

用于 OCT 成像与 pH 测量的双模态内窥探头

王健平, 陈明惠*, 谈维杰, 冯媛媛, 郑刚

上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海介入医疗器械工程技术研究中心, 上海 200093

摘要 为了实现生物组织化学特性与物理结构的同时测量, 提出了结合光学相干层析扫描(OCT)成像与荧光比率成像的双模态内窥探头。根据 OCT 成像原理, 确定 OCT 系统的中心波长为 1300 nm; 根据所选用 pH 指示剂(SNARF-1)的吸收光谱与反射光谱, 确定荧光的激发波长为 520 nm。根据 ABCD 矩阵计算并确定探头的基本结构, 基于理论计算结果进行光学元件的加工与探头的组装。此外, 搭建了双模态系统, 采用该系统测量了探头的横向分辨率与工作距离。通过猪大肠验证了探头同时进行成像和 pH 检测的能力, 实验结果表明: 探头能同时进行 OCT 成像与 pH 测量, 并且具有较高的精度。OCT 成像在空气中的横向分辨率约为 37.3 μm , 工作距离约为 13.4 mm, 在生物组织中可以实现精度为 0.01 的 pH 测量。

关键词 医用光学; 光学相干层析扫描; 比率荧光法; 内窥探头; 多模态成像; pH 测量

中图分类号 TN247

文献标志码 A

doi: 10.3788/CJL202047.0907001

Dual-Modality Endoscopic Probe for Optical Coherence Tomography Imaging and pH Sensing

Wang Jianping, Chen Minghui*, Tan Weijie, Feng Yuanyuan, Zheng Gang

Shanghai Institute for Interventional Medical Devices, School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

Abstract To achieve simultaneous measurements of biochemical properties and physical structures, we proposed an endoscopic probe that combines optical coherence tomography (OCT) imaging and fluorescence ratio imaging. Based on the OCT imaging principle, the center wavelength of the OCT system was determined to be 1300 nm. Based on the absorption and reflection spectra of the selected pH indicator, the excitation wavelength of the fluorescence was determined to be 520 nm. Moreover, the basic structure of the probe was calculated and determined according to the ABCD matrix. The processing of the optical element and actual assembly of the probe were performed based on the theoretical calculation results. Furthermore, the dual-modality system was built to measure the transverse resolution and working distance of the probe. The ability of simultaneous imaging and pH detection was demonstrated on pork intestine. The probe can simultaneously perform OCT imaging and pH measurement with high accuracy. The resolution of OCT imaging in air is approximately 37.3 μm , and the working distance is approximately 13.4 mm. Moreover, the proposed system can measure the pH value of 0.01 units.

Key words medical optics; optical coherence tomography; fluorescence ratio imaging; endoscopic probe; multimodal imaging; pH measurement

OCIS codes 170.0110; 110.4500; 110.4190; 120.3890

1 引 言

光学相干层析扫描(OCT)可以实现对生物组织的高分辨率、非侵入、高灵敏二维或三维成像。基于内窥探头的 OCT 成像技术使得体内的微米级分

辨率成像成为可能, 拓展了 OCT 成像技术的应用范围, 并已在心血管、肠胃管、呼吸道和泌尿道等方面得到了广泛应用^[1-6]。然而, 单一的 OCT 内窥探头仅局限于获取组织的结构信息, 缺乏检测 pH^[7]、温度^[8]、过氧化氢浓度^[9]、金属离子浓度^[10] 或者其

收稿日期: 2020-02-20; 修回日期: 2020-04-10; 录用日期: 2020-04-26

基金项目: 国家自然科学基金(61308115)、上海市科委产学研医项目(15DZ19940400)

* E-mail: 275296270@qq.com

他小分子信息^[11]等重要生理参数的能力。

目前,内窥 OCT 的发展趋势大体上有两个方向:1)超分辨率与超微尺寸的内窥探头;2)与 OCT 成像或其他方法相结合的多模态内窥探头。Mavadia-Shukla 等^[12]针对超分辨这一主题提出了一种光源中心波长为 800 nm 的内窥探头;为了实现超高速成像,Tsai 等^[13]对内窥探头的结构进行了一系列改进;Luo 等^[14]研发了基于 C 透镜的内窥探头,用它来延长工作距离。目前,国内针对内窥探头的改进主要集中在圆周扫描驱动方式的改变与动态聚焦两方面。为了降低探头的成本,Pang 等^[15]和 Lu 等^[16]分别针对远端扫描驱动方式进行了研究,并研发出了被动驱动的内窥探头;针对工作距离与轴向分辨率彼此矛盾的关系,Liao 等^[17]于 2017 年提出了一种利用记忆合金弹簧圈调节单模光纤与渐变折射率透镜距离实现动态聚焦的方式;Qiu 等^[18]提出了基于光纤滤光片来扩展焦深的设计理念;Ji 等^[19]提出了一种可动态聚焦的全光纤式内窥探头设计方案,该方案可在保证分辨率的条件下,实现探头工作距离的调节;宋思雨等^[20]在 2018 年提出了用于微针经皮给药成像的扫频 OCT 系统,该系统能够在更长的焦深范围内保持较高的横向分辨率。

近年来,国外的一些研究开始将 OCT 与其他成像方式(如荧光光谱、反射光谱、超声和拉曼光谱^[21])结合起来提高 OCT 成像的效果。OCT 与荧光/反射光谱结合可以实现内窥探头对分子特性或化学特性信息的获取,与超声结合可以提高成像深度。Li 等^[22]、Woolsey 等^[23]都致力于多模态 OCT 内窥探头的研究,并已设计了多款 OCT 与一种或多种其他成像手段相结合的内窥探头;徐勇等^[24]于 2018 年提出了一种将血管内超声与 OCT 相结合的双模态探头;Li 等^[25]提出了一种 OCT 与荧光光谱结合的新方案,该方案将 OCT 成像与荧光测温结合起来,可以实现具有感知与成像双功能的光纤探针。

组织细胞间的 pH 测量具有重要意义。在癌细胞扩散模型的研究中,目前有一种较为可能的模型,即:癌细胞中产生的酸增多,并且扩散到周围组织中,将细胞外的 pH 降低至正常细胞无法存活的范围^[26]。虽然这种癌细胞扩散模型并未得到证实,但是可以明确的一点是,与正常组织相比,癌变组织附近的 pH 明显降低^[27-28]。迄今为止,人们已经提出了许多测量组织 pH 的方法,但大部分方法都难以

精确测量到组织中的微小区域。光纤传感器的出现解决了这一困难,通过基于荧光的光纤探头测量组织中微小区域的 pH 的可行性已经得到验证^[29]。在肿瘤切除手术中,癌变组织的定位一直是一大难题^[30-32],利用癌变组织 pH 明显低于正常组织的特点来定位癌变组织是一个很好的解决办法。结合 OCT 与荧光的双模探头可以同时得到生物组织的结构信息与生理信息,可为术中定位提供有力支撑,减少术中切割不尽或过切割造成的二次手术和生理功能上的损害;而且可以同时获得 OCT 图像与 pH 信息,这也为癌症检测提供了便利。

肠道组织对内窥镜来说是一个非常好的应用场所。结直肠癌是目前世界上第四大致死癌症^[33]。为了提高结直肠癌检测的准确性与效率,本文基于 OCT 成像技术与荧光团的比率荧光 pH 检测方法,设计出了可以同时获得内部组织结构信息与 pH 的双功能、双模态内窥探头。

2 探头结构设计与分析

2.1 探头的工作原理

所设计的探头分为 OCT 成像与基于荧光团的比率荧光 pH 检测两部分。该探头基于光的干涉原理进行成像。本文基于定制的 Thorlabs 公司的 VEGA 系列扫频成像系统进行多模态成像系统的搭建;该扫频成像系统基于低相干光干涉,利用生物组织背向散射获取组织的内部信息,实现层析成像,具有成像速度快、信噪比和分辨率高等优点。

采用基于荧光团的比率荧光法测量 pH。实验中选用 5(6)-羧基 SNARF-1(简称 SNARF-1,购自美国 Thermofisher 公司,产品编号为 C1270)作为 pH 指示剂,SNARF-1 的发射光谱具有极强的 pH 依赖性,发射强度随着酸碱度的变化而变化,而发射波长和谱带则基本保持不变。美国亚利桑那大学的 Kaylor 课题组曾在 2004 年提出了一种以 SNARF-1 作为 pH 指示剂的荧光探针^[26],并进行了实验验证。

2.2 探头结构设计

对于侧视扫描 OCT 探头,其内部光路的传递部分为光纤—透镜—反射镜,可以实现光路的聚焦与转折。探头结构简图如图 1 所示,从光纤末端发出的光,经透镜聚合后被反射镜转折,然后经过封装的石英玻璃管后会聚在样品表面。本文设计的探头为荧光与 OCT 结合的多模态探头,需要同时传递两种光信号,而传统单模光纤的数值孔径较小,无法有效收集荧光光谱,因此本文选择双包层光纤(纤

芯:直径为 $9\ \mu\text{m}$,数值孔径为 0.12;内包层:直径为 $105\ \mu\text{m}$,数值孔径为 0.2)作为传输光信号的部分。本文所选双包层光纤具有典型的三层结构,其纤芯层用以传输 OCT 信号,数值孔径较大的内包层用以传递荧光发射光谱信号。内窥成像要求在极小的尺寸内完成光路会聚,渐变折射率(GRIN)透镜与常见透镜相比具有体积小、焦距短、光谱宽等优点,在内窥镜探头中得到了广泛应用。本文选用 GRIN 透镜作为聚焦光路元件,GRIN 透镜的直径为 1.8 mm;选用美国 Nufern 公司的 SM-9/105/125 双包层光纤,其涂覆层直径为 0.225 mm。GRIN 透镜和光纤涂覆层直径相差较大,后期装配时难以进行定位,为此,专门定制了内径为 0.2 mm、外径为 1.8 mm 的不锈钢管。不锈钢价格便宜而且对人体无毒害作用。不锈钢金属管与光纤之间采用过盈连接,将光纤强压入较小孔径中能起到良好的固定作用,可以防止扫描过程中光纤末端晃动。反射镜采用直径为 1.8 mm 的柱面镜。柱面反射镜不仅便于装配,而且装配后的稳定性强于平面反射镜。为了同时满足 OCT 与荧光光谱测量的需要,选择反射波长为 $300\sim 1500\ \text{nm}$ 。采用透明石英玻璃管(内径为 1.8 mm,外径为 4 mm)进行封装,这样不仅有利于节约成本,而且透明外壳便于在装配过程中直接从外面观察元件的定位情况。

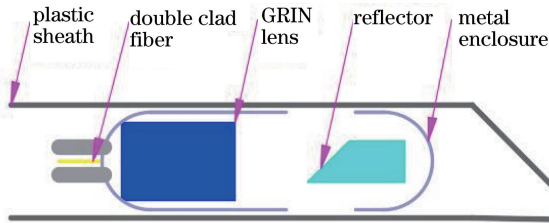


图 1 探头结构简图
Fig. 1 Structure of probe

OCT 成像参数中的横向分辨率与工作距离会受探头结构的影响。所设计探头要用于人体肠道成像,而人体肠道直径为 $20\sim 60\ \text{mm}$,考虑到实验室所采用的 OCT 成像系统的成像深度约为 $7\ \text{mm}$,因此要求工作距离至少要达到 $13\ \text{mm}$ 。横向分辨率与工作距离相互矛盾。横向分辨率与工作距离由双包层光纤与 GRIN 透镜之间的距离决定,采用高斯光学中的 ABCD 传输矩阵^[34]构建探头的光学模型。

3 探头光路模拟与参数测量

3.1 探头光路模拟

探头主要由双包层光纤(纤芯:直径为 $9\ \mu\text{m}$,数

值孔径为 0.12;内包层:直径为 $105\ \mu\text{m}$,数值孔径为 0.2)、GRIN 透镜(节距为 0.24)、反射镜(45° 反射角)三部分组成。

为了进行探头的结构设计,首先要确定整个成像系统所采用的光源波长。OCT 的成像光源采用中心波长为 $1300\ \text{nm}$ 、频率为 $100\ \text{kHz}$ 的扫频光源,采用波长为 $520\ \text{nm}$ 的激光器作为荧光激发光源。根据 ABCD 矩阵确定的数据进行光路模拟。从光纤末端发出的光(可以近似看作是点光源发出的光)经 GRIN 透镜会聚后被 45° 反射镜转折,然后经过石英玻璃管后会聚在样品表面。

探头内部光线传递模型如图 2 所示。为了简化计算过程,假设光线从光纤末端发出时的束腰位于光纤端面。光在内窥镜内传输时光纤末端与 GRIN 透镜之间的间隙起到了扩展光束的作用,因此假设焦点位于无穷远处。通过 ABCD 矩阵进行探头输出光线的计算,进而确定探头结构与相应光学元件的尺寸。

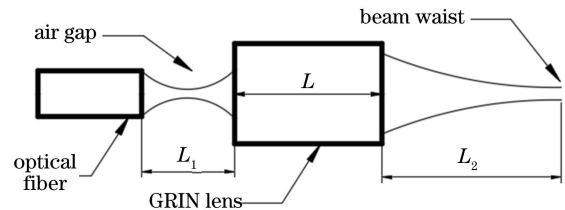


图 2 探头内部光线传递模型

Fig. 2 Light transfer model inside the probe

光线传输总矩阵为

$$\begin{pmatrix} A & B \\ C & D \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & L_2 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} A_m & B_m \\ C_m & D_m \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad (1)$$

GRIN 透镜的传输矩阵^[35]为

$$\mathbf{T} = \begin{pmatrix} \cos gL & \frac{1}{n_0 g} \sin gL \\ -n_0 g \sin gL & \cos gL \end{pmatrix}, \quad (2)$$

从而可以得到内窥镜内部的传输矩阵为

$$\mathbf{M} = \begin{pmatrix} \cos gL & L_1 \cos gL + \frac{n_1}{n_0^2} \sin gL \\ -\frac{n_0^2}{n_1} g \sin gL & -\frac{n_0^2}{n_1} gL \sin gL + \cos gL \end{pmatrix}, \quad (3)$$

化简后可得

$$L_2 = \frac{-q_0^2 A_m C_m + B_m D_m}{-q_0^2 C_m^2 + D_m^2}, \quad (4)$$

$$\omega_1 = \sqrt{\frac{-i\lambda q_0 (A_m D_m - B_m C_m)}{\pi (-q_0^2 C_m^2 + D_m^2)}}, \quad (5)$$

式中： M 为光学系统从入射面到出射面的光束传递矩阵； L_2 为 GRIN 透镜末端至光线束腰处的距离； n_2 为光纤纤芯层的折射率； n_1 为空气折射率； n_0 为 GRIN 透镜中心处的折射率； g 为梯度常数； ω_1 为 GRIN 透镜末端射出的光线的束腰半径； q_0 为光源的复光束参数； λ 为光束波长。

本文基于 Thorlab 公司中心波长为 1300 nm 的扫频光源进行成像。为了在人体肠道中进行旋转成像，设定前视状态下的工作距离为 15 mm。经计算可得光纤出射端面与 GRIN 透镜入射端面的距离为 0.35 mm，探头的横向分辨率为 38.7 μm 。为了实现旋转扫描成像，在距离 GRIN 透镜出射端面 1 mm 处安装柱面反射镜（实现侧视扫描），因此理

论上探头的工作距离为 14 mm。

3.2 参数测量

在 OCT 成像过程中，与探头结构直接相关的参数有工作距离与横向分辨率。根据瑞利判据，探头工作距离为探头末端至光路最小光斑的距离，横向分辨率为最小光斑的直径。将探头固定在光学平台上，并保证近红外相机与探头末端所在平面垂直。通过改变探头与相机之间的距离，在反射镜中心与相机镜头中心的连接线上每隔 200 μm 设置一个观测点（如图 3 所示），记录光斑的大小。最终确定探头最小光斑的直径为 37.3 μm ，此时探头与相机距离为 13.4 mm。因此，探头的工作距离为 13.4 mm，横向分辨率约为 37.3 μm 。

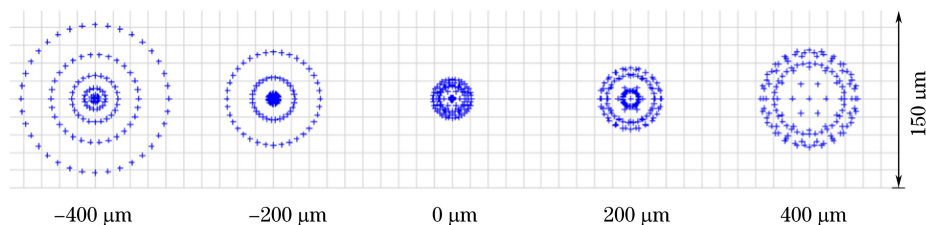


图 3 离焦图

Fig. 3 Through focus spot diagram

4 探头性能测试

4.1 多模态成像系统搭建与实验设计

参考之前国内外各课题组搭建的成像系统与实验室条件进行本次实验系统的搭建，本次搭建系统的原理如图 4 所示。实验系统由 OCT 成像系统与荧光系统结合而成，1300 nm 的光与 520 nm 的光通过波分复用器（WDM, W980S330A1A-980 nm/1310 nm）耦合在一起，然后经过双包层耦合器（DCFC, DC1300LEFA）输送到探头上，最后入射到组织。来自组织的散射光被探头收集，其中用于成像的单模光被耦合至双包层光纤的纤芯层，而荧光发射光谱则被耦合至双包层光纤的内包层中。双包层光纤耦合器将双包层光纤纤芯层与内包层的光分

离开，在内包层传输的多模光被输送至光谱仪，然后由计算机处理、输出内部组织的荧光激发光谱，再根据 SNARF-1 的标准 pH 曲线就可得出 pH 值；纤芯层传输的单模光被输送至 OCT 成像系统进行成像，从而实现成像与 pH 测量的同时进行。

实验前，先对样品进行染色处理。首先用无菌水清洗新鲜的猪大肠，然后将其与 SNARF-1 染料混合，在室温下静置 6~8 h，以便充分染色；然后用无菌水洗涤样品，洗去多余的染料（防止杂波干扰）。为保证染色成功，在大肠样品外表面一圈随机选取 3 个点注射 SNARF 溶液，静置一段时间。将染色完成的样品放置在自制的旋转平台上，使猪大肠样品作周期旋转（频率为 100 Hz），以实现扫频 OCT 的二维成像。使用搭建好的多模态成像与感知系统

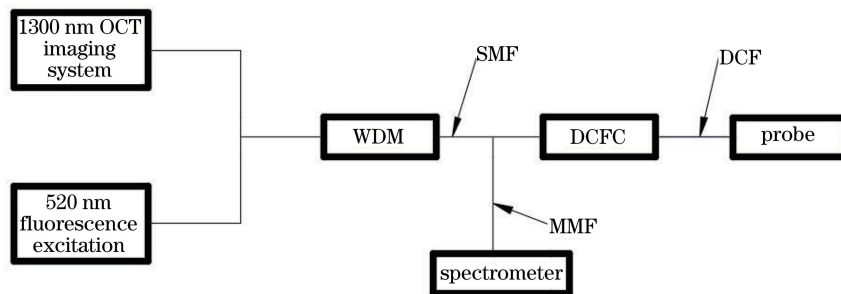


图 4 系统原理图 (SMF: 单模光纤; DCF: 双包层光纤; MMF: 多模光纤)

Fig. 4 System schematic (SMF: single-mode fibre; DCF: double clad fiber; MMF: multimode fiber)

对染色后的新鲜猪大肠样品进行 OCT 成像与 pH 测量的体外实验。

4.2 OCT 成像的结果与分析

实验所得 OCT 图像如图 5 所示。从图 5 中可以较为清晰地观察到猪大肠结构呈明显的五层结构:上皮、薄肌肉层、黏膜下层、厚肌肉层和浆膜。探头能够实现肠道内窥成像,具有较高的临床可行性。

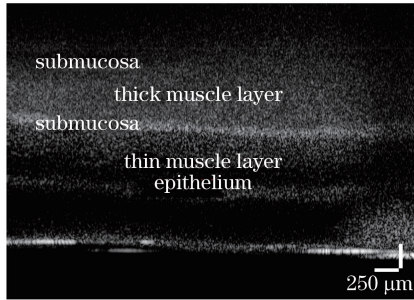


图 5 猪大肠体外成像

Fig. 5 Porcine intestine *in vitro* imaging

4.3 pH 检测结果与分析

利用荧光染料 SNARF-1 进行 pH 测量时,首先需要构建标准 pH 曲线。本文采用 640 nm 与 580 nm 处的荧光比作为自变量来建立荧光染料 SNARF-1 的标准 pH 曲线。利用 pH 在 6.4~7.6 范围内的一系列标准溶液(磷酸钾缓冲液,购自美国 Thermofisher 公司)进行 pH 标准曲线的构建。采用搭建好的多模态系统对标准溶液进行 pH 测量,在不同 pH 下得到的荧光发射光谱曲线中提取 640 nm 与 580 nm 处荧光强度的比值。为了降低噪声的影响,本文选取 578~582 nm 范围内 5 处荧光强度的平均值作为 580 nm 处的荧光强度,采用 638~642 nm 范围内 5 处荧光强度的平均值作为 640 nm 处的荧光强度^[9],具体数据如表 1 所示。

表 1 不同 pH 溶液荧光发射光谱的荧光强度之比及测量得到的溶液的 pH

Table 1 Fluorescence intensity ratio in the fluorescence emission spectrum across a series of solutions with differing pH values and measured pH values of solution

Actual pH	Fluorescence ratio	Measured pH
6.4	1.62	6.43
6.6	1.71	6.57
6.8	1.88	6.83
7.0	1.98	6.98
7.2	2.13	7.20
7.4	2.23	7.36
7.6	2.42	7.64

有研究表明,癌变组织与正常组织相比 pH 要低 0.2~0.6^[28],因此本文选择标准溶液的 pH 递变梯度为 0.2。根据表 1 中的数据利用 MATLAB 软件进行一次曲线拟合,拟合结果如图 6 所示。可见, pH 与荧光强度之比呈明显的线性关系,即

$$r = 0.6589\text{pH} - 2.617, R^2 = 0.994, \quad (6)$$

式中: r 为 640 nm 与 580 nm 处的荧光强度之比。拟合曲线的相关系数的平方为 0.994,十分接近 1,说明拟合程度较高,可信度较高。

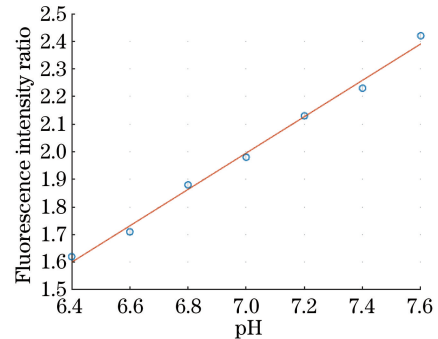


图 6 SNARF-1 的荧光强度之比关于 pH 的校准曲线

Fig. 6 Calibration curve of SNARF-1 fluorescence intensity ratio versus pH

采用比率荧光法测量 pH 可以去除影响 pH 测量的不稳定因素,降低由荧光团在不同介质中的动力学变化或测量系统噪声造成的影响^[36]。从表 1 中可以看出,对于 pH 为 6.4~7.6 的 SNARF-1 溶液样品来说,系统测量值与实际值之间存在误差,在小数点后保留两位有效数字的情况下,平均相对误差为 0.36%。

随机在猪大肠样品上选取 3 个点,在大肠外表面做好标记,每个点测量三次,每次测量间隔 4 h,早上 9 时整开始第一次测量。通过实验成像与感知系统得到了样品激发光谱在 640 nm 和 580 nm 处的荧光强度,从而得到了如表 2 所示的 640 nm 和 580 nm 处荧光强度之比。

表 2 荧光强度之比的测量结果

Table 2 Measured fluorescence intensity ratio

Measuring point No.	Fluorescence intensity ratio			
	9:00	13:00	17:00	Average
A	2.28	2.27	2.29	2.28
B	2.29	2.26	2.27	2.27
C	2.27	2.28	2.28	2.28

取平均值作为三点的 pH 测量值,将表 2 中的数据代入 pH 标准公式得到如下结果:A 点的 pH 为 7.432,B 点的 pH 为 7.417,C 点为 7.432,标准误差为 0.014。

3 个测量时间下的结果略有差异可能与测量时测量点的定位误差以及离体猪大肠组织自身部分细胞坏死有关。由于癌变组织的 pH 变化至少为 0.2, 在保证癌变可能点无遗漏的情况下, 采用去尾法优化实验结果, 得到 3 个监测点的 pH 均为 7.4。结合校准 pH 曲线时的数据可以发现, pH 在 6.4~7.6 范围内时, 系统对 pH 测量的平均相对误差为 0.71%。可见, 本文设计的双模态成像系统及探头可以实现测量组织微小区域内 pH 的功能。

在进行实验时, 探头侧向扫描的实现依靠于旋转频率为 100 Hz 的载物平台, 载物平台以一定的速率旋转会导致样品发生抖动, 可能会加大运动伪影对 OCT 成像的影响; 此外, 样品抖动也不利于 pH 测量点的定位。后期拟在探头内部加入微型电机, 依靠电机驱动反射镜的方式来实现侧面扫描, 以减小样品抖动的影响。

5 结 论

本文首次将 OCT 成像与荧光 pH 探针集成在一个外径为 4 mm 的光学内窥探头中。该探头能够同时进行 OCT 成像与 pH 检测, 实现了在一个内窥探头中同时获得生物组织结构信息与生理信息的功能, 并且后续可以通过更换荧光染料来实现对其他生理信息的获取。

本文简单介绍了成像与感知多模态系统的布置和探头结构以及探头的组装过程, 并且采用该探头对新鲜染色的猪大肠样品进行了体外成像与 pH 检测实验, 测试了探头 OCT 成像与 pH 测量的性能。该探头实现了分辨率约为 37.3 μm 的 OCT 成像和精度约为 0.01 的 pH 值检测。

由于肿瘤组织比正常组织的 pH 至少低 0.2, 并且它们的形态结构也有所差异, 因此, 本文将 OCT 成像与 pH 检测结合起来用于术中确定肿瘤的位置与范围具有重要意义, 可以方便且有效地避免肿瘤切除过程中出现的切除不尽或过度切除的现象。

参 考 文 献

- [1] Gora M J, Suter M J, Tearney G J, et al. Endoscopic optical coherence tomography: technologies and clinical applications[J]. Biomedical Optics Express, 2017, 8(5): 2405-2444.
- [2] Ding M, Chen Y, Guan W J, et al. Measuring airway remodeling in patients with different COPD staging using endobronchial optical coherence tomography[J]. Chest, 2016, 150(6): 1281-1290.
- [3] Bus M T J, Muller B G, de Bruin D M, et al. Volumetric *in vivo* visualization of upper urinary tract tumors using optical coherence tomography: a pilot study[J]. The Journal of Urology, 2013, 190(6): 2236-2242.
- [4] Li P, Yang S S, Ding Z H, et al. Research progress in Fourier domain optical coherence tomography[J]. Chinese Journal of Lasers, 2018, 45(2): 0207011. 李培, 杨姗姗, 丁志华, 等. 傅里叶域光学相干层析成像技术的研究进展[J]. 中国激光, 2018, 45(2): 0207011.
- [5] Shen Y, Chen Z Y, Qiu J R, et al. Research progress on parallel spectral domain optical coherence tomography technology [J]. Chinese Journal of Lasers, 2018, 45(2): 0207004. 沈毅, 陈志彦, 邱建榕, 等. 并行谱域光学相干层析成像技术的研究进展[J]. 中国激光, 2018, 45(2): 0207004.
- [6] Yao W T, Gao W R. Development and application of endoscopic optical coherence tomography[J]. Laser & Optoelectronics Progress, 2018, 55(7): 070002. 姚文涛, 高万荣. 内窥光学层析成像的发展和应用[J]. 激光与光电子学进展, 2018, 55(7): 070002.
- [7] Schartner E P, Henderson M R, Purdey M, et al. Cancer detection in human tissue samples using a fiber-tip pH probe[J]. Cancer Research, 2016, 76(23): 6795-6801.
- [8] Musolino S, Schartner E P, Tsiminis G, et al. A portable optical fiber probe for *in vivo* brain temperature measurements[J]. Proceedings of SPIE, 2016, 1001: 100130Q.
- [9] Purdey M S, Thompson J G, Monroe T M, et al. A dual sensor for pH and hydrogen peroxide using polymer-coated optical fibre tips[J]. Sensors, 2015, 15(12): 31904-31913.
- [10] Cui G H, Jun S B, Jin X, et al. Deep brain optical measurements of cell type-specific neural activity in behaving mice[J]. Nature Protocols, 2014, 9(6): 1213-1228.
- [11] Wang X D, Wolfbeis O S. Fiber-optic chemical sensors and biosensors [J]. Analytical Chemistry, 2016, 88(1): 203-227.
- [12] Mavadia-Shukla J, Fathi P, Liang W X, et al. High-speed, ultrahigh-resolution distal scanning OCT endoscopy at 800 nm for *in vivo* imaging of colon tumorigenesis on murine models [J]. Biomedical Optics Express, 2018, 9(8): 3731-3739.
- [13] Tsai T H, Potsaid B, Tao Y K, et al. Ultrahigh speed endoscopic optical coherence tomography using micromotor imaging catheter and VCSEL technology [J]. Biomedical Optics Express, 2013, 4(7): 1119-1132.
- [14] Luo S T, Wu Y Q, An X, et al. A miniature

- endoscopic optical coherence tomography probe based on C-lens[J]. IEEE Photonics Journal, 2018, 10(5): 3901310.
- [15] Pang Z W, Wu J G. Miniaturized magnetic-driven scanning probe for endoscopic optical coherence tomography[J]. Biomedical Optics Express, 2015, 6(6): 2231-2236.
- [16] Lu Y, Li Z L, Nan N, et al. Passively driven probe based on miniaturized propeller for intravascular optical coherence tomography[J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 5150-5157.
- [17] Liao W C, Chen T Y, Wang C M, et al. Endoscopic optical coherence tomography with a focus-adjustable probe[J]. Optics Letters, 2017, 42(20): 4040-4043.
- [18] Qiu J R, Han T, Liu Z Y, et al. Uniform focusing with an extended depth range and increased working distance for optical coherence tomography by an ultrathin monolith fiber probe[J]. Optics Letters, 2020, 45(4): 976-979.
- [19] Ji C K, Feng Y H, Sun L P, et al. Micrometer-resolution in-fiber OCT probe with tunable working distance[J]. Optics Express, 2016, 24(17): 19814-19823.
- [20] Song S Y, Li Z L, Gao Y H, et al. Swept source optical coherence tomography system for transdermal drug delivery imaging by microneedles[J]. Chinese Journal of Lasers, 2018, 45(8): 0807001.
宋思雨, 李中梁, 高云华, 等. 用于微针经皮给药成像的扫频 OCT 系统[J]. 中国激光, 2018, 45(8): 0807001.
- [21] Mazurenka M, Behrendt L, Meinhardt-Wollweber M, et al. Development of a combined OCT-Raman probe for the prospective *in vivo* clinical melanoma skin cancer screening [J]. Review of Scientific Instruments, 2017, 88(10): 105103.
- [22] Li Y, Jing J, Qu Y Q, et al. Fully integrated optical coherence tomography, ultrasound, and indocyanine green-based fluorescence tri-modality system for intravascular imaging [J]. Biomedical Optics Express, 2017, 8(2): 1036-1044.
- [23] Woolsey N, Liang C P, Ding Z Y, et al. Surgical navigation probe utilizing optical coherence tomography and laser Doppler [C] // Biomedical Optics. Washington, D.C.: OSA, 2014: BT3A.68.
- [24] Xu Y, Wang Y, Qiu J R, et al. IVUS-OCT imaging system for detection of intravascular lipid plaque[J]. Laser & Optoelectronics Progress, 2018, 55(8): 081701.
徐勇, 汪毅, 邱建榕, 等. 面向血管内脂质斑块检测的超声-OCT 成像系统[J]. 激光与光电子学进展, 2018, 55(8): 081701.
- [25] Li J W, Schartner E P, Musolino S, et al. Miniaturized single-fiber-based needle probe for combined imaging and sensing in deep tissue [J]. Optics Letters, 2018, 43(8): 1682-1685.
- [26] Gatenby R A, Gawlinski E T. A reaction-diffusion model of cancer invasion[J]. Cancer Research, 1996, 56(24): 5745-5753.
- [27] Gerweck L E. Tumor pH: implications for treatment and novel drug design [J]. Seminars in Radiation Oncology, 1998, 8(3): 176-182.
- [28] Gerweck L E, Seetharaman K. Cellular pH gradient in tumor versus normal tissue: potential exploitation for the treatment of cancer [J]. Cancer Research, 1996, 56(6): 1194-1198.
- [29] Kaylor B M, Gatenby R A, Gmitro A F. *In vivo* measurement of pH in tumor and surrounding tissue using fluorescence ratio imaging [C] // Frontiers in Optics. Washington, D.C.: OSA, 2005: FM11.
- [30] Cabioglu N, Hunt K K, Sahin A A, et al. Role for intraoperative margin assessment in patients undergoing breast-conserving surgery [J]. Annals of Surgical Oncology, 2007, 14(4): 1458-1471.
- [31] Rouzier R, Extra J M, Carton M, et al. Primary chemotherapy for operable breast cancer: incidence and prognostic significance of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery [J]. Journal of Clinical Oncology, 2001, 19(18): 3828-3835.
- [32] Elkhuzen P H, van de Vijver M J, Hermans J, et al. Local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breast cancer: high incidence in young patients and association with poor survival [J]. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 1998, 40(4): 859-867.
- [33] McGuire S. Worldcancer report 2014. Geneva, Switzerland: world health organization, international agency for research on cancer, WHO press, 2015 [R]. Advances in Nutrition, 2016, 7(2): 418-419.
- [34] Qiu J H, Mei R H. Discussion of ABCD matrix and Gaussian beam optical systems [J]. Optical Instruments, 1991, 13(3): 25-32.
邱锦辉, 梅荣华. ABCD 矩阵与高斯光束光学系统的讨论[J]. 光学仪器, 1991, 13(3): 25-32.
- [35] Miao Z P, Liang X Q. Approximation of imaging matrix formula of self-focusing lens [J]. Journal of Engineering College of Armed Police Force, 1999(2): 1133-1135.
苗正培, 梁秀清. 自聚焦透镜成像矩阵公式的近似性[J]. 武警工程学院学报, 1999(2): 1133-1135.
- [36] Chu C S, Su C J. Fluorescence ratiometric optical broad range pH sensor based on CdSe/ZnS quantum dots and O170 embedded in ethyl cellulose matrix [J]. Journal of Lightwave Technology, 2018, 36(4): 857-862.