



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102724911 B

(45) 授权公告日 2016.06.22

(21) 申请号 201080046243.9

(22) 申请日 2010.10.11

(30) 优先权数据

61/252,214 2009.10.16 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012.04.13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2010/054595 2010.10.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/045734 EN 2011.04.21

(73) 专利权人 皇家飞利浦电子股份有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬

(72) 发明人 Y·王 W·T·史

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 王英 刘炳胜

(51) Int. Cl.

A61B 5/00(2006.01)

A61B 8/00(2006.01)

(56) 对比文件

WO 2009/057021 A2, 2009.05.07,

US 6494841 B1, 2002.12.17,

US 2008/0237028 A1, 2008.10.02,

US 2008/0045865 A1, 2008.02.21,

WO 2009/072022 A1, 2009.06.11,

CN 101472520 A, 2009.07.01,

Sergey Egerev ET AL. Acoustic signals generated by laser-irradiated metal nanoparticles. 《Applied Optics Optical Society of America USA》. 2009, 第48卷(第7期),

审查员 薛艳华

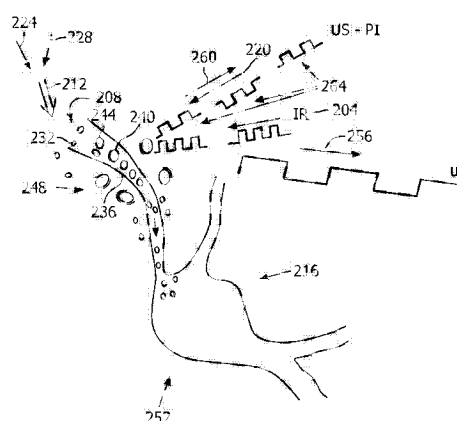
权利要求书1页 说明书9页 附图5页

(54) 发明名称

基于光声造影剂的有源超声成像

(57) 摘要

施加电磁能量以从而振荡气泡,然后声穿透该气泡以产生用于接收和分析的回波(260)以提供气泡区域的成像。为了产生气泡,可以将能量施加于造影剂的纳米微粒(232),其所得的内部纳米或微米气泡在新型的脉冲技术下提供了更高的灵敏度,并且该纳米微粒可以在被激励之前渗透到脉管系统(216)外部,从而提供脉管渗透性的量化和靶分子的递送。该微粒可以包括吸收和蒸发部分,如通过近红外激光器的照射(204)使得气泡发生相变。可以响应于被激活造影剂的超声询问(220)而发生回波,并伴随着具有持续性处理的脉冲反转、功率调制或造影脉冲序列成像。可以将造影剂与基于微泡的超声造影剂混合以便于气泡激活的定时。



1. 一种基于光声造影剂的有源超声设备,包括:

超声换能器,所述超声换能器被配置成探测造影剂混合物进入受检者的目标区域的脉管系统中的流入,其中,所述造影剂混合物包括(i)基于纳米微粒的光声造影剂(224)和(ii)附加的基于微泡的超声造影剂(228),并且其中,探测所述造影剂混合物进入所述目标区域的所述脉管系统中的流入包括探测所述造影剂混合物的所述附加的基于微泡的超声造影剂(228)进入所述受检者的所述目标区域的所述脉管系统中的流入;

耦合到所述超声换能器的发射激活器(128),所述发射激活器被配置成递送脉冲电磁能量以激发位于所述目标区域中的所述基于纳米微粒的光声造影剂,从而增强所述基于纳米微粒的光声造影剂作为超声造影剂的效用,(i)以引起所述纳米微粒的蒸发部分的相变从而产生气泡,并且(ii)归因于所述纳米微粒的吸收部分响应于所述脉冲电磁能量的正在进行的断续的能量吸收,从通过所述纳米微粒的所述蒸发部分的所述相变产生的所述气泡进一步产生振荡气泡,其中,所述振荡气泡在匹配超声接收通带的谱灵敏度曲线的频率共振,并且所述发射激活器被配置成利用询问超声声穿透振荡气泡的被激发的光声造影剂以产生用于接收和分析的回波以提供所述目标区域的有源超声成像;

其中,所述有源超声成像包括以低功率进行的低机械指数成像,从而避免振荡气泡的破坏;并且

其中,响应于通过探测到所述造影剂混合物的所述附加的基于微泡的超声造影剂(228)进入所述目标区域的所述脉管系统中的所述流入而指示所述造影剂混合物的所述基于纳米微粒的光声造影剂(224)的一部分已经渗透到所述脉管系统外部,同时执行对所述脉冲电磁能量的所述施加和所述低机械指数成像。

2. 根据权利要求1所述的设备,其中,所述纳米微粒包括弹性覆层(830)。

3. 根据权利要求1所述的设备,其中,所述纳米微粒足够小以穿过脉管壁,并且其中,在各个所述纳米微粒中产生气泡。

4. 根据权利要求1所述的设备,其中,利用持续性处理(144)来执行所述低机械指数成像。

5. 根据权利要求1所述的设备,其中,根据脉冲反转成像(132)来执行所述声穿透。

6. 根据权利要求1所述的设备,其中,根据功率调制成像(136)来执行所述声穿透。

7. 根据权利要求1所述的设备,其中,根据造影脉冲序列成像(140)来执行所述声穿透。

8. 根据权利要求1所述的设备,其中,所述光声造影剂的参数被调整以允许气泡振荡的功率谱(710)与超声换能器的接收谱灵敏度曲线(720)相一致。

9. 根据权利要求1所述的设备,其中,

所述回波被接收,并且

所接收的回波被分析以提供所述有源超声成像。

10. 根据权利要求9所述的设备,其中,所述声穿透包括在共同的方向上发射多个超声脉冲(264),并且所述分析包括将从所述多个超声脉冲回波返回的数据相干地组合。

11. 根据权利要求9所述的设备,其中,所述声穿透产生被接收的多个回波,并且所述分析包括将基于所述多个回波的信号相组合并分析经组合的信号。

基于光声造影剂的有源超声成像

技术领域

[0001] 本发明涉及施加电磁能量以用于成像,并且更具体而言,涉及激励用作超声造影剂的物质。

背景技术

[0002] 光声(PA)成像是可以在医学环境中使用例如尤其用于探测脉管疾病、皮肤异常和一些类型的癌症的非侵入性成像技术。PA成像通常涉及将具有近红外波长的低能量的激光闪烁到目标范围或区域上。红外光相对深地穿透到身体中。这产生了用于更详细图像的大范围的照射范围。激光能量的快速吸收使组织(由微小吸收体组成的)由于瞬时热弹性膨胀而膨胀。脉动的膨胀产生能够被具有适当灵敏度的超声探测器(例如超声换能器)探测到的超声波。可以使用不同的数学方程/算法来处理和解译换能器读数以生成目标范围的二维或三维图像,经由微小吸收体的空间分布或者承载该吸收体的血流的流动来示出组织结构。

[0003] 基于其独特的造影机制,PA成像在解剖应用中是很有效的。通常,每个组织或目标区域吸收不同量的激光能量,使得每个不同目标区域或组织从PA成像的角度而言是潜在唯一的。出于血管相关成像的目的,当应用近红外波长时血色素通常呈现高的光学对比度。这有助于利用PA技术的血管成像的灵敏度,使得医生/健康护理提供者能够看到皮肤中的异常、脉管疾病和癌症,然后能够直接处置这些异常、脉管疾病和癌症。可以将PA图像与来自其他模态(例如,超声)的那些图像相组合以生成目标范围的具有补充对比度的十分详细的描绘。例如,所生成的图像可以便于有价值的诊断,例如,允许临床医师识别使用其他技术/科技难以发现的小病灶。

[0004] 最近,已经开发出了PA造影剂,其组成微粒的尺寸小至纳米水平并且远远小于在超声成像中所使用的微泡。

[0005] 已经将基于纳米比例的微粒的能够穿过血管扩散的PA造影剂用于脉管系统外部的吞噬细胞。参见Oraevsky等人的公开号为2008/0160090(在下文中称为“'090公开”)的题为“Laser-Activated Nanothermolysis of Cells”的美国专利,通过引用将其全部公开内容并入本文。

[0006] 然而,当前可获得的以及正在开发的这种PA造影剂和基于纳米尺寸的微粒的其他PA造影剂受限于低的灵敏度,这是由于归因于它们的小微粒尺寸的低的声发射。

[0007] 此外,入射的光脉冲通常在超声仪器的接收带宽之外,并且因此,光能量不足以被转变为超声信号。

[0008] “'090公开”中的足够能量的激光照射,纳米微粒足够大,或者接合成足够大的簇,能够产生将增强声发射的围绕微泡,但是根据该技术的肿瘤消融功能,微泡的出现需要激励至热机械对局部组织造成损伤的水平。

[0009] 基于微泡的超声造影剂在增强规律的背散射信号以及在超声接收通带之内生成不同的背散射信号(例如,入射超声波的超谐波和次谐波)中提供了某些公认的优点(参见,例如,Shi WT、Forsberg F、Liu JB、Merriitt CRB、Goldberg BB: 'New US media boosts

imaging quality”,Diagnostic Imaging Global:Special Supplement,Nov.2000,第8-12页)。

[0010] 然而,微泡的相对大的尺寸使得已知的基于微泡的造影剂不可用于测量脉管参数,诸如渗透性。

[0011] 纳米气泡(nano-bubble)——其将潜在地克服与已知的基于微泡的造影剂相关的限制——在超声背散射成像中的使用出于若干原因尚未实现。例如,纳米气泡的寿命太短而不能用于静脉内注射和随后的人体循环,主要是因为在这一尺寸范围中有对壳体材料的巨大表面张力。此外,这种纳米气泡的背散射横截面非常小。由于背散射横截面是散射体尺寸的6次幂,因此气泡直径减小10倍可能导致背散射功率 10^6 倍(60dB)的减小,这是收益递减(diminishing return)。

发明内容

[0012] 首先,本发明人注意到现有的PA造影剂最初是针对光学目的而开发的,并且仅依赖于增加的光学吸收来实施和操作。迄今为止,没有足够重视改善了被吸收光学能量到带内超声信号的转换的PA造影剂。对有效转换功能的这种缺乏是PA造影剂和PA成像技术的全面有效和适用性的阻碍。

[0013] 在本发明人的题为“Photoacoustic Imaging Contrast Agent and System for Converting Optical Energy to In-Band Acoustic Emission,”的共同受让国际专利公开No.2009/057021(在下文中称为“’021公开”)中解决了以上关心问题和现有技术缺点中的一个或多个,通过引用将其全部公开内容并入本文。“’021公开”揭示了将PA造影剂最佳地调整至PA换能器的超声接收通带以提供更有效的成像系统。另外,本文所公开的造影剂组成足够小以渗透毛细血管壁和类似的解剖结构。这允许PA成像/测量应用例如扩展至诸如渗透性的脉管参数。这些造影剂足够稳定以有利地用于临床使用,例如,通过静脉内注射和循环转移至预期的位置/区域。

[0014] 本文提出利用在“’021公开”中公开的PA造影剂,并且描述对系统和方法的改进。

[0015] 本发明人已经认识到,在超声无源接收之外,可以提供更大的灵敏度并且因此提供更精确的成像。可以利用来自超声发射的回波,例如,以更好地区分血流信息和关于诸如脉管壁的周边组织的信息。还可以将其用于更可靠地识别诸如器官的归因于心跳或呼吸的运动。本文所提出的超声脉冲方法有利地迎合根据当前公开内容而产生的纳米气泡和微泡的相对小的声返回。

[0016] 在本发明的一个方面中,公开了一种基于光声造影剂的有源超声成像方法,包括:探测造影剂混合物的附加的基于微泡的超声造影剂进入受检者的目标区域的脉管系统中的流入,其中,包含(i)基于纳米微粒的光声造影剂和(ii)所述附加的基于微泡的超声造影剂的所述造影剂混合物已经被注入所述受试者体内,所述基于纳米微粒的光声造影剂包括纳米微粒;施加脉冲电磁能量至位于所述目标区域中的所述基于纳米微粒的光声造影剂,(i)以引起所述纳米微粒的蒸发部分的相变从而产生气泡,并且(ii)归因于所述纳米微粒的吸收部分响应于所述脉冲电磁能量的正在进行的断续的能量吸收,从通过所述纳米微粒的所述蒸发部分的所述相变产生的所述气泡进一步产生振荡气泡,其中,所述振荡气泡在匹配超声接收通带的谱灵敏度曲线的频率共振;以及利用询问超声声穿透振荡气泡以产生

用于接收和分析的回波以提供所述目标区域的有源超声成像；其中，所述有源超声成像包括以低功率进行的低机械指数成像，从而避免振荡气泡的破坏；并且其中，响应于通过探测到所述造影剂混合物的所述附加的基于微泡的超声造影剂进入所述目标区域的所述脉管系统中的所述流入而指示所述造影剂混合物的所述基于纳米微粒的光声造影剂的一部分已经渗透到所述脉管系统外部，同时执行对所述脉冲电磁能量的所述施加和所述低机械指数成像。

[0017] 在另一方面中，公开了一种基于光声造影剂的有源超声设备，包括：超声换能器，所述超声换能器被配置成探测造影剂混合物进入受检者的目标区域的脉管系统中的流入，其中，所述造影剂混合物包括(i)基于纳米微粒的光声造影剂和(ii)附加的基于微泡的超声造影剂，并且其中，探测所述造影剂混合物进入所述目标区域的所述脉管系统中的流入包括探测所述造影剂混合物的所述附加的基于微泡的超声造影剂进入所述受检者的所述目标区域的所述脉管系统中的流入；耦合到所述超声换能器的发射激活器，所述发射激活器被配置成递送脉冲电磁能量以激发位于所述目标区域中的所述基于纳米微粒的光声造影剂，从而增强所述基于纳米微粒的光声造影剂作为超声造影剂的效用，(i)以引起所述纳米微粒的蒸发部分的相变从而产生气泡，并且(ii)归因于所述纳米微粒的吸收部分响应于所述脉冲电磁能量的正在进行的断续的能量吸收，从通过所述纳米微粒的所述蒸发部分的所述相变产生的所述气泡进一步产生振荡气泡，其中，所述振荡气泡在匹配超声接收通带的谱灵敏度曲线的频率共振，并且所述发射激活器被配置成利用询问超声向振荡气泡的被激发的光声造影剂递送超声以产生用于接收和分析的回波以提供所述目标区域的有源超声成像；其中，所述有源超声成像包括以低功率进行的低机械指数成像，从而避免振荡气泡的破坏；并且其中，响应于通过探测到所述造影剂混合物的所述附加的基于微泡的超声造影剂进入所述目标区域的所述脉管系统中的所述流入而指示所述造影剂混合物的所述基于纳米微粒的光声造影剂的一部分已经渗透到所述脉管系统外部，同时执行对所述脉冲电磁能量的所述施加和所述低机械指数成像。

[0018] 在本发明的一个方面中，施加电磁能量以从而振荡区域中的气泡。该振荡气泡被声穿透以产生用于接收和分析的回波以提供该区域的成像。

[0019] 在另一方面中，该施加引起微粒的相变以从而从其微粒产生气泡。

[0020] 在不同的方面中，该微粒包括弹性覆层(coating)。

[0021] 在进一步的方面中，该相变响应于微粒对能量的吸收而发生。

[0022] 在又一方面中，该施加包括将能量施加至基于足够小以穿过脉管壁的纳米微粒的超声造影介质，从而在各个纳米微粒中产生气泡。

[0023] 在相关方案中，该施加需要施加能量以振荡包括该气泡的多个气泡。以低机械指数来执行声穿透。

[0024] 在又一方面中，在进入脉管系统的气泡的流入的一部分已经渗透到脉管系统的外部的时刻启动该施加，并执行成像。

[0025] 在一些子方案中，利用持续性处理来执行在那一时刻的成像。

[0026] 在一些子方案中，根据脉冲反转成像来执行声穿透。

[0027] 在一些子方案中，根据功率调制成像来执行声穿透。

[0028] 在一些子方案中，根据造影脉冲序列成像来执行声穿透。

[0029] 在具体方面中,调整造影剂的参数以允许气泡振荡的功率谱与超声换能器的接收谱灵敏度曲线相一致。

[0030] 在另一相关方面中,探测进入到脉管系统中的微泡的流入,并响应于该探测来启动该施加。

[0031] 在具体实施例中,该方法还包括接收回波,并分析所接收的回波以提供成像。

[0032] 在一些实施例中,该声穿透包括在共同的方向上发射多个超声脉冲,并且该分析需要将将从该脉冲回波返回的数据相干地组合。

[0033] 在其他实施例中,该声穿透产生被接收的多个回波,并且该分析包括将基于该回波的信号组合并分析经组合的信号。

[0034] 在另一备选方面中,一种超声设备的特征在于(包括)发射激活器,所述发射激活器被配置成递送电磁能量以激发区域中的物质,从而增强该物质作为超声造影剂的效用,并且所述发射激活器被配置成向该被激发的物质递送超声以提供该区域的成像。

[0035] 在相关的备选方面中,电磁能量的递送包括发出传播至该区域的分隔的电磁脉冲猝发,以及,根据该物质的可调整参数,将该物质的所得的能量吸收的频率与在该区域中通过该能量的气泡振荡的目标频率相匹配。

[0036] 在其他进一步方面中,该物质包括包含纳米微粒的基于纳米微粒的造影介质。递送电磁能量将该纳米微粒膨胀为包括被该能量振荡的气泡的微粒,该气泡用作针对该成像的询问目标。

[0037] 根据其他不同的方面,该超声设备还包括具有谱灵敏度曲线的超声换能器,诸如将由其本身引起的不需要递送超声地激发声信号的发射,该声信号的功率谱被该曲线以区域方式覆盖了大于一半。

[0038] 在一些进一步的方案中,一种用于医学分析的计算机软件产品集成了计算机可读存储介质,该计算机可读存储介质包含包括指令的计算机程序,该指令可以由处理器运行以至少执行如下动作:施加电磁能量以从而振荡区域中的气泡;并且声穿透该振荡气泡以产生用于接收和分析的回波以提供该区域的成像。

[0039] 在其他又进一步的方案中,一种制品包括机器可访问存储介质,其上具有用于使得处理器能够通过执行如下动作来实施医学分析的经编码的指令,所述动作包括:施加电磁能量以从而振荡区域中的气泡;并声穿透该振荡气泡以产生用于接收和分析的回波以提供该区域的成像。

[0040] 在一个另外的方面中,本公开的特征在于基于纳米微粒的造影剂与基于微泡的超声造影剂的混合物。

[0041] 在下文中在未按照比例绘制的附图的辅助下进一步阐述基于新颖的光声造影剂的有源超声成像的细节。

附图说明

[0042] 图1是通过范例展示用于基于光声造影剂的有源超声成像系统的设计的示意图;

[0043] 图2是在结构上和概念上描绘响应于对混合造影剂进入脉管系统的流入的探测的激光照射的实例的范例的示意图;

[0044] 图3图示了根据本公开的示例性造影剂小颗粒;

[0045] 图4图示了用于在本公开的PA成像系统中使用的示例性激光脉冲串,该脉冲串包括50ns激光照射,该激光照射包括10个个体激光脉冲;

[0046] 图5图示了用于在本公开的PA成像中使用的示例性激光照射波形,其表示50ns的连续激光照射;

[0047] 图6图示了激光照射波形的示例性实施例,其有利地匹配造影剂响应与PA换能器的带宽(或者“通带形状”);

[0048] 图7图示了作为范例通过激光照射,诸如将由其本身引起的不需要递送超声地激发声信号的发射,该声信号的功率谱被超声换能器谱灵敏度曲线覆盖了大于一半;

[0049] 图8图示了根据本公开的包括双层纳米微粒的示例性造影剂,该双层纳米微粒具有吸收和蒸发材料的核以及弹性覆层材料的外部壳体,其中,备选地,该可以仅核是蒸发材料,而弹性壳体可以是光学吸收材料;

[0050] 图9图示了包括两种液态乳剂的纳米小颗粒的示例性造影剂,其中,在较大的小颗粒内部嵌有较小的蒸发小颗粒;

[0051] 图10a、10b分别图示了根据本公开的示例性造影剂,其由覆盖了蒸发材料的覆层(图10a)或者小颗粒(10b)的光学吸收微粒制成;

[0052] 图11a、11b图示了包括蒸发小颗粒和光学吸收微粒的复合物的示例性造影剂,其中,图11a的蒸发小颗粒被吸收微粒覆盖,而在图11b中,在每个小颗粒的内部嵌有多个吸收微粒;以及

[0053] 图12是图示了基于新颖的光声造影剂的有源超声成像的示例性过程的流程图。

具体实施方式

[0054] 图1通过说明性和非限制性范例的方式提供了用于基于光声(PA)造影剂的有源超声成像系统100的设计。成像系统100特征在于(包括)处理模块104、造影介质注射器108、Q-开关激光器112、激光二极管型激光器116、换能器120和显示器124,这些部件有线或无线地通信连接。处理模块104,其例如可以利用一个或多个集成电路和/或计算机软件来实现,包括发射激活器128;多脉冲处理器130,所述多脉冲处理器130包括但不限于如下中的一个或多个:脉冲反转(P1)处理器132、功率调制(PW)处理器136和造影脉冲序列(CPS)处理器140;持续性处理器144;以及包括工作存储器和控制存储器的存储器148。

[0055] 由发射激活器128在适当时间启动激光器112、116的照射以在原位激活基于纳米微粒的造影剂。在这一时刻,激活器128可以进一步激活换能器120以询问振荡气泡,该振荡气泡的起源和振荡是脉冲激光照射的结果。或者,超声询问220可以在激光照射的开始时已经正在进行中。

[0056] 图2在结构上和概念上描绘了Q开关激光器112响应于对混合造影剂212进入到脉管系统216中的流入208的探测的红外(1R)或近红外激光照射204的实例的范例。进一步描绘的是借助于换能器120与照射同时发生的超声询问220。

[0057] 初始被体内地、间接体内地或体外地注射到例如人或动物的受试者体内的混合造影剂212,是盐溶液中的如在“’021公开”中所描绘的基于纳米微粒的PA造影剂224与任意,即典型的基于微泡的超声造影剂228的混合物。与基于微泡的超声造影剂228的混合使得对流入208的探测更简单,因为对激活纳米微粒232的照射204被延迟直到该纳米微粒已经有

机会渗透穿过脉管结构的壁236。一旦流入208可探测,那么渗透已经发生或者正在进行中。如在“’021公开”中所提及的,选定的基于纳米微粒的PA造影剂224可以与常规的微泡生成介质228组合使用以便实现两种造影剂224、228的益处。可以借助造影介质注射器108来注射混合物212。例如出于量化脉管渗透性的目的,延迟基于纳米微粒的造影剂224的激活以提供穿过组织和血管壁236的渗透。该渗透也可以用于递送与纳米微粒232结合的靶分子的分子成像/诊断目的。

[0058] 在没有超声询问220的情况下,以及关于背景方面并如“’021公开”中所论述的,有利地将由于纳米微粒的近红外照射204而产生的纳米气泡(和/或微泡)240的共振调整为用作有效的声照射体,即,用于PA成像系统目的的超声源。(尽管在图2中未示出其纳米微粒,但将振荡气泡240示出为具有表现振荡的邻近轮廓,也即归因于正在进行的、纳米微粒的断续的能量吸收。应当注意的是,其自身不具有吸收部分的基于微泡的介质228的微泡244不振荡)

[0059] “’021公开”中的新颖的系统、设备和技术通过当前建议而得到增强,其中,振荡气泡240用作良好的散射体,使用通过处理模块104提供的兼容的超声脉冲/成像技术来鲁棒地处理该散射体的回波。

[0060] 此外,如图2中可见,在红外照射204的影响下,流入208的已经扩散到脉管系统216外部的部分248已经被激活,以产生可借助询问超声220来探测的振荡气泡。

[0061] 如在“’021公开”中所提及的,纳米微粒232的吸收部分吸收激光照射204,并且因此通常仅被加热一些摄氏度,以使得该纳米微粒的一部分经受相变,即,蒸发。这导致气泡240,以及因而导致其纳米微粒的空间膨胀。激光器112、116的脉冲应用,以及因而造成的能量吸收,使得形成的气泡240振荡。

[0062] 基于纳米微粒的造影剂/造影介质224可以由纳米微粒232限定,例如,金纳米球体、纳米棒等,其被覆层材料封装和/或覆盖。该覆层材料可以是具有低沸点的碳氟化合物材料/合成物,并且通常是光学透明的,同时呈现出机械弹性,从而允许小颗粒在相变期间有利地膨胀。

[0063] 出于递送的目的,基于纳米微粒的造影剂/造影介质224可以单独地或者与基于微泡的造影介质228混合地悬浮在载体溶液中,以相对于目标组织区域252进行注射。该载体溶液可以是基于盐的溶液,诸如磷酸盐缓冲液(PBS)。归因于相对小的尺寸,例如,在大约50nm和500nm之间的微粒直径,介质224可以自由地渗透穿过毛细血管壁236等。

[0064] 归因于气泡振荡而生成的声信号由频率表征,能够通过改变与造影剂224相关的参数,例如,小颗粒尺寸、制造材料、覆层/封装材料/厚度、多层小颗粒的特性等,来调整该频率。所生成的声信号通常由目标频率或者频率范围来表征。气泡(例如,纳米气泡和/或微泡)232在有利地匹配(或者基本匹配)接收超声换能器120的谱灵敏度曲线的频率处共振。更具体而言,纳米气泡和/或微泡的形成导致与造影介质224的(一个或多个)小颗粒尺寸相对应的签名PA信号的生成。

[0065] 如上文结合当前建议所提及的,通过设计成探测以及鲁棒地处理小幅度振荡的超声脉冲技术来主动地询问振荡的气泡。

[0066] 参照图3并且如在“’021公开”中所公开的,描绘了基于纳米微粒的造影剂224的第一示例性实施例。造影剂224由光学吸收材料的基于纳米微粒的小颗粒310形成。基于纳米

微粒的小颗粒310进一步被配置成在吸收必须的光学能量(例如与激光器112、116相关的激光能量)时经受相变,即,蒸发。在同一造影剂224中或者在不同造影剂之间,小颗粒的尺寸可能发生变化,尽管在50nm和500nm之间的范围或者包括这一范围的分布是典型的。

[0067] (全部或者部分)限定了图3的示例性小颗粒310的纳米微粒232可采取纳米球体、纳米棒等形式。纳米微粒232通常可被激光能量光学激发,从而生成局部加热,该局部加热继而诱发小颗粒310的相变,即,将造影介质224从液态转变为气态。这种相变转变产生了纳米气泡和/或微泡。因而,进一步参照图3,一旦吸收了足够的光,在球形小颗粒310的内部发生蒸发。因此,第一实施例的小颗粒310包括吸收和蒸发材料320。

[0068] 在一个范例中,金纳米微粒232(例如,直径40nm的纳米球体,或者直径25nm,长度100nm的纳米棒)的吸收横截面在 10^{-11} 到 10^{-9}cm^2 的范围中。金纳米微粒232具有在 10^{-16} 到 10^{-17}cc 范围的体积,19.3g/cc的密度以及0.128J/g°C的热容量。

[0069] 图4示出了包括50ns激光照射的示例性激光脉冲串410,该50ns激光照射包括10个个体激光脉冲420。每个激光脉冲420具有3ns的持续时间(例如,在本说明书中限定为Philips™ Nd:YAG激光源)。可以控制该过程使得所生成的充气气泡可以在目标频率处共振,所述目标频率在本文中为10MHz。Q-开关激光器112发出分隔的电磁脉冲猝发410,根据PA造影介质224的一个或多个可调整参数(例如,小颗粒尺寸、制造材料、覆层/封装材料/厚度、多层小颗粒的特性),将介质的所得的能量吸收的频率,例如10MHz,与气泡振荡的目标频率相匹配。

[0070] 取决于选定材料的光学和热扩散率,对造影剂224的实际热膨胀驱动可以类似于延长的(大约50ns)冲击,如图5中所示,其还可以用作示例性的激光照射波形。在示例性实施例中,转换效率可以增大至大约50%。图5图示了表示连续照射的单个50ns脉冲510的可能激光照射波形。可以利用在电信应用中普遍使用的类型的激光二极管型激光器116来更加简单地实现这一激发形式。如图6所示,可以按照100ns的间隔重复50ns脉冲510。

[0071] 图6示出了另外的激光照射波形,其进一步匹配造影剂响应与接收换能器120的通带形状。图6的照射波形包括初始50ns激光波形610以及每100ns的一个或多个重复,其实现将谱向上调制至换能器120的接收谱灵敏度曲线。超声探测器的接收谱灵敏度曲线通常类似于高斯或洛伦兹形状(在不同的频率处具有不同的接收器灵敏度)而不是矩形窗。与图6相关联的波形激发将谱质心向上并远离直流(DC)移动,从而在形状上实现改善的耦合。

[0072] 图7图示了作为范例通过激光照射204,诸如将由其本身引起的不需要递送超声220地激发声信号256的发射,声信号256的功率谱710被超声换能器120的接收通带的谱灵敏度曲线720以区域方式覆盖了大于一半。在此,在图7中,覆盖看起来远远大于一半。

[0073] 图8图示了包括双层纳米微粒810的示例性造影剂224,该双层纳米微粒810具有吸收和蒸发材料的核820以及弹性覆层材料的外部壳体830,其中,备选地,该可以仅核是蒸发材料,而弹性壳体可是光学吸收材料。外部壳体830避免了纳米气泡或微泡240由于激光照射204而破裂的可能性。借助图8的多层/双层纳米微粒810并在其中形成的纳米气泡/微泡240的尺寸和共振特性/频率与以上参照图3所描述的那些类似。

[0074] 图9中示意性描绘了另一示例性实施例。替代具有光学吸收和蒸发性能两者(例如,如图3)的一种液体,图9的示例性造影剂224是具有两种液体的乳剂。该乳剂在较大的吸收纳米颗粒920的内部包括至少一种可蒸发的较小的纳米颗粒910。可以通过各种技术,例

如,机械搅拌、超声破碎等来制造两种液体的乳剂小颗粒。

[0075] 如图10a、10b示例性描绘地,进一步的示例性实施包括光学吸收核1032(例如,纳米球体、纳米棒等),其被封装或被覆层着薄的、可蒸发的覆层材料1042,诸如(一种或多种)碳氟化合物化学制剂。如图10b中可见,液体覆层1042可缩小为在核1032的某些表面凹处(例如,凹痕、凹陷的凹痕等)上的微小的小颗粒1052。

[0076] 如图11a、11b中所描绘地,在进一步的示例性实施例中,诸如(一种或多种)碳氟化合物化学制剂的蒸发材料的纳米微粒核1132可以被光学吸收材料1142覆该,诸如纳米球体、纳米棒等。或者,如图11b中可见,光学吸收材料1142可被嵌入在蒸发材料的核1132内部。

[0077] 应当注意的是,可以基于各种化学和/或物理交互作用,例如,基于化学亲和力、分子或者生物结合等来实现吸收微粒与蒸发小颗粒的附接。例如,可以通过被嵌入在小颗粒表面上的配体来结合微粒。对于这一类型的结合,可以使用基于亲和素-生物素连接的特殊技术,因为这一结合在蛋白质和配体之间提供了十分强的非共价交互作用,在pH5时具有 10^{15}M^{-1} 的亲和力,参见Journal of Controlled Release, 2007。

[0078] 参照多层/双层造影剂实施例,在实现相变/蒸发之后,通常产生具有光学透明材料的壳体的充气纳米气泡或微泡。包含该气泡的小颗粒的尺寸可在500nm到5000nm的数量级,但是当前的公开并不限于这些值。在示例性实施例中,纳米气泡或微泡可具有大约5到15MHz的共振频率,但是本公开并不限于这些图。

[0079] 图12示出了基于新颖的光声造影剂的有源超声成像的示例性过程1200。调整PA造影剂224的参数以允许气泡振荡的功率谱710与超声换能器的接收谱灵敏度曲线720相一致(步骤S1210)。在例如盐溶液中将PA造影剂224与基于微泡的超声造影剂228混合以便于探测进入目标脉管系统216的流入208。这一事件指示PA造影剂224渗透至脉管系统外部的发生(步骤S1220)。定位超声探头120和激光器112、116以对目标区域252成像(步骤S1230)。将混合造影介质212注射到医学受试者体内(步骤S1240)。当探测到混合造影介质212的流入208时(步骤S1250),启动电磁能量、即近红外激光的施加。(可以在受试者的四肢,诸如手臂或者腿处,而不是仅仅在感兴趣区域252处,执行PA造影介质224的激光激发,以量化脉管渗透性。该激光不需要是外部的,并且可以是借助血管内施用器或者从脉管系统的外部引入到身体内的)。与激光照射204同时地开始目标区域216的超声询问220,以例如量化脉管渗透性。低机械指数(MI)成像处于低功率从而避免了气泡破坏,并且可以使用对于从纳米气泡和微泡振荡的低声学返回尤其灵敏的非线性成像技术。除了低MI之外,根据当前建议,可以用于超声询问204的多脉冲处理技术是脉冲反转(P1)成像。在共同受让的Hwang等人的题为“Ultrasonic Diagnostic Imaging with Harmonic Contrast Agents”的美国专利No. 5706819中描述了这种方法,其在下文中被称为“’819专利”。P1成像避免了当基波和谐波重叠时将气泡回波260的基波成分从谐波中分离的问题。其还减少了对带宽限制滤波器的需要。Burns等人的题为“Pulse Inversion Doppler Ultrasonic Diagnostic Imaging”的美国专利No. 6095980专注于解释P1成像中的组织运动,并且进一步论述了功率调制(PM)成像和造影脉冲序列(CPS)成像的备选非线性方法。后者的方法在Thomas等人的题为“Medical Diagnostic Ultrasound System Using Contrast Pulse Sequence Imaging”的美国专利No. 6494841中进行了更全面的描述。在共同拥有的Burns等人的题为

“Ultrasonic Harmonic Image Segmentation”的美国专利No.6508767中可以获得减小了伪影并且改善了灵敏度的P1成像方法。所有这些非线性技术在共同的方向上发射超声询问脉冲264并且与回波返回数据260相干地组合。如图2中可见,询问脉冲264处于一致、或者邻近并且平行的路径上。从不同的发射脉冲264中加上或者减去回波返回数据220的线性组合是相干地组合的范例。非线性成像方法利用持续性处理来补充,该持续性处理具有延迟实时图像中变化的作用。在“’819专利”中论述了快速发射、缓慢延迟持续技术(步骤S1260)。由于超声询问220和由非线性的、低M1成像技术处理的响应260,可以量化脉管壁的渗透性(步骤S1270)。此时,或者在步骤S1240之后的任意时刻,凭借预激活纳米微粒232的小尺寸以及所得的穿过脉管壁和组织而扩散的能力,并且凭借将靶分子与纳米微粒结合的能力,可以提供分子成像或者诊断(步骤S1280)。靶分子成像和诊断可以用于,例如,乳腺癌的Her11选择性靶向,参见“’090公开”,与心血管疾病和风湿性关节炎相关的内皮炎症的 $\alpha_v\beta_3$ 选择性靶向,参见Lanza等人的题为“Site Specific Binding System, Imaging Compositions and Method”的美国专利No.6548046,以及内皮转导的热休克蛋白质靶向,参见Syud等人的题为“Heat Shock Protein as a Targeting Agent for Endothelium-Specific In Vivo Transduction”的美国专利No.7575738。以上在这一段落中引证的所有专利通过引用将其全部并入。

[0080] 施加电磁能量以从而振荡气泡,然后该气泡被声穿透以产生用于接收和分析的回波以提供气泡区域的成像。为了产生气泡,可将能量施加于造影剂微粒,其所得的内部纳米或微米气泡在新型的脉冲技术下提供了更高的灵敏度,并且该造影剂微粒可以在被激励之前渗透到脉管系统的外部,从而提供脉管渗透性的量化和靶分子的递送。该微粒可以包括吸收和蒸发部分,如通过近红外激光器的照射使得气泡发生相变。可以响应于被激活造影剂的超声询问而发生回波,并伴随着具有持续性处理的脉冲反转、功率调制或造影脉冲序列成像。可以将造影剂与基于微泡的超声造影剂混合以便于气泡激活的定时。

[0081] 应当注意的是,上文提及的实施例举例说明而非限制本发明,并且本领域技术人员将能够设计很多变型实施例而不脱离权利要求的范围。例如,作为基于将新颖的PA造影剂与基于微泡的超声造影剂相混合以辅助对进入脉管系统的流入的探测的另一备选,可基于经验数据来估计流入的定时。在权利要求书中,放在圆括号之间的任何附图标记不应被解释为限制权利要求。动词“包括”及其变形的使用不排除除了在权利要求中所陈述的那些之外的元件和步骤的存在。在元件之前的冠词“一”或“一个”不排除多个这种元件的存在。可以借助包括若干不同元件的硬件,以及借助具有计算机可读存储介质的经适当编程的计算机和/或借助具有机器可访问存储介质的集成电路来实施本发明。在相互不同的从属权利要求中陈述某些措施的仅有事实,并不表示不能将这些措施的进行组合以获得益处。

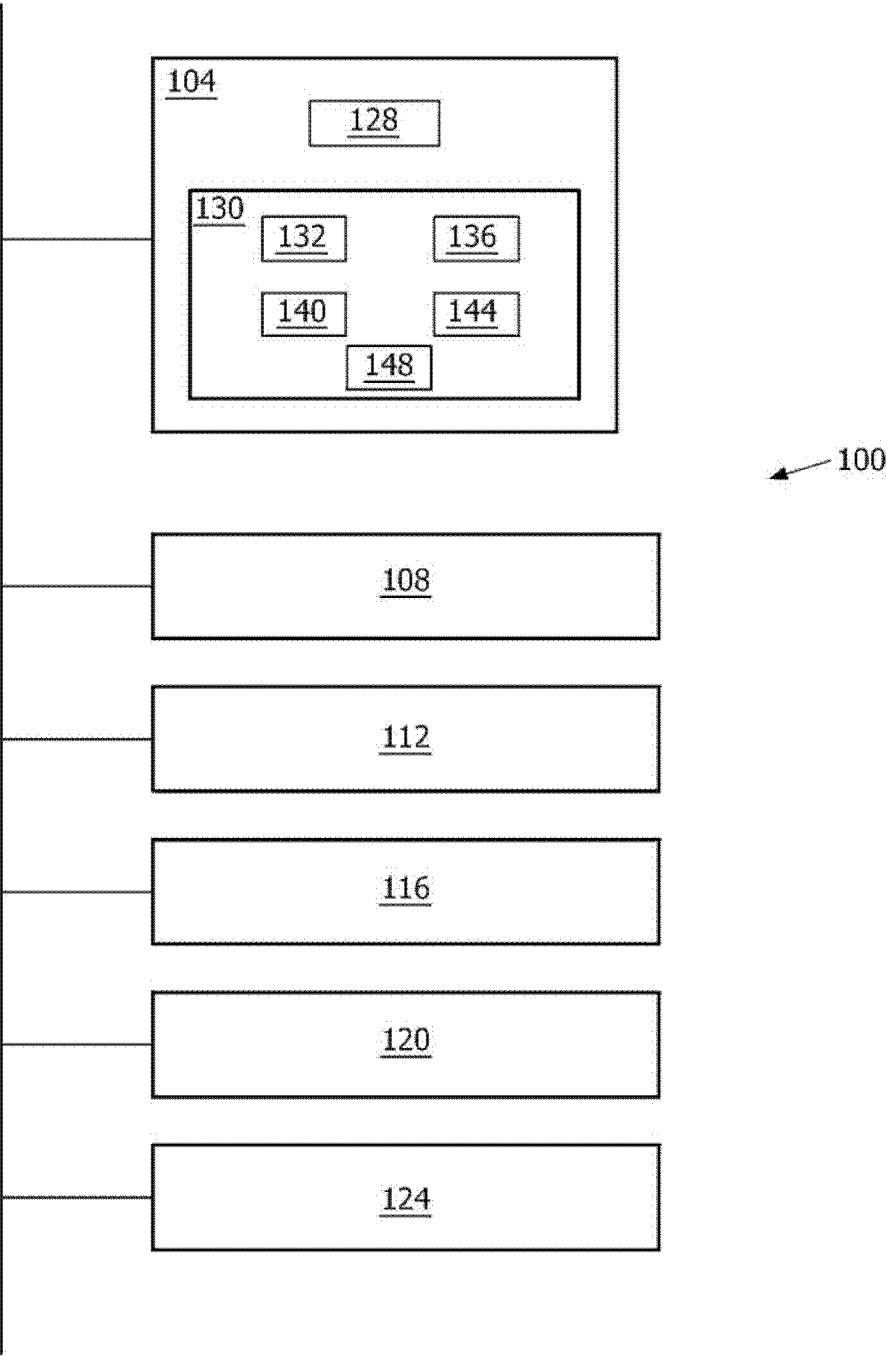


图1

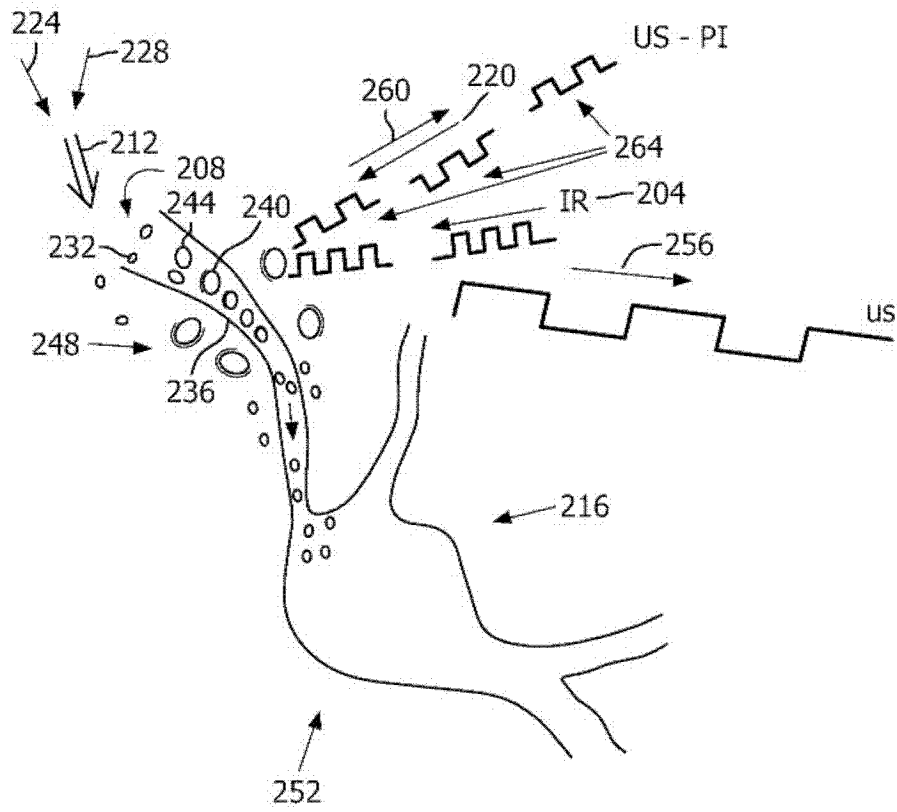


图2

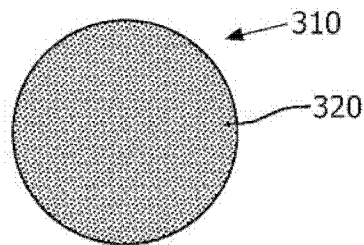


图3

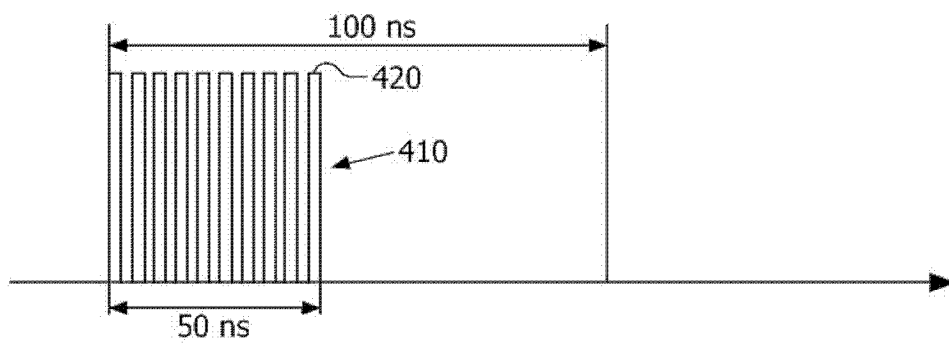


图4

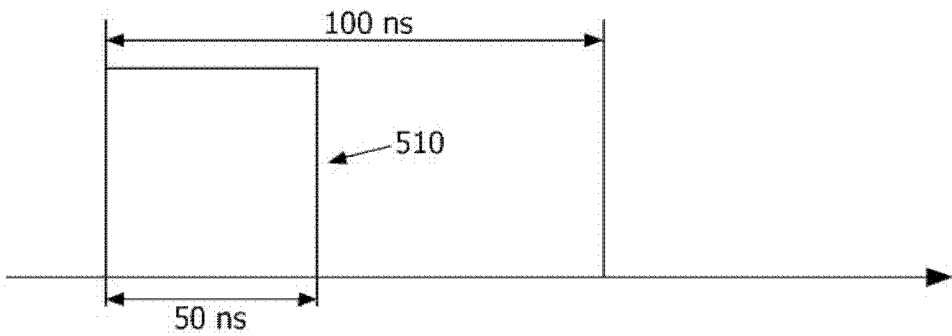


图5

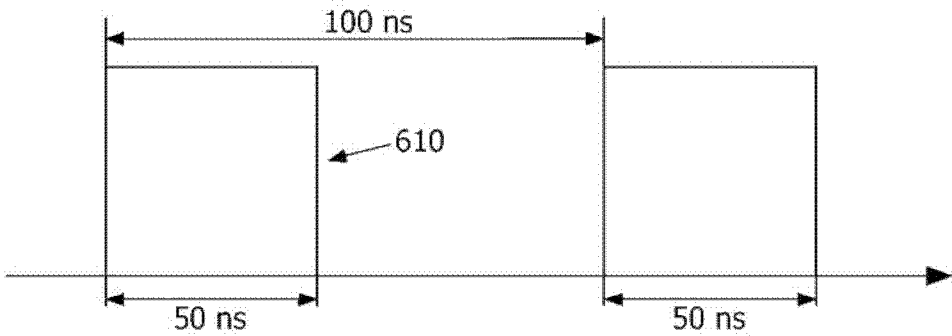


图6

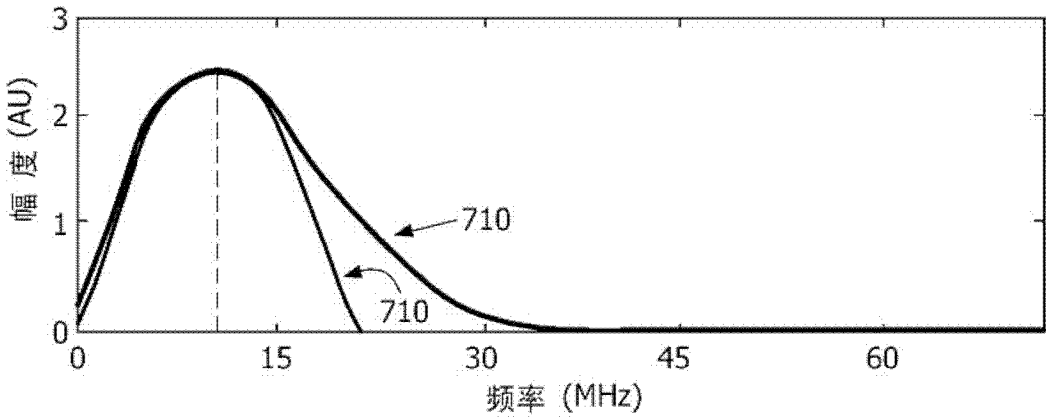


图7

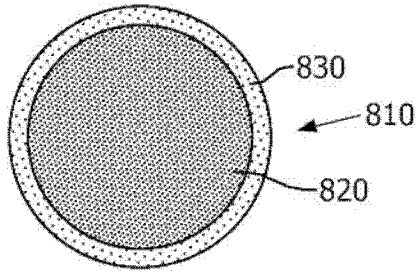


图8

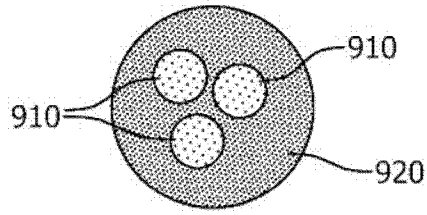


图9

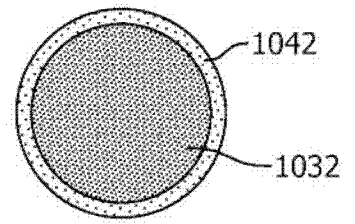


图10a

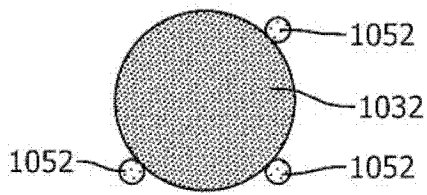


图10b

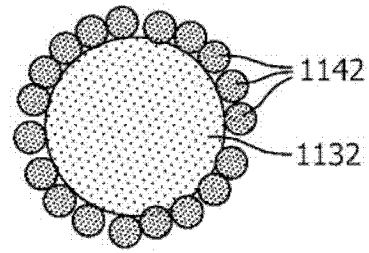


图11a

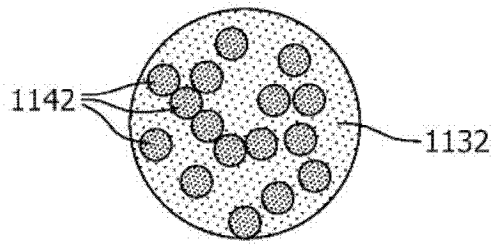


图11b

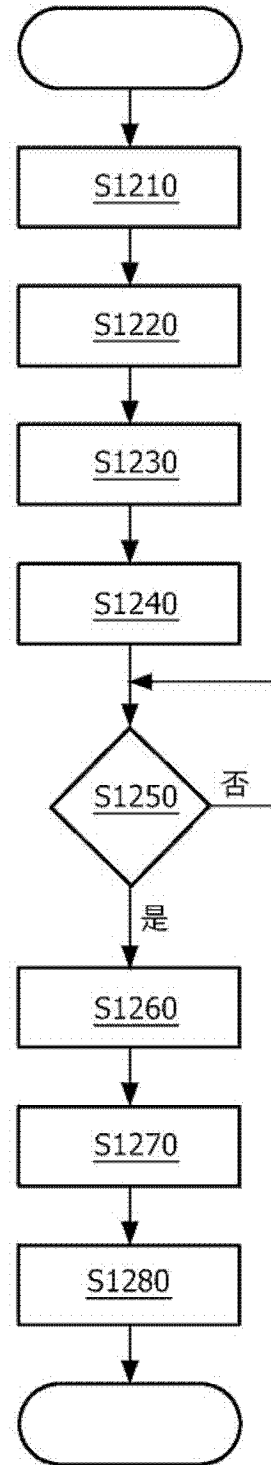


图12

专利名称(译)	基于光声造影剂的有源超声成像		
公开(公告)号	CN102724911B	公开(公告)日	2016-06-22
申请号	CN201080046243.9	申请日	2010-10-11
[标]申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
[标]发明人	Y王 WT史		
发明人	Y·王 W·T·史		
IPC分类号	A61B5/00 A61B8/00		
CPC分类号	A61B5/0095 A61B8/481		
代理人(译)	王英 刘炳胜		
优先权	61/252214 2009-10-16 US		
其他公开文献	CN102724911A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

施加电磁能量以从而振荡气泡，然后声穿透该气泡以产生用于接收和分析的回波(260)以提供气泡区域的成像。为了产生气泡，可以将能量施加于造影剂的纳米微粒(232)，其所得的内部纳米或微米气泡在新型的脉冲技术下提供了更高的灵敏度，并且该纳米微粒可以在被激励之前渗透到脉管系统(216)外部，从而提供脉管渗透性的量化和靶分子的递送。该微粒可以包括吸收和蒸发部分，如通过近红外激光器的照射(204)使得气泡发生相变。可以响应于被激活造影剂的超声询问(220)而发生回波，并伴随着具有持续性处理的脉冲反转、功率调制或造影脉冲序列成像。可以将造影剂与基于微泡的超声造影剂混合以便于气泡激活的定时。

