

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2012 年 6 月 28 日 (28.06.2012)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2012/083532 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61N 7/00 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 49/22 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2010/080119
- (22) 国际申请日: 2010 年 12 月 22 日 (22.12.2010)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 西安交通大学 (XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国陕西省西安市咸宁路 28 号, Shaanxi 710049 (CN)。
- (72) 发明人: 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 万明习 (WAN, Mingxi) [CN/CN]; 中国陕西省西安市咸宁路 28 号, Shaanxi 710049 (CN)。徐姗姗 (XU, Shanshan) [CN/CN]; 中国陕西省西安市咸宁路 28 号, Shaanxi 710049 (CN)。徐志安 (XU, Zhi'an) [CN/CN]; 中国陕西省西安市咸宁路 28 号, Shaanxi 710049 (CN)。宗瑜瑾 (ZONG, Yujin) [CN/CN]; 中国陕西省西安市咸宁路 28 号, Shaanxi 710049 (CN)。
- (74) 代理人: 北京同立钧成知识产权代理有限公司 (LEADER PATENT & TRADEMARK FIRM); 中国

北京市海淀区西直门北大街 32 号枫蓝国际 A 座 8F-6, Beijing 100082 (CN)。

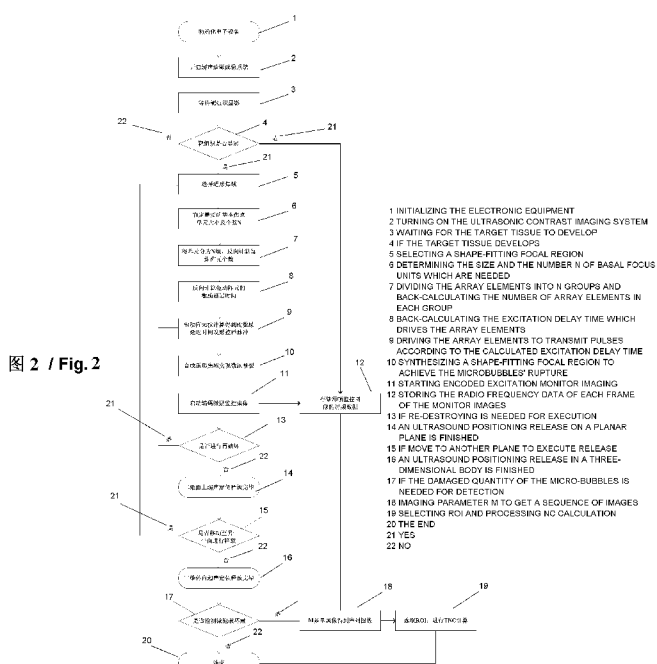
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条(3))。

(54) Title: METHOD FOR ULTRASOUND CONTROLLED RELEASING MEDICINE-CARRYING CONTRAST MICRO-BUBBLES AND MONITOR-IMAGING THEREOF AND METHOD FOR ESTIMATING DAMAGED QUANTITY OF MICROBUBBLES

(54) 发明名称: 载药造影微泡的超声控制释放及其监控成像方法及微泡破坏量评价方法



(57) Abstract: A method for ultrasound controlled releasing medicine-carrying contrast micro-bubbles and monitor-imaging thereof and a method for estimating damaged quantity of micro-bubbles. According to the method for ultrasound controlled releasing medicine-carrying micro-bubbles and monitor-imaging thereof, the medicine-carrying contrast micro-bubbles are controlled to locally, point-fixedly and shape-fittingly release on the basis of the present full-digitized ultrasound imaging system, and the micro-bubbles before and after releasing the medicine in the focus region are monitored via monitor-imaging of low-energy encoded excitation, and then the released quantity of the medicine is estimated on the basis of the radio frequency echo data of the monitor-imaging and the change of the concentration of the scattering phonons. According to the method for estimating damage quantity of micro-bubbles, a time-parameter m curve of the region of interest is drawn by imaging the parameter m of Nakagami statistical model, and the decrement of the micro-bubbles is analyzed on the basis of the curve to determine the released quantity of the medicine in the region.

[见续页]



(57) 摘要:

一种载药造影微泡的超声控制释放及其监控成像方法以及微泡破坏量评价方法。所述载药造影微泡的超声控制释放及其监控成像方法在现有全数字化超声成像系统的基础上控制载药造影微泡进行局部、定点、适形地释放，并通过低能量编码激励的监控成像对药物释放前后病灶区域的微泡进行监控，然后基于监控成像的射频回波数据和感兴趣区域的散射子浓度变化进行药物释放量评价。所述微泡破坏量评价方法通过对 Nakagai 统计模型的 m 参量进行成像而绘制感兴趣区域的时间- m 参量曲线，基于该曲线分析微泡的减少量以确定该区域的药物释放量。

载药造影微泡的超声控制释放及其监控成像方法及微泡破坏量评价方法

技术领域

本发明属于超声诊断与治疗领域，特别涉及一种载药造影微泡的超声控制释放及其监控成像方法及微泡破坏量评价方法，其将现有全数字化超声成像系统的功能扩展为兼具有携载药物的超声造影包膜微泡（以下简称载药造影微泡）局部、定点、适形的时空控制释放与低能量编码激励监控成像两种功能。

背景技术

药物释放系统是将药物包裹在载体中，植入或注入体内，通过载体在体内的缓慢降解或外源刺激诱导方法达到药物的释放，增加局部病灶组织的药物浓度。近年来寻求一种既能增加药物释放率，又能对药物释放过程进行控制，同时还能对药物释放过程进行监控的方法已经成为一个研究热点。超声引导下的药物控制释放与磁场、电场、温度等能量形式作用下的药物释放相比具有成本较低、时空可控性较强以及易于与超声监控成像结合等优点。

在超声诱导微泡破裂药物释放方面，发展能够定点、局部、适形地进行携载药物的微泡时空控制释放工作模式具有重要意义。而从超声药物控制释放技术角度看，传统模式下在超声单探头的扫描声束内或 B 模式扫描成像平面上载药微泡断裂引起的药物释放是不可控制的释放，达不到在空间定点、局部及适形释放的要求。因此在本发明中，提出利用全数字化超声成像系统合成满足定点、局部、适形释放

的低强度聚焦超声焦点控制模式的方法和技术。

与超声控制药物释放技术一样，对释放过程的监控成像研究也是一个非常重要的问题。对此过程的监控成像要求在不破坏载药微泡的情况下进行释放前后的监控，同时要对超声造影微泡的浓度尤其是深部血管内较低的微泡浓度具有高检测灵敏度，因此在本发明中，把雷达中广泛应用的编码激励方式引入到药物释放前后的超声监控成像中。其优势在于可以降低峰值声功率从而避免过高的声压导致载药微泡的破裂，同时增加平均声功率从而提升信号的能量以增加组织的探测深度和信噪比。

本发明申请人在现有全数字化超声成像设备上实施上述定点、局部、适形的低强度聚焦超声焦点控制模式下的载药微泡时空控制释放和低能量编码激励监控成像技术，从而使现有全数字化 B 超设备的功能和应用发生根本性变化。

发明内容

本发明所要解决的技术问题是提供一种载药造影微泡的超声控制释放及其监控成像方法及微泡破坏量评价方法，在现有全数字化超声成像系统上利用载药造影微泡实现药物局部、定点、适形地释放，并对药物释放过程进行低能量编码激励监控成像，增加平均声功率从而提升信号的能量以增加组织的探测深度和信噪比。

为实现上述目的，本发明提供了一种载药造影微泡的超声控制释放及其监控成像方法，包括以下步骤：

步骤 1：对病灶区域进行治疗前期监控：即对注入的载药造影微

泡进行射频数据的采集和传输;

步骤 2: 观察载药造影微泡是否在病灶区域显影, 如果显影成功
继续步骤 3;

步骤 3: 根据病灶区域的大小、形状、位置特征选定载药造影微泡所需断裂释放的治疗区;

步骤 4: 根据选定的治疗区域的大小及位置确定需要合成的基本焦点单元的大小、位置及个数 N ;

步骤 5: 计算得到参与合成各基本焦点单元所需阵元的激励延迟时间;

步骤 6: 按照步骤 5 得到的激励延迟时间启动控释脉冲, 同时合成大小、位置不同的 N 个基本焦点单元, 形成与选定的治疗区域相匹配的适形焦域, 进行载药造影微泡的定点、局部、适形地释放;

步骤 7: 对药物释放后的病灶区域进行监控, 完成一次监控成像-载药微泡断裂释放-监控成像周期;

步骤 8: 根据监控图像显示的载药造影微泡断裂释放情况判断是否需要治疗区域的剩余区域进行控制释放, 如果需要则重新启动聚焦控释脉冲, 如果不需要则移动换能器进入另一个成像平面, 重复以上诊断成像-载药微泡断裂释放-监控成像的工作过程, 最后根据获得的监控图像的射频数据进行微泡破坏量计算, 最后对此次治疗进行评价。

作为本发明的优选实施例, 所述步骤 1 中, 监控成像采用低能量编码激励发射方式;

作为本发明的优选实施例，所述步骤 1 中，发射方式采用伪随机 m 序列，对 m 序列进行调相发射；

作为本发明的优选实施例，所述步骤 1 中，解码采用 $m+1$ 序列；

作为本发明的优选实施例，所述步骤 4 中，确定需要合成的基本焦点单元的大小、位置及个数 N 后，由各基本焦点单元的大小将阵列换能器的所有阵元分为 M 组，然后根据焦点直径公式反向计算得到每组阵元的个数，保证每组阵元数之和不超过换能器阵元总数；

本发明还提供了一种微泡破坏量评价方法：包括以下步骤：

步骤 1：在低能量编码激励的监控成像系统中，对采集的射频数据进行 m 参量成像，得到序列 m 参量图像；

步骤 2：根据治疗区域在 m 参量图像上选择感兴趣区域，取图像均值或者中值，代表该区域散射子的平均浓度，由此绘制出 TNC 曲线；

步骤 3：，通过对步骤 2 得到的 TNC 曲线上的前后时间所对应的纵坐标进行减法运算，得到 m 参量值之差；

步骤 4：根据曲线分析载药造影微泡的减少量确定该区域的药物释放量。

本发明载药造影微泡的超声控制释放及其监控成像方法及微泡破坏量评价方法至少具有以下优点：

第一、本发明在现有全数字化超声成像系统上实现携带药物的超声造影包膜微泡的局部、定点、适形控制释放与低能量编码激励监控成像的两种功能，由此从根本上扩展现有全数字化诊断超声设备的工

作模式及功能;

第二、为了解决传统模式下在超声单探头扫描声束内或 B 模式扫描成像平面上载药微泡不可控制的全场释放问题,本发明提出一种在现有全数字化超声成像系统上实现局部、定点药物释放的适形焦域反向合成控制技术,具体地说,就是根据病灶形状、位置、尺寸选定载药造影微泡需断裂释放的治疗区域,确定合成该适形焦域所需要的基本焦点单元的个数 N 及大小,将换能器的阵元划分为 N 组,每组用于合成一个基本焦点单元,根据阵列式换能器焦点合成理论反求出每一阵元组的阵元个数(保证各组阵元数相加不超过换能器阵元总数)及各阵元的激励延迟时间,按该激励延迟时间启动控释脉冲,同时合成各个基本焦点单元,最终形成适形焦域。依据阵列换能器电子聚焦原理及其延时公式和焦点直径计算公式,基本焦点单元可以在焦点大小、焦距及偏转角度等方面进行改变,因此可计算得到合成位于一定深度具有一定尺寸的焦点所对应的各驱动阵元的激励延迟时间,通过调用具有该延迟时间的控释脉冲实现不同大小的焦点在药物释放平面上任意位置的定位。

第三、为了克服传统超声监控成像中系统峰值声压导致的载药微泡在声场中断裂而药物过早释放等问题,本发明监控成像采用低能量编码激励发射方式代替传统监控成像系统上的单脉冲激励发射方式。在系统的实现过程中,采用伪随机 m 序列编码,对 m 序列进行调相发射, m 序列是正负电平 $+a$, $-a$ 的序列波形,当为正电平时,为 0 相的正弦波形,当为负电平时,为 Π 相正弦波形,以此来实现相位

的调制。在解码过程中，采用 $m+1$ 序列，这种解码方式能克服 m 序列自相关解码方式产生的直流的分量，从而提高信号的能量。编码激励 m 序列码长越长，信号的能量越强，穿透力越强，同时解码产生的旁瓣水平越低，信噪比也越低。

第四、为了克服载药造影微泡局部释放后未释放区域内造影微泡浓度过高所产生的声遮挡效应，本发明提供一种基于 Nakagami 统计模型中参量 m 对感兴趣区域内药物破坏量进行评价的方法。Nakagami 统计模型中的参量 m 可以区分不同的散射子浓度，参量 m 图像可以反映成像对象的局部散射子浓度分布。超声造影微泡作为一种散射子，因此，本发明采用参量 m 图像来反映微泡在造影区域的分布。

附图说明

图 1 是本发明系统的工作时序图；

图 2 是本发明系统的工作流程图；

图 3 是本发明中适形焦域反向合成的具体方法示意图；

图 4 是低能量编码造影成像和常规超声造影成像模式下的造影微泡浓度变化示意图；

图 5 是本发明中基于 m 参量成像的微泡破坏量评价方法示意图。

具体实施方式

本发明主要包括以下三个内容：

第一方面，提供将全数字化超声成像系统原有的单一诊断成像功能扩展为具有载药造影微泡局部、定点、适形控制释放及低能量编码激励监控成像功能的系统解决方案；

第二方面，发展一种在现有全数字化超声成像系统上实现局部、定点药物控制释放的适形焦域反向合成控制的技术；

第三方面，提供一种基于 Nakagami 统计模型中参量 m 对感兴趣区域内药物破坏量进行评价的方法；

下面对上述三个方面的更具体的技术方案和实现方法做详细描述：

本发明提供了一种将全数字化超声成像系统原有的单一诊断成像功能扩展为具有载药造影微泡局部、定点、适形控制释放及低能量编码激励监控成像功能的系统解决方案。本发明全数字化超声成像系统由超声阵列式换能器、全数字化超声成像设备、网络连接，以及主控 PC 机组成。该系统分时工作的时序如图 1 所示，系统工作流程图如图 2 所示，具体做法是：

步骤 1：启动系统，对设备进行初始化；

步骤 2：用户根据编码激励监控成像方法，对病灶区域进行治疗前期监控：即通过全数字化超声成像系统启动编码激励的监控成像发射序列，对注入的载药造影微泡进行射频数据的采集和传输：

步骤 3：观察载药造影微泡是否在病灶区域显影，如果显影成功继续进行；

步骤 4：用户根据病灶区域的大小、形状、位置等特征并结合实际情况和治疗方案选定载药造影微泡所需断裂释放的治疗区域；

步骤 5：系统根据用户选定的治疗区域的大小及位置确定需要合成的基本焦点单元的大小、位置及个数 N ，再由各基本焦点单元的大

小将阵列换能器的所有阵元分为 M 组，然后根据焦点直径公式反向计算得到每组阵元的个数，保证每组阵元数之和不超过换能器阵元总数，所述焦点直径公式为： $W_f = 2.44\lambda F / nd$ ，其中， F 是焦距， λ 是发射的超声波波长， n 是参与一次发射的阵元数， d 是阵元的中心距；

步骤 3：通过阵列换能器电子聚焦原理及其延时公式计算得到每一阵元组各阵元的激励延迟时间，所述延时公式为：

$\tau = \frac{F}{c} (1 - [1 + (\frac{nd}{F})^2]^{\frac{1}{2}}) + \tau_0$ ，其中， τ_0 是中心阵元发射脉冲波的时间或是一个足够大的时间常数， F 是焦距， n 是参与一次发射的阵元数， d 是阵元的中心距， c 是声速；

步骤 4：系统的主控 PC 机通过网络连接传输命令给成像设备，调用具有以上激励延迟时间的低强度聚焦控释脉冲以合成各基本焦点单元，构成与用户选定的治疗区域相匹配的适形焦域，进行载药造影微泡的定点、局部、适形地释放；

步骤 5：全数字化超声成像设备完成载药造影微泡的控制释放后，重新启动编码激励的超声监控成像序列，对药物释放后的病灶区域进行监控，完成一次监控成像-载药微泡断裂释放-监控成像周期；

步骤 6：用户根据监控图像显示的载药造影微泡断裂释放情况判断是否需要治疗区域的剩余区域进行控制释放，如果需要则重新启动聚焦控释脉冲，如果不需要则移动换能器进入另一个成像平面，重复以上诊断成像-载药微泡断裂释放-监控成像的工作过程，最后主控 PC 根据其获得的监控图像的射频数据进行微泡破坏量计算，最后对此次治疗进行评价。

在本发明中,为了解决传统模式下在超声单探头扫描声束内或 B 模式扫描成像平面上载药微泡不可控制的全场释放问题,本发明发展一种在现有全数字化超声成像系统上实现局部、定点药物释放的适形焦域反向合成控制技术。实际应用中,用户可以根据患者病灶形状、位置、尺寸选定载药造影微泡需断裂释放的治疗区域,确定合成该适形焦域所需要的基本焦点单元的个数 N 及大小,将换能器的阵元划分为 M 组,每组用于合成一个基本焦点单元,根据阵列式换能器焦点合成理论反求出每一阵元组的阵元个数(保证各组阵元数相加不超过换能器阵元总数)及各阵元的激励延迟时间,按该激励延迟时间启动控释脉冲,同时合成各个基本焦点单元,最终形成适形焦域。依据阵列换能器电子聚焦原理及其延时公式和焦点直径计算公式,基本焦点单元可以在焦点大小、焦距及偏转角度等方面进行改变,因此可计算得到合成位于一定深度具有一定尺寸的焦点所对应的各驱动阵元的激励延迟时间,通过调用具有该延迟时间的控释脉冲实现不同大小的焦点在药物释放平面上任意位置的定位。

请参阅图 3 所示,即常规超声造影成像系统与本发明超声造影监控成像系统对造影微泡浓度影响的示意图,从图中可以看出:微泡在常规超声造影成像系统中的存活时间相较于其在低能量编码激励的超声造影监控成像系统中的存活时间较短,这是因为常规超声造影成像中过高的能量使载药造影微泡断裂过早的释放药物。本发明超声造影监控成像采用低能量编码激励的发射方式,其优势在于:可以降低峰值声功率,从而避免过高的声压导致载药微泡的破裂,同时增加平

均声功率，提升信号的能量以增加组织的探测深度和信噪比。

本发明采用的编码方式为伪随机 m 序列，设置内部的时钟频率为 40MHz，每个‘+’或者‘-’所代表的时间长度为 25ns，如果激励的波形设置为‘++++’，则激励的时长为 100ns，如果激励的波形设置为‘----’，则激励时长为 100ns。如果激励波形设置为‘++++----’，则激励的时长为 200ns，换能器的发射波形的频率为 5MHz。本发明伪随机 m 序列为 7 码长的 m 序列的编码序列 1 1 1 -1 1 -1 -1。在发射的过程中，对 m 序列进行调相发射，m 序列是正负电平+a, -a 的序列波形，当为正电平时，为 0 相的正弦波形如‘++++----’，当为负电平时，为 Π 相正弦波形‘----++++’，以此来实现相位的调制。在解码过程中，采用 m+1 序列，这种解码方式能克服 m 序列自相关解码方式产生的直流分量干扰，从而提高信号的信噪比和穿透深度。编码激励 m 序列码长越长，信号的能量越强，穿透力越强，同时解码产生的旁瓣水平也越低，信噪比也越低。

关于编码超声造影成像模块的工作流程如下所述：

(1)首先用户选择编码方式，编码激励的波形已在前面详述；

(2)设置发射参数，如编码激励的电压值，每一条扫描线发射所使用的阵元数（本发明使用的全数字化诊断超声设备的阵列阵探头具有 128 阵元及 256 个激励通道（正/负））成像深度，焦点位置，扫描线数，脉冲重复频率等；

(3)设置接收参数，如接收通道数，即接收的阵元数（设备提供最大的接收通道数为 32），采样频率（可设置为 5/10/20/40MHz），存

储数据的格式(射频数据或者视频数据), 数据存储内存(128/256/384M)等;

(4)根据发射参数, 对阵列式换能器进行激励, 发射结束后换能器转换为接收状态;

(5)根据接收参数的设置, 对组织回波信号进行接收采集;

(6)对射频信号进行 TGC 时间增益补偿和滤波;

(7)对每个通道接收的数据进行延迟叠加实现接收动态聚焦;

(8)对合成之后的射频数据进行解码, 解码选择 $m+1$ 序列, 同时存储解码之后的射频数据, 这里每个射频数据点的大小为 2 字节;

(9)对射频数据进行包络检波, 动态压缩, 降采样等处理;

(10)对上述处理之后的射频数据进行成像, 并进行存储, 每一像素点的大小为 1 字节。

本发明还提供了一种基于 Nakagami 统计模型中的参量 m 对感兴趣区域药物破坏量的评价方法, 具体如下:

该统计模型对超声散射信号进行统计分析, Nakagami 统计模型中的参量 m 为形状参数, 决定统计分布拟合曲线的形状, 由于不同的散射子浓度得到的回波包络统计具有不同的形状, 因此可以利用参量 m 来区分不同的散射子浓度分布, 而且在一定的散射子浓度范围内, 参量 m 和散射子浓度有很好的正比关系, 因此用参量 m 进行成像, 得到的 m 参量图像可以反映成像对象的局部散射子浓度分布。超声造影微泡作为一种散射子, 可以用 m 参量图像来反映微泡在造影区域的分布。

与常规超声监控成像利用回波幅度进行成像的模式不同， m 参量图像不受动态范围、系统增益以及时间增益补偿等多种设置的影响，而且 m 参量成像方法可以利用较弱的回波信号来得到对象的散射子浓度分布，能够在一定程度上减小衰减带来的影响。所以利用参量 m 得到的时间-参量 m 曲线 (Time-Nakagami Parameter m Curves, TNC) 同造影成像血流灌注评价中的时间-强度曲线 (Time Intensity Curves) TIC 一样有效，而且可以克服组织的衰减，声遮挡，图像灰度与造影剂浓度的非线性等的影响。

本发明提供了一种新的评价微泡破坏量的方法：在低能量编码激励的监控成像系统中，对采集的射频数据进行 m 参量成像，得到序列 m 参量图像，如图 5 所示，然后根据治疗区域在 m 参量图像上选择感兴趣区域，取图像均值或者中值，代表该区域散射子的平均浓度，由此绘制出 TNC 曲线，通过对 TNC 曲线上的前后时间所对应的纵坐标进行减法运算，得到的 m 参量值之差可以定性的描述超声造影包膜微泡在两次监控时间之间的微泡减少量。以上所述仅为本发明的一种实施方式，不是全部或唯一的实施方式，本领域普通技术人员通过阅读本发明说明书而对本发明技术方案采取的任何等效的变换，均为本发明的权利要求所涵盖。

权 利 要 求

1. 一种载药造影微泡的超声控制释放及其监控成像方法，其特征在于：包括以下步骤：

步骤 1：对病灶区域进行治疗前期监控：即对注入的载药造影微泡进行射频数据的采集和传输；

步骤 2：观察载药造影微泡是否在病灶区域显影，如果显影成功继续步骤 3；

步骤 3：根据病灶区域的大小、形状、位置特征选定载药造影微泡所需断裂释放的治疗区；

步骤 4：根据选定的治疗区域的大小及位置确定需要合成的基本焦点单元的大小、位置及个数 N ；

步骤 5：计算得到参与合成各基本焦点单元所需阵元的激励延迟时间；

步骤 6：按照步骤 5 得到的激励延迟时间启动控释脉冲，同时合成大小、位置不同的 N 个基本焦点单元，形成与选定的治疗区域相匹配的适形焦域，进行载药造影微泡的定点、局部、适形地释放；

步骤 7：对药物释放后的病灶区域进行监控，完成一次监控成像-载药微泡断裂释放-监控成像周期；

步骤 8：根据监控图像显示的载药造影微泡断裂释放情况判断是否需要对治疗区域的剩余微泡进行控制释放，如果需要则重新

启动聚焦控释脉冲，如果不需要则移动换能器进入另一个成像平面，重复以上诊断成像-载药微泡断裂释放-监控成像的工作过程，最后根据获得的监控图像的射频数据进行微泡破坏量计算，最后对此次治疗进行评价。

2. 如权利要求 1 所述的载药造影微泡的超声控制释放及其监控成像方法，其特征在于：所述步骤 1 中，监控成像采用低能量编码激励发射方式。

3. 如权利要求 2 所述的载药造影微泡的超声控制释放及其监控成像方法，其特征在于：所述步骤 1 中，发射方式采用伪随机 m 序列，对 m 序列进行调相发射。

4. 如权利要求 3 所述的载药造影微泡的超声控制释放及其监控成像方法，其特征在于：所述步骤 1 中，解码采用 $m+1$ 序列。

5. 如权利要求 1 所述的载药造影微泡的超声控制释放及其监控成像方法，其特征在于：所述步骤 4 中，确定需要合成的基本焦点单元的大小、位置及个数 N 后，由各基本焦点单元的大小将阵列换能器的所有阵元分为 M 组，然后根据焦点直径公式和电子聚焦延迟公式反向计算得到每组阵元的个数和每组阵元的激励延迟时间，保证每组阵元数之和不超过换能器阵元总数。

6. 一种微泡破坏量评价方法，其特征在于：包括以下步骤：

步骤 1：在低能量编码激励的监控成像系统中，对采集的射频数据进行 m 参量成像，得到序列 m 参量图像；

步骤 2：根据治疗区域在 m 参量图像上选择感兴趣区域，取图

像均值或者中值，代表该区域散射子的平均浓度，由此绘制出 TNC 曲线；

步骤 3：通过对步骤 2 得到的 TNC 曲线上的前后时间所对应的纵坐标进行减法运算，得到 m 参量值之差；

步骤 4：根据曲线分析载药造影微泡的减少量确定该区域的药物释放量。

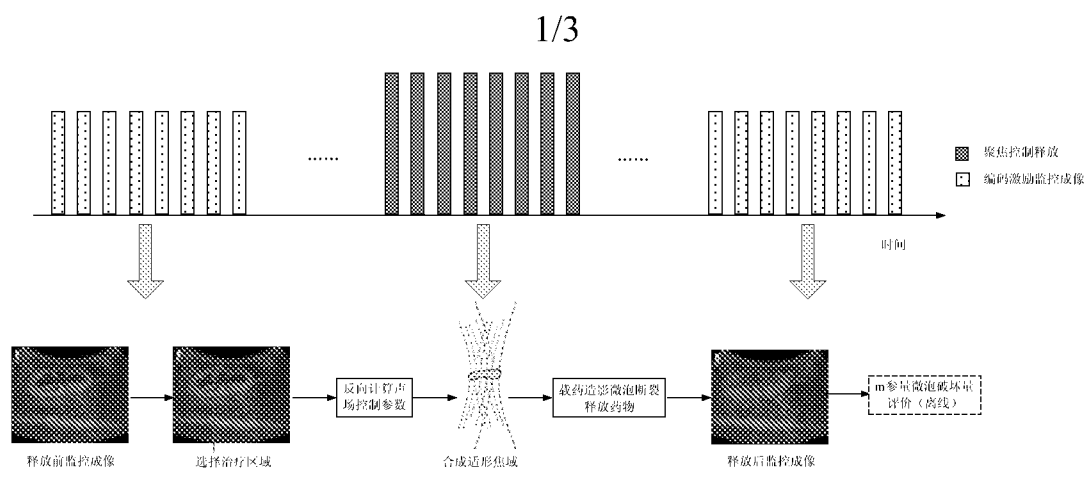


图 1

2/3

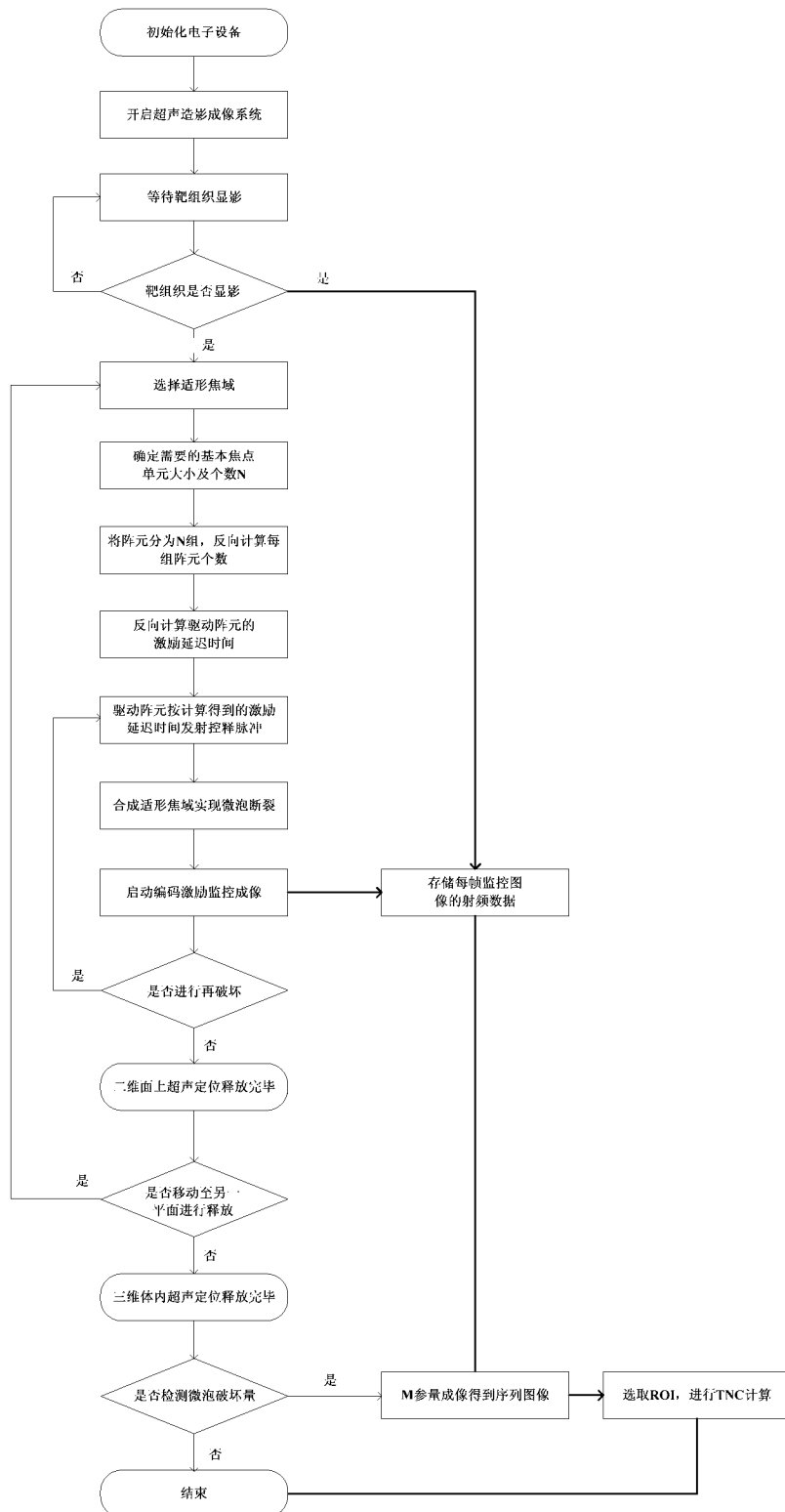


图 2

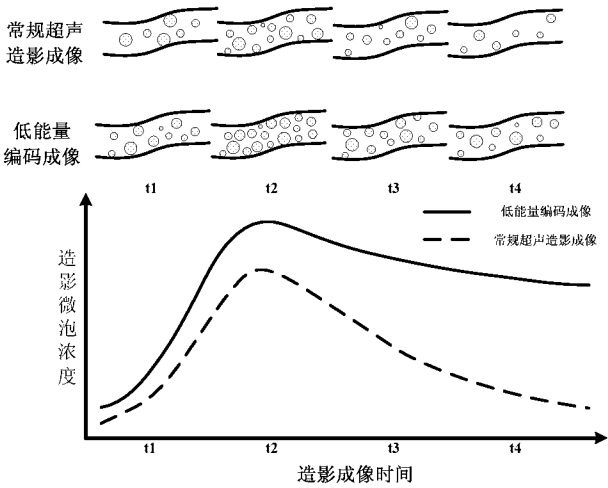


图 3

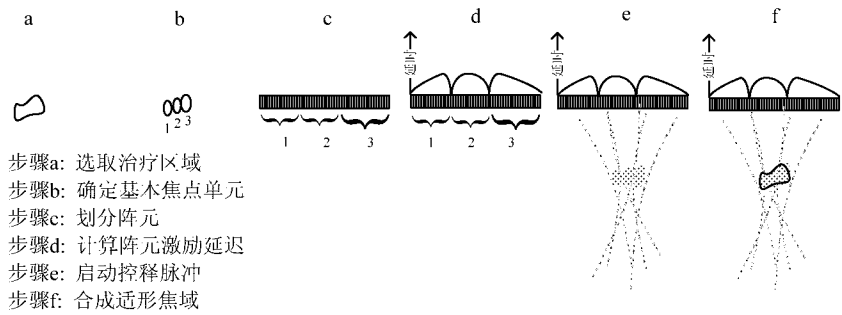


图 4

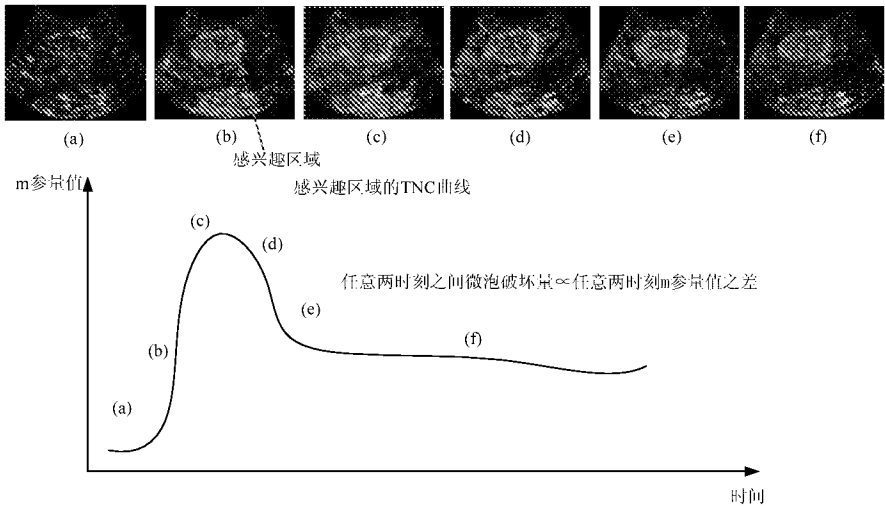


图 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/080119

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61N7, A61K49, A61K9, A61B8

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

VEN, CPRSABS, CNTXT, CNKI

Nakagami, mingxi wan, microbubble?, micro-bubble?, break+ or destroy+ or demolish+ or releas+, apprais+ or estimat+ or evaluat+, ultraso+, contrast, UCA, mUCA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN101642607A (XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY) 10 Feb.2010 (10.02.2010), specification page 9 paragraphs 3-4, figure 8.	6
Y	CN101756713A(XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY) 30 Jun.2010 (30.06.2010), specification pages 7-9, figures 1-6.	6
A	CN101028524B(CHONGQING RONGHAI ULTRASONIC MEDICAL ENG) 20 Oct.2010 (20.10.2010), the whole document.	6
A	PENG,Qiyu et al. Coded Excitation and Its Applications in Medical Ultrasound Imaging. J Biomed Eng. January 2005, vol.22, No.1, pages 175-180, ISSN 1001-5515.	6
A	US2005/0084538A1(UNIV CALIFORNIA) 21 Apr.2005 (21.04.2005), the whole document.	6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 05 Sept.2011 (05.09.2011)	Date of mailing of the international search report 29 Sep. 2011 (29.09.2011)
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer ZHANG Liping Telephone No. (86-10)62085609

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/080119

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-5
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy (PCT Rule 39.1 (iv)).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/080119

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN101642607A	10.02.2010	none	
CN101756713A	30.06.2010	none	
CN101028524B	20.10.2010	CN101028524A	05.09.2007
US2005/0084538A1	21.04.2005	US7358226B2	15.04.2008
		WO2005020918A2	10.03.2005
		EP1663109A2	07.06.2006
		JP2007513866T	31.05.2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/080119

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

A61N7/00(2006.01)i

A61K49/22(2006.01)i

A61K9/00(2006.01)i

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: A61N7, A61K49, A61K9, A61B8

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

VEN, CPRSABS, CNTXT, CNKI

万明习, 微泡 or 微粒 or 微球 or 微囊, 破坏 or 释放, 量 or 度 or 率, 评价 or 评估 or 监测 or 监控, 载, 携, 超声, 编码激励, 参量 or 变量 or 参数, Nakagami, mingxi wan, microbubble?, micro-bubble?, break+ or destroy+ or demolish+ or releas+, apprais+ or estimat+ or evaluat+, ultraso+, contrast, UCA, mUCA

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN101642607A (西安交通大学), 10.2 月 2010 (10.02.2010), 说明书第 9 页第 3-4 段, 附图 8。	6
Y	CN101756713A(西安交通大学) 30.6 月 2010 (30.06.2010), 说明书第 7-9 页, 附图 1-6。	6
A	CN101028524B(重庆融海超声医学工程研究中心有限公司) 20.10 月 2010 (20.10.2010), 全文。	6
A	彭旗宇等.医学超声成像中的编码激励技术及其应用.生物医学工程学杂志.1 月 2005, 22 卷, 第 1 期, 第 175-180 页, ISSN 1001-5515。	6
A	US2005/0084538A1(UNIV CALIFORNIA)21.4 月 2005(21.04.2005), 全文。	6

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

05.9 月 2011 (05.09.2011)

国际检索报告邮寄日期

29.9 月 2011 (29.09.2011)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

张莉平

电话号码: (86-10) 62085609

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求：1-5
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
通过外科手术或治疗对人体或动物体进行处置的方法（PCT Rule 39.1 (iv)）。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，
具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。
3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。
具体地说，是权利要求：
4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明：☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。
☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2010/080119

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN101642607A	10.02.2010	无	
CN101756713A	30.06.2010	无	
CN101028524B	20.10.2010	CN101028524A	05.09.2007
US2005/0084538A1	21.04.2005	US7358226B2	15.04.2008
		WO2005020918A2	10.03.2005
		EP1663109A2	07.06.2006
		JP2007513866T	31.05.2007

主题的分类:

A61N7/00(2006.01)i

A61K49/22(2006.01)i

A61K9/00(2006.01)i