◇ 研究报告 ◇

# 微泡对高强度聚焦超声焦域影响的研究\*

# 王 鹏 赵梦娟 吴世敬 常诗卉 菅喜岐†

(天津医科大学生物医学工程与技术学院 天津 300070)

摘要 微泡对高强度聚焦超声(HIFU)治疗具有增效作用,而HIFU治疗中不同声学条件下微泡对HIFU治疗 焦域的影响尚不清楚。本文基于声传播方程、Yang-Church气泡运动方程、生物热传导方程、时域有限差分法 (FDTD)、龙格-库塔(RK)法数值仿真研究输入功率、激励频率和气泡初始半径对HIFU在含气泡体模中形成 焦域的影响,并利用含SonoVue造影剂的仿组织体模研究进行实验验证。结果表明,增大输入功率、气泡初始 半径和升高激励频率均可增大焦域,随着输入功率的增大,焦域形状可能发生变化,而随着激励频率升高和气 泡初始半径的增大,焦域会向远离换能器的方向移动。

关键词 高强度聚焦超声,微泡,空化,仿组织体模,数值仿真

中图分类号: R318.5 文献标识码: A 文章编号: 1000-310X(2017)04-0329-08 DOI: 10.11684/j.issn.1000-310X.2017.04.008

## The effect of microbubbles on high intensity focused ultrasound focal region

WANG Peng ZHAO Mengjuan WU Shijing CHANG Shihui JIAN Xiqi

(Department of Biomedical Engineering and Technology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

**Abstract** The synergistic effect of microbubbles was used to enhance HIFU treatment focal region. However, the effect of microbubbles on HIFU focal region in different acoustic conditions during HIFU therapy is not clear. In this paper, the effect of power, exciting frequency, and initial bubble radius on the HIFU focal region in tissue mimicing phantom with microbubbles was discussed based on the acoustic propagation equation, Yang-Church bubble motion equation, bio-heat transfer equation, the finite difference time domain method and Runge-Kutta method, and tested by experiments of tissue mimicing phantom with SonoVue microbubbles. The results show that, as the input power, initial bubble radius and exciting frequency increasing, the size of focal region increases. As the input power increasing, the shape of focal region changes, as the initial bubble radius and the exciting frequency increasing, the focus moves away from the transducer side.

**Key words** High intensity focused ultrasound, Microbubbles, Cavitation, Tissue mimicing phantom, Numerical simulation

<sup>2016-12-29</sup> 收稿; 2017-02-14 定稿

<sup>\*</sup>国家自然科学基金项目 (81272495)

作者简介: 王鹏 (1990-), 男, 山西交城人, 硕士研究生, 研究方向: 超声医学。

<sup>†</sup>通讯作者 E-mail: jianxiqi@tmu.edu.cn

# 1 引言

高强度聚焦超声(High intensity focused ultrasound, HIFU)为无创的肿瘤治疗技术。该治疗技 术是将人体外发射的超声聚焦到体内治疗靶区,使 靶区病变组织凝固性坏死的技术。目前HIFU治疗 技术已经应用于肝肿瘤、乳腺癌、前列腺癌等实体 软组织肿瘤的临床治疗<sup>[1]</sup>,对于大型肿瘤的HIFU 治疗而言需要短轴长度为2~3 mm、长轴长度为 10~20 mm的椭球体治疗焦域多次叠加长时间治疗 才能完成<sup>[2]</sup>,给患者和医务者带来严重的身心负担。

近年来可增大单次治疗体积的超声微泡造影 剂增效研究受到众多研究者的关注。2008年Coussios 和Rov<sup>[3]</sup>通过超声波热沉积的定量分析研究 发现,超声造影剂微泡能够通过惯性空化无创 增强HIFU组织加热。2010年Tamura等<sup>[4]</sup>通过声 压和气泡体积分数联合线性声波方程和Rayleigh-Plesset 方程数值仿真 HIFU 经气液混合体传播的 声场,研究表明气泡会导致超声衰减,扩大焦域并 使焦点向远离换能器方向移动。2013年Okita等<sup>[5]</sup> 采用欧拉-拉格朗日方法联合气液混合相与气泡,数 值仿真高强度聚焦超声场中的微泡运动,结果表明 靶区温度随气体初始体积分数增加而升高。2015年 Moyer等<sup>[6]</sup>通过辐照注射微泡造影剂的大鼠肝脏 发现微泡会使HIFU提前衰减,无法在目标区域形 成有效焦域。2016年喻波涛等<sup>[7]</sup>通过数值仿真发 现随着输入声压的增大,焦点处声压升高但焦点处 最大声压与输入声压的比值减小,焦点位置几乎不 变:随着激励频率的增大,焦点处声压升高且焦点位 置向远离换能器方向移动。

本文利用声传播方程、生物热传导方程、 Yang-Church气泡运动方程,在圆柱轴对称坐标 系下通过时域有限差分(Finite difference time domain, FDTD)法<sup>[8–9]</sup>和龙格-库塔(Runge-Kutta, RK)法<sup>[10]</sup>数值仿真HIFU在含气泡仿组织体模中 传播的温度场分布,并以含蛋清和微泡造影剂的仿 组织体模为实验对象,研究超声功率、激励频率、气 泡初始半径对HIFU焦域的影响,为微泡造影剂在 HIFU临床治疗的应用提供参考数据。

## 2 数值仿真

## 2.1 基本方程

## 2.1.1 声传播方程

假设在流体中的声速和流体密度恒定, 气泡具 有相同大小且在流体中均匀分布的条件下, 气液混 合体内的声波传播方程式<sup>[11]</sup> 为

$$\frac{1}{c^2}\frac{\partial^2 p}{\partial t^2} - \nabla^2 p = \rho \frac{\partial^2 f_{\rm G}}{\partial t^2},\tag{1}$$

(1) 式中,p为声压,t为时间, $\rho$ 和c分别为介质的密度和声速,在气泡数密度 $n_G$ 恒定的条件下流体内 气体体积分数 $f_G$ 为

$$f_G = \left(\frac{r_G}{r_{G0}}\right)^3 f_{G0},\tag{2}$$

(2) 式中, $r_G$ 为气泡半径, $f_{G0}$ 为气体初始体积分数, $r_{G0}$ 为气泡初始半径。

## 2.1.2 气泡运动方程

假设气泡在高强度聚焦超声作用下始终以球 形作径向的受迫运动,在软组织或者体模中的气泡 运动方程<sup>[12]</sup>为

$$r_{G}\left(1-\frac{1}{c}\frac{\mathrm{d}r_{G}}{\mathrm{d}t}\right)\frac{\mathrm{d}^{2}r_{G}}{\mathrm{d}t^{2}} + \frac{3}{2}\left(1-\frac{1}{3c}\frac{\mathrm{d}r_{G}}{\mathrm{d}t}\right)\left(\frac{\mathrm{d}r_{G}}{\mathrm{d}t}\right)^{2}$$

$$= \frac{1}{\rho}\left(1+\frac{1}{c}\frac{\mathrm{d}r_{G}}{\mathrm{d}t}\right)\left(p_{g}-\frac{2\sigma}{r_{G}}-\frac{4G}{3r_{G}^{3}}\left(r_{G}^{3}-r_{0}^{3}\right)-\frac{4\mu}{r_{G}}\frac{\mathrm{d}r_{G}}{\mathrm{d}t}-p_{0}-p\right)$$

$$+\frac{1}{\rho c}r_{G}\left[\frac{\mathrm{d}p_{g}}{\mathrm{d}t}+\frac{2\sigma}{r_{G}^{2}}\frac{\mathrm{d}r_{G}}{\mathrm{d}t}-G\frac{4r_{0}^{3}}{r_{G}^{4}}\frac{\mathrm{d}r_{G}}{\mathrm{d}t}-4\mu\left(-\frac{1}{r_{G}^{2}}\left(\frac{\mathrm{d}r_{G}}{\mathrm{d}t}\right)^{2}+\frac{1}{r_{G}}\frac{\mathrm{d}^{2}r_{G}}{\mathrm{d}t^{2}}\right)-\frac{\mathrm{d}p}{\mathrm{d}t}\right],\tag{3}$$

(3) 式中, $p_0$ 为流体静压力, $\sigma$ 为流体表面张力系数,G为剪切模量, $\mu$ 为粘度。 气泡内气体压力  $p_g$ 为

$$p_g = \begin{cases} \left(p_0 + \frac{2\sigma}{r_{G0}}\right) \left(\frac{r_{G0}}{r_G}\right)^3, & \frac{\mathrm{d}r_G}{\mathrm{d}t} > 0, \\ \left(p_0 + \frac{2\sigma}{r_{G0}}\right) \left(\frac{r_{G0}}{r_G}\right)^{3\gamma}, & \frac{\mathrm{d}r_G}{\mathrm{d}t} < 0, \end{cases}$$
(4)

(4) 式中, 气体多变指数 $\gamma$ 为1.4。Blake 声空化阈值  $p_c^{[13-14]}$ 为

$$p_{c} = p_{0} + \frac{2}{3\sqrt{3}} \sqrt{\left(\frac{2\sigma}{r_{G0}}\right)^{3}} / \left(p_{0} + \frac{2\sigma}{r_{G0}}\right), \quad (5)$$
  
流体中半径为  $R_{r}$  的气泡共振频率  $f_{r}^{[15-16]}$  为

$$f_r = \frac{1}{2\pi R_r} \sqrt{\frac{1}{\rho_L} \left[ 3\gamma \left( p_0 + \frac{2\sigma}{R_r} \right) - \frac{2\sigma}{R_r} \right]}.$$
 (6)

## 2.1.3 生物热传导方程式

考虑微泡产生的热量 qb 的热传导方程式 [17] 为

$$\rho C \frac{\partial T}{\partial t} = K \nabla^2 T + q_{\rm us} + q_b, \qquad (7)$$

(7)式中*T*为温度,*K*、*C*分别为介质的热传导率和 比热,其中超声能量沉积为

$$q_{\rm us} = \frac{2\alpha}{\rho c \omega^2} \left(\frac{\partial p}{\partial t}\right)^2. \tag{8}$$

气泡未发生爆破的热量沉积为

$$q_b = 16\pi\mu \left\langle \left(\frac{\mathrm{d}r_G}{\mathrm{d}t}\right)^2 \cdot r_G \right\rangle_t,\tag{9}$$

(9) 式中,  $\langle \cdot \rangle_t$  表示按时间平均的值。

## 2.2 数值仿真法

对 (1) 式进行 FDTD 法数值解析得当前时刻声 压 p, 四阶 RK 法数值解析 (3) 式得当前时刻气泡半 径  $r_G$ , 利用 (2) 式求得气体体积分数  $f_G$ , 利用当前 时刻声压 p和气体体积分数  $f_G$  求解下一时刻声压, 利用当前时刻声压 p、气泡半径  $r_G$ 和 (7) 式 FDTD 法数值解析空间当前时刻温度 T。

#### 2.3 数值仿真模型及参数

图1为仿真模型,由超声换能器、纯水和 含气泡的仿组织体模构成,换能器开口直径为 100 mm,曲率半径为80 mm。数值仿真区域为半径 (r 轴)50 mm、长(z 轴)100 mm的圆柱体,z 轴为声 轴。数值仿真的空间步长 $\Delta z = \Delta r = 0.025$  mm,时 间步长 $\Delta t = 2.5$  ns。计算区域边界采用Mur一阶 边界吸收条件进行处理。表1为数值仿真参数。



图 1 数值仿真模型图 (单位:mm) Fig. 1 Numerical simulation model (Unit: mm)

#### 表1 数值仿真参数

3 材料与方法

Table 1The parameters of numerical simulation

参数	水	仿组织体模 <sup>[5,18]</sup>
初始温度 T <sub>0</sub> (℃)	20	37
声速 $c$ (m/s)	1497	1540
密度 $\rho$ (kg/m <sup>3</sup> )	997	1060
粘度 µ (Pa/s)	0.001	0.005
剪切模量 $G$ (MPa)	—	0.05
流体静压力 $p_0$ (MPa)	1.013	1.013
流体表面张力系数 $\sigma$ (N/m)	0.072	0.056
吸收系数 $\alpha$ (Np/(m·MHz))	0.2	4.5
热传导率 $K$ (W/mK)	0.6	0.0262
比热 C (J/kg/°C)	4182	5100

## 3.1 仿组织体模材料

丙烯酰胺(AM)、N,N'-亚甲基双丙烯酰胺 (MBA)、过硫酸铵(APS)和N,N,N',N'-四甲基乙二 胺(TEMED)(北京普博欣生物科技有限公司)、蛋清 液、SonoVue造影剂(Bracco Suisse SA)和脱气水。

## 3.2 设备

单阵元 HIFU 超声换能器 (频率 0.9 MHz, 开口 直径 100 mm, 曲率半径 80 mm, 容抗 50 Ω), 函数发 生器 (33522A, Agilent), 射频功率放大器 (AG1021, T&C Power Conversion, 输出阻抗 50 Ω), 数码相机 (DSC-WX300, SONY), 有机玻璃水槽, 光学实验平 台 (Sigma KOKI), 脱气泵 (ERC-3302W/N)。

## 3.3 方法

## 3.3.1 仿组织体模制备

图2为仿组织体模与模具图,图2(a)为仿组织体模,图2(b)为制作模具实像图,图2(c)为图2(b)的剖视图,模具由外径60mm、内径50mm、高度40mm的圆筒和外径80mm、内经60mm的底座构成,圆筒和底座通过螺纹密封相连。将配制好的丙烯酰胺溶液(浓度为40%)、过硫酸铵溶液(浓度为20%)、新鲜蛋清、甘油按适当比例均匀混合<sup>[18]</sup>,然后加入SonoVue造影剂,最后加入TEMED,充分搅拌后将溶液注满圆筒模具,其中蛋清体积比40%(v/v),室温(24°C)静置30min后溶液自然凝固,将体模从圆筒内取出。





## 3.3.2 实验装置及体模设置

实验装置如图3所示,体模固定在如图3(b)所示的模具中,模具与三维调整架相连。在水槽内注入高于换能器外缘50mm的脱气水。函数发生器发出正弦波,经功率放大器放大,驱动超声换能器,每次辐照时间为20s,每次实验后将体模平整地切开, 拍照记录,编程计算焦域体积。同一参数实验独立 重复6次,用SPSS对实验数据进行统计分析。



(b) 体模设置图
 图 3 实验装置图
 Fig. 3 Experimental equipments

## 4 结果

## 4.1 输入功率的影响

当气泡初始半径为10 µm时由(5)式可得空化 阈值  $p_c = 1.033 \times 10^5$  Pa。为了满足空化产生条件, 在这里,选用输入功率分别为30 W、40 W、50 W 和60 W,在激励频率 f = 0.9 MHz,气泡初始半径  $r_{G0} = 10$  µm,气泡初始体积分数  $f_{G0} = 1.5 \times 10^{-6}$ 的条件下辐照20 s形成的温度分布如图4所示。随 着功率的增大,60 °C以上焦域逐渐增大。图5为与 图4对应轴线上的温度分布曲线,随着功率的增大, 焦域峰值温度逐渐升高、焦域位置几乎不变。图6 为体模实验与数值仿真设置相同参数时所得焦域 分布图。图7为数值仿真和体模实验所得焦域体积 随功率增大的变化曲线,当功率为30 W时数值仿 真所得焦域体积与体模实验所得焦域体积大小几 乎相同,当功率为40 W~60 W时数值仿真所得焦 域体积比体模实验所得焦域体积略小。



图 4 不同输入功率时的温度分布图 Fig. 4 The temperature distribution at different input power











图7 不同输入功率时形成的焦域体积

Fig. 7 The volume of focal region at different input power

#### 4.2 激励频率的影响

当气泡初始半径为10μm,由(6)式可得气泡共振频率约为0.35 MHz。为了防止气泡共振现象的产

生,选用激励频率 f分别为0.7 MHz、0.8 MHz、0.9 MHz 和1.0 MHz,在输入功率为50 W,气 泡初始半径  $r_{G0} = 10 \ \mu m$ ,气泡初始体积分数  $f_{G0} = 1.5 \times 10^{-6}$ 的条件下辐照 20 s形成的温度分 布如图8所示。随着激励频率的增大,60℃焦域逐 渐增大。图9为与图8对应轴线上的温度分布曲线, 随着激励频率的增大,焦域峰值温度逐渐升高、焦 域向远离换能器方向移动。



#### 图 8 不同激励频率时的温度分布图

Fig. 8 The temperature distribution at different exciting frequency



![](_page_5_Figure_8.jpeg)

Fig. 9 The curve of temperature distribution in axis at different exciting frequency

#### 4.3 气泡初始半径的影响

基于 (6) 式频率为 1.0 MHz 时气泡共振半径为 3.72  $\mu$ m。为了防止气泡共振现象的产生,选用气泡 初始半径  $r_{G0}$  分别为 7  $\mu$ m、8 $\mu$ m、9  $\mu$ m 和 10  $\mu$ m,在 输入功为 50 W,激励频率 f = 1.0 MHz,气泡初始

体积分数  $f_{G0} = 1.5 \times 10^{-6}$ 的条件下辐照 20 s 形成的温度分布如图 10 所示。随着气泡初始半径的增大,60 ℃ 焦域逐渐增大。图 11 为与图 10 对应轴线上的温度分布曲线,随着气泡初始半径的增大,焦域峰值温度逐渐升高、焦域向远离换能器方向移动。

![](_page_6_Figure_2.jpeg)

#### 图 10 不同气泡初始半径时的温度分布图

![](_page_6_Figure_4.jpeg)

![](_page_6_Figure_5.jpeg)

图11 不同气泡初始半径时轴线上的温度分布曲线

Fig. 11 The curve of temperature distribution in axis at different initial bubble radius

## 5 讨论与结论

本文采用了气液混合体内的声波传播方程和 生物热传导方程,结合Yang-Church气泡模型,采 用FDTD法、RK法对HIFU在含气泡仿组织体模 中传播形成的温度场进行数值仿真,并以含蛋清和 微泡造影剂的仿组织体模为实验对象进行了实验 研究,分析了输入功率、激励频率、气泡初始半径 对HIFU微泡形成焦域的影响。在数值仿真过程中, 采用了线性声波传播方程,未考虑实验焦域的气泡 爆破过程中能量的释放,出现小输入功率时仿真形 成体积和实验体积几乎一样,而当输入功率较大时 仿真体积与实验体积的差值略有变大,考虑声波非 线性和气泡爆破所产生的能量的数值仿真研究正 在进行中。当功率较小时焦域形状接近于标准的椭 球体,当输入功率逐渐增大时焦域前端(靠近换能 器一端)比后端(远离换能器一端)明显变大,焦域 呈"子弹头"形状,与2016年Yao等<sup>[19]</sup>利用HIFU 微泡消融牛肝所得焦域形状相似。随着激励频率和 气泡初始半径的增大,焦域向远离换能器的方向移 动,这是由于当激励频率和气泡初始半径增大时,气 泡振荡减弱,导致焦点发生偏移,与2016年喻波涛 等<sup>[7]</sup>数值仿真声压场结果一致。综上结果得到如下 结论:

(1)增大输入功率可增大焦域体积,且焦域位置 几乎不变,焦域形状可能发生改变。

(2)增大气泡初始半径和升高输入频率均可增 大焦域体积,且随着气泡初始半径的增大和激励频 率的升高,焦域有向远离换能器的方向移动的趋势。

文 献

- KENNEDY J E. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours[J]. Nat. Rev. Cancer, 2005, 5(4): 321–327.
- [2] 陶敏慧,常诗卉,曾苗苗,等.高强度聚焦超声经颅脑肿瘤治 疗焦域的仿真研究 [J].应用声学, 2016, 35(4): 324–333. TAO Minhui, CHANG Shihui, ZENG Miaomiao, et al. Simulation study on treatable focal region of transcranial brain tumor with high-intensity focused ultrasound [J]. J. Appl. Acoust., 2016, 35(4): 324–333.
- [3] COUSSIOS C C, ROY R A. Applications of acoustics and cavitation to noninvasive therapy and drug delivery[J]. Annu. Rev. Fluid Mech., 2008, 40(1): 395–420.
- [4] TAMURA Y, TSURUMI N, MATSUMOTO Y. Numerical simulation of cavitation in ultrasound field[C]//10th International Symposium on Therapeutic Ultrasound (ISTU 2010). AIP Publishing, 2011, 1359(1): 431–436.
- [5] OKITA K, SUGIYAMA K, TAKAGI S, et al. Microbubble behavior in an ultrasound field for high intensity focused ultrasound therapy enhancement[J]. J. Acoust. Soc. Am., 2013, 134(2): 1576–1585.
- [6] MOYER L C, TIMBIE K F, SHEERAN P S, et al. High-intensity focused ultrasound ablation enhancement in vivo via phase-shift nanodroplets compared to microbubbles[J]. Journal of Therapeutic Ultrasound, 2015, 3(1): 1–9.
- [7] 喻波涛,常诗卉,曾苗苗,等.微泡对高强度聚焦超声声压场 影响的仿真研究 [J].应用声学,2016,35(5):417-425.
  YU Botao, CHANG Shihui, ZENG Miaomiao, et al. The simulation study of the effect of microbubbles on high intensity focused ultrasound acoustic pressure field[J]. J. Appl. Acoust., 2016, 35(5): 417-425.

- [8] YEE K S, CHEN J S. The finite-difference time-domain (FDTD) and the finite-volume time-domain (FVTD) methods in solving Maxwell's equations[J]. IEEE Trans. Antennas Propag., 1997, 45(3): 354–363.
- [9] NORTON G V, NOVARINI J C. Including dispersion and attenuation directly in the time domain for wave propagation in isotropic media[J]. J. Acoust. Soc. Am., 2003, 113(6): 3024–3031.
- [10] BUTHER J C. Runge–Kutta methods for ordinary differential equations[M]//Numerical Analysis and Optimization. Springer International Publishing, 2015: 37–58.
- [11] COMMANDER K W, PROSPERETTI A. Linear pressure waves in bubbly liquids: Comparison between theory and experiments[J]. J. Acoust. Soc. Am., 1989, 85(2): 732–746.
- [12] YANG X, CHURCH C C. A model for the dynamics of gas bubbles in soft tissue[J]. J. Acoust. Soc. Am., 2005, 118 (6): 3595–3606.
- [13] BLAKE F G. The onset of cavitation in liquids: Technical memo 12[D]. Acoustics Research Laboratory, Harvard University, Cambridge, MA, 1949.
- [14] NEPPIRAS E A, NOLTINGK B E. Cavitation produced by ultrasonics: Theoretical conditions for the onset of cavitation[J]. Proc. Phys. Soc. London, Sect. B, 1951, 64(12): 1032–1038.
- [15] BRENNER M P, HILGENFELDT S, LOHSE D. Singlebubble sonoluminescence[J]. Rev. Mod. Phys., 2002, 74(2): 425–484.
- [16] LAUTERBORN W, KURZ T. Physics of bubble oscillations[J]. Rep. Prog. Phys., 2010, 73(10): 106501.
- [17] EDSON P L. The role of acoustic cavitation in enhanced ultrasound-induced heating in a tissue-mimicking phantom[D]. Boston: Boston University, 2001.
- [18] TAKEGAMI K, KANEKO Y, WATANABE T, et al. Polyacrylamide gel containing egg white as new model for irradiation experiments using focused ultrasound[J]. Ultrasound Med. Biol., 2004, 30(10): 1419–1422.
- [19] YAO Y, YANG K, CAO Y, et al. Comparison of the synergistic effect of lipid nanobubbles and SonoVue microbubbles for high intensity focused ultrasound thermal ablation of tumors[J]. Peerj, 2016, 4(2): e1716.