

小孔径测量生物组织漫反射的半经验模型

马 招 刘 迎 廉 鸽

天津大学理学院光电信息技术科学教育部重点实验室, 天津 300072

摘要 漫射光谱技术对生物组织进行快速和无创测量具有非常重要的意义,但精确解析解的缺乏限制了该技术的有效应用。基于 Monte Carlo 模拟数据研究了一个适用于小孔径测量漫反射的半经验解析模型,建立了反射率随孔径和生物组织折射率变化的函数关系,并利用该模型反演了生物介质光学参量,对其适用范围进行了分析。与基于扩散近似模型的繁琐解析表达式相比,该模型不仅数学形式简单,而且能够用于光源附近辐射场的测量。

关键词 生物光学; 解析模型; Monte Carlo 模拟; 半经验公式

中图分类号 O439

文献标识码 A

doi: 10.3788/CJL201542.0304001

Semi-Empirical Model for Biological Tissue Diffuse Reflectance Measurement with Small Aperture

Ma Zhao Liu Ying Lian Ge

Key Laboratory of Opt-Electronics Information Technology and Science of the Ministry of Education,
School of Science, Tianjin University, Tianjin 300072, China

Abstract Optical diffuse spectroscopy is crucial in quick and non-invasive measurement of biological tissues. However, the lack of exact analytical solution limits its applications. A semi-empirical formula of diffuse reflectance measured via small apertures is elaborated on the basis of Monte Carlo method, and a function relation between the reflectivity and the aperture, relative refractive index is created. Based on this semi-empirical formula, the inversion of optical parameters of turbid biological media is performed and its application range is analyzed. Compared to the expression of diffusion approximation, the proposed analytical formula is mathematically simple and suitable for the measurement of radiation field near the light source.

Key words biotechnology; analytical model; Monte Carlo simulation; semi-empirical formula

OCIS codes 170.3660; 170.5280; 170.6935

1 引 言

漫反射光谱技术在生物医学领域有着广泛的应用。该技术在应用上简单、直接,能够无创或微创测量生物组织的光学参量,这些参量能被进一步用于获得生物化学、形态学、组织化学信息^[1-10]。由于约化散射系数 μ'_s 和折射率 n 与组织的形态及亚显微结构相关^[11],因此研究漫反射与 μ'_s 和 n 的关系对于光谱技术和成像技术的发展和應用是非常重要的。

无创测量技术以间接测量方式获得生物组织的光学参量,其基本原理是依据光与生物组织相互作用的理论模型,从测量反射或透射光的数据中通过反演算法得到该生物组织的光学参量。然而,在浑浊介质(如生物组织)中光的传播问题没有精确的解析解。漫射近似理论用参数 μ_a (吸收系数)、 μ'_s (约化散射系数)描述生物组织的光学性质,反射率与 μ_a 和 μ'_s 的解析关系仅仅对高散射、弱吸收介质以及远离光源的光场才是有

收稿日期: 2014-08-12; 收到修改稿日期: 2014-11-03

基金项目: 国家自然科学基金(60278004)

作者简介: 马 招(1988—),男,硕士研究生,主要从事生物医学光子学方面的研究。E-mail: 546476676@qq.com

导师简介: 刘 迎(1956—),男,教授,博士生导师,主要从事生物医学光子学及集成光电子学等方面的研究。

E-mail: liuying56@163.com(通信联系人)

效的。近些年来,一些研究者采用不同方法来扩大漫射近似的适用范围^[12-13],但其解析表达式十分繁琐。与解析理论相比, Monte Carlo (MC)数值模拟方法不受生物组织复杂性和光收集几何的限制,能够精确地描述光与生物组织相互作用过程,但需要很长的计算时间。近年来许多研究者采用多种方法加快 Monte Carlo 模拟执行时间^[14],以试图克服这一缺点。2011年,Zonios等^[15]研究了用 Monte Carlo 模拟处理均匀半无限浑浊介质漫反射问题的一般方法,尝试基于 Monte Carlo 方法模拟的结果,建立一个简单的半经验解析解模型,以克服采用 Monte Carlo 方法费时和因没有解析解难以用于参数反演的缺点。

本文在 Zonios 等研究的基础上,用 Monte Carlo 模拟实验方法研究了一个适合小孔径测量的半经验漫反射模型,建立了此模型与探测器孔径 ϕ 和相对折射率 n 的解析关系,并对其适用范围进行了分析。

2 漫反射小孔径测量的半经验公式和研究方法

首先考虑一个均匀半无限的折射率匹配介质(图 1),其光学性质用吸收系数 μ_a 、约化散射系数 μ'_s 和折射率 n 表示。入射光束为垂直于界面的无限细光束,探测器位于界面的上方,探测器直径用 ϕ 表示。

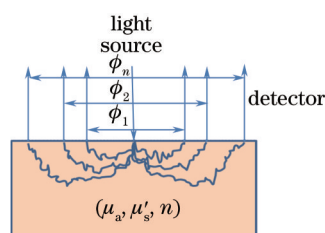


图 1 光源和生物组织漫反射光探测的示意图

Fig.1 Diagram of light source and diffuse light detection of biological tissues

根据光子迁移理论,在 $\mu_s \gg \mu_a$ 的条件下,当边界折射率匹配时,总漫散射率 R_t (当 $\phi \rightarrow \infty$ 时)可以表示为^[16]

$$R_t = \frac{1}{1 + k \frac{\mu_a}{\mu_s}}, \quad (1)$$

式中 k 为常数。对于边界折射率不匹配情况,根据物理光学理论可以得到

$$R_t = \frac{1}{1 + k_m \frac{\mu_a}{\mu_s}}, \quad (2)$$

式中 k_m 与界面的相对折射率 n 有关^[17]。考虑到实际应用中由于探头孔径的限制不能接受到所有的光子,Zonios 等^[15]将反射率表示为

$$R_p = \frac{k_1}{1 + k_2 \frac{\mu_a}{\mu_s}}, \quad (3)$$

并且研究表明,在小孔径下(3)式可以表示为

$$R = \frac{k_1 \mu'_s}{1 + k_2 \mu_a}, \quad (4)$$

对于选定的 ϕ 和 n ,式中参数 k_1 、 k_2 为常量。

为了确定 k_1 、 k_2 与 ϕ 和 n 的关系,用 Monte Carlo 模拟实验方法进行了研究。设界面上方为空气介质,折射率为 1。为了使研究结果适用于大多数生物组织, μ_a 、 μ'_s 、 n 的取值范围分别为 $0.001 \sim 10 \text{ mm}^{-1}$ 、 $0.5 \sim 3 \text{ mm}^{-1}$ 、 $1.35 \sim 1.55$ (表 1)。光在介质中的传输过程用 Wang 等^[18]编写的 Monte Carlo 程序进行了模拟,散射相函数用 Henyey-Greenstein,选择 $g=0.6$,发射并且跟踪 10^6 个光子。反射率分布数据记录了垂直入射到介质中的光子经随机散射后能从介质表面逸出的位置和光子数。光子逸出的位置用宽度为 0.05 mm 的环形网格标记,覆盖了直径为 20 mm 的圆形区域,不同探测孔径的反射率数据可以通过对所覆盖环内的光子数求和得到。

表 1 Monte Carlo 模拟使用的光学参量值

Table 1 Optical property values used in Monte Carlo simulations

μ_s' / mm^{-1}	0.5	1	1.5	2	2.5	3	
μ_a / mm^{-1}	0.001	0.00214	0.00468	0.01	0.0214	0.0468	
	0.1	0.214	0.468	1	2.14	4.68	10
n	1.35	1.4	1.45	1.5	1.55		

3 确定 $R_p(\mu_a, \mu_s', n; \phi)$ 随 ϕ 和 n 变化的函数关系

为了确定(4)式中 k_1 、 k_2 与 ϕ 之间的关系,从 $n=1.4$ 的漫反射光分布数据中得到 8 个不同探测器孔径 (ϕ 分别为 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 1.4, 1.6 mm) 共 $13 \times 6 \times 8 = 624$ 个反射率数据,图 2(a)显示了 $\mu_a = 1 \text{ mm}^{-1}$ 时反射率随 ϕ 变化的数据。用这些数据拟合(4)式得到不同 ϕ 时的 k_1 、 k_2 数据,图 2(b)显示了 k_1 、 k_2 随 ϕ 变化的数据,进行拟合后得到

$$k_1 = 6.508\phi - 0.01387, k_2 = -0.1165\phi^2 + 1.556\phi + 0.04666, \quad (5)$$

相关度分别为 0.996 和 0.999。

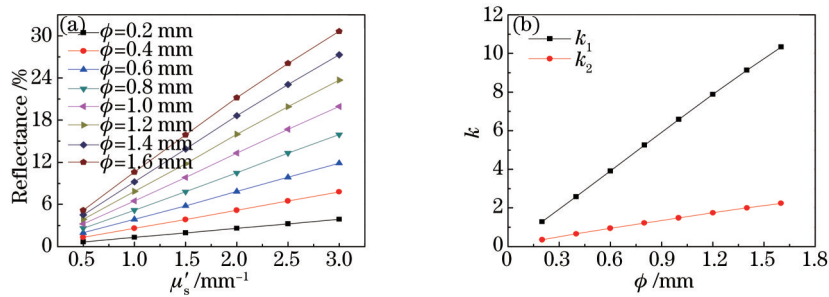


图 2 (a) 不同孔径下漫反射率随约化散射系数 μ_s' 的变化 ($\mu_a = 1 \text{ mm}^{-1}$); (b) k_1 、 k_2 与探测器孔径 ϕ 的关系

Fig.2 (a) Reflectance as a function of reduced scattering coefficient μ_s' for various detector apertures ($\mu_a = 1 \text{ mm}^{-1}$);

(b) relationship between k_1 , k_2 and detector aperture ϕ

为了确定(4)式中 k_1 、 k_2 与 n 之间的关系,从 $\phi = 1 \text{ mm}$ 的漫反射光分布数据中得到 5 个不同折射率共 $13 \times 6 \times 5 = 390$ 个反射率数据,用这些数据拟合(4)式得到不同 n 时的 k_1 、 k_2 数据,图 3(a)显示了 k_1 随 n 值的变化,图 3(b)为 k_2 随 n^2 变化的数据,进行线性拟合后得到

$$k_1 = -9.826n + 20.35, k_2 = 0.2813n^2 + 0.9267, \quad (6)$$

线性相关度分别为 0.998 和 0.994。

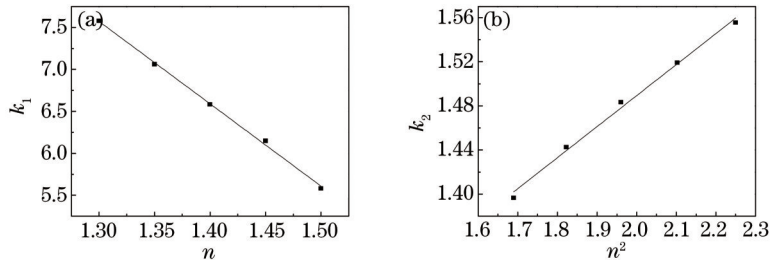


图 3 (a) k_1 与折射率 n 的关系; (b) k_2 与 n^2 的关系

Fig.3 (a) Relationship between k_1 and relative refractive index n ; (b) relationship between k_2 and n^2

为了得到 k_1 、 k_2 关于 ϕ 和 n 的函数表达式,利用 $13 \times 6 \times 8 \times 5 = 3120$ 个反射率数据拟合(4)式得到

$$k_1 = -(5.518\phi + 4.163)n + (13.59\phi + 6.585),$$

$$k_2 = (0.3898\phi - 0.08736)n^2 + (0.452\phi + 0.4396). \quad (7)$$

4 光学参量反演

采用多孔径探测器,通过 Monte Carlo 模拟实验方法对应用(4)式反演光学参数的问题进行了研究。将

Monte Carlo 模拟计算得到的反射率空间分布数据作为检验标准,选取 ϕ 分别为 0.2、0.4、0.6、0.8、1、1.2、1.4、1.6 mm,将相应的反射率 Monte Carlo 模拟值 $R_{\rho,\phi_1}, R_{\rho,\phi_2}, \dots, R_{\rho,\phi_s}$ 拟合(5)式得到 μ_a 和 μ'_s 。

图 4(a)是参数 μ_a 的反演结果。在图 4 中,横坐标是 μ_a 的真实值(Monte Carlo 模拟采用的 μ_a),纵坐标分别是 μ_a 的测量值及误差 $\Delta\mu_a/\mu_a$ 。图 4(b)中显示了 μ'_s 取不同值时对 μ_a 的反演结果,表明 μ'_s 的大小对 μ_a 的测量误差影响较大,当 μ_a 的取值在 0.0214~2.14 mm⁻¹ 范围时,反演结果才有较小的误差,偏离这个区域越远误差就越大。(4)式不适用于弱吸收,是因为在光源附近采用小孔径探测器,当吸收较小时,在靠近光源处光子行走的路程短,导致吸收的累积效应较弱。(4)式也不适用于高吸收,是因为该模型是在 $\mu_s \gg \mu_a$ 条件下建立的。对于弱吸收情况,例如 $\mu_a < 0.01$ mm⁻¹ 时,由于 $k_2\mu_a \ll 1$,由(4)式和(7)式可以得到

$$R(\mu'_s, n; \phi) = [(13.59\phi + 6.585) - (5.518 + 4.163)n]\mu'_s \quad (8)$$

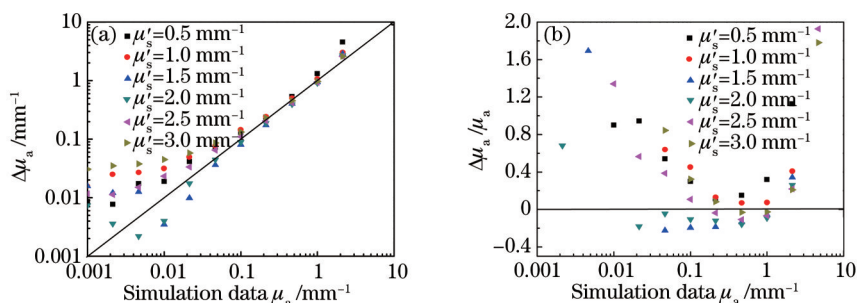


图 4 用 $R_p(\mu_a, \mu'_s, n; \phi)$ 反演吸收系数 μ_a 。(a) μ_a 的反演结果,斜线为模拟数据中用到的 μ_a 值,数据点为反演值;
(b) 反演结果与 μ_a 真值之间的相对误差

Fig.4 Recovery of the absorption coefficient μ_a according to $R_p(\mu_a, \mu'_s, n; \phi)$. (a) Recovery of the absorption coefficient μ_a ;
(b) relative error between the true μ_a and the inversion value

图 5 是参数 μ'_s 的反演结果。在图 5 中,横坐标是 μ'_s 的真实值(Monte Carlo 模拟采用的 μ'_s),纵坐标分别是 μ'_s 的测量值及其误差 $\Delta\mu'_s/\mu'_s$ 。图中显示了 μ_a 取不同值时 μ'_s 的反演结果,表明了 μ_a 的大小对测量 μ'_s 的影响,误差随 μ_a 增大而增加。然而当 $\mu_a < 2.14$ mm⁻¹ 时,在大部分区域相对误差都小于 2%,特别是当 $\mu_a < 1$ mm⁻¹ 时,测量误差能够降至 0.5% 以下。如图 5(b)所示,当 $\mu_a > 2.14$ mm⁻¹ 时,误差值 $\Delta\mu'_s/\mu'_s$ 急剧增大,是因为模型建立在 $\mu_s \gg \mu_a$ 的基础上,因此并不适合高吸收时的测量。

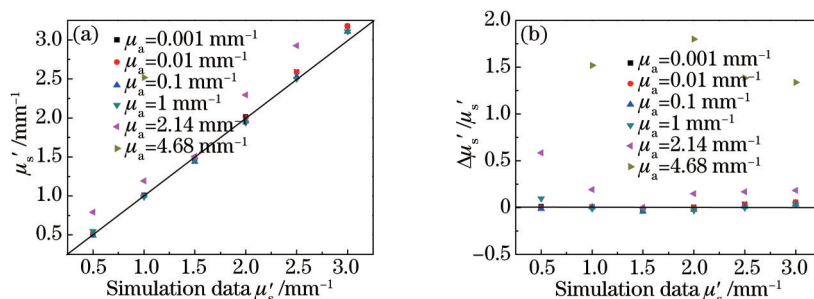


图 5 用 $R_p(\mu_a, \mu'_s, n; \phi)$ 反演约化散射系数 μ'_s , μ_a 分别为 0.001、0.01、0.1、1、2.14、4.68 mm⁻¹。(a) μ'_s 的反演结果,
斜线为模拟数据中用到的 μ'_s 值,数据点为反演值;(b)反演结果与 μ'_s 真值之间的相对误差

Fig.5 Recovery of the reduced scattering coefficient μ'_s according to $R_p(\mu_a, \mu'_s, n; \phi)$ for six different absorption coefficients (μ_a is 0.001, 0.01, 0.1, 1, 2.14, 4.68 mm⁻¹ respectively). (a) Recovery of the reduced scattering coefficient μ'_s , the slash consists of simulation data μ'_s and the points are the inversion values; (b) relative error between the simulation data μ'_s and the inversion values

图 6 是不同折射率时参数 μ'_s 的反演结果。在图 6 中,横坐标是 μ'_s 的真实值(Monte Carlo 模拟采用的 μ'_s),纵坐标分别是 μ'_s 的测量值及其误差 $\Delta\mu'_s/\mu'_s$ 。图中显示了折射率为不同值时 μ'_s 的反演结果,表明如果只考虑孔径与参数 k_1, k_2 的关系,折射率 n 的大小对测量 μ'_s 的影响高达 25%,所以对模型与折射率之间的关系进行研究也是必要的。

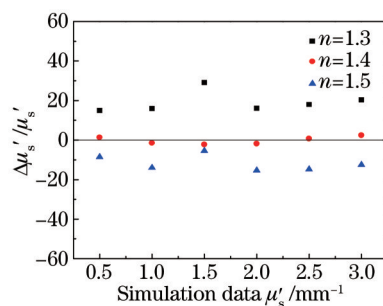


图6 用 $R_p(\mu_a, \mu'_s, n; \phi)$ 反演约化散射系数 μ'_s , 折射率 n 分别为 1.3、1.4、1.5 时反演结果与 μ'_s 真值之间的相对误差

Fig.6 Relative error between the simulation data μ'_s and the inversion values with recovery of the reduced scattering coefficient μ'_s according to $R_p(\mu_a, \mu'_s, n; \phi)$ for three different relative refractive indexes

5 结 论

研究了一个数学形式简单且可用于小孔径光学探测器的生物组织漫反射模型 $R_p(\mu_a, \mu'_s, n; \phi)$ 。该模型是基于光子迁移理论和 Monte Carlo 仿真数据建立的, 因此不受扩散近似局限性的限制, 对于相对折射率 n 为 1.35~1.55, 吸收系数为 0.0214~2.14 mm^{-1} 、约化散射系数为 0.5~3 mm^{-1} 的生物组织光学参量的测量是有效的, 特别是对于弱吸收情况, 对于选定的探测器孔径 ϕ , 可以得到一个关于 μ'_s 和 n 的非常简单的表达式, 为利用散射光监测生物组织的形态和显微成像技术提供了一个新的手段, 对促进漫反射光谱技术在生物医学领域中的应用具有非常重要的意义。

参 考 文 献

- 1 F van Leeuwen-van Zaane, U A Gamm, P van Driel, *et al.*. In vivo quantification of the scattering properties of tissue using multi-diameter single fiber reflectance spectroscopy[J]. Biomedical Optics Express, 2013, 4(5): 696-708.
- 2 U A Gamm, S C Kanick, H Sterenborg, *et al.*. Quantification of the reduced scattering coefficient and phase-function-dependent parameter γ of turbid media using multidiameter single fiber reflectance spectroscopy: Experimental validation[J]. Optics Letters, 2012, 37(11): 1838-1840.
- 3 Zhu Yue, Gao Wanrong. High-resolution full-field optical coherence tomography for biological tissue[J]. Chinese J Lasers, 2014, 41(8): 0804002.
朱 越, 高万荣. 全场高分辨生物组织光学层析成像[J]. 中国激光, 2014, 41(8): 0804002.
- 4 J R Weber, D J Cuccia, A J Durkin, *et al.*. Noncontact imaging of absorption and scattering in layered tissue using spatially modulated structured light[J]. Journal of Applied Physics, 2009, 105(10): 102028.
- 5 Wu Chunyang, Lu Qipeng, Ding Haiquan, *et al.*. Noninvasive blood glucose sensing with near-infrared spectroscopy based on interstitial fluid[J]. Acta Optica Sinica, 2013, 33(11): 1117001.
吴春阳, 卢启鹏, 丁海泉, 等. 利用人体组织液进行近红外无创血糖测量[J]. 光学学报, 2013, 33(11): 1117001.
- 6 Chen Xingdan, Wang Dongmin, Lu Qipeng, *et al.*. Progress of MIR non-invasive blood glucose determination and effect of stratum corneum[J]. Acta Optica Sinica, 2011, 31(9): 0900105.
陈星旦, 王动民, 卢启鹏, 等. 中红外无创血糖研究进展并论角质层影响[J]. 光学学报, 2011, 31(9): 0900105.
- 7 Meng Zhuo, Yao Xiaotian, Yao Hui, *et al.*. Detecting early artificial caries by using optical coherence tomography[J]. Chinese J Lasers, 2010, 37(11): 2709-2713.
孟 卓, 姚晓天, 姚 晖, 等. 光学相干层析用于检测早期人工龋齿[J]. 中国激光, 2010, 37(11): 2709-2713.
- 8 P Sun, Y Wang, X Mo, *et al.*. Noninvasive determination of absorption coefficient and reduced scattering coefficient of human skin tissues *in vivo* with oblique-incidence reflectometry[J]. Chinese Optics Letters, 2008, 6(12): 932-934.
- 9 I Barman, N C Dingari, N Rajaram, *et al.*. Rapid and accurate determination of tissue optical properties using least-squares support vector machines[J]. Biomedical Optics Express, 2011, 2(3): 592-599.
- 10 Shi Boya, Meng Zhuo, Liu Tiegen, *et al.*. Non-distorted imaging depth of optical coherence tomography system in human dental tissues[J]. Acta Optica Sinica, 2014, 34(2): 0217001.
石博雅, 孟 卓, 刘铁根, 等. OCT 系统对人体牙齿组织的非失真成像深度的研究[J]. 光学学报, 2014, 34(2): 0217001.

- 11 N N Boustany, S A Boppart, V Backman. Microscopic imaging and spectroscopy with scattered light[J]. Annual Review of Biomedical Engineering, 2010, 12: 285-314.
- 12 Tian Huijuan, Liu Ying, Wang Lijun, *et al.*. Study of diffuse reflectance based on a hybrid diffusion approximation and simulating experiment[J]. Acta Physica Sinica, 2009, 58(1): 243-249.
田慧娟, 刘 迎, 王利军, 等. 混合漫射近似模型的漫反射理论及其模拟实验研究[J]. 物理学报, 2009, 58(1): 243-249.
- 13 Liu Ying, Liu Xiaojun, Qi Beibei, *et al.*. δ -P_i approximation model of biological tissues[J]. Acta Physica Sinica, 2011, 60(7): 074204.
刘 迎, 刘小君, 齐贝贝, 等. 生物组织的 δ -P_i近似漫反射光学模型[J]. 物理学报, 2011, 60(7): 074204.
- 14 Yi Xi, Wu Linhui, Wang Xin, *et al.*. A methodology on time-domain fluorescence diffuse optical tomography based on GPU-accelerated Monte-Carlo modeling[J]. Chinese J Lasers, 2013, 40(5): 0504002.
易 茜, 武林会, 王 欣, 等. 基于GPU加速蒙特卡罗建模的时域荧光扩散层析[J]. 中国激光, 2013, 40(5): 0504002.
- 15 G Zonios, A Dimou. Modeling diffuse reflectance from homogeneous semi-infinite turbid media for biological tissue applications: A Monte Carlo study[J]. Biomedical Optics Express, 2011, 2(12): 3284-3294.
- 16 J Wu, M S Feld, R P Rava. Analytical model for extracting intrinsic fluorescence in turbid media[J]. Applied Optics, 1993, 32(19): 3585-3595.
- 17 G Zonios, A Dimou. Modeling diffuse reflectance from semi-infinite turbid media: Application to the study of skin optical properties [J]. Optics Express, 2006, 14(19): 8661-8674.
- 18 L H Wang, S L Jacques, L Q Zheng. MCML-Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues[J]. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 1995, 47(2): 131-146.

栏目编辑: 吴秀娟