

纪念魏荣爵先生诞辰 100 周年

高强度聚焦超声螺旋扫描形成的组织损伤研究^{*}

钱 魁¹ 倪正阳¹ 李成海¹ 杨慧宇² 陆沁宇¹ 章 东^{1†}

(1 近代声学教育部重点实验室 南京大学声学研究所 南京 210093)

(2 复旦大学 信息科学与工程学院 上海 200433)

2016 年 3 月 4 日收到

2016 年 5 月 29 日定稿

摘要 为满足高强度聚焦超声 (HIFU) 治疗对组织损伤均匀性和高效性的需求, 理论及实验研究了连续扫描模式下 HIFU 沿螺旋扫描路径形成的组织损伤。基于 Khokhlov-Zabolotskaya-Kuznetsov 方程和生物传热方程建立了声热耦合模型, 数值模拟了螺旋路径栅格距离为 3 mm 和 4 mm 时不同扫描速度下 HIFU 辐照体模的温度场和组织损伤分布, 并采用凝胶体模进行了实验验证。结果表明, 采用连续螺旋模式可以使热扩散均匀化, 产生分布均匀的热损伤; 选择适当的栅格距离和扫描速度, 发挥螺旋路径内外圈热扩散的相互影响, 可以产生大范围的整体性的热损伤, 同时提高治疗效率。本文工作对优化 HIFU 治疗效果具有指导意义。

PACS 数: 43.35, 43.80

Tissue lesion formation induced by high intensity focused ultrasound along a spiral pathway

QIAN Kui¹ NI Zhengyang¹ LI Chenghai¹ YANG Huiyu² LU Qinyu¹ ZHANG Dong¹

(1 Key Laboratory of Modern Acoustics (Nanjing University), Ministry of Education; Institute of Acoustics, Nanjing University Nanjing 210093)

(2 School of Information Science and Technology, Fudan University Shanghai 200433)

Received Mar. 4, 2016

Revised May 29, 2016

Abstract In order to improve the efficiency of high intensity focused ultrasound (HIFU) therapy, lesion formation induced by HIFU in continuous scanning mode along a spiral scanning pathway were theoretically and experimentally investigated in the present work. The Khokhlov-Zabolotskaya-Kuznetsov equation and bio-heat equation were combined in the current model to predict HIFU-induced temperature distribution and lesion formation. The shape of lesion and treatment efficiency were assessed for a given scanning speed at two different grid spacing (3 mm and 4 mm) in the gel phantom study. The results show that uniform lesions can be generated by the homogenization of thermal diffusion along the spiral scanning pathway. On this basis, the complete coverage of the entire treated volume can be achieved and treatment efficiency can be optimized by choosing appropriate grid spacing and scanning speed. This study is helpful for further optimization of HIFU therapy.

引言

高强度聚焦超声 (HIFU) 作为一种新兴的非侵入式肿瘤治疗技术得到了极大的关注, 并已应用于临床治疗实体良性或恶性肿瘤, 包括前列腺、肝脏、

肾脏、乳腺、胰腺、骨组织以及软组织肉瘤^[1]。由于肿瘤的直径远大于 HIFU 聚焦声场焦域的尺寸, 实际治疗中 HIFU 探头需要以一定的方式运动, 才能形成较大的肿瘤组织损伤体积。通常 HIFU 治疗中常用的有两种扫描模式, 即离散序列扫描和连续扫描^[2-3]。离散序列扫描是指 HIFU 探头在每个离

* * 国家自然科学基金资助项目 (81127901, 81227004, 11374155) 和国家科技部 863 项目 (2012AA022702)

† 通讯作者: 章东, dzhang@nju.edu.cn

散点固定辐照一段时间后依次移动到相邻位置, 产生相互重叠或独立的组织损伤; 连续扫描是指 HIFU 探头以一定的扫描速度沿着预先设定的轨迹移动, 形成连续的组织损伤。

在离散序列扫描中, 由于 HIFU 治疗中相邻治疗点热积累及热扩散的影响, 治疗序列点产生的组织损伤会逐渐增加, 导致起始序列点的治疗不充分, 而尾部序列点的过度治疗^[4]。为了得到均匀的组织损伤, 并提高 HIFU 治疗效率, 研究者们一直在尝试改进 HIFU 探头的扫描模式。Luo 等提出在离散序列扫描中, 辐照时间较长的和较短的治疗点交替排列, 以这种方法来消除辐照过程中相邻点之间的影响, 从而得到较均匀的损伤^[5]。Zhou 等在离散序列扫描模式下, 比较了 3 种不同扫描路径下 HIFU 辐照在仿生凝胶和离体牛肝组织中损伤的形成, 3 种路径分别为传统直线路径、由内向外螺旋线以及由外向内螺旋线^[4]; 实验结果表明与传统直线路径相比, 使用螺旋线路径产生的损伤面积变小, 但是损伤分布更加均匀。Liu 等通过结合 HIFU 治疗的生物效应优化离散序列扫描模式^[6]。Kaczowski 等提出以固定的速度让 HIFU 换能器扫描, 产生连续的组织损伤^[7]。Fan 等比较了离散序列扫描和连续扫描产生组织损伤的形状以及治疗效率, 发现连续扫描产生的组织损伤更均匀且治疗效率更高^[8]。

本文进一步研究了连续螺旋扫描模式下 HIFU 产生的肿瘤组织损伤, 其目的是优化连续螺旋扫描模式, 在短时间实现均匀的整体性的损伤。理论上基于非线性声传播方程和生物传热学方程的耦合模型, 探讨了栅格距离和扫描速度对组织损伤形成的影响; 实验中建立了连续螺旋扫描模式下 HIFU 产生的组织损伤的实验系统, 进行了凝胶体模的实验验证。

1 理论与方法

1.1 组织损伤计算模型

Khokhlov-Zabolotskaya-Kuznetsov (KZK) 方程广泛用于描述高强度聚焦超声在组织中的非线性传播, 该模型综合考虑了衍射、吸收和非线性效应^[9]。KZK 方程的一般形式为:

$$\frac{\partial^2 p}{\partial z \partial \tau} = \frac{c_0}{2} \Delta_{\perp} p + \frac{b}{2\rho_0 c_0^3} \frac{\partial^3 p}{\partial \tau^3} + \frac{\beta}{2\rho_0 c_0^3} \frac{\partial^2 p^2}{\partial \tau^2}, \quad (1)$$

其中, p 是声压, $\tau = t - z/c_0$ 是延迟时间, z 为声束轴线方向的坐标, β 是非线性系数, ρ_0 为组织密度, Δ_{\perp} 为 Laplace 算子, 在直角坐标系中表示

为: $\Delta_{\perp} = \partial^2/\partial x^2 + \partial^2/\partial y^2$, 而在柱坐标系中表示为:

$$\Delta_{\perp} = \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2}{\partial \theta^2},$$

b 为声波传播媒质的吸收参数, 声衰减系数 $\alpha = \omega^2 b / 2\rho_0 c_0^3$ 。对于常用的球壳式换能器, 由于轴对称, 可采用柱坐标系。

KZK 的方程的求解可采用频域算法^[10], 将声压 p 进行傅里叶级数展开如下:

$$p(z, r, t) = \sum_{n=-\infty}^{+\infty} C_n(z, r) \exp(jn\omega_0\tau), \quad (2)$$

其中, ω_0 为基频, C_n 为 n 次谐波的复数幅值。

将式 (2) 代入式 (1) 求解, 即可求得各次谐波的幅值。

超声在生物组织中传播时, 部分声能量被组织吸收, 转化为热能。组织的温升采用传统的生物热传导方程 Pennes 方程^[11]。

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \frac{k_t}{\rho_0 C_t} \nabla^2 T + \frac{Q_v}{\rho_0 C_t}, \quad (3)$$

其中, ρ_0 , C_t , k_t 分别为组织密度、比热和导热, T 为组织温度, Q_v 为单位体积单位时间内组织吸的热量。该方程中没有考虑血流引起的热耗散。 Q_v 可采用如下公式计算得到^[12]:

$$Q_v = \frac{1}{\rho_0 c_0} \sum_{n=1}^N 4\alpha_0 n^\mu |C_n|^2, \quad (4)$$

其中, N 为计算的谐波数, 在凝胶和生物组织中 μ 近似为 1。

组织损伤的热剂量的计算公式为^[13]:

$$TD(x, y, z) = \int_{t=t_0}^{t=t_1} R^{43-T(x,y,z)} dt, \quad (5)$$

其中, TD 为组织受到的热剂量, T 为组织温度, 若 $T \geq 43^\circ\text{C}$, 则 $R=0.5$, 否则 $R=0.25$ 。此公式为经验公式, 其物理意义是将热剂量等效为组织在 43°C 下治疗的时间; 实验表明组织在 43°C 下持续超过 240 min 后将出现热坏死的现象。在 HIFU 治疗的研究中该公式同样适用于热损伤的判断。

生物组织声特性参数 (如声速、声衰减) 与温度有关。温度变化后, 声参数随之发生变化, 声场分布也会相应发生改变。HIFU 治疗过程中, 声速随温度变化, 声速变化引起声路径变形, 这称为热-声透镜现象^[12]。考虑了温度对声速的影响, 在温度升高时对声速进行修正, 重新计算声场, 循环往复, 在此基础上建立起声场、温度场相互耦合的模型。

数值计算中选择最高计算到 40 次谐波, 空间网格 $dr=0.1\text{ mm}$, $dz=0.04\text{ mm}$, 时间网格 $dt=0.01\text{ s}$, 在保证结果精确度的前提下减轻计算负担。凝胶的声学参数如下: 密度 1043 kg/m^3 , 声速 1542 m/s , 非线性系数 4.2, 1 MHz 超声频率下的衰减系数 2.3 Np/m 。其比热和导热分别为^[14]: $C_t=4500\text{ W}\cdot\text{s/m}^3/^\circ\text{C}$, $k_t=0.6\text{ W/m}^\circ\text{C}$ 。

1.2 扫描路径

本文数值及实验研究中都采用如图 1 所示的由内向外螺旋线路径。从中心出发, 依照箭头指示匀速移动, 从而形成类螺旋线的轨迹, 栅格距离用于描述扫描路径的间隔。为了简化模型, 只进行单层的 HIFU 治疗。

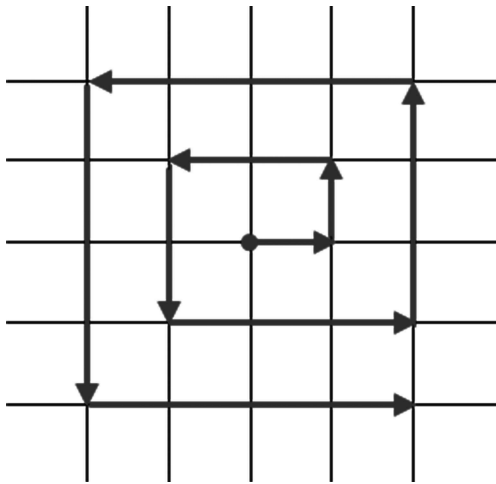


图 1 连续螺旋扫描路径

2 实验系统及方法

数值仿真及体模实验研究中使用的 HIFU 换能器为自制的球面聚焦换能器 (焦距 10.0 cm , 孔径 10.0 cm , 中心频率 1.12 MHz)。图 2 为 HIFU 沿螺旋线扫描产生组织损伤的实验系统框图, 任意波形发生器 (Agilent 33250A, 美国) 产生中心频率 1.12 MHz , 脉冲重复频率 100 Hz , 占空比 31.25% 的信号。信号经功率放大器 (ENI A150, 美国) 放大, 通过阻抗匹配电路后驱动 HIFU 换能器, 输出声功率为 118 W 。焦点声压的校准通过光纤水听器 (HFO-660, ONDA, 美国) 进行, 声功率可由焦点声压计算得到^[15]。换能器的移动通过 Labview 软件精确控制三维机械运动平台 (Newport ESP7000, 美国) 实现连续螺旋扫描。实验过程中, 保持水中温度为 30°C 。

体模实验中采用 Takegami 等人^[16] 提出的模拟生物组织材料的蛋清凝胶配方制作的凝胶。其主要成分是: 每 100 m 凝胶中含有 44.5 ml 除气水, 30 ml

鸡蛋清, 24.8 ml 的 40% 体积比的丙烯酰胺水溶液, 0.5 ml 的 10% 过硫酸铵水溶液, 以及 0.2 ml 的四甲基乙二胺。将上述成分搅拌均匀, 进行脱气处理后, 置于一个柱状容器 (直径 10.0 cm , 高度 5.0 cm) 中, 1 至 2 个小时后, 即成凝胶状; 在超声照射下, 蛋清温度上升至 58°C 后, 即呈白色不透明状, 易于观察。

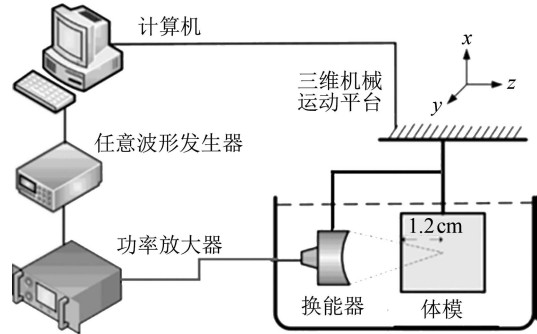


图 2 HIFU 沿螺旋线扫描产生组织损伤的实验系统框图

体模实验中 HIFU 声焦点距体模表面 1.2 cm (如图 2)。为探讨栅格距离和扫描速度对螺旋线扫描产生组织损伤的影响, 首先进行了预实验, 在相同实验条件下以扫描速度 1.0 mm/s 沿直线路径对体模进行 HIFU 辐照, 测得损伤的宽度为 3.3 mm 。根据预实验结果, 采用两种栅格距离, 分别为 3 mm 和 4 mm ; 并且在每组选取 5 个不同的扫描速度进行对照, 其中栅格距离为 3 mm 时, 扫描速度分别为: 1.0 mm/s , 1.2 mm/s , 1.4 mm/s , 1.6 mm/s , 1.8 mm/s ; 而在栅格距离为 4 mm 时的扫描速度分别为: 0.4 mm/s , 0.6 mm/s , 0.8 mm/s , 1.0 mm/s , 1.2 mm/s 。全部实验重复 3 次以便统计分析。

3 结果与讨论

3.1 仿真

设定初始温度为 30°C , 当栅格距离分别为 3 mm 和 4 mm 时, HIFU 沿螺旋线扫描。根据理论模型数值计算得出的温度场分布 (上图) 以及组织损伤分布 (下图) 如图 3 和图 4 所示。

由图 3(a) 和图 4(a) 中的焦平面温度分布可见, 焦域的温度分成 3 个层次, 分别对应图中的红、黄、绿色; 红色部分位于扫描路径上, 根据热传导模型, 受到超声辐照的路径会向小范围扩散热量, 使得附近区域的温度升高, 距离扫描路径越近, 温升越高, 根据温升的大小划分出了黄色和绿色区域。整体来说, 各个层次分布较均匀, 清晰地反映出螺旋路径的形状, 没有出现局部过热的现象。由于红色区域处在扫描路径上, 已辐照的区域的热扩散会影响到相邻的预定辐照区域, 导致其粗细不均匀, 即: 直线段部

分的前段和中段比后段粗，外圈比内圈粗。直线段前段处在直角转折处，根据几何知识可知其受到邻近辐照路径热扩散的影响范围比中后段要大，而中段则会受到来自内圈平行直线段的热扩散影响；外圈比内圈粗原因也是热扩散的影响，导致外圈在辐照时的初始温度高于内圈。

提高扫描速度，由于输出功率始终不变，因而组织吸收的能量降低，温度升高的峰值也减小。如图 3(a) — 图 3(e)，当扫描速度分别为 1.0 mm/s, 1.2 mm/s, 1.4 mm/s, 1.5 mm/s, 1.6 mm/s 时，温度最大值依次为 105°C, 90.5°C, 80.2°C, 75.8°C 和 71.6°C；如图 4(a) — 图 4(e)，当扫描速度分别为 0.6 mm/s, 0.8 mm/s, 0.9 mm/s, 1.0 mm/s, 1.2 mm/s 时，温度最大值依次为 143°C, 114.5°C, 103°C, 95.5°C 和 81.4°C。注意生物传热学方程没有考虑气液两相问题，因而最高温度会超过 100°C。

由图 3 和图 4 中焦平面的损伤分布可见，随着扫描速度的降低，损伤区域逐渐扩大，形成整体性的热损伤。损伤区域的分布以及扩大的过程与之前描述的温度场分布特性吻合，外圈比内圈粗，前段和中段比后段粗，由外圈向内圈、由中前段向后段扩张。

对比图 3(a)(b) 和图 4(d)(e)，相同扫描速度下栅格距离变小，内圈的热扩散对外圈影响增加，达到的最高温度变大；并且在内外圈的共同作用下，路径之间未经辐照的区域产生可观的温升，实现了整体性的热损伤。栅格尺寸为 3 mm 时，形成整体性损伤的临界速度约为 1.4 mm/s，而栅格尺寸为 4 mm 时，形成整体性损伤的临界速度约为 0.9 mm/s。

3.2 体模实验

图 5 和图 6 分别为扫描路径栅格距离为 3 mm 和 4 mm 时，不同扫描速度下凝胶体模中热损伤的正视图与侧视图。图 5 的正视图中的热损伤除 (e) 外都连成了一片，从视觉上判定形成整体性损伤的临界速度为 1.6 mm/s；图 6 正视图中没有出现明显的整体性损伤，可能是因为热扩散的影响范围有限。从侧视图中能看到，纵深方向的损伤体积同样会随着扫描速度的降低而增大。观察图 5 和图 6 中损伤的图片，在热损伤的边缘处能分辨出颗粒状的损伤，尤其在侧视图中，呈现蝌蚪状，与文献 17 中利用空化效应加强 HIFU 治疗效果的结果类似，可见体模中的损伤不仅由热效应引起，还与空化效应相关^[18]。

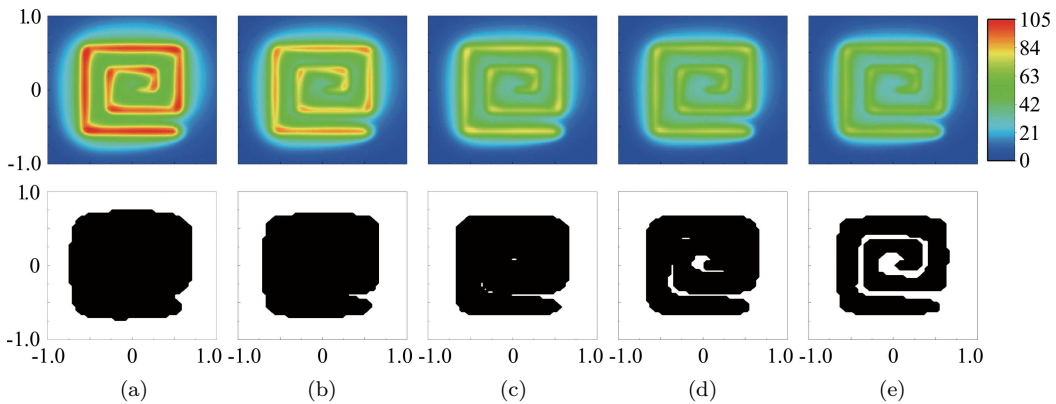


图 3 栅格距离为 3 mm 时焦平面上温度分布 (上图) 及损伤分布 (下图), 扫描速度分别为: (a) 1.0 mm/s; (b) 1.2 mm/s; (c) 1.4 mm/s; (d) 1.5 mm/s; (e) 1.6 mm/s

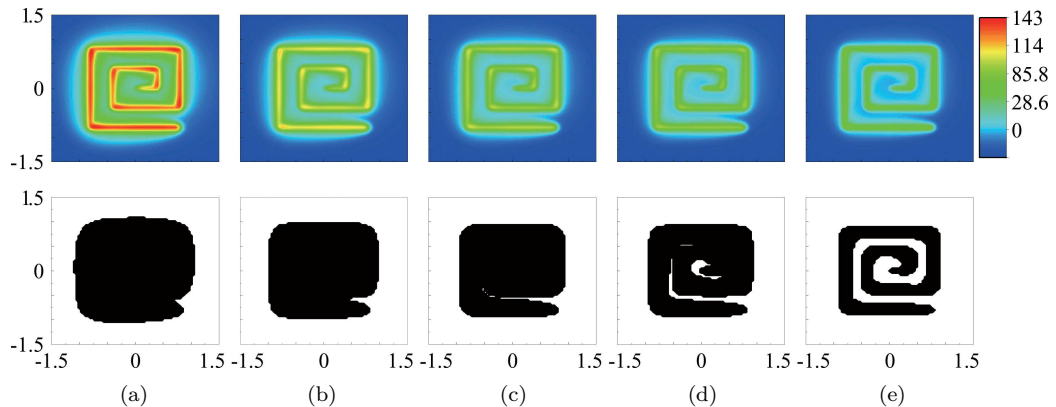


图 4 栅格距离为 4 mm 时焦平面上温度分布 (上图) 及损伤分布 (下图), 扫描速度分别为: (a) 0.6 mm/s; (b) 0.8 mm/s; (c) 0.9 mm/s; (d) 1.0 mm/s; (e) 1.2 mm/s

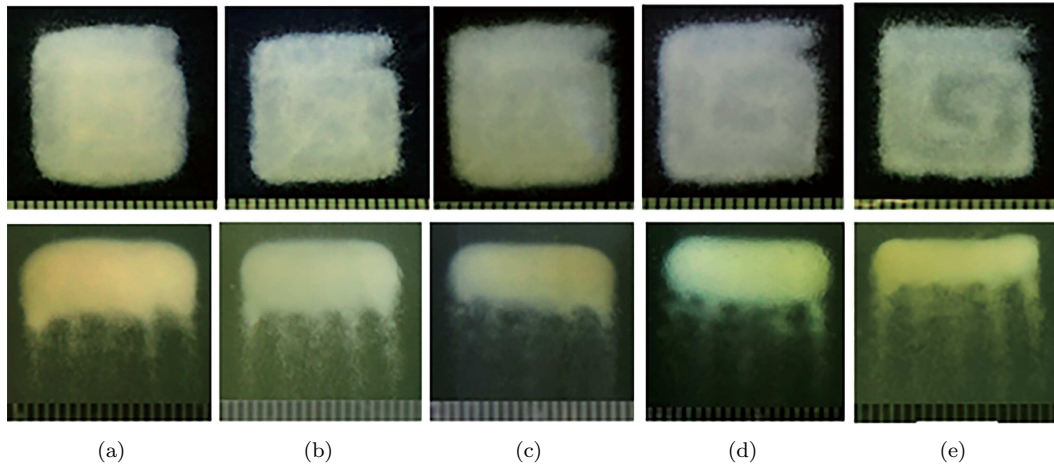


图 5 栅格距离为 3 mm 时凝胶体模中的损伤, 扫描速度分别为: (a) 1.0 mm/s; (b) 1.2 mm/s; (c) 1.4 mm/s; (d) 1.6 mm/s; (e) 1.8 mm/s

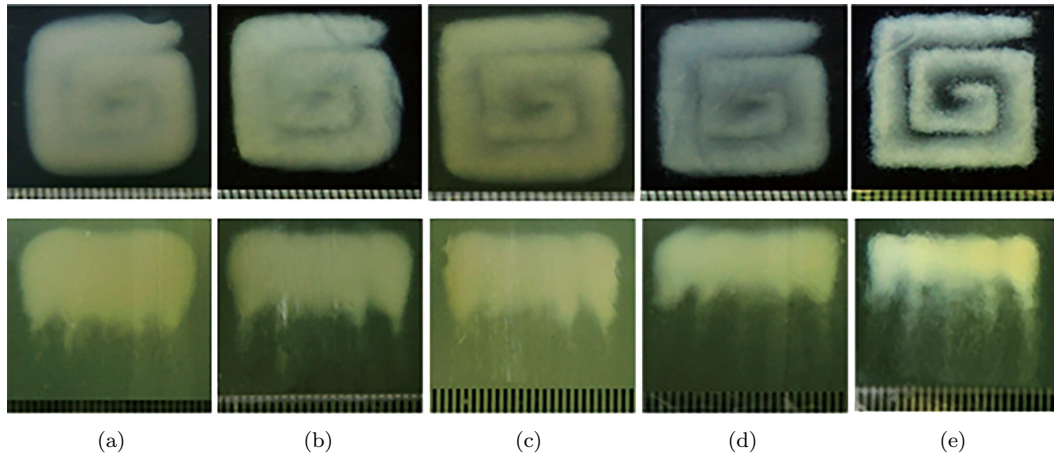


图 6 栅格距离为 4 mm 时凝胶体模中的损伤, 扫描速度分别为: (a) 0.4 mm/s; (b) 0.6 mm/s; (c) 0.8 mm/s; (d) 1.0 mm/s; (e) 1.2 mm/s

进一步对组织损伤的体积进行定量计算。图 5(a) — 图 5(e), 当栅格距离为 3 mm, 扫描速度分别为 1.0 mm/s, 1.2 mm/s, 1.4 mm/s, 1.6 mm/s, 1.8 mm/s 时, 对应的损伤体积分别为: $1881.6 \pm 0.8 \text{ mm}^3$, $1673.5 \pm 3.3 \text{ mm}^3$, $1490.8 \pm 1.9 \text{ mm}^3$, $1366.2 \pm 3.0 \text{ mm}^3$, $925.8 \pm 15.8 \text{ mm}^3$; 图 6(a) — 图 6(e), 当栅格距离为 4 mm, 扫描速度分别为 0.4 mm/s, 0.6 mm/s, 0.8 mm/s, 1.0 mm/s, 1.2 mm/s 时, 对应的损伤体积分别为 $4865.1 \pm 15.9 \text{ mm}^3$, $3323.1 \pm 40.8 \text{ mm}^3$, $2933.3 \pm 53.4 \text{ mm}^3$, $2262.9 \pm 39.0 \text{ mm}^3$, $1559.1 \pm 33.6 \text{ mm}^3$ 。图 7 为不同扫描速度下的损伤产生速度。损伤的产生速度由损伤体积计算得来, 反映了治疗的效率, 决定了治疗时间。随着扫描速度的降低, 损伤产生速度并没有呈现单调性的变化。当扫描速度从一个较快的速度开始降低, 吸收的热量增多, 热扩散的作用范围扩大, 导致损伤区域迅速扩张, 治疗效率得以提升。而热扩散的作用最终会达到一个饱和的

状态, 损伤区域面积的扩张趋于停止, 或者已经形成了一个整体, 那么治疗效率就会因为扫描速度的进一步减缓而降低。栅格距离为 3 mm 时最佳扫描速度为 1.6 mm/s, 这与形成整体性损伤的临界速度吻合; 栅格距离为 4 mm 时最佳扫描速度为 0.8 mm/s。对比图 7(a) 与图 7(b), 发现较小的栅格距离能得到更高的损伤产生速度, 这说明了较小的栅格距离更容易充分利用内外圈热扩散的相互影响, 从而形成整体性的损伤, 提高治疗效率, 当然这需要选择合适的栅格距离和最佳的扫描速度。

上述研究结果表明, 采用连续螺旋扫描模式进行 HIFU 治疗, 可以使热扩散的影响均匀化, 产生均匀的热损伤; 在此基础上, 热扩散不再是 HIFU 治疗中需要避免的因素, 利用内外圈热扩散的相互影响, 可以产生整体性的损伤, 并且提高治疗效率。而要充分发挥热扩散的作用, 选择合适的栅格距离和扫描速度至关重要, 这需要考虑声功率, 组织介质的

参数, HIFU 焦域大小等实际情况。

临床应用上 HIFU 治疗已经取得了飞速的发展, 在中国和欧洲得到广泛的应用。不过 HIFU 治疗在理论和技术上仍有很大的发展空间。临床运用的传统扫描模式是离散直线扫描模式, 由于热扩散的影响, 损伤分布不均匀, 部分损伤不足, 部分区域损伤过大, 加大了治疗过程中的不可控性和风险性。Kaczkowski 等, Curiel 等都对这一问题进行了实验论证^[8,19]。进行 HIFU 治疗有 3 个基本要求: (1) 产生预定的损伤形状和体积; (2) 产生分布均匀的损伤; (3) 产生连成整体的损伤。本文的结果验证了采用连续螺旋扫描模式, 可以满足这些要求。HIFU 治疗中组织损伤的形成较为复杂, 与热效应, 生物效应, 空化效应等相关, 血管和气泡的存在, 对温度场甚至声场有较大影响^[20-21], 本文中声热耦合模型只能描述热效应形成的组织损伤, 更加综合的准确的模型有待在未来的工作中得到完善。

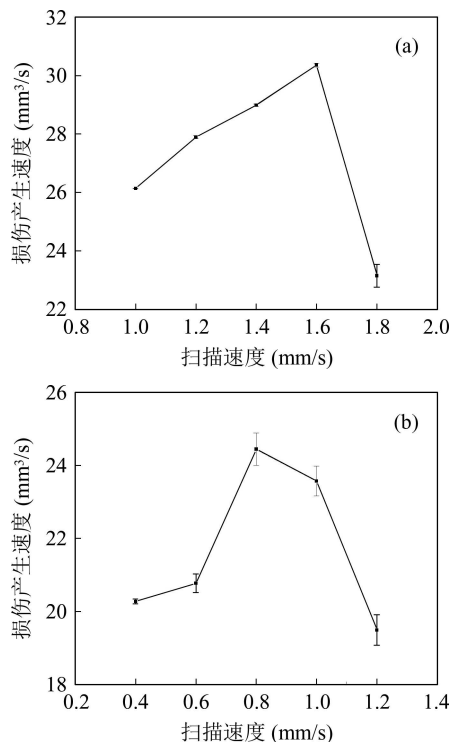


图 7 损伤产生速度随扫描速度的变化, 栅格距离为: (a) 3 mm; (b) 4 mm

4 结语

本文研究了 HIFU 在连续扫描模式下沿螺旋路径的组织损伤情况, 讨论了栅格距离和扫描速度对组织损伤形成的影响。基于声热耦合模型模拟 HIFU 连续扫描模式下沿螺旋路径产生的温度场及损伤, 并进行了凝胶体模的实验验证。结果表明: 连续螺旋模式下可以使热扩散均匀化, 产生分布均匀的热损

伤; 选择合适的栅格距离和扫描速度, 能够充分利用螺旋路径内外圈热扩散的相互影响, 在产生整体性损伤的同时, 提高治疗效率。采用连续螺旋扫描模式可以满足 HIFU 治疗对产生均匀性、高效性甚至整体性损伤的需求。本工作的研究结果对进一步提高 HIFU 治疗的安全性和有效性具有指导意义。

参 考 文 献

- 1 Ter Haar G, Coussios C. High intensity focused ultrasound: physical principles and devices. *International Journal of Hyperthermia*, 2007; **23**(2): 89—104
- 2 Filonenko E A, ter Haar G, Rivens I *et al.* Prediction of ablation volume for different HIFU exposure regimes. *Proceedings of the 3rd International Symposium on Therapeutic Ultrasound*, Lyon, France, 2003: 22—25
- 3 Wu F, Wang Z B, Chen W Z *et al.* Extracorporeal focused ultrasound surgery for treatment of human solid carcinomas: early Chinese clinical experience. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2004; **30**(2): 245—260
- 4 Zhou Y, Kargl S G, Hwang J H. The effect of the scanning pathway in high-intensity focused ultrasound therapy on lesion production. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2011; **37**(9): 1457—1468
- 5 Hui L, Guofeng S, Yazhu C. Treatment planning of scanning time and path for phased high-intensity focused ultrasound surgery. 2009 2nd International Conference on Biomedical Engineering & Informatics, Tianjin, China, 2009: 1—4
- 6 Liu F, Hu Z, Qiu L *et al.* Boosting high-intensity focused ultrasound-induced anti-tumor immunity using a sparse-scan strategy that can more effectively promote dendritic cell maturation. *J. Transl. Med.*, 2010; **8**(7): 59—68
- 7 Kaczkowski P J, Andrew M, Brayman A *et al.* In vitro examination of non-linear heat deposition in HIFU lesion formation. *International Symposium on Therapeutic Ultrasound*. Seattle, Washington, USA, 2002: 341—352
- 8 Fan T, Liu Z, Zhang D *et al.* Comparative study of lesions created by high-intensity focused ultrasound using sequential discrete and continuous scanning strategies. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2013; **60**(3): 763—769
- 9 Fan T, Liu Z, Chen T *et al.* A modeling approach to predict acoustic nonlinear field generated by a transmitter with an aluminum lens. *Medical Physics*, 2011; **38**(9): 5033—5039
- 10 陶超, 马健, 朱哲民等. 非线性超声束的冲击波形成研究. *声学学报*, 2004; **29**(2): 115—121
- 11 Pennes H H. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. *Journal of Applied Physiology*, 1948; **1**(2): 93—122
- 12 Hallaj I M, Cleveland R O, Hynynen K. Simulations of the thermo-acoustic lens effect during focused ultrasound surgery. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 2001; **109**(5): 2245—2253
- 13 Sapareto S A, Dewey W C. Thermal dose determination in cancer therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 1984; **10**(6): 787—800

- 14 Lafon C, Zderic V, Noble M L *et al.* Gel phantom for use in high-intensity focused ultrasound dosimetry. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2005; **31**(10): 1383—1389
- 15 Chen T, Fan T B, Zhang W, Tu J, Guo X S, Zhang D. Acoustic characterization of high intensity focused ultrasound fields generated from a transmitter with a large aperture. *Journal of Applied Physics*, 2014; **115**(11): 114902
- 16 Takegami K, Kaneko Y, Watanabe T *et al.* Polyacrylamide gel containing egg white as new model for irradiation experiments using focused ultrasound. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2004; **30**(10): 1419—1422
- 17 Kripfgans O D, Zhang M, Fabiilli M L *et al.* Acceleration of ultrasound thermal therapy by patterned acoustic droplet vaporization. *Journal of the Acoustical Society of America*, 2014; **135**(1): 537—544
- 18 陈红, 李晓静, 万明习等. 高强度聚焦超声场中空化泡群的结构及其形成过程. *声学学报*, 2007; **31**(6): 532—535
- 19 Curiel L, Chavier F, Gignoux B *et al.* Experimental evaluation of lesion prediction modelling in the presence of cavitation bubbles: intended for high-intensity focused ultrasound prostate treatment. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 2004; **42**(1): 44-54
- 20 Xiao H U, Zhang Y, Gao L *et al.* An ultrasound simulation method for carotid arteries with a wall structure of three membranes. *Chinese Journal of Acoustics*, 2015; **34**(3): 230—242
- 21 Xie Z, Zhou H, Zheng Y. Simulation of the acoustic field emitted from medical linear transducer in a heterogeneous tissue. *Chinese Journal of Acoustics*, 2014; **33**(2): 147—155