

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510096272.7

[51] Int. Cl.

A61B 8/00 (2006.01)

A61B 5/06 (2006.01)

A61K 49/22 (2006.01)

G06F 19/00 (2006.01)

A61N 7/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 5 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 100386057C

[22] 申请日 2005.10.31

[21] 申请号 200510096272.7

[73] 专利权人 西安交通大学

地址 710049 陕西省西安市咸宁路 28 号

[72] 发明人 万明习 吴方刚 樊 华 宋延淳

王素品

[56] 参考文献

CN1593348A 2005.3.16

US2004/0159155A1 2004.8.19

CN1236905A 1999.12.1

CN1550217A 2004.12.1

US2004/0087858A1 2004.5.6

审查员 彭 燕

[74] 专利代理机构 西安通大专利代理有限责任公
司

代理人 李郑建

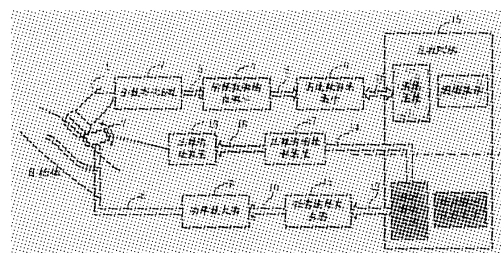
权利要求书 1 页 说明书 12 页 附图 6 页

[54] 发明名称

基于包膜微泡的灌注成像与超声控制释放的
系统和方法

[57] 摘要

本发明公开了一种基于胞膜微泡的血流灌注成像与超声控制释放的系统及方法，系统包括超声成像探头、全数字化 B 超、射频数据输出端口、高速数据采集卡、主控 PC 机、任意波形发生器、三维运动装置、运动控制装置和单阵元换能器。在全数字化 B 超的基础上，以声驱动扩散特性改变机制的血流灌注成像算法来实现，由此方法直接对获取的原始射频数据进行判决，并实时成像，在提取感性区域时间强度曲线时，对窜入选定 ROI 区域的非造影区可不考虑。在灌注图像引导下的包膜微泡控制释放，针对所使用的微泡，采取低幅连续正弦波和低幅预校正线性调频脉冲的交替序列 + 短时间零发射 + 中幅的经过预校正的线性调频脉冲的组合控释



1. 一种超声微血管灌注成像以及在灌注图像引导下的包膜微泡超声定位控制释放系统，其特征在于，该系统由血流灌注成像子系统和包膜微泡超声控制释放子系统及其主控 PC 机组成，血流灌注成像子系统在全数字化 B 超仪的基础上，利用其提供的原始射频数据，利用主控 PC 机的主控成像软件实时采集射频数据并且在主控 PC 机显示器上准实时显示彩色的血流灌注图像，全数字化 B 超仪上显示的黑白图像作为基本的解剖位置引导；包膜微泡超声控制释放子系统利用灌注成像子系统获取的彩色灌注图像做引导，在主控 PC 机内的主控成像软件支持下，根据造影剂的尺寸分布及其在声辐射场中的声驱动扩散特性改变机制组合控制超声序列波形，通过任意波形发生器和功率放大器驱动单阵元换能器，控制包膜微泡的破坏，同时利用灌注成像子系统监控包膜微泡破坏的情况。

2. 如权利要求 1 所述的系统，其特征在于，所述的血流灌注成像子系统包括：一带有成像探头（1）的全数字化 B 超仪（2），用于提供原始射频数据；全数字化 B 超仪与射频数据输出端口（4）连接，射频数据输出端口（4）上连接有高速数据采集卡（6），并通过主控 PC 机与高速数据采集卡连线（16）与一主控 PC 机（15）连通；主控 PC 机（15）内设置有成像软件，实时采集射频数据并且在主控 PC 机的显示器上准实时显示彩色的血流灌注图像，全数字化 B 超仪上显示的黑白图像作为基本的解剖位置引导；

所述的包膜微泡超声控制释放子系统包括：单阵元换能器（7），该单阵元换能器（7）由三维运动装置（13）驱动，三维运动装置（13）上设有三维运动控制装置（17），三维运动装置（13）通过连线与主控 PC 机（15）连通；主控 PC 机（15）通过连线与任意波形发生器（11）连接，主控 PC 机（15）与任意波形发生器（11）连接，任意波形发生器（11）的输出端连接功率放大器（9），由功率放大器（9）驱动单阵元换能器（7）产生组合的超声波序列超声波作用于包膜微泡，使包膜微泡得到有效的破坏，单阵元换能器（7）在三维运动控制装置的作用下进行摆动微扫描，重复上述包膜微泡的破坏过程。

3. 如权利要求 2 所述的系统，其特征在于，所述的成像探头（1）和单阵元换能器（7）处于同一个平面。

基于包膜微泡的灌注成像与超声控制释放的系统和方法

技术领域

本发明属于超声诊断与治疗设备技术领域，涉及到一种集超声微血管灌注成像和在灌注图像引导下的包膜微泡超声定位控制释放于一体的系统和方法。

背景技术

超声微泡造影剂（microbubble Ultrasound Contrast Agent, mUCA）具有较强的回波散射性能和特有的声学特性，目前被认为是最好的人体微血管内的造影材料。在微小血管检测和组织灌注成像方面，使用微泡造影剂具有成像效果好、实时、操作简便、无离子辐射、无损性、适用面广等优点。灌注成像对临床心血管疾病诊断与治疗过程评价具有重要意义。超声造影剂除了可以作为诊断药剂之外，也可以用于治疗领域。将微泡造影剂作为药物的运载工具，包括将药物包裹在微泡造影剂内或将药物粘附于微泡造影剂的表面两种情况。在超声灌注图像引导下，当药物到达靶组织显影后，用一定能量的超声波破坏微泡，使药物向组织释放，达到定点释药和治疗的目的。这样的治疗具有无创、操作简便、靶向性好、安全、可以多次重复使用等优点。

在诊断成像方面，超声造影成像经历了从增加图像灰阶强度的原始成像模式，到基于第二代造影微泡的基波成像模式，再到利用目前第三代超声造影剂非线性特性的二次谐波成像、二次谐波功率多普勒成像、脉冲逆转谐波多普勒成像、脉冲释放成像等。结合上述成像模式各自的优势，从而又发展了一些新的成像技术，如脉冲逆转谐波功率多普勒成像、多脉冲释放成像等成像模式，这些成像方法对硬件要求较高，其构成相对复杂，开发成本较高。另一方面，预计在未来5年内，世界上有90%以上中档及高档B超将要实现全数字化。这是一个契机，数字化技术由于其灵活、可靠等突出优势必定还是21世纪技术发展的潮流。开发“全数字化”的医疗设备也被认为是新世纪医疗仪器的发展方向。因此，在越来越普及的全数字化B超的基础上，在不增加大的开发成本下，开发具有新的成像功能和综合化的成像设备是一项具有重大意义和挑战性的任务。中国发明专利《超声波诊断微脉管显像》ZL03813323.7（公开日2005年8月24日，公开号为1658798）给出了一种借助超声造影剂来显像细小血管的方法和设备，该发明仅限于诊断领域，而且用以检测造影剂进行显像的方法是在序列图像跟踪的基础上进行的。

在治疗方面，采用一定能量的低频超声波控制胞膜微泡的破坏，是人们普遍采用的

一种控释方式。中国发明专利《同时进行超声诊断和治疗的方法和设备》ZL 96194441.2（公开日 1998 年 7 月 1 日，公开号 1186420）给出了一种在对患者的某个部位使用治疗超声，使施于该部位的囊泡破裂以达到囊泡上的生物活性剂释放的目的的同时对该部位进行超声成像的方法和设备，其核心在于同时施加诊断和治疗用的复合换能器组件的设计和一种超声控制的囊泡释放方法，破坏脉冲为一定能量的低频超声波。中国发明专利《超声微泡造影剂定位控释方法》ZL 2004100219053（公开日 2005 年 1 月 5 日，公开号为 1559615）中给出了一种利用微泡作为基因的运载工具并对基因进行定位控释的一种方法，破坏脉冲为一定能量的低频超声波。

本发明中申请人在最原始的蕴涵丰富信息量的射频数据基础上，直接对射频回波信号进行判决，区分造影包膜微泡和背景组织，达到检测微泡并对其显像的目的。对包膜微泡的控制释放方法考虑微泡破坏时在血管中的位置分布以及在声辐射场中的行为特性进行特异性的破坏。

发明内容

针对上述国内外的包膜微泡造影剂诊断及治疗技术的现状以及已有系统存在的缺陷或不足，本发明的目的在于，提供一种基于包膜微泡的灌注成像及在灌注图像引导下的包膜微泡超声定位控制释放的系统和方法。

为了实现上述任务，本发明给出如下的技术方案：

一种超声微血管灌注成像以及在灌注图像引导下的包膜微泡超声定位控制释放系统，其特征在于，该系统由血流灌注成像子系统和包膜微泡超声控制释放子系统及其主控 PC 机组成，血流灌注成像子系统在现有的全数字化 B 超仪的基础上，利用其提供的原始射频数据，利用主控 PC 机的主控成像软件实时采集射频数据并且在主控 PC 机显示器上准实时显示彩色的血流灌注图像，全数字化 B 超仪上显示的黑白图像可以作为基本的解剖位置引导；包膜微泡超声控制释放子系统利用灌注成像子系统获取的彩色灌注图像做引导，在主控 PC 机内的主控成像软件支持下，根据造影剂的尺寸分布及其在声辐射场中的行为特性组合控释超声序列波形，通过任意波形发生器和功率放大器驱动单阵元换能器，控制包膜微泡的破坏，同时利用灌注成像子系统监控包膜微泡破坏的情况。

上述血流灌注成像子系统实现的成像方法，其特征在于，该方法步骤如下：

- （1）B 超成像系统发射普通单脉冲，当造影包膜微泡通过静脉注入体内后，通过带有高速数据采集卡的主控 PC 机上的主控成像软件连续采集相邻两帧射频数据；
- （2）利用其中的一帧射频数据经过 DSC 变换后，重建出 B 型灰度图像；
- （3）对步骤（1）中采集到的原始射频数据，采用微泡声驱动扩散特性改变机制的

血流灌注成像算法，即根据同一区域相邻两帧造影微泡的射频回波之间的解相关特性进行判决，决定哪些区域是背景组织区域，哪些区域是包膜微泡造影显像区域；

(4) 对包膜微泡造影区域根据其 B 模式灰度值进行彩色编码，取代对应区域的灰度值，即可获取背景组织为灰度图像和包膜微泡造影区域为彩色的直观灌注图像。

上述包膜微泡声驱动扩散特性改变机制的血流灌注成像算法按下列公式 (1) 或 (2) 所示的算法求出超声扫描区域的每一个区域中相邻的两帧射频回波数据在该区域的解相关值，然后采用公式 (3) 对各区域的解相关值进行判决，当解相关值大于或等于给定的阈值时，认为是造影微泡显像区域，而相关值小于给定的阈值时，则认为是背景组织；

$$DCR_{SSD} = \int_{\frac{T}{2}}^T (P_1(t) - P_2(t))^2 dt \quad (1)$$

$$DCR_{SAD} = \int_{\frac{T}{2}}^T |P_1(t) - P_2(t)| dt \quad (2)$$

$$\begin{cases} DCR_{SSD} (DCR_{SAD}) \geq DCR_{thr} & \text{判决为微泡灌注区域} \\ DCR_{SSD} (DCR_{SAD}) < DCR_{thr} & \text{判决为背景组织区域} \end{cases} \quad (3)$$

其中， $P_1(t)$ 和 $P_2(t)$ 分别为同一目标区域的射频回波信号， T 为解相关窗宽， DCR_{SSD} 或 DCR_{SAD} 为同一目标区域的相邻两帧射频信号的解相关值， DCR_{thr} 即为给定的阈值。

上述包膜微泡超声控制释放子系统实现的微泡造影剂的超声定位控制释放的方法，其特征在于，具体方法步骤如下：

(1) 安装调节好做治疗用的单阵元换能器的位置、三维运动装置及三维运动控制装置，启动主控 PC 机上的主控成像软件；

(2) 当包膜微泡通过静脉注入体内后，当观察到靶组织出现彩色区域后，即造影微泡在靶组织显影后，启动主控 PC 机上的主控软件，对三维运动装置进行微调；

(3) 按照协同靶向和破坏超声序列控制释放方法将组合控释序列调出，通过 PC 机主控成像软件传给任意波形发生器，由任意波形发生器产生指定的波形并输出给功率放大器，再驱动单阵元换能器作用于包膜微泡，完成此扫描位置包膜微泡的协同靶向和控制释放；

(4) 利用主控成像软件使三维运动装置进行摆动微扫描，重复步骤 (3)，直至包膜微泡在扫描视野内全部被破坏。

本发明在现有的全数字化 B 超的基础上，利用包膜微泡声驱动扩散特性改变机制的血流灌注成像算法构建的灌注成像子系统，能够直接基于射频数据进行判决，区分造影包膜微泡显像区域和背景组织区域，无须做序列图像跟踪或特征提取，运算量小，适合

实时成像，并且分别用彩色和灰度标记造影包膜微泡显像区域和背景组织区域，图像直观，方便医生诊断。同时，基于此算法的感性区域 ROI 提取及参数提取，对窜入选定 ROI 区域的非造影区可以不作考虑，提高了 TIC 曲线的提取精度和参数提取的精度。作治疗用时，在彩色灌注显像区和灰度背景组织区分明显的灌注图像引导下，利用本发明第五方面内容中的组合控释序列，作用于包膜微泡，利用低幅连续正弦波和低幅经过预校正的线性调频脉冲的交替序列产生的第一幅射力和第二幅射力将包膜微泡推至血管壁并聚集在一起，然后停止超声辐射一个小的时间间隔，让微泡的聚集程度有所缓解，克服第二幅射力引起的微泡之间的吸引力，再施加中幅的经过预校正的线性调频破坏脉冲完成对包膜微泡尺寸分布范围内各种直径微泡的有效破坏。

附图说明

附图 1 是本发明基于包膜微泡的灌注成像及超声控制释放系统原理结构图；

附图 2 是本发明中微血管灌注成像系统软件的软件流程图；

附图 3 是本发明的微血管灌注成像方法原理说明图；

附图 4 是本发明的包膜微泡超声定位控制释放的控制流程图；

附图 5 是本发明的组合控释序列对包膜微泡的作用示意图。其中图 (a) 是超声辐射前包膜微泡的状态，图 (b)、(c)、(d) 分别是微泡受到组合控释超声波辐射的状态示意图；

附图 6 是本发明中的线性调频波示意图。其中图 (a) 等幅的线性调频序列，图 (b) 为经过换能器后得到的超声波形，图 (c) 是经过预校正的线性调频序列。

图中所示的标号分别为：1. 超声成像探头，2. 全数字化 B 超仪，3. 全数字化 B 超与射频数据输出端口连线，4. 射频数据输出端口，5. 射频数据数据端口与高速数据采集卡连线，6. 高速数据采集卡，7. 单阵元换能器，8. 单阵元换能器与功率放大器连线，9. 功率放大器，10. 任意波形发生器与功率放大器连线，11. 任意波形发生器，12. 主控 PC 机与任意波形发生器连线，13. 三维运动装置，14. 三维运动装置与三维运动控制装置连线，15. 主控 PC 机，16. 主控 PC 机与高速数据采集卡连线，17. 三维运动控制装置，18. 主控 PC 机与三维运动控制装置连线，19. 采集到的第一帧射频数据波形，20. 采集到的第二帧射频数据波形，21. 第一帧射频数据微泡造影区域的波形，22. 第二帧射频数据微泡造影区域的波形，23. 射频数据 19 和 20 的解相关曲线，24. 解相关曲线上微泡造影区域的解相关曲线。

下面结合附图和具体实施例对本发明进行进一步的详细说明。

具体实施方式

本发明包括以下五个内容：

第一方面，提供了一种集超声微血管灌注成像以及在灌注图像引导下的包膜微泡超声定位控制释放于一体的系统。

第二方面，提供一种在带有射频数据接口的全数字化 B 超仪的基础上进行血流灌注成像的实现方法。

第三方面，提供一种利用包膜微泡声驱动扩散特性改变机制的血流灌注成像算法。

第四方面，提供一种精细的在灌注图像引导下的微泡造影剂的超声定位控制释放的实现方法。

第五方面，提供一种有效的协同靶向和破坏超声序列控制方法。

上述五方面构成了一个完整的包膜微泡的灌注成像及在灌注图像引导下的包膜微泡超声定位控制释放的系统和方法。

下面本发明给出上述五个方面的更具体的技术方案和实现方法：

依据本发明的第一方面，本发明提供了一种集超声微血管灌注成像以及在灌注图像引导下的包膜微泡超声定位控制释放于一体的系统。该系统包括两个子系统：超声血流灌注成像系统和包膜微泡超声控制释放系统。

血流灌注成像子系统在现有的全数字化 B 超仪 2 的基础上，利用其提供的原始射频数据，利用主控 PC 机 15 的成像软件实时采集射频数据并且在主控 PC 机显示器上准实时显示彩色的血流灌注图像，全数字化 B 超仪 2 上显示的黑白图像可以作为基本的解剖位置引导。

包膜微泡超声控制释放系统，利用灌注成像子系统获取的彩色灌注图像做引导，利用主控 PC 机 15 的控制软件将根据造影剂的尺寸分布及其在声辐射场中的行为特性设计的本发明第五方面内容中的组合控制超声序列波形，通过 GPIB 总线传给任意波形发生器 11，再通过功率放大器 9 驱动单阵元换能器 7，去控制包膜微泡的破坏，同时可以利用灌注成像子系统监控包膜微泡破坏的情况。

参看图 1，图中给出了一种基于包膜微泡的灌注成像及超声控释系统的原理结构图。整体系统由超声成像探头 1、全数字化 B 超仪 2、射频数据输出端口 4、高速数据采集卡 6、主控 PC 机 15、功率放大器 9、任意波形发生器 11、三维运动装置 13、运动控制装置 17 和单阵元换能器 7 构成。

血流灌注成像子系统包括：一带有成像探头 1 的全数字化 B 超仪 2，用于提供的原始射频数据；全数字化 B 超仪与射频数据输出端口 4 连接，射频数据输出端口 4 上连接有高速数据采集卡 6，并通过主控 PC 机与高速数据采集卡连线 16 与一主控 PC 机 15 连通；主控 PC 机 15 内设置有成像软件，实时采集射频数据并且在主控 PC 机的显示器上准

实时显示彩色的血流灌注图像，全数字化 B 超仪上显示的黑白图像作为基本的解剖位置引导。

包膜微泡超声控制释放子系统包括：单阵元换能器 7，该单阵元换能器 7 由三维运动装置 13 驱动，三维运动装置 13 上设有三维运动控制装置 17，三维运动装置 13 并通过连线与主控 PC 机 15 连通；主控 PC 机 15 通过连线与任意波形发生器 11 连接，主控 PC 机 15 与一个任意波形发生器 11 连接，输出端连接功率放大器 9，由功率放大器 9 驱动单阵元换能器 7 产生组合的超声波序列超声波作用于包膜微泡，使包膜微泡得到有效的破坏，单阵元换能器 7 在三维运动控制装置的作用下进行摆动微扫描，重复上述包膜微泡的破坏过程。

本发明只作灌注成像用时，不使用单阵元换能器 7，也不需要启动包膜微泡超声控制释放子系统。做治疗用时，同时启动微血管灌注成像子系统和包膜微泡超声控制释放子系统。全数字化 B 超 2 加上射频数据端口 4，在主控 PC 机 15 上装有高速数据采集卡 6，全数字化 B 超仪 2 与主控 PC 机 15 之间的数据传输是基于 PCI 总线的，数据传输速率达 80M Bytes/s。全数字化 B 超仪 2 上的黑白图像可以作为基本的解剖位置引导，主控 PC 机 15 上对射频数据进行处理得到背景组织为灰度、造影微泡显像区域为彩色的血流灌注图，清晰直观，方便医生诊断。

主控 PC 机 15 上设置有成像主控软件和脉冲释放软件。作治疗用时，治疗前，先利用成像子系统定位靶组织位置，然后将治疗用单阵元换能器调节到成像探头 1 的成像平面内。为了实现对包膜微泡破坏的灵活性和高效性，采用任意波形发生器 11 来产生指定的信号并通过功率放大器 9 来驱动治疗用单阵元换能器 7，产生灵活多变的超声波形，控制微泡的释放。成像探头 1 和单阵元换能器 7 处于同一个平面，为了保证微泡破坏的有效性，通过三维运动装置 13 和运动控制装置 17 使治疗用单阵元换能器在成像探头 1 的成像平面内进行摆动扫描，以使得超声波对包膜微泡进行充分的破坏。摆动扫描同步和超声波释放同步由主控 PC 机 15 来控制。

依据本发明的第二方面，提供了一种在带有射频数据接口的全数字化 B 超仪的基础上进行血流灌注成像的实现方法。方法步骤如下：

(1) B 超成像系统发射普通单脉冲，当造影微泡通过静脉注入体内后，通过带有高速数据采集卡的主控 PC 机通过主控软件连续采集相邻两帧射频数据。

(2) 利用其中的一帧射频数据经过 DSC 变换后，重建出 B 型灰度图像。

(3) 对步骤 (1) 中采集到的原始射频数据，利用本发明第三方面的内容中提供的解相关算法进行判决，决定哪些区域是背景组织区域，哪些区域是造影微泡显像区域。

(4) 对微泡造影区域根据其 B 模式灰度值进行彩色编码, 取代对应区域的灰度值。这样就获取了背景组织为灰度图像, 包膜微泡造影区为彩色的较直观的灌注图像。

依据本发明的第三方面, 提供了一种利用微泡声驱动扩散特性改变机制的血流灌注成像算法。B 超成像发射的普通脉冲作用于微泡造影剂, 由于微泡在血液中的流动、超声脉冲对微泡的修正因素和破坏因素, 都会使同一区域相邻两帧造影微泡的射频回波具有解相关特性, 而这种解相关特性是背景组织不具有的, 因此利用公式 (1) 或 (2) 所示的算法求出超声扫描区域的每一个区域中相邻的两帧射频回波数据在该区域的解相关值, 然后采用公式 (3) 对各区域的解相关值进行 (3) 步骤中所示的判决, 当解相关值大于或等于给定的阈值时, 认为是造影微泡显像区, 而相关值小于给定的阈值时, 则认为是背景组织。

$$DCR_{SSD} = \int_{\frac{T}{2}}^T (P_1(t) - P_2(t))^2 dt \quad (1)$$

$$DCR_{SAD} = \int_{\frac{T}{2}}^T |P_1(t) - P_2(t)| dt \quad (2)$$

$$\begin{cases} DCR_{SSD}(DCR_{SAD}) \geq DCR_{thr} & \text{判决为微泡灌注区域} \\ DCR_{SSD}(DCR_{SAD}) < DCR_{thr} & \text{判决为背景组织区域} \end{cases} \quad (3)$$

其中, $P_1(t)$ 和 $P_2(t)$ 分别为同一目标区域的射频回波信号, T 为解相关窗宽, DCR_{SSD} 或 DCR_{SAD} 为同一目标区域的相邻两帧射频信号的解相关值, DCR_{thr} 即为给定的阈值。

本发明提供的成像算法直接对获取的原始射频数据进行判决, 区分造影微泡显像区和背景组织区域。

这种成像算法有如下三个优点:

(1) 无须做序列图像跟踪, 或图像边缘处理或特征提取, 可以直接检测造影微泡灌注区域, 得到彩色灌注图像。

(2) 成像灵敏度高, 运算量小, 适用于实时成像。

(3) 本发明提供的成像算法能直接判决微泡显像区。因此, 在提取时间强度曲线 (Time Intensity Curve, TIC) 中选取感性区域 (Region Of Interest, ROI) 时, 一旦 ROI 区域选定, 对窜入选定 ROI 区域的非造影区, 可以不作考虑, 有效地提高了 TIC 曲线的提取精度和灌注参数的估计精度。

依据本发明的第四方面, 提供了一种精细的在灌注图像引导下的微泡造影剂的超声定位控制释放的实现方法。具体方法步骤如下:

(1) 安装调节好做治疗用的单阵元换能器的位置、三维运动装置及三维运动控制装

置,启动主控PC机上的系统主控成像软件。

(2) 基于本发明第二方面的血流灌注成像方法,当包膜微泡通过静脉注入体内后,当观察到靶组织出现彩色区域后,即造影微泡在靶组织显影后,启动主控PC机上的主控软件,对三维运动装置进行微调。

(3) 将本发明第五方面内容中的组合控释序列调出,通过主控PC机主控成像软件传给任意波形发生器,由任意波形发生器产生指定的波形并输出给功率放大器,再驱动单阵元换能器作用于包膜微泡,完成此扫描位置包膜微泡的协同靶向和控制释放。

(4) 利用主控成像软件使三维运动装置进行摆动微扫描,重复步骤(3),直至包膜微泡在扫描视野内全部被破坏。

本发明不涉及包膜微泡的制备,本发明中提到的包膜微泡可以是现在商用的造影微泡,例如德国Schering公司的Levovist,意大利Bracco公司的SonoVue等等。

本发明也不涉及携药造影剂的制备,其制备方法可以采用中国发明专利《超声造影剂和兼药物、基因靶向载体的超声造影剂》ZL03114567.1(公开日2003年8月27日,公开号1438037)的方法。本发明只是提供了一种精细的包膜微泡超声控制释放方法。

依据本发明的第五方面,提供了一种有效的协同靶向和破坏超声序列控制方法,即低幅的连续正弦波和低幅预校正线性调频脉冲的交替序列+短时间零发射+中幅的经过预校正的线性调频破坏脉冲这样的组合序列的控释。

(1) 低幅连续正弦波和低幅经过预校正的线性调频脉冲的交替序列($10^2 \sim 10^4$ 个)用以完成包膜微泡的协同靶向,该低幅连续正弦波和低幅经过预校正的线性调频脉冲的交替序列产生的第一辐射力和第二辐射力将包膜微泡推至血管壁,同时也使微泡聚集在一起。对于治疗来讲,药物通过血管壁后作用于组织。造影微泡被推至血管壁并聚集在一起被破坏,能有效地增加血管壁的通透性,提高微泡释放的效率。交替序列可以为100个正弦波+100个调频波+100个正弦波+100个调频波+……,声压幅度为50~200Kpa。连续正弦波的频率和线性调频序列的中心频率均与包膜微泡的谐振频率(0.5~3.5MHz)一致,这是因为在微泡的谐振频率处,超声波对微泡产生的辐射力最大。采用连续正弦波和调频序列交替,是因为包膜微泡在受到超声辐射后,由于静态扩散,其静态直径本身就在发生变化,因此会导致其谐振频率发生相应的变换,因此采用正弦波和调频脉冲交替辐射,能够提高微泡的靶向效率。等幅的调频序列驱动换能器时,由于换能器本身的带宽性能,会导致发出的超声波变得不等幅,在换能器中心频率处幅度高,在非中心频率处幅度低,这样对包膜微泡的辐射力不均匀。因此我们对调频信号进行预校正,根据换能器带宽性能使经过换能器之前的调频信号中心频率处幅度低,非中心频率处幅

度高，这样经过换能器后，产生的调频超声波等幅。这个交替序列中的正弦波的频率和调频信号的中心频率和调频范围均可以通过本发明的第三方面中的治疗主控软件来调节。经过预校正的调频信号如公式（4）所示

$$s(t) = a(t) \cdot \cos(2\pi f_0 t + \pi \beta t^2) \quad (4)$$

其中， f_0 为调频信号的中心频率，总时长为 t ，带宽为 βt ，与造影微泡的谐振频率范围（一般 0.5MHz~3.5MHz）相对应， $a(t)$ 为预校正因子。由于微泡的粘滞特性，本发明对公式（4）所示线性调频信号的频率范围在宽的时间范围内进行慢速频率扫描，这样得到的信号 $s(t)$ 驱动换能器之后，可以产生等幅的中心频率为 f_0 ，频率范围为 βt ，长度为 t 的线性调频超声波。

（2）短时间零发射（停止辐射）使微泡的聚集程度有所缓解，克服第二幅射力引起的微泡之间的吸引力。微泡在第二幅射力作用下发生聚集的吸引力，会阻碍破坏脉冲对微泡的破坏，而停止辐射一个较短的时间，一般为 0.1~0.6s，让微泡缓慢地扩散。扩散后，微泡还是聚集状态，只是聚集的程度比扩散前有所缓解，这样在施加破坏脉冲时，可以提高微泡破坏的效率。

（3）中幅的经过预校正的线性调频脉冲用以完成包膜微泡的破坏。在保证生物组织安全性的前提下，为了提高包膜微泡的破坏效率，本发明针对造影微泡的尺寸分布，施以经过预校正的中幅线性调频脉冲信号，达到最佳的破坏效率。造影微泡一般都有一个尺寸分布，例如美国 Molecular Biosystems 公司的 Optison 造影剂的尺寸为 3.6~5.4 μ m，在此尺度范围内不同大小的微泡对应的谐振频率也是不一样的，因此任何一种造影剂的尺度范围决定了一个对应的谐振频率范围。因此，为了使尺寸范围内的各种直径的微泡都得到有效的均匀破坏，本发明对公式（4）所示的经过预校正的线性调频信号的频率范围进行慢速频率扫描，这样通过换能器产生的超声波为等幅的线性调频脉冲，声压一般为 500KPa~800KPa。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。本发明采用线性调频脉冲，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。

参看图 2，给出了本发明实施例血流灌注成像子系统中的主控 PC 机 15 的血流灌注成像软件的流程图。本实施例中只给出了图像显示的一种方式：叠加显示模式，但并不限于该显示模式。

启动主控 PC 机 15 上的成像主控软件，设置成像参数：扫描深度、动态范围、成像模式、增益、TGC、要保存的图片帧数、显像区域判决门限。当造影微泡通过静脉注入体

内后,连续采集相邻两帧射频数据,对这两帧射频数据进行匹配滤波,包络检测。一方面,对进行匹配滤波和包络检测之后的第一帧数据进行对数压缩和二次采样,再经过坐标变化和线性插值,将声束扫描格式的数据转换为实际扫描视野的视频格式数据,重建出B模式图。另一方面,对进行匹配滤波和包络检测后的数据进行解相关运算,得到图像扫描区域内的每一个像素区域内的解相关值,对扫描区域的解相关值进行坐标变化和线性插值,然后对此相关值进行判决,当解相关值大于或等于阈值时,判决为造影微泡显像区域;当解相关值小于阈值时,判决为背景组织区域。确定了造影微泡显像区域后,对该区域进行彩色编码,本发明对灌注区域的彩色编码方式为红黄编码(orange/red),由黑红黄白四个色系过渡而成,黑色表示视频强度最弱,白色表示视频强度最强。然后,将第一方面中重建的B模式图像和彩色的微泡显像区域进行叠加,让彩色显像区域取代B模式图像上对应的灰度区域,得到背景组织和微血管灌注区域明显区分的灌注图像。

以上的成像过程可以反复进行,从而获取多帧灌注图像,并保存为多帧序列图像,然后进行基本的血流灌注评价。在灌注图像上,选取感性区域,计算序列图中每一幅图中ROI的平均视频强度,从而得到灌注的TIC。根据TIC,可以作如下两种灌注参数提取:第一种是根据不同的灌注模型(团注模型、衰减模型)进行不同的曲线拟和,提取灌注模型参数,包括血流速度、微泡破坏率。另外一种就是针对团注模型,不需要进行曲线拟和的灌注参数提取。该方法直接在TIC上提取灌注参数,包括峰值强度(Peak Intensity, PI),峰值时间(Peak Intensity Time, PIT),时间强度曲线面积(Area Under Curve, AUC),平均渡越时间(Mean Transit Time, MTT),造影持续时间(Enhancement Duration, ED)和开始造影时间(Enhancement Time, ET)。上述序列图像和TIC均可以存储,作后期的离线灌注评价。

本发明的系统控制软件具有如下功能和特点:

1)友好的中文操作界面, windows2000 平台, 操作简洁、方便。

2)成像模式可以工作在两种模式:连续成像模式和触发成像模式,连续成像模式就是主控PC机15连续采集处理射频数据,在PC显示器连续显示灌注图像。触发成像模式就是主控PC机15在外触发信号的同步下,采集处理射频数据,在PC显示器上间歇显示灌注图像。外触发信号可以是定时器触发信号,比如每2s触发一次成像,也可以是ECG同步信号,比如每1~3个心动周期触发一次成像。

3)图像显示有多种模式,将去除背景的彩色微泡显像方式取名为C模式,那么图像显示方式有B模式, B/B模式, C模式, B/C模式, B+C模式, B/B+C模式,方便医生从不同的角度来观察显像区域,进行诊断。

4) 获取序列图像可以回放, 可以存储单帧图像文件, 也可以存储为自定义文件格式的序列图像文件(.seq)、还可以存储为电影文件(.mov)。所存储的各种格式的图像文件也可以进行离线显示。

5) 在线和离线根据序列图获取 ROI 的 TIC, 并且基于 TIC 提取血流灌注参数。

参看图 3, 图 3 给出了本发明的一个实施例的血流灌注成像的原理图。本实施例中采集到的第一帧射频数据 19 和第二帧射频数据 20 均是在多普勒体模和仿血流控制系统(KS205D-1 型)上获取的, 大小均为 5000 采样点 $\times$ 256 扫描线, 本实施例中只给出了第 128 条扫描线的射频回波波形。射频数据波形 19 和 20 上框定的方形区域 21 和 22 即为微泡造影区域的回波。从射频数据 19 或 20 上看, 很难分辨造影微泡出现的区域。对射频数据 19 和 20 进行解相关运算时, 选取的滑动窗宽为 40, 重叠窗宽选为 20, 从解相关运算结果 23 来看, 在曲线上出现了很高的峰值, 这个峰值就是微泡造影区域的解相关值。因此, 在原始射频数据上很难区分的微泡造影显像区通过解相关运算后, 得到了清晰的显示。解相关结果 23 中框定的方形区域 24 即为微泡造影区域的解相关值。本实施例只给出了一种图像显示模式, 即为 B+C 模式。

参看图 4, 图 4 给出了本发明实施例包膜微泡定位控制释放的控制流程图。本发明系统在作治疗用时, 启动灌注成像子系统和治疗子系统, 利用全数字化 B 超 2 的 B 型黑白图像作靶组织的基本定位, 同时调节作治疗用的单阵元换能器 7 至成像探头 1 的成像平面。根据所使用的包膜微泡设计出合适的组合控释序列, 同时设置三维运动装置的运动步长、步数及扫描当包膜微泡通过静脉注入体内后, 利用主控 PC 机 15 上显示的灌注图像作监控, 当观察到靶组织有彩色 (orange/red 色系) 即造影微泡在靶组织显像后, 通过主控 PC 机 15 上的脉冲释放主控软件载入设定好的组合控释序列, 通过 GPIB 总线发送到任意波形发生器 11 产生指定的组合波形序列, 输出给功率放大器 9, 再驱动治疗用单阵元换能器 7 产生组合的超声波序列超声波, 作用于包膜微泡, 使包膜微泡得到有效的破坏。单阵元换能器 7 在三维运动控制装置的作用下进行摆动微扫描, 重复上述的破坏过程。整个过程都在灌注成像子系统的监控下进行。

参看图 5, 图 5 给出了组合控释序列对包膜微泡的作用示意图。当无超声辐射时, 包膜微泡在血管中跟随血液流动, 如图(a)当用低幅连续正弦波和低幅经过预校正的线性调频脉冲的交替序列驱动单阵元换能器 7 产生低幅连续正弦波和等幅线性调频脉冲作用于微泡, 一方面微泡在第一幅射力的作用下发生位移, 向血管壁运动。另一方面, 微泡在第二幅射力的作用下发生聚集, 因此, 包膜微泡在交替超声波作用下在血管中的状态如图(b)所示。图(c)中停止超声辐射 0.1~0.6s, 此时微泡由于失去了超声辐射, 微泡

会缓慢扩散,但是扩散后的状态比起图(a)仍然表现为聚集状态,比起图(b)中聚集的状态有所缓解,这样有利于图(d)中的破坏脉冲对微泡的破坏。图(d)是施加的中幅线性调频超声波使包膜微泡破坏的示意图。

参看图6,图6中给出了本发明中的线性调频波的一个实施例。图中的调频信号幅度均作了归一化,调频波形的中心频率为2.4MHz,带宽为1.8MHz~2.4MHz,时长为20 μ s。图(a)给出了一个等幅的线性调频序列,经过单阵元换能器7后,单阵元换能器7将产生如图(b)所示的非等幅线性调频序列。如果对图(a)所示的等幅线性调频序列进行预校正,则得到如图(c)所示的经过预校正的调频信号,将此信号驱动单阵元换能器7,就可以产生图(a)所示的等幅线性调频超声波。

本发明基于包膜微泡的灌注成像与超声控制释放系统的工作过程如下:本发明包括常规的血流灌注成像和在灌注图像引导下的超声控制释放,整体系统的操作是在主控计算机15的系统控制软件上进行。作灌注成像用时,通过主控计算机15的成像软件准实时获取血流灌注图像。作治疗用时,利用灌注图像作引导,主控计算机15的脉冲控制释放软件控制三位运动控制装置13,进而控制三维运动装置17,完成单阵元换能器7的定位和摆动微扫描,同时主控计算机15还控制任意波形发生器11发放连续波和破坏脉冲。在扫描成像区域内,单阵元换能器7通过三维运动控制装置在主控计算机15的控制下每到达新的位置,主控计算机15就发放一次低幅的连续正弦波和低幅预校正线性调频脉冲的交替序列+短时间零发射+中幅的经过预校正的线性调频脉冲这样的组合序列,通过任意波形发生器11和功率放大器9,产生低幅的连续正弦波和等幅线性调频脉冲交替的超声波序列+短时间零发射+中等幅度的等幅线性调频脉冲的组合控制释放超声波,这样就可以完成成像区域内包膜微泡的破坏。

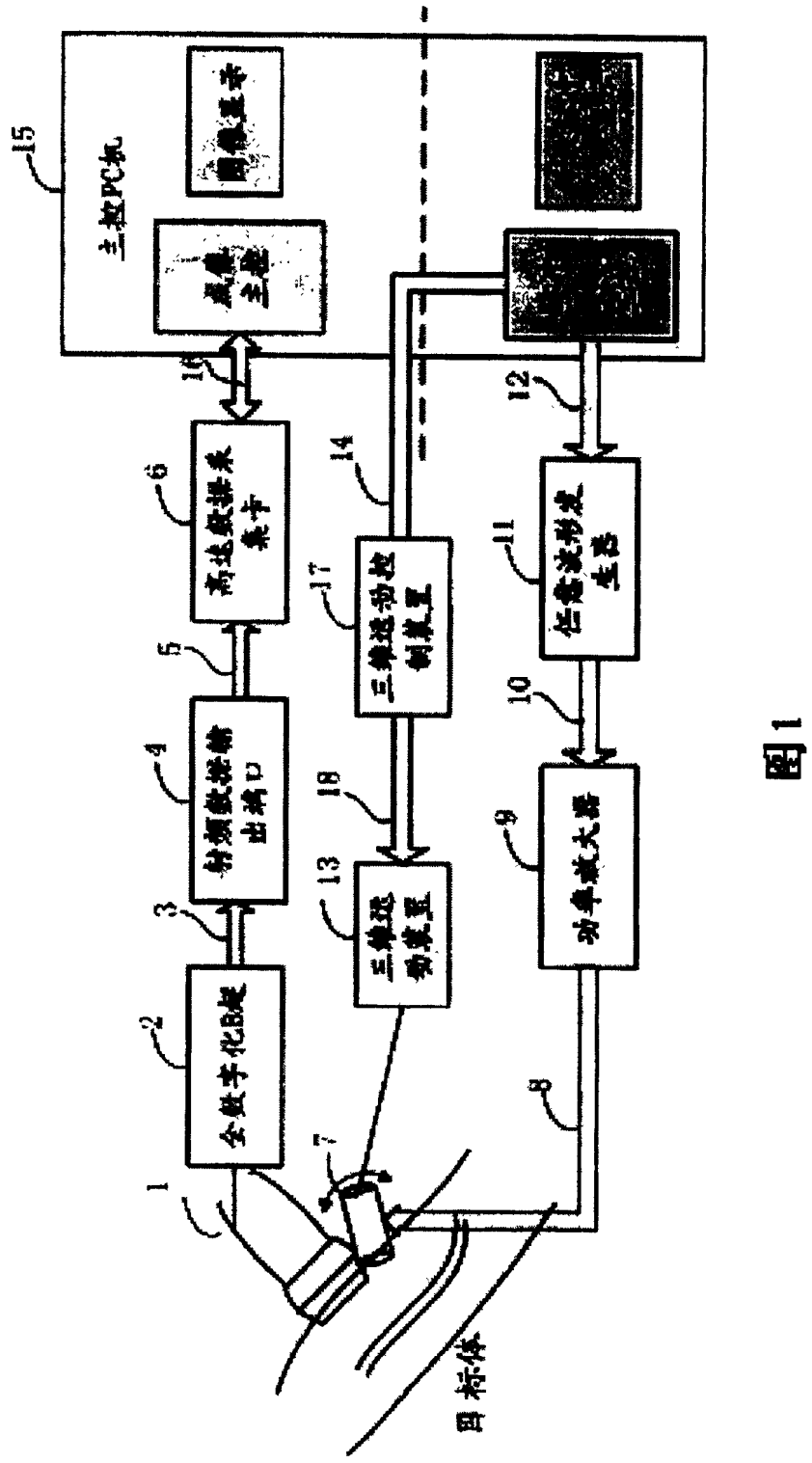


图1

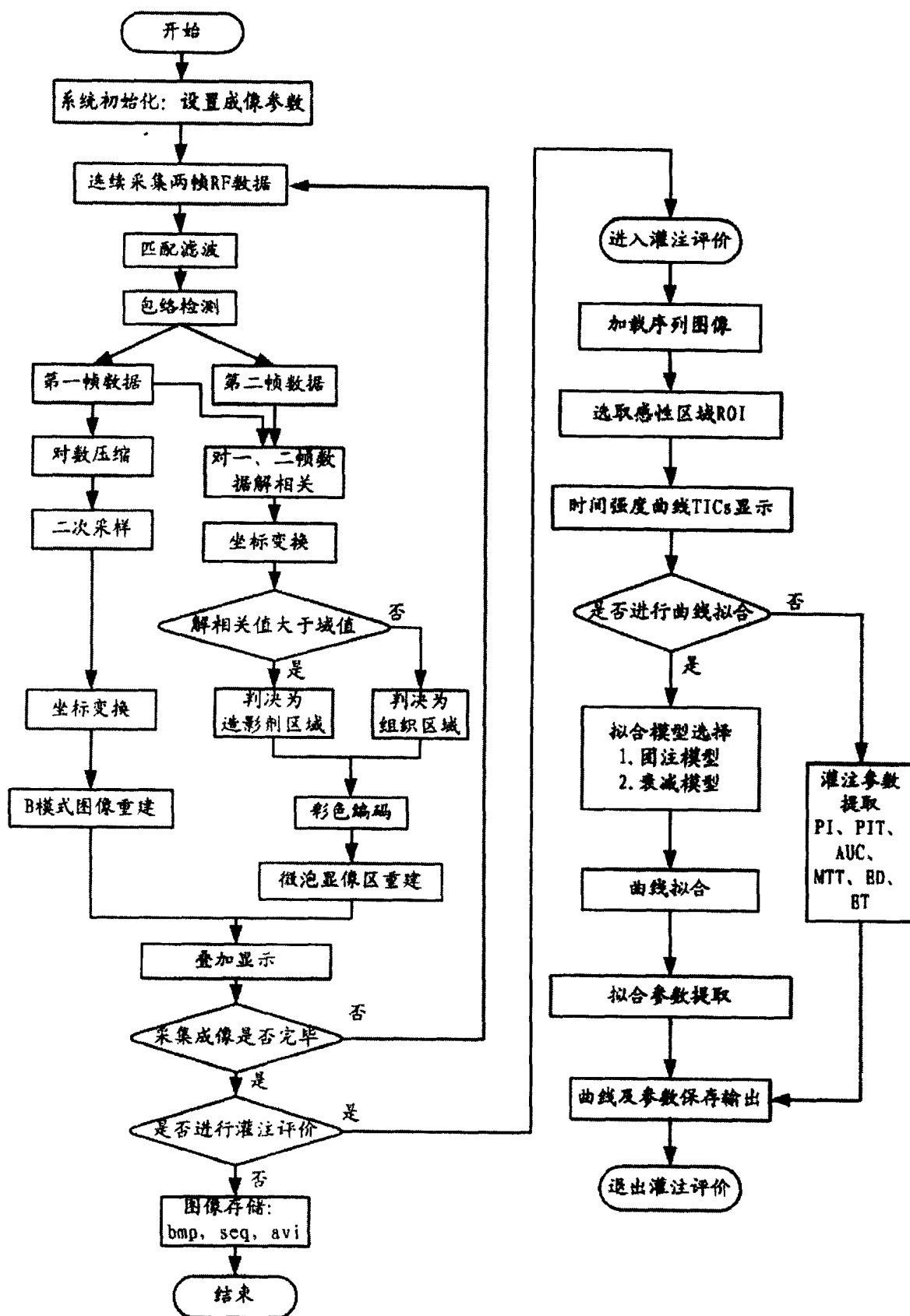


图 2

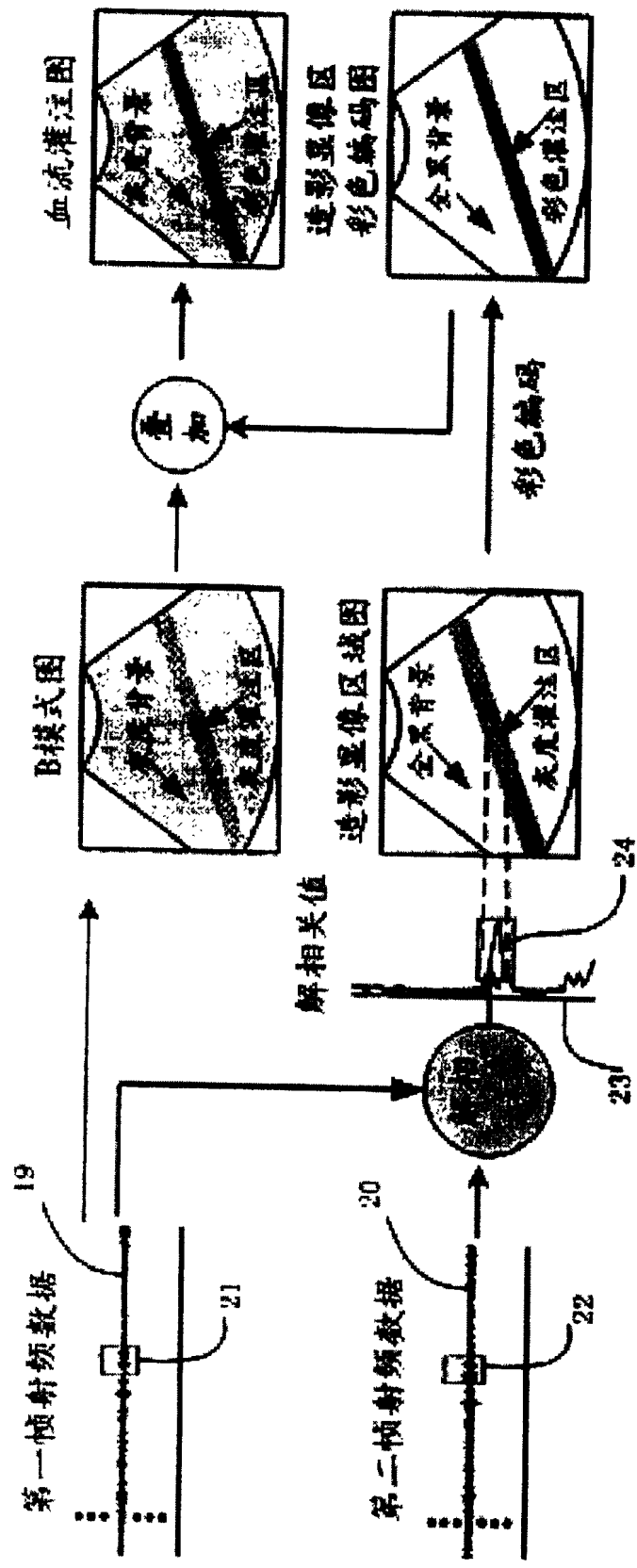


图3

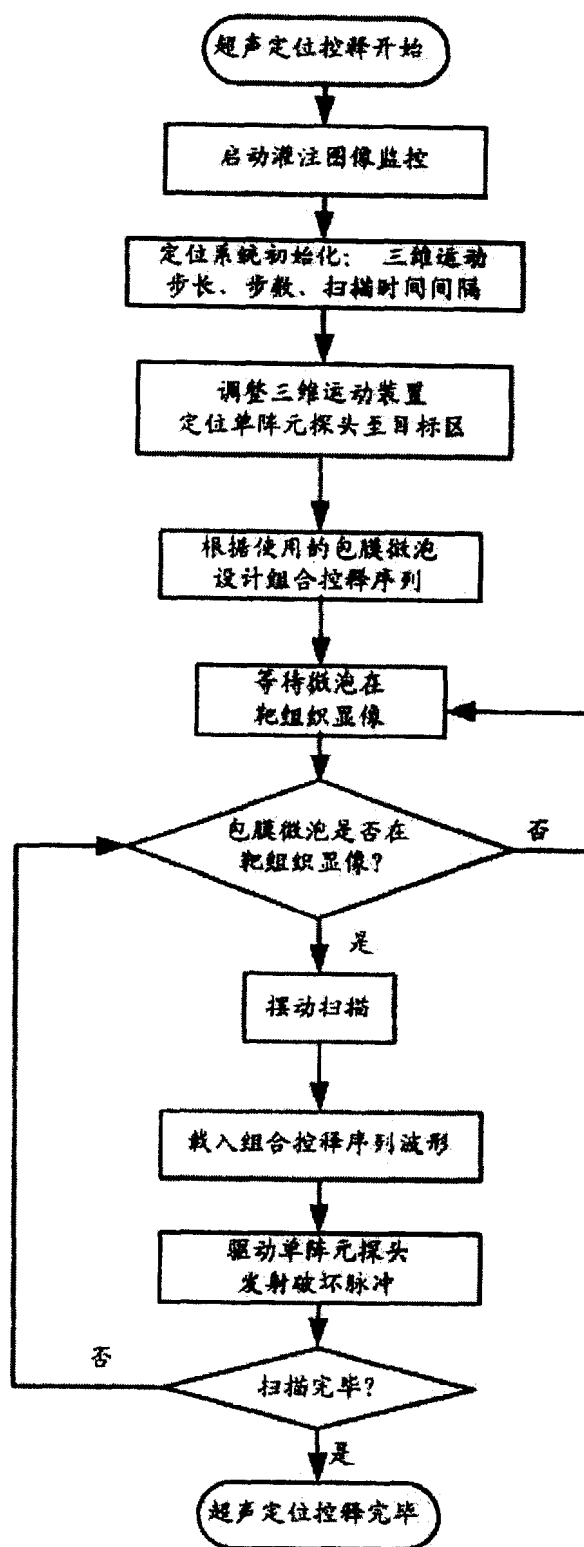


图 4

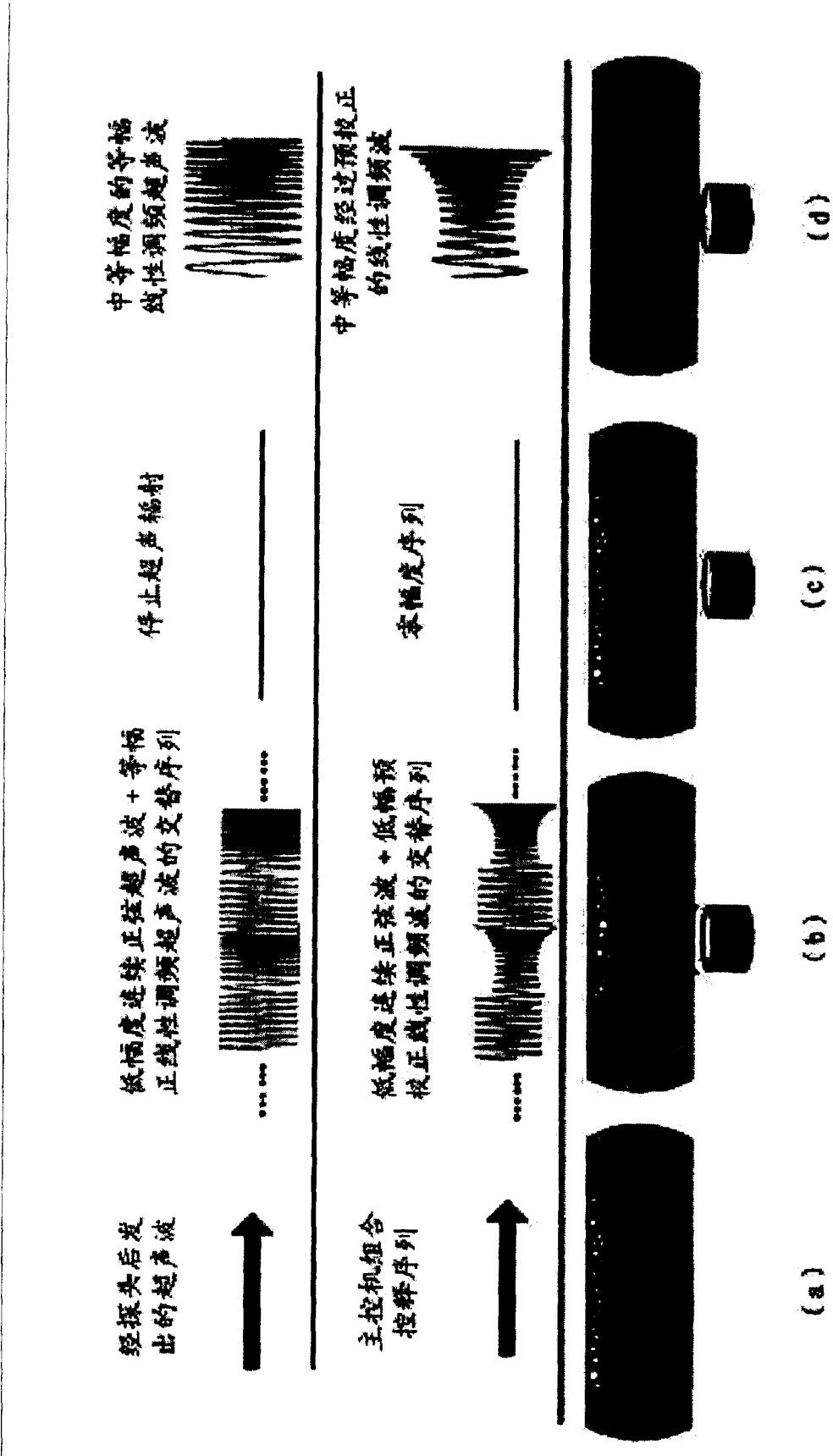
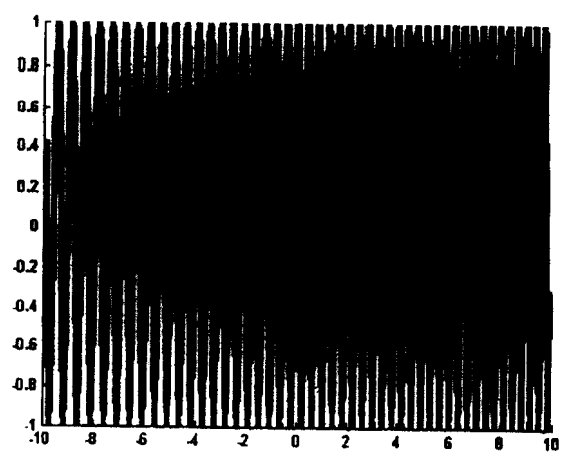
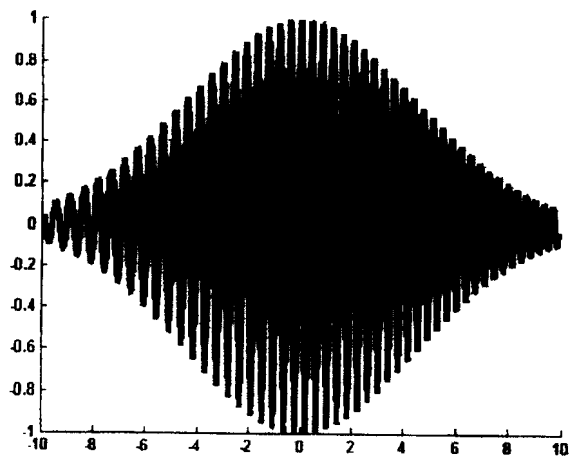


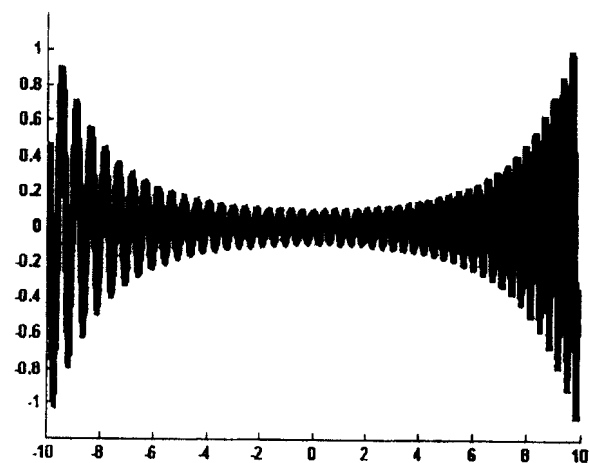
图5



(a)



(b)



(c)

图 6

专利名称(译)	基于包膜微泡的灌注成像与超声控制释放的系统和方法		
公开(公告)号	CN100386057C	公开(公告)日	2008-05-07
申请号	CN200510096272.7	申请日	2005-10-31
[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 吴方刚 樊华 宋延淳 王素品		
发明人	万明习 吴方刚 樊华 宋延淳 王素品		
IPC分类号	A61B8/00 A61B5/06 A61K49/22 G06F19/00 A61N7/00		
审查员(译)	彭燕		
其他公开文献	CN1792334A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明公开了一种基于胞膜微泡的血流灌注成像与超声控制释放的系统及方法，系统包括超声成像探头、全数字化B超、射频数据输出端口、高速数据采集卡、主控PC机、任意波形发生器、三维运动装置、运动控制装置和单阵元换能器。在全数字化B超的基础上，以声驱动扩散特性改变机制的血流灌注成像算法来实现，由此方法直接对获取的原始射频数据进行判决，并实时成像，在提取感性区域时间强度曲线时，对窄入选定ROI区域的非造影区可不考虑。在灌注图像引导下的包膜微泡控制释放，针对所使用的微泡，采取低幅连续正弦波和低幅预校正线性调频脉冲的交替序列+短时间零发射+中幅的经过预校正的线性调频脉冲的组合控制序列，有效地提高了包膜微泡的破坏效率。

