

基于双点光学参数监测的生物组织激光热毁损评估

贾威威¹, 戴丽娟¹, 花国然¹, 钱志余²

¹南通大学机械工程学院, 江苏 南通 226019;

²南京航空航天大学生物医学工程系, 江苏 南京 210016

摘要 以波长为 720 nm 处的散射光强 I_{720} 为评估光学参数, 探讨了激光热毁损过程中用远中心处双点光学参数实时评估近中心处热毁损效果的可行性。首先, 对离体猪肝进行激光热毁损实验, 实时采集距离毁损中心 4, 8, 12 mm 处的 I_{720} , 当 8 mm 处的 I_{720} 上升至初值的 6 倍时停止加热, 共进行 20 组实验(A 组), 构建加热时间、8 mm 和 12 mm 处 I_{720} 上升倍数与 4 mm 处 I_{720} 上升倍数的数学模型; 然后, 分别以 4 mm 处 I_{720} 上升至初值的 3、4、5、6 倍为停止加热的条件, 重复上述热毁损实验和实时数据采集, 每种条件下各进行 10 组实验, 共 40 组(B 组); 最后, 对 B 组实验的样本进行切片分析, 建立 I_{720} 上升倍数与毁损效果的对应关系。实验表明, 利用加热时间、8 mm 和 12 mm 处 I_{720} 上升倍数估算 4 mm 处 I_{720} 上升倍数的准确率可达 90% 以上。可用远离加热中心的双点光学参数实时评估近中心处激光热毁损效果。

关键词 医用光学; 光谱分析; 激光生物学; 热毁损; 实时评估

中图分类号 O433.4

文献标识码 A

doi: 10.3788/CJL201845.0207027

Laser Thermal Damage Evaluation of Biological Tissues Based on Monitoring of Dual-Point Optical Parameters

Jia Weiwei¹, Dai Lijuan¹, Hua Guoran¹, Qian Zhiyu²

¹School of Mechanical Engineering, Nantong University, Nantong, Jiangsu 226019, China;

²Department of Biomedical Engineering, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, Nanjing, Jiangsu 210016, China

Abstract The scattering intensity at 720 nm (I_{720}) is chosen as the optical parameter of evaluation, and we use the dual point optical parameters far from the center to evaluate the thermal damage near the center during the process of laser thermal damage. Firstly, we test on the laser thermal damage of *in vitro* porcine livers to collect I_{720} in real time at points which are 4, 8, 12 mm far from the heating center, and laser heating is stopped when I_{720} at 8 mm rises to 6 times compared with its initial value (group A). We conduct twenty experiments to calculate rising multiple of I_{720} at 4 mm far from the center with the mathematical model using the parameters of heating time, rising multiples of I_{720} at 8 mm and 12 mm. Secondly, we repeat the above thermal damage experiments and real-time data acquisition when the condition of stopping heating is I_{720} at 4 mm rising to 3, 4, 5, 6 times (group B). Ten experiments are done for each condition, and forty experiments are established. Finally, the slice analysis on samples of group B are taken to establish the relationship between the rising multiples of I_{720} and the damage effect. The results show that the accuracy is above 90% when heating time and rising multiples of I_{720} at 8 mm and 12 mm are used to estimate rising multiple of I_{720} at 4 mm. It is feasible to evaluate the effect of laser thermal damage in real time at a point near the damage center by dual-point optical parameters far from the center.

Key words medical optics; spectral analysis; laser biology; thermal damage; real-time evaluation

OCIS codes 170.6510; 170.4580; 300.6430; 300.6340

收稿日期: 2017-08-15; 收到修改稿日期: 2017-09-25

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(61405098)

作者简介: 贾威威(1991—), 男, 硕士研究生, 主要从事生物组织光学方面的研究。E-mail: 277042606@qq.com

导师简介: 戴丽娟(1980—), 女, 博士, 副教授, 主要从事生物组织光学方面的研究。

E-mail: dai.lj@ntu.edu.cn(通信联系人)

1 引言

激光热毁损是一种可使局部生物组织受热发生凝固坏死的肿瘤热疗技术。与传统外科手术相比,激光热毁损属于微创方法,很少发生大量出血的现象,安全性高;与放疗、化疗相比,激光热毁损不会对人体产生毒副作用^[1-2]。目前,对激光热毁损的研究已经形成了比较完善的理论体系,并采用开放式磁共振和超声等方法对激光热毁损进行了实时温度监测,但实时的温度监控并不能精确地评估最终的毁损效果,这使得手术存在较大风险,治疗效果具有不确定性,从而成为制约该技术临床发展的瓶颈^[3-5]。

近年来,基于生物组织光学参数的实时监测被证实是一种能对热毁损效果进行实时评估的新方法^[6-8]。生物组织对光的衰减导致很难对深层生物组织进行光学参数的体外无损检测,故而通常将监测探头插入组织中来获取光学参数,以获得比较精确的测量结果。但是,用采用此方法对肿瘤组织的热毁损效果进行评估时,探头的插入可能会造成肿瘤细胞随探头发生转移,引发肿瘤细胞扩散^[9-11]。

在生物组织的激光热毁损过程中,组织散射特性的变化最为显著。组织内单点散射特性的变化可以反映该点组织受热毁损的情况,多点散射特性的变化可以反映组织中光传播和生物组织的导热特性。在大量实验的基础上总结其变化规律,可以实现对肿瘤组织外监测肿瘤组织的毁损情况。通过对比不同测量点采集的数据,可以实现肿瘤组织内某处(如肿瘤边界处)散射特性变化的连续估算,再通过散射特性与毁损程度的关联,可以实现对该处组织毁损效果的评估。

综合以上情况,本文在大量实验的基础上,提出了用远加热中心的双点光学参数实时估算近中心处的光学参数,并将光学参数与毁损程度进行关联的新方法。

2 材料与方法

2.1 实验仪器和材料

实验系统由激光系统、激光毁损针(内置1根直径为0.4 mm的光纤)、探针式测温计(直径为300 μm , WSY-4T型)、3套可见-近红外光谱采集系统和一台计算机组成(如图1所示)。其中:激光系统包括中心波长为808 nm的半导体激光器、散热器和激光驱动器(LDD50, LIMO公司);可见-近红外光谱采集系统包括Y型双光纤微创探头(内置2

根直径为0.1 mm的光纤,分别用于可见-近红外光输入和输出)、可见-近红外光谱仪(USB2000型, Ocean Optics公司)、卤素光源(HL-2000型, Ocean Optics公司)。为保证加热中心温度数据采集的准确性,激光毁损针与测温探针前端齐平,紧靠在一起插入组织中。计算机采集软件LabWindows按设定的时间间隔(1 s)同时采集所有光谱数据,直至组织受热中心恢复到初始温度时停止采集。

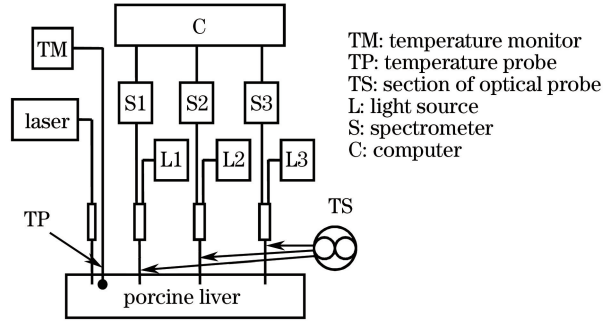


图1 系统结构图

Fig. 1 System configuration

2.2 实验方法

将新鲜的离体猪肝平放于立体定位支架的固定台上,将激光毁损针和测温针垂直插入至猪肝表面下15 mm,在距离毁损探头插入点4, 8, 12 mm处,分别将光谱采集探头垂直插入猪肝,并将其固定。打开激光器开关,预热15 min,激光输出功率选用5 W,中心温度超过100 $^{\circ}\text{C}$ 时暂停加热,低于50 $^{\circ}\text{C}$ 时开启加热。光学参数取720 nm处的散射光强 I_{720} ,将 I_{720} 当前值与加热初值的比值(即 I_{720} 上升倍数) R_t 作为评估因子^[12]。

实验分为A、B两组,A组实验是在8 mm处的 R_t 为6时停止加热,共进行20次实验,分析实验数据的平均值,获得预估经验公式;B组实验是在4 mm处的 R_t 分别为3、4、5、6时停止加热,每种幅值进行10次实验,共进行40次实验,采用验证经验公式预估4 mm处 R_t 的准确率。为保证测量结果的准确性,在每一次激光热毁损结束后,更换实验材料进行下一次实验。

B组实验结束后从每个样本上取出一个包含4 mm处光谱采集点的1 cm \times 1 cm的组织切片。沿着光谱采集针道插入一根针,针头对应光谱采集点,以方便在组织学检查中确认光谱采集点的位置。采用体积分数为10%的福尔马林固定样本,采用常规苏木精-伊红(HE)对样本进行染色,然后分析光谱采集点附近的组织,若有血或出现组织凝固则判

定为完全毁损,若出现大范围出血则判定为部分毁损,其余为无效毁损。

3 实验结果

图 2 描述了 A 组实验中 3 个光谱采集点采集的 R_I 随时间的变化,加热时间约 500 s, $R_I(x_M)$ 为 4 mm 处 R_I 的测量值。对每个数据点的 20 次测量值取平均,其相对误差在 5%~10%之间,表明测量结果具有较好的重复性。表 1 是距离毁损中心分别为 4, 8, 12 mm 处的 R_I 随激光加热时间变化的对比数据,采用 1stOpt 软件(七维高科有限公司)构建 8 mm 处 $R_I(x_1)$ 、12 mm 处 $R_I(x_2)$ 随加热时间(t)变化的数学模型,采用麦夸特法及通用全局优化算法进行数据拟合,兼顾模型的简洁性和数据相关性,得到 4 mm 处 $R_I(x_S)$ 的经验公式:

$$\begin{cases} R_I(x_S) = -0.0275 \times t - 0.372\Delta R^2 + \\ \quad 0.155t^{0.773} \Delta R^{0.267} \\ \Delta R = R_I(x_1) - R_I(x_2) \end{cases} \quad (1)$$

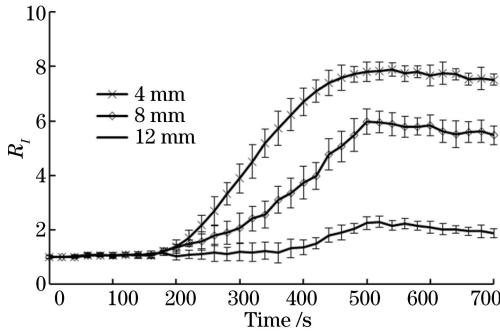


图 2 不同测量点 R_I 随时间变化曲线

Fig. 2 R_I versus time at different distances

表 1 距毁损中心 4, 8, 12 mm 处的 R_I

Table 1 R_I at 4 mm, 8 mm, and 12 mm far from the damage center

Heating time/s	$R_I(x_M)$	$R_I(x_1)$	$R_I(x_2)$
210	1.70	1.50	1.10
282	3.63	2.00	1.15
300	4.87	2.50	1.20
345	5.65	3.00	1.25
377	6.40	3.50	1.33
408	7.10	4.00	1.50
423	7.25	4.50	1.62
447	7.58	5.00	1.90
472	7.73	5.50	2.10
495	7.82	6.00	2.35

图 3 所示是以 4 mm 处 R_I 上升至 6 为停止加热条件的 10 组实验中,测量值 $R_I(x_M)$ 与估算值 $R_I(x_S)$ 各自的平均值和标准差。取相对误差值 $\Delta =$

$[R_I(x_S) - R_I(x_M)] / R_I(x_M)$, 当 $|\Delta| \leq 10\%$ 时,认为估算值是准确的,对比的结果表明估算值的准确率可达 90% 以上。B 组其他实验的数据情况与此类似,不再一一罗列。

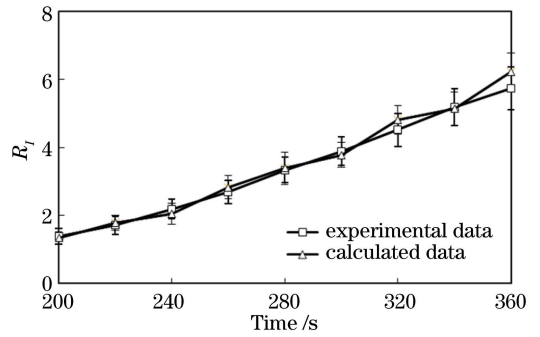


图 3 在 4 mm 处 R_I 测量值与计算值的对比

Fig. 3 Comparison of experimental data and calculated data of R_I at distance of 4 mm

图 4 所示是具有代表性的 3 种病理切片结果。图 4(a) 的病理切片对应 4 mm 处 R_I 为 5 或 6 时的组织,分析显示有血凝固,属于完全毁损;图 4(b) 的病理切片对应 4 mm 处 R_I 为 4 时的组织,分析显示有大范围出血,属于部分毁损;图 4(c) 的病理切片对应 R_I 为 3 时的组织,分析显示只有轻微出血,属于无效毁损。

4 讨 论

在制定手术计划时,可以根据已经确定的肿瘤大小、激光功率,利用治疗时在肿瘤组织附近不同位置处测定的 R_I ,确定治疗时毁损区域的实时光学参数,从而预估毁损区域的组织毁损程度。为了保证肿瘤完全毁损,预期整个毁损区域或肿瘤组织边界处的光学参数增幅需大于或等于理论上完全毁损时的光学参数增幅,以保证毁损区域能够完全覆盖肿瘤体。

本研究存在一定的局限性:首先,由于实验均在离体猪肝组织中完成,实验结果与活体实验存在一定差别,因此离体实验得到的经验公式无法直接应用于活体组织;其次,在激光毁损过程中,不同的波长、功率和光纤直径都会导致测得的组织中的散射光强的变化规律存在差异;最后,本实验采集数据的位置是在距离毁损中心 4, 8, 12 mm 处,上述经验公式仅表示在该特定位置处的对应关系,因此,本实验构建的经验公式只适用于特定的毁损环境。如何准确得到活体肝组织在激光热毁损过程中散射光谱 R_I 随时间的变化规律,还需要进一步探索和研究。

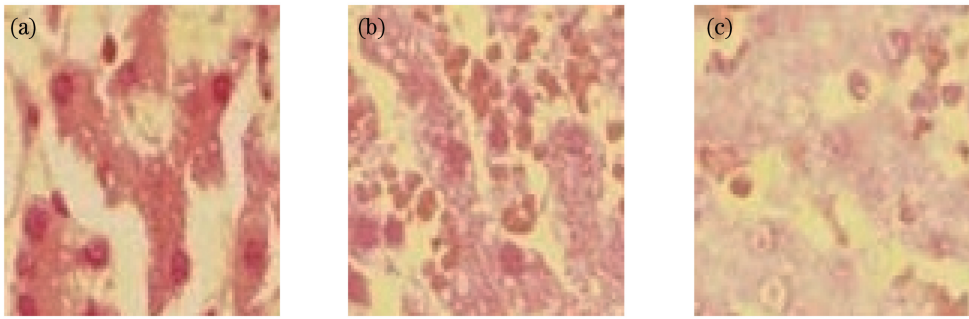


图 4 三种典型的病理切片。(a)血凝固;(b)大范围出血;(c)轻微出血

Fig. 4 Three typical pathological sections. (a) Blood coagulation; (b) extensive bleeding; (c) slight bleeding

5 结 论

猪肝离体组织激光热毁损实验具有良好的重复性,组织受损特征明显。组织光学参数的变化幅度不同,对应的毁损程度也不同。当光学参数实时测量值与初始值的比值上升到一定数值以后,组织细胞即发生不可逆的热毁损。因此,通过光学参数实时监测组织的毁损程度是可行的。

对离体猪肝激光毁损过程进行了实时监测,采集了不同位置处的散射光强,分析了波长为 720 nm 的散射光强上升倍数 R_I 的变化规律,并对不同数据点的 R_I 建立经验公式,最后通过多次实验验证了拟合数据的准确性。通过切片分析初步确定了组织热毁损的程度与 R_I 的关系,实现了基于双点光学参数监测的生物组织激光热毁损效果评估,为生物组织激光热毁损效果的实时监测和评估提供了新思路。

参 考 文 献

[1] Qian Z Y, Li W T. Functional near-infrared spectroscopy (fNIRs) clinical applications review[J]. Life Science Instruments, 2013, 11(3): 45-52.
钱志余, 李韪韬. 功能近红外光谱技术(fNIRs)临床应用综述[J]. 生命科学仪器, 2013, 11(3): 45-52.

[2] Wei H J, Xing D, He B H, *et al.* Canceration and thermal coagulation of human liver induced changes in the absorption and scattering properties of liver-tissue at near infrared *in vitro* [J]. Spectroscopy and Spectral Analysis, 2007, 27(5): 868-872.
魏华江, 邢达, 何博华, 等. 近红外光谱范围人肝癌变和热凝固导致组织吸收和散射特性的变化[J]. 光谱学与光谱分析, 2007, 27(5): 868-872.

[3] Yeniaras E, Fuentes D T, Fahrenholtz S J, *et al.* Design and initial evaluation of a treatment planning software system for MRI-guided laser ablation in the brain[J]. International Journal of Computer Assisted

Radiology and Surgery, 2014, 9(4): 659-667.

[4] Streitparth F, Knobloch G, Balmert D, *et al.* Laser-induced thermotherapy (LITT)—evaluation of a miniaturised applicator and implementation in a 1.0-T high-field open MRI applying a porcine liver model [J]. European Radiology, 2010, 20(11): 2671-2678.

[5] Dou J P, Yu J, Cheng Z G, *et al.* Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for hepatocellular carcinoma in the caudate lobe [J]. Ultrasound in Medicine & Biology, 2016, 42(8): 1825-1833.

[6] Zhang Y R, Fang L Y, Yu C, *et al.* Laser-induced interstitial thermotherapy via a single-needle delivery system: Optimal conditions of ablation, pathological and ultrasonic changes [J]. Journal of Huazhong University of Science and Technology, 2015, 35(4): 579-584.

[7] Qian A P, Hua G R, Qian Z Y, *et al.* Therapy effect assessment by functional near infrared spectroscopy during laser induced interstitial thermotherapy [J]. Chinese Journal of Lasers, 2011, 38(1): 0104003.
钱爱平, 花国然, 钱志余, 等. 激光间质热疗的功能近红外疗效评估[J]. 中国激光, 2011, 38(1): 0104003.

[8] Xu Y, Qian Z Y, Zhao J Z. Therapy effecting assessment by functional near infrared spectroscopy during microwave thermotherapy [J]. Journal of Biomedical Engineering Research, 2013, 32(2): 84-87.
徐雅, 钱志余, 赵金哲. 功能近红外光谱微波热疗疗效评估因子的研究[J]. 生物医学工程研究, 2013, 32(2): 84-87.

[9] Dai L J, Hua G R, Qian Z Y, *et al.* Research of temperature and thermal damage zone of liver tissue during laser induced interstitial thermotherapy [J]. Laser & Infrared, 2010, 40(8): 830-833.
戴丽娟, 花国然, 钱志余, 等. 肝组织激光间质热疗温度与热损伤区域研究[J]. 激光与红外, 2010, 40(8): 830-833.

- [10] Jiang S C, Zhang X X. Energy distribution analysis of laser transport in biological tissue for laser-induced interstitial thermotherapy [J]. Chinese Journal of 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.
- [11] Snoeren N, Hui skens J, Rijken A M, *et al.* Viable tumor tissue adherent to needle applicators after local ablation: A risk factor for local tumor progression [J]. Annals of Surgical Oncology, 2011, 18(13): 3702-3710.
- [12] Dai L J, Hua G R, Qian A P, *et al.* Investigation on local optical parameters of liver tumors in laser-induced thermotherapy [J]. Applied Mechanics and Materials, 2012, 121/126: 3998-4002.