

文章编号:1004-7220(2014)02-0174-06

基于剪切波频散超声振动的黏弹性检测系统开发

郭燕荣¹, 林浩铭¹, 朱颖¹, 沈圆圆¹, 郑翊², 汪天富¹, 陈思平¹, 陈昕¹

(1. 深圳大学医学院 生物医学工程系, 医学超声关键技术国家地方联合工程实验室, 广东省生物医学信息检测与超声成像重点实验室, 深圳 518060; 2. Department of Electrical and Computer Engineering, St. Cloud State University, St. Cloud, MN 56301, USA)

摘要: **目的** 为实现离体组织黏弹性检测, 建立一套超声黏弹性检测系统。 **方法** 该系统基于剪切波频散超声振动方法, 利用超声辐射力激励组织产生谐波运动, 然后检测振动产生的剪切波传播特性, 从而估算组织的黏弹性值。采用该系统进行标准仿体实验和大鼠肝脏实验, 并完成对系统的初步评估。 **结果** 标准仿体的检测结果与仿体标定的弹性系数值接近, 大鼠肝脏的黏性系数和弹性系数值分别为 $(1.12 \pm 0.41) \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 、 $(0.81 \pm 0.40) \text{ kPa}$ 。 **结论** 通过标准仿体实验和大鼠肝脏的实验, 证明采用该系统进行离体动物实验的可行性, 为实现人体肝纤维化检测作初步探索。

关键词: 黏弹性; 剪切波频散超声振动; 谐波运动; 肝纤维化

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

Development of ultrasonic viscoelasticity detection system by shear wave dispersion ultrasound vibration

GUO Yan-rong¹, LIN Hao-ming¹, ZHU Ying¹, SHEN Yuan-yuan¹, ZHENG Yi², WANG Tian-fu¹, CHEN Si-ping¹, CHEN Xin¹ (1. National-Regional Key Technology Engineering Laboratory for Medical Ultrasound, Guangdong Key Laboratory for Biomedical Measurements and Ultrasound Imaging, Department of Biomedical Engineering, School of Medicine, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China; 2. Department of Electrical and Computer Engineering, St. Cloud State University, St. Cloud, MN 56301, USA)

Abstract: **Objective** To establish an ultrasonic viscoelastic detection system to measure the viscoelasticity of *in vitro* tissues. **Methods** Based on the method of shear wave dispersion ultrasound vibration (SDUV), this system applied acoustic radiation force to excite harmonic vibration in soft tissues. The propagation of shear waves induced by the vibration was detected and the tissue viscoelasticity properties were calculated. The standard phantom and rat liver experiment were conducted using this system, and preliminary assessment of the system was completed. **Results** The measured result of standard phantom was close to the calibration value. The viscous and elastic coefficient of rat liver were $(1.12 \pm 0.41) \text{ Pa} \cdot \text{s}$ and $(0.81 \pm 0.40) \text{ kPa}$, respectively. **Conclusions** The results about the standard phantom and rat liver experiment approved feasibility of the system for viscoelasticity measurement on *in vitro* animal experiment, which is a preliminary exploration for the realization of liver fibrosis detection of human body.

Key words: Viscoelasticity; Shear wave dispersion ultrasound vibration (SDUV); Harmonic vibration; Liver fibrosis

收稿日期:2012-11-22; 修回日期:2013-04-09

基金项目:国家自然科学基金资助项目(61031003, 81000637, 81271651)。

通信作者:陈昕, 副教授, 硕士研究生导师, Tel: (0755) 86671915; E-mail: chenxin@szu.edu.cn。

临床实践发现,生物组织的硬度或者弹性的变化往往暗示着病变的发生,这很大程度上与生物组织的分子构成和组成形式有关^[1-2]。因此,如果能够定量地获得组织的弹性系数,将会对肿瘤的早期诊断产生重要的推动作用。

从1990年代开始,弹性成像技术成为研究热点,目前国内外关于超声弹性成像^[3]方法的研究有很多。根据组织激励方式或者检测方法不同,超声弹性成像分为很多不同的方法,包括血管内超声弹性成像^[3-5]、准静态弹性成像^[3,6]、低频振动声弹性成像^[7]、剪切波弹性成像(shear wave elasticity imaging, SWEI)^[8]、声辐射力脉冲成像(acoustic radiation force imaging, ARFI)^[9]、快速剪切波成像(supersonic shear imaging, SSI)^[10]、振动声成像(vibroacoustography, VA)^[11]等。准静态方法与现有商用超声系统兼容,操作简单,但易受边界条件限制,且无法精确估计组织应力分布;低频振动方法应用一个低频振动造成组织位移,获得感兴趣区的相对硬度图;SWEI和ARFI采用声辐射力的方式激励组织,并通常使用位移图来表征弹性分布;SSI由于需要超快速成像,与现有彩超模式不兼容;VA可以精确定位振动组织,并可通过水听器检测声压信号得到具有较高分辨率和信噪比的图像,但该方法只能在水槽中进行,限制了其临床应用。而且目前大多数方法都忽略了组织的黏性,然而组织的黏性系数实际上也是表征病理学变化的一个重要参数。

剪切波频散超声振动(shear wave dispersion ultrasound vibration, SDUV)^[12-14]方法采用幅度调制的连续声波聚焦于组织内某一微小区域,使组织振动高度局部化,提高了成像的空间分辨率;使用脉冲回波技术对微弱的剪切波信号进行检测和提取,提升了振动信号检测的灵敏度;同时,该方法不仅能定量检测组织的弹性系数,还能获得组织黏性系数,因此,它是一种非常有应用前景的超声辐射力弹性成像方法^[13,15-18]。本文建立了一套超声辐射力黏弹性检测系统,并利用该系统完成了对标准仿体弹性测量和离体大鼠肝脏的黏弹性测量,从而为验证系统有效性以及进一步进行在体动物组织黏弹性的测量做好准备。

1 超声辐射力黏弹性检测系统

1.1 系统硬件组成

平台硬件系统包括激励和检测两个部分(见图1)。激励部分由任意函数发生器1触发任意函数发生器2输出激励波形,经功率放大器(50 dB增益)放大后作用于激励探头,激励探头采用工作频率为 (1.04 ± 0.1) MHz的单阵元功率探头。检测部分则由开放式超声系统平台 SonixRP(Ultrasonix公司,加拿大)完成,可通过编程对 SonixRP的发射和接收进行控制,设定时序,并对回波信息进行保存,然后在计算机上处理。任意函数发生器1通过外部触发的方式控制激励部分和检测部分从而保持两个部分的同步。激励探头和检测探头分别固定在三轴位移平台上并由位移台完成定位。

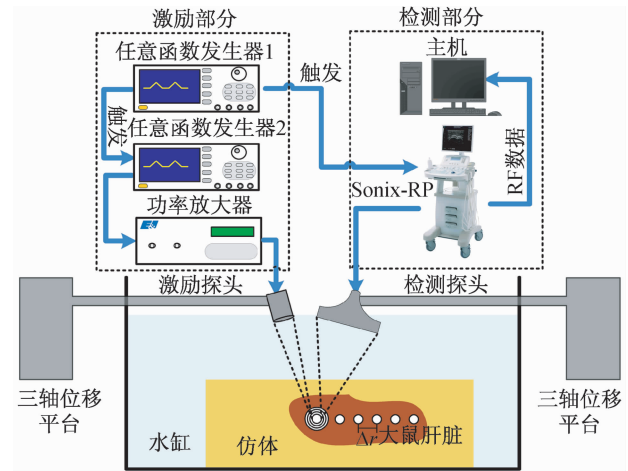


图1 实验系统框图

Fig. 1 Diagram of the experiment system

系统的时序如图2所示,激励波形为100 Hz幅度调制波形,每个激励周期内包含1.04 MHz的正弦波形200个,激励10个周期,检测脉冲的脉冲重复频率为2 kHz。

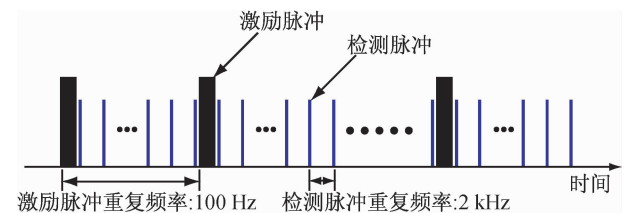


图2 激励序列与检测序列时序

Fig. 2 Timing of the excitation beam and detection beam

1.2 数据处理算法

数据处理程序是为了从回波信号中估计出各频率剪切波的振动相位,从而计算组织的黏弹性系数^[12]。

激励脉冲引起的组织振动可以表示为

$$d(t) = D\sin(\omega_s t + \phi_s) \quad (1)$$

式中: $d(t)$ 为组织随时间的振动位移, ω_s 为振动频率,振动幅度 D 和相位 ϕ_s 为常数。使用脉冲间隔为 T 的检测脉冲对振动进行检测时,第 k 个回波可以表示为

$$r(t, k) = |g(t, k)| \cos(\omega_0 t + \phi_0 + \beta \sin(\omega_s(t + kT) + \phi_s)) \quad (2)$$

式中: $\beta = 2D\omega_0 \cos \theta / c$, c 为超声在组织中声速, ω_0 为检测探头中心频率, θ 为检测探头和激励探头之间的夹角, ϕ_0 为相位常数, $g(t, k)$ 为 $r(t, k)$ 的复包络。组织的振动信息包含在调制指数 β 和相位 ϕ_s 中,为了获得振动信息,采用对回波信号 $r(t, k)$ 进行正交解调的方法。复包络 $g(t, k)$ 可以由同相分量和正交分量表示:

$$g(t, k) = I(t, k) + jQ(t, k) \quad (3)$$

对 I, Q 和 $r(t, k)$ 变量进行处理,可以得到组织的振动信息:

$$s_A(t, k) = \arctan \frac{Q}{I} - \arctan \frac{Q}{I} = \beta \sin(\omega_s(t + kT) + \phi_s) \quad (4)$$

式中: $s_A(t, k)$ 表征的是组织在某一位置处的运动,其幅度和相位随着距离振动点位置的改变而改变。通过比较 $s_A(t, k)$ 在不同位置 z 和 $z + \Delta z$ 的相位 ϕ_s ,可得到相应的相位差 $\Delta\phi_s$:

$$\Delta\phi_s = \phi_s(z) - \phi_s(z + \Delta z) \quad (5)$$

对于 ϕ_s 估计采用傅里叶变换的方法。

对于一个均匀介质,剪切波传播速度 c_s 与角度频率 ω_s 的关系^[19]为:

$$c_s = \sqrt{\frac{2(\mu_1^2 + \omega_s^2 \mu_2^2)}{\rho(\mu_1 + \sqrt{\mu_1^2 + \omega_s^2 \mu_2^2})}} \quad (6)$$

式中: ρ, μ_1, μ_2 分别为介质的密度、剪切弹性和剪切黏性。剪切波的速度可以由传播过程中一定距离上的相位差估计得到:

$$c_s = \omega_s \Delta r / \Delta\phi_s \quad (7)$$

式中: $\Delta\phi_s$ 为在传播距离差 Δr 上的相位变化值。在多频的境况下用式(7)得到不同频率下的剪切波声

速,然后代入式(6)拟合得到弹性系数和黏性系数。

2 基于系统的标准弹性仿体和大鼠肝脏测量实验

采用基于 SonixRP 检测的超声辐射力弹性系统平台对标准弹性仿体进行弹性系数测量实验,以及对大鼠肝脏进行黏弹性系数测量实验,以此来验证该平台测量的准确性。

2.1 标准仿体实验

弹性仿体 Elasticity QA (CIRS 公司, 美国)是目前商业上唯一可以用作弹性测量质量评估的仿体,本研究选用 Model 049。该仿体内部的不同深度包含了两种尺寸的球体各4个。这些球体被分为4组 (Type I ~ IV), 每组球体拥有不同的硬度。

在对此弹性仿体的弹性系数测量实验中,由于标准仿体没有黏性只有弹性,故将式(6)中的 μ_2 值设为0,从简化的式(6)可知,弹性系数跟频率没有关系,故实验中只估计100 Hz 频率剪切波相位并计算剪切波速度,由此计算不同硬度球体的弹性系数。

实验时, SonixRP 线阵探头的中心频率设定为5 MHz, 焦距7.5 cm, 检测深度9 cm, 检测回波的采样率为40 MHz。激励序列采用峰值为600 mV 经功率放大后的调制脉冲序列, 脉冲重复频率 (pulse recurrence frequency, PRF) 为100 Hz, 检测序列的 PRF 为2 kHz。激励探头和线阵检测探头共聚焦于较大尺寸的弹性球体内。实验中, 对4个不同硬度的球体进行同样的检测, 重复进行3次实验, 从而计算得到不同硬度球体的弹性系数。

2.2 大鼠肝脏实验

大鼠肝脏仿体使用 Sigma 公司的 G2500 猪皮凝胶粉制作, 仿体的尺寸为15 cm × 15 cm × 5 cm, 由凝胶粉与水按照体积比12% 配制。肝脏被包含于凝胶仿体内, 且位于仿体的上半部分。

实验时, 系统的参数设置与标准仿体的设置大致相同。在超声测量之前, 采用 SonixRP 的 B 模式扫描嵌入在仿体内的肝脏, 选择肝脏内部感兴趣的位置, 并调整激励探头和检测探头聚焦在此位置。实验中, 为了验证此系统是否能够完成对离体肝脏组织的稳定性测量, 共选用6只大鼠, 每次选取大鼠表面深度5 mm 下处进行聚焦测量, 1只大鼠平均测量7个不同位置的地方。

3 实验结果与数据分析

3.1 标准仿体检测结果分析

表 1 给出了标准仿体不同球体内的参考弹性系数(原标准仿体给出的是弹性模量,现已转换为剪切模量),以及 3 次实验不同球体内弹性值估计结果的均值、均方差和相对偏差。

表 1 不同球体的弹性系数的参考值和测量值的对比
 Tab. 1 Contrast of elastic coefficients between the set value and the calculation results in different types of spheres in Model 049

球体类型	参考弹性值/kPa	测量弹性值/kPa	相对偏差/%
Type I	2.67	2.79 ± 0.10	4.5
Type II	4.67	4.95 ± 0.23	6.0
Type III	15.00	16.24 ± 0.84	8.3
Type IV	26.67	28.43 ± 2.05	6.6

从表 1 中的对比可知,测量得到的弹性仿体内部不同硬度球体的弹性系数结果能够很好区分 4 个球体的不同硬度,且与仿体的参考弹性系数值接近,证明了该系统进行弹性检测的实用性和检测准确性,且能满足对介质内部或深部的检测。

3.2 大鼠肝脏检测结果分析

图 3 所示为检测探头在某一 PRF 时间段内检测到的回波信号,在距离 75 mm 深度处附近,回波的信号是最强的,与初始设定的聚焦深度是相符的。

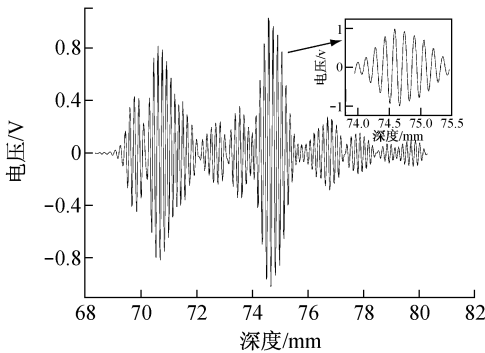
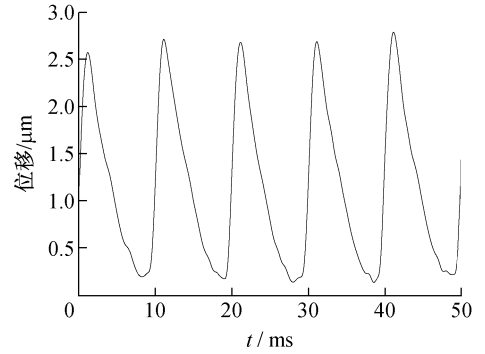


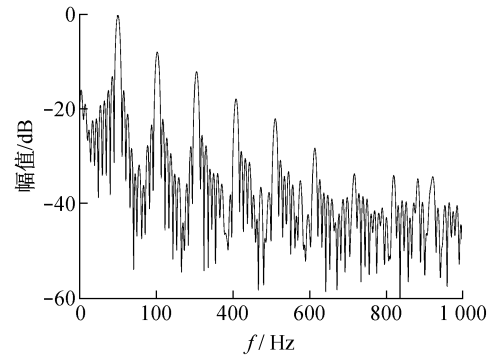
图 3 检测到的回波信号
 Fig. 3 Waveform of the detected ultrasound echo

回波数据包含了组织的振动信息,对其正交解调,可得出其随时间变化的振动位移(见图 4(a)),频谱图上明显观察出振动位移在基频 100 Hz 处的

振动位移是最强的,其谐频 200、300、400 Hz,强度也是比较强的,当达到 500 Hz 及以上时,振动位移明显减弱(见图 4(b))。因此,利用前 4 种频率的数据进行拟合计算。



(a) 振动位移



(b) 振动位移频谱分析

图 4 振动位移及频谱

Fig. 4 Displacement of vibration and spectrum analysis (a) Vibration displacement, (b) Spectrum analysis

实验时,将会在沿着剪切波传播方向的位置处设置检测点,并且每个检测点之间的距离是相等的。图 5 所示为在同一激励源的情况下,3 个不同位置处的振动位移的对比,随着距离的增加,剪切波的振幅一直在下降,同时相位有明显的偏移。

图 6 是对其中 6 个位置处的剪切波振动相位做线性拟合,代入式(7)得到不同频率下的剪切波速度。随着频率的增加,剪切波的速度呈递增的趋势。

本实验是对所有点所测得的黏弹性值做平均处理,最终弹性系数和黏性系数分别为:

$$\mu_1 = (0.81 \pm 0.40) \text{ kPa}$$

$$\mu_2 = (1.12 \pm 0.41) \text{ Pa} \cdot \text{s}$$

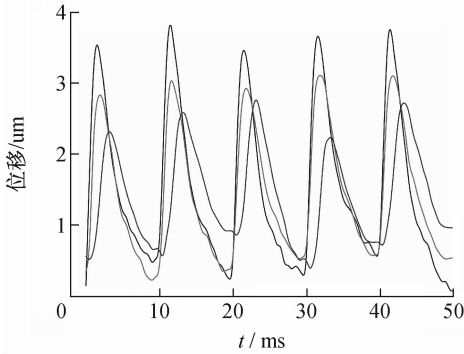


图5 不同检测点的振动位移图

Fig. 5 Displacement of vibration at different points

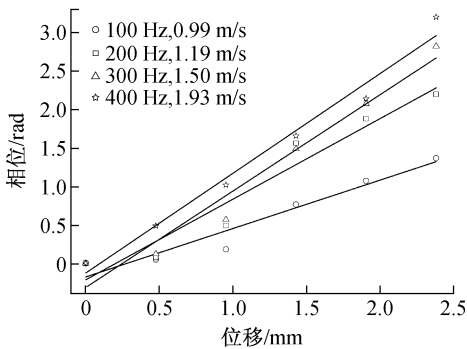


图6 不同频率下的相位拟合

Fig. 6 Phase fitting at different frequencies

4 讨论

根据剪切波频散超声振动方法,本文设计并开发了超声辐射力黏弹性检测系统。为了对该系统的准确性和灵敏性进行评价,基于该系统完成了标准弹性仿体和离体大鼠肝脏的测量实验。对标准弹性仿体的测量结果表明该系统能准确地对弹性系数进行测量。然而目前的商业化仿体都只是纯弹性,不具备黏性,无法对系统黏性系数测量的准确性进行评估。因此,本文对离体大鼠肝脏进行测量,希望对该系统的黏性测量进行初步的验证。大鼠肝脏的黏弹性系数测量结果与 Salameh 等^[20]利用磁共振弹性成像方法获得的正常大鼠肝脏弹性系数和黏性系数结果相近,证明采用该系统进行组织黏弹性测量的可行性。但是目前还只是初步的验证工作,后续还需要更系统地进行离体组织的黏弹性测量研究工作。

当前诊断肝纤维化的标准是组织病理学活检。

尽管这种方法是有创的,并且有很多不利的优势,但是它仍旧是仅有的能够被临床所接受的肝纤维化分期的方法。肝纤维化会引起组织内部结构的变化,同时会影响组织的黏弹性性质。因此,弹性成像可成为一种检测肝纤维化的一种可选择的方法。在SDUV的先前研究中(如体外测量猪肝组织等),结果显示SDUV方法是一种量化测量肝脏黏弹性的一种有效方法,然而SDUV方法在纤维化分期的有效性尚不可知。

SDUV技术的一个优势是它可以较容易地融于传统的超声系统中。尽管SDUV技术并不是一个2D的成像方法,但它通过在传统超声系统中B模式成像,可以灵活地选择感兴趣的区域,测量其相应的黏弹性值。SDUV方法的另外一个优势是它利用不同谐波频率的剪切波速度来研究组织的频散特性,从而可以同时测量弹性和黏性值。由于活组织同时拥有弹性和黏性性质,故与其他的弹性成像方法比较而言,SDUV方法有潜在的能力提供更多的关于软组织的信息。

本文的重点是系统的搭建和评价。建立该系统的目的是对超声黏弹性测量的原理和方法开展研究,然后在该系统的基础上进行设备开发,实现可以进行在体动物组织测量甚至临床测量的设备。根据本文的结果,下一步将进行的工作包括:(1)同时用超声系统和流变仪对离体大鼠肝脏进行测量,以流变仪的测量结果为参考,对超声黏弹性测量的准确性进行详细对比分析与讨论。(2)培养肝纤维化的大鼠动物模型,对肝纤维化不同分期的大鼠肝脏进行黏弹性系数测量,并与已发表的一些研究结果进行对比。

参考文献:

- [1] Fung YC. Biomechanics: Mechanical properties of living tissues[M]. New York: Springer-Verlag, 1993.
- [2] 季葆华. 对细胞与分子生物力学中一些挑战性问题的思考[J]. 医用生物力学, 2011, 26(3): 201-204.
Ji BH. Remarks on some challenging problems in cellular and molecular biomechanics [J]. J Med Biomech, 2011, 26(3): 201-204.
- [3] Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, et al. Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological

- tissues [J]. *Ultrasonic Imaging*, 1991, 13(2): 111-134.
- [4] de Korte CL, Ignacio Cespedes EI, van der Steen AF, *et al.* Intravascular elasticity imaging using ultrasound: Feasibility studies in phantoms [J]. *Ultrasound Med Biol*, 1997, 23(5): 735-746.
- [5] 姜宗来. 心血管生物力学研究的新进展[J]. *医用生物力学*, 2010, 25(5): 313-315.
- Jiang ZL. Recent advances in cardiovascular biomechanics [J]. *J Med Biomech*, 2010, 25(5): 313-315.
- [6] Lubinski MA, Emelianov SY, O'Donnell M. Speckle tracking methods for ultrasonic elasticity imaging using short time correlation [J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 1999, 46(1): 82-96.
- [7] Hoyt K, Castaneda B, Parker KJ, *et al.* Two-dimensional sonoelastographic shear velocity imaging [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2008, 34(2): 276-288.
- [8] Sarvazyan A, Rudenko OV, Swanson SD, *et al.* Shear wave elasticity imaging: A new ultrasonic technology of medical diagnostics [J]. *Ultrasound Med Biol*, 1998, 24(9): 1419-1435.
- [9] Nightingale K. Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging: A review [J]. *Curr Med Imaging Rev*, 2011, 7(4): 328-339.
- [10] Tanter M, Bercoff J, Athanasiou A, *et al.* Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity: Initial clinical results using supersonic shear imaging [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2008, 34(9): 1373-1386.
- [11] Fatemi M, Greenleaf JF. Ultrasound-stimulated vibro-acoustic spectrography [J]. *Science*, 1998, 280(5360): 82-85.
- [12] Zheng Y, Chen SG, Tan W, *et al.* Detection of tissue harmonic motion induced by ultrasonic radiation force using pulse-echo ultrasound and Kalman filter [J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2007, 54(2): 290-300.
- [13] Chen SG, Urban M, Greenleaf JF, *et al.* Shear wave dispersion ultrasound vibrometry (SDUV) for measuring tissue elasticity and viscosity [J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2009, 56(1): 55-62.
- [14] Urban MW, Chen S, Greenleaf JF. Error in estimates of tissue material properties from shear wave dispersion ultrasound vibrometry [J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2009, 56(4): 748-758.
- [15] Zheng Y, Yao AP, Lin JL, *et al.* Reverberation reduction in vibro-acoustography using channel estimation method [C]// *Proceedings of IEEE Ultrasonics Symposium*. Beijing, China; IEEE, 2008: 2025-2028.
- [16] Chen SG, Urban M, Greenleaf J, *et al.* Quantification of liver stiffness and viscosity with SDUV: In vivo animal study [C]// *Proceedings of IEEE Ultrasonics Symposium*. Beijing, China; IEEE, 2008: 654-657.
- [17] Zheng Y, Yao AP, Chen SG, *et al.* Rapid shear wave measurement for SDUV with broadband excitation pulses and non-uniform sampling [C]// *Proceedings of IEEE Ultrasonics Symposium*. Beijing, China; IEEE, 2008: 217-220.
- [18] Zheng Y, Yao AP, Liu Y, *et al.* Composed vibration pulses for ultrasound vibrometry [C]// *Proceedings of IEEE Ultrasonics Symposium*. San Diego, USA; IEEE, 2010: 17-20.
- [19] Oestreicher HL. Field and impedance of an oscillating sphere in a viscoelastic medium with an application to biophysics [J]. *J Acoust Soc Amer*, 1951, 23(6): 707-714.
- [20] Salameh N, Peeters F, Sinkus R, *et al.* Hepatic viscoelastic parameters measured with MR elastography: Correlations with quantitative analysis of liver fibrosis in the rat [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2007, 26(4): 956-962.