

DOI: 10.19650/j.cnki.cjsi.J2108392

考虑质量扩散的瘤内磁流体分布对磁热疗影响研究^{*}

汤云东¹, 苏航¹, 弗莱施 C. C. 鲁道夫², 何明华³

(1. 福州大学物理与信息工程学院 福州 350108; 2. 桑塔卡塔琳娜联邦大学自动化与系统系 弗洛里亚诺波利斯 88040-900; 3. 福建医科大学 福州 350122)

摘要:通过比较磁纳米颗粒在体内的理想均匀分布和真实实验分布,研究了不同纳米流体分布对治疗温度的影响,其中真实分布来源于实验结果经本文所提出方法处理后的图像分布。同时,还进一步研究了纳米流体扩散行为对浓度分布的影响,以及研究了温度依赖性的血液灌注率和传统定值灌注率对治疗温度分布影响的差异。本研究基于热等效效应剂量的角度,通过43℃下的累积等效分钟数来评估磁流体热疗的治疗效果,该方法与治疗温度分布直接相关。模拟结果表明,在考虑单个磁性纳米颗粒临界功率耗散的情况下,纳米流体扩散对肿瘤区域内纳米流体分布的均匀度具有积极的影响,而对最终治疗温度的影响则较小。

关键词: 纳米流体扩散; 纳米粒子分布模型; 温度场; 血液灌注率; 热等效效应剂量

中图分类号: R318.03 R730.5 TH701 **文献标识码:** A **国家标准学科分类代码:** 430.4

Effect of intratumoral nanofluid distribution on magnetic hyperthermia considering mass diffusion

Tang Yundong¹, Su Hang¹, Flesch C. C. Rodolfo², He Minghua³

(1. College of Physics and Information Engineering, Fuzhou University, Fuzhou 350108, China; 2. Departamento de Automação e Sistemas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 88040-900, Brazil; 3. Fujian Medical University, Fuzhou 350122, China)

Abstract: This article investigates the influence of different nanofluid distributions on the treatment temperature by considering a homogeneous distribution of magnetic nanoparticles (MNPs). Two distributions are observed in experimental images and modeled by the proposed method in this article. Meanwhile, the effect of nanofluid diffusion on the concentration distribution is further studied. In addition, the difference of temperature-based on the blood perfusion rate and the traditional quantitative perfusion rate is also considered. The treatment effect in this study is evaluated by the cumulative equivalent minutes at 43℃ (CEM43) from the perspective of the thermal iso-effect dose, which is directly related to the treatment temperature distribution. Simulation results demonstrate that the nanofluid diffusion has positive effect on the uniformity degree of nanofluid distribution inside tumor region, while it has less effect on the ultimate treatment temperature if individual critical power dissipations of MNPs.

Keywords: nanofluid diffusion; nanoparticle distribution modeling; temperature field; blood perfusion rate; thermal iso-effect dose

0 引言

磁热疗因其低侵袭性和副作用小而被认为是最有前途的肿瘤治疗方法之一^[1-2]。它通过向肿瘤组织注射一

定浓度的磁性纳米粒子流体,并让其在肿瘤组织内渗透扩散,再利用磁纳米粒子(magnetic nanoparticles, MNPs)在交变磁场作用下产生的热量来消融肿瘤细胞。考虑到肿瘤细胞相比健康组织对热更加敏感,一旦热疗温度达到给定范围(通常为 $(44\pm 2)^\circ\text{C}$),肿瘤细胞就会在一定的

收稿日期:2021-08-10 Received Date: 2021-08-10

^{*} 基金项目:国家自然科学基金(62071124)、福建省自然科学基金(2020J01464)、福建省教育厅(JAT190013)、福州大学(GXRC-19044)、巴西国家科学技术发展委员会(309244/2018-8)项目资助

热积累后开始消融^[3-4]。以往的文献中,一般有两种方法来评估磁热疗的疗效^[5-7]:阿伦尼乌斯热损伤和 CEM43 (cumulative equivalent minutes at 43℃, CEM43)。前者被认为是计算肿瘤细胞消融的概率,而后者定义为肿瘤细胞在 43℃ 下的累积等效分钟数。磁热疗期间的肿瘤细胞消融行为与治疗过程中的温度分布密切相关,这直接受纳米流体注射后磁性纳米粒子在肿瘤内分布的影响:治疗区域内 MNP 分布越均匀治疗效果越好^[8-9]。然而,由于受注射位置、注射速率、注射器针头的大小以及生物组织和纳米流体特性等复杂因素的影响,在实际治疗中几乎不可能实现理想的 MNP 分布^[10]。

大多数研究假设 MNP 在肿瘤组织内为均匀分布,这主要是因为模拟过程中很难表征其真实的纳米流体分布^[11-13]。尽管如此,存在部分研究也考虑了实际的 MNP 分布。文献[14]通过对几个球体进行建模表征肿瘤区域内的 MNP 分布,但由于在纳米流体注射过程中没有考虑 MNP 的扩散行为,所以该模型仍有一定的局限性。这一问题在另一项研究中得到了补充,采用 Lattice Boltzmann 方法模拟纳米流体的注入过程^[15]。正如文献[10]通过使用具有类似人体组织孔隙结构的琼脂糖凝胶来评估纳米流体传输行为,与实际情况相比,组织内的 MNP 分布形状仍表现出一些差异。在他们的研究中,他们认为注射后的纳米流体分布形状与注射流速以及组织孔隙率显著相关。尽管如此,他们研究的实验对象不是生物组织,而是具有等效孔隙率的琼脂糖凝胶。此外,文献[16]通过向雄性小鼠体内生长的两种皮下人类前列腺肿瘤 PC3 和 LAPC4 注射磁流体,观察了注射后的瘤内磁性纳米颗粒分布。通过注射纳米流体后的肿瘤切片显示,MNP 在临床应用中呈现局部聚集,而不是连续分布。但是,文献中缺乏对肿瘤细胞消融时 MNP 的真实输注模型的研究。另外,对于磁热疗过程中纳米流体分布不均匀的情况,很少有文献提出优化治疗效果的方法。

本文研究了纳米流体分布对治疗温度的影响,考虑了 3 种不同的情况:一种是理想化的均匀分布,另外两种是源自实验中的实际分布。研究中考量的 MNP 实验分布来自文献[16]的结果。此外,本文还考虑了磁热疗过程中纳米流体扩散和血液灌注率对治疗温度的影响^[17]。为了保证热疗过程中 46℃ 是其最高温度,本文中所有方案都设定为达到磁性纳米粒子临界功耗的状态。本研究通过对比不同情况下 CEM43 的数值,分析该模型的热消融性能。值得一提的是,本文涉及到的血液灌注率对生物组织内物质和能量的传输具有重要作用,其表示单位组织体积在单位时间内的血流速率。

本文分为 4 个部分。第 1 节介绍了基于纳米流体扩散情况的肿瘤细胞消融基础理论,以及 Pennes 生物传热

(Pennes bio-heat transfer, PBHT) 方程的边界条件和仿真过程中模拟 MNP 分布的方法。第 2 节介绍了所提出的数学模型中考量的参数值、纳米流体注射后的热特性以及治疗过程中与环境温度相关的血液灌注率。第 3 节比较了 3 种不同扩散时间的纳米流体分布的治疗温度,并用 3 种情况下的 CEM43 值来评估肿瘤细胞的热消融。结论见第 4 节。

1 方法及原理

1.1 物理模型

本文考虑了一个具有通用几何结构的模型来评估磁热疗过程中肿瘤细胞的热消融情况。几何模型如图 1 所示,其基于如下半径的同心圆:10 mm (肿瘤区域,内圆);和 30 mm (健康组织,外圆)。图 1 给出了本文分析中所考虑的 3 条长度为 30 mm 的中心线和 3 个采样点。所有这些点都有相同的 y 坐标值($y=0$)并且彼此之间的距离相等:中心点($P1$),边界点($P3$)和中间点($P2$)。采样线 $L2$ 到采样线 $L1$ (中心线) 和采样线 $L3$ 的间隔相同 (2 mm)。

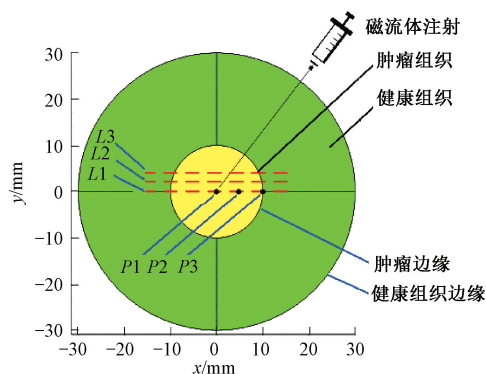


图 1 几何模型

Fig. 1 Geometrical model

1.2 数学模型

1) 注射后的纳米流体传输

在分析纳米流体在生物组织间的传输过程中,组织间质通常被假定为多孔介质。当磁流体注射到组织内以后,组织间的间隙压力对其扩散起着重要作用,影响磁流体热疗过程中磁流体的浓度梯度。基于相关文献的研究,本文采用达西定律描述肿瘤区域内纳米流体的传输^[18]:

$$U = -\frac{K}{\mu} \nabla P \quad (1)$$

式中:参数 K 、 μ 和 P 分别表示渗透系数、间质粘度和间隙压力。结合式 (1) 和 Kedem-Katchalsky 理论^[14],可以

得到血管、肿瘤和间质流体交换的连续性方程:

$$\nabla^2 P_i = \begin{cases} \frac{L_p S \mu}{KV} (P_b - P_i - \sigma_s (\pi_b - \pi_i)) - \\ \frac{L_{pl} S_L}{KV} (P_i - P_L), & Y \notin \mathfrak{R} \\ \frac{L_p S \mu}{KV} (P_b - P_i - \sigma_s (\pi_b - \pi_i)), & Y \in \mathfrak{R} \end{cases} \quad (2)$$

式中:下标 i 、 b 和 L 分别代表间质、血管和肿瘤, L_p 、 S/V 、 π 、 σ_s 和 $L_{pl} S_L/V$ 分别表示渗透系数、单位体积表面积、渗透压、渗透反射系数和过滤系数。此外,符号 $\mathfrak{R}$ 和 Y 分别代表模型的肿瘤域和解析域。

本文采用有限元法求解式(2)得到纳米流体的间隙压力,再进一步利用达西定律计算纳米流体的速度。在获得纳米流体速度后,可以用对流扩散方程来描述纳米流体的扩散行为^[19]:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D_{eff} \nabla^2 C - \nabla \cdot (U \cdot C) \quad (3)$$

式中: C 为肿瘤内纳米流体的浓度; D_{eff} 表示纳米流体在生物组织中的有效扩散系数。

2) 治疗温度的预测

PBHT 方程自提出后被广泛用于预测生物组织在热疗过程中的治疗温度^[20]。Tang 等^[21]进一步改进该方程,以考虑补偿活体组织间质液中 MNPs 与水溶液中 MNPs 产热差异的系数, PBHT 方程的改进形式为:

$$\rho_i c_i \frac{\partial T_i}{\partial t} = k_i \nabla^2 T_i + \rho_b c_b \omega_b^i (T_b - T_i) + Q_m^i + i \cdot \alpha \cdot Q_{MNP} \quad (4)$$

式中:下标 i 为 0 值代表健康组织, 1 值代表肿瘤组织; ρ 为组织密度; c 为组织比热容; k 为组织热导率; T 为组织的绝对温度。下标 b 表示血液属性的参数。变量 ω_b 为血液灌注率; Q_m 表示代谢过程产生的热量; α 是模拟 MNPs 在活组织中的功耗有效性的系数; Q_{MNP} 表示外加磁场的功率密度。

3) 生物传热的边界和初始条件

如图 1 所示,由于模拟过程中健康组织区域相对于肿瘤区域已经足够大,因此假设健康组织的外边界是一个恒温(37℃)边缘。此外,两个区域的初始条件也都设置为 37℃。因此狄利克雷边界条件为:

$$T_0(t=0) = T_1(t=0) = T_{AE} = 37^\circ\text{C} \quad (5)$$

式中: T_{AE} 为绝热边缘温度。假设肿瘤边缘的温度和热流是连续的,那么使用有限元法求解 PBHT 方程时,就可以使用 Newman 边界条件来描述:

$$\begin{cases} T_0(t) \big|_{d=R_1} = T_1(t) \big|_{d=R_1} \\ k_0 \nabla T_0(t) \big|_{d=R_1} = k_1 \nabla T_1(t) \big|_{d=R_1} \end{cases} \quad (6)$$

式中: R_1 为肿瘤区域的半径。另外,在所有区域设置温度上限以提高收敛性,得到以下边界条件:

$$T_1(t) < T_{Fin}, T_2(t) < T_{Fin}, T_b(t) < T_{Fin} \quad (7)$$

式中: T_{Fin} 为磁热疗过程中温度的上限。

4) 磁纳米粒子的产热

采用有限元方法式(4)来预测治疗温度,其中纳米粒子耗散热量由于比代谢产热的数量级大而起着更为重要的作用。当具有不同半径的纳米粒子时,这种加热机制更加复杂,因此本文中纳米粒子的尺寸设定为弛豫损失占主导地位的范围内。这种情况下,可以使用改进的 Rosensweig 模型来描述基于 Néel 弛豫和 Brownian 弛豫的磁纳米粒子的功率耗散^[22]:

$$P_{MNP} = \frac{\mu_0^2 M_s^2 V_m H_m^2 f}{k_B T_0} \cdot \frac{2\pi f \tau_{eff}}{1 + (2\pi f \tau_{eff})^2} \quad (8)$$

式中: μ_0 、 M_s 、 k_B 、 T_0 、 f 和 H_m 分别表示磁导率、饱和磁化强度、玻尔兹曼常数、温度、磁场频率和磁场强度。 τ_{eff} 则表示有效弛豫时间,其中 Néel 弛豫时间和 Brownian 弛豫时间可以表示为: $\tau_B = 3\delta V_H / (k_B T_0)$ 和 $\tau_N = \sqrt{\pi} \tau_0 \exp(\Gamma) / (2\sqrt{\Gamma})$ 。其中 δ 、 K_{eff} 和 V_H 分别表示载液粘度、各向异性常数和纳米颗粒的流体力学体积, Γ 可以进一步表示为: $\Gamma = K_{eff} V_M / (k_B T_0)$ 。值的一提的是,饱和磁化强度 M_s 通常不易测量,但其可通过体积分数 ϕ 和磁畴磁化强度 M_d 来表示: $M_s = \phi \cdot M_d$ 。此外,为了将式(8)带入模型,需要通过 P_{MNP} 得到 Q_{MNP} ,这通过引入纳米粒子的浓度来实现:

$$Q_{MNP} = C \cdot P_{MNP} \quad (9)$$

式中: C 与体积分数 ϕ 有关,表示为 $C = \phi \cdot \rho_{MNP}$ 。本研究设定纳米流体体积分数为 3.3%^[10]。

5) 热消融分析

热疗的有效性通常可以通过考虑阿伦尼乌斯模型或 CEM43 来评估。前者仅能估计恶性细胞消融的概率,而后者有助于获得坐标系中给某一点在 43℃ 时累积等效分钟的具体值。本文通过考虑 CEM43 来评估所提模型的热消融行为,CEM43 定义为^[23]:

$$CEM43(x, y) = \int_0^t R_{CEM}^{\frac{43^\circ\text{C} - T(x, y, t)}{1^\circ\text{C}}} dt \quad (10)$$

式中: x 和 y 是所提几何模型的坐标值。 R_{CEM} 根据温度设定不同的值:当 $T \leq 43^\circ\text{C}$ 时, $R_{CEM} = 0.25$,当 $T > 43^\circ\text{C}$ 时, $R_{CEM} = 0.5$ 。 $T(x, y, t)$ 指在位置 (x, y) 处 t 时刻的治疗温度,该温度由式(4)计算可得。式(10)的结果描述了磁热疗产热期间对肿瘤细胞的影响。

1.3 磁纳米粒子的分布建模方法

注射后的 MNPs 在肿瘤中的分布很难预测,这与注射策略(包括注射部位、注射速度、注射持续时间等)显著相关。本研究中考虑的情况是向已经移植人类前列腺

肿瘤的小鼠注射 BNF-Starch 磁纳米颗粒^[16],并且假设其分布在纳米流体注射后对其他肿瘤组织有效。但是文献^[16]给出的数值不能直接用于治疗效果的分析,而是需要在模拟前进行处理以确定每个点的浓度。本文采用的磁纳米粒子分布建模步骤可概括如下:

1) 将彩色图像转换为灰度图像以调整图片大小,并将像素归一化为 $[0,1]$ 。

2) 适当调整像素阈值后,获得具有像素数量相同($2\,000\pm 0.5\%$)的二值图像^[24]。

3) 获取染色像素的位置,完成从图像坐标系到像素坐标系的坐标变换。

4) 总加热功率是所有磁纳米粒子耗散的总和,表示为 $Q_{\text{MNP}} = \sum_{i=1}^N Q_i$,式中 Q_i 是下标为 i 的磁纳米粒子的单个功耗, N 是图像中磁纳米粒子的数量。

本文基于 MATLAB 软件环境根据上述所提的方法便可得到基于真实实验结果的磁纳米粒子分布模型,详细建模示例步骤如图 2 所示。

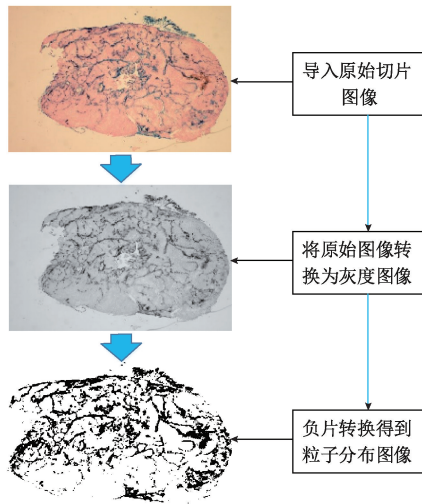


图 2 磁纳米粒子分布建模过程

Fig. 2 Modeling process for MNPs distribution

2 物理特性与参数

2.1 常量参数

本节总结了本研究模拟过程中所有所需参数的假设值。间质中的纳米流体传输参数如表 1 所示,本研究中考虑的所有域(肝脏、肿瘤、血液和磁性纳米颗粒)的特性如表 2 所示,这些特性是求解式(4)中所示的 PBHT 方程所需的。此外,获得功率值所需的参数如表 3 所示,该值被视为式(4)的输入。

表 1 影响间质中 MNP 扩散的材料特性^[25-26]

Table 1 Material properties which affect the MNP diffusion in interstitium^[25-26]

参数	肿瘤	健康组织	单位
K	4.13×10^{-8}	8.53×10^{-9}	$\text{cm}^2 \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
$L_{\text{pL}} \cdot S_{\text{L}} \cdot V^{-1}$	—	$5 \cdot 10^{-5}$	$\text{mmHg}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
L_{pV}	2.8×10^{-7}	0.36×10^{-7}	$\text{cm} \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
π_i	15	10	mmHg
π_b	20	20	mmHg
P_b	15.6	15.6	mmHg
σ	0.82	0.91	1.0
S_{v}/V	200	70	cm^{-1}
P_{L}	—	0	mmHg

表 2 生物传热方程相关的特性^[27]

Table 2 Properties associated with the bio-heat transfer equation^[27]

性质	肝脏	肿瘤	血液	Fe_3O_4	单位
ρ	1 064	1 060	1 050	5 180	kg/m^3
c	4 180	3 540	4 180	4 000	$\text{J} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$
k	0.59	0.52	0.51	40	$\text{W} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$
Q_m	684	5 790	—	—	W/m^3

表 3 磁场和磁纳米粒子特性

Table 3 Magnetic field and MNP properties

参数	数值	单位
M_d	446	kA/m
k_B	1.38×10^{-23}	J/K
τ_0	10^{-9}	s
δ	0.85×10^{-3}	$\text{kg} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
K_{eff}	20.3	kJ/m^3
f	300	kHz
r	6	nm

2.2 纳米流体注入后的热特性

必须指出,式(4)中考虑的生物组织的特性随着注射扩散而改变,注射后纳米流体应被认为是肿瘤区域的一部分。在这种情况下,热特性的值可以表述为:

$$\begin{cases} 1/k_i = \phi/k_{\text{MNP}} + (1-\phi)/k_{\text{M}} \\ \rho_i = \phi\rho_{\text{MNP}} + (1-\phi)\rho_{\text{M}} \\ c_i = \phi c_{\text{MNP}} + (1-\phi)c_{\text{M}} \end{cases} \quad (11)$$

其中,下标 MNP 和 M 分别用于区别磁纳米粒子和肿瘤组织的属性, ϕ 为磁纳米粒子的体积分数。

2.3 温度依赖性的血液灌注率

除了纳米流体注射造成的影响,治疗温度的变化也会影响生物组织的某些特性^[9-10, 14, 28-29],血液灌注率就是其中的一个重要因素,其数值的变化受局部温度的影响^[30]。尽管血液灌注率与温度有关,但这一事实在磁热疗的模拟模型中常常被忽略。本文中所考虑的血液灌注率是健康组织和肿瘤细胞局部温度的函数。以下表达式用于表示温度依赖性的血液灌注率,其单位为摄氏度^[31-32]:

$$\omega_b^0(T) = \begin{cases} 8.33 \times 10^{-4}, & T < 37^\circ\text{C} \\ 8.33 \times 10^{-4} - ((T - 37)^{4.8}) / 5.438 \times 10^6, & 37^\circ\text{C} \leq T \leq 42^\circ\text{C} \\ 4.16 \times 10^{-4}, & T > 42^\circ\text{C} \end{cases} \quad (12)$$

$$\omega_b^1(T) = \begin{cases} 4.5 \times 10^{-4} + 3.55 \times 10^{-3} \times \exp(-(T - 45)^2 / 12), & T \leq 45^\circ\text{C} \\ 0.004, & T \geq 45^\circ\text{C} \end{cases} \quad (13)$$

3 结果与讨论

本节讨论3种不同的磁纳米粒子分布诱导细胞消融的行为,CEM43用于评估磁热疗期间的恶性消融。第3.1节分析了理想均匀分布的治疗温度分布。第3.2节

分析了两种实际情况下的纳米粒子分布。第3.3节给出了两种纳米流体分布在经过不同扩散时间后的浓度结果,并在第3.4节和第3.5节分别考虑了两种不同情况下的不同血液灌注速率,进一步利用这些结果获得了各自的治疗温度。考虑到血液灌注的温度依赖性行为,在纳米流体扩散16 h后,3种不同情况下的CEM43值在第3.6节中讨论。

3.1 纳米粒子理想化分布的治疗温度分布

在磁性纳米颗粒均匀分布的理想情况下,注射后纳米流体扩散对治疗温度分布的影响几乎可以忽略,而对于具有不均匀纳米流体分布的情况,这种现象实际上是不存在的。本节研究了理想情况(均匀分布)下的治疗温度分布,考虑了两种情况:恒定的血液灌注率以及具有温度依赖性的血液灌注率。为了易于比较,假设研究中注射到肿瘤区域内的磁纳米粒子总数相同。

考虑磁纳米粒子的特定临界功耗(最高温度为46℃时的功耗^[33])时的稳态温度分布如图3所示。将血液灌注率视为温度函数的情况如图3(a)所示,将血液灌注率视为常数的情况如图3(b)所示。图3(c)表明了这两种分布之间的差异。可以看出,在肿瘤中心几乎没有差异,但在肿瘤边缘附近有显著差异。这表明依赖于温度的血液灌注率可以对肿瘤区域的边界温度产生积极的影响,更有利于治疗效果。

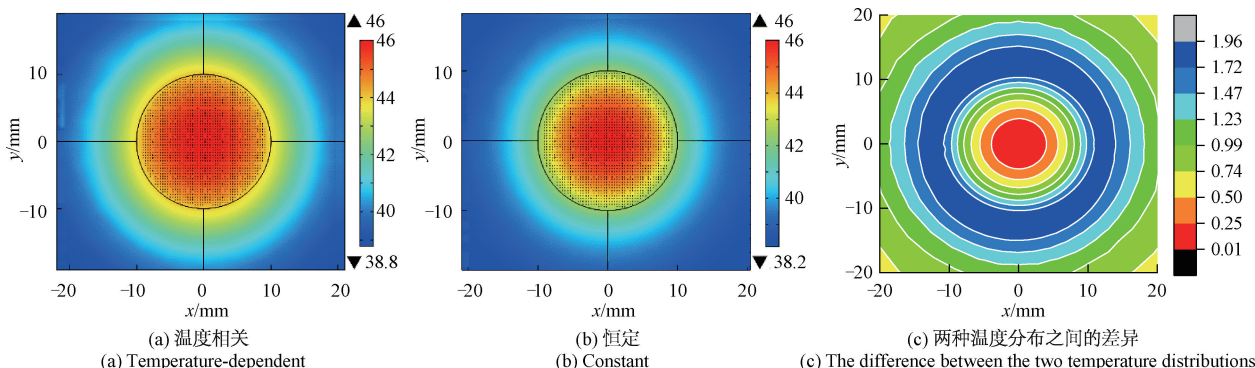


图3 考虑不同血液灌注率情况的治疗温度分布

Fig. 3 Treatment temperature distribution considering different blood perfusion rate

为了更清楚地说明,如图4所示,给出了图3中考虑两种情况下的稳态温度值。考虑图1中提出的3条特定线,这些线表示为Ln_T和Ln_NT,其中n表示线号,T表示具有温度依赖性血液灌注率的情况,NT则表示不具有温度依赖性的情况。曲线组Ln_T的整体温度高于Ln_NT组,这在肿瘤边缘尤其明显。此外,Ln_T组中的曲线彼此非常接近,这也意味着它们将提供比恒定血液灌注率更好的治疗温度均匀性。

3.2 纳米粒子实际分布的治疗温度分布

本节研究肿瘤组织内两种真实纳米粒子扩散的治疗

温度分布,如图5所示,给出了相同功耗情况的稳态治疗温度分布。为了便于表达,根据相应的肿瘤细胞类型,这些纳米粒分布被命名为PC3如图5(a)所示和LAPC4如图5(b)所示分布^[7]。如图5(a)所示,PC3分布的最高温度达到46℃,而如图5(b),LAPC4分布扩散后在肿瘤组织周围变得更加分散。因此可知,相同功耗和相同纳米流体剂量下,肿瘤内纳米粒子的聚集程度越高,治疗温度最大值越大,而治疗温度的均匀性则因热量过于聚集而降低。然而,肿瘤区域内癌细胞的凋亡则同时取决于治疗温度大小、有效治疗面积,以及治疗时间长度等多个因素。

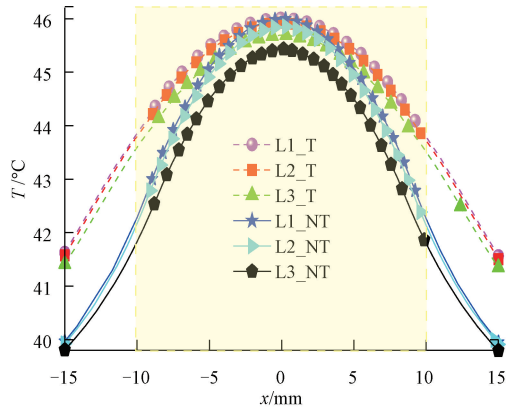


图 4 $y=0$ 时 3 条特定线上两种分布的稳态温度值
Fig. 4 Steady-state temperature values of two different cases at three specific lines with $y=0$

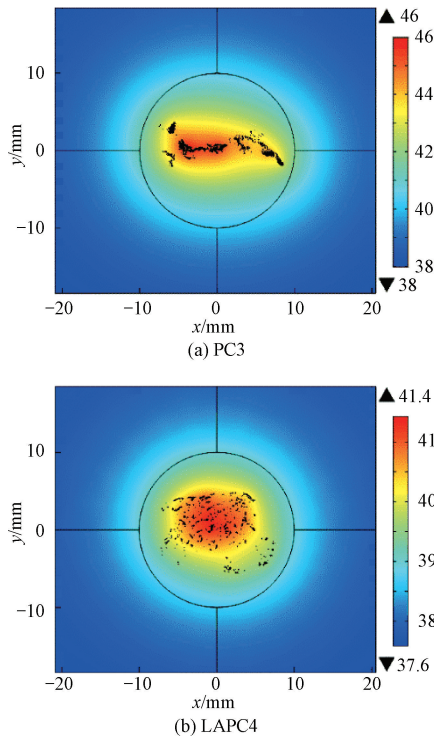


图 5 考虑到两种不同磁纳米粒子分布在相同功率耗散下的稳态温度空间分布

Fig. 5 Spatial distribution of temperature in steady state considering the same power dissipation for two different MNP distributions

3.3 考虑扩散时间的两种磁性纳米粒子浓度分布

尽管治疗温度与许多因素有关,但是肿瘤区域内的纳米流体分布是影响治疗效果的关键因素之一。由于注射后纳米粒子的空间分布与扩散持续时间直接相关,因此会直接影响治疗的效果。

如图 6 所示,本研究通过使用有限元方法求解

式(1)~(3)展示出了 PC3 在扩散 2 h 和 16 h 后的浓度。由于间质压力和生物组织内浓度差异所产生的压力梯度,纳米流体会随时间进行扩散。肿瘤内纳米流体的均匀性与扩散持续时间成正比,但与最大浓度值成反比。如图 6 所示,扩散持续时间较长的场景具有更好的浓度分布,但最大浓度值较低 (10 mg/ml)。

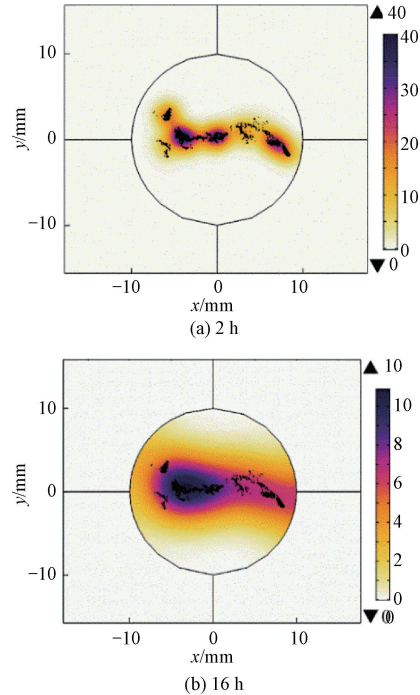
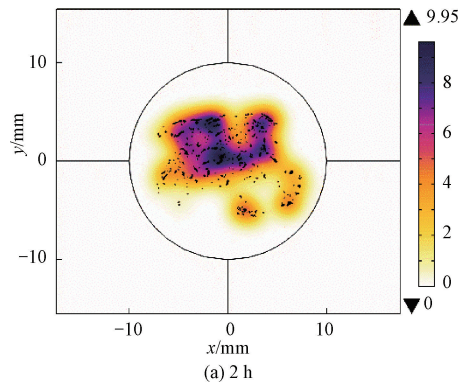


图 6 PC3 情形下两个扩散周期的浓度分布
Fig. 6 Concentration distribution for PC3 case for two diffusion periods

LAPC4 扩散 2 h 和 16 h 后的浓度分布如图 7 所示。可以看出,无论是否考虑扩散持续时间,图 7 中浓度分布的总体性能都优于图 6 中给出的情况。另一个值得注意的是,在扩散时间相同的情况下,LAPC4 情况下的浓度最大值总是低于 PC3 情况下的浓度最大值。



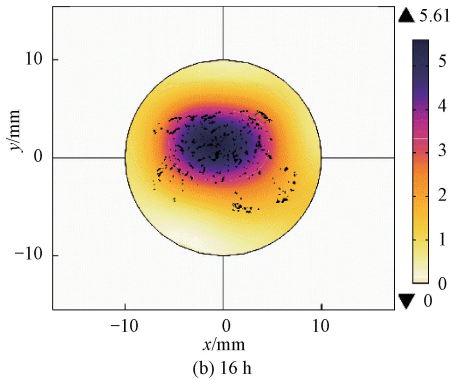


图 7 LAPC4 情形下两个扩散周期的浓度分布

Fig. 7 Concentration distribution for LAPC4 case for two diffusion periods

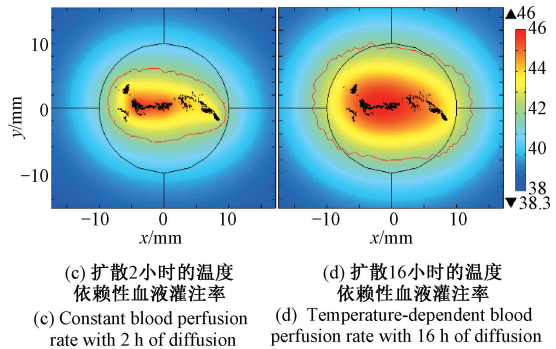
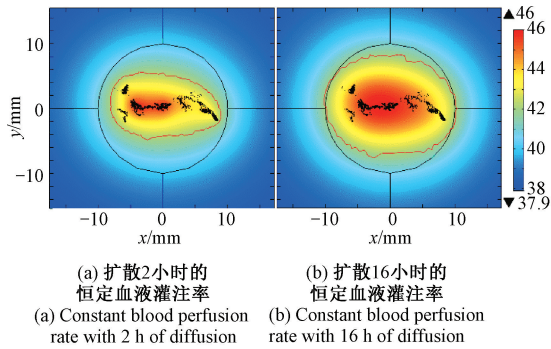
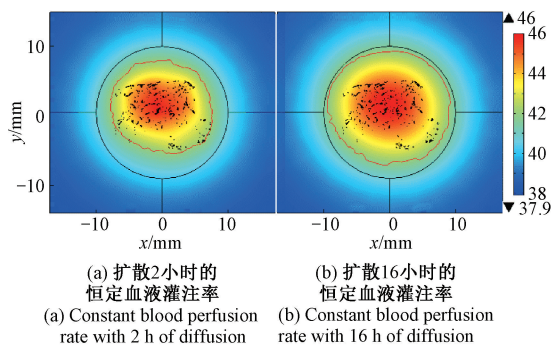


图 8 PC3 在不同扩散时间及不同血流灌注率时的温度分布

Fig. 8 Temperature distribution for PC3 after different diffusion durations and for different blood perfusion rate behaviors

3.5 考虑不同血液灌注率的 LAPC4 治疗温度分布

不同血液灌注率和不同扩散时间的情况下, LAPC4 的治疗温度分布如图 9 所示。LAPC4 与图 8 中所示的



PC3 具有大致相同的特性,但它们之间存在一些差异。然而,对于较长扩散持续时间(例如 16 h),在 LAPC4 和 PC3 中观察到的 EAP 值就十分相近。

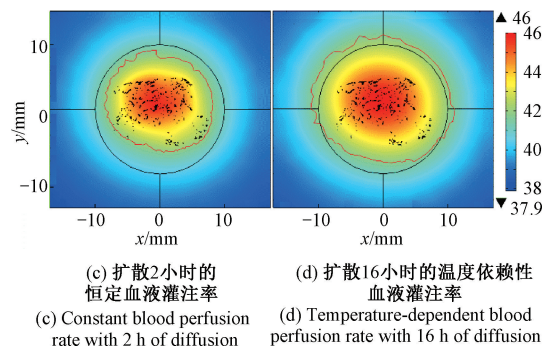


图 9 LAPC4 在不同扩散时间及不同血流灌注率时的温度分布

Fig. 9 Temperature distribution for LAPC4 after different diffusion durations and for different blood perfusion rate behaviors

如图 10 所示,研究比较了所提模型受临界功率耗散的影响,即具有温度依赖性和非温度依赖性血液灌注的 EAP

值。虽然 LAPC4 肿瘤的 EAP 值显示出比 PC3 肿瘤更好的效果,但当扩散时间足够长时(例如本研究中提出的 16 h),

两者都达到了相似的 EAP 值。这意味着如果将临界功率耗散的影响考虑在内时,扩散持续时间可部分补偿由于注射所引起的纳米流体浓度扩散不均的影响。若持续扩散的时间足够长,两者治疗的有效面积百分比将更为接近。

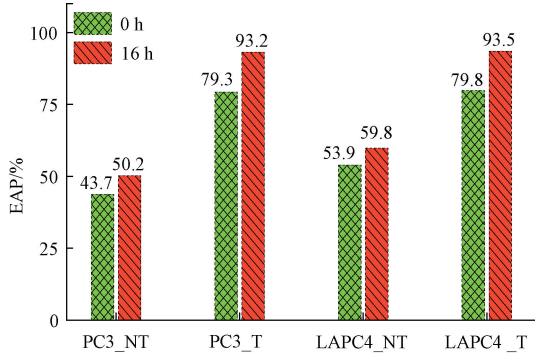


图 10 EAP 条形图

Fig. 10 Bar plot of the EAP

3.6 CEM43 值分析

当肿瘤温度持续保持在一定温度时,才能引起肿瘤细胞的消融。本研究通过考虑 CEM43 值来评估肿瘤细胞的消融行为,CEM43 是治疗时间和温度的直接函数,在方程(10)中所定义。如图 11 所示,描绘了图 1 中所提出的 3 个点(P1、P2 和 P3)处的 CEM43 值随时间变化的情况(假设纳米流体为均匀分布)。对于考虑不同血液灌注率的情况,使用两组点 P_n_T 和 P_n_NT 来描述 3 个测试点的 CEM43 值。可以观察到,在相同条件下, P_n_T 组的 CEM43 曲线的整体值高于 P_n_NT 组。然而,在肿瘤边界并没有观察到这种行为,如 $P3_T$ 和 $P3_NT$ 所示,它们在整个治疗过程中几乎重叠。

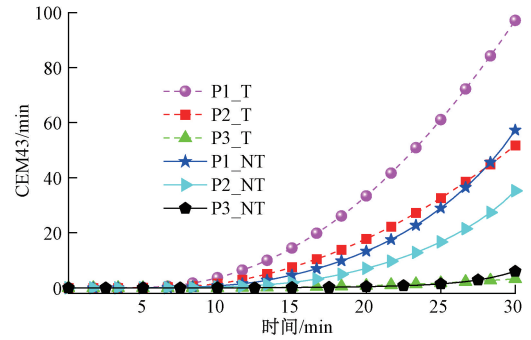


图 11 考虑均匀分布的 3 个不同点随时间变化的 CEM43 值

Fig. 11 CEM43 value over time at three different points considering a uniform distribution

在磁热疗持续加热过程中,不同的细胞有着不同的 CEM43 值。本研究考虑肝细胞中肿瘤消融的 CEM43 值为 $9.9 \text{ min}^{[34]}$ 。如图 12 所示,描绘了本研究中考虑的 3 种磁性纳米颗粒分布情况在治疗 30 min 后高于 9.9 min 的 CEM43 值。所有的情况都考虑了温度依赖性的血液灌注率,并应用了保证治疗期间最高温度为 46°C 的临界功率值。如图 12 所示,CEM43 的 EAP 几乎完全取决于肿瘤中磁性纳米颗粒的分布。在图 12(c)中,呈现出比其他两个更好的结果,处理 30 分钟后 EAP 约为 87%。LAPC4 和 PC3 都表现出相似的结果,因它们的 EAP 接近,约为 50%。尽管如此,由于其高度聚集的磁性纳米颗粒分布,PC3 具有最大的 CEM43 值。可以得出,磁性纳米粒子分布越均匀,CEM43 的有效面积越大,CEM43 的最大值越小。该特性也适用于纳米流体分布的其他场景。

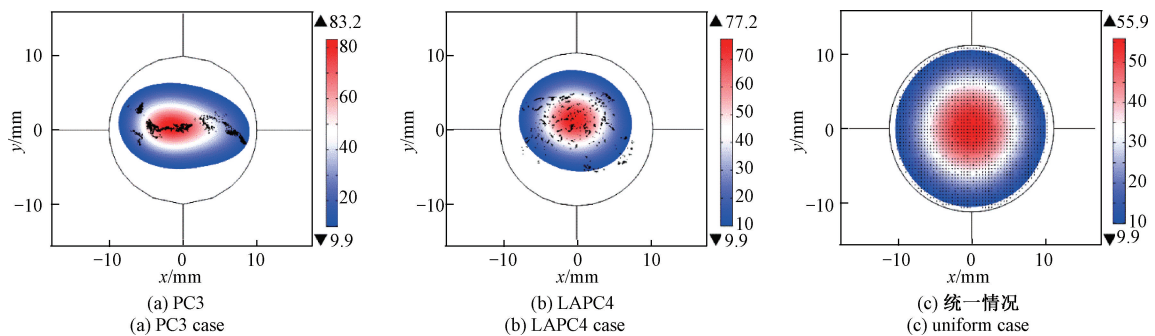


图 12 3 种不同情况下超过 9.9 min 的 CEM43 值分布

Fig. 12 CEM43 value distribution above 9.9 min for three different cases

4 结 论

本研究以治疗温度为评价指标,比较了肿瘤组织内

3 种不同纳米流体分布的热疗效果。与此同时,也比较了两种真实纳米流体分布和文献中常用的均匀分布的浓度扩散情况。结果表明,在经过足够长的扩散时间之后,浓度分布趋于均匀,但在治疗过程中,扩散并不能有效地

产生更为均匀的温度分布。研究还发现,即使在有效扩散以后,CEM43 指数显示的肿瘤区域热消融行为也没有太大改善。此外,使用随温度变化的血液灌注率被证明对治疗温度分布有着积极的影响,因此在磁热疗的数值模拟模型中不能忽视这种行为。

参考文献

- [1] DAS P, COLOMBO M, PROSPERI D. Recent advances in magnetic fluid hyperthermia for cancer therapy [J]. Colloids Surf. B, 2019, 174: 42-55.
- [2] JOSE J, KUMAR R, HARILAL S, et al. Magnetic nanoparticles for hyperthermia in cancer treatment: An emerging tool [J]. Environ. Sci. Pollut. Res, 2020, 27(16): 19214-19225.
- [3] 姜峰, 蔡雷, 陈亚珠. 基于 ARM 内核的嵌入式肿瘤热疗系统 [J]. 仪器仪表学报, 2006, 27(2): 123-127.
JANG F, CAI L, CHEN Y ZH. Ultrasound hyperthermia system based on embeded system with ARM kernel [J]. Chinese Journal of Scientific Instrument, 2006, 27(2): 123-127.
- [4] AKLAN B, GIERSE P, HARTMANN J, et al. Influence of patient mispositioning on SAR distribution and simulated temperature in regional deep hyperthermia [J]. Phys. Med. Biol, 2017, 62(12): 4929-4945.
- [5] PEARCE J A, PETRYK A A, HOOPES P J. Numerical model study of in vivo magnetic nanoparticle tumor heating [J]. IEEE Trans. Biomed. Eng, 2017, 64(12): 1-2.
- [6] MACLELLAN C J, FUENTES D, PRABHU S, et al. A methodology for thermal dose model parameter development using perioperative MRI [J]. Int. J. Hyperthermia, 2018, 34(6): 687-696.
- [7] ASTEFANOAEI I, STANCU A. A computational study of the bioheat transfer in magnetic hyperthermia cancer therapy [J]. J. Appl. Phys, 2019, 125(19): 194701.
- [8] SOLTANI M, TEHRANI M, KASHKOOL I F M, et al. Effects of magnetic nanoparticle diffusion on microwave ablation treatment: A numerical approach [J]. J. Magn. Magn. Mater, 2020, 514(5): 167196.
- [9] SINGH G, KUMAR N, AVTI P K. Computational evaluation of effectiveness for intratumoral injection strategies in magnetic nanoparticle assisted hyperthermia [J]. Int. J. Heat. Mass. Tran, 2019, 148(5): 119129.
- [10] SALLOUM M, MA R H, WEEKS D, et al. Controlling nanoparticle delivery in magnetic nanoparticle hyperthermia for cancer treatment: Experimental study in agarose gel [J]. Int. J. Hyperthermia, 2008, 24(4): 337-345.
- [11] WU L, CHENG J, LIU W, et al. Numerical analysis of electromagnetically induced heating and bioheat transfer for magnetic fluid hyperthermia [J]. IEEE Trans. Magn, 2015, 51(2): 1-4.
- [12] BARBA P D, DUGHIERO F, SIENI E. Magnetic field synthesis in the design of inductors for magnetic fluid hyperthermia [J]. IEEE Trans. Magn, 2010, 46(8): 2931-2934.
- [13] ASTEFANOAEI I, CHIRIAC H, STANCU A. Investigation of the temperature field in the magnetic hyperthermia using FeCrNbB magnetic particles [J]. Eur. Phys. J. Plus, 2016, 131(9): 1-9.
- [14] YUE K, YU C, LEI Q, et al. Numerical simulation of effect of vessel bifurcation on heat transfer in the magnetic fluid hyperthermia [J]. Appl. Therm. Eng, 2014, 69(1-2): 11-18.
- [15] GOLNESHAN A A, LAHONIAN M. Diffusion of magnetic nanoparticles in a multi-site injection process within a biological tissue during magnetic fluid hyperthermia using lattice Boltzmann method [J]. Mech. Res. Commun, 2011, 38(6): 425-430.
- [16] KANDALA, KAMAL, IVKOV, et al. Magnetic nanoparticle hyperthermia enhances radiation therapy: A study in mouse models of human prostate cancer [J]. Int. J. Hyperthermia, 2015, 31(4): 359-374.
- [17] 陈佳, 柯丽, 杜强, 等. 用于脑血流自调节功能评估的生物阻抗技术研究 [J]. 仪器仪表学报, 2021, 42(2): 189-196.
CHEN J, KE L, DU Q, et al. Study on bioimpedance technique for the evaluation of cerebral blood flow autoregulation function [J]. Chinese Journal of Scientific Instrument, 2021, 42(2): 189-196.

- [18] BAXTER L T, JAIN R K. Transport of fluid and macromolecules in tumors. I. Role of interstitial pressure and convection [J]. *Microvasc. Res*, 1989, 37 (1): 77-104.
- [19] KHALED A, VAFAI K. The role of porous media in modeling flow and heat transfer in biological tissues [J]. *Int. J. Heat. Mass. Tran*, 2003, 46(26): 4989-5003.
- [20] 刘常春, 杨静, 于欣蕾, 等. 人体上臂温度场模拟及其实现 [J]. *仪器仪表学报*, 1999(1): 78-80.
LIU CH CH, YANG J, YU X L, et al. Imitation and realization of temperature field for human forearm [J]. *Chinese Journal of Scientific Instrument*, 1999 (1): 78-80.
- [21] TANG Y, TAO J, FLESCHE R C C. Numerical temperature analysis of magnetic hyperthermia considering nanoparticle clustering and blood vessels [J]. *IEEE Trans. Magn*, 2017, 53(10): 1-6.
- [22] ROSENSWEIG R E. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field [J]. *J. Magn. Magn. Mater*, 2002, 252: 370-374.
- [23] MOURATIDIS P, RIVENS I, CIVALE J, et al. Relationship between thermal dose and cell death for “rapid” ablative and “slow” hyperthermic heating [J]. *Int. J. Heat. Mass. Tran*, 2019, 36(1): 229-243.
- [24] 安宁, 林树忠, 刘海华, 等. 图像处理方法研究及其应用 [J]. *仪器仪表学报*, 2006, 27(S1): 792-793.
AN N, LIN SH ZH, LIU H H, et al. Study on method & application of image processing [J]. *Chinese Journal of Scientific Instrument*, 2006, 27(S1): 792-793.
- [25] SEFIDGAR M, SOLTANI M, RAAHEMIFAR K, et al. Numerical modeling of drug delivery in a dynamic solid tumor microvasculature [J]. *Microvasc. Res*, 2015, 99: 43-56.
- [26] SEFIDGAR M, M S, KAAMRAN R, et al. Effect of tumor shape, size, and tissue transport properties on drug delivery to solid tumors [J]. *J. Biol. Eng*, 2014, 8(1): 1-13.
- [27] ASTEFANOAEI I, DUMITRU I, STANCU A, et al. A thermo-fluid analysis in magnetic hyperthermia [J]. *Chinese Phys. B*, 2014, 23(4): 362-368.
- [28] ZUBAREV A Y, ISKAKOVA L Y, SAFRONOV A P, et al. Positive feedback of interparticle interaction on magnetic hyperthermia [J]. *J. Magn. Magn. Mater*, 2019, 489: 165402.
- [29] ABU-BAKR A F, YU ZA, MATERIALS M. Hyperthermia in a system of interacting ferromagnetic particles under rotating magnetic field [J]. *J. Magn. Magn. Mater*, 2019, 477(1): 440-407.
- [30] LI X, LI C, XUE Z, et al. Investigation of transient thermo-mechanical responses on the triple-layered skin tissue with temperature dependent blood perfusion rate [J]. *Int. J. Therm. Sci*, 2019, 139: 339-349.
- [31] RODRIGUES H, CAPISTRANO G, MELLO F, et al. Precise determination of the heat delivery during in vivo magnetic nanoparticle hyperthermia with infrared thermography [J]. *Phys. Med. Biol*, 2017, 62(10): 4062-4082.
- [32] LEBRUN A, MA R, ZHU L. MicroCT image based simulation to design heating protocols in magnetic nanoparticle hyperthermia for cancer treatment [J]. *J. Therm. Biol*, 2016, 62: 129-137.
- [33] ASTEFANOAEI I, STANCU A, CHIRI AC H. Numerical simulation of the temperature field in magnetic hyperthermia with Fe-Cr-Nb-B magnetic particles [J]. *Eur. Phys. J. Plus*, 2017, 132(2): 89.
- [34] FATEMEH A, PAULIDES M M, GERARD CV R. SAR thresholds for electromagnetic exposure using functional thermal dose limits [J]. *Int. J. Hyperthermia*, 2018, 34(8): 1248-1254.

作者简介



E-mail: tangyundong@fzu.edu.cn

Tang Yundong (Corresponding author) received his B.Sc. degree from Harbin University of Science and Technology in 2004, received his M.Sc. degree from Harbin Institute of Technology in 2006, and received his Ph.D. degree from Fuzhou University in 2019. He is currently an assistant research at Fuzhou University. His main research interests include interdisciplinary application of biomedical electronic information technology.

汤云东 (通信作者), 2004 年于哈尔滨理工大学获得学士学位, 2006 年于哈尔滨工业大学获得硕士学位, 2019 年于福州大学获得博士学位, 现为福州大学助理研究员, 主要研究方向为生物医学电子信息技术的多学科交叉应用等。



苏航, 2018 年于闽江学院获得学士学位, 现为福州大学在读硕士研究生, 主要研究方向为生物医学电子信息技术。

E-mail: 201127057@fzu.edu.cn

Su Hang received his B.Sc. degree from Minjiang University in 2018. He is currently a master student at Fuzhou University. His main research interest is biomedical electronic information technology.



鲁道夫 C. C. 弗莱施, 2006 年于巴西圣卡塔琳娜州联邦大学获得学士学位, 2008 年和 2012 于巴西圣卡塔琳娜州联邦大学分别获得硕士和博士学位, 现为巴西圣卡塔琳娜州联邦大学教授, 主要研究方向为生物医学电子信息技术、以及控制和自动化工程等。

E-mail: rodolfo.flesch@ufsc.br

Rodolfo C. C. Flesch received his B.Sc. degree from Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) in 2006, and

received his M. Sc. degree and Ph. D. degree both from UFSC in 2008 and 2012. He is currently a professor at UFSC. His main research interests include biomedical electronic information technology and control and automation engineering.



何明华, 1994 年和 1997 于西安交通大学获得学士和硕士学位, 2003 年于新加坡国立大学获得博士学位, 现为福建医科大学教授, 主要研究方向为生物医学电子信息技术的多学科交叉应用等。

E-mail: mhhe@fjmu.edu.cn

He Minghua received his B.Sc. degree and M.Sc. degree both from Xi'an Jiaotong University in 1994 and 1997, and received his Ph. D. degree from National University of Singapore in 2003. He is currently a professor at Fujian Medical University. His main research interests are interdisciplinary application of biomedical electronic information technology.