

doi: 10.3969/j.issn.1674-1242.2024.01.009

肿瘤射频消融技术及临床应用研究进展

黄川骅, 刘宝林

(上海理工大学健康科学与工程学院, 上海市肿瘤能量治疗技术与器械协同创新中心, 上海 200093)

【摘要】目的 该研究旨在探讨射频消融在大尺寸肿瘤中存在的技术难题及解决方法, 以提高射频消融技术在临床治疗中的应用效果。**方法** 该研究基于射频消融的原理, 分析“降滚”现象对大尺寸肿瘤完全消融的限制, 并探讨大血管散热引起的消融不完全问题, 从而引出在射频消融中应用数学建模仿真来判断消融损伤程度的方法。**结果和结论** 该研究基于相关研究现状, 强调数学建模仿真在射频消融中的作用, 即术前模拟以预测消融效果, 指导临床优化治疗方案以提高治疗效果。**创新之处** 该研究总结了优化消融器械设计、模拟仿真等措施以改进治疗效果, 并展望了射频消融技术的发展方向, 如引入肿瘤联合治疗和智能化技术, 以提高射频消融的精准性和完全性。

【关键词】 射频消融; 降滚; 大尺寸肿瘤; 血管散热; 建模仿真**【中图分类号】** R318**【文献标志码】** A

文章编号: 1674-1242 (2024) 01-0054-11

Advances in Radiofrequency Ablation Techniques and Clinical Applications of Tumors

HUANG Chuanhua, LIU Baolin

(School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai Tumor Energy Therapy Technology and Device Collaborative Innovation Center, Shanghai 200093, China)

【Abstract】 Objective This study aims to explore the technical problems and solutions of radiofrequency ablation in large tumors, so as to improve the efficacy of radiofrequency ablation in clinical treatment. **Methods** Based on the principle of radiofrequency ablation, the limitation of “rolling down” phenomenon on the complete ablation of large tumors was analyzed, and the incomplete ablation caused by heat dissipation of large blood vessels was discussed, so as to introduce the mathematical modeling and simulation method used in radiofrequency ablation to judge the degree of ablation damage. **Results and conclusions** Based on relevant research status, the role of mathematical modeling and simulation in radiofrequency ablation was emphasized, that is, preoperative simulation to predict the ablation effect and guide clinical optimization of treatment plan to improve treatment effect. **Innovation** Methods to optimize ablation device design, simulation and other measures to improve the therapeutic effect are summarized, and the development direction of radiofrequency ablation is prospected, such as the introduction of tumor combination therapy and intelligent technology to improve the accuracy and completeness of radiofrequency ablation.

【Key words】 Radiofrequency Ablation; Roll Down; Large Size Tumors; Vascular Heat Dissipation; Modeling and Simulation

收稿日期: 2023-10-25。

作者简介: 黄川骅 (1998—), 男, 河南省南阳市人, 硕士研究生, 从事生物传热、肿瘤热消融研究。

通信作者: 刘宝林, 男, 教授, 博士生导师, 电话 (Tel.): 021-55273786, 邮箱 (E-mail): bliu@usst.edu.cn。

0 引言

肿瘤是一种常见且棘手的疾病，时刻威胁着人类健康。传统的肿瘤治疗方法有手术切除、化疗^[1]、放疗^[2]等。手术切除是首选的治疗方案^[3]，在肿瘤的早期诊断和治疗中表现出较好的疗效，但对于晚期肿瘤的治疗效果不佳。此外，对特殊部位（如脑部和心脏）的肿瘤的手术切除难以实施，风险高并且具有术后创伤^[4]。化疗会引起恶心、呕吐、脱发等不良反应；并且长期使用化疗药物可能会导致耐药性。放疗仅适用于局部肿瘤组织，对于转移性肿瘤的治疗效果有限。肿瘤热疗是指应用不同的物理因子来提高肿瘤组织和全身的温度，以高温杀伤及其继发效应来治疗肿瘤的一种手段，在临床应用中相较于传统治疗毒性低、安全性高^[5]。其中，射频消融（Radiofrequency Ablation, RFA）作为一种比较成熟的技术，在肿瘤热疗中被广泛应用。

1 射频消融介绍

1.1 射频消融系统的组成

RFA是一种新颖的、非手术肿瘤治疗方法，具有操作简便、安全可靠、治疗时间短、创伤小等技术特点^[6]。图1是RFA系统示意。RFA系统主要由4个部分组成：射频功率发生器（频率范围为100kHz~3MHz）、射频电极针、皮肤电极或皮肤电极测控单元（放置于患者背部和腿部的接地部分）、计算机辅助系统^[7]。射频电极针作为阴极，皮肤电极测控单元作为阳极，形成闭合回路^[8,9]。

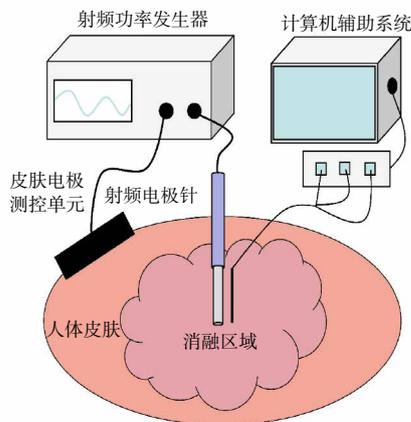


图1 RFA系统

Fig.1 Radiofrequency ablation system

1.2 射频消融的治疗原理

皮肤电极测控单元对消融区的阻抗、温度等

参数的变化进行监控，并自动调节输出功率，以促进消融区快速凝固坏死。射频电极针是RFA系统的核心部件，直接影响消融区的坏死程度和形状。在实际操作中，手术人员利用CT^[10]、超声^[11,12]、MR^[13]等定位技术明确肿瘤的大小和数量、位置及其与重要结构的关系，将射频电极针插入患者的肿瘤部位，并避免穿过其他器官、大血管和主要胆管。射频功率发生器产生交变电流（通常为460~500kHz^[14]），使人体消融区的导电粒子（ Na^+ 、 Cl^- 和 K^+ ）沿着射频电流的方向快速移动。在高频振动的作用下，这些导电粒子逐渐由移动状态转变为振动状态。由于不同导电粒子的大小、质量、电荷和移动速度不同，导电粒子之间会相互摩擦并发生碰撞，产生生物热效应^[15,16]。

2 射频消融的局限性

2.1 消融区尺寸问题

RFA可以对直径 $\leq 3\text{cm}$ 的肿瘤实现完全消融，但对于直径 $> 3\text{cm}$ 的肿瘤治疗效果不佳，容易导致肿瘤复发。Peng等^[17]的多因素分析结果表明，对于直径为3~5cm的小型肝细胞癌，RFA的治疗效果不如肝切除术和肝移植。Llovet等^[18]的研究也得出了类似的结论，即RFA治疗直径 $\leq 3\text{cm}$ 的肿瘤可以使80%以上的肿瘤完全消融，而直径为3~5cm的肿瘤只有50%通过注射无水乙醇和RFA治疗达到了较好的疗效（患者5年生存率为40%~70%）。Kim等^[19]研究发现，在经过RFA治疗的肝细胞癌患者中，肿瘤复发风险较高，尤其是肿瘤直径 $> 3\text{cm}$ 的患者，伴有高血清甲胎蛋白水平的患者应更积极地接受治疗。Lah等^[20]的Meta分析研究对44名接受RFA治疗的数据进行了分析，发现RFA是最有效的局部治疗手段之一，其治疗肿瘤直径 $\leq 3\text{cm}$ 的肝癌的疗效与手术切除无显著差异，但对于肿瘤直径 $> 5\text{cm}$ 的肝癌，仍然应该优先考虑手术切除。由此可见，在直径 $> 3\text{cm}$ 的肿瘤治疗中，RFA的治疗效果并不好。如果使用RFA治疗直径 $> 3\text{cm}$ 的肿瘤，需要采用其他治疗手段。

2.2 肿瘤组织的炭化问题

炭化是指物体加热后其中的水相变成气体所形

成的高阻抗固化物的过程。在 RFA 治疗过程中，消融区域的温度会逐渐升高。当温度接近 100℃ 时，组织中的水分开始蒸发，导致组织脱水。脱水使消融区域的电导率和热导率降低^[21]，进而导致消融区域的阻抗急剧增加，这一现象被称作“降滚”。Trujillo 等^[22]使用虚拟模型和离体组织实验进行结合研究，揭示了在 RFA 过程中脱水组织的空间分布。由于边缘效应的存在，脱水组织从射频电极针两端区域开始扩展，并逐渐覆盖到射频电极针的中间部分。图 2 展示了 RFA 中的“降滚”过程。开始阶段凝固损伤较小，随着加热时间的增加，凝固损伤范围逐渐扩大并形成椭圆形。图中的黑色粗线代表强烈脱水区，该区域不会进一步扩大。

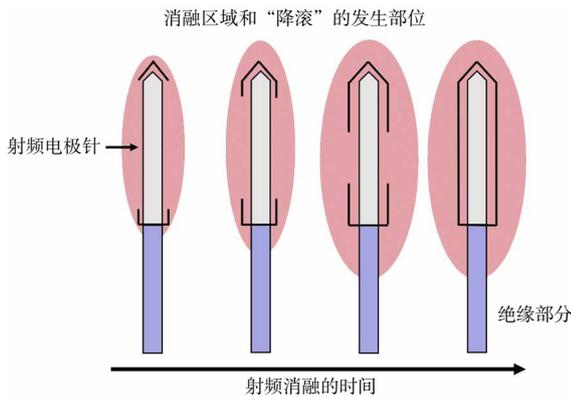


图 2 RFA 中的“降滚”过程

Fig.2 Rolling down in the radiofrequency ablation process

这种“降滚”现象导致射频能量的实际输出下降^[23]。当脱水组织完全包围射频电极针时，组织的热传导减弱，进一步阻止了消融损伤区域的扩大。因此，在 RFA 过程中，需要解决“降滚”问题，以实现更大范围的组织热损伤。

2.3 肿瘤组织的血管散热问题

对于肿瘤组织位于血管附近的患者，血管的血液流动可以通过对流冷却的方式带走热量^[24]，这也被称为热沉效应^[25]。复杂的血管系统会对传热效率产生持续影响，导致消融过程不完全，从而影响预后^[26]。Huang^[27]通过数值计算和热消融模型求解发现，热损伤尺寸随着损伤血液灌注率的增加而减小。即使在与射频电极针相距 1cm 内的大血管区域，仍然存在不完全的消融，这可能影响局部肿瘤的复发率。由于热量分布不均匀，血管的冷却效应还会导

致消融区域的形状不规则。

3 射频消融的发展及局限性的克服

3.1 射频电极的研究与发展

RFA 电极一直在不断改进，设计不同类型的电极针可以适应多种患者的病灶情况。单针电极因其穿刺方便，被广泛应用于小尺寸肿瘤的治疗。针对大尺寸肿瘤，研究人员设计了集束电极^[28, 29]、伞形电极和冷却电极^[30]，其中，集束电极和伞形电极如图 3 所示。

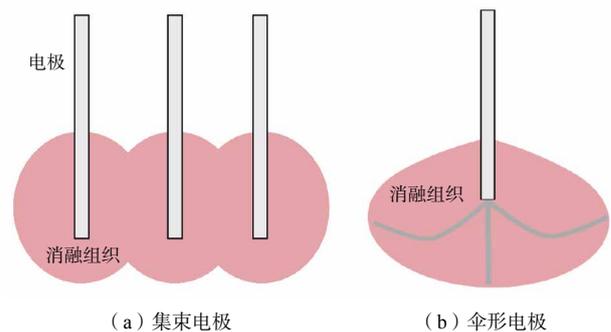


图 3 集束电极和伞形电极

Fig.3 Cluster electrodes and umbrella shaped electrodes

集束电极由多个单电极平行布局，每个电极单独连接 RFA 终端。集束电极产生的消融区域是由每个单电极产生的消融区域叠加决定的，可以处理较大尺寸的肿瘤，实现完全消融。Haemmerich 等^[31]通过切换 3 个单电极的工作顺序，扩大了消融区域，从而大幅缩短了治疗时间。Takaki 等^[32]研究了多电极切换系统在 RFA 治疗肾细胞癌中的安全性和有效性，他们对 33 位患者使用集束电极进行治疗，并且使用不良术语标准评估了主要终点和次要终点，包括肾功能的改变、技术的有效性、局部肿瘤的进展和生存。评估结果显示，集束电极对患者的治疗效果很好。

集束电极在以下 3 个方面需要加以改进：处理结构复杂的肿瘤组织时进针困难，为获得更大的消融区域而消融更多的正常组织，由于电极插入次数的增加导致 RFA 相关并发症的风险增加。改善进针方式和减少患者在消融手术过程中的不适感是研究人员重点研究的方向。

伞形电极得名于其特殊的形状。在进针之前，伞形电极能将小针收于针体内部，并根据肿瘤的大

小与形状来伸出和调节内部针体的角度。虽然伞形电极通过内部扩张的小针能够扩大消融面积，但其本质仍为单针电极。随着加热时间的延长，消融组织仍然会发生炭化，导致消融不完全。炭化的组织可能附着在小针上，使电极收针变得困难，并有可能促进肿瘤组织的传播。因此，伞形电极在临床应用方面取得的成功并不显著，并逐渐被淘汰。

冷却电极如图4所示。其可分为灌注冷却电极和循环冷却电极两种类型。在图4中，灌注冷却电极内部设有一个独立的冷却液通道，通过将冷却液（通常是高渗透性盐水）灌输在患者体内，改变消融区域的温度，同时提高消融区域的电导率和热导率。循环冷却电极则通过在消融过程中在电极内部循环冷却水来控制电极本身的温度，从而实现对外围组织温度的控制。Burdio等^[33]通过离体牛肝实验和方差分析评估了灌注距离对冷却电极在RFA过程中的影响，并得出结论：当灌注距离为2mm时，凝固体积和直径最大。尽管冷却电极能有效解决消融区域的炭化问题^[34]，但由于冷却液流动的不可控性，可能对某些健康组织造成损伤。

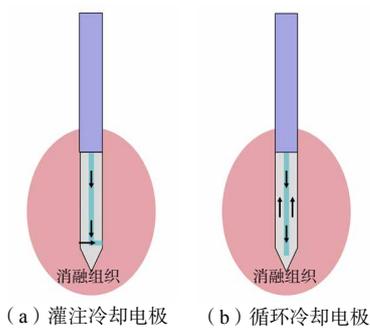


图4 冷却电极

Fig.4 Cooling electrode needle

3.2 射频功率发生器的设计与改进

射频功率发生器也叫射频电源。近年来，对射频电源的改进一直是研究人员关注的焦点。最初的射频电源主要强调高功率输入，即以恒定的电压和电流对目标组织进行持续的高功率输入^[35]。然而，这种方式无法解决由于阻抗过高而导致的目标组织炭化问题。

脉冲电源在恒定电压和电流的基础上引入了开关电路。通过交替施加高电压或高电流，对目标组织进行规模化冷却，可以实现更大范围的消融^[36]。

然而，脉冲电源无法对直径 $> 3\text{cm}$ 的肿瘤实现完全消融。

在临床应用中，RFA温度控制系统通常在电极上安装热电偶，并与嵌入射频功率发生器的算法相匹配。然而，这种测温方式主要用于测量电极针尖的温度，而非目标组织的温度。研究人员目前还较难获得组织区域较为准确的温度。比例-积分-微分（Proportion Integration Differentiation, PID）控制器是射频温控领域比较成熟、应用比较广泛的控制器^[37]。

目前，基于阻抗控制的RFA系统是临床上使用较为普遍的系统^[38]。通过控制射频电极和接地垫之间的阻抗，可以限制烧焦组织的形成。正如前文提到的，避免或最小化高阻抗的形成可以实现更大的消融区域^[39]。该系统的工作原理如下。在设定的初始射频功率下，监测电极温度和消融区域的阻抗变化情况。当阻抗达到预设水平时，在给定的时间周期内停止功率输入。同时，冷却系统会持续进行冷却水循环，以改善消融区域的电导率和热导率。当消融区域的阻抗再次低于预设水平时，恢复预设水平功率输入。在一个RFA操作中，重复执行该过程多次，以获得更大尺寸的消融区域。

3.3 射频消融联合治疗模式

RFA和常规治疗手段（放疗、化疗等）协同治疗有可能扩大消融区域，并通过治疗消融区域内未治疗的间隙实现完全消融^[40]。在热消融中使用药物对血管血流进行调节也是克服热沉效应的主要手段。

RFA与化疗相结合可以扩大消融区域：对肿瘤细胞实现“双重打击”效应（在外围消融区域引起初始可逆性细胞损伤），并伴随着化疗剂在消融区域中心造成不可逆的损伤；增加细胞应激导致细胞坏死，加速细胞凋亡。Horkan^[41]对小鼠进行了RFA和化疗的联合治疗，通过双重打击降低了肿瘤细胞的坏死率和复发率。研究结果显示，联合RFA和外束放射治疗提高了动物存活率。Christine^[42]的研究发现，溶血-热敏脂质体多柔比星（Lvso-Thermosensitive Liposomal Doxorubicin, LTLTD）是一种用于静脉注射的热敏脂质体多柔比星制剂，当

暴露于温度大于 40℃的环境中时，它会快速释放药物。当与 RFA 一起使用时，LTLD 会在消融诱导的肿瘤细胞坏死区域周围的血管系统中释放阿霉素，以杀死消融边缘的微转移。这种方法可以降低肿瘤细胞的复发率，且比单独的热消融更有效。Solazzo 等^[43]在研究中发现，联合 RFA 和脂质体阿霉素可以增加细胞损伤和细胞凋亡，同时在凝固区域增加一种机制，涉及氧化和硝酸应激，可以加速细胞凋亡，这是由细胞应激引起的细胞坏死现象。

RFA 与放疗相结合则可以通过两种不同的机制增大消融区域。首先，高温引起的肿瘤血流增加会导致氧合增加，从而提升肿瘤对随后辐射的敏感性。Ramona 等^[44]研究发现，高压氧可促进新血管生长到由于血管分布不良而具有降低的氧张力的区域，由此促进伤口愈合和辐射损伤组织的恢复。此外，肿瘤可通过提高肿瘤内的氧分压而对辐射敏感。其次，RFA 可以抑制由辐射引起的修复和恢复过程，并加快自由基的形成。

在肝肿瘤的热消融治疗中，常使用血管调节模式。治疗前，根据正常组织和肿瘤组织的解剖与功能差异，选择血管活性药物来控制肿瘤组织的血流量，减少由肿瘤组织散热引起的热沉效应^[45-47]，以进一步扩大热消融区域。联合肝动脉化疗栓塞术（Transcatheter Arterial Chemoembolization, TACE）的 RFA 治疗一直是临床研究的热点。TACE 可以栓塞肿瘤供血血管，减少肿瘤内的血液流动，缓解热沉效应，提高 RFA 治疗的效果。同时，TACE 对全肝都有治疗作用，通过全肝和局部治疗的组合，可以最大限度地杀灭肿瘤细胞。Lu 等^[48]的研究表明，在肿瘤直径 > 3cm 的患者中，RFA 联合 TACE 治疗显著提高了患者 1 年、3 年和 5 年的生存率，单独的 RFA 治疗效果则远不如前者。该研究中使用了三种类型的电极，包括最大尺寸为 3.5cm 或 4cm 的多齿、15 号电极，15cm 长的可膨胀电极，以及 3cm 长的 17 号内冷电极。

经由 RFA 参与的肿瘤联合治疗确实可以扩大消融区域，这种联合治疗可以通过不同治疗方法之间的优势互补，缓解化疗和放疗带来的一系列副作用（如免疫系统抑制、胃肠窘迫、上皮表面损伤等）^[49]。

通过 RFA 治疗，患者可以避免全程接受化疗和放疗的治疗。而化疗和放疗也可以缓解 RFA 治疗中消融不彻底的问题，从而提高治疗效果。对于血管的热沉效应，可以使用药物调节血流量的大小，从而减少 RFA 过程中的热量损失，提高治疗效果。

4 射频消融的仿真研究

对 RFA 技术的改进，不仅可以对射频电极和射频功率发生器进行优化，采取联合治疗的手段，还可以在对患者进行手术之前，通过数学建模仿真对手术状况进行预判。近年来，数学建模仿真已成为研究 RFA 治疗的一种工具，在治疗方案的设计、改进和可行性评估等方面发挥了重要作用。

数学建模仿真可以帮助研究人员设计新的 RFA 治疗方案。Trujillo 等^[50]通过离体实验和仿真的方法，验证了他们设计的结合微型角膜刀抽吸环和环形电极的射频加热器在理论模型中得到的阻抗演变和病变尺寸与实验结果吻合良好，从而证明了该方案的可行性。

数学建模仿真可以帮助研究人员改进现有的 RFA 治疗方案。González-Suárez 等^[51]为了研究内冷射频双电极发生器在肝组织中能否产生足够深的热损伤，使用离体的牛肝和体内的猪肝及理论模型的有限元法装置进行了实验。实验和计算结果表明，两者在阻抗进展和热损伤深度方面具有良好的一致性（离体条件分别为 4mm 和 4.5mm，体内条件分别为 7mm 和 9mm），尽管计算机模拟高估了热损伤宽度，但这可能是由热损伤评估方法所导致的。实验结果表明，该内冷射频双电极发生器可以在体内产生深度约 7mm 的热损伤。同时，热损伤主要局限于两个电极之间的区域，这将允许通过选择特定的内冷射频双电极发生器设计控制热损伤宽度。通过比较实验和计算结果，可以有效地应用该理论模型来进一步研究该设备的性能。

数学建模仿真可以为研究人员深入了解生物组织的电效应和热效应提供帮助。Jamil 等^[52]通过模拟固定尖端温度的 RFA 案例，分析肿瘤和周围正常组织的电导率、热导率、血液灌注率对 RFA 的影响，并且通过 PID 控制器实现温度控制。分析发

现, 参数效应随着肿瘤大小的变化而变化, 在消融体积中观察到了不同的梯度。这些发现为制订安全、可靠和改进的治疗计划提供了参考。

数学建模仿真还可用于评估在不同的待消融病灶中使用 RFA 方案的可行性。Zorbas 等^[53]通过对真实人体模型进行计算模拟发现, 单个电极在肿瘤体积内的传统治疗技术需要精心选择激励电压和治疗时间, 以实现有效的治疗, 因为不同身体部位的消融区域存在较大的差异。此外, 精准的数学建模对于理解 RFA 设备上不同 RFA 方案的局限性、预测改进方案的治疗效果及开发适合患者的个性化 RFA 方案至关重要^[54]。

4.1 生物组织热传递模型

描述 RFA 过程中生物组织的热传递时广泛使用的模型是 Pennes 生物热传递方程, 其方程式为

$$\rho c \frac{\partial T(X, t)}{\partial t} = \nabla \cdot (k \cdot \nabla T(X, t)) - \rho_b c_b \omega_b (T(X, t) - T_b) + Q_m(X, t) + Q_{hs}(X, t), X \in \Lambda \quad (1)$$

式中, ρ (单位 $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$) 是组织密度; t 是时间; c (单位 $\text{J} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$) 是比热容; T (单位 $^{\circ}\text{C}$) 是组织温度; $X = \{x, y, z\}$ 表示整个公式属于笛卡儿坐标系; Λ 表示分析的空间域; k (单位 $\text{W} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$) 是导热系数, 也叫导热率; ρ_b (单位 $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$) 是血液密度; c_b (单位 $\text{J} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$) 是血液的比热; ω_b (单位 s^{-1}) 是血液灌注率; T_b (单位 $^{\circ}\text{C}$) 是血液进入组织中的温度; $Q_m(X, t)$ 是新陈代谢产生的热量, 基本可以忽略不计; $Q_{hs}(X, t)$ (单位 $\text{W} \cdot \text{m}^{-3}$) 是射频电流的空间热, 具体公式如下:

$$Q_{hs}(X, t) = J \cdot E = \left(\sigma + \epsilon_0 \epsilon_r \frac{\partial}{\partial t} \right) \cdot (-\nabla V) \cdot (-\nabla V) \quad (2)$$

式中, J (单位 $\text{A} \cdot \text{m}^{-2}$) 是电流密度; t 是时间; E (单位 $\text{V} \cdot \text{m}^{-1}$) 是电场强度; σ (单位 $\text{S} \cdot \text{m}^{-1}$) 是电导率; $\epsilon_0 = 8.8541 \times 10^{-12} \text{F/m}$, 是真空介电常数; ϵ_r 是材料的相对介电常数。Pennes 生物热传递方程近似小血管和加热组织之间的热传递。 $\rho_b c_b \omega_b (T(X, t) - T_b)$ 这一项作为散热器^[55]而存在。Pennes 生物热传递方程假设血液在动脉温度 T_b 下进入加热的组织, 并且在一个平衡的温度下离开。这个温度就是加热组织的温度, 与血管的尺寸和目标组织中的逆流无关。

4.2 生物组织参数选取

在 RFA 过程中, 生物组织特性参数 (如电阻抗、电导率、真空介电常数、导热率、比热容、组织密度和血液灌注率等) 随温度的变化而动态变化。这些参数的取值对 RFA 效果有着重要的影响。即使在同一组织器官内, 不同位置的组织参数也存在较大的差异。组织加热是一个非常复杂的过程, 当生物组织温度超过 40°C 时, 组织细胞的分子结构将发生变化, 导致组织的热物性、电特性参数发生可逆和不可逆的变化。

在整个模拟计算中, 血液灌注率会显著影响模拟计算的精确度。Sheldon 等^[56]通过敏感性分析, 采用 Morris 方法确定了 RFA 模型中最重要的参数, 即在预测中产生最大变化的参数。研究表明, 在 RFA 模型中, 代表血液灌注率、电导率和细胞死亡模型的参数是预测消融区域大小的重要参数。血液灌注率的建模方法有两种: 体外建模和体内建模。体外建模指将器官离体的情况, 离体器官的血液供应被切断, 因此将血液灌注率的值设置为 0。体内建模则需要根据真实脉管的数据进行数学建模。血液灌注率的准确取值是 RFA 模型的关键要素。以前的研究一直将血液灌注率视为恒定值, 然而随着研究的深入, 越来越多的学者发现, 在加热过程中, 随着温度的升高, 血液灌注率会发生连续变化。加热时间和温度是影响血液灌注率的重要因素^[56]。例如, 对于温度响应的血液灌注率变化的建模公式如下。

$$\omega = \omega_{37^{\circ}\text{C}} e^{-\Omega} \quad (3)$$

式中, $\omega_{37^{\circ}\text{C}}$ 是温度为 37°C 时的血液灌注率, 不同类型组织的数据都可以在相关文献中找到^[57]。 Ω 是组织的热损伤, 可以用下面的公式计算。

$$\Omega = \int_0^t k dt \quad (4)$$

式中, k 是损伤对时间的一阶导数, 即损伤率; t 是时间。上述模型详细描述了由温度变化引起的血液灌注率变化, 符合一级动力学过程。上述模型已经成功观察到肿瘤中血液灌注率随着温度的升高而单调降低的变化。然而, 在正常组织中, 对于温度响应的血液灌注率变化的建模还不充分。最近的研究

发现，当温度累计超过阈值时，血液灌注率开始上升，然后逐渐下降，导致组织脉管系统停滞^[58]。在正常组织中，对于温度升高导致的血液灌注率上升被归因于由宿主主导的生理反应。上升的血液灌注率被用于散热以使温度恢复正常。由于肿瘤组织和正常组织结构不同，因此不存在正常组织由宿主主导的生理反应。对加热的正常组织的血液灌注率响应进行建模，公式如下。

$$\omega = \omega_{37^\circ\text{C}} f(e^{-\Omega}) e^{-\Omega} \quad (5)$$

考虑到血液灌注率对时间和温度的依赖性，研究人员采用了多种动态模型来描述这种关系，如分段函数模型（随温度变化的血液灌注率函数）和考虑血管损伤的模型。

RFA 模型的准确性还取决于生物组织的物理性质，这些性质的数值可以在相关文献中找到，并作为模型计算中的常数使用。随着人们对 RFA 模型精确性和现实性要求的提高，研究人员开始考虑这些参数与温度之间的关系。特别是电导率 σ （单位 $\text{S}\cdot\text{m}^{-1}$ ）和热导率 k （单位 $\text{W}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ ）。电导率 σ 通常以分段函数的形式表达，在不同的温度范围内使用不同的数学表达式。当组织温度低于 100°C 时，随着温度的升高，电导率也会升高^[59]。关于电导率的增长率存在争论，从 $+1.5\%/^\circ\text{C}$ ^[60] 到 $+2.0\%/^\circ\text{C}$ ^[61] 不等，并且增长类型可以是指数型或线性型。当组织温度超过 100°C 时，发生蒸发和干燥，导致电导率迅速下降。关于这种下降速度也存在差异：Byeongman 和 Aksan^[62] 认为，在 105°C 和 110°C 之间，电导率降低了约两个数量级；Haemmerich 等^[63] 猜想在 100°C 和 102°C 之间，电导率快速下降为原来的万分之一。Pätz 等^[64] 认为在整个过程中电导率的下降是不连续的，直到最后接近 0。由于热导率 k 随温度变化的幅度不明显，因此在大多数 RFA 理论模型中， k 使用恒定值。

4.3 RFA 过程中的组织损伤及损伤评估方法

在整个 RFA 手术中，组织损伤可分为两种^[65]。第一种是直接热损伤，其损伤程度受到施加的总热能、肿瘤生物学和肿瘤微环境的影响。由于肿瘤组织具有特定的生物学特性、较低的散热能力和较低的间质 pH 值，因此相对于正常细胞而言更容易受

到损伤。第二种是间接组织损伤，即在热刺激停止后产生的新组织损伤。这种损伤的发生涉及多种因素，如细胞凋亡、微血管损伤、缺血再灌注损伤（缺血的组织或器官在一定条件下恢复血流后组织器官的损伤反而加重）、枯否细胞活化、细胞因子表达改变和免疫反应改变^[65]。经过 RFA 的组织损伤区域可以分为 3 部分，包括凝固坏死区、亚致死损伤区和正常组织区^[21]。如图 5 所示，高温中心区（实际温度可超过 60°C ）是凝固坏死区；温度范围为 $43 \sim 50^\circ\text{C}$ 的区域是亚致死损伤区。

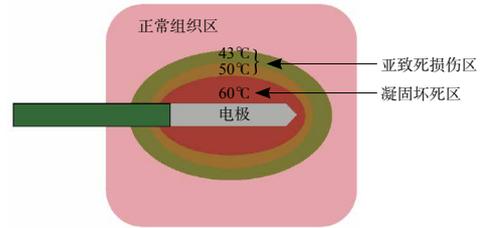


图 5 经过 RFA 的组织损伤区域温度分布
Fig.5 Temperature distribution of tissue damage area after RFA

为了评估 RFA 过程中的组织损伤，在 RFA 计算建模中使用了等温线法^[66]、热等效剂量^[67]（Thermal Isoeffective Dose, TID）模型和 Arrhenius 模型^[68]。

在等温线法的使用方面，研究人员提出了几种不同的温度标准，其中最常见的是 50°C 。但也有研究人员声称使用 50°C 的等温线可能会高估 RFA 区域的损伤程度，因此他们使用 55°C ^[27] 和 59°C 的等温线。等温线法的评价方程如下。

$$V = \int \int \int_{\Omega} dV, \Omega \geq T^\circ\text{C} \quad (6)$$

式中， V 是体积（单位 m^3 ）； Ω 是温度的变量（单位 $T^\circ\text{C}$ ），代表的是一定温度下所包围的体积。

RFA 中生物组织的死亡不仅取决于局部温度，还取决于靶组织的类型和消融时间。因此，TID 模型和 Arrhenius 模型在计算建模中的精度更高。

TID 模型从实际的消融温度出发，进一步计算得到参考温度下的等效消融时间。参考温度通常被设定为 43°C 。因此，TID 模型通常使用低于 43°C 的累计等效分钟数（CEM43）来进行测量。其计算公式如下。

$$\text{CEM43} = \sum_{i=1}^N [R_{\text{CEM}}]^{(43-T_i)} t_i \quad (7)$$

式中， R_{CEM} 是无量纲因子； T_i 是恒定温度，主要由

t_i 时间所控制。当温度大于 43℃ 时, R 的值为 0.5, 当温度小于 43℃ 时, R 的值为 0.25。当 CEM43 的值等于 120 分钟或 240 分钟时, 认为组织死亡。TID 模型只能预测较低温度 (通常为 43 ~ 50℃) 所导致的组织死亡之间。

Arrhenius 模型是在 RFA 计算建模中最常见的方法, 它使用不可逆动力学方程来预测组织的死亡。该模型考虑了消融温度和消融时间的累积效应, 描述了生物组织温度、损伤程度和暴露时间之间的指数关系, 具体表达式如下。

$$\Omega(t) = \int_0^t A e^{\frac{-\Delta E}{R\tau}} d\tau \quad (8)$$

式中, $\Omega(t)$ 是组织受损的程度; A (单位 S^{-1}) 是频率因子; ΔE (单位 $J \cdot mol^{-1}$) 是不可逆反应的活化能; R (单位 $J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$) 是通用气体常数; $T(\tau)$ (单位 K) 是绝对温度, 是消融时间的函数; A 、 E 说明了生物组织的形态变化和蛋白质的热降解之间的关联。不同组织类型的 A 值和 E 值是不同的。对肿瘤组织而言, $A=3.427 \times 1043 (S^{-1})$, $E=2.814 \times 105 (J \cdot mol^{-1})$ 。

4.4 射频消融的模型验证

RFA 模型的验证是 RFA 研究的重要一环, 需要通过体内实验和离体实验证明仿真结果的准确性。实验主要关注的是温度梯度, 以及消融区域轮廓和大小的测量。通过将体内实验和离体实验的测量数据与仿真数据进行比较, 根据数据之间的差异程度, 对仿真模型进行细化操作, 经过重复操作获得理想的实验结论。

一些研究比较了使用等温线剖面数值评估的消融区域的大小和使用视觉检查或成像分析实验测量的消融区域的大小。例如, Lim 等^[69] 比较了 RFA 治疗肝癌组织后 10 分钟和 15 分钟的三维有限元实验及体外实验的灰度图像温度分布。研究表明, 无论消融时间长短, 使用 47℃ 等温线的三维有限元模型的消融区域大小与实验测量的值都具有很好的一致性。González-Suárez 等^[70] 进行了体内实验, 通过比较实验和计算模型预测的血管周围热损伤形状验证计算模型的准确性。他们通过计算机模拟研究了不同因素对大血管 (尤其是门静脉) 温度分布

和热损伤形态的影响, 如血管与组织的接触、血管位置、血管与 RFA 装置的距离等, 并使用 60℃ 等温线和消融区域的大小进行比对。研究结果表明, 在射频辅助切除过程中, 大血管 (门静脉) 内的热沉效应能够保护靠近内部冷却电极的血管壁, 避免其受到热损伤。

5 总结和展望

RFA 技术由于具备高效、低风险和微创的优点而被应用于各种肿瘤的治疗。在治疗早期和直径 < 3cm 的肿瘤中, RFA 技术的治疗效果和传统手术相当, 可以将疾病的复发率降低到较低水平。然而, 当治疗较大尺寸 (直径 > 3cm) 的肿瘤时, RFA 技术的局限性开始显现: 生物传热的治疗机理难以进一步增大消融区域。

研究人员从临床的治疗需求出发, 深入研究了“滚漆”等一系列机制, 并对电极和电源等设备进行不断改进与调试, 以在一定程度上增大消融尺寸。研究人员还关注了消融区域的阻抗控制、血管散热等问题。随着临床医学和工程技术的交叉发展, RFA 技术将获得进一步发展。

计算机虚拟仿真技术为 RFA 技术在临床中的改进和发展做出巨大贡献。通过使用模拟方法进行分析 and 评估, 可以深入了解当前 RFA 系统的解决方案原理, 并帮助研究人员识别 RFA 系统中存在的不足之处。研究人员可以进一步提高模拟仿真的精度, 以巩固临床治疗的成果, 并帮助临床医生预测消融效果, 规划治疗方案。

肿瘤联合治疗将成为未来临床肿瘤治疗的主要形式。将 RFA 技术与化疗和放疗等方法结合, 可以形成优势互补的关系, 并已经初见成效, 未来物理疗法和化学疗法相结合的方式或将成为临床肿瘤治疗的主要方式。

参考文献

- [1] TAO Y X, LI H W, LUO J T, *et al.* Regional chemotherapy for uveal melanoma liver metastases[J]. *International Journal of Ophthalmology*, 2023, 16(2): 293.
- [2] JI X, JIANG W, DING W, *et al.* Application of individualized multimodal radiotherapy combined with immunotherapy in metastatic tumors[J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 13: 1106644.

- [3] ZHOU Y, YUAN K, YANG Y, *et al.* Gallbladder cancer: current and future treatment options[J]. **Frontiers in Pharmacology**, 2023, 14: 1183619.
- [4] MANSOURI S, DANIEL L, AMHIS N, *et al.* Perioperative oncolytic virotherapy to counteract surgery-induced immunosuppression and improve outcomes in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. **Frontiers in Oncology**, 2023, 13: 1071751.
- [5] 马胜林, 肖绍文, 吴稚冰, 等. 肿瘤热疗中国专家共识[J]. **实用肿瘤杂志**, 2020, 35(1): 1-10.
MA Shenglin, XIAO Shaowen, WU Zhibing, *et al.* Chinese expert consensus on hyperthermia therapy for tumors[J]. **Journal of Practical Oncology**, 2020, 35(1): 1-10.
- [6] IZZO F, GRANATA V, GRASSI R, *et al.* Radiofrequency ablation and microwave ablation in liver tumors: an update[J]. **The Oncologist**, 2019, 24(10): e990-e1005.
- [7] YU P, FU T, WU C, *et al.* Automatic radiofrequency ablation planning for liver tumors: a planning method based on the genetic algorithm with multiple constraints[C]//Proceedings of the 2021 International Conference on Intelligent Medicine and Health. 2021: 8-14.
- [8] ZHANG B, MOSER M A J, ZHANG E M, *et al.* A review of radiofrequency ablation: large target tissue necrosis and mathematical modeling [J]. **Physica Medica**, 2016, 32(8): 961-71.
- [9] ZALTIERI M, MASSARONI C, CAUTI F M, *et al.* Techniques for Temperature Monitoring of Myocardial Tissue Undergoing Radiofrequency Ablation Treatments: An Overview [J]. **Sensors**, 2021, 21(4): 1453.
- [10] GIANDOLA T, MAINO C, MARRAPODI G, *et al.* Imaging in Gastric Cancer: Current Practice and Future Perspectives [J]. **Diagnostics**, 2023, 13(7):1276.
- [11] KARASZ F G, ELKELANY O O, DAVIES B, *et al.* A review on Endoscopic Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation (EUS-RFA) of Pancreatic Lesions [J]. **Diagnostics**, 2023, 13(3):536.
- [12] KAN X F, WANG Y, HAN P, *et al.* Combined ultrasound/computed tomography guidance in percutaneous radiofrequency ablation after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in the hepatic dome [J]. **Cancer Management and Research**, 2019, 11:7751-7757.
- [13] LIN Z Y, SONG Q Q, CHEN J, *et al.* Local curative effect of MRI-guided radiofrequency ablation on small hepatocellular carcinoma [J]. **Tumor Biology**, 2015, 36:2105-2110.
- [14] 李猛, 李志艳, 于晓玲. 影像引导射频消融术在肿瘤治疗中的应用进展[J]. **山东医药**, 2016, 56(13): 102-105.
LI Meng, LI Zhiyan, YU Xiaoling. Progress in the application of image-guided radiofrequency ablation in tumor treatment[J]. **Shandong Medicine**, 2016, 56(13): 102-105.
- [15] BAILEY C W, SYDNOR M K. Current State of Tumor Ablation Therapies [J]. **Digestive Diseases and Sciences**, 2019, 64(4):951-958.
- [16] KAPURAL L, DEERING J P. A technological overview of cooled radiofrequency ablation and its effectiveness in the management of chronic knee pain [J]. **Pain management**, 2020, 10(3): 133-140.
- [17] PENG S, DONG S C, BAI D S, *et al.* Radiofrequency ablation versus liver resection and liver transplantation for small combined hepatocellular-cholangiocarcinoma stratified by tumor size [J]. **Langenbeck's Archives of Surgery**, 2023, 408(1):119.
- [18] LLOVET J M, BRUIX J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008 [J]. **Journal of Hepatology**, 2008, 48(suppl-S1): S20-S37.
- [19] KIM Y S, RHIM H, CHO O K, *et al.* Intrahepatic recurrence after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: analysis of the pattern and risk factors [J]. **European Journal of Radiology**, 2006, 59(3): 432-441.
- [20] LAU W Y, LAI E C H. The current role of radiofrequency ablation in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review [J]. **Annals of Surgery**, 2009, 249(1):20-25.
- [21] AHMED M, BRACE C L, LEE F T, *et al.* Principles of and Advances in Percutaneous Ablation [J]. **Radiology**, 2011, 258(2): 351-369.
- [22] TRUJILLO M, ALBA J, BERJANO E. Relationship between roll-off occurrence and spatial distribution of dehydrated tissue during RF ablation with cooled electrodes [J]. **International Journal of Hyperthermia**, 2012, 28(1): 62-68.
- [23] SANDHU A, NGUYEN D T. Forging ahead: update on radiofrequency ablation technology and techniques [J]. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, 2020, 31(1): 360-369.
- [24] TAKAHASHI H, BERBER E. Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis [J]. **Hepatobiliary Surgery and Nutrition**, 2020(1): 49-58.
- [25] HAINES D E, WATSON D D. Tissue heating during radiofrequency catheter ablation: a thermodynamic model and observations in isolated perfused and superfused canine right ventricular free wall [J]. **Pacing and Clinical Electrophysiology**, 2010, 112(6): 962-976.
- [26] SMITH S, JENNINGS P. Thoracic intervention and surgery to cure lung cancer: image-guided thermal ablation in primary lung cancer [J]. **Journal of the Royal Society of Medicine**, 2019, 112(6): 218-225.
- [27] HUANG H W. Influence of blood vessel on the thermal lesion formation during radiofrequency ablation for liver tumors [J]. **Medical Physics**, 2013, 40(7): 073303.

- [28] 姜安娜, 杨薇. 肝肿瘤射频消融电极针研究进展 [J]. *介入放射学杂志*, 2017, 26 (5) : 466-470.
JIANG Anna, YANG Wei. Research progress on radiofrequency ablation electrode needles for liver tumors[J]. *Journal of Interventional Radiology*, 2017, 26(5): 466-470.
- [29] 赵瑞银, 冯秀岭, 李健, 等. 多针双电极造形射频消融技术治疗肝脏巨大血管瘤的效果及安全性 [J]. *中国实用医刊*, 2020 (15) : 4.DOI:10.3760/cma.j.cn115689-20200420-01863.
ZHAO Ruiyin, FENG Xiuling, LI Jian, *et al.* Effect and safety of multi-needle dual-electrode conformal radiofrequency ablation technology in the treatment of giant hemangioma of the liver[J]. *Chinese Journal of Practical Medicine*, 2020(15):4.DOI:10.3760/cma.j.cn115689-20200420-01863.
- [30] SANDHU A, NGUYEN D T. Forging ahead: Update on radiofrequency ablation technology and techniques [J]. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2020, 31(1): 360-369.
- [31] HAEMMERICH D, LEE F T, SCHUTT D J, *et al.* large-volume radiofrequency ablation of ex vivo bovine liver with multiple cooled cluster electrodes [J]. *Radiology*, 2005, 234(2):563-568.
- [32] TAKAKI H, NAKATSUKA A, URAKI J, *et al.* Renal Cell Carcinoma: Radiofrequency Ablation with a Multiple-Electrode Switching System—A Phase II Clinical Study [J]. *Radiology*, 2013, 267(1): 285-292.
- [33] BURDIO F, BERJANO E J, NAVARRO A, *et al.* RF tumor ablation with internally cooled electrodes and saline infusion: what is the optimal location of the saline infusion? [J]. *Biomedical Engineering Online*, 2007, 6: 1-9.
- [34] YU M H, LEE J Y, JUN S R, *et al.* Radiofrequency ablation with an internally cooled monopolar directional electrode: ex vivo and in vivo experimental studies in the liver[J]. *Radiology*, 2016, 278(2): 395-404.
- [35] AHMED M , TASAWWAR B, GOLDBERG S N. Tumor ablation: an evolving technology[J]. *Springer New York*, 2013. DOI:10.1007/978-1-4419-0751-6_3.
- [36] GOLDBERG S N, SOLBIATI L, HAHN P F, *et al.* Large-volume tissue ablation with radio frequency by using a clustered, internally cooled electrode technique: laboratory and clinical experience in liver metastases[J]. *Radiology*, 1998, 209(2): 371-379.
- [37] 程妍妍, 田甄. 基于自抗扰控制器的射频消融电极温度控制系统仿真研究 [J]. *北京生物医学工程*, 2023, 42 (1) : 6.DOI:10.3969/j. CHENG Yanyan, TIAN Zhen. Simulation study of radiofrequency ablation electrode temperature control system based on active disturbance rejection controller[J]. *Beijing Biomedical Engineering*, 2023, 42(1):6.DOI:10.3969/j.
- [38] 成志新, 孟辉, 刘传永, 等. 模糊控制在射频消融温度与阻抗监测系统中的应用 [J]. *生物医学工程研究*, 2019 (002) : 038.
CHENG Zhixin, MENG Hui, LIU Chuanyong, *et al.* Application of fuzzy control in radiofrequency ablation temperature and impedance monitoring system[J]. *Biomedical Engineering Research*, 2019(002):038.
- [39] REMPP H, VOIGTLÄNDER M, SCHENK M, *et al.* Internally gas-cooled radiofrequency applicators as an alternative to conventional radiofrequency and microwave ablation devices: an in vivo comparison[J]. *European Journal of Radiology*, 2013, 82(8): e350-e355.
- [40] YIN L, WANG Q. Clinical application status and prospect of the combined anti-tumor strategy of ablation and immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 965120.
- [41] HORKAN C, DALAL K, CODERRE J A, *et al.* Reduced tumor growth with combined radiofrequency ablation and radiation therapy in a rat breast tumor model [J]. *Radiology*, 2005, 235(1): 81-88.
- [42] SWENSON E, HAEMMERICH D, MAUL D H, *et al.* Increased duration of heating boosts local drug deposition during radiofrequency ablation in combination with thermally sensitive liposomes (ThermoDox) in a Porcine Model [J]. *PloS One*, 2015, 10 (10): e0139752.
- [43] SOLAZZO S A, AHMED M, SCHORBARDACH R, *et al.* Liposomal doxorubicin increases radiofrequency ablation-induced tumor destruction by increasing cellular oxidative and nitrate stress and accelerating apoptotic pathways [J]. *Radiology*, 2010, 255(1): 62-74.
- [44] PAMONA M, MARTIN H F, ADRIAN J D K, *et al.* Hyperbaric oxygen and radiotherapy [J]. *Strahlentherapie und Onkologie*, 2005, 181(2): 113-123.
- [45] WILKINS L R, WU H, HAAGA J R, *et al.* Radiofrequency Ablation: Effect of Tumor-and Organ-specific Pharmacologic Modulation of Arterial and Portal Venous Blood Flow on Coagulation Diameter in an N1-S1 Tumor Model [J]. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2012, 23(6): 826-832.
- [46] ZHOU W, HERWALD S, UPPOT R, *et al.* Abstract No. 541 Association of therapeutic efficacy and the heat-sink effect for central renal tumors: is microwave ablation superior to radiofrequency ablation? [J]. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2020, 31(3): S236.
- [47] LIN C C. Does artificial ascites induce heat sink effect or electricity steal effect in the radiofrequency ablation of superficial liver tumor? [J]. *Advances in Digestive Medicine*, 2019, 6(4): 141-143.
- [48] LU Z, WEN F, GUO Q, *et al.* Radiofrequency ablation plus chemoembolization versus radiofrequency ablation alone for hepatocellular carcinoma: a Meta-analysis of randomized-controlled trials [J]. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2013, 25(2): 187-194.

- [49] IWAMOTO T. Clinical Application of Drug Delivery Systems in Cancer Chemotherapy: Review of the Efficacy and Side Effects of Approved Drugs [J]. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, 2013, 36(5): 715-718.
- [50] TRUJILLO M, RIBERA V, QUESADA R, *et al.* Applicator for RF Thermokeratoplasty: Feasibility Study Using Theoretical Modeling and Ex Vivo Experiments [J]. **Annals of Biomedical Engineering**, 2012, 40(5): 1182-1191.
- [51] GONZÁLEZ-SUÁREZ A, TRUJILLO M, BURDÍO F, *et al.* Feasibility study of an internally cooled bipolar applicator for RF coagulation of hepatic tissue: Experimental and computational study [J]. **International Journal of Hyperthermia**, 2012, 28(7): 663-673.
- [52] JAMIL M, NG E Y K. Quantification of the effect of electrical and thermal parameters on radiofrequency ablation for concentric tumour model of different sizes [J]. **Journal of Thermal Biology**, 2015, 51: 23-32.
- [53] ZORBAS G, SAMARAS T. Simulation of radiofrequency ablation in real human anatomy [J]. **International Journal of Hyperthermia**, 2014, 30(8): 570-578.
- [54] PRAKASH P, SALGAONKAR V A, DIEDERICH C J. Modelling of endoluminal and interstitial ultrasound hyperthermia and thermal ablation: Applications for device design, feedback control and treatment planning [J]. **International Journal of Hyperthermia**, 2013, 29(4): 296-307.
- [55] PENNES H H. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm [J]. **Journal of Applied Physiology**, 1998, 1(2): 93-122.
- [56] HALL K, OOI E H, PAYNE S J. Cell death, perfusion and electrical parameters are critical in models of hepatic radiofrequency ablation [J]. **International Journal of Hyperthermia**, 2015, 31(5): 538-550.
- [57] KREITH E F, BOEHM R F. The CRC handbook of thermal engineering [M]. Springer Science & Business Media, 2000.
- [58] HE X, MCGEE S, COAD J E, *et al.* Investigation of the thermal and tissue injury behaviour in microwave thermal therapy using a porcine kidney model [J]. **International Journal of Hyperthermia**, 2004, 20(6): 567-593.
- [59] TRUJILLO M, BERJANO E. Review of the mathematical functions used to model the temperature dependence of electrical and thermal conductivities of biological tissue in radiofrequency ablation [J]. **International Journal of Hyperthermia**, 2013, 29(6): 590-597.
- [60] JARRARD J, WIZEMAN B, BROWN R H, *et al.* A theoretical model of the application of RF energy to the airway wall and its experimental validation [J]. **BioMedical Engineering OnLine**, 2010, 9: 1-17.
- [61] TUNGJITKUSOLMUN S, WOO E J, CAO H, *et al.* Thermal-electrical finite element modelling for radio frequency cardiac ablation: effects of changes in myocardial properties [J]. **Medical and Biological Engineering and Computing**, 2000, 38(5): 562-568.
- [62] BYEONGMAN J, AKSAN A. Prediction of the extent of thermal damage in the cornea during conductive keratoplasty [J]. **Journal of Thermal Biology**, 2010, 35(4): 167-174.
- [63] HAEMMERICH D, CHACHATI L, WRIGHT A S, *et al.* Hepatic radiofrequency ablation with internally cooled probes: effect of coolant temperature on lesion size [J]. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, 2003, 50(4): 493-500.
- [64] PÄTZ T, KRÖGER T, PREUSSER T. Simulation of radiofrequency ablation including water evaporation[C]//World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7-12, 2009, Munich, Germany: Vol. 25/4 Image Processing, Biosignal Processing, Modeling and Simulation, Biomechanics. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009: 1287-1290.
- [65] NIKFARJAM M, MURALIDHARAN V, CHRISTOPHI C. Mechanisms of focal heat destruction of liver tumors [J]. **Journal of Surgical Research**, 2005, 127(2): 208-223.
- [66] HUANG H D, RHODES P, RAVI V, *et al.* Evaluation of critical temperature isotherms by infrared thermography during radiofrequency ablation using half-normal and normal saline irrigation [J]. **Journal of the American College of Cardiology**, 2021, 77(18): 332.
- [67] HE X, BHOWMICK S, BISCHOF J C. Thermal therapy in urologic systems: a comparison of arrhenius and thermal isoeffective dose models in predicting hyperthermic injury [J]. **Journal of Biomechanical Engineering**, 2009, 131(7): 074507.
- [68] COBOURN K D, QADIR I, FAYED I, *et al.* Does the Modified Arrhenius Model Reliably Predict Area of Tissue Ablation After Magnetic Resonance-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy for Pediatric Lesional Epilepsy? [J]. **Operative Neurosurgery**, 2021, 21(4): 265-269.
- [69] DOHYUNG, LIM, BUMSEOK, *et al.* Effect of Input Waveform Pattern and Large Blood Vessel Existence on Destruction of Liver Tumor Using Radiofrequency Ablation: Finite Element Analysis [J]. **Journal of Biomechanical Engineering**, 2010, 132(6): 61003. DOI: 10.1115/1.4001029.
- [70] GONZÁLEZ-SUÁREZ A, TRUJILLO M, BURDÍO F, *et al.* Could the heat sink effect of blood flow inside large vessels protect the vessel wall from thermal damage during RF-assisted surgical resection? [J]. **Medical Physics**, 2014, 41(8): 083301.