

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2012.52.022 [http://www.crter.org/crter-2012-qikanquanwen.html]

吕铁军, 李文科, 李凯扬. 基于吲哚菁绿近红外荧光特性手术影像导航系统的设计[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(52):9802-9806.

基于吲哚菁绿近红外荧光特性手术影像导航系统的设计*★

吕铁军, 李文科, 李凯扬

武汉大学物理科学与技术学院, 湖北省武汉市
430072

吕铁军★, 男, 1988年生, 汉族, 武汉大学在读硕士, 主要从事医疗仪器开发方面的研究。
lv tiejun@whu.edu.cn

通讯作者: 李凯扬, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事医学影像信息提取以及影像设备开发研究。
lky@whu.edu.cn

中图分类号:R318
文献标识码:B
文章编号:2095-4344
(2012)52-09802-05

收稿日期:2012-05-22
修回日期:2012-08-05
(20120322014/D·C)

College of Physical Science and Technology, Wuhan University, Wuhan 430072, Hubei Province, China

Lü Tie-jun★, Studying for master's degree, College of Physical Science and Technology, Wuhan University, Wuhan 430072, Hubei Province, China
lv tiejun@whu.edu.cn

Corresponding author: Li Kai-yang, Doctor, Professor, Doctoral supervisor, College of Physical Science and Technology, Wuhan University, Wuhan 430072, Hubei Province, China
lky@whu.edu.cn

Supported by: Wuhan "3551 Talent Planning" Project, No.Wuxinguan[2010] 210*

Received: 2012-05-22
Accepted: 2012-08-05

文章亮点: ①利用了吲哚菁绿的近红外光吸收和发射特性进行光学模块的设计, 并将 CCD 和光学部分全部集成在仪器, 封装成探头模块, 减小了噪声。②实验设计的系统与硬件相对应的软件界面的设计, 并且利用软件界面控制了系统所有的开关, 包括集成了光源部分的控制模块, 实现了仪器的高集成度和易操作性。

关键词: 吲哚菁绿; 影像导航系统; 近红外荧光; 成像系统; 采集与处理模块; 光谱特性

摘要

背景: 近年来, 吲哚菁绿因其独特的物理性质和近红外光谱特性, 正在被研究用来进行医学成像。

目的: 设计基于吲哚菁绿近红外荧光特性的手术影像导航系统。

方法: 依据原理设计光学系统和硬件系统, 并开发出相应的软件系统, 并利用前期实验进行系统成像效果验证。

结果与结论: 传统的方法是通过转换术前特定组织的医学成像信息来提供术中解剖学信息, 但是这种方法应用于一些手术中有困难, 因此通过手术中成像手段提供术中生物组织信息很重要。利用人体血液在成像系统下进行成像实验的结果显示, 基于吲哚菁绿近红外荧光特性的手术影像导航系统对荧光感应度高, 对照区分明显, 成像效果好, 方案可行。

Design of the intraoperative imaging navigation system based on the near-infrared fluorescence properties of indocyanine green

Lü Tie-jun, Li Wen-ke, Li Kai-yang

Abstract

BACKGROUND: In recent years, indocyanine green has been used in some medical imaging because of its unique physical properties and near-infrared spectral characteristics.

OBJECTIVE: To design an intraoperative imaging navigation system based on the near-infrared fluorescence properties of indocyanine green.

METHODS: The optical part, hardware part and software part were designed according to the principle. The imaging efficacy of system was identified through early experiment.

RESULTS AND CONCLUSION: Conventional method of providing intraoperative anatomical information was used to transfer the preoperative image data of specific tissues to intraoperative situation. However, that was difficult in some cases. So, it was important to provide real-time information for the biological tissues by intraoperative imaging. The experimental results of human blood in imaging system show the intraoperative imaging navigation system based on the near-infrared fluorescence properties of indocyanine green has high fluorescence induction, apparent distinct and better imaging quality, which indicates the feasibility of the design proposal.

Lü TJ, Li WK, Li KY. Design of the intraoperative imaging navigation system based on the near-infrared fluorescence properties of indocyanine green. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(52): 9802-9806.

0 引言

术前医学成像技术包括超声US、CT、MRI等等, 通过这些成像技术, 医生已经能得到很清晰的图像。为了在手术中进行安全准确的操作, 医生需要成像信息以得到术中解剖学信息, 但是这些术前信息很难直接转化并应用于术中情况。而利用实时手术影像系统, 医生可以及时知道和掌握手术中组织的情况, 如特定组织的血管分布、移植后血管通畅程度等信息, 可以对多种手术操作进行实质性指导和辅助。Sevick-Muraca等^[1-3]研究小组利用实验验证了基于近红外手术影像技术的可行性、优越性。近年来, 吲哚菁绿因为其独特的物理性质和近红外光谱特性, 正在研究被用来在一些医学检验和医学成像中进行术中成像。

基于吲哚菁绿近红外荧光特性的成像技术正在研究用来进行乳腺癌、胃癌、肺癌和食管癌中的前哨淋巴结活检^[4-7]; 在肝组织切除术中可以利用基于吲哚菁绿荧光的术中成像这种新型方法代替传统方法进行肝段鉴别, 在进行冠状动脉移植中, 吲哚菁绿近红外荧光成像是一种用于术中确认移植通畅的独特、简单、安全、无创的方法^[9-10], 以及其他应用都可以说明吲哚菁绿近红外荧光成像技术和基于吲哚菁绿荧光成像的术中影像导航的意义和作用^[11-15]。

1 系统成像原理

1.1 吲哚菁绿的光学性质 吲哚菁绿, 英文名indocyanine green(ICG), 是三羧花氰系中的一种暗绿蓝色色素, 成分为 $C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$, 相对分子质量774 960, 具有水溶性和亲脂性^[16]。由于其与血浆蛋白结合率高, 且不易被肝组织吸收的特点, 因而成为一种高效的血管标记染料。

吲哚菁绿具有吸收近红外光的特性, 98%的吲哚菁绿可以和血液中的血浆蛋白结合, 从而保留在血管腔内。吲哚菁绿吸收和发射近红外光, 血液中吲哚菁绿吸收光谱是650–850 nm, 静脉注射后最高吸收峰在805 nm^[17]; 而发射光谱约在注射后几秒内, 发射峰会漂移为820–830 nm^[18], 最佳发射波长为835 nm左右。同时, 有文章进一步指出, 在研究中发现, 765 nm附近波长的红外光激发出的荧光产量最多^[19]。

吲哚菁绿的荧光产量随着血液中的吲哚菁绿浓度的增加而线性的增加, 直到浓度为80 mg/L。当浓度在

80 mg/L以上时, 荧光产量就会下降^[20]。

1.2 系统综述 本影像成像导航系统正是利用了吲哚菁绿的近红外光吸收和发射特性。利用LED发射的近红外光作为激发光源, 同时LED开关可以通过服务器程序控制, LED模块包含亮度调节功能。吲哚菁绿受激发后, CCD镜头前端的滤光片滤除了LED的激发光, 同时使得吲哚菁绿的发射光通过而进入CCD, 最终经过数据采集卡进入服务器进行处理, 最终在影像显示端进行成像。服务器同时包含其它功能, 包括影像的存储和打印等, 见图1。

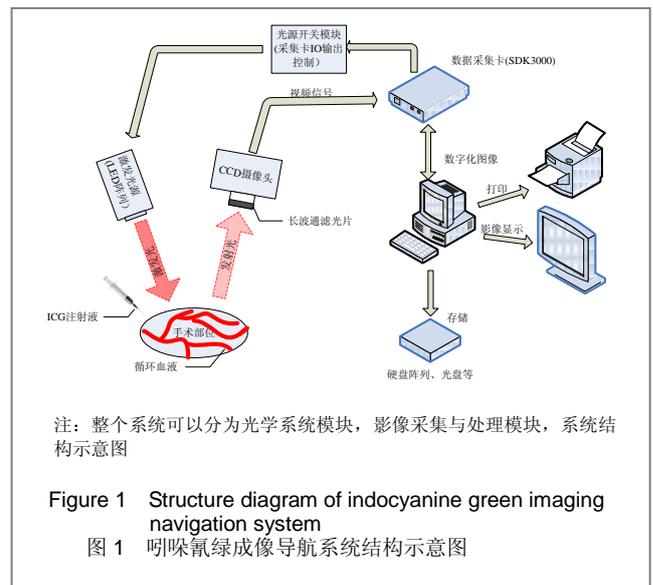


Figure 1 Structure diagram of indocyanine green imaging navigation system

图1 吲哚菁绿成像导航系统结构示意图

2 系统实现

2.1 光学系统模块 光源部分采用中心波长为750 nm的LED阵列。光电二极管光谱响应范围可以满足此系统的需求, 且成本比半导体激光器低很多。同时, LED阵列也容易集成在CCD端、温度特性良好、稳定性好, 故选择光电二极管作为激发光源。但是光电二极管输出功率低, 单位面积辐射功率小, 因此使用24颗光电二极管组成的光电二极管阵列。LED阵列通过恒流电路驱动, 通过调节恒流的电阻, 便可以调整输出功率和亮度。同时通过控制函数控制数据采集卡报警用IO口, 实现在软件上控制光源部分的打开和关闭。光学模块内部结构, 见如图2所示(忽略外表结构), 结构小巧, 同时便于控制和使用。

为了在成像端滤除LED的激发光, 同时减少自然光源和其它杂质光源对成像的影响, 在CCD镜头前端放置了光学干涉滤光片, 该滤光片为长波通滤光片, 波长和通过率测试数据, 见图3。

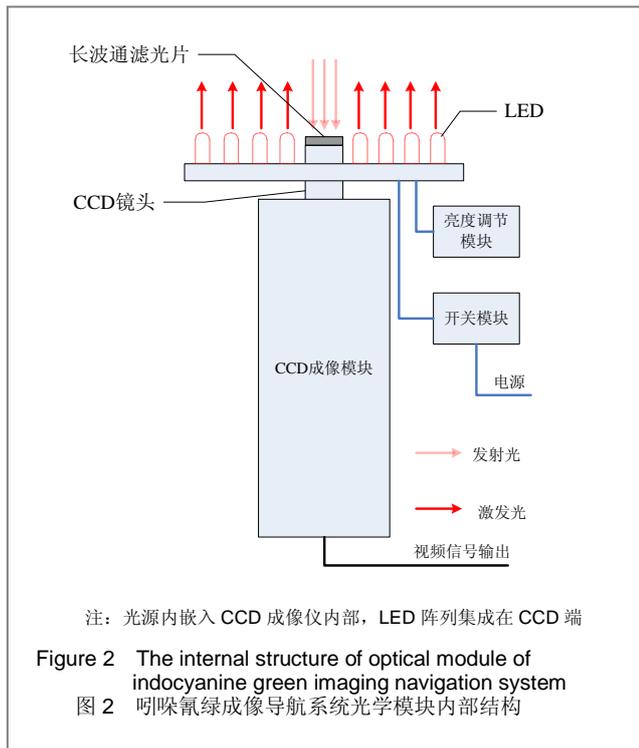
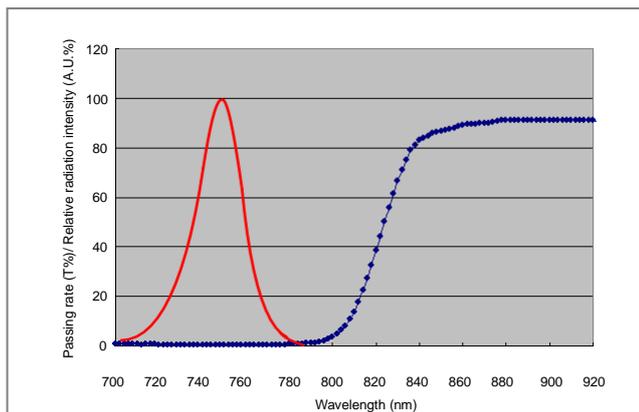


Figure 2 The internal structure of optical module of indocyanine green imaging navigation system
图 2 吲哚菁绿成像导航系统光学模块内部结构



注: 实线为 LED 光谱特性, 圆点连线为滤光片光谱特性, 滤除了 LED 激发光同时使得吲哚菁绿荧光通过, 同时还可以滤除部分环境光干扰

Figure 3 Wavelength and passing rate of the filter optical interfered by the indocyanine green imaging navigation system

图 3 吲哚菁绿成像导航系统光学干涉滤光片的波长和通过率效果图

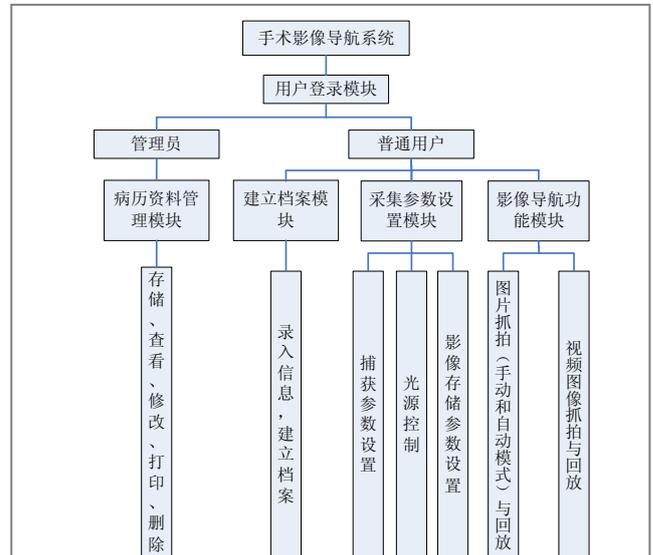
2.2 影像采集与处理模块

2.2.1 模块硬件结构 影像采集部分由 CCD 摄像头、图像采集卡、以及 PC 机组成, 该模块实现 CCD 输出的视频信号的采集。

CCD 输出的信号通过数据采集卡采集处理。数据采集卡型号天敏 SDK3000, 该卡具备高速 PCI 总线, 兼容即插即用 (PNP), 提供二次开发包 (以下简称 SDK)。可通过 SDK 控制图像的输入端口, 图像亮度, 对比度, 色度, 灰度等输入信号, 动态截取图像, 以 AVI 格式进行录像, 每秒可达 30 (NTSC) 帧、25 (PAL) 帧。支持 NTSC

和 PAL .SECAM 制式, 显示分辨率可达 720x576 (PAL)。同时此卡具有的 IO 报警功能提供 IO 输出和 IO 输入端口。

2.2.2 模块支持软件 根据相关的功能, 开发基于 VC6.0 的影像导航系统软件。软件系统模块功能框图, 见图 4。



注: 影像导航软件模块主要包括: 病历资料管理模块为管理员用户的功能, 建立档案模块主用来录入手术信息, 采集参数设置模块主要实现影像采集, 影像导航功能模块可以进行图片和视频的捕捉以及捕捉图片与视频的显示

Figure 4 Block diagram of imaging navigation system software function module based on VC6.0

图 4 基于 VC6.0 的影像导航系统软件功能模块框图

| 表名称 | 内容 | 作用 |
|---------|--|---------------|
| 患者组别表 | 组别号和诊断日期 | 记录诊断日期 |
| 手术资料表 | 手术编号、手术医生名字、手术类别 | 记录手术信息 |
| 患者资料表 | 患者编号, 组别号, 手术编号, 患者姓名, 患者性别, 患者年龄和备注信息 | 记录患者基本资料和手术情况 |
| 患者图片资料表 | 图片编号, 患者编号和视频文件路径信息 | 记录视频信息 |
| 患者视频资料表 | 视频编号, 患者编号和视频文件路径信息 | 记录视频信息 |

影像导航软件模块具体功能为: ①用户登录模块主要为验证用户信息登陆, 分为管理员用户和普通用户。②病历资料管理模块为管理员用户的功能, 可以实现系统中存储的所有病历信息的修改、查看、打印删除等功能。③建立档案模块主用来录入手术信息, 包括患者 ID、姓名、年龄、性别、手术类别、主刀医师和备注信息。④采集参数设置模块主要实现影像采集帧率设置、压缩格式设置、文本叠加设置、时间叠加设置、窗口大小设置、文件存储目录设置, 同时在此模块中集合了光源开关功能, 通过软件控制实现激发光源的开关状态。⑤影像导航功能模块为主要功能, 在成像仪器上可以显示出参数设置之后 CCD 采集到得成像区域图像。此模块下可

以进行图片和视频的捕捉以及捕捉图片与视频的显示。

工程必须首先将 `sdk3000_7130.lib` , `sdk3000_7130.h`和`sdk3000_7130.dll`文件拷贝到工程目录下, 并将`sdk3000_7130.h`添加到工程中, 在工程的头文件下将`.lib`文件和`.h`文件包含在工程中, 如下:

```
#include "sdk3000_7130.h"
#pragma comment(lib,"sdk3000_7130.lib")
```

利用SDK中包含丰富的函数, 可以实现上述大部分模块的功能。同时, 病历资料管理模块采用MySQL实现数据的存储、查看、修改和删除管理。管理功能包含患者相关资料的查看, 患者基本资料的修改, 患者相关资料的删除。

将系统已经采集的患者资料以树形目录显示, 点击患者后得到患者编号(患者ID), 以患者ID查询患者资料表, 视频资料表和图片资料表。此模块同时包含对应资料的查看修改和删除功能。

考虑实际应用情况, 本系统数据库包含患者组别, 手术资料, 患者基本资料, 患者视频资料和患者图片资料5个table组成, 各表组成及用途描述如下:

数据库的连接采用CAPI接口实现, 过程如下:

```
if(mysql_init(&mysql)== NULL)
{
    printf("Cannot initialize mysql");
    return false;
}
if(!mysql_real_connect(&mysql,"localhost","root",
"111","icg",3306,NULL,0))
{
    return false;
}
```

3 实验验证

利用本文设计的影像导航系统观察吲哚菁绿荧光的成像效果。

药品与仪器: 吲哚菁绿、血液(经过肝素处理)、比色皿(防止作为对比的两组溶液相互间的光学影响)、影像导航系统、试管(配置溶液)。

实验步骤: ①配置吲哚菁绿浓度为20 mg/L的溶液, 配置好的溶液装在比色皿中, 同时一个盛有纯血液的比色皿作为对比。②光源距离比色皿初始距离20 cm, 打开LED光源和图像采集系统, 逐次增大距离, 观察实验效果并截图保留。

成像系统使用本设计中设计的成像系统。对两个比色皿进行成像, 观察成像效果变化并截图, 见图5。从上图看到, 本系统对于吲哚菁绿荧光成像效果良好, 对荧光感应度高, 区分明显。



a: Colorimetric dishes image with the CCD light source distance of 25 cm



b: Colorimetric dishes image with the CCD light source distance of 50 cm

注: 光源距离比色皿距离增大后成像效果依然良好, 对荧光感应度高, 区分明显

Figure 5 Imaging results of two colorimetric dishes of indocyanine green imaging navigation system

图5 吲哚菁绿成像系统的两个比色皿成像效果变化截图

4 结论和展望

实验对基于吲哚菁绿近红外荧光特性的影像成像系统的各个模块进行了详细介绍, 经过前期实验验证, 结果表明方案正确可行, 系统成像区分对比效果明显, 具备了依据吲哚菁绿药物动力学进一步进行临床实验的条件。光学成像设备的一个缺陷是穿透性差, 因此本文所设计实验下一步应进行仿组织内血管的成像。该系统具有非侵入无辐射, 成本低, 结构集成度高易操作的特点, 可以制作为手持式设备, 进一步改进和完善之后, 在术中移植血管通畅判断、肿瘤切除等临床中具有实用意义。

5 参考文献

- [1] Sevick-Muraca EM, Sharma R, Rasmussen JC, et al. Imaging of lymph flow in breast cancer patients after microdose administration of a near-infrared fluorophore: feasibility study 1. *Radiology*.2008;246(3):734-741.

- [2] Sharma R, Wendt JA, Rasmussen JC, et al. New horizons for imaging lymphatic function. *Ann N Y Acad Sci.*2008;1131(5): 13-36.
- [3] Milton V.Marshall,Jihn C.Rasmussen,I-Chih Tan,et al.Near-Infrared Fluorescence Imaging in humans with Indocyanine Green: A Review and Update. *The open surgical oncology journal.*2010;2:12-25.
- [4] Kitai T, Inamoto T, Miwa M, et al. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer .*2005;12(3):211-215.
- [5] Ishikawa K, Yasuda K, Shiromizu A, et al. Laparoscopic sentinel node navigation achieved by infrared ray electronic endoscopy system in patients with gastric cancer. *Surg Endosc.* 2007;21(7):1131-1134.
- [6] Ito N, Fukuta M, Tokushima T, et al. Sentinel node navigation surgery using indocyanine green in patients with lung cancer. *Surg Today.*2004;34(7):581-585.
- [7] Soltesz EG, Kim S, Laurence RG, et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping of the lung using near-infrared fluorescent quantum dots. *Ann Thorac Surg.*2005;79(1):269-277.
- [8] Takeshi Aoki, Daisuke Yasuda, Shimizu Y, et al. Image-Guided Liver Mapping Using Fluorescence Navigation System with Indocyanine Green for Anatomical Hepatic Resection. *World J Surg.*2008;32(8):1763-1767.
- [9] Taggart DP, Choudhary B, Anastasiadis K, et al. Preliminary experience with a novel intraoperative fluorescence imaging technique to evaluate the patency of bypass grafts in total arterial revascularization. *Ann Thorac Surg.*2003;75(3): 870-873.
- [10] Detter C, Russ D, Iffland A, et al. Near-Infrared Fluorescence Coronary Angiography: A New Noninvasive Technology for Intraoperative Graft Patency Control. *The Heart Surgery Forum.* 2002;5(4):364-369.
- [11] Vinegoni C, Botnaru I, Aikawa E, et al. Indocyanine Green Enables Near-Infrared Fluorescence Imaging of Lipid-Rich, Inflamed Atherosclerotic Plaques. *Sci Transl Med.* 2011;3(84): 84ra45.
- [12] Poellinger A, Burock S, Grosenick D, et al. Breast Cancer: Early-and Late-Fluorescence Near-Infrared Imaging with Indocyanine Green-A Preliminary Study. *Radiology.*2011; 258(2):409-416.
- [13] Isao Miyashiro, Kentaro Kishi, Masahiko Yano, et al. Laparoscopic detection of sentinel node in gastric cancer surgery by indocyanine green fluorescence imaging *Surgical Endoscopy.*2011;25(5):1672-1676.
- [14] Yamashita S, Tokuisi K, Anami K, et al. Video-assisted thoracoscopic indocyanine green fluorescence imaging system shows sentinel lymph nodes in non-small-cell lung cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2011;141(1):141-144.
- [15] Anijeet DR, Zheng Y, Tey A, et al. Imaging and Evaluation of Corneal Vascularization Using Fluorescein and Indocyanine Green Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*2012;53(2): 650-658.
- [16] Devoisselle JM, Mordon S, Soulie S, et al. Fluorescence properties of indocyanine green/part 1: in vitro study with micelles and liposomes. *Advances in Fluorescence Sensing Technology III;* 1997. Bellingham, CA, USA, SPIE.1997: 530-537.
- [17] Yuan B, Chen N, Zhu Q. Emission and absorption properties of indocyanine green in Intralipid solution. *J Biomed Opt.* 2004; 9(3):497-503.
- [18] Gerega A, Zolek N, Soltysinski T, et al. Wavelength-resolved measurements of fluorescence lifetime of indocyanine green. *J Biomed Opt.* 2011;16(6):067010.
- [19] Desmettre T, Devoisselle JM, Mordon S. Fluorescence Properties and Metabolic Features of Indocyanine Green (ICG) as Related to Angiography. *Survey of Ophthalmology.* 2000;45(1):15-17.
- [20] Maarek JM, Holschneider DP, Harimoto J. Fluorescence of indocyanine green in blood: intensity dependence on concentration and stabilization with sodium polyaspartate. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology.* 2001; 65(2-3):157-164.

来自本文课题的更多信息--

基金资助: 武汉市“3551 人才计划”项目资助(武新管[2010]210号)。

作者贡献: 第一作者进行实现设计, 第一作者和第二作者进行实施, 实验评估为通讯作者, 资料收集为第二作者, 第一作者成文, 通讯作者审核, 第一作者对文章负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

本文创新性: 分析近3年数据库文章, 没有检索到有文章详细介绍基于吲哚菁绿荧光成像的影像导航系统设计和实现。SCI 检索文章中对影像系统介绍也比较粗略。国外对此成像技术研究领先很多, 但是文献多偏重于具体临床操作与应用, 本实验详细介绍和设计实现基于吲哚菁绿的荧光影像导航系统是很有创新性的一项工作, 所介绍的系统具有很好实用性。

作者声明: 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。