

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2016.12.004

专题:数字诊疗装备研发

磁共振组织介电特性断层成像在癌症早期发现中的应用

辛学刚

南方医科大学生物医学工程学院医学工程系,广东 广州 510515

【摘要】基于新原理、新机制、新材料、新发现的新型成像前沿技术研究及其实现将为早期诊断、精确诊断、微创治疗、精准治疗提供核心技术支持。“高场磁共振新成像机制-组织介电特性断层成像技术及其在临床乳腺、颅脑肿瘤诊断中的应用研究”项目获得首批国家重点研发计划项目支持,该项目将开展磁共振组织介电特性断层成像(MR EPT)技术研究,以实现无创高分辨率组织介电特性断层成像,并在临床乳腺、颅脑肿瘤诊断中开展应用研究。鉴于组织癌变后其介电特性改变较大,介电特性改变甚至达到几倍以上,MR EPT技术有望为肿瘤早期发现带来新的工程技术手段。

【关键词】癌症;组织;早期诊断;磁共振成像;介电特性;断层成像

【中图分类号】R445.2

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2016)12-1204-04

Magnetic resonance electrical properties tomography: a new technology for early detection of tumors

XIN Xuegang

Department of Medical Engineering, School of Biomedical Engineering, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Cutting-edge imaging techniques based on novel principle, new mechanism, new materials, and new discovery, will provide core technical support for the early detection, accurate diagnosis, minimally invasive therapy, accurate treatment. The project titled "research on the new mechanism of magnetic resonance imaging—tomographic imaging of the dielectric properties of human tissues and the clinical application in the diagnosis of breast and brain tumors" is granted by the National Key Research and Development Program of China. In the project, the magnetic resonance electrical properties tomography (MR EPT) will be researched to realize the noninvasive dielectrical properties tomography with high resolution. And the application of MR EPT in the clinical diagnosis of breast cancer and intracranial tumor will be analyzed. Due to the prominent alteration of the dielectric properties of human tissues, even up to several folds, during the progressive process from benign to malignant status, MR EPT technique may be a promising potential tool for the early detection of tumors.

Keywords: tumor; human tissue; early detection; magnetic resonance imaging; dielectric property; tomographic imaging

前言

癌症一直是民众健康和生命的巨大威胁。对于癌症,如果能够做到早发现、早干预,则可以显著提高生存质量和生存率;如果癌症发展到晚期,临床上往往无能为力。由此可见,癌症的早期诊断,具有重大的价值。科技部“十三五”国家重点研发计划项目“数字诊疗装备研发重点专项”申报指南中,明确地把早期诊断等的引领性前沿技术列入其中,针对性极强。

1 研究背景和意义

医生总是希望能直接“看到”人体内发生的各种病理变化,为此,医学影像技术得以迅猛发展。目前常见的四大影像技术:X射线影像、超声影像、磁共振影像、核医学影像,各具特色,临床应用广泛。一般情况下,人体内癌变病灶的产生,可以看作是一个由量变到质变的过程,也可看作是一个组织器官由功能改变到形态学改变的过程。但是,现有的影像技术主要是针对人体形态学的成像,还很难做到针对功能性改变的早期发现。虽然核医学影像(如正电子发射断层扫描技术)具有一定的功能成像能力,比如能够在一定程度上反映糖代谢状况等,但是由于

【收稿日期】2016-10-12

【基金项目】国家重点研发计划(2016YFC010080)

【作者简介】辛学刚, E-mail: xxg@smu.edu.cn

该技术必须向被检查人体内注射放射性核素药物,必然对人体造成一定的放射性损伤,因此该检查一般都是针对患者,将该检查直接应用于毫无症状的体检人群中是不可想象的。现今,当面对一位毫无症状、体内已经存在癌症病灶,但组织器官的形态学改变还未形成的癌症早期患者时,医生们往往束手无策,无法实现早期发现。近年兴起并快速发展的基于磁共振的人体组织介电特性断层成像(Magnetic Resonance Electrical Properties Tomography, MR EPT)有可能成为解决上述难题的利器。

磁共振影像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)是临床上必不可少的影像诊断技术,在疾病的临床诊断中发挥着重要的作用。现行的临床MR系统,其成像机制的物理基础是人体不同组织器官所含有的氢元素的纵向弛豫时间(T_1)和横向弛豫时间(T_2),MRI给出的影像信息反映了不同组织器官的不同生理、病理状态对其中所包含的氢元素的 T_1 和 T_2 的影响。以MRI为基础,又出现了多种不同的功能磁共振成像技术,如弥散成像、张量成像、血氧饱和度成像等,都具有各自相应的临床价值,但是都还无法直接解决前述的癌症早期诊断的临床难题。MR EPT是以现有的MRI系统为基础,配备特定的射频线圈等硬件,采用特定的成像算法,用断层图像反映人体组织内各处的介电特性参数(Electrical Properties, EPs),即电导率和介电常数的分布。大量的基础研究已经证实,人体组织器官癌变后,其EPs的改变较大,有的甚至达到几倍以上^[1-6]。这是由于组织器官发生癌变后,癌细胞的通透性将发生改变^[7-8],细胞内外的微环境(如微循环等)也将发生改变^[9-11],而这些改变将直接导致组织EPs的改变。因此,组织器官的介电特性断层成像(EPT)有望为癌症早期诊断提供非常有价值的信息。

对于人体活体组织EPT的潜在临床应用价值,科学家们早有认识,过去几十年来,针对人体活体组织无创的EPT研究一直方兴未艾。然而目前只有离体组织EPs值的测量方法较成熟^[12-14],至今仍无完善的无创的人体活体组织EPT方法。在当前人体活体组织EPs成像技术中,电阻抗断层成像(EIT)技术发展较早,该技术通过检测人体体表电位等信息反演计算出人体内部组织阻抗分布图(阻抗是组织EPs参数之一电导率的倒数,反映了组织介电特性的部分信息)^[15-16],国内学者亦在此方面开展了大量卓有成效的研究工作^[17]。然而EIT技术基于人体体表信息测量,依赖于求解数学病态逆问题等方法来重建人

体内部组织EPs空间分布信息,要想实现高精度的断层成像,工程上相当困难。继EIT技术之后,又出现了MR EIT技术,该技术基于MR电流密度成像方法,通过向人体内注入电流,产生MR图像的相位变化,进而得到组织电阻抗分布^[18-19]。MR EIT技术的优点是不需要求解病态逆问题,并且能提供高分辨率的活体组织电阻抗成像,缺点是需要向人体内注入电流,限制了其临床应用的进一步发展。近年出现并快速发展的MR EPT技术,能够实现高分辨率的组织EPs断层成像,对人体无电离辐射伤害,有望为EPT技术带来新的突破。

2 MR EPT 核心算法原理

$$\text{根据麦克斯韦方程 } \nabla \times \mathbf{B} = \mu(\mathbf{J} + \epsilon \frac{\partial \mathbf{E}}{\partial t}) \quad (1)$$

其中, \mathbf{B} 是磁感应强度矢量, \mathbf{J} 是电流密度矢量, \mathbf{E} 是电场强度矢量, μ 是磁导率, ϵ 是电容率, t 是时间, ∇ 是矢量微分算符, ∂ 是偏微分算符。

$$\text{辅助方程 } \mathbf{J} = \sigma \mathbf{E} \quad (2)$$

其中, σ 是电导率。

考虑MR射频工作时,处于时谐状态,时谐因子为 $i\omega$, 其中, i 是虚数符号, ω 是角频率,式(1)变为:

$$\nabla \times \mathbf{B} = (\mu\sigma + i\omega\mu\epsilon)\mathbf{E} \quad (3)$$

在式(3)两边进行 $\nabla \times$ 运算,得到:

$$\nabla \times \nabla \times \mathbf{B} = \nabla \times [(\mu\sigma + i\omega\mu\epsilon)\mathbf{E}] \quad (4)$$

依据矢量运算恒等式 $\nabla \times \nabla \times \mathbf{B} = \nabla(\nabla \cdot \mathbf{B}) - \nabla^2 \mathbf{B}$, 和高斯定理 $\nabla \cdot \mathbf{B} = 0$, 得到式(4)的左边为 $-\nabla^2 \mathbf{B}$; 式(4)即变为:

$$-\nabla^2 \mathbf{B} = \nabla \times [(\mu\sigma + i\omega\mu\epsilon)\mathbf{E}] \quad (5)$$

利用矢量恒等式 $\nabla \times (a\mathbf{B}) = (\nabla a) \times \mathbf{B} + a \nabla \times \mathbf{B}$, 其中 a 是标量函数, \mathbf{B} 是矢量函数,式(5)的右边变为:

$$-\nabla^2 \mathbf{B} = \nabla \times [(\mu\sigma + i\omega\mu\epsilon)\mathbf{E}] = [\nabla(\mu\sigma + i\omega\mu\epsilon)] \times \mathbf{E} + (\mu\sigma + i\omega\mu\epsilon) \nabla \times \mathbf{E} \quad (6)$$

依据时谐麦克斯韦方程

$$\nabla \times \mathbf{E} = -\frac{\partial \mathbf{B}}{\partial t} = -i\omega \mathbf{B} \quad (7)$$

结合式(7)和式(3),式(6)变为:

$$-\nabla^2 \mathbf{B} = [\nabla(\mu\sigma + i\omega\mu\epsilon)] \times \frac{\nabla \times \mathbf{B}}{(\mu\sigma + i\omega\mu\epsilon)} + (\mu\sigma + i\omega\mu\epsilon)(-i\omega \mathbf{B}) \quad (8)$$

令复导纳率 $\gamma = \sigma + i\omega\epsilon$, σ 和 ϵ 是空间函数, ω 是常数,则式(8)变为:

$$-\nabla^2 \mathbf{B} = \frac{\nabla \gamma}{\gamma} \times (\nabla \times \mathbf{B}) - i\omega \mu \gamma \mathbf{B} \quad (9)$$

该式中只包含 γ 和 \mathbf{B} 这两个变量,通过MR系统

测量得到 B 的断层分布后,即可以求解 γ ,即得到人体组织的EPs的断层分布。

3 MR EPT技术国内外研究现状

国际上,MR EPT技术在2009年才被正式命名,但鉴于其巨大的潜在临床应用价值,已有多家大学研究机构和磁共振生产厂商开展了MR EPT技术的相关研究。知名的MR EPT技术相关研究单位主要包括美国明尼苏达大学磁共振中心(Center for Magnetic Resonance Research, University of Minnesota)^[20]、与Siemens合作的纽约大学Bernard & Irene Schwartz生物医学成像中心(Bernard & Irene Schwartz Center for Biomedical Imaging, Langone Medical Center, New York University)^[21]、德国Karlsruhe生物医学工程学院(Institute of Biomedical Engineering, Karlsruhe Institute of Technology)^[22]、GE全球研发中心(GE Global Research)^[23]、Philips欧洲研发中心(Philips Research Europe)等^[24]。值得注意的是,作为非传统医疗影像设备制造商的电子巨头韩国三星也对MR EPT项目研究进行资助,足可见此项目的潜在商业价值^[25]。

目前,国内从事MR EPT技术相关研究的单位还较少。本团队早期从事磁共振射频场及射频线圈相关研究,自2013年起开始进行MR EPT技术研究。团队带头人曾赴美国纽约大学开展MR EPT技术访问研究1年,在2015年首次将MR EPT技术系统地介绍给国内同行^[26],发表了MR EPT技术相关研究论文^[27],并于2016年获得了MR EPT技术国家发明专利^[28],具备深入开展MR EPT基础研究和应用研究的基础。

4 重点研发计划项目研究内容及预期成果

在前述研究基础上,项目组将整合国内优秀的MR设备生产企业,研制专门的MR EPT射频线圈,编制专门扫描序列,创新EPT重建算法,共同开发专用的MR EPT设备系统,在自主知识产权的MR设备上实现此项新技术,并在专业临床机构开展应用研究,选择乳腺肿瘤(乳腺组织癌变后,其介电特性改变达到几倍)和颅脑肿瘤(MR在颅脑软组织影像中具有独到优势)这两个方面作为MR EPT临床应用研究的落脚点。针对乳腺肿瘤患者,临床研究将对比分析MR EPT成像结果与病理切片以及免疫组织化学染色诊断结果,研究乳腺肿瘤患者电导率和介电常数成像数据与乳腺肿瘤标志物表达的相关性,探索建立利用电导率和介电常数成像进行乳腺肿瘤诊断和分型

的临床规范;针对脑胶质瘤患者,临床研究将对比分析MR EPT成像结果与病理诊断结果,研究患者电导率与介电常数与肿瘤恶性程度(WHO分级)的相关性,建立利用电导率和介电常数的肿瘤分级方法。

本项目完成后,将成为我国首套高场MR EPT临床成像系统,将有力促进我国高端医学影像设备的发展,为乳腺肿瘤、脑胶质瘤等的早期发现提供先进的技术和设备。现在国际上GE、Philips、Siemens这3大影像巨头都在研制该种系统,但至今仍没有产品面世。我国具有自主知识产权的高场MR EPT临床成像系统的出现,将使该成果处于国际的前列,在国际高场磁共振高端成像领域形成竞争力。

【参考文献】

- [1] JOINES W T, ZHANG Y, LI C, et al. The measured electrical properties of normal and malignant human tissues from 50 to 900 MHz[J]. Med Phys, 1994, 21(4): 547-550.
- [2] LU Y, LI B, XU J, et al. Dielectric properties of human glioma and surrounding tissue[J]. Int J Hyperther, 1992, 8(6): 755-760.
- [3] SUROWIEC A J, STUCHLY S S, BARR J R, et al. Dielectric properties of breast carcinoma and the surrounding tissues [J]. IEEE Trans Biomed Eng, 1988, 35(4): 257-263.
- [4] FEAR E C, LI X, HAGNESS S C, et al. Confocal microwave imaging for breast cancer detection: localization of tumors in three dimensions[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2002, 49(8): 812-822.
- [5] HAEMMERICH D, STAELIN S T, TSAI J Z, et al. *In vivo* electrical conductivity of hepatic tumours[J]. Physiol Meas, 2003, 24(2): 251.
- [6] SMALLWOOD R H, KESHTKAR A, WILKINSON B A, et al. Electrical impedance spectroscopy (EIS) in the urinary bladder: the effect of inflammation and edema on identification of malignancy [J]. IEEE Trans Med Imaging, 2002, 21(6): 708-710.
- [7] JOINES W T, JIRTLE R L, RAFAL M D, et al. Microwave power absorption differences between normal and malignant tissue [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1980, 6(6): 681-687.
- [8] CHAUDHARY S S, MISHRA R K, SWARUP A, et al. Dielectric properties of normal & malignant human breast tissues at radiowave & microwave frequencies [J]. Indian J Biochem Biophys, 1984, 21(1): 76.
- [9] PETHIG R. Dielectric properties of biological materials: biophysical and medical application[J]. IEEE Trans Electr Insulation, 1984(5): 453-474.
- [10] GRANT J P, SPYROU N M. Complex permittivity differences between normal and pathological tissues: mechanisms and medical significance[J]. J Bioelectr, 1985, 4(2): 419-458.
- [11] LAUFER S, IVORRA A, REUTER V E, et al. Electrical impedance characterization of normal and cancerous human hepatic tissue[J]. Physiol Meas, 2010, 31(7): 995.
- [12] STUCHLY M, STUCHLY S S. Coaxial line reflection methods for measuring dielectric properties of biological substances at radio and microwave frequencies-a review[J]. IEEE Trans Instrum Meas, 1980, 29(3): 176-183.
- [13] VENKATESH M, RAGHAVAN G. An overview of dielectric properties measuring techniques[J]. Canadian Biosystems Engineering, 2005, 47(7): 15-30.

- [14] FU F, XIN S X, CHEN W. Temperature- and frequency-dependent dielectric properties of biological tissues within the temperature and frequency ranges typically used for magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery [J]. *Int J Hyperther*, 2014, 30(1): 56-65.
- [15] HENDERSON R P, WEBSTER J G. Impedance camera for spatially specific measurement of the thorax [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1978, 25(3): 250-254.
- [16] BARBER D C, BROWN B H. Applied potential tomography [J]. *J Phys E: Sci Instrum*, 1984, 17(9): 723-733.
- [17] 董秀珍. 生物电阻抗成像研究的现状与挑战 [J]. *中国生物医学工程学报*, 2008, 27(5): 641-649.
- DONG X Z. Recent progress and challenges in the study of bio-impedance imaging [J]. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*, 2008, 27(5): 641-649.
- [18] WOO E J, LEE S Y, MUN C W. Impedance tomography using internal current-density distribution measured by nuclear-magnetic-resonance [J]. *Math Methods Med Imaging III*, 1994, 15(4): 377-385.
- [19] JOY M, SCOTT G, HENKELMAN M. *In vivo* detection of applied electric currents by magnetic resonance imaging [J]. *Magn Reson Imaging*, 1989, 7(1): 89-94.
- [20] ZHANG X, MOORTELE P F, SCHMITTER S, et al. Complex B1 mapping and electrical properties imaging of the human brain using a 16-channel transceiver coil at 7T [J]. *Magn Reson Med*, 2013, 69(5): 1285-1296.
- [21] SODICKSON D K, ALON L, DENIZ C M, et al. Local maxwell tomography using transmit-receive coil arrays for contact-free mapping of tissue electrical properties and determination of absolute RF phase [C]. *Proceedings of the 20th ISMRM*, 2012: 387.
- [22] KATSCHER U, FINDEKLEE C, VOIGT T. B1-based specific energy absorption rate determination for nonquadrature radio-frequency excitation [J]. *Magn Reson Med*, 2012, 68(6): 1911-1918.
- [23] BULUMULLA S B, LEE S K, YEO D. Conductivity and permittivity imaging at 3.0T [J]. *Concept Magn Reson B*, 2012, 41B(1): 13-21.
- [24] VOIGT T, KATSCHER U, DOESSEL O. Quantitative conductivity and permittivity imaging of the human brain using electric properties tomography [J]. *Magn Reson Med*, 2011, 66(2): 456-466.
- [25] MICHEL E, HERNANDEZ D, CHO M H, et al. Denoising of B-1 (+) field maps for noise-robust image Reconstruction in electrical properties tomography [J]. *Med Phys*, 2014, 41(10): 102304.
- [26] 辛学刚. 人体组织电特性磁共振断层成像(MR EPT)技术进展 [J]. *中国生物医学工程学报*, 2015, 34(1): 83-90.
- XIN X G. Technological progresses of the magnetic resonance electrical property tomography of human tissues [J]. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*, 2015, 34(1): 83-90.
- [27] DUAN S, XU C, DENG G, et al. Quantitative analysis of the reconstruction errors of the currently popular algorithm of MREPT at the interface of adjacent tissues [J]. *NMR Biomed*, 2016, 29(6): 744-750.
- [28] 辛学刚. 磁共振断层成像方式获得人体组织电性能参数分布的方法: 201410183972.9[P]. 2016-01-28.
- XIN X G. A method to obtain the distribution of dielectric properties of human tissues using the magnetic resonance tomographic imaging: 201410183972.9[P]. 2016-01-28.

(编辑: 谭斯允)



辛学刚 辽宁大连庄河人,现为南方医科大学生物医学工程学院医学工程系主任、教授、博士研究生导师、博士后合作导师,拥有南方医科大学全英文授课教师资格。热爱教学科研工作,曾指导在校本科生发表SCI科研论文,指导本科生获得2016年“挑战杯”国赛金奖。科研兴趣集中在磁共振成像新技术、活体分子影像技术、创新医疗器械研发等方面。曾作为项目负责人获得1项国家重点研发计划项目,3项国家自然科学基金课题,以及多项省市课题及横向课题资助。以第一作者或通讯作者等发表SCI论文20余篇,获得6项国家发明专利授权。担任多个国际核心期刊的审稿人,担任中国医疗器械行业协会创新专委会发起专家、中国转化医学联盟理事等。