

## 鼻咽组织光热响应研究\*

沈桂平<sup>1\*\*</sup>, 谢树森<sup>2</sup>, 李 晖<sup>2</sup>, 陈珍黎<sup>3</sup>

(1. 厦门大学物理与机电工程学院, 福建 厦门 361005; 2. 福建师范大学物理光电信息科学院, 福建 福州 350007; 3. 福建省同安第一中学, 福建 厦门 361100)

**摘要:**利用生物传热理论模型 Pennes 方程对 Ar<sup>+</sup> 激光辐照下生物组织的温度分布进行模拟研究; 实验测定了离体猪鼻咽组织在 Ar<sup>+</sup> 激光(  $\lambda = 488.0 \text{ nm}$  和  $514.5 \text{ nm}$  )辐照下不同位置的温度分布, 重点研究了辐照功率密度和波长对组织中温度分布的影响。理论和实验结果表明: 组织中的温度分布与组织不同深部位置、激光波长以及激光辐照功率密度有关; 实验获得波长  $488 \text{ nm}$  和  $514.5 \text{ nm}$  的 Ar<sup>+</sup> 激光分别辐照鼻咽组织时安全光剂量分别为  $1.85 \text{ W/cm}^2$  和  $1.72 \text{ W/cm}^2$ 。

**关键词:**鼻咽组织; Ar<sup>+</sup> 激光; 光热响应; 温度场分布; 光剂量

**中图分类号:** R318.51 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-0086(2004)10-1255-05

## Study on the Optical-thermal Response of Nasopharyngeal Tissue

SHEN Gui-ping<sup>1\*\*</sup>, XIE Shu-sen<sup>2</sup>, LI Hui<sup>2</sup>, CHEN Zhen-li<sup>3</sup>

(1. School of Physics and Mechanical & Electrical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005, China; 2. School of Physics and Optoelectronics Technology, Fujian Normal University, Fuzhou 350007, China; 3. Fujian Tong'an No. 1 Middle School, Xiamen 361100, China)

**Abstract:** The temperature distribution in nasopharynx tissue induced under the irradiation of argon ion laser emitting at the wavelength of  $488.0 \text{ nm}$  and  $514.5 \text{ nm}$  were simulated by Pennes' bioheat transfer equation. Furthermore, the dependence of measuring position, irradiation time and irradiation energy density, as well as wavelength on the temperature distribution was studied in detail. Simulation results and experimental results show that the temperature distributions in the porcine nasopharynx tissue were significantly affected by measuring position and the energy density and wavelength of irradiation laser. The safe dose of porcine nasopharynx tissue during the irradiation of argon ion laser at the wavelength of  $488.0 \text{ nm}$  and  $514.5 \text{ nm}$  is  $1.85 \text{ W/cm}^2$  and  $1.72 \text{ W/cm}^2$ , respectively.

**Key words:** nasopharynx tissue; Ar<sup>+</sup> laser; optothermal response; temperature distribution; light dose

## 1 引言

鼻咽癌(NPC, nasopharyngeal carcinoma)是头颈部危害人类健康和生命的顽症之一,探索鼻咽癌的有效早期诊断及相应的治疗方法是当今医学的重要研究课题<sup>[1-3]</sup>,但迄今,尚未开展鼻咽癌光动力学疗法和光热疗法最佳光剂量/安全光剂量的研究工作。

为了能够有效地控制鼻咽癌光动力诊断过程中

的光剂量,研究鼻咽组织的光热特性是开发诊断系统和开展临床应用的理论基础<sup>[4]</sup>。N. V. Bagratashvili 等人<sup>[5]</sup>的研究表明,人体各器官组织与猪相应器官组织的光学性质非常相似。因此,在人体活体测量和块状离体鼻咽组织获取存在困难的情况下,本文选用猪鼻咽组织进行模拟性光热特性研究,在非损伤条件下确定激光辐照下组织体的温度分布,并得出诊断中的最佳光剂量,为肿瘤的光动力学诊断提供理论和实验依据。

收稿日期:2004-02-18 修订日期:2004-06-02

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(60178022);福建省自然科学基金重大资助项目(2002F008)

\*\* E-mail: Shengp2000@163.com

## 2 Ar<sup>+</sup>激光辐照下鼻咽组织温度分布的数值模拟

### 2.1 鼻咽组织温度分布的一维解析解

基于生物体导热系数极小以及其依靠温差传热的特点,生物导热实际上主要发生在垂直于生物组织表面的一维方向<sup>[6]</sup>。在常物性情况下,一维鼻咽组织的 Pennes 传热方程为

$$c \frac{\partial T}{\partial t} = k \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + W_b c_b (T_b - T) + q_m + q_r \quad (1)$$

其中,  $T$ 、 $c$  和  $k$  分别是生物组织的温度、密度、比热和热导率;  $W_b$  为组织的血液灌注率;  $c_b$  为血液比热;  $T_b$  和  $T$  分别为血液和生物组织的温度;  $q_m$  为组织代谢热产率,取值为常数;  $q_r$  为外部(激光)热源提供的热量。

根据 Lamber-Beers 定律,连续激光垂直入射到鼻咽组织表面,在组织中光强沿入射光束中心轴向注入深部呈指数衰减,假设组织吸收激光能量后全部转化为热量<sup>[7]</sup>,则

$$q_r = (1 - R) \mu_a (x) = (1 - R) \mu_a \cdot 0 e^{-\mu_t x} \quad (2)$$

其中:  $R$  为镜式反射率;  $0$  为鼻咽组织内表面的激光能流率,  $W \cdot m^{-2}$ ;  $\mu_a$  为鼻咽组织的吸收系数,  $cm^{-1}$ ;  $\mu_t$  为鼻咽组织的全衰减系数,  $cm^{-1}$ ,  $\mu_t = \mu_a + \mu_s$ ,  $\mu_s$  为鼻咽组织的散射系数/  $cm^{-1}$ 。由式(1)、(2)可得

$$c \frac{\partial T}{\partial t} = k \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + W_b c_b (T_b - T) + q_m + (1 - R) \mu_a \cdot 0 e^{-\mu_t x} \quad (3)$$

假设:1)  $q_m = W_b c_b (T_b - T_0) + q_m$ ; 2)  $T(t, x) = M(x)$ , 温升完全由组织吸收的激光能量引起的,其中,  $M$  为与生物组织性质有关的系数,与组织位置  $x$  无关<sup>[8]</sup>。并应用初始条件,  $t = 0$  时,  $T = 0$ , 有

$$T = \frac{(1 - R) \mu_a \cdot 0 e^{-\mu_t x} + q_m \left[ e^{\left( \frac{k \mu_t^2 - W_b c_b}{c} \right) x} - 1 \right]}{k \mu_t^2 - W_b c_b} \quad (4)$$

式(4)为激光辐照下,组织的温升分布。

### 2.2 数值模拟结果与讨论

应用 Math CAD 数学软件,利用方程(4)数值模拟 488.0 nm 和 514.5 nm 两种波长 Ar<sup>+</sup>激光入射到鼻咽组织时诱发的温度分布,模拟时采用的参数如表 1 所示<sup>[3,4,11~13]</sup>。两波长的镜式反射系数均取  $R = 0.34$ 。

表 1 Ar<sup>+</sup>激光辐照下鼻咽组织温度分布模拟参数

Tab. 1 Simulation parameters for the temperature distribution in the nasopharynx tissue under the irradiation of argon ion laser

| $\lambda$ / nm | $C_b = C$ / $J \cdot kg^{-1} \cdot ^\circ C^{-1}$ | $k$ / $W \cdot m^{-1} \cdot ^\circ C^{-1}$ | $q_r$ / $J \cdot m^{-3} \cdot s^{-1}$ | $T_b$ / $^\circ C$ | $T_0$ / $^\circ C$ | $W_b c_b$ / $kg \cdot m^{-3}$ | $\mu_a$ / $cm^{-1}$ | $\mu_t$ / $cm^{-1}$ |
|----------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------|---------------------|---------------------|
| 488            | 4200                                              | 0.5                                        | 420                                   | 36.5               | 37                 | 1200                          | 1.10                | 64.90               |
| 514.5          | 4200                                              | 0.5                                        | 420                                   | 36.5               | 37                 | 1200                          | 1.05                | 64.45               |

实验表明<sup>[9,10]</sup>:当生物组织中温度高于 40  $^\circ C$  时,组织中的血流速度加快;大于 41.5  $^\circ C$  时,开始对组织中细胞产生毒性;大于 42.5  $^\circ C$  时,肿瘤组织中开始产生血管损伤,若这一温度持续时间足够长,能使正常组织(相对血管较不丰富)开始出现细胞的死亡;而超过 43  $^\circ C$  时,温度每升高 1  $^\circ C$ ,组织体细胞的死亡将成倍地增加。因此,光热作用时 43  $^\circ C$  通常被作为引起组织体中细胞非消融(不可逆)损伤的临界温度阈值。

因此,安全光剂量阈值定义为:某一波长激光辐照生物组织时,在一定的功率密度下,生物组织体温达到 41.5  $^\circ C$  时,这一功率密度就称为该波长作用在这一生物组织时的安全光剂量阈值。

#### 2.2.1 组织某靶点温度分布随辐照时间的变化

图 1 为 Ar<sup>+</sup>激光辐照鼻咽组织辐照时间为 60、120、180、240、300、360、420 和 480 s 及辐照功率密度 2  $W/cm^2$  时的温度分布。  $T$  为组织当前温度减去基底体温的温升。图中可得,随辐照时间的增大,组织内某一靶点的温升也不断地增高,但温升幅度反而是

不断地减小,温升曲线随辐照时间增大时越来越紧密。可以预见,当辐照时间趋近于无穷大时,组织内靶点最大温升将趋于一定值,也即:某辐照波长在辐照功率小于或等于某组织的辐照安全阈值的条件下,组织中靶点温升只与其所在的组织位置  $x$  有关,与辐照时间无关。图中 488.0 nm 波长激光作用于鼻咽组织时诱发的温升,比 514.5 nm 波长诱发的温升小;随着组织深度的增加,组织温升呈指数减小,在组织浅表附近(0.0~0.2 cm 范围)组织温升变化急剧,而在组织深部不同辐照时间所引起的组织温升较小,最终在组织体核(组织的最深处)温升为 0<sup>[14]</sup>。

#### 2.2.2 组织某靶点温度分布随辐照功率密度的变化

图 2 为激光辐照功率密度分别为 1、1.5、2、2.5、3 和 3.5  $W/cm^2$  时,组织不同深度的温度分布,辐照时间为 180 s。由图可知,相同功率密度的 488.0 nm 和 514.5 nm 波长的激光辐照鼻咽组织时诱发温升前者比后者小,即后者的热效应较强,随着辐照功率的增加,组织内温度也随着不断上升,但辐照功率的增加

与温升的增大并不是线性关系。(a)图中,激光的辐照功率达到  $1.5 \sim 2 \text{ W/cm}^2$  时,组织表面温升可达到  $4.5 \sim 6.0$ ,在这一范围功率密度作用下,组织(初始温度  $37$ )表面体温可达  $41.5 \sim 43.0$ 。在(b)图中,激光的辐照功率达到  $1.0 \sim 1.5 \text{ W/cm}^2$  时,组织表面温升已达到  $4.0 \sim 5.9$ ,在这一范围功率密度

作用下,组织(初始温度  $37$ )表面体温可达  $41.0 \sim 42.9$ 。

根据安全光剂量的定义,可以得到数值模拟下  $488.0 \text{ nm}$  和  $514.5 \text{ nm}$  两种波长的  $\text{Ar}^+$  激光辐照鼻咽组织时的安全光剂阈值分别为  $1.5 \text{ W/cm}^2$  和  $1.0 \text{ W/cm}^2$ 。

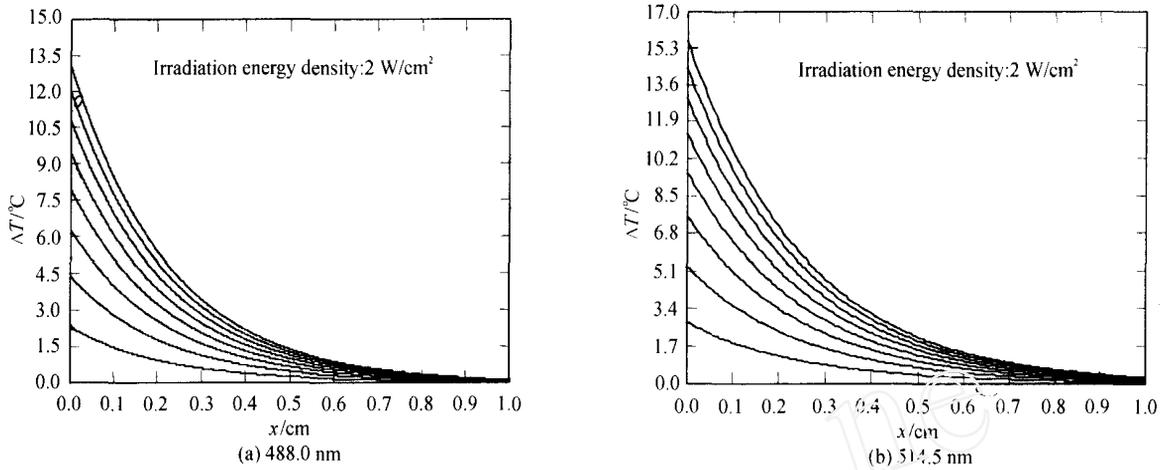


图1 辐照时间不同时鼻咽组织温度分布

Fig. 1 Temperature distribution versus irradiation time in porcine nasopharynx tissue

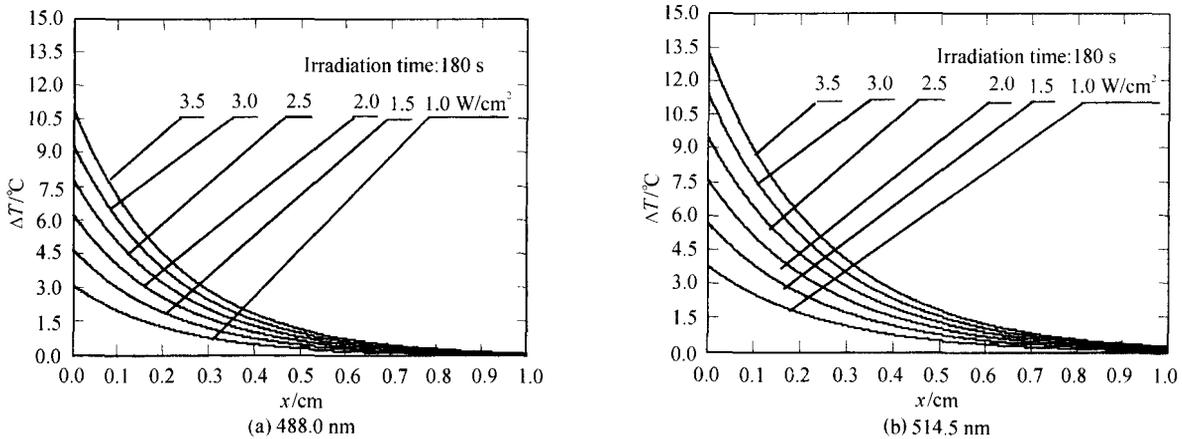


图2 不同激光功率辐照时鼻咽组织的温度分布

Fig. 2 Temperature distribution versus irradiation energy density in porcine nasopharynx tissue

### 3 $\text{Ar}^+$ 激光辐照离体猪鼻咽组织温度分布的实验测量

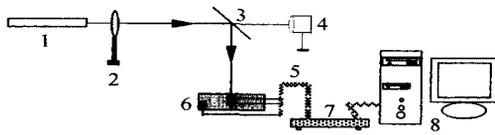
#### 3.1 猪鼻咽组织制备与处理方法

离体猪鼻咽组织从新鲜完整的猪头中取得,完整地含有鼻咽黏膜层、鼻咽组织层和组织下层,组织样品大小(长  $\times$  宽  $\times$  厚)为  $5.0 \text{ cm} \times 5.0 \text{ cm} \times 1.0 \text{ cm}$ ,样品获得后立即进行离体温度分布测量。

#### 3.2 温度测量装置

离体猪鼻咽组织的温度测量装置如图3所示,光

斑直径为  $2.8 \text{ mm}$ 。TC-08 温度采集仪 3 组探头(01 - 03 通道)分别埋置于光斑所辐照鼻咽组织的正下方  $1 \text{ mm}$  和  $3 \text{ mm}$ ,及径向方向上远离光斑  $20 \text{ mm}$  的组织表面下  $1 \text{ mm}$ ,用于测量鼻咽组织在  $\text{Ar}^+$  激光辐照下不同位置的温度分布  $T$  变化情况。实验过程中采用的定标方法是:保持实验条件不变,通过调节激光器上的微调棱镜旋钮来实现不同波长激光的输出。采用相同功率密度的激光辐照,进行两种不同波长激光辐照的温度测量二者交替进行,确保每次实验条件完全相同,实验结果具有可比性。



1. Ar<sup>+</sup> laser; 2. neutral density filter;  
3. spectroscope; 4. power meter; 5. thermocouple;  
6. porcine nasopharynx tissue; 7. TC-08  
temperature detection system; 8. computer

图3 猪鼻咽组织温度分布测量装置

Fig. 3 Experimental setup for detecting the temperature distribution in porcine nasopharynx tissue

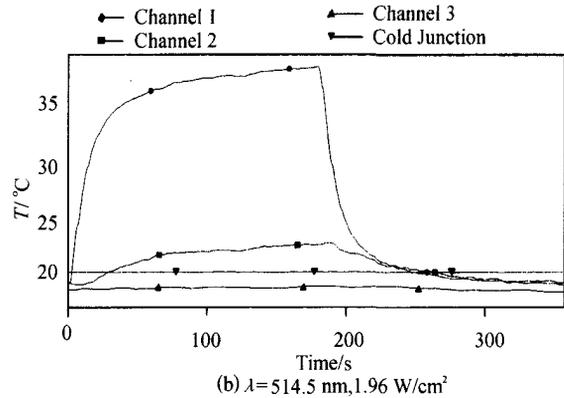
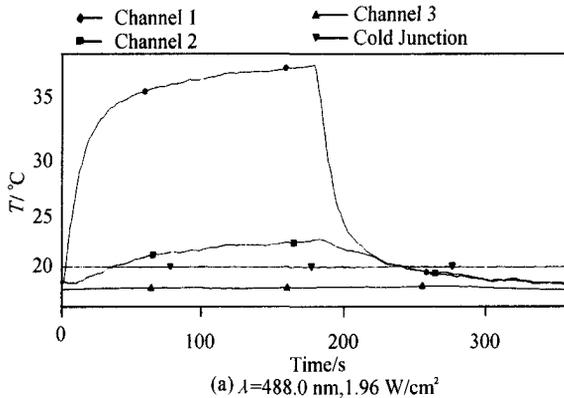


图4 Ar<sup>+</sup>激光辐照下猪鼻咽组织不同位置测量点的温度分布 T 随时间的变化曲线

Fig. 4 Temperature distribution versus irradiation time and measuring position in porcine nasopharynx tissue under the irradiation of argon ion laser

升幅度较大;相反,在鼻咽组织的深部 4 mm 处的 02 通道温度上升限度很有限,在照射时间内最大温差仅为 5 ;而在远离照射光斑处的 03 通道温度几乎没有变化,由于实验采用了离体组织样品,所以该测量点的温度较室温还低。如果采用的是动物活体测量,那么该测量点的温度则是动物的正常体温。

3.3.2 同波长不同功率辐照下鼻咽组织的温度分布

图 5 是在 Ar<sup>+</sup>激光辐照下猪鼻咽组织中 01 通道的温度场 T 随辐照激光功率变化的曲线。从图可以看到,随着能量密度的增大,鼻咽组织中的温度也逐渐上升,在 1.63 ~ 1.96 W/cm<sup>2</sup> 之间温度梯度变化最大。(a) 图中,当功率密度为 1.85 W/cm<sup>2</sup> 时,鼻咽组

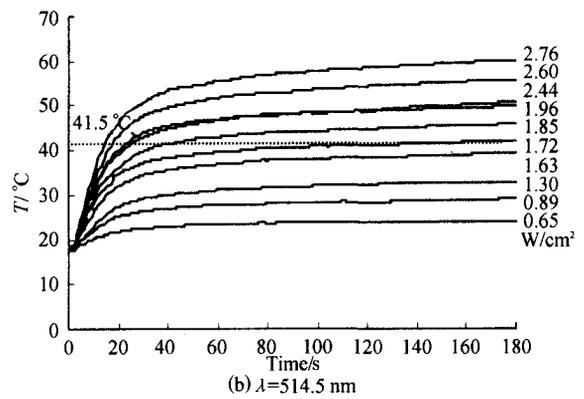
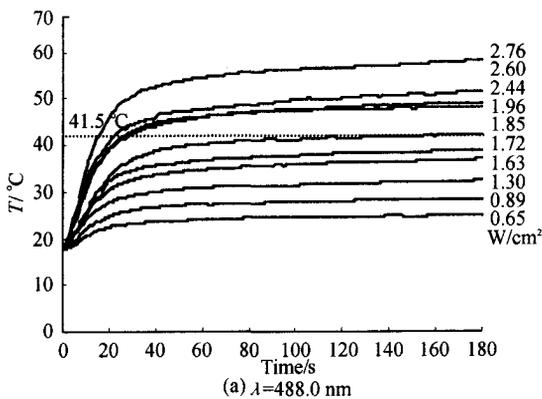


图5 Ar<sup>+</sup>激光辐照下鼻咽组织中温度分布 T 随时间和功率密度的变化曲线

Fig. 5 Temperature distribution versus irradiation time and power density in porcine nasopharynx tissue under the irradiation of argon ion laser

织黏膜下层的温度可以达到 41.5 ;(b)图中,当功率密度为 1.72 W/cm<sup>2</sup> 时,组织温度达到 41.5 。所以,根据本文的定义,1.85 W/cm<sup>2</sup> 和 1.72 W/cm<sup>2</sup> 分别为 488.0 和 514.5 nm 的安全光剂量值。

从图可以发现,当激光功率密度相同时,鼻咽组织在 514.5 nm 的激光辐照下的温度比 488.0 nm 激光高。这说明,组织体中的温度与照射激光的波长有关。从图可得,在激光辐照阶段(测量时间 0 ~ 180

s),组织中温度在辐照前 40 s 温升迅速,在后 120 s 组织温升趋于平缓;激光停止辐照时(测量时间 181 ~ 360 s)两条温度曲线完全重合。在可见光波段,488.0 nm 光在组织体中的吸收系数比 514.5 nm 的大,穿透深度比 514.5 nm 小,在一定的组织深部 488.0 nm 衰减更大,所以引起热效应也就相对小些。因此,514.5 nm 波长相应的光热效应也更加明显,与模拟结果完全相符。

表 2 Ar<sup>+</sup> 激光辐照鼻咽组织光剂量的数值模拟与实验测量结果

Tab. 2 Simulation and experimental results of the safe dose for porcine nasopharynx tissue during the irradiation of Ar<sup>+</sup>

| Sample                     | Method               | Wavelength / nm | The light dose of temperature rise to 41.5 / W cm <sup>-2</sup> | The light dose of temperature rise to 43 / W cm <sup>-2</sup> | The safe dose / W cm <sup>-2</sup> |
|----------------------------|----------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Porcine nasopharynx tissue | Numerical simulation | 488.0           | 1.5                                                             | 2.0                                                           | 1.5                                |
|                            |                      | 514.5           | 1.0                                                             | 1.5                                                           | 1.0                                |
|                            | experimental measure | 488.0           | 1.85                                                            | 1.96                                                          | 1.85                               |
|                            |                      | 514.5           | 1.72                                                            | 1.85                                                          | 1.72                               |

#### 4 结 论

两种波长的 Ar<sup>+</sup> 激光作用下,不同组织的温度变化规律一致,表 2 数据显示,数值模拟与实验测量基本吻合。结果表明,514.5 nm 波长的热效应更为明显,相同功率的两种波长,488.0 nm 波长诱发的温升略小。其主要原因是:488.0 nm 波长的光在鼻咽组织中的光学穿透深度比 514.5 nm 波长略小,在相同的组织深度中前者的光能流率也就较小,所以引起的温度也较小;但是,数值模拟组织温度场时,我们对生物传热方程作一定的近似处理,而实验条件的限制,引入一定的实验误差。

总之,数值模拟结果与实验测量结果是一致的,本文所得光剂量均在引起组织非消融阈值以内,是安全可靠的。结果可为激光辐照鼻咽组织的温度分布无损重构提供理论模型,同时还可临床运用中激光剂量的控制提供参考。

在本文实验的基础上,为了更加接近实际情况,活体兔鼻咽组织的光热特性实验正在进行之中。此外,今后我们还要进一步开展鼻咽组织光学特性与光热效应之间关系的研究。

#### 参考文献:

[1] Zhao Youquan, Fan Shifu, Li Yun. Research of thermal interaction between laser and bio-tissue[J]. Journal of Optoelectronics · Laser(光电子 激光), 2001, 12(3): 310-313. (in Chinese)

[2] Chang Her. Nasopharyngeal cancer and the Southeast Asian patient [J]. American Family Physician, 2001, 63(9): 1776-1782.

[3] Preliminary application of gamma knife in the treatment of nasopharyngeal carcinoma [J]. Stereotact-Funct-Neurosurg, 1996, 66(suppl): 201-207.

[4] Li Buhong, Xie Shusen, Lu Zukang. Determination of optical properties of porcine nasopharyngeal tissue in vitro with integrating sphere technique [J]. Chinese Journal of Lasers(中国激光), 2003, 30(4): 373-376. (in Chinese)

[5] Bagratashvili N V, Sviridov Alexander P, Sobol Emil N, et al. Optical properties of nasal septum cartilage [A]. SPIE [C], 1998, 3254: 398-407.

[6] Niemi Markolf H. Laser-tissue interactions: Fundamentals and Applications [M]. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 1996. 58-85.

[7] Xie Shusen, Yang Hongqin, Li Buhong. Optical-thermal interaction of laser-irradiated layered skin tissue and its heat transfer mode [J]. Journal of Optoelectronics · Laser(光电子 激光), 2001, 12(7): 746-750. (in Chinese)

[8] Jin Zhenji, Ye Zhisheng, Wang Shengping, et al. The study of the thermal and acoustic injuries to the tissue in double laser pulse therapy [J]. Journal of Optoelectronics · Laser(光电子 激光), 2002, 13(1): 98-101. (in Chinese)

[9] Chen W R, Liu Hong, Bartels Kenneth E, et al. Functions of laser light, laser absorbing dye, and immunoadjuvants in photodynamic immunotherapy [A]. SPIE [C], 2000, 4224: 322-330.

(下转第 1262 页)

理选择辐射波长、曝光时间和曝光剂量参数,可以达到不损伤周围正常组织的前提下对病损靶组织形成选择性热破坏的结果。非消融性的光子嫩肤术在皮肤医疗美容中具有美好的应用前景。

参考文献:

[1] Anderson R R, Parrish J A. Selective photothermolysis: Precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation[J]. Science, 1983, **220**:524-527.

[2] Christian Raulin, Barbel Greve, Hortensia Grema. IPL technology: A review[J]. Lasers Surg Med, 2003, **32**:78-87.

[3] WANG Xiurlin, LI Buhong, XIE Shur sen. Experimental

studies of diffuse reflectance vs. optical properties of bio-tissue[J]. J. of Optoelectronics · Laser (光电子 · 激光), 2001, **12**(4):417-420. (in Chinese)

[4] Jacques S L. Simple optical theory for light dosimetry during PDT[J]. Proc SPIE, 1992, **1645**:155-165.

[5] XIE Shur sen. Quantities of optical radiation for laser medicine[J]. Journal of Chinese Laser Medicine, 1993, (2):108-114. (in Chinese)

作者简介:

谢树森 (1940 - ),男,福建福州人,教授,博士生导师,长期从事生物医学光子学与激光医学技术领域的研究,1990年以来发表论文 100 余篇,出版专著 5 部。

(上接第 1259 页)

[10] Chen W R, Liu Hong, Wolf Roman, et al. Selective photothermal laser-tissue interaction with augmentation of immunoadjuvants in treatment of DMBA-4 metastasis mammary tumors in rats[A]. SPIE[C], 2002, **4916**:37-42.

[11] Choeng W F, Parhl S A, Welch A J. A review of the optical properties of biological tissues[J]. IEEE Journal of Quantum Electronic, 1990, **26**:2166-2185.

[12] Welch A J. The thermal response of laser irradiated tissue [J]. IEEE Journal of Quantum Electronics, 1984, **20**:1471-1481.

[13] Valvano Jonathan W. Tissue thermal properties and perfusion, in Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue[M]. New York: Plenum, 1995. 446-534.

[14] Liu Jing, Wang Cuncheng. Bioheat Transfer[M]. Beijing: Science Press, 1997. 103-116, 232, 340. (in Chinese)

作者简介:

沈桂平 (1978 - ),男,硕士,助教,2003 年 7 月毕业于福建师范大学生物医学光学专业,主要从事生物医学光子学的研究。