

doi:10.3969/j.issn.1001-4616.2018.02.008

高强度聚焦超声治疗中基于电阻抗 相对变化的组织温度监测技术

丁鹤平,宿慧丹,马青玉,郭各朴

(南京师范大学物理科学与技术学院,江苏 南京 210023)

[摘要] 高强度聚焦超声(HIFU)通过聚焦超声的声热效应对肿瘤组织进行局部快速的热疗,是一种非侵入性的无创肿瘤治疗新技术,而其治疗过程中温度监测是 HIFU 治疗中剂量精准控制的关键.本文基于 HIFU 的声传播基本原理,建立了 HIFU 治疗和组织电阻抗测量的模型,数值模拟了治疗过程中焦域的声场、温度场和电导率分布,并通过电势和电流密度分布的变化,计算了模型的电阻抗的整体变化,结果表明在一个规定的 HIFU 声功率作用下,组织模型的电阻抗相对变化和治疗时间呈线性关系,其电阻抗相对变化率和 HIFU 声功率也呈线性关系.按照仿真条件,建立了 HIFU 治疗 and 电阻抗实时测量的联合实验系统,在不同声功率和治疗时间条件下,对组织模型的电阻抗相对变化进行了测量,实验结果和理论仿真结果基本一致.研究结果证明用电阻抗相对变化进行 HIFU 治疗中焦域温度监控的可行性,为其疗效检测和剂量控制提供了新方法.

[关键词] 高强度聚焦超声,电阻抗相对变化,焦域电导率分布,温度监测

[中图分类号]O426.2 [文献标志码]A [文章编号]1001-4616(2018)02-0039-08

Relative Electrical Impedance Variation Based Temperature Monitoring Technology for High Intensity Focused Ultrasound Therapy

Ding Heping, Su Huidan, Ma Qingyu, Guo Gepu

(School of Physics and Technology, Nanjing Normal University, Nanjing 210023, China)

Abstract: High intensity focused ultrasound (HIFU) can kill the tumor cells with the acousto-thermo-coagulation effects in the focal region, and it is considered to be the noninvasive technology for therapy. Based on the principle of acoustic transmission for HIFU, a composite model of HIFU therapy and electrical impedance measurement is established. Numerical studies for the distributions of the acoustic, temperature and conductivity fields in the focal region are conducted and the relative variations of the electrical impedance of the model are also achieved. It is proved that, for a fixed acoustic power, the relative impedance variation (RIV) shows a linear relationship with the treatment time and the rate of RIV increases linearly with the increase of the acoustic power. With the experimental setup, the measurements of the electrical impedance of the model are performed during the HIFU therapy, and good agreements to the simulation results are achieved. The favorable results verify the feasibility of noninvasive temperature monitoring using the RIV and also provide a new method for efficacy detection and dose control for HIFU therapy.

Key words: high intensity focused ultrasound, relative electrical impedance variation, focal conductivity distribution, temperature monitoring

高强度聚焦超声^[1](High Intensity Focused Ultrasound, HIFU)利用超声波的聚焦性和组织穿透性,将超声波从体外汇聚到体内肿瘤靶区处,通过超声波的声热效应^[2]提高焦域处的组织温度达到 65℃以上,使组织凝固性坏死来治疗肿瘤,被认为是 21 世纪最有应用潜力的肿瘤局部治疗新技术. HIFU 疗效和换能器焦域、超声强度、治疗时间以及组织差异有关,为确保 HIFU 治疗的可靠性和安全性,温度控制是一个关

收稿日期:2018-01-08.

基金项目:国家自然科学基金(11474166,11604156)、江苏省自然科学基金(BK20161013)、中国博士后科学基金(2016M591874)、江苏高校优势学科建设项目.

通讯联系人:马青玉,博士,教授,研究方向:电子技术、信息处理和声学. E-mail: maqingyu@njnu.edu.cn

键,治疗过程中的实时温度监测具有重要意义.近年来发展了多种无创测温技术.磁共振成像(MRI)测温技术^[3]利用 MRI 成像无创伤和无电离辐射的优点,通过和温度相关的扩散系数、质子共振频率或延迟时间的测量实现组织温度图像的重建,具有良好的温度分辨率,但时间分辨率不高,且设备价格昂贵.超声测温技术^[4-6]根据超声声速、超声回波时移、超声非线性等模型,通过不同温度下组织声速、声阻抗、非线性声参量等特性参数的测量来实现温度监测,但这些参数的温度变化较小,测量的精度较低. B 超成像^[7-8]虽然可以用来引导 HIFU 定位,监测肿瘤病灶治疗前后的供血变化,但是超声回波不能用来进行 HIFU 治疗过程中的温度监控和实时疗效评价.

国内外研究表明,正常组织在低频信号(<1 MHz)激励下的电导率为 0~0.5 S/m^[9],在发生病理性变化后其电阻抗会发生明显的变化. Zurbuchen^[10]等人发现猪肝组织电导率随着温度的升高而增大,如在 37 °C 和 70 °C 时的电导率分别为 0.41 S/m 和 0.79 S/m,其变化几乎达到 100%. 董秀珍^[11]发现兔肝组织的 TIVF 在-1 %/°C 至-2 %/°C 之间,在 70 °C 热损伤凝固变性时 TIVF 突变到-14.7 %/°C,超过 70 °C 后,其 TIVF 又回到-2 %/°C 左右;因此组织的温度-电阻抗关系范围更大,变化率更高,可以建立高灵敏度的检测方法.在 HIFU 治疗过程中,组织的焦域会因为温升而产生电阻抗变化,在组织热凝固变性时会出现电阻抗突变,组织凝固前后巨大的电阻抗差异也为 HIFU 的温度监测提供了高对比度的电阻抗检测参数.但是由于 HIFU 焦域尺寸很小,并且存在一个明显的温度梯度^[12],因此很难获得高精度的焦域温度分布图像.虽然电阻抗成像技术^[13](EIT)可以重建组织内部的电阻抗分布,但是受到较大电流注入、组织绝缘影响,电极数量和重建算法的限制,重建图像的空间分辨率较低,未能在 HIFU 无创测温中应用.

本文基于组织的温度-电阻抗关系,研究了 HIFU 焦域的声场分布、温度场分布和组织电导率分布,建立了圆柱形组织的双电极电阻抗测量模型,研究了电阻抗和超声声功率及治疗时间的关系,提出了一种基于组织电阻抗相对变化的高强度聚焦超声治疗的温度监测技术.首先利用有限元方法建立了三维仿真模型,计算了 HIFU 热疗过程中圆柱体组织模型焦域处的声场分布,然后利用 Pennes 方程建立了焦域的温度场模型,再基于温度-电阻抗的变化关系计算 HIFU 治疗过程中焦域的电导率分布及其变化,最后通过组织电阻抗的变化来得到 HIFU 作用参数,提出温度监测技术.构建了 HIFU 治疗和实时电阻抗监测系统,制备了蛋清凝胶仿体,通过阻抗分析仪实时测量电阻抗的变化,并将理论与实验结果相结合,获得了焦域温度与超声治疗参数的关系.结果表明,随着焦域中心温度的升高,组织导电能力增强,其电阻抗降低,组织模型的电阻抗相对变化 RIV 和 HIFU 治疗时间呈现线性关系,电阻抗相对变化率 RIVR 和 HIFU 声功率呈现线性关系.因此,通过组织模型的 RIV 和 RIVR 可以估计 HIFU 声功率的大小,并定量监测焦域处的温度变化,为 HIFU 治疗提供一种无损的实时温度监测新技术.

1 原理和模型

高强度聚焦超声(HIFU)治疗系统的原理图如图 1 所示.在不考虑非线性波与剪切波的影响前提下,由于聚焦换能器和组织模型具有良好的轴对称性,可以用二维轴对称圆柱坐标下的齐次亥姆霍兹方程^[14]来计算焦域内的声场分布:

$$\frac{\partial}{\partial r} \left[-\frac{r}{\rho_c} \left(\frac{\partial p}{\partial r} \right) \right] + r \frac{\partial}{\partial z} \left[-\frac{1}{\rho_c} \left(\frac{\partial p}{\partial z} \right) \right] - \left[\left(\frac{\omega}{c_c} \right)^2 \right] \frac{r p}{\rho_c} = 0, \tag{1}$$

式中, r 和 z 分别是径向和轴向坐标, p 是声压, ω 是角频率, ρ_c 为介质密度, c_c 为介质内的声速.定义 α 为声衰减系数,则声波的波数 $k = \omega/c - i\alpha$,介质密度 $\rho_c = \rho c^2 / (\omega/k)^2$,其中, ρ 和 c 为未考虑声衰减的介质密度和声速.

超声在组织中传播时,部分能量被组织吸收而转化为热能.单位体积单位时间内组织吸收热量 Q (热源)可以由声强的空间梯度 $Q = -\nabla \langle pv \rangle$ 来计算^[15], p 为声压, v 为质点振动速度, $\langle \rangle$ 代表时间平均.在平面波近似下,热源可以表示为

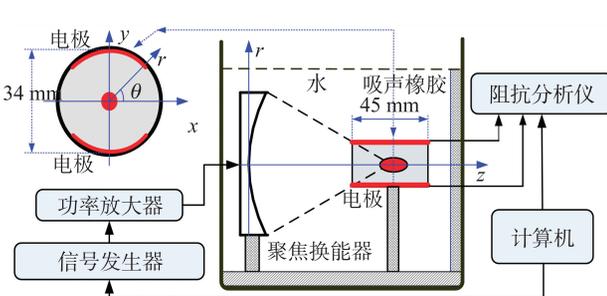


图 1 HIFU 治疗和电阻抗测量系统原理示意图
Fig. 1 Sketch map of HIFU therapy and impedance measurement system

$$Q = 2\alpha \langle p^2 \rangle / \langle \rho_1 c_1 \rangle, \quad (2)$$

式中, ρ_1 和 c_1 分别为组织密度和组织内声速. 为了在不考虑血管的影响前提下计算组织温度变化, 引入 Pennes 生物热传导方程^[16]

$$\rho_1 C_1 (\partial T / \partial t) = K_1 \nabla^2 T + Q, \quad (3)$$

式中, ρ_1 , C_1 和 K_1 分别代表组织密度、比热和热导率, T 为组织温度, T_0 为初始温度, 设为 293 K (20 °C).

为了定量分析组织电阻抗随温度的变化情况, 引入温度—电阻抗变化系数 $TIVF = (Re_{n+1} - Re_n) / Re_n \times 100\%$ ^[11], 其中, Re_n 为 $T = n$ °C 时的组织电阻抗的实部, Re_{n+1} 为 $T = (n+1)$ °C 时的组织电阻抗的实部. 本研究采用的蛋清透明凝胶在 70 °C 以下的 $TIVF$ 约为 $-2\%/^{\circ}\text{C}$, 70 °C 时 $TIVF$ 从 $-2\%/^{\circ}\text{C}$ 突变到 $-14\%/^{\circ}\text{C}$, 蛋白质发生不可逆变性, 然后 $TIVF$ 恢复稳定在 $-2\%/^{\circ}\text{C}$, 因此可以得到组织的温度—电导率关系^[17]

$$\sigma(T) = \begin{cases} 0.73, & T = 293 \text{ K}, \\ 0.73 \times 1.020 4^{(T-T_0)}, & 293 \text{ K} < T \leq 342 \text{ K}, \\ 2.283 4, & T = 343 \text{ K}, \\ 2.283 4 * 1.020 4^{(T-343)}, & T > 343 \text{ K}. \end{cases} \quad (4)$$

HIFU 治疗具有功率高, 焦斑小及治疗速度快的优点, 焦域由焦点向外呈梯度分布, 很难实现高精度的无创温度监测, 同时由于组织的热传导效应, 声功率的大小和治疗时间也对疗效存在很大的影响, 可见传统的判定方法在 HIFU 中并不适用, 因此需要从 HIFU 的特有参数角度研究 HIFU 治疗过程中焦域温度和组织的电阻抗的变化规律.

2 数值仿真和试验系统设计

为了实现 HIFU 焦域的精确温度测量和疗效评估, 本研究利用有限元数值模拟技术建立仿真模型, 采用二维轴对称下的声波动方程计算了 HIFU 声场和温度场的分布, 模拟了 HIFU 治疗过程中, 在不同声功率作用下组织焦域的声场、温度场、电导率分布以及电阻抗测量过程中的电场和电流分布, 计算得到组织模型的电阻抗.

如图 1 所示, 由于 HIFU 声传播和测量系统的对称性, 声场和温度场以及组织电导率分布计算采用二维轴对称的柱坐标模型, 其中 z 是轴向声传播方向, r 是半径方向, 仿真区域为超声换能器、水域环境以及组织模型. 水域环境区域剖分网格尺寸为四分之一波长, 组织区域和焦域的剖分网格尺寸为六分之一波长. 为了和实验对应, 仿真所用的球壳聚焦超声换能器的直径为 10 cm, 焦距为 10 cm, 中心频率 1.13 MHz, 直径和高度分别为 3.2 cm 和 3.5 cm 的圆柱形组织模型 (透明亚克力模具, 绝缘). 在组织模型两侧对称设置两个片状电极终端 (3.5 cm × 2.5 cm), 一端设置成接地端, 另一端设置成电流 1 A 的恒流源, 通过电极间的电压测量获得组织模型的电阻抗. HIFU 治疗中, 随着超声作用, HIFU 焦域的温度会升高, 呈现中间高周围低的分布, 其电导率分布会产生相应的改变, 产生电流流向和电场分布的变化, 通过电极所测量到组织模型的电阻抗能反映组织内部的电阻抗变化.

为了验证理论数值计算的准确性和正确性, 建立了和仿真模型相同的实验测量系统 (如图 1 所示), 采用一种蛋清作为温度敏感指示剂的仿组织透明凝胶^[18], 这种凝胶模型的物理参数和人体组织较为接近, 尤其当焦域温度超过 69 °C 时, 蛋白质发生变性, 凝胶由透明的淡黄色变为不透明的白色. HIFU 治疗与电阻抗测量的实验系统框图如图 1 所示, 函数信号发生器 (Agilent 33250A) 产生中心频率为 1.13 MHz 连续正弦波信号, 经功率放大器 (E&I 2200L) 放大后驱动 HIFU 聚焦超声换能器, 产生聚焦声束作用于凝胶, 使凝胶内部温度升高, 发生凝固性变性, 在中心形成椭球状的焦斑^[19]. 实验过程中, 在圆柱形模具内凝胶两侧对称放置的两片银制电极 (长为 3.5 cm, 宽为 2.5 cm, 厚度 0.1 cm), 通过导线与阻抗分析仪 (Agilent 4294A) 相连, 检测 HIFU 作用下凝胶的电阻抗的整体变化. 阻抗分析仪通过 IntuiLink 程序将测得的电阻抗数据导入到计算机中, 完成实时的电阻抗测量.

3 结果分析

实验测量中, 调节函数信号发生器输出中心频率 1.13 MHz, 电压幅值 300 mV、350 mV、375 mV、400 mV、

450 mV 的连续正弦信号,经功率放大器放大后驱动 HIFU 换能器,并用激光测振仪分别测量换能器表面的振幅,用来设置有限元模拟中换能器模型的表面振动,计算得到焦域的声压以及声强分布,通过焦平面的曲面积分得到超声功率分别为 5.79 W、6.76 W、8.93 W、12.75 W 和 15.68 W^[20],并以这些声功率作为 HIFU 的声源参数进行数值模拟和实验测量. 如图 2(a) 和(b)显示了 5 种声功率下 HIFU 焦域处的轴向和径向声压分布. 可见不同声功率时焦域的声压分布趋势基本一致,随着声功率的增大,焦点处声压幅值增大,但焦点位置保持(98.6 mm)不变.

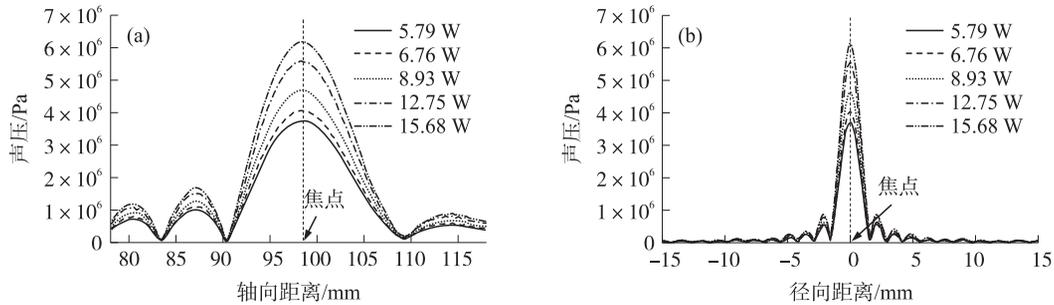


图 2 不同声功率作用下 HIFU 焦域的(a)轴向和(b)径向声压分布

Fig. 2 (a) Axial and (b) radial distributions of acoustic pressure under the five acoustic powers

在声功率 15.68 W 条件下,计算得到不同治疗时间时 HIFU 焦域的二维轴向剖面温度分布^[21],其结果如图 3 所示. 可见随着超声治疗时间的延长,焦点及周围组织的温度不断升高,同时热量不断向周围组织扩散,周围组织温度升高,焦域面积不断增大,在轴向剖面上逐渐形成了椭圆形的焦斑,且其轴向的变化幅度大于径向的变化幅度. 在 HIFU 作用于组织模型 2.4 s 后,在轴向±2 mm 椭球范围内的组织温度都达到了 70 °C,产生了不可逆的组织凝固^[22]. 随着 HIFU 作用时间的进一步增加,焦域处温度持续升高,加上热传导的影响,温度达到 70 °C 的区域进一步扩大.

组织模型的电导率分布随温度的不同而发生改变,将电导率-温度关系引入到图 3 的温度分布中,得到如图 4 所示的在不同治疗时间下 HIFU 焦域处电导率分布的二维轴向剖面图. 可见,当组织温度<70 °C 时,组织的电导率分布随着治疗时间的增加而逐渐提高,显示为黑色-浅灰色分布;当温度达到 70 °C 时,

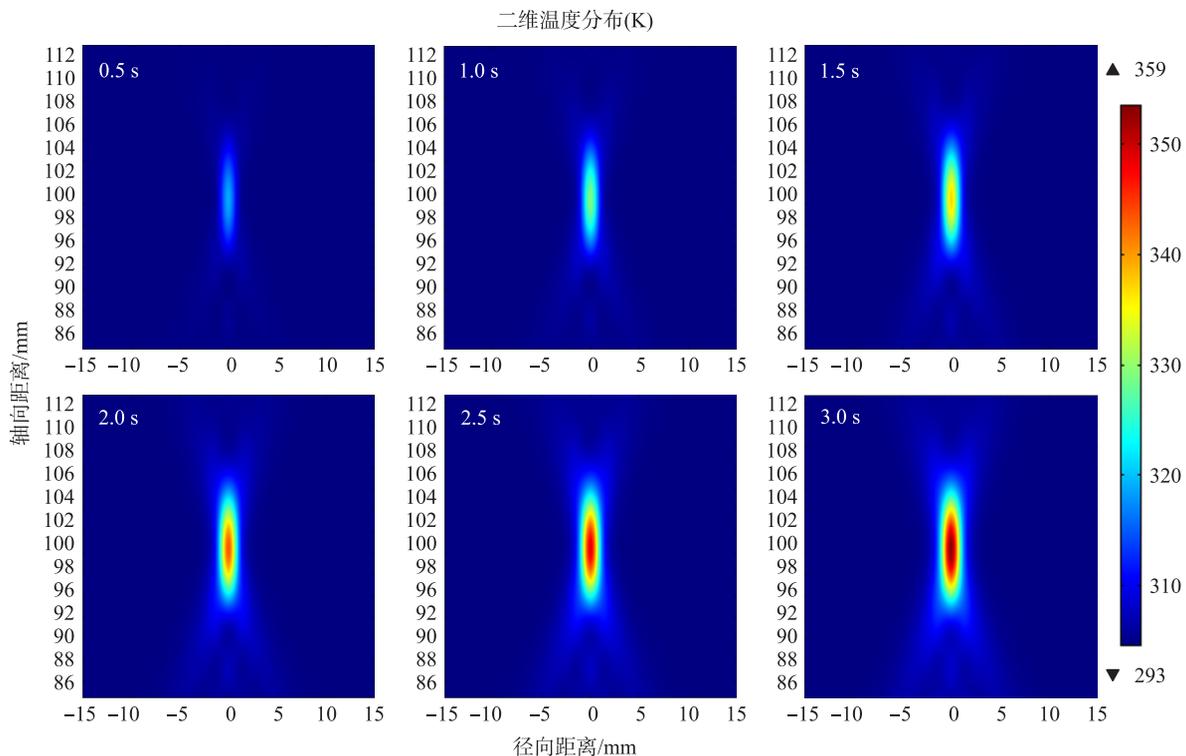


图 3 声功率 15.68W 时,不同加热时刻 HIFU 焦域轴向剖面的二维温度分布

Fig. 3 Two-dimensional temperature distributions at different heating times under the acoustic power of 15.68 W

组织电导率发生突变,焦域中出现白色(电导率为 2.28 S/m)临界区域;进一步升高温度,就会产生中心黑色高电导率分布,而白色电导率突变的边界区域不断扩大.

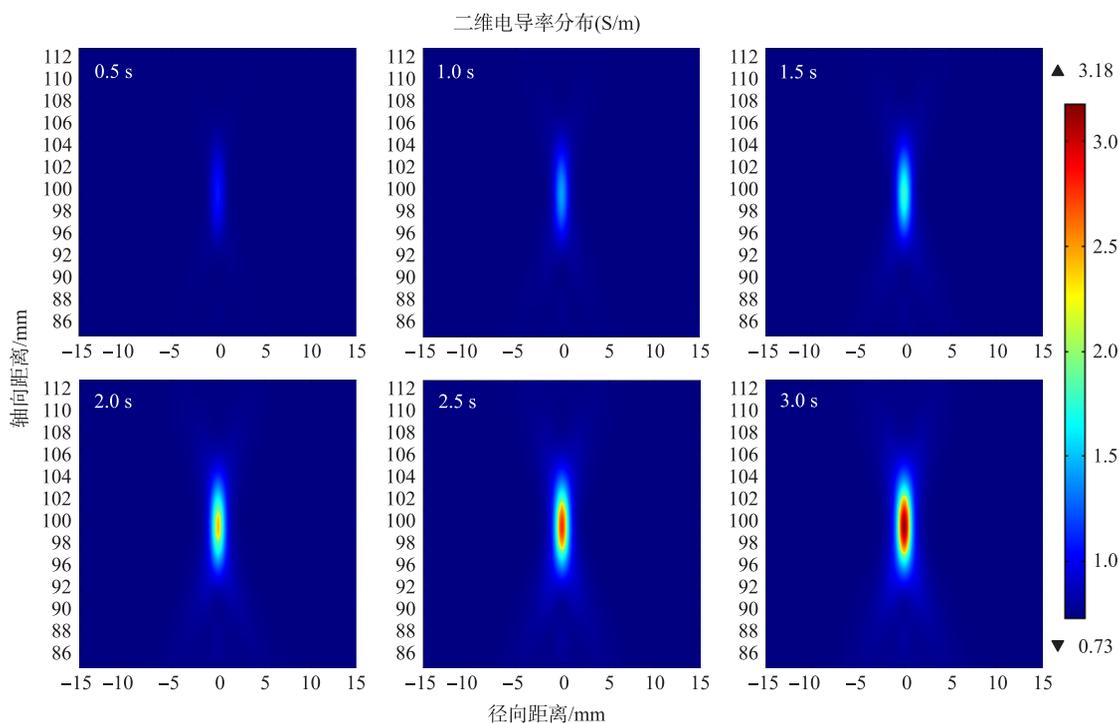


图 4 声功率 15.68W 时,不同加热时刻 HIFU 焦域轴向剖面的二维电导率分布

Fig. 4 Two-dimensional conductivity distributions at different heating times under the acoustic power of 15.68 W

经过 HIFU 加热后,组织模型内部焦域的电导率分布发生改变,这会影响两个电极间的电流走向和电位分布,进一步影响电极间的电阻抗测量结果. 将声功率 15.68 W 时组织模型的电导率分布应用到电场中进行计算,得到如图 5 所示的组织内部的电流密度与电势分布随治疗时间的二维径向截面分布^[22]. 为了方便观察焦域部分的变化特性,将不同治疗时间(0 s,1 s,2 s,3 s)的电流密度和电势分布的中心区域进行

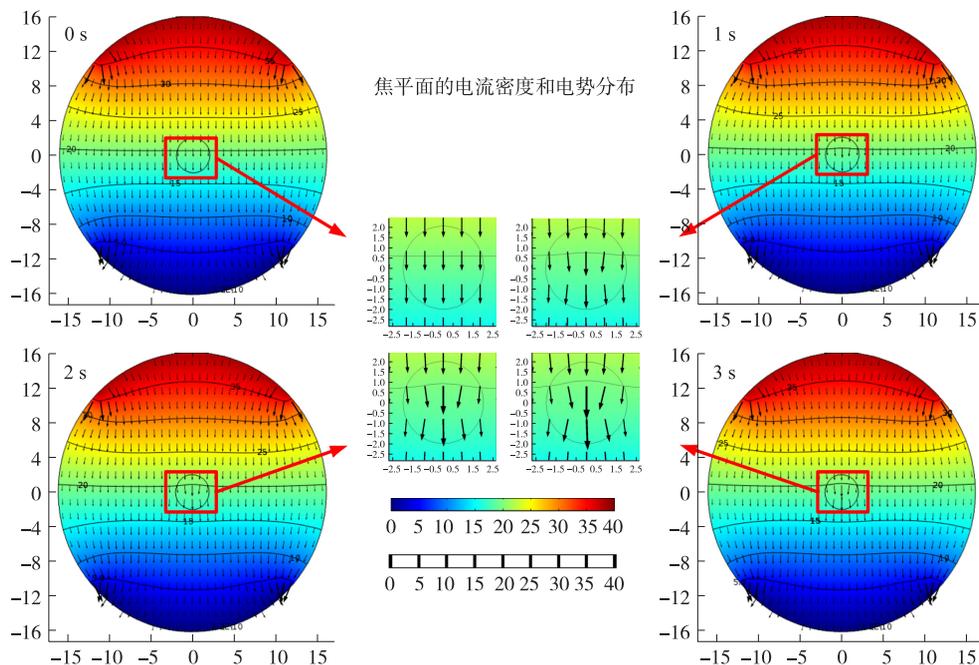


图 5 声功率 15.68W 时不同时刻的径向焦平面电流密度与电势分布

Fig. 5 Two-dimensional cross-sectional focal distributions of current density and electrical potential at different heating times under the acoustic power of 15.68 W

局部放大. 在 0 s 时, 由于没有超声作用, 焦域的温度没有变化, 中心区域的电流均朝下, 横向的电位基本相同; 随着 HIFU 加热时间的延长, 焦域温度升高, 电导率提高, 周围电流向中心聚集, 电流密度增大, 焦域周围的电势产生弯曲的分布, 因此组织模型的整体电势逐渐降低, 其电极的测量电阻抗也相应减小. 在 HIFU 加热 2 s 和 3 s 后, 焦域的电流密度与电势分布发生明显的变化, 因此组织模型的整体电阻抗产生明显的减小.

为了定量分析组织模型的电阻抗变化和 HIFU 治疗时间及焦域温升的关系, 同时排除模型基础电阻抗的影响, 设 R_0 和 R_n 分别为组织模型在 HIFU 作用前和治疗时间 Δt 后的电阻抗, 则电阻抗相对变化值 (Relative impedance variation, RIV) 和电阻抗相对变化率 (Relative impedance variation rate, $RIVR$) 分别为

$$RIV = (R_n - R_0) / R_0 \times 100 \%, \tag{5}$$

$$RIVR = (R_n - R_0) / R_0 / \Delta t \times 100 \%. \tag{6}$$

图 6 显示了不同声功率作用下组织模型的 RIV 随超声治疗时间的变化关系, 其中连续曲线代表模型计算结果, 离散点表示实验结果. 可见在相同 HIFU 声功率条件下, 随着超声治疗时间的延长, HIFU 焦域温度升高, 导电能力增强, 电极所测量的电阻抗逐渐减小, RIV 随治疗时间呈现线性增大趋势. 对于较大的 HIFU 声功率, 随着治疗时间的增加, 温升速度快, HIFU 焦域的热扩散增大, 所测量的电阻抗减小速度更快, 电阻抗随时间分布的斜率增大.

为了进一步分析声功率对电阻抗变化速度的影响, 根据 RIV 和治疗时间的关系, 计算得到如图 7 所示的 $RIVR$ 和声功率线性关系. 当声功率为 0 时, $RIVR$ 也为零, 说明组织模型内部没有温度变化, 其 RIV 不发生变化. 在声功率为 5.79 W 时, $RIVR = 0.084 \%/s$, 当声功率分别增大到 12.75 W 和 15.68 W 时, $RIVR$ 分别提升到 0.20 $\%/s$ 和 0.237 5 $\%/s$, 可见声功率越大, HIFU 焦域温升越快, 组织模型 $RIVR$ 越大. 因此可以通过线性分布 $RIVR$ 的斜率来估计 HIFU 的声功率.

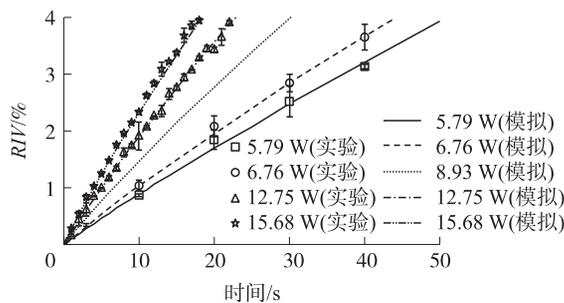


图 6 不同声功率作用下, 组织电阻抗相对变化和 HIFU 治疗时间的关系
Fig. 6 Relationship between the relative impedance variation (RIV) and the HIFU heating time under different acoustic powers

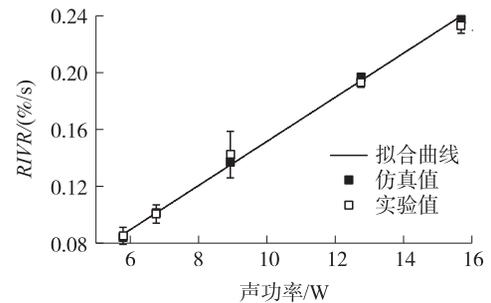


图 7 组织电阻抗相对变化率 ($RIVR$) 与声功率的关系
Fig. 7 Relationship between the relative impedance variation rate ($RIVR$) and the acoustic power

根据 HIFU 声功率的测量和不同功率下的模拟结果, 实验中调节信号输出幅度来控制 HIFU 换能器输出, 分别获得 5.79 W、6.76 W、8.93 W、12.75 W 和 15.68 W 的声功率, 对凝胶模型进行连续治疗, 并实时测量模型的电阻抗. 在每一功率下进行 5 次测量, 通过数据平均得到不同时刻的模型电阻抗. 随着 HIFU 治疗时间的增加, 凝胶中心处温度上升, 逐渐形成白色椭球状组织凝固焦域, 其外观随着治疗剂量的增加而变大, 测量得到模型电阻抗逐渐降低. 随着 HIFU 声功率的变大, 凝胶内部的焦域形成速度加快, 电阻抗变化速度相应增快. 通过阻抗分析仪实时测量凝胶模型的电阻抗, 并计算得到不同声功率作用下组织模型 RIV 和治疗时间的关系, 其结果如图 6 的离散点所示, 实验结果和数值仿真结果的分布基本一致. 在相同功率下, 模型 RIV 随治疗时间呈现线性增大趋势, 且声功率越大, RIV 随时间分布的斜率越大. 图 7 中 $RIVR$ 与声功率的实验结果 (空心离散点) 基本一致, 并和拟合结果趋势相同, 进一步实验证明了 $RIVR$ 和声功率的线性关系.

模拟结果和实验结果尽管较为一致, 但是由于计算中采用线性理论简化, 当声功率较小时仍然存在一定误差. 实际 HIFU 的声传播是非线性的, 组织声吸收系数与超声频率成正比, 高次谐波成分更易被组织吸收, 意味着声波传播过程中高次频率成分会提高组织温升. 将本研究实验所用换能器的参数代入到 Myers^[23] 和 Sonesson^[24] 论文中所提出的公式中, 计算得到非线性参数 $N = 2\pi p_0 \beta d f / (\rho c^3) = 56.6$ 和线性声压

增益 $G = \pi a^2 f / (cd) = 0.0953$, 当声功率为 15.68 W 时, 非线性所产生的温升误差远小于 2%。尽管在本研究的条件下, 超声非线性对 HIFU 焦域温升的影响较小, 可以采用线性模型进行声场计算和温升估计, 但是随着 HIFU 治疗功率的进一步加大, 超声非线性对温升的影响将会逐渐提高, 非线性效应不能忽略, 需要采用 KZK 方程或 SBE 模型来准确计算声场分布, 获得不同谐波成分对 HIFU 焦域组织温升的贡献, 实现组织温度的准确计算。

4 结论

本文针对 HIFU 治疗过程中的温度监测开展了电阻抗监测的研究, 建立了圆柱状组织的 HIFU 治疗和双电极电阻抗测量模型, 利用有限元技术数值模拟了不同声功率下 HIFU 治疗过程中的组织模型焦域的声场和温度场分布, 并根据实验凝胶材料的温度-电阻抗关系建立了模型的三维电导率分布, 进一步通过组织焦域的电势和电流密度分布计算得到了模型的电阻抗及其变化特性。结果证明 HIFU 焦域温度上升, 其导电能力增强, 组织模型的电阻抗下降, 其 RIV 和治疗时间呈线性关系, $RIVR$ 与 HIFU 声功率呈线性关系。建立了和仿真条件相同的 HIFU 治疗和电阻抗实时测量的实验系统, 不同 HIFU 功率条件下实时测量了组织模型的 RIV 和 $RIVR$, 取得和理论仿真结果基本一致的实验结果。进一步的模拟证明, 不同结构参数的聚焦换能器的焦域形状不同, 所产生的相对电阻抗变化和治疗时间以及温度的关系也不相同, 需要进一步进行理论和实验测量以获取更为准确的拟合系数。另外需要通过适当的电路设计实现高精度的组织电阻抗变化测量, 促进该技术在 HIFU 治疗精确疗效监测和剂量控制中的临床应用。

本研究为 HIFU 治疗提供一种实时无创温度监测新技术, 也为 HIFU 的精确剂量控制提供新方法。

[参考文献]

- [1] KENNEDY J E. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5:321-327.
- [2] XING Y F, LU X C, PUS E C, et al. The Effect of high intensity focused ultrasound treatment on metastases in a Murine Melanoma model[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 375:645-650.
- [3] JOLESZ F A, MCDANNOLD N. Current status and future potential of MRI-guided focused ultrasound surgery[J]. *J Magn Reson Imag*, 2008, 27:391-399.
- [4] YE G, SMITH P P, NOBLE J A. Model-based ultrasound temperature visualization and following HIFU Exposure[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2010, 36:234-249.
- [5] QIAN Z W, YU J S, FEI X B, et al. Noninvasive temperature monitoring in HIFU clinical uses[J]. *Int J Hyperthermia*, 2005, 21:589-600.
- [6] DANIELS M J, VARGHESE T, MADSEN E L, et al. Non-invasive ultrasound-based temperature imaging for monitoring radio-frequency heating-phantom results[J]. *Phys Med Biol*, 2007, 52:4 827-4 843.
- [7] MA Y, ZHANG D, GONG X F, et al. Noninvasive temperature estimation by detecting echo-strain change including thermal expansion[J]. *Chin Phys*, 2007, 16:2745-2751.
- [8] ANAND A. Noninvasive temperature estimation technique for HIFU therapy monitoring using backscattered ultrasound[D]. Seattle: University of Washington, 2005.
- [9] GABRIEL C, PENMAN A, GRANT E H. Electrical conductivity of tissue at frequencies below 1 MHz[J]. *Phys Med Biol*, 2009, 54:4863-4878.
- [10] ZURBUCHEN U, HOLMER C, LEHMANN K S, et al. Determination of the temperature-dependent electric conductivity of liver tissue ex vivo and in vivo; importance for therapy planning for the radio frequency ablation of liver tumours[J]. *Int J Hyperthermia*, 2010, 26:26-33.
- [11] 蔡华, 尤富生, 史学涛, 等. 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, 11:8-11.
- [12] 李发琪, 张樯, 杜永洪, 等. 高强度聚焦超声治疗剂量对组织温升影响的研究[J]. *生物医学工程杂志*, 2003, 3:466-471.
- [13] BORCEA L. Electrical impedance tomography[J]. *Inverse problems*, 2002, 18:R99-R136.
- [14] BLACKSTOCK D T. Fundamentals of physical acoustics[M]. New York: John Wiley & Sons Inc, 2000.
- [15] 范庭波. 高强度聚焦超声非线性声场和组织损伤形成的扫描模式比较研究[D]. 南京: 南京大学, 2012.

- [16] PENNES H H. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm[J]. J Appl Physiol, 1948, 1: 93-122.
- [17] 郭各朴, 宿慧丹, 丁鹤平, 等. 基于电阻抗层析成像的高强度聚焦超声温度监测技术[J]. 物理学报, 2017, 66: 164301.
- [18] TAKEGAMI K, KANEKO Y, WATANABE T, et al. Polyacrylamide gel containing egg white as new model for irradiation experiments using focused ultrasound[J]. Ultrasound Med Biol, 2004, 30: 1419-1422.
- [19] 胡兵, 姜立新, 黄瑛. 用于高强度聚焦超声热消融的 PAA 模块: 模块的制作及声学参数的测量[J]. 声学技术, 2006, 6: 613-616.
- [20] TAO C Y, GUO G P, MA Q Y, et al. Accurate acoustic power measurement for low intensity focused ultrasound using focal axial vibration velocity[J]. J App Phys, 2017, 122(1): 014 901.
- [21] 宿慧丹, 戴思捷, 郭各朴, 等. HIFU 焦域的温度分布模拟及其疗效分析[J]. 南京师大学报(自然科学版), 2017, 40: 144-150.
- [22] SU H D, GUO G P, MA Q Y, et al. Noninvasive treatment efficacy monitoring and dose control for high intensity focused ultrasound therapy using relative electrical impedance variation[J]. Chinese Physics B, 2017, 26(5): 054302.
- [23] MYERS M R, SONESON J E. Temperature modes for nonlinear Gaussian beams[J]. Journal of the acoustical society of America, 2009, 126(1): 425-433.
- [24] SONESON J E, MYERS M R. Gaussian representation of high-intensity focused ultrasound beams [J]. Journal of the acoustical society of America, 2007, 122(5): 2526-2531.

[责任编辑: 顾晓天]