

文章编号: 0258-7025(2009)10-2498-05

光学相干层析术在人体皮肤成像方面的实验研究

李 鹏 黄 润 高万荣

(南京理工大学光电学院光学工程系, 江苏 南京 210094)

摘要 光学相干层析术(OCT)在人体皮肤病的临床诊断及科学研究方面有着广阔的应用前景。为获得活体状态下人体皮肤形态结构图像及其散射特性参数,研制了一套 OCT 系统(16 μm 纵向分辨率, -90 dB 的系统灵敏度),应用该系统对人体多个部位的皮肤进行了活体成像,基于扩展的 Huygens-Fresnel 原理推导了 OCT 外差信号的表达式,利用该表达式对不同区域的 OCT 纵向信号曲线段进行线性拟合,提取人体皮肤的散射系数。从获得的结构图像可以清晰地分辨出角质层(掌趾部位)、表皮层、真皮上层等皮肤结构,分析得到了角质层和表皮层的厚度信息以及散射系数。从而验证了 OCT 用于表层皮肤研究的可行性。

关键词 医用光学; 光学相干层析; 皮肤成像; 表皮厚度; 散射系数

中图分类号 TN247 **文献标识码** A **doi:** 10.3788/CJL20093610.2498

Experiment Research on Optical Coherence Tomography of Human Skin

Li Peng Huang Run Gao Wanrong

(Department of Optical Engineering, School of Electronic Engineering and Optoelectronic Technique,
Nanjing University of Science and Technology, Nanjing, Jiangsu 210094, China)

Abstract Optical coherence tomography (OCT) is a promising new imaging method for clinical diagnosis and scientific research. In order to obtain the morphologic structure and the scattering coefficient of *in vivo* human skin, an OCT system with 16 μm axial resolution and -90 dB detection sensitivity is created. With this system *in vivo* OCT image of human skin in several locations is formed. And the heterodyne signal expression is deduced from the OCT model based on the extended Huygens-Fresnel principle. Through the fit of heterodyne signal expression to the various parts of the OCT axial signal curve, the scattering coefficients is acquired. Structures of the stratum corneum (plamoplantar), the epidermis, and the upper dermis can be identified from the obtained cross-sectional images. The thickness of the stratum corneum and the epidermis are measured, as well as the scattering coefficients. It is demonstrated that OCT is a feasible method for investigation of morphologic structure of superficial layers of human skin.

Key words medical optics; optical coherence tomography; skin imaging; epidermal thickness; scattering coefficient

1 引 言

光学相干层析成像系统(OCT)利用宽带光的低相干特性,以高的空间分辨率(2~15 μm)和动态范围(>100 dB)对生物组织进行非侵入式的截面成像^[1,2]。该成像技术最早应用于对低散射性生物组织(如人眼)的成像^[3~7],近年来的研究显示,OCT在对人体皮肤等高散射性生物组织成像方面也有广阔的应用前景^[8~10],该技术有望实现实时在体地

描述某些皮肤瘤(如基底细胞瘤)、皮肤炎症的病理特征^[11,12],分析紫外辐射、灼伤、冻伤、年龄、性别、种族等因素对皮肤结构的影响^[13~15]。

在对生物组织形态结构进行成像的同时,OCT还能定量测量生物组织的光学散射特性参数(如散射系数 μ_s ,各向异性因子 g 等)^[16~20]。由于生物组织对探测光的吸收、散射,OCT 信号随着探测深度而变化。将散射特性作为参量,建立 OCT 外差信

收稿日期: 2008-11-13; 收到修改稿日期: 2008-12-04

基金项目: 国家教育部博士点基金(200802880013)、江苏省自然科学基金(BK2008412)、江苏省六大人才项目基金(06-B-041)、江苏省“333”工程基金和苏州大学重点实验室基金(KJS01002)资助课题。

作者简介: 李 鹏(1984-),男,博士研究生,主要从事生物医学成像方面的研究。E-mail: leepeng.95@gmail.com

导师简介: 高万荣(1961-),男,教授,博士生导师,主要从事生物医学光学方面的研究。E-mail: gaowanrong@yahoo.com

号随探测深度变化的模型,利用该模型对实际 OCT 信号曲线进行拟合,即可提取生物组织的光学散射特性参数。Schmitt 等^[16,17]利用上述方法获取了人体皮肤活体状态下的散射系数,但是,在上述研究中仅考虑了单次散射过程。为了衡量多次散射效应对 OCT 信号的影响,Thrane 等^[21]提出了一种基于扩展的 Huygens-Fresnel (Extended Huygens-Fresnel, EHF)原理的模型。Levitz 等^[19]利用上述 EHF 模型提取了人体大动脉组织的散射系数,利用这些数据实现了正常组织和动脉粥样硬化组织的区分。

本文介绍了我们研制的用于人体皮肤组织成像的 OCT 系统,并利用该系统对人体多个部位的皮肤进行活体成像;介绍了 EHF 模型及提取散射系数的算法,并通过实验测得了人体指尖处皮肤与前臂处皮肤中各组织层的散射系数;讨论了 OCT 在皮肤病理学方面的应用价值,以及目前 OCT 系统存在的不足之处。

2 系统原理

如图 1 所示,OCT 系统的主要组成部分是一个光纤 Michelson 干涉仪。光源发出的低相干光经过光纤耦合器后分成两束光,其中一束光经过参考臂的扫描系统反射;另一束光经过物镜聚焦到皮肤表层,其背向散射光与参考光在光纤耦合器处重新汇合。耦合器的输出由光电探测器探测,将光信号转换成电信号,再经过锁相放大器解调和 AD 采样后,送入计算机,由计算机完成图像的处理及显示部分。只有当光程差在光源的一个相干长度以内的时候,背向散射光和参考光才会产生干涉。通过参考臂的纵向扫描,可以分辨生物组织内部不同深度处的结构信息,由多次连续的纵向扫描即可组成一幅二维的生物组织内部形态结构图像。

综合考虑光在生物组织中的散射以及吸收特性,选用了中心波长 $\lambda_0 = 832 \text{ nm}$,光谱带宽

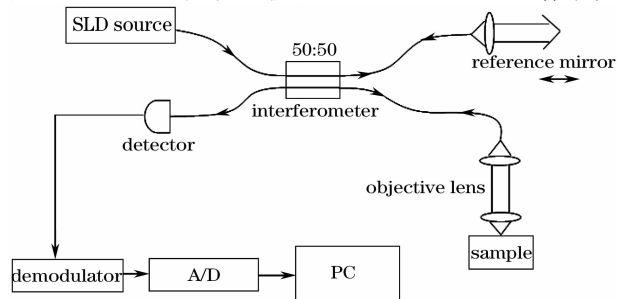


图 1 OCT 系统结构的示意图

Fig. 1 Schematic of OCT system

$\Delta\lambda_{\text{FWHM}} = 21 \text{ nm}$, Gauss 线型功率谱的超辐射发光二极管作为该系统的低相干光源,其在自由空间中的相干长度为 $14.5 \mu\text{m}$ 。参考臂中,步进电机带动一个三角棱镜以 11 mm/s 速度进行纵向扫描,计算得到信号的中心频率 $f_0 = 2V/\lambda_0 = 26.4 \text{ kHz}$,带宽 $B = 2V\Delta\lambda/\lambda_0^2 = 0.67 \text{ kHz}$ 。探测器的噪声等效输入功率 $P_{\text{NE}} = 3.3 \frac{\text{pW}}{\sqrt{\text{Hz}}}$,AD 的采样频率为 200 kHz 。

为了测试该 OCT 系统实际的各主要性能,在系统的样品臂中放置反射镜,且将该光路中的入射光衰减 60 dB ,调整参考臂中反射镜的反射率^[22],得到图 2 所示的实验数据。分析显示,系统的调制频率在 26.8 kHz ,信号的带宽为 700 Hz ,纵向分辨率为 $16 \mu\text{m}$,系统的灵敏度为 -90 dB 。

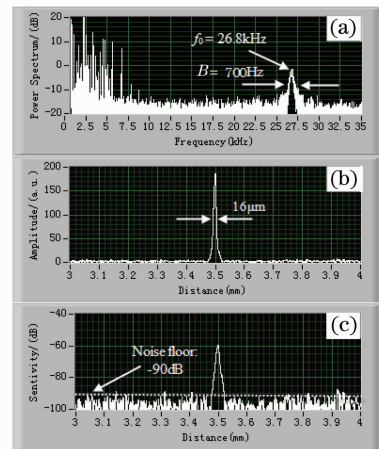


图 2 实验数据。(a)OCT 信号的功率谱;(b)解调后的 OCT 信号;(c)解调后 OCT 信号的对数表示

Fig. 2 Experimental data. (a) Power spectrum density of OCT signal; (b) demodulated OCT signal; (c) logarithmic plot of demodulated OCT signal

3 理论与实验

应用上述 OCT 系统对志愿者的指尖、手掌、手臂等处的皮肤形态结构进行成像,在测试之前先用甘油对各个测试部位进行预处理,以增加该处皮肤的透光性^[23]。如图 3 所示,处于人体掌趾部位的皮肤有较厚的角质层(图中的白线条代表 1 mm 的距离)。相对于皮肤中的其他层,入射光在该层的散射性较弱,与颗粒层之间有较清晰的边界。在角质层中分布有螺旋形的、散射性较强的汗腺导管。图 4 显示的是对手掌中长有老茧的部位成像的结果,对比图 3,可以看出在长有老茧的部位其角质层明显增厚(图 3 中角质层约 $200 \mu\text{m}$,图 4 中角质层最厚处约达 $600 \mu\text{m}$)。

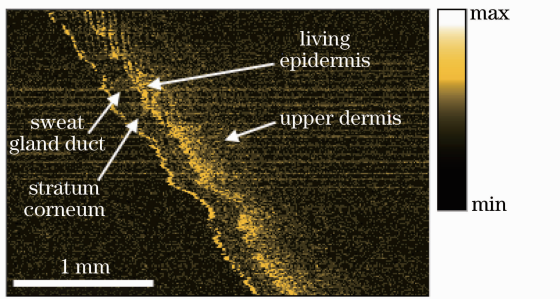


图 3 人体指尖处皮肤的活体 OCT 图像
Fig. 3 In vivo OCT image of human skin of the finger tip

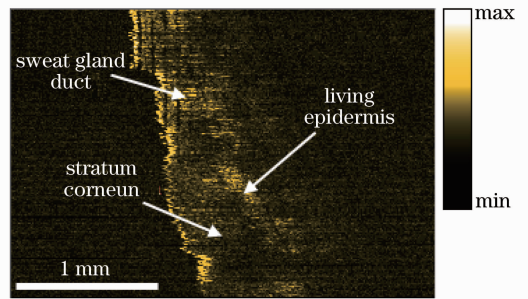


图 4 人体手掌老茧处皮肤的活体 OCT 图像
Fig. 4 In vivo OCT image of human skin of the callosity in hand palm

图 5(a)是采用甘油处理前的人体前臂处皮肤活体 OCT 图像,前臂处皮肤中的角质层较薄,图中第一层对应的是表皮层。由于甘油改善了皮肤的透光性,在甘油处理后的图像图 5(b)中可以观察到一些皮肤的附属器(毛囊、皮脂腺等)和血管。在图中真皮部分信号较弱的区域对应于毛囊、皮脂腺等

(如图中短箭头所示),而图中没有信号的圆形区域对应的是血管(如图中星号所示)。图 5(c)显示的是一次纵向扫描的 OCT 信号,其中主极大峰对应的是皮肤表面处的反射信号,而次极大峰对应的是表皮与真皮边界处的反射信号,这两个峰值之间的距离则对应了该处表皮的厚度。

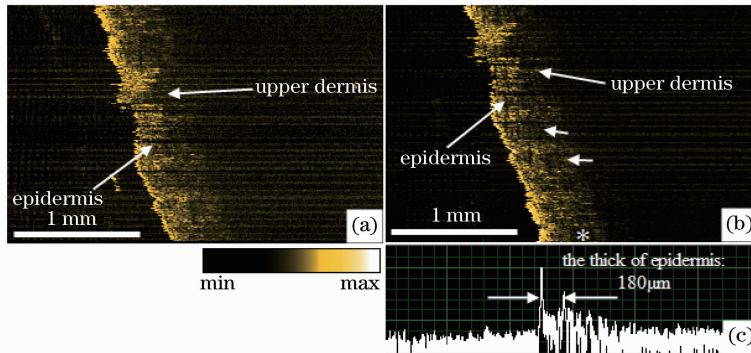


图 5 甘油处理前(a)与处理后(b)的人体前臂处皮肤活体 OCT 图像,以及 OCT 信号的强度分布(c)
Fig. 5 In vivo OCT image of human skin of the forearm before (a) and after (b) application of glycerol, and the distribution of the intensities of OCT signal (c)

基于扩展的 Huygens-Fresnel 原理,Thrane 等^[21]在 EHF 模型中成功解释了生物组织散射对 OCT 外差信号的影响。外差信号的均方值随探测深度 z 的变化关系可以表示为

$$\langle i^2(z) \rangle = \frac{\alpha^2 P_R P_S \sigma_b}{\pi \omega_H^2} \left\{ \exp(-2\mu_S z) + \frac{2\exp(-\mu_S z)[1 - \exp(-\mu_S z)]}{1 + \omega_S^2/\omega_H^2} + [1 - \exp(-\mu_S z)]^2 \frac{\omega_H^2}{\omega_S^2} \right\}, \quad (1)$$

式中 $\sigma_b = 4\pi R_d/k^2$ 表示有效背向散射截面; $\alpha^2 P_R P_S \sigma_b/\pi \omega_H^2$ 表示在没有散射情况下的外差信号的均方值;括号中的项表示外差的有效因子,物理上,可以将该有效因子看成由于生物组织内的散射造成的外差信噪比的下降; ω_H 和 ω_S 分别表示在没有散射和有散射的情况下探测光束在焦平面处的 $1/e$ 强度半径:

$$\omega_H^2 = \omega_0^2 \left(A - \frac{B}{f} \right)^2 + \left(\frac{B}{k\omega_0} \right)^2, \quad (2)$$

$$\omega_S^2 = \omega_0^2 \left(A - \frac{B}{f} \right)^2 + \left(\frac{B}{k\omega_0} \right)^2 + \left(\frac{2B}{k\rho_0} \right)^2, \quad (3)$$

式中 ω_0 表示探测光束在显微物镜表面处的 $1/e$ 强度半径; f 表示物镜的焦距; k 表示探测光的波数; A 和 B 是光波从物镜到成像位置处传输矩阵的矩阵元,具体到 OCT 系统中的光路结构, $A=1, B=f=d+z/n, d$ 表示物镜表面到皮肤表面的距离, n 表示皮肤的平均折射率;横向相干长度 ρ_0 可以表示为

$$\rho_0(z) = \sqrt{\frac{3}{\mu_S z}} \frac{\lambda}{\pi \theta_{\text{rms}}} \left(1 + \frac{nd}{z} \right), \quad (4)$$

式中平均散射角 $\theta_{\text{rms}} = \sqrt{2(1-g)}$, g 表示各向异性因子。

截取分析人体指尖处皮肤(图 3)和前臂处皮肤(图 5)的 OCT 图像,如图 6,图 7 所示,(b)图表示的是对(a)图中所有的纵向扫描平均后的纵向信号曲线,图中的矩形区域代表皮肤的各种组织层对应的曲线段。与其它的相干光成像方法一样,散斑现象是 OCT 信号和图像的基本特征之一。为了降低散斑噪声的影响,采用求取平均值的处理办法。将 200 次纵向扫描平均分成 10 组,对每组数据求平均,得到 10 条 OCT 纵向信号曲线,截取每条曲线中各个组织层对应的曲线段,应用 OCT 信号表达式 $\sqrt{\langle i^2(z) \rangle}$ 对各个曲线段进行最小二乘线性拟合,提取出各个组织层对应的散射系数,如表 1 所示,表中的数据是 10 个测量数据平均后的结果。

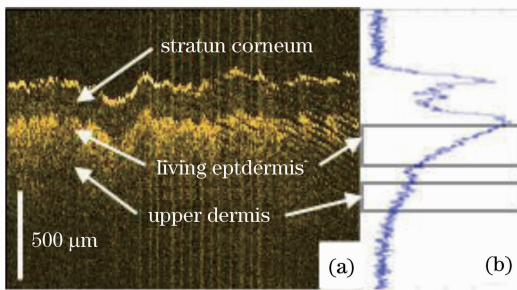


图 6 人体指尖处皮肤。(a)活体 OCT 图像;(b)平均后的 OCT 纵向信号曲线

Fig. 6 Human skin of the finger tip. (a) In vivo OCT image; (b) averaged curve of the axial OCT signal

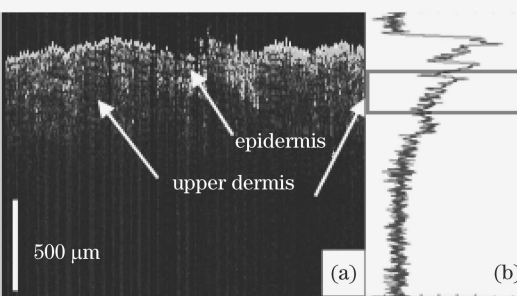


图 7 人体前臂处皮肤。(a)活体 OCT 图像;(b)平均后的 OCT 纵向信号曲线

Fig. 7 Human skin of the forearm. (a) In vivo OCT image; (b) averaged curve of the axial OCT signal

表 1 测得的各层皮肤组织的平均散射系数

Table 1 Averaged scattering coefficients of various

skin layers

Scattering coefficients $\mu\text{s}/\text{mm}^{-1}$	Skin of finger tip	Skin of forearm
Living epidermis	8.2	...
Upper dermis	9.1	15.8

如图 6,图 7 所示,指尖处皮肤 OCT 图像中可分

辨的第一层是角质层,前臂处皮肤的第一层是表皮层,而实验中这两层的散射系数均未能成功得到。可能的原因是由于从空气到皮肤的折射率变化较大,探测光在空气与皮肤的交界面处产生较强的反射信号,干扰了附近组织中 OCT 信号衰减曲线,从而影响了散射系数的提取。但是,联系测得的活性表皮层散射系数和图 6 中的信号强度的分布,可以推测指尖处皮肤角质层的散射系数应远低于 8.2 mm^{-1} 。

4 结 论

报道了本小组在人体皮肤 OCT 成像研究方面的最新进展,利用 OCT 的高纵向分辨率、高灵敏度以及非侵入性等优点,实现了对人体皮肤的活体成像。整套系统采用光纤化的设计方案,系统紧凑、灵活,通过调整参考臂的反射率的办法优化了系统的信噪比,提高了系统的灵敏度(-90dB),增大了成像深度。根据获得的人体皮肤的 OCT 图像可以清晰地分辨出角质层(掌趾部位)、表皮层、真皮上层等皮肤层状结构,通过分析得到了角质层以及表皮层的厚度信息。同时对比分析了甘油等油膏的局部处理对 OCT 皮肤成像的影响。在得到皮肤的结构图像之后,通过 EHF 模型得到外差信号的表达式,利用该表达式对 OCT 纵向信号曲线进行线性拟合,测量得到人体指尖处皮肤与前臂处皮肤中各组织层的散射系数。

该 OCT 系统的主要不足之处在于参考臂的扫描采用的是步进电机驱动。其扫描速度慢,在进行活体成像的时候生物体的运动会形成假像,而扫描速度的不稳定会影响到成像的分辨率以及系统的灵敏度^[24]。因此,在上述图像中没有能够清晰地看到汗腺、毛囊、皮脂腺等皮肤附属器和血管,这也是下一阶段需要改进的地方。

参 考 文 献

- 1 D. Huang, E. A. Swanson, C. P. Lin *et al.*. Optical coherence tomography[J]. *Science*, 1991, **254**(5035): 1178~1181
- 2 Yang Yaliang, Ding Zhihua, Meng Jie *et al.*. Common path optical coherence tomographic system suitable for endoscopic imaging[J]. *Acta Optica Sinica*, 2008, **28**(5): 955~959
杨亚良,丁志华,孟 婕 等. 适合于内窥成像的共路型光学相干层析成像系统[J]. *光学学报*, 2008, **28**(5): 955~959
- 3 M. R. Hee, J. A. Izatt, E. A. Swanson *et al.*. Optical coherence tomography of the human retina [J]. *Arch. Ophthalmol.*, 1995, **113**(3): 325~332
- 4 M. R. Hee, C. A. Puliafito, C. Wong *et al.*. Optical coherence tomography of macular holes [J]. *Ophthalmology*, 1995, **102**(5): 748~756
- 5 Wang Ling, Ding Zhihua, Shi Guohua *et al.*. Fiber-based optical

- coherence tomography imaging system with rapid scanning optical delay line as phase modulator[J]. *Chinese J. Lasers*, 2008, **35**(3): 472~476
- 王 玲,丁志华,史国华 等. 基于快速扫描延迟线相位调制的光纤型光学相干层析系统[J]. *中国激光*, 2008, **35**(3): 472~476
- 6 Shi Guohua, Ding Zhihua, Dai Yun *et al.*. Ophthalmic imaging by optical coherence tomography[J]. *Chinese J. Lasers*, 2008, **35**(9): 1429~1431
- 史国华,丁志华,戴 云 等. 光纤型光学相干层析技术系统的眼科成像[J]. *中国激光*, 2008, **35**(9): 1429~1431
- 7 Zhang Yudong, Dai Yun, Shi Guohua *et al.*. Application of one-dimensional wavelet transformation in time domain optical coherence tomography imaging[J]. *Chinese J. Lasers*, 2008, **35**(7): 1013~1016
- 张雨东,戴 云,史国华 等. 一维小波变换在时域光学相干层析成像中的应用[J]. *中国激光*, 2008, **35**(7): 1013~1016
- 8 J. M. Schmitt, M. J. Yadlowsky, R. F. Bonner. Subsurface imaging of living skin with optical coherence microscopy[J]. *Dermatology*, 1995, **191**(2): 93~98
- 9 J. Welzel. Optical coherence tomography in dermatology: a review[J]. *Skin Res. Technol.*, 2001, **7**(1): 1~9
- 10 T. Gambichler, G. Moussa, M. Sand *et al.*. Applications of optical coherence tomography in dermatology[J]. *J. Dermatol. Sci.*, 2005, **40**(2): 85~94
- 11 T. Gambichler, A. Orlikov, R. Vasa *et al.*. In vivo optical coherence tomography of basal cell carcinoma[J]. *J. Dermatol. Sci.*, 2007, **45**(3): 167~173
- 12 J. M. Olmedo, K. E. Warschaw, J. M. Schmitt *et al.*. Correlation of thickness of basal cell carcinoma by optical coherence tomography in vivo and routine histologic findings: a pilot study[J]. *Dermatol. Surg.*, 2007, **33**(4): 421~425; discussion 425~426
- 13 T. Gambichler, B. Kunzlberger, V. Paech *et al.*. UVA1 and UVB irradiated skin investigated by optical coherence tomography in vivo: a preliminary study[J]. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2005, **30**(1): 79~82
- 14 T. Gambichler, R. Matip, G. Moussa *et al.*. In vivo data of epidermal thickness evaluated by optical coherence tomography: effects of age, gender, skin type, and anatomic site[J]. *J. Dermatol. Sci.*, 2006, **44**(3): 145~152
- 15 T. Gambichler, S. Boms, M. Stucker *et al.*. Epidermal thickness assessed by optical coherence tomography and routine histology: preliminary results of method comparison[J]. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2006, **20**(7): 791~795
- 16 J. M. Schmitt, A. Knüttel, R. F. Bonner. Measurement of optical properties of biological tissues by low-coherence reflectometry[J]. *Appl. Opt.*, 1993, **32**(30): 6032~6042
- 17 J. M. Schmitt, A. Knüttel, M. Yadlowsky *et al.*. Optical-coherence tomography of a dense tissue: statistics of attenuation and backscattering[J]. *Phys. Med. Biol.*, 1994, **39**(10): 1705~1720
- 18 A. Knüttel, M. Boehlau-Godau. Spatially confined and temporally resolved refractive index and scattering evaluation in human skin performed with optical coherence tomography[J]. *J. Biomed. Opt.*, 2000, **5**(1): 83~92
- 19 D. Levitz, L. Thrane, M. Frosz *et al.*. Determination of optical scattering properties of highly-scattering media in optical coherence tomography images[J]. *Opt. Express*, 2004, **12**(2): 249~259
- 20 Wang Kai, Ding Zhihua, Wang Ling. Measuring tissue optical properties by optical coherence tomography[J]. *Acta Photonica Sinica*, 2008, **37**(3): 523~527
- 王 凯,丁志华,王 玲. 基于光学相干层析术的组织光学性质测量[J]. *光子学报*, 2008, **37**(3): 523~527
- 21 L. Thrane, H. T. Yura, P. E. Andersen. Analysis of optical coherence tomography systems based on the extended Huygens-Fresnel principle[J]. *J. Opt. Soc. Am. A*, 2000, **17**(3): 484~490
- 22 Li Peng, Gao Wanrong. Signal-to-noise ratio analysis and optimization of optical coherence tomographic imaging system[J]. *Chinese J. Lasers*, 2008, **35**(4): 635~640
- 李 鹏,高万荣. 光学相干层析系统的信噪比分析及优化[J]. *中国激光*, 2008, **35**(4): 635~640
- 23 G. Vargas, E. K. Chan, J. K. Barton *et al.*. Use of an agent to reduce scattering in skin[J]. *Lasers Surg. Med.*, 1999, **24**(2): 133~141
- 24 A. G. Podoleanu. Unbalanced versus balanced operation in an optical coherence tomography system[J]. *Appl. Opt.*, 2000, **39**(1): 173~182