

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910023755.2

A61N 7/00 (2006.01)  
A61B 18/00 (2006.01)  
A61B 8/00 (2006.01)  
A61K 49/22 (2006.01)

[43] 公开日 2010年2月10日

[11] 公开号 CN 101642607A

[22] 申请日 2009.9.1  
[21] 申请号 200910023755.2  
[71] 申请人 西安交通大学  
地址 710049 陕西省西安市碑林区咸宁路 28 号  
[72] 发明人 万明习 胡亚欣 徐姗姗 蒋胡杰

[74] 专利代理机构 西安通大专利代理有限责任公司  
代理人 陆万寿

权利要求书 3 页 说明书 10 页 附图 4 页

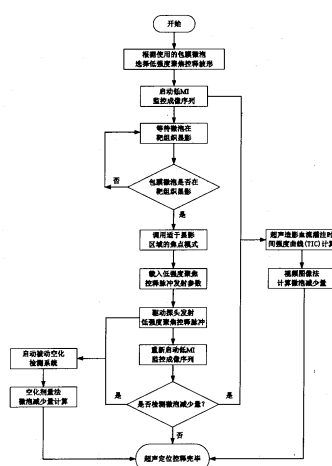
## [54] 发明名称

基于阵列换能器的低强度聚焦超声药物控释与监控装置

## [57] 摘要

本发明公开了一种基于阵列式换能器的低强度聚焦超声药物控制释放与监控成像的装置和方法，该装置由阵列式换能器，数字化超声设备，PCI 通信卡，单阵元换能器，高速数据采集卡，主控 PC 机与显示器组成；首先在现有全数字化诊断超声设备上发展脂质包膜载药微泡精细控制释放所需要的单焦点、变焦点和多焦点等多种低强度聚焦超声焦点模式；然后通过低机械指数的监控造影成像帧的发射序列之间插入低强度聚焦控制释放脉冲，并结合能够令微泡破坏率达最大化的离散多频超声释放脉冲控制技术，完成高效、精细和适形的微泡药物控制释放计划；最后通过两种脂质包膜载药微泡破坏量评价技术，包括基于超声造影血流灌注曲线 TIC 的视频图像法评价技术和基于一维宽带空化信

号的空化剂量法评价技术，完成对此次药物控释过程的有效性评价。



1、基于阵列换能器的低强度聚焦超声药物控释与监控装置，由阵列式换能器（1）、数字化超声设备（2）、PCI 通信卡（3）、单阵元换能器（4）、高速数据采集卡（5）和主控 PC 机（6）组成，其特征在于：阵列式换能器（1）的输入端设置在成像区域上方，阵列式换能器（1）的输出端接入数字化超声设备（2），数字化超声设备（2）的数据端通过 PCI 通信卡（3）与主控 PC 机（6）通信；数字化超声设备（2）的触发端连接高速数据采集卡（5）的触发端；单阵元换能器（4）的输入端设置在成像区域上方，单阵元换能器（4）的输出端连接高速数据采集卡（5）的模拟信号端，高速数据采集卡（5）的数字信号端连接到主控 PC 机（6）；数字化超声设备（2）向主控 PC 机（6）提供实时低机械指数宽带造影监控图像数据，主控 PC 机（6）完成超声图像显示并提供多组阵列式换能器焦点模式供用户选择，根据用户选定的阵列式换能器焦点模式，主控 PC 机（6）输出命令给数字化超声设备（2）启动低强度聚焦超声药物控制释放脉冲，控释脉冲启动时，数字化超声设备（2）触发高速数据采集卡（5）开始工作，高速数据采集卡（5）将单阵元换能器（4）接收到的瞬态空化信号进行 A/D 转换并存储于主控 PC 机（6），控释脉冲结束后，数字化超声设备（2）继续提供实时低机械指数宽带造影监控图像数据给主控 PC 机（6），完成一次监控/破坏/监控周期后，主控 PC 机根据其获得的监控图像和空化数据进行微泡破坏量计算，并给出参考值。

2、基于阵列换能器的低强度聚焦超声药物控释与监控装置的方法，其特征在于：

1) 采用低机械指数的监控成像帧对成像区域内携载药物的超声造影包膜微泡进行实时的前期监控；

2) 当观察到造影微泡在靶区显影后，用户可以在监控图像引导下根据靶区的形状、位置与尺寸，选择适合当前靶区形状的焦点模式，焦点模式是单焦点模式、变焦点模式或多焦点模式；

3) 根据用户所选择的焦点模式，装置调用预设的焦点模式控制参数集，启动低强度聚焦控释脉冲对在靶区显影的超声造影包膜微泡进行定点、适形破坏；

4) 低强度聚焦控释脉冲启动的同时，超声装置触发高速数据采集卡，对单阵元换能器检测到的一维宽带空化信号进行转换和存储；

5) 低强度聚焦控释脉冲破坏完毕后，超声装置重新启用低 MI 的监控成像帧对剩余的超声造影包膜微泡进行实时的后期监控；

6) 主控装置分别利用基于监控图像的视频图像法和基于空化信号的空化剂量法来完成此过程中微泡破坏量的计算和评价；

7) 装置监控/破坏/监控周期结束。

3、根据权利要求2所述的基于阵列换能器的低强度聚焦超声药物控释与监控装置的方法，其特征在于：所述步骤(2)中单焦点模式是依据正向设计快速合成方法实现一个在X-Y平面上位置可调的声场焦点，具体实现过程是根据预先设定的单焦点位置，通过线阵电子聚焦原理及其延时公式，得到需要被选通的阵元组合以及各个阵元的发射延迟时间来实现不同位置的焦点，以对应于不同空间位置的靶向区域。

4、根据权利要求2所述的基于阵列换能器的低强度聚焦超声药物控释与监控装置的方法，其特征在于：所述步骤(2)中变焦点模式是根据焦点直径的计算公式，通过减小或增加参与发射的阵元数实现不同焦点直径的焦点，以对应于不同大小尺寸的靶向区域。

5、根据权利要求2所述的基于阵列换能器的低强度聚焦超声药物控释与监控装置的方法，其特征在于：所述步骤(2)中多焦点模式是在超声成像线阵和凸阵换能器声场计算公式的基础上，推导利用线阵、凸阵换能器全阵列或可变半阵列来合成多焦点模式声场公式；以上述公式为基础，根据提前设定焦点的横向位置、焦距、数量指标，通过遗传算法最大寻优法逆向求得各种焦点控制模式下换能器各个参与发射的阵元驱动信号的相位、幅度等参数来实现不同数量的焦点，以对应于不同数量的靶向区域。

6、根据权利要求2所述的基于阵列换能器的低强度聚焦超声药物控释与监控装置的方法，其特征在于：所述步骤(3)中低强度聚焦超声药物控制释放脉冲为离散多频脉冲波；为了覆盖不同尺寸微泡的谐振频率，同时考虑到现有超声设备频率非连续可调性，在发射低强度聚焦控释脉冲时令各个阵元发射离散多频脉冲波，即用聚焦的离散多频的脉冲波定点释放超声造影包膜微泡。

7、根据权利要求2所述的基于阵列换能器的低强度聚焦超声药物控释与监控装置的方法，其特征在于：所述步骤(1)中采用低机械指数的监控成像帧对成像区域内携带药物的超声造影包膜微泡进行实时的前期监控，所述步骤(5)中，载药微泡一次破坏完成后，超声装置重新启用低MI的监控成像帧对剩余的超声造影包膜微泡进行实时的后期监控。

8、根据权利要求2所述的基于阵列换能器的低强度聚焦超声药物控释与监控装置的方法，其特征在于：所述步骤(3)中启动低强度聚焦控释脉冲对焦点区域的造影剂进行破坏后，可以发现TIC曲线上将出现急降部分；所述步骤(6)中通过对TIC曲线上释放脉冲前后两帧时间所对应的纵坐标进行减法运算，得到的图像灰度值之差或视频强度之差可以定性的描述超声造影包膜微泡在低强度聚焦控释脉冲前后的微泡减少量。

9、根据权利要求2所述的基于阵列换能器的低强度聚焦超声药物控释与监控装置的

方法，其特征在于：所述步骤(4)中在超声设备发射低强度聚焦控释脉冲之后，超声造影包膜微泡振动或空化破裂后自主释放的一维非线性宽带噪声及次谐波瞬态信号被单阵元换能器所接收，由主控 PC 对其进行离线的频域分析，计算其宽带噪声和次谐波的剂量，所述步骤(6)中通过宽带噪声剂量和次谐波剂量来分别度量已破裂超声造影包膜微泡和剩余超声造影包膜微泡量值。

## 基于阵列换能器的低强度聚焦超声药物控释与监控装置

### 技术领域：

本发明属于超声技术领域，涉及一种基于阵列式换能器的低强度聚焦超声药物控制释放与监控成像的装置和方法。

### 背景技术：

治疗药物在人体内特定器官及组织细胞内安全、高效、靶向性地释放是目前药物携载装置研究的热点和重点。近年来此领域已发展了多种药物携载治疗装置，如脂质体、微泡、毫微粒、乳剂等，其中超声造影微泡介导的药物携载定点释放装置具有代表性，其优势包括：具有载药量大、包封率高、药物原有特性保持稳定的特点；具有较强的回波散射性能和特有的声学特性，结合诊断超声造影成像技术可实时监控靶向微泡在靶向区域的积聚显影情况；利用超声波与微泡的相互作用及所产生的生物学效应，可实现定向辐照爆破微泡来释放药物以完成靶向治疗的目的。

在药物控制释放技术方面，目前采用的温度控制、磁场控制、超声波束控制释放技术不能满足精细和适形控制释放的要求，并且药物载体装置的释放率也受到限制。具体从超声脉冲微泡控释技术角度看，目前在单探头和扫描成像阵列换能器组合条件下，研究了一条波束和扫描波束平面上超声波声压、频率和持续时间对微泡断裂和控制释放的影响，但对定点药物控制释放方法的研究仍很少，且与造影成像性能相互制约。因此在超声诱导微泡破裂药物控制释放方面，发展能够定点精细进行药物控制释放的工作机制具有重要意义，能够为肿瘤及心脑血管等治疗难度较大的疾病的治疗带来新突破。

与上述药物控制释放技术一样，药物载体微泡介入治疗的监控成像研究是一个非常重要的问题，但目前对药物载体微泡导入治疗监控成像技术的研究还少有报导。超声脉冲控制药物释放的治疗过程是微泡在超声波作用下产生振荡、膨胀、收缩以至内爆的瞬态过程，此瞬态过程与诊断检查和治疗后评价过程存在很大差异，因此需要发展具有创新性工作模式的监控成像技术。该技术既能适用尺寸分布确定的常规造影微泡，又能适用于断裂或汽化后尺寸分布具有随机性、瞬态性和不确定性的载药造影微泡。

本发明申请人在现有数字化超声设备上实施单焦点、变焦点、多焦点等低强度声场焦点控制模式下的药物控制释放方案和释放过程的监控成像技术，从而使现有数字化超声设备的功能和应用发生根本性的变化。

## 发明内容:

针对现有技术中超声脉冲药物控制释放方式不能满足精细和适形控制释放要求的问题,本发明提供一种在现有超声设备上增加适形药物控制释放的功能及对药物释放瞬态过程进行监控的阵列式换能器药物控制释放的装置与方法。

基于阵列换能器的低强度聚焦超声药物控释与监控装置,由阵列式换能器 1、数字化超声设备 2、PCI 通信卡 3、单阵元换能器 4、高速数据采集卡 5 和主控 PC 机 6 组成,阵列式换能器 1 的输入端设置在成像区域上方,阵列式换能器 1 的输出端接入数字化超声设备 2,数字化超声设备 2 的数据端通过 PCI 通信卡 3 与主控 PC 机 6 通信;数字化超声设备 2 的触发端连接高速数据采集卡 5 的触发端;单阵元换能器 4 的输入端设置在成像区域上方,单阵元换能器 4 的输出端连接高速数据采集卡 5 的模拟信号端,高速数据采集卡 5 的数字信号端连接到主控 PC 机 6;数字化超声设备 2 向主控 PC 机 6 提供实时低机械指数宽带造影监控图像数据,主控 PC 机 6 完成超声图像显示并提供多组阵列式换能器焦点模式供用户选择,根据用户选定的阵列式换能器焦点模式,主控 PC 机 6 输出命令给数字化超声设备 2 启动低强度聚焦超声药物控制释放脉冲,控释脉冲启动时,数字化超声设备 2 触发高速数据采集卡 5 开始工作,高速数据采集卡 5 将单阵元换能器 4 接收到的瞬态空化信号进行 A/D 转换并存储于主控 PC 机 6,控释脉冲结束后,数字化超声设备 2 继续提供实时低机械指数宽带造影监控图像数据给主控 PC 机 6,完成一次监控/破坏/监控周期后,主控 PC 机根据其获得的监控图像和空化数据进行微泡破坏量计算,并给出参考值。

基于阵列换能器的低强度聚焦超声药物控释与监控装置的方法,按照如下步骤:

1) 采用低机械指数的监控成像帧对成像区域内携带药物的超声造影包膜微泡进行实时的前期监控;

2) 当观察到造影微泡在靶区显影后,用户可以在监控图像引导下根据靶区的形状、位置与尺寸,选择适合当前靶区形状的焦点模式,焦点模式是单焦点模式、变焦点模式或多焦点模式;

3) 根据用户所选择的焦点模式,装置调用预设的焦点模式控制参数集,启动低强度聚焦控释脉冲对在靶区显影的超声造影包膜微泡进行定点、适形破坏;

4) 低强度聚焦控释脉冲启动的同时,超声装置触发高速数据采集卡,对单阵元换能器检测到的一维宽带空化信号进行转换和存储;

5) 低强度聚焦控释脉冲破坏完毕后,超声装置重新启用低 MI 的监控成像帧对剩余的超声造影包膜微泡进行实时的后期监控;

6) 主控装置分别利用基于监控图像的视频图像法和基于空化信号的空化剂量法来完成此过程中微泡破坏量的计算和评价;

7) 装置监控/破坏/监控周期结束。

所述步骤(2)中单焦点模式是依据正向设计快速合成方法实现一个在 X-Y 平面上位置可调的声场焦点,具体实现过程是根据预先设定的单焦点位置,通过线阵电子聚焦原理及其延时公式,得到需要被选通的阵元组合以及各个阵元的发射延迟时间来实现不同位置的焦点,以对应于不同空间位置的靶向区域。

所述步骤(2)中变焦点模式是是根据焦点直径的计算公式,通过减小或增加参与发射的阵元数实现不同焦点直径的焦点,以对应于不同大小尺寸的靶向区域。

所述步骤(2)中多焦点模式是在超声成像线阵和凸阵换能器声场计算公式的基础上,推导利用线阵、凸阵换能器全阵列或可变半阵列来合成多焦点模式声场公式;以上述公式为基础,根据提前设定焦点的横向位置、焦距、数量指标,通过遗传算法最大寻优法逆向求得各种焦点控制模式下换能器各个参与发射的阵元驱动信号的相位、幅度等参数来实现不同数量的焦点,以对应于不同数量的靶向区域。

所述步骤(3)中低强度聚焦超声药物控制释放脉冲为离散多频脉冲波;为了覆盖不同尺寸微泡的谐振频率,同时考虑到现有超声设备频率非连续可调性,在发射低强度聚焦控释脉冲时令各个阵元发射离散多频脉冲波,即用聚焦的离散多频的脉冲波定点释放超声造影包膜微泡。

所述步骤(1)中采用低机械指数的监控成像帧对成像区域内携载药物的超声造影包膜微泡进行实时的前期监控,所述步骤(5)中,载药微泡一次破坏完成后,超声装置重新启用低 MI 的监控成像帧对剩余的超声造影包膜微泡进行实时的后期监控。

所述步骤(3)中启动低强度聚焦控释脉冲对焦点区域的造影剂进行破坏后,可以发现 TIC 曲线上将出现急降部分;所述步骤(6)中通过对 TIC 曲线上释放脉冲前后两帧时间所对应的纵坐标进行减法运算,得到的图像灰度值之差或视频强度之差可以定性的描述超声造影包膜微泡在低强度聚焦控释脉冲前后的微泡减少量。

所述步骤(4)中在超声设备发射低强度聚焦控释脉冲之后,超声造影包膜微泡振动或空化破裂后自主释放的一维非线性宽带噪声及次谐波瞬态信号被单阵元换能器所接收,由主控 PC 对其进行离线的频域分析,计算其宽带噪声和次谐波的剂量,所述步骤(6)中通过宽带噪声剂量和次谐波剂量来分别度量已破裂超声造影包膜微泡和剩余超声造影包膜微泡量值。

本发明提供一种在现有数字化超声设备上发展单焦点、变焦点、多焦点等多种低强度焦点控制模式的应用技术。实际应用中, 预先将各焦点控制模式参数集包括焦点个数、焦点大小、焦距和所需同时工作的各个阵元的延迟时间及达到微泡释放所需的焦点声压, 存储于诊断超声设备自带的存储设备中, 用户可以在监控图像引导下根据靶区的形状、位置、尺寸, 直接调用相应的低强度聚焦超声焦点控制参数集。

单焦点和变焦点的实现依据正向设计快速合成方法, 其中单焦点设计方案依据线阵电子聚焦原理及其延时公式可实现在二维平面 X-Y 上任意位置定位以及实现焦点功率和频率变化。变焦点设计方案依据声束宽度即焦点直径的计算公式, 通过减小或增加参与发射能量的阵元数即改变发射孔径可实现不同焦点直径的焦点以对应于不同大小尺寸的靶向区域。

多焦点的实现依据反向设计合成理论和控制方法, 在超声成像线阵和凸阵换能器声场计算公式的基础上, 推导利用线阵、凸阵换能器全阵列或可变半阵列来合成多焦点模式声场公式。以上述公式为基础, 根据提前设定好焦点的横向位置、焦距、数量等, 通过遗传算法最大寻优法逆向求得各种焦点控制模式下换能器各个参与发射的阵元驱动信号的相位、幅度等参数。

装置采用的低强度聚焦超声控释脉冲为离散多频脉冲波。考虑到脂类包膜造影微泡尺寸分布与谐振频率之间的对应关系, 又同时考虑到现有超声设备频率非连续可调性, 在发射低强度聚焦超声控释脉冲时令各个阵元发射离散多频高幅脉冲波, 即用聚焦的离散多频的高幅度脉冲波定点释放超声造影包膜微泡, 以期通过离散多频覆盖更多不同尺寸的微泡谐振频率从而达到微泡的最佳破坏率。

装置利用前后期的低 MI 监控图像可以得到超声造影血流灌注时间强度曲线(TIC), 进一步计算可以得到超声造影包膜微泡的破坏率; 团注造影剂的 TIC 曲线在灌注开始时刻浓度迅速上升, 达到最高值后开始缓缓下降; 当启动低强度聚焦超声控释脉冲对焦点区域的造影剂进行破坏后, 继续应用低 MI 成像帧进行后期监控, 可以发现 TIC 曲线上将出现急降部分; 通过对 TIC 曲线上释放脉冲前后两帧时间所对应的纵坐标进行减法运算, 即兴趣去图像灰度值之差可以描述超声造影包膜微泡在低强度聚焦超声控释脉冲过程中的破坏率。

装置通过宽带噪声剂量和次谐波剂量来分别度量已破裂超声造影包膜微泡和剩余超声造影包膜微泡量值; 在超声设备发射低强度聚焦超声控释脉冲之后, 超声造影包膜微泡振动或空化破裂后自主释放的一维非线性宽带噪声及次谐波瞬态信号被宽带单阵元换能

器接收；并由主控 PC 对其进行离线的频域分析，计算其宽带噪声和次谐波的剂量；根据微泡行为和空化剂量之间的关系可以判定超声造影包膜微泡破坏率。

#### 附图说明：

附图 1 是本发明中低强度聚焦超声药物控释装置框图；

附图 2 是本发明装置的工作时序图；A 是前期监控成像帧、B 是低强度聚焦控释脉冲、C 是被动空化信号检测、D 是后期监控成像帧；

附图 3 是本发明装置的工作流程图；

附图 4 单焦点模式示意图，上图为监控图像，其中标识圈内为靶区；中图为不同焦距的单焦点位置示意图，从左到右焦距增加；中图为不同扫描线的单焦点位置示意图，从左到右扫描线移动；

附图 5 变焦点模式示意图，上图为监控图像，其中标识圈内为靶区；下图为不同焦区直径的单焦点示意图，从左到右焦区直径依次减小；

附图 6 多焦点模式示意图，上图为监控图像，其中标识圈内为靶区；下图为不同组合的双焦点示意图，从左到右依次为 45 度斜向排列双焦点、-45 度斜向排列双焦点、0 度斜向排列双焦点、90 度斜向排列双焦点。

附图 7 是本发明中用于最大化破坏脂质包膜载药微泡的离散多频脉冲波示意图，上图为离散多频脉冲波；下图为装置基频；

附图 8 是本发明中视频图像法微泡破坏量评价的示意图。

#### 具体实施方式：

下面结合附图对本发明做进一步详细描述：

如图 1 所示，基于阵列换能器的低强度聚焦超声药物控释与监控装置和方法，由阵列式换能器，数字化超声设备，PCI 通信卡，单阵元换能器，高速数据采集卡，主控 PC 机组成，其特征在于：阵列式换能器的输出端接入数字化超声设备，数字化超声设备的数据端通过 PCI 通信卡与主控 PC 机通信；数字化超声设备的触发端连接高速数据采集卡的触发端；单阵元换能器的输出端连接高速数据采集卡的模拟信号端，高速数据采集卡的数字信号端连接到主控 PC 机。

具体做法是，数字化超声设备通过 PCI 通信卡向主控 PC 实时提供低 MI 监控图像数据，主控 PC 通过超声造影成像算法进行显像，并提供多组阵列式换能器焦点模式供用户选择；

根据用户选定的阵列式换能器焦点模式，主控 PC 机通过 PCI 通信卡传输命令给数字化超声设备，数字化超声设备从其存储器中读取当前选定焦点模式所对应的焦点模式控制参数集，将其输出给阵列式换能器驱动电路从而准备启动低强度聚焦控制释放脉冲进行定点适形药物控制释放；数字化超声设备输出低强度聚焦控制释放脉冲的同时，发送触发信号给高速数据采集卡，此时单阵元换能器接收到的瞬态空化信号经过宽带信号接收放大器进行放大后，传输给高速数据采集卡进行模数转换，并将转换后的数据存储在主控 PC 机上；数字化超声设备完成低强度聚焦控制释放脉冲后，重新启动低 MI 监控成像阵列式换能器激励参数，继续完成低 MI 监控图像的采集和数据传输；完成一次监控/破坏/监控周期后，主控 PC 根据其获得的监控图像和空化数据进行微泡破坏量计算和评价，并给出参考值供用户对本次微泡破坏量的进行评价。

如图 2 所示，是本发明装置的工作时序图。装置时序设定如下：由于目前超声装置换能器激励电路在低 MI 监控成像帧和低强度聚焦控制释放脉冲之间必须要 200ms 才能启动新焦点模式参数进行高电平激励，同样在发射低强度聚焦释放脉冲和低 MI 普通成像帧之间也再需要 200ms 恢复低电平，故在低 MI 监控帧之间插入低能量破坏帧必须接受 400ms 时延。装置监控/破坏分时工作的原理如图 2 上图所示，全数字化诊断超声装置首先启动低 MI 监控图像帧进行破坏前实时监控，其帧频可在 50-100Hz 范围内选择；经 200ms 时延后启动低强度聚焦释放脉冲进行药物控制释放；破坏完毕后经 200ms 时延后再次启动低 MI 监控图像帧进行破坏后实时监控。数字化超声设备的 SYN OUT 端口与高速数据采集卡的 EXT TRIG 端口相连接，编辑 SYN OUT 端口的发射波形使其在数字化超声设备发射低强度聚焦控制释放脉冲的同时释放满足高速数据采集卡触发电平的触发信号。该触发信号的目的是在全数字化超声设备发射低强度聚焦控制释放脉冲的同时立即启动高速数据采集卡，采集超声造影包膜微泡破裂后自主释放的瞬态空化信号。

如图 3 所示是本装置的工作流程图，装置使用过程可参看图 3，主要包括：(1)启动装置，即对各模块设备进行初始化；(2)本装置的低强度微泡最大化破坏控制释放脉冲针对不同种类的包膜造影微泡有特异性，因此要求用户根据所使用微泡的类型对离散频率范围和破裂能量阈值进行选择；(3)超声装置启动低 MI 监控成像界面，此时用户可对靶区域(靶区)的特征进行破坏前监控；(4)观察包膜造影微泡是否在靶区域显影，如果显影成功进行下一步；(5)用户根据靶区域的大小、数量、形状等特征从全数字化超声装置提供的多种焦点模式中选择合适的焦点模式；(6)超声装置载入低强度聚焦控制释放脉冲的参数，包括各个阵元驱动电压幅度和延时长度等参数；(7)阵列式换能器完成低强度聚焦脉冲(破

坏帧)的释放；(8)超声装置再次启动低 MI 监控成像界面，用户可对靶区域进行破坏后监控；(9)利用两种微泡破坏量评价方法，空化剂量法和视频图像法对载药微泡破坏效果进行评价；(10)完成一次监控/破坏/监控周期。

关于焦点模式的调用方式，主控 PC 的低强度聚焦超声药物控制释放模块利用造影成像模块所生成的血管造影图像做引导，调用全数字化超声装置存储器中预设的焦点模式发射低强度聚焦的低强度释放脉冲用以局部定点地释放携带药物的超声造影包膜微泡，上述焦点模式包括以下参数：焦点个数、焦点大小、焦距、各个阵元的延迟时间以及提前测量的需达到的焦点声压所对应的各阵元的激励幅度。

如图 4 所示为单焦点模式示意图，上图为监控图像，其中标识圈内为靶区；中图为不同焦距的单焦点位置示意图，从左到右焦距增加；中图为不同扫描线的单焦点位置示意图，从左到右扫描线移动。关于单焦点模式在阵列换能器的实现方式如下：具体实现依据线阵

电子聚焦原理及其延时公式，即利用公式  $\tau = \frac{F}{c} (1 - [1 + (\frac{nd}{F})^2]^{\frac{1}{2}}) + \tau_0$ ， $\tau_0$  是中心阵元发射脉冲的时间或是一个足够大的时间常数， $F$  是焦距， $n$  是参与一次发射的阵元数， $d$  是阵元的中心距， $c$  是声速。根据预先设定单焦点的焦距，即从探头到靶区的距离，再通过上述公式，可以得到释放脉冲波聚焦于设定的焦点处的各个阵元的发射延迟时间。每个阵元的激励脉冲幅度的确定通过试探法在本实验室现有条件下完成，先令各个阵元的激励脉冲幅度为发射普通低 MI 监控成像帧的其中一条发射声束时各个阵元的激励脉冲幅度，使用水听器在提前设置的延迟时间和较低的激励幅度所建立的释放脉冲声场中进行焦点处声

压的测定并且计算出 MI，MI 的计算公式是： $MI = \frac{P}{\sqrt{f}}$ 。 $P$  是绝对值最大的负声压， $f$  是发射声脉冲的中心频率。由此插值法逐步增加激励脉冲的幅度，可以得到适合于破坏超声造影包膜微泡的焦点声压所对应的各个阵元的激励脉冲幅度。具体实现可参看图 4，本装置提供不同焦距和不同强度的单焦点模式供用户选择，通过上图的监控超声图像，用户可根据靶区的位置选择合适的焦距，其理想的选择结果可如图 4 红色虚线框选择所示。

如图 5 所示为变焦点模式示意图，上图为监控图像，其中标识圈内为靶区；下图为不同焦区直径的单焦点示意图，从左到右焦区直径减小。关于变焦点在阵列换能器的实现方式如下：已知声束宽度即焦点直径的计算公式： $W_f = 2.44\lambda F / nd$ ， $F$  是焦距， $\lambda$  是发射的超声波波长， $n$  是参与发射低强度聚焦能量的阵元个数， $d$  是阵元的中心距。所以在发射超声波波长和焦距及阵元中心距不变的情况下，改变参与发射聚焦的阵元个数是可以改变

焦点大小的。阵列换能器选通阵元数目较少，即发射孔径较小，焦点直径较小；阵列换能器选通阵元数目较多，即发射孔径较大，焦点直径较大。本装置中使用最多阵元数即 128 时，可以聚焦获得最小尺寸的焦点，使用少于 128 个阵元参与聚焦可获得较大尺寸的焦点，在此基础上通过大小尺寸焦点的切换，达到在局部的较大或较小范围内进行药物释放的目的。具体实现可参看图 5，本装置提供不同焦点直径的变焦点模式供用户选择，通过上图的监控超声图像，用户可根据靶区的形状和大小选择合适的焦点大小，其理想的选择结果可如图 5 红色虚线框选择所示。

如图 6 所示为多焦点模式示意图，上图为监控图像，其中标识圈内为靶区；下图为不同组合的双焦点示意图，从左到右为 45 度斜向排列双焦点、-45 度斜向排列双焦点、0 度斜向排列双焦点、90 度斜向排列双焦点。关于多焦点在阵列换能器的实现方式如下：利用反向设计焦点合成理论和控制方法，针对不同数量靶区同时完成超声介导辅助药物精细释放的需要，在超声成像线阵和凸阵换能器声场计算公式的基础上，推导利用线阵、凸阵换能器全阵列或可变半阵列来合成多焦点模式声场公式。现有诊断超声设备上使用的线阵、凸阵换能器均为一维阵列，所以只能合成声轴-横轴所在平面的二维声场焦点。以上述公式为基础，根据提前设定好焦点的横向位置、焦距、数量等，通过遗传算法最大寻优法逆向求得各种焦点控制模式下换能器各个参与发射的阵元驱动信号的相位、幅度等参数。参看图 6 多焦点声场示意图，可实现不同焦点数量不同焦点间距的多焦点模式，以双焦点为例，可实现 45 度斜向排列双焦点、-45 度斜向排列双焦点、0 度斜向排列双焦点、90 度斜向排列双焦点。其理想的选择结果可如图 6 红色虚线框选择所示。

如图 7 所示是本发明药物携带微泡的释放率的离散脉冲的波形示意图，上图为离散多频实现结果；下图为装置基频；发射波形如图 7 上图所示，即  $0.5\text{MHz}+1\text{MHz}+2.5\text{MHz}$ 。现有 B 型超声设备每个通道的发射波形的持续时间可以达到 1.6ms，因此在不超过 1.6ms 的前提下，可以进一步编辑涵盖更多尺寸的超声造影包膜微泡所对应谐振频率的波形，以达到药物释放率的最大化。另一方面，从理论上讲，施加的破坏脉冲的幅度越高，破坏的效率也就越高，但是生物组织的安全性会受到威胁。本发明采用离散调频脉冲，时域上长度较长，幅度不太大，频域上带宽较宽，实质上等效为一个高幅度、窄时的尖脉冲，可以达到理想的破坏效果。

关于在低能量聚焦超声领域能够令微泡破坏率最大化的超声释放脉冲控制方法，即离散多频脉冲释放序列的实现方法如下：将现有 B 超仪的发射基频设定为 5MHz，发射基频的一个周期的标准波形如图 7 下图所示，高电平和低电平共组成了发射基频的一个周期。通

过将高电平和低电平发射的持续时间分别延长 10 倍，则发射的波形是在时域展宽了 10 倍的信号，即频域压缩了 10 倍的信号，这样发射的波形则是 0.5MHz 的信号。同理，时域延长 5 倍的信号是 1MHz 的信号，延长 2 倍的信号是 2.5MHz 的信号。

本装置提供两种脂质包膜载药微泡破坏量评价技术，包括基于超声造影血流灌注 TIC 曲线的视频图像法评价技术和基于一维宽带空化信号的空化剂量法评价技术。

如图 8 所示是本发明中视频图像法评价微泡破坏量的示意图。其实现过程如下：超声诊断设备通过 PCI 通信卡将低强度聚焦控释脉冲前后的低 MI 监控成像帧的射频信号传输给主控 PC 机，主控 PC 机首先对射频数据进行超声成像运算得到低强度聚焦控释脉冲的前后视频图像序列，然后基于兴趣区域(Region of Interest, ROI)的二维声强度序列图像，对 ROI 内强度数据(图像灰度值)取均值或者中值，可以得到随时间变化的回波强度变化函数，即时间-强度曲线(Time Intensity Curve, TIC)。最后对 TIC 曲线上释放脉冲前后两帧时间所对应的纵坐标进行减法运算，得到的图像灰度值之差或视频强度之差可以定性的描述超声造影包膜微泡在低强度聚焦控释脉冲前后的微泡减少量。

图 8 中 A 图为零时刻的 ROI 示意图，由无造影区域为弱回声区可知，此刻图像灰度值最小，对应 TIC 中(A)点为最低点。B 图为造影剂充盈浓度最大时刻的 ROI 示意图，由造影剂区域为强回声区可知，此刻图像灰度值最大，对应 TIC 中(B)点为最高点。C 图为启动低能量聚焦控释脉冲前的 ROI 区域示意图，此时图像灰度值较大。D 图为启动低能量聚焦控释脉冲后的 ROI 区域示意图，由于造影微泡被破坏数量减少使得图像灰度值降低。所得的 TIC 曲线上将出现急降或者瞬降部分(C)点和(D)点。E 图为微泡逐渐衰减直至消失的 ROI 示意图。F 图为焦点区域被破坏造影包膜微泡的示意图，及图 C 与图 D 图像相减的结果。反映在 TIC 曲线上为(C)点的纵坐标值减去(D)点的纵坐标值，即减法运算便可得到反映脂质包膜载药微泡破坏量的数值。

关于一维宽带空化信号评价微泡破坏量的技术实现如下：本发明认为，次谐波信号和非线性宽带噪声信号分别是发生稳态空化和瞬态空化的标志，并且二者分别可以度量存余造影微泡和已破裂微泡的数量。在本装置中通过检测超声造影包膜微泡断裂或空化破裂后自主释放的非线性一维宽带噪声和次谐波信号的剂量去度量已破裂超声造影包膜微泡和剩余超声造影包膜微泡的量值。高速 A/D 采集卡的占空比为 20%，即每 500us 采集 100us 的时域，采样率为 100MHz。该采集卡安装在主控 PC 的 PCI 卡槽中，主控软件通过对采集到的信号进行离线频谱分析，并按照空化剂量计算方法运算得到超声造影包膜微泡在断裂或空化破裂瞬时产生的宽带噪声信号和次谐波信号的剂量。根据微泡行为和空化剂量之间

的关系，可以判定在诊断超声装置发射低强度聚焦控释脉冲瞬态过程中脂质包膜载药微泡的破坏量。

以上内容是结合具体的优选实施方式对本发明所作的进一步详细说明，不能认定本发明的具体实施方式仅限于此，对于本发明所属技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干简单的推演或替换，都应当视为属于本发明由所提交的权利要求书确定专利保护范围。

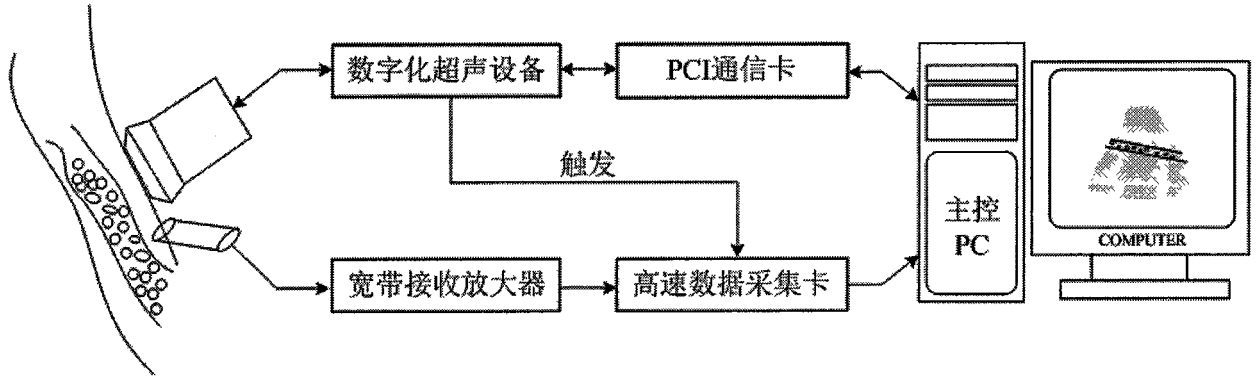


图 1

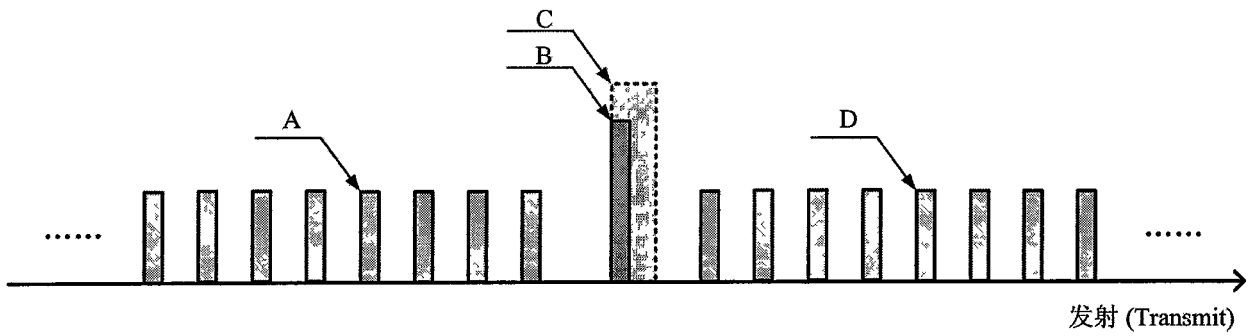


图 2

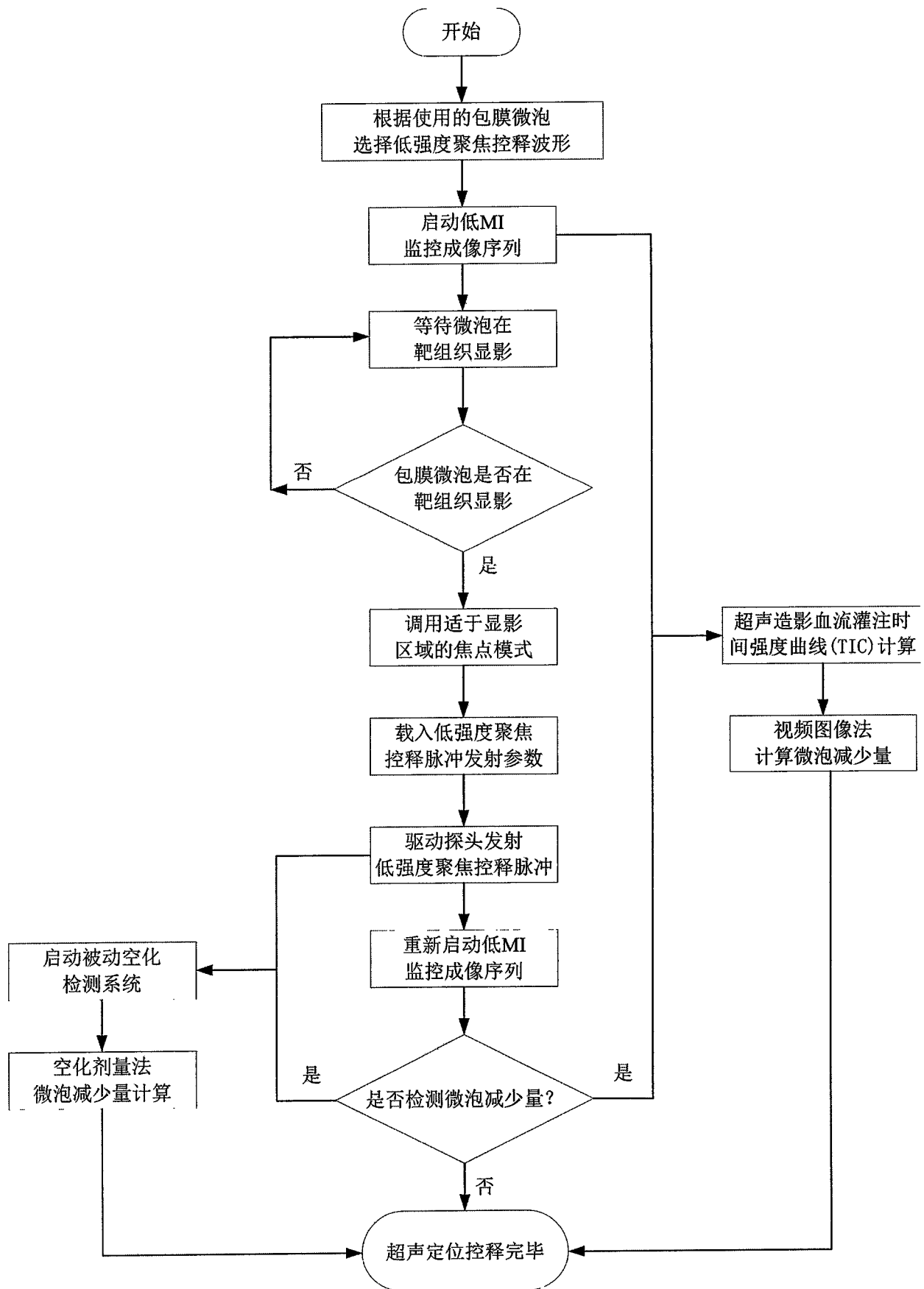


图 3

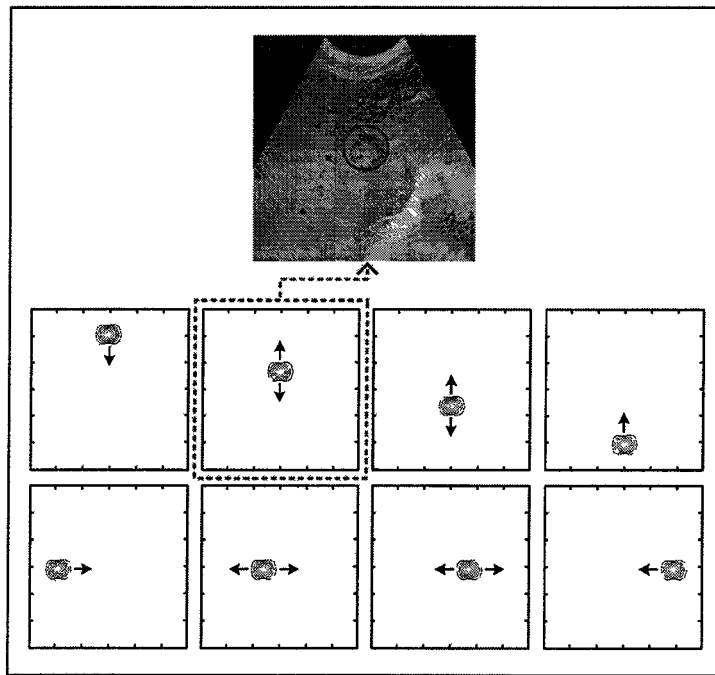


图 4

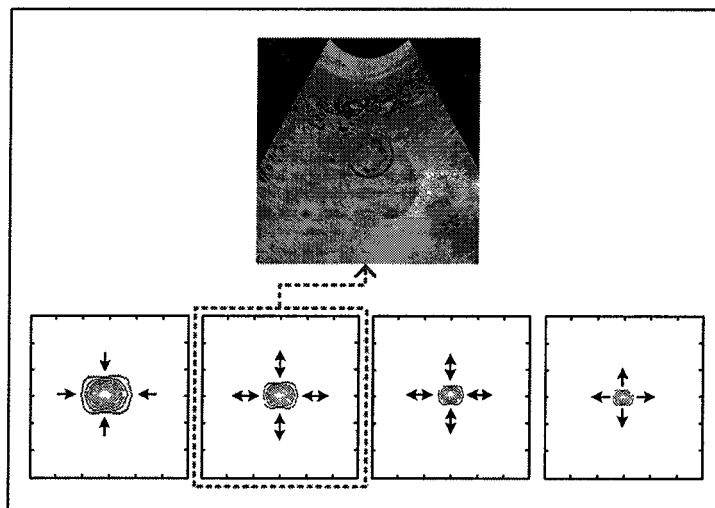


图 5

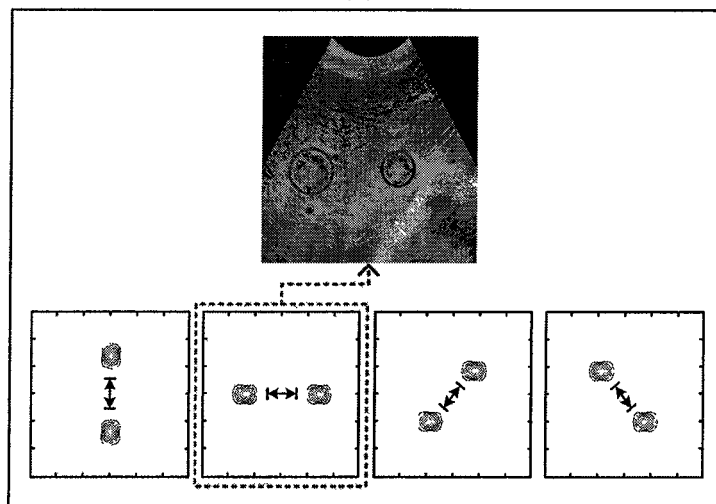


图 6

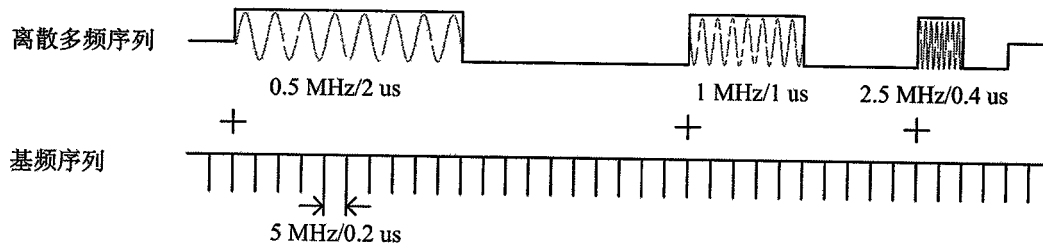


图 7

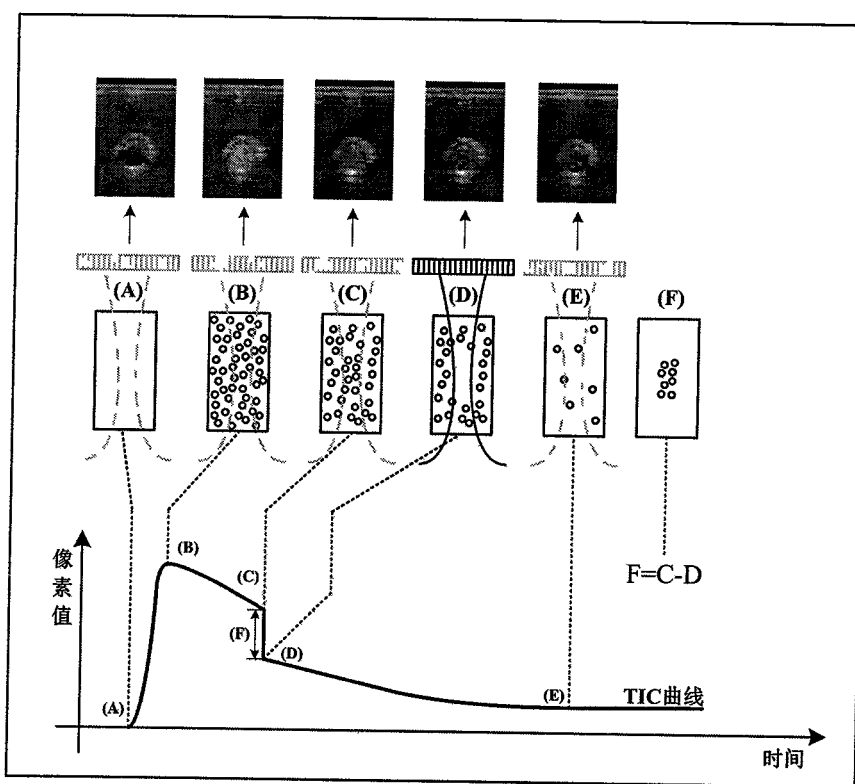


图 8

专利名称(译)	基于阵列换能器的低强度聚焦超声药物控释与监控装置		
公开(公告)号	<a href="#">CN101642607A</a>	公开(公告)日	2010-02-10
申请号	CN200910023755.2	申请日	2009-09-01
[标]申请(专利权)人(译)	西安交通大学		
申请(专利权)人(译)	西安交通大学		
当前申请(专利权)人(译)	西安交通大学		
[标]发明人	万明习 胡亚欣 徐姗姗 蒋胡杰		
发明人	万明习 胡亚欣 徐姗姗 蒋胡杰		
IPC分类号	A61N7/00 A61B18/00 A61B8/00 A61K49/22		
其他公开文献	CN101642607B		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明公开了一种基于阵列式换能器的低强度聚焦超声药物控制释放与监控成像的装置和方法，该装置由阵列式换能器，数字化超声设备，PCI通信卡，单阵元换能器，高速数据采集卡，主控PC机与显示器组成；首先在现有全数字化诊断超声设备上发展脂质包膜载药微泡精细控制释放所需要的单焦点、变焦点和多焦点等多种低强度聚焦超声焦点模式；然后在低机械指数的监控造影成像帧的发射序列之间插入低强度聚焦控制释放脉冲，并结合能够令微泡破坏率达最大化的离散多频超声释放脉冲控制技术，完成高效、精细和适形的微泡药物控制释放计划；最后通过两种脂质包膜载药微泡破坏量评价技术，包括基于超声造影血流灌注曲线TIC的视频图像法评价技术和基于一维宽带空化信号的空化剂量法评价技术，完成对此次药物控释过程的有效性评价。

