

www.pibb.ac.cn

生物热应变成像技术的研究进展*

曾文龙¹⁾ 王梦玄¹⁾ 梁晓龙²⁾ 戴志飞^{1)**} (¹⁾北京大学工学院生物医学工程系,北京100871;²⁾北京大学第三医院超声科,北京100191)

摘要 热应变成像(thermal strain imaging, TSI)是一种利用超声回波时移的温度相关性进行成像的超声应用. 它既具有超声安全、无创和实时成像的优点,又能够显示与其他超声成像方式不同的组织特征,具有良好的应用前景. 热应变成像目前在生物医学领域主要应用于组织表征和温度监测两个方面.本综述介绍了热应变成像的基本原理,讨论了适用于临床的主要能量源,并通过回顾近几年热应变成像的研究成果和分析目前面临的局限与挑战,对热应变成像技术的发展进行了探讨和展望.

关键词 热应变成像,超声,定向能量源,组织表征,温度监测,组织运动
 学科分类号 O42,R44
 DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0030

医学超声影像因安全性、无创性、实时性以及 相对 CT 和 MRI 等其他技术的廉价性,已逐渐成 为疾病诊断和治疗中不可或缺的影像技术.随着计 算机处理能力的增强以及数字化技术的发展,超声 成像技术已由最初的 A 型成像模式发展为实时的 二维和三维结构成像. 医学超声成像新技术、新设 备也在不断出现和发展.这些新技术使现代超声成 像不仅广泛应用于人体内部器官和胎儿发育的无创 诊断,也在组织表征和组织运动测量等研究中起到 了重要作用^{II}.

热应变成像(TSI)是一种基于超声回波时移随 介质温度改变而变化的新型超声成像技术.温度的 改变会造成组织膨胀程度和介质中超声传播速度的 变化,从而导致超声图像中散射回声的时间变化^[2]. TSI用于生物医学检测的具体过程是:通过使用定 向热源对局部组织区域加热,使得该区域组织温度 升高并发生膨胀,同时超声波传播速率也发生变 化,引起散射体相对位置的变动^[3-4].通常我们把 散射体相对位移的局部时间梯度称为热应变.通过 探测超声回波得到回波时移的变化,可以建立空间 热应变图像.热应变受组织成分和温度的直接影 响,这使得 TSI 在生物医学领域的应用主要集中在 两个方面:组织表征和温度监测. TSI 在组织表征方面的研究是基于对脂质的检测,相关应用包括动脉粥样硬化斑块检测、肝脂肪变性检测等.在动脉粥样硬化斑块的检测中,易破损斑块的特征是具有大的软脂质核心和薄纤维帽^[5],这些斑块的破损可能会引起急性冠状动脉综合征等心血管疾病^[6].因此检测这些可能致命的斑块是十分必要的.由于声速在脂质组织和非脂质(水基)组织中具有相反的温度相关性^[1],我们可以利用 TSI 检测动脉粥样硬化斑块中的脂质核心,实现对心血管疾病的预防.

通过理论建立热应变与温度变化之间的对应关 系,即可通过 TSI 标定生物组织的二维温度变化. TSI 在温度监测方面的研究之一是监测心内消融治 疗.消融治疗通常要求将治疗温度控制在一定范围 内,这就需要一种监测温度的手段来确保治疗的安 全性和有效性.通过检测热应变曲线斜率的变化, 可以实现对心脏消融治疗的监控,使治疗效果趋于

Tel: 15210168242, E-mail: zhifei.dai@pku.edu.cn 收稿日期: 2018-04-01, 接受日期: 2018-06-15

^{*}国家重大科研仪器研制项目(81727803)和国家重点研发计划纳米 科技专项(2016YFA0201400)资助项目.

^{**} 通讯联系人.

最佳^[7].此外,TSI还可用于辅助其他热疗,如辅助肿瘤热疗等^[8].

本文简要介绍了 TSI 的基本原理及其定向能量 源,详细回顾了过去几年里 TSI 在生物医学领域中 的应用.此外还进一步讨论了 TSI 目前主要的局限 与挑战,总结了 TSI 的应用现状并对其未来的发展 进行了展望.

1 基本原理

TSI 属于无创检测技术,通过温度变化导致的 超声回波时移变化来形成热(时间)应变图像,其基 本原理可通过公式进行分析.设z表示空间坐标 系,z₀表示换能器表面到软组织的深度,组织所在 处的初始温度为 T₀,声速的分布场为 c(T₀, z₀).则 z₀处散射体的回波时间为^[9]:

$$t_0(z_0) = 2 \int_0^{z_0} \frac{\mathrm{d}z_0'}{c(T_0, z_0')} \tag{1}$$

经过微小的温度变化 δ*T*(*z*₀)后,新的声速分布 为 *c*(*T*(*z*₀), *z*₀). 从而变温前后回波时移为^[1]:

$$\delta t(z_0) = 2 \int_0^{z_0} \left[\frac{1 + \beta(z_0') \delta T(z_0')}{c(T(z_0'), z_0')} - \frac{1}{c(T_0, z_0')} \right] dz_0'$$
 (2)

(2)式中的β(z₀)是线性热膨胀系数.在 37℃附 近的较宽温度变化范围内,可以假设声速和温度变 化之间存在线性关系^[1]:

$$c(T(z_0), z_0) = [1 + \lambda(z_0) \delta T(z_0)] c(T_0, z_0)$$
(3)

(3)式中的λ(z₀)是声速变化的温度系数,一般
 λ 也是温度的函数^[1].将(2)式对z₀求导,并将(3)式
 代入,当 |λ(z₀)δ*T*(z₀)|<<1 时,整理可得:

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}z_0} [\delta t(z_0)] \cong 2[\beta(z_0) - \lambda(z_0)] \frac{\delta T(z_0)}{c(T_0, z_0)} \tag{4}$$

又因为 $d_{z_0} = \frac{(c(T_0, z_0))}{2} d_{t_0}$, 联立以上各式, 可

得热应变的表达式为:

$$\frac{\partial}{\partial t_0} [\delta t(z_0)] \cong [\beta(z_0) - \lambda(z_0)] \delta T(z_0)$$
(5)

 $\frac{\partial}{\partial t_0} [\delta t(z_0)] 被称为热应变,它表示在超声脉冲$ 回波信号中由热源所导致的表观应变.当温度低于

回波信号中田然源所寻找的农观应受. 当瘟疫低 J 50℃时,β(z₀)的影响基本可以忽略^[1]. 因此,(5)式 中的热应变可以简化为:

$$\frac{\partial}{\partial t_0} [\delta t(z_0)] \cong -\lambda(z_0) \delta T(z_0) \tag{6}$$

式中的 $\lambda(z_0)$ 取决于组织成分.通常,当温度为 37℃时, $\lambda(z_0)$ 在水基组织中的取值为+0.7×10⁻³~

+1.3×10⁻³,而在脂肪组织中的取值则为-1.3×10⁻³~ -2.0×10⁻³.当在 37℃左右升温 1℃时,水基组织的 热应变约为-1.0×10⁻³,而脂质组织的热应变约为 1.7×10⁻³¹⁰.由于这种相反的热应变差异,TSI可以 用于表征组织,检测组织中的脂肪成分.当温度升 高到 50℃以上时,声速不会继续增大而且 λ 也会 变成一个很小的负值^[1].利用这一性质,可以通过 检测热应变曲线斜率的变化来进行温度监测,从而 调节心内射频消融期间的能量传送过程^[7].

理论上,为了得到热应变图像,需要测量施加 热脉冲前后介质相应的散斑位置图案.事实上,实 时超声成像要求在加载热脉冲之前、之中和之后连 续且迅速地测量散斑变化^[1].散斑的构造和统计特 性同组织微结构密切相关,可作为空间标记用于跟 踪表观组织运动^[11].可以根据相应图像之间散斑位 置的相似性,利用二维散斑跟踪算法来量化对应图 像之间的位移,对热应变图像进行重构^[12].Foiret 等^[13]运用该跟踪算法计算帧间的复杂相关系数,从 该系数的峰值位置来估计表观位移.使用 1-D Savitzky-Golay 滤波器在横向和轴向上依次平滑表 观位移图,最终通过对表观位移图在轴向求微分获 得热应变图像.

2 定向能量源

高度可控的能量源是 TSI 系统的关键组成部分 之一.用于加热的定向能量源的种类一般由具体的 治疗过程决定,通过 TSI 监测该过程的温度变化, 优化治疗参数.目前研究人员已经针对 TSI 测试了 几种不同的定向能量源,其中电磁波(如微波、射 频)和超声波比较适合于医疗应用.

2.1 微波

在TSI的早期研究中,基于组织的热学和介电 性质,Shi等^[14]将微波和超声波组合构建了微波诱 导热成像(microwave-induced thermal imaging, MITI)系统.该MITI系统通过一个射频发生器产 生915 MHz 的微波脉冲,然后用峰值功率约为 70W 的射频放大器进行处理,使用微带环路辐射 器传输微波辐射.他们将大鼠和猪的肝脏作为组织 样本,发射脉冲超声并探测回波信号.在每个微波 脉冲之前和之后立即进行数据采集,对信号进行一 维散斑跟踪从而得到热应变.三组实验的结果表 明:该MITI系统能够区分水基和脂质组织.这一 研究不仅说明了该系统可以用于组织中脂质的检 测,同时还证实了微波作为TSI 能量源的可行性. 两年后,Shi 课题组^[15]又以微波作为能量源,使用 基于血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)的 TSI,体外模拟了对易破损动脉粥样硬化斑块的检 测.结果表明:以微波为能量源的TSI 有望进一步 用于体内和临床检测.

虽然将微波作为 TSI 能量源的可行性已经得到 了初步验证,但目前还存在较大的局限性.研究中 使用的天线难以集中能量,因此主要的局限在于如 何对表面进行快速加热.必须设计更复杂的天线阵 列,可以使能量仅聚焦于目标区域,微波诱导的 TSI 技术才有可能应用于临床.

2.2 射频

心律失常是常见的心血管疾病,其可突发导致 猝死,也可持续累及心脏使之衰竭.导管消融已成 为治疗心律失常的重要手段.当前,导管消融治 疗最常用的能量源是单极射频能量.这些射频的频 率一般为300~1000 kHz,它能够精准地消融靶组 织^{III}.导管消融手术的成败与组织温度密切相关, 因此需要监控手术过程中的温度变化.Stephens 等^{IIII}利用一种兼容超声波和射频消融电极的超声导 管,成功地在猪的体内模型中实现了射频消融过程 中的热应变成像,证明了TSI具有监控射频消融治 疗的潜力.TSI在消融治疗中的应用将在接下来的 生物医学领域的应用部分进一步介绍.

2.3 超声波

超声波特别是聚焦超声具有定位准确、能穿透 到深层组织等优势,因而被广泛用于 TSI 系统. Kim 等^[17]利用 64 阵元的线性阵列,成功地设计并 测试了以超声为能量源的 TSI 系统.在进一步的研 究中,他们又将一个 513 阵元的二维医疗相控阵列 和常规的超声扫描仪结合,构建了 TSI 系统^[18].该 相控阵具有半径为 150 mm 的球形截面,工作频率 为 1 MHz.通过对驱动信号加载适宜的相角变化, 能够设计出对目标区域特定延伸方向加热数秒的脉 冲序列.Kim 等人利用该 TSI 系统,成功实现了对 体外模型和离体肾脏组织中脂肪的检测,证明了超 声作为 TSI 系统能量源的可行性.

Stephens 等^[19]提出了一种新的超声阵列的集成 方法.他们灵活地采用独立的超声阵列,以低成 本、高性能的方式进行机械连接,形成了超声双阵 列的新构造.这项工作的关键创新点在于,将 3D 打印歧管和高效射频功率分配器结合,大大简化了 系统的电源要求.通过 3D 打印创建的歧管用于安 装工作频率为 20 MHz 的商用高分辨率成像阵列和 6 个工作频率在 3.5~4 MHz 的定制加热元件.体 外模拟实验结果表明:定制的加热阵列可以提供 30 W 的总声功率,从而在目标区域产生大于 15 W/cm² 的强度.他们希望开发这种超声诱导 TSI 系统,用于加热 20~30 mm 深处的面积为 2 mmx 8 mm 的二维组织区域,使其在 2 s 内实现 3℃的升 温,并同时用宽带换能器阵列进行成像.他们所构 建的低成本、高度灵活的集成超声阵列为 TSI 定向 能量源的研发提供了一种新的思路.

单一超声阵列也可以作为 TSI 的定向能量源. Huang 等^[20]用一个超声线阵探头,对直径为 3 mm 的混杂橡胶的明胶模型进行加热和成像,内含物在 经过 1.1 s 的加热后就被认定为含油材料. Nguyen 等^[21]也使用单个超声线阵构建了 TSI 系统,模拟实 验结果表明: 该系统形成了一个横纵向均为 1 cm 左右的有效加热面积,加热速率高达 0.44℃/s. 这 些实验都说明了单一超声阵列也可以用作 TSI 系统 的能量源.

2.4 激光

基于脂肪组织与其他组织不同的光吸收特性, Choi 等^[22]使用相对便宜的连续激光源,略微选择性 地加热脂质,实现了光热应变成像(photothermal strain imaging, pTSI).他们将一个小型、易于移动 的商用 1 210 nm 连续激光器作为 TSI 的能量源. 因该波长激光能优先被脂质吸收^[23],所以脂肪组织 能被选择性地加热,并且表现出比其他组织更显著 的应变.通过对由猪脂肪和明胶制成的模型进行加 热从而获得光热应变图像(图 1).从图 1b 中可以看 出,猪脂肪(红色)和明胶(蓝色)在光热应变图像中 具有明显差别.这一实验结果表明:pTSI 可以有 效区分脂肪组织,具有检测易破损动脉粥样硬化斑 块的潜力.该研究为 TSI 定向能量源提供了一个新 的选择.

在上述能量源中,超声由于价廉、无创、无辐射、可定点聚集、穿透力强等优点,是 TSI 较为理想的定向能量源.此外,超声加热与超声 TSI 结合,可以大大简化探头设计及其与现有扫描仪的集成.因此,目前 TSI 的研究与应用大都是以超声作为能量源.



Fig. 1 The thermal strain imaging of the pig fat model initiated by laser^[22]

图 1 激光作为能量源对猪脂肪模型的热应变成像图¹²³ (a) 超声 B 模式图像. (b) 温度变化期间叠加在超声图像上的光热应 变图像. 猪脂肪(红色)和明胶(蓝色)在光热应变图像中有明显区 别. 超声 B 模式图像中的温度代表了猪脂肪的温度.

3 TSI 在生物医学领域的应用

3.1 组织表征

3.1.1 动脉粥样硬化斑块的表征

动脉粥样硬化是心血管疾病最危险的形式之一,它的特征是血管壁发生炎症和增厚,脂质、细胞和瘢痕组织出现沉积^[24].这些变化会导致动脉粥样硬化斑块的形成,其中具有大的软脂质核心和薄纤维帽特征的斑块是易破损斑块^[5].这些斑块的破损可能会引起一系列心血管疾病,如急性冠状动脉综合征等^[6].因此,检测这些可能致命的斑块,对于预防心血管疾病和指导治疗意义重大.由于脂肪组织和水基组织表现出相反的热应变性质,TSI具有检测动脉粥样硬化斑块的脂质核心的潜力.已经有许多学者进行了这方面的研究并取得了一定进展^[15,18,25-33],但该技术还未能成熟应用于临床.

Shi 等^[15]用橡胶和明胶相夹杂构建了一个体外 模型,并用其开发、测试了基于血管内超声(IVUS) 的 TSI 技术.分别在模型加热前、加热中和加热后 对其进行三次超声 B 模式扫描,结果如图 2 的左 半部分所示.而图 2 的右半部分是相应的热应变图 像叠加在 B 扫描图像上的结果,其在-0.16%~ 0.16%的热应变范围内显示出更清晰的图像对比 度.橡胶与明胶的加热过程能够从热应变图像的变 化中直接看出.与预期相同,橡胶具有正的热应变 (图 2f 中的红色)而明胶则为负应变(图中蓝色).可 以通过应变差异,获取明胶的轮廓,在图中用 2 个 虚线圆圈进行了标注.内圈和外圈的直径与模型的 真实尺寸能够实现很好的匹配.Shi等的实验表明, 基于 IVUS 的 TSI 技术可以表征动脉粥样硬化斑 块,这将大大增强目前 IVUS 成像诊断动脉粥样硬 化斑块的能力.



Fig. 2 B-scan and combined (B-scan and radial temporal strain) images during microwave heating from phantom experiment^[15] 图 2 加热期间的 B 扫描图像和组合图像(相应的

热应变图像叠加在 B 扫描图像上)^[15]

(a), (c), (e)为不同时间的 B 扫描图像.(b), (d), (f)为相应的组合 图像.(f)中红色和蓝色分别代表橡胶和明胶.2个圆圈表示内部 和外部凝胶边界. 随着对 TSI 技术的进一步研究, Mahmoud 等^[29]通过测试兔体内动脉粥样硬化样本,证明了使 用超声热应变成像(US-TSI)非侵入性检测动脉粥样 硬化斑块中脂质的可行性.实验设置了正常兔作为 对照组,动脉粥样硬化兔作为实验组.实验兔组在 喂食动脉粥样化饮食1周后,将气囊导管引入股总 动脉(common femoral artery, CFA)中诱发损伤.实 验组中,受伤的右 CFA 作为"动脉粥样硬化"血 管,未受伤的对侧 CFA 作为"非动脉粥样硬化" 血管.正常兔组的右 CFA 作为动脉粥样硬化的阴 性对照.在12周内的多个时间点,对实验组的右 CFA、对侧 CFA 和对照组的右 CFA 进行加热及体内成像.用相敏散斑追踪重建热应变图像并将其映射到 B 扫描图像中.

图 3 为 12 周后实验兔组右 CFA 和对侧 CFA 的图像,图中的虚线大致标记了加热区域.图 3b 显示了动脉粥样硬化血管在加热位点处的阳性热应 变,且其组织学图像(图 3c)也显示该处含有脂质. 而在非动脉粥样硬化血管中,热应变图像(图 3e)在 管腔附近未显示阳性热应变,其组织学图像(图 3f) 也显示为正常血管.这说明 US-TSI 能够很好地检 测动脉粥样硬化血管中的脂质.





(a) 12 周后动脉粥样硬化 CFA 的超声 B 型图像. (b) 将相应的热应变图像叠加到(a)图后的组合图像. (c) 动脉粥样硬化血管的组织学图像(左) 及局部的 5 倍放大图(右). (d)、(e)、(f) 分别是 12 周后同一只兔子对侧未受伤 CFA 的超声 B 型图像、组合图像和组织学图像.

图 4 是对脂质进行纵向监测的超声热应变图 像.从图中可以看出,10 周后,动脉粥样硬化血 管发生明显的管腔狭窄(图 4a)和相应的超声多普勒 信号减少(图 4b).组织学图像(图 4c)也证实了该段 内载脂蛋白的存在.在第 6 周时观察到阳性热应变 (图 4d),并且第 8 周和第 10 周阳性热应变的强度 和空间范围都有所增加(图 4e、f).这些实验结果 说明了 US-TSI 能纵向监测脂质.

Mahmoud 等的初步研究结果表明: US-TSI 在

非侵入性检测体内动脉粥样硬化斑块的脂质方面具 有巨大的潜力.同时,该体内动物实验也说明 TSI 离临床应用又进了一步.

为了推进TSI技术检测动脉粥样硬化斑块的临床化,人们进行了很多改进TSI技术的研究.用TSI检测体内脂质,需要进行较大范围的准确和稳定的位移估计.通常使用相移估计器(如Loupas'估计器)和时移估计器(如NXcorr)来跟踪组织位移. 然而,当信噪比较低时,Loupas'估计器受相位缠



Fig. 4 Longitudinal monitoring of lipids by US-TSI^[29] 图 4 脂质纵向监测的超声热应变图像^[29]

(a)、(b)、(c)分别是 10 周后动脉粥样硬化血管的超声 B 型图像、超声多普勒图像和组织学图像.(d~f)是第 6、8、10 周后,同一动脉粥样 硬化血管的超声热应变图像.

绕的限制,NXcorr的性能也比较差.因此,Ding 等¹³⁰提出了一种结合Loupas'估计器和NXcorr的自 适应位移估计算法.通过计算机模拟和离体组织样 本评估了该算法.实验结果表明:该算法比 Loupas'估计器或NXcorr的偏差更小,由该算法重 建的热应变将信噪比提高了43.7%~350%,将空 间精度提高了1.2%~23.0%.为了减少杂波的影 响,提高图像对比度,Ding等^[31]提出使用脉冲反相 谐波成像来改进TSI.通过体外模型和离体组织样 品中的TSI测试,成功证明了脉冲反相谐波成像可 以提高热应变图像的质量.

TSI还可以联合其他成像方式,共同实现对动脉粥样硬化斑块的检测.Nguyen等^[23]提出了一个结合光声成像、剪切波弹性成像和超声热应变成像的非侵入性的混合超声成像系统,并成功地在两种体外模型中实现了三模态成像.随着进一步地发展与改进,该系统有望用于动脉粥样硬化斑块、肝脏疾病、组织工程和再生医学等领域的临床前和临床研究.Ding等^[33]设计了一个可以形成多焦点波束的成像阵列,用于同时进行TSI和声辐射力脉冲成像(acoustic radiation force impulse, ARFI).在该系统

中,TSI 提供成分成像,ARFI 提供机械成像.两 者联用可以优势互补,改善动脉粥样硬化斑块的检 测效果.这些联合成像方式使TSI 的测量结果更加 准确,同时也有望拓展TSI 的应用范围.

上述的一系列研究表明,用 TSI 表征动脉粥样 硬化斑块具有广泛的应用前景.随着技术的进步和 研究的深入,TSI 技术将真正应用于临床诊断与治 疗,提高心血管疾病的检测和治疗效果.

3.1.2 肝脂肪变性的检测

肝脂肪变性的特点是肝细胞内甘油三酯发生明 显累积.如果没有及时治疗,肝脂肪变性可能会导 致更严重的肝病,如肝炎、肝硬化、肝功能衰竭及 肝癌等.而如能及时诊断和治疗,肝脂肪变性是可 以预防和逆转的^[34].因此,研发一项可以准确识别 和监测早期肝脂肪变性的技术具有重大的临床意义.

由于安全和低成本等特点,超声 B 模式成像 是肝脏脂肪变性最常见的无创成像诊断模式.然 而,超声 B 模式成像主要是由医生进行主观评估, 受操作者主观影响很大,具有明显的视差和观察者 间差异性,检测结果误差较大^[35].且其需要肾脏或 脾脏等参考器官进行比较,当参考器官患病或缺失 时,这种比较就会存在问题^[36].由于声速与温度之间的关系很大程度上取决于肝脏中的脂肪含量^[37],基于 TSI 检测脂肪组织的原理,有学者提出使用超声诱导的热应变成像(US-TSI)非侵入性检测肝脏脂肪含量,作为超声 B 模式成像的替代方法^[36].

Mahmoud 等¹⁵⁰通过动物离体实验,验证了用 US-TSI 替代超声 B 模式成像非侵入性检测肝脏脂 肪含量的可行性.从 10 只肥胖小鼠中切除脂肪肝 作为实验组,从 10 只正常饮食的野生型小鼠中切 除肝脏作为对照组.将切除的新鲜肝脏嵌入明胶块 中,作为离体组织模型.用 US-TSI 系统对实验组 和对照组的肝脏模型进行加热和成像.实验结果表 明,脂肪肝的热应变测量值明显高于正常肝.图 5 为使用高频超声系统采集的脂肪肝的超声图像.从 图 5 中可以看出,脂肪肝的 US-TSI 图像(图 5b)显







示主要为阳性菌株,热应变为正值,且其组织学图像(图 5c)显示主要为脂性,脂肪累积高达 45.6%. 而正常肝则表现出相反的实验结果.通过两者的对 比可以发现,肥胖小鼠脂肪肝中测量的热应变与对 照小鼠肝脏中的有明显差异,证明使用 US-TSI 鉴 别肝脂肪变性是可行的.

Mahmoud 等的研究表明,TSI 在检测肝脂肪 变性方面有巨大的潜力.TSI 有望在临床上取代超 声 B 模式成像非侵入性检测肝脏脂肪含量,或者 可以作为辅助手段提高超声 B 模式成像检测的准 确性,这将为众多的脂肪性肝病患者带来福音.

3.2 温度监测

3.2.1 监测心内消融治疗

心律失常是由心脏不规则的电生理活动引起的.其中心房颤动是最常见的房性心律失常,发病迅速且死亡率高^[7].随着技术的进步,电生理干预 作为心律失常的治疗方案,已受到人们的普遍关注.

射频消融(radio frequency ablation, RFA)是电 生理干预过程的常用手段,它可以永久性改变引起 心律不正常的心肌.监控能量照射过程能够最大限 度地提高安全性和能量效率,这是射频消融成功的 关键¹³⁸.目前,一般通过实时分析阻抗、电图幅 度、消融组织的电生理行为和电极尖端的温度等间 接方式,监测射频能量的传递效果^[7].

产生一个完整的心传导阻滞所需的最低温度为 48℃.若治疗中出现超过这个温度的大幅度升温, 则可能导致一系列并发症的出现.而为了保证损伤 不可逆,组织的温度必须达到 50℃附近^[39]. RFA 手术能否成功与组织温度密切相关,因此需要一种 温度实时监控的方法来确保治疗效果.

由于超声回波时移的温度相关性,TSI 具有监测心内 RFA 治疗的潜力.基于 TSI 的温度测量,范围很大但存在限制.当温度远超过 50℃时,声速变化的敏感度较低.此时,组织的热膨胀不可忽略,它将会对热应变的计算造成影响^[38].因此,TSI 只对低于 50℃的小温度变化敏感,这使得 TSI可能不适用于消融治疗中温度的精确监测.但对于心律失常的消融治疗而言,相比绝对温度的检测,获取组织坏死的重现性指标更为必要,尤为重要的是监测组织温度是否已达到或高于 50℃并结束消融.因此,TSI 可以用于心内 RFA 治疗的监测,目前也有不少学者在这方面进行了研究^[7,16,38,40-41].

Seo 等^[40]通过体外组织样本,初步探究了用 TSI 监测 RFA 的可行性.在消融治疗中,根据普 遍应用的 Arrhenius 方程,完整的心传导阻滞和对 组织的不可逆损伤在 48~50℃之间迅速发生.在 大多数软组织中,当温度高于 50℃时,声速不再 增加且其温度系数可能变为负值.利用这两个特 性,Seo 等提出,通过测定热应变曲线的斜率,来 检测组织发生损伤的时刻,从而实现对 RFA 的监 测.他们通过对牛肉进行体外热应变成像,绘制了 热应变曲线斜率与温度的关系图像(图 6).从图 6 中可以看出,热应变曲线斜率在 50℃左右发生了 显著变化.在后续的研究中,Seo 等^[38]利用猪的体 内实验,进一步验证了用 TSI 监测 RFA 的可行 性.他们将专门设计的超声波兼容的 RFA 电极, 整合到微线性心腔内超声导管阵列中,用于在猪体 内同时消融右心房壁和成像.通过绘制热应变曲线 斜率与温度的关系图像,在体内实验中观察到了与 体外相同的显著转变.

Seo 等的体内动物实验,进一步证明了 TSI 具 有监测心内 RFA 治疗的潜力.该实验同时也阐释 了兼具心内引导、超声成像和 RFA 的多功能心腔 内超声导管进行介入消融手术的新手段.随着导管 技术的进一步发展以及 TSI 局限性(如组织运动)的 攻克,TSI 将会逐渐用于心内 RFA 治疗的临床监 测,使治疗效果趋于最佳.



Fig. 6 The slope of the fitted thermal strain curve plotted as a function of temperature^[40] 图 6 拟合的热应变曲线的斜率作为温度的函数图^[40]

虽然 RFA 是最常用的心内消融治疗手段,但 它存在不能产生深度聚焦的电场、不能均匀加热组 织、不能产生一致的透壁病变等缺点^[42].因此,人 们考虑使用其他方式来进行消融治疗,如高强度聚 焦 超声 (high-intensity focused ultrasound, HIFU), 它可以引导相对较深部位组织的能量聚焦. Stephens 等^[42]尝试设计一种多功能导管装置,用以 同时实现 HIFU 消融治疗和治疗期间的 TSI 温度监 测.该装置的研发目标是产生非常高的聚焦强度 (>2 000 W/cm²),以快速消融移动的心脏组织,并 通过电控机械装置在几分钟内逐步扫描 4×4×4 mm³ 的目标体积,实现 HIFU 治疗和 TSI 监控的同步进 行.他们使用优化的 Verasonics Vantage 开放超声 系统作为 HIFU 电源和回波接收器.实验结果表 明,该装置能够较好地实现预期加热目标.该项目 的后续研究将集中在如何同时实现 TSI 的温度反 馈.该多功能导管装置的研制,将为心内消融的治 疗和监测注入新的活力.

3.2.2 辅助肿瘤的热疗

癌症是世界上死亡率最高的疾病之一,目前人 们还难以对其进行安全、有效的治疗.通过温敏型 载体和局部高热疗法进行靶向药物递送,正在成为 非侵入性癌症治疗的有效途径.在该治疗期间,通 过加热使组织温度升高几摄氏度,通常保持在 39~42℃之间,以引起可逆的生理变化. 虽然温热 疗法对正常组织的影响是可逆的,但热剂量的监控 对减小正常细胞损伤是必不可少的¹⁸. 温度监测可 以控制热疗温度,有效释放药物,同时还能避免 对健康组织产生热损伤. 因而 TSI 与治疗性超声 系统相结合,在非侵入性体内热疗控制中具有重要 意义.

己有研究证明 TSI 可以提供准确的温度监测, 且具有良好的空间分辨率^[43].但由于组织运动的影 响,基于应变的超声测温在体内的应用尚未很好发 展.Foiret 等^[8]提出了一种温度估计算法,并将其 用于 TSI 的热疗监控测试.这种算法能在组织运动 存在时提供良好的空间分辨率和稳定性.

该算法的原理是在加热之前获取几个参考帧图像,并将其用于补偿生理运动对热应变成像的影响.算法要求每个参考帧与获取的数据帧具有 0.95 的最大相关值,以确保运动空间采样的正确性.在 获取参考帧后开始超声波加热,并且基于相关性来选择最佳参考系.通过前后两帧数据的差异来形成热应变图像.基于该算法,在琼脂糖体模上测试了TSI,结果显示其能较好地进行运动补偿.将该TSI系统用于接受高热治疗的荷瘤小鼠的体内测试,成像结果如图7所示.从图7可以看出,肿瘤内的温度升高且与参考系的相关性保持在0.8以上.这一结果证明了该TSI系统的可行性.此外,TSI测定的温度表现出缓慢的上升趋势,且与热电偶测量的温度一致,这也表明了该算法补偿生理运动的有效性.

上述实验结果表明,Foiret 等通过运动补偿算法,已经在体外组织模型和体内动物实验中证明了 TSI 辅助热疗的可行性.对组织运动进行补偿可以 有效提高 TSI 的准确度,从而提高 TSI 控制临床热 疗的潜力,这将成为改善非侵入性癌症治疗有效性 的可靠手段.





(a)、(b)、(c)、(d)分别为加热 30、60、90 和 120 s 后 B 模式和温度升高的叠加图.肿瘤用白色箭头表示.1℃以上的温度变化显示在图上.

4 局限与挑战

尽管已有许多学者对 TSI 技术的应用进行了研 究,但目前 TSI 技术还未能真正应用于临床诊断和 治疗.组织运动(包括呼吸和心脏运动)是热应变成 像临床应用的主要障碍.热应变一般比组织运动小 得多,易被组织运动所掩蔽^[1].因此,如何有效抑 制运动重影,是热应变成像临床应用需要解决的关 键问题.人们在组织运动的补偿算法方面进行了广 泛的研究^[8,13,27,44-45].

心电(ECG)门控是已被广泛采用的心脏运动补 偿方法.由于 ECG 和动脉搏动具有相同的周期性, 因此可以使用 ECG 门控,以相同的血压水平捕获 两个超声帧,从而消除它们之间的机械应变.如果 心电图和血压完全同步,则可以确保机械应变不会 掩盖热应变^[46].但它常常会受到电和生理噪音的影 响,而且在一些患者中,ECG 和心脏搏动的同步 和规律性也可能受生理因素的影响,因此 ECG 门 控有时会变得不可靠.

为了避免 ECG 门控的上述缺陷, Dutta 等^[27]提 出了一种时间序列分析技术,从混合信号中分离热 应变和机械应变.他们注意到,机械应变随血压周 期性地升降,而热应变则只是单调增加.他们在成 像期间缓慢增加组织温度,并通过超声散斑跟踪测 量总应变(趋势分量和周期分量的总和).再根据 Holt-Winters(H-W)算法^[47],从总应变中提取出热应 变(趋势分量)和机械应变(周期分量),从而减弱运 动重影,提高检测的精确性.利用这种算法, Dutta 等在体外血管模型和离体动脉粥样硬化血管 中,成功地削弱了运动重影对热应变图像质量的 影响.

Fleming 等^[45]提出了一种用于热诱导应变估计 的迭代运动补偿方法.首先使用增强的动态规划技 术估计组织位移,提高其稳定性以进行信号去相 关.在进行初始的位移估计之后,迭代运动补偿方 法通过检测和消除由环境中运动和噪声引起的组织 位移,改善热应变图像.他们通过离体组织的消融 实验对该方法进行了评估.实验结果表明:使用该 方法所获得的应变估计曲线,能准确反映组织内的 温度变化.Fleming 等的研究说明,这一迭代运动 补偿方法能够有效地对 TSI 进行运动补偿,从而提 高 TSI 的准确度和稳定性.

5 结 语

本文介绍了一种超声应用——热应变成像技术 (TSI). TSI 是一种利用超声回波时移的温度相关性 来形成热应变图像的超声应用. TSI 技术具有安 全、无创和实时成像等优点,因此得到了人们的广 泛关注.本文简要介绍了 TSI 的基本原理和定向能 量源,并较为详细地回顾了过去几年中 TSI 在生物 医学领域的应用,最后简介了 TSI 的局限性.当前 的基础理论和科研成果已初步证明 TSI 具有强大的 临床应用潜能.

适用于临床医疗的 TSI 能量源主要有两种: 电 磁波(如微波、射频)和超声波. 超声由于价廉、无 创、无辐射、可定点聚集、穿透力强等优势,是较 为理想的能量源候选者. 而且超声加热与超声跟踪 结合,可以大大简化探头设计及其与现有超声诊断 仪的整合. 因此,超声是目前 TSI 研究和应用的主 要能量源. 但随着研究的深入,也将有更多稳定、 可控的能量源被应用于 TSI.

TSI 在生物医学领域的应用主要有两方面:组 织表征和温度监测.这些应用的研究虽然在体外模 拟或体内动物实验中取得了一定的进展,但由于 TSI 本身的局限性,还未能应用于临床实验.其中 最主要的局限是组织运动造成的误差,已有不少学 者对其进行了补偿算法的研究,这将提高热应变测 量结果的可靠性.

虽然 TSI 目前应用于临床还有一定的局限性, 但其具有独特的优点,因此依然有着广阔的应用前 景.相信随着能量源的改进以及更为有效的运动补 偿方法的出现,TSI 也一定会作为一种新的非侵入 性检测的临床技术,还可与其他成像技术联合使 用,提高多种临床治疗手段的疗效.

参考文献

- Seo C H, Shi Y, Huang S W, et al. Thermal strain imaging: a review. Interface Focus, 2011, 1(4): 649–664
- [2] Seip R, Ebbini E S. Noninvasive estimation of tissue temperature response to heating fields using diagnostic ultrasound. IEEE Trans Biomed Eng, 1995, 42(8): 828–839
- [3] Bamber J C, Hill C R. Ultrasonic attenuation and propagation speed in mammalian tissues as a function of temperature. Ultrasound Med Biol, 1979, 5(2): 149–157
- [4] Miller N R, Bamber J C, Ter Haar G R. Imaging of temperatureinduced echo strain: preliminary *in vitro* study to assess feasibility

for guiding focused ultrasound surgery. Ultrasound Med Biol, 2004, **30**(3): 345-356

- [5] Virmani R, Burke A P, Farb A, *et al.* Pathology of the vulnerable plaque. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(8): C13–C18
- [6] Carr S, Farb A, Pearce W H, et al. Atherosclerotic plaque rupture in symptomatic carotid artery stenosis. J Vasc Surg, 1996, 23 (5): 755-765
- [7] Seo C H, Stephens D N, Cannata J, et al. The feasibility of using thermal strain imaging to regulate energy delivery during intracardiac radio-frequency ablation. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2011, 58(7): 1406–1417
- [8] Foiret J, Ferrara K. Advances in thermal strain imaging: 3D motion and tumor validation studies [C]//IEEE. 2015 International Ultrasonics Symposium Proceedings. New York: IEEE, 2015: 1–4
- [9] Maass-Moreno R, Damianou C A. Noninvasive temperature estimation in tissue *via* ultrasound echo-shifts. Part I . Analytical model. J Acoust Soc Am, 1996, **100**(4): 2514–2521
- [10] Duck F A. Physical properties of tissue. London UK: Academic Press, 1990
- [11] O' Donnell M, Skovoroda A R, Shapo B M, *et al.* Internal displacement and strain imaging using ultrasonic speckle tracking.
 IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 1994, **41**(3): 314–325
- [12] Pereira F R, Machado J C, Foster F S. Ultrasound characterization of coronary artery wall *in vitro* using temperature dependent wave speed. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2002, **50**(11): 1474–1485
- [13] Foiret J, Ferrara K W. Spatial and temporal control of hyperthermia using real time ultrasonic thermal strain imaging with motion compensation, phantom study. Plos One, 2015, 10(8): 1–22
- [14] Shi Y, Witte R S, Milas S M, et al. Ultrasonic thermal imaging of microwave absorption [C]//Yuhas DE, Schneider SC. 2003 Ultrasonics Symposium Proceedings. New York: IEEE, 2003: 224-227
- [15] Shi Y, Witte R S, O' Donnell M. Identification of vulnerable atherosclerotic plaque using IVUS-based thermal strain imaging. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2005, 52 (5): 844-850
- [16] Stephens D N, Cannata J, Seo C H, et al. Ultrasound compatible RF ablation electrode design for catheter based guidance of RF ablation in vivo results with thermal strain imaging [C]//IEEE. 2010 International Ultrasonics Symposium Proceedings. New York: IEEE, 2010: 229–232
- [17] Kim K, Huang S W, Witte R S, et al. Feasibility of inducing and imaging thermal strain for high-risk plaque identification in peripheral arteries using ultrasound Arrays [C]//IEEE. 2006 Ultrasonics Symposium Proceedings. New York: IEEE, 2006: 1333–1336
- [18] Kim K, Huang S W, Hall T L, *et al.* Arterial vulnerable plaque characterization using ultrasound-induced thermal strain imaging (TSI). IEEE Trans Biomed Eng, 2008, **55**(1): 171–180
- [19] Stephens D N, Mahmoud A M, Ding X, et al. Flexible integration

of both high imaging resolution and high power arrays for ultrasound-induced thermal strain imaging (US-TSI). IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2013, **60**(12): 2645–2656

- [20] Huang S W, Kim K, Witte R S, et al. Inducing and imaging thermal strain using a single ultrasound linear array. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2007, 54(9): 1718–1720
- [21] Nguyen M M, Ding X, Yu F,*et al.* Adaptive beamforming for thermal strain imaging using a single ultrasound linear array [C]// IEEE. 2014 International Ultrasonics Symposium Proceedings. New York: IEEE, 2014: 1686–1689
- [22] Choi C, Ahn J, Jeon S, et al. Photothermal strain imaging. J Biomed Opt, 2017, 22(7): 1–6
- [23] Anderson R R, Farinelli W, Laubach H, et al. Selective photothermolysis of lipid-rich tissues: a free electron laser study. Laser Surg Med, 2006, 38(10): 913–919
- [24] Libby P, Ridker P M, Hansson G K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature, 2011, 473(7347): 317–325
- [25] Shi Y, Chetcuti S J, O' Donnell M, et al. Motion artifact reduction for IVUS-based thermal strain imaging. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2005, 52(8): 1312–1319
- [26] Dutta D, Mahmoud A M, Kim K. Feasibility of elastic and compositional characterization of an arterial plaque by dual mechanical strain and thermal strain imaging using a single ultrasound probe [C]//IEEE. 2011 International Ultrasonics Symposium Proceedings. New York: IEEE, 2011: 1774–1777
- [27] Dutta D, Mahmoud A M, Kim K. A time series analysis technique for effective thermal strain imaging in atherosclerotic plaques by reducing large cardiac motion induced artifacts [C]//IEEE. 2012 International Ultrasonics Symposium Proceedings. New York: IEEE, 2012: 1189–1192
- [28] Dutta D, Mahmoud A M, Leers S A, et al. Motion artifact reduction in ultrasound based thermal strain imaging of atherosclerotic plaques using time series analysis. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2013, 60(8): 1660–1668
- [29] Mahmoud A M, Dutta D, Lavery L, et al. Noninvasive detection of lipids in atherosclerotic plaque using ultrasound thermal strain imaging. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(19): 1804–1809
- [30] Ding X, Dutta D, Mahmoud A M, et al. An adaptive displacement estimation algorithm for improved reconstruction of thermal strain. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2015, 62(1): 138– 151
- [31] Ding X, Nguyen M, James I, *et al.* Improved estimation of ultrasound thermal strain using pulse inversion harmonic imaging. Ultrasound Med Biol, 2016, 42(5): 1182–1192
- [32] Nguyen M M, Ding X, Yu J, et al. Tri-modality ultrasound imaging system: design and phantom experiment results [C]//IEEE. 2014 International Ultrasonics Symposium Proceedings. New York: IEEE, 2014: 325–328
- [33] Ding X. Towards non-invasive ultrasonic characterization of carotid atherosclerotic plaques. Pennsylvania: University of Pittsburgh, 2016

- [34] Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. J Hepatol, 1997, 27(1): 103–107
- [35] Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, et al. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. AJR, 2007, 189(6): W320–W323
- [36] Mahmoud A M, Ding X, Dutta D, et al. Detecting hepatic steatosis using ultrasound-induced thermal strain imaging: an ex vivo animal study. Phys Med Biol, 2014, 59(4): 881–895
- [37] Bamber J C. Encyclopedia of acoustics. USA: Wiley Interscience, 2007: 1703-1726
- [38] Seo C H, Stephens D, Cannata J, et al. Regulating energy delivery during intracardiac radiofrequency ablation using thermal strain imaging [C]// IEEE. 2011 International Ultrasonics Symposium Proceedings. New York: IEEE, 2011: 1882–1885
- [39] Langberg J J, Calkins H, el-Atassi R, *et al.* Temperature monitoring during radiofrequency catheter ablation of accessory pathways. Circulation, 1992, 86(5): 1469–1474
- [40] Seo C H, Stephens D, Cannata J, et al. Monitoring radiofrequency catheter ablation using thermal strain imaging [C]//IEEE. 2010 International Ultrasonics Symposium Proceedings. New York: IEEE, 2010: 1364–1367
- [41] Stephens D N, Truong U T, Nikoozadeh A, et al. First in vivo use of a capacitive micromachined ultrasound transducer array-based

imaging and ablation catheter. J Ultrasound Med, 2012, 31 (2): 247-256

- [42] Stephens D N, Foiret J, Lucero S, *et al.* HIFU power network optimization for catheter based cardiac interventions [C]//IEEE.
 2016 International Ultrasonics Symposium Proceedings. New York: IEEE, 2016: 1–4
- [43] Simon C, VanBaren P, Ebbini E S. Two-dimensional temperature estimation using diagnostic ultrasound. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 1998, 45(4): 1088–1099
- [44] Foiret J, Ferrara K W. Spatial and temporal control of hyperthermia using real time thermal strain imaging with motion compensation [C]//IEEE. 2014 International Ultrasonics Symposium Proceedings. New York: IEEE, 2014: 2133–2136
- [45] Fleming I, Hager G, Guo X Y, et al. Iterative motion compensation approach for ultrasonic thermal imaging [C]// Bosch JG, Duric N. Medical Imaging 2015: Ultrasonic Imaging And Tomography. Washington: SPIE-Int Soc Optical Engineering, 2015: 1–15
- [46] Kim K, Huang S W, Olafsson R, et al. Motion artifact reduction by ECG gating in ultrasound induced thermal strain imaging [C]// IEEE. 2007 Ultrasonics Symposium. New York: IEEE, 2007: 581–584
- [47] Holt C C. Forecasting seasonals and trends by exponentially weighted moving averages. Int J Forecasting, 2004, 20(1): 5–10

Advances in Biothermal Strain Imaging^{*}

ZENG Wen-Long¹, WANG Meng-Xuan¹, LIANG Xiao-Long², DAI Zhi-Fei^{1)**}

(¹⁾ Department of Biomedical Engineering, College of Engineering, Peking University, Beijing 100871, China;
²⁾ Ultrasound Department, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

Abstract Thermal strain imaging (TSI) is an ultrasound application which exploits the temperature dependence of ultrasonic echo time shift to form thermal strain images. The basic principle of TSI for medical examinations is that tissue expands and ultrasonic propagation speed changes when the temperature in tissue raises by using a directed-energy source to heat, causing relative shifts in scatterer position. The local temporal gradient of scatterer shift is often called thermal strain and thermal strain images are formed by measuring and restructuring thermal strain. In order to optimize the energy transfer and heating efficiency, a highly controllable energy source is a critical part of the TSI system. Ultrasound is the dominant energy source because it is noninvasive, nonradiative and can greatly simplify the probe design and its integration with existing scanners. As thermal strain is closely related to tissue components and temperature, the applications of TSI in biomedical field are mainly focused on tissue characterization and temperature monitoring. Although the application of tissue motion. To reduce negative effects of tissue motion, various methods for motion compensation have been attempted and good results have been achieved. We have reasons to believe that TSI will be generally welcomed as a new noninvasive clinical application with the improvement of energy source and the appearance of more effective motion compensation methods.

Key words thermal strain imaging, ultrasound, directed-energy source, tissue characterization, temperature monitoring, tissue motion **DOI**: 10.16476/j.pibb.2018.0030

***Corresponding author.

- Tel: 86-15210168242, E-mail: zhifei.dai@pku.edu.cn
- Received: April 1, 2018 Accepted: June 15, 2018

^{*} This work was supported by grants from National Key Research and Development Program of China (2016YFA0201400) and National Major Research Equipment Development Projects of China (81727803).