

基于环形阵列式传感器的光声层析成像研究进展

张国鹏^{1,2}, 邓丽军², 白杨^{1,2}, 刘国栋^{1*}, 曾吕明^{1,2**}, 纪轩荣²

¹江西科技师范大学光电子与通信重点实验室, 江西 南昌 330038;

²广东工业大学精密电子制造技术与装备国家重点实验室, 广东 广州 510006

摘要 光声层析成像(PAT)作为一种新兴的成像技术,以独特的免标记、高分辨率、高对比度的多尺度成像能力,在生物医学成像中备受关注,正迅速向临床试验转化。得益于超声探测技术和激光技术的快速发展,PAT系统正逐步实现实时、大视场、高分辨率、高穿透深度的组织结构和功能成像。主要综述了环形阵列式PAT系统在生物医学成像中的研究进展及其在预临床和临床实践中面对的问题。

关键词 光声层析成像; 环形阵列式超声传感器; 生物医学成像

中图分类号 R318.51

文献标志码 A

doi: 10.3788/LOP57.120004

Recent Advances in Photoacoustic Tomography Based on Circular Array Transducer

Zhang Guopeng^{1,2}, Deng Lijun², Bai Yang^{1,2}, Liu Guodong^{1*}, Zeng Lüming^{1,2**}, Ji Xuanrong²

¹Key Laboratory of Communication and Optic-Electronics, Jiangxi Science and Technology Normal University, Nanchang, Jiangxi 330038, China;

²State Key Laboratory of Precision Electronic Manufacturing Technology and Equipment, Guangdong University of Technology, Guangzhou, Guangdong 510006, China

Abstract As a new imaging technology, photoacoustic tomography (PAT) has attracted more and more attention in biomedical imaging due to its unique multi-scale imaging abilities of label-free, high resolution and high contrast, and has been rapidly transformed into clinical trials. Benefitting from the rapid development of ultrasonic detection technology and laser technology, the PAT system has gradually achieved real-time, large field of view, high resolution and high penetration depth of tissue structure and functional imaging. In this paper, we mainly summarize the advances of the circular array PAT system in biomedical imaging and the problems it faces in preclinical and clinical practices.

Key words photoacoustic tomography; circular array ultrasonic transducer; biomedical imaging

OCIS codes 110.5120; 170.0110; 170.3880

1 引言

光声层析成像(PAT)是一种结合了光学和超声成像优点的混合成像技术,既具有纯光学成像的高灵敏度、丰富的光学吸收对比度、高时空分辨率特性,又兼备纯声学成像的高穿透深度特性,能灵活地

在不同空间分辨率和穿透深度上实现多尺度成像,被广泛应用于生物医学成像中。与其他成像技术相比,如X射线计算断层成像(X-ray CT)^[1]、超声成像(Ultrasound)^[2]、核磁共振成像(MRI)^[3]及纯光学成像^[4-5],用PAT系统进行检测时,不会对细胞产生严重的电离损伤,降低了癌变的风险,同等程度下

收稿日期: 2019-09-23; 修回日期: 2019-10-24; 录用日期: 2019-11-06

基金项目: 国家自然科学基金(11664011)、广东省珠江人才计划(2016ZT06G375)、江西省自然科学基金(20171ACB20027)、厦门大学分子疫苗学与分子诊断学国家重点实验室开放基金(SKLV2018KF007)、江西科技师范大学研究生创新专项资金项目(YC2018-X35)

* E-mail: 626208665@qq.com; ** E-mail: zenglvming@163.com

也比 MRI 的成本更低,在不使用造影剂的情况下,拥有更高的成像分辨率和功能对比度。在纯光学成像中,影响空间分辨率的主要因素是光子的散射,存在于软组织中的光散射尤为明显。随着光在组织中穿透深度的增加,组织的强散射会造成纯光学成像的空间分辨率急剧下降,通常只能提供几百 μm 深的浅表皮层图像,难以获得隐匿于皱褶和组织内部深处的活动影像,在临床研究的应用中仍面临着巨大挑战。而超声波在组织中的散射比光学散射要弱 2~3 个数量级^[6],所以当成像深度超过 1 mm 时,使用超声成像会比纯光学成像更加适合,且能在更深层的组织中提供更高的分辨率。但单纯的超声成像是依据组织内不同组成部分的声阻抗差异对超声信号进行识别与鉴定,对比度低,不能对光学吸收敏感的生理参数(如血氧饱和度)进行功能成像,这对生物医学成像来说是一个巨大的损失^[7]。

超声传感器作为 PAT 系统的信号接收端,其性能直接影响到系统的成像效果。当成像深度超过光学平均自由程时,由于光子的散射,声焦点会比光焦点更小,此时,整个 PAT 系统的空间分辨率由声场焦点的直径决定,是当前研究的一个重要领域^[8]。传统的单个超声传感器作为信号接收器时,可通过改变声透镜的数值孔径或选取适当带宽的传感器进行优化,达到所需的分辨率。但单个超声传感器探测到的深度信息包含在信号的渡越时间内,会受到声透镜焦距的限制。这种几何上高度聚焦的超声传感器虽然在焦平面上的聚焦效果非常好,但存在成像景深较窄、纵向分辨率低且焦点固定的问题,一旦离开焦平面附近,横向分辨率将显著退化,因此只能对较小且较薄的成像目标进行研究。为解决上述问题,科研工作者研发了各种结构的超声传感器,如 Paltauf 等^[9]研制的圆锥形传感器,通过将两片压电聚合物薄膜相交形成锥形声场,在增强横向分辨率的同时增大了成像景深。虽然圆锥形传感器能较好地拓宽景深,但会带来很严重的成像伪影。使用线性阵列式传感器也可以解决上述问题,但这类系统的成像性能通常受到照明效率低下、扫描角覆盖受限的约束,限制了组织形态学的可见性^[10],各子阵元主要探测到其表面法线方向的光声信号,且只能从每个成像点周围一个有限的立体角内收集光声信号,从而产生严重的成像伪影,导致图像质量和量化能力严重下降^[11-12]。同时由于线性阵列的几何特性,不能清楚地识别沿物体表面弯曲分布的结构,如血管系统^[11]。对于复杂组织结构的成像,仍需采

用有限次数的机械扫描结合非完备数据图像重建算法来实现,成像速度和空间分辨率都比较低^[13-15]。使用多阵元构成的环形阵列式超声传感器能有效解决上述问题,如改进的手持式成像系统^[16]将传感器阵列设计成弯曲圆柱聚焦形式,从多个方向对成像区域进行层析覆盖,最大限度覆盖了成像区域,使图像具有更高的精度和分辨率。

本文在介绍 PAT 原理的基础上关注了国内外的 PAT 系统,按照超声传感器的不同结构进行归纳,对不同结构下的成像效果进行了分析,最后对 PAT 系统的研究进展进行了总结,并对多阵元超声传感器未来面临的挑战进行了讨论。

2 PAT 基本原理

PAT 是一种基于光声效应的成像方式,当组织被短脉冲激光照射时,组织中的生色团会吸收光子,入射光子部分或全部转化为热能,导致样品局部温度迅速升高,组织间经热弹性效应产生的光声信号被组织外的超声波传感器或传感器阵列接收。这种光声信号的强度、频谱与生物组织的光吸收特性密切相关,能在生物组织中很好地体现出来。不同的生物组织成分对应不同的能量吸收分布,从组织对光子的吸收差异中,可以获取组织内部的生理结构信息、代谢和病变特征等参数,通过绘制初始的能量分布可以形成高光学对比度且携带组织信息的层析图像,从而揭示组织的内部结构和功能信息,使组织从亚 μm 至 mm 量级深度下的高分辨率三维成像成为可能。其次,光声信号的产生还需要满足热弛豫和压力弛豫的限定条件,脉冲持续时间应同时小于热弛豫时间和压力弛豫时间^[17],如果脉冲激光的脉冲持续时间小于样品所需要的热弛豫和压力弛豫时间,就不存在热能与周围环境的交互^[18],此时能量就会在短时间内全部聚集在某个位置。当能量被吸收时,该位置温度发生瞬变,从而使体积变化向外辐射声压力波。室温下,ns 级脉冲激光在软组织中传播时,热扩散仅为 10 μm ,在大多数生物医学应用中可以忽略^[19]。这种热弹性机理产生的光声压力波可表示为^[20]

$$\left(\nabla^2 - \frac{1}{v_s^2} \frac{\partial}{\partial t}\right)P = -\frac{\beta}{C_p} \frac{\partial H}{\partial t}, \quad (1)$$

式中, ∇ 为梯度算符, t 为时间, v_s 为组织中的声速, β 为热膨胀系数, C_p 为比热容, H 为时间和空间上的能量函数,取决于组织对光的吸收系数和光通量, P 为声压。

在一个理想点位置 r_d 下,单个超声阵元探测到的光声信号为^[17]

$$P_d(r_d, t) = \frac{\partial}{\partial t} \left[\frac{t}{4\pi} \iint_{|r_d-r|=v_s t} P_0(r) d\Omega \right], \quad (2)$$

式中, r 为样品点受激重建的位置, $P_0(r)$ 为初始压

力分布, $P_d(r_d, t)$ 为在探测位置 r_d 和时间 t 下接收到的声压, $d\Omega$ 为传感器在探测位置 r_d 处相对重建点 r 的探测角。Xu 等^[17,21] 提出的通用反投影算法被广泛应用于圆柱面、球面、平面几何重建,其时域表达式为

$$P_0(r) = \frac{1}{\Omega_0} \int_s d\Omega \left[2P_d(r_d, t) - 2t \frac{\partial P_d(r_d, t)}{\partial t} \right] \Bigg|_{t=|r_d-r|/v_s}, \quad (3)$$

式中, Ω_0 为整个探测面 S 相对于重建点 r 的探测角。从(3)式可以发现滤波后的数据反投影后可以得到 $P_0(r)$, 但由于阵列中单个阵元带宽和尺寸的限制, 需要考虑超声传感器的脉冲响应, Wang 等^[22] 提出一种反卷积滤波反投影算法, 在频域中利用快速傅里叶变化进行反卷积, 可表示为

$$\iint_{|r|=v_s t} A(r) dS = \frac{4\pi C_p k t}{\beta r_p} X_{\text{IFFT}} \left[\frac{P'_d(\omega) W(\omega)}{P'_{d0}(\omega)} \right], \quad (4)$$

式中, $P'_{d0}(\omega)$ 和 $P'_d(\omega)$ 分别为采集的单个重建点源光声信号和样品总光声信号的傅里叶变化, $A(r)$ 为单位体积下组织的光吸收分布函数, X_{IFFT} 为快速傅里叶逆变换函数, $\iint_{|r|=v_s t} A(r) dS$ 为投影到球面上的光吸收分布, $W(\omega)$ 为对信号进行带限的窗函数, 将高频分量平滑缩减到 0, k 为等温压缩系数, 由点源的吸收特性和激光参数决定, r_p 为重建点到探测点的距离。

生物组织内部经激光照射后产生的光声信号携带了组织的光吸收特征信息, 可根据光声信号的渡越时间和预知的组织声速计算出一维深度分辨率 A-line 图像, 通过轴向和二维横向扫描分别还原二

维截面图像和三维立体图像, 具体方法可参考文献^[23-29]。

3 基于环阵式超声传感器的 PAT 系统

3.1 弧形超声阵列

传统 PAT 系统使用单个超声传感器作为信号的接收端, 需要通过多次机械旋转样品或传感器才能重建一幅完整的二维或三维图像, 在扫描过程中通常需要耗费大量的时间。而线性阵列式传感器相比单阵元传感器, 增大系统扫查范围的同时也提升了成像速度。但想要获得完整的图像仍需要耗费较长的时间, 由于各阵元自身孔径尺寸的限制、几何探测视角受限、各阵元信号之间存在一定的串扰、阵列方向与传感器表面倾斜等问题会导致仅部分数据有效, 降低了传感器的空间分辨率^[30], 基于线性传感器阵列的 PAT 系统性能如表 1 所示。而弧形超声阵列通过增大探测弧度和阵元数量, 使最大灵敏度位置由最接近阵列的探测表面改变至弧面几何中心, 增大了几何探测视角, 改善了成像分辨率^[31], 从而减少图像伪影, 获得了成像更大倾斜表面的能力^[16,32]。反之, 减少探测弧度和阵元数量会导致层析视场减少, 从而增加成像伪影。

表 1 基于线性传感器阵列的光声层析成像系统性能

Table 1 Performance of photoacoustic tomography system based on linear transducer arrays

Group	US	Numbers of array	Lateral resolution / μm	Imaging depth / mm	Imaging speed / (frame \cdot s ⁻¹)	Laser illumination	Application
Meng ^[12]	CF: 30 MHz B: 70%	48	80	8	0.143	W: 584 nm E: 0.5 mJ/cm ²	human hands、rat
Zemp ^[13]	CF: 30 MHz B: 70%	48	40	9	50	W: 578 nm/571 nm E: 5-10 mJ/cm ²	nude mice
Yang ^[14]	CF: 7.5 MHz	128	180	30	0.156	W: 532 nm E: 200 mJ/cm ²	rat
Li ^[15]	CF: 40 MHz B: 82.5%	256	60	20	-	W: 532 nm E: 11 mJ/cm ²	zebrafish

W-wavelength; E-energy; CF-central frequency; B-bandwidth; US-ultrasonic transducer array

2003年, Wang等^[33]利用单阵元超声传感器绕小鼠大脑进行环形扫描, 实现了脑结构和脑功能成像, 但由于单次成像耗时约16 min, 难以应用于临床研究。为了实现临床的实时监测与治疗, 多种超声传感器阵列被提出用于加快成像速度^[34-36]。2009年, Gamelin等^[30]将1-3型压电复合材料制成的一个曲率半径为25 mm, 阵元间距为0.3 mm, 中心频率为5 MHz, 相对带宽超过80%的512阵元弧形聚焦超声传感器阵列, 并应用于老鼠大脑的结构成像以及皮质层血液动力学成像, 但并没有实现对小动物全身的可视化实时成像。2011年, Razansky等^[37-38]利用压电复合材料研制出中心频率为5 MHz, 相对带宽超过50%的64阵元弧形超声传感器阵列, 其中每个阵元在其仰角方向上都产生圆柱形声场, 以172°立体角分布在成像物体周围。总成像时间低于1 ms, 实现了小鼠全身结构的实时可视化成像。

2017年, Oeri等^[39]提出了一套专门应用于手

指的超声/光声层析混合成像系统, 该系统将768阵元电容式微型机械超声传感器(CMUT)构成的环形结构分割成四个独立、可移动的弧形超声传感器阵列, 使系统工作更加灵活。如图1(a)所示, 其中1为满水箱, 2为快速排水系统, 3为病人前臂支撑位置, 4为5中手指在扫描系统中活动空间的特写, 6为机械控制单元, 7为波束合成平台。避免因结构的固定限制了使用人群, 实现了手指远/近端和周边关节区域全角度, 实时光声/超声双模态二维截面和三维体积成像, 成像速度最高可达16 frame/s, 抑制了因有限角引起的图像伪影, 可显示手指血管的高对比度和手指关节及其周边组织的形态学信息, 如图1(b)所示, 图1(b2)中1为手指肌腱, 2为骨, 3为组织表面, 4可能为上腱膜, 5为手指血管系统。该系统在类风湿性关节炎的临床研究中具有较好的应用前景, 但相比文献^[40-41], 手指轴向切片的图像质量相对较低, 仍需进一步改善图像的质量。

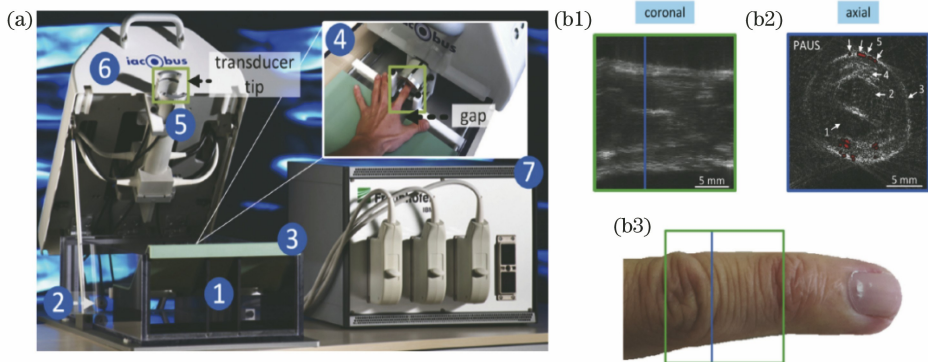


图1 Oeri小组设计的实验系统和手指层析成像结果。(a)系统框图;(b1)外围趾关节和远端指间关节最大强度投影;
(b2)左小指轴向切片;(b3)健康志愿者左小指^[39]

Fig. 1 Experimental system designed by the Oeri group. (a) System block diagram; (b1) maximum intensity projection of peripheral toe joint and distal interphalangeal joint; (b2) axial slice display of left little finger; (b3) left little finger of healthy volunteer^[39]

3.2 圆弧形超声阵列

由于弧形超声传感器阵列的接收角度受到限制, 在单点位置处采集的信号不足以产生完整的二维或三维光声图像, 需要通过多次旋转样品或传感器阵列得到更多的目标信息^[30,42]。这使得重建数据部分缺失或重叠的同时, 成像需耗费较长时间(约8 min), 导致目标边界模糊和运动伪影的产生^[43]。而圆弧形超声阵列通过继续延展阵列的弧度, 增大阵列对目标的探测视场, 能将单次采集的360°全角度完备光声数据直接反演重建, 有效解决了上述问题, 实现了更快的成像速度。

本课题组主要侧重多环阵列式超声传感器及多通道并行高速采集成像系统的研究, 并逐步实现了主频的高频化。2012年, 本课题组采用压电复合材料制成256个阵元, 并将其排列在曲率半径为50 mm的300°弧面上, 形成中心频率为7.5 MHz, 相对带宽超过75%的圆弧形超声传感器阵列。结合8通道并行数据采集系统, 搭建了一套分辨率可达100 μm的PAT系统, 成像速度约为3 s/frame, 并于2013~2016年分别实现了活体大鼠和兔子的眼内异物、针刺脑损伤、脑淤血等成像^[44-47], 如图2所示。

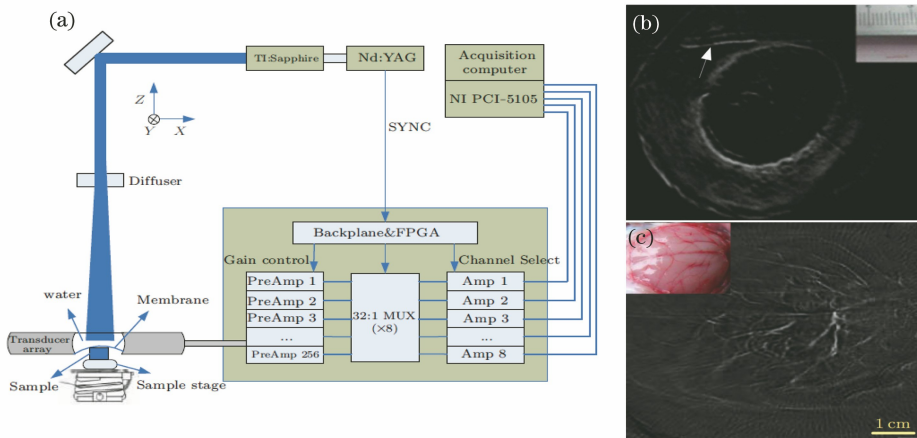


图 2 本课题组设计的实验系统及成像结果。(a)系统框图;(b)猪眼内铜丝异物的光声成像图,插图为插入铜丝的照片;
(c)兔脑皮层血管的光声成像图,插图为实验后兔脑的开颅图像^[44-47]

Fig. 2 Experimental system designed by our group and imaging results. (a) System block diagram; (b) photoacoustic image of the intraocular copper-wire and the inserted is the photograph of the copper wire; (c) photoacoustic imaging of brain cortical vasculature of the rabbit, where the inset is the open-skull photograph of the rabbit brain after experiments^[44-47]

2017年,Li等^[48]基于中心频率为5 MHz,相对带宽超过90%,间距为0.61 mm,高为20 mm的512阵元组成的圆弧形超声传感器阵列,在单次激光脉冲下,清晰地对亚器官结构和功能信息进行成像,并成功跟踪了小鼠大脑中无标记的循环黑色素瘤细胞。2018年,Lin等^[49]基于中心频率为2.25 MHz,相对带宽超过95%,高为5 mm,间距为1.35 mm的512阵元构成的圆弧形超声

传感器阵列,在单次持续呼吸(约15 s)下实现了对乳腺肿瘤区域高密度血管的实时观测。2019年,Wray等^[50]基于相同超声传感器阵列^[49],结合4组128通道并行数据采集系统,搭建了一套分辨率为255 μm的PAT系统,以100 μs/frame的层析成像速率分别实现了纬线方向上整个手掌和经线方向前臂1.8 cm深度下的血管成像,如图3所示。

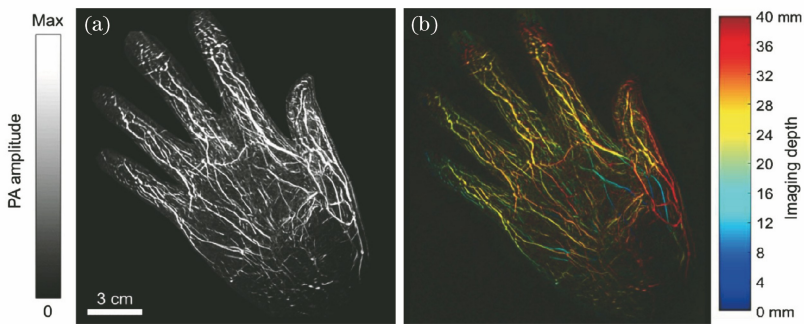


图 3 志愿者右手的光声成像。(a)沿 Z 轴光声信号最大幅值投影;(b)手部深度图像的彩色编码^[50]

Fig. 3 Photoacoustic images of the volunteer's right hand. (a) Maximum amplitude projection of the photoacoustic signals along the Z-axis; (b) color encoded depth image of the hand^[50]

3.3 半球形超声阵列

在圆弧形超声传感器阵列中,想要得到一幅完整的三维体积图像,需要沿仰角方向进行多次旋转扫描,并将其按序排列。因此这类二维层析成像结构阻碍了实时三维图像的采集,使实时三维可视化成像成为空谈。其次,圆弧形超声传感器阵列的平面分辨率很好,但仰角分辨率据研究表明仅为

几 mm甚至更差^[48],因此使用空间分辨率各向异性较大的系统进行三维结构分析比较困难。半球形超声传感器阵列各阵元的信号接收角近乎一致,能提供各向同性的空间分辨率,即使成像物体表面与传感器存在较大的倾斜角,在空间中依然存在数目较多的传感器能探测到其表面法线方向的光声信号,相比上述的阵列结构能进一步缓解因视场角受限引

发的成像伪影问题^[51]。

2010年, Kruger等^[52]基于中心频率为5 MHz的半球形超声传感器阵列搭建了一台250 μm 各向同性空间分辨率的PAT系统, 实现了乳腺肿瘤4 cm深度内密集血管分布的可视化成像, 达到了与其他临床手段同等效果^[53-54]。2016年, Asao等^[55]通过使用600个大小为0.8 mm \times 0.8 mm、间距为1 mm的阵元构成中心频率为2 MHz、相对带宽为130%的宽带电容式微机械超声换能器(CMUT)和由128个大小为0.3 mm \times 0.3 mm的阵元构成中心频率为6 MHz、相对带宽为80%的线性超声传感器阵列搭建了一套光声/超声双模态成像系统, 并应用于人体乳腺检测。为了增大探测视场, 提高血管三维结构的可视性并应用于临床检测, 2017年该课题组基于锆钛酸盐压电材料制作的512个直径为3 mm圆形阵元构成中心频率为2 MHz的半球形超声传感器阵列, 对肿瘤的微环境进行精确分析, 成像出在标准对比增强下MRI不可见的微血管系统和

更详细的血管分支结构^[31], 并基于手掌血管的三维可视化特征进行了研究^[56]。

2019年, Nagae等^[51]基于1-3型复合压电材料锆钛酸铅和环氧树脂制成1024个直径为2 mm圆形阵元, 分布在曲率半径为55 mm的环氧树脂半球面上, 构成了中心频率为3.34 MHz的半球形超声传感器阵列, 搭建了一套针对人体四肢血管的PAT系统, 如图4(a)所示。采用薄膜式传感器技术对系统中的信号接收端^[31, 57-58]加以改进, 极大简化了传感器的制造过程, 同时解决了沿皮肤表面平行分布的皮下淋巴管的倾斜角度问题。在改进的系统中引入了一种自制的肢体托板, 志愿者可以在更舒适的姿势下进行更大视角的扫描, 得到高质量的静息状态图像和运动状态图像, 如图4(b)~图4(h)所示。通过对健康志愿者的手掌血管分析, 发现血管的弯曲度随着年龄的增大而增加, 这表明该系统具备评估动脉硬化和其他血管疾病风险的能力。但因人体的检测样本数量不够, 仍然需要充足的实验去完善评估的准确性。

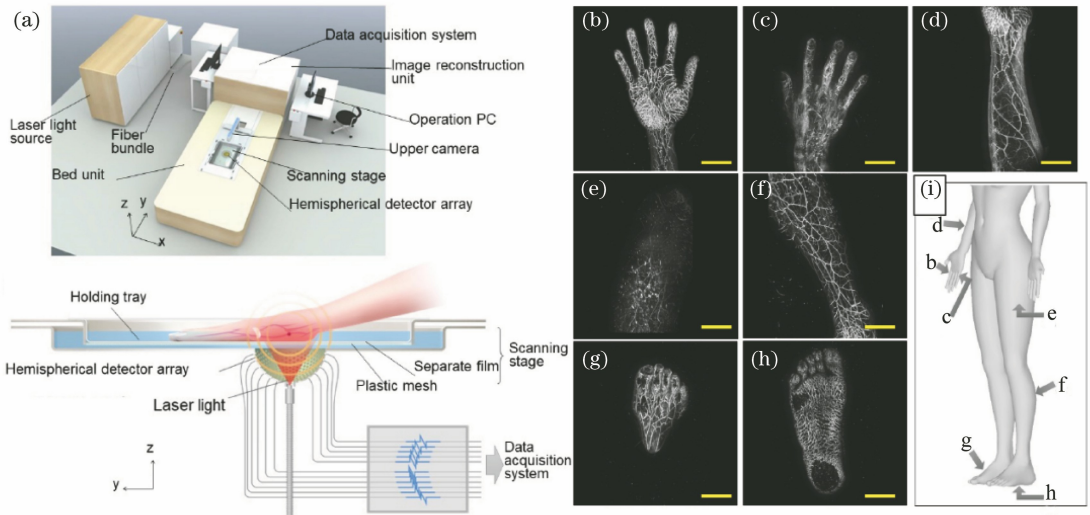


图4 Nagae小组设计的实验系统和四肢光声成像结果。(a)实验装置及数据采集框图;(b)手掌;(c)手背;(d)前臂;(e)大腿外侧;(f)小腿;(g)脚尖;(h)脚底;(i) b~h对应的位置^[51]

Fig. 4 Experimental system designed by the Nagae group and photoacoustic imaging of the limbs. (a) Experimental device and data acquisition block diagram; (b) palm; (c) back of hand; (d) forearm; (e) outside of thigh; (f) calf; (g) toe; (h) foot sole; (i) b-h corresponding position^[51]

3.4 平面环形超声阵列

球形、圆柱形和平面形是三种常见的几何探测方式, 虽然圆柱形和球形的探测方式能够提供大探测角度来采集完备的光声数据用于精准成像, 但受到传感器几何结构的限制, 只能成像如乳房或小动物(如小鼠)等类圆形结构, 不适合成像如骨和肺这样的强回声结构。在这种情况下, 换用平面形探测方式能够获得更大的成像范围和更广的适用场

景^[59], 该原理同样也适用于平面环阵。其次, 空间分辨率受超声传感器带宽的限制。在传统PAT系统中, 由于单阵元超声传感器自身尺寸的原因, 传感器灵敏度和横向分辨率互相制约, 如果尺寸太小, 灵敏度会降低; 反之, 横向分辨率较差, 在基于平面环阵超声阵列的PAT系统中, 上述情况可以得到很好的改善^[60]。

2006年, Ketterling等^[61]使用厚度为25 μm 的

偏氟乙烯和三氟乙烯共聚物(P(VDF-TrFE))研制了主频为 20 MHz、环间距为 100 μm 的等阵元面积五元平面环形超声传感器阵列,实现了高主频下牛眼和人眼的剖面结构成像。2011年,Passler等^[62]使用厚度为 28 μm 的聚偏氟乙烯(PVDF)薄膜研制了主频为 9 MHz 的八元平面环形超声传感器阵列,实现在 16 mm 成像景深范围内保持约 200 μm 的横向分辨率。并在仿真和实验中,对多元环阵宽引起的分辨率和灵敏度变化进行了研究。

2015年,Heijblom等^[63]使用厚度为 110 μm 、直径为 90 mm 的 PVDF 制备了 588 个尺寸为 2 mm \times 2 mm,间距为 3.175 mm 的方形阵元,并在圆形平面上基于这些阵元构成的中心频率为 1 MHz、相对带宽为 130% 的平面环形超声传感器

阵列搭建了一套应用于乳腺肿瘤检测的 PAT 系统,如图 5(a)所示。该系统的核心是将 588 个阵元分为 10 组,每组约有 60 个阵元用于探测光声信号,探测到的光声信号经专用集成电路(ASIC)进行缓存和放大叠加后,分 10 路被两个 8 通道数字化仪(NI PXI 5105)并行采集。避免了每个阵元都必须与数据缓冲器、放大器相连,极大缩小了整个系统的体积。将 MRI 和 PAT 系统的成像进行对比,结果如图 5(b)~图 5(e)所示,其显示了两个与组织病理学尺寸相关的病例,分别是 MRI 和光声图像对头尾位方向(CC)浸润性导管癌的数据重建。MRI 中的虚线框对应 PAT 的扫查区域,可以发现,两者病变的损伤形状和位置具有很好的一致性,但想要将该系统投入临床应用仍需要在大量患者身上进行测试。

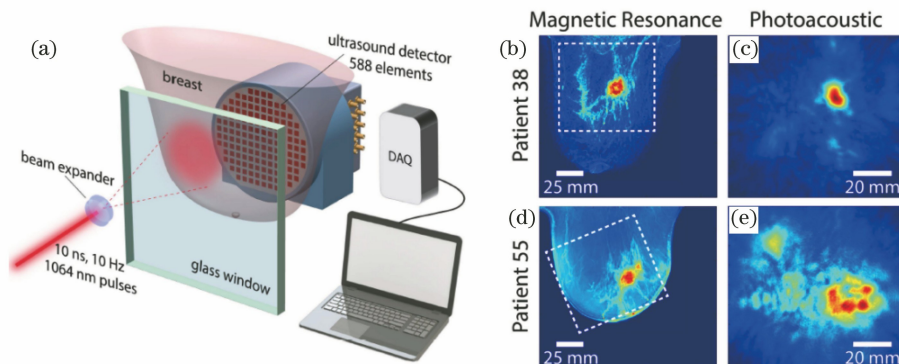


图 5 Heijblom 小组设计的实验系统和实验结果。(a)系统框图;(b)~(e)为胸腺在头尾位方向下的两个病例的 MRI(左侧)和 PAT(右侧)数据重建^[63]

Fig. 5 Experimental system designed by Heijblom group and experimental results. (a) System block diagram; (b)~(e) MRI (left) and PAT (right) data reconstruction of two cases of thymus in the head and tail position^[63]

3.5 可穿戴式环形超声阵列

可穿戴式超声传感器阵列在设计时,除了要对成像质量、深度和速度进行不断改进,还应尽可能地使制作更加灵活,与成像部位能更紧凑地耦合在一起。相比压电陶瓷(PZT)和单晶(PMN-PT)材料,PVDF 薄膜在超声传感器制作中虽然灵敏度较低,但灵活性和延展性更好,易于制成环形阵列和其他所需要的形式;此外,PVDF 质量轻、声阻抗与水、软组织接近,更适合接收生物组织受激产生的光声信号。

2015年,Tang等^[64]将刻蚀宽度为 100 μm 、厚度为 110 μm 、尺寸为 5 mm \times 94.2 mm 的 PVDF 薄膜分割成 64 个尺寸为 1.47 mm \times 5 mm 的子阵元,制备出中心频率为 8.1 MHz、相对带宽为 75.4% 的微型可穿戴式环形超声传感器阵列。并对清醒运动状态下,未去除颅骨和头皮的小鼠进行大脑血液动

力学研究。2016年,该课题组对系统进行了优化^[65],超声阵列由一层优化至三层,应用于脑部较深区域的成像。每层有 64 个中心频率为 9.6 MHz 的阵元阵列分布在 240°弧形外壳内,固定于老鼠头部,避免视线被传感器遮挡,使动物可以在成像过程自由行走,如图 6(a)~图 6(c)所示。在空间分辨率约为 200 μm 时,以 6 frame/s 的成像速度对整个大脑皮层的血流动力学、大脑深处(约 5 mm)的背腹侧区域进行监测,并在高氧状态下,在相应声场区间下对大脑结构及血氧浓度(sO_2)分布进行重建成像,如图 6(d)、图 6(e)所示。供氧后,整个脑血管中 sO_2 增加,如图 6(e)所示,箭头标记区域表示氧饱和度增加。得到的结果与血流动力学变化开始于大脑内侧和腹侧区域的观点一致,与大脑血液动力学变化发生于脑部较深区域的先验知识相互印证,这一结果对大脑深部三维成像有重要研究意义。

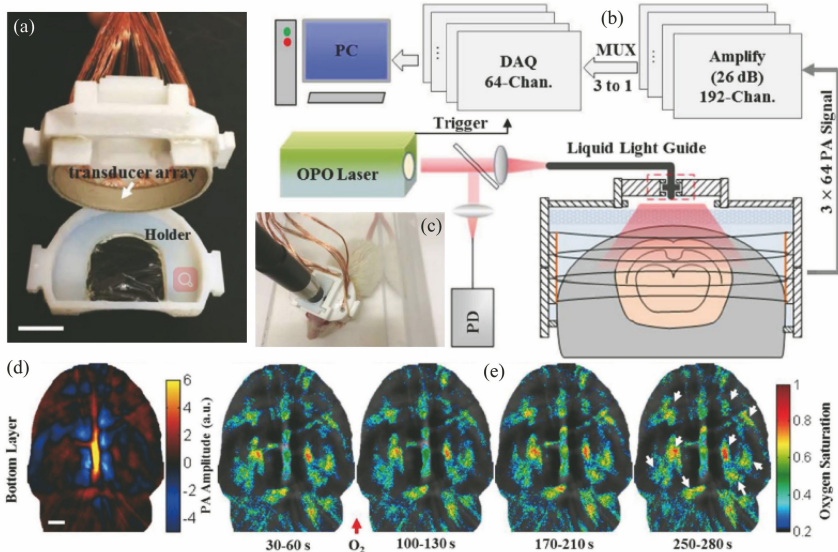


图 6 Tang 小组设计的实验系统和大脑中血氧浓度变化。(a)可穿戴式超声传感器结构图；

(b)设计的系统框图；(c)可穿戴式超声传感器下的行为能力；(d)脑血血红蛋白成像；(e)平面内氧饱和度^[65]

Fig. 6 Experimental system designed by Tang group and the changes of the blood oxygen concentration in the brain.

(a) Structure of wearable ultrasonic transducer; (b) design of the system diagram; (c) behavioral capabilities under a wearable ultrasonic transducer; (d) total cerebral hemoglobin images; (e) oxygen saturation in plane^[65]

针对不同的应用场景,将环形阵列超声传感器的类型和性能进行归类,如表 2 所示。超声传感器研制时使用的材料不同也会对整套系统的成像性能产生极大的影响。PZT/环氧树脂(epoxy resin)是一种拥有高机电耦合系数的 1-3 型压电复合材料,与表 2 中其他材料相比,能克服超声传感器因阵元尺寸较小而导致探测灵敏度低的问题,但相比

PVDF 薄膜来说,存在易碎、价格昂贵、声阻抗较大的缺点,难以满足科研工作者的各项需求。CMUT 是一种基于微机电系统(MEMS)微加工工艺开发的微机械超声换能器,具有高灵敏度、宽频带、微型化、阵列设计灵活多变等优势,但复杂的工艺流程和严格的加工环境,限制了其商业化的普及,目前更多的还处于实验室阶段。

表 2 环形超声传感器阵列的类型和性能

Table 2 Types and performance of circular ultrasonic transducer arrays

Group	US	Style	Number	Size /mm	Material
Oeri ^[39]	CF: 14 MHz B: 107.1%	arc	256	0.138×3	CMUT
Yang ^[44]	CF: 7.5 MHz B: 75%	full-arc	256	8×1.06	PZT
Nagae ^[51]	CF: 3.34 MHz B: 85%	hemispherical	1024	diameter: 2	1-3 PZT/ epoxy resin
Heijblom ^[63]	CF: 1 MHz B: 130%	circularplane	588	2×2	PVDF
Tang ^[64]	CF: 8.1 MHz B: 75.4%	wearable	64	1.47×5	PVDF

4 结 论

尽管基于环形阵列超声传感器的 PAT 系统已广泛应用于生物医学成像中,成像视场和成像速度都有了巨大的突破。但从技术角度来看,仍面临许多挑战,如阵列主频的高频化、多通道的并行采集以

及各通道极限信噪比的提高,都是未来研究的重点。目前 PAT 系统在均匀光束的照明下,通常以中低频作为超声传感器阵列的主频,在成像深度上取得了较大的突破^[7]。然而在眼科等疾病中,还需进一步提高阵列主频以达到成像所需的分辨率^[66-67]。但阵元尺寸小、制备工艺要求高,限制了高频超声传感

器的发展。Cannata 等^[68]使用厚度为 10~15 μm 的刀片机械切割压电材料制备了中心频率为 35 MHz 的高频线阵,是目前机械切割工艺能做到的极限,但这种方法只局限于直线切割,无法实现弧形、圆弧形、半球形等阵列的高频结构。选择激光微加工技术^[69],MEMS 微加工技术^[70]是一个很好的解决途径。其次,阵元数目过多时,阵列中离散分布的阵元在制作时会变得十分困难,Nagae 等^[51]提出的薄膜型传感器设计方法为简化传感器阵列的制作过程提供了一种可行的思路。此外,多通道的数据传输对系统的成像速度也是一种考验,采用千兆或万兆以太网总线接口替换常用的 PCI 或 USB 接口,结合高速 A/D 转换、大容量缓冲技术以及图形处理器等技术,有望提升系统成像速度。相信在不久的将来,PAT 系统有望成为一种强大的医学诊疗手段。

参 考 文 献

- [1] Dierolf M, Menzel A, Thibault P, et al. Ptychographic X-ray computed tomography at the nanoscale[J]. *Nature*, 2010, 467(7314): 436-439.
- [2] Mulz D, Hiller D, Ermert H, et al. Ultrasound computer tomography: new image-producing possibilities [J]. *Ultraschall in Der Medizin*, 1984, 5 (1): 11-13.
- [3] Holland G N, Hawkes R C, Moore W S. Nuclear magnetic resonance (NMR) tomography of the brain [J]. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 1981, 5(5): 613-618.
- [4] Zhang X Y, Jiang M S, Fawzi A A, et al. Simultaneous dual molecular contrasts provided by the absorbed photons in photoacoustic microscopy [J]. *Optics Letters*, 2010, 35(23): 4018-4020.
- [5] Martijn E, Mike L E, Emmanuel C, et al. Femtosecond photoacoustics: integrated two-photon fluorescence and photoacoustic microscopy [J]. *Proceedings of SPIE*, 2010, 7564: 75642E.
- [6] Daft C M W, Briggs G A D, O'Brien W D Jr. Frequency dependence of tissue attenuation measured by acoustic microscopy [J]. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 1989, 85(5): 2194-2201.
- [7] Wang L V, Hu S. Photoacoustic tomography: in vivo imaging from organelles to organs[J]. *Science*, 2012, 335(6075): 1458-1462.
- [8] Zhang H F, Maslov K, Stoica G, et al. Functional photoacoustic microscopy for high-resolution and noninvasive in vivo imaging [J]. *Nature Biotechnology*, 2006, 24(7): 848-851.
- [9] Paltauf G, Gratt S, Passler K, et al. Photoacoustic imaging with limited diffraction beam transducers [J]. *Proceedings of SPIE*, 2009, 7177: 71770S.
- [10] Buehler A, Rosenthal A, Jetzfellner T, et al. Model-based optoacoustic inversions with incomplete projection data [J]. *Medical Physics*, 2011, 38(3): 1694-1704.
- [11] Deán-Ben X L, Razansky D. Portable spherical array probe for volumetric real-time optoacoustic imaging at centimeter-scale depths [J]. *Optics Express*, 2013, 21(23): 28062.
- [12] Meng J, Wang L V, Ying L, et al. Compressed-sensing photoacoustic computed tomography in vivo with partially known support [J]. *Optics Express*, 2012, 20(15): 16510-16523.
- [13] Zemp R J, Song L, Bitton R, et al. Realtime photoacoustic microscopy in vivo with a 30-MHz ultrasound array transducer [J]. *Optics Express*, 2008, 16(11): 7915-7928.
- [14] Yang D W, Xing D, Yang S H, et al. Fast full-view photoacoustic imaging by combined scanning with a linear transducer array[J]. *Optics Express*, 2007, 15 (23): 15566-15575.
- [15] Li G, Li L, Zhu L, et al. Multiview Hilbert transformation for full-view photoacoustic computed tomography using a linear array [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2015, 20(6): 066010.
- [16] Dima A, Ntziachristos V. Non-invasive carotid imaging using optoacoustic tomography [J]. *Optics Express*, 2012, 20(22): 25044-25057.
- [17] Xu M H, Wang L V. Photoacoustic imaging in biomedicine [J]. *Review of Scientific Instruments*, 2006, 77(4): 041101.
- [18] Paltauf G, Dyer P E. Photomechanical processes and effects in ablation [J]. *Chemical Reviews*, 2003, 103 (2): 487-518.
- [19] Sun Y, Jiang H B. Quantitative three-dimensional photoacoustic tomography of the finger joints: phantom studies in a spherical scanning geometry [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2009, 54(18): 5457-5467.
- [20] Strohm E M, Moore M J, Kolios M C. Single cell photoacoustic microscopy: a review [J]. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 2016, 22(3): 137-151.

- [21] Xu M H, Wang L V. Universal back-projection algorithm for photoacoustic computed tomography [J]. *Physical Review E*, 2005, 71(1): 016706.
- [22] Wang Y, Xing D, Zeng Y G, et al. Photoacoustic imaging with deconvolution algorithm[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2004, 49(14): 3117-3124.
- [23] Xia J, Wang L V. Small-animal whole-body photoacoustic tomography: a review [J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2014, 61(5): 1380-1389.
- [24] Zhang X M, Weng C C, Zhu L L, et al. Application of photoacoustic elastography technique in arterial blood-pressure monitoring [J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2019, 56(16): 161701.
章小曼, 翁存程, 朱莉莉, 等. 光声弹性成像技术在动脉血压监测中的应用研究[J]. *激光与光电子学进展*, 2019, 56(16): 161701.
- [25] Xia J, Yao J J, Wang L H V. Photoacoustic tomography: principles and advances[J]. *Progress in Electromagnetics Research*, 2014, 147: 1-22.
- [26] Yao J J, Wang L V. Sensitivity of photoacoustic microscopy [J]. *Photoacoustics*, 2014, 2(2): 87-101.
- [27] Wu H Q, Wang H Y, Xie W M, et al. Potential applications of photoacoustic imaging in early cancer diagnosis and treatment[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2019, 56(7): 070001.
吴华钦, 王昊宇, 谢文明, 等. 光声成像技术在早期癌症检测治疗中的潜在应用[J]. *激光与光电子学进展*, 2019, 56(7): 070001.
- [28] Liu W, Yao J J. Photoacoustic microscopy: principles and biomedical applications[J]. *Biomedical Engineering Letters*, 2018, 8(2): 203-213.
- [29] Chen Z J, Yang S H, Xing D. Progress and application of photoacoustic microscopy technique [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2018, 45(3): 0307008.
陈重江, 杨思华, 邢达. 光声显微成像技术研究进展及其应用[J]. *中国激光*, 2018, 45(3): 0307008.
- [30] Gamelin J, Maurudis A, Aguirre A, et al. A real-time photoacoustic tomography system for small animals[J]. *Optics Express*, 2009, 17(13): 10489-10498.
- [31] Toi M, Asao Y, Matsumoto Y, et al. Visualization of tumor-related blood vessels in human breast by photoacoustic imaging system with a hemispherical detector array [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 41970.
- [32] Taruttis A, Timmermans A C, Wouters P C, et al. Photoacoustic imaging of human vasculature: feasibility by using a handheld probe[J]. *Radiology*, 2016, 281(1): 152160.
- [33] Wang X D, Pang Y J, Ku G, et al. Noninvasive laser-induced photoacoustic tomography for structural and functional in vivo imaging of the brain [J]. *Nature Biotechnology*, 2003, 21(7): 803-806.
- [34] Kruger R A, Kiser W L, Reinecke D R, et al. Thermoacoustic molecular imaging of small animals [J]. *Molecular Imaging*, 2003, 2(2): 113-123.
- [35] Yin B Z, Xing D, Wang Y, et al. Fast photoacoustic imaging system based on 320-element linear transducer array [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2004, 49(7): 1339-1346.
- [36] Zeng L M, Xing D, Gu H M, et al. Fast microwave-induced thermoacoustic tomography based on multi-element phase-controlled focus technique[J]. *Chinese Physics Letters*, 2006, 23(5): 1215-1218.
- [37] Razansky D, Buehler A, Ntziachristos V. Volumetric real-time multispectral photoacoustic tomography of biomarkers [J]. *Nature Protocols*, 2011, 6(8): 1121-1129.
- [38] Buehler A, Herzog E, Razansky D, et al. Video rate photoacoustic tomography of mouse kidney perfusion [J]. *Optics Letters*, 2010, 35(14): 2475-2477.
- [39] Oeri M, Bost W, Sénégon N, et al. Hybrid photoacoustic/ultrasound tomograph for real-time finger imaging [J]. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2017, 43(10): 2200-2212.
- [40] van Es P, Biswas S K, Moens H J B, et al. Initial results of finger imaging using photoacoustic computed tomography [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2014, 19(6): 060501.
- [41] Mercep E, Jeng G, Morscher S, et al. Hybrid photoacoustic tomography and pulse-echo ultrasonography using concave arrays [J]. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 2015, 62(9): 1651-1661.
- [42] Gamelin J, Aguirre A, Maurudis A, et al. Curved array photoacoustic tomographic system for small animal imaging [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2008, 13(2): 024007.
- [43] Brecht H P, Su R, Fronheiser M, et al. Whole-body three-dimensional photoacoustic tomography system for small animals[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2009, 14(6): 064007.
- [44] Yang D W, Zeng L M, Ji X R, et al. Fast

- photoacoustic imaging of blood vessels based on an annular transducer array [J]. Chinese Physics Letters, 2012, 29(10): 104302.
- [45] Yang D, Zeng L, Pan C N, et al. Noninvasive photoacoustic detecting intraocular foreign bodies with an annular transducer array[J]. Optics Express, 2013, 21(1): 984-991.
- [46] Yang D W, Zhou Z B, Zeng L M, et al. Photoacoustic imaging of animals with an annular transducer array[J]. Chinese Physics Letters, 2014, 31(7): 074301.
- [47] Yang D, Ming Z, Zhou X, et al. Photoacoustic imaging of biological tissues based on annular transducer array [J]. Nanoscience and Nanotechnology Letters, 2016, 8(12): 1067-1071.
- [48] Li L, Zhu L R, Ma C, et al. Single-impulse panoramic photoacoustic computed tomography of small-animal whole-body dynamics at high spatiotemporal resolution [J]. Nature Biomedical Engineering, 2017, 1(5): 0071.
- [49] Lin L, Hu P, Shi J H, et al. Single-breath-hold photoacoustic computed tomography of the breast [J]. Nature Communications, 2018, 9: 2352.
- [50] Wray P, Lin L, Hu P. Photoacoustic computed tomography of human extremities [J]. Journal of Biomedical Optics, 2019, 24(2): 026003.
- [51] Nagae K, Asao Y, Sudo Y, et al. Real-time 3D photoacoustic visualization system with a wide field of view for imaging human limbs[J]. F1000 Research, 2019, 7: 1813.
- [52] Kruger R A, Lam R B, Reinecke D R, et al. Photoacoustic angiography of the breast[J]. Medical Physics, 2010, 37(11): 6096-6100.
- [53] Moon M, Cornfeld D, Weinreb J. Dynamic contrast-enhanced breast MR imaging [J]. Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America, 2009, 17(2): 351-362.
- [54] Brix G, Griebel J, Kiessling F, et al. Tracer kinetic modelling of tumour angiogenesis based on dynamic contrast-enhanced CT and MRI measurements [J]. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2010, 37(S1): 30-51.
- [55] Asao Y, Hashizume Y, Suita T, et al. Photoacoustic mammography capable of simultaneously acquiring photoacoustic and ultrasound images [J]. Journal of Biomedical Optics, 2016, 21(11): 116009.
- [56] Matsumoto Y, Asao Y, Yoshikawa A, et al. Label-free photoacoustic imaging of human palmar vessels: a structural morphological analysis [J]. Scientific Reports, 2018, 8: 786.
- [57] Kruger R A, Kuzmiak C M, Lam R B, et al. Dedicated 3D photoacoustic breast imaging [J]. Medical Physics, 2013, 40(11): 113301.
- [58] Matsumoto Y, Asao Y, Sekiguchi H, et al. Visualising peripheral arterioles and venules through high-resolution and large-area photoacoustic imaging [J]. Scientific Reports, 2018, 8: 14930.
- [59] Beard P. Biomedical photoacoustic imaging [J]. Interface Focus, 2011, 1(4): 602-631.
- [60] Wang L V. Multiscale photoacoustic microscopy and computed tomography[J]. Nature Photonics, 2009, 3(9): 503-509.
- [61] Ketterling J A, Silverman R H. 5C-2 20-MHz annular arrays for ophthalmic imaging [C]//2006 IEEE Ultrasonics Symposium, October 2-6, 2006, Vancouver, BC, Canada. New York: IEEE, 2006, 1: 252-255.
- [62] Passler K, Nuster R, Gratt S, et al. Piezoelectric annular array for large depth of field photoacoustic imaging [J]. Biomedical Optics Express, 2011, 2 (9): 2655-2664.
- [63] Heijblom M, Piras D, Brinkhuis M, et al. Photoacoustic image patterns of breast carcinoma and comparisons with magnetic resonance imaging and vascular stained histopathology [J]. Scientific Reports, 2015, 5: 11778.
- [64] Tang J B, Xi L, Zhou J L, et al. Noninvasive high-speed photoacoustic tomography of cerebral hemodynamics in awake-moving rats [J]. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2015, 35(8): 1224-1232.
- [65] Tang J B, Coleman J E, Dai X J, et al. Wearable 3-D photoacoustic tomography for functional brain imaging in behaving rats [J]. Scientific Reports, 2016, 6: 25470.
- [66] Nam S Y, Emelianov S Y. Array-based real-time ultrasound and photoacoustic ocular imaging [J]. Journal of the Optical Society of Korea, 2014, 18 (2): 151-155.
- [67] Liu W Z, Zhang H F. Photoacoustic imaging of the eye: a mini review [J]. Photoacoustics, 2016, 4(3): 112-123.
- [68] Cannata J M, Williams J A, Zhou Q F, et al. Development of a 35-MHz piezo-composite ultrasound array for medical imaging [J]. IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control,

2006, 53(1): 224-236.

- [69] Snook K A, Hu C H, ShROUT T R, et al. High-frequency ultrasound annular-array imaging. Part I: array design and fabrication [J]. IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency

Control, 2006, 53(2): 300-308.

- [70] Ito Y, Kushida K, Sugawara K, et al. A 100-MHz ultrasonic transducer array using ZnO thin films [J]. IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, 1995, 42(2): 316-324.