

· 实验研究 ·

超声诊疗一体机 VINNO 70 空化调控功能及声学测量的研究

张 毅 冯 爽 唐娜娇 王亚辉 凌 涛 陈惠人 刘 政

摘 要 **目的** 探索新型超声诊疗一体机 VINNO 70 的空化调控功能及其测量相关声学参数的情况,研究自适应可变焦域技术靶向击破微泡的能力。**方法** 利用薄膜水听器法测量 X4-12L 线阵探头和 S1-8C 凸阵探头对超声频率(f)、脉冲宽度(PL)、脉冲重复频率(PRF)的实测值,验证其与仪器显示值的一致性;重点测量探头距换能器表面 2 cm 和 5 cm 处感兴趣区内的峰值负压(PNP),计算对应的机械指数(MI),并与仪器显示值比较。分析自适应可变焦域技术靶向击破微泡的能力,记录微泡击破程度。**结果** X4-12L 线阵探头与 S1-8C 凸阵探头的 f 、PL 及 PRF 实测值与仪器显示值均一致。MI 实测值与仪器显示值有较大差距(58%~267%),且 f 与测量距离均可以影响 MI 值。自适应可变焦域技术具有明显的超声弱聚焦性能,感兴趣区内微泡击破明显。**结论** 超声诊疗一体机 VINNO 70 能准确调控多个空化相关参数;自适应可变焦域技术可靶向击破感兴趣区内微泡。MI 实测值与显示值差别较大,治疗时应以实测值为准。

关键词 诊断超声;治疗超声;空化效应

[中图法分类号]R445.1

[文献标识码]A

Research on cavitation modulation and acoustic measurement of VINNO 70 integrated ultrasound theranostic system

ZHANG Yi, FENG Shuang, TANG Najiao, WANG Yahui, LING Tao, CHEN Huiren, LIU Zheng

Department of Ultrasound, Xinqiao Hospital, Army Medical University, Chongqing 400037, China

ABSTRACT **Objectives** To investigate the cavitation modulation of VINNO 70 integrated ultrasound theranostic system and its acoustic parameters measurement, as well as the adaptive variable focus technique for targeted microbubble destruction. **Methods** The frequency (f), pulse length (PL), pulse repetition frequency (PRF) were measured by thin film hydrophone method to verify their consistency with the values displayed by the instrument. Similarly, the peak negative pressure (PNP) in the region of interest (ROI) 2 cm and 5 cm away from the transducer surface were emphatically measured to calculate the corresponding mechanical index (MI), and they were compared with the values displayed by instrument. Microbubble destruction was recorded to analyze the adaptive variable focus technique. **Results** The values of f , PL and PRF of linear array probe X4-12L and convex array probe S1-8C were consistent with those displayed by the instrument. There was obvious difference between MI and the value displayed by the instrument (58%~267%), and MI was affected by f and the distance to the transducer. The adaptive variable focus technique had weakly focusing performance, and the microbubble in ROI was obviously broken. **Conclusion** VINNO 70 integrated ultrasound theranostic system can accurately regulate several cavitation related parameters, and the adaptive variable focus technique can target and break the microbubbles in ROI. Due to the difference between the measured value and the displayed value of MI, the measured value should be prevail considered during treatment.

KEY WORDS Diagnostic ultrasound; Therapeutic ultrasound; Cavitation

超声影像诊断的最大优势是安全性好,原因是超声诊断仪的能量输出限制在平均声强(I_{SPTA})720 mW/cm²、

机械指数(MI)1.9 以内,其热效应和空化机械效应均较弱^[1]。但若循环中存在超声造影剂微泡,诊断超声

基金项目:国家重点研发计划数字诊疗装备研发重点专项(2017YFC0107300);重庆市首席医学专家;重庆市英才计划

作者单位:400037 重庆市,陆军军医大学附属第二医院超声科

通讯作者:刘政, Email: liuzheng@163.com

可能产生一定的生物学治疗效应^[2],主要包括微血管壁或组织通透性增高、血脑屏障开放、促进靶向释药等^[3]。近年来有学者^[4-5]将诊断超声联合微泡超声造影剂用于增强临床肿瘤化疗,初步取得较好的治疗效果。但超声诊断仪作为超声治疗设备存在输出能量低、声束不能聚焦治疗、参数调控性差、工作占空比低等不足。基于此,本实验在国产超声诊断仪的基础上,改进研发了一种相对适合低强度超声空化治疗的超声诊疗一体机 VINNO 70,通过测量其主要声学参数,旨在验证其用于调控空化参数的性能。

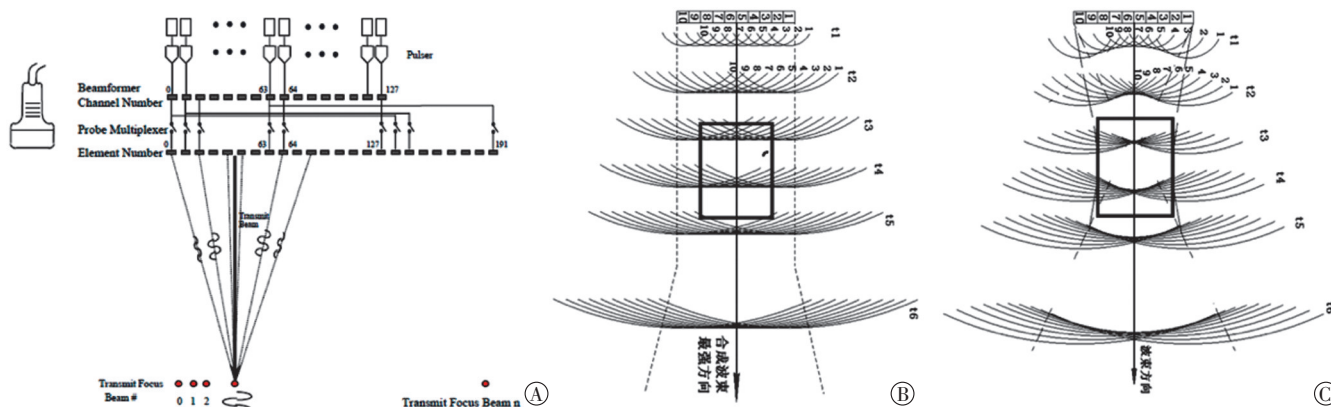
材料与方法

一、超声仪器

VINNO 70 超声诊疗一体机(苏州飞依诺科技有限公司),X4-12L 线阵探头,频率 4~12 MHz;S1-8C 凸阵探头,频率 3.5~7.0 MHz。该仪器对超声造影成像中的

微泡击破模式(即 Flash 模式)进行了改进,可通过机械指数(MI,可调范围 0~1.3)、脉冲宽度(PL,可调范围 2~24 个周期)、脉冲重复频率(PRF,可调范围 10~2000 Hz)、探头中心频率(f,可调范围 3.0~6.3 MHz)、脉冲/间歇时间等 5 个参数调控微泡空化,该治疗模式被称为 VFlash 模式。应用 1.10 版本软件的声输出控制模块将声输出能量控制在诊断范围。

为使超声能量在治疗感兴趣区(ROI)聚集,VFlash 模式具有自适应可变焦域技术,该技术利用电子延迟相控和孔径控制技术汇聚声束,在扫描平面内划定的 ROI 形成任意可变的、能量高于周围的治疗靶区(可调范围 1~5 cm),使靶区内微泡能被调控的空化参数激励。根据 ROI 大小和深度,发射时各阵元激励的超声信号相位按两次曲线变化,使各阵元发射的超声信号经空间叠加,合成的超声波束产生聚焦现象(图 1)。



A: 各阵元超声信号聚焦示意图;B: 无聚焦发射,各阵元发射信号无相位差,不产生聚焦;C: 自适应可变焦域发射,形成 ROI 弱聚焦效果

图 1 自适应可变焦域技术示意图

二、仪器与方法

1. 声学测量仪器: 薄膜水听器(HMB-0500, 美国 Onda 公司),用于测量超声参数及声场;AIMS III 扫描水槽(AST3-S, 美国 Onda 公司),扫描水槽内盛满脱气水,应用其自带的三维定位系统精确控制探头和水听器相对位置;功率放大器(2200L, 美国 E&I 公司);数字示波器(54830B, 美国 Agilent 科技有限公司)。

2. f、PL 及 PRF 的测量: 使用水听器法,扫描水槽盛满脱气水,将薄膜水听器和超声探头置于水槽内,通过扫描水槽自带定位系统使超声探头中心和薄膜水听器位于同一垂直线,探头位于水听器上方 2 cm 处。于 VFlash 模式下设置不同的 PL 和 f,检测 f、PL、PRF 是否与仪器显示值一致,测量时超声与示波器同步且仅采集单根线的结果,分别对 2 个探头的声场分布进行三维扫描检测。

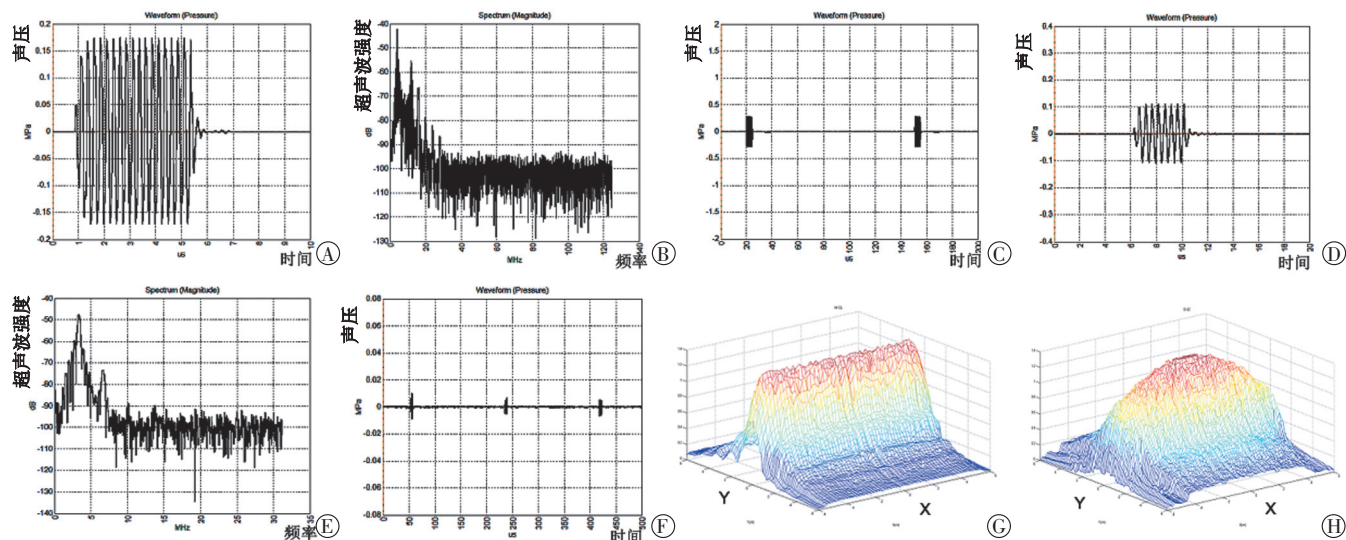
3. 声场分布及峰值负压(PNP)和 MI 的测量: 将薄膜水听器和探头置于充满脱气水的水槽中,水听器位于探头下方 2 cm 或 5 cm 平面,固定 f、PL 参数,间隔时间 0.5 s,声功率设置为 100%。PRF 调控范围为 10~2000 Hz,脉冲时间取最大。取不同 MI 值,通过扫描水槽自带三维定位系统移动水听器,扫描所得的 PNP 最大值为该条件下的实测 PNP。VINNO 70 能从 f、PL、PRF 等多方面调控空化效应,测定时采用控制变量法观察 PNP,根据实测 PNP 计算实测 MI^[6],公式: $MI = PNP \times 10^{-\alpha z / 20} \times f^{-1/2} / C$ 。其中 $C = 1 \text{ MPa} \cdot \text{MHz}^{-1/2}$, α 为声衰减系数,取值 $0.3 \text{ dB} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{MHz}^{-1}$, z 为从换能器到测量点的距离。

4. 自适应可变焦域技术靶向击破微泡能力的检测: 采用电子延迟相控技术汇聚声束,在超声影像横向声场方向实现可任意调节形状的 1~5 cm 大小的可

变焦域。在盛满脱气水的水槽中加入0.1 ml脂氟显微泡[(陆军军医大学新桥医院自制,平均直径 $2.0\ \mu\text{m}$,浓度 $(2\sim9)\times 10^9/\text{ml}$],混匀后稍静置,将探头置于含微泡的脱气水中,调整靶向ROI至合适范围,开启VFlash模式,记录声场中微泡击破程度。

结 果

一、f、PL、PRF及声场分布测量结果



A~C: X4-12L线阵探头实测PL为18周期,PRF为50 Hz, f 为4 MHz,均与显示值一致;D~F: S1-8C凸阵探头实测PL为8周期,PRF为500 Hz, f 为3 MHz,均与显示值一致;G: X4-12L线阵探头检测ROI内声压强度分布增强;H: S1-8C凸阵探头检测ROI内声压强度分布增高,呈“热区”

图2 X4-12L线阵探头和S1-8C凸阵探头的PL、 f 、PRF实测图与声场分布图

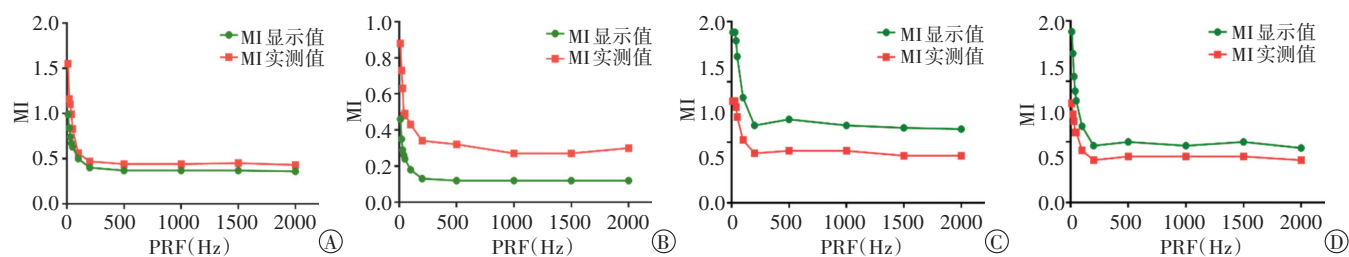
二、MI实测结果

1. 使用X4-12L线阵探头时,MI实测值与仪器显示值变化趋势一致,但实测值均高于显示值。当 f 为3.7 MHz,探头距离为2 cm时,实测值约为显示值的112%~157%(图3A);探头距离为5 cm时,实测值约为显示值的185%~267%(图3B)。当 f 为3.0 MHz,探头距离为2 cm时,实测值约为显示值的83%~129%;当探头距离为5 cm时,实测值约为显示值的134%~195%。

2. 使用S1-8C凸阵探头时,MI实测值与仪器显示值变化趋势一致,但实测值均低于显示值。当 f 为

1.7 MHz,探头距离为5 cm时,实测值约为显示值的59%~67%(图3C);探头距离为10 cm时,实测值约为显示值的58%~81%(图3D)。当 f 为2.0 MHz,探头距离为5 cm时,实测值约为显示值的59%~70%;探头距离为10 cm时,实测值约为显示值的60%~80%。

3. X4-12L线阵探头和S1-8C凸阵探头MI实测值与探头距离及 f 的关系: X4-12L探头距离为5 cm较距离为2 cm的MI实测值低;S1-8C凸阵探头距离为10 cm较距离为5 cm的MI实测值低(图4A、B)。对于X4-12L线阵探头, f 为3.7 MHz时较 f 为3.0 MHz的实测值低;



A、B: X4-12L线阵探头, f 为3.7 MHz,深度分别为2 cm和5 cm,MI实测值高于显示值;C、D: S1-8C凸阵探头, f 为1.7 MHz,深度分别为5 cm和10 cm,MI实测值低于显示值

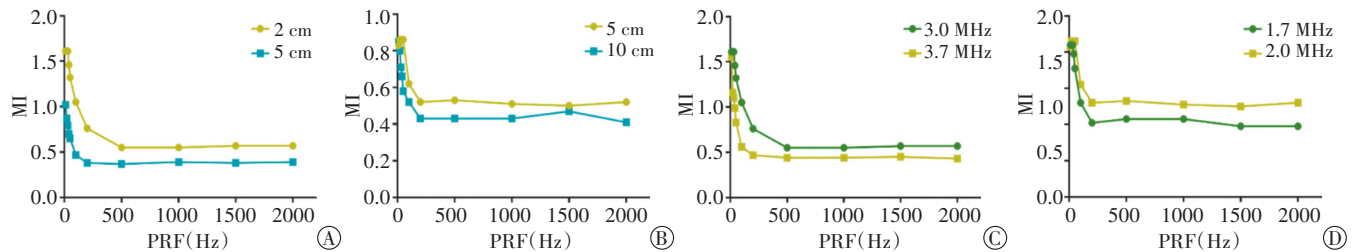
图3 X4-12L线阵探头与S1-8C凸阵探头检测MI显示值与实测值的对比图

对于 S1-8C 凸阵探头, f 为 2.0 MHz 较 f 为 1.7 MHz 的实测值高(图 4C、D)。

三、自适应可变焦域技术击破微泡检测结果

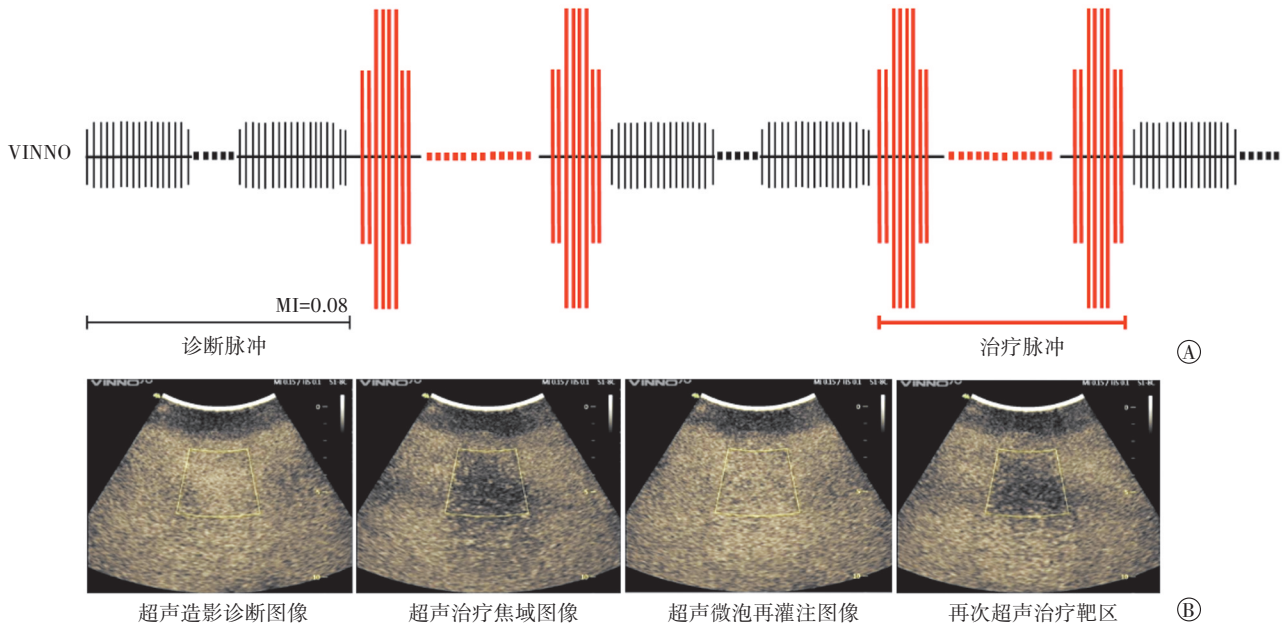
诊断脉冲(超声造影模式)时,微泡均匀充满各个区域;治疗脉冲时,ROI 内微泡被靶向性击破,下一次

诊断脉冲可见微泡再灌注,直到下一次治疗脉冲再次被击破(图 5)。ROI 内超声击破微泡的参数:PL 为 18 个周期、PRF 为 50 Hz, X4-12L 线阵探头显示 MI 为 0.46, S1-8C 凸阵探头显示 MI 为 1.01, 脉冲/间歇时间为 0.5 s/1 s。



A: X4-12L 线阵探头, 深度分别为 2 cm 和 5 cm, 与探头距离 2 cm 的 MI 实测值较高; B: S1-8C 凸阵探头, 深度分别为 5 cm 和 10 cm, 与探头距离 5 cm 的 MI 实测值较高; C: X4-12L 线阵探头, f 分别为 3.0 MHz 和 3.7 MHz, f 为 3.0 MHz 的 MI 实测值较高; D: S1-8C 凸阵探头, f 分别为 2.0 MHz 和 1.7 MHz, f 为 2.0 MHz 的 MI 实测值较高

图 4 X4-12L 线阵探头与 S1-8C 凸阵探头 MI 实测值与探头距离及 f 的关系



A: 黑色代表诊断脉冲, 红色代表治疗脉冲, 诊断脉冲与治疗脉冲间隔发射, 诊断脉冲强度弱, 不会对治疗脉冲产生影响; B: S1-8C 凸阵探头靶向击破微泡声像图, 诊断脉冲发射时, 微泡充满视野, 未被击破; 治疗脉冲发射时, ROI 内微泡被靶向击破, ROI 外微泡破坏少

图 5 VINNO 70 超声诊疗一体机自适应可变焦域靶向击破微泡实验图

讨 论

近年来, 超声空化技术在基础和临床领域均得到了广泛应用, 特别是低强度超声激励微泡空化谐振, 在基因转染、靶向药物释放、开放血脑屏障及肿瘤放疗化疗方面均有重要意义^[7-8]。普通超声诊断仪仅能通过单一参数 MI 调控空化, 空化相关的 f 、PL、PRF 等参数则无法调控, 特别是 PL 在普通诊断超声发射中仅 1~2 个周期, 几乎不能产生惯性空化谐振。由于空化发生的随机性特点, 单一的 MI 调节难以保证空化强度

的稳定性和持续性^[9]。因此, 国外已开始对超声诊断仪进行改进, 以保证在诊断超声能量范围内进行空化治疗, 但调控参数及范围仍然有限, 如 Philips iE 33 和西门子 Sequoia 512 仅对 PL 增加了 2 档调节, 对其他空化相关参数 (f 、PRF 等) 仍无法调节, 且不具备自适应可变焦域功能^[10]。VINNO 70 超声诊疗一体机是一种兼有完整的超声影像诊断与微泡超声空化调控治疗功能的新型诊疗一体机, 其可从 f 、PL、PRF 等方面多档调控空化, 具有自适应可变焦域技术, 可实现靶向弱聚焦, 能更加精准地在 ROI 靶区调控空化。

在现行诊断超声标准(平均声强 I_{SPTA} 720 mW/cm², MI 1.9, 热指数 6.0)限制下^[1], 实施空化参数大范围调控较困难, 但本实验结果显示, VINNO 70 可调控 f、PL、PRF 及脉冲/间歇时间, 表明其可在一定范围内进行空化参数的调控。结合临床治疗实际应用情况, 线阵探头治疗深度主要为 2~5 cm, 凸阵探头治疗深度主要为 5~10 cm, 因此, 本实验线阵探头深度选取 2 cm 和 5 cm, 凸阵探头深度选取 5 cm 和 10 cm。研究^[11]显示, 空化参数中 PNP 与微泡空化的强度相关性最佳, 而在诊断超声中, PNP 与 f 相结合以 MI 表示。本实验结果显示, MI 实测值与仪器显示值仍有较大差距, 偏差约 58%~267%。分析原因可能为: ①一般仪器 MI 显示值是通过测量声场多个取样点后, 推算其声场分布得出的估测值, 与该点的实测值有一定差异; ②本仪器设置的自适应可变焦域技术使声束在 ROI 弱聚焦, 进一步增加了声压的差异。本实验实测情况发现, 线阵探头 MI 实测值高于显示值, 水听器与探头的距离从 2 cm 增加到 5 cm 后, ROI 自适应可变焦域聚焦可能避免了声场中常见的近场干扰^[12], 聚焦效果有所改善, 因此, PNP 实测值较显示值偏差更大(约 185%~267%)。凸阵探头的 MI 实测值低于显示值, 当水听器与探头距离为 5 cm 时, PNP 实测值与显示值偏差较大(约 59%~67%), 再次证实近场干扰对 PNP 影响较大。另外, 改变探头 f 也会影响 MI 实测值。

除 MI 外, VINNO 70 超声诊疗一体机还可以较大范围地调控其他参数, 如 f、PL 及 PRF。这些参数均是由高频放大电路信号激励换能器晶片产生的声输出, 因此, 可以从理论上推测显示值与实测值无差别^[13]。本实验测量了 f、PL 及 PRF, 其实测值均与仪器显示值一致, 说明超声仪器基本声学参数变化不大, 可以保证超声调控参数的稳定性。自适应可变焦域技术产生的靶向弱聚焦不仅在声场分布中得到验证, 在实际的水槽微泡击破实验中, 也可观察到 ROI 内微泡靶向击破, 与声场分布一致。表明该技术产生的弱聚焦在实际应用中可以靶向击破微泡。

尽管 VINNO 70 超声诊疗一体机有一定优势, 但其仍有不足: 该仪器仅在二维平面上实现了空化调控和弱聚焦功能, 在实际肿瘤治疗中需结合探头偏转或旋转才能实现靶区的三维覆盖。另外, 该仪器工作占空比低, 虽然实现了将诊断超声的占空比从 0.001% 提高到了 0.1%, 但作为治疗超声能量密度仍不足。今后的实验应对上述不足进一步分析。

综上所述, VINNO 70 超声诊疗一体机能从多个参数调控超声空化, 且具有自适应可变焦域技术, 能实现靶向弱聚焦。但实施超声治疗时 MI 值应以声学实测值为准, 且测量时需估算好超声治疗靶区与换能器的距离, 以免产生较大的治疗效应差别。

参考文献

- [1] Information for manufacturers seeking marketing clearance of diagnostic ultrasound systems and transducers [S]. Food and Drug Administration (FDA). 2008.
- [2] Jafarzadeh E, Sinclair AN. Non-linear wave propagation and safety standards for diagnostic ultrasound devices [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45(1): 11-20.
- [3] ter Haar G. Ultrasound bio-effects and safety considerations [J]. *Front Neurol Neurosci*, 2015, 36(1): 23-30.
- [4] Wang Y, Li Y, Yan K, et al. Clinical study of ultrasound and microbubbles for enhancing chemotherapeutic sensitivity of malignant tumors in digestive system [J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(5): 553-563.
- [5] Dimcevska G, Kotopoulos S, Bjanes T, et al. A human clinical trial using ultrasound and microbubbles to enhance gemcitabine treatment of inoperable pancreatic cancer [J]. *J Control Release*, 2016, 243(12): 172-181.
- [6] 周刚, 何培忠, 寿文德, 等. 超声诊断设备的热指数、机械指数的定义和测量方法 [J]. *声学技术*, 2004, 23(3): 87-92.
- [7] Roovers S, Segers T, Lajoinie G, et al. The role of ultrasound-driven microbubble dynamics in drug delivery: from microbubble fundamentals to clinical translation [J]. *Langmuir*, 2019, 35(31): 10173-10191.
- [8] McMahon D, Poon C, Hynynen K. Evaluating the safety profile of focused ultrasound and microbubble-mediated treatments to increase blood-brain barrier permeability [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2019, 16(2): 129-142.
- [9] Wu J, Nyborg WL. Ultrasound, cavitation bubbles and their interaction with cells [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60(10): 1103-1116.
- [10] Gao S, Zhang Y, Wu J, et al. Improvements in cerebral blood flow and recanalization rates with transcranial diagnostic ultrasound and intravenous microbubbles after acute cerebral emboli [J]. *Invest Radiol*, 2014, 49(9): 593-600.
- [11] 冯爽, 乔伟, 益磋, 等. 不同机械指数诊断超声联合微泡对裸鼠胰腺癌移植瘤化疗的影响 [J]. *中国介入影像与治疗学*, 2019, 16(2): 107-111.
- [12] 原可义, 吴开磊, 杨齐, 等. 相控阵超声检测中的近场和远场选择 [J]. *无损检测*, 2019, 41(3): 1-5.
- [13] 孔祥夷. 超声检测仪器发射性能参数测试与探讨 [J]. *无损探伤*, 2019, 43(5): 32-35.

(收稿日期: 2020-10-08)