

文章编号: 0258-7025(2004)05-0631-04

生物组织光热传输和热损伤的研究

赵友全, 范世福, 李小霞

(天津大学精密仪器与光电子工程学院生物医学工程与科学仪器系, 天津 300072)

摘要 生物组织的光热作用表现为光凝固、气化、碳化等不同的热效应, 激光能量在生物组织中不断累积、扩散, 由此引起生物组织产生不同程度的热效应和热损伤。在激光辐照下生物组织的热传输和热平衡机理分析的基础上, 深入讨论了被作用靶组织产生的温升、热损伤和激光曝光时间三者之间的相互关系, 随着吸收的光能量的增加, 热源扩散使得靶组织的温度升高, 温升分布将由一个 δ 函数扩展为一个正态分布, 同时, 温度升高又伴随着不同程度的热损伤。理论证明, 组织温升是激光外科的一个重要因素。临床中由于缺乏被作用组织真实温升的监测措施, 为了达到某种治疗效果, 要么调高或者调低激光输出功率, 要么延长或者缩短曝光时间, 这些都可能造成靶组织的过度热损伤或者是照射剂量不足。

关键词 激光防护学; 光热效应; 温升; 热损伤; 曝光时间

中图分类号 R 318.5 **文献标识码** A

Study on Photothermal Transfer and Thermal Damage of Bio-tissues

ZHAO You-quan, FAN Shi-fu, LI Xiao-xia

(Department of Biomedical Engineering and Scientific Instrument,

College of Precision Instrument and Optoelectronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract Thermal interaction of bio-tissues laser heated presents sorts of thermal effects such as coagulation, vaporization, carbonization. Both the thermal effects and thermal damage produce due to the continuously accumulation and diffusion of the laser energy in tissue. Based on the analysis of the mechanism of the thermal propagation and equilibrium, the relationship among temperature rise, thermal damage and exposure duration was deeply discussed. With increasing of the laser energy and thermal source diffuse to the ambient tissue, the distribution of temperature rise changes from a shape δ function to normal function, the higher temperature makes the thermal damage to some extent. It is theoretically proved temperature rise is one of the most important factors in laser surgery. Clinically, with the shortage of the setup to trace the actual temperature of the target tissue, one is only to adjust the laser output or the duration time in order to get better curative effect, which could tend to bring excessive thermal damage or insufficient irradiation.

Key words laser protection; photothermal effect; temperature rise; thermal damage; exposure duration

1 引 言

激光-生物相互作用机制涉及到激光物性和生物体的性质两个方面。在生物组织的光学性质中, 最重要的是吸收系数、散射系数和各向异性因子等特性参数, 它们决定了在组织中的光分布, 进而也决

定了组织的传热特性。激光的波长、曝光时间、能量密度、光斑大小等参数最终通过激光辐射的方式作用于生物组织, 从而产生光化学效应、热效应等生物学效应。其中, 光热效应最为常见, 但由于其作用机理深入地涉及到多学科知识, 对它的研究相对较少, 也是医用激光所必须解决的关键问题之一^[1~4]。激

收稿日期: 2002-12-11; 收到修改稿日期: 2003-03-10

基金项目: 天津市自然科学基金(编号: 023602611)资助项目。

作者简介: 赵友全(1970. 10—), 男, 天津大学精密仪器与光电子工程学院博士后, 主要从事激光医学与光电检测技术的研究。E-mail: zhaoyouquan@sina.com

光在生物组织中的热传输和热平衡分析首先要建立在热力学基本规律的基础上,以下结合激光辐射加热的特点,综合分析了生物组织光热传输的特点、光热效应的热能转换过程及传热方程、激光热损伤计算方法,讨论了组织温度、曝光时间和热损伤三者之间的相互关系。

2 生物组织的热传输和热平衡

组织的光学特性决定了在组织中光能量的积累,微观上是由于分子吸收光能后转化为热能,使得分子的振动加快,宏观上表现为组织的温度升高,由此产生光化学效应和热效应^[5]。

激光辐照在组织上沉积能量的多少取决于激光的波长、功率、辐照时间和组织的吸收系数等。组织吸收光子能量后,光能转变为组织的热能,假设单位组织体积元内产生的热量为 $Q(\vec{r}, t)$,则整个体积 V 内所获得的热量为

$$Q_G = \int_V q(\vec{r}, t) dv \quad (1)$$

对激光照射的组织来说,主要的能源来自激光

$$q(\vec{r}, t) = u_a S(\vec{r}, t) \quad (2)$$

式中 $S(\vec{r}, t)$ 为热源函数, u_a 为组织的吸收系数。组织热的产生还与组织自身新陈代谢生热、被测组织与周围组织的热交换、血液灌注等因素有关^[6]。组织获得能量后将不停地向它周围的组织和环境进行热交换,热交换的方式主要有三种:热辐射、传导和对流。如果组织获得的能量严格地等于其失去的能量,则认为组织处于热平衡,否则,如果获得的大于失去的能量,那么相差的那部分能量被存储,这将导致局部组织的温度发生变化。对激光照射来说,多余的那部分能量 Q_s 将在组织中存储起来

$$Q_s = \int_V \rho c [\partial T(\vec{r}, t) / \partial t] dv \quad (3)$$

式中, ρ 表示组织的密度, c 为比热, $T(\vec{r}, t)$ 为在空间 r 处时间为 t 的组织的温度分布函数。由于人体辐射交换的能量远比激光入射小,组织所达到的温度不高,因此辐射损失常常不予考虑。

热传导是激光-组织热效应需要考虑的最重要的传热方式,在激光作用下,组织吸收的热量主要是通过这种方式向周围的组织传递的。它的特点是由于组织内部存在温度梯度,如果引入温度梯度 ∇T ,在传热方向 \hat{n} 上流过截面积 A 的热量为

$$Q = - \int_A k \nabla T(\vec{r}, t) \cdot \hat{n} dA' \quad (4)$$

式中 k 为该组织的热导率。

人体通过对流方式传输热量的过程是相当复杂的。人体通过血液循环使在不同大小的血管之间交换热量,通过自身内在的力量达到体温调节的功能,由血液流动引起的热量变化可根据牛顿定律和一定的数学简化近似计算为

$$Q_b = \int_V \rho_b c_b \omega_b [T_{art}(r', t) - T(r', t)] dv \quad (5)$$

式中 T_{art} 为动脉血的温度, T 为静脉或人体的平均温度, ρ_b 为组织密度, c_b 为血液的比热, ω_b 为血流量。在建立组织传热方程时,是否将其计算在内,要根据组织的血含量、血流量以及曝光时间共同决定。

综上所述,可以得到组织的热平衡等式

$$\int_V S(r', t) dv = \int_V \rho c [\partial T(r', t) / \partial t] dv' - \int_A k \nabla T(r', t) \cdot \hat{n} dA' - \int_V \rho_b c_b \omega_b [T_{art}(r', t) - T(r', t)] dv' \quad (6)$$

它是进行生物组织光热传输研究的基本方程,概括了组织热传输的主要方面。由于在激光外科中,光作用的时间非常短,光能量又非常集中,而大多数组织的灌注率非常低,因此,方程右边最后一项即血液灌注引起的能量损失通常可以忽略,而当曝光时间比较长,如激光介质疗法(LITT)中,热对流就必须加以考虑^[7]。除去辐射和对流损失的热平衡方程即热传导方程是激光与组织热相互作用所需讨论的组织传热方程。

3 组织传热方程讨论

激光辐照在生物组织内热扩散的微分方程为^[8]

$$\nabla^2 \theta - \frac{1}{a} \frac{\partial \theta}{\partial t} + \frac{S_a}{k} = 0 \quad (7)$$

其中 θ 为在组织中某点的温度变化, a 为热扩散率, S_a 为热源项 (W/cm^3), t 为作用时间。如果将激光对组织的加热看作是组织体内的一个点热源在无限大介质中的传播,由此采用球坐标系求解,方程(7)的解为

$$\theta = \left[\frac{Q}{8\rho c (\pi a t)^{3/2}} \right] \exp(-r^2/4at) \quad (8)$$

其中 r 表示组织内任意点距离球心的距离, Q 为使组织温度升高的总的热源。实质上, (8) 式描述的是位于球心的一个点热源 ($r=0, t=0, S_a=Q$) 的热扩散方程的解。由(8)式可以看出,如果时间 t 趋于

零, θ 趋于无穷, 在 $r = 0, t = 0$ 时, θ 为一 δ 函数, 在组织中温度的分布刚好为一个点源扩展函数, 图 1 为在不同时刻的温度空间分布情况。

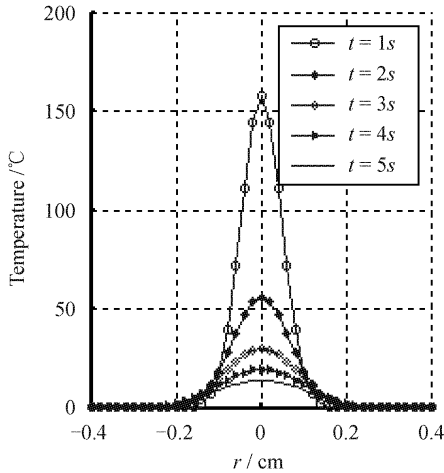


图 1 不同时刻的温度空间分布

Fig. 1 Spatial temperature distribution at different time

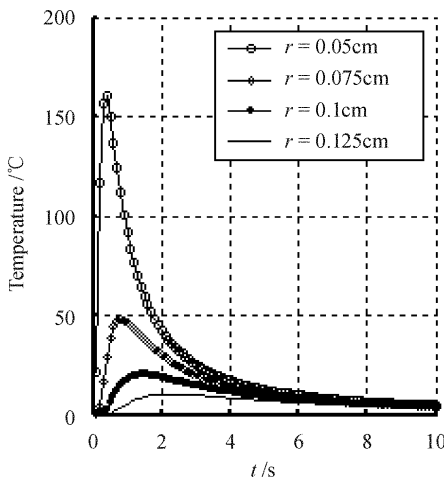


图 2 不同位置的温度变化曲线

Fig. 2 Diagram of the temperature change curve at different points

从图 1 可以看出, 热源扩散使得任意点的温度都要升高。在热扩散过程中, 任何时刻曲线包络的面积代表物体蓄积的能量, 它由吸收的光能量所决定。热源释放以相同的速率向热源所在位置的两侧扩散, 时间 t 值越小, 温升分布越集中, 温差峰值越大, 随着时间的推移, 热量向两侧扩散, 温度分布逐渐趋于平坦。在任意位置 r 处, 从时间 $t = 0$ 到 $t \rightarrow \infty$, 期间要经历一个升温, 然后又降温的过程, 选取其中两点 ($r = 0.05 \text{ cm}, r = 0.1 \text{ cm}$) 的温升变化如图 2 所示。

图中 r 值增大时, 对应的温度变化明显减小, 可

见光能量的扩散被限制在一个非常小的范围内。对任一曲线, 达到温度峰值的时间可由方程(8)微分得到

$$\tau = \frac{(r - r')}{2a \sqrt{2\pi a}} \quad (9)$$

此外还可以将组织看作是半无限大的介质, 从而求解在柱坐标下面激光源的传热方程, 但在实际的求解过程中, 一般是结合生物组织的层状结构模型, 采用数值近似模拟的方法如有限元和有限差分法来实现^[8,9]。

4 光热损伤及其计算

生物组织的蛋白质凝固变性通常发生在 $60 \sim 70^\circ\text{C}$ 范围, 根据蛋白质变性的程度可以估计生物组织的热损伤的大小。通常要测定细胞开始坏死的精确温度是很难的^[10], 但是通过计算在一定温度时所存活的分子或者细胞的损失速率可以记录下组织变性的情况, 这种描述热损伤的统计模型^[11] 称为 Arrhenius 方程, 假定初始浓度为 C_0 的组织(活的分子或细胞), 在 t 时刻的浓度变为 C_t , 即分子失活的速率为

$$dC_t/dt = -\omega C_t \quad (10)$$

C_t 为未被损伤的分子或者细胞, ω 称为失活常数。文献[12]认为 ω 与两种分子状态下的能量差 ΔE 有关

$$\omega = A \exp(-\Delta E/RT) \quad (11)$$

其中, R 为普适气体常数, 其值为 $8.31 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$, A 为 Arrhenius 常数, 它可以由下式^[13] 来估算

$$A \approx \frac{kT}{h} \exp\left(\frac{\Delta S}{R}\right) \quad (12)$$

式中 ΔS 为激活熵, k 为玻耳兹曼常数, h 为普朗克常数。由微分方程(10)可以得到

$$\ln C_t/C_0 = -\int_0^t \omega dt' = -\Omega$$

$$\Omega = \ln \frac{C_t}{C_0} = A \int_0^t \exp[-E/RT(r, z, t)] dt \quad (13)$$

式中 Ω 称为热损伤积分, 或者 Arrhenius 积分, 由此可见经过时间 t 后仍然存活的分子浓度为

$$C_t = C_0 \cdot e^{-\Omega} \quad (14)$$

如果 $\Omega = 0$, 由公式(11) 看出, 所有的分子或者细胞都保持原有的状态, 组织没有热损伤。如果 $\Omega = 1$, 表明只有 $1/e$ (37%) 的分子存活, 大多数研究者将此损伤积分值认定为组织坏死的分界点, 根据这一点, 可以确定在一定时间间隔组织坏死的临界温度, 也可推导在一定温度下组织不发生坏死的最长

时间,即它们可以下式来确定

$$A \exp(-\Delta E/RT) = 1 \quad (15)$$

表 1 给出了几种组织热损伤计算的常数^[11]。

表 1 几种组织的 Arrhenius 常数

Table 1 Arrhenius constant of some bio-tissues

Bio-tissue	A / s^{-1}	$\Delta E / (J/mol)$
Retina	1.0×10^{44}	2.9×10^5
Skin	3.1×10^{98}	6.3×10^5
Liver	1.0×10^{70}	4.0×10^5

将 $\Omega = 1$ 作为热损伤的一个转折点,那么对于 $\Omega < 1$ 的热损伤被认为是可以恢复的损伤, $\Omega > 1$ 的热损伤就被认为不可以恢复的损伤^[14]。据此,首先计算损伤积分常数,再应用等式(13)就可以计算组织产生的热损伤程度、组织的温度及保持此温度的持续时间三者之间的关系,以皮肤组织为例,计算结果如图 3 所示。

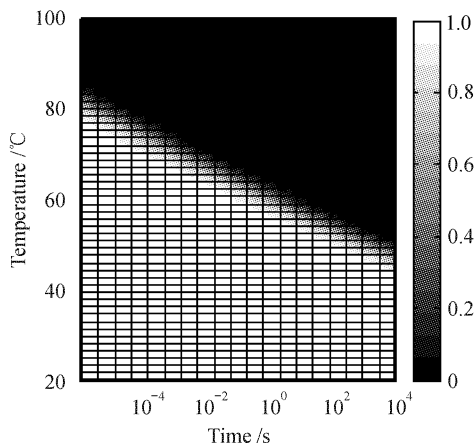


图 3 组织温度、辐照时间、热损伤之间的关系

Fig. 3 Relationship between tissue's temperature, duration time and thermal damage

图 3 右边的灰度值表示组织中存活的分子或者细胞的百分数,1 表示没有损伤,灰度值为 0 表示完全损伤,灰度值越小,热损伤程度越严重,如果灰度值等于 $0.37(1/e)$,此时 $\Omega = 1$,它是衡量热损伤是否可以恢复的分界线,如果灰度值小于 0.37,表明组织产生了不可恢复的热损伤,组织坏死,在图中的颜色越浓,反之,颜色越浅,损伤程度越小。从图中可以看出,温度为 50 °C 时,使得组织坏死的时间大于 1000 s,小于 50 °C 时,使组织坏死的时间更长;但是,当温度为 60 °C 时,只需要 6 s,当温度为 80 °C 时,仅仅需要 1 μs ,可见持续作用的时间增长数十倍,使组织坏死的临界温度只增加了不到 10 °C。由此可

以推断衡量组织是否坏死,温度比时间更为有效得多。因此在激光临床中,仅通过延长激光作用的时间,而没有结合被作用组织的温度变化的具体的实时监控,往往使靶组织产生过量的热损伤或者不足,如焦痂、斑痕等,因此实现娴熟的临床经验与靶点组织温度的精确监控相结合的方法对于激光医学是非常重要的。

参 考 文 献

- Xie Shusen, Li Hui, Lu Zukang. Overview of tissue optics [J]. *Physics*, 1998, **27**(10):599~604
谢树森,李 晖,陆祖康. 组织光学概要[J]. *物理*, 1998, **27**(10):599~604
- Bernard Lodel, Ophir Eyal, Noam Kariv *et al.*. Temperature controlled CO₂ laser welding of soft tissues [J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2000, **26**:4~12
- Li Hejie, Zhang Xuexue, Liu Jing. Heat transfer analysis on laser-tissue thermal interaction using heterogeneous model [J]. *Chinese J. Lasers*, 2002, **A29**(5):465~470
李和杰,张学学,刘 静. 激光与生物组织热相互作用的多层结构模型[J]. *中国激光*, 2002, **A29**(5):465~470
- Tian Xiaoming. Research on the one-dimensional rule of instantaneous temperature in biological tissue caused by laser thermal effect [J]. *Chinese J. Lasers*, 2002, **A29**(6):565~568
田晓明. 激光生物热作用的一维瞬态温度分布规律研究[J]. *中国激光*, 2002, **A29**(6):565~568
- Markolf H. Niemz edited, Zhang Zhengxi translated. *Laser-Tissue Interactions: Fundamentals and Applications* [M]. Xi'an: Xi'an Jiaotong University Press, 1999
Markolf H. Niemz 著,张镇西 等译. 激光与生物组织的相互作用——原理及应用[M]. 西安:西安交通大学出版社,1999
- J. Crezee, J. Mooibroek, J. J. W. Lagendijk *et al.*. The theoretical and experimental evaluation of the heat balance in perfused tissue [J]. *Phys. Med. Biol.*, 1994, **39**:813~832
- Chun Sing Orr, Robert C. Eberhart. Overview of Bioheat Transfer, Adopted from Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue [M]. New York: Plenum Press, 1995. 367~382
- Gerold K. H. Eyrich, Elisabeth Bruder, Paul Hilfiker *et al.*. Temperature mapping of magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy in lymphangiomas of the head and neck [J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2000, **26**:467~476
- William A. McGahan, K. D. Cole. Solutions of the heat conduction equation in multilayers for photo-thermal deflection experiments [J]. *J. Appl. Phys.*, 1992, **72**(4):1362~1373
- Jorge H. Torres, John A. Pearce, A. J. Welch. Experimental evaluation of mathematical models for predicting the thermal response of tissue to laser irradiation [J]. *Appl. Opt.*, 1993, **32**(4):597~605
- R. A. London, M. E. Glinsky, G. B. Zimmerman *et al.*. Laser-tissue interaction modeling with LATIS [J]. *Appl. Opt.*, 1997, **36**(34):9068~9074
- A. J. Welch. The thermal response of laser irradiated tissue [J]. *IEEE J. Quantum Electron.*, 1984, **20**(12):1471~1481
- M. K. Loze, C. D. Wright. Thermal distributions in semi-infinite and finite-thickness media as a result of absorption of laser light [J]. *Appl. Opt.*, 1997, **36**(2):494~506
- Zhu Dan, Luo Qingming, Zeng Shaoqun *et al.*. Study on kinetics of thermally induced damage of rat liver with light scattering technique [J]. *Chinese J. Lasers*, 2002, **A29**(7):667~672
朱 丹,骆清铭,曾绍群 等. 大鼠肝脏热损伤的光散射研究[J]. *中国激光*, 2002, **A29**(7):667~672