

调频超声脉冲驱动微气泡运动偏移的研究*

胡 艺¹⁾ 葛 云¹⁾ 章 东¹⁾ 郑海荣²⁾ 龚秀芬¹⁾

1) 南京大学声学研究所, 近代声学教育部重点实验室, 南京 210093)

2) 中国科学院深圳先进技术研究院, 深圳 518067)

(2008 年 8 月 8 日收到 2008 年 11 月 14 日收到修改稿)

提出调频超声辐射力技术驱动微泡群, 以加强微泡的吸附效率. 基于改进的 RP 方程及粒子轨迹方程研究了微泡群整体的运动位移与调频信号的中心频率、调频范围、信号声压, 以及微泡半径分布关系. 研究结果表明调频信号在驱动半径具有宽泛分布的气泡群, 以及半径分布远离谐振半径的气泡群时, 作用效果好于传统正弦波信号. 例如中心频率 1 MHz, 调频范围 0.75 MHz 的调频脉冲作用高斯分布(平均半径 3.5 μm , 均方差为 1)的微泡群 200 μs , 可比同等声压的正弦波多约 12% 的微气泡产生位移 30 μm .

关键词: 超声辐射力, 调频波, 高斯分布

PACC: 4325, 4335

1. 引 言

超声造影成像是将与人体组织和声学特性有较大差异的造影剂注入人体待查部位, 人为地增大待查部位与周围组织之间的差异, 从而使获得的超声图像更清晰, 便于诊断^[1-3]. 临床使用的超声造影剂大多为包膜微气泡, 其直径为 1—10 μm , 内充空气或者溶解度比空气更低的气体. 包膜材料可以是坚硬的材料, 如铝, 也可能是较为柔软的材料, 如磷脂等. 近年来包膜微气泡在超声分子成像和靶向给药中的应用得以关注^[4-8]. 超声分子成像是指携带配体的靶向微气泡与靶组织结合, 应用超声造影技术表现靶组织在组织、细胞及亚细胞水平的变化, 从而反映病变区组织在分子基础方面的变化^[4,9]. 常见的超声分子成像应用有炎症组织成像, 血栓成像, 以及肿瘤和新生血管的靶向成像等. 而靶向给药则通过靶向超声微泡携带或包裹药物分子, 并与肿瘤或炎症血管内皮的靶向位点结合, 通过气泡破裂将药物分子释放, 从而达到定点给药^[7]. 在肿瘤的化疗治疗中, 该方法可以避免药物对正常组织的损伤, 提高了给药的效率, 具有广阔的应用前景, 因此受到广泛关注.

尽管超声分子成像和药物传递已显现了重要的应用前景, 但实际应用还需解决某些关键问题. 例如微气泡在血管中运动的状态和红细胞类似, 会靠近血管的中轴运动^[10-13], 这使得微气泡的黏附效率较低. Dayton 等指出超声辐射力可以控制微气泡的运动, 使其偏离血管中轴接近血管壁^[14]. 他们的研究指出, 正弦波超声辐射力作用下微气泡的偏移与微气泡的静态半径有关系. 当激励的超声正弦信号频率接近微气泡的谐振频率时, 气泡会产生较大的运动偏移. 由于实际使用的超声造影剂微气泡总是具有一定半径分布, 使用单一频率的正弦波来激励造影剂微气泡产生位移的效率不能尽如人意.

调频波是具有一定频宽的信号, 有研究表明采用调频波激励超声造影剂微气泡产生的基波与次谐波图像, 可以获得更高的信噪比, 更好的图像质量, 以及更深的组织穿透深度^[15-18]. 本文提出采用调频波激励以增强微气泡位移的新方法. 采用修正的 RP 方程来描述超声作用下包膜微气泡的径向非线性振动, 并通过气泡加速度和超声辐射力与周围液体阻力关联的微分方程来描述微气泡在超声辐射力作用下运动的偏移. 为优化调频超声辐射力, 研究了调频超声信号的中心频率、调频范围、气泡群半径分布等与气泡群偏移效率的关系.

*教育部新世纪优秀人才计划(批准号:06-0450), 国家自然科学基金(批准号:10774071, 30772070), 江苏省自然科学基金(批准号: BK2007518)资助的课题和声场声信息国家重点实验室开放课题.

2. 理论模型及数值计算

本文采用修正的 RP 方程计算气泡在调频超声激励下的半径随时间变化关系,该方程适用于内充气体的弹性薄膜微泡,尤其是薄层磷脂膜包裹的气泡^[14].为便于与文献中正弦脉冲超声辐射力的结果相比较,在本文中采用相同的微气泡,该微气泡的外包膜为薄层磷脂,内充四氟化碳或十氟代丁烷气体(如 MP1950, Mallinckrodt, Inc., St. Louis, MO).并且在本文的研究中,假定气泡未包裹药物,或所附药物分子极小,不足以对微气泡的物理性质产生明显影响.

$$\begin{aligned} & \rho_l \left(R\ddot{R} + \frac{3}{2}\dot{R}^2 \right) \\ & = \left(P_0 + \frac{2\sigma}{R_0} + \frac{2\chi}{R_0} \right) \left(\frac{R_0^3 - R_0^3 \left(\frac{b}{V_m} \right)}{R^3(t) - R_0^3 \left(\frac{b}{V_m} \right)} \right)^{\gamma} \\ & \times \left(1 - \frac{3\gamma\dot{R}}{c} \right) - 4 \frac{\mu R}{R} - \frac{2\sigma}{R} \left(1 - \frac{1}{c}\dot{R} \right) \\ & - \frac{2\chi}{R} \left(\frac{R_0}{R} \right)^2 \left(1 - \frac{3}{c}\dot{R} \right) \\ & - 12\mu_{sh} \epsilon \frac{\dot{R}}{R(R-\epsilon)} - (P_0 + P_{div}(t)), \quad (1) \end{aligned}$$

式中, R 是气泡振动的瞬时半径, \dot{R} 与 \ddot{R} 是瞬时半径 R 的一阶和二阶导数; R_0 为静态半径; P_0 为静水压; b 为范德华常数, V_m 为摩尔体积; ρ_l , σ , χ , γ , c , μ , μ_{sh} , 以及 ϵ 分别为液体密度, 气泡表面张力系数, 包膜弹性模量, 多方指数, 液体声速, 介质黏度系数, 包膜黏度系数及包膜厚度; P_{div} 为驱动声压.

超声辐射力作用下, 包膜微气泡的运动偏移由下述方程描述^[14,19]:

$$\begin{aligned} \rho_b V_b \frac{du_b}{dt} & = -V_b \frac{dP_1}{dx} \\ & + \frac{1}{2} \rho_l |u_r| u_r A \frac{24}{2R|u_1 - u_b|} \\ & \times \left(1 + 0.197 \left(\frac{2R|u_1 - u_b|}{\nu} \right)^{0.63} \right. \\ & \left. + 2.6 \times 10^{-4} \left(\frac{2R|u_1 - u_b|}{\nu} \right)^{1.38} \right) \\ & + \left[\frac{1}{2} \rho_l V_b \frac{d}{dt} (u_1 - u_b) \right] \\ & + \left[\frac{3}{2} \frac{\rho_l V_b (u_1 - u_b)}{R} \frac{dR}{dt} \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & + (V_b(\rho_l - \rho_b)g \\ & - \mu R^2 (u_1 - u_b)^{\gamma} \rho_l) \mu_F, \quad (2) \end{aligned}$$

其中 ρ_b 为薄膜气泡平均密度; ν 为液体动力黏度; V_b 为气泡体积; μ_F 为摩擦系数; P_1 为液体中压强, u_r 为气泡速度与液体速度差, $u_r = u_b - u_1$. 液体速度由下式给出:

$$\frac{\partial u_1}{\partial t} = -\frac{1}{\rho_l} \frac{\partial P_1}{\partial x}, \quad (3)$$

液体中压强为

$$P_1 = P_0 + P_a \cos\left(\frac{\omega}{c}x\right) \sin(\omega t), \quad (4)$$

其中 ω 为激励声波的角频率.

具有正弦波包络的二次 chirp 信号可表示为

$$p(t) = A(t) \times \cos(2\pi f_0 t + \phi(t)), \quad (5)$$

其中 $A(t)$ 描述包络, $\phi(t) = \pi\beta t^2$; f_0 为调频中心频率, 瞬时频率成线性增长: $f(t) = f_0 + \frac{1}{2\pi} \frac{d\phi(t)}{dt} = f_0 + \beta t$. 假定调频范围为 $f_0 - \Delta f$ 到 $f_0 + \Delta f$, 该 chirp 信号的持续时间为 $-T/2$ 到 $T/2$, 则 $\beta = 2\Delta f/T$.

在超声作用时间内单个微气泡产生的位移可由下式给出:

$$S = \int_{-T/2}^{T/2} u_b dt. \quad (6)$$

3. 结果与讨论

研究中我们假定微气泡具有高斯形式的粒径分布, 平均半径为 $3.5 \mu\text{m}$, 均方差为 1, 如图 1 所示. 在实验研究中^[14], 为更清楚的观察单个微泡的运动, 将造影剂用蒸馏水稀释, 直到在显微镜下观察时视野中只有一个微泡通过微管. 此时微泡间距很远, 不需考虑二次辐射力作用. 本文采用了这样的假设以方便与以往正弦超声辐射力结果对照. 表 1 列出了数值计算中所需参数的数值^[14,20].

3.1. 调频激励

为考察调频激励下包膜微气泡的位移, 我们首先研究了调频激励及正弦激励对不同粒径的单个包膜微气泡的作用情况. 对方程(1)与(2)采用四阶龙格库塔法进行数值计算. 初始条件为 $t=0$ 时, $R=R_0$, $R'=0$, $u_b=0$ 以及 $du_b/dt=0$. 调频激励中 $A(t)=1$.

图 2 比较了在中心频率为 2.25 MHz, 声压为

表 1 微气泡参数

范德华常数 b	0.1727
薄膜厚度 ϵ/m	2×10^{-9}
液体中声速 $c(\text{m/s})$	1540
静水压 P_0/Pa	1.013×10^5
包膜气泡密度 $\rho_b(\text{kg/m}^3)$	11.2
表面张力 $\sigma(\text{N/m})$	0.051
包膜黏度 $\mu_{sh}/\text{Pa}\cdot\text{s}$	1.27
摩擦系数 μ_f	0.5
媒质黏度 $\mu/\text{Pa}\cdot\text{s}$	0.001
动力黏度 $\nu/\text{Pa}\cdot\text{s}$	1×10^{-6}
摩尔体积 V_m/L	22.4
包膜弹性模量 χ	1

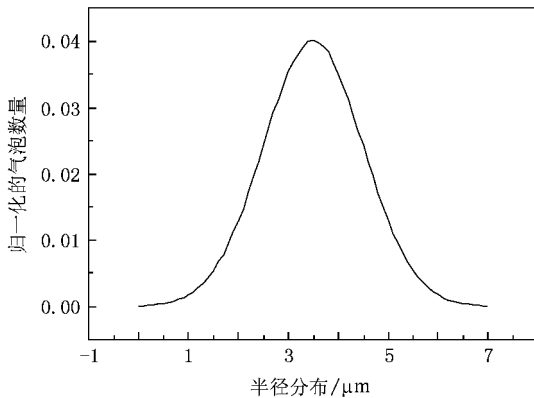
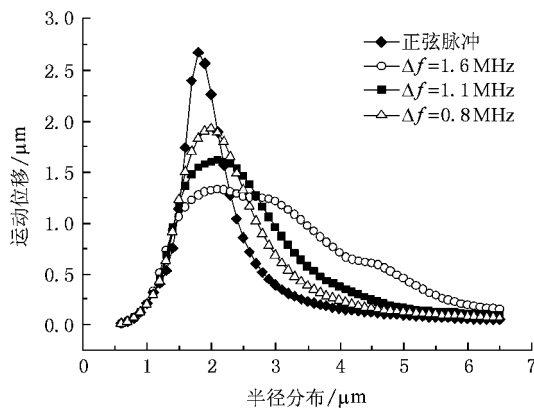


图 1 微气泡群的归一化半径分布

图 2 正弦激励及调频激励作用微气泡 $10 \mu\text{s}$ 产生的位移

100 kPa 时,采用正弦波激励和调频激励时微气泡运动偏移量与气泡半径分布的关系.其中,调频激励信号中心频率 2.25 MHz,调频范围分别为 0.8 MHz, 1.1 MHz 和 1.6 MHz.由图可见,在正弦波激励下,微

气泡的运动位移在半径为 $1.8 \mu\text{m}$ 左右时产生了一个尖峰,这和 2.25 MHz 时气泡的谐振半径符合.结果表明:当包膜微气泡的粒径接近谐振半径时,正弦波激励会对微气泡产生强烈的作用,而当微气泡粒径偏离谐振半径时,气泡位移急剧下降.因此,若气泡群粒径具有一定的分布,则正弦波激励信号只能驱动接近谐振半径的微气泡.实际超声造影剂微气泡具有一定粒径分布,而且大多数造影剂半径分布较宽.因而如果采用正弦激励,只有部分造影剂在流经靶区时会被超声辐射力推动到需要结合的靶区上皮,从而影响结合效率.但在调频信号激励下,气泡半径与运动位移的曲线则较为平坦.气泡运动的最大位移显著低于正弦波激励的情况,例如当调频范围在 0.8 MHz 时,调频信号激励的最大位移仅为正弦波激励产生的最大位移的 72.16%.但调频信号可以使更多半径的气泡都产生相对较为显著的位移.而且调频范围越宽,可以产生较为显著位移的微气泡的粒径范围越宽.因而调频信号可在实际应用中比传统正弦波超声信号更有效地驱动微气泡群接近目标,增强成像效果或药物传递效率.

3.2. 调频激励的优化

为优化调频信号激励,我们研究了调频信号的中心频率、调频范围、气泡半径分布等对微气泡位移的影响.图 3 为中心频率为 1 MHz, 2.25 MHz, 5 MHz 的调频信号作用 $10 \mu\text{s}$,当调频范围逐渐变化时,不同半径的气泡所产生的位移.5 MHz, 2.25 MHz, 1 MHz 的正弦波信号对应的谐振半径分别约为 0.8, 1.6, $3.25 \mu\text{m}$ ^[21].从图 3(a)到(c)也可以发现,随着中心频率的增加,气泡群可以运动的最大位移也相应减小,这与不同频率正弦波激励时的情况类似^[14].随着调频范围的增加,微气泡运动的最大位移逐渐减小,但产生较为明显的位移的粒径范围变宽.例如图 3(c)中,调频范围为 0.3 MHz 的半径-位移曲线就比调频范围为 4.1 MHz 的曲线要尖锐,调频范围为 4.1 MHz 时的位移曲线平坦,大多数气泡都可以产生一定的位移.

另一方面,在文献[14]中已经指出,信号源声压越大,气泡产生的位移也会增加,但当声压超过一定范围时,气泡破裂的概率会大大增加.为避免微气泡的破裂,本文中信号声压均采用 100 kPa.

3.3. 调频激励对微气泡群的作用

实际应用中,微气泡一般为具有一定粒径分布

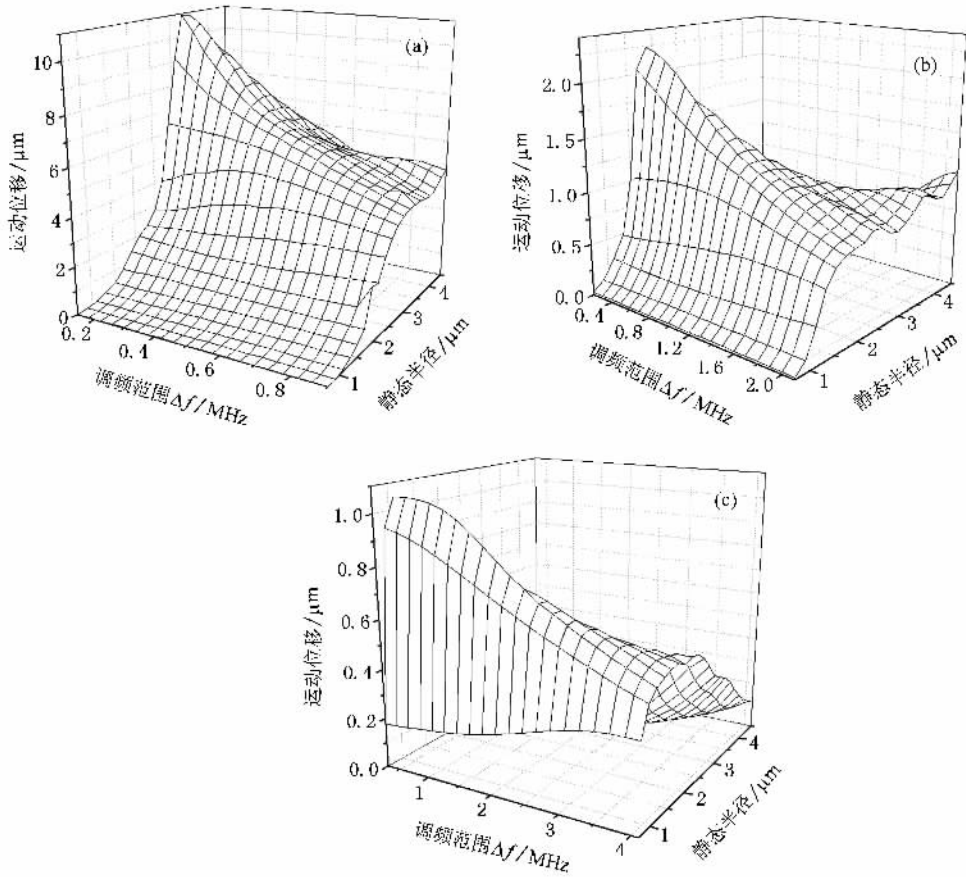


图 3 不同中心频率的调频激励下微气泡运动位移与调频范围及微气泡半径的关系 (a)中心频率 1 MHz (b)中心频率 2.25 MHz ;(c)中心频率 5 MHz

的微气泡群.为研究调频激励对微气泡群的作用,图 4 比较了正弦信号和调频信号对图 1 所示的高斯粒径分布的微气泡的作用效果.作用效率以产生目标位移的微气泡数占微气泡总数的百分数计算.调频信号中心频率与正弦波信号的频率均为 1 MHz,激励声压为 100 kPa,信号持续时间为 200 μ s.由图 4 可见,正弦波信号则只驱动了约 57%,65%和 72%

的气泡运动超过 30,40 和 50 μ m;而调频范围为 0.75 MHz 的调频信号驱动了约 69%,82% 以及 89% 的气泡运动偏移分别超过 30,40 和 50 μ m;当调频范围为 0.25 MHz 的调频信号 8 则驱动了约 62%,72% 和 80% 的气泡运动分别超过 30,40 以及 50 μ m,调频信号比正弦信号可以激励更多的气泡运动过某期望位移,而且调频范围越宽,可以驱使运动的气泡越多.但调频范围越宽,微气泡群中运动的最大位移会变小.

图 5 比较了中心频率为 2.25 MHz,声压 100 kPa 的正弦波和调频信号持续激励 200 μ s 使气泡群产生位移的效率.与图 4 类似,调频信号在驱使微气泡群产生较为显著的位移上比正弦波信号更有效.例如,调频范围为 1.5 MHz 的调频信号可以驱动 92.68% 的气泡运动超过 10 μ m,比正弦波信号驱动的 24.92% 要有效得多.由于微气泡群的共振频率约在 1 MHz,2.25 MHz 的调频波的驱动效率相对于 1 MHz 的调频激励效率要低很多.例如,在相同的调频范围 0.75 MHz 时,1 MHz 调频激励驱动 30 μ m

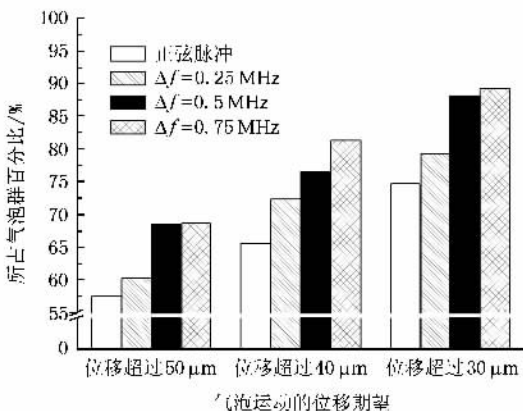


图 4 正弦激励与调频激励的效率比较(中心频率 1 MHz)

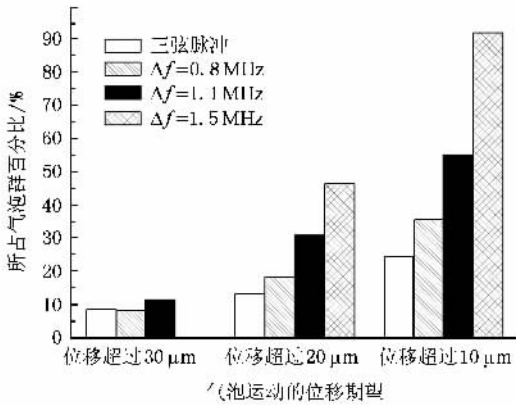


图 5 正弦激励与调频激励的效率比较(中心频率为 2.25 MHz)

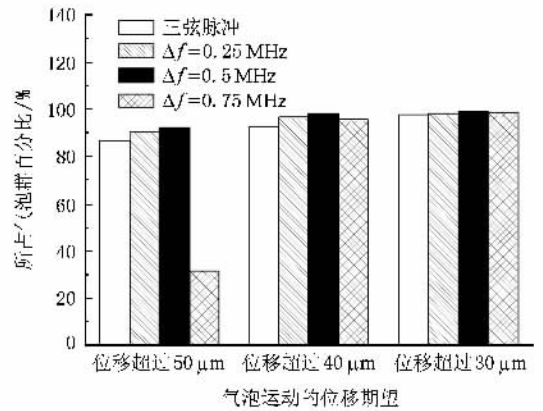


图 6 正弦激励与调频激励的效率比较(中心频率 1 MHz, 微气泡群分布均方差 0.5)

的效率为 69% ,而 2.25 MHz 的调频激励的效率仅为 10% .

3.4. 微气泡群粒径分布的影响

微气泡的粒径分布会由于制作工艺的不同而不同,我们研究了图 1 的微气泡的高斯分布的方差对气泡群整体偏移效果的影响.保持平均半径不变,均方差改变为 0.5 μm ,即微气泡的粒径分布更紧密.同样用中心频率 1 MHz 的正弦和调频激励(调频范围为 0.25 MHz, 0.5 MHz, 0.75 MHz)微气泡群 200 μs 所得到的气泡群位移效率如图 6 所示.与图 4 相比,图 6 中正弦波和所有调频信号激励下,运动超过 40 μm 的气泡都占了 90% 以上,远远高于图 4 中运动超过 40 μm 的气泡数量.但正弦激励和调频信号激励的差别很小,表明当微气泡群粒径分布的均方差变小,气泡整体受超声激励作用的偏移效率提高,并且调频信号和正弦信号作用的差别变得不明显.

综上所述,当造影剂气泡半径分布较宽,或者时当造影剂气泡半径与谐振半径误差较大时,调频波比正弦波在驱动造影剂气泡产生显著的位移上有更为明显的优势.但本文结果均基于稀释的造影剂,

这是为了避免微泡间相互干扰.在这样的情况下,微泡间距离很远,二次辐射力的影响几乎可以忽略,避免了对复杂散射场的讨论.但是在临床应用中,二次辐射力的影响不可忽略,我们在后续工作中将进一步研究微泡群二次辐射力的影响.

4. 结 论

超声辐射力已经在超声分子成像和药物传递上展现出广阔的应用前景.本文提出了调频激励增强超声辐射力对微气泡群作用的新方法,通过修正 RP 方程和质点轨迹方程的数值计算了微气泡群在调频激励下运动位移变化;与传统的正弦激励进行了比较,并讨论了调频激励下超声辐射力引起的微气泡运动位移与调频波中心频率、调频宽度及气泡群半径分布的关系.研究结果表明,微气泡群整体的运动位移与调频信号的中心频率、调频范围、信号声压,以及气泡群半径分布与谐振半径是否接近有着重要关系.调频信号在驱动半径具有宽泛分布的气泡群,以及半径分布远离谐振半径的气泡群时,作用效果远好于其他条件相同的传统正弦波信号.

[1] Deng C X , Lizzi F L 2002 *Ultrasound Med. Biol.* **28** 277
 [2] Klibanov A L 2002 *Topics in Current Chemistry* **222** (Berlin Heidelberg : Springer) p73
 [3] De Jong N , Cornet R , Lancee C T 1994 *Ultrasonics* **32** 447
 [4] Dayton P A , Ferrara K W 2002 *J. Magn. Reson. Imaging* **16** 3627
 [5] Klibanov A L 2006 *Investigative Radiol.* **41** 354

[6] Lanza G M , Wickline S A 2003 *Curr. Prob. Cardiol.* **28** 625
 [7] Lindner J R , Kaul S 2001 *Echocardiogr.* **18** 329
 [8] Unger E C , Matsunaga T O , McCreery T , Schumann P , Sweitzer R , Quigley R 2001 *Eur. J. Radiol.* **42** 160
 [9] Schutt E G , Klein D H , Mattrey R M *et al* 2003 *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1** 42 3218

- [10] Lindner J R , Jayaweera A R , Sklenar J , Kaul S 2001 *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **15** 396
- [11] Ismail S , Jayaweera A R , Camarano G , Gimple L W , Powers E R , Kaul S 1996 *Circulation* **94** 445
- [12] Jayaweera A R , Edwards N , Glasheen W P , Villanueva F S , Abbot R D , Kaul S 1994 *Circ. Res.* **74** 1157
- [13] Keller M W , Segal S S , Kaul S , Duling B R 1989 *Circ. Res.* **65** 458
- [14] Dayton P A , Allen J S , Ferrara K W 2002 *J. Acoust. Soc. Am.* **112** 2183
- [15] Gu J H , Wan M X , Wang S P , Zong Y J , Chen P 2006 *Acta Acustica* **31** 240 (in Chinese) [谷金宏、万明习、王素品、宗瑜瑾、陈 萍 2006 声学学报 **31** 240]
- [16] Misaridis T X , Gammelmark K , Jorgensen C H , Lindberg N , Thomsen A H , Pedersen M H , Jensen J A 2000 *Ultrasonics* **38** 183
- [17] Gong Y J , Zhang D , Xi X Y , Gong X F , Liu Z 2007 *Acta Phys. Sin.* **56** 7051 (in Chinese) [龚燕君、章 东、郝晓宇、龚秀芬、刘 政 2007 物理学报 **56** 7051]
- [18] Borsboom J M G , Chin C T , de Jong N 2003 *Ultrasound Med. Biol.* **29** 277
- [19] Watanabe T , Kukita Y 1993 *Physics of Fluids a-Fluid Dynamics* . **5** 2682
- [20] Zhao S , Borden M , Bloch S H , Kruse D E , Ferrara K W , Dayton P 2004 *Mol. Imaging* **3** 135
- [20] Rath H J 1980 *Acustica* **44** 148

Microbubble displacement under ultrasonic chirp excitation^{*}

Hu Yi¹⁾ Ge Yun¹⁾ Zhang Dong¹⁾ Zheng Hai-Rong²⁾ Gong Xiu-Fen¹⁾

(*Institute of Acoustics , Nanjing University , Nanjing 210093 , China*)

² *Shenzhen Institutes of Advanced Technology , Chinese Academy of Sciences , Shenzhen 518067 , China*)

(Received 8 August 2008 ; revised manuscript received 14 November 2008)

Abstract

Ultrasound radiation force has been shown promising in facilitating ultrasonic molecular imaging and target drug delivery. A chirp excitation technique is developed to improve the translational displacement of microbubbles in this study. Based on a modified RP equation and a particle trajectory equation , we investigate the dependence of the translation of microbubble clouds on the chirp parameters(center frequency and frequency shift) and bubble radius distribution. Results demonstrate that the chirp excitation performs better than the traditional sinusoidal excitation in displacing widely distributed microbubbles and bubble clouds with radius far from resonant size. For example , for Gaussian size-distributed microbubble clouds with mean radius 3.5 μm and variance of 1 , a 1 MHz center frequency chirp with frequency range 0.75 MHz induces about 12% more microbubbles displaced over a distance of 30 μm during 200 μs insonification , compared with a 1 MHz sinusoidal excitation with equal acoustic pressure.

Keywords : ultrasound radiation force , chirp , Gaussian distribution

PACC : 4325 , 4335

^{*} Project supported by the Program for New Century Excellent Talents in University(Grant No. 06-0450) , the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 10774071 , 30772070) , the Natural Science Foundation of Jiangsu Province , China(Grant No. BK2007518).