

DOI:10.19651/j.cnki.emt.2108143

# 基于缺陷态结构的体外超声信号 高效聚焦溶栓机制研究\*

尉浪浪<sup>1</sup> 韩建宁<sup>1</sup> 杨鹏<sup>2</sup> 赵欣洒<sup>1</sup> 马瑜娟<sup>1</sup>

(1. 中北大学信息与通信工程学院 太原 030051; 2. 东莞市西喆电子有限公司 东莞 523015)

**摘要:** 在治疗血栓性疾病方面,体外超声溶栓治疗突破了常规治疗和体内介入式溶栓的局限性,显现了巨大优势。但体外溶栓所使用的超声波换能器发射功率较低,易受环境影响,超声信号难以通过人体组织到达病变区域,很难实现对血栓结构的破坏。为了解决这一问题,基于缺陷态结构思想,采用有限元分析方法设计了一种新型体外超声溶栓模型,并进行了仿真实验。实验结果表明这种结构模型能够在10~20 kHz超声波低频频带部分有良好的声场局域效应和声波强度提升作用,当声波频率为14.9 kHz时,结构模型具有良好的身体穿透效应,有一定可能在体外对血栓产生结构破坏,达到血栓清理的作用。这些研究对高效安全的体外血栓清理方法的研究有很重要的意义。

**关键词:** 超声聚焦;缺陷态结构;血栓;体外溶栓

**中图分类号:** TB55 **文献标识码:** A **国家标准学科分类代码:** 510.1040

## Study on the mechanism of efficient focused thrombolysis based on defective state structure of in vitro ultrasound signal

Yu Langlang<sup>1</sup> Han Jianning<sup>1</sup> Yang Peng<sup>2</sup> Zhao Xinsai<sup>1</sup> Ma Yujuan<sup>1</sup>

(1. School of Information and Communication Engineering, North University of China, Taiyuan 030051, China;

2. LIDIT International Co., Ltd., Dongguan 523015, China)

**Abstract:** In the treatment of thrombotic diseases, extracorporeal ultrasound thrombolysis breaks through the limitations of conventional treatment and in vivo interventional thrombolysis and shows great advantages. However, the ultrasonic transducer used for extracorporeal thrombolysis has low transmitting power and is easily influenced by the environment, which makes it difficult for the ultrasonic signal to reach the lesion area through human tissues and to achieve the destruction of the thrombus structure. In order to solve this problem, a new model of extracorporeal ultrasonic thrombolysis was designed and simulated based on the idea of defective state structure and finite element analysis in this paper. The experimental results show that this structural model can have good acoustic field localization effect and acoustic intensity enhancement effect in the low frequency band part of 10~20 kHz ultrasonic waves, and when the acoustic frequency is rate 14.9 kHz, the structural model has good body penetration effect and has certain possibility to produce structural damage to thrombus in vitro and achieve the effect of thrombus cleaning. These studies are of great importance for the research of efficient and safe in vitro thrombus clearance methods.

**Keywords:** ultrasound focus; defective state structure; thrombus; extracorporeal thrombolysis

## 0 引言

血栓是临床上常见的恶性疾病,已成为当前社会的重大公共卫生问题和危害人类健康的重大疾病之一,血栓的危害往往非常大,可能诱发心肌梗塞、肾衰竭等疾病。据统计<sup>[1]</sup>,由血栓引起的栓塞疾病占人类疾病死亡率的51%以

上。常规药物治疗方案难以控制用量,血管重建手术应用难度大,技术要求较高,稍有不慎便会对病患造成二次伤害。

随着医疗技术的进步以及对相关病理机制的研究,介入式超声治疗逐渐走进大众视野。介入式超声溶栓方法是指在超声设备的引导下,将特质导管或人体血管等自然管

收稿日期:2021-10-20

\* 基金项目:国家自然科学基金(61671414)项目资助

道抵达栓塞区域,从而进行治疗<sup>[2]</sup>。但介入式治疗受仪器分辨率以及病人呼吸频率的影像较大,操作步骤繁杂、成本较高<sup>[3]</sup>。

近年来有不少国家引入体外超声溶栓技术。其直接溶栓机制尚未明确,多数学者认为该技术主要是利用超声空化效应,从而改变血栓的结构,实现溶栓效果;另一方面,体外超声溶栓技术还可通过超声辐照辅助溶栓药物,提高药物溶栓效率<sup>[4]</sup>。但体外溶栓技术信号易受干扰、超声波强度难以控制等问题严重限制了其发展,故人们需要研究出一种高效体外超声溶栓方法,从而解决目前体外超声溶栓遇到的困难。

本文利用有限元仿真软件设计了一种在几何上构成缺陷态结构的体外超声溶栓模型并进行仿真。实验结果表明该模型所发出的超声信号可以很好的在缺陷态结构内精准聚焦,提高了声波强度,能够在10~20 kHz频段内破坏血栓结构,从而击破血栓,对血栓相关疾病有效治疗具有重大意义。

## 1 相关研究

### 1.1 溶栓的发展现状

在现代生活中,血栓已经成为了危害人体健康的一大因素。特别是老年人群,由于血管老化、血管壁受损等因素,更容易形成血栓。血栓形成后会阻碍血液的流通,导致大量并发症。根据我国文献和卫生部门的统计显示<sup>[5]</sup>,我国急性心肌梗塞的发病率约为 $45/1 \times 10^5 \sim 55/1 \times 10^5$ ,其导致的死亡率也成为了威胁人类生命的重要因素。

血栓的清理方法依旧是困扰医学界的一大难题。目前广泛应用的血栓清理方法主要是药物治疗和血管重建手术。但这些方法都存在局限性。药物治疗比如抗凝剂、溶栓剂等如果用量不当,很容易导致出血并发症。血管重建手术实施难度大,并发症多,存在复发可能<sup>[6-7]</sup>。

近年来,人们也提出了一些新的血栓清理技术,例如动脉旋切术、激光血管成形术。但这些技术会对血管内膜造成伤害<sup>[8]</sup>。人们需要研究一种新的小创伤的血栓清理方法。

### 1.2 超声波溶栓的现状与问题

超声溶栓是近年来兴起的一种新型血栓清理方法。Sobbe等在1974年犬动物模型上首次发现了通过超声能破坏和溶解血栓,由此超声作为一种促进血栓溶解的无创技术崭露头角<sup>[9]</sup>。

超声波拥有安全、迅速、有效等特点,是现代医学研究的重点之一。由于老年人血管恢复能力差,不适合进行血管重建手术。采用超声介入式溶栓治疗可以满足老年人血栓清理的需求<sup>[10-11]</sup>。

但这种治疗方法操作复杂,需要许多技术设备,包括血管造影机、透视机等影像设备,成本昂贵,以已上市的美商EKOS公司<sup>[12]</sup>的EkoSonic<sup>®</sup>血管内超声溶栓导管为例,导

管一次性使用,每根导管价格高达2~3万元,一定程度上限制了其临床应用。故超声波溶栓介入式治疗只能在有资质有条件的医院机构中开展,而且介入式超声溶栓的换能器需要重新设计,使其能够进入人体内部,直接到达血栓部分<sup>[13]</sup>,进一步提高了超声溶栓的应用成本。

2005年,重庆医科大学超声影响研究所<sup>[14]</sup>发现聚焦超声作用于体外全血新鲜血栓,超声的溶栓效率与超声波作用时间、强度、作用周期和脉冲间隔呈正相关,与频率呈负相关。尽管已有大量的体内外实验探讨了超声溶栓的参数设置,但对最佳的参数组合尚未达成共识。

2015年,第三军医大学的郭梦娇<sup>[15]</sup>对新型超声溶栓仪联合血栓内微泡的体外溶栓研究表明适当调高超声的声压有助于增强血栓溶解效果,但研究的样本量偏少且在不同给药方式下微泡的浓度以及副作用的研究不足,仍有一定局限性。

尽管体外超声溶栓技术虽然克服了介入式治疗的弊端,在相关领域表现出巨大应用潜力,但体外超声溶栓技术仍无法满足高效溶栓的要求,具体表现如下。

1)换能器功率较低,易超声波易与其它信号干扰,互相影响。超声波在传输过程中存在严重的损耗问题,无法在血栓区域高效聚焦。这种现象严重制约了超声波在体外环境的应用。

2)实现超声波溶栓需要控制超声波的声波强度。在声强足够高时,组织的机械振动则超过其弹性极限,而造成组织的断裂或粉碎。这种现象的产生会导致血栓破裂,也有可能对人体损伤<sup>[16-17]</sup>。

上述两个问题限制了超声溶栓的应用——要实现超声波在体外环境的应用,需要加大超声波换能器的功率。换能器功率过高,会导致对人体的伤害。因此如果能够设计一种在体外工作的超声溶栓设备,对于降低血栓清理成本和提高血栓清理控制能力有很重要的意义。

本文拟通过COMSOL Multiphysics有限元软件设计一种缺陷态结构的体外超声信号高效聚焦溶栓模型,满足超声溶栓在体外环境工作的需求,突破常规药物治疗、介入式治疗的局限性、解决目前体外超声溶栓技术所遇到的问题,使得体外超声溶栓达到更为迅速、有效的溶栓效果,从而有望成为血栓性疾病治疗的一个新的良好的选择。

## 2 超声波缺陷态结构与超声溶栓模型设计

### 2.1 缺陷态结构模型设计

限制超声波在体外环境应用的最大因素是超声波传输的损耗问题。本文基于声学超材料思想,设计了一种超声波缺陷态结构模型。根据式(1)共同决定:

$$f^2 = \frac{aYd^4}{mL^3} \quad (1)$$

其中, $a$ 为常数,共振频率 $f$ 由 $Y$ (杨式模量)、 $d$ (直径)、 $m$ (质量)、 $L$ (长度)血栓的主要组成部分包括不溶性

纤维蛋白,沉积的血小板,积聚的白细胞和陷入的红细胞<sup>[18]</sup>,直径、质量和长度都很小。因此,低频超声波有更好的溶栓效果。本文设计的模型也重点针对低频超声波。

模型的最中心部分用来模拟血栓,中间的圆柱体群采用英标螺纹钢 BS 460B 作为声波调控组件,构成缺陷态几何结构,工作环境设置为水环境。

本文设计的模型设定为应用于手臂溶栓。它的规格参数为底座半径 2 m,厚度 0.1 m,其中圆柱体群底面半径 0.16 m,高度为 1 m,如图 1 所示。

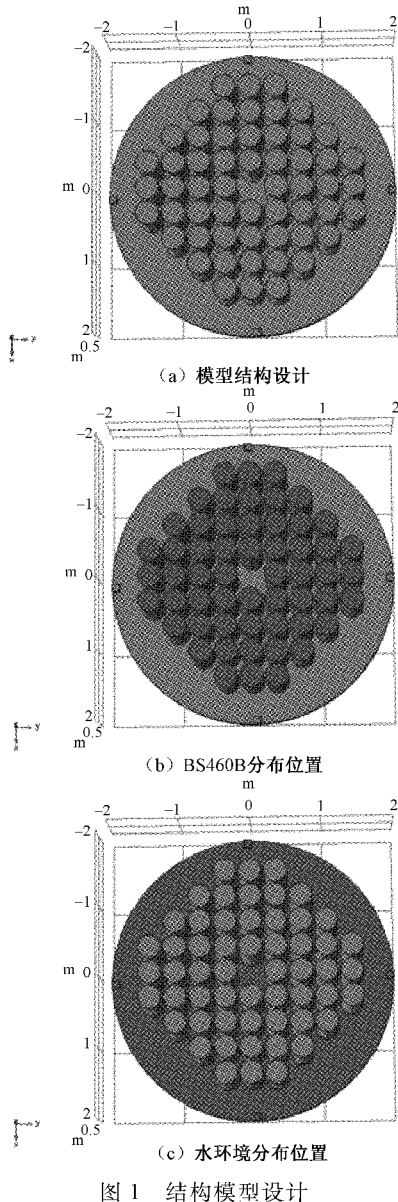


图 1 结构模型设计

结构模型参数的设定决定于应用位置和血栓的大小。在开发应用到其它部分的结构模型的时候,可以将底座和材料结构的参数等比例放大或缩小。由于 10~30 kHz 的超声波对于溶栓的效果最好。根据声波频率与波长的关系,本文设定了材料结构的厚度。这种设定有利于声波之

间幅值的叠加,可以提高声波的能量<sup>[19]</sup>。因此,在应用到其他部分的时候,应该尽量保证材料结构厚度不变。

为了更好地观察模型的组成和分析模型的声波传输效应,本文截取了模型的一部分,进行模型二维结构分析,如图 2 所示。

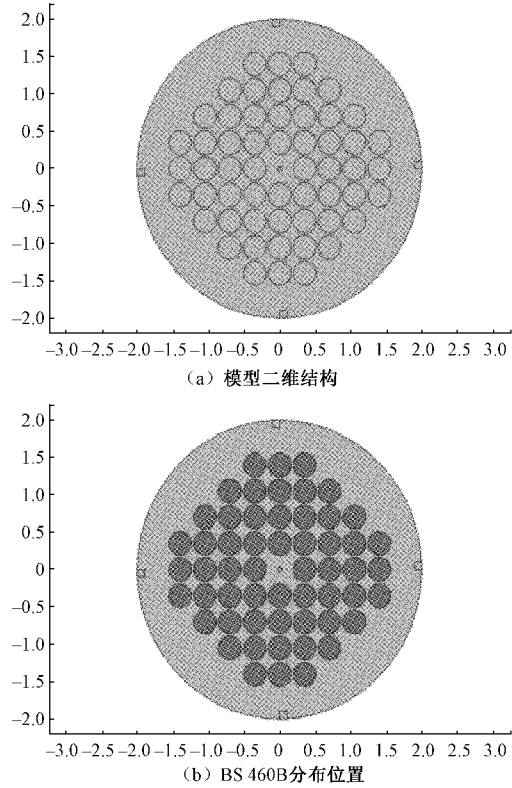
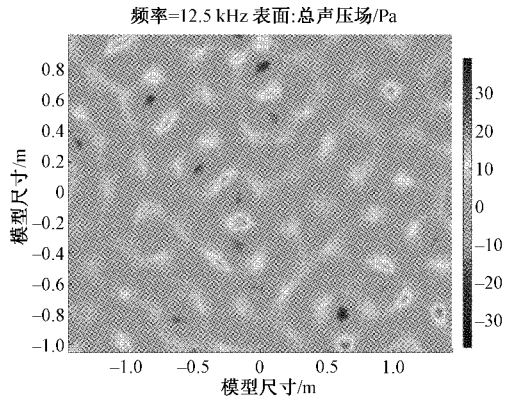


图 2 二维结构模型

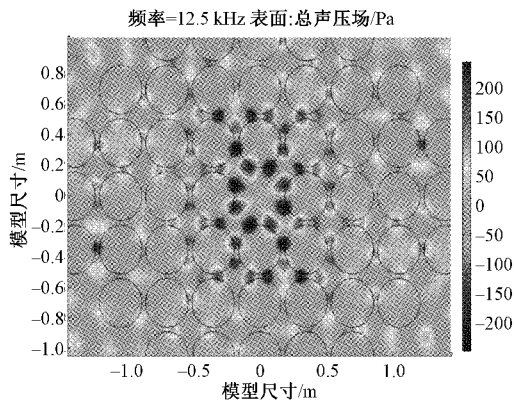
由于螺纹钢和血栓的底面半径不同,在几何上构成了缺陷态,使得超声波局域在缺陷内,本文将普通体外超声溶栓二维模型与缺陷态结构模型设计进行对比,如图 3 所示。

图 3(a)、(b)皆是在 12.5 kHz 声波激励下产生的仿真效果图,其中红色和蓝色表示不同方向的声压,颜色越深声压值越高。普通体外超声溶栓模型没有构成缺陷态结构,换能器所发出的声波经过衰减到达模型中心时,能量较为发散,没有实现很好的聚焦效果;由图 3(b)中可以看出由于缺陷态结构的存在,声源产生的声波被完全限制在缺陷态结构模型内部,且在几何中心声波能量集中,具有理想的声场增强效果。为了更好地观察缺陷态结构模型内部声压值的变化,本文分别在结构模型内部和外部选取了一个点,进行了频率-总声压值的波形图绘制,并进行对比,如图 4 所示。

在声源声压设置为 5 Pa 的情况下,从图 4 中可以看出,模型外部点的声压峰值为 140 Pa。模型内部点的声压峰值为 221 Pa。声压峰值是不同方向的声波叠加形成的,比声源声压要高。这一结果是设计模型想要达到的。因此,本文认为这种缺陷态结构有很好的声波能量集中的效果。通过应用低功率的声波换能器,可以提高声波的强度,



(a) 普通体外超声溶栓模型效果



(b) 缺陷态结构模型效果

图3 二维结构模型仿真实验效果

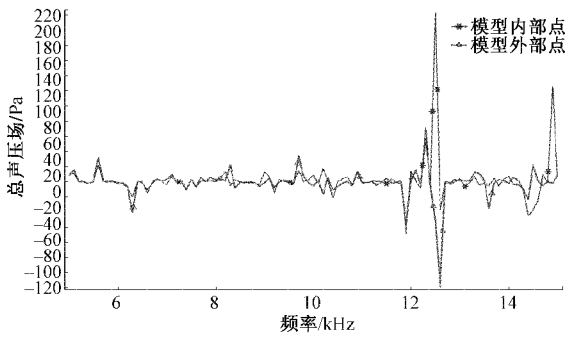


图4 模型内部、外部总声压波形图

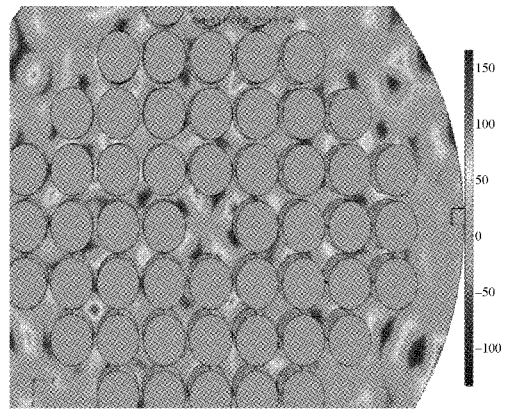
克服声波在传输过程中的能量损耗问题,提高溶栓的效率。

要实现对声波强度的控制,在声波频率固定的情况下,可以改变结构模型的规格参数。减少声波幅值的叠加次数,可以把声波的强度控制在不会伤害人体的范围内。

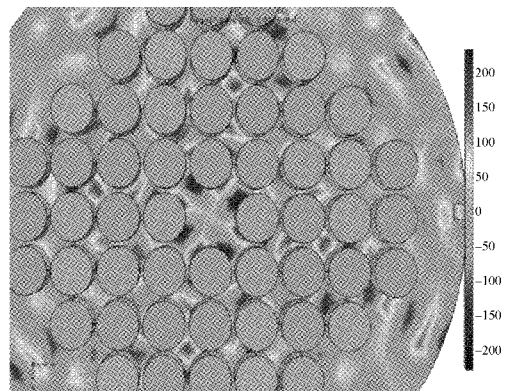
### 2.2 三维结构模型设计

二维结构模型证明了缺陷态结构具有良好的声场局域增强效应,可以满足超声溶栓的基本要求。要实现这种结构在溶栓中的应用,需要应用三维结构模型。本文同样进行了三维结构模型的测试工作,同样的,将声源声压设置为 5 Pa,将圆柱底座的厚度设置为 0.1 m,圆柱体群的高度设置为 1 m,仿真结果如图 5 所示。

图 5 的仿真结果表明三维结构模型和二维模型具有同



(a) 8.5 kHz 现象图



(b) 17.9 kHz 现象图

图5 三维结构模型仿真实验效果

样的现象,在结构模型内部形成了很强的声波聚焦效果。在 17.9 kHz 声波的激励作用下,结构模型的声波聚焦效果最好,内部的声压约 220 Pa。这一现象说明结构模型对低频声波有很好的作用效果。为了更好地观察声波峰值出现的时间,本文绘制了模型内部、外部总声压值随声波频率变化的波形图,如图 6 所示。

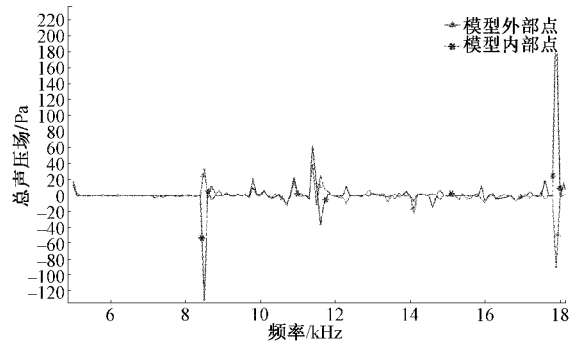


图6 模型内部、外部总声压值的波形图

通过图 6 可以发现,声源点的声压值固定为 5 Pa。模型外部点的声压值在 17.9 kHz 时达到峰值 90 Pa,内部点的声压值在相同频率达到峰值 221 Pa。这一结果与图 5 的仿真效果相同。

二维结构模型和三维结构模型的综合对比证明了声波缺陷态结构模型在低频超声波的作用下,具有良好的声场局域增强效果,能够很好地提升声波的幅值。而且,通过对模型参数和声波频率的改变可以调节声场局域增强的效果,避免由于声波强度过大对人体造成伤害。这种现象为体外超声溶栓提供了技术基础。

### 3 超声溶栓模型实验分析

#### 3.1 模型溶栓效果仿真

为了推动体外超声溶栓模型的实际应用,本文在上述模型的基础上建立了血栓模型,并研究了声波缺陷态结构模型对血栓的消融作用。

在本文设计中,结构模型溶栓主要依靠共振。共振现象是指一个物理系统在其自然的振动频率(共振频率)下趋于从周围环境吸收更多能量的趋势。当声波的频率达到或者接近血栓的共振频率时,会强迫血栓产生比正常情况下大很多的位移现象。当声波强度足够的时候,会对血栓造成结构破坏。

由于本文设计的声波缺陷态结构模型是厘米级的,血栓的体积小于这一数量级。为了方便观察,本文采用的结构模型和血栓模型在规格参数上进行了变动,作用于血栓的超声波频率也进行了调整,如图 7 所示。

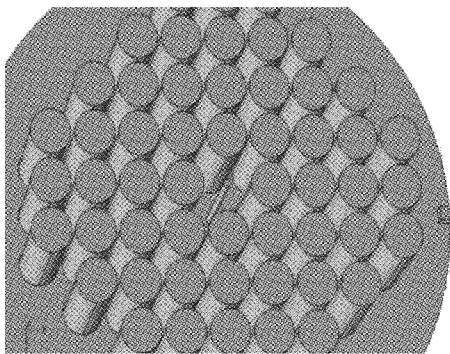


图 7 血栓模型示意图

在图 8 中观察到了与图 5 相似的仿真效果,但无法直接观察声波对血栓模型的具体作用情况。本文在血栓模型的顶部、侧面、底部各选取了一条线,观察在 14.9 kHz 声波激励下血栓模型不同位置的声压值变化,如图 9 所示。

通过分析波形图可以发现,血栓模型的底部声压变化度最大,声压峰值为 230 Pa。血栓模型的顶部的声压值变化不明显,声压峰值达到了 270 Pa。这种现象说明越在远离声源的地方,声波能量越集中。这种现象为超声波穿透人体,消除体内血栓提供了基础。血栓模型的顶部和底部的声压相差较大。这样更加有利于对血栓模型的结构破坏。

为了更好地观察血栓模型上不同点的声压值变化,本文在血栓模型的底部、顶部和侧面各选取了一个点,观察它们在声波激励下的声压值变化,如图 10 所示。

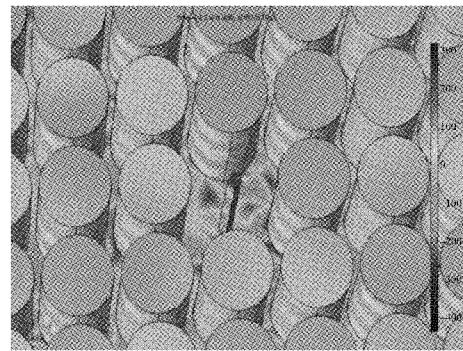


图 8 引入血栓模型后的仿真效果

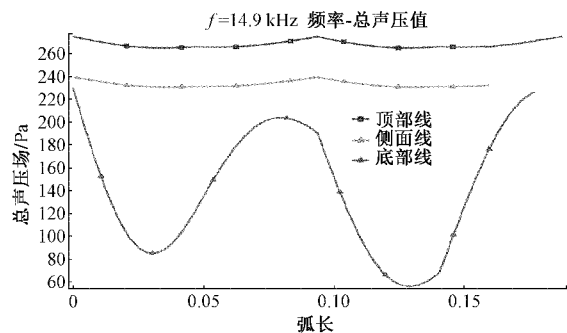


图 9 血栓模型不同位置的声压变化图

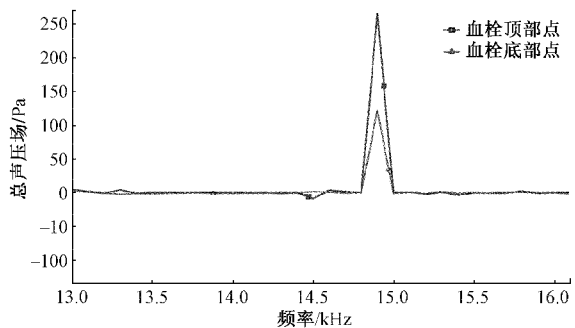


图 10 血栓模型不同点的声压变化图

分析声压变化图可以发现,这 4 个点都在 14.9 kHz 时达到了声压峰值,声压强度为 270 Pa,可以满足体外超声溶栓的要求。在没有加入血栓模型的时候,模型内部最高声压出现在 17.9 kHz。血栓模型的加入对内部的声波传输造成了影响。

表 1 所示为本文所设计缺陷态结构模型的主要参数以及实验结果,方便读者进行对比记录。由表 1 可以看出,相比于普通的体外超声溶栓模型,缺陷态结构超声模型能够在特定频率在几何中心实现良好聚焦效果,从而破坏血栓结构。

#### 3.2 模型应用方法研究

本文设计的基于声波缺陷态结构的模型可以达到很好的体外溶栓的效果。要实现这种模型的应用,需要研究它的应用方法。

表1 模型主要参数及仿真结果

维度	模型	底座	底座	圆柱	圆柱	声源	声源	仿真结果
		半径/ m	厚度/ m	体群 半径/m	体群 高度/m	声压/ Pa	频率/ kHz	
二维	普通体外超声溶栓模型	2	0	0.16	0	5	12.5	声波能量较为发散
	缺陷态结构超声溶栓模型	2	0	0.16	0	5	12.5	在模型几何中心,声波能量集中
三维	普通体外超声溶栓模型	2	0.1	0.16	1	5	14.9 17.9	声波能量较为发散
	缺陷态结构超声溶栓模型	2	0.1	0.16	1	5	14.9 17.9	声压达到峰值,聚焦效果良好

模型结构主要分为基座、材料结构和声波探头3部分。其中,声波探头安装在基座中间,基座主要为声波探头提供稳固的支撑。材料结构根据具体的应用条件进行设计。比如应用于人体胳膊处的模型,材料结构的环径可以设置为8~10 cm,确保对胳膊的覆盖。但材料结构的厚度应当尽量保持不变,避免对模型声波聚焦的效果产生影响。

考虑到人体内血栓的大小各不相同,模型的应用应该采用扫频的方法进行溶栓,扫频的范围应该控制在10~20 kHz。这一频带的超声波能够满足大部分情况下溶栓的需求。

虽然本研究初步证实了缺陷态结构体外超声溶栓的效果,但仍有一定的局限性:

1)本研究只探讨一部分声压对于溶栓的影响,未进一步深入探讨不同声压下溶栓的效果。

2)对于该方法的其他影响因素探讨不足,例如将血栓所处环境简化为水环境,忽略了人体组织环境的复杂性,以及不同模型的尺寸、不同类型的血栓等研究不足。

今后的实验可以从如下几个方面深入研究及探讨:

1)需进一步在探讨不同声压、频率等参数,最适当的声源声压,激励血栓内溶栓的效果。

2)为了使该治疗方法更加接近临床,可以施动物实验及临床试验。

#### 4 结 论

血栓清理对现代医学工作的研究和发展有着重要的影响。为了解决现有血栓清理方法的局限性,本文在缺陷态结构的基础上设计了一种新型超声波溶栓模型,并进行了仿真实验。实验结果证明了这种结构模型在超声波低频带部分有良好的声场局域效应和声波强度调节方面的作用,为体外超声溶栓提供了一种新的方法。同时,本文通过建立血栓模型,研究了超声波对血栓的破坏作用,发现在声波频率14.9 kHz的时候,结构模型具有良好的身体穿透效应,并对血栓结构有结构破坏作用,有一定可能实现体外超声溶栓的目标。根据上述要求,本文提出了这种模型的应用方法。在某种意义上,本文所构建的模型为

超声体外溶栓的应用研究提供了可能,一定程度上促进了超声医学的进步。

#### 参考文献

- [1] 胡善联,龚向光. 中国缺血性脑卒中的疾病经济负担[J]. 中国卫生经济,2003,22(12):18-20.
- [2] 韦红兵. 介入式超声消融血栓的研究[D]. 西安:陕西师范大学,2008:12-15.
- [3] PORTER T, ZENG P, XIE F. Advances in ultrasound therapeutics[J]. Current cardiology reports, 2021, 23(10): 133-133.
- [4] 李胜楠,关雪莲,龚光清,等. 超声辅助溶栓的研究进展[J]. 微量元素与健康研究,2017,34(1):70-73.
- [5] 胡善联,龚向光. 中国急性心肌梗塞的疾病经济负担[J]. 中国卫生经济,2003,22(5):32-34.
- [6] ROSENCHEN U, BERNSTEIN J, KAPLINSKY E, et al. Experimental ultrasonic angioplasty: disruption of atherosclerotic plaques and thrombi in vitro and arterial recanalization in vivo[J]. JACC, 1990, 15: 711-717.
- [7] ROSENCHEN U, ROZENSZASN L, KRANS L, et al. Ultrasonic angioplasty in totally occluded peripheral arteries (initial clinical, histological, and angiographic results) [J]. Circulation, 1991, 83: 1976-1986.
- [8] ROSENCHEN U, ROTH A, RASSIN T, et al. Analysis of coronary ultrasound thrombolysis endpoints in acute myocardial infarction (ACUTE Trial)[J]. Circulation, 1997, 95: 1411-1416.
- [9] 周抒璇. 长脉冲超声和微泡联合 rt-PA 治疗大鼠颈动脉血栓形成的实验研究[D]. 广州:暨南大学,2020.
- [10] 郑琳,敖丽娟,罗秋. 超声消融术在治疗血管闭塞性疾病中的应用[J]. 中国临床康复,2006,10(4):142-144.
- [11] 刘泽霖. 血栓形成机制中的相关进展[J]. 血栓与止血学,2019,1:1-3.
- [12] 高顺记. 血栓内微泡联合超声增强导管介入溶栓[D]. 重庆:第三军医大学,2017:3-5.

- [13] SHAUL A, URI R. Perspectives on the role of ultrasonic devices in thrombolysis [J]. Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 2004, 17 (2): 107-114.
- [14] 苏琳, 王志刚. 超声体外溶栓治疗中超声参数的影响[J]. 临床超声医学杂志, 2006(6):384.
- [15] 郭梦娇. 新型超声溶栓仪联合血栓内微泡的体外溶栓研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2015:9-11.
- [16] 严碧歌. 血栓形成过程与其密度的相关性研究[J]. 西北大学学报(自然科学版), 2006(3):356-358.
- [17] 宋耀明, 何作云, 黄岚, 等. 低频高能超声消融冠状动脉粥样斑块的治疗观察[J]. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11(1):57-59.
- [18] COHEN M, TUERO E, BLUGUERMANN J, et al. Transcutaneous ultrasound-facilitated coronary thrombolysis during acute myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 2003, 92(4):454-457.
- [19] 王海清, 曹林生. 体外超声助溶血栓机理的研究进展[J]. 心血管病学进展, 1999(6):345-347.

### 作者简介

**尉浪浪**, 硕士, 主要研究方向为声学超材料、医学超声成像。

E-mail: 1121625033@qq.com

**韩建宁**, 教授, 主要研究方向为声场有限元分析及声学超材料设计与声场(信号)调控技术。

E-mail: hanjn46@nuc.edu.cn

**杨鹏**, 工程师, 主要研究方向为光声信号处理、生物医学成像。

E-mail: 1686621994@qq.com

**赵欣洒**, 博士, 主要研究方向为声学超材料与光声成像。

E-mail: 84163883@qq.com

**马瑜涓**, 硕士, 主要研究方向为声场有限元分析与超声成像。

E-mail: 1257643169@qq.com