

# 紫激光辐射人肺组织的光学特性\*

谢树森 郑蔚 李步洪 林棋榕

(福建师范大学激光研究所, 福州 350007)

黄志伟 Chia Teck-Chee

(新加坡南洋理工大学理学院, 新加坡)

**摘 要** 应用光纤探测系统和自行研制的光纤探针深度计, 成功实现了  $Kr^+$  紫激光辐射新鲜离体人肺组织体表面漫反射率和内部光能流率分布的精确测定, 并利用漫射理论和加倍(Adding-Doubling)方法的部分结论, 获得了紫光人肺癌组织和正常组织的主要光学特性参数, 与蒙特卡罗法拟合实验的光分布曲线得出的结果一致。为临床实际应用提供了重要的原始参数。

**关键词** 光学特性, 人肺组织,  $Kr^+$  紫激光, 蒙特卡罗模拟。

## 1 引 言

研究人体组织的光学特性和确定组织中的光能分布是组织光学的主要任务, 它是医学光子技术的理论基础, 也是激光医学, 如光动力学诊断(PDD)和光动力学疗法(PDT)等进一步发展迫切需要了解的基础和前提。理论上, 只要知道一定波长的组织光学特性参数, 在给定的光照方式和边界条件下, 即可由辐射传输方程或有关的数学模型确定组织中的光分布<sup>[1]</sup>。但是, 至今人体组织光学特性参数的数据仍十分缺少<sup>[1, 2]</sup>。究其原因, 主要是在测量生物软组织中的光能流率时难以精确定位光纤探头, 或是实施活体探测的具体困难。为此, 本文作者曾自行设计开发了各向同性球头光纤探针深度计, 成功地解决了离体样品测量技术上的关键难题<sup>[3]</sup>。

肺癌的光动力诊断需用高激发效率的  $Kr^+$  紫激光<sup>[4]</sup>, 本文则采用一种新的简便测量技术和方法, 研究测定  $Kr^+$  紫激光(406.7~415.4 nm)辐射新鲜离体人肺癌组织和正常组织的光学特性。

## 2 基本理论

人体组织是光学上混浊的介质, 光子在其中传输将受到生物粒子和生物大分子的吸收和散射。组织内在的光学特性决定了光在组织中的穿透和在组织表面的反射。主要的组织光学特性参数是吸收系数  $\mu_a$ , 散射系数  $\mu_s$ , 散射非均匀因子  $g$ , 有效散射系数  $\mu'_s$  [即  $\mu_s(1-g)$ ] 和有效衰减系数  $\mu_{eff}$  (或其倒数: 光穿透深度  $\delta$ )。考虑一宽光束照射组织体的情况。对此一维问

\* 国家自然科学基金资助项目(69778029)和福建省科委国际合作计划资助项目。

题, 根据漫射理论, 组织内深度为  $z$  处的光剂量可由辐射光能流率  $\Phi$  ( $\text{W}/\text{cm}^2$ ) 表征如下<sup>[5]</sup>:

$$\Phi(z) = \Phi_0 k \exp(-z/\delta), \quad (1)$$

其中

$$\delta = \{3\mu_a[\mu_a + \mu_s(1-g)]\}^{-1/2}, \quad (2)$$

(1) 式中,  $\Phi_0$  为入射光的辐照度,  $k$  为后向散射因子, 它表征后向散射对组织体内表面光能流率的贡献,  $\delta$  为光穿透深度, 它表示组织中光能流率衰减到  $1/e$  时的程长。注意, (1) 式不适于精确地描述接近组织表面和光源的光能流率。

当组织体被照射时, 后向散射使得入射到组织体的一部分光子逃逸成为可观测的漫反射光, 它携带了组织内部的信息。因此, 测定组织体表面的漫反射率  $R_d$  便可反映其后向散射的程度。 $R_d$  大小取决于组织体中每一吸收事件中发生有效散射事件的数目, 即  $\mu_s(1-g)/\mu_a$ 。美国学者 Prahl 等<sup>[5, 6]</sup> 根据加倍方法对各种  $\mu_a$ 、 $\mu_s$  和  $g$  值下漫反射率  $R_d$  的分布关系拟合计算得到

$$R_d = \exp(-7\delta\mu_a), \quad (3)$$

因此, 通过测定  $R_d$  和  $\Phi(z)$ , 利用上述关系式, 就可以计算出组织体的若干主要光学特性参数。

## 3 实 验

### 3.1 组织样品

取自一位 51 岁女性患者左肺全切除的新鲜组织, 其中正常组织和腺鳞癌组织样品尺寸分别为  $5.0 \text{ cm} \times 3.6 \text{ cm} \times 1.1 \text{ cm}$  和  $5.0 \text{ cm} \times 4.5 \text{ cm} \times 1.1 \text{ cm}$ 。测量在术后立即进行, 先用水清洗样品表面血迹并用纸吸干。

### 3.2 组织体中光能流率的测量

考虑到人肺含有丰富的血管组织, 而血液的一个强吸收峰正好处在  $420 \text{ nm}$  波长附近<sup>[7]</sup>, 因此  $\text{Kr}^+$  紫激光在肺组织中的穿透将很小。另外, 新鲜离体人肺组织, 尤其是正常组织密度小, 组织结构较松散, 光纤探针深度计插入时组织表面容易形成下凹, 从而影响光纤探头的精确定位和接近组织表面光能流率的测量。鉴此, 本工作特设计了如图 1 所示的倒置透射式的测量光路, 成功地实现了人肺组织中光能流率的精确测定。单模  $\text{Kr}^+$  激光器(Lexel Co.,

USA) 输出的  $406.7 \text{ nm}$ 、 $413.1 \text{ nm}$  和  $415.4 \text{ nm}$  紫光经扩束后垂直入射到组织体上 ( $\Phi = 17 \text{ mW}/\text{cm}^2$ ), 光纤探针深度计垂直于光斑中央处于样品的另一端, 通过深度计上的空心针头将各向同性的球头光纤(PDT System Co., USA) 插入组织体中, 回缩针头使球头暴露, 即可测定组织内预定深度  $z$  的光能流率  $\Phi(z)$ 。光纤输出端与光电倍增管相连接, 用 7070 型光电探测系统(Oriel Co., USA) 显示光电流值。改变光纤探针深度, 可测定光能流率随深度的分布情况。该实验测量系统可采用一已知功率密度的平行光束在蒸馏水中的

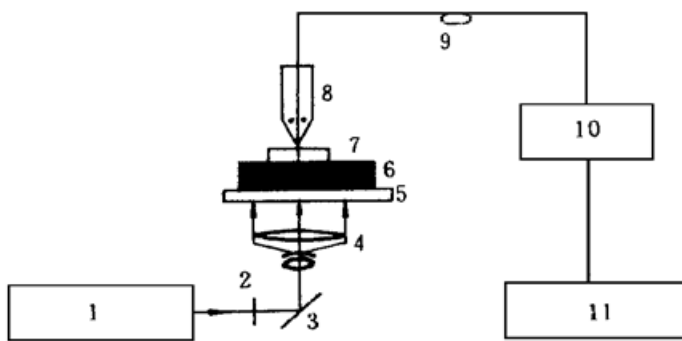


Fig. 1 Experimental setup for measuring fluence rate  $\Phi$  in tissue. 1.  $\text{Kr}^+$  laser; 2. attenuator; 3. mirror; 4. beam expander; 5. glass platform; 6. tissue sample; 7. glass plate; 8. depthometer; 9. fiber probe; 10. PMT; 11. detecting system

系统响应进行定标。

### 3.3 组织体表面漫反射率的测定

测定组织体表面漫反射率  $R_d$  的实验装置除了用平切光纤代替图 1 中的球头光纤探针深度计外, 其余不变。平切光纤以某一角度(避免组织表面的镜式反射)接收被照区的漫反射光, 收集到的光信号经光电倍增管实现光电转换, 然后从 7070 光电探测系统(Oriel Co., USA) 读出光电流值  $I_{d, det}$ 。

对  $R_d$  测量系统的定标是用一标准漫反射板( $BaSO_4$  白板) 取代组织样品并保持与测定组织的  $I_{d, det}$  相同的光辐照度和光路来完成的。以  $b$  表示标准漫反射板的漫反射率,  $I_{d, det}$  和  $I_{s, det}$  分别为样品和标准漫反射板的实验测得的后向散射漫反射的光电流值, 则待测组织样品的漫反射率  $R_d$  可由下式计算得到:

$$R_d = bI_{d, det}/I_{s, det}, \quad (4)$$

## 4 结果与讨论

应用上述两个实验装置, 分别对每个组织样品的  $R_d$  和  $\phi(z)$  进行了多次测量, 获得高重复精度的数据。进行数据处理后, 得到如下结果。

新鲜离体人肺组织光能流率随深度的变化关系如图 2 的实线所示。在相同的辐照度下 ( $\phi_0 = 17 \text{ mW/cm}^2$ )。人肺正常组织的光能流率较肺腺鳞癌组织的光能流率弱得多。如图 2 所示, 这与人肺正常组织比呈淡黄白色的肺癌坏死组织含有更丰富的、对紫光吸收更强烈的血液有关。因此人肺正常组织与癌组织相比, 前者表现出显著的吸收特性, 使组织体内表面附近的光能流率远低于入射光辐照度, 紫光辐射被强烈地衰减, 大于  $0.4 \text{ mm}$  深度之后就基本消失; 后者表现出强的后向散射特性, 其组织体内表面的光能流率超过  $\phi_0$ , 光穿透深度也比在正常组织大得多。

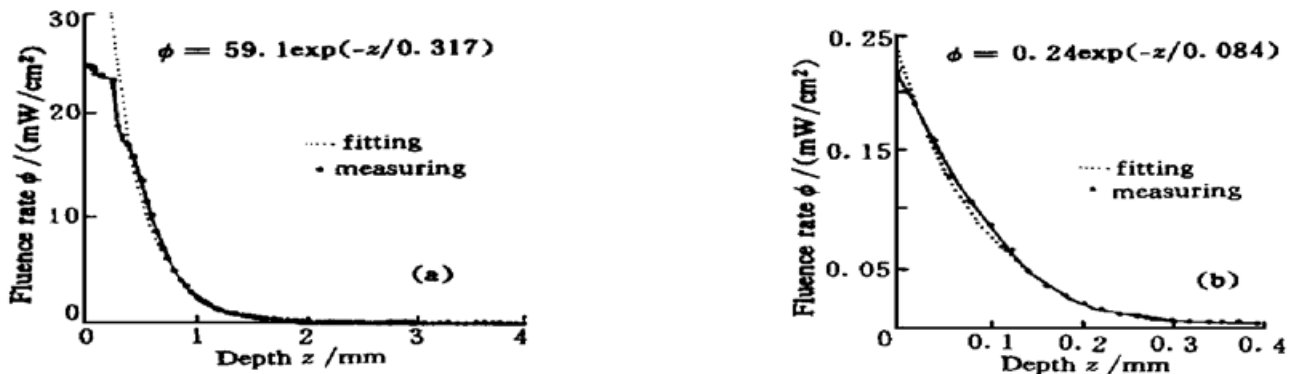


Fig. 2 The fluence rate distribution of violet  $Kr^+$  laser in fresh human lung tissue in vitro with  $\phi_0 = 17 \text{ mW/cm}^2$ .

(a) Adeno-squamous carcinoma tissue, (b) Normal tissue

实验还获得了新鲜离体人肺正常组织和癌组织表面的漫反射率分别为 0.075 和 0.127, 前者的  $R_d$  值也比后者小, 此结果亦说明了肺癌组织具有相对强的散射特性。

对图 2 实验测得的光分布曲线进行最小二乘法指数拟合, 结果如图 2 虚线所示。可以看出, 不论是正常组织还是癌组织, 均具有同其它生物组织相似的光能流率分布规律, 即在远离边界的组织深部光能流率分布均符合指数衰减规律, 这与漫射理论预测相吻合。最小二乘法拟合得到了  $Kr^+$  紫激光辐射下, 人肺组织的光穿透深度  $\delta$  和有效衰减系数  $\mu_{eff}$ 。由  $\delta$  值和  $R_d$  的测量结果, 并结合(2)式和(3)式还可求得组织的有效散射系数。结果一并列于表 1。此外,

还应用蒙特卡罗法拟合实验测得的光分布曲线(见图 3), 得到了除  $\mu'_s$ 、 $\delta$ 、 $\Sigma_{\text{eff}}$  外还包含  $g$  的一组光学特性参数, 列于表 1。

Table 1. The optical properties of human lung tissues in vitro at 406.7~ 415.4 nm

	fresh human lung tissue	$\delta/\text{mm}$	$\mu_{\text{eff}}/\text{mm}^{-1}$	$\mu'_s/\text{mm}^{-1}$	$g$
experimental results	normal	0.08	12.5	6.62	
	cancerous	0.32	3.13	2.62	
Monte Carlo simulation	normal	0.08	12.5	6.65	0.91
	cancerous	0.32	3.10	2.71	0.95

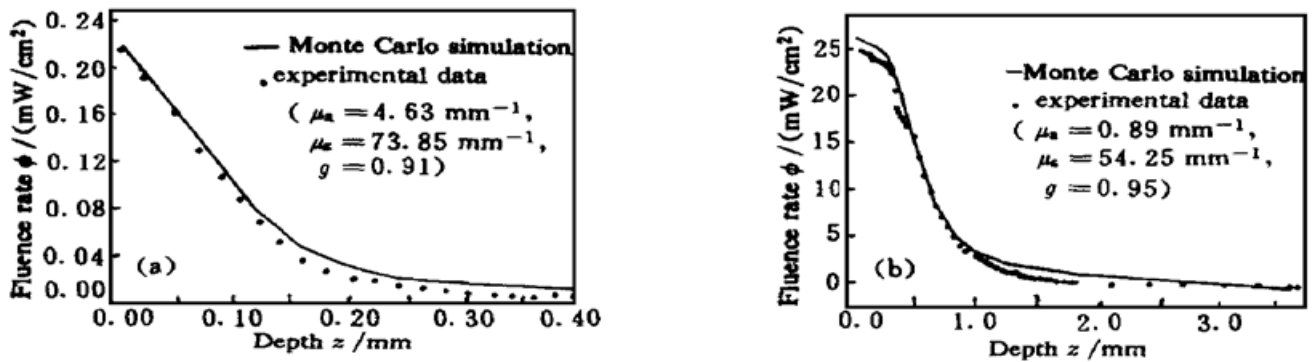


Fig. 3 The Monte Carlo simulation results for the experimental fluence rate distribution in human lung tissue.

(a) Normal tissue, (b) Adeno-squamous carcinoma tissue

此外, 从表 1 的结果和上述讨论亦可看出, 人肺癌组织与正常组织中光能分布及其对光的衰减能力的差别是由其各自的吸收、散射性质决定的, 光在组织中的衰减用  $\mu_t$  (即  $\mu_a + \mu_s$ ) 和  $\delta$  表示, 而光在组织中的散射则用  $\mu_s$  和  $g$  表征。

**结 论** 采用联合测定组织体外部和内部光辐射信息的原理, 应用自行研制的“光纤探针深度计”, 成功地克服了以往测定技术上的关键困难, 精确测定了  $\text{Kr}^+$  紫激光(406.7~415.4 nm) 辐射下新鲜人肺正常组织和腺鳞癌组织的有效散射系数、有效衰减系数和光穿透深度等, 结果令人满意。本文还验证了紫激光辐射下人肺组织具有同其它生物组织相似的光能流率分布规律, 即在组织体深处的光能流率呈指数规律衰减。这些结果对了解光与组织的相互作用、为研究临床光动力学诊断肺癌机理、制定最佳的光诊疗剂量及研制实用的诊断系统提供了重要的原始参数。这一新原理和技术亦可用于人体其它组织光学特性的测量。

### 参 考 文 献

- [1] Welch A J, Van Gemert J C. *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue*, New York: Plenum Press, 1995. 275~ 303
- [2] Chong Wai-Fung, Prahl S A, Welch A J. A review of the optical properties of biological tissues. *IEEE J. Quant. Electron.*, 1990, **26**(12): 2166~ 2185
- [3] 谢树森, 黄禄华, 周川钊等. 哺乳动物组织体中光能流率测量. *激光技术*, 1995, **19**(2): 119~ 123
- [4] 郑蔚, 谢树森, 黄志伟等. 人血清中血卟啉衍生物的激发和发射荧光谱. *激光杂志*, 1994, **15**(2): 70~ 74
- [5] Jacques S L. Simple theory, measurements, and rules of thumb for dosimetry during photodynamic therapy. *Proc. SPIE*, 1989, **1065**: 100~ 108

- [6] Prahl S A. Light transport in tissue: Ph.D dissertation, University of Texas at Austin, 1988.
- [7] Chen Zhulin, Xu Zengrui, Nie Huifang. Experimental study on absorption laws of the blood components to light. *Chin. J. Lasers*, 1994, **A21**(1) : 77~ 80

## Optical Properties of Normal and Cancerous Human Lung Tissues Irradiated by a Violet Kr<sup>+</sup> Laser

Xie Shusen    Zheng Wei    Li Buhong    Lin Qirong  
(*Institute of Laser, Fujian Normal University, Fuzhou 35007*)

Huang Zhiwei    Chia Teck-Chee  
(*School of Sciences, Nanyang Technological University, Singapore 259756*)  
(Received 22 October 1998)

**Abstract** By using a “Depthometer with an isotropic fiber-optic probe” developed by the authors, the diffuse reflectance as well as the fluence rate distributions in the normal and cancerous human lung tissues irradiated by a collimated broad beam of a violet Kr<sup>+</sup> laser (406.7~415.4 nm) have been accurately measured. In combination with the diffusion theory and the Adding-Doubling technique, the optical characteristics of human lung tissues, such as the absorption and the reduced scattering coefficients, the penetration depth and the effective attenuation coefficient, were derived. The experimental data agree well with the fitting results by Monte Carlo simulations. It is believed that this original set of data on the optical parameters will be very useful for the lung cancer photodynamic diagnosis (PDD) and the light dosage designations.

**Key words** optical properties, human lung tissue, violet Kr<sup>+</sup> laser, Monte-Carlo simulation.