

组织光声弹性成像

王成¹, 董肖娜¹, 蔡千¹, 项华中¹, 郑刚¹, 张大伟^{2*}

¹上海理工大学医疗器械与食品学院生物医学光学与视光学研究所, 上海 200093;

²上海理工大学教育部光学仪器与系统工程研究中心上海市现代光学系统重点实验室, 上海 200093

摘要 触诊和弹性成像是测量组织硬度、反映疾病状态的常见医学诊断方法, 在现有的组织弹性成像技术中超声弹性成像已经相当成熟。光声成像利用组织吸收脉冲光产生的光声信号进行成像, 兼具光学成像高选择性和纯超声成像高成像深度的优点; 弹性成像是将材料的弹性信息转换成图像, 一般分为诱导形变、测量形变和形成图像这几个步骤。基于光声技术的弹性探测及成像的机理和技术已有报道, 回顾了当前光声弹性探测的研究成果。在此基础上, 基于光声信号本身即为组织热弹性形变产生的超声波, 即超声波的传输与组织的弹性特性相关, 提出基于光声信号的组织弹性分析, 结合光声的功能成像实现功能和弹性的多功能成像, 为疾病, 特别是肿瘤的诊断与治疗提供更精确的信息。

关键词 生物光学; 光声成像; 弹性; 生物组织; 多功能

中图分类号 Q631

文献标识码 A

doi: 10.3788/CJL201845.0307010

Photoacoustic Elastography for Biological Tissue

Wang Cheng¹, Dong Xiaona¹, Cai Gan¹, Xiang Huazhong¹, Zheng Gang¹, Zhang Dawei²

¹*Institute of Biomedical Optics and Optometry, School of Medical Instrument and Food Engineering,*

University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China;

²*Shanghai Key Laboratory of Modern Optical System, Engineering Research Center of Optical Instrument and System,*

Ministry of Education, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

Abstract Palpation and elastography are common diagnosis methods that detect tissue hardenability and reflect pathological status. Ultrasonic elastography is one of the existing highly developed tissue elastographies. Photoacoustic imaging uses photoacoustic signals generated by tissues that absorb pulsed light for imaging, combining the advantages of optical imaging with high selectivity and pure ultrasound imaging with high imaging depth. Elastic imaging transforms the elastic information of the material into images, which is divided into several steps such as induced deformation, deformation measurement and image formation. The mechanism and technique of elasticity detection and imaging based on photoacoustic technology have been reported, and the research results of current photoacoustic elasticity detection are reviewed. On this basis, the photoacoustic signal itself is generated by tissue thermoelastic deformation of the ultrasound, that is, the transmission of ultrasound is related to tissue elastic properties. Photoacoustic signal analysis of tissue elasticity analysis is proposed. Which combines photoacoustic function to realize multi-function imaging of function and elasticity. The proposed method can provide more accurate information for the diagnosis and treatment of diseases, especially tumors.

Key words biotechnology; photoacoustic imaging; elasticity; biological tissue; multifunction

OCIS codes 170.4580; 170.5120; 170.6935

1 引言

从生物力学角度而言, 软组织质地变化伴随着

力学特性的改变^[1], 即当组织发生病变时, 组织的弹性特征会随之而改变, 比如肿瘤、水肿、纤维化等, 所以组织硬度是诊断分析其病变情况的一个重要指

收稿日期: 2017-06-02; 收到修改稿日期: 2017-07-25

基金项目: 国家自然科学基金(61378060)

作者简介: 王成(1977—), 男, 博士, 副教授, 主要从事生物医学光学方面的研究。E-mail: shhwangcheng@163.com

* 通信联系人。E-mail: usstoe@vip.163.com

标^[2]。在生物组织的机械特性参数中,组织硬度对应的剪切模量可以有效表征组织的病变情况,例如,正常肝组织的剪切模量为 1 kPa 左右,但是在炎症反应中,随着纤维化进程的发展,组织硬度逐渐增加,最终可使肝硬化的剪切模量上升到 10 kPa 的数量级^[3-4]。

中医按诊即医生通过对病患部位软硬度的检查来帮助其对病情做出判断,但其局限性在于有些病变组织体积较小或远离体表,导致医生很难做出准确判断,且该方法会受到医生的经验或者其他主观因素的影响,因而并不十分准确。随着技术的进步,对于组织弹性的测量及成像也出现了多种方式,但是弹性成像技术只需提供成像区域内的弹性对比度,不需要组织的本征参数,弹性测量技术可以提供组织的杨氏模量等本征参数^[1],弹性参数将有助于跟踪病情的发展、量化组织的病变程度,以及评估治疗手段的有效性,同时可以有助于理解弹性成像。

目前弹性测量或成像的方法有超声弹性测量或成像、磁共振弹性测量或成像、光学相干弹性测量或成像以及光声弹性测量或成像。本文主要介绍光声弹性测量与成像,光声弹性成像作为一个起步阶段的组织弹性成像技术,检测和分析方法各不相同。根据现有的实验结果,光声弹性成像可从以下几个参数入手作为成像的对比度及依据:时域特征、信号主频及杨氏模量。针对光声弹性成像目前还没有形

成统一的检测原理和技术。本文在回顾其他与光声弹性成像相关的弹性成像原理的基础上,介绍了当前光声弹性成像的进展,由于光声信号是一种组织热弹性形变形成的超声振动,组织的热弹性形变幅度、频率和相位等信息都与组织的属性有关,因此可以在一种信号中提取出组织对光吸收的信息和组织弹性的信息,光声成像与光声弹性成像的结合将成为一种功能成像与结构成像相结合的多功能成像技术。

2 组织弹性成像

超声弹性成像(UE)作为应用相对成熟的弹性成像技术之一,现已广泛应用于乳腺、心脏、血管、甲状腺、前列腺及肝脏检测等多个领域,可用于非侵入性地评估组织硬度^[5]。其主要原理为:外力或内部对组织施加一定压力,根据组织内部发生变形的不同程度,产生相应不同的回波信号,计算机通过处理回波信号,并将其以灰度或彩色的差异表现出来,形成组织弹性的分布图。目前大多数弹性成像以剪切模量评估组织的力学特性,忽略了生物组织的重要特性即粘性特性。以振动声成像系统为例,共聚焦环形阵列换能器及振动声成像系统的结构图如图 1 所示。现常将声辐射力(ARF)成像参数与剪切波成像技术相结合来对组织硬度进行评估^[6],UE 技术在临床检测中起到了很好的辅助作用。

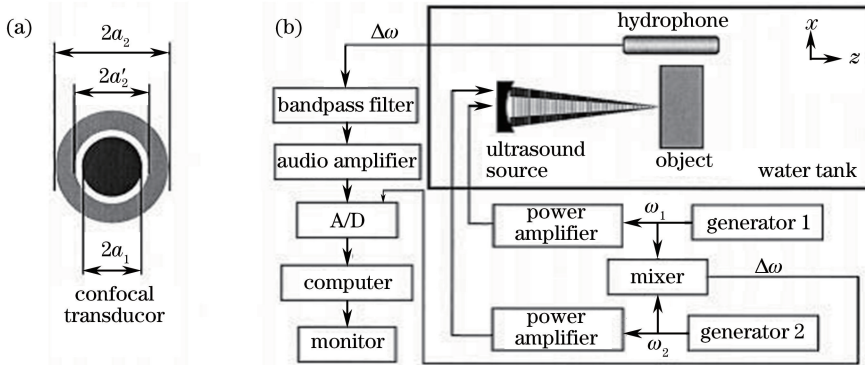


图 1 (a)共聚焦环形阵列换能器及(b)振动声成像系统结构图^[7]

Fig. 1 Structural diagrams of (a) confocal annular array transducer and (b) vibro-acoustography system^[7]

光学相干弹性成像(OCE)是近些年发展较快的技术之一,它由光学相干成像(OCT)系统以及用于产生组织形变的负载系统两部分组成,OCT 样品臂上的组织被负载驱动,组织形变大小主要基于传统的 OCT 技术探测,拥有高分辨率、非侵入式的优点。OCE 技术的分辨率能达到微米量级,克服了 UE 技术的分辨率限制^[8]。Qi 等^[9-10]指出共振相位

分辨的 ARF-OCE 技术利用了机械共振频率成像并量化了组织的机械参数。使用 ARF 作为激励允许扫描不同的 ARF 频率和测量频率相关的位移,以确定组织的共振频率,能够用于成像和量化组织的机械性能。基于光谱域 OCT 系统的共振式 ARF-OCE 系统结构图如图 2 所示,该方法的主要优势在于其高速及高分辨率成像,但 OCE 深度受光在组

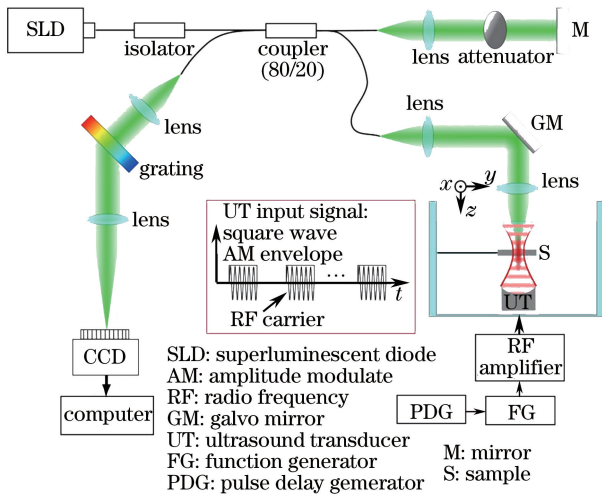


图 2 基于光谱域 OCT 系统的共振式 ARF-OCE 系统结构图^[10]

Fig. 2 Structural diagram of resonant ARF-OCE system based on spectral-domain OCT system^[10]

织中散射的影响。

光声弹性成像及测量技术主要基于光声效应,其机理主要由脉冲光照射组织激发产生声信号,该光声信号首先可以体现组织的吸光特性,由于组织对光有选择性地吸收,因此光声信号的幅值正比于组织的光吸收系数,且以声信号的形式在组织中传播至接收器,信号中包含组织的弹性信息。图 3 为光声粘弹成像系统装置图,相对于超声成像而言,光声成像的对比度有着明显的优势,且光声弹性成像可以辨别一些组织病变过程中硬度不变、光吸收系数改变的组织。相比于 OCE,光声弹性成像以声信号在组织中传播,组织对超声信号的散射要比对光信号的散射低 2~3 个数量级,因此可以提供更深的成像深度。

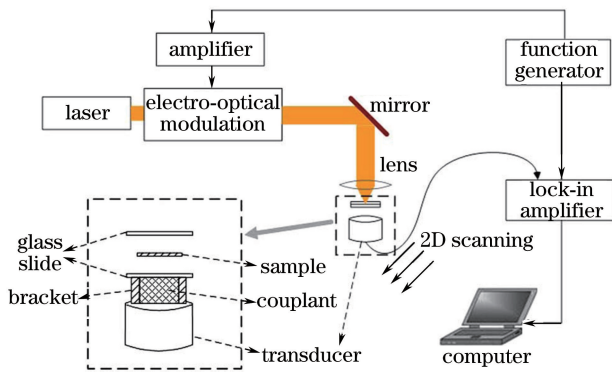


图 3 光声弹性成像系统装置图^[11]

Fig. 3 Experimental setup of photoacoustic elastography system^[11]

为了更好地比较以上 3 种弹性成像参数的特性,对 3 种弹性成像技术的评价如表 1 所示。

表 1 各弹性成像的对比

Table 1 Comparison of various elastography

| Characteristic | UE | OCE | Photoacoustic elastography |
|-----------------------|-----------|-----------|----------------------------|
| Contrast | Bad | Excellent | Good |
| Spatial resolution | Bad | Excellent | Good |
| Maximum imaging depth | Excellent | Bad | Good |

3 光声弹性成像技术

本研究提到的弹性为广义的弹性,包括生物组织的粘弹性^[12],粘弹性很大程度上依赖于组织的分子构成以及分子构成块在宏观、微观上的组织形式。粘度是组织健康状态的良好指标,可为诊断带来潜在的、有价值的信息^[13],根据光声信号的特征可以得到生物组织的弹性或者粘弹性信息。现有的实验表明,光声弹性成像可从以下几个参数入手作为成像的对比度及依据:时域特征、信号主频^[14]、杨氏模量。

3.1 时域特性分析

3.1.1 相位延迟

光声效应是由热应力导致应变波动的过程,将吸光组织作为一个点源来考虑,该过程可简化为无限弹性体内点热源的周期性温度场产生的非定常热应力问题^[15]。生物组织粘滞性产生的阻尼,可导致应变对于应力有相位的延迟,因此不同的相位延迟可以反映出组织不同的粘弹特性。

光声弹性测量最早在 2003 年时由 Ishihara 等^[16]实现,该团队利用非侵入式的光声测量方法,通过 Kelvin-Voigt 模型分析组织粘弹性对信号传播与应力波的衰减影响来评价组织的粘弹性。以声波脉冲序列的形式测量应力波,每个峰值处的应力波强度可表示为

$$I_{P_i} = KR^{(i-1)} \exp(-t_{P_i}/\tau), \quad (1)$$

式中 τ 为延迟时间, R 为组织边界处的反射率, K 为激光诱导应力波没有衰减时的信号强度, i 为反射次数, I_{P_i} 为第 i 次反射峰值的应力波强度, t_{P_i} 为第 i 次反射峰值的时间。使用基于非线性最小二乘的 Levenberg-Marquardt 算法,可以算出 τ , R 和 K 。因此,除了样品的热或机械因素瞬时变化外,可以从激光诱发的应力波导出粘弹比,即松弛参数。根据测量参量粘弹比 $\tan \delta$ 与 τ 的关系: $\tan \delta = (\omega\tau)^{-1}$, 其中 ω 为应力波的频率,得到随着质量分数增加(分别为 5%, 10%, 15%, 20%, 25%),延时

时间与固有弛豫特性几乎呈线性关系,相关系数达0.90。表明衰减时间可以作为粘弹性的良好指标,但与样本固有弛豫特性仍存在差异。而且所采用的信号是250 nm的紫外激光激发的,虽然能够带来强的吸收和大幅度的应力波,但从安全方面考虑,该波段不适合应用于活体生物组织。

2005年,Li等^[17]通过对质量分数为5%和7%的凝胶进行光声信号弛豫特性分析,发现质量分数大的损失越大、衰减曲线越陡。弛豫时间作为重要的生物力学参数,反映了生物组织粘弹系数的比例关系。且该方法不仅应用于Keivin-Voigt生物组织模型,还被首次应用于麦克斯韦模型的粘弹比。

Gao等^[11]使用相位分辨的方法对生物组织进行光声粘弹性测量,建立光声相位延迟与软组织的粘弹比之间的关系,为组织的光声粘弹成像奠定了基础。其主要将组织的光声效应考虑为由无界各向同性粘弹性固体的周期性热源引起的流变热应力问题。球坐标系中的径向热应力 σ 可表示为

$$\sigma = -\frac{4G}{r} \frac{\partial \Phi}{\partial r} + \rho \frac{\partial^2 \Phi}{\partial t^2}, \quad (2)$$

式中 G 为热传导格林函数, Φ 为热弹性位移势 $\left[\Delta \Phi = \frac{\alpha T(1+\nu)}{1-\nu} \right]$, T 为温度, α 为线性膨胀系数, ν 为泊松比, ρ 为组织密度, r 为半径, t 为时间。在 $T = T_0 \exp(i\omega t)$ 时,应力可以表示为

$$\sigma = -E\alpha T_0 \exp(i\omega t)/(1-\nu), \quad (3)$$

式中 E 为杨氏模量。在Kelvin-Voigt模型中应力应变的关系 $\sigma = E\epsilon + \eta \dot{\epsilon}$, η 为组织粘度系数, $\epsilon = d\epsilon/dt$,则:

$$\epsilon(t) = \epsilon_A \exp[i(\omega t + \theta)], \quad (4)$$

$$\theta = \arctan \frac{\eta\omega}{E}, \quad (5)$$

式中 $\epsilon_A = (-E^2\alpha T)/[(E^2 + \eta^2\omega^2)\cos\theta(1-\nu)]$ 为应变幅值, θ 为相位延迟, $\epsilon(t)$ 为随时间变化的幅值函数。(5)式体现了 θ 与粘弹比 η/E 的关系。在实验中所测量的延迟时间不仅由组织粘弹性导致,还有一部分由系统本身引起,但该值在系统确定时为常数,因此测量由组织粘弹性导致的延迟时间便可计算对应组织的粘弹比。通过对制备的由脂肪、肝组织及肌肉组成的样品进行成像,成像结果如图4所示,其中图4(a)中虚线框内为光声扫描区。根据各成分组织的相对粘弹比不同,从重构图像中可以清晰地分辨出组织边界。

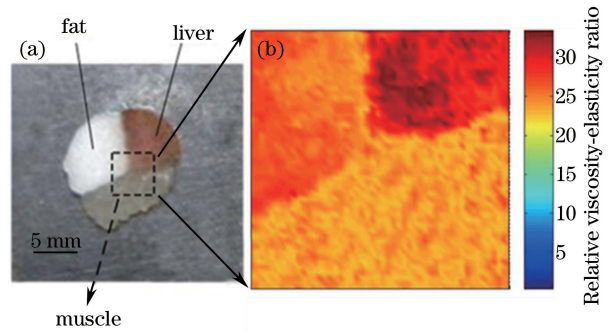


图4 三种样品的光声粘弹成像(肌肉、脂肪、肝组织)。

(a)样品照片;(b)样品的光声粘弹成像^[11]

Fig. 4 Photoacoustic viscoelasticity imagings of three samples (muscle, fat and liver). (a) Photograph of sample; (b) photoacoustic viscoelasticity imaging of sample^[11]

Zhao等^[18-19]提出基于光声锁相测量方法,可同时实现光吸收和粘弹性双参数成像。通过强度调制连续激光来激发产生光声信号,分析信号的振幅以获得光吸收特性,根据生物粘弹性的阻尼效应,光声信号随着激光强度周期性交替具有不同相位延迟,其主要分析架构如图5所示。利用Kelvin-Voigt流变模型得到相位延迟与粘弹性之间的关系。其中对在体小鼠EMT6肿瘤区域的成像如图6所示[图6(c)中虚线框内为扫描区域],可以看出粘弹性对比度可以提供很好的辅助。其中来自体内组织的相位延迟受动物呼吸运动的影响,可以通过增加成像期间的平均时间进行弥补。准连续激光的平均功率相对较小,对成像信噪比有一定影响。

3.1.2 其他时域特征参数分析

对时域特性进行分析,将光声弹性振荡特征与光声成像结合,现有分析模型或数值模拟器的模拟光声波形通常是无振荡效应的双极“N型”脉冲,Gao等^[20]将光吸收体作为弹性振荡器进行处理,首次利用等效的质量-弹簧系统来预测并对光声阻尼振荡进行建模。通过光声阻尼振荡效应的表征来评估生物组织的机械性能,提出3个参数(弛豫时间、峰值数和峰值比)来表征仿体和生物组织在实验中的机械性能(例如粘度),并对良、恶性肿瘤有较好的区分。光声弹性振荡的理论背景为:以粘性点源作为光吸收体,产生的光声波遵循如下公式:

$$\frac{\partial^2}{\partial t^2} p(t) + a^2 \frac{\xi + \frac{4}{3}\eta}{\rho} \frac{\partial}{\partial t} p(t) + a^2 c^2 p(t) = \Gamma \frac{\partial H(t)}{\partial t}, \quad (6)$$

式中 a 为传播相位常数; η 为剪切粘度系数; ξ 为体

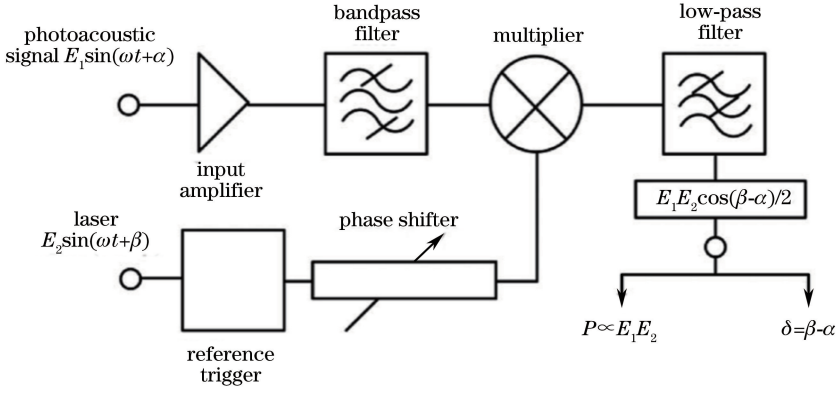


图 5 基于锁相测量的光声信号振幅和相位检测过程^[18]

Fig. 5 Detection process of amplitude and phase of photoacoustic signal based on lock-in measurement^[18]

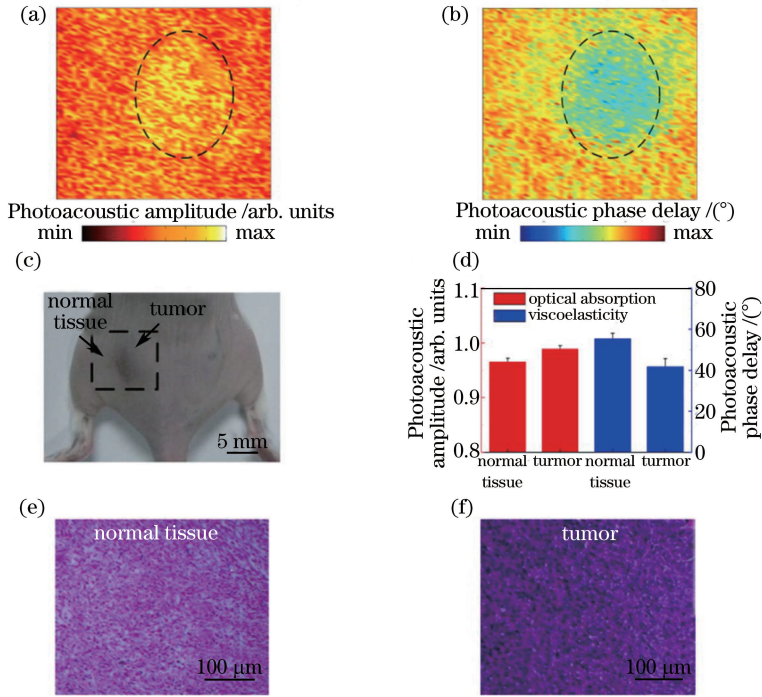


图 6 小鼠 EMT6 肿瘤的光学吸收成像及粘弹成像。(a)肿瘤部位光吸收成像；(b)肿瘤部位粘弹成像；(c)肿瘤照片；(d)与正常组织相比肿瘤区域的光声信号平均幅值和相位延迟；苏木素-伊红染色的(e)正常组织和(f)肿瘤组织^[18]

Fig. 6 Optical absorption and viscoelasticity images of murine EMT6 tumor. (a) Optical absorption image of the tumor; (b) viscoelasticity image of the tumor; (c) photograph of the tumor; (d) averaged amplitude and phase delay of the photoacoustic signal from the marked tumor region compared to the normal tissue; (e) normal tissue and (f) tumor with hematoxylin-eosin stain^[18]

积粘度； c 为组织中的声速； Γ 为 Gruneisen 常量， $\Gamma = \beta c^2 / c_p$ ， β 为热弹性膨胀系数， c_p 为单位质量的恒压热容； $H(t) = \mu_a \Psi(t)$ 为激光照射的热方程，其中 μ_a 为组织的光吸收系数， $\Psi(t)$ 为光辐射注量率。(7) 式为一个二阶微分方程，利用已知的质量-弹簧振荡模型进行简化，该振荡器的位移微分方程为

$$\frac{\partial^2 x(t)}{\partial t^2} + \frac{b}{m} \frac{\partial x(t)}{\partial t} + \frac{k}{m} x(t) = \frac{F(t)}{m}, \quad (7)$$

式中 m 为质量， k 为弹性系数， b 为振荡系数， $F(t)$ 为源项。对比(6)、(7)式，并令：

$$\begin{cases} \frac{1}{m} = \Gamma \\ \frac{b}{m} = a^2 \frac{\xi + 4\eta/3}{\rho} \\ \frac{k}{m} = a^2 c^2 \end{cases}, \quad (8)$$

当激光脉宽(约为 2 ns)比应力波弛豫时间(约为

1.3 μs)短得多时, $F(t)$ 简化为 0, 将 $\omega_0^2 = k/m$, $\zeta = b/(2m)$ 代入(7)式有:

$$\frac{\partial^2}{\partial t^2}x(t) + 2\zeta \frac{\partial}{\partial t}x(t) + \omega_0^2 x(t) = 0, \quad (9)$$

解得:

$$\begin{cases} x(t) = A \exp(s_1 t) + B \exp(s_2 t) \\ s_1 = -\zeta + \sqrt{\zeta^2 - \omega_0^2} \\ s_2 = -\zeta - \sqrt{\zeta^2 - \omega_0^2} \end{cases}, \quad (10)$$

式中 A, B 为初始条件, 当 $\zeta < \omega_0$ 时, 欠阻尼状态下, $x(t)$ 的轨迹是以指数衰减的正弦振荡:

$$x(t) = A_d \exp(-\zeta t) \cos(\omega_d t + \varphi_d), \quad (11)$$

式中 $\omega_d = \sqrt{\omega_0^2 - \zeta^2}$. 将(8)式代入(11)式得:

$$p(t) = A_d \exp\left(-\frac{1}{2}a^2 \frac{\xi + \frac{4}{3}\eta}{\rho} t\right) \times \cos\left[\sqrt{a^2 c^2 - \left(\frac{1}{2}a^2 \frac{\xi + \frac{4}{3}\eta}{\rho}\right)^2} t - \frac{\pi}{2}\right], \quad (12)$$

当 $p(0) = 0$ 时, 光声振荡信号可被视为正弦信号, 其幅度随时间呈指数衰减。为了可视化用于物体表征的光声阻尼振荡的性质, 用 3 个参数表示: 弛豫时间 T_r , 峰值 P_n 和峰值比 P_r 。松弛时间为当光声信号的包络幅度降低到第一最大峰值的 10% 时的持续时间, 即:

$$\exp\left(-\frac{1}{2}a^2 \frac{\xi + \frac{4}{3}\eta}{\rho} T_r\right) = 0.1, \quad (13)$$

$$T_r = \frac{\rho}{a^2} \frac{4.6}{\xi + \frac{4}{3}\eta}, \quad (14)$$

$$P_n = \frac{T_r}{T} = \frac{2.3}{2\pi} \sqrt{\frac{4}{a^2} \left(\frac{\rho c}{\xi + \frac{4}{3}\eta}\right)^2 - 1}, \quad (15)$$

式中 $T = 2\pi/\omega_d$, 在一些情况下不能通过弛豫时间或峰值进行区分, 可通过第一峰值和第二峰值的峰值比进行估计, 即:

$$P_r = \frac{P\left(t = \frac{\pi}{2\omega_d}\right)}{P\left(t = \frac{5\pi}{2\omega_d}\right)} = \exp\left[\frac{2\pi}{\sqrt{\frac{4}{a^2} \left(\frac{\rho c}{\xi + \frac{4}{3}\eta}\right)^2 - 1}}\right], \quad (16)$$

可以看出粘度越大峰值比越大, 每个振荡周期的能量损失就越大。指数函数可以增加峰值比表征的灵敏度。对两种组织进行定量表征的实验结果如表 2 所示, 弹性不同的组织特征参数有着明显的不同。

表 2 两种组织的定量表征^[20]

Table 2 Quantitative characterization of two kinds of tissues^[20]

| Parameter | Tissue 1 (benign) | Tissue 2 (malignant) |
|-----------|-------------------|----------------------|
| T_r | 5.6 μs | 3.5 μs |
| P_n | 5 | 2 |
| P_r | 6.2 | 30.7 |

3.2 频域特性分析

E 与超声波纵波传播波速 C_L ^[21] 的关系为

$$C_L = \sqrt{\frac{E(1-\nu)}{\rho(1+\nu)(1-2\nu)}}. \quad (17)$$

在弹性模量变大时, 超声波的传播速度也变大, 超声波的频谱成分随之变得更丰富, 高频信号成分变多。南京理工大学的安荣荣^[22] 在研究肿瘤弹性模量对超声波产生和传播过程的影响的实验中得出: 随着肿瘤组织的弹性模量减小, 光声信号的半峰全宽随之增大, 上升时间变长; 而信号频谱的高频成分减少。

3.3 弹性成像

Hai 等^[23-24] 首次提出定量光声弹性成像 (QPAE), 系统装置如图 7 所示, 将被测物放置在支撑物上, 被测物体上放置一块较大的铝质压缩板来给被测物体施加较小的轴向压力, 得到该横截面的应变为

$$\epsilon_{ss}(x) = \frac{l_b(x) - l_c(x)}{l_b(x)}, \quad (18)$$

式中 $l_b(x)$ 和 $l_c(x)$ 分别为在压缩前后获取的应力传感器的基线厚度。同时获取压力前后线扫描的二维光声图。 (x, z) 点的杨氏模量值为

$$E_{sa}(x, z) = \frac{\sigma(x)}{\epsilon_{sa}(x, z)}, \quad (19)$$

式中 $\sigma(x)$ 为根据已知应力应变曲线得到的局部应力, $\epsilon_{sa}(x, z)$ 为该点的应变值。通过计算压缩前后两幅光声图的互相关, 得到样品的位移图, 通过数值分解该位移图得到样品各位置的应变值, 最终得到各点的杨氏模量。

系统通过已知定量弹性值的凝胶进行验证, 结果与已知弹性值一致性好, 并对人体骨骼肌进行实验, 其成像结果如图 8 所示, 可以观察到皮肤层、血管边界和骨骼肌, 证明了该系统量化生物组织杨氏模量的可行性。该系统成像深度为 6 mm, 轴向分辨率可达 86 μm , 横向分辨率可达 119 μm , 垂直方向分辨率可达 1.2 mm。组织受压所产生的形变要小于原体积的 10%, 将应力应变响应保持在线性范围内, 得到有效的杨氏模量值, 但该方法并不能表征生物组织的粘滞性。

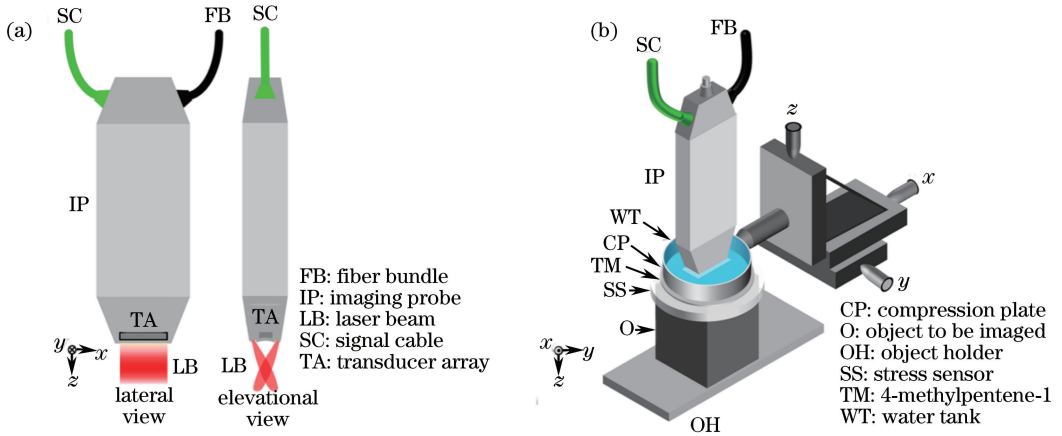


图 7 QPAE 系统原理图。(a) 光声成像探头的侧视图和正视图；(b) QPAE 系统装置^[24]
 Fig. 7 Schematic of QPAE system. (a) Lateral and front view of photoacoustic imaging probe;
 (b) QPAE system setup^[24]

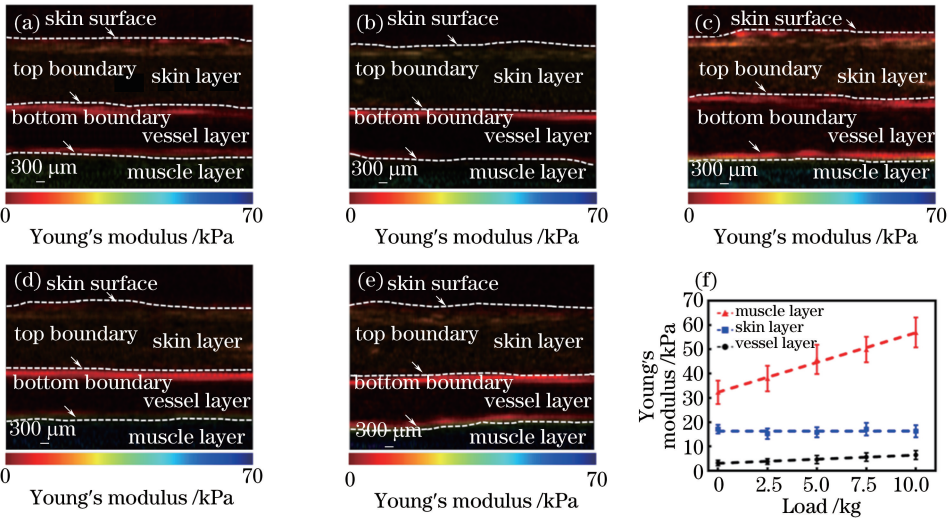


图 8 人体二头肌在不同负荷下的在体 QPAE。(a) 0 kg；(b) 2.5 kg；(c) 5.0 kg；(d) 7.5 kg；(e) 10.0 kg；
 (f) 每层中平均的杨氏模量值随负荷的变化^[24]

Fig. 8 QPAE images of the human musculus biceps *in vivo* at different loadings. (a) 0 kg; (b) 2.5 kg; (c) 5.0 kg;
 (d) 7.5 kg; (e) 10.0 kg; (f) averaged Young's modulus value in each layer as a function of load^[24]

3.4 不同方法的对比

及种类对比如表 3 所示。

以上方法的光声弹性成像对比度的差异、依据

表 3 各光声弹性成像方法的对比

Table 3 Comparison of photoacoustic elastography methods

| Imaging contrast | Relation to photoacoustic signal | Imaging method |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Phase delay time | Phase delay between photoacoustic signal and laser pulse as a function of viscosity-elasticity ratio | Viscoelasticity |
| Relaxation time peak numbers and peak ratio | Relaxation time, peak numbers and peak ratio of photoacoustic signal as a function of viscosity | Viscoelasticity |
| Main frequency | Relation between photoacoustic signal and elastic modulus | Elastography |
| Young's modulus | Local strain measurement gained from photoacoustic imaging's different displacements before and after compression | Elastography |

4 光声弹性成像的应用举例

随着光声弹性成像技术的不断发展,其在生物医学各方向应用的研究也不断增多,易损斑块就是其中的应用方向之一。易损斑块对心脑血管危害极大,借助现有成像技术在该方面的应用不在少数,光声内窥成像技术^[25]是其中的一个重要发展方向,它主要依靠斑块成分及组织对光吸收性能的不同及斑块与血管壁力学特性(粘弹性)的不同,为光声弹性成像在血管斑块识别及早期判断方面提供了弹性参量。Chen 等^[26]通过对不同

浓度琼脂样本的测量证明其粘弹性的不同,并将其应用于脂质斑块检测,与光吸收图有着良好的对应。利用相分辨动脉粥样硬化斑块进行光声粘弹性内窥成像,其横向分辨率可达 $32\ \mu\text{m}$,通过凝胶模型和兔子正常血管与粥样硬化血管进行试验,得到明显的相位对比图像,成像结果如图 9 所示[图 9(a)中虚线框内的区域为扫描区域,图 9(a)中切片用油红(红色)对脂质进行靶向染色^[27],为血管内斑块的脆弱性检验奠定了基础^[27]。目前实现体外血管弹性检测具有一定限制,血管深度、血管壁厚度等因素都将影响成像效果。

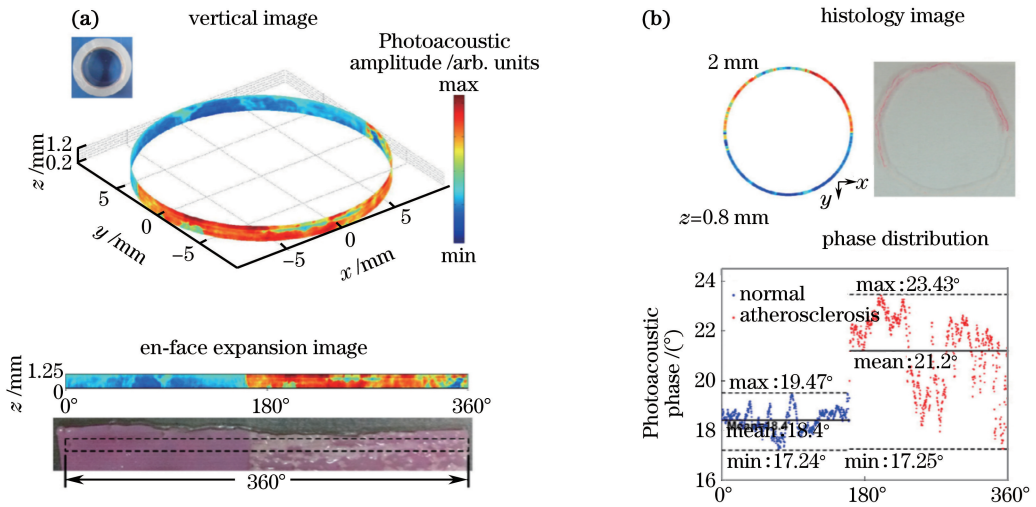


图 9 (a)在内部对样品进行 360°扫描得到的纵向立体和平面展开的光声弹性成像图;

(b)在 $z=0.8\ \text{mm}$ 处的光声弹性成像和相应的组织学照片以及该平面的相位分布^[27]

Fig. 9 (a) Photoacoustic elastography images of vertical and en-face expansion scanned by 360° in the interior of the sample;

(b) photoacoustic elastography image and the corresponding histology image and phase distribution at $z=0.8\ \text{mm}$ ^[27]

Wadamori^[28]开发出基于光声光谱法确定肿瘤杨氏模量的小型化传感器。由于各组织成分的典型杨氏模量值之间存在差异^[29],且杨氏模量与各共振频率几乎呈线性关系,所以这是一种通过光声信号的共振频率来确定肿瘤杨氏模量的非限制性方法。由于其体积小,适于在诊断性内窥镜检查中用于软组织的机械表征,但在准确度上还有待实验研究。

5 展 望

光声信号本质上是一种热弹性形变的记录,即组织中各种生色团吸收周期性短脉冲光被加热后膨胀、收缩而形成的机械振动,这种机械振动要通过组织传递到组织表面,被声换能器接收,传统的光声成像用于探测不同声延时的信号强度,通过投影算法实现成像,即光声层析成像;另外一种是利用光学焦平面或声学焦平面上的声强度最大值提取实现成

像,即光分辨或声分辨的光声显微成像。它们都是在探测吸收体的浓度和深度,是一种功能成像。然而光声信号要通过弹性的组织体传输到表面后通过耦合介质传入到声探测器,在这个传输过程中,声信号必然会造成组织的形变,而形变可以反映组织的弹性特性,实现光声弹性成像;此外,通过外加压力作用于组织,不同弹性的组织,特别是血管的变形能力是不同的,硬度越大的血管变形能力越差,在外界相同压力作用下,这样的血管中的血液变化量就比较小,而越软的血管变形能力越强,在外力作用下的血液的变化量越大,而血液又是光在蓝绿光频段的主要吸收体,是主要的光声信号源,可以通过光声信号强度在压力作用前后的比较实现弹性特性的探测。光声成像与基于光声信号的组织弹性探测相结合的多模态成像可以增加成像对比度,表征组织的光学吸收特性和机械性能,两种模式结合互补检测

可以提高检测的准确性和完整性,具有高分辨率、高对比度、低成本的优势,使其在临床上有着良好的应用前景。

肿瘤的新血管生成是肿瘤生长的核心问题,在结构及功能上与正常血管都有着较大的差异。由于在 532 nm 激光的照射下,血液中血红蛋白具有高吸光度,使得光声成像在血管光声成像方面有着足够的优势,能够提供肿瘤区域高对比度的功能图像。由于肿瘤细胞的生长,其血管弹性特性会随之改变,且与正常血管弹性不同,光声成像结合光声弹性成像的多功能成像不仅可以提供肿瘤区域的功能图像与结构图像,还可以定量表征血管弹性参量,显示弹性分布图像,这将为肿瘤的早期诊断及生长趋势监测提供更精准的辅助,但对成像区域深度的要求仍有一定的限制,需要进一步实验研究。

参 考 文 献

- [1] Luo J W, Bai J. Research development of ultrasound elastography[J]. *China Medical Devices Information*, 2005, 11(5): 23-31.
罗建文, 白净. 超声弹性成像的研究进展[J]. *中国医疗器械信息*, 2005, 11(5): 23-31.
- [2] Zheng Y P, Huang Y P. Soft tissue elasticity measurement: techniques, instrument and applications[J]. *China Medical Devices*, 2011, 26(5): 1-15.
郑永平, 黄燕平. 生物组织弹性测量: 技术、仪器和应用[J]. *中国医疗设备*, 2011, 26(5): 1-15.
- [3] Catheline S, Gennisson J L, Fink M. Measurement of elastic nonlinearity of soft solid with transient elastography [J]. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 2003, 114(6): 3087-3091.
- [4] Abraham C N, Kim B S, Erkamp R Q, *et al.* High-resolution elasticity imaging for tissue engineering [J]. *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics & Frequency Control*, 2000, 47(4): 956-966.
- [5] Barr R G, Nakashima K, Amy D, *et al.* WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 2: breast [J]. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2015, 41(5): 1148-1160.
- [6] Ni J, Fu Q Y, Mei Q, *et al.* Diagnostic value of lateral shear wave velocity and APRI in the diagnosis of liver cirrhosis with Child-Pugh [J]. *Journal of Navy Medicine*, 2016, 37(1): 43-46.
倪娟, 傅庆印, 梅琪, 等. 肝脏横向剪切波速度与声脉冲辐射力成像在肝硬化 Child-Pugh 分级中的诊断价值研究[J]. *海军医学杂志*, 2016, 37(1): 43-46.
- [7] Fatemi M, Greenleaf J F. Vibro-acoustography: an imaging modality based on ultrasound-stimulated acoustic emission [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1999, 96(12): 6603-6608.
- [8] Qi W J, Li R, Ma T, *et al.* Confocal acoustic radiation force optical coherence elastography using a ring ultrasonic transducer [J]. *Applied Physics Letters*, 2014, 104(12): 123702.
- [9] Qi W J, Chen R M, Chou L, *et al.* Phase-resolved acoustic radiation force optical coherence elastography [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2012, 17(11): 110505.
- [10] Qi W J, Li R, Ma T, *et al.* Resonant acoustic radiation force optical coherence elastography [J]. *Applied Physics Letters*, 2013, 103(10): 103704.
- [11] Gao G D, Yang S H, Xing D. Viscoelasticity imaging of biological tissues with phase-resolved photoacoustic measurement [J]. *Optics Letters*, 2011, 36(17): 3341-3343.
- [12] Zeng L Z, Yang S H, Xing D. Progress on photoacoustic imaging and its biomedical application [J]. *Journal of South China Normal University (Natural Science Edition)*, 2016, 48(1): 9-15.
曾礼漳, 杨思华, 邢达. 光声成像技术及其医学应用进展[J]. *华南师范大学学报(自然科学版)*, 2016, 48(1): 9-15.
- [13] Vappou J, Maleke C, Konofagou E E. Quantitative viscoelastic parameters measured by harmonic motion imaging [J]. *Physics in Medicine & Biology*, 2009, 54(11): 3579-3594.
- [14] Biswas D, Vasudevan S, Chen G C, *et al.* Quantitative photoacoustic characterization of blood clot in blood: a mechanobiological assessment through spectral information [J]. *Review of Scientific Instruments*, 2017, 88(2): 024301.
- [15] Gao G D. Application of photoacoustic viscoelastic imaging in biomedicine [D]. Guangzhou: South China Normal University, 2011.
高国栋. 光声粘弹性成像技术在生物医学中的应用研究 [D]. 广州: 华南师范大学, 2011.
- [16] Ishihara M, Sato M, Sato S, *et al.* Viscoelastic characterization of biological tissue by photoacoustic measurement [J]. *Japanese Journal of Applied Physics*, 2003, 42(5B): 556-558.
- [17] Li J H, Tang Z L, Zheng C J, *et al.* Viscoelastic characterization of biological tissue by photoacoustic technique [C]. SPIE, 2006, 6047: 604703.
- [18] Zhao Y, Yang S H, Chen C G, *et al.* Simultaneous optical absorption and viscoelasticity imaging based on photoacoustic lock-in measurement [J]. *Optics*

- Letters, 2014, 39(9): 2565-2568.
- [19] Zhao Y, Chen C G, Liu H W, *et al.* Time-resolved photoacoustic measurement for evaluation of viscoelastic properties of biological tissues [J]. Applied Physics Letters, 2016, 109(20): 441-463.
- [20] Gao F, Feng X H, Zheng Y J. Photoacoustic elastic oscillation and characterization [J]. Optics Express, 2015, 23(16): 20617-20628.
- [21] Insana M F, Wagner R F, Brown D G, *et al.* Describing small-scale structure in random media using pulse-echo ultrasound [J]. Journal of the Acoustical Society of America, 1990, 87(1): 179-92.
- [22] An R R. Study of photoacoustic signals in biological tissues including tumors with different physical properties [D]. Nanjing: Nanjing University of Science and Technology, 2013: 36-43.
安荣荣. 含不同物理特征肿瘤的生物组织中光声信号研究[D]. 南京: 南京理工大学, 2013: 36-43.
- [23] Hai P F, Yao J J, Li G, *et al.* Photoacoustic elastography[J]. Optics Letters, 2016, 41(4): 725-732.
- [24] Hai P F, Zhou Y, Gong L, *et al.* Quantitative photoacoustic elastography in humans[J]. Journal of Biomedical Optics, 2016, 21(6): 066011.
- [25] Zhang J, Yang S H, Ji X R, *et al.* Characterization of lipid-rich aortic plaques by intravascular photoacoustic tomography: ex vivo and in vivo validation in a rabbit atherosclerosis model with histologic correlation [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2014, 64(4): 385-390.
- [26] Chen C G, Xing D, Yang S H, *et al.* Integrated mechanical and structural features for photoacoustic characterization of atherosclerosis using a quasi-continuous laser[J]. Optics Express, 2015, 23(13): 17309-17315.
- [27] Chen C G, Zhao Y, Yang S H, *et al.* Mechanical characterization of intraluminal tissue with phase-resolved photoacoustic viscoelasticity endoscopy [J]. Biomedical Optics Express, 2015, 6(12): 4975-4980.
- [28] Wadamori N. Non-restrained measurement of Young's modulus for soft tissue using a photoacoustic technique [J]. Applied Physics Letters, 2014, 105(10): 103707.
- [29] Manduca A, Oliphant T, Dresner M, *et al.* Magnetic resonance elastography: non-invasive mapping of tissue elasticity [J]. Medical Image Analysis, 2001, 5(4): 237-254.