

超声治疗学

第七章 超声生物效应及其物理机制

授课教师：李发琪
生物医学工程系



教学目的及要求

- 重点掌握产生超声生物学效应的三种物理机制的内涵；
- 熟悉超声生物学效应与声辐照参数以及组织本身的性质密切相关；
- 了解常用超声治疗方式。

主要教学内容

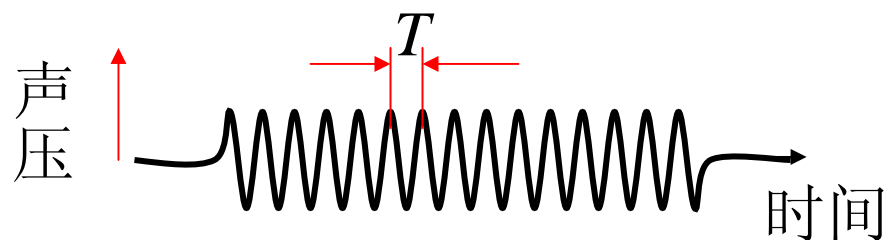
1. 前言（重点超声在组织中传播、研究超声生物学效应的重要性）；
2. 超声生物学效应的物理机制（机械（力学）机制、热机制、空化机制）；
3. 超声治疗与声参数
4. 超声治疗方法
5. 新兴的超声治疗

1 治疗超声的声场参数

- ✓ “在位” (in situ) 声强是指在人体内或其他生物体系内我们感兴趣的那个空间部位上的声强。
- ✓ 发射声强是指在水中自由声场条件下换能器辐射的声强。
- ✓ 很明显，人体内的“在位”声强是无法直接测量的，但在一定的准确程度上，我们可以从发射声强和人体组织的超声衰减数据进行估算，这样，通过发射声强即可比较不同治疗仪产生生物效应的能力。

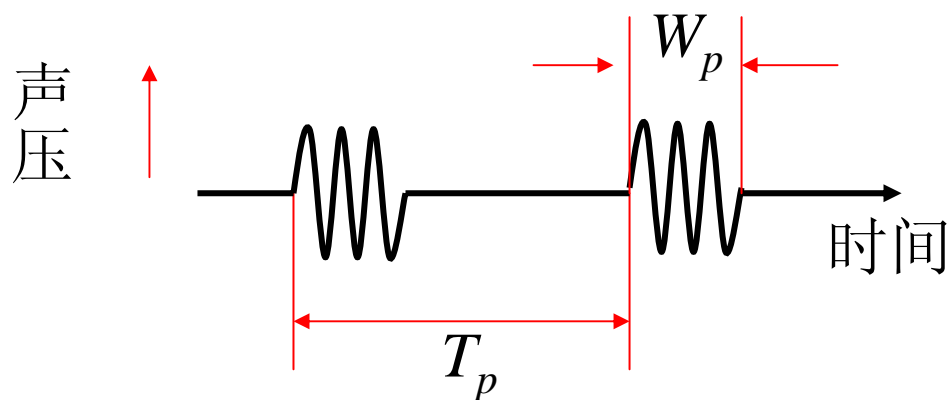
治疗超声的声场参数——治疗超声波的波形

✓ 连续波波形



治疗超声的声场参数——治疗超声波的波形

✓ 脉冲波波形

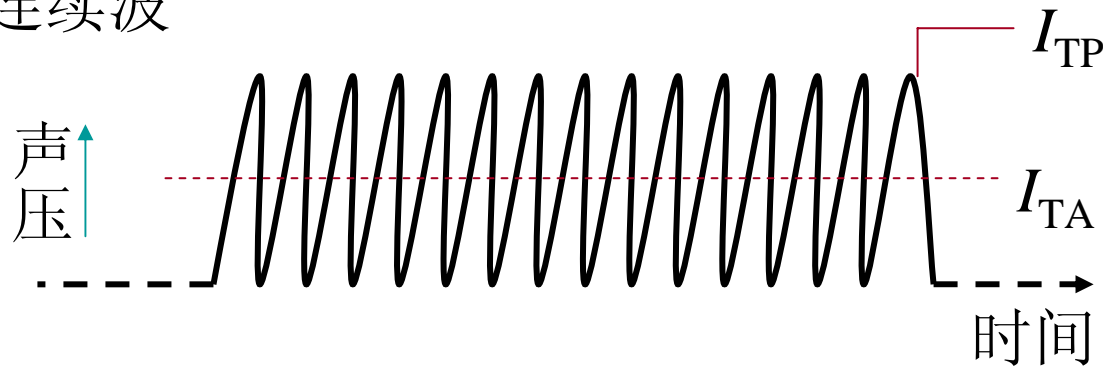


- ✓ 一个脉冲从起始到终止的时间称为脉冲宽度，示为 W_p 。
- ✓ 两个相邻脉冲对应部位（如取脉冲的起始点）的时间间隔，称为脉冲周期，示 T_p 。
- ✓ 相应的脉冲重复频率为 $f_p=1/T_p$ 。
- ✓ 定义 $F=W_p/T_p$ 为脉冲的发射因子，亦称为占空比（duty factor）。

治疗超声的声场参数——治疗超声波声强的时空变化及其表述

声强在时间、空间上是不均匀的

✓ 连续波



✓ I_{TP} (Temporal peak acoustic intensity) 时间峰值声强

✓ I_{TA} (Temporal average acoustic intensity) 时间平均声强

$$I_{TP} = \frac{p^2}{\rho c}$$

$$I_{TA} = \frac{p^2}{2\rho c}$$

治疗超声的声场参数——治疗超声波声强的时空变化及其表述

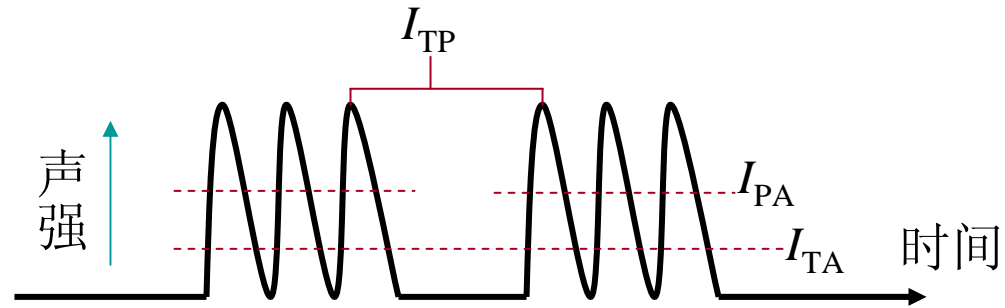
✓ 连续波

✓ I_{SA} (Space average acoustic intensity) 空间平均声强

✓ I_{SP} (Space peak acoustic intensity) 空间峰值声强

治疗超声的声场参数——治疗超声波声强的时空变化及其表述

✓ 脉冲波



- ✓ I_{TP} (Temporal peak acoustic intensity) 时间峰值声强
 - ✓ I_{TA} (Temporal average acoustic intensity) 时间平均声强
 - ✓ I_{PA} (Pulse average intensity) 脉冲平均声强
- $$I_{TA} = I_{PA} \cdot F$$

治疗超声的声场参数——治疗超声波声强的时空变化及其表述

✓ 脉冲波

✓ I_{SATA} 空间平均时间平均声强

✓ I_{SPTA} 空间峰值时间平均声强

✓ I_{SAPA} 空间平均脉冲平均声强

✓ I_{SPPA} 空间峰值脉冲平均声强

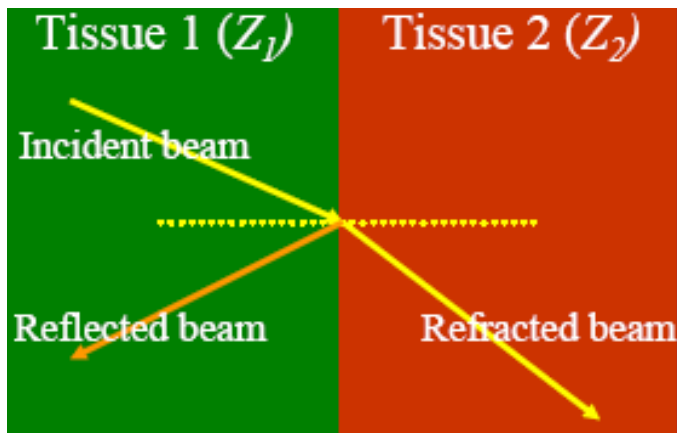
$$I_{SAPA} = I_{SATA} / F$$

$$I_{SPTA} = I_{SATA} \cdot (I_{SP} / I_{SA})$$

$$I_{SPPA} = \frac{I_{SATA} (I_{SP} / I_{SA})}{F}$$

• Ultrasound (in tissue)

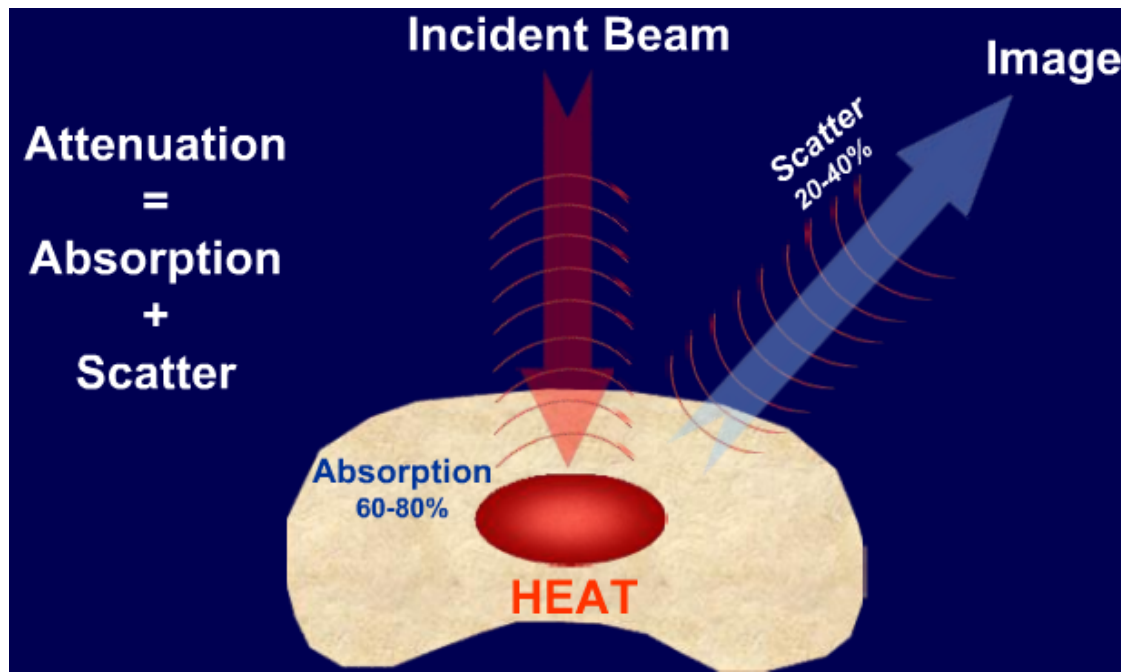
- velocity of propagation c varies between different tissues
- Acoustical impedance $Z = \rho c$
- Interface boundary



Interface	Reflection
Soft tissue – Soft tissue	1-2%
Soft tissue – Bone	50%
Soft tissue – Gas	99%

• Ultrasound (in tissue)

- absorption (necessary for tissue heating)
 - Ultrasound energy converted to heat as it passes through tissues
 - Absorption greater at higher frequencies
 - Important principle for therapeutic ultrasound
- scattering (some needed for image production)



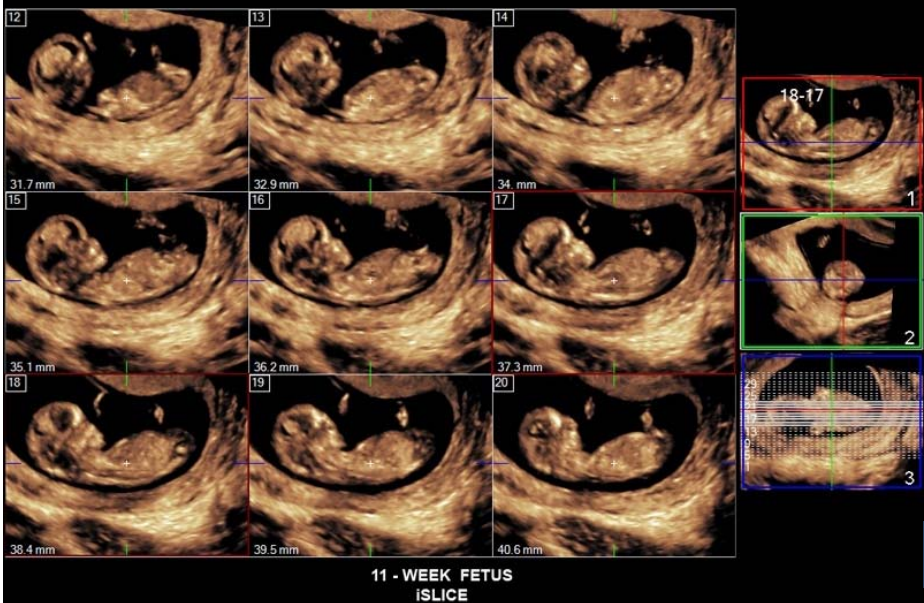
- 超声诊断（Imaging）

- 利用超声波的波动特性（即被动特性），把高频低能量的超声波作为信息的载体进入人体，并通过它与人体组织间的相互作用规律（反射、散射、透射等），提取其超声信号加以显像而获取有关生理与病理的信息。

PHILIPS

TIS0.2 MI 0.9

3D9-3v/OB Early

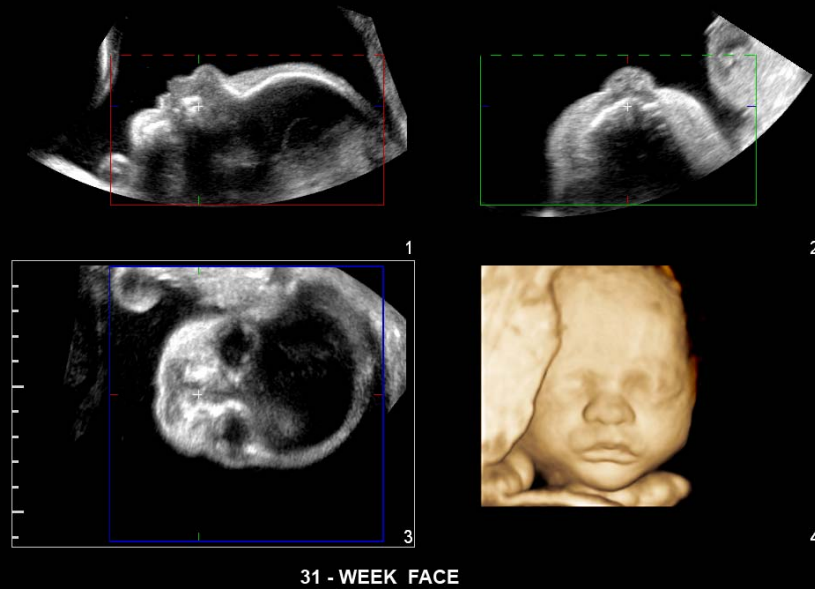


11 weeks

产科超声

PHILIPS

V6-2/OB Gen



31 weeks

- **超声治疗（Therapy）**

- 利用超声波的能量特性（即主动特性），把一定能量的超声波作用于人体病变部位，通过某种生物物理机制（机械的、热学的或空化的）对人体组织的状态、功能或结构产生一定的影响、变化、以至破坏而达到既定的医疗目的。
- 超声治疗的用途分为两类：一是产生非损伤性的热量或其他机械效应以刺激或加速身体对损伤的正常反映；二是对组织产生可控制的选择性杀灭。

THE
LONDON, EDINBURGH, AND DUBLIN
PHILOSOPHICAL MAGAZINE
AND
JOURNAL OF SCIENCE.

[SEVENTH SERIES.]

SEPTEMBER, 1927.

XXXVIII. *The Physical and Biological Effects of High-frequency Sound-waves of Great Intensity.* By Prof. R. W. WOOD, For. Mem. R. S., and ALFRED L. LOOMIS*. (Communication No. 1 from the Alfred Lee Loomis Laboratory, Tuxedo, N. Y.)

[Plates VII.—XIII.]

With vibrations of less intensity the destruction is less complete, a blood count made at the end of each 15 seconds of exposure showing that the percentage destroyed decreases, a point being reached at which no further destruction occurs unless the intensity of the radiation is augmented. This means of course that some of the corpuscles, the recently formed ones perhaps, are more hardy than those of greater age. Small fish and frogs are killed by an exposure of one or two minutes, an observation also made by Langevin at Toulon with his Poulsen arc oscillator (see Plate VIII.) Mice are less sensitive, a twenty-minute exposure not resulting

1927年，著名法国物理学家Langevin在研究水下超声探测时，发现强超声波可以对鱼类等小水生动物产生致命的效应。随后Harvey等人发现超声辐照可使动物体内组织的温度升高，甚至导致细胞结构破坏。

(about 60 per cent. normal) was returned to the biologists inform us, however, that the blood count of a mouse is affected by fear, the corpuscles hiding in the liver until the danger is over! We made the count with drops taken from the tip of the tail.

- 当超声波用于医学诊断时，辐照剂量应尽量小，以力求避免可能产生的任何生物效应；反之，当超声波用于治疗时，则需要足够的超声辐照剂量，以引起一定的生物效应，并由此获得某种所需要的临床医疗效果，如理疗、外科等。因此，超声生物效应正是超声治疗学的生物物理学基础。

- 研究超声生物学效应的重要性

- 建立安全诊断阈值剂量标准和各种超声治疗的最佳辐照剂量；
- 研究各种条件下医学超声与人体组织相互作用的物理机制；
- 在超声生物效应的研究基础上，广泛开拓在生物医学及生物技术领域中的应用。

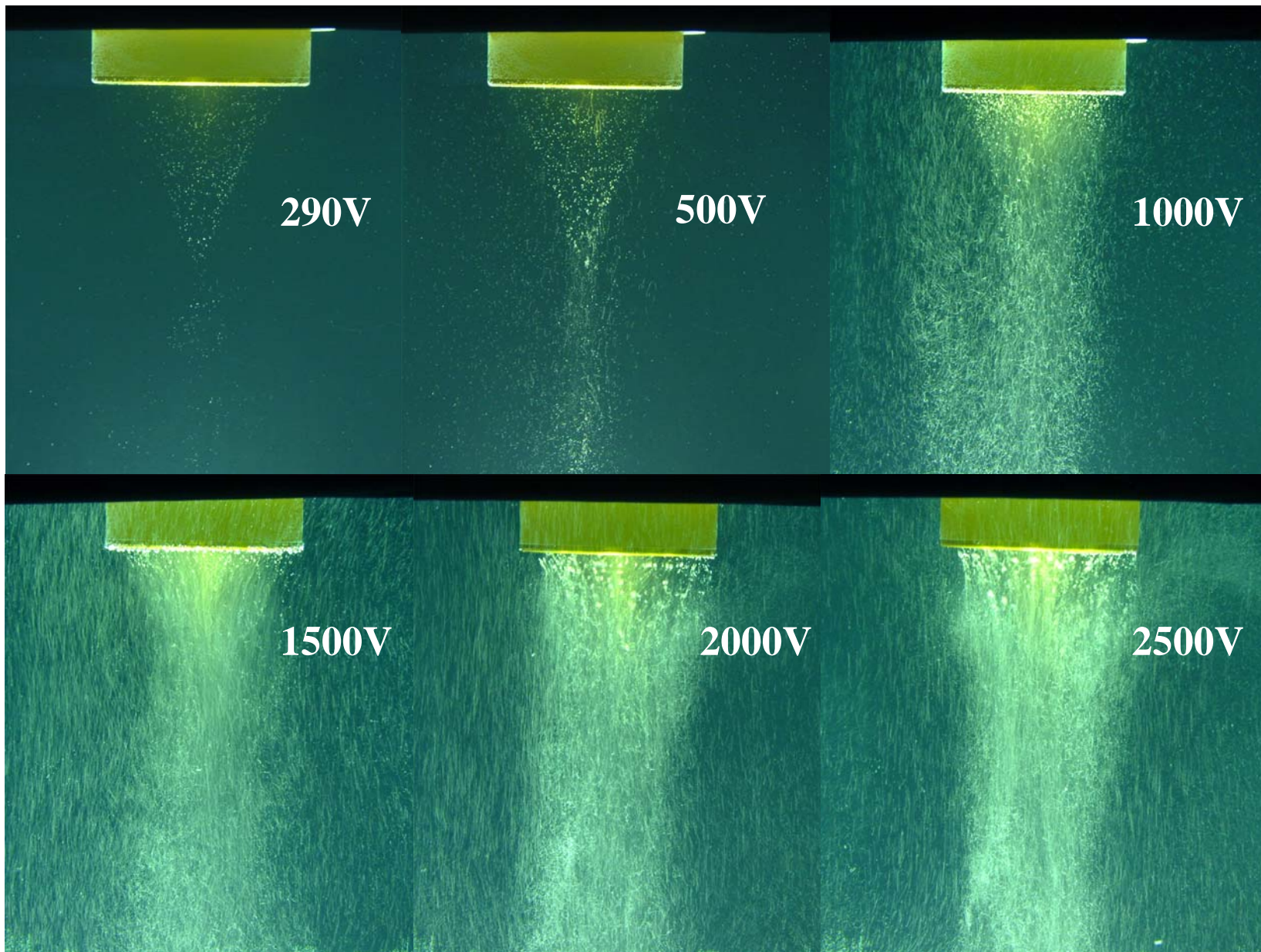
2、超声生物学效应的物理机制

- 机械机制
- 热机制
- 空化机制

2.1 机械机制（力学机制）

- 超声波是机械振动的传播过程。超声波作用于生物组织时，不论其强度大小都产生机械振动。
- 与声场有关的力学量如质点振动位移、速度、加速度以及声压等都可能与生物效应有关。
 - ☞ 如频率27KHz的超声波，刀头输出振幅为70 μm ，其切割加速度约为200000g，能够轻易将任何骨头粉碎。超声切割主要利用超声的机械效应。
- 当辐照声强较高时，声场中的二阶参量会变得明显起来，从而可能出现各种非线性物理现象，如辐射压力、声流及微声流，对产生超声生物效应

- **声辐射压力** 在声场中一个客体所受到的时间平均压力。客体可以是声场中一个物体，或两介质的交界面，或介质中指定的单个质点等。声辐射压力是一个直流压力，就象大气压力那样，和声压有本质区别。通过测量声辐射压力可测量声功率。
- **声流** 当超声换能器振动时，在声波的传播方向上可观察到恒定方向的媒质粒子流，这种现象称为声流或声冲流。而在小范围内发生的类似现象称为微声流。



2.2 热机制

- 声波的吸收

- 超声波在人体内传播过程中，其振动能量会不断地被人体组织所吸收。造成人体组织吸收声波能量的机制有：粘滞吸收、热传导吸收和分子弛豫吸收。

- **粘滞吸收** 当声波在媒质内传播时，进入振动的质点不可避免地要克服周围质点对它作用的粘滞阻力做功，为此要引起部分声能的消耗。
- **热传导吸收** 声波在传播过程中将引起媒质内正负声压的周期相间分布，正压区的温度将升高，而热传导将会使其部分热量流失，从而造成部分声能的消耗。
- **分子弛豫吸收** 由于媒质的分子内部一些动力学过程对声能的吸收，如分子内部自由度的激发

$$Q = 2\alpha_a I t \qquad 2\alpha_a I t = \rho C_m \Delta T$$

Q 声波在单位体积内产生的热量 (J/cm^3)； α_a 组织的声吸收系数 (NP/cm)；I “在位”声强 (W/cm^2)；T 辐照时间 (s)。
 组织密度 ρ (g/cm^3)，比热 C_m ($\text{J/g}\cdot^\circ\text{C}$)，设产生的热量不损失，那么辐照 t 秒后使组织温升为 ($^\circ\text{C}$)，则

Time/temperature relationship

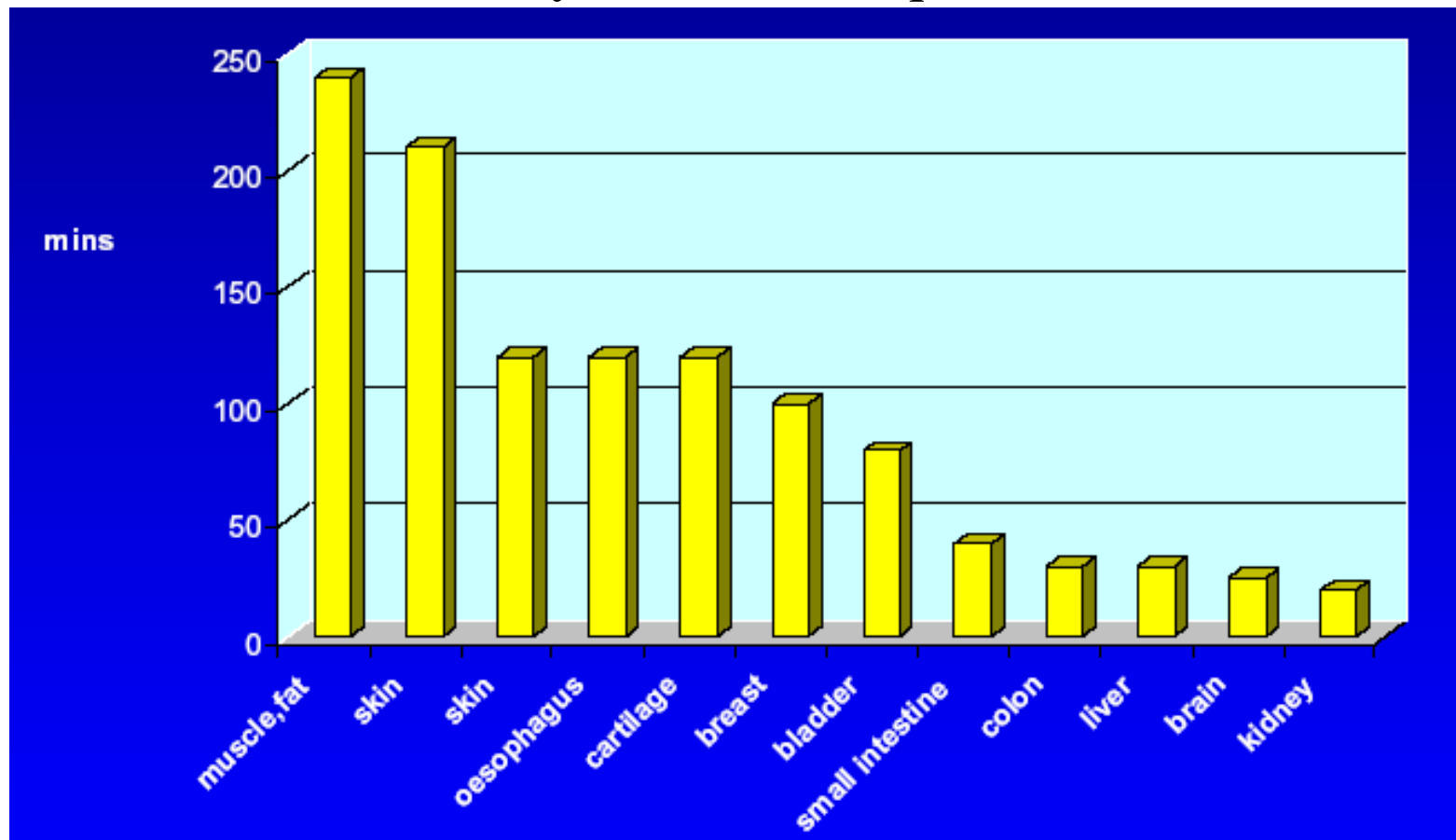
$$TD_{43} = \sum_{t=0}^{t=t_{final}} R^{(43 - T_{\Delta t})} \Delta t$$

TD_{43} is the thermal dose in equivalent minutes at 43°C, $T_{\Delta t}$ is the mean temperature during time, and $R = 0.5$ for temperature above 43 °C and $R = 0.25$ for temperature below 43 °C.

S.A. Sapareto and W.C. Dewey. Thermal dose determination in cancer therapy. *Int.J.Radiat.Oncol.,Bio.,Phys.* 1984; 10, 787-800

Thresholds for thermal damage in tissue

Relative thermal sensitivity in terms of equivalent minutes at 43°C



- Low level temperature rise causes no irreversible damage (Physio)
- Arrest of cell reproduction occurs if temp $> 43^{\circ}$ C ('hyperthermia' or 'thermotherapy')
- Rapid thermal toxicity (coagulative necrosis) if temp $> 56^{\circ}$ C (for 1s) — **HIFU**

Thermal therapies

“Those diseases that medicines do not cure are cured by knife. Those that the knife does not cure, are cured by **fire**, and those that fire does not cure must be considered incurable”

Hippocrates (400 B.C.)

Hyperthermia

43⁰C or equivalent for 60 mins

This introduces the concept of "thermal dose"

Survival curves

16

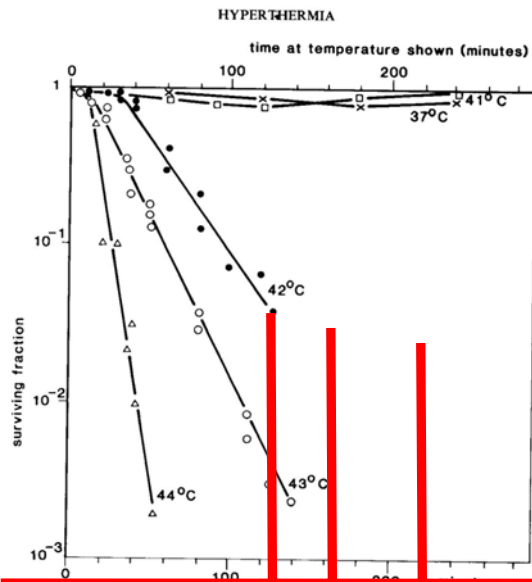


Figure 2.1 Survival curves showing the response of V79 cells to different temperatures. Time at

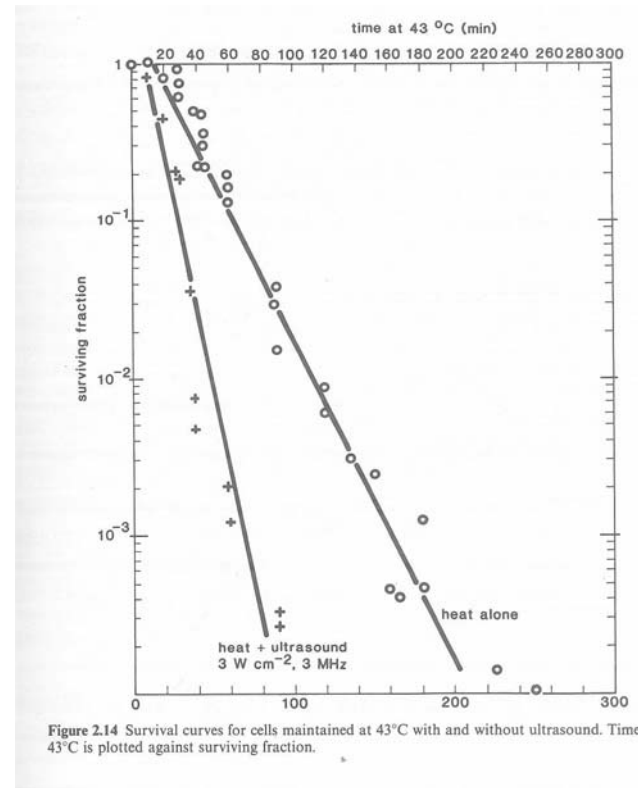


Figure 2.14 Survival curves for cells maintained at 43°C with and without ultrasound. Time at 43°C is plotted against surviving fraction.

Cancer treatment with Ultrasound (Hyperthermia)

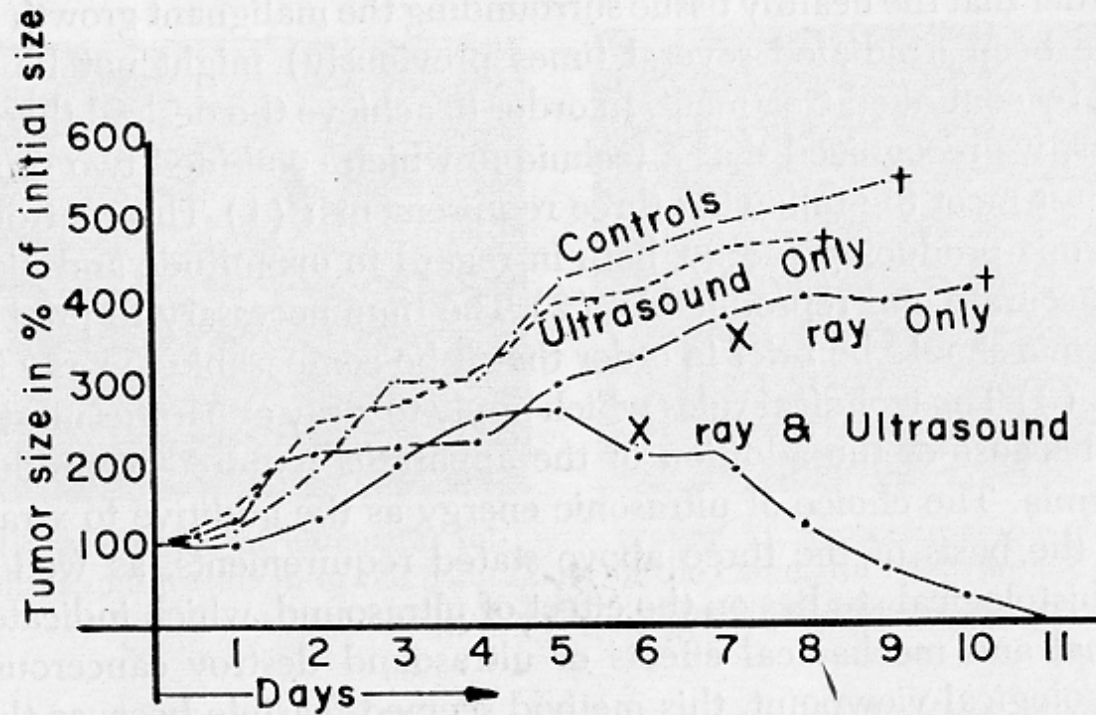
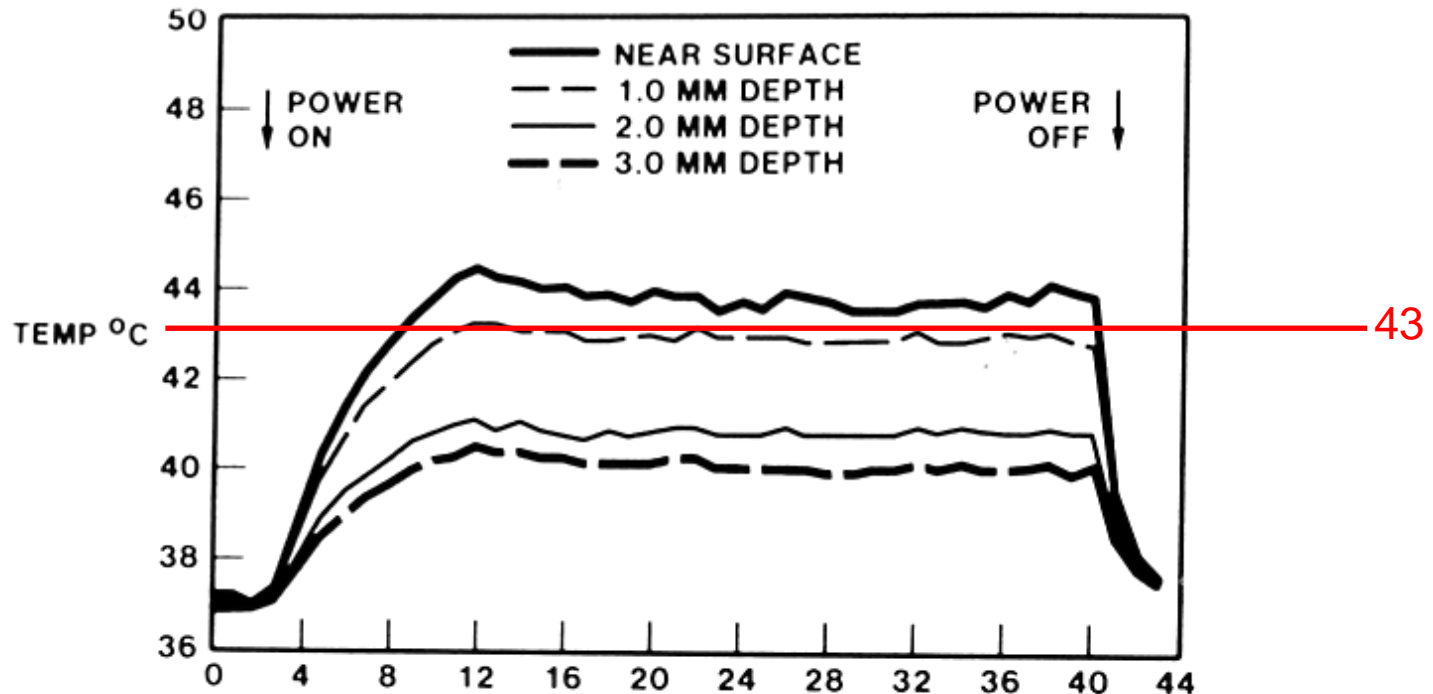


FIGURE 14. Comparison of results of three types of treatment (with one untreated control group) on 120 rats inoculated subcutaneously with Walker carcinoma. The animals were divided into four groups of thirty animals each.

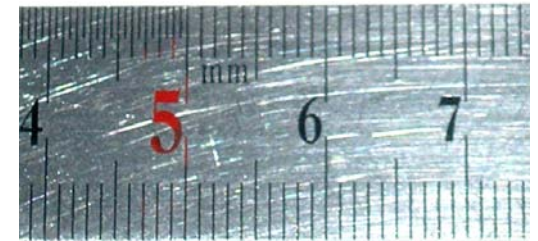
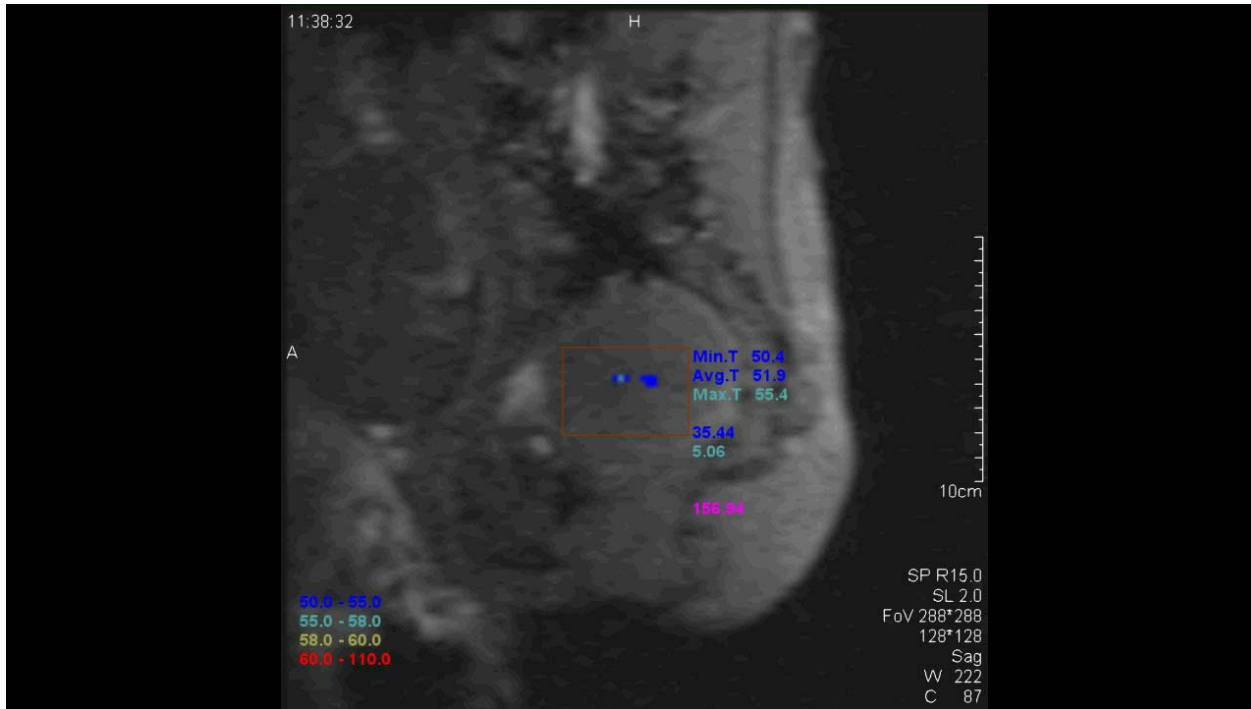
Temperature distributions

E. K. Orenberg et al.



Need to use adjuvant therapy & measure temperature

HIFU



2.3 空化机制

- » **历史** 19世纪末，英国海军建造出第一艘驱逐舰，在初期试验时发现，螺旋桨推进器在水中会引起剧烈振动象。Thornycroft和 Barnaby认为这种振动是由于螺旋桨的旋转产生了大气泡（空穴），而这些大气泡又在水的压力下随即发生内爆而发生的。这是第一次对空化现象的物理机理的研究。



振动问题



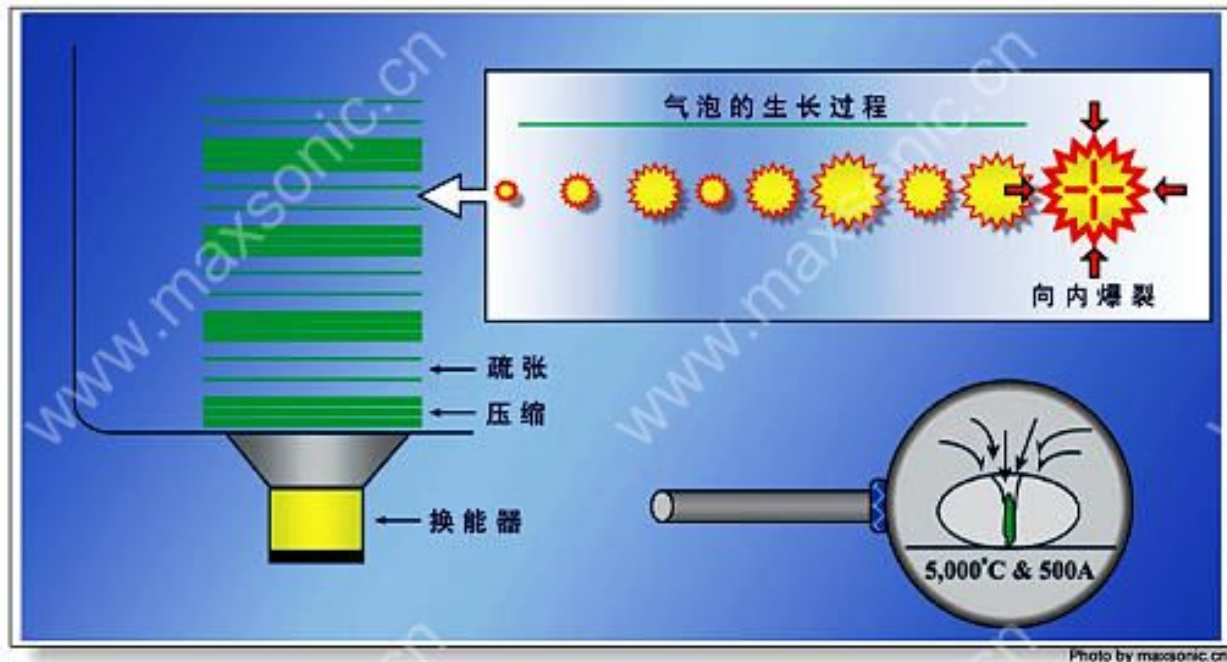
浸蚀问题



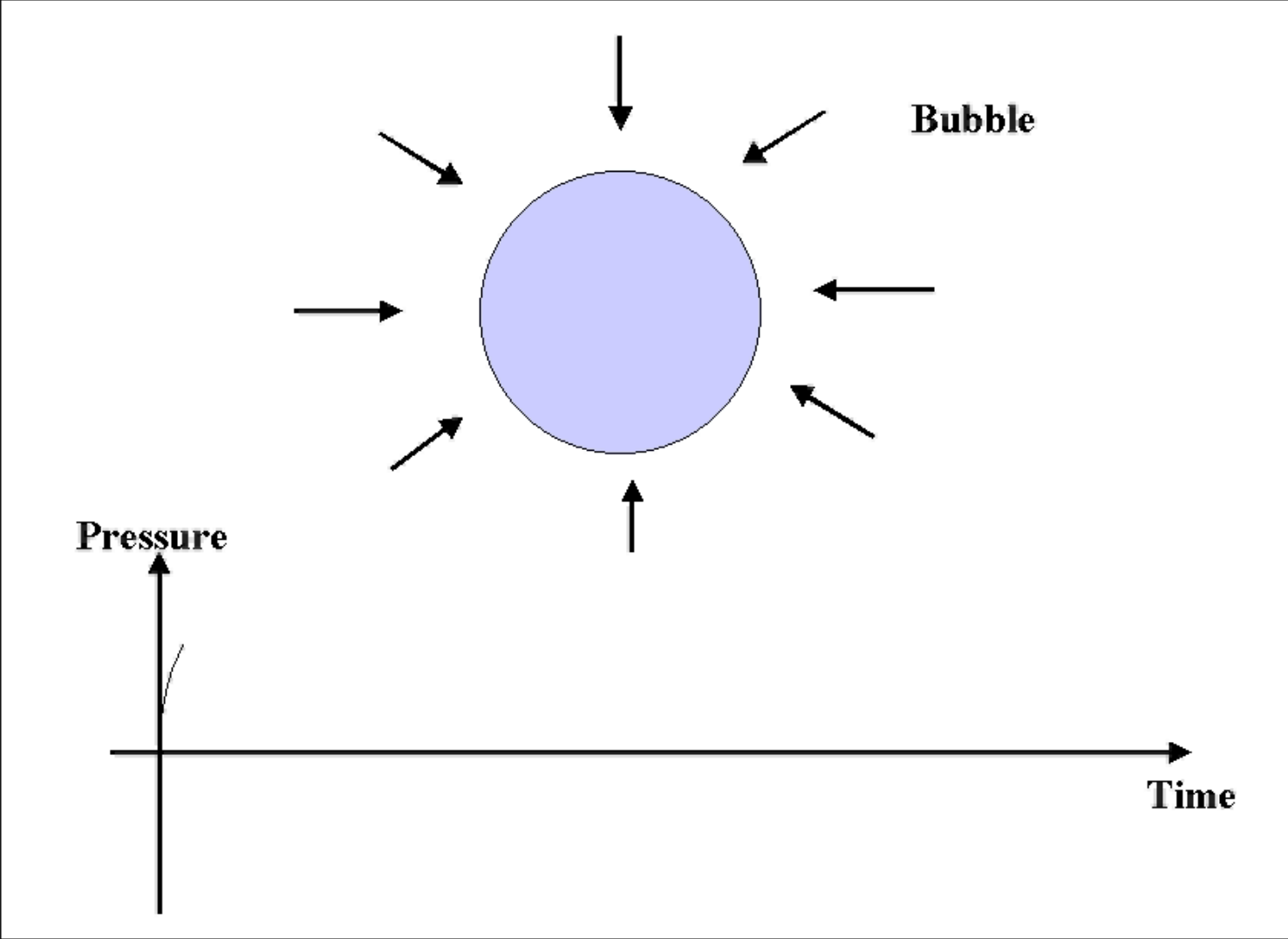
- 基本概念

- ➔ 空化 (cavitation): 液体中由于某些原因形成局部气体或蒸汽空穴及其成长与破灭的现象。

- ➔ 超声空化: 液体中的微小泡核在超声波作用下被激活, 它表现为泡核的振荡、生长、收缩及崩溃等一系列



- 稳态空化(Steady cavitation / non-inertial cavitation): 当液体媒质内的声场中存在有适当大小的气泡时，它会在声波的交变声压作用下进行振动。当声波频率接近气泡共振的特征频率时，气泡的振动就进入共振状态，使振动的幅度达到极大，气泡的这种动力学表现称为稳态空化。

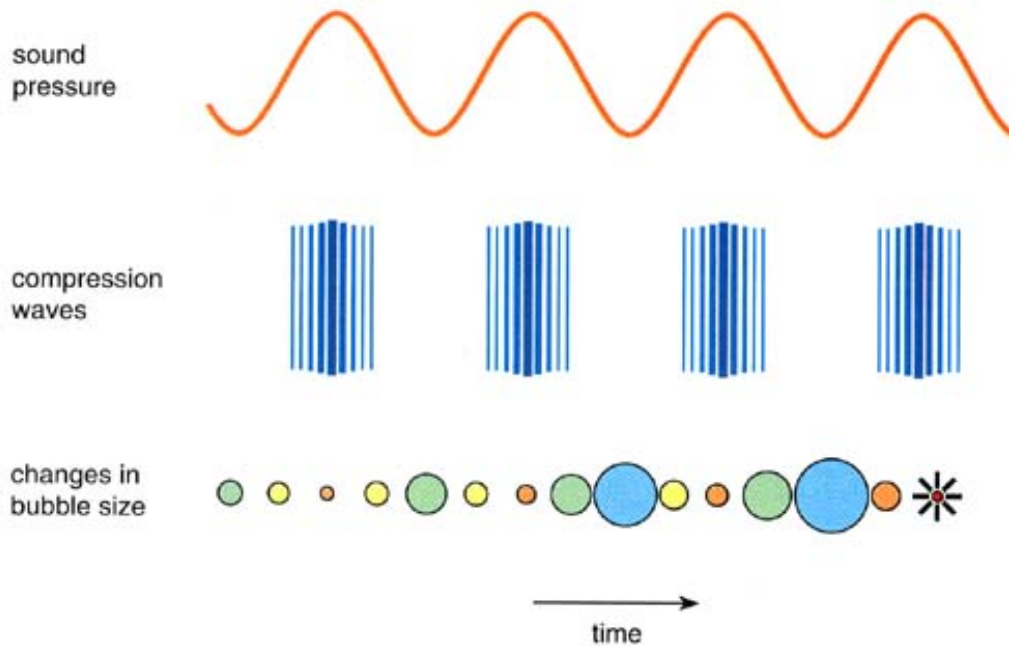


- 对于存在于水中的自由气泡，当半径 $r > 10 \mu\text{m}$ 时，其共振频率为 f_0 由下式给出。

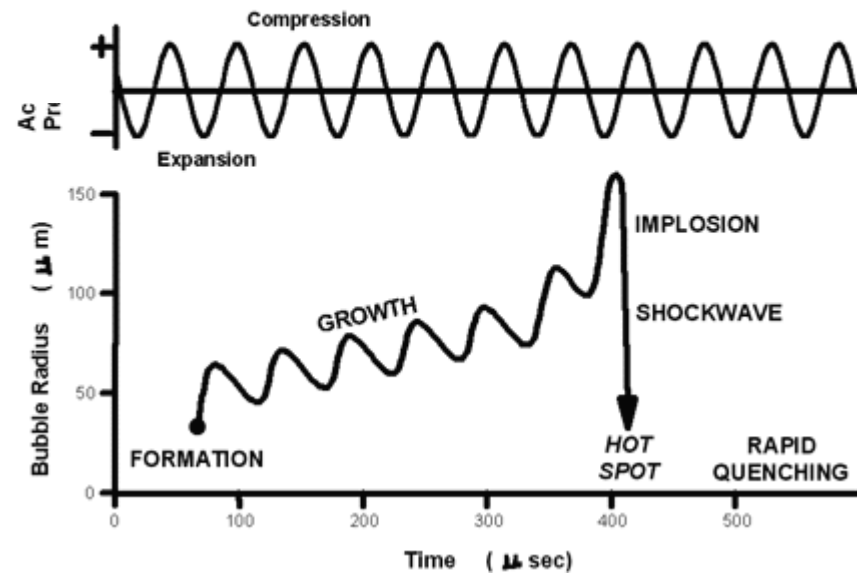
$$f_0 = 3280/r$$

式中 f_0 单位KHz， r 的单位为 μm 时。

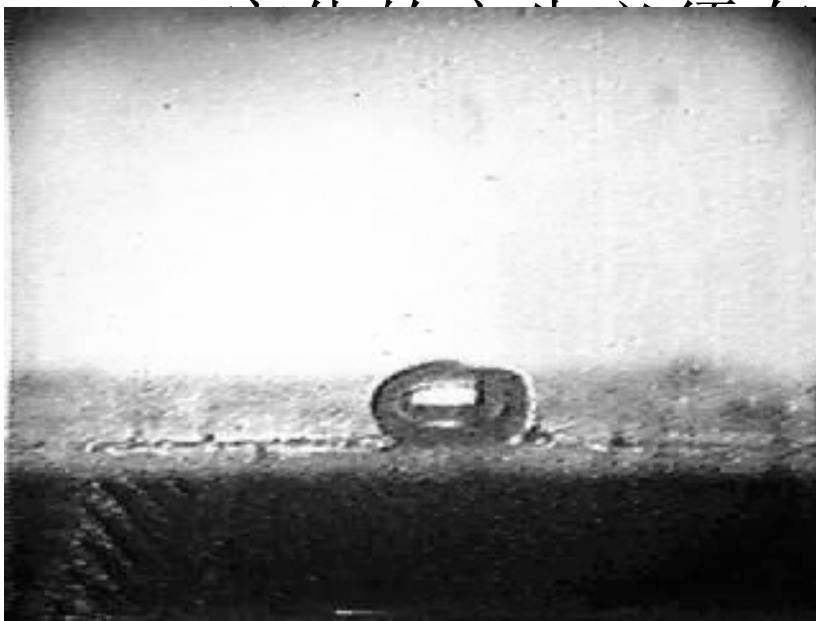
- 瞬态空化(Transient cavitation / inertial cavitation)：当用强度较高的超声波辐照液体时，声场中气泡的动力学过程变得更为复杂和激烈。在声波的负压半周期内空化核（微小气泡）迅速膨胀，随后又在声波正半周期内气泡被压缩以至崩溃。



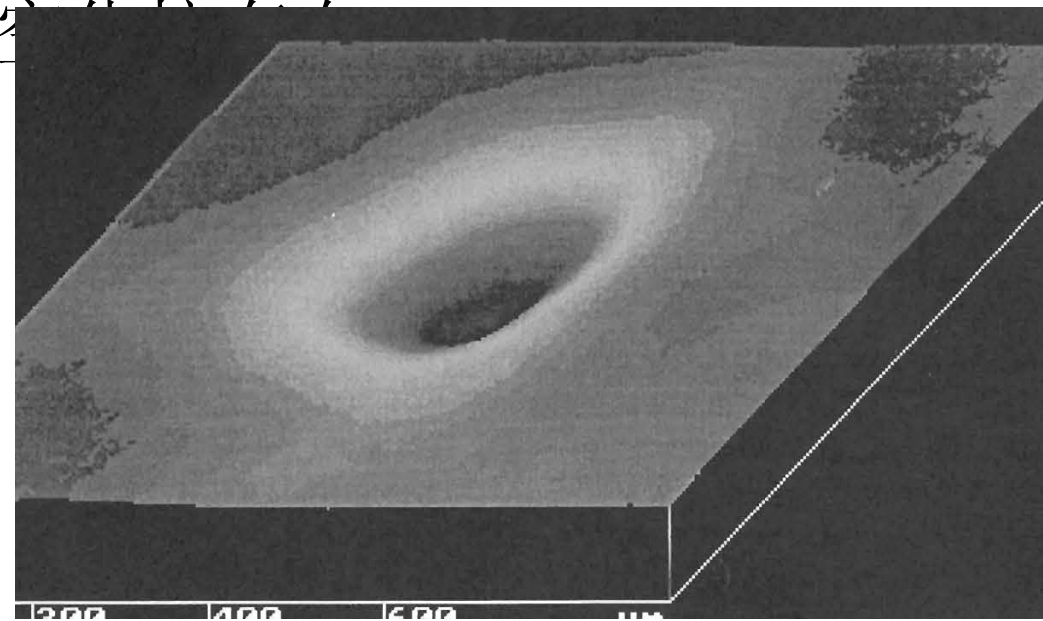
**TRANSIENT CAVITATION:
THE ORIGIN OF SONOCHEMISTRY**



- 瞬态空化发生时产生高温、高压，伴有声致自由基、声致发光、冲击波及高速射流等现象的发生。



气泡在固体表面引起高速射流



铝箔(厚度为 $1\ \mu\text{m}$)的空化腐蚀

气泡在固体表面引起高速射流及其对铝箔空化腐蚀的照片

- Complex, and unpredictable
 - Mechanical damage
 - Tissue vibrate
 - Stable cavitation and inertial cavitation
 - Dependent on frequency, negative pressure amplitude and intensity
-
- May damage tissue
 - May enhance heating
 - May aid imaging

● 空化的检测

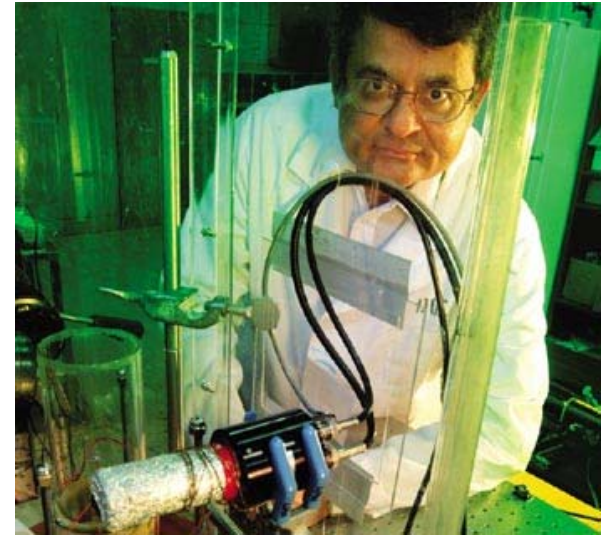
- 光学方法 用肉眼或光学仪器直接观察空化发光。
- 声学方法 用耳朵可以直接听到空化时发出的嘶嘶声，使用声学仪器可以检测到空化噪声，谐波，次谐波等。
- 化学方法 如检测空化自由基的电子自旋共振（**ESR**）法，TA(对苯二甲酸)荧光检测法，碘释放法。
- 生物学法 通过细胞溶解、生物大分子断裂等进行检测。

此外，还可以从改变实验环境压力对实验结果的影响来判断空化现象，因为在同样条件下，环境压力增大时，空化则难以发生，反之亦然。

空化研究中的重要事件

◇“气泡核聚变”

美国Oak Ridge国家实验室R.L.Nimatulin等人合作研究，先后于2002年3月和2004年4月两次在美国《科学》等杂志上发表文章，宣称他们在实验室通过超声波在小烧杯液体里引发的微气泡空化，观察到了核聚变反应。

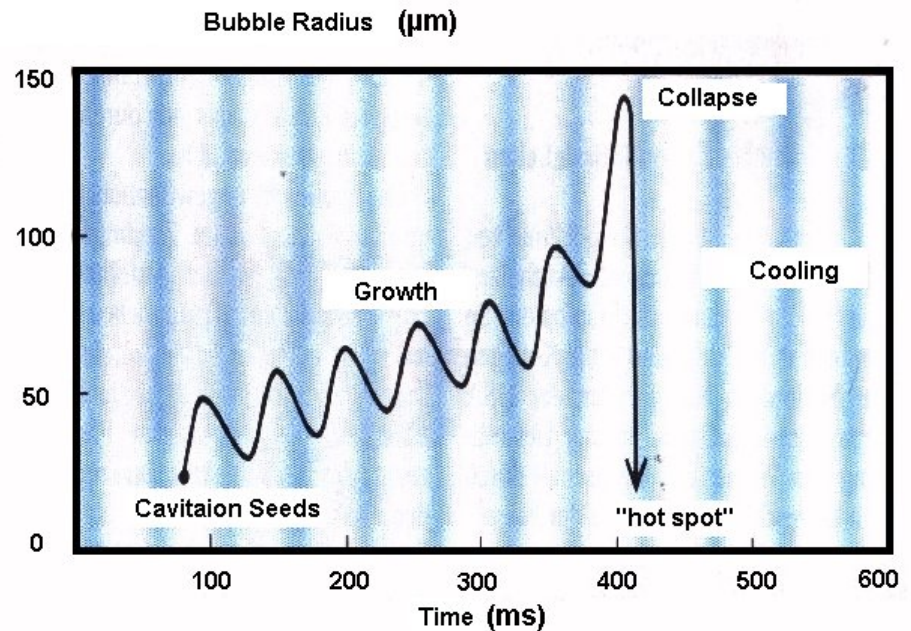


空化研究中的重要事件

声化学(Sonochemistry)

——利用功率超声的空化现象加速和控制化学反应，提高反应率和引发新的化学反应

80年代兴起的边缘交叉学科，具有加速化学反应、降低反应条件、缩短反应诱导时间和能进行有些传统方法难以进行的化学反应等特点。是声能量与物质间的一种独特的相互作用



3. 超声治疗与声参数

- 不同的超声治疗目的，对超声生物学效应应用的侧重点不同，往往以一种效应为主，同时伴随其他效应。
- 超声生物学效应与超声参数密切相关，因许多实验研究的具体条件不同，必须根据所要达到的生物学效应和特定的治疗情况选择治疗参数。
 - 连续波or 脉冲波
 - 频率、声强、辐照时间、脉冲频率和占空比

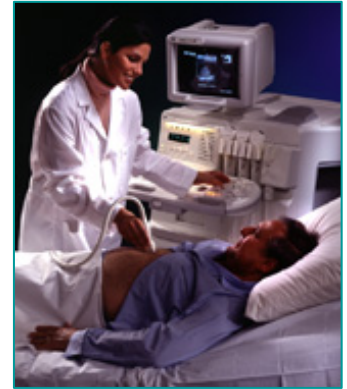
- 连续波or 脉冲波
- 频率、声强、辐照时间、脉冲频率和占空比
- 机械机制（低频、高声强）
- 热机制（连续波、相对高频）
- 空化机制（脉冲波、低频、高声强）

Ultrasound (Intensity or Power)

DIAGNOSIS:

~0.02W

Tissue information
Without biological effect



THERAPY:

Deliberate (beneficial)
biological effect
(reversible or irreversible)
Functional modification



~200W

SURGERY:

Cell killing



10,000 times more energy

Table 14.1 Output characteristics of ultrasound devices

Equipment Type	Frequency range (MHz)	Typical source area (mm ²)	Typical duty factor	Power (mW)	external probes		intra-cavitary probes	
					Spatial peak, temporal average Intensity I_{spta} (mW cm ⁻²)	peak negative acoustic pressure p^- (MPa)	spatial peak, temporal average intensity I_{spta} (mW cm ⁻²)	peak negative acoustic pressure p^- (MPa)
<i>Diagnostic</i>								
Pulse-echo								
B-mode	1-20	100-3000	0.001	4-256(64)	1-1330(175)	0.45-5.54(2.09)	0.8-284(64.60)	0.66-3.5(2.32)
M-mode	1-20	100-3000	0.001	0.5-213(46)	4.2-6.04(127)	0.45-5.54(2.09)	2.0-210(62.7)	0.66-3.5(2.32)
Doppler								
Fetal heart detector	2-4	100	1	5-30		0.01		
Pulsed Doppler	5-10	100	0.01	11-324(144)	36-9080(1570)	0.67-5.32(2.18)	97.1-1440(747)	0.97-3.53(2.26)
Colour flow	5-10	100	0.01	35-295(138)	21-2150(429)	0.46-4.25(2.41)	0.97-3.53(2.26)	1.14-3.04(2.47)
<i>Therapeutic</i>								
Physiotherapy								
Continuous wave	0.75-3	300	1	0-15000				
Pulsed	0.75-3	300	0.2	0-3000	500	0.5		
Surgery	0.5-10	5000	1	200000		5		

Source: from Henderson et al.(1995) and Whittingham (2000).

机械指数与热指数（与机械和空化机制有关的诊断超声安全性问题）

2004年国际电工委员会（IEC）在正式颁布有关超声诊断设备安全标准中，提出二个指数作为定量评价声输出的二个参数。

(a) **机械指数MI**（Mechanical Index）它是发生声空化可能性的量度。
定义：

$$MI = \frac{p_- / \sqrt{f}}{C_{MI}} \quad (6)$$

式中 p_- 为靶点处的峰值负声压（单位MPa）； f 为声频率（单位MHz）； $C_{MI} = 1\text{MPa}/\text{MHz}$ ，为一基准量，在水中1MPa声压是1MHz频率下的空化阈值，显然对4MHz频率的声波，其空化阈值应为2MPa。

研究表明，当**MI > 0.3**时，即可能对新生儿肺或肠部产生损伤。

(b) 热指数TI (Thermal Index)

它是产生热损伤可能性的量度。定义：

$$TI = \frac{P_w}{P_{deg}} \quad (7)$$

式 P_w 为靶点处的声辐照功率， P_{deg} 为在组织模型中使该靶点温升 1°C 所需的靶点处的声功率。

研究表明，当TI取1时，对胚胎辐照时间不得超过 30min；当TI取2时，辐照不得超过4min；当TI > 3时，绝对不可用于胎儿辐照。

表1 对于胚胎或胎儿所建议的最长辐照时间

热指数 (TI)	最长辐照时间(min)
0.7	60
1.0	30
1.5	15
2.0	4
2.5	1

4.超声治疗方法

4.1超声理疗（微热和机械机制）



理疗中常用的频率一般为800~1,000 kHz。治疗方面除一般超声疗法外，还有超声药物透入疗法，超声雾化吸入疗法，超声复合疗法等。

如：对神经系统的影响。对神经炎、神经性疼痛的镇痛作用；

对结缔组织过度增长（疤痕化结缔组织）的软化消散作用；刺激伤口的愈合；

4.2 超声雾化（空化机制）



美容；
慢性咽炎；
哮喘等

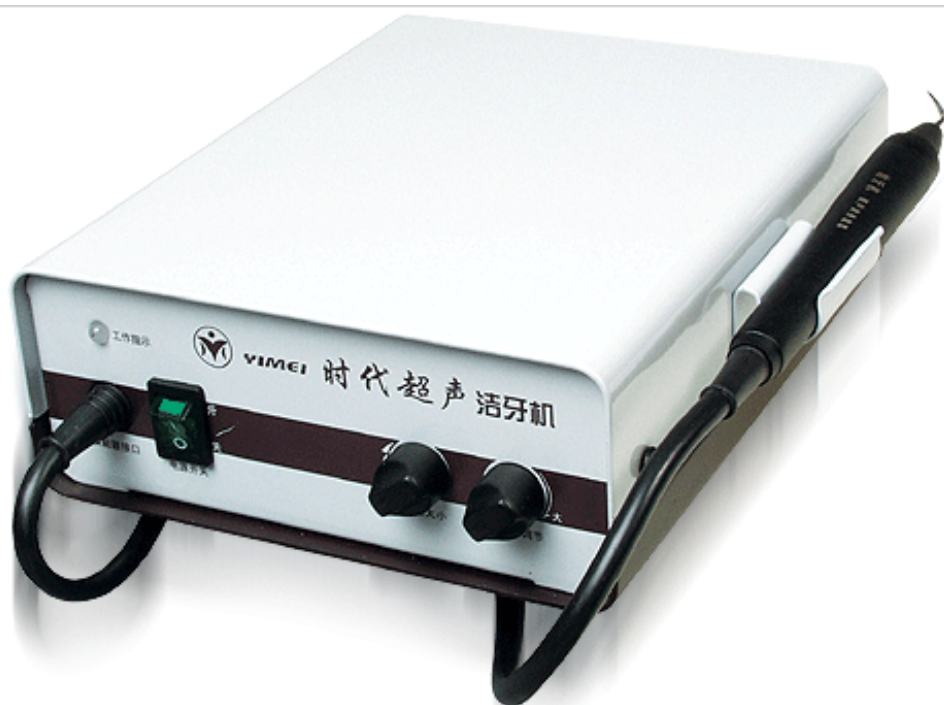
4.3 超声洁牙（机械和空化机制）

主要技术参数：

输出功率：3~20W

工作频率：28±3KHz

进水压力：0.01~0.5MPa



4.4 体外冲击波碎石（空化机制）



4.5 超声温热治癌（热机制）

SONOTHERM[®]1000 Therapy System

