

## 2017 年中国科学院深圳先进技术研究院在 生物医学工程方面的一些研究进展

(中国科学院深圳先进技术研究院生物医学光学与分子影像研究室、保罗·C·劳特伯生物医学成像研究中心、  
微纳系统与仿生医学研究中心、医学图像与数字手术研究室、神经工程研究中心、  
医疗机器人与微创手术器械研究中心、《集成技术》编辑部)

**关键词** 双光子显微成像；超声神经调控；荧光探针；角膜图像分割；抑郁症；情绪调节网络；聚丙烯压电驻极体；薄膜传感器；锥束 CT 环形伪影；迭代修正

中国科学院深圳先进技术研究院生物医学光学与分子影像研究室郑炜研究员及其团队主导的研究<sup>[1]</sup>在生物组织成像中的信号强度和分辨率方面的研究取得进展(自适应光学提升超分辨显微成像)。该研究将具备深层生物组织成像能力的双光子显微成像技术和具备超分辨成像功能的瞬时结构光照明显微成像技术有机结合起来,实现了双光子激发的超分辨显微成像功能。利用自适应光学技术成功克服了由生物组织引起的波前相位畸变问题,最终实现了 176 nm 的横向分辨率、729 nm 的纵向分辨率及 250  $\mu\text{m}$  的探测深度的成像效果。利用该技术,可以对细胞、线虫胚胎及幼虫、果蝇脑片和斑马鱼胚胎开展高清晰三维成像研究,成像效果显著优于传统双光子成像质量。值得一提的是,由于该技术提高了光子利用效率,从而降低了所需激光功率,可以对线虫胚胎的发育过程开展长时间、高清晰地三维动态观测;在长达 1 h 的连续三维成像过程中未对线虫胚胎发育造成任何影响,该技术对胚胎发育研究具有重要作用。

中国科学院深圳先进技术研究院保罗·C·劳特伯生物医学成像研究中心郑海荣研究员与孟龙副研究员及其团队主导的研究<sup>[2]</sup>在超声神经调控机制方面取得进展。该研究利用超声神经调控平台对超声神经调控机制进行研究,该平台主要包括叉指换能器(产生声表面波)和琼脂板(放置线

虫)。叉指换能器通过标准的剥离工艺制作,即将铝制的叉指电极镀在压电材料铌酸锂表面,获得的叉指宽度为 40  $\mu\text{m}$ ,产生声表面波的波长为 160  $\mu\text{m}$ 、频率为 28.11 MHz。线虫通过标准的方法进行培养,所有的线虫均在涂满大肠杆菌 OP50 的琼脂板上进行培养(温度为 20 $^{\circ}\text{C}$ ),之后选取成年后第一天的线虫进行试验。通过在信号发生器和叉指换能器之间连接功率放大器,获得较大的输入信号以使线虫得到足够的能量刺激,最终高速相机通过显微镜记录下线虫的行为以便后续分析。结果表明,在超声作用下,线虫多模感受神经元 ASH 被超声激活,产生回避的行为学反应;感知温度的 AFD 神经元并不会被超声激活,这表明线虫的回避行为主要是超声波机械效应引起的,Tax-4 突变体实验进一步验证了该结果。这种新型的超声神经调控器件可以和钙成像、膜片钳等生物学手段相兼容,实现对超声神经调控机制的研究,从而为超声神经调控治疗神经类疾病提供基础和理论依据。

中国科学院深圳先进技术研究院微纳系统与仿生医学研究中心赵江林助理研究员及其团队参与的研究<sup>[3]</sup>在荧光探针技术研究方面取得进展(基于 2-苯乙烯基-1,8-萘啶,可通过调节溶剂选择性识别  $\text{Hg}^{2+}$ 、 $\text{Ag}^{+}$  和  $\text{F}^{-}$  离子的多功能荧光探针)。该研究实现了单一荧光探针能通过简单地选择调节溶剂,选择性区分识别  $\text{Hg}^{2+}$ 、 $\text{Ag}^{+}$  和

$F^-$  三种离子, 并通过控制  $F^-$  离子与探针浓度意外获得了人们一直梦寐以求的近纯白光(0.33, 0.32)。探针在  $H_2O/DMF$  溶剂中通过荧光猝灭, 高选择性对  $Hg^{2+}$  离子进行识别检测; 在 1,4-dioxane/ $H_2O$  溶液中, 通过荧光波长的改变, 比率计式高选择性地区分识别  $Ag^+$  和  $Hg^{2+}$ ; 而在  $CH_3CN$  溶液中高选择性地识别阴离子  $F^-$ 。此外,  $Hg^{2+}$ 、 $Ag^+$  和  $F^-$  三种离子的存在, 使得探针溶液在紫外灯照射下, 具有明显不一样的颜色, 即可利用这个现象实现对  $Hg^{2+}$ 、 $Ag^+$  和  $F^-$  三种离子的肉眼检测; 还可通过简单调节  $F^-$  浓度, 制备得到几乎纯白色荧光, 使得该体系有望发展成为潜在可调节的智能发光材料。该探针在低成本、高通量的检测方面有广泛的应用前景。

**中国科学院深圳先进技术研究院医学图像与数字手术研究室胡庆茂研究员及其团队主导的研究**<sup>[4]</sup>在医学图像快速鲁棒分割方面取得进展(基于频域光学相干层析成像的角膜图像快速鲁棒分割方法)。研究了定制化的边缘提取方法对角膜各层分界面进行初定位, 提出了定制化的圆霍夫变换对分界面进行圆拟合, 构建了基于水平平抛运动建模的卡尔曼滤波对分界面进行细分割。通过对 60 套三维体数据中随机选择的 20 幅图像的 3 层分界面进行测试表明, 所提方法平均运行时间小于 0.52 s, 与金标准相比, 其平均误差小于 5.4  $\mu m$ ; 在精度不低于当前最新方法的前提下, 速度更快。通过对病变图像进行测试表明, 所提方法还可用于圆锥角膜和 LASIK 手术病眼的图像分割; 分割精度优于现有方法并小于两个专家之间的差异(一个为多年受训的高级专家、另一个为资历较浅的专家), 速度比现有算法提高 2 倍以上, 可满足实时处理需求。该法有望成为一种可临床实用的光学相干角膜图像分割方法。

**中国科学院深圳先进技术研究院医学图像与数字手术研究室徐锦萍助理研究员及其团队主导的研究**<sup>[5]</sup>在抑郁症患者情绪调节网络方面的研究取

得进展(抑郁症患者情绪调节网络的结构共变模式异常)。该研究分别采集了 65 名抑郁症患者, 65 名正常人(年龄、性别与抑郁症组相匹配)的磁共振数据和行为学数据, 采用基于灰质体积的共变模式来探索抑郁症患者情绪调节网络的变化模式进行试验。结果发现, 与正常人相比, 抑郁症患者的情绪调节网络中左侧角回和杏仁核、右侧角回和杏仁核的连接强度增加, 而右侧角回和后扣带的连接强度减少。该研究通过发现情绪调节网络共变模式的异常, 进一步支持情绪调节网络的异常是抑郁症的潜在机制, 对抑郁症的诊疗具有指导意义。

**中国科学院深圳先进技术研究院神经工程研究中心方鹏研究员及其团队参与的研究**<sup>[6]</sup>在柔性薄膜传感器研究方面取得进展(基于聚丙烯压电驻极体的柔性薄膜传感器的制备、性能及可穿戴应用)。该研究以聚丙烯薄膜作为基材, 采用压缩气体膨化的方法进行微观结构改造, 形成含有大量棱镜状微小孔洞的空气-聚合物二元结构; 通过电晕放电对样品进行极化, 在微孔内产生宏观电偶极子, 使得多孔膜具有压电效应; 在多孔膜外表面蒸镀金属电极, 并进行防电磁屏蔽封装, 构成柔性传感单元。介电谱、静态法和动态法测量结果显示, 聚丙烯压电驻极体薄膜传感器具有较高的压电灵敏度, 并在 10 Hz~70 kHz 范围内保持了较稳定的频率响应; 传感器的工作温度可达 50°C; 在 98% 的湿度下储存 37 天之后, 灵敏度约下降到初始值的 70%; 经过约 150 万次循环测试后, 灵敏度约下降到初始值的 70%。在实验室平台上开展了聚丙烯压电驻极体薄膜传感器的可穿戴应用示范验证, 能获取清晰的脉搏信号。将传感器置于机器手表面, 能检测到机器手的接触、握紧、滑动、脱离接触等信号, 并且各信号具有明显的特征。通过合理设置阈值, 能依据信号判断出机器手的抓握状态。该研究成果显示了压电驻极体传感器在可穿戴、智能皮肤等领域的应用潜力。

中国科学院深圳先进技术研究院医疗器械人与微创手术器械研究中心谢耀钦研究员及其团队主导的研究<sup>[7]</sup>在锥束 CT 伪影消除研究方面取得进展(基于图像域的锥形束 CT 环形伪影迭代修正法)。该研究提出了一种通用的锥束 CT 环形伪影修正法,对图像进行边缘保护平滑滤波,去除图像细节和伪影,产生图像结构模版图像。原始图像减去模版图像,得到残差图像,残差图像里包含图像细节和直线伪影。通过均值提取,从残差图像中提取直线伪影,残差图像减去直线伪影后得到图像细节。利用细节图像补偿回模版图像,得到修正后的图像。该研究还提出了迭代提取的理论框架以增强算法的鲁棒性。结果显示,在数字体模中,修正后图像的空间均匀度提高了 1.68 倍,结构相似指数从 87.12% 提升至 95.50%。在临床数据中,所提方法在保护正常组织结构和图像细节的前提下,有效地消除了环形伪影,且不损失图像的空间分辨率;可降低 CT 值误差,提高病人摆位精度。

### 参 考 文 献

- [1] Zheng W, Wu Y, Winter P, Fischer R, Nogare DD, Hong A, McCormick C, Christensen R, Dempsey WP, Arnold DB, Zimmerberg J, Chitnis A, Sellers J, Waterman C, Shroff H. Adaptive optics improves multiphoton super-resolution imaging [J]. *Nature Methods*, 2017, 14(9): 869-872.
- [2] Zhou W, Wang JJ, Wang KY, Huang B, Niu LL, Li F, Cai FY, Chen Y, Liu X, Zhang XY, Cheng HK, Kang LJ, Meng L, Zhang HR. Ultrasound neuro-modulation chip: activation of sensory neurons in *Caenorhabditis elegans* by surface acoustic waves [J]. *Lab on a Chip*, 2017, 17(10): 1725-1731.
- [3] Wu YT, Zhao JL, Mu L, Zeng X, Wei G, Redshaw C, Jin ZW. A 2-Styryl-1,8-naphthyridine derivative as a versatile fluorescent probe for the selective recognition of  $Hg^{2+}$ ,  $Ag^+$  and  $F^-$  ions by tuning the solvent [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2017, 252: 1089-1097.
- [4] Zhang TQ, Elazab A, Wang XG, Jia FC, Wu JH, Li GL, Hu QM. A novel technique for robust and fast segmentation of corneal layer interfaces based on spectral-domain optical coherence tomography imaging [J]. *IEEE Access*, 2017, 5(99): 10352-10363.
- [5] Wu HW, Sun H, Wang C, Lin Y, Li YL, Peng HJ, Lu XB, Hu QM, Ning YP, Jiang TZ, Xu JP, Wang JJ. Abnormalities in the structural covariance of emotion regulation networks in major depressive disorder [J]. *Journal of Psychiatric Research*, 2017, 84: 237-242.
- [6] Ma XC, Zhang XQ, Fang P. Flexible film-transducers based on polypropylene piezoelectrets: fabrication, properties, and applications in wearable devices [J]. *Sensors and Actuators A: Physical*, 2017, 256: 35-42.
- [7] Liang XK, Zhang ZC, Niu TY, Yu SD, Wu SB, Li ZC, Zhang HL, Xie YQ. Iterative image-domain ring artifact removal in cone-beam CT [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2017, 62(13): 5276-5292.