

基于超声 RF 信号熵分析的声空化时空监测方法*

宋人杰¹⁾²⁾ 袁紫燕¹⁾ 张琪¹⁾ 于洁¹⁾³⁾ 薛洪惠¹⁾ 屠娟^{1)4)†} 章东¹⁾⁴⁾

1) (南京大学物理学院, 近代声学教育部重点实验室, 南京 210093)

2) (中国科学院苏州生物医学工程技术研究所, 苏州 215163)

3) (江苏省中医院, 南京 210029)

4) (中国科学院声学研究所, 声场声信息国家重点实验室, 北京 100190)

(2022 年 3 月 27 日收到; 2022 年 5 月 1 日收到修改稿)

高强度聚焦超声 (HIFU) 治疗过程中剧烈的空化效应可能损伤靶区周围健康组织, 因此, 亟需开发可对生物组织内部声空化效应进行高精度时空定量监测的新型技术手段, 方能确保临床安全和有效. 相对于传统的商用超声灰度值信号, 超声射频 (RF) 信号可以更好地保留声波散射信号更多的细节信息. 而信息熵作为非基于数学函数模型的统计参数, 可以表征由声空化效应引发的组织内部散射体无序度演变状态. 因此, 本文提出了一种基于超声 RF 信号熵分析的声空化实时监测成像系统, 在此基础上实时评估 HIFU 引发的超声空化区域时空演化行为. 首先, 通过改制后的 B 超系统获取凝胶生物仿体内部由 HIFU 引发的空化泡群产生的散射回波原始 RF 信号, 利用二维均值滤波方法抑制 HIFU 强声束对声空化监测成像回波信号的干扰后, 通过数据标准化处理扩展 RF 信号的动态变化范围, 再基于滑动窗信息熵分析重建熵值图像, 经过二值化处理后即可实现对 HIFU 作用下组织内部声空化区域的时空监测. 实验结果表明, 相比于传统 B 超灰度成像法, 基于 RF 信号熵分析的声空化监测成像算法可以更灵敏且精确地确定空化发生的起始时间和空间位置, 有助于更好地保障 HIFU 临床治疗的安全性和有效性. 本文的工作为 HIFU 治疗过程中组织内部声空化区域的时空监测提供一种具有极大应用前景的技术手段, 为声空化生物效应量-效评估体系的建立奠定了良好的理论和实验基础.

关键词: 空化效应, 高强度聚焦超声, 超声射频信号, 信息熵

PACS: 43.35.+d, 43.80.Ev

DOI: 10.7498/aps.71.20220558

1 引言

高强度聚焦超声 (high intensity focused ultrasound, HIFU) 作为一种无辐射、易操作、费用较为低廉、可准确聚焦于深部组织病灶的非侵入治疗手段, 在医学超声临床治疗领域日益获得重视^[1,2]. 由于生物组织中通常含有很多微小气核或空穴, 当 HIFU 声束在组织中传播时, 在声波的负压相, 这些气核会发生膨胀生成空化泡. 在声波驱动下,

空化泡会产生振荡、膨胀、收缩以及内爆等一系列动力学过程. 在此过程中, 声场能量可以被集中 (聚焦) 起来, 伴随空化泡崩溃瞬间, 在液体中的极小空间内将其高度集中的能量释放出来, 形成高温、高压、强冲击波、或射流等物理条件, 由此产生相应的热效应导致组织温度迅速升高形成凝固性坏死, 或使处于空化核周围的组织细胞壁和细胞膜被击穿, 导致细胞膜声穿孔 (sonoporation)^[3-5]. 因此, 声空化效应是 HIFU 治疗在肿瘤消融^[6]、体外碎石^[7]、止血^[8]、溶栓^[9]和组织毁损侵蚀^[10]等领域

* 国家自然科学基金 (批准号: 11774166, 11774168) 和声场声信息国家重点实验室开放课题 (批准号: SKLA202212) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: juantu@nju.edu.cn

得以广泛应用的重要作用机理. 尽管如此, 在 HIFU 治疗过程中, 由于剧烈的瞬态空化效应引发的快速升温 and 剧烈机械效应也可能对靶区附近的正常组织产生不可逆损伤^[11], 必须对 HIFU 治疗过程中产生的声空化效应进行实时量化监控, 方可达到安全、高效的治疗效果.

然而, 传统的激光散射方法和高速摄影方法虽然可在实验中对液体或仿体中的声空化动力学行为进行观测, 但无法应用于活体组织^[12,13]. 常用的被动空化测量方法 (passive cavitation detection, PCD) 虽然灵敏度较高, 但无法提供空化泡群的二维空间分布信息^[14]. 而现有的商用 B 超虽然可被用来观测体内高强度聚焦超声聚焦区域, 并根据其灰度的变化来评估空化泡的产生时间和范围, 但由于 B 超灰度图像经过滤波、平滑等后处理程序, 已丢失了很多有效信息 (如相位变化等), 由此生成的声空化图像解析度和精度都较低^[15,16]. 因此, 亟需开发可对 HIFU 治疗过程产生的声空化效应进行高精度时空定量监测的新型技术手段, 并在此基础上建立精确的声空化生物效应量-效评估体系, 以确保临床安全和有效.

近年来人们倾向于利用超声原始射频 (radio frequency, RF) 信号来提取和分析组织内部散射体的微观结构特征^[17-19]. 同时, 研究显示, 声空化效应的发生会改变生物组织内散射体的排列, 形成不同的组织微观结构, 增强其时空无序度, 并导致该区域超声回波信号的统计参量发生改变^[20]. 而统计学研究表明, 系统中随机产生的不确定行为及其无序程度可以用信息熵的形式加以量化评估. 作为概率密度的函数, 熵与统计模型的参数及包络统计量相关^[21], 能够反映肌肉组织^[22]、眼球晶状体^[23]、人体肝部^[24] 等不同散射介质的结构. 我们前期关于 B 超 RF 信号的研究也表明, 利用 RF 信号的熵值图像可以有效定征乳腺结节的良恶性^[25]. 相比于经过后处理的 B 超灰度图像信号, 原始 RF 信号未经过检波、对数压缩、图像后处理等操作, 保留了完整的回波信息, 也避免了不同检波方法产生不同包络统计量所带来的误差, 由此可极大程度地提高特征数据提取和表征的标准化程度^[26].

本文提出了一种基于超声 RF 信号的信息熵统计分析算法, 并在此基础上构建了新型的 HIFU 声空化时空监测系统. 在实验中, 采用凝胶仿体模拟人体组织散射环境, 通过改制的商用 B 超系统

获取 HIFU 治疗过程中声空化区域产生的 RF 回波信号. 利用二维均值滤波方法有效抑制 HIFU 强声波干扰, 并通过滑动窗处理 RF 信号重建出组织熵值图像. 随后, 利用二值化方法区分空化与非空化区域, 量化分析不同驱动声压条件对声空化区域时间演化行为的影响, 并讨论了 RF 信号熵值成像法在声空化时空监测方面优于传统 B 超灰度检测方法的原因. 本文的研究结果显示, 基于超声 RF 信号的熵值成像方法可以更精准地反映 HIFU 治疗过程中生物组织内部声空化区域的时空演化行为, 由此可在 HIFU 临床治疗策略的制定及反馈控制等方面展现出重要的研究价值和应用前景.

2 材料与方法

2.1 凝胶仿体制备

本实验采用同类实验中广泛应用的聚丙烯酰胺凝胶作为组织模拟仿体. 100 mL 聚丙烯酰胺凝胶的组成包括 71.61 mL 蒸馏水、0.84 mL 10% (体积比) 过硫酸铵 (Ammonium Peroxodisulfate, APS)、10 mL 三羟甲基甲烷氨 (Tris(hydroxymethyl) aminomethane, TRIS, 1 mol/L, pH=8.0)、0.05 mL 四甲基乙二胺 (N, N, N, N-Tetramethyl-Ethylenediamine, TEMED) 和 17.5 mL 的 40% (体积比) 丙烯酰胺 (acrylamide). 在制备过程中, 将以上所有成分的混合物倒入一个 70 mL 的方形塑料槽中, 轻轻搅拌 10 min, 然后静置, 直到凝固并冷却^[27].

2.2 实验仪器及设备

实验装置框图如图 1 所示. 使用 1.12 MHz 的聚焦换能器 (直径为 10.0 cm, 几何焦距为 10.0 cm, -6 dB 焦域大小为 4 mm) 进行 HIFU 辐照. 在实验过程中, 由任意波形发生器 (Agilent 33250A, USA) 产生一个 1.12 MHz 正弦脉冲信号, 脉冲重复频率设定为 100 Hz. 为了研究驱动声压对声空化时空演化行为的影响, 在不同的实验组中, 声压的峰值负压 P 被分别设置为 6.25 和 8.75 MPa. 该信号经过一个 53 dB 的功率放大器 (2200L, Electronics and Innovation, Ltd., NY) 放大后, 经阻抗匹配电路驱动 HIFU 换能器. 将仿体浸没于注满除气水的水槽中, 并固定在一个可调平台上. 随后, 将改造后可获取原始 RF 信号的便携式 B 超系统 (EC50 A, ECARE, 珠海, 中国) 的配套线阵探头

(L12-5, ECARE, 珠海, 中国) 固定在三维计算机控制运动系统 (Newport ESP7000, USA) 支架上并置于凝胶顶部. 主控计算机通过 Labview 软件 (NI Corp., TX, USA) 控制三维机械运动平台的移动. 经三维空间校准后, 使探头平行于 HIFU 聚焦声束的中轴线, 其单元阵列 (128 单元) 位于 HIFU 焦点上方, 确保 B 超扫描平面贯穿 HIFU 声束轴线.

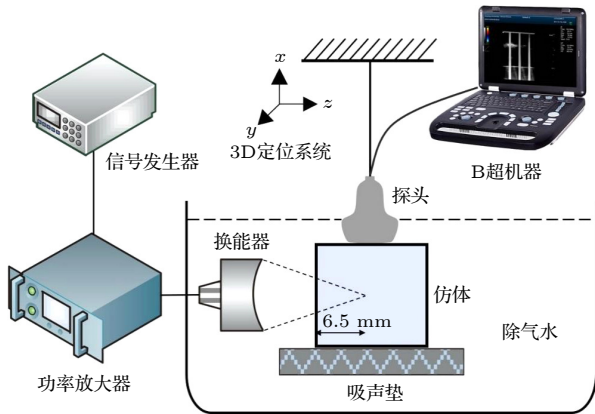


图 1 实验原理图

Fig. 1. Diagram of experimental schematic.

2.3 数据采集及处理

2.3.1 数据采集

在超声脉冲辐照下, 仿体中对应于 HIFU 焦域的位置处将迅速产生空化泡群. 与此同时, 由 B 超采集系统接收空化泡群产生的超声散射信号, 并通过自带的控制程序以 30 帧/s 的帧率实时采集 HIFU 辐照过程中每一帧 RF 数据, 持续约 65 s.

同时, 安装在 B 超系统内的屏幕录制软件会同步启动, 以相同帧率录制相同时间段内的 B 超灰度影像^[28]. 因为 HIFU 焦域位置较为固定, 经多次预实验后, 可以基本确定空化泡群在仿体中的发生位置, 为节省运算量, 提高数据处理时间分辨率, 对于单帧信号, 仅在 B 超视野中选取足以包含空化发生区域的部分数据 (深度 15 mm, 宽度 38 mm). 对 B 超影像, 选取固定位置相应尺寸的数据为 130×475 像素矩阵; 对 RF 信号, 则选取对应的 721×191 数据矩阵.

2.3.2 基于传统 B 超灰度图像的空化监测方法

为尽量降低 HIFU 干涉条纹的影响, 对基于传统 B 超灰度图像的空化监测方法 (简称灰度值法) 做了进一步改善, 具体数据处理的算法框图如图 2 所示. 为反映声场空间信息, 超声 RF 信号经过 B 超系统内置的波束形成软件得到波束形成后 RF 数据 (beam formed RF data, BFRF). 对每帧 BFRF 数据, 通过检波及对数压缩处理得到初步的 B 模式图像, 再经过图像后处理得到系统屏幕所示的 B 超影像 (图 2 中该部分方法示意图引用本实验室前期的工作^[29]). 通过 (1) 式把连续多帧 B 超影像进行二维均值滤波^[30], 以尽量消除干扰条纹的影响:

$$S_k = \frac{1}{(2n + 1)} \sum_{i=k-n}^{k+n} B_i, \quad (1)$$

其中 B_i 为软件采集到的第 i 帧图像, S_k 为二维均值滤波后新的第 k 帧图像, $(2n + 1)$ 为参与一次均

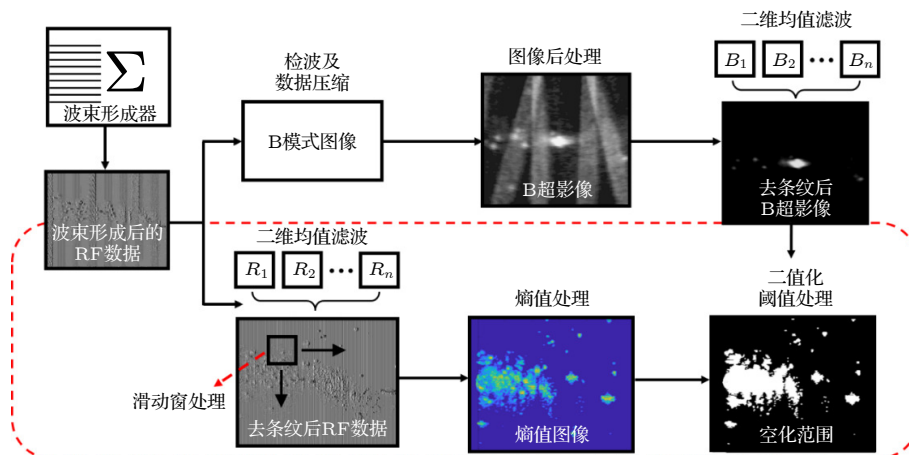


图 2 基于 B 超灰度图像与 RF 信号熵分析监测 HIFU 空化区域算法示意图

Fig. 2. The algorithmic scheme designed for cavitation monitoring imaging based on B-mode and RF entropy images.

值滤波的图像帧数 (本文选取 $n = 2$). 得到新的图像帧数据后, HIFU 干扰所呈现的条纹亮度相对空化区域获得显著降低, 基于此设置合适的阈值 (阈值亮度应高于干扰条纹而低于空化区域), 将低于阈值的图像幅值设为 0 (即黑点) 可以去除 HIFU 条纹的干扰. 对去干扰后的图像数据使用最大类间方差法 (OTSU)^[31] 进行二值化分割处理^[32], 得到只含 0 和 1 的二值图像, 其中黑色部分 (值为 0) 代表非空化区域, 白色部分 (值为 1) 代表空化区域, 统计白色像素的数量来定量表征空化区域的面积.

2.3.3 基于 RF 信号的熵值图像空化监测方法

另一方面, 提出了基于 RF 信号熵分析构建声空化时空图像的创新算法 (简称熵值法), 如图 2 红色虚线框中的流程图所示, 针对 BFRF 以相同的二维均值滤波方法去除 HIFU 干扰后, 通过以下步骤构建声空化熵值图像. 1) 在去干扰后 BFRF 数据帧上设置一个大小合适的滑动窗来重新计算各像素点幅值. 为确保统计参数的稳定和精度, 根据前人研究将滑动窗的边长设置为三倍的脉冲长度^[33]. 再将数据进行标准化处理, 使其信号幅值限制在 0—1 之间, 便于统一比较^[34]. 2) 计算标准化后滑动窗中数据的概率密度函数 (probability density function, PDF), 用 (2) 式计算对应熵值^[33]:

$$H = - \int_{y_{\min}}^{y_{\max}} w(y) \log_2[w(y)] dy, \quad (2)$$

其中 y_{\max} 和 y_{\min} 代表了滑动窗中幅值的最大值和最小值, $w(y)$ 是该处数据的 PDF. 由 (2) 式所得熵值构成滑动窗中心位置新像素值. 3) 滑动窗以 50%^[34] 的覆盖率在 BFRF 数据帧上滑动. 重复步骤 1) 和 2) 直至滑动窗遍历整幅数据帧, 依此得到完整的熵值图像. 4) 由于滑动窗的处理会使新构建的图像尺寸缩小, 需要通过线性插值的方法对图像进行补偿使其恢复到原始大小. 此后, 对熵值图像进行与传统 B 超影像同样的二值化分割处理得到空化区域的面积. 所有数据处理均在科学软件 MATLAB (Mathworks, Natick, MA, USA) 中进行.

3 实验结果

3.1 二维均值滤波去干扰及熵值图像对空化监测灵敏度的增强效果

由于 BFRF 数据幅值范围过大, 无法在屏幕

上呈现, 为直观观察, 本文使用 BFRF 数据经过检波及对数压缩所得的初步 B 模式图像展示仿体中空化泡群随时间演化行为. 图 3(a) 给出了一组实验中 HIFU 启动后 5.8, 10, 15 s 时仿体的初步 B 模式图像. 在 $t = 5.8$ s 时尚无代表空化区域的高亮区域出现, 而随着 HIFU 辐照时间增加, 仿体中空化泡群产生的范围逐渐扩大, B 模式图像上逐渐出现了更多的不规则亮区, 表示剧烈的空化效应改变了仿体内部散射体的分布情况. 图 3(a) 中可明显观察到, HIFU 辐照过程中每帧图像上都存在不断漂移的高亮度干涉条纹, 在 $t = 15$ s 时横向 6 mm 处的条纹甚至遮盖了部分空化的亮区, 对量化监测空化面积形成巨大干扰. 图 3(b) 为经二维均值滤波去干扰处理后三个时间点相应的初步 B 模式图像. 结果显示, 经过二维均值滤波处理后, 由高声压 HIFU 声束引发的高亮度干涉条纹可获得有效消除, 图像上仅留下连续且较为完整的空化区域便于后续的处理. 图 3(c) 给出了去干扰后 BFRF 数据经过滑动窗算法得到的不同时刻熵值图像, 图中明显可见, 空化泡群所在区域往往对应于熵值较大区域, 而其周围未发生空化区域的熵值通常较小. 这表示在 HIFU 作用下产生的随机分布的空化气泡的振动不断改变着仿体的内部结构: 在 HIFU 焦点处空化泡最集中的位置散射体分布最为混乱, 而远离空化泡群中心处逐渐平稳^[35]. 为明显区分空化区域, 对空化熵值图像进行二值化处理后的结果如图 3(d) 所示, 随着 HIFU 辐照时间增加, 二值化熵值图像中空化范围也随之增加. 值得注意的是, $t = 5.8$ s 时无论是否进行二维均值滤波去干扰处理, 初步 B 模式图像中均无法监测到散射亮点出现, 依此判断空化尚未开始, 而此时在熵值图像及其二值化图像中则已经出现了较小面积的亮区 (深度 33 mm, 横向 10 mm 附近), 表示出现了微弱的空化及结构变化, 这意味着在熵值评估中细微的空化现象也不会被低估或遗漏. 纵向对比各时间点图像可见, 相同时刻下熵值图像相比于初步 B 模式图像所显示的空化区域范围更大, 表明熵值图像能够更全面地监测空化泡群发生范围, 由此可推断本文提出的熵值监测方法可以更敏锐地评估 HIFU 过程中组织空化的时空演化状态.

3.2 RF 信号幅值标准化处理对空化区域熵值图像的影响

在实际应用中, 不同 B 超系统会对原始 RF 信

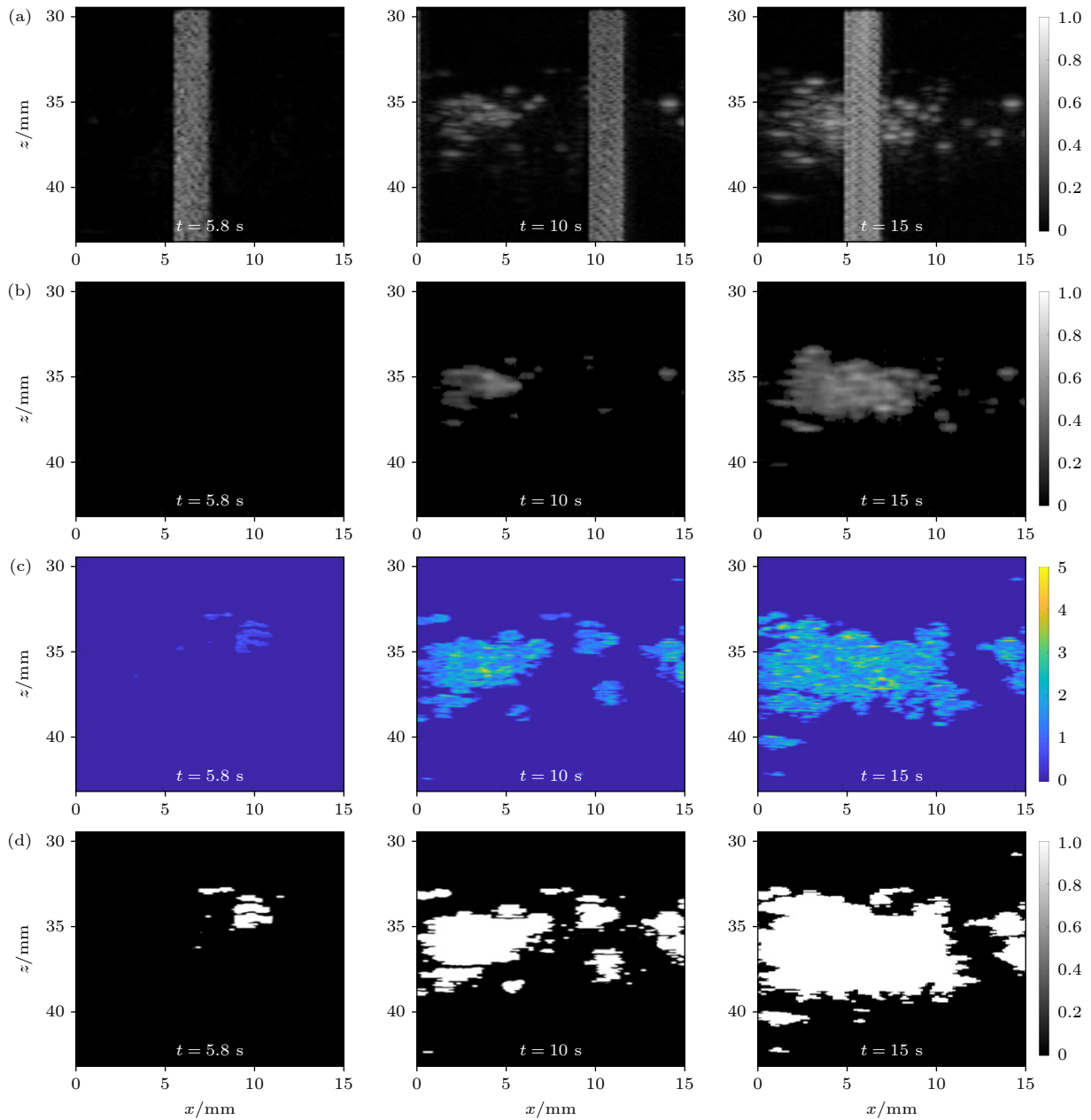


图3 不同时刻治疗区域的图像 (a) 初步B模式图像; (b) 去干扰后初步B模式图像; (c) 熵值图像; (d) 经二值化处理后的熵值图像

Fig. 3. Images at different treatment moments: (a) Preliminary B-mode images; (b) preliminary B-mode images after de-interference; (c) entropy images; (d) binary images at different treatment moments.

号动态范围进行调整 (即 $y_{\max} - y_{\min}$), 由此可能对分析结果的一致性产生影响. 针对这一问题, 对 RF 信号幅值进行标准化处理以规范信号幅值动态调整范围^[34], 在重建熵值图像过程中对 BFRF 数据进行了标准化的操作 (中心为 0, 标准差为 1)^[21]. 图 4(a) 和 图 4(c) 分别给出了基于原始 BFRF 和标准化后的 BFRF 数据所形成的熵值图像. 对比发现, 基于原始 BFRF 数据的熵值图像中幅值区分度较小, 而经过标准化后的熵值图像则明显包含

更宽动态变化范围, 能够较好展现仿体内部不同程度的空化情况. 将标准化前后熵值图像中所有像素点的熵值绘制成直方图, 图 4(b) 给出了基于原始 BFRF 数据所成熵值的分布统计, 熵值大多集中分布在 0.8—1.0 之间. 其中大于 0.8 的熵值占据总数的 68.9%, 但其中也可能包含一些非剧烈空化区域, 如整块亮区的边缘部分, 可能是因空化泡群边缘振动导致仿体结构发生轻微的瞬时变化而产生的熵值变化. 因此, 如果选择 0.8 以上的参数作

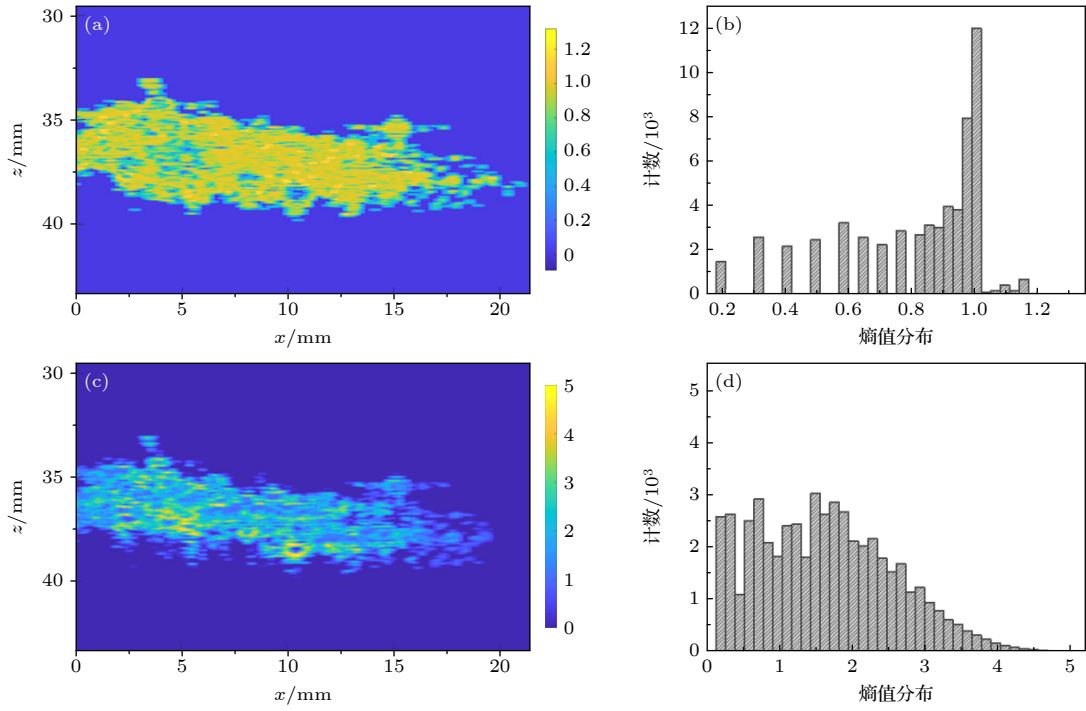


图 4 标准化操作前后熵值图像及幅值分布图 (a) 未经标准化处理得到的熵值图像; (b) 未经标准化得到的熵值分布直方图; (c) 经过标准化处理得到的熵值图像; (d) 经过标准化得到的熵值分布直方图

Fig. 4. Entropy image and amplitude distribution before and after standardization: (a) Entropy image obtained without normalization; (b) histogram of entropy distribution obtained without normalization; (c) entropy image obtained with normalization; (d) histogram of entropy distribution obtained with normalization.

为分割阈值, 即使微小的偏差都会对最终判定的范围有巨大影响, 导致阈值选择的容错率极低. 而图 4(d) 显示经过标准化处理的熵值分布范围明显展宽, 可更灵敏地反映同一时刻不同程度的空化行为, 方便研究者根据临床需要灵活地设置阈值, 对不同强度的空化强度进行更细致的分级评估.

3.3 HIFU 辐照过程中空化区域的时间演化行为

在本文的研究工作中, 参考前期文献中采用的二值化分割方法^[29]对灰度值法和熵值法获得的空化监测图像进行逐帧处理, 由此判定空化发生范围, 并在此基础上研究了不同驱动声压 (如 $P_- = 6.25 \text{ MPa}$ 和 $P_- = 8.75 \text{ MPa}$) 对 HIFU 辐照过程中仿体内部空化区域的时间演化行为的影响, 结果如图 5 所示. 可以看出, 无论采用灰度值法还是熵值法, 在同一时刻, 较高的 HIFU 声压可以在更大范围内诱发空化行为, 这一结果与前期观察相符合^[29], 表明较高的发射声能可以诱发更剧烈的空化活动. 对比两种声压条件下, 熵值法获得的空化监测结果可见, 高声压下的空化起始时刻比低声压

下提前了约 7.7 s, 且空化区域扩大的速率更快, 但也更快进入平台期 (空化区域范围在 40 s 后即趋向稳定). HIFU 停止照射后, 空化面积随时间减少, 表示空化气泡可能部分溶解.

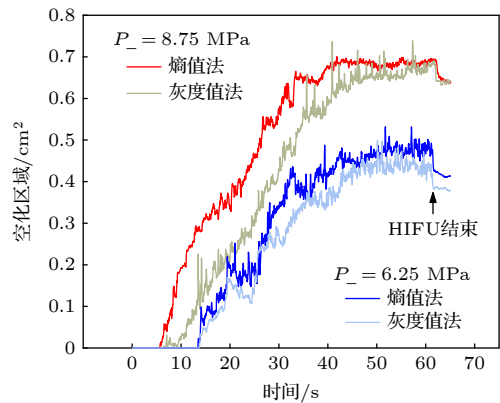


图 5 不同声压下分别基于灰度值法与熵值法得到的实时空化范围趋势图

Fig. 5. Real-time cavitation range trend based on gray value method and entropy value method respectively under different sound pressure.

对比传统灰度值法和熵值法监测获得的仿体中空化时空演化曲线, 不难发现, 两种声压条件下

测得的空化面积随时间演化曲线均会出现明显高于周围幅值的异常值,这一现象在 HIFU 辐照前期 (10—20 s) 和后期 (40—60 s) 尤为频繁,出现这一问题的主要原因是灰度值法的信噪比及空间分辨率较低,导致其对在空化监测过程中的灵敏度和稳定性都有所欠缺.而熵值法则较好地修正了这一问题.在高声压下,熵值法监测到的空化起始时刻为 HIFU 启动后 5.7 s,而灰度值法测得的数据则延后 0.3 s,相当于 10 帧图像的差距;较小声压下差距为 0.16 s,即 5 帧图像的时间长度.在整个 HIFU 治疗过程中,熵值法所得空化区域面积均大于灰度值法所得,这与图 3 中的结果符合.该面积差距随着时间呈现先增大后缩小的趋势.以上结果表明,经标准化处理的 BFRF 信号具有更丰富的动态信息,空化探测敏感度和分辨率都较高,可以更为准确地表现空化随时间的变化趋势,更早地探测到空化发生的时间及空间起点,而且随着声压增大,熵值法的空化起始时刻指示提前量也随之增大,可以更有效地保障高强度 HIFU 治疗中的临床安全性.仅当声空化累积时空剂量足够高时,两种方法的差距方能逐渐缩小.

4 讨 论

采用传统的商业 B 超进行组织内部空化监测时,由于高强度 HIFU 声束的干扰会在 B 超图像上产生漂移的高亮度干涉条纹,而降低 HIFU 干涉影响的一般做法是从 HIFU 系统引出发射同步信号,通过同步时序控制 B 超成像探头在 HIFU 脉冲工作间隙以主动空化探测 (active cavitation detection, ACD) 的方式对空化区域进行监测成像,但在 HIFU 占空比较大的情况下,需牺牲 B 超成像的帧率来配合 HIFU 治疗脉冲的发射^[36].而且这种做法需获得 B 超生产企业的特殊授权开放同步信号输出权限,同时需要增加电子同步单元,导致集成系统的复杂度增加,兼容性降低. Yu 等^[29]通过设定灰度阈值的方法尽可能去除 B 超灰度影像中的 HIFU 干涉条纹,在 HIFU 声压较高、焦域距成像探头较近的情况下,在空化起始阶段会出现干涉条纹像素灰度幅值远大于空化区域的像素灰度幅值的情况;在 HIFU 占空比较大 (如占空比大于 50%) 的情况下,宽幅干涉条纹会与空化高亮区域产生高度重叠,因此很难通过灰度阈值设定的方

法来消除干扰条纹的影响.本工作考虑到 HIFU 治疗过程中焦域位置较为固定,而干涉条纹则在信号非同步情况下不断产生位置漂移的特点,采用二维均值滤波算法不断选取目标信号前后多帧 ((2n + 1) 帧) 数据做平均处理,极大程度削弱不断变换位置的干涉条纹的幅值影响,可有效避免出现非空化区域信号强度高于空化区域信号散射强度及干涉条纹覆盖空化区域的情况.因此,相对于简单常数阈值设置法,二维均值滤波方法在临床应用中将具有更广泛的实用性.

需要指出的是,经二维均值滤波后的处理结果,与实际该时刻空化区域的绝对真实值有微小出入.对图 5 中每个点,取该点幅值以及与该点间隔一点处 (0.06 s) 的幅值,将二者做差,再与该点幅值相比.比值平均后,得到能表征间隔 2 点处空化范围变化程度的参数 r ,如 (3) 式所示:

$$r = \left| \frac{A(i+2) - A(i)}{A(i)} \right| \times 100(\%), \quad (3)$$

其中 $A(i)$ 为图 5 中曲线上逐点的幅值,对图 5 而言 i 取值范围为 1—1953.结果显示熵值法的空化范围变化程度 r 控制在 2% 以内 (大声压下 1.62%, 小声压下 1.42%), 灰度值法在 3% 以内 (大声压下 2.83%, 小声压下 1.84%). 因此可以认为在 0.06 s 的时间尺度内,二维均值滤波方法所得结果与空化区域绝对真实值的误差在可接受范围.

由图 3 可见,同一时刻下,熵值法获得的空化图像范围通常大于灰度值法获得的结果.这主要是因为商用 B 超灰度图像在成像过程中,为了提高运算速度,对原始 RF 数据处理进行检波和波束合成之外,还采取了降采样和数据压缩等处理方式,导致遗失了部分有效信息;经过图像后处理,增强了高回声区域的影像 (通常被认为是医生关注的重点),而抑制了低回声处的细微变化.图 6(a) 随机选取了一帧空化图像作为示例,在位于横向 4.5 mm 处选取单根通过空化亮区的扫描线 (图中红色虚线),对比其原始 BFRF 与检波后数据的归一化频谱.由图 6(b) 可见,检波后数据的频谱在 10—15 MHz 频段与 BFRF 数据的频谱变化趋势近似符合,但 BFRF 数据在 5—10 MHz 频段存在明显抬升且包含更多频率分量,因此基于 BFRF 数据对空化信息进行监测可保留更多重要的细节信息,这也是熵值法空化图像可获得更高灵敏度和

准确度的重要原因之一. 此外, 由于无需经过检波等后处理, 使得基于 BFRF 数据的熵值法不受特定商用机检波方法或参数的影响, 针对 HIFU 声空化时空特性评估时可更好地保持不同系统间结果的一致性.

另一方面, 传统 B 超灰度值法是根据像素点的灰度绝对值是否高于特定阈值来判断每个点是否属于空化区域, 而熵值法在处理时利用滑动窗在小范围内分析子区域的混乱程度, 具有更敏锐的

辨能力, 能捕捉到更细微的组织变化. 图 7 给出了一组对比案例. 图 7(a) 和图 7(b) 分别为传统 B 超灰度值法测得的空化区域在去干扰前后的图像, 仅在横向 0—10 mm 范围内可观察到明显高亮区, 而在横向 12—20 mm 处几乎未显现任何高回声区域, 因此基于灰度值法应判断此区域未发生空化. 图 7(c) 是基于 BFRF 数据形成的初步 B 模式图像, 在横向 12—20 mm 区域 (白色虚线圆圈处) 出现了模糊的零星亮点. 图 7(d) 为去干扰后重建的

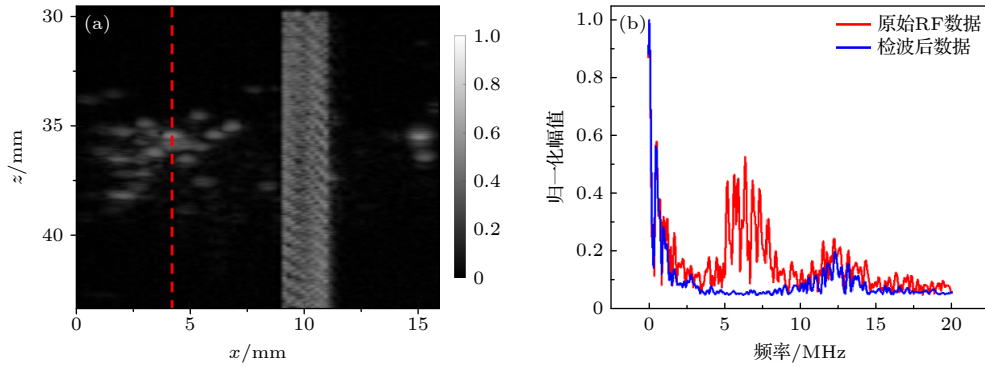


图 6 原始 BFRF 数据与检波后 BFRF 数据的频谱对比 (a) 初步 B 模式图像; (b) 检波前后数据频谱

Fig. 6. Comparison of frequency spectrum of the raw BFRF data and the BFRF data after demodulation: (a) Preliminary B-mode image; (b) data frequency spectrum pre- and post- demodulation.

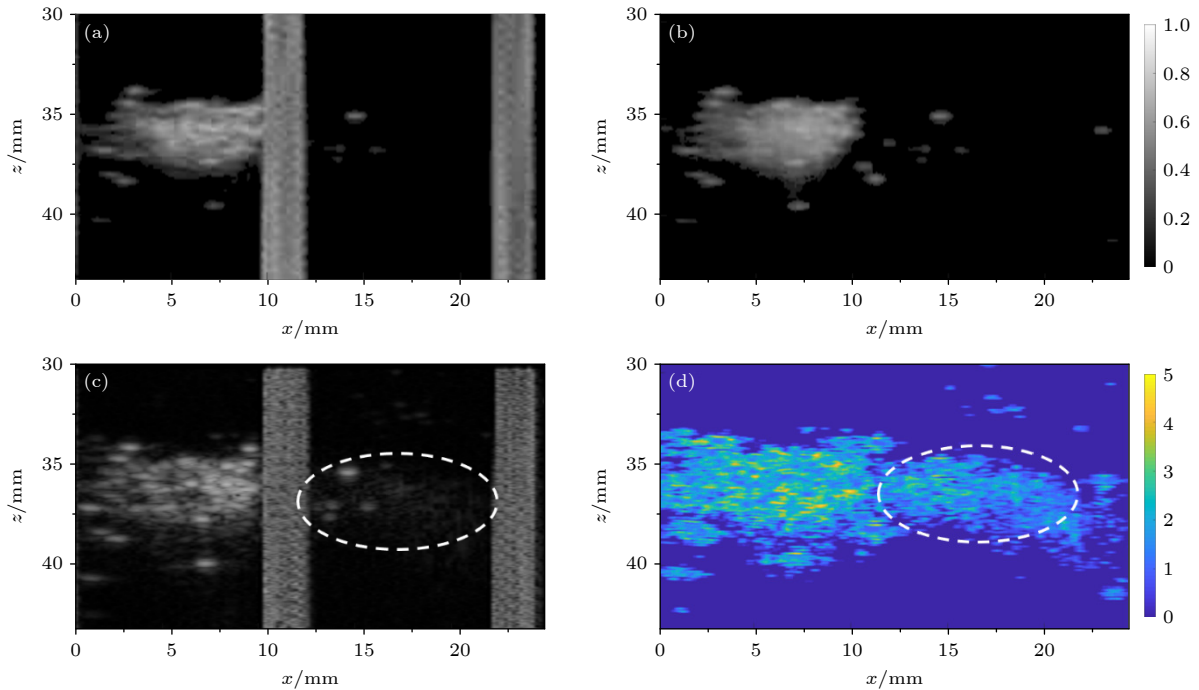


图 7 一帧 B 超影像与熵值图像反映空化范围的典型例子 (a) 一帧 B 超影像; (b) 去干扰后 B 超影像; (c) 同一帧基于 BFRF 的初步 B 模式图像; (d) 同一帧熵值图像

Fig. 7. A typical example of a frame of ultrasound image and entropy image reflecting the range of cavitation: (a) A frame of ultrasound image; (b) the de-interfered ultrasound image; (c) the same frame of BFRF-based preliminary B-mode image; (d) the same frame of entropy image.

BFRF 熵值图像,除了在横向 0—10 mm 范围内可观察范围更大的熵值变化区之外,在 12—20 mm 区域(白色虚线圆圈处)也显示出大块明显变化的熵值高亮区域,表明该区域也发生了一定程度的空化,意味着声能量溢出了到该区域.从临床安全性保障角度,聚焦超声应精准局限于目标靶区,如因生物组织内部复杂结构引起声波反射或者折射到附近非治疗区域,则可能造成周边正常组织的不可逆损伤.而本文提出的基于 RF 信号的熵值法可以更敏锐地提示空化行为发生的时间及范围,有助于及时反馈声能量作用位置,更好地为 HIFU 临床治疗提供安全性保障.

5 结 论

本文提出了一种基于 RF 信号熵分析的声空化探测方法,可在 HIFU 治疗过程中实现对组织内部声空化行为的时空监测.实验结果表明,二维均值滤波方法能在浅表及强声束环境下去除 HIFU 强声束干扰,突显空化发生区域;标准化数据处理有利于扩展 BFRF 信号的动态变化范围,有助于根据临床需求灵活调整阈值参数,完成对不同程度空化行为的分级评估;熵值法能够更灵敏且精确地确定空化发生的起始时间及空间位置,且随着声压提高,熵值法可获得的空化起始点指示提前量越大,进一步保障了高声压 HIFU 治疗的临床安全性.因此,基于 RF 信号的熵值分析法可作为一项具有极大应用前景的技术手段用于 HIFU 临床治疗中的空化区域时空演变行为的实时监测,为 HIFU 临床治疗量-效评估体系的建立奠定良好理论和技术基础.需要指出的是,受限于实验条件,本文的实验观测均在凝胶仿体中进行.考虑到活体生物的个体差异,实际监测应用时可能会受到多层组织界面反射或肋骨阻隔等影响,导致声空化时空监测的信噪比和准确度降低,因此需要在后续工作中进一步改进算法以克服以上困难.

参考文献

- [1] Kennedy J E 2005 *Nat. Rev. Cancer* **5** 321
- [2] Izadifar Z, Izadifar Z, Chapman D, Babyn P 2020 *J. Clin. Med.* **9** 460
- [3] Qin D, Zou Q Q, Li Z Y, Wang W, Wan M X, Feng Y 2021 *Acta Phys. Sin.* **70** 154701 (in Chinese) [秦对, 邹青钦, 李章勇, 王伟, 万明习, 冯怡 2021 物理学报 **70** 154701]
- [4] Yang Y Y, Li Q, Guo X S, Tu J, Zhang D 2020 *Ultrason. Sonochem.* **67** 105096
- [5] Yu J, Guo X S, Tu J, Zhang D 2015 *Acta Phys. Sin.* **64** 094306 (in Chinese) [于洁, 郭霞生, 屠娟, 章东 2015 物理学报 **64** 094306]
- [6] Valle L F, Lehrer E J, Markovic D, Elashoff D, Levin-Epstein R, Karnes R J, Reiter R E, Rettig M, Calais J, Nickols N G, Dess R T, Spratt D E, Steinberg M L, Nguyen P L, Davis B J, Zaorsky N G, Kishan A U 2021 *Eur. Urol.* **80** 280
- [7] Yoshizawa S, Ikeda T, Ito A, Ota R, Takagi S, Matsumoto Y 2009 *Med. Biol. Eng. Comput.* **47** 851
- [8] Zderic V, Keshavarzi A, Noble M L, Paun M, Sharar S R, Crum L A, Martin R W, Vaezy S 2006 *Ultrasonics* **44** 46
- [9] Ilyas A, Chen C J, Ding D, Romeo A, Buell T J, Wang T R, Kalani M Y S, Park M S 2018 *Neurosurg Focus* **44** E12
- [10] Bader K B, Vlasisavljevich E, Maxwell A D 2019 *Ultrasound Med. Biol.* **45** 1056
- [11] Geng H, Fan T B, Zhang Z, Tu J, Guo X S, Li F Q, Zhang D 2014 *Acta Phys. Sin.* **63** 044301 (in Chinese) [耿昊, 范庭波, 张喆, 屠娟, 郭霞生, 李发琪, 章东 2014 物理学报 **63** 044301]
- [12] Yang D X, Ni Z Y, Yang Y Y, Xu G Y, Tu J, Guo X S, Huang P T, Zhang D 2018 *Ultrason. Sonochem.* **49** 111
- [13] Tu J, Swallow J E, Giraud D, Cui W C, Chen W Z, Matula T J 2011 *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* **58** 955
- [14] Song R J, Zhang C B, Teng F M, Tu J, Guo X S, Fan Z, Zheng Y F, Zhang D 2021 *Ultrason. Sonochem.* **79** 105790
- [15] Fan P F, Yu J, Yang X, Tu J, Guo X S, Huang P T, Zhang D 2017 *Chin. Phys. B* **26** 054301
- [16] Qian J, Xie W, Zhou X W, Tan J W, Wang Z B, Du Y H, Li Y H 2022 *Acta Phys. Sin.* **71** 037201 (in Chinese) [钱骏, 谢伟, 周小伟, 谭坚文, 王智彪, 杜永洪, 李雁浩 2022 物理学报 **71** 037201]
- [17] Liu T, Yu D, Beitler J, Tridandapani S, Bruner D, Curran W, Yang X 2013 *Med. Phys.* **40** 495
- [18] Zhang S, Li C, Zhou F Y, Wan M X, Wang S P 2014 *J. Ultrasound Med.* **33** 959
- [19] Tsui P H, Chen C K, Kuo W H, Chang K J, Fang J, Ma H Y, Chou D 2017 *Sci. Rep.* **7** 41004
- [20] Shankar P M 2000 *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* **47** 727
- [21] Tsui P H 2015 *Entropy* **17** 6598
- [22] Hughes M S, Marsh J N, Wallace K D, Donahue T A, Connolly A M, Lanza G M, Wickline S A 2007 *Ultrasound Med. Biol.* **33** 1236
- [23] Zhou Z H, Huang C C, Shung K K, Tsui P H, Fang J, Ma H Y, Wu S C, Lin C C 2014 *PLoS One* **9** e96195
- [24] Xu Z, Hall T L, Fowlkes J B, Cain C A 2007 *J. Acoust. Soc. Am.* **122** 229
- [25] Zhang M M, Gao F, Tu J, Wu Y Y, Zhang D 2021 *Acta Phys. Sin.* **70** 084302 (in Chinese) [张玫玫, 高凡, 屠娟, 吴意赟, 章东 2021 物理学报 **70** 084302]
- [26] Tuthill T A, Sperry R H, Parker K J 1988 *Ultrasonic Imaging* **10** 81
- [27] Fan T B, Tu J, Luo L J, Guo X S, Huang P T, Zhang D 2016 *Chin. Phys. Lett.* **33** 084302
- [28] Chen C Y, Yu J, Chen G, Ma Y, Guo X S, Tu J, Zhang D 2015 *Acta Acustica* **40** 563 (in Chinese) [陈楚怡, 于洁, 陈功, 马勇, 郭霞生, 屠娟, 章东 2015 声学学报 **40** 563]
- [29] Yu J, Chen C Y, Chen G, Guo X S, Ma Y, Tu J, Zhang D 2014 *Chin. Phys. Lett.* **31** 034302
- [30] Lee J S 1980 *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* **2** 165

- [31] Liao P S, Chew T S, Chung P C 2001 *J. Inf. Sci. Eng.* **17** 713
 [32] Wu J J, Wang Y Y, Chen Y, Yu J H, Pang Y 2014 *Opt. and Precision Eng.* **22** 1312 (in Chinese) [吴俊, 汪源源, 陈悦, 余锦华, 庞芸 2014 *光学精密工程* **22** 1312]
 [33] Tsui P H, Chang C C 2007 *Ultrasound Med. Biol.* **33** 608
 [34] Tsui P H, Wan Y L 2016 *Entropy* **18** 341
 [35] Bailey M R, Khokhlova V A, Sapozhnikov O A, Kargl S G, Crum L A 2003 *Acoust. Phys.* **49** 369
 [36] Vaezy S, Shi X G, Martin R W, Chi E, Nelson P I, Bailey M R, Crum L A 2001 *Ultrasound Med. Biol.* **27** 33

Method of spatiotemporally monitoring acoustic cavitation based on radio frequency signal entropy analysis*

Song Ren-Jie¹⁾²⁾ Yuan Zi-Yan¹⁾ Zhang Qi¹⁾ Yu Jie¹⁾³⁾

Xue Hong-Hui¹⁾ Tu Juan^{1)4)†} Zhang Dong¹⁾⁴⁾

1) (Key Laboratory of Modern Acoustics of the Ministry of Education, School of Physics, Nanjing University, Nanjing 210093, China)

2) (Suzhou Institute of Biomedical Engineering and Technology, Chinese Academy of Sciences, Suzhou 215163, China)

3) (Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

4) (State Key Laboratory of Acoustics, Institute of Acoustics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China)

(Received 27 March 2022; revised manuscript received 1 May 2022)

Abstract

The violent inertial cavitation effect generated during high intensity focused ultrasound (HIFU) treatment may damage healthy tissues around the target area. Therefore, it is urgent to develop new technical approaches that can quantitatively monitor the acoustic cavitation motions in biological tissues with high precision in space and time, so as to ensure clinical safety and effectiveness. Compared with the traditional commercial ultrasonic gray value signal, the ultrasonic radio frequency (RF) signal can well retain more detailed information about the acoustic scattering signal. As a statistical parameter not based on mathematical function model, the information entropy can characterize the spatiotemporal evolution state of disorder of scatters inside tissues resulting from acoustic cavitation. Therefore, this paper proposes a real-time monitoring system for spatiotemporal evolution of acoustic cavitation based on the entropy analysis of ultrasonic RF signals. First, the original RF signal of scattered echoes generated by HIFU-induced cavitation bubbles inside the gel phantom is obtained by using a modified B-ultrasound system, and the two-dimensional mean filtering method is used to suppress the HIFU-induced strong interferences overlapping with cavitation monitoring imaging signals. Then, the dynamic variation range of the RF signal is expanded through data standardization processing, and the entropy image is reconstructed based on the sliding window information entropy analysis to demonstrate the spatiotemporal evolution status of the HIFU-induced cavitation behaviors. The experimental results indicate that the acoustic cavitation imaging algorithm based on RF signal entropy analysis should be more sensitive and accurate than the B-model gray scale imaging method for determining the onset time and spatial position of cavitation activities, which is helpful in ensuring the safety and efficacy of HIFU clinical treatment. The present work will provide a useful tool for the spatiotemporal monitoring of the acoustic cavitation generated in tissues during HIFU treatment, and lays a solid theoretical and experimental foundation to establish an effective quantity-effect evaluation system for the cavitation related biological effect.

Keywords: acoustic cavitation, high intensity focused ultrasound, ultrasound radio frequency signal, information entropy

PACS: 43.35.+d, 43.80.Ev

DOI: 10.7498/aps.71.20220558

* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 11774166, 11774168) and the State Key Laboratory of Acoustics, Institute of Acoustics, Chinese Academy of Sciences (Grant No. SKLA202212).

† Corresponding author. E-mail: juantu@nju.edu.cn



基于超声RF信号熵分析的声空化时空监测方法

宋人杰 袁紫燕 张琪 于洁 薛洪惠 屠娟 章东

Method of spatiotemporally monitoring acoustic cavitation based on radio frequency signal entropy analysis

Song Ren-Jie Yuan Zi-Yan Zhang Qi Yu Jie Xue Hong-Hui Tu Juan Zhang Dong

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 71, 174301 (2022) DOI: 10.7498/aps.71.20220558

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.71.20220558>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于换能器驱动信号特征的高强度聚焦超声焦域损伤实时监测

Real-time monitoring of high intensity focused ultrasound focal damage based on transducer driving signal

物理学报. 2022, 71(3): 037201 <https://doi.org/10.7498/aps.71.20211443>

基于变分模态分解与多尺度排列熵的生物组织变性识别

Recognition of denatured biological tissue based on variational mode decomposition and multi-scale permutation entropy

物理学报. 2019, 68(2): 028702 <https://doi.org/10.7498/aps.68.20181772>

非线性超声射频信号熵对乳腺结节良恶性的定征

Classification of benign and malignant breast masses using entropy from nonlinear ultrasound radiofrequency signal

物理学报. 2021, 70(8): 084302 <https://doi.org/10.7498/aps.70.20201919>

组织内包膜微泡声空化动力学及其力学效应分析

Acoustic cavitation of encapsulated microbubble and its mechanical effect in soft tissue

物理学报. 2021, 70(15): 154701 <https://doi.org/10.7498/aps.70.20210194>

基于声学扫描振镜的超声/光声双模态成像技术

Ultrasound/photoacoustic dual-modality imaging based on acoustic scanning galvanometer

物理学报. 2022, 71(5): 050701 <https://doi.org/10.7498/aps.71.20211394>

含混合气泡液体中声波共振传播的抑制效应

Restraining effect of resonant propagation of acoustic waves in liquids with mixed bubbles

物理学报. 2019, 68(7): 074301 <https://doi.org/10.7498/aps.68.20182299>