

动脉粥样硬化血管的光声频谱分析

徐康¹, 王成^{1*}, 张梦娇², 程茜^{2**}, 项华中¹, 郑刚¹

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同济大学物理科学与工程学院声学研究所, 上海 200092

摘要 动脉粥样硬化与各类心血管疾病密切相关, 动脉粥样硬化会直接导致动脉血管壁变硬, 产生一系列血管生理功能异常, 诱发各类心血管疾病。检测动脉粥样硬化特征在心血管医学方面具有十分重要的意义。为了检验光声平台检测活体组织动脉粥样硬化的能力以及探索光声频谱分析在外周血管检测中的应用前景, 本课题组开展了仿真和在体动物实验。采用 K-wave 仿真从理论上证明了光声频谱分析的可行性。本课题组建立了高脂饲料喂养的动脉粥样硬化小鼠模型, 搭建了一套光声检测系统, 收集了相应的信号数据进行光声频谱分析。动脉粥样硬化模型小鼠和正常小鼠光声信号频谱数据经方差分析后显著分离, 实验数据的频谱分析结果与 K-wave 理论分析结果具有较好的一致性。频谱分析技术在检测小动脉血管粥样硬化方面具有一定的潜力, 光声频谱分析技术有望成为小动脉血管硬化检测的有效手段之一。

关键词 医用光学; 光声频谱分析; K-wave; 动脉粥样硬化

中图分类号 Q631 文献标志码 A

doi: 10.3788/LOP202158.1217001

Photoacoustic Spectrum Analysis of Atherosclerotic Vessels

Xu Kang¹, Wang Cheng^{1*}, Zhang Mengjiao², Chen Qian^{2**}, Xiang Huazhong¹, Zheng Gang¹

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*Institute of Acoustics, School of Physics and Engineering, Tongji University, Shanghai 200092, China*

Abstract Atherosclerosis is closely related to various cardiovascular diseases, directly leading to arterial wall hardening, thereby producing a series of vascular physiological function abnormalities and inducing various cardiovascular diseases. Therefore, the detection of atherosclerosis is crucial in cardiovascular medicine. In order to verify the photoacoustic platform's ability to detect atherosclerosis in living tissues and explore the application prospects of photoacoustic spectrum analysis in peripheral blood vessel detection, we carried out simulation and *in vivo* animal experiments. The K-wave simulation verified the theoretical feasibility of photoacoustic spectrum analysis. A photoacoustic detection system was developed, and an atherosclerosis mouse model fed with a high-fat diet was established for collecting the corresponding signal data and performing analysis. The spectral data of the photoacoustic signal of atherosclerosis model mice and normal mice are significantly separated after variance analysis, and the spectrum analysis results of the experimental data are in good agreement with the K-wave theoretical analysis results. Experimental results show that photoacoustic spectrum analysis shows potential for detecting arteriosclerosis *in vivo*. This analysis is expected to be an effective method for detecting arteriosclerosis.

Key words medical optics; photoacoustic spectrum analysis; K-wave; atherosclerosis

OCIS codes 110.5125; 170.1470; 170.4580

收稿日期: 2020-09-27; 修回日期: 2020-10-16; 录用日期: 2020-10-21

基金项目: 国家自然科学基金(61775140)

*E-mail: shhwangcheng@163.com; **E-mail: q.cheng@tongji.edu.cn

1 引言

目前,心血管病死亡占城乡居民总死亡原因的首位,而且今后 10 年心血管病患者人数仍将快速增长^[1]。动脉粥样硬化(AS)与心脑血管病密切相关,也是内皮功能障碍的并发症,它会促使细胞病理学浸润动脉壁并黏附在动脉壁内膜表面。动脉粥样硬化斑块在动脉壁上的积累改变了动脉的结构和功能,增加了动脉壁的硬度^[2]。虽然目前对动脉粥样硬化的检测主要集中在脂质斑块的观察上,但少数研究表明动脉壁的变化先于斑块的形成^[3]。动脉壁的弹性是动脉壁生理功能的重要表现之一。随着动脉粥样硬化的发展,动脉壁的弹性在脂质斑块形成之前开始变硬^[4]。一系列研究表明,有动脉粥样硬化患病风险的人会出现小动脉弹性降低的特征。Grey 等^[5]发现,作为内皮功能障碍测量指标的小动脉弹性的降低与心血管事件显著相关,且与年龄无关。此外,与小动脉弹性相比,大动脉弹性在预测心血管疾病方面没有优势。除了小动脉弹性的变化以外,与动脉粥样硬化密切相关的高血压也会导致具有高阻力的微动脉和小动脉出现管腔变窄甚至堵塞的现象,导致小血管稀少、微循环稀疏^[6]。因此,小动脉弹性、管腔尺寸和分布的变化是动脉粥样硬化早期评估和诊断的关键。

当动脉粥样硬化病症严重时,成像方式可以观察到脂质斑块的存在^[7],但在动脉粥样硬化脂质核尚未形成或形成早期,成像方法难以观察到脂质斑块。光声(PA)技术是一种基于光声效应的医学诊断技术,它融合了光学和声学诊断的优点。目标组织经脉冲激光或连续调制激光照射后会因热弹性效应而产生周期性热膨胀,热膨胀以声波的形式传递,并可通过超声换能器接收^[8-11]。最近的研究表明,光声信号的高频成分包含了组织中细胞级微观结构的信息,可以用来分析组织的特征。Xu、Feng 等^[12-16]采用光声光谱分析来量化组织的微观结构,Tao 课题组^[17-21]对光声频谱分析进行了理论推导和仿真研究。光声频谱分析(PASA)在动脉粥样硬化早期评估中具有很大的应用潜力,因此,本课题组设计了一种利用光声频谱分析评价小鼠耳部血管动脉粥样硬化模型的实验。小鼠模型选择标准的动脉粥样硬化动物模型,即载脂蛋白 E 基因敲除小鼠,简称“ApoE 鼠”(可以在喂养建模一段时间后诱发血管动脉粥样硬化)。脉冲激光经过聚焦后辐照模型小鼠和对照组健康小鼠耳部标记区域的血管,并

产生相应的光声信号。本文分析了健康小鼠和模型小鼠产生的光声信号的频域特征,探索了光声频谱分析在外周血管动脉粥样硬化早期评估中的可能性。

2 实验与方法

2.1 光声频谱分析系统的设计

图 1 所示为光声频谱分析系统原理示意图。系统光源采用可调谐脉冲激光器(Phocus ESSENTIAL),其波长可调谐范围为 690~900 nm 和 1200~2400 nm,脉冲宽度为 5 ns,重复频率为 10 Hz,750 nm 波长下每个脉冲的能量约为 20 mJ。系统采用的激光器在不同波长条件下的输出激光能量不同,不同的激光能量会影响信号的强度,进而影响后续频谱参数(斜率、截距)的大小。虽然单信号的采集可以采用峰值归一,但峰值存在噪声干扰,不精确的峰值会影响频谱数值,因此采用超声换能器和水听器组合(水听器用于信号探测,超声换能器用于采集同激光波长条件下的信号),将水听器采集的信号归一化。激光经 9:1 分光器(图 1 中的 beam splitter)分光后,分别通过凸透镜聚焦到实验小鼠左耳标记血管域和校准用水箱的黑胶带上。辐照在小鼠耳部血管的激光经聚焦后,再通过光阑(图 1 中的 iris)限制光束,使小鼠左耳表面的光斑直径约为 2 mm。实验分别采用超声换能器(V326-SU-F0.6IN-5 MHz)和带宽为 1~20 MHz 的针尖式水听器(Onda)接收来自经激光辐照后黑色胶带和小鼠耳部血管产生的光声信号。由于水听器对探测方向特别敏感,不同探测方向测量到的光声信号的振幅和形状有很大差异,因此实验时固定倾斜角度,使水听器相对小鼠左耳表面的夹角基本一致。黑体信号和光声信号由放大器(5072PR)放大后被示波器(HDO6054)采集,采样频率为 2.5 GHz,对信号进行 128 次平均处理。

2.2 动脉粥样硬化动物模型

实验研究的样本选择 ApoE 小鼠。ApoE 小鼠的 ApoE 基因被敲除后,体内脂蛋白的代谢和转运会发生一系列变化,导致体内胆固醇的清除率降低,胆固醇在血浆中大量积聚后表现为毒性作用,最终诱导自发性的动脉粥样硬化病征。相关实验表明,ApoE 小鼠在饲养一定时间后,其动脉血管的弹性模量相对于对照组正常小鼠增大,即血管硬度增大^[22-23]。相比于其他模型小鼠,ApoE 小鼠的优势在于在正常饮食下,其复杂的血管病变也能迅速发

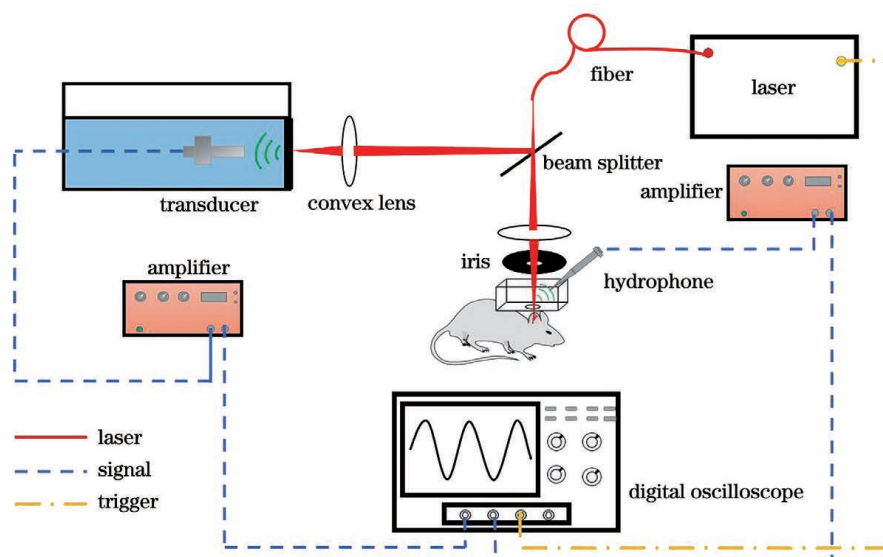


图 1 光声频谱分析系统示意图

Fig. 1 Schematic of photoacoustic spectrum analysis system

展,而在高脂肪饲料饲养下,这一过程会进一步加速^[24]。本课题组选择 4 只 6 周龄 ApoE 小鼠作为实验样本,4 只 6 周龄 C57-BLK 小鼠作为对照样本。ApoE 小鼠购于上海南方模式生物科技股份有限公司,采用高脂饲料饲养,饲料成分(质量分数)为 23%猪油+15%糖+2.5%胆固醇+0.2%胆盐+高营养添加剂;对照组小鼠以正常饮食喂养。在实验正式开始之前两组小鼠已经饲养 4 周。

在正式开始实验之前,本课题组收集了小鼠耳部不同部位血管的光声信号,通过对比各信号发现,耳朵根部附近产生的光声信号具有较高的信噪比,因为此区域的黑色素和皮肤斑点较少,如图 2(a)所示。使用倒置显微镜(IX73)观察小鼠耳部分叉处血管的动态信息,结果发现,较大的深红色静脉旁伴有较浅的红色动脉,较浅的红色动脉血流比较深的静脉血流更快,如图 2(b)所示。使用光声显微镜

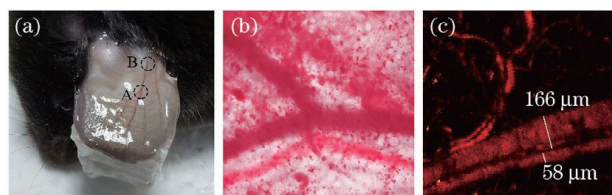


图 2 小鼠耳部血管图。(a)小鼠耳部血管照片;(b)小鼠耳部分叉处血管的光学显微成像;(c)小鼠耳根处血管的光声成像

Fig. 2 Pictures of mouse ear. (a) Photograph of vessels in mouse ear; (b) optical microimaging of vessels at the bifurcation of mouse ear; (c) photoacoustic imaging of vessels at the root of mouse ear

(PAM)观察耳根处血管的微观结构,观察结果如图 2(c)所示,可以看出,光声显微镜具有分辨小鼠耳部血管与周边组织的能力。利用光声数字图像的像素与实际尺寸的关系,可以计算出小鼠耳部静脉的直径大约是 $166 \mu\text{m}$,动脉直径约为 $58 \mu\text{m}$ 。在多次显微图像观察和信号采集的基础上,选取两个位置作为信号采集的测点,分别以 A、B 标记。

实验时,由于激光器波长的可选范围为 $700 \sim 900 \text{ nm}$,因此将激光器设置为在 $700 \sim 900 \text{ nm}$ 范围以 20 nm 间隔扫描,记录多个波长下位置 A 和位置 B 处的光声信号,之后利用示波器对每个波长信号进行 128 次平均处理,以提高信噪比,然后再通过上位机进行数字信号处理得到较好的信号数据。为了能够较好地观察动脉粥样硬化模型小鼠的光声信号随时间变化的趋势,在实验开始后开展了间隔 2 周总共持续 8 周的跟踪观察实验,在实验周期内采集 8 只小鼠耳部分叉处和耳根处血管产生的光声信号(以便后续的分析 and 处理)。为了保证采集的数据具有一般性,实验过程中多次重复采集数据,对于同一小鼠样本在同一波长条件下至少采集 6 次光声信号实验数据,然后再进行后续信号的处理与分析。

2.3 光声频谱参数的处理

超声换能器对特定角度和频率的超声信号具有不同的响应。对于微结构组织,功率谱是一种有意义的描述方式。根据经典功率谱的估计方法,功率谱通常可以理解为是多次测量的平均结果,即

$$S(f) = \frac{1}{M} \kappa^2(f) \sum_{m=1}^M p(\mathbf{r}, f) p^*(\mathbf{r}, f), \quad (1)$$

式中: $\kappa(f)$ 表示超声换能器对特定角度和频率的超声信号的响应; M 是测量次数; $p(\mathbf{r}, f)$ 是频域光声压函数; $p^*(\mathbf{r}, f)$ 是频域光声压函数的共轭; \mathbf{r} 为空间位置矢量; f 是频率。为了去掉传感器的响应 $\kappa(f)$, 需要使用已知的同条件下的功率谱 $S_c(f)$ 对原功率谱 $S(f)$ 进行归一化处理, 归一化公式为

$$S_d(f) = \frac{S(f)}{S_c(f)} = \frac{\alpha^2 \int_{\Delta V} R_A(\mathbf{r}, \Delta \mathbf{r}) dV}{\alpha_c^2 \int_{\Delta V} R_{AC}(\mathbf{r}, \Delta \mathbf{r}) dV}, \quad (2)$$

式中: $\alpha = \frac{jk(\Gamma/c)e^{-jkR}}{4\pi R} \kappa(f)$, 其中 $k = 2\pi f/c$ 表示波数, c 为光速, j 表示虚数, Γ 为尼森参数, R 为感兴趣区域与信号接收点位置之间的距离; α_c 为同条件下的已知 α ; $R_A(\mathbf{r}, \Delta \mathbf{r})$ 为空间吸收体的自相关函

数; $R_{AC}(\mathbf{r}, \Delta \mathbf{r})$ 为同条件下已知的空间吸收体的自相关函数; V 为体积; $S_d(f)$ 为归一化校准后的功率谱, 仅与吸收体的微观结构特征有关联, 消除了仪器本身带来的影响。图 3(a) 所示为经过黑体信号归一化处理得到的小鼠耳部血管的光声时域信号, 信号的时间轴表示距离针式水听器的距离, 信号的时宽代表采集信号区域的体积特征。信号中较小的噪声扰动为系统的电噪声, 因此, 在对信号进行频域分析之前, 需要对采集到的光声信号进行滤波等处理。在完成信号的预处理后, 对信号进行频域变换和分析。利用经典功率谱估计中的 Welch 改进周期图方法 (信号重叠率为 50%, 窗函数为海明窗, 窗口长度为 25000) 对原始时域信号进行时频转换。选取信号能量集中分布的频率范围 1~10 MHz 对信号进行频谱分析, 分析结果如图 3(b) 所示。

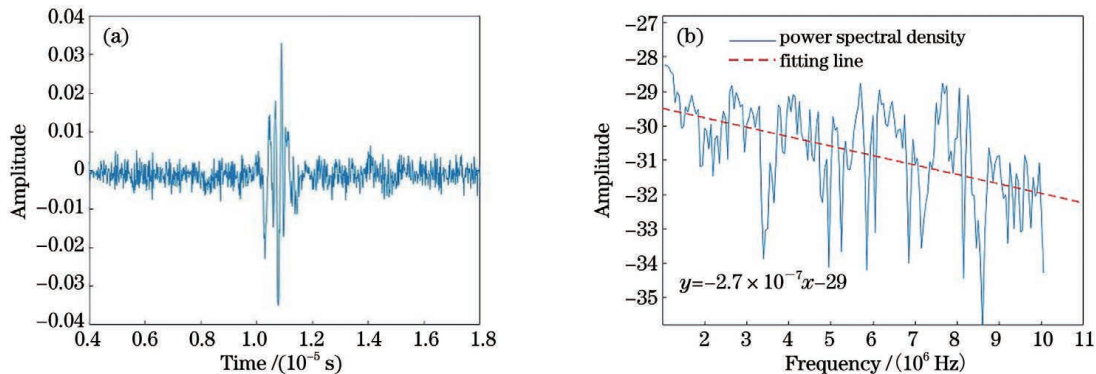


图 3 小鼠耳部血管的光声信号。(a) 时域信号; (b) 功率谱密度

Fig. 3 Photoacoustic signal of vessel in mouse ear. (a) Time-domain signal; (b) power spectral density

由于生物组织随机分布的特性以及系统本身不可避免的大噪声扰动, 虽然预处理过程中利用信号平均采样、滤波等方法提高了信噪比, 但实际的光声功率谱总会伴有随机扰动, 此时直接通过求信号的斜率来提取信号的分布参数会存在较大误差。采用线性函数来近似拟合一段频带范围内的功率谱, 可以较好地反映频谱的形状信息和频带的分布趋势, 并且该方法不依赖具体的幅值参数, 具有普遍的测量意义。拟合结果如图 3(b) 中的虚线所示。

功率谱线性模型可以较好地拟合原始功率谱, 并且可以简单地提取出反映原始功率谱特征的参数: 线性模型斜率、线性模型截距、线性模型中频值。Xu 等^[12-13] 的多个研究证明了光声功率线性模型能够表征被测体的结构特征信息。线性模型斜率表示信号的频率分量的分布, 斜率越大, 表示高频分量越多, 相应的组织结构越不均匀; 斜率越小, 组织结构

越均匀。线性模型截距是线性模型在零频率处的幅值, 表示信号功率谱的低频分量。中频值反映的是线性模型在拟合范围中心频率处的幅值, 表示整个拟合范围内的平均频谱幅值。线性模型截距和中频值都反映了生物组织对光的宏观吸收能力^[12-21, 25]。

3 分析与讨论

3.1 K-wave 仿真分析

采用第三方开源工具箱 K-wave tool box^[26-27] 进行模拟仿真实验。首先用如图 2(b) 所示的小鼠耳部血管光学显微镜图像进行图像分割, 提取血管脉络, 并将其作为模拟血管仿真模型, 如图 4(a) 所示。模型中去除了血管周边不均匀组织和像素噪点, 然后再对血管脉络模型进行二值化处理。

将仿真模型的尺寸参数和介质参数输入到仿真程序中, 再设定好传感器参数, 利用 K-wave 工具箱

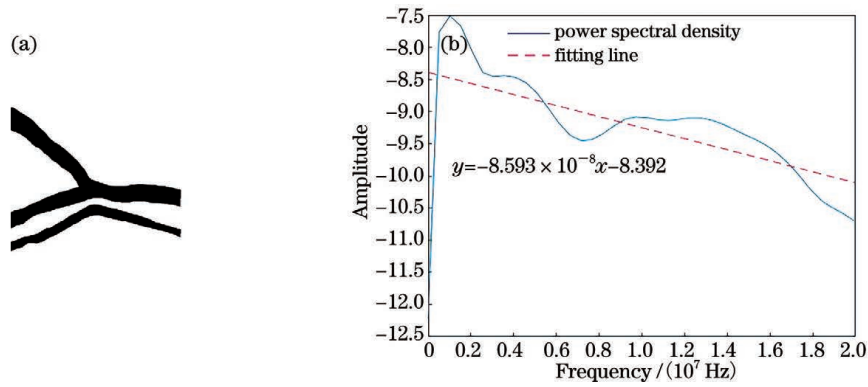


图 4 小鼠耳部血管仿真。(a) 仿真模型; (b) 对数功率谱

Fig. 4 Simulation of vessel in mouse ear. (a) Simulation model; (b) log power spectrum

模拟 2D 或者 3D 空间下光声信号从血管内部向周边组织扩散传播。在仿真中,尺寸参数设置为实际成像尺寸,仿真模型图像的大小为 862 pixel × 860 pixel,像素点的间距为 1.0375 μm。介质参数设置如下:周围组织中的声速为 1480 m/s,血液中的声速为 1570 m/s,血液密度为 1050 kg/m³。假设光声信号由 50 个不同方向的传感器接收,这些传感器围绕样品均匀分布,那么同一个样品可以接收到 50 个不同的光声信号。将采集到的 50 个光声信号的光声谱平均,可以进一步突出光声谱的主要特征。

图 4(b)为一次仿真采集到的对数光声功率密度谱。因超声信号的高频分量在生物组织中衰减严重,故取 1~20 MHz 范围内的曲线进行分析。对比图 3 和图 4(b)可以发现,实际采集到的小鼠耳部血

管的光声功率谱密度与仿真得到的对数光声功率谱分布趋势一致,而且多次仿真和实际实验数据对比仍得出分布趋势一致的结论。这表明,仿真和实际采集到的数据具有一致性。

动脉粥样硬化对血管的影响是多方面的,会对血液的流速、密度、声吸收等产生影响。从光声角度分析,在动脉粥样硬化斑块区域,由于粥样脂质的存在,组织的声学性质会发生改变。声学性质的一个主要表现为介质传导声速,参考文献[16]中利用密度参数表征骨质疏松程度,本文同样可以采用声速表征弹性。介质传导声速的设置参考了文献[28],设置动脉粥样硬化仿真模型中的介质声速为 v ,提取不同设置下仿真生成的光声功率谱斜率 S 和截距 I 。声吸收部分的仿真数据如表 1 所示,介质声速与斜率、截距的关系如图 5 所示。

表 1 K-wave 仿真数据

Table 1 K-wave simulation data

Medium sound speed/(m·s ⁻¹)	1560	1580	1600	1620	1640	1660	1680
Slope/(10 ⁻⁷ dB·Hz ⁻¹)	-1.23	-1.19	-1.16	-1.12	-1.09	-1.05	-1.02
Intercept/dB	-5.11799	-5.17313	-5.22837	-5.28373	-5.3391	-5.39433	-5.44923

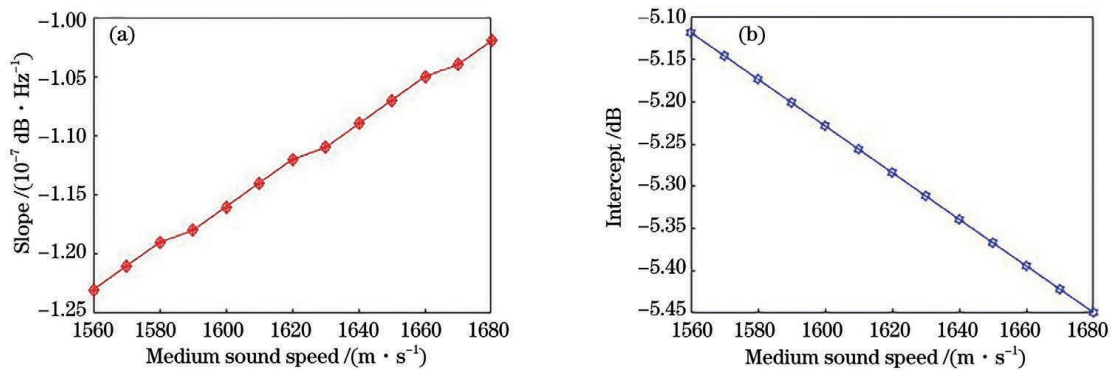


图 5 仿真数据图。(a) 声速与斜率的关系; (b) 声速与截距的关系

Fig. 5 Simulation data graphs. (a) Sound speed and slope; (b) sound speed and intercept

由 K-wave 仿真数据以及图 5 可知,介质声速与斜率有正线性关系,与截距有负线性关系。这表明,随着介质声速的增加,斜率增大,截距减小。由于功率谱拟合斜率是负斜率,因而在斜率增大、截距减小时,功率拟合直线朝水平线方向变动,表现为频谱朝着高频频移的趋势。同时,根据参考文献[28]中粥样硬化病理组织中的声速分布可知,粥样脂质硬化区域中的介质声速偏高,因此可以将功率谱拟合直线的斜率、截距作为检测动脉粥样硬化的一种参考指标。K-wave 仿真结果表明,光声功率谱可以作为不同声学性质组织的检测手段。

3.2 小鼠耳部血管的频域谱分析

提取小鼠耳部光声频域线性拟合信号的斜率和截距,并将它们作为动脉粥样硬化小鼠光声频域分析的数据。为了验证两组小鼠耳部血管光声信号频谱的变化是否与仿真结果一致,首先对两组样本数据进行分析,采用方差分析来检验样本组间的差异。在进行方差分析之前,需要确保数据的可靠性和合理性。由于实际实验中存在诸多与实验本身无关的干扰因素,因而数据中会存在扰动误差,需要对数据进行清洗。首先计算数据分布,即均值和数据样本差。样本经过了多次反复测量,在测量过程中发现极端数据是由操作误差和系统偶发不稳定因素产生的,极端数据不存在特殊意义,因而可以剔除易影响实验结果的极端偏离数据。

除了小鼠样本因素以外,还需要考查两组样本数据结果是否对波长敏感。激光器在不同波长下的输出功率不同,并且组织的吸收系数也会随波长的改变而变化,这两个因素都会影响信号的强度乃至信噪比;因此,需要考虑波长和样本是否有交互影响,即某一特定样本会在某一特定波长条件下相对于其他条件产生显著性差异(可以描述为特异敏感性)。对此,本文采用有重复方差分析,如表 2 所示,方差分析在 0.05 因素水平下进行。

表 2 波长重复方差分析交互水平表

Table 2 Interaction-value of repetitive variance analysis of wavelength

No.	Slope		Intercept	
	Position A	Position B	Position A	Position B
T1	0.992190	0.413973	0.996443	0.952985
T2	0.965602	0.999455	0.988820	0.944841
T3	0.695121	0.934142	0.855573	0.793728
T4	0.999880	0.527613	0.829493	0.384515

T1~T4 表示第 1~第 4 次实验。从表 2 数据可知,波长重复方差分析交互因素的显著性水平远大于试验水平 0.05,代表实验数据没有充分的证据拒绝方差分析 F 检验。方差分析结果受限于实验条件的设置,在本实验中仅代表在 700~900 nm 范围内的情况。方差分析结果表明交互因素的影响不显著,小鼠样本对波长无特异敏感性;因此本文忽略交互因素的存在,后续分析可采用无重复方差分析。忽略交互因素的影响后,在样本因素和波长因素水平下进行无重复双因素方差分析,验证不同波长水平下样本功率谱线性拟合斜率随实验次数增加是否会出现显著性差异。方差分析显著性水平如表 3 所示。其中 N 表示正常组(N 组)组间方差分析,N-V1 表示编号为 V1 的小鼠的光声信号频谱数据与 N 组小鼠光声频谱数据的方差分析,其他依此类推。

表 3 方差分析显著性水平表

Table 3 Significance level table for variance analysis

No.		T1	T2	T3	T4
N	A	0.427833	0.892496	0.956070	0.886299
	B	0.907910	0.555990	0.531268	0.404857
N-V1	A	0.706228	0.912421	0.935821	0.192570
	B	0.735492	0.251493	0.258077	0.104062
N-V2	A	0.888487	0.921123	0.341825	0.141270
	B	0.502981	0.318672	0.326070	0.166517
N-V3	A	0.961242	0.819217	0.007392	0.000751
	B	0.378258	0.200399	0.021696	0.000041
N-V4	A	0.583498	0.956214	0.400133	0.017631
	B	0.978130	0.585218	0.088306	0.000030

事先观察数据可知,ApoE 小鼠的血管硬化程度因个体差异不是同步变化的。为了避免组间方差分析的模糊性,本文采用分组方差分析的方法。分析表 3 可知对照组的 P 值均大于试验水平 0.05,表明对照组间数据无明显差异。将编号为 V1~V4 的 ApoE 小鼠的光声频谱数据分别与无显著差异的对照组(N 组)数据进行方差分析,观察 4 次实验的方差分析显著性水平。从表 3 的数据可知:第一次和第二次实验时健康小鼠和 ApoE 小鼠数据无明显差异;第三次实验时编号为 V3 的 ApoE 小鼠的显著性水平小于试验水平 0.05,表明 V3 小鼠数据出现了显著性差异;第四次实验时 V3 和 V4 小鼠都出现了显著性差异,表明随着高脂饲料喂养时间的延长,V3 和 V4 小鼠耳部血管的光声

信号与健康小鼠的光声信号显著不同。结合 K-wave 仿真结果和 ApoE 小鼠本身易发生动脉粥样硬化的特征可以推断出,部分 ApoE 小鼠耳部在第

三次和第四次实验中出现了血管硬化现象。提取第 4 次实验斜率和截距数据,构建散点图,结果如图 6 所示。

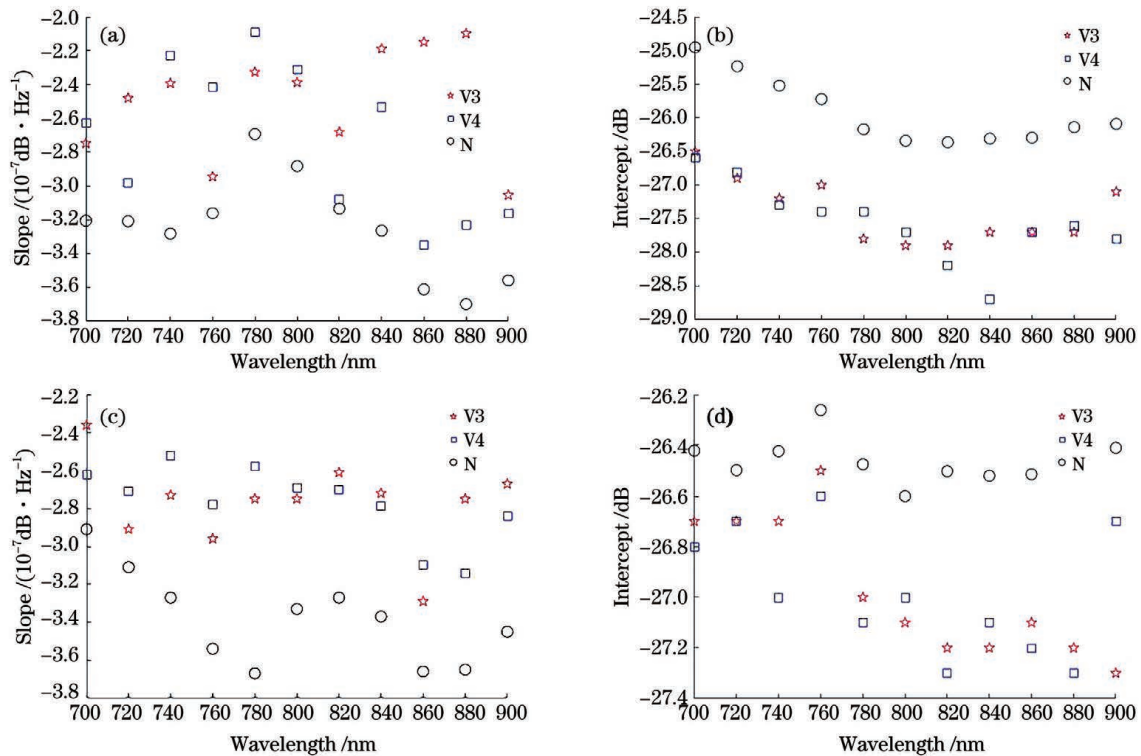


图 6 第四次实验的斜率和截距散点图。(a)(b)位置 A;(c)(d)位置 B

Fig. 6 Slope and intercept scatter plots in 4th experiment. (a) (b) Position A; (c) (d) position B

图 6 中,圆圈表示健康小鼠,五角星表示编号为 V3 的 ApoE 小鼠,方块表示编号为 V4 的 ApoE 小鼠。对比图 6 中的数据散点图可知:V3、V4 小鼠血管位置 A 和 B 处的斜率均比健康小鼠的高,截距比健康小鼠的小;V3、V4 小鼠和健康小鼠的数据均值表现出了显著的分离现象,这与方差分析的结论一致。结合 K-wave 仿真的截距和斜率分析可知,实验结果和仿真结果具有一致性,ApoE 小鼠的光声信号功率谱随着微血管动脉硬化有着整体朝高频发展的趋势。

4 结 论

光声功率线性模型能够表征被测体的结构特征信息,而动脉粥样硬化加剧了血管组织的结构不均匀性,使得高频分量增多,进而使得其相对于正常血管组织的光声频谱信号的负斜率呈增大趋势。为了探索光声功率线性模型在血管粥样硬化方面的应用,本课题组搭建了一套光声检测系统,该系统可同时采集光声信号和用于频域校正的光声黑体信号。同时,本课题组还建立了动脉粥样硬化小鼠模型,开

展了为期 8 周的小鼠光声信号采集跟踪实验。对采集到的信号进行信号处理后,在频域上对信号的斜率和截距进行提取。采用 K-wave 仿真对小鼠动脉硬化血管光声信号的光声功率谱理论进行模拟验证,通过频谱拟合和方差分析对实验数据进行分析,得出了与仿真一致的结果,即光声功率谱的斜率和截距可以作为表征动脉硬化检测结果差异性的特征。本文将理论仿真和实际实验相结合,最终验证了光声功率谱分析法在微血管尺度上检测血管硬化的可行性。本实验是一项探索性实验,期望后续在光声平台上构建硬化鼠模型来探索光声技术对血管硬化的检测能力。需要说明的是,本实验目前还存在着诸多问题,如实验设备波长限制以及实验系统需要水作为传播介质,这使得在进行长波长测量时需要进行更多改进,实验设备精度有待提高,仿真模型有待优化,这都需要进一步深入研究。未来的研究拟拓展数据范围,包括样本量、样本建模时间以及波长范围,进一步探索光声功率谱与微血管动脉粥样硬化直接关联的数据模型,提高光声平台在微血管尺度下的检测能力。

参 考 文 献

- [1] Hu S S, Gao R L, Liu L S, et al. Summary of the 2018 report on cardiovascular diseases in China [J]. Chinese Circulation Journal, 2019, 34(3): 209-220. 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [2] Urbina E M, Kimball T R, Khoury P R, et al. Increased arterial stiffness is found in adolescents with obesity or obesity-related type 2 diabetes mellitus [J]. Journal of Hypertension, 2010, 28(8): 1692-1698.
- [3] Nissen S E, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications [J]. Circulation, 2001, 103(4): 604-616.
- [4] Mitchell G F, Hwang S J, Vasan R S, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study [J]. Circulation, 2010, 121(4): 505-511.
- [5] Grey E, Bratteli C, Glasser S P, et al. Reduced small artery but not large artery elasticity is an independent risk marker for cardiovascular events [J]. American Journal of Hypertension, 2003, 16(4): 265-269.
- [6] Liu Z R, Li X X. Principles and methods of hemodynamics [M]. Shanghai: Fudan University Press, 1997: 42-45. 柳兆荣, 李惜惜. 血液动力学原理和方法 [M]. 上海: 复旦大学出版社, 1997: 42-45.
- [7] Wang B, Karpouk A, Yeager D, et al. *In vivo* intravascular ultrasound-guided photoacoustic imaging of lipid in plaques using an animal model of atherosclerosis [J]. Ultrasound in Medicine & Biology, 2012, 38(12): 2098-2103.
- [8] Wang L V, Hu S. Photoacoustic tomography: *in vivo* imaging from organelles to organs [J]. Science, 2012, 335(6075): 1458-1462.
- [9] 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.
- [10] Long X Y, Tian C. Biomedical photoacoustic microscopy: advances in technology and applications [J]. Chinese Journal of Lasers, 2020, 47(2): 0207016. 龙晓云, 田超. 生物医学光声显微成像: 技术和应用进展 [J]. 中国激光, 2020, 47(2): 0207016.
- [11] Liu Q, Jin T, Chen Q, et al. Research progress of miniaturized photoacoustic imaging technology in biomedical field [J]. Chinese Journal of Lasers, 2020, 47(2): 0207019. 刘强, 金天, 陈倩, 等. 小型化光声成像技术在生物医学领域的研究进展 [J]. 中国激光, 2020, 47(2): 0207019.
- [12] Xu G, Fowlkes J B, Tao C, et al. Photoacoustic spectrum analysis for microstructure characterization in biological tissue: analytical model [J]. Ultrasound in Medicine & Biology, 2015, 41(5): 1473-1480.
- [13] Xu G, Meng Z X, Lin J D, et al. The functional pitch of an organ: quantification of tissue texture with photoacoustic spectrum analysis [J]. Radiology, 2014, 271(1): 248-254.
- [14] Feng T, Li Q C, Zhang C, et al. Characterizing cellular morphology by photoacoustic spectrum analysis with an ultra-broadband optical ultrasonic detector [J]. Optics Express, 2016, 24(17): 19853-19862.
- [15] Xu G, Davis M C, Siddiqui J, et al. Quantifying Gleason scores with photoacoustic spectral analysis: feasibility study with human tissues [J]. Biomedical Optics Express, 2015, 6(12): 4781-4789.
- [16] Feng T, Perosky J E, Kozloff K M, et al. Characterization of bone microstructure using photoacoustic spectrum analysis [J]. Optics Express, 2015, 23(19): 25217-25224.
- [17] Wang S H, Tao C, Wang X D, et al. Quantitative detection of stochastic microstructure in turbid media by photoacoustic spectral matching [J]. Applied Physics Letters, 2013, 102(11): 114102.
- [18] Tao C, Liu X J. Reconstruction of high quality photoacoustic tomography with a limited-view scanning [J]. Optics Express, 2010, 18(3): 2760-2766.
- [19] Gao X, Tao C, Zhu R, et al. Noninvasive low-cycle fatigue characterization at high depth with photoacoustic eigen-spectrum analysis [J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 7751.
- [20] Yang Y, Wang S, Chao T, et al. Photoacoustic tomography of tissue subwavelength microstructure with a narrowband and low frequency system [J]. Applied Physics Letters, 2012, 101(3): 034105.
- [21] Gao X X, Tao C, Liu X J, et al. Photoacoustic eigen-spectrum from light-absorbing microspheres and its application in noncontact elasticity evaluation [J]. Applied Physics Letters, 2017, 110(5): 054101-054104.
- [22] Agianniotis A, Stergiopoulos N. Wall properties of the apolipoprotein E-deficient mouse aorta [J].

- Atherosclerosis, 2012, 223(2): 314-320.
- [23] Wang Y X, Halks-Miller M, Vergona R, et al. Increased aortic stiffness assessed by pulse wave velocity in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Heart and Circulatory Physiology, 2000, 278(2): H428-H434.
- [24] Silvestre-Roig C, de Winther M P, Weber C, et al. Atherosclerotic plaque destabilization: mechanisms, models, and therapeutic strategies [J]. Circulation Research, 2014, 114(1): 214-226.
- [25] Kumon R E, Deng C X, Wang X D. Frequency-domain analysis of photoacoustic imaging data from prostate adenocarcinoma tumors in a murine model [J]. Ultrasound in Medicine & Biology, 2011, 37(5): 834-839.
- [26] Cox B T, Beard P C. Fast calculation of pulsed photoacoustic fields in fluids using k-space methods [J]. The Journal of the Acoustical Society of America, 2005, 117(6): 3616-3627.
- [27] Treeby B E, Cox B T. k-Wave: MATLAB toolbox for the simulation and reconstruction of photoacoustic wave fields[J]. Journal of Biomedical Optics, 2010, 15(2): 021314.
- [28] Srodon P D, Brewin M, Birch M J. First report of a new ultrasound velocity based system for atherosclerotic plaque characterisation[J]. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 2005, 29(5): 536-538.