

扩散拉曼层析成像方法的可行性模拟研究

吴雨桐¹, 贾梦宇¹, 王兵元¹, 赵会娟^{1,2}, 高峰^{1,2}

¹天津大学精密仪器与光电子工程学院, 天津 300072;

²天津市生物医学检测技术与仪器重点实验室, 天津 300072

摘要 扩散拉曼层析成像(DRT)结合了拉曼光谱的分子指纹特性和扩散光学层析成像的深度分辨能力,是一种新型的无标记在体三维光学成像技术。提出一种基于蒙特卡罗光子输运模型的 DRT 可行性研究方法,该方法应用互易原理建立了快速有效的拉曼数据模拟器,可对实验条件下不同信噪比的拉曼测量数据进行客观模拟,同时结合扩散荧光层析线性成像原理,实现多波段下薄层组织的拉曼光谱分析。通过开展 178 个波段下 5 种物质成分的薄层组织模型的模拟重建研究,表明线性 DRT 图像重建方法能有效构建多种成分浓度的三维空间分布。

关键词 医用光学; 扩散拉曼层析成像; 蒙特卡罗模型; 格林互易定理; 拉曼光谱分析; 代数重建算法

中图分类号 O436

文献标识码 A

doi: 10.3788/CJL201845.0207025

Simulation Study on Methodological Feasibility of Diffuse Raman Tomography

Wu Yutong¹, Jia Mengyu¹, Wang Bingyuan¹, Zhao Huijuan^{1,2}, Gao Feng^{1,2}

¹College of Precision Instruments and Opto-Electronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

²Tianjin Key Laboratory of Biomedical Detecting Techniques and Instruments, Tianjin 300072, China

Abstract Diffuse Raman tomography (DRT) is a new *in vivo*, label-free, three-dimensional optical imaging technique, and it combines the molecular fingerprint of Raman spectrum and the depth resolution of diffuse optical tomography. A feasibility study on the DRT method based on the Monte-Carlo photon migration model is proposed. The proposed method establishes a fast and effective Raman spectra data simulator according to the Green's reciprocity theorem, which can objectively simulate the measured Raman spectra data at different realistic signal-to-noise ratios. Combined with the linear reconstruction technique of diffuse fluorescence tomography, the proposed method can be used in the multi-wavelength Raman spectral analysis of laminar tissues. A laminar tissue model composed of five biochemical compositions is simulated and reconstructed from 178 wavelength Raman spectral analysis, which shows that linear reconstruction technique of the proposed DRT can construct effectively the three-dimensional relative concentration distributions of different components.

Key words medical optics; diffuse Raman tomography; Monte-Carlo model; Green's reciprocity theorem; Raman spectral analysis; algebraic reconstruction technique

OCIS codes 170.3880; 170.3010; 170.5280; 170.6935; 170.5660

1 引 言

将拉曼成像技术应用于生物组织的光学图像重建对早期病变组织的诊断监测具有很高的应用价值^[1-2]。现有拉曼成像技术多为基于光束扫描的拓

扑成像,虽可精确提供被测组织的分子特征信息,但成像深度分辨率较低,扫描时间长,不适用于三维功能在体提取^[3]。Demers 等^[4]提出基于多通道扫描式的扩散拉曼层析成像(DRT)技术,将 DRT 原理和拉曼光谱的指纹特性相结合,实现了对仿体模型

收稿日期: 2017-07-31; 收到修改稿日期: 2017-09-08

基金项目: 国家自然科学基金(81371602,61475116,61575140)、天津市自然科学基金(15JCZDJC31800,17JCZDJC32700)

作者简介: 吴雨桐(1993—),女,硕士研究生,主要从事生物医学光子学方面的研究。E-mail: wyt1993@tju.edu.cn

导师简介: 高峰(1963—),男,博士,教授,主要从事生物医学光子学方面的研究。

E-mail: gaofeng@tju.edu.cn(通信联系人)

2 种生化成分浓度的三维空间图像构造,该方法有效弥补了点阵扫描技术深度分辨率低的不足。该团队进一步发展了基于 CT 螺旋式扫描的 DRT 方法并应用于活体小动物实验,实现了小鼠腿部组织多成分的在体三维成像^[5]。但该方法采用基于有限元求解的扩散近似光子输运模型,难以精确描述 DRT 成像中近源场拉曼光子的传输过程^[6]。而蒙特卡罗 (MC)方法作为辐射传输方程的随机统计解法,能精确地描述组织中任意区域和光学参数分布下的光子传输行为,适用于浅层组织成像的光子输运建模^[7-8]。因此提出了一种基于高效 MC 光子输运建模的 DRT 方法,并进行了深入的可行性研究。

基于格林互易性质和图形处理器 (GPU) 并行化技术,本文建立了高效的拉曼 MC (RMC) 数据模拟器^[9-10];继而以扩散荧光层析线性成像 (DFT) 理论为基础拓展至 DRT 范畴,实现多波段下薄层生物组织成分浓度的三维空间重建^[11]。为验证技术可行性,通过建立含 DNA、蛋白质、脂质、 β -胡萝卜素和钙化物质的非均匀薄层皮肤组织模型,应用 RMC 模拟器获取了表面 90 个扫描点下 178 个波段的拉曼光谱数据,并客观还原了实验中低拉曼产率条件下探测信号的信噪比,并在不同测量时间下应用 DRT 算法分别对 178 个波段的拉曼散射系数进行图像重建,分析实验测量的合理积分时间。最终对重建图像中各节点所携带的光谱数据进行拟合分析,有效还原了该模型中 5 种物质浓度的三维空间图像。与原始模型对比分析,结果表明,所提方法可在大量模拟波段下进行稳定高效的重建图像工作,为 DRT 技术的深入开发提供了可行性研究数据。

2 DRT 基本原理

2.1 RMC 数据模拟器

DRT 技术分为正问题和逆问题两部分。已知待测组织表面光源分布及体内的光学参数分布,建立拉曼光在组织内传输的数学模型,预测表面的被测光流量分布为正问题求解。将格林互易性质和 GPU 并行化技术用于传统 MC 方法,建立了快速有效的 RMC 数据模拟器,将模拟光谱段离散为 W 个波段,采用 RMC 方法逐个波段进行模拟,可获取组织体表面任意源探分布下的拉曼边界光流量谱数据。

其模拟过程分为 2 个步骤:1) 在表面给定激发点 \mathbf{r}_s 处对激发光进行 MC 模拟,得到激发光在组织内各体元的光子密度分布 Φ_x ; 2) 将各离散体元看作

弥向的拉曼光源,对不同波段的拉曼散射光进行逐点 MC 模拟,以获取多波段下的拉曼边界光流量 $\Gamma_r(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_d, \lambda_x, \lambda_r^{(i)})(i=1, 2, \dots, W)$, 其表达式为

$$\Gamma_r(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_d, \lambda_x, \lambda_r^{(i)}) = \int_{\Omega} c G_r^{(T)}(\mathbf{r}, \mathbf{r}_d) Q_r(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}, \lambda_x, \lambda_r^{(i)}) d\Omega, \quad (1)$$

式中 c 表示光速;发射光源 $Q_r(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}, \lambda_x, \lambda_r^{(i)}) = \Phi_x(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}, \lambda_x) \mu_r(\mathbf{r}, \lambda_r^{(i)})$, 由激发光光子密度和拉曼散射系数所决定, $\mu_r(\mathbf{r}, \lambda_r^{(i)}) = c(\mathbf{r}) \times \sigma_r(\lambda_r^{(i)})$ 为多波段下的拉曼散射系数,由物质的量浓度 $c(\mathbf{r})$ 和相对拉曼散射截面 $\sigma_r(\lambda_r^{(i)})$ 共同决定; $G_r^{(T)}(\mathbf{r}, \mathbf{r}_d)$ 为格林函数,表示组织内拉曼发射光源 $Q_r(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}, \lambda_x, \lambda_r^{(i)})$ 在 \mathbf{r} 处激发在 \mathbf{r}_d 探测器处所获取的光流量。

(1) 式中发射光源 Q_r 与边界光流量 Γ_r 满足格林互易性质。RMC 第 2 步模拟过程中当发射光源 Q_r 在组织体内部 \mathbf{r} 处沿 s 方向发射时,边界 \mathbf{r}_d 处可获取沿 $-n$ 方向的模拟边界光流量 Γ_r 。根据格林互易性质,将 Q_r 置于探测点 \mathbf{r}_d 处沿 $-n$ 方向激发,可在组织体内部 \mathbf{r} 处获取沿 $-s$ 方向的等效拉曼光流量 Γ'_r , 表示为^[12]

$$\Gamma'_r(\mathbf{r}, \mathbf{r}_d, -s) Q_r(\mathbf{r}, s) = \Gamma_r(\mathbf{r}, \mathbf{r}_d, n) Q'_r(\mathbf{r}, -n). \quad (2)$$

采用上述方法可有效简化 RMC 第 2 步模拟过程,仅在表面 \mathbf{r}_d 处注入不同波段下的拉曼光子,对其进行逆向追踪并统计求和,此时可快速获取大量模拟波段下的等效拉曼边界光流量数据。

2.2 DRT 图像重建

DRT 逆问题求解原理是 DFT 的拓展,将被测组织内异质体看作拉曼光源,在组织体内部发出区别于背景的拉曼光谱信号,对不同光谱段下的拉曼产率进行三维重建,继而提取各体元的重建光谱数据并进行拟合分析,最终获得组织中不同物质浓度的三维空间分布图像。考虑到 DRT 算法是基于拉曼光谱的多波段求解,被测组织的背景与异质体区域的拉曼产率在不同波段下的对比度差异较大,采用 DFT 传统一次测量方式难以有效对各光谱段进行重建,因此采用差分测量方式,先对背景组织进行测量,将背景光谱数据作为均匀组织的拉曼产率参考值,在相同实验条件下对含异质体的非均匀组织进行测量,将两次测量结果的差值作为已知测量数据带入矩阵方程进行 DRT 求逆运算。为减少系统误差的影响,引入波恩归一化形式,将组织体离散为 N 个体元,求解 DRT 离散化矩阵方程如下^[13]:

$$\Delta \tilde{\Gamma}_r(\lambda_r^{(i)}) = \mathbf{J}_{\mu_r^B}(\lambda_r) \Delta \mu_r(\lambda_r^{(i)}), \quad (3)$$

式中 $\Delta\tilde{\Gamma}_r(\lambda_r^{(i)}) = [\Delta\tilde{\Gamma}_r(\xi_1, \zeta_1, \lambda_r^{(i)}), \Delta\tilde{\Gamma}_r(\xi_2, \zeta_1, \lambda_r^{(i)}), \dots, \Delta\tilde{\Gamma}_r(\xi_D, \zeta_S, \lambda_r^{(i)})]^T$ 表示确定波段下已消除激发光影响的 2 次测量结果差值, 为长度 SD 的列向量; $\zeta_s (s=1, 2, \dots, S)$ 为表面有限个激励原位置; $\xi_d (d=1, 2, \dots, D)$ 为与源相对应的有限个探测点, 其元素计算式为 $\Delta\tilde{\Gamma}_r(\xi_d, \zeta_s, \lambda_r^{(i)}) =$

$$\frac{\tilde{\Gamma}_r^T(\xi_d, \zeta_s, \lambda_r^{(i)}) - \tilde{\Gamma}_r^B(\xi_d, \zeta_s, \lambda_r^{(i)})}{\tilde{\Gamma}_x(\xi_d, \zeta_s)}$$

; $\tilde{\Gamma}_x(\xi_d, \zeta_s)$ 为激发光边界测量数据, $\tilde{\Gamma}_r^B(\xi_d, \zeta_s, \lambda_r^{(i)})$ 和 $\tilde{\Gamma}_r^T(\xi_d, \zeta_s, \lambda_r^{(i)})$ 分别表示背景和含异质体组织的边界测量数据; $\mathbf{J}_{\mu_r^B}$ 为 SD 列 $\times N$ 行雅可比矩阵, 代表背景光学参数下扩散光经过目标区域的概率密度, 其计算式如下:

$$\mathbf{J}_{\mu_r^B}(\lambda_r) =$$

$$\begin{bmatrix} G_r^{(T)}(\xi_1, \mathbf{r}_1, \lambda_r) \Phi_x(\mathbf{r}_1, \zeta_1, \lambda_x) \Delta\Omega_1 & \cdots & G_r^{(T)}(\xi_1, \mathbf{r}_n, \lambda_r) \Phi_x(\mathbf{r}_n, \zeta_1, \lambda_x) \Delta\Omega_n & \cdots & G_r^{(T)}(\xi_1, \mathbf{r}_N, \lambda_r) \Phi_x(\mathbf{r}_N, \zeta_1, \lambda_x) \Delta\Omega_N \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ G_r^{(T)}(\xi_d, \mathbf{r}_1, \lambda_r) \Phi_x(\mathbf{r}_1, \zeta_s, \lambda_x) \Delta\Omega_1 & \cdots & G_r^{(T)}(\xi_d, \mathbf{r}_n, \lambda_r) \Phi_x(\mathbf{r}_n, \zeta_s, \lambda_x) \Delta\Omega_n & \cdots & G_r^{(T)}(\xi_d, \mathbf{r}_N, \lambda_r) \Phi_x(\mathbf{r}_N, \zeta_s, \lambda_x) \Delta\Omega_N \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ G_r^{(T)}(\xi_D, \mathbf{r}_1, \lambda_r) \Phi_x(\mathbf{r}_1, \zeta_S, \lambda_x) \Delta\Omega_1 & \cdots & G_r^{(T)}(\xi_D, \mathbf{r}_n, \lambda_r) \Phi_x(\mathbf{r}_n, \zeta_S, \lambda_x) \Delta\Omega_n & \cdots & G_r^{(T)}(\xi_D, \mathbf{r}_N, \lambda_r) \Phi_x(\mathbf{r}_N, \zeta_S, \lambda_x) \Delta\Omega_N \end{bmatrix}^T \quad (4)$$

式中 \mathbf{r}_n 为组织中离散体元的中心位置矢量; $\Delta\Omega_n$ 为离散体元体积; $\Phi_x(\mathbf{r}_n, \zeta_s, \lambda_x)$ 表示组织中 \mathbf{r}_n 处的激发光子密度; $G_r^{(T)}(\xi_d, \mathbf{r}_n, \lambda_r)$ 为格林函数, 表示 \mathbf{r}_n 处激发光源在探测点 ξ_d 处的光流量; $\Delta\boldsymbol{\mu}_r(\lambda_r^{(i)}) = [\Delta\mu_r(\mathbf{r}_1, \lambda_r^{(i)}), \Delta\mu_r(\mathbf{r}_2, \lambda_r^{(i)}), \dots, \Delta\mu_r(\mathbf{r}_N, \lambda_r^{(i)})]^T$ 为长度为 N 的待求向量, 其元素计算式为 $\Delta\mu_r(\mathbf{r}_n, \lambda_r^{(i)}) = \mu_r^T(\mathbf{r}_n, \lambda_r^{(i)}) - \mu_r^B(\mathbf{r}_n, \lambda_r^{(i)})$, 表示确定散射波段下含异质体的非均匀仿体与均匀背景的拉曼散射系数差值。(3)式求解过程为欠定性方程求解, 该计算过程具有高度不确定性, 需采用代数重建算法 (ART) 来进行有效运算^[11]。该方法为对原代数方程系数矩阵一行所构成的代数方程求其最小范数-最小二乘解, 如下所示:

$$\Delta\boldsymbol{\mu}_r^{(j)} = \Delta\boldsymbol{\mu}_r^{(j-1)} + \beta \frac{(\Delta\tilde{\Gamma}_r^{(j)} - \mathbf{J}_{\mu_r^B}^{(j)} \cdot \Delta\boldsymbol{\mu}_r^{(j-1)})}{\|\mathbf{J}_{\mu_r^B}^{(j)}\|^2} (\mathbf{J}_{\mu_r^B}^{(j)})^T \quad (5)$$

式中 $\Delta\tilde{\Gamma}_r^{(j)}$ 为测量列向量的第 j 个元素, $j=1, 2, \dots, S \times D$; $\mathbf{J}_{\mu_r^B}^{(j)}$ 为系数矩阵的第 j 行, β 为松弛因子, 取值范围为 $0 \sim 2$, 决定了矩阵计算时的收敛速度。该方法通过不断迭代逼近被求参数 $\Delta\boldsymbol{\mu}_r$, 将求解得到的向量 $\Delta\boldsymbol{\mu}_r(\lambda_r^{(i)})$ 与背景产率相加, 从而得到多光谱段下拉曼产率的三维空间分布, 提取各体元的重建光谱结果 $\boldsymbol{\mu}_r(\mathbf{r}_n, \lambda_r^{(i)}) (i=1, 2, \dots, W)$, 通过逐点光谱拟合还原组织中多种成分的空间浓度分布 $\mathbf{c}^{(m)}(\mathbf{r}_n) (m=1, 2, \dots, M; n=1, 2, \dots, N)$, m 表示组织中不同物质成分。图 1 所示为 DRT 方法的流程图。

3 模拟验证

3.1 仿体模型

根据解剖学可知, 皮肤可以看作由表皮、真皮及皮下脂肪 3 层生物组织构成。将每层皮肤组织看作均匀的组织体, 根据每层组织中的物质成分可对其所携带的光学参数进行区分。模拟实验建立如图 2(a) 所示 $20 \text{ mm} \times 20 \text{ mm} \times 4 \text{ mm}$ 的 3 层皮肤模型, 在距离上表面 1 mm 处植入两个体积为 $2 \text{ mm} \times 2 \text{ mm} \times 1.2 \text{ mm}$ 的长方体异质体, 两异质体中心距离为 4 mm , 均匀分布于 X 轴两侧, 该模型离散为 $100 \times 100 \times 20$ 个立方体体元。在表面放置 1 个光源和 4 个探测器, 其中探测器的光纤耦合探头均匀间隔为 2 mm , 源探距离 (SDS) 为 $2 \sim 8 \text{ mm}$, 如图 2(b) 所示。将测量探头在组织体表面 $X = -9 \text{ mm}$, $Y = -9 \text{ mm}$ 每间隔 2 mm 向右移动测量一次, 每间隔 2 mm 向上移动一次, 共扫描 10 行, 测量 90 次。

拉曼光谱主要反映被测物所含的物质成分, 与物质本征性质有关, 其谱峰频移一般与激发波长无关^[14]。在检测生物组织时, 为避开荧光干扰, 激发光波长一般选择 785 nm 。RMC 中选择散射波段范围为 $827 \sim 914 \text{ nm}$, 对应拉曼频移范围为 $600 \sim 1800 \text{ cm}^{-1}$, 将该波段离散为 178 个模拟波段进行模拟。考虑到此波段范围内吸收和散射光学参数的改变对模拟浅层拉曼散射结果的影响甚微, 因此模拟拉曼散射时选择 840 nm 下的组织光学参数, 根据已有文献研究列出了具有代表性的 3 层皮肤光学参数模型, 如表 1 所示^[15]。

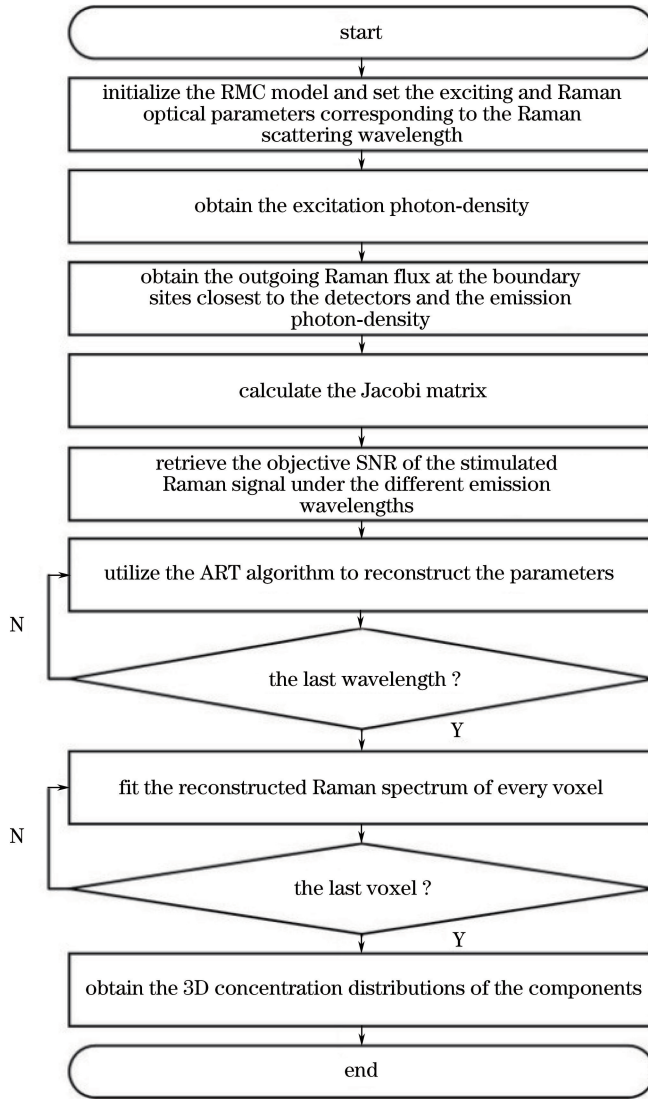


图 1 基于 RMC 数据模拟器的 DRT 算法流程图

Fig. 1 Flow chart of the DRT algorithm based on RMC generator

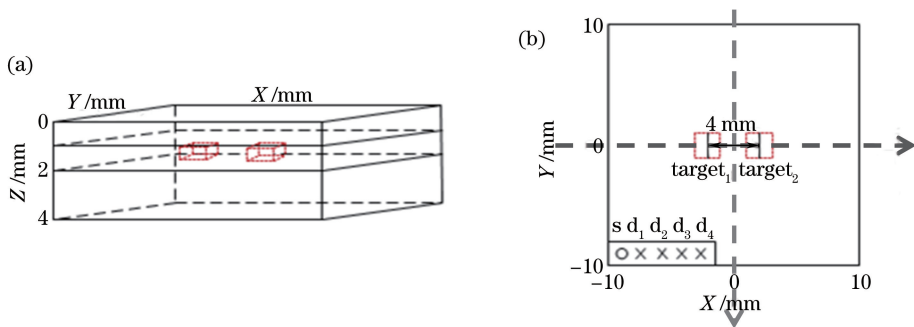


图 2 仿体结构。(a) 三维结构；(b) 光源-探测器分布

Fig. 2 Phantom model. (a) Three-dimensional geometry; (b) source-detector configuration

采用计算机仿真实验对所提方法进行验证。根据皮肤组织的拉曼光谱数据,选择其中具有代表性的 I 型蛋白质、甘油酸脂、DNA、 β -胡萝卜素和钙化

物进行浓度配比。异质体区域看作早期钙化肿瘤,通常情况下病灶区多为高密度纤维,DNA 链发生大量断裂,蛋白质含量升高,脂质含量降低,因而异质

表1 背景及异质体光学参数

Table 1 Optical properties of the background and the target

Tissue	Excitation /785 nm		Raman /840 nm		Other		
	μ_x^a / mm^{-1}	μ_x^s / mm^{-1}	μ_m^a / mm^{-1}	μ_m^s / mm^{-1}	n	g	d / mm
Epidermis	0.190	18.900	0.130	17.600	1.4	0.8	0.4
Dermis	0.130	11.600	0.100	10.600	1.4	0.8	1.6
Subcutaneous	0.120	11.600	0.097	9.700	1.4	0.8	2.0

体区域与背景拉曼产率存在差异。获取 600 ~ 1800 cm^{-1} 波段范围内的各物质单位浓度下的归一化拉曼标准谱,此时给定模型的拉曼产率为

$$\mu_r(\lambda_r^{(i)}) = 10^{-9} \sum_{m=1}^5 c^{(m)} \times \sigma_r^{(m)}(\lambda_r^{(i)}), \sigma_r^{(m)}(\lambda_r^{(i)})$$

表2 背景和异质体中各生化成分的相对浓度

Table 2 RC of the background and target components

Material	Lipid	Protein	DNA	B-carotene	Calcification	$\mu_r / 10^{-9}$
$C_{R-T} : C_{R-B}$	0.40 : 0.10	0.50 : 0.80	0.30 : 0.10	0.20 : 0.02	0.06 : 0.60	2.05 : 3.96

3.2 模拟数据的产生

使用 MC 方法产生模拟数据时,当模拟光子数量足够大时,可忽略噪声对信号的影响,将此时的模拟结果看作理想状态下一个趋于稳定的光子密度分布。将模拟光子数置为 10^8 ,通过大量随机实验模拟光子在组织中的运输过程,从而获取稳定归一化处理的光子密度分布并据此计算雅可比矩阵。

采用 RMC 模拟器获取测量数据,考虑到拉曼散射光强度仅为瑞利散射的 10^{-6} ,计算机产生测量数据时应客观考虑低拉曼产率下噪声对测量信号的影响。已知 RMC 模拟信号符合泊松分布的噪声模型, S_{signal} 表示采用 RMC 获取的模拟信号,根据下式可分别在背景和异质体模拟信号的全体积内逐点加入不同强度的泊松噪声^[17]。

$$R_{\text{sn}} = \sqrt{S_{\text{signal}}} \quad (6)$$

实验过程中限制激发光强在人体安全曝光度以内,为确保低拉曼产率下探测信号对图像重建工作的有效性,可通过延长测量积分时间来提高探测信号的信噪比。采用计算机模拟仿真,对上述薄层模型图像重建的有效测量积分时间进行探究,采用 RMC 模拟器根据上述噪声模型对强度为 10 mW 的激发光分别为 10, 100, 1000 s 测量积分时间下进行模拟。图 3 所示为光源置于圆心, d4 探测器 (SDS 为 8 mm) 的归一化模拟光谱结果,图中 5 次模拟结果分别表示未加入噪声的均匀背景模拟信号、未加入噪声的非均匀仿体模拟信号和加入三种不同强度噪声的非均匀仿体模拟信号。

物质归一化拉曼基元谱得出,代表各生物物质发生拉曼散射的概率^[16]。表 2 所示为仿体模型中异质体及背景区域各成分的相对浓度 (RC) C_{R-T}, C_{R-B} 及相应拉曼产率。

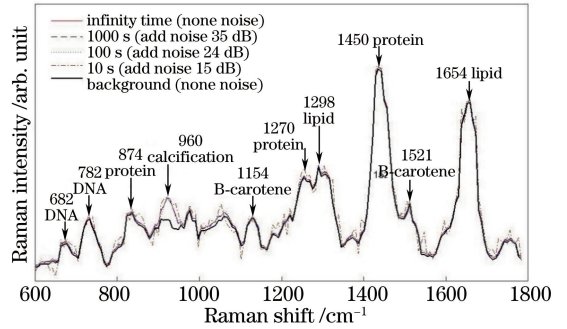


图3 RMC 模拟器获取不同积分时间下非均匀仿体的模拟结果

Fig. 3 Simulated results of the heterogeneous model provided by the RMC simulator under different integration times

同测量积分时间对模拟信号的影响。当积分时间为 1000 s 时,光谱中特征峰清晰,受噪声影响极小;当测量积分时间缩短至 100 s 时,信噪比降低约 9 dB,此时整体光谱波动较小,其特征谱段依然可以较为准确地反映该物质的生化特征信息;当测量积分时间缩短至 10 s 时,信噪比仅为 15 dB,光谱信号受噪声影响较为明显,在 800 ~ 1200, 1450, 1654 cm^{-1} 等多个波段处均出现了明显的波动,此时光谱信号难以准确反映物质的生化信息。

3.3 DRT 重建结果

对已获取 3 种测量时间下的模拟信号采用 ART 算法进行图像重建,根据经验给定计算参数中松弛因子为 0.2,共进行 5 次迭代,初值为已知各个波段下的背景拉曼产率。对 178 个波段进行 DRT 重建,图 4 所示为 874, 960, 1154, 1654 cm^{-1} 4 个波段在 3 种测量时间下的重建结果。根据(7)式计算

由图 5 可以看出,光谱数据可以明显地反映不

重建结果的图像分辨率(SRM)评价指标^[18],结果如图5所示。

$$S_{RM} = \frac{\mu_r(0) - \min(\mu_r)}{\max(\mu_r) - \min(\mu_r)} \quad (7)$$

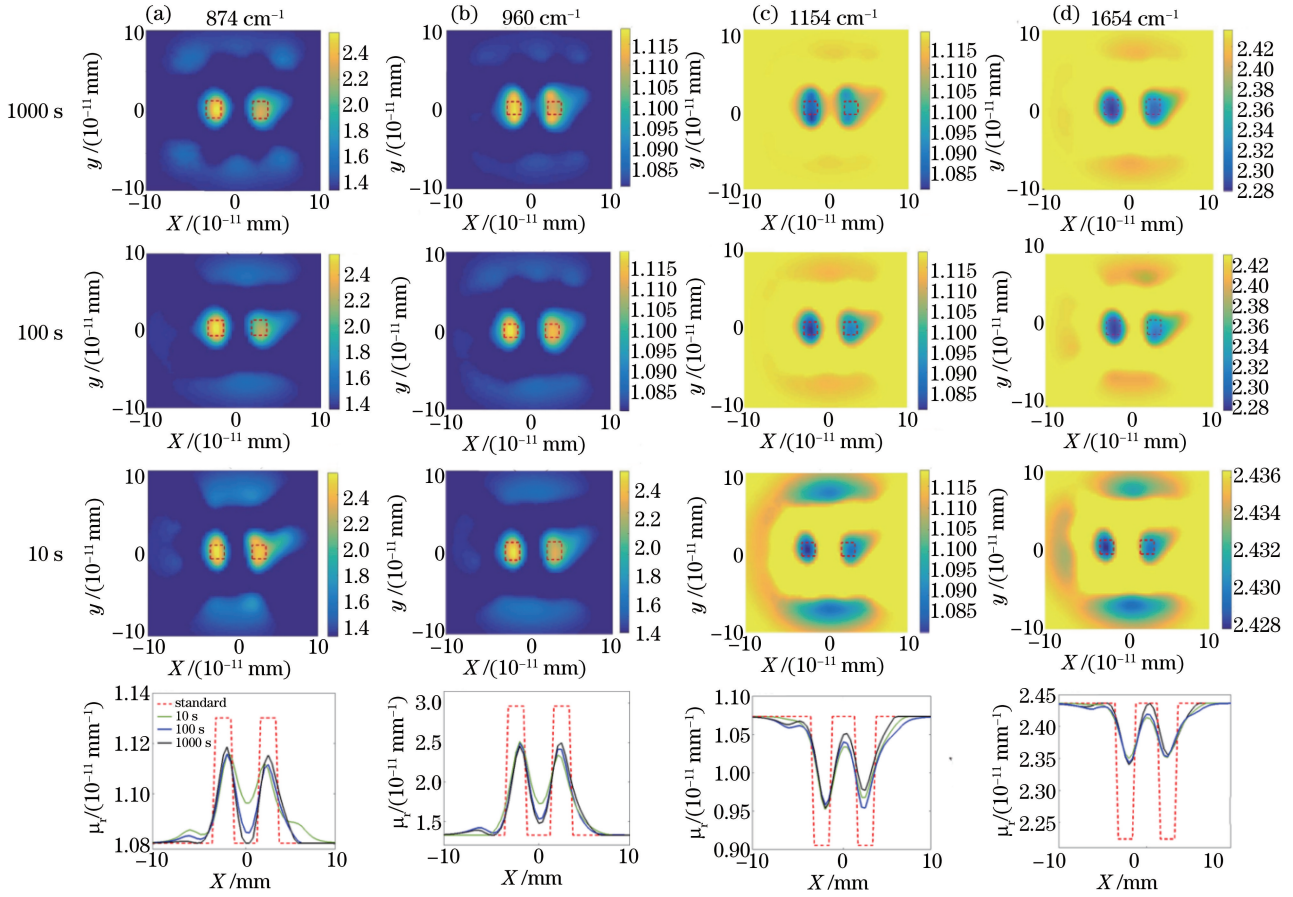


图4 3种测量时间下多波段 DRT 重建结果

Fig. 4 Multi-wavelength DRT reconstruction results under the three measuring time

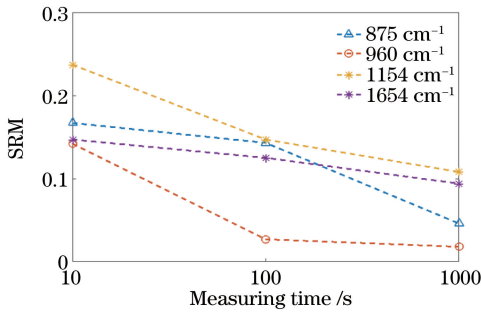


图5 3种测量时间下多波段重建结果的SRM

Fig. 5 SRM of the multi-wavelength reconstruction results under the three measuring time

结合图4和图5可以发现,960 cm⁻¹波段下的SRM低于0.15,其图像分辨率优于其他波段,主要由于该波段代表异质体中特有的钙化物质,拉曼产率对比度较高;1154 cm⁻¹下的重建结果的SRM值约为0.24,此波段为β-胡萝卜素特征波段,物质相对浓度低,且存在多种物质光谱存在重叠现象,拉曼产率对比度较弱。

4个波段下重建图像的分辨率随测量时间的延

长均有明显改善。当积分时间为10 s时,重建异质体形状均发生改变,边界较为模糊,且成像区域内出现大量伪影;100 s时异质体边界已较为清晰,但成像区域内仍存在图像伪影,反应在SRM的数值有明显降低趋势;当延长测量时间至1000 s时,SRM依然有所降低,但未及10~100 s时降低程度明显,此时图像中异质体轮廓更为清晰,且图像伪影大大减少。

将多波段DRT重建结果看作携带三维空间信息及一维光谱信息的四维结构数据,提取各体元处重建光谱数据,采用最小二乘法进行拟合分析,图6为在100 s测量时间下还原该仿体模型中各物质成分的三维空间浓度分布图像。

$$R_E = \frac{C_{R-T} - C_{R-T}^{DRT}}{C_{R-T} - C_{R-B}} \quad (8)$$

根据(8)式计算重建结果与原始模型的相对误差(RE),其中C_{R-T}^{DRT}取两异质体重建结果的平均值,将5种物质拉曼产率的重建结果与原始模型对比分析,如表3所示,其中Na表示无效。

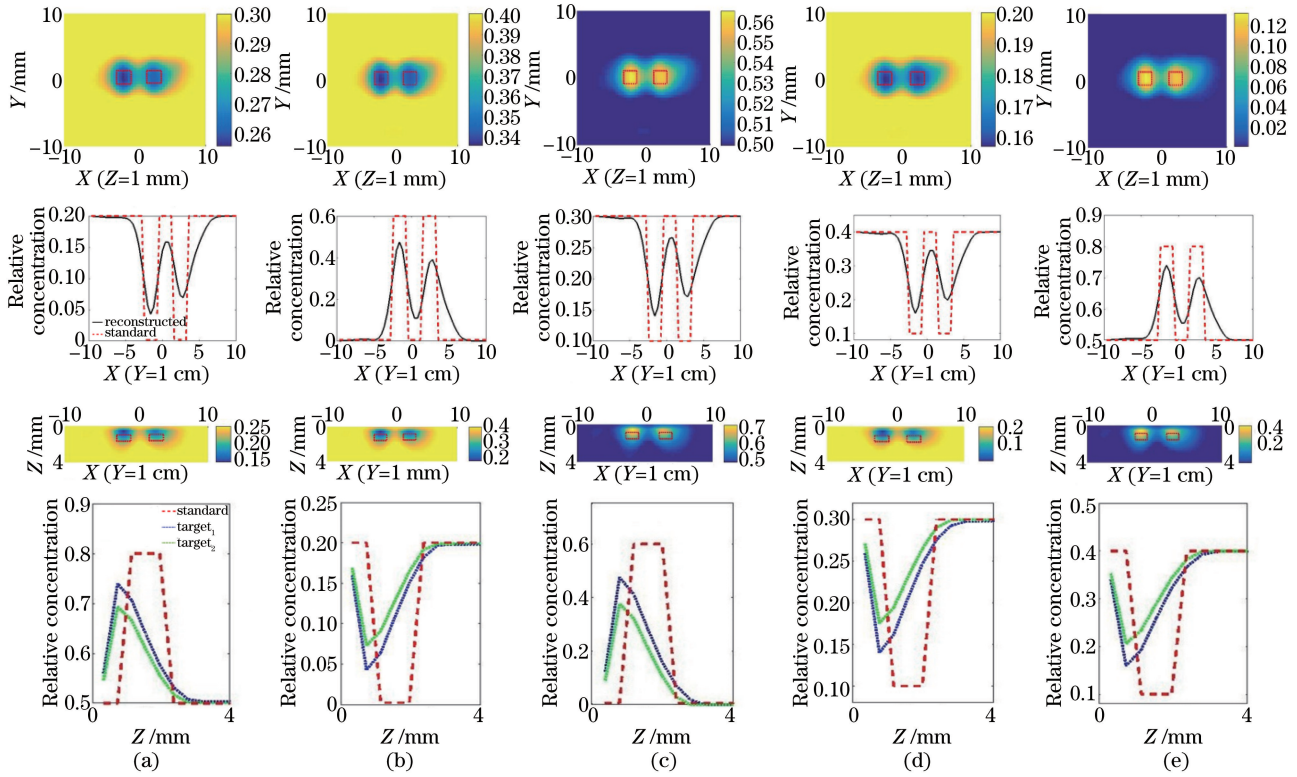


图 6 5 种物质成分相对浓度的三维重建结果。(a)脂质;(b)蛋白质;(c) DNA;(d) β -胡萝卜素;(e)钙化物

Fig. 6 Reconstructed three-dimensional RC distributions of the five components.

(a) Lipid; (b) protein; (c) DNA; (d) B-carotene; (e) calcification

表 3 5 种物质重建浓度结果的相对误差

Table 3 RE of the reconstructed RC distributions of the five components

Material	Lipid	Protein	DNA	B-carotene	Calcification	$\mu_r/10^{-9}$	Average
$C_{R-T} : C_{R-B}$	0.400:0.100	0.500:0.800	0.300:0.100	0.200:0.002	0.006:0.600	2.051:3.967	Na
$C_{R-T}^{DRT} : C_{R-B}^{DRT}$	0.400:0.170	0.500:0.730	0.300:0.173	0.200:0.047	0.006:0.480	2.048:2.978	Na
$R_E / \%$	23.30	23.30	25.00	22.50	20.00	51.70	22.82

表 3 中 5 种物质相对误差较为相近,均在 20%~25%,说明该方法计算稳定性较好;5 种物质中 DNA 相对误差最大,钙化物质相对误差最小,其次依次为 β -胡萝卜素、脂质和蛋白质,该结果主要由基元谱中特征峰的数据量、谱峰相互交叠的程度及异质体区域相对浓度的对比度大小所决定。与初始模型对照分析,判断该结果符合预期,说明此时重建结果准确可靠;总体拉曼产率相对误差约为 51.7%,表明当测量时间大于 100 s 时,采用 DRT 方法可在此误差范围内有效还原薄层生物模型中多物质成分的空间浓度分布。

4 结 论

提出了一种适用于薄层皮肤组织的 DRT 方法,并针对 4 mm 的三层皮肤组织数值仿体模型,采用 RMC 数据模拟器考察了测量积分时间对 DRT

重建结果的影响。仿真结果表明,不同波段下重建图像的分辨率主要是由该波段下异质体与背景拉曼产率对比度的强弱所决定;当测量积分时间不低于 100 s(总测量时间约为 5 h)时,重建图像中异质体边界较为清晰但背景区域存在图像伪影,此时重建结果可在 4 mm 深度分辨率下还原多成分的三维浓度图像。通过与初始模型对比分析可知,重建结果符合预期模型且各成分间相对误差波动较小,表明该方法可对薄层组织中多成分的三维浓度空间分布进行有效图像重建,为 DRT 成像技术的深入开发提供了可行性研究数据。

参 考 文 献

[1] Chen C S J, Sierra H, Cordova M, *et al.* Confocal microscopy-guided laser ablation for superficial and early nodular basal cell carcinoma: a promising

- surgical alternative for superficial skin cancers [J]. *Jama Dermatology*, 2014, 150(9): 994-998.
- [2] Zhao J H, Zeng H S, Kalia S, *et al.* Wavenumber selection based analysis in Raman spectroscopy improves skin cancer diagnostic specificity [J]. *Analyst*, 2016, 141(3): 1034-1043.
- [3] Sudheendran N, Qi J, Young E D, *et al.* Line-scan Raman microscopy complements optical coherence tomography for tumor boundary detection [J]. *Laser Physics Letters*, 2014, 11(10): 105602.
- [4] Demers J L H, Esmondewhite F W L, Esmonde-White K A, *et al.* Next-generation Raman tomography instrument for non-invasive *in vivo* bone imaging [J]. *Biomedical Optics Express*, 2015, 6(3): 793-806.
- [5] Demers J L H, Davis S C, Pogue B W, *et al.* Multichannel diffuse optical Raman tomography for bone characterization *in vivo*: a phantom study [J]. *Biomedical Optics Express*, 2012, 3(9): 2299-2305.
- [6] Gao F. Time-domain fluorescence molecular tomography: a FEM-diffusion-based forward model [C]//Proceedings of Biomedical Topical Meeting, 2006: TuI20.
- [7] Wang S, Zhao J H, Lui H, *et al.* Monte Carlo simulation of *in vivo* Raman spectral measurements of human skin with a multi-layered tissue optical model [J]. *Journal of Biophotonics*, 2014, 7(9s1): 703-712.
- [8] Yao R, Intes X, Fang Q. Generalized mesh-based Monte Carlo for wide-field illumination and detection via mesh retessellation [J]. *Biomedical Optics Express*, 2015, 7(1): 171-184.
- [9] Qiang B, Ni J, Fajardo L L. Parallel Monte Carlo algorithm for simulation of photon migration inside biological tissues [C]//Proceedings of Radiological Society of North America 2007 Scientific Assembly and Meeting, 2007.
- [10] Sharma M, Hennessy R, Markey M K, *et al.* Verification of a two-layer inverse Monte Carlo absorption model using multiple source-detector separation diffuse reflectance spectroscopy [J]. *Biomedical Optics Express*, 2014, 5(1): 40-53.
- [11] Zhang L M, Ruan P Q, Gao F, *et al.* A linear featured-data scheme for image reconstruction in time-domain fluorescence molecular tomography [J]. *Acta Photonica Sinica*, 2008, 37(2): 345-350. 张丽敏, 阮平巧, 高峰, 等. 时域荧光分子层析图像重建的线性特征数据法 [J]. *光子学报*, 2008, 37(2): 345-350.
- [12] Swartling J, Pifferi A, Enejder A M K, *et al.* Accelerated Monte Carlo models to simulate fluorescence spectra from layered tissues [J]. *Journal of the Optical Society of America A Optics Image Science & Vision*, 2003, 20(4): 714-27.
- [13] Ntziachristos V, Weissleder R. Experimental three-dimensional fluorescence reconstruction of diffuse media by use of a normalized Born approximation [J]. *Optics Letters*, 2001, 26(12): 893-895.
- [14] Li Y Z, Chen R, Xie S S, *et al.* Raman spectroscopy of Chinese human skin *in vivo* [C]//Proceedings of the 2006 Academic Conference of the Chinese Optical Society, 2006. 李永增, 陈荣, 谢树森. 中国人活体皮肤近红外拉曼光谱 [C]//中国光学学会 2006 年学术大会论文摘要集, 2006.
- [15] Wilson R H, Dooley K A, Morris M D, *et al.* Monte Carlo modeling of photon transport in buried bone tissue layer for quantitative Raman spectroscopy [C]. SPIE, 2009: 7166.
- [16] Yu G, Xu X X, Lu S H, *et al.* Confocal Raman microspectroscopic study of human breast morphological elements [J]. *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 2006, 26(5): 869-873.
- [17] Muscolino G, Ricciardi G, Cacciola P. Monte Carlo simulation in the stochastic analysis of non-linear systems under external stationary Poisson white noise input [J]. *International Journal of Non-Linear Mechanics*, 2003, 38(8): 1269-1283.
- [18] Gao F, Zhang L M, He H Y, *et al.* A self-normalized, full time-resolved scheme for fluorescence diffuse optical tomography [C]. SPIE, 2008, 6850: 68500N.