

# 光声内窥镜系统在人体直肠癌离体组织中的实验研究

陈炳章<sup>1)</sup> 易航<sup>2)</sup> 杨金戈<sup>1)</sup> 迟子惠<sup>1)</sup> 荣健<sup>1)</sup> 胡兵<sup>2)</sup> 蒋华北<sup>1)3)†</sup>

1)(电子科技大学物理电子学院, 成都 610054)

2)(四川大学华西医院, 成都 610041)

3)(美国佛罗里达大学生物医学工程学院, 佛罗里达州 33063)

(2013年9月27日收到; 2014年1月17日收到修改稿)

研制了基于4阵列传感器的光声内窥镜探头, 并基于此搭建了光声内窥镜成像系统, 开展了仿体实验成像研究, 通过内窥镜探头4个阵元位置激光吸收强度的变化情况来分析仿体中吸收体的位置, 论证了其定位能力. 利用光声内窥镜系统对人体离体的正常组织、直肠癌早期组织进行成像研究; 通过对不同阵元位置的光吸收强度分布进行统计分析, 证明了光声内窥镜对早期直肠癌组织和正常组织的辨别能力. 此项技术有望提高直肠癌早期诊断的准确率, 具有潜在的临床应用前景.

**关键词:** 传感器, 光声内窥镜, 直肠癌

**PACS:** 42.79.Pw, 42.15.Eq, 87.19.xj

**DOI:** 10.7498/aps.63.084204

## 1 引言

结直肠癌是指结肠或直肠黏膜上皮在环境或遗传等多种致癌因素作用下发生的恶性肿瘤, 且肿瘤穿透黏膜肌层进入黏膜下层. 结直肠癌是常见的恶性肿瘤, 西方国家结直肠癌发病仅次于肺癌, 我国肠癌发病率近年来呈上升趋势, 其发病率和死亡率位居所有恶性肿瘤的第4位, 结直肠癌的死亡/发病比为57.5%, 每年有近10万患者死于结直肠癌, 且年轻人结直肠癌的发生率也逐年增高. 目前临床上使用的医学成像方法主要有超声成像、计算机断层扫描(CT)以及核磁共振成像(MRI). 超声成像和CT是利用组织对超声的反射或对X射线衰减程度的差异进行的结构成像; MRI则是利用组织中核自旋取向的不同进行成像, 但是这些技术在诊断中均存在着一定程度的误诊和漏诊.

光声成像作为一种新的成像方法在国内外引起越来越多的重视<sup>[1-6]</sup>. 光声内窥镜技术<sup>[7,8]</sup>作

为光声成像的一个分支领域可应用于血管内成像<sup>[9-11]</sup>、食管成像<sup>[12]</sup>等. 华盛顿大学研制了基于微电机扫描的光声内窥镜系统, 并用于动物肠道成像实验中<sup>[13,14]</sup>, 但是并没有对人体肠道癌的病理模型或者人体离体组织进行过深入的研究. 国内外有不少单位采用阵列化探测器来提高光声成像系统的实时性, 但将其应用于内窥镜中的例子并不多<sup>[15,16]</sup>. 华南师范大学<sup>[17]</sup>研制了基于环形阵列探测器的光声内窥镜系统, 避免了内窥镜系统对激光扫描装置的依赖性, 可直接对整个环面进行成像. 但是, 由于加工技术的限制, 探头的直径高达30 mm, 无法将其应用到动物实验和临床中, 并且只进行了简单的模拟实验. 随后, 其团队<sup>[18]</sup>研制了基于线性阵列探测器的光声内窥镜, 并采取1维扫描方式实现系统成像实验. 采用线性阵列探测器, 虽然内窥镜探头的尺寸降到了20 mm, 但离实际的临床应用还相差甚远. 我们实验室<sup>[19]</sup>首次将基于微加工技术的压电式超声传感器(pMUT)应用于光声成像中, 此项工作为基于大阵列传感器的

† 通讯作者. E-mail: [hjiang@bme.ufl.edu](mailto:hjiang@bme.ufl.edu)

光声内窥镜的研制奠定了一定的技术基础.

本文利用聚偏氟乙烯薄膜制作了  $2 \times 2$  阵列的传感器, 并基于该传感器研制了光声内窥镜成像系统. 目前, 应用于人体直肠癌临床诊断的超声内镜其标准直径尺寸主要有两种规格, 分别为 8 和 12 mm; 因此实验室研制的内窥镜探头采用外边长为 9 mm 的不锈钢作为内窥镜导管, 并通过与华西医院合作, 首次开展了光声内窥镜对人体直肠癌早期组织的诊断研究.

## 2 光声内窥镜系统及工作原理

### 2.1 内窥镜探头的制作

光声内窥镜系统由内窥镜探头、四通道低噪声放大器、四通道数据采集卡、激光器、光纤、电脑等组成. 内窥镜探头为实验室自行研制, 采用 4 个阵元的探测器来对光声信号进行探测, 每个阵元尺寸为  $3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$ , 厚度为  $200 \text{ }\mu\text{m}$ , 通过环氧树脂将 4 个阵元以  $2 \times 2$  的形式固定于基片上. 每个探测单元采用共地端方式连接, 由于压电薄膜不耐高温, 不能用焊接的方法来引信号, 因此信号端通过铜箔铆接的方式引出. 探头的光学部件主要由光纤和反射镜组成, 用于将激光导入到探头中并反射到组织中. 光纤总直径为  $0.9 \text{ mm}$ , 数值孔径为 0.22. 探头外壳由尺寸为  $9 \text{ mm} \times 9 \text{ mm}$  的不锈钢材料加工而成, 图 1 为实验室制作的光声内窥镜探头封装前的实物图.

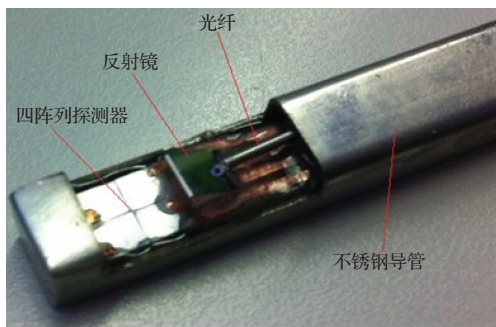


图1 光声内窥镜探头实物图

### 2.2 光声内窥镜成像系统的工作原理

光声成像就是利用短脉冲激光经扩束后照射到样品上时被组织吸收并产生热膨胀, 进而产生超声波. 我们假设脉冲激光均匀照射到样品上, 则根据热力学的热传导和波动方程, 组织中的热声压应

该满足下面的方程:

$$\nabla^2 p(r, t) - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 p(r, t)}{\partial t^2} = -\frac{\beta}{C_p} \frac{\partial}{\partial t} H(r, t), \quad (1)$$

其中  $c$  为声速,  $C_p$  为比热,  $H(r, t)$  定义为单位面积单位时间内所吸收的能量,  $\beta$  是等压膨胀系数,  $p(r, t)$  为声压. 对于方程 (1) 可以得出格林函数解为

$$p(r, t) = \frac{\beta}{4\pi C_p} \iiint \frac{dr'}{|r-r'|} \frac{\partial H(r', t')}{\partial t'} \Big|_{t'=t-\frac{|r-r'|}{c}}$$

一般, 组织对于激光能量的吸收系数越高, 产生的光声信号的强度就越大, 通过一定的重建算法对光声信号的数据进行处理就可以重建出组织内部的吸收分布图.

光声内窥镜成像系统的原理如图 2 所示. 系统中采用  $532 \text{ nm}$  激光作为激励源, 脉冲激光首先经透镜聚焦后耦合到光纤中, 光纤将激光导入到内窥镜探头中, 经反射镜将激光以面光源形式辐射到组织中, 产生的光声信号由后向的 4 阵列探测器进行探测, 探测到的信号被引到外部由四通道放大器和四通道采集卡同步放大和采集, 最后数据保存到电脑里.

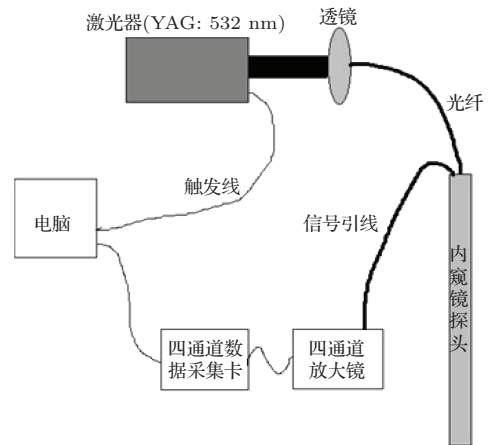


图2 光声内窥镜系统原理图

整个系统在工作中由 Labview 软件进行控制, 采集卡对 4 个端口进行同步采集, 将采集到的数据保存到采集卡内部的存储器中, 最后在 Labview 软件中通过循环语句将每个通道中的数据读入到电脑里.

由于内窥镜探头的 4 个阵元是相互独立的, 每个阵元的信号幅值代表对应阵元位置上吸收体的

吸收强度,通过对每一组信号进行强度分析,我们可以得到探测区域内吸收体对光的吸收差异,进而反映出组织内病变情况.

### 3 成像实验结果

#### 3.1 仿体实验研究

为了验证光声内窥镜成像系统的探测能力及信噪比,首先开展仿体实验研究.仿体中心开有直

径为14 mm的孔来模拟人体肠道,在孔的边缘上水平固定一根铅笔芯,通过升降台对探头的深度进行扫描,研究4阵元探测器对吸收体定位的能力.实验实物图及仿体图如图3所示.

实验中,光声探头末端出光能量 < 10 mJ/cm<sup>2</sup>,水平放置铅笔芯的深度事先并未测量,内窥镜探头以一个随机选择的探测深度固定到模拟肠道中,对4个阵元信号进行采集,然后探头下降2 mm再次对4个阵元信号进行采集,吸收强度分布如图4.

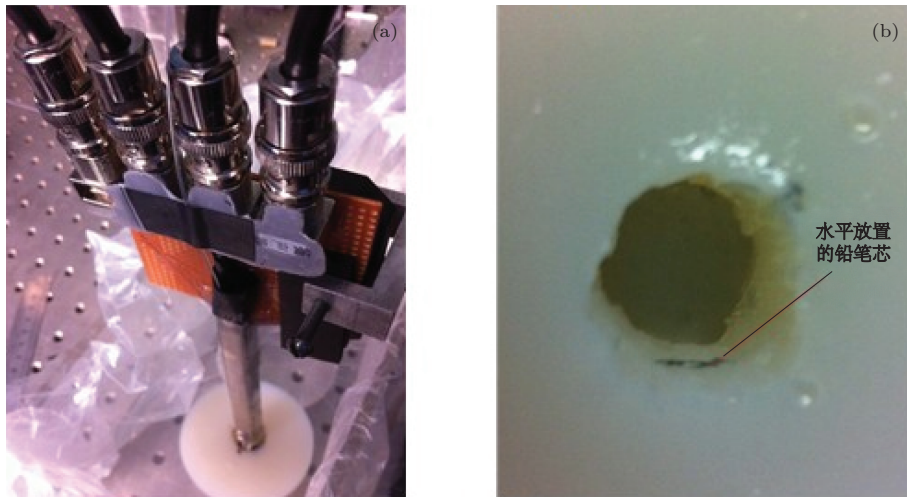


图3 (a) 光声内窥镜系统实物图; (b) 仿体实物图

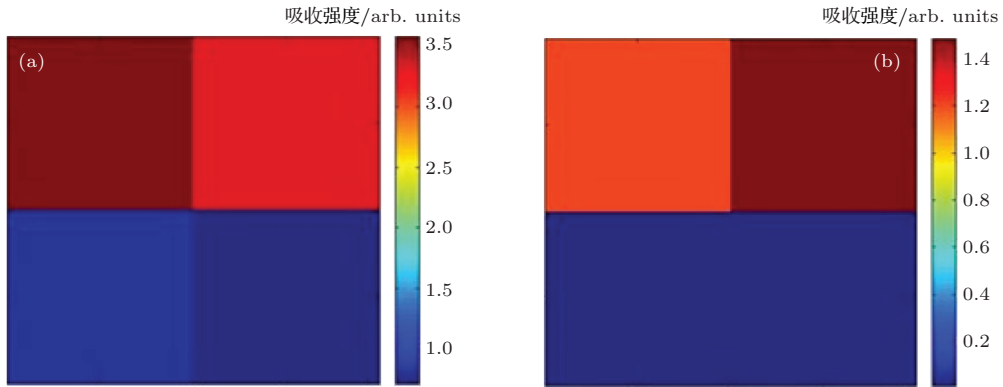


图4 (网刊彩色) (a) 内窥镜探头在某一位置上4个阵元对应的光吸收强度分布; (b) 探头下降2 mm后4个阵元对应的光吸收强度

由图4(a)可以看出(1, 1)阵元和(1, 2)阵元位置上的吸收强度较大,分别为3.6和3.3,阵元(2, 1)和(2, 2)为0.8, 0.78;图4(b)中,探头下降2 mm后,(1, 1),(1, 2)阵元的强度衰减为1.2和1.5,另外两个阵元信号都为零.通过对4个阵元信号强度的变化规律可以判断,在探头的初始位置时,铅笔芯大概在(1, 1)阵元和(1, 2)阵元的上方左右.实验

完成后,我们对探头初始位置的实际深度以及铅笔芯在模拟肠道中的实际深度进行了测量,根据测量结果得到铅笔芯与初始位置上的(1, 1)阵元和(1, 2)阵元基本处在同一深度上,这与前面通过实验数据判断的结果较为符合.从上面的结果也可以看出,由于探头中采用4个阵元,因此通过对一个位置上的4个阵元幅值进行分析,就可以得出吸收体



与探测器的大概相对位置. 如果探头采用一个阵元, 那么还需要依靠步进电机进行多次扫描才能判断吸收体位置, 增加了系统操作的复杂度.

为了进一步验证光声内窥镜对肠道的成像能力, 实验室制作了人体肠道的仿体模型, 如图 5(a) 所示, 在肠道模型内壁的 3 个不同位置固定铅笔芯来模拟病变组织. 1 号位置由一根铅笔芯竖直插入; 2 号位置由三根铅笔芯并列竖直插入; 3 号位置由两根铅笔芯并列竖直插入. 采用光声内窥镜成像系

统对模拟肠道进行扫描, 单次扫描角度为  $0.5^\circ$ , 共扫描 720 个点. 最终成像结果如图 5(b) 所示. 从图中可以看出, 1 号、2 号和 3 号位置的铅笔芯均得到了较好的重建, 其中, 1 号铅笔芯埋的位置要深, 且只有一根, 因此信号强度比 2 号、3 号要弱一些; 图中 2 号位置对面的像为触发信号, 该位置触发信号较强, 可能是仿体的不均匀性引起的. 总体上, 该实验证明了光声内窥镜在直肠癌诊断中的应用可行性.

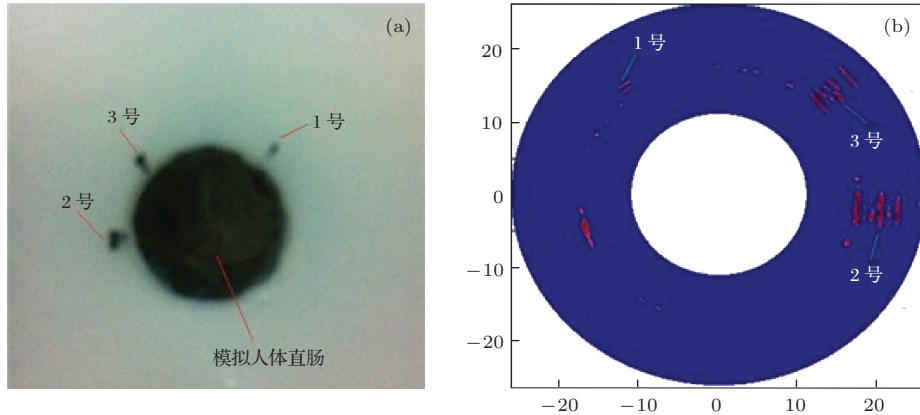


图 5 (网刊彩色) (a) 在 3 个不同位置上固定有铅笔芯的人体肠道模型; (b) 光声内窥镜系统对 (a) 中仿体进行扫描所成的重建图

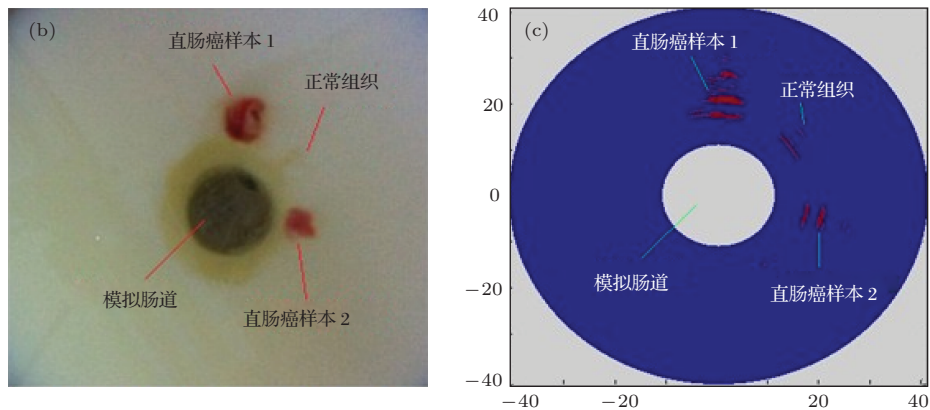
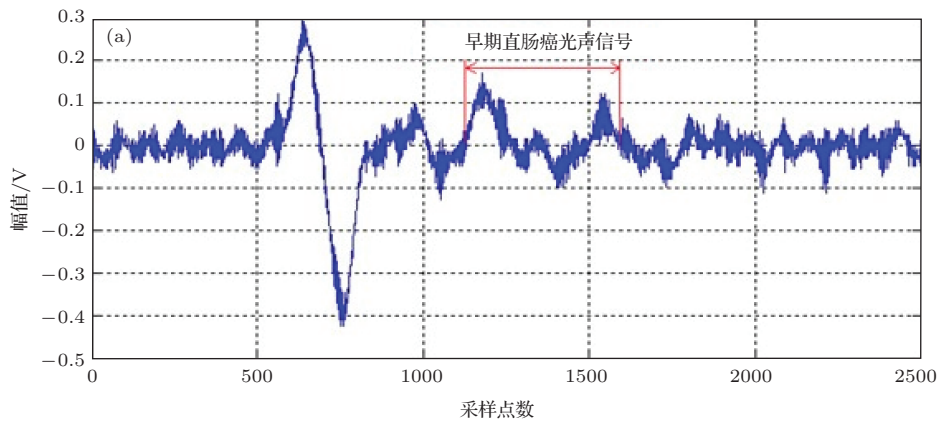


图 6 (网刊彩色) (a) 人体早期直肠癌组织的光声信号图; (b) 固定有正常组织、2 例早期直肠癌样本的仿体组织; (c) 基于光声内窥镜对 (b) 的图像重建

### 3.2 人体直肠癌离体组织实验研究

华西医院消化内科于2013年9月对早期直肠癌患者进行了手术切除,所切除的直肠癌早期组织被用于本实验研究中.为了更好地研究光声成像对早期直肠癌的分辨能力,实验以正常组织作为研究的对照样本.同时,为了避免样本存放时间影响实验结果,在手术的第二天便开展了光声内窥镜实验研究.

首先制作了中心开孔为14 mm的仿体来模拟人体肠道,2例早期直肠癌的离体组织样本和正常组织样本分开固定于模拟肠道的边缘上,如图6(b)所示;其中图6(a)为早期直肠癌组织的光声信号图.通过调节系统中精密光纤位移台使光纤出光能量达到实验要求,并确保能量 $< 10 \text{ mJ/cm}^2$ ;将光声内窥镜插入模拟肠道中,选择合适的高度位置后

固定;整个系统由电控旋转台来动态扫描,每次扫描角度为 $0.5^\circ$ ,共扫描720个位置点.

系统最终采用延迟叠加重建算法对早期直肠癌样本进行了图像重建,如图6(c)所示.从6(c)中可以看出,2例早期直肠癌样本和1例正常组织均得到很好的重建,而且可以看出,2例早期直肠癌的光吸收强度比正常组织要强,这直接证明了光声内窥镜在早期直肠癌的临床诊断中的应用价值.

为了进一步证明光声内窥镜对于早期直肠癌和正常组织的分辨能力,我们从幅值的角度出发,通过对探头中4个阵元探测到的相对信号强度进行对比统计来评估光声内窥镜对于早期直肠癌的诊断能力.为了更全面地对样本光声效应进行分析,我们利用位移台控制探头的深度,选取两个相差2 mm的深度位置来分析信号.如图7所示,其中

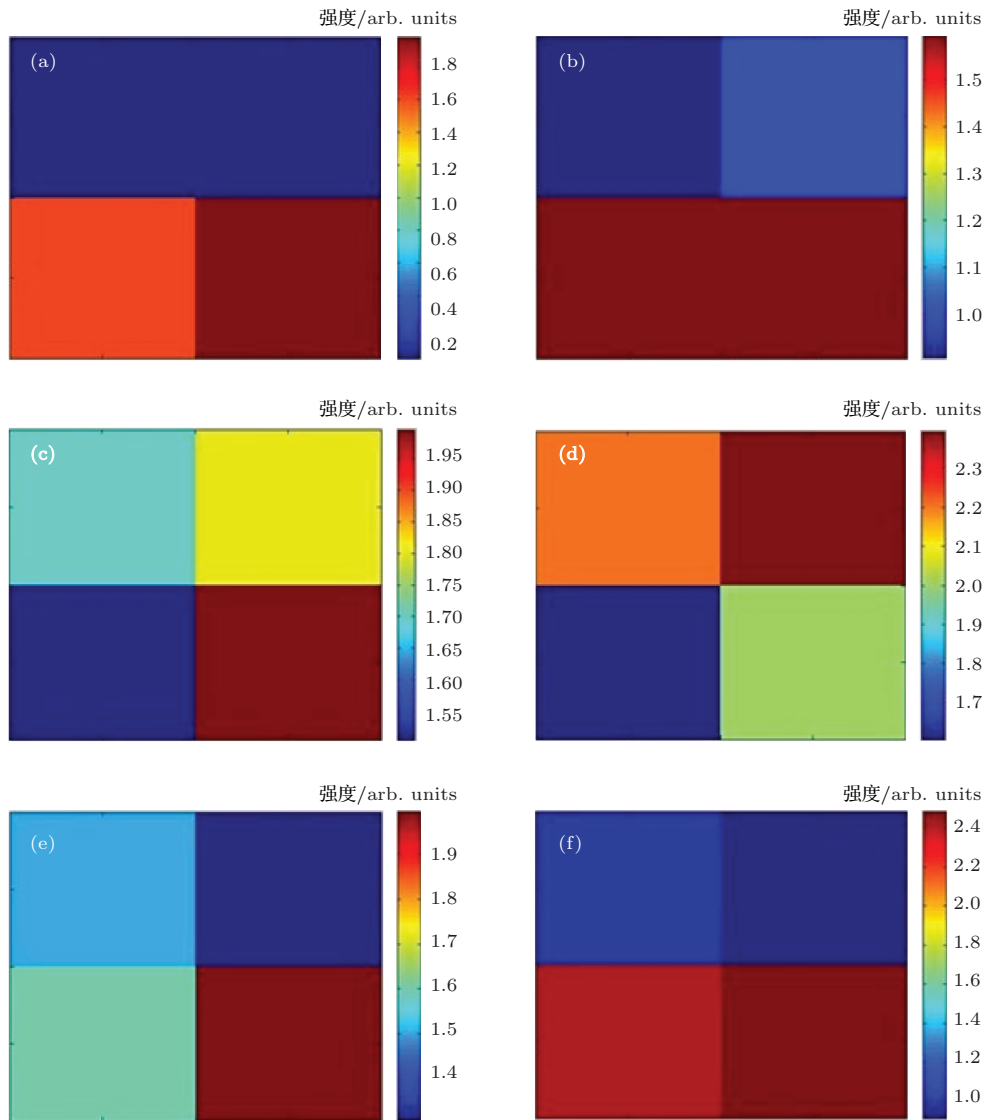


图7 (网刊彩色) (a), (b) 正常组织在探头不同深度下测得的强度分布; (c), (d) 早期直肠癌样本1在探头不同深度下测得的强度分布; (e), (f) 为早期直肠癌样本2在探头不同深度下测得的强度分布

图7(a)–(f)分别为正常组织、早期直肠癌样本1、早期直肠癌样本2在不同纵向位置上的强度分布图,后者比前者下降2 mm.

从图7中可以看出不同样本位置上不同阵元所测得的相对吸收强度,其中图7(a), (b)为正常组织在探头不同深度下测得的强度分布,平均强度为0.85和1.3;图7(c), (d)为样本1的吸收强度分

布,平均强度为1.75和2.1;图7(e), (f)为样本2的吸收强度分布,平均强度为1.58和1.75. 详细数据如表1所示.

从统计数据中可以得出,早期直肠癌样本1和样本2对光的吸收强度明显大于正常组织,也再一次证明光声内窥镜对于早期直肠癌的诊断有一定的临床应用意义.

表1 样本的统计数据

样本位置	正常组织		早期直肠癌样本1		早期直肠癌样本2	
	原始位置	下降2 mm	原始位置	下降2 mm	原始位置	下降2 mm
(1, 1)	0	1.00	1.70	2.2	1.40	1.00
(1, 2)	0	1.10	1.80	2.4	1.30	2.40
(2, 1)	1.60	1.60	1.50	1.6	1.60	1.60
(2, 2)	1.80	1.50	2.00	2.0	2.00	2.00
平均值	0.85	1.30	1.75	2.10	1.85	1.75

## 4 结 论

本文讨论并制作了4阵列超声传感器,并基于此研制了光声内窥镜成像系统. 通过仿体实验验证了4阵列光声内窥镜对吸收体具有较好的定位能力和成像能力. 开展了光声内窥镜下早期直肠癌样本的成像研究,以正常组织作为对照,统计分析了各样本对光的吸收强度,最后验证了光声内窥镜对于早期直肠癌具有较好的诊断能力. 然而不管怎样,实验中还有一些地方有待于后面进一步研究和提高. 一方面,后续工作中我们将考虑制作大阵列超声换能器应用于光声内窥镜中,实现对组织的高分辨成像;另一方面,我们将采用多光谱光源作为激励源来研究早期直肠癌对不同波长的吸收效应,为多光谱成像技术在直肠癌早期诊断中的应用奠定实验基础.

## 参考文献

- [1] Xiang L Z, Wang B, Ji L, Jiang H B 2013 *Sci. Rep.* **3** 1113
- [2] Xi L, Grobmyer S R, Zhou G, Qian W, Yang L, Jiang H B 2012 *J. Biophoton.* DOI: 10.1002/jbio. 201200155

- [3] Yuan Z, Zhang Q, Jiang H B 2006 *Opt. Express* **14** 6749
- [4] Jiao S, Jiang M, Hu J, Fawzi A, Zhou Q, Shung K K, Puliafito C A, Zhang H F 2010 *Opt. Express* **18** 3967
- [5] Yang J M, Maslov K, Yang H C, Zhou Q, Shung K K, Wang L V 2009 *Opt. Lett.* **34** 1591
- [6] Wang S H, Tao C, Liu X J 2013 *Chin. Phys. B* **22** 074303
- [7] Yuan Y, Yang S, Xing D 2010 *Opt. Lett.* **35** 2266
- [8] Weia W, Li X, Zhou Q F, Shungb K K, Chen Z P 2011 *Proc. SPIE* **7893** 789314
- [9] Wang B, Karpiouk A, Yeager D, Amirian J, Litovsky S, Smalling R, Emelianov S 2011 *Opt. Lett.* **37** 1244
- [10] Jansen K, van der Steen A F W, van Beusekom H M M, Oosterhuis J W, van Soest G 2011 *Opt. Lett.* **36** 597
- [11] Allen T J, Beard P C 2009 *Proc. SPIE* **7177** 71770A
- [12] Yang J M, Favazza C, Chen R M, Yao J J, Cai X, Maslov K, Zhou Q F, Shung K K, Wang L V 2012 *Nat. Med.* **18** 1297
- [13] Yang J Mo, Maslov K, Chen R M 2010 *Proc. SPIE* **7564** 754640D
- [14] Yang J M, Favazza C, Chen R M 2011 *Proc. SPIE* **7889** 78890D
- [15] Aguirre A, Guo P Y, Gamelin J, Yan S, Sanders M M, Brewer M, Zhu Q 2009 *J. Biomed. Opt.* **14** 054014
- [16] Yang D W, Xing D, Yang S H, Xiang L Z 2007 *Opt. Express* **15** 15566
- [17] Ye F, Yang S H, Xing D 2010 *Appl. Phys. Lett.* **97** 213702
- [18] Yuan Y, Yang S H, Xing D 2011 *J. Appl. Phys.* **110** 054701
- [19] Chen B Z, Chu F T, Liu X Z, Li Y R, Rong J, Jiang H B 2013 *Appl. Phys. Lett.* **103** 031118

# The human colorectal cancer tissue *in vitro* experimental study based on photoacoustic endoscopic system

Chen Bing-Zhang<sup>1)</sup> Yi Hang<sup>2)</sup> Yang Jin-Ge<sup>1)</sup> Chi Zi-Hui<sup>1)</sup>  
Rong Jian<sup>1)</sup> Hu Bing<sup>2)</sup> Jiang Hua-Bei<sup>1)2)†</sup>

1) (School of Physical Electronic, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China)

2) (West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

3) (Department of Biomedical Engineering, University of Florida, Gainesville Florida 33063, USA)

( Received 27 September 2013; revised manuscript received 17 January 2014 )

## Abstract

This paper developed a 4 array transducers photoacoustic endoscopic probe, and based on this, a photoacoustic endoscopic imaging system was build. Phantom experimental imaging was carried out, and the capability of location for endoscopic probe was demonstrated via analyzing the absorption of the light on the 4 sensors position. The *in vitro* human normal tissues and early colorectal cancer tissues was imaged using photoacoustic endoscopic system. The statistical analysis of the light absorbtion intensity distribution on different position proved that the photoacoustic endoscopic system has the ability to distinguish human normal tissues and early colorectal cancer tissues. This technology is expected to improve the accuracy of early diagnosis of colorectal cancer and has the potential clinical application.

**Keywords:** transducer, photoacoustic endoscopy, colorectal cancer

**PACS:** 42.79.Pw, 42.15.Eq, 87.19.xj

**DOI:** [10.7498/aps.63.084204](https://doi.org/10.7498/aps.63.084204)

---

† Corresponding author. E-mail: [hjiang@bme.ufl.edu](mailto:hjiang@bme.ufl.edu)