

激光辐照下生物组织内光分布理论模型

吕晨阳, 战仁军*

中国人民武装警察部队工程大学装备管理与保障学院, 陕西 西安, 710086

摘要 光热、光化及光机械等多种激光-生物组织相互作用研究的基础都是对激光辐照下生物组织内部光分布的准确描述, 而准确描述组织内部光分布的有效手段是采用各类数学模型及模拟方法。主要概述了目前国内外描述组织内部光分布的主要理论、研究模型及定量分析方法, 对各方法模型的适用范围、优势及局限等进行了横向对比分析, 同时对大多数仿真及实验的理论基础进行了纵向回顾, 并将重点聚焦于总结国内外学者在理论上的最新突破及对实际问题的解决, 以方便读者快速、全面地追踪前沿。最后总结了目前该领域研究中所面临的几个主要问题, 并对今后的发展方向进行了展望。

关键词 生物光学; 生物组织; 光分布; 一阶散射; 蒙特卡罗; 漫射近似; Kubelka-Munk

中图分类号 Q631

文献标志码 A

doi: 10.3788/LOP202158.0600003

Theoretical Models of Light Distribution in Biological Tissues Irradiated by Laser

Lü Chenyang, Zhan Renjun*

College of Equipment Management and Support, Engineering University of People's Armed Police, Xi'an, Shaanxi 710086, China

Abstract The basis of various laser-biological tissue interaction studies such as photothermal, actinic, and photomechanical effect studies is the accurate description of the light distribution in biological tissues under laser irradiation, and the effective methods to accurately describe the light distribution are various mathematical models and simulation methods. Therefore, the paper systematically summarizes the main theories, research models, and quantitative analysis methods that describe the light distribution in the biotissue at home and abroad. At the same time, the horizontal comparison and analysis of the application scope, advantages, and limitations of each method model is carried out. We longitudinally review the theoretical basis of most simulations and experiments, and focus on summarizing the latest theoretical breakthroughs and solutions of practical problems proposed by domestic and foreign scholars, so as to facilitate readers to track the frontier quickly and comprehensively. Finally, we point out some deficiencies in the current research in this field and make a certain prospect for the future development direction.

Key words biotechnology; biological tissue; light distribution; first order scattering; Monte Carlo; diffuse approximation; Kubelka-Munk

OCIS codes 170.3660; 170.6935; 170.7050

1 引言

激光与组织相互作用机理的研究是一项十分复

杂且应用广泛的基础性研究, 随着激光技术的发展, 很多应用需要对不同生物组织内的激光剂量进行定量分析, 如激光医学^[1-5]、激光外科^[2]、激光热疗^[6-7]

收稿日期: 2020-07-14; 修回日期: 2020-07-18; 录用日期: 2020-09-09

基金项目: 国家自然科学基金(51305458)、陕西省科技计划(2016JM6043)、武警工程大学科研项目(WJY201211)

* E-mail: zhanrenjun@aliyun.com

及激光成像^[4]等方面的应用。人们对于军事领域的研究主要集中于对非致命激光武器的人体效应评估等方面,例如对人眼的暂时性致盲以及对人体皮肤的热痛刺激等^[8-9],而所有这些研究及应用的都是对激光辐照下组织内部光分布的准确描述。多年来该领域学者在无数理论和实验基础上试图通过多种数学及物理模型来准确描述组织内光的传播特性,国外方面, Jasiński^[10]、Hamdy^[11]、Gökçe^[12]、Korczak^[13]等诸多学者都对研究该问题的特定方法进行了深入的研究,但是能够较为系统地总结目前主流方法的综述类文章却很少,对这些方法的横向对比分析的文章更是匮乏;国内方面也面临着同样的问题,早期张震西等翻译的国外著作对该领域具有奠基性作用,后来以李小霞^[14]为代表的天津大学的学者较早地对该问题展开了研究,此后王亚芬^[15]、张纪庄^[16]、董晓曦^[17]和王晗^[18]等都对该问题进行了一定的回顾。但通过大量分析国内外文献可以发现,目前几乎没有能够系统性地总结组织内光分布的主要理论、研究模型及定量分析方法的文

献。因此很有必要对目前最新的理论及应用进行综述。研究该类问题的关键在于通过建立激光与组织间关系的数学模型来求解光在强散射且不均匀的活体组织介质中的传播和分布变化规律,因此本文主要对不同的理论模型进行总结及对比分析,并对该理论的前沿应用进行概述,以方便读者在全面了解该领域问题的同时快速追踪前沿。

2 生物组织中的光子传输

研究光分布模型的前提是对光子在生物组织中传输特性的准确描述。激光的物理剂量以及组织的光学特性参数共同决定了组织内部的光分布,利用光分布以及组织的热物性参数表示组织的热源,进而通过辐射传热方程求解组织内的温度场分布。温度场随时间的变化会改变组织的光学特性进而改变光分布,因此组织光热过程既是一个多物理场的耦合过程也是随时间变化的动态过程,总体研究思路如图 1 所示,由此可见准确描述组织内的光分布是研究激光与组织光热效应作用机理中最为重要的一个环节。

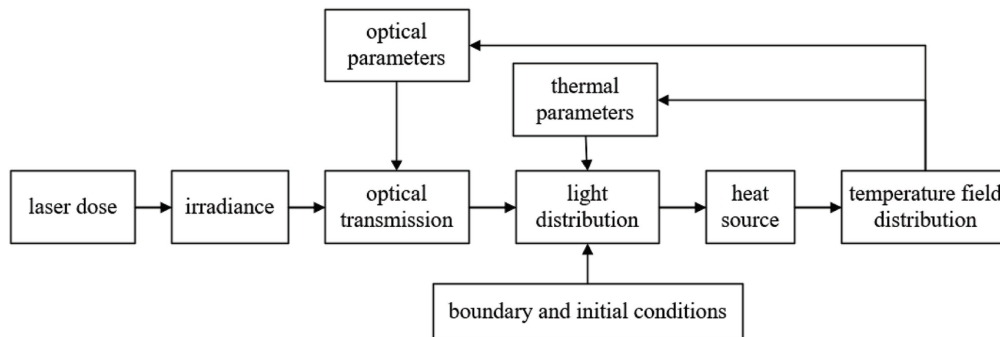


图 1 生物组织光热效应的动态分析模型

Fig. 1 Dynamic analysis model of photothermal effect of biological tissues

根据近似程度的不同,多年以来各国学者提出了多种方法来对光在生物组织内的传播行为进行理论建模,传输理论和解析理论是目前两种最主要的方法。解析理论从光的波动性出发,通过 Maxwell 方程组推导出相关变量的微积分方程,其在数学上的推导是严格的,但是需要得到组织的电介质特性且推导过程比较复杂,因此局限性较大。而传输理论描述了光子通过浑浊介质时的现象,因此没有上述这些限制,但这一理论具有一定的试探性特点,虽然不具备分析理论的严格性,但在大多数情况下光子传输理论的分析结果与实验结果的相关度很高,是目前国内外研究中应用最多的理论模型。表 1 总结了全文公式中所有符号的物理量含义。

传输理论是从光的粒子性出发,依据光在混浊介质中的传播特性建立微分控制方程。Ishimaru^[19]提出的辐射传输方程(RTE)便是对光子传输理论的详细描述,该方程描述了光子束辐照的空间变化^[20]:

$$\frac{dJ(r, s)}{ds} = -\mu_t J(r, s) + \mu_s \int_{4\pi} p(s, s') J(r, s') d\omega', \quad (1)$$

该方程的解为^[21]

$$J_c = I_0 \delta(\omega - \omega_s) \exp(-d), \quad (2)$$

式中: $J_c = J - J_d$; $\delta(\omega - \omega_s)$ 为在给定方向 s 上的狄拉克函数。由以上分析可以看出,该理论的关键在于对呈指数型衰减的 J_c 的分析。为此,多年来无数的

学者运用了多种方法开发能够准确描述光子在浑浊介质中多次散射过程的简化模型。这些方法主要包括随机游走理论^[22-23]、经验预测方法^[24]和加法倍增方法^[25]等,它们通常使用简化的解析表达式来预测如总透射率分布、散射的平均余弦和行进距离等参数。各种模型的理论基础包括蒙特卡罗(MC)和输运方程两大类^[26-27],输运方程的缺陷在于通常使用

简单的相函数来描述各向异性或各向同性散射,这种简化不能区分例如具有相同的各向异性因子 g 但光子概率密度函数却完全不同的相似组织的相位函数,且利用输运方程计算各向异性散射、吸收介质、光密度或相函数非均匀分布时存在不足。图 2 总结了该问题研究中所涉及的理论及方法之间的逻辑层次关系。

表 1 全文公式中的物理量含义

Table 1 Meaning of physical quantities in equations in this paper

| Parameter | Physical meaning | Parameter | Physical meaning |
|--------------|--|-------------|---------------------------------------|
| J | Attenuated irradiance | s' | Direction before scattering |
| $r = (r, z)$ | Spatial location | s | Direction after scattering |
| $d\omega'$ | Micro stereoangle in direction of s' | ρ | Radial position vector |
| θ | Angle between s' and s | S | Optical path length |
| p | Scattering phase function | g | Anisotropic factor |
| J_c | Coherent irradiance | I_0 | Incident light intensity |
| J_d | Diffuse irradiance | I | Transmitted light intensity |
| Q | Photon source | d | Optical depth |
| P | Laser power | φ | Luminous flux density |
| ω_0 | Spot radius | φ_0 | Incident luminous flux density |
| D | Diffusion coefficient | G | Photon time dispersion |
| τ | Laser pulse duration | t | Calculating time |
| μ_a | Absorption coefficient | R | Specular reflectance |
| μ_t | Total attenuation coefficient | μ_s | Scattering coefficient |
| L | Physical thickness of sample | c | Speed of light in medium |
| μ_s' | Reduced scattering coefficient | μ_t' | Reduced attenuation coefficient |
| k_{sc} | Scattered photon distribution | h | Spatial angular distribution function |
| k | Total photon distribution | | |

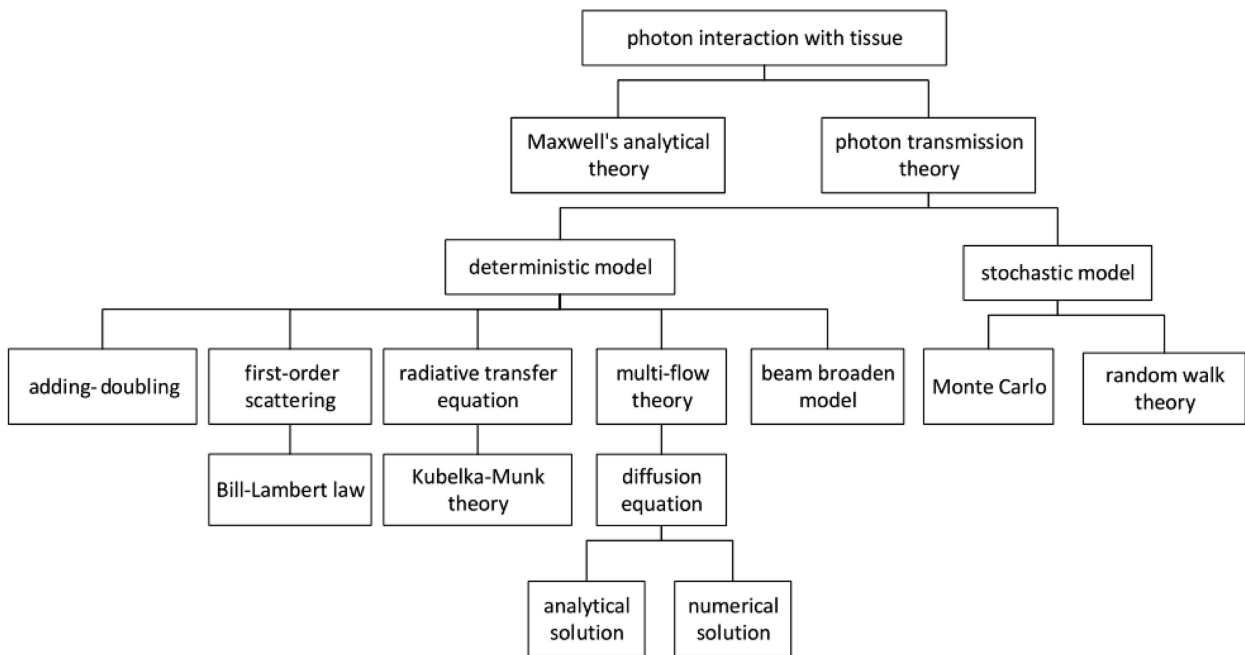


图 2 光子输运理论层次结构图

Fig. 2 Hierarchical structure of photon transport theory

3 基于 MC 的光分布模型

3.1 分析方法

MC 法是所有组织光学建模方法中最为准确的一种,具有不受组织结构复杂程度的限制、可以兼容高散射和低散射介质、可模拟混浊介质中非均匀性和折射率变化等特性的优势。在计算量可以承受的前提下,MC 法能够以任何所需要的精度求解输运方程,为复杂结构的混浊介质中的光传输问题提供了一种灵活而严谨的计算方法。MC 具有统计方法的灵活性,不仅可以用来求解正问题,也可以用来求解反问题。正问题通常是对给定光学性质的组织进行光分布模拟,而反问题则是通过将 MC 方法模拟的光分布与实验测量值进行拟合来估计组织光学性质。MC 法最先由 Metropolis 和 Ulam^[28] 提出,后来

Graaff 等^[29] 对其进行了改进,大幅缩短了计算时间。Groenhuis 等^[30-31] 提出了 MC 法模拟光分布的具体步骤^[32-35]。该算法的基础是随机游走原理以及概率论和统计理论,其“俄罗斯轮盘赌”的方法虽然在一定程度上节省了计算资源^[36],但却增加了光子路径长度,这影响了光子路径的分布并带来了一定的不确定性,而且使得物理解释方面也存在争议^[37]。因此,Meglinsky 等^[38-39] 提出了一种结合统计加权和光子路径进行有效建模的新方法,该方法解决了“俄罗斯轮盘赌”中出现的能量守恒问题,并避免了为解释结果而进行的额外计算。近年来,Lin 等^[40-41] 又引入了马尔可夫链来模拟光子通过混浊介质的各向异性散射过程,成功地将复杂的多次散射问题转化为矩阵形式。MC 建模分析的一般过程可以通过如图 3 所示。

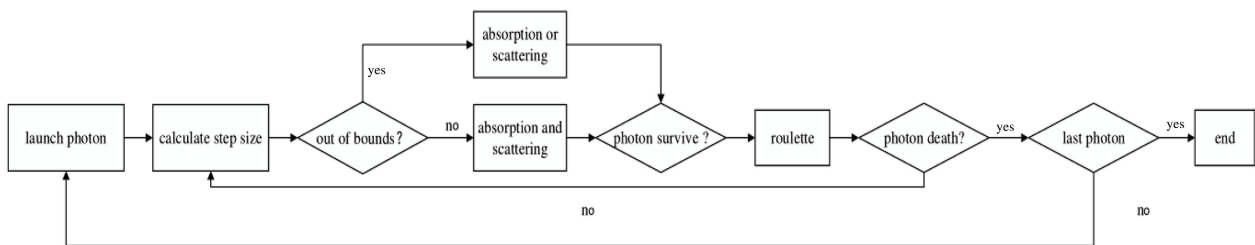


图 3 MC 建模分析流程图

Fig. 3 Flow chart of MC modeling analysis

在实际应用过程中,MC 法常与积分球(IS) 合成 MC/IS 系统,通过该系统可以准确测量组织的光学参数并描述光分布,例如:Pushkareva 等^[42] 使用 MC 法结合双积分球实验验证了激光与新生儿皮肤组织的相互作用;Cook 等^[43] 对现有 MC 法进行了扩展以模拟 IS 实验,并用解析表达式表示出了 IS 中光子重新入射到组织上的概率。Zhu 等^[44] 对 2013 年以前的 MC 方法在组织光学中的应用进行了比较详细的综述;Wehner 等^[45] 模拟了激光生物组织焊接过程中激光波长和光束轮廓对软组织凝血深度的影响;Petrova^[46] 通过对波长为 800 nm 的激光束进行数值模拟来研究人体皮肤的温度分布;Chen 等^[47] 对人体脂肪组织中的光散射和吸收进行了准确描述;Burhan 和 Tozburun^[48] 模拟了 1455, 1490, 1550 nm 的激光使人体神经达到激活温度的最佳刺激参数,这为光学神经刺激技术的发展提供了参考。此外,Lim 等^[49] 使用具有光学特性的多层组织模型进行 MC 模拟以评估光通量分布,这为采用光动力疗法治疗癌症起到了重要作用;Halim 等^[50] 定量研究了 4 层三维皮下脂肪层厚度变化与

肌肉氧合的关系,进一步研究了光在多层组织内的传播问题;Ash 等^[51] 使用多层皮肤模型的定制 MC 仿真软件模拟了组织中紫外线、可见光和红外辐射的穿透深度;Hamdy^[11] 用 MC 仿真模型获取了人脑组织的空间分辨稳态散射反射谱,研究了正常和凝结状态下不同大脑组织中的光传播,又基于同样的方法对光在乳腺组织中的传播进行了数值研究,并将其用于乳腺癌的早期检测中^[52]。总的来说,MC 法的优点在于它考虑了不匹配界面样品边缘的光损失、介质的任何相函数,以及入射光束的大小和任意角度分布^[32,53-54],其最主要的缺点是其统计性使得跟踪大量的光子需要很长的时间来确保良好的收敛性。

3.2 加速方法

目前主要通过 5 种加速方法来改善 MC 在速度方面的缺陷,分别为比例 MC(SMC)、混合 MC(HMC)、微扰 MC(PMC)、减方差技术以及并行计算 MC 等方法。

3.2.1 比例 MC

SMC 法基于散射特性决定光子路径而吸收特

性只影响存活光子权重这一事实,通过记录单个或多个基线 MC 光子的生存历史,应用比例关系来估计具有不同光学特性组织模型的漫反射或透射。该方法由 Graaff 等^[29]率先提出,并快速计算了具有不同光学特性的平板状组织的总反射率和透射率, Kienle 和 Patterson^[55]对于 Graaff 理论进行了扩展,以模拟具有任意光学特性的半无限均匀组织模型的空间和时间分辨漫反射,但该方法的离散表示和插值都可能引入误差,这些误差在计算时往往会被放大。Pifferi 等^[56]为此又提出了一种类似的方法,与 Kienle 和 Patterson 所提方法不同的是, Pifferi 所提方法通过利用 MC 模拟结果在不同散射系数范围内的插值并通过对 μ_s 进行缩放来计算反射率和透射率。该方法提高了不同 μ_s 下结果的准确性,但代价是显著增加了基线 MC 模拟的数量。以上几位学者所提出的方法虽然速度快,但都无法避免离散和插值引入的误差。为了提高精度, Alerstam 等^[57]通过对单个光子进行比例运算实现了对 Kienle 和 Patterson 所提方法的改进;后来 Palmer 等^[58]通过结合比例和卷积运算将 Graaff 等的定标方法从铅笔束照明扩展到光纤照明; Wang 等^[59]提出用两个卷积公式计算单光束在半无限介质中漫反射的方法。但这些方法都只涉及均匀的组织模型, Liu 等^[60]提出了一种将比例方法应用于多层组织模型的方法,并且该方法对两层和三层上皮组织模型进行了验证。近年来 Jiang^[61]、Sabzevari^[62]和 Rearden^[63]等诸多学者都基于 SMC 方法解决了不同领域的实际问题。

3.2.2 微扰 MC

PMC 方法同样需要一次基线模拟以分析每个光子的出射权重、路径长度和碰撞次数的轨迹等信息,可给出基线模拟中的存活权重与微扰理论中的存活权重之间的关系^[64-65],这使得该方法对每一次微扰的近似是有效的^[66]。PMC 法与 SMC 法相比在本质上是相似的,因此其精度取决于微扰模型中的新光学属性与基线模拟中的原始光学属性之间差异的大小,相反 SMC 本质上是精确的,因为它不考虑光学属性的差异,单纯的比例缩放不会产生近似现象。当扰动区域较小时,PMC 的一个重要优势是简单和快速,因此广泛应用于光传输的反问题研究中。例如, Sassaroli 等^[64]提出了两个微扰关系,基于从均匀介质基线模拟中所获得的轨迹信息估计了引入散射/吸收不均匀介质的漫反射时间响应。Hayakawa 等^[65]证明了可将微扰关系与双参数

Levenberg 算法相结合,以快速解决双层组织模型中的光子逆迁移问题,并用这种方法从层状上皮组织模型中提取了光学特性^[67]。Kumar 和 Vasu^[68]提出了一种基于 PMC 法提取具有低 μ_s 的异质组织光学属性的新方法; Sassaroli^[69]又提出了一种可用于在具有任意光学属性的组织模型中研究光子迁移的快速 PMC 方法,且该方法需要的硬盘空间最小,特别适用于解决像点变换等成像逆问题; Zhu 和 Liu^[44]提出了一种结合 SMC 和 PMC 方法的混合方法,该方法与单独的 SMC 或 PMC 法相比,不仅具有速度上的优势也具有范围上的优势。Song 等^[70]提出了一种新的快速 PMC 法; Perfetti 和 Rearden^[71]用连续能量的 PMC 法开发了用于灵敏度分析的广义理论; Leino 等^[72-73]将 PMC 法用于定量光声层析成像技术,这为该领域的研究带来了突破。

3.2.3 混合 MC

HMC 法是将其他较快速的方法耦合到标准 MC 模拟中,从而将 MC 在精度上的优势与其他方法在速度上的优势相结合,早期 Duane 等^[74]对该方法进行了较为详细的概述。HMC 法中最常见的是将标准 MC 与扩散理论相结合,例如 Flock^[75]、Wang^[76]、Luo^[77]等采用该方法解决了相关问题,他们首先对组织的光学性质和几何参数进行 MC 模拟,然后用 MC 模拟的结果对扩散理论的计算结果进行修正。HMC 法不仅体现了 MC 法可在光源附近进行精确模拟的优势,也体现了扩散理论在远离光源位置的模拟速度优势。Wang^[78]将该方法从半无限介质推广到有限厚度浊介质中; di Rocco 等^[79]采用 HMC 法加速了对深度不均匀的平板几何介质的 MC 模拟; Tinet 等^[80]将用于核工程领域的统计估计器应用于模拟时间分辨光散射问题的快速半解析 MC 模型之中; 与 Tinet 等所提出的解法类似, Chatigny 等^[81]基于 HMC 法将乳腺组织模型分为多个各向同性和各向异性区域,有效地模拟了时间和空间透射。Alexandrakis 等^[82]提出了一种快速扩散的 HMC 方法,用于模拟双层人体皮肤模型中的空间分辨反射和相位延迟,并证明了 HMC 法比标准的 MC 模拟在速度上要快数百倍。近年来, Zhuang 等^[83]将基于能量区域划分的 HMC 法用于 3D 中子输运模拟之中; Prokhorenko 等^[84]用 HMC 方法完成了对结构和特性的预测; Lee 和 Mycek^[85]通过带有射线跟踪的 HMC 法实现了混浊介质中的荧光测量。这些研究都充分证明了 HMC 法的独有优势和巨大潜力。

3.2.4 减方差技术

除了以上综述的混合方法外,最初应用于模拟中子运输的多重减方差技术^[86]也已被用于组织中光运输的 MC 模拟。例如,加权光子模型和俄罗斯轮盘赌方案已经被用在多层组织中光子传输的 MC 建模中^[87]。Liu 和 Ramanujam 在 MC 建模中使用了最古老和使用最广泛的几何分裂减方差技术以加速 MC 数据库的创建,该方法将组织模型分成若干个域并通过在增加重要域中采样机会的同时减少在其他域中的采样机会来减小重要体积中的方差,根据模拟的漫反射估计了双层上皮组织模型的光学属性。Chen 和 Bai^[88]提出了一种受控 MC 方法,引入了一个具有可调吸引因子的吸引点来使光子更有可能沿与探测器相交的方向传播,以此提高轨迹生成

的效率,该方法可同时应用于透射几何^[88]和反射几何^[89]中。后来,Behin-Ain 等^[90]扩展了 Chen 的方法,有效地构建了由可见光或近红外光通过散射介质所产生的早期时间点扩展函数;Lima 等^[91-92]通过在标准 MC 中加入优化重要性抽样的方法,在时域 OCT 的快速 MC 仿真中获得了数百倍的加速。最近的研究中,Dubey 等^[93]提出了一种基于随机梯度 Langevin 动力学的减方差技术;Chatterji 等^[94]就关于随机梯度的 MC 减方差理论进行了较为详细的综述;Kilby 等^[95]基于 MC 的减方差技术解决了辐射传输层析成像问题。总而言之,4 种加速方法都有各自独特的优势及局限,表 2 从加速性能、相对误差、优势和局限 4 个方面对上述方法进行了总结^[60,69,91-92,96]。

表 2 不同的加速 MC 方法的特点比较

Table 2 Comparison of characteristics of different accelerated MC methods

| Method | Acceleration relative to standard MC | Relative error in simulated optical measurement | Advantage | Disadvantage |
|--------------------|--------------------------------------|--|---|---|
| SMC | 200 | Less than 4% | No approximation is made, and it is accurate and fast | Currently only be applicable to hierarchical organization models |
| PMC | 1300 | Can be less than 4% , depending on magnitude of perturbation | It is applicable to tissue with complex structures | Sensitive to disturbances in scattering |
| HMC | 300 | Around 5% | It has a larger applicable range than PMC | Calculation is relatively complex and specific area must be homogeneous |
| Variance reduction | 300 | Around 5% | There are a variety of choices available. | Limitation varies with specific technique |

并行计算的 MC 法是单纯的并行加速计算机技术在 MC 运算中的应用,可以与上述 4 种方法相结合,此处不作详细叙述。除了 SMC、PMC、HMC、减方差技术及并行计算 MC 等相对较成熟的方法之外,还有很多新方法被提出。Hardy 等^[97]建立了任意形状混浊介质中光子迁移的 MC 模型,将底层的数学形式转换为 OpenCL 语言代码,这使得在 GPU 上的模拟加速比大幅提高,从而进一步证明了并行加速这一观点;Talebi 等^[98]提出了基于 MC 模拟的优化快速数值方法,用多种算法来解决在任意对流边界条件和内部热源分布情况下的稳态和瞬态热传导问题;Marquet 等^[99]用两个概率分布函数模拟了混浊介质中的光分布以消除重复参数、提高运算效率。Graaff 等^[29]提出了一种压缩 MC (CMC)

算法来描述光传输,CMC 模型的应用较为广泛。Lin 等^[100]用 CMC 法研究了具有任意 μ_a 和 μ_s 的混浊介质的空间分辨反射率,证明了该方法比传统的 MC 方法更加高效快速。Khalil 等^[101-103]提出反问题图解方法;van der Zee 等^[104-106]运用了一种在初步 MC 模拟之后生成查找表的方法来提提高计算效率。

总而言之,MC 方法除计算时间较长之外并无严重的缺陷,在很多方面具有其他方法都无法替代的优势,随着生物组织模型的复杂程度、精细程度以及耦合程度的不断提高,MC 法势必展现出无限的潜力。此外,随着计算机辅助算法的不断成熟,MC 法在计算时间上的瓶颈必然会被突破,因此越来越受到广大学者的青睐。

4 基于输运方程的光分布模型

4.1 光束加宽模型

光束加宽模型是基于光传输过程中的相干辐射度呈指数衰减所推导出来的,该模型将内部热源作用分为散射和吸收两部分。用数学方法描述组织的内部热源,可以较为合理地描述光在组织中的分布。该理论认为只有组织对光的吸收作用会导致光能量减小,从而产生热效应,散射作用只会造成光束在向前过程中的加宽。Grossweiner 等^[107-110]的研究表明,激光器中发出的激光可以被认为呈高斯分布,对从 Boltzmann 传输方程中得出的方程进行近似,可以得到

$$\frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} \varphi(r, z, t) - D \nabla^2 \varphi(r, z, t) + \mu_a \varphi(r, z, t) = Q(r, z, t), \quad (3)$$

式中: $\mu_a \varphi(r, z, t)$ 代表组织中的热源项。通过求解(3)式可以获得组织内部光通量的表达式为

$$\varphi(r, z, t) = (1 - R) \varphi_0 \times \exp[-2(r^2/\omega_0^2) \exp(-\mu_s z) - \mu_t z] \times \exp[-4(t - \tau)^2/\tau^2]. \quad (4)$$

可以看出,利用已知激光参数及组织光学特性参数可描述空间中任一点的光分布,组织吸收作用所产生的热源项可表示为(4)式与 μ_a 的乘积。该模型很早就被应用于输运方程以研究生物介质^[30,111],比如用基于该模型的光子密度波法可以检测肿瘤或者测量组织光学参数等^[27]。该方法得到了国内外学者的广泛应用^[112],李小霞等^[113]较早地对该模型进行了深入研究并进行了大量的实验,Alexandrakis 等^[82,114]将生物组织看成一个线性系统,通过将入射光强与格林函数进行卷积,推导出了有限宽光束在圆柱坐标系下的传输过程并给出了光传输方程,从而克服了将入射光束假设为无限细所带来的局限性。近年来关于光束加宽模式的应用也趋于成熟,例如 Li 等^[115]建立了皮肤的两层结构模型,计算了高斯分布的激光热源下模型的温度响应,从而研究了组织焊接应用于组织缝合线置换技术中时存在的问题;2017 年 Wang 等^[116]在经典漫射方程的基础上用该方法对多层组织的热源项描述进行了总结,得出了多层生物组织内部各层光分布的通用表达式。总而言之,该方法的优点在于在某些特定情况下可快速给出解析解^[27],成为了描述近似高前向散射介质中光分布的最强大解决方案。

4.2 一阶散射理论

一阶散射理论^[117]将辐射传输方程及其解简化

为 Beer-Lambert 定律(BLL)的简单情况,所以入射激光束在光轴上 z 点的光强可由 BLL 表示为

$$I(z) = I_0 \exp[-(\mu_a + \mu_s)z], \quad (5)$$

$$\mu_t = \mu_a + \mu_s = \frac{1}{L} \ln \frac{I_0}{I}. \quad (6)$$

一阶散射的基本假设是漫射强度远小于相干强度,多次散射的影响并未被充分考虑,因此该方法只局限于平面入射波,这样的解法仅在光学深度 $z \ll 1$ 或反照率远小于 0.5 时可用。这种情况在光学深度相当小的光学诊断中是常见的;相反,高散射的波段(600~1300 nm)会造成光学深度 z 远小于 1 的假设不成立,因此利用一阶解可能不会得到精确的结果^[14]。即便如此,一阶散射法在生物医学领域中仍然具有十分广泛的应用,例如 Boas 等^[118]基于该方法并通过实验研究了混浊介质中光子与球形粒子的相互作用,从而解决了在多个散射中心的情况下进行成像的问题;Patterson 等^[119]基于混浊介质中的辐射输运方程,利用数学模型对生物组织中的光通量分布进行了研究;Li 等^[120]用低功率激光器采集厚生物组织的二维图像,通过该方法测量超声调制柱光透射后激光散斑图样的形成。近年来计算机技术的发展也推动了研究者对一阶散射理论的深入应用,例如,Jasiński 等^[10]基于该方法建立了组织中的光分布模型,对 Pennes 方程描述的激光辐照下二维均匀生物组织中的瞬态传热过程进行了数值分析。该方法在漫反射率很小等特定情况下可以得到分析解,但其只适用于平面入射波,而且没有考虑到多次散射,因此不适用于高散射的波段,在应用方面具有较大的局限性。

4.3 光束扩散模型

光束扩散模型(BSF)^[121]认为扩散程度是由 μ_s 和 z 决定的^[122],它考虑了通过不同路径长度的高阶光子的影响,近似计算了混浊介质中的光分布,而且它还可用于计算光强度的时间色散,该方法中格林函数是脉冲源在混浊介质中单向传播的解析近似。Beck 和 Teboulle^[123]建立了该方法的加速梯度搜索法以求解 μ_s 和 g 。铅笔束的 BSF 在精度相当的情况下比基于统计学的 MC 法的计算时间要短得多。此外,该模型不但可以应用于均匀光源,也适用于高斯光束等其他光束,散射光子分布 $k_{sc}(z, \rho, \tau)$ 可表示为^[121]

$$k_{sc}(z, \rho, \tau) = \exp[-\mu_a(z + C_r)] G(z, \tau) h(z, \rho, \tau), \quad (7)$$

式中: $\tau = t - z/c$ 是多径时间; $h(z, \rho, \tau)$ 是空间分

布; $G(z, \tau)$ 是时间色散分布。对于未散射的光子, $\tau=0$ 。归一化的空间角分布函数 $h(z, \rho, \tau)$ 可表示为

$$h(z, \rho, \tau) = \frac{3}{4\pi\tau cz} \exp\left(-\frac{3}{4} \frac{\rho^2}{\tau cz}\right). \quad (8)$$

归一化的时间色散分布函数 $G(z, \tau)$ 可表示为

$$G(z, \tau) = \frac{\mu}{\sigma^2 \Gamma\left(\frac{\mu^2}{\sigma^2}\right)} \frac{\mu\tau}{\sigma^2} \frac{\mu^2}{\sigma^2} - \exp\left(-\frac{\mu\tau}{\sigma^2}\right), \quad (9)$$

式中: μ 和 σ 分别是 τ 的一、二阶矩, 且仅取决于散射角 θ 余弦的一、二阶矩。对 $k_{sc}(z, \rho, \tau)$ 进行时间上的积分, 并将其添加到未散射光子的分布, 从而获得总分布 $k(z, \rho, \tau)$ 为

$$k(z, \rho, \tau) = \delta(\rho) \delta(\tau) \exp[-(\mu_a + \mu_s)z] + [1 - \exp(-\mu_s z)] k_{sc}(z, \rho, \tau). \quad (10)$$

总的来说, BSF 模型将散射光子 $k_{sc}(z, \rho, \tau)$ 的分布表示为 $\exp[-\mu_a(z+C_r)]$ 、 $h(z, \rho, \tau)$ 、 $G(z, \tau)$ 的乘积, 而后将随时间变化的 $k_{sc}(z, \rho, \tau)$ 分布对时间进行积分以获得强度值 $k_{sc}(z, \rho)$, 并将未散射光子的分布添加到总分布 $k(z, \rho)$ 中^[124]。通常情况下, BSF 的仿真过程可分三个阶段: 第一阶段是三维铅笔束响应的计算, 第二阶段是铅笔束响应的角度卷积计算, 第三阶段是光纤尖端面积的空间卷积计算。很多学者利用 BS 方法研究了激光在组织中的转换并解决了实际问题^[112], 但需要注意的是, 目前几乎所有描述光在混浊介质中传播的方法都没有考虑光的波特性, 该方法也不例外, 因此当使用相干光源且光路长度不同时, 具有不同相位的光子的干涉将形成斑纹图案, 该斑纹图案会降低每个位置的总辐照水平^[124]。在基于 BSF 的最新研究中, Yona 等^[124]通过在一个开源的 3D 仿真平台上准确地刺激目标神经元, 估算出了脑组织中可见光的透过率; Gökçe 和 Baykal^[12]通过对在小鼠肝脏组织中传播的激光阵列光束的研究, 并基于光子束的数量、光源尺寸、波长和阵列的环形半径模拟了光束轮廓的变化。利用 BSF 不仅能够获得组织的光学参数而且能够实现对具有不同参数衰减曲线的拟合, 因此 BSF 既适用于正问题研究, 也适用于反问题研究。

4.4 漫射近似理论

基于漫射近似理论进行研究的前提是运输方程中的漫射项不再具有各向异性^[125], 通常情况下可用 μ_s 将各向异性散射转变为各向同性散射来进行计算^[19], 因此漫射近似的定义为

$$I = A \exp(-\mu_t z) + B \exp(-\mu_{eff} z), \quad (11)$$

式中: $A+B=I$ 。当设置不同的 μ 、 μ_s 和 g 值时, 漫射近似计算可以得到相似的辐照度, 相似关系可表示为 $\bar{\mu}_a \approx \mu_a$, $\bar{g} = g$, 最终光的吸收和散射特性可表示为

$$\bar{\mu}_s = \mu_s(1-g) = \mu'_s, \quad (12)$$

$$\bar{\mu}_a = \mu_a. \quad (13)$$

漫射近似理论使得运算变得相当容易, 只需要知道生物组织的 μ_a 以及 μ'_s 即可表示生物组织的光学特性, 因此漫射近似理论在该领域研究中有着广泛的应用和不可替代的价值^[54, 126-128], 尤其是在生物医学中应用广泛, 例如可用于测量薄样品的光学特性^[129]、红细胞的光散射^[130]、人体组织的漫反射^[131], 可进行漫反射光学层析成像^[132], 可提高吸收介质中散射模型的准确性^[133], 用于分析组织光学活检的光散射的分形机制^[134] 以及具有非散射区的光学层析成像^[135] 等多个方面。Contini 等^[125]还对半无限扩散介质的含时扩散近似进行了分析, 结果表明, 折射率的影响对于 μ_a 和 μ_s 的表达式是不能忽略的; Karagiannes 等^[136]在宽光谱范围内测量了动植物组织的光学参数, 测量结果与标准结果很好地吻合。此外, 该方法也可以用来模拟均匀脂体内模的实验间隙辐射数据, 例如 Grabtchak 等^[137]利用此方法测定了 650~900 nm 范围内光的吸收和散射。当应用中需要激光脉冲持续一定的时间并达到一定的形状, 或者需要激光脉冲在某个时间达到强度阈值时, 可以使用 RTE 的漫射近似进行分析, 例如, Morales-Cruzado 等^[138]发现在短脉冲入射的情况下使用 RTE 的漫射近似来计算变形脉冲的解析表达式, 有利于从传输脉冲中恢复介质的光学特性。很多组织光热效应的模型都是采用漫射方程来求解激光辐照下的内部热源^[139], 例如, Yona^[124]、Liu^[140]、Jasiński^[139]等都是基于该方法求解内部热源, 而后对不同的生物组织在激光辐照下的光热效应过程进行了数值分析, Majchrzak 等^[141]还对通过该方法获得的内部热源模型的参数进行了敏感性分析。漫射理论的优势在于提供了一种较为快速的方法来近似计算混浊介质中光传输的物理量, 该模型的局限在于激光强度在各向异性的光子源或边界附近无效^[142], 因此该方法不适用于研究光源附近及生物组织边缘区域的光的传输与分布, 这在实际应用中也具有较大的局限性。

总而言之, 不同的模型有各自的优势和局限, 具体方法的选择取决于组织的光学性质、光源的参数以及所需要的精度。表 3 为定量分析方法的分类及特性对比。

表 3 定量分析方法的分类及特性对比

Table 3 Classification and characteristic comparison of quantitative analysis methods

| Quantitative analysis method | Advantage | Limitation |
|------------------------------|--|--|
| First-order scattering | When the diffuse anti-illumination rate is very small; the analytical solution can be obtained | Limit to plane incident waves; not take multiple scattering into account; not be applicable for high scattering bands |
| Monte Carlo simulation | Consider the light loss of the sample edge that does not match the interface, any phase function of the medium, and the size and arbitrary angular distribution of the incident beam | Because of its statistical reasons, it requires a lot of calculations and a long time to ensure good statistical convergence |
| Beam broadening mode | Most powerful solution for describing light distribution in approximate high forward scattering media | Equivalent to MC method in accuracy |
| Diffuse approximation | High calculation speed and high precision; analytical solutions can be given in some specific cases | Not be suitable for studying the light transmission and distribution near the light source and the marginal area of biological tissue |
| Beam spreading function | Consider the influence of higher-order photons propagating through paths of different lengths; allow to calculate the temporal dispersion of light intensity; much faster than MC method | Not consider the wave characteristics of light |
| Inverse adding-doubling | Iterative solution it can be obtained quickly by computer; it can be used for more than one type of tissue block | Can only be solved under the conditions of limited tissue thickness and uniform optical parameter distribution; the solution process is independent of time |
| Kubelka-Munk | Simple mathematical form | Only be used for one-dimensional diffuse radiation with scattering far exceeding absorption; only be used be used be suitable for processing one-dimensional structural geometry; theoretical model is not perfect |

5 结束语

主要对目前国内外研究激光辐照下组织内部光分布问题的数学模型进行了综述,通过对大量文献的总结提炼,发现目前该领域研究中所面临的几个主要问题。

1)系统研究动态性不足。在理论方面,目前几乎所有的理论都忽略了活体组织的自我调控以及对外界的应激反应等因素对组织光学性质造成的影响;在实验方面,目前绝大部分研究采用离体组织样

本,而离体样本的血流灌注率及初始温度对结果造成的影响难以忽略,这些假设及限制都会给需要精确定量分析激光剂量的相关问题带来较大的误差。

2)波段研究规律性不足。目前的研究大多集中于常用波段的激光与组织的相互作用,人们对于很多其他波段的激光在组织中的光学和热物性性质不够了解,对于不同波段的激光在浑浊介质中传播的规律性研究更是欠缺,因此今后需要细化对特定组织中非常用波段的特异性模型并探索不同波段在相

同浑浊介质中传播的规律。

3) 光学模型功能涌现性不足。在计算机模型方面, 很多研究存在边界条件设置不合理等问题, 例如用无效的一维假设来忽略损失^[143]; 在实体模型方面, 目前大部分复合模型的不同部分还是相对简单的组合, 较差的耦合性使其不具备良好的系统性, 因此整体系统所带来的功能难以发挥。此外, 一些具有复杂结构及异形结构的组织模型的精细程度不足, 其真实解剖特点难以体现。

在今后的研究中, 需要从以下几个方面进行改进: 一是要加强对光热参数标准性的研究。虽然近年来无数的学者对组织光热参数进行了大量的研究及总结性工作^[144-145], 但是却没有形成一个完整的系统标准可供读者参考, 而且保密等因素导致很多参数不够可靠, 此外还存在国内外参数不一致^[146-147] 以及间接引用不准确^[14, 148] 等问题, 因此今后的研究中需要加强对于现有数据的甄别、统计及总结, 进而建立一套具备准确性、权威性及系统性的光学参数标准体系。二是要加强多物理场耦合性研究, 激光-组织的相互作用是热交互、光化学反应、光烧蚀、光激发、等离子体诱导消融及光中断等多种物理现象的耦合过程^[149], 因此必须要考虑它们的耦合作用所带来的影响。今后需要进一步研究各种物理现象对组织光分布的贡献, 从宏观动态系统的角度探索可以更加准确解释生物组织等浑浊介质内光传输的优化模型。三是新兴技术应用性研究, 例如 3D 生物打印技术^[150-151]、一体化仿真技术^[152]、机器学习、深度学习^[153] 及人工智能等, 还可利用成像技术以及 Mimics 等软件工具, 基于更加真实的组织结构建立更加精细化的模型, 以提高光学模型的微观性、系统性, 这都将会极大地提高研究者在建模仿真、实验研究以及数据分析方面的能力和速度, 提高研究的准确性及效率。

参 考 文 献

- [1] Luk K, Yu O Y, Mei M L, et al. Effects of carbon dioxide lasers on preventing caries: a literature review[J]. *Lasers in Dental Science*, 2019, 3(2): 83-90.
- [2] Khalkhal E, Rezaei-Tavirani M, Zali M R, et al. The evaluation of laser application in surgery: a review article [J]. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 2019, 10(5): S104-S111.
- [3] Houreld N N. The use of lasers and light sources in

skin rejuvenation[J]. *Clinics in Dermatology*, 2019, 37(4): 358-364.

- [4] Yun S H, Kwok S J J. Light in diagnosis, therapy and surgery [J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2017, 1: 0008.
- [5] Srilatha A, Doshi D, Kulkarni S, et al. Advanced diagnostic aids in dental caries - A review [J]. *Journal of Global Oral Health*, 2020, 2: 118-127.
- [6] Ma Y M, Ma L Y, Qin Z Z, et al. Photothermal therapy method based on precise regulation of photoacoustic temperature [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2020, 47(10): 1007001.
马一鸣, 马立勇, 秦泽政, 等. 基于光声温度精准调控的光热治疗方法 [J]. *中国激光*, 2020, 47(10): 1007001.
- [7] Ding L M, Dai L J, Zhang L, et al. Transmission of a laser emitted from an interpolated optical fiber in tissue based on Monte Carlo method [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2020, 47(2): 0207040.
丁乐明, 戴丽娟, 张磊, 等. 基于蒙特卡罗法的组织内插光纤出射激光的传输 [J]. *中国激光*, 2020, 47(2): 0207040.
- [8] Pu L, Jiang X P, Liu X H, et al. Research on the effect of thermal damage on human skin of the low-energy laser weapon [J]. *Laser Journal*, 2016, 37(8): 13-17.
濮立, 蒋贤沛, 刘小华, 等. 低能激光武器对人体皮肤组织的热损伤效应研究 [J]. *激光杂志*, 2016, 37(8): 13-17.
- [9] Zhang F X, Han Z X, Hao W, et al. Research on thermal damage effect of a new laser weapon on human skin [C] // 2nd International Conference on Artificial Intelligence and Engineering Applications, September 23, 2017. Wuhan: Wuhan Zhicheng Times Culture Development Co. Ltd., 2017.
- [10] Jasiński M. Modelling of thermal damage in laser irradiated tissue [J]. *Journal of Applied Mathematics and Computational Mechanics*, 2015, 14(4): 67-78.
- [11] Hamdy O. Simulating light diffusion in human brain tissues using Monte-Carlo simulation and diffusion equation [J]. *Advances in Applied Sciences*, 2018, 3(3): 28-33.
- [12] Gökçe M C, Baykal Y, Ata Y. Laser array beam propagation through liver tissue [J]. *Journal of Visualization*, 2020, 23(2): 331-338.
- [13] Korczak A, Jasiński M. Modelling of biological tissue damage process with application of interval

- arithmetic[J]. *Journal of Theoretical and Applied Mechanics*, 2019, 57(1): 249-261.
- [14] Li X X. Numerical analysis and experimental research on laser induced thermal effect in bio-tissues[D]. Tianjin: Tianjin University, 2004.
李小霞. 激光照射下生物组织热效应的数值分析与实验研究[D]. 天津: 天津大学, 2004.
- [15] Wang Y F. Light and temperature distribution by laser ablation under 1064 nm [D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2013.
王亚芬. 1064 nm 激光消融生物组织光、热场分布[D]. 上海: 上海交通大学, 2013.
- [16] Zhang J Z. Photo-thermal interactions of laser ablation and selective photothermolysis during laser treatments of skin diseases[D]. Beijing: Tsinghua University, 2009.
张纪庄. 皮肤病治疗中激光蚀除和选择性光热解的光热作用研究[D]. 北京: 清华大学, 2009.
- [17] Dong X X. Research on the method and technology of dual-wavelength laser pain stimulation [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2014.
董晓曦. 双波长激光痛觉刺激的方法和技术研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2014.
- [18] Wang H. Study on the temperature distribution in skin tissue induced by laser based on thermal pain stimulation [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2017.
王晗. 激光热痛刺激引起的皮肤组织温度分布的研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2017.
- [19] Ishimaru A. Diffusion of light in turbid material[J]. *Applied Optics*, 1989, 28(12): 2210-2215.
- [20] Bonner R F, Nossal R, Havlin S, et al. Model for photon migration in turbid biological media [J]. *Journal of the Optical Society of America A*, 1987, 4 (3): 423-432.
- [21] Luo Q, Gong H, Liu X. Simulation and inspection of laser transport in biological tissue [J]. *Applied Optics*, 1995, 24(2): 125-129.
- [22] Gandjbakhche, Weiss, Bonner, et al. Photon path-length distributions for transmission through optically turbid slabs[J]. *Physical Review E*, 1993, 48(2): 810-818.
- [23] Li X S, Ma L. Scaling law for photon transmission through optically turbid slabs based on random walk theory[J]. *Applied Sciences*, 2012, 2(1): 160-165.
- [24] Sun X Q, Li X S, Ma L. A closed-form method for calculating the angular distribution of multiply scattered photons through isotropic turbid slabs[J]. *Optics Express*, 2011, 19(24): 23932-23937.
- [25] Welch A J, van Gemert M J C. Optical-thermal response of laser-irradiated tissue[M]. Dordrecht: Springer Netherlands, 2011.
- [26] Prahl S A, van Gemert M J C, Welch A J. Determining the optical properties of turbid media by using the adding-doubling method [J]. *Applied Optics*, 1993, 32(4): 559-568.
- [27] Xu K X, Gao F, Zhao H J. Biomedical photonics [M]. 2nd ed. Beijing: Science Press, 2011.
徐可欣, 高峰, 赵会娟. 生物医学光子学[M]. 2版. 北京: 科学出版社, 2011.
- [28] Metropolis N, Ulam S. The Monte Carlo method [J]. *Journal of the American Statistical Association*, 1949, 44(247): 335-341.
- [29] Graaff R, Koelink M H, de Mul F F M, et al. Condensed Monte Carlo simulations for the description of light transport [J]. *Applied Optics*, 1993, 32(4): 426-434.
- [30] Groenhuis R A J, Ferwerda H A, Ten Bosch J J. Scattering and absorption of turbid materials determined from reflection measurements. 1: theory [J]. *Applied Optics*, 1983, 22(16): 2456-2462.
- [31] Meier R R, Lee L S, Anderson D E. Atmospheric scattering of middle UV radiation from an internal source [J]. *Applied Optics*, 1978, 17 (20): 3216-3225.
- [32] Qu J Y, MacAulay C E, Lam S, et al. Laser-induced fluorescence spectroscopy at endoscopy: tissue optics, Monte Carlo modeling, and *in vivo* measurements [J]. *Optical Engineering*, 1995, 34 (11): 3334-3344.
- [33] Tuchin V V. Handbook of optical biomedical diagnostics[M]. Bellingham: SPIE Press, 2002.
- [34] Jacques S L, Wang L H. Monte Carlo modeling of light transport in tissues optical-thermal response of laser-irradiated tissue [M]. New York: Springer, 1995: 73-100.
- [35] Wang L, Jacques S L. Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues in standard C [M]. Houston: University of Texas, 1992: 4-11.
- [36] Ansari M A, Zarei M, Akhlaghpour N, et al. Skull and cerebrospinal fluid effects on microwave radiation propagation in human brain [J]. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 2017, 50 (49): 495401.
- [37] Churmakov D Y, Meglinski I V, Greenhalgh D A. Influence of refractive index matching on the photon

- diffuse reflectance [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2002, 47(23): 4271-4285.
- [38] Meglinsky I V, Matcher S J. Modelling the sampling volume for skin blood oxygenation measurements [J]. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 2001, 39(1): 44-50.
- [39] Meglinskiĭ I V, Matcher S D. Analysis of the spatial distribution of detector sensitivity in a multilayer randomly inhomogeneous medium with strong light scattering and absorption by the Monte Carlo method[J]. *Optics and Spectroscopy*, 2001, 91(4): 654-659.
- [40] Lin Y, Northrop W F, Li X. Markov chain solution of photon multiple scattering through turbid slabs [J]. *Optics Express*, 2016, 24(23): 26942-26947.
- [41] Xu F, Davis A B, Sanghavi S V, et al. Linearization of Markov chain formalism for vector radiative transfer in a plane-parallel atmosphere/surface system [J]. *Applied Optics*, 2012, 51 (16): 3491-3507.
- [42] Pushkareva A, Kozyreva O. Monte Carlo mathematical modeling of the interactions between light and skin tissue of newborns[J]. *Proceedings of SPIE*, 2017, 10062: 1006216.
- [43] Cook P D, Bixler J N, Thomas R J, et al. Prediction of tissue optical properties using Monte Carlo modeling of photon transport in turbid media and integrating spheres (Conference Presentation) [J]. *Proceedings of SPIE*, 2020, 11238: 112380P.
- [44] Zhu C G, Liu Q. A hybrid method for fast Monte Carlo simulation of diffuse reflectance from a multi-layered tissue model with tumor-like heterogeneities [J]. *Proceedings of SPIE*, 2012, 8221: 82210Z.
- [45] Wehner M, Betz P, Aden M. Influence of laser wavelength and beam profile on the coagulation depth in a soft tissue phantom model[J]. *Lasers in Medical Science*, 2019, 34(2): 335-341.
- [46] Terziev V. Modeling of temperature distribution in biotissues[J]. *International E-Journal of Advances in Social Sciences*, 2019, 5(14): 731-737.
- [47] Chen B, Zhang Y, Li D. Numerical investigation of the thermal response to skin tissue during laser lipolysis[J]. *Journal of Thermal Science*, 2018, 27 (5): 470-478.
- [48] Burhan M T, Tozburun S. Monte-Carlo based simulations of photothermal response of nerve tissue for laser wavelengths of 1455 nm, 1490 nm, 1550 nm [J]. *Proceedings of SPIE*, 2020, 11238: 1123814.
- [49] Lim H S. Estimation of photon distribution within biological tissue using Monte Carlo simulation[J]. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 2017, 1(4): 1021-1023.
- [50] Halim A, Laili M H, Rusop M. Validation of CW-light penetration based on fat layer variation in human skin model using Monte Carlo method[J]. *AIP Conference Proceedings*, 2019, 2151: 020009.
- [51] Ash C, Dubec M, Donne K, et al. Effect of wavelength and beam width on penetration in light-tissue interaction using computational methods[J]. *Lasers in Medical Science*, 2017, 32 (8): 1909-1918.
- [52] Hamdy O, Youssef D, El-Azab J, et al. Detection of breast diseases using numerical study of light propagation [C] // 2018 9th Cairo International Biomedical Engineering Conference (CIBEC), December 20-22, 2018, Cairo, Egypt. New York: IEEE Press, 2018: 53-56.
- [53] Tuchin V V. *Tissue optics* [C] // Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers, Bellingham: SPIE Press, 2015.
- [54] Yaroslavsky I V, Yaroslavsky A N, Goldbach T, et al. Inverse hybrid technique for determining the optical properties of turbid media from integrating-sphere measurements[J]. *Applied Optics*, 1996, 35 (34): 6797-6809.
- [55] Kienle A, Patterson M S. Determination of the optical properties of turbid media from a single Monte Carlo simulation[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 1996, 41(10): 2221-2227.
- [56] Pifferi A, Taroni P, Valentini G, et al. Real-time method for fitting time-resolved reflectance and transmittance measurements with a Monte Carlo model [J]. *Applied Optics*, 1998, 37 (13): 2774-2780.
- [57] Alerstam E, Andersson-Engels S, Svensson T. White Monte Carlo for time-resolved photon migration[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2008, 13(4): 041304.
- [58] Palmer G M, Ramanujam N. Monte Carlo-based inverse model for calculating tissue optical properties. Part I: theory and validation on synthetic phantoms[J]. *Applied Optics*, 2006, 45 (5): 1062-1071.
- [59] Wang Q Z, Agrawal A, Wang N S, et al. Condensed Monte Carlo modeling of reflectance

- from biological tissue with a single illumination-detection fiber[J]. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 2010, 16(3): 627-634.
- [60] Liu Q, Ramanujam N. Scaling method for fast Monte Carlo simulation of diffuse reflectance spectra from multilayered turbid media [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2007, 17(1): 010501.
- [61] Jiang Z, Smelyanskiy V N, Isakov S V, et al. Scaling analysis and instantons for thermally assisted tunneling and quantum Monte Carlo simulations[J]. *Physical Review A*, 2017, 95: 012322.
- [62] Sabzevari I, Sharma S. Improved speed and scaling in orbital space variational Monte Carlo[J]. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 2018, 14(12): 6276-6286.
- [63] Rearden B T, Jessee M A. SCALE code system [EB/OL]. (2016-04-01) [2020-07-14]. <https://www.osti.gov/biblio/1424483>.
- [64] Sassaroli A, Blumetti C, Martelli F, et al. Monte Carlo procedure for investigating light propagation and imaging of highly scattering media[J]. *Applied Optics*, 1998, 37(31): 7392-7400.
- [65] Hayakawa C K, Spanier J, Bevilacqua F, et al. Perturbation Monte Carlo methods to solve inverse photon migration problems in heterogeneous tissues [J]. *Optics Letters*, 2001, 26(17): 1335-1337.
- [66] Ostermeyer M R, Jacques S L. Perturbation theory for diffuse light transport in complex biological tissues [J]. *Journal of the Optical Society of America A*, 1997, 14(1): 255-261.
- [67] Seo I, You J S, Hayakawa C, et al. Perturbation and differential Monte Carlo methods for measurement of optical properties in a layered epithelial tissue model [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2007, 12(1): 014030.
- [68] Kumar Y P, Vasu R M. Reconstruction of optical properties of low-scattering tissue using derivative estimated through perturbation Monte-Carlo method [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2004, 9(5): 778733.
- [69] Sassaroli A. Fast perturbation Monte Carlo method for photon migration in heterogeneous turbid media [J]. *Optics Letters*, 2011, 36(11): 2095-2097.
- [70] Song Y M, Li J W, Cai F H. Fast perturbation Monte Carlo simulation for heterogeneous medium and its utilization in functional near-infrared spectroscopy [J]. *Journal of Physics: Conference Series*, 2016, 680: 012019.
- [71] Perfetti C M, Rearden B T. Development of a generalized perturbation theory method for sensitivity analysis using continuous-energy Monte Carlo methods [J]. *Nuclear Science and Engineering*, 2016, 182(3): 354-368.
- [72] Leino A A, Lunttila T, Mozumder M, et al. Perturbation Monte Carlo method for quantitative photoacoustic tomography [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2020, 39(10): 2985-2995.
- [73] Wan W B, Liu L L, Wang Y H, et al. Time-resolved early-photon scheme for high-resolution fluorescence molecular tomography with perturbation Monte Carlo modeling: Experimental validations using a multichannel TCSPC system[J]. *Infrared Physics & Technology*, 2019, 98: 323-333.
- [74] Duane S, Kennedy A D, Pendleton B J, et al. Hybrid Monte Carlo [J]. *Physics Letters B*, 1987, 195(2): 216-222.
- [75] Flock S T, Wilson B C, Patterson M S. Hybrid Monte Carlo: diffusion theory modelling of light distributions in tissue [J]. *Proceedings of SPIE*, 1988, 0908: 20-28.
- [76] Wang L, Jacques S L. Hybrid model of Monte Carlo simulation and diffusion theory for light reflectance by turbid media [J]. *Journal of the Optical Society of America A*, 1993, 10(8): 1746-1752.
- [77] Luo B, He S L. An improved Monte Carlo diffusion hybrid model for light reflectance by turbid media [J]. *Optics Express*, 2007, 15(10): 5905-5918.
- [78] Wang L V. Rapid modeling of diffuse reflectance of light in turbid slabs [J]. *Journal of the Optical Society of America A*, 1998, 15(4): 936-944.
- [79] di Rocco H O, Iriarte D I, Pomarico J A, et al. Acceleration of Monte Carlo modeling of light transport in turbid media: an approach based on hybrid, theoretical and numerical, calculations [J]. *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*, 2009, 110(4/5): 307-314.
- [80] Tinetti E, Avriillier S, Tualle J M. Fast semianalytical Monte Carlo simulation for time-resolved light propagation in turbid media [J]. *Journal of the Optical Society of America A*, 1996, 13(9): 1903-1915.
- [81] Chatigny S, Morin M, Asselin D, et al. Hybrid Monte Carlo for photon transport through optically thick scattering media [J]. *Applied Optics*, 1999, 38(28): 6075-6086.

- [82] Alexandrakis G, Farrell T J, Patterson M S. Monte Carlo diffusion hybrid model for photon migration in a two-layer turbid medium in the frequency domain [J]. *Applied Optics*, 2000, 39(13): 2235-2244.
- [83] Zhuang S X, He P, Sun G Y, et al. Hybrid Monte Carlo-deterministic method for 3D neutron transport simulation based on energy region division [J]. *Annals of Nuclear Energy*, 2019, 130: 271-276.
- [84] Prokhorenko S, Kalke K, Nahas Y, et al. Large scale hybrid Monte Carlo simulations for structure and property prediction [J]. *Npj Computational Materials*, 2018, 4: 80.
- [85] Lee S Y, Mycek M A. Hybrid Monte Carlo simulation with ray tracing for fluorescence measurements in turbid media [J]. *Optics Letters*, 2018, 43(16): 3846-3849.
- [86] Gualdrini G, Ferrari P. Monte Carlo variance reduction techniques: an overview with some practical examples [J]. *Radiation Protection Dosimetry*, 2011, 146(4): 425-433.
- [87] Wang L H, Jacques S L, Zheng L Q. MCML: Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues [J]. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 1995, 47(2): 131-146.
- [88] Chen N G, Bai J. Estimation of quasi-straightforward propagating light in tissues [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 1999, 44 (7): 1669-1676.
- [89] Chen N G. Controlled Monte Carlo method for light propagation in tissue of semi-infinite geometry [J]. *Applied Optics*, 2007, 46(10): 1597-1603.
- [90] Behin-Ain S, van Doorn T, Patterson J R. An indeterministic Monte Carlo technique for fast time of flight photon transport through optically thick turbid media [J]. *Medical Physics*, 2002, 29(2): 125-131.
- [91] Lima I T, Kalra A, Sherif S S. Improved importance sampling for Monte Carlo simulation of time-domain optical coherence tomography [J]. *Biomedical Optics Express*, 2011, 2(5): 1069-1081.
- [92] Lima I T, Kalra A, Hernández-Figueroa H E, et al. Fast calculation of multipath diffusive reflectance in optical coherence tomography [J]. *Biomedical Optics Express*, 2012, 3(4): 692-700.
- [93] Dubey A, Reddi S J, Póczos B, et al. Variance reduction in stochastic gradient Langevin dynamics [J]. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 2016, 29: 1154-1162.
- [94] Chatterji N S, Flammarion N, Ma Y A, et al. On the theory of variance reduction for stochastic gradient Monte Carlo [EB/OL]. (2018-02-01) [2020-07-14]. <http://www.publish.ac.cn/ArticleSubmit/Index/d9cd0022-ff1b-4ba3-8e8f-2f13a2e1ca2a/%E7%A8%BF%E4%BB%B6%E5%BE%85%E5%A4%84%E7%90%86>.
- [95] Kilby S, Jin Z M, Avachat A, et al. Correction to: a source biasing and variance reduction technique for Monte Carlo radiation transport modeling of emission tomography problems [J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2020, 324(1): 445-446.
- [96] Hayashi T, Kashio Y, Okada E. Hybrid Monte Carlo-diffusion method for light propagation in tissue with a low-scattering region [J]. *Applied Optics*, 2003, 42(16): 2888-2896.
- [97] Hardy L A, Chang C H, Myers E M, et al. Laser treatment of female stress urinary incontinence: optical, thermal, and tissue damage simulations [J]. *Proceedings of SPIE*, 2016, 9689: 96891R.
- [98] Talebi S, Gharehbash K, Jalali H R. Study on random walk and its application to solution of heat conduction equation by Monte Carlo method [J]. *Progress in Nuclear Energy*, 2017, 96: 18-35.
- [99] Marquet P, Bevilacqua F P, Deppeursing C D. Computing the light distribution in turbid media for different scattering and absorption coefficients from a single Monte Carlo simulation [J]. *Proceedings of SPIE*, 1995, 2626: 17-24.
- [100] Lin L, Zhang M, Li S X. A modified condensed Monte Carlo simulation of reflectance with focus light beam from scattering medium [J]. *Optik*, 2015, 126(24): 4876-4879.
- [101] Khalil O S, Yeh S J, Lowery M G, et al. Temperature modulation of the visible and near infrared absorption and scattering coefficients of human skin [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2003, 8(2): 191-206.
- [102] Pfefer T J, Matchette L S, Bennett C L, et al. Reflectance-based determination of optical properties in highly attenuating tissue [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2003, 8(2): 206-216.
- [103] Thueller P, Charvet I, Bevilacqua F P, et al. *In vivo* endoscopic tissue diagnostics based on spectroscopic absorption, scattering, and phase function properties [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2003, 8(3): 495-504.

- [104] van der Zee P. Methods for measuring the optical properties of tissue samples in the visible and near infrared wavelength range[J]. Proceedings of SPIE, 1993, 10311: 103110B.
- [105] Hourdakos C J, Perris A. A Monte Carlo estimation of tissue optical properties for use in laser dosimetry [J]. Physics in Medicine and Biology, 1995, 40(3): 351-364.
- [106] Ugryumova N, Matcher S J, Attenburrow D P. Measurement of bone mineral density via light scattering [J]. Physics in Medicine and Biology, 2004, 49(3): 469-483.
- [107] Grossweiner L I, Karagiannes J L, Johnson P W, et al. Gaussian beam spread in biological tissues[J]. Applied Optics, 1990, 29(3): 379-383.
- [108] Grossweiner L I, Al-Karmi A M, Johnson P W, et al. Modeling of tissue heating with a pulsed Nd : YAG laser [J]. Lasers in Surgery and Medicine, 1990, 10(3): 295-302.
- [109] Loze M K, Wright C D. Temperature distributions in semi-infinite and finite-thickness media as a result of absorption of laser light [J]. Applied Optics, 1997, 36(2): 494-507.
- [110] McKenzie A L. Physics of thermal processes in laser-tissue interaction[J]. Physics in Medicine and Biology, 1990, 35(9): 1175-1209.
- [111] Reynolds L, Johnson C, Ishimaru A. Diffuse reflectance from a finite blood medium: applications to the modeling of fiber optic catheters[J]. Applied Optics, 1976, 15(9): 2059-2067.
- [112] Beacco C, Mordon S R, Brunetaud J M. Development and experimental *in-vivo* evaluation of mathematical modeling of coagulation by laser [J]. Proceedings of SPIE, 1992, 1646: 138-149.
- [113] Li X X, Fan S F, Zhao Y Q. Research on photo-thermal effect of *in vivo* skin irradiated by CO₂ laser [J]. Journal of Optoelectronics · Laser, 2005, 16(10): 1257-1260.
李小霞, 范世福, 赵友全. CO₂ 激光照射活体皮肤的光热效应研究 [J]. 光电子·激光, 2005, 16(10): 1257-1260.
- [114] Wang J H, Ding Y, Chen S L, et al. Transport for photon beams of finite size in biological tissues based on Monte Carlo [J]. Acta Photonica Sinica, 2014, 43(S1): 167-171.
王吉晖, 丁艳, 陈松林, 等. 有限宽光束在生物组织中传输的蒙特卡罗方法 [J]. 光子学报, 2014, 43(S1): 167-171.
- [115] Li C, Wang K H, Huang J. Simulation of the effect of spot size on temperature field and weld forming in laser tissue welding [J]. Optik, 2018, 155: 315-323.
- [116] Wang H, Dong X X, Yang J C, et al. Finite element method simulating temperature distribution in skin induced by 980-nm pulsed laser based on pain stimulation[J]. Lasers in Medical Science, 2017, 32(5): 1173-1187.
- [117] Ishimaru A. Isotropic scattering [M] // Wave Propagation and Scattering in Random Media. Amsterdam: Elsevier, 1978: 220-233.
- [118] Boas D A, O' Leary M A, Chance B, et al. Scattering of diffuse photon density waves by spherical inhomogeneities within turbid media: analytic solution and applications[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1994, 91(11): 4887-4891.
- [119] Patterson M S, Chance B, Wilson B C. Time resolved reflectance and transmittance for the noninvasive measurement of tissue optical properties [J]. Applied Optics, 1989, 28(12): 2331-2336.
- [120] Li J, Ku G, Wang L V. Ultrasound-modulated optical tomography of biological tissue by use of contrast of laser speckles [J]. Applied Optics, 2002, 41(28): 6030-6035.
- [121] McLean J W, Freeman J D, Walker R E. Beam spread function with time dispersion [J]. Applied Optics, 1998, 37(21): 4701-4711.
- [122] Welch A. The thermal response of laser irradiated tissue[J]. IEEE Journal of Quantum Electronics, 1984, 20(12): 1471-1481.
- [123] Beck A, Teboulle M. A fast iterative shrinkage-thresholding algorithm for linear inverse problems [J]. SIAM Journal on Imaging Sciences, 2009, 2(1): 183-202.
- [124] Yona G, Meitav N, Kahn I, et al. Realistic numerical and analytical modeling of light scattering in brain tissue for optogenetic applications [J]. eNeuro, 2016, 3(1): ENEURO.0059-15.2015.
- [125] Contini D, Martelli F, Zaccanti G. Photon migration through a turbid slab described by a model based on diffusion approximation. I. Theory [J]. Applied Optics, 1997, 36(19): 4587-4599.
- [126] Salomatina E V, Jiang B, Novak J, et al. Optical properties of normal and cancerous human skin in the visible and near-infrared spectral range [J]. Journal of Biomedical Optics, 2006, 11

- (6): 064026.
- [127] Yaroslavsky A N, Schulze P C, Yaroslavsky I V, et al. Optical properties of selected native and coagulated human brain tissues *in vitro* in the visible and near infrared spectral range [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2002, 47(12): 2059-2073.
- [128] Bargo P R, Prah S A, Goodell T T, et al. *In vivo* determination of optical properties of normal and tumor tissue with white light reflectance and an empirical light transport model during endoscopy [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2005, 10 (3): 034018.
- [129] Yust B G, Sardar D K, Tsin A. A comparison of methods for determining optical properties of thin samples [J]. *Proceedings of SPIE*, 2010, 7562: 75620C.
- [130] Fine I, Kaminsky A. Speckle-based measurement of the light scattering by red blood cells *in vivo* [J]. *Proceedings of SPIE*, 2011, 7898: 78980A.
- [131] Sun P, Yang R Q, Xie F H, et al. A method for determining optical properties of human tissues by measuring diffuse reflectance with CCD [J]. *Proceedings of SPIE*, 2010, 7845: 784522.
- [132] Ruan P Q, Li R C, Gao F, et al. Two-dimensional shape-based diffuse optical tomography: methodology, simulation and pilot experiment [J]. *Proceedings of SPIE*, 2010, 7557: 75570R.
- [133] Cong A X, Shen H, Cong W, et al. Improving the accuracy of the diffusion model in highly absorbing media [J]. *International Journal of Biomedical Imaging*, 2007, 2007: 38168.
- [134] Xu M, Alrubaiee M, Alfano R R. Fractal mechanism of light scattering for tissue optical biopsy [J]. *Proceedings of SPIE*, 2006, 6091: 60910E.
- [135] Hyvönen N. Analysis of optical tomography with non-scattering regions [J]. *Proceedings of the Edinburgh Mathematical Society*, 2002, 45 (2): 257-276.
- [136] Karagiannes J L, Zhang Z Y, Grossweiner B, et al. Applications of the 1-D diffusion approximation to the optics of tissues and tissue phantoms [J]. *Applied Optics*, 1989, 28(12): 2311-2317.
- [137] Grabtchak S, Montgomery L G, Whelan W M. Optical absorption and scattering properties of bulk porcine muscle phantoms from interstitial radiance measurements in 650-900 nm range [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2014, 59(10): 2431-2444.
- [138] Sarmiento E, Moralez-Cruzado B, Camacho-López S, et al. Nanosecond laser pulse propagating through turbid media: a numerical analysis [J]. *Revista Mexicana De Fisica*, 2017, 63(1): 89-96.
- [139] Jasiński M. Numerical analysis of soft tissue damage process caused by laser action [J]. *AIP Conference Proceedings*, 2018, 1922(1): 060002.
- [140] Liu L T, Li Z F, Li H. Simulation study of interaction of pulse laser with tumor-embedded gastric tissue using finite element analysis [J]. *Proceedings of SPIE*, 2018, 10619: 106190Y.
- [141] Majchrzak E, Jasiński M, Turchan Ł. Modeling of laser-soft tissue interactions using the dual-phase lag equation: sensitivity analysis with respect to selected tissue parameters [J]. *Defect and Diffusion Forum*, 2017, 379: 108-123.
- [142] Zhou J H, Zhang Y W, Chen J K. Non-Fourier heat conduction effect on laser-induced thermal damage in biological tissues [J]. *Numerical Heat Transfer, Part A: Applications*, 2008, 54(1): 1-19.
- [143] Maillet D. A review of the models using the Cattaneo and Vernotte hyperbolic heat equation and their experimental validation [J]. *International Journal of Thermal Sciences*, 2019, 139: 424-432.
- [144] Lister T, Wright P, Chappell P. Optical properties of human skin [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2012, 17(9): 090901.
- [145] Jacques S L. Optical properties of biological tissues: a review [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2013, 58(11): R37-R61.
- [146] Bashkatov A N, Genina E A, Tuchin V V. Optical properties of skin, subcutaneous, and muscle tissues: a review [J]. *Journal of Innovative Optical Health Sciences*, 2011, 4(1): 9-38.
- [147] Chen R, Huang B H, Wang Y Y, et al. The optical model of human skin [J]. *Acta Laser Biology Sinica*, 2005, 14(6): 520-526.
陈荣, 黄宝华, 王月云, 等. 皮肤的光学模型 [J]. *激光生物学报*, 2005, 14(6): 520-526.
- [148] Wang Y F, Bai J F. Temperature distribution based on Monte Carlo method of optical transmission in tissues of laser ablation [J]. *Chinese Journal of Medical Instrumentation*, 2013, 37 (4): 252-254, 280.
王亚芬, 白景峰. 基于蒙特卡罗光传输算法的激光消融生物组织温度场分布计算 [J]. *中国医疗器械杂志*, 2013, 37(4): 252-254, 280.
- [149] Guan K W, Jiang Y Q, Sun C S, et al. A two-layer

- model of laser interaction with skin: a photothermal effect analysis [J]. *Optics & Laser Technology*, 2011, 43(3): 425-429.
- [150] Matai I, Kaur G, Seyedsalehi A, et al. Progress in 3D bioprinting technology for tissue/organ regenerative engineering [J]. *Biomaterials*, 2020, 226: 119536.
- [151] Yu C, Jiang J. A perspective on using machine learning in 3D bioprinting[J]. *International Journal of Bioprinting*, 2020, 6(1): 1-8.
- [152] Wang W M, Gibbon P, Sheng Z M, et al. Integrated simulation approach for laser-driven fast ignition [J]. *Physical Review E*, 2015, 91(1): 013101.
- [153] Komura D, Ishikawa S. Machine learning methods for histopathological image analysis [J]. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2018, 16: 34-42.