

振动声成像技术的研究进展

李雪^{1,2}, 程潇潇³, 蒋幼凡¹, 胡天洋^{4*}

¹重庆医科大学附属第二医院呼吸与危重症医学科, 重庆

²重庆市南岸区第三人民医院内一科, 重庆

³重庆医科大学附属第二医院超声科, 重庆

⁴重庆医科大学附属第二医院精准医学中心, 重庆

收稿日期: 2024年1月27日; 录用日期: 2024年2月21日; 发布日期: 2024年2月28日

摘要

自1998年梅奥医学中心的Fatemi M、Greenleaf JF提出超声激发振动声成像(ultrasound-stimulated vibro-acoustic spectrography)的概念, 即简称的振动声成像(vibro-acoustography), 多年来国内外众多学者围绕此技术做了大量研究, 尤其是在微钙化的检测领域作了大量工作, 使该成像技术得到蓬勃的发展。振动声成像是振动声技术应用最广泛的领域, 本文以振动声成像为切入点, 对振动声技术的研究进展作一综述。

关键词

振动声成像, 超声成像, 声辐射力, 微钙化

Research Progress of Vibro-Acoustography Technology

Xue Li^{1,2}, Xiaoxiao Cheng³, Youfan Jiang¹, Tianyang Hu^{4*}

¹Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²Department I of Internal Medicine Ward, The Third People's Hospital of Nanan District, Chongqing

³Department of Ultrasound, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

⁴Precision Medicine Center, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 27th, 2024; accepted: Feb. 21st, 2024; published: Feb. 28th, 2024

Abstract

Since 1998, Fatemi M and Greenleaf JF of Mayo Medical Centre proposed the concept of ultra-
*通讯作者。

sound-stimulated vibro-acoustic spectrography, or vibro-acoustography for short, many scholars have been working on this technology for many years. Over the years, the scholars had done a lot of research around vibro-acoustography, especially in the field of microcalcification detection, so that vibro-acoustography has been vigorously developed. Vibro-acoustography is the most widely used field of vibro-acoustic technology, and this article takes vibro-acoustography as an entry point to give a review of the research progress of vibro-acoustic technology.

Keywords

Vibro-Acoustography, Ultrasound Imaging, Acoustic Radiation Force, Microcalcification

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

1998年梅奥医学中心的 Fatemi M、Greenleaf JF 提出超声激发振动声成像(ultrasound-stimulated vibro-acoustic spectrography)的概念,即简称的振动声成像(vibro-acoustography) [1]。振动声成像的根本,源于两束不同频率(记为中心频率 f_1 、 $f_1 + \Delta f$, Δf 为两中心频率之差,可简称为“差频”, Δf 常介于几 Hz 到 100 kHz 之间,差频远远小于中心频率,通常相差两个数量级)的共焦超声波束在共焦区相互干涉,出现“拍频效应”,共焦区内形成一频率为 Δf 的共焦超声波。共焦超声波可在共焦处产生一交变辐射力,共焦区内组织因该辐射力而来回振动,其振动方向为沿入射波声轴。同时,共焦区组织向外辐射频率为 Δf 的低频声波,此过程即为超声激发声发射(ultrasound-stimulated acoustic emission, USAE)。共焦区可视为一个点,上述的 USAE 信号可经水听器接收,对信号进行一系列处理(包括信号放大、滤波、可视化等),可获得反映共焦区内组织特性(弹性信息、声衰减信息)的单个图像。当换能器在焦平面上以网格方式步进,逐点扫描则得到焦平面上组织的二维图像[1]。近年来,振动声成像技术已在微钙化等领域的检测中展现出其独特的功效,与之相关的技术包括换能器等领域的研究也得到了一定的发展。

2. 振动声成像在医学中的应用

2.1. 心脏、血管系统

Fatemi M 等人将振动声成像应用于离体的髂动脉、颈动脉,与 X 线成像有明显的可比性,且振动声图像在血管钙化成像方面有更高的对比度和信噪比,空间分辨率也有很大的提升[2]。Alizad A 等人将振动声成像技术应用于切除的人心脏瓣膜组织,图像清楚地显示具有高对比度的钙沉积物,并且与样本的相应射线照片一致[3]。

既往有文献报道,59 岁以下女性的乳房动脉钙化可能是冠状动脉粥样硬化性心脏病的一个危险因素,尤其是糖尿病患者[4]。此后有学者将常规乳房 X 线照相术中发现的乳腺动脉钙化作为心血管疾病风险增加的潜在标志物[5]。Alizad A 等人对 207 例术后切除的人乳腺组织样本进行实验,通过振动声学技术扫描确诊的每个含动脉钙化的乳腺样品,并将得到的图像与相应的乳房 X 线片进行比较。结果表明振动声成像可以识别所有的钙化动脉,表现为碎片线性结构,提示振动声成像技术可能在识别冠状动脉疾病风险的个体中起作用[6]。

2.2. 乳腺

Alizad A 等人做了大量研究以将振动声成像技术应用于乳腺, 并开创性地将振动声成像技术与乳腺 X 射线成像技术结合, 使两种技术匹配在同一视角以便于对比分析[7]-[12]。临床研究中[13], 研究者们设计了一种特殊的带孔床体, 女性志愿者俯卧时, 乳腺通过床上的孔道置于 X 射线检测板和另一块压缩面板(压缩面板包括一个覆盖有薄乳胶膜的声窗, 该膜对超声光束是通透的, 换能器则位于声窗后面)之间, 乳腺被轻微压缩并固定以便于检查。振动声图像的结果由 3 位研究者独立评估。结果表明, 3 位评价者(代指振动声图像)的诊断准确的特异性为 94% 甚至更高, 但敏感性各不同(69%~100%), 所有评价者都能检出 97% 的肿块, 但检测钙化的敏感性较低(均 $\leq 72\%$)。

2014 年, Alizad A 等人发文称振动声成像技术已经应用于良性病变的检测, 其性能可与乳腺 X 线照相术相媲美, 认为该技术可能被用作乳腺成像应用的补充工具[14]。Mehrmohammadi M 等人将准二维阵列换能器(由 12 行 \times 70 列超声元件的矩阵组成)与超声扫描仪结合, 结果表明该系统可以很容易地检测到良性和恶性实体乳腺病变, 还可以检测乳腺内的微钙化。准二维振动声成像技术可以在临床环境中提供高分辨率的诊断信息, 并且可以作为独立的或作为补充工具用于支持其他临床成像模式[15]。

2.3. 甲状腺

Alizad A 等人的一项初步研究将振动声技术应用于甲状腺。他们先对从尸检中随机取出的许多切除的甲状腺标本进行实验, 从大多数样本中获得三种类型的图像: X 射线, B 超和振动声图像。研究表明, 体外振动声图像显示软组织结构、微钙化、囊肿和结节, 具有高对比度和无斑点的显著特点, 所有超声已证实的结节和所有经 X 射线证实的甲状腺组织钙化, 均可通过振动声技术检测到。之后研究者对 24 名患有甲状腺结节的人类进行振动声成像检查和 B 超成像, 对结果进行定性评估、比较, 结果显示 100% 的超声已证实的钙化和 91% 的超声检出的结节, 可由振动声成像技术确定, 且后者成像更清晰。研究者认为随着技术发展, 振动声成像可能是临床甲状腺成像的合适方式[16]。

2.4. 前列腺

永久性前列腺近距离放射治疗是一种针对早期前列腺癌的疗法。有效的永久性前列腺近距离放射治疗需要在前列腺内和周围精确放置放射性种子, 实现前列腺的完全辐射剂量覆盖。因种子分布方位的缘故, 相当一部分种子无法经直肠超声检测到, 则无法获取种子的实际分布情况。考虑到振动声学是一种能够在任何方向上对固体成像的成像模式, Mitri FG 等人比较了振动声技术和脉冲回波超声在不同角度成像种子的能力, 实验结果表明种子可以在任何方向上用振动声技术检测, 而脉冲回波超声对种子方向非常敏感[17]。之后 Mitri FG 等人将 12 个标准种子与 11 个假种子植入人尸体前列腺中, 行根治性耻骨后前列腺切除术后, 仍余有 17 个种子。使用振动声成像技术在前列腺的不同深度获取二维幅度和相位图像, 结果证实有 12 个(71%)在振动声图像中可见, 其余的因前列腺钙化而被掩盖。振动声获得的图像清晰无斑纹噪声, 成像时与种子的方位无关[18]。Mehrmohammadi M 等学者使用准二维超声阵列换能器来检测离体前列腺中的非放射性近距离放射治疗种子, 并与 CT 图像对比参考。结果表明, 通过准二维超声阵列换能器的振动声成像技术, 可检测到大部分的种子(74%~92%)。与 Mitri FG 等人的研究结果一致, 该技术不受种子的方位影响(角度独立性), 有作为前列腺近距离放射治疗成像的潜力[19]。

此外, Alizad A 等人将切除的尸体前列腺标本包埋在组织模拟凝胶中, 使用振动声成像系统在不同深度对样品成像, 并在选定的组织样本亚组中选用 B 型超声、X 射线进一步分析评估和验证振动声成像技术, 结果表明振动声技术能够检测前列腺结节和病变, 前列腺腺癌样本中, 癌变组织与周围组织对比

鲜明。同时，振动声成像检测前列腺深部组织的钙化灶时，具有更高的灵敏度[20]。

2.5. 骨组织

跟骨和股骨颈容易发生骨质疏松，Calle S 等人将振动声成像技术应用于跟骨和股骨颈的检测，以评估骨组织的结构和弹性性质。结果表明振动声成像结果与其他骨成像方法(如 CT 技术)有很好的相关性，提示振动声技术有检测骨质疏松的潜力[21]。Nogueirabarbosa MH 等人将振动声技术应用于骨折的离体检测，网格式逐点扫描产生的图像清晰地显示骨折，分辨率为 0.25 mm，对比度高且边界清晰[22]。

2.6. 微泡

振动声学技术的非线性效应对气泡尤其敏感，Belohlavek M 等人以微泡作为对比剂，借助高度局部化的振动声对流量定量[23]。Chen S 等人的研究表明，振动声的“拍频效应”在使微泡产生超声激发声发射(USAЕ)的时候，也会出现谐波声发射(harmonic acoustic emission, HAE)，但 HAE 仅由其谐振频率与入射超声频率匹配的微泡产生，提示可操控入射超声频率来选择性检测微泡[24]。之后研究人员发现，接近谐振的微泡由于其高非线性而可以产生显著的谐波声发射。实验表明与基本声发射相比，谐波声发射极大地改善了微振动与振动声学中其他物体之间的对比度，该技术的应用包括成像物体的非线性和用于灌注成像的微泡的选择性检测[25]。

2.7. 其他应用

纵观振动声技术的发展史，将该技术应用于检测软组织中的硬物属于主流思想，这是因为软组织中的硬物成像有很好的对比度。体积模量决定了材料中声波的传播和散射特性，对于软组织而言，大多数软组织的体积模量与水的体积模量相差不到 15%，这可能不足以对比来自背景组织的一些病变。Alizad A 等人将振动声成像技术应用于切除的人肝脏组织样品(包含多个来自胰尾癌的转移结节)，成像显示结节病变有明显增强的边界，且相对于背景组织而言有独特的纹理，表明在弹性对比度不高的情况下，振动声成像也有用武之地[26]。

近年来，学者们将振动声成像技术的应用扩展到了更多的领域。Kamimura HA 等人对全髋关节置换术中使用的种植体覆盖率进行了三维评估，通过 B 型超声图像来确定植入物的拓扑结构及其周围的骨骼区域，该图像经处理后，重建物体的三维表面。最后，将振动声学图像与 B 型超声图像结合用于立体可视化，振动声学图像提供的增强的对比度和分辨率改善了骨骼和植入物的三维表现，最终的立体图像呈现出 0.25 mm 的分辨率[27]。

Yamamoto N 等人在防腐尸体上切除 7 个冈上肌腱，在每个肌腱样品中构建三种不同厚度(1 mm、3 mm、5 mm)的部分衣袖撕裂模型，并以尸体的三角肌将模拟的撕裂覆盖，利用振动声成像技术对目标区域成像，取换能器中心频率为 3.0 MHz，差频为 44~54 kHz。结果显示 3 mm 和 5 mm 撕裂的诊断一致率为 100%，即能够检测到 3 mm 的撕裂，研究者认为这种新的成像技术有可能成为诊断小部分厚度衣袖撕裂的有用工具[28]。

华盛顿大学西雅图分校的学者将振动声技术应用于急性局灶性创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)大鼠，与假对照组大鼠比，TBI 组具有较低的声发射振幅。该研究提示，振动声成像有应用于诊断人 TBI 的潜力[29]。

Pellionisz PA 等人将振动声技术应用于口腔和头颈部鳞状细胞癌的三维成像，以期指导临床医生对该类肿瘤完全切除，从而减少复发并最终改善患者的预后[30]。

3. 振动声技术的革新

3.1. 换能器研究

共焦换能器是差频振动声技术的核心部件。除同心圆、扇形阵列等构造简单的换能器类型以外,近年来开发出多种新型换能器。一维阵列是指换能器在一个方向上被切割成数个阵元,一维与二维阵列之间尚有 1.25 维、1.5 维、1.75 维存在,这类分数维的换能器阵列切割方法为:长度方向上切割成致密小阵元,厚度方向上切成有限的几排[31]。除前文中提到的准二维阵列外,Urban MW 等人对 1.75 维阵列换能器的振动声波束形成和图像形成进行了深入研究。1.75 维阵列换能器在仰角方向上具有多排元件,可以独立控制以进行聚焦,相对于一维线性阵列换能器,前者可以使用多行元件来改善成像形成的仰角焦点。研究者通过扫描氨基甲酸乙酯乳房体模和离体人前列腺获取了分辨率、对比度更高的图像[32]。

Kamimura HA 等人提出使用可重构阵列(reconfigurable arrays, RCA)进行振动声学研究,对 50×50 个到 200×200 个元件的阵列进行了模拟,使声通道的数量在 32 到 128 的范围内变化,以找到用于振动声学的最佳配置。研究者对 RCA 阵列的空间分辨率、图像帧速率方面的问题进行了分析,认为 RCA 换能器可以产生类似于共焦换能器的空间分辨率,并且在仰角和方位角平面中可以进行转向[33]。

材料方面,De Medeiros LJ 等人将压电聚合物用于振动声成像研究,因为它们的声阻抗比传统的压电陶瓷更接近空气和水,他们以压电聚合物制作成新型换能器,并应用于鸡骨和金属球的成像研究[34]。

3.2. 成像研究

振动声图像是逐点扫描所得,故成像速度较慢。振动声在产生“拍频效应”的同时,也有其他复杂的声学效应掺杂其中,势必对成像结果有很大的影响。Mitri FG 等人为规避因目标物将超声反射回换能器产生的驻波,提出了“啁啾成像”:扫描期间保持 Δf 恒定,在选定的带宽中清除主波的频率,通过此过程中声发射的平均幅度来获取啁啾图像。成像实验证实,与固定频率的振动声图像相比,啁啾图像表现出的驻波伪影显著减少[35]。

2006 年,Urban MW 等人提出了多频振动声学的成像理论,研究表明这种多频方法产生的低频分量的数量与所用超声源数量的平方成比例。研究者们提供了多频应力场的点扩散函数的实验验证,并展示了振动测量和振动声学成像应用的示例,与传统的振动声学系统相比,该方法具有获得大量信息的可能性而不会增加扫描时间[36]。之后,Urban MW 等人将多频图像与振动声图像复合,这里的所谓多频图像,系使用带通滤波器在 Δf 和相关边带处对声发射选择性地通过以形成多个图像。带通滤波器可以将一特定频段的波通过,同时将其他频段的分量衰减至极低的水平,以达到屏蔽其他频段的作用。这些多个频率的数据通过相干和非相干过程复合,减少了声发射的混响伪影,从而提高了振动声图像的质量[37]。该团队还提出一种叫做复杂背景抑制(complex background suppression)的算法,该算法处理后的图像具有显著增强的对比度,可提高图像质量,且该方法适用于所有振动声成像应用[38]。

振动声成像系统的侧向分辨率直接反映图像质量,由成像系统的点扩展函数(point spread function, PSF)描述。PSF 反映的是系统属性,与被成像目标无关。系统的轴向分辨率反映其分辨对沿声轴方向的点目标的能力,图像上无法直接反映,以轴向响应函数(axial response function, ARF)描述。巴西圣卡洛斯联邦大学的研究者们使用经典反卷积算法(一种计算密集型图像处理技术,可提高图像的对比度、清晰度)研究基于三维 PSF 的振动声图像重建:分别采用维纳滤波、约束最小二乘方滤波、几何均值滤波。模拟振动声图像的结果显示,与其他滤波器相比,使用维纳滤波器获得的质量指数为 0.9 (当指数为 1.0 表示完美重建),产生了最佳结果,表明应用反卷积滤波来重建振动声图像的可行性[39]。

3.3. 其他进展

基于振动声技术, Almeida TW 等人以高灵敏度的磁传感器取代水听器, 提出了一种称为“振动-磁共振成像”的技术。在声激励作用下磁性目标(该研究中为钕铁硼球)发生位移, 借助该特性, 研究中将该装置用于水和油进行测量, 以分析粘弹性流体[40]。

加州大学洛杉矶分校的研究人员在振动声技术的研究中, 用聚乙烯醇模拟组织样本, 这些样本通过变换弹性拓扑, 被改变并排列成具有不同的独特的几何形状, 以此模拟患病组织和正常组织[41]。

4. 振动声技术与温度

Konofagou EE 等人研究了 USAE 对组织温度的依赖性。USAE 取决于声学 and 机械特性, 两者都随温度而变化。研究者假设 USAE 信号也是温度依赖性的, 他们将离体猪肌肉和脂肪样品以能够引起温度升高的功率水平暴露于超声波。在两种组织类型中, 低于凝血阈值, 发现 USAE 振幅随温度线性变化, 但在较高功率下, 由于组织特性变化的不可逆性质, 与温度的相关性丧失[42]。之后研究者探讨了使用 USAE 信号的共振峰的频移来监测组织随温度的变化的可行性。结果表明, USAE 频移方法可以帮助解耦机械与声学参数依赖关系, 并检测热凝固性坏死的发生[43]。

振动声扫描期间, 组织的温升来源于对超声波的吸收以及换能器自发热。Chen S 等人对振动声技术的热安全性进行了系统的分析, 他们将这两个热源分开考虑, 使用计算机模拟(Field II 程序仿真三维强度场+生物热传递方程)估计由于吸收超声引起的温升, 而通过实验热电偶测量换能器自发热, 然后估计两个来源的总加热量。本研究中的测量结果表明, 在单次振动声扫描(40 mm × 40 mm, C 扫描, 分辨率 0.25 mm)期间, 换能器自发热小于 0.27°C。由于换能器在实际扫描期间物理移动, 因换能器加热导致的组织温度升高应显著小于 0.27°C。对于在该研究中评估的单个振动声扫描, 总组织加热应该不大于 0.32°C。对于在相同区域上的重复 VA 扫描, 来自多次扫描的加热可以累积并且需要监测。研究者认为当热安全性成为问题时, 对皮肤表面温度升高的实验测量将是监测重复振动声扫描的加热的实际选择[44]。

5. 未来展望

振动声技术不仅通过“拍频效应”对共焦区目标物施加外力, 而且该外力对目标物的作用效果, 可经过一系列的处理后可可视化, 成为一种新的成像模式。施力方面, 振动声技术可做到无创施力、局部施力、深部施力、精准施力, 这是其他施力形式难以完成的。成像方面, 相对于常规超声检查, 振动声成像无斑纹噪声、对比度高、信噪比高、分辨率良好。振动声技术的蓬勃发展, 势必会推动医学微创、无创诊疗技术的进步。

高强度聚焦超声(High Intensity Focused Ultrasound, HIFU)是一种非侵入性肿瘤治疗技术[45], 近年来也用于其他领域如去肾交感神经术[46]、房颤的消融治疗[47]等。HIFU 技术使用聚焦超声的能量(主要是热效应)使靶组织发生凝固性坏死而达到治疗目的。一方面, HIFU 在治疗过程中可使靶组织局部温升; 另一方面, HIFU 所致的组织凝固性坏死使靶组织的弹性模量发生改变。根据振动声技术的特性和已有的研究[42] [43], 振动声技术或可用于 HIFU 术中的实时测温; 同时, 靶组织在消融前后存在的弹性模量之差, 理论上可以通过振动声成像识别出术前、术后靶组织及其周围组织的差异, 从而评估 HIFU 的消融效果。值得一提的是, 在表征组织硬度方面, 剪切波弹性成像也是使用辐射力使组织变形, 然后使用脉冲回波超声测量机械响应[48], 与振动声成像技术大同小异。此外, 超声技术在脑部疾病中的应用也日益广泛[49], 已有学者开展了超声辐射力进行深部脑刺激的研究, 振动声技术或将在脑部疾病中大展身手。随着对振动声技术的不断深入, 可以预见的是, 振动声成像的应用将更加广泛。

振动声成像仍存在很多局限性, 绝大多数的研究都是在体外进行, 要将振动声技术真正投入临床中,

任重而道远。目前仅有环形和线阵等少数类型的换能器可供选择, 换能器的种类有待开发, 只有加快扫描速度才能加快成像速度。其次, 水听器与成像有密切的关系, 超高灵敏度水听器的开发、装置设备与水听器的空间配合等事宜, 也显得尤为重要。另外, 图像的处理、粘弹性材料、传播介质中的非线性现象等热门问题尚有待深入研究。

参考文献

- [1] Fatemi, M. and Greenleaf, J.F. (1998) Ultrasound-Stimulated Vibro-Acoustic Spectrography. *Science*, **280**, 82-85. <https://doi.org/10.1126/science.280.5360.82>
- [2] Fatemi, M. and Greenleaf, J.F. (2000) Probing the Dynamics of Tissue at Low Frequencies with the Radiation Force of Ultrasound. *Physics in Medicine and Biology*, **45**, 1449-1464. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/45/6/304>
- [3] Alizad, A., Fatemi, M., Nishimura, R.A., et al. (2002) Detection of Calcium Deposits on Heart Valve Leaflets by Vibro-Acoustography: An *in Vitro* Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **15**, 1391-1395. <https://doi.org/10.1067/mje.2002.124985>
- [4] Baum, J.K., Comstock, C.H., Joseph, L., et al. (1980) Intramammary Arterial Calcifications Associated with Diabetes. *Radiology*, **136**, 61-62. <https://doi.org/10.1148/radiology.136.1.7384525>
- [5] Crystal, P., Crystal, E., Leor, J., et al. (2000) Breast Artery Calcium on Routine Mammography as a Potential Marker for Increased Risk of Cardiovascular Disease. *American Journal of Cardiology*, **86**, 216-217. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(00\)00860-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(00)00860-2)
- [6] Alizad, A., Fatemi, M., Whaley, D.H., et al. (2004) Application of Vibro-Acoustography for Detection of Calcified Arteries in Breast Tissue. *Journal of Ultrasound in Medicine*, **23**, 267-273. <https://doi.org/10.7863/jum.2004.23.2.267>
- [7] Alizad, A., Fatemi, M., Wold, L.E., et al. (2004) Performance of Vibro-Acoustography in Detecting Microcalcifications in Excised Human Breast Tissue: A Study of 74 Tissue Samples. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **23**, 307-312. <https://doi.org/10.1109/TMI.2004.824241>
- [8] Alizad, A., Whaley, D.H., Greenleaf, J.F., et al. (2005) Potential Applications of Vibro-Acoustography in Breast Imaging. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **4**, 151-157. <https://doi.org/10.1177/153303460500400204>
- [9] Hosseini, H.G., Alizad, A., Fatemi, M., et al. (2005) Registration of Vibro-Acoustography Images and X-Ray Mammography. 2005 *IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference*, Shanghai, 17-18 January 2006, 1846-1849. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2005.1616809>
- [10] Alizad, A., Whaley, D.H., Greenleaf, J.F., et al. (2006) Critical Issues in Breast Imaging by Vibro-Acoustography. *Ultrasonics*, **44**, e217-e220. <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2006.06.021>
- [11] Gholamhosseini, H., Alizad, A., Fatemi, M., et al. (2006) Fusion of Vibro-Acoustography Images and X-Ray Mammography. 2006 *International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, New York, 30 August-3 September 2006, 2803-2806. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2006.259426>
- [12] Hosseini, H.G., Alizad, A., Fatemi, M., et al. (2007) Integration of Vibro-Acoustography Imaging Modality with the Traditional Mammography. *International Journal of Biomedical Imaging*, **2007**, Article ID: 040980. <https://doi.org/10.1155/2007/40980>
- [13] Alizad, A., Whaley, D.H., Urban, M.W., et al. (2012) Breast Vibro-Acoustography: Initial Results Show Promise. *Breast Cancer Research*, **14**, R128. <https://doi.org/10.1186/bcr3323>
- [14] Alizad, A., Mehrmohammadi, M., Ghosh, K., et al. (2014) Breast Vibro-Acoustography: Initial Experience in Benign Lesions. *BMC Medical Imaging*, **14**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/s12880-014-0040-1>
- [15] Mehrmohammadi, M., Fazzio, R.T., Whaley, D.H., et al. (2014) Preliminary *in Vivo* Breast Vibro-Acoustography Results with a Quasi-2-D Array Transducer: A Step Forward. *Ultrasound in Medicine and Biology*, **40**, 2819-2829. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2014.07.005>
- [16] Alizad, A., Urban, M.W., Morris, J.C., et al. (2013) *In Vivo* Thyroid Vibro-Acoustography: A Pilot Study. *BMC Medical Imaging*, **13**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/1471-2342-13-12>
- [17] Mitri, F.G., Davis, B.J., Greenleaf, J.F., et al. (2009) *In Vitro* Comparative Study of Vibro-Acoustography versus Pulse-Echo Ultrasound in Imaging Permanent Prostate Brachytherapy Seeds. *Ultrasonics*, **49**, 31-38. <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2008.04.008>
- [18] Mitri, F.G., Davis, B.J., Urban, M.W., et al. (2009) Vibro-Acoustography Imaging of Permanent Prostate Brachytherapy Seeds in an Excised Human Prostate—Preliminary Results and Technical Feasibility. *Ultrasonics*, **49**, 389-394. <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2008.10.011>

- [19] Mehrmohammadi, M., Alizad, A., Kinnick, R.R., *et al.* (2014) Feasibility of Vibro-Acoustography with a Quasi-2D Ultrasound Array Transducer for Detection and Localizing of Permanent Prostate Brachytherapy Seeds: A Pilot *ex Vivo* Study. *Medical Physics*, **41**, Article ID: 092902. <https://doi.org/10.1118/1.4893532>
- [20] Alizad, A., Mehrmohammadi, M., Mitri, F.G., *et al.* (2013) Application of Vibro-Acoustography in Prostate Tissue Imaging. *Medical Physics*, **40**, Article ID: 022902. <https://doi.org/10.1118/1.4773890>
- [21] Calle, S., Remenieras, J.P., Matar, O.B., *et al.* (2003) Application of Nonlinear Phenomena Induced by Focused Ultrasound to Bone Imaging. *Ultrasound in Medicine and Biology*, **29**, 465-472. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(02\)00729-9](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(02)00729-9)
- [22] Nogueirabarbosa, M.H., Kamimura, H.A., Braz, G., *et al.* (2017) Preliminary Results of Vibro-Acoustography Evaluation of Bone Surface and Bone Fracture. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, **7**, 549-554. <https://doi.org/10.21037/qims.2017.09.05>
- [23] Belohlavek, M., Asanuma, T., Kinnick, R.R., *et al.* (2001) Vibro-Acoustography: Quantification of Flow with Highly-Localized Low-Frequency Acoustic Force. *Ultrasonic Imaging*, **23**, 249-256. <https://doi.org/10.1177/016173460102300403>
- [24] Chen, S., Kinnick, R.R., Greenleaf, J.F., *et al.* (2006) Difference Frequency and Its Harmonic Emitted by Microbubbles under Dual Frequency Excitation. *Ultrasonics*, **44**, e123-e126. <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2006.07.009>
- [25] Chen, S., Kinnick, R.R., Greenleaf, J.F., *et al.* (2007) Harmonic Vibro-Acoustography. *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, **54**, 1346-1351. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2007.394>
- [26] Alizad, A., Wold, L.E., Greenleaf, J.F., *et al.* (2004) Imaging Mass Lesions by Vibro-Acoustography: Modeling and Experiments. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **23**, 1087-1093. <https://doi.org/10.1109/TMI.2004.828674>
- [27] Kamimura, H.A., Fagundes, M.A., Fatemi, M., *et al.* (2011) Vibro-Acoustography and B-Mode Integration for 3D Imaging. 2011 *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Boston, 30 August-3 September 2011, 421-424. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2011.6090055>
- [28] Yamamoto, N., Kinnick, R.R., Fatemi, M., *et al.* (2015) Diagnosis of Small Partial-Thickness Rotator Cuff Tears Using Vibro-Acoustography. *Journal of Medical Ultrasonics*, **42**, 3-7. <https://doi.org/10.1007/s10396-014-0553-9>
- [29] Suarez, M.W., Dever, D.D., Gu, X., *et al.* (2015) Transcranial Vibro-Acoustography Can Detect Traumatic Brain Injury, *In-Vivo*: Preliminary Studies. *Ultrasonics*, **61**, 151-156. <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2015.04.014>
- [30] Pellionisz, P.A., Namiri, N.K., Suematsu, G., *et al.* (2018) Vibroacoustographic System for Tumor Identification. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, **91**, 215-223.
- [31] 曾锦晖. 高频环阵换能器数字波束聚焦技术[D]: [硕士学位论文]. 北京: 中国协和医科大学, 2007.
- [32] Urban, M.W., Chalek, C.L., Haider, B.H., *et al.* (2013) A Beamforming Study for Implementation of Vibro-Acoustography with a 1.75-D Array Transducer. *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, **60**, 535-551. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2013.2595>
- [33] Kamimura, H.A., Urban, M.W., Carneiro, A.A., *et al.* (2012) Vibro-Acoustography Beam Formation with Reconfigurable Arrays. *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, **59**, 1421-1431. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2012.2343>
- [34] De Medeiros, L.J., Kamimura, H.A., Altafim, R.A., *et al.* (2015) Piezoelectret-Based Hydrophone: An Alternative Device for Vibro-Acoustography. *Measurement Science and Technology*, **26**, Article ID: 095102. <https://doi.org/10.1088/0957-0233/26/9/095102>
- [35] Mitri, F.G., Greenleaf, J.F., Fatemi, M., *et al.* (2005) Chirp Imaging Vibro-Acoustography for Removing the Ultrasound Standing Wave Artifact. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **24**, 1249-1255. <https://doi.org/10.1109/TMI.2005.854518>
- [36] Urban, M.W., Silva, G.T., Fatemi, M., *et al.* (2006) Multifrequency Vibro-Acoustography. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **25**, 1284-1295. <https://doi.org/10.1109/TMI.2006.882142>
- [37] Urban, M.W., Alizad, A., Fatemi, M., *et al.* (2011) Vibro-Acoustography and Multifrequency Image Compounding. *Ultrasonics*, **51**, 689-696. <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2011.02.001>
- [38] Urban, M.W., Wang, C., Alizad, A., *et al.* (2015) Complex Background Suppression for Vibro-Acoustography Images. *Ultrasonics*, **56**, 456-472. <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2014.09.014>
- [39] Perciano, T., Urban, M.W., Mascarenhas, N.D., *et al.* (2013) Deconvolution of Vibroacoustic Images Using a Simulation Model Based on a Three Dimensional Point Spread Function. *Ultrasonics*, **53**, 36-44. <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2012.03.011>
- [40] Almeida, T.W., Kamimura, H.A., Carneiro, A.A., *et al.* (2010) A New Apparatus for Analysis of Viscoelastic Fluids by Ultrasound Radiation Force. 2010 *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Bi-*

- ology, Buenos Aires, 31 August-4 September 2010, 182-185. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2010.5627918>
- [41] Maccabi, A., Arshi, A., Garritano, J., *et al.* (2014) Ultrasound-Stimulated Vibro-Acoustography for High-Resolution Differentiation Based on Viscoelastic Properties of Tissue Mimicking Phantoms. *Studies in Health Technology and Informatics*, **196**, 262-264.
- [42] Konofagou, E.E., Thierman, J., Karjalainen, T., *et al.* (2002) the Temperature Dependence of Ultrasound-Stimulated Acoustic Emission. *Ultrasound in Medicine and Biology*, **28**, 331-338. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(01\)00525-7](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(01)00525-7)
- [43] Konofagou, E.E., Thierman, J., Hynynen, K., *et al.* (2003) The Use of Ultrasound-Stimulated Acoustic Emission in the Monitoring of Modulus Changes with Temperature. *Ultrasonics*, **41**, 337-345. [https://doi.org/10.1016/S0041-624X\(03\)00125-2](https://doi.org/10.1016/S0041-624X(03)00125-2)
- [44] Chen, S., Aquino, W., Alizad, A., *et al.* (2010) Thermal Safety of Vibro-Acoustography Using a Confocal Transducer. *Ultrasound in Medicine and Biology*, **36**, 343-349. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2009.10.003>
- [45] Hsiao, Y., Kuo, S., Tsai, H., *et al.* (2016) Clinical Application of High-Intensity Focused Ultrasound in Cancer Therapy. *Journal of Cancer*, **7**, 225-231. <https://doi.org/10.7150/jca.13906>
- [46] Wang, Q., Guo, R., Rong, S., *et al.* (2013) Noninvasive Renal Sympathetic Denervation by Extracorporeal High-Intensity Focused Ultrasound in a Pre-Clinical Canine Model. *Journal of the American College of Cardiology*, **61**, 2185-2192. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.050>
- [47] Davies, E.J., Bazerbashi, S., Asopa, S., *et al.* (2014) Long-Term Outcomes Following High Intensity Focused Ultrasound Ablation for Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiac Surgery*, **29**, 101-107. <https://doi.org/10.1111/jocs.12234>
- [48] Sugimoto, T., Ueha, S., Itoh, K., *et al.* (1990) Tissue Hardness Measurement Using the Radiation Force of Focused Ultrasound. *IEEE Symposium on Ultrasonics*, Honolulu, 4-7 December 1990, 1377-1380. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.1990.171591>
- [49] Landhuis, E. (2017) Ultrasound for the Brain. *Nature*, **551**, 257-259. <https://doi.org/10.1038/d41586-017-05479-7>