

引用格式: 郑怡雯, 刘梦瑶, 姜立新. 多光谱光声层析技术在肿瘤学中的应用进展[J]. 声学技术, 2022, 41(6): 854-861. [ZHENG Yiwen, LIU Mengyao, JIANG Lixin. Advances in the application of multispectral optoacoustic tomography in oncology[J]. Technical Acoustics, 2022, 41(6): 854-861.] DOI: 10.16300/j.cnki.1000-3630.2022.06.010

多光谱光声层析技术在肿瘤学中的应用进展

郑怡雯, 刘梦瑶, 姜立新

(上海交通大学医学院附属仁济医院超声医学科, 上海 200127)

摘要: 多光谱光声层析技术是一种新兴的光声成像技术, 兼具光声断层扫描和多光谱成像的优点。该成像技术需要利用内源性和外源性光声成像对比剂进行成像。成像时, 激光发射器发射多个波长的激光束照射组织, 组织发生热弹性膨胀并产生超声波, 将超声换能器接收的光声信号进行后处理, 分解光谱信息并重建图像。目前, 多光谱光声层析技术已广泛用于多种肿瘤的研究。文章着重介绍光声成像对比剂和多光谱光声层析技术的发展近况以及在临床转化中取得的研究进展。

关键词: 多光谱光声层析技术; 对比剂; 肿瘤

中图分类号: R445.1

文献标志码: A

文章编号: 1000-3630(2022)-06-0854-08

Advances in the application of multispectral optoacoustic tomography in oncology

ZHENG Yiwen, LIU Mengyao, JIANG Lixin

(Department of Ultrasound, Ren Ji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China)

Abstract: Multispectral optoacoustic tomography is an emerging photoacoustic imaging technology, which combines the virtues of both photoacoustic tomography and multispectral imaging. This imaging technology requires the use of photoacoustic imaging contrast agents, which can be divided into endogenous and exogenous categories. During imaging, the laser emitter emits laser beams of multiple wavelengths to irradiate the tissue, which produces thermoelastic expansion and ultrasonic waves. The image post-processing algorithm processes the photoacoustic signals received by ultrasonic transducers, decomposes spectral information and reconstructs the image. At present, multispectral photoacoustic tomography has been widely used to study several kinds of tumors. This review focuses on the recent advances and clinical translation of photoacoustic imaging contrast agents and multispectral photoacoustic tomography.

Key words: multispectral optoacoustic tomography; contrast agent; tumor

0 引言

多光谱光声层析技术(Multispectral Optoacoustic Tomography, MSOT)是一种新兴的光声成像技术, 结合了多光谱成像(Multispectral Imaging)和光声断层扫描(Photoacoustic Tomography, PAT)的技术原理, 兼具纯光学成像的高分辨率和纯声学成像的高穿透深度特点。MSOT能够凭借内源性发色团的特征吸收光谱分离各自的光声信号, 通过后处理算法将物质的空间分布在图像上显示出来, 反映组织代谢或其他功能信息。外源性对比剂的引入则进一

步加强了MSOT的成像能力。在临床实践中, 肿瘤成像常用的影像学检查包括超声、X线、CT、MR、PET, 它们或者在分辨率上有所欠缺, 或者需要引入放射性药物才能反映功能信息。相比之下, MSOT具有实时、简便、无辐射的显著优势, 在肿瘤学领域展现了良好的应用前景。本文将对其在肿瘤学中的应用及临床转化研究进展进行综述。

1 光声成像技术

1.1 光声成像原理

光声成像技术(Photoacoustic Imaging, PAI)是基于光声效应开发的非侵入性、无电离辐射的成像技术, 但直到20世纪70年代随着激光发射器的性能取得突破^[1], PAI才被引入生物组织成像领域, 之后在仪器、图像算法、分子成像、功能成像方面不

收稿日期: 2022-08-11; 修回日期: 2022-09-14

基金项目: 国家自然科学基金(82171936)资助项目。

作者简介: 郑怡雯(1997—), 女, 江苏苏州人, 硕士研究生, 研究方向为胰腺癌细胞分子可视化影像学研究。

通信作者: 姜立新, E-mail: jinger_28@sina.com

断取得进展。其基本原理如下:当生物组织接受短脉冲激光照射时,具有光吸收特性的分子内部的发色基团将吸收一定的光能,使电子由低能级跃迁至激发态,激发态并不稳定,处于激发态的电子具有跃迁回基态的倾向,在跃迁过程中释放出的能量部分转化为热能,引起组织局部升温并产生热弹性膨胀,膨胀产生的压力以声波形式传播,由超声换能器接收,再经信号处理形成图像^[2]。

1.2 光声成像的主要模式

根据光学照射方式和声学探测方式的不同组合,研究人员开发出多种配置,以实现微观、介观、宏观的不同尺度成像。PAI主要的成像模式包括光声显微镜(Photoacoustic Microscopy, PAM)、光声断层扫描(Photoacoustic Tomography, PAT)和光声内窥镜(Photoacoustic Endoscopy, PAE)。不同光声成像配置之间实质上是分辨率和探测深度的博弈,它们的应用场景与观察对象有关。

PAM成像时使用聚焦的光束激发感兴趣区域,产生的声波由声学透镜聚焦后传入高频超声换能器。由于组织表面通常不光整,当采集较大区域的信息时,必须进行机械转换,即根据不同区域调整系统焦点,获得多幅图像后再进行拼接。

PAT成像时使用未聚焦的光束,由放置在多个角度的具有扫描功能的超声换能器阵列检测光声信号,不同深度组织反馈的光声信号到达换能器存在先后,通过时间分辨率技术获得不同层析面的光声信号并进一步重建图像^[3-4]。

PAT的横向分辨率是几百微米,因其通过探测较低频超声信号来成像,受声衰减影响相对较小,探测深度可达6 cm^[5],结合线阵、曲面线阵、半球

形阵列等多种几何形状的换能器,PAT能更好地适应器官成像需求。PAM根据光学焦点和声学焦点聚焦程度不同,又可分为光分辨率光声显微镜(OR-PAM)和声分辨率光声显微镜(AR-PAM)。

PAE是基于PAM和PAT研发的内镜技术,主要用于胃肠道及血管内的检查。其发展和应用还有赖于声学耦合及探头小型化技术的更多突破^[6]。

1.3 多光谱光声层析技术

尽管PAI具备上述优点,但单一激发波长下的光声成像无法区分组织中的不同吸光成分^[7]。多光谱光声层析技术将多光谱成像与光声断层扫描相结合,利用多个波长的光束照射组织,并借助不同物质的特征吸收光谱分离混叠的信号。在获取三维容积图像时,则可以利用采集的信息通过背投影算法重建图像,对每个体素中混叠的光谱数据进行拆分,在三维空间实现组织信息的定位和定量^[8],并可通过算法进一步为不同发色团赋上伪彩,在 x - y 、 x - z 、 y - z 三个正交平面上通过最大密度投影(Maximal Intensity Projection, MIP)实时显示组织三维图像。MSOT评估白血病临床前模型中的小鼠股骨髓血氧饱和度如图1所示。图1(a)展示了MSOT inVision 256-TF光声成像设置,小鼠如图中橙色虚线框中所示方法固定,然后放置在扫描仪中进行成像。扫描范围包括双侧股骨(红色容积;中间帧用绿色轮廓表示)。根据HbO₂和HHb特征吸收光谱选择波长。图1中(b),(d)和(c),(e)分别显示715 nm、880 nm处的光声图像与相应噪声图像的体积堆栈^[9]。MSOT兼具纯光学成像的高分辨率和纯声学成像的高穿透深度的特点,其本质上是基于激光成像的时空和光谱分辨率与超声成像出色的深度渗透性相结合,能

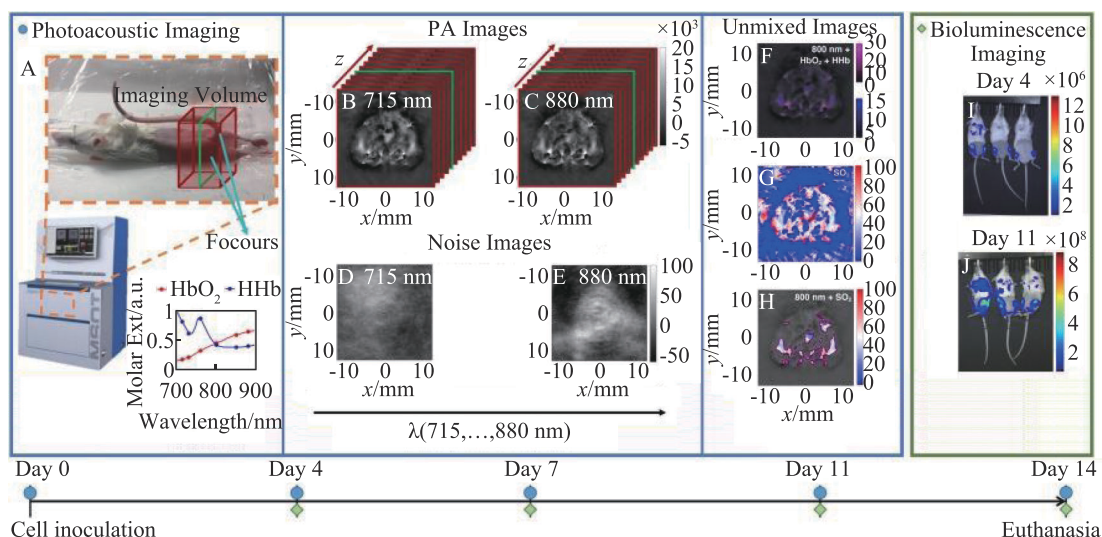


图1 MSOT评估白血病临床前模型中的小鼠股骨髓血氧饱和度^[9]

Fig.1 Photoacoustic-based oxygen saturation assessment of murine femoral bone marrow in a preclinical model of leukemia^[9]

够实时获取功能和解剖学信息,为研究实体肿瘤的病理生理特点及引导肿瘤治疗提供了一种新的技术手段。

在激发波长方面,目前用于生物组织光声成像的主要是近红外光(Near Infrared, NIR),并可进一步分为近红外一区(NIR-I)和近红外二区(NIR-II)。相较于传统可见光的生物成像,NIR-PAI可以实现更大的穿透深度、更高的信噪比及对比度,这有助于提高空间分辨率^[10]。

2 光声成像对比剂

MSOT 及其他光声成像技术在成像时需要使用对比剂,主要目的是增加观察区域的对比度,分为内源性和外源性两大类。

2.1 内源性对比剂

内源性对比剂是生物组织中固有的吸光剂,种类相对较少,主要包括血红蛋白^[11]、黑色素^[12]、脂质^[5]、胶原蛋白^[13]、胆红素^[14]、水^[15]以及 DNA 和 RNA^[16]等。肿瘤代谢及其行为由细胞内因素及肿瘤微环境中的代谢产物调节,在肿瘤发生发展过程中会出现多种分子水平上的改变,其中一些分子产生的光声信号改变就是内源性对比剂用于肿瘤光声成像的基础。

在实体肿瘤生长过程中,内部的血管生成异常且功能失调^[17],异常的脉管系统使肿瘤内部的氧气及营养物质输送不足,并且影响后续治疗期间向目标肿瘤组织输送药物。了解肿瘤的血流状况,特别是监测氧合水平和血管密度,对揭示肿瘤的病理生理特点和评估肿瘤治疗,特别是抗血管生成治疗的潜在效果具有十分重要的意义。氧合血红蛋白(HbO₂)和脱氧血红蛋白(HbR)在 650~950 nm 波长范围内各自具有特征吸收光谱。图 1(f), (g)展示了 800nm 处 HbO₂ 和 HHb 图像及 SO₂ 图像的非混合轴位图像,图 1(h)则是 SNR 掩蔽的 800 nm 处 SO₂ 图像。图 1(i), (j)则比较了第 4 天和第 11 天的生物荧光图像,显示随着疾病进展,小鼠股骨中细胞植入增加(图片底部时间轴为成像时间点,蓝色圆圈表示光声成像,绿色菱形表示生物荧光成像)^[9]。通过测量 HbO₂ 与 HbR 的光谱信号,光声断层扫描可以量化单根血管内的 HbO₂ 与 HbR 浓度、计算单根血管内的血氧饱和度(SO₂)、显示血管结构、判断血流速度^[18]。MSOT 能够实现肿瘤内部非典型血管生长以及血氧饱和度的可视化过程,使肿瘤区域与周围组织的区分成为可能。

黑色素是人体内另一种主要吸光剂,由黑色素

细胞产生,且在大多数黑色素瘤中表达。在近红外光谱中,黑色素的消光系数高于血红蛋白,但其光声信号无助于判断肿瘤组织氧合情况,甚至由于黑色素的背景信号过于强烈,还会影响其他物质的光声信号解析。基于以上特点,黑色素目前主要用于探测黑色素瘤的侵袭深度及淋巴结转移情况^[19],以帮助诊断和分期。同时,黑色素强烈的吸光特性也被用于提高外源性对比剂的对比度^[20]。

利用内源性对比剂成像具有更高的生物安全性,可以避免引入药物所带来的风险,且能够在一定程度上反映组织结构和功能。然而,内源性对比剂的分布相对缺乏特异性,在 NIR-II 窗口,除水以外的多数内源性对比剂的消光系数显著降低,固有的对比度有时不足以进行成像。从而限制了 MSOT 及其他光声成像技术的探测范围,需要使用外源性对比剂来提高对比度以及靶向性。

(A) MSOT inVision 256-TF 的光声成像设置。小鼠如图中橙色虚线框中所示方法固定,然后放置在扫描仪中进行成像。扫描范围包括双侧股骨(红色容积;中间帧用绿色轮廓表示)。根据 HbO₂ 和 HHb 特征吸收光谱选择波长。(B), (D)和(C), (E)分别显示 715 nm、880 nm 处的光声图像与相应噪声图像的体积堆栈。(F)HbO₂ 和 HHb 覆盖 800 nm 图像和(G)SO₂ 图像的非混合轴位图像。(H)SNR 掩蔽的 SO₂ 图像覆盖 800 nm 图像。(I)第 4 天和(J)第 11 天的生物荧光图像匹配,显示随着疾病进展,股骨中细胞植入增加。底部时间轴为成像时间点,蓝色圆圈表示光声成像,绿色菱形表示生物荧光成像

2.2 外源性对比剂

尽管内源性发色团本身可以用于成像,但在引入外源性对比剂时,前者的存在会造成背景信号干扰。为了从组织本身的光声信号中分离引入的信号,通常需要选择具有高摩尔消光系数、在近红外窗口峰值吸收的物质作为对比剂。此外,理想的外源性对比剂应当具备的特质还包括:良好的光稳定性、低量子产率、低毒性和免疫原性、高生物相容性、高靶标亲和力和特异性^[21]。

从构成来看,在设计外源性对比剂时有以下三方面需要考虑,即:能够产生光声信号的物质、能够识别特定标志物或生物过程的靶向部分以及两者的组装方式^[22]。从功能来看,外源性对比剂可设计用于光声成像或多模态成像,可以是在特定生物标志物或分子事件存在时活化并发出光声信号的可激活探针,可设计用于光声引导下的肿瘤光热治疗^[23]、光动力治疗^[24]或声动力治疗^[25],也可设计用

于靶向输送药物^[26]。一些外源性对比剂如近红外有机染料和改性后的纳米体系,在考虑MSOT中的可视化和量化方法时,仍有很大的进步空间。

2.2.1 光声信号物

小分子有机染料最初是因其荧光性能而用于荧光成像,其中一部分具有长共轭双键或环结构的有机染料由于能够平衡荧光和非辐射弛豫、达到较低的量子产率而被引入光声成像领域^[27]。七甲川花菁染料是光声成像常用的一类小分子有机染料,以吡啶菁绿(Indocyanine Green, ICG)为代表。ICG是最早获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准在临床使用的小分子有机染料,常用于血管造影,在780 nm处具有吸收峰。2004年,Wang等^[28]最早在光声成像中使用ICG重建了小鼠大脑血管分布。不久后ICG就被用于癌症研究,Kim等^[29]评估了吡啶菁绿注射前后淋巴管及前哨淋巴结的光声信号变化。此外还有大量吡啶菁绿衍生物的报道,如IR825、IR775、IR780等^[30]。偶氮类染料亚甲蓝是另一种在临床广泛应用的有机染料,在664 nm处存在吸收峰。Song等^[31]使用亚甲蓝识别小鼠体内的前哨淋巴结,展示了亚甲蓝未来用于临床光声成像的潜力。角鲨烷是近年来探索十分广泛的一种有机染料,基团修饰后的角鲨烷不仅可溶于水,且能在NIR窗口内显示特征吸收峰^[32]。小分子有机染料的生物相容性较好,易于从体内清除,但游离的小分子有机染料也具有明显的缺点,例如水溶性差、光稳定性差、靶向性差、聚集不受控制等,它们通常需要结合蛋白质、磷脂或封装在纳米载体中以改善表面修饰和体内分布^[21]。

2.2.2 靶向部分

肿瘤组织中,直径小于100 nm的粒子会由于高渗透长滞留(Enhanced Permeability And Retention, EPR)效应而在肿瘤部位积聚,形成一种“被动靶向”^[33],但近来不断有学者认为EPR效应在纳米粒子递送中的作用被高估^[34]。对比剂的主动靶向性则有赖于肿瘤标志物,常见的用于靶向的对比剂构件包括小分子、蛋白质、核酸适体^[35]、多肽^[36]、亲和体^[37]等。此外,针对肿瘤相关抗原或肿瘤特异性抗原的靶向治疗药物也可用于靶向诊断^[38]。

3 MSOT在人体肿瘤学中的应用进展

3.1 皮肤及皮下软组织肿瘤

Ford等^[39]使用手持式MSOT探头在人体内测量

了单个完整毛囊的结构和生理特征,通过光谱分解得到黑色素、血红蛋白及脂质信息,并重建了毛发、毛囊周围皮脂腺内脂肪、毛囊根部血管的三维图像,证明MSOT具有分辨皮肤细小结构的能力。Chuah等^[40]在2017年率先将MSOT应用于皮肤肿瘤,他们使用MSOT探查三例未分类的皮肤肿瘤,同时通过分解后的光声信号重建了肿瘤及其深部的血管图像,确定了肿瘤的最大宽度和深度。

恶性黑色素瘤(Malignant Melanoma, MM)是最具侵袭性和最致命的皮肤恶性肿瘤之一,在大部分病理类型的黑色素瘤中,黑素细胞仍能继续产生黑色素^[41],黑色素瘤的光声成像正是基于此特点。MSOT不仅可以探查恶性黑色素瘤的浸润深度,还能识别潜在的淋巴结转移,可帮助临床医生判断肿瘤分期以及制定治疗方案。Stoffels等^[42]使用MSOT和有机染料ICG对恶性黑色素瘤患者的淋巴结进行体内和体外成像,以确定是否存在淋巴结转移,检测灵敏度在体内及体外均达到100%,但离体检测特异度仅62.3%,体内检测特异度仅48.6%。显然,MSOT有助于识别淋巴结转移,但在实践中尚需鉴别黑色素的来源,因为黑色素并非恶性黑色素瘤所独有,痣、嗜黑素细胞或其他色素沉着性皮肤病变也可见到局部黑色素的光声信号升高,针对黑色素瘤标志物的靶向造影剂可能有助于降低假阳性率。此外,对于低色素性或无色素性黑色素瘤,MSOT可能无法凭借黑色素获得充足的肿瘤信息,除了分析血红蛋白和脂质的光谱信息之外,也可考虑使用靶向对比剂。Wu等^[43]分离出黑色素瘤细胞膜,将细胞膜包裹到提前制备好的装载了阿霉素和ICG的空心硫化铜纳米颗粒上,该仿生系统在实验动物体内展现了良好的靶向性和治疗效果。Li等^[44]针对黑色素瘤相关抗原合成了一种光声/超声双模成像对比剂,随着激光照射,实验动物负荷的肿瘤局部温度升高,促使对比剂内包裹的全氟己烷气化并增大局部组织的声阻抗差异以便超声检测,实现了光声和超声双模态成像。然而,目前尚未见到利用MSOT验证纳米颗粒对黑色素瘤靶向性的相关报道。

3.2 乳腺肿瘤

乳腺癌的发病率和死亡率分别居于我国女性恶性肿瘤的第一位和第四位,乳腺超声和钼靶是首选的检查方式,必要时可采取乳腺磁共振检查^[45]。MSOT同样适用于检查乳腺,在过去十余年间,MSOT乳腺成像发展迅速。在验证人类乳腺光声断层扫描(PAT)可视化方面,来自多国的研究人员曾

开发过多个乳腺光声断层扫描(又称光声乳腺成像, Photoacoustic Mammography, PAM)的原型系统, 例如 Twente PAM^[46]、LOIS-64^[47]、OptoSonics-128 PAM^[48]、Canon PAM^[49]、OptoSonics-512 PAM^[50], 其中, Canon PAM 使用了 MSOT 来区分乳腺中的脂质和水。上述系统使用固定的探测器和扫描床, 检查时可以将扫描区域自动覆盖整个乳房, 但是单独的扫描仪器成本较高, 与现有的其他检查平台整合时存在困难。

相比之下, 手持式 MSOT 探头在检查和设备集成方面十分便利。Deán-Ben 及其团队^[51]最早使用 MSOT 探头在人体进行 MSOT 乳腺成像。他们于 2016 年采用自行研制的 MSOT 容积扫描探头扫描致密型腺体健康志愿者, 成功分离 HbR、HbO₂、黑色素的光声信号并重建了这几种内源性发色团的体积分布图, 展现出优秀的可视化微小血管的能力, 并且指出羟基磷灰石在 NIR 窗口的特征吸收峰可能有助于识别微小钙化。Diot 等^[52]在 700~970 nm 范围内共选择 28 个激发波长对 10 例乳腺癌进行检查, 分离出 HbR、HbO₂、脂质和水的信号并重建图像, 由于乳房各层组织的主要物质成分存在差异, 通过内源性发色团信号可以进行解剖分层。MSOT 显示出肿瘤周边丰富的新生血管, 临近的脂肪和水信号分布扭曲变形, 以及肿瘤滋养动脉, 部分病灶内部显示出强烈的 HbR 信号提示肿瘤内部缺氧, 这种分解并量化信号的能力使得 MSOT 可用于分辨乳腺良、恶性肿块。Oraevsky 等^[53]提出了一种光声和超声(Optoacoustic And Ultrasound, OPUS)组合成像技术并将其整合入 Imagio™ 乳腺成像平台, 在手持式探头中同时放入压电晶片和两个激光发射器, 激光发射器快速交替发射两种波长激光, 返回的信号由超宽带超声换能器接收, 经过信号处理和图像重建, 最终将乳腺的功能信息和解剖信息整合在同一图像中, 其探查深度可达 40 mm。目前, 第二代光声和超声(2G-OPUS)成像系统 Acuity Echo® 采集 700~970 nm 范围内 28 个波长激发的图像仅需 1.1 s, 已被证明可在乳腺 2 cm 深度处解析直径 200 μm 的血管^[54], 具有良好的临床应用前景。MSOT 所显示的肿瘤内部异常血管形成及代谢信息, 能够弥补超声和 X 线采集的图像信息的不足, 有助于提高检测的灵敏度和特异性; 而将超声与 MSOT 成像系统整合, 则从解剖层面提高光声信号的解读能力。

3.3 甲状腺肿瘤

甲状腺结节在临床十分常见, 主要检查方式是

超声以及超声引导下的细针穿刺活检。在 Dogra 等^[55]开展的一项研究中, 他们利用多光谱光声成像对手术获得甲状腺组织切片进行分析, 比较良、恶性结节区域及正常甲状腺组织区域各类内源性吸光团的光声信号强度, 最早证实这三类区域的 HbO₂、HbR、脂质和水的信号强度存在差异。在 2016 年, Dima 等^[56]利用自行研制的一种甲状腺专用的手持式 MSOT 探头, 对健康志愿者的甲状腺进行成像, 并与超声图像对比, 初步验证了 MSOT 检测甲状腺及其周围解剖结构的可行性。几年后, Roll 等^[57]使用商用 MSOT/超声成像系统对健康志愿者、Graves 病患者、良性结节患者以及恶性结节患者的甲状腺进行检查, 分解组织的吸收光谱并量化。在 Graves 病组织中观察到较多的 Hb、HbR 和较少的脂肪, 符合病理生理学改变即抗体激活功能甲状腺组织需要更多氧气, 与彩色多普勒超声显示丰富血流信号提示过度灌注也一致。研究人员发现恶性结节的血氧饱和度比良性结节的血氧饱和度低, 可能与肿瘤新生血管增加氧耗有关, 恶性结节内的脂肪含量相对较低, 这可能与细胞密度高有关。MSOT 对甲状腺组织的各类成分及功能参数的简便评估, 有望为甲状腺结节风险分层及管理提供帮助。

3.4 卵巢癌

卵巢癌的发病率和死亡率均处于女性生殖系统恶性肿瘤前列。美国妇产科医师学会(ACOG)建议为高风险女性提供基因筛查^[58], 并将预防性双侧输卵管及卵巢切除术列为肿瘤管理的一项重要策略, 尽管预防性切除术被证实可以降低携带 BRCA 1/2 突变女性的患癌风险, 但这会导致医源性绝经, 同时增加骨质疏松和心血管疾病风险^[59]。因此, 迫切需要一种更敏感的检查手段早期识别卵巢癌。

相较于传统的经阴道超声, MSOT 在显示细小的肿瘤血管时更具优势, 并能同时获得血氧信息。在一项利用 MSOT 对卵巢肿块的评估中^[60], 研究人员证实卵巢上皮性癌、交界性浆液性肿瘤、性索间质肿瘤的血氧饱和度较卵巢良性肿块及正常卵巢的血氧饱和度显著降低, 卵巢上皮性癌内可见丰富的肿瘤血管且相对总血红蛋白浓度较高, 这些信息与经阴道超声结合后能更好地判断肿块良恶性。在卵巢癌的靶向光声对比剂研究方面, 已报道的对比剂包括靶向叶酸受体(Folate Receptor, FR)^[61]、人表皮生长因子受体(Human Epidermal Growth Factor Receptor, HER)^[62], 能实现靶向递送药物、光声/CT/MR 多模态成像、协同成像引导治疗的多功能对比

剂也是研究热点。Samykutty等^[63]制备了一种针对卵巢癌细胞外酸性环境的靶向纳米颗粒,并在其中封装有机染料IR780,使用MSOT成像在移植ES-2和A2780细胞的小鼠体内验证了该纳米颗粒的靶向性。目前靶向对比剂在MSOT卵巢癌成像中的应用报道较少,尚需更多研究以明确其性能。

3.5 前列腺癌

前列腺特异性抗原(Prostate Specific Antigen, PSA)是前列腺癌筛查的关键指标,血清PSA水平异常升高者通常会进一步接受经直肠超声(Transrectal of Ultrasound, TRUS)以及MR检查,但是这两种检查都缺乏肿瘤的功能信息。在人类前列腺癌组织的离体光声成像研究中^[64],量化的组织光谱参数与前列腺Gleason分级具有较好的相关性。前列腺癌光声成像的主要难点是成像深度和光声探头设计。将光声构件装载到现有的腔内超声探头上是一种方案,Kothapalli^[65]和Jang^[66]的团队都研制过此类TRUS-PA系统。Bai等^[67]报道过一种基于PAT的手持式线阵探头。其他光声成像方式则是将激光发射器置于尿道前列腺部,从而保证激光照射深度能够覆盖整个前列腺,再通过直肠内的超声换能器采集光声信号^[68],但这种类似光声内窥镜的装置设计可能给患者带来额外的不适。总的来说,经直肠入路的光声成像方式必然受到激光照射深度的限制,扫描视野能够完整覆盖前列腺的光声探头仍然是研究重点。

4 展望

MSOT在过去十余年里发展迅速,随着成像设备的改进和图像重建算法的优化,MSOT的应用场景逐渐贴合临床实践。与目前临床常用的影像学检查相比,MSOT的优势在于简便、实时、无辐射地显示功能信息。将MSOT与其他成像平台集成后,或许能整合解剖与功能信息。作为一种光声成像技术,MSOT同样存在一些不足。首先,MSOT需要改进数据采集系统以适应人体各部位组织的异质性。其次,现有研究的成像波长主要位于NIR-I窗口,已知散射是引起光衰减的一个重要因素,随着波长增加,激发光在组织内散射减少,衰减幅度降低,散射光引起的背景噪声减少,成像深度和对比度得以改善。从安全性角度考虑,NIR-II窗口的最大允许曝光量(Maximum Permissible Exposure, MPE)远高于NIR-I窗口,更长的激发波长同样能够降低组织热损伤风险。MSOT的探针仍需要改进以

获得更直观、实时的可视化数据。最后,生物安全性是外源性多功能对比剂走向临床应用的关键制约因素,现阶段MSOT仍然主要依靠内源性对比剂或ICG等小分子有机染料成像,未来随着外源性对比剂的快速发展,MSOT必将拓展更多临床应用场景。

参考文献

- [1] KREUZER L B, PATEL C K. Nitric oxide air pollution: detection by optoacoustic spectroscopy[J]. *Science*, 1971, **173** (3991): 45-47.
- [2] NTZIACHRISTOS V, RAZANSKY D. Molecular imaging by means of multispectral optoacoustic tomography (MSOT)[J]. *Chemical Reviews*, 2010, **110**(5): 2783-2794.
- [3] 杜洁洁, 孙正. 光声显微与光声层析成像中运动伪影校正方法的研究进展[J]. *生物医学工程学杂志*, 2021, **38**(2): 369-378.
- [4] DU Jiejie, SUN Zheng. Progress of motion artifact correction in photoacoustic microscopy and photoacoustic tomography[J]. *Journal of Biomedical Engineering*, 2021, **38**(2): 369-378.
- [5] LIN L, WANG L V. The emerging role of photoacoustic imaging in clinical oncology[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2022, **19**(6): 365-384.
- [6] GUO H, LI Y, QI W, et al. Photoacoustic endoscopy: A progress review [J]. *J Biophotonics*, 2020, **13**(12): e202000217.
- [7] YAO J J, WANG L V. Photoacoustic microscopy[J]. *Laser & Photonics Reviews*, 2013, **7**(5): 758-778.
- [8] WU Y L, ZENG F, ZHAO Y L, et al. Emerging contrast agents for multispectral optoacoustic imaging and their biomedical applications[J]. *Chemical Society Reviews*, 2021, **50** (14): 7924-7940.
- [9] 刘迎亚, 范霄, 李艳艳, 等. 多光谱光声层析成像及其在生物学中的应用[J]. *化学进展*, 2015, **27**(10): 1459-1469.
- [10] LIU Yingya, FAN Xiao, LI Yanyan, et al. Multispectral photoacoustic tomography and its development in biomedical application[J]. *Progress in Chemistry*, 2015, **27**(10): 1459-1469.
- [11] WOOD C, HARUTYUNYAN K, SAMPAIO D R T, et al. Photoacoustic-based oxygen saturation assessment of murine femoral bone marrow in a preclinical model of leukemia[J]. *Photoacoustics*, 2019, **14**: 31-36.
- [12] DU J Y, et al. Recent progress in near-infrared photoacoustic imaging[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2021, **191**: 113478.
- [13] KARLAS A, KALLMAYER M, BARIOTAKIS M, et al. Multispectral optoacoustic tomography of lipid and hemoglobin contrast in human carotid atherosclerosis[J]. *Photoacoustics*, 2021, **23**: 100283.
- [14] FAN Q L, CHENG K, HU X, et al. Transferring biomarker into molecular probe: melanin nanoparticle as a naturally active platform for multimodality imaging[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2014, **136**(43): 15185-15194.
- [15] WU M, VAN TEEFFELLEN B C J, ITO K, et al. Spectroscopic photoacoustic imaging of cartilage damage[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2021, **29**(7): 1071-1080.
- [16] LEE D Y, KIM J Y, LEE Y, et al. Black pigment gallstone inspired platinum-chelated bilirubin nanoparticles for combined photoacoustic imaging and photothermal therapy of cancers [J]. *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, 2017, **56**(44): 13684-13688.
- [17] YAN Y, BASIJ M, GARG A, et al. Spectroscopic photoacoustic imaging of cervical tissue composition in excised human

- samples[J]. PLoS One, 2021, **16**(3): e0247385.
- [16] YAO D K, MASLOV K, SHUNG K K, et al. *In vivo* label-free photoacoustic microscopy of cell nuclei by excitation of DNA and RNA[J]. Optics Letters, 2010, **35**(24): 4139-4141.
- [17] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, **144**(5): 646-674.
- [18] FANG H, MASLOV K, WANG L V. Photoacoustic Doppler effect from flowing small light-absorbing particles[J]. Physical Review Letters, 2007, **99**(18): 184501.
- [19] GROOTENDORST D J, JOSE J, WOUTERS M W, et al. First experiences of photoacoustic imaging for detection of melanoma metastases in resected human lymph nodes[J]. Lasers in Surgery and Medicine, 2012, **44**(7): 541-549.
- [20] LONGO D L, STEFANIA R, AIME S, et al. Melanin-based contrast agents for biomedical optoacoustic imaging and theranostic applications[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2017, **18**(8): E1719.
- [21] FU Q R, ZHU R, SONG J B, et al. Photoacoustic imaging: contrast agents and their biomedical applications[J]. Advanced Materials (Deerfield Beach, Fla.), 2019, **31**(6): e1805875.
- [22] WEBER J, BEARD P C, BOHNDIEK S E. Contrast agents for molecular photoacoustic imaging[J]. Nature Methods, 2016, **13**(8): 639-650.
- [23] LIU Y J, BHATTARAI P, DAI Z F, et al. Photothermal therapy and photoacoustic imaging via nanotheranostics in fighting cancer[J]. Chemical Society Reviews, 2019, **48**(7): 2053-2108.
- [24] HESTER S C, KURIAKOSE M, NGUYEN C D, et al. Role of ultrasound and photoacoustic imaging in photodynamic therapy for cancer[J]. Photochemistry and Photobiology, 2020, **96**(2): 260-279.
- [25] DONG C H, JIANG Q, QIAN X Q, et al. A self-assembled carrier-free nanosonosensitizer for photoacoustic imaging-guided synergistic chemo-sonodynamic cancer therapy[J]. Nanoscale, 2020, **12**(9): 5587-5600.
- [26] ZHANG Y Q, YU J C, KAHKOSKA A R, et al. Photoacoustic drug delivery[J]. Sensors (Basel, Switzerland), 2017, **17**(6): 1400.
- [27] HUANG J G, PU K Y. Activatable molecular probes for second near-infrared fluorescence, chemiluminescence, and photoacoustic imaging[J]. Angewandte Chemie (International Ed. in English), 2020, **59**(29): 11717-11731.
- [28] WANG X D, KU G, WEGIEL M A, et al. Noninvasive photoacoustic angiography of animal brains *in vivo* with near-infrared light and an optical contrast agent[J]. Optics Letters, 2004, **29**(7): 730-732.
- [29] KIM C, SONG K H, GAO F, et al. Sentinel lymph nodes and lymphatic vessels: noninvasive dual-modality *in vivo* mapping by using indocyanine green in rats: volumetric spectroscopic photoacoustic imaging and planar fluorescence imaging[J]. Radiology, 2010, **255**(2): 442-450.
- [30] LEITÃO M M, DE MELO-DIOGO D, ALVES C G, et al. Prototypic heptamethine cyanine incorporating nanomaterials for cancer phototheragnostic[J]. Advanced Healthcare Materials, 2020, **9**(6): e1901665.
- [31] SONG K H, STEIN E W, MARGENTHALER J A, et al. Noninvasive photoacoustic identification of sentinel lymph nodes containing methylene blue *in vivo* in a rat model[J]. Journal of Biomedical Optics, 2008, **13**: 054033.
- [32] UMEZAWA K, CITTERIO D, SUZUKI K. Water-soluble NIR fluorescent probes based on squaraine and their application for protein labeling[J]. Analytical Sciences, 2008, **24**(2): 213-217.
- [33] MELANCON M P, ZHOU M, LI C. Cancer theranostics with near-infrared light-activatable multimodal nanoparticles[J]. Accounts of Chemical Research, 2011, **44**(10): 947-956.
- [34] SINDHWANI S, SYED A M, NGAI J, et al. The entry of nanoparticles into solid tumours[J]. Nature Materials, 2020, **19**(5): 566-575.
- [35] KIM M, KIM D M, KIM K S, et al. Applications of cancer cell-specific aptamers in targeted delivery of anticancer therapeutic agents[J]. Molecules (Basel, Switzerland), 2018, **23**(4): 830.
- [36] JUNG H, PARK S, GUNASSEKARAN G R, et al. A peptide probe enables photoacoustic-guided imaging and drug delivery to lung tumors in K-rasLA2 mutant mice[J]. Cancer Research, 2019, **79**(16): 4271-4282.
- [37] FRIEDMAN M, STÄHL S. Engineered affinity proteins for tumour-targeting applications[J]. Biotechnology and Applied Biochemistry, 2009, **53**(Pt 1): 1-29.
- [38] VAN SCHELTINGA A G T T, DAM G M V, NAGENGAST W B, et al. Intraoperative near-infrared fluorescence tumor imaging with vascular endothelial growth factor and human epidermal growth factor receptor 2 targeting antibodies[J]. Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine, 2011, **52**(11): 1778-1785.
- [39] FORD S J, et al. Structural and functional analysis of intact hair follicles and pilosebaceous units by volumetric multispectral optoacoustic tomography[J]. Journal of Investigative Dermatology, 2016, **136**(4): 753-761.
- [40] CHUAH S Y, ATTIA A B, LONG V, et al. Structural and functional 3D mapping of skin tumours with non-invasive multispectral optoacoustic tomography[J]. Skin Research and Technology, 2017, **23**(2): 221-226.
- [41] GONG H Z, ZHENG H Y, LI J. Amelanotic melanoma[J]. Melanoma Research, 2019, **29**(3): 221-230.
- [42] STOFFELS I, MORSCHER S, HELFRICH I, et al. Metastatic status of sentinel lymph nodes in melanoma determined noninvasively with multispectral optoacoustic imaging[J]. Science Translational Medicine, 2015, **7**(317): 317ra199.
- [43] WU M L, MEI T X, LIN C Y, et al. Melanoma cell membrane biomimetic versatile CuS nanoprobe for homologous targeting photoacoustic imaging and photothermal chemotherapy[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2020, **12**(14): 16031-16039.
- [44] LI X L. A preliminary study of photoacoustic/ultrasound dual-mode imaging in melanoma using MAGE-targeted gold nanoparticles[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2018, **502**(2): 255-261.
- [45] 赫捷, 陈万青, 李霓, 等. 中国女性乳腺癌筛查与早诊早治指南(2021,北京)[J]. 中国肿瘤, 2021, **30**(3): 161-191.
- HE Jie, CHEN Wanqing, LI Ni, et al. China guideline for the screening and early detection of female breast cancer (2021, Beijing)[J]. China Cancer, 2021, **30**(3): 161-191.
- [46] MANOHAR S, VAARTJES S E, VAN HESPEL J C G, et al. Initial results of *in vivo* non-invasive cancer imaging in the human breast using near-infrared photoacoustics[J]. Optics Express, 2007, **15**(19): 12277-12285.
- [47] ERMILOV S A, KHAMAPIRAD T, CONJUSTEAU A, et al. Laser optoacoustic imaging system for detection of breast cancer[J]. Journal of Biomedical Optics, 2009, **14**: 024007.
- [48] KRUGER R A, LAM R B, REINECKE D R, et al. Photoacoustic angiography of the breast[J]. Medical Physics, 2010, **37**(11): 6096-6100.

- [49] KITAI T, TORII M, SUGIE T, et al. Photoacoustic mammography: initial clinical results[J]. Breast Cancer (Tokyo, Japan), 2014, **21**(2): 146-153.
- [50] KRUGER R A, KUZMIAK C M, LAM R B, et al. Dedicated 3D photoacoustic breast imaging[J]. Medical Physics, 2013, **40** (11): 113301.
- [51] DEÁN-BEN X L, FEHM T F, GOSTIC M, et al. Volumetric hand-held optoacoustic angiography as a tool for real-time screening of dense breast[J]. Journal of Biophotonics, 2016, **9** (3): 253-259.
- [52] DIOT G, METZ S, NOSKE A, et al. Multispectral optoacoustic tomography (MSOT) of human breast cancer[J]. Clinical Cancer Research, 2017, **23**(22): 6912-6922.
- [53] ORAEVSKY A A, et al. Clinical optoacoustic imaging combined with ultrasound for coregistered functional and anatomical mapping of breast tumors[J]. Photoacoustics, 2018, **12**: 30-45.
- [54] KUKAČKA J, METZ S, DEHNER C, et al. Image processing improvements afford second-generation handheld optoacoustic imaging of breast cancer patients[J]. Photoacoustics, 2022, **26**: 100343.
- [55] DOGRA V S, CHINNI B K, VALLURU K S, et al. Preliminary results of *ex vivo* multispectral photoacoustic imaging in the management of thyroid cancer[J]. AJR. American Journal of Roentgenology, 2014, **202**(6): W552-W558.
- [56] DIMA A, NTZIACHRISTOS V. In-vivo handheld optoacoustic tomography of the human thyroid[J]. Photoacoustics, 2016, **4**(2): 65-69.
- [57] ROLL W, MARKWARDT N A, MASTHOFF M, et al. Multispectral optoacoustic tomography of benign and malignant thyroid disorders: a pilot study[J]. Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine, 2019, **60**(10): 1461-1466.
- [58] RANDALL L M, et al. Multi-disciplinary summit on genetics services for women with gynecologic cancers: a Society of Gynecologic Oncology White Paper[J]. Gynecologic Oncology, 2017, **146**(2): 217-224.
- [59] Anonymous. ACOG committee opinion no. 774 summary: opportunistic salpingectomy as a strategy for epithelial ovarian cancer prevention[J]. Obstetrics and Gynecology, 2019, **133** (4): 842-843.
- [60] NANDY S, MOSTAFA A, HAGEMANN I S, et al. Evaluation of ovarian cancer: initial application of coregistered photoacoustic tomography and US[J]. Radiology, 2018, **289**(3): 740-747.
- [61] ZHAO J W, ZHANG L, QI Y J, et al. NIR laser responsive nanoparticles for ovarian cancer targeted combination therapy with dual-modal imaging guidance[J]. International Journal of Nanomedicine, 2021, **16**: 4351-4369.
- [62] XI L, et al. HER-2/neu targeted delivery of a nanoprobe enables dual photoacoustic and fluorescence tomography of ovarian cancer[J]. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 2014, **10**(3): 669-677.
- [63] SAMYKUTTY A. Optoacoustic imaging identifies ovarian cancer using a microenvironment targeted theranostic wormhole mesoporous silica nanoparticle[J]. Biomaterials, 2018, **182**: 114-126.
- [64] HUANG S, QIN Y, CHEN Y, et al. Interstitial assessment of aggressive prostate cancer by physio-chemical photoacoustics: an *ex vivo* study with intact human prostates[J]. Medical Physics, 2018: 2018Jun23;10.1002/mp.13061.
- [65] KOTHAPALLI S R, SONN G A, CHOE J W, et al. Simultaneous transrectal ultrasound and photoacoustic human prostate imaging[J]. Science Translational Medicine, 2019, **11** (507): eaav2169.
- [66] JANG J, KIM J, LEE H J, et al. Transrectal ultrasound and photoacoustic imaging probe for diagnosis of prostate cancer [J]. Sensors (Basel, Switzerland), 2021, **21**(4): 1217.
- [67] BAI Y Y, CONG B, GONG X J, et al. Compact and low-cost handheld quasibright-field linear-array probe design in photoacoustic computed tomography[J]. Journal of Biomedical Optics, 2018, **23**: 121606.
- [68] AI M, YOUN J I, SALCUDEAN S E, et al. Photoacoustic tomography for imaging the prostate: a transurethral illumination probe design and application[J]. Biomedical Optics Express, 2019, **10**(5): 2588-2605.