

DOI: 10. 19650/j. cnki. cjsi. J2412667

基于超声-光声多模态成像仪器的骨结构及成分高分辨率表征方法*

谢强¹, 李博艺², 杨春山¹, 韩帅², 他得安^{1,2}

(1. 复旦大学信息科学与工程学院 上海 200433; 2. 复旦大学工程与应用技术研究院生物医学工程技术研究所 上海 200433)

摘要:早期诊断和治疗骨质疏松症能显著降低骨折风险。骨组织物理结构和生化成分的影像学检查对骨质疏松症的诊断具有重要意义。为了克服基于射线的骨骼健康检查技术存在电离辐射,无法表征骨组织生化成分等问题,本文设计了一套超声-光声多模态成像仪器。该仪器由波长实时可调的激光器、多模时序控制器、超声数据采集与控制器、高速数据交换与传输模块组成,利用时分复用和异步成像策略原位采集超声和光声信号,结合高分辨率成像算法获得骨组织的超声-光声影像。松质骨仿体和牛松质骨的离体试验以及手指关节在体试验结果表明,所提出的超声-光声多模态成像仪器在骨质疏松症的诊断中具有潜在的应用价值,为全面评价骨骼健康的临床研究奠定了基础。

关键词:骨质疏松;超声-光声成像仪;骨结构及成分表征;高分率骨成像

中图分类号: TH781 **文献标识码:** A **国家标准学科分类代码:** 460. 40 510. 40

High-resolution characterization of bone structure and composition based on an ultrasonic-photoacoustic multimodal imaging instrument

Xie Qiang¹, Li Boyi², Yang Chunshan¹, Han Shuai², Ta De'an^{1,2}

(1. School of Information Science and Technology, Fudan University, Shanghai 200433, China; 2. Institute of Biomedical Engineering and Technology, Academy for Engineering and Technology, Fudan University, Shanghai 200433, China)

Abstract: Early diagnosis and treatment of osteoporosis can significantly reduce the risk of fractures. The imaging examinations of bone tissue's physical structure and biochemical composition play an important role in the diagnosis of osteoporosis. In order to overcome the limitations of X-ray-based bone health examination techniques, such as ionizing radiation and inability to characterize the biochemical composition of bone tissue, this article designs an ultrasonic-photoacoustic multimodal imaging instrument. This instrument integrates a real-time wavelength-tunable laser, a multi-mode timing controller, an ultrasound data acquisition and controller, and a high-speed data exchange and transmission module. It utilizes time-division multiplexing and asynchronous imaging strategies to process ultrasound and photoacoustic signals in situ. By combining high-resolution imaging algorithms, it obtains ultrasonic-photoacoustic images of bone tissue. In vitro experiments of cancellous bone phantoms and bovine trabecular bone, as well as in vivo experiments of finger joints, demonstrate that the proposed ultrasonic-photoacoustic dual-mode imaging technology has potential application in the diagnosis of osteoporosis, laying a solid foundation for comprehensive clinical research on bone health evaluation.

Keywords: osteoporosis; ultrasonic-photoacoustic imaging instrument; characterization of bone structure and composition; high-resolution bone imaging

0 引言

随着我国人口老龄化程度进一步加深,骨质疏松引

发的骨折发病率逐年提高,已经成为严重危害公众健康的疾病之一。然而,骨质疏松发病过程缓慢且无急性症状,早期没有任何临床不良反应,容易被患者忽视。但其引发的骨折及其并发症严重影响着人们的生活质量。及

早诊断和及时治疗骨质疏松能显著降低骨折风险,减轻患者痛苦以及社会经济负担^[1-2]。因此,发展骨骼早期诊断与治疗的设备和理论是面向人口与健康领域的国家重大需求。

临床上,骨质疏松症影像诊断主要采用双能 X 射线吸收法(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)和定量计算机断层扫描(quantitative computed tomography, QCT)技术,测量骨矿物密度^[3]。DXA 由于其低成本、低电离辐射,仍作为目前临床上最常用的骨密度检测方法,是骨质疏松诊断的金标准。QCT 同样是基于骨密度测量的方法,可提供高分辨率的三维骨结构信息。然而,DXA 和 QCT 检测需要较长的成像时间,难以表征骨组织的生化成分,且存在一定的电离辐射,具有较大的局限性。超声作为非侵入、无辐射检测方法,正成为骨组织结构健康评估的有效手段^[4-7]。遗憾的是,超声对羟基磷灰石(hydroxyapatite, HAP)等骨组织生化成分退化不敏感,难以从超声图像上直接表征骨质疏松早期微结构的变化^[8]。此外,超声检测也存在对比度低,成像分辨率不佳,只能提供骨组织的解剖结构信息,检测部位受限等缺点^[9]。近年出现的光声成像技术已经被证明能有效地评价生物组织的生化成分,包括矿物质、胶原蛋白、血红蛋白和血脂^[10-13]。然而,该方法难以准确地评估骨组织物理结构的变化,无法综合表征骨组织病变的进程^[14]。因此,现阶段任意单一检测技术在全面评价骨骼健康方面仍存在不足。临床上需要一种更敏感、更全面、可早期、可无创定量的骨骼健康评价方法,且能综合表征骨密度及形态、骨微结构、骨无机和有机成分等跨尺度骨骼信息。

超声-光声多模态检测技术结合了光声成像和超声成像的优点,有望同时高分辨率表征骨组织的物理结构和生化成分,在骨骼疾病诊断上显示出极佳的应用潜力。有研究尝试将光声成像与现有的定量超声骨密度仪紧密结合,以便更全面、更灵敏地获得骨结构和成分信息^[15]。早期,基于超声-光声的骨组织诊断仪器大都是基于分离部件构建的仪器平台^[16]。这类仪器的特点是整个系统由各个相互解耦的独立硬件组成,各硬件之间集成度低。仪器的设计只是简单地把能够实现超声信号激励和接收,光声信号激励与接收的功能部件堆叠起来,在可用性、安全性、经济性、效率性等方面未作深究。近年来,大多研究团队直接利用现有的商用超声仪器与成熟的激光器组合集成超声-光声成像系统平台,应用于乳腺、脑组织、甲状腺、指关节等疾病的临床研究^[17]。这些设备的主要问题在于一体化程度不高,设备之间的传输线路繁多,接口转接频繁,数据处理效率慢,成像效率偏低,临床推广受限。因此,研制一款科研级、一体化且高效的超声-光声多模态成像仪器尤为必要。

本文针对当前尚未有成熟的超声-光声多模态骨成像专用仪器,研制了一款超声-光声集成一体的原位测量及成像系统,基于时分复用和异步成像策略,提出了一种骨组织超声-光声多模态成像方法,并开展了松质骨仿体、牛松质骨的离体试验和在体指关节试验,在探讨超声-光声双模成像显示骨组织结构和生化成分可行性的同时,也验证了所开发的超声-光声多模态成像仪器的检测性能。

1 超声-光声高分率二维成像模型

1.1 延迟叠加波束合成成像

声学成像中超声波束显著地影响成像质量,如成像空间分辨率和对比度。优化波束形状的波束合成技术是通过将超声孔径信号进行时延和加权处理将超声换能器阵列所激发的波束聚焦并引导到所需的方向或空间点。其主要目的是在尽可能深的检测范围内产生具有低旁瓣、窄主瓣的波束。

临床中,延迟叠加(delay and sum, DAS)波束合成方法是光声成像和超声成像中最常用的图像重建算法,其数学表达式为:

$$S_{DAS}(t) = \sum_{i=1}^N \alpha_i s'_i(t + \Delta t_i) \quad (1)$$

其中, S_{DAS} 是 DAS 波束合成器输出的合成信号; N 是接收孔径的数目; α_i 是幅值变迹系数,用以对各个接收孔径内的信号进行加权处理,优化波束形状; $s'_i(t + \Delta t_i)$ 是根据 DAS 规则对第 i 个传感器的接收信号延迟 Δt_i 后得到的聚焦信号。然而,传统的 DAS 波束合成也有分辨率低、对比度差,旁瓣显著,受伪影干扰等缺点。

1.2 基于相干因子的延迟叠加波束合成成像

为了解决 DAS 成像的固有不足,有研究报道可以引入一个非线性权重因子(coherence factor, CF)来解决。因而,联合 CF 权重函数的 DAS 算法^[18]可以进一步表示为:

$$S_{DAS_CF}(t) = S_{DAS}(t) \times CF_{DAS}(t) \quad (2)$$

$$\text{其中, } CF_{DAS}(t) = \frac{\left[\sum_{i=1}^N s_i(t + \Delta t_i) \right]^2}{N \sum_{i=1}^N [s_i(t + \Delta t_i)]^2} \text{ 为权重函数。}$$

CF 函数可以减少旁瓣幅值,降低噪声水平,在改善图像信噪比的同时提高了成像的空间分辨率。

1.3 基于相干因子的延迟相乘叠加波束合成成像

Matrone 等^[19]在 2015 年提出了一种称为延迟相乘叠加(delay multiply and sum, DMAS)波束合成新算法以克服 DAS 的局限性。与 DAS 相比,DMAS 成像的对比度更高、主瓣更窄,旁瓣幅值更弱。DMAS 可被定义为:

$$S_{DMAS}(t) = \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N [\sqrt{s_i(t + \Delta t_i)} \sqrt{s_j(t + \Delta t_j)}] \quad (3)$$

其中, $\sqrt{\cdot} = \text{sgn}(\cdot) \sqrt{|\cdot|}$ 。

S_{DMAS} 是 DMAS 波束合成器的输出, $\text{sgn}(\cdot)$ 是符号函数, 表示与括弧内参数的符号相同。DMAS 的简要流程是根据 DAS 中散射源和超声阵元之间的距离, 通过时间延迟 Δt_i 调整接收信号 $s_i(t)$ 进行虚拟聚焦后处理。然后, 将平方根应用于各时延信号, 保持各信号符号不变, 然后将信号相互组合相乘并求和。由于算法中存在组合乘法, 原始信号的中心频率 f_0 在 DMAS 波束合成后偏移到直流分量和 $2f_0$ 。因此, 需要用 $2f_0$ 为中心的带通滤波器对合成信号滤波, 在去除直流分量的同时提取二次谐波分量。

为了进一步减少 DMAS 旁瓣的幅值, 可以将 DMAS 波束合成技术和相干因子 CF 结合起来。类比于传统 DAS-CF 方法, DMAS-CF 波束合成信号可定义为:

$$S_{DMAS-CF}(t) = \frac{\left[\sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N [\sqrt{s_i(t + \Delta t_i)} \sqrt{s_j(t + \Delta t_j)}] \right]^3}{\frac{N(N-1)}{2} \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N [|\sqrt{s_i(t + \Delta t_i)}| |\sqrt{s_j(t + \Delta t_j)}|]} \quad (4)$$

式(4)总共需要大约 $N(N-1)$ 次乘法运算, 这种高复杂程度的计算使得该算法难以达到实时成像的速度。因此, 需要保持算法优势的同时进行优化以减少计算负担。为了避免组合乘法, 可以对上式中的 DMAS-CF 进行如下改进:

$$S_{DMAS-CF}(t) = \frac{\left\{ \left[\sum_{i=1}^N \sqrt{s_i(t + \Delta t_i)} - \sum_{i=1}^N |s_i(t + \Delta t_i)| \right] \right\}^3}{2N(N-1) \left\{ \left[\sum_{i=1}^N |s_i(t + \Delta t_i)| \right]^2 - \sum_{i=1}^N |s_i(t + \Delta t_i)|^2 \right\}} \quad (5)$$

值得注意的是, 式(5)的计算结果和式(4)完全一致, 复杂度从 $O(N^2)$ 降低到 $O(N)$ 。

1.4 基于点扩散函数的延迟叠加反卷积成像方法

由于骨组织并不是均匀介质, 直接采用 DMAS-CF 算法对骨组织进行成像并不能得到高分辨率图像。本文借鉴光学高分辨成像研究领域的方法, 提出了一种基于骨组织点扩散函数 (point spread functions, PSF)^[20] 和 DMAS-CF 算法的反卷积成像方法 (简称 DMAS-CF-PSF), 以降低系统测量误差, 提升成像质量。

基于超声系统一维时不变的特性, 超声换能器接收的时域信号可以表示成换能器的点扩散函数 PSF 卷积表征反射体空间位置的反射系数:

$$s(x, y, z, t) = PSF(x, y, z, t) \otimes I(x, y, z) + n(t) \quad (6)$$

其中, $s(x, y, z, t)$ 为换能器接收的时域信号; $PSF(x, y, z, t)$ 为换能器的点扩散函数, 反映入射的脉冲信号在无反射体的被测结构中传播后信号的变化情况, n 为噪声信号, $\otimes$ 代表卷积运算。对式(6)进行反卷积运算可以求解表征被测空间中反射体特征分布的反射系数。如果被检区域存在反射体特征, 求解的反射系数幅值会大于 0; 若不存在反射体特征, 则求解的反射系数幅值近似于 0。因而, 基于 PSF 的反卷积运算相当于对包含被检对象结构特性的接收信号滤波, 计算的反射系数空间分布等于被检对象的理论超声成像图像。

对于 DMAS-CF 算法成像的骨组织图像, 由于未考虑超声/光声信号在复杂骨组织中的传播特性, 成像分辨率仍然相对较低。基于反卷积成像思想, DMAS-CF 得到的低分辨率图像 $I_{DMAS-CF}$ 可以认为是表征骨组织成像系统响应的点扩散函数 PSF 与理想原始反射体空间分布图像的卷积, 即:

$$I_{DMAS-CF} = PSF \otimes I_{Origin} + n \quad (7)$$

通过测量骨组织成像系统中光声/超声的 PSF, 基于反卷积求解技术可以对低分辨率的延迟叠加图像进行迭代降噪处理, 获得高分辨率超声或光声骨组织图像。

2 超声-光声多模态成像系统

2.1 系统架构

针对如何原位同时获取超声-光声多模态图像诊断骨组织健康状态的问题, 本文基于超声-光声在生物组织中的传播理论及高分辨率骨组织成像方法, 研制了一套可超声-光声激发脉冲同步控制、实时数据采集、信号测量、分析和成像的仪器系统。该系统集成了波长实时可调 (680~2 600 nm) 的激光器、多模时序控制器、64 通道超声数据采集与控制器、高速串行计算机扩展总线 (peripheral component interconnect express, PCIe) 数据交换与传输模块等, 可实现原位多模信号同步采集、骨物理结构和生化成分成像分析等核心功能。该多模成像系统的逻辑架构如图 1 所示。

其中, 电源分配子系统 (power distribution unit, PDU) 能实现系统电源分配、网络隔离、漏电保护; 激光发射子系统 (optical parametric oscillator, OPO) 可调节多光谱激光光源, 提供生物组织光声效应的激励源; 多模复合换能器 (hybrid photo-acoustic transducer, HPAT) 是一体化集成的多模成像换能器, 可调节激光光束的入射角度, 激发超声信号和接收超声-光声信号; 多模同步时序控制子系统 (multi-modality sequence control module, MMSCM) 用于控制光声与超声同步发射和回波信号的同步采集; 多模发射与采集子系统 (multi-modality acquisition and transmission control, MMATC) 用于发射和采集超声-光声信号;

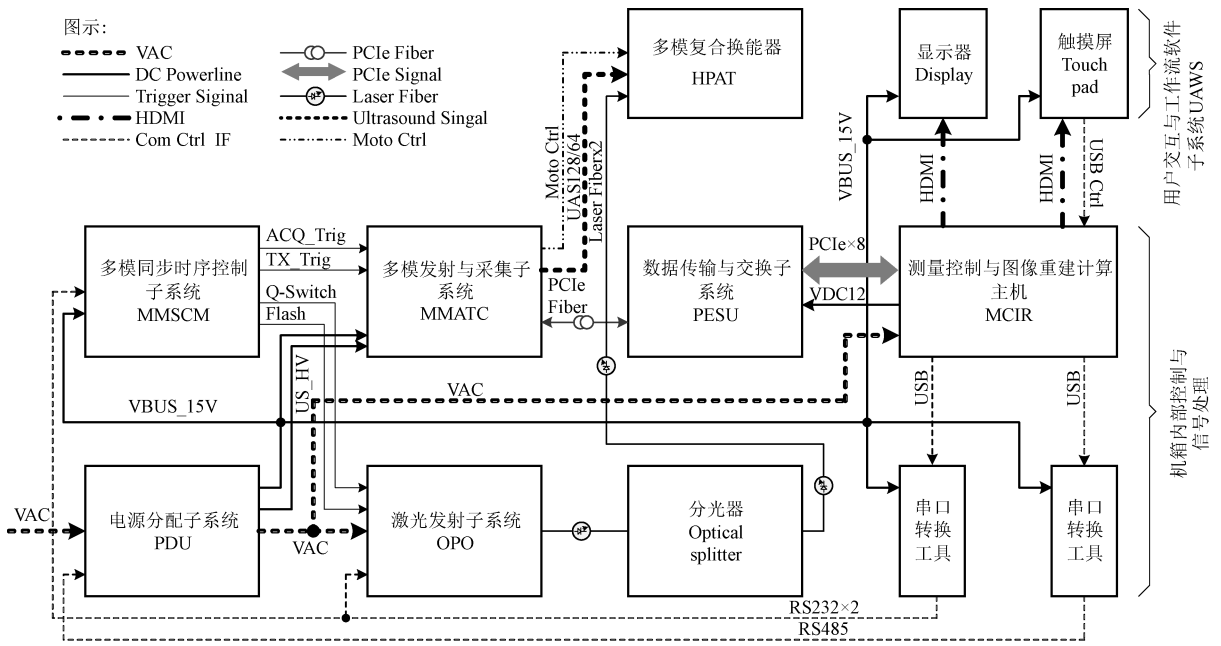


图1 超声-光声骨成像仪器系统逻辑架构

Fig. 1 Ultrasonic-photoacoustic bone imaging instrument system design architecture

数据传输与交换子系统 (PCIe switch unit, PESU) 实现 MMATC 与计算机之间的数据交换; 用户交互与 workflow 软件子系统 (user interface and application workflow software, UAWS) 提供成像参数设置功能, 成像模式选择功能, 骨特征信号提取与定量分析功能, 以及数据库管理功能等。

2.2 超声-光声多模态融合成像策略

本文拟采用光声和超声方法对骨骼进行双模成像, 需要实现精确的多路时序控制, 例如激光激发、超声激发、光声接收、超声接收等。为此, 基于自主研制的 64 通道超声-光声骨成像仪器硬件系统, 利用 MMSCM 模块实现纳秒级时间分辨率的脉冲激光输出控制功能, 以及纳秒级时间分辨率的超声脉冲宽带调制 (pulse width modulation, PWM) 编码输出功能、动态实时的超声-光声增益调节功能。根据超声-光声多模复合换能器, 实现了对成像目标的原位信号采集和图像重建, 进一步提升了多模态信号的信噪比和采集效率。

此外, 为实现超声-光声多模态图像融合, 需要解决在同程条件下, 获取骨骼的光声-超声回波这一技术问题。为此本文基于理论数值仿真物理约束条件, 通过 MMSCM 模块控制多模态信号的激发和接收, 进一步提出并构建了时分复用换能器的多模信号采集及成像策略。该策略的核心思想是复用换能器中的相同阵元实现光声信号接收和超声的发射及接收, 从而获取骨骼同一感兴趣区域中的多模态信号, 克服了采用不同换能器导致的频响特性差异而引入系统误差的问题。同时编写集成了

多谱段超声-光声成像数据重构算法、多频单脉冲超声成像算法。该策略有效提高了多模成像精度和成像效率, 降低了系统误差。

2.3 超声-光声融合成像方法

超声 (ultrasound, US) 和光声 (photoacoustic, PA) 图像分别适合表征骨组织的物理特性和生化成分。将超声成像图像和光声成像图像进行影像融合处理, 所得到的融合图像能同时显示骨组织的物理结构和生化成分分布, 为骨骼疾病诊断提供更为全面的影像信息。在整个图像融合领域, 像素级影像融合 (pixel level image fusion, PLIF) 方法^[21]是一种成熟且常用的融合策略。作为最底层级别的融合, PLIF 可以逐像素执行, 也可以逐块执行。在影像融合之后, PLIF 在最终图片中产生的伪影最少。PLIF 的诸多影像融合方法中, Brovey 变换被公认为是将几个不同传感器收集的图像组合和融合起来的最简单最合适的方法。通过考虑色差转换因子, 实现不同探测器获取的图像的精确融合。在后文开展的超声-光声多模态融合成像研究中, 我们将基于 PLIF 思想和 Brovey 变换实现超声高分辨率图像和光声高分辨率图像的融合成像。

骨组织高分辨率成像方法的 DMAS-CF-PSF 算法流程图如图 2 所示。该算法的核心思想为: 运用自主研制的超声-光声成像系统, 分别利用超声和光声采集标靶以获取骨组织中光声和超声点扩散函数 PSF_PA、PSF_US; 然后对 DMAS-CF 算法得到的成像结果进行基于点扩散函数的反卷积计算, 得到高分辨率光声-超声成像结果;

最后, 将 DMAS-CF-PSF 算法得到高分辨率超声-光声影像进行融合处理, 绘制高分辨率超声-光声骨组织融合图像。特别说明的是, DMAS-CF-PSF 算法中反卷积求解采用 Richardson-Lucy 算法^[22-23]。该方法通过连续迭代计算的方法, 即上一次反卷积求解结果作为下一次反卷积模型中的“低分辨率图像”的输入, 以消除反卷积计算过程中额外引入的噪声。

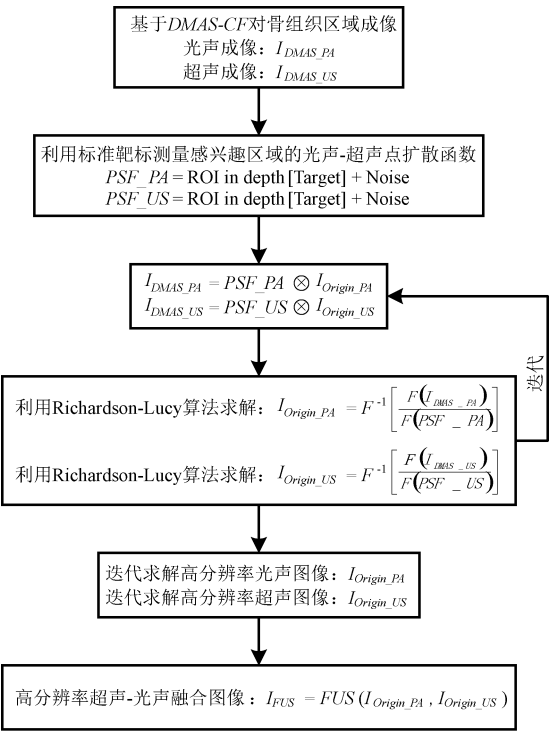


图 2 DMAS-CF-PSF 算法流程图

Fig. 2 DMAS-CF-PSF algorithm flowchart

2.4 超声-光声多模信号采集过程

本仪器将多波长激光光纤束和超声换能器一体化集成, 基于自主研制的 64 通道超声-光声骨成像仪器硬件系统可实现在不移动换能器的情况下进行原位扫描, 完成在同一位置、同一时间内收集超声回波和光声信号, 进行两种不同类型的测量和骨成像。该超声-光声复合换能器系统包含激光光纤、超声换能器、多角度光纤激发调节机构、高精密换能器调节位移台等部件。其中, 超声换能器为 64 阵元线性相控阵探头, 用于激发和接收超声信号进行超声成像; 探头两侧内嵌了可变角光纤, 通过调节两路激光的发射角度在不同深度的组织中产生光声效应, 激励光声信号并被超声换能器接收用于光声成像。在光声-超声信号激励和接收过程中, MMSCM 模块控制激光发射器和超声发射器按照预设的时序进行激发。首先 MMSCM 根据系统需求以及 OPO 激光器的物理限制, 设置光声的工作周期。

当 OPO 输出激光信号产生光声效应, 超声采集系统就会接收到光声回波信号。光声采集后紧接着就进入超声模式, 通过 MMSCM 模块中的 US 发射控制状态机, 可以配置超声接收发射帧周期、发射接收时序, 完成数据采集。此外, 由于本文提出的成像模型为波束合成改进算法, 超声换能器各阵元的扫描方式为脉冲回波模式。将按顺序储存好的光声信号生数据和超声信号生数据进行超声-光声多模态融合成像, 便可得到包含超声特征和光声特征的融合影像。

3 骨骼物理结构及生化成分高分辨率表征

3.1 松质骨仿体成像分析

超声-光声多模态成像仪器如图 3 所示。该仪器包含了高分辨率声学成像算法以及骨组织特征参数提取等功能。

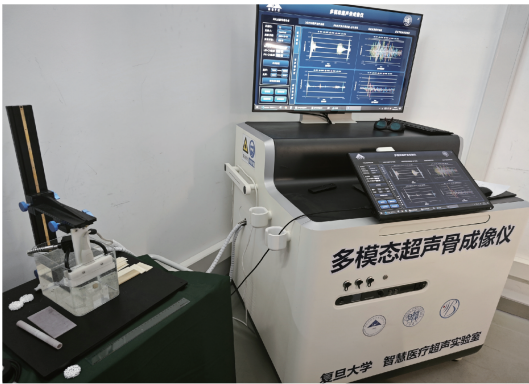


图 3 多模态成像仪硬件图

Fig. 3 Multimodal imaging instrument hardware

首先, 基于该自研仪器开展了松质骨仿体成像试验。试验所采用的松质骨仿体是一种泡沫多孔材料, 其内部的三维网状结构用以模拟真实骨组织物理结构, 可利用泡沫金属技术获得。泡沫铝的制作工艺流程是把熔化的铝合金送到发泡箱, 注入气体形成液体泡沫, 待液体泡沫固化后切割成所需要的形状。所制备的松质骨仿体具有①高表观密度(0.222 g/cm³)、②中表观密度(0.211 g/cm³)和③低表观密度(0.193 g/cm³)三种规格, 如图 4(b)所示。高表观密度仿体致密孔小, 表征的骨小梁间距小, 低表观密度的疏松孔大, 对应的骨小梁间距大。三种规格的松质骨仿体代表骨健康的不同阶段。

不同密度规格的松质骨仿体被放置的多模复合换能器的正下方, 如图 4(a)所示。松质骨仿体样品厚 13 mm, 样品表面距离换能器阵元 27 mm。换能器内包含 64 通道超声阵元, 阵元总面积为 20 mm×15 mm, 中心频率为 2.8 MHz, 通过水耦合的方式向松质骨仿体激发和

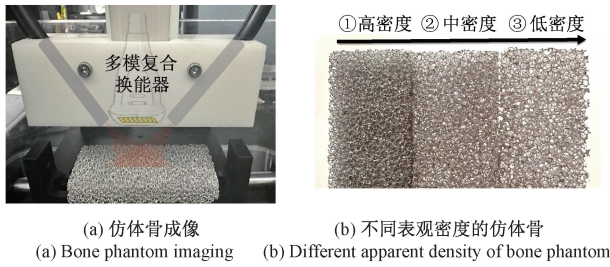


图4 仿体骨成像试验

Fig. 4 Experiment of bone phantom imaging

接收超声信号。内嵌在换能器两侧的可变角光纤激发 5 mm 的激光光斑,激光能量为 3.0 mJ/cm^2 ,激光波长为 750 nm。成像过程中,信号探测深度为 45 mm。

然后,分别利用传统的 DAS 波束合成算法和提出的 DMAS-CF-PSF 算法对松质骨仿体进行成像,并比较两种技术的成像质量。高表观密度松质骨仿体的成像结果,如图 5 所示。其中,图 5(a)和(c)分别是基于 DAS 的光声和超声成像,图 5(b)和(d)分别是基于 DMAS-CF-PSF 的光声和超声高分率成像。

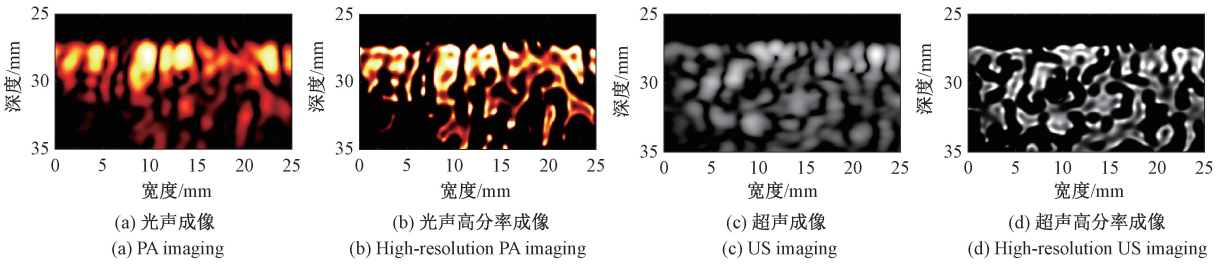


图5 超声-光声高表观密度骨仿体成像对比

Fig. 5 Comparison of ultrasonic-photoacoustic imaging result of high apparent density bone phantom

对比两种算法所得到的松质骨图像可知,传统 DAS 技术重建的超声或光声影像均非常模糊,信噪比较低,对比度不高,松质骨仿体内部多孔网格结构之间的间隔不明显,微观结构细节不清晰;而基于 DMAS-CF-PSF 算法重建的图像对比度和信噪比更高,网格结构细节突出,更能表征仿体内部结构特征。

为了进一步比较 DAS 和 DMAS-CF-PSF 改善成像分辨率的性能,分别提取光声和超声影像纵向中心线上的轴向幅值轮廓和横向中心线上的横向幅值轮廓来

定性表示成像的轴向分辨率和横向分辨率,如图 6 所示。基于 DAS 的空间分辨率用虚线表示,基于 DMAS-CF-PSF 的空间分辨率用实线表示。对于幅值轮廓曲线而言,波峰的高度表征该区域图像的幅值大小,波峰峰值越大,图像幅值越大,成像越清晰;反之,图像幅值越小,成像越模糊,受背景噪声干扰越严重。单个波峰的宽度对应着聚焦区域的物理尺寸,半波峰越宽,则成像分辨率越差;反之分辨率越高,越能区分邻近特征体的边界位置。

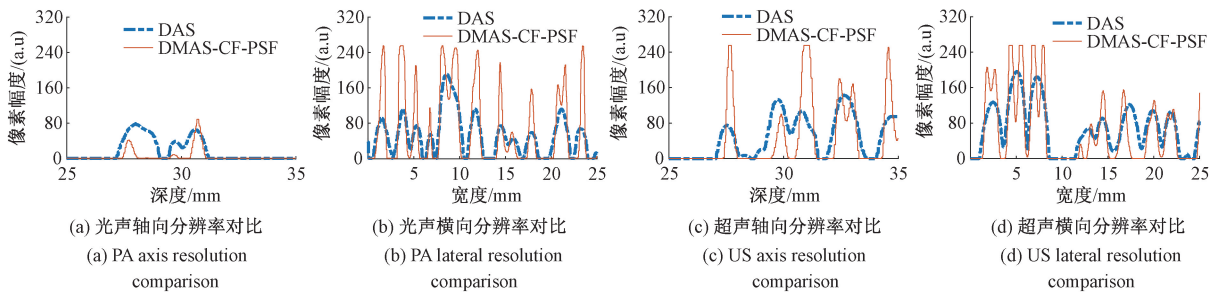


图6 超声-光声高表观密度骨仿体成像分辨率对比

Fig. 6 Comparison of ultrasonic-photoacoustic imaging resolution of high apparent density bone phantom

图 6(a)~(b)分别为光声图像的轴向幅值轮廓曲线和横向幅值轮廓曲线。总的来看,DMAS-CF-PSF 的幅值轮廓曲线峰值更大,这表明图像的对比度更高,抗噪声或抗非预期杂波干扰性更强。重点关注图像的横向分辨率曲线可以发现,DMAS-CF-PSF 图像的波峰更多,且对于同一特征区域,半波峰宽度更小,波峰之间

的间距更远;而 DAS 图像的波峰数较少,且在横向坐标为 10 mm 和 20 mm 的位置附近未能有效区分两个邻近的特征体。这些结果表明 DMAS-CF-PSF 算法区分邻近特征体的能力更强,成像分辨率更好。图 6(c)~(d)显示了超声图像的轴向幅值轮廓曲线和横向幅值轮廓曲线。相似的,DMAS-CF-PSF 算法所获得的超声

图像无论是横向分辨率还是轴向分辨率都要远优于传统的 DAS 算法。具体表现为 DMAS-CF-PSF 空间分辨率曲线的波峰幅值更大,同一位置的波峰宽度更窄,同一区域的波峰数更多。因而基于 DMAS-CF-PSF 的超声图像更能高对比度的表征骨组织结构的物理特性。

在中表观密度仿体和低表观密度仿体的成像分析中也能发现同样的现象,如图 7~10 所示。其中,图 7 和 9 分别是中表观密度仿体和低表观密度仿体的成像结果。

图 8 和 10 分别是中表观密度仿体图像和低表观密度仿体图像中提取到的图像幅值轮廓曲线。对比图 8 和 10 可以进一步发现,随着仿体表观密度降低,无论是超声成像还是光声成像,DAS 的横向分辨率曲线相对于 DMAS-CF-PSF 的显得更宽。这表明随着骨组织结构退化,基于传统 DAS 成像评估骨的结果会“过于健康”。DAS 因为成像分辨率较差,存在诸多伪影,导致图像上显示的骨组织更加丰富,甚至趋近于健康骨组织结构分布范围,可能导致不希望的误诊。

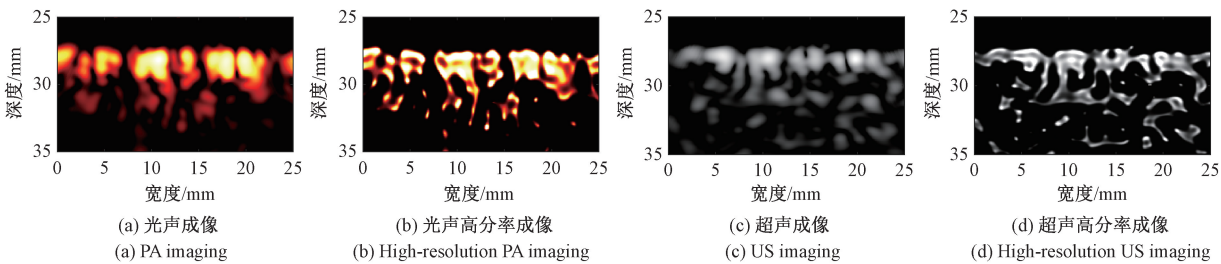


图7 超声-光声中表观密度骨仿体成像对比

Fig. 7 Comparison of ultrasonic-photoacoustic imaging result of medium apparent density bone phantom

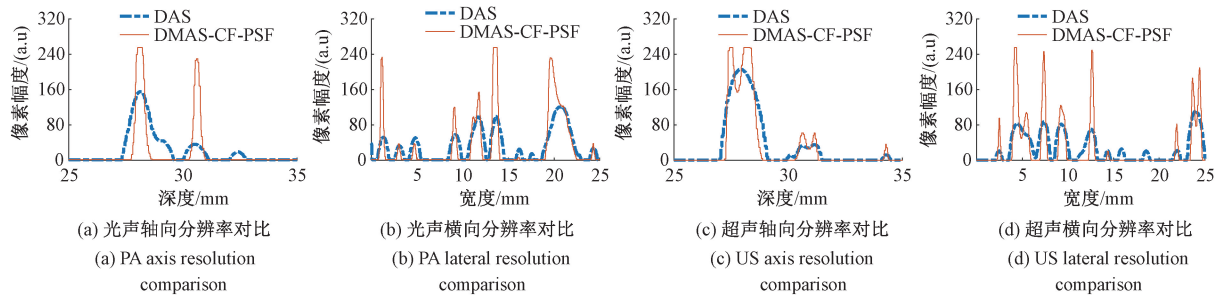


图8 超声-光声中表观密度骨仿体成像分辨率对比

Fig. 8 Comparison of ultrasonic-photoacoustic imaging resolution of medium apparent density bone phantom

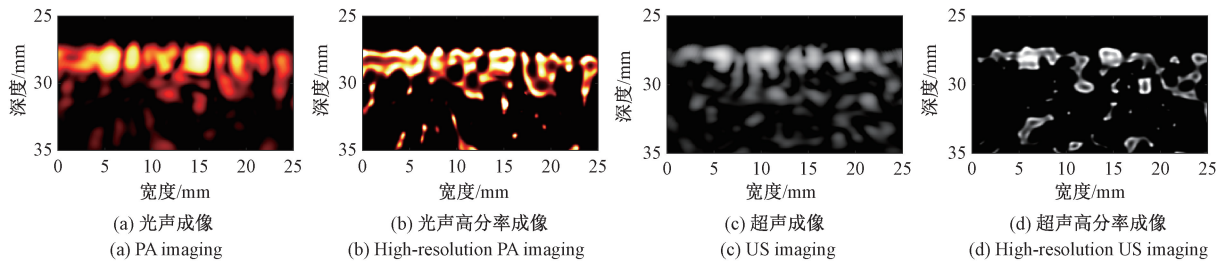


图9 超声-光声低表观密度骨仿体成像对比

Fig. 9 Comparison of ultrasonic-photoacoustic imaging result of low apparent density bone phantom

这些结果共同表明所提出的高分辨率成像算法能够显著提高骨结构超声成像和光声成像的分辨率和对比度,所重构的骨组织内部结构特征更加清晰,非常适合骨组织影像学诊断评估。

3.2 牛松质骨离体成像分析

本节试验所采用的牛松质骨是从当地屠宰场采购新鲜的牛股骨制备样本,剥离牛股骨末端的软组织,再使用 0.5 mm 厚的带锯沿解剖方向剥离皮质骨,将松质骨切割成立方体形状。切割过程中需要对锯片转速进

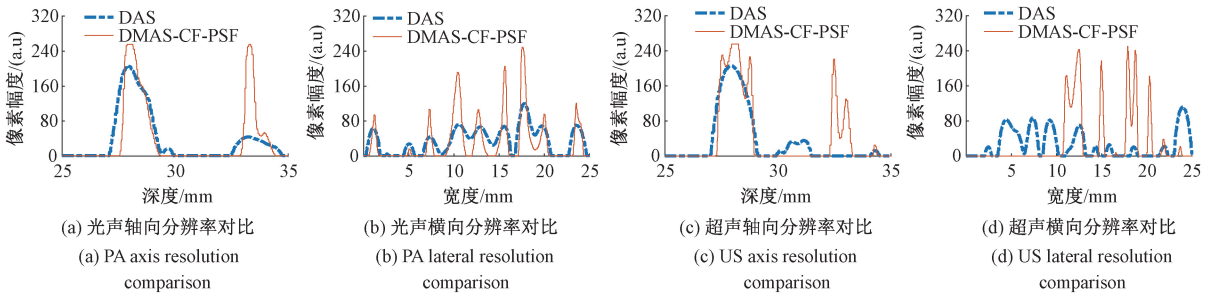


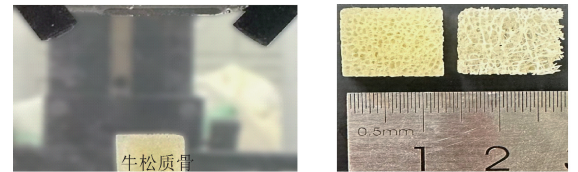
图 10 超声-光声低表观密度骨仿体成像分辨率对比

Fig. 10 Comparison of ultrasonic-photoacoustic imaging resolution of low apparent density bone phantom

行调节,以确保松质骨切割面不会因摩擦导致温度过高而损坏。使用高压冲洗器将松质骨中的骨髓从髓腔中冲出,然后干燥所有的样本,使用螺旋测微器(分辨率 0.01 mm)测量样本尺寸,最后使用精密电子秤(分辨率 0.01 g)测量样本重量。从中挑选一块高密度牛松质骨和一块低密度牛松质骨放置在距离 64 通道换能器正下方 28 mm 的位置开展离体成像试验,如图 11(a)所示。试验系统和成像过程与 3.1 节所论述的完全一致。

离体高密度牛松质骨和低密度牛松质骨的双模超声-光声成像结果分别如图 12 和 13 所示。显然,超声成像提供了骨小梁物理结构信息,光声成像提供了骨组织中 HAP 成分的分布特性。高密度松质骨对超声有较强的衰减和反射,因此光声和超声成像的图像幅值主要集中在骨表层和亚表层,如图 12 中深度为 28~32 mm 的区

域。而在低密度松质骨中,超声和光声的衰减较小,骨小梁结构及 HAP 分布如图 13 中 27~35 mm 深度区域所示。结合超声-光声双模成像的优点,重构了如图 12(c)和图 13(c)所示的融合成像。从图中可以看出,骨小梁成像清晰,HAP 分布明显,成像分辨率高(< 1 mm),微观结构细节更为丰富。



(a) 牛松质骨成像 (b) 不同密度牛松质骨
(a) Bovine trabecular bone imaging (b) Different density of cancellous bone

图 11 牛松质骨离体成像试验

Fig. 11 Experiment of bovine cancellous bone imaging

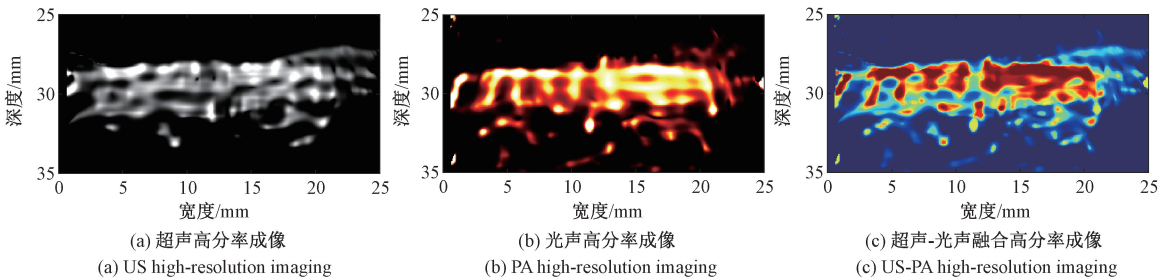


图 12 高密度牛松质骨模型超声-光声成像性能对比

Fig. 12 Comparison of ultrasonic-photoacoustic imaging performance of high density bovine cancellous bone

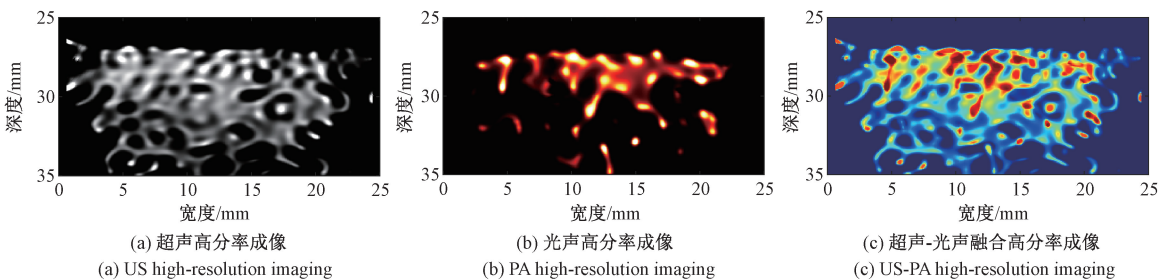


图 13 低密度牛松质骨模型超声-光声成像性能对比

Fig. 13 Comparison of ultrasonic-photoacoustic imaging performance of low density bovine cancellous bone

4 在体指关节结构及成分表征

在前述研究基础上,本节对人体指关节进行了成像分析。试验设计方法如图 14 所示,试验整体方案经过复旦大学的伦理审核,符合伦理要求;激光能量 < 20 mJ/cm²,符合美国国家标准的安全要求。

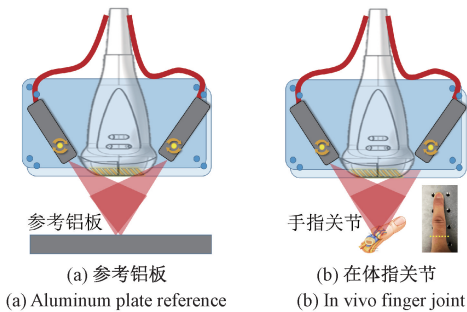


图 14 在体手指关节成像试验

Fig. 14 Experiment of in-vivo finger joint imaging

试验过程中,需要确保并验证激光输出光斑能量满足安全要求。因此每次在体试验前需要用光谱仪测量激

光输出到铝板的能量,验证安全后才继续开展在体实验。受试者被要求将右手放入 36℃ 的恒温水槽中,然后把多模复合换能器安装在指关节上方 10 mm 处,分别采用 808、915、940 和 980 nm 波长的激光照射指关节。控制激光能量输出大于 2.5 mJ/cm²,激光光斑尺寸为 5 mm,对应的超声换能器中心频率为 2.5 MHz。

利用 808 nm 波长的激光照射时,指关节部位的光声图像和超声图像如图 15(a)~(b) 所示。光声图像中实线箭头标识了指关节血管中的血红蛋白分布,而在超声图像中用虚线箭头标识了手指皮肤和骨组织的结构。将这两幅图像进行融合处理得到超声-光声幅值融合图像和边沿融合图像,如图 15(c)~(d) 所示。显然,融合图像结合了超声-光声成像的优点,能够清晰的表征指关节中血管的位置和形态,获取指关节生化成分信息;同时软组织以及骨骼之间的分界面较为清晰,指关节物理结构表征准确。因而,基于自主研发的一体化超声光声多模态成像仪器建立的骨组织超声-光声多模态成像方法能够同时获得骨组织的物理特性和生化特性,有望成为临床骨骼早期病变诊断的有效手段。

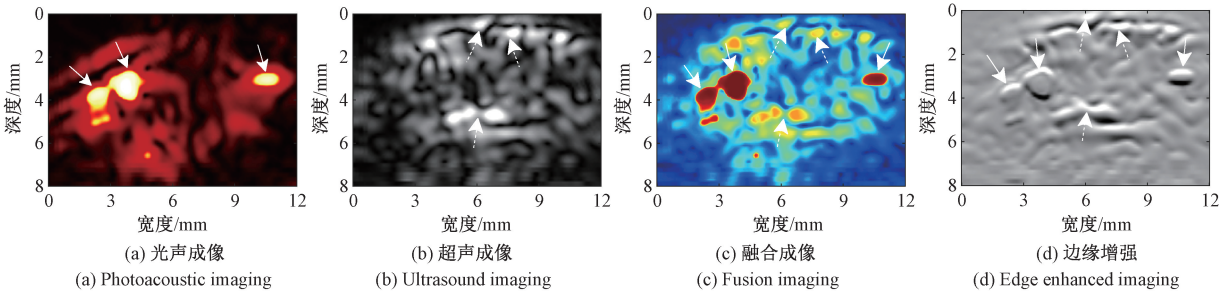


图 15 在体指关节多模态成像结果

Fig. 15 Results of multimodal imaging of in-vivo finger joint

在体指关节部位的多光谱光声成像结果如图 16 所示。对比 808、915、940 和 980 nm 波长激光照射条件下的光声成像结果可以发现,箭头标识位置呈现出明显不一致的幅值特性。这一现象的潜在原因之一是不同生化

成分组织的光吸特性具有差异性,导致某些骨组织只对特定波长的激光敏感。因而,采用多光谱光声成像可以准确地还原被检对象中生化成分含量及其分布情况,消除单波长光声成像表征组织成分种类受限的问题。

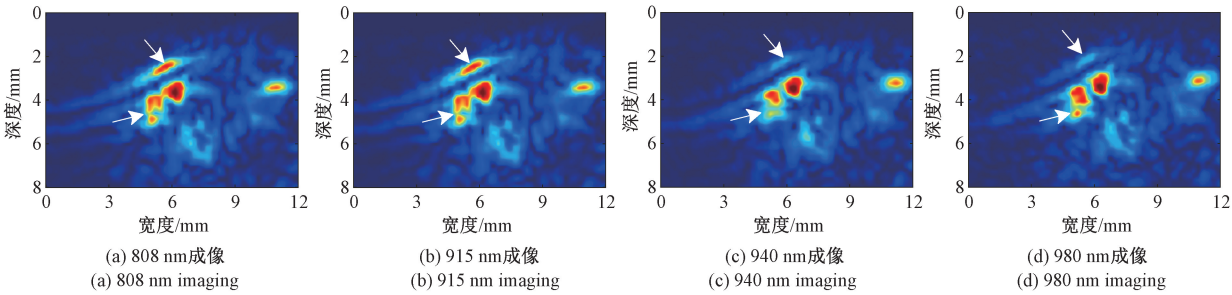


图 16 在体指关节多波长光谱成像结果

Fig. 16 Result of multi wavelength spectral imaging of in-vivo finger joint

5 结 论

本文在自主研发的一体化超声-光声多模态成像仪器的基础上,基于时分复用和异步成像策略,提出了一种骨组织超声-光声多模态成像方法,开展了仿体、离体和在体试验,分析了超声-光声双模成像显示骨组织物理结构和生化成分分布的可能性。具体结论如下:

1) 自主研制的超声-光声多模态成像系统可实现原位多模信号同步采集、骨物理结构和生化成分融合成像分析。

2) 采用高分辨率的 DMAS-CF-PSF 成像算法能够显著地提高骨结构超声成像和光声成像的分辨率和对比度,所重构的骨组织内部结构特征更加清晰。

3) 基于 MMSCM 和时分复用技术实现了单个换能器在同程条件下对成像目标的原位信号采集和图像重建,进一步提升了多模态信号的信噪比和采集效率。

4) 超声-光声多模态成像融合后的跨尺度图像既提供了大尺度清晰完整的物理结构信息,还提供了小尺度丰富的生化成分含量及分布情况。超声-光声多模态成像技术在诊断骨疾病和骨代谢疾病方面具有潜在的临床应用潜力,超声-光声多模态成像仪为骨骼健康评价的临床研究奠定了坚实的基础。

参考文献

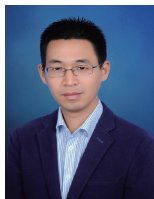
- [1] 世界中医药学会联合会骨质疏松专业委员会. 骨质疏松症中西医结合诊疗专家共识[J]. 世界中医药, 2023, 18(7): 887-894.
World Federation of Chinese Medicine Societies Osteoporosis Professional Committee. Expert consensus on the integrated diagnosis and treatment of traditional Chinese and Western medicine for osteoporosis[J]. World Chinese Medicine, 2023, 18(7): 887-894.
- [2] 于龙, 王亮. 老年骨质疏松症现状及进展[J]. 中国临床保健杂志, 2022, 25(1): 6-11.
YU L, WANG L. Status and progress of osteoporosis in the elderly[J]. Chinese Journal of Clinical Healthcare, 2022, 25(1): 6-11.
- [3] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2022, 15(6): 573-611.
Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoporosis(2022)[J]. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research, 2022, 15(6): 573-611.
- [4] NGUYEN H G, LIEU K B, HO-LE T P et al. Discordance between quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry in bone mineral density: The vietnam

osteoporosis study[J]. Osteoporosis and Sarcopenia, 2021, 7(1): 6-10.

- [5] 他得安, 王威琪, 汪源源, 等. 基于自回归倒谱法估计骨小梁间距[J]. 仪器仪表学报, 2007, 28(1): 17-22.
TA D AN, WANG W Q, WANG Y Y, et al. Estimation of the mean spacing of trabecular bones using autoregression cepstrum[J]. Chinese Journal of Scientific Instrument, 2007, 28(1): 17-22.
- [6] 黄凯, 他得安, 王威琪. 超声表观背散射参数成像定征松质骨结构的可行性研究[J]. 仪器仪表学报, 2009, 30(11): 2455-2460.
HUANG K, TA D AN, WANG W Q. Feasibility of characterizing cancellous bone microstructure using ultrasonic apparent backscatter parametric imaging[J]. Chinese Journal of Scientific Instrument, 2009, 30(11): 2455-2460.
- [7] 宋小军, 他得安, MOILANEN P. 基础序列调制的 Golay 码研究长骨中的超声导波[J]. 仪器仪表学报, 2014, 35(7): 1564-1570.
SONG X J, TA D AN, MOILANEN P. Study on the flexural guided waves in coated long bone with base sequence modulated Golay code[J]. Chinese Journal of Scientific Instrument, 2014, 35(7): 1564-1570.
- [8] LI B Y, ZHOU T H, LIU X, et al. A photoacoustic spectrum feature extraction method to characterize the hydroxyapatite degradation process in cortical bone[C]. 2022 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS), 2022: 1-4.
- [9] COCCO G, RICCI V, VILLANI M, et al. Ultrasound imaging of bone fractures[J]. Insights into Imaging, 2022, 13(1): 189.
- [10] YAO J J, WANG L V. Perspective on fast-evolving photoacoustic tomography[J]. Journal of Biomedical Optics, 2021, 26(6): 060602.
- [11] LIN L, WANG L V. The emerging role of photoacoustic imaging in clinical oncology[J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2022, (6): 19.
- [12] KIM J, KIM G, LI L, et al. Deep learning acceleration of multiscale superresolution localization photoacoustic imaging[J]. Light: Science & Applications, 2022, 11(1): 131.
- [13] LIN L, TONG X, CAVALLRO S, et al. Non-invasive photoacoustic computed tomography of rat heart anatomy and function[J]. Light(Science & Applications), 2023, 12(1): 109-117.
- [14] LEE H, HAN S, KYE H, et al. A review on the roles of photoacoustic imaging for conventional and novel clinical

- diagnostic applications [J]. *Photonics*, 2023, 10(8): 904.
- [15] ZHAO C Y, WANG Q, TAO X X, et al. Multimodal photoacoustic/ultrasonic imaging system: A promising imaging method for the evaluation of disease activity in rheumatoid arthritis [J]. *European Radiology*, 2021, 31(5): 3542-3552.
- [16] YANG L F, LASHKARI B, TAN J W, et al. Photoacoustic and ultrasound imaging of cancellous bone tissue[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2015, 20(7): 076016.
- [17] WEN Y T, GUO D, ZHANG J, et al. Clinical photoacoustic/ultrasound dual-modal imaging: Current status and future trends [J]. *Frontiers in Physiology*, 2022, 13: 1036621.
- [18] HOLLMAN K W, RIGBY K W, O' DONNELL M. Coherence factor of speckle from a multi-row probe[C]. 1999 IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings International Symposium, 1999, 2: 1257-1260.
- [19] MATRONE G, SAVOIA A S, CALIANO G, et al. The delay multiply and sum beamforming algorithm in ultrasound b-mode medical imaging [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2015, 34(4): 940-949.
- [20] WEN G, LI S, WANG L B, et al. High-fidelity structured illumination microscopy by point-spread-function engineering[J]. *Light: Science & Applications*, 2021, 10(5): 812-823.
- [21] SINGH S, SINGH H, BUENO G, et al. A review of image fusion: Methods, applications and performance metrics [J]. *Digital Signal Processing*, 2023, 137: 104020.
- [22] DEY N, BLANC-FERAUD L, ZIMMER C, et al. Richardson-lucy algorithm with total variation regularization for 3D confocal microscope deconvolution [J]. *Microscopy Research and Technique*, 2006, 69(4): 260-266.
- [23] SONG L F, LIU X, XIONG Z H, et al. Super-resolution reconstruction of structured illumination microscopy using deep-learning and sparse deconvolution[J]. *Optics and Lasers in Engineering*, 2024, 174: 107968, 1-9.

作者简介



谢强,2007 年于电子科技大学获得工学硕士学位,现为复旦大学信息科学与工程学院在读博士研究生,主要研究方向为医疗装备研制及医学信号处理。

E-mail: qiangxie18@fudan.edu.cn

Xie Qiang received his M. Eng. degree in 2007 from University of Electronic Science and Technology of China. He is now a doctoral candidate at school of information science and technology, Fudan University. His main research interests include medical equipment development and medical signal processing.



他得安(通信作者),2002 年于同济大学获得理学博士学位,2004 年于复旦大学博士后出站,现为复旦大学生物医学工程系教授、系主任,主要研究方向为超声组织定征、医学超声、声信号处理及超声诊断系统等。

E-mail: tda@fudan.edu.cn

Ta De'an (Corresponding author) received his Ph. D. degree in 2002 from Tongji University. He was a postdoctoral researcher at Fudan University from 2002 to 2004. He is now a professor and head of the department of biomedical engineering, Fudan University. His main research interests include ultrasonic tissue characterization, biomedical ultrasound, acoustics signal processing and ultrasonic diagnosis system.