生物组织传热的数学模型

生物传热方程

除了传统的热传递(热传导、对流和辐射)，生物传热还有组织特异性机制：

(1) 代谢热(metabolic heat generation Q_{met})，是细胞代谢活动产生的热量;

(2) 在许多情况下, 组织内的血液灌注(blood perfusion)是在基于电磁能的热疗期间影响组织温度的主要机制。

所以组织温度T随时间t的变化可以用下面的生物传热方程(bioheat transfer equation (BHTE))来描述 [1]:

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot \kappa \nabla T + \rho_b c_b \omega_b (T_b - T) + Q_{met} + Q_{ext} \tag{1}$$

等式右边的第一项是由于热传导，第二项是由于血液灌注，第三项是由于代谢热产生，最后一项是由于外部热源。外部热源（如电磁能）与组织内传热过程的耦合使得耦合方程的求解变得非常困难。表 1 中列出了 BHTE 中的所有变量和参数。

表 1: 生物传热方程中的变量和参数。

Variable/parameter [units]	Description
T [K]	Tissue temperature
$T_b[K]$	Blood temperature
$\rho[kg/m^3]$	Tissue density
$\rho_b[kg/m^3]$	Blood density
c [J/(kg K)]	Tissue-specific heat capacity
$c_b[J/(kgK)]$	Blood-specific capacity
$\kappa[W/(mK)]$	Tissue thermal conductivity
$\omega_b[mL/(mLs)]$	Blood perfusion
$Q_{met}[W/m^3]$	Metabolic heat source
$Q_{ext}[W/m^3]$	External energy

组织损伤和细胞死亡模型

假设细胞的死亡率为$dC(t)/dt$，其中$C(t)$是以数量或浓度表示的在时刻t的细胞数量。用 $k(t)$ 表示在时刻t的每单位时间一个细胞死亡的概率, 称为死亡率[1/s]。我们可以写出下面的平衡方程:

$$C(t+dt) = C(t) - C(t)k(t)dt$$

可将它写成常微分方程:

$$\frac{dC(t)}{dt} = -k(t)C(t) \tag{2}$$

方程(2)的解是

$$C(t) = C(0)\exp\left(-\int_0^t k(\tau)d\tau\right) \tag{3}$$

如果我们假设死亡率k是一个常数，那么方程(2)的解是

$$C(t) = C(0)e^{-kt}$$

如果我们定义细胞的存活率为: $S(t) = C(t)/C(0)$, 那么

$$S(t) = \frac{C(t)}{C(0)} = \exp\left(-\int_0^t k(\tau)d\tau\right) \tag{4}$$

所以我们的任务是计算死亡率。

死亡率的计算

让我们使用过渡态理论（也称为绝对率理论）来计算死亡率。 用 A 表示存活状态，D 表示死亡状态。 过渡态理论假设一个细胞在死亡之前处于过渡态 $A^‡$, 存活态和过渡态之间可以互相转换, 其反应过程可描述为:

$$A \overset{K^‡}{\rightleftarrows} A^‡ \overset{k^‡}{\rightarrow} D$$

如果用”[ ]“表示每个状态的数量, 那么类似于(2), 我们得到:

$$\frac{d[A^‡(t)]}{dt} = -k^‡[A^‡(t)]$$

它也可以表示为

$$\frac{d([A^{\ddagger}(0)]-[A^{\ddagger}(t)])}{dt}=k^{\ddagger}[A^{\ddagger}(t)]$$

即

$$\frac{d[D(t)]}{dt}=k^{\ddagger}[A^{\ddagger}(t)] \tag{5}$$

根据平衡条件:

$$\mu_A^0+k_BT\ln[A]=\mu_{A^{\ddagger}}^0+k_BT\ln[A^{\ddagger}]$$

$$[A^{\ddagger}]=[A]e^{-\beta\Delta\mu_0}$$

其中$\beta=1/k_BT$。因此 (5) 可以写成

$$\frac{d([A(0)]-[A(t)])}{dt}=[A(t)]k^{\ddagger}e^{-\beta\Delta\mu_0}$$

即

$$\frac{d[A(t)]}{dt}=-[A(t)]k^{\ddagger}e^{-\beta\Delta\mu_0} \tag{6}$$

与(2)比较，我们得出

$$k=k^{\ddagger}e^{-\beta\Delta\mu_0}$$

通常假设$k^{\ddagger}=\kappa\left(\frac{k_BT}{h}\right)$和$E_A=\Delta H^{\ddagger}$, 则

$$k=\kappa\left(\frac{k_BT}{h}\right)\exp\left(\frac{\Delta S^0}{k}\right)\exp\left(-\frac{E_A}{k_BT}\right)\equiv A\exp\left(-\frac{E_A}{k_BT}\right)$$

这就是著名的 Arrhenius 模型。这里 A [1/s] 被称为频率常数。

活细胞的存活率可以表示

$$S(t)=\exp\left(-\int_0^t A\left(T(\tau)\right)\cdot e^{-\frac{E_A}{k_BT(\tau)}}d\tau\right)$$

细胞的存活率最初为 1，如果在热暴露后接近零，则意味着细胞几乎完全死亡。

参考文献

1. Pennes, H. H. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. *Journal of Applied Physiology* **1,** 93–122 (1948).

2. Dill, Ken A., Sarina Bromberg. Molecular Driving Forces. Garland Science, 2003.