

基于LLL型干涉法的X线相衬CT软组织成像研究进展

付令, 武杰

上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海 200093

【摘要】X线的相位相衬成像技术(PCI)发展越来越快,并与CT技术越来越多地结合起来。X射线经人体组织折射后,它的相位信息会发生变化,再经过干涉处理后,就可以获取人体内部的组织信息。尤其在人体软组织的透射过程中,相位的变化幅度是吸收项变化的1 000倍。对这种相位相衬信息进行处理和计算后,可以得到人体组织的横断面图像。PCI-CT技术很大程度上弥补了基于吸收的传统X线成像技术的诸多弊端和不足。PCI-CT的研究分支有干涉法、衍射增强成像和类同轴全息成像法等。在这些研究分支中,干涉法记录X线经样品后的相位变化,拥有独特的成像原理和研究价值。本文重点分析了基于干涉法的X线相位CT的技术原理,以及其在生物软组织成像方面的研究进展。

【关键词】X线成像;相位CT;血管成像;干涉法;软组织成像

【中图分类号】TP391

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2016)12-1262-05

Phase-contrast imaging-CT based on LLL interferometry for soft tissue imaging

FU Ling, WU Jie

School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

Abstract: In recent years, the research on X-ray phase-contrast imaging (PCI) methods which are combined with CT for bio-medical applications has expanded dramatically. Phase information of X-ray interference changes after being refracted by human tissues, which can be processed and computerized to form tomographic image of human tissues. During the transmission of soft tissues, the change of phase is 1 000 folds of the change of absorption, and the transverse plane of human tissues is obtained by processing and calculating the phase-contrast information. PCI-CT has covered the deficiency of traditional X-ray imaging to a certain extent. The branches of the research on PCI-CT includes interferometry, diffraction enhanced imaging and in-line holography imaging. Interferometry records the change of phase information when X-ray goes through samples, and PCI-CT based on interferometry has unique imaging principles and academic values compared with other branches. The principle of PCI-CT based on interferometry and the research progress of PCI-CT applied on soft tissue imaging are introduced.

Keywords: X-ray imaging; phase-contrast imaging-CT; vessel imaging; interferometry; soft tissue imaging

前言

自1896年德国科学家伦琴发现X线以来,X线影像技术已成为临床常用的诊断方法之一。常规的X线成像方法,如X线摄影和计算机体层摄影(CT)等,是利用组织间线的吸收系数不同产生吸收衬度差,使探测器获得而成像的。组织之间的X线吸收衬度差异明显,例如骨和牙中的钙较软组织中的碳、

氢、氧具有更高的吸收衬度,因此成像效果较好。而不同软组织之间如肿瘤组织和正常软组织,由于密度和组成的差异较小,难以产生足够的吸收衬度,使得基于吸收机制的常规X线成像方法难以区分差别。1965年,德国Bonse等^[1]发明了3片平行的Laue晶体构成的X线干涉仪,使记录经物体折射后的X线的相位衬度成为可能。1995年,来自筑波大学等研究机构的Momose等^[2]开始利用上述干涉仪来进行针对相位衬度信息的人生物组织高分辨率成像。此项技术称为X线相位衬度成像技术(Phase-Contrast Imaging, PCI)。当X射线穿透样品时发生光的折射,

【收稿日期】2016-09-22

【基金项目】国家自然科学基金(61101174)

【作者简介】武杰,博士,讲师,研究方向:医学成像技术,E-mail: jiejusst@163.com

该现象可通过复折射率来描述,X射线的复折射率可表示如下:

$$n(x, y, z)=1-\delta-i\beta \quad (1)$$

其中, δ 为折射的相移项,而 β 为折射的吸收项。即:

$$\delta=\frac{\lambda}{2\pi}\sum N_kP_k \quad (2)$$

$$\beta=\frac{\lambda}{4\pi}\sum N_k\mu_k \quad (3)$$

其中, k 为某元素, N_k 是元素 k 的原子密度, μ_k 为其对X射线的吸收系数, P 为相移的横截面。由公式(2)和(3)可知,某种物质的原子密度和组成成分这两个因素对于 δ 和 β 的影响方式是相同的。因此吸收系数 μ_k 和相移横截面 P_k 的数值大小将影响 δ 和 β 的大小。以水为例,在X射线的能量为20 keV的条件下,水对于X射线的吸收项 $\beta=6.0\times10^{-10}$,而相移量为 $\delta=5.8\times10^{-7}$,可以看出相位的变化 δ 要比吸收的变化 β 要明显将近1 000倍。

虽然 n 在数值上仅仅是略小于1,但是可以利用不同组织的X线折射指数的不同。特别是对于弱吸收物质,比如人体的脑、肺等脏器和乳腺、血管等软组织,与它们的吸收效应相比,折射指数引起的相位变化要大100~1 000倍,如果能记录到这种相位变化,将大大提高软组织的成像质量^[3-4]。相衬成像正是这样一种基于X线折射效应引起空间相移分布变化的成像技术,可以记录常规X线成像方法记录不到的相位变化信息,有着广阔的发展前景。

相衬成像的基本要素包括先进的光源、精密的光学元件和高分辨力的探测器。相衬成像根据成像装置和原理的不同分为以下3种:干涉成像、衍射增强成像和类同轴成像,相应能测得X线经过样品后的相位变化 φ 、 $\Delta\varphi$ 和 $\Delta^2\varphi$ 。这3类研究分支的成像原理、干涉仪组成、成像装置及图像处理方式均有不同^[5-6]。

基于干涉法的PCI-CT,利用先进的硬X射线光源,设计并制作出关键实验部件,采用新的X射线干涉成像理论和实验方案,就可以绘制出样品内部的精确、真实折射率的三维分布图,适用于实时、活体、超高分辨率的生物细胞或特殊材料的三维相衬层析成像研究。因此基于PCI的CT技术近十几年来开始高速发展,并开始显现在成像的图像质量和安全性等方面的优势。本文主要介绍基于干涉法的PCI-CT成像技术的最新进展。

1 基于干涉法的PCI-CT原理

基于干涉法的PCI成像的成像装置(图1)由单色晶体、干涉仪和探测器3部分组成。在众多晶体干涉

装置中,LLL(triple Laue)型干涉装置由于较宽的成像视野而被更多的采用^[5]。LLL干涉仪是由一整块高质量硅晶体雕刻出的,3块平行排列的晶片构成。3块晶片自X线入射方向依次称为分离晶体、镜面晶体和分析晶体,见图1。入射X线经单色晶体后形成的单色X线被分离晶体衍射,形成两束彼此分离的相干光,经过镜面晶体后,一束光通过成像样品,另一束光为参考光,两束光线汇聚在分析晶体的入射表面发生干涉后,信号被探测器接收。成像样品位于镜面晶体和分析晶体之间,当X线通过样品时,一方面,由于吸收出现振幅减弱;另一方面,因折射指数不同而出现相位偏移^[7]。X线穿过样品时产生的相位偏移不能仅通过测量X线强度来检测,而需要与另一参考X线叠加产生干涉,形成与相位偏移信息等高线一致的干涉条纹而被提取出来。干涉成像记录的是由相位偏移引起的强度变化。

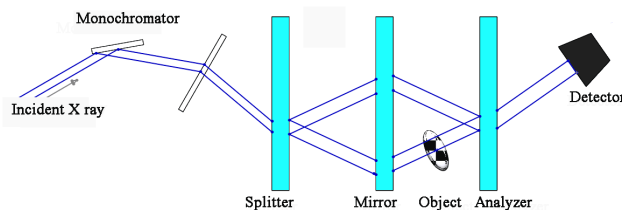


图1 基于干涉法的PCI成像装置简图
Fig.1 Diagram of phase-contrast imaging (PCI) device based on interferometry

前面所介绍的干涉仪所获得的是X线的干涉条纹,是将物体对于相位的三维折射率分布投影到一个二维平面上,即干涉条纹上,每一点都是被测位相物体沿着观察方向上的线积分。因此从一张普通X射线干涉仪所获得的干涉条纹,得不到物体的纵向分布信息。

物体的相位 $\varphi(x, y)$ 与物体折射率的实部 $n(x, y, z)$ 有以下关系:

$$\varphi(x, y)=\frac{2\pi}{\lambda}\int[n(x, y, z)-1]dz \quad (4)$$

上式表明 $\varphi(x, y)$ 可视为 $\delta(x, y, z)=n(x, y, z)-1$ 的一个投影。这意味着通过测量不同方向的物体位相分布的投影,经过层析重构,就有可能得到物体折射率的三维分布,这种成像方法叫相衬层析重建技术。

2 基于干涉法PCI-CT的应用进展

2.1 进展概况

来自日本筑波大学等机构的Takeda和Momose

教授^[6]在 1995 左右,将 LLL 型干涉仪用于医学成像领域,开始从事基于干涉法的 PCI-CT 的软组织成像研究。1995 年前后 Momose^[8]利用干涉仪先后获得了离体大鼠肝部的血管和肿瘤的高分辨率图像。随着同步辐射 X 线源(Synchrotron Radiation, SR)的应用和图像处理技术的发展,PCI-CT 技术的研究也取得了长足进步。其所采用的成像设备的示意图如图 2 所示,其中 LLL 型硅晶体的厚度为 10 cm。在旋转平台上有一组机械装置调整 X 射线的入射角度和光学元件的位置。

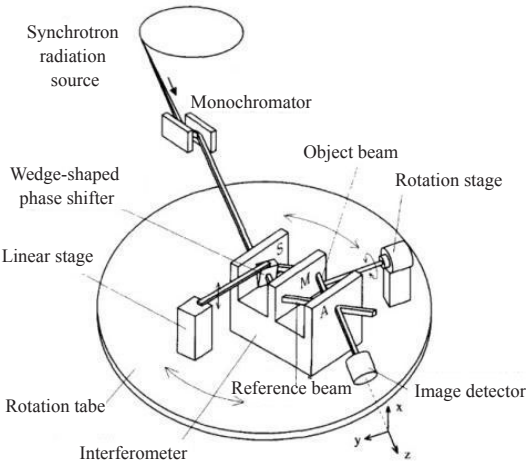


图2 基于 LLL 型干涉仪的成像设备示意图
Fig.2 Schematic diagram of imaging equipment based on LLL interferometer

在今后的 10 年里,虽然成像条件有着诸多的限制,但是 PCI 和 PCI-CT 图像有着可以和光学显微成像媲美的极高分辨率,并且成像时无需造影剂。这些应用对在图像质量上多为 2D 图像,虽然图像分辨率较高,但均为对于离体样本的观测。因受制于所需的 X 线光学元器件的制造水平,目前 PCI-CT 的应用未能进行大规模临床诊断应用,但是近些年的研究与前期相比在 3D 图像重建方面进步明显。

2.2 基于干涉法 PCI-CT 在心血管成像的应用进展

2008 年 Shinohara^[9]小组获得了高分辨率的 3D 大鼠的血液粥样硬化血管图像,如图 3 所示。该实验采取了日本的 SPring-8 (BL20XU, JASRI, Harima, Japan)同步辐射光源,并在图像处理方面采用了 AVS Express 软件用于 3D 渲染。

2012 年 Takeda^[10]和他的团队利用基于干涉法的 PCI-CT 对动脉粥样硬化治疗过程中的抗血小板凝集进行观测。通过对于血管断面的观察,得到了 100 μm 级的图像证明了基于干涉法的 PCI-CT 可以观测到西

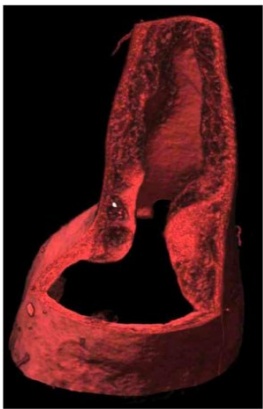


图3 大鼠血液粥样硬化血管的 3D 重建图
Fig.3 Three-dimensional (3D) reconstruction image of blood vessels of atherosclerosis in rats

洛他唑和氯吡格雷两种药物在抗血小板凝集中的显著作用,对量化分析提供了极大帮助,见图 4。

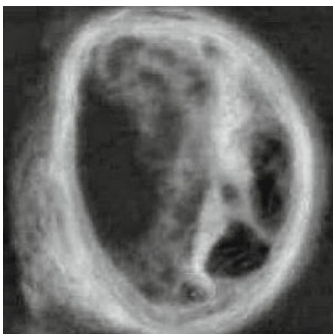
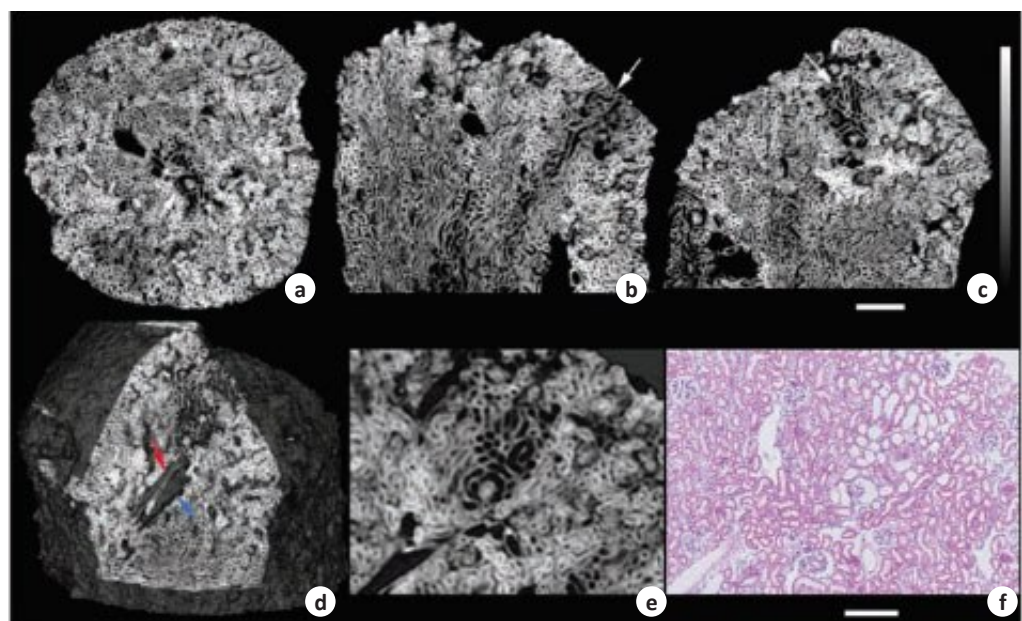


图4 抗血小板凝集图像
Fig.4 Image of anti platelet aggregation

2.3 基于干涉法的 PCI-CT 在肝肾血管成像领域的应用进展

2009 年 Wu 等^[11]应用此项技术,在 Triple Laue-case 的干涉器件中采用了厚度为 40 μm 的分析晶体,并达到了 5 mm×5 mm 的成像视野。该团队在硬件设备方面,使用 4.3 μm×4.3 μm 的轴向分辨率的 CCD 设备;在软件方面,采用了基于体绘制的图像处理软件获得了仓鼠肾部的微血管铸型,借此获得的高分辨率仓鼠肾小球的横断面,图像可以成功诊断两只雌鼠的肾小球硬化症。所得到的雌性仓鼠的肾小球横断面和 3D 图像组图如图 5 所示。图 5a、图 5b、图 5c 分别为雌性仓鼠的肾小球的横断面、冠状面和矢状面的 2D 图像。图 5d 为本部位的 3D 图像,图 5e 为 3D 图像的放大版,图 5f 为光学显微成像。可见 PCI-CT 的图像质量可以与常见的光学显微图像匹敌。

2013 年 Takeda 的团队^[13]再次利用两个干涉装置和 SR 光源,通过向活体大鼠的肝脏血管中注射生理盐



a: Two-dimensional (2D) transverse plane; b: 2D coronal plane; c: 2D sagittal plane; d: 3D image;
e: Magnification of 3D image; f: Optical microscopy

图 5 雌鼠肾小球的 PCI-CT 成像组图

Fig.5 Glomerulus PCI-CT images of female rat

水,对于大鼠的肝门静脉及肝内的毛细血管进行在体观测。该文显示只要是直径大于0.07 mm的血管都可以被该系统清晰显示,所得到的部分图像如图6所示。

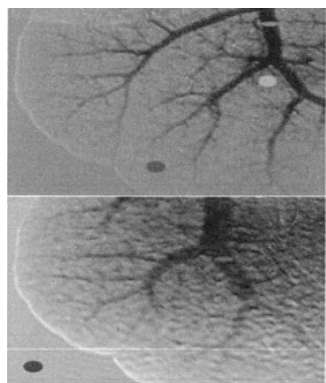


图 6 在体大鼠肝脏血管和毛细血管的 PCI-CT 图像
Fig.6 PCI-CT images of blood vessels and capillaries in the rat body

2.4 基于干涉法的 PCI-CT 在脑部成像领域的应用进展

Takeda 团队^[13]于 2012 年利用两晶体干涉元器件,对于酒精处理大鼠大脑的切片进行成像。鼠大脑切片经纯酒精浸泡,置于厚度为 15 mm 的透明容器内。实验装置如图 7 所示。成像结果如图 8 所示。

由成像结果可以观察出,大脑皮质部分灰度明显较小,显示清晰。并且该技术对于乳头体丘脑束的显示尤为出色。相位相衬成像在此项实验中充分

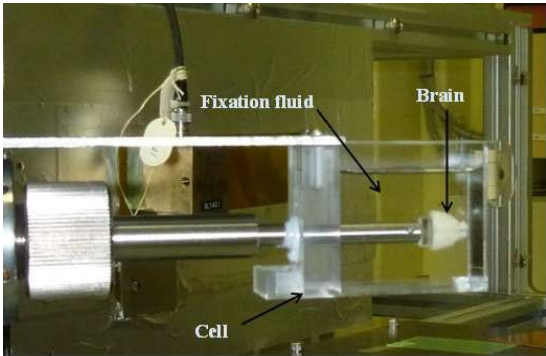


图 7 干涉法 PCI-CT 对于大鼠大脑切片成像的实验装置
Fig.7 Experimental device for rat brain slices by using PCI-CT based on interferometry

利用了大脑各部分在纯酒精中脱水程度不同的特点,从而得到了分辨率较高的图像。

由日本北里大学 Lwin 和 Yoneyama 领导的一个研究团队^[14]也在利用干涉法 PCI-CT 观测脑部肿瘤方面取得进展。他们将患有脑部肿瘤的老年大鼠的脑部分离出来进行观测,而且同样不采用造影剂。他们采用含有肝素的生理盐水代替血液,并将脑组织浸泡在福尔马林中来观测脑部的 PCI-CT 图像。成像区域为 16 mm×13 mm 大小。该团队采用商业的 3D 重建图像处理软件获得了所观测样本的 3D 图像,如图 9 所示。图 9 中大鼠脑部肿瘤部位的血管的弯曲、囊肿和肿胀现象显示得极为明显。

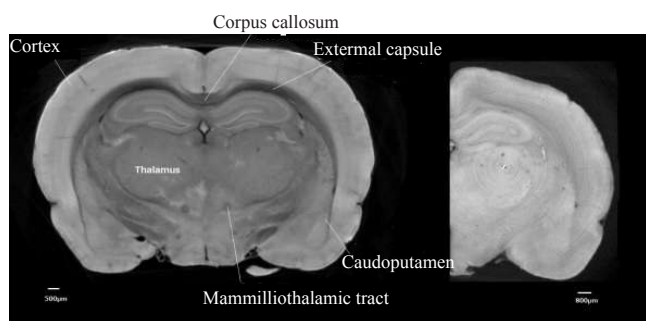


图8 干涉法PCI-CT对大鼠大脑的切片成像

Fig.8 Imaging results of PCI-CT based on interferometry for rat brain slices

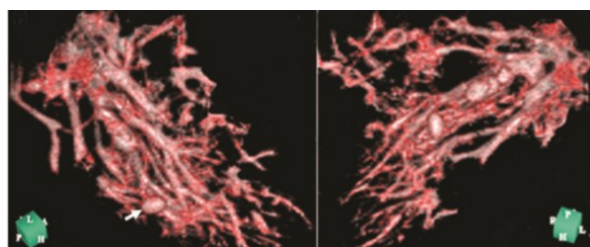


图9 大鼠脑部肿瘤PCI-CT的3D重建图像

Fig.9 3D reconstruction images of PCI-CT on rats brain tumor

3 展望

基于干涉法的PCI-CT在医学成像领域发展非常迅速,在软组织和脏器的成像显示了独特的优势,有极大的研究价值。它的分辨率可以达到媲美光学显微技术的程度。但是由于干涉法PCI-CT获取相位信息的方法是利用整块纯净的硅晶体进行衍射,那么该技术目前存在的最大缺陷是光学器件的晶体尺寸太小,成像样本的厚度几乎不能超过10 cm以上,因此只能对小型实验动物如鼠、兔等和离体的人体组织进行成像,暂时无法像传统CT一样应用于正常人体的组织器官的成像。光学晶体的限制,也给国内外的研究者带来了诸多限制。如果要在下一代的基于干涉法的PCI-CT技术有进一步发展的话,预测将在以下两个方面将会突破:(1)光学元器件的晶体工艺上应有明显改进。干涉晶体的体积将直接影响到所能承载的成像样本的大小。若使PCI-CT真正能像其他大型医学像设备一样有广泛的临床应用,那么PCI-CT技术必须要在光学器件的上游技术取得突破;(2)干涉仪的升级改造。为了保持X线干涉条纹的稳定清晰,克服漂移运动所引起的失真,新一代的干涉仪开始采用了电子机械设备对于干涉晶体的空

间位置进行微调以抵消上述失真,例如东芝研究中心实验室的Akio在干涉仪的晶体位置微调机制中采用了分层压电驱动器和电子反馈系统,得到了高分辨率的图像。

【参考文献】

- [1] BONSE U, HART M. An X-ray interferometer[J]. Appl Phys Lett, 1965, 6: 155-156.
- [2] MOMOSE A, TAKETA T, ITAI Y, et al. Phase-contrast X-ray computed tomography for observing biological soft tissues [J]. Nat Med, 1996, 2(5): 596.
- [3] TAKEDA T, MOMOSE A, HIRANO K, et al. Human carcinoma: early experience with phase-contrast X-ray CT with synchrotron radiation-comparative specimen study with optical microscopy[J]. Radiology, 2000, 214: 298-301.
- [4] MOMOSE A, TAKEDA T, ITAI Y, et al. Blood vessels: depiction at phase-contrast X-ray imaging without contrast agents in the mouse and rat-feasibility study[J]. Radiology, 2000, 217(2): 593.
- [5] TAKEDA T, MOMOSE A, WU J. Phase-contrast X-ray computed tomography of non-formalin fixed biological objects[J]. Nucl Instrum Methods Phys Res A, 2001, 358: 467-468.
- [6] TAKEDA T, MOMOSE A, WU J, et al. Vessel imaging by interferometric phase-contrast X-ray technique[J]. Circulation, 2002, 105(14): 1708.
- [7] 章鸣媛, 陈瑛, 沈瑛, 等. 利用机器学习方法对神经肌肉罕见病DMD进行分类预测[J]. 上海理工大学学报, 2016, 358(2): 154-159.
- [8] ZHANG M H, CHEN Y, SHEN Y, et al. Classification prediction of duchenne muscular dystrophy with a machine learning method [J]. Journal of University of Shanghai for Science and Technology, 2016, 358(2): 154-159.
- [9] MOMOSE A. Demonstration of phase-contrast X-ray computed tomography using an X-ray interferometer[J]. Nucl Instrum Methods Phys Res A, 1995, 352: 622-628.
- [10] SHINOHARA M. Atherosclerotic plaque imaging using phase-contrast X-ray computed tomography [J]. J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 294: H1094-H1100.
- [11] TAKEDA M, YAMASHITA T, SHINOHARA M, et al. Beneficial effect of anti-platelet therapies on atherosclerotic lesion formation assessed by phase-contrast X-ray CT imaging[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2012, 28(5): 1181-1191.
- [12] WU J, TAKEDA T, LWIN T T. Imaging renal structures by X-ray phase-contrast microtomography[J]. Kidney Int, 2009, 75(9): 945-951.
- [13] TAKEDA T. Ethanol fixed brain imaging by phase-contrast X-ray technique[J]. J Phys Conf Ser, 2013, 425: 022004.
- [14] TAKEDA T. In vivo physiological saline-infused hepatic vessel imaging using a two-crystal-interferometer-based phase-contrast X-ray technique[J]. J Synchrotron Radiat, 2012, 19(2): 252-256.
- [15] LWIN T T, YONETAMA A, HARA A, et al. Spontaneous brain tumor imaging of aged rat by crystal X-ray interferometer-based phase-contrast X-ray CT[J]. Acta Radiologica Open, 2016, 5(2): 1-5.

(编辑:薛泽玲)