

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.11.040

热声成像技术及其在生物医学中的研究进展 *

徐 飞¹ 计 钟^{2Δ} 唐元梁^{1Δ} 李桂香¹ 黄德群¹ 顾 珩¹

(1 广东省医疗器械研究所 / 国家医疗保健器具工程技术研究中心

广东省医用电子仪器与高分子材料制品重点实验室 广东 广州 510500; 2 暨南大学理工学院 广东 广州 510632)

摘要: 成像技术在疾病的诊断、治疗和监测中起着重要的作用。热声成像作为一种非电离和非侵入性的新型生物医学成像技术, 结合了微波成像高对比度和超声成像高分辨率的优点。因其具有利用内源性对比剂(如水和离子)或多种外源性对比剂(或两者兼有)提供结构、功能、和分子信息的能力, 在预临床和临床应用中显示出了巨大的潜力。近几十年来, 由于微波辐射源和超声硬件的不断发展, 热声成像技术已被广泛用于生物医学成像领域。本文阐述了热声成像的基本原理及成像特点, 介绍了近年来热声成像技术在生物医学上的应用、当前在解决相应临床问题应用中的优势及研究现状, 最后针对热声成像技术在现有生物医学中面临的挑战对该技术进行了展望。

关键词: 热声成像; 诊断; 治疗监测

中图分类号: Q68; R454 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2021)11-2184-06

Thermoacoustic Imaging Technology and Its Research Progress in Biomedicine *

XU Fei¹, JI Zhong^{2Δ}, TANG Yuan-liang^{1Δ}, LI Gui-xiang¹, HUANG De-qun¹, GU Heng¹

(1 Guangdong Institute of Medical Instruments/National Engineering Research Center for Healthcare Devices, Medical Electrical Devices and Polymer Materials Products Key Lab of Guangdong Province, Guangzhou, Guangdong, 510500, China; 2 College of Science & Engineering, Jinan University, Guangzhou, Guangdong, 510632, China)

ABSTRACT: Imaging modalities play an important role in disease diagnosis, treatment and therapy monitoring. Thermoacoustic imaging (TAI) is a novel non-invasive and non-ionizing biomedical imaging technology availing the benefits of high contrast (microwave imaging) and high resolution (ultrasound imaging). With its capacity to offer structural, functional and molecular information making use of either endogenous contrast agents like water and ion or a variety of exogenous contrast agents or both, TAI has demonstrated promising potential in a wide range of preclinical and clinical applications. In recent decades, as a result of the continuous development of microwave radiation sources and ultrasound hardware, the TAI technology has been extensively utilized to achieve biomedical imaging. This article describes the basic principles and imaging characteristics of TAI, introduces the application of TAI in biomedicine and the advantages and current research status of TAI in solving corresponding clinical problems in recent years. Finally, The future development of TAI in the challenges of current biomedicine has also prospected.

Key words: Thermoacoustic imaging; Diagnosis; Treatment monitoring

Chinese Library Classification(CLC): Q68; R454 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)11-2184-06

前言

在临床医学应用中, 准确、快速地诊断疾病对于研究其发病机理、预防并发症的发生、实施针对性的治疗方案具有重要意义。目前, 主流临床成像技术有: 超声成像(ultrasound imaging, USI), X 射线计算机断层扫描(computed tomography, CT), 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等^[1-3]。随着各种目标对比剂的开发, 这些成像技术也能够提供有关病变组织的分子信息。然而这些成像技术都存在一定的局限性: USI 图像

对比度较低, CT 会对患者造成电离伤害, MRI 空间分辨率差。作为新兴的生物医学成像技术, 热声成像(thermoacoustic imaging, TAI)凭借优质的成像能力、多样的成像方式以及良好的生物安全性, 受到广泛关注^[4,5]。TAI 是一种利用脉冲微波照射生物组织来激发热声信号的成像技术, 既具有微波成像对不同组织的良好图像对比度, 又具有超声成像图像分辨率较高的优势, 有利于组织结构的细致观察和分析。TAI 不仅可以可视化深层的病变组织, 还可以通过获取有关离子和水分的信息, 实现高分辨率和高对比度成像, 无需使用外源性对比剂, 这是一

* 基金项目: 广东省科技计划项目(2017A070701019; 2017BO30314174); 广州市科技计划项目(201604020144);

广东省科学院项目(2017GDASCX-0103; 2018GDASCX-0103; 2019GDASYL-0402002)

作者简介: 徐飞(1992-), 女, 硕士研究生, 主要研究方向: 医用电子仪器设备, E-mail: xufei199210@163.com

Δ 通讯作者: 计钟, E-mail: jizhong@jnu.edu.cn; 唐元梁, E-mail: tangyl@mail.dlut.edu.cn

(收稿日期: 2020-05-19 接受日期: 2020-06-06)

个显著的优势。本文对 TAI 的基本原理和成像特点做了阐述,介绍了 TAI 的研究现状,并对其应用前景进行了展望。

1 热声成像机制

当短脉冲微波照射到生物组织,生物组织中的吸收体吸收微波能量引起局部的温升,温升导致吸收体产生热膨胀,激发

出属于超声波范围的热声信号,这就是热声效应^[6],如图 1A 所示。由于被激发的热声信号携带有组织的电磁波吸收特性的信息,通过采集组织周围的热声信号,再应用相应的图像重建算法可重建出组织内部电磁波吸收分布的图像^[6]。一个典型的 TAI 系统包括四个主要组件:微波发生单元、超声探测单元、数据采集单元、处理器,如图 1B 所示。

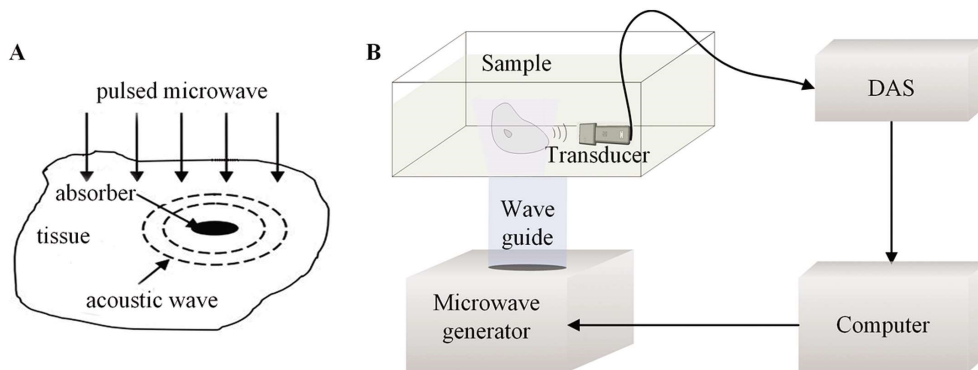


图 1 热声成像系统

Fig.1 TAI system

注:A: 热声效应原理; B: 热声成像系统原理图,DAS: 数据采集系统。

Note: A: The principle of thermoacoustic effect; B: The schematic of a typical TAI system, DAS: data acquisition system.

2 热声成像技术在疾病诊断上的应用

不同生物组织有着不同的微波吸收特性^[7],因此 TAI 能提供高对比度的微波吸收图像,这是 TAI 应用于疾病诊断的理论基础。TAI 的这种成像机制使它能在声波性质相对均匀的组织中探测出不均匀的微波吸收性质,能显示组织中各种化学成分,提供丰富的诊断信息。下面就先从不同组织的微波吸收差异特性出发,探究 TAI 技术在不同疾病诊断上的应用。

2.1 乳腺肿瘤检测

在乳腺肿瘤检测中,恶性肿瘤组织和正常脂肪组织的介电特性已经被广泛研究^[8]。由于恶性肿瘤组织的不断生长伴随着产生更多水分子、离子和微血管增生,这些物质造成了恶性肿瘤组织的介电常数与电导率远大于正常乳腺组织,这就为 TAI 技术检测乳腺肿瘤提供了依据^[9,10]。Kruger 等^[11]利用主频为 434Mhz 的 TAI 系统进行在体乳腺成像实验,初步验证了 TAI 技术用于乳腺肿瘤成像的可能性。然而,在这些早期的研究中,微波和超声的硬件局限性使 TAI 无法实现高分辨率成像,也因此无法对可疑病变进行准确分类。由于 TAI 中的分辨率取决于微波脉冲的时间宽度(μs),使得分辨率一直都处于 mm 量级左右。为了克服这个缺点,两个研究小组开发了一种用于 TAI 的新型宽带发射机,该发射机可产生超短微波脉冲^[12,13],随后 Ye 等^[14]利用新型超短脉冲发射机进行了离体羊乳腺成像实验,在图 2A 中,将 X 射线样品成像照片(图 2A-a)和 TAI 照片(图 2A-b)进行了比较,结果表明了与传统的放射学技术而言,TAI 图像对比度更高。

2.2 脑组织成像

研究发现,当微波频率为 3GHz 时,血液与灰质/白质之间的电导率对比度为 2^[15],而当出血性脑卒中发生时,血液会向灰质/白质流动,这就为 TAI 技术可检测出血性脑卒中提供了依

据。Huang 等^[16]将组织仿体包埋在人头骨中,由重建的仿体 TAI 结果论证了该成像技术可实现对出血性脑卒中的无创诊断。随后,该小组利用 TAI 技术对大鼠大脑进行了活体成像^[17],并与大鼠大脑的 MRI 图像进行对比,如图 2B 所示,结果表明 TAI 图像与 MRI 图像对应很好,这也为该技术在脑成像的进一步临床应用提供了依据。2019 年,Yan 等^[18]构建成人颅骨模型,证明微波频率为 3GHz 的超声波可以穿透体外成人颅骨,可对人脑结构进行准确清晰的成像。还指出由于肿瘤脑组织与正常的脑组织介电性能不同,微波诱导的 TAI 具有检测脑肿瘤的潜力。

2.3 关节热声成像

由于不同关节组织的微波吸收特性不同^[15],TAI 还可以应用于关节疾病的早期诊断。例如,Chi 等^[19]将 TAI 应用于膝关节,如图 2C 所示,TAI 可以高分辨率地成像韧带、脂肪垫和其它关节组织,并将重建的 TAI 图像与解剖图像比较,二者在各种膝关节组织的形态和大小上有很高的相似性,证明了 TAI 在大型关节成像中的潜力,可为关节疾病提供了一种新的无创检测方法。随后,该小组首次将 TAI 技术应用在人体手指关节^[20],通过 TAI 系统对志愿者的健康中指和食指进行在体成像,并以对应的 MRI 成像结果为金标准进行对比分析,发现 TAI 图像可以高保真地区分各种关节内和关节外组织,再次验证了 TAI 技术基于介电特性这一功能性参数进行组织成像的能力。2019 年,该小组以反相微波辐射技术为基础,构建一套新的 TAI 系统,克服了传统 TAI 的局限性,增强了成像关节中肌腱和骨骼完全轮廓的能力,为继续研究和验证 TAI 在关节疾病检测中的应用奠定了基础^[21]。

2.4 前列腺癌热声成像

研究发现健康的前列腺比患病的前列腺产生更多的离子代谢产物(包括柠檬酸盐,锌,钙和镁)^[22],为 TAI 技术诊断前列腺癌提供了理论基础。例如,Patch 等^[23]提出了一种高频 TAI 系

统,应用于对体外前列腺癌样本。该系统利用超过 20kW 功率的持续时间为 700ns 的照射脉冲和双换能器系统来实现高对比度的前列腺癌成像。在对三例患有轻度、中度、重度癌变的前列腺组织样本进行成像实验中,将重建 TAI 图像与组织学对

比,如图 2D 所示,可以看出,热声信号强度随着标本中肿瘤的浸润而降低,与癌变率呈负相关。并进一步论证 TAI 技术能同时结合前列腺结构、功能及分子成像,可在前列腺癌诊断中发挥重要作用。

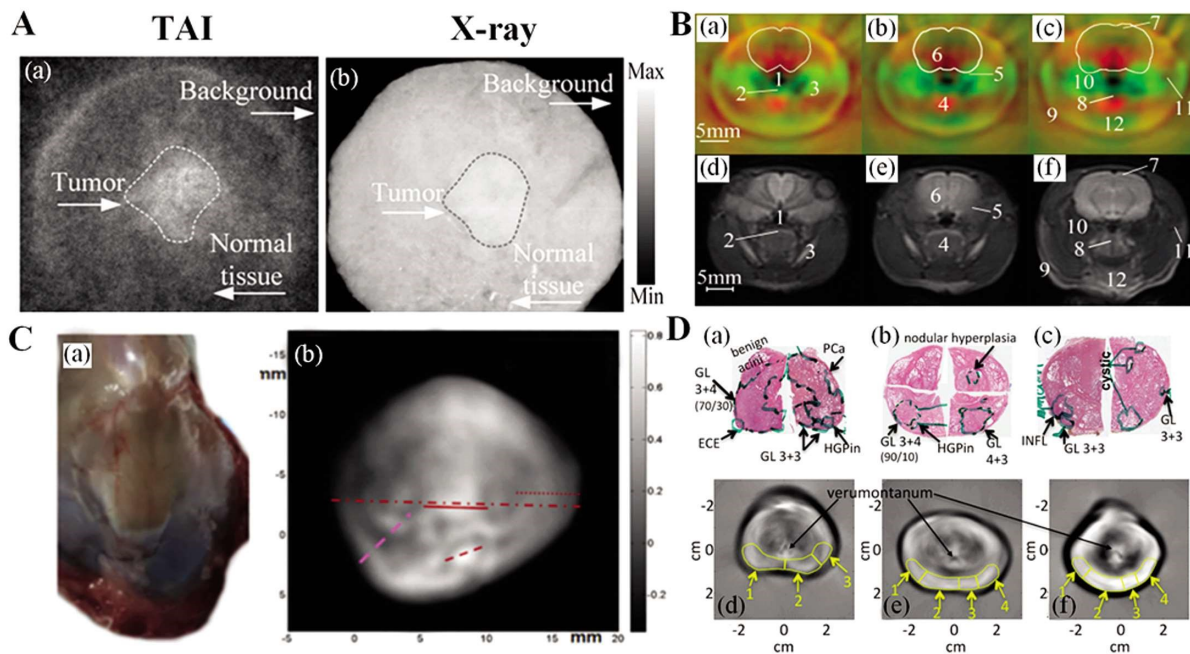


图 2 热声成像在疾病诊断上的应用^[14,17,19,23]

Fig. 2 Application of TAI in disease diagnosis^[14,17,19,23]

注:A: 离体样品(人乳腺癌肿瘤嵌入到母羊乳房)的 TAI 图像[(a)]和 X-ray 图像[(b)],虚线是肿瘤边界;^[14]

B: 大鼠脑不同冠状切面的活体 TAI 图像[(a)-(c)]和 3T T2*-MRI 图像[(d)-(f)];^[17]

C: 兔子左膝关节解剖图像[(a)]和 TAI 图像[(b)];^[19] D: 三个前列腺标本的组织切片图像[(a)-(c)]和 TAI 图像[(d)-(f)]。^[23]

Note; A: TAI image [(a)] and X-ray image [(b)] of a human breast tumor embedded in an excised ewe breast. Dotted outline indicates the boundary of the tumor;^[14] B: In vivo TAI [(a)-(c)] and 3T T2*-MRI [(d)-(f)] images of rat brain at different coronal sections;^[17] C: Comparison in anatomical picture[(a)] and TAI image [(b)] of the left knee joint of a rabbit;^[19] D: Histology slides [(a)-(c)] versus TAI images [(d)-(f)] of three prostate specimens.^[23]

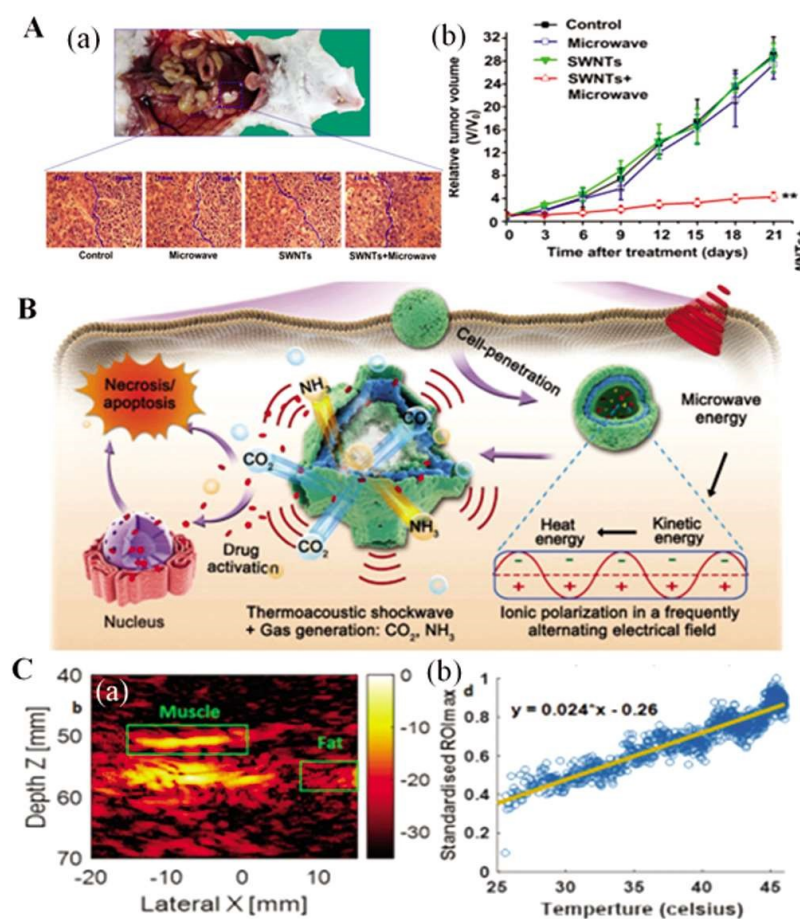
3 热声成像在疾病治疗和监测上的应用

成像技术不仅可以实现疾病的诊断,还可以实现疾病精确定位和靶向治疗,因此在临床中起着重要的作用。基于脉冲微波热声效应的热渗技术是一种很有前途的肿瘤成像和治疗的方法。研究已经证明了脉冲微波泵浦单壁碳纳米管所产生的强大冲击波可以破坏癌细胞的线粒体,引发细胞凋亡来有效杀死癌细胞从而高效抑制肿瘤生长^[24,25]。例如,在作为深部肿瘤模型的原位肝癌荷瘤小鼠中,热声治疗在抑制肿瘤生长方面具有显著的作用,如图 3A 所示^[25]。与光声治疗等其他广泛探索的方法相比,微波固有的深部穿透技术在肿瘤深部治疗中尤其有用。另外,用于微波热疗的治疗剂也可以充当热声对比剂。例如,超顺磁性氧化铁纳米颗粒在微波区域有共振^[26],这就为纳米颗粒引导下的微波热疗提供了可能性。

TAI 技术还可使用多功能纳米颗粒进行药物的定向递送。Wang 等^[27]开发出了用于脉冲微波诱导的热空化和化学疗法的高度易爆纳米胶囊。该纳米胶囊由精氨酸修饰的共聚物、微波吸收剂碳酸氢铵(NH_4HCO_3)和化疗药物盐酸阿霉素组成。纳米胶囊可以很容易地穿透癌细胞,产生强大的热声冲击波和气体爆炸,并在脉冲微波照射下控制细胞内化疗药物盐酸阿霉素的

释放,如图 3B 所示。在癌细胞还原性环境中,聚合物基质可被降解,完全释放出化疗药物盐酸阿霉素。这证明了机械破坏性空化和化学疗法诱导的细胞杀伤相结合可有效抑制肿瘤的体外和体内生长,且副作用很小。值得注意的是,使用具有良好生物相容性的碳酸氢铵避免了传统的有机相变剂可能导致的副作用。在另一项研究中,以精氨酸单体与少量罗丹明 B 单体共聚制备了无毒的聚精氨酸探针^[28],该探针具有良好的热声成像和治疗效果,同时还具有良好的生物相容性和安全的代谢作用。

实时深入地对组织进行非侵入性温度监测对于热疗至关重要。监测温度不仅可以监测治疗情况,还可以提供实时反馈以调节沉积功率,以保持安全有效的温度。微波诱导的 TAI 通过间接测量重建图像的温度相关参数,显示了实时非侵入式估算温度的潜力。Nan 等^[29]分析了温度与热声信号之间的关系,并通过模拟样品实验验证了 TAI 技术可实现毫米级空间分辨率和度级精度的无创温度检测。另外,几项体外研究也显示 TAI 技术在温度监测治疗过程中的潜力^[30-32],例如采用 TAI 系统和线性超声阵列对热疗过程中温度进行无创估计,该系统已经在凝胶仿体、肌肉和脂肪组织样本中得到验证,估计温度的平均误差为每度 10 至 20%,如图 3C 所示^[30]。

图4 多模态热声成像系统^[33,35,39,40]Fig. 4 Multimode thermoacoustic imaging system^[33,35,39,40]

注:A:微波-热声双模成像系统原理图;^[33] B: 离体肿瘤的微波-热声图像(a)和热声图像(b);^[35] C: 热声-光声-超声三模态成像系统图;

^[36] D: 肿瘤表面血管的光学图像(a)和核磁-光声-热声三模成像图像(b)。^[40]

Note: A: Schematic diagram of the microwave imaging (MWI) & TAI dual imaging system;^[33] B: Simultaneously microwave-excited ultrasound [(a)] and TAI images [(b)] of an excised tumor; ^[35] C: The integrated TAI-PAI-USI tri-modality imaging system;

^[39] D: The optical [(a)] and MRI-PAI-TAI [(b)] images of tumor surface vasculature. ^[40]

4 热声成像技术的应用进展 -- 多模态热声成像技术

TAI 技术主要提供基于介电特性的具有高对比度和高分辨率图像,然而,TAI 技术无法提供定量的介电信息,且某些生物组织的声学异质性导致其图像质量下降。为了弥补这些缺陷,Wang 等^[33]提出了一种基于微波-热声双模成像方法,如图4A所示。该方法利用TAI技术和微波成像技术有相同对比机制这一特点,实现了单一激励,双模成像的效果。首先,一个低分辨率的微波图像将被用来粗略估计乳房的高介电区域。然后,将高介电区域纳入热声图像重建中,以缓解声非均质效应。最后,获得具有超声分辨率和乳腺组织介电定量信息的医学图像。该小组通过仿真结果证明了该方法的可行性,不仅提供了定量的介电信息,还提高了图像的保真度。

USI 是一种非侵入性技术,可用于获取肿瘤及其周围环境的解剖学细节^[34]。USI 和 TAI 是高度协同的:它们使用相同的超声探测设备,并且都是非电离成像。Ding 等^[35]利用了两种微波-超声效应(热声效应和逆压电效应),使得 USI 系统能够完美地集成到 TAI 系统中,而不会造成相互干扰,并在离体肿瘤样品中验证了该系统的可行性,如图4B所示。该系统能够提

供疾病诊断所需的解剖结构和功能/生理信息。例如,超声可以根据回声强度的不同检测出乳腺疾病(纤维囊性增生、血管钙化、囊性增生等),高对比度的TAI具有检测早期乳腺肿瘤的能力。单一的成像方式容易造成误诊,但结合USI和TAI的优点,可以有效避免误报和漏报。值得注意的是,这种方法实验结果表明,由微波激发的超声信号的信噪比比电路产生的超声信号弱一个数量级。解决这一问题的办法是增加激发态微波的能量,但这种方式,我们需要找到一个折中的办法来避免微波热损伤。显然,这需要进一步的研究。同样的,TAI还可以与彩色超声成像系统相结合,可以获得包括组织介电特性、血液流速和血管直径等多个参数,来进行肿瘤的精准诊断^[36]。

比USI分辨率更高的成像模式(50-500 mm)是光声成像(100 μm)。光声成像(Photoacoustic imaging, PAI)是一种利用光学分辨率和声学穿透深度优势的新兴生物医学成像模式,与TAI机制类似^[37]。TAI和PAI两者成像模式结合能够提供额外的信息,如水/离子浓度、血容量、血红蛋白氧合水平等,由于这些参数在癌症早期会发生变化,所以联合应用PAI和TAI有可能提高早期癌症的诊断能力^[38]。将这两种模式整合到一个单一的系统中,将有以下优点:(1)它将减少图像采集时间;(2)

成本低;(3)在相同的设置中获取两个图像,避免移动和重新调整病人。而由于 TAI 和 PAI 都使用相同的超声检测系统,与超声具有高度的兼容性,因此,在另一项研究中,介绍了三模态光声-热声-超声成像系统^[39],将 PAI 和 TAI 技术集成到一个改进型商用超声扫描仪中,其中光学组件放置在微波天线内,不需要在微波源和激光源之间进行机械切换,如图 4C 所示。在传统的 USI 技术中增加了光声和热声对比机制,提供了有关光学、介电特性和超声组织特性的补充信息,并分别在鸡胸组织和猪脂肪中根据穿透深度、空间分辨率和灵敏度等方面评估了系统的性能。

具有两种或更多成像方式的多模态成像可以整合单个模式的优势,从而在一个通用的混合成像平台中提供多参数信息,更有利于疾病的诊断。Huang 等^[40]提出一种新的成像方法,结合了 MRI、PAI、TAI 三种成像技术进行了无创、高分辨率和灵敏度高的癌症检测,并展示了这项技术在活体肿瘤成像方面的潜力,如图 4D 所示。这些结果表明,TAI 和 PAI 图像所提供的组织功能、光学和介电性质,以及 MRI 提供的解剖结构信息,使准确检测肿瘤变得更容易。这种结合 MRI、PAI、TAI 成像技术的系统可用于精确的癌症检测和手术导航。

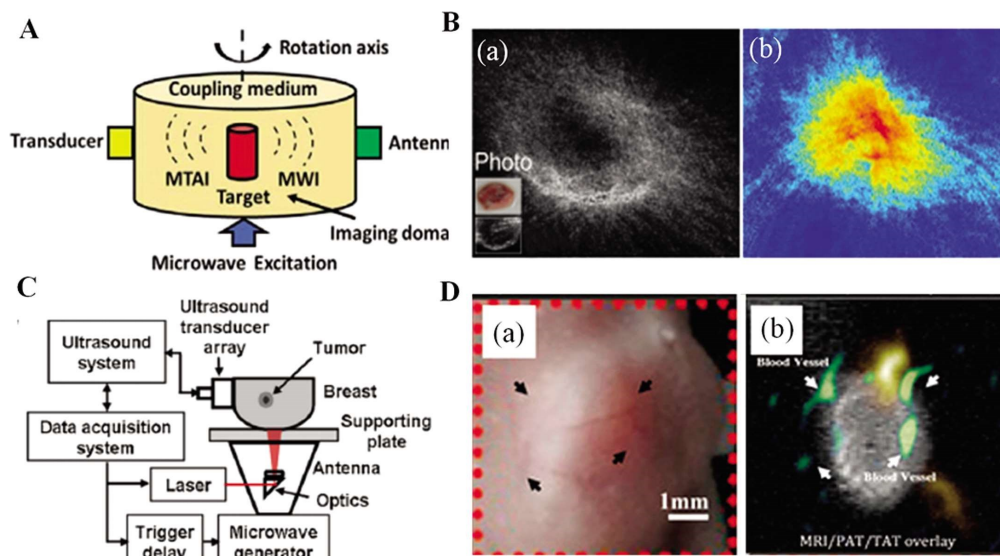


图 3 热声成像在疾病治疗和监测上的应用^[25,27,30]

Fig. 3 Application of TAI in disease treatment and monitoring^[25,27,30]

注:A: H22 肝癌细胞肿瘤小鼠模型的在体热声治疗,(a) H22 荷瘤小鼠的解剖图像和组织学切片,(b) 研究组肿瘤大小的相对体积变化;

^[25] B: 热声治疗的原理图;^[27] C: 热声成像在温度监测中的应用。^[30]

Note: A: In vivo thermoacoustic therapy in deep-seated tumor mice model with H22 liver cancer cell. (a) Anatomical image and histological sections of the H22 liver tumor bearing mice. (b) Relative volumetric changes in tumor size by study group;^[25] B: Schematic diagram of thermoacoustic therapy;

^[27] C: Application of TAI in temperature monitoring. ^[30]

5 总结与展望

TAI 技术利用热声效应,将微波与超声技术相结合,兼有成像空间分辨率高和对比度高的优势。TAI 能够实现高特异性微波组织的选择激发进行功能成像。不仅可以反映组织结构特征,还能反映组织代谢和功能等方面的信息,而且不会有电离辐射,成为了一种有别于传统的新型成像技术。总的来说,TAI 技术在疾病诊断、治疗、监测上是一个有价值的工具。

TAI 技术在已有的或者新型的成像模式中都扮演着重要角色,但在面向临床应用推广过程中,还面临诸多挑战:(1) 扩展应用范围。人体各种组织有着不同的电磁参数,挖掘不同病变电磁参数的变化,可以使 TAI 技术的生物医学应用不局限于上述检测;(2) 研制高性能超声换能器。一方面提高换能器的灵敏度,以加强对深部组织信号的探测,提高成像深度,同时也可降低对电磁辐射能量的需求,进一步提高成像的安全性。另一方面,应提升换能器的频率和带宽,进一步提高成像的分辨率。

在过去的二十年中,TAI 取得了巨大的发展,但 TAI 技术

仍处于起步阶段。因此,从仪器的发展到监管批准,再到预临床和临床应用,TAI 技术还面临着许多挑战。从临床角度来看,TAI 与 USI 的联合应用对于熟悉超声的临床医生来说是很容易实现和适应的。

参考文献 (References)

- [1] Reilly RM. Medical Imaging for Health Professionals: Technologies and Clinical Applications [M]. Ultrasound Imaging Technology, 2019: 107-113
- [2] Webb WR, Brant WE, Major NM. Fundamentals of Body CT E-Book [M]. Elsevier Health Sciences, 2019
- [3] Barisano G, Seppehrband F, Ma S, et al. Clinical 7 T MRI: Are we there yet? A review about magnetic resonance imaging at ultra-high field [J]. The British Journal of Radiology, 2019, 92(1094): 20180492
- [4] Nan Hao, Liu Shiyu, Buckmaster J G, et al. Beamforming microwave-induced thermoacoustic imaging for screening applications [J]. IEEE Trans Microw Theory Tech, 2019, 67(1): 464-474
- [5] Xu Fei, Ji Zhong, Chen Qun, et al. Nonlinear thermoacoustic imaging based on temperature-dependent thermoelastic response [J]. IEEE

- Transaction on Medical Imaging, 2019, 38(1): 205-212
- [6] Nie Liming. Fundamentals of Thermoacoustic Imaging and its Application in Biomedicine [D]. Guangzhou: South China Normal University, 2010
- [7] Duck FA, Physical Properties of Tissue [M]. New York, Academic, 1990
- [8] Lazebnik M, Popovic D, McCartney L, et al. A large-scale study of the ultrawideband microwave dielectric properties of normal, benign and malignant breast tissues obtained from cancer surgeries[J]. Physics in medicine & biology, 2007, 52(20): 6093
- [9] Yuan C, Qin B, Qin H, et al. Increasing dielectric loss of a graphene oxide nanoparticle to enhance the microwave thermoacoustic imaging contrast of breast tumor[J]. Nanoscale, 2019, 11(46): 22222-22229
- [10] Luo W, Ji Z, Yang S, et al. Microwave-pumped electric-dipole resonance absorption for noninvasive functional imaging[J]. Physical Review Applied, 2018, 10(2): 024044
- [11] Kruger RA, Miller KD, Reynolds HE, et al. Breast Cancer in Vivo: Contrast Enhancement with Thermoacoustic CT at 434 MHz-Feasibility Study [J]. Radiology, 2000, 216(1): 279-283
- [12] Razansky D, Kellnberger S, and Ntziachristos V. Near-field radiofrequency thermoacoustic tomography with impulse excitation [J]. Med. Phys., 2010, 37(9): 4602-4607
- [13] Lou C, Yang S, Ji Z, et al. Ultrashort microwave-induced thermoacoustic imaging: a breakthrough in excitation efficiency and spatial resolution[J]. Phys. Rev. Lett. 2012, 109(21): 218101
- [14] Ye F, Ji Z, Ding W, et al. Ultrashort Microwave-Pumped Real-Time Thermoacoustic Breast Tumor Imaging System[J]. IEEE Trans. Med. Imag. 2016, 35(3): 839-844
- [15] Gabriel S, Lau R W, Gabriel C. The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz[J]. Physics in medicine & biology, 1996, 41(11): 2251
- [16] Huang L, Li T, Jiang H. Thermoacoustic imaging of hemorrhagic stroke: A feasibility study with a human skull [J]. Medical physics, 2017, 44(4): 1494-1499
- [17] Zhao Y, Chi Z, Huang L, et al. Thermoacoustic tomography of in vivo rat brain[J]. Journal of Innovative Optical Health Sciences, 2017, 10(04): 1740001
- [18] Yan A, Lin L, Liu C, et al. Microwave-induced thermoacoustic tomography through an adult human skull [J]. Medical physics, 2019, 46(4): 1793-1797
- [19] Chi Z, Zhao Y, Huang L, et al. Thermoacoustic imaging of rabbit knee joints[J]. Medical physics, 2016, 43(12): 6226-6233
- [20] Chi Z, Zhao Y, Yang J, et al. Thermoacoustic tomography of in vivo human finger joints [J]. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2018, 66(6): 1598-1608
- [21] Chi Z, Huang L, Ge S, et al. Anti phase microwave illumination based thermoacoustic tomography of in vivo human finger joints[J]. Medical physics, 2019, 46(5): 2363-2369
- [22] Kavanagh JP. Sodium, potassium, calcium, magnesium, zinc, citrate and chloride content of human prostatic and seminal fluid [J]. Reproduction, 1985, 75(1): 35-41
- [23] Patch SK, Hull D, Thomas M, et al. Thermoacoustic contrast of prostate cancer due to heating by very high frequency irradiation[J]. Phys. Med. Boil., 2015, 60(2): 689-708
- [24] Wen L, Yang S, Zhong J, et al. Thermoacoustic imaging and therapy guidance based on ultra-short pulsed microwave pumped thermoelastic effect induced with superparamagnetic iron oxide nanoparticles[J]. Theranostics, 2017, 7(7): 1976
- [25] Wen L, Ding W, Yang S, et al. Microwave pumped high-efficient thermoacoustic tumor therapy with single wall carbon nanotubes[J]. Biomaterials, 2016, 75: 163-173
- [26] Kim D K, Amin M S, Elborai S, et al. Energy absorption of superparamagnetic iron oxide nanoparticles by microwave irradiation [J]. Journal of applied physics, 2005, 97(10): 10J510
- [27] Wang Z, Zhang Y, Cao B, et al. Explosible nanocapsules excited by pulsed microwaves for efficient thermoacoustic-chemo combination therapy[J]. Nanoscale, 2019, 11(4): 1710-1719
- [28] Zhai S, Hu X, Ji Z, et al. Pulsed Microwave-Pumped Drug-Free Thermoacoustic Therapy by Highly Biocompatible and Safe Metabolic Polyarginine Probes[J]. Nano letters, 2019, 19(3): 1728-1735
- [29] Nan H, Fitzpatrick A, Wang K, et al. Non-Invasive Remote Temperature Monitoring Using Microwave-Induced Thermoacoustic Imaging [C]. 2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). IEEE, 2019: 6375-6378
- [30] Karunakaran C, Saraswat S, Tak J, et al. Real-Time Thermoacoustic Imaging and Thermometry during Focused Microwave Heating in Multilayer Breast Phantom [C]. 2019 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS). IEEE, 2019: 530-539
- [31] Saraswat S, Karunakaran C P, Tak J, et al. Thermoacoustic Image-Guided Focused Microwave Therapy for Enhanced Breast Cancer Treatment [C]. 2019 IEEE MTT-S International Microwave Symposium, IMS 2019. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc., 2019: 220-223
- [32] Xu L, Wang B, Wang X. Design of thermoacoustic monitoring system for hyperthermia [C]. 2018 IEEE International Symposium on Antennas and Propagation & USNC/URSI National Radio Science Meeting. IEEE, 2018: 907-908
- [33] Wang B, Guo Z, Zhao Z, et al. Microwave and Induced Thermoacoustic Dual Imaging for Potential Breast Cancer Detection [C]. 2018 IEEE Asia-Pacific Conference on Antennas and Propagation (APCAP). IEEE, 2018: 175-178
- [34] Muramatsu C, Higuchi S, Morita T, et al. Image retrieval of breast masses on ultrasound images [C]. Medical Imaging 2019: Ultrasonic Imaging and Tomography. International Society for Optics and Photonics, 2019, 10955: 1095517
- [35] Ding W, Ji Z, Xing D. Microwave-excited ultrasound and thermoacoustic dual imaging [J]. Applied Physics Letters, 2017, 110(18): 183701
- [36] Tan Q, Ji Z, Xing D. Quantitative Measurement of Polar-Molecule Perfusion for Tumor Detection by Thermoacoustic Doppler Ultrasound Dual-Modality Imaging [J]. Physical Review Applied, 2019, 11(6): 064006
- [37] Attia A B E, Balasundaram G, Moothanchery M, et al. A review of clinical photoacoustic imaging: Current and future trends [J]. Photoacoustics, 2019: 100144

- [24] SUN C C, LI H H, KOIDIS A, et al. Quantifying Aflatoxin B-1 in peanut oil using fabricating fluorescence probes based on upconversion nanoparticles[J]. *Spectrochim Acta A*, 2016, 165: 120-126
- [25] CHEN G Y, DAMASCO J, QIU H L, et al. Energy-Cascaded Upconversion in an Organic Dye-Sensitized Core/Shell Fluoride Nanocrystal [J]. *Nano Lett*, 2015, 15(11): 7400-7407
- [26] FISCHER S, MEHLENBACHER R D, LAY A, et al. Small Alkaline-Earth-based Core/Shell Nanoparticles for Efficient Upconversion[J]. *Nano Lett*, 2019, 19(6): 3878-3885
- [27] GU X G, KWOK R T K, LAM J W Y, et al. AIEgens for biological process monitoring and disease theranostics[J]. *Biomaterials*, 2017, 146, 115-135
- [28] HONG Y, LAM J W, TANG B Z. Aggregation-induced emission: phenomenon, mechanism and applications [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2009, 29: 4332-4353
- [29] ENGELS J F, ROOSE J, ZHAI D S, et al. Aggregation-induced emissive nanoparticles for fluorescence signaling in a low cost paper-based immunoassay[J]. *Colloid Surface B*, 2016, 143: 440-446
- [30] SONG Z G, KWOK R T K, DING D, et al. An AIE-active fluorescence turn-on bioprobe mediated by hydrogen-bonding interaction for highly sensitive detection of hydrogen peroxide and glucose[J]. *Chem Commun*, 2016, 52(65): 10076-10079
- [31] NICOL A, QIN W, KWOK R T K, et al. Functionalized AIE nanoparticles with efficient deep-red emission, mitochondrial specificity, cancer cell selectivity and multiphoton susceptibility[J]. *Chem Sci*, 2017, 8(6): 4634-4643
- [32] WANG X R, HU J M, ZHANG G Y, et al. Highly Selective Fluorogenic Multianalyte Biosensors Constructed via Enzyme-Catalyzed Coupling and Aggregation-Induced Emission[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2014, 136(28): 9890-9893
- [33] TSAI H Y, LI S Y, FUH C B. Magnetofluorescent nanocomposites and quantum dots used for optimal application in magnetic fluorescence-linked immunoassay[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2018, 410 (7): 1923-1929
- [34] WU Y, WEI P, PENGUMKIAT S, et al. Development of a carbon dot (C-Dot)-linked immunosorbent assay for the detection of human alpha-fetoprotein[J]. *Anal Chem*, 2015, 87(16): 8510-8516
- [35] TIAN J N, ZHOU L J, ZHAO Y C, et al. Multiplexed detection of tumor markers with multicolor quantum dots based on fluorescence polarization immunoassay[J]. *Talanta*, 2012, 92: 72-77
- [36] LI X, WEI L, PAN L L, et al. Homogeneous Immunosorbent Assay Based on Single-Particle Enumeration Using Upconversion Nanoparticles for the Sensitive Detection of Cancer Biomarkers [J]. *Analytical Chemistry*, 2018, 90(7): 4807-4814
- [37] GU T, REN Z, LI X, et al. A flexible smart membrane consisting of GO composite fibres and upconversion MSNs for microRNA detection[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2019, 55(62): 9104-9107
- [38] HU W, CHEN T, ZHANG Y, et al. A carbon dot and gold nanoparticle-based fluorometric immunoassay for 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in oxidatively damaged DNA [J]. *Mikrochim Acta*, 2019, 186(5): 303
- [39] KIM D T H, BAO D T, PARK H, et al. Development of a novel peptide aptamer-based immunoassay to detect Zika virus in serum and urine[J]. *Theranostics*, 2018, 8(13): 3629-3642
- [40] BABAMIRI B, HALLAJ R, SALIMI A. Solid surface fluorescence immunosensor for ultrasensitive detection of hepatitis B virus surface antigen using PAMAM/CdTe@CdS QDs nanoclusters [J]. *Methods Appl Fluoresc*, 2018, 6(3): 035013
- [41] XIONG L H, HE X W, ZHAO Z, et al. Ultrasensitive Virion Immunoassay Platform with Dual-Modality Based on a Multifunctional Aggregation-Induced Emission Luminogen [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(9): 9549-9557
- [42] CHEN R, HUANG X, LI J, et al. A novel fluorescence immunoassay for the sensitive detection of Escherichia coli O157:H7 in milk based on catalase-mediated fluorescence quenching of CdTe quantum dots [J]. *Anal Chim Acta*, 2016, 947: 50-57
- [43] YAO J, XING G, HAN J, et al. Novel fluoroimmunoassays for detecting ochratoxin A using CdTe quantum dots[J]. *J Biophotonics*, 2017, 10(5): 657-663
- [44] ZHAN S N, HUANG X L, CHEN R, et al. Novel fluorescent ELISA for the sensitive detection of zearalenone based on H₂O₂-sensitive quantum dots for signal transduction[J]. *Talanta*, 2016, 158: 51-56
- [45] ZHANG F, LIU B, ZHANG Y, et al. Application of CdTe/CdS/ZnS quantum dot in immunoassay for aflatoxin B1 and molecular modeling of antibody recognition [J]. *Anal Chim Acta*, 2019, 1047: 139-149
- [46] YU W B, LI Y, XIE B, et al. An Aggregation-Induced Emission-Based Indirect Competitive Immunoassay for Fluorescence "Turn-On" Detection of Drug Residues in Foodstuffs[J]. *Front Chem*, 2019, 7
- [47] HU G S, SHENG W, ZHANG Y, et al. A novel and sensitive fluorescence immunoassay for the detection of fluoroquinolones in animal-derived foods using upconversion nanoparticles as labels[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2015, 407(28): 8487-8496

(上接第 2189 页)

- [38] Pramanik M, Ku G, Li C, et al. Design and evaluation of a novel breast cancer detection system combining both thermoacoustic (TA) and photoacoustic (PA) tomography [J]. *Medical physics*, 2008, 35 (6Part1): 2218-2223
- [39] Ke H, Liu C, Wang L V, et al. Performance characterization of an integrated ultrasound, photoacoustic, and thermoacoustic imaging system[J]. *Journal of biomedical optics*, 2012, 17(5): 056010
- [40] Huang L, Cai W, Zhao Y, et al. In vivo tumor detection with combined MR-Photoacoustic-Thermoacoustic imaging [J]. *Journal of Innovative Optical Health Sciences*, 2016, 9(05): 1650015