

## 多种长焦区聚焦超声采集频率的人体甲状腺光声成像

曾志平<sup>1,2,3</sup> 谢文明<sup>1,2,3</sup> 李莉<sup>1,2,3</sup> 李志芳<sup>1,2,3</sup> 李晖<sup>1,2,3</sup> 陈树强<sup>4</sup>

<sup>1</sup> 医学光电科学与技术教育部重点实验室, 福建 福州 350007; <sup>2</sup> 福建省光子技术重点实验室, 福建 福州 350007  
<sup>3</sup> 福建师范大学物理与光电信息科技学院, 福建 福州 350007; <sup>4</sup> 福建医科大学附属第一医院, 福建 福州 350007

**摘要** 临床上常规的超声成像对甲状腺结节进行诊断时存在误诊和漏诊。研究了利用多种采集频率的长焦区聚焦换能器进行光声成像的方法。在模拟样品里埋入不同尺寸的血块模拟病变组织,采用不同中心频率的换能器对模拟样品进行光声成像,然后将血液注入正常人体甲状腺内部形成两处瘀血区,模拟病变甲状腺组织,经二维扫描重构出模拟病变甲状腺组织的三维光声图像。结果表明,不同频率的超声换能器对不同尺寸病灶体的探测灵敏度存在较大差异,5 MHz的宽带换能器对几百微米直至毫米量级大小的病灶体均具有良好的灵敏度。获得了甲状腺及其内部两处瘀血区域的较高分辨率和对比度的三维图像。此项技术有望与超声成像技术结合,进一步提高甲状腺疾病诊断的准确率。

**关键词** 生物医学光子学;甲状腺三维成像;光声成像;甲状腺结节;换能器;采集频率

**中图分类号** O436 **文献标识码** A **doi**: 10.3788/LOP49.021702

## Photoacoustic Imaging of Human Thyroid Based on Long-Focal-Zone Focused Transducers with Different Frequencies

Zeng Zhiping<sup>1,2,3</sup> Xie Wenming<sup>1,2,3</sup> Li Li<sup>1,2,3</sup> Li Zhifang<sup>1,2,3</sup>Li Hui<sup>1,2,3</sup> Chen Shuqiang<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Key Laboratory of Optoelectronic Science and Technology for Medicine,  
Ministry of Education, Fuzhou, Fujian 350007, China

<sup>2</sup> Fujian Provincial Key Laboratory of Photonic Technology, Fuzhou, Fujian 350007, China

<sup>3</sup> School of Physics and Optoelectronics Technology, Fujian Normal University, Fuzhou, Fujian 350007, China

<sup>4</sup> The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350007, China

**Abstract** There exist misdiagnosis and missed diagnosis with routine ultrasound imaging of thyroid nodules in present clinic. A novel method employing a series of long-focal-zone focused transducers with different frequencies for photoacoustic imaging (PAI) is presented. Some blood clots in different sizes are embedded in tissue-mimicking phantom to form a phantom containing specific pathological lesions. Transducers with different frequencies are used to image this phantom photoacoustically. Furthermore, blood is injected into normal human thyroid tissue, forming two blood stasis areas. Three-dimensional imaging is available by performing two-dimensional scanning through the tissue. We demonstrate that transducers with different frequencies have different sensitivities in detecting lesions of different sizes. The broadband transducer with a center frequency of 5 MHz has a better sensitivity in detecting lesions ranging from a few hundred microns to several millimeters. Therefore, a high resolution and excellent contrast three-dimensional image of the thyroid tissue with two blood stasis areas is obtained. This technique integrated with ultrasound imaging has the potential to increase the diagnostic accuracy in clinical thyroid nodule diagnosis.

**Key words** biomedical photonics; three-dimensional thyroid imaging; photoacoustic imaging; thyroid nodules; transducer; detecting frequency

**OCIS codes** 170.3880; 170.5120; 170.0110; 110.5125

**收稿日期**: 2011-07-15; **收到修改稿日期**: 2011-08-31; **网络出版日期**: 2011-11-28

**基金项目**: 高等学校博士学科点专项科研基金(200803940001)、新世纪优秀人才计划(NCET-04-0615)和福建省自然科学基金(2009J01137)资助课题。

**作者简介**: 曾志平(1986—),男,硕士研究生,主要从事生物医学光声成像方面的研究。E-mail: zhipingzeng@163.com

**导师简介**: 李晖(1963—),男,博士,教授,主要从事生物医学光学方面的研究。E-mail: hli@fjnu.edu.cn(通信联系人)

## 1 引言

甲状腺是人体内主要的内分泌腺体,对人体的新陈代谢起着至关重要的作用。目前,临床上对甲状腺结节进行诊断的主要方法是超声成像技术,其图像的对比度来源是人体组织内不同部位声阻抗的差异。但是,存在着有一部分病变的情形,病变组织与正常组织之间的声阻抗差异并不明显,此时就极有可能发生对疾病的误诊或者漏诊。而其他的医学影像技术,如计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)等,因存在电离辐射或者设备体积过大、成本过高,在临床的应用上存在一定的限制。近几年兴起的光学相干层析(OCT)技术,可以实现对组织的高分辨率和高对比度的无损成像,但 OCT 依赖于组织对光的散射进行成像,由于组织对光的强散射特性,使得 OCT 的成像灵敏度较低,成像深度较浅。Zhou 等<sup>[1]</sup>提出了利用 OCT 技术对人体甲状腺进行成像的新方法,得到了高分辨率的图像,但成像深度不到 1 mm。而目前据我们所知,还未曾见到关于利用光声成像技术对人体甲状腺进行成像的报道。

光声成像技术克服了 OCT 等纯光学成像技术在成像深度上的不足,并结合了光学成像的高对比度和超声成像的高分辨率的优点,能够在较大深度上对组织体进行高分辨率、高对比度的结构、功能和分子成像。在光声成像过程中,通过采用短脉宽的脉冲激光激发吸收体发生热弹性膨胀,进而产生超声波,使用超声换能器探测外传的光声信号,实现光声图像的重建。近几年,光声成像领域已经报道了各式各样的成像模式<sup>[2~7]</sup>和实际的临床应用<sup>[8~10]</sup>。光声显微技术(PAM)已可以对细胞核进行成像<sup>[11]</sup>,利用紫外光激发细胞核内的 DNA 和 RNA,通过探测激发出的光声信号,实现对细胞核进行光声成像,这对于癌症的早期诊断是至关重要的。光声成像技术可用于眼科成像<sup>[12]</sup>,可对眼睛的虹膜、脉络膜进行光声成像,得到的图像分辨率优于传统的超声成像。而且,光声成像技术将有望成为仅依靠内源性造影就能实现对活体氧代谢率成像的新方法<sup>[13]</sup>,此项技术将很有可能在与代谢相关的生物医学研究和临床诊断中得到广泛应用。此外,光声成像技术还可以与其他现有的成像技术联合,实现双模式或者是多模式的联合成像。比如光声成像和超声成像结合用于对卵巢癌的诊断<sup>[14]</sup>,可以进一步提高卵巢癌早期诊断的准确性,降低女性卵巢癌的死亡率。光声显微技术还可以与荧光共焦显微技术相结合,对血管内的血红蛋白氧饱和度和氧分压进行测量<sup>[15]</sup>,实现功能成像,监测病变发生时人体生理、病理参数发生的微妙变化。光声成像还能够与 OCT 成像技术结合起来<sup>[16]</sup>,对组织体的光吸收和光散射进行同步成像,得到组织体内更丰富的光学性质和生理信息,实现对疾病更早、更快、更准确的诊断和治疗。

目前多数关于光声成像的报道都是基于单一频率超声换能器的探测模式,由于不同大小的吸收体产生的光声信号频率存在着较大的差异,仅仅使用单一频率的探测方式难以对不同尺寸的吸收体进行宽视野、高分辨率和高对比度的成像。本文提出了一种基于多种不同采集频率的长焦区聚焦式超声换能器进行扫描光声成像的技术,在模拟样品里埋入不同尺寸的血块用于模拟病变组织,分别采用中心频率为 1,5,10 MHz 的超声换能器对模拟病变组织进行光声成像,得到了不同采集频率下的光声层析图。结果表明,不同中心频率的探头对不同尺寸病灶体的探测灵敏度存在较大差异,低频探头对较大尺寸病灶体的探测灵敏度高,而高频探头对小尺寸病灶体的探测则更为灵敏。5 MHz 的宽带换能器对毫米量级直至几百微米大小的病灶体均有良好的探测灵敏度,因此,将其用于对人体甲状腺腺体组织进行三维(3D)光声成像,获得了甲状腺及其内部两处瘀血区域的较高分辨率和对对比度的 3D 图像。

## 2 长焦区聚焦超声换能器用于光声成像的原理

长焦区聚焦超声换能器用于医学光声成像的原理如图 1 所示。使用宽束短脉冲激光照射人体组织,使组织体内的病灶体吸收脉冲光的能量,引起病灶体及其周边组织升温膨胀,周期性的膨胀收缩挤压周围的组织,从而

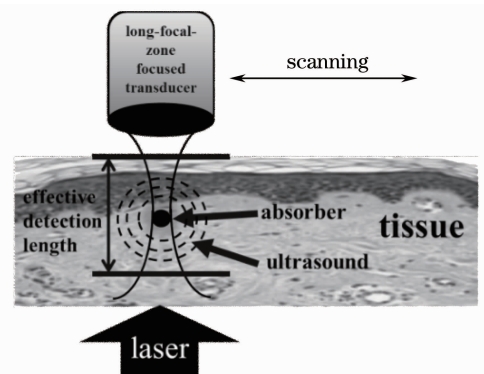


图 1 长焦区聚焦超声换能器成像原理  
Fig. 1 Imaging principle of long-focal-zone focused transducer

产生超声波并外传;这时,位于组织体表面的超声探测器件可以接收到这些外传的超声波,并依据探测到的光声信号来重建组织内光能量吸收分布的图像。

实验所用的光声信号探测器为长焦区聚焦式超声换能器,这种类型的探头仅接收来自焦区的光声信号,可以有效减小焦区外信号的干扰,成像不会产生伪迹,而且长焦区的探头存在一个很长的有效探测范围,可达数厘米长,理论上可以达到数厘米的成像深度。采用步进电机对组织进行横向的一维(1D)或二维(2D)扫描,就可以重构出组织的2D或3D光声图像。

吸收体产生的光声信号属于宽带信号,包含着很宽的频谱范围,而且不同尺寸、不同几何形状的吸收体所产生的光声信号的频谱分布存在差异,因此仅采用单一频率的换能器进行探测有可能会丢失探测对象的部分信息,造成误诊或漏诊。

根据相关的超声理论,聚焦式超声换能器的焦斑直径 $\phi$ 可表示为

$$\phi = 1.02(F \cdot c)/(f \cdot D), \quad (1)$$

式中 $F$ 为换能器的焦距, $c$ 为超声在组织内的传播速度, $f$ 为超声波的频率, $D$ 为换能器的孔径大小。从(1)式可以看出,当换能器所能探测的超声频率 $f$ 增大时,对应的焦斑直径 $\phi$ 减小,也就是说,高频的换能器具有更小的焦斑直径,探测的分辨率高,但探测的视野范围窄,适合对小尺寸的病灶体进行探测,反之,低频的换能器具有较大的焦斑直径,探测分辨率较低,但是探测视野范围较宽,适合探测较大尺寸的病灶体。因此,在临床上对疾病的诊断中,并不是使用越高频率的探头就能够获得越好的成像效果,而是要采用多种探测频率的探头结合来实现宽视野、高分辨率和高对比度的成像。

## 3 材料与方法

### 3.1 实验装置

实验装置如图2所示。实验采用倍频Q开关Nd:YAG激光器(Surelite I-10, Continuum)作为光源,波长为532 nm,脉宽为5 ns,重复频率为10 Hz。实验样品固定在样品架上,输出的激光经分束镜分为两束,一束由光电二极管(ET-2030, Electro-Optics Technology)接收用于校准,以避免激光输出时光强的抖动和漂移对成像质量的影响,另一激光束均匀地照射于样品上,激发的超声波由3种不同频率的聚焦超声换能器(Panametrics-NDT)接收,换能器的中心频率分别为1,5,10 MHz。实验中采用水浸式的聚焦换能器,将样品和换能器均浸没于水中,提高样品与换能器的耦合效率。换能器所接收的光声信号经计算机控制超声脉冲发生器/接收器(5800PR, Panametrics-NDT)滤波、放大后送入数字荧光示波器(TDS3054C, Tektronix)显示。所得信号经示波器取32次平均之后,通过以太网卡将数据传送到计算机保存并进行后期处理。为了对甲状腺组织进行3D成像,使用步进电机(SC300-2B, Zolix)驱动的电控平移台(TSA200-B, Zolix)精确控制样品架,并对甲状腺样品做2D扫描,后期利用自编的程序对采集的信号数据进行处理,重构出甲状腺的3D图像。

### 3.2 实验方法

实验模拟样品是由蒸馏水(100 mL)、琼脂粉(2 g)和脂肪乳(1 mL)混合制作而成的,用于模拟正常人体组织,将3个不同尺寸的血块埋入模拟样品中,如图3(a)所示。血块的大小为几百微米到数毫米不等,用于模拟发生病变的不同大小的病灶体。然后分别用中心频率为1,5,10 MHz的聚焦超声换能器对模拟样品做1D横向扫描,扫描步长为200  $\mu\text{m}$ ,得到3张不同采集频率下的2D光声层析图,实现不同频率探头对不同尺寸的病灶体检测能力的测定。

临床上常规的超声成像对于甲状腺疾病的诊断精度仅达到毫米量级,而且在某些病变情形下,超声成像所依赖的声阻抗差异在正常组织和病变组织之间并不明显。但是正常组织与病变组织对光的吸收存在显著

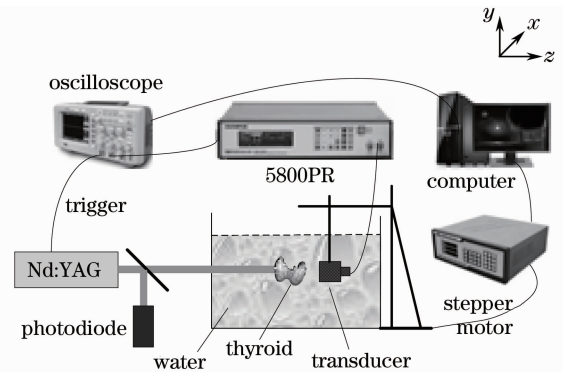


图2 聚焦光声成像系统装置图

Fig. 2 Schematic of focused photoacoustic imaging system

差异。在人体甲状腺离体组织一定深度内注入一定量的血液,选取两处分别注入血液,形成两个几百微米到数个毫米的瘀血区域[图 3(b)],用于模拟组织发生病变时形成的局部充血。在前面的实验中已测得 5 MHz 的探头对毫米量级直至数百微米大小的病灶体都有较好的探测灵敏度,因此,采用中心频率为 5 MHz 的超声换能器对模拟病变甲状腺组织进行离体光声成像,并利用步进电机对组织进行 2D 扫描,实现了对模拟病变甲状腺组织的 3D 成像。

## 4 结 果

### 4.1 多频率聚焦光声成像

图 4 是采用中心频率分别为 1,5,10 MHz 的聚焦超声换能器对埋有不同尺寸血块的模拟样品进行成像所得到的 2D 光声层析图。血块 1、血块 2 和血块 3 的大小从数毫米到几百微米依次减小。图 4(a)是使用 1 MHz 探头对模拟样品进行光声成像的结果,可以看出,此探头对于血块 1 的探测最为灵敏,对血块 2 的探测也有较高的灵敏度,但血块 3 的显示就较为模糊,探测灵敏度较低,说明此探头适合探测大小为数毫米的病灶体。图 4(b)是采用 5 MHz 探头对模拟样品进行光声成像的结果,可以看出,此频率的探头对于 3 个血块均有较高的探测灵敏度,适合对数毫米到几百微米大小的病灶体进行探测。图 4(c)是用 10 MHz 的探头对模拟样品进行光声成像的结果,可以看出,此探头对于血块 2 和血块 3 具有较高的探测灵敏度,而血块 1 则几乎不能被探测到,说明此探头适合对毫米以下大小的病灶体进行探测。

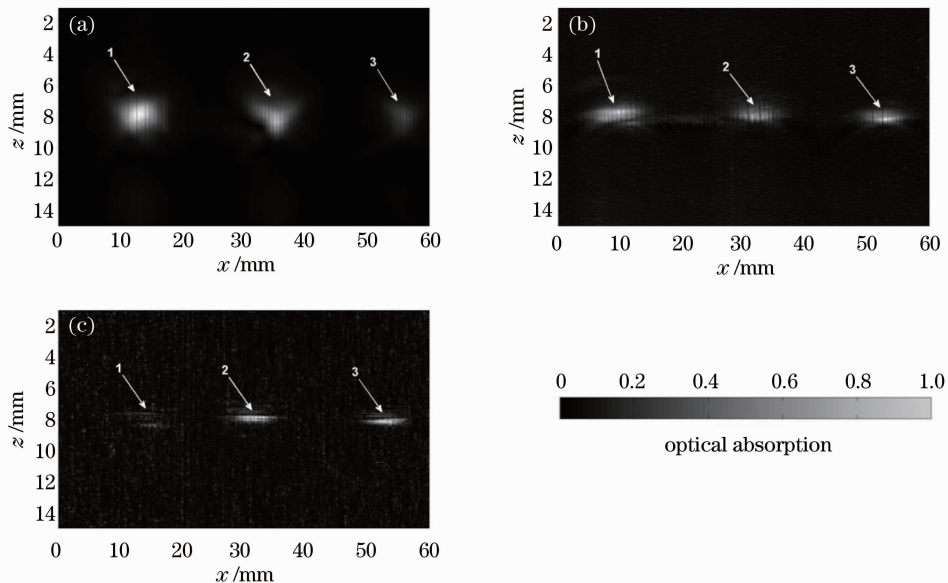


图 4 采用中心频率为(a) 1 MHz, (b) 5 MHz, (c) 10 MHz 的换能器进行成像。1、2、3 为 3 块血块的光声图像  
Fig. 4 Imaging performed with (a) 1 MHz, (b) 5 MHz, (c) 10 MHz transducers. 1, 2 and 3 denote the photoacoustic images of 3 blood clots

### 4.2 甲状腺 3D 成像

图 5 是采用中心频率为 5 MHz 的聚焦超声换能器对模拟病变甲状腺腺体组织进行离体 3D 光声成像的结果。激光从正常甲状腺腺体(即无瘀血区)的一面入射,探头在瘀血区的一面(即甲状腺腺体深部)接收外传的光声信号。从图中可以看出,甲状腺表面及其内部两个不同大小的瘀血区域都能够得到清晰的成像,且

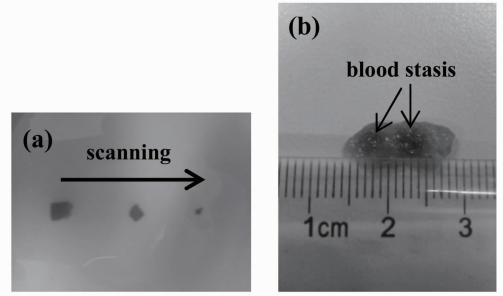


图 3 实验样品照片。(a)在模拟样品中埋入三个不同大小的血块;(b)将血液注入人体甲状腺腺体组织内形成两处瘀血区  
Fig. 3 Photograph of experimental samples, (a) Three blood clots are embedded into tissue-mimicking phantom; (b) blood is injected into normal human thyroid tissue, forming two blood stasis areas

Fig. 3 Photograph of experimental samples, (a) Three blood clots are embedded into tissue-mimicking phantom; (b) blood is injected into normal human thyroid tissue, forming two blood stasis areas

达到了较高的成像分辨率和对比度,图像周边存在着一些噪声信号,是由步进电机运转时产生的电磁信号干扰造成的,如果得以消除,将进一步提高图像的信噪比。结果表明,此项技术能够有效地鉴别出位于甲状腺腺体内部的病变部位,有望为临床甲状腺疾病的诊断提供一定的成像技术支持和治疗方案。

## 5 讨 论

采用中心频率分别为 1,5,10 MHz 的聚焦超声换能器对埋有不同尺寸血块的模拟样品进行 2D 光声层析成像,结果表明,不同中心频率的探头对不同尺寸病灶体的探测灵敏度存在较大差异,与理论预期一致,较低频率的探头对较大尺寸病灶体的探测灵敏度高,较高频率的探头对小尺寸病灶体的探测更为灵敏,而 5 MHz 频率的探头对毫米量级直至数百微米大小的病灶体都有较为良好的探测灵敏度。导致这种探测灵敏度差异的主要原因是不同空间尺寸的病灶体吸收激光能量所激发出的超声波具有不同的频谱成分,且带宽较宽,较大的病灶体所产生的超声波频率主要集中在低频段,而较小的病灶体所产生的超声波频率多数集中在较高频段。因此,在临床上对疾病的诊断中,并不是使用越高频率的探头就能够获得越好的成像效果,目前医学上主流的超声成像技术对于厘米量级以上的病灶体具有良好的成像能力,而对于毫米量级和亚毫米量级的病灶体的成像效果并不理想,尤其是当病变组织与周围组织的声阻抗相近的时候,超声成像难以获得令人满意的图像。对模拟样品的实验结果表明,中心频率为 5 MHz 的宽带超声换能器对毫米量级直至几百微米大小的病灶体具有良好的探测灵敏度,因而可以弥补超声成像的不足,用于人体疾病的诊断。

为了研究基于 5 MHz 宽带超声换能器的聚焦光声成像技术用于诊断人体疾病的可行性,采用 5 MHz 的探头对注入血液的模拟病变甲状腺腺体组织进行离体 3D 光声成像。由于正常的甲状腺腺体本身包含大量的微血管,对入射光能量有较强的吸收,就形成了图 4 所示的甲状腺腺体表面的 3D 图像。一般情况下,人体组织在发生病变时,往往会伴随着周围血管的增生,大量血管的生成就会形成局部的充血。本文利用向组织注入血液形成局部瘀血的方法就能够很好地模拟组织发生病变的情形,而血液中的血红蛋白对本文所使用的 532 nm 波长的激光有强的吸收,从而实现了对甲状腺内部两个瘀血区域的 3D 光声成像(如图 5 所示)。

## 6 结 论

使用多种采集频率的聚焦超声换能器对埋入血块的模拟样品进行光声层析成像。实验结果表明,不同中心频率的探头对不同尺寸病灶体的探测灵敏度存在显著的差异,1 MHz 的探头适合探测大小为数毫米的病灶体,10 MHz 的探头适合对毫米以下大小的病灶体进行探测,而 5 MHz 的探头对数毫米到几百微米大小的病灶体均有良好的探测灵敏度,因而可以弥补临床上常规超声诊断的不足,用于人体疾病的诊断。将基于 5 MHz 宽带超声换能器的聚焦光声成像技术用于对模拟病变人体甲状腺腺体组织进行离体 3D 光声成像,获得了甲状腺及其内部两个不同大小的瘀血区域的较高分辨率和对对比度的 3D 图像。此项技术可以联合超声成像技术用于临床人体甲状腺结节的诊断,提高甲状腺疾病诊断的准确率。下一步的工作将开展甲状腺活体成像的研究,致力于解决目前临床上常规超声成像对甲状腺疾病的诊断中存在的误诊和漏诊,以更加准确、高效地对疾病进行诊断和治疗。

## 参 考 文 献

- 1 C. Zhou, Y. Wang, A. D. Aguirre *et al.*. *Ex vivo* imaging of human pathologies with integrated optical coherence tomography and optical coherence microscopy [J]. *J. Biomed. Opt.*, 2010, **15**(1): 016001

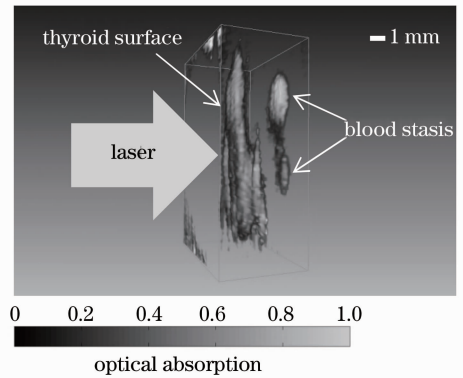


图 5 甲状腺及其内部两个不同大小的瘀血区域的 3D 光声图像

Fig. 5 3D photoacoustic image of thyroid tissue with two blood stasis areas

- 2 Liang Song, Konstantin Maslov, Lihong V. Wang. Multifocal optical-resolution photoacoustic microscopy *in vivo* [J]. *Opt. Lett.*, 2011, **36**(7): 1236~1238
- 3 S. Hu, K. Maslov, L. V. Wang. Second-generation optical-resolution photoacoustic microscopy with improved sensitivity and speed [J]. *Opt. Lett.*, 2011, **36**(7): 1134~1136
- 4 Lu Tao, Li Xiujian, Mao Huiyong *et al.*. Photoacoustic tomography with Wiener filter deconvolution algorithm [J]. *Acta Optica Sinica*, 2009, **29**(7): 1854~1857  
卢涛, 李秀娟, 毛慧勇等. 基于维纳滤波反卷积的光声成像 [J]. 光学学报, 2009, **29**(7): 1854~1857
- 5 Wang Yi, Zhou Hongxian. Theoretical analysis of the influence of measurement parameters on the measurement accuracy of optical absorption coefficient with pulsed photoacoustic method [J]. *Acta Optica Sinica*, 2009, **29**(12): 3391~3394  
王毅, 周红仙. 检测参数对脉冲光声法测量绝对吸收系数准确性的影响 [J]. 光学学报, 2009, **29**(12): 3391~3394
- 6 Zhang Jian, Yang Sihua. Photoacoustic component imaging based on multi-spectral excitation [J]. *Chinese J. Lasers*, 2011, **38**(1): 0104001  
张建, 杨思华. 基于多波长激发的光声组分成像 [J]. 中国激光, 2011, **38**(1): 0104001
- 7 B. Rao, K. Maslov, A. Danielli *et al.*. Real-time four-dimensional optical-resolution photoacoustic microscopy with Au nanoparticle-assisted subdiffraction-limit resolution [J]. *Opt. Lett.*, 2011, **36**(7): 1137~1139
- 8 F. Kong, R. H. Silverman, L. Liu *et al.*. Photoacoustic-guided convergence of light through optically diffusive media [J]. *Opt. Lett.*, 2011, **36**(11): 2053~2055
- 9 Li Changhui, Ye Shuoqi, Ren Qiushi. Photoacoustic molecular imaging [J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2011, **48**(5): 051701  
李长辉, 叶硕奇, 任秋实. 光声分子影像 [J]. 激光与光电子学进展, 2011, **48**(5): 051701
- 10 E. Olsson, P. Gren, M. Sj Dahl. Photoacoustic holographic imaging of absorbers embedded in silicone [J]. *Appl. Opt.*, 2011, **50**(17): 2551~2558
- 11 D. K. Yao, K. Maslov, K. K. Shung *et al.*. *In vivo* label-free photoacoustic microscopy of cell nuclei by excitation of DNA and RNA [J]. *Opt. Lett.*, 2010, **35**(24): 4139~4141
- 12 R. H. Silverman, F. Kong, Y. C. Chen *et al.*. High-resolution photoacoustic imaging of ocular tissues [J]. *Ultrasound Med Biol.*, 2010, **36**(5): 733~742
- 13 L. V. Wang. Prospects of photoacoustic tomography [J]. *Med. Phys.*, 2008, **35**(12): 5758~5767
- 14 A. Aguirre, Y. Ardeshirpour, M. M. Sanders *et al.*. Potential role of coregistered photoacoustic and ultrasound imaging in ovarian cancer detection and characterization [J]. *Translational Oncology*, 2011, **4**(1): 29~37
- 15 Y. Wang, S. Hu, K. Maslov *et al.*. *In vivo* integrated photoacoustic and confocal microscopy of hemoglobin oxygen saturation and oxygen partial pressure [J]. *Opt. Lett.*, 2011, **36**(7): 1029~1031
- 16 S. Jiao, Z. Xie, H. F. Zhang *et al.*. Simultaneous multimodal imaging with integrated photoacoustic microscopy and optical coherence tomography [J]. *Opt. Lett.*, 2009, **34**(19): 2961~2963