

文章编号: 0258-7025(2005)06-0864-05

鲜红斑痣光动力治疗的模型仿真初步研究

程 刚¹, 钟秋海¹, 刘凡光², 黄乃艳²

(¹北京理工大学自动控制系, 北京 100081
²中国人民解放军总医院激光科, 北京 100853)

摘要 为了研究光敏剂特性对光动力疗法(PDT)治疗鲜红斑痣(PWS)疗效的影响,帮助临床采取有效的治疗方案,建立了光动力治疗鲜红斑痣的数学模型。建立了卟啉类光敏剂受光激发产生单线态氧的数学模型以及光敏剂自身漂白过程和组织中扩散过程的数学模型,以国产光敏剂血卟啉甲醚(HMME)的实验数据为例,用蒙特卡罗方法仿真组织中的光分布,应用建立的单线态氧产生过程的数学模型,仿真光动力治疗鲜红斑痣过程中,组织内单线态氧产量的分布。对比不同的光敏剂漂白速度对组织中单线态氧产量的影响,发现漂白速率越快,破坏血管的同时对表皮和真皮组织的保护作用越好。这些结果为光动力疗法治疗鲜红斑痣的临床应用提供了具有针对性的指导。

关键词 医用光学与生物技术; 光动力治疗; 数学建模; 鲜红斑痣; 血卟啉甲醚

中图分类号 R318.51; TP391.9 **文献标识码** A

Modeling and Simulation of the Acting Factors on Vascular Selectivity of Photodynamic Therapy

CHENG Gang¹, ZHONG Qiu-hai¹, LIU Fan-guang², HUANG Nai-yan²

(¹ Department of Automatic Control, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China
² Department of Laser Medicine, The Chinese People Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China)

Abstract Photodynamic therapy (PDT) based on topical application of photosensitizers has been under development over last years. Typical application of photodynamic therapy is treatment of port wine stain (PWS). The dosimetry for topically administered photosensitizers must take an inhomogeneous drug distribution into account together with the conventional parameters such as optical scattering, absorption, and photobleaching. To study the acting factors on vascular selectivity of photodynamic therapy, the mathematic modeling of vascular selectivity of photodynamic therapy was achieved. The singlet oxygen distributions in tissue were simulated with Monte Carlo simulated light distribution. Effect of different photobleaching velocity was discussed. The simulated results indicated that faster photobleaching velocity was helpful to protect the epidermis and dermis. These results were useful for the application of photodynamic therapy in treatment of port wine stain.

Key words medical optics and biotechnology; photodynamic therapy; mathematic modeling; port wine stain; hematoporphyrin monomethyl ether

1 引 言

光动力疗法是一种日趋成熟的新型诊疗技术,近 10 年来开始应用到鲜红斑痣(PWS)的治疗中,取得了较好的治疗效果。鲜红斑痣是一种常见的先天性真皮浅层毛细血管网扩张畸形病变,病变血管上方还有表皮和很薄的真皮组织。光动力疗法(PDT)治疗鲜红斑痣是采用光敏剂受光激发,产生

光毒性物质,与血管内皮细胞作用,破坏细胞最终形成血栓,达到治疗效果。其最大优点就是能在破坏畸形毛细血管的同时,保护组织中具有再生能力的细胞,达到无损治疗。

临床上应用的光敏剂大多为卟啉类光敏剂,以往的研究已经表明卟啉类光敏剂产生的光毒性物质主要是单线态氧。因此研究卟啉类光敏剂产生单线

收稿日期: 2004-09-09; 收到修改稿日期: 2004-11-03

作者简介: 程 刚(1981—),男,河南焦作人,北京理工大学博士研究生,主要从事光动力治疗鲜红斑痣系统建模研究。

E-mail: chenggang@bit.edu.cn

态氧的数学模型,研究血管中和组织中的单线态氧分布对了解光动力疗法和指导临床都有很重要的意义,不仅可以对治疗效果进行预测,而且帮助分析治疗过程中各种因素的影响方式和影响程度。

单线态氧的产生分别与光敏剂、激光功率密度、氧浓度等有关。光敏剂在组织中的分布是扩散和漂白两个过程的综合结果,Lars O. Svaasand 等^[2]讨论了一种卟啉类光敏剂的扩散,Irene Georgakoudi^[3]讨论了光敏剂的漂白机理。但是这些研究没有同时从光敏剂的扩散和漂白过程来研究组织中的单线态氧分布,只是单独研究某一个过程。本文根据光敏剂产生单线态氧的机理,同时考虑扩散和漂白两个过程,建立组织和血管中卟啉类光敏剂产生单线态氧的数学模型,并进行仿真试验,根据仿真试验结果讨论了不同光敏剂扩散速率和漂白速率对组织中单线态氧分布的影响,进而讨论不同的扩散和漂白速度对光动力治疗鲜红斑痣选择性损伤的影响。

2 单线态氧生成的数学模型

单线态氧是卟啉类光敏剂受光激发后放出的能量,与氧作用产生的光毒性物质,是杀死细胞达到治疗效果的主要作用物质。单线态氧的产生与光敏剂浓度、光强、氧浓度有关。在氧浓度充分的条件下,单线态氧的产量与氧无关。根据单线态氧量子产率的概念得到氧浓度充分的条件下,单线态氧产量 C_{1O_2} 可由下式计算

$$C_{1O_2} = \phi \cdot A, \quad (1)$$

其中 ϕ 为单线态氧的量子产率, A 为被光敏剂分子吸收的光子的量。

根据朗伯-比尔定律,光敏剂吸收光的量与它的浓度及光经过的距离有关:

$$\log(A_0/A_1) = \epsilon \cdot C_m \cdot l, \quad (2)$$

其中 A_0 为入射光的量, A_1 为出射光的量,则被吸收的光为 $A = A_0 - A_1$, ϵ 为摩尔消光系数, C_m 为光敏剂的摩尔浓度 (mol/L), l 为光经过的含有光敏剂血

液的距离 (cm)。

总结上面的规律得到氧浓度充分时,体积为 V 的组织中单线态氧平均产率可由下式计算

$$\Pi_{1O_2}(t) = \frac{\phi I \{1 - \exp[-2.303\epsilon \cdot C_m(t)l]\}}{V}, \quad (3)$$

其中 $\Pi_{1O_2}(t)$ 为单线态氧产率 [mol/(L·s)]; I 为激光功率,用光子数表示 (mol/s); V 为组织体积 (L);当 $V \rightarrow 0$ 时, $\Pi_{1O_2}(t)$ 表示组织中某位置处单线态氧的产率。

Irene Georgakoudi 等^[3]讨论了氧浓度不足时单线态氧产量的影响,将其结论与 (3) 式结合,得到在氧浓度不充足条件下,体积 V 的组织中单线态氧平均产率

$$\Pi_{1O_2}(t) = \{\phi I \{1 - \exp[-2.303\epsilon C_m(t)l]\} \times \frac{C_O(t)}{C_O(t) + k_p/k_{ot}}\} / V, \quad (4)$$

其中 C_O 为基态氧浓度 ($\mu\text{M/L}$); k_p 为三线态光敏剂自身淬灭率; k_{ot} 为被氧淬灭的三线态光敏剂;文献 [2] 中给出实验测量的数据为 $k_p/k_{ot} = 2.5 \mu\text{M/L}$ 。

3 组织中的光分布

在组织光学领域中,针对组织中的光分布已经进行了大量研究工作,但是由于生物组织结构复杂,是一种混浊不均匀的介质,有效的研究方法不多,现在常用的方法是用蒙特卡罗仿真模拟组织中的光分布^[4~7]。

组织模型如图 1 所示。模型表皮厚度为 $60 \mu\text{m}$,表皮下层为真皮层,在真皮层中存在单层血管,血管直径为 $120 \mu\text{m}$,血管中心距组织表面 $160 \mu\text{m}$,血管平行且均匀分布,相邻血管之间的距离为 $400 \mu\text{m}$,它们是畸形的毛细血管。这种畸形毛细血管是鲜红斑痣的治疗靶组织。在组织上建立直角坐标系,采用一个三维网格分割组织, $dx = dy = dz = 10 \mu\text{m}$, x, y 和 z 方向各考察 200 个小网格。激光波长为 532 nm ,组织的各部分光学参数如表 1^[8]。

表 1 表皮、真皮、血管的 532 nm 波长激光的光学参数

Table 1 Optical properties of epidermis, dermis and blood vessel at wavelength 532 nm

	Absorption coefficient μ_a/cm^{-1}	Scattering coefficient μ_s/cm^{-1}	Anisotropy g	Refraction index n
Epidermis	23	530	0.775	1.37
Dermis	2.4	240	0.775	1.37
Blood vessel	266	473	0.995	1.33

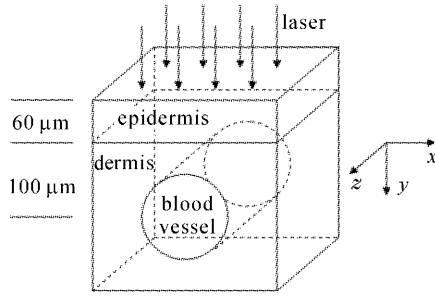


图 1 组织模型

Fig.1 Model of tissue

4 组织中的光敏剂和氧分布

组织中的光敏剂和氧是从血管中扩散出来的^[2,9]。氧在血管中的含量已经有充分的研究^[9]，血浆中氧物理溶解量的平均值约为 $63 \mu\text{M}$ 。血管中的光敏剂分布服从药代动力学方程。由于没有人体数据，这里只能采用血卟啉甲醚(HMME)对兔子的实验结果^[10]，在静脉给药剂量为 20 mg/kg 时，光敏剂血药浓度 $C(\mu\text{g/mL})$ 随时间 t 的变化方程为

$$C = 265.97e^{-0.376t} + 3.67e^{-0.034t} + 0.79e^{-0.004t} \quad (5)$$

在光动力治疗鲜红斑痣过程中存在光敏剂的自氧化过程，即漂白过程。从机理上说，光敏剂的漂白是光敏剂与单线态氧或其他活性物质作用，使得这部分光敏剂失去光毒性。针对卟啉类光敏剂的主要光毒性产物为单线态氧，由漂白的机理得到漂白过程方程^[3]

$$\frac{dC_m}{dt} = -k_{os} \cdot C_m \cdot \Pi_{1O_2} \quad (6)$$

其中 k_{os} 是光敏剂与单线态氧的作用系数(L/mol)。

结合扩散和漂白过程，分别列出组织中的光敏剂和氧含量方程^[2,3]

$$D_s \cdot \nabla^2 C_o - \frac{\partial C_o}{\partial t} = \Gamma_1 + \Gamma_2 \quad (7)$$

$$D_m \cdot \nabla^2 C_m - \frac{\partial C_m}{\partial t} = \Gamma_{PDT} \quad (8)$$

其中 C_o 为氧浓度， D_s 为氧的扩散系数， D_m 为光敏剂的扩散系数， Γ_1 为新陈代谢对氧的消耗，是一常数， Γ_2 为光动力作用对氧的消耗， Γ_{PDT} 为漂白作用对光敏剂的消耗。

根据上面对漂白过程的讨论，将(4)式代入(6)式后，得到(8)式中的漂白对光敏剂的消耗 Γ_{PDT} 为

$$\Gamma_{PDT} = k_{os} \cdot C_m(t) \cdot \Phi \cdot I \cdot \{1 - \exp[2.303\epsilon \cdot C_m(t) \cdot l]\} \frac{C_o(t)}{C_o(t) + k_p/k_{ot}} / V \quad (9)$$

由于临床治疗鲜红斑痣的给药量 $C_m(t)$ 很小，加上仿真试验可以取 l 足够小，可以对(9)式简化

$$\Gamma_{PDT} \approx k_{os} \cdot C_m(t) \cdot \Phi \cdot I \cdot 2.303 \cdot \epsilon \cdot C_m(t) \cdot l \frac{C_o(t)}{C_o(t) + k_p/k_{ot}} / V = K_m \cdot I \cdot \frac{l}{V} \cdot C_m^2(t) \cdot \frac{C_o(t)}{C_o(t) + k_p/k_{ot}} = K_m \cdot \frac{I}{S} \cdot C_m^2(t) \cdot \frac{C_o(t)}{C_o(t) + k_p/k_{ot}} \quad (10)$$

其中 $K_m = 2.303 \cdot k_{os} \cdot \Phi \cdot \epsilon$ ，这里可以等效为漂白反应速率常数， S 为激光照射面积， I/S 为激光的功率密度。

光动力作用对氧的消耗速率等于单线态氧的产生速率^[2]，即

$$\Gamma_2 = \Pi_{1O_2}(t) = \Phi \cdot I \cdot \{1 - \exp[-2.303 \cdot \epsilon \cdot C_m(t) \cdot l]\} \frac{C_o(t)}{C_o(t) + k_p/k_{ot}} / V \quad (11)$$

5 仿真结果

采用 C++ 语言编程实现蒙特卡罗仿真组织中的光分布，然后用 Matlab 采用有限差分方法计算氧和光敏剂在组织中的扩散和单线态氧的产生。根据临床治疗鲜红斑痣时光敏剂血卟啉甲醚给药量和光剂量以及照光时间，仿真治疗过程中组织内单线态氧的分布，分析光敏剂漂白速度对组织中单线态氧分布的影响。仿真中假定组织有无限宽度和无限深度。

5.1 各层组织中单线态氧产生的空间规律

临床治疗时静脉注射光敏剂后即刻照光，即初始照光时刻 $T_0 = 0$ ，激光的强度采用平均值 $P = 100 \text{ mW/cm}^2$ ，光敏剂给药后血药浓度的变化采用(5)式；采用文献[11]中的实验数据，并结合(6)，(10)式，取光敏剂浓度单位为 mol/L，激光功率密度单位为 mW/cm^2 时，拟合得到光敏剂漂白速率 $K_m \approx 160$ ，氧的扩散和代谢速率分别取 $D_s = 1500 \mu\text{m}^2/\text{s}$ ， $\Gamma_1 = 1.7 \mu\text{mol}/(\text{L} \cdot \text{s})$ ，光敏剂扩散速度取 $D_m = 50 \mu\text{m}^2/\text{s}$ ，照光时间为 40 min。

仿真得到组织中单线态氧的产生规律如图 2 所示。图中显示垂直于水平血管的组织截面内单线态氧分布情况,由于血管均匀分布,所以只显示了一根血管。

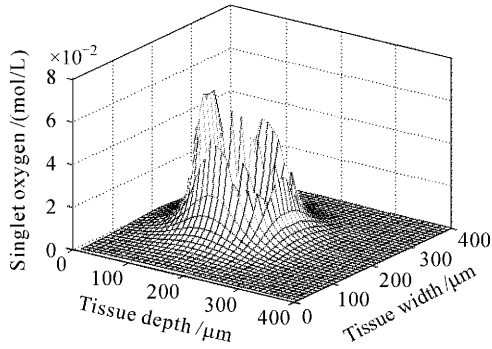


图 2 单线态氧分布的空间示意图
Fig. 2 Spatial singlet oxygen distribution

5.2 光敏剂漂白对组织中单线态氧分布的影响

在光动力治疗鲜红斑痣中,靶组织和非靶组织中单线态氧产生的影响因素有所不同。在靶组织血管中,光敏剂的变化主要受药代动力学的影响,而非靶组织中,光敏剂除了受到扩散影响外,漂白的影响也不容忽视。

光敏剂的漂白受多个因素的影响:激光剂量、光敏剂剂量、氧含量以及漂白的反应速率常数。其中前三项间还有相互影响,而漂白的反应速率常数对于某一种光敏剂在一定条件下是常数,但可随反应环境不同而改变,在有机溶剂中和在含血清溶液中就有所不同^[12],而在不同的光敏剂中可能相差更多。

5.2.1 光敏剂漂白反应速率对单线态氧分布的影响

讨论仿真漂白反应速率 K_m 分别为 16, 160, 1600 时组织中的单线态氧分布情况,其余仿真条件

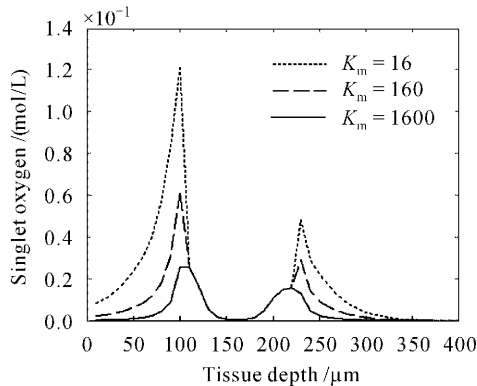


图 3 不同漂白速率常数时组织中单线态氧产量分布
Fig. 3 Singlet oxygen distribution at different photobleaching velocity

同上。仿真结果如图 3 所示。图中显示了垂直于组织表面,并通过柱状血管最大直径的组织截面中单线态氧分布。从图中看出,漂白速率越快,组织中的单线态氧产量越小,而血管内的单线态氧产量不随漂白速度的变化改变,有利于治疗的选择性。

5.2.2 激光功率密度不同对单线态氧分布的影响

图 4 给出激光功率密度 P 分别为 50, 100, 150 mW/cm^2 时,单线态氧在组织中不同深度的分布,其他仿真条件同上。图中显示了垂直于组织表面,并通过柱状血管最大直径的组织截面中单线态氧的分布。

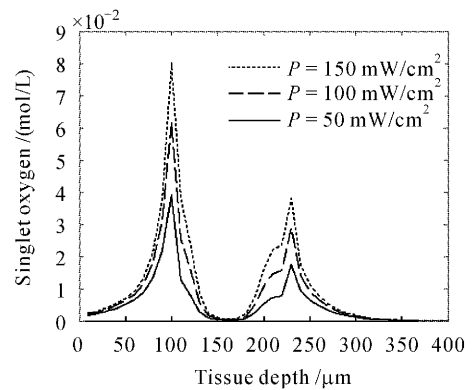


图 4 不同激光功率密度时组织中单线态氧的产量分布
Fig. 4 Singlet oxygen distribution at different laser power density

从图 4 看出,在其他因素固定的条件下,激光功率密度增加,血管内单线态呈倍增规律,而血管外组织的单线态氧增加不呈倍增规律;血管壁单线态氧增加随光剂量的增加较明显;表皮基底层和真皮浅层的单线态氧随激光剂量的增加不明显;由此看出,在其他因素不变的条件下,激光剂量的增加,将大幅增加血管内和血管壁的单线态氧产量,同时表皮底层组织的单线态氧产量变化不大,有利于保护正常组织。

6 结 论

从仿真结果上看出光敏剂的漂白速度越大,表皮底层组织中单线态氧产量越少,光动力治疗鲜红斑痣时在损伤靶组织的同时,对真皮组织的保护作用越好;同时通过控制激光的功率密度,可以控制组织中光敏剂的漂白,从而控制对保护组织的损伤。文献[13]中讨论了两种光敏剂 HpD 和血卟啉甲醚漂白特性的差别对治疗鲜红斑痣的效果对比,得到的结论与上述仿真结果一致。

光动力治疗鲜红斑痣的突出优点是具有选择性损伤。仿真同时考虑了光敏剂的扩散和漂白过程,模拟实际治疗过程中多个因素对组织中单线态氧分布的综合影响。通过对比仿真试验结果给出的靶组织和保护组织处的单线态氧产量,研究选择性损伤的效果,仿真试验结果对临床应用和改善治疗方案提供了参考。

由于生物组织的内部环境复杂,模型在精确性上还需要进一步的改进。同时,对于治疗过程中生物体的变化,例如组织光学参数的改变,血流速度的变化,都会影响组织中的单线态氧分布。这些问题也是模型进一步研究的难点和重点。

参 考 文 献

- 1 Luo Ronghui, Chen Xiangcai, Liu Wanhua *et al.*. Injurious and immune effect of photodynamic therapy on mice bearing lousis lung cancer [J]. *Chinese J. Lasers*, 2002, **A29**(8): 763~765
罗荣辉,陈香才,刘婉华等. 光动力疗法对 Louis 肺癌鼠的杀伤及免疫效应 [J]. *中国激光*, 2002, **A29**(8): 763~765
- 2 Lars O. Svaasand, Pius Wyss, Marie-therese Wyss *et al.*. Dosimetry model for photodynamic therapy with topically administered photosensitizers [J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 1996, **18**:139~149
- 3 Irene Georgakoudi, Michael G. Nichols, Thomas H. Foster. The mechanism of photofrin photobleaching and its consequences for photodynamic dosimetry [J]. *Photochemistry and Photobiology*, 1997, **65**(1): 135~144
- 4 Gerald W. Lucassen, Wim Verkruysse, Marleen Keijzer *et al.*. Light distributions in a port wine stain model containing multiple cylindrical and curved blood vessels [J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 1996, **18**: 345~357
- 5 Shusen Xie, Hui Li, Buhong Lu. Measurement of optical penetration depth and refractive index of human tissue [J]. *Chin. Opt. Lett.*, 2003, **1**(1): 44~46
- 6 Wang Jiangang, Wang Guiying, Xu Zhizhan. Monte Carlo simulations for time characteristics of light propagation in scattering medium [J]. *Acta Optica Sinica*, 2001, **21**(2): 155~157
王建岗,王桂英,徐至展. 散射介质中光传输行为时间特性的蒙特卡罗模拟研究 [J]. *光学学报*, 2001, **21**(2): 155~157
- 7 Lai Jiancheng, Li Zhenhua, Wang Chunyong *et al.*. Angular distribution of backscattered light from locally pathological tissues irradiated by pencil light [J]. *Acta Optica Sinica*, 2003, **23**(11): 1403~1408
来建成,李振华,王春勇等. 线光束照射下局部病变组织背散射场角分布研究 [J]. *光学学报*, 2003, **23**(11): 1403~1408
- 8 Wim Verkruysse, John W. Pickering, Johan F. Beek *et al.*. Modelling the effect of wavelength on the pulsed dye laser treatment of port wine stains [J]. *Appl. Opt.*, 1993, **32**(4): 393~398
- 9 M. G. Nichols, T. H. Foster. Oxygen diffusion and reaction kinetics in the photodynamic therapy of multicell tumor spheroids [J]. *Phys. Med. Biol.*, 1994, **39**: 2161~2181
- 10 Chen Wenhui, Yu Jianxin, Yao Jianzhong *et al.*. Pharmacokinetic studies on hematoporphyrin monomethyl ether: A new promising drug for photodynamic therapy of tumors [J]. *Chin. J. Laser Med. Surg.*, 2000, **9**(2): 105~108
陈文晖,余建鑫,姚建忠等. 光动力治癌药血卟啉甲醚的药代动力学研究 [J]. *中国激光医学杂志*, 2000, **9**(2): 105~108
- 11 Li Buhong, Xie Shushen, Lu Zhukang *et al.*. Photobleaching properties for hematoporphyrin monomethyl ether [J]. *Chin. J. Laser Med. Surg.*, 2001, **10**(3): 151~155
李步洪,谢树森,陆祖康等. 血卟啉甲醚的光漂白特性 [J]. *中国激光医学杂志*, 2001, **10**(3): 151~155
- 12 Béatrice Aveline, Tayyaba Hasan, Roboert W. Redmond. Photophysical and photosensitizing properties of benzoporphyrin derivative monoacid ring A (BPD-MA) [J]. *Photochemistry and Photobiology*, 1994, **59**(3): 328~335
- 13 Liu Fanguang, Gu Ying, Yu Changqing *et al.*. Effect of photosensitizer photobleaching on vascular selectivity of photodynamic therapy [J]. *Chin. J. Laser Med. Surg.*, 2002, **11**(3): 137~140
刘凡光,顾瑛,于常青等. 光敏剂漂白特性在鲜红斑痣光动力治疗中的作用 [J]. *中国激光医学杂志*, 2002, **11**(3): 137~140