◇ 研究报告 ◇

经颅聚焦超声联合微泡开放血脑屏障的数值仿真研究

潘 婷 孙天宇 张艳秋 张默涵 凌子超 菅喜岐†

(天津医科大学生物医学工程与技术学院 天津 300070)

摘要: 近年大鼠等动物实验表明经颅聚焦超声联合微泡技术可无创开放血脑屏障实现药物递送,但在临床治 疗时由于人体头颅非均质结构及其高声衰减特性,需优化超声经颅聚焦参数和微泡参数。该文基于人头颅 CT 数据、82 阵元相控换能器和血管建立了三维数值仿真模型,研究超声及微泡参数对机械指数和靶区声发射的 影响,评估血脑屏障开放程度及组织损伤的可能性。结果表明,声功率和微泡初始密度增大,机械指数和宽带 噪声强度增大;频率增大,稳态空化强度增大;当微泡初始半径大于5μm时,稳态空化显著增强。该研究结果 为经颅聚焦超声联合微泡技术诱导可控的血脑屏障开放及安全有效递送治疗药物提供了理论数据和技术参 考。

关键词:血脑屏障;经颅聚焦超声;微泡;机械指数;声发射 中图法分类号: R454.3 文献标识码: A 文章编号

DOI: 10.11684/j.issn.1000-310X.2021.06.006

文章编号:1000-310X(2021)06-0843-13

Numerical simulation of transcranial focused ultrasound combining microbubble-induced blood-brain barrier opening

PAN Ting SUN Tianyu ZHANG Yanqiu ZHANG Mohan LING Zichao JIAN Xiqi

(Department of Biomedical Engineering and Technology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

Abstract: In recent years, animal experiments such as rats have shown that the combination of transcranial focused ultrasound and microbubbles enables to non-invasively open the blood-brain barrier for brain-targeted drug delivery. However, due to the nonhomogeneous structure of the human head and its high acoustic attenuation characteristics, it is necessary to optimize the ultrasound transcranial focusing parameters and microbubbles parameters when used in clinical treatment. In this paper, a three-dimensional numerical simulation model is established based on human head CT data, an 82-element phase-controlled transducer and blood vessel to study the effects of ultrasound and microbubbles parameters on mechanical index and acoustic emission of the target area, and to evaluate the degree of the blood-brain barrier opening and the possibility of tissue damage. The results show that the mechanical index and broadband noise intensity increase with the increase of sound power and initial density of microbubbles are greater than 5 μ m, the stable cavitation is significantly enhanced. The results of this study provide theoretical data and technical reference for the induction of controllable blood-brain barrier opening by transcranial focused ultrasound combined with microbubbles and the safe and effective delivery of therapeutic drugs.

Keywords: Blood-brain barrier; Transcranial focused ultrasound; Microbubbles; Mechanical index; Acoustic emission

2021-04-08 收稿; 2021-06-21 定稿

作者简介:潘婷(1995-),女,安徽六安人,硕士研究生,研究方向:超声医学。

[†]通信作者 E-mail: jianxiqi@tmu.edu.cn

0 引言

血脑屏障(Blood-brain barrier, BBB)是介于 血液和脑实质之间的保护性屏障^[1-2],对维持大脑 内环境稳态至关重要。但当颅内脑组织发生如脑 肿瘤、中风、帕金森氏病、阿尔茨海默症等病变时, BBB将阻碍治疗药物进入脑组织^[3]。为了使药物 进入脑组织发挥其疗效,目前已有多种跨越BBB递 送药物的方法^[4-8],如循环系统外递送、跨细胞转 运、改变细胞旁通路转运和纳米药剂等,但这些方 法或效率有限,或副作用大,有必要探索安全、高效 的BBB开放方法实现药物的有效递送。

1955年, Barnard等^[9]发现高强度超声可引起 BBB 通透性改变, 但稳定性差, 易引发脑组织损 伤。2001年, Hynynen等^[10]发现脉冲聚焦超声(Focused ultrasound, FUS) 与超声造影剂结合能可逆 地破坏局部BBB,且未引起神经元损伤。2010年, Madsen等通过动物实验表明该方法可无创、靶向、 重复可逆开放 BBB^[11-15]。2016年, Kobus 等^[16]使 用FUS联合微泡反复诱导大鼠BBB开放,研究表 明重复开放对大脑组织无损伤或仅在较高声压下 出现微出血等轻微不良反应。尽管FUS联合微泡 介导BBB开放的机制尚不清楚,但与微泡在声场中 空化行为密切相关。机械指数 (Mechanical index, MI) 是评估 BBB 开放程度及组织损伤可能性的指 标之一。2008年, McDannold 等^[17] 发现 FUS 和微 泡诱导兔BBB开放阈值时MI约为0.46。2018年, Tsai等^[18]使用FUS联合微泡诱导大鼠BBB开放, 发现以MI=1.4的FUS辐照,会使大鼠产生轻微和 短期的行为学变化, MI在 0.33~0.8 时则未引起行为 和组织学改变。2020年, Cammalleri 等^[19]对14项 FUS 联合微泡诱导 BBB 开放的动物实验进行综合 研究发现BBB开放的最低MI为0.3,而在不引起明 显出血或组织损伤的情况下MI为0.7。同时, 微泡 在BBB开放过程中会产生谐波、表征稳态空化的 次/超谐波和表征惯性空化的宽带噪声,采用被动空 化检测法监测和量化分析这些参数,也是预测BBB 开放程度的一种方法。2012年, O'Reilly等^[20]利用 FUS 联合微泡开放大鼠 BBB, 基于 BBB 开放过程 中微泡超谐波发射对声压进行放缩以达到实时调 制效果,结果表明放缩程度为50%时,BBB成功开 放且组织无损伤。2014年, Chen等^[21]利用FUS联

合微泡作用于小鼠海马体部位BBB,研究分子量为 3~2000 kDa药物的递送情况,结果表明当声压增 加时 BBB 可允许更大分子量的药物通过,且不同的 空化机理与不同分子量药物的递送有关。2016年, Tsai等^[22]利用次谐波能谱密度预测大鼠BBB是否 开放,结果表明可有效预测 BBB 开放。2017年,Sun 等^[23]提出了基于谐波发射的闭环控制算法,并经 健康和荷瘤大鼠实验验证了该算法的有效性。FUS 联合微泡已进行了抗体[24]、基因治疗剂[25-27]、化 学治疗剂[28]、纳米颗粒[29-30]和细胞[31]等递送的 动物实验;近几年,对阿尔兹海默症^[32-33]、神经胶 质瘤^[34]和肌萎缩性侧索硬化症^[35]进行了临床试 验,探究FUS联合微泡介导BBB开放的安全性、可 行性,结果表明该技术增强BBB 通透性效果良好 且无严重不良反应,关于增强脑部疾病药物治疗的 有效性则还需进一步研究。

经颅FUS联合微泡开放BBB临床治疗时,由 于人体颅骨个人差异性及其厚度、密度、声衰减系 数等非均质性和高声衰减性,需基于患者头颅结构 对FUS参数、微泡参数以及安全性、有效性进行进 一步探索。本研究利用志愿者人体头颅CT扫描数 据、82阵元相控换能器和血管建立三维模型进行经 颅数值仿真,研究声学参数、微泡参数诱导BBB开 放时对血管靶区MI分布的影响,并在头颅外设置 颅内回波信号的接收点,通过定量分析该接收点的 检测信号研究靶区微泡的声学特性参数,为临床诱 导BBB开放促进治疗药物靶向递送提供理论数据 和理论参考。

1 基本方程式及数值仿真模型

1.1 声传播方程

1.1.1 组织中声传播方程

在颅骨和人体脑组织中,采用 Westervelt 声波 非线性传播方程为

$$\nabla^2 P - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} + \frac{\delta}{c^4} \frac{\partial^3 P}{\partial t^3} + \frac{\beta}{\rho c^4} \frac{\partial^2 P^2}{\partial t^2} = 0, \quad (1)$$

其中, ∇^2 为拉普拉斯算子, P 为瞬时声压, c 为声波 在介质中的传播速度, t 为时间, ρ 为周围介质密度。 声波扩散系数 $\delta = 2c^3 \alpha / \omega^2$, α 为介质的衰减系数, 角频率 $\omega = 2\pi f$, f 为频率。声波传播非线性系数 $\beta = 1 + B/(2A)$, B/A 为介质的非线性系数。

1.1.2 含微泡血液中声传播方程

当微泡的体积分数较低且在流体中分布均匀、 初始半径相同时,在流体中的声速恒定的条件下,含 微泡流体中的波动方程为^[36-37]

$$\frac{1}{\bar{\rho}c_l^2}\frac{\partial^2 P}{\partial t^2} - \frac{1}{\bar{\rho}}\nabla^2 P = \frac{\mathrm{d}^2}{\mathrm{d}t^2} \left(\frac{4\pi}{3}R^3 N_b\right),\qquad(2)$$

其中,*c*_l为超声波在液体介质中的传播速度,*R*为微 泡瞬态半径。气液混合体的密度 *ρ*为

$$\bar{\rho} = \alpha_l \rho_l + \alpha_g \rho_g \cong \rho_l \left(1 - \alpha_g \right), \qquad (3)$$

其中, ρ_l 为液体密度, ρ_g 为气体密度, α_l 为液体体积分数。气体体积分数 α_q 为

$$\alpha_q = 4\pi R^3 N_b/3,\tag{4}$$

或

$$\alpha_{g} = \frac{\alpha_{g_{0}} \left(R/R_{0} \right)^{3}}{\left\{ 1 - \alpha_{g_{0}} \left[1 - \left(R/R_{0} \right)^{3} \right] \right\}},$$
(5)

其中, R_0 为微泡初始半径, α_{g_0} 为气体初始体积分数。单位体积内微气泡个数 N_b 为

$$N_b = \frac{N_{b_0}}{\left\{ 1 - \alpha_{g_0} \left[1 - \left(R/R_0 \right)^3 \right] \right\}},$$
 (6)

其中, N_{bo}为微泡初始密度。气液混合物中声波传播 方程为

$$\frac{1}{c_l^2} \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} - \nabla^2 P$$
$$= \bar{\rho} 4\pi R N_b \left(1 - \alpha_g\right) \left[R\ddot{R} + 2\left(1 - 3\alpha_g\right)R^2\right], \quad (7)$$

其中, Ä为气泡壁加速度, 符号"…"表示二阶导数。

1.2 气泡动力学方程

keller-Miksis方程^[38-40]为

$$\left(1 - \frac{\dot{R}}{c}\right) R\ddot{R} + \frac{3}{2} \left(1 - \frac{\dot{R}}{3c}\right) \dot{R}^2$$
$$= \left(1 + \frac{\dot{R}}{c}\right) \frac{P_s - P_\infty}{\rho} + \frac{R}{\rho c} \frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t} \left(P_s - P_\infty\right), \quad (8)$$

式(8)中, \dot{R} 为气泡壁的速度, 符号"·"表示一阶导数, P_s 为气泡表面处的压强, P_∞ 为无穷远处的压强。 $P_s - P_\infty$ 可表示为

$$P_{s} - P_{\infty} = P_{g} - \frac{2\sigma}{R} - P_{0} + P$$
$$- \left[\frac{4G(R^{3} - R_{0}^{3})}{3R^{3}} + 4\mu \left(\frac{\dot{R}}{R}\right)\right], \quad (9)$$

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t} \left[P_s - P_\infty \right] = \frac{\mathrm{d}P_g}{\mathrm{d}t} + \frac{2\sigma\dot{R}}{R^2} + \frac{\mathrm{d}P}{\mathrm{d}t} - 4G\frac{R_0^3\dot{R}}{R^4} - 4\mu\left(\frac{\ddot{R}}{R} - \frac{\dot{R}^2}{R^2}\right), \quad (10)$$

其中, σ 为表面张力,G是剪切模量(或刚度), μ 为黏度。气泡内气体压强 P_g 为

$$P_g = P_{g0} \left(\frac{R_0}{R}\right)^{3\lambda} = \left(P_0 + \frac{2\sigma}{R_0}\right) \left(\frac{R_0}{R}\right)^{3\lambda}, \quad (11)$$

式(11)中, P_0 是液体静压强,气体多方指数 $\lambda = 1.4$ 。

1.3 声波参数计算式

机械指数 MI 为

$$MI = \frac{P_{PRP}}{\sqrt{f}},$$
 (12)

式(12)中, P_{PRP} 表示峰值负压,f为频率。

功率谱密度PSD为

$$PSD(f) = \frac{1}{N} \left| \sum_{k=0}^{N-1} s(k \cdot \delta t) e^{-i2\pi f \cdot k \cdot \delta t} \right|^2, \quad (13)$$

其中, $s(k \cdot \delta t)$ 是脉冲回波接收器接收的声波时域 信号, δt 为采样时间间隔, $k = 0, 1, 2, \cdots, N, N$ 是 时域信号序列长度。相对功率谱密度 RPSD^[41] 为

$$\operatorname{RPSD}(f_n) = \frac{\operatorname{PSD}_w(f_n)}{\operatorname{PSD}_{w/o}(f_n)},$$
 (14)

式 (14) 中, $PSD_w(f_n)$ 为有微泡时功率谱密度, $PSD_{w/o}(f_n)$ 为相同的超声刺激参数处理下无微 泡时的功率谱密度。

次谐波 $(f/m, m = 2, 3, 4, \cdots)$ 、超谐波 $(nf/2, n = 3, 5, 7, \cdots)$ 和宽带噪声的发射强度为

$$S_{i} = \sum_{k=1}^{l} \ln\left(\operatorname{RPSD}\left(f_{n}\right)\right) \cdot \mathrm{d}f_{n}, \qquad (15)$$

其中, ln 表示取自然对数; l 为离散信号频谱中各频 带覆盖的点数。

1.4 数值仿真模型及参数

图1为由人体头颅CT数据、82阵元相控换能器和血管构成的数值仿真模型。其中人体头颅CT数据(天津医科大学肿瘤医院提供)为62岁女性健康志愿者在120 kV、135 mA、层间隔为3 mm和像素为1 mm条件下的扫描数据;82阵元相控换能器开口直径为100 mm、曲率半径为80 mm;直径d = 4 mm的血管放置在换能器的几何焦点处; $E_1 和 E_2$ 为回波信号接收点,其坐标位置分别为 (45.2,0.4,60)、(45.2,119.6,60)。利用时域有限差分 (Finite difference time domain, FDTD)法在数值 仿真平台上运用 CUDA C语言进行仿真计算。数 值仿真区域为120 mm × 120 mm × 120 mm 的正方 体,空间步长 $\Delta x = \Delta y = \Delta z = 0.4$ mm, 仿真时间 步长 $\Delta t = 10$ ns。

通过CT 图像强度亨氏值 H 计算颅骨和脑组织 的密度ρ、声速c和衰减系数α^[42-43]。仿真常数参 数^[44-46]如表1所示。通过在颅内目标焦点处放置 一脉冲点声源信号,数值仿真超声依次穿过脑组织、 颅骨、水体到达换能器阵元处的声压信号,经时间 反转拟合后可得各阵元处激励信号,对信号利用自 相关和互相关法进行处理,可得相位校正和幅度调 控后的阵元激励信号^[43]。



. 换能器基底; 2. 阵元; 3. 换能器; 4. 水; 5. 颅骨; 6. 脑组织;
 7. 血管; 8. 回波检测点E₁; 9. 回波检测点E₂



Fig. 1 Numerical simulation model of transcranial focusing (unit: mm)

表1 数值仿真参数

Table 1 Numerical simulation parameters

仿真介质	密度 $ ho/$ (kg·m ⁻³)	声速 c/ (m·s ⁻¹)	衰减系数 $\alpha/$ (dB·cm ⁻¹)	非线性系数 B/A
水	1000	1500	0.002	3.5
皮质骨	1800	2900	13	4.4
脑组织	—		—	4.6
血液	1050	1540	0.18	

2 结果

在辐照时间为1 s、脉冲重复频率为1 Hz、占空 比为0.04%的条件下进行如下数值仿真研究。

2.1 微泡的影响

在超声输入功率0.7 W、频率0.7 MHz、微泡初

始半径6 µm 和微泡的初始密度 N_{b_0} 分别为0和 1.56×10¹⁰/m³的条件下,聚焦形成的焦域声压 分布如图2所示。其中,图2(a)、图2(b)分别为无微 泡 ($N_{b_0} = 0$)和有微泡 ($N_{b_0} = 1.56 \times 10^{10}$ /m³)条 件下焦域的峰值声压分布图,白色圆圈表示血管; 图2(c)为与图2(a)、图2(b)对应声轴上的声压曲线 图,蓝色实线为无微泡时声轴声压曲线,红色实线 为 $N_{b_0} = 1.56 \times 10^{10}$ /m³时声轴声压曲线;图2(d) 为焦点处声压信号的功率谱密度曲线图。由图2可 知,当血管中有微泡时,血管内形成高声压区,焦点 声压升高,形成0.35 MHz的次谐波和1.05 MHz的 超谐波。

2.2 声功率的影响

当超声频率为0.7 MHz、微泡初始半径为6 μm 和微泡的初始密度 N_{b_0} 为1.56×10¹⁰/m³时,不同声 功率下形成的焦域 MI 分布如图3 所示。其中, BBB 可安全有效打开0.3 ≤ MI ≤ 0.7的区域用绿色表 示,可能会造成血管或脑组织损伤 MI> 0.7 的区 域用红色表示,BBB未能有效打开MI< 0.3的区 域用蓝色表示。图4为与图3对应不同声功率条件 下形成焦点处峰值负压与MI值随声功率变化曲线 图,其中图4(a)为峰值负压随声功率变化曲线图, 图 4(b) 为 MI 最大值 MI_{max} 和 MI> 0.3 区域的面积 随声功率变化曲线图。由图3、图4可知,随着声功 率的增大,0.3 ≤ MI ≤ 0.7 绿色区域面积、焦点处的 峰值负压、MImax 和MI>0.3的区域面积均增大;当 声功率增加到1W时,出现了MI数值高于0.7的红 色区域,且随着声功率继续增加,红色区域面积也 增大。

图5为与图3对应条件下,在 E_1 和 E_2 点处随 声功率变化的声发射强度曲线图。其中图5(a) 为声功率为0.5 W时 E_1 处取对数后相对功率 谱密度图,图5(b)、图5(c)分别为次谐波($f/2\pm$ 10 kHz)、超谐波($3f/2 \pm 10$ kHz)和宽带噪声 (2f + 80 kHz ~ 2.5f - 80 kHz)强度曲线图。由 图5(b)、图5(c)可知,随声功率的增加,次谐波强度 先增大后减小再增大,超谐波强度先增大再减小, 宽带噪声强度一直增大;当声功率0.5 W时,次谐 波、超谐波强度值较大,说明此时稳态空化强度较 大,为此,下文选用0.5 W的声功率条件进行仿真 研究。



图2 焦域声压分布图







Fig. 3 MI distribution in focal region at different acoustic power(The blue circle is blood vessel)



图4 焦点峰值负压与 MI 值随声功率变化曲线图

Fig. 4 Curve of peak rarefactional pressure and MI value at the focus with acoustic power



图5 声发射强度随声功率变化曲线图

Fig. 5 Curve of acoustic emission strength with acoustic power

2.3 频率的影响

当声功率为0.5 W、微泡初始半径为6 μ m和 微泡初始密度 N_{b_0} 为1.56×10¹⁰/m³时,不同超声 频率下形成的焦域 MI 分布如图6所示。图7为与 图6对应不同频率条件下形成焦点处峰值负压、MI 值随频率变化的曲线图。其中图7(a)为峰值负压 随频率变化曲线图,图7(b)为MI最大值 MI_{max}和 MI>0.3区域的面积随频率变化曲线图。由图6、 图7可知,随着频率的增加,0.3≤MI≤0.7绿色区 域、MI>0.3区域的面积均减小;随着超声频率的 增大,焦点峰值负压和 MI_{max} 先增大再减小,超声 频率为0.5 MHz 时 MI_{max} 最大;未出现 MI > 0.7 的 红色区域。

图8为与图6对应条件下,在*E*₁与*E*₂点处随 频率变化的声发射强度曲线图。图8(a)、图8(b)分 别是*E*₁和*E*₂处次谐波、超谐波及宽带噪声强度曲 线图。由图8可知,随频率的增大,次谐波和超谐波 强度逐渐增大,宽带噪声发射强度无明显规律。基 于 0.5 MHz时 MI_{max}最大,下文将在 0.5 MHz 的超 声频率条件下进行仿真研究。





Fig. 6 MI distribution in focal region at different frequency (The blue circle is blood vessel)



PRP: 焦点峰值负压; MI_{max}: MI最大值; S(MI > 0.3): MI > 0.3的区域面积; 虚线: MI = 0.3或MI = 0.7

图 7 焦点峰值负压与 MI 值随频率变化曲线图

Fig. 7 Curve of peak rarefactional pressure and MI value at the focus with frequency



图 8 声发射强度随频率变化曲线图 Fig. 8 Curve of acoustic emission strength with frequency

2.4 微泡初始半径的影响

当声功率为0.5 W、频率为0.5 MHz和微泡 初始密度 N_{b_0} 为1.56×10¹⁰/m³时,微泡初始半径 为1~10 μ m时形成的焦域MI分布如图9所示。 图10为与图9对应不同微泡初始半径条件下形成 焦点处峰值负压和MI值随微泡初始半径变化曲线 图,其中,图10(a)为峰值负压随微泡初始半径变 化曲线图,图10(b)为MI_{max}和MI>0.3区域的面 积随初始半径变化曲线图。由图9、图10可知,随 着微泡初始半径的增大,0.3≤MI≤0.7绿色区域 的面积和MI>0.3 区域的面积均先减小后保持不 变;未出现MI>0.7的红色区域;在微泡初始半径为

应用声学

2021年11月

 $1 \sim 10 \ \mu m$ 范围内,随微泡初始半径增大焦点峰值 负压和 MI_{max} 产生波动,呈现先增大后几乎保持不 变趋势,微泡初始半径为 $6 \ \mu m$ 时,焦点峰值负压和 MI_{max} 最大。

图 11 为与图 9 对应条件下,在点 *E*₁ 与 *E*₂ 处随 微泡初始半径变化的声发射强度曲线图。图 11(a)、

图 11(b) 是 $E_1 和 E_2$ 处次谐波、超谐波及宽带噪声强度曲线图。由图 11 可知,当微泡初始半径为 1 ~ 5 µm 时,次谐波、超谐波及宽带噪声的强度 基本不变。当微泡初始半径大于5 µm 时,次谐波 和超谐波发射强度显著增大,宽带噪声基本保持稳定。





Fig. 9 MI distribution in focal region at different initial radii of microbubbles(The blue circle is blood vessel)





Fig. 10 Curve of peak rarefactional pressure and MI value at the focus with initial radii of microbubbles





Fig. 11 Curve of acoustic emission strength with initial radii of microbubbles

2.5 微泡初始密度的影响

当声功率为0.5 W、超声频率为0.5 MHz和 微泡初始半径为6 µm时,不同微泡初始密度 N_{bo} 形成的焦域MI分布如图12所示。图13为与图12对应不同微泡初始密度条件下形成焦点处峰值 负压和MI值随微泡初始密度变化曲线图,其中, 图13(a)为峰值负压随微泡初始密度变化曲线图, 图13(b)为MI_{max}和MI>0.3区域的面积随微泡 初始密度变化曲线图。由图12可知,随着微泡初 始密度的增加, $0.3 \leq$ MI ≤ 0.7 绿色区域的面积逐渐 减小,血管内绿色区域也在减小。当微泡初始密 度为 2.39×10^{10} /m³时,出现了MI> 0.7的红色 区域。由图13可知,随着微泡初始密度的增大, 焦点峰值负压和MI_{max}逐渐增大,而MI> 0.3区 域的面积随着微泡初始密度增大先减小后保持 不变。

图14为与图12对应条件下,在点*E*₁与*E*₂处随 微泡初始密度变化的声发射强度曲线图。图14(a)、 图14(b)是*E*₁和*E*₂处次谐波、超谐波及宽带噪声 强度曲线图。由图14可知,随着微泡初始密度的 增大,观察到次谐波、超谐波及宽带噪声强度逐渐 增大。



图 12 不同微泡初始密度下焦域 MI 分布图 (蓝色圆圈为血管)

Fig. 12 MI distribution in focal region at different initial density of microbubbles(The blue circle is blood vessel)



图 13 焦点峰值负压和 MI 值对微泡初始密度变化曲线图

Fig. 13 Curve of peak rarefactional pressure and MI value at the focus with initial density of microbubbles





图 14 声发射强度随微泡初始密度变化曲线图

Fig. 14 Curve of acoustic emission strength with initial density of microbubbles

3 讨论

在实际临床治疗中需要考虑组织热损伤问 题,在这里以超声频率0.7 MHz、输入功率1.2 W、 辐照时间60 s、微泡初始半径6 µm 和初始密度 为1.56×10¹⁰/m³为例,利用Pennes生物热传导方 程[47]:

$$\rho C_r \frac{\partial T}{\partial t} = r_{ec} \nabla^2 T + q - W_B C_B T, \qquad (16)$$

其中,单位体积发热量 $q = 2\alpha I$, I为声强; 在 水、脑和皮质骨的比热 C_r 分别为4180 J·kg⁻¹·K、 1840 J·kg⁻¹·K和3700 J·kg⁻¹·K,热传导率r_{ec}分别 为0.6 W·m⁻¹·K、1.3 W·m⁻¹·K和0.465 W·m⁻¹·K, 其他参数与表1相同的条件下,忽略血流灌注 $(W_{B} = 0.0)$ 后数值仿真获得焦点处最高组织温 升T = 2.77 ℃^[48],不会引起脑组织热损伤。由于 FUS 经颅传播时受颅骨结构和特性影响,为降低声 压衰减和相差影响,使用较低频率 FUS 联合微泡促 进BBB开放,适宜的频率范围为0.2~0.7 MHz^[19], 本文也在该频率范围内进行了分析,并发现在初始 半径为6 µm条件下频率为0.5 MHz时 MI_{max}最大。 本文研究结果表明超声的频率影响焦域的形状和 大小,频率越高产生的焦域越小,BBB有效开放的 面积减小(图6),这与2018年Shin等^[13]的研究结 果一致。本文宽带噪声计算频带参考了文献[41]和 文献[49],当微泡初始半径和微泡密度越大时,次 谐波、超谐波和宽带噪声强度越大,可能导致更大 的BBB开口或组织损伤(图11和图14),该结果与 Yang和Choi 等的研究结果^[50-52]相一致; 当微泡 初始半径为3μm和6μm时焦点处MI_{max}出现了

波动(图10),超声频率约为共振频率的半倍频或接 近共振频率,考虑是驱动共振响应的结果,但具体机 制还需进一步验证;位处于声轴对称位置的点E1和 E2处接收的回波信号强度有差异(图5、图8、图11 和图14),该差异时由颅骨非均质声学特性结构引 发的。本研究仅用一名志愿者头颅CT数据和单一 血管建立三维模型进行了数值仿真,人体的个体差 异性未能考虑,下一步可采用多个志愿者头颅CT 数据进行统计分析超声参数与微泡参数的影响;本 研究中仅考虑 FUS 功率和频率对 BBB 开放的影响, 如脉冲持续时间和总辐照时间等也会影响BBB开 放程度,有待进一步研究。

2021 年 11 月

宽带噪声

4 结论

本文基于人体头颅CT、82阵元相控超声换能 器和血管建立了经颅数值仿真模型,对超声辐照下 颅内的声压传播进行研究,并依据被动空化检测法 在颅外设置接收点记录目标位置处微泡的振荡情 况,比较在不同的超声参数和微泡参数下MI分布 和声发射强度的变化,从定性和定量的角度分析不 同的参数选择对声压场、MI分布及靶区声发射强度 的影响。上述数值仿真的结果如下:

(1) 当血管中有微泡时,血管内会形成高声压 区,有次谐波和超谐波形成。

(2) 随声功率和微泡初始密度的增大, 焦点峰 值负压和 MI_{max} 增大, 当声功率和初始密度较大时, 可能出现 MI 大于 0.7 引发脑组织损伤; 随频率的增 大,焦点峰值负压和 MI_{max} 先增大再减小,随微泡 初始半径增大焦点峰值负压和MImax呈现先增大

60

50

30

发射强度/(Np·Hz) 40 后保持不变趋势。

(3)随声功率的增大MI>0.3的区域面积增大, 随频率和微泡初始密度的增大MI>0.3的区域面 积减小,而随着微泡初始半径的增大MI>0.3的区 域面积先减小后几乎保持不变,在微泡初始半径为 6μm时,MI_{max}最大。

(4) 当声功率为0.5 W时,次谐波、超谐波强 度较大;次谐波和超谐波的强度随频率和微泡初始 密度增大而增大,当微泡初始半径为1~5 μm时, 次谐波和超谐波维持在较低水平,当初始半径大于 5 μm时,次谐波和超谐波强度显著增加。

(5)随声功率和微泡初始密度的增大,宽带噪声强度增大,超声频率和微泡初始半径的变化对宽带噪声的影响无明显规律。

基于上述结果可得到如下结论:

(1) 微泡可使超声能量集聚,形成次谐波和超 谐波。

(2)随着声功率和微泡密度的增大,焦点处 MI 和宽带噪声强度增大,当声功率过大和微泡密度过 高时,可能损伤靶区组织。

(3)超声频率的增大会使次谐波和超谐波强度 增大,微泡半径较小时,空化强度维持在较低水平, 当微泡半径大于5μm时,次谐波和超谐波强度显 著增大。

致谢 感谢天津医科大学肿瘤医院提供的志愿者 头颅CT扫描数据。

参考文献

- Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2015, 7(1): a020412.
- [2] Xu L, Nirwane A, Yao Y. Basement membrane and bloodbrain barrier[J]. Stroke and Vascular Neurology, 2018, 4(2): 78–82.
- [3] Pardridge W M. The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development[J]. The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics, 2005, 2(1): 13–14.
- [4] Haluska M, Anthony M L. Osmotic blood-brain barrier modification for the treatment of malignant brain tumors[J]. Clinical Journal of Oncology Nursing, 2004, 8(3): 263–267.
- [5] Wu T, Zhang A, Lu H, et al. The role and mechanism of borneol to open the blood-brain barrier[J]. Integrative Cancer Therapies, 2018, 17(3): 806–812.

- [6] Lu C T, Zhao Y Z, Wong H L, et al. Current approaches to enhance CNS delivery of drugs across the brain barriers[J]. International Journal of Nanomedicine, 2014, 9(1): 2241–2257.
- [7] Liu Y, Hashizume K, Samoto K, et al. Repeated, shortterm ischemia augments bradykinin-mediated opening of the blood-tumor barrier in rats with RG2 glioma[J]. Neurological Research, 2001, 23(6): 631–640.
- [8] Jogani V, Jinturkar K, Vyas T, et al. Recent patents review on intranasal administration for CNS drug delivery[J]. Recent Patents on Drug Delivery & Formulation, 2008, 2(1): 25–40.
- [9] Barnard J W, Fry W J, Fry F J, et al. Effects of high intensity ultrasound on the central nervous system of the cat[J]. Journal of Comparative Neurology, 1955, 103(3): 459–484.
- [10] Hynynen K, McDannold N, Vykhodtseva N, et al. Noninvasive MR imaging-guided focal opening of the bloodbrain barrier in rabbits[J]. Radiology, 2001, 220(3): 640–646.
- [11] Madsen S J, Hirschberg H. Site-specific opening of the blood-brain barrier[J]. Journal of Biophotonics, 2010, 3(5/6): 356–357.
- [12] Alli S, Figueiredo C A, Golbourn B, et al. Brainstem blood brain barrier disruption using focused ultrasound: a demonstration of feasibility and enhanced doxorubicin delivery[J]. Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society, 2018, 281: 29–41.
- [13] Shin J, Kong C, Cho J S, et al. Focused ultrasoundmediated noninvasive blood-brain barrier modulation: preclinical examination of efficacy and safety in various sonication parameters[J]. Neurosurgical Focus, 2018, 44(2): E15.
- [14] Yoon K, Lee W, Chen E, et al. Localized blood-brain barrier opening in ovine model using image-guided transcranial focused ultrasound[J]. Ultrasound in Medicine & Biology, 2019, 45(9): 2391–2404.
- [15] Karakatsani M E M, Samiotaki G M, Downs M E, et al. Targeting effects on the volume of the focused ultrasoundinduced blood-brain barrier opening in nonhuman primates in vivo[J]. IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, 2017, 64(5): 798–810.
- [16] Kobus T, Vykhodtseva N, Pilatou M, et al. Safety validation of repeated blood-brain barrier disruption using focused ultrasound[J]. Ultrasound in Medicine & Biology, 2016, 42(2): 481–492.
- [17] McDannold N, Vykhodtseva N, Hynynen K. Blood-brain barrier disruption induced by focused ultrasound and circulating preformed microbubbles appears to be characterized by the mechanical index[J]. Ultrasound in Medicine & Biology, 2008, 34(5): 834–840.
- [18] Tsai H C, Tsai C H, Chen W S, et al. Safety evaluation of frequent application of microbubble-enhanced focused ultrasound blood-brain-barrier opening[J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 17720.

- [19] Cammalleri A, Croce P, Lee W, et al. Therapeutic potentials of localized blood-brain barrier disruption by noninvasive transcranial focused ultrasound: a technical review[J]. Journal of Clinical Neurophysiology, 2020, 37(2): 104–117.
- [20] O'Reilly M A, Hynynen K. Blood-brain barrier: real-time feedback-controlled focused ultrasound disruption by using an acoustic emissions-based controller[J]. Radiology, 2012, 263(1): 96–106.
- [21] Chen H, Konofagou E E. The size of blood-brain barrier opening induced by focused ultrasound is dictated by the acoustic pressure[J]. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2014, 34(7): 1197–1204.
- [22] Tsai C H, Zhang J W, Liao Y Y, et al. Real-time monitoring of focused ultrasound blood-brain barrier opening via subharmonic acoustic emission detection: implementation of confocal dual-frequency piezoelectric transducers[J]. Physics in Medicine and Biology, 2016, 61(7): 2926–2946.
- [23] Sun T, Zhang Y, Power C, et al. Closed-loop control of targeted ultrasound drug delivery across the bloodbrain/tumor barriers in a rat glioma mode[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 2017, 114(48): E10281–E10290.
- [24] Kobus T, Zervantonakis I K, Zhang Y, et al. Growth inhibition in a brain metastasis model by antibody delivery using focused ultrasound-mediated blood-brain barrier disruption[J]. Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society, 2016, 238: 281–288.
- [25] Lin C Y, Tsai C H, Feng L Y, et al. Focused ultrasoundinduced blood brain-barrier opening enhanced vascular permeability for GDNF delivery in Huntington's disease mouse model[J]. Brain Stimulation, 2019, 12(5): 1143–1150.
- [26] Zhao G, Huang Q, Wang F, et al. Targeted shRNAloaded liposome complex combined with focused ultrasound for blood brain barrier disruption and suppressing glioma growth[J]. Cancer Letters, 2018, 418: 147–158.
- [27] Pan M, Zhang Y, Deng Z, et al. Noninvasive and local delivery of adenoviral-mediated herpes simplex virus thymidine kinase to treat glioma through focused ultrasoundinduced blood-brain barrier opening in rats[J]. Journal of Biomedical Nanotechnology, 2018, 14(12): 2031–2041.
- [28] Arvanitis C D, Askoxylakis V, Guo Y, et al. Mechanisms of enhanced drug delivery in brain metastases with focused ultrasound-induced blood-tumor barrier disruption[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 2018, 115(37): E8717–E8726.
- [29] Chan T G, Morse S V, Copping M J, et al. Targeted delivery of DNA-Au nanoparticles across the blood-brain barrier using focused ultrasound[J]. ChemMedChem, 2018, 13(13): 1311–1314.
- [30] Rich M C, Sherwood J, Bartley A F, et al. Focused ultrasound blood brain barrier opening mediated delivery of MRI-visible albumin nanoclusters to the rat brain for

localized drug delivery with temporal control[J]. Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society, 2020, 324: 172–180.

- [31] Shen W B, Anastasiadis P, Nguyen B, et al. Magnetic enhancement of stem cell-targeted delivery into the brain following MR-guided focused ultrasound for opening the blood-brain barrier[J]. Cell Transplantation, 2017, 26(7): 1235–1246.
- [32] Lipsman N, Meng Y, Bethune A J, et al. Blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease using MR-guided focused ultrasound[J]. Nature Communications, 2018, 9(1): 2336.
- [33] Rezai A R, Ranjan M, D'Haese P F, et al. Noninvasive hippocampal blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease with focused ultrasound[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 2020, 117(17): 9180–9182.
- [34] Mainprize T, Lipsman N, Huang Y, et al. Blood-brain barrier opening in primary brain tumors with non-invasive MR-guided focused ultrasound: a clinical safety and feasibility study[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 987–996.
- [35] Abrahao A, Meng Y, Llinas M, et al. First-in-human trial of blood-brain barrier opening in amyotrophic lateral sclerosis using MR-guided focused ultrasound[J]. Nature Communications, 2019, 10(13): 470–477.
- [36] Seung S, Kwak H Y. Shock wave propagation in bubbly liquids at small gas volume fractions[J]. Journal of Mechanical Science and Technology, 2017, 31(3): 1223–1231.
- [37] Mahmood S, Kwak H Y. Pressure waves in bubbly liquids[J]. Journal of Mechanical Science and Technology, 2016, 30(9): 3935–3943.
- [38] Yang X, Church C C. A model for the dynamics of gas bubbles in soft tissue[J]. The Journal of the Acoustical Society of America, 2005, 118(6): 3595–3606.
- [39] Church C C, Labuda C, Nightingale K. A theoretical study of inertial cavitation from acoustic radiation force impulse imaging and implications for the mechanical index[J]. Ultrasound in Medicine & Biology, 2015, 41(2): 472–485.
- [40] Suo D, Govind B, Zhang S, et al. Numerical investigation of the inertial cavitation threshold under multifrequency ultrasound[J]. Ultrasonics Sonochemistry, 2018, 41: 419–426.
- [41] Arvanitis C D, Livingstone M S, Vykhodtseva N, et al. Controlled ultrasound- induced blood-brain barrier disruption using passive acoustic emissions monitoring[J]. Public Library of Science One, 2012, 7(9): e45783.
- [42] Leduc N, Okita K, Sugiyama K, et al. Focus control in HIFU therapy assisted by time-reversal simulation with an iterative procedure for hot spot elimination[J]. Journal of Biomechanical Science & Engineering, 2012, 7(1): 43–56.
- [43] Ding X, Wang Y, Zhang Q, et al. Modulation of transcranial focusing thermal deposition in nonlinear HIFU brain surgery by numerical simulation[J]. Physics in Medicine

& Biology, 2015, 60(10): 3975–3998.

- [44] Huang J, Holt R G, Cleveland R O, et al. Experimental validation of a tractable numerical model for focused ultrasound heating in flow-through tissue phantoms[J]. The Journal of the Acoustical Society of America, 2004, 116(4 Pt 1): 2451–2458.
- [45] Maxwell A D, Cain C A, Hall T L, et al. Probability of cavitation for single ultrasound pulses applied to tissues and tissue-mimicking materials[J]. Ultrasound in Medicine & Biology, 2013, 39(3): 449–465.
- [46] Gupta P, Srivastava A. Numerical analysis of thermal response of tissues subjected to high intensity focused ultrasound[J]. International Journal of Hyperthermia, 2018, 35(1): 419–434.
- [47] 常诗卉, 王佩国, 菅喜岐. 高强度聚焦超声脑肿瘤治疗焦域温度均匀分布调控的数值仿真研究 [J]. 生物医学工程学杂志, 2018, 35(6): 877-886.
 Chang Shihui, Wang Peiguo, Jian Xiqi. Numerical simulation of the focal region modulation to realize uniform temperaturedistribution during high-intensity focused ultrasound brain tumor therapy[J]. Journal of Biomedical

Engineering, 2018, 35(6): 877-886. [48] 杨芬,万琪,吴松笛. 热应激小鼠脑电图表现及脑组织的电镜 观察分析 [J]. 解放军医学杂志, 2006, 31(2): 165-166.

Yang Fen, Wan Qi, Wu Songdi. Electron microscopic study of brain tissue and EEG of mouse after acute heat stress[J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2006, 31(2): 165–166.

- [49] Pouliopoulos A N, Wu S Y, Burgess M T, et al. A clinical system for non-invasive blood-brain barrier opening using a neuronavigation-guided single-element focused ultrasound transducer[J]. Ultrasound in Medicine & Biology, 2020, 46(1): 73–89.
- [50] Yang F, Fu W, Chen W, et al. Quantitative evaluation of the use of microbubbles with transcranial focused ultrasound on blood-brain-barrier disruption[J]. Ultrasonics Sonochemistry, 2008, 15(4): 636–643.
- [51] Vlachos F, Tung Y, Konofagou E. Permeability dependence study of the focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening at distinct pressures and microbubble diameters using DCE-MRI[J]. Magnetic Resonance in Medicine, 2011, 66(3): 821–830.
- [52] Choi J J, Feshitan J A, Baseri B, et al. Microbubble-size dependence of focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening in mice in vivo[J]. IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering, 2010, 57(1): 145–154.