

离体猪肝组织电阻抗的温度特性研究

陈轩泽^{1,2}, 马青玉¹, 杨玲¹, 张凤¹

(1. 南京师范大学物理科学与技术学院, 江苏 南京 210046)

(2. 南京师范大学强化培养学院, 江苏 南京 210046)

[摘要] 在高强度聚焦超声治疗技术中为了达到抑制或杀死肿瘤细胞且不损伤正常组织的目的, 必须建立准确可靠的温度实时监控系统. 本研究旨在获得生物组织电阻抗特性与温度的关系, 为超声治疗中的精确温度控制提供依据. 结合猪肝组织显微结构的细胞形态研究, 证明猪肝组织的电阻抗特性和热作用温度以及时间具有明显依赖性关系. 随着温度的升高总体呈现电阻抗下降的趋势. 细胞受热失去活性甚至出现组织凝固时, 其电阻抗特性发生显著变化. 猪肝组织在 73℃ 的快速短时间加热和 56℃ 的慢速长时间加热过程中出现细胞坏死和组织变性的现象, 表现出电阻抗特性变化的临界特性. 这为进一步进行高强度聚焦超声治疗的电阻抗温度监控新方法提供了理论和实验依据.

[关键词] 离体猪肝组织, 电阻抗特性, 温度, 高强度聚焦超声

[中图分类号] Q64; R318.03 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-4616(2012)02-0032-07

Temperature Dependent Electrical Impedance Characteristics for Porcine Liver in Vitro

Chen Xuanze^{1,2}, Ma Qingyu¹, Yang Ling¹, Zhang Feng¹

(1. School of Physics and Technology, Nanjing Normal University, Nanjing 210046, China)

(2. Honor School, Nanjing Normal University, Nanjing 210046, China)

Abstract: In order to achieve inhibiting or killing cancer cells without the damage to the normal tissue in high intensity focused ultrasound (HIFU) treatment, an precise real-time temperature monitoring system should be set up. The purpose of this study is to obtain the temperature dependent electrical impedance characteristics for accurate power control for HIFU application. Combined with the micrographs of porcine liver tissues, it is proved that there is an obvious temperature and heating duration time dependent relation of the electrical impedance characteristics and the electrical impedance decreases with the increasing of temperature. When porcine liver tissue is heated to cell inactivation and tissue coagulation for long time slow heating at 56℃ or short time fast heating at 73℃, significant electrical impedance change occurs with the critical properties. The favorable results provide the basis for further temperature monitoring in HIFU treatment process using the proposed electrical impedance measurement approach.

Key words: porcine liver tissue, electrical impedance, temperature, high intensity focused ultrasound

高强度聚焦超声(High Intensity Focused Ultrasound, HIFU)治疗生物组织以其无需开刀、对正常组织无损伤等优点已成为现代临床医学治疗肿瘤的一项新型热门无创技术^[1-4]. HIFU 首先由 Lynn^[5] 等人在 1942 年提出, 并应用于神经外科手术研究. 此后, Fry^[6] 在实验研究中发现超声波可以在生物机体内选定的深度产生一个聚焦域, 而不损伤临近组织. 这就是现代医学中 HIFU 治疗生物肿瘤技术的基本原理: HIFU 通过某种特定的聚焦方式将低能量超声聚焦到肿瘤组织上形成一个能量集中区, 依靠热机制、空化机制等使肿瘤组织产生不可逆转的凝固性坏死, 即“损伤”(lesions), 而对焦域外组织(生物正常组织)不产

收稿日期: 2011-10-09.

基金项目: 国家自然科学基金(10974098)、江苏省科技厅自然科学基金(BK2009407)和教育部高等学校博士学科点专项科研基金(20093207120003).

通讯联系人: 马青玉, 博士, 教授, 研究方向: 声学、电子技术和生物医学物理. E-mail: maqingyu@njnu.edu.cn

生影响。

在 HIFU 治疗过程中,对靶区温度和实际聚焦区域的实时监测是影响治疗的关键。因此,要达到抑制或杀死生物肿瘤组织而不损伤邻近正常组织的目的,就必须建立准确可靠的温度实时监控系统。目前,有损检测和无损检测成为近代温度检测方法的两种主要方式^[7]。有损检测以其较高的精度成为当前临床普遍采用过的方法,但测量时易引起肿瘤细胞的转移以及探头带来的副作用导致不能很好地满足现代医学的发展要求。无损检测技术主要有电阻抗成像(Electric Impedance Tomography, EIT)^[8]检测、核磁共振检测(Magnetic Resonance Imaging, MRI)^[9]、超声波检测(即 B 超检测)^[10]和生物电阻抗检测技术(Bioelectrical Impedance Measuring Technology, BIMP)^[11]等,其中 EIT 灵敏度较低, MRI 费用过于昂贵,超声波检测清晰度分辨率较差。因此,生物电阻抗检测技术是相对较理想的温度检测技术。

为了能采用电阻抗法对体内温度进行精确估计,必须先获得较为准确的组织电特性(阻抗、导纳、介电常数)与温度的关系。国外有关学者在生物体实验中^[12,13]发现生物体内电特性与温度变化之间存在一定的相关性,这一发现验证了 Griffiths^[14]和 Conway^[15]等人以琼脂溶液为研究对象进行实验过程中发现的电阻抗与温度变化之间存在线性关系,且电阻抗与温度系数约为 $-2\%/^{\circ}\text{C}$ 的结论,也为本研究提供了理论基础。

由于研究表明在高频电场的作用下,生物组织细胞会发生一系列的生物变化,同时高频测量对实验样品和实验方法要求较高,加上生物组织的组织变性温度在 70°C 左右,因此目前用较宽频带、较宽温度范围进行生物离体肝组织电阻率随温度变化的研究较少。本研究根据猪肝组织电阻抗特性,对 Cole-Cole 理论的生物组织三元件等效模型^[16]进行简化,利用傅里叶变换推导出猪肝组织受外界激励源的系统响应函数。以新鲜离体猪肝组织为实验对象,通过模拟离体猪肝组织治疗过程,测量并记录离体猪肝组织在受冷和冷却两个阶段过程中的电阻抗变化数据,分析离体猪肝组织的电阻抗与温度以及热作用时间的定量关系,并对不同温度和加热时间作用下的猪肝组织进行了显微图像分析,获得了猪肝组织的电阻抗和加热温度以及加热时间的依赖关系以及组织变性过程中电阻抗变化的临界特性,为 HIFU 治疗中的电阻抗温度监控提供了实验基础。

1 肝组织阻抗特性测量的理论分析

对生物组织电阻抗的测量,在不同频段有不同的测量方法,一般在低频段,采用的方法有电桥法、双电极法、四电极法和四环电极法。其中,电桥测量方法由于电桥平衡调节困难,精度不高,现在已不多用。双电极测量技术是将幅值恒定的交变电流通过一对电极引入被测生物组织,通过同一对电极将其两端电压检测出来^[17]。由于双电极测量使用过程中电极下被测组织中的电流密度高于其他部位的电流密度,造成电流分布不均,同时电极和生物组织之间还存在接触电阻,电流流过电极和生物组织电解液时产生极化现象,易产生较大的误差,现已逐渐被四电极法所取代^[18]。典型的四电极法包含两对电极:外测电极(电流激励电极)将恒定幅值的交变电流注入生物组织,内测电极(电压测量电极)检测出被测部位的电位差^[19]。由于四电极法中激励电极与测量电极分离,电压电极位于电流密度分布较均匀的中间段,电极与被测组织间的接触电阻以及电极与生物组织电解液间的极化问题均可忽略,从而较好地克服了双电极法存在的问题。因此本研究采用四电极法。

从微观角度,由细胞膜和细胞内液组成的肝细胞是构成生物组织的基本单元,在细胞的外面存在着细胞外液和细胞间质。电特性研究中常将细胞外液与细胞内液看作电解质,厚度为 $5 \sim 10 \text{ nm}$ 的细胞膜,其电阻率为 $500 \sim 10\,000 \Omega/\text{cm}$,膜电容为 $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ 。因此,当直流或低频激励电流引入生物组织时,电流将以任意方式绕过细胞,主要在细胞外液中流动;随着激励电流频率增加,细胞膜的容抗减小,部分电流将穿过细胞膜流进细胞内液。因此,生物组织细胞膜显电容性,其等效电路模型如图 1(a) 所示,即三元件生物阻抗模型。其中 R_e 是细胞外液的电阻, C_e 是细胞外液的并联电容, R_m 是细胞膜的电阻, C_m 是细胞膜的并联电容, R_i 是细胞内液的电阻, C_i

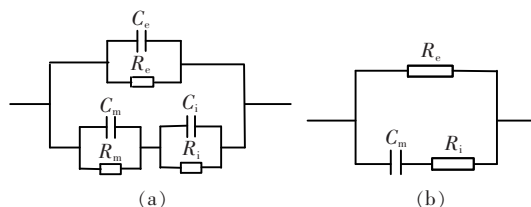


图 1 生物阻抗等效电路模型

Fig.1 Equivalent model of bio-impedance for tissues

是细胞内液的并联电容. 在低频范围内($f \leq 1$ MHz) ,细胞膜的漏电阻很大,可视为开路,而内外细胞液的并联电容 C_i 、 C_e 很小,因其容抗很大,也可视为开路. 因此,我们得到如图1(b)所示的简化等效电路^[20-21].

生物阻抗的测量通常依据 Cole-Cole 在 1940 年总结出的经验公式(1) 和其等效特性电路模型(如图1所示) 来研究阻抗特性.

$$Z = R_{\infty} + (R_0 - R_{\infty}) / [1 + (j\omega/\omega_0)^{\alpha}] , \quad (1)$$

其中 R_0 为直流时阻抗 R_{∞} 为频率无穷大时阻抗值 α 为散射系数 ω_0 为组织的特征频率(此频率下生物阻抗的虚部可以达到最大). 不同生物组织其特征参数有所不同,因此可通过 R_0 、 R_{∞} 、 α 、 ω_0 来区别病变组织和正常组织.

四电极法可以看成是双端口网络激励的一种,即在网络输入端为固定幅值的交变激励信号,而输出端检测的是电压响应,则此时的激励响应与复阻抗量纲一致. Cole-Cole 理论下由电阻 R_e 、 R_i 以及电容 C_m 组成的生物阻抗等效电路模型除去其各参量的生物含义后可近似地看做一个双端口网络模型,其内部最简单的等效系统为电阻与电容并联电路系统模型,其等效电路模型如图2(a)所示,在频率较低时可以简化为如图2(b)等效电路模型.

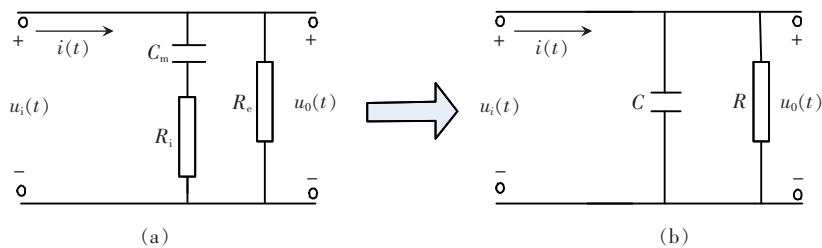


图 2 生物阻抗等效电路双端口网络模型

Fig.2 Dual-port model of the bio-impedance equivalent circuit

对图2(b)所示的双端网络模型,如果在驱动电极引入正弦驱动信号为 $u_i(t) = A\sin(\omega_0 t + \varphi_1)$,电压测量极检测出也为正弦输出信号 $u_o(t) = B\sin(\omega_0 t + \varphi_2)$,其中 A 、 B 分别为驱动信号和输出信号的幅值, ω_0 为实验驱动信号和输出信号的频率 φ_1 和 φ_2 分别为实验驱动信号和输出信号的相位角,系统可以表示为:

$$u_o(t) = h(t) * u_i(t) , \quad (2)$$

$$U_o(j\omega) = H(j\omega) U_i(j\omega) , \quad (3)$$

其中 $h(t)$ 和 $H(j\omega)$ 分别为时域和复频域内的系统传递函数,复频域内的系统传递函数为:

$$H(j\omega) = \frac{U_o(j\omega)}{U_i(j\omega)} = \frac{F[B\sin(\omega_0 t + \varphi_2)]}{F[A\sin(\omega_0 t + \varphi_1)]} = \frac{B}{A} \cdot e^{j\frac{\varphi_2 - \varphi_1}{\omega_0}} , \quad (4)$$

时域内的系统传递函数 $h(t)$ 在频率 ω_0 时经傅里叶变换得到复频域内的系统传递函数 $H(j\omega) = |H(j\omega)|$

$e^{-j\varphi(\omega)}$, 其中 $\varphi(\omega) = \varphi_2 - \varphi_1$. 由图2所示的生物阻抗等效电路双端口网络模型得 $H(j\omega) = \frac{R \frac{1}{j\omega c}}{R + \frac{1}{j\omega c}}$ 结果

为:

$$H(j\omega) = \sqrt{\left[\frac{R}{(R\omega c)^2 + 1}\right]^2 + \left[\frac{R^2 \omega c}{(R\omega c)^2 + 1}\right]^2} e^{j\arctan(R\omega c)} , \quad (5)$$

其中:

$$\begin{cases} \left|\frac{B}{A}\right|^2 = \left(\frac{R}{(R\omega c)^2 + 1}\right)^2 + \left(\frac{R^2 \omega c}{(R\omega c)^2 + 1}\right)^2 , \\ \arctan(R\omega c) = \varphi_2 - \varphi_1 . \\ \omega = 2\pi f . \end{cases} \quad (6)$$

因此对于较低频率($f \leq 1$ MHz) 的激励信号,只要通过实验测量获得输入信号和输出信号的幅值 A 和 B 以及相位差 $\varphi_2 - \varphi_1$, 可以根据公式(6) 求得各温度下猪肝组织的电阻抗 $Z_t = R - X_c$, 其中 $X_c = \frac{1}{j\omega c}$.

2 实验测量

2.1 实验系统和测量过程

离体猪肝组织电阻抗温度特性测量系统框图如图3所示. 为使肝组织受热均匀, 实验过程中采用 HH-4 型水浴箱进行加热, 但考虑到受热过程中产生其他影响, 包括肝组织与热水产生一系列的生物化学反应、水中掺杂电解质后导电等影响因素, 所以将阻抗测试盒放在烧杯中后进行密封, 通过烧杯良好的导热性能进行整体加热, 同时避免了肝组织与其他杂质的反应. 实验利用函数信号发生器(Agilent 33220A) 输出频率的脉冲正弦波, 通过驱动电极板将信号加到猪肝组织上, 经过猪肝上的测量电极获得的信号波形被示波器(Agilent MMSO9064A) 采集, 同时函数信号发生器输出的信号也被同步采集. 高精度温度仪(测量精度为 0.1°C) 用来进行测量温度的监控.

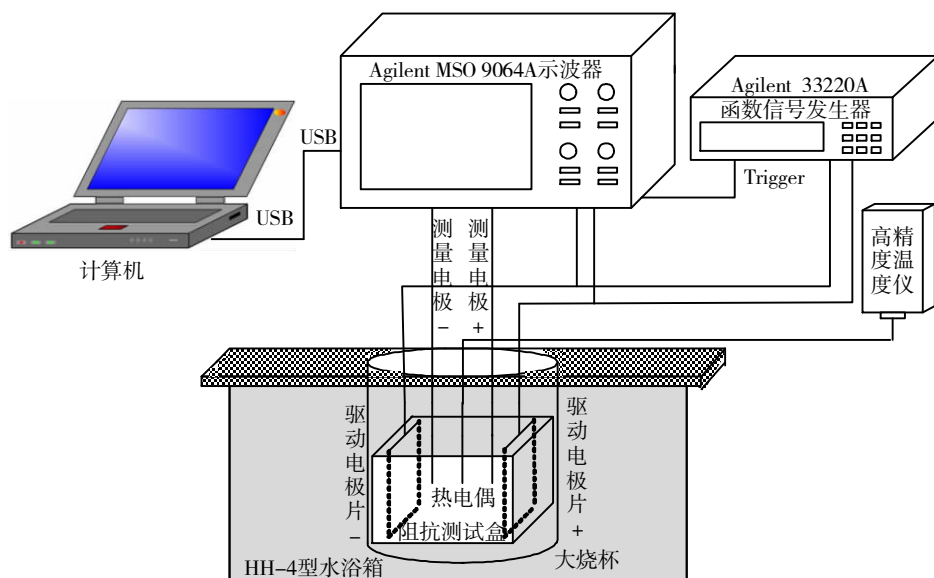


图3 离体猪肝组织阻抗测量系统框图

Fig.3 Block diagram of the electrical impedance measurement system for porcine liver tissue *in vitro*

为了准确控制四电极法中电极的位置与肝组织形状, 同时要确保肝组织实验过程中均匀受热, 因此将肝组织固定在由绝缘材料制成的阻抗测试盒中(如图3所示), 其规格为 $50\text{ mm} \times 40\text{ mm} \times 15\text{ mm}$. 为了减小接触阻抗并使驱动电流在肝组织截面上均匀分布, 实验中驱动电极采用不锈钢板状电极, 规格为 $40\text{ mm} \times 15\text{ mm}$, 测量电极为直径 1 mm 针状铜电极, 由阻抗测试盒上端2个相距 20 mm 的小孔插入. 高精度温度仪的热电偶探头由阻抗测试盒上端中间位置插入肝组织中间位置. 每次实验前将电极氧化层打磨干净, 降低材料氧化对测量效果的影响, 同时一侧的板状电极安装弹簧来稳定信号输出的接触面^[11]. 待猪肝组织装入阻抗测试盒并且电极与热电偶探头插入肝组织后, 用黑色绝缘胶带进行固定和定形. 由于猪肝组织中的热传导, 中间和周围的组织会有温度差别. 实验中在猪肝内移动热电偶探针测量发现, 猪肝中间温度一般会比两端温度高 $0.5^{\circ}\text{C} \sim 1^{\circ}\text{C}$, 而猪肝上表面温度又比猪肝下表面温度要高出 1°C 左右. 相关研究表明热电偶探头放在中心位置测量对于猪肝的测量结果影响不足 0.02% , 可以忽略^[22].

实验中采用新鲜的猪肝组织(离体时间较短, 小于 2 h , 对电阻抗的影响较小, 忽略不计) 作为实验对象, 对猪肝组织进行瞬间加热、瞬间冷却、慢速加热和慢速冷却4个阶段, 用示波器采集驱动信号和输出信号波形以及各点参数值. 猪肝组织温度从 30°C 左右开始进行加热至 80°C 左右, 然后让其冷却至初始温度 30°C 左右, 其间不断采集过程中各整数温度点的信号波形.

2.2 实验结果

实验对离体猪肝组织进行了 $25^{\circ}\text{C} \sim 85^{\circ}\text{C}$ 的升温(正方形) 和降温(圆形) 条件下的电阻抗测量, 其结果如图4所示. 在 $25^{\circ}\text{C} \sim 85^{\circ}\text{C}$ 的升降温的过程中, 猪肝组织的阻抗值随着温度的升高基本呈现线性下降的趋势. 其中在 $25^{\circ}\text{C} \sim 45^{\circ}\text{C}$ 内, 猪肝组织的阻抗值与组织温度的变化系数约为 $-2\% / ^{\circ}\text{C}$. 但是在组织变性

的过程中,组织细胞的特性变化会引起电阻抗的改变.在 $65^{\circ}\text{C} \sim 75^{\circ}\text{C}$ 时,电阻抗与温度系数变化较大,在温度超过 75°C 后,猪肝组织凝固后电阻抗的变化变得较为缓慢,其变化率小于 $-0.5\%/^{\circ}\text{C}$.在降温测量过程中,阻抗值随着温度的降低逐渐上升,其电阻抗值均小于上升过程中的电阻抗值,且线性关系不明显,并且在 $65^{\circ}\text{C} \sim 75^{\circ}\text{C}$ 过程中上升速度较慢.在 $25^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ 过程中,电阻抗与温度系数又变为 $-2\%/^{\circ}\text{C}$ 左右.利用 Griffiths^[14]和 Conway^[15]研究中的 $-2\%/^{\circ}\text{C}$ 作为标准计算电阻抗变化的理论值,如图4的曲线(三角形)所示,可见理论和实验结果的变化趋势基本一致.组织凝固后温度下降过程中的电阻抗比上升过程的数值小.

为了形象地描述和分析肝组织电阻抗随温度变化情况,仿照导数定义公式,计算出每度相对的变化率,即电阻抗-温度变化系数(temperature-impedance variation factor, TIVF)^[22],每度相对变化百分比计算公式如下:

$$\text{TIVF} = \frac{|Z_t(n+1)| - |Z_t(n)|}{|Z_t(n)|} \times 100\%, \quad (7)$$

其中 $|Z_t| = \sqrt{R^2 + X_c^2}$, $|Z_t(n)|$ 为 $T^{\circ}\text{C}$ 时猪肝组织的复阻抗模; $|Z_t(n+1)|$ 为 $T+1^{\circ}\text{C}$ 猪肝组织的复阻抗模.在驱动电压 100 mV , 100 Hz 快速加热情况下 TIVF 的结果如图5所示.

由图5的快速加热过程中的温度-电阻抗变化系数可以看出,在 46°C 以下,随着温度的升高, TIVF 分布在 -0.5% 左右,呈线性的变化趋势;在 $46^{\circ}\text{C} \sim 49^{\circ}\text{C}$ 之间, TIVF 有一个大变化,在 48°C 时达到 -8% 的峰值,体现迅速的电阻抗下降;在 $50^{\circ}\text{C} \sim 72^{\circ}\text{C}$ 之间, TIVF 保持在 1% 左右,变化范围较小;从 72°C 开始, TIVF 从 -2% 快速变化至 73°C 时的 -13.23% ,反映了较大的电阻抗下降特性;在温度高于 74°C 以后, TIVF 又降到 -0.5% 左右,维持线性下降的趋势;在 80°C 以上, TIVF 降低,电阻抗的变化率变低.可以看出测量 TIVF 曲线在 48°C 和 73°C 包含2个 TIVF 突变点.

慢速升温对猪肝组织电阻抗特性影响的实验过程中,降低实验过程中的升温速度,在每一个温度上维持 60 s ,测量得到的电阻抗随温度的变化系数如图6所示.结果表明猪肝组织在慢速升温过程中,长时间的加热会降低猪肝的组织凝固温度到 56°C ,相应的电阻抗特性变化中 TIVF 的值达到了 -18% .

在快速升温实验中,猪肝组织在 45°C 以下时保持深红色的新鲜颜色,没有出现任何的组织凝固和变性,因此猪肝组织的电阻抗随着温度的升高而线性降低;当温度在 $45^{\circ}\text{C} \sim 65^{\circ}\text{C}$ 时,猪肝组织颜色随着温度的升高慢慢变白,出现初步的细胞坏死和组织凝固的现象,电阻抗快速下降,因此电阻抗的线性变化特性不明显;当温度在 73°C 时,猪肝组织表面已完全变为灰白色,出现大片的组织损伤凝固,电阻抗变化也最为显著,出现了猪肝组织变性的临界特性;当温度进一步升高,猪肝组织完全变白,质地变硬,大部分的组织已经凝固,其电阻抗变化率降低.在慢速升温的过程中,由于热传导效应,热量能长时间作用于猪肝组织

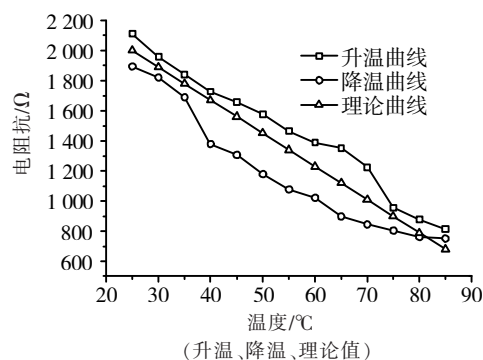


图4 低频下猪肝组织阻抗值随温度变化曲线

Fig.4 Low-frequency electrical impedance as a function of temperature for porcine liver tissue

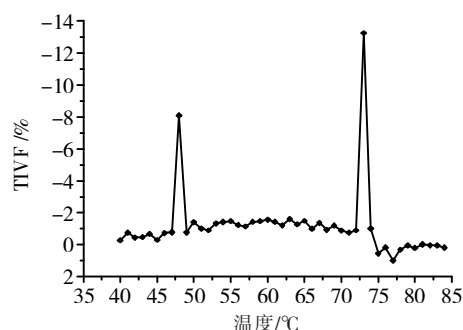


图5 快速加热过程中猪肝组织温度-电阻抗变化系数曲线

Fig.5 Temperature-electrical impedance variation factor curve of porcine liver tissue in fast heating process

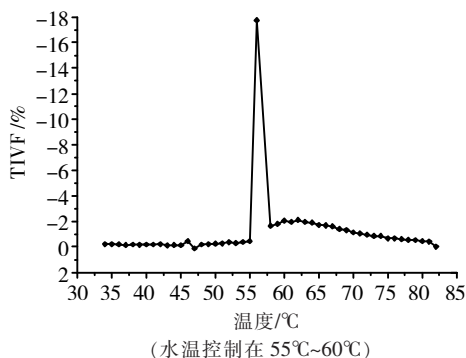


图6 慢速加热过程中猪肝组织温度-电阻抗变化系数曲线

Fig.6 Temperature-electrical impedance variation factor of porcine liver tissue in slow heating process

而加速组织凝固,因此当温度升高到 56℃ 时,在长时间的热作用下组织损伤越来越明显,其电阻抗降低速度加快,TIVF 也出现相应的峰值;在温度超过 58℃ 后,大部分的猪肝组织凝固,其电阻抗的变化率也相应降低。

为了进一步对热作用下猪肝组织的电阻抗特性和温度的关系进行研究,实验通过显微镜对细胞的形态进行了拍摄,并和电阻抗特性进行了分析和对比。图 7(a) 是新鲜猪肝组织在室温(27℃) 下的细胞形态图,可见猪肝组织细胞核大,呈圆形或卵圆形,细胞排列整齐有序,组织结构完整正常;在 45℃ 以下的温度范围内,猪肝组织出现细胞损伤和组织凝固,因此电阻抗特性随温度的变化呈线性变化;图 7(b) 是快速升温至 73℃ 时猪肝组织的细胞形态图,由于猪肝组织在 70℃ 左右开始失去活性,肝组织大片坏死,细胞结构模糊,细胞聚集成团,排列杂乱,可见在 73℃ 温度时猪肝组织细胞已经被破坏,细胞液外流,因此其电阻抗特性变化率达到峰值;而当温度进一步升高时,猪肝组织已经完全被破坏,出现了组织凝固,因此其电阻抗的变化率又出现了明显的降低。而在慢速加热过程中,当温度升高到 56℃ 附近时,猪肝组织表面开始出现白色斑点,在保持受热 60 s 后,其表面已完全灰白,出现显著的细胞损伤和组织凝固。如图 7(c) 所示慢速加热 57℃ 时猪肝组织的细胞形态破坏严重^[23],细胞团排列杂乱,肝组织大片坏死,与快速加热过程中 73℃ 下的细胞特性和电阻抗变化特性相似。可见猪肝组织在高温(> 73℃) 短时间和低温(> 56℃) 长时间加热作用下同样会出现细胞损伤和组织凝固,其电阻抗特性出现相似的变化临界特性。

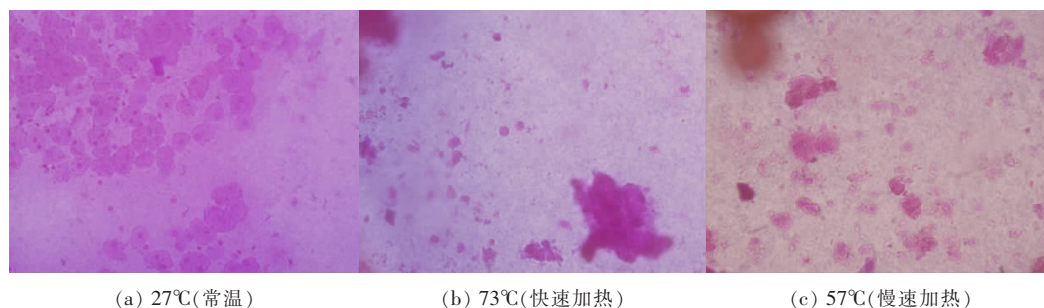


图 7 不同温度下猪肝组织的显微照片

Fig.7 Micrographs of the porcine liver tissues at various temperatures

3 结语

研究表明肝组织的凝固性坏死受到加热温度与时间的共同影响。45℃ 是开始出现组织坏死的起始温度,较短时间的热作用下一般不会引起正常组织坏死,因此其电阻抗和温度呈现线性下降的关系;当升温到 73℃ 时,即使作用时间较短,也会引起组织的大片坏死,组织细胞遭到破坏,甚至出现组织凝固,表现出组织电阻抗的临界特性。由于温度与加热时间共同作用的积累效应,在超过 56℃ 时的持续加热,也会引起组织的坏死,造成组织电阻抗的突变。

在高强度聚焦超声治疗肿瘤的过程中,较高的治疗温度对超声焦域外的正常组织存在较大破坏,较低的治疗温度又无法使焦域内的肿瘤细胞产生不可逆转的凝固坏死。为此,通过本研究对猪肝组织电阻抗特性和温度的关系测量,分析热作用下猪肝组织凝固性坏死的温度特性及其电阻抗变化特性,获得了组织变性过程中的电阻抗变化的临界特性,为 HIFU 治疗中的电阻抗测量来进行的温度监控提供了理论和实验依据,对 HIFU 治疗技术的安全性和可靠性研究具有重要意义。

【参考文献】

- [1] Wu Feng, Wang Zhibiao, Chen Wenzhi, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of 1038 patients with solid carcinomas in China: an overview [J]. Ultrasonics Sonochemistry, 2004, 11(3/4): 149-154.
- [2] Thuroff S, Chaussy C, Vallancien G, et al. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study [J]. Journal of Endourology, 2003, 17(8): 8-16.
- [3] Stewart E, Gedroyc W, Tempany C, et al. Focused ultrasound treatment of uterine fibroids: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique [J]. Am J Obstet Gynecol, 2003, 189(1): 48-54.

- [4] 冯若 朱辉 皱建中. 高强度聚焦超声(HIFU)技术迅速发展的五年[J]. 声学技术, 2006, 25(4): 387-389.
- [5] Lynn J G, Zwemer R L, Chick A J, et al. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology [J]. J Gen Physiol, 1942, 26(2): 179-193.
- [6] Fry W J, Mosberg W H, Bamard J W, et al. Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound[J]. J Neurosurg, 1954, 11(5): 471-478.
- [7] 林世寅 李瑞英. 现代肿瘤热疗学——原理、方法与临床[M]. 北京: 学苑出版社, 1997: 185-202.
- [8] Paulsen K, Moskowitz M, Ryan T, et al. Initial in vivo experience with EIT as a thermal estimator during hyperthermia[J]. Int J Hyperthermia, 1996, 12(5): 573-591.
- [9] Young I R, Hand J W, Oatridge A, et al. Modeling and observation of temperature changes in vivo using MRI [J]. Magn Reson Med, 1994, 32(1): 358-369.
- [10] Wu S C, Bai Y P, Nan Q, et al. The research on method of noninvasive temperature estimation in hyperthermia [J]. Foreign Medical Sciences: Biomedical Engineering Fascicle, 2002, 25(1): 35-38.
- [11] 赵硕峰 王智运 邓亲恺 等. 家猪骨与软组织电阻抗特性研究[J]. 中国医疗设备, 2011, 6(4): 17-21.
- [12] Blad B, Persson B, Lindstrom K. Quantitative assessment of impedance tomography for temperature measurements in hyperthermia [J]. International Journal of Hyperthermia, 1992, 8(1): 33-43.
- [13] Paulsen K D, Moskowitz M J, Ryan T P, et al. Initial in vivo experience with EIT as a thermal estimator during hyperthermia [J]. Int J Hyperthermia, 1996, 12(5): 573-591.
- [14] Griffiths H, Ahmed A. Applied potential tomography for noninvasive temperature mapping in hyperthermia [J]. Clin Phys Physiol Meas, 1987(8): 147-153.
- [15] Conway J. Electrical impedance tomography for thermal monitoring of hyperthermia treatment an assessment using in vitro and in vivo measurements[J]. Clin Phys Physiol Meas, 1987(8): 141-146.
- [16] Cole K S, Cole R H, Dispersion and absorption in dielectrics[J]. J Chem phys, 1941, 9(4): 341-351.
- [17] Geddes L A, Baker L E. Principles of Applied Biomedical Instrumentation[M]. New York: John Wiley & Sons, 1968.
- [18] 班东坡. 人体电阻抗测量系统设计[D]. 天津: 天津大学生物医学工程系, 2003.
- [19] Polczynski M H, Seitz M A. Low-frequency 4-probe impedance measuring system[J]. Med & Biol Eng & Comput, 1979, 15(6): 573-576.
- [20] Tang Min. The principle and technique of bio-impedance measurements [J]. J Biomed Eng, 1997, 14(2): 152-155.
- [21] Noshiro M, Morimoto T, Nagao H, et al. Electrical impedance in the lower limbs of patients with duchenne muscular dystrophy: a preliminary study[J]. Medical & Biological Engineering & Computing, 1993, 31(2): 97-102.
- [22] 蔡华, 尤富生, 史学涛. 兔离体新鲜肝组织的电阻抗温度特性研究[J]. 医疗卫生装备, 2010, 31(11): 8-11.
- [23] 石军 熊六林. 45℃~60℃高温对活体猪肝脏损伤效果的实验研究[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2008, 15(7): 494-497.

[责任编辑: 顾晓天]