

光学相干层析技术在血管流场检测方面的研究进展

高峰¹, 樊金宇², 孔文³, 史国华^{4*}

中国科学院苏州生物医学工程技术研究所, 江苏 苏州 215163

摘要 光学相干层析技术(OCT)能对生物样品进行高分辨、无损的结构成像。通过分析信号中相位或强度的变化,可将成像样品中的运动组织和静态组织区分开,进而提取样品的流场信息;总结了多种血管中血流形态信息的测量方法。OCT 不需要注入其他辅助试剂即可对皮肤或眼睛的血管部位成像,逐渐成为临床上血管微循环测量的有力手段。对傅里叶 OCT(FD-OCT)中基于强度或相位原理的血管检测和流场测量的 6 种典型方法进行综述,包括相位多普勒分辨、相位多普勒方差、基于强度的相位多普勒方差、散斑方差、分频幅去相干血管造影和光学微血管造影。在解决相位稳定、流速测量、信噪比、实时性等问题上,每种方法都有各自的优缺点。通过进一步理解成像原理,介绍了一系列的优化造影方法。最后,对这些技术的发展和进行了展望。

关键词 生物光学; 光学相干层析技术; 微血管造影; 流场检测

中图分类号 TN247

文献标识码 A

doi: 10.3788/CJL201845.0207019

Research Progress on Optical Coherence Tomography in Detecting Vascular Flow Field

Gao Feng¹, Fan Jinyu², Kong Wen³, Shi Guohua⁴

Suzhou Institute of Biomedical Engineering and Technology, Chinese Academy of Sciences, Suzhou, Jiangsu 215163, China

Abstract Optical coherence tomography (OCT) can image the structure of the biological samples with high resolution and non-destruction. By analyzing the phase or intensity change of the signal, we can distinguish the motion tissue and the static tissue in the sampler, and then extract flow field information. Various methods are summarized to detect blood flow in blood vessel. OCT has become a powerful tool for the clinical measurement of vascular microcirculation, since it can image blood vessel in skin or retina without any auxiliary reagent. We reviewed six typical methods in Fourier OCT: phase-resolved Doppler OCT, phase-resolved Doppler variance, intensity-based Doppler variance, speckle variance, split-spectrum amplitude-decorrelation angiography, and optical micro-angiography. Each method has its own advantages and disadvantages on phase stabilization, flow rate measurement, signal-to-noise ratio, and real time. Imaging schemes are optimized based on the six methods. Finally, the prospects of OCT are included.

Key words biotechnology; optical coherence tomography; micro-angiography; flow field detection

OCIS codes 170.4500; 170.1470

1 引 言

光学相干层析技术(OCT)利用低相干干涉原理来测量生物组织的背向散射信号,可以实现高速、

高分辨、无损的结构成像,在眼科诊断和质量检查等方面得到了广泛应用。随着光源和探测器技术的发展^[1-4],傅里叶域 OCT 得到了迅速发展,其信噪比和成像速度大大提高。此外,硬件或算法上的改进

收稿日期: 2017-07-18; 收到修改稿日期: 2017-08-28

基金项目: 江苏省杰出青年基金(BK20060010)、中国科学院前沿科学重点研究项目(QYZDB-SSW-JSC03)、国家自然科学基金(61675226)、科技部重大科学仪器设备开发专项(2016YFF0102000)、万人计划青年拔尖人才项目、中国科学院卓越青年科学家项目

作者简介: 高峰(1991—),男,硕士,主要从事光学相干层析成像方面的研究。E-mail: gaofeng@sibet.ac.cn

* 通信联系人。E-mail: ioe_eye@126.com

使得 OCT 的应用得到了扩展,特别是在微血管造影方面,通过分析相位和强度的方法进行流场检测和微血管造影就是它的一个重要应用,可以实现血流流速和方向的测量,不需要借助造影剂即可实现血管提取和血管网三维重建。

和超声成像原理类似,通过结合相位的方法发展成多普勒 OCT(DOCT)。OCT 采用光波取代声波,波长更短,分辨率、响应速度和分辨率都更高。利用相位的方法对血管多普勒信息进行检测能够提取血流流速和方向等信息,如利用相邻 A-Line 之间的相位差提取多普勒频移的相位多普勒分辨 (PRCD)^[5]、通过计算相邻 A-Line 相位差绝对值的相位多普勒方差 (PRDV)^[6] 以及采用强度校正的强度多普勒方差 (IBDV)^[7] 等。

通过相位计算血流流速的方法对相位的变化非常敏感,如果想要获得效果好的图像,就要求 OCT 系统的相位稳定性比较高,初始相位不稳定的扫频源 OCT(SS-OCT)对图像质量的影响较大,虽然通过硬件或软件的方法可以校准相位的不稳定,但会相应地增加硬件成本或计算量。除了分析干涉信号的相位变化外,研究人员根据静态样品组织返回的信号强度是不断变化的以及静态组织的强度是恒定不变的原则,提出了多种与强度相关的流场检测和血管网造影技术,包括引入调制信号使运动、静态组织结构分离的光学微血管造影 (OMAG)^[8] 技术,利用多帧图像强度变化方差的散斑方差^[9] 以及光谱分解后计算强度相关性再平均的分频幅去相干血管造影 (SSADA) 技术^[10]。为了确定强度是否变化,需要在同一位置重复扫描,计算前后多帧图像强度的相关性,从而得到运动物体的位置信息。基于强度相关的造影方法,不受相位不稳定的影响,不依赖入射角,虽然丢失了速度信息且降低了采样速度,但信噪比得到了提高,适用于微血管网的提取。

本文从基于相位或强度相关的 OCT 造影技术原理出发,重点介绍了 6 种典型的利用相位或强度提取微血管的造影方法,简要分析和对比了 6 种造影方法的优缺点,并针对这些造影方法提出的优化方法进行概述。

2 OCT 流场测量方法概述

OCT 流场检测方法主要是基于干涉信号的相位或强度信息。首先对傅里叶域 OCT 干涉信号进行回顾。由高斯型光谱光源产生的干涉信号可以描述为^[11-12]

$$\mathcal{F}^{-1}\{I_{\text{OCT}}(k)\}(z) = 2r_{\text{R}}I_0 \sum_{j=1}^n r_{\text{S}}(z_j) \gamma[2(z-z_j)] \exp[-i2k_0(z-z_j)] = A(z) \exp[-i\Phi(z)], \quad (1)$$

式中 $\mathcal{F}^{-1}\{F(\xi)\}(x)$ 为函数 $F(\xi)$ 的傅里叶逆变换; $I_{\text{OCT}}(k)$ 为在波数 k 空间的干涉信号; $r_{\text{S}}(z_j)$ 为深度 z_j 处的样品反射率; $\gamma[2(z-z_j)]$ 为归一化的时间自相关函数,可以描述 OCT 系统的轴向分辨率; $\exp[-i2k_0(z-z_j)]$ 为相位项,与深度 z_j 返回的后向散射光有关。根据(1)式的幅值项可以重建出 OCT 结构图。

2.1 相位分辨 DOCT

当波源和观察者有轴向运动速度时,观察者接收到的波频率将会发生改变,该现象被称为多普勒效应。光是电磁波,同样具有多普勒效应;在 OCT 系统中,光源发出的光照射在样品上,从运动粒子返回的背向散射光频率发生改变,频移大小 $\Delta\omega$ 可以描述为

$$\Delta\omega = 2\pi \frac{2v}{\lambda} = 2kv, \quad (2)$$

式中 v 为颗粒在光束方向上的运动速率, λ 为波长, k 为波数。

相位分辨 DOCT 利用相邻 A-Line 之间的相位变化量获得多普勒流速信息,具有速度快、轴向速度灵敏度高^[13] 的特点,被广泛应用于 OCT 流速检测。现在考虑在 z_j 处有一轴向速率为 v_j 的运动颗粒,并假设相邻 A-Line 有相同的结构,则 A-Line 间隔时间 t 内颗粒产生的轴向位移 δz 在干涉信号中引起的相位变化可以描述为

$$\Delta\Phi = 2k_0\delta z = 2k_0v_j t. \quad (3)$$

式中 k_0 为平均波数值。

设运动颗粒产生的频移为 ω_j ,则由(2)式和(3)式可得

$$\Delta\Phi = \omega_j t. \quad (4)$$

因此可以通过特定时间内干涉信号相位的改变量获取多普勒频移,并进一步获取颗粒的运动信息:

$$v_j = \frac{\omega_j}{2k_0}. \quad (5)$$

在相位分辨多普勒方法中,相位变化量可以由相邻 A-Line 同一深度处的相位相减得到,但干涉信号相位分布展宽会使相位差在经过包裹处理后低于实际值^[14],因此通常采用自相关算法提取相位差 Δf :

$$\Delta f = \frac{1}{2\pi T} \arctan \left[\frac{\text{Im}(I_{j+1,z})\text{Re}(I_{j,z}) - \text{Im}(I_{j,z})\text{Re}(I_{j+1,z})}{\text{Re}(I_{j,z})\text{Re}(I_{j+1,z}) + \text{Im}(I_{j+1,z})\text{Im}(I_{j,z})} \right], \quad (6)$$

式中 $\text{Re}(\cdot)$ 、 $\text{Im}(\cdot)$ 分别为实部和虚部, $I_{j,z}$ 为第 j 条 A-Line 深度 z 处的复数信号值, T 为相邻 A-Line 的时间差。在实际成像过程中, 单纯两帧图像之间的比较可能会由于血液的脉动特性而引入干扰, 导致产生错误的值。需要通过横向与轴向的平均来提高图像质量:

$$\Delta \bar{f} = \frac{1}{2\pi T} \arctan$$

$$\left\{ \frac{\sum_{j=1}^J \sum_{z=1}^N [\text{Im}(I_{j+1,z})\text{Re}(I_{j,z}) - \text{Im}(I_{j,z})\text{Re}(I_{j+1,z})]}{\sum_{j=1}^J \sum_{z=1}^N [\text{Re}(I_{j,z})\text{Re}(I_{j+1,z}) + \text{Im}(I_{j+1,z})\text{Im}(I_{j,z})]} \right\}, \quad (7)$$

式中 N 为轴向的总平均点数, J 为横向的总平均点

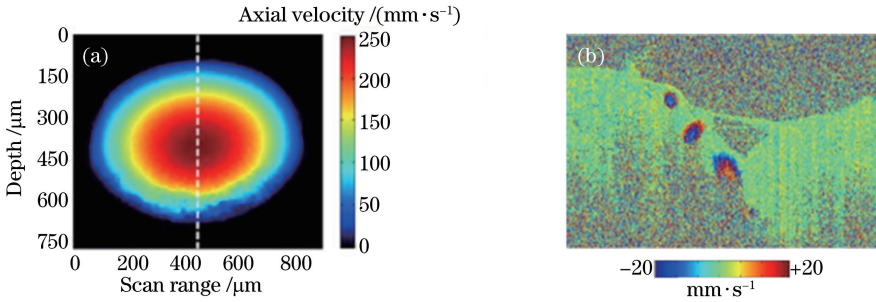


图 1 (a) 毛细管中血流流速分布; (b) 视网膜血流流速分布

Fig. 1 (a) Flow rate of blood in a capillary tube; (b) flow rate of blood in retinal blood vessel

$$\sigma^2 = \frac{\int_{-\infty}^{\infty} (\omega - \bar{\omega}) P(\omega) d\omega}{\int_{-\infty}^{\infty} P(\omega) d\omega} = \frac{1}{T^2} \left(1 - \frac{\left| \sum_{j=1}^J \sum_{z=1}^N (I_{j,z} I_{j+1,z}^*) \right|}{\sum_{j=1}^J \sum_{z=1}^N (I_{j,z} I_{j,z}^*)} \right), \quad (8)$$

式中 σ^2 为方差; $P(\omega)$ 为多普勒功率谱, $\bar{\omega}$ 为多普勒频移中心值。

和轴向速度灵敏度高的相位分辨 DOCT 相比较, 多普勒方差方法更加适用于流速方向垂直于光束方向的情况^[17], 而且可以用于湍流的研究^[18]。图 2 展示了相位分辨多普勒和多普勒方差方法对手指皮肤血管流场检测结果的对比^[6]。由于血液的脉动特性, 多普勒方差方法可以判别出更多血管。

(8)式同时用到了干涉信号的强度和相位信息, 因此需要相位稳定的系统。为了解决相位容易受到样品抖动的问题, 并提高成像速度, 提出了基于强度的多普勒方差方法:

数。虽然选用较大的平均点数可以有效提高流速图的信噪比, 但也会降低分辨率。通常情况下取 $J = 4$ 、 $N = 4$ 以权衡信噪比和分辨率^[13]。

结合多普勒方法, 通过计算相邻 A-Line 之间的相位变化可以提取样品的流速信息, 如图 1 所示。图 1(a) 为毛细管的流场, 可以看出毛细管中中间部分的血流流速明显高于周边的血流流速^[15]; 图 1(b) 为视网膜视乳头区域的血流流速分布, 红色标注区为血管位置^[16]。

多普勒频移可以获取颗粒的轴向速度, 而多普勒频谱的展宽可以反映速度的变化幅度。该展宽由多普勒频谱标准差描述, 并且同样可以通过比较相邻 A-Line 得到^[6]:

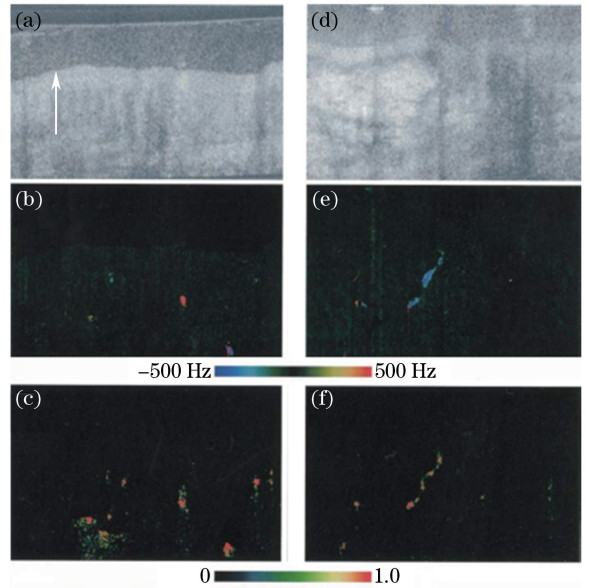


图 2 手指皮肤图像。(a)(d) 结构图; (b)(e) 多普勒频移流速图; (c)(f) 多普勒方差图

Fig. 2 Tomographic images of a left upper extremity Port-wine stain. (a)(d) Structural images; (b)(e) Doppler-shift images; (c)(f) Doppler variance images

$$\sigma^2 = \frac{1}{T^2} \left(1 - \frac{\sum_{j=1}^J \sum_{z=1}^N |I_{j,z} I_{j+1,z}^*|}{\sum_{j=1}^J \sum_{z=1}^N (I_{j,z} I_{j,z}^*)} \right). \quad (9)$$

图 3 展示了抖动情况下不同多普勒方法的结果

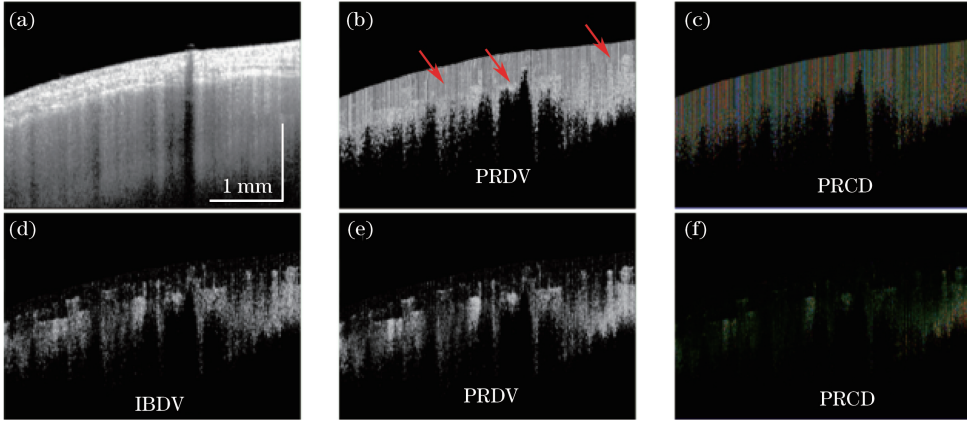


图 3 小鼠脑部 OCT 活体成像。(a)结构图;(b)相位抖动前的 PRDV 图;(c)相位抖动前的 PRCD 图;(d) IBDV 图;(e)相位抖动后的 PRDV 图;(f)相位抖动后的 PRCD 图

Fig. 3 *In vivo* OCT imaging of mouse's brain. (a) Structural image; (b) PRDV image without bulk phase removal; (c) PRCD image without bulk phase removal; (d) IBDV image; (e) PRDV image with bulk phase removal; (f) PRCD image with bulk phase removal

2.2 散斑方差

前面介绍的采用比较相邻 A-Line 信号之间相位变化来计算多普勒频移的方法,不仅能够提取血管中血液流动的位置,还能测量沿光轴方向的流场速度。但是相位的方法对相位变化异常敏感,样品的运动或初始相位的变化都会严重降低图像的信噪比,需要增加额外的硬件或软件算法进行相位校正。除了相位的变化,根据流动物体强度不断波动的原则,可针对强度的变化进行相关运算,散斑方差方法^[9]就是其中的一种。首先计算多帧重复扫描的平均信号,然后计算每帧信号与平局信号之间的方差:

$$S_V(x, z) = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M [I_m(x, z) - \bar{I}_{\text{mean}}(x, z)]^2, \quad (10)$$

对比^[13]。在未进行抖动校正前,相位分辨多普勒流速图完全无法分辨血管的位置;采用原方法得到的多普勒方差图可以找到血管的位置(红色箭头处),但对比度很低;而改进型多普勒方差图则可以清楚地分辨出血管位置。

其中

$$\bar{I}_{\text{mean}}(x, z) = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M I_m(x, z), \quad (11)$$

式中 M 为多帧重复扫描的次数, x 为横向位置, z 为轴向位置。相对于静态的样品组织,运动组织的强度变化更大。该方法虽然不受相位抖动的影响,但对光源输出强度的稳定性要求较高,并且需要通过亚像素的图像配准^[19]消除运动伪影才能从样品中有效地提取流动物体。该方法计算简单,而且适合图形处理器(GPU)计算,容易实现实时化血管造影^[19-20]。小鼠表皮血管造影如图 4 所示^[9],其中图 4(b)中白色框表示共焦 OCT 成像区。

2.3 SSADA

通过 X 轴方向偏转镜的扫描,OCT 能对生物组

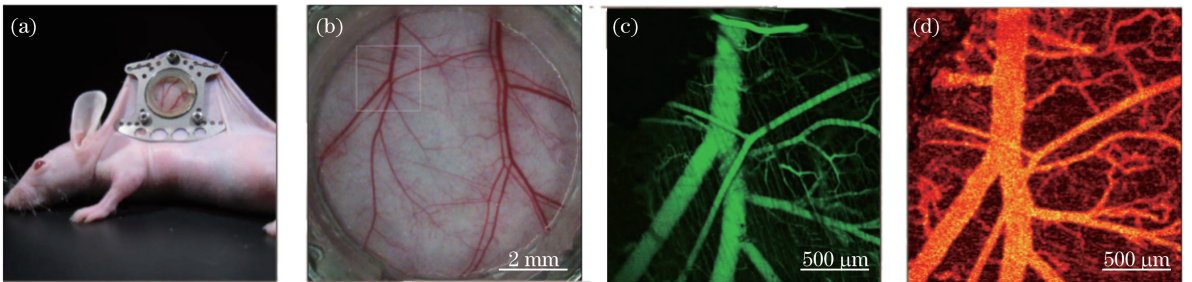


图 4 小鼠表皮血管造影图像。(a)实验小鼠图像;(b)显微镜图像;(c)荧光共焦图像;(d)散斑方差法血管造影图像
Fig. 4 Angiography images of mouse's skin. (a) Image of tested mouse; (b) microscopy image; (c) fluorescence confocal image; (d) angiography image by speckle variance

织断层成像,图像分为轴向(沿光轴方向)和横向(垂直光轴方向),其中系统横向分辨率要低于轴向分辨率,如果直接通过三维重建方式建立血管网的轴向和横向是不等价的,因此通过 SSADA^[10]的方法降低部分轴向分辨率来提高系统图像的信噪比,同时使得轴向分辨率和横向分辨率等价。如图 5 所示,首先将 OCT 宽的光谱信号分裂成多个光带,光谱越窄,分辨率越低,通过分频减低轴向分辨率,同时也将一张轴向分辨率高的散射强度图像拆分为多张轴向分辨率和横向分辨率相当的图像^[12]。每个光带都提供相互独立的血流信息,计算多帧扫描图像对应光带的去相干图像,将多个光带的去相干图像合在一起,得到平均值,血流信号得到加强,具有更高的信噪比。SSADA 基于幅值去相关算法,仅利用干涉信号的强度信息就可以分离动态物质和静态背景,减小了抖动的影响并提高流场检测的信噪比。

然后利用幅值去相关技术提取流动信息:

$$\bar{D}(x, z) = 1 - \frac{1}{N-1} \frac{1}{M_1} \sum_{n=1}^{N-1} \sum_m^{M_1} \times \frac{I_{n,m}(x, z) I_{n+1,m}(x, z)}{\left[\frac{1}{2} I_{n,m}(x, z)^2 + \frac{1}{2} I_{n+1,m}(x, z)^2 \right]}, \quad (12)$$

式中 n 为对同一位置进行多帧重复扫描的帧数索引, m 为分光谱帧数索引, N 为总的多帧重复扫描数, M_1 为分光谱总数。通过提高 M_1 即可在不提高采集时间间隔的情况下增加信噪比。

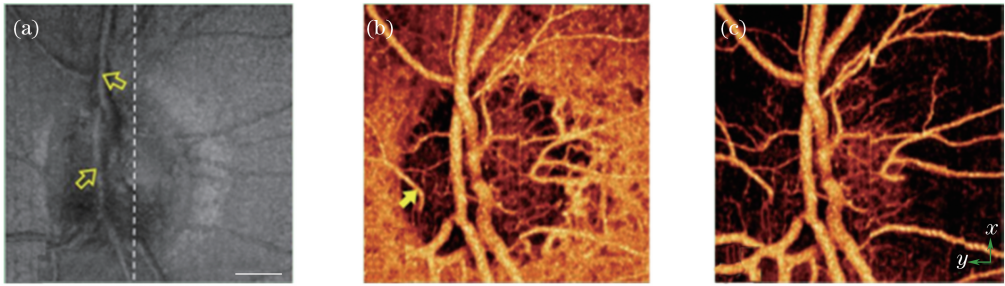


图 6 视神经乳头 OCT 成像。(a) 结构图; (b) SSADA 图; (c) 去掉脉络膜的 SSADA 图
Fig. 6 OCT images of optic nerve head in eye. (a) Structural image; (b) SSADA image; (c) SSADA image after removing choroid

2.4 OMAG

OMAG 通过信号分离的方法对样品组织结构成像的同时对运动粒子进行识别。运动物质和静态背景在干涉信号中也可以表示为

$$I(t, k) = 2S(k) \left\{ \int_{-\infty}^{\infty} a(z, t) \cos[2kn(t)z] dz + a(z_1, t) \{ \cos[2kn(t)(z_1 - vt)] \} \right\}, \quad (13)$$

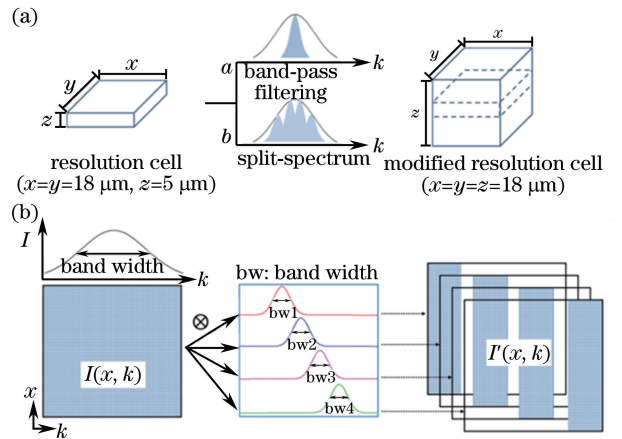


图 5 SSADA 流程图。(a) 带通滤波器降低光谱宽度的示意图; (b) 分频降低分辨率后提高信噪比的流程图
Fig. 5 Flow charts of SSADA. (a) Schematic of band-pass filtering to reduce spectrum width; (b) schematic of using SSADA to improve average signal to noise ratio

SSADA 利用的是相邻图像帧之间的去相干值而非强度变化,减少了对信号强度的依赖,虽然眼球或其他样品运动导致的去相干值也会引入噪声,但异常值分析和中值计算可以很好地消除运动噪声^[21-22]。图 6 展示了利用 SSADA 对视神经乳头的血管造影结果^[10]。相比其他几种造影方法,SSADA 具有更好的图像信噪比,在视网膜血管相关疾病以及青光眼等的诊断中具有很高的优势和价值^[23-24]。

式中 $S(k)$ 为激光器功率谱函数, $a(z, t)$ 为组织不同深度处的反射率, z_1 为运动颗粒深度, $n(t)$ 为折射率,等号右边第一项代表静态背景,第二项代表运动物质。在经过一个高通滤波器后即可将静态背景滤除。在实际数据处理中采用的是一个基于差分的高通滤波器:

$$I_{\text{flow}}(t_i, k) = I(t_i, k) - I(t_{i-1}, k), \quad (14)$$

式中 I_{flow} 为移动颗粒的强度信息, i 为多帧重复扫描中 A-Line 的索引。在 OCT 系统中的样品臂上添加一个压电控制平台^[8], 或将光束平移到扫描振镜中心点外^[25-27], 以便引入一个参考速度 v_{ref} 。此时(13)式的第二项可以描述为

$$I_{\text{flow}}(t, k) = 2S(k) \cos\{2kn(t)[z_1 - (v - v_{\text{ref}})t]\} \quad (15)$$

对(15)式关于 t 进行希尔伯特变换, 并以其为虚部构建一个新复数函数。希尔伯特变换将正、负频率信号分别推迟和提前 90° , 因此速度大于和小于参考速度时的新复数函数分别表示为

$$I_{\text{Dflow1}}(t, k) = 2S(k) \{ \cos\{2kn(t)[z_1 - (v - v_{\text{ref}})t]\} + i \sin\{2kn(t)[z_1 - (v - v_{\text{ref}})t]\} \}, \quad (16)$$

$$I_{\text{Dflow2}}(t, k) = 2S(k) \{ \cos\{2kn(t)[z_1 - (v - v_{\text{ref}})t]\} - i \sin\{2kn(t)[z_1 - (v - v_{\text{ref}})t]\} \}. \quad (17)$$

对以上两式关于 k 作傅里叶变换, (16)式中的频率分量将会落在傅里叶平面正空间, 而(17)式中的频率分量将会落在负空间。此时若将小于参考速度的量设为静止背景, 则可以完全实现动态与静态物质的分离。由于同时使用到了干涉信号的相位和强度信息, OMAG 是目前效果最佳的 OCT 血管造影方法^[28]。成年小鼠脑部 OCT 活体成像如图 7 所示^[8]。图 7 中, x 为多帧重复扫描方向; 图 7(b) 中的静止结构在下半部分, 运动的血细胞出现在上半部分; 图 7(c) 中血管位置用红色标注。

光学微血管造影术只能获取血管的位置, 不能得到血流速度的信息, 因此有人提出了多普勒光学微血管造影 (DOMAG)^[29]。该方法结合了相位分辨 DOCT 和 OMAG, 它的原理如图 8 所示^[29]。首先利用 OMAG, 通过滤波器分离出动态物质, 但此时相邻 A-Line 间的相关性也被消除了, 因此需要重建出理想的静态背景用于合成新的干涉信号, 最后再实施相位分辨 DOCT, 完成流速信息的提取。

DOMAG 使用的是理想静态模型, 不会受到物

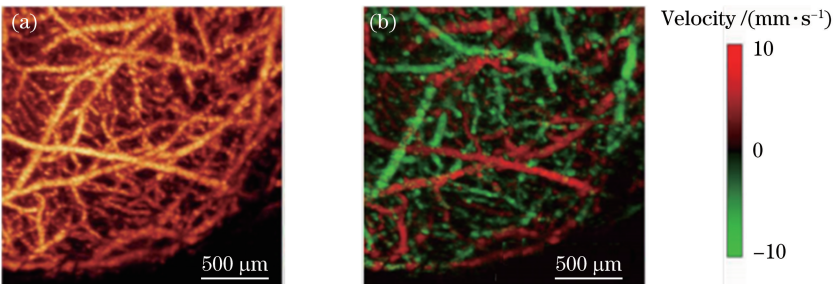


图 9 小鼠大脑血管造影图。(a) OMAG; (b) DOMAG

Fig. 9 Angiography images of mouse's brain. (a) OMAG; (b) DOMAG

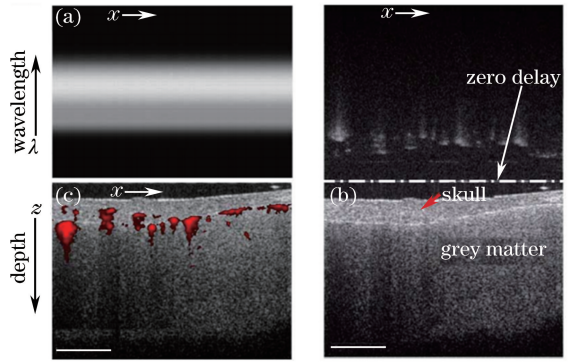


图 7 成年小鼠脑部 OCT 活体成像。(a) 采集到的干涉信号集; (b) 分布在不同平面的组织图像; (c) 血流注图像

Fig. 7 *In vivo* optical angiography of an adult mouse's brain. (a) Interference signal; (b) imaging result obtained from (a) by optical angiography; (c) fused final optical angiography image of the slice showing the location of moving blood

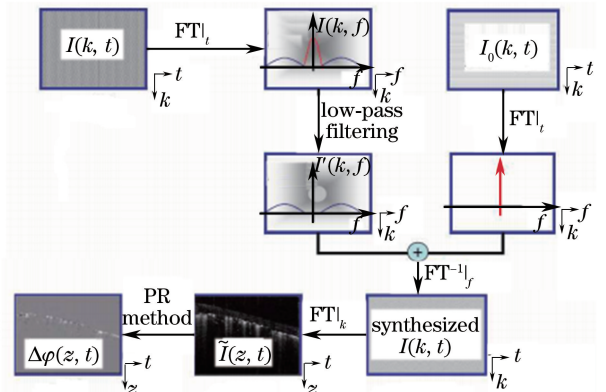


图 8 DOMAG 处理流程图

Fig. 8 Flow chart of DOMAG

均匀(如不同组织有不同折射率)产生的纹理模式噪声的影响, 因此具有较高的相位信噪比。在文献^[29]中, DOMAG 比相位分辨 DOCT 方法的噪声降低了 11.6 倍, 相位信噪比提高了 22 dB。

图 9 展示了 OMAG 和 DOMAG 图的对比^[29]。

除了获取三维血管结构信息外,DOMAG 还得到了高分辨的流速分布。

3 流场检测效果提升方法

3.1 相位校正方法

傅里叶域 OCT 按实现形式分为谱域 OCT 和扫频 OCT,前者由宽带光源和光谱仪组成,后者由高速扫频激光器和单点探测器组成。其中谱域 OCT 有很好的相位稳定性,被广泛应用于流场的检测;扫频 OCT 相对于谱域 OCT 虽然有更高的探测灵敏度、更小的深度衰减^[30],在流场检测中也更少受冲刷效应的影响^[15],但目前常用扫频激光器会降低相位稳定性,其机械性扫描触发特性会导致干涉信号发生跳

变,该跳变引入的相位误差可以描述为^[31]

$$\Delta\varphi_{\text{misplace}} = -\frac{2\pi z m_k}{N_1}, \quad (18)$$

式中 m_k 为干涉信号波数域的错位量; N_1 为总点数; $\Delta\varphi_{\text{misplace}}$ 为深度 z 处的相位误差,该误差会影响结构和流场成像的质量。因此有很多针对扫频 OCT 相位校正的方法被提出,最早的一类相位校正方法是在样品臂上引入静止平面镜或玻璃片^[16,32-33],从干涉信号参考镜深度提取相位误差,如图 10 所示^[32]。该方法可以直接在相位流速图上进行相位校正,具有运算简便的特点。样品表面较为平坦时也可以通过界面信号作为校正平面^[34],无需引入平面镜。

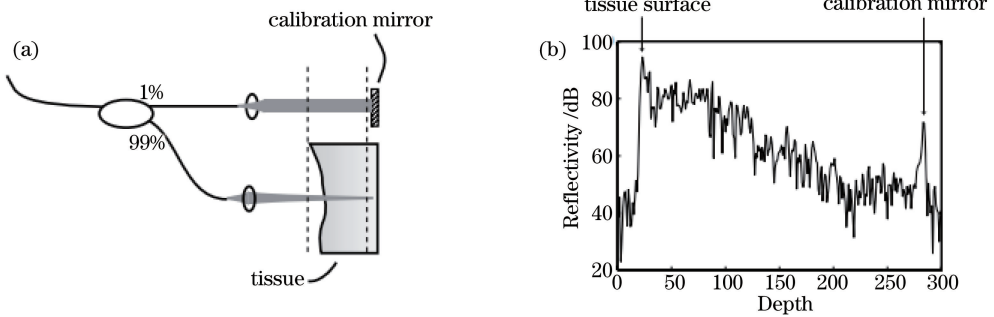


图 10 利用平面镜进行相位校正的示意图。(a)样品臂引入参考平面镜产生校准信号的实验装置; (b)包含有校准平面镜的成像信号图(可提取平面镜位置的相位作为整体相位基准)

Fig. 10 Phase correction with mirror. (a) The implementation of a calibration mirror used to generate a calibration signal; (b) a representative A-line showing the signal from the sample (tissue) and the calibration signal

另一类方法是设法提取干涉信号之间的错位量,然后对齐所有干涉信号,包括利用参考臂返回信号和最小二乘法估算错位量^[35],将引入的马赫-曾德尔(MZI)干涉仪信号^[36-37]或固定模式噪声^[31]作为参考信号提取错位量等。

图 11 展示了利用 MZI 干涉仪进行相位矫正的流程^[36],首先利用同步采集的 MZI 干涉信号对干涉信号进行 k -空间均匀化,然后使用互相关运算提取偏移量,在 k -空间完成干涉信号的对齐。这类方法从根本上提高了相位稳定性,同时在减背景后也能消除光路中反射面引起的固定模式噪声。

图 12(a)、(c)展示了相位不稳定时,结构图无法去除横向固定模式噪声以及流速图无法辨别流速信息的问题。在经过相位校正后,固定模式噪声被消除,在流速图中可以清楚地分辨出血管的位置^[38]。

3.2 流速检测灵敏度提升方法

傅里叶域 OCT 经过近几年的发展,成像速度越来越快,但是相邻 A-Line 之间时间间隔的减少也

会降低相邻 A-Line 比较方法的灵敏度。为了满足高灵敏度流场检测的要求,需要人为增加比较的间隔时间。

一种比较常见的方法是在同一位置重复采集一帧或多帧^[39-40],然后比较不同帧同一位置的 A-Line。该方法在提高流速灵敏度的同时可以避免横向扫描间隔引入的额外相位误差^[39],多帧平均处理也可以增加图像的信噪比。在三维成像时,也可以通过比较相邻多帧重复扫描的 A-Line 提高灵敏度,但是需要 C-Scan 方向增加扫描密度以降低相位噪声^[41]。图 13 展示了小鼠脑部超高灵敏度微血管造影(UHS-OMAG)结果^[40]。图 13(b)中白线为截面图位置。

帧与帧之间的比较实现起来比较方便,但是在每帧 A-Line 数不变的情况下比较时间的间隔是固定的。为了提高时间间隔调整的灵活度,并测试不同时间间隔对血管造影的影响,Braaf 等^[42]利用回缝扫描的方式采集干涉信号。该方式运作如图 14 所示,即振镜扫描过一定 A-Line 数时返回初始位置

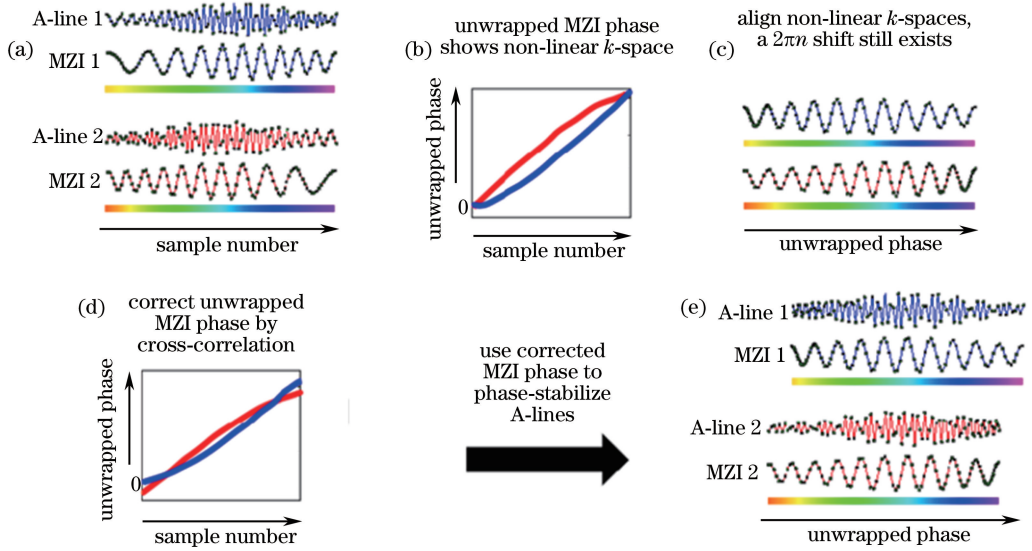


图 11 (a) OCT 干涉信号与 MZI 干涉信号以及对应的波长; (b) MZI 干涉信号的解缠相位曲线; (c) k -空间均匀的 MZI 干涉信号; (d) 校正后的解缠相位曲线; (e) 完全对齐后的干涉信号

Fig. 11 Schematic representation of the phase-stabilization algorithm. (a) Two A-lines and their MZI signals plotted as a function of sample number. The color bar shows the wavenumber distribution; (b) the unwrapped local phase of the MZI signals as a function of sample number; (c) the MZI signals plotted as a function of the unwrapped local phase; (d) unwrapped phase curves as a function of sample number after correction for shifts as measured by cross-correlation (red curve shifted down compared to (b)); (e) the A-lines of (a) plotted as a function of the corrected unwrapped phase

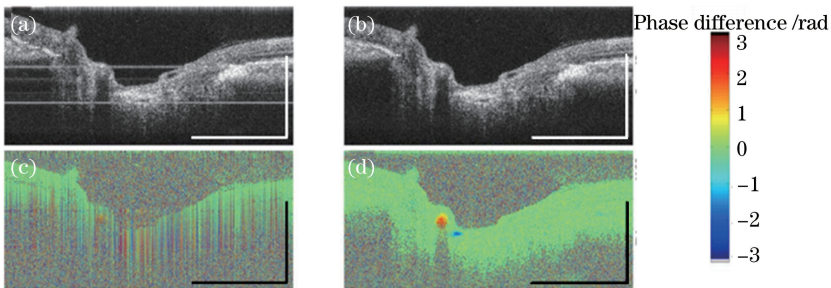


图 12 (a)(b) 视神经乳头相位校正前后的结构图; (c)(d) 相应相位校正前后的相位分辨多普勒流速图

Fig. 12 (a)(b) Structural images of optic nerve head before and after phase correction; (c)(d) phase-resolved Doppler images before and after phase correction

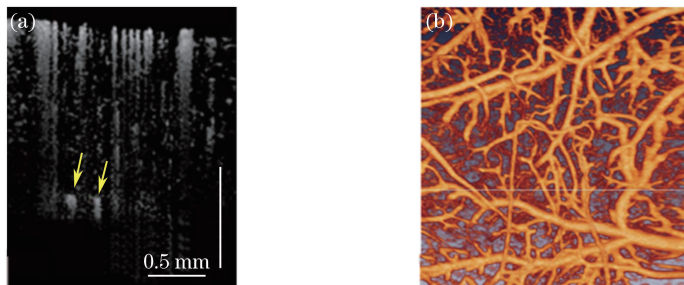


图 13 小鼠脑部高灵敏度微血管造影。(a) 二维血管造影截面图; (b) 三维血管造影图正面视角

Fig. 13 High sensitivity microangiography of mouse's brain. (a) Sectional view of two-dimensional angiography; (b) front view of three-dimensional angiography

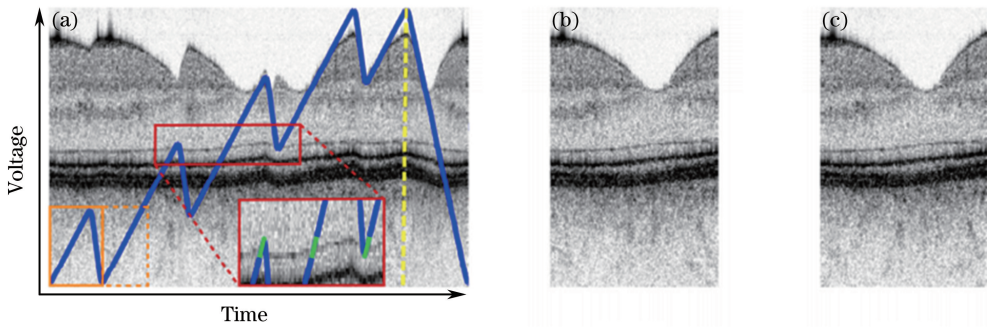


图 14 通过回缝扫描获取特定时间间隔的图像。(a)振镜电压和对应结构图；
(b)第一次扫描重构出的结构图；(c)第二次扫描重构出的结构图

Fig. 14 Example of the backstitched B-scan (in blue) that is used for inter-B-scan phase resolved optical frequency domain imaging. (a) Image of obtaining specific time intervals by B-scan; (b) structural image obtained from the first B-scan; (c) structural image obtained from the second B-scan

后再扫描一遍,然后将第一次和第二次扫描采集的 A-Line 分别拼接成完整的两帧图像,最后采用流场检测算法获得血管流速图或造影图。在图 14(a)中,黄色虚线为两帧图像采集的停止位置,绿色部分是重叠扫描部分,用以防止振镜惯性在拐角处导致的非完全扫描。

图 15 展示了不同时间间隔下得到的视网膜黄斑中心凹附近的相位分辨多普勒血管造影图^[42],系

统为 100 kHz 线速度的扫频 OCT,白色水平线指示了眼球不自觉振动导致的图像错位。在一般的比较方法得到的造影图中,不能分辨出任何血管网络。在 0.64 ms 间隔造影图中,可以分辨出小的血管,甚至可以分辨出一些毛细血管。之后随着时间间隔增加,可观察的血管数量也逐渐增加,只是在 2.50 ms 后提升较小。因此对于眼部毛细血管而言,2.50 ms 以上的时间间隔有较好的血管检测效果。

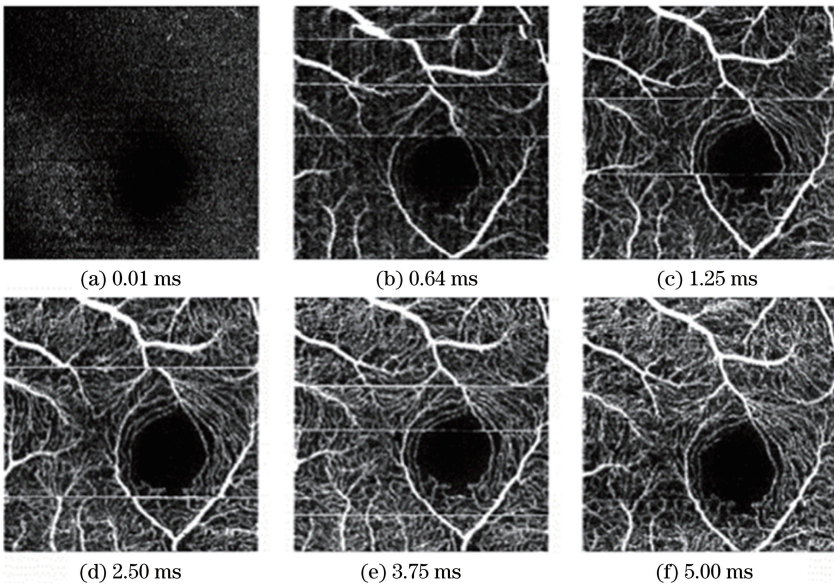


图 15 不同时间间隔视网膜黄斑区域(2.1 mm×2.1 mm)处的血管造影图

Fig. 15 Angiography images of macular area (2.1mm×2.1 mm) of retina with different time intervals

3.3 抖动消除方法

OCT 流场检测技术目前已广泛地应用于活体诊断,但是患者无意识的移动会在成像时引入轴向抖动,从而改变多普勒频率^[43]。因此在流场成像时会引入很强的背景噪声,导致图像的对比度降低。

由眼球抖动引起的运动伪影消除如图 16 所示^[44],图 16(b)中的黄圈部分即为眼球抖动引入的误差。为了消除误差,需要提取抖动引入的相位量,并对流速图进行校正。图 16(c)展示了图 16(b)红线处的相位差分布,箭头所指处的相位差分布中心所在位

置即为抖动相位误差。图 16(e)展示了消抖后的流速图,红色箭头处的血管位置可以清楚地分辨出来。该方法已被广泛应用于多普勒和 OMAG 流场检测技术^[45-47]。

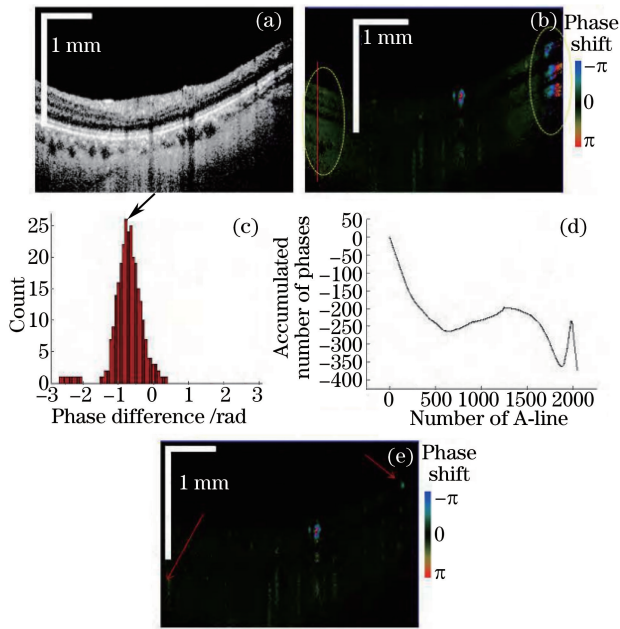


图 16 (a)人眼视网膜 OCT 结构图;(b)相位分辨多普勒流速图;(c)图(b)红线处相位差分布直方图;(d)每条 A-line 总相位累计;(e)去抖后的相位分辨多普勒流速图

Fig. 16 (a) *In-vivo* OCT structure and (b) PRODT phase-resolved ODT images without bulk-motion correction of human retina; (c) histogram of the phase difference distribution for the A-line indicated by the red vertical line in (b); (d) accumulated bulk-motion phase of all the A-lines; (e) PRODT images with bulk-motion correction

4 总结与展望

介绍了 6 种具有代表性的 OCT 造影方法,基于相位或强度的方法能够提取血管的位置、血流流速或相位角等信息,每种造影方法在流速灵敏度、信噪比和处理速度等方面有着各自的特点。基于相位的方法不仅能够标记血管位置,还能对流场的速度进行测量,同时具有较高的相位灵敏度,但是在目前常用的扫频 OCT 下,扫频光源的不稳定会引入相位噪声,大幅降低流场的精度,因此研究人员提出了多种硬件或软件的相位校正方法,用以消除初始相位抖动和运动伪影的影响,但是相应地增加了硬件成本和处理步骤。相比之下,基于强度造影方法只与采集信号的干涉强度相关,降低了相位误差和样品抖动对流场检测的影响,同时通过降低轴向分辨率还可以降低血管脉动造成的影响,但是也容易受

到散斑噪声和样品抖动的影响。

相位分辨多普勒法通过比较干涉信号相位提取运动颗粒引起的多普勒频移,灵敏度高。相位多普勒方差法通过多普勒功率谱展宽提取速度方差,对脉动性流体检测灵敏(如血流)。强度多普勒方差法是改进型的相位多普勒方差,受抖动的影响较小。光学微血管造影法基于差分的低通滤波器分离干涉信号中的动静物质,具有动/静样品直接分离和造影速度快的特点。散斑方差法是多帧图像之间的强度方差,具有计算简单、与相位无关的特点。分频幅去相干法是将光谱分解为多帧低分辨率图像再平均,具有信噪比高、不受运动伪影影响的特点。

相比荧光造影技术和超声多普勒成像,光学相干层析流场检测技术具有非侵入、速度快、精度高的优势,在临床眼底视网膜微血管造影以及体表肿瘤微血管成像等诊断方面都得到了广泛应用。该技术在未来的发展方向有:

1) 相位稳定性。基于相位的流速检测方法虽然具有灵敏度高的优点,但会受到激光器相位和强度跳变的影响,因此无机械扫描的高相位稳定扫描激光器的研制是未来的发展趋势^[48-50]。基于相位信息的方法灵敏度较高,但容易受到抖动的影响,因此仅基于强度的方法在商业 OCT 造影系统中更常见。在抖动存在的情况下如何保证信噪比并提高检测灵敏度将成为血管造影方法的难点。

2) 绝对速度的测量。相位 DOCT 技术只能获得轴向的流速信息,目前提出的实现多普勒夹角的获取以及流场绝对速度的测量方法^[51-52],一般都需要增加额外的硬件,效率和测量稳定性都有待于提高。相比于绝对速度不确定的流速测量方法,能够获取血管分布、形态的血管造影法更适用于目前的临床应用。

3) 实时性。OCT 的一个优势是采集速度快。为了实现实时性,后续的数据处理也很关键,除了提高数据的采集速度和简化造影算法外,目前更多的是通过提高硬件计算能力的方式来实现实时显示。

4) 提高造影信噪比和流体对比度,使血管更易分辨。目前主要应用的方法是多帧平均法,该方法虽然有效,但却降低了成像速度。

5) 临床或生物应用。实现更好的临床应用和生物研究是生物成像技术的最终走向,OCT 造影技术不仅在眼底视网膜的微血管造影成像中得到了广泛应用,而且也可以用于体表微小肿瘤、眼表结膜、大脑皮层等血管网的高分辨成像,在神经科学领域

发挥了重要作用。

6) 人工智能。将医疗仪器与人工智能结合是目前的一个发展热点,结合多种诊断仪器的优点和成像效果,建立完善的数据库,进行图像质量改善、图像增强和自动识别等,从而提高疾病的诊断效率。

参 考 文 献

- [1] Lexer F, Hitzenberger C K, Fercher A F, *et al.* Wavelength-tuning interferometry of intraocular distances[J]. *Applied Optics*, 1997, 36(25): 6548-6553.
- [2] Chinn S R, Swanson E A, Fujimoto J G. Optical coherence tomography using a frequency-tunable optical source[J]. *Optics Letters*, 1997, 22(5): 340-342.
- [3] Yun S H, Boudoux C, Tearney G J, *et al.* High-speed wavelength-swept semiconductor laser with a polygon-scanner-based wavelength filter [J]. *Optics Letters*, 2003, 28(20): 1981-1983.
- [4] Klein T, Wieser W, Reznicek L, *et al.* Multi-MHz retinal OCT[J]. *Biomedical Optics Express*, 2013, 4(10): 1890-1908.
- [5] Zhao Y, Chen Z, Saxer C, *et al.* Phase-resolved optical coherence tomography and optical Doppler tomography for imaging blood flow in human skin with fast scanning speed and high velocity sensitivity [J]. *Optics Letters*, 2000, 25(2): 114-116.
- [6] Zhao Y, Chen Z, Saxer C, *et al.* Doppler standard deviation imaging for clinical monitoring of *in vivo* human skin blood flow[J]. *Optics Letters*, 2000, 25(18): 1358-1360.
- [7] Liu G, Chou L, Jia W, *et al.* Intensity-based modified Doppler variance algorithm dedicated for phase instable optical coherence tomography systems [J]. *Optics Express*, 2011, 19(12): 11429-11440.
- [8] Wang R K, Jacques S L, Ma Z, *et al.* Three dimensional optical angiography[J]. *Optics Express*, 2007, 15(7): 4083-4097.
- [9] Mariampillai A, Standish B A, Moriyama E H, *et al.* Speckle variance detection of microvasculature using swept-source optical coherence tomography[J]. *Optics Letters*, 2008, 33(13): 1530-1532.
- [10] Jia Y, Tan O, Tokayer J, *et al.* Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography[J]. *Optics Express*, 2012, 20(4): 4710-4725.
- [11] Fercher A F, Hitzenberger C K, Kamp G, *et al.* Measurement of intraocular distances by backscattering spectral interferometry [J]. *Optics Communications*, 1995, 117(1/2): 43-48.
- [12] Zhang A, Xi J, Liang W, *et al.* Generic pixel-wise speckle detection in Fourier-domain optical coherence tomography images [J]. *Optics Letters*, 2014, 39(15): 4392-4395.
- [13] Liu G, Lin A J, Tromberg B J, *et al.* A comparison of Doppler optical coherence tomography methods [J]. *Biomedical Optics Express*, 2012, 3(10): 2669-2680.
- [14] Szkulmowska A, Szkulmowski M, Kowalczyk A, *et al.* Phase-resolved Doppler optical coherence tomography-limitations and improvements[J]. *Optics Letters*, 2008, 33(13): 1425-1427.
- [15] Hendargo H C, McNabb R P, Dhalla A H, *et al.* Doppler velocity detection limitations in spectrometer-based versus swept-source optical coherence tomography[J]. *Biomedical Optics Express*, 2011, 2(8): 2175-2188.
- [16] Baumann B, Potsaid B, Kraus M F, *et al.* Total retinal blood flow measurement with ultrahigh speed swept source/Fourier domain OCT [J]. *Biomedical Optics Express*, 2011, 2(6): 1539-1552.
- [17] Ren H, Brecke K M, Ding Z, *et al.* Imaging and quantifying transverse flow velocity with the Doppler bandwidth in a phase-resolved functional optical coherence tomography[J]. *Optics Letters*, 2002, 27(6): 409-411.
- [18] Wang L, Wang Y, Guo S, *et al.* Frequency domain phase-resolved optical Doppler and Doppler variance tomography[J]. *Optics Communications*, 2004, 242(4/5/6): 345-350.
- [19] Lee K K C, Mariampillai A, Yu J X Z, *et al.* Real-time speckle variance swept-source optical coherence tomography using a graphics processing unit [J]. *Biomedical Optics Express*, 2012, 3(7): 1557-1564.
- [20] Sudbeendran N, Syed S H, Dickinson M E, *et al.* Speckle variance OCT imaging of the vasculature in live mammalian embryos[J]. *Laser Physics Letters*, 2015, 8(3): 247-252.
- [21] Wei E, Jia Y, Tan O, *et al.* Parafoveal retinal vascular response to pattern visual stimulation assessed with OCT angiography [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e81343.
- [22] Wang Q, Wei W B. Optical coherence tomography with split-spectrum amplitude decorrelation angiography [J]. *International Review of Ophthalmology*, 2016, 40(2): 112-116.
王倩, 魏文斌. 分频幅去相干血管成像[J]. *国际眼科纵览*, 2016, 40(2): 112-116.
- [23] Jia Y, Wei E, Wang X, *et al.* Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(7): 1322-

- 1332.
- [24] Liu L, Jia Y, Takusagawa H L, *et al.* Optical coherence tomography angiography of the peripapillary retina in glaucoma [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133(9): 1045-1052.
- [25] Baumann B, Pircher M, Götzinger E, *et al.* Full range complex spectral domain optical coherence tomography without additional phase shifters [J]. *Optics Express*, 2007, 15(20): 13375-13387.
- [26] An L, Wang R K. Use of a scanner to modulate spatial interferograms for *in vivo* full-range Fourier-domain optical coherence tomography [J]. *Optics Letters*, 2007, 32(23): 3423-3425.
- [27] Leitgeb R A, Michael R, Lasser T, *et al.* Complex ambiguity-free Fourier domain optical coherence tomography through transverse scanning [J]. *Optics Letters*, 2007, 32(23): 3453-3455.
- [28] Zhang A, Zhang Q, Chen C L, *et al.* Methods and algorithms for optical coherence tomography-based angiography: A review and comparison [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2015, 20(10): 100901.
- [29] Wang R K, An L. Doppler optical micro-angiography for volumetric imaging of vascular perfusion *in vivo* [J]. *Optics Express*, 2009, 17(11): 8926-8940.
- [30] Yun S H, Tearney G J, BOER J F D, *et al.* High-speed optical frequency-domain imaging [J]. *Optics Express*, 2003, 11(22): 2953-2963.
- [31] Liu G, Tan O, Gao S S, *et al.* Postprocessing algorithms to minimize fixed-pattern artifact and reduce trigger jitter in swept source optical coherence tomography [J]. *Optics Express*, 2015, 23(8): 9824-9834.
- [32] Vakoc B J, Yun S H, Boer J F D, *et al.* Phase-resolved optical frequency domain imaging [J]. *Optics Express*, 2005, 13(14): 5483-5493.
- [33] Zhang J, Chen Z. *In vivo* blood flow imaging by a swept laser source based Fourier domain optical Doppler tomography [J]. *Optics Express*, 2005, 13(19): 7449-7457.
- [34] Pan C, Guo L, Shen Y, *et al.* Phase correction method based on interfacial signal in swept source optical coherence tomography [J]. *Acta Physica Sinica*, 2016, 65(1): 014201.
潘聪, 郭立, 沈毅, 等. 基于界面信号的扫频光学相干层析成像系统相位矫正方法 [J]. *物理学报*, 2016, 65(1): 014201.
- [35] Hong Y J, Makita S, Jaillon F, *et al.* High-penetration swept source Doppler optical coherence angiography by fully numerical phase stabilization [J]. *Optics Express* 2012, 20(3): 2740-2760.
- [36] Braaf B, Vermeer K A, Sicam V A D P, *et al.* Phase-stabilized optical frequency domain imaging at 1- μm for the measurement of blood flow in the human choroid [J]. *Optics Express*, 2011, 19(22): 20886-20903.
- [37] Fan J Y, Gao F, Kong W, *et al.* A full spectrum resampling method in polygon tunable laser-based swept-source optical coherence tomography [J]. *Acta Physica Sinica*, 2017, 66(11): 114204.
樊金宇, 高峰, 孔文, 等. 多面转镜激光器扫频光学相干层析成像系统的全光谱重采样方法 [J]. *物理学报*, 2017, 66(11): 114204.
- [38] Choi W, Potsaid B, Jayaraman V, *et al.* Phase-sensitive swept-source optical coherence tomography imaging of the human retina with a vertical cavity surface-emitting laser light source [J]. *Optics Letters*, 2013, 38(3): 338-340.
- [39] Park B H, Pierce M C, Cense B, *et al.* Real-time fiber-based multi-functional spectral-domain optical coherence tomography at 1.3 μm [J]. *Optics Express*, 2005, 13(11): 3931-3944.
- [40] Zhi Z W, Qin W, Wang J, *et al.* 4D optical coherence tomography-based micro-angiography achieved by 1.6-MHz FDML swept source [J]. *Optics Letters*, 2015, 40(8): 1779-1782.
- [41] An L, Qin J, Wang R K. Ultrahigh sensitive optical microangiography for *in vivo* imaging of microcirculations within human skin tissue beds [J]. *Optics Express*, 2010, 18(8): 8220-8228.
- [42] Braaf B, Vermeer K A, Vienola K V, *et al.* Angiography of the retina and the choroid with phase-resolved OCT using interval-optimized backstitched B-scans [J]. *Optics Express*, 2012, 20(18): 20516-20534.
- [43] Zhao Y H, Brecke K M, Ren H W, *et al.* Three-dimensional reconstruction of *in vivo* blood vessels in human skin using phase-resolved optical Doppler tomography [J]. *IEEE Journal on Selected Topics in Quantum Electronics*, 2001, 7(6): 1-5.
- [44] Liu G, Che Z. Phase-resolved Doppler optical coherence tomography [M]//*Optical Coherence Tomography*. [S.l.]: [s.n.], 2012: 23-25.
- [45] An L, Wang R K. *In vivo* volumetric imaging of vascular perfusion within human retina and choroids with optical micro-angiography [J]. *Optics Express*, 2008, 16(15): 11438-11452.
- [46] Fingler J, Zawadzki R J, Werner J S, *et al.* Volumetric microvascular imaging of human retina using optical coherence tomography with a novel motion contrast technique [J]. *Optics Express*, 2009, 17(24): 22190-22200.
- [47] Wang R K, Hurst S. Mapping of cerebro-vascular

- blood perfusion in mice with skin and skull intact by optical micro-angiography at 1.3 μm wavelength[J]. *Optics Express*, 2007, 15(18): 11402-11412.
- [48] Ding Z H, Chen M H, Wang K, *et al.* High-speed swept source and its application in optical frequency-domain imaging [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2009, 36(10): 2469-2476.
丁志华, 陈明惠, 王凯, 等. 快速扫频光源及其在光学频域成像中的应用[J]. *中国激光*, 2009, 36(10): 2469-2476.
- [49] Chen M H, Li H, Fan Y P. Development of 30 kHz repetition rate swept laser source with narrow instantaneous linewidth[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2016, 43(4): 0416001.
陈明惠, 李昊, 范云平. 30 kHz 窄瞬时线宽扫频激光光源的研制 [J]. *中国激光*, 2016, 43(4): 0416001.
- [50] Bonesi M, Minneman M P, Ensher J, *et al.* Akinetic all-semiconductor programmable swept-source at 1550 nm and 1310 nm with centimeters coherence length[J]. *Optics Express*, 2014, 22(3): 2632-2655.
- [51] Song S Z, Wei W, Hsieh B Y, *et al.* Strategies to improve phase-stability of ultrafast swept source optical coherence tomography for single shot imaging of transient mechanical waves at 16 kHz frame rate [J]. *Applied Physics Letters*, 2016, 108: 191104.
- [52] 黄胜海, 吕帆, 沈梅晓, 等. 一种在体视网膜血流动力学的成像与绝对流速测量方法: CN105286779A [P]. 2016-02-03.