

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61B 8/08

A61B 8/13



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510033474.7

[43] 公开日 2005 年 9 月 7 日

[11] 公开号 CN 1663535A

[22] 申请日 2005.3.11

[21] 申请号 200510033474.7

[71] 申请人 华南师范大学

地址 510630 广东省广州市天河区石牌

[72] 发明人 邢 达 谭 毅

[74] 专利代理机构 广州粤高专利代理有限公司

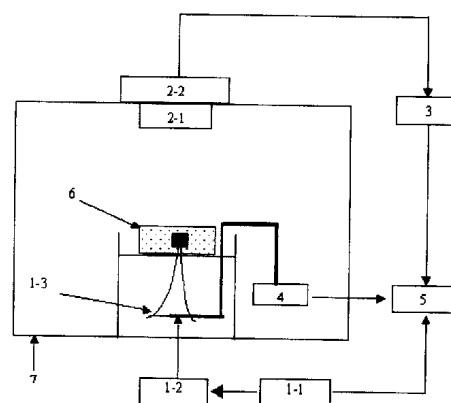
代理人 何燕玲

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图 2 页

[54] 发明名称 聚焦超声激发声化学发光的肿瘤层析成像方法及装置

[57] 摘要

本发明涉及一种肿瘤的声化学发光层析成像方法，是利用声敏剂在肿瘤组织中分布后，通过聚焦超声进行逐点扫描并敏化在肿瘤组织中产生活性氧自由基；利用化学发光试剂直接实时地把声敏化过程中活性氧自由基转化为光子辐射出来，在此基础上，利用光学检测技术进行模拟肿瘤组织的成像。其装置由超声发生组件、光接收组件、模数转换器、三维扫描装置、计算机构成，超声发生组件、三维扫描装置与计算机电气连接，光接收组件、模数转换器与计算机依次电气连接；本发明结合聚焦超声对机体具有较强的穿透能力及光学成像具有高灵敏度、无损伤的优点，不会对生物体产生放射性损伤。



LSSN 1008-4274

知识产权出版社出版

1、一种聚焦超声激发声化学发光的肿瘤层析成像方法，其特征在于包括如下步骤：

(1) 将聚焦超声作用于分布了化学发光试剂的生物体，生物体的分布了声敏剂的肿瘤组织内的声敏剂产生活性氧自由基，与生物体内的化学发光试剂反应，在肿瘤组织处产生声化学发光信号；

(2) 光接收组件将光信号转换为电信号；电信号通过模数转换器转换为数字信号；

(3) 利用三维扫描装置，将聚焦超声对生物体组织进行逐点、逐行扫描；

(4) 处理来自各个扫描点的数字信号并进行二维图像重建，获得单层肿瘤组织的分布图像；

(5) 纵向移动三维扫描装置，重复步骤(3)、(4)；

(6) 将各层肿瘤组织的分布图像进行三维重建，得到一个三维的肿瘤组织的像。

2、根据权利要求1所述的方法，其特征在于所述声敏剂可以为卟啉衍生物类声敏剂 ATX-70、ATX-S10，可以为抗癌物质类的声敏剂 Adriamycin，也可以为其它声敏剂 Rose Bengal 或 Erythosine B。

3、根据权利要求1或2所述的方法，其特征在于所述化学发光试剂是海荧光素类似物 FCLA、MCLA 或 CLA。

4、根据权利要求3所述的方法，其特征在于所述聚焦超声是由正弦信号源经功率放大后驱动超声换能器产生的连续声场或脉冲声场。

5、根据权利要求4所述的方法，其特征在于所述聚焦超声频率范围为

0.5-12MHz，产生的焦斑束腰直径约为 0.05-3mm，焦斑长度为 0.5-4mm。

6、根据权利要求 5 所述的方法，其特征在于所述的扫描方法包括：平移聚焦超声换能器对组织进行三维直线扫描，转动加平移聚焦超声换能器对组织进行三维扫描，利用多元相控聚焦超声换能器对组织进行三维扫描。

7、根据权利要求 6 所述的方法，其特征在于所述的光接收组件在聚焦超声激发区前向接收声化学发光或在聚焦超声激发区后向接收声化学发光。

8、权利要求 1 所述方法使用的装置，其特征在于由超声发生组件、光接收组件、模数转换器、三维扫描装置、计算机构成，超声发生组件、三维扫描装置与计算机电气连接，光接收组件、模数转换器与计算机依次电气连接；所述光接收组件由照像镜头与探测器连接构成。

9、根据权利要求 8 所述的装置，其特征在于所述超声发生组件由函数发生器、功率放大器和聚焦超声换能器电气连接构成，所述聚焦超声换能器为单一的聚焦超声换能器、或多元线性阵列相控聚焦超声换能器。

聚焦超声激发声化学发光的肿瘤层析成像方法及装置

技术领域

本发明涉及医学层析成像和医疗器械。更详细地是一种聚焦超声激发声化学发光的肿瘤层析成像方法。

本发明还涉及实现上述方法所用的装置。

背景技术

肿瘤是一种常见、多发病,其中恶性肿瘤是严重危害人类健康的一类疾病,其死亡率仅次于心血管疾病而居第2位。鉴于目前对肿瘤的病因和发病机理不清楚,有关肿瘤的治疗方法都不能从根本上解决问题。所以医学上恶性肿瘤的诊断必须依赖于临床诊断、仪器诊断(如CT、MRI、B超等)、实验室(肿瘤标志物、基因检测等)和病理诊断的综合应用,而不能通过某种单一的手段做出正确的判断,诊断成本极高,且无法实现早期肿瘤诊断。

生物学光子学成像技术具有对人体无损伤、灵敏度高、能做到功能成像等优点,而不足之处是穿透深度较小、生物自体荧光干扰较强。另一方面超声在体内穿透性能非常好,但目前基于超声的成像技术(如B超)只能做到界面反射成像,且灵敏度较低。对于肿瘤组织的光学成像,一般采用激光诱导的药物荧光成像方法,由于其使用波长较短的激发光源,因此产生无法克服的组织自体荧光干扰、穿透深度小等问题,此外利用此方法时将会不可避免地产生皮肤光毒性副作用,对患者损伤较大。

发明内容

本发明的目的在于提供一种聚焦超声激发声化学发光的肿瘤层析成像方法，利用聚焦超声逐点扫描生物体，敏化在生物体内肿瘤组织中的声敏剂，产生声化学发光，利用此内源性发光进行肿瘤组织的无损伤层析成像，本发明结合聚焦超声对机体具有较强的穿透能力及光学成像，具有高灵敏度、无损伤的优点，不会对生物体产生放射性损伤。

本发明的另一目的在于提供所述方法使用的装置。

本发明的聚焦超声激发声化学发光的肿瘤层析成像方法包括如下步骤：

(1) 将聚焦超声作用于分布了化学发光试剂的生物体，生物体的分布了声敏剂的肿瘤组织内的声敏剂产生活性氧自由基，与生物体内的化学发光试剂反应，在肿瘤组织处产生声化学发光信号；

(2) 光接收组件将光信号转换为电信号；电信号通过模数转换器转换为数字信号；

(3) 利用三维扫描装置，将聚焦超声对生物体组织进行逐点、逐行扫描；

(4) 处理来自各个扫描点的数字信号并进行二维图像重建，获得单层肿瘤组织的分布图像；

(5) 纵向移动三维扫描装置，重复步骤(3)、(4)；

(6) 将各层肿瘤组织的分布图像进行三维重建，得到一个三维的肿瘤组织的像。

所述声敏剂可以为卟啉衍生物类声敏剂 ATX-70、ATX-S10，可以为抗癌物质类的声敏剂 Adriamycin，也可以为其它声敏剂 Rose Bengal 或 Erythrosine B。

所述化学发光试剂是海荧荧光素类似物 FCLA、MCLA 或 CLA。

所述聚焦超声是由正弦信号源经功率放大后驱动超声换能器产生的连续声场或脉冲声场。

所述聚焦超声频率范围为 0.5-12MHz，产生的焦斑束腰直径约为 0.05-3mm，焦斑长度为 0.5-4mm。

所述的扫描方法包括：平移聚焦超声换能器对组织进行三维直线扫描，转动加平移聚焦超声换能器对组织进行三维扫描，利用多元相控聚焦超声换能器对组织进行三维扫描。所述三维扫描装置上固定了聚焦超声换能器，聚焦超声换能器可由三维扫描装置带动作，所述三维扫描装置与计算机连接，由计算机对其进行控制。

所述的光接收组件可以在聚焦超声激发区前向接收声化学发光，也可以在聚焦超声激发区后向接收声化学发光。

实现所述方法的装置由超声发生组件、光接收组件、模数转换器、三维扫描装置、计算机构成，超声发生组件、三维扫描装置与计算机电气连接，光接收组件、模数转换器与计算机依次电气连接；所述光接收组件由照像镜头与探测器连接构成；所述三维扫描装置上固定了聚焦超声换能器。

所述超声发生组件由函数发生器、功率放大器和聚焦超声换能器电气连接构成，所述聚焦超声换能器为单一的聚焦超声换能器、或多元线性阵列相控聚焦超声换能器。

本发明的基本原理是：通过聚焦超声对生物体内该分布了声敏剂的肿瘤组织进行逐点扫描，并敏化肿瘤组织中的声敏剂产生活性氧自由基；利用生物体内分布的化学发光试剂直接实时地把声敏化过程中活性氧自由基转化为光子辐射出来，在此基础上，利用光学检测技术进行肿瘤的在体层析成像。分布的方式可以是注射或其他方式。

所述声敏剂是指能在超声作用下产生活性氧自由基的物质，对人体无毒无害，是通过超声来检测肿瘤的常用药：如卟啉衍生物类声敏剂 ATX-70、ATX-S10 等，抗癌物质类的声敏剂如 Adriamycin 等，其它的声敏剂如 Rose Bengal、Erythrosine B 等，以上这些药物出自文献（Ionel Rosenthal, Joe Z . Sostaric, Peter Riesz. Sonodynamic therapy-a review of the synergistic effects of drugs and ultrasound. *Ultrasonics Sonochemistry*, 2004, 11(6): 349-363.）。

所述化学发光试剂是指能与活性氧自由基发生化学反应发光并可以在体应用的物质，对人体无毒无害，是通过超声来检测肿瘤的常用药。如海荧光素类似物 FCLA、MCLA、CLA 等，以上这些药物出自文献（Yonghong He, Da Xing, Guihong Yan, Ken-ichi Ueda. FCLA chemiluminescence from sonodynamic action in vitro and in vivo. *Cancer Letters*, 2002, 182(2): 141-145.）。

所述超声发生组件由函数发生器、功率放大器和聚焦超声换能器电气连接构成。所述聚焦超声换能器可以为单一的聚焦超声换能器，也可以为多元线性阵列相控聚焦超声换能器，其特征如文献所述（Yin B Z, Xing D, Wang Y *et al.* Fast photoacoustic imaging system based on 320-element linear transducer array. *Phys. Med. Biol.* 2004, **49**(7): 1339–1346）。聚焦超声换能器的焦斑尺寸与超声频率和超声换能器的直径有关，聚焦超声频率范围为 0.5-12MHz，超声换能器的直径为 0.05-6cm，产生的焦斑束腰直径约为 0.05-3mm，焦斑长度为 0.5-4mm。

所述光接收组件是用于探测光的装置。光接收组件由照像镜头与探测器连接构成；例如光电倍增管接收模块、CCD 成像系统、光共聚焦扫描系统。

模数转换可以用通用的模数转换器实现，例如 National Instruments 公司

生产的系列图像采集卡，或 Princeton Instruments 公司生产的 CCD 控制器。

图像重建可以用通用的图像处理软件结合计算机实现，例如用 National Instruments 公司开发的 LabVIEW 软件或 Princeton Instruments 公司开发的 WINVIEW 软件实现。

计算机内装有数据处理软件，用于生物体或组织图像重建及处理。例如用 National Instruments 公司的 LabVIEW 平台开发的自动化图像采集处理软件。

与现有技术相比，本发明具有下列优点：

(1) 本发明方法结合了聚焦超声对机体具有较强的穿透能力及光学成像具有高灵敏度、无损伤的优点，不会对生物体产生放射性损伤，所以与传统的医学影像诊断方法相比具有无损伤、灵敏度高的优点；

(2) 由于此方法中是探测无自体荧光背景噪声的声化学发光，诊断信噪比得到很大提高。

(3) 聚焦超声场在组织内穿透较大并且可以进行组织肿瘤扫描层析成像，同时也是一种良好的治疗激发源。

(4) 应用无光敏作用的卟啉类声敏剂可减小皮肤光化学毒性副作用。

(5) 本发明的装置的各组件的造价较低，所以整体装置的造价亦相对较低，其结构简单，所以生产装配较为容易，使用操作亦比较方便。

附图说明

图 1 是本发明的肿瘤声化学发光层析成像装置的结构方框图；

图 2 通过模拟肿瘤的聚焦超声行扫描得到的发光曲线；

图 3 猪肉组织中模拟肿瘤的二维重建图像。

具体实施方式

图 1 为本发明肿瘤的声化学发光层析成像装置的结构方框图, 由图 1 可见, 本装置由超声发生组件 1、光接收组件 2、模数转换器 3、三维平台 4、计算机 5 组成, 其中超声发生组件 1 由函数发生器 1-1、功率放大器 1-2、聚焦超声换能器 1-3 依次序电气连接构成; 光接收组件 2 由照像镜头 2-1 与探测器 2-2 连接构成; 超声发生组件 1、三维平台 4 与计算机 5 电气连接, 光接收组件 2、模数转换器 3 与计算机 5 依次电气连接; 6 为被测生物体(或组织)、7 为暗室。选用各构件连接组成本装置, 其中: 函数发生器 1-1 选用 Tektronix 公司制造的 AFG320 型任意函数发生器; 功率放大器 1-2 选用 ENI 公司制造的 2100L 型宽带功率放大器; 聚焦超声换能器 1-3 选用中国广州 Meza 公司制造的超声换能器, 其主频为 1MHz, 外形直径为 5cm, 焦斑的束腰直径小于 1mm, 焦斑长度小于 4mm; 照像镜头 2-1 选用适用于弱光拍摄的 Nikon 公司制造的大数字孔径镜头(50mm, f/1.2 型); 探测器 2-2 选用美国 Princeton Instruments 公司制造的增强型的致冷 ICCD-576-S/1 型 CCD; 模数转换器 3 选用美国 Princeton Instruments 公司制造的 ST-130 型控制器; 计算机 5 选用 Pentium IV 微机。

将上述装置应用于对实验样品是一块 $4*4*2\text{cm}^3$ 的猪的脂肪组织, 中间黑块是一块 $0.5*0.5*0.5\text{cm}^3$ 的血块, 代表组织中的肿瘤。脂肪组织和血块中都均匀注射有浓度为 10uM 的 FCLA 溶液。实验时, 把实验样品放置在暗室 7 内关上暗室, 把待检测的血块所在的样品平面平放在聚焦超声的束腰上。通过计算机调节函数发生器产生频率为 1MHz 的正弦信号, 输出幅度为 3.2v 时, 功率放大器的示数为 46W, 聚焦超声换能器 1-3 焦斑束腰出的强度为 3.4W, 产生的超声远低于美国 FDA 的超声对人体安全标准 23bar, 相当于

19.32W/cm²，在超声的敏化作用下，肿瘤组织产生声化学发光。为消除杂散光的影响，将聚焦超声换能器与样品之间的水溶液用黑墨水染黑，这样 ICCD 在整个探测区所采集的散射光就来自于试验样品中聚焦超声焦斑处。探测器 2-2 通过照像镜头 2-1 记录发光信号 5s 并将发光信号转化为电信号，模数转换器 3 对电信号进行模数转换为数字信号后将其输入计算机，在计算机中利用 Princeton Instruments 公司开发的 WINVIEW 软件进行数据处理。通过三维可移动平台调节聚焦超声换能器在水平平面内的位置，平台每步移动 0.5mm，然后是用同样强度的超声作用 5s，用 ICCD 纪录新作用点的发光，依次重复，逐点逐行进行扫描，可以得到组织内血块所在平面各点的发光强度。图 2 为通过模拟肿瘤的聚焦超声行扫描得到的发光曲线，曲线中凹下去的部分就代表聚焦超声的焦斑扫过脂肪中埋藏血块的位置和宽度。图 3 为模拟肿瘤的二维重建图像。由图 3 可见，本发明方法可以对模拟肿瘤组织成像，图像非常清晰。如果平台进行三维移动和利用焦斑尺寸更小的超声源，可实现组织内肿瘤的三维成像。

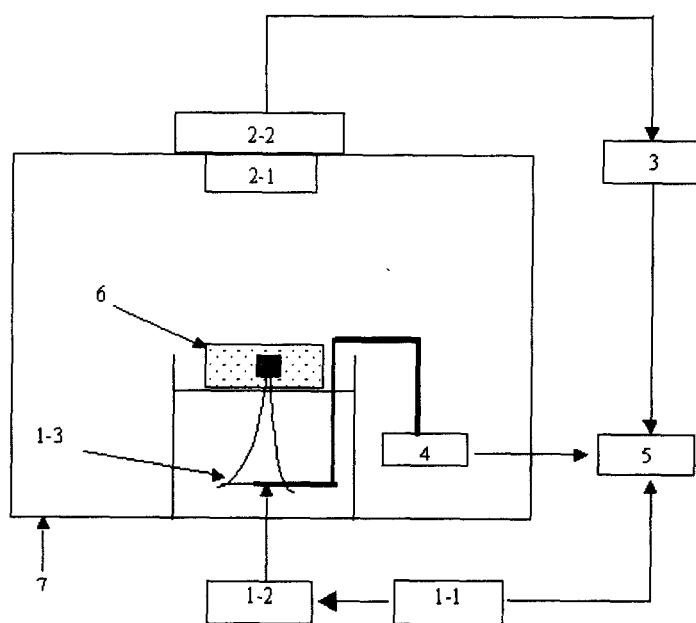


图 1

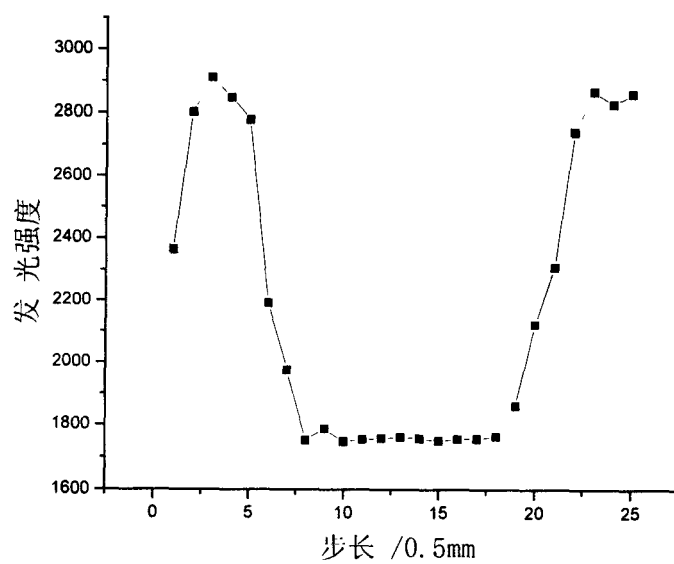


图 2



图 3

专利名称(译)	聚焦超声激发声化学发光的肿瘤层析成像方法及装置		
公开(公告)号	CN1663535A	公开(公告)日	2005-09-07
申请号	CN200510033474.7	申请日	2005-03-11
[标]申请(专利权)人(译)	华南师范大学		
申请(专利权)人(译)	华南师范大学		
当前申请(专利权)人(译)	华南师范大学		
[标]发明人	邢达 谭毅		
发明人	邢达 谭毅		
IPC分类号	A61B8/08 A61B8/13		
代理人(译)	何燕玲		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及一种肿瘤的声化学发光层析成像方法，是利用声敏剂在肿瘤组织中分布后，通过聚焦超声进行逐点扫描并敏化在肿瘤组织中产生活性氧自由基；利用化学发光试剂直接实时地把声敏化过程中活性氧自由基转化为光子辐射出来，在此基础上，利用光学检测技术进行模拟肿瘤组织的成像。其装置由超声发生组件、光接收组件、模数转换器、三维扫描装置、计算机构成，超声发生组件、三维扫描装置与计算机电气连接，光接收组件、模数转换器与计算机依次电气连接；本发明结合聚焦超声对机体具有较强的穿透能力及光学成像具有高灵敏度、无损伤的优点，不会对生物体产生放射性损伤。

