

文章编号: 1001-3806(2008)02-0184-03

蒙特卡罗方法研究光动力疗法选择性光损伤

王 爽, 阮 军, 贺庆丽*

(西北大学 物理学系, 西安 710069)

摘要: 为了研究光动力疗法选择性光损伤, 采用蒙特卡罗方法, 建立了组织中光动力剂量数学模型。得到光动力剂量随组织厚度增加呈指数衰减的结果。光动力损伤是阈值过程, 对肿瘤组织造成深层光动力损伤时, 更多正常组织受到损伤。光斑半径对肿瘤组织损伤深度有明显影响。结果表明, 适量光敏剂能引起浅薄全面的肿瘤组织光动力损伤, 深层光动力损伤伴随正常组织损伤。

关键词: 医用光学与生物技术; 光动力疗法; 光损伤; 数字建模

中图分类号: R 730.57 **文献标识码:** A

Study on photo-damage selectivity in photodynamic therapy by means of Monte Carlo method

WANG Shuang, RUAN Jun, HE Qingli

(Department of Physics, Northwest University, Xi'an 710069, China)

Abstract The purpose is to provide insight into the issue of photo-damage selectivity in photodynamic therapy. Monte Carlo simulation was performed using different optical property for normal and tumor tissue. The decay of photodynamic dose with depth was approximately exponential. The greater depth of effect of increasing photodynamic dose obtainable in the tumor/normal simulation is clear as the greater depth of completely selective damage is, which has a threshold photodynamic dose for tissue necrosis and is affected by the photo spot size. For typical photosensitizer retention ratios, it is possible to obtain a shallow but entirely selective depth of tumor necrosis but to obtain deeper tumor necrosis necessarily means some degree of normal tissue damage.

Key words medical optics and biotechnology; photodynamic therapy; photo-damage; mathematic modeling

引 言

光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 利用光敏剂受光激发, 诱发化学反应产生光毒性物质, 选择杀伤病变组织。蒙特卡罗方法计算大量光子迁移轨迹, 统计复杂几何形状非均匀生物组织模型光子宏观能量分布^[1], 建立两种不同光学参数组织光动力剂量数学模型, 可提供分析光动力疗法选择性损伤新途径。

1 组织模型

如图 1 所示, 有界肿瘤简化为圆柱体嵌在半无限大均匀正常组织中。波长为 633nm (该波长光对组织有较好穿透性) 光束垂直照射肿瘤组织, 光束宽度与组织横向尺寸相比可忽略, 整个生物组织系统轴对称。柱坐标记录组织内部光子散射和吸收, 笛卡尔坐标跟

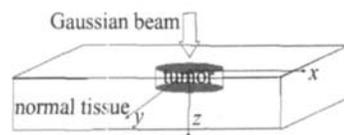


Fig. 1 Model of a tumor embedded in normal tissue

踪光子运动。光子视为原点发射, 初始坐标为 $(0, 0, 0)$, 初始方向余弦为 $(0, 0, 1)$, 初始权重设为 1。

2 蒙特卡罗方法

光子随机步行, 步长 s 与吸收系数 μ_a 和散射系数 μ_s 有关, $s = -\ln\xi / (\mu_a + \mu_s)$ ^[2]。 ξ 是 $(0 \sim 1)$ 之间均匀随机数。根据步长判断光子是否到达正常组织和肿瘤组织交界面, 若正常组织和肿瘤组织折射率分别为 n_0, n_1 , 镜面反射系数 $R_{sp} = (n_0 - n_1)^2 / (n_0 + n_1)^2$, 权重减少 $1 - R_{sp}$ 。

光子步行一段时间后, 部分光子会碰到边界。需要分别考虑上下边界和四周边界问题。上下边界问题

用约化步长 $s_1 = (z_0 - z) / \mu_s, (\mu_s < 0)$;
 $s_1 = (z_1 - z) / \mu_s, (\mu_s > 0)$; z_0, z_1 是组织的

作者简介: 王 爽 (1983-), 男, 硕士研究生, 主要从事生物光子学方面的研究。

* 通讯联系人。E-mail: heqingli@mw.edu.cn

收稿日期: 2007-01-05; 收到修改稿日期: 2007-03-14

上、下边界在直角坐标系中 z 轴坐标, z 是光子到达边界前散射点 z 轴坐标。当 $s > s_1$ 时, 光子到达上下边界, 根据菲涅耳公式判断光子是否逸出。若光子逸出, 则其方向余弦变为 $(\mu_x, \mu_y - \mu_z)$, 光子坐标变为组织边界坐标。然后判断以剩余步长 $s - s_1$ 传输时与边界关系。四周边界问题与上下边界类似, 但更复杂。

光子到达组织损伤位置, 权重减少 $w \times \mu_a / (\mu_a + \mu_s)$, 带有新权重因子的光子被散射。反射角 θ ($0 \leq \theta < \pi$) 余弦值由 H enyey-G reens tein (HG) 相函数^[3]确定。

3 构造模型

为获得足够精度, 取光子数为十万个, 肿瘤深度和直径为 5mm, 组织光学参数如表 1 所示。以 0.01mm

Table 1 Optical parameters

	μ_a / mm^{-1}	μ_s / mm^{-1}	g	δ / mm	n
tumor	0.14	28	0.946	0.72	1.45
normal tissue	0.38	28	0.925	1.2	1.37

为单位, 对组织网格分割。蒙特卡罗方法模拟组织中光子能量分布特性, 利用光动力剂量、光敏剂浓度和能量分布之间关系 ($P = N \times \Delta E$, P 为光动力剂量, N 为光敏剂浓度, ΔE 为组织元吸收能量), 建立光动力剂量数学模型 (photodynamic dose, PD)^[4]。组织模型柱对称, 画出一个象限, 光斑半径分别为 1mm 和 3mm, 光敏剂滞留比分别为 1:1, 1:2 和 1:4 光动力剂量等高线图见图 2 图 3 和图 4。图中 z 轴和 y 轴分别表示组织深

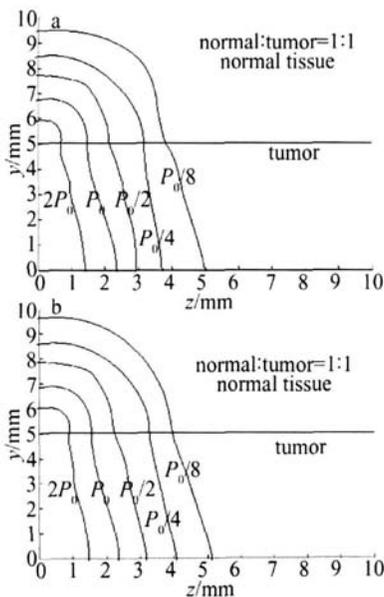


Fig 2 Contour of photodynamic dose base on different beam radius and photosensitizer retention ratio of 1:1 in normal tissue and tumor a- 1mm beam radius b- 3mm beam radius

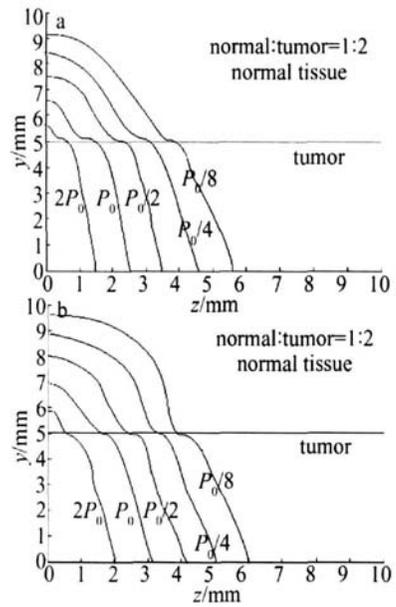


Fig 3 Contour of photodynamic dose base on different beam radius and photosensitizer retention ratio of 1:2 in normal tissue and tumor a- 1mm beam radius b- 3mm beam radius

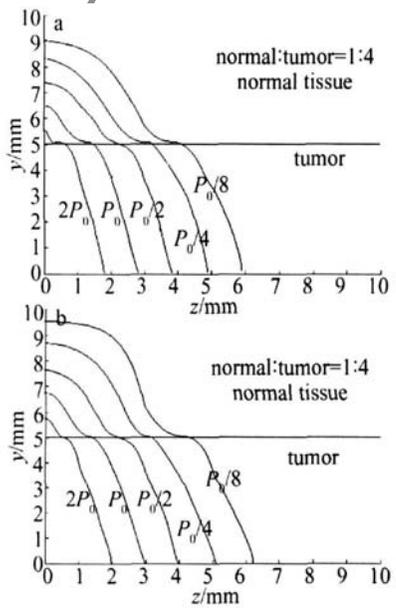


Fig 4 Contour of photodynamic dose base on different beam radius and photosensitizer retention ratio of 1:4 in normal tissue and tumor a- 1mm beam radius b- 3mm beam radius

度和径向距离, P_0 等高线为模型建立过程设定的参考光动力剂量值。

4 模拟结果

从图 2 图 3 和图 4 可看出, 光动力剂量分布随着组织厚度增加呈指数衰减, 这与朗伯定律表述基本一致。组织中不同光学穿透深度 δ 值 (如表 1 所示, 肿瘤组织比正常组织少 40%) 反映出肿瘤组织嵌于较低吸收率正常组织中, 这也是正常组织和肿瘤组织交界处等高线弯曲原因。

由图 2a 图 3a 和图 4a 可知, 光斑半径相同条件下, 随着光敏剂滞留比增大, 肿瘤组织中 $2P_0$ 等高线部分逐渐变大, 肿瘤组织受完全选择性损伤。 P_0 等高线对肿瘤组织造成更大损伤, 伴随着更多正常组织受到损伤, 等高线越向纵深发展正常组织损伤程度越大。

图 5a 和图 5b 为光敏剂浓度滞留比为 1:4 光斑半径分别为 1mm 和 3mm, 不同光动力剂量造成正常组织和肿瘤组织损伤深度。光动力损伤是阈值现象。损伤阈值条件下, 选择性杀伤肿瘤组织。随着光动力剂量增加, 肿瘤组织和正常组织光动力损伤都增加。对比图 5a 和图 5b 光斑半径变化对不同光动力剂量造成正常组织损伤深度几乎没有影响, 对肿瘤组织损伤深度有明显影响。

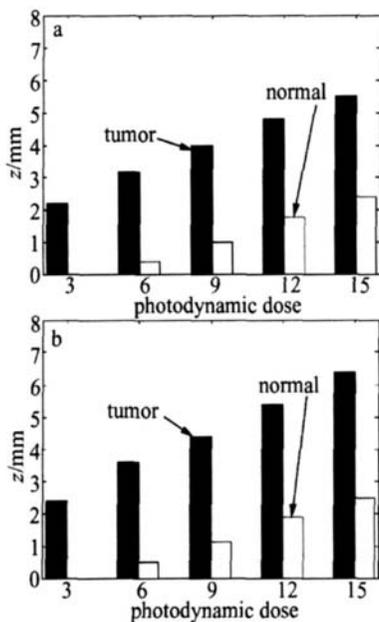


Fig 5 Contour of damage depth based on different beam radius and photosensitizer retention ratio of 1:4 in normal tissue and tumor
a—1mm beam radius b—3mm beam radius

5 讨论

蒙特卡罗方法认为光子与悬浮粒子碰撞, 步长和方向改变遵循统计规律。逐个计算大量光子迁移轨迹, 统计光子宏观能量分布。利用光动力剂量, 光敏剂浓度和能量分布之间关系, 建立光动力剂量数学模型。模拟过程中, 假定氧是充足的, 忽略它对组织光学性质影响; 忽略光敏剂滞留对组织光学参数影响, WILSON 等人分析^[5]证明, 光敏剂滞留使吸收系数只增加 0.01 cm^{-1} ; 忽略光漂白效应对光敏剂的影响。

光损伤是个阈值现象, 每条光动力剂量曲线可被视为阈值曲线。增加光剂量 (或光敏剂浓度) 使损伤阈值向组织深处移动, 表现为光动力剂量曲线向纵深发展。用组织坏死光动力剂量阈值评价模型中选择性

损伤程度。光动力疗法对肿瘤组织损伤程度与光敏剂剂量和光子能量分布有关。光斑半径变化对肿瘤组织损伤深度有明显影响。一定组织参数条件下, 可以得到相对光子密度分布, 按照阈值限制控制光敏剂注入量限制光动力疗法杀伤范围。同样, 一定光敏剂剂量情况下, 可以通过控制光照剂量达到选择性损伤。

光动力疗法中, 正常组织和肿瘤组织中光敏剂典型滞留比为 1:(2~5)^[6]。这种光敏剂剂量会引起完全选择性光动力损伤, 过量则在肿瘤深层光损伤时, 损伤正常组织。尽管模型很简单, 结果却支持了这一观点。在 R 等人^[7]实验中, 大光敏剂剂量治疗肿瘤, 肿瘤组织深处 5mm 都有损伤, 正常组织 2mm 有损伤, 而在 4d 后由于光敏剂浓度减小只能观察到 2mm 深肿瘤组织损伤, 却没有任何正常组织发生损伤。小剂量治疗时, 只有肿瘤组织损伤, 这与模型较好地符合。

6 结论

采用蒙特卡罗方法, 利用光动力剂量、光敏剂浓度和能量分布之间关系, 建立两种不同光学参数组织光动力剂量数学模型, 研究光动力疗法中选择性光损伤。蒙特卡罗方法逐个计算大量光子迁移轨迹, 统计嵌于正常组织的肿瘤中光子宏观能量分布。相比正常组织, 肿瘤组织表现出较高吸收率。利用损伤阈值衡量光动力疗法选择性损伤程度。光动力剂量数学模型研究光剂量和光敏剂浓度相互制约关系, 提供分析光动力疗法选择性损伤新途径。

参考文献

- [1] LI Zh H, LAI J Ch WANG Zh D, *et al* The application of impulse response function in Monte Carlo simulation of light distribution in biological tissues [J]. *Laser Technology*, 2001, 25(4): 263-267 (in Chinese).
- [2] LI H W, JACQUES S L, LI Q Zh MCML-Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues [J]. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 1995, 47(2): 132-133
- [3] PATTERSON M S WILSON B C, GRAF R. In vivo tests of the concept of photodynamic dose in normal rat liver photosensitized by aluminum chlorosulphated phthalocyanine [J]. *Photochemistry and Photobiology*, 1990, 51(3): 343-349.
- [4] de JDE M L. Monte Carlo simulation of light distribution in an embedded tumor model studies of selectivity in photodynamic therapy [J]. *Lasers in Medical Science*, 2000, 15(1): 49-56.
- [5] WILSON B C, PATTERSON M S, BURNS D M. Effect of photosensitizer concentration in tissue on the penetration depth of photoactivating light [J]. *Lasers in Medical Science*, 1986, 1(4): 235-244
- [6] GOMER C J DOUGHERTY T J Determination of [³H]- and [¹⁴C] hematoporphyrin derivative distribution in malignant and normal tissue [J]. *Cancer Research*, 1979, 39(1): 146-151
- [7] RISH B ALTERMATT H J NACHBUR B, *et al* Effect of drug light interval on photodynamic therapy with meta-tetrahydroxyphenylchlorin in malignant mesothelioma [J]. *International Journal of Cancer*, 1993, 53(1): 141