

光动力治疗中热效应的理论分析与计算*

李 忠 明^{1,2} 张 镇 西¹

(1 西安交通大学生物医学信息工程教育部重点实验室, 生命科学与技术学院生物医学工程研究所, 西安 710049)

(2 咸宁学院信息工程学院, 湖北咸宁 437005)

摘 要 基于 Pennes 传热方程, 从理论上分析了光动力治疗中激光作用所引起的组织温升的变化。结果表明, 激光照射在生物组织内形成热源, 该热源在一维生物组织空间引起组织的温升一般随时间呈指数形式增大, 随激光照射处的距离呈指数减少。激光照射生物组织产生热效应, 存在一个最小阈值光剂量, 仅当照射的激光剂量大于阈值光剂量时, 才能产生热效应。阈值光剂量大小由生物组织的光学参量和热物性参量决定, 并随激光照射处的距离呈指数增加。

关键词 光动力疗法; 光剂量; 光热效应; 理论分析

中图分类号 R318.51

文献标识码

A

0 引言

光动力学疗法在现代肿瘤治疗中已成为最主要的方法之一, 其基本思想就是用激光照射共振激发注入并滞留在肿瘤组织中的光敏药物, 使其发生光致敏化反应而产生高度细胞毒性的反应物, 并使细胞结构发生不可逆的氧化作用, 从而导致肿瘤细胞的死亡^[1~5]。光动力治疗效果与光敏药物种类和浓度, 激发光波长和剂量, 组织氧浓度等密切相关。就激光而言, 为保证光动力治疗深度, 激发光波长一般应位于“治疗窗口”内^[6], 而这一波段的激光在组织中也能产生热效应。利用激光照射所产生的热可杀伤肿瘤细胞, 所以在光动力治疗中可利用光热和光化学共同效应来达到治疗的目的^[7~10]。如果激光的照射剂量不足会造成肿瘤治疗不彻底而复发, 加大入光的能量密度可以提高肿瘤组织的温度, 将显著提高治疗效果; 但如果光能量密度过大, 会引起正常组织的损伤。过量光照射所引起的皮下脂肪的“烧伤”和组织凝结会影响激光向肿瘤组织中的散播, 使肿瘤中的光敏药物得不到必要的光激发而失去应有的疗效^[1]。因此, 在光动力治疗中, 既要提高治疗效果, 又不损伤正常组织, 就得合理地选择激光的光剂量。由于光在组织间的“穿透深度”及光能在组织内实际分布状况, 目前还不能做到实时有效地监测, 这就难于科学地判断光照射剂量。但如果能从理论上分析计算激光照射所引起的组织温度变化和光剂量的关系, 无疑是临床应用中极其有用的重要依据。事实上, 常常采用分析计算的方法来进行预测激光作用过程中生物组织内的光能分布规律和组织温度

变化规律^[1,11,12]。本文从光热作用效应出发, 分析计算激光照射所引起的组织温度分布, 进而讨论光热效应与光剂量之间的关系。

1 光热源的形成与组织温升的理论计算

人体组织是一种混浊介质, 对入射的光同时具有吸收和散射作用。但只有被生物组织吸收的光才能产生生物效应, 因此, 在研究光与组织作用效应时人们常常主要考虑组织对激光的吸收作用。从微观上讲, 激光照射生物组织时, 对于生物分子 A, 它吸收带有能量 $h\nu$ 的光子而受激处于受激态 A^* , 然后, 它与周围环境中的介质 M 发生非弹性碰撞而导致它本身失活, 同时能量也发生改变。即: 吸收: $A + h\nu \rightarrow A^*$, 失活: $A^* + M(E_{kin}) \rightarrow A + M(E_{kin} + \Delta E_{kin})$ ^[1]。也就是说, 当一定能量密度的激光作用于生物组织局部时, 受照射的生物分子吸收光能量, 使其振动加剧, 将光能转化成热能。该热能先储存在直接受照射的部分组织中, 然后逐渐传递给周围组织, 或者以热辐射的形式辐射出去。其宏观表现即为受光作用的生物组织温度升高。

要计算受照生物组织的温度变化, 涉及到生物传热问题。目前, 研究生物传热问题主要是有没有考虑血液灌注影响的普通导热方程、考虑了血液灌注的影响但没有考虑局部组织血管结构的 Pennes 传热方程和基于组织解剖结构的 W-J 方程三个基本模型^[13,14]。本文采用 Pennes 传热方程来讨论光照射所引起的组织温度变化情况。

由于生物组织的温升源于生物分子对激光的吸收, 和组织的吸收系数有关, 组织内光能的空间分布又依赖于组织的光学特性参量、激光的入射方向和光束半径等。根据 Lambert-Beers 定律, 光强在组织中沿其入射方向中心轴向注入深度 x 呈指数衰

*国家自然科学基金(60178034)、湖北省教育厅自然科学基金(2001B45C01)资助

Tel: 029-82674958 Email: Lzhming8521@sohu.com

收稿日期: 2004-10-11

减,可近似表示为^[15]

$$\phi(r, z, t) = (1-R)\phi_0 \exp(-0.5 \frac{r^2}{w^2}) \cdot \exp(-\mu_t z) \quad (1)$$

式中, ϕ_0 为入射激光功率密度, μ_a 为组织的吸收系数, μ_s 散射系数, $\mu_t = \mu_a + \mu_s$ 为组织衰减系数, R 为组织镜面反射率, w 为光束半径. 设被衰减的能量完全被组织吸收, 并全部转化成热而形成热源, 则此热源大小可表示为^[15]

$$Q_t = \mu_a(1-R)\phi_0 \exp(-0.5 \frac{r^2}{w^2}) \exp(-\mu_t z) \quad (2)$$

若不考虑对流热损失, 应用 Pennes 方程, 激光照射对组织温度的影响可表示为

$$\rho C \frac{\partial T}{\partial t} = K \nabla^2 T + W_b C_b (T_b - T) + Q_m + \mu_a(1-R)\phi_0 \exp(-0.5 \frac{r^2}{w^2}) \exp(-\mu_t z) \quad (3)$$

式中, ρ 和 K 分别为生物组织的有效密度和导热系数, T 和 T_b 分别为组织和血液的温度, C 和 C_b 分别为组织和血液比热, W_b 为组织的血液灌注率, Q_m 为组织代谢热产率, t 为激光照射时间.

假设无激光作用时组织体保持恒定的温度 T_s , 则激光照射组织后, 在组织中所产生的温升为 $\Delta T = T - T_s$, 若令 $Q'_m = W_b C_b (T_b - T_s) + Q_m$, 则式(3)可整理成

$$\rho C \frac{\partial T}{\partial t} = K \nabla^2 T - W_b C_b \Delta T + Q'_m + \mu_a(1-R)\phi_0 \exp(-0.5 \frac{r^2}{w^2}) \exp(-\mu_t z) \quad (4)$$

激光照射生物组织到组织内热沉积形成热源要经历一段时间, 该时间可以表示为^[16]: $t_0 = \frac{\rho C}{K \mu_a^2}$. 由于光动力治疗中所用的功率密度一般都不大, 而生物组织的热导率 K 值也很小, 所以在热源形成过程中, 在组织内形成的温度梯度较小, 即温度梯度沿距离 z 的变化率也很小. 所以, 在热源形成过程中, 可以忽略温度梯度变化对温升的影响. 在温度变化较小时, 为简便把生物组织的热物性参量视为常量(实际上是随温度而变化的), 则在一维的情况下, 式(4)可简化为样

$$\rho C \frac{\partial \Delta T}{\partial t} = -W_b C_b \Delta T + Q'_m + \mu_a(1-R)\phi_0 \cdot \exp(-\mu_t z) \quad (5)$$

当 $t \leq 0$ 时, 即激光作用之前, 组织温升 $\Delta T = 0$, 据此求解式(5), 得

$$\Delta T = (\frac{Q'_m}{W_b C_b} + \frac{\mu_a(1-R)\phi_0}{W_b C_b} e^{-\mu_t z}) (1 - e^{-\frac{W_b C_b}{\rho C} t}), \quad (t \leq t_0) \quad (6)$$

当 $t = t_0$ 时, 则 $T_0 = (\frac{Q'_m}{W_b C_b} + \frac{\mu_a(1-R)\phi_0}{W_b C_b} e^{-\mu_t z}) (1 - e^{-\frac{W_b C_b}{\rho C} t_0})$, 当激光照射时间 $t > t_0$ 时, 组织的热传导不能忽略, 在一维的情况下, 组织温升应用下式表示

$$\rho C \frac{\partial \Delta T}{\partial t} = K \frac{\partial^2 \Delta T}{\partial z^2} - W_b C_b \Delta T + Q'_m + \mu_a(1-R)\phi_0 \exp(-\mu_t z) \quad (7)$$

初始条件为

$$\Delta T = T_0, t = t_0 \quad (8)$$

由式(6)可知, 激光照射引起组织的温升随时间呈指数增加, 数值模拟和实验也表明^[13,17], 激光照射引起组织内的温升随时间呈近似的指数关系, 当到达一定温度后保持基本不变, 但之后随着水分子蒸发完, 温度又会急剧升高. 对于低功率激光, 温升一般不会超过 100°C , 也就是说不可能出现蒸发现象, 只可能出现呈指数变化的温升, 直至达到某一平均温度. 为解方程式(7), 不妨假设温升和式(6)具有相同的形式

$$\Delta T = \varphi(z) (1 - \exp(-\frac{W_b C_b}{\rho C} t))$$

$$\frac{\partial \Delta T}{\partial t} = \frac{W_b C_b \exp(-\frac{W_b C_b}{\rho C} t)}{\rho C (1 - \exp(-\frac{W_b C_b}{\rho C} t))} \Delta T$$

将以上两式代入式(7), 整理得

$$\frac{\partial^2 \Delta T}{\partial z^2} - \frac{W_b C_b}{K (1 - \exp(-\frac{W_b C_b}{\rho C} t))} \Delta T = -\frac{Q'_m}{K} - \frac{\mu_a(1-R)\phi_0}{K} \exp(-\mu_t z) \quad (9)$$

利用初始条件, 求解式(9)得

$$\Delta T = \{ T_0 + \frac{\mu_a(1-R)\phi_0}{K \mu_t^2 - \frac{W_b C_b}{\rho C}} - \frac{Q'_m}{W_b C_b} \} \exp(-\sqrt{K [1 - \exp(-\frac{W_b C_b}{\rho C} t)]} z) + \frac{Q'_m}{W_b C_b} - \frac{\mu_a(1-R)\phi_0}{K \mu_t^2 - \frac{W_b C_b}{\rho C}} \exp(-\mu_t z), \quad (t > t_0) \quad (10)$$

式(10)表明激光作用组织,在 $t > t_0$ 后所引起的组织温度变化在组织内的分布情况.

2 参量选择与数值模拟计算

为检验理论分析的结果,以 He-Ne 激光照射皮肤组织为例进行模拟计算. 具体参量为:吸收、散射系数来自人体皮肤^[18]: $\mu_a = 1.8 \text{ cm}^{-1}$ 、 $\mu_s = 244 \text{ cm}^{-1}$;皮肤的反射率与波长有关,在可见光区因组织的吸收小而散射大,后向散射导致反射率较高,此处取 $R = 0.34$;皮肤组织代谢产热、组织体和血液温度取: $Q_m = 420 \text{ W/m}^3$ 、 $T_s = 36^\circ\text{C}$ 、 $T_b = 37^\circ\text{C}$ ^[14];皮肤和血液的密度、比热、热导率根据文献^[1,19]: $\rho = 1.3 - 0.3 \text{ W[g/cm}^3]$ 、 $C = 1.55 + 2.8 \text{ W}/\rho[\text{J}/(\text{g} \cdot \text{K})]$ 和 $K = 0.06 + 0.57 \text{ W}/\rho[\text{W}/(\text{m} \cdot \text{K})]$ 计算得到,其中 W 为对应组织的含水量,对皮肤取 $W = 70\%$,对于血液取 $W = 85\%$. 皮肤组织的血液灌注率取 $W_b = 3 \text{ kg}/(\text{m}^3 \cdot \text{s})$ ^[20]. 计算可得组织温升与照射时间、功率的关系如图 1.

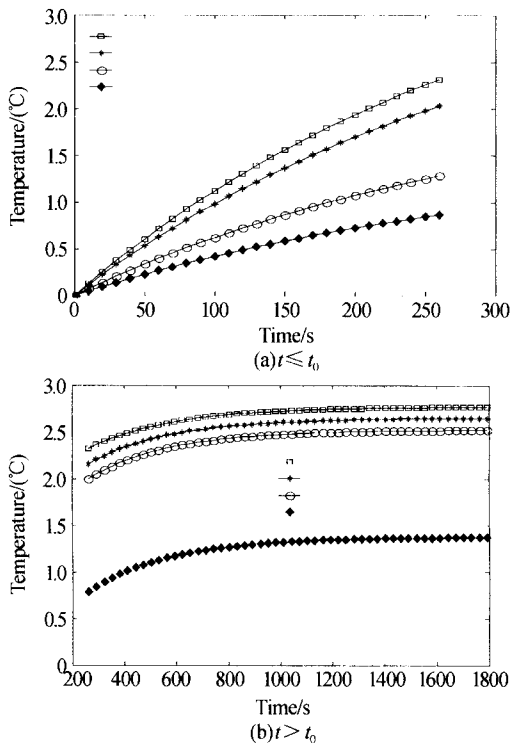


图 1 相同功率激光照射时组织内不同位置的温升与照射时间的关系
Fig. 1 The relationships between temperature rise and radiation time in the same radiation power

由图 1 可见,当照射激光的功率密度一定,组织的温升随时间按指数规律增加时,激光照射处组织温升大,随着离照射点距离的增加组织温升小,当达到某一深度后温升就无明显的变化而趋于零. 计算还表明,在相同的照射时间下,激光功率密度越大,组织的温升越高,要达到相同的组织温升,离照射处

越远所需要的激光功率密度越高,在相同激光功率照射下,组织温升随远离照射点距离的增加而减少,在体核处组织温升为零.

实验研究表明^[1],生物细胞只能在适宜的温度下生存,当温度上升即使不太高,只要持续时间稍长,酶也将失去活性,导致蛋白质变性,从而使细胞或组织受损伤甚至死亡;如果温度上升较高,即使时间不长,也将大大降低一些酶的活性,待温度恢复正常时,其原有的活性也只能得到部分的恢复. 人体具有体温自我调节功能,在正常情况下使体温维持在一个相对稳定的水平,从而保证了细胞和组织正常生理活动,但当外热源的作用使组织温度变化超出了人体自我调节能力范围,就会出现组织细胞的损伤等情况. 当温度升到 41°C 以后,对癌细胞具有选择性的杀伤作用,但当温度达到或超过 51°C 时,也会使正常细胞受到伤害,以至死亡. 因此,在光动力治疗过程中,激发光源照射时对组织所产生的温升应控制在适当的范围内,一般不超过 45°C . 根据实验和临床的报道,组织的温度在 $41^\circ\text{C} \sim 43^\circ\text{C}$ 范围内,可产生较好的治疗效果. 因此,为保证安全而有效的治疗作用,激光照射使组织的温度应不超过 43°C ,即激光照射使组织的温升不超过 6°C . 以此为标准,即可找出所选择的照射激光功率密度与照射时间的关系,如图 2.

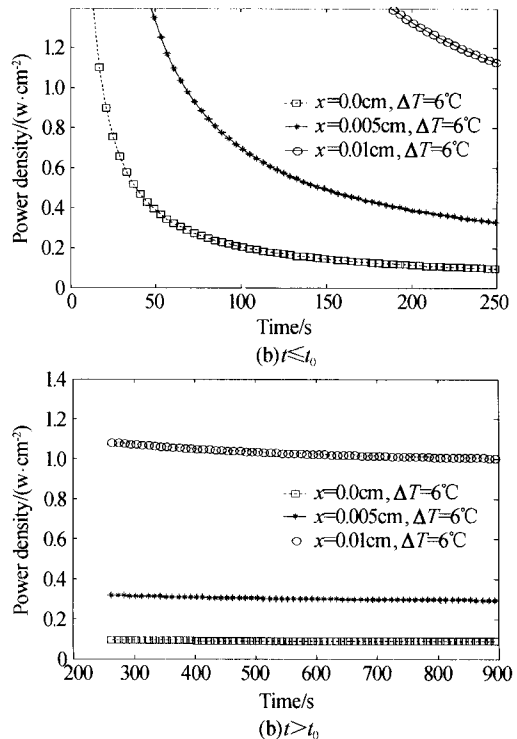


图 2 相同温升下不同位置处激光功率与照射时间的关系
Fig. 2 The relationship between power and radiation time in the same temperature rise

由图 2 可见,要使组织中某一位置的温升达到

6℃,大功率密度激光照射所用时间短,而小功率密度激光照射所需时间长,激光功率密度随照射时间呈指数关系减小.在一定功率密度激光照射下,随着照射时间的延长,光作用所产生的热在组织中的传播深度增大,当到达某一深度时,照射时间的长短对热传播深度影响很小或不再影响.这说明了生物组织是热的不良导体,光产生的热只能局限于较小的组织体内.根据图2,对于不同深度的肿瘤,可选择相应功率密度的激光和曝光时间来照射,把光动力作用和热作用结合起来,既能提高对肿瘤组织细胞的杀伤效果,同时又不损伤正常组织细胞.

生物组织中光、热及温度场分布的定量计算是在生物组织光学参量和热物性参量确定的情况下进行的,我们在理论分析计算时认为生物组织的光学参量和热物性参量是各向同性、不随温度变化的量,并只考虑了一维的热传导情况,而实际空间是三维的,会引起周围空间的散热现象,且随着温度升高,生物组织的光学和热物性参量也会发生变化,因此,计算结果只能近似地反映出激光照射引起组织内温度场分布情况.尽管如此,它对实际应用还是有指导意义.

3 结论

在光动力治疗中,光敏剂的光化作用所产生的活性物质是杀伤肿瘤组织细胞的主要因素,激光照射生物组织也会产生热作用效应,其宏观表现就是受照射的组织温度升高.激光热效应的产生存在一个最小的阈值光剂量,只有当照射生物组织的激光剂量大于该阈值时,才能引起组织的温升,且组织的温升与作用时间和激光照射距离呈非线性变化.在一维生物组织空间内,激光照射引起组织的温升一般随时间呈指数形式增大,随激光照射处的距离呈指数减少.产生光热效应的阈值光剂量由生物组织的光学特性参量和热物性参量决定,其大小随组织的深度 x 呈指数关系增加.可适当地选择激光功率密度和照射时间,使其组织的温度控制在 41~43℃ 内,就能利用热作用杀伤肿瘤组织细胞,从而将光动力作用和光热作用结合起来,提高治疗效果.

参考文献

- Niemz M H. Laser-tissue interactions: fundamentals and applications. Heidelberg: Springer-Verlag, 2004. 47~87
- Dougherty T J, Gomer C J, Barbara W, et al. Photodynamic therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 1998, **90**(12): 889~905
- Sharman W M, Allen C M, van Lier J E. Photodynamic therapeutics: basic principles and clinical applications. *DDT*, 1999, **4**(11): 507~517
- Hopper C. Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer. *The LANCET Oncology*, 2000, **1**: 212~219
- Macdonald I J, Dougherty T J. Basic principles of photodynamic therapy. *J Porphyrins Phthalocyanines*, 2001, **5**(2): 105~129
- Sibata C H, Colussi V C, Oleinick N L, et al. Photodynamic therapy: a new concept in medical treatment. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2000, **33**(8): 869~880
- Hennder B W, Waldow S M, Potter W R, et al. Interaction of photodynamic therapy and hyperthermia: tumor response and cell survival studies after treatment of mice in vivo. *Cancer Res*, 1985, **45**(12): 6071~6077
- Mang T S. Combination of hyperthermia induced by the Nd: YAG laser as an adjuvant to photodynamic therapy. *Lasers Surg Med*, 1990, **10**(2): 173~178
- Chen Q, Chen H, Shapiro H, et al. Sequencing of combined hyperthermia and photodynamic therapy. *Radiation Res*, 1996, **146**(3): 293~297
- Echler J, Liebetrueth J, London R A, et al. Temperature distribution for combined laser hyperthermia-photodynamic therapy in the esophagus. *Medical Engineering & Physics*, 2000, **22**(4): 307~312
- Manns P J, Milne, Salas Jr N, et al. Mathematical analysis of the temperature field during ex vivo and in vivo experimental laser interstitial thermotherapy (LITT) in breast tissue models. *SPIE*, 1999, **3590**: 448~454
- Jode M L. Monte carlo simulations of light distributions in an embedded tumour model: studies of selectivity in photodynamic therapy. *Lasers Med Sci*, 2000, **15**(1): 49~56
- Li Xiaoxia, Fan Shifu, Zhao Youquan, et al. A numerical simulation of photothermal response in laser medicine. *Chinese Optics Letters*, 2004, **2**(3): 157~159
- 刘静, 王存诚. 生物传热学. 北京: 科学出版社, 1997. 232, 340
- Liu J, Wang C C. Bioheat Transfer. Beijing: Science Press, 1997. 232, 340
- Welch A L. The thermal response of laser irradiated tissue. *IEEE Journal of Quantum Electronics*, 1984, **QE-20**(12): 1471~1481
- 李志明, 刘晓花. 激光热疗的光生物学基础与治疗参量的选择. *激光杂志*, 2002, **23**(3): 67~69
- Li Z M, Liu X H. *Laser Journal*, 2002, **23**(3): 67~69
- 李小霞. 激光照射下组织热效应的数值分析与实验研究[博士学位论文]. 天津大学, 2004
- Li X X. Numerical analysis and experimental research on laser induced thermal effect in bio-tissues. Tianjin University, 2004

- 18 Cheong W F, Prah S A, Welch A J. A review of the optical properties of biological tissue. *IEEE Journal of Quantum Electronics*, 1990, **26**(12): 2166~2185
- 19 Jacques S L, Prah S A. Modeling optical and thermal distribution in tissue during laser irradiation. *Lasers Surg Med*, 1987, **6**(6): 494~503
- 20 Svaasand L O, Boerslid T, Oeveraasen M. Thermal and optical properties of living tissue; Application to laser-induced hyperthermia. *Lasers Surg Med*, 1985, **5**(6): 589~602

Theoretic Analysis and calculation on Optical-thermal Effect in PDT

Li Zhongming^{1,2}, Zhang Zhenxi¹

¹ The Key Laboratory of Biomedical Information Engineering of Ministry of Education and Institute of Biomedical Engineering, School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049

² School of Information Engineering, Xianning University, Xianning Hubei 437005

Received date: 2004-10-11

Abstract Temperature distribution in the bio-tissue during PDT is theoretical analyzed based on the Pennes' bio-heat transfer equations. The study indicated that Laser heat source can be formed in bio-tissue during laser irradiation which result in temperature rising in one-dimensional space. The temperature in biological tissue increases in exponent with time and decreases in exponent with the distance from laser irradiation area. There is minimal light dosage threshold during the optical-thermal interaction between laser and biological tissue. When light dosage below the critical threshold, laser irradiating will not produce thermal effect. The threshold, which depends on optical parameter and heat parameter of bio-tissue, increases in exponent with the distance from laser irradiating area.

Keywords Photodynamic therapy; Light dosage; Optical-thermal interaction effect; Theoretic analysis



Li Zhongming male, professor of Xiannaing College, was born in Nov. ,1964. Now he is pursuing the Ph. D. degree in The Key Laboratory of Biomedical Information Engineering of Ministry of Education and Institute of Biomedical Engineering, School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University. His current research interests include biomedical photonics and electronic application. He took charge of four scientific research projects and participated in five at provincial level. More than 50 papers have been published, and eight of them have been abstracted by "EI".