

基于空间频域成像的人体皮肤组织光学和生理参数的提取

康旭^{1,2}, 张洋², 任慧明^{1,2}, 张元志^{2**}, 王贻坤^{2*}

¹安徽大学物质科学与信息技术研究院, 安徽 合肥 230601;

²中国科学院合肥物质科学研究院安徽光学精密机械研究所,
安徽省医用光学诊疗技术与装备工程实验室, 安徽 合肥 230026

摘要 人体皮肤组织的光学参数和生理参数对于众多疾病的检测与监测具有重要意义, 基于空间频域成像技术提取光学、生理参数具有潜在的临床应用价值。空间频域成像技术需要至少在两个波长下提取氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白浓度; 在反演人体皮肤组织中的氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白浓度时, 皮肤中的黑色素会增加结果的不确定度。本课题组搭建了一套空间频域成像系统, 在反演人体皮肤组织生理参数的算法中引入最小二乘法和最小误差准则, 以解决不确定度问题。实验结果表明: 该系统获得的梯度漫反射板的测量值与准确值线性相关, 且获取的组织仿体的吸收系数与直接测量法获取的吸收系数的偏差在 0.3%~9.6% 之间, 验证了该系统测量光学参数的有效性。通过对不同黑色素含量的组织仿体进行测量后发现, 系统的测量浓度与配制浓度之间显著相关。血液仿体实验和动脉闭塞实验结果表明, 系统测量的氧合血红蛋白、脱氧血红蛋白、总血红蛋白浓度以及血氧饱和度随时间变化的趋势符合血液实验变化趋势和闭塞条件的变化趋势, 进一步验证了空间频域成像算法提取生理参数的准确性。在体和离体实验结果均说明空间频域成像方法可以用于组织体中血氧饱和度的测量, 为实现相关疾病的无创、快速检测提供了新手段。

关键词 医学光学; 空间频域成像; 最小误差准则; 参数提取

中图分类号 TN29 文献标志码 A

doi: 10.3788/CJL202249.0507005

1 引言

空间频域成像(SFDI)具有宽场、无创、定量检测等优点,能够在实现组织形态结构检测的同时,提供组织的光学、生理参数信息,已被广泛应用于乳腺癌^[1]、卵巢癌^[2]、烧伤创面^[3]检测等领域。SFDI 基于宽场光源和空间光调制器,结合光传输模型来量化组织的光学属性,可以更好地量化组织中各成分的生理属性。

在深部组织或断层成像定量传感的研究方面,功能性近红外光谱法^[4]、弥散光学断层扫描^[5](DOT)等解决方法都是基于点源和探测器实现成像的。Wilson 研究小组^[6]提出可以将全视野结构

照明作为测量工具,Dögnitz 和 Wagnières^[7]将结构照明的图像处理成单个值,并将其作为介质光学特性的空间频率响应进行分析。Cuccia 等^[8]基于条形照明、空间频域测量和分析以及逐像素处理提出了 SFDI 方法^[9-10],实现了漫反射光学特性的宽场映射(10 cm×10 cm)。然而,SFDI 研究中通常使用两个波长提取氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白,在提取人体皮肤组织的生理参数时,皮肤中的黑色素会对提取过程产生干扰。因此,该问题的解决有助于提高系统的准确度,实现 SFDI 技术的快速定量成像。

本研究中的 SFDI 系统照明模块采用中心波长分别为 529 nm 和 617 nm 的 LED 芯片。照明光经耦合和准直后照射到数字微镜装置(DMD)上,进行

收稿日期: 2021-08-31; 修回日期: 2021-09-23; 录用日期: 2021-10-08

基金项目: 安徽省重点研究与开发计划(202004a07020016)、安徽省自然科学基金(1908085QH365)、中国科学院合肥物质科学研究院院长基金(YZJJZX202009)、中国科学院科技服务网络计划(KFJ-STQ-QYZD-184)

通信作者: *wyk@aiofm.ac.cn; **yzzhang@aiofm.ac.cn

空间调制后形成宽场正弦图案,并投影到待测皮肤组织上;使用互补金属氧化物半导体(CMOS)相机采集待测皮肤组织的漫反射图像,然后利用三相位移法获取皮肤组织的漫反射率,进而由扩散理论得到光学参数,再通过朗伯-比尔定律及最小误差准则即可求得皮肤组织的生理参数^[8,11-12]。SFDI 系统搭建完成后,采用标准漫反射白板进行响应验证,并通过组织仿体实验和人体动脉闭塞实验对反演光学参数的准确性以及系统重构生理参数的能力进行评估。

2 原理和方法

2.1 准直透射系统

如图 1 所示,准直透射系统由平衡型氙卤钨灯光源(DH-2000-BAL)、比色皿、光谱仪和计算机组成,光谱仪获取的光谱通过光纤传输后显示在计算机显示器上。光源波段涵盖 370~840 nm,满足该系统使用的光源波长要求。光程为 4.25 mm 的比色皿用来盛放仿体溶液。实验中使用的是微型光栅光谱仪,透射光由光谱仪接收并在计算机端显示光谱。分析加入仿体溶液前后的光强信号,就可以得到仿体的吸收系数。

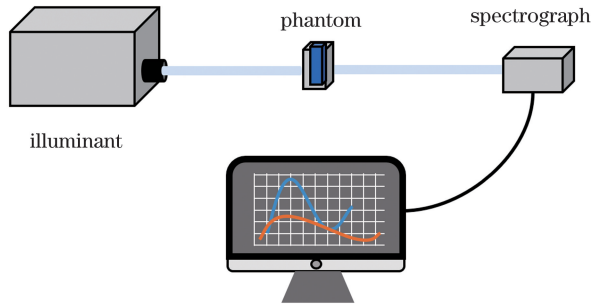


图 1 准直透射系统

Fig. 1 Collimating transmission system

2.2 SFDI 原理

不同频率的结构光对组织的穿透深度不同^[9-10,12],结构光的频率越高,穿透深度越小。为了区分吸收和散射两种参数,至少须使用两个频率。使用的结构光的灰度值表达式为

$$S = \frac{S_0}{2} [1 + M_0 \cos(2\pi f_x x + \varphi)], \quad (1)$$

式中: S_0 为光源强度; M_0 为调制深度; f_x 为空间频率; φ 为空间相位; x 代表不同的像素点。待测组织的漫反射率与光子密度振幅之间的关系可由系统调制传递函数联系起来^[12],引入已标定漫反射率的白板作为参考,通过(2)、(3)式可以求得待测组织的漫

反射率。

$$M(x_i, f_x) = I_0 \cdot F_{\text{MTF}}(x_i, f_x) \cdot R_d(x_i, f_x), \quad (2)$$

$$R_d(x_i, f_x) = \frac{M(x_i, f_x)}{M_{\text{ref}}(x_i, f_x)} R_{d, \text{ref, pred}}(f_x), \quad (3)$$

式中: $M(x_i, f_x)$ 为光子密度振幅; I_0 为光源的光强; F_{MTF} 为系统的调制传递函数; R_d 为漫反射率; $R_{d, \text{ref, pred}}(f_x)$ 为参考白板的漫反射率, $R_{d, \text{ref, pred}}(f_x) = 0.99$; $M_{\text{ref}}(x_i, f_x)$ 为光子密度振幅,可由三相位移法求得^[12]。玻尔兹曼辐射传输理论(RTE)用来描述光在生物组织中的吸收散射效应,由于其形式复杂难以得到精确解^[13-14],因此人们基于生物组织假设对 RTE 进行近似处理得到了漫反射近似方程(DAE)。DAE 用来描述漫反射率 $R_d(f_x)$ 与吸收系数 μ_a 、约化散射系数 μ'_s 的关系,即

$$R_d(f_x) = \frac{3A\mu'_s/\mu_{\text{tr}}}{(\mu'_{\text{eff}}/\mu_{\text{tr}} + 1)(\mu'_{\text{eff}}/\mu_{\text{tr}} + 3A)}, \quad (4)$$

式中: μ_{tr} 为传递系数, $\mu_{\text{tr}} = \mu_a + \mu'_s$; μ'_{eff} 为有效衰减系数, $\mu'_{\text{eff}} = (3\mu_a\mu_{\text{tr}} + K^2)^{1/2}$,其中 $K = 2\pi f_x$; A 为常数, $A = \frac{1 - R_{\text{eff}}}{2(1 + R_{\text{eff}})}$,其中有效反射系数 $R_{\text{eff}} = 0.636n + 0.668 + \frac{0.71}{n} - \frac{1.44}{n^2}$, n 为折射率。采用非线性最小二

乘法最小化 $\sum_{i=0}^N [R_{d, \text{mea}}(f_{x,i}) - R_{d, \text{cal}}(f_{x,i})]^2$,然后利用漫反射近似方程反演就可以得到吸收系数和约化散射系数^[15]。其中, $R_{d, \text{mea}}(f_{x,i})$ 为测量的漫反射率, $R_{d, \text{cal}}(f_{x,i})$ 为校准的漫反射率, N 为自然数。

利用 SFDI 获取的光学参数反演人体皮肤组织发色团(氧合血红蛋白、脱氧血红蛋白和黑色素等)的浓度。通常,某一波长下的吸收系数 $\mu_a(\lambda_i)$ 可以表示为

$$\mu_a(\lambda_i) = \sum_{n=1}^N \epsilon_n(\lambda_i) c_n, \quad (5)$$

$$\begin{bmatrix} \mu_a(\lambda_1) \\ \vdots \\ \mu_a(\lambda_j) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \epsilon_1(\lambda_1) & \cdots & \epsilon_i(\lambda_1) \\ \vdots & & \vdots \\ \epsilon_1(\lambda_j) & \cdots & \epsilon_i(\lambda_j) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} c_1 \\ \vdots \\ c_i \end{bmatrix}, \quad (6)$$

式中: ϵ_i 是给定波长下发色团的消光系数; c_i 为发色团浓度。利用消光系数的先验知识^[16],以及反演的吸收系数数据,可以使用式(6)所示的矩阵形式通过非线性最小二乘法反演各物质的浓度^[17-18]。由于黑色素的影响,本文引入了最小误差准则,具体见 3.3.1 节。图 2 所示为本文算法流程图, $\mu_{a, \text{measure}}$ 是由系统测量的吸收系数, $\mu_{a, \text{reverse}}$ 是基于最小误差准则反演的吸收系数。血氧饱和度 $[\text{StO}_2, r(\text{StO}_2)]$ 是

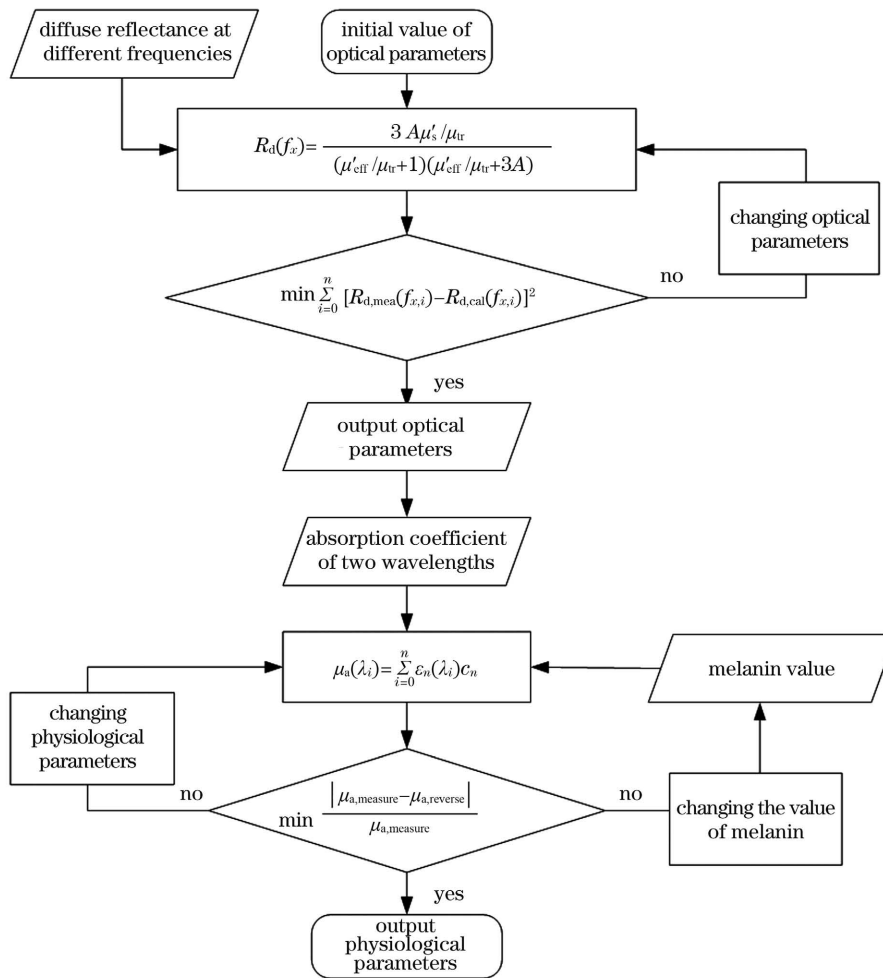


图 2 算法流程图

Fig. 2 Flow chart of our algorithm

呼吸循环的重要生理参数,它可对血红蛋白的携氧能力进行评估,其表达式为^[19]

$$r(\text{StO}_2) = \frac{c(\text{HbO}_2)}{c(\text{HbO}_2) + c(\text{Hb})}, \quad (7)$$

式中: $c(\text{HbO}_2)$ 是氧合血红蛋白的浓度; $c(\text{Hb})$ 是脱氧血红蛋白的浓度。

2.3 SFDI 系统

为了获取人体皮肤组织的光学参数,搭建了如图 3 所示的 SFDI 系统。该系统主要由数字光处理(DLP)投影仪和 CMOS 相机组成,其中:DLP 投影仪主要由光源和数字微镜装置(DMD)组成,它可以投射出频率可变的结构光。光源采用中心波长分别为 529 nm 和 617 nm 的 LED 芯片,照明光经准直、耦合后照射到 DMD 上,进行空间调制后形成宽场正弦图案,并投影到待测皮肤组织表面,再由 CMOS 相机采集待测组织的漫反射图像。CMOS 相机是 MER-503-20GM/C-P 工业相机,可对可见光和近红外光谱进行响应。在 DMD 和相机前放

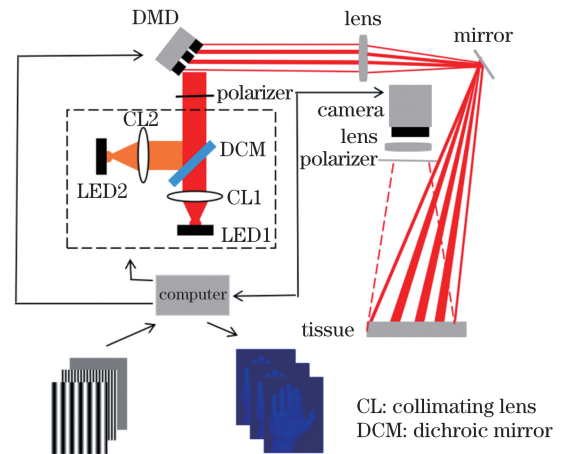


图 3 SFDI 结构图

Fig. 3 Structure diagram of SFDI

置偏振片,以达到消除镜面反射光对结果影响的目的。该系统使用结构光照明,具有简单、低成本、快速成像的优点。

2.4 系统运作与 SFDI 解调

图 4 为系统运作流程图。使用 Qt 编写可交互

式界面。点击“开始”，驱动定距半导体激光管光源，调节镜头使两个线激光在待测组织表面重合；通过 Keynote Photonics 软件分别上传频率为 0 mm^{-1} 和 0.2 mm^{-1} 、相位 φ 分别为 0° 、 120° 、 240° 的条纹图案至 DMD 上，点击“采集图片”；529 nm 和 617 nm 光源依次照射到 DMD 上，经 DMD 调制、投射出的结构光照射待测组织，采用

CMOS 相机捕获待测组织的后向散射光，CMOS 依次采集得到 12 张原始图片。图 5 是 SFDI 技术的流程图。先采用三相位移法将 CMOS 相机采集的原始图像解调成交流分量 M_{AC} 和直流分量 M_{DC} ，再根据(4)式采用非线性最小二乘法获取光学参数 μ_a 和 μ'_s 图，最后采用朗伯-比尔定律反演即可得到生理参数^[8,11-12]。

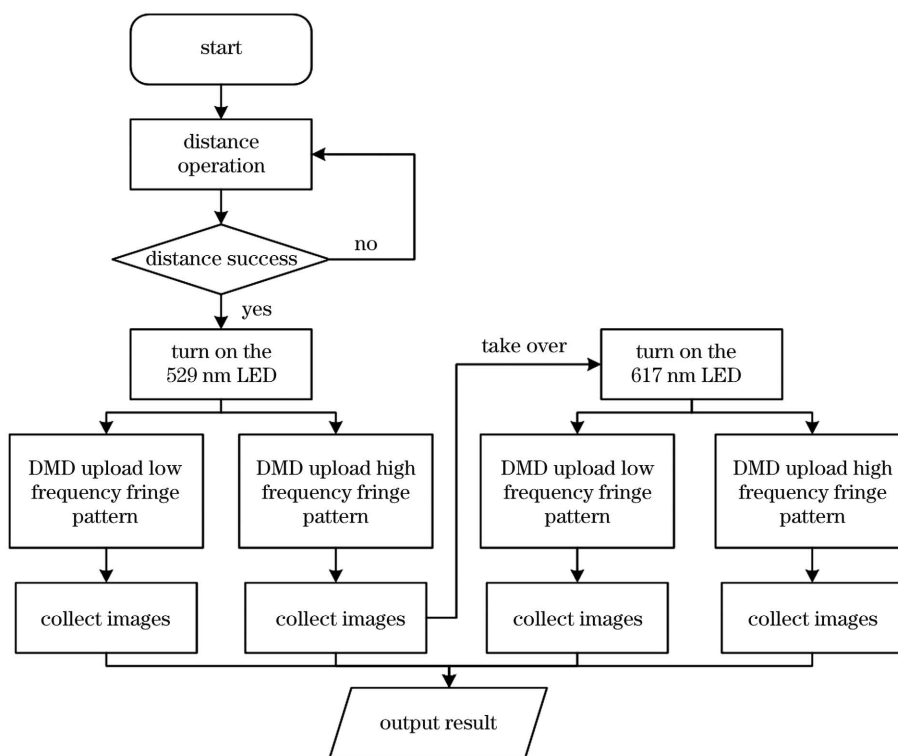


图 4 系统运作流程图

Fig. 4 Flow chart of system operation

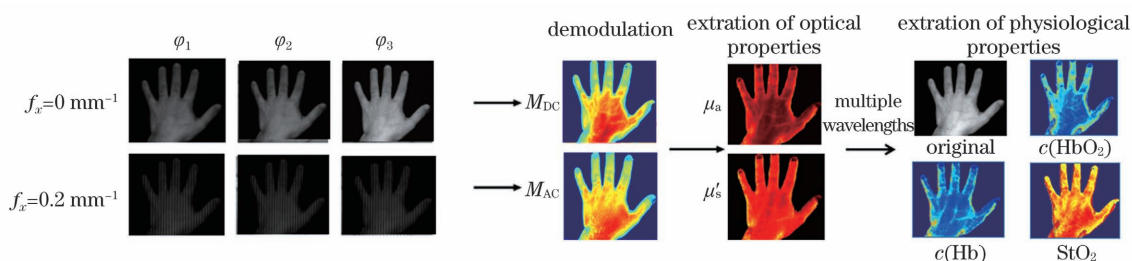


图 5 SFDI 技术的流程图

Fig. 5 Flow chart of SFDI technique

2.5 组织仿体

2.5.1 组织仿体的制备流程

本研究中使用的黑色素仿体主要由超纯水、10%脂肪乳、血红蛋白和黑色素(水溶)按比例制作而成，仿体的光学特性覆盖皮肤光学特性范围。依据所制作仿体的各物质的特性，首先配制血红蛋白和黑色素的母液，其质量浓度均为 10 mg/mL ；根据

所需配比，取母液和脂肪乳于各仿体中，最后用超纯水配齐。

2.5.2 组织仿体的物质浓度

本课题组制作了组织仿体来模仿人体皮肤组织^[20-22]。如表 1 所示，组织仿体使用脂肪乳作为散射剂，使用血红蛋白(CAS 9008-02-0)和黑色素(CAS 8005-03-6)作为吸收剂，黑色素设计了 6 个浓度梯度。

表 1 仿体的组成成分
Table 1 Composition of phantom

| Phantom number | Mass concentration / (g·mL ⁻¹) | | |
|----------------|--|------------|---------|
| | Intralipid | Hemoglobin | Melanin |
| 1 | 1.5% | 1 | 0.025 |
| 2 | 1.5% | 1 | 0.050 |
| 3 | 1.5% | 1 | 0.075 |
| 4 | 1.5% | 1 | 0.100 |
| 5 | 1.5% | 1 | 0.125 |
| 6 | 1.5% | 1 | 0.150 |

3 结果与讨论

3.1 梯度漫反射板实验

为了验证搭建的 SFDI 系统响应的线性度,使用该系统对不同的漫反射板进行拍摄,得到不同波长稳态和高频下的漫反射率,然后将其与厂家提供的漫反射率进行线性拟合。本次实验中采用的漫反射板的反射率依次为 2%、5%、10%、20%、40%、60%、80%、99%。图 6 为系统漫反射率的线性拟合结果,可以看出,该系统具有良好的线性度($R^2 > 0.999$)。虽然拟合曲线的斜率不为 1,即测量值与标准值之间存在差异,但本文的漫反射率经过白板校正,得到的是相对值而非绝对值,因此对光学参数的测量并无影响。

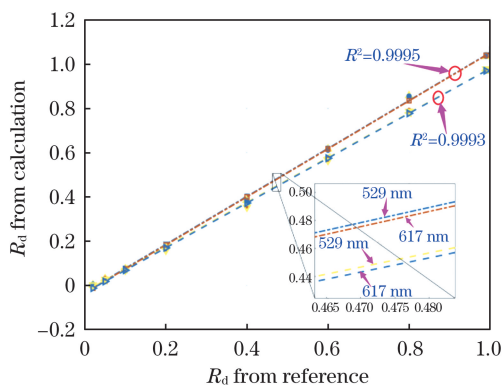


图 6 529 nm 和 617 nm 稳态和高频下的漫反射率拟合曲线

Fig. 6 Diffuse reflectance fitting curves of steady state and high frequency at 529 nm and 617 nm

3.2 组织仿体实验

3.2.1 黑色素仿体实验

为了验证 SFDI 系统获取的光学参数的准确性,制作了不同光学参数的仿体(如表 1 所示)。使

用准直透射系统测量未加入散射子的组织仿体的透射光强,然后计算组织仿体的吸收系数,计算公式为

$$\mu_a = \frac{1}{l} \cdot \ln\left(\frac{I_0}{I}\right), \quad (8)$$

式中: l 为光程; I_0 为未加组织仿体时的透射光强; I 为加入组织仿体后的透射光强。采用搭建的 SFDI 系统获取加入散射子的组织仿体的吸收系数,图 7(a)、(b)分别给出了 529 nm 和 617 nm 波长下, SFDI 系统和准直透射系统得到的吸收系数的对比图。横轴是准直透射系统采集的吸收系数,纵轴是 SFDI 系统获得的吸收系数, R^2 为两种系统测量得到的吸收系数的相关性。两种系统得到的吸收系数偏差在 0.3%~9.6%之间。图 7(c)是黑色素仿体浓度的采集结果,横轴是标准浓度,纵轴是系统测量的黑色素浓度。可见,黑色素浓度误差范围在 1.2%~11.2%之间。黑色素仿体实验结果表明, SFDI 系统可以准确地提取光学参数,并且提取的黑色素浓度的误差较小。

3.2.2 血液仿体实验

血液仿体以脂肪乳作为散射剂,以具有活性的鸡血作为吸收剂,以亚硫酸钠(Na_2SO_3)作为去氧剂。将脂肪乳 10 mL、离心后的鸡血 0.2 mL、磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)89.8 mL 混合配制血液仿体。将配制好的血液仿体放在磁力搅拌器上,每 2 min 采集一次后向散射光,采集 6 次作为基态;然后加入 0.2 g Na_2SO_3 (耗氧),每 2 min 采集一次,采集 10 次;然后鼓入氧气 30 s,每隔 2 min 采集一次,继续采集 6 次。整个过程共采集 22 次。

由图 8(b)、(c)可以看出,基态下,氧合血红蛋白、脱氧血红蛋白、总血红蛋白浓度以及血氧饱和度保持稳定状态;加入 Na_2SO_3 后,总血红蛋白浓度保持稳定,氧合血红蛋白浓度和血氧饱和度呈下降趋势,脱氧血红蛋白浓度呈上升趋势;鼓入氧气后,氧合血红蛋白、脱氧血红蛋白、总血红蛋白浓度以及血氧饱和度均恢复到基态水平。本实验结果符合血液中血氧的变化过程,表明该系统可以准确提取氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的浓度。

3.3 人体皮肤组织实验

3.3.1 黑色素的影响

使用 SFDI 系统对人体皮肤组织进行测量时,受人体皮肤组织中黑色素的影响,使用最小二乘法反演生理参数会增加氧合血红蛋白、脱氧血红蛋白浓度的不确定度^[23-24]。动脉闭塞实验通过误差最小原则来确定黑色素值,并基于黑色素值先验知识达

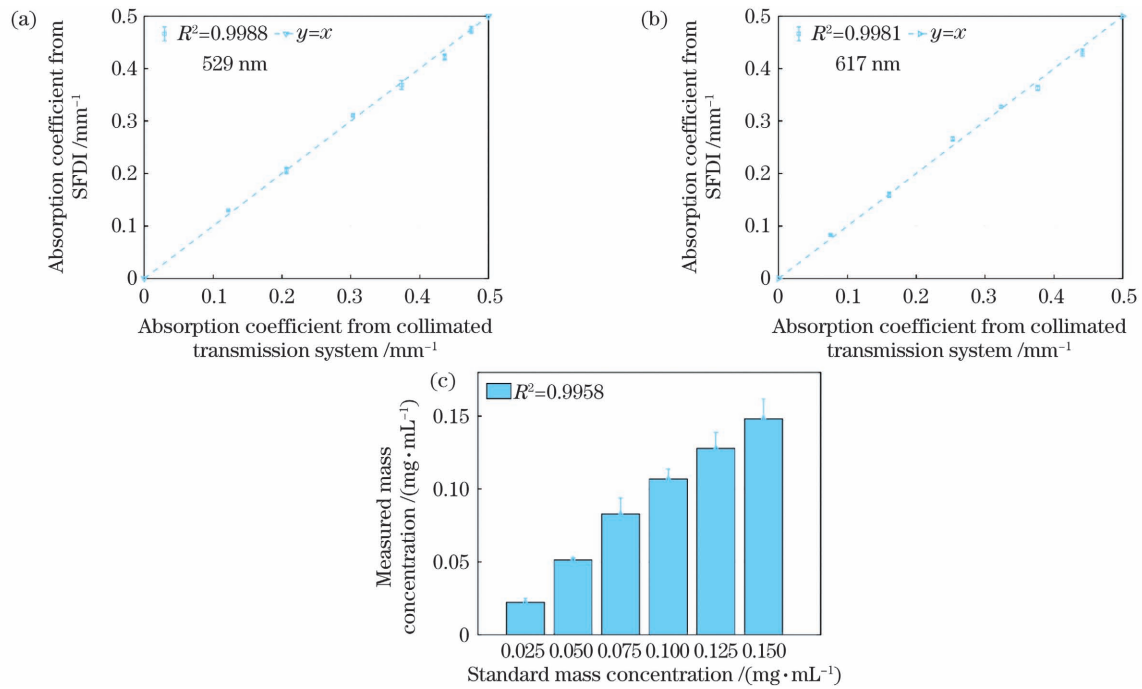


图 7 黑色素仿体实验结果。(a) 529 nm 波长下 SFDI 系统与准直透射系统获得的吸收系数的拟合曲线;(b) 617 nm 波长下 SFDI 系统与准直透射系统获得的吸收系数的拟合曲线;(c)黑色素仿体浓度的采集结果

Fig.7 Experimental results of melanin phantom. (a) Fitting curve of absorption coefficient obtained by SFDI and collimated transmission systems at wavelength of 529 nm; (b) fitting curve of absorption coefficient obtained by SFDI and collimated transmission systems at wavelength of 617 nm ; (c) collected mass concentration of melanin

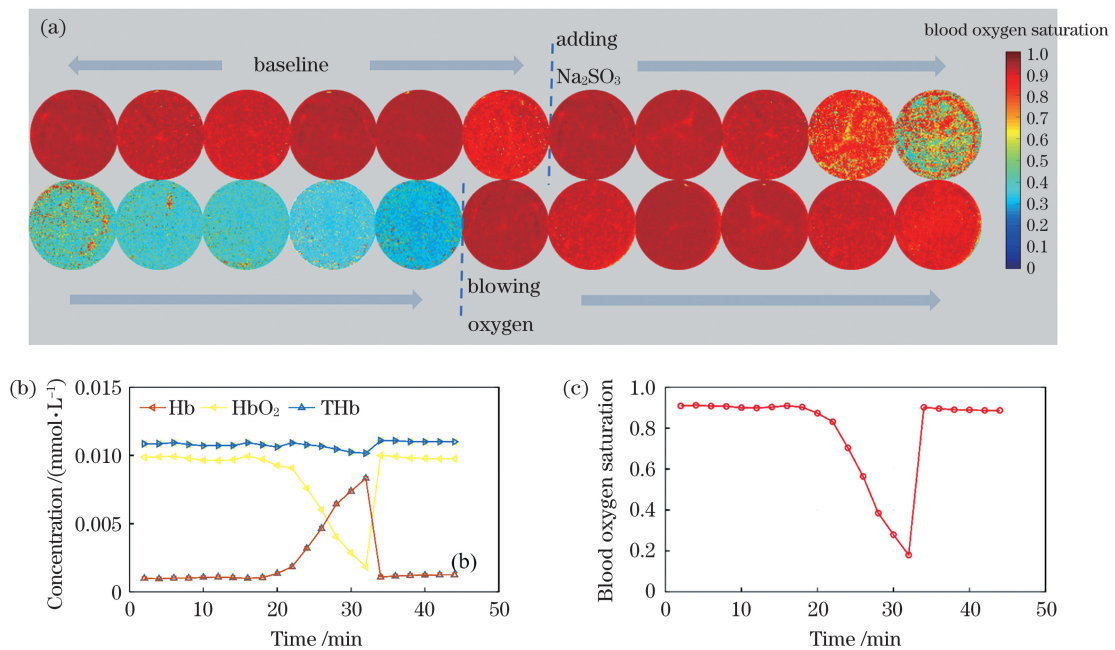


图 8 血液仿体实验结果。(a)基态、去氧和吹氧过程中的血氧饱和度;(b)氧合血红蛋白 HbO₂、脱氧血红蛋白 Hb 和总血红蛋白 THb 浓度的变化趋势;(c)血氧饱和度的变化趋势

Fig. 8 Experimental results of blood phantom. (a) Blood oxygen saturation in ground state, deoxygenation process, and oxygen blowing process; (b) change trend of oxygenated, deoxygenated, and total hemoglobin concentrations; (c) change trend of blood oxygen saturation

到反演整个闭塞过程中氧合血红蛋白、脱氧血红蛋白浓度的目的^[24-26]。相对误差 E 的计算公式为

$$E = \frac{|\mu_{a, \text{measure}} - \mu_{a, \text{reverse}}|}{\mu_{a, \text{measure}}}, \quad (9)$$

式中: $\mu_{a, \text{measure}}$ 是 SFDI 系统测得的吸收系数; $\mu_{a, \text{reverse}}$ 是将黑色素浓度、氧合血红蛋白浓度、脱氧血红蛋白浓度代入朗伯-比尔定律求得的吸收系数。

人体皮肤组织中的黑色素浓度在 $0 \sim 5 \mu\text{mol/L}$ 范围内^[21]。采用 $0.1 \mu\text{mol/L}$ 浓度间隔, 将人体皮肤组织中的黑色素浓度分为 50 个梯度。依次将 50 个黑色素浓度代入朗伯-比尔定律, 并基于两个波长反演氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白浓度, 再通过式(9)求得 50 个相对误差, 然后根据误差最小原则即可确定最终的黑色素、氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白浓度。

3.3.2 动脉闭塞实验

在系统成像的同时, 对健康男性受试者进行了 5 min 的动脉闭塞实验。在这一实验过程中, 用血压计对受试者左手进行动脉闭塞。成像过程包括闭塞

前静息 1.5 min, 动脉闭塞 2 min, 释压后 1.5 min 内每隔 15 s 采集一次。对每次采集的图像均重建氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白浓度, 共计 20 个时间点, 使用这些数据生成血氧饱和度, 然后获取感兴趣区域的时间序列数据, 并用于分析潜在的组织生理学信息。

图 9 中的灰色线条勾勒出了动脉闭塞的持续时间; 第一条灰色线条之前为静息状态, 两条灰色线条之间是动脉闭塞阶段, 第二条灰色线条之后为释放阶段。图 9(d) 给出了受试者的脱氧血红蛋白、氧合血红蛋白和总血红蛋白浓度随时间变化的趋势, 图 9(e) 给出了受试者血氧饱和度随时间变化的趋势, 图 9(f)、(g) 分别为 529 nm 和 617 nm 波长下的吸收系数随时间的变化趋势。因为 529 nm 波长下氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的消光系数很接近, 故 529 nm 下吸收系数的变化趋势与总血红蛋白浓度的变化趋势一样。动脉闭塞实验结果表明, 在 SFDI 技术中引入最小误差准则可以有效解决人体皮肤组织中黑色素的干扰, 进一步提高获取人体皮肤组织中氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的准确性。

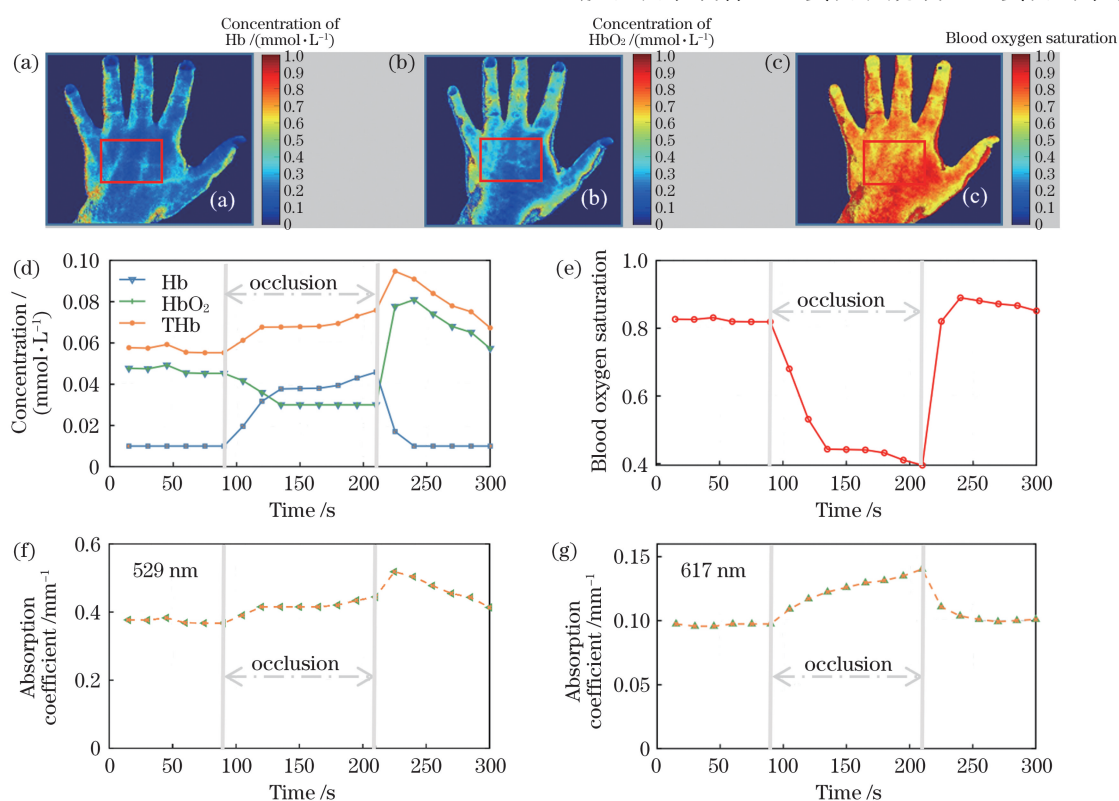


图 9 动脉闭塞实验结果。(a)脱氧血红蛋白浓度;(b)氧合血红蛋白浓度;(c)血氧饱和度;(d)脱氧血红蛋白、氧合血红蛋白、总血红蛋白浓度的变化趋势;(e)血氧饱和度的变化过程;(f) 529 nm 波长下的吸收系数;(g) 617 nm 波长下的吸收系数

Fig. 9 Experimental results of arterial occlusion. (a) Deoxygenated hemoglobin concentration; (b) oxygenated hemoglobin concentration, (c) blood oxygen saturation; (d) change trends of oxygenated, deoxygenated, and total hemoglobin concentrations; (e) change process of blood oxygen saturation; (f) absorption coefficient at 529 nm; (g) absorption coefficient at 617 nm

4 结 论

本文提出了一种用于人体皮肤组织光学和生理参数提取的 SFDI 方法。DLP 投影仪投射出的结构光照射到待测样品或组织后由相机采集后向散射光,再由扩散理论获取光学参数,结合朗伯-比尔定律通过非线性最小二乘法及最小误差准则即可反演得到生理参数。结果表明,梯度漫反射板的测量值与标定值线性相关($R^2 > 0.999$),说明 SFDI 系统具有良好的线性度,且该系统获取的组织仿体的吸收系数与直接测量法获取的吸收系数的偏差在 0.3%~9.6% 之间,验证了 SFDI 系统的有效性。组织仿体中黑色素的测量浓度与配制浓度之间线性相关,并且血液仿体实验和动脉闭塞实验结果表明,SFDI 系统获取的生理参数随时间的变化趋势符合实验条件的变化趋势,进一步验证了该系统提取生理参数的准确性。

以上结果验证了 SFDI 方法提取人体皮肤组织光学参数和生理参数的有效性,该方法可用于皮肤组织血氧饱和度的提取,为实现相关疾病的无创、快速检测提供了新手段,在临床应用具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Hachadorian R, Bruza P, Jermyn M, et al. Correcting Cherenkov light attenuation in tissue using spatial frequency domain imaging for quantitative surface dosimetry during whole breast radiation therapy[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2018, 24(7): 071609.
- [2] Nandy S, Hagemann I S, Powell M A, et al. Quantitative multispectral *ex vivo* optical evaluation of human ovarian tissue using spatial frequency domain imaging [J]. *Biomedical Optics Express*, 2018, 9(5): 2451-2456.
- [3] Rowland R, Ponticorvo A, Baldado M, et al. A simple burn wound severity assessment classifier based on spatial frequency domain imaging (SFDI) and machine learning [J]. *Proceedings of SPIE*, 2019, 10851: 1085109.
- [4] Boas D A, Gaudette T, Strangman G, et al. The accuracy of near infrared spectroscopy and imaging during focal changes in cerebral hemodynamics [J]. *NeuroImage*, 2001, 13(1): 76-90.
- [5] Arridge S R. Optical tomography in medical imaging [J]. *Inverse Problems*, 1999, 15(2): R41-R93.
- [6] Neil M A, Juskaitis R, Wilson T. Method of obtaining optical sectioning by using structured light in a conventional microscope [J]. *Optics Letters*, 1997, 22(24): 1905-1907.
- [7] Dögnitz N, Wagnières G. Determination of tissue optical properties by steady-state spatial frequency-domain reflectometry [J]. *Lasers in Medical Science*, 1998, 13(1): 55-65.
- [8] Cuccia D J, Bevilacqua F, Durkin A J, et al. Modulated imaging: quantitative analysis and tomography of turbid media in the spatial-frequency domain [J]. *Optics Letters*, 2005, 30(11): 1354-1356.
- [9] Chen X, Lin W, Wang C, et al. *In vivo* real-time imaging of cutaneous hemoglobin concentration, oxygen saturation, scattering properties, melanin content, and epidermal thickness with visible spatially modulated light [J]. *Biomedical Optics Express*, 2017, 8(12): 5468-5482.
- [10] Cuccia D J, Bevilacqua F P, Durkin A J, et al. Quantitation and mapping of tissue optical properties using modulated imaging [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2009, 14(2): 024012.
- [11] Liu M H, Dan M, Gao F. Correction method for spatial frequency domain imaging based on target profile measurement [J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2021, 58(10): 1011027.
刘美慧, 但迈, 高峰. 基于目标形貌测量的空间频域成像校正方法 [J]. *激光与光电子学进展*, 2021, 58(10): 1011027
- [12] Lu M T, Su X Y. Vertical measurement method for structured light three-dimensional profilometry based on phase-shifting and modulation ratio [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2019, 46(7): 0704003.
卢明腾, 苏显渝. 基于相移与调制比的结构光三维面形垂直测量方法 [J]. *中国激光*, 2019, 46(7): 0704003.
- [13] Liemert A, Kienle A. Analytical approach for solving the radiative transfer equation in two-dimensional layered media [J]. *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*, 2012, 113(7): 559-564.
- [14] Liemert A, Kienle A. Exact and efficient solution of the radiative transport equation for the semi-infinite medium [J]. *Scientific Reports*, 2013, 3: 2018.
- [15] Hu D, Fu X, He X, et al. Noncontact and wide-field characterization of the absorption and scattering properties of apple fruit using spatial-frequency domain imaging [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 37920.
- [16] Assorted spectra [EB/OL]. [2021-08-20]. <https://omlc.org/spectra/index.html>.
- [17] Mazhar A, Dell S, Cuccia D J, et al. Wavelength

- optimization for rapid chromophore mapping using spatial frequency domain imaging [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2010, 15(6): 061716.
- [18] Yang Q L, Wan X X, Xiao G S. Multispectral dimension reduction algorithm based on partial least squares [J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2020, 57(1): 013003.
杨秋兰, 万晓霞, 肖根生. 基于偏最小二乘法的多光谱降维算法 [J]. *激光与光电子学进展*, 2020, 57(1): 013003.
- [19] Zou D, Wang K X, Liu G J, et al. Noninvasive measurement of retinal oxygen saturation and vessel diameter changes in diabetes mellitus patients [J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2020, 57(5): 051701.
邹达, 王珂欣, 刘刚军, 等. 糖尿病患者视网膜血氧饱和度及血管直径变化的无创测量 [J]. *激光与光电子学进展*, 2020, 57(5): 051701.
- [20] Bashkatov A N, Genina E A, Tuchin V V. Optical properties of skin, subcutaneous, and muscle tissues: a review [J]. *Journal of Innovative Optical Health Sciences*, 2011, 4(1): 9-38.
- [21] Zhang Y, Ni J S, Zhang Y Z, et al. Tissue intrinsic fluorescence spectrum recovery algorithm and its application in diabetes screening [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2018, 45(7): 0707001.
张洋, 倪敬书, 张元志, 等. 组织固有荧光光谱复原算法及其在糖尿病筛查中的应用研究 [J]. *中国激光*, 2018, 45(7): 0707001.
- [22] Johnson M L, Faunt L M. Parameter estimation by least-squares methods [J]. *Methods in Enzymology*, 1992, 210: 1-37.
- [23] Amiri-Simkooei A, Jazaeri S. Weighted total least squares formulated by standard least squares theory [J]. *Journal of Geodetic Science*, 2012, 2(2): 113-124.
- [24] Sarna T, Swartz H A. The physical properties of melanins [M] // Nordlund J J, Boissy R E, Hearing V J, et al. *The pigmented system*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd., 2006: 311-341.
- [25] Ghijssen M T, Lentsch G R, Gioux S, et al. Quantitative real-time optical imaging of the tissue metabolic rate of oxygen consumption [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2018, 23(3): 036013.
- [26] Vargas C R, Nguyen J T, Ashitate Y, et al. Intraoperative hemifacial composite flap perfusion assessment using spatial frequency domain imaging: a pilot study in preparation for facial transplantation [J]. *Annals of Plastic Surgery*, 2016, 76(2): 249-255.

An Approach for Extracting Optical and Physiological Parameters of Human Skin Tissue Based on Spatial Frequency Domain Imaging

Kang Xu^{1,2}, Zhang Yang², Ren Huiming^{1,2}, Zhang Yuanzhi^{2*}, Wang Yikun²

¹*Institutes of Physical Science and Information Technology, Anhui University, Hefei, Anhui 230601, China;*

²*Anhui Provincial Engineering Laboratory for Medical Optical Diagnosis & Treatment Technology and Instrument, Anhui Institute of Optics and Fine Mechanics, Hefei Institute of Physical Science, Chinese Academy of Sciences, Hefei, Anhui 230026, China*

Abstract

Objective The optical and physiological parameters of human skin tissue are of extraordinary value to detect and monitor many diseases. The optical and physiological parameter extraction based on spatial frequency domain imaging (SFDI) technology has practicable clinical utility value. Microvascular oxygen saturation carries the statistics of oxygen transport and consumption rate of skin and subcutaneous tissue. Monitoring of microvascular oxygen saturation has the necessary magnitude in clinical diagnosis of microcirculation and metabolism and basic research of chronic diseases. The traditional blood oxygen saturation measurement measures blood oxygen partial pressure by percutaneous oxygen partial pressure analyzer and then calculates blood oxygen saturation. However, this approach has low sensitivity, long measurement time and can only be measured by single point contact. The spatial frequency imaging technique can be used with a medium resolution to quickly measure large areas with splendid clinical value.

Methods SFDI requires the extraction of oxygenated and deoxygenated hemoglobin at least two wavelengths. Skin melanin increases the uncertainty of results when retrieving oxygenated and deoxygenated hemoglobin of human skin tissue. In this study, a set of SFDI system was developed. Additionally, the least square method and minimum error

criterion were introduced into the algorithm of retrieving physiological parameters of human skin tissue to solve the uncertainty problem. LED chips with central wavelengths of 529 and 617 nm were used in the lighting module of the SFDI system. After coupling and collimation, the illumination light was irradiated onto the digital micromirror device (DMD) and spatially modulated to form a wide field sinusoidal pattern. Then, it was projected onto the skin tissue to be measured. A complementary metal oxide semiconductor (CMOS) camera was used to collect the diffuse reflectance of the tissue. The three-phase displacement method was used to obtain the diffuse reflectance of the skin tissue. The optical parameters were obtained using the diffusion theory. Finally, the physiological parameters of the skin tissue were obtained using Lambert-Beer law and the minimum error criteria.

Results and Discussions The results show that the measured values of the gradient diffuse plate obtained using the proposed system are linearly correlated with the accurate values (Fig. 6). Compared with the absorption coefficient obtained using the direct measurement method, the absorption coefficient of the tissue analog obtained using the proposed system has a deviation between 0.3% and 9.6% [Figs. 7 (a) and (b)], verifying the effectiveness of the proposed system. Phantom simulation measuring concentration of melanin is linearly related to the standard concentration [Fig. 7 (c)]. In blood phantom experiment, the trend of oxygenated hemoglobin and deoxygenated hemoglobin over time is consistent with the rule of blood experiment. The experimental results of arterial occlusion show that the variation trend of occlusion condition is consistent (Figs. 8 and 9). It also validates the accuracy of the system to extract the physiological parameters. Therefore, this technology can effectively improve the accuracy of the system and realize the rapid quantitative imaging of SFDI technology.

Conclusions This paper proposes the optical and physiological parameter extraction of human skin tissue based on the SFDI method. The camera collects the backscattered light of samples or tissues, obtains the optical parameters by diffusion theory, and inverts the physiological parameters by nonlinear least square method and minimum error criterion. *In vivo* and *in vitro* experimental results show that the proposed method can be used to measure tissue oxygen saturation. This verifies the accuracy of optical and physiological parameters extracted using the system. It also provides a new suitable method for noninvasive and fast detection of related diseases.

Key words medical optics; space frequency domain imaging; minimum error criteria; parameter extraction