

doi: 10.3969/j.issn.2095-4468.2023.01.204

生物传热简化模型在冷冻手术中的应用

田浩^{*1}, 梁航², 曹智睿¹, 石启龙¹

(1-中国科学院长春光学精密机械与物理研究所, 吉林长春 130033;

2-吉林大学白求恩第一医院, 吉林长春 130021)

[摘要] 本文采用多项式拟合结合临床实验测试的方法, 研究了血液灌注率计算模型的合理简化方法, 对简化后的组织血液灌注率计算模型对病灶区生物组织温度场预测精度的影响进行了详细分析。结果表明, 当采用肿瘤非冻结区边界温度对血液灌注率计算模型进行简化后, 与经典的分段计算模型相比, 简化模型对于肿瘤大尺寸血管周围的组织温度计算偏差平均为 0.6~2.7 °C, 与实测值平均偏差 1.6~3.8 °C, 考虑拟合误差和温度分段阈值的不确定性误差, 简化模型的最大误差约为 2.5~4.0 °C, 计算精度满足临床要求。通过对若干典型血管构型的家兔气道肿瘤组织进行临床冷冻手术, 验证了该简化模型对肿瘤组织温度场的预测精度平均在 3 °C 以内, 证明了该简化模型具备指导临床手术的可行性。

[关键词] 生物传热; 肿瘤; 血液灌注率; 冷冻手术; 温度场

中图分类号: TK124; R318.52

文献标识码: J

Application of Simplified Biological Heat Transfer Model in Cryosurgery

TIAN Hao^{*1}, LIANG Hang², CAO Zhirui¹, SHI Qilong¹

(1-Changchun Institute of Optics, Fine Mechanics and Physics, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130033, Jilin, China;

2-The First Bethune Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China)

[Abstract] In this paper, polynomial fitting combined with clinical experimental testing methods is used to study the reasonable simplified method of blood perfusion rate calculation model, and the effect of the simplified tissue blood perfusion rate calculation model on the prediction accuracy of the biological tissue temperature field in the lesion area is analyzed in detail. The results show that when the blood perfusion rate calculation model is simplified by the boundary temperature of the tumor non-freezing zone, compared with the classical segmented calculation model, the simplified model has an average calculation deviation of 0.6-2.7 °C for the tissue temperature around the tumor's large blood vessels. The average deviation from the measured value is 1.6-3.8 °C. Considering the fitting error and the uncertainty error of the temperature segmentation threshold, the maximum error of the simplified model is about 2.5-4.0 °C, and the calculation accuracy meets the clinical requirements. By performing clinical cryosurgery on rabbit airway tumor tissues with typical vascular configurations, it is verified that the simplified model has an average prediction accuracy of tumor tissue temperature field within 3 °C, which proves that the simplified model has the feasibility of guiding clinical surgery.

[Keywords] Biological heat transfer; Tumor; Blood perfusion rate; Cryosurgery; Temperature field

0 引言

目前, 恶性肿瘤已成为全球致死率最高的疾病之一, 对于恶性肿瘤的精准、有效治疗技术一直是

医学界关注的重点^[1]。

当前众多的癌症治疗方法中, 靶向药物治疗存在靶筛选周期长、成本高昂等问题。传统的放疗

*田浩 (1985—), 男, 副研究员, 博士。研究方向: 低温制冷。联系地址: 吉林省长春市经济技术开发区东南湖大路 3888 号, 邮编 130033。联系电话: 0431-53828229。E-mail: tianh@ciomp.ac.cn。

基金项目: 吉林省自然科学基金 (No.20200201008JC), 中国科学院白求恩医学工程与仪器中心 (No. Y92042Y)。

和化疗方法存在副作用过大、效率低下等问题^[2-3]。近年来,以微波射频热融、冷冻消融和电穿孔消融为代表的一批热物理微创疗法取得了不错的临床效果^[4]。相比传统疗法,热物理疗法将物理能量直接传导至肿瘤组织内部,具有癌细胞灭活率高、副作用小、复发率低、成本低廉、安全性高和康复周期短等优势^[5-6]。这其中,冷冻疗法对肿瘤组织具有快速冻融独特治疗效果,结合了物理切除的优势,结合射频热疗和临床影像学,能更有效的降肿瘤低复发率,是当前肿瘤临床研究的热门领域^[7]。目前,冷冻疗法虽然不能针对所有的恶性肿瘤,但其在临床上仍然具有十分重要的研究价值。

在肿瘤冷冻疗法临床实践中,如何快速准确地预测肿瘤组织在冷冻过程中的温度变化是决定手术效果的关键因素^[8-9],以核磁共振成像(Nuclear Magnetic Resonance Imaging, MRI)核磁技术为代表的临床影像技术通常能提供生物组织结晶后的实时影像,辅助判断肿瘤冻结区域的大小,但无法预测肿瘤组织温度场和结晶区边界的变化^[10]。导致在临床实践中,对肿瘤冻结区的预判大多数时候依靠临床经验,其结果要么是过度冷冻,造成对周围健康组织的不可逆损伤^[11-12],要么出现欠冷冻,没能全部杀伤肿瘤细胞,造成术后肿瘤复发^[13-14]。尤其是对大尺度肿瘤实施多点位冻融手术时,要同时用到多枚冷冻探针(3~10枚),在手术过程中,需要根据对肿瘤温度场和结晶区边界变化的预判,及时调整部分甚至全部探针的位置和驻留时间,这就更加依赖对肿瘤温度变化的准确预测^[15],此时如果采用传统的临床经验结合实时影像学辅助的办法,往往会造成很大的冷冻半径误差,极大影响手术效果,甚至造成医疗事故。

目前,学术界对于生物组织在低温下的传热能力和热响应特性研究,基本上采用 Pennes 生物传热模型^[16]。在给定肿瘤几何尺寸、组织热物理属性、探针数量、位置、初使温度以及制冷速率等边界条件下,利用该模型可以定量计算冻融过程肿瘤组织的瞬态温度场,从而精确预测肿瘤组织的有效冻结区域及冻结边界,准确评估冻融手术的效果^[17-18]。但是在临床实际操作中,影响 Pennes 模型计算精度的一个关键因素就是血管的加热效应,也叫血管热池效应^[19-20]。当肿瘤组织附近存在较多血管,尤其

是大尺寸血管时,血液流动对血管周围生物组织的热池效应尤为明显,这种由于血液流动对生物组织施加的对流加热作用往往对组织的冻融和降温特性造成极大影响^[21-22],有时甚至会造成冷冻失效,严重影响冷冻手术的效果。

目前,学术界对血管热池效应的研究主要有两大方向,一个方向采用动物实验的方式,测试若干有代表性类别的动物血管在几个典型温度区间内的血液灌注率,计算其在血管内流动的对流换热强度,将血管内对流换热作为血液附加热源项加入 Pennes 模型^[23-27]。这类基于实验的方法简单直观,但结论通用性不高,临床适用范围很有限,大部分结论只能作为参考。另一个思路是采用多步计算,将血液灌注率近似为一个线性函数,先利用分段函数的方式分别计算血液灌注率在若干典型温度区间内的近似值,再作为对流项将其带入有限元模型,利用 N-S 方程进行压力和速度的分布式迭代计算,直到收敛,减少近似计算带来的计算误差^[28-31]。这种方式的优点是计算精度高、通用性强,尤其是对复杂构型血管的流动和传热特性预测精度很高,缺点是计算效率低,迭代收敛性对分段函数的初值要求高,不利于大范围推广应用。

因此,开发一种全新的、更高效的定量分析算法,能够更快、更高效地分析肿瘤附近大血管数量、位置以及血液流动特性对 Pennes 模型温度场计算精度的影响,是临床的迫切需求。在此基础上,本文对 Pennes 模型进行有针对性的优化和改进,得到一个计算精度和计算效率都满足临床需求的低成本生物传热模型,能够在临床手术中快速、准确预测血管对肿瘤组织降温过程的影响,将具有十分重要的现实意义。

1 传热模型改进

1.1 经典生物传热模型

目前,生物传热领域的主流研究模型一般采用 Pennes 传热方程:

$$\rho c \frac{\partial t}{\partial \tau} = k \nabla^2 t + w \rho_a c_a (t_a - t) + q_m \quad (1)$$

式中, ρ 为生物组织密度, kg/m^3 ; c 为生物组织比热容, $\text{J}/(\text{kg} \cdot ^\circ\text{C})$; t 为生物组织温度, $^\circ\text{C}$; τ 为时间变量, s ; k 为生物组织导热率, $\text{W}/(\text{m}^2 \cdot ^\circ\text{C})$; ρ_a 为血

液密度, kg/m^3 ; c_a 为血液比热容, $\text{J}/(\text{kg}\cdot^\circ\text{C})$; t_a 为血液温度, $^\circ\text{C}$; w 为血液灌注率, 表征单位时间流经血管横截面的血液体积流量, m^3/s ; q_m 为单位体积生物组织新陈代谢率, W/m^3 。

Pennes 模型在经典传热方程基础上, 引入了血液对流项和新陈代谢项, 但这两项难以实际测量, 尤其是血液灌注率, 对温度依赖性很大, 一般用如下所示的温度分段函数描述^[32], 且不同类型生物组织的分段阈值差异很大。

$$w(t) = \begin{cases} \frac{w_{b,0}(t-t_{ml})}{t_{cr,hypo}-t_{ml}} & t_{ml} < t < t_{cr,hypo} \\ w_{b,0} & t_{cr,hypo} \leq t \leq t_{cr,hyer} \\ \frac{w_{b,0}[t-(t_{cr,hyer}-t_{cr,hypo})-t_{ml}]}{t_{cr,hypo}-t_{ml}} & t_{cr,hyer} < t < t_{th} \\ \frac{w_{b,0}[t_{th}-(t_{cr,hyer}-t_{cr,hypo})-t_{ml}]}{t_{cr,hypo}-t_{ml}} & t_{th} \leq t \leq t_{cg} \\ 0, & t < t_{ml} \text{ OR } t > t_{cg} \end{cases} \quad (2)$$

式中, $w_{b,0}$ 为人体组织在正常体温下的血流灌注率, m^3/s ; $t_{cr,hyer}$ 为血液灌注率变化的高体温触发温度, $^\circ\text{C}$; $t_{cr,hypo}$ 为血液灌注率变化的低体温触发温度, $^\circ\text{C}$; t_{ml} 为生物组织发生相变温度区间上限温度, $^\circ\text{C}$; t_{ms} 为生物组织发生相变温度区间下限温度, $^\circ\text{C}$; t_{th} 为血液灌注率达到最大值对应的温度, $^\circ\text{C}$; t_{cg} 为生物组织细胞开始产生高温凝结的温度, $^\circ\text{C}$ 。

根据文献[32], 组织温度在 $[t_{cr,hyer}, t_{cr,hypo}]$ 的温度变化不会触发人体的调节机制干预, 即血液灌注率保持不变, 典型值为 42.5°C 和 31.5°C 。对于典型生物组织, t_{ml} 和 t_{ms} 典型值为 -1°C 和 -8°C ^[33]。 t_{th} 通常取 45°C ; t_{cg} 通常取 60°C ^[33], 此时生物组织开始发生凝固性坏死, 细胞代谢活动消失。

目前, 学术界普遍将血液灌注项中温度采用非冻结区组织的平均温度^[34]。这种近似的做法在实际应用中, 面临两个很大的问题: 一是分段函数阈值 $t_{cr,hyer}$ 和 $t_{cr,hypo}$ 实际上并不是定值, 随温度的变化而改变, 采用定阈值计算误差较大^[35-36]。另一个问题是只有当血管孔径较小 ($0.5\sim 1\text{ mm}$ 量级), 且血管距离肿瘤冻结区较远 ($>15\text{ mm}$) 的情况下, 式(2)对冻结半径和相变界面的影响较小, 此时肿瘤冻结区温度预测误差通常在 $2\sim 5^\circ\text{C}$ 左右^[37-38]。但当血管孔径较大, 或者位于肿瘤冻结区边缘附近时, 式(2)

对冻结区的降温速率、冻结半径和温度分布会产生不可忽略的偏差^[39]。由于温度分段阈值强烈依赖非冻结区的温度, 此时非冻结区靠近相变界面和靠近肿瘤边界的温度差异很大, 血液灌注项中温度 T 取简单平均值会带来更大的计算误差^[40]。

综上所述, 对于图 1 所示的周围分布较大血管的中小尺寸肿瘤 ($8\sim 15\text{ mm}$), 采用经典 Pennes 模型很难准确评估血管加热效应对有效冷冻半径的影响, 也就难以准确预测降温过程中肿瘤组织, 尤其是靠近血管区域组织温度分布。而真实血液灌注率在临床上几乎无法测量。为解决这一难题, 一个可行的方法是建立不依赖于冻结区组织温度变化的简化血液灌注率计算模型, 使改进后的 Pennes 模型对血管加热效应的计算效率更高、计算误差更小, 更加适合临床应用。



图 1 含大血管的中小尺寸动物肿瘤模型

1.2 模型改进算法

本文提出对经典 Pennes 模型中血液灌注率产热项 $w\rho_a c_a(t_a-t)$ 进行如下两方面算法改进: 1) 对血液灌注率 w 进行非线性拟合。以人体组织在正常体温下的血流灌注率 $w_{b,0}$ 为基准, 应用式(2), 对非冻结区 $20\sim 60^\circ\text{C}$ 温度范围内的灌注率进行分析和三次多项式拟合, 得到简化的血液灌注率拟合计算公式; 2) 对组织温度 t 采用肿瘤非冻结区边界温度 t_{bound} 。通常血管更靠近肿瘤边缘, 血管对周围组织的加热效应更大程度上体现在对肿瘤边缘区域的热池效应, 尤其对于中大尺寸的肿瘤, 引入冻结区或相变界面温度会显著拉低血管周围组织温度, 放大热池效应, 造成肿瘤边缘温度场计算误差偏大。虽然采用非冻结区边界温度 t_{bound} 对热池效应造成一定的抑制作用, 但当血管距离冻结区相变界面足够远时 (大于 15 mm), 根据生物组织的热物性估算, 该误差项会显著小于经典 Pennes 算法误差。

图2所示为血液灌注率简化算法计算偏差。由图2可知,相比经典 Pennes 模型,改进后算法对血液灌注率的最大拟合误差不超过 8%,新算法的优点是降低了原分段阈值对非冻结区温度依赖的不确定性,系统误差更小,计算效率更高,缺点是可能会放大大局部温度场计算误差。

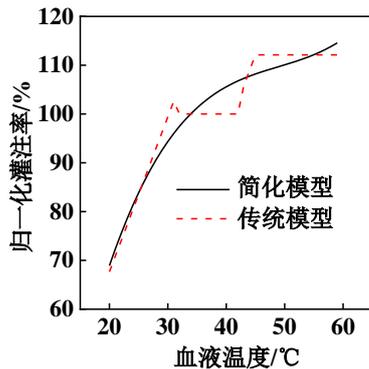


图2 液灌注率简化算法计算偏差

为了量化简化模型可能对肿瘤冻结区域计算精度的影响,图3对比了应用经典 Pennes 模型血液灌注率温度分段模型(以下简称分段模型)和简化模型,对单冷刀单血管肿瘤模型的冻结区预测结果,肿瘤模型直径为 15 mm,仿真时长为 2 000 s,初使温度为 36 °C,计算步长为 0.5 s。

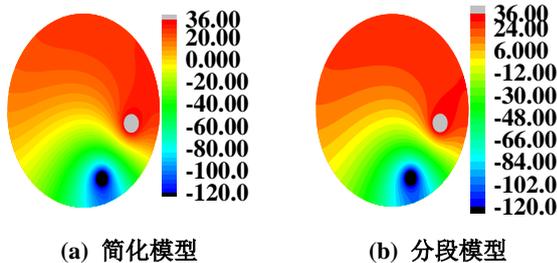


图3 单冷刀单血管肿瘤模型稳态温度场仿真结果

图4所示为上述肿瘤模型在 2 000 s 时,冻结区边界的计算结果(图中实心点)。冻结区温度设定为-40~-30 °C。

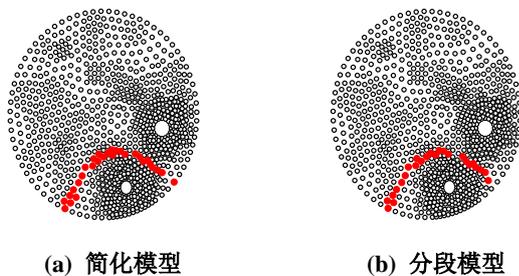


图4 单冷刀单血管肿瘤模型冻结区边界仿真结果

从图3和图4的计算结果可知,血液灌注率简

化模型带来的误差并没有对肿瘤冻结区的预测精度产生实质影响(冷冻区域边界最大变动不超过 2 mm),即简化模型误差对肿瘤稳态温度场的影响可以忽略。

1.3 改进算法误差分析

为了分析血液灌注率简化模型对冷冻过程中肿瘤瞬态温度场的影响,对家兔进行气道肿瘤培养,再挑选符合要求的肿瘤样本进行临床测试。图5所示为家兔气道肿瘤样本。实验中家兔肿瘤样本直径为 10~15 mm,周围血管直径为 0.8~1.5 mm,符合改进后 Pennes 模型对临床应用场景的要求。

图6所示为电子气管镜和冷冻治疗仪临床测试装置。共有 4 组共 20 路直径约 1.4 mm 的冷冻探针,能够在 5 min 内迅速从室温降低到-120~-80 °C 超低温区,在探针顶端产生 3~10 W 的稳定制冷量,优点是探针口径小、灵活性高、容易实现多点位多针冷冻治疗。且对正常生物组织的刺伤创口小,形成的冰球直径小,不会对刺伤路径造成二次损伤。



图5 家兔气道肿瘤样本



图6 临床测试装置

标准临床治疗过程是两次降温-复温循环:氦气快速降温冷冻 10~15 min,氦气复温 3~5 min,氦气再次降温冷冻 10~15 min,氦气再次复温 2~3 min,整个手术过程历时 25~40 min。本次临床实验采用一次性快速降温 30~40 min 的方式,通过布置热电偶探头,实时测量降温过程肿瘤组织和血管附近典型区域的温度场变化。图7所示为肿瘤样本的温度测点分布,在距离冷刀最近的大尺寸血管(直径大于 1.0 mm)周围不同距离的 4 个典型位置分别布置温度测点。

采用单探针方式进行临床快速冷冻降温测试,通过四个独立的热电偶分别记录主血管周围四个典型位置点 A~D(见图7标注的 4 个实心圆点)在降温过程中实时温度值,图8所示为肿瘤冷冻降温过程仿真及临床测试结果。由图8可知,与经典分段模型相比,简化模型对于肿瘤大尺寸血管周围的

组织温度计算偏差平均为 0.6~2.7 °C，与实测值平均偏差 1.6~3.8 °C，考虑拟合误差和温度分段阈值的不确定性误差，简化模型的最大误差约为 2.5~4.0 °C，计算精度满足临床要求。

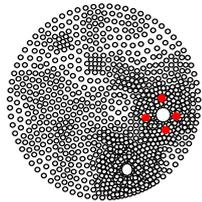


图7 肿瘤样本温度测点分布

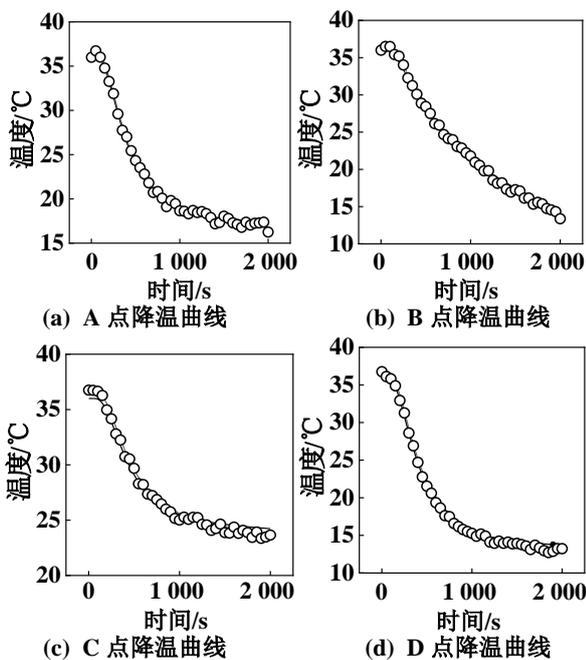


图8 肿瘤冷冻降温过程仿真及临床测试结果

在 40 min 降温过程中，分段模型和简化模型的预测温度整体上均高于实测温度，其中分段模型平均偏高 1.8 °C，简化模型平均偏高 2.4 °C。这一方面是由于对环境热辐射和周围空气热传导强度的计算高于实际情况，另一方面是对组织新陈代谢率的估算偏高。在临床应用中，上述偏差可以作为系统误差进行修正。

综上所述，采用血液灌注率简化模型计算误差，对肿瘤稳态温度场和降温过程的瞬态温度响应带来的影响都很小，均满足临床分析精度要求。

2 传热模型改进

2.1 复杂构型血管热池效应量化分析

采用上述简化模型后，通过对系统误差进行修

正，可以将 Pennes 模型温度场平均计算误差降低到 4 °C 以内，在满足临床分析精度的前提下，不仅可以实现肿瘤组织在降温过程中温度场的快速、准确、无损重构，还可以定量分析在冷冻手术过程中，不同数量、构型和位置的血管，其热池效应对组织温度场的影响。建立单冷刀+纯肿瘤、单冷刀+单血管、单冷刀+双血管、双冷刀+纯肿瘤、双冷刀+双血管以及三冷刀+双血管，共计 6 种肿瘤模型。肿瘤特征尺寸直径为 15 mm，血管特征尺寸为直径 1.5 mm，冷刀特征尺寸为冰球直径 8 mm。

利用数学软件，对采用简化血液灌注率模型的 Pennes 生物传热模型进行系统建模，对上述 6 种肿瘤模型进行冷冻降温过程仿真计算。仿真步长为 1s，肿瘤和血管初使温度均为 36 °C。肿瘤组织有效冷冻杀伤温度区间取 -40~-30 °C。

图 9~图 11 分别给出 500、1 000 和 2 000 s 时刻肿瘤模型的横截面温度场。定量分析了血管位置、数量以及与冷刀之间的距离，三种因素对肿瘤降温特性的影响，代表了血管的综合加热效应。

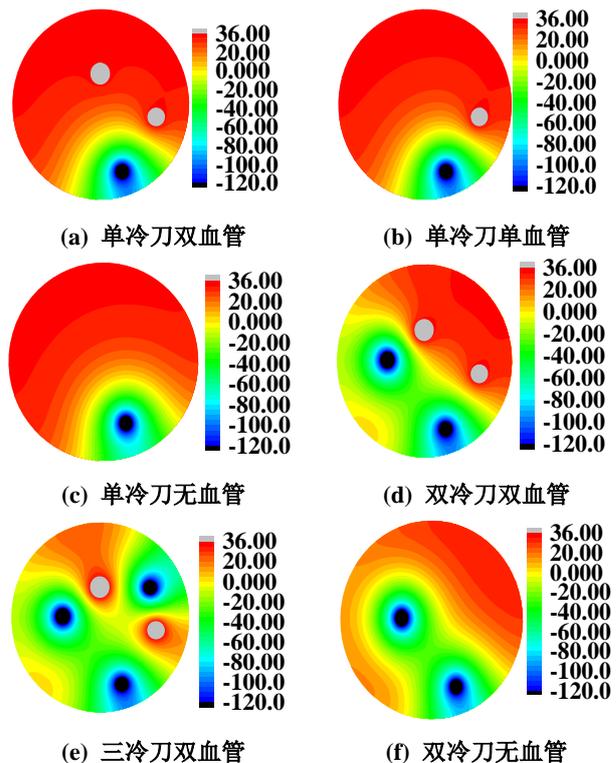


图9 肿瘤模型横截面温度场 ($\tau=500\text{ s}$)

2.2 复杂构型血管影响下肿瘤有效冻结区域分析

图 12~图 14 所示为 500、1 000 和 2 000 s 时刻肿瘤模型的有效冻结区域边界，用于定量评估血管

位置、数量以及与冷刀之间的距离，三种因素对冷冻手术效果的影响。

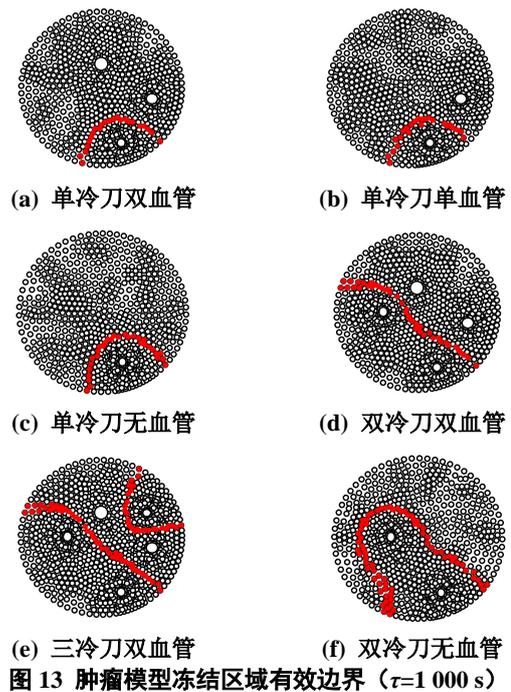
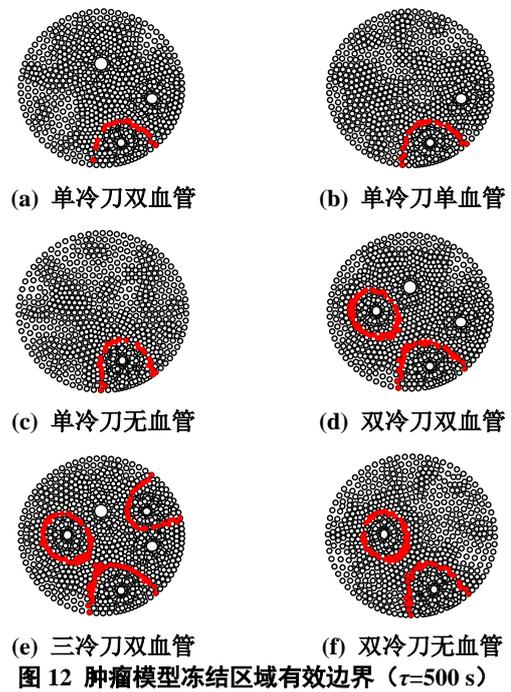
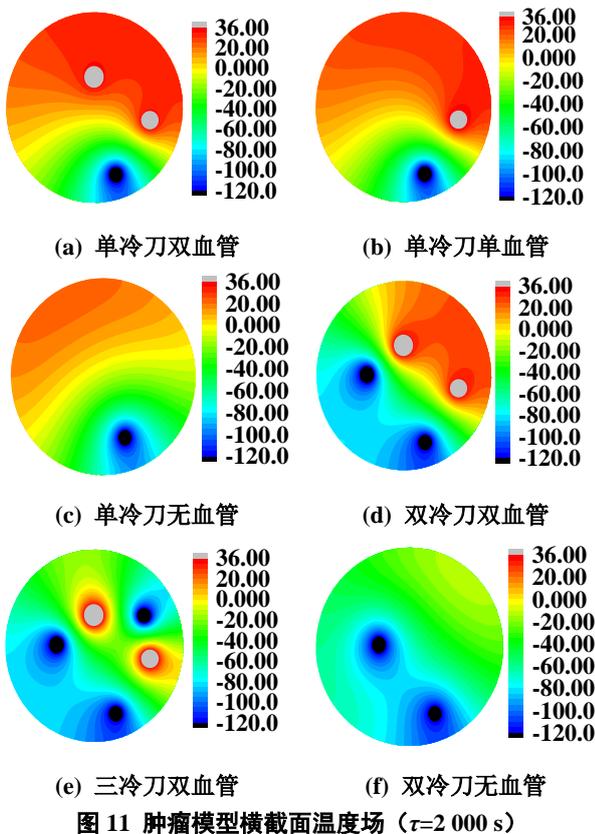
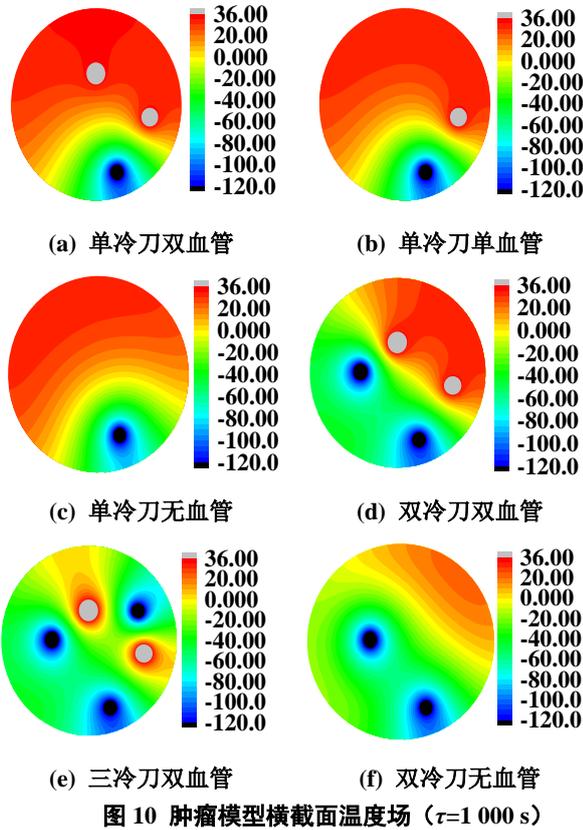


表 1 所示为应用血液灌注率简化模型的手术效果对比。其中，冷刀与大血管最近距离定义为（多个）冷刀冰球边缘与（多条）大血管边缘之间的最近距离，代表血液热池效应的大小，距离越近，热池效应越大。冻结区域定义为肿瘤有效冻结边界（图 12~图 14 中实心圆点标识边界）所包围面积占肿瘤全部截面积的比例，代表冷冻手术的实际效果，比例越大，对肿瘤的杀伤效果越好。

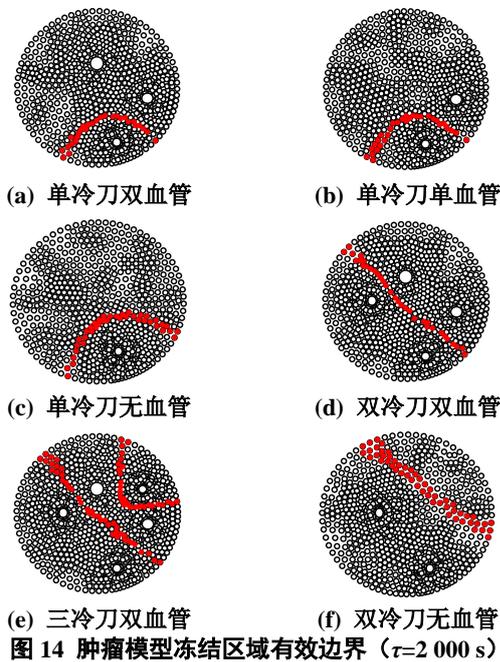


图 14 肿瘤模型冻结区域有效边界 ($\tau=2\ 000\ s$)

表 1 应用血液灌注率简化模型的手术效果对比

N_c	k	L_c/mm	$D_{500}/\%$	$D_{1\ 000}/\%$	$D_{2\ 000}/\%$
0	1	—	15	22	35
1	1	10	15	21	32
2	1	5	13	19	29
0	2	—	29	48	83
2	2	4	26	43	68
2	3	3	42	56	77

表 1 中, N_c 为大尺寸血管数量; k 为冷刀刀头数量; L_c 为冷刀刀头与血管之间最近距离; D_{500} 为 500 s 冻结区域占肿瘤截面的百分比, %; $D_{1\ 000}$ 为 1 000 s 冻结区域占肿瘤截面百分比, %; $D_{2\ 000}$ 为 2 000 s 冻结区域占肿瘤截面百分比, %。

由表 1 可知, 在相同大血管数量和位置条件下, 冷刀刀头数量越多, 在相同时刻肿瘤有效冻结区域越大, 冷冻效果越好。对于肿瘤周围没有大血管存在的情况, 这个结论依然适用。例如, 同样是没有大血管的肿瘤模型, 在相同时刻, 双刀头的冻结区域面积是单刀头的两倍还多。同样的, 冷刀距离大血管距离越近, 对血管热池效应的抑制效果越明显, 在相同时刻, 冻结区域就越大, 但与冷刀数量相比, 仍然影响较小。在只有单刀头时, 大血管数量从 0 增加到 2, 相同时刻肿瘤的冻结区域逐渐减小, 但减小幅度不大, 在 1 000 s 从 22% 下降到 19%, 在 2 000 s 从 35% 下降到 29%, 说明单刀头对血管热池效应的抑制作用非常有限, 对于大尺寸肿瘤基本上起不到有效的冷冻杀伤效果。

综上所述, 冷刀数量对大血管热池效应的抑制效果, 以及对肿瘤有效冻结区域的影响, 远大于其他因素。对于周围存在数量较多血管的大尺寸肿瘤, 较好的选择是采用多冷刀方案 (3 个以上), 冷刀冰球边缘距离血管边缘距离控制在 5 mm 以内, 单次降温 15 min 能够有效冻结大约 42% 的肿瘤组织。对于周围不存在大血管的大尺寸肿瘤, 双冷刀的冷冻效果远远好于单冷刀。

3 结论

本文对经典 Pennes 生物传热模型中的血液灌注率计算模型进行了简化研究, 通过仿真分析和临床测试, 得出如下结论:

- 1) 对比经典模型, 简化模型对血液灌注率的最大拟合误差不超过 8%, 即采用血液灌注率简化模型带来的计算误差均满足临床分析精度要求;
- 2) 相同条件下, 冷刀刀头数量越多, 在相同时刻肿瘤有效冻结区域越大; 冷刀距离大血管距离越近, 对血管热池效应的抑制效果越明显;
- 3) 冷刀数量对大血管热池效应的抑制效应, 以及对肿瘤有效冻结区域的影响程度, 都远大于其他因素;
- 4) 对于周围不存在大血管的大尺寸肿瘤, 双冷刀冷冻效果远好于单冷刀。

参考文献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] 付林, 李林. 射频消融与手术切除治疗原发性肝癌的近期及远期预后回顾性分析[J]. 河北医学, 2016, 22(1): 119-122.
- [3] EGASHIRA Y, SINGH S, BANDULA S, et al. Percutaneous high-energy microwave ablation for the treatment of pulmonary tumors: a retrospective single center experience[J]. Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2016, 27(4): 474-479.
- [4] 张洁, 孙恒, 徐烈, 等. 冷冻外科连续冻融循环理论研究[J]. 制冷学报, 2002, 23(4): 59-62.
- [5] YUE W W, LI X L, XU H X, et al. Quality of life and cost-effectiveness of radio frequency ablation versus open surgery for benign thyroid nodules: a retrospective cohort study[J]. Scientific Reports, 2016, 24(6): 378.
- [6] ASKARIZADEH H, AHMADIKIA H. Analytical analysis of dual-phase lag model of bioheat transfer equation during transient heating of skin tissue[J]. International Journal of Heat and Mass Transfer, 2014, 50(12): 1673-1684.

- [7] 罗荣城, 尤长宜月. 中瘤生物治疗新进展[J]. 中国新药杂志, 2005, 14(2): 143-146.
- [8] CLARKE D M, BAUST J M, BUSKIRK V R G, et al. Addition of anticancer agents enhances freezing-induced prostate cancer cell death: implications of mitochondrial involvement[J]. *Cryobiology*, 2004, 49(1): 45-61.
- [9] ROSSI M R, TANAKA D, SHIMADA K, et al. An efficient numerical technique for bioheat simulations and its applications to cryosurgery planning[J]. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2006, 85(1): 41-50.
- [10] 张艳婷, 刘静. 低温外科复温过程中的热应力研究[J]. *航天医学与医学工程*, 2002, 15(4): 291-295.
- [11] CHEN Z, CHEN Y, SHI M. Numerical simulation of freezing phase change process in biological tissue[J]. *Journal of Southeast University*, 2007, 37(1): 74-77.
- [12] LIU J, ZHOU Y X. Analytical study on the freezing and thawing processes of biological skin with finite thickness[J]. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 2002, 38(4/5): 319-326.
- [13] 魏璠. 舌体三维温度场的数值计算及传热特性研究[D]. 天津: 天津大学, 2004.
- [14] SEIFERT K, GERHARZ C D, MATTES F, et al. In vivo temperature distribution during freezing and histopathological changes[J]. *Cryobiology*, 2003, 47(5): 214-226.
- [15] 苑福泉. 肝脏肿瘤纳米低温手术实验研究及冷刀系统研制[D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2018.
- [16] PENNES H H. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting forearm[J]. *Journal of Applied Physiology*, 1948, 1(2): 93-122.
- [17] RUBINSKY B, SHITZER A. Analysis of a Stefan-like problem in a biological tissue around a cryosurgical probe[J]. *ASME Journal of Heat Transfer*, 1976, 98(3): 514-519.
- [18] ANDRUSHKIW R I. Mathematical modeling of freezing front propagation in biological tissue[J]. *Mathematical and Computer Modelling*, 1990, 13(10): 1-9.
- [19] 黄飞, 陶进庆. 外科冷冻过程的动态模型研究[J]. *制冷技术*, 2002, 22(2): 25-37.
- [20] 周伟煜, 梁文清, 钱华, 等. 空固沉积的数值模拟[J]. *制冷技术*, 2019, 39(1): 21-27.
- [21] 邹阳, 钱华, 梁文清. 制冷剂中冰晶生长的数值模拟[J]. *制冷技术*, 2017, 37(2): 64-69.
- [22] 赵佐舜, 刘宝林. 低温保存技术在生物样本库中的应用[J]. *制冷技术*, 2017, 40(1): 66-71.
- [23] 华泽钊. 低温医学的一些新问题研究[J]. *制冷技术*, 2001, 21(4): 31-35.
- [24] RABIN Y, SHITZER A. Exact solution to the one-dimensional inverse-stefan problem in non-ideal biological tissues[J]. *ASME Journal of Heat Transfer*, 1995, 117(2): 425-431.
- [25] BISCHOF J C, BASTACKY J, RUBINSKY B. An analytical study of cryosurgery in the lung[J]. *Journal of Biomechanical Engineering*, 1992, 114(4): 467-472.
- [26] RABIN Y, SHITZER A. Numerical solution of the multidimensional freezing problem during cryosurgery[J]. *Journal of Biomechanical Engineering*, 1998, 120(1): 32-37.
- [27] ZHAO G, ZHANG H F, GUO X J, et al. Effect of blood flow and metabolism on multidimensional heat transfer during cryosurgery[J]. *Medical Engineering and Physics*, 2007, 29(2): 205-215.
- [28] KUMAR S, KATIYAR V K. Numerical study on phase change heat transfer during combined hyperthermia and cryosurgical treatment of lung cancer[J]. *International Journal of Applied Mathematics and Mechanics*, 2007, 3(3): 1-17.
- [29] SUKUMAR S, KAR S P. Numerical analysis of an enhanced cooling rate cryopreservation process in a biological tissue[J]. *Journal of Thermal Biology*, 2019, 81: 146-153.
- [30] SUKUMAR S, KAR S P. A combined conduction radiation model for analyzing the role of radiation on freezing of a biological tissue[J]. *Journal of Thermal Science and Engineering Applications*, 2020, 12(1): 1-11.
- [31] ONIK G M. Image guided prostate cryosurgery: state of the art[J]. *Cancer Control*, 2001, 8(6): 522-531.
- [32] TANAKA D, SHIMADA K, RABIN Y. Two-phase computerized planning of cryosurgery using bubble-packing and force-field analogy[J]. *ASME Journal of Biomechanical Engineering*, 2006, 128(1): 49-58.
- [33] SEHRAWAT A, SHIMADA K, RABIN Y. Generating prostate models by means of geometric deformation for the application of computerized training of cryosurgery[J]. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 2012, 8(2): 301-312.
- [34] THAOKAR C, RABIN Y. Temperature field reconstruction for the application of wireless implantable temperature sensors in cryosurgery[J]. *Cryobiology*, 2012, 65(3): 270-277.
- [35] DENG Z S, LIU J. Non-fourier heat conduction effect on prediction of temperature transients and thermal stress in skin cryopreservation[J]. *Journal of Thermal Stresses*, 2003, 26(8): 779-798.
- [36] SINGH S, KUMAR S. Freezing of biological tissues during cryosurgery using hyperbolic heat conduction model[J]. *Mathematical Modelling and Analysis*, 2015, 20(4): 443-456.
- [37] MORADI A, AHMADIKIA H. Numerical study of the solidification process in biological tissue with blood flow and metabolism effects by the dual phase lag model[J]. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H Journal of Engineering Medicine*, 2012, 226(5): 406-416.
- [38] SINGH S, KUMAR S. Numerical study on triple layer skin tissue freezing using dual phase lag bio-heat model[J]. *International Journal of Thermal Sciences*, 2014, 86: 12-20.
- [39] ZHANG Y. Generalized dual-phase lag bioheat equations based on nonequilibrium heat transfer in living biological tissues[J]. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 2009, 52(21/22): 4829-4834.
- [40] KAMINSKI W. Hyperbolic heat conduction equation for materials with a nonhomogeneous inner structure[J]. *Journal of Heat Transfer*, 1990, 112(3): 555-560.