

文章编号: 0258-7025(2006)06-0852-05

人肝组织病变及热凝固导致组织 光学特性的变化

魏华江¹, 邢 达^{1*}, 巫国勇², 谷怀民¹, 鲁建军², 何博华³

¹ 华南师范大学激光生命科学研究所, 广东 广州 510631

(² 中山大学第一附属医院心胸外科, 广东 广州 510080; ³ 广东药学院临床医学系外科, 广东 广州 510224)

摘要 研究了人肝的病变及热凝固的肝组织对 532 nm 和 1064 nm 激光的光学特性的变化。实验采用双积分球测量系统以及运用生物组织的反向倍增(IAD)光学模型。结果表明,正常肝组织对 532 nm 和 1064 nm 的吸收系数显著地较肝肿瘤组织要大;正常肝和肝肿瘤组织热凝固后对 532 nm 的吸收系数都显著地增大,正常肝组织热凝固后对 1064 nm 的吸收系数显著减小。而肝肿瘤组织热凝固后对 1064 nm 的吸收系数却显著地增大。正常肝组织对 532 nm 和 1064 nm 的散射系数都显著地较肝肿瘤组织要小,正常肝和肝肿瘤组织热凝固后散射系数都显著地增大。正常肝组织对 532 nm 和 1064 nm 的各向异性因子都明显地较肝肿瘤组织要大,正常肝和肝肿瘤组织热凝固后其各向异性因子都明显地减小。

关键词 医用光学与生物技术;组织光学;光学特性;人肝组织;KTP/YAG 激光;病变;热凝固

中图分类号 R 318.51 **文献标识码** A

Pathological Changes and Thermal Coagulation of Human Liver Tissue Induced Changes in the Optical Properties of Liver Tissue at KTP/YAG Laser in vitro

WEI Hua-jiang¹, XING Da¹, WU Guo-yong²,
GU Huai-min¹, LU Jian-jun², HE Bo-hua³

¹ Institute of Laser Life Science, South China Normal University, Guangzhou, Guangdong 510631, China

² Department of Cardiac Surgery, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University,
Guangzhou, Guangdong 510080, China

³ Department of Surgery, Guangdong College of Pharmacy, Guangzhou, Guangdong 510224, China

Abstract Pathological changes and thermal coagulation of human liver tissue induced changes of the optical properties of liver tissue at 532 and 1064 nm wavelengths of laser in vitro. The measurements were performed using a double-integrating-sphere setup, and the optical parameters were assessed from these measurements using the inverse adding-doubling method (IAD). The results of measurement showed that the absorption coefficients of normal liver tissues at 532 and 1064 nm are significantly bigger than those of liver tumors at the same wavelength respectively. When liver tissues were coagulated by heat, the absorption coefficients of normal and tumorous liver tissues of thermal coagulation at 532 nm significantly increase, the absorption coefficient of normal liver tissues of thermal coagulation at 1064 nm significantly decreases, and the absorption coefficient of liver tumors of thermal coagulation at 1064 nm significantly increases. The scattering coefficients of normal liver tissue at 532 and 1064 nm are significantly smaller than those of liver tumors at the same wavelength. When liver tissues were coagulated by

收稿日期:2005-10-21;收到修改稿日期:2005-11-30

基金项目:国家 973 前期专项基金(2002CCC00400)、国家自然科学基金(60378043)和广东省自然科学基金(015012)资助项目。

作者简介:魏华江(1961—),男,广东人,华南师范大学激光生命科学研究所副教授,主要从事激光医学及组织光学研究。

E-mail: weihj@sclu.edu.cn

* 通信联系人。E-mail: xingda@sclu.edu.cn

heat, the scattering coefficients of normal and tumorous liver tissue of thermal coagulation significantly increase. The anisotropy factors of normal liver tissue at 532 and 1064 nm are obviously bigger than those of liver tumors at the same wavelength respectively. When liver tissues were coagulated by heat, the anisotropy factors of normal and tumorous liver tissue of thermal coagulation at 532 and 1064 nm obviously decrease.

Key words medical optics and biotechnology; tissue optics; optical properties; human liver tissues; KTP/YAG laser; pathological changes; thermal coagulation

1 引言

目前治疗肝癌的最佳手段是手术切除。但由于肝病背景和就诊延误,原发性肝癌和继发性肝癌手术切除率均为 15%~30%左右^[1]。近年来,由于肝癌的早期诊断、手术技巧以及手术期处理的进步,肝癌的术后生存率明显提高。但是从整个肝癌病人人群来说,总的 5 年生存率仍不足 5%^[2,3],肝癌的实际手术切除率仍小于 30%。由于肝癌病人对化疗和放疗均不敏感,对于失去手术机会者,肝癌的微创治疗对提高其生存率、改善生活质量起到极其重要的作用。而以高温为特点来杀灭肿瘤细胞的微波固化和激光治疗是目前应用较多和疗效较好的微创治疗方法。

光热作用是激光作用于生物组织时产生的主要效应。激光照射可使组织出现红斑、蛋白质变性、血液凝固、细胞水分蒸发和组织炭化等现象。对受激光照射的组织进行组织学检查发现核被拉扁,各层细胞被拉长以及镶型空化的出现。这说明在激光热作用过程中,还伴随有热或热致的组织结构的变化^[4]。生物组织是典型的光的混浊介质,同时存在光的吸收和散射。研究表明,热作用下生物组织的光学特性会产生明显的变化,尤其是生物组织对光的散射特性的改变更为显著^[5~7]。生物组织的热凝固是将热能传导到生物组织中,在热作用下的生物组织发生凝固。生物组织凝固的温度范围定义在 55~95 °C 温度条件下组织蛋白的不可逆热损伤。为了给激光热疗方案提供必要的理论依据,需要分析和定量研究光在自然的和热凝固的生物组织中的光传输规律,这与生物组织的光学特性参数密切相关^[8~11]。热凝固或病变的生物组织会产生变性等组织组分和结构的变化^[12~14],导致组织的光学特性也产生变化。这些作用规律的揭示,对于激光热疗等激光医学研究和临床应用以及促进激光医学的发展和医用激光设备的开发等都有重要的指导意义。本文重点分析和定量研究人肝组织的病变和热凝固导致肝组织对 KTP/YAG 激光的光学特性的改变。

2 实验

2.1 样品的制备

实验用手术切除的人新鲜离体肝肿瘤组织及其邻近的正常肝组织。样品取下即用生理氯化钠溶液保存并置超低温(-75 °C)冰箱速冻冷藏,全过程在 3 h 内。剥去样品外侧的脂肪组织,用生理氯化钠溶液冲洗干净样品表面的血液等。将肝肿瘤和正常肝组织样品都分为两部分,一部分直接用冰冻切片机将肝肿瘤和正常肝组织样品切为 17 mm×18 mm 的面积,样品的厚度为 (0.35±0.07) mm 和 (0.35±0.09) mm。另一部分组织样品分别放入试管密封后插入设置在 80 °C 的电热恒温水浴槽中加热 10 min。取出组织样品,用冰冻切片机切为 17 mm×18 mm 的面积,样品的厚度分别为 (0.35±0.08) mm 和 (0.35±0.07) mm。将样品分别平展于自行设计和加工的样品夹中^[15]的圆孔里固定,然后放置于双积分球光学系统的样品池测量。

2.2 实验装置和测量方法

KTP/YAG 激光治疗机(Laserscope, USA, model SL20/50)分别输出 532 nm 和 1064 nm 波长的激光,经光学衰减片衰减(激光输出功率保持在接近并不超过 15 mW 的范围内)后通过 2 mm 光阑,然后通过 25 倍扩束器准直和扩束。再通过机械式的光学斩波器(SRS, USA, model: SR540),斩波器的频率设置在 500 Hz。激光束再通过 6 mm 光阑后与光轴成 1.5° 入射到积分球的样品窗的样品(或标准板)上,光信号通过光电管(APP, Japan, model: 560)以及开关箱和锁相放大器(SRS, USA, model: SR831),然后到电脑进行数据处理。实验所使用的积分球为两个直径相同(50 mm),入射窗及样品窗直径均为 12 mm 的积分球探测器(中国科学院安徽光学精密机械研究所),利用反向倍增法(IAD)计算出自然和热凝固的人肝肿瘤和正常肝组织对 532 nm 的 KTP 激光和 1064 nm 的 Nd:YAG 激光的光学特性参数^[16,17]。

2.3 统计学处理方法

实验数据以均数和标准差($X \pm SD$)表示,利用

统计软件 SPSS10 作统计处理,采用 t 检验, $P < 0.05$ 为有显著性差异。

3 讨 论

肝组织的病变和热凝固导致其对 1064 nm 的 Nd:YAG 激光和 532 nm 的 KTP 倍频激光的光学特性都发生了明显的变化,而病变和热凝固的肝组织对两个不同波长的激光的光学特性也有明显的区别。

病变的生物组织会产生变性等组织组分和结构的变化,生物组织的热凝固过程则主要是由于生物组织中的蛋白质的热致变性引起的,而组织中的蛋白质的变性必然导致生物组织的光学特性的改变,由于不同生物组织在组分上的差异,又导致了不同生物组织在热凝固前后的组织光学特性具有不同的改变^[18~20]。

3.1 肝组织吸收特性的变化

从实验结果可见,自然的正常人肝组织对 532 nm 的 KTP 倍频激光的吸收系数为 $(0.907 \pm 0.018) \text{ mm}^{-1}$,而发生病变的肝肿瘤组织对同一波长的激光的吸收系数为 $(0.185 \pm 0.005) \text{ mm}^{-1}$,显著地减小了 80.2% ($P < 0.05$);正常人肝组织对 1064 nm 的 Nd:YAG 激光的吸收系数为 $(0.0207 \pm 0.0005) \text{ mm}^{-1}$,而发生病变的肝肿瘤组织的吸收系数为 $(0.0102 \pm 0.0002) \text{ mm}^{-1}$,显著地减小了 50.7% ($P < 0.05$)。热凝固的正常肝组织对 532 nm 激光的吸收系数为 $(1.12 \pm 0.023) \text{ mm}^{-1}$,显著地增大了 23.5% ($P < 0.05$),而热凝固的肝肿瘤组织对 532 nm 激光的吸收系数为 $(0.235 \pm 0.008) \text{ mm}^{-1}$,显著地增大了 27% ($P < 0.05$)。热凝固的正常肝组织对 1064 nm 的 Nd:YAG 激光的吸收系数为 $(0.0136 \pm 0.0003) \text{ mm}^{-1}$,减小了 34.3% ($P < 0.05$);而热凝固的肝肿瘤组织对 1064 nm 的 Nd:YAG 激光的吸收系数为 $(0.0172 \pm 0.0004) \text{ mm}^{-1}$,增大了 68.6% ($P < 0.05$)。研究表明,人肝组织发生病变后,其对这两个不同波长的激光的吸收都显著地减小。正常肝和肝肿瘤组织热凝固后,对 532 nm 激光的吸收系数都显著地增大,正常肝组织热凝固后,对 1064 nm 激光的吸收系数显著减小,而肝肿瘤组织热凝固后,对 1064 nm 激光的吸收系数却显著地增大。自然的和热凝固的正常肝组织对 532 nm 激光的吸收系数都

分别显著地较其对 1064 nm 激光的吸收系数要大 ($P < 0.05$),自然的和热凝固的肝肿瘤组织对 532 nm 激光的吸收系数也都分别显著地较其对 1064 nm 激光的吸收系数要大 ($P < 0.05$)。

3.2 肝组织散射特性的变化

自然的正常人肝组织对 532 nm 激光的散射系数为 $(8.39 \pm 0.16) \text{ mm}^{-1}$,而发生病变的肝肿瘤组织对同一波长的激光的散射系数为 $(22.5 \pm 0.46) \text{ mm}^{-1}$,显著地增大了 168.2% ($P < 0.05$)。正常人肝组织对 1064 nm 激光的散射系数为 $(3.65 \pm 0.07) \text{ mm}^{-1}$,而发生病变的肝肿瘤组织对同一波长的激光的散射系数为 $(8.97 \pm 0.18) \text{ mm}^{-1}$,显著地增大了 145.8% ($P < 0.05$)。热凝固的正常肝组织对 532 nm 激光的散射系数为 $(54.5 \pm 1.12) \text{ mm}^{-1}$,增大了 549.6% ($P < 0.05$)。而热凝固的肝肿瘤组织对 532 nm 激光的散射系数为 $(82.9 \pm 1.66) \text{ mm}^{-1}$,增大了 268.4% ($P < 0.05$)。热凝固的正常肝组织对 1064 nm 激光的散射系数为 $(30.7 \pm 0.64) \text{ mm}^{-1}$,显著地增大了 741.1% ($P < 0.05$),而热凝固的肝肿瘤组织对 1064 nm 激光的散射系数为 $(46.5 \pm 0.98) \text{ mm}^{-1}$,增大了 418.4% ($P < 0.05$)。研究表明,人肝组织发生病变后,其对这两个不同波长的激光的散射都发生显著的增大。正常肝和肝肿瘤组织热凝固后,其对 532 nm 激光和 1064 nm 激光的散射系数都显著地增大。自然的正常肝和热凝固的肝组织对 532 nm 激光的散射系数都分别显著地较其对 1064 nm 激光的散射系数要大 ($P < 0.05$),自然的和热凝固的肝肿瘤组织对 532 nm 激光的散射系数也都分别显著地较其对 1064 nm 激光的散射系数要大 ($P < 0.05$)。

3.3 肝组织各向异性因子的变化

自然的正常人肝组织对 532 nm 激光的各向异性因子为 0.877 ± 0.021 ,而发生病变的肝肿瘤组织对同一波长的激光的各向异性因子为 0.856 ± 0.017 ,明显地减小了。自然的正常肝组织对 1064 nm 激光的各向异性因子为 0.923 ± 0.027 ,而发生病变的肝肿瘤组织对同一波长的激光的各向异性因子为 0.912 ± 0.024 ,也明显地减小了。热凝固的正常肝组织对 532 nm 激光的各向异性因子为 0.829 ± 0.016 ,明显地减小了。而热凝固的肝肿瘤组织对 532 nm 激光的各向异性因子为 0.815 ± 0.016 ,也明显地减小了。热凝固的正常肝组织对 1064 nm 激光的各向异性因子为

0.905±0.023,明显地减小了。而热凝固的肝肿瘤组织对 1064 nm 激光的各向异性因子为 0.876±0.021,也明显地减小了。研究表明,人肝组织发生病变后,对这两个不同波长的激光的各向异性因子都发生明显的减小。正常肝和肝肿瘤组织热凝固后,对这两个不同波长的激光的各向异性因子也都明显地减小。自然的和热凝固的正常肝组织对 532 nm 激光的各向异性因子都分别明显地较其对 1064 nm 激光的各向异性因子要小,自然的和热凝固的肝肿瘤组织对 532 nm 激光的各向异性因子也都分别明显地较其对 1064 nm 激光的各向异性因子要小。

4 结 论

人肝组织发生病变后,对 532 nm 和 1064 nm 波长的激光的吸收都显著地减小,对这两个波长的激光的散射却发生显著增大,各向异性因子明显地减小。正常肝组织热凝固后,对 532 nm 的吸收系数显著地增大,对 1064 nm 的吸收系数则显著减小,对 532 nm 和 1064 nm 的吸收系数都显著地增大,正常肝和肝肿瘤组织热凝固后,对 532 nm 和 1064 nm 的散射系数都显著地增大,对这两个波长的激光的各向异性因子却都明显地减小。此结论为以高温为特点来杀灭肿瘤细胞的微波固化(microwave coagulation therapy, MCT)、经皮射频电凝固治疗、高强度聚焦超声热疗和激光的光热治疗肝肿瘤提供了有益的参考。

参 考 文 献

- 1 Shi Ming, Yao Li, Wang Fusheng *et al.*. Growth inhibition of human hepatocellular carcinoma xenograft in nude mice by combined treatment with human cytokine induced killer cells and chemotherapy [J]. *Chin. J. Oncol.*, 2004, **26**(8):465~468
施明,姚莉,王福生等. 人源细胞因子诱导的杀伤细胞联合化疗药物对裸鼠肝癌移植瘤的抑制作用[J]. *中华肿瘤杂志*, 2004, **26**(8):465~468
- 2 He Wen, Liang Xiaoning, Zhang Xiaorong *et al.*. Evaluation of ultrasound-guided microwave coagulation in combination with transarterial chemoembolization for large hepatic cancers [J]. *Chin. J. Min. Inv. Surg.*, 2005, **5**(1):31~33
何文,梁晓宁,张晓蓉等. 超声引导微波联合肝动脉化疗栓塞术治疗大肝癌的疗效评价[J]. *中国微创外科杂志*, 2005, **5**(1):31~33
- 3 Liu Yamin, Lü Liangshan, Fang Xiaohong *et al.*. Clinical study of transcatheter arterial chemoembolization with a single anticancer drug for elderly patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Chin. J. Geriatr.*, 2004, **23**(12):864~866
刘亚民,吕良山,房小红等. 老年人肝癌经导管动脉内单药化疗栓塞的临床研究[J]. *中华老年医学杂志*, 2004, **23**(12):864

~866

- 4 Li Zhongming, Luo Qingming. Physical analysis on tissues' heat and heat induced in jury for laser irradiation [J]. *Acta Laser Biology Sinica*, 2000, **9**(2):81~84
李忠明,骆清铭. 激光对生物组织热和热致机械损伤的物理分析[J]. *激光生物学报*, 2000, **9**(2):81~84
- 5 Inci F. Cilesiz, Ashley J. Welch. Light dosimetry: effects of dehydration and thermal damage on the optical properties of the human aorta [J]. *Appl. Opt.*, 1993, **32**(4):477~487
- 6 Shusen Xie, Hui Li, Buhong Li. Measurement of optical penetration depth and refractive index of human tissue [J]. *Chin. Opt. Lett.*, 2003, **1**(1):44~46
- 7 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, 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
- 8 Guillermo Marquez, Lihong V. Wang, Shao-Pow Lin *et al.*. Anisotropy in the absorption and scattering spectra of chicken breast tissue [J]. *Appl. Opt.*, 1998, **37**(4):798~804
- 9 Li Buhong, Xie Shusen, Lu Zukang. Spectral properties of new photosensitizers for photodynamic diagnosis and therapy [J]. *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 2002, **22**(6):902~904
李步洪,谢树森,陆祖康. 光动力学疗法新型光敏剂的光谱特性研究[J]. *光谱学与光谱分析*, 2002, **22**(6):902~904
- 10 Chen Rong, Xie Shusen, Chen Yanjiao *et al.*. Optical parameters of Chinese blood [J]. *J. Optoelectronics • Laser*, 2002, **13**(1):92~97
陈荣,谢树森,陈艳娇等. 中国人血液的组织光学参数[J]. *光电子·激光*, 2002, **13**(1):92~97
- 11 Lihong V. Wang, Steven L. Jacques. Source of error in calculation of optical diffuse reflectance from turbid media using diffusion theory [J]. *Comp. Meth. Prog. Biomed.*, 2000, **61**:163~170
- 12 Dan Zhu, Qingming Luo, Guangming Zhu *et al.*. Kinetic thermal response and damage in laser coagulation of tissue [J]. *Lasers Surg. Med.*, 2002, **31**:313~321
- 13 Wei-Chiang Lin, Clay Buttemere, Anita Mahadevan-Jansen. Effect of thermal damage on the in vitro optical and fluorescence characteristics of liver tissues [J]. *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.*, 2003, **9**(2):162~170
- 14 Hans Joachim Schwarzniaier, Thomas Goldbach, Ilya Yaroslavsky *et al.*. Optical changes of porcine brain tissue after thermal coagulation [C]. *SPIE*, 1995, **2391**:451~457
- 15 Huajiang Wei, Da Xing, Guoyong Wu *et al.*. Optical properties of human normal small intestine tissue determined by Kubelka-Munk method in vitro [J]. *World J. Gastroenterol.*, 2003, **9**:2068~2072
- 16 Huajiang Wei, Da Xing, Guoyong Wu *et al.*. Optical properties of native and coagulated human liver tissues at argon ion laser—an in vitro study using the double-integrating-sphere technique [C]. *SPIE*, 2004, **5630**:789~795
- 17 Huajiang Wei, Da Xing, Guoyong Wu *et al.*. Differences in optical properties between healthy and pathological human colon tissues using a Ti:sapphire laser; an in vitro study using the Monte Carlo inversion technique [J]. *J. Biomed. Opt.*, 2005, **10**(4):1~8
- 18 Zhu Dan, Luo Qingming, Zeng Shaoqun *et al.*. Changes in the optical properties of slowly heated human whole blood and albumen [J]. *Acta Optica Sinica*, 2002, **22**(3):369~373
朱, 骆清铭, 曾绍群等. 热作用下蛋白及全血光学特性变化的实验研究[J]. *光学学报*, 2002, **22**(3):369~373
- 19 Zhu Dan, Luo Qingming, Yu Jiangsheng *et al.*. Progress in laser induced interstitial thermotherapy research [J]. *Physics*,

- 2000, 29(4):228~231, 241
 朱 璐清, 余江胜等. 激光热疗中生物组织的光热描述及研究进展[J]. 物理, 2000, 29(4):228~231, 241
 20 Yang Kun, Liu Wei, Yang Jinguo. An experiment study for effects of thermal coagulation on the thermal properties of

- biological tissue [J]. *J. Engineering Thermophysics*, 2004, 25(2):314~316
 杨 昆, 刘 伟, 杨金国. 热凝固对生物组织热物性影响的实验研究[J]. 工程热物理学报, 2004, 25(2):314~316

欢迎成为《中国光学期刊网》企业会员

为进一步提高服务水平,中国光学期刊网从2006年起在信息服务上实行会员制度,凡光电子、激光、光通信等相关的企业均可申请成为中国光学期刊网的企业会员,中国光学期刊网将为企业会员提供优质超值的专业服务。

一、会员企业享受的服务包括:

- 1) 企业名称在中国光学期刊网首页的“会员企业”栏目中出现,并链接到企业自己的网址。
- 2) 会员企业可获赠光学类期刊一份,全年12册,请在《中国激光》、《光学学报》、《激光与光电子学进展》和 Chinese Optics Letters 中任选一种。
- 3) 可免费在本站“特别推荐”栏目发布文字信息(含广告)10条,每篇不过2000字。
- 4) 如在中国光学期刊网发布广告,可享受广告报价的80%优惠。
- 5) 优先或免费参加光学期刊网组织的各类学术和业务活动。
- 6) 可免费阅读本网站期刊全文300篇次。

二、会员义务:

1. 注册时向中国光学期刊网递交企业真实信息。
2. 每年交纳会员费2800元,会员资格从交费之日起计算,一年内有效。
3. 不得将中国光学期刊网提供给会员的信息转给第三方使用。
4. 尊重并保护本网及论文作者的知识产权。
5. 在本网发布信息必须遵守中华人民共和国相关法律法规。

三、成为企业会员的步骤:

- ① 注册成为中国光学期刊网的一般用户,也可以直接填写广告投放申请表,说明您的意向。
- ② 来信至 mail@opticsjournal.net 告知您已经注册成功。并请告知选择何种期刊及收刊地址、联系人。
- ③ 银行汇款2800元至下列帐户:
 开户行:工商银行上海嘉定支行营业部 户 名:中国科学院上海光学精密机械研究所
 帐 号:1001700809026400195
- ④ 联系人:郑继承; 电话:021-69918253; Email:expert@mail.siom.ac.cn

