变化曲线;C、D:分别为 200 W 声功率的 HIFU 辐照前、后的 B 超声像表现

图 2　200 W 声功率的 HIFU 辐照离体牛肝组织过程中的空化、温升及强回声变化



A:HIFU 以 50 W 功率辐照离体牛肝组织过程中 PCD 所采集信号在某时段(时长 15 ms)的频域变换结果;B:辐照过程中靶区的温度变化曲线;C、D:分别为 HIFU 辐照前、后的 B 超声像表现

图 3　50 W 声功率的 HIFU 辐照离体牛肝组织过程中的空化、温升及强回声变化

表1 20次HIFU辐照中的温升、空化、强回声变化及组织损伤情况

组别	辐照功率(W)	辐照时间(s)	样本量	辐照后即刻B超声像图中强回声出现的样本量	辐照过程中的最高温度(℃)	辐照过程中采集到宽带噪声的样本量	形成凝固性坏死的样本量
第1组	200	2	20	1	61.10±6.18	20	20
第2组	50	80	20	19	93.34±3.37	0	20

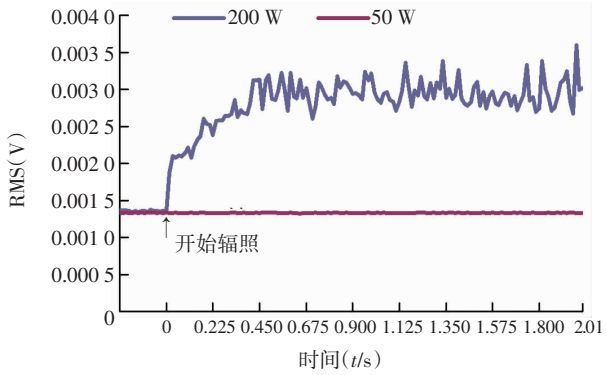
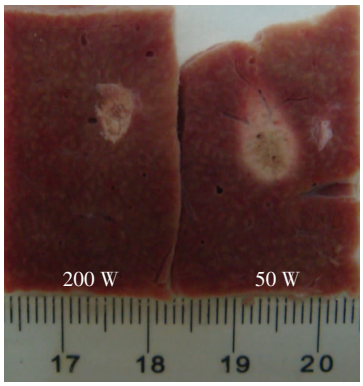


图4 HIFU辐照过程中PCD系统所采信号(滤波后)频谱的RMS

2.2 20次重复实验的结果

从表1中可见,200 W声功率的HIFU辐照离体牛肝组织后即刻B超声像图中强回声的出现率为5%(1/20),辐照过程中焦域处的平均最高温度为61.10 ℃,PCD系统采集信号的频谱中均观察到了宽带噪声。50 W声功率的HIFU辐照离体牛肝组织后即刻B超声像图中强回声的出现率为95%(19/20),辐照中焦域处的平均最高温度为93.34 ℃,PCD系统所采集信号的频谱中均未观察到宽带噪声。200 W和50 W声功率的HIFU辐照结束并将所有牛肝切开后,都观察到了凝固性坏死(图5)。



左侧为声功率200 W的HIFU辐照2 s后所致损伤,右侧为声功率50 W的HIFU辐照80 s后所致损伤

图5 HIFU辐照后的牛肝组织损伤大体观察

3 讨论

HIFU作为一种新兴的非侵入性治疗方式,治疗中的监控是必不可少的。B超已成功应用于HIFU治疗中的监控,HIFU辐照后即刻B超声像图中出现强回声,则认为该单元治疗已完成。

HIFU辐照中会在焦域处产生空化泡和沸腾泡。空化泡是由于焦点处声压超过空化阈值发生空化行为而产生的微泡,沸腾泡是由于焦域处温度升高而产生的气泡[8]。空化泡直径较小,而沸腾泡直径较大。Khokhlova等[10]通过MRI对HIFU辐照中的沸腾进行研究并发现,焦域处的温度达到73 ℃时,沸腾发生,出现沸腾泡。HIFU辐照后即刻B超声像图中强回声出现的原因主要来自于辐照中产生的空化泡或沸腾泡,但究竟哪种气泡是主要原因,目前尚无定论[6-9]。本实验选用不同参数的HIFU辐照离体牛肝组织,以分别研究空化泡和沸腾泡对辐照后即刻B超声像图中强回声出现的贡献。

200 W声功率的HIFU辐照离体牛肝中PCD系统所采信号的频谱中包含丰富的宽带噪声,通带内滤除谐波后噪声的RMS比辐照前明显增大,说明200 W声功率的HIFU辐照时焦点处的声压超过了空化阈值,焦域处发生了空化行为,即产生了空化泡。由于HIFU辐照中焦域处的温度是随辐照的进行而不断上升的,所以短时间的辐照可以使焦域处的温升较小,从而避免沸腾泡的出现。对200 W声功率的HIFU在2 s内辐照的温度监测显示,最高温度为56.36 ℃,焦域处未产生沸腾泡。与辐照前的B超声像图相比,200 W声功率的HIFU辐照离体牛肝组织2 s后即刻B超声像图中未出现强回声,说明HIFU辐照中产生的空化泡并非辐照后即刻B超声像图中强回声出现的原因。

50 W声功率的HIFU辐照离体牛肝组织中PCD系统所采信号的频谱中未见宽带噪声,且通带内滤除谐波后噪声的RMS与辐照前相比未见增大,因此50 W声功率的HIFU辐照中焦点处的声压未超过空化阈值,焦域处未发生空化行为,没有空化泡产生。长时间的辐照可以使焦域处的温度连续上升而直至达到可以产生沸腾泡的温度。对50 W声功率的HIFU在80 s辐照中的温度监测显示,辐照中的最高温度为98.23 ℃,接近组织液的沸点(100 ℃),超过了73 ℃[10],焦域处出现沸腾泡。50 W声功率的HIFU辐照中焦域处的温度先升至最高后又降低,其原因可能是出现的沸腾泡对HIFU声束的遮挡所致。与辐照前的B超声像图相比,50 W声功率的HIFU辐照离体牛肝组织80 s后即刻B超声像图中出现强回声,说明HIFU辐照中由

于焦域处温度升高产生的沸腾泡是辐照后即刻B超声像图中强回声出现的原因。

重复实验结果显示,200 W声功率的HIFU辐照离体牛肝组织中均出现了空化行为,产生了空化泡,辐照中焦域处温度较低,均未产生沸腾泡,辐照后即刻B超声像图中强回声的出现率为5%(1/20)。50 W声功率的HIFU辐照离体牛肝组织中均未发生空化行为,没有空化泡产生,辐照中焦域处温度较高,都产生了沸腾泡,辐照后即刻B超声像图中强回声的出现率为95%(19/20)。200 W声功率的HIFU辐照后即刻B超声像图中有1次出现了强回声,50 W声功率的HIFU辐照后即刻B超声像图中有1次未出现强回声,可能是由于组织声环境差异所致。辐照结束切开牛肝组织后,均发现了凝固性坏死。

200 W声功率的HIFU辐照离体牛肝组织过程中焦点处声压超过了空化阈值,焦域处发生了空化行为,产生了空化泡。由于辐照时间较短,所以焦域处温升较小,未产生沸腾泡。辐照后即刻B超声像图中未出现强回声,说明HIFU辐照中产生的空化泡并非辐照后即刻B超声像图中强回声出现的原因。50 W声功率的HIFU辐照离体牛肝组织过程中焦点处声压未超过空化阈值,未发生空化行为,没有空化泡出现。由于辐照时间较长,焦域处的温升较大,达到了使组织液中产生沸腾泡的温度,即焦域处出现了沸腾泡。辐照后即刻B超声像图中出现了强回声,因此,HIFU辐照中产生的沸腾泡是辐照后即刻B超声像图中强回声出现的主要原因。该结果同Khokhlova[8]和McLaughlan等[9]的研究结果相一致。

邹建中等[5]通过实验发现了HIFU辐照后靶区无灰度变化而组织中有坏死形成的现象。本研究中200 W声功率的HIFU辐照后B超声像图中未观察到强回声的出现,切开牛肝组织后发现有坏死形成。其原因是焦域处温升较小未形成沸腾泡,因此在辐照后即刻未能在B超声像图中观察到强回声的出现。

50 W声功率的HIFU辐照中焦域处的温度先升至最高后又降低,其原因可能是焦域处出现的沸腾泡对HIFU声束的遮挡所致,其坏死形态呈水滴状,且损伤向换能器方向前移,也可能是由于辐照中沸腾泡对于HIFU束的反射所致。而200 W声功率的HIFU短时间辐照后组织中的坏死形态较规则,损伤未向换能器方向移动,说明HIFU辐照中直径较小的空化泡对HIFU束的反射能力较小,而HIFU辐照后损伤形态的不规则和向换能器方向的前移主要是由于直径较大的沸腾泡对HIFU束的反射所致。

200 W声功率的HIFU辐照后即刻B超声像图中有1次出现了强回声,50 W声功率的HIFU辐照后即刻B超声像图中有1次未出现强回声,可能是由于组织声环境差异,即组织的结构、密度等不同从而对回声束的反射、散射不同而致。

本研究通过实验发现,HIFU辐照后即刻B超声像图中强回声出现的主要原因为辐照中焦域处沸腾泡的产生。但是,Nandlall等[11]认为沸腾是过度治疗的标志。所以,对目前HIFU治疗监控方式的改进或研发一种更安全可靠的监控方式应该成为该领域未来研究的一个方向。

参考文献:

[1] Wu F, Wang Z B, Chen W Z, *et al*. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of 1038 patients with solid carcinomas in China: an overview[J]. Ultrason Sonochem, 2004, 11(3/4): 149-154.

[2] 牛凤岐, 程洋, 朱承纲. 国内HIFU(高强度聚焦超声)十年发展述评——回顾、展望与希冀[J]. 中国医疗器械信息, 2009, 15(5): 32-39.

[3] Lim J H, Chung D J, Lim Y T, *et al*. High-intensity focused ultrasound treatment of abnormal vaginal bleeding secondary to uterine myoma[J]. J Ultrasound Med, 2011, 30(3): 397-401.

[4] 付巧, 李莉, 郭雪. 高强度聚焦超声治疗变应性鼻炎的手术配合与仪器管理[J]. 中国医药导报, 2011, 8(12): 164-165.

[5] 邹建中,龚晓波,贺雪梅,等.高强度聚焦超声辐照离体组织靶区无灰度变化有坏死现象的研究[J]. 临床超声医学杂志, 2008, 10(9): 581-583.

[6] Rabkin B A, Zderic V, Crum L A, *et al*. Biological and physical mechanisms of HIFU-induced hyperecho in ultrasound images[J]. Ultrasound Med Biol, 2006, 32(11): 1721-1729.

[7] 贺雪梅, 熊欣, 邹建中, 等. 高强度聚焦超声辐照靶区回声强度与温度的相关性实验研究[J]. 临床超声医学杂志, 2008, 10(4): 217-219.

[8] Khokhlova V A, Bailey M R, Reed J A, *et al*. Effects of nonlinear propagation, cavitation, and boiling in lesion formation by high intensity focused ultrasound in a gel phantom[J]. J Acoust Soc Am, 2006, 119(3): 1834-1848.

[9] McLaughlan J, Rivens I, Leighton T, *et al*. A study of bubble activity generated in *ex vivo* tissue by high intensity focused ultrasound[J]. Ultrasound Med Biol, 2010, 36(8): 1327-1344.

[10] Khokhlova T D, Canney M S, Lee D, *et al*. Magnetic resonance imaging of boiling induced by high intensity focused ultrasound[J]. J Acoust Soc Am, 2009, 125(4): 2420-2431.

[11] Nandlall S D, Jackson E, Coussios C C. Real-time passive acoustic monitoring of HIFU-induced tissue damage[J]. Ultrasound Med Biol, 2011, 37(6): 922-934.

(**收稿**:2011-11-24;**修回**:2012-02-10)

(编辑 吴培红)