

# 基于切伦科夫效应的生物成像技术可行性分析与改进方法探究

侯笑笑 汤晓斌 耿长冉 舒迪昀 陈 达  
(南京航空航天大学 核科学与工程系 南京 210016)

**摘要** 随着分子影像技术的蓬勃发展,传统生物光学成像技术面临着背景干扰过高、荧光染色剂毒性大、稳定性不高等问题。切伦科夫光作为一种特殊的核素激发可见光,理论上存在着可作为一种新型生物成像技术的可能,可避免传统生物光学成像技术的不足。本文采用蒙特卡罗方法计算程序 Geant4,模拟  $^{18}\text{F}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{32}\text{P}$  三种不同放射性核素在肌肉组织内产生切伦科夫光并穿透出体外成像的过程,研究验证了切伦科夫光生物成像的可行性;并对切伦科夫光生物成像的物理机理和影响因素进行了分析。此外,研究还发现切伦科夫光生物成像技术的最大难题在于切伦科夫光的组织穿透性较低,导致深层组织成像质量较差。本文经过研究提出将切伦科夫光光子波长“红移”至 650 nm 以上的改进方法,可有效增强切伦科夫光的组织穿透性,改善成像质量。

**关键词** 蒙特卡罗方法,切伦科夫光,生物成像  
**中图分类号** R817.4

**DOI:** 10.11889/j.0253-3219.2014.hjs.37.070202

随着科学技术的进步以及医疗水平的提高,人类对疾病诊断的精确度提出了更高的要求。为提高疾病诊断的精确度,1999年美国哈佛大学 Weissleder<sup>[1]</sup>提出了分子影(成)像学的概念,运用分子影像技术可以对人体内部生理或病理过程在分子水平上进行无损伤、远距离、实时的成像,快速地获得人体内部特定分子分布的三维图像。分子影像技术主要分为核磁共振、核医学显像、光学成像及超声分子成像,而光学成像由于操作简捷、经济实用等优点得到广泛关注<sup>[2]</sup>。传统的光学成像主要通过生物自身发光或者外光源激发标记在细胞或者DNA上的荧光染色剂进行成像<sup>[2]</sup>,这些方法存在较为严重的背景光干扰影响,并且荧光染色剂的毒性较大,生物稳定性不高<sup>[3-4]</sup>。

切伦科夫光是一种特殊的可见光,满足光学成像的基本要求,将切伦科夫效应技术运用到生物成像中可作为一种新型生物光学成像技术的尝试。切伦科夫光是指匀速带电粒子穿过均匀透明介质,当粒子速度超过光在该介质中的相对速度时,就会在介质原子或分子中发生极化与退极化,激发出的电磁波即为切伦科夫光<sup>[5-6]</sup>。因此,理论上某些放射性核素衰变出的带电粒子能够在人体内产生切伦科夫

光,且不需要经过外部光的激发,就可以直接进行光学成像。本文拟采用蒙特卡罗计算软件 Geant4,研究不同放射性核素在人体肌肉组织内产生切伦科夫光并穿透出体外成像的过程和机理,理论验证切伦科夫光生物成像技术的可行性。此外本文还将对切伦科夫光生物成像的规律进行分析,旨在发现切伦科夫光成像的不足之处并探究可行的解决方案。

## 1 切伦科夫光生物成像的理论依据

当带电粒子在透明介质中的速度超过光在其中的速度时,此时带电粒子发生极化与退极化现象,就会产生切伦科夫光。如式(1)所示, $v$ 代表带电粒子速度; $n(\lambda)$ 代表介质的折射率; $c$ 代表光速。

$$\frac{v \cdot n(\lambda)}{c} > 1 \quad (1)$$

切伦科夫光并不是各向同性发射,而是具有一定的方向性,其方向性与阈速度之间有着固定的转换关系,可表示为:

$$\cos \theta(\lambda) = \frac{c/n(\lambda)}{v} = \frac{1}{n(\lambda)\beta} \quad (2)$$

式中, $n(\lambda)$ 是介质的折射率; $c/n(\lambda)$ 是光在介质中的速度; $\beta=v/c$ 是入射粒子的相对速度。

南京航空航天大学基本科研业务费青年科技创新基金(No.NS2014060)资助

第一作者:侯笑笑,男,1988年出生,2011年毕业于苏州大学,现为南京航空航天大学在读硕士研究生,从事核技术及应用研究

通讯作者:汤晓斌, E-mail: tangxiaobin@nuaa.edu.cn

收稿日期:2014-02-20,修回日期:2014-04-14

切伦科夫光光子数与光子波长的分布也有一定的关系, 根据弗兰克(Frank)和塔姆(Tamm)理论计算, 电荷为  $z$  的带电粒子在单位长度的介质中产生切伦科夫光光子数为:

$$N = \frac{dW/dl}{h\nu} = \frac{dW/dl}{hc/\lambda} = -\frac{4\pi z^2 e^2}{hc} \int_{\lambda_1}^{\lambda_2} \sin^2 \theta \frac{d\lambda}{\lambda^2} \quad (3)$$

$$= \frac{4\pi z^2 e^2 \sin^2 \theta}{hc} \left( \frac{1}{\lambda_2} - \frac{1}{\lambda_1} \right)$$

通过式(3)可以看出,  $\theta$  为切伦科夫光辐射角,  $\lambda_1$  与  $\lambda_2$  为不同的波长,  $h$  为普朗克常量, 由于  $4\pi z^2 e^2 \sin^2 \theta / (hc)$  是一个定值, 因此在得知基本信息的情况下能计算出某一特定波段切伦科夫光光子数。

当透明介质为水时, 大部分  $\beta^-$  衰变的核素和几乎所有  $\beta^+$  衰变的核素都能够满足切伦科夫光产生的条件。 $\gamma$  衰变的核素产生的  $\gamma$  光子能够通过光电效应生成光电子, 若光电子能量超过 263 keV, 同样能产生切伦科夫光。通过放射性核素衰变而产生的切伦科夫光能够在放射源周围直接产生切伦科夫光, 因此通过靶向方式将核素聚集到生物成像部位就可以进行切伦科夫光生物成像。

## 2 计算方法与数学建模

### 2.1 蒙特卡罗方法 Geant4 软件

蒙特卡罗方法是一种以概率和统计理论方法为基础的计算方法, 是使用随机数(或更常见的伪随机数)来解决放射性粒子输运计算问题的常用方法之一。Geant4 是由 CERN(欧洲核子研究组织)基于 C++面向对象技术开发的蒙特卡罗应用软件包, 可模拟粒子在物质中输运的物理过程, 也是目前唯一可以同时光学模拟的放射性粒子输运程序。因此本文将使用 Geant4 软件模拟计算切伦科夫光子在生物组织中的输运过程。

### 2.2 计算模型的建立

(1) 几何模型: 建立一个完全由肌肉组织(成分设定为 C、H、O、N, 折射率设定为 1.37)构成的长方体人体组织, 长方体的两侧表面设定为  $5\text{ cm} \times 5\text{ cm}$ , 厚度  $d$  设为可选值, 如图 1 所示。探测器选择放置在长方体其中一个  $5\text{ cm} \times 5\text{ cm}$  的表面, 由 2500 个  $0.1\text{ cm} \times 0.1\text{ cm}$  的探测器构成, 能够探测到穿透组织表面的光子。

(2) 放射源: 选用核医学中常见的  $^{18}\text{F}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{32}\text{P}$  三种  $\beta$  衰变核素, 并参考 ICRP-38 号报告获得放射源的衰变能谱。放射源设置为平面源, 不计厚度,

位于探测器对应的长方体另一面。如图 1 中黑色部分所示, 为了更为形象地表现出放射源在肌肉组织中的成像, 本文将放射源设置成长  $1\text{ cm}$ 、宽  $1\text{ mm}$  的“十”字形。

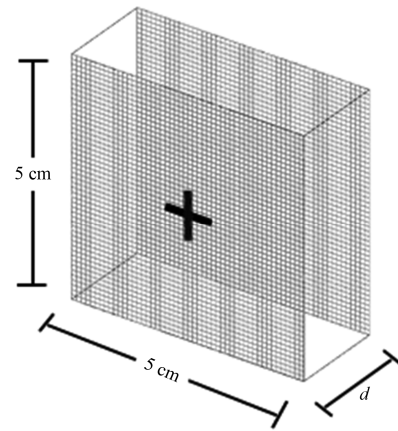


图 1 由肌肉组织构成的长方体模型, 黑色十字形为放射源, 位于长方体的一侧表面, 另一侧表面均匀排列 2500 个  $0.1\text{ cm} \times 0.1\text{ cm}$  的探测器

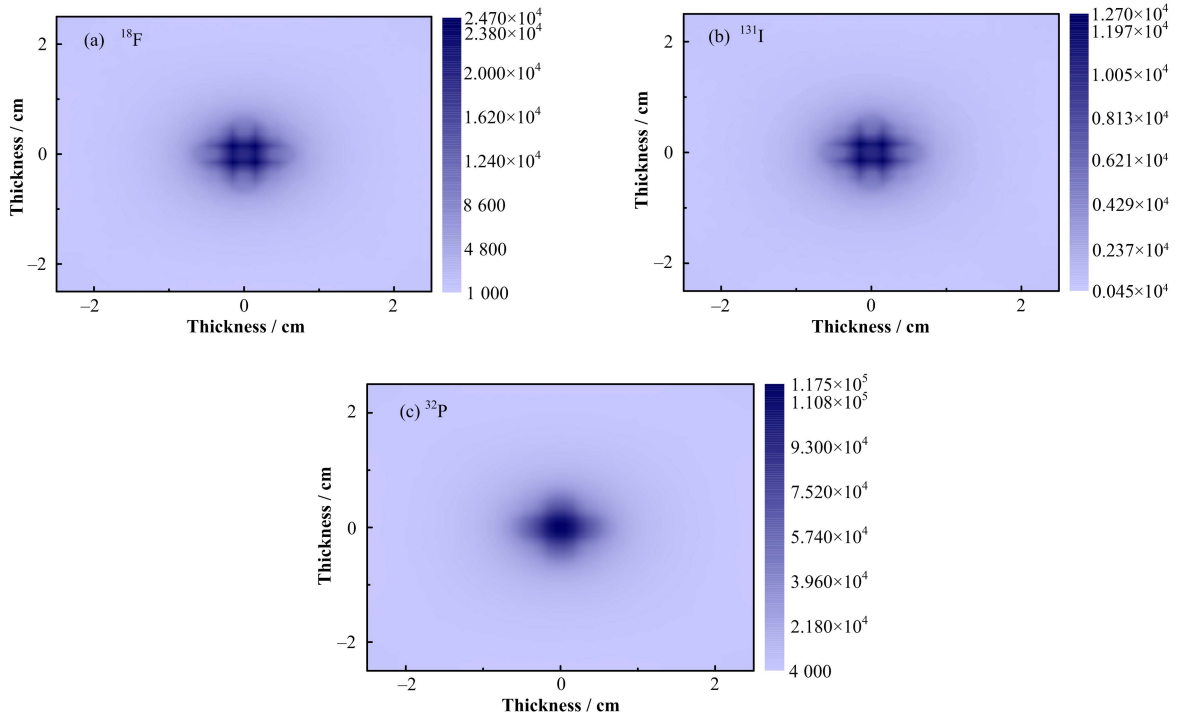
Fig.1 Cuboid is formed by muscle, the black area represent for radioactive source, which is located in the surface of cuboid, 2500 detectors are arranged uniformly at the other side of cuboid, size of detector is  $0.1\text{ cm} \times 0.1\text{ cm}$ .

(3) 物理过程: 在计算过程中, 放射源各向同性地随机发射  $10^6$  个  $\beta$  粒子,  $\beta$  粒子在肌肉组织中产生切伦科夫光, 光子在运输过程中被肌肉组织吸收、散射, 以及发生瑞利散射, 最后穿透出表面的光子被 2500 个探测器探测到。

## 3 结果与分析

### 3.1 切伦科夫成像技术的可行性验证

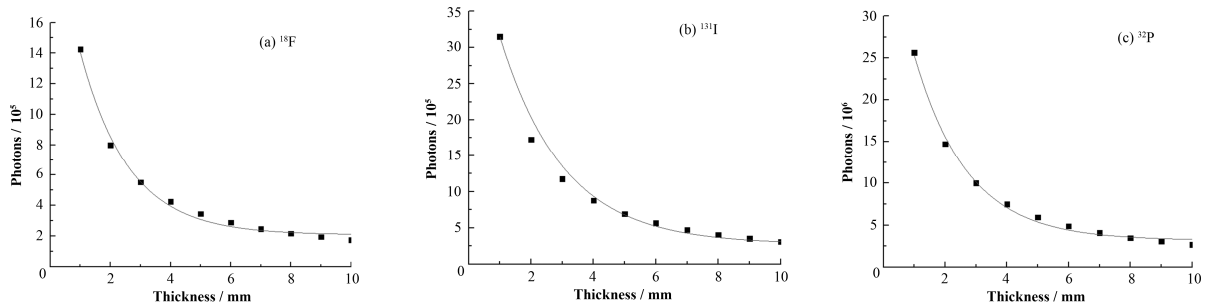
通过 Geant4 计算得到三种不同放射源产生的切伦科夫光穿透厚度为  $0.1\text{ cm}$  的肌肉组织后的光子数量和能量。图 2 分别为  $^{18}\text{F}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{32}\text{P}$  放射源产生的切伦科夫光穿透肌肉组织后形成的光学探测效果图。由图 2, 可以较为清晰地辨别出“十”字形。根据计算, 当放射源各向同性随机发射  $10^6$  个  $\beta$  粒子, 光学探测器在组织表面可探测到的  $^{18}\text{F}$  产生的切伦科夫光子数为 24700 个光子; 相同条件下, 探测到的  $^{131}\text{I}$  产生的光子数为 12700 光子,  $^{32}\text{P}$  产生的光子数为 117500 光子。由此可见, 不同的核素尽管衰变出射粒子数目相同 ( $10^6$  个), 但由于衰变粒子能量的不同, 最后被探测到的切伦科夫光子数也不一样。虽然探测器探测到的光子数存在差异, 但能探测到的光子数仍然是可观的, 足以被 CCD 相机等光学敏感器件探测到, 因此这也验证了切伦科夫光成像技术的可行性。



**图 2**  $^{18}\text{F}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{32}\text{P}$  三种放射源的衰变粒子产生的切伦科夫光在肌肉组织表面的光学效果图  
**Fig.2** Decay particles from three kinds of radioactive source ( $^{18}\text{F}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{32}\text{P}$ ) produce Cerenkov light, photons detected by detectors at the surface of muscle, these counting form the optical effect picture.

研究还通过改变放射源在肌肉组织的厚度  $d$ ，分别计算了厚度为 0.1 cm、0.2 cm、0.3 cm、0.4 cm、0.5 cm、0.6 cm、0.7 cm、0.8 cm、0.9 cm、1.0 cm 时穿透出肌肉组织的切伦科夫光子数目的变化。如图 3 所示，可以看出探测到的光子数在 1–5 mm 随着组织深度的增加急剧降低，之后又逐渐趋于平缓。

将每个点进行指数函数衰减的拟合，可以发现计算结果与指数衰减较为匹配，这也符合光子在介质中的衰减规律。同时根据计算可知，在切伦科夫光子穿过 5–6 mm 肌肉组织后光子数只剩下原来的 20% 左右。



**图 3**  $^{18}\text{F}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{32}\text{P}$  三种放射源的衰变粒子产生的切伦科夫光光子数随着肌肉组织厚度变化的关系  
**Fig.3** Relationship between thickness of the muscle and the number of Cerenkov photons produced by the decay particles from three kinds of radioactive source ( $^{18}\text{F}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{32}\text{P}$ ).

同时，研究还发现随着厚度的增加，图像的清晰度也明显降低。以  $^{18}\text{F}$  为例，如图 4 所示。在 1 mm 的深度可较为清晰的看出“十”字形，然而 2 mm 以及 3 mm 处“十”字的宽度在逐渐增加，在 10 mm 处已经看不清形状，这种情况可能与切伦科夫光子具有一定方向性有关。

生物成像具有一定可行性。然而单纯的放射性核素进行切伦科夫光成像，其光子数在肌肉组织中的衰减比较严重，仅在肌肉组织厚度为 5 mm 处光子数就已经衰减到原来 20% 左右，并不利于生物组织深层的成像，并且随着深度的增加，图像的分辨率也逐渐下降。

通过以上计算分析可以看出，切伦科夫光用于

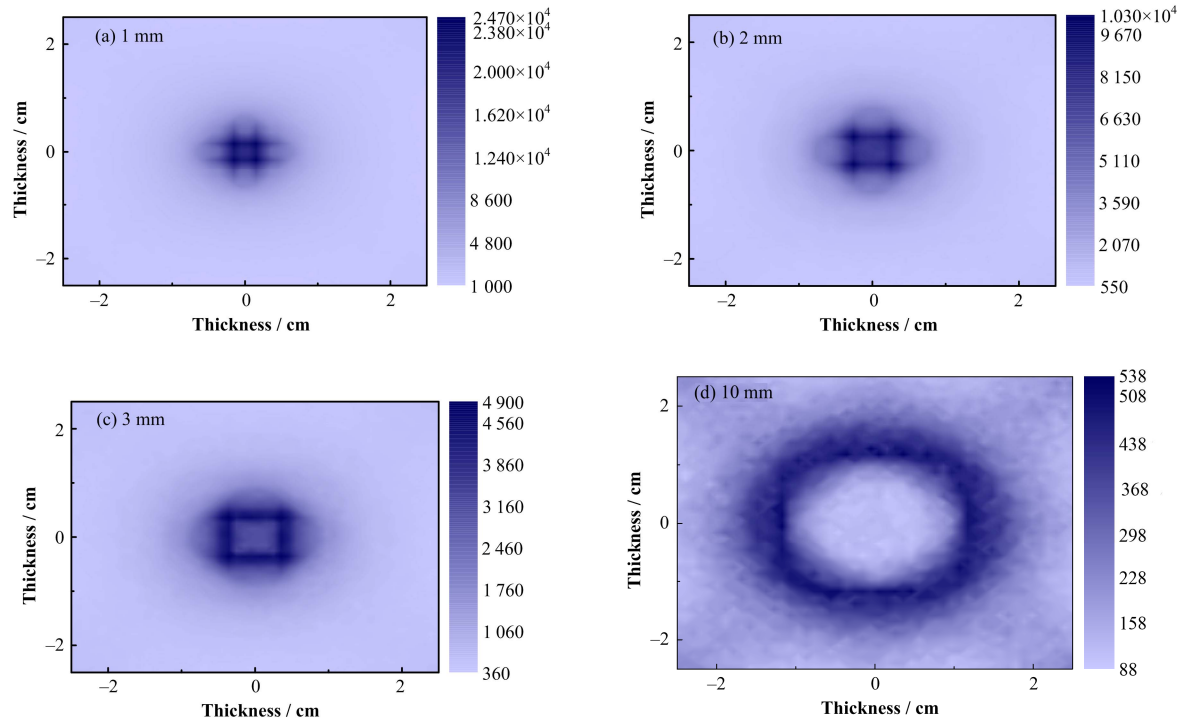


图 4  $^{18}\text{F}$  衰变粒子产生的切伦科夫光在不同厚度肌肉组织表面处的光学效果图

Fig.4 Optical effect picture of Cerenkov photons produced by the decay particles from  $^{18}\text{F}$  in muscle of different thickness.

### 3.2 增强切伦科夫光组织穿透性的方法研究

如何增强切伦科夫光的组织穿透性是切伦科夫成像技术的关键难题。切伦科夫光是一种具有连续光谱的特殊可见光，波长范围从 300–750 nm。因此本文在切伦科夫光波长的范围内计算了不同波长光子在肌肉组织中的运输过程，旨在探索不同波长的切伦科夫光在肌肉组织中的穿透性规律。在几何模型不变的基础上，将放射源改为光子源，设定波长分别为 350 nm、400 nm、500 nm、600 nm、650 nm、700 nm、750 nm，厚度  $d$  为 0.1 cm，仍是各向同性发射  $10^6$  个光子，探测不同波长光子穿透肌肉组织后的光子数。如图 5 所示，当波长在 350–600 nm 时，探测器测得的光子数变化不大，曲线趋于平坦，随后在 650 nm、700 nm、750 nm 呈迅速上升趋势，由此可知，随着光子波长的增加，光子的穿透能力在 650 nm 之后会有一个显著的提升。该现象的发生是由于光子波长越长，运输过程中衍射本领越高，从而穿透性越强。

如果切伦科夫光的波长都在 650 nm 以上，那么切伦科夫光生物成像的质量将同样会显著提高。为了验证这一观点，本文通过计算得到厚度为 0.1 cm，波长为 350 nm、400 nm、650 nm、750 nm 情况下光子穿透肌肉组织后的光学效果图。图 6 为 350 nm、400 nm、650 nm、750 nm 的光子穿透肌肉

组织之后表面探测获得的光学效果图。通过相同的数字标尺可以看出，图 6 中随着光子波长的增加，平面源的轮廓逐渐更加清晰，由此可说明，波长越长的光子在肌肉组织中的穿透性越好。

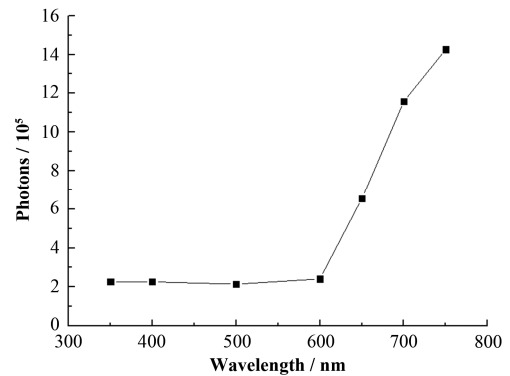


图 5 不同波长光源发射光子穿过 0.1 cm 肌肉组织后探测获得的光子数

Fig.5 Number of photons that pass through 0.1 cm muscle is detected by detectors, light source contain different wavelengths.

研究发现，一些纳米颗粒材料比如量子点<sup>[7]</sup>、稀土元素<sup>[8]</sup>、金纳米笼<sup>[9]</sup>等能够被可见光激发，进而产生新的固定波长的激发光，并且这类激发光能被控制在近红外范围内，因此在生物成像过程中，设想将放射性核素与纳米颗粒相结合，通过放射性核素产生的切伦科夫光激发纳米颗粒产生激发光，就可以达到增强切伦科夫光在组织中的穿透性以及改善切伦科夫光成像质量的目的。因此本文针对量

子点“红移”效果进行了实验，初步实验如图 7 所示。1.85 MBq  $^{131}\text{I}$  发出切伦科夫光与 CdTe 量子点结合之后的光谱对照。结果表明可见波长在 660 nm

左右切伦科夫光发生明显“红移”，进而验证了采用量子点进行改善切伦科夫光成像质量的可行性。

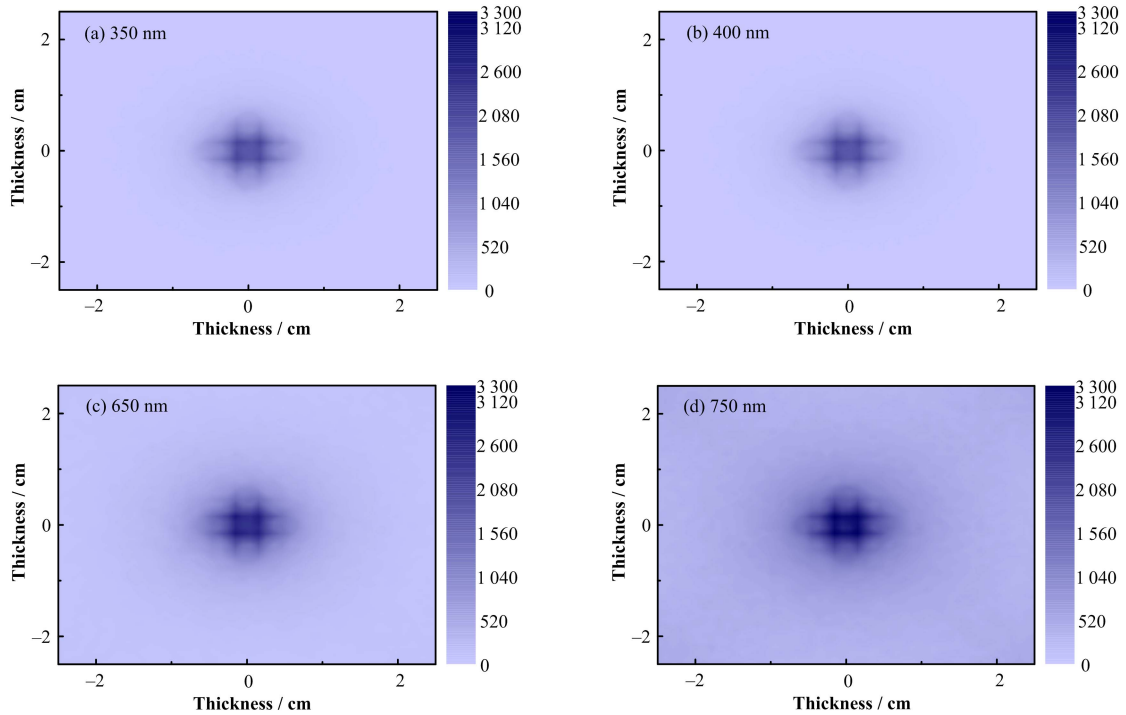


图 6 350 nm、400 nm、650 nm、750 nm 波长光子穿透肌肉组织后的光学效果图  
Fig.6 Optical effect picture of photons from different wavelengths pass through muscle.

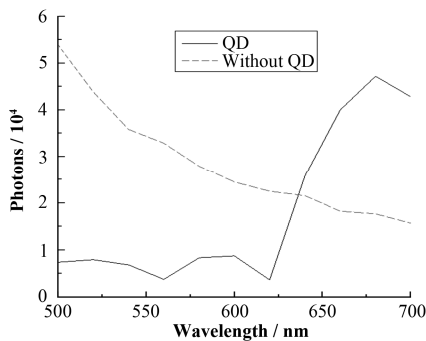


图 7 1.85 MBq  $^{131}\text{I}$  以及加入 CdTe 量子点后的光谱  
Fig.7 Spectrum of 1.85 MBq  $^{131}\text{I}$  without and with CdTe quantum dot.

#### 4 结语

本文基于蒙特卡罗方法采用 Geant4 软件，模拟  $^{18}\text{F}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{32}\text{P}$  三种不同放射性同位素在肌肉组织中产生切伦科夫光，并且穿透不同厚度肌肉组织体外成像的过程。研究表明由核素产生的切伦科夫光在肌肉组织外的成像与核素种类以及组织厚度有关，从理论上验证了利用核素切伦科夫光进行生物成像的可行性。同时通过对切伦科夫光生物成像的规律进行探索，定性、定量地发现不同放射源成像效果

存在一定差异性，但差异程度并不大。同时，在肌肉表面探测到的切伦科夫光子数随着肌肉组织厚度的增加出现先急剧降低，之后逐渐平缓的趋势。切伦科夫光生物成像目前面临的难题是切伦科夫光的组织穿透性较低，导致成像质量下降严重。为了增强切伦科夫光的组织穿透性，本文模拟在切伦科夫光波长范围内不同波长光子在肌肉组织中的传输过程，计算结果表明波长越长的光子在肌肉组织中的穿透性越好。因此，本文最后提出改进切伦科夫光生物成像技术的方法，即采取相应方法将切伦科夫光光子的波长“红移”至 650 nm 以上，能够增强切伦科夫光在组织中的穿透性，进而改善切伦科夫光成像质量。

#### 参考文献

- 1 Weissleder R. Molecular imaging: exploring the next frontier[J]. Radiological Society of North America, 1999, **212**(3): 609-614
- 2 马晓伟, 杨卫东, 汪静. 切伦科夫光学成像研究进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志 ISTIC, 2012, **32**(1): 72-74  
MA Xiaowei, YANG Weidong, WANG Jing. Research progress of Cerenkov optical imaging[J]. Chinese Journal

- of Nuclear Medicine and Molecular Imaging ISTIC, 2012, **32**(1): 72–74
- 3 Contag P R, Olomu I N, Stevenson D K, *et al.* Bioluminescent indicators in living mammals[J]. *Nature Medicine*, 1998, **4**(2): 245–247
- 4 Thorek D L J, Ogirala A, Beattie B J, *et al.* Quantitative imaging of disease signatures through radioactive decay signal conversion[J]. *Nature Medicine*, 2013, **19**(10): 1345–1350
- 5 Cerenkov P A. Visible emission of clean liquids by action of  $\gamma$  radiation. *Doklady Akademii Nauk. SSSR* 2, 1934: 451–454
- 6 Lastdrager B, Tip A, Verhoeven J. Theory of Cerenkov and transition radiation from layered structures[J]. *Physical Review E*, 2000, **61**: 5767–5718
- 7 Resch-Genger U, Grabolle M, Cavaliere-Jaricot S, *et al.* Quantum dots versus organic dyes as fluorescent labels[J]. *Nature Methods*, 2008, **5**(9): 763–775
- 8 Haase M, Schäfer H. Upconverting nanoparticles[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2011, **50**(26): 5808–5829
- 9 Wang Y, Liu Y, Luehmann H, *et al.* Radioluminescent gold nanocages with controlled radioactivity for real-time *in vivo* imaging[J]. *Nano Letters*, 2013, **13**(2): 581–585

## Feasibility and improvement of biological imaging technique based on Cerenkov effect

HOU Xiaoxiao TANG Xiaobin GENG Changran SHU Diyun CHEN Da

(Department of Nuclear Science and Engineering, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, Nanjing 210016, China)

**Abstract Background:** There are several defects in traditional optical imaging such as background interference, toxic fluorescence stain, low stability *etc.* Similar problems can be avoided by use of Cerenkov light for optical imaging. **Purpose:** This work is to confirm the feasibility of Cerenkov light imaging in theory, find the shortage of Cerenkov light imaging, seek the feasible solution. **Methods:** Using the Monte Carlo method, (1) Simulate the condition that decay particles from three kinds of radioactive source ( $^{18}\text{F}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{32}\text{P}$ ) produce Cerenkov light, analyze the relationship between thickness of the muscle and the number of Cerenkov photons; (2) Exchange the radioactive source to light source, analyze the penetration of photon in different wavelengths within Cerenkov light wavelength range. **Results:** The feasibility of Cerenkov light imaging is verified by using Monte Carlo method, penetrability of single Cerenkov light is poor, however, penetrability appears better of Cerenkov light in long wavelength. **Conclusion:** Cerenkov light imaging can be used as a novel imaging method, it has promising application. The problem of poor penetrability can be solved by giving a way to make the wavelength of Cerenkov light "red-shift".

**Key words** Monte Carlo method, Cerenkov light, Biological imaging

**CLC** R817.4