

文章编号 1006-8147(2014)04-0275-04

论著

## 血管对高强度聚焦超声焦域影响的体模实验研究

薛凡凡,常诗卉,菅喜岐

(天津医科大学生物医学工程学院,天津 300070)

**摘要** 目的:通过含蛋清的仿组织体模模拟血管,实验研究血流、血管位置及管径对高强度聚焦超声(HIFU)形成焦域的影响。方法:以模拟血液流动的仿组织体模血管模型为对象,在水槽进行 HIFU 辐照实验,分析一定超声治疗剂量条件下不同血流、血管位置和管径对血管周边形成变色焦域体积的影响及其变化规律。结果:血流对 HIFU 焦域有一定的冷却效应;焦点与血管距离越近,焦域受血管影响越明显;直径 2 mm 血管在声轴上且位于焦点之后时与焦点的距离大于 3 mm,血管位于焦点之前且距离大于 8 mm,血管对 HIFU 焦域的影响可以忽略不计;直径 2 mm 血管中心垂直偏离声轴大于 3 mm 时,血管对焦域的影响同样也可以不予考虑;管径越大在其周边形成的焦域体积越小。结论:血管与焦点的相对距离越远,血管对 HIFU 焦域的影响越小,当血管远离焦点一定距离时其影响可以忽略不计。

**关键词** 高强度聚焦超声;血管;仿组织体模

中图分类号 R730.5

文献标志码 A

### Experimental study on the effect of blood vessel on high intensity focused ultrasound focal region in phantom

XUE Fan-fan, CHANG Shi-hui, JIAN Xi-qi

(School of Biomedical Engineering, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

**Abstract Objective:** To conduct an experiment with egg-white tissue-mimicking phantom containing simulated blood vessel to study the effect of blood vessels at different blood flow rates, locations and vessel diameters on high intensity focused ultrasound (HIFU) focal region.

**Methods:** A phantom containing simulated blood vessel and blood flow was made with egg white, polyacrylamide etc. Experiments were performed in a degassed water tank under certain parameter condition. The volumes of the color-changing focal region formed by HIFU exposure were measured and the obtained data were statistically analyzed to discuss the effect of blood vessels at different blood flows, locations and diameters on HIFU focal region. **Results:** The cooling effect of vessel on focal region was observed during exposure. With decreased distance between vessel and focal point, the effect on focal region induced by blood vessel became more marked. The 2 mm blood vessel almost had no impact on the size of HIFU focal region when the blood vessel located on the acoustic axis at a distance larger than 8 mm to the focal point (before the focal point), or a distance smaller than 3 mm (behind the focal point). The effect of the blood vessel of 2 mm diameter was not significant when the vertical distance between the vessel center and the acoustic axis was larger than 3 mm. With increased vessel diameter, the volume of focal region near vessel became smaller. **Conclusion:** The longer the distance between the vessel and the focal point, the less effective of HIFU and can be neglected when a relative far distance is reached.

**Key words** high intensity focused ultrasound; blood vessel; tissue-mimicking phantom

高强度聚焦超声 (high intensity focused ultrasound, HIFU) 已用于肝癌、乳腺癌等实体肿瘤的临床治疗<sup>[1]</sup>, 肿瘤组织营养血管以及组织本身固有血管的存在可能导致 HIFU 治疗后靶区肿瘤组织残留等临床问题发生<sup>[2]</sup>, 使 HIFU 治疗的安全性和可靠性不能保障。仿组织体模 (tissue mimicking material, TMM) 具有与人体软组织相近的声学特性, 已用于 HIFU 特性的相关实验研究<sup>[3]</sup>。本文旨在以含蛋清的仿组织体模为研究对象, 建立模拟血管的实验模型, 研究血管流量、位置及管径对 HIFU 焦域的影响,

为临床 HIFU 治疗方案的制定提供参考。

### 1 材料与方法

1.1 体模材料 新鲜蛋清、丙烯酰胺 (AM)、N,N'-亚甲双丙烯酰胺 (MBA)、过硫酸铵 (APS)、N,N,N',N'-四甲基乙二胺 (TEMED) (北京普博欣生物技术有限公司) 和蒸馏水。

1.2 设备 HIFU 换能器 (频率 0.9 MHz, 开口直径 100 mm, 曲率半径 80 mm, 中孔直径 50 mm, 容抗 50  $\Omega$ , 日本东京大学松本·高木实验室提供), 探针式水听器 (中国科学院声学研究所, PT1103135), 射频功率放大器 (美国 T&C Power 公司, AG1021), 函数发生器 (美国安捷伦公司, 33250A), 可调速蠕动泵 (中山市天胜自动化设备公司, AB21), 恒温加热器 (中

基金项目 国家自然科学基金资助项目 (81272495)

作者简介 薛凡凡 (1986-), 男, 硕士在读, 研究方向: 超声医学; 通信作者: 菅喜岐, E-mail: jianxiqi@tjmu.edu.cn。

山市松宝电器公司, HG300), 三维调整架(Sigma KOKI), 数码相机(Canon, A3300IS), 有机玻璃水槽(60 cm×40 cm×40 cm)。

### 1.3 方法

**1.3.1 体模制备** 制作内直径 50 mm、净高 40 mm 的有机玻璃圆筒, 在距筒底面 15 mm 处的侧壁上打直径  $R$  的圆孔 2 个, 将等直径的光滑玻璃圆棒穿过 2 个圆孔, 取宽×高×厚为 35 mm×60 mm×1 mm 的有机玻璃薄片垂直于筒底并平行于圆棒插入筒内, 构成了体模制作模具。将上述化学药品、新鲜蛋清、蒸馏水按适当比例均匀混合后的溶液注满圆筒模具<sup>[4]</sup>, 其中蛋清体积比 20%(v/v), 室温静置 20 min 后溶液自然凝固, 抽出圆棒和薄片, 将体模从圆筒内取出, 制成模拟一定直径血管的仿组织体模, 在圆柱体的侧面有一宽 35 mm、高 40 mm 的平面, 作为形成变色焦域体积形状观察测量窗口。对于无血管的仿组织体模采用同样的方法进行制备。

**1.3.2 血流模拟** 将可调速蠕动泵的出水口软管插入体模一侧圆孔内, 使恒定流量的脱气水流过体模圆孔, 模拟生物组织内的血液流动<sup>[5]</sup>, 同时辐照结束蠕动泵继续运转 10 s 后停止。

**1.3.3 体模、设备的设置及实验** 实验装置如图 1 所示, 体模固定在调整架支架上, 调整三维调整架使体模内血管与换能器声轴垂直交叉、水平共面。在水槽内注入高于换能器外缘 50 mm 的脱气水, 并将恒温加热装置放入水槽内保持水温恒定。

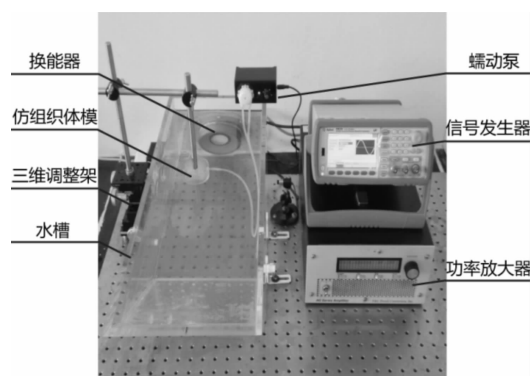
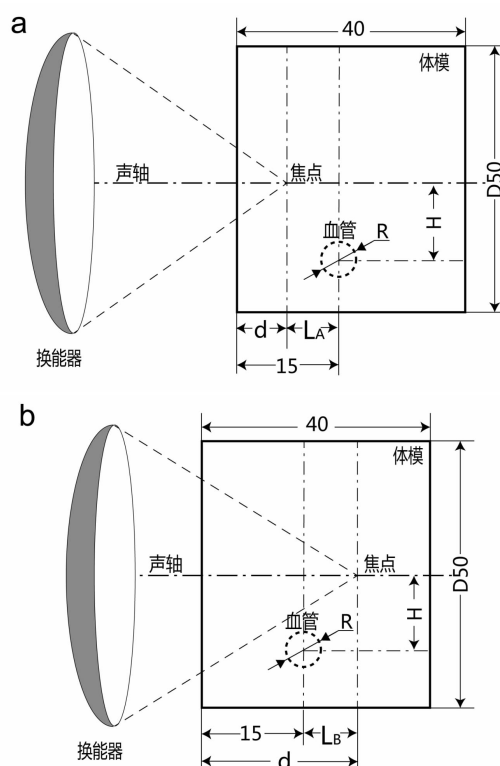


图 1 实验装置图

Fig 1 Experimental equipments

如图 1 所示, 函数发生器发出的正弦连续波信号经射频功率放大器放大后, 驱动超声换能器输入功率 200 W、辐照时间 15 s, 每次实验后从体模观察窗口拍照记录, 软件测量损伤焦域长、短轴, Matlab 编程辅助积分计算焦域体积大小, 同一参数独立重复实验次数  $n=6$ , 对实验数据进行统计分析。

以水听器测量换能器水槽中形成的最高声压点为焦点, 血管与焦点的相对位置如图 2 所示,  $d$  为焦点距体模表面的距离(辐照深度),  $H$  为血管中心与声轴的距离。其中图 2a 为血管位于焦点之后的实验模型, 图中  $L_A$  为血管中心与焦点的水平距离; 图 2b 为血管位于焦点之前实验模型, 图中  $L_B$  为血管中心与焦点的水平距离。



a: 血管位于焦点之后; b: 血管位于焦点之前(单位: mm)

图 2 实验模型图

Fig 2 Schematic diagrams of phantom and transducer

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析, 实验结果用  $\bar{x} \pm s$  表示。统计方法采用  $t$  检验, 多组间比较采用单因素方差分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 血流量对 HIFU 焦域的影响** 以图 2 所示的实验模型为研究对象, 当直径  $R=2$  mm 血管位于声轴上( $H=0$  mm), 辐照深度  $d=15 \sim 19$  mm 时, 不同流量(0、25 和 50 mL/min)形成的 HIFU 焦域如图 3 所示, 图中白色区域为 HIFU 焦域, 由图 3 可知, HIFU 焦域位于血管前后两侧, 血管前方焦域边缘与管壁之间有一未损伤区域。血管前后焦域体积大小如表 1 所示, 由表 1 可知  $d=15$  mm 时血管后无焦域形成, 而  $d=19$  mm 时血管前无焦域形成, 随着管内血流量的增大, HIFU 焦域总体积变小。

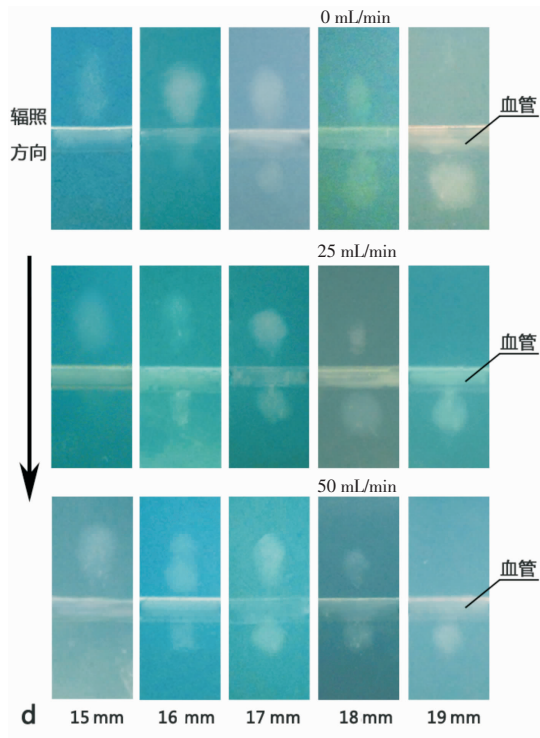


图3 不同流量时 HIFU 焦域图

Fig 3 Images of HIFU lesion

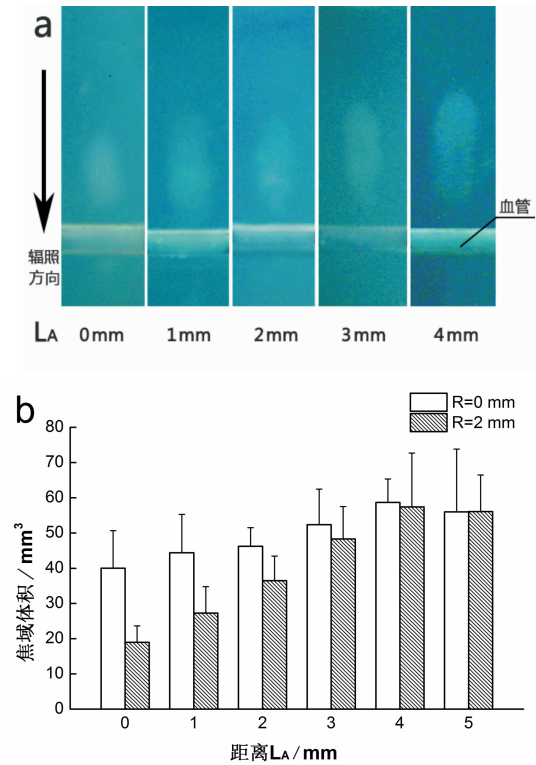
表1 流量变化时焦域体积( $\bar{x} \pm s, \text{mm}^3$ )Tab 1 Lesion volumes with various flows( $\bar{x} \pm s, \text{mm}^3$ )

辐照深度/ mm	管前体积/(mL/min)			管后体积/(mL/min)		
	0	25	50	0	25	50
15	28.7±6.3	19.0±5.1	17.6±6.4	0	0	0
16	25.4±6.8	18.1±6.4	16.5±2.7	6.7±6.0	4.3±2.3	5.3±3.0
17	14.5±5.2	10.2±4.0	9.9±1.8	11.8±4.7	7.3±7.1	6.6±2.8
18	13.3±5.1	8.1±2.8	6.2±4.3	20.9±1.6	13.7±9.5	12.0±4.0
19	0	0	0	16.4±7.0	6.6±1.9	6.9±1.2

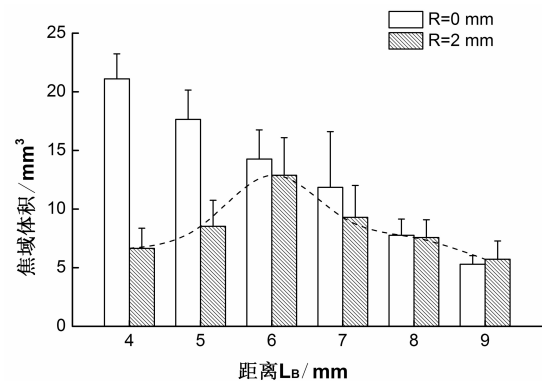
## 2.2 血管位置对 HIFU 焦域的影响

**2.2.1 声轴上血管位于焦点之后** 以图 2a 所示的实验模型为研究对象,声轴上血管直径  $R=2 \text{ mm}$ ,蠕动泵灌注流量为  $25 \text{ mL/min}$ ,调整三维架以步长  $1 \text{ mm}$  间隔水平移动换能器焦点与血管中心距离  $L_A$ 。图 4 为不同  $L_A$  时的 HIFU 焦域图,其中图 4a 为焦域实像图,图中白色区域为 HIFU 焦域,图 4b 为有血管体模内不同  $L_A$  和无血管体模内相同辐照深度  $d$  的 HIFU 焦域体积柱状图。由图 4 可知,HIFU 焦域为近似椭球体;随着  $L_A$  的增大,血管前焦域体积逐渐增加,与无血管( $R=0 \text{ mm}$ )体模内相同辐照参数下焦域的差异逐渐减小;当焦点与血管在声轴上的距离  $L_A \geq 3 \text{ mm}$  时,有、无血管体模内焦域体积统计无显著性差异( $P>0.05$ )。

**2.2.2 声轴上血管位于焦点之前** 以图 2b 所示的实验模型为研究对象,与结果 2.2.1 相同参数条件

a: 体模内焦域图;b: 焦域体积随  $L_A$  变化的柱状图图4 血管位于声轴上时焦域随  $L_A$  的变化图Fig 4 Lesion in phantom as a function of  $L_A$ 

下,移动换能器焦点与血管中心距离  $L_B$ 。图 5 为 HIFU 焦域随  $L_B$  变化情况,由图 5 可知,随着距离  $L_B$  的增大,焦域体积先增加后减少,血管后的焦域与无血管( $R=0 \text{ mm}$ )体模内相同辐照深度  $d$  的焦域差异逐渐减小,当焦点与血管声轴上距离  $L_B \geq 8 \text{ mm}$  时,统计结果表明有、无血管体模内形成焦域体积无显著性差异( $P>0.05$ )。

图5 血管位于声轴上时焦域体积随  $L_B$  的变化图Fig 5 Lesion volume as a function of  $L_B$ 

**2.2.3 血管垂直偏离声轴对 HIFU 焦域的影响** 以图 2 所示的实验模型为研究对象,血管直径  $R=2 \text{ mm}$ ,蠕动泵灌注流量为  $25 \text{ mL/min}$ ,调整三维架以步长  $1 \text{ mm}$  间隔垂直向下移动血管中心与声轴的垂直距离  $H$ 。实验结果如图 6 所示,图中 3 条虚线分别表



示血管偏移距离  $H=1, 2, 3$  mm 时的 HIFU 焦域体积, 黑实线为无血管体模内同一辐照深度  $d$  时 HIFU 焦域体积。由图 6 可知, 在辐照深度  $d$  相同时随垂直偏移距离  $H$  的增大而血管对焦域的影响逐渐减少, 当血管与声轴垂直偏移距离  $H=3$  mm 时, 有、无血管体模内 HIFU 焦域体积一致, 无显著性差异 ( $P>0.05$ )。

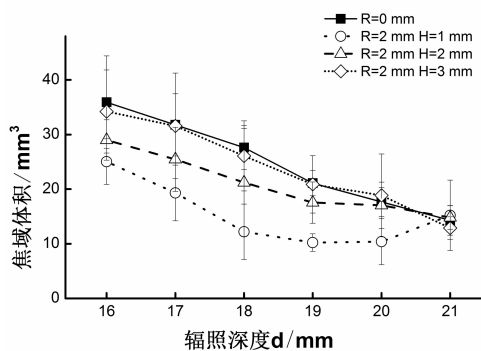


图 6 血管垂直偏离声轴时焦域体积随  $H$  变化曲线图

Fig 6 Plot of lesion volume as a function of  $H$

**2.3 管径对 HIFU 焦域的影响** 以图 2 所示的实验模型为研究对象, 血管中心位于声轴上, 血管内血液流速为 13.26 cm/s, 血管管径  $R$  分别为 2、4、6 mm, 改变辐照深度  $d$ , 不同管径时的 HIFU 焦域变化如图 7 所示, 由图 7 可知, 管径越大形成损伤越小, 随着辐照深度  $d$  的减少, 即焦点远离血管中心, 管径大小对 HIFU 焦域的影响越来越小。

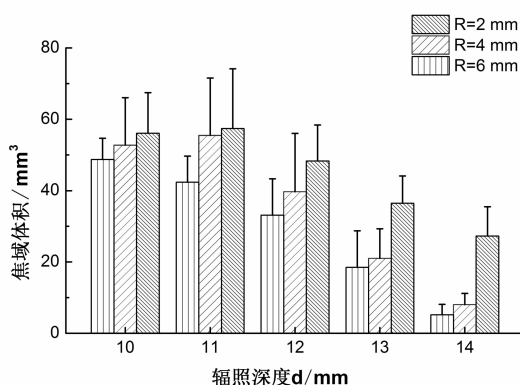


图 7 不同管径时焦域体积变化图

Fig 7 Lesion volumes for 2, 4 and 6 mm diameters

### 3 讨论

本研究采用含体积比 20% 蛋白的仿组织体模, 并选用一定直径血管和血流量<sup>[6]</sup>进行了实验。在换能器输入功率为 200 W 条件下, 辐照 15 s 时蛋白变性区域形状变化较为平滑, 形成的 HIFU 焦域边缘少见不规则毛刺凸起, 体模内血管结构无变化, 便于实验观测和数据图像采集。圆柱状体模中心轴与

圆形换能器声轴共轴设定, 利于形成与声轴对称的有效 HIFU 焦域。参考实际临床治疗中肿瘤附近的组织固有血管到体表距离相对固定, 设定血管中心到体模边缘深度固定为 15 mm。

本实验结果表明: (1) 有血流时形成的可治疗焦域体积小于无血流, 血流对 HIFU 焦域有一定的冷却效应; (2) 当血管位于 HIFU 焦域内时, 血管可能把焦域分成两个部分, 且血管管壁周围有未损伤区域, 在临床治疗中可能会导致血管周边肿瘤组织残留; (3) 焦点与血管距离越近, 焦域受血管影响越明显, 与 Jiang 等<sup>[7]</sup>对山羊肝门静脉的实验结果变化趋势相一致; (4) 血管在声轴上, 当血管位于焦点之前且与焦点之间的距离大于 8 mm 时, 血管对 HIFU 的影响可以忽略不计; 同样血管位于焦点之后且距离大于 3 mm 时, 其影响也可以忽略不计; (5) 血管中心垂直偏离声轴大于 3 mm 时, 血管对 HIFU 焦域大小的影响可以不予考虑, 这与张平等<sup>[8]</sup>数值仿真结果相一致; (6) 同一超声治疗剂量条件下管径越大在其周边形成焦域体积越小。

本实验仅在一定超声治疗剂量条件下, 以圆管模拟血管的模型, 实验研究血管流量、位置及管径对 HIFU 焦域的影响, 圆管内不含血管壁, 与人体血管相比在组织结构上有一定差异, 不同输入剂量且血管壁存在时血管对 HIFU 焦域的影响有待进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] Mason T J. Therapeutic ultrasound an overview[J]. Ultrason Sonochem, 2011, 18(4): 847
- [2] Zhang L, Zhu H, Jin C B, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins[J]. Eur Radiol, 2009, 19(2): 437
- [3] Labuda C P, Church C C. Augmentation of HIFU-induced heating with fibers embedded in a phantom[J]. Ultrasound Med Biol, 2011, 37(3): 442
- [4] Takegami K, Kaneko Y, Watanabe T, et al. Polyacrylamide gel containing egg white as new model for irradiation experiments using focused ultrasound[J]. Ultrasound Med Biol, 2004, 30(10): 1419
- [5] Greaby R, Zderic V, Vaezy S. Pulsatile flow phantom for ultrasound image-guided HIFU treatment of vascular injuries[J]. Ultrasound Med Biol, 2007, 33(8): 1269
- [6] 董磊, 张传森, 管一帆, 等. 肝细胞癌供血动脉的血流速度与微血管密度的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2005, 27(9): 538
- [7] Jiang F, He M, Liu Y J, et al. High intensity focused ultrasound ablation of goat liver in vivo: Pathologic changes of portal vein and the "heat-sink" effect[J]. Ultrasonics, 2013, 53(1): 77
- [8] 张平, 张晓静, 朱元光, 等. 血管位置对 HIFU 焦域温度场的影响[J]. 国际生物医学工程杂志, 2011, 34(1): 16

(2014-03-10 收稿)