

光学相干成像及临床应用研究

尹子辰^{1,2}, 何滨^{1,2}, 陈政宇^{1,2}, 胡章伟^{1,2}, 石叶灵^{1,2}, 薛睿智^{1,2}, 杨攀琦^{1,2}, 应雨哲^{1,2,3}, 孟哲³,
荆林凯³, 王贵怀³, 薛平^{1,2*}

¹清华大学物理系低维量子物理国家重点实验室, 北京 100084;

²量子信息前沿科学中心, 北京 100084;

³北京清华长庚医院神经外科, 清华大学临床医学院, 精密医学研究所, 北京 102218

摘要 精准识别肿瘤边界对于提高切除率、降低复发率、改善患者预后具有极其重要的意义,但目前仍缺乏术中及时、精准识别肿瘤边界及肿瘤侵袭性的成像方式。光学相干层析成像(OCT)作为一种无创、无标记、高分辨率的三维光学层析成像技术,不但可以获得组织的三维断层形貌特征,还能实现组织的三维微循环网络可视化。光学活性快速病理成像是一种不需要对术中新鲜组织进行任何预处理即可获得类似病理切片信息的高分辨率高对比度光学相干成像技术。本文将介绍推进光学相干成像在术中应用的系列研究工作,包括自适应肿瘤血管算法、机器人辅助OCT、显微镜集成OCT、超高速扫描激光器、术中实时三维OCT成像以及光学活性快速病理成像的研究和开发,以实现在肿瘤切除前获取肿瘤血管及其微循环信息,肿瘤切除后通过光学活性快速病理成像进行快速病理检测。这些研究将有利于提高肿瘤全切率、降低肿瘤复发率、改善胶质瘤患者预后,推进精准医学的发展。

关键词 成像系统; 无标记成像; 光学相干断层扫描成像; 术中病理; 精准医疗

中图分类号 O436 文献标志码 A

DOI: 10.3788/CJL231460

1 引言

光学相干层析成像(简称“OCT”)是20世纪90年代发展起来的无损、高分辨、非侵入式光学成像技术^[1]。OCT以其高分辨率(μm 级)和高穿透深度($\approx 2\text{ mm}$)的特点,在诸多生物探测手段中独树一帜,并且凭借着整体性的优势在眼科、脑科学、心脏病学、肠胃病学等众多生物医学领域发挥着越来越重要的作用^[2-3]。OCT是基于迈克耳孙干涉仪研发的,其基本原理是:宽带低相干光源的输出光经过分束器后分为两路,一路打在参考镜上原路返回,另一路打在样品上返回,两路返回光产生的干涉信号被探测器探测。低相干光的特点是其相干长度较短,只有当两束光的光程差在一定范围内时才能产生干涉现象。这一特性使得OCT能够高分辨地区分样品中不同反射面的返回光,从而获得组织结构的高分辨率横断面图像^[4]。

近年来,以OCT血管造影成像(简称“OCTA”)为代表的多功能OCT的发展为临床应用提供了更多有价值的血管相关信息,特别是在微血管成像和血流动力学参数测定方面,OCTA具有其独特的优势^[5]。值

得注意的是,与正常组织相比,肿瘤组织具有独特的血管结构特征,肿瘤诱导生成的血管所具有的特异性结构本身就是肿瘤病理学诊断的重要依据^[6]。用于评估脑胶质瘤恶性程度的Kernchan分级、WHO分级、St.Anne/Mayo分级也将肿瘤组织内的新生血管情况作为肿瘤分级的重要依据,根据血管增生情况将胶质瘤分为恶性程度低的低级别和恶性程度高的高级别。利用肿瘤组织和瘤旁正常组织的光学特征差异,特别是肿瘤诱导新生血管相关的光学特征差异进行术中成像,可以辅助判定手术切缘的肿瘤组织残留情况,这可能是提高脑肿瘤切除率、降低复发率的有效途径。然而,OCT系统的扫描速度受限于目前主流的扫频激光器的扫频速度($\approx 100\text{ kHz}$),扫描一个三维体的耗时较长。例如:文献[7]报道了术中OCT系统以5 volume/s的速度对 $100 \times 256 \times 1024$ 体素进行模拟手术操作成像,成像视野为 $3.5\text{ mm} \times 3.5\text{ mm} \times 3.5\text{ mm}$;文献[8]报道了OCT系统以0.5 volume/s的速度对 $500 \times 96 \times 1376$ 体素进行成像,成像视野为 $10\text{ mm} \times 10\text{ mm} \times 7.4\text{ mm}$ 。前者的采样过于稀疏,而后者获得一个三维体的耗时过长。受限于OCT系统的成像速度,采样密度和三维

收稿日期: 2023-12-01; 修回日期: 2024-03-01; 录用日期: 2024-03-06; 网络首发日期: 2024-03-16

基金项目: 国家自然科学基金(69908004, 90508001, 61227807, 61575108)、国家高技术研究发展计划(2006AA02Z472)、国家重点基础研究发展计划(2009CB929400)

通信作者: *xuep@tsinghua.edu.cn

体的帧率必须妥协。因此,开发超高速的扫频激光器,实现实时、高采样密度的三维层析成像,对于实现术中 OCT 导航是非常重要的。此外,由于成像的视野和横向分辨率是互相制约的,若要获得较高的分辨率,则单次成像的视野范围通常小于 $10\text{ mm} \times 10\text{ mm}$ 。因此,要实现大范围 OCT 成像,需要采用大范围、高自由度的移动装置进行多次成像,然后对图像进行拼接。

OCT 可以提供肿瘤组织和正常组织的光学特性差异,并可实现对肿瘤诱导血管的可视化,因此其可以实现术中脑肿瘤初始切割轨迹的实时在体判断,但是目前对术中肿瘤边界进行判定的方法是冰冻病理检测。冰冻病理检测是通过离体组织的细胞染色实现的,尽管细胞染色可以直接从细胞级别实现对肿瘤组织和正常组织的区分,但冰冻病理切片的制备过程繁琐,而且该技术可能还会引入严重的伪影,冷冻伪影、切片质量差、细胞形态肿胀和染色差是该技术在检测不易很好冻结的组织(如乳腺和脑组织)时面临的难题^[9]。因此,人们迫切希望开发出一种高速、无需任何组织处理且具有细胞对比度的成像方式。光学活性快速病理成像(D-FFOCT)是一种不需要对术中新鲜组织进行预处理即可获得病理切片信息的高分辨率高对比度光学成像技术^[10-11]。该技术基于光学干涉的相位灵敏面阵探测,可以探测得到细胞在纳米尺度上的变化,通过获取细胞代谢在时间维度上的动态信息,可以分析动态信号在时间维度上的特征,如幅度、频率以及标准差等,从而可以很精准地区分正常和病变组织^[12]。

D-FFOCT 通过使用高倍物镜和宽带光源,可以达到亚微米级分辨率。D-FFOCT 技术作为一种用于术中组织切片的成像工具,具有快速、简便(不需要冷冻和染色)、高准确率等特点,近年来在术中病理学领域引起了广泛关注。尽管 D-FFOCT 技术在病理学领域具有良好的应用前景,但是目前国内对于该技术的研发还存在着空白。

综上所述,OCT 作为一种高分辨率的三维成像技术,具有无损、无接触、高分辨率、无需造影剂、可对血管和组织实时成像等特性,这些特性可用于脑肿瘤开颅手术中微小肿瘤病灶的显像,不但可以实现脑肿瘤区域的三维分割,还可以实现术中肿瘤血管参数的实时建模,提供了一种可视化、量化的检测技术。D-FFOCT 系统可以很好地弥补 OCT 在细胞水平对比度上的不足,提供一种术中高速病理检测手段,解决术中病理检测时医生长时间等待的痛点。OCT 和 D-FFOCT 技术都属于无标记光学相干成像手段,两者具有较好的可结合性,如图 1 所示,将两种技术相结合可以在肿瘤切除前获取肿瘤血管及微循环信息,在肿瘤切除后可以进行肿瘤侵袭性检测及无瘤切缘的快速判定,提高肿瘤全切率,降低肿瘤复发率,改善胶质瘤患者的预后。围绕这一目的,本文将介绍光学相干成像在术中应用的系列研究工作,包括自适应肿瘤血管算法、机器人辅助 OCT、显微镜集成 OCT、超高速扫描激光器、术中实时三维 OCT 成像以及光学活性快速病理成像的研究和开发。

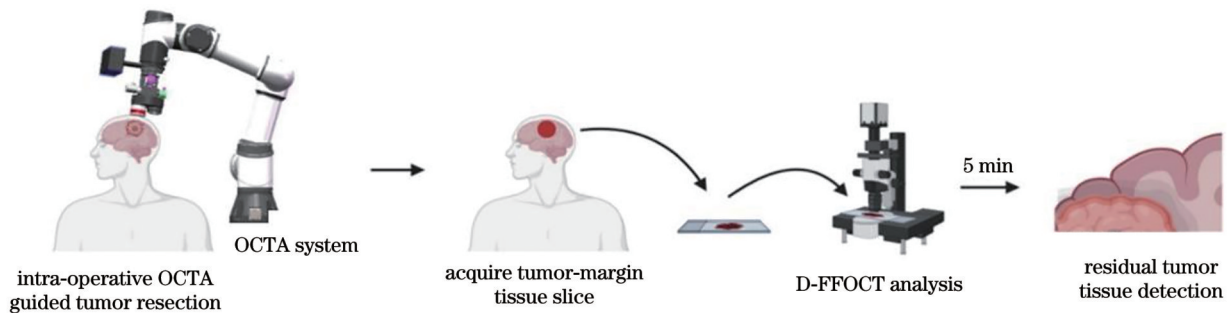


图 1 多功能 OCT 联合 D-FFOCT 诊疗系统应用示意图

Fig. 1 Application diagram of multi-functional OCT combined with D-FFOCT diagnosis and treatment system

2 研究进展

2.1 自适应多时间间隔光学相干断层血管造影

OCTA 可以提供三维微血管信息,但对运动敏感且耗时较长。为了克服这些限制,本课题组^[13]提出了一种自适应多时间间隔相关映射 OCTA 技术,该技术采用了高效的扫描协议和运动补偿算法。同时,建立了一个中心波长为 850 nm 、A-scan 速率为 120 kHz 、空间分辨率为 $4.1\text{ }\mu\text{m}$ (轴向)和 $6.9\text{ }\mu\text{m}$ (横向)的谱域 OCT,用来重构微血管网络。通过自适应优化不同时间间隔 B-scan 血管图像的权重,新型的 OCTA 技术

实现了更好的性能表现,血管密度增加了约 67% ,信噪比提高了约 11.6% 。

传统的 OCT 血流扫描协议需要在一个空间位置进行至少 4 个时间点的数据采集才能获得时间间隔 (Δt) 为 $1\Delta t$ 、 $2\Delta t$ 和 $3\Delta t$ 的动态信息。对于两个慢轴位置 (y_1 和 y_2),需要 $8\Delta t$,如图 2(a) 所示;对于三个慢轴位置 (y_1 、 y_2 和 y_3),则需要 $12\Delta t$ 。在智能扫描协议设计中,只需要 $6\Delta t$ 便可完成两个位置的扫描,完成三个位置的扫描只需要 $9\Delta t$,以此类推,如图 2(b) 所示。水平条上实心圆内的数字 (1、2、4 和 1、3、4) 表示重复扫描的实际时间点,这些时间点可以用于生成三个不同的时

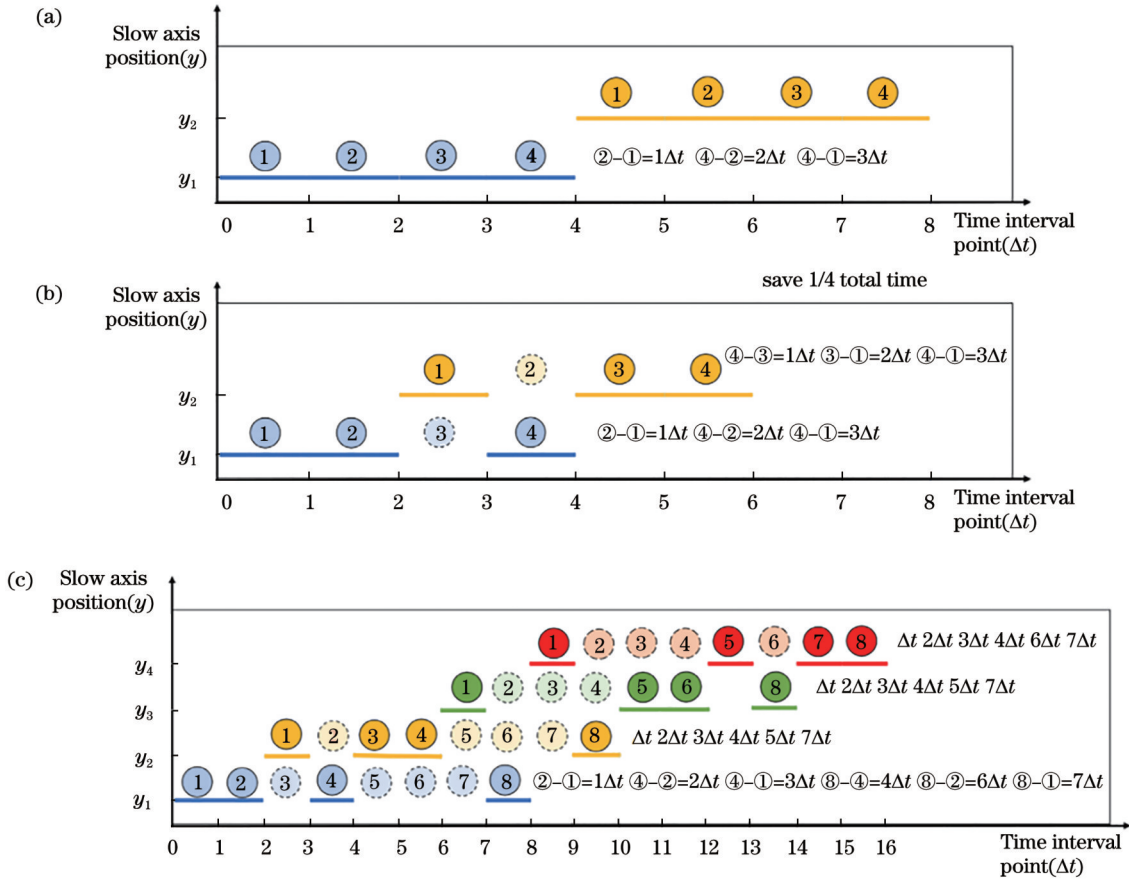


图 2 传统扫描协议和智能扫描协议获得时间间隔^[13]。(a)传统扫描协议获得 3Δt; (b)智能扫描协议获得 3Δt; (c)智能扫描协议获得 7Δt

Fig. 2 Traditional and smart scanning protocols to obtain time intervals^[13]. (a) Traditional scanning protocol to obtain three-time intervals; (b) smart scanning protocol to obtain three-time intervals; (c) smart scanning protocol to obtain seven-time intervals

间间隔 ($2\Delta t - 1\Delta t = 1\Delta t$, $4\Delta t - 2\Delta t = 2\Delta t$, $4\Delta t - 1\Delta t = 3\Delta t$), 而虚线圆内的数字则是慢轴将要扫描到的位置。该协议节省了四分之一的扫描时间, 并且与传统扫描协议相比更加高效。图 2(c) 所示为智能扫描协议获得 4 个位置处 $7\Delta t$ 的扫描方式 (共需要 $16\Delta t$)。与传统的扫描协议 (共需要 $16\Delta t$) 相比, 智能扫描协议在没有增加总扫描时间的基础上, 每一个慢轴位置可以生成的时间间隔数量增加了一倍, 而且最大的时间间隔从 $3\Delta t$ 提升到了 $7\Delta t$ 。因此, 智能扫描协议对于更多的时间间隔起到的作用更大。传统算法与自适应多时间间隔算法生成的 OCTA 图像如图 3 所示, 分析后可以发现, 后者生成的 OCTA 图像显示出了更多的血管细节。

抑制运动伪影是获得优质 OCTA 图像的关键。相邻 B-scan 采用刚性亚像素配准^[14], 以减少小运动引起的伪影。然而, 由于大运动引起的伪影难以抑制, 扫描间隔时间长, 伪影明显存在。因此, 本课题组提出了一种称为“长时间间隔运动补偿”的新方法来抑制大运动引起的伪影。该方法基于表皮仅显示可忽略的血流信号, 因此如果检测到表皮层存在较大的去相关值, 便把这帧血管信号去掉, 这样就可以去除长时间间隔运

动的影

2.2 机器人辅助的光学相干断层扫描血管造影技术进行全脑微血管成像

OCTA 可以提供微血管的深度分辨图像, 但无法同时实现高分辨率和大视野的不规则样本成像。机器人可以沿着样本表面轻松扫描, 确保不同深度处的样本都在焦平面上, 因此可以获取到分辨率均匀且没有信号衰减效应的 OCTA 图像。本课题组将一个 120 kHz 的 OCT 与机器人集成, 提出了一种新颖的机器人校准方法, 其重复定位精度约为 $60 \mu\text{m}$ 。在机器人的帮助下, 实现了整个小鼠脑部微血管的 OCTA 成像^[15]。机器人辅助的光学相干断层扫描装置如图 4 所示。

整个大脑血管的高分辨率图像是通过使用具有 $6 \mu\text{m}$ 横向分辨率的机器人辅助 OCT 系统生成的 19 个子 OCTA 体积数据拼接而成的, 具体的拼接方式可参考本课题组已发表的论文^[15]。拼接方式简单描述如下: 首先, 针对相邻的两个 OCTA 信号, 采用特征点识别的方法匹配对应的特征点; 然后计算平移和旋转矩阵, 用于拼接; 最后, 依次迭代更多的 OCTA 图像, 以实现小鼠全脑血管的高分辨率图像。每个子体积

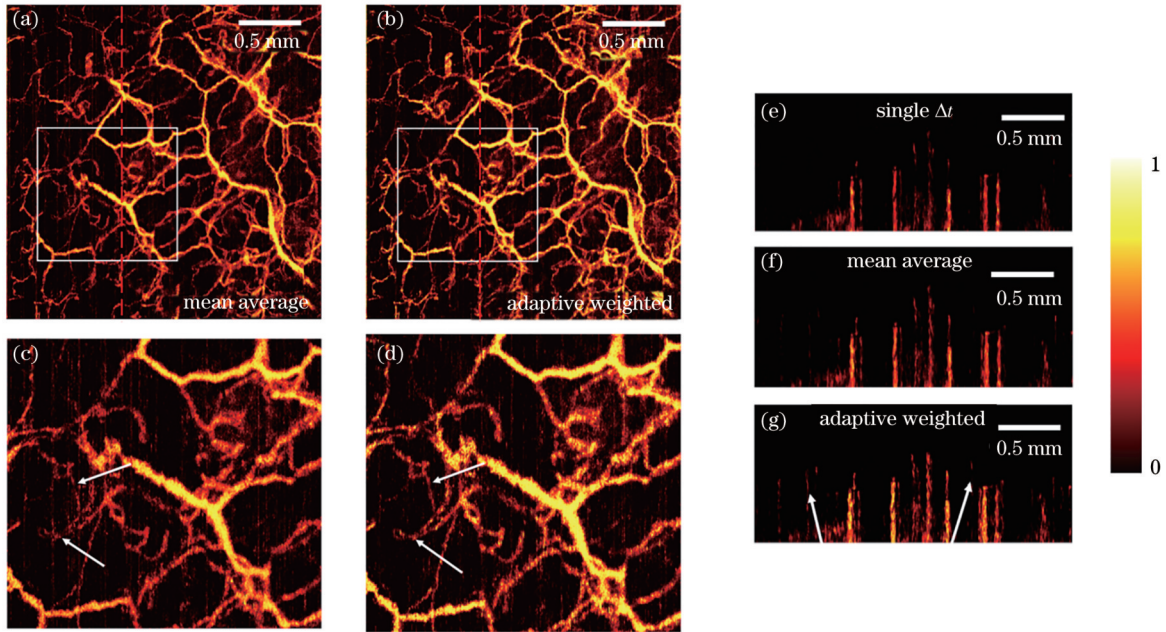


图 3 平均(a)和自适应(b)多时间间隔算法重建的面向 OCTA 图像的比较,其中方框表示感兴趣区域(ROI),这些区域的放大图显示在(c)和(d)中。相应的第 300 个 B-scan OCTA 显示在(e)~(g)中,箭头指示了一些显著的信噪比和细节改进^[13]
 Fig. 3 Comparison of the *en-face* OCTA images reconstructed by averaging (a) and adaptive (b) multi-time interval algorithms with boxes which indicate ROI, these zooming areas are shown in (c) and (d). The corresponding 300th B-scan OCTA images are shown in (e) to (g), and the arrows indicate some significant signal-to-noise ratio and detail improvements^[13]

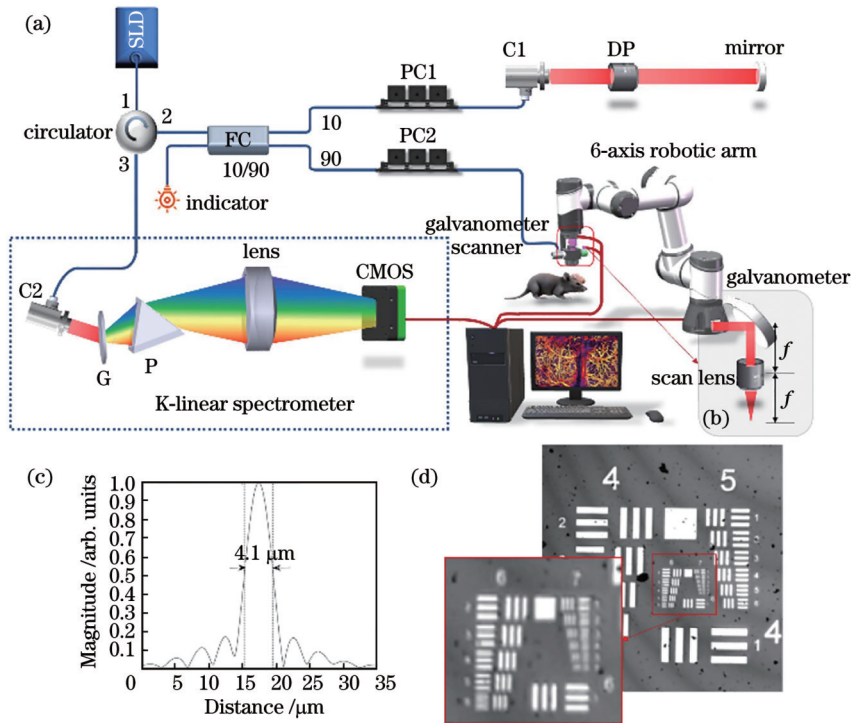


图 4 机器人辅助的光学相干断层扫描装置^[15]。(a)系统设置示意图,系统组件包括 SLD(超辐射发光二极管)、环形器、光纤耦合器(FC)、抛物线聚焦镜(C1、C2 和 C3)、镜子、偏振控制器(PC1 和 PC2)、光栅(G)、棱镜(P)、扫描振镜、CMOS 和 6 轴机器人;(b)具有远心样品臂的光学图;(c)系统的点扩散函数;(d)用于读取横向分辨率值的 USAF 1951 分辨率卡图像,在第 7 组中可以看到第 2 个元素

Fig. 4 Robot-assisted optical coherence tomography^[15]. (a) Schematic of the system setup with system components including SLD (super luminescent diode), circulator, fiber coupler (FC), parabolic collimator (C1, C2, and C3), mirror, polarization controller (PC1 and PC2), optical grating (G), prism (P), galvanometer scanner, CMOS and 6-axis robotic arm; (b) optical diagram of telecentric sample arm; (c) point spread function of the system; (d) USAF 1951 resolution card image for reading the lateral resolution, element 2 in group 7 can be seen

($2.4\text{ mm} \times 2.4\text{ mm} \times 1\text{ mm}$) 如图 5(a) 所示。为了比较, 本课题组使用配备低分辨率扫描镜头 (LSM54 BB, Thorlabs) 的 OCT 系统获取了低分辨率大视野全脑血管图像, 如图 5(b) 所示, 其横向分辨率为 $24\text{ }\mu\text{m}$ 。显然, 与图 5(d)、(f) (图 5(b) 中的红框区域) 相比, 图

5(c)、(e) (图 5(a) 中的红框区域) 展示了更多小血管细节和更高的信噪比。特别是图 5(a) 中大脑边缘和中心位置处的图片几乎具有相同的分辨率, 并且不受场曲度等的影响, 而这对于传统的 3D 平移扫描和低分辨率扫描来说是不可能的。

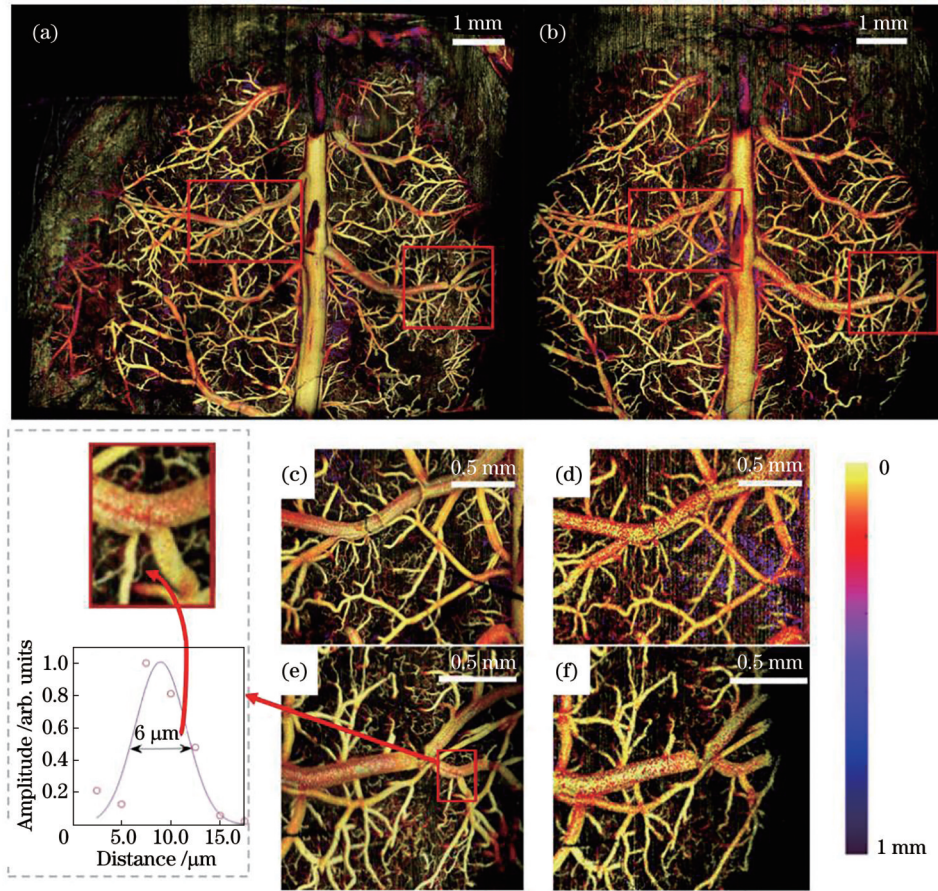


图 5 小鼠全脑高分辨率血管图像^[15]。(a)全脑血管高分辨率广域图像($10\text{ mm} \times 8.1\text{ mm}$, 横向分辨率为 $6\text{ }\mu\text{m}$); (b)全脑血管低分辨率广域图像($8.8\text{ mm} \times 8.8\text{ mm}$, 横向分辨率为 $24\text{ }\mu\text{m}$); (c)、(e)高分辨率图像中红色框内的放大区域, 其左侧图是用来展示横向分辨率的单个微血管剖面; (d)、(f)低分辨率图像中红色框内的放大区域

Fig. 5 High resolution vascular image of whole mouse brain^[15]. (a) Wide-field high resolution whole brain vascular image (size of $10\text{ mm} \times 8.1\text{ mm}$ with lateral resolution of $6\text{ }\mu\text{m}$); (b) low resolution whole brain vascular image (size of $8.8\text{ mm} \times 8.8\text{ mm}$ with lateral resolution of $24\text{ }\mu\text{m}$); (c)、(e) zooming areas in red box of the high-resolution image, the image on the left of figure (e) is the profile of a single micro vessel which is used to demonstrate the lateral resolution; (d)、(f) zooming areas in red box of the low-resolution image

2.3 显微镜集成 OCT

术中 OCT 成像的另一种方法是将 OCT 样本臂集成到微创手术 (如眼科手术和神经外科手术) 所需的操作显微镜中^[16-17]。这种设计被称为显微镜集成 OCT (MIOCT), 它允许在不干扰外科医生工作流程的情况下对实时手术进行 OCT 成像。

最初的 MIOCT 设计方案是将 OCT 光束集成到成熟的商用手术显微镜中^[18-20], 如图 6 所示: 将一个二向色镜插入到显微镜的物镜和目镜之间, 平行的 OCT 光束从准直镜中出射后经过二维扫描振镜打在二向色镜上进行折射, 其中二维振镜可以使 OCT 光束在 x - y 面内进行扫描, 平行的 OCT 光束与显微镜共用物镜进

行聚焦。由于这种设计中两种模式的光学变焦是耦合的, MIOCT 的横向分辨率和视场可以根据医生选择的显微镜放大倍数, 分别在 $23\sim 47\text{ }\mu\text{m}$ 和 $4\sim 28\text{ mm}$ 之间变化。这种设计的一个主要优势是集成 OCT 到手术显微镜中所需的改动极小, 通过已有的相机端口连接 OCT 模块, 不会改变显微镜的高度或工作距离, 因此可以确保外科医生的工作流程不会受到干扰。Haag-Streit Surgical 公司商业化的用于人眼手术的 iOCT 相机系统采用了这种 MIOCT 设计。需要说明的是, 这种设计的主要缺点是 OCT 横向分辨率和视场依赖于显微镜的光学变焦, 这可能会使 OCT 在某些放大设置下成像不佳。

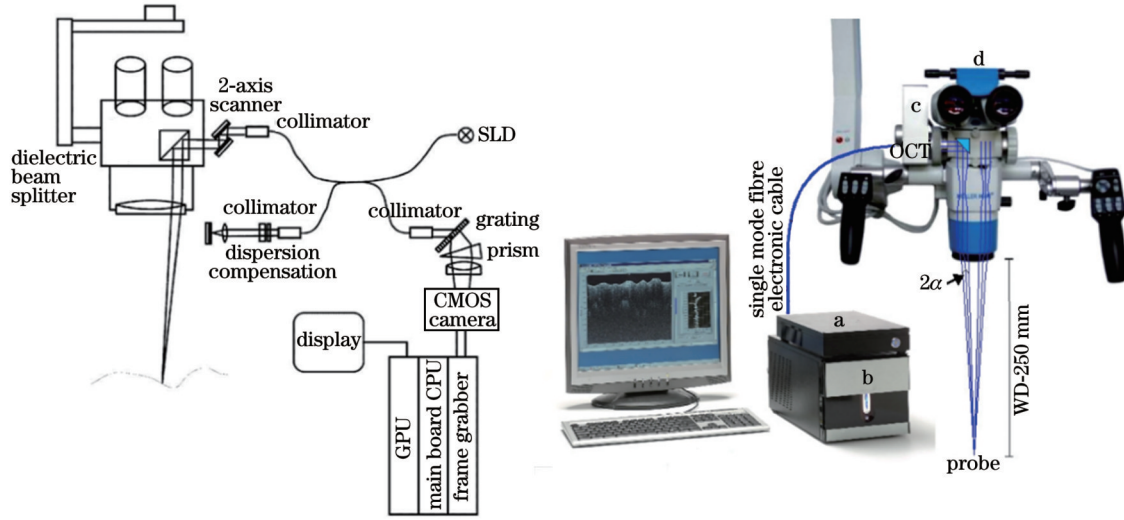


图 6 MIOCT 扫描仪耦合到商用显微镜的相机端口^[20](OCT 光束穿过显微镜光学变焦模块, OCT 横向分辨率和视场(FOV)与显微镜变焦水平耦合)

Fig. 6 MIOCT scanner coupled onto the camera port of a commercial microscope^[20] (the OCT beam traverses through the microscope optical zoom module and the OCT lateral resolution and field of view (FOV) are coupled to the microscope zoom level)

另一种方案如图 7 所示。在这种 MIOCT 设计中, 两种模式通过放置在显微镜物镜之前和显微镜光学变焦模块之后的二向色镜进行耦合^[21]。这种方法最大限度地减少了两种模式之间共享的光学元件的数量, 并从显微镜的光学变焦中解耦了 OCT, OCT 光束经过放大后在显微镜焦平面上达到了 $15 \mu\text{m}$ 的分辨率。这种设计策略在最近商业化的两种用于人类眼科手术的 MIOCT 设备中被应用(蔡司 RESCAN 700 和徕卡 Microsystems EnFocus)。然而, 在物镜之前的空间中

插入二向色镜会增加显微镜的高度以及手术位置与显微镜目镜之间的距离, 不利于医生操作。

显微镜集成的 OCT 系统可以很好地与目前的术中设备进行集成, 其成像时不需要暂停手术进程, 可以实时向医生提供组织的深度信息, 在一些需要精细操作的手术中, 例如眼科和神经系统手术中, 有助于提高医生的术中决策能力。

2.4 基于偏振隔离的拉伸脉冲锁模 10.3 MHz 超高速扫描激光器

在实现高质量的大范围 OCT 以及 OCTA 成像后, 为了实现 OCT 术中应用的实时性, 需要进一步大幅提高 OCT 系统的成像速度。在扫频 OCT 中, OCT 系统采集 A-scan 的速度取决于扫频激光器的扫频速度^[22]。基于啁啾光纤布拉格光栅(CFBG)的拉伸脉冲锁模(SPML)已被证明是一种产生超高速扫频激光的强大方法^[23-24], 它可以以兆赫兹的速度产生波长扫描激光。然而, 在传统的拉伸脉冲锁模激光器中, 通过 CFBG 传输的光可能会导致不希望发生的激光振荡, 从而破坏了 θ 环腔中的主动模锁机制。本课题组提出了一种简单且低成本的方法, 该方法可以抑制通过 CFBG 传输的光^[25], 并且仅使用一个 CFBG 便可实现约 100% 的有效占空比, 同时无须进行腔内半导体光放大器(SOA)调制、额外的腔外缓冲和后放大。该激光器采用的是 θ 光纤环形几何结构, 同时采用 O 波段半导体光放大器(SOA)作为增益介质。铌酸锂马赫-曾德尔强度调制器用于主动锁模。可调谐皮秒脉冲发生器信号通过脉冲射频放大器后, 产生与激光重复频率相同的 125 ps 脉宽的周期脉冲, 该信号与腔往返时间的二次谐波同步, 用于主动模式锁定。偏振转换及隔离的概念在图 8 中用蓝色箭头表示。在脉冲压缩阶

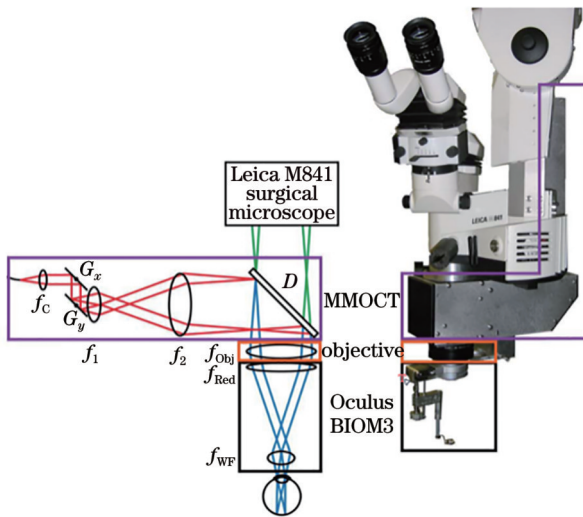


图 7 MIOCT 扫描仪直接集成在显微镜物镜前(这种设计需要望远镜在物镜之前放大 OCT 光束, 但 OCT 分辨率和横向视场与显微镜变焦水平无关)^[21]

Fig. 7 MIOCT scanner integrates directly prior to the microscope objective (this design requires a telescope to magnify the OCT beam prior to the objective, but the OCT resolution and lateral FOV are independent of the microscope zoom level)^[21]

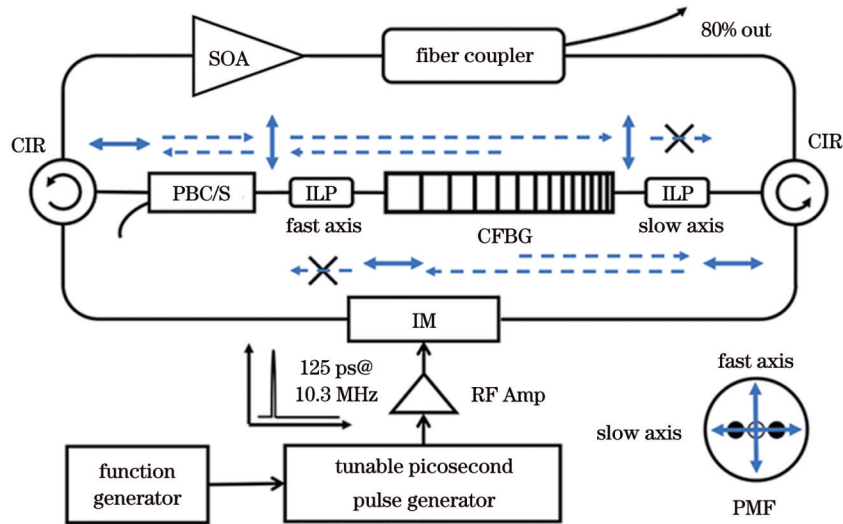


图 8 基于 CFBG 的 SPML 激光器的偏振隔离示意图^[25](PBC/S: 纤维偏振波束合并器/分束器; ILP: 光纤内联偏振器; IM: 马赫-曾德尔干涉仪强度调制器; RF Amp: 射频放大器; CFBG: 啁啾光纤布拉格光栅; SOA: 半导体光学放大器; CIR: 光纤环形耦合器; PMF: 保偏光纤; 实线蓝色双向箭头表示 PMF 中的光极化轴方向, 虚线蓝色箭头表示光传播方向)

Fig. 8 Schematic of polarization isolation of CFBG-based SPML laser^[25] (PBC/S: fiber polarization beam combiner/splitter; ILP: fiber optic in-line polarizer; IM: Mach-Zehnder intensity modulator; RF Amp: radio frequency amplifier; CFBG: chirped fiber Bragg grating; SOA: semiconductor optical amplifier; CIR: fiber optic circulator; PMF: polarization-maintaining fiber; solid blue two-way arrows indicate the axis of polarization of light in the PMF, and dashed blue arrows indicate the direction of light propagation)

段, 连续扫频光从右向左通过 CFBG, 沿保偏光纤 (PMF) 慢轴偏振。由于光纤光栅是基于 PMF 制造的, 因此光通过光纤光栅时保持偏振轴不变。使用高消光比的快轴光纤起偏器, 透射光被阻挡。在拉伸阶段, 光脉冲通过 CFBG 从右向左传输。在环行器和快轴光阑之间放置光纤偏振分束器 (PBC/S) 作为偏振旋转元件, 改变慢轴光的偏振方向, 使其与快轴光阑对齐。同样, 利用极化隔离抑制通过 CFBG 的光的传输。传统的基于 CFBG 的 SPML 激光器由于结构限制, 占空比小于 50%, 与此不同, 新方法不需要 SOA 增益调制。通过调整腔长, 将激光腔的往返时间设置为拉伸脉冲持续时间的两倍, 可使激光的扫描速率达到 10.3 MHz, 有效占空比接近 100%。利用双向 CFBG 的偏振隔离特性, 实现了以 1305 nm 为中心波长、功率为 84 mW 和 3 dB 带宽为 109 nm 的扫频激光。

基于偏振隔离的拉伸脉冲锁模激光器的性能指标表征如图 9 所示, 其输出一段 109 nm 带宽的扫频激光仅需 97 ns, 并且实现了接近 100% 的有效占空比。对于一般的扫频激光器来说, 其扫描时的波数随时间不是线性变化的。因此, 后续数据处理需要进行线性校正处理, 但是快速成像产生的海量数据需要处理很长时间。本课题组开发的拉伸脉冲锁模扫频激光器的波数扫描线性度 Pearson 相关系数为 0.99996, 避免了传统扫频光源所需的信号重采样和校正运算, 极大地提高了图像的处理速度。根据点扩散函数的半峰全宽 (FWHM), 实测其空气中的轴

向分辨率为 $9.5 \mu\text{m}$ 。

2.5 术中实时三维 OCT 成像

实际的手术场景是三维的, 但实现实时三维 OCT 成像不仅需要超高速扫频激光器, 也需要超高的计算机处理速度。早期研究中的三维体渲染仅限于后处理, 因为当 OCT 扫频光源的重复频率增加到千赫兹^[26-31]甚至兆赫兹^[32]后, 就不能在 CPU 上实时处理 OCT 数据了。约翰霍普金斯大学的 Kang 研究团队^[7, 33-34]报道了 4D OCT 系统指导微血管吻合。研究人员展示了一个 A-scan 采集速度为 128 kHz 的光谱域 OCT 系统, 该系统可以在 $3.5 \text{ mm} \times 3.5 \text{ mm} \times 3.5 \text{ mm}$ 的视场中以 5 volume/s 的速度对模拟手术操作进行成像^[7], 每个体成像包含 $100 \times 256 \times 1024$ 个体素。在随后的研究中, 他们使用类似的系统将成像速度提高到 10 volume/s, 使用 $160 \times 80 \times 1024$ 个体素对大鼠手术模型进行微血管吻合成像和指导^[33]。术中实时三维 OCT 成像需要利用图形处理单元 (GPU) 以及高级 GPU 编程语言 (如 NVIDIA 的计算统一设备架构 (CUDA))。2010 年, Probst 等^[27]首次报道了一种 GPU 辅助的实时体积成像和可视化 MIOCT 系统。研究人员在 A-scan 采集速度为 210 kHz 的光谱域 OCT 系统上以 $300 \times 80 \times 512$ 体素、7 volume/s 的速度演示了 4D MIOCT 成像。2015 年, Li 等^[35]报道了一种中心波长为 1310 nm 的扫描源 MIOCT 系统, 用于指导兔眼前部青光眼手术。该系统的 A-scan 采集速度为 50 kHz, 它使用双 GPU 软件架构来实时处理和渲染在 $3 \text{ mm} \times 3.6 \text{ mm} \times 4.2 \text{ mm}$ 范围内获取的体

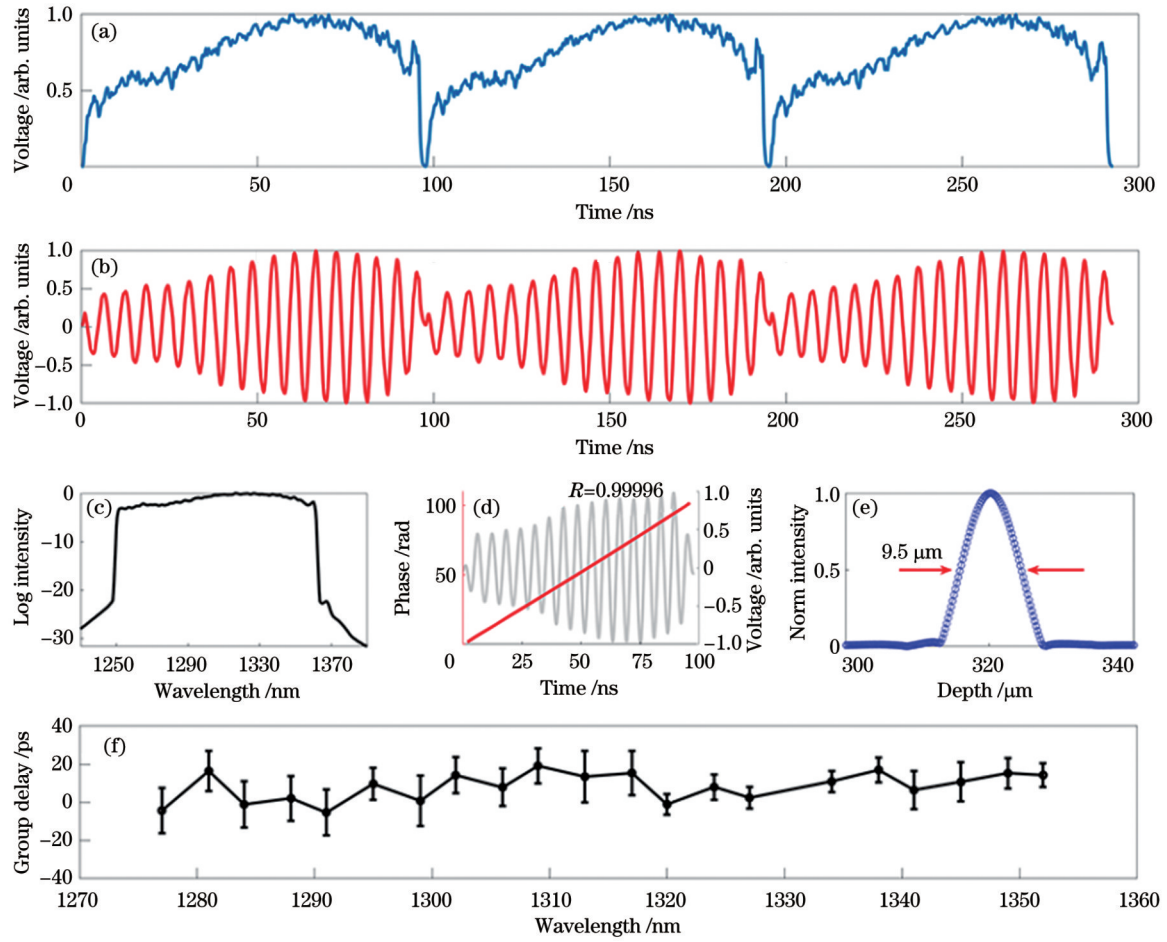


图9 超高速扫频OCT系统的表征^[25]。(a)扫描激光输出的时间轨迹;(b)干涉信号的时间轨迹;(c)扫描激光的频谱;(d)对应干涉信号的展开相位(红线)和干涉信号曲线(灰线);(e)由点扩散函数测得空气中的轴向分辨率为9.5 μm;(f)单个腔体往返过程中的相对群延迟

Fig. 9 Characterization of ultra-high speed sweep-frequency OCT systems^[25]. (a) Time trace of swept laser output; (b) time trace of interferometric signal; (c) spectrum of swept laser; (d) unwrapped fringe phase (red line) of the corresponding interferometric signal (gray line); (e) axial resolution measured to be 9.5 μm in air from the point spread function; (f) relative group delay over a single cavity round trip

积数据。

最近, Huber 课题组^[36]报道了基于 FDML 的 A-scan 采集速度为 3.28 MHz 的 OCT 系统, 该系统可以

实现实时三维 OCT 成像。通过改变输出的光谱范围, 其成像范围和纵向分辨率可以灵活地调节。如表 1 所示, 该系统共有三个模式, 可以适应不同分辨率和成像

表 1 不同成像模式下的成像参数^[36]

Table 1 Imaging parameters of different imaging modalities^[36]

Specification	High-resolution mode	Intermediate mode	Long-range mode
Spectral bandwidth /nm	120	17	4
Imaging range /mm	~3.5	~25	~100
Beam diameter /mm	3.2	3.2	3.2
Spot FWHM /μm	22	44	440
Lateral FOV /(mm×mm)	85×85	160×160	1600×1600
NA of scan lens	0.032	0.016	0.0016
Rayleigh length /mm	1.6	6.5	650
Working distance /mm	50	100	1000
Scanning mode	Pre-objective	Pre-objective	Post-objective

视野的需要。

该系统使用 NVIDIA GPU (NVIDIA, GeForce GTX690 和 GeForce GTX680, USA) 对 OCT 数据进

行实时处理和可视化,实时 4D-OCT 软件的高速数据处理使得进行活体成像时不会产生运动伪影。以上三个模式的成像效果如图 10 所示^[36]。

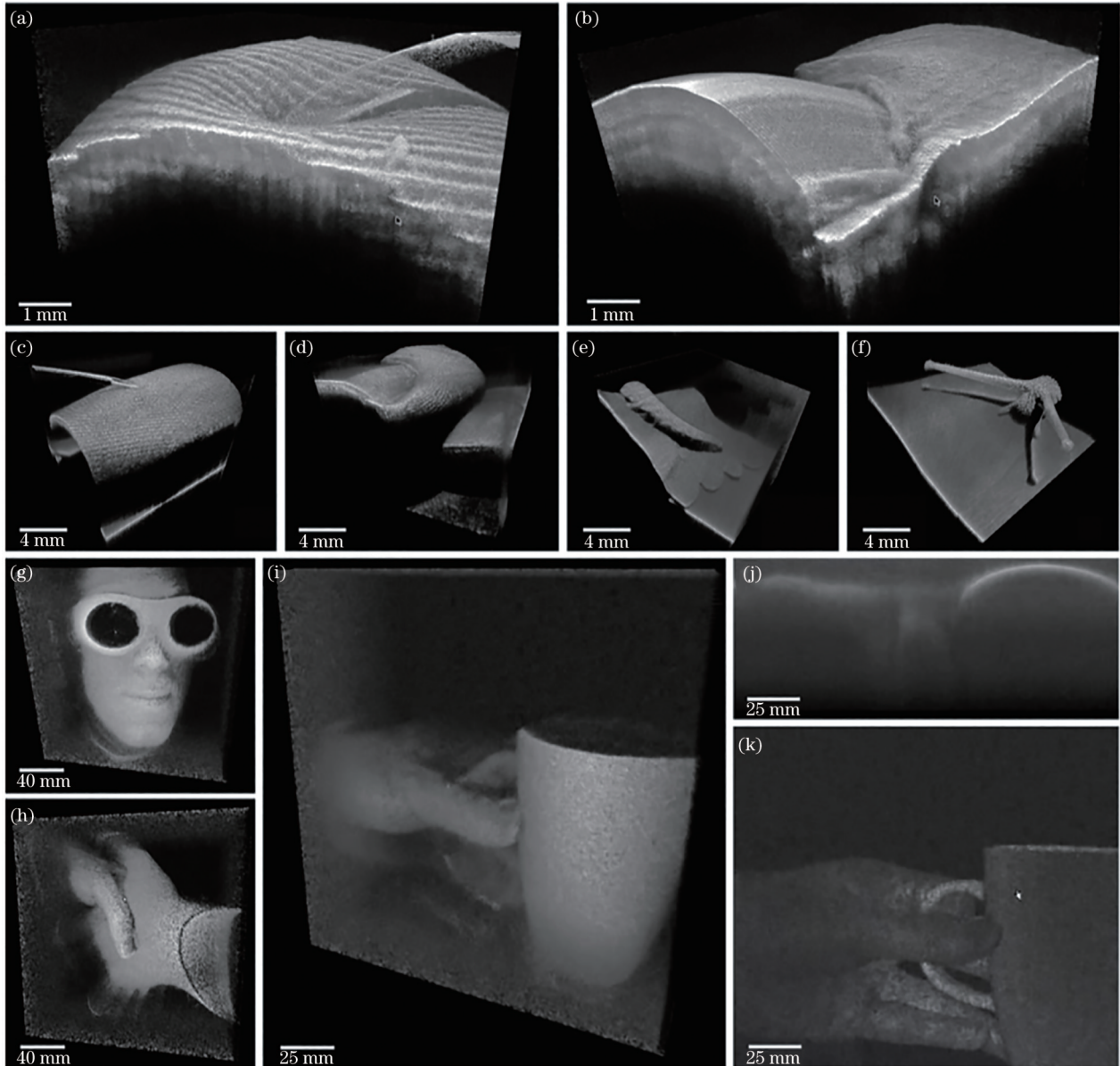


图 10 三种分立的分辨率模式^[36]。(a)~(b) 120 nm 带宽的高分辨率模式的实时 4D-OCT; (c)~(f) 17 nm 带宽的中间模式; (g)~(k) 4 nm 带宽的远程模式; (a)(c) 指尖和导管的 3D 视图; (b)(d) 指甲的 3D 视图; (e)~(f) 叶子上的毛毛虫和蜗牛的 3D 视图; (g) 研究人员戴着激光防护眼镜的 3D 视图; (h)~(i) 握手和拿着杯子的 3D 视图; (j)~(k) 杯子场景对应的 2D 视图和正面视图; 显示的图像取自实时 4D-OCT 软件的屏幕记录

Fig. 10 Three distinct resolution modes^[36]. (a)–(b) Live 4D-OCT using high-resolution mode with 120 nm bandwidth; (c)–(f) intermediate mode with 17 nm bandwidth; (g)–(k) long-range mode with 4 nm bandwidth; (a)(c) 3D views of a fingertip and a cannula; (b)(d) 3D views of a fingernail; (e)–(f) 3D views of a caterpillar and a snail on a leaf; (g) 3D view of a researcher wearing laser protection glasses; (h)–(i) 3D views of shaking hands and holding a cup; (j)–(k) the corresponding 2D view and front view of the cup scene; the displayed images are taken from screen recordings of the live 4D-OCT software

2.6 基于全场 OCT 的光学活性快速病理成像

OCT 是基于干涉原理进行点扫描实现成像的,尽管其具有在体血管成像的优势,但其不具有细胞分辨率级别的成像能力,难以从细胞病理尺度对肿瘤进行更精确的分析。为了弥补 OCT 系统的不足,本课题组

开发了基于面阵干涉探测的光学活性快速病理成像 (D-FFOCT) 技术。该技术可以在毫秒时间尺度和纳米空间尺度上获得细胞内部代谢运动的特征^[10-11, 37]。如图 11 所示,本课题组采用 Linnik 显微干涉结构结合高速高动态范围面阵相机,通过获取细胞代谢在时

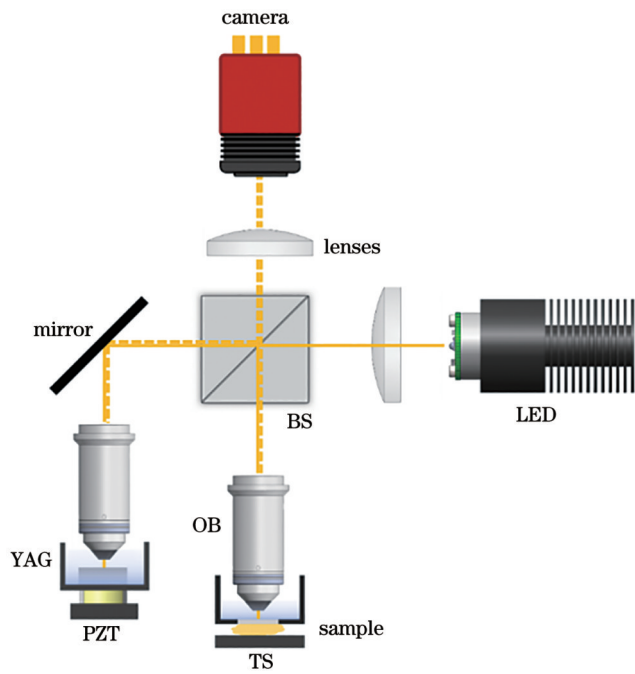


图 11 D-FFOCT 系统示意图 (BS: 分束器; OB: 显微镜;
PZT: 压电位移器; TS: 位移台; YAG: 钪铝石榴石晶体)
Fig. 11 Schematic of D-FFOCT system (BS: beam splitter;
OB: objectives; PZT: piezoelectric translation; TS:
translation stage; YAG: yttrium aluminum garnet)

间维度上的动态信息,分析动态信号在时间维度上的特征,如幅度、频率以及动态信号随时间变化的标准差等,实现了正常组织和病变组织的精准区分。配以高倍物镜和宽带光源,该系统的分辨率可以达到亚微米级别;作为一种用于术中组织切片的成像工具,该系统具有快速、操作简便(不需要冷冻和染色)、准确率高等特点。

本课题组使用 D-FFOCT 系统对新鲜的离体小鼠脑胶质瘤切片进行了成像,图 12 所示为脑胶质瘤和正常脑组织的边界,从左到右分别为石蜡包埋的 HE(苏木精-伊红)染色图像、直接通过显微镜观察到的图像以及 D-FFOCT 图像。显微镜图像由于缺乏对比度,难以从中获得有价值的信息;HE 染色图像和 D-FFOCT 图像都可以很好地区分肿瘤组织和正常脑组织,但是石蜡包埋的 HE 染色处理流程非常复杂,通常需要一周以上的时间,而 D-FFOCT 单张图像的获取可以在 5 s 内完成。此外,石蜡包埋的 HE 染色会导致组织变形,例如 D-FFOCT 图像中黑色圆形区域对应的肿瘤中的血管在 HE 染色图像中往往无法观察到。在 D-FFOCT 图像中,肿瘤区域的细胞具有圆形的轮廓,且图像亮度较高,反映出相较正常脑组织更高的细胞活性。

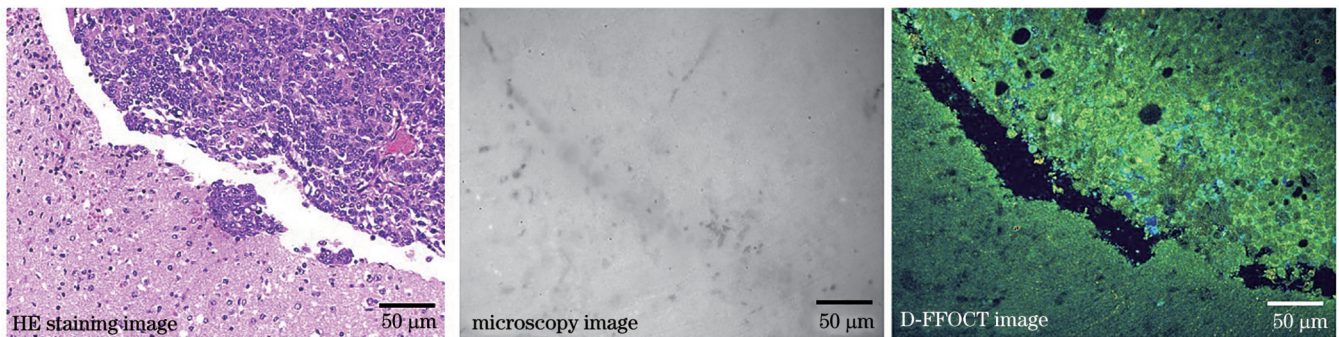


图 12 小鼠脑胶质瘤与正常脑组织的边界(从左至右依次为 HE 染色图、显微图、D-FFOCT 图)

Fig. 12 Boundary between glioma and normal brain tissue of a mouse (from left to right, HE staining image, microscopy image, and D-FFOCT image are shown in turn)

3 结束语

本文介绍了推动 OCT 技术在临床中应用的系列工作。血管特征是重要的术中病理判断依据,本文首先介绍了自适应的智能 OCT 血流算法,该算法可以在相同的采集时间内提高采集到的图像中的血管密度和信噪比。针对 OCT 在术中应用的场景,本文介绍了机器人辅助的 OCT 成像系统,其机械臂具有高自由度、大范围、可编程控制等特点,可以解决临床中 OCT 成像视野小、需要成像的组织表面起伏不平等问题。同时,本文介绍了显微镜集成 OCT 的方案,这种设计可以与现有的手术设备融合,不中断手术进程且不影响手术操作,但其灵活度和分辨率较差。术中三维实时成像要求 OCT 系统同时具有高成像速度、高处理速

度、灵活可变的成像视野和成像范围,因此本文接着介绍了 10.3 MHz 的拉伸脉冲锁模激光器,超高速的扫频激光器为快速 OCT 成像提供了硬件基础。同时,高数据通量要求很高的计算机处理速度,术中实时三维 OCT 成像需要利用图形处理单元(GPU)的计算速度以及高级 GPU 编程语言,如 NVIDIA 的计算统一设备架构(CUDA)。基于 FDML 的 A-scan 采集速度为 3.28 MHz 的 OCT 系统,可以实现实时三维 OCT 成像;通过改变输出的光谱范围,其成像范围、成像视野和纵向分辨率可以根据需求进行灵活调节。OCT 虽然可以在较大尺度上进行快速三维层析成像,但其成像结果缺乏细胞对比度。D-FFOCT 系统可以很好地弥补 OCT 在细胞水平对比度上的不足,提供了一种无需预处理的术中高速病理检测手段,有望解决术中病

理检测时医生长时间等待的痛点。这些工作将极大地促进光学相干成像技术在临床上的应用,并推进精准医学的发展。

参 考 文 献

- [1] Huang D, Swanson E A, Lin C P, et al. Optical coherence tomography[J]. *Science*, 1991, 254(5035): 1178-1181.
- [2] Stella A, Trivedi D B. A Review on the use of optical coherence tomography in medical imaging[J]. *International Journal of Advanced Research in Computer Science*, 2011, 2(1): 542-544.
- [3] 张璇晔, 朱疆. 内窥光学相干层析成像的研究进展与应用[J]. *中国激光*, 2023, 50(21): 2107103.
Zhang X Y, Zhu J. Research progress and applications of endoscopic optical coherence tomography[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2023, 50(21): 2107103.
- [4] 薛平. 高性能光学相干层析成像的研究[J]. *中国激光*, 2021, 48(15): 1517001.
Xue P. Development of high-performance optical coherence tomography[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2021, 48(15): 1517001.
- [5] Spaide R F, Fujimoto J G, Waheed N K, et al. Optical coherence tomography angiography[J]. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2018, 64: 1-55.
- [6] de Palma M, Biziato D, Petrova T V. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2017, 17(8): 457-474.
- [7] Zhang K, Kang J U. Real-time intraoperative 4D full-range FD-OCT based on the dual graphics processing units architecture for microsurgery guidance[J]. *Biomedical Optics Express*, 2011, 2(4): 764-770.
- [8] Ehlers J P, Srivastava S K, Feiler D, et al. Integrative advances for OCT-guided ophthalmic surgery and intraoperative OCT: microscope integration, surgical instrumentation, and heads-up display surgeon feedback[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e105224.
- [9] Barakat F H, Sulaiman I, Sughayer M A. Reliability of frozen section in breast sentinel lymph node examination[J]. *Breast Cancer*, 2014, 21(5): 576-582.
- [10] Apelian C, Harms F, Thouvenin O, et al. Dynamic full field optical coherence tomography: subcellular metabolic contrast revealed in tissues by interferometric signals temporal analysis[J]. *Biomedical Optics Express*, 2016, 7(4): 1511-1524.
- [11] Scholler J, Groux K, Goureau O, et al. Dynamic full-field optical coherence tomography: 3D live-imaging of retinal organoids[J]. *Light: Science & Applications*, 2020, 9: 140.
- [12] Yang H P, Zhang S W, Liu P, et al. Use of high-resolution full-field optical coherence tomography and dynamic cell imaging for rapid intraoperative diagnosis during breast cancer surgery[J]. *Cancer*, 2020, 126(Suppl 16): 3847-3856.
- [13] He B, Zhang Y X, Meng Z, et al. Optical coherence tomography angiography with adaptive multi-time interval[J]. *Journal of Biophotonics*, 2023, 16(5): e202200340.
- [14] Guizar-Sicairos M, Thurman S T, Fienup J R. Efficient subpixel image registration algorithms[J]. *Optics Letters*, 2008, 33(2): 156-158.
- [15] He B, Zhang Y X, Meng Z, et al. Whole brain micro-vascular imaging using robot assisted optical coherence tomography angiography[J]. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 2023, 29(4): 6800209.
- [16] Carrasco-Zevallos O M, Viehland C, Keller B, et al. Review of intraoperative optical coherence tomography: technology and applications[J]. *Biomedical Optics Express*, 2017, 8(3): 1607-1637.
- [17] 李云耀, 樊金字, 蒋天亮, 等. 光学相干层析技术在眼科手术导航方面的研究进展[J]. *光电工程*, 2023, 50(1): 220027.
Li Y Y, Fan J Y, Jiang T L, et al. Review of the development of optical coherence tomography imaging navigation technology in ophthalmic surgery[J]. *Opto-Electronic Engineering*, 2023, 50(1): 220027.
- [18] Wei J, Hellmuth T. Optical coherence tomography assisted ophthalmologic surgical microscope: US5493109A[P]. 1996-02-20.
- [19] Boppart S A, Bouma B E, Pitris C, et al. Intraoperative assessment of microsurgery with three-dimensional optical coherence tomography[J]. *Radiology*, 1998, 208(1): 81-86.
- [20] Lankenau E, Klinger D, Winter C, et al. Combining optical coherence tomography (OCT) with an operating microscope[M]// Buzug T M, Holz D, Bongartz J, et al. *Advances in medical engineering. Springer proceedings in physics. Heidelberg: Springer*, 2007, 114: 343-348.
- [21] Tao Y K, Ehlers J P, Toth C A, et al. Intraoperative spectral domain optical coherence tomography for vitreoretinal surgery[J]. *Optics Letters*, 2010, 35(20): 3315-3317.
- [22] 徐宇亨, 邱橙, 陈泳屹, 等. 面向 OCT 应用的快速宽调谐扫频光源的研究进展[J]. *激光与光电子学进展*, 2023, 60(16): 1600003.
Xu Y H, Qiu C, Chen Y Y, et al. Research progress of high-speed and wide-tuned frequency swept lasers for optical coherence tomography applications[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2023, 60(16): 1600003.
- [23] Tozburun S, Siddiqui M, Vakoc B J. A rapid, dispersion-based wavelength-stepped and wavelength-swept laser for optical coherence tomography[J]. *Optics Express*, 2014, 22(3): 3414-3424.
- [24] Khazaiezhad R, Siddiqui M, Vakoc B J. 16 MHz wavelength-swept and wavelength-stepped laser architectures based on stretched-pulse active mode locking with a single continuously chirped fiber Bragg grating[J]. *Optics Letters*, 2017, 42(10): 2046-2049.
- [25] Wang C M, Yin Z C, He B, et al. Polarization-isolated stretched-pulse mode-locked swept laser for 10.3-MHz A-line rate optical coherence tomography[J]. *Optics Letters*, 2023, 48(15): 4025-4028.
- [26] Zhang K, Kang J U. Real-time 4D signal processing and visualization using graphics processing unit on a regular nonlinear-k Fourier-domain OCT system[J]. *Optics Express*, 2010, 18(11): 11772-11784.
- [27] Probst J, Hillmann D, Lankenau E M, et al. Optical coherence tomography with online visualization of more than seven rendered volumes per second[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2010, 15(2): 026014.
- [28] Jian Y F, Wong K, Sarunic M V. Graphics processing unit accelerated optical coherence tomography processing at megahertz axial scan rate and high resolution video rate volumetric rendering [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2013, 18(2): 026002.
- [29] Keller B, Carrasco-Zevallos O, Nankivil D, et al. Real-time acquisition, processing, and 3D visualization of anterior segment swept source optical coherence tomography (SSOCT) at 10 volumes (275 MVoxels) per second[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2014, 55: 1631.
- [30] Viehland C, Keller B, Carrasco-Zevallos O M, et al. Enhanced volumetric visualization for real time 4D intraoperative ophthalmic swept-source OCT[J]. *Biomedical Optics Express*, 2016, 7(5): 1815-1829.
- [31] Zhang K, Kang J U. Graphics processing unit accelerated non-uniform fast Fourier transform for ultrahigh-speed, real-time Fourier-domain OCT[J]. *Optics Express*, 2010, 18(22): 23472-23487.
- [32] Wieser W, Draxinger W, Klein T, et al. High definition live 3D-OCT *in vivo*: design and evaluation of a 4D OCT engine with 1 GVoxel/s[J]. *Biomedical Optics Express*, 2014, 5(9): 2963-2977.
- [33] Kang J U. Real-time three-dimensional Fourier-domain optical coherence tomography video image guided microsurgies[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2012, 17(8): 081403.
- [34] Huang Y, Ibrahim Z, Tong D D, et al. Microvascular anastomosis guidance and evaluation using real-time three-dimensional Fourier-

- domain Doppler optical coherence tomography[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2013, 18(11): 111404.
- [35] Li X Q, Wei L, Dong X C, et al. Microscope-integrated optical coherence tomography for image-aided positioning of glaucoma surgery[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2015, 20(7): 076001.
- [36] G6b M, Pfeiffer T, Draxinger W, et al. Continuous spectral zooming for *in vivo* live 4D-OCT with MHz A-scan rates and long coherence[J]. *Biomedical Optics Express*, 2022, 13(2): 713-727.
- [37] 田浩颖, 汤丰锐, 高万荣, 等. 动态散射光测量在全场光学相干层析技术中的应用[J]. *中国激光*, 2022, 49(5): 0507202.
- Tian H Y, Tang F R, Gao W R, et al. Review on dynamic scattered light measurement in full-field optical coherence tomography[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2022, 49(5): 0507202.

Optical Coherence Imaging for Clinical Applications

Yin Zichen^{1,2}, He Bin^{1,2}, Chen Zhengyu^{1,2}, Hu Zhangwei^{1,2}, Shi Yejiang^{1,2}, Xue Ruizhi^{1,2}, Yang Panqi^{1,2}, Ying Yuzhe^{1,2,3}, Meng Zhe³, Jing Linkai³, Wang Guihui³, Xue Ping^{1,2*}

¹State Key Laboratory of Low-Dimensional Quantum Physics and Department of Physics, Tsinghua University, Beijing 100084, China;

²Frontier Science Center for Quantum Information, Beijing 100084, China;

³Department of Neurosurgery, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine and Institute of Precision Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China

Abstract

Significance Optical coherence tomography (OCT) plays a pivotal role in medical imaging, particularly in enhancing the tumor resection accuracy. The significance of this technology lies in its ability to improve patient prognosis by providing real-time, detailed visualization of tumor boundaries and invasiveness, thereby reducing recurrence rates and aiding the precise removal of malignant tissues.

Progress We introduced a series of research efforts to advance the intraoperative application of optical coherence imaging. Vascular characteristics are an important basis for intraoperative pathological assessment. We first introduced OCT angiography with adaptive multi-time intervals, which proposes a time-efficient scanning protocol by adaptive optimization of the weights of different time-interval B-scan angiograms. This novel OCTA technique achieved better performance, with a visible vascular density increase of approximately 67% and a signal-to-noise ratio enhancement of approximately 11.6% (Figs. 2 and 3). In the context of intraoperative applications, we introduced robot-assisted OCTA, which integrated a high-resolution OCT system with a 6-degree of freedom robotic arm (Fig. 4). Robot-assisted OCTA can achieve wide-field imaging of artificially determined scanning paths. High-resolution vascular imaging of the mouse brain by robot-assisted OCTA successfully confirmed the effect of unevenly distributed resolution and fall-off caused by the large-curvature sample (Fig. 5). Thereafter, we introduced a microscope-integrated OCT system that can be well integrated with current intraoperative equipment and does not need to pause the surgical process (Figs. 6 and 7). Providing real-time tissue depth information to a doctor can help improve their decision-making ability in delicate surgical procedures such as ophthalmology and nervous system surgery. Intraoperative three-dimensional (3D) real-time imaging requires an OCT system with high imaging and processing speeds. Thereafter, we introduced the 10.3 MHz ultra-high speed scanning laser with stretch pulse mode-locked based on polarization isolation (Fig. 8), which employs a simple and low-cost approach to suppress the transmitted light and achieves an effective duty cycle of ~100% with only one CFBG and no need for intra-cavity semiconductor optical amplifier (SOA) modulation, extra-cavity optical buffering, and post amplification (Fig. 9). Real-time 3D OCT imaging is necessary for practical intraoperative applications, and a series of studies have been conducted to achieve this goal. A home-built 3.28 MHz FDML based OCT system combined with GPUs (NVIDIA, GeForce GTX690, and GeForce GTX680, USA) achieved real-time processing and visualization of 3D OCT data (Fig. 10). The imaging range and longitudinal resolution can be flexibly adjusted by changing the spectral range of the output.

Although OCT offers high-quality structural and vascular imaging, it lacks cellular resolution, which limits detailed tumor analysis. Dynamic full-field OCT (D-FFOCT) is an optically active rapid pathological imaging technology based on array interference detection that captures subcellular metabolic motion at millisecond temporal and nanometer spatial scales, and significantly enhances tumor diagnostics by providing detailed insights beyond conventional OCT capabilities (Fig. 11). Normal and diseased tissues can be accurately distinguished by analyzing the temporal characteristics of dynamic signals, such as amplitude, frequency, and standard difference. Through the use of high-power objective lenses and broadband light sources, the resolution can reach sub-microns, and as an imaging tool for intraoperative tissue sections, it is fast, easy (no freezing or staining is required), and highly accurate. Freshly

isolated mouse brain glioma sections were imaged using the D-FFOCT system, which showed a clear boundary, distinct cell structure, and dynamic intensity between the glioma and normal brain tissue (Fig. 12).

Conclusions and Prospects Advancements in OCT technology, including the significantly increased sweep speed of the light source, improvement of the probe for the intraoperative scene, optimization of the blood flow algorithm, and high-speed data processing capability supported by the GPU, make real-time intraoperative 3D tomography possible. D-FFOCT imaging with a cell-resolving ability is an important step forward in the timely pathology of tumor resection. The integration of advanced OCT technologies into clinical practice heralds a new era of precision medicine in which surgical accuracy is significantly enhanced and tumor recurrence is minimized. Future studies should focus on further refining OCT capabilities, integrating these advanced technologies to improve clinical practicability, expanding their applications across different types of cancer, and integrating AI to automate and enhance diagnostic accuracy. This vision foresees OCT not only as a tool for improved surgical interventions but also as a pivotal element in the broader strategy of personalized and targeted treatment approaches, offering a beacon of hope for more effective cancer management and patient recovery paths. The ultimate goal is to establish OCT as an indispensable tool for tumor surgery and management, revolutionizing patient care and outcomes.

Key words imaging systems; label-free imaging; optical coherence tomography; intraoperative pathology; precision medicine