

机械拉伸下乳腺导管内癌组织的 Mueller 矩阵表征

褚金奎^{1*}, 辛本达¹, 陈永台¹, 黄波^{2,3,4**}, 丁晓涵¹¹大连理工大学机械工程学院, 辽宁 大连 116023;²辽宁省肿瘤医院, 辽宁 沈阳 110042;³中国医科大学肿瘤医院, 辽宁 沈阳 110042;⁴大连理工大学附属肿瘤医院, 辽宁 沈阳 110042

摘要 相较于传统非偏振光学表征方法, Mueller 矩阵成像偏振 (MMIP) 法可以表征丰富的生物组织微观结构, 在癌症病理诊断方面有着巨大的应用潜力。研究了机械拉伸下不同生物组织结构的 MMIP 表征, 在 MMIP 系统的基础上增加机械拉伸模块, 通过机械拉伸改变生物组织的光学特性。采用 Mueller 矩阵极化分解方法提取了可以表征介质基本偏振特性的 2 个表征参数, 即二向色性 (D) 和散射退偏 (Δ)。以乳腺导管内癌组织及正常乳腺组织为研究对象, 分析了不同组织结构之间表征参数的平均值差值的变化趋势及其变化率在机械拉伸作用下的变化规律。结果表明: 在机械拉伸作用下, 不同组织结构之间的 D 参数平均值差值呈减小趋势, 差值变化率最大可达 7.9%, Δ 参数平均值差值亦呈现减小趋势, 差值变化率最大可达 12.7%。研究结果为基于偏振成像的癌症病理诊断提供了参考。

关键词 生物医学; 偏振成像探测; Mueller 矩阵参数; 乳腺导管内癌; 机械拉伸

中图分类号 O436.3

文献标志码 A

DOI: 10.3788/CJL230478

1 引言

近年来, 癌症发病率和死亡率正在迅速增加, 癌症已经成为人类死亡的主要原因, 也是提高预期寿命的重要障碍^[1-3]。目前, 癌症临床诊断方法主要有病理检测、X 射线检测、超声波检测等^[4]。数字病理技术近年来发展迅速, 它实现了从实体病理切片到数字化病理图像的高精度转变, 又进一步催生出了各种提取病理特征的图像分析技术。作为一种包含了大量生物组织微观结构信息的数字病理技术, 偏振成像已被广泛用于研究病理诊断中的结构异常^[5-6], 如乳腺癌^[7-8]、肝纤维化^[9-10]、宫颈癌前病变^[11-12]、皮肤基底细胞癌^[13]、胃癌^[14]和结肠癌^[15-16]等。

Mueller 矩阵是对物体偏振特性的完整数学描述, 但单个 Mueller 矩阵元素很难揭示关于光学和结构特性的明确信息。因此, 学者提出了几种 Mueller 矩阵分析方法, 如 1996 年 Lu 等^[17]提出的 Mueller 矩阵极化分解 (MMPD)、2011 年 Ortega-Quijano 等^[18]提出的 Mueller 矩阵微分分解 (MMDD) 和 2013 年马辉课题组提出的 Mueller 矩阵变换 (MMT)^[19]等方法, 这些方法可以导出具有特定物理意义的偏振参数。此外, 一些

研究, 例如机械拉伸导致的皮肤组织的双折射产生^[20], 心肌在机械拉伸响应下的多尺度观察^[21], 检测正常和拉伸鸡胸肉之间的应变诱导光学各向异性差异^[22]等, 指出延迟或双折射与生物组织的力学性能有关。然而, 这些研究主要关注力学性质与延迟或双折射产生之间的关系, 而忽略了力对其他能表征生物结构的重要偏振参数的影响, 如二向色性、散射退偏、各向异性程度和纤维取向等。

在病理切片的制作过程中, 生物组织将经历一些机械过程。例如, 当切片机的刀片切割组织蜡块时, 刀片会对生物组织造成一定程度的挤压, 这通常会致组织切片产生应变。受应变影响, 细胞和组织在多个结构尺度上作出反应^[23], 例如细胞核和胶原纤维的空间分布发生变化, 这将改变生物组织中光子的散射微环境, 并会导致偏振光学特性的变化, 这些变化进而反映到偏振表征参数上。因此, 利用偏振表征参数的变化, 可以在一定程度上了解这些机械过程对生物组织结构产生的影响, 这有利于控制生物组织切片制作中的机械过程。由于在组织切片的制作过程中, 刀片在进给方向上对组织切片产生挤压, 因此组织切片在垂直进给的方向上会有一

收稿日期: 2023-02-01; 修回日期: 2023-04-05; 录用日期: 2023-05-15; 网络首发日期: 2023-05-25

基金项目: 国家自然科学基金 (52175265, 52275281, 51621064)、中央高校基本科研业务费专项基金 (DUT21ZD101, DUT21GF308)

通信作者: *chujk@dlut.edu.cn; **huangbo197033@163.com

定程度的伸长。受此启发,本文采用对样本进行机械拉伸的形式,探究机械拉伸对偏振表征参数的影响。另外,机械拉伸是国际上对生物组织进行机械加载的常用方式。

本文以乳腺导管内癌组织和正常乳腺组织为样本,基于 Mueller 矩阵极化分解方法,提取了 2 个参数,即二向色性(D)和散射退偏(Δ),并对 D 参数和 Δ 参数进行数字染色,探究了偏振表征参数随机械拉伸的变化,并分析其中的统计规律。

2 偏振探测原理及系统

2.1 偏振探测原理

光波任意的偏振状态都可以用 Stokes 向量来表达,即

$$\mathbf{S} = \begin{pmatrix} I \\ Q \\ U \\ V \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} I_{0^\circ} + I_{90^\circ} \\ I_{0^\circ} - I_{90^\circ} \\ I_{45^\circ} - I_{-45^\circ} \\ I_R - I_L \end{pmatrix}, \quad (1)$$

式中: I_{0° 、 I_{90° 、 I_{45° 、 I_{-45° 分别为 0° 、 90° 、 45° 、 -45° 方向偏振光光强; I_R 为右旋圆偏振光光强; I_L 为左旋圆偏振光光强; I 为总光强; Q 为 0° 方向和 90° 方向的线偏振分量的强度差; U 为 45° 方向和 -45° 方向的线偏振分量的强度差; V 为右旋圆偏振分量和左旋圆偏振分量的强度差。 I 、 Q 、 U 、 V 可通过光电测量方法进行测定^[24]。

如果采用 Stokes 向量描述入射光和出射光,那么两者的转换关系可以用一个 4×4 的 Mueller 矩阵描述,其表达式为

$$\mathbf{S}_{\text{out}} = \mathbf{M} \mathbf{S}_{\text{in}} = \begin{pmatrix} m_{11} & m_{12} & m_{13} & m_{14} \\ m_{21} & m_{22} & m_{23} & m_{24} \\ m_{31} & m_{32} & m_{33} & m_{34} \\ m_{41} & m_{42} & m_{43} & m_{44} \end{pmatrix} \mathbf{S}_{\text{in}}, \quad (2)$$

式中: \mathbf{S}_{in} 和 \mathbf{S}_{out} 分别为入射光和出射光的 Stokes 矢量; \mathbf{M} 为介质的 Mueller 矩阵。

Mueller 矩阵包括了介质的全部偏振信息,但是 Mueller 矩阵的 16 个阵元并没有清晰的物理意义。MMPD 方法将介质的 Mueller 矩阵分解成三个子矩阵的乘积形式,由这三个子矩阵得到的参数具有明确的物理意义^[17],表达式为

$$\mathbf{M} = \mathbf{M}_\Delta \mathbf{M}_R \mathbf{M}_D, \quad (3)$$

式中: \mathbf{M}_Δ 为散射退偏子矩阵; \mathbf{M}_R 为相位延迟子矩阵; \mathbf{M}_D 为二向色性子矩阵。

将 \mathbf{M} 的各个阵元用 m_{ij} 进行归一化,即

$$\mathbf{M} = m_{11} \begin{pmatrix} 1 & m_{12} & m_{13} & m_{14} \\ m_{21} & m_{22} & m_{23} & m_{24} \\ m_{31} & m_{32} & m_{33} & m_{34} \\ m_{41} & m_{42} & m_{43} & m_{44} \end{pmatrix}, \quad (4)$$

再根据每个子矩阵的物理意义确定其矩阵形式为

$$\begin{cases} \mathbf{M}_D = \begin{pmatrix} 1 & \mathbf{D}^T \\ \mathbf{D} & \mathbf{m}_D \end{pmatrix} \\ \mathbf{M}_R = \begin{pmatrix} 1 & \mathbf{0}^T \\ \mathbf{0} & \mathbf{m}_R \end{pmatrix}, \\ \mathbf{M}_\Delta = \begin{pmatrix} 1 & \mathbf{0}^T \\ \mathbf{P}_\Delta & \mathbf{m}_\Delta \end{pmatrix} \end{cases}, \quad (5)$$

式中: \mathbf{m}_D 为 \mathbf{M}_D 剔除第一行和第一列元素后获得的 3×3 子矩阵; \mathbf{m}_R 为 \mathbf{M}_R 剔除第一行和第一列元素后获得的 3×3 子矩阵; \mathbf{m}_Δ 为 \mathbf{M}_Δ 剔除第一行和第一列元素后获得的 3×3 子矩阵; \mathbf{T} 为转置; \mathbf{D} 为二向色性向量; \mathbf{P} 为偏振向量; \mathbf{P}_Δ 为散射退偏子矩阵中的偏振向量。

联立式(3)和式(5),可得到二向色性参数和散射退偏参数分别为

$$\begin{cases} D = \sqrt{m_{12}^2 + m_{13}^2 + m_{14}^2} \\ \Delta = 1 - \frac{|\text{tr}(\mathbf{M}_\Delta) - 1|}{3}, 0 \leq D \leq 1 \text{ and } 0 \leq \Delta \leq 1, \end{cases} \quad (6)$$

式中: $\text{tr}(\cdot)$ 为求迹。

2.2 探测系统

基于本课题组早期搭建的生物组织 Mueller 矩阵全偏振成像探测器^[25-29],搭建了图 1 所示的具有机械拉伸功能的生物组织 Mueller 矩阵全偏振成像探测系统。该系统主要由三个部分组成:一个偏振态发生器(PSG),一个偏振态分析器(PSA),一个集测量和驱动于一体的机械拉伸平台。如图 1(a)所示,机械拉伸平台由以下模块构成:一个拉伸加载模块(压电陶瓷堆作为驱动)及搭载在上面的拉伸平台可移动端、一个力测量模块(测力传感器,测量范围为 $0 \sim 5$ N,分辨率为 2.5 mN)及搭载在上面的拉伸平台固定端、一个位移测量模块[超精度电荷耦合器件(CCD)激光位移传感器,总量程为 ± 1 mm,分辨率为 10 nm]。光源选用功率为 3 W 的白光发光二极管(LED)。

光学传输原理图如图 1(b)所示,在每次拉伸过程中,入射光首先经过准直透镜成为准直光,然后 PSG 中的偏振片及 $1/4$ 波片完成偏振态调制,光束经过样本散射后进入 PSA,在 PSA 中光束分别经过 4 条不同的光路,在每条光路上我们对光束进行不同的偏振调制,最后光束分别被 4 个工业相机接收^[28-29]。

3 实验与数据处理方法

内部生物组织具有各式各样的结构,光在生物组织中会产生复杂的散射行为,为了便于计算,现有研究通常将生物组织的单粒子散射简化为球散射和柱散射^[30]。本实验选用正常乳腺组织和实性高级别乳腺导管内癌组织作为实验样品,实验样品切片由辽宁省肿

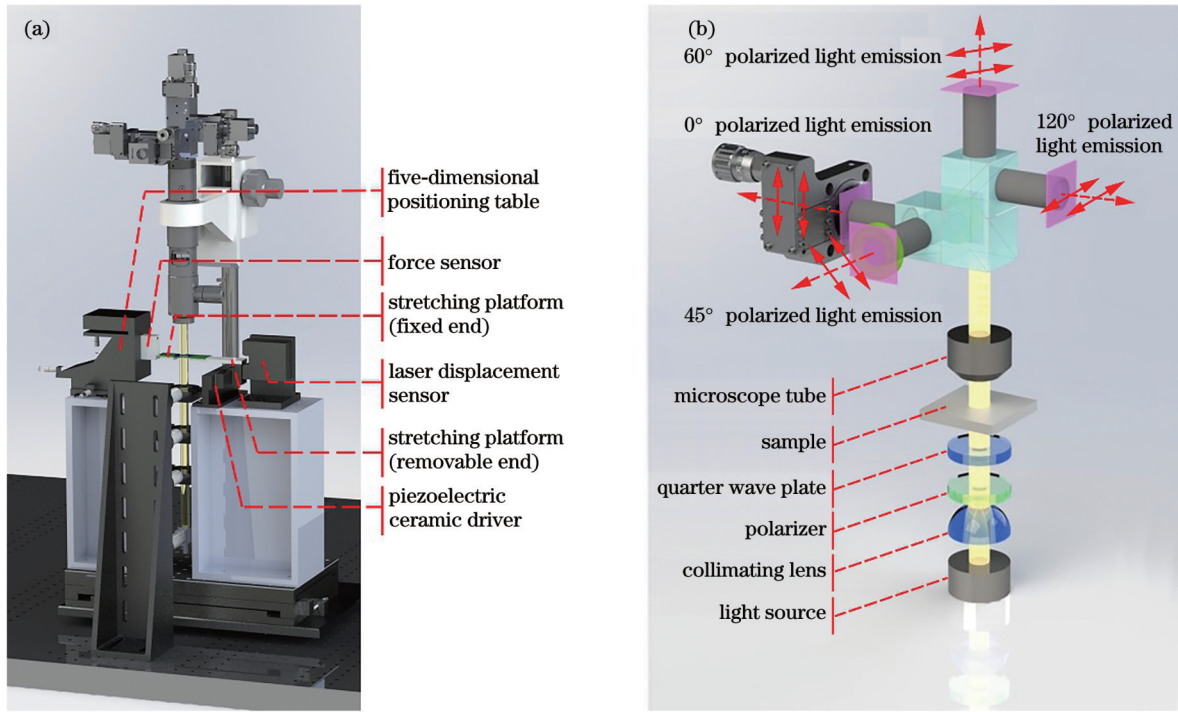


图 1 具有机械拉伸功能的生物组织 Mueller 矩阵全偏振成像探测系统。(a) 3D 模型图; (b) 光学传输原理图

Fig. 1 Mueller matrix full polarization imaging detection system for biological tissue with mechanical stretching. (a) 3D model view; (b) optical transmission diagram

瘤医院提供,切片厚度均为 $7\ \mu\text{m}$ 。聚二甲基硅氧烷 (PDMS) 具有高透光性及良好的弹性和回弹性,为便于拉伸,在实验样品切片上下各浇筑了一层厚 $1\ \text{mm}$ 的 PDMS,最终制作好的样本宽为 $2\ \text{cm}$,长为 $7\ \text{cm}$,除去夹持部分,实际参与拉伸区域的长度为 $2\ \text{cm}$ 。进行拉伸的未染色癌症组织切片如图 2(a) 所示,虚线框内为未染色癌症组织切片。对邻近的癌症组织切片进行苏木精-伊红 (HE) 染色,如图 2(b) 所示。正常乳腺组织主要由小叶外间质胶原和脂肪组成。癌症的发生和演化常常伴随着小散射体浓度的改变、纤维结构的变化等,实性高级别乳腺导管内癌组织中恶性肿瘤细胞

充满整个管腔,癌细胞核大,并在导管外侧产生一定的纤维化。因为癌症为原位癌,所以癌细胞主要存在于导管内部,导管外部除纤维增生外,其他为正常乳腺组织^[31]。通过对比不同乳腺组织在光镜下的图像,利用图像处理软件 ImageJ,在正常乳腺组织和实性高级别乳腺导管内癌组织中分别随机选取等大区域,用于比较两组织的偏振表征参数随机械拉伸的变化。

按照图 3 所示的流程,采用搭建的具有机械拉伸功能的生物组织全偏振成像探测系统测量样品的 Mueller 矩阵。在实验过程中,首先将样本置于载物台上并用夹子夹紧,对样本施加水平方向的预紧力,使样本处于水平绷直状态。其次通过旋转 $1/4$ 波片和偏振片,改变入射光的偏振态,得到 0° 线偏振、 45° 线偏振、 90° 线偏振、 135° 线偏振、左旋圆偏振以及右旋圆偏振这 6 种偏振态。每一个偏振态下入射的光都可以在探测器上得到 4 幅强度图,6 种偏振态共得 24 幅强度图,这对应 24 组 Stokes 向量,通过计算可将 Mueller 矩阵的 16 个阵元解出。对 Mueller 矩阵进行极化分解,可以获得二向色性参数和散射退偏参数,对各参数图像进行数字染色。每次 24 幅强度图拍摄完毕后,对样本施加一定的力,将其拉长 $20\ \mu\text{m}$ 左右,再次改变入射光偏振态并进行拍照。一共进行 5 次拉伸,共得到 6 组数据及图像。

依据课题组前期开发的全 Stokes 矢量成像探测器^[29],得到进入探测器的 Stokes 向量 \mathbf{S} ,用 i_0 、 i_{45} 、 i_{60} 、 i_{120} 表示 4 个光路接收到的光强值,则有

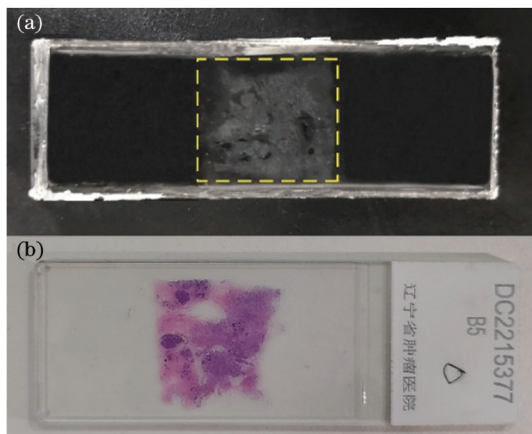


图 2 癌症组织样本。(a) 样本实物图; (b) 癌症组织切片 HE 染色实物图

Fig. 2 Cancer tissue samples. (a) Physical view of sample; (b) physical view of cancer tissue section stained with HE

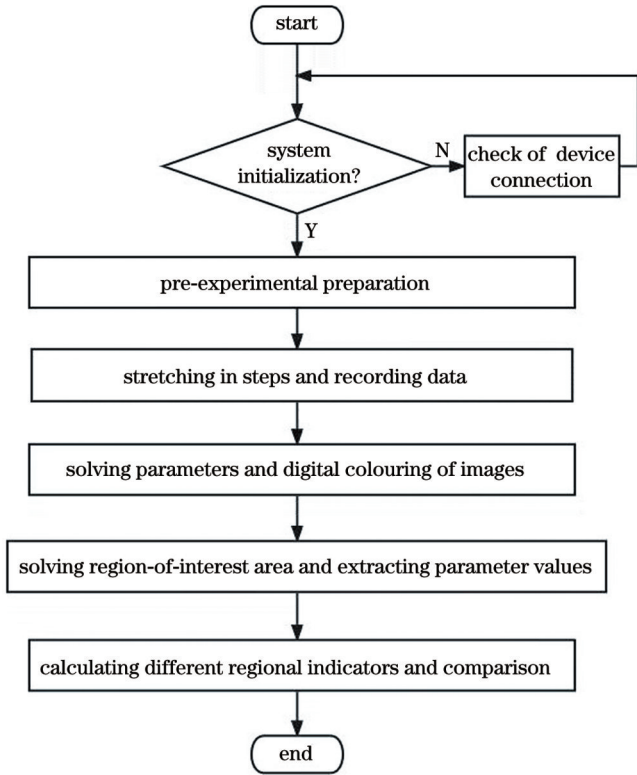


图 3 实验流程图

Fig. 3 Experimental flow chart

$$S = \begin{pmatrix} I \\ Q \\ U \\ V \end{pmatrix} = \frac{8}{3} \begin{pmatrix} i_0 + i_{60} + i_{120} \\ 2i_0 - i_{60} - i_{120} \\ \sqrt{3} i_{60} - \sqrt{3} i_{120} \\ -i_0 + 3i_{45} - i_{60} - i_{120} \end{pmatrix} \quad (7)$$

由于进入探测器的偏振光是经过样本散射后的偏振光,因此用 S_{out} 表示。6 种入射光的偏振态和其 Stokes 矢量 S_m 如表 1 所示。

表 1 入射偏振光的 Stokes 矢量

Table 1 Stokes vectors of incident polarized light

Polarization state of incident light	Stokes vector
0° linear polarization	$(1 \ 1 \ 0 \ 0)^T$
45° linear polarization	$(1 \ 0 \ 1 \ 0)^T$
90° linear polarization	$(1 \ -1 \ 0 \ 0)^T$
135° linear polarization	$(1 \ 0 \ -1 \ 0)^T$
Left circular polarization	$(1 \ 0 \ 0 \ -1)^T$
Right circular polarization	$(1 \ 0 \ 0 \ 1)^T$

以 I, Q, U, V 表示出射偏振光的 Stokes 矢量,下标 0、45、90、135、L 和 R 分别表示对应的入射光的偏振态,经计算可得到样本 Mueller 矩阵 M 的求解结果为

$$\left. \begin{aligned} m_{11} &= \frac{1}{6} (I_0 + I_{45} + I_{90} + I_{135} + I_L + I_R) \\ m_{12} &= \frac{1}{2} (I_0 - I_{90}) \\ m_{13} &= \frac{1}{2} (I_{45} - I_{135}) \\ m_{14} &= \frac{1}{2} (I_{45} - I_{135}) \\ m_{21} &= \frac{1}{6} (Q_0 + Q_{45} + Q_{90} + Q_{135} + Q_L + Q_R) \\ m_{22} &= \frac{1}{2} (Q_0 - Q_{90}) \\ m_{23} &= \frac{1}{2} (Q_{45} - Q_{135}) \\ m_{24} &= \frac{1}{2} (-Q_L + Q_R) \\ m_{31} &= \frac{1}{6} (U_0 + U_{45} + U_{90} + U_{135} + U_L + U_R) \\ m_{32} &= \frac{1}{2} (U_0 - U_{90}) \\ m_{33} &= \frac{1}{2} (U_{45} - U_{135}) \\ m_{34} &= \frac{1}{2} (-U_L + U_R) \\ m_{41} &= \frac{1}{6} (V_0 + V_{45} + V_{90} + V_{135} + V_L + V_R) \\ m_{42} &= \frac{1}{2} (V_0 - V_{90}) \\ m_{43} &= \frac{1}{2} (V_{45} - V_{135}) \\ m_{44} &= \frac{1}{2} (-V_L + V_R) \end{aligned} \right\} \quad (8)$$

实际样本机械拉伸后,可移动端的位移和拉力如表 2 所示,可以看出,可移动端的位移和拉力的增长基本成正比。根据有效视野大小与所需拍摄生物组织的大小,综合考虑成像清晰度,最终选择了 2.6×倍率。

表 2 样本机械拉伸后可移动端位移和拉力

Table 2 Displacement and tension at moveable end after mechanical stretching of sample

Stretching No.	Initial	1st	2nd	3rd	4th	5th
Displacement / μ m	0	19.2	39.6	59.9	80.2	100.5
Tension /mN	0	72.5	147.5	222.5	297.5	372.5

4 实验结果

4.1 乳腺组织样本的显微成像及数字染色结果

图 4(a)显示了在 2.6×倍率下实性乳腺导管内癌组织的 7 μ m 厚未染色切片的显微图像,图 4(b)显示了结构相似的实性乳腺导管内癌组织 HE 染色切片的光

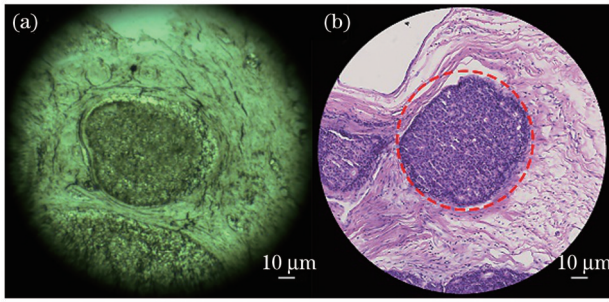


图 4 实性乳腺导管内癌组织。(a)未染色显微图像;(b)HE 染色光学镜扫描图

Fig.4 Solid intraductal cancerous tissue of breast. (a) Microscopic image before staining; (b) optical scanning image after HE staining

镜扫描图像。虚线圈内为乳腺导管,癌变导致细胞核大量分裂增殖,经 HE 染色后呈紫色;在虚线圈外可看到正常乳腺组织的条状纹理,其成分多为胶原纤维,经 HE 染色后呈粉色。根据 MMPD 参数 D 、 Δ 对应的数

字染色图像,研究图 5 所示的未染色组织切片的结构信息和偏振特性,值得一提的是,本研究无须使用外源性染色剂。Mueller 矩阵导出的参数 D 、 Δ 分别是纤维结构的取向度以及散射体密度的良好指标^[32]。

图 5(a)为 D 参数对应的数字染色图随机机械拉伸的变化情况,虚线圈内为导管内癌症区域,虚线圈外的条状纹理为正常乳腺组织的胶原纤维结构。可以看到,导管周围的纤维结构的 D 参数值明显高于导管内部的癌症区域,这表明导管周围的纤维组织的二向色性比导管内部癌症组织更为突出。这是因为癌症区域的散射体多为球散射体,纤维区域的散射体多为柱散射体,柱散射体具有各向异性,所以导管周围的纤维组织的二向色性更为突出。还可以观察到,导管周围区域具有最大的 D 参数值,这表明在导管原位癌发生的过程中,导管周围发生了纤维化。随着机械拉伸的进行,可以看到,导管内部癌症区域无明显变化,而导管周围纤维区域的 D 参数值逐渐减小。

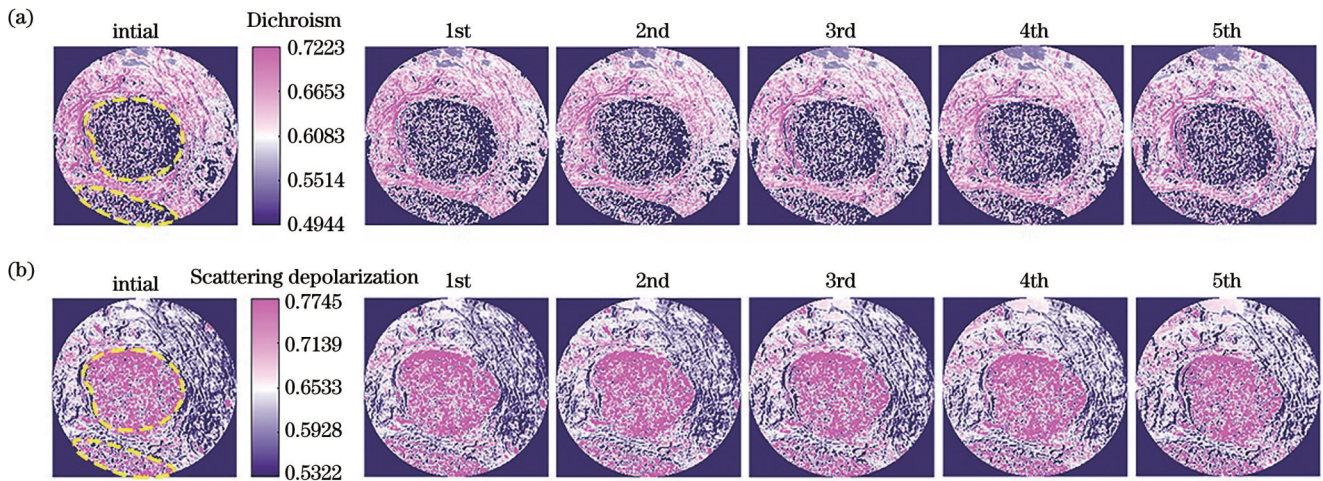


图 5 样本数字染色图随机机械拉伸的变化情况。(a) D 参数;(b) Δ 参数

Fig. 5 Variation of digital coloring diagram of sample with mechanical stretching. (a) D parameter; (b) Δ parameter

图 5(b)为 Δ 参数对应的数字染色图随机机械拉伸的变化情况,虚线圈内为导管内癌症区域,虚线圈外的条状纹理为正常乳腺组织的胶原纤维结构。可以看到,导管内部癌症组织的 Δ 参数值明显高于导管周围的纤维结构,这表明导管内部癌症组织比导管周围纤维组织的散射退偏能力更为突出。这是因为导管内部癌症的发生导致癌细胞迅速分裂增殖,导管内部的散射体数量大幅增加,所以导管内部癌症组织的散射退偏能力大幅提升。随着机械拉伸的进行,可以看到,导管内部的癌症区域无明显变化,而导管周围纤维区域的 Δ 参数值逐渐增大。

4.2 乳腺组织样本偏振图像的定量表征

在图 5 所示的样本数字染色图像中,可以清楚地观察到图像纹理及不同组织随机机械拉伸的不同变化。然而这种感知是主观的,并不能作为标准进行衡量。因此,本文在数字染色图像中针对两种不同组织选取

了两个等大区域,对区域中的 D 、 Δ 参数值求取了平均值,并对平均值随拉伸的变化以及不同结构之间平均值差值的变化率进行了定量分析。

图 6(a)为样本的 D 参数平均值随机机械拉伸的变化情况,其中圆点表示纤维组织(正常乳腺组织)区域的 D 参数平均值,方块表示癌症组织区域的 D 参数平均值。随着机械拉伸的进行,癌症组织区域的 D 参数平均值基本保持不变,而纤维组织区域的 D 参数平均值呈单调减小趋势。这是由于癌症组织的散射体多为球散射体,在拉伸过程中依然保持一定的各向同性;纤维组织的散射体多为柱散射体,且环绕导管的纤维组织整体呈圆环形,在拉伸过程中与拉伸方向相同的纤维呈略微伸长状态,其分布情况无明显变化,因此各参数值基本不变,而与拉伸方向不同的纤维则会出现不同的取向变化,进而纤维组织整体的取向一致性降低,各向异性降低,这就导致其二向色性值的

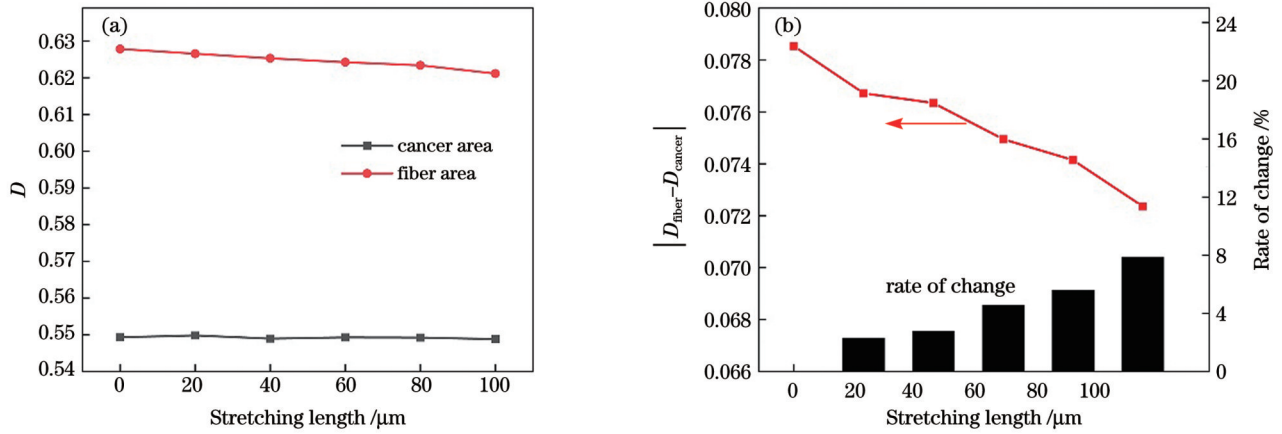


图 6 机械拉伸过程中样本的 D 参数。(a) 平均值; (b) 平均值差值及其变化率

Fig. 6 D parameter of sample during mechanical stretching. (a) Mean value; (b) mean difference and its rate of change

降低。图 6(b) 为机械拉伸下样本纤维组织区域与癌症组织区域的 D 参数平均值差值变化的折线图及其变化率柱状图, 其中 D_{fiber} 为纤维组织区域的二向色性参数值, D_{cancer} 为癌症组织区域的二向色性参数值。随着机械拉伸的进行, 纤维组织与癌症组织的 D 参数值的平均值的差值呈减小趋势, 并且在最大拉伸时变化率取最大值 7.9%。

图 7(a) 为样本的 Δ 参数平均值随机械拉伸的变化情况。随着机械拉伸的进行, 癌症组织区域的 Δ 参数平均值基本保持不变, 而纤维组织区域的 Δ 参数平均值呈单调增大趋势。这是由于导管内癌细胞大量分裂增殖并充满整个管腔, 拉伸过程中散射体

密度并不会明显变化; 环绕导管的纤维组织整体呈圆环形, 拉伸过程中与拉伸方向相同的纤维呈略微伸长状态, 其分布情况无明显变化, 因此各参数值基本不变, 而与拉伸方向不同的纤维则更加松散, 纤维取向一致性降低, 整体散射退偏值升高。图 7(b) 为机械拉伸下样本纤维组织区域与癌症组织区域的 Δ 参数平均值差值变化的折线图及其变化率柱状图, 其中 Δ_{fiber} 为纤维组织区域的散射退偏参数值, Δ_{cancer} 为癌症组织区域的散射退偏参数值。随着机械拉伸的进行, 纤维组织与癌症组织 Δ 参数值的平均值的差值呈减小趋势, 并且在最大拉伸时变化率取最大值 12.7%。

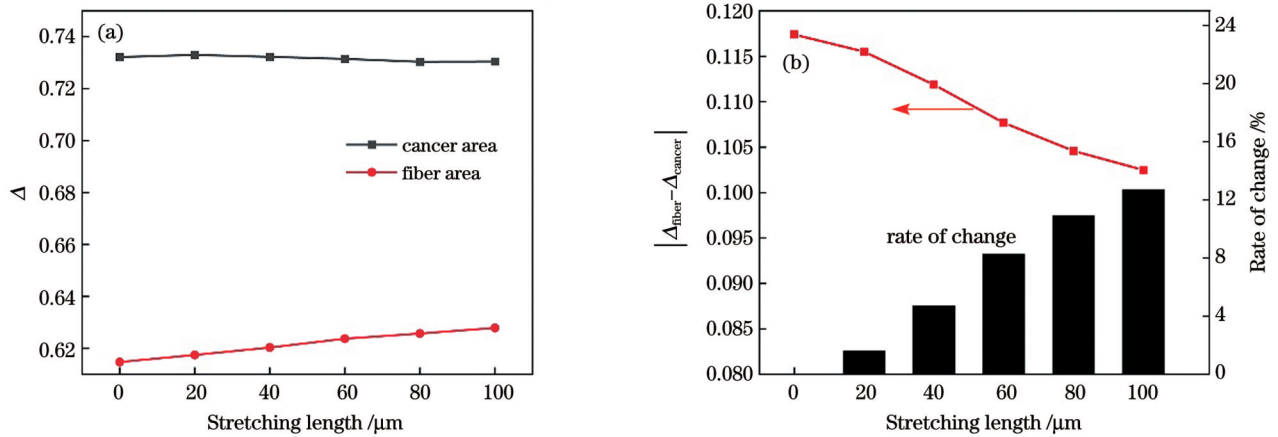


图 7 机械拉伸过程中样本的 Δ 参数。(a) 平均值; (b) 平均值差值及其变化率

Fig. 7 Δ parameter of sample during mechanical stretching. (a) Mean value; (b) mean difference and its rate of change

5 结 论

癌症组织和正常组织的精确区分在临床应用中具有重要的意义。搭建了含有机机械拉伸和探测模块的生物组织全偏振 Mueller 矩阵成像系统, 利用该系统对乳腺导管内癌组织和正常乳腺组织在机械拉伸下的偏振表征参数变化进行了探究, 对机械拉伸下不同组织结构同一偏振表征参数的差值及其变化率进

行了研究。结果表明, 随着机械拉伸的进行, 癌症组织的 D 参数与 Δ 参数基本不发生变化, 而正常组织的 D 参数呈减小的趋势, Δ 参数呈增大的趋势。癌症区域和正常区域的 D 参数与 Δ 参数的差值随机械拉伸的进行均呈减小趋势, 其中 D 参数的最大变化率为 7.9%, Δ 参数的最大变化率为 12.7%。由研究数据可知, 机械拉伸越大, 癌症组织和正常组织的参数变化趋势的差异越大, 但是癌症组织和正常组织的

参数值越接近,即癌症组织和正常组织的区分度越低。为了在生物组织切片等机械过程中尽量避免较大的形变,可以选用锋利的刀具,并对刀具角度进行控制。今后将研究除 D 参数与 Δ 参数外的其他偏振表征参数。

参 考 文 献

- [1] 袁蕙芸, 蒋宇飞, 谭玉婷, 等. 全球癌症发病与死亡流行现状和变化趋势[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(6): 642-646.
Yuan H Y, Jiang Y F, Tan Y T, et al. Current status and time trends of cancer incidence and mortality worldwide[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2021, 48(6): 642-646.
- [2] Feng R M, Zong Y N, Cao S M, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? [J]. Cancer Communications, 2019, 39(1): 1-12.
- [3] Gu X Y, Zheng R S, Xia C F, 等. 中国预期寿命与癌症发病率和死亡率的相互影响: 基于人群的聚类分析[J]. 癌症, 2019, 38(1): 23-38.
Gu X Y, Zheng R S, Xia C F, et al. Interaction of life expectancy with cancer incidence and mortality in China: a population-based cluster analysis[J]. Chinese Journal of Cancer, 2019, 38(1): 23-38.
- [4] 孙延奎. 光学相干层析医学图像处理及其应用[J]. 光学精密工程, 2014, 22(4): 1086-1104.
Sun Y K. Medical image processing techniques based on optical coherence tomography and their applications[J]. Optics and Precision Engineering, 2014, 22(4): 1086-1104.
- [5] Zaffar M, Pradhan A. Assessment of anisotropy of collagen structures through spatial frequencies of Mueller matrix images for cervical pre-cancer detection[J]. Applied Optics, 2020, 59(4): 1237-1248.
- [6] Dong Y, Wan J C, Si L, et al. Deriving polarimetry feature parameters to characterize microstructural features in histological sections of breast tissues[J]. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2021, 68(3): 881-892.
- [7] Li P C, Dong Y, Wan J C, et al. Polarimetry: deriving polarization parameters from a Mueller matrix for quantitative characterization of biomedical specimen[J]. Journal of Physics D: Applied Physics, 2022, 55(3): 034002.
- [8] Hou A L, Wang X J, Fan Y J, et al. Polarimetry feature parameter deriving from Mueller matrix imaging and auto-diagnostic significance to distinguish HSIL and CSCC[J]. Journal of Innovative Optical Health Sciences, 2022, 15(1): 2142008.
- [9] Dubreuil M, Babilotte P, Martin L, et al. Mueller matrix polarimetry for improved liver fibrosis diagnosis[J]. Optics Letters, 2012, 37(6): 1061-1063.
- [10] Laude-Boulesteix B, De Martino A, Drévilion B, et al. Mueller polarimetric imaging system with liquid crystals[J]. Applied Optics, 2004, 43(14): 2824-2832.
- [11] Shukla P, Pradhan A. Mueller decomposition images for cervical tissue: potential for discriminating normal and dysplastic states[J]. Optics Express, 2009, 17(3): 1600-1609.
- [12] Jagtap J, Chandel S, Das N, et al. Quantitative Mueller matrix fluorescence spectroscopy for precancer detection[J]. Optics Letters, 2014, 39(2): 243-246.
- [13] Ahmad I, Ahmad M, Khan K, et al. Polarimetry based partial least square classification of *ex vivo* healthy and basal cell carcinoma human skin tissues[J]. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2016, 14: 134-141.
- [14] Wang W F, Lim L G, Srivastava S, et al. Roles of linear and circular polarization properties and effect of wavelength choice on differentiation between *ex vivo* normal and cancerous gastric samples[J]. Journal of Biomedical Optics, 2014, 19(4): 046020.
- [15] Pierangelo A, Benali A, Antonelli M R, et al. *Ex-vivo* characterization of human colon cancer by Mueller polarimetric imaging[J]. Optics Express, 2011, 19(2): 1582-1593.
- [16] Ivanov D, Dremin V, Bykov A, et al. Colon cancer detection by using Poincaré sphere and 2D polarimetric mapping of *ex vivo* colon samples[J]. Journal of Biophotonics, 2020, 13(8): e202000082.
- [17] Lu S Y, Chipman R A. Interpretation of Mueller matrices based on polar decomposition[J]. Journal of the Optical Society of America A, 1996, 13(5): 1106-1113.
- [18] Ortega-Quijano N, Arce-Diego J L. Mueller matrix differential decomposition for direction reversal: application to samples measured in reflection and backscattering[J]. Optics Express, 2011, 19(15): 14348-14353.
- [19] He H H, Zeng N, Du E, et al. A possible quantitative Mueller matrix transformation technique for anisotropic scattering media[J]. Photonics & Lasers in Medicine, 2013, 2(2): 129-137.
- [20] Borovkova M A, Bykov A V, Popov A, et al. Role of scattering and birefringence in phase retardation revealed by locus of Stokes vector on Poincaré sphere[J]. Journal of Biomedical Optics, 2020, 25(5): 057001.
- [21] Tueni N, Vizet J, Genet M, et al. Microstructural deformation observed by Mueller polarimetry during traction assay on myocardium samples[J]. Scientific Reports, 2020, 10: 20531.
- [22] Chen T Y F, Dang N M, Wang Z Y, et al. Use of digital image correlation method to measure bio-tissue deformation[J]. Coatings, 2021, 11(8): 924.
- [23] Cagigas M L, Bryce N S, Ariotti N, et al. Correlative cryo-ET identifies actin/tropomyosin filaments that mediate cell-substrate adhesion in cancer cells and mechanosensitivity of cell proliferation [J]. Nature Materials, 2022, 21(1): 120-128.
- [24] 新谷隆一, 范爱英, 康昌鹤. 偏振光[M]. 北京: 原子能出版社, 1994.
Shintani R, Fan A Y, Kang C H. Polarized light[M]. Beijing: Atomic Press, 1994.
- [25] 褚金奎, 赵明宇, 陈永台, 等. 生物组织结构的庞加莱球表征[J]. 中国激光, 2022, 49(5): 0507206.
Chu J K, Zhao M Y, Chen Y T, et al. Characterization of biological tissue structures using Poincaré sphere[J]. Chinese Journal of Lasers, 2022, 49(5): 0507206.
- [26] Chen Y T, Chu J K, Tang W C, et al. Study of the spatial scale stability of Mueller matrix parameters for textural characterization of biological tissues[J]. Journal of Biophotonics, 2022, 15(5): e202100269.
- [27] Chen Y T, Chu J K, Lin F L, et al. Polarization clustering of biological structures with Mueller matrix parameters[J]. Journal of Biophotonics, 2023, 16(2): e202200255.
- [28] Chen Y T, Xin B D, Zhao M Y, et al. Characterization of tissue texture with Mueller matrix parameters[C] // 2021 International Conference of Optical Imaging and Measurement (ICOIM), August 27-29, 2021, Xi'an, China. New York: IEEE Press, 2021: 127-130.
- [29] 陈永台, 张然, 林威, 等. 天空实时全偏振成像探测器设计与搭建[J]. 光学精密工程, 2018, 26(4): 816-824.
Chen Y T, Zhang R, Lin W, et al. Design and construction of real-time all-polarization imaging detector for skylight[J]. Optics and Precision Engineering, 2018, 26(4): 816-824.
- [30] 杜娥. 偏振散射特征定量检测与组织病变诊断机理研究[D]. 北京: 清华大学, 2014.
Du E. Study on quantitative detection of polarization scattering characteristics and diagnosis mechanism of tissue lesions[D]. Beijing: Tsinghua University, 2014.
- [31] SchnittStuart J., CollinsLaura C.. 乳腺病理活检解读[M]. 薛德彬, 黄文斌, 译. 北京: 北京科学技术出版社, 2014.
Schnitt S J, Collins L C. Biopsy interpretation of the breast[M]. Xue D B, Huang W B, Transl. Beijing: Beijing Science & Technology Press, 2014.
- [32] 郭亦鸿. 利用穆勒矩阵分解定量测量各向异性介质微观结构[D].

Mueller Matrix Characterization of Intraductal Cancerous Tissue of Breast Under Mechanical Stretching

Chu Jinkui^{1*}, Xin Benda¹, Chen Yongtai¹, Huang Bo^{2,3,4**}, Ding Xiaohan¹

¹*School of Mechanical Engineering, Dalian University of Technology, Dalian 116023, Liaoning, China;*

²*Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, Liaoning, China;*

³*Cancer Hospital, China Medical University, Shenyang 110042, Liaoning, China;*

⁴*Cancer Hospital, Dalian University of Technology, Shenyang 110042, Liaoning, China*

Abstract

Objective In recent years, the cases of cancer have increased making it one of the most deadly diseases with breast cancer being the most prevalent in women. An early and effective diagnosis of breast cancer is crucial to the recovery of patients. Compared with traditional optical techniques using unpolarized light, polarization imaging can bring to light the rich microstructure of biological tissues and has the advantages of easy operation, fast detection, and no need for sample staining. Polarization imaging has shown great potential for application in biological tissue analysis and has been applied to the study of pathological diagnosis of cancer. However, during cancerous tissue testing, the mechanical action such as sectioning is required for pathological section preparation. The optical properties of cancerous tissues are affected by mechanical interactions, which generate strains that alter the interrelationship of the cancerous tissue microstructure, leading to changes in the scattering microenvironment and ultimately affecting the inversion of the polarization parameters. Therefore, it is important to investigate the effect of mechanical action such as stretching on the optical properties of cancerous tissues using polarization imaging as a tool in the pathological diagnosis of cancer.

Methods The tissue section is elongated to a certain extent in the vertical feed direction because of the compression of the blade on the tissue in the feed direction during the preparation of the tissue section. Based on this concept, this study is conducted to investigate the effect of mechanical stretching on the Mueller matrix characterization of intraductal cancerous breast tissue. As the magnitude of these mechanical actions is small, a system is developed that enables achieving mild mechanical stretches. The method uses the Mueller matrix polar decomposition method to determine two characterization parameters that can characterize the fundamental polarization properties of a medium: dichroism (D) and scattering depolarization (Δ). The mean differences of the characterization parameters between different tissue structures and their change rates under mechanical stretching are analyzed using intraductal cancerous breast tissue and normal breast tissue as the study objects.

Results and Discussions In this study, digital staining of sections of intraductal cancerous breast tissue is performed using the D and Δ parameters. It is observed that the cancerous region within the duct and the fibrous region surrounding the duct are represented by different colors in the digitally stained images for the two parameters based on their values. As mechanical stretching progresses, there is no significant change in these parameters for the cancerous region within the ducts, while values of D for the fibrous region surrounding the ducts gradually decrease and a gradual increase in the Δ values is observed (Fig. 5). The parameter values for the two different tissue regions are then extracted, averaged and statistically plotted for determining the variation of the mean value with the stretching process and rate-of-change of the difference in the mean value between the different regions. As mechanical stretching progresses, the mean value of D in the cancerous tissue region remains essentially constant, while the mean value of D in the fibrous tissue region shows a monotonically decreasing trend. The difference between the parameters of the two tissues shows a decreasing trend, with the rate of change reaching a maximum value of 7.9% at the maximum stretching. This is probably because the fibers whose directions are different from the direction of stretching show different orientation change. Thus, the overall orientation consistency and anisotropy of fibers decrease, which leads to a decrease in the D value (Fig. 6). As mechanical stretching progresses, the mean value of Δ in the cancerous tissue region remains more or less constant, while the mean value of Δ in the fibrous tissue region shows a monotonic increase. The difference between the parameters of the two tissues shows a decreasing trend, and the rate of change reaches a maximum of 12.7% at the maximum stretching. This may be because fibers with a different orientation from the stretching direction become looser as they are mechanically stretched, which in turn leads to an increase in their overall scattering depolarization values (Fig. 7).

Conclusions The precise differentiation of cancerous and normal tissues is of great importance in clinical applications. In this study, a full-polarization Mueller matrix imaging system with mechanical stretching and detection modules for biological tissues is built. The changes in the polarization representation parameters of intraductal cancerous and normal breast tissues under mechanical stretching are investigated using this system, and the differences between the same polarization representation parameters of different

tissue structures under mechanical stretching and their change rates are studied. The results show that the difference between D values and the difference between Δ values for both the cancerous and normal regions tend to decrease with mechanical stretching, with a maximum rate-of-change of 7.9% for D and 12.7% for Δ . The analysis of the experimental data shows that the greater the magnitude of mechanical stretching, the greater the difference in the change trend of parameter between cancerous and normal tissues, and the closer the values of parameters between cancerous and normal tissues, i.e., the difference between cancerous and normal tissues becomes less evident. This has implications for polarimetric imaging-based probing using D and Δ parameters as the diagnostic basis, where large deformations are avoided as much as possible during mechanical handling of tissues, i.e., while biological tissue sectioning, using sharper tools and controlling tool angles. In this study, only the D and Δ parameters have been investigated. The work will be extended to focus on other polarization characterization parameters in future research.

Key words biotechnology; polarized imaging detection; Mueller matrix parameters; intraductal carcinoma of breast; mechanical stretching