

专论——生物组织弹性测量



栏目主编：郑永平（香港理工大学 医疗科技及资讯学系）

郑永平教授分别于1990年及1993年获中国科学技术大学电子信息工程学士及硕士学位，1997年获香港理工大学生物医学工程博士学位，其后在加拿大温莎大学（University of Windsor）就读博士后，于2001年成为香港理工大学助理教授，并于2008年在医疗科技及资讯学系晋升为教授。2008年8月~2010年7月，同时兼任香港理工大学新产品和技术研究所副所长。郑永平教授的主要研究方向包括超声弹性测量与成像、三维超声成像与测量、医用超声仪器的创新、研究与开发，以及可携带人体生理参数测量仪等。主持承担多项科研项目。他已发表及录用的SCI论文90余篇，国际会议论文150余篇，另有6项美国和4项中国授权的专利及另外12项受理中的专利。他所开发研制的组织超声弹性测量仪已被国内、外多所大学和医院用于各种软组织的评估，并有7项专利已成功转让给了工业界作产业化。

基于超声的组织弹性测量之剪切波传播法

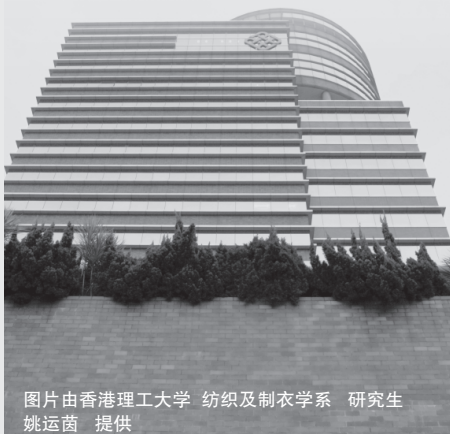
Soft Tissue Elasticity by Ultrasound-based Measurement of Shear Wave Propagation

黄燕平，郑永平

香港理工大学 医疗科技及资讯学系，香港

HUANG Yan-Ping, ZHENG Yong-Ping

Department of Health Technology and Informatics,
The Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong,
China



图片由香港理工大学 纺织及制衣学系 研究生
姚运茵 提供

[摘要] 近年来，随着临床实践上肝脏硬度检测的广泛开展，软组织弹性的测量也受到广大科研和医护人员的重视。除了弹性的直接测量法（印压和压缩测试）外，剪切波传播测量法也是一种实用的间接测量组织弹性的方法，如在肝脏硬度检测里面广泛使用的瞬时弹性测量技术，就是利用剪切波的传播速度方法来测量肝脏组织的弹性。该方法的原理是根据剪切波在组织里面的传播速度与组织剪切模量的理论关系，利用测得的剪切波的传播速度来计算组织的弹性系数。在组织中产生剪切波的方法有很多种，常用的包括外振动器振动法和声辐射力振动法。振动的形式也可以分为连续性振动或脉冲振动。超声是一种常用的探测振动传播的方法，其B模成像功能还可以用来引导测试的感兴趣区域，增加探测的准确性。本文主要介绍利用超声对剪切波传播进行测量，然后获取传播参数用以计算组织弹性的方法。首先介绍测量的原理和各种相关技术，然后介绍这些方法在组织弹性测量中一些热门的应用，最后对该领域存在的不足和对未来的发展前景进行总结和展望。

[关键词] 软组织；弹性测量；剪切波；压缩波；传播速度；位移；剪切模量；杨氏模量；体积模量；肝纤维化；乳腺癌

Abstract: With the fast development of the liver stiffness measurement clinically in recent years, the measurement of soft tissue elasticity has attracted broad attentions from R&D engineers to clinicians. In addition to the direct methods such as indentation and compression, the measurement of shear wave propagation is another common indirect approach used to obtain the soft tissue elasticity. For example, it has been used in the transient elastography, a technique currently widely used to measure the liver stiffness. The shear wave propagation

收稿日期：2011-09-13

基金项目：香港研究资助局（PolyU5354/08E）和香港理工大学（J-BB69）支持。

作者邮箱：ypzheng@ieec.org和hit.huang@polyu.edu.hk

method utilizes the measurement of propagation speed of the shear wave to extract the tissue elasticity, which is based on a theoretical relationship between propagation speed and shear modulus of the tested material. A number of methods can be adopted to induce the shear wave in soft tissues, including external mechanical vibration using a vibrator and internal vibration by acoustic radiation force. The vibration can also be induced in a continuous or pulsed form. Ultrasound is a common modality to detect the propagation of shear wave in soft tissue, and B-mode ultrasound imaging can be used to guide the selection of region of interest for detection, which improves the accuracy of measurement. This paper mainly introduces the techniques related to the use of ultrasound for detection of shear wave propagation in order for the tissue elasticity

1 简介

为了直接测量组织的弹性, 需要对其施加一定的激励, 然后测量产生的应变, 根据应力/应变的关系确定组织的硬度, 如传统的压缩、拉伸和印压测试。但是如果测试的部位不在人体的表面而位于人体的内部, 或者在局部弹性差异很大的不均匀的组织上测量不同点的弹性, 那么问题就变得非常复杂。该问题类似于弹性成像中利用测得的应变弹性图 (strain elastogram) 重建组织的弹性模量图 (modulus imaging) [1]。这类实际问题的解析解通常很难得到, 常用的解决方法是得到应变分布图后, 根据边界处应力的分布和边界条件, 利用有限元方法进行反问题的优化求解法算出不同点的弹性模量。因为牵涉到大量的未知参数和大量运算, 并且还有收敛性问题, 所以该方法的结果受到外界影响的因素较多, 应用比较有限。为了有效地解决这个问题, 需要借助其他一些非直接的弹性测量方法。

本文介绍 2 种间接测量组织弹性的方法。第一种是触觉共振传感器的频率偏移法 [2-3]。该方法引入共振传感器, 在不接触被测组织的时候具有本征共振频率。当其接触被测组织的时候, 因为振动回路声阻抗的变化, 所以会使其共振频率发生偏移。但是偏移的大小除了与组织的弹性有关外, 也与其他因素, 如接触面积或接触压力有关。共振频率偏移法和印压方法相结合可消除接触力大小对测量结果的影响, 最终只需测量印压力和频偏关系就可获得组织的杨氏模量 [4]。该方法已经成功应用于各种组织, 包括皮肤 [5]、眼球 (眼内压) [6]、乳腺 [7]、前列腺 [8-13]、肝脏 [14]、膀胱 [15]、淋巴 [16] 和卵细胞 [17] 等的弹性测量, 证明其具有一定的医学应用前景 [18]。但是因为该方法需要接触测量, 而且测量的是传感器探头附近组织的弹性特征, 因此, 探测深度有限, 不适宜完全无创地测量活体人体内部组织。第二种间接测量的方法需要利用 1 个检测媒介, 其能无损到达探测部位, 然后探测媒介在该处的某些物理特性, 这些特性与组织的弹性特征有关, 因此可以利用测量得到的媒介特性间接算

measurement. Firstly we introduce the measurement principle and various techniques, then we describe some active areas of applications for these techniques, and finally we summarize some problems remained in this field and look forward to some future perspectives in solving these problems.

Key words: soft tissue; elasticity measurement; shear wave; compressional wave; propagation speed; displacement; shear modulus; Young's modulus; bulk modulus; liver fibrosis; breast cancer

[中图分类号] R445.1 [文献标志码] A

doi: 10.3969/j.issn.1674-1633.2011.10.001

[文章编号] 1674-1633(2011)10-0001-11

出该处组织的弹性特性。可以进行无创检测的媒介主要包括各种电磁波和机械波。电磁波的传播特性主要受材料的介电常数和磁导率等因素有关, 与材料的力学特征关系不是很直接, 不适宜用于探测材料的弹性特征; 机械波的传播特性与组织的弹性特征息息相关, 因此适合作为探测组织弹性的工具。Avenhaus 等 [19-20] 利用全息内窥成像方法观察胃壁在轻触之后机械波的干涉条纹发现, 局部弹性的变化会使干涉条纹模式发生明显的变化, 据此可以判断局部组织病变的存在。该方法虽然可以定性判断局部弹性改变的存在, 但是无法进行量化测量。实际当中广泛应用的定量测量组织弹性的方法是利用剪切波的传播速度法。该方法可使用不同的激励技术首先在组织中产生剪切波, 然后利用不同的工具, 如超声成像、磁共振 (MRI) 成像或光学成像进行检测, 获得传播速度, 最后算得组织的弹性系数。本文主要介绍基于超声的剪切波传播速度法测量软组织的弹性。

2 测量基本原理

在无限大均匀各向同性的固体中, 传播的机械波主要分为两类, 一类为压缩波 (compressional wave); 另外一类为剪切波 (shear wave) [21]。这两种机械波在固体里面的传播速度分别为 [22]:

$$C_L = \sqrt{\frac{K + \frac{4}{3}\mu}{\rho}} \quad (1)$$

$$C_S = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}} \quad (2)$$

式中 C_L , C_S 分别代表压缩波和剪切波的波速; K 为体积模量; μ 为剪切模量; ρ 为材料的质量密度。体积模量 K 和剪切模量 μ 之间的关系为:

$$K = \frac{2\mu(1+\nu)}{3(1-2\nu)} \quad (3)$$

式中 ν 为材料的泊松比。另外一个重要的弹性特征参数是杨氏模量 E ，和剪切模量 μ 的关系为：

$$E = 2\mu(1+\nu) \quad (4)$$

通常认为软组织不可压缩，既认为 ν 近似等于 0.5，因此弹性模量和剪切模量的关系可近似为：

$$E \approx 3\mu \quad (5)$$

除非特别说明，本文以下的讨论都基于这一关系进行。在软组织上，因为体积不可压缩，那么体积模量就远大于剪切模量，因此压缩波传播速度也远大于剪切波传播速度。如在组织成像里面通常所用的超声信号，就是一种压缩波，其波速约为 1540m/s。但是在软组织里面剪切波的传播速度就只有几到几十 m/s，远小于压缩波传播速度。通常压缩波是一种纵波，在传播方向上粒子的振动方向和传播方向一致；而剪切波是一种横波，在传播方向上粒子振动方向和传播方向垂直。但是需要注意的是，这种情况也不是绝对的，在特殊情况下，如近场剪切波也可以是以纵波的形式存在和传播的^[21]。如振动器在组织表面产生垂直方向的振动，其在近场振动方向（纵深向）传播的剪切波就以纵波的形式存在^[21]。因为压缩波的传播速度主要取决于体积模量，而对于大部分软组织，其体积模量的值差别不是很明显，一般认为在一个数量级之内（ $10^9 \sim 10^{10}$ Pa）^[23]，压缩波（超声）在组织里面的声速差别都不明显。而对于剪切波速度，其主要受剪切模量影响，而不同软组织的剪切模量差别比较明显，可达到几个数量级（ $10^3 \sim 10^8$ Pa）^[23]。因此，剪切波在不同组织里面的传播速度差别相对明显。对于同一种组织，其体积模量的变化往往很小，而剪切模量在不同状态下却可以有很大的变化。如对于乳腺组织，体积模量在不同结构之间变化很小，都在 2000MPa 左右。但是对于杨氏模量，正常脂肪组织其值约为 20kPa；纤维化组织和恶性肿瘤组织可达 100kPa，所以区别很明显^[24-25]，可用剪切波传播速度进行检测。假设获得了组织的剪切波传播速度，那么组织的杨氏模量就可以通过下式算出：

$$E = 3\rho C_s^2 \quad (6)$$

其中组织的密度通常可取一个常数 1000kg/m³。那么在组织当中有什么方法可以产生剪切波呢？又可以用什么方法检测这些剪切波的传播呢？以下本文介绍现在常用的一些产生和利用超声检测剪切波的技术、特点和发展情况。

3 测量技术

根据产生剪切波的方式不同，现有剪切波传播速度弹性测量法主要分为 3 种，以下分别介绍。

3.1 声弹性成像技术 (Sonoelastography)

声弹性成像主要是利用连续的振动波传播测量组织的弹性特征。Lerner 等^[26-29]受手触诊方法的启示，首先提出了震动幅度声弹性成像的技术。他们提出利用低频（20~1000Hz）振动器放置在组织外表面进行振动，该振动可传入组织内部引起组织内部粒子的振动。因此可以结合超声多普勒效应，利用多普勒超声测量组织里面不同地方的振动速度，然后利用振动速度间接算得该处振动的振幅。假设组织内部弹性均匀，那么振动的振幅分布具有一定的本征模式（eigenmode）。如果里面有局部硬度变化的肿块，那么振幅的分布模式就会产生明显的变化。该方法最初是用来对于组织进行弹性分布成像，很难通过振动幅度分布直接定量算出组织量化的弹性系数，这里就不再详述。

通过简化的模型，Krouskop 等^[30]提出利用多普勒超声测量剪切波在不同深度振动幅度的差异（梯度），然后结合波动方程，证明利用剪切波可以量化地计算肌肉组织的杨氏模量。随后 Yamakoshi^[31]利用多普勒超声同时测量剪切波的幅度和相位，然后根据相位分布图求得剪切波的波长，然后结合频率算出波速，最后得到组织的弹性模量。具体来说，对于从组织内部散射得到的超声多普勒信号，对其进行互相关相干解调，可得到正交信号，其实部和虚部信号分别为^[31]：

$$\begin{aligned} d_1(t) &= K \left\{ \cos \phi \left[J_0(m_f) + 2 \sum_{n=1}^{\infty} J_{2n}(m_f) \cos 2n(\omega_b t + \phi_b) \right] \right. \\ &\quad \left. - \sin \phi \left[2 \sum_{n=0}^{\infty} J_{2n+1}(m_f) \sin(2n+1)(\omega_b t + \phi_b) \right] \right\} \\ d_2(t) &= K \left\{ \sin \phi \left[J_0(m_f) + 2 \sum_{n=1}^{\infty} J_{2n}(m_f) \cos 2n(\omega_b t + \phi_b) \right] \right. \\ &\quad \left. - \cos \phi \left[2 \sum_{n=0}^{\infty} J_{2n+1}(m_f) \sin(2n+1)(\omega_b t + \phi_b) \right] \right\} \quad (7) \end{aligned}$$

式中 ϕ 为传播引起的相位； $J_i(x)$ 为第 i 阶 Bessel 函数； ω_b 为低频振动的频率； ϕ_b 为振动相位； K 是与系统有关的增益因子； m_f 为多普勒调制因子，其值跟该处振幅有关：

$$m_f = \frac{2\omega_0 \xi_0}{C_L} \quad (8)$$

式中 ω_0 为超声的载波频率； C_L 为超声声速； ξ_0 为振幅。从公式（7）可以看出，解调后的多普勒超声信号具有直流分量和倍频频谱。因此可以根据不同倍频处信号幅度之间 Bessel 系数之间的关系，然后根据 Bessel 函数值表查询求得多普勒调制因子 m_f ，然后求得组织内部各处振动的振幅。另外一个重要的参数就是振动的相位信息 ϕ_b ，可以根据基波分量的相位直接求得。如果对相位信息进行连续测量，那么就可以观测振动传播的情况，然后根据剪切波波波长计

算振动的传播速度。

除了单振源法,还可以使用双振源产生爬行波(crawling wave)的方法测量剪切波传播速度^[32-33]。该方法使用两个频率接近但稍有不同振源,分别放置在测量区域的两端。这两个剪切波在组织里面能互相干涉最后形成爬行波,由振动频率高的一方传向振动频率低的一方,传播速度比原始剪切波速度小,但跟其成比例,可以表示为^[33]:

$$v_{crawl} = \frac{\Delta\omega}{2\omega} C_s \quad (9)$$

式中 ω 和 $\Delta\omega$ 分别为振源的基频及差频。因为 $\Delta\omega \ll \omega$,爬行波的波速比剪切波速度小很多,因此传播很容易通过传统的超声仪器直接测量^[34-35]。

在实验设备上,具有多普勒成像功能的超声成像仪器经过适当的改进然后结合引入适当的振源就可以应用于声弹性成像。声弹性测量的缺点是测量的可靠性受到超声多普勒信号质量的影响。在实际活体测量上,因为组织边界和探头有限大小的影响,连续波可能很容易在组织中产生强烈的绕射和反射,并相互干涉形成复杂的传播模式,使结果产生较大的误差^[36]。同时,怎样方便放置振源和超声探头(特别是使用双振源时),在实际测量也是需要特别认真考虑的问题。由于这些困难,使得该方法目前还基本处于实验阶段,在临床上还没有商业化的应用系统。

3.2 可通过B超引导的瞬时弹性成像技术(Transient elastography)

Catheline等^[36-37]为了说明利用传统连续剪切波测量存在的问题,所以详细研究了低频(10~300Hz)连续和脉冲振动在组织及仿体里面的传播情况。使用的方法是在组织或仿体的一面放置振源,正对的另外一面放置单阵元超声探头,利用M模超声进行观察振动在样本中的传播情况。实验发现,使用单频周期振动,由于边界反射、绕射和压缩波的影响,所以测量的结果具有很大的偏差。如果引入脉冲振动,那么就能在一定程度上很好地避免这些因素产生的影响,因此该方法能够更加准确地测量剪切波速度并用于弹性模量的计算。使用脉冲振动然后测量剪切波传播用于弹性测量和成像的技术称为瞬时弹性成像(Transient elastography, TE)。

最初提出的瞬时弹性技术使用的是透射(transmission)模式检测剪切波的传播,该方法需要将超声探头放在振源的另外一面进行测量。这种测量模式不适用于应用在临床实际测量当中,因此Sandrin等^[38]又提出了反射(reflection)模式的瞬时弹性测量技术。该方法将超声探头与振动器连接在一起,直接使用超声探头作为振源在组织里面产生剪切波,然后利用超声M模信号进行检测。这两种方法的区别就是在透射模式里面,探测振动的超声探头本身是不动的,通过M模信号超声计算出来的位移就是组织在不同深

度位置振动的位移。但是在反射模式中,计算振动幅度时需考虑探头本身的振动影响。该影响可以使用参考位置进行补偿,该位置可以选择组织里面的不动参考面,如骨头处产生的强反射信号。也可以选择一个组织里面足够深的参考点,假设剪切波因为衰减传播到此处的幅度已经很小,该点通过超声得到的振动就能一定程度上代表超声探头的振动。如果该假设不能完全成立,则补偿后利用求导算应变的方法就可以进一步减小计算的误差^[38]。反射模式的瞬时弹性成像被证明能够很好地应用在活体测量上,区分二头肌在放松和收缩状态下弹性的巨大变化^[38]。在组织表面放置的振源,除了在深度方向可观察剪切波的传播(瞬时弹性成像)外,还可以在横向进行观察。方法是在离振源一定横向距离的位置处设置两条超声观察线(可使用阵列超声探头的两个单阵元),然后检测剪切波传播经过这两条观察线的时间差异,计算出剪切波传播速度用以计算组织的弹性。Wang等^[39-40]利用这个方法检测血管和肌肉的弹性。通过肌肉等长收缩实验发现,肌肉硬度在放松和最大自主性收缩状态(MVC)下的硬度差异非常惊人,能达到百倍以上^[41-42]。

一维的瞬时弹性技术还可以推广到二维测量上,为了测量剪切波在二维空间的传播情况,必须使用超快速的二维超声成像系统(成像速度达5000帧/s以上)^[43]。该方法使用固定在超声探头两侧的两个振动杆产生脉冲振动,然后通过二维超声成像观察组织中不同位置的位移随时间的变化情况,最后利用组织位移的空间和时间分布计算弹性模量^[43]。

基于一维瞬时弹性测量技术,诞生了商业化的测量系统Fibroscan®(法国巴黎Echosens公司,现已被中国内蒙古福瑞中蒙药股份有限公司收购)。该系统在临床上主要应用于肝脏硬度的测量,为肝脏纤维化,特别是肝硬化的无损量化检测提供了非常有效的工具^[44-46],且在临床上得到了非常广泛的应用。Fibroscan是独立于传统超声成像系统的测量仪器,其本身对定位不具有引导功能。但是肝脏位于腹腔中,超声只有通过肋间隙才能进入;同时肝脏的结构比较复杂,具有一些大血管和胆管,所以在测量时需要避开大血管,以免引起较大的误差。因此,Fibroscan的操作者需要具有一定的经验用以找到准确的测量部位。如果在正式测量之前能够对测量位置进行准确定位,那么就可以提高测量的可靠性和准确性。郑永平等^[47-48]提出在瞬时弹性测量上结合B超图象进行引导,首先利用B超通过肋间空隙对肝脏进行成像,然后找到均匀的区域(避开大血管和胆管),选择单条A超线确定感兴趣区域,然后通过超声探头产生脉冲振动进行M模超声测量剪切波,最后测得肝脏的硬度。基于B超图像的视觉引导可以减低肝脏硬度测量对经验的依赖程度,得到更加可靠、准确的结果,

且相关的系统验证工作和临床实验正在进行当中。

3.3 声辐射力弹性测量技术

除了利用放置在组织表面的振源产生剪切波的方法,还可以利用聚焦超声产生声辐射力(acoustic radiation force)的方法来进行剪切波弹性测量。当声波在传播路径上被反射或者吸收时,就会产生声辐射力^[49]。对于生物组织来说,声辐射力通常利用组织在聚焦点处对声波的吸收来产生。声波产生的声辐射力的方向与声波传播的方向相同,在焦点处产生的脉冲声辐射力会使该处的组织粒子产生振动,从而产生剪切波,然后沿着与振幅垂直的方向传播。声辐射力很早就被人们发现,其科学的定义可以追溯到20世纪初(1903年)Rayleigh的经典论文《振动压》^[50],但是到1998年Sarvazyan等^[23]才提出利用声辐射力产生剪切波,然后对组织弹性进行测量或成像。

Sarvazyan等^[23]对利用超声波产生的声辐射力及其引起的振动和剪切波进行了详细的理论分析,提出可以使用3种方法来测量组织的剪切模量。第一种方法为测量声辐射力产生处,即聚焦点位置的位移达到最大时所需的时间 t_{\max} 。该时间和剪切波传播速度成反比关系,可以通过这个时间计算剪切波传播速度,然后计算组织的剪切模量。第二种方法是测量声辐射力产生处的最大位移幅度,该幅度和剪切模量($\sqrt{\mu}$)成反比,可以利用最大位移算出该点的剪切模量。第三种方法是观察声辐射力产生的剪切波的波前阵面的传播情况,然后测量其传播速度以计算组织的剪切模量。前两种方法因为只能测量单点的弹性参数,且测量受超声系统和组织其他因素的影响比较大,所以本文不作详细介绍。在此,着重介绍第三种方法,即利用剪切波的传播测量法。对于声辐射力产生的剪切波,可以在其传播路径上设置两个观察点测量传播的时间差,然后计算剪切波的传播速度。Chen等^[51]提出使用剪切波速度频散模型(速度跟频率有关)测量组织的固有弹性和粘性,他们使用的模型是^[31]:

$$C_s(\omega) = \sqrt{\frac{2(\mu^2 + \omega^2 \eta^2)}{\rho(\mu + \sqrt{\mu^2 + \omega^2 \eta^2})}} \quad (10)$$

式中 $\omega=2\pi f$ 为角频; μ 为剪切模量(kPa); η 为粘性系数(kPa·s)。通过测量剪切波传播速度与频率的关系然后计算出剪切模量和粘性系数,他们称这个方法为“剪切波频散超声振动测量法(SDUV)”^[52]。随后,分析了测量误差的主要来源^[53],利用印压实验验证测量结果的准确性^[54],并对该方法在前列腺疾病的诊断上进行了初步的验证^[55]。该方法的优点是,可以单独测量表征组织本征特性的弹性参数和粘性参数,能更好地描述组织的实际材料特性。

为了测量剪切波的二维传播情况,必须对其进行高速跟踪成像。普通的超声成像系统速度(通常<100帧/s)不能够进行实时测量,但是通过多次测量,可以用间接的方法以达到虚拟的高速成像^[56]。其方法是在脉冲声辐射力激励后利用高速单线A模超声在某个位置进行M模观测一段时间,假设观测时间足够,剪切波在此期间就已经通过观测的位置,然后重复声辐射力激励(源位置不变),改变观测的位置,进行多位置观测,最后利用多次重复测量的分块数据进行整合,达到虚拟高速成像的目的,然后利用这些数据计算位移的时空分布,跟踪剪切波在组织中的传播情况^[56]。利用此方法,通过对普通的超声仪器进行一定的改造,就可以达到弹性测量成像的目的。在商业系统上,西门子的超声系统Acouson S2000系统就包含利用声辐射力进行剪切波传播速度测量的功能,称为“虚拟触诊组织量化(virtual touch tissue quantification)”。方法是在B模图像上选取某一感兴趣区域,然后在其附近产生声辐射力激励,测量剪切波传播到该感兴趣区域所需的时间计算剪切波速度。该测量显示是区域平均测量值。

除使用单点的声辐射力激励外,还可进行多点激励,使声辐射力源从点源变为线源,以用来进行弹性的测量和成像。该方法首先由一个法国的研究小组提出,他们称这种利用声辐射力成像的方法为超音速剪切波成像(Supersonic shear imaging, SSI)^[57],并成立了相应的公司(Supersonic Imagine,法国普罗旺斯地区艾克斯),商业化地推广了这项技术。该技术的原理是利用快速的声辐射力激励产生线性振源,然后利用特殊的超高速的超声成像(>5000帧/s)技术^[58]来追踪剪切波传播路径上各点的位移,基于这些位移的时空分布图利用各种算法,如微分法或者传播时间法等^[57,59-60]计算组织的杨氏模量。因为线性点激励振源产生的速度比剪切波速度还快,所以称为超音速激励。这种方式的激励可以在一定的程度上保证剪切波的传播是在线性振源的产生之后。多点激励产生的速度和剪切波的传播速度之比被称为马赫数(Mach number),可以利用不同的马赫数来调节激励源两边波前阵面传播的夹角。当马赫数为1~5时,两个波前阵面夹角变化明显,当马赫数大于5,则两波前阵面基本平行。可以利用不同马赫数下传播情况的不同进行复合成像。方法是首先利用不同马赫数产生不同的弹性图,然后进行平均,就可提高成像的质量^[57]。另外需要注意的就是SSI可以在振源两边拿到弹性模量图,但是在振源处因为有源的存在,测量是不准确的^[57],因此需要作特殊处理。解决的方法就是改变振源的位置,然后让第一次成像时声辐射力激励的位置处于第二次激励时的成像区域,第二次激励的位置处于第一次激励的成像区,两次测量结果相互补充获得各自振源处位置的弹性分布^[61]。利用SSI可以对弹性模量进行多点测量和成像,

且测量结果受外界和测试条件影响小,因此有很大的临床价值,已经在很多组织包括乳房^[61,62]、肝脏^[63]、肌肉^[64-67]、甲状腺^[68]、脑^[69]和角膜^[70]上进行了初步的应用。

使用声辐射力进行弹性测量的另外一个重要的课题就是安全问题。Sarvazyan等^[23]粗略地指出用来产生辐射力的超声波功率密度与普通超声成像的相似之处,但是前者所持续的时间会长一些,通常情况下,未达到产生生物效应的门限,因此是安全的。声辐射力测量可能给组织带来的损害主要集中在温度效应上。在聚焦位置,组织的温度会局部升高。Palmeri等^[71-73]分别利用实验和有限元方法测量和模拟了声辐射成像方法对组织的温度影响。得出的结论是,声辐射力引起的温度效应与组织的衰减系数及激励的频率有关,在安全的能量范围内其能够用来进行成像。但是基于安全因素的考虑,激励不能太频繁或持续太长时间。在成像帧速度、区域大小和扫描线间隔之间需要进行一定的平衡。对于单点弹性值的剪切波测量,因为只使用一次聚集超声激励,然后就可进行测量,因此基本是安全的。而对于SSI成像方式,Bercoff等^[57]通过计算明确也并指出其安全性。Athanasios等^[62]报导了临床使用的商业成像系统探头参数,该成像方式的机械指数(Mechanical index, MI)为1.4,成像速度为1帧/s时的空间峰值时间平均声强(I_{SPTA})为603mW/cm²,温度指数(Thermal index, TI)为0.48,都小于FDA规定的安全界限值(MI<1.9, ISPTA<720 mW/cm², TI<6)。因此可以得出结论,在单次或少量多次声辐射力激励的情况下,利用声辐射力对组织进行弹性测量是安全的,但是在声辐射力激励高速连发的情况下,必须考虑测量的安全性。

4 应用

基于剪切波的组织的弹性在最近10年发展迅速,并已经开始在临床方面获得了一些应用。其中,最明显的例子就是利用瞬时弹性技术测量肝脏硬度用来评估肝脏的纤维化程度。传统的客观评价肝脏纤维化程度的“金标准”是组织活检测试,其需要利用微创型针头在肝脏上取出一小部分组织,然后进行解剖分析。但是其有创性检测,会伴随疼痛及可能引起的严重的并发症,不适宜频繁多次使用,且取出的组织体积通常只是肝脏体积的1/50000,所以不能很好地代表整个肝脏的受损情况,因此易产生误诊或者漏诊^[74-75]。基于以上缺点,故需要开发新的、客观化的无损检测方法,以进行辅助诊断。而伴随着纤维化产生的肝脏硬度变化就是很有潜力的测量对象。Yeh等^[76]通过离体压缩测试和解剖分析进行相关性测试,发现肝脏硬度与组织解剖纤维化程度呈现很强的正相关性。因此,如果能够准确地无损测量肝脏硬度的大小,就可以利用它对肝脏的

纤维化程度进行量化评估。利用剪切波速度测量组织弹性的Fibroscan系统被引入肝脏硬度的检测以后,受到了很多临床人员的重视,他们开展了一系列的临床研究,用于了解该仪器的特性。使用中,需要找到腹部肝脏右叶上方的肋骨间隙,通过此处将50Hz的振动打入肝脏,然后利用超声进行检测。Fibroscan测量的是皮肤下方2.5~6.5cm固定深度部分肝脏组织的平均硬度^[44-45]。实验的成功率以获取正确读数的次数除以激励发射总次数来计算,最后获取10次有效的测量结果,取中位数用来代表肝脏的硬度。因为肝纤维化通常在慢性病毒性肝炎患者中普遍存在,所以已有的关于肝脏硬度在评估纤维化中作用的结论很大一部分都是在肝炎患者的研究上得到的。研究对象主要是慢性丙型肝炎(Hepatitis C)患者^[45,77-79],也有一些丙型肝炎病毒(HCV)/人类免疫缺陷病毒(HIV)共同携带者^[80-81]及乙型肝炎(Hepatitis B)患者^[82-84]的研究。在慢性肝炎引起的肝脏纤维化的评估方面,大部分研究证明,通过瞬时弹性获得的肝脏硬度与由组织解剖获得的纤维化水平之间存在明显的正向相关性。肝脏硬度能较好的区分低纤维化等级和肝硬化之差异。但是在中等纤维化(F2~F3)程度的区分上,肝脏硬度值有较多的重叠,诊断效果一般。对于慢性肝病患者,其病情的突然加剧(具体表现在急性炎症引起谷丙转氨酶ALT急剧增加),也会导致肝脏硬度增加^[83,85-88]。这会影响到纤维化诊断的准确性,因此需要特别注意。其他一些可能的肝病病理,如温和性脂肪变性(steatosis)、非酒精脂肪肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、肝窦淤血、肝外胆汁淤积等因素对肝硬度的影响也有一些相关的研究^[89-92]。只有对这些因素作彻底研究,才能利用肝脏硬度值对肝脏纤维化水平进行正确客观的评估。除了用于诊断,肝脏硬度弹性检测还可以用于评估肝脏纤维化治疗药物的效果。相关的研究^[93-96]显示,经过治疗以后肝脏硬度有所降低,其降低的程度受许多因素影响,如初始纤维化的严重程度和体重指数(BMI)等^[96]。实际操作使用Fibroscan进行肝硬度测量需要注意的是,在某些患者身上测量会失败(拿不到数值)或测量可靠性不高(上下四分位数间隔大于肝硬度中位值的30%,或者测试成功率低于60%)。Castera等^[97]回顾了13369例Fibroscan检查,发现有1/5的测量结果难以解释。导致这些缺陷测量的原因包括肥胖、操作者经验、肋间距、腹水、性别、年龄、高血糖、高血压等^[98-99]。到目前为止,国内也已有一些关于利用Fibroscan开展肝脏硬度检测的研究报导^[100-101]。我国是乙肝大国, Hepatitis B患者肝脏纤维化的检测和治理是一个具有重要意义的课题。因此,通过肝脏硬度测量对肝脏进行无损纤维化检测在国内具有非常大的应用潜力。关于这方面的发展历史和现状,有兴趣的读者可进一步参考国内、外相关的综述文章^[77,102-115]。值得

注意的是,除 Fibroscan 外,其他基于声辐射力产生的剪切波传播测量弹性的方法也可以用于肝硬度的检测^[63,116]。这些方法在临床使用上互有优缺点,互相补充,它们之间的良性竞争还可以促进各自技术的长远发展并且降低相应医疗仪器的价格。

除肝脏硬度的检测外,剪切波弹性测量还可以用于许多与疾病相关的医学检测和治疗上。如使用 SSI 弹性测量可以进行乳腺基本结构物质(脂肪和腺体)弹性参数特征化^[117]和病变检测。Tanter 等^[61]通过初步研究(13 例病例)发现,对于乳腺组织,正常脂肪和实质结构的杨氏模量为 3~45kPa;良性肿瘤的杨氏模量为 80kPa 以下;而恶性肿瘤的硬度在 100kPa 以上。孢囊病变结构因为有液体在里面,不传播剪切波,所以无硬度值显示。随后,在 48 例乳腺病变上的测量得出良性肿瘤的杨氏模量均值为 (45.3 ± 41.1) kPa;恶性肿瘤值为 (146.6 ± 40.1) kPa,进一步证实良、恶性肿瘤的硬度区别^[62]。通过剪切波传播法实现的乳腺弹性测量的可重复性和诊断性能最近也得到了验证^[118]。这些初步的结果证明,弹性测量可以结合传统 B 超成像,来提高乳腺疾病良、恶性肿瘤诊断的准确性,成功使用可减少穿刺活检的次数,值得推广,有进一步进行大规模临床测试的必要性^[119]。剪切波弹性测量还可以用于测量肌肉的弹性。因为肌肉的位置在表皮下层,所以传统上很难有方法可以有效地测量活体肌肉的弹性特征。剪切波弹性测量法不仅可以定量测量肌肉弹性在收缩时的改变^[65,67,120-122],而且还可以定量测量由肌纤维排列方向引起的肌肉弹性的各向异性^[64,123]。因此,该方法也有很大的潜力用于研究各种肌肉疾病或各种肌肉训练方法对肌肉功能的改善情况。在辅助治疗评估方法,另外一个重要的应用就是利用剪切波弹性测量法监视高能聚焦超声(HIFU)的效果^[124]。HIFU 是最新发展起来的利用高能聚焦超声治疗肿瘤的新方法,具有很大的应用潜力。但是实际使用当中还存在一些问题,如需要实时检测治疗的范围,以免对正常组织造成不必要的损伤。利用弹性测量对 HIFU 治疗区域进行监视的原理基于经过 HIFU 高温治疗后的组织会变性,最终硬度会增加,然后通过弹性的测量成像就可以知道治疗的范围和效果^[125]。Bercoff 等^[124]首先提出了利用剪切模量成像监视热疗过程当中组织的变化情况。之后,Sapin-de Brosses 等^[126]利用热浴方法研究了组织剪切模量和温度的关系,发现不同组织的剪切模量对温度的反应是不同的。对于肌肉组织,剪切模量随温度变化经历 4 个典型的阶段,在前三个阶段,剪切模量是随温度增加而减小的,到了最后阶段,其值才慢慢增加。进一步的研究证明,可以利用剪切模量和温度在低温区域($<45^{\circ}\text{C}$)的线性关系对 HIFU 治疗区域进行快速的剪切波温度成像,相对于传统超声温度成像,剪切波温度成像可以降低其他因素,

如呼吸对测量结果的影响^[127]。当温度继续升高到达损伤形成阶段,可以同时利用剪切波温度成像和剪切模量成像对热疗损伤的形成,治疗处周围组织温度和弹性特征进行监视^[128]。

5 问题和展望

以剪切波作为探测媒介的弹性测量法具有一个很重要的优点,就是能够利用对局部范围内剪切波的传播方式对组织的弹性特征进行局部测量,其测量受组织整体情况,如器官的大小、其所处的位置和其周围组织等因素的影响比较小。探测仪器本身,如探头的尺寸对测量的结果影响也较小,操作者所需要的就是将探头准确放置到感兴趣测量范围的外部,让剪切波顺利地传播到感兴趣区域进行自动化测量。因此,在这个过程当中,环境和人为操作因素的影响减小了,在一定程度上能保证测量结果的准确性和可靠性,很适合进行临床应用,并具有广泛的应用前景。本文主要介绍利用超声的方法来检测剪切波的传播波速,进而测量组织的弹性及成像。使用超声进行检测的好处是超声仪器广泛的普及率,及成像具有实时性的优点。但是其也有一些明显的缺点,如骨头的强反射导致在某些组织(大脑)里面很难进行活体测量,解决的方法是借助其他一些成像方法进行测量。核磁共振弹性成像(MRE)就是最近发展起来的一种很重要的组织弹性测量方法^[129-132],在脑部弹性测量和成像方面具有得天独厚的优势,受到了科研和医学界的广泛关注,我们将在以后介绍。

对于超声检测的剪切波弹性测量现有的发展状况,也存在一些尚待解决或者需要进一步研究的问题。首先,大部分基于剪切波的组织弹性测量都是基于忽略粘性的基础上得到的。但是实际上粘性是软组织重要的力学特征,其中很明显的例子就是用纯弹性理论很难解释组织测量出来的弹性值与剪切波的频率有关这个现象。已经有一些模型提出使用剪切波对组织的粘性和弹性进行多参数测量或成像^[133-135],如上面所提的 SDUV 方法^[52]。但是怎样得到简单可靠实用的粘性参数以用于临床测试,还需要进一步的研究。另外一个缺少的部分是关于组织弹性改变与组织结构变化之间关系的基础研究。如通过研究发现在纤维化没有发生任何改变的情况下,急性发炎会急剧增加肝脏硬度值,甚至达到或超过诊断肝硬化的分界值(cut-off value)^[87]。但是这些因素到底怎样影响了肝脏硬度的读数,目前还没有一致的看法,知其然而不知其所以然,这样的认识是不够深入的。以后可能需要借助生物力学模型和生理模型从理论结合实验的角度对这些因素进行进一步的研究,以找到诊断的干扰因素,从而进一步提高利用肝脏硬度诊断纤维化的准确性。另外,目前大部分研究都是集中

在大尺寸组织的弹性测量上,而对于比较薄的组织,如皮肤、软骨和角膜等,研究其弹性对疾病的诊断和治疗也有很大的帮助。基于现有技术的空间分辨率(通常在1mm以上),这些剪切波测量技术还不能很好地应用到这些薄组织上面,未来另一个可能发展的方向就是发展相关的小尺度或微尺度的基于剪切波的弹性测量和成像技术。这是一个未来可能会诞生很多创新测量或成像技术的领域,可以结合很多的新技术进行尝试,如高/超高频超声或者光学层析成像(OCT)等,并且具有很大的发展潜力。总之,通过发展多种能用于各种组织的、准确可靠的剪切波弹性测量技术,将会给各种疑难医学问题的研究和解决带来新的发展机会,该领域具有光明的前景。

志谢

感谢香港研究资助局(PolyU5354/08E)和香港理工大学(J-BB69)基金对本研究的资助。

[参考文献]

- [1] Kallel F, Bertrand M. Tissue elasticity reconstruction using linear perturbation method[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 1996, 15(3): 299–313.
- [2] Omata S, Terunuma Y. New tactile sensor like the human hand and its applications[J]. *Sens Actuator A-Phys*, 1992, 35(1): 9–15.
- [3] Omata S, Murayama Y, Constantinou CE. Real time robotic tactile sensor system for the determination of the physical properties of biomaterials [J]. *Sens Actuator A-Phys*, 2004, 112(2–3): 278–285.
- [4] Jalkanen V. Hand-held resonance sensor for tissue stiffness measurements—a theoretical and experimental analysis [J]. *Meas Sci Technol*, 2010, 21(5): 055801.
- [5] Lindahl OA, Omata S, Angquist KA. A tactile sensor for detection of physical properties of human skin in vivo[J]. *J Med Eng Technol*, 1998, 22(4): 147–153.
- [6] Hallberg P, Linden C, Lindahl OA, et al. Applanation resonance tonometry for intraocular pressure in humans[J]. *Physiol Meas*, 2004, 25(4): 1053–1065.
- [7] Murayama Y, Haruta M, Hatakeyama Y, et al. Development of a new instrument for examination of stiffness in the breast using haptic sensor technology[J]. *Sens Actuator A-Phys*, 2008, 143(2): 430–438.
- [8] Eklund A, Bergh A, Lindahl OA. A catheter tactile sensor for measuring hardness of soft tissue: measurement in a silicone model and in an in vitro human prostate model[J]. *Med Biol Eng Comput*, 1999, 37(5): 618–624.
- [9] Jalkanen V, Andersson BM, Bergh A, et al. Prostate tissue stiffness as measured with a resonance sensor system: a study on silicone and human prostate tissue in vitro[J]. *Med Biol Eng Comput*, 2006, 44(7): 593–603.
- [10] Jalkanen V, Andersson BM, Bergh A, et al. Resonance sensor measurements of stiffness variations in prostate tissue in vitro—a weighted tissue proportion model[J]. *Physiol Meas*, 2006, 27(12): 1373–1386.
- [11] Jalkanen V, Andersson BM, Bergh A, et al. Spatial variations in prostate tissue histology as measured by a tactile resonance sensor[J]. *Physiol Meas*, 2007, 28(10): 1267–1281.
- [12] Jalkanen V, Andersson BM, Bergh A, et al. Explanatory models for a tactile resonance sensor system – elastic and density-related variations of prostate tissue in vitro[J]. *Physiol Meas*, 2008, 29(7): 729–745.
- [13] Lindberg P, Andersson B, Bergh A, et al. Prostate cancer detection with an improved resonance sensor system: parameter evaluation in a silicone model and on human prostate tissue in vitro[J]. *Med Biol Eng Comput*, 2006, 44(12): 1053–1059.
- [14] Kusaka K, Harihara Y, Torzilli G, et al. Objective evaluation of liver consistency to estimate hepatic fibrosis and functional reserve for hepatectomy[J]. *J Am Coll Surg*, 2000, 191(1): 47–53.
- [15] Watanabe T, Omata S, Lee JZ, et al. Comparative analysis of bladder wall compliance based on cystometry and biosensor measurements during the micturition cycle of the rat[J]. *NeuroUrol Urodyn*, 1997, 16(6): 567–581.
- [16] Miyaji K, Furuse A, Nakajima J, et al. The stiffness of lymph nodes containing lung carcinoma metastases—a new diagnostic parameter measured by a tactile sensor[J]. *Cancer*, 1997, 80(10): 1920–1925.
- [17] Murayama Y, Constantinou CE, Omata S. Micro-mechanical sensing platform for the characterization of the elastic properties of the ovum via uniaxial measurement[J]. *J Biomech*, 2004, 37(1): 67–72.
- [18] Lindahl OA, Constantinou CE, Eklund A, et al. Tactile resonance sensors in medicine[J]. *J Med Eng Technol*, 2009, 33(4): 263–273.
- [19] Avenhaus W, Kemper B, Knoche S, et al. Dynamic holographic endoscopy—ex vivo investigations of malignant tumors in the human stomach [J]. *Lasers Med Sci*, 2005, 19(4): 223–228.
- [20] Avenhaus W, Kemper B, von Bally G, et al. Gastric wall elasticity assessed by dynamic holographic endoscopy: ex vivo investigations in the porcine stomach[J]. *Gastrointest Endosc*, 2001, 54(4): 496–500.
- [21] Carstensen EL, Parker KJ, Lerner RM. Elastography in the management of liver disease[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2008, 34(10): 1535–1546.
- [22] Graff KF. Waves in infinite media[M]. In: Graff KF, editor.

- Chapter 5. Wave Motion in Elastic Solids. London: Oxford University Press, 1975: 273–310.
- [23] Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, et al. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics[J]. *Ultrasound Med Biol*, 1998, 24(9): 1419–1435.
- [24] Krouskop TA, Wheeler TM, Kallel F, et al. Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression[J]. *Ultrason Imaging*, 1998, 20(4): 260–274.
- [25] Wells PNT, Liang HD. Medical ultrasound: imaging of soft tissue strain and elasticity[J]. *J R Soc Interface*, 2011, 8(64): 1521–1549.
- [26] Lerner RM, Parker KJ. Sonoelasticity images derived from ultrasound signals in mechanically vibrated targets, Oct, 1987[C]. 7th European Communities Workshop, Nijmegen, Netherlands: 1987.
- [27] Lerner RM, Parker KJ, Holen J, et al. Sonoelasticity: medical elasticity images derived from ultrasound signals in mechanically vibrated targets[J]. *Acoust Imaging*, 1988, 16: 317–327.
- [28] Lerner RM, Huang SR, Parker KJ. Sonoelasticity images derived from ultrasound signals in mechanically vibrated tissues[J]. *Ultrasound Med Biol*, 1990, 16(3): 231–239.
- [29] Parker KJ, Huang SR, Musulin RA, et al. Tissue response to mechanical vibrations for sonoelasticity imaging[J]. *Ultrasound Med Biol*, 1990, 16(3): 241–246.
- [30] Krouskop TA, Dougherty DR, Vinson FS. A pulsed Doppler ultrasonic system for making noninvasive measurements of the mechanical properties of soft tissue[J]. *J Rehabil Res Dev*, 1987, 24(2): 1–8.
- [31] Yamakoshi Y, Sato J, Sato T. Ultrasonic imaging of internal vibration of soft tissue under forced vibration[J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 1990, 37(2): 45–53.
- [32] Wu Z, Hoyt K, Rubens DJ, et al. Sonoelastographic imaging of interference patterns for estimation of shear velocity distribution in biomaterials[J]. *J Acoust Soc Am*, 2006, 120(1): 535–545.
- [33] Wu Z, Taylor LS, Rubens DJ, et al. Sonoelastographic imaging of interference patterns for estimation of the shear velocity of homogeneous biomaterials[J]. *Phys Med Biol*, 2004, 49(6): 911–922.
- [34] Hoyt K, Parker KJ, Rubens DJ. Real-time shear velocity imaging using sonoelastographic techniques[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2007, 33(7): 1086–1097.
- [35] Hoyt K, Castaneda B, Parker KJ. Two-dimensional sonoelastographic shear velocity imaging[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2008, 34(2): 276–288.
- [36] Catheline S, Wu F, Fink M. A solution to diffraction biases in sonoelasticity: the acoustic impulse technique[J]. *J Acoust Soc Am*, 1999, 105(5): 2941–2950.
- [37] Catheline S, Thomas JL, Wu F, et al. Diffraction field of a low frequency vibrator in soft tissues using transient elastography[J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 1999, 46(4): 1013–1019.
- [38] Sandrin L, Tanter M, Gennisson JL, et al. Shear elasticity probe for soft tissues with 1-D transient elastography[J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2002, 49(4): 436–446.
- [39] Wang CZ, Zheng YP. Local arterial stiffness measurement using a high frame rate ultrasound system[C]. 8th International Conference on the Ultrasonic Measurement and Imaging of Tissue Elasticity, Vlissingen, Zeeland, Netherlands: 2009: 80.
- [40] Wang CZ, Guo JY, Zheng YP, et al. Muscle elasticity measurement using ultrasound at isometric step contraction, Aug, 2010[C]. 6th World Congress of Biomechanics(WCB), Singapore: 2010.
- [41] Wang CZ. Development of a vibro-ultrasound method for muscle stiffness measurement in vivo[D]. Hong Kong: Hong Kong Polytechnic University, 2010.
- [42] Wang CZ, Zheng YP. Development of a vibro-ultrasound method for skeleton muscle stiffness assessment under high intensity step isometric contraction levels[C]. 10th International Tissue Elasticity Conference, USA: Arlington, Texas, 2011.
- [43] Sandrin L, Tanter M, Catheline S, et al. Shear modulus imaging with 2-D transient elastography[J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2002, 49(4): 426–435.
- [44] Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2003, 29(12): 1705–1713.
- [45] Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C [J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(2): 343–350.
- [46] Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study[J]. *Gut*, 2006, 55(3): 403–408.
- [47] 郑永平, 麦德民, 黄铮铭, 等. 实时B超引导下的瞬时弹性肝纤维化评估 [J]. *中国医疗设备*, 2011, 26(1): 34–37.
- [48] Zheng YP, Mak TM, Huang ZM, et al. Liver fibrosis assessment using transient elastography guided with real-time B-mode ultrasound imaging, August, 2010[C]. 6th World Congress of Biomechanics(WCB 2010), Singapore: Springer Berlin Heidelberg, 2010.
- [49] Torr GR. The acoustic radiation force[J]. *Am J Phys*, 1984, 52(5): 402–408.

- [50] Sarvazyan AP, Rudenko OV, Nyborg WL. Biomedical applications of radiation force of ultrasound: historical roots and physical basis[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2010, 36(9):1379–1394.
- [51] Chen SG, Fatemi M, Greenleaf JF. Quantifying elasticity and viscosity from measurement of shear wave speed dispersion[J]. *J Acoust Soc Am*, 2004, 115(6):2781–2785.
- [52] Chen SG, Urban MW, Pislaru C, et al. Shearwave dispersion ultrasound vibrometry (SDUV) for measuring tissue elasticity and viscosity[J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2009, 56(1):55–62.
- [53] Urban MW, Chen SG, Greenleaf JF. Error in estimates of tissue material properties from shear wave dispersion ultrasound vibrometry[J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2009, 56(4):748–758.
- [54] Amador C, Urban MW, Chen SG, et al. Shear elastic modulus estimation from indentation and SDUV on gelatin phantoms[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2011, 58(6):1706–1714.
- [55] Mitri FG, Urban MW, Fatemi M, et al. Shear wave dispersion ultrasonic vibrometry for measuring prostate shear stiffness and viscosity: an in vitro pilot study[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2011, 58(2):235–242.
- [56] Nightingale K, McAleavey S, Trahey G. Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2003, 29(12):1715–1723.
- [57] Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping[J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2004, 51(4):396–409.
- [58] Sandrin L, Catheline S, Tanter M, et al. Time-resolved pulsed elastography with ultrafast ultrasonic imaging[J]. *Ultrason Imaging*, 1999, 21(4):259–272.
- [59] McLaughlin J, Renzi D. Shear wave speed recovery in transient elastography and supersonic imaging using propagating fronts [J]. *Inverse Probl*, 2006, 22(2):681–706.
- [60] McLaughlin J, Renzi D. Using level set based inversion of arrival times to recover shear wave speed in transient elastography and supersonic imaging[J]. *Inverse Probl*, 2006, 22(2):707–725.
- [61] Tanter M, Bercoff J, Athanasiou A, et al. Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity: initial clinical results using supersonic shear imaging[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2008, 34(9):1373–1386.
- [62] Athanasiou A, Tardivon A, Tanter M, et al. Breast lesions: quantitative elastography with supersonic shear imaging—preliminary results [J]. *Radiology*, 2010, 256(1):297–303.
- [63] Muller M, Gennisson JL, Deffieux T, et al. Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging: preliminary in vivo feasibility study[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2009, 35(2):219–229.
- [64] Gennisson JL, Deffieux T, Mace E, et al. Viscoelastic and anisotropic mechanical properties of in vivo muscle tissue assessed by supersonic shear imaging[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2010, 36(5):789–801.
- [65] Nordez A, Hug F. Muscle shear elastic modulus measured using supersonic shear imaging is highly related to muscle activity level[J]. *J Appl Physiol*, 2010, 108(5):1389–1394.
- [66] Arda K, Ciledag N, Aktas E, et al. Quantitative assessment of normal soft-tissue elasticity using shear-wave ultrasound elastography[J]. *Am J Roentgenol*, 2011, 197(3):532–536.
- [67] Shinohara M, Sabra K, Gennisson JL, et al. Real-time visualization of muscle stiffness distribution with ultrasound shear wave imaging during muscle contraction[J]. *Muscle Nerve*, 2010, 42(3):438–441.
- [68] Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berbis J, et al. Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(12):5281–5288.
- [69] Mace E, Cohen I, Montaldo G, et al. In vivo mapping of brain elasticity in small animals using shear wave imaging[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2011, 30(3):550–558.
- [70] Tanter M, Touboul D, Gennisson JL, et al. High-resolution quantitative imaging of cornea elasticity using supersonic shear imaging[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2009, 28(12):1881–1893.
- [71] Fahey BJ, Nightingale KR, Nelson RC, et al. Acoustic radiation force impulse imaging of the abdomen: demonstration of feasibility and utility[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2005, 31(9):1185–1198.
- [72] Palmeri ML, Frinkley KD, Nightingale KR. Experimental studies of the thermal effects associated with radiation force imaging of soft tissue [J]. *Ultrason Imaging*, 2004, 26(2):100–114.
- [73] Palmeri ML, Nightingale KR. On the thermal effects associated with radiation force imaging of soft tissue[J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2004, 51(5):551–565.
- [74] Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review[J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(6):1160–1174.
- [75] Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 2003, 38(6):1449–1457.
- [76] Yeh WC, Li PC, Jeng YM, et al. Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2002, 28(4):467–474.
- [77] Castera L. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic

- hepatitis C[J].Hepatol Int,2011,5(2):625-634.
- [78] Ziol M,Handra-Luca A,Kettaneh A,et al.Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C[J].Hepatology,2005,41(1):48-54.
- [79] Arena U,Vizzutti F,Abraldes JG,et al.Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C[J].Gut,2008,57(9):1288-1293.
- [80] de Ledinghen V,Douvin C,Kettaneh A,et al.Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients[J].Aids,2006,41(2):175-179.
- [81] Vergara S,Macias J,Rivero A,et al.The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection[J].Clin Infect Dis,2007,45(8):969-974.
- [82] Marcellin P,Ziol M,Bedossa P,et al.Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B[J].Liver Int,2009,29(2):242-247.
- [83] Chan HLY,Wong GLH,Choi PCL,et al.Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography(Fibroscan)for liver fibrosis in chronic hepatitis B[J].J Viral Hepatitis,2009,16(1):36-44.
- [84] Fung J,Lai CL,Fong DYT,et al.Correlation of liver biochemistry with liver stiffness in chronic hepatitis B and development of a predictive model for liver fibrosis[J].Liver Int,2008,28(10):1408-1416.
- [85] Coco B,Oliveri F,Maina AM,et al.Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases[J].J Viral Hepatitis,2007,14(5):360-369.
- [86] Arena U,Vizzutti F,Corti G,et al.Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography[J].Hepatology,2008,47(2):380-384.
- [87] Cobbold JFL,Taylor-Robinson SD.Transient elastography in acute hepatitis: all that's stiff is not fibrosis[J].Hepatology,2008,47(2):370-372.
- [88] Sagir A,Erhardt A,Schmitt M,et al.Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage[J].Hepatology,2008,47(2):592-595.
- [89] Kim KM,Choi WB,Park SH,et al.Diagnosis of hepatic steatosis and fibrosis by transient elastography in asymptomatic healthy individuals: a prospective study of living related potential liver donors[J].J Gastroenterol,2007,42(5):382-388.
- [90] Yoneda M,Mawatari H,Fujita K,et al.Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease(NAFLD)[J].Dig Liver Dis,2008,40(5):371-378.
- [91] Lebray P,Varnous S,Charlotte F,et al.Liver stiffness is an unreliable marker of liver fibrosis in patients with cardiac insufficiency[J].Hepatology,2008,48(6):2089.
- [92] Millonig G,Reimann FA,Friedrich S,et al.Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis[J].Hepatology,2008,48(5):1718-1723.
- [93] Vergniol J,Foucher J,Castera L,et al.Changes of non-invasive markers and FibroScan values during HCV treatment[J].J Viral Hepatitis,2009,16(2):132-140.
- [94] Arima Y,Kawabe N,Hashimoto S,et al.Reduction of liver stiffness by interferon treatment in the patients with chronic hepatitis C[J].Hepatol Res,2010,40(4):383-392.
- [95] Kim SU,Park JY,Kim DY,et al.Non-invasive assessment of changes in liver fibrosis via liver stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B: impact of antiviral treatment on fibrosis regression[J].Hepatol Int,2010,4(4):673-680.
- [96] Wang JH,Changchien CS,Hung CH,et al.Liver stiffness decrease after effective antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C: longitudinal study using FibroScan[J].J Gastroenterol Hepatol,2010,25(5):964-969.
- [97] Castera L,Foucher J,Bernard PH,et al.Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations[J].Hepatology,2010,51(3):828-835.
- [98] Vizzutti F,Arena U,Marra F,et al.Elastography for the non-invasive assessment of liver disease:limitations and future developments [J].Gut,2009,58(2):157-160.
- [99] Foucher J,Castera L,Bernard PH,et al.Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations[J].Eur J Gastroenterol Hepatol,2006,18(4):411-412.
- [100] 陈志明,刘兴祥.瞬时弹性记录仪诊断病毒性肝炎纤维化的临床应用[J].重庆医学,2011,40(13):1285-1286,1288.
- [101] 张均倡,熊倩,黎凤娇,等.瞬时弹性记录仪Fibroscan在慢性病毒性肝炎及肝硬化中的应用[J].中西医结合肝病杂志,2010,20(5):301-303.
- [102] Andersen ES, Christensen PB,Weis N.Transient elastography for liver fibrosis diagnosis[J].Eur J Intern Med,2009,20(4):339-342.
- [103] Stasi C,Arena U,Vizzutti F,et al.Transient elastography for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis: the missing tool?[J].Dig Liver Dis,2009,41(12):863-866.
- [104] Cohen EB,Afdhal NH.Ultrasound-based hepatic elastography origins, limitations, and applications[J].J Clin Gastroenterol,2010,44(9):637-645.
- [105] Castera L,Forns X,Alberti A.Non-invasive evaluation of

- liver fibrosis using transient elastography[J]. *J Hepatol*, 2008, 48(5):835-847.
- [106] 罗建文, 邵金华, 白净, 等. 瞬时弹性成像用于肝纤维化的无创评价[J]. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14(5):395-397.
- [107] 沈镭, 陆伦根. 瞬时弹性测定在肝纤维化非创伤性诊断中的应用[J]. *中华消化杂志*, 2006, 26(11):788-790.
- [108] 王宇, 贾继东. Fibroscan评价肝纤维化进程[J]. *肝脏*, 2007, 12(5):336-338.
- [109] 袁敏, 杨长青. 瞬时弹性成像在肝纤维化无创性诊断中的应用[J]. *国际消化病杂志*, 2008, 28(6):468-470.
- [110] 温欣, 王学梅, 王炳元. Fibroscan对肝纤维化诊断价值的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17(31):3223-3228.
- [111] 高人焘, 朱传龙. 肝纤维化无创性诊断的挑战——Fibroscan技术新进展[J]. *实用肝脏病杂志*, 2009, 12(6):467-469.
- [112] 张纯林, 罗福成, 童清平. 超声弹性成像在肝脏疾病中的应用[J]. *实用肝脏病杂志*, 2010, 13(6):456-460.
- [113] 胡向东, 钱林学. 肝脏疾病弹性成像研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18(5):472-478.
- [114] 陈曦, 解丽梅. 超声弹性成像诊断肝纤维化的研究进展[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2011, 8(4):337-340.
- [115] 曹玉宁, 李森林. 肝纤维化无创诊断的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2011, 27(2):214-217.
- [116] Palmeri ML, Wang MH, Dahl JJ, et al. Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2008, 34(4):546-558.
- [117] Rzymiski P, Skorzevska A, Skibinska-Zielinska M, et al. Factors influencing breast elasticity measured by the ultrasound Shear Wave elastography—preliminary results[J]. *Arch Med Sci*, 2011, 7(1):127-133.
- [118] Evans A, Whelehan P, Thomson K, et al. Quantitative shear wave ultrasound elastography: initial experience in solid breast masses[J]. *Breast Cancer Res*, 2010, 12(6):R104.
- [119] Chang JM, Moon WK, Cho N, et al. Clinical application of shear wave elastography (SWE) in the diagnosis of benign and malignant breast diseases[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 129(1):89-97.
- [120] Levinson SF, Shinagawa M, Sato T. Sonoelastic determination of human skeletal muscle elasticity[J]. *J Biomech*, 1995, 28(10):1145-1154.
- [121] Gennisson JL, Cornu C, Catheline S, et al. Human muscle hardness assessment during incremental isometric contraction using transient elastography[J]. *J Biomech*, 2005, 38(7):1543-1550.
- [122] Hoyt K, Kneezel T, Castaneda B, et al. Quantitative sonoelastography for the in vivo assessment of skeletal muscle viscoelasticity[J]. *Phys Med Biol*, 2008, 53(15):4063-4080.
- [123] Gennisson JL, Catheline S, Chaffai S, et al. Transient elastography in anisotropic medium: application to the measurement of slow and fast shear wave speeds in muscles[J]. *J Acoust Soc Am*, 2003, 114(1):536-541.
- [124] Bercoff J, Pernot M, Tanter M, et al. Monitoring thermally-induced lesions with supersonic shear imaging[J]. *Ultrason Imaging*, 2004, 26(2):71-84.
- [125] Sinkus R, Tanter M, Bercoff J, et al. Potential of MRI and ultrasound radiation force in elastography: applications to diagnosis and therapy[J]. *Proc IEEE*, 2008, 96(3):490-499.
- [126] Sapin-de Brosse E, Gennisson JL, Pernot M, et al. Temperature dependence of the shear modulus of soft tissues assessed by ultrasound[J]. *Phys Med Biol*, 2010, 55(6):1701-1718.
- [127] Arnal B, Pernot M, Tanter M. Monitoring of thermal therapy based on shear modulus changes: I. Shear wave thermometry[J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2011, 58(2):369-378.
- [128] Arnal B, Pernot M, Tanter M. Monitoring of thermal therapy based on shear modulus changes: II. Shear wave imaging of thermal lesions[J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2011, 58(8):1603-1611.
- [129] Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, et al. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves[J]. *Science*, 1995, 269(5232):1854-1857.
- [130] Mariappan YK, Glaser KJ, Ehman RL. Magnetic resonance elastography: a review[J]. *Clin Anat*, 2010, 23(5):497-511.
- [131] Di Ieva A, Grizzi F, Rognone E, et al. Magnetic resonance elastography: a general overview of its current and future applications in brain imaging[J]. *Neurosurg Rev*, 2010, 33(2):137-145.
- [132] Ringleb SI, Bensamoun SF, Chen QS, et al. Applications of magnetic resonance elastography to healthy and pathologic skeletal muscle[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2007, 25(2):301-309.
- [133] Catheline S, Gennisson JL, Delon G, et al. Measurement of viscoelastic properties of homogeneous soft solid using transient elastography: an inverse problem approach[J]. *J Acoust Soc Am*, 2004, 116(6):3734-3741.
- [134] Bercoff J, Tanter M, Muller M, et al. The role of viscosity in the impulse diffraction field of elastic waves induced by the acoustic radiation force[J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2004, 51(11):1523-1536.
- [135] Deffieux T, Montaldo G, Tanter M, et al. Shear wave spectroscopy for in vivo quantification of human soft tissues visco-elasticity[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2009, 28(3):313-322.