技术方法

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000826

高强度聚焦超声消融靶区表面的损伤研究

周文英，刘　珊，邹建中，单　鑫，伍　烽

（重庆医科大学生物医学工程学院、省部共建国家重点实验室培育基地—重庆市超声医学工程重点实验室、重庆市生物医学工程学重点实验室，重庆　400016）

【摘　要】**目的**：探讨高强度聚焦超声（high intensity focused ultrasound，HIFU）消融靶区表面损伤的方法及表面消融模式的优势。**方法**：以离体牛肝为研究对象，分成 3 组，单点消融组辐照结束后与仿真计算的牛肝坏死形态、大小进行比较分析。表面消融组和完全消融组以相同的组合参数，在不同深度处动态调节辐照声强进行消融实验，对两组的辐照时间及累积能量进行统计分析。表面消融后采集超声二维图像测量分析并重建靶区，测量的损伤区域与病理测量区域对比分析。**结果**：HIFU 单点辐照损伤大小与理论值相差不大。表面消融模式能在靶区周边形成完整的坏死带，在超声图像上呈强回声，靶区 3D 重建图像较清晰。两种模式的总辐照时间与累积能量比较均有显著统计学差异（$P<0.05$）；超声图像勾画和牛肝组织坏死测量的消融体积平均值比较无统计学差异（$P>0.05$）。**结论**：超声影像学能实时监控 HIFU 表面消融模式所致的靶组织坏死区域，HIFU 表面消融模式可提高消融效率，缩短辐照时间。

【关键词】损伤范围；表面消融模式；超声二维图像；靶区重建

【中图分类号】R454.3　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2015-06-11

Damage research of targeted region in high intensity focused ultrasound circumferential ablation

Zhou Wenying, Liu Shan, Zou Jianzhong, Shan Xin, Wu Feng

(*State Key Laboratory of Ultrasound Engineering in Medicine Co-founded by Chongqing and the Ministry of Science and Technology, Chongqing Key Laboratory of Biomedical Engineering, College of Biomedical Engineering, Chongqing Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To investigate the method of damage in target region and the advantages of high intensity focused ultrasound (HIFU) circumferential ablation. ***Methods***: Bovine liver was taken as the research object and was divided into three groups. Both simulation calculation and experimental results were compared to observe the shape and size of necrosis volume in single exposure group after the irradiation. The same irradiation parameters were used and the irradiation intensity was dynamically adjusted at different depths to complete ablation experiments. Irradiation time and energy accumulation were analyzed in the experiments. Two-dimensional ultrasound images were collected after circumferential ablation; the ablated area with hyperechoic changes was measured and reconstructed, and compared with the macroscopic measurement of coagulation necrosis in the liver. ***Results***: There was no obvious difference in the area and volume of coagulation necrosis between theoretical simulation and experimental results. A complete necrosis around the circumferential region of the targeted liver was observed in circumferential ablation, and an obvious hyperechoic change was observed on ultrasound imaging. The 3D reconstruction of ultrasound images in the treated region was established, and the margin was easily identified between the treated and untreated areas. Total irradiation time and total energy accumulation were significantly different between the two ablation modes ($P<0.05$). No statistical difference was observed between two measurements ($P>0.05$). ***Conclusion***: Real-time ultrasound imaging can monitor volume of the target in circumferential HIFU ablation procedure. Circumferential HIFU ablation mode can improve the efficiency of ablation, shorten the time of irradiation.

【Key words】biological focal region; circumferential ablation mode; two-dimensional ultrasound images; target area reconstruction

作者介绍：周文英，Email：menglv186@163.com，研究方向：超声的诊断与治疗。

通信作者：邹建中，Email：1109905304@qq.com。

基金项目：国家重点基础研究发展计划（973 计划）资助项目（编号：2011CB707905）；国家自然科学基金资助项目（编号：81127901）。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20151215.1658.014.html（2015-12-15）

高强度聚焦超声（high intensity focused ultrasound，HIFU）是一种无创的、非侵入性局部治疗新技术，已应用于多种良、恶性肿瘤的治疗，疗效显著[1-5]。其物理原理是通过聚焦装置将体外低强度超声波汇聚于体内病变组织，组织吸收超声能量，温度瞬间达到 60 ℃~100 ℃，从而使靶区组织细胞凝固性坏死[6]。HIFU 单点辐照在生物组织中能量沉积所形成的单个椭球形凝固性坏死体积称为生物学焦域（biological focal region，BFR），对于同一生物组织，BFR 的大小和形态受 HIFU 靶点组织的辐照剂量及辐照深度的影响[7]。本实验以离体牛肝实验研究 HIFU 辐照剂量、辐照深度与其产生的组织凝固性坏死体积之间的关系，并从超声图像与组织实际损伤上分析比较其消融区域的范围，消融坏死面的形态，旨在探讨 HIFU 表面消融靶区的损伤及消融优势，为后续活体动物正常肝脏，肝肿瘤动物模型实验提供依据，并为临床高效、安全的治疗方案作参考。

1 材料与方法

1.1 实验材料

离体牛肝：取屠宰后 5 h 内的新鲜离体牛肝，切成约 100 mm × 100 mm × 70 mm 的长方体块，共 35 块，真空泵脱气约 40 min 后取出浸入脱气水中备用。随机分成 3 组，单点消融组 8 块，表面消融组 16 块，完全消融组 11 块。

HIFU 设备：采用 JC200 型聚焦超声肿瘤治疗系统，治疗头直径 220 mm、焦距 160 mm、工作频率 0.9 MHz，实验中循环脱气水含气量小于 3 ppm，且水温保持为 22 ℃。

软件：Matlab-R2011B 数学软件，SPSS 19.0 统计学软件，海扶医疗科技股份有限公司自行研发的不规则物体体积测量软件及三维虚拟导航系统软件。

1.2 实验方法

单点消融组：在深度 44、36、28、20 mm 处，相应焦点声强分别为 15 615.1、14 139.3、12 952.6、11 587.2 W/cm^2，辐照时间 2 s 的条件下，进行单点辐照并重复多次实验。

表面消融组：实验前先设定感兴趣区（region of interest，ROI）为 30 mm × 42 mm × 24 mm 长方体，沿 XYZ 3 个方向移动治疗头，以连续波、连续点打法，由顶面至底面的顺序辐照 ROI 不同深度的 4 个层面，先在 ROI 顶面形成完全性坏死线，再线线组合覆盖整个顶面，中间层面只辐照周边 4 条线，靶区底层辐照路径与顶层一样[8]；辐照时间 2 s，2 点间隔 10 s，点间距、线间距都为 3 mm，线间隔时间 5 min，焦点声强为 15 615.1~6 213.5 W/cm^2。

完全消融组：各辐照参数与表面消融组一样，扫描路径为每个层面都以点-线组合辐照方式完全覆盖。

1.3 坏死区域的测量

点辐照：辐照结束后切开牛肝，获取点损伤区域的最大剖面，运用海扶医疗科技股份有限公司开发的不规则物体体积测量软件测量不同深度处单点损伤的长轴 a、短轴 b，再计算单点面积 $s=ab\pi/4$、体积 $v=ab^2\pi/6$。

表面消融：每次表面消融实验完成后，沿 XOZ 面或 YOZ 面以 2~3 mm 厚度逐层切开牛肝。运用不规则物体体积测量软件测量表面消融凝固性坏死区域外、内长 l、宽 w 及高 h，然后计算体积 $v=lwh$。

完全消融：与表面消融处理相同。

1.4 坏死区域的模拟

有限振幅波在介质中非线性声传播模型常用 KZK 方程来描述[9]，其形式如下：$\frac{\partial^2 p}{\partial z\partial t}=\frac{c_0}{2}\Delta_\perp p+\frac{\delta}{2c_0^3}\frac{\partial^3 p}{\partial t^3}+\frac{\beta}{2\rho_0 c_0^3}\frac{\partial^2 p^2}{\partial t^2}$，式中，$p$ 为声压，z 为声波传播方向，t 为时间，c_0 和 ρ_0 分别为介质的声速和密度，δ 为介质的扩散系数，声吸收系数 $\alpha=\omega^2\delta/(2c_0^3)$，$\beta$ 为介质的非线性系数。对于超声辐照下热效应引起生物组织的温度变化，通常使用 Pennes 生物热传导方程（Bio-heat Transfer Equation）来预测[10-11]，其表达式如下：$\rho_0 c_t\frac{\partial T_1}{\partial t}=K\nabla^2 T_1-w_b c_b(T_1-T_0)+Q$，其中 T_1 为组织温度，T_0 为血流的初始温度，与组织的初始温度相同，T_1-T_0 即为温升；ρ_0、c_t 和 K 分别为组织密度、比热和导热；w_b 和 c_b 分为加热区域内的血流灌注率和血流比热，Q 为超声热源。在此模型中，考虑了热传导、血流灌注以及超声热源的影响，分别对应式中右边 3 项。本实验中各参数分别取：密度 $\rho_{0\,水}$=1 000 kg/m^3、$\rho_{0\,牛肝}$=1 214 kg/m^3，声速 $c_{0\,水}$=1 500 m/s、$c_{0\,牛肝}$=1 614 m/s，声吸收系数 $\alpha_{水}$=0.025 Np/m、$\alpha_{牛肝}$=4.3 Np/m，非线性系数 $\beta_{水}$=3.5、$\beta_{牛肝}$=4.775，热传导系数 $K_{水}$=0.6 W/(m·K)、$K_{牛肝}$=0.508 W/(m·K)，比热容 $c_{t\,水}$=4 180 J/(kg·K)、$c_{t\,牛肝}$=3 810 J/(kg·K)，忽略血流项。

定量判断组织热损伤程度的参数为热剂量（thermal dose，TD）[12-13]计算公式为：$TD=\int_0^t R^{43-T(t')}dt'$，其中 TD 代表组织所受热剂量，T 为组织温度，如果 T<43 ℃，R=0.25，否则 R=0.5。当组织在 43 ℃下超过 240 min 后，认为热损伤形成。用此公式判断组织在 HIFU 辐照下热损伤，模拟不同深度处不同剂量下的损伤形态。因此，先使用 Pennes 方程计算组织温度，再运用热剂量模型模拟热损伤形成，最后将理论模型和实验测量相结合分析讨论。

1.5 表面消融的超声影像学监控

HIFU 表面消融实验完成后，沿 X 轴以每间隔 1 mm 的距离采集超声二维图像，每块牛肝采集图像共 31 张。运用海扶医疗科技股份有限公司自行研发的三维虚拟导航系统软件，对每张二维超声图像靶区进行勾画，计算出消融总体积和中

央未辐照区体积，然后两者相减得出实际消融体积。并且对离体牛肝表面消融后的二维超声图像进行重建，观察重建后靶区的封闭是否完整以及强回声区域的大小形态。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析，结果用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，两组间比较采用 Mann-Whitney 检验或配对样本 t 检验，检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 点辐照损伤的特点

在不同辐照深度和辐照功率，相同辐照时间下，HIFU 多次单点辐照的点损伤区域面积、体积平均值，实验值与理论值相差不大，且其变化趋势一致。在辐照深度与声强都增加的情况下，点损伤的面积与体积都相应呈非线性增加（表 1、图 1）。不同深度的组织坏死形态均为椭圆形或类椭圆形，不同深度组织模拟计算时，未考虑空化效应和温度超过 100 ℃后相变形成气化微泡，模型计算得到的损伤形状全部为椭圆形（图 2）。

2.2 表面消融模式和完全消融模式坏死区域的特点

如图 3 所示，表面消融后在靶区周边形成完整的坏死带，与靶区中央未辐照区边界较清晰；完全消融后靶区组织完全坏死，与正常肝组织交界清晰。靶组织有典型的凝固性坏死特征，光镜下观察，靶区与外周交界处界限清晰可见，辐照区细胞结构消失（图 4）。

表面消融后靶区周边坏死带为强回声，而中央未辐照区

表 1 HIFU 单点辐照后靶区组织坏死面积、体积的变化（$\bar{x} \pm s$）

Tab.1 Changes in area and volume of coagulation necrosis induced by HIFU single exposure（$\bar{x} \pm s$）

靶区深度	声强	坏死长轴(mm)		坏死短轴(mm)		坏死面积(mm²)		坏死体积(mm³)	
(mm)	(W/cm²)	实验	理论	实验	理论	实验	理论	实验	理论
44	15 615.1	9.8 ± 0.3	10.1	3.7 ± 0.3	3.9	28.7 ± 1.4	30.6	71.6 ± 8.6	78.7
36	14 139.3	9.1 ± 0.3	9.9	3.7 ± 0.3	3.8	26.2 ± 1.8	29.7	64.2 ± 8.8	75.9
28	12 952.6	8.2 ± 0.3	9.7	3.8 ± 0.2	3.7	24.2 ± 1.5	28.2	61.1 ± 6.9	69.9
20	11 587.2	8.2 ± 0.4	9.4	3.4 ± 0.2	3.4	21.8 ± 1.0	25.0	49.8 ± 5.5	56.3

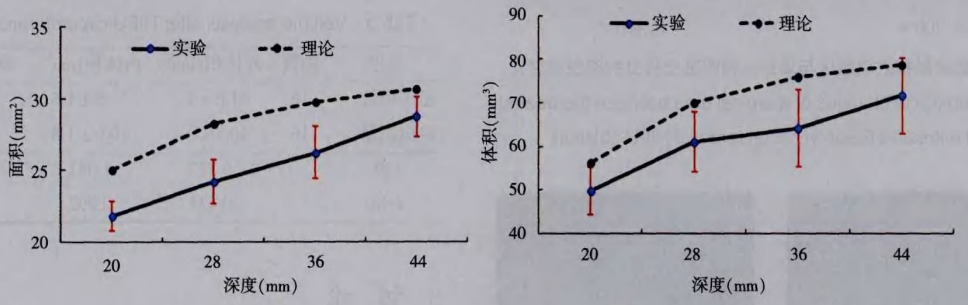


图 1 不同靶区深度 HIFU 点辐照坏死面积和体积的变化（左：面积；右：体积）

Fig.1 Changes in the area and volume of coagulation necrosis induced by single HIFU exposure at different depths between theoretical calculation and experimental results (left: area; right: volume)

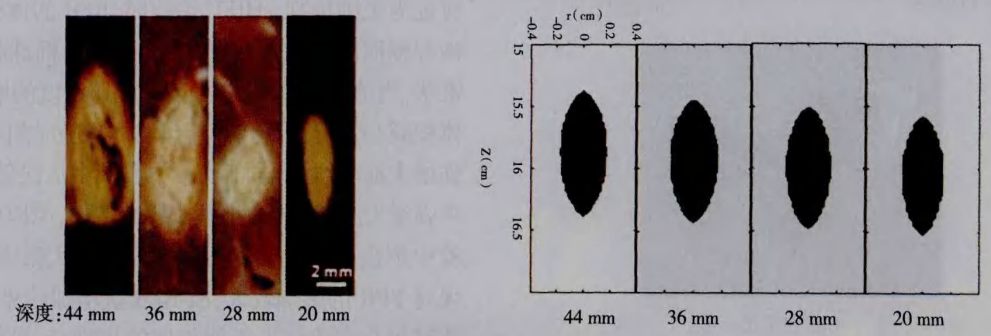
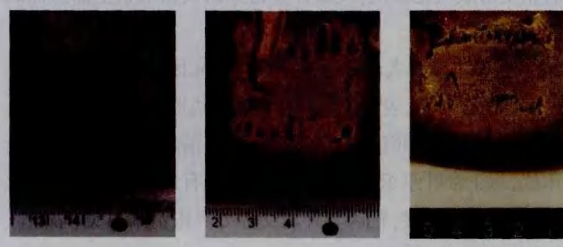


图 2 不同靶区深度 HIFU 点辐照坏死形状的变化（左：实验；右：模拟）

Fig.2 Changes in the shape of coagulation necrosis induced by single HIFU exposure at different depths between theoretical calculation and experimental results (left: experiment; right: simulation)

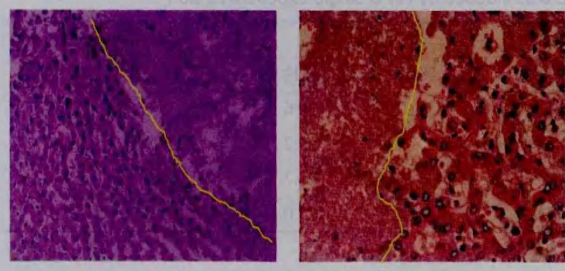
呈现低回声。每次实验后，沿 X 轴截取的 31 张超声二维图像重建后的靶区图，上下两层面靶区整个面为强回声，回声区域较均匀；4 个侧面消融区域基本封闭，封闭区域超声信号呈现较强回声（图 5）。



A. 中间层面　　B. 表面　　C. 完全消融

图 3　HIFU 消融后离体牛肝观察图

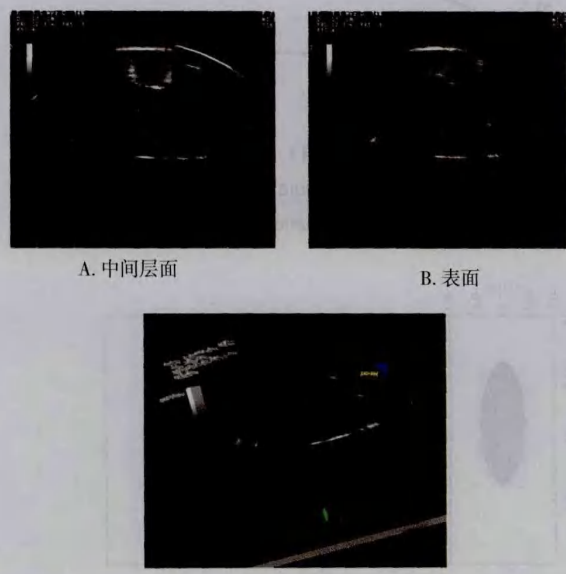
Fig.3　Macroscopic change of treated slices in bovine liver after HIFU ablation



A. 200×　　B. 400×

图 4　表面消融模式辐照区与周边未辐照区交界处的组织学变化

Fig.4　Histological changes of marginal area between the treated and untreated tissue in circumferential HIFU ablation



A. 中间层面　　B. 表面

C. 三维重建

图 5　HIFU 消融后超声图像及靶区三维重建图

Fig.5　Ultrasound images and 3D reconstruction of ultrasound images for the treated after circumferential HIFU ablation

表面消融模式和完全消融模式消融靶区体积为 30 mm×42 mm×24 mm 肝脏时，所需的辐照总时间、累积能量及消融的体积分别为（780.0±38.5）s、（217.9±11.8）kJ、（30.1±3.2）cm^3 和（991.8±80.0）s、（276.9±21.2）kJ、（37.9±4.6）cm^3。表面消融模式总辐照时间和总消耗能量均低于完全消融模式，2 种模式的总辐照时间与累积能量分别比较均有统计学差异（$P<0.05$）（表 2）。

表 2　HIFU 表面消融、完全消融的总辐照时间与总累积能量（$\bar{x}\pm s$）

Tab.2　Total exposure time and energy accumulation with HIFU circumferential ablation and complete ablation（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	辐照时间（s）	累积能量（KJ）
表面消融	16	780.0±38.5	217.9±11.8
完全消融	11	991.8±80.0	276.9±21.2
Z 值		-4.345	-4.342
P 值		0.000	0.000

实验中预设靶区体积为 30 mm×42 mm×24 mm，即预设消融区域为 30.2 cm^3。表面消融后超声图像勾画靶区消融体积（30.1±3.2）cm^3、牛肝组织坏死测量体积（29.6±2.6）cm^3，2种测量计算方法得出的凝固性坏死体积没有统计学差异（$P>0.05$），且与预设消融体积大小相符合（表 3）。

表 3　HIFU 表面消融后体积分析

Tab.3　Volume analysis after HIFU circumferential ablation

组别	例数	外体积（cm^3）	内体积（cm^3）	消融体积（cm^3）
超声图像	16	41.6±4.2	11.6±1.6	30.1±3.2
组织测量	16	40.5±3.4	10.9±1.8	29.6±2.6
t 值		0.827	1.081	0.451
P 值		0.421	0.297	0.658

3　讨　论

HIFU 技术治疗肿瘤的机制有热效应、空化效应和机械效应，其中以热效应机制最为明显，空化效应也为关键机制。HIFU 治疗时，BFR 的体积随着声强和辐照时间增加而增加，其形态由椭球状变为圆锥状，当治疗剂量一定时，随着辐照深度的增加，BFR 体积减小。仿真研究治疗焦域体积随时间增长或声强增大而非线性增加[14-17]。本实验中从浅部到深部，声强增大，BFR 的大小呈非线性增加，原因可能为实验中声强增大的幅度比深度增加值大很多，从而声强对 BFR 的影响较大，故 BFR 呈增加趋势。模型计算结果与实验结果不能很好的相吻合，且模拟的损伤形状全部为椭圆形，是因为模拟计算时各参数的选择存在一定的偏差，且未考虑空化效应和温度超

过 100 ℃后相变形成气化微泡，因为入射声波到达含有微泡的组织界面后会发生反射，焦域前的组织将吸收更多的能量，从而会引起径向长度的增加，导致损伤区域变形。但是，总体变化趋势是一致的，有关 BFR 在不同聚焦深度处受辐照声强与辐照时间的相互影响还需进一步深入探讨。根据单点损伤结果，调节或量化辐照参数，确定不同深度处点消融的能效关系，为 HIFU 表面消融仿真模型的建立和后续实验作参考。

本研究中 HIFU 表面消融靶区形成了完整封闭的凝固性坏死带，中央未辐照区与辐照区交界清晰，坏死区域超声信号呈现较强回声，超声图像 3D 重建后靶区边界较清晰，6 个坏死面基本封闭。但因超声分辨率低，重建后图像较模糊，勾画边界时，有时不清晰，可能造成多画或少画，因此计算的体积存在一定的误差，但总体勾画出的消融体积与组织实际损伤体积基本相一致[18-21]。HIFU 表面消融模式辐照时间及累积能量均低于完全消融模式，表明对于大体积肿瘤表面消融模式比完全消融模式更具有优势。

当然实验中还存在不足之处，以离体正常牛肝为研究对象，不能完全代表人体肝脏肿瘤的治疗效果，且未能考虑活体动物实验中，靶区可能受呼吸运动和肋骨的影响。有关这些和中央未辐照区域的转归、机制都尚需在后续实验中进一步探讨。

参 考 文 献

[1] Orsi F, Zhang L, Arnone P, et al. High-intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations [J]. Am J Roentgenol, 2010, 195(3): 245-252.

[2] Zhou YF. High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation[J]. World J Clin Oncol, 2011, 2(1): 8-27.

[3] Wu F. Extracorporeal high intensity focused ultrasound in the treatment of patients with solid malignancy[J]. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2006, 15(1): 26-35.

[4] Zhao Z, Wu F. Minimally-invasive thermal ablation of early-stage-breast cancer: a systemic review[J]. Eur J Surg Oncol, 2010, 36(12): 1149-1155.

[5] David L, Josephine K, Benjamin J, et al. Minimally invasive local therapies for liver cancer[J]. Cancer Biol Med, 2014, 11(4): 217-236.

[6] 王智彪，李发琪，冯 若. 治疗超声原理与应用[M]. 南京：南京大学出版社，2008：172-206.

[7] Wang ZB, Bai J, Li F, et al. Study of a "biological focal region" of high-intensity focused ultrasound[J]. Ultrasound Med Biol, 2003, 29(5): 749-754.

[8] 卜 锐，邹建中，银 丽，等. 应用高强度聚焦超声表面层三维消融模式消融离体牛肝[J]. 中国介入影像与治疗学，2012，9(12)：881-884.

[9] Mohammadreza JM. Infrared imaging method for thermographic characterizing of medical high intensity focused ultrasound devices[D]. Texas: The University of Texas, 2012.

[10] Pennes HH. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm[J]. Appl Physiol, 1998, 85(1): 5-34.

[11] Nyborg WL. Solutions of the bio-heat transfer equation[J]. Phys Med Biol, 1988, 33(7): 785-792.

[12] Sapareto SA, Dewey WC. Thermal dose determination in cancer therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1984, 10(6): 787-800.

[13] 章 东，郭霞生，马青玉，等. 医学超声基础[M]. 北京：科学出版社，2014：396-418.

[14] 王韶林，肖雪刚，陈晓瑞，等. 高强度聚焦超声焦域的实验研究[J]. 中国超声医学杂志，2012，28(5)：385-388.

[15] Chen L, Ter HG, Hill CR. Influence of ablated tissue on the formation of high-intensity focused ultrasound lesions[J]. Ultrasound Med Biol, 1997, 23(6): 921-931.

[16] 刘宝琴，熊树华，李发琪，等. 辐照深度对高强度聚焦超声生物学焦域的影响[J]. 中国超声医学杂志，2002，18(8)：565-568.

[17] 常诗卉，陈晓瑞，菅喜岐. 高强度聚焦超声肿瘤治疗焦域的仿真研究[J]. 生物物理学报，2013(1)：54-63.

[18] Khokhlova TD, Wang YN, Simon JC, et al. Ultrasound-guided tissue fractionation by high intensity focused ultrasound in an in vivo porcine liver model[J]. Proc Natl Acad Sci, 2014, 111(22): 8161-8166.

[19] 侯 静，刘 晟，梁 琪，等. 超声引导高强度聚焦超声治疗肌壁间子宫肌瘤的效果[J]. 中国介入影像与治疗学，2013，10(4)：226-229.

[20] Yu TH, Luo J. Adverse events of extracorporeal ultrasound-guided high intensity focused ultrasound therapy[J]. Plos One, 2011, 6(12): 2053-2056.

[21] Sheng L, Wu PH. Magnetic resonance image-guided versus ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound in the treatmentof breast cancer[J]. Chin J Cancer, 2013, 32(8): 441-452.

（责任编辑：冉明会）