



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103598897 A

(43) 申请公布日 2014. 02. 26

(21) 申请号 201310558083. 1

(22) 申请日 2013. 11. 11

(71) 申请人 南京大学

地址 210093 江苏省南京市鼓楼区汉口路  
22 号

(72) 发明人 欧阳灵 刘晓宙 龚秀芬

(74) 专利代理机构 南京瑞弘专利商标事务所  
(普通合伙) 32249

代理人 陈建和

(51) Int. Cl.

A61B 8/08 (2006. 01)

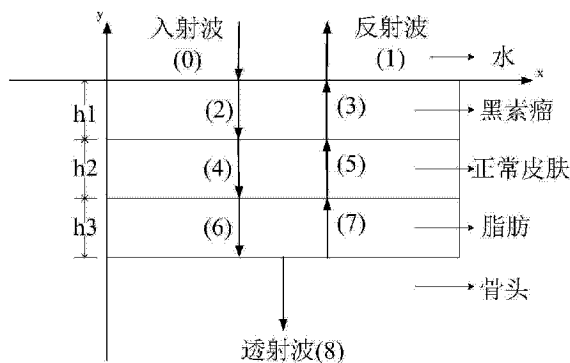
权利要求书1页 说明书3页 附图3页

(54) 发明名称

一种基于纳米力学对皮肤组织的病变进行超声测量定征的方法

(57) 摘要

基于纳米力学对皮肤组织的病变进行超声测量定征的方法, 将生物组织看成是一系列的纳米节点组成, 由此获得声波在生物组织中的传播模型; 在纳米力学表达中, 生物组织材料用一系列节点来表示, 这些节点之间间隔一个有限的距离称为节间距离; 当节点发生位移时, 每个节点的位移增量可以由泰勒公式展开, 泰勒级数的阶数决定了近似的程度, 当级数多于一项时就是多尺度理论, 在生物组织中取  $M=2$ ; 皮肤组织病变时, 节间距离、弹性模量和深度的变化, 从而引起超声波的反射系数的变化, 因此通过反射系数的变化来判断皮肤的病变深度的状态。



1. 基于纳米力学对皮肤组织的病变进行超声测量定征的方法,其特征是将生物组织看成是一系列的纳米节点组成,由此获得声波在生物组织中的纳米力学传播模型;在纳米力学表达中,生物组织材料用一系列节点来表示,这些节点之间间隔一个有限的距离称为节间距离;当节点发生位移时,每个节点的位移增量由泰勒公式展开,泰勒级数的阶数决定了近似的程度,当级数多于一项时就是多尺度理论,在生物组织中取  $M=2$ ;皮肤组织病变时,节间距离、弹性模量和深度的变化,从而引起超声波的反射系数的变化,因此通过反射系数的变化来判断皮肤的病变深度的状态;将纳米力学应用到超声在离散介质中的传播,应用到皮肤组织超声定征中,对于皮肤组织,计算所使用的参数如下:

正常皮肤组织参数:

组织密度  $=1020\text{kg/m}^3$ , 组织 lame 系数  $\lambda = 3.10\text{GPa}$ ,  $\mu = 0.345\text{GPa}$ , 节点距离  $\eta = 15\ \mu\text{m}$ ;

病变皮肤组织:

组织密度  $=1020\text{kg/m}^3$ , 组织 lame 系数  $\lambda = 16.4\text{GPa}$ ,  $\mu = 0.355\text{GPa}$ , 节点距离  $\eta = 20\ \mu\text{m}$ ; 测量声波反射系数随频率的变化,反射回波在 10-30MHz 频率段内的反射系数最小点数变化,节点距离与反射系数最小值点数基本成线性关系,且节点距离越大,反射系数最小值点数越小;通过正常皮肤组织和病变皮肤组织的反射系数对比,得到声波反射系数谱随 Breslow 深度的变化,从而通过反射系数最小值的点数来判定 Breslow 深度。

## 一种基于纳米力学对皮肤组织的病变进行超声测量定征的方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及利用纳米力学的理论,对皮肤组织的病变进行超声定征的方法。

### 背景技术

[0002] 皮肤的截面层状结构主要由表皮、真皮和皮下脂肪层三部分组成。最上层的表皮层的厚度约为 75-150  $\mu\text{m}$ ; 第二层为真皮层, 富含胶原纤维和弹力纤维, 具有一定的弹性和张力, 厚度为 1-4mm; 第三层为皮下组织层, 主要由脂肪细胞构成, 厚度随着不同的身体部位而不同。

[0003] 黑色素瘤(Melanoma)是一种恶性程度相当高的恶性肿瘤, 大多原发于皮肤, 可转移到肺、脑等部位。在 2010 年的统计中, 每年有超过 68,000 多人是因为黑色素瘤死亡。黑色素瘤细胞由表皮层向真皮组织扩散, 当细胞扩散到真皮层时, 黑色素瘤的转移性变得至关重要, 而黑色素瘤的弹性性质也将发生改变。目前唯一有效的治疗方法是在 Breslow 深度小于 1 毫米时进行手术切除肿瘤。Breslow 深度也是黑色素瘤的关键指标, Breslow 深度小于 1 毫米的手术的五年存活率达到 95%; 然而随着肿瘤细胞深度扩散, 当 Breslow 深度为 1.5-4mm 时, 手术治疗的五年存活率下降到 70%; 如果随着癌症加重, 黑色素瘤细胞扩散到 4mm 以下, 手术治疗的五年存活率则降到 45% 以下。因此在黑色素瘤早期能够发现治疗是非常关键的。

### 发明内容

[0004] 本发明的目的: 采用纳米力学理论, 实现对皮肤的病变的厚度进行超声测量定征。

[0005] 本发明的技术方案: 基于纳米力学对皮肤组织的病变进行超声测量定征的方法, 将生物组织看成是一系列的纳米节点组成, 由此获得声波在生物组织中的纳米力学传播模型; 在纳米力学表达中, 生物组织材料用一系列节点来表示, 这些节点之间间隔一个有限的距离称为节间距离; 当节点发生位移时, 每个节点的位移增量可以由泰勒公式展开, 泰勒级数的阶数决定了近似的程度, 当级数多于一项时就是多尺度理论, 在生物组织中取  $M=2$ ; 皮肤组织病变时, 节间距离、弹性模量和深度的变化, 从而引起超声波的反射系数的变化, 因此通过反射系数的变化来判断皮肤的病变深度的状态; 将纳米力学理论应用到超声在离散介质中的传播, 应用到皮肤组织超声定征中, 对于皮肤组织, 计算所使用的参数如下:

[0006] 正常皮肤组织参数:

[0007] 组织密度  $=1020\text{kg}/\text{m}^3$ , 组织 lame 系数  $\lambda=3.10\text{GPa}$ ,  $\mu=0.345\text{GPa}$ , 节点距离  $\eta=15\mu\text{m}$ 。

[0008] 病变皮肤组织:

[0009] 组织密度  $=1020\text{kg}/\text{m}^3$ , 组织 lame 系数  $\lambda=16.4\text{GPa}$ ,  $\mu=0.355\text{GPa}$ , 节点距离  $\eta=20\mu\text{m}$ 。测量声波反射系数随频率的变化, 反射回波在 10-30MHz 频率段内的反射系数最小点数变化, 节点距离与反射系数最小值点数基本成线性关系, 且节点距离越大, 反射系数最小值点数越小; 通过正常皮肤组织和病变皮肤组织的反射系数对比, 得到声波反射系数

谱随 Breslow 深度的变化,从而通过反射系数最小值的点数来判定 Breslow 深度。

[0010] 固体力学模型根据质量分布情况分为连续模型和离散模型。经典连续介质力学(classical continuum mechanics, CCM)假定煤质是均匀连续模型。许多生物材料,例如软组织,在细胞量级上具有离散结构特性,当超声频率在相对较低的频段(如 1-10MHz),声波的波长为毫米量级远大于细胞结构的大小,此时 CCM 得到的声波方程与实验结果较吻合。随着医疗超声所在频段越来越高,声波波长趋于细胞大小尺度,生物组织的离散性不能被忽略。

[0011] 纳米力学(doublet mechanics, DM)是适用于具有离散特性材料的新的弹性理论。在纳米力学理论中,材料可由具有有限间距(节点距离)的球状点表示,每一对点称作一对节点。每对节点可以发生平移和旋转,节点间的形变可以展开成节点距离的 M 阶泰勒级数。M 并不与数学意义上的精度相关,而是代表着材料的离散程度, M 越大,系统具有更高的离散程度。例如, M=1, 此时节点形变只展开成了一阶级数,则节点应变与节点距离无关, DM 退化为 CCM; 若 M 为无穷大,材料为具有周期性的布拉维点阵结构。前人发现, M=2 的多尺度声波波动方程所计算出的色散关系和实验结果最接近。

[0012] 本发明的有益效果是,与现有技术相比具有如下的特点,通过反射系数的最小值的点数变化来判定皮肤的早期病变(通过深度厚度测量进行定征),不仅能判定病变的深度和程度,还能对组织的结构特征进行判定,且无创伤或其它负面影响,方便易行。

#### 附图说明

[0013] 图 1 声波在组织中的传播;

[0014] 图 2(a) DM 和 CCM 在 10 ~ 11.5MHz 内的反射系数对比,图 2(b) DM 和 CCM 在 20 ~ 21.5MHz 内的反射系数对比曲线;

[0015] 图 3 反射系数最小值点数与 Breslow 深度的变化曲线;

[0016] 图 4 反射系数最小值点数与泊松比的关系曲线;

[0017] 图 5 反射系数最小值点数与节间距离的关系曲线。

[0018] 具体实现方案

[0019] 测量声波反射系数随频率的变化,通过正常皮肤组织和病变皮肤组织的反射系数对比,得到声波反射系数谱随 Breslow 深度的变化,从而通过反射系数最小值的点数来判定 Breslow 深度。纳米力学是一种新的固体力学理论,特别适用于具有离散特性的材料,例如一些生物组织和纳米材料。DM 模型中,节点距离为材料离散性的关键参量。图 5 为改变黑素瘤层的节点距离,研究反射回波在 10-30MHz 频率段内的反射系数最小点数变化,可见节点距离与反射系数最小值点数基本成线性关系,且节点距离越大,反射系数最小值点数越小。

[0020] 利用 DM 理论,本发明提出了一个对黑素瘤体内检测的超声多层结构组织作用模型(图 1)。如图所示,将各层近似为各向同性均匀介质,且各层分界面近似为平面。体内检测模型为四层,超声波由水中垂直入射,第一层为癌变皮肤,第二层为正常皮肤,第三层为人体脂肪组织,第四层为骨头。声波在不同组织分界面不发生波型转换。

[0021] 利用纳米力学模型计算纵波垂直入射图 1 所示的多层结构, M=2。我们比较 DM 模型和 CCM 模型下的声反射系数,结果如图 4 中所示:实线代表利用 CCM 模拟出的声波的反射

系数, 即当黑素瘤和正常皮肤节点距离均为  $\eta=0 \mu\text{m}$  时, 声波透过多层结构模型时声波的反射系数; 虚线为在用 DM 方法, 计算声波的反射系数, 黑素瘤皮肤节点距离  $\eta_1=15 \mu\text{m}$ , 正常皮肤节点距离  $\eta_2=10 \mu\text{m}$ 。图 2(a) 从图中可以看出, 利用 DM 方法和 CCM 方法计算得到的反射系数情况差别较大。图 2(a) 反应在 10-11.5MHz 频率段内的声波反射系数, 图 2(b) 反应在 20-21.5MHz 段内的声波反射系数。可以看到, 由于多层结构的厚度较大, 故反射系数曲线的周期较小, 周期约为 0.2MHz。对比两幅图, 可以明显的看到实线 (CCM) 对虚线 (DM) 有一个的右移现象, 图 2(a) 中实线有 9 个反射系数最小点, 虚线有 8 个反射系数最小点; 图 2(b) 中实线也有 9 个反射系数最小点, 但虚线只有 7 个反射系数最小点。DM 和 CCM 的计算结果相比, 如果我们增大频率段的范围, 反射系数最小点个数应该有一个区别变大的趋势。由于医疗超声频率较高, 超声波波长接近组织细胞的大小,  $\eta/\lambda$  增大, 因此不能忽略皮肤组织的离散性, 频率越高, 声速色散现象越明显, 导致在高频段, CCM 和 DM 的区别增加。 $\eta$  为节点距离;  $\lambda$  为超声波波长。

[0022] 黑素瘤癌变的加重是由于黑素瘤细胞向体内深处的扩散, 导致 Breslow 深度 ( $h_1$ ) 的增加。假设皮肤层的总厚度不变 ( $h_1+h_2=4\text{mm}$ ), 则  $h_1$  的增加将使得  $h_2$  的降低。因此我们增加病变层的厚度, 即改变黑素瘤细胞的 Breslow 深度, 计算模拟入射声波在频率为 10-30MHz 内的反射谱的反射系数最小点的情况 (图 3)。 $h_1$  的变化为 0-4mm,  $h_2$  的变化为 4-0mm。从图 3 中易得, 在 DM ( $\eta=15 \mu\text{m}$ ) 和 CCM ( $\eta=0 \mu\text{m}$ ) 模型下, 反射系数最小点均与 Breslow 深度成线性变化, 但 CCM 模型得到的斜线的斜率要高, 即在同一频率段内, 反射系数最小点更多。

[0023] 皮肤癌变导致皮肤的结构和弹性都发生变化, 弹性变化主要体现为组织的泊松量和杨氏模量的改变, 杨氏模量的变化范围为 53KPa, 主要随着年龄、位置以及种族等变化, 正常皮肤的泊松量约为 0.5, 癌变皮肤的泊松量为 0.43 左右。由于杨氏模量的变化不是很明显, 因此我们假定黑素瘤层的杨氏模量为 1GPa 恒定, 泊松量从癌变的 0.4 到正常的 0.49, 黑素瘤和正常皮肤层的厚度均为 2mm, 计算模拟频率在 10-30MHz 内的反射谱的反射系数最小点数 (图 4)。从图 4 中可以看到, 随着泊松量的降低, 即黑素瘤癌变的加重, 频段内反射系数最小点增加。当泊松量  $\sigma \leq 0.45$  时, 反射系数最小点与泊松量基本成线性变化关系。

[0024] DM 模型中, 节点距离为材料离散性的关键参量。图 5 为改变黑素瘤层的节点距离, 研究反射回波在 10-30MHz 频率段内的反射系数最小点数变化, 可见节点距离与反射系数最小值点数基本成线性关系, 且节点距离越大, 反射系数最小值点数越小。

[0025] 我们改变黑素瘤层的泊松量, 得到声波的反射系数最小点数随泊松量的影响, 因此我们可以通过测量反射系数随频率变化的个数来判定皮肤病变的程度。

[0026] 根据测量声波反射系数最小值点数与节间距离的关系, 从而通过反射系数最小值点数来判定皮肤内节间距离的变化。这些为早期对皮肤组织的诊断提出了有效的参考方法。

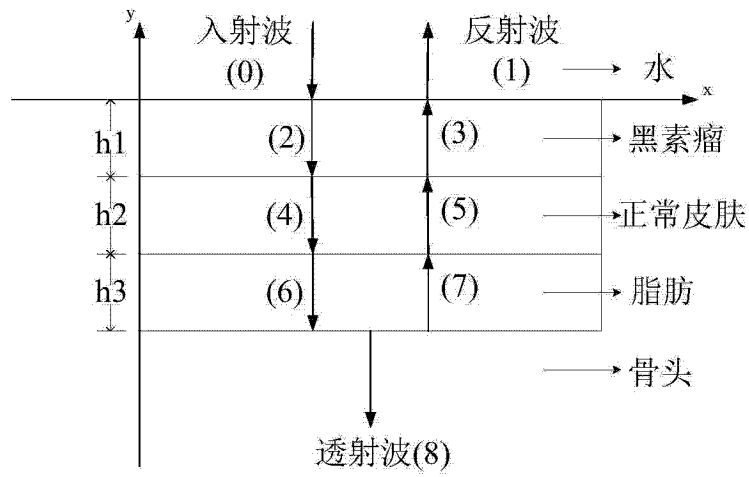


图 1

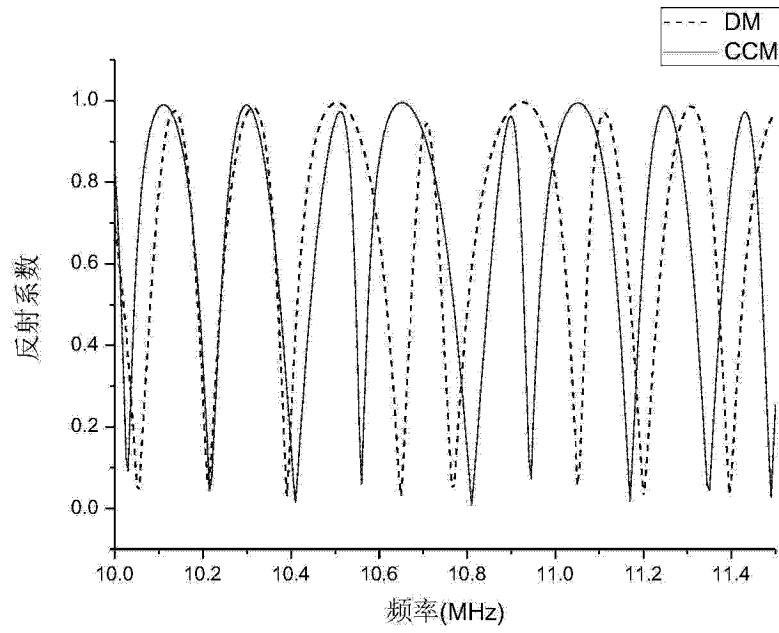


图 2(a)

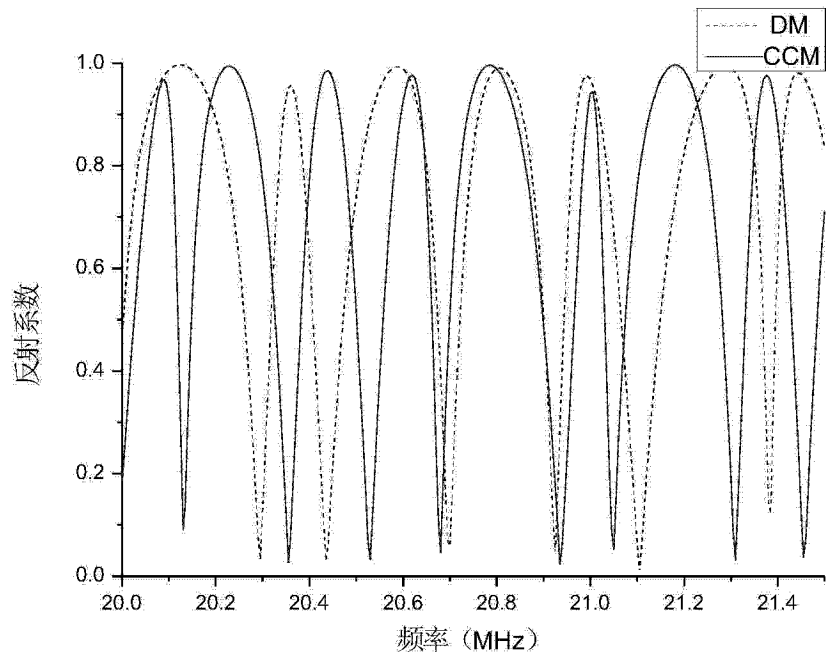


图 2(b)

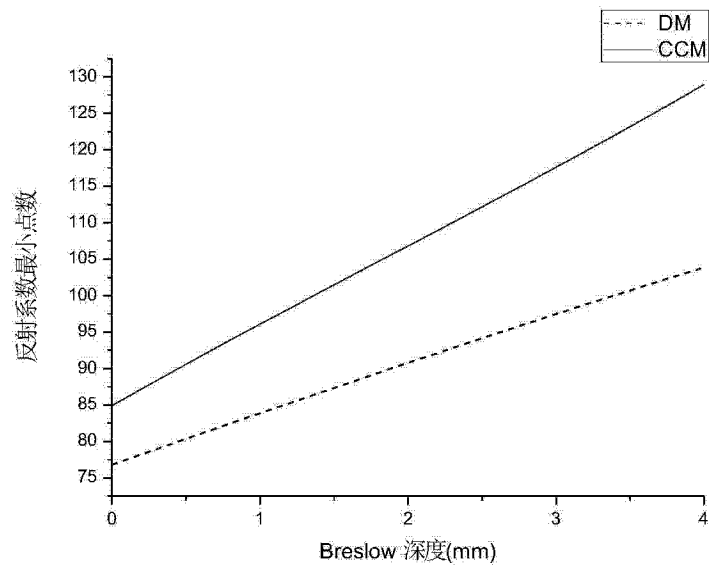


图 3

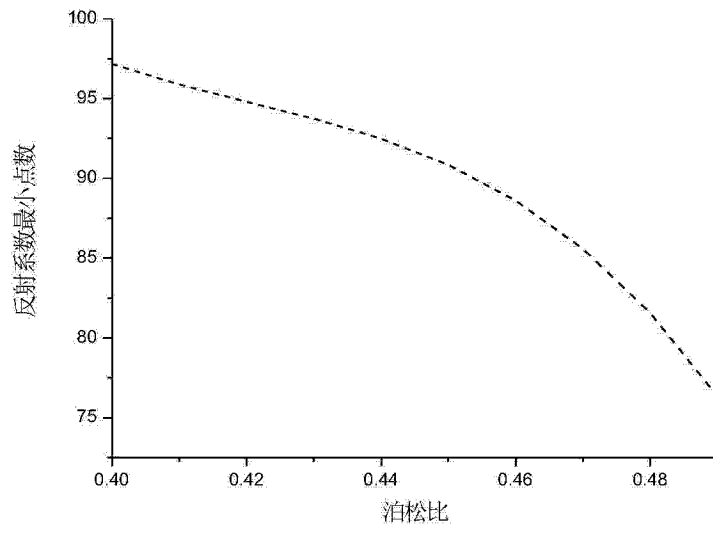


图 4

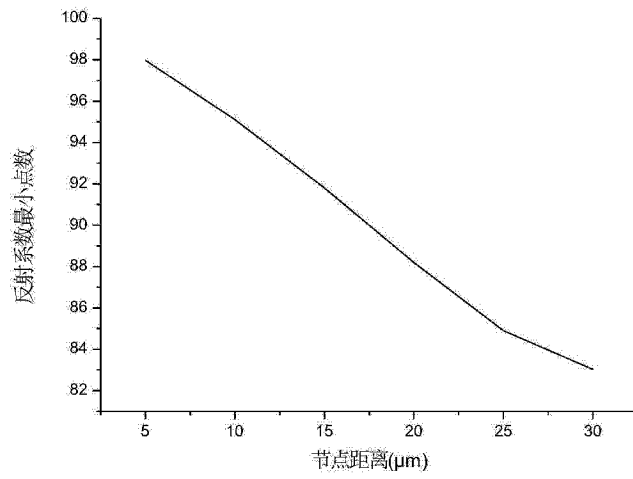


图 5

专利名称(译)	一种基于纳米力学对皮肤组织的病变进行超声测量定征的方法		
公开(公告)号	<a href="#">CN103598897A</a>	公开(公告)日	2014-02-26
申请号	CN201310558083.1	申请日	2013-11-11
[标]申请(专利权)人(译)	南京大学		
申请(专利权)人(译)	南京大学		
当前申请(专利权)人(译)	南京大学		
[标]发明人	欧阳灵 刘晓宙 龚秀芬		
发明人	欧阳灵 刘晓宙 龚秀芬		
IPC分类号	A61B8/08		
代理人(译)	陈建和		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

基于纳米力学对皮肤组织的病变进行超声测量定征的方法，将生物组织看成是一系列的纳米节点组成，由此获得声波在生物组织中的传播模型；在纳米力学表达中，生物组织材料用一系列节点来表示，这些节点之间间隔一个有限的距离称为节间距离；当节点发生位移时，每个节点的位移增量可以由泰勒公式展开，泰勒级数的阶数决定了近似的程度，当级数多于一项时就是多尺度理论，在生物组织中取 $M=2$ ；皮肤组织病变时，节间距离、弹性模量和深度的变化，从而引起超声波的反射系数的变化，因此通过反射系数的变化来判断皮肤的病变深度的状态。

