◇ 研究报告 ◇

高强度聚焦超声间歇式治疗中焦域温度分布的 仿真研究*

桂逢烯1 郑 昊1 李雁浩1† 谭坚文1,2 杜永洪1

(1 超声医学工程国家重点实验室 重庆医科大学生物医学工程学院 重庆 400016)(2 超声医疗国家工程研究中心 重庆 401121)

摘要: 探究不同治疗深度、组织类型和治疗模式对高强度聚焦超声焦域温度场的影响。采用有限元法建立高强度聚焦超声辐照组织的二维轴对称仿真模型,通过Westervelt方程和Pennes生物热传导方程计算高强度聚 焦超声焦域的声场和温度场分布。仿真结果表明:随着治疗深度的增加,焦域内温度逐渐降低,有效温升面积 减小;不同组织类型在相同条件下的焦域温度不同,但焦域形状差别不大;单次治疗时间长、治疗时间间隔短 的模式焦域温升速率快,有效温升面积区域大。焦域温度是高强度聚焦超声肿瘤治疗中判断治疗有效性和安 全性的重要因素之一,该文通过数值仿真法,实现了预测高强度聚焦超声间歇式治疗模式下焦域组织温度场 分布,有望为制定安全、有效的高强度聚焦超声术前治疗方案提供理论参考。 关键词:高强度聚焦超声;治疗模式;深度;焦域;温度场分布

中图法分类号: R318 文献标识码: A 文章编号: 1000-310X(2021)03-0383-08 DOI: 10.11684/j.issn.1000-310X.2021.03.009

Simulation research on temperature distribution in focal region during high intensity focused ultrasound intermittent treatment

GUI Fengxi¹ ZHENG Hao¹ LI Yanhao¹ TAN Jianwen^{1,2} DU Yonghong¹

(1 State Key Laboratory of Ultrasound in Medicine and Engineering, College of Biomedical Engineering, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

(2 National Engineering Research Center of Ultrasound Medicine, Chongqing 401121, China)

Abstract: The effect of different treatment depth, tissue type and treatment mode in high intensity focused ultrasound (HIFU) focal temperature field is explored in this paper. A two-dimensional axisymmetric simulation model of HIFU irradiated tissue is established by finite element method, then the acoustic pressure and temperature in HIFU focal region are calculated by using the Westervelt equation and biological heat transfer equations. The simulation results show that with the increase of treatment depth, the temperature in the focal region decreases gradually, and the effective temperature rising area decreases. Under the same condition, the focal region temperature of different tissue types is different, but the focal region shape is not different. The mode with long single treatment time and short treatment interval has fast focal temperature rise rate and large effective temperature rise area. Focal temperature is one of the important factors to judge the therapeutic effectiveness of HIFU tumor therapy. In this paper, by means of numerical simulation, the distribution of tissue

作者简介: 桂逢烯 (1994-), 男, 四川人, 硕士研究生, 研究方向: 超声医学, HIFU 热效应。

²⁰²⁰⁻⁰⁸⁻¹¹ 收稿; 2021-01-24 定稿

^{*}重庆市基础研究与前沿探索专项博士后科学基金项目(cstc2019jcyj-bshX0075)

[†]通信作者 E-mail: 1003434421@qq.com

应用声学

temperature field in the lower focal region of HIFU intermittent treatment mode is predicted, which is expected to provide theoretical reference for the formulation of safe and effective HIFU preoperative treatment scheme. **Keywords:** High intensity focused ultrasound; Treatment mode; Depth; Focal region; Temperature field distribution

0 引言

高强聚焦超声(High intensity focused ultrasound, HIFU)治疗技术,由于具有能将HIFU聚焦 区域中的声能迅速转化为热能达到"消融"靶区癌 症变组织的温度,同时又不损伤周围健康组织,诸 如其微创性、不易引起癌细胞转移和术后恢复快等 优点,被誉为21世纪用于肿瘤非侵入性治疗的新技 术^[1-2]。HIFU临床治疗的一个关键科学问题是如 何确定HIFU 消融肿瘤的最佳临床治疗模式,使得 焦域温度迅速升高到60 ℃以上,达到杀死肿瘤细 胞的目的。手术中临床医生一般凭借经验选择常用 的治疗模式,大剂量的治疗模式会损伤到声通道中 的正常组织,如出现皮肤正常组织烫伤或神经损伤 等并发症,给病人带来痛苦;较小剂量的治疗模式又 会引起肿瘤组织的不完全致死,增大术后复发的可 能性[3-4]。因此,如何选择合适的治疗模式,既使得 能杀死肿瘤组织又不损伤周围的健康组织是临床 治疗的关键。

张千等^[5] 通过数值仿真,讨论超声声强、辐照 时间、换能器表面与颅骨相对距离等参数对颅内焦 域温度场的影响。Abdolhosseinzadeh 等^[6] 采用人 工神经网络分析方法,对换能器参数进行优化估计, 得到了温度分布与换能器功率、频率和占空比之间 的关系。常诗卉等^[7] 用数值仿真的方法研究了在辐 照功率、辐照时间一定的前提下,双焦点对焦域温 度分布的影响。许永华等^[8] 采用定点辐照2 s、停 止1~5 s、辐照1~6次的辐照模式,根据磁共振成 像 (Magnetic resonance imaging, MRI)温度图焦域 温度是否达到65 ℃来判断靶区消融情况。许永华 等^[9] 还通过MRI引导的HIFU治疗设备,选用辐照 2 s、停止2~3 s的治疗模式对43例病人的51个子 宫肌瘤进行超声治疗,验证了MRI引导的HIFU治 疗子宫肌瘤的可行性和安全性。

本文借助数值模拟方法,通过构建声热耦合 模型,采用有限元法对组织区域进行离散化,结合 Westervelt方程和Pennes生物组织传热方程计算 了HIFU焦域的动态温度场分布。并针对不同治疗 模式、不同治疗深度以及不同组织中的焦域温度分 布进行了计算,探讨了这些参数的变化与焦域温度 变化之间的规律,构建一种理论性的间歇式HIFU 个性化治疗中焦域温度计算模型,结果有望为制定 安全、有效的HIFU术前治疗方案提供理论参考。

1 仿真原理与方法

1.1 Westervelt 方程

二阶流体黏滞的非线性传播方程,即Westervelt^[10-11]方程可计算焦域内的声场分布:

$$\nabla^2 p - \frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} - \frac{1}{\rho_0} \nabla p \nabla \rho + \frac{\delta}{c_0^4} \frac{\partial^3 p}{\partial t^2} + \frac{\beta}{\rho_0 c_0^4} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2}$$

= 0, (1)

式(1)中, p为声压; ρ_0 为介质密度; c_0 为介质 内声速; $\beta = 1 + B/2A$ 为非线性系数(其中 B/2A为非线性声参量); $\delta = b/\rho_0$ 为与声吸收 系数相关的声扩散率, b为吸收参数, 可表示为 $b = \mu + 2\mu' + k(1/C_V - 1/C_P)$, μ 是切边黏滞系数, μ' 是膨胀黏滞系数, k是热传导系数, C_V 是等体积 热容, C_P 等压热容。超声在组织中传播, 由于靶区 组织的黏滞热吸收将部分声能转化为热能导致靶 区组织温度瞬间升高并发生凝固性坏死。由声强的 空间梯度计算公式 $Q = -\nabla \cdot I$ 可计算得出单位体 积单位时间内组织吸收的热量Q(热源), 其中声强 $I = \langle pv \rangle$, p 为声压, v 为质点振动速度, $\langle \rangle$ 表示时间 平均。凹球面聚焦换能器的声场中, 焦域处声强可 由 $I = \sum_{1}^{n} \langle p_n \rangle^2 / \rho_0 c_0$, $n = 1, 2, 3, \cdots$ 表示, 这里 n取4, 则热源Q可表示为

$$Q = 2\alpha I = \sum_{1}^{n} 2\alpha_n I_n = \sum_{1}^{n} \frac{2\alpha_n}{\rho_0 c_0} \left\langle p_n^2 \right\rangle.$$
(2)

1.2 Pennes 生物热传导方程

为了准确预测超声能量转化为热量引起的靶 区组织温度场的变化,引入目前最为广泛应用于描 述组织在超声作用下的温度场模型—Pennes生物 热传导方程:

$$\rho_0 C_0 \frac{\partial T(x,t)}{\partial t}$$

= $\nabla^2 K T(x,t) - C(T_b(x) - T(x,t)) + Q(x,t), \quad (3)$

其中, T_b 和T分别为血流温度和组织瞬时温度, ρ_0 、 C_0 和K分别为组织密度、比热容和导热系数; $C = V\rho_bC_b$,其中V、 ρ_b 和 C_b 分别为单位体积组织 的灌注率、血流密度和血流比热容;Q(x,t)为超声 加热热源。本文重点研究在超声作用下靶区组织的 温度变化与不同组织、治疗模式和治疗深度的关系, 为了简化计算,未考虑血流的影响,因此令 $\omega_b = 0$ 后式(3)可简化为

$$\rho_0 C_0 \frac{\partial T(x,t)}{\partial t} = \nabla^2 K T(x,t) + Q(x,t).$$
(4)

对式(4)进行傅里叶变换,如果使Q(x,t)保持 不变,在空间域上的二阶偏微分方程可改写为一阶 微分方程^[12]:

 $\rho_0 C_0 \frac{\partial T^*(\nu, t)}{\partial t} + 4\pi^2 \nu^2 K T^*(\nu, t) = Q^*(\nu, t), \quad (5)$

式(5)中,*表示进行傅里叶变换,*v*表示空间频率 坐标。

设t=0时刻初始温度傅里叶变换为 $T^*_{init}(\nu)$,可通过式(6)得到解析解:

$$T^{*}(\nu, t) = T^{*}_{\text{init}}(\nu) \exp -(4\pi^{2}\nu^{2}K)t/\rho_{0}C_{0} + \frac{Q^{*}(\nu)(1 - \exp^{-(4\pi^{2}\nu^{2}K)t/\rho_{0}C_{0}})}{4\pi^{2}\nu^{2}K}.$$
 (6)

1.3 等效热剂量

等效热剂量^[13] t₄₃的计算公式如式(7) 所示:

$$t_{43} = \sum_{t=0}^{t=\text{final}} R^{(43-Tt)} \Delta t, \qquad (7)$$

式(7)中,*T*为*t*时刻的温度;*R*为常数,*T* > 43 ℃ 时,*R* = 0.5;*T* < 43 ℃时,*R* = 0.25。本文将等 效热剂量大于240 min以上区域定义为凝固性坏死 区域。

2 数值仿真模型及仿真参数

2.1 数值仿真模型

建立HIFU辐照组织的二维轴对称仿真模型, 如图1所示,仿真区域为超声换能器、水域环境以及 离体组织模型;在模型边界添加完美匹配层避免超 声传播过程中的反射、衍射等现象对靶区声场的影 响。y轴为超声传播方向,x轴为换能器半径方向。

仿真部分分为声学模块和热学模块,先计算声 学模块提取声轴面焦域声强 I 得到 $Q = 2\alpha I$,设置 分段函数 $f_i(t)(i = 1, 2, 3), f_1(t)$ (2 s-1 s-5 number, 表示治疗时间 2 s,间隔时间 1 s,治疗次数 5)、 $f_2(t)$ (2 s-3 s-5 number, 表示治疗时间2 s, 间隔时间3 s, 治疗次数5)、 $f_3(t)$ (3 s-3 s-5 number, 表示治疗时 间3 s, 间隔时间3 s, 治疗次数5) 表示间歇式治疗模 式, 图2为2 s-3 s-5 number 的治疗模式。在热学模 块中, 将 $Q \cdot f_i(t)$ (i = 1, 2, 3) 作为热源加载到焦域 处, 计算不同治疗模式下的焦域组织的温度变化。





2.2 仿真参数

计算中所用水和组织的参数^[14-15]见表1~2, 仿真中换能器参数见表3。

表1 基频和谐波对应的不同介质的声吸收系数 Table 1 The sound absorption coefficients of different media corresponding to fundamental and harmonic frequencies

			(单位: Np·m ⁻¹)		
	基波	二次谐波	三次谐波	四次谐波	
水	0.025	0.051	0.076	0.100	
脂肪	4.360	9.250	14.37	19.64	
肝脏	6.400	13.83	20.75	27.66	

表2 室温25°C,模型中使用的材料属性

Table 2 The material properties used in the model when the Room temperature is 25 $^{\circ}\mathrm{C}$

密度/	声速/	比热容/	导热系数/
$(kg \cdot m^{-3})$	$(m \cdot s^{-1})$	$(J \cdot kg^{-1} \cdot C^{-1})$	$(W \cdot m^{-1} \cdot K^{-1})$
100	1483	4178	0.60
1060	1568	3639	0.51
915	1468	2348	0.21
	密度/ (kg·m ⁻³) 100 1060 915	密度/ 声速/ (kg·m ⁻³) (m·s ⁻¹) 100 1483 1060 1568 915 1468	密度/ 声速/ 比热容/ (kg·m ⁻³) (m·s ⁻¹) (J·kg ⁻¹ ·°C ⁻¹) 100 1483 4178 1060 1568 3639 915 1468 2348

表 3 换能器参数 Table 3 Transducer parameters

开口直径	孔直径	曲率半径	频率
d_1/mm	d_2/mm	r/mm	f/MHz
200	80	165	1

3 数值仿真结果及讨论

3.1 声场模型计算结果验证

基于 Rayleigh 积分推导的 O'Neil 方程^[16] 对凹 球面换能器的声场进行计算,将其结果作为标准值 对本文的有限元方法进行验证。结果如图3所示, 本文通过有限元方法计算的结果与 O'Neil 方程计 算结果的相对误差为0.55%,在焦点处声压最大值 相对误差为0.42%,验证了有限元法计算声场的正 确性。





Fig. 3 The amplitude comparison of sound pressure of sound axis under different methods

3.2 声场模型计算结果

仿真过程中,通过设置换能器表面压力大小 表征换能器输出声功率,本文以 0.8×10^6 Pa为例。 图 4 为在深度20 mm的肝脏组织中,采用 $f_1(t)$ 治疗 模式时谐波大小分布。图5为声轴方向各谐波幅值 大小分布。



Fig. 4 Harmonic distribution







如图 4~5 所示,HUFU 辐照时其激励声压较大, 在焦域处具有较强的非线性效应,产生二次以上的 谐波^[17],因此计算生物热传导方程中的热沉积时, 需考虑各次谐波对热源Q的影响,相较于基频和二 次谐波,高次谐波的声压幅值相对较小,同时也考虑 声压的空间采样间隔不可能无限小,难以获取更高 次的谐波。因此,式(2)中的n取4。

3.3 热模型计算结果

3.3.1 治疗深度对 HIFU 焦域温度的影响

组织类型为肝脏组织,保持治疗模式(f₂(t))不 变,探索治疗深度对焦域温度的影响。由图6可知 相同治疗模式下,随着深度的增大,治疗结束时深 部组织焦域温升较浅部组织小,且深部组织温升速 率较后者慢。图7(a)表示该模式治疗结束即刻,不 同治疗深度的焦域温度场;随着治疗深度的增加, 焦域在声轴方向上的温度逐渐降低,有效温升(温 升大于40 ℃)面积逐渐减小。如图7(b)所示,凝固 性坏死面积随深度的增加逐渐减小,4种深度下的 凝固性坏死面积大小分别为41.48 mm²、22.4 mm²、 11.04 mm²、4.52 mm²。

随着治疗深度的增加,超声波在传播过程中由 于反射、散射等现象和组织对超声波能量的吸收增 大,部分超声能量衰减,传递到焦域的超声能量减 少,导致深层组织焦域温度较浅层低。对于深部肿 瘤的治疗,可根据病人的反映情况切换为单次治疗 时间长、时间间隔短的治疗模式,使更多能量聚焦 于焦点达到彻底杀死病变组织的目的。



图 6 不同深度下焦域内相同点的温度随时间的变 化曲线

Fig. 6 The temperature change curve of the same point in the focal region at different depths





Fig. 7 Temperature field in focal region at different depths and the coagulative necrotic area at different depths

3.3.2 组织类型对 HIFU 焦域温度的影响

保持治疗深度、治疗模式(f₂(t))相同,探索不同组织类型下HIFU焦域温升的影响。图8~9分别为不同组织HIFU治疗时焦域的温升结果和温度场分布结果。由图8可知,肝脏组织在相同条件较脂肪组织焦域温度低,温升速率肝脏组织更慢;肝脏组织达到最高温度用时15 s,而脂肪组织在第一个治疗回合就达到相同温度,时间缩短约2/3。相同治疗模式下,肝脏组织和脂肪组织的焦域温度场分布如图9(a)和(b)所示,在相同时间内脂肪组织的有效温升面积较肝脏组织大。图9(c)和(d)中肝脏组织和脂肪组织凝固性坏死面积分别为22.4和290 mm²。



图8 不同组织焦域内同一点温度曲线

Fig. 8 The temperature curve of the same point in the focal region of different tissues



图 9 脂肪组织和肝脏组织焦域温度分布图及凝固性 坏死面积

Fig. 9 The focal temperature distribution and the area of coagulative necrotic of adipose tissue and liver tissue

由于肝脏组织和脂肪组织的声特性参数和热 特性参数的不同,超声在声通道传播过程中能量衰 减不同,造成靶区的能量沉积差异进而影响焦域的 温度场。在临床上治疗较肥胖的患者时,由于脂肪 层较厚,损失在脂肪层声通道上的能量增加,到达靶 区组织的能量减少从而降低了治疗区域处的温度, 影响治疗效果,此时应调整治疗模式,或在相同治疗 模式下加大换能器输出功率以保证焦域处温度维 持在60℃以上。

3.3.3 治疗模式对 HIFU 焦域温度的影响

保持治疗深度、组织类型相同,探索不同治疗 模式对HIFU焦域温升的影响。图10为在深度为 20 mm的肝脏组织中,3种治疗模式焦域内相同点 温度曲线。时间间隔短的治疗模式(f₁(t))温升速率 快,单次治疗时间长的治疗模式(f₃(t))焦域最高。 图11(a)为3种治疗模式结束即刻焦域温度场,单次



图 10 不同治疗模式下焦域内相同点的温度曲线 Fig. 10 The temperature curve of the same point in the focal region under different treatment modes



Fig. 11 The temperature field of focal area and area of coagulated necrosis in different treatment modes

治疗时间长的治疗模式 ($f_3(t)$)由于热量向周围组 织扩散时间长,增大了有效温升面积。图11(b)分别 为 $f_1(t)$ 、 $f_2(t)$ 和 $f_3(t)三种治疗模式下的凝固性坏$ 死面积,大小分别为27.4、22.4和113.88 mm²。

在临床手术后期时刻,大部分肿瘤在HIFU的 热效应作用下产生不可逆的凝固性坏死,对于残留 的小部分肿瘤,可以切换治疗时间小、时间间隔短 的治疗模式以减少临床手术治疗的总时间,降低过 度治疗造成健康组织损伤的风险。

4 结论

本文将考虑声吸收衰减的Westervelt方程和 Pennes 热传导方程结合,对HIFU 辐照下组织的凝 固性坏死进行数值分析。针对有限时域差分法在求 解非线性声波动方程过程中存在的计算成本问题, 采用伪谱法,将空间域的声波传播问题转化为频域 问题,在降低了计算成本的同时,获得了与传统方 法精度相当的结果。另外,采用与上述一样的方法 求解 Pennes 生物热传导方程,相较于常规的有限时 域差分法,也提升了温度场的计算效率。仿真结果 表明:(1)随着治疗深度的增加,焦域内温度逐渐降 低,深层组织焦域有效温升面积减小,凝固性坏死 面积随着治疗深度的增加逐渐减小;(2)不同组织 类型中由于声速、衰减系数等声学参数和导热系数、 比热容等热学参数的不同,在相同条件下的焦域温 度不同,相比于肝脏组织,能量更容易在沉积在脂 肪组织中,进而在声通道上造成健康组织的损伤; (3) 治疗模式是HIFU治疗过程中的重要影响因素。 改变单次治疗时间、治疗时间间隔和治疗次数等治 疗模式参数,焦域温度场变化明显。单次治疗时间 长、时间间隔短的治疗模式对深层肿瘤的治疗效果 更好,但容易造成过度治疗损伤声通道上的健康脂 肪组织。

可见,HIFU治疗过程中焦域温度的监控十分 重要。目前,在临床上MRI引导的HIFU治疗设备 可测量焦域及附近组织的温升^[18-19],但设备成本 较高、体积大等原因导致其难以普及。在下一步的 研究工作中,作者将通过离体组织实验,借助热电偶 探针获取焦域组织的温度变化信息,与上述理论模 型相结合,深入探讨HIFU焦域温度的变化规律,为 HIFU临床间歇式治疗提供可供参考的研究数据支 撑,提升HIFU的治疗效率。

参考文献

- Elhelf I, Albahar H, Shah U, et al. High intensity focused ultrasound: the fundamentals, clinical applications and research trends[J]. Diagn Interv Imaging, 2018, 99(6): 349–359.
- [2] Mohammadpour M, Firoozabadi B. Numerical study of the effect of vascular bed on heat transfer during high intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of the liver tumor[J]. Journal of Thermal Biology, 2019, 86: 102431.
- [3] Sanghvi N T, Chen W H, Carlson R, et al. Clinical validation of real-time tissue change monitoring during prostate tissue ablation with high intensity focused ultrasound[J]. Journal of Therapeutic Ultrasound, 2017, 5: 24.
- [4] Fan H, Zhang C, Lei H, et al. Ultrasound-guided highintensity focused ultrasound in the treatment of uterine fibroids[J]. Medicine, 2019, 98(10): e14566.
- [5] 张千,王意喆,周文征,等. 高强度聚焦超声经颅治疗温度场的数值仿真研究 [J]. 生物医学工程学杂志, 2014, 31(6): 1272-1277.

Zhang Qian, Wang Yizhe, Zhou Wenzheng, et al. Research on numerical simulation of tempearture distribution during transcranial tumor therapy with high intensity focused ultrasound[J]. Journal of Biomedical Engineering, 2014, 31(6): 1272–1277.

- [6] Abdolhosseinzadeh A, Mojra A, Ashrafizadeh A. A numerical study on thermal ablation of brain tumor with intraoperative focused ultrasound[J]. Journal of Thermal Biology, 2019, 83: 119–133.
- [7]常诗卉,王佩国,菅喜岐. 高强度聚焦超声脑肿瘤治疗焦域温度均匀分布调控的数值仿真研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2018, 35(6): 877-886.

Chang Shihui, Wang Peiguo, Jian Xiqi. Numerical simulation of the focal region modulation to realize uniform temperature distribution during high-intensity focused ultrasound brain tumor therapy[J]. Journal of Biomedical Engineering, 2018, 35(6): 877–886.

[8] 许永华, 符忠祥, 杨利霞, 等. MRI 导航和温度监控下高强度
聚焦超声治疗子宫肌瘤 [J]. 介入放射学杂志, 2010, 19(11):
869-874.

Xu Yonghua, Fu Zhongxiang, Yang Lixia, et al. MRguided high intensity focused ultrasound thermoablation under temperature mapping monitoring for the treatment of uterine fibroids[J]. Journal of Interventional Radiology, 2010, 19(11): 869–874.

[9] 许永华,陈文直.磁共振引导高强度聚焦超声完全消融子宫 肌瘤:可行性、安全性和远期疗效[J].介入放射学杂志,2014, 23(11): 959–968.

Xu Yonghua, Chen Wenzhi. Complete ablation of uterine fibroids by MR-guided high intensity focused ultrasound: feasibility, safety and long-term outcome[J]. Journal of Interventional Radiology, 2014, 23(11): 959–968.

[10] Ding X, Wang Y, Zhang Q, et al. Modulation of transcranial focusing thermal deposition in nonlinear HIFU brain surgery by numerical simulation[J]. Physics in Medicine and Biology, 2015, 60(10): 3975–3998.

- [11] Westervelt P J. Parametric acoustic array[J]. The Journal of the Acoustical Society of America, 1963, 35(4): 535–537.
- [12] Dillenseger J, Esneault S. Fast FFT-based bioheat transfer equation computation[J]. Computers in Biology and Medicine, 2010, 40(2): 119–123.
- [13] Sapareto S A, Dewey W C. Thermal dose determination in cancer therapy[J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 1984, 10(6): 787–800.
- [14] Gharloghi S, Gholami M, Haghparast A, et al. Numerical study for optimizing parameters of high-intensity focused ultrasound-induced thermal field during liver tumor ablation: HIFU simulator[J]. Iranian Journal of Medical Physics, 2017, 14(1): 15–22.
- [15] Yacoob S M, Hassan N S. FDTD analysis of a noninvasive hyperthermia system for brain tumors[J]. Biomedical Engineering Online, 2012, 11: 47.

- [16] Martin E, Ling Y T, Treeby B E. Simulating focused ultrasound transducers using discrete sources on regular cartesian grids[J]. IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, 2016, 63(10): 1535–1542.
- [17] Peng Z, Liu W, Liu S, et al. Phase relation of harmonics in nonlinear focused ultrasound[J]. Chinese Physics Letters, 2016, 33(8): 084301.
- [18] Tillander M, Hokland S, Koskela J, et al. High intensity focused ultrasound induced in vivo large volume hyperthermia under 3D MRI temperature control[J]. Medical Physics, 2016, 43(3): 1539–1549.
- [19] Li Y, Zeng D, Tan J. Reconstruction of thermal field in target tissue during the therapy of high intensity focused ultrasound[J]. International Communications in Heat and Mass Transfer, 2019, 108: 104325.