

Research progresses of photoacoustic imaging technique in cardiovascular fields

YU Caigui, CHEN Jinling*

(Department of Ultrasound, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

[Abstract] Photoacoustic imaging (PAI) has the advantages of both optical imaging and ultrasonic imaging, which is expected to solve the technical problem and provide accurate and comprehensive cardiovascular information. The research progresses of PAI technique in the cardiovascular fields were reviewed in this paper.

[Keywords] cardiovascular disease; photoacoustic imaging

DOI: 10.13929/j.issn.1003-3289.2021.07.030

光声成像技术在心血管领域的研究进展

余才贵, 陈金玲*

(武汉大学人民医院超声科, 湖北 武汉 430060)

[摘要] 光声成像(PAI)同时具有光学成像和超声成像的优点,有望解决现有心血管成像技术的难题,准确、全面地提供心血管信息。本文对 PAI 技术在心血管领域的研究进展进行综述。

[关键词] 心血管疾病; 光声成像

[中图分类号] R54; R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2021)07-1090-04

心血管疾病是全世界人口死亡的主要原因之一^[1],为全球带来巨大的经济和健康负担。越来越多的新技术正在被开发与转化,以期更好地了解心血管疾病的因果网络,获得更佳诊疗效果。作为新兴混合成像技术,光声成像(photoacoustic imaging, PAI)在心血管领域中展现出巨大的应用潜力。PAI 利用光声效应成像,融合了光学和超声成像的优点,具有高敏感度和高对比度,且能达到期望穿透深度和分辨率^[2-4],同时规避电离辐射风险,在生命科学中的应用日益普及^[5]。本文对 PAI 在动脉粥样硬化、心肌梗死、心律失常、血栓栓塞及心血管状态参数测量和小鼠心脏模型容积成像等心血管领域的研究进展进行综述。

1 PAI

PAI 是生物医学成像领域发展最快的技术之一,其

物理原理为光致超声效应,即组织通过吸收光能形成快速热弹性膨胀而产生超声信号成像^[4,6];光吸收信息的载体不是光学信号而是超声波,超声波在组织中的散射较光学信号弱 2~3 个数量级,在大于光在组织中传播的平均自由程时可获得较高的声学分辨率,实现代表深层组织光学吸收的高分辨率成像^[7]。此外,PAI 支持多尺度成像,可实现人体和小动物器官从细胞到全器官的成像^[8];且只需要较低的电离辐射能量密度即可获得较高信噪比的光声信号,避免高强度电磁辐射对生物组织产生电离损伤^[5]。PAI 技术凭借其优异的成像能力、多样的成像方式及良好的生物安全性已受到广泛关注,目前其临床应用研究涉及肿瘤微环境、药物代谢、脑功能、生物标志物和免疫活动成像等多个方面,主要集中在检测肿瘤、血氧和组织代谢成像等领域^[7]。

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金(81901757)。

[第一作者] 余才贵(1996—),女,安徽六安人,在读硕士。研究方向:超声/光声成像。E-mail: yu_caigui@163.com

[通信作者] 陈金玲,武汉大学人民医院超声科,430060。E-mail: 77810848@qq.com

[收稿日期] 2020-06-22 **[修回日期]** 2020-10-17

2 PAI 用于心血管领域

2.1 检测动脉粥样硬化易损斑块 动脉粥样硬化易损斑块破裂是急性心血管事件发生的主要原因,早期识别斑块并进行风险评估对防治心血管疾病极为重要。近年将 PAI 用于动脉粥样硬化的研究主要集中在血管内光声(intravascular photoacoustic, IVPA)成像,可同时检测早期动脉粥样硬化斑块的核心脂质和血管周围脂质,且能可视化晚期斑块的脂质核心尺寸及其与其他斑块成分的关系^[9]。作为动脉粥样硬化易损斑块的关键组成成分,脂质是 IVPA 成像的重点。此外,炎症在动脉粥样硬化斑块的发生发展中起重要作用,也已作为 IVPA 成像的重要靶点;将结合基质金属蛋白酶抗体金纳米棒用于 IVPA 成像,可量化和映射基质金属蛋白酶-2 在动脉粥样硬化斑块中的表达,以预测斑块严重程度^[10]。

IVPA 成像的临床转化工作已开展。为进一步确定检测斑块的最佳波长,DANA 等^[11]利用蒙特卡罗光学模型模拟冠状动脉中 IVPA 的激发,发现双波长分析是可行的,针对 1 210 nm 和 1 350 nm 附近的一次波长和二次波长可行最佳双波长 IVPA 成像。尽管 PAI 技术对组织成分较为敏感,但依旧无法避免丢失低吸收生物组织的信息。鉴于多模态成像模式评估斑块形态和组成更具理论优势,目前正在广泛开展血管内超声-光声联合成像^[12]、双模光声-光学相干断层扫描成像^[13]等混合血管内成像模式研究。

在成像设备方面,CAO 等^[14]以聚氨酯为鞘层材料开发了高敏感度的准共线 IVPA 导管,在腔内有血液存在的情况下对兔主动脉进行活体成像,成像速度可达 16 帧/秒。随后 ISKANDER-RIZK 等^[15]采用一种小型、灵活的导管对猪冠状动脉进行回拉成像,实现了 IVPA 向临床试验转化的关键一步。然而 IVPA 系统在集成度、可操作性、成像速度和可靠性等方面仍未能达到临床应用标准,有待进一步研究真正实现临床转化。

2.2 监测与修复心肌梗死 心肌梗死可能引发心力衰竭或猝死,准确判断缺血梗死范围及程度对指导治疗至关重要。MUKADDIM 等^[3]尝试在双波长下利用氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白间的吸收光谱差异评估相对血氧饱和度并建立小鼠心脏缺血模型,证实 PAI 具有实时诊断和监测急性心肌缺血的潜力。吕静^[16]开发半球形 PAI 系统,以之对小鼠心肌梗死模型进行成像和长期检测,并与超声、SPECT 相比较,结果证实半球形 PAI 技术具有鉴别健康心肌和梗死心肌

的能力,可精准定位梗死部位,且具有高对比度和空间分辨率,为精确诊断及长期监测心肌梗死提供了可靠的无创影像学方法。

心肌再生能力有限,一旦发生梗死,修复即成为巨大挑战。人胚胎干细胞来源的心肌细胞具有修复受损心脏的巨大潜力,如何有效传递和移植是获得最佳疗效的关键。QIN 等^[2]制备了结合半导体聚合物的光声纳米颗粒,其产生的强光声信号及特有光谱特征使 PAI 能在体内组织背景中敏感地检出移植心肌细胞。光声纳米粒与 PAI 技术相结合已能追踪移植心肌细胞,并可能实现全面监测移植心肌细胞在受体内表现出的功能和行为及其影响,推动心脏再生治疗领域进一步发展。

2.3 心律失常消融治疗成像 目前经导管射频消融术是治疗房颤最有效的方法,为提高效率及安全性,开发可视化评估和监测病灶的工具十分必要,而 PAI 技术可能是消融成像工具的理想选择之一。PAI 可监测心室组织消融过程。ISKANDER-RIZK 等^[17]探索心房消融组织成像的最佳波长,以 410~1 000 nm 波长对新鲜消融的猪左心房组织样本进行表征,发现双波长成像优于单波长,诊断准确率达 97%,最佳波长为 790 nm 和 930 nm。

在消融设备方面,ÖZSOY 等^[18]研发了适用于射频消融、且能对消融病灶进行同步实时光声监测的集成导管,其消融电流通过冲洗液传导,避免了传统金属导管对光的吸收;并进一步优化导管直径和盐水流速,提高了导管在临床真实环境中的适用性;将双波长成像方案和集成导管设计用于充满血液的被动搏动猪心脏体外消融实验,可实时监控消融病灶并识别病灶间隙。后续将在动物模型中进行体内演示,尤其是在程序安全性、速度和功效等方面进一步加以测试^[19]。

2.4 早期检测血栓与评估溶栓效果 血栓栓塞是多种心血管疾病引发死亡的共同原因之一。PAI 技术有望弥补现有技术早期诊断血栓和评估溶栓效果等方面的不足。基于新旧血栓的光学吸收差异,PAI 可在获取血栓形态结构的基础上进一步判断血栓形成时间,还可分析其他血栓相关指标,如红细胞、白细胞和血小板含量。以 PAI 监测超声溶栓有助于提高溶栓效果、减少治疗时间及降低成本^[20]。光声分子成像技术的发展进一步拓展了 PAI 在血栓方面的应用。JUNG 等^[21]设计的新型纳米颗粒在过氧化氢激活下可产生二氧化碳气泡以放大光声信号,在增强血栓成像效果的同时兼具抗氧化、抗炎和抗血小板活性的治

疗功能。此外,可将表达于不同阶段血小板膜上的靶点用于血栓的光声分子成像技术研究,如 ZHANG 等^[22]开发出可同时靶向活化血小板膜上整合素 α II b β 3 和 P 选择素的双配体纳米颗粒,较好地实现了 PAI 对血栓的精准识别与表征。

以上研究主要针对较大的黏附血栓,这是由于传统 PAI 技术缺乏快速信号采集算法,因此鲜见关于快速移动的微小循环血栓的研究报道;但多数易发生血栓栓塞的患者可能同时存在微血栓。目前动态负对比模式光声流式细胞术(photoacoustic flow cytometry, PAFC)在动态血流模型中检测快速移动循环血栓的能力已获证实^[23]。JURATLI 等^[24]通过应用带有聚焦超声换能器的新型光声探头而显著扩展了 PAFC 平台分析较大动物模型(大鼠和兔)相对较宽(直径 1.5~2 mm)、较深(距体表 5~6 mm)血管循环血栓的应用范围,促进了 PAFC 技术的临床转化。

2.5 测量心血管状态参数 心血管状态参数与心血管疾病的发生发展密切相关,监测心血管疾病患者及亚健康人群心血管状态参数可有效评估其心血管状态。章小曼等^[25]利用 PAI 技术,结合血管弹性成像原理,通过探测血管产生的位移变化而间接获得血压参数,初步探讨 PAI 技术用于非侵入性连续测量血压的应用前景。心输出量是重要的心功能状态参数,根据此参数可优化血流动力学不稳定和危重患者的液体状态,且在估算心输出量时引入了无创光声法测量指标——稀释度的概念,但聚焦超声换能器阻碍了进一步临床转化;为此推出了更先进的动静脉复合指标——稀释曲线,并成为指标稀释与光声联合技术临床应用中的一大突破^[26]。

2.6 心脏容积成像 PAI 技术可用于心脏容积成像。DEÁN-BEN 等^[27]先后利用高帧率光声断层成像技术对快速跳动的小鼠心脏和 Langendorff 离体灌注心脏模型进行非侵入性四维容积成像,基于四维光学声学断层扫描技术可深度定位心脏并进行体积成像,包括室间隔、腱索和乳头肌,同时实时跟踪心脏搏动周期及肺动脉、二尖瓣、三尖瓣运动,为未来心脏研究搭建了更好的平台,显示出光声学作为临床手持心血管成像系统的巨大潜力。

3 小结

作为非侵入性和非电离性的新型生物学成像技术,PAI 兼具光学成像和超声成像的优点,同时具备高对比度和强穿透性的成像优势,在心血管领域疾病研究和诊疗中具有重要应用价值。相信随着技术的不断

进步,PAI 技术将在心血管领域展现出更广阔的前景,并为最终实现临床转化奠定基础。

[参考文献]

- [1] WEKESAH F M, MUTUA M K, BOATENG D, et al. Comparative performance of pooled cohort equations and Framingham risk scores in cardiovascular disease risk classification in a slum setting in Nairobi Kenya[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2020, 28:100521.
- [2] QIN X, CHEN H, YANG H, et al. Photoacoustic imaging of embryonic stem cell-derived cardiomyocytes in living hearts with ultrasensitive semiconducting polymer nanoparticles [J]. *Adv Funct Mater*, 2018, 28(1):1704939.
- [3] MUKADDIM R A, RODGERS A, HACKER T A, et al. Real-time in vivo photoacoustic imaging in the assessment of myocardial dynamics in murine model of myocardial ischemia[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2018, 44(10):2155-2164.
- [4] 陈澄, 宫玉萍, 王志刚, 等. 制备包裹吲哚菁绿和液态氟碳的纳米级双模态造影剂[J]. *中国医学影像技术*, 2015, 31(2):186-190.
- [5] 张睿, 杨萌, 姜玉新. 光声成像技术及其临床应用[J]. *协和医学杂志*, 2019, 10(4):381-386.
- [6] ISKANDER-RIZK S, van der STEEN A F W, van SOEST G. Photoacoustic imaging for guidance of interventions in cardiovascular medicine [J]. *Phys Med Biol*, 2019, 64(16):16TR01.
- [7] 黄珊珊, 聂立铭. 光声成像在生物医学研究中的应用进展[J]. *厦门大学学报(自然科学版)*, 2019, 58(5):625-636.
- [8] UPPUTURI P K, PRAMANIK M. Recent advances in photoacoustic contrast agents for in vivo imaging [J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2020, 12(4):e1618.
- [9] KOLE A, CAO Y, HUI J, et al. Comparative quantification of arterial lipid by intravascular photoacoustic-ultrasound imaging and near-infrared spectroscopy-intravascular ultrasound [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2019, 12(3):211-220.
- [10] QIN H, ZHAO Y, ZHANG J, et al. Inflammation-targeted gold nanorods for intravascular photoacoustic imaging detection of matrix metalloproteinase-2 (MMP2) in atherosclerotic plaques [J]. *Nanomedicine*, 2016, 12(7):1765-1774.
- [11] DANA N, SOWERS T, KARPIOUK A, et al. Optimization of dual-wavelength intravascular photoacoustic imaging of atherosclerotic plaques using Monte Carlo optical modeling[J]. *J Biomed Opt*, 2017, 22(10):1-12.
- [12] 孙正, 马晓乾. 血管内超声/光声联合成像研究进展[J]. *中国医学影像技术*, 2016, 32(6):979-982.
- [13] SHANG S, CHEN Z, ZHAO Y, et al. Simultaneous imaging of atherosclerotic plaque composition and structure with dual-mode photoacoustic and optical coherence tomography [J]. *Opt Express*, 2017, 25(2):530-539.
- [14] CAO Y, KOLE A, HUI J, et al. Fast assessment of lipid

- content in arteries in vivo by intravascular photoacoustic tomography[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):2400.
- [15] ISKANDER-RIZK S, WU M, SPRINGELING G, et al. In vivo intravascular photoacoustic imaging of plaque lipid in coronary atherosclerosis[J]. *EuroIntervention*, 2019, 15(5):452-456.
- [16] 吕静. 高分辨光声成像技术对啮齿类动物心肌梗死的无创性精准定位研究[D]. 厦门: 厦门大学, 2018:1-61.
- [17] ISKANDER-RIZK S, KRUIZINGA P, van der STEEN A F W, et al. Spectroscopic photoacoustic imaging of radiofrequency ablation in the left atrium[J]. *Biomed Opt Express*, 2018, 9(3):1309-1322.
- [18] ÖZSOY Ç, FLORYAN M, DEÁN-BEN X L, et al. Endocardial irrigated catheter for volumetric optoacoustic mapping of radio-frequency ablation lesion progression [J]. *Opt Lett*, 2019, 44(23):5808-5811.
- [19] ISKANDER-RIZK S, KRUIZINGA P, BEURSKENS R, et al. Real-time photoacoustic assessment of radiofrequency ablation lesion formation in the left atrium[J]. *Photoacoustics*, 2019, 16:100150.
- [20] DAS D, PRAMANIK M. Combined ultrasound and photoacoustic imaging of blood clot during microbubble-assisted sonothrombolysis[J]. *J Biomed Opt*, 2019, 24(12):1-8.
- [21] JUNG E, KANG C, LEE J, et al. Molecularly engineered theranostic nanoparticles for thrombosed vessels: H₂ O₂-activatable contrast-enhanced photoacoustic imaging and antithrombotic therapy[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(1):392-401.
- [22] ZHANG Y, ZHONG Y, YE M, et al. Polydopamine-modified dual-ligand nanoparticles as highly effective and targeted magnetic resonance/photoacoustic dual-modality thrombus imaging agents[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14:7155-7171.
- [23] JAWAD H J, SARIMOLLAOGLU M, BIRIS A S, et al. Dynamic blood flow phantom with negative and positive photoacoustic contrasts[J]. *Biomed Opt Express*, 2018, 9(10):4702-4713.
- [24] JURATLI M A, MENYAEV Y A, SARIMOLLAOGLU M, et al. Noninvasive label-free detection of circulating white and red blood clots in deep vessels with a focused photoacoustic probe[J]. *Biomed Opt Express*, 2018, 9(11):5667-5677.
- [25] 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):185-192.
- [26] KANG D, HUANG Q, LI Y. Noninvasive photoacoustic measurement of the composite indicator dilution curve for cardiac output estimation [J]. *Biomed Opt Express*, 2015, 6(2):536-543.
- [27] DEÁN-BEN X L, FORD S J, RAZANSKY D. High-frame rate four dimensional optoacoustic tomography enables visualization of cardiovascular dynamics and mouse heart perfusion [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:10133.