



申请代码	H1805
受理部门	
收件日期	
受理编号	8177070184



国家自然科学基金 申 请 书

(2017 版)

资助类别：	面上项目		
亚类说明：			
附注说明：	常规面上项目		
项目名称：	三维多光谱定量光声成像对乳腺癌早期诊断的实验研究		
申 请 人：	彭玉兰	电 话：	028-85423192
依托单位：	四川大学		
通讯地址：	成都市外南国学巷37号四川大学华西医院超声科		
邮政编码：	610041	单位电话：	85403107
电子邮箱：	yulanpeng@163.com		
申报日期：	2017年02月10日		

国家自然科学基金委员会



基本信息

申请人信息	姓名	彭玉兰	性别	女	出生年月	1962年12月	民族	汉族
	学位	硕士	职称	主任医师	每年工作时间（月）	6		
	电话	028-85423192		电子邮箱	yulanpeng@163.com			
	传真	028-85423192		国别或地区	中国			
	个人通讯地址	成都市外南国学巷37号四川大学华西医院超声科						
	工作单位	四川大学/华西医院						
	主要研究领域	乳腺癌血流、代谢和早期影像诊断						
依托单位信息	名称	四川大学						
	联系人	张麟	电子邮箱	jhk99@scu.edu.cn				
	电话	85403107	网站地址	www.scu.edu.cn				
合作研究单位信息	单位名称							
	电子科技大学							
项目基本信息	项目名称	三维多光谱定量光声成像对乳腺癌早期诊断的实验研究						
	英文名称	The experimental study on the three dimensional multiscale quantitative photoacoustic imaging for diagnosis of early breast cancer						
	资助类别	面上项目				亚类说明		
	附注说明	常规面上项目						
	申请代码	H1805. 医学超声与声学造影剂						
	基地类别							
	研究期限	2018年01月01日 -- 2021年12月31日				研究方向：超声（乳腺）		
	申请直接费用	73.0400万元						
中文关键词		乳腺癌；生物医学光学成像；光声成像；小鼠人源性乳腺癌模型；靶向治疗						
英文关键词		breast cancer; biomedical optical imaging; photoacoustic imaging; mouse model of human breast cancer; targeted therapy						



中文摘要	乳腺影像技术（X线、超声、MRI）是乳腺癌早期诊断的关键，其共同特点是敏感度高，特异度和准确度相对低。光声成像融合了光学成像高对比度、高分辨率和超声成像穿透力强的优点，成为一种新型的既反映组织结构特征又能实现功能成像的新技术，可望在乳腺癌早期或早早期做出准确诊断。本研究拟在前期“面向乳腺癌早期诊断的三维多尺度定量光声成像方法的研究”的基础上，利用光吸收系数的超声图像能够实现高特异性光谱组织的选择激发的特性，研究该技术对乳腺癌体积测量、血管显像和对乳腺癌含氧血红蛋白、脱氧血红蛋白、血氧饱和度等的定量参数。以病理肿瘤体积测量、微血管密度CD31和Ki67、Cleaved caspase-3、P-Src、P-MEK、P-ERK为金标准进行相关性和比较性研究。通过仿体实验和动物实验验证该技术的成像分辨率、对乳腺癌在细胞和分子层面的早期诊断能力和对靶向治疗的疗效评估效能，为光声成像临床应用提供依据。
英文摘要	Breast imaging techniques, like mammography, ultrasonography and magnetic resonance imaging, are key factors of early diagnosis of breast cancer. Though they have high sensitivity, the specificity and accuracy are quite low. As a newly developed technique, photoacoustic imaging (PAI), has the capability of providing high contrast and high spatial resolution based on optical modality, as well as deep penetration depth based on ultrasound modality. It can achieve both structural and functional images, which makes it to be a potential powerful tool in early or ultra-early diagnosis of breast cancer. In this study, we'll try to obtain quantitative parameters, such as volume measurement of breast tumor, angiography, oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, oxyhemoglobin saturation and blood flow, based on the fact that absorption coefficient images could achieve selectively excitation for tissues with high specified spectral. This study regards tumor size of pathology, CD31(MVD), Ki67, Cleaved caspase-3, P-Src, P-MEK and P-ERK as golden standards to obtain the results of correlation and comparison. We also plan to conduct series of phantom and animal experiments, to evaluate the spatial resolution of recovered images, to verify the capability of early diagnosis in breast cancer at cell and molecule levels, and to confirm the assessment of targeted treatment in breast cancer. These results will provide evidences for clinic applications of PAI.



项目组主要参与者（注：项目组主要参与者不包括项目申请人）

编号	姓名	出生年月	性别	职 称	学 位	单位名称	电话	电子邮箱	证件号码	每年工作 时间（月）
1	姚磊	1978-06-01	男	教授	博士	电子科技大学	13060096826	yaolei@uestc.edu.cn	342622197806016179	6
2	张和庆	1982-06-16	男	主治医师	硕士	四川大学	13730885716	zhangheqing16@sina.com	511002198206160617	8
3	骆洪浩	1982-05-18	男	主治医师	硕士	四川大学	13628020107	lhh-518@yeah.net	510107198205183418	8
4	何玉霜	1987-01-14	女	医师	硕士	四川大学	15928422036	121586214@qq.com	510704198701149167	8
5	赵海娜	1986-09-21	女	医师	硕士	四川大学	18123275873	2320844137@qq.com	410727198609211520	8
6	陈凯	1991-07-05	男	博士生	学士	四川大学	15280984915	chenkai.326@163.com	513434199107050016	10
7	李怡璇	1990-10-29	女	硕士生	学士	四川大学	15208286119	414283470@qq.com	140105199010290048	10
8	张欢	1997-12-23	女	硕士生	学士	四川大学	13548175010	770230789@qq.com	61062119971223004X	10
9	蒋运超	1993-08-18	男	硕士生	学士	电子科技大学	15755361216	jiang_yunchao@163.com	341125199308181470	10

总人数	高级	中级	初级	博士后	博士生	硕士生
10	2	2	2		1	3



国家自然科学基金项目资金预算表

项目编号: 8177070184

项目负责人: 彭玉兰

金额单位: 万元

序号	科目名称	金额	备注
	(1)	(2)	(3)
1	一、直接费用	73.0400	
2	1、设备费	4.0000	
3	(1)设备购置费	0.0000	
4	(2)设备试制费	0.0000	
5	(3)设备改造与租赁费	4.00	设备改造、升级及配件购置
6	2、材料费	20.51	光声成像材料费及动物实验的费用
7	3、测试化验加工费	17.79	设备加工,仿体及动物实验的检测
8	4、燃料动力费	0.00	
9	5、差旅/会议/国际合作与交流费	7.90	参加及举办学术会议
10	6、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	7.20	论文出版等
11	7、劳务费	14.60	研究生及科研助理劳务费
12	8、专家咨询费	1.04	相关专家咨询费用
13	9、其他支出	0.00	
14	二、自筹资金来源	0.00	



预算说明书（定额补助）

（请按《国家自然科学基金项目资金预算表编制说明》中的要求，对各项支出的主要用途和测算理由及合作研究外拨资金、单价 ≥ 10 万元的设备费等内容进行详细说明，可根据需要另加附页。）

1. 设备费（4.00万元）

用于光声成像系统、多光谱激光发生器和超声探头相关设备的改造、升级更新和配件购置。

2. 材料费（20.51万元）

2.1 光声成像技术材料费，共计9.00万元；

（1）用于光声成像照明光传输的高能量光纤束10根，每根5000元， $5000\text{元/根} \times 10\text{根} = 5.00$ 万元；

（2）用于高能量脉冲激光分光的正方体分光镜6个，每个2500元， $2500\text{元/个} \times 6\text{个} = 1.50$ 万元；

（3）用于高能量脉冲激光的反射镜5个，每个2000元， $2000\text{元/个} \times 5\text{个} = 1.00$ 万元；

（4）光学接杆50根，每根100元，夹具及转接头50个，每个100元， $100\text{元/根} \times 50\text{根} + 100\text{元/个} \times 50\text{个} = 1.00$ 万元；

（5）光学扩束镜10个，每个500元， $500\text{元/个} \times 10\text{个} = 0.50$ 万元。

2.2 制作仿体实验所需要的琼脂、脂肪乳、India墨水等，共计1.20万元；

2.3 实验动物，共计7.44万；

购买NOD/SCID小鼠126只（实际样本含量的120%） $126 \times 590 (280+250+60)$ 元/只

说明：小鼠价格：280元/只；

饲养费：5元/只/天，50天（共计250元/只）；

SPF级饲料及垫料：1.2元/只/天，50天（共计60元/只）。

2.4 肿瘤细胞培养所需材料，共计1.20万元

MDA-MB-231细胞株、DMEM细胞培养基、细胞培养所需其他试剂及耗材。

2.5 小鼠乳腺癌靶向治疗相关药物：13an、聚乙二醇400、二甲基亚砜等，共计1.67万元

3. 测试化验加工费（17.79万元）

3.1 仿体实验测试，共计2.00万元

3.2 病理检测，共计3.68万元

免疫组化分析（Ki67、Cleaved caspase-3、P-Src、P-MEK和P-ERK）及CD31染色的微血管密度计数：280元/只， $350\text{元/只} \times 105\text{只} = 3.68$ 万元



3.3 MDA-MB-231细胞株培养检测费用，共计2.91万元

3.4 系统成像端口模具的加工费用（用于固定超声换能器及光纤束），共计3.00万元

加工费用每小时300元，需100小时， $300\text{元/小时} \times 100\text{小时} = 3.00\text{万元}$ 。

3.5 图像和数据测试、处理和分析，共计6.20万元

4. 燃料动力费（0.00万元）

5. 差旅/会议/国际合作与交流费（7.90万元）

5.1 差旅费 共计3.06万元

支持6人参加国内学术会议（ $1.80\text{万元} + 0.60\text{万元} + 0.48\text{万元} + 0.18\text{万元} = 3.06\text{万元}$ ）

包括3000元（往返公交、机场大巴、飞机票等交通费） $\times 6\text{人次/年} = 1.8\text{万元}$ ；

会务费1000元/次 $\times 6\text{次} = 0.6\text{万元}$ ；住宿费400元/晚 $\times 2\text{晚/次} \times 6\text{次} = 0.48\text{万元}$ ；

出差补贴100元/天 $\times 3\text{天/次} \times 6\text{次} = 0.18\text{万元}$ 。

5.2 会议费 共计1.00万元

5000元 $\times 2\text{次} = 1\text{万元}$ ，举办小型学术会议、讨论咨询会议等，含会场租赁费、投影器材、资料费、伙食费、交通费等。

5.3 国际合作与交流费 共计3.84元

支助2人参加国际学术会议

包括10600元（往返公交、机场大巴、飞机票等交通费） $\times 2\text{人次} = 2.12\text{万元}$ ；

会务费5000元/人 $\times 2\text{人} = 1.0\text{万元}$ ；住宿费1000元/晚 $\times 4\text{晚/次} = 0.40\text{万元}$ ；

差旅补贴300元/天 $\times 6\text{天/人} \times 2\text{人} = 0.32\text{万元}$ 。

6. 出版/文献/信息传播/知识产权事务费（7.20万元）

中文学术论文出版费3500元/篇 $\times 8\text{篇} = 2.80\text{万元}$ ；SCI论文1.00万元 $\times 3\text{篇} = 3.00\text{万元}$ ；

文献检索和查新等0.20万元； 邮寄和通讯等0.20万元；

资料费、专用软件购买及其他知识产权事务费等1.00万元。

7. 劳务费（14.60万元）

硕士研究生500元/月 $\times 20\text{月} \times 4\text{人} = 4.00\text{万元}$ ；博士研究生800元/月 $\times 20\text{月} \times 1\text{人} = 1.60\text{万元}$ ；

聘请专职科研助理1人，3000元/月 $\times 30\text{月} = 9.00\text{万元}$ 。

8. 专家咨询费（1.04万元）

高级职称800元 $\times 8\text{次} = 0.64\text{万元}$ ，其他人员500元 $\times 8\text{次} = 0.40\text{万元}$ 。

9. 其他支出（0.00万元）



报告正文

参照以下提纲撰写，要求内容翔实、清晰，层次分明，标题突出。
请勿删除或改动下述提纲标题及括号中的文字。

（一）立项依据与研究内容（4000-8000 字）：

1. 项目的立项依据（研究意义、国内外研究现状及发展动态分析，需结合科学研究发展趋势来论述科学意义；或结合国民经济和社会发展中迫切需要解决的关键科技问题来论述其应用前景。附主要参考文献目录）：

1.1 影像技术是乳腺癌早期诊断的关键，对乳腺癌的诊断一直是研究重点

乳腺癌居女性恶性肿瘤发病之首，也是致死率较高的恶性肿瘤之一^[1, 2]。在美国，新发乳腺癌病例中 80%以上是早期，而在我国超过半数的患者在发现时已是中晚期。在乳腺癌发病率持续上升的同时，欧美发达国家的乳腺癌死亡率却在逐渐下降。广泛开展乳腺癌筛查与不断提高的早期发现率被认为是其死亡率下降的主要原因^[3]。

常用的乳腺影像技术有 X 线摄影、超声和磁共振（MRI），是乳腺癌早期诊断的关键。其共同特点是敏感度高，特异度和阳性预测值相对较低^[4-8]，导致大量的乳腺良性肿块活检^[9]。但影像技术发现了大量临床触诊阴性的乳腺肿块，这些肿块中 7.69%-42%为恶性，早期乳腺癌占 5%-75%^[10]。乳腺 X 线摄影是国际公认的首选乳腺影像技术^[11]，对微钙化有高度敏感性，但有效性和安全性都有较大争议，X 射线对人体有一定的放射性辐射伤害，对于致密性乳腺（约 30%的中国女性的乳腺为致密性乳腺）其敏感性大大降低^[12]。超声检查在我国非常普及，也适用于致密乳腺，但由于乳腺癌肿瘤组织与正常组织之间较低的声学阻抗差异，其成像结果的对比度较差，对乳腺癌的特异性不高^[13, 14]。MRI 技术作为近年来迅速发展的影像技术之一，对软组织有极好的分辨力，对 90%的乳腺癌能够进行准确诊断，具有巨大优势^[15]，但对乳腺癌假阳性率较高^[16]。此外，MRI 设备昂贵，检查费用偏高，其系统的强静磁场环境和运行噪声也可能对人体造成不适。超声和 MRI 不能实现乳腺肿瘤的微血管显像，必须借助于外源性造影剂才能实现肿瘤微血管成像，且造影剂价格相对昂贵。影像技术的发展和乳腺癌筛查的



广泛开展是提高乳腺癌早期发现的关键，当前影像技术的重点和难点已经从发现病变转移到甄别肿块良恶性^[14]。

现今，医学进入“分子医学”的时代，认识疾病已经深入到从生理和生化的水平来认识，要求在临床上尚未发现解剖和功能改变之前，就能提供疾病变化的分子水平信息，阐明病变组织代谢活性的高低、病变细胞是否存在可识别的特定的标志物，来帮助诊断、治疗和疗效评价。乳腺癌细胞增殖活跃，糖代谢、氧代谢等增高，氧化酶减少，新生血管丰富，在形态结构、走行和分布上与良性肿瘤差异显著^{[17, 18][19, 20]}。PET/CT、功能MRI、热层析成像、光声成像等功能影像技术成为持续的研究热点。

1.2 光声成像在肿瘤和血管成像的研究进展

光声成像(photoacoustic imaging, PAI)的基本原理是：当宽束短脉冲激光辐照生物组织时，位于组织体内的吸收体(如肿瘤)吸收脉冲光能量，从而升温膨胀，产生超声波(即光声波)，当分布在体表的多个超声换能器记录下光声信号后，通过各种重建或反演算法即可得到吸收体内的几何信息和光学参数的空间分布信息，光声成像的超声图像反映的是光能量吸收的差异。能够有效地补充纯超声成像技术在对比度和功能性方面的缺陷^[21-23]。光声成像能够实现高特异性光谱组织的选择激发的特性，其血管显像不需要外源性造影剂，能够通过不同波长的光声成像反演计算光作用基团，获得氧合血红蛋白(HbO₂)、还原血红蛋白(HbR)、血氧饱和度(SO₂)、氧化酶、水、脂肪、黑色素等的量化参数。Katheryne E^[24]等运用光声成像对251个小鼠乳腺组织模型(包括正常乳腺、增生组织、原位性导管癌和浸润性乳腺癌)进行分析，结果显示当光声信号波长为750nm时，光声成像所测得的血氧饱和度、总血红蛋白浓度和脂肪含量可有效区分乳腺正常组织、增生组织、原位性导管癌和浸润性乳腺癌。John R. Eisenbrey等^[25]对小鼠乳腺癌模型进行了超声造影、光声成像与病理检查的对比，结果显示：CEUS测得的峰值强度(PI)与光声成像测得的肿瘤内血氧饱和度(SO₂ Tot)和总血红蛋白浓度(HbT)有良好的相关性。超声造影测得PI与CD31具有相关性，故在定量分析浅表肿瘤的血流量时，光声成像所测得的SO₂和HbT或许可以成为超声造影所测PI的替换值。



新兴的光学成像技术在肿瘤及血管成像中显示出巨大的应用潜力^[26-28]。光学成像安全、无电离辐射；人体组织对光的散射和吸收非常敏感，图像分辨率可达到微米及亚微米量级，可实现高分辨率的分子成像；能提供功能性信息，反映组织在细胞和分子层面的结构信息和代谢变化。手指式血氧仪检测血氧饱和度就是光学成像临床应用的一个典范，已经广泛地应用于临床监测生命体征。与传统的医学影像仪器相比，光学成像仪器成本低，更易于小型化和便携化。癌变组织通常具有明显的血管化特征，相对正常组织呈现较强的光吸收特性，且恶性肿瘤较良性肿瘤又呈现相对低的血氧饱和度。肿瘤的代谢变化通常出现在形态学变化之前，可望在肿瘤的早期或早早期获得准确诊断。遗憾的是，由于生物组织对光的强散射特性，这些光学成像技术的成像深度都比较低（小于3mm），无法满足乳腺癌早期检测和诊断的需求。但作为当前发展迅速的新型混合技术，光声成像融合了光学成像高对比度与超声成像穿透力强的优点，能提供生物组织的高对比度、高分辨率的光学吸收特性，有区分肿瘤良性和恶性以及动态监测其病变发展的巨大潜力，可望发展成为一种精确、无损、低成本的新型的功能影像技术。

Oraevsky等最早将光声成像技术应用于乳腺癌检测的探索。该研究团队得到了乳房不同断层层面上的二维结构信息，图像的空间分辨率达到1mm，成像深度为40mm^[29-30]。Manohar等则开发了平板式超声换能器阵列的光声乳腺成像系统。该系统可实现仿体组织的三维光声结构图像，空间分辨约为2.3-3.9mm，最深成像深度为32mm^[31]。Kruger等对乳房64×64×50mm区域内的血管进行了三维光声成像，获取了清晰的血管网络结构，其空间分辨率为0.5mm，成像深度为40mm^[32,33]。这些研究进展表明，光声成像技术在乳腺癌检测方面，从二维到三维、从肿瘤到血管等多方面都具有拓展和深入的发展趋势，其成像的空间分辨率和探测深度也在逐步提高。然而，目前的光声成像重建的定量化方法还具有较大的局限性，远不能满足乳腺癌早期诊断的临床需求。这些局限性包括，其一，目前的算法模型只是基于一维或二维近似，因而只能获取组织的断层平面图像或最大值投影图像^[34-36]，其成像结果的精确性和可靠性都受到较大的限制；其二，定性算法如滤波反投影方法或延迟迭代算法无法进一步获取生物组织的准确的功能信息以及代谢信息、分子和基因信息，而目前大多数基于模型的定



量算法则是通过光声传输方程与光子扩散方程的耦合求解获取定量参数信息^[37,38]，但光子扩散方程在很多情形下（如血管成像）会产生较大误差；其三，目前还没有实现对乳腺组织的肿瘤与周边血管网络的同步一体化成像，而周边血管调节着癌细胞的营养与氧的供应，针对其氧代谢状况进行检测对于癌症早期预警、诊断、甄别和治疗都至关重要，因此有必要借助多尺度光声成像技术的辅助和图像融合技术来同时实现肿瘤与周边血管的一体化可视信息^[39-41]。如能改进光声成像重建算法，就能对这些局限性导致的图像质量劣化和重建信息误差等缺陷进行必要的修正，对于光声成像在乳腺癌早期诊断的应用将具有重要的推动作用。

我们的研究团队（合作人）长期从事光声成像定量算法研究，先后开发了一些列基于RTE与PWE联合求解的定量光声重建算法，其中二维定量PAT成像算法已经在乳腺癌早期诊断方面开始了临床测试，并取得了良好的阶段性成果^[35]而PAM成像定量算法也已应用于大鼠脑部的微血管成像并获取了各种功能和生理信息参数的高分辨率动态图像^[42]。项目申请人长期致力于乳腺癌的临床和基础研究，近五年关注功能影像的研究和光学成像对乳腺癌的研究，在乳腺癌代谢、弹性成像、超声造影、淋巴结转移和热层析成像领域进行了相关研究^[45-49]，与合作人联合的“面向乳腺癌早期诊断的三维多尺度定量光声成像方法的研究”研究项目获得了国家自然科学基金面上项目（项目编号：11674047）的支持。

目前，本项目组初步发展了一套三维定量光声成像的有限元中间算法及配套的多尺度光声成像系统，本项目拟通过对全乳血管网络和肿瘤的形态结构、生理特征、病理特征及代谢功能等信息的精确提取，实现乳腺癌的早期无损诊断。通过仿体模型、小鼠乳腺癌模型和靶向治疗验证该技术在细胞和分子层面对乳腺癌早期诊断和靶向治疗的疗效评估的能力。

参考文献

- [1]陈万青,张思维,曾红梅,郑荣寿,邹小农,赵平,吴良有,李光琳,赫捷*.中国2010年恶性肿瘤发病与死亡[J].中国肿瘤,2014,23(1):1-10.
- [2]Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, St Louis J, Finkelstein DM, Yu KD, Chen WQ, Shao ZM, Goss PE*. Breast cancer in China[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7): e279-289.
- [3]Berry DA*, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, Mandelblatt



- JS, Yakovlev AY, Habbema JD, Feuer EJ. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(17):1784-1792.
- [4] Koolen BB, Vrancken Peeters MJ, Wesseling J, Lips EH, Vogel WV, Aukema TS, vanWerkhoven E, Gilhuijs KG, Rodenhuis S, Rutgers EJ, Valdés Olmos RA*. Association of primary tumor FDG uptake with clinical, histopathological and molecular characteristics in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012, 39(12):1830-1838.
- [5] Groheux D*, Giacchetti S, Moretti JL, Porcher R, Espié M, Lehmann-Che J, de Roquancourt A, Hamy AS, Cuvier C, Vercellino L, Hindié E. Correlation of high 18F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38(3):426-435.
- [6] García Vicente AM*, Soriano Castrejón Á, León Martín A, Chacón López-Muñiz I, Muñoz Madero V, Muñoz Sánchez Mdel M, Palomar Muñoz A, Espinosa Aunión R, González Ageitos A. Molecular subtypes of breast cancer: metabolic correlation with 18F-FDG PET/CT[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(9):1304-1311.
- [7] 李俊来*, 李昶田, 贾红, 万文博, 宋丹绯, 李凯扬. 热层析成像温度分布在乳腺疾病中的诊断价值[J]. *中国医学影像学杂志*, 2014, 22(4):241-243.
- [8] 张峰*, 罗立民, 鲍旭东. 常用影像方法在乳腺癌辅助诊断中的性能比较[J]. *中国生物医学工程学报*, 2012, 31(2):276-284.
- [9] Diane M. Kawamura, Bridgette Lunsford. Diagnostic medical sonography: abdomen and superficial structures. Lippincott Williams & Wilkins. 2012, Third edition, 515-519
- [10] 李聪, 吕青, 彭玉兰*. 超声引导导丝置入定位在乳腺触诊阴性肿块微创切除术的应用[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2017, 24(1): 92-95.
- [11] Goetzsche PC*, Joergensen KJ. Screening for breast cancer with mammography[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013, 4(6):CD001877.
- [12] Murphy IG, Dillon MF*, Doherty AO, McDermott EW, Kelly G, O'Higgins N, Hill AD. Analysis of patients with false negative mammography and symptomatic breast carcinoma[J]. *Journal of Surgical Oncology*, 2007, 96(6):457-463.
- [13] Foster FS*, Hossack J, Adamson SL. Micro-ultrasound for preclinical imaging[J]. *Interface Focus*, 2011, 1(4):576-601.



- [14]彭玉兰*,张和庆,敬基刚,马步云,鲁晓,唐冲,聂珊,刘莹,秦雨州,罗燕.基于数据挖掘技术对乳腺超声数据库数据利用的初步研究[J].生物医学工程学杂志,2010;27(4):600-605.
- [15]Riedl CC*, Luft N, Bernhart C, Weber M, Bernathova M, Tea MK, Rudas M, Singer CF, Helbich TH.Triple-modality screening trial for familial breast cancer underlines the importance of magnetic resonance imaging and questions the role of mammography and ultrasound regardless of patient mutation status, age, and breast density[J].Journal of Clinical Oncology, 2015,33(10):1128-1135.
- [16]Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, Morris E, Pisano E, Schnall M, Sener S, Smith RA, Warner E, Yaffe M, Andrews KS, Russell CA. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography[J].CA Cancer Journal for Clinicians,2007,57(2):75-89.
- [17]Hiratsula S*. Vasculogenesis, angiogenesis and special features of tumor blood vessels[J].Front Biosci(Landmark Ed),2011,1(16):1413-1427.
- [18]Groves AM*, Shastry M, Rodriguez-Justo M, Malhotra A, Endozo R, Davidson T, Kelleher T,Miles KA, Ell PJ, Keshtgar MR. 18F-FDG PET and biomarkers for tumour angiogenesis in early breast cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging,2011,38(1):46-52.
- [19]Salehi L, Azmi R*. A novel method based on learning automata for automatic lesion detection in breast magnetic resonance imaging[J]. J Med Signals Sens,2014,4(3):202-210.
- [20]Jochelson MS*, Dershaw DD, Sung JS, Heerdt AS, Thornton C, Moskowitz CS, Ferrara J,Morris EA. Bilateral Contrast-enhanced Dual-Energy Digital Mammography: Feasibility and Comparison with Conventional Digital Mammography and MR Imaging in Women with Known Breast Carcinoma[J].Radiology,2013,266(3): 743-751.
- [21]Wang LV*, Hu S. Photoacoustic tomography: in vivo imaging from organelles to organs[J].Science, 2012,335(6075):1458-1462.
- [22]BeardP*.Biomedical photoacoustic imaging[J].Interface Focus,2011,1(4), 602-631.
- [23]徐晓辉,李晖*.基于长焦区聚焦换能器的扫描光声乳腺成像技术[J].物理报,2008,57(7):4623-4629.
- [24]Katheryne E. Wilson, Sunitha V. Bachawal, Lu Tian, Jürgen K. Willmann*. Multiparametric Spectroscopic Photoacoustic Imaging of Breast Cancer Development in a Transgenic Mouse Model[J]. Theranostics ,2014, 4(11): 1062-1071.



- [25] John R. Eisenbrey, Daniel A. Merton, Andrew Marshall, Ji-Bin Liu, Traci B. Fox, Anush Sridharan, and Flemming Forsberg*. Comparison of Photoacoustically Derived Hemoglobin and Oxygenation Measurements with Contrast-Enhanced Ultrasound Estimated Vascularity and Immunohistochemical Staining in a Breast Cancer Model[J]. Ultrasonic Imaging, 2015, 37(1): 42–52.
- [26] Kalchenko V, Preise D, Bayewitch M, Fine I, Burd K, Harmelin A*. In vivo dynamic light scattering microscopy of tumour blood vessels[J]. Journal of Microscopy, 2007, 228(2): 118–122.
- [27] Tozer GM*, Ameer-Beg SM, Baker J, Barber PR, Hill SA, Hodgkiss RJ, Locke R, Prise VE, Wilson I, Vojnovic B. Intravital imaging of tumour vascular networks using multi-photon fluorescence microscopy[J]. Adv. Drug Deliv. Rev., 2005, 57(1): 135–152.
- [28] Vakoc BJ, Lanning RM, Tyrrell JA, Padera TP, Bartlett LA, Stylianopoulos T, Munn LL, Tearney GJ, Fukumura D, Jain RK*, Bouma BE*. Three-dimensional microscopy of the tumor microenvironment in vivo using optical frequency domain imaging[J]. Nat. Med., 2009, 15(10): 1219–1223.
- [29] Andreev VG, Karabutov AA, Solomatina SV, Savateeva EV, Aleynikov V, Zhulina YV, Fleming RD, Oraevsky AA*. Photoacoustic tomography of breast cancer with arc-array transducer[J]. Biomedical Optoacoustics, 2000, 3916: 36–47.
- [30] Ermilov SA, Khamapirad T, Conjusteau A, Leonard MH, Lacewell R, Mehta K, Miller T, Oraevsky AA*. Laser photoacoustic imaging system for detection of breast cancer[J]. Journal of Biomedical Optics, 2009, 14(2): 024007–024014.
- [31] Manohar S*, Kharine A, van Hespén JC, Steenbergen W, van Leeuwen TG. The Twente photoacoustic mammoscope: system overview and performance[J]. Physics in Medicine and Biology, 2005, 50(11), 2543–2557.
- [32] Kruger RA*, Lam RB, Reinecke DR, Del Rio SP, Doyle RP. Photoacoustic angiography of the breast[J]. Medical Physics, 2010, 37(11): 6096–6100.
- [33] Kruger RA*, Kuzmiak CM, Lam RB, Reinecke DR, Del Rio SP, Steed D. Dedicated 3D photoacoustic breast imaging[J]. Medical Physics, 2013, 40(11): 113301.
- [34] Sun Y, Sobel E, Jiang H*. Quantitative three-dimensional photoacoustic tomography of the finger joints: an in vivo study[J]. Journal of Biomedical Optics, 2009, 14(6): 064002.
- [35] Li X, Heldermon CD, Yao L, Xi L, Jiang H*. High resolution functional photoacoustic



- tomography of breast cancer[J].Medical Physics,2015,42(9): 5321-5238.
- [36]Yao L, Xi L, Jiang H*. Photoacoustic computed microscopy[J].Scientific Reports, 2014,14(4): 4960.
- [37]Wang K, Huang C, Kao YJ, Chou CY, Oraevsky AA, Anastasio MA*. Accelerating image reconstruction in three-dimensional optoacoustic tomography on graphics processing units[J]. Medical Physics, 2013,40(2):023301.
- [38]Jiang X, Deng Y*, Luo Z, Luo Q.Accelerating fDOT image reconstruction based on path-history fluorescence Monte Carlo model by using three-level parallel architecture[J].Optical Express, 2015,23(20):25996-26011.
- [39]Jensen HM, Chen I, De Vault MR, Lewis AE. Angiogenesis induced by “normal” human breast tissue:a probable marker for precancer[J].Science,1982,218(4569): 293-295.
- [40]Nagy JA, Chang SH, Shih SC, Dvorak AM, Dvorak HF*.Heterogeneity of the tumor vasculature[J],Semin Thromb Hemost,2010,36(3): 321-331.
- [41]Gao F*,Zhao H, Yamada Y*. Improvement of image quality in diffuse optical tomography by use of full time-resolved data[J]. Appl Opt,2002,41(4):778-791.
- [42] Yao L, Xi L, Jiang H*. Photoacoustic computed microscopy[J].Scientific Reports,2014,4, 4960: 1-8.
- [43]彭玉兰*,黄娟,苏鸣岗.功能影像学技术对乳腺癌诊断的价值[J].中华医学超声杂志(电子版),2015,12(11):823-827.
- [44] Yang P, Peng YL*, Zhao H, Luo H, Jin Y, He YS. Can continuous scans in orthogonal planes improve diagnostic performance of shear wave elastography for breast lesions? [J].Technol Health Care,2015,23:S293~S300.
- [45]何玉霜,彭玉兰*,金亚,赵海娜,骆洪浩,杨盼.热层析成像联合超声检查对乳腺癌功能形态学的初步研究[J].四川大学学报(医学版),2016,47(1):93-96.
- [46]何玉霜,彭玉兰*,金亚,赵海娜,骆洪浩.热层析成像联合高频超声对T1期乳腺癌的诊断价值[J]. 中华医学超声杂志(电子版),2016,13(1):17-20.
- [47] Parajuly SS, Peng YL*, Yan L, Gang YZ, Lin L , Breast elastography: a hospital-based preliminary study in China.Asian Pacific Journal of Cancer Prevention,2010, 11(3):809~814.



2. 项目的研究内容、研究目标，以及拟解决的关键科学问题（此部分为重点阐述内容）；

2.1 研究内容

2.1.1 通过定量光声成像算法与多光谱方法的结合，实现乳腺癌的功能与生理信息的定量提取。

为定量获取乳腺组织的高分辨率和精确的功能与生理信息，提高乳腺癌早期诊断的特异性和准确性，本项目将首先开发一套基于有限元方法的三维定量光声成像重建算法，实现组织的光学吸收系数的高分辨率成像。在此基础上，在近红外波段选取适合的波长，利用多光谱方法提取组织中 HbO_2 、 HbR 和 SO_2 等功能性参数和生理性信息的量化参数。部分研究在前期项目已经完成，本项目重点是进行定量算法的优化和验证研究。

2.1.2 仿体实验

仿体实验：具有制备简单、周期快、易于控制等优点，是对成像系统的性能进行测试、对定量重建算法进行验证的重要手段。本项目拟开展以下一系列仿体实验：

- 1) 三维光声结构成像分辨率与成像深度的测试。
- 2) 定量算法的验证。

2.1.3 动物实验

本项目拟建立小鼠乳腺癌模型，选用人源性乳腺癌肿瘤细胞接种小鼠，更能模拟人乳腺肿瘤的生长过程。当肿瘤达到 2mm 左右时，开始对肿瘤区域进行三维光声定量成像，得到肿瘤及其血管网络的结构和功能信息图像。此后，将小鼠分空白对照组、治疗对照组和治疗组三组，每三天一次，进行为期 21 天的连续观察和光声数据采集。以病理学肿瘤体积测量（游标尺测量，长径 $\times$ 短径 $^2/2$ ）和免疫组化测量的定量指标 Ki67, Cleaved caspase-3, P-Src, P-MEK, P-ERK 和 CD31（微血管密度）为金标准，对光声成像的肿瘤体积测量、定量光声重建得到的氧合血红蛋白、还原血红蛋白、氧饱和度、血流速度等量化参数进行比较性和相关性研究，以此初步评估本技术在细胞和分子层面对乳腺癌早期诊断、动态监测和疗效评估方面的可靠性。

2.1.4 统计学分析



本研究都是定量资料，采用均数、标准差、中位数、四分位数间距、最大值和最小值指标；统计推断采用假设检验方法， P 值 ≤ 0.05 认为差异有统计学意义；组间比较，采用两独立样本 t 检验；相关性分析，采用皮尔逊相关分析(Pearson 相关分析)；靶向治疗前、后疗效评估，采用事后检验(Bonferroni corrected t test)。

2.2 研究目标

验证本项目研发的三维多光谱定量光声成像技术对行肿瘤结构与微血管结构的微米级的一体化三维图像及 HbO_2 、 HbR 和 SO_2 等功能性参数能够在细胞和分子水平对乳腺癌进行早期诊断和评估抗肿瘤血管生成靶向治疗的效果，为光声成像发展到临床应用奠定坚实的实验基础。

2.3 拟解决的关键科学问题

2.3.1 乳腺肿瘤及其血管网络的功能与组织成分信息的定量提取

通过定量光声成像算法与多光谱方法的结合，实现乳腺组织的功能与生理信息的定量提取。生物组织中含有各种与光学吸收特性相关的基团，如含氧血红蛋白、脱氧血红蛋白、氧化酶、水、脂肪和黑色素等。本项目将首先开发一套基于有限元方法的定量光声成像重建算法，实现组织的光学吸收系数的高分辨率成像。在获取了光学吸收系数的定量结果后，通过多光谱方法可获得与这些光吸收基团密切相关的功能与生理信息参数。例如，在血管的光声成像中，用至少三个不同波长的光进行成像，通过 Beer's Law 可得到 HbO_2 、 HbR 和 SO_2 的定量参数。

2.3.2 小鼠乳腺癌模型和抗新生血管的靶向治疗模型

我院肿瘤生物治疗国家重点实验室已经成功建立了人源性乳腺癌模型和靶向治疗模型，并获得最佳疗效剂量(40mg/kg.q.d)，已发表文献 (**J MED CHEM. 2016, 59(21): 9788-9805**)。本研究拟直接联合其研究团队，在其项目负责人指导下进行肿瘤建模和靶向治疗及相关免疫组化的监测。

3. 拟采取的研究方案及可行性分析 (包括研究方法、技术路线、实验手段、关键技术等说明)；

3.1 研究方法



3.1.1 基于已经研发的三维定量光声成像技术进行组织结构和功能信息的量化提取

通过定量光声成像算法与多光谱方法的结合，实现乳腺组织的功能与生理信息的定量提取。对光学吸收系数 $\mu_a(\vec{r})$ 的重建通过有限元方法对辐射传输方程（Radiative Transfer Equation, RTE）和光声传播方程（Photoacoustic wave equation, PWE）进行联合求解来实现。在三维空间中利用有限元方法联合求解方程即可不断更新光学吸收系数 $\mu_a(\vec{r})$ 的分布。生物组织中含有各种与光学吸收特性相关的基团，如含氧血红蛋白、脱氧血红蛋白、水、脂肪和黑色素等。在获取了光学吸收系数的定量结果后，通过多光谱方法可获得与这些光吸收基团密切相关的功能与生理信息参数。例如，在血管的光声成像中，用至少三个不同波长的光进行成像，通过如下的 Beer's Law 可得到含氧血红蛋白 HbO_2 、脱氧血红蛋白 HbR 和水 H_2O 的浓度：

$$\mu_a(\vec{r}, \lambda) = \varepsilon_{\text{HbR}}(\lambda)[\text{HbR}](\vec{r}) + \varepsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda)[\text{HbO}_2](\vec{r}) + \varepsilon_{\text{H}_2\text{O}}(\lambda)[\text{H}_2\text{O}](\vec{r})$$

其中 ε_{HbR} 、 $\varepsilon_{\text{HbO}_2}$ 和 $\varepsilon_{\text{H}_2\text{O}}$ 分别为这三种基团的消光系数（molar extinction coefficient），总的血红蛋白浓度为 $[\text{HbT}] = [\text{HbR}] + [\text{HbO}_2]$ ，血氧饱和度为 $s\text{O}_2 = [\text{HbO}_2]/[\text{HbT}]$ 。在此基础上，基于血管中氧输运过程中的质量守恒，可进一步确定血管的血流速度和氧代谢率。

3.1.2 仿体实验

1) **三维光声结构成像分辨率与成像深度的测试：**在背景仿体中嵌入具有不同光学吸收系数、形状或尺寸的目标仿体，通过对仿体的三维光声成像结果的定量分析获取光声成像系统在不同成像深度上的空间分辨率。

2) **定量算法的验证：**制作乳腺组织的仿真模型，在背景仿体中深度约 3~6cm 处嵌入直径约 1cm 的球形目标仿体（模拟乳房肿瘤），并随机嵌入不同直径（从 10 μm 到 500 μm 不等）的细长形目标仿体（模拟血管网络），利用三维定量光声成像有限元算法进行定量重建，得到光学吸收系数分布，并通过与已知分布的比较，对算法进行修正与优化。

3.1.3 动物实验



1) 小动物乳腺癌模型及抗血管生成的靶向治疗研究

在新技术应用于临床之前，动物实验是一项必不可少的验证手段。本项目拟选用 4-6 周龄，体重为 16-20g，NOD/SCID 雌性小鼠作为研究对象。接种的乳腺癌肿瘤细胞为 ATCC（American Type Culture Collection）公司的 MDA-MB-231 细胞株，此细胞系通过细胞表型筛选，为典型的人源性三阴性乳腺癌细胞系，具有非受体酪氨酸激酶(Scr)高表达，而 Scr 为目前已知的三阴性乳腺癌(TNBC)最为有用的靶点之一。根据本项目组已发表文献（J MED CHEM. 2016, 59(21):9788-9805）进行 MDA-MB-231 细胞株培养和 13an 抗血管生成靶向治疗。

3.2 总体技术路线

本项目总体技术路线（图 1）：

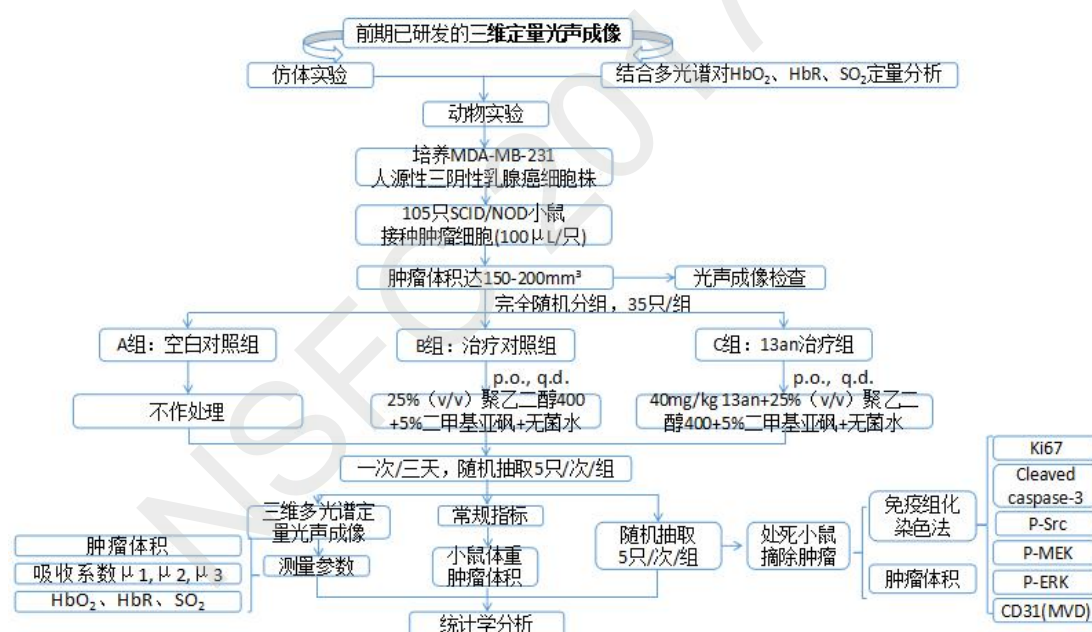


图 1：总体技术路线

3.3 关键技术及可行性论证

3.3.1 光声成像技术对组织结构的功能信息的量化提取

合作者长期从事基于有限元方法的光声成像定量算法研究，先后开发了二维 PAT 成像（Physics in Medicine and Biology, 55, 1917-1934, 2010; Optics Letters, 39, 5355-5358, 2014）和 PAM 成像（Scientific Reports, 4, 4960, 2014）等一系列多尺度的定量光声重建算法。其中二维 PAT 成像的定量算法已经在乳腺癌早期诊断方面开始了临床测试，并取得了良好的阶段性成果（Medical Physics, 42,



5321, 2015), 而 PAM 成像定量算法也已应用于大鼠脑部的微血管成像并获取了各种功能和生理信息参数的高分辨率动态图像 (Scientific Reports, 4, 4960, 2014), 还成功实现了基于 RTE 方程的三维光学成像重建算法 (OSA conference paper, BsuD6, 2010)。曾在美国佛罗里达大学的生物医学工程系进行求解三维 RTE 方程和开发时域内二维定量 PAT 算法的研究 (Journal of Optics A: Pure and Applied Optics, 11, 085301, 2009; OSA conference paper, BsuD6, 2010)。2016 年与申请者团队联合申报“面向乳腺癌早期诊断的三维多尺度定量光声成像方法的研究”获得国家自然科学基金面上项目 (项目编号: 11674047)。这些研究积累为本项目研究工作的顺利开展和完成提供了有力保证。

3.3.2 小鼠 MDA-MB-231 乳腺癌模型和 13an 抗血管生成靶向治疗

申请者长期从事乳腺癌的临床和基础研究, 已经主持多项国家级和省部级课题, 具有设计和实施该研究的能力。所在单位有肿瘤生物治疗国家重点实验室, 具有丰富的开展动物研究的大量设备、研究技术和研究经验, 本研究拟接种 MDA-MB-231 细胞株, 此细胞系通过细胞表型筛选, 为典型的人源性三阴性乳腺癌细胞系, 具有非受体酪氨酸激酶 (Scr) 高表达, 而 Scr 为目前已知的三阴性乳腺癌 (TNBC) 最为有用的靶点之一。而 13an 抗血管生成靶向治疗已经被我们的研究团队证实有良好的治疗效果并确定了最佳治疗方案和治疗剂量 (J MED CHEM. 2016, 59(21):9788-9805)。

4. 本项目的特色与创新之处;

本项目专门地针对性地研究乳腺癌肿瘤和微血管的光声成像及肿瘤组织成分 HbO_2 、 HbR 和 SO_2 的定量参数。本项目的特色和创新之处重点表现在两个方面:

第一, 在光声成像方面, 该项目所研发的三维多光谱定量光声成像成功开发了多尺度三维定量光声重建算法, 实现对乳房中肿瘤和血管的结构与功能信息的一体可视化。成像质量经仿体实验和动物实验证明有巨大的临床应用前景。诸多的光声成像所采用的计算方法及其研究成果已经发表大量的文献 (详见研究基础)。

第二, 本项目通过仿体实验和动物实验一方面验证肿瘤和微血管光声成像效果, 更具特色的提取肿瘤组织成分 HbO_2 、 HbR 和 SO_2 的定量参数, 并与病理的 Ki67, Cleaved caspase-3, P-Src, P-MEK, P-ERK 和 CD31 (微血管密度) 进行相关性



和比较性研究。通过小鼠乳腺癌发生发展的光声成像和小鼠乳腺癌抗新生血管靶向治疗前后的光声成像研究，从细胞和亚细胞水平评估光声成像对乳腺癌早期诊断和疗效评估的效能。

5. 年度研究计划及预期研究结果（包括拟组织的重要学术交流活动、国际合作与交流计划等）。

5.1 年度计划

- 2018.1~2018.12：完成新型三维定量光声成像算法及优化。发表研究论文 1 篇，参加国内会议至少 1 次。
- 2019.1~2019.12：完成新型三维定量光声成像的软件和硬件平台技术，完成仿体实验对三维定量光声成像算法的测试与优化。发表研究论文 1 篇，参加国内会议至少 1 次，申请专利或软件著作权 1 项。
- 2020.1~2020.12：建立乳腺癌的动物生长模型和治疗模型，开展实验研究，收集数据，发表中文核心期刊论文和 SCI 论文各 1 篇；参加国内和国际会议各 1 次。
- 2021.1~2021.12：依据仿体和动物实验研究，基于反馈结果进行深度优化，改进系统舒适性，可开展临床预试验研究。发表高水平 SCI 论文 1 篇；参加国内及国际会议各 1 次；完成项目结题报告。

5.2 预期研究结果

- 开发多尺度乳腺三维定量光声成像系统，实现对乳房肿瘤和血管的结构与功能信息的一体可视化显像。
- 通过仿体模型、乳腺癌动物生长模型和治疗模型的实验数据的采集与分析，建立基于定量光声成像的早期乳腺癌的诊断方法并对诊断效能进行评估。
- 发表中文核心期刊论文和 SCI 论文至少 5 篇（其中 SCI 论文至少 2 篇）；申请专利或软件著作权 1 项；培养研究生 3 名。

（二）研究基础与工作条件

1. 研究基础（与本项目相关的研究工作积累和已取得的研究工作成绩）；

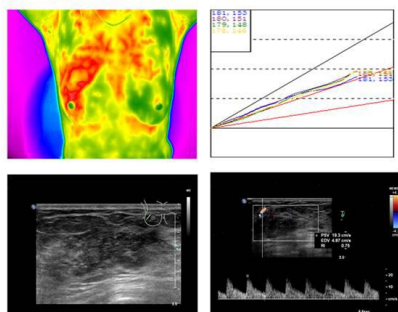
1) 申请人的工作基础：申请人长期从事乳腺癌的基础和临床研究，承担了多项国家级和省市级课题，在乳腺方向发表了数十篇研究课题（详见申请人研究课题和发表论文）。先后参加了乳腺弹性成像的两个多中心研究，了解和紧跟弹性



成像技术的发展和研究。在乳腺癌超声图像特征预测乳腺癌的研究、乳腺超声数据库数据挖掘和数据利用方面进行了深入研究。近几年关注乳腺癌代谢和功能影像的发展,包括①**申请人负责国家自然科学基金面上项目,项目名称:多种功能影像对乳腺癌血流、代谢和诊断效能的比较性研究(项目编号:81571694)**。该项目对乳腺癌在细胞和分子水平的代谢、组织成分、功能、微循环等进行了相关性研究,并发表了相关研究成果。②**申请人有五年光学成像的研究基础,负责和参与两项光学成像的国家级课题**,包括中华人民共和国科学技术部、国家重大科学仪器设备开发专项项目,项目名称:热层析分析仪的开发与应用,本人负责的子任务名称:热层析和超声用于乳腺疾病对比分析及循证医学方法研究。该项目是一种全新的光学成像技术,本项目利用现代生物传热理论和点热源模型,创新性研发出热层析分析仪原理型样机和分析软件,建立了乳腺癌诊断的分析标准和数据库。研究结果总结了乳腺良、恶性肿瘤的热层析光学图像特征、温度变化及恶性肿瘤的q-r曲线特征,乳腺恶性肿瘤的曲线特征多为抛物线或直线,在30°-45°之间走行,顶点一般不超过45°,或可起始于30°-45°,走行一段距离(一般在1/3~2/3长度)后低于30°或高于45°继续走行。以乳腺超声作为参比技术,AUC超声为0.792,AUC热层析0.739,拟合优度(sig=0.187>0.05),结果表明,热层析成像非劣效于超声检查技术(图2)(四川大学学报(医学版):2016,47(01):93-96;中华医学超声杂志(电子版):2016,13(01):17-20)。其最新研究成果投稿参加今年的世界肿瘤介入学术大会(World Conference On Interventional Oncology,WCIO,2017年6月8-11日美国波士顿)。与第一主研(姚磊教授)合作研究的国家级项目,姚磊教授获得国家自然科学基金面上项目,项目名称:面向乳腺癌早期诊断的三维多尺度定量光声成像方法的研究,这是本次项目申请的重要基础和前提。作为本研究的重要基础,本项目组成功建立了人源性乳腺癌靶向治疗治疗模型并获得最佳治疗剂量,积累了肿瘤体积监测(图3)、细胞活性、细胞凋亡及微血管密度检测的经验(图4)。



热层析成像和超声影像对比性研究（乳腺癌病例）



多为抛物线或直线，在 30° - 45° 之间行走，顶点一般不超过 45° ，或起始于 30° - 45° ，行走 $1/3 \sim 2/3$ 长度后低于 30° 或高于 45° 。

图2 热层析成像和超声影像对乳腺癌的对比研究

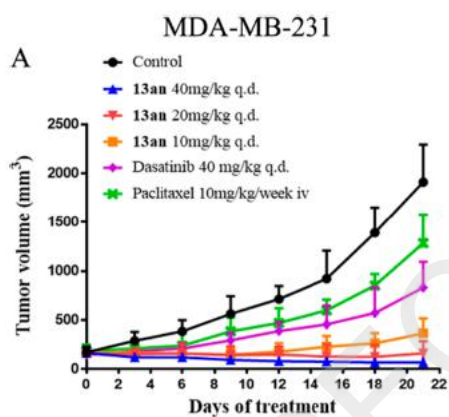


图3 肿瘤靶向治疗中肿瘤体积检测

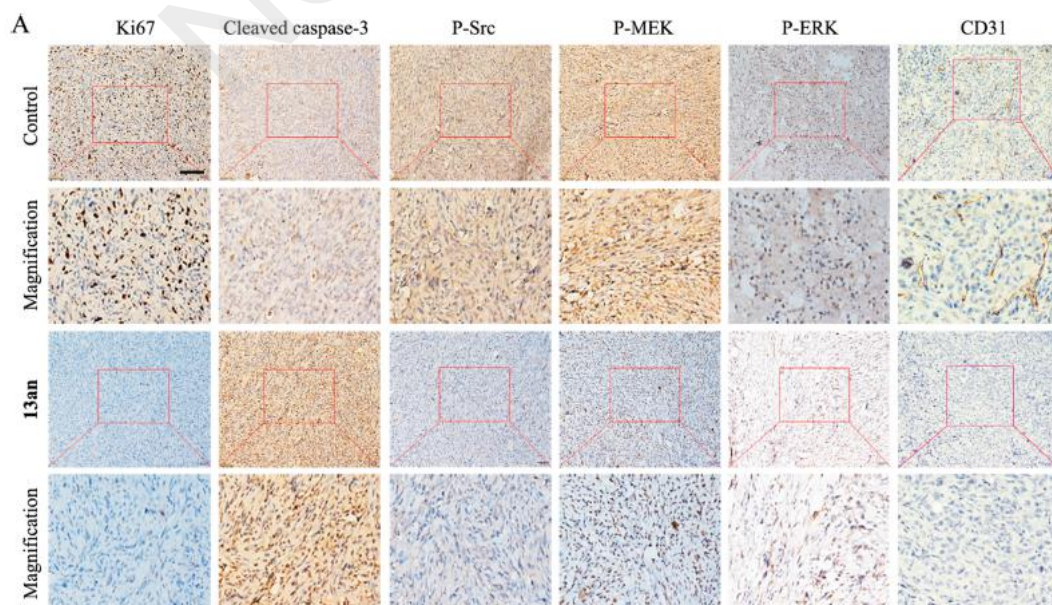


图4 免疫组化染色法图（对照组与 40mg/kg. q. d 13an 组）



2) 第一主研姚磊教授, 一直从事生物医学光学成像方面的研究。自 2007 年进入美国佛罗里达大学生物医学工程系开始博士后研究工作起, 顺利开展了光声成像、热声成像 (thermoacoustic tomography, TAT)、扩散光层析成像 (diffuse optical tomography, DOT) 以及荧光分子成像 (fluorescence molecular tomography, FMT) 的相关研究, 利用有限元等数值分析方法开发了一系列的定量重建算法, 并成功应用于乳腺肿瘤、手指关节炎等临床应用中, 取得了重要成果。这些研究成果包括: 首创性地实现了时域内的光声断层层析成像算法 TD-PAT (Journal of Optics A: Pure and Applied Optics, 11, 085301, 2009); 开发了基于光子辐射传输方程 RTE 和光声传输方程 PWE 的光声断层层析成像定量算法 QPAT (Optics Letters, 34, 1765-1767, 2009; Physics in Medicine and Biology, 55, 1917-1934, 2010) 和光声显微成像定量算法 PACM (Scientific Reports, 4, 4960, 2014)、(Scientific Reports, 4, 4960, 2014) 基于微波传输方程和热声传输方程的热声断层层析成像定量算法 QTAT (Medical Physics, 37, 3752-3759, 2010) 等。创新性地将全变分最小化技术 TVM 与光声成像重建算法进行了融合, 并将该方法成功应用于受限视野问题 (如边界的超声换能器的数目较少, 或者是换能器分布的位置受限如只能分布于特定的角度范围内等情形), 从而显著地提高了重建结果的图像质量和分辨率 (Biomedical Optics Express, 2, 2649-2654, 2011; Applied Optics, 50, 5031-5041, 2011; US patent US-2014-0029829-A1, 2014)。此外, 设计了一套结合了 PAT 与 DOT 的多模态成像系统, 并成功应用于病人乳房的二维功能性扫描与成像中 (Medical Physics, 39, 2584-2594, 2012; Biomedical Optics Express, 2, 2348-2353, 2011)。共发表了学术论文 30 余篇, 其中以第一作者或共同第一作者身份发表的影响因子大于 3 的有 9 篇, SCI 的总引用次数超过 250 次, 单篇论文的最高他引次数超过 20 次, H 指数为 11。

与本研究相关的积累和前期工作包括:

基于有限元方法的一系列光声成像定量重建算法 (Optics Letters, 34, 1765-1767, 2009; Physics in Medicine and Biology, 55, 1917-1934, 2010), 发展了定性的三维反射式光声断层层析成像算法, 作为本项目研究的重要前期工作之一, 已成功利用了双频超声换能器 (高频 50MHz, 低频 3.5MHz) 进行了动物的多尺度光声重建实验, 得到了肿瘤和血管网络的同步光声结构信息图像, 并通过图



像融合实现了一体可视化（图 5）。

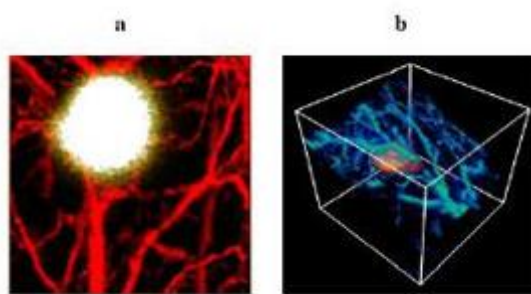


图 5 小鼠实验中肿瘤及周边血管网络的光声重建图像
(a)光声 MAP 图像 (b) 三维渲染图（尚未发表数据）

在此基础上，创立了定量光声显微成像算法 PACM（Scientific Reports, 4, 4960, 2014）。该算法被应用于大鼠脑部微血管的光声显微成像技术中，分别用两束不同波长（730nm 和 1064nm）的激光同时激发产生光声信号，结合多光谱技术得到了大鼠脑部特定微血管中各种结构信息和功能信息结果，包括光学吸收系数，含氧和脱氧血红蛋白浓度、氧饱和度以及血流速度、氧代谢率等功能和生理参数的高分辨率动态图像（图 6）。目前，PAM 是光声成像领域内最为活跃的研究热点，而该研究结果是目前世界上唯一的定量 PAM 算法。

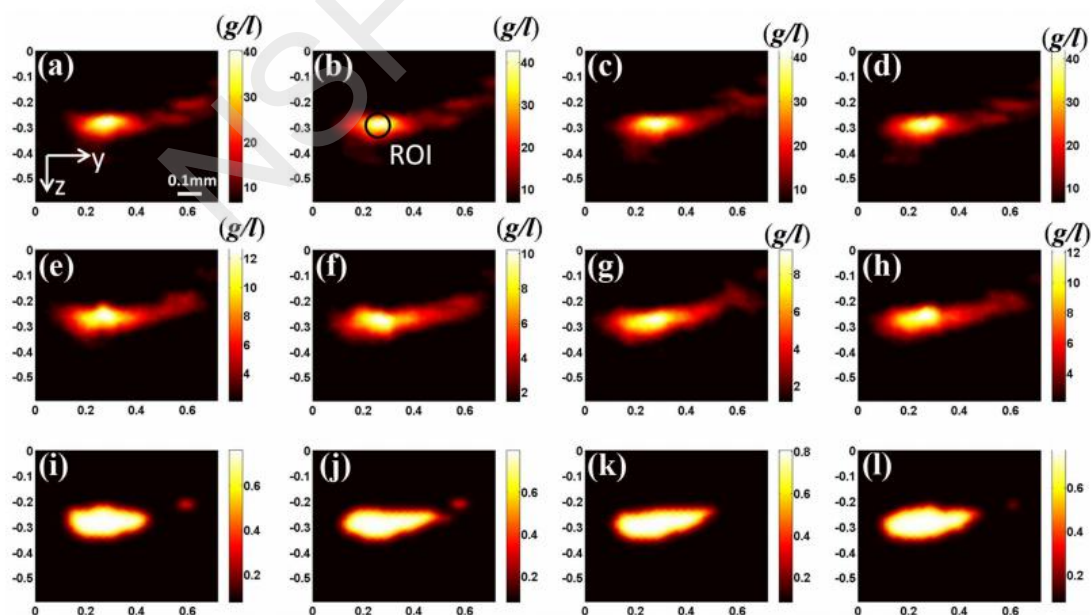


图 6 大鼠脑部单个微血管截面上的不同时刻（a,e,i: 12s; b,f,j: 24s; c,g,k: 42s; d,h,l: 54s）的含氧血红蛋白浓度（a-d）、脱氧血红蛋白浓度（e-h）和氧饱和度（i-l）的重建图像（Scientific Reports, 4, 4960, 2014）

2. 工作条件（包括已具备的实验条件，尚缺少的实验条件和拟



解决的途径,包括利用国家实验室、国家重点实验室和部门重点实验室等研究基地的计划与落实情况);

本项目依托单位四川大学和电子科技大学都是教育部“985”和“211”重点建设高校。申请人所依托的肿瘤生物治疗国家重点实验室有丰富的肿瘤模型、多种靶向治疗和评估的经验,本项目组已经有人源性乳腺癌的生长模型和治疗模型,一系列基于细胞和分子水平的评估指标正好适合本项目光声成像的功能影像学研究。

合作单位电子科技大学信息医学研究中心是 2014 年 7 月建立的跨学院独立运行学校直管的科研机构,其核心使命是促进信息科学与生物学之间的交叉,进而用信息科技促进生物学的发展,同时通过借鉴生命过程中的信息原理,寻找信息科技发展的新动力。第一主研还将依托由“美国医学与工程院”院士、“长江学者”讲座教授、国家“千人计划”蒋华北教授领导的新型生物学影像团队开展相关研究,其团队现有教授 4 名(4 人均有海外工作经历,2 人具有海外博士学位)、副教授 1 名(具有海外工作经历)和讲师 1 名,博士研究生 20 余人、硕士研究生 40 余人;实验室面积 300 余平方米,拥有多套光声、热声、磁声和光学成像系统,仪器设备价值 600 余万元。同时团队已开展包含光声、热声、全光探测等与本项目密切相关的研究并发表了多项研究成果。团队中与本项目相关的仪器设备有:可调谐高能纳秒激光器 1 台(LS-2137/2 + LT-2211A,可调波长为 345nm-1000nm);OPO 脉冲激光器 1 台(Surelite OPO + Surelite I-20,可调波长为 680nm-980nm, 1170nm-2440nm);Nd-YAG 脉冲激光器 1 台(Brilliant, QUANTELE, 532nm);50MHz 采样频率的 4 通道采集卡 2 张;250MHz 采样频率的高分辨率采集卡 1 张;三维精密平移台及控制器 1 套;奥林巴斯 5072PR 脉冲发生器 1 台;泰克 DPO3000 系列示波器 1 台;4 通道前置放大器 1 台;并已采购高性能 ICCD1 台。项目中所缺少的部分光学器件(光纤束等)将通过本项目经费购买。

3. 正在承担的与本项目相关的科研项目情况(申请人和项目组主要参与者正在承担的与本项目相关的科研项目情况,包括国家自然科学基金的项目和国家其他科技计划项目,要注明项目的名称和编号、经费来源、起止年月、与本项目的关系及负责的内容等);

1.作为项目负责人,获得国家自然科学基金面上项目,项目名称:多种功能



影像对乳腺癌血流、代谢和诊断效能的比较性研究，项目编号：81571694，项目资金：65.74 万元，执行年限：2016.01-2019.12。该项目对乳腺癌的细胞和亚细胞水平的代谢、组织成分、功能、微循环等进行了相关性研究，对超声造影、功能 MRI、PET/CT 和热层析成像技术等一系列前沿的功能影像有深刻理解。

2.作为子任务负责人，获得中华人民共和国科学技术部、国家重大科学仪器设备开发专项项目，项目名称：热层析分析仪的开发与应用，项目编号：2012YQ160203，项目资金：2431 万元，执行年限：2012.01-2017.12。本人负责的子任务名称：热层析和超声用于乳腺疾病对比分析及循证医学方法研究，项目资金：100 万元。该项目是一种全新的光学成像技术。

3.有与第一主研（姚磊教授）合作研究的国家级项目，姚磊教授获得国家自然科学基金面上项目，项目名称：面向乳腺癌早期诊断的三维多尺度定量光声成像方法的研究，项目编号：11674047，项目资金：67 万元，执行年限：2017.01-2020.12。这是本次项目的申请的基础。

4. 完成国家自然科学基金项目情况（对申请人负责的前一个已结题科学基金项目（项目名称及批准号）完成情况、后续研究进展及与本申请项目的关系加以详细说明。另附该已结题项目研究工作总结摘要（限 500 字）和相关成果的详细目录）。

无。

（三）其他需要说明的问题

1. 申请人同年申请不同类型的国家自然科学基金项目情况（列明同年申请的其他项目的项目类型、项目名称信息，并说明与本项目之间的区别与联系）。

无。

2. 具有高级专业技术职务（职称）的申请人或者主要参与者是否存在同年申请或者参与申请国家自然科学基金项目的单位不一致的情况；如存在上述情况，列明所涉及人员的姓名，申请或参与申请的其他项目的项目类型、项目名称、单位名称、上述人员在该项目中是申请人还是参与者，并说明单位不一致原因。

无。



3. 具有高级专业技术职务（职称）的申请人或者主要参与者是否存在与正在承担的国家自然科学基金项目的单位不一致的情况；如存在上述情况，列明所涉及人员的姓名，正在承担项目的批准号、项目类型、项目名称、单位名称、起止年月，并说明单位不一致原因。

无。

4. 其他。

无。

NSFC 2017



彭玉兰 简历

四川大学，华西医院，主任医师

教育经历（从大学本科开始，按时间倒序排序；请列出攻读研究生学位阶段导师姓名）：

1. 1991/9 - 1994/7, 华西医科大学, 医学影像学, 硕士, 导师: 黄承孝
2. 1980/9 - 1985/7, 华西医科大学, 临床医学, 学士, 导师:

科研与学术工作经历（按时间倒序排序；如为在站博士后研究人员或曾进入博士后流动站（或工作站）从事研究，请列出合作导师姓名）：

1. 2000/6-至今, 华西医院, 临床医学院, 教授
2. 1994/6-2000/6, 华西医院, 临床医学院, 副教授
3. 1985/8-1994/6, 华西医院, 临床医学院, 讲师

曾使用其他证件信息（申请人应使用唯一身份证件申请项目，曾经使用其他身份证件作为申请人或主要参与者获得过项目资助的，应当在此列明）：

主持或参加科研项目（课题）及人才计划项目情况：

1. 国家自然科学基金面上项目, 81571694, 多种功能影像对乳腺癌血流、代谢和诊断效能的比较性研究, 2016/01- 2019/12, 84.4262万元, 在研, 主持
2. 国家重大科学仪器设备开发专项项目, 2012YQ16020305, 热层析分析仪的开发与应用: 热层析和超声用于乳腺疾病对比分析及循证医学方法研究(子任务), 2012/01-2017/8, 100万元, 在研, 主持
3. 四川省科技厅科技支撑项目, 2012SZ0145, 乳腺超声临床决策支持系统预测乳腺癌风险及临床应用研究, 2012/8-2016/8, 20万元, 结题, 主持

代表性研究成果和学术奖励情况

（请注意：①投稿阶段的论文不要列出；②对期刊论文：应按照论文发表时作者顺序列出全部作者姓名、论文题目、期刊名称、发表年代、卷（期）及起止页码（摘要论文请加说明）；③对会议论文：应按照论文发表时作者顺序列出全部作者姓名、论文题目、会议名称(或会议论文集名称及起止页码)、会议地址、会议时间；④应在论文作者姓名后注明第一/通讯作者情况：所有共同第一作者均加注上标“#”字样，通讯作者及共同通讯作者均加注上标“*”字样，唯一第一作者且非通讯作者无需加注；⑤所有代表性研究成果和学术奖励中本人姓名加粗显示。）

一、期刊论文

1. 第一作者论文

(1) **彭玉兰^(*)**, 黄娟, 苏鸣岗, 功能影像学技术对乳腺癌诊断的价值, 中华医学超声杂志(电子版), 2015, 12 (11): 823~827

2. 通讯作者论文（勿与第一作者论文重复）

(1) Pan Yang, **Yulan Peng^(*)**, Haina Zhao, Honghao Luo, Ya Jin, Yushuang He, Can continuous scans in orthogonal planes improve diagnostic performance of



shear wave elastography for breast lesions?, Technol Health Care, 2015, 23 (S2) : S293~S300

(2) Zhu M, Parajuly SS, **Peng YL**^(*), Fasciitis Ossificans of the Breast, American Journal of the Medical Sciences, 2012, 344 (01) : 63~65

(3) Parajuly SS, **Lan PY**^(*), Yun MB, Gang YZ, Hua Z, Diagnostic potential of strain ratio measurement and a 5 point scoring method for detection of breast cancer: Chinese experience, Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2012, 13 (4) : 1447~1452

(4) Parajuly Shyam S, **Lan Peng Yu**^(*), Yan Luo, Gang Yang Zhi, Lin Lan, Breast elastography: a hospital-based preliminary study in China., Asian Pac J Cancer Prev, 2010, 11 (3) : 809~814

(5) 李聪, 吕青, **彭玉兰**^(*), 超声引导导丝置入定位在乳腺触诊阴性肿块微创切除术的应用, 中国普外基础与临床杂志, 2017, 12 (11) : 92~95

(6) 何玉霜, **彭玉兰**^(*), 金亚, 赵海娜, 杨盼, 实时剪切波弹性成像联合超声BI-RAD S诊断乳腺癌的Meta分析, 西部医学, 2016, 28 (04) : 505~510

(7) 何玉霜, **彭玉兰**^(*), 金亚, 赵海娜, 骆洪浩, 杨盼, 热层析成像联合超声检查对乳腺癌功能形态学的初步研究, 四川大学学报(医学版), 2016, 47 (01) : 93~96

(8) 何玉霜, **彭玉兰**^(*), 金亚, 赵海娜, 骆洪浩, 热层析成像联合高频超声对T1期乳腺癌的诊断价值, 中华医学超声杂志(电子版), 2016, 13 (01) : 17~20

(9) 赵海娜, **彭玉兰**^(*), 骆洪浩, 何玉霜, 金亚, 杨盼, 乳腺影像报告数据系统超声图像特征预测乳腺癌风险的logistic模型及诊断效能研究, 华西医学, 2015, 30 (12) : 2249~2253

(10) 周成香, **彭玉兰**^(*), 超声造影诊断乳腺肿瘤的研究进展, 西部医学, 2015, 27 (09) : 1439~1441

(11) 张和庆, **彭玉兰**^(*), 赵海娜, 骆洪浩, 杨盼, 何玉霜, 金亚, 乳腺囊实性肿块的bi-rads-us图像特征及良恶性鉴别, 中国超声医学杂志, 2015, 31 (09) : 777~780

(12) 金亚, **彭玉兰**^(*), 邱 邈, 马步云, 赵海娜, 骆洪浩, 何玉霜, 杨 盼, 浅表淋巴结超声造影特征及不同参照条件下的定量分析, 四川大学学报(医学版), 2014, 45 (6) : 1005~1009

(13) 吴艳艳, **彭玉兰**^(*), 超声弹性成像定性诊断乳腺癌, 中国医学影像技术, 2014, 30 (05) : 738~741



- (14) 赵海娜, **彭玉兰**^(*), Parajuly Shyam Sundar, 骆洪浩, 何玉霜, 于雷, 男性乳腺疾病超声和病理诊断的十年回顾, 生物医学工程学杂志, 2014, 31 (01): 81~84
- (15) 敬基刚, **彭玉兰**^(*), 李宏江, 325例乳腺疾病手术的临床疗效及术中超声引导分析, 贵州医药, 2013, 37 (12): 1105~1108
- (16) 梁丽, **彭玉兰**^(*), Parajuly Shyam Sundar, 李伟, 超声引导下乳腺肿瘤穿刺活检术的护理配合流程, 护士进修杂志, 2013, 28 (05): 448~449
- (17) 兰琳, **彭玉兰**^(*), 李伟, 于雷, 超声引导下乳腺穿刺活检的护理配合, 华西医学, 2012, 27 (07): 1079~1080
- (18) 赵海娜, **彭玉兰**^(*), Parajuly SS, 骆洪浩, 马步云, 男性乳腺发育症的超声表现和诊断评估, 临床超声医学杂志, 2012, 14 (06): 409~411
- (19) 骆洪浩, **彭玉兰**^(*), 于雷, 赵海娜, 史岩, 乳腺叶状肿瘤的高频超声声像图分析, 中国医学计算机成像杂志, 2012, 18 (03): 255~258
- (20) 张和庆, 童于真, **彭玉兰**^(*), 陈进, 骆洪浩, 赵海娜, 黄源, 超声诊断乳腺癌中文文献的质量评价, 中国超声医学杂志, 2012, 28 (01): 87~89

3. 既非第一作者又非通讯作者论文

- (1) JUAN HUANG, JIANQUN YU^(*), YULAN PENG, Association between dynamic contrast enhanced MRI imaging features and WHO histopathological grade in patients with invasive ductal breast cancer, Oncology Letters, 2016, 11 (05): 3522~3526
- (2) 金亚, 马步云^(*), **彭玉兰**, 赵海娜, 周洁宏, 多参数超声评估乳腺癌新辅助化疗疗效的价值, 中国超声医学杂志, 2014, 30 (12): 1083~1085
- (3) 田海曼, 林江莉^(*), 陈科, **彭玉兰**, 基于内容的乳腺肿瘤超声图像分级检索, 四川大学学报(工程科学版), 2012, 44 (S1): 177~181
- (4) 陈秋霞, 刘奇, **彭玉兰**, 马步云, 刘剑^(*), 彩色多普勒超声在乳腺肿瘤良恶性鉴别诊断中的价值, 激光杂志, 2012, 33 (03): 52~54
- (5) 陈秋霞, 刘奇, 刘剑^(*), **彭玉兰**, 马步云, 灰阶超声鉴别诊断良、恶性乳腺肿瘤, 中国医学影像技术, 2012, 28 (04): 778~782

二、会议论文

1. 第一作者论文



(1) **彭玉兰^(*)**，罗洪浩，赵海娜，史岩，超声图像特征预测乳腺癌风险和评估分类的初步研究，中国超声医学工程学会第四届全国浅表器官及外周血管超声医学学术会议，广东 深圳，2013. 10. 24-2013. 10. 26

(2) **彭玉兰^(*)**，何玉霜，热层析成像及超声成像对乳腺癌功能形态学的研究，中国超声医学工程学会成立30周年暨第十二届全国超声医学学术大会，陕西西安，2014. 06. 20-2016. 06. 23

(3) **彭玉兰^(*)**，超声图像特征预测乳腺癌风险和评估分类的研究，中华医学会第十三次全国超声医学学术会议，云南昆明，2013. 09. 12-2013. 09. 15

2. 通讯作者论文（勿与第一作者论文重复）

(1) Ya Jin, Yu-Shuang He, Ming-Ming Zhang, Shyam Sundar Parajuly, Shuang Chen, Hai-Na Zhao, **Yu-Lan Peng^(*)**, Value of Contrast-Enhanced Ultrasonography in the Differential Diagnosis of Enlarged Lymph Nodes: a Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy Studies, European Congress of Radiology, Vienna, Austria, 2015. 03. 04-2015. 3. 8



除非特殊说明，请勿删除或改动简历模板中蓝色字体的标题及相应说明文字

参与者 简历

姚磊，电子科技大学，物理电子学院，教授

教育经历（从大学本科开始，按时间倒序排序；请列出攻读研究生学位阶段导师姓名）：

1999/09-2005/06，中国科学技术大学，工程科学学院，博士，导师：李永池

1995/09-1999/06，中国科学技术大学，工程科学学院，学士

科研与学术工作经历（按时间倒序排序；如为在站博士后研究人员或曾进入博士后流动站（或工作站）从事研究，请列出合作导师姓名）：

1. 2015/10-至今，电子科技大学，物理电子学院，教授

2. 2011/07-2015/09，美国佛罗里达大学，生物医学工程系，研究助理教授，合作导师：蒋华北

3. 2007/04-2011/06，美国佛罗里达大学，生物医学工程系，博士后，合作导师：蒋华北

4. 2005/07-2007/03，中国科学技术大学，工程科学学院，博士后，合作导师，李永池

曾使用其他证件信息（申请人应使用唯一身份证件申请项目，曾经使用其他身份证件作为申请人或主要参与者获得过项目资助的，应当在此列明）

主持或参加科研项目（课题）及人才计划项目情况（按时间倒序排序）：
无

代表性研究成果和学术奖励情况（每项均按时间倒序排序）

（请注意：①投稿阶段的论文不要列出；②对期刊论文：应按照论文发表时作者顺序列出全部作者姓名、论文题目、期刊名称、发表年代、卷（期）及起止页码（摘要论文请加以说明）；③对会议论文：应按照论文发表时作者顺序列出全部作者姓名、论文题目、会议名称（或会议论文集名称及起止页码）、会议地址、会议时间；④应在论文作者姓名后注明第一/通讯作者情况：所有共同第一作者均加注上标“#”字样，通讯作者及共同通讯作者均加注上标“*”字样，唯一第一作者且非通讯作者无需加注；⑤所有代表性研究成果和学术奖励中本人姓名加粗显示。）

一、期刊论文（仅不列此项时可删除该标题）

1. 第一作者论文（仅不列此项时可删除该标题）



- (1) **Lei Yao**[#], Lei Xi[#], and Huabei Jiang^{*}, Photoacoustic computed microscopy, Scientific Reports, 2014, 4, 4960: 1-8
- (2) **Lei Yao**, and Huabei Jiang^{*}, Photoacoustic image reconstruction from few-detector and limited-angle data, Biomedical Optics Express, 2011, 2(9): 2649-2654
- (3) **Lei Yao**, and Huabei Jiang^{*}, Enhancing finite element based photoacoustic tomography using total-variation minimization, Applied Optics, 2011, 50(25): 5031-5041
- (4) **Lei Yao**, Gaofeng Guo, and Huabei Jiang^{*}, Quantitative microwave-induced thermoacoustic tomography, Medical Physics, 2010, 37(7): 3752-3759
- (5) **Lei Yao**, Yao Sun and Huabei Jiang^{*}, Transport-based quantitative photoacoustic tomography: simulations and experiments, Physics in Medicine and Biology, 2010, 55(7): 1917-1934

2. 既非第一作者又非通讯作者论文(仅不列此项时可删除该标题, 序号按实际情况编排)

- (1) Xiaoqi Li, Coy. Heldermon, **Lei Yao**, Lei. Xi, and Huabei. Jiang^{*}, High resolution functional photoacoustic tomography of breast cancer, Medical Physics, 2015, 42(9): 5321-5328
- (2) Lin Huang, Jian Rong, **Lei Yao**, Weizhi Qi, Dan Wu, Jinyu Xu, Huabei Jiang^{*}, Quantitative Thermoacoustic Tomography for ex vivo Imaging Conductivity of Breast Tissue, Chinese Physics Letters, 2013, 30(12): 124301-124305
- (3) Lin Huang, **Lei Yao**, Liuli Xin, Jian Rong, Huabei Jiang^{*}, Quantitative thermoacoustic tomography: Recovery of conductivity maps of heterogeneous media, Applied Physics Letters, 2012, 101(244106): 1-3

二、授权发明专利(仅不列此项时可删除该标题, 标题序号按实际情况编排)

Huabei Jiang, and **Lei Yao**, Enhanced Image Reconstruction in Photoacoustic Tomography, 2014.01.30, 美国, US-2014-0029829-A1



除非特殊说明，请勿删除或改动简历模板中蓝色字体的标题及相应说明文字

参与者 简历

张和庆，四川大学华西医院，超声科，主治医师

教育经历（从大学本科开始，按时间倒序排序；请列出攻读研究生学位阶段导师姓名）：

2006/07-2008/07，四川大学，华西临床医学院，硕士，导师：彭玉兰

2001/09-2006/07，四川大学，华西临床医学院，学士

科研与学术工作经历（按时间倒序排序；如为在站博士后研究人员或曾进入博士后流动站（或工作站）从事研究，请列出合作导师姓名）：

无

曾使用其他证件信息（申请人应使用唯一身份证件申请项目，曾经使用其他身份证件作为申请人或主要参与者获得过项目资助的，应当在此列明）

无

主持或参加科研项目（课题）及人才计划项目情况（按时间倒序排序）：

无

代表性研究成果和学术奖励情况（每项均按时间倒序排序）

（请注意：①投稿阶段的论文不要列出；②对期刊论文：应按照论文发表时作者顺序列出全部作者姓名、论文题目、期刊名称、发表年代、卷（期）及起止页码（摘要论文请加以说明）；③对会议论文：应按照论文发表时作者顺序列出全部作者姓名、论文题目、会议名称（或会议论文集名称及起止页码）、会议地址、会议时间；④应在论文作者姓名后注明第一/通讯作者情况：所有共同第一作者均加注上标“#”字样，通讯作者及共同通讯作者均加注上标“*”字样，唯一第一作者且非通讯作者无需加注；⑤所有代表性研究成果和学术奖励中本人姓名加粗显示。）



一、期刊论文（仅不列此项时可删除该标题）

请按如下顺序列出：

1. 第一作者论文（仅不列此项时可删除该标题）

（1）张和庆，彭玉兰*，赵海娜，骆洪浩，杨盼，何玉霜，金亚，乳腺囊实性肿块的BI-RADS-US图像特征及良恶性鉴别，中国超声医学杂志，2015,9(31): 777-780

（2）张和庆，彭玉兰*，敬基刚，阑尾黏液囊肿的超声图像特征分析，中国超声医学杂志，2015,2（31）：185-187

（3）张和庆，彭玉兰*，阑尾急性粒细胞白血病浸润/粒细胞肉瘤超声误诊1例，中国超声医学杂志，2014,4（30）：385

（4）张和庆，童于真，彭玉兰*，陈进，骆洪浩，赵海娜，黄源，超声诊断乳腺癌中文文献的质量评价，中国超声医学杂志，2012,1（28）：87-89

（5）张和庆，彭玉兰*，敬基刚，唐冲，聂珊，鲁晓，秦雨州，刘营，马步云，罗燕，基于乳腺超声数据库对超声诊断乳腺癌的整体评估研究，临床超声医学杂志，2009，12（11）：862-864



除非特殊说明，请勿删除或改动简历模板中蓝色字体的标题及相应说明文字

参与者 简历

骆洪浩，四川大学华西医院，超声诊断科，主治医师

教育经历（从大学本科开始，按时间倒序排序；请列出攻读研究生学位阶段导师姓名）：

2009/09-2012/06，四川大学，影像医学与核医学，硕士，导师：彭玉兰

2001/09-2006/06，川北医学院，医学影像系，学士

科研与学术工作经历（按时间倒序排序；如为在站博士后研究人员或曾进入博士后流动站（或工作站）从事研究，请列出合作导师姓名）：

2012/07-至今，四川大学华西医院，超声诊断科，主治医师

曾使用其他证件信息（申请人应使用唯一身份证件申请项目，曾经使用其他身份证件作为申请人或主要参与者获得过项目资助的，应当在此列明）

身份证：510107198205183418

主持或参加科研项目(课题)及人才计划项目情况(按时间倒序排序)：

国家自然科学基金面上项目，11674047，面向乳腺癌早期诊断的三维多尺度定量光声成像方法的研究，2017/01-2020/12，67万，在研，参加
国科技部国家重大科学仪器设备开发专项，2012YQ16020305，热层析分析仪的开发与应用：热层析和超声用于乳腺疾病对比分析及循证医学方法研究（子任务），2012/07-2017/12，100万，在研，参加。

代表性研究成果和学术奖励情况（每项均按时间倒序排序）

（请注意：①投稿阶段的论文不要列出；②对期刊论文：应按照论文发表时作者顺序列出全部作者姓名、论文题目、期刊名称、发表年代、卷（期）及起止页码（摘要论文请加以说明）；③对会议论文：应按照论文发表时作者顺序列出全部作者姓名、论文题目、会议名称(或会议论文集名称及起止页码)、会议



地址、会议时间；④应在论文作者姓名后注明第一/通讯作者情况：所有共同第一作者均加注上标“#”字样，通讯作者及共同通讯作者均加注上标“*”字样，唯一第一作者且非通讯作者无需加注；⑤所有代表性研究成果和学术奖励中本人姓名加粗显示。）

一、期刊论文（仅不列此项时可删除该标题）

1. 第一作者论文（仅不列此项时可删除该标题）

- (1) 骆洪浩, 彭玉兰*, 赵海娜, 不同类型的钙化对甲状腺良恶性肿瘤的诊断价值 [J], 中国医学计算机成像杂志. 2016, 22 (2) :162-166。
- (2) 骆洪浩, 马步云*, 赵海娜, 不同背景下甲状腺微小乳头状癌的常规及弹性成像表现[J], 中华超声影像学杂志. 2015, 24 (10) :886-889。
- (3) 骆洪浩, 彭玉兰*, 赵海娜, 胰腺黏液性囊腺瘤和浆液性囊腺瘤的超声诊断与病理对照[J], 重庆医学. 2015, 44 (2) :201-203。
- (4) 骆洪浩, 彭玉兰*, 赵海娜, 原发性卵黄囊瘤的超声表现[J], 中国医学计算机成像杂志. 2014, 20 (2) :170-173。
- (5) 骆洪浩, 彭玉兰*, 于雷, 乳腺叶状肿瘤的高频超声声像图分析[J], 中国医学计算机成像杂志. 2012, 18 (3) :255-258
- (6) 骆洪浩, 彭玉兰*, 高频彩色多普勒超声在诊断乳腺导管内乳头状瘤中的应用[J], 临床超声医学杂志. 2011, 13 (2) :86-89。

二、会议论文（仅不列此项时可删除该标题，标题序号按实际情况编排）

请按如下顺序列出：

1. 第一作者论文（仅不列此项时可删除该标题）

- (1) 骆洪浩, 彭玉兰*: 基于超声图像参数的Logistic和神经网络预测乳腺癌的初步研究, 2012 中国北京超声医学学术大会, 2012.6.1-6.3
- (2) 骆洪浩, 彭玉兰*: 乳腺超声BI-RADS图像特征和评估分类预测值以及相对危险度的研究, 2013 中国北京超声医学学术大会, 2013.4.5-4.7

三、会议报告（仅不列此项时可删除该标题，标题序号按实际情况编排）

骆洪浩, 不同背景下的甲状腺乳头状微小癌常规超声以及超声造影表现, 第一届中国医疗保健国际交流促进会甲状腺疾病学术大会暨第一届华夏甲状腺疾病高峰论坛, 中国, 北京, 2016年6月25-26日



除非特殊说明，请勿删除或改动简历模板中蓝色字体的标题及相应说明文字

参与者 简历

何玉霜，四川大学，华西医院超声科，医师

教育经历（从大学本科开始，按时间倒序排序；请列出攻读研究生学位阶段导师姓名）：

2011/9-2014/6，四川大学华西临床医学院，硕士，彭玉兰

2006/9-2011/6，泸州医学院，医学影像系，学士

科研与学术工作经历（按时间倒序排序；如为在站博士后研究人员或曾进入博士后流动站（或工作站）从事研究，请列出合作导师姓名）：

2014/7-至今，四川大学，华西医院超声科，医师

曾使用其他证件信息（申请人应使用唯一身份证件申请项目，曾经使用其他身份证件作为申请人或主要参与者获得过项目资助的，应当在此列明）

无

主持或参加科研项目(课题)及人才计划项目情况(按时间倒序排序)：

1. 中国科技部国家重大科学仪器设别开发项目，2012YQ16020305，热层析分析仪的开发与应用：热层析和超声用于乳腺疾病对比分析及循证医学方法研究（子任务），2012-2017，100万，参研。
2. 四川省科技厅科技支撑项目，2012SZ0145，乳腺超声临床决策支持系统预测乳腺癌风险及临床应用研究，2012-2016，20万，参研

代表性研究成果和学术奖励情况（每项均按时间倒序排序）

（请注意：①投稿阶段的论文不要列出；②对期刊论文：应按照论文发表时作者顺序列出全部作者姓名、论文题目、期刊名称、发表年代、卷（期）及起止页码（摘要论文请加以说明）；③对会议论文：应按照论文发表时作者顺序列出全部作者姓名、论文题目、会议名称(或会议论文集名称及起止页码)、会议地址、会议时间；④应在论文作者姓名后注明第一/通讯作者情况：所有共同第一作者均加注上标“#”字样，通讯作者及共同通讯作者均加注上标“*”字样，唯一第一作者且非通讯作者无需加注；⑤所有代表性研究成果和学术奖励中本人姓名加粗显示。）

一、期刊论文（仅不列此项时可删除该标题）

请按如下顺序列出：

**1. 第一作者论文（仅不列此项时可删除该标题）**

1. 何玉霜, 彭玉兰*, 金亚, 赵海娜, 骆洪浩, 杨盼, 热层析成像联合超声检查对乳腺癌功能形态学的初步研究, 四川大学学报(医学版):2016, 47(01): 93-96
2. 何玉霜, 彭玉兰*, 金亚, 赵海娜, 骆洪浩, 热层析成像联合高频超声对T1期乳腺癌的诊断价值, 中华医学超声杂志(电子版):2016, 13(01):17-20.
3. 何玉霜, 金亚, 马步云*, 赵海娜, 彭玉兰, 甲状腺影像报告和数据系统分级结合超声弹性成像对甲状腺结节的诊断效能, 中国普外基础与临床杂志:2014, (09):1081-1086.
4. 何玉霜, 彭玉兰*, 金亚, 赵海娜, 杨盼, 实时剪切波弹性成像联合超声BI-RADS诊断乳腺癌的Meta分析, 西部医学:2016, 28(04):505-510



除非特殊说明，请勿删除或改动简历模板中蓝色字体的标题及相应说明文字

参与者 简历

赵海娜，四川大学华西医院，影像医学与核医学，医师

教育经历（从大学本科开始，按时间倒序排序；请列出攻读研究生学位阶段导师姓名）：

2010/09-2013/06，四川大学，临床医学院，硕士研究生，导师：彭玉兰

2005/09-2010/06，武汉大学，临床医学院，学士

科研与学术工作经历（按时间倒序排序；如为在站博士后研究人员或曾进入博士后流动站（或工作站）从事研究，请列出合作导师姓名）：

工作经历：2013年 / 07至今，四川大学华西医院，超声诊断课，医师

曾使用其他证件信息（申请人应使用唯一身份证件申请项目，曾经使用其他身份证件作为申请人或主要参与者获得过项目资助的，应当在此列明）

无

主持或参加科研项目（课题）及人才计划项目情况（按时间倒序排序）：

无

代表性研究成果和学术奖励情况（每项均按时间倒序排序）

（请注意：①投稿阶段的论文不要列出；②对期刊论文：应按照论文发表时作者顺序列出全部作者姓名、论文题目、期刊名称、发表年代、卷（期）及起止页码（摘要论文请加以说明）；③对会议论文：应按照论文发表时作者顺序列出全部作者姓名、论文题目、会议名称（或会议论文集名称及起止页码）、会议地址、会议时间；④应在论文作者姓名后注明第一/通讯作者情况：所有共同第一作者均加注上标“#”字样，通讯作者及共同通讯作者均加注上标“*”字样，唯一第一作者且非通讯作者无需加注；⑤所有代表性研究成果和学术奖励中本人姓名加粗显示。）

一、期刊论文（仅不列此项时可删除该标题）

请按如下顺序列出：

1. 第一作者论文（仅不列此项时可删除该标题）

（1）赵海娜，彭玉兰*，骆洪浩，建立乳腺超声BI-RADS 评估分类评分标准的初步研究，中华超声影像学杂志，2015，24（03）：242-245

（2）赵海娜，彭玉兰*，Parajuly SS,男性乳腺疾病超声和病理诊断的十年回顾，生物医学工程学杂志，2014，31（01）：81-84



(3) 赵海娜, 彭玉兰*, Parajuly SS, 男性乳腺发育症的超声表现和诊断评估, 临床超声医学杂志, 2012, 14 (06) : 409-411

NSFC 2017



附件信息

序号	附件名称	备注	附件类型
1	与本项目相关的代表性著作（1）		代表性论著
2	与本项目相关的代表性著作（2）		代表性论著
3	与本项目相关的代表性著作（3）		代表性论著
4	与本项目相关的代表性著作（4）		代表性论著
5	与本项目相关的代表性著作（5）		代表性论著
6	学术会议邀请信（1）		学术会议大会报告或特邀报告邀请信
7	学术会议邀请信（2）		学术会议大会报告或特邀报告邀请信
8	动物实验伦理审查同意书		其他
9	合作协议书		其他

**签字和盖章页(此页自动生成, 打印后签字盖章)**

申请人: 彭玉兰

依托单位: 四川大学

项目名称: 三维多光谱定量光声成像对乳腺癌早期诊断的实验研究

资助类别: 面上项目

亚类说明:

附注说明: 常规面上项目

申请人承诺:

我保证申请书内容的真实性。如果获得资助, 我将履行项目负责人职责, 严格遵守国家自然科学基金委员会的有关规定, 切实保证研究工作时间, 认真开展工作, 按时报送有关材料。若填报失实和违反规定, 本人将承担全部责任。

签字:

项目组主要成员承诺:

我保证有关申报内容的真实性。如果获得资助, 我将严格遵守国家自然科学基金委员会的有关规定, 切实保证研究工作时间, 加强合作、信息资源共享, 认真开展工作, 及时向项目负责人报送有关材料。若个人信息失实、执行项目中违反规定, 本人将承担相关责任。

编号	姓名	工作单位名称	证件号码	每年工作时间(月)	签字
1	姚磊	电子科技大学	342622197806016179	6	
2	张和庆	四川大学	511002198206160617	8	
3	骆洪浩	四川大学	510107198205183418	8	
4	何玉霜	四川大学	510704198701149167	8	
5	赵海娜	四川大学	410727198609211520	8	
6	陈凯	四川大学	513434199107050016	10	
7	李怡璇	四川大学	140105199010290048	10	
8	张欢	四川大学	61062119971223004X	10	
9	蒋运超	电子科技大学	341125199308181470	10	

依托单位及合作研究单位承诺:

已按填报说明对申请人的资格和申请书内容进行了审核。申请项目如获资助, 我单位保证对研究计划实施所需要的人力、物力和工作时间等条件给予保障, 严格遵守国家自然科学基金委员会有关规定, 督促项目负责人和项目组成员以及本单位项目管理部门按照国家自然科学基金委员会的规定及时报送有关材料。

依托单位公章

日期:

合作研究单位公章1

日期:

合作研究单位公章2

日期: