

# 同步辐射相位衬度成像医学应用初探<sup>\*</sup>

陈绍亮<sup>1,†</sup> 张 汐<sup>1,1)</sup> 彭屹峰<sup>1,2)</sup> 李蓓蕾<sup>1</sup> 程爱萍<sup>1,3)</sup> 朱佩平<sup>2</sup> 袁习清<sup>2</sup> 黄万霞<sup>2</sup>

(1 复旦大学附属中山医院 上海 200032)

(2 中国科学院高能物理研究所 北京 100049)

**摘 要** 近年来,相位衬度成像技术医学领域应用的发展引人瞩目.同步辐射相位衬度成像无须使用对比剂就能显示传统 X 射线无法显示的肌腱、软骨、韧带、脂肪、血管及神经等软组织.文章作者应用包括类同轴相衬成像和衍射增强成像在内的相位衬度成像技术进行了肝胆、肺脏、肾脏、胃肠道、心脏、血管、骨关节组织与肿瘤成像,证实了同步辐射相位衬度成像较传统 X 射线成像图像清晰,分辨率明显提高,特别适用于软组织、血管等的成像.

**关键词** 同步辐射,相位衬度成像,衍射增强成像,类同轴相衬成像,医学影像

## Initial studies of synchrotron radiation phase-contrast imaging in the field of medicine

Chen Shao-Liang<sup>1,†</sup> Zhang Xi<sup>1,1)</sup> Peng Yi-Feng<sup>1,2)</sup> Li Bei-Lei<sup>1</sup>  
Cheng Ai-Ping<sup>1,3)</sup> Zhu Pei-Ping<sup>2</sup> Yuan Xi-Qing<sup>2</sup> Huang Wang-Xia<sup>2</sup>

(1 Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

(2 Institute of High Energy, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

**Abstract** Recently, research on using X-ray phase information in medicine has been growing remarkably fast. Phase-contrast imaging with synchrotron radiation can reveal inner soft tissues such as tendons, cartilage, ligaments, adipose tissue, vessels and nerves without a contrast agent. We have visualized the liver, bile duct, lung, kidney, stomach and intestine, heart, blood vessel, bone and arthrosis, and tumor tissues using "in-line" phase contrast imaging and diffraction-enhanced imaging. It is seen that the synchrotron radiation graphs show much higher resolution. This method is especially suitable for studying soft tissue structure and blood vessels.

**Keywords** synchrotron radiation, phase-contrast imaging, "in-line" phase contrast imaging, diffraction-enhanced imaging, medical imaging

100 多年来,X 射线成像技术获得了飞速发展,但是仍然面临着辐射剂量成百倍增加和衬度分辨率低等两大问题.传统 X 射线成像通过组织间不同吸收系数而产生吸收衬度差别来成像,对软组织的分辨率很低,无法显示肌腱、韧带、软骨、血管、神经以及周围组织密度差别不大的软组织肿瘤.

相位衬度成像是 20 世纪 90 年代后期出现的一种新的成像理论和技术,把 X 射线折射效应引入空

间相移分布,利用不同组织折射系数的差异进行成像,与 X 射线的吸收无关.具有微米量级的空间分

<sup>\*</sup> 国家自然科学基金(项目编号:30471652)、国家高技术研究发展计划(批准号:2010CB834305)资助项目

2010-03-20 收到

<sup>†</sup> 通讯联系人, Email: liangwen2@yeah.net

1) 现在复旦大学附属肿瘤医院

2) 现在同济大学附属上海第十人民医院

3) 现在浙江省人民医院

分辨率,对碳、氢、氧、氮等物质构成的软组织的分辨率提高了1000倍以上<sup>[1]</sup>.因此,对传统X射线无法显示的弱吸收的软组织,如皮肤、肌腱、软骨、韧带、神经及血管等也具有很高的分辨率<sup>[2-4]</sup>.而且,相位衬度成像主要依赖于X射线的折射作用,与X射线的吸收无关,因此,可以用更高能量的X射线成像,使被样品吸收的辐射剂量更少,明显减少了对生物组织的辐射损伤.相位衬度成像技术尽管只有十几年的发展历史,但已经取得了飞速的发展.本文简要介绍我们在北京同步辐射装置(BSRF)进行的同步辐射X射线相位衬度成像医学应用的初步结果.

## 1 相位衬度成像的方法

根据使用装置和原理,相位衬度成像方法包括干涉法成像、衍射增强法成像和类同轴成像三种,分别介绍如下.

### 1.1 干涉法成像

干涉法成像需要精密复杂的干涉仪,它由一整块完美硅单晶分割成平行放置的三块完美晶体组成.Momose A.和Takeda T.首先将干涉法引入医学成像研究,认为干涉法是最敏感的,可发现软组织微小折射指数差异的方法.但由于干涉仪晶体准直度和机械稳定性必须保持高水准,加上受晶体大小和成像视野的限制,应用受到局限.

### 1.2 衍射增强法成像

衍射增强成像(DEI)装置由单色器晶体、分析晶体和探测器组成.在样品与探测器之间使用一块与单色器晶体一致的分析晶体.分析晶体利用Bragg衍射分离X射线折射部分,将分析晶体调谐到摇摆曲线不同位置,转换样品和成像装置之间的不同方位,可以获得衍射增强影像.衍射增强图像的信噪比高,成像装置比干涉法简单,更有实际应用前景.但是衍射增强的X射线经过多个晶体的衍射,光强明显减弱,曝光时间较长.

### 1.3 类同轴成像

类同轴成像装置对光学系统和光源的要求最为简单,主要由单色器和探测器组成,获得相位衬度成像的关键,一是相干光源,二是光源与样品之间以及样品和探测器之间的距离要适当.在类同轴相位衬度成像中,均匀的相干光波通过截面非均匀的物体,如果不考虑吸收,光的强度不发生变化而波前将发生畸变,这一畸变的波前如果继续传播到一定的距离,将和未发生畸变的波面重叠而发生干涉.这样X

射线通过物体后,传播一定的距离就能将相位信息转化为强度变化,因此可见相位变化.这种方法不使用单色光就可以获得高质量的图像,具有大视野、高通量和实时成像的优势,有可能在相位衬度成像三种方法中最先被应用于临床.

## 2 相位衬度成像初步医学应用研究

### 2.1 肝脏成像

肝癌是我国常见的恶性肿瘤,发病率和死亡率均位列恶性肿瘤第二位.根据复旦大学肝癌研究所对9,800多例肝癌手术患者的临床随访资料统计,肝癌患者手术后5年生存率仍低于50%.与其他实体肿瘤一样,大多数肝癌患者死于肿瘤的转移<sup>[5,6]</sup>.

我们首先对正常肝组织结构进行了研究,并且用大鼠肝脏进行了DEI成像与传统X射线成像的比较,证明DEI图像显示肝实质结构和血管分支结构,明显地比传统吸收成像更为清楚.成人正常肝脏DEI成像展示了肝小叶的结构.与正常病理学染色镜下显示的肝小叶结构图片对照比较,可以证实中央静脉、小叶间隔等肝小叶结构<sup>[7,8]</sup>.而肝硬化标本的影像显示,正常的肝小叶结构消失<sup>[7]</sup>,代之以杂乱无章的纤维化组织.

肝细胞癌(肝癌)是典型的多血管恶性肿瘤.肝脏血管的显示对疾病的诊断和治疗都有重要意义.应用衍射增强成像技术进行小鼠肝血管的成像试验研究,在不使用造影剂的情况下,就可以显示40 $\mu\text{m}$ 左右直径的肝脏血管,整个肝叶内静脉和门脉,包括血管主干及其8级以上的血管分支都可以清楚地显示(见图1(b)).以生理盐水作为造影剂,血管影像更清晰<sup>[9,10]</sup>(见图1(a)).长期以来,临床上用肿瘤新生血管的替代指标(surrogate markers),即微血管密度(MVD)等来判断抗肿瘤新生血管治疗的疗效,指导药物剂量和调整治疗方案.肝癌微血管密度与患者术后生存相关<sup>[11,12]</sup>.这一方法的建立,可能应用于发展新的肿瘤血管评判标准.

为了鉴别肝脏血管和胆管结构,我们进一步利用相位衬度成像技术进行了小鼠肝脏胆管成像.试验组将小鼠胆总管双重结扎并切断;对照组为假手术组,游离胆管后未接扎,饲养40天后处死.成像结果显示,结扎胆管后扩张的胆管结构不用造影剂就可以清晰显示,肝内胆管与肝血管伴行,明显扩张扭曲呈串珠状改变.与伴行的血管相比,胆管直径的变化由近端到远端不成比例,胆管的扩张以近段明显,

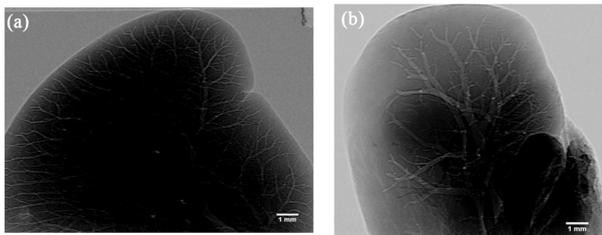


图1 正常肝血管成像 (a) 用生理盐水作为造影剂的正常肝血管成像; (b) 未使用造影剂的肝血管成像

远端不明显. 测量显示远端较细的胆管大约  $50\mu\text{m}$  左右(见图 2(a)). 图 2(b) 显示胆管轻度扩张, 呈软藤状, 胆管直径与伴行血管相比明显纤细, 边缘不如血管锐利. 对照组血管旁未见伴行的胆管, 血管逐渐成比例变细, 边缘锐利(见图 2(c)).

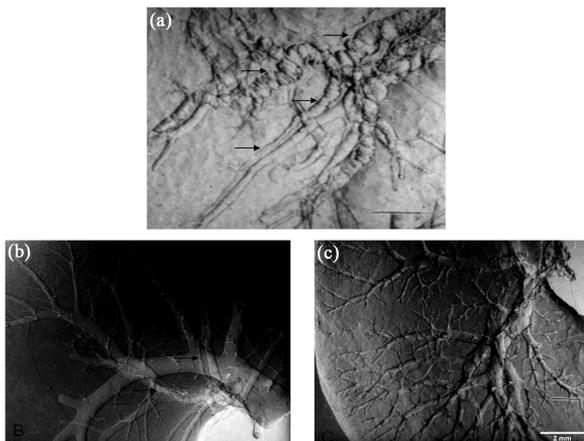


图2 胆管显像 (a) 试验组, 重度胆管扩张, 箭头示扩张的胆管(小鼠胆总管双重结扎并被切断, 40 天后成像, 不用造影剂就可以清晰显示扩张的胆管结构. 肝内胆管与肝血管伴行, 明显扩张扭曲呈串珠状改变, 扩张以近段明显, 远端不明显); (b) 试验组, 轻度胆管扩张. 箭头示扩张的胆管(胆管软藤状轻度扩张, 直径与伴行血管相比明显纤细, 边缘不锐利); (c) 对照组, 肝脏图像正常, 无扩张胆管, 图像比例尺 2mm(假手术组, 游离胆管后未接扎. 血管旁未见伴行的胆管, 血管逐渐成比例变细, 边缘锐利)

## 2.2 胸肺成像

同步辐射 X 射线相位衬度成像技术能明显区分裸鼠移植模型中 Lewis 肺癌组织与周围正常肺组织的血管结构差异<sup>[13]</sup>. 小鼠胸肺部的类同轴成像结果显示, 胸肺部结构、肋骨、肩胛骨骨小梁结构和肺部支气管树衬度清晰. 小鼠肺脏的 DEI 成像显示出主支气管、肺叶、段和亚段和大约  $10\mu\text{m}$  的肺泡. 成人肺脏显示清晰的多个肺泡重叠, 符合 Suzuki 认为肺实质表面由几层肺泡折射产生, 一般单个肺泡不能显示的论述<sup>[14]</sup>.

肺脏作为空腔脏器, 成像时与肿瘤等病变引起的肺脏实质性改变形成明显反差, 易于被检测. 如图 3 所示肺肿瘤与肺组织存在明显分界.

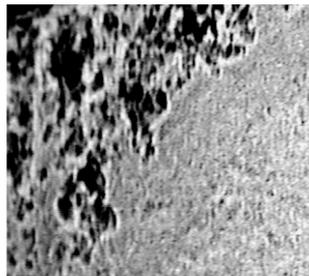


图3 肺肿瘤组织与其周围受压肺小叶(肺肿瘤实变与正常肺组织形成明显反差, 存在明显分界)

## 2.3 肾脏成像

肾脏也是一个血管丰富的脏器. 我们早期的研究证实, 同步辐射相位衬度成像较传统 X 射线成像图像清晰, 分辨率明显提高. 同步辐射 X 射线相位衬度成像在未用造影剂的条件下显示清晰的肾脏被膜、弓形动、静脉, 肾皮质区显示分支达皮质边缘的小叶间动、静脉影像(图 4(a)); 而常规 X 射线成像无法清晰显示这些结构(图 4(b)). 这是由于常规 X 射线成像的探测器将 X 射线通过样品所形成的吸收、散射和折射等不同机制的图像同时记录并叠加在一起, 这样的图像(尤其是散射效应)会使成像的衬度和空间分辨率损失巨大.

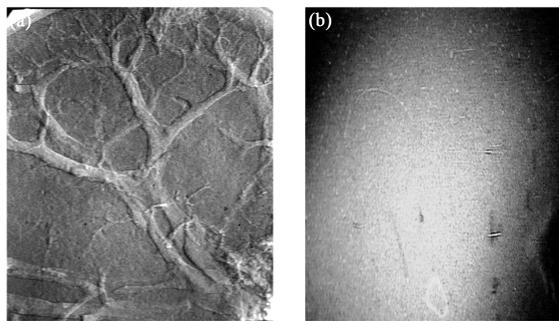


图4 小鼠肾脏成像 (a) 小鼠肾脏 DEI 成像(清晰显示肾脏被膜、弓形动、静脉, 肾皮质区小叶间动、静脉); (b) 小鼠肾脏传统 X 射线成像(无法清晰显示肾脏结构)

完整小鼠的肾脏 DEI 成像清晰地显示整个肾脏的血管结构. 血管结构从肾门到肾皮质逐渐变细, 在接近皮髓质交界部位, 呈现一个弓状弯曲, 然后从这些弓状弯曲发出很多密集的、垂直于肾皮质的细小血管结构. 最细的血管大约  $40\mu\text{m}$  左右<sup>[15]</sup>.

## 2.4 胃肠道成像

消化道肿瘤也是常见疾病. 同步辐射相位衬度成像能清晰显示正常胃壁结构、胃壁组织粘膜层、粘膜下层和肌层结构. 在胃癌情况下, 正常胃壁结构被破坏.

## 2.5 骨与关节组织成像

峰位成像显示软组织细节较清晰, 但骨组织衬度较差(图 5(a)). 腰位成像骨组织及软组织衬度均

清晰显示(图 5(b))<sup>[16-20]</sup>,而传统成像难以清晰显示软组织.

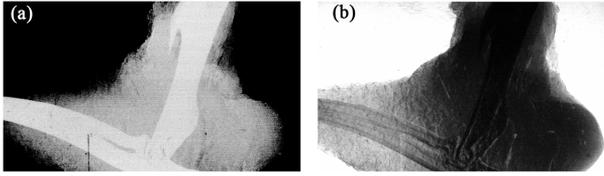


图 5 小鼠关节成像 (a)小鼠关节 DEI 峰位成像(峰位成像显示软组织细节清晰,骨组织衬度较差);(b)小鼠关节 DEI 腰位成像(腰位像显示骨组织及软组织衬度均清晰)

## 2.6 冠状动脉成像

心脏相对较厚,按目前的成像条件还只能得到较模糊的图像,比肝脏和肾脏的影像差得多.除了显示心脏大血管(主动脉、肺动脉及上腔静脉的开口)结构外,其余结构显示欠佳,尤其是冠状动脉.心脏表面长条状的结构提示可能是冠脉血管.北京同步辐射装置目前的条件,得到清晰的冠脉影像还存在一定困难<sup>[21]</sup>.相应延长曝光时间(曝光时间 5s),在小鼠整体心脏表面显示模糊的血管结构,以边缘较明显.冠脉成像显示的血管衬度明显要低.

用白光进行活体小鼠成像实验,可以观察到心肌的舒缩运动,并显示出心腔内结构,冠状动脉结构的显示也较清楚.从图 6(a)和 6(b)可观察到冠脉主干(空弯箭头)、左冠状动脉(短箭头)、右冠状动脉(长箭头),及稍显模糊的冠脉分支结构(空直箭头).进一步,可以观察到心脏搏动过程中,等容舒张期冠脉结构显示清晰(见图 6(c)),而收缩期心腔缩小,心肌壁张力增高,冠脉结构模糊(以分支尤甚)(图 6(d)),显示出心脏搏动对冠状动脉充盈和成像的影响<sup>[21-23]</sup>.

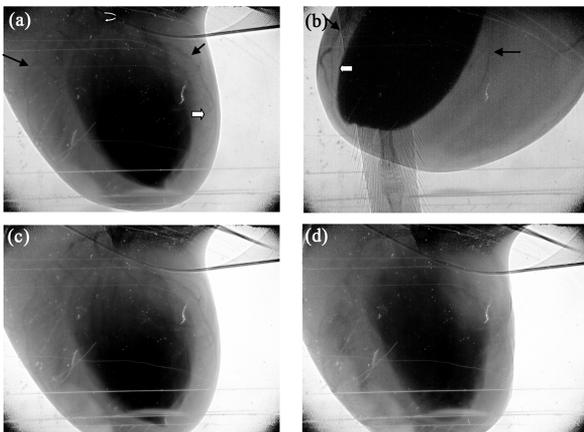


图 6 心脏及冠脉的白光成像(a)左前斜位;(b)右前斜位;(c)等容舒张期,冠脉结构显示清晰,其内充盈造影剂;(d)收缩期,心腔缩小,心肌壁张力增高,冠脉结构模糊,分支尤甚

## 3 问题和展望

同步辐射相位衬度医学成像是核物理专家和医学工作者相互融合的研究项目,研究过程中共同协作,进行了以下两方面的工作.

### 3.1 成像条件和参数

对类同轴成像方法中样品与成像装置的有效距离  $Z$ (物像距)与图像衬度之间的相关关系进行了研究.衍射增强成像实验中,研究和调整的参数包括:适合各种组织的不同摇摆曲线,以及摇摆曲线峰位、低角侧和高角侧的半高位、底位图像衬度的差异;X射线能量范围和根据在摇摆曲线位置和进入的束线强度调整曝光时间;不同分析晶体的选择等.我们的实验过程建立在北京同步辐射装置科学工作者取得的 DEI 成像光路重大突破的基础上,避免了复杂的光路调节花时过多的弊病.

### 3.2 生物医学样品的制备和对比剂的使用

包括疾病动物模型制作,组织块的制备、切割和固定,以及必要时的脱水处理.对比剂先后试验了含重元素的造影剂、水和空气等,并与不用造影剂进行比较.

但是,我们还只是进行了初步的探索,还有许多问题需要解决,过渡到真正能被临床使用还有很多困难,还有许多工作要做.然而,前期的工作已经证实,同步辐射相位衬度成像的空间分辨率和图像衬度显著提高,观察到软组织细微的变化,有可能发现其他成像方法无法显示的病变,对疾病的早期诊断、延缓疾病的发展具有潜在意义.上海的第三代同步辐射光源的建成必将进一步推动同步辐射相位衬度成像的医学生物学应用.

## 参考文献

- [1] Gao D, Pogany A, Stevenson A W *et al.* Radiographics, 1998,18:1257
- [2] Li J, Zhong Z, Lidtke R *et al.* Journal of Anatomy, 2003, 202(5):463
- [3] Beckmann F, Heise K, Kolsch B *et al.* Biophysical journal, 1999,76(1):98
- [4] Rau C, Robinson I K, Richter C P. Microscopy research and technique, 2006,69(8):660
- [5] Fidler I J. Nat. Rev. Cancer, 2003, 3(6):453
- [6] Gupta G P, Massague J. Cell, 2006, 127(4):679
- [7] Peng Y F, Chen S L, Tang G Y *et al.* Journal of X-ray science and Technology, 2007, 15(2):97
- [8] 彭屹峰,陈绍亮.中华肝脏病杂志,2006,14:782[Peng Y F,

- Chen S L. Chinese Journal of Liver Diseases, 2006, 14: 782 (in Chinese)]
- [9] Zhang X, Liu X S, Yang X R *et al.* Phys. Med. Biol., 2008, 53: 5735
- [10] 张汐, 陈绍亮, 杨欣荣等. 中华放射与防护杂志, 2009, 29(3): 72 [Zhang X, Chen S L, Yang X R *et al.* Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection, 2009, 29(3): 72 (in Chinese)]
- [11] Poon R T, Ng I O, Lau C *et al.* J. Clin. Oncol., 2002, 20: 1775
- [12] Sun H C, Tang Z Y, Li X M *et al.* J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1999, 125: 419
- [13] Liu P, Sun J, Guan Y *et al.* J Synchrotron Radiat., 2008, 15: 36
- [14] Suzuki Y, Yagi N, Uesugi K. J Synchrotron Rad., 2002, 9: 160
- [15] 彭屹峰, 陈绍亮, 陈岳声等. 中国医学影像技术, 2008, 24: 1669 [Peng Y F, Chen S L, Chen Y S *et al.* Chin. J. Med. Imaging Technol., 2008, 24: 1669 (in Chinese)]
- [16] 彭屹峰, 陈绍亮. 中华核医学杂志, 2006, 26: 376 [Peng Y F, Chen S L. Chinese Journal of Nuclear Medicine, 2006, 26: 376 (in Chinese)]
- [17] 彭屹峰, 陈绍亮. 中国医学计算机成像杂志, 2006, 12: 422 [Peng Y F, Chen S L. Chinese Computed Medical Imaging, 2006, 12: 422 (in Chinese)]
- [18] 彭屹峰, 陈绍亮. 复旦学报(医学版) 2006, 33: 417 [Peng Y F, Chen S L. Fudan University Journal of Medical Sciences, 2006, 33: 417 (in Chinese)]
- [19] 彭屹峰, 陈绍亮. 中国临床医学杂志, 2006, 13: 340 [Peng Y F, Chen S L. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2006, 13: 340 (in Chinese)]
- [20] 彭屹峰, 陈绍亮. 上海医学影像, 2006, 15(1): 61 [Peng Y F, Chen S L. Shanghai Medical Imaging, 2006, 15(1): 61 (in Chinese)]
- [21] 彭屹峰, 陈绍亮, 汤光宇. 国际心血管病杂志, 2007, 34(6): 469 [Peng Y F, Chen S L, Tang G Y. International Journal of Cardiovascular Medicine, 2007, 34(6): 469 (in Chinese)]
- [22] 彭屹峰, 陈绍亮, 汤光宇等. 中国循环研究杂志, 2006, 1(4): 193 [Peng Y F, Chen S L, Tang G Y *et al.* Chinese Journal of Circulation Research, 2006, 1(4): 193 (in Chinese)]
- [23] 彭屹峰, 陈绍亮, 汤光宇等. 中国医学影像技术, 2007, 23(8): 1118 [Peng Y F, Chen S L, Tang G Y *et al.* Chin. J. Med. Imaging Technol., 2007, 23(8): 1118 (in Chinese)]