

# 用光声技术测量生物组织粘弹特性的研究

李江华, 唐志列, 郑楚君, 李凌燕, 何永恒

(华南师范大学物理与电信工程学院, 广州 510631)

**摘要:** 报道了一种用光声技术测量生物组织粘弹特性的新方法, 即用脉冲激光在生物组织中激发出光声信号(应力波), 从光声信号的振幅弛豫特性曲线中测量出应力波的弛豫时间, 根据粘弹性理论, 该弛豫时间就等于生物组织的粘弹比。用该方法测量 Kelvin-Voigt 模型的模拟生物组织的粘弹比, 测量结果与用流变仪测量的结果完全一致, 符合率达到 97%。进而用光声方法测量出 Maxwell 模型的生物组织的粘弹比。理论分析与实验结果都表明: 该方法只与被测物的声阻抗有关, 而与它的状态无关, 因此可用于任意状态的生物组织粘弹特性的测量。光声测量方法具有实时、快速、测量灵敏度高和重复性好的优点, 因此在生物医学领域具有潜在的应用前景。

**关键词:** 粘弹比; 光声技术; 弛豫时间; 凝胶; 血液

**中图分类号:** O433

## 1 引言

大多数组织都显示出粘弹行为。它们的力学性质具有流变性, 故常用粘弹系数和弹性模量来描述它的力学行为。生物组织粘弹特性的研究已引起医学界的广泛关注<sup>[1]</sup>, 如正常细胞、癌细胞以及药物作用的癌细胞的粘弹性系数均有明显差异。对生物组织粘弹系数和弹性模量的测量已有很多传统无损测量方法, 如纯光学方法<sup>[2]</sup>和纯声学方法<sup>[3]</sup>, 但由于有些生物组织散射系数大或声信号检测时抗电磁干扰能力差而显示出上述方法各自的弊端。最近发展了一种新的光声检测方法<sup>[4,5]</sup>, 即“光吸收-诱导光声信号-超声波检测”。它融合了光学和声学的优点, 比声学具有更高的对比度, 比光学具有更好的空间分辨率, 是一种新的无损检测技术, 由于它具有无损、实时和实用的特点而备受关注。本文首先用光声技术测量了凝胶(介于固液之间的状态)的粘弹特性, 所测值与传统方法测量值符合率达到 97%。在此基础上, 把该技术进一步推广到 Maxwell 模型, 成功地测得了血液的粘弹比( $\tau$ )。理论分析和实验结果表明光声方法可适用于任何模型生物组织, 它能为描述组织的生长、重建过程提供重要的实验依据, 比临床上应用的微管吮吸法测细胞粘弹性具有更快速、准确的优点。

## 2 实验原理与方法

在线性粘弹理论中, 通常用一只弹簧表示物质的弹性特征, 用一只粘壶表示物质的粘性特征, 两者系数比即粘弹比( $\frac{\eta}{E}$ ), 也称为弛豫时间( $\tau$ )<sup>[6]</sup>, 因此可以通过测量弛豫时间来测量介质的粘弹比。测量原理和方法如下: 当一束脉冲激光打在样品表面时(激光诱发的条件是:  $\tau_p \ll \frac{1}{\mu_\alpha \cdot v_s}$ ,  $v_s$  为样品的声速,  $\tau_p$  为激光的脉冲持续时间,  $\mu_\alpha$  为吸收系数), 由于样品表面的吸收会激发出光声信号, 光声信号在声界面处分成透射波和反射波。反射波在样品的两个表面来回反射时, 由于信号在粘性介质中有能量损耗, 在声界面多次反射时也有能量损失, 信号在传播过程中振幅越来越小, 如图 1 所示<sup>[6]</sup>。探测到的透射波振幅也越来越小, 如图 2 所示, 其中( $t_1, p_1$ )为探测到的第一个透射波的波峰, ( $t_2, p_2$ )为第二个透射波的波峰; 同理, 可探测到  $n$  个波峰。从这些峰值可拟合出弛豫时间,

收稿日期: 2004-12-30

基金项目: 国家自然科学基金项目(60377009)

通讯作者: 唐志列, 电话: (020)85211365,

E-mail: tangzhl@scnu.edu.cn

即粘弹比。

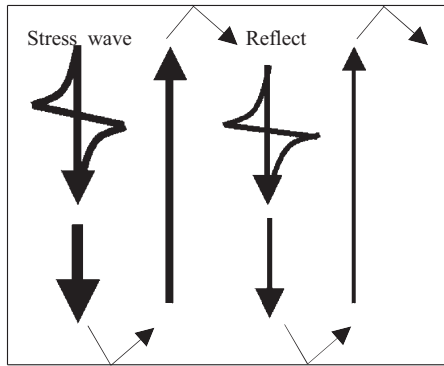


Fig.1 Scheme of stress wave behavior in biological tissue

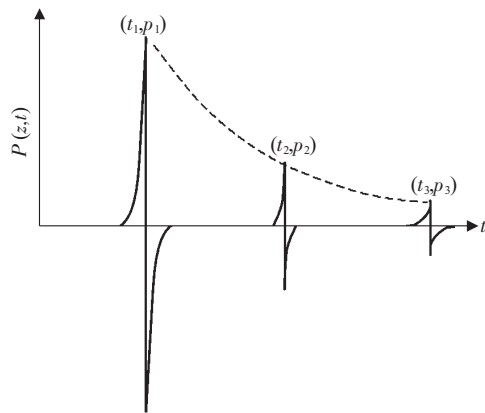


Fig.2 The amplitude attenuation of stress wave

当不考虑声波在耦合介质的衰减时，光声信号的强度公式为：

$$I_{pi} = I_0 \cdot R^{(i-1)} \cdot \exp\left(-\frac{t_{pi}}{\tau}\right) \quad (1)$$

式中  $R=R_1 \cdot R_2$ ， $R_1$ 、 $R_2$  分别为样品前后表面的反射系数； $I_0$  为第一个峰的幅值， $I_{pi}$ 、 $t_{pi}$  分别为第  $i$  个峰对应的幅值和它到达的时间， $\tau$  为弛豫时间。(1) 式表明：光声信号的振幅在粘弹介质中呈指数衰减(如图 2 虚线)。弛豫时间由不同时刻的光声信号的振幅值拟合得出，这样我们可得到样品的粘弹比。不同的生物组织具有不同的粘弹比，因此光声信号

的弛豫时间即振幅弛豫特性曲线也不相同。当样品厚度相同时， $\tau$  越大，弛豫曲线越平滑。图 3 为  $\tau=5$ 、10、15  $\mu\text{s}$  的仿真图。

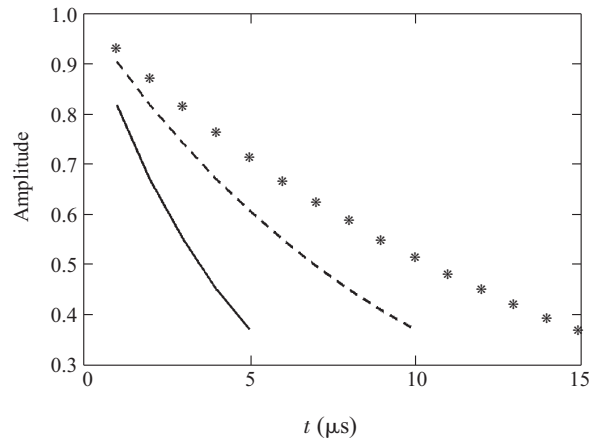


Fig.3 Simulation of amplitude attenuation at different decay time ( $\tau=5$ , 10 and 15  $\mu\text{s}$ )

实验装置如图 4 所示，光源为倍频的 Q-YAG 激光(波长 532 nm，脉宽 7 ns，重复频率 30 Hz)，样品为不同浓度的凝胶，厚度为 2 mm。入射激光在样品表面激发出光声信号，由于光声信号在粘滞介质中传播，振幅不断衰减，为了使光声信号在样品中产生多次震荡，需要用玻片紧贴凝胶两侧。透射波用一宽带 PVDF 薄膜水听器(英国精密水声公司生产 Model: 0.5 mm Needle hydrophone SN: 907)来探测。样品和水听器间的耦合介质是水，为减少声波在耦合介质的衰减损失，水听器紧贴样品后表面。输出信号由低噪放大器放大，然后通过多通道数字示波器(Tektronix 公司生产的 TDS3032 型)采集到计算机，示波器的采样率为 250 MHz。流变仪(美国 TA 公司生产的 ARES)用来测量样品的固有粘弹系数，在 23℃、0.05% 剪切形变、初始应力 80 Pa 条件下测得内耗角  $\delta$ ，内耗角与粘弹比满足关系式  $\tau = (\tan\delta \cdot \omega)^{-1[4]}$ ， $\omega$  是换能器的共振频率， $(\tan\delta \cdot \omega)^{-1}$  是固有松弛参数，这是一种传统的力学测量方法。

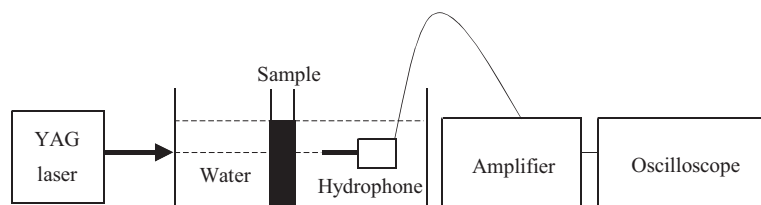


Fig.4 Experimental arrangement of photoacoustic measurement

### 3 实验结果与分析

图 5 为 7% 和 5% 浓度的凝胶的光声信号弛豫特性。由图可知：1) 信号峰峰之间的时间间隔是相同的，以样品厚度 2 mm、声速 1550 m/s 计算来回反射一次的周期与测量值也相符。2) 浓度 7%

的凝胶衰减较快，因为浓度越大，粘性越大，能量损失越大，从而衰减曲线越陡，两者变化趋势与理论完全符合。3) 不同浓度的凝胶，其振幅弛豫特性曲线是不相同的，从而拟合的弛豫时间也不相同。弛豫时间是一个重要的生物力学参数，它指应力波的振幅下降至原来的  $1/e$  所需要的时间，反映

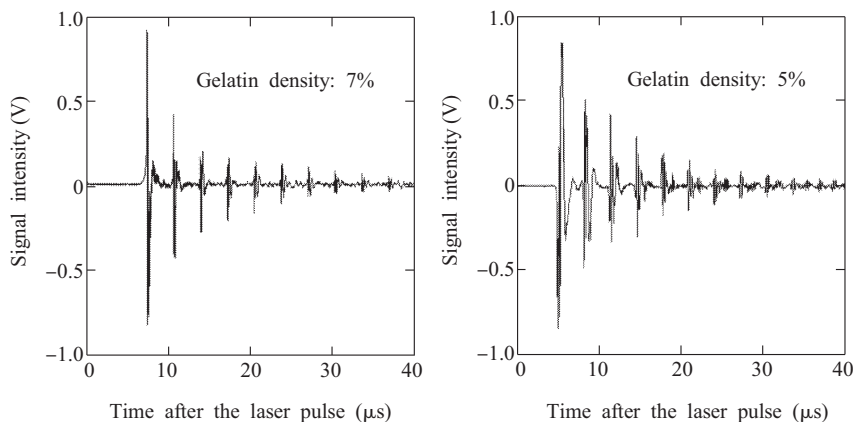


Fig.5 Photoacoustic signal of gelatin of 7% and 5% in density

了生物组织粘弹系数的比例关系。为检验光声方法测量的弛豫时间  $\tau$ ，依据式子  $\tau = (\tan\delta \cdot \omega)^{-1}$ ，把它和传统力学方法测量的固有松弛参数  $(\tan\delta \cdot \omega)^{-1}$  作比较。图 6 为浓度范围 1%~7% 的凝胶的比较结果，二者仅相差 3%。因此，可以得出结论：用光声技术测量 Kelvin-Voigt 模型的生物组织的粘弹性是非常准确的。这为实现无损测量软骨、腱等生物组织的粘弹特性提供了新的方法，在组织培植方面有较

大的应用价值，因为需要比较组织工程与原组织功能属性（如粘弹性）的相似性。

由于弛豫时间是一个特征时间常数，在数值上等于粘弹比，所以测得介质的弛豫时间就可测得该介质的粘弹比 ( $\tau = \frac{\eta}{E}$ )。而弛豫时间的测量与被测物体的状态无关，仅与它的声阻抗有关。从声阻抗分配关系计算透射波和反射波的强度<sup>[7]</sup>，当二者满足一定的比例时即可出现脉冲波形，从而测量出弛豫时间。故对于任何被测物体而言，只要找到合适的阻抗介质（本实验中为盖玻片），就能用该技术实现粘弹比的测量。由于生物组织的阻抗差异不大，故都可用该装置测得光声信号的振幅弛豫特性曲线，即该技术适用于任意模型的生物组织。为此，我们对血液（Maxwell 模型）进行实验，同样可得到相似的信号，如图 7 所示。测出它的弛豫时间为 3.85  $\mu\text{s}$ 。由此可见，用光声技术测量生物组织的粘弹性是可行的。

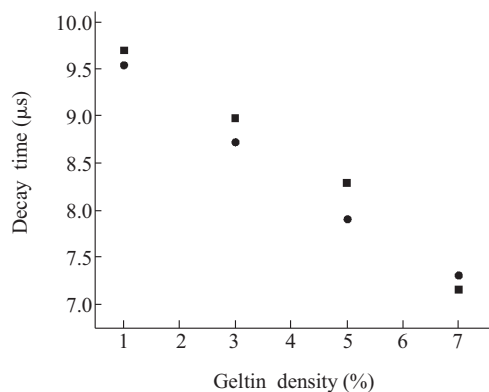


Fig.6 Comparison of decay times obtained by photoacoustic measurement ( $\tau$ ) and intrinsic relaxation properties  $(\tan\delta \cdot \omega)^{-1}$ . ■: Decay time; ●: Intrinsic relaxation parameter

值得注意的是，阻抗介质的厚度应尽量小，以避免在阻抗介质内形成倏逝波或震荡信号<sup>[8]</sup>。阻抗介质的正确选择是本实验成功的关键。

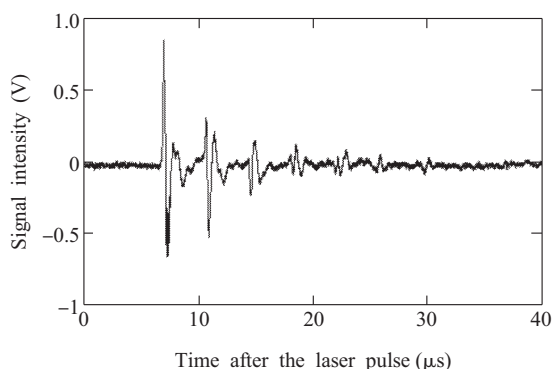


Fig.7 Photoacoustic signal of blood

## 4 结 论

用光声技术测量了模拟生物组织和真实生物组织的粘弹特性, 实验结果表明: 用光声方法测量的模拟生物组织的粘弹比与用流变仪测量的结果符合率达到 97%; 同样测出了 Maxwell 模型生物组织的粘弹比。实验和理论表明该方法适用于任意状态的组织。光声测量方法具有无损、实时、实用和适

用性广等其它方法不可比拟的优势, 有很大的应用前景。

### 参考文献:

- [1] 吴泽志. 秋水仙素和长春花碱对肝癌细胞粘弹性的影响. 生物物理学报, 1998,14(1):167~171
- [2] Naoki S, Singo O. Stress-strain curve and young's modulus or a collagen molecule as determined by the x-ray diffraction technique. *Biomechanics*, 1996,29(5):655~658
- [3] Heikki JN. Ultrasound attenuation in normal and spontaneously degenerated articular cartilage. *Ultrasound in Med & Biol*, 2004,30(4):493~500
- [4] Miya I. Viscoelastic characterization of biological tissue by photoacoustic. *Appl Phys*, 2003,42(5B):556~558
- [5] Miya I. Biomechanical Characterization of tissue-engineered cartilages by photoacoustic measurement. *SPIE*, 2003,4961: 221~225
- [6] Barnes HA, Hutton JF, Walters K. An introduction to rheology. 北京: 中国石化出版社出版, 1992. 50~54
- [7] 杜功焕, 朱哲民. 声学基础. 南京: 南京大学出版社, 2001. 203,214~220
- [8] Vikram K. Ultrasonic measurement of the thickness, phase velocity, density or attenuation of a thin-viscoelastic plate. Part I: the forward problem. *Ultrasonics*, 1995,33(2):95~108

## STUDY ON VISCOELASTIC CHARACTERIZATION OF BIOLOGICAL TISSUE BY PHOTOACOUSTIC TECHNIQUE

LI Jiang-hua, TANG Zhi-lie, ZHENG Chu-jun, LI Ling-yan, HE Yong-heng

(School of Physics and Telecommunication Engineering, South China Normal University, Guangzhou 510631, China)

**Abstract:** A new method for evaluating the viscoelastic characterization of biological tissue was described by photoacoustic technique in this paper. From the amplitude attenuation curve of the tissue's photoacoustic signals (the stress waves) which induced by Q-YAG laser, the decay time of the stress waves can be calculated. According to the theory of viscoelasticity, the decay time is equal to the tissue's viscosity-elasticity rate. The result of gelatin shows the viscosity-elasticity rate of Kelvin-Voigt model tissue measured by photoacoustic measurement almost equals that by conventional rheometer, the agreement is almost 97%. Furthermore, the tissue's viscosity-elasticity rate of Maxwell model was measured by photoacoustic technique. From the theory and the experiments, it is showed that the method had nothing to do with tissue's state, but its acoustic impedance, that was, it could be applied in any model tissue. In a word, photoacoustic measurement is real-time, noninvasive, high sensitive and good repetitive. Based on the above virtues, it has the wide potential application on biology and medicine.

**Key Words:** Viscosity-elasticity rate; Photoacoustic technique; Relax time; Gelatin; Blood