

光声结合用于生物组织成像的研究进展

钱盛友, 邢 达

(华南师范大学激光生命科学研究所 中国广东 广州 510631)

摘 要: 光声结合为生物组织层析成像提供了一种新的有效的手段。这种新方式克服了传统成像技术的一些不足, 能获得更多的信息。本文总结了该领域三个主要研究方向的工作, 同时分析了目前存在的问题。

关键词: 成像; 光声; 声光; 声荧光

中图分类号: O 43: R 312

文献标识码: A

文章编号: 1007—7146(2000)03—0228—04

Research Progress in Image of Biological Tissues Combining Light and Sound

Q IAN Sheng - you, X IN G Da

(Institute of Laser Life Science, South China Normal University,
Guangzhou, 510631 Guangdong, China)

Abstract: Combining light and sound provides a novel and effective approach for tomography of biological tissues, which can overcome some shortcomings of traditional imaging techniques, and can obtain more information. Work about three main directions in this research area is summarized, and the present problems are analyzed at the same time in this paper.

Key words: Image; Optoacoustic; Acousto-optical; Sonoluminescence

对生物组织进行成像是研究生物组织结构特点、功能及医学临床上诊断疾病的重要手段。传统的成像手段, 仅依据生物组织某一方面特性的变化, 而某些特殊情况这种特性可能变化并不明显。比如: X 线成像依赖于生物组织的密度, 骨折愈合初期 X 线成像则无法判断; 超声成像依赖于生物组织的声阻抗, 某些特殊肿瘤内部的声阻抗可能与正常组织没有多大差异。人们一直在致力寻找一种更安全、更准确的成像方法。因超声具有良好的穿透性、可聚焦、无副作用等特点, 超声成像技术已得到广泛应用, 但声信号检测时抗电磁干扰能力差。生物组织各部分的光学特性参数差别较为显著, 通过区分组织空间各部分的吸收系数、散射系数等光学特性参数的差异来成像的方法已受到重视, 但由于光的传输规律外部激发光源很难

选择性地激发生物组织内部特定的待测区域。将光学技术和声学技术结合起来, 可充分发挥两者各自的优势。这种成像思想近年受到了国内外学者的普遍关注, 已开展的工作包括光声成像、声光成像及声荧光成像等三个方面。本文将对该领域以往的研究进行综述。

1 光声成像

用光辐照某种媒质时, 由于媒质对光的吸收会使其内部的温度改变而引起媒质内某些区域结构和体积变化; 当采用脉冲光源或调制光源时, 媒质温度的升降会引起媒质的体积涨缩, 因而可以向外辐射声波。这种现象称为光声效应。光声效应实际上是一种能量转换过程。根据热传导方程及波动方程可知: 光声信号的产生不仅与光源

收稿日期: 1999—12—13

有关,还与媒质的热学及光学特性有关,而光声信号的传播则与媒质的声学特性有关^[1]。因而用光声信号来成像可大大丰富图像信息,提高诊断的准确度。

早在 1880 年以前,Bell 在实验室就发现了光声现象^[2],此后很长一段时间光声效应的研究都集中在气体介质中。激光的出现,推动了光声效应的研究和应用。1964 年 White 提出利用激光辐照固体来激发超声波,为非气介质材料的检测提供了一种新的途径,目前对固体中激光热弹声波的产生机理已有深入的研究。光声光谱技术是七十年代后才发展起来的,它通过改变光波波长来研究被测对象的光声信号的强度变化。该技术具有许多波谱测定和其它测定的特性,同时又克服了传统光谱技术中受光散射影响的缺点,因而在材料科学研究中有重要应用。一些学者还用光声光谱技术研究了气体和液体的成份、人的体液及植物和动物细胞的特征变化^{[3][4]}。

光声信号的检测方法有光学方法和非光学方法,其中光学方法包括相干法和非相干法,非光学法主要有传声器、水听器、压电换能器等。Shan 从理论上和实验上研究了水听器对层状样品中产生的光声信号的响应^[5],发现水听器置于试样光传输方向一侧和反侧时接收信号的幅度随时间变化的趋势刚好相反,信号的信噪比与试样的光吸收系数有关。Khan 等由波动方程得到的光声信号的频域解通过富里叶变换分析了薄层状、柱状、固态球状试样中产生的光声信号的时域特征^{[6][7][8]},研究了试样的几何参数、物理参数及 YAG 激光的脉冲持续时间、斩波器对氩离子激光的调制频率等因素对光声信号特征的影响,分析了直接作用于水听器上的光产生的干扰。Diebold 等把热贮存表示为空间热源函数乘为 δ 函数,研究了光声信号的空间分布^[9]。Oraevsky 等对接收换能器进行了改进,发现自由边界下光声信号为双极性而钳紧边界下为单极性^[10]。Karabutov 等由短脉冲光声信号的时域波形求出了不透光物质的光吸收系数及声速等参数^[11]。研究还表明:光强 $10\mu\text{W}/\text{cm}^2$ 以上、生物组织温度变化 0.1mK 以上时,即可检测到光声信号。由于生物组织内的光声信号的持续时间可以很短,因此用光声信号成像时不仅要求接收传感器有较小的接收面、较高的灵敏度,同时还应有较宽的频带。

早在八十年代初就有人提出利用光或微波产

生的声信号来对生物组织进行成像,但当时没有成功。Fateley 将激光经 Hadamard 光阑编码后引入光声盒,通过接收光声信号来成像,图像中各点的灰度由光阑各元对应的光声信号幅度决定^[12]。这种方法所得图像不直观,且处理非常复杂。Hoelen 等利用高散射介质将光扩散后均匀辐照试样,用单个水听器接收声信号,通过成像研究了肿瘤周围血液的浓缩,并分析了该成像方法区分单细胞的能力^[13]。其所用激光的波长为 532nm 、脉冲持续时间为 8ns ,待测血管置于光吸收系数为 0.2mm^{-1} 的鸡胸脯肉内。根据相控聚焦的思想,通过对接收的光声信号进行时间加窗和指向性修正处理,他们得到了组织内血管的三维图像。这种成像方法的侧向分辨率受接收换能器孔径的限制,但纵向分辨率可达 $10\mu\text{m}$,是 25MHz 超声信号分辨率的近 10 倍。Oraevsky 试图根据光声信号的时域特征结合小波分析技术来构造组织器官的三维图像,他们正在研制利用传播模式和反射模式进行光声信号成像的系统。目前尚无活体试验,光声成像中的定位及信号检测问题尚未完全解决,测试系统的灵敏度还有待提高。

由于光声信号的频率在医学超声的范围内,因而光声成像可以利用超声成像的技术和有关理论。Kruger 用 CT 成像的方法,通过移动接收探头的位置测出某个平面内光声压的分布反推出空间的光吸收来进行层析成像^[14]。他们用脉宽 10ns 、重复频率为 20Hz 、波长 1064nm 、能量为 250mJ 的 YAG 近红外激光辐照散射媒质,沿圆周以 2 度的角移动接收探头,得到了样品的二维图形。Liu 等提出了基于 P 变换的成像理论,将阵列换能器置于球面上,根据各阵元接收的信号经过两步运算得到空间的光吸收分布,重构出三维图像^[15]。这种成像理论得到的图像分辨率依赖于阵元数。目前光声成像理论尚不完善,需进一步研究。

2 声光成像

光经过存在声场的区域时,由于媒质的光学性质受应变的影响,光的传播规律将会发生变化,这种现象称为声光效应。接收经过声调制的光来成像,即声光成像。

早在 1966 年 Mueller 和 Korpel 相继提出了液面声全息成像及布喇格衍射成像^{[16][17]},这两种成像方式实际上就是声光成像。液面声全息成像

由于其成像系统及成像环境的限制,在生物医学中的应用价值不大。布喇格衍射成像的基本思想是:利用超声改变待测对象的结构,使待测对象内形成类似光栅的分布,当入射光满足一定条件时则可产生布喇格衍射,接收衍射光来进行成像。最初此成像法的研究均在声盒中进行,测试对象大都为工业试件,要求超声频率很高,图像直接由时间变化信号转换来的空间分布的光信号投射到屏幕上或摄像机上得到。由于当时技术条件的限制,此项研究进展很慢。

生物组织声光成像的研究近几年才刚刚开始,且大都仅进行一些模拟试验,Wang等用频率在7.0MHz到10.0MHz间可连续变化的扫频超声调制连续辐射的激光,接收光信号后通过FFT变换得到信号的频域特征,根据信号的频率与声传播的距离关系,通过计算机处理得到了高散射介质的二维图像^[18]。Jacques等首次用低音频信号去调制激光,通过CCD像机得到了离体组织的整体图像,图像的灰度能清晰地反映组织的硬度差异,但尚不能反映组织的细微结构^[19]。Marks等观察到了单频超声对光的调制作用,研究了乳腺癌对调制光的影响^[20]。目前生物组织内声光作用的机理尚不清楚,不能简单地从声对光折射率的调制、光的衍射或者声子与光子的互作用等角度作出很好地解释,组织本身的运动可能与光传播存在某种关系。

3 声荧光成像

声荧光成像通过接收声致发光产生的光信号成像。1934年,Frenel等发现水溶液在声场作用下居然有光发出来,这种新的发光现象引起了人们的极大兴趣。此后许多学者对这种发光现象的机理进行了深入的研究,目前普遍认为声致发光与空化有关。空化产生的气泡,在声场膨胀相的时候内部充满了水蒸汽和其它气体,而在声场的压缩相时,整个气泡将发生爆炸性的塌缩而导致发光。

最先观察到的声致发光现象实际上为多泡声致发光。1988年Gaitan巧妙地在水去气,通过声悬浮产生单个气泡观察到了单泡声致发光。单泡声致发光在空间上可以定位,且实验可以重复。Crum等从实验发现气泡半径塌缩到微米级时仍能保持良好的对称性,能量密度上升12个数量级。单泡破裂可导致局部产生 10^5K 以上的高温

10^7bar 高压及持续时间小于 50ps 的发光,这种光的频带很宽,用肉眼可观察到。Hiller等研究了单个气泡内的气体成份和浓度对声致发光光谱的影响^[21]。Higenfeldt等用水动力学方程分析了气泡的稳态运动、动态变化及气泡破裂现象^[22],Moss等用导热的、部分电离的两种成份组成的等离子体模型计算了单泡声致发光的持续时间和谱特性^[23]。目前,有关声致发光的理论研究仍在继续。

Shen等首次进行了声荧光成像^[24]。他们用频率为1MHz、焦距为3.68cm的聚焦超声辐照高散射介质,比较了加入lumion1等化学增强剂和不加化学增强剂声致发光效果的差异。用CCD相机得到的图像表明:声致发光与声场分布密切相关,声焦斑的大小将影响图像分辨率。此外,他们用超声扫描,用PMT接收声致光信号经DC放大后送入计算机处理,实现了生物组织液体模型中隐藏异物的声致发光成像测量,空间分辨率约为2~3mm。He等正在用非聚焦超声结合FCLA通过CCD对老鼠进行声荧光成像研究^[25]。虽然声致发光所需声强较高,但仍在安全剂量范围。目前对生物组织声致发光特性与其生理结构和状态间的关系尚不清楚。

4 结束语

光声结合用于生物组织成像,可改善接收信号的信噪比;所得图像的对比度不仅取决于目标周围的声学参数差异,还与光学参数,甚至热学参数的差异有关,因此图像的分辨率会大大提高。上述三种方式中,仅有光声成像利用声信号成像,其它两种方式均利用光信号成像。光声成像不同于传统的声成像,可根据待测目标的光声光谱选取合适的光波长,实现功能成像,对生物组织形态学研究有重要意义。声光成像及声荧光成像,克服了传统的光学成像方法中难以定位的缺点,结合声化学和声聚焦,能实现有选择的层析成像。虽然这些成像方法的应用均受到光的穿透深度的限制,但对浅层组织和一些特殊疾病的早日诊断有巨大应用潜力。目前我所有几个小组正在开展此项研究,并已取得一些可喜的进展。

References

- [1] Spicer JB, Mckie ADW, Wagner JW, Quantitative theory for laser ultrasonic waves in a thin plate[J]. Appl Phys Lett, 1990, 57(18): 1882—1884.

- [2] Bell A G, On the production and reproduction of sound by light [J]. *Am. J. Sci.*, 1880, 20: 305—324.
- [3] Jagannadham MV, Narayanan K, Mohan Rao Ch. In vivo characteristics and localisation of carotenoid pigments in psychrotrophic and mesophilic micrococcus roseus using photoacoustic spectroscopy. *Biochem [J]. Biophys Res Commun.*, 1996, 227(1): 221—225.
- [4] Narayanan K, Chandani S, Ramakrishna T, et al Depth profiling of mammalian cells by photoacoustic spectroscopy: localization of ligands[J]. *Biophys J.*, 1997, 72(5): 2365—2368.
- [5] Shan Q, Kuhn A, Payne PA, et al. Characterisation of laser-ultrasound signals from an optical absorption layer within a transparent fluid[J]. *Ultrasonics*, 1996, 34: 629—639.
- [6] Khan M I, Sun T, Diebold GJ, Photoacoustic waves generated by absorption of laser radiation in optically thin layers[J]. *J. Acoust Soc Am.*, 1993, 93(3): 1417—1425.
- [7] Khan M I, Sun T, Diebold GJ, Photoacoustic waves generated by absorption of laser radiation in optically thin cylinders[J]. *J. Acoust Soc Am.*, 1993, 94(2): 931—939.
- [8] Khan M I, Diebold GJ, The photoacoustic effect generated by an isotropic solid sphere [J]. *Ultrasonics*, 1995, 33(4): 265—269.
- [9] Diebold GJ, Sun T, Properties of photoacoustic waves in one, two and three dimensions[J]. *Acoustica*, 1994, 80: 339—351.
- [10] Oraevsky AA, Jacques SL, Tittel FK, Measurement of tissue optical properties by time-resolved detection of laser-induced transient stress[J]. *Applied Optics*, 1997, 36(1): 402—415.
- [11] Karabutov AA, Podymova NB, Letokhov V S, Time-resolved photoacoustic measurement of absorption of light by inhomogeneous media [J]. *Applied Optics*, 1995, 34(9): 1484—1487.
- [12] Fateley W G, Hammaker RM, Paukstelis JV, et al Application of a two-dimensional Hadamard encoding mask for the imaging of thin-layer chromatography plates by laser-induced fluorescence or surface-enhanced Raman scattering and for use with a photoacoustic detector to generate three-dimensional photoacoustic images [J]. *Applied Spectroscopy*, 1993, 47(9): 1464—1470.
- [13] Hoelen CGA, et al Three-dimensional photoacoustic imaging of blood vessels in tissue [J]. *Optics Letters*, 1998, 23(8): 648—650.
- [14] Kruger RA, et al Photoacoustic ultrasound (PAUS) reconstruction tomography [J]. *Med Phys.*, 1995, 22(10): 1605—1609.
- [15] Liu PY, The P-transform and photoacoustic image reconstruction [J]. *Phys Med Biol*, 1998, 43: 667—674.
- [16] Mueller Rk, Sheridan NK, Sound holograms and optical reconstruction [J]. *Appl Phys, Lett.*, 1968, 9(11): 328—329.
- [17] Korpel A, Visualization of the cross-section of a sound beam by Bragg-diffraction of light [J]. *Appl Phys Lett.*, 1966(12): 425—427.
- [18] Wang LH, Zhao XM, Ultrasound-modulated optical tomography of absorbing objects buried in dense tissue-simulating turbid media [J]. *Applied Optics*, 1997, 36: 7277—7282.
- [19] Jacques SL, Kirkpatrick SJ, Acoustically modulated speckle imaging of biological tissues [J]. *Optics Letters*, 1998, 23(11): 879—881.
- [20] Marks FA, Tomlinson HW, Brooksby GW, A comprehensive approach to breast cancer detection using light: photon localization by ultrasound modulation of multiply scattered light [J]. *Physica B*, 1995, 204: 14—19.
- [21] Hiller RA, Putteman SJ, Weninger KR, Time-resolved spectra of sonoluminescence [J]. *Phys Rev. Lett.*, 1998, 80: 1090—1093.
- [22] Hilgenfeldt S, Grossmann S, Lohse D, A simple explanation of light emission in sonoluminescence [J]. *Nature*, 1999, 398(4): 402—405.
- [23] Moss WC, Clarke DB, Young DA, Calculated pulse widths and spectra of a single sonoluminescing bubble [J]. *Science*, 1997, 276(5): 1398—1401.
- [24] Shen QM, Wang LH, Two-dimensional imaging of dense tissue-simulating turbid media by use of sonoluminescence [J]. *Applied Optics*, 1999, 38(1): 246—252.
- [25] He YH, Tang YH, Tan SC, Xing D, FCLA-enhanced sonoluminescence imaging in vivo [J]. *SPIE*, 1999, 3863: 129—133.

作者简介

钱盛友: 男, 1965年11月生于湖南祁阳, 1997年于上海交通大学获博士学位, 后于湖南师范大学晋升为副教授, 现为华南师范大学激光生命科学所博士后工作人员, 主要从事光生物学和医学超声方向的研究。

Biography

QIAN Sheng-you: male, born in Qiyuang county of Hunan province in Nov. 1965, awarded Ph. D. degree in 1997 by Shanghai Jiao tong University, promoted to an associate professor in Hunan Normal University later Now he is working as a postdoctor in the Institute of Laser Life Science of South China Normal University, and majoring in optical biology and medical ultrasound

TeI: 020 · 85217070 E-mail: Shyqian@Scnu.edu.cn

