

内窥光学层析成像的发展和应

姚文涛, 高万荣

南京理工大学电子工程与光电技术学院, 江苏 南京 210094

摘要 内窥光学层析成像术(OCT)是 OCT 领域的一个重要分支。由于其微米级高分辨率光学断层和非接触式成像能力,内窥 OCT 已成为内窥医学和 OCT 技术领域研究的热点。主要阐述了内窥 OCT 的基本原理和组成,总结了内窥 OCT 探头的分类;研究了近年来各种内窥 OCT 探头的设计、尺寸、分辨率和成像速度等关键参数以及不同探头的优劣势和应用场合;简述了医学领域中特异性和灵敏度的概念,重点总结了不同类型的内窥 OCT 在心血管系统、食道、胃和小肠以及胰腺管等方面的临床应用和以特异性和灵敏度为基础的实验结果的评判,并对未来内窥 OCT 的发展作简要讨论。

关键词 成像系统; 光学层析成像; 内窥探头; 特异性和灵敏度

中图分类号 O439 文献标识码 A

doi: 10.3788/LOP55.070002

Development and Application of Endoscopic Optical Coherence Tomography

Yao Wentao, Gao Wanrong

School of Electronic Engineering and Photoelectric Technology, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing, Jiangsu 210094, China

Abstract Endoscopic optical coherence tomography (OCT) is an important branch of OCT. Endoscopic OCT has become a hot research topic in both endoscopic medicine and OCT fields because of its high-resolution cross sectional imaging capability reaching micron level in a non-contact way. First, the principle, configuration, classification, design, size, resolution, imaging speed, merits and demerits and applied occasions of endoscopic OCT are reviewed. Second, the concepts of specificity and sensitivity in medical field are briefly introduced. Third, the clinical applications and experimental judgement of endoscopic OCT are discussed for the clinical diagnosis in the cardiovascular system, esophagus, stomach and small intestine, and pancreatic tract. Finally, the future development of endoscopic OCT is briefly discussed.

Key words imaging systems; optical coherence tomography; endoscopic probe; specificity and sensitivity

OCIS codes 110.4500; 170.0110; 170.2150; 230.3990

1 引言

光学层析成像(OCT)是一种非接触式、高分辨率、高扫描成像速度光学成像技术。Huang 等^[1]于 1991 年首次提出 OCT 的概念,在过去的二十多年时间内,OCT 取得了长足的发展,并已应用于人眼视网膜疾病的诊断^[2-31]。

内窥 OCT 是 OCT 的重要分支,在内窥 OCT 之前,广为应用的医学内窥镜主要有荧光成像内镜、

白光成像内镜和超声成像内镜等^[32]。虽然这些内窥镜都可以在不同临床领域实现不同的诊断功能,但是它们的分辨率达不到检测细胞的微米量级的要求。OCT 作为一种新兴的高分辨率、非接触式断层成像技术,空间分辨率可以达到 $10\ \mu\text{m}$,成像深度为 $1\sim 2.5\ \text{mm}$ ^[33]。人们渐渐认识到 OCT 在内窥领域的应用前景,并且尝试将内窥 OCT 作为传统内窥探测方法以外辅助诊断的一种手段。OCT 的高分辨率使内窥 OCT 在检测组织的早期异化和癌变等

收稿日期: 2017-11-09; 收到修改稿日期: 2017-12-21

基金项目: 国家自然科学基金(61275198,60978069)

作者简介: 姚文涛(1994—),男,硕士研究生,主要从事生物医学成像方面的研究。E-mail: 2577734028@qq.com

导师简介: 高万荣(1961—),男,博士,教授,主要从事生物医学成像方面的研究。E-mail: wgao@njust.edu(通信联系人)

微小变化时有特别的优势,同时也能够获取那些不易被发现或者难以取样的组织的形态信息,所以内窥 OCT 一直都是研究的热点。早在 2006 年, Tearney 等就已经将设计的内窥 OCT 探头和整个成像系统应用于临床,并且取得了相当不错的成果^[34]。

本文简述了传统 OCT 和内窥 OCT 的基本原理和架构,对近年来内窥 OCT 探头的设计和扫描方式进行了分类和总结,分析了这些探头设计的特点、应用和局限性。重点总结了内窥 OCT 在临床上的初步应用,并且结合成像结果进行了初步分析。最后论述了内窥 OCT 的发展前景。

2 传统 OCT 和内窥 OCT

2.1 时域 OCT 系统和频域 OCT 系统

1991 年 Huang 等^[1]在 Science 上首次发表论文,提出了 OCT 技术的概念,标志着 OCT 技术的开始。OCT 技术采用宽带光源实现高的深度分辨率,采用迈克耳孙干涉光路和外差测量以实现高探测灵敏度。第一代 OCT 又被称为时域 OCT (TDOCT)系统,如图 1 所示。该系统在参考臂中引入机械扫描从而实现深度方向探测,在宽带光源相干长度内,参考臂的反射光与样品的后向散射光的干涉光强被光电探测器接收,所得的信号经过解调、模数转换就可以在计算机上处理得到重构的样品一维结构信息,再进行横向扫描就可以重构样品的二维和三维图像。

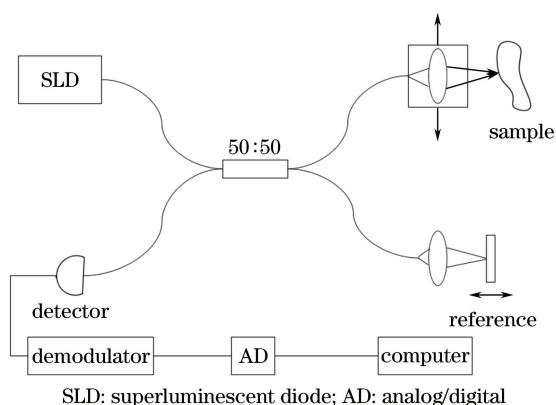


图 1 时域 OCT 系统

Fig. 1 Time-domain OCT system

1995 年 Fercher 等^[35]利用阵列探测器与光栅等光学元件组成的频谱仪替代了 TDOCT 系统中的点光电探测器,通过测量干涉光谱的方法实现一次对组织整个深度范围内的成像,这种全新的 OCT 成像方式被称为频域 OCT (FDOCT)。典型的

FDOCT 系统如图 2 所示,从光源发出的光经过光纤耦合器分光后,一束进入参考臂,经透镜准直为平行光入射到参考平面反射镜上,经平面反射镜反射后沿原路返回通过透镜耦合进光纤,另外一束光经过透镜准直后入射到扫描振镜上反射,然后经过聚焦透镜聚焦后入射到样品上,入射光经过样品的后向散射沿原路返回耦合进光纤。两束光由光纤耦合器的输出端输出,经过准直透镜准直后入射到衍射光栅上,经衍射光栅分光后聚焦到线阵 CCD 上,实现干涉光谱信号的探测。FDOCT 与 TDOCT 相比,节省了 TDOCT 系统中利用扫描机构进行深度扫描的时间,从而减少了成像过程中因为运动而产生的模糊,提高了成像质量。

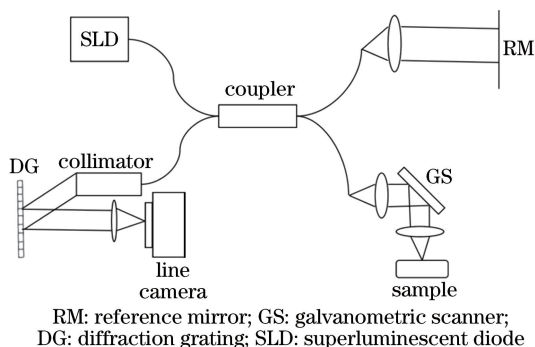


图 2 频域 OCT 系统

Fig. 2 Frequency-domain OCT system

随着扫频光源的出现,频域光学相干层析成像技术又出现了另外一种形式:扫频光源 OCT (SSOCT)^[36]。由于扫频光源输出的光波长随时间是变化的,也就是说在 SDOCT 中光栅的分光作用在光源部分已经实现,所以 SSOCT 系统的探测臂相对于 SDOCT 系统的探测臂简单很多,与 TDOCT 系统的探测臂相同,SSOCT 系统的探测臂是一个点光电探测器。

2.2 内窥 OCT 系统

内窥 OCT 系统也经历了从时域 OCT 系统到现在的频域 OCT 系统的历程。与传统 OCT 系统不同的是,内窥 OCT 系统将传统 OCT 光纤式探测臂进行改良,制作成探头的形式,便于进入体内实现成像。图 3 所示为一个典型的基于扫频光源的内窥 OCT 系统,扫频光源发出的光经过光纤环形器耦合进分光比为 90:10 的 2×2 光纤耦合器,10%的光经过准直后入射到参考反射镜上,反射后重新进入光纤耦合器,另外 90%的光通过玻璃棒后经自聚焦透镜聚焦到样品上,样品的后向散射光经过自聚焦透镜重新耦合进光纤耦合器,与

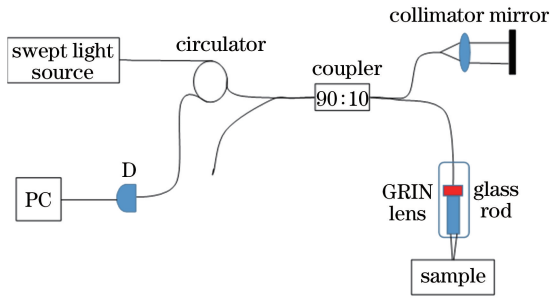


图3 基于扫频光源的内窥 OCT 系统

Fig. 3 Endoscopic OCT system based on swept source

参考光一起输入到光纤环形器的端口 2, 经端口 3 输入到光电探测器(D), 将光信号转换成电信号输入计算机中。

3 内窥 OCT 的发展

OCT 一般采用中心波长为 800~1300 nm 的光源, 由于光的散射现象, OCT 在高度散射的样品组织中进行成像时成像深度一般被限制在 1~2.5 mm。这个深度适合组织表面的检测, 可是不适用于体内器官, 尤其是食道等内腔型器官。因此, 内窥 OCT 探头的研发就成为了早期内窥 OCT 研究的重点之一。

内窥 OCT 探头的主要功能是传导光源发出的光束, 将其聚焦在样品组织表面, 然后扫描并收集样品的反射光, 与入射光进行干涉成像。自从 Tearney 等^[37]20 年前提出第一个内窥 OCT 探头的设计以来, 已经有很多种类的内窥 OCT 探头, 可以分为侧视内窥(SVE)探头和前视内窥(FVE)探头。侧视内窥适用于大内腔的成像, 也是目前最为主流的内窥 OCT 成像方式, 而前视内窥更适用于图像主导的生物活检, 例如在对膀胱、卵巢等进行成像时常会采用前视内窥。虽然内窥探头的类型不同, 但是它们的基本设计原则没有变化, 都包括以下几部分: 1) 单模光纤, 用来传导光束; 2) 微型光学系统, 用来实现光路的转折和聚焦; 3) 扫描装置, 用来扫描成像。

一个典型的内窥 OCT 探头的光学部分如图 4 所示, 包括光纤、玻璃棒、自聚焦透镜(GRIN 透镜)和微棱镜。光纤的作用是传导光束进入探头; 玻璃棒的作用一是为了扩大光束, 从而能更好地利用自聚焦透镜的数值孔径, 二是能够控制光纤到自聚焦透镜的距离; 自聚焦透镜的作用是聚焦光纤出射的光; 微棱镜的作用主要是为了实现光路的 90°偏折(前视内窥不需要进行光路转折)。其中, 玻璃棒的长度和自聚焦透镜的长度直接决定了内窥探头的横

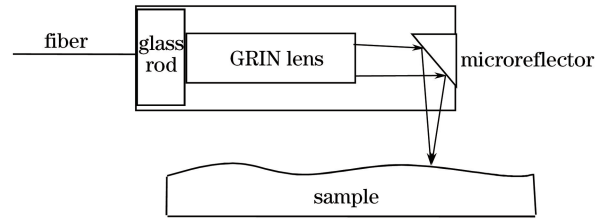


图4 内窥 OCT 探头典型光学结构

Fig. 4 Typical optical configuration of endoscopic OCT probe

向分辨率和工作距离, 是整个探头设计最为关键的参数, 通常可以通过 Zemax 或者 ABCD 矩阵进行模拟^[38]。

内窥 OCT 除了探头光路设计之外的另外一个重点是扫描方式。一般来说, 内窥探头的扫描方式主要包括旋转式扫描、螺旋式扫描和光栅式扫描。旋转式扫描是最先被采用的一种扫描方式, 也是现在最常见的扫描方式。旋转式扫描探头根据扫描装置在内窥探头中位置的不同, 又可分为近端扫描探头和远端扫描探头。近端扫描探头相对来说更为经济, 工艺更为简单, 同时光始终沿着光轴传播, 系统球差比较小, 因为光路简单, 整个探头尺寸也比较小。而远端扫描探头的成像速度更快, 同时可以减弱 OCT 信号的变形, 从而达到更好的成像质量。螺旋式扫描是在旋转式扫描的基础上加一个固定速率的线性平移, 在一些成熟的内窥 OCT 系统中, 螺旋式扫描是主流的扫描方式, 因为螺旋式扫描可以获得整个组织的三维图像。光栅式扫描内窥探头则将光纤放置于压电陶瓷换能器(PZT)等位移调节器上, 通过控制 PZT 来移动光纤头, 从光纤出射的光沿横向进行扫描, 通过自聚焦透镜后聚焦到样品不同的横向位置实现二维成像。

在实际的内窥探头制作中, 为了保证探头的的光学部分不与组织直接接触, 通常会在探头外加上玻璃套管, 这同时也加强了探头的机械稳固性。但是玻璃套管会带来棱镜效应, 使光束发散, 将原本为圆形的光斑拉成椭圆形, 影响成像质量。为了解决这个问题, Wu 等^[39]在玻璃管内注入折射率相近的液体, 并且在光束出射的光学窗口处将玻璃管磨平。Xi 等^[40]采用了另外一种补偿办法, 将原来的平面反射镜改成棱柱型反射镜, 这样通过反射镜的光束再经过玻璃管, 就会恢复成圆形。经过测定, 曲率为 20.5 mm 的反射镜能够完全补偿实验中棱镜效应带来的影响。除了玻璃套管的影响, 还可以采取一些措施来减少光学器件中的散射, 比如可以在光纤末

端和玻璃棒前端都切一个 8° 的角,减少两者接触面反射光的影响;同时微棱镜也不需要摆放成准确的 45° 角,因为这样会引入玻璃套管和样品组织表面的反射光,通常做成 47° 或者 43° 角就可以消除这些反射光的影响。下面将简述近年来提出的几种主要 OCT 内窥探头的结构和性能。

3.1 近端扫描内窥探头

近端扫描是由 Tearney 课题组率先提出并且使用的^[37]。他们当时采用了光纤耦合装置,将探头分为旋转端和探测端,旋转端和探测端之间通过光纤耦合器相连。旋转端下接一个电机带动旋转,从而实现旋转扫描。Tearney 课题组设计的探头直径为 1 mm,同时达到了 $20\ \mu\text{m}$ 的横向分辨率和 $38\ \mu\text{m}$ 的纵向分辨率,其系统结构如图 5 所示。这种近端扫描方式的弊端在于光纤的耦合效率不高,同时装置的对准也是一个重要的问题。

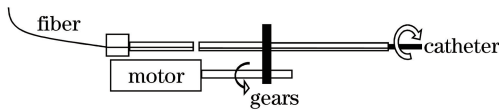


图 5 近端扫描探头

Fig. 5 Proximal-end scanning probe

目前常用的近端扫描装置是一种光学旋转装置,将静止光源发出的光耦合进旋转的内窥探头^[41]。该旋转装置如图 6 所示,包括一对空气耦合的棱镜。第一个棱镜对光纤出射的光束进行准直,第二个棱镜将准直的光束聚焦进入内窥探头中。第一个透镜是固定的,而第二个透镜放置在一个滚珠上,可以跟随电机旋转。

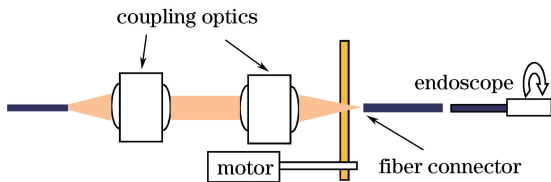


图 6 近端扫描探头旋转结构

Fig. 6 Rotary configuration of proximal-end scanning probe

3.2 远端扫描内窥探头

远端扫描是指将微机电系统 (MEMS) 放在探头的末端进行旋转扫描。典型的远端扫描探头如图 7 所示。远端扫描能够减少近端扫描中由挤压和偏折造成的折射率变化,因此可以减缓 OCT 信号和图像的变形。远端扫描的成像速度比近端扫描快得多,2015 年 Wang 等^[42]甚至将成像速度提升至 4000 frame/s。不过微机电系统的价格非常昂贵,而且非常脆弱,特别是直流电机对外部的磁场特别

敏感。尽管如此,Tran 等^[33]、Isenberg 等^[43]、Wang 等^[44]和郁道银课题组^[45]都选择基于微机电系统的内窥探头成像,并且取得了不错的效果。

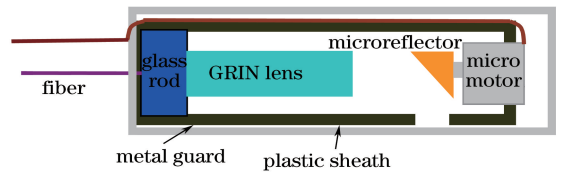


图 7 典型远端扫描探头

Fig. 7 Typical distal-end scanning probe

3.3 线性位移内窥探头

1999 年 Bouma 等^[46]设计了线性位移的内窥探头。当时已经研发成功的旋转扫描内窥探头^[37]可以对小直径的内腔进行成像,但是对于胃等大直径的内腔,这种短工作距离的内窥探头并不适用。同时这种探头无法固定在内腔中央,因此无法对内腔表面进行聚焦。而且,当时的旋转扫描探头光纤耦合效率太低,影响成像质量。为了解决这些问题,Bouma 等将检流计轴和内窥探头相结合,放弃了原来的光纤旋转装置,利用检流计的角位移来带动内窥探头的线性位移,同时内窥探头紧贴内腔表面,实现的是一种侧视成像。设计的线性位移探头如图 8 所示,探头直径为 1 mm,成像速度为 4 frame/s,横向分辨率达到 $9.3\ \mu\text{m}$,纵向分辨率为 $30\ \mu\text{m}$ 。

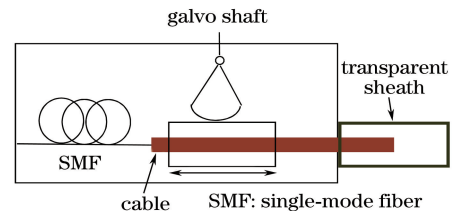


图 8 线性位移侧视成像探头

Fig. 8 Linear-shift side-viewing probe

3.4 大直径内腔成像内窥探头

2006 年 Tearney 课题组研制出结合光学频域成像 (OFDI) 系统的气球型内窥 OCT 探头 (图 9)^[34],这是第一个成熟的可用于临床的内窥 OCT 探头和成像系统。气球型探头满足了探测大型内腔时需要长的工作距离以及需保证内窥探头始终在腔内中央这两点要求。为了达到较长的工作距离,气球型探头采用的是节距很短的 GRIN 透镜,节距短的 GRIN 透镜聚光能力比较弱。或者可以使用一对复合透镜,其中一个透镜是为了减小从光纤出射的光斑尺寸,另外一个透镜是为了将光束聚焦到目标点^[47]。气球型探头采用的是侧视成像,在临床实验时,气球到达指定地点后再进行充气,从而保证探

头处于内腔中央位置,在旋转扫描的同时有固定速率的回拉。Tearney 课题组采用这种探头对食道进行三维成像,并且对病理进行分析。

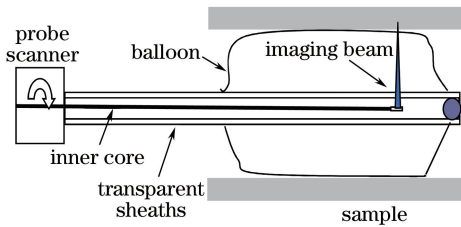


图9 气球型内窥探头

Fig. 9 Balloon endoscopic probe

3.5 共光路内窥探头

共光路内窥探头是近年来发展较快的一种探头设计形式,因为共光路不仅可以消除参考臂和样品臂因为光学器件带来的色散差,提高纵向分辨率,而且一旦设计成功,不需要进行繁复的参考臂和样品臂等光程的调试,可以大大简化操作,在临床上也有较好的应用前景。2006年 Tumlinson 等^[48]提出将玻璃管内壁作为反射面反射入射光作为参考臂,与从样品组织反射回来的光进行干涉成像。2016年, Wang 等^[49]提出了一种新的共光路内窥探头设计方式,如图 10 所示。在设计中增大了聚焦透镜的长度,使其超过光源的相干长度,消除自聚焦透镜前后表面干涉带来的影响。同时将自聚焦透镜的后表面作为参考面,与来自样品的反射光进行干涉,从而实现共光路成像。Wang 等设计的内窥探头直径为 2.5 mm,能达到 50 frame/s 的实时成像速度,玻璃管外的工作距离为 2.4 mm,纵向分辨率达到了 10.6 μm 。通过对人体指尖的活体成像,发现可以有效地消除鬼影和自聚焦透镜前后表面干涉附加的图像影响。

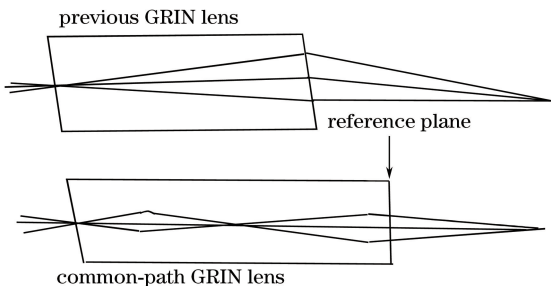


图 10 共光路内窥探头

Fig. 10 Common-path endoscopic probe

3.6 多模态内窥探头

OCT 成像具有很高的分辨率,这是 OCT 成像的最大优势,但 OCT 成像缺乏分子灵敏度和成像深度,这使其应用受到限制。人们就想到了将 OCT 和其他技术结合起来,比如荧光成像和超声成像,来

弥补缺陷。

3.6.1 OCT 和荧光成像

在早期的 OCT 和荧光成像探头中,虽然荧光激发光可以通过 OCT 探头的纤芯传输,但是因为纤芯太小,无法有效地收集荧光发散光,所以传统 OCT 探头无法实现荧光成像。第一个 OCT-荧光成像双模式探头是将 OCT 探头和发散荧光光谱探头物理性地绑在一个 2 mm 直径的石英玻璃中^[50],将整个装置来回推拉,得到 OCT 图像和一维荧光光谱图像。后来为了减小探头的尺寸,Ryu 等^[51]研制出一种基于单模光纤的双模式探头。在这种双模式探头中,OCT 和荧光都在双包层光纤(DCF)中,DCF 中单模光芯(10 μm 直径)用来传导 1300 nm 波段的 OCT 光束,多模内包层(125 μm 直径)用来传导荧光激发光(488 nm)和荧光发散光(550~800 nm)。

3.6.2 OCT 和超声成像

近年来将 OCT 和超声成像结合的研究很多,目的都是为了突破 OCT 成像深度 1~2.5 mm 的极限。在早期的 OCT-超声研究中,探头的设计仿照 OCT-荧光探头的形式,将 OCT 侧视探头和超声探头绑在一起。但是,这样的设计很难将 OCT 图像和超声图像进行配准。2010年,Li 等^[52]设计了一种双模式探头结构,如图 11 所示。一个直径为 0.7 mm 的 OCT 探头通过 0.8 mm 的小孔,穿过直径为 2 mm 的超声发生器,接着 OCT 光束和超声光束都通过 45°反射镜进行偏折,然后通过旋转连接器带动整个探头旋转,就可以同时得到 OCT 和超声的环形图像。

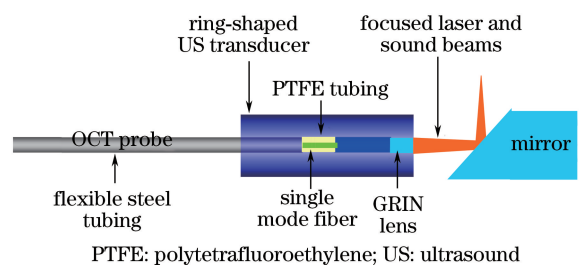


图 11 OCT 和超声结合探头

Fig. 11 Probe of OCT with combination of ultrasound

3.7 其他光学设计的内窥探头

2013年,Moon 等^[53]提出了一种无透镜的内窥式探头来解决早期无透镜内窥探头中焦深短的问题。他们利用三种纤芯直径不同的光纤替代原来的单模光纤,实现了探头焦深的增大,在探头结构简单的基础上改善了 OCT 图像的质量,但是其成像深度只有 0.5 mm 左右。其系统结构如图 12 所示。

2017年,Cui 等^[54]设计了简化参考臂的探头设计

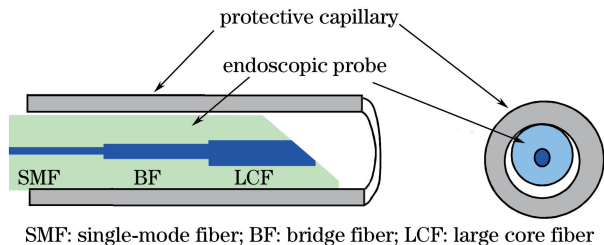


图 12 无透镜内窥探头

Fig. 12 Lensless endoscopic probe

方式(图 13)。在探头的末端,有呈 41° 角的玻璃柱,在玻璃柱前端表面镀金,用以反射光束并聚焦到生物组织表面。同时在玻璃柱的中间开孔,里面有裂开的光纤,作为参考臂进行反射。这使探测臂的光束为环状的光斑,可以在保证横向分辨率的情况下增大焦深,有利于提高断层图像的成像质量^[55]。经过实验,4%的参考臂反射光就可以很好地进行 OCT 成像。

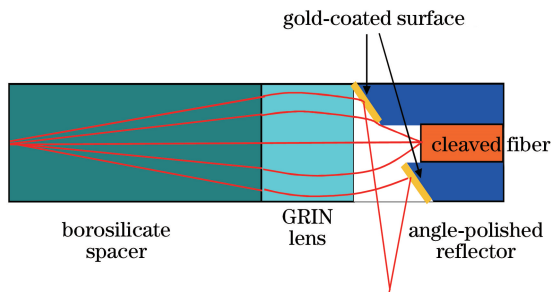


图 13 简化参考臂内窥探头

Fig. 13 Simplified-reference-arm endoscopic probe

表 1 总结和比较了各种内窥 OCT 探头尺寸和性能参数。从表中可以看出,随着内窥 OCT 的发展,作为 OCT 成像最大优势的高分辨率仍在不断提高。而内窥 OCT 研究的重要分支——探头尺寸和成像速度,也在结合探测成像的目标而不断改进。

表 1 各种内窥探头的比较

Table 1 Comparison of various endoscopic probes

Designers	Outer	Imaging	Axial	Lateral
	Diameter / mm	speed / (frame·s ⁻¹)	resolution / μm	resolution / μm
Tearney <i>et al.</i> ^[37]	1	30	20	38
Tran <i>et al.</i> ^[33]	2.4	1000	9.5	13
Bouma <i>et al.</i> ^[46]	1	4	9.3	30
Cui <i>et al.</i> ^[54]	2.4	40	1.5	4
Wang <i>et al.</i> ^[49]	2.5	50		10.6

4 内窥 OCT 的应用

自从 OCT 提出以来,OCT 在医学领域得到了广泛的应用。内窥 OCT 也因为其高分辨率、非侵入式和无损伤等优势,在临床上配合内窥镜的使用,对生物活体组织进行实时成像,为临床诊断提供了新的方向。

4.1 灵敏度和特异性

灵敏度和特异性都是医学临床上衡量正确判定有无病的能力的标准。其中,灵敏度是指筛检方法能将实际有病的人正确地判定为患者的比例,特异性是指筛检方法能将实际无病的人正确地判定为非患者的比例。

灵敏度和特异性按以下公式计算^[56]:灵敏度 = 真阳性人数 / (真阳性人数 + 真阴性人数) × 100%; 特异性 = 真阴性人数 / (真阴性人数 + 假阳性人数) × 100%。

灵敏度和特异性作为医学诊断评判的标准,也是 OCT 应用于临床领域诊断疾病最重要的准则。

4.2 内窥 OCT 的临床应用

自从 Huang 等第一次提出 OCT 并成功应用于眼科领域以来,OCT 在临床方面的应用得到了不断发展。内窥 OCT 也因其高分辨率能为临床诊断提供更多的生物组织信息,进展很快。在内窥 OCT 的临床应用中,不同的临床成像对象对内窥探头的结构、尺寸、扫描方式和扫描速度等参数的要求不同。

1) 扫描方式。侧视扫描因其尺寸小、环形扫描的优势,常用在内腔式成像中,比如血管、食道、胃等;而前向扫描可以得到前向的生物组织信息,为生物活检等提供指导,因此常用于膀胱、子宫颈等的成像。

2) 成像速度。OCT 内窥成像的主要应用是活体成像,为了避免活体运动对成像质量的影响,需要成像系统的成像速度较快。例如,要求成像速度必须大于活体样品运动振动的频率,才能尽可能地消除样品运动带来的图片畸变的影响。一般而言,成像速度由光束的扫描速度、探测器的响应时间和信号的处理时间等决定。显然,对于不同的临床应用,成像速度也不尽相同。成像速度最快的是血管内成像,成像速度已经达到了 4000 frame/s^[42],远大于心跳的频率,与低成像速度相比,图像畸变也得到了很大的改善。血管内成像为了达到超高的成像速度,必须采用基于微机电系统的远端扫描方式。不过对于类似食道这种本身运动频率低的器官,采用

近端扫描的方式,成像速度保持在几十帧甚至几帧每秒都能获得较好的成像质量^[34]。

3) 探头尺寸和工作距离。OCT 作为介入体内的成像方式,在不同的临床应用中探头的尺寸和工作距离要求也不相同。比如对支气管进行扫描成像时,因为支气管的直径很小,探头尺寸必须足够小,现在已经有 0.31 mm 直径的探头用来探测支气管^[57],而且工作距离只有 300 μm ;而在大内腔的胃或者食道中,探头的尺寸可以达到 1~3 mm,但是工作距离要求比较长。不同的临床对象要充分考虑探头尺寸和工作距离的设计问题。

下面具体讨论 OCT 内窥探头在心血管系统成像等方面的典型应用。

4.2.1 心血管系统

心血管系统是一个封闭的系统,由心脏和血管组成,心血管系统是维持体内血液循环最重要的保障。血管内光学相干断层扫描(IVOCT)的发展程度仅次于眼科,目前已经有很多 OCT 探头用于成熟的商业系统中。IVOCT 的发展与人们对心血管疾病的重视、血管本身特点和探头的扫描方式有关。因为血管的尺寸比较小,因此探头只需要插入血管中,不像食道、胃等需要固定在内腔中间,省去了诸多设计上的麻烦。而且 IVOCT 采用的是典型的基于微机电系统的远端扫描探头,该扫描方式的探头目前是技术最为成熟的探头类型,成像速度快,成像质量好。正是因为这些原因,IVOCT 才能得到快速的发展,大规模应用于临床中。

在使用内窥 OCT 探头进行心血管系统成像时,探头一旦插入动脉中,就用生理盐水或者显影剂进行 2~3 s 的冲洗,直到这个区域的血液被清理干净,然后 OCT 探头在内部进行螺旋成像,获得三维图像。2002 年, Yabushita 等^[58]采用螺旋扫描式内窥探头对心血管系统进行检测。OCT 系统的高分辨率使其可以分辨脂类、钙类、胆固醇晶体、血栓等。但是 OCT 成像深度太小,因此不能对所得图像进行很好的分析,判断是否有病变。为了进一步提高辨别动脉粥样硬化病变的能力, Ughi 等^[59]采用了一种双模式探头,将 OCT 和近红外自发荧光(NIRAF)相结合,实验结果表明,两者的结合可以提高检测高风险性血小板的能力(图 14)。

4.2.2 食道

目前食道内窥 OCT 在临床上最主要的应用是检查巴雷特食管。巴雷特食管是指由不正常的柱状上皮所覆盖的食管的末端部分。一般认为巴雷特食

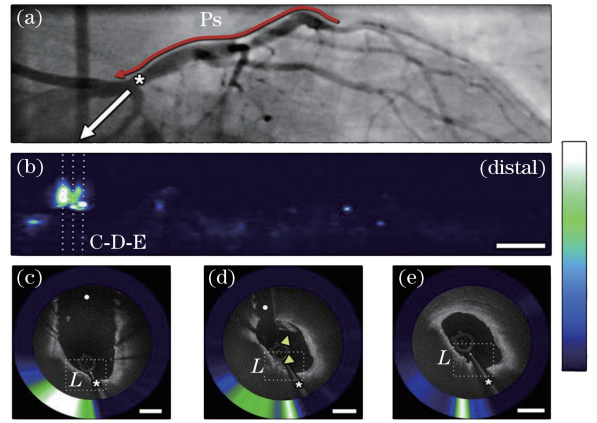


图 14 左侧冠状动脉 OCT 图像^[59]。(a)血管造影图像;(b)二维 NIRAF 图;(c) OCT-NIRAF 断层图;(d)断层图局部放大,NIRAF 结合 OCT 提高识别纤维肿瘤的能力;(e) NIRAF 呈阴性的标记层末端的断层图像

Fig. 14 OCT images of left circumflex coronary artery^[59].

(a) Angiography of the left circumflex coronary artery;

(b) two-dimensional NIRAF map; (c) cross-sectional

OCT-NIRAF image; (d) magnified portion showing elevated NIRAF colocalized with stent struts overlying an

OCT-delineated fibroatheroma; (e) cross-sectional image from the distal portion of the stent that is negative for NIRAF

管是由胃回流造成的,而这些柱状上皮细胞可以转化成食道恶性肿瘤(EAC)。现在对于巴雷特食管的内窥活检,无论是在监测还是成像上都有很大的局限性,因为检测的费用非常昂贵,而且现有的成像检查并不能很准确地分辨组织是否已经癌变,更重要的是,这些检测全部是随机活检,因此很有可能会错过病情最严重的部分。

在内窥 OCT 的发展中,检测巴雷特食管最先是 by Bouma 等^[46]设计的具有线性传动轴的内窥探头实现的。早期研究数据表明 OCT 具有分辨巴雷特食管和胃鳞状上皮细胞的能力,不过因为探头设计的结构问题,这些内窥探头只能在固定的位置进行成像,因此常常会错过最重要的组织信息,在临床上不具有真正的实用性。而 OCT 用于食道成像的标志性事件是 SSOCT 和气球式内窥探头的发明^[34]。气球式内窥探头通过对特制气球充气将探头固定在食管中央,在探头本身旋转扫描的基础上用电机以固定速率回拉,从而形成螺旋扫描进行三维成像,这样可以对食管进行全面实时的扫描成像,理论上可以消除扫描误差,同时也开启了 OCT 导向的生物活检替代随机活检的先河。从 2005 年 Isenberg 等^[43]对 33 名病人进行诊断,达到 68% 的灵敏度和 82% 的特异性,到最近 Lee 等^[60]对 41 名病人的临床诊断可以达到 94% 的

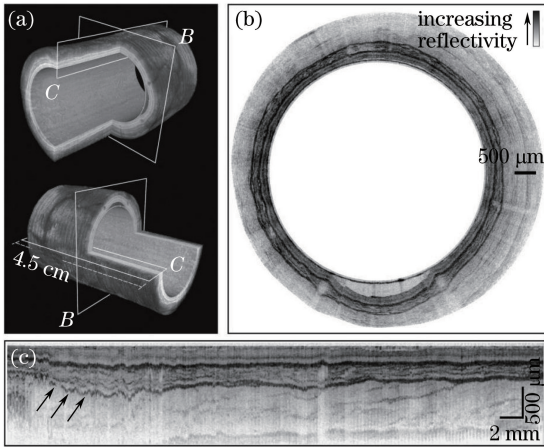


图 15 远端食道 OFDI 图像^[60]。(a)食道三维图像；
(b)食道横截面断层图像；(c)食道纵向截面断层图像，
箭头所指为残存运动带来的图像变形

Fig. 15 OFDI images of the distal esophagus^[60].

- (a) Three-dimensional renderings of the distal esophagus;
(b) transverse cross-sectional image;
(c) longitudinal cross-sectional image
(arrows designating residual motion artifacts)

灵敏度和 69% 的特异性(图 15),内窥 OCT 对食道诊断的准确性也在不断提高。

4.2.3 胃和小肠

相对于应用于心血管和食道的 OCT 系统的成

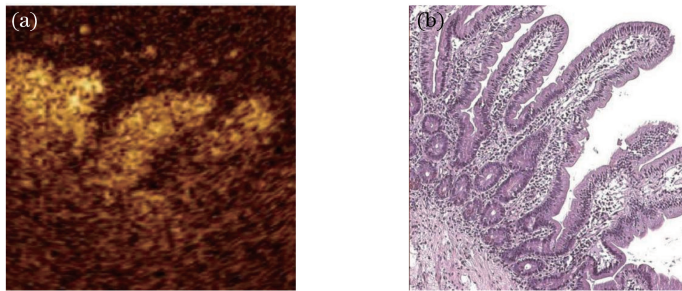


图 16 小肠绒毛形态的(a) OCT 和(b)组织学图像^[62]

Fig. 16 (a) OCT and (b) histological patterns of normal villous morphology^[62]

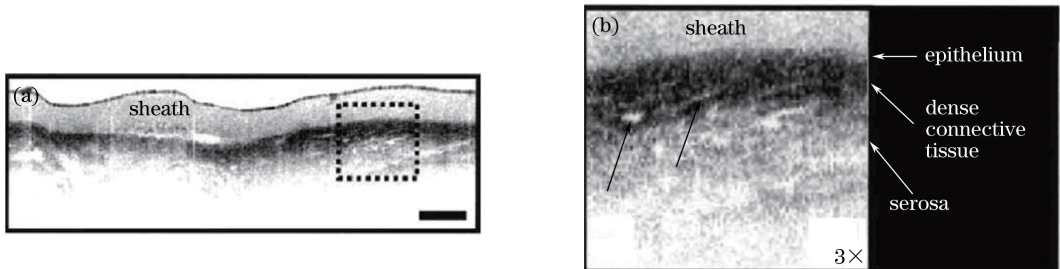


图 17 胰腺管上皮 OCT 图像^[65]。

- (a)肝外胰腺管上皮活体 OCT 图像；(b)放大的胰腺管 OCT 图像，可以分辨多层结构，没有标注的白色箭头代表胆管腺体

Fig. 17 OCT images of biliary epithelium^[65]. (a) OCT image of extrahepatic biliary epithelium obtained *in vivo*;

- (b) magnified OCT image demonstrating different layers, black arrows denote peribiliary glands

熟, OCT 对胃和小肠的成像还处于早期研究阶段。因为胃的尺寸相当大,需要足够长的工作距离,所以设计内窥探头有很大的挑战性。尽管如此,1997 年 Sergeev 等^[61]的研究表明 OCT 具有分辨正常胃和癌变胃的能力,因为癌变的胃具有更高的同质性、上皮反向散射和血管化现象。现在大部分研究者都是在十二指肠中应用螺旋扫描方式进行成像(图 16)^[62],成像结果显示十二指肠的绒毛能够被清楚地分辨,而这些绒毛通常被认为是腹部疾病的一种指标。同时因为传统的内窥探头可能会有取样误差,而 OCT 能够对整个内腔进行成像,所以 OCT 对小肠成像可以达到 82% 的灵敏度和 100% 的特异性^[63]。

4.2.4 胰腺管

OCT 在胆管方面的主要应用是鉴别胆管癌、转移癌、硬化性胆管炎、胆汁性肝硬化,或者其他由胆结石引起的炎症。目前胰腺管的检测方法主要包括内窥逆行胰胆管造影(ERCP)和通过刷取活组织进行检查^[64],但是这些检测通常是不够的,因为病理特征一般都在组织表面以下,而且不容易通过上述检测发现。

2002 年 Poneris 等^[65]采用旋转扫描和螺旋扫描的 OCT 探头对胰腺管进行成像(图 17),早期研究的数据表明不同类型的窄带有直观上微小的形态学特征。最近,随着采用一些成熟的商业系统对胰

腺管进行成像,OCT 很有可能成为辅助 ERCP 的一种重要的技术。

4.2.5 其他

2005 年 Tsuboi 等^[66] 利用一个螺旋扫描的 OCT 探头配合支气管镜,在癌症病人的支气管腔内进行成像(图 18)。后来在 138 位重度吸烟者(其中 10 位患有癌症)中进行临床实验,结果表明 OCT 可以分辨正常组织的异常结构和瘤化。2009 年,Schmidbauer 等^[67] 将腹腔镜和前向式内窥探头

结合起来,对膀胱进行探测成像(图 19),在早期的系统中,诊断转移性细胞癌可达到 100% 的特异性和 89% 的灵敏度^[68]。1998 年,Feldchtein 等^[69] 采用前向式线扫型 OCT 对子宫颈进行成像,证明 OCT 可以在很多情形下区分子宫癌。2016 年 Bus 等^[70] 将用于心血管探测的内窥 OCT 探头与输尿管肾镜相结合,对输尿管进行成像(图 20),用以诊断泌尿上皮癌,达到了 86.7% 灵敏度和 78.6% 特异性。

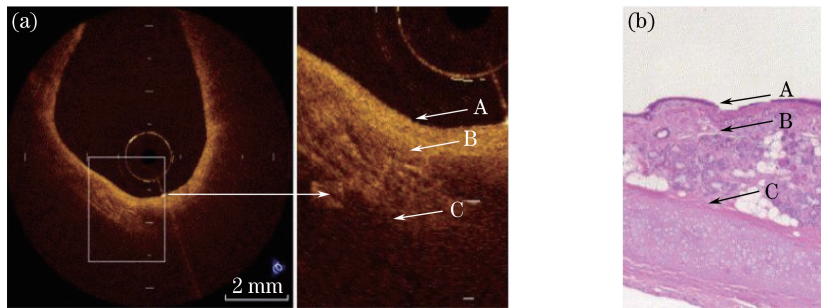


图 18 支气管 OCT 图像^[66]。(a)正常支气管 OCT 图像;(b)组织学图像(A 为黏膜层和黏膜下层, B 为平滑肌层,C 为软骨。可以清楚地分辨这些组织,也可以看到黏膜层和平滑肌层之间的间隙,同时可以在 OCT 和组织学图像中看到一些腺体组织和毛细血管)

Fig. 18 OCT images of bronchus^[66]. (a) OCT image of normal bronchus; (b) histological finding (A shows the mucosal and submucosal layers, B shows the smooth muscle layer, C shows the cartilage. A gap can be seen between the submucosa (A) and smooth muscle layer (B), epithelium, mucosa, and cartilage are clearly differentiated, as well as a number of glandular tissues and micro vessels by both OCT and histology)

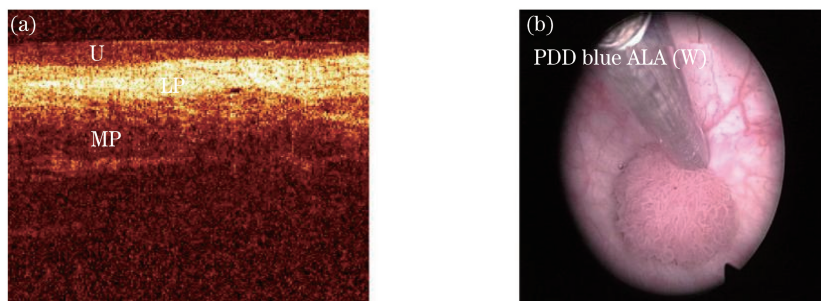


图 19 膀胱 OCT 图像^[67]。

(a)正常膀胱壁 OCT 图像(U 为膀胱上皮,LP 为固有层,MP 为肌层);(b)通过膀胱镜将 OCT 探头放在膀胱壁上
Fig. 19 OCT image of bladder^[67]. (a) OCT image of normal bladder wall (U, urothelium; LP, lamina propria; MP, muscularis layer); (b) OCT probe placed on the bladder wall, as seen during cystoscopy

表 2 总结比较了目前已提出的各种内窥探头在临床上对于不同组织成像的扫描方式、处理方法以及效果。可以看出内窥 OCT 作为辅助诊断的一种临床工具,不仅可以实现实时成像,减少取样误差,

还因为其高分辨率优势可以为传统方法提供更为准确的诊断信息,在某些领域(心血管系统、食道等)结合其他技术可以提供多维的组织信息,具有很广泛的应用前景。

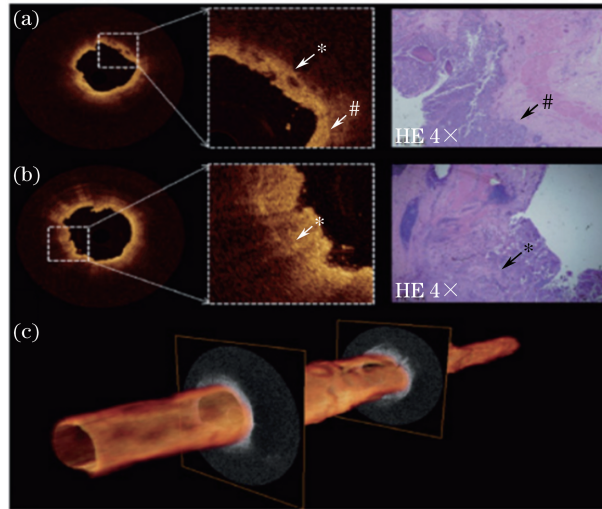


图 20 尿道图像^[70]。(a)(b)近端尿道 OCT 图像和组织学图像

(白色星号代表入侵性肿瘤,在组织学图像中用黑色箭头表示);(c)尿道 OCT 三维图像

Fig. 20 Images of ureter^[70]. (a)(b) Cross-sectional OCT images and histological images of proximal ureter (white asterisks denote interruption of thin dark line (white pound sign), suggesting invasive tumor, and corresponding histology revealed T3G3 urothelial carcinoma denoted by black arrow); (c) 3D OCT image of ureter

表 2 内窥探头临床应用

Table 2 Clinical applications of endoscopic probe

Observation object	Scanning way	Pre-imaging preparation	Judging tissues	Sensitivity & specificity	References
Cardiovascular system	Helical scanning	Insert into artery with saline flushing	Coronary wall	None	Refs. [58-59]
Esophagus	Rotary scanning	Insert into esophagus directly	Squamous mucosa	94% and 69%	Refs. [34, 43, 46, 60]
Stomach and small intestine	Helical scanning	Unknown	Intestinal villi	82% and 100%	Refs. [61-63]
Biliary	Helical Scanning	Auxiliary of ERCP	Biliary stricture	None	Refs. [64-65]
Pulmonary tract	Helical Scanning	Coordinate with bronchoscope	Dysplasia and carcinoma <i>in situ</i>	None	Ref. [66]
Bladder	Forward-Viewing	Coordinate with cytoscope	Microstructural in collagen	$\geq 90\%$	Refs. [67-68]
Cervix and uterus	Forward-Viewing	Unknown	Submucosal myoma and glandular fibrous polyps	None	Ref. [69]
Ureters	Forward-Viewing	Coordinate with ureterorenoscope	Superficial tissues	86.7% and 78.6%	Ref. [70]

5 结束语

近年来内窥 OCT 的发展得益于科学家、工程师和医生的共同努力, OCT 技术不仅在实验室,更在临床上取得了巨大的进展。在心血管系统和食道方面,内窥 OCT 的临床研究已取得许多重要的进展,同时更多其他领域的临床实验也将逐步开展。未来内窥 OCT 在临床上的研究重点将会集中在以

下三个方向。

1) 提高图像对比度或分辨率。Tearney 课题组提出的 μ OCT 由于采用超宽带光源,可以达到 $3.4 \mu\text{m}$ 的横向分辨率和 $1.7 \mu\text{m}$ 的纵向分辨率^[71],将分辨率提高了一个数量级。该技术目前还处于实验室研究阶段,且为离体成像。研制微米级分辨率的内窥 OCT 将会为医生提供许多新的疾病诊断方法。

2) 将 OCT 和其他技术相结合,提高诊断的特异性和灵敏度。比如将 OCT 和荧光图像结合,以便医生能根据散射强度对比度图像和荧光对比度图像准确地判断病变部位;将 OCT 和超声图像结合可同时实现高分辨率和大成像深度。

3) 为了 OCT 图像能在临床诊断中真正得到应用,需要采集大量医学图像,并通过与传统病理切片图像的比较建立诊断各种疾病的标准;同时,需要研究处理大量数据的硬件设施和算法,才可以有效地帮助医生在大量的实时图像中快速获取最重要的诊断信息以进行正确诊断。

通过以上几方面的工作,相信在不久的将来,内窥 OCT 将在临床诊断上发挥举足轻重的作用。

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] Lee P, Gao W, Zhang X. Performance of single-scattering vs. multiple-scattering model in the determination of optical properties of biological tissue with optical coherence tomography [J]. *Applied Optics*, 2010, 49(18): 3538-3544.
- [3] Zhu X M, Gao W R, Zhu Y. Improved köhler illumination-based full-field optical coherence tomography system [J]. *Acta Optica Sinica*, 2014, 34(5): 0511002.
朱晓萌, 高万荣, 朱越. 使用改进型科勒照明系统的全场光学相干层析成像系统[J]. *光学学报*, 2014, 34(5): 0511002.
- [4] Zhang X L, Gao W R, Chen C L, *et al.* Extraction and compensation for depth-resolved phase error in spectral domain optical coherence tomography [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2014, 41(2): 0204002.
张仙玲, 高万荣, 陈朝良, 等. 谱域光学相干层析成像中深度分辨相位误差提取及补偿[J]. *中国激光*, 2014, 41(2): 0204002.
- [5] Bian H Y, Gao W R, Zhang X L, *et al.* Reconstruction method based on the detected matrix for spectral-domain optical coherence tomography [J]. *Acta Optica Sinica*, 2014, 34(2): 0211003.
卞海溢, 高万荣, 张仙玲, 等. 基于观察矩阵的频域光学相干层析成像图像重构算法[J]. *光学学报*, 2014, 34(2): 0211003.
- [6] Gao W. Effects of temporal and spatial coherence on resolution in full-field optical coherence tomography[J]. *Journal of Modern Optics*, 2015, 62(21): 1764-1774.
- [7] Zhu Y, Gao W R. High-resolution full-field optical coherence tomography for biological tissue [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2014, 41(8): 0804002.
朱越, 高万荣. 全场高分辨生物组织光学层析成像[J]. *中国激光*, 2014, 41(8): 0804002.
- [8] Liao J L, Gao W R, Fang Q R. Spectrally encoded endoscopic imaging[J]. *Acta Optica Sinica*, 2014, 34(6): 0611004.
廖九零, 高万荣, 方俏然. 频谱编码内窥成像技术[J]. *光学学报*, 2014, 34(6): 0611004.
- [9] Li P, Kong X, Sun Q Y, *et al.* Numerical dispersion compensation in spectral domain optical coherence tomography based on concentration of energy in image spectrum [J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2014, 51(11): 111701.
李培, 孔雪, 孙沁园, 等. 基于图像频谱能量集中度的频域光学相干层析术数值色散补偿[J]. *激光与光电子学进展*, 2014, 51(11): 111701.
- [10] Chen C, Liao J, Gao W. The cross-correlation in spectral domain based Doppler optical coherence tomography [J]. *Optics Communications*, 2015, 338: 433-437.
- [11] Zhu Y, Gao W R, Guo Y C. A method of improving imaging quality of full-field optical coherence tomography[J]. *Acta Optica Sinica*, 2015, 35(5): 0517001.
朱越, 高万荣, 郭英呈. 提高全场光学相干层析系统成像质量的方法[J]. *光学学报*, 2015, 35(5): 0517001.
- [12] Zhou L P, Chen C L, Gao W R. Interpixel shift technique for increasing imaging depth of frequency domain optical coherence tomography[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2015, 52(2): 021701.
周丽萍, 陈朝良, 高万荣. 像素平移法提高频域光学相干层析成像深度[J]. *激光与光电子学进展*, 2015, 52(2): 021701.
- [13] Liao J L, Gao W R. A method of improving signal-to-noise ratio in spectrally encoded microscopy [J]. *Acta Optica Sinica*, 2015, 35(3): 0317001.
廖九零, 高万荣. 一种提高频谱编码成像技术信噪比的方法[J]. *光学学报*, 2015, 35(3): 0317001.
- [14] Gao W. Fourier spectrum analysis of full-field optical coherence tomography for tissue imaging [J]. *Proceedings of the Royal Society A*, 2015, 471(2179): 20150099.
- [15] Li P, Gao W R, Chen C L. Cross-correlation method for measuring spatial transverse flow rate based on spectral domain optical coherence tomography [J].

- Chinese Journal of Lasers, 2015, 42(10): 1004002.
- 李培, 高万荣, 陈朝良. 基于谱域光学相干层析术的互相关法测量空间横向流速[J]. 中国激光, 2015, 42(10): 1004002.
- [16] Chen C, Shi W, Gao W. Removing noise caused by motion artifacts in microcirculation maps of human skin *in vivo* [J]. Journal of Microscopy, 2015, 260(3): 389-399.
- [17] Chen C, Liao J, Gao W. Cube data correlation-based imaging of small blood vessels [J]. Optical Engineering, 2015, 54(4): 043104.
- [18] Bian H, Gao W. Stage-based frequency-modulated full-range complex Fourier-domain optical coherence tomography[J]. Optical Review, 2015, 22(5): 700-705.
- [19] Chen C, Shi W, Gao W. Imaginary part-based correlation mapping optical coherence tomography for imaging of blood vessels *in vivo* [J]. Journal of Biomedical Optics, 2015, 20(11): 116009.
- [20] Zhu Y, Gao W, Zhou Y, *et al.* Rapid and high-resolution imaging of human liver specimens by full-field optical coherence tomography [J]. Journal of Biomedical Optics, 2015, 20(11): 116010.
- [21] Shi W S, Gao W R, Chen C L. Handheld swept source optical coherence tomography for imaging human skin *in vivo* [J]. Acta Optica Sinica, 2015, 35(11): 1117001.
- 史伟松, 高万荣, 陈朝良. 人体皮肤在体手持式扫频光学相干层析系统 [J]. 光学学报, 2015, 35(11): 1117001.
- [22] Liu H, Gao W R, Chen C L. Handheld Spectral domain optical coherence tomography for *in vivo* tooth imaging [J]. Chinese Journal of Lasers, 2016, 43(2): 0204003.
- 刘浩, 高万荣, 陈朝良. 手持式牙齿在体谱域光学相干层析成像系统研究 [J]. 中国激光, 2016, 43(2): 0204003.
- [23] Gao W. Image contrast reduction mechanism in full-field optical coherence tomography [J]. Journal of Microscopy, 2016, 261(3): 199-216.
- [24] Gao W R, Chen Y D, Liu C, *et al.* FPGA-based rapid full-field optical coherence tomography [J]. Acta Photonica Sinica, 2016, 45(6): 0611001.
- 高万荣, 陈一丹, 刘畅, 等. 基于 FPGA 的快速全场光学相干层析方法 [J]. 光子学报, 2016, 45(6): 0611001.
- [25] Yang F F, Gao W R, Zhu Y. Hilbert transform in full-field optical coherence tomography [J]. Laser & Optoelectronics Progress, 2016, 53(11): 111102.
- 杨凡凡, 高万荣, 朱越. 全场光学相干断层成像 Hilbert 变换方法研究 [J]. 激光与光电子学进展, 2016, 53(11): 111102.
- [26] Gao W, Zhu Y. Fractal analysis of en face tomographic images obtained with full field optical coherence tomography [J]. Annalen der Physik, 2017, 529(3): 1600216.
- [27] Guo Y C, Gao W R, Zhu Y. Compensation interferometer based tandem full-field optical coherence tomography system [J]. Laser & Optoelectronics Progress, 2017, 54(1): 011101.
- 郭英呈, 高万荣, 朱越. 基于补偿干涉仪的串联式全场光学相干层析术 [J]. 激光与光电子学进展, 2017, 54(1): 011101.
- [28] Wu X, Gao W. Dispersion analysis in micron resolution spectral domain optical coherence tomography [J]. Journal of the Optical Society of America B, 2017, 34(1): 169-177.
- [29] Zhang Y X, Gao W R, Wu X P. Interferometric synthetic aperture microscopy algorithm based on nonuniform fast Fourier transform [J]. Acta Optica Sinica, 2017, 37(4): 0418001.
- 张运旭, 高万荣, 伍秀彬. 基于非均匀傅里叶变换的干涉合成孔径显微算法 [J]. 光学学报, 2017, 37(4): 0418001.
- [30] Chen C, Cheng K, Jakubovic R, *et al.* High speed, wide velocity dynamic range Doppler optical coherence tomography (part V): Optimal utilization of multi-beam scanning for Doppler and speckle variance microvascular imaging [J]. Optics Express, 2017, 25(7): 7761-7777.
- [31] Gao W, Wu X. Differences between time domain and Fourier domain optical coherence tomography in imaging tissues [J]. Journal of Microscopy, 2017, 268(2): 119-128.
- [32] Lü P, Liu F, Lü K Z, *et al.* A developmental history of endoscopy [J]. Chinese Journal of Medical History, 2002, 31(1): 10-12.
- 吕平, 刘芳, 吕坤章, 等. 内窥镜发展史 [J]. 中华医学史杂志, 2002, 32(1): 10-12.
- [33] Tran P H, Mukai D S, Brenner M, *et al.* *In vivo* endoscopic optical coherence tomography by use of a rotational microelectromechanical system probe [J]. Optics Letters, 2004, 29(11): 1236-1238.
- [34] Vakoc B J, Shishko M, Seok H Y, *et al.* Comprehensive esophageal microscopy by using optical frequency-domain imaging (with video) [J].

- Gastrointestinal Endoscopy, 2007, 65(6): 898-905.
- [35] Fercher A F, Hitzengerger C K, Kamp G, *et al.* Measurement of intraocular distance by backscattering spectral interferometry [J]. Optics Communications, 1995, 117(1/2): 43-48.
- [36] Choma M A, Sarunic M V, Yang C, *et al.* Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography [J]. Optics Express, 2003, 11(18): 2183-2189.
- [37] Tearney G J, Boppart S A, Bouma B E, *et al.* Scanning single-mode fiber optic catheter-endoscope for optical coherence tomography[J]. Optics Letters, 1996, 21(7): 543-545.
- [38] Bian H Y, Gao W R, Liao J L. Design of the probe of swept source optical tomography for endoscopic imaging[J]. Acta Photonica Sinica, 2016, 45(9): 0911001.
卞海溢, 高万荣, 廖九零. 内窥镜扫频光源光学相干层析系统的探头设计[J]. 光子学报, 2016, 45(9): 0911001.
- [39] Wu Y, Xi J, Huo L, *et al.* Robust high-resolution fine OCT needle for side-viewing interstitial tissue imaging [J]. IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics, 2010, 16(4): 863-869.
- [40] Xi J, Huo L, Wu Y, *et al.* High-resolution OCT balloon imaging catheter with astigmatism correction [J]. Optics Letters, 2009, 34(13): 1943-1945.
- [41] Li X D, Boppart S A, Van Dam J, *et al.* Optical coherence tomography: Advanced technology for the endoscopic imaging of Barrett's esophagus [J]. Endoscopy, 2000, 32(12): 921-930.
- [42] Wang T, Pfeiffer T, Regar E, *et al.* Heartbeat OCT: *In vivo* intravascular megahertz-optical coherence tomography [J]. Biomedical Optics Express, 2015, 6(12): 5021-5032.
- [43] Isenberg G, Sivak M V, Chak A, *et al.* Accuracy of endoscopic optical tomography in the detection of dysplasia in Barrett's esophagus: A prospective, double-blinded study [J]. Gastrointestinal Endoscopy, 2005, 62(6): 825-831.
- [44] Wang T, Wieser W, Springeling G, *et al.* Intravascular optical coherence tomography imaging at 3200 frames per second[J]. Optics Letters, 2013, 38(10): 1715-1717.
- [45] Li Q, Gao C L, Chen X D, *et al.* Design of OCT endoscopic imaging system by rotated scanning probe [J]. Acta Photonica Sinica, 2009, 38(10): 2650-2653.
- 李乔, 高长磊, 陈晓冬, 等. 基于旋转扫描探头的 OCT 内窥成像系统设计 [J]. 光子学报, 2009, 38(10): 2650-2653.
- [46] Bouma B E, Tearney G J. Power-efficient nonreciprocal interferometer and linear-scanning fiber-optic catheter for optical coherence tomography [J]. Optics Letters, 1999, 24(8): 531-533.
- [47] Fu H L, Leng Y, Cobb M J, *et al.* Flexible miniature compound lens design for high-resolution optical coherence tomography balloon imaging catheter[J]. Journal of Biomedical Optics, 2008, 13(6): 060502.
- [48] Tumlinson A R, Barton J K, Pivazay B, *et al.* Endoscope-tip interferometer for ultrahigh resolution frequency domain optical coherence tomography in mouse colon [J]. Optics Express, 2006, 14(5): 1878-1887.
- [49] Wang D, Duan C, Zhang X, *et al.* Common-path optical coherence tomography using a microelectromechanical-system-based endoscopic probe[J]. Applied Optics, 2016, 55(25): 6930-6935.
- [50] Tumlinson A R, Hariri L P, Utzinger U, *et al.* Miniature endoscope for simultaneous optical coherence tomography and laser-induced fluorescence measurement[J]. Applied Optics, 2004, 43(1): 113-121.
- [51] Ryu S Y, Choi H Y, Na J, *et al.* Combined system of optical coherence tomography and fluorescence spectroscopy based on double-cladding fiber [J]. Optics Letters, 2008, 33(20): 2347-2349.
- [52] Li X, Yin J, Hu C, *et al.* High-resolution coregistered intravascular imaging with integrated ultrasound and optical coherence tomography probe [J]. Applied Physics Letters, 2010, 97(13): 133702.
- [53] Moon S, Piao Z, Kim C, *et al.* Lens-free endoscopy probe for optical coherence tomography [J]. Optics Letters, 2013, 38(12): 2014-2016.
- [54] Cui D, Chu K K, Yin B, *et al.* Flexible, high-resolution micro-optical coherence tomography endobronchial probe toward *in vivo* imaging of cilia [J]. Optics Letters, 2017, 42(4): 867-870.
- [55] Liu L B, Liu C, Howe W C, *et al.* Binary-phase spatial filter for real-time swept-source optical coherence microscopy [J]. Optics Letters, 2007, 32(16): 2375-2377.
- [56] Kang L H, Yang J K, Wang G L, *et al.* The

- sensitivity and specificity of one-field non-mydratric 45° digital photography for diabetic retinopathy screening[J]. *Journal of Medical Research*, 2007, 36(7): 25-28.
- 康立华, 杨金奎, 王光璐, 等. 单视野免散瞳数码眼底照相筛查糖尿病视网膜病变敏感性和特异性[J]. *医学研究杂志*, 2007, 36(7): 25-28.
- [57] Lorensen D, Yang X, Kirk R W, *et al.* Ultrathin side-viewing needle probe for optical coherence tomography[J]. *Optics Letters*, 2011, 36(19): 3894-3896.
- [58] Yabushita H, Bouma B E, Houser S L, *et al.* Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography[J]. *Circulation*, 2002, 106(13): 1640-1645.
- [59] Ughi G J, Wang H, Gerbaud E, *et al.* Clinical characterization of coronary atherosclerosis with dual-modality OCT and near-infrared autofluorescence imaging[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(11): 1304-1314.
- [60] Lee H C, Ahsen O O, Liang K, *et al.* Endoscopic optical coherence tomography angiography microvascular features associated with dysplasia in Barrett's esophagus: A pilot study (with video)[J]. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2017, 8(3): 476-484.
- [61] Sergeev A, Gelikonov V, Gelikonov G, *et al.* *In vivo* endoscopic OCT imaging of precancer and cancer states of human mucosa[J]. *Optical Express*, 1997, 1(13): 432-440.
- [62] Masci E, Mangiavillano B, Barera G, *et al.* Optical coherence tomography in pediatric patients: A feasible technique for diagnosing celiac disease in children with villous atrophy[J]. *Digestive and Liver Disease*, 2009, 41(9): 639-643.
- [63] Sivak M V, Kobayashi K, Izatt J A, *et al.* High-resolution endoscopic imaging of the GI tract using optical coherence tomography[J]. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2000, 51(4): 474-479.
- [64] Draganov P V, Chauhan S, Wagh M S, *et al.* Diagnostic accuracy of conventional and cholangioscopy-guided sampling of indeterminate biliary lesions at the time of ERCP: A prospective, long-term follow-up study[J]. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2012, 75(2): 347-353.
- [65] Poneros J M, Tearney G J, Shiskov M, *et al.* Optical coherence tomography of the biliary tree during ERCP[J]. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2002, 55(1): 84-88.
- [66] Tsuboi M, Hayashi A, Ikeda N, *et al.* Optical coherence tomography in the diagnosis of bronchial lesions[J]. *Lung Cancer*, 2005, 49(3): 387-394.
- [67] Schmidbauer J, Remzi M, Klatter T, *et al.* Fluorescence cystoscopy with high-resolution optical coherence tomography imaging as an adjunct reduces false-positive findings in the diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder[J]. *European Urology*, 2009, 56(6): 914-919.
- [68] Zagaynova E V, Streltsova O S, Gladkova N D, *et al.* *In vivo* optical coherence tomography feasibility for bladder disease[J]. *Journal of Urology*, 2002, 167(3): 1492-1496.
- [69] Feldchtein F, Gelikonov G, Gelikonov V, *et al.* Endoscopic applications of optical coherence tomography[J]. *Optical Express*, 1998, 3(6): 257-270.
- [70] Bus M T, Bruin D M, Faber D J, *et al.* Optical coherence tomography as a tool for *in vivo* staging and grading of upper urinary tract urothelial carcinoma: A study of diagnostic accuracy[J]. *Journal of Urology*, 2016, 196(6): 1749-1755.
- [71] Chu K K, Unglert C, Ford T N, *et al.* *In vivo* imaging of airway cilia and mucus clearance with micro-optical coherence tomography[J]. *Biomedical Optics Express*, 2016, 7(7): 2494-2505.