

面向黏膜组织病变识别的亚扩散域空间分辨漫反射测量系统

张琪¹, 张丽敏^{1,2*}, 王佳玉¹, 安敬仪¹, 王静³, 陈晨³, 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;

³新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830054

摘要 黏膜组织病变的早期发现及治疗对于预防黏膜癌变尤为重要。为实现黏膜组织光学参数的准确测量,设计了一套具有无创测量、方便快捷等特点的亚扩散域空间分辨漫反射测量系统。该系统通过采集多波长、多源-探距离下的空间分辨漫反射光,实现了亚扩散域漫反射光谱的检测,并结合数字锁相检测技术,提高了抗噪声和抗串扰的能力。系统性能评估实验验证了系统具有良好的稳定性、线性度、抗频率间串扰能力以及很强的环境光抑制能力。为进一步验证所设计的系统,采用可模拟黏膜组织的仿体进行了实验,通过基于蒙特卡罗模拟建立的正向数值模型,结合查表法实现了三个光学参数(吸收系数、约化散射系数和二阶散射定向因子)的同时定量反构,进一步验证了系统的可行性和有效性。

关键词 医用光学; 亚扩散光谱; 空间分辨测量; 数字锁相检测; 光学参数

中图分类号 O436

文献标志码 A

doi: 10.3788/CJL202148.2007001

1 引言

黏膜组织(口腔黏膜、宫颈内壁等)病变的早期筛查和治疗可以大大提高患者的生存率和生活质量。目前,传统的组织活检仍然是黏膜组织病变诊断的主要检测手段,该方法具有一定的创伤性,并可能出现并发症,而且检查周期长,只能作为临床上高度怀疑的恶性病变的检查手段,不适用于对癌症早期的普遍筛查诊断。近年来,窄带成像、拉曼光谱技术、漫反射光谱技术、光声层析成像、光学相干层析成像等无创光学方法在黏膜组织癌变及癌前病变检测方面受到了越来越广泛的关注。窄带成像^[1]采用可见光对组织进行照射,但由于组织对可见光具有较强的吸收特性,因而只能检测表面损伤;拉曼光谱技术^[2]的成本较高,且需要在暗室条件下采集光谱,不适用于现场应用;光声层析成像和光学相干层析成像^[3-4]对成像深度较浅区域的形态变化比较敏感,

但成像速度比较慢,且在仪器小型化和便携性方面存在一定挑战;漫反射光谱(DRS)技术^[5-6]是一种较为成熟的方法,其利用病变组织因血管增生和乏氧而导致吸收系数(μ_a)变化的特点,以及微观结构因发生改变而导致散射系数变化的特性,无创地量化组织的光学参数,不仅方便快捷,而且成本较低。但由于黏膜组织的病变通常起源于平均厚度仅为200~350 μm 的上皮组织^[7],即病变多发生在亚扩散域(光源与探测器距离接近几个输运平均自由程的近光源区),漫反射近似理论不再适用。因此,传统的基于漫反射近似光子传输理论的漫反射光谱技术在黏膜病变的早期诊断过程中存在不足。

近年来,人们基于漫反射光谱技术发展了空间分辨的亚扩散光谱(sDRS)技术^[8]。该技术通过放置于光源附近的探测器收集亚扩散域的漫反射光,所收集的光因经历了较少次数的散射而携带了更多关于组织微观形态的信息;同时,亚扩散光谱技术能

收稿日期: 2021-06-16; 修回日期: 2021-07-19; 录用日期: 2021-08-15

基金项目: 国家自然科学基金(82071971, 81671728, 81871393, 62075156)、天津市基金(18JCYBJC29400)、新疆维吾尔自治区科技支疆项目(2019E0282)

通信作者: *zhanglm@tju.edu.cn

够实现定量和多参数检测,更适合进行黏膜组织病变筛查。相关研究表明,在亚扩散层,除了吸收系数(μ_a)和约化散射系数(μ'_s),还需要考虑与散射相关的相函数高阶参量^[9],即二阶散射定向因子(γ)。Greening 等^[10]针对口腔黏膜上皮发育不良的情况,采用混合光谱技术和成像探针在亚扩散域开展仿体实验和在体实验研究,在两个源探距离下(374 μm 和 730 μm)来量化吸收系数、约化散射系数和采样深度,实验结果证实了该方法在黏膜病变检测方面的潜力;遗憾的是,他们并未考虑二阶散射定向因子的影响。Thueller 等^[11]使用具有 10 个源探距离(0.3~1.35 mm)的内窥式光纤探头对人体胃窦和胃底进行了光学参数测量,结果表明,这两个部位的吸收、散射特性具有显著差异,说明该方法对黏膜组织的无创检测具有广阔的发展前景。

目前,利用亚扩散光谱技术进行黏膜组织检测面临的主要挑战是近光源区域的亚扩散域漫反射光谱检测以及定量反构多光学参数。为此,面向黏膜组织病变识别的应用,本文搭建了亚扩散域空间分

辨漫反射测量系统。该系统通过采集多波长、多源-探距离的空间分辨漫反射光,结合数字锁相检测技术的优势,可以实现亚扩散域漫反射光谱检测。为了验证该光谱检测系统的性能,本文先设计了一系列实验,对系统的稳定性、抗频率串扰能力、环境光抑制能力和线性度进行评估;之后设计了仿体实验,并结合基于三维查表法(3D-LUT)的光学参数反构算法,实现了吸收系数 μ_a 、约化散射系数 μ'_s 和二阶散射定向因子 γ 的同时定量反构。实验结果验证了本文设计的亚扩散域空间分辨漫反射测量系统的可行性和有效性。

2 系统设计

2.1 系统设计

本课题组搭建了一套基于锁相检测技术的多波长、多源-探距离亚扩散域空间分辨漫反射测量系统,其结构框图如图 1 所示。整个系统由光源模块、手持探头、信号采集模块、中央控制模块、信号处理与人机交互模块组成。

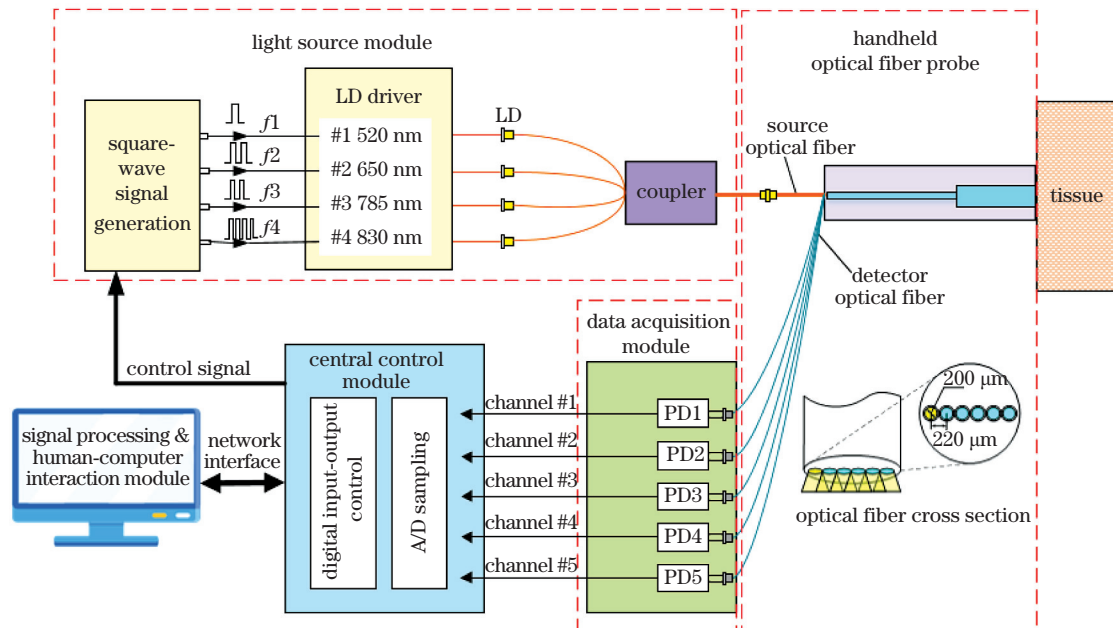


图 1 实验系统结构示意图

Fig. 1 Schematic of experimental system

光源模块包括方波信号发生器、可调制激光二极管(LD)驱动电路及 4 个 LD 光源(FP SM 同轴激光二极管)。本系统选取的 4 个光源波长分别为 520, 650, 785, 830 nm。其主要原因为:520 nm 位于绿光波段,血液对其吸收强烈,可以得到更强的生物效应;650 nm 位于红光波段,能够检测出细胞线粒体内酶的活性,可以反映被测组织的新陈代谢情

况,用于判断病变的发展阶段,区分良性与恶性病变;785 nm 和 830 nm 位于近红外光波段,正常组织和病变组织中的氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白对此波段光的吸收率存在差异,可以用于提取组织中的血氧水平信息,而且这两种波长的光在组织内的穿透深度较大,可以获取深层组织的生理信息。

手持光纤探头示意图见图 1 右侧。其中,与光

源和探测器连接的源光纤和探测光纤的直径均为 $200\ \mu\text{m}$, 光纤的数值孔径为 0.22。从图 1 右下侧的光纤横截面图中可以看到, 1 根源光纤和 5 根探测光纤成“一”字形紧密排列。由于光纤包层的厚度为 $10\ \mu\text{m}$, 因此 5 个源-探的中心距离分别 220, 440, 660, 880, 1100 μm 。由蒙特卡罗 (MC) 模拟可知, 在上述源-探距离下, 系统的探测深度在 200 ~ 750 μm 之间, 满足黏膜组织采样深度的要求。系统的信号采集模块包括 5 个光电二极管 (PDA36A2), 可以对 5 个源-探距离下的光信号进行同时探测。

本系统中的方波信号发生器产生的方波信号用于调制 LD 驱动电路中的 LD 光源, 实现光源特定频率的调制。4 个 LD 发出的光通过手持探头的源光纤照射黏膜组织, 5 根探测光纤将测得的漫反射光信号输入到数据采集模块, 再分别由 5 个探测器将接收到的多路光信号转换为电信号。中央控制模块 (数据采集卡 EM9636) 主要对光电数据进行模数转换以及进行数字输入输出控制等。其中, 每个通道的采样频率为 20 kHz, 采集时间为 100 ms。信号处理与人机交互模块通过基于 LabVIEW 语言编写的控制程序实现用户的操作控制, 并利用数字锁相检测技术对光学测量数据进行解调, 得到不同波长、不同源-探距离下的漫反射光强, 从而实现数据的并行探测, 最后进行测量数据的显示与存储等。

2.2 方波调制模式的锁相检测技术

为了提高测量速度, 本系统采用四路光源同时激发、五路探测器同时探测的测量方式。为了从混合叠加信号中提取所需波长的信号, 本系统引入了方波调制模式的锁相检测技术, 其中待测光信号经过方波调制后作用于黏膜组织, 且光信号经过生物组织后频率不发生变化。利用待测信号具有周期性以及噪声信号具有随机性的特点, 只需要采用一对与被测信号同相且正交的参考信号进行解调, 即可对不同频率编码的通道进行区分。因此, 锁相检测技术在提高测量速度的同时, 还可以有效降低系统噪声和环境光的干扰, 具有成本低、工作稳定、简化硬件设计等优点。

传统的锁相检测技术多采用正弦波进行信号的调制及解调, 但该调制方式不易在电路中实现, 动态范围相对较小, 且很容易受非线性误差的影响^[12]。考虑到探测器的有效带宽, 同时为了避免调制频率过高而出现失真现象, 以及避免方波信号中奇次谐波对待测信号调制与解调的影响, 并综合系统成本、使用是否便捷等因素, 本系统使用占空比为 50% 的

低频方波信号 (频率分别为 100, 200, 250, 400 Hz 的) 作为调制频率来实现光源的直接调制。

调制的基本原理为: 设待测信号由 N 个不同频率的方波信号和直流信号叠加而成, 待测信号通入模数转换器后输出离散数字信号 $M[l]$, 可表示为

$$M[l] = d_m + \frac{2}{\pi} \sum_{k=1}^N \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^{n+1} V_k}{2n-1} \cdot \cos \left[\frac{(2n-1)2\pi f_k l}{f_s} + \theta_k \right], \quad (0 \leq l \leq N_s - 1), \quad (1)$$

式中: m 表示叠加的直流分量的数量; l 表示离散信号的数量; V_k 表示第 k 个待测方波信号的幅值; d_m 为总的直流叠加分量; f_k 为调制频率; θ 为相位差; f_s 为采样频率; N_s 为采样点数, N_s 个点所需的采样时间为 N_s/f_s 。

参考信号由两路相互正交的正弦参考信号和余弦参考信号组成, 其表达式分别为 $C_m[l] = \cos\left(\frac{2\pi f_m l}{f_s}\right)$ 和 $S_m[l] = \sin\left(\frac{2\pi f_m l}{f_s}\right)$ 。将离散待测信号 $M[l]$ 分别与参考信号作乘积运算后得到 $I_m[l]$ 和 $Q_m[l]$ 。当参考频率 f_m 等于第 k 个方波信号的调制频率 f_k 时, 使 $I_m[l]$ 和 $Q_m[l]$ 分别通过 N_s 点的均值滤波器, 即可得到第 k 个方波信号的信息。对于采样频率 f_s , 一个 N_s 点均值滤波器在频率为 f_s/N_s 的整数倍时的频率响应为零。合理选择 f_m, N_s, f_s , 使其满足

$$f_m = \frac{if_s}{N_s}, \quad (1 \leq i < N_s/2, i \in \mathbb{Z}), \quad (2)$$

则均值滤波器就能将除直流信号以外的其他交流信号频率分量移到滤波器频率响应为零的地方, 使得 $I_m[l]$ 式中只留下 $n=1$ 时的差频项, 即:

$$X_k[l] = \frac{V_k}{\pi} \cos \theta_k, \quad (3)$$

$$Y_k[l] = -\frac{V_k}{\pi} \sin \theta_k. \quad (4)$$

联立 (3) 和 (4) 式可以求得 $V_k = \pi \sqrt{X_k[l]^2 + Y_k[l]^2}$, 此即为解调后相应调制频率的信号幅值。

3 系统有效性评估

为评估系统的有效性, 本文对系统的稳定性、抗频率间串扰能力、对环境光抑制能力以及线性度进行了评估。其中, 实验所用仿体为聚甲醛制成的均匀仿体。

3.1 稳定性评估

系统在设计时首先要满足具有较高的稳定性,而影响系统稳定性的因素有多种,如光源系统的稳定性、锁相光子检测系统的稳定性、检测器等的随机噪声等。为确保所设计的测量系统的可靠性,首先对系统的稳定性进行实验评估。由于本系统的 5 个通道具有相同的特性,因此只需要验证任意一个通道的稳定性即可。在实验过程中,每隔 1 min 测量一次该光源垂直照射到聚甲醛仿体上的漫反射光的光强,单次数据采集时间为 1 s,对采集数据进行锁相解调处理,连续测量 1 h。本文定义了测量数据的波动比 F ,用以评估系统的稳定性,其表达式为

$$F = \frac{|M - A|}{A} \times 100\%, \quad (5)$$

式中: M 为每分钟测量数据的均值; A 为 1 h 内全部测量数据的均值。

图 2 给出了源-探距离为 220 μm 时 4 个波长光源漫反射光强的波动比,横坐标为测量时间,纵坐标为波动比。从图 2 可以看出,光源的光强在工作 5 min 后迅速下降。这是由于 LD 未进行恒温控制,且 LD 属于半导体器件,具有负温度特性,所以光功率随温度上升而下降。实验结果显示,工作时间在 1 h 以内时,单个波长光源下系统的光强波动比均小于 1.5%。可见,本系统具有良好的稳定性,可以为检测结果的可靠性提供较强的保障。此外,综合 5 个源-探距离下的测量结果可知,在实际应用中,本系统需在光源预热 10 min 后开始测量。

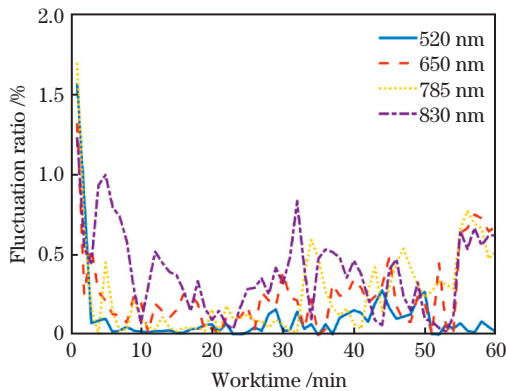


图 2 系统稳定性实验结果

Fig. 2 System stability measurement results

3.2 抗频率间串扰评估

理想情况下,不同波长下的漫反射光强的解调结果应该是相互独立的,只有当参考频率与调制频率一致时,才能得到正确的解调结果,否则解调结果

应为 0。但实际的测量往往会受到暗噪声、环境噪声以及脉冲堆叠等的影响,导致解调结果出现偏差。为评估系统在测量过程中抗多频率间串扰的能力,设计了抗频率间串扰能力的评估实验,并定义了不同频率间的串扰比(C_{CR})用于定量评估。不同频率间串扰比的计算公式为

$$C_{CR} = \frac{|I_o - I_{on}|}{I_o} \times 100\%, \quad (6)$$

式中: I_o 代表仅对一个目标光源进行调制时,采集到的漫反射光强; I_{on} 是指对包含目标光源在内的 n 个光源进行调制时,得到的目标光源的漫反射光强。4 个波长的光源的工作特性均相同,因此本文随机选取了 520 nm 光源作为目标光源,在仅调制 1 个波长(520 nm)、调制 2 个波长(520, 650 nm)、调制 3 个波长(520, 650, 785 nm),以及调制 4 个波长(520, 650, 785, 830 nm)的条件下,获得了 5 个源-探距离下 520 nm 波长的反射光强。实验结果如图 3 所示,其中横轴为光源个数,纵轴为测得的频率间的串扰比。实验结果表明,随着调制光源个数的增加,频率间的串扰逐渐增大,但 5 个源-探距离下多频率间的串扰比均小于 3%。这表明,本系统采用的锁相检测技术可以很好地抑制频率间的串扰,具有较好的提取特定频率信号的性能。

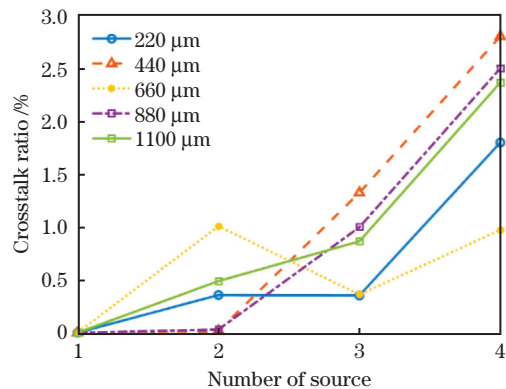


图 3 多频率间串扰比的实验结果

Fig. 3 Experimental multi-frequency crosstalk ratio

3.3 环境光抑制能力评估

在传统的检测模式下,随着环境光增强,测得的环境噪声增大。但在调制解调策略模式下,环境光为直流信号,理论上可在解调过程中被滤除。为评价系统对环境光的抑制能力,采用由弱到强 4 种不同强度等级(Level I、Level II、Level III 和 Level IV)的环境光进行锁相和非锁相检测的对比实验。实验时关闭 LD 光源,逐步增加环境光强度,积分时间为 1 s。

图 4(a)、(b)分别显示了在不同环境光强度下,基于非锁相检测和锁相检测技术得到的 5 个不同源-探距离下的光强变化曲线,图中横坐标为源-探距离,纵坐标为不同环境光强下测得的光强转化成的电压幅值。可以看到,随着环境光的光强增大,非

锁相方法测得的光强转化成的电压幅值较大,而锁相方法得到的电压幅值维持在零点儿毫伏,且几乎不变。该实验结果说明锁相检测技术具有优良的环境光抑制能力,并进一步证明了锁相检测方法的有效性。

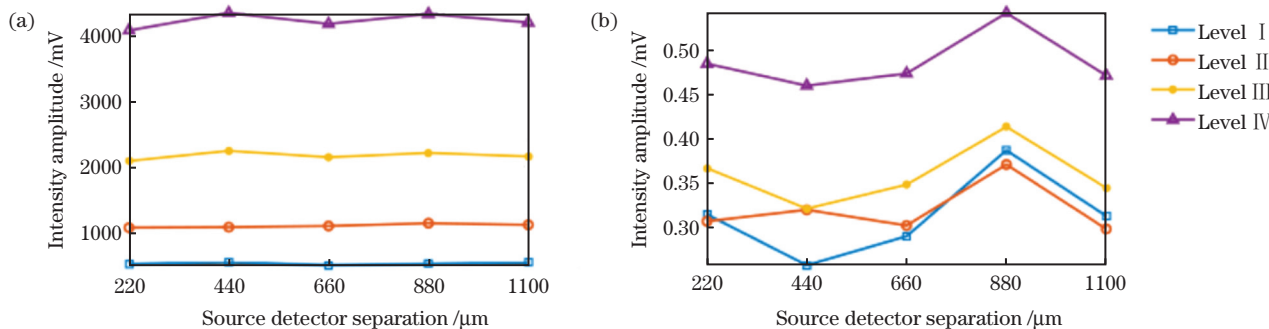


图 4 不同环境光强度下测得的光强幅值。(a)非锁相;(b)锁相

Fig. 4 Intensity amplitude measured at different ambient light intensities. (a) Without digital lock-in; (b) digital lock-in

3.4 线性度评估

为了验证系统的线性度,即随着入射光强增大,经数字锁相解调后的测量值也应线性增大,在光电二极管输出的线性范围内,分别对 4 个 LD 光源同时进行调制,每次只将一个波长的 LD 光源光强以特定步长进行改变,其余波长下的光强不变,记录 5 个源-探距离下检测器采集到的漫反射光强,然后进行线性拟合,并计算两者之间的相关系数。

图 5 给出了源-探距离为 220 μm 时,4 个光源下系统的线性度实验结果,其中,横坐标代表检测器测得的入射光光强转化成的电压幅值,纵坐标代表解调后的漫反射光强的幅值,4 种符号代表测量数据,直线代表拟合数据。4 种波长、5 个源-探距离下得到的线性拟合曲线的相关系数如表 1 所示。结果显示,在不同的波长和源-探距离下,本系统的测量值经线性拟合得到的相关系数均接近 1,表明该系统具有良好的线性度。

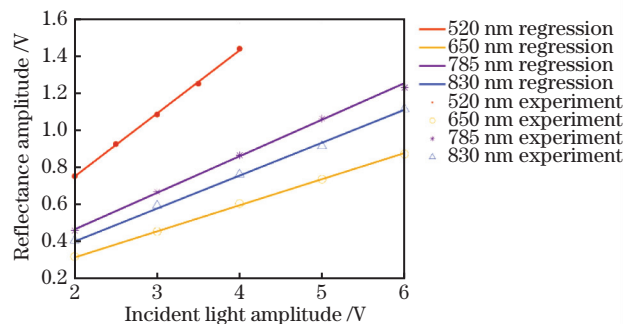


图 5 源探距离为 220 μm 时系统的线性度评估

Fig. 5 Linearity assessments of the system at source-detector separation of 220 μm

表 1 4 种波长下线性拟合的相关系数

Table 1 Correlation coefficient of linear fitting at four wavelengths

Wavelength / nm	Source-detector separation / μm				
	220	440	660	880	1100
520	0.9992	0.9982	0.9977	0.9987	0.9984
650	0.9991	0.9994	0.9994	0.9992	0.9992
785	0.9988	0.9989	0.9991	0.9973	0.9985
830	0.9985	0.9993	0.9985	0.9988	0.9983

4 仿体实验

4.1 实验仿体

为进一步验证实验系统的有效性和可行性,本课题组设计了可模拟黏膜组织平均光学特性的仿体实验。实验仿体由印度墨水和聚苯乙烯微球组成(微球直径分别为 0.5, 0.9, 2.1 μm),分别模拟黏膜组织的吸收特性和散射特性。首先给定吸收系数 μ_a ,依据朗伯-比尔定律^[13]求解得到所需印度墨水的容积;然后给定约化散射系数 μ'_s ,根据 Mie 理论^[14]计算得到所需聚苯乙烯微球的容积;不同直径微球的 γ 值可采用 Mie 理论计算得到。实验时通过移液枪量取相应容积的印度墨水和微球置于容量瓶中,并滴入蒸馏水,采用超声振荡使其混合均匀,得到待测仿体溶液;然后,用固定装置将手持光纤探头固定,使其垂直于被测仿体,采集被测仿体在 4 个波长、5 个源-探距离下的漫反射光强 I 。共进行了 12 组仿体实验,其中,785 nm 下仿体的光学参数见表 2。将纯散射(不加印度墨水)的仿体(P1~P4)作为参考仿体,然后分别将测量仿体的实验值和模拟值归一化到与其

约化散射系数相匹配的参考仿体的实验值和模拟值。由于测量仿体与参考仿体中微球的粒径不一致会导

致 γ 值产生误差,因此采用多组匹配参考仿体校正的方法,以有效减小 γ 值的预测误差。

表 2 仿体的光学参数

Table 2 Optical parameters of turbid phantoms

No.	μ_a/cm^{-1}	μ'_s/cm^{-1}	γ	No.	μ_a/cm^{-1}	μ'_s/cm^{-1}	γ
P1	0.001	9	2.2507	P7	0.5	13	2.0110
P2	0.001	13	2.0110	P8	0.1	17	1.9992
P3	0.001	17	1.9992	P9	0.5	17	1.9992
P4	0.001	29	2.0110	P10	1.5	17	1.9992
P5	0.1	9	2.2507	P11	0.1	29	2.0110
P6	2.0	9	2.2507	P12	2.0	29	2.0110

4.2 光学参数反构算法

本文基于与测量系统一致的源-探布配方案进行数值建模。首先采用基于光纤几何和 Gegenbauer-kernel (GK) 相函数^[15]的蒙特卡罗模拟,通过设置不同的光学参数,模拟准直面光源激励下光子在半无限平面组织模型中的传输过程,获取亚扩散域的漫反射率,之后采用 3D-LUT 同时获取 μ_a 、 μ'_s 和 γ 三个参数^[16]。大部分生物组织的 μ_a 、 μ'_s 、折射率 n 、各向异性因子 g 、 γ 的取值范围分别为 $0.01 \sim 10 \text{ mm}^{-1}$ 、 $0.4 \sim 8 \text{ mm}^{-1}$ 、 $1.35 \sim 1.55$ 、 $0.6 \sim 0.99$ 、 $1.37 \sim 2.2$ ^[17-18]。本文采用的 GK 相函数可以提供独立的 γ ,以及实现 $\gamma > 2$ 的取值范围,可在一定程度上弥补 HG 相函数的不足。在本研究中,取 $n = 1.4$, $g = 0.9$,选取 $\mu_a = 0.001 \sim 9.6 \text{ cm}^{-1}$ (20 个值), $\mu'_s = 5 \sim 41 \text{ cm}^{-1}$ (19 个值), $\gamma = 1.65 \sim 2.25$ (10 个值),共 3800 组样本建立模型数据集。

光学参数反构的主要过程可以描述为:假设给定黏膜组织光学参数的分布为 $\mathbf{p} = [\mu_a, \mu'_s, \gamma]^T$,则可以通过基于 GK 相函数的蒙特卡罗模拟,正向求解探测点的边界光流量 $\Gamma(\mathbf{p})$ 。迭代更新正向模型中的光学参数,使得光传输模型下的模拟结果 $\Gamma(\mathbf{p})$ 与实际测量结果 \mathbf{I} 之间的平方和误差最小,此时的光学参数 \mathbf{p} 即为待求光学参数。目标函数

$\Gamma(\mathbf{p})$ 可表示为 $F(\mathbf{p}) = \frac{1}{2} \|\mathbf{I} - \Gamma(\mathbf{p})\|_2$ 。在本文中,3D-LUT 采用 MATLAB 非线性最小二乘优化工具箱中的信赖域反射法进行优化,通过优化和样条插值控制模型对光学参数的细化估计。

本文采用均方根误差 (R_{RMSE}) 和相对均方根误差 (r_{RMSE}) 评估预测值与真实值之间的差异。均方根误差和相对均方根误差的计算公式分别为

$$R_{\text{RMSE}} = \left[\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - y_i)^2 \right]^{1/2}, \quad (7)$$

$$r_{\text{RMSE}} = \left\{ \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n [(\hat{y}_i - y_i) / y_i]^2 \right\}^{1/2}, \quad (8)$$

式中: n 代表数据个数; y_i 代表光学参数的真实值; \hat{y}_i 代表相应的预测值。

4.3 实验结果

本系统基于 3D-LUT 方法反构的光学参数 μ_a 、 μ'_s 和 γ 的结果如图 6 所示,其中横坐标表示光学参数的真实值,纵坐标表示预测值。可以看出,在数值模拟数据中的噪声无法完全与实验系统噪声一致的情况下,系统测量的光学参数预测值与真实值具有较好的一致性。这说明该系统可以同时有效地反构三个光学参数,从而证明了所搭建系统的可行性和有效性,以及该系统在黏膜组织病变识别方面的潜力。

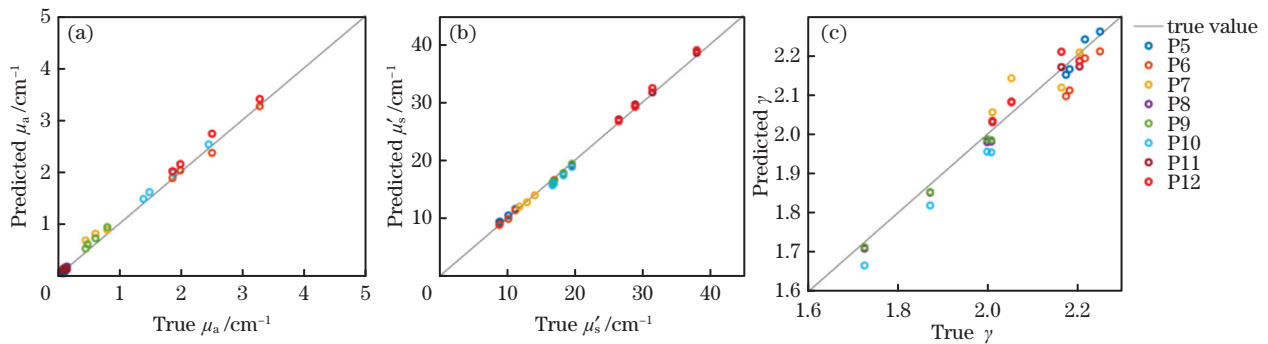


图 6 光学参数反构结果。(a) μ_a ; (b) μ'_s ; (c) γ

Fig. 6 Optical parameter inversion results. (a) μ_a ; (b) μ'_s ; (c) γ

表 3 给出了反构光学参数的均方根误差和相对均方根误差,可以看到, μ'_s 的均方根误差比 μ_a 和 γ 的均方根误差大。这主要是因为模型数据集是基于 GK 相函数建立的,而所测仿体的 μ'_s 和 γ 的真实值是根据 Mie 散射相函数计算得到的,GK 相函数无法用 γ 所包含的前两阶 Legendre 矩来解释 Mie 散射,所以反构的组织光学特性的准确度可能与模拟结果有所不同。此外,从相对均方根误差可以看到, μ_a 的预测值与真实值之间的误差大于 μ'_s 和 γ 。这可能是因为所测仿体的 μ_a 比 μ'_s 和 γ 要小,因此相应的相对均方根误差更大。

表 3 反构光学参数的均方根误差和相对均方根误差

Table 3 Root-mean-square error and relative root-mean-square error of optical parameters

Parameter	Root-mean-square error	Relative root-mean-square error /%
μ_a	0.1023	26.0074
μ'_s	0.5442	2.9835
γ	0.0393	1.9139

5 结 论

面向黏膜组织病变识别的实际应用,本课题组采用数字锁相技术设计了一套多波长、多源-探距离的亚扩散域空间分辨漫反射测量系统。为了对系统的性能进行评估,设计了一系列评估实验,实验结果显示:本系统测量数据的波动比小于 1.5%;多频率间的串扰比均小于 3%;在不同强度的环境光下,基于锁相检测方法得到的电压幅值维持在很小的值,且几乎不变;当光源的光强以特定步长增大时,相应的探测值经线性拟合得到的相关系数均接近 1。

上述评估结果证明了本系统具有良好的稳定性、抗频率间串扰能力、环境光抑制能力以及线性度。为了进一步验证系统的有效性,采用基于 GK 相函数的蒙特卡罗方法建立了模拟数据集,设计了仿体实验,并采 3D-LUT 方法反构了可反映黏膜组织特性的 μ_a 、 μ'_s 和 γ 三个光学参数。仿体实验结果表明,在数值模拟数据中的噪声无法完全与实验系统噪声一致的情况下,该系统仍可有效地同时定量反构三个光学参数,进一步验证了该系统的可行性和有效性。目前的实验采用的是仿均匀组织的半无限平面模型,后续将按照黏膜生理结构采用两层组织模型来设置仿真实验和仿体实验。此外,还将进一步开展在体实验,深入研究亚扩散光谱技术在黏膜组织病变识别方面的应用潜力。

参 考 文 献

- [1] Takano J H, Yakushiji T, Kamiyama I, et al. Detecting early oral cancer: narrowband imaging system observation of the oral mucosa microvasculature [J]. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2010, 39(3): 208-213.
- [2] Shaikh R, Prabitha V G, Dora T K, et al. A comparative evaluation of diffuse reflectance and Raman spectroscopy in the detection of cervical cancer [J]. *Journal of Biophotonics*, 2017, 10(2): 242-252.
- [3] Wang L V, Hu S. Photoacoustic tomography: *in vivo* imaging from organelles to organs [J]. *Science*, 2012, 335(6075): 1458-1462.
- [4] Qin W, Qi W Z, Jin T, et al. *In vivo* oral imaging with integrated portable photoacoustic microscopy and optical coherence tomography [J]. *Applied Physics Letters*, 2017, 111(26): 263704.
- [5] Ko F H, Tien G H, Chuang M J, et al. *In-vivo* diffuse reflectance spectroscopy (DRS) of oral mucosa of normal volunteers [C]//*Cancer Imaging and Therapy 2016*, April 25-28, 2016, Fort Lauderdale, Florida. Washington, D. C.: OSA, 2016: JTU3A. 45.
- [6] Mourant J R, Powers T M, Bocklage T J, et al. *In vivo* light scattering for the detection of cancerous and precancerous lesions of the cervix [J]. *Applied Optics*, 2009, 48(10): D26-D35.
- [7] Chang V T C, Cartwright P S, Bean S M, et al. Quantitative physiology of the precancerous cervix *in vivo* through optical spectroscopy [J]. *Neoplasia*, 2009, 11(4): 325-332.
- [8] Naglič P, Pernuš F, Likar B, et al. Estimation of optical properties by spatially resolved reflectance spectroscopy in the subdiffusive regime [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2016, 21(9): 095003.
- [9] Calabro K W, Bigio I J. Influence of the phase function in generalized diffuse reflectance models: review of current formalisms and novel observations [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2014, 19 (7): 075005.
- [10] Greening G J, James H M, Dierks M K, et al. Towards monitoring dysplastic progression in the oral cavity using a hybrid fiber-bundle imaging and spectroscopy probe [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 26734.
- [11] Thueller P, Charvet I, Bevilacqua F P, et al. *In vivo* endoscopic tissue diagnostics based on spectroscopic absorption, scattering, and phase function properties [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2003, 8 (3): 495-503.

- [12] Ding X M, Wang B Y, Liu D Y, et al. Multi-channel brain functional imaging system based on lock-in photon counting [J]. Chinese Journal of Lasers, 2019, 46(1): 0107001.
丁雪梅, 王兵元, 刘东远, 等. 基于锁相光子计数的多通道脑功能成像系统 [J]. 中国激光, 2019, 46(1): 0107001.
- [13] Xu K X, Gao F, Zhao H J. Biomedical photonics [M]. 2nd ed. Beijing: Science Press, 2011.
徐可欣, 高峰, 赵会娟. 生物医学光子学 [M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 2011.
- [14] Bohren C F, Huffman D R. Absorption and scattering of light by small particles [M]. New York: John Wiley & Sons, 1983.
- [15] Calabro K W, Cassarly W. Modeling scattering in turbid media using the Gegenbauer phase function [J]. Proceedings of SPIE, 2015, 9333: 93330F.
- [16] Nichols B S, Rajaram N, Tunnell J W. Performance of a lookup table-based approach for measuring tissue optical properties with diffuse optical spectroscopy [J]. Journal of Biomedical Optics, 2012, 17(5): 057001.
- [17] Duck F A. Physical properties of tissue: a comprehensive reference book [M]. London: Academic Press, 1990.
- [18] Kanick S C, Krishnaswamy V, Gamm U A, et al. Scattering phase function spectrum makes reflectance spectrum measured from Intralipid phantoms and tissue sensitive to the device detection geometry [J]. Biomedical Optics Express, 2012, 3(5): 1086-1100.

Spatially Resolved Reflectance in Sub-Diffusive Regime Measurement System for Mucosal Lesion Recognition

Zhang Qi¹, Zhang Limin^{1,2*}, Wang Jiayu¹, An Jingyi¹,
Wang Jing³, Chen chen³, Gao Feng^{1,2}

¹ College of Precision Instrument and Optoelectronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

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

³ The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China

Abstract

Objective Early-stage screening and treatment of mucosal tissue lesions are particularly important for mucosal cancer prevention. Since most mucosal lesions originate from the superficial epithelium, that is sub-diffusive regime, where the diffusion approximation theory is no longer applicable. In the sub-diffusive regime, the second-order phase function parameter γ has a great effect on the sub-diffusive reflectance, in addition to the absorption coefficient μ_a and reduced scattering coefficient μ'_s . Therefore, traditional diffuse reflectance spectroscopy (DRS) technique has some deficiencies in the early detection of mucosal lesions. Sub-diffusive reflectance spectroscopy (sDRS) technique can collect the light at short source-detector separations, which experiences fewer scattering interactions and carries more information about the microstructure of the tissue. Meanwhile, sDRS can achieve quantitative and multi-parameters detection, making it more suitable for mucosal tissue screening. In order to determine the optical properties of mucosal tissue, a spatially resolved reflectance in sub-diffusive regime measurement system was designed and digital lock-in detection technique was adopted to improve measurement speed and suppress random noise.

Methods In this study, the sDRS system is composed of light source module, hand-held optical fiber probe, data acquisition module, central control module, signal processing and human-computer interaction module. By collecting the reflection light of multi-wavelengths (520, 650, 785 and 830 nm) and multi-source-detector separations (220, 440, 660, 880 and 1100 μm), the system realizes the detection of spatially resolved sub-diffusive reflectance spectrum. In this system, digital lock-in detection technique of square-wave modulation is adopted by which the four wavelength light sources are excited simultaneously, and the five detectors are used to detect the reflected light parallelly. In addition, the system noise and the ambient light interference can be suppressed, which is extremely meaningful for detecting weak light. In order to demonstrate the feasibility of the system, a series of experiments are conducted to assess the system's performances in terms of stability, linearity, ambient light suppression, and anti-crosstalk among multi-frequency channels. To further verify the effectiveness of the proposed system, turbid phantom experiments are carried out. Herein India ink and polystyrene microspheres are used to simulate the

absorption and scattering properties of mucosal tissue, respectively. A modified forward Monte Carlo numerical model based on optical fiber probe geometry and Gegenbauer-kernel phase function and 3D lookup-table algorithm are used to predict the three optical parameters (μ_a , μ'_s , γ) simultaneously and quantitatively.

Results and Discussions The assessment results show that the fluctuation ratio of the system is less than 1.5% (Fig. 2); the crosstalk ratio among multi-frequency channels is less than 3% (Fig. 3). At different intensities of ambient light, all the voltage amplitudes obtained based on the digital lock-in detection technique are very low and almost unchanged (Fig. 4). When the intensity of the light source increases with a specific step, the correlation coefficients of the corresponding detection values obtained by linear fitting are all close to 1 (Fig. 5 and Table 1). Turbid phantom experiment results show that the predicted values and true values of optical parameters demonstrate satisfactory consistency (Fig. 6 and Table 3), under the condition that the numerical simulation noise cannot exactly match the experimental noise. These experimental results prove the feasibility and effectiveness of the proposed system and its potential application in mucosal lesion recognition.

Conclusions In this paper, towards practical application, a spatially resolved reflectance in sub-diffusive regime measurement system combined with digital lock-in detection technique was designed, which has the advantages of non-invasiveness, portability and speediness. A series of preliminary system evaluation experiments and turbid phantom experiments verify that the system possesses good stability, linearity, anti-frequency crosstalk ability as well as strong anti-ambient interference ability, and can effectively predict the three optical parameters simultaneously, indicating the feasibility and effectiveness of the proposed system. In the future work, we will further study the potential application of sDRS in the detection of mucosal lesions *in vivo*.

Key words medical optics; sub-diffusion spectroscopy; spatially resolved measurement; digital lock-in detection; optical parameters

OCIS codes 170.3660; 170.6510; 170.6935; 290.1990