

驻波聚焦在体模中形成的精细损伤

罗曼¹, 何敏¹, 曾德平¹, 宋丹², 王智彪¹, 李发琪¹

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

摘要: 为了提高聚焦超声的治疗精度, 本文通过将两个完全相同, 频率为 0.6 MHz 的行波聚焦换能器同轴共焦相向放置实现驻波聚焦。在相同焦点峰值正声压 (17 MPa) 条件下, 结合组织中的声场数值仿真、空化和非线性测量, 对比研究了驻波聚焦和行波聚焦超声分别辐照仿组织体模过程中的损伤变化及形成机制。研究可见: (1) 相同焦点峰值正声压条件下, 驻波聚焦和行波聚焦辐照形成的初始损伤尺寸分别为 $0.18\lambda \times 0.25\lambda$ 、 $0.91\lambda \times 0.3\lambda$, 而达到相同焦点峰值正声压驻波聚焦所需的换能器表面声压仅为行波聚焦的 0.46 倍, 表明驻波聚焦可以实现更精细的损伤同时降低声通道上声压幅值保护声通道的安全性。(2) 相同焦点峰值正声压条件下, 行波聚焦更快出现损伤, 相比于空化, 非线性效应影响更大。研究说明基于同轴共焦相向放置两换能器形成的驻波聚焦相比行波聚焦可以实现更精细的损伤, 且声通道更安全, 为驻波聚焦应用于临床提供了理论参考。

关键词: 聚焦超声消融; 驻波聚焦; 损伤; 非线性

中图分类号: O426.4; O426.9 **文献标志码:** A

Precise Lesion Formed by Standing Wave Focused Ultrasound in Tissue-Mimicking Phantom

LUO Man¹, HE Min¹, ZENG Deping¹, SONG Dan², WANG Zhibiao¹, LI Faqi¹

(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: To improve the treatment precision of focused ultrasound, two traveling wave focusing (TWF) transducers with the same frequency of 0.6 MHz are placed in opposite direction coaxially and confocally to realize standing wave focusing (SWF). Combining with the numerical simulation of sound field, cavitation and nonlinear research, lesion changes in tissue-mimicking phantom and the formation mechanism of lesion during SWF and TWF ultrasonic irradiation are compared under the same peak focus acoustic pressure about 17 MPa. The results demonstrate that the size of initial lesion formed by SWF ultrasonic irradiation is $0.18\lambda \times 0.25\lambda$, which is significant smaller than that of TWF, $0.91\lambda \times 0.3\lambda$, under the same peak focus acoustic pressure. But the surface sound pressure of the SWF transducers is only 0.46 times that of TWF. It shows that SWF can significantly compress the lesion size in the transverse direction and can protect organs and tissues by reducing the amplitude of acoustic pressure. And the lesion caused by TWF

基金项目: 国家自然科学基金重大科学仪器设备研制专项 (81127901) 资助项目; 国家自然科学基金 (12074051, 12004059) 资助项目; 重庆市自然科学基金 (cstc2020jcyj-msxmX0456) 资助项目。

收稿日期: 2021-02-18; **修订日期:** 2021-06-15

ultrasound appeared faster than SWF, which is related to the strong nonlinear effect of TWF. The results in this paper show that SWF can achieve more precise lesion than TWF, and the acoustic path is safer, which provides a theoretical reference for the application of SWF in clinic.

Key words: focused ultrasound ablation; standing wave focusing; lesion; nonlinear

引 言

聚焦超声消融手术(Focused ultrasound ablation surgery, FUAS)是一种新的非侵入性治疗技术,该技术已日趋成熟并广泛用于各种良恶性实体肿瘤及部分实体组织器官的疾病治疗^[1]。超声换能器的聚焦方式是聚焦超声的核心技术之一,对FUAS的疗效起着决定性的作用。现有的聚焦技术主要有透镜式、反射聚焦式、球壳式和相控阵等,还有一些新型的聚焦技术如基于透镜式改进的声超常透镜式等,都是采用行波聚焦的方式^[2-5]。尽管行波聚焦在临床上广泛应用,其换能器制作工艺近年来也有了很大改善,但受其聚焦精度的影响,当用于具有复杂声传播路径的深度组织疾病治疗时常见并发症出现,例如文献[6-7]报道的子宫肌瘤治疗过程中由于肌瘤位置距离骶骨区域近,导致骶尾骨吸收声能量较多而出现骶尾骨、臀部疼痛。在前列腺癌^[8]等体积较小器官的治疗过程中,由于治疗精确度不够,损伤周围临近血管、神经等组织导致勃起功能障碍、尿道直肠瘘、肛提肌坏死等并发症。因此,要实现更加安全、有效的聚焦超声消融,提高换能器聚焦精度及降低声传播路径上的能量沉积仍是需要深入研究的重要方向。

近几年,有研究者为了突破FUAS治疗精度的瓶颈,提出了球形驻波聚焦这种新型聚焦方式^[9],同时开展了大量的理论和实验研究。Li等^[10]通过实验和仿真验证了两端开口的球形谐振腔通过驻波聚焦能实现轴向 0.52λ 尺度的亚波长焦域;Geng等^[11]通过实验获得了小于波长尺度的组织损伤,这些研究表明了驻波聚焦在焦域尺寸压缩方面具有明显优势。针对驻波聚焦的效率问题,Secomski等^[12]在研究驻波超声对体外培养细胞的影响时发现,相对于行波条件,要达到相同作用效果在驻波条件下所需的声强要低很多。研究表明,在获得相同的焦点能量条件下,采用驻波聚焦方法可减少超声传播路径上不必要的热效应沉积。Kenis等^[13]研究了驻波成分含量对于空化阈值的影响,结果表明,对比行波,驻波可能会带来治疗机制的差异。针对行波聚焦,于洁等^[14]通过研究表明空化气泡云能够显著影响轴向损伤的形成,因此空化研究可作为研究两者治疗机制差异的必要手段,目前对比两者空化效应差异的报道较少。综上,关于驻波聚焦的研究还仅仅在起步阶段,主要集中在聚焦的物理机制及理论的研究,针对临床应用关于驻波聚焦条件下的聚焦及损伤特性研究仍然较少。

本研究基于临床应用设计了一种将两个完全相同的行波聚焦换能器同轴共焦相向放置实现驻波聚焦(Standing wave focusing, SWF)的换能器,可通过同时驱动和单边驱动并利用吸声材料遮挡对侧反射面与连接部分来实现SWF和行波聚焦(Traveling wave focusing, TWF)。在相同焦点峰值正声压条件下,通过研究SWF和TWF超声分别辐照仿组织体模过程中的损伤形成过程及尺寸,同时结合不同辐照条件下的声场数值仿真、空化和非线性研究,旨在阐明行波聚焦与驻波聚焦条件下的组织损伤聚焦特性及形成机制,为驻波聚焦应用于临床提供科学依据。

1 材料和实验设置

实验所用换能器是由两个完全相同的凹球壳式聚焦超声换能器(焦距220 mm,开口直径270 mm)及110 mm宽,5 mm厚的铝合金弧形连接部分构成的(重庆海扶医疗科技股份有限公司,中国重庆),如图1所示。两个凹球壳换能器同轴共焦对立放置,工作频率范围为610~630 kHz。通过控制两侧聚焦

换能器的输出可获得SWF和TWF两种状态:SWF由两侧换能器同时输出信号获得,TWF只需单边换能器输出信号,同时采用吸声材料(600 kHz频率下声压反射系数为4.8%,吸声系数99.8%)完全遮挡对侧换能器辐射面及弧形连接的内表面。实验装置结构如图2所示,信号发生器(AFG 3252C, Tektronix, USA)产生的正弦信号由功率放大器(AG 1021, T&C, USA)进行信号放大后经匹配网络驱动如图1所示凹球壳式聚焦换能器以产生两种输出状态。利用辐射力天平法对换能器输出的声功率进行校准并结合声功率测量标定其电声转换效率。将光纤水听器(HFO-690, ONDA, USA)置入大小为10 cm×10 cm×5 cm可恢复仿组织体模(重庆海扶医疗科技股份有限公司,中国重庆)中心位置,通过三维运动装置带动置入光纤水听器的仿组织体模移动,使光纤端部位于换能器焦点处测量辐照过程中的焦点峰值正声压,光纤水听器控制器转换后的声压信号由示波器(DSO0714B, Agilent Technologies, USA)采集,并用以分析两种聚焦方式的非线性情况。被动空化信号通过距焦点40 mm的1 MHz被动空化检测(Passive cavitation detection, PCD)探头(V309-SU, Olympus panametrics NDT Inc, Waltham, MA, USA)采集,采集到的空化信号经水浸数据线传入集成有NI高速数据采集卡(PXie-5122, National Instrument, USA)的PCD控制平台进行处理。仿组织体模中的焦点损伤由高速摄像机系统(Photron FASTCAM SA4, Photron Inc, San Diego, CA, USA)采集后传至PC进行处理。

由于SWF具有频率依赖特性^[15],因此实验前先采用光纤水听器间隔100 Hz扫描焦点处的频率分布,最终确定压电换能器的最佳谐振频率 $f=626.9$ kHz作为激励频率,对应的超声波长 $\lambda=2.39$ mm。

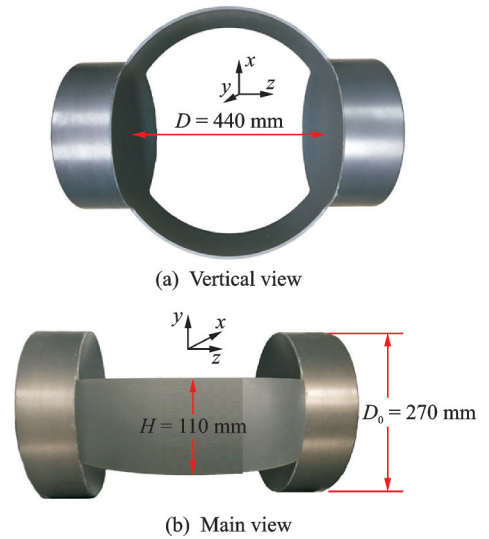


图1 聚焦超声换能器

Fig.1 Focused ultrasound transducer

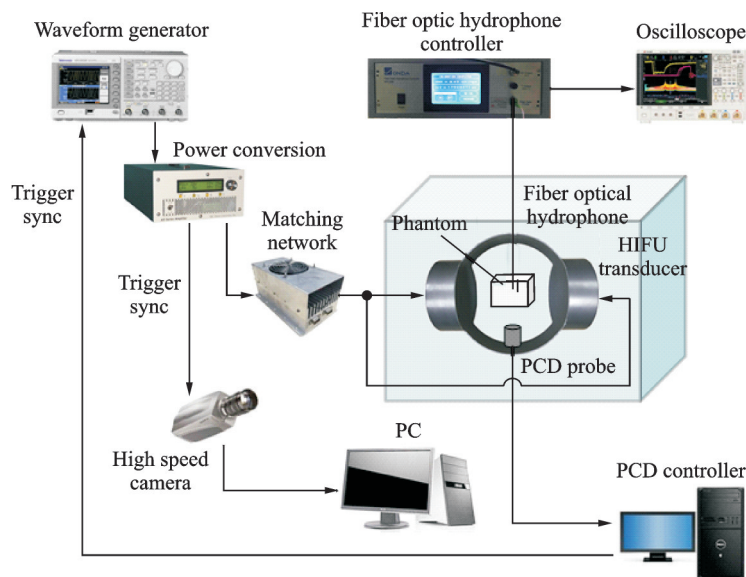


图2 实验装置结构示意图

Fig.2 Schematic diagram of experimental device

为了对比相同焦点峰值正声压下的组织损伤,通过调节换能器激励电功率,使SWF和TWF的焦点峰值正压为17 MPa时,记录下此时两种状态下的输出电功率分别为480与1 140 W。基于该换能器在 $f=626.9$ kHz的电声转换效率为44.8%,可得SWF与TWF的声功率分别为215与511 W。基于上述获得的声功率进行实验,辐照过程中的超声发射、PCD控制平台和高速摄像机系统由硬件系统触发实现超声辐照和空化信号、焦点损伤变化的同步采集。采用MATLAB软件进行图像处理,提取连续时间图像序列中,最大灰度值达到设定阈值灰度值50的时刻为损伤出现的时间。并用Canny算子(高边界阈值为0.4,低边界阈值为0.16)对损伤出现时刻的损伤形态进行边界提取。

焦点处的声场分布采用有限元分析软件Comsol Multiphysics (Version 5.2, COMSOL Inc., Palo Alto, CA, USA) 通过求解经典波动方程来进行仿真,计算采用二维轴对称方法来建立聚焦超声换能器模型,在计算域的边界处,添加完美匹配层(Perfect matching layer, PML)以避免不必要的反射,同时将换能器的内表面及弧形连接的内表面设置为强反射面。换能器置于装满脱气水的透明水槽中,仿真涉及到的参数设置:水的密度为 $1\ 000\text{ kg/m}^3$,水中的声速为 $1\ 500\text{ m/s}$,水中衰减系数为 $0.217\text{ dB}/(\text{MHz}\cdot\text{m})$,仿组织体模密度是 $1\ 060\text{ kg/m}^3$,声速为 $1\ 400\text{ m/s}$,声阻抗为 $1.48\times 10^6\text{ (Pa}\cdot\text{s)/m}$ 。

2 结果与讨论

2.1 SWF和TWF辐照仿组织体模的损伤对比

图3和图4分别显示了SWF和TWF两种聚焦方式在相同焦点峰值正声压(17 MPa)下辐照仿组织体模的损伤形成过程,拍摄的帧间时间为16.7 ms,分辨率为1 024像素 \times 1 024像素。SWF情形下,损伤于辐照开始后22.82 s出现在换能器焦点位置,呈长短轴差异不大的“椭球状”,尺寸大小为 $0.44\text{ mm}\times 0.6\text{ mm}$ (即 $0.18\lambda\times 0.25\lambda$),轴向与径向比约为0.72。而在TWF情形下,损伤于辐照开始后12.05 s出现在换能器焦点位置,呈“雪茄型”,尺寸大小为 $2.18\text{ mm}\times 0.71\text{ mm}$ (即 $0.91\lambda\times 0.3\lambda$),轴向尺寸明显长于SWF,轴向与径向比约为3.07,也远大于SWF。对不同时刻损伤轴向与径向的比值进行统计如图5所示,SWF下的组织损伤的轴向与径向的比值都明显小于TWF,表明SWF实现了焦点轴向压缩,利用SWF可以实现更精细的损伤形成。

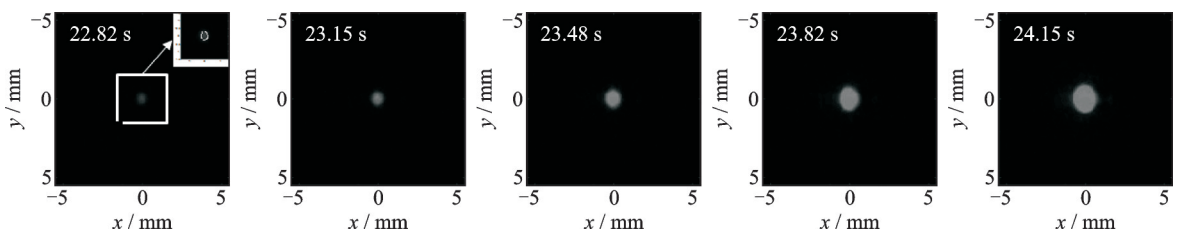


图3 SWF的损伤形成过程

Fig.3 Lesion formation process of SWF

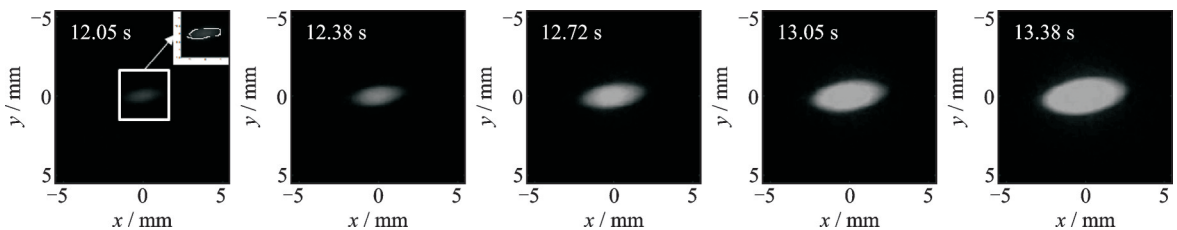


图4 TWF的损伤形成过程

Fig.4 Lesion formation process of TWF

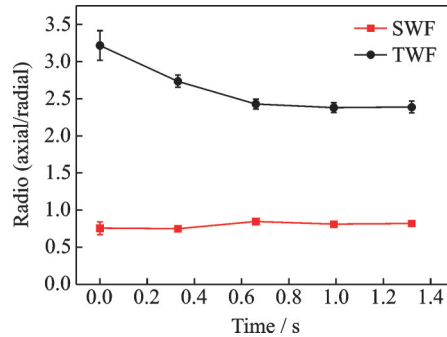


图5 SWF与TWF的损伤轴向与径向尺寸比随辐照时间的变化曲线

Fig.5 Change curve of lesion axial and radial size ratio with irradiation time during SWF and TWF ultrasonic irradiation

2.2 SWF和TWF辐照仿组织体模的损伤机制

(1) 声场分布对比

考虑到仿组织体模中的声场分布无法直接测量得到,本文基于数值仿真获得了两种聚焦方式下仿组织体模中的理论轴向与径向声场分布,结果如图6所示。可见:(a)TWF的方式得到的声场分布呈简单递增再递减的分布,声能量在主瓣内沉积,形成轴向损伤尺寸较大,向外扩散的“雪茄”型损伤形态。(b)SWF的声场呈明显的驻波声场特性,存在空间位置固定的波腹、波结交替分布的驻波峰。可以将能

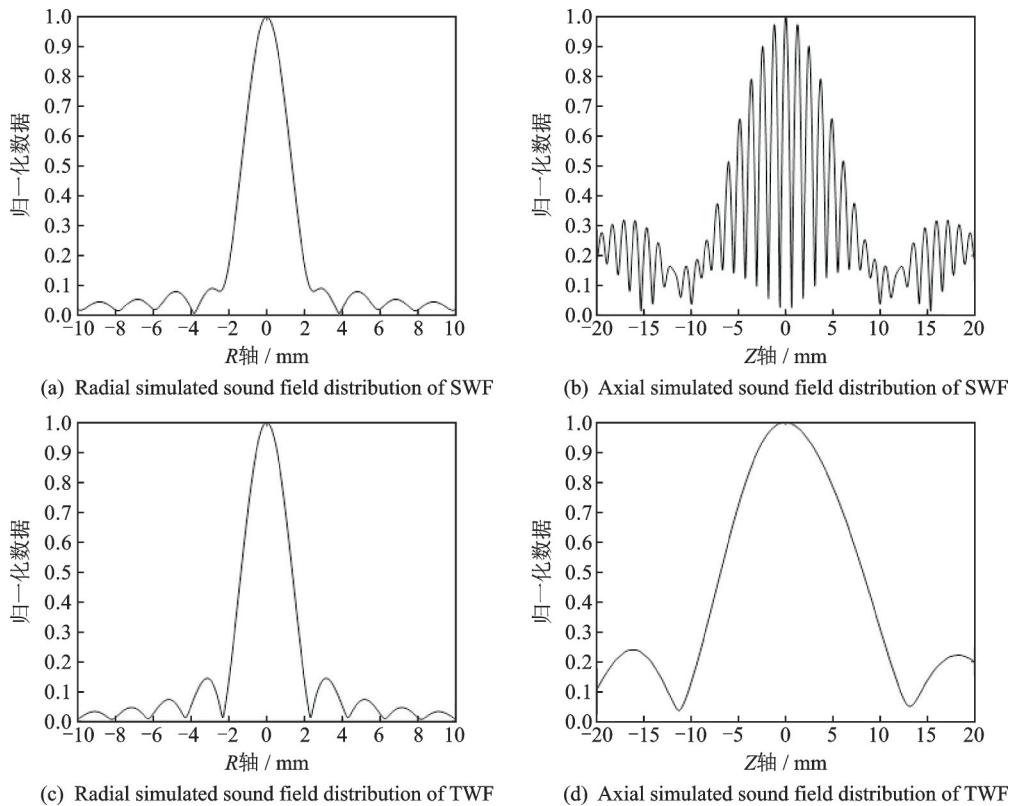


图6 SWF与TWF径向与轴向仿真声场分布

Fig.6 Radial and axial simulated sound field distribution of SWF and TWF

量约束在较小的驻波峰范围内,由于中心波峰值最高,损伤优先出现在中间波峰位置,由此实现更小的损伤。

(2) 空化强度对比

SWF 与 TWF 辐照体模过程中的宽带噪声信号如图 7 所示。其中黑色实线是无超声激励下 PCD 检测到的系统基线水平,红色实线和蓝色实线分别表示相同焦点峰值正声压(17 MPa)辐照下的宽带噪声信号。从图 7 中可以看出 SWF 和 TWF 的噪声信号均高于基线水平,且两者幅值相当,无明显差别。这表明在相同的焦点峰值正声压下,SWF 和 TWF 都有空化出现,且空化程度相当。

(3) 非线性声传播效应对比

为了比较相同焦点峰值正声压下 SWF 与 TWF 辐照仿组织体模过程中非线性传播的影响,分析辐照过程中经光纤水听器检测到的焦点声压信号(图 8(a))及快速傅里叶变换后的相应频谱信息(图 8(b)),同时分别获得了各次谐波与基波的比值,如表 1 所示,表 1 中 TWF 的各次谐波幅值与基波幅值的比值均高于 SWF。结果可见,在相同的 626.9 kHz 基波激励,相同的焦点峰值正声压下,TWF 的非线性特性要强于 SWF 下的非线性特性。

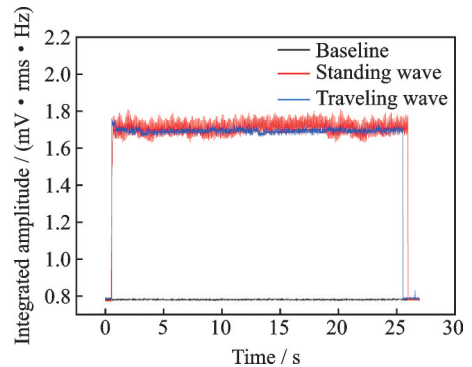


图 7 宽带噪声信号

Fig.7 Wideband noise signal

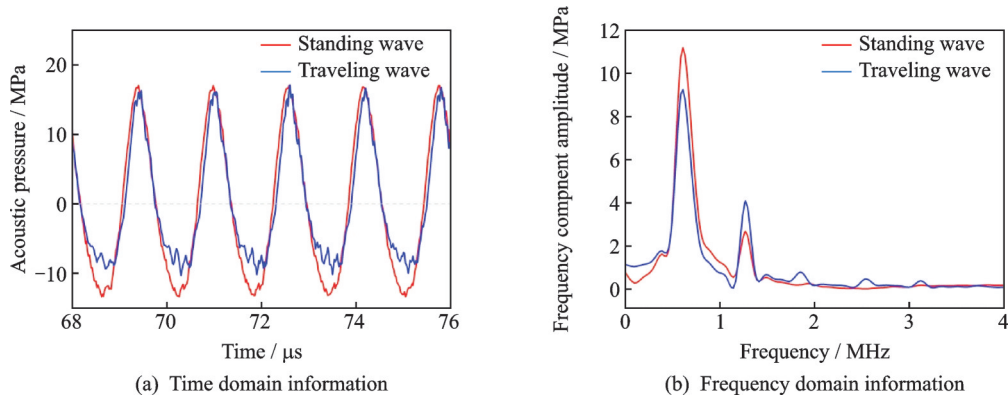


图 8 17 MPa 焦点正声压下的焦点声压波形

Fig.8 Time domain information frequency domain information focus sound pressure waveform under 17Mpa focus positive pressure

以上结果可见:(1)TWF 方式得到的声场分布主瓣呈简单递增再递减的分布,相应的损伤为向外扩散的“雪茄”型损伤形态;SWF 的声场呈明显的驻波声场特性,存在空间位置固定的波腹、波结交替分布的驻波峰,能量被约束在驻波峰内,形成轴向压缩明显的损伤,说明 SWF 和 TWF 辐照条件下的损伤与声场分布直接相关。(2)SWF 和 TWF 的宽带噪声信号均高于基线水平且两者幅值相当,说明 SWF 和 TWF 辐照条件下均发生了空化,但与两者之间存在损伤差异无直接的相关关系。(3)通过对焦点的声压信号进行对比可见,TWF 的各次谐波幅值与基波幅值的比值均高于 SWF,说明

表 1 各次谐波幅值与基波幅值的比值

Table 1 Ratio of the amplitude of each harmonic to fundamental frequency

State of acoustic field	p_2/p_1	p_3/p_1	p_4/p_1	p_5/p_1
Standing wave	0.23	0.02	0.01	0.02
Traveling wave	0.44	0.09	0.05	0.04

TWF的非线性特性要强于SWF下的非线性特性,而实验也观察到在17 MPa相同峰值焦点峰值正声压条件下SWT辐照出现损伤的时间为22.82 s,远大于TWF辐照出现损伤所需的时间12.05 s。因此,在相同焦点峰值正声压条件下,相比于空化作用,非线性效应对损伤出现快慢影响更大。由于非线性增加了声传播过程中的高次谐波成分,而组织的声吸收系数会随着频率的增加而增加,从而引起了组织单位体积内的热效应增加,进而加快了损伤的形成,这与Reed等^[16]的研究结果一致。(4)为了实现17 MPa相同峰值焦点峰值正声压,SWF需要的表面声压为71 kPa,仅为TWF的0.46倍,表明SWF声通道上声压幅值更低,更有利于保护声通道安全性。若将SWF的表面声压调整为与TWF相同的状态,则SWF势必会更快形成损伤。

3 结束语

本文基于两个完全相同的,频率为0.6 MHz的行波聚焦换能器同轴共焦相向放置实现SWF。在相同焦点峰值正声压(17 MPa)条件下,对比研究了SWF和TWF超声分别辐照仿组织体模过程中的损伤变化。研究可见,相同焦点峰值正声压条件下SWF辐照形成的组织初始损伤尺寸 $0.18\lambda \times 0.25\lambda$,远小于TWF辐照形成的组织初始损伤尺寸 $0.91\lambda \times 0.3\lambda$ 。SWF初始损伤的轴径比为0.72,也远小于TWF的轴径比3.07,且随着辐照时间的增加,SWF损伤的轴径比都明显低于TWF,表明SWF可以压缩轴向方向的损伤大小,有助于实现更精细的损伤。此外,本研究结合组织中的声场数值仿真、空化和非线性研究进一步揭示SWF与TWF损伤的形成机制。研究表明SWF轴向声场分布明显异于TWF,驻波特性和有助于压缩轴向损伤尺寸。相同焦点峰值正声压下,TWF焦点形成初始损伤更快,主要与非线性效应相关。而达到相同焦点峰值正声压,SWF所需的换能器表面声压仅为TWF的0.46倍,表明声通道上声压幅值更低,更有利于保护声通道安全性。研究说明基于同轴共焦相向放置两换能器形成的驻波聚焦相比行波聚焦可以实现更精细的损伤,且声通道更安全,为驻波聚焦应用于临床提供了理论参考,有望推动聚焦超声消融手术在更多适应症的推广。

参考文献:

- [1] 张炼,王智彪,郎景和. 聚焦超声消融手术的临床应用现状及展望[J]. 中华医学杂志, 2020(13): 965-967.
ZHANG Lian, WANG Zhibiao, LANG Jinghe. The status and prospects of the clinical application of focused ultrasound ablation surgery[J]. National Medical Journal of China Natl Med J China, 2020(13): 965-967.
- [2] CANNEY M S, BAILEY M R, CRUM L A, et al. Acoustic characterization of high intensity focused ultrasound fields: A combined measurement and modeling approach[J]. J Acoust Soc Am, 2008, 124(4): 2406-2420.
- [3] CHEN W S, SHEN C C, WANG J C, et al. Single-element ultrasound transducer for combined vessel localization and ablation [J]. IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics & Frequency Control, 2011, 58(4): 766-775.
- [4] FANG L, HU Z, LEI Q, et al. Boosting high-intensity focused ultrasound-induced anti-tumor immunity using a sparse-scan strategy that can more effectively promote dendritic cell maturation[J]. Journal of Translational Medicine, 2010, 8(1): 7.
- [5] 章东,李成海,林洲. 基于声异常投射效应的高强度聚焦超声换能器[J]. 数据采集与处理, 2018, 33(4): 575-585.
ZHANG Dong, LI Chenghai, LIN Zhou. HIFU transmitter based on extraordinary acoustic transmission[J]. Journal of Data Acquisition and Processing, 2018, 33(4): 575-585.
- [6] 姜曼,赵卫,姚瑞红,等. 高强度聚焦超声消融治疗子宫肌瘤的临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22(1): 82-85.
JIANG Man, ZHAO Wei, YAO Ruihong, et al. The clinical research of high intensity focused ultrasound therapy for ablating uterine leiomyomas[J]. Journal of Interventional Radiology, 2013, 22(1): 82-85.
- [7] 鄢利梅,何佳,黄国华,等. 高强度聚焦超声消融治疗子宫后位肌瘤的临床研究[J]. 中国超声医学杂志, 2012, 28(1): 72-74.
YAN Limei, HE Jia, HUANG Guohua, et al. High intensity focused ultrasound ablation for uterine fibroids in patients with retroposition of uterus[J]. Chinese Journal of Ultrasound in Medicine, 2012, 28(1): 72-74.
- [8] 蔡忠林,刘强照,王朝阳,等. 高强度聚焦超声在前列腺癌治疗中的临床应用进展[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(12): 2011-

2014.

CAI Zhonglin, LIU Qiangzhao, WANG Chaoyang, et al. The clinical application progress of HIFU in the treatment of prostate cancer[J]. Journal of Modern Oncology, 2017, 25(12): 2011-2014.

- [9] HUA W, FENG W, HAI W. Resonant cavity ultrasound transducer[P]. China 101140354, C. Patent, 2006.
- [10] LI F, WANG H, ZENG D, et al. Sub-wavelength ultrasonic therapy using a spherical cavity transducer with open ends[J]. Applied Physics Letters, 2013, 102(20): 204102.
- [11] GENG H, FAN T B, ZHANG Z, et al. Tissue lesion induced by a spherical cavity transducer[J]. Acta Phys Sin, 2014, 63(4): 44301.
- [12] SECOMSKI W, BILMIN K, KUJAWSKA T, et al. In vitro, ultrasound experiments: Standing wave and multiple reflections influence on the outcome[J]. Ultrasonics, 2017, 77: 203-213.
- [13] KENIS A M, GRINFELD J, ZADICARIO E, et al. Impact of propagating and standing waves on cavitation appearance[J]. Ultrasound in Medicine & Biology, 2012, 38(1): 99-108.
- [14] 于洁, 屠娟, 章东. 空化效应对高强度聚焦超声产生的组织损伤的影响[J]. 数据采集与处理, 2018, 33(4): 611-619.
YU Jie, TU Juan, ZHANG Dong. Cavitation effect on tissue lesion caused by HIFU[J]. Journal of Data Acquisition and Processing, 2018, 33(4): 611-619.
- [15] LI F, SONG D, ZENG D, et al. Frequency dependence of the acoustic field generated from a spherical cavity transducer with open ends[J]. Aip Advances, 2015, 5(12): 127218.
- [16] REED J A, BAILEY M R, NAKAZAWA M, et al. Separating nonlinear propagation and cavitation effects in HIFU[C]// Proceedings of IEEE Symposium on Ultrasonics. [S.l.]: IEEE, 2003: 728-731.

作者简介:



罗曼(1991-),女,硕士研究生,研究方向:超声生物学效应及超声测试, E-mail: 635865900@qq.com。



何敏(1990-),女,博士研究生,研究方向:高强度聚焦超声空化研究。



曾德平(1963-),女,高级工程师,研究方向:压点陶瓷及换能器研究。



宋丹(1989-),女,博士研究生,研究方向:等离子体碳量子点相关研究。



王智彪(1958-),男,教授,研究方向:超声治疗学的基础和临床应用研究。



李发琪(1970-),通信作者,男,教授,研究方向:超声生物学效应及理论建模分析, E-mail: lifq@cqmu.edu.cn。

(编辑:陈珺)