

生物组织电穿孔中的热效应研究

邓中山 刘 静

(中国科学院理化技术研究所低温中心, 北京 100080)

摘 要 本文对生物组织电穿孔中的热效应问题进行了计算研究。结果表明生物组织电穿孔过程中, 选用不当的脉冲电压参数, 会对组织造成严重的热损伤。若采用相同的烧伤阈值来描述热损伤范围, 则相同电脉冲参数条件下在体组织比离体组织受到的热损伤更大。

关键词 生物组织; 电穿孔; 热效应; 热损伤

中图分类号: TK124 文献标识码: A 文章编号: 0253-231X(2006)01-0118-03

STUDY ON THE THERMAL EFFECTS OF BIOLOGICAL TISSUES DURING ELECTROPORATION

DENG Zhong-Shan LIU Jing

(*Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China*)

Abstract In this article, the thermal effects of biological tissues during electroporation were studied through numerical simulations. It was indicated that the biological tissues would be thermally injured during electroporation if inappropriate parameters of pulse voltage were administrated. The result also suggested that under the same parameter of pulse voltage and the same burn threshold for description of thermal injury degree, the tissue in vivo is liable to be thermally injured, compared with the tissue in vitro.

Key words biological tissue; electroporation; thermal effect; thermal injury

1 引 言

生物组织及细胞的电穿孔是在 20 世纪 80 年代产生的一门新技术。电穿孔技术的原理是将生物样品置于脉冲电场中, 通过细胞的电场效应使细胞膜产生可逆性的穿孔, 从而增强细胞膜的通透性, 并将基因、药物等生物大分子导入细胞。电穿孔方法目前的应用领域包括药物输送、基因治疗、肿瘤的电化学疗法^[1]以及非渗透性低温保护剂的加载等^[2]。尽管技术上已相对成熟, 但电脉冲和场强的优化对于成功的电穿孔非常重要, 因为过高的场强和过长的电脉冲时间一方面会使细胞膜上的穿孔不可恢复, 另一方面也会对生物样品加热并造成不可逆的热损伤^[3]。脉冲电场作用下细胞膜上孔洞的形成及撤去电场后孔洞的闭合等问题目前已被广泛研究, 而电穿孔的热效应还未引起足够的注意^[4,5]。本文采用我们前期发展的 Monte Carlo 算法^[6]对生物组织电穿孔中组织的热效应进行了研究, 并指出了拟定电穿孔参数时考虑组织热效应的重要性。

2 模型及算法

本研究中用于电穿孔分析的生物组织包括离体组织和在体组织, 其传热方程为:

$$\rho c \frac{\partial T(X, t)}{\partial t} = \nabla \cdot k \nabla [T(X, t)] - \omega_b \rho_b c_b T(X, t) + Q(X, t) \quad (1)$$

式中, X 为空间矢量; ρ, c, k 分别为组织的密度、比热及热导率; ρ_b, c_b 为血液的密度和比热; ω_b 为血液灌注率; T_a, T 分别为动脉血温度及组织温度; $Q(X, t) = Q_m(X, t) + Q_r(X, t) + \rho_b c_b \omega_b T_a$; Q_m 为组织代谢率; Q_r 为空间热源项。对于离体组织, 只需在上述方程中令 $\omega_b = 0$, $Q_m = 0$ 即可。

在很多实际传热过程的分析中, 我们往往只对特定区域的温度分布感兴趣。对这类问题的求解, Monte Carlo 方法具有其它方法所不具备的优点: 任何一点的温度均可独立于其它节点求得, 使得单点计算效率远比其它数值方法高。为此, 本文将采用新

收稿日期: 2005-02-24; 修订日期: 2005-11-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.50306027)

作者简介: 邓中山 (1975-), 男, 湖北钟祥人, 博士, 主要从事生物传热的研究。

近发展的 Monte Carlo 算法对上述方程进行求解。首先, 构造概率模型如下^[6]:

$$T(X, t + \Delta t) = \frac{1 - W(1 - \beta)\Delta t}{1 + W\beta\Delta t} \left\{ \frac{Q(X, t)\Delta t}{1 - W(1 - \beta)\Delta t} + \frac{1 - w(1 - \beta)\Delta t - m \cdot Fo}{1 - W(1 - \beta)\Delta t} T(X, t) + \sum_{i=1}^{m/2} \frac{Fo}{1 - W(1 - \beta)\Delta t} T(X + \Delta X_i, t) + \sum_{i=1}^{m/2} \frac{Fo}{1 - W(1 - \beta)\Delta t} T(X - \Delta X_i, t) \right\} \quad (2)$$

式中, Δt 为时间步长; $W = \rho_b c_b \omega_b / \rho c$; $Fo = k\Delta t / \rho c \Delta x^2$ 为傅里叶数; $m = 2, 4, 6$ 分别对应于一维、二维、三维情形; β 为松弛因子, $0 \leq \beta \leq 1$ 。式(2)即为方程(1)的 Monte Carlo 概率模型, 其概率解释及求解过程可参见文献[6], 此处不赘。

为简便起见, 本文采用规则的计算区域: $x \leq 0.02 \text{ m}$, $y \leq 0.05 \text{ m}$, $z \leq 0.05 \text{ m}$ 。对于在体组织情形, 边界条件设定同文献[6]; 对于离体组织情形, 边界 $x = 0.02 \text{ m}$ 处取对流边界, 其余边界条件同上。组织的初始温度认为是均匀分布的, 即:

$$T(X, 0) = T_0 \quad (3)$$

其中, 对离体组织 T_0 取周围环境温度 T_f , 对在体组织 T_0 取体核温度 T_c 。

求解组织温度时, 式(1)中的空间热源项 Q_r 还需通过求解电场确定。加电后, 组织内的电势由 Laplace 方程求得:

$$\nabla \cdot [\varepsilon \nabla \varphi(X, t)] = 0 \quad (4)$$

其中 ε 为组织的介电常数。上式的求解采用 Gauss-Seidel 迭代算法, 计算中与电极接触的位置给定电势, 其它边界取绝缘条件。求出电势之后进而可通过下式求得组织内的电场强度:

$$E(x, y, z) = -\nabla \varphi(x, y, z) \quad (5)$$

最后, 电场作用于组织所产生的空间热源强度由下式给出:

$$Q_r(x, y, z) = \sigma E^2(x, y, z) / 2 \quad (6)$$

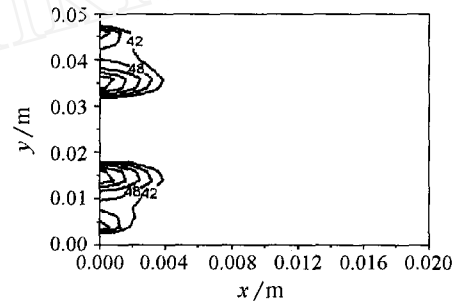
其中 σ 为组织的电导率。

3 结果及讨论

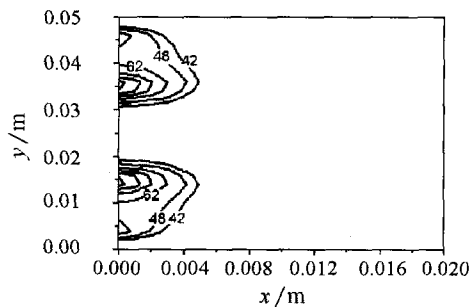
生物组织的物性参数取其典型值^[6]: $\rho = \rho_b = 1000 \text{ kg/m}^3$, $c = c_b = 4200 \text{ J/kg} \cdot ^\circ\text{C}$, $T_a = T_c = 37^\circ\text{C}$,

$k = 0.5 \text{ W/m} \cdot ^\circ\text{C}$ 。对流换热系数和环境温度分别取为 $h_f = 10 \text{ W/m}^2$, $T_f = 25^\circ\text{C}$ 。组织的电导率取 $\sigma = 0.286 \text{ S/m}$ ^[7], 脉冲电压 $\varphi = 100 \text{ V}$, $n \leq t < n + 0.5 \text{ [s]}$, $n = 1, 2, \dots$ ^[8]。

图 1(a)、(b) 给出了采用平板电极对离体组织实施电穿孔情形的计算结果 (计算中, 电极的中心位置取为 $x = 0$, $y = 0.01 \text{ m}$, $z = 0.025 \text{ m}$ 及 $x = 0$, $y = 0.04 \text{ m}$, $z = 0.025 \text{ m}$, 电极尺寸为 $1 \text{ cm} \times 1 \text{ cm}$)。考虑到一般认为人体组织的烧伤阈值为 42°C ^[6], 我们在绘制等温图时将最靠外的一条等温线设定为 42°C 。这样就可以从等温图比较直观的看出组织在电穿孔过程中可能受到热损伤的范围。从图 1(a)、(b) 中可以清楚地看到随着电脉冲作用时间的变长, 组织发生热损伤的范围逐渐扩大的过程, 尤其是图 1(b) 中组织表面靠近电极的位置有将近 2 cm 的范围温度超过了 42°C 。因此拟定电穿孔参数时应充分考虑组织的热效应。图 1 的结果还表明采用当前电压参数对离体组织实施电穿孔时, 为避免可能的热损伤, 电脉冲数不宜超过 10。



(a) $t = 20 \text{ s}$



(b) $t = 30 \text{ s}$

图 1 离体组织表面采用平板电极实施电穿孔时截面 $z = 0.025 \text{ m}$ 处在不同时刻的温度分布

组织电穿孔除了可以在体表采用平板电极外, 插入式的针形电极也经常被采用。因此我们也对采用针形电极实施电穿孔情形进行了计算, 其结果绘于图 2。(计算中, 电极的位置取为 $0 \leq x \leq 0.02 \text{ m}$, $y = 0.01 \text{ m}$, $z = 0.025 \text{ m}$ 及 $0 \leq x \leq 0.02 \text{ m}$, $y = 0.04$

m, $z=0.025$ m)。从图 2 可以看出, 相对平板电极而言, 采用针式电极发生热损伤的区域比较规则。实际应用中究竟采用何种电极, 应根据具体需要并综合考虑电穿孔效率和可能产生的损伤合理选用。

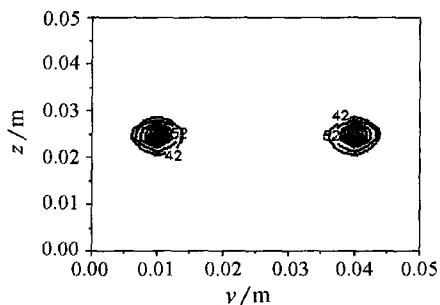
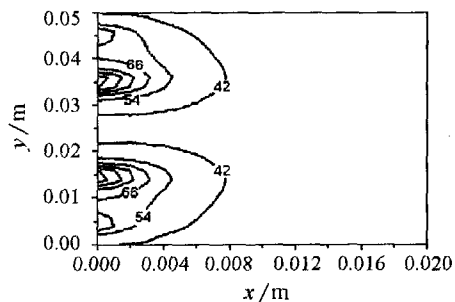
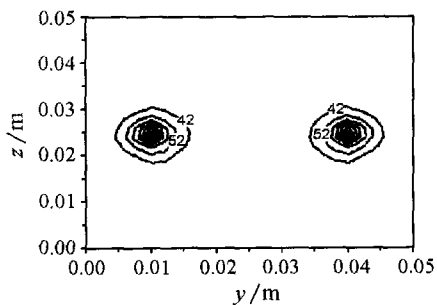


图 2 离体组织采用针形电极实施电穿孔时截面 $x = 0.01$ m 处的温度分布 ($t = 30$ s)

离体组织电穿孔目前主要的应用领域为低温保存中非渗透性低温保护剂的加载。相对来说, 在体组织电穿孔应用更为广泛, 其包括药物输送、基因治疗及肿瘤的电化学疗法等。图 3 给出了在体组织电穿孔情形的计算结果, 图 3(a)、图 3(b) 分别采用平板电极和针形电极。对比图 3(a) 与图 1(b), 图 3(b) 与图 2 可以看出, 若采用相同的烧伤阈值来描述热损伤范围, 则相同电脉冲参数条件下在体组织比离体组织受到的热损伤更大。因此, 对在体组织和离体组织实施电穿孔, 一般应选用不同电参数。



(a) 组织表面采用平板电极, 截面 $z = 0.025$ m 处 $t = 30$ s 时的温度分布



(b) 采用针形电极, 截面 $x=0.01$ m 处 $t=30$ s 时的温度分布

图 3 在体组织电穿孔计算结果

需要指出的是, 上面的计算中电脉冲仅采用了方波形式, 对于其它形式的电脉冲 (如指数衰减型等), 本文计算模型和算法均适用。此外, 严格的来说, 组织热损伤是一个速率过程, 可采用 Arrhenius 公式定量描述

$$\Omega = \int_0^t P \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) dt \quad (7)$$

式中, Ω 为热损伤函数, E_a 为活化能, R 为通用气体常数, P 为频率因子。当组织温度低于烧伤阈值 (42°C), 可认为无热损伤产生; 高于此阈值时, 热损伤程度由式 (7) 计算。限于篇幅, 本文不做详细讨论。

4 结 论

本文对生物组织电穿孔过程中组织的热效应问题研究的结果表明, 为避免可能的热损伤, 拟定电穿孔参数时应充分考虑组织的热效应。本文模型及算法可用于生物组织电穿孔中参数的优化。

参 考 文 献

- [1] Gehl J. Electroporation: Theory and Methods, Perspectives for Drug Delivery, Gene Therapy and Research. *Acta Physiologica Scandinavica*, 2003, 177(4): 437-447
- [2] Shirakashi R, Kostner C M, Muller KJ, et, al. Intracellular Delivery of Trehalose into Mammalian Cells by Electroporation. *Journal of Membrane Biology*, 2002, 189(1): 45-54
- [3] Pliquett U F, Martin G T, Weaver J C. Kinetics of the Temperature Rise within Human Stratum Corneum During Electroporation and Iontophoresis. *Bioelectrochemistry*, 2002, 57(1): 65-72
- [4] Martin G T, Pliquett U F, Weaver J C. Theoretical Analysis of Localized Heating in Human Skin Subjected to High Voltage Pulses. *Bioelectrochemistry*, 2002, 57(1): 55-64
- [5] Davalos R V, Rubinsky B, Mir L M. Theoretical Analysis of the Thermal Effects During in Vivo Tissue Electroporation. *Bioelectrochemistry*, 2003, 61(1-2): 99-107
- [6] Deng Z S, Liu J. Monte Carlo Method to Solve Multi-Dimensional Bioheat Transfer Problem. *Numerical Heat Transfer, Part B: Fundamentals*, 2002, 42(6): 543-567
- [7] Boone K, Barber D, Brown B. Review-Imaging with Electricity: Report of the European Concerted Action on Impedance Tomography. *Journal of Medical Engineering and Technology*, 1997, 21(6): 201-232
- [8] Davalos RV, Huang Y, Rubinsky B. Electroporation: Bio-Electrochemical Mass Transfer at the Nano Scale. *Microscale Thermophysical Engineering*, 2000, 4(3): 147-159