

生物医学光声成像*

徐晓辉 李晖†

(福建师范大学物理与光电信息科技学院 医学光电科学与技术教育部重点实验室 福州 350007)

摘要 能够对组织体中的光学吸收体进行量化评估的光声成像(photoacoustic imaging)是一种有发展前景的医学成像模式.文章综述了处于快速发展阶段的光声成像技术.文章首先介绍光声成像的物理基础——光声效应.在此基础上,阐述光声成像技术的优势所在(与光学以及超声成像相比较).然后讨论目前该领域的主要技术路线,包括扫描层析术、计算机层析术以及原位探测成像技术.最后简要总结了光声成像技术在生物医学领域中的主要应用.

关键词 生物医学光子学,光声成像,光声效应,层析术,生物医学应用

Photoacoustic imaging in biomedicine

XU Xiao-Hui LI Hui†

(Key Laboratory of OptoElectronic Science and Technology for Medicine, Ministry of Education, School of Physics and Opto-Electronics Technology, Fujian Normal University, Fuzhou, Fujian 350007, China)

Abstract Photoacoustic imaging is a promising method for visualizing biological tissues with optical absorbers. This article provides an overview of the rapidly developing field of photoacoustic imaging. Photoacoustics, the physical basis of photoacoustic imaging, is analyzed briefly. The merits of photoacoustic technology, compared with optical imaging and ultrasonic imaging, are described. Various imaging techniques are also discussed, including scanning tomography, computed tomography and original detection of photoacoustic imaging. Finally, some biomedical applications of photoacoustic imaging are summarized.

Keywords biomedical photonics, photoacoustic imaging, photoacoustics, tomography, biomedical application

1 引言

在生物医学领域中,成像技术对疾病的诊断、监控和研究具有十分重要的意义.在成像技术中,近年来异军突起的光声成像(photoacoustic/optoacoustic imaging)技术被认为是一种有发展前景的成像模式^[1-5].

生物医学光声成像技术是指:当宽束短脉冲激光辐照生物组织时,位于组织体内的吸收体(如肿瘤)吸收脉冲光能量,从而升温膨胀,产生超声波;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.

由上可见,光声成像技术检测的是超声信号,反映的是光能量吸收的差异.所以该技术能很好地结合光学和超声这两种成像技术各自的优点:由于探

测的是超声信号,所以该技术克服了纯光学成像技术在成像深度与分辨率上不可兼得的不足.另外,光声技术的图像差异来源于组织体光学吸收的不同,这就能够有效地补充纯超声成像技术在对比度和功能性方面的缺陷.所以,光声技术有可能实现对组织体较大深度的高分辨率、高对比度的功能成像.也正是源于光声成像技术以上独特的优势,使得该技术在近年来赢得了普遍的重视,并且得到快速的发展.

本文将对新兴的光声成像技术作简要的回顾和讨论,并重点地介绍处于快速发展阶段的光声成像技术的物理学原理技术及其在生物医学领域中的主要应用.

* 国家自然科学基金(批准号:60578056)、教育部新世纪优秀人才支持计划(批准号:NCET-04-0615)、福建省自然科学基金(批准号:A052001)资助项目

2007-08-25 收到初稿,2007-10-09 收到修改稿

† 通讯联系人. Email: hli@fjnu.edu.cn

2 光声效应

光声效应^[6,7]是指物质受到周期性强度的光照射而产生声信号的现象. 当光源不同或者光与物质作用方式不同时, 光致超声的过程存在着多种可能的物理机制. 当前新兴的生物医学光声成像技术所利用的物理基础是其中的热弹性机制(thermoelastic mechanism), 即受短脉冲光(脉宽 $< 1\mu\text{s}$)辐照的光吸收介质在吸收光能量后快速升温膨胀从而产生超声的现象(如图 1 所示). 为了便于讨论, 可将该过程分为以下 3 个步骤: (1) 脉冲光辐照生物组织, 组织内吸收体吸收光能量; (2) 基于热弹性机制的光致超声过程; (3) 本地光声信号的外传与探测. 为了加深对光声成像的理解, 下面我们对该过程进行进一步的分析.

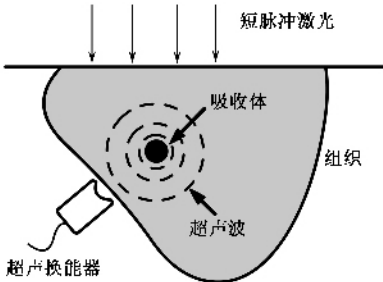


图 1 光声效应示意图

2.1 脉冲光辐射组织

当扩束短脉冲(ns 量级)激光辐照生物组织时, 首先是光在组织内传播并形成光能量沉积的过程. 所以, 光声成像技术中一个需要慎重考虑的问题是, 宽束短脉冲激光辐照特定组织体时光能量吸收分布情况以及该分布对最后光声信号的影响. 目前, 对于该问题各研究小组还未给予足够的重视. 除了刘英杰等人^[8]研究了周围组织的光学性质对光声信号强度的影响外, 很少有该方面的工作的报道. 总的来说, 该方面的工作尚待加强. 如, 研究不同光源参数(波长、脉宽等)情况下, 不同组织(乳腺、皮肤等)中不同吸收体的光能量沉积差异, 从中找到针对不同疾病成像时的优化光源. 相信这些基础研究工作对于光声技术的进一步发展大有裨益.

另一个与光分布有关的问题是光声图像的对比度来源. 在目前光声成像中, 绝大多数的工作是以吸收体的光能量沉积为对比度. 而吸收体的能量沉积与两个因素有关: 吸收体吸收系数 μ_a 和到达吸收体

的能流率 F . 也就是说, 光声图像上的差异与 μ_a 、 F 两个因素有关. 近年来, Cox^[9]、Laufer^[10]等人提出了基于吸收系数为对比度的量化光声成像(quantitative photoacoustic tomography)的概念. 通过利用一个基于漫射近似的有限元光传输模型消除能流率 F 项的影响, 从而得到组织体中吸收体吸收系数的分布. 另外, Yuan^[11]也把漫射近似方程结合到光声层析术中, 并用模拟样品从实验上展示了该方法可以得到吸收体的吸收系数. 由于组织的生化信息直接与组织的光学吸收性质有关的, 所以从理论上来说, 量化光声成像技术更具有发展意义. 但是, 鉴于生物组织的复杂性和个体差异性以及漫射近似的局限性, 要使该方法成功地应用于活体成像, 还需要研究光与组织相互作用的组织光学^[12]的进一步发展.

2.2 光致超声过程

有多种物理机制可引起光激发超声的效应. 目前, 在光声成像领域中, 所应用的是热弹性膨胀(thermoelastic expansion). 基于热弹性机制的光声过程是指: 一束短脉冲(ns 量级)激光辐照生物组织, 组织中具有强光学吸收特性的吸收体(如血红蛋白)吸收光能量之后, 引起其升温 and 膨胀; 吸收体体积的膨胀会挤压周围的组织从而产生本地的压力波. 为了保证光致超声是线性过程, 脉冲光源的脉宽必须满足两个条件^[13]: 热限制(thermal confinement)和压力限制(stress confinement). 为此, 光声成像中绝大多数的光源选择脉宽为 ns 量级的调 Q Nd:YAG 的光源. 短脉冲光源意味着光脉冲的持续时间比组织中吸收体的热扩散和压力扩散的时间要小得多. 如此, 在激光脉冲辐照生物组织过程中, 压力扩散和热扩散的影响便可忽略.

在满足热限制和压力限制这两个条件的情况下, 本地压力波幅值可近似表达为^[14]

$$P_0 = (\beta c_s^2 / C_p) \mu_a F = \Gamma E,$$

其中 β 是等体积膨胀系数, c_s 是声速, C_p 是生物组织的比热容, μ_a 是吸收体的吸收系数, F 是指本地的光能流率, E 是沉积的光能量($E = \mu_a F$); Γ 是格日尼森系数(Grüneisen coefficient), 表为 $\Gamma = \beta c_s^2 / C_p$, 形容光能量沉积转化为超声的效率; 在室温下, 大多数组织的 Γ 在 0.12 左右.

2.3 光声信号的外传过程

基于热弹性膨胀产生的本地压力将作为声源向外传播, 其频谱范围大致在 100kHz 到 100MHz. 在

该过程中,以下一些因素可能对光声信号的飞行时间、脉宽等产生影响,从而影响成像质量,这些因素包括(1)声学性质的各处异性(2)声衰减(3)声衍射。

2.3.1 声学性质的各处异性

在重建图像中,组织的声速被应用于确定吸收体的具体位置。目前,绝大多数的工作都假设组织的声速为 $1.5\text{mm}/\mu\text{s}$,且各处同性的。但是,实际上不同组织或组织中不同位置的声速具有一定的变动性,大约是 10% ^[15]。所以这种假定可能导致重建所得图像不能确切地反应出组织体真实的结构分布。因此,在声速差异性明显时,确定所探测对象的声速是必要的。Yuan^[16]等人把超声传播过程的一个经验公式代入光声波动方程,通过迭代的方法得到了组织中声速的分布情况。2007年,Kolkman^[17]等人用一双环的换能器探测光声信号,最后可以同时获得吸收体以及组织的声速的分布。另外,Zeng^[18]和Niederhauser^[19]等人的工作表明,也可以通过与传统的超声阵列结合,同时获得光声和超声的图像,从而实现两种成像模式相结合的复合成像。

2.3.2 声衰减

由于组织的吸收和散射,宽谱特性的光声信号在外传的过程中将会衰减^[15]。超声在组织中传播衰减的情况与超声的频率相关,具体关系可以近似地用下式表示: $\mu_{\text{sa}} = a f^b$,其中 μ_{sa} 是组织的衰减系数, a b 是常数,其值取决于组织成分和结构, f 是指超声的频率。从该式可以看出,在组织中,光声信号中的高频部分衰减的速度比低频率的超声要快得多。而光声信号中高频部分的损耗,不但会扩大光声脉冲的边缘特征,从而减低图像分辨率,而且还会减小光声脉冲的幅值,从而降低的成像的深度和图像的对比度(特别是对于微小物体($10\text{--}100\mu\text{m}$)成像时)。最近,谭毅等人^[20]发展了针对光声信号中不同频率成分进行衰减矫正的信号处理方法,此方法增强了光声信号的高频成分,突出了吸收体的边界情况和细微的结构特征,提高了成像系统的分辨率。

2.3.3 声衍射

另外,超声在传播过程中的衍射也会改变光声信号的特征(如幅值,波形)^[21]。这个问题在利用时间分辨光声信号实现层状介质的深度分辨^[22-24]中特别需要注意。

2.4 光声信号的检测

在目前绝大多数实验工作中,光声检测用的压

电材料的换能器^[15]中所用的材料主要是压电陶瓷(PZT)和高分子压电材料聚偏氟乙烯(PVDF)。2000年,Oraevsky等人^[25]对这两种材料的换能器的性能进行了比较,认为PZT具有很高的灵敏度,在大块组织(如女性的乳腺组织)的深度成像方面有优势。而PVDF虽然在灵敏度方面与压电陶瓷比较稍有不足,但由于其具有宽的响应带宽,易制作,低声阻抗等的优点,被认为是普遍适用的光声成像探测材料。

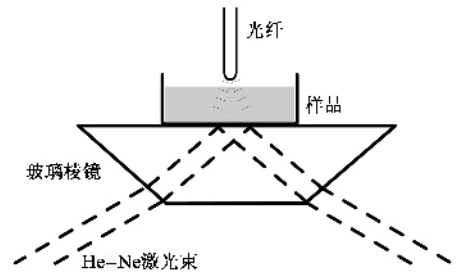


图2 基于棱镜的光声光学检测

另一个探测宽谱特征的光声信号方法是光学检测^[26-33]。光学检测是基于光声-压力-表面位移或折射率改变的原理。其中,Paltauf等人^[27,28](如图2所示)将一棱镜放置于被测物体表面,通过检测被光声信号调制的反射光束的强度来达到检测光声信号的目的。Beard等人^[29,30]提出用一个基于高分子薄膜的法布里-珀罗干涉仪来检测光声信号。如图3所示,由于激发的光声信号可调制高分子薄膜的光学厚度,从而改变了相应的反射光束的信号强度。如此,通过解调光电二极管探测到的信号便可得到样品中的光学吸收体分布情况。另外,其他光学检测的方法^[30-33]也被应用于光声信号的测量。

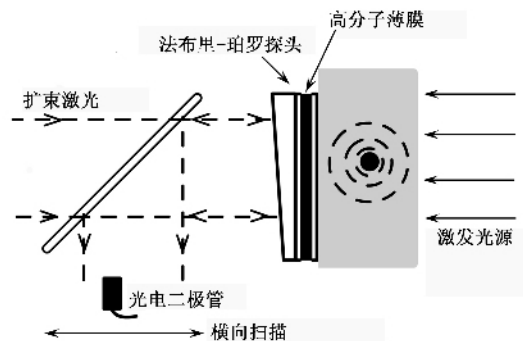


图3 基于法布里-珀罗干涉仪的光声光学检测

与压电材料的换能器比较,光学检测光声信号方法在灵敏度和信噪比方面有较大差距^[34],但是由于光学方法有潜力应用于无接触、大面积、高分辨率的快速检测,所以其可能在人体表层细微血管成像

等方面有大的发展潜力。

3 光声成像的优势

从光声效应的过程可以看出,光声成像技术是通过探测外传的超声信号来反映组织体光学吸收的差异,因此,它就能很好地结合光学成像和超声成像各自的优势。

3.1 光学成像

光学方法的优势在于它的功能性和灵敏性。当前,光与组织相互作用的过程可以唯象地看成吸收和散射两方面:其中,组织的吸收性质与组织所含成分有关,而组织的成分变化能反映组织体生化状态的变化,故从吸收性质可判断组织体的生化状态;生物组织中的光散射则源自于折射率在微米尺度的随机变化,而折射率在微米尺度的起伏的生理基础则是生物组织在细胞和亚细胞水平上相互间的变化,所以可认为,从光学散射性质能推断组织体在细胞和亚细胞水平上形态的变化。综上所述,组织体的光学性质(散射和吸收)具有评估病灶组织生化和形态状态的能力。另外,光学性质对组织发生的以上变化都很敏感。这使得光学成像有可能具备高的图像对比度。因此,利用光学技术功能性和灵敏性的特点可对组织体功能进行量化评估。

但是,光辐照生物组织时表现出强散射的特性:散射系数典型值约为 100cm^{-1} 。这种强的光散射性质使得光学成像时,分辨率和成像深度不可兼得。比如,基于弹道光 and 准弹道光的光学相干成像技术^[35]和激光共聚焦显微技术^[36]在分辨率($\sim \mu\text{m}$)上有优势,但成像深度($\sim \text{mm}$)却有限。而成像深度($\sim \text{dm}$)好的漫射光成像技术^[37]在分辨率($\sim \text{cm}$)上却很难达到医学诊断的要求。这方面的不足制约了光学成像技术在某些医学领域中的应用。

3.2 超声成像的优势和不足^[15]

与光在组织内传播表现出强散射不同,超声在组织内的散射比光弱2—3个数量级。这意味着超声成像技术在分辨率和成像深度方面某种程度上是可兼得的。但是超声成像技术的图像对比度的来源是组织体在机械属性上的差异。这导致了超声成像技术在早期癌症诊断方面的局限性。另外,超声技术不具备有评估组织体的功能的能力。

3.3 光声成像的优势

比较光学成像和超声成像这两种技术可发现两者具有很强的互补性。如果能将两者有机的结合在一块,那对医学诊断将具有积极意义。光声成像技术恰好能够满足以上的要求:首先光声成像是以脉冲光为光源激发,图像反映的是光学吸收的差异,故继承了光学成像在功能性和灵敏性方面的优势;同时,光声成像探测的是外传的超声信号,故兼得了超声在成像深度和分辨率可兼顾的长处。所以,结合了光学和超声方法的光声成像技术能实现对病灶组织的功能状况的高分辨率和高对比度的深度分辨。

另外,光声技术还有以下的优点:(1)该技术采用非电离波段,而且成像过程中不改变生物组织的属性,故是无创的检测手段;(2)产生的光声信号和组织的生理状态的关系较容易界定;(3)有潜力与纯的超声或光学的成像技术相结合,可获得更多的诊断信息;(4)成像深度和成像分辨率可根据实际中医学应用的需要进行调整。

4 技术路线

4.1 扫描层析术

如图4(a)所示,扫描层析术是指利用聚焦换能器探测外传的光声信号。由于聚焦换能器只能接收到处于超声聚焦区轴向上的信号,所以从换能器上得到的一维时间分辨信号可以反推出组织体在该方向上的一维光学吸收分布。组合横向扫描得到的多个纵向一维信号,便可成为一张断面的二维图像。使用聚焦换能器时,图像的横向分辨率取决于换能器的焦斑大小,纵向分辨率则由光声信号的频率范围和超声换能器的冲击波 $\delta(t)$ 响应时间特性决定。1994年, Kruger等^[38]最先采用聚焦换能器探测光声信号。另外, Kolkman等^[39]利用一个PVDF材料的双环换能器实现聚焦探测光声信号,其横向分辨率可达到1mm,能够较好地实现对皮下血管的成像(如图4(b)所示)。

在扫描层析术的技术基础上,研究人员提出了光声显微成像^[40,41](Photoacoustic microscopy)的概念。短脉冲激光和高频率的聚焦超声探测的应用使得扫描层析术的分辨能力($30\mu\text{m}$ 甚至更小)可达到显微成像的水平。这意味着该技术可对人体表层器官中处于一定深度的病灶组织的大小、位置以及血氧状态进行精确的成像。Zhang等人^[42]搭建的光声显微系统已经实现对手掌的血管分布和血氧状态的

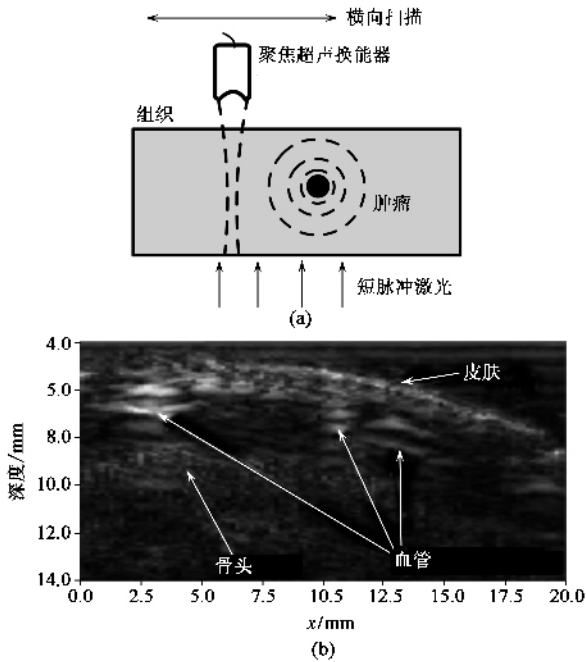


图4 (a)扫描层析术原理示意图 (b)扫描层析术对人体皮肤的活体成像

高分辨率成像,其实验结果表明,该技术可能在皮肤表层成像方面有非常广泛的应用前景.由于光声显微技术形成一幅图像需要一个逐点扫描各像素点的过程,所以该技术在成像速度方面还稍有不足.这也限制了其在实时成像方面的应用.

4.2 计算机层析术

与扫描光声成像技术不同,计算机层析术是利用非聚焦的超声换能器接收来自全空间的所有光声信号(如图5所示).所以光声计算机层析术实际上是一个求解逆问题的过程:通过在组织表面多个位置探测到的光声信号反演组织中的光吸收分布情况.故该技术的一个核心内容是图像重建算法.目前,该领域最为常用的两种算法是滤波反投影算法(filtered back-projection algorithm)^[43-47]和延迟-求和算法(delay and sum beam forming algorithm)^[48-52].

4.2.1 滤波反投影算法

1994年,Kruger等人^[43]首先将滤波反投影算法用于光声图像的重建工作,随后Xu^[44],Yang^[45],Kostli等^[46]分别对其进行了改进.该算法实为逆求解光声波动方程的过程,其操作的基本过程如下:首先利用探测到的光声时间分辨信号求解光声速度势,然后反投影之,最后叠加整个扫描平面上各个位置得到的所有信号,以确定吸收体的位置.由于该算

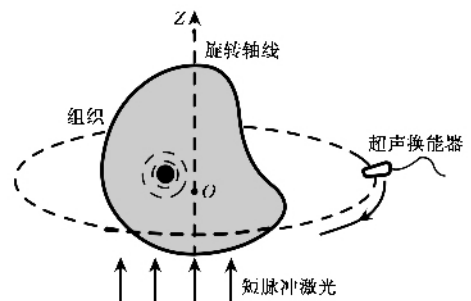


图5 计算机层析术原理示意图

法是逆求解光声波动方程的过程,所以对数据采集的完备性有要求.这就造成了对扫描方式的高要求,也限制了其应用的范围.

4.2.2 延迟-求和算法

延迟-求和算法是利用探测器处于不同位置时探测到的信号时间延迟不同的特性,来反演吸收体在组织中的分布.该图像重建算法的特点是简单、灵活,对扫描方式要求不是那么严格.所以,该算法经由Hoelen等人^[48,49]提出并将其应用于光声图像的重建工作中后,相继被其他研究小组采用^[50-52].

虽然以上两种算法应用广泛,但是其依然存在一些不足之处需要改进,例如(1)图像重建中均假设组织中声学性质各处同性.如前所述,不同组织或组织中不同成分的声学性质是有变动性的(特别是对于高频的超声).这种变动性会导致图像重建中产生伪迹.(2)在反演吸收体的过程中,均假定了吸收体形状(球形或柱形).这与实际中的吸收体的形状可能具有随机性的事实不相符.(3)均对数据采集的角度要求较高.

为了克服以上的困难,近年来研究人员发展了几种新的图像重建算法,如(1)Yang等^[53]提出的代数重建算法.该算法可以在有限的数据采集角度下,较好地提高图像的对比度和分辨率.该算法可以有效克服滤波反投影算法对数据采集角度的高要求,但是其缺点是运算的速度比较慢.(2)基于有限元或有限差分算法.该算法利用有限元^[54]或有限差分^[55]的方法迭代求解光声波动方程.该方法的优点是:准确,对吸收体的形状没有要求,能够求解波动方程中声速的各处异性等问题.但是由于有限差分或有限元的方法对空间网格和时间分辨的要求,而造成其计算速度方面的不足.(3)基于 k 空间的算法.Cox等人^[56]首先提出了利用 k 空间模型求解光声波动方程,并由此发展了基于 k 空间的光声图像重建算法^[57].与有限元或有限差分方法比较,该

算法可以降低求解过程中对空间网格和时间步长的要求,从而可以提高计算的效率,被认为是一种有发展潜力的光声图像重建算法。

4.3 原位探测技术

原位探测技术是指直接检测光声源的信号而无需涉及后续光声传播的过程。所以,该方法不受声传播过程的影响,而且无需复杂的重建算法便可获得组织中的吸收体分布情况。目前,在这方面有两种有代表性的方法(1)声透镜技术(2)超声束调制。

4.3.1 声透镜技术

利用声透镜成像的基本原理如图6所示:使用一个共焦的声透镜把光学混浊介质的光声压力分布映射到光学透明介质(成像空间)。这样,通过探测镜像的压力分布情况便可重建出光声源的分布情况。2003年,徐险峰等人^[58-60]提出了结合声透镜的光声成像系统,并实现了对复杂吸收体的成像(如图6所示)。在此基础上,Niederhauser等^[61]采用一个光学暗场立体成像系统,结合声透镜技术,通过检测光声信号引起的介质折射率变化,可直接实时的重建出吸收体的三维分布情况。

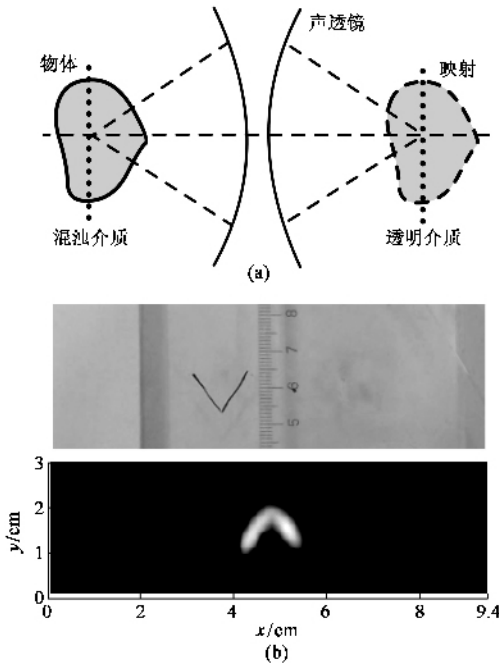


图6 (a)基于声透镜成像的原理示意图;(b)利用声透镜成像技术对模拟样品进行光声成像

4.3.2 超声束调制

Yao等^[62]发展了一种基于超声束调制的原位光声信号检测方法。该方法是利用一束单频探测超声穿过光声激发区域,使之与光声源产生非线性作

用。该单频探测超声束由于受到光声场的调制而加载了光声场分布的信息。然后,通过解调探测超声便可重建原位光吸收分布。

5 生物医学的应用

近年来光声成像技术发展非常迅速,应用的范围也日趋广泛,要将其一一列出实属困难。所以,本文只对该技术最主要的应用范围进行总结,包括乳腺癌的早期诊断、体表吸收体成像以及小动物成像等。

5.1 乳腺癌的早期诊断

乳腺癌是威胁女性健康的一大顽疾。在治疗乳腺癌中,早期诊断可大大提高患者的生存机会。因此,发展具有早期检测能力的乳腺成像技术有助于乳腺癌的诊断和治疗。由于肿瘤的侵略性的快速增长,使其血管分布要比周围正常组织密集,故表现出更强的光学吸收特性。因此,以光学吸收为对比度的光声成像技术是一种原理上可行的乳腺诊断方法。而且,正常乳腺组织的光学性质相对透明,声衰减、声畸变小,所以光声技术被认为是有发展潜力的乳腺癌早期诊断工具。Esenaliev等人^[63]在乳腺组织模型中,测试了利用光声技术检测乳腺癌的灵敏性。结果表明,该技术可以在安全剂量之下实现对深度达6cm的吸收体(直径为0.6—2.0mm)的检测。为了进一步扩展光声成像的灵敏度和对比度,Ku等人^[64]把具有强光学吸收特性的分子探针ICG引入到光声乳腺成像技术中,在鸡肉组织中成功实现了5cm以上的成像。另外,通过利用金纳米粒子来增加光能量沉积从而实现光声深度成像也是一个进展中的研究方向^[65]。这些结果都说明,光声乳腺成像技术是有发展前景的。

目前,比较有代表性、比较成熟的乳腺成像系统主要有如下两套:一个是Manohar等人^[66]发展的具有590探测元素的超声换能器阵列的光声乳腺成像系统。该系统用1064nm的Nd:YAG激光辐照被两块玻璃轻轻夹着的女性乳腺,当激发的光声信号被换能器阵列探测到后,利用延迟-求和算法重建三维图像。测试的结果表明,该成像系统能够实现深度处于32mm的2mm直径的吸收体成像。从所成的图像看,该系统稍显不足之处是分辨率(3mm左右)和图像伪迹。另一个有代表性的工作是Oraevsky小组开发的乳腺成像系统^[67-69]。在他们小组最新的光

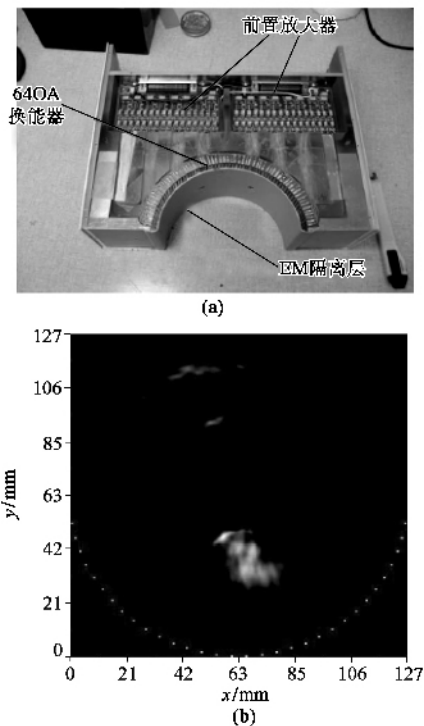


图7 64 探测元素的弧形换能器阵列(a) 以及其活体乳腺检测的光声图像(b)

声乳腺成像系统^[69]中,以 1064nm 的 Nd :YAG 激光为激发光源,利用 64 探测元素构成的弧形换能器阵列活体监测乳腺组织的光声信号(如图 7 所示)。测试表明,该系统成像深度可达 6cm,分辨率为 0.5—1mm,成像速率为 1Hz,其工作性能已基本达到临床的需要。

5.2 体表吸收体成像

人体表层分布物质,如血红蛋白、黑色素等,具有强的光学吸收特性,所以同样可以利用光声效应来评估体表这些吸收体的信息。而且由于其分布于人体表面,吸收体的光能量沉积充分,且受声衰减和声衍射影响比较小,所以在利用光声技术对人体表层吸收体成像时,具有高对比度、高分辨率的特征。

对人体皮肤的血管或血管增生(angiogenesis)的结构与功能进行成像是近年来应用的一个热门^[19,39,42,50,70,71]。其中 Zhang 等人^[42]利用光声显微技术实现对手掌中血管结构和功能的成像是该方面的代表作。光声成像对体表吸收体的另一个重要应用是黑色素的评估^[72,73]。Viator 等^[72]提出利用光声效应进行人体皮肤的黑色素含量的评估。之后,Oh 等人^[73]则将光声显微技术应用于黑瘤病中,结果显示该技术能够实现对黑瘤病中黑色素的尺度、分布

以及周围血管增生情况进行细致的成像(如图 8 所示)。另外,光声成像在鲜红斑痣皮肤^[74]、移植皮肤^[75]和热烧伤^[76]等方面也有若干应用。

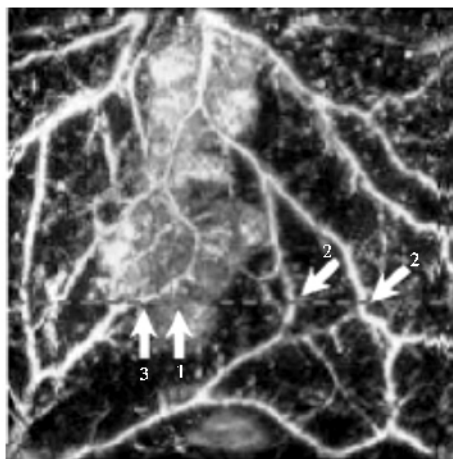


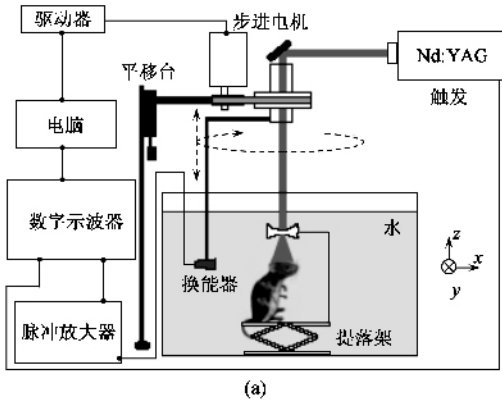
图8 利用光声显微技术对黑瘤病中黑色素的尺度、分布以及周围血管增生情况进行成像

5.3 小动物成像

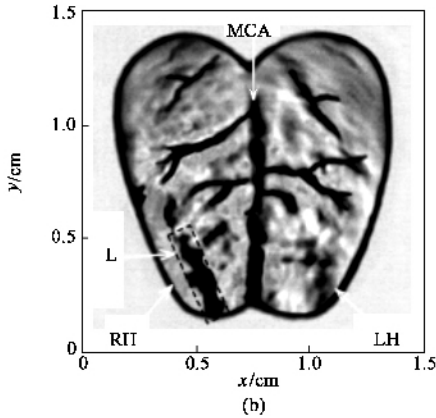
小动物模型(老鼠)被广泛地应用于生命科学研究中,但是目前许多的研究工作都受限于无法无创地获得动物的结构和生理信息。因此,一种能对小动物功能、形态和分子信息进行量化评估的成像技术对生命科学研究将具有重大意义。

对于小动物成像而言,光声成像是一种很有吸引力的技术^[77-83]。首先,光声成像的对比度来自于光学吸收性质的差异,故对组织的生化信息敏感(与磁共振成像以及超声成像比起来有优势);第二,与做组织切片比较,光声技术具有无损、快速、深度分辨等方面优点;另外,光声技术在成像深度或分辨率方面比起纯的光学技术也有优势。Wang 等人^[77,78]应用一套柱形扫描光声成像系统成功地实现了对老鼠头部的结构、血红蛋白含量以及血氧饱和度进行非侵入的、高分辨率的成像(如图 9 所示)。Kruger 等^[79,80]发展了一套基于线形或弧形超声阵列的光声成像系统,并实现了对老鼠皮肤表层血管的成像。另外,Siphanto^[81]和 Ku^[82]等则利用光声成像监控老鼠身上肿瘤的血管增生情况。

光声技术的其他生物医学应用还包括口腔癌诊断^[84]、血糖检测^[85]等方面。相信随着该技术的不断成熟,光声成像技术在生物医学领域的应用还将不断地扩展。



(a)



(b)

图9 (a)柱形扫描光声成像系统 (b)老鼠头部结构的光声成像(MCA是脑中动脉,RH是右脑,L是创伤,LH是左脑)

参考文献

[1] Xu M. H , Wang L. H. Rev. Sci. Instrum. ,2006 ,77 D41101
 [2] 谷怀民,杨思华,向良中. 生物化学与生物物理进展, 2006 ,33 #31[Gu H M , Yang S H , Xiang L Z. Prog. Biochem. Biophys. ,2006 ,33 #31 (in Chinese)]
 [3] Proceedings of SPIE ,5320 , San Jose(CA , USA) ,2004
 [4] Proceedings of SPIE ,5697 , San Jose(CA , USA) ,2005
 [5] Proceedings of SPIE ,6068 , San Jose(CA , USA) ,2006
 [6] Tam A C. Rev. Mod. Phys. ,1986 ,58 381
 [7] Sigrist M W. J. Appl. Phys. ,1986 ,60 83
 [8] Liu Y J , Su Y X , Yao J Q *et al.* X - rays. Sci. Tec. ,2005 , 13 :129
 [9] Cox B T , Arridge S R , Kostli K P *et al.* App. Opt. ,2006 , 45 :1866
 [10] Laufer J , Delpy D , Elwell C *et al.* Phys. Med. Biol. ,2007 , 52 :141
 [11] Yuan Z , Jiang H B. App. Phys. Lett. ,2006 ,88 231101-1
 [12] 谢树森,李晖. 物理, 1998 ,27 (10) :599 [Xie S S , Li H. Wuli (Physics) ,1998 ,27 (10) :599 (in Chinese)]
 [13] Oraevsky A A , Jacques S L , Tittel F K. App. Opt. ,1997 , 36 #02
 [14] Niederhauser J J. Real - time Biomedical optoacoustic imaging. Dissertation ,2004 5
 [15] 冯若. 超声手册. 南京 :南京大学出版社, 1999 [Feng L. Handbook of Ultrasound. Nanjing : Publishing House of Nanjing University ,1999 (in Chinese)]
 [16] Yuan Z , Zhang Q Z , Jiang H B. Opt. Exp. ,2006 ,14 #749
 [17] Kolkman G M , Steenberg W , Leeuwen T G. Opt. Exp. , 2007 ,15 3291
 [18] Zeng Y G , Xing D , Wang Y *et al.* Opt. Lett. ,2004 ,29 : 1760
 [19] Niederhauser J J , Jaeger M , Lemor R *et al.* IEEE Trans. Med. Imag. ,2005 ,24 #38
 [20] 谭毅,邢达,王毅等. 光子学报, 2005 ,34 :1019 [Tan Y , Xing D , Wang Y *et al.* Acta Photonica Sinica ,2005 ,34 :1019 (in Chinese)]
 [21] Egerev S V , Pashin A A. Acoust. Phys. ,1993 39 54
 [22] Karabutov A A , Podymova N B , Letokhov V S. Appl. Phys. B ,1996 ,63 545
 [23] Oraevsky A A , Jacques S L , Tittel F K. Appl. Opt. ,1997 , 36 :402
 [24] Paltauf G , Schmidt - Kloiber H J. Appl. Phys. ,2000 ,88 : 1624
 [25] Oraevsky A A , Karabutov A A. Proc. SPIE ,2000 ,3916 228
 [26] Monchalain J P. IEEE Trans. Ultrason. Ferroelec. Freq. Contr. ,1986 ,33 #85
 [27] Paltauf G , Schmidt - Kloiber H , Guss H. Appl. Phys. Lett , 1996 #9 :1526
 [28] Paltauf G , Schmidt - Kloiber H , Kostli K P *et al.* Appl. Phys. Lett. ,2000 75 :1048
 [29] Beard P C , Mills T N. Appl. Opt. ,1996 ,35 #63
 [30] Beard P C , Mills T N. Proc. SPIE ,2001 ,4256 34

6 总结和讨论

生物组织中的吸收体吸收短脉冲激光能量而升温膨胀产生超声的过程被应用于生物医学成像——光声成像中. 这种结合了光学成像和超声成像各自的优势的成像模式目前已展现出其他成像技术所未具有的一些功能:具有对处于一定深度的病灶的生化信息进行高分辨率、高光学吸收对比度成像的能力. 在该领域快速发展的过程中,计算机层析术和扫描层析术这两种技术路线表现出了它们发展潜力. 同时,光声成像的应用范围也不断地再扩大:从乳腺癌的早期诊断扩展到人体表层吸收体成像、小动物成像等领域.

可以说,过去的十年光声成像技术已经取得了长足的进步. 虽然目前绝大多数工作还处于实验室阶段,距临床还有相当的一段距离,但是前期的成果已经让人们看到该技术的光明前景. 相信,随着硬件(光源和声探测器)性能的提高和技术路线的改进,光声成像技术将在生物医学成像领域中取得更大的成就.

- [31] Hamilton J D , O'Donnell M. IEEE Trans. Ultrason. Ferroelec. Freq. Contr. , 2000 , 47 :160
- [32] Niederhauser J J , Frauchiger D , Weber H P *et al.* Appl. Phys. Lett. , 2002 81 :571
- [33] Paltauf G , Nuster R , Haltmeier M. Appl. Opt. , 2007 , 46 : 3352
- [34] Hejazi M , Abolhassani M D , Ahmadian A *et al.* Arch. Med. Res. , 2006 37 :322
- [35] Tomlins P H , Wang R H. J. Phys. D :Appl. Phys. , 2005 , 38 : 2519
- [36] 谢树森 , 雷仕湛. 光子技术. 北京 : 科学出版社 , 2004. 258 [Xie S S , Lei S Z. Photonic Technology. Beijing : Science Press , 2004. 258(in Chinese)]
- [37] Gibson A P , Hedden J C , Arridge S R. Phys. Med. Biol. , 2005 , 50 :R1
- [38] Kruger R A , Liu P Y. Med. Phys. , 1994 , 21 :1179
- [39] Kolkman G M , Hondebrink E , Steenbergen W. IEEE J. Select. Top. Quan. Elect. , 2003 , 9 :343
- [40] Karabutov A A , Savateeva E V , Oraevsky A A. Laser. Phys. , 2003 , 13 :711
- [41] Maslov K , Stoica G , Wang L H. Opt. Lett. , 2005 , 30 :625
- [42] Zhang H , Maslov K , Stoica G *et al.* Nat. Biotechnol. , 2006 , 24 :848
- [43] Kruger R A. Med. Phys. , 1994 , 21 :127
- [44] Wang X D , Xu Y , Xu M H *et al.* Med. Phys. , 2002 , 29 : 2799
- [45] Yang D W , Xing D , Gu H M. Appl. Phys. Lett. , 2005 , 87 : 19410101 - 01
- [46] Kostli K P , Beard P C. Appl. Opt. , 2003 , 42 :1899
- [47] Su Y X , Zhang F , Xu K X *et al.* J. Phys. D :Appl. Phys. , 2005 , 38 :2640
- [48] Hoelen C G , de Mul F F M , Pongers R *et al.* Opt. Lett. , 1998 , 23 :648
- [49] Hoelen C G , de Mul F F M. Appl. Opt. , 2000 , 39 :5872
- [50] Feng D , Xu Y , Ku G *et al.* Med. Phys. , 2001 , 28 :2427
- [51] Pilatou M C , Voogd N J , de Mul F F M *et al.* Rev. Sci. Instrum. , 2003 , 74 :4495
- [52] Manohar S , Kharine A , Hespden J *et al.* J. Viomed. Opt. , 2004 , 9 :1172
- [53] 杨迪武 , 邢达 , 王毅等. 光学学报 , 2005 25 :772 [Yang D. W , Xing D , Wang Y *et al.* Acta Optica Sinica , 2005 25 :772 (in Chinese)]
- [54] Yuan Z , Zhang Q Y , Jiang H B. Opt. Exp. , 2006 , 14 :6749
- [55] Huang D H , Liao C K , Wei C W *et al.* J. Acoust. Soc. Am. , 2005 , 117 :2795
- [56] Cox B T , Beard P C. J. Acoust. Soc. Am. , 2005 , 117 :3616
- [57] Cox B T , Kara S , Arridge S R *et al.* J. Acoust. Soc. Am. , 2007 , 121 :3453
- [58] 徐险峰 , 唐志列 , 汪洁等. 光学学报 , 2003 23 :1105 [Xu X F , Tang Z L , Wang J *et al.* Acta Optica Sinica , 2003 23 : 1105 (in Chinese)]
- [59] He Y H , Tang Z L , Chen Z X *et al.* Phys. Med. Biol. , 2006 , 51 :2671
- [60] Chen Z X , Tang Z L , Wan W. Opt. Exp. , 2007 , 15 :4966
- [61] Niederhauser J J , Jaeger M , Frenz M. Appl. Phys. Lett. , 2004 , 85 :846
- [62] Yao Y , Xing D , Ueda K , Chen Q. J. Appl. Phys. , 2003 , 94 :1278
- [63] Esenaliev R O , Karabutov A A , Oraevsky A A. IEEE J. Select. Top. Quan. Elect. , 1999 , 5 :981
- [64] Ku G , Wang L H. Opt. Lett. , 2005 , 30 :507
- [65] Oraevsky A A , Karabutov A A , Savateeva E V. Proc. SPIE , 2001 , 4434 :60
- [66] Manohar S , Kharine A , Hespden J *et al.* Phys. Med. Biol. , 2005 , 50 :2543
- [67] Oraevsky A A , Andreev V G , Karabutov A A *et al.* Proc. SPIE , 1999 , 3601 :256
- [68] Andreev V G , Karabutov A A , Savateeva E V *et al.* Proc. SPIE , 2000 , 3916 :36
- [69] Ermilov S A , Stein A , Conjusteau A *et al.* Proc. SPIE , 2007 , 6437 :643703-1
- [70] Yang D W , Xing D , Tan Y *et al.* Appl. Phys. Lett. , 2006 , 88174101-01
- [71] Laufer J , Delpy D , Elwell C *et al.* Phys. Med. Biol. , 2007 , 52 :141
- [72] Viator J A , Komadina J , Svaasand L O *et al.* J. Invest. Dermatol. , 2004 , 122 :1432
- [73] Oh J T , Li M L , Zhang H F *et al.* J. Biomed. Opt. , 2006 , 11 :034032-1
- [74] Viator J A , Choi B , Ambrose M *et al.* Appl. Opt. , 2003 , 42 : 3215
- [75] Yamazaki M , Sato S , Saitoh D *et al.* Lasers. Surg. Med. , 2006 , 38 :235
- [76] Zhang H , Maslov K , Stoica G *et al.* J. Biomed. Opt. , 2006 , 11 :054033-1
- [77] Wang X D , Pang Y J , Ku G *et al.* Nat. Biotechnol. , 2003 , 21 :803
- [78] Wang X D , Xie X Y , Ku G *et al.* J. Biomed. Opt. , 2006 , 11 :024015-1
- [79] Kruger R A , Kiser W L , Reinecke J *et al.* Med. Phys. , 2003 , 30 :856
- [80] Kruger R A , Kiser W L , Reinecke J *et al.* Molecular. Imaging. , 2003 , 2 :113
- [81] Siphanto R I , Thumma K K , Kolkman R G. Opt. Exp. , 2005 , 13 :89
- [82] Ku G , Wang X D , Xie X Y *et al.* Appl. Opt. , 2005 , 44 :5
- [83] Su Y X , Wang R K , Zhang F *et al.* Chin. Phys. Lett. , 2006 , 23 :512
- [84] Karabutov A A , Andreev V G , Bell B *et al.* Proc. SPIE , 2001 , 4434 :13
- [85] Bednov A , Karabutov A A , Savateeva E *et al.* Proc. SPIE , 2000 , 3916 :9