

文章编号: 0258-7025(2003)04-0380-05

# 激光诱导间质肿瘤热疗的生物组织 双层结构模型

马 宁, 李和杰, 江世臣, 张学学

(清华大学热能工程系工程热物理研究所, 北京 100084)

**摘要** 考虑到肿瘤组织与正常生物组织物理特性的差别, 建立了激光诱导间质肿瘤热疗(LITT)中的双层组织结构模型, 采用蒙特卡罗(Monte Carlo)方法模拟组织中的能量传输, 并基于 Pennes 生物传热方程确定组织中的温度变化规律, 由此预测肿瘤凝固所需要的时间和热损伤区域的大小。

**关键词** 肿瘤治疗学; 激光诱导间质热疗; 蒙特卡罗模拟; 光子分布; 肿瘤热疗; 生物传热

**中图分类号** R 730.57 **文献标识码** A

## A Two-layer Biological Model for Laser-induced Interstitial Thermotherapy

MA Ning, LI He-jie, JIANG Shi-chen, ZHANG Xue-xue

(*Institute of Engineering Thermophysics, Department of  
Thermal Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China*)

**Abstract** Considering the different physical properties between the tumor and the surrounding normal tissue, a two-layer model was developed to describe the energy transport and the temperature behavior in the tumor tissue during the laser-induced interstitial thermotherapy (LITT). Photon transport was simulated with the Monte Carlo method and then energy distribution was used to calculate the temperature distribution with Pennes bio-heat equation. Both the time required to coagulate the tumor and the thermal damage depth are numerically predicted.

**Key words** tumor treatment; LITT; Monte-Carlo method; photons distribution; tumor thermotherapy; bio-heat transfer

## 1 引 言

激光诱导间质热疗法(LITT)是一种可使局部组织凝固的新型肿瘤治疗技术<sup>[1,2]</sup>, 该技术已被用于治疗视网膜、脑、前列腺、肝脏、子宫等各部位的肿瘤。LITT 技术的基本原理是: 激光通过光纤加入头导入需凝固的组织内, 组织吸收能量而升温, 当温度达到一定值时, 由于蛋白质和胶原蛋白产生变性, 而导致组织凝固和坏死。

为了给激光热疗方案提供必要的理论依据, 需要分析热疗过程中生物组织中的激光传输规律以及组织温度变化规律。由于目前直接监测组织温度变化较为困难, 因此, 常常采用分析计算的方法进行预

测<sup>[1~4]</sup>。Roggan 和 Müller 等<sup>[5]</sup>用蒙特卡罗(Monte Carlo)方法模拟计算了激光能量在活体组织中的空间分布, 并通过求解生物传热方程和阿累尼乌斯方程得到温度分布和组织损伤程度, 求解结果与实验结果一致。

生物组织对激光的吸收能力既和激光的光学特性相关, 又和生物组织本身的物理特性相关, 而在以往的研究<sup>[2~5]</sup>中, 没有考虑肿瘤组织与正常生物组织不同的物理性质所产生的影响。本文考虑到肿瘤大小及其光学特性与周围正常组织的差别, 建立了激光诱导间质热疗时的双层组织结构模型, 采用蒙特卡罗方法模拟光子的传播规律, 并由 Pennes 生物传热方程<sup>[6]</sup>求解了组织内的温度分布。

收稿日期: 2002-02-05; 收到修改稿日期: 2002-04-02

作者简介: 马宁(1979—), 女(藏), 青海省人, 硕士, 主要从事激光与生物活体组织相互作用机理研究及其数值模拟。E-mail: maning97@mails. tsinghua. edu. cn

## 2 理论模型及计算方法

在激光诱导间质热疗中,由于圆柱形的激光有效发热段内功率密度比较均匀,实验得到的热影响区域近似呈圆柱形<sup>[5]</sup>,因此,在模拟计算中,建立如

图 1 所示的圆柱形双层结构模型,其中内层为肿瘤组织,外层为正常生物组织,两层具有不同的光学特性参数(具体数据见表 1)<sup>[3]</sup>。表 1 中, $\lambda$  为激光波长, $\mu_a, \mu_s, g, n$  分别为组织的吸收系数、散射系数、各向异性系数和折射率。

表 1 Monte-Carlo 模拟中采用的光学特性参数

Table 1 Optical parameters for Monte-Carlo simulation

Tissue types	$\lambda$ /nm	$\mu_a$ /cm <sup>-1</sup>	$\mu_s$ /cm <sup>-1</sup>	$g$	$n$
Normal liver tissue	633	3.8	200	0.952	1.40
Liver tumor tissue	633	1.4	200	0.946	1.33~1.40

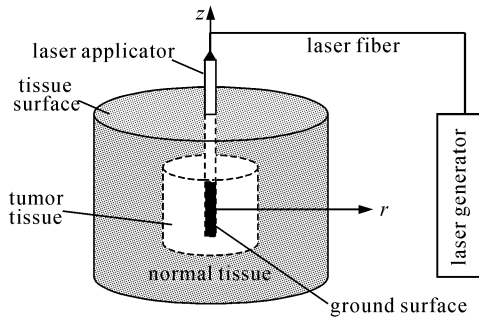


图 1 激光诱导间质热疗肿瘤与正常组织  
双层结构模型

Fig. 1 Two-layer tissue configuration model for LITT

假设沿圆周方向组织的物理性质均匀,并且由于外层正常生物组织的尺寸范围足够大,在热疗时间范围内,外边界附近的生物组织几乎不受影响,因此,在计算中可以假设其外围(上、下表面和外侧面)具有绝热边界条件。

Monte Carlo 模拟在光子传输理论中,最基本的参数是辐射强度  $J(\vec{r}, s)$  ( $\text{Wm}^{-2} \cdot \text{sr}^{-1}$ ),它代表在特定方向  $s$  上单位立体角  $d\omega$  内的功率通量密度,满足方程

$$\frac{dJ(\vec{r}, s)}{ds} = -(\mu_a + \mu_s)J(\vec{r}, s) + \frac{\mu_s}{4\pi} \int_{4\pi} p(s, s') J(\vec{r}, s') d\omega' \quad (1)$$

式中, $d\omega'$  为  $s'$  方向的微元立体角; $p(s, s')$  为光子从方向  $s$  上散射到  $s'$  上的相函数,通常采用 Henyey-Greenstein 函数<sup>[1]</sup>。

采用 Monte-Carlo 模拟对方程(1)进行数值求解,其基本思想是:通过光子的吸收和散射原理来跟踪光子通过混浊介质的光程<sup>[7, 8]</sup>。

首先,将光子两次碰撞之间的距离设置为对数

分布,如(2)式所示,随机数  $0 < \xi_1 < 1$

$$L(\xi_1) = \frac{-\ln(\xi_1)}{(\mu_a + \mu_s)} \quad (2)$$

如果发生散射,其散射角  $\theta$  与方位角  $\varphi$  分别由另外两个随机数  $0 < \xi_2, \xi_3 < 1$  确定<sup>[5]</sup>

$$\theta = \arccos \left[ (1+g)^2 - \frac{(1-g^2)^2}{(1-g+2g\xi_2)^2} \right] \times (2g)^{-1} \quad (3)$$

$$\varphi = 2\pi\xi_3 \quad (4)$$

采用第四个随机数  $0 < \xi_4 < 1$  判断光子与介质碰撞时发生吸收或散射

$$\text{吸收: } \xi_4 < \frac{\mu_a}{\mu_a + \mu_s} \quad \text{散射: } \xi_4 \geq \frac{\mu_a}{\mu_a + \mu_s} \quad (5)$$

此外,由于肿瘤组织与正常组织折射率不同,因而光子在组织界面处将发生内反射。本文参照 Wang Lihong 等<sup>[4]</sup>引入一个(0,1)之间的随机数  $\xi_5$  来判断光子发生内反射还是透射

$$\text{内反射: } \xi_5 \leq R(\alpha_i) \quad \text{透射: } \xi_5 > R(\alpha_i)$$

其中, $\alpha_i$  为入射角,它和透射角  $\alpha_t$  之间的关系满足 Snell 定律,即:  $n_i \sin \alpha_i = n_t \sin \alpha_t$ ; 内反射率  $R(\alpha_i)$  根据 Fresnel 公式计算

$$R(\alpha_i) = \frac{1}{2} \left[ \frac{\sin^2(\alpha_i - \alpha_t)}{\sin^2(\alpha_i + \alpha_t)} + \frac{\tan^2(\alpha_i - \alpha_t)}{\tan^2(\alpha_i + \alpha_t)} \right]$$

对激光加入头发射的光子赋予确定的权值,在传播过程中由于组织的吸收,此权值将持续减少。只要光子逃逸出所考察容积或其权值达到一个预定的截止阈值时,该光子的监测过程就结束。对足够多的光子不断重复跟踪后,可以得到入射光子在介质中不同位置被吸收的百分比统计说明。用激光加入头功率值乘以不同位置单元格内的光子数百分比,就得到该单元格内的能量值。由于假设在圆柱形加热区域模型内,生物组织物理性质沿周向对称,因此能量在空间的分布也沿周向对称,呈二维分布。

基于能量分布求解 Pennes 生物传热方程<sup>[6]</sup>

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (K \nabla T) + W_b C_b (T_a - T) + Q_m + Q_r \quad (6)$$

式中,  $\rho, c, K$  分别为组织的密度、比热和热导率,  $C_b$  为血液的比热,  $W_b$  为血液灌注率,  $T_a$  为动脉血温度,  $Q_m, Q_r$  分别为单位体积组织的代谢产热及内热源发热量(即被组织吸收的激光辐射能量)。

### 3 结果与讨论

#### 3.1 Monte Carlo 模拟得到的能量分布

对如图 1 所示激光作用区域的双层结构进行网格划分,考虑到统计的精确性,单元格径向尺寸取  $10 \mu\text{m}$ ,轴向尺寸取  $0.5 \text{ mm}$ 。为简化起见,取圆柱形计算区域的直径为  $50 \text{ mm}$ ,高为  $50 \text{ mm}$ ,肿瘤组织位于计算区域正中,为直径  $5 \text{ mm}$ ,高  $30 \text{ mm}$  的圆柱。激光加入头直径为  $1.0 \text{ mm}$ ,其有效发散表面长度为  $20 \text{ mm}$ ,并位于肿瘤组织轴线处。

初步模拟发现,光子数分别取  $10000$  和  $100000$  所得到的计算结果几乎没有差别,因此 Monte Carlo 模拟中取光子数为  $10000$ 。图 2 表示肿瘤组织吸收系数  $\mu_a$  为  $1.4 \text{ cm}^{-1}$ ,正常组织吸收系数  $\mu_a'$  为  $3.8 \text{ cm}^{-1}$  时的能量空间分布。由于两层组织吸收系数不同,在界面处组织所吸收的光子数有明显跳跃,出现双峰现象,而沿轴线方向光子分布近似均匀。图 3 比较了分别用单层模型和双层模型得到的

加热区域中心截面上的光子分布,采用双层结构模型更合理地反映出肿瘤与附近正常组织不同物性对光子传输的影响。

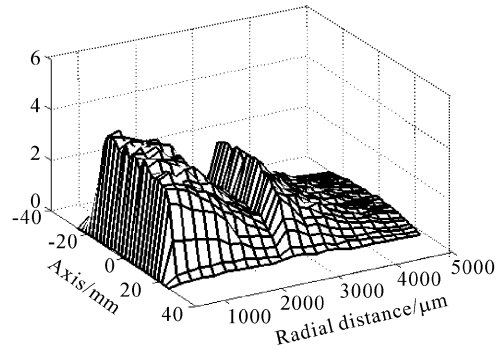


图 2 双层结构模型光子空间分布(总光子数 10000)

Fig. 2 Spatial photon distribution derived from two-layer configuration model (total photons are 10000)

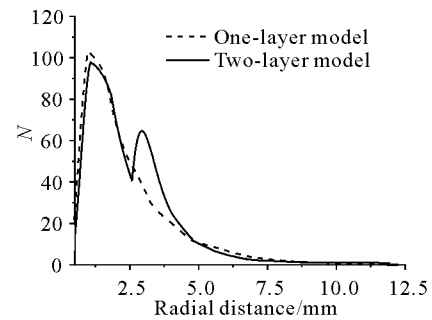


图 3 加热区域中心截面上的光子分布对比

Fig. 3 Comparison of photon distribution on the central section of heated region

表 2 物性参数

Table 2 Physical parameters

Water content	$c / \text{kJ/kg} \cdot \text{K}$	$\rho / \text{kg/m}^3$	$\lambda / \text{W/K} \cdot \text{m}$
$\omega$	$(1.55 + 2.65\omega) \times 10^3$	$(1.3 - 0.3\omega) \times 10^3$	$0.06 + 0.57\omega$
0.7	$3.398 \times 10^3$	$1.090 \times 10^3$	0.459

#### 3.2 温度分布

在 Monte Carlo 模拟得到激光能量分布规律基础上求解 Pennes 生物传热方程,可以得到组织内的温度演化规律以及一定加热时间后的温度分布。计算中取组织的血液灌注率为  $W_b = 6.0 \text{ kg} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-3}$ ,肝组织含水量为  $\omega = 70\%$ ,由表 2 各式<sup>[5]</sup>可确定其他各物性参数,其中,  $c, \rho, \lambda$  分别为组织的比热、密度和热导率。

图 4 表示功率密度为  $5 \text{ W/cm}^2$  的激光加入头曝光时,肿瘤外边界处的温升曲线,由图可见,分别采用单层模型和双层模型求解得到的温升速率和稳

态温度值都不相同。其中,双层模型的温升速率较大,稳态温度值也较高。

图 5 表示功率密度为  $5 \text{ W/cm}^2$  激光加入头曝光  $1 \text{ min}$  时两种模型所得加热区域中心截面上的温度分布对比,由于能量分布的差异,同一时刻在同一径向尺寸处用双层模型求解得到的温度值高于单层模型得到的温度值。

#### 3.3 热疗时间及组织热损伤区域对比

当组织温度上升到  $55 \sim 60^\circ\text{C}$  时,不管是正常组织还是肿瘤组织都会在约  $10 \text{ s}$  之内发生热凝固而坏死,造成不可逆性热损伤。因此,关于组织内能量

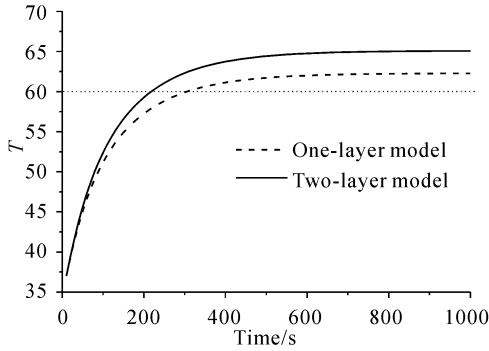


图 4 肿瘤边界处的温升曲线(功率密度 5 W/cm<sup>2</sup>)  
Fig. 4 Temperature rising at the tumor boundary (power density is 5 W/cm<sup>2</sup>)

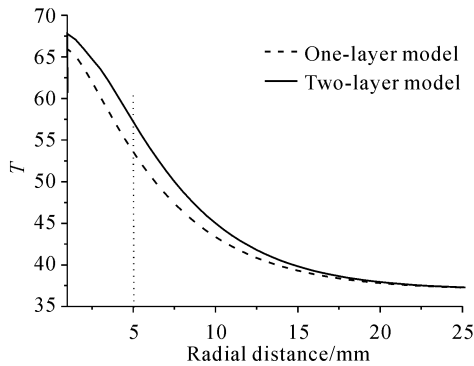


图 5 加热区域中心截面上的温度分布 (功率密度 5 W/cm<sup>2</sup>)

Fig. 5 Temperature distribution on the central section of heated region (power density is 5 W/cm<sup>2</sup>)

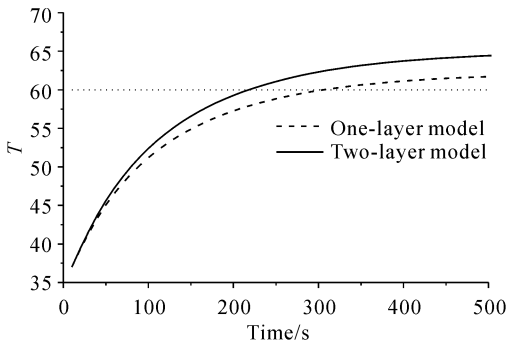


图 6 不同模型热疗时间对比(功率密度 5 W/cm<sup>2</sup>)  
Fig. 6 Comparison of thermotherapy time derived from different models (power density is 5 W/cm<sup>2</sup>)

和温度分布规律的讨论,对于控制激光加入头曝光时间和预测凝固区域大小具有积极的指导意义。

在功率密度为 5 W/cm<sup>2</sup> 的激光加入头作用下,不同模型得到的热疗时间不同,如图 6 所示。采用双层模型求解得到的热疗时间为 220 s,而采用单层模型得到的热疗时间为 300 s,两者预测时间差别达

到 80 s。

图 7 表示功率密度为 5 W/cm<sup>2</sup> 的激光加入头曝光 220 s 时,不同模型所预测的凝固区域大小,其中,双层模型所预测的凝固区域径向尺寸已经达到肿瘤边界处,即大约 2.5 mm,而单层模型预测的凝固区域径向尺寸只有 2 mm。在临床治疗中,由于肿瘤大小确定,因此采用单层模型所提出的激光加入头功率密度和加热时间等治疗参数将不同于用双层模型提出的治疗参数,其差别大小视具体情况而定。

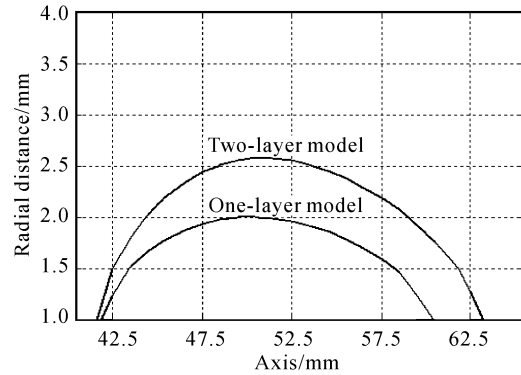


图 7 220 s 时的损伤区域大小对比(功率密度 5 W/cm<sup>2</sup>)  
Fig. 7 Comparison of injured region derived from different models (power density is 5 W/cm<sup>2</sup>)

### 4 结 论

本文对原有的激光诱导间质热疗模型进行了改进,建立了考虑肿瘤大小及其光学特性与周围正常组织差别的双层组织结构模型,对热疗中的光子传播和温度分布进行了模拟计算,计算发现:

1) 分别采用单层模型和双层模型求解得到的能量分布不同。由于肿瘤组织和正常生物组织对激光的吸收系数不同,因此,与单层模型相比,双层模型中的内外两层组织界面处光子数有明显跳跃,出现双峰现象;

2) 在激光加入头曝光过程中,用两种模型求解所得同一径向位置处的温升速率和稳态温度值都不相同,双层模型的温升速率较大,稳态温度值也较高;此外,同一时刻在同一径向位置处用双层模型求解得到的温度值高于单层模型得到的温度值;

3) 单层模型和双层模型对肿瘤热疗时间提出不同的要求,同一热疗时间范围内,它们所预测的组织损伤区域大小也不同。

由于双层模型更为真实地反映了生物组织本身的物理特性对组织吸收激光能量的影响,因此,采用

双层模型的研究方法为激光诱导间质热疗提供了更可靠的理论依据。

此外,本文中尚没有考虑到组织物理特性随温度和时间变化,这将在以后的工作中加以完善,并将在相应的实验研究基础上,进一步为激光诱导间质热疗技术的临床应用提供比较精确的定量分析。

### 参 考 文 献

- 1 M. H. Niemz. Translated by Zhang Zhenxi *et al.*. Laser-Tissue Interactions (Principles and Application) [M]. Xi'an: Press of Xi'an Jiaotong University, 1999. 45~67 (in Chinese)
- 2 F. Manns, P. J. Milne, N. Salas, Jr. *et al.*. Mathematical analysis of the temperature field during *ex vivo* and *in vivo* experimental laser interstitial thermotherapy (LITT) in breast tissue models [C]. *SPIE*, 1999, **3590**:448~454
- 3 M. L. Jode. Monte Carlo simulations of light distributions in an embedded tumour model; studies of selectivity in photodynamic therapy [J]. *Lasers Med. Sci.*, 2000, **15**:49~56
- 4 Lihong Wang, S. L. Jacques, Liqiong Zheng. MCML-Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues [J]. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 1995, **47**:131~146
- 5 A. Roggan, G. Müller. 2D-computer simulations for real-time irradiation planning of laser induced interstitial thermotherapy (LITT) [C]. *SPIE*, 1994, **2327**:242~251
- 6 Liu Jing, Wang Cun-cheng. Bio-heat Transfer [M]. Beijing: Science Press, 1996. 1~25 (in Chinese)
- 7 Luo Qing-ming, Gong Hui, Liu Xian-de *et al.*. Simulation and inspection of laser transport in biological tissue [J]. *Acta Photonica Sinica* (光子学报), 1995, **24** (2):125~129 (in Chinese)
- 8 Tang Jian-min, Liu Ai-qin, Chen Zu-ling *et al.*. Physical course and clinic significance of laser transport in tissues [J]. *Laser Journal* (激光杂志), 2000, **21**(1):62~63 (in Chinese)