

文章编号 1006-8147(2016)04-0291-04

论著

骨骼对于高强度聚焦超声聚焦影响的实验研究

曾苗苗, 钱宇晗, 常诗卉, 菅喜岐

(天津医科大学生物医学工程与技术学院, 天津 300070)

摘要 目的:测定高强度聚焦超声(HIFU)经过羊肩胛或人体离体颅骨形成的声压场及焦域,研究骨骼对HIFU聚焦的影响。方法:单阵元换能器发射超声波,经羊肩胛骨或者人体颅骨聚焦,通过水听器测量形成声场,通过含蛋清仿组织体模测量不同辐照条件形成的焦域大小。结果:羊肩胛骨及人体颅骨均可对声压造成极大的衰减;经骨骼后在激励功率达80 W时焦点声压与纯水中激励功率2 W相近,羊肩胛骨激励条件250 W、辐照时间3 min下可使仿体组织产生焦域;颅骨则在最大强度300 W、5 min下无焦域产生。结论:HIFU经骨骼聚焦时,增大输入功率或辐照时间,焦域体积增大。在单阵元换能器辐照环境下,经骨骼聚焦困难,焦点声压较低,形成焦域较小或无焦域形成,增大时间骨骼易产生热损伤。

关键词 高强度聚焦超声;羊肩胛骨;颅骨;仿组织体模

中图分类号 R454.3

文献标志码 A

Research on the influence of bone on high intensity focused ultrasound focusing

ZENG Miao-miao, QIAN Yu-han, CHANG Shi-hui, JIAN Xi-qi

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

Abstract **Objective:** To measure the sound pressure field and focal regions of high intensity focused ultrasound (HIFU) to determine the effect of bone on ultrasound focusing. **Methods:** A single-element transducer was used for emitting ultrasound, The sound pressure was measured by hydrophone, and the focal regions were measured by egg-white tissue-mimicking phantom after sound wave spread through scapula of sheep or human skull. **Results:** Scapula of sheep and human skull both resulted in severe attenuation of sound pressure; similar sound pressure was observed in hydrophone when driving power was set to 2 W in degassed water and 80 W after scapula of sheep was added, and a focal region was generated in egg-white tissue-mimicking phantom with 250 W, 3 min; at maximum intensity 300 at 5 min, no focal region was observed when sound wave went through human skull. **Conclusion:** The focal regions increase with driving power or irradiation time. The sound pressure is low and focal regions are small or absent in the condition of the single-element. Increasing the irradiation time may cause thermal damage in bones.

Key words high intensity focused ultrasound; scapula of sheep; skull; tissue-mimicking phantom

高强度聚焦超声(high-intensity focused ultrasound, HIFU)是一种新型非侵入治疗技术^[1-2]。该技术为从体外发射超声波并向人体内治疗靶区聚集,使靶区温度瞬间升至60℃以上,在其热效应、空化效应及机械效应作用下致死靶区病变组织的治疗技术^[3-4]。然而到目前为止,由于颅骨对声波的阻碍作用,超声经颅传播聚焦治疗脑部疾病时,尚不能完全实现颅内精确聚焦和对颅骨及周边组织无热损伤。为了研究骨骼对超声传播的影响,本文首先以厚度较小的羊肩胛骨为实验对象,研究测试超声波通过骨骼传播时形成的声场。进而以三层板障结构的离体人颅顶骨区为研究对象进行实验研究。用蛋清的仿组织体模^[5-7]代替人脑组织研究HIFU经骨骼后形成焦域形状,通过改变激励功率及辐照时

间,讨论骨骼对HIFU聚焦的影响。

1 材料与方法

1.1 材料 新鲜蛋清(白皮鸡蛋)、蒸馏水、N,N'-亚甲双丙烯酰胺、丙烯酰胺、过硫酸铵、N,N,N',N'-四甲基乙二胺、甘油;新鲜羊肩胛骨,人体离体颅骨(天津医科大学基础医学院解剖教研室提供);脱气水。

1.2 设备 HIFU换能器(日本东京大学松本实验室提供,曲率半径80 mm,开口直径100 mm,中孔直径50 mm,共振频率0.9 MHz),函数发生器(美国安捷伦公司,33250A),射频功率放大器(美国T&C Power公司,AG1021),PT1103135探针式水听器,脱气泵(日本ERC公司,ERC-3302W/N),有机玻璃水槽,三维调整架,激光定位器,真空泵,恒温加热器(中山市松宝电器公司,HG300)。

1.3 方法

1.3.1 仿组织体模 制作内直径50 mm、净高40 mm

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81272495)

作者简介 曾苗苗(1990-),女,硕士在读,研究方向:超声医学;通信作者:菅喜岐, E-mail: jianxiqi@tmu.edu.cn。

的有机玻璃圆筒作为容器,圆筒底为带有螺纹的拆卸件。筒内设有一个垂直于筒底面的 35 mm×60 mm×1 mm 可活动有机玻璃片,有机玻璃筒的内表面均匀涂抹甘油便于取出仿组织体模^[9]。将新鲜蛋清、蒸馏水、N,N'-亚甲双丙烯酰胺、丙烯酰胺、过硫酸铵按一定比例混合后注满容器,其中蛋清液体积比为 30%(v/v)。为了使溶液中无气泡产生,在混合搅拌过程中动作需轻,若产生气泡则将其用玻璃棒打破,待其他药品及蛋清液混合均匀后方可加入 N,N',N'-四甲基乙二胺,放置 15 min 等待仿组织体模凝固后,取出有机玻璃片使其在仿体凝固后形成光滑平面作为观察窗口。

1.3.2 骨骼处理 新鲜羊肩胛骨去除骨上的软骨和肌肉组织,在其上部边缘制作便于固定的小孔;离体人体颅骨按顶骨骨缝分为上下两部分^[9],选用顶骨部分,将其在水中脱气浸润 24 h,在 VS5400 真空中抽气 3 次进行脱气处理。

1.3.3 脱气水 利用脱气泵对冷却为常温的去离子水进行 36~48 h 的循环脱气处理。

1.3.4 实验设置 图 1(a)为实验系统,其中单阵元换能器被固定在有机玻璃水槽壁上,函数发生器发射的信号经射频功率放大器放大后激励换能器发出声波,通过水听器测量水槽中某一点换能器聚焦形成的声压,并经示波器显示记录;三维调整架固定实验材料和调节其空间位置;有机玻璃水槽中注满脱气水,水应至少高于换能器顶部 10 mm,恒温加热器使水温保持在 25℃。

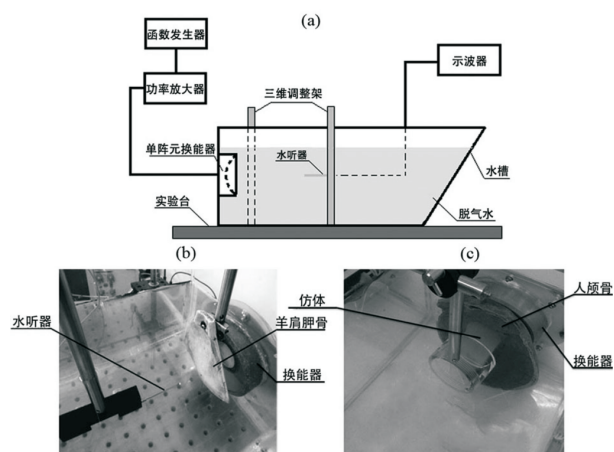


图 1 实验系统图

Fig 1 Experimental system

羊肩胛骨设置如图 1(b)所示,通过羊肩胛骨上的固定孔将羊肩胛骨固定于三维调整架上,使其声窗面垂直于声轴。水听器设置在另一三维调整架使

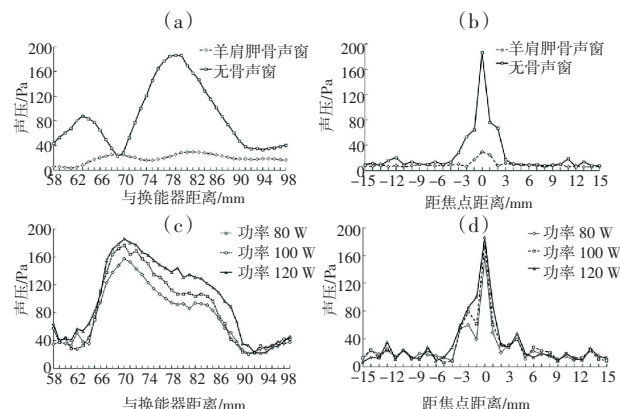
其与声轴同线。通过激光定位仪器标记换能器几何焦点(80,0,0)的位置以便于快速定位。图 1(c)为颅骨及仿体设置图,颅骨最前端贴近换能器且距换能器底部 5 mm,仿体有机玻璃圆筒固定在三维调整架上,并调整仿体与颅骨之间的距离,近颅骨表面与声轴垂直。

1.4 统计学分析 在数据处理中采用 SPSS19.0 软件进行统计分析,结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析,任意两组间比较采用 LSD 检验, $P < 0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 骨骼对声压场的影响

2.1.1 羊肩胛骨对 HIFU 声压场的影响 在激励频率 0.9 MHz,输入功率 2 W 的条件下,声轴上测得的声压变化曲线如图 2(a)所示,其中实线为在纯水中的声压曲线,虚线为经过新鲜离体羊肩胛骨后声轴声压曲线,图 2(b)为相对应的焦平面轴线上的声压曲线。由图 2(a)、(b)可知,HIFU 经过羊肩胛骨后,声轴及焦平面轴线上声压急剧衰减,无明显焦域产生。图 2(c)、(d)分别为经羊肩胛骨输入功率为 80 W、100 W、120 W 时声轴上和焦平面上的声压曲线。由图 2(c)、(d)可知,声压曲线不对称,形成的实际焦距小于换能器的几何焦距;随着输入功率增加焦点处声压增大,实际焦点逐渐向几何焦点移动,焦点声压增大幅度较小。对比图 2(a)、(c)可知,输入功率 2 W 时纯水中形成的最高声压与 80 W 时经羊肩胛骨形成的最高声压相近。



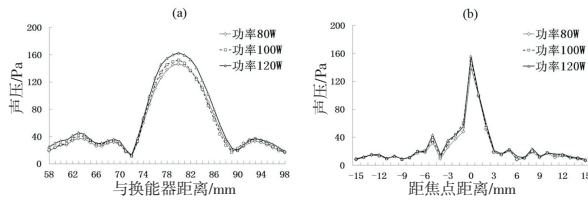
频率:0.9 MHz,(a)声轴(功率 2 W),(b)焦平面(功率 2 W);(c)声轴(80、100 和 120 W),(d)焦平面(80、100 和 120 W)

图 2 经羊肩胛骨形成声压曲线图

Fig 2 The acoustic pressure through the scapula of sheep

2.1.2 人体离体颅骨对 HIFU 声压场的影响 在激励频率 0.9 MHz 下,输入功率 80、100、120 W 时经颅骨声压曲线见图 3。由图 3(a)与图 2(c)对比可

知,同一输入功率下,颅骨焦点处声压较羊肩胛骨小,曲线较平滑,旁瓣较低。



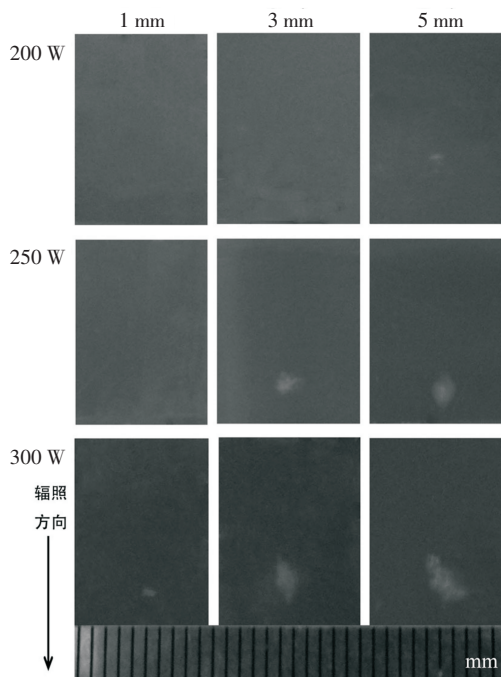
功率:80、100 和 120 W;(a)声轴;(b)焦平面

图3 经颅骨形成的声压曲线图

Fig 3 The acoustic pressure in skull

2.2 离体骨骼对焦域的影响

2.2.1 羊肩胛骨对焦域的影响 羊肩胛骨距离换能器底部 10 mm,改变输入功率及辐照时间,在仿组织体模内得到焦域分布如图 4 所示,其中白色区域为 HIFU 焦域。由图 4 可知,随着辐照时间的增加,焦域逐渐出现并增大;随着输入功率的增大,焦域同样增大。经羊肩胛骨后形成的 HIFU 焦域非常小,轮廓不清晰,焦域形状无规则。表 1 为积分计算出的经羊肩胛骨后 HIFU 焦域体积,每组实验重复次数为 5 次。保持最大辐照剂量(输入功率 300 W,辐照时间 5 min),改变羊肩胛骨与换能器之间的距离,形成焦域如图 5 所示,由图 5 可知,换能器与骨窗距离增大时,焦域无法形成。



频率:0.9 MHz;羊肩胛骨距换能器距离:10 mm

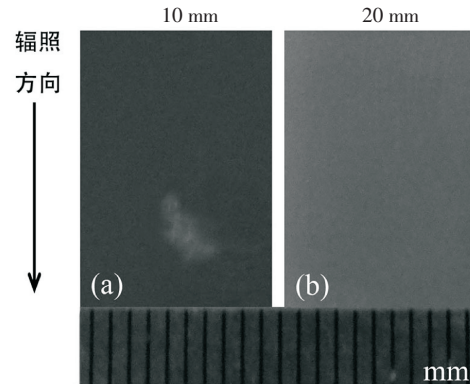
图4 经羊肩胛骨后在仿组织体模内形成的焦域图

Fig 4 Lesion volume in phantom in the scapula of sheep

表1 经羊肩胛骨 HIFU 焦域体积 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Lesion volume in the scapula of sheep ($\bar{x} \pm s$)

输入功率	焦域体积 /mm ³		
	1 min	3 min	5 min
200 W	0	0	0.05±0.04
250 W	0	1.18±0.79	3.03±2.65
300 W	0.31±0.12	3.85±0.81	6.28±2.27



频率:0.9 MHz;功率:300 W;辐照时间:5 min

图5 换能器与羊肩胛骨间不同距离时在仿组织体模内形成焦域分布图

Fig 5 Lesion volume in phantom in the scapula of sheep at different distances between the scapula of sheep and transducer

2.2.2 人体离体颅骨对 HIFU 焦域的影响 以羊肩胛骨可形成焦域的相同条件,即输入功率300 W,辐照时间 5 min 时进行实验。该条件下经人体颅骨未形成焦域,继续增大辐照时间产生碳化(图 6)。在纯水中形成焦域体积(381.7 ± 23.68)mm³ 是经羊肩胛骨形成的焦域体积(6.28 ± 2.27)mm³ 的近 60 倍。

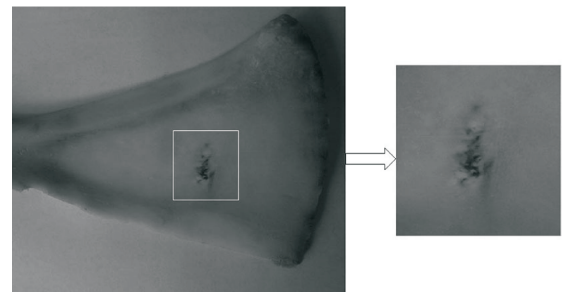


图6 羊肩胛骨损伤示意图

Fig 6 The damage on the scapula of sheep

3 讨论

当 HIFU 经过羊肩胛骨聚焦时声轴及焦平面上的声压曲线均不对称,原因应为羊肩胛骨整体厚度差异较大,中间极薄而边界较厚,从而造成声波经过骨声窗后波向变异较大;颅骨虽厚度大,但整体厚度差异较小,因此声轴声压曲线具有声轴对称性。

由于羊肩胛骨整体厚度较小,当增大一定辐照

剂量时,可在体模中形成焦域;颅骨厚度较大,由于本实验设备的限制,最大功率只能提高至 300 W,至最大功率经颅辐照时间 5 min 后,仍未有焦域出现。若继续增长辐照时间,骨骼部分区域会产生轻微碳化^[10](图 6)。由于仿体组织制作过程中,蛋清液很难与其他溶液完全均匀混合,导致实验结果可重复性较差。

综合上述结果得出结论,单阵元凹球面换能器进行 HIFU 经骨骼聚焦时造成的幅值及相位畸变使聚焦困难,聚焦后焦域声压较纯水中有极大的下降。经厚度较小且结构简单的羊肩胛骨通过增加激励功率及辐照时间来提高聚焦声压后,可以在仿体组织内靶区形成焦域,但其为形状不规则的发散焦域;厚度较大且结构较复杂的人颅骨顶骨区则在实验限制条件下无法形成焦域。辐照时间过长可造成骨骼热损伤。

参考文献:

- [1] 孙武军,张弥左,李文龙,等. 高强度聚焦超声换能器温度场的数值仿真[J]. 生物物理学报, 2009, 25(5):366
- [2] 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
- [3] 于廷和. 超声治癌机制[J]. 国外医学:肿瘤学分册, 1997, 24(5): 301
- [4] 危安,周启昌. HIFU 治疗肝癌疗效评价及超声在评价中的应用价值[Z]. 2006:123
- [5] 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
- [6] 薛凡凡,常诗卉,营喜岐. 血管对高强度聚焦超声焦域影响的体模实验研究[J]. 天津医科大学学报, 2014, 20(4):275
- [7] Lee K I, Choi M J. Prediction and measurement of the size of thermal lesion induced by high intensity focused ultrasound in a tissue-mimicking phantom[J]. Jpn J Appl Phys, 2009, 48(2):27003
- [8] Wang J C, Shieh J, Chen B T, et al. A study of latent heat effects in temperature profiles and lesion formation[J]. Int J Heat Mass Transf, 2014, 71:285
- [9] Tang S C, Clement G T. Standing wave suppression for transcranial ultrasound by random-modulation[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2010, 57(1):203
- [10] Pernot M, Aubry J F, Tanter M, et al. Prediction of the skull overheating during high intensity focused ultrasound transcranial brain therapy[C]//Ultrasonics Symposium, 2004:1005

(2016-01-27 收稿)

.....

(上接第 290 页)

- growth by simultaneously interfering with the PI3K/ATK and Raf/MEK/ERK pathways[J]. Int J Oncol, 2014, 44(5): 1571
- [12] Gougelet A, Sartor C, Bachelot L, et al. Antitumour activity of an inhibitor of miR-34a in liver cancer with β -catenin-mutations[J]. Gut, 2016, 65(6):1024
- [13] Montani F, Marzi M J, Dezi F, et al. miR-Test: a blood test for lung cancer early detection[J]. J Natl Cancer Inst, 2015, 107(6): djv063
- [14] Zoni E, Van Der Horst G, Van De Merbel A F, et al. miR-25 modulates invasiveness and dissemination of human prostate cancer cells via regulation of α (v)- and α (6)-Integrin expression[J]. Cancer Res, 2015, 75(11): 2326
- [15] Vukobrat-Bijedic Z, Husic-Selimovic A, Sofic A, et al. Cancer antigens (CEA and CA 19-9) as markers of advanced stage of colorectal carcinoma[J]. Med Arch, 2013, 67(6): 397
- [16] Truta L A, Sales M G. Sol-gel chemistry in biosensing devices of electrical transduction: application to CEA cancer biomarker[J]. Curr Top Med Chem, 2015, 15(3): 256
- [17] Okamura K, Takayama K, Izumi M, et al. Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer[J]. Lung Cancer, 2013, 80(1): 45
- [18] Zhu Y B, Ge S H, Zhang L H, et al. Clinical value of serum CEA, CA19-9, CA72-4 and CA242 in the diagnosis and prognosis of gastric cancer[J]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi, 2012, 15(2): 161

(2015-11-09 修稿)