

双频激励超声造影剂微气泡差频特性的 理论和实验研究

章康宁¹, 王佳伟², 马青玉²

(1. 南京邮电大学通信与信息工程学院, 江苏 南京 210023)

(2. 南京师范大学物理科学与技术学院, 江苏 南京 210023)

[摘要] 超声参量阵效应产生的差频超声由于具有较小的衰减系数, 能够有效提高传播深度而实现深层组织的超声成像. 本文基于 RPNNP 方程, 对双频激励超声造影剂微气泡所产生差频信号声压进行了理论推导, 并用 Runge-Kutta 算法进行了数值模拟, 对差频信号产生的条件包括激励声压、超声频率和气泡大小等进行了优化, 同时用不同参数的双频信号辐射造影剂实现差频超声激发的实验研究, 理论与实验结果均表明当双频信号的频率差接近气泡的共振频率时可以大幅度提高差频信号的声压 (28 dB), 获得高信噪比的差频信号, 本研究为双频超声激励下造影剂差频成像的实际应用提供了研究基础.

[关键词] 差频超声, 超声造影剂, 双频激励, 参量阵效应, Runge-Kutta 算法

[中图分类号] O426.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-4616(2015)02-0030-08

Theoretical and Experimental Study on Contrast Agent Microbubbles Induced Difference Frequency Ultrasound with Dual-Frequency Excitation

Zhang Kangning¹, Wang Jiawei², Ma Qingyu²

(1. College of Telecommunications and Information Engineering, Nanjing University of Posts and Telecommunications, Nanjing 210023, China)

(2. School of Physics and Technology, Nanjing Normal University, Nanjing 210023, China)

Abstract: The ultrasound image depth can be enhanced using the Difference-frequency (DF) ultrasound generated by the parametric effect with low attenuation coefficient. In this paper, a theoretical derivation of DF signal from contrast agents with dual-frequency excitation is proposed based on the solution of the RPNNP equation, and numerical simulations are performed using the Runge-Kutta algorithm. The optimization of the DF generation is discussed associated with the excite pressure, frequency difference and microbubble size and the dual-frequency excitation experiments are performed for DF generation. The favorable results demonstrate that the optimized DF ultrasound can be achieved with a pressure enhancement as high as 28 dB when the difference frequency is close to the resonance frequency of the contrast agents with improved signal-to-noise ratio, which provide the basis for potential application of DF ultrasound in medical imaging.

Key words: difference-frequency ultrasound, contrast agents, dual-frequency excitation, parametric effect, Runge-Kutta algorithm

利用超声进行医学诊断已经得到了广泛的应用, 而且已成为医生诊断疾病的一个不可替代的方法. 低频超声具有较小声波的衰减, 能延长声波的传播距离, 实现更深层次的组织成像, 但其应用仍受到较低空间分辨率的限制^[1]. 自从 Westervelt 提出声参量阵理论^[2]以来, 差频声波技术因其良好指向性引起了广泛关注. 龚秀芬等人利用差频技术进行了 B/A 的测量以及 CT 扫描成像^[3]. Chiou 和 Ma^[4,5]等人指出, 不同组织的谐波成像在描述组织细节方面比基频成像更清晰. 在振动声波谱成像技术^[6]和弹性成像技术^[7]中, 采用低频的差频分量甚至到 20 kHz 能够提高声波渗透的深度. 但是, 在生物组织中, 差频超声的声压

收稿日期: 2014-11-06.

基金项目: 国家自然科学基金 (11274176、11474166)、江苏高校优势学科建设工程资助项目.

通讯联系人: 马青玉, 教授, 研究方向: 声学、电子信息. E-mail: maqingyu@njnu.edu.cn

要比基波的幅值低 60dB,在组织成像^[8]中如何提高信号的信噪比就成为差频超声应用的关键。

超声造影术是将与人体组织的声学特性有较大差异的造影剂注入人体待查部位,用以人为地增大待查部位与周围组织之间的差异,从而使获得的超声图像显得更为清晰,便于诊断。超声造影剂^[9-15]在超声的作用下引起的振动会增强超声回波,有助于提高超声成像的对比度。同时微泡造影剂的回波具有除基波以外的多种谐波成分^[16-18],正在被用来研究新的造影成像手段,如二次谐波成像和次谐波成像。但是由于谐波在人体组织中的吸收系数要比基波大得多,这将极大地限制了造影剂成像的可测深度。而差频波相对于基波和二次谐波,其频率要低得多,因而次谐波成像更适用于深部人体组织的扫描。另外 Newhouse 和 Shankar 提出可以用双频激励超声造影剂产生的差频信号来估算气泡大小^[19-21]。Wu 和 Tsao 推导了微气泡的超声短脉冲响应的近似计算公式,并且提出了特殊条件下的带宽特性以及在组织成像中的潜在应用^[22,23]。

本文针对微泡造影剂在双频激励下差频超声信号的激发进行了理论和实验研究。根据修正的 RPNP 微分方程^[24,25]研究了差频信号特性,并对入射声波的声压、频率以及造影剂气泡大小等参数进行了讨论,并用 Runge-Kutta 算法进行了数值模拟和特性参数的优化。建立了差频超声测量实验系统,用实验室制备的造影剂进行了差频超声激发和透射声压的测量。理论和实验结果证明当造影剂谐振频率和差频信号相近时,可以获得具有较高幅值的声压和良好的信噪比的差频超声信号,为差频超声的激发和进一步进行差频超声成像的研究提供了理论和实验基础。

1 双频激励造影剂差频超声激发原理

在绝热条件下,微泡造影剂在超声的作用下,气泡运动满足 RPNP 方程:

$$\rho R R'' + \frac{3}{2} \rho (R')^2 = \left(p_0 + \frac{2\sigma}{R_0} \right) \left[\left(\frac{R_0}{R} \right)^{3\gamma} - 1 \right] - 4\mu \frac{R'}{R} + p_{ext}(t), \quad (1)$$

式中: ρ 和 μ 分别是液体的密度和粘滞系数, γ 是多方指数, R 和 R_0 是气泡的瞬时半径和初始半径, p_0 是初始声压, p_{ext} 是外加信号的声压, R' 、 R'' 分别为气泡瞬时半径的一阶、二阶导数。假设不考虑气泡的表面张力和热传导,液体的表面张力系数为 σ ,泡膜的弹性参量为 S_e ,De Jong 等人提出了单层弹性薄膜单个空气泡

的背向散射理论模型,并计算气泡的共振频率为 $f_0 = \frac{1}{2\pi r} \sqrt{\frac{3\gamma p_0}{\rho_0} \left(p_0 + \frac{\pi}{3} \frac{S_e}{\gamma r} \right)}$,气泡的共振频率由气泡的类型以及气泡的大小决定,不同材料的气泡膜、气泡内部气体、大气压力和气泡半径等均决定气泡的共振频率,一般对于空气泡的谐振频率和气泡半径的关系可以简化为 $f_0 R_0 = 3.2$ ^[26]。当激励信号的频率和气泡的谐振频率相同时,可以得到最大的散射声压。

假设气泡半径在声压作用下发生微小变化 $R = R_0(1+x)$,其中 $x < 1$,则

$$\rho R_0^2(1+x)x'' + \frac{3}{2} \rho R_0^2(x')^2 = \left(p_0 + \frac{2\sigma}{R_0} \right) \left[1 - 3\gamma x + \frac{3\gamma(3\gamma+1)}{2} x^2 \right] - \left[p_0 + \frac{2\sigma}{R_0} (1-x+x^2) \right] - 4\mu(1-x)x' + p_{ext}(t). \quad (2)$$

如频率为 f_1 和 f_2 ,声压为 p_1 和 p_2 的双频信号去激励换能器所产生的声压为 $p_{ext}(t) = p_1 \cos(2\pi f_1 t + \theta_1) + p_2 \cos(2\pi f_2 t + \theta_2)$,其中 $\Delta\theta = \theta_1 - \theta_2$,两个频率的中心频率为 $f_c = (f_1 + f_2)/2$,频率差为 $\Delta f = f_1 - f_2$,脉冲的时间长度为 $T = 1/\Delta f$ 。双频超声经过造影剂的非线性效应会产生倍频、和频及差频信号,其表示如下

$$A(t) = A_0 + A_1 \cos(2\pi f_1 t + \phi_1) + A_2 \cos(2\pi f_2 t + \phi_2) + A_3 \cos(2\pi f_3 t + \phi_3) + A_4 \cos(2\pi f_4 t + \phi_4) + A_5 \cos(2\pi f_5 t + \phi_5) + A_d \cos(2\pi f_6 t + \phi_6) + \dots \quad (3)$$

式中: A_0 、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 分别为直流信号、基频和二次谐波声压, $f_3 = 2f_1$ 和 $f_4 = 2f_2$ 代表二次谐波频率, A_5 和 A_d 分别为和频与差频声压。在不考虑高阶谐波情况下,差频声压为:

$$A_d = A_1 A_2 X'_{12} Y'_{12}, \quad (4)$$

式中: $X'_{12} = [(1 - \Omega_{12}'^2)^2 + \delta^2 \Omega_{12}'^2]^{-1/2}$, $Y'_{12} = \left[\left(\frac{\Omega_1'^2 + \Omega_2'^2}{2} + \frac{3}{2} \Omega_1' \Omega_2' + K \right)^2 + \frac{\delta^2}{4} \Omega_{12}'^2 \right]^{1/2}$, $K = \left[3\gamma(3\gamma+1) \left(p_0 + \frac{2\sigma}{R_0} \right) - \frac{4\sigma}{R_0} \right] / (8\pi^2 \rho R_0^2 f_0^2)$, $\Omega_{12}' = \Delta f / f_0$, $\Omega_{1,2} = (f_c \pm \Delta f / 2) / f_0$, $\delta = 2\mu / (\pi \rho f_0^2 R_0^2)$ 。

假设激励信号两个频率具有相同声压 $p=p_1=p_2$, 相对频率带宽为 $Be=\Delta f/f_c$ 足够小, 则 $A_1 \approx A_2$, 差频声压可以表示为

$$A_d \approx \frac{p^2 X_1^2 X_{12}' Y_{12}'}{(4\pi^2 \rho f_0^2 R_0^2)^2}. \quad (5)$$

另外定义差频信号和基频信号的功率比为 $[SNR]_{d/f}$, 其表示式为:

$$[SNR]_{d/f} = \left(\frac{p_6}{p_1 + p_2} \right)^2 = \frac{1}{4(4\pi^2 \rho f_0^2 R_0^2)^2} p_1^2 X_1^2 X_{12}'^2 Y_{12}'^2 (Be)^4. \quad (6)$$

通过对以上公式的分析和比较可知, 为了得到具有良好信噪比的差频声压, 超声激励必须满足以下条件: (1) 由于 $[SNR]_{d/f}$ 和 p^2 成正比, 所以需要输入较大的激励声压; (2) 由于 $[SNR]_{d/f}$ 正比于 Be 的 4 次方, 因此需要输入信号有足够大的频率差; (3) 共振频率和气泡半径以及材料有关, 和激励信号的频率无关; (4) 当激励信号频率差为共振频率时 $[SNR]_{d/f}$ 最大; (5) 对于 $1 \sim 10 \mu\text{m}$ 的气泡, 共振频率范围为 $2.30 \sim 0.32 \text{ MHz}$, 因此需要根据造影剂气泡尺寸合理选择激励信号的频率差。

2 造影剂差频振动特性的数值模拟

为了进一步研究差频超声激发特性, 用 Runge-Kutta 算法^[27]对 RPNNP 方程进行了微分方程的数值法求解, 在不同激励信号频率、声压、差频频率以及造影剂半径情况下对包膜造影剂气泡的振荡特性进行了分析, 并对差频声压做了数值模拟, 计算中激励声压 $p_{\text{ext}}(t)$ 选用中心频率 6 MHz 、差频频率 100 kHz 到 2 MHz 、作用时间 $10 \mu\text{s}$ 的双频脉冲信号, 假设气泡振动的初始条件设置为 $R=R_0$ 和 $R'=0$, 式(1)变换得到 R' 和 R'' 的计算表达式为

$$\begin{bmatrix} R' \\ R'' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} R' \\ \left\{ \left(p_0 + \frac{2\sigma}{R_0} \right) \left[\left(\frac{R_0}{R} \right)^{3\gamma} - 1 \right] - 4\mu \frac{R'}{R} + p_{\text{ext}}(t) - \frac{3}{2} \rho (R')^2 \right\} / (\rho R) \end{bmatrix}, \quad (7)$$

利用 Matlab 软件中的 ODE45 函数可以模拟气泡的振动特性, 获得气泡的振动波形, 计算基频声波和差频声波的声压。

2.1 造影剂的单频激励特性

用频率 6 MHz 、声压 0.5 MPa 的单频信号激励半径 $6 \mu\text{m}$ 的微气泡, 则气泡振动引起的声压变化波形如图 1(a) 所示, 根据气泡的半径可知其谐振频率为 0.5 MHz 左右, 远远低于激励信号的频率, 不能在 6 MHz 处产生共振, 所以从图 1(b) 的频谱图可以看出信号中基波为主 (8 dB), 存在较小的二次 (-36 dB) 和三次 (-48 dB) 谐波, 而由于气泡非线性振动的影响, 0.5 MHz 的信号可以看到三次谐波 (-48 dB)。

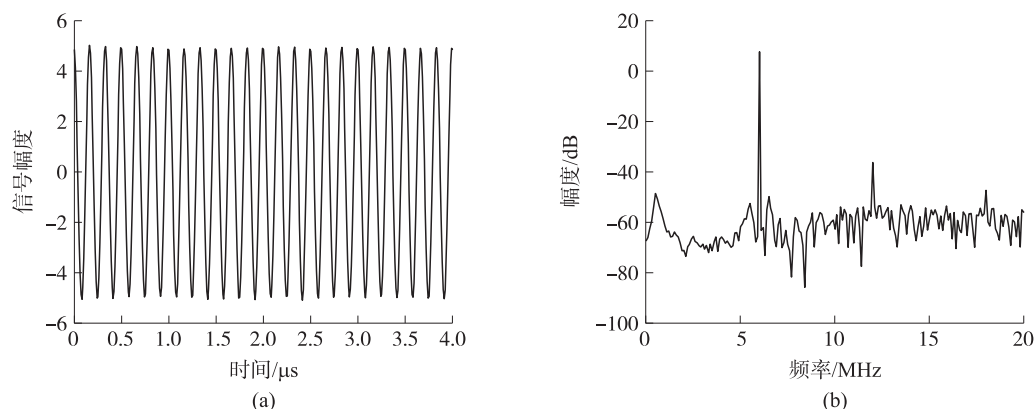


图 1 6 MHz 、 0.5 MPa 单频声波作用于半径 $6 \mu\text{m}$ 的气泡的响应信号波形(a)及其频谱(b)

Fig. 1 Vibration waveform (a) and corresponding spectrum (b) of $6 \mu\text{m}$ radius microbubbles excited by 0.5 MPa single frequency ultrasound at the frequency of 6 MHz

用频率 6 MHz 、声压 0.5 MPa 的单频信号激励半径 $0.5 \mu\text{m}$ 的微气泡后其响应信号声压波形及其频谱如图 2 所示, 由于气泡的谐振频率和激励信号频率接近, 气泡产生谐振, 信号中的谐波成分明显增强, 尤其是二次谐波声压几乎达到基波声压。

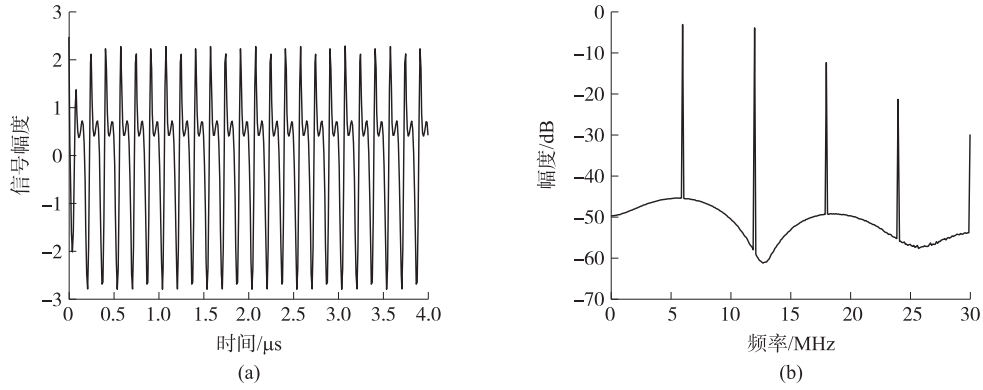


图2 6 MHz、0.5 MPa 的单频声波作用于半径 0.5 μm 的气泡的响应信号波形(a)及其频谱(b)

Fig.2 Vibration waveform(a) and corresponding spectrum(b) of 0.5 μm radius microbubbles excited by 0.5 MPa single frequency ultrasound at the frequency of 6 MHz

2.2 造影剂的双频激励特性

为了研究造影剂在双频激励下的振动特性,用频率 6.0 和 5.5 MHz、声压 0.1 MPa 的双频信号激励半径 6 μm 的微气泡后,接收到的响应信号声压波形和频谱如图 3 所示,由于差频信号(0.5 MHz)和谐振频率基本相同,其声压明显提高至-46 dB,超过二次谐波(11 和 12 MHz)的声压幅度。

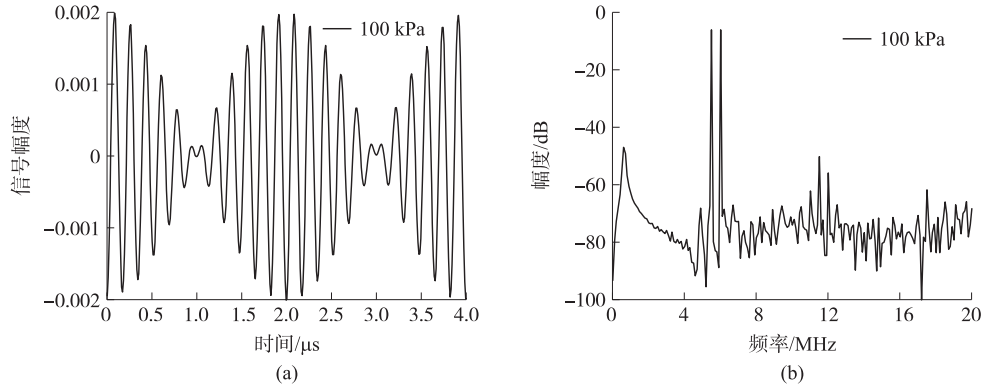


图3 差频 0.5 MHz、声压 100 kPa 双频声波作用于半径 6 μm 的气泡的响应信号波形(a)及其频谱(b)

Fig.3 Vibration waveform(a) and corresponding spectrum(b) of 6 μm radius microbubbles excited by 100 kPa dual frequency ultrasound with the frequency difference of 0.5 MHz

在激励信号频率条件不变的情况下,提高激励信号声压到 0.5 MPa,响应信号声压的波形和频谱如图 4 所示。可见随着激励声压的提高,谐波成分声压得到相应的提高,明显看到二次谐波(11 和 12 MHz)以及谐波相互作用所产生的和频、差频信号(5.0、6.5、11.5 和 12.0 MHz 等),而差频信号的声压也大幅提高到-29 dB。

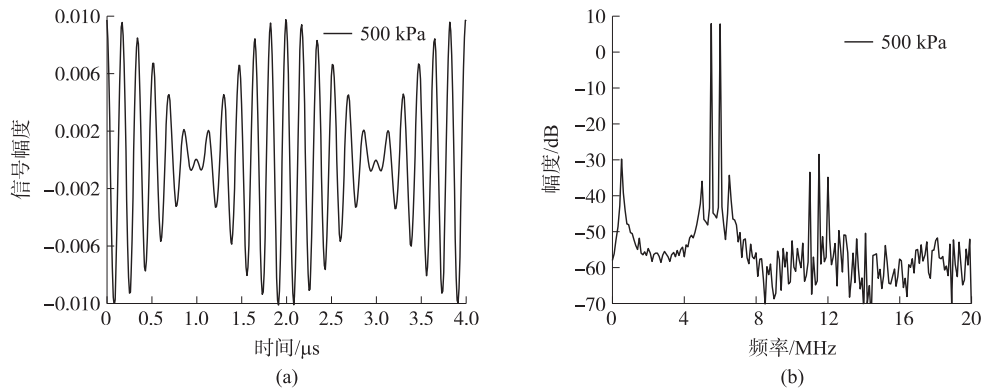


图4 差频 0.5 MHz、声压 500 kPa 双频声波作用于半径 6 μm 的气泡的响应信号波形(a)及其频谱(b)

Fig.4 Vibration waveform(a) and corresponding spectrum(b) of 6 μm radius microbubbles excited by 500 kPa dual frequency ultrasound with the frequency difference of 0.5 MHz

2.3 气泡半径和差频声压的关系

如图 5 所示,当使用频率差为 0.5 MHz 的双频信号(6 和 5.5 MHz)激励不同半径的气泡时,对应于频率 6 MHz,当气泡半径为 0.5 μm 时,由于气泡的谐振特性,产生一个较强的差频信号,随着半径的增大,谐振频率不断降低,当半径为 6 μm 时,差频信号和气泡谐振,差频声压达到最大,而随着气泡半径进一步增大,差频声压却不断下降. 通过不同激励声压作用结果的比较可知,激励声压越小,产生的差频声压越低,且信噪比越差. 随着激励声压的增加,差频声压提高,在谐振状态时激励声压 1 MPa 比 10 kPa 时所产生的差频声压提高 60 dB,可见提高激励声压可以大幅度提高差频声压.

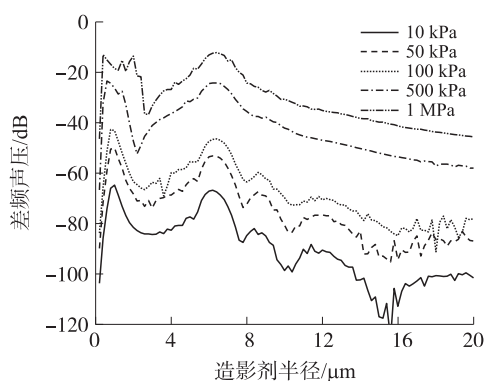


图 5 差频频率 0.5 MHz 的双频声波激励下不同半径气泡的差频声压分布

Fig. 5 Bubble size dependences of DF pressure excited by dual frequency ultrasound with the frequency difference of 0.5 MHz at various pressures

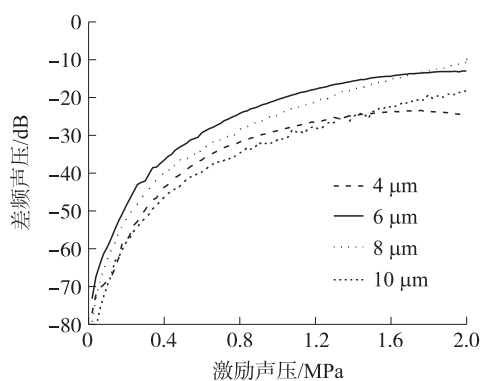


图 6 不同声压激励下不同半径气泡的差频声压分布(差频频率 0.5 MHz)

Fig. 6 DF pressure distributions as function of excitation pressure for microbubbles in various radii with the frequency difference of 0.5 MHz

2.4 激励声压和差频声压的关系

在两个激励信号的差频为 0.5 MHz 时,不同声压激励气泡半径分别为 4、6、8 和 10 μm 所产生的差频声压如图 6 所示. 对于同一半径的气泡,其差频声压随着激励声压的增大而提高,在激励声压较小时,差频声压增长较快;随着声压的增大信号的谐波成分增多,大量的能量转移使差频效果下降,因此差频声压增长率下降;当激励声压超过 2 MPa,差频声压基本不增长甚至下降;对于半径 6 μm 的气泡,当声压由 0.5 MPa 提高到 1 MPa 时,其差频声压增加了 12 dB,超过了基波声压的增长率. 在不同半径的气泡比较中,可以看出谐振频率为 0.5 MHz 半径 6 μm 气泡所产生的差频声压最大,气泡半径的增大或变小都会导致差频声压的降低.

2.5 差频频率和差频声压的关系

在确定气泡半径(6 μm)后,改变双频激励信号的差频频率,计算得到的差频声压和差频频率的关系如图 7 所示. 从差频声压的分布可以看出,由于气泡的谐振频率为 0.5 MHz,因此在差频频率为 0.5 MHz 时声压最高,呈现一个两边低中间高的尖峰形状. 差频声压随着激励声压的增加而增加,当激励声压由 10 kPa 提高到 1 MPa 时,谐振的差频信号声压由 -76 dB 增加到 -18 dB,且激励声压越高,由于气泡的强谐振,谐振频率处所产生的差频声压尖峰越平坦,差频频率的变化对差频声压的影响越小.

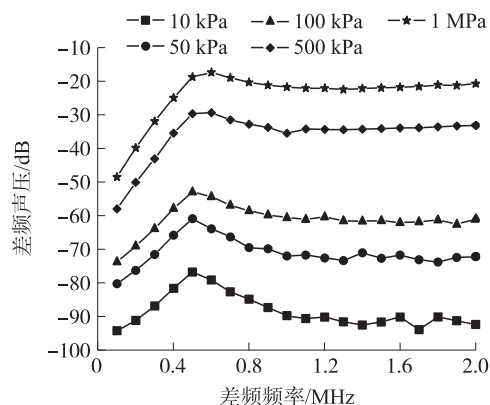


图 7 不同差频频率作用下半径 6 μm 气泡的差频声压分布

Fig. 7 DF pressure distributions of 6 μm radius microbubbles at various frequency differences

3 实验测量和结果分析

3.1 实验系统和造影剂特性

双频激励造影剂差频超声测量实验装置^[28]如图 8 所

示. 由可编程信号发生器(Agilent 33250A, Loveland, CO, USA)输出脉冲重复频率 1 kHz、中心频率为 6 MHz 的双频激励信号,经过 53 dB 带宽的功率放大器(ENI A150, Rochester, NY, USA)放大后激励平面

活塞换能器(中心频率为 6 MHz,直径 14 mm, Panametrics V301, USA). 接收到的声波信号被校准的针状水听器(直径 0.6 mm, 20 MHz, TNU0001A, NTR, USA)接收后经过低噪声前置放大器(30 dB, HPA30, NTR, USA)进行放大,然后由数字示波器(Agilent 54830, USA)实现波形显示和采集. 在可调节支架的精确调整下,发射换能器与水听器正对,两者距离为 60 mm. 造影剂溶液装在两端塑料薄膜密封的圆柱形树脂玻璃容器中(直径 30 mm, 厚度 20 mm). 实验中采用实验室制备的微气泡造影剂溶液,造影剂是通过超声振动葡萄白蛋白(SDA)溶液,产生包膜稳定的造影剂悬浊液,经测量其浓度大约 2.0×10^6 bubbles/mL,利用粒径分析仪(Mastersizer 2000, Malvern Instruments Inc., UK)测量气泡直径分布为 1~10 μm ,平均直径也在 2 μm 左右,其估计共振频率大约在 6.0~0.6 MHz.

3.2 实验结果

将激励信号频率设置为 5.5 和 6.5 MHz,发射声压 0.5 MPa,接收到的响应信号的频谱的理论模拟结果如图 4 所示. 在理论计算中,气泡参数为 $R_0 = 3 \mu\text{m}$, $p_0 = 1.01 \times 10^5 \text{ Pa}$, $\rho = 998 \text{ kg/m}^3$, $\gamma = 1.07$, $\mu = 0.01 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, $\sigma = 0.051 \text{ N/m}$, $c_0 = 1540 \text{ m/s}$. 在图 9 所示的实验测量信号频谱中,基波信号(5.5 和 6.5 MHz)、二次谐波(11 和 13 MHz)和差频信号(1 MHz)及其他互相作用所产生的频谱清晰可见. 图 9(a)和(b)分别为加入造影剂前后的频谱图,在图 9(a)中两基频波的幅值分别为 16 和 22 dB,由于水中传播的非线性,1 MHz 的差频声压要比基波低约 40 dB,而且实验系统的噪声(0.6 MHz)也清晰显示. 加入造影剂后的频谱如图 9(b)所示,由于高频衰减和信号的能量转移,基波声压降低到 9 dB,而由于双频激励的气泡谐振,1 MHz 的差频声压却大幅度提高了 28 dB,基本达到了基波的幅值.

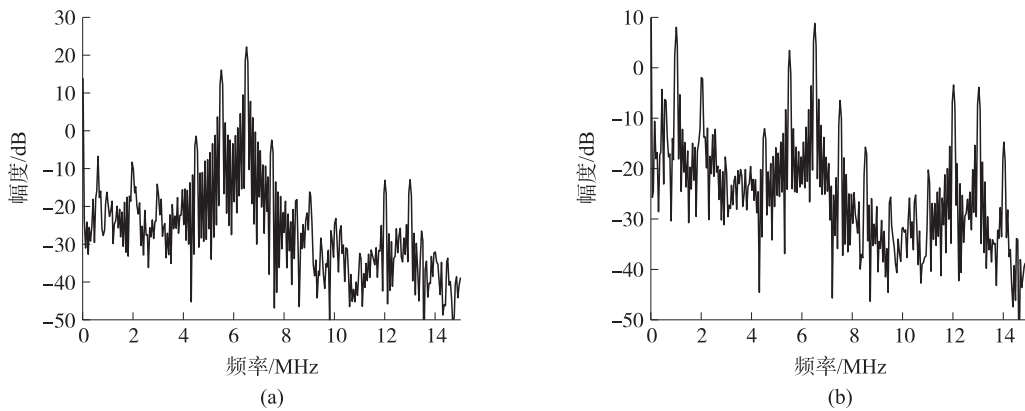


图 9 加入造影剂前(a)和后(b)的实验频谱图

Fig. 9 Experimental spectrums of the waveforms collected before(a) and after(b) the injection of contrast agent microbubbles

在 0.1~1.4 MPa 之间调整输入激励声压,测量得到的差频声压随激励声压的变化规律如图 10(a)所示,可见实验结果与模拟结果(图 6)的趋势基本吻合. 当输入声波声压小于 0.6 MPa 时,差频信号幅值与激励声压的平方成正比;随着激励声压继续增大至 1 MPa,差频信号仍然得以增强,但提高速率明显降低,说明声压已经超出了有限振幅的范围;当激励声压为 1 MPa 时,差频信号声压达到最大值. 当激励声压进一步增大时,振动加强导致微气泡破裂,振动气泡减少,因此差频声压降低.

保持输入信号的中心频率为 6 MHz,超声强度为 0.5 MPa,使双频激励信号的频率差在 0.25~3.00 MHz 之间变化. 差频超声幅值随差频值的变化如图 10(b)所示,实验结果和图 7 所示的模拟结果有相同的变化趋势,差频声压在差频频率为 1 MHz 时有一个明显的峰值,证明在差频频率接近气泡谐振频率时,差频声压达到最大值.

由数值仿真与实验可知,差频声压主要取决于激励声压、差频频率以及气泡的共振频率等因素. 为了降低接收信号的频谱混叠,气泡的共振频率应远远小于激励信号的中心频率. 另外,双频激励信号的差频频率与气泡的共振频率相一致时,差频声压达到最大. 本研究基于 RPNNP 方程的理论计算只针对单一

气泡,但大多数超声造影剂大小的分布决定了其共振频率的分布,对于多气泡体系,在测量过程中存在相互作用,导致调频信号的叠加而影响换能器检测。

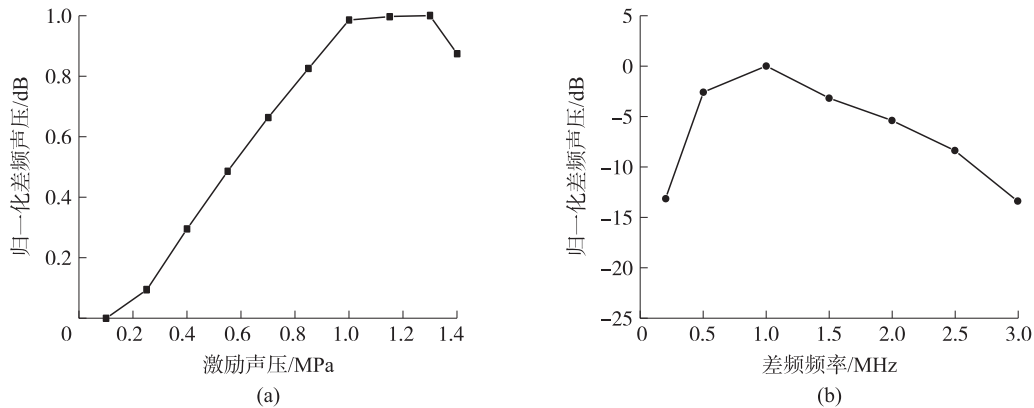


图10 激励声压(a)和差频频率(b)与差频声压的关系图

Fig. 10 Experimental DF pressure distributions with respect to excitation pressure(a) and frequency difference(b)

4 结语

本文研究了双频激励下差频信号的产生机制来提高超声探测深度和超声成像的信噪比。根据气泡的非线性效应,对差频信号的激发做了理论特性分析,对激励声压、差频频率以及气泡大小等参数进行了讨论。证明当输入的基频频率的差频接近于气泡的共振频率时会产生气泡共振形成明显的信号峰值,同时对双频激励微气泡造影剂的差频声压实验测量结果进一步验证了理论分析。虽然制作具备更低共振频率的微气泡造影剂还需做进一步研究,但初步研究表明深层组织的差频超声成像有助于提高图像的信噪比和对比度。本研究基于差频信号激发的原理,使用具有相同声压的双频信号激励可以有效提高差频声压,进一步研究不同激励声压作用下的气泡振动产生的复杂的信号激发特性,将具有重大的研究价值和应用前景。

[参考文献]

- [1] Wells P N T. Ultrasound imaging[J]. Phys Med Biol, 2006, 51: R83-98.
- [2] Westervelt P J. Parametric acoustic array[J]. J Acoust Soc Am, 1975, 35: 535-537.
- [3] Gong X F, Zhang D, Liu J H, et al. Study of acoustic nonlinearity parameter imaging methods in reflection mode for biological tissues[J]. J Acoust Soc Am, 2004, 116: 1 819-1 825.
- [4] Chiou S Y, Forsberg F, Fox T B, et al. Comparing differential tissue harmonic imaging with tissue harmonic and fundamental gray scale imaging of the liver[J]. Ultrasound Med Phys, 2007, 26: 1 557-1 563.
- [5] 马青玉, 马勇, 龚秀芬, 等. 生物组织成像中用反相位脉冲技术提高二次谐波信噪比的研究[J]. 应用声学, 2006, 25(3): 145-150.
- [6] Fatemi M, Greenleaf J F. Ultrasound-stimulated vibro-acoustic spectrography[J]. Science, 1998, 280: 82-85.
- [7] Erpelding T N, Hollman K W, O' Donnell M. Bubble-based acoustic radiation force elasticity imaging[J]. IEEE Trans Ultrason Ferr Freq Contr, 2005, 52: 971-979.
- [8] Wang H L, Zhu X F, Gong X F, et al. Computed tomography of the acoustic nonlinearity parameter B/A for biological tissues via difference frequency wave from a parametric array in reflection mode[J]. Chin Sci Bull, 2003, 48(22): 2 427-2 430.
- [9] 龚秀芬, 章东. 非线性声参量成像及其在医学诊断中应用[J]. 应用声学, 2005, 24(4): 208-215.
- [10] 郝晓宇, 章东, 龚秀芬, 等. 锯齿波信号激励增强超声造影剂的次谐波信号[J]. 声学学报, 2007, 32(5): 442-446.
- [11] Gong X F, Gong Y J, Liu Z, et al. The viscoelasticity of lipid shell and the hysteresis of subharmonic in liquid containing microbubbles[J]. Chin Phys, 2006, 15: 1 526-1 531.
- [12] Fan T B, Zhang D, Zhang Z, et al. Effects of vapour bubbles on acoustic and temperature distributions of therapeutic ultrasound[J]. Chin Phys B, 2008, 17: 3 372-3 377.

- [13] Fan T B, Gong X F, Liu Z B, et al. Influence of the abdominal wall on the nonlinear propagation of focused therapeutic ultrasound[J]. Chin Phys B, 2009, 18: 4 932–4 937.
- [14] Zhang D, Gong Y J, Gong X F. Enhancement of subharmonic emission from encapsulated microbubbles by using a chirp excitation technique[J]. Phys Med Biol, 2007, 52: 5 531–5 544.
- [15] Gong X F, Gong Y J, Liu Z, et al. Theoretical and experimental study of enhanced subharmonic emission from microbubbles with chirp excitation[J]. Acta Phys Sin, 2007, 56: 7 051–7 057.
- [16] Liang B, Zhu Z M, Cheng J C. Propagation of acoustic wave in viscoelastic medium permeated with air bubbles[J]. Chin Phys, 2006, 15: 412–421.
- [17] Zhang B X, Wang W L. Reflection and refraction on the fluid-solid interface of acoustic field excited by a concave phased array[J]. Acta Phys Sin, 2008, 57: 3 613–3 617.
- [18] Qian Z W, Xiao L. Finite-amplitude vibration of a bubble in water[J]. Chin Phys B, 2008, 17: 3 785–3 791.
- [19] Phelps A D, Leighton T G. High-resolution bubble sizing through detection of the subharmonic response with a two-frequency excitation technique[J]. J Acoust Soc Am, 1996, 99: 1 985–1 992.
- [20] Newhouse V L, Shankar P M. Bubble sizing using the nonlinear mixing of two frequencies[J]. J Acoust Soc Am, 1984, 75: 1 473–1 477.
- [21] Wyczalkowski M, Szeri A J. Optimization of acoustic scattering from dual-frequency driven microbubbles at the difference frequency[J]. J Acoust Soc Am, 2003, 113: 3 073–3 079.
- [22] Wu C Y, Tsao J. The ultrasonic weak short-pulse responses of microbubbles based on a two-frequency approximation[J]. J Acoust Soc Am, 2003, 113: 2 662–2 671.
- [23] Wu C Y, Tsao J, Chou Y H. An ultrasonic microbubble semi-intermodulated imaging technique[J]. Ultrasound Med Biol, 2005, 31: 1 199–1 210.
- [24] Prosperetti A. A generalization of the Rayleigh-Plesset equation of bubble dynamics[J]. Phys Fluids, 1982, 25: 409–410.
- [25] 杨德森, 时洁, 时胜国, 等. 声波作用下的气泡非线性动力学特性影响因素及功率谱变化规律研究[J]. 声学学报, 2013, 38(2): 114–127.
- [26] Yu J F, Zhang D, Gong X F, et al. Frequency dependence of sound attenuation and phase velocity in suspensions containing encapsulated microbubbles[J]. Chin Phys Lett, 2005, 22(4): 892–895.
- [27] Gong Y J, Zhang D, Gong X F. Subharmonic and ultraharmonic emissions based on the nonlinear oscillation of encapsulated microbubbles in ultrasound contrast agents[J]. Chin Sci Bull, 2005, 50(18): 1 975–1 978.
- [28] Ma Q Y, Qiu Y Y, Huang B, et al. Difference-frequency ultrasound generation from microbubbles under dual-frequency excitation[J]. Chin Phys B, 2010, 19(9): 094302.

[责任编辑: 丁 蓉]