

Progresses of biological combined photoacoustic— ultrasonic—magnetoacoustic imaging

SUN Zheng*, YANG Kai-xuan

(Department of Electronic and Communication Engineering, North China Electric
Power University, Baoding 071003, China)

[Abstract] Biological ultrasonic (US), photoacoustic (PA) and magnetoacoustic (MA) imaging techniques had similar imaging principles and complementary characteristics. Combined US, PA or MA imaging can provide joint images of biological tissues which present complementary information for more comprehensive characterization of tissues in contrast to single imaging technique. The pathological tissues could be precisely located and their morphology and composition could be accurately identified. This review presented current progresses in combined PA—US, MA—US and US—PA—MA imaging techniques, especially endoscopic imaging, focusing on the technical aspects of integration and their applications in biomedicine.

[Key words] Photoacoustic imaging; Ultrasonography; Magnetoacoustic imaging; Endoscopic imaging

DOI:10.13929/j.1003-3289.201701066

生物光声—超声—磁声联合成像的研究进展

孙 正*, 杨凯旋

(华北电力大学电子与通信工程系, 河北 保定 071003)

[摘要] 生物超声(US)、光声(PA)和磁声(MA)成像均以超声波作为载体,将其结合可获得生物组织的组合图像,充分发挥各成像手段的优势。与单一成像技术相比,联合成像具有更好的分辨率及更高的对比度和敏感度,可更精准地定位病变组织,并辨识出其形态和成分。本文对光声—超声、磁声—超声及磁光声联合成像,尤其内窥式联合成像的研究进展及应用现状进行综述。

[关键词] 光声成像; 超声检查; 磁声成像; 内窥成像

[中图分类号] R318, TP301 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2017)09-1407-05

以超声波为载体的声学成像技术在准确定位病变组织,实现疾病的早期、精确诊断方面有重要作用,主要包括超声(ultrasonic, US)成像、光声(photoacoustic, PA)成像和磁声(magnetoacoustic, MA)成像等。US成像具有无辐射、集成性高、便携、成像时间短、组

织穿透力强、在可获得的合理穿透深度内有极好的空间对比度等优点,已广泛应用于疾病的临床诊治。US成像可对组织或器官进行结构成像,获得其解剖结构信息。PA和MA属于功能成像,可反映组织的功能变化,理论上可实现对疾病的早期精确诊断,其中PA成像以生物组织的光声效应为基础,即组织吸收短脉冲激光进而发热膨胀产生超声波(即PA信号)^[1]。因正常组织与病变组织的成分不同,因而超声换能器可检测到不同强度的超声波,经计算机处理后即可实现组织成像^[2]。MA成像以生物组织的MA效应为物理基础,即将介质置于交变磁场或将交变电流置于静磁场中时,介质中的带电粒子由于受洛伦兹力的作用

[基金项目] 国家自然科学基金(61372042)、中央高校基本科研业务费专项资金(2014ZD31)。

[第一作者] 孙正(1977—),女,河北保定人,博士,教授。研究方向:医学成像和图像处理。

[通信作者] 孙正,华北电力大学电子与通信工程系,071003。

E-mail: sunzheng_tju@163.com

[收稿日期] 2017-01-12 **[修回日期]** 2017-07-18

产生机械振动,进而发出与交变磁场或交变电流相同频率的超声波。

US、PA 和 MA 成像的原理既相似,又互补,可采用同一成像系统对生物组织同时进行光声和超声(photoacoustic-ultrasonic, PAUS)、磁声和超声(magnetoacoustic-ultrasonic, MAUS)或磁光声(magneto-photo-acoustic, MPA)联合成像,获得更为详细的组织信息,更精确地定位病变组织,辨识其形态、功能及其成分信息,为疾病的早期诊断提供准确可靠的信息。

目前,US 成像已广泛应用于疾病的临床诊治,PA 成像是新发展起来的生物医学成像技术,MA 成像在临床研究与实验中广泛应用,对其中 2 种或 3 种成像方式进行联合复合成像技术尚处于研究阶段。本文对 PAUS、MAUS 和 MPA 联合成像,尤其对于联合内窥成像的研究现状进行综述。

1 PAUS 联合成像

1.1 体外成像 目前,仿体实验和动物离体实验^[3]证实了 PAUS 的可行性和早期诊断病变组织尤其肿瘤组织的能力。PAUS 联合成像中,超声的空间分辨力达 55 μm ,光声达 40 μm ,方位角分辨率可分别达 3.2° 和 5.5°^[4],对于细胞疗法和组织工程学具有潜在的应用价值^[5]。此外,还可将 PA 与超声弹性成像相结合,同时对组织的解剖结构(US 成像)、生物力学特性(弹性成像)以及由肿瘤引入的血管生成(PA 成像)进行成像^[6],但为达到临床应用标准,其成像系统的集成度、操作灵活性和性能方面尚需提高。

1.2 内窥成像 血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)和血管内光声(intravascular photoacoustic, IVPA)成像是将带有微型超声探头的成像导管插入待测血管腔,在缓慢回撤导管的过程中,采集血管壁或斑块组织反射或产生的超声波信号,再根据信号特性分析组织成分或重建图像。通过对动脉血管仿体和离体兔动脉样本进行实验^[7-8],发现血管内超声—光声(intravascular ultrasound-photoacoustic, IVUP)联合成像可行。IVUS 可对病变组织的位置和形态成像,而 IVPA 可根据不同组织对光吸收特性的不同区分组织的功能和成分信息,因而 IVUP 联合成像可同时提供易损粥样硬化斑块的位置、结构和功能信息^[9]。

有研究^[10-12]针对 IVUP 成像设计了专门集成成像导管,即由双波长激光光源(532 nm 和 750 nm)、二向色滤光片、用于产生超声波的薄膜和微环谐振器组成的光学激发 IVUP 成像导管^[10],基于侧向发光光

纤的 IVUP 导管,基于镜面反射的 IVUP 导管^[11],以及具有超高分辨力(约 19.60 μm)且外径仅 1.10 mm 的 IVUP 集成导管^[12];其多项指标已接近临床应用标准,进一步对易损斑块的早期识别、诊断及治疗引导具有很高的应用价值。

此外,近年来 PAUS 内窥成像系统在胃肠道^[13]、食管^[14]和泌尿生殖道^[15]方面的应用也取得了较大进展。PA 成像还可与超声多普勒成像和弹性成像相结合^[16-17],除可显示成像目标的形态结构信息,还可获得 PA 成像无法获取的组织功能信息。但 PAUS 内窥成像中腔体内成像设备的微型化和造价还需深入探讨。利用基于超声和光声的全光换能器^[18]可使成像扫描头的结构更精简和微型化,并降低成本;避免了各阵列间的串扰,还可同时产生和检测超声波,对介入成像有重要价值。

2 MAUS 联合成像

磁动超声(magneto-motive ultrasound, MMUS)成像是通过外加磁场激发组织内注射的磁性纳米粒子,并使其产生机械运动,不同组织对磁场的激发产生不同的机械运动,磁性纳米粒子在组织内运动时会产生超声波,经超声探头检测即可实现组织成像^[19]。脉冲磁动超声(pulsed magneto-motive ultrasound, pMMUS)成像是 MMUS 成像技术的改进^[20],以短脉冲形式降低磁性标记组织和磁性激发硬件设备产生的热量并减少操作时间,pMMUS 图像以组织磁性诱导位移表示磁性纳米粒子的存在和位置。

US—pMMUS 联合成像较单一成像具有更好的成像效果^[21-22];US 成像可较清晰显示目标边界,并定位到组织细胞中的包含物,但不能显示纳米粒子的形态,可用于监控组织的机械反应并显示磁性区域范围;pMMUS 成像可检测到活体组织细胞内磁性纳米粒子的存在和形态分布;联合成像则结合了两者的优点,不仅可精准定位组织内尺寸最小的磁性纳米粒子的位置和分布,还可显示成像目标的边界,获得组织的形态和成分信息。通过调节纳米粒子的磁性还可调节超声探测器接收到的超声波信号的信噪比和成像灵敏度,并可进行 2D 成像^[22]。

3 MPA 联合成像

MPA 联合成像综合了光声信号发射阶段超声较高的分辨率,以及感应磁声信号检测时较高的分辨率和敏感度,其对病变组织精准地定位和功能成分成像对疾病的临床诊治具有很高的参考价值。

3.1 成像原理 在 MPA 成像系统中,处理单元通过

依次控制光学参量振荡器(optical parametric oscillator, OPO)脉冲激光器(可产生 800 nm 的激光脉冲,持续时间 5 ns)、超声换能器(内含超声发生器和接收器)及连接圆锥形线圈的磁脉冲发生器,分别产生短脉冲激光、超声脉冲和磁脉冲。同时,处理单元通过转动步进电机控制样本旋转对其进行三维扫描。3 种脉冲分别作用于目标组织,因组织成分不同分别产生超声回波信号、光声信号和磁声信号,经超声探头接收后采用合适的算法进行图像重建,即可获得成像目标的声阻抗分布图(US 图像)、光吸收分布图(PA 图像)、电导率分布图(MA 图像)以及 MPA 联合图像,见图 1^[23]。

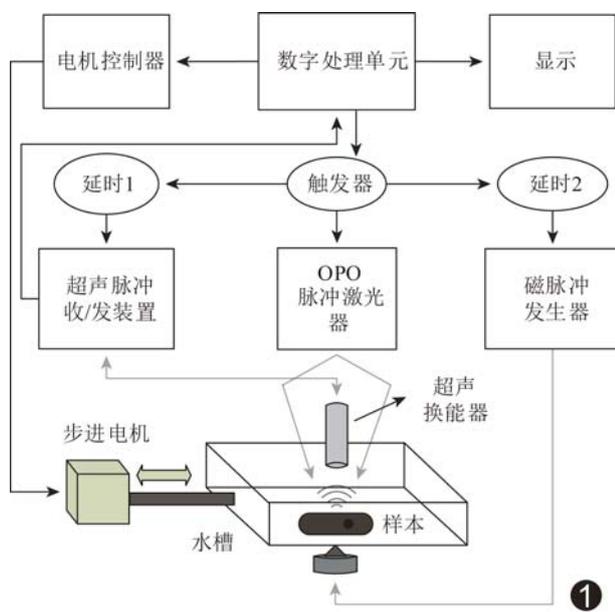


图 1 MPA 成像原理框图^[23]

3.2 US-PA-MMUS 联合成像 磁动光声(magneto-motive photoacoustic, mmPA)成像采用磁性等离子纳米粒子(同时具有全光吸收和磁化率特性,比正常生物组织具有更强的磁性特质,其产生的磁声信号可很好地弥补光声信号所携带组织信息的不足)作为对比剂^[24],将脉冲激光和激励磁场同时施加于组织,并采用同一个超声信号采集系统获得时间连续、空间配准的 US、PA 和 MMUS 信号,可同时对病变组织或器官的解剖形态、功能和生物力学特性进行细胞级成像,有效提高单一成像方式的对比度、敏感度、空间分辨率和对比分辨率等^[25]。

目前,通过构建纳米粒子表层,理论上还可实现高对比度和敏感度的分子成像,检测组织中的磁性等离子纳米粒子的精确位置,证明组织弹性及光热疗法的

有效性^[26-27]。此外,纳米颗粒内吞作用在分子成像、药物传递和定向治疗等方面有广泛的应用,采用 mm-PA 成像技术,可监测细胞内磁性纳米粒子的传递过程和浓度变化情况、识别内吞现象^[26]、区分细胞附近孤立的纳米粒子和细胞内的粒子簇^[28],较单一 PA 成像或 MMUS 成像具有更精确的成像效果。

但与单一成像方式相比,mmPA 成像的耗时较长,操作步骤繁琐,需改进两种纳米粒子的比例才可提高成像质量,且设备未集成化。同时,由于 MMUS 成像质量依赖于组织内磁性微粒的存在与否及其数量,敏感度受磁性纳米粒子的磁化率、组织弹性及组织内部纳米粒子的激发的影响^[29],因而尚不能用于临床。

3.3 US-PA-感应式磁声(magnetoacoustic tomography with magnetic induction, MAT-MI)联合内窥成像

3.3.1 成像原理 MAT-MI 成像的原理是将目标体置于静磁场,并在与静磁场的相同方向施加磁脉冲激励,一般施加的脉冲磁场强度小于静磁场强度,目标体中感应出的涡电流与静磁场作用产生洛伦兹力,带电粒子在洛伦兹力下产生振动,从而发射超声波,再经超声探头接收后成像^[30]。Wang 等^[31]采用有限元分析软件对电导率连续变化的单层圆柱模型进行数值仿真实验,为生物组织边界处电导率突变的 MAT-MI 成像的研究和磁声信号的分析提供了参考。目前,关于 MAT-MI 成像的研究仅限于在生物体外接收磁声信号,即将超声换能器置于生物体四周。相对于内窥成像,该方式不能及时有效地对生物腔体组织(如消化道、肠道、血管等)进行观察和诊断。

MAT-MI 是在被测组织内部产生涡流,既消除了生物组织的屏蔽效应,又提高了检测的敏感度^[32],若与 US 和 PA 内窥成像技术相结合,则可准确定位腔道内的病变组织,并确定其成分信息。US-PA-MAT-MI 联合内窥成像可通过一种集成度很高的全光超声探头(内含超声换能器,可分时发射超声脉冲和激光脉冲,又可接收组织产生的反馈信号)、二向色滤光镜和腔体外的激励磁场(脉冲磁场和静磁场)实现,采用同一超声换能器分时接收腔体组织产生的超声回波、光声和磁声信号(图 2),最后对采集的超声波信号进行图像重建,该联合内窥成像具有极高的空间分辨率、对比度、敏感度和对比分辨率,可准确定位腔道内病变组织的位置形态及功能成分。

3.3.2 问题与技术难点 对于 PA 内窥成像,通常在相对理想的条件下设计成像算法,如假设在单一入射

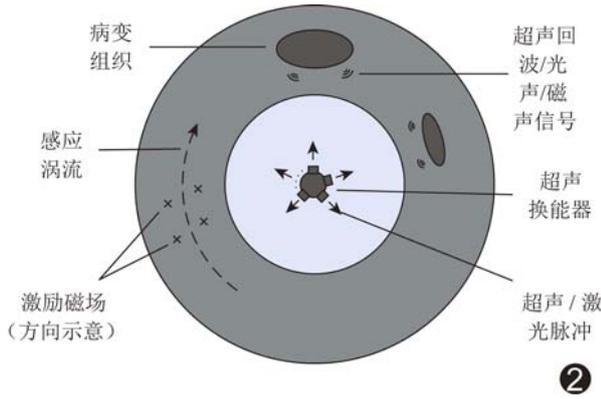


图 2 US-PA-MAT-MI 联合内窥成像示意图

光波长的情况下,待测组织的光学特性各向同性;将位于成像导管顶端的超声探测器作为理想的点探测器;假设光能量在待测组织的表面均匀分布;将激光脉冲照射组织作为在平行于成像平面的二维空间中进行,忽略激光脉冲在腔体轴向上的影响等。而实际应用中需考虑情况的复杂性,包括组织 Gruneisen 系数的变化、超声波在组织中的非匀速传播、光在组织表面的非均匀分布以及噪声等。

生物组织的电磁特性非常复杂,为更接近真实情况,建立组织电导率模型时,需综合考虑组织电导率各向异性及介质边界处电导率的突变。同时,在重建电导率分布图时,需考虑组织声学特性的不均匀、二次磁场干扰及腔道内有限角度扫描等对成像质量的影响。此外,根据 MAT-MI 成像原理,激励静磁场和脉冲磁场必须覆盖待成像部位,且方向沿腔体的轴向,因此对于弯曲和扭曲程度较大的腔体组织,如冠状动脉血管等,施加激励磁场的难度较大。

人体的腔道组织对成像设备软硬件技术要求较高,成像设备的集成化、微型化、可移动性、灵活的可操作性及成像的高效性和可靠性等是目前面临的挑战。同时作为对比机制的纳米粒子的选取、配比和浓度等也需通过大量的实验改进。

4 小结

超声、光声和磁声联合成像结合了超声成像较高的空间分辨率及光声和磁声成像较高的图像对比度,根据不同组织的声阻抗、光吸收特性和电阻抗特性成像,可准确获取组织的形态特征、成分和功能变化信息,充分发挥各成像手段的优势,实现对疾病的早期精确诊断。尤其对于内窥式联合成像,可实现多种成像手段的高度集成化,具有很好的临床应用前景,有望成为新的研究热点。

[参考文献]

- [1] Vanderlaan D, Karpiouk AB, Yeager D, et al. Real-Time intravascular ultrasound and photoacoustic imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2017, 64(1):141-149.
- [2] Jansen K, Wu M, van der Steen AF, et al. Photoacoustic imaging of human coronary atherosclerosis in two spectral bands. *Photoacoustics*, 2013, 2(1):12-20.
- [3] Alqasemi U, Li H, Yuan G, et al. Interlaced photoacoustic and ultrasound imaging system with real-time coregistration for ovarian tissue characterization. *J Biomed Opt*, 2014, 19(7):76020.
- [4] Emelianov SY, Aglyamov SR, Karpiouk AB, et al. 1E-5 synergy and applications of combined ultrasound, elasticity, and photoacoustic imaging//IEEE. *Proceedings of IEEE Ultrasonics Symposium*. Vancouver: IEEE, 2006:405-415.
- [5] Nam SY, Chung E, Suggs LJ, et al. Combined ultrasound and photoacoustic imaging to noninvasively assess burn injury and selectively monitor a regenerative tissue-engineered construct. *Tissue Eng Part C Methods*, 2015, 21(6):557-566.
- [6] Park S. *Integrated system for ultrasonic, elasticity and photoacoustic imaging*. Austin: University of Texas, 2008:1.
- [7] Bui NQ, Hlaing KK, Nguyen VP, et al. Intravascular ultrasonic - photoacoustic (IVUP) endoscope with 2.2-mm diameter catheter for medical imaging. *Comput Med Imaging Graph*, 2015, 45:57-62.
- [8] Piao Z, Ma T, Li J, et al. High speed intravascular photoacoustic imaging with fast optical parametric oscillator laser at 1.7 μm . *Appl Phys Lett*, 2015, 107(8):083701.
- [9] Jansen K, van Soest G, van der Steen AF. Intravascular photoacoustic imaging: A new tool for vulnerable plaque identification. *Ultrasound Med Biol*, 2014, 40(6):1037-1048.
- [10] Hsieh BY, Chen SL, Ling T, et al. All-optical scanhead for ultrasound and photoacoustic imaging-Imaging mode switching by dichroic filtering. *Photoacoustics*, 2014, 2(1):39-46.
- [11] Karpiouk AB, Wang B, Emelianov SY. Development of a catheter for combined intravascular ultrasound and photoacoustic imaging. *Rev Sci Instrum*, 2010, 81(1):014901.
- [12] Bai X, Gong X, Hau W, et al. Intravascular optical-resolution photoacoustic tomography with a 1.1 mm diameter catheter. *PLoS One*, 2014, 9(3):e92463.
- [13] Yang JM, Li C, Chen R, et al. Catheter-based photoacoustic endoscope. *J Biomed Opt*, 2014, 19(6):066001.
- [14] Yang JM, Favazza C, Yao J, et al. Three-dimensional photoacoustic endoscopic imaging of the rabbit esophagus. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0120269.
- [15] Li C, Yang JM, Chen R, et al. Urogenital photoacoustic endoscope. *Opt Lett*, 2014, 39(6):1473-1476.
- [16] Xia J, Wang YH, Wan HY. Recent progress in multimodal photoacoustic tomography. *X Acoust: Imaging and Sensing*, 2015-

- 09-10. <https://doi.org/10.1515/phto-2015-0008>.
- [17] Costopoulos C, Brown AJ, Teng Z, et al. Intravascular ultrasound and optical coherence tomography imaging of coronary atherosclerosis. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2016, 32 (1): 189-200.
- [18] Vanderlaan D, Karpouk A, Yeager D, et al. System and integrated catheter for Real-Time intravascular ultrasound and photoacoustic imaging//IEEE. 2014 IEEE Int Ultrason Symp. Chicago: IEEE, 2014:1591-1594.
- [19] Mehrmohammadi M, Yoon KY, Qu M, et al. Enhanced pulsed magneto-motive ultrasound imaging using superparamagnetic nanoclusters. *Nanotechnology*, 2011, 22(4):045502.
- [20] Yoon KY, Mehrmohammadi M, Borwankar AA, et al. Synthesis of Iron oxide nanoclusters with enhanced magnetization and their applications in pulsed magneto-motive ultrasound imaging. *Nano*, 2015, 10(5):1550073.
- [21] Mehrmohammadi M, Shin TH, Qu M, et al. In vivo pulsed magneto-motive ultrasound imaging using high-performance magnetoactive contrast nanoagents. *Nanoscale*, 2013, 5 (22): 11179-11186.
- [22] Mehrmohammadi M, Ma LL, Chen YS, et al. Combined photo-thermal therapy and magneto-motive ultrasound imaging using multifunctional nanoparticles. *Proceedings of SPIE*, 2010, 7574 (5):247-252.
- [23] Qu M, Kim S, Mehrmohammadi M, et al. Combined photoacoustic and magneto-motive ultrasound imaging//SPIE. *Proceedings of SPIE International Conference*. California: SPIE, 2010:756433-756441.
- [24] Li J, Arnal B, Wei CW, et al. Magneto-optical nanoparticles for cyclic magnetomotive photoacoustic imaging. *ACS Nano*, 2015, 9(2):1964-1976.
- [25] Qu M, Mallidi S, Mehrmohammadi M, et al. Magneto-photoacoustic imaging. *Biomed Opt Express*, 2011, 2(2):385-396.
- [26] Qu M, Mehrmohammadi M, Emelianov S. Detection of nanoparticle endocytosis using magneto-photoacoustic imaging. *Small*, 2011, 7(20):2858-2862.
- [27] Mariappan L, Shao Q, Jiang C, et al. Magneto acoustic tomography with short pulsed magnetic field for in-vivo imaging of magnetic Iron oxide nanoparticles. *Nanomedicine*, 2016, 12(3): 689-699.
- [28] Qu M, Mehrmohammadi M, Emelianov SY. Sensing the delivery and endocytosis of nanoparticles using magneto-photoacoustic imaging. *Photoacoustics*, 2015, 3(3):107-113.
- [29] Arnal B, Wei CW, Li J, et al. Highly sensitive magneto-motive photoacoustic and ultrasound (PAUS) imaging with cyclic excitations. *J Opt*, 2016, 18(2):024009.
- [30] Zhou YQ, Wang JW, Sun XD, et al. Transducer selection and application in magnetoacoustic tomography with magnetic induction. *J Appl Phys*, 2016, 119(9):094903.
- [31] Wang J, Zhou Y, Sun X, et al. Acoustic source analysis of magnetoacoustic tomography with magnetic induction for conductivity Gradual-Varying tissues. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2016, 63 (4):758-764.
- [32] Becher T, Vogt B, Kott M, et al. Functional regions of interest in electrical impedance tomography: A secondary analysis of two clinical studies. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0152267.

三线表的规范格式

▲表序和表题:表序即表格的序号,一篇论文中如只有 1 个表格,则表序编为表 1,表题即表格的名称,应准确得体并能确切反映表格的特定内容且简短精练。

▲项目栏:指表格顶线与栏目线之间的部分,栏目是该栏的名称,反映了表身中该栏信息的特征或属性。

▲表身:三线表内底线以上,栏目线以下的部分叫做表身,是表格的主体表身内的数字一般不带单位,百分数也不带百分号,均归并在栏目中表身中不应有空项,如确系无数字的栏,应区别情况对待,在表注中简要说明,不能轻易写“0”或画“—”线等填空,因“—”可代表阴性反应,“0”代表实测结果为零。

▲表注:必要时,应将表中的符号标记代码,以及需要说明的事项,以最简练的文字,横排于表题下作为表注也可附注于表下。