

# 加入头形式和发光特性对激光诱导 肿瘤间质热疗的影响

江世臣, 张学学

(清华大学热能工程系 热科学与动力工程教育部重点实验室, 北京 100084)

**摘要** 采用热疗过程中组织物性动态变化的光热模型, 数值模拟了分别采用漫射光纤加入头和裸光纤加入头时的激光诱导肿瘤间质热疗(LITT)中热损伤体积的变化, 并对实际漫射光纤加入头下发光强度不均匀的影响进行了分析。数值计算结果表明, 通常情况下漫射光纤加入头产生的热损伤体积远大于裸光纤时的热损伤体积; 裸光纤加入头产生的热损伤区域关于光纤端部不是球对称的, 漫射光纤加入头产生的热损伤区域近似呈椭球形; 漫射光纤产生的热损伤体积对加入头发光强度的非均匀性不太敏感。可见激光光纤加入头形式和发光特性对激光诱导肿瘤间质热疗具有重要的影响。

**关键词** 医用光学和生物技术; 激光诱导肿瘤间质热疗; 蒙特卡罗模拟; 加入头; 动态光热作用

中图分类号 R 730.57 文献标识码 A

## Effect of Applicator Types and Emitting Characters on Laser Induced Interstitial Thermotherapy

JIANG Shi chen, ZHANG Xue xue

(Key Laboratory for Thermal Science and Power Engineering of Ministry of Education,  
Department of Thermal Energy Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

**Abstract** To analyze the effects of applicator types and emitting characters on laser induced interstitial thermotherapy (LITT), based on an optical thermal mathematical model considering the dynamic changes of physical properties during laser heating, the sizes and shapes of thermal damage regions for bare fiber tips and diffuse applicators were numerically calculated and compared. The effect of the un uniform emitting radiation of practical diffuse applicator on the thermal damage region was also analyzed numerically. The numerical results showed that the thermal damage region with diffuse applicator was much larger than that with bare fiber for long time heating. The thermal damage region was not spherical symmetry about the fiber tip for bare fibers while approximately ellipsoidal for diffuse applicators. The numerical results also showed that the thermal damage region was not sensitive to the un uniform emitting radiation of practical diffuse applicators. Applicator types and emitting characters significantly affected the thermal damage regions during laser induced interstitial thermotherapy.

**Key words** medical optics and biotechnology; laser induced interstitial thermotherapy; Monte Carlo simulation; applicator; dynamic optical thermal interaction

## 1 引言

近些年来, 激光与生物组织的相互作用的研究一直受到国内外学者广泛的关注<sup>[1-15]</sup>。其中激光诱导肿瘤间质热疗方法(LITT)是一种可使局部生

物组织凝结坏死的新肿瘤热疗技术, 近年来被广泛用于治疗脑、肝脏、乳腺等各部位的肿瘤以及良性前列腺增生<sup>[1]</sup>。

在发展初期, LITT 通常采用裸光纤加入头实施, 产生的热损伤体积较小, 并且常常会伴随碳化现

收稿日期: 2005 06 22; 收到修改稿日期: 2005 11 08

基金项目: 国家自然科学基金(50276032)资助项目。

作者简介: 江世臣(1980—), 男, 清华大学热能工程系博士研究生, 主要从事激光医学与生物传热学的基础研究。E mail: thujiangsc@yahoo.com.cn

象<sup>[2,3]</sup>。之后人们不断改进光纤加入头的加工技术,制造出了多种形式的加入头,尤其是具有漫射发射特性的柱状光纤加入头(简称漫射光纤加入头),并广泛用于动物实验和临床实践中<sup>[4~6]</sup>。虽然实验研究已经发现漫射光纤加入头可以产生比裸光纤加入头更大的热损伤体积<sup>[5]</sup>,但是对两种加入头所产生的热损伤体积的形状及相应的理论分析相对缺乏,关于实际加入头发光特性的影响也少见报道。

A. Roggan 等<sup>[4,7]</sup>用蒙特卡罗(Monte Carlo)方法数值求解了 LITT 中激光能量在生物组织中的空间分布,并根据生物传热方程和阿累尼乌斯方程计算出了组织内的温度分布和损伤度分布。马宁等<sup>[8,9]</sup>考虑到肿瘤组织和正常组织的光学物性差异,建立了 LITT 的双层结构模型,并运用蒙特卡罗模拟方法和生物传热方程数值模拟了几种热疗过程中的温度和损伤度变化。以上研究均未考虑治疗过程中生物组织光学物性参数、热物性参数和血液灌注率等所有参数的动态变化,只考虑了部分参数的动态变化。Iizuka 等<sup>[10]</sup>,Zhu 等<sup>[11]</sup>基于漫射近似理论建立了 LITT 的一维球坐标动态光热作用模型。但是一维模型很难准确描述通常采用的漫射柱状加入头时的光热作用。作者曾考虑热疗过程中组织物性动态变化建立了二维圆柱坐标模型<sup>[12]</sup>,采用基于网格的蒙特卡罗方法模拟激光在非均质组织内的传输过程,采用有限体积法求解彭尼斯(Pennes)生物传热方程得到组织内的温度场,基于阿累尼乌斯方程预测了组织内的热损伤。本文将基于此模型,通过数值模拟,对比采用裸光纤和漫射光纤两种加入头时 LITT 所产生的热损伤体积的形状和大小,并对实际漫射光纤加入头发射特性的不均匀性对热疗的影响进行了分析。

## 2 理论模型

激光在生物组织中的传输过程可由传输方程描述<sup>[11]</sup>

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

其中  $J(\mathbf{r}, \mathbf{s})$  ( $\text{W} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{Sr}^{-1}$ ) 为辐射强度(radiance),表示单位时间内通过垂直于  $\mathbf{s}$  方向上的单位投影面积的单位立体角的能量。 $\mu_a, \mu_s$  分别为生物组织对入射激光的吸收系数和散射系数, $d\omega'$  为  $\mathbf{s}'$  方向的微元立体角, $p(\mathbf{s}, \mathbf{s}')$  为光子从方向上  $\mathbf{s}$

散射到  $\mathbf{s}'$  上的相函数,通常采用亨耶格林斯坦(Henyey Greenstein)函数。

由于传输方程(1)无论采用分析法还是数值法都很难直接求解,所以目前多采用蒙特卡罗模拟方法对光子在组织内的传输过程进行模拟。考虑热疗过程中生物组织的光学物性的动态变化,改进了传统的蒙特卡罗模拟方法<sup>[13]</sup>,提出了基于网格的蒙特卡罗模拟方法<sup>[12,14]</sup>,模拟中,理想的裸光纤加入头和漫射光纤加入头的发光特性的描述方法见参考文献[4]。

在用蒙特卡罗方法求得生物组织中的激光能量分布  $Q_r$  后,就可根据彭尼斯生物传热方程计算生物组织内的温度场<sup>[16]</sup>

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla T) + \rho_b c_b \omega_b (T_b - T) + Q_m + Q_r, \quad (2)$$

其中  $T, \rho, c, k$  分别为生物组织的温度、密度、比热和热导率; $\rho_b, c_b, T_b$  分别为动脉血的密度、比热和温度,计算中分别取  $\rho_b = 1060 \text{ kg/m}^3, c_b = 3770 \text{ J/kg} \cdot \text{K}$  和  $T_b = 37 \text{ }^\circ\text{C}$ ;  $\omega_b$  为血液灌注率; $Q_m$  为代谢产热,计算中常常忽略。

当生物组织的温度超过一定的阈值后,便会发生不可逆的热损伤。描述生物组织热损伤的最常用的方法是采用阿赫纽斯(Arrhenius)方程<sup>[17]</sup>

$$\Omega = \int_0^t P \exp \left[ -\frac{\Delta E}{RT} \right] dt, \quad (3)$$

式中  $P, \Delta E$  和  $R$  分别为指前因子、活化能和通用气体常数,分别取  $P = 9.4 \times 10^{104} \text{ s}^{-1}, \Delta E = 6.68 \times 10^5 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}$  和  $R = 8.31 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ <sup>[4]</sup>。

在热疗过程中,生物组织的光学物性参数、热物性参数以及组织内的血液灌注率将会发生变化,在模拟中考虑了生物组织这些物性参数的动态变化,具体形式及数值求解过程见文献[12]。

## 3 结果与讨论

图1为正常血液灌注和暂时阻断血液灌注的情况下分别采用漫射光纤加入头和裸光纤加入头时模拟得到的 LITT 的热损伤体积随时间的变化。暂时阻断血液灌注是一种可以有效增大肿瘤热疗热损伤体积的方法,已经在肝部组织的动物实验上得到了验证<sup>[18~20]</sup>。计算中采用激光波长为 980 nm,功率为 5 W,光纤加入头直径为 2 mm,漫射光纤的有效发光段长度为 10 mm;采用人肝正常组织和人肝肿瘤组织的光学参数<sup>[21]</sup>,考虑光学参数、热物性参数

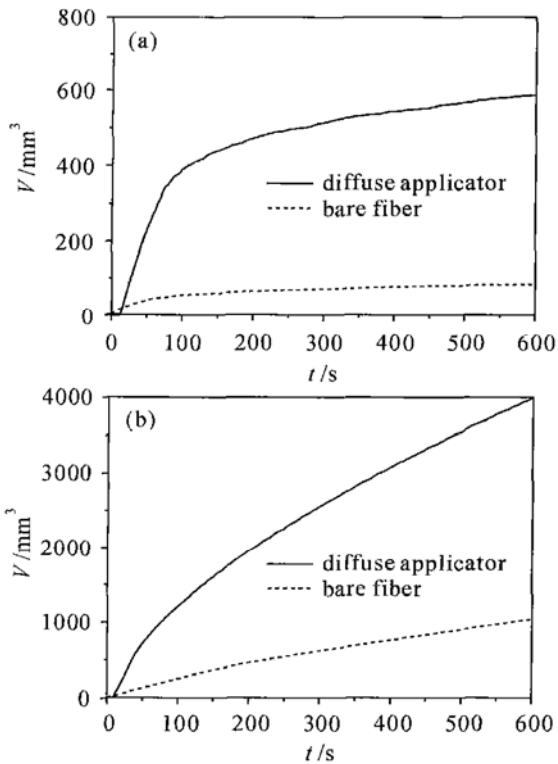


图1 正常血液灌注下(a)和暂时阻断血液灌注下(b)漫射光纤和裸光纤加入头产生的热损伤体积随时间的变化  
 Fig. 1 Variatins of the thermal damage volume with time during laser heating at normal blood perfusion states for different fiber tips (a) and at temporally interrupted blood perfusion states for different fiber tips (b)

及血液灌注率的动态变化<sup>[12]</sup>。为了避免出现由于组织温度过高而产生的气化、碳化现象,模拟中的激光输出采用温控加热方式,即当组织内的最高温度达到100 °C时暂时停止激光输出,而等组织内的最高温度降至95 °C时恢复激光加热。可见,在正常血液灌注和暂时阻断血液灌注的两种情况下,无论是漫射加入头还是裸光纤加入头,热损伤体积的增大过程大致分为两个阶段。初始阶段热损伤体积的增加比较迅速,这主要是因为靠近加入头的组织直接吸收激光能量温度迅速升高而被热损伤所造成的;第二个阶段热损伤体积的增加比较缓慢,原因是由于激光的穿透深度有限,远离加入头的组织的温度升高导致的热损伤主要是由组织导热引起的。在正常血液灌注和暂时阻断血液灌注的两种情况下,在初始的约10 s内,裸光纤所产生的热损伤体积大于漫射光纤所产生的热损伤体积。这主要是由于在相同功率下,裸光纤发光面积较漫射光纤小,因此发射的激光强度较大,靠近发光表面的组织也较易发生热损伤。大量实验已经证明,组织发生热损伤不

但和组织所处的温度高低有关,而且还与加热的持续时间有关<sup>[17, 22]</sup>。随着时间的延续,漫射光纤加入头发光表面附近大范围的生物组织将会发生热损伤。此外,为了避免组织过热而产生的气化、碳化现象,在相同激光加热功率的情况下,漫射光纤加入头的激光加热总有效时间要长于裸光纤的相应值。这样就导致长时间下漫射光纤加入头产生的热损伤体积远远大于裸光纤加入头所产生的热损伤体积。在本文所采用的物性参数下,在正常血液灌注和暂时阻断血液灌注的情况下加热600 s后漫射光纤加入头所产生的热损伤体积分别约为裸光纤的7倍和4倍。

图2为正常血液灌注和暂时阻断血液灌注情况下分别采用漫射光纤加入头和裸光纤加入头时模拟得到的LITT 600 s后的热损伤区域的形状。图中漫射光纤的端部位置在 $z = 5 \text{ mm}$ 处,而裸光纤端部位置在 $z = 0$ 处。可见,裸光纤加入头所产生的热损伤区域的形状明显不是关于光纤端部球对称的,尤其在有血液灌注时更加明显,这主要是由裸光纤的发光特点和生物组织对近红外激光的强烈前向散射特性造成的。漫射光纤加入头产生的热损伤区域近似呈椭球形。为了定性验证裸光纤加入头产生的热损伤区域的非球对称性,搭建了LITT的离体模

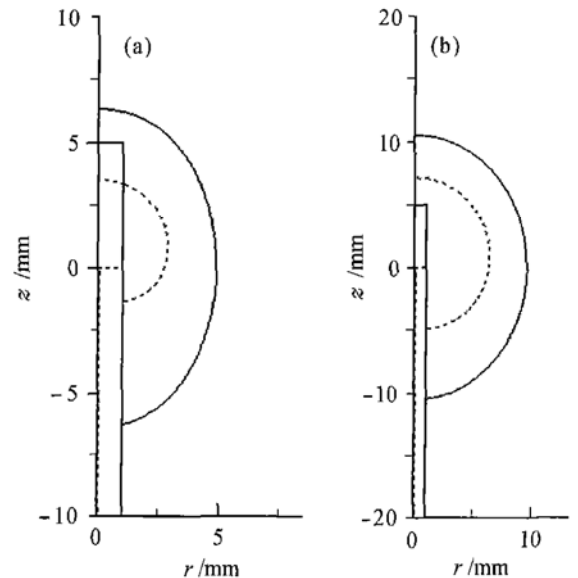


图2 正常血液灌注下(a)和暂时阻断血液灌注下(b)漫射光纤和裸光纤加入头产生的热损伤区域 ( $t = 600 \text{ s}$ )  
 实线:漫射光纤;虚线:裸光纤  
 Fig. 2 Shapes of the thermal damage regions at 600 s after laser heating at normal blood perfusion states for different fiber tips (a) and at temporally interrupted blood perfusion states for different fiber trips (b)  
 solid line: diffuse applicator; dashed line: bare fiber

拟实验系统<sup>[23]</sup>, 实验后观察热损伤区域(裸光纤加入头附近发白的猪肝组织)的形状, 拍摄的照片如图 3 所示。可见, 裸光纤加入头前方的热损伤区域明显大于其后方的热损伤区域, 定性上和数值模拟结果吻合, 实验测量的温升过程和数值模拟的定量对比参见文献[23]。由于没有购买到漫射光纤加入头, 漫射光纤加入头的实验将在以后的工作中进行。

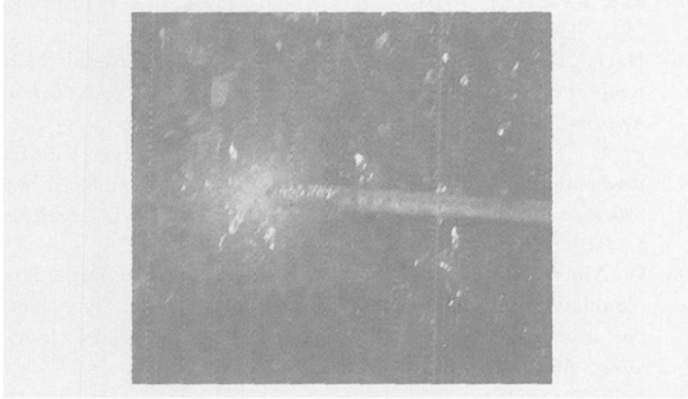


图 3 裸光纤加入头在离体猪肝中产生的热损伤体积  
Fig. 3 Shapes of the thermal damage regions in ex vivo porcine liver at 300 s after laser heating for bare fibers  
( $P = 1 \text{ W}$ ,  $t = 300 \text{ s}$ )

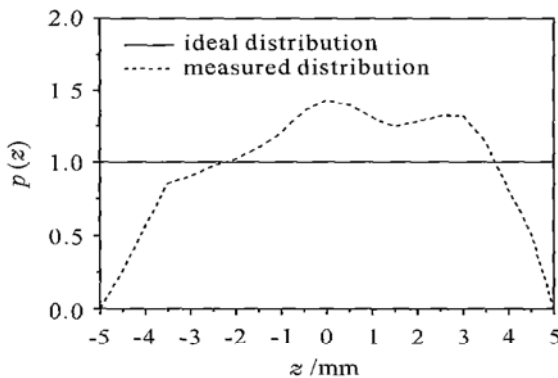


图 4 理想漫射光纤加入头和实测漫射光纤加入头的发光特性对比

Fig. 4 Comparison of emitting characters for ideal diffuse applicators with practical diffuse applicators

由上述分析可见, 在产生大的热损伤体积方面漫射光纤加入头要优于裸光纤加入头, 但要实现漫射光纤加入头的激光能量的均匀发射, 加工非常困难。图 4 为理想的漫射光纤加入头和实测的漫射光纤加入头的发光特性沿轴向的变化, 图中实测的漫射光纤加入头的发光特性是按文献[24]的实测结果等比例缩小得到的。图 5 为正常血液灌注和暂时阻断血液灌注的情况下当漫射光纤加入头发射的激光强度分别为理想的均匀分布和实测的不均匀分布时模拟得到的 LITT 600 s 后的热损伤区域的形状, 计

算的参数与第 3 节相同。图中实线代表理想的均匀发光强度, 虚线对应于实测的不均匀分布。在相同的加热功率下, 对于实际的漫射光纤加入头, 发光段中间部分的发光强度较大, 长时间作用下所产生的热损伤体积反而较小, 这主要是由于长时间作用下, 远离加入头表面的组织的热损伤主要是靠从加入头附近组织的导热引起的, 因此在发光强度较低的加入头端部附近, 热损伤体积随时间的增加将相对缓慢。尽管理想的均匀分布和实测的不均匀分布下加入头发光强度的差别很大, 所引起的热损伤区域的体积大小和形状的差别并不是很大, 这主要和近红外激光在生物组织中强烈的散射作用有关。

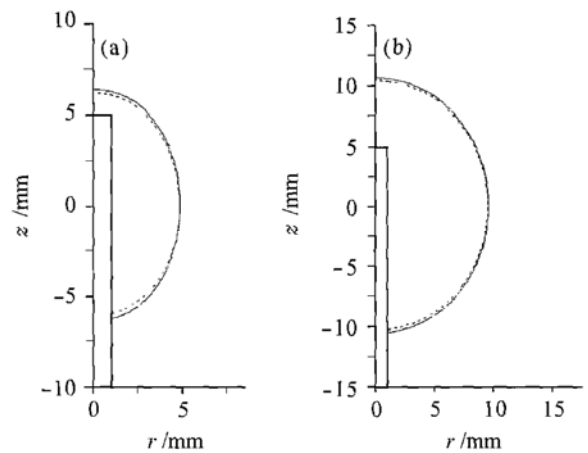


图 5 正常血液灌注下(a)和暂时阻断血液灌注下(b)理想漫射光纤加入头和实际漫射光纤加入头产生的热损伤区域 ( $t = 600 \text{ s}$ )  
实线: 理想光纤头; 虚线: 实际光纤头

Fig. 5 Comparison of thermal damage regions at normal blood perfusion states (a) and at temporarily interrupted blood perfusion states (b) for ideal diffuse applicators with practical diffuse applicators ( $t = 600 \text{ s}$ )  
solid line: ideal applicator; dashed line: practical applicator

## 4 结 论

数值模拟和离体实验的结果都证明, 裸光纤加入头所产生的热损伤区域的形状关于光纤端部不是球对称的, 这与以往学者数值模拟中常常采用的球对称假设不同。在较短时间下(如 10 s)漫射光纤加入头产生的热损伤体积小于裸光纤时的热损伤体积; 而在长时间作用下, 漫射光纤加入头产生的热损伤体积远大于裸光纤时的热损伤体积。由于生物组织对近红外激光强烈的散射作用, 热损伤体积对漫射加入头发光表面发光强度的非均匀程度不太敏

感。上述结论对 LITT 的临床方案确定及光纤加入头的制造具有一定的指导意义。

### 参 考 文 献

- M. Niemz. Laser Tissue Interactions [M]. 2nd Ed.. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 2002
- S. G. Bown. Phototherapy of tumors [J]. *World J. Surg.*, 1983, **7**:700~709
- D. R. Wyman, W. M. Whelan, B. C. Wilson. Interstitial laser photocoagulations; Nd:YAG 1064 nm optical fiber source compared to point heat source [J]. *Lasers Surg. Med.*, 1992, **12**:659~664
- A. Roggan, G. Müller. Dosimetry and Computer Based Irradiation Planning for Laser Induced Interstitial Thermotherapy (LITT). In: G. Müller, A. Roggan ed.. Laser Induced Interstitial Thermotherapy [M]. Bellingham, Washington: SPIE Optical Engineering Press, 1995. 114~156
- Joos Heisterkamp, Richard van Hillegersberg, Ed Sinofsky *et al.*. Heat resistant cylindrical diffuser for interstitial laser coagulation; comparison with the bare tip fiber in a porcine liver model [J]. *Lasers Surg. Med.*, 1997, **20**(3):304~309
- R. J. McNichols, M. Kangasniemi, A. Gowda *et al.*. Technical developments for cerebral thermal treatments; water cooled diffusing laser fibre tips and temperature sensitive MRI using intersecting image planes [J]. *Int. J. Hyperthermia*, 2004, **20**(1):45~56
- A. Roggan, G. Müller. 2D computer simulations for real time irradiation planning of laser induced interstitial thermotherapy (LITT) [C]. *SPIE*, 1994, **2327**:242~251
- Ma Ning, Li Hejie, Jiang Shichen *et al.*. A two layer biological model for laser induced interstitial thermotherapy [J]. *Chinese J. Lasers*, 2003, **30**(4):380~384  
马 宁, 李和杰, 江世臣 等. 激光诱导间质肿瘤热疗的生物组织双层结构模型[J]. *中国激光*, 2003, **30**(4):380~384
- Ma Ning, Jiang Shichen, Li Hejie *et al.*. Therapeutic parameter selection during the laser induced interstitial thermotherapy [J]. *Laser Journal*, 2002, **23**(5):59~61  
马 宁, 江世臣, 李和杰 等. 激光诱导间质热疗中的治疗参数选择[J]. *激光杂志*, 2002, **23**(5):59~61
- Megumi N. Iizuka, I. Alex Vitkin, Michael C. Kolios *et al.*. The effects of dynamic optical properties during interstitial laser photocoagulation [J]. *Phys Med. Biol.*, 2000, **45**(5):1335~1357
- Dan Zhu, Qingming Luo, Guangming Zhu *et al.*. Kinetic thermal response and damage in laser coagulation of tissue [J]. *Lasers Surg. Med.*, 2002, **31**(5):313~321
- S. C. Jiang, X. X. Zhang. Effects of dynamic changes of tissue properties during laser induced interstitial thermotherapy (LITT) [J]. *Lasers Med. Sci.*, 2005, **19**(4):197~202
- Lihong Wang, Steven L. Jacques, Liqiong Zheng. MCML—Monte Carlo modeling of light transport in multi layered tissues [J]. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 1995, **47**(2):131~146
- Jiang Shichen, Zhang Xuexue. Energy distribution analysis of laser transport in biological tissue for laser induced interstitial thermotherapy [J]. *Chinese J. Lasers*, 2005, **32**(4):581~584  
江世臣, 张学学. 激光诱导间质肿瘤热疗中激光能量在生物组织内传输规律的分析[J]. *中国激光*, 2005, **32**(4):581~584
- Zhao Youquan, Fan Shifu, Li Xiaoxia. Study on photothermal transfer and thermal damage of bio tissues [J]. *Chinese J. Lasers*, 2004, **31**(5):631~634  
赵友全, 范世福, 李小霞. 生物组织光热传输和热损伤的研究[J]. *中国激光*, 2004, **31**(5):631~634
- Harry H. Pennes. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm [J]. *Journal of Applied Physiology*, 1948, **1**(2):93~122
- F. C. Henriques Jr.. Studies of thermal injury. V. The predictability and the significance of thermally induced rate processes leading to irreversible epidermal injury [J]. *Archives of Pathology*, 1947, **43**:489~502
- D. Albrecht, C. T. Germer, C. Isbert *et al.*. Interstitial laser coagulation; evaluation of the effect of normal liver blood perfusion and the application mode on lesion size [J]. *Lasers Surg. Med.*, 1998, **23**(1):40~47
- Joerg Peter Ritz, Kai Lehmann, Christoph Isbert *et al.*. Effectivity of laser induced thermotherapy; in vivo comparison of arterial microembolization and complete hepatic inflow occlusion [J]. *Lasers Surg. Med.*, 2005, **36**(3):238~244
- Hong Defei, Peng Shuyou, Tong Limin *et al.*. The influence of temporary interruption of hepatic blood inflow on hepatic cancer treated with diode laser induced thermocoagulation [J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2003, **23**(2):99~101  
洪德飞, 彭淑艏, 童利民 等. 入肝血流阻断对局部热消融治疗肝癌疗效影响的研究[J]. *中国实用外科杂志*, 2003, **23**(2):99~101
- Christoph Thomas Germer, André Roggan, Joerg P. Ritz *et al.*. Optical properties of native and coagulated human liver tissue and liver metastases in the near infrared range [J]. *Lasers Surg. Med.*, 1998, **23**(4):194~203
- John Pearce, Sharon Thomsen. Rate Process Analysis of Thermal Damage. In: A. J. Welch, M. J. C. van Gemert ed.. Optical Thermal Response of Laser Irradiated Tissue [M]. New York: Plenum Press, 1995. 561~606
- Jiang Shichen, Ma Ning, Zhang Xuexue. In vitro simulated experiment on laser induced interstitial thermotherapy [J]. *Laser Journal*, 2004, **25**(2):21~22  
江世臣, 马 宁, 张学学. 激光诱导间质热疗方法的离体模拟实验研究[J]. *激光杂志*, 2004, **25**(2):21~22
- A. Roggan, D. Albrecht, H.-P. Berlien *et al.*. Application Equipment for Intraoperative and Percutaneous Laser Induced Interstitial Thermotherapy (LITT). In: G. Müller, A. Roggan ed.. Laser Induced Interstitial Thermotherapy [M]. Bellingham, Washington: SPIE Optical Engineering Press, 1995. 224~248