

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2016.12.006

专题:数字诊疗装备研发

结合生物体形态学信息实现功能血流成像的近红外漫射光新技术

尚禹¹, 刘祎¹, 王冠军¹, 韩建宁¹, 丁婷¹, 钱丽霞², 郑育聪², 郭娟²

1. 中北大学信息与通信工程学院, 山西 太原 030051; 2. 山西医学科学院山西大医院影像中心磁共振室, 山西 太原 030032

【摘要】近红外漫射光相关断层成像(DCT)是近年发展起来的基于光场相关原理的血流成像技术,我们针对该技术提出的新型研究方案获得2016年“数字诊疗装备研发”的立项支持。项目目标是结合生物体形态学信息建立新的DCT血流成像模型,并将共性的图像重建方法与DCT物理特征相结合改进重建算法,由此获得精确和稳定的血流成像。拟使用计算机仿真和仿体实验相结合的方式优化和定量评测DCT系统,并用头颈部癌、乳腺癌、通过体位改变脑部血流等病理和生理的人体试验对DCT系统进行全面的临床评测。

【关键词】数字诊疗装备;近红外漫射光;光场;形态学影像;血流

【中图分类号】R197.39

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2016)12-1212-05

Near-infrared diffuse optical technology for functional blood flow imaging through integrating the morphological information of biological tissues

SHANG Yu¹, LIU Yi¹, WANG Guanjun¹, HAN Jianing¹, DING Ting¹, QIAN Lixia², ZHENG Yucong², GUO Juan²

1. College of Information and Communication, North University of China, Taiyuan 030051, China; 2. Department of Magnetic Resonance Imaging, Medical Image Center, Shanxi Dayi Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Taiyuan 030032, China

Abstract: Near-infrared diffuse correlation tomography (DCT) is an innovative technology developed in recent years based on the theory of light electric field correlation, aiming to achieve blood flow imaging. The proposed research project on the further development of DCT technology is funded by "Digital Medical Equipment Research and Development" in National Key Research and Development Program of China. The project aims to establish a new physical model of DCT for blood flow imaging through integrating the morphological information derived from biological tissues. The image reconstruction algorithms will be improved by combining the general imaging approaches and DCT physical characteristics, so as to extract accurate and robust imaging of blood flow. The computer simulation and phantom experiment will be used to optimize and evaluate the proposed DCT system. For clinical evaluation, the DCT system will be extensively applied on human subjects in several physiological or pathological situations, such as head-neck cancer, breast cancer as well as the brain with flow changed by posture alterations.

Keywords: digital medical equipment; near-infrared diffuse optics; light electric field; morphological image; blood flow

1 立项意义

人体组织微血管的血流测量对于很多疾病的诊断和治疗至关重要,例如:缺血性脑中风主要原因是局部脑灌注量的不足^[1-2];肿瘤血流动力学表现为异常增高的组织血流、偏低的组织血氧水平和增高的氧化

谢^[3];睡眠中的呼吸暂停会引起血流震荡加快^[4]。此外,血管手术等治疗过程中的血流测量可以对手术进行实时监控以及帮助医师及时调整和优化手术方案,从而获得最佳的治疗效果。

目前常用的血流测量技术主要是超声多普勒和激光多普勒,超声多普勒测量的是大血管内血流速度,激光多普勒测量的是表层组织(<3 mm)的微血管血流。基于光学相干层析、光声和激光散斑原理的血流成像技术近年来发展很快,但是受探测深度的限制,这些技术主要用于人体表层组织(比如皮肤、

【收稿日期】2016-10-16

【基金项目】国家重点研发计划(2016YFC0101600)

【作者简介】尚禹,博士/教授,主要研究方向:近红外光技术、医学成像、生理系统建模, E-mail: yushang@nuc.edu.cn

手指)或小动物血流成像,目前很少应用在人体的深层组织。其他可以进行人体深层血流成像技术(例如ASL-MRI, Xe-CT或PET)都需要使用大型、贵重的设备,这些技术也不容易实现动态和连续的血流成像。

近红外漫射光相关谱和断层成像技术(Near-infrared Diffuse Correlation Spectroscopy/Tomography, DCS/DCT)是近年发展起来测量组织血流的较新技术^[5-9]。该类技术与传统测量组织血氧的近红外光技术,即近红外漫射光谱/断层成像(Near-infrared Diffuse Optical Spectroscopy/Tomography, DOS/DOT)有一定相似之处,都是使用近红外光作为测量手段,不同之处是DOS/DOT利用光强变化测量组织的吸收和散射系数,由此计算组织的血氧浓度和饱和度;而DCS/DCT通过时间自相关技术描述光场的变化,由此计算红细胞在微血管内的扩散运动(即血流)。相对于DOS/DOT这种“静态”的近红外漫射光技术(也就是将红细胞看作静止的光子吸收和散射体),DCS/DCT被称为是一种“动态”的近红外漫射光技术。此外,DCS/DCT需要使用长相干(>5 m)激光作为光源和敏感程度较高的单光子计数器作为光子探测器,因此DCS/DCT的仪器成本相对较高。

在近红外漫射光技术中,DOS/DOT血氧测量的研究历史较长,技术相对成熟,在我国的研究也较为广泛^[10-16]。目前,DOT的商业产品有几十种,主要是针对脑功能成像或乳腺成像,国外代表性产品主要有Imagent(ISS公司,美国)、NIRScout(NIRX公司,美国)、LabNIRS(岛津公司,日本),国内代表性产品有Optimus(新奥博为公司)等。

但是,血氧作为单一的指标无法全面描述生物组织的血流动力学和新陈代谢的特征。血流可以反映生物体“活动”状态和微血管网络物质运输能力,在疾病诊断中得到越来越多的重视。DCS和DCT技术测量血流的原理相同,利用近红外漫射光作为探测手段,考察的是红细胞在组织内的扩散运动对光场相关函数的影响。DCS使用较少的光源-探测器(S-D)组合(通常为1~4对)快速检测血流时间演化过程,仪器成本相对较低^[17]。DCT需要使用较多的S-D组合(>20对),以及通过扫描等方式获得更多的测量数据,并由此重建得到血流的空间分布(成像)^[9]。

由于DCS/DCT技术可以对人体组织进行方便、快速和实时的测量,具有重要的临床应用前景,因此吸引世界众多机构对该技术进行开发。根据近五年发表的文献,全球从事DCS/DCT方面的研究小组已

经超过15个。DCS/DCT技术的有效性也已经由仿体实验或其他血流测量技术进行了验证,包括超声多普勒、激光多普勒,以及ASL-MRI等^[18]。该技术也广泛应用于临床研究,对包括骨骼肌、肿瘤和脑皮层等各种组织和器官进行血流检测和疾病评估^[18]。DCS系统在市场上有测量脑部血流的商业仪器(Neuro-Monitor, HemoPhotonics Inc, 西班牙),DCT系统主要是实验室自行组建,目前没有商用仪器。

此外,将血流和血氧的信息结合可以计算得到组织的氧代谢信息。因此,国外部分研究小组(比如哈佛大学麻省总医院、宾夕法尼亚大学和肯塔基大学)已经将DCS/DCT与DOS/DOT相结合,从而获得血流动力学的全面信息^[19-21]。然而,作为较为新型的血流测量技术,DCS/DCT在国内以原理介绍和应用为主,实质性研究较少^[22-23]。

在技术发展方面,由于DCT和DOT满足相似结构的扩散微分方程,而DOT发展较早、研究广泛,以及方法比较成熟。因此一方面,DCT建模受DOT的影响,局限于微分方程的解析法和有限元法。另一方面,DCT数据是多维的(即每个测量数据包含多个延迟时间的自相关信息),较DOT信息量丰富很多,有限元法(使用单一延迟时间的数据)不能充分利用测得的数据,容易受到噪声影响;解析法必须假定规则的边界条件,无法利用组织形态和内部成分等特征,会导致一定的计算误差。

针对DCT目前面临的技术局限性,我们提出结合形态学医学影像(MRI、CT或超声影像等)组建新的DCT血流成像系统。具体方法是以新提出的“N阶线性算法”(NL算法)为基础,将形态学的医学影像和光子的蒙特卡罗(MC)仿真相结合获得被测组织的空间特征^[24];进一步,将空间特征和光子数据融合构建新型的DCT模型;在DCT模型数值求解过程中,本项目拟将共性的图像重建方法与DCT物理特征相结合来优化重建算法,由此获得精确和稳定的血流成像。在DCT系统硬件设计上,我们拟改进光纤截面结构和使用高速光开关提高光子接收效率和降低仪器成本。本项目拟使用计算机仿真和仿体实验相结合的方式优化和定量评测DCT系统,并用头颈部癌、乳腺癌、通过体位改变脑部血流等病理和生理的人体试验对DCT系统进行全面的临床评测。以上科学设想和研究方案经过通讯评审和视频答辩等环节得到同行专家的充分肯定,并获得2016年国家重点研发项目“数字诊疗装备研发”试点专项的立项支持。

2 总体目标和研究内容

本项目最终目的是开发新型近红外漫射光血流成像系统并对该系统进行定量的仿体实验和临床评测。具体目标为:结合形态学影像建立新的DCT成像模型,并优化硬件、数据采集软件和血流重建算法,从而获得DCT血流成像系统。此外,通过仿体实验和人体试验对系统进行定量评测。

为了达到上述的总体目标,我们将完成下列3部分的研究内容:组建DCT血流成像系统、设计仿体实验定量评估DCT系统的准确性和稳定性,通过人体试验评估DCT系统的临床价值。具体如下:(1)DCT血流成像系统将包括硬件构成、数据采集软件、DCT建模、重建算法和血流可视化软件。系统的基本组成是:若干光源-探测器(S-D)组合用来获得组织的光子信息,一个多通道的数字相关器用来进行光场自相关计算,以及硬件控制和数据采集软件。此外,DCT测量多为非接触式,因此需要一个聚焦的镜头系统。DCT系统的硬件优化设计将由两部分内容组成:①设计球形截面光纤探头,提高光子发射和收集效率,增强系统灵敏度;②使用单光源/高速光开关切换组合结构增加光源点数量、提高仪器集成度、提高硬件使用效率和降低仪器成本。物理建模部分将结合形态学影像建立新型的DCT模型,建模包括以下两个过程:a.组织空间特征的确定,即将形态学影像分割为不同的组织成分,并通过光子MC仿真产生生物组织的空间特征;b.算法系数矩阵的确定,具体过程为:将生物组织的空间单元进行一维编码,然后使用MC仿真,通过光子轨迹对空间单元进行寻址,最后将测量数据和每个空间单元所包含的空间特征输入特定方程确定系数矩阵。成像算法的核心内容是对大型和病态方程组进行求解。我们将使用共性的图像重建方法,并结合DCT模型的物理意义优化成像算法;(2)仿体实验将使用脂肪乳液仿真人体微血管的血流状态,通过推注泵控制血流速度,用DCT系统进行血流成像,然后用阈值法确定异物的范围。以实验设定的异物大小、位置和血流值作为标准定量评估DCT重建得到的血流成像;(3)临床试验部分主要是评测病理和生理等情形下的血流成像。将DCT血流成像确定的肿瘤范围与肿瘤形态学影像(本项目使用MRI影像)进行对比,并以此为标准评测DCT确定的肿瘤大小和位置。此外,我们将使用DCT系统测量健康受试者在体位改变情形下的头部血流分布,由此评测DCT对头皮和脑皮层血流变化

的敏感程度。

在研究过程中,我们主要解决以下关键问题:如何将形态学的医学影像、光子MC仿真与NL算法相结合构建DCT模型;如何通过重建算法对DCT模型进行优化求解,并实现血流成像。如何改进DCT硬件设计、提高光子接收效率和减少仪器成本,实现高效和快速的光场自相关数据采集。

3 项目任务的课题分解

为了提高研究工作的执行进度和效率,我们将本项目分解为以下5个课题:课题一,结合形态学影像的DCT建模,目标为建立形态学影像和光子MC仿真一体化的可视化平台,快速和精确获得组织的空间特征,将组织的空间特征、空间单元的一维编码、NL算法相结合,构建新的DCT模型;课题二,DCT模型的优化求解,目标为通过对DCT模型的矩阵病态性分析、正则项设计、计算迭代次数和成像时间的优化,从而实现快速、精确和稳定的血流成像;课题三,DCT系统的硬件和数据采集软件,目标为通过硬件与软件设计的结合,提高光子接收效率和提高仪器集成度,实现高效、低成本和快速的光场自相关数据的采集;课题四,DCT系统的仿体实验定量评测,目标为搭建仿体实验,使之能精确改变异质物的位置、大小和流速,通过设定阈值在血流图像上自动确定异质物的空间范围,并能够自动计算异质物的大小、位置、深度以及相应的误差率;课题五,DCT系统的临床评测,目标为设计生理实验诱发血流的变化,通过人体试验评测DCT系统对肿瘤和脑血流变化的探测敏感度。这5个课题既相互独立又具有紧密联系,具体关系如图1所示。

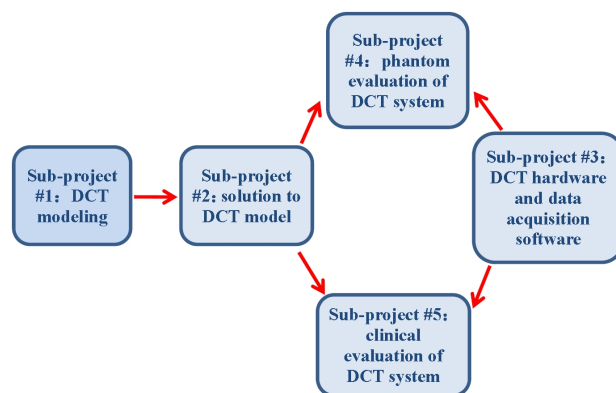


图1 5个课题之间的分工与协作关系

Fig.1 Tasks conducted by each of 5 sub-projects and the cooperative relations between them

4 成果呈现形式和预期效益

本项目主要成果为新型的DCT血流成像系统,包括硬件构成、数据采集软件、DCT建模、图像重建算法和血流可视化软件。成果也将包括仿体实验的定量评测数据和人体评测数据,这些数据将是DCT系统质量和临床可行性的的重要依据。此外,项目的阶段性成果(比如:形态学影像与MC仿真结合的可视化平台、DCT模型、硬件系统、图像重建算法、仿体实验装置等)将以发明专利和高水平论文的形式呈现。

DCT作为新型的血流成像技术有很大的临床潜力和效益,其原因有:(1)无创性,病人容易接受;(2)仪器便携,适合在手术室、病房使用;(3)仪器成本相对大型设备较低,测量过程基本无需成本;(4)虽然空间分辨率和探测深度不及ASL-MRI等技术,但对脑、肌肉和部分肿瘤具有足够的探测敏感度。

5 总结

项目由两家单位承担:中北大学是项目牵头单位,负责DCT血流成像系统的开发和仿体实验;山西大医院(山西医学科学院)是项目参加单位,与牵头单位一起完成DCT系统的人体评测工作。

对比传统的形态学影像技术,能够体现生物体“活性”的功能成像在疾病诊治中发挥了越来越多的作用。作为新型的功能成像技术,DCT技术今后几年在我国将有快速的发展,本项目开发的新型DCT系统将在成像质量和稳定性方面有较大提高,达到疾病检测和治疗评估的目的。综上所述,本项目的研究工作和成果将有助于实现该技术的临床应用和产业化。

【参考文献】

- [1] CHENG R, DONG L X, RYAN S J, et al. Cerebral monitoring during carotid endarterectomy using near-infrared diffuse optical spectroscopies and electroencephalogram [J]. *Phys Med Biol*, 2011, 56(10): 3015-3032.
- [2] DURDURAN T, ZHOU C, EDLOW B L, et al. Transcranial optical monitoring of cerebrovascular hemodynamics in acute stroke patients[J]. *Opt Express*, 2009, 17(5): 3884-3902.
- [3] DONG L, KUDRIMOTI M, CHENG R, et al. Noninvasive diffuse optical monitoring of head and neck tumor blood flow and oxygenation during radiation delivery [J]. *Biomed Opt Express*, 2012, 3(2): 259-272.
- [4] HOU Y, SHANG Y, CHENG R, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea results in significant variations in cerebral hemodynamics detected by diffuse optical spectroscopies [J]. *Physiol Meas*, 2014, 35(10): 2135-2148.
- [5] MARET G, WOLF P E. Multiple light-scattering from disordered media-the effect of brownian-motion of scatterers [J]. *Zeitschrift Für Physik B-Condens Mat*, 1987, 65(4): 409-413.
- [6] BOAS D A, CAMPBELL L E, YODH A G. Scattering and imaging with diffusing temporal field correlations[J]. *Phys Rev Lett*, 1995, 75(9): 1855-1858.
- [7] CHEUNG C, CULVER J P, TAKAHASHI K, et al. *In vivo* cerebrovascular measurement combining diffuse near-infrared absorption and correlation spectroscopies[J]. *Phys Med Biol*, 2001, 46(8): 2053-2065.
- [8] ZHOU C, YU G, FURUYA D, et al. Diffuse optical correlation tomography of cerebral blood flow during cortical spreading depression in rat brain[J]. *Opt Express*, 2006, 14(3): 1125-1144.
- [9] LIN Y, HUANG C, IRWIN D, et al. Three-dimensional flow contrast imaging of deep tissue using noncontact diffuse correlation tomography[J]. *Appl Phys Lett*, 2014, 104(12): 121103.
- [10] 骆清铭, 邓晖, 龚辉, 等. 用于脑血流量检测的近红外光谱术[J]. *红外与毫米波学报*, 1999, 18(2): 138-144.
- [11] LUO Q M, DENG H, GONG H, et al. Near-infrared spectroscopy for the measurement of cerebral blood flow[J]. *Journal of Infrared and Millimeter*, 1999, 18(2): 138-144.
- [12] 徐正红, 张镇西, 王晶. 生物组织光学特性检测中的探头设计[J]. *激光生物学报*, 2004, 13(1): 78-81.
- [13] XU Z H, ZHANG Z X, WANG J. The probe designs in measurement of tissue properties [J]. *Acta Laser Biology Sinica*, 2004, 13(1): 78-81.
- [14] 吴太虎, 徐可欣, 刘庆珍, 等. 近红外光谱法无创测量人体血红蛋白浓度[J]. *激光生物学报*, 2006, 15(2): 204-208.
- [15] WU T H, XU K X, LIU Q Z, et al. A study of non-invasive measurement of human hemoglobin concentration by near infrared spectroscopy[J]. *Acta Laser Biology Sinica*, 2006, 15(2): 204-208.
- [16] ZHANG Z X, SUN B L, GONG H, et al. A fast neuronal signal-sensitive continuous-wave near-infrared imaging system [J]. *Rev Sci Instrum*, 2012, 83(9): 094301.
- [17] ZHANG W, GAO F, WU L H, et al. A time-domain diffuse fluorescence and optical tomography system for breast tumor diagnosis [J]. *J Infrared Mill Terahz Waves*, 2013, 32(2): 181-186.
- [18] LIU Y Y, WANG Y Y, QIAN Z Y, et al. Monitoring the reduced scattering coefficient of bone tissues on the trajectory of pedicle screw placement using near-infrared spectroscopy [J]. *J Biomed Opt*, 2014, 19(11): 117002.
- [19] TENG Y C, DING H S, GONG Q C, et al. Monitoring cerebral oxygen saturation during cardiopulmonary bypass using near-infrared spectroscopy: the relationships with body temperature and perfusion rate[J]. *J Biomed Opt*, 2006, 11(2): 024016.
- [20] SHANG Y, ZHAO Y, CHENG R, et al. Portable optical tissue flow oximeter based on diffuse correlation spectroscopy [J]. *Opt Lett*, 2009, 34(22): 3556-3558.
- [21] DURDURAN T, YODH A G. Diffuse correlation spectroscopy for non-invasive, micro-vascular cerebral blood flow measurement[J]. *Neuroimage*, 2014, 85 (Pt 1): 51-63.
- [22] ROCHE-LABARBE N, CARP S A, SUROVA A, et al. Noninvasive optical measures of CBV, StO(2), CBF Index, and rCMRO(2) in human premature neonates' brains in the first six weeks of life[J]. *Hum Brain Mapp*, 2010, 31(3): 341-352.

- [20] CHENG R, SHANG Y, HAYES D, et al. Noninvasive optical evaluation of spontaneous low frequency oscillations in cerebral hemodynamics[J]. Neuroimage, 2012, 62(3): 1445-1454.
- [21] MESQUITA R C, FASEYITAN O K, TURKELTAUB P E, et al. Blood flow and oxygenation changes due to low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the cerebral cortex [J]. J Biomed Opt, 2013, 18(6): 067006.
- [22] 梁佳明, 王晶, 梅建生, 等. 基于扩散相关光谱的血流检测方法研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2012, 32(10): 2749-2752.
- LIANG J M, WANG J, MEI J S, et al. A study on blood flow measurement by diffuse correlation spectroscopy[J]. Spectroscopy and Spectral Analysis, 2012, 32(10): 2749-2752.
- [23] 张西芹, 邢达, 刘迎, 等. 漫射光自相关测组织微循环血流模型[J]. 中国激光, 2002, 29(7): 631-634.
- ZHANG X Q, XING D, LIU Y, et al. Model of measuring capillary blood flow by using auto-correlation of diffusion light[J]. Chinese Journal of Laser, 2002, 29(7): 631-634.
- (编辑:陈丽霞)



尚禹 清华大学生物医学工程专业博士,2008~2015年在美国肯塔基大学工作,先后任博士后和研究员;2015年12月至今任中北大学教授。近年来的主要工作是:发展近红外漫射光技术无创检测生物组织的血流、血氧和代谢,并将研究结果直接应用于临床,进行骨骼肌、脑和肿瘤等组织和器官疾病早期诊断和治疗评估。曾经主持美国心脏协会(AHA)的基金1项,参与美国国立卫生院(NIH)等机构的基金3项。目前主持国家重点研发计划“数字诊疗装备研发”专项1项,发表SCI论文27篇,其中第一作者10篇,H-index为10,SCI引用300次。中国光学学会光电技术专业委员会委员,中国仪器仪表学会光机电技术与系统集成分会理事。目前担任5种英文期刊的编委/客座编辑和16种英文期刊的审稿人。