

基于聚焦光声层析技术的甲状腺离体组织成像*

曾志平¹⁾ 谢文明¹⁾ 张建英¹⁾ 李莉¹⁾ 陈树强²⁾ 李志芳¹⁾ 李晖^{1)†}

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

2) (福建医科大学附属第一医院, 福州 350007)

(2011年6月6日收到; 2011年9月12日收到修改稿)

对人体甲状腺内的病变组织进行定位和成像对于准确诊断和有效治疗甲状腺疾病是至关重要的. 本文评估了利用光声层析技术对离体甲状腺组织进行成像的可行性, 并利用基于 30 MHz 超声换能器的聚焦光声成像系统对甲状腺进行扫描成像. 实验中成像系统的横向分辨率和纵向分辨率分别达到了 350 μm 和 74 μm . 分别对正常离体甲状腺组织和模拟病变甲状腺组织进行光声成像. 实验结果表明, 本成像系统能够有效区分和鉴别正常甲状腺组织和病变组织. 此项技术有望进一步提高甲状腺疾病诊断的准确率, 以便更为有效地指导疾病的治疗, 具有潜在的临床应用前景.

关键词: 光声层析, 病变组织, 碳纤维丝, 离体成像

PACS: 78.20.Pa, 43.38.Zp, 87.85.Ox

1 引言

甲状腺是人体最大的内分泌腺. 近年来, 甲状腺癌的发病率呈逐年上升的趋势. 目前, 医学上已存在多种方法对甲状腺结节进行诊断, 有常规的临床触诊, 还有一系列的医学成像方法和超声引导的细针穿刺活检 (FNA) 等等. 目前临床上使用的医学成像方法包括闪烁扫描术、超声成像 (US), 计算机断层扫描 (CT) 和磁共振成像 (MRI); 闪烁扫描术是对甲状腺的生理功能属性进行空间成像, 即功能成像, 依赖于注射的特定放射性药物与组织之间的相互作用; 而 US, CT 和 MRI 是对甲状腺的结构属性进行空间成像, 即结构成像, 对比度来源是组织的超声反射性的差异或者组织对 X 射线衰减程度以及核自旋取向的不同. 但是, 这些成像技术在对常见的甲状腺结节的诊断中均存在一定程度的误诊和漏诊.

近年来, 医学成像领域兴起了一项具有无损、安全、高分辨率、高对比度等优点的医学成像技术, 即基于光声^[1]理论的光声成像技术. 它通过测量人体组织在受到外加脉冲光的照射后产生的超声波, 从而获得组织的结构和生理病理状态信息.

光声成像为医学成像提供了一种全新的成像模式, 其具有其他成像方法所不具备的一系列优点, 是一种具有发展潜力的医学成像模式. 当采用脉冲光辐照组织, 组织内部温度的升降就会引起组织的体积产生周期性的膨胀或收缩, 挤压周围组织, 从而会向外辐射声波, 这种现象称为光声效应, 是光声成像的理论基础. 迄今为止, 光声成像已发展出了多种成像模式和各式各样的应用, 如光声内窥技术, 光声多普勒血流成像等广泛的应用^[2-7]. 光声成像领域呈现出了多元化发展的态势. Wang 小组提出的光声显微成像 (PAM), 实现了亚细胞水平的成像, 分辨率达到了亚微米^[8]; Cox 小组提出了 k 空间算法, 利用 MATLAB 软件编写程序, 并开发了 MATLAB 第三方工具箱 (k -Wave), 通过计算机实现了光声图像的重建^[9]; Oraevsky 小组利用光声成像技术实现了对血管内单个红细胞的探测, 此外, 在乳腺癌的早期诊断和人体血管三维成像方面也取得了一定的成果^[10]. Wang 等人利用光声层析成像 (PAT) 对前列腺癌组织进行成像^[11]. Xing 小组将光声计算层析用于对骨肉瘤的诊断, 利用 64 阵元的阵列探头对小鼠的骨肉瘤进行旋转扫描, 根据成像算法实现光声图像的重建^[12]. 我们小组提出

* 国家自然科学基金 (批准号: 61178089), 高等学校博士学科点专项科研基金 (批准号: 200803940001), 教育部新世纪优秀人才计划 (批准号: NCET-04-0615) 和福建省自然科学基金 (批准号: 2009J01137) 资助的课题.

† E-mail: hli@fjnu.edu.cn

了基于长焦区聚焦换能器的光声扫描成像技术^[13],最近还提出了将激光耦合进入光纤,激发人体组织产生光声信号,采用聚焦式单探头来对人体内脏器官进行成像的新方法^[14]. Fujimoto 小组提出了利用 OCT 技术对人体甲状腺进行成像的方法^[15],得到了高分辨率的图像,但成像深度不到 1 mm.

目前,超声成像技术是临床上对甲状腺疾病进行诊断的最常用的方法,由于人体组织对超声波有良好的穿透性,所以超声成像能够获得很深的成像深度.但是,超声成像的对比度来源是人体组织内各个部分声阻抗的差异,而在某些情形下,组织内声阻抗的差异并不明显,这时,超声成像诊断就有可能出现误诊或者漏诊的情况.光声成像的对比度来源是组织内各个部分对入射光辐射能量吸收的差异,而正常组织和病变组织对光能量的吸收存在着较大的差异,这时,通过对组织进行光声成像,就有望将某些超声成像无法发现的疾病成功地诊断出来,特别是对正常甲状腺组织与病变组织、良性肿瘤与恶性肿瘤的区分和鉴别,以实现准确地对疾病进行早期诊断.而目前据我们所知,还未曾见到关于利用光声成像技术对人体甲状腺进行成像的报道.

本文应用我们小组开发的聚焦光声层析技术对人体甲状腺组织进行离体成像,并在正常甲状腺组织中嵌入血块,用于模拟病灶体,分别对正常组织和模拟病变组织进行光声成像,实现了对组织中病灶体的定位和成像.结果表明,聚焦光声层析技术能够对组织实现高分辨率、高对比度的深度成像,并且能有效鉴别出正常组织和模拟病变组织的差异,进一步的研究将致力于实现对甲状腺良性病变和恶性病变进行有效鉴别,并对病灶体实现更精确的定位和更高分辨率的成像,此项技术有望进一步提高临床上甲状腺疾病诊断的准确率,为疾病的治疗提供更有力的指导方案.

2 材料与方法

2.1 实验装置

实验装置如图 1 所示,实验采用倍频 Q 开关 Nd:YAG 激光器(Surelite I-10, Continuum)作为光源,波长为 532 nm,脉宽 5 ns,重复频率 10 Hz.实验样品固定在样品架上,输出的激光束均匀地照射于样品上,激发的超声波由聚焦超声换能器(V375, Panametrics-NDT)接收,换能器的中心频率为 30 MHz.实验中采用水浸式的聚焦换能器,将样品和换能器均浸没于水中,提高样品与换能器的耦合效率.换能器所接收的光声信号经计算机控制超声脉冲发生器/接收器(5800PR, Panametrics-NDT)滤波、放大后送入数字示波器(TDS2024, Tektronix)显示.所得信号经示波器取 128 次平均之后,通过 GPIB 卡(NI-488.2, National Instruments)将数据传送到计算机保存并进行后期处理.为了实现对甲状腺组织进行扫描成像,使用步进电机(SC300-2B, Zolix)驱动的电控平移台(TSA200-B, Zolix)精确控制样品架,并对甲状腺样品做一维扫描,后期利用自编的程序对采集的信号数据进行处理,重构出甲状腺样品的二维层析图像.

2.2 实验方法

为了对系统的纵向分辨能力进行测定,在模拟样品中嵌入一根直径约为 30 μm 的碳纤维丝,模拟样品是由蒸馏水(100 ml)和琼脂粉(2 g)混合制作而成的,对光声信号的探测具有良好的耦合性,对于中心频率为 30 MHz 的超声换能器,直径为 30 μm 的碳纤维丝在激光的激发下,可看成是无限窄的线声源,即点扩展函数(PSF),通过探测产生的一维时间分辨光声信号,可实现对系统的纵向分辨率进行测定.

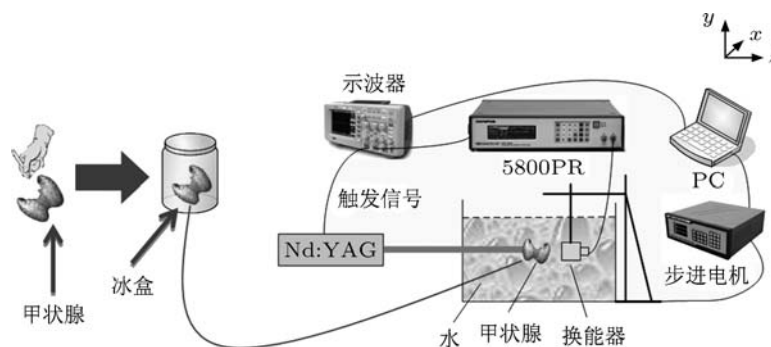


图 1 聚焦光声成像系统装置图

同时,还有必要对系统的横向分辨率进行测定.用聚焦式超声换能器对嵌入模拟样品中的碳纤维丝做横向扫描,如图 2(a) 所示,扫描步长为 $30\ \mu\text{m}$,可实现对系统的横向分辨率进行测定.

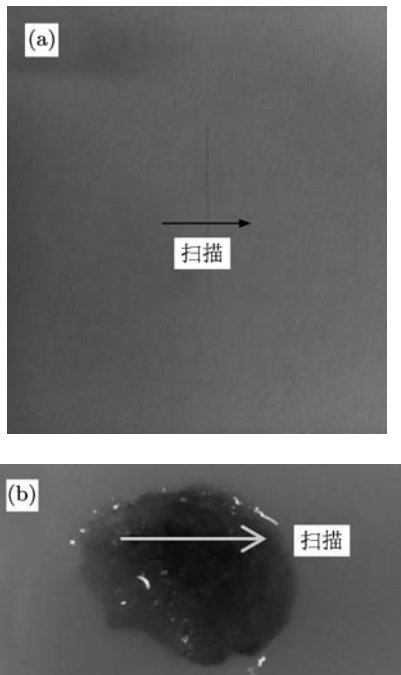


图 2 (a) 直径为 $30\ \mu\text{m}$ 的碳纤维丝; (b) 离体甲状腺组织

为了进一步验证实验系统的性能,本文还对正常人体甲状腺组织和模拟病变甲状腺组织进行光声成像.离体甲状腺组织被嵌入在由蒸馏

水 (100 ml)、琼脂 (2 g) 和脂肪乳 (1 ml) 混合制作而成的模拟样品中,模拟样品用于模拟甲状腺周围的组织,然后对正常甲状腺组织做一次横向一维扫描,得到一张腺体组织的二维光声层析图;然后将一大大小为毫米量级的无规则血块嵌入甲状腺腺体组织用于模拟病灶体,对此模拟病变甲状腺组织的同一截面进行扫描成像,扫描步长为 $50\ \mu\text{m}$,实现对人体甲状腺组织内病灶体的成像.

3 结果

3.1 系统分辨率的测定

图 3(a) 是由实验测得的时间分辨光声信号曲线及其包络,包络是通过对光声信号做希尔伯特变换求得的,然后采用数值平移求和模拟^[16]的方法对系统的纵向分辨率进行测定.假定有两个足够小的点源吸收体各自吸收光能量产生光声信号,它们的轴向距离为 d ,如图 3(b) 所示.由于两个点源吸收体足够小,其产生的光声信号即为系统的脉冲响应,这时,随着距离 d 的减小,由此求得的光声信号的包络将逐渐靠近,从图 3(c) 中可以看出,当两个吸收体的轴向距离 d 为 $74\ \mu\text{m}$ 左右时,第二个包络的中心恰好落在第一个包络的第一个零点上,根据瑞利判据,这时刚好能够将两个包络信号区分开来,即还能分辨出两个点源吸收体,则由此可知,系统的纵向分辨率达到了 $74\ \mu\text{m}$.

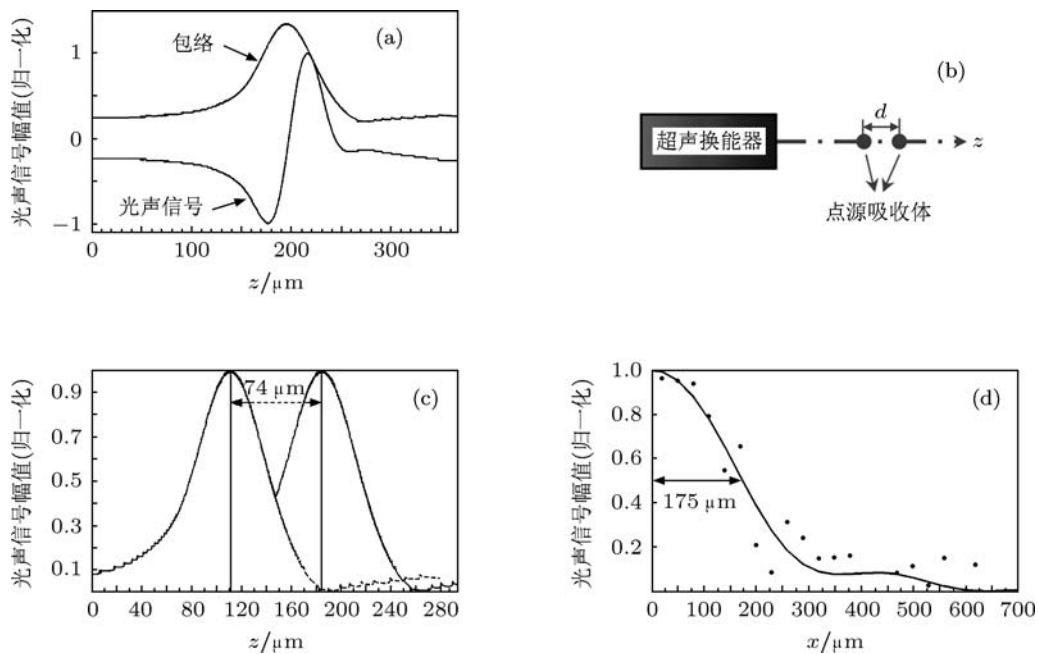


图 3 (a) 实验测得的点源光声信号及其包络; (b) 数值平移求和模拟方法示意图; (c) 求解系统纵向分辨率的曲线; (d) 求解系统横向分辨率的曲线

图 3(d) 为采用 30 MHz 超声换能器对碳纤维丝做一维横向扫描得到的光声信号幅值的横向分布情况, 然后对分布点进行贝塞尔拟合, 求得光声信号幅值的横向分布曲线, 系统的横向分辨率可由曲线的半高宽 (FWHM) 求得^[8], 因此, 本系统的横向分辨率达到了 350 μm , 满足临床对甲状腺疾病诊断的要求.

3.2 甲状腺成像

图 4 是正常甲状腺组织和模拟病变甲状腺组织的实物图和聚焦光声成像对比图. 图 4(a) 和 (b) 是正常甲状腺和嵌入血块的甲状腺的局部实物图. 图 4(c) 为正常甲状腺组织扫描断面的光声层析图, 从图中可以看出, 正常人体甲状腺的光声层析图呈

现出一系列弥散分布、类似于叶状的图像, 由于甲状腺是由一系列甲状腺小叶组成的, 光声图像能够体现出甲状腺腺体组织本身的结构特征. 图 4(d) 是对与图 4(c) 相同的截面进行扫描得到的二维层析图, 嵌入的血块强烈地吸收了入射的激光能量, 产生了很强的光声信号 (如图箭头所示区域), 从图 4(e) 中可以看出, 血块在该截面上的横向尺寸为 1.2 mm 左右, 与实际血块大小相符.

4 讨论

本文采用的是宽光束入射的超声分辨聚焦光声成像系统, 所以系统的横向分辨率是由聚焦式超声换能器的聚焦宽度决定的, 而聚焦宽度与换能器的焦距、孔径大小和超声波的频率相关; 系统的纵

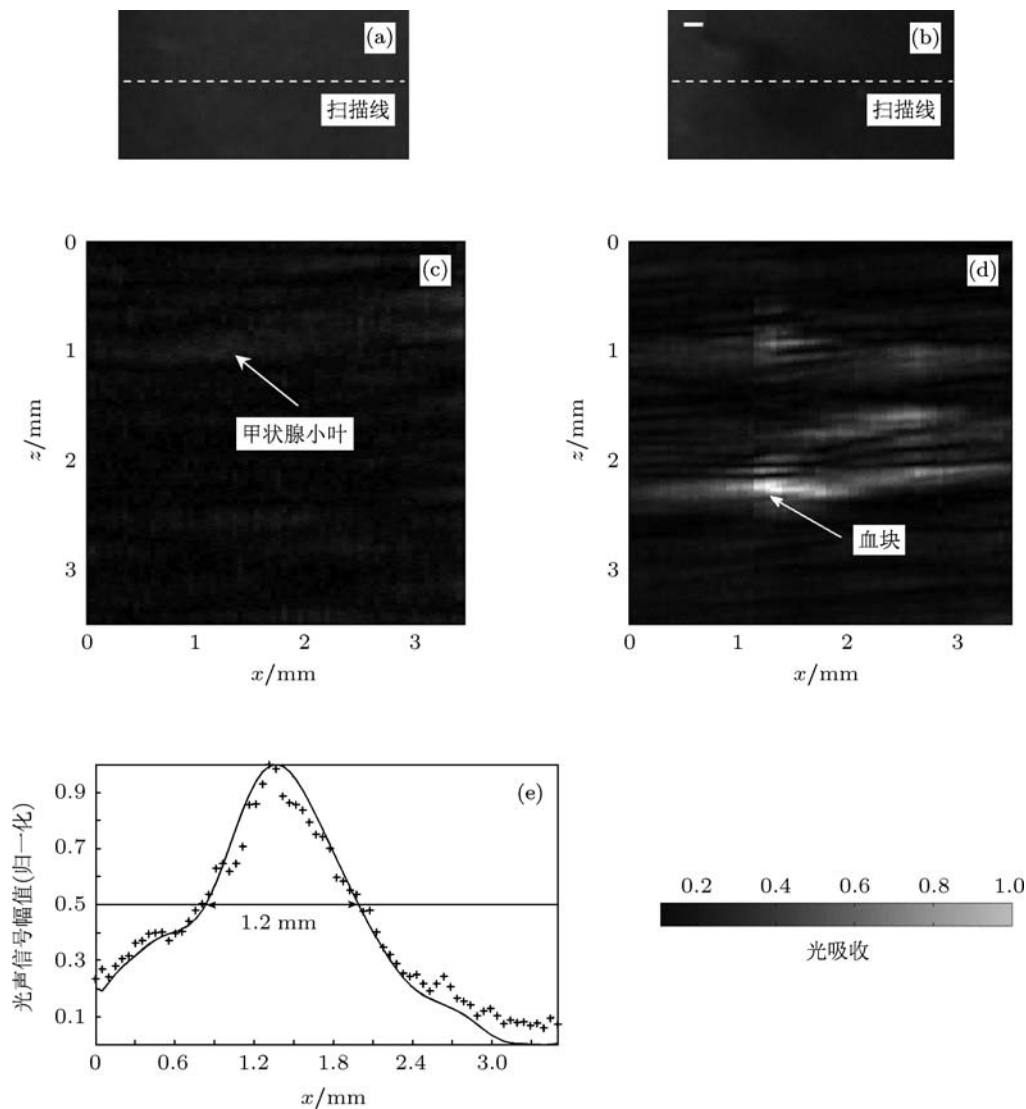


图 4 (a) 正常甲状腺局部实物图; (b) 嵌入血块的甲状腺局部实物图; (c) 正常甲状腺组织的二维光声层析图; (d) 模拟病变甲状腺组织的二维光声层析图; (e) 实验测得的血块横向尺寸

向分辨率则是由换能器的带宽大小决定的, 经实验测定, 本成像系统的横向分辨率和纵向分辨率分别达到了 $350\ \mu\text{m}$ 和 $74\ \mu\text{m}$. 一般情况下, 换能器的带宽越大, 即所能探测的超声波的频率越高, 则纵向分辨率也会越高, 相应的横向分辨率也会得到提高. 因此, 可通过采用更高频率的超声换能器 (如 $50\ \text{MHz}$, 甚至 $75\ \text{MHz}$) 来进一步提高本成像系统的分辨率.

本文通过分别对正常离体甲状腺组织和模拟病变甲状腺组织进行光声成像, 得到了存在较大差异的光声层析图. 一般情况下, 正常人体甲状腺腺体组织表面分布着一层被膜, 这层被膜会伸入腺体实质, 将实质分为许多分散的小叶, 小叶里含有数十个大小不等的甲状腺滤泡 (follicle), 滤泡腔内充满胶质 (colloid), 此胶质为甲状腺球蛋白, 其对入射的光能量有较强的吸收, 并且甲状腺滤泡之间拥有丰富的毛细血管网, 这些毛细血管网也具有较强的光吸收能力, 因此, 甲状腺小叶里的滤泡和毛细血管网均吸收了光能量而产生光声信号, 形成了一系列弥散分布、类似于叶状的光声图像 (图 4(c)); 而实际的病变组织往往会伴随着丰富的血管增生, 聚集着大量的血液, 因此, 嵌入的血块能够很好地模拟实际的病变组织, 由于血块中的血红蛋白对绿光有强烈的吸收, 因而产生了很强的光声信号 (图 4(d)), 并且, 通过光声信号的半高全宽 (FWHM), 可以得到血块在此截面上的尺寸为 $1.2\ \text{mm}$ 左右 (图 4(e)). 但是, 图 4(d) 在水平方向出现了分层、拖尾的现象, 分层现象主要是由于血块对入射激光有很强的吸收, 进而激发了很强的超声波, 强超声波在甲状腺内部发生多次漫反射形成混响 (reverberation), 被超声换能器所接收, 形成了水平方向类似于分层结构的现象, 但实际上是由不同延迟时间的超声混响信号形成的. 而之所以出现拖尾的现象, 是因为血块在甲状腺腺体内部会发生血液的扩散, 嵌入的血块会与甲状腺的腺泡发生渗透作用, 血块中一部分的血液会向其周围的腺泡扩散, 使得血块的边界变得模糊, 向外扩散的血液也会产生较强的光声信号, 就会导致血块的图像向外展宽, 形成了图像的拖尾现象. 这与实际组织发生病变时也是相吻合的, 一般情况下, 在病灶体的

周围会出现大量的血管增生, 新生的血管也会向外延伸, 因而获得的病灶体的图像也会出现拖尾、展宽的现象. 此外, 图 4(d) 的纵向上方出现的干扰图像, 这是因为血块产生的强超声信号在模拟样品的表面发生了回波反射, 形成了强回声信号, 因此出现了较强的干扰图像. 所以, 有必要寻求有效的方法来消除超声波的混响和回波信号对成像质量的影响, 比如可在后期信号的处理时利用数字门电路技术消除此类信号, 进一步提高人体组织成像的质量. 本系统在用于甲状腺腺体组织的成像时, 由于甲状腺是由许多的腺泡组成, 不同腺泡之间的声阻抗存在差异, 使得超声波容易在甲状腺内部形成混响, 并且血块中的血液与腺泡发生渗透作用导致得到的图像发生展宽, 实际的分辨率与所测定的分辨率相比有所降低, 但在对复杂的人体腺体组织进行成像时仍可以达到 $1\ \text{mm}$ 左右的分辨率, 并且具备探测亚毫米量级病灶体的能力, 已能够满足临床上对甲状腺结节早期诊断的要求. 因此, 本实验系统能够有效鉴别正常甲状腺组织和模拟病变甲状腺组织, 且达到了较高的分辨率和对比度, 能够为临床甲状腺疾病的诊断和治疗提供必要的技术支持和指导方案.

5 结论

本文报道了基于 $30\ \text{MHz}$ 超声换能器的聚焦光声层析技术及其在人体甲状腺疾病诊断中的应用. 经实验测试结果表明, 该实验系统的横向分辨率为 $350\ \mu\text{m}$, 纵向分辨率达到了 $74\ \mu\text{m}$, 已满足大多数临床疾病初步诊断的要求. 此外, 本文将该系统用于对正常和模拟病变甲状腺进行成像, 实验结果证明了该实验系统能够有效区分和鉴别正常甲状腺组织和模拟病变组织, 且达到了较高的分辨率和对比度, 具有广阔的临床应用前景. 下一步的工作将改造实验装置, 主要是脉冲激光的照明方式, 以便能开展对甲状腺腺体在体的活体成像, 进一步提高临床上甲状腺疾病诊断的准确率, 为疾病的治疗提供更有力的指导方案, 致力于解决目前临床上常规超声诊断存在的对良性肿瘤和恶性肿瘤的误诊或漏诊.

[1] Bell A G 1880 *Am. J. Sci.* **20** 305

[2] Li C, Wang L V 2009 *Phys. Med. Biol.* **54** 59

[3] Wang L V 2008 *Med. Phys.* **35** 5758

[4] Shi W, Kerr S, Utkin I, Ranasinghesagara J, Pan L, Godwal Y, Zemp R J, Fedosejevs R 2010 *J. Biomed. Opt.* **15** 056017

[5] Sheaff C, Lau N, Patel H, Huang S W, Ashkenazi S 2009 *Engineer-*

- ing in Medicine and Biology Society* Minneapolis, USA, September 3–6, 2009 p1983
- [6] Fang H, Maslov K, Wang L V 2007 *Phys. Rev. Lett.* **99** 184501
- [7] Fang H, Wang L V 2009 *Opt. Lett.* **34** 671
- [8] Zhang C, Maslov K, Wang L V 2010 *Opt. Lett.* **35** 3195
- [9] Treeby B E, Cox B T 2010 *J. Biomed. Opt.* **15** 021314
- [10] Fronheiser M P, Ermilov S A, Brecht H P, Conjusteau A, Su R, Mehta K, Oraevsky A A 2010 *J. Biomed. Opt.* **15** 021305
- [11] Wang X, Roberts W W, Carson P L, Wood, D P, Fowlkes J B 2010 *Biomed. Opt. Express.* **1** 1117
- [12] Hu J, Yu M, Ye F, Xing D 2011 *J. Biomed. Opt.* **16** 020503
- [13] Xu X H, Li H 2008 *Acta. Phys. Sin.* **57** 4623 (in Chinese) [徐晓辉, 李晖 2008 物理学报 **57** 4623]
- [14] Xie W M, Li H, Li Z F, Zhang J Y, Zeng Z P 2010 *Proc. SPIE* **7850** 785004
- [15] Zhou C, Wang Y, Aguirre A D, Tsai T H, Cohen D W, Connolly J L, Fujimoto J G 2010 *J. Biomed. Opt.* **15** 016001
- [16] Ku G, Maslov K, Li L, Wang L V 2010 *J. Biomed. Opt.* **15** 021302

Imaging of human thyroid *in vitro* using focused photoacoustic tomography*

Zeng Zhi-Ping¹⁾ Xie Wen-Ming¹⁾ Zhang Jian-Ying¹⁾ Li Li¹⁾
Chen Shu-Qiang²⁾ Li Zhi-Fang¹⁾ Li Hui^{1)†}

1) (Key Laboratory of OptoElectronic Science and Technology for Medicine, Ministry of Education, Fujian Provincial Key Laboratory of Photonic Technology, School of Physics and OptoElectronics Technology, Fujian Normal University, Fuzhou 350007, China)

2) (The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350007, China)

(Received 6 June 2011; revised manuscript received 12 September 2011)

Abstract

Locating and imaging the specific pathological lesions in human thyroid are pretty helpful for reliable diagnosis and effective treatment of thyroid nodules. In this paper, we evaluate the feasibility of photoacoustic tomography (PAT) for imaging thyroid tissue *in vitro*. Imaging is performed based on an imaging system with a 30 MHz focused transducer. In the experiment, 350 μm transverse resolution and 74 μm axial resolution are achieved. A normal thyroid tissue and the tissue with a mimic lesion embedded are imaged *in vitro*, Separately. As a result, the localization and the imaging of mimic pathological lesion in human thyroid tissue are realized. We demonstrate that our imaging system is able to detect the lesion from normal thyroid tissue successfully. This technique is expected to be a potential clinical tool for increasing diagnostic accuracy and performing more effective treatment of thyroid diseases.

Keywords: photoacoustic tomography (PAT), lesion, carbon fiber, *in vitro* imaging

PACS: 78.20.Pa, 43.38.Zp, 87.85.Ox

* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 61178089), the Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China (Grant No. 200803940001), the Program for New Century Excellent Talents in University of Ministry of Education of China (Grant No. NCET-04-0615), and the Natural Science Foundation of Fujian Province, China (Grant No. 2009J01137).

† E-mail: hli@fjnu.edu.cn