

面向乳腺诊断的血氧扩散光学层析方法:仿体实验与在体评估

张 伟¹ 卢奕名¹ 武林会¹ 高 峰^{1,2} 赵会娟^{1,2}

(¹ 天津大学精密仪器与光电子工程学院, 天津 300072
² 天津市生物医学检测技术与仪器重点实验室, 天津 300072)

摘要 为了获得乳腺诊断的功能影像信息,设计了一套面向乳腺肿瘤早期诊断的血氧扩散光学层析(DOT)成像系统。该时域测量系统采用时间相关单光子计数技术,获得溢出目标体表面的光子随时间变化的分布信息,为了兼顾测量时间和系统成本,采用了四通道并行测量模块与光开关相结合的架构,能够降低不同通道之间的性能差异,减少伪像对诊断的干扰。采用基于广义脉冲谱技术的特征数据算法实现了光学参数(吸收系数、约化散射系数)的同时重建。通过仿体实验和初步临床研究对所提出的时域血氧 DOT 方法进行了验证,结果表明,该方法可以有效重建乳腺组织中光学参数的空间分布,进而获得乳腺组织功能信息,用于乳腺肿瘤的早期检测。

关键词 医用光学;成像系统;乳腺肿瘤早期诊断;三维时域扩散光学层析;功能影像重建

中图分类号 O436.2 **文献标识码** A **doi**: 10.3788/AOS201333.0617001

Hemoglobin Diffuse Optical Tomography for Breast Tumor Diagnosis: Phantom Experiment and *in Vivo* Evaluation

Zhang Wei¹ Lu Yiming¹ Wu Linhui¹ Gao Feng^{1,2} Zhao Huijuan^{1,2}

(¹ College of Precision Instrument and Opto-Electronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)
(² Key Laboratory of Biomedical Detecting Techniques and Instruments of Tianjin, Tianjin 300072, China)

Abstract A time-resolved hemoglobin-diffuse optical tomography (DOT) system is proposed for the early breast tumor optical measurements, which is developed to produce functional images of the female breast. The system applies time-correlated single photon counting method to acquire the time-resolved light distributions of the light re-emissions from the boundaries. To keep the balance between detection time and hardware cost, a combined framework made up of four-channel parallel-detecting module and optical switches is used, which could decrease the influence of channels' attenuation differences and reduce the interference arising from the artifacts. The simultaneous reconstructions of the two optical (absorption and scattering) properties are achieved with the respective featured-data algorithms based on the generalized pulse spectrum technique. The performances of the methodology are assessed on breast-mimicking phantom and pilot experiments. The results demonstrate the efficacy of the hemoglobin-DOT for breast tumor diagnosis that the optical parameters can be reconstructed simultaneously, and the corresponding function information is useful for early breast tumor diagnosis.

Key words medical optics; imaging systems; early breast tumor diagnosis; three-dimensional time-domain diffuse optical tomography; functional imaging

OCIS codes 110.3080; 170.2655; 170.6510; 170.6920

收稿日期: 2013-01-07; 收到修改稿日期: 2013-02-01

基金项目: 国家 863 计划(2009AA02Z413)、国家自然科学基金(30970775)和天津市自然科学基金(09JCZDJC18200)资助课题。

作者简介: 张 伟(1984—),男,博士研究生,主要从事生物医学光子成像系统方面的研究。

E-mail: zhangwei2009@tju.edu.cn

导师简介: 高 峰(1963—),男,博士,教授,主要从事生物医学光子学方面的研究。E-mail: gaofeng@tju.edu.cn

1 引 言

乳腺癌是最常见的女性恶性肿瘤,发病率占全部恶性肿瘤的7%~10%。为了降低乳腺癌的死亡率,行之有效的方法是进行常规的乳腺检测,实现乳腺肿瘤早期诊断。相对于乳腺X射线照相术、核磁共振和超声等传统方式,基于近红外波段光能穿透较厚组织体的特性,扩散光学层析(DOT)技术是具有前景的医疗诊断模式^[1~3]。将DOT应用于乳腺肿瘤检测,可以无创地获得乳腺内部结构和功能信息^[4],具有较高的灵敏度和特异性。DOT乳腺肿瘤诊断依赖于癌变组织血管化产生的肿瘤与正常组织间的内源性光学吸收对比,通过多波长测量得到的吸收系数,能够重建出组织体内部与病理过程密切相关的含氧血红蛋白、脱氧血红蛋白的浓度变化,结合反映细胞尺度形态变化的散射系数,能够在早期有效甄别出良、恶性肿瘤。所以基于血氧变化的DOT技术成为近年来的研究热点^[5~7],是乳腺诊断领域被寄予厚望的新型成像方式^[8,9]。

本文针对早期乳腺肿瘤诊断,探索了基于时间相关单光子计数(TCSPC)的双波长($\lambda_1=780\text{ nm}$ 和 $\lambda_2=830\text{ nm}$)、多通道时域DOT成像方法。与传统的光学层析成像方法一样,按照检测技术的不同,乳腺DOT可以分为连续光、频域和时域三种测量方式。该DOT系统采用时间分辨测量,能够获得组织表面出射光子随时间变化的信息,与其他检测方式相比,不仅能够最大程度地还原组织内部的光学信息,而且更适用于乳腺这样的大尺度组织成像^[10]。与其他微弱信号检测一样,采用时间相关单光子计数技术,需要足够的时间来收集光子信号,保证信号具有合适的信噪比,造成DOT测量时间过长,影响了其在临床中的应用。国外已有的多通道时域扩散光学成像系统^[11,12],往往通过所有探测通道并行测量的方案来降低整体测量的时间,这种策略使得成像系统结构复杂,硬件成本增高。本系统为了兼顾系统性能、测量时间和系统成本,采取的策略如下:1)在系统设计方面,采用并行四通道高速TCSPC模块与机械式光开关相结合的串-并模式,在保证较短测量时间的同时,可有效减小通道衰减性能差异引起的成像误差和伪像,提高检测灵敏度;2)在扫描策略方面,为提高成像速度和舒适度、同时避免平板扫描可能造成的乳房内血流异常^[13],引入了面向圆柱形成像腔的分层扫描/全三维重建测量模式,在源光纤激励时,只有同层分布的探测光纤进行测量获取数据,通过减小测量的数据规模,大大节

省了测量时间。在图像重建中,采用基于广义脉冲谱技术(GPST)的特征数据算法,能够利用反映被测物内部光学结构的时间分辨测量信息,有效实现吸收和约化散射系数的同时重建。仿体和初步临床验证表明,提出的时域DOT方法可有效实现全乳房组织的血氧参数变化图像的获取,适用于乳腺肿瘤的早期诊断。

2 时间分辨光学层析成像系统

2.1 系统组成

时间分辨光学层析系统如图1所示,采用多通道皮秒脉冲激光器(PDL-828“Sepia II”,德国PicoQuant GmbH)以串列方式输出780 nm和830 nm的激发光,实现了多波长光源的时间复用,每个波长下的脉冲信号时间间隔为25 ns,输出功率为5 mW。激发光经波分复用器耦合准直后,经过1×32光开关(FSW1×32-MM-B,中国电子科技集团第三十四研究所)进行通道切换,逐个选通成像腔表面的源光纤。源光纤输出端与探测光纤的输入端合并为一根光纤接头,在接头端并列排布。每根源光纤芯径为62.5 μm ,数值孔径为0.22,探测光纤芯径为1000 μm ,数值孔径为0.37。探测光纤接收物体表面透射出的微弱光子信号,其后接入4个8×1光开关(FSW4-1×8-MM-B,中国电子科技集团第三十四研究所),4个8×1光开关同时切换通道,实现4个探测位置的并行测量。4个8×1光开关连接到4个光电倍增管(PMT)探测器(PMC-100-20,德国Becker & Hickl),在PMT前配置大动态范围的滤波轮(FW102B, Thorlabs),滤波轮上配置不同光学密度的中性密度滤波片,保证探测器工作于线性区域。PMT进行微弱光子检测,输出的快速逻辑脉冲,进入四通道TCSPC模块的常量分数分辨率器(CFD),同时,TCSPC模块接收光源发出的同步信号。同步信号与输出光流量之间的时间延迟由时间-幅度转换器(TAC)记录,TAC输出信号幅度与延迟时间成正比。经放大的TAC输出信号进入模拟-数字信号转换器(ADC)。ADC输出的信号作为内存地址,选通TCSPC模块上不同时间通道进行光子累加计数。通过对大量光子信号的统计测量,可以建立物体表面出射光子随时间变化的时间扩展曲线^[14]。在系统中,采用舒适性最佳的圆柱成像腔,腔体内经黑化处理,消除了内壁反射光对测量的影响,如图2所示,腔体内径为100 mm,腔内深度为80 mm,能够使乳房在腔体中呈自然悬垂状

态。32根同轴光纤采用多层源-检测器环形配置，层间间隔相同为16 mm，每层上光纤均匀分布，光纤接头截面与腔体内壁表面平齐，非常适合产生二

维层析或全三维图像。为了保证规则的几何边界以利于简化数学模型，在检测时，乳腺与成像腔的空隙中注满与正常乳腺组织相同光学参数的匹配液。

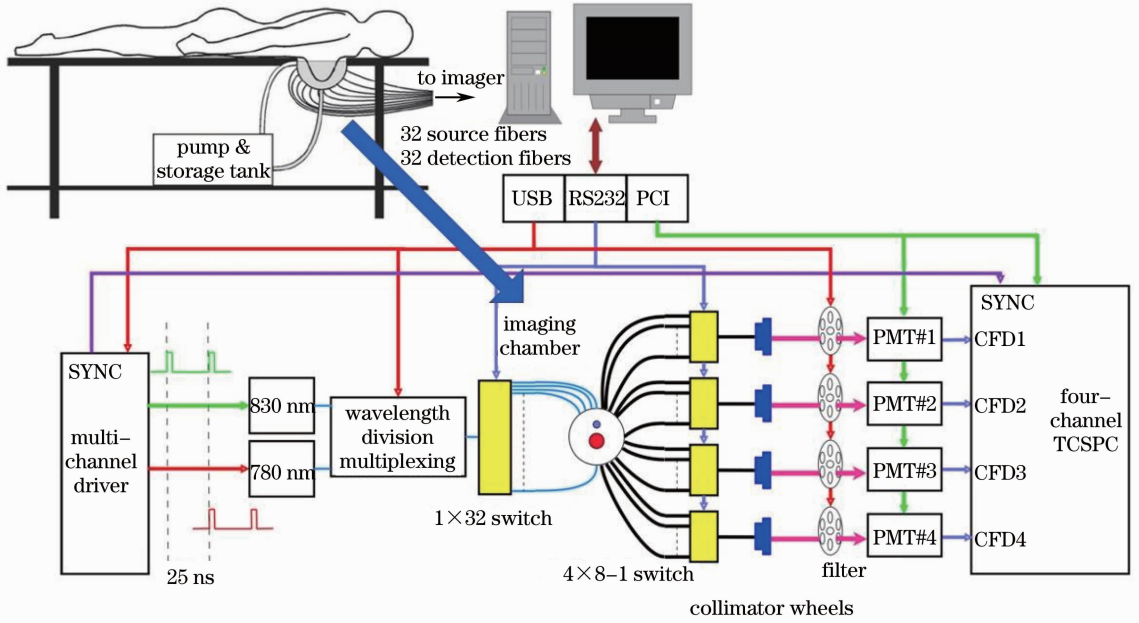


图1 时间分辨光学层析实验系统结构图

Fig. 1 Schematic diagram of the time-resolved DOT system

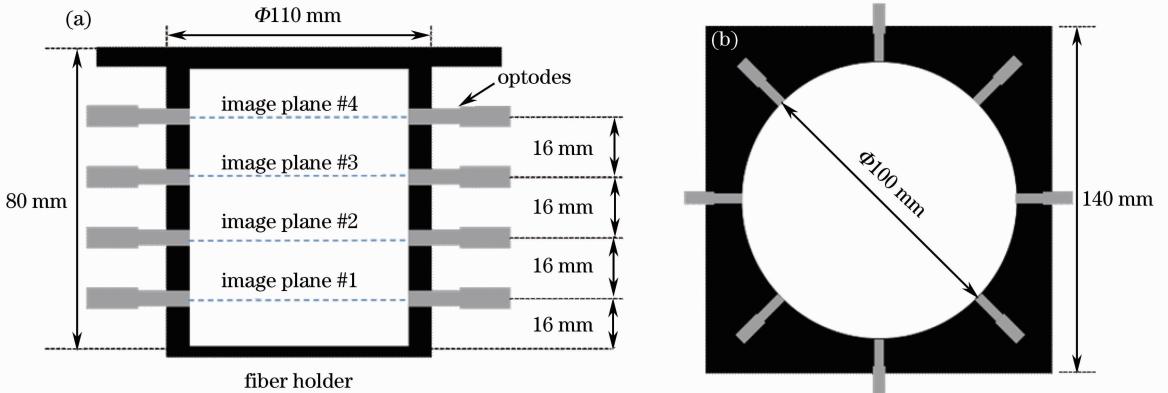


图2 圆柱形成像腔结构示意图

Fig. 2 Schematic diagram of the cylindrical chamber

2.2 测量规范

系统的参数设置为：光源输出信号周期为50 ns的双波长脉冲信号，为了完整记录各个波长的时间扩展曲线，将TAC电路观测时间范围设为70 ns，补偿增益为1，起始偏移为0.78%，选择9.02%作为观测时间范围的下限阈值，抑制信号跳变影响；选择12位ADC将70 ns转化为4096个时间通道，每个时间通道的宽度为17.1 ps。

DOT测量的流程如图3所示：首先在均匀光学背景下，通过对不同源-探测器位置的预测量，为正

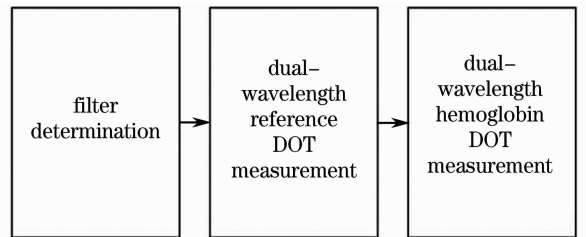


图3 双波长DOT测量流程图

Fig. 3 Flow chart of the dual-wavelength DOT measurement

式测量选择合适的滤波片,保证 PMT 能以尽可能高的光子计数率,工作在小于同步信号计数率 1/20 的单光子计数条件下;然后,对均匀光学背景的目标体进行双波长 DOT 参考测量,获得不受异质体影响下的光流量信息;最后,对包含异质体的目标体进行测量,获得在异质体影响下的目标体表面的光流量。在二维 DOT 仿体测量中,光源激励,同一扫描平面上 4 个探测位置处同时采集到的时间扩展曲线波形如图 4 所示。

3 图像重建算法

在 DOT 重建中,含异质体、均匀光学背景两种情况下测量得到的光流量,拉氏变换值 $\hat{I}^{(\text{Hb})}(\xi_d, \zeta_s, \beta)$ 、 $\hat{I}^{(\text{Ref})}(\xi_d, \zeta_s, \beta)$ 之比 $\hat{I}(\xi_d, \zeta_s, \beta) = \hat{I}^{(\text{Hb})}(\xi_d, \zeta_s, \beta) / \hat{I}^{(\text{Ref})}(\xi_d, \zeta_s, \beta)$ 作为特征数据类型。对于时域 DOT,在超短激光脉冲激发下,目标体边界产生随时间变化的光子信号。该物理过程通过扩散方程进行描述,方程的拉普拉斯形式为^[15]

$$\{-\nabla \cdot \kappa(\mathbf{r})\nabla + [\mu_a(\mathbf{r})c + \beta]\} \Phi_{\lambda_i}(\mathbf{r}, \zeta_s, \beta) = \delta_{\lambda_i}(\mathbf{r} - \zeta_s), \quad (1)$$

式中

$$\begin{cases} I(\xi_d, \zeta_s, \beta, \mu_a^{(k)}, \mu_s^{(k)}) - \hat{I}(\xi_d, \zeta_s, \beta) I(\xi_d, \zeta_s, \beta, \mu_a^{(B)}, \mu_s^{(B)}) = \\ \int_{\Omega} I(\xi_d, \mathbf{r}, \beta, \mu_a^{(k)}, \mu_s^{(k)}) \Phi(\mathbf{r}, \zeta_s, \beta, \mu_a^{(k)}, \mu_s^{(k)}) O(\mathbf{r}, \beta, \mu_a^{(k)}, \mu_s^{(k)}, \Delta\mu_a^{(k)}, \Delta\mu_s^{(k)}) d\mathbf{r} \\ \mu_a^{(k+1)}(\mathbf{r}) = \mu_a^{(k)}(\mathbf{r}_i) + \gamma_a \Delta\mu_a^{(k)}(\mathbf{r}_i) \\ \mu_s^{(k+1)}(\mathbf{r}) = \mu_s^{(k)}(\mathbf{r}) + \gamma_s \Delta\mu_s^{(k)}(\mathbf{r}) \end{cases}, \quad (2)$$

$$O(\mathbf{r}, \beta, \mu_a^{(k)}, \mu_s^{(k)}, \Delta\mu_a^{(k)}, \Delta\mu_s^{(k)}) = c \Delta\mu_a^{(k)}(\mathbf{r}) + \frac{\mu_a^{(k)}(\mathbf{r})c + \beta}{\mu_s^{(k)}(\mathbf{r})} \Delta\mu_s^{(k)}(\mathbf{r}). \quad (3)$$

在第 k 次迭代中, $I(\xi_d, \zeta_s, \beta, \mu_a^{(k)}, \mu_s^{(k)})$ 为源 s 激励时,探测器 d 获得的光流量, $\Phi(\mathbf{r}, \zeta_s, \beta, \mu_a^{(k)}, \mu_s^{(k)})$ 为源 s 激励下,各个节点的光子密度, $I(\xi_d, \mathbf{r}, \beta, \mu_a^{(k)}, \mu_s^{(k)})$ 为探测器 d 的格林函数值。 $\mu_a^{(B)} = \mu_a^{(0)}$, $\mu_s^{(B)} = \mu_s^{(0)}$ 为光学参数的平均背景值, γ_a 和 γ_s 分别为每次迭代中 μ_a 和 μ_s 的衰减因子。由两个不同变换因子重建得到 $O(\mathbf{r}, \beta, \mu_a^{(k)}, \mu_s^{(k)}, \Delta\mu_a^{(k)}, \Delta\mu_s^{(k)})$, 分离出吸收和散射系数的变化量为

$$\begin{cases} \Delta\mu_a^{(k)}(\mathbf{r}_i) = -\frac{[\mu_a^{(k)}(\mathbf{r})c + \beta_-]O^{(k)}(\mathbf{r}, \beta_+) - [\mu_a^{(k)}(\mathbf{r})c + \beta_+]O^{(k)}(\mathbf{r}, \beta_-)}{(\beta_+ - \beta_-)c} \\ \Delta\mu_s^{(k)}(\mathbf{r}) = \frac{\mu_s^{(k)}(\mathbf{r})[O^{(k)}(\mathbf{r}, \beta_+) - O^{(k)}(\mathbf{r}, \beta_-)]}{\beta_+ - \beta_-} \end{cases}, \quad (4)$$

式中 $O^{(k)}(\mathbf{r}, \beta) = O^{(k)}(\mathbf{r}, \beta, \mu_a^{(k)}, \mu_s^{(k)}, \Delta\mu_a^{(k)}, \Delta\mu_s^{(k)})$, $\beta_{\pm} = \pm K \mu_a^{(B)} c$ ($0 \leq K \leq 1$)。

由两个波长下的生物组织中的光学吸收系数变化量,可以计算出乳腺内部血红蛋白的浓度变化量^[16]:

$$\begin{cases} \Delta\text{HbO} = \frac{\epsilon_{\text{HbR}}(\lambda_2)\Delta\mu_a(\lambda_1) - \epsilon_{\text{HbR}}(\lambda_1)\Delta\mu_a(\lambda_2)}{\ln 10[\epsilon_{\text{HbO}}(\lambda_1)\epsilon_{\text{HbR}}(\lambda_2) - \epsilon_{\text{HbO}}(\lambda_2)\epsilon_{\text{HbR}}(\lambda_1)]} \\ \Delta\text{HbR} = \frac{\epsilon_{\text{HbO}}(\lambda_2)\Delta\mu_a(\lambda_1) - \epsilon_{\text{HbO}}(\lambda_1)\Delta\mu_a(\lambda_2)}{\ln 10[\epsilon_{\text{HbO}}(\lambda_2)\epsilon_{\text{HbR}}(\lambda_1) - \epsilon_{\text{HbO}}(\lambda_1)\epsilon_{\text{HbR}}(\lambda_2)]} \end{cases}, \quad (5)$$

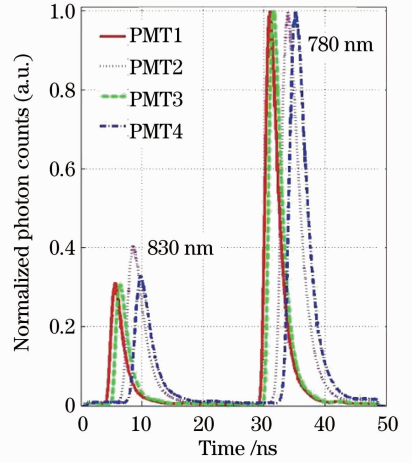


图 4 二维 DOT 仿体双波长同时测量得到的归一化时间扩展曲线

Fig. 4 Normalized temporal spread functions got by dual-wavelength simultaneous measurement of two-dimensional DOT phantom

式中 $\mu_a(\mathbf{r})$ 和 $\kappa(\mathbf{r})$ 为光学吸收和扩散系数, $\Phi(\mathbf{r}, \zeta_s, \beta)$ 为光子密度的拉普拉斯形式, δ 为 ζ_s 处的激励光源, c 为物体内光速。

DOT 重建采用修正的广义脉冲谱技术,推导出的迭代框架为^[15]

$$\Delta_{\text{HbT}} = \Delta_{\text{HbR}} + \Delta_{\text{HbO}}, \quad (6)$$

式中 $\epsilon_{\text{HbO}}(\lambda_1)$ 、 $\epsilon_{\text{HbO}}(\lambda_2)$ 为含氧血红蛋白在两个波长下的摩尔消光系数, $\epsilon_{\text{HbR}}(\lambda_1)$ 、 $\epsilon_{\text{HbR}}(\lambda_2)$ 为脱氧血红蛋白在两个波长下的摩尔消光系数, Δ_{HbR} 、 Δ_{HbO} 、 Δ_{HbT} 分别为脱氧血红蛋白、含氧血红蛋白和总血红蛋白的浓度变化量。

4 实验验证

4.1 二维仿体实验

首先进行双波长二维 DOT 实验,通过对含有不同光学吸收参数的目标体进行成像,验证系统的灵敏度。采用环氧树脂制成的圆柱仿体,如图 5 所示。仿体高 100 mm,直径 80 mm。采用时间分辨反射测量^[17],得到仿体背景光学参数为 $\mu_{\text{a}1}^{(B)} = 0.0033 \text{ mm}^{-1}$, $\mu_{\text{s}1}^{(B)} = 1.09 \text{ mm}^{-1}$, $\mu_{\text{a}2}^{(B)} = 0.0029 \text{ mm}^{-1}$, $\mu_{\text{s}2}^{(B)} = 0.87 \text{ mm}^{-1}$ 。目标圆孔距圆心 15 mm,半径 7.5 mm,由 Intralipid 和印度墨水混合溶液作为异质体填充。780 nm 下,目标体的约化散射系数为 2 mm^{-1} ,为了模拟不同

阶段的乳腺肿瘤,按背景光学吸收系数 2~3 倍的变化规律,异质体的吸收系数依次为 0.010 , 0.008 , 0.006 mm^{-1} 。进行二维成像实验,取 16 根源-探测同轴光纤均匀排布在同一成像平面,同时在 780 nm 和 830 nm 双波长下进行探测,实验数据由控制程序自动采集,每个测量位置处的光子积分时间为 30 s。由于距光源较近处时间扩展曲线包含的信息较少,重建时只采用源对侧 9 个位置处的数据,共 $16 \times 9 = 144$ 个时间分辨数据来重构图像。将仿体有限元剖分为 9600 个元素和 4921 个节点,采用 GPST 算法进行重建,取拉普拉斯变换因子 $\beta = \pm 0.25 \mu_{\text{a}i}^{(B)} c$, $i=1,2$,吸收、约化散射系数的松弛因子分别为 0.25 和 0.5,经过 20 次代数重构技术 (ART) 迭代得到的结果如图 6 所示。同时重建了光学吸收和约化散射系数,精确地定位了目标体的位置,其中,吸收系数重建结果较好地反映了异质体中吸收系数的变化趋势。

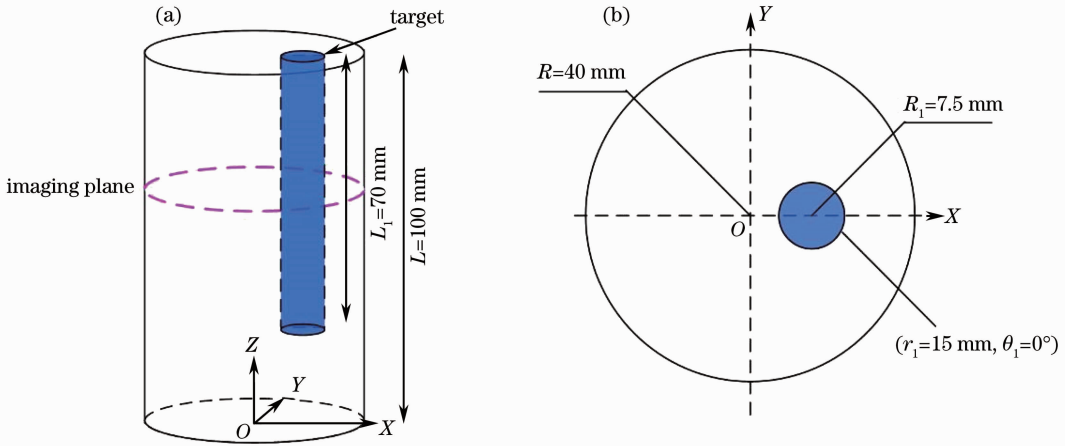


图 5 二维 DOT 实验仿体示意图

Fig. 5 Schematic diagram of the phantom used in two-dimensional DOT experiment

4.2 三维仿体实验

通过仿体实验研究分层扫描/全三维重建测量模式的可行性。依据乳腺检测的圆柱成像扫描配置,采用与二维 DOT 实验相同光学背景的仿体,为了模拟乳腺癌的情况,在仿体内部充满由 Intralipid 和印度墨水混合而成的异质体溶液,形成 2 个圆柱体肿瘤目标,如图 7 所示。肿瘤目标的光学参数及坐标位置见表 1。沿 Z 轴方向依次取 $Z=16, 32, 48, 64 \text{ mm}$ 这 4 个测量平面,进行分层扫描,每层均匀分布 8 个源-探测器结点,为全三维 DOT 重建采集时间分辨数据,配置如图 7 中所示,光子积分时间为 20 s。使用 Net Gen 软件将仿体剖分为 19200 个

四面体元和 11349 个节点,采用 GPST 算法进行重建,取拉普拉斯变换因子 $\beta = \pm 0.25 \mu_{\text{a}i}^{(B)} c$, $i=1,2$,吸收、约化散射系数的迭代松弛因子分别为 0.25 和 0.5,进行 20 次 ART 迭代重建。

双波长光学系数重建结果如图 8 所示,以图 8(a) 780 nm 为例:左侧两列分别对应目标体 1 的吸收、约化散射系数重建结果,第一行为 $Z=38 \text{ mm}$ 处的水平截面结果,第二行为 $Y=0$ 处的冠状截面结果;右侧两列分别对应目标体 2 的吸收、约化散射系数重建结果,第一行为 $Z=48 \text{ mm}$ 处的水平截面结果,第二行为 $Y'=0 \text{ mm}$ 处的冠状截面结果。图 8(b) 为 830 nm 波长下的重建结果,排列顺序与图 8(a) 相同。

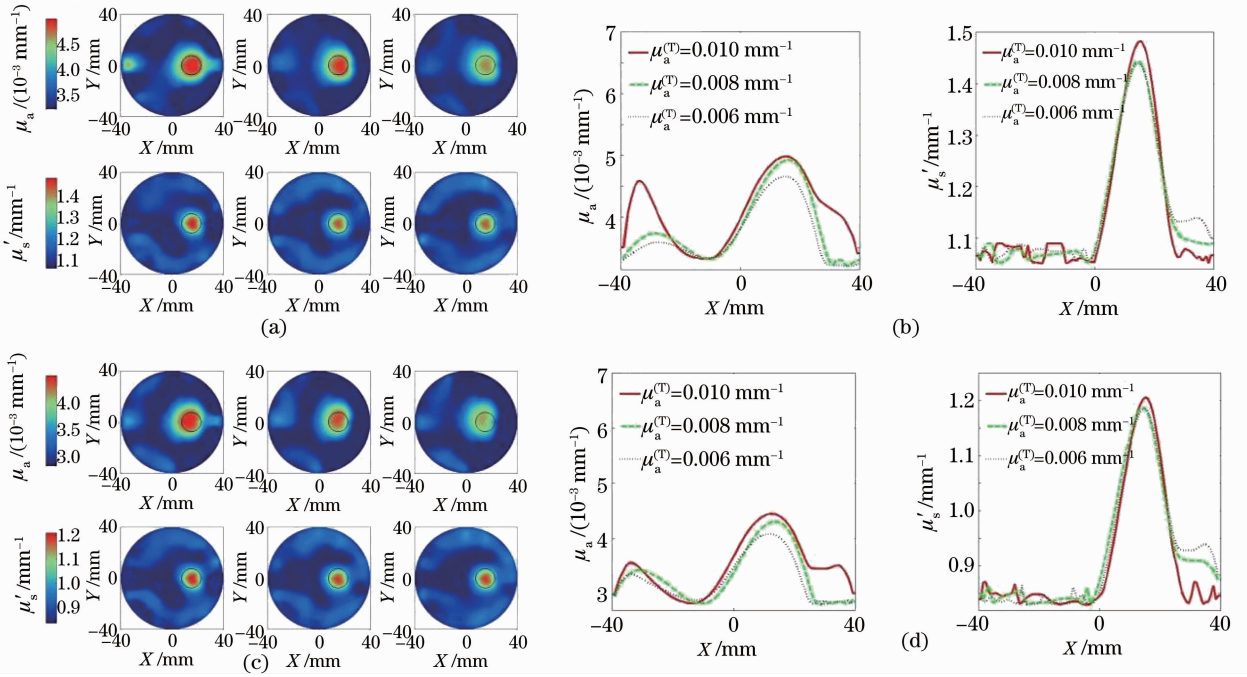


图 6 二维仿体 DOT 实验重建结果。(a) 780 nm,上下行分别为吸收和约化散射系数重建结果；(b) 780 nm, $Y=0$ 时, X 轴方向的吸收系数(左)和约化散射系数(右)形貌曲线；(c) 830 nm,上下行分别为吸收和约化散射系数重建结果；(d) 830 nm, $Y=0$ 时, X 轴方向的吸收系数(左)和约化散射系数(右)形貌曲线

Fig. 6 Reconstructed results of the two-dimensional DOT experiments. (a) 780 nm, the reconstructions of absorption (upper) and reduced scattering (lower) coefficients; (b) 780 nm, the profiles of absorption (left) and reduced scattering coefficients (right); (c) 830 nm, the reconstructions of absorption (upper) and reduced scattering (lower) coefficients; (d) 830 nm, the profiles of absorption (left) and reduced scattering coefficients (right)

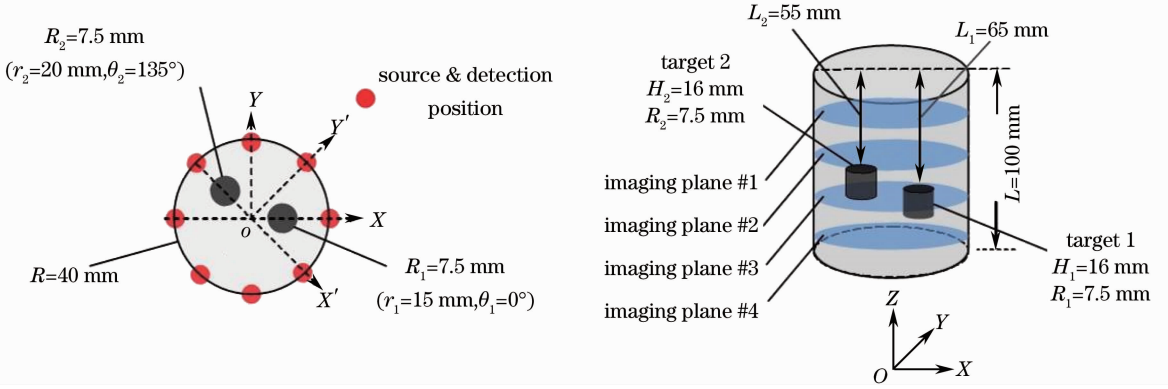


图 7 (a)扫描平面测量配置图和(b)三维 DOT 测量仿体
Fig. 7 (a) Configuration in one scanning plane and (b) three-dimensional DOT phantom

表 1 仿体内肿瘤目标参数

Table 1 Tumor targets parameter in phantom

Target	Radius /mm	Height /mm	Target center coordinates	Absorption coefficient μ_a / mm^{-1}	Reduced scattering coefficient μ'_s / mm^{-1}
1	7.5	16	$r=15 \text{ mm}, \theta=0^\circ, Z=43 \text{ mm}$	0.005	1.5
2	7.5	16	$r=20 \text{ mm}, \theta=135^\circ, Z=53 \text{ mm}$	0.005	1.5

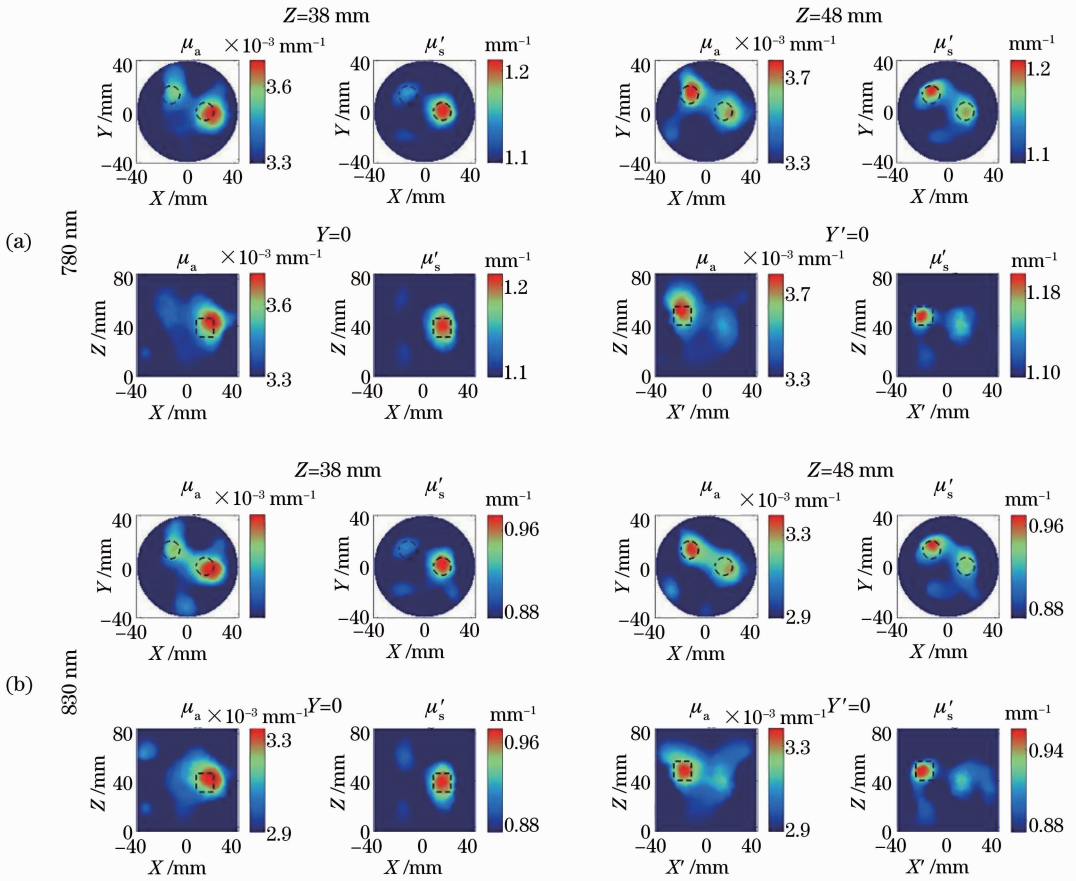


图 8 双波长三维 DOT 重建结果。(a) 780 nm; (b) 830 nm

Fig. 8 Reconstructed results of dual-wavelength three-dimensional DOT. (a) 780 nm; (b) 830 nm

从图 8 可以看出能够同时重建出两个不同目标的吸收和约化散射系数,并准确分离出不同的目标体,说明分层扫描/全三维重建的测量方法能够获得合适的空间分辨率,具有较高的图像质量。仿体实验表明,通过采用四层分层扫描的方法,在大大减少时间分辨测量数据的情况下,缩短了成像时间。将分层扫描/全三维重建的测量方法用于乳房这样大尺度的器官,进行全三维 DOT 重建,可以在成像速度和成像质量之间取得一个平衡,得到可以接受的全三维重建结果。

4.3 临床实验

对 1 例 48 岁的患者进行了双波长三维血氧 DOT 检测,研究获得伦理道德审查委员会批准,并得到受检者的书面知情同意。患者经双侧乳腺磁共振成像(MRI)扫描,发现右乳内上方存在肿物,经诊断为乳腺肿瘤。进行 DOT 检测时,患者趴在检测平台上,右乳悬垂于圆柱形成像腔内,如图 2 所示,成像腔内部直径为 100 mm,深为 80 mm。成像腔内充满与正常乳腺组织光学参数($\mu_{a1}^{(B)} = 0.003 \text{ mm}^{-1}$, $\mu_{s1}^{(B)} = 0.8 \text{ mm}^{-1}$, $\mu_{a2}^{(B)} = 0.0026 \text{ mm}^{-1}$, $\mu_{s2}^{(B)} = 0.76 \text{ mm}^{-1}$)相

同的匹配溶液,形成均匀光学背景;32 根光纤分 4 层均匀分布,光子积分时间为 30 s。重建时有限元分割为 53467 个四面体元和 10645 个节点,取拉普拉斯变换因子 $\beta = \pm 0.25\mu_{a_i}^{(B)}c$, $i=1,2$,吸收、约化散射系数的迭代松弛因子分别为 0.25 和 0.5,经过 40 次 ART 迭代重建。采用非挤压扫描方式,乳房自然松弛悬垂于成像腔中。这不同于传统的挤压式测量将乳房限制在特定区域范围内因而无法提供测量时乳房的真实轮廓信息。因此,将成像腔内部看作一个整体(包括背景溶液和乳房)进行三维重建。在后续图像处理中,将 DOT 三维重建获得的冠状截面结果与 MRI 影像进行融合。测量时,患者平卧于测量平台,胸部紧贴成像腔上表面,在图像融合中,将 DOT 结果的上层边界(代表成像腔上表面)与 MRI 中患者胸部平坦部分(代表胸大肌)作为水平基准;DOT 冠状截面尺寸为 $100 \text{ mm} \times 70 \text{ mm}$,以 MRI 图像中的长度标尺作为依据,进行 DOT 结果图像的伸缩变换,进而将 DOT 与 MRI 图像相融合。

临床重建结果如图 9 所示,图 9(a)从左至右 4 列依次对应:780 nm 下的吸收、约化散射系数,830 nm

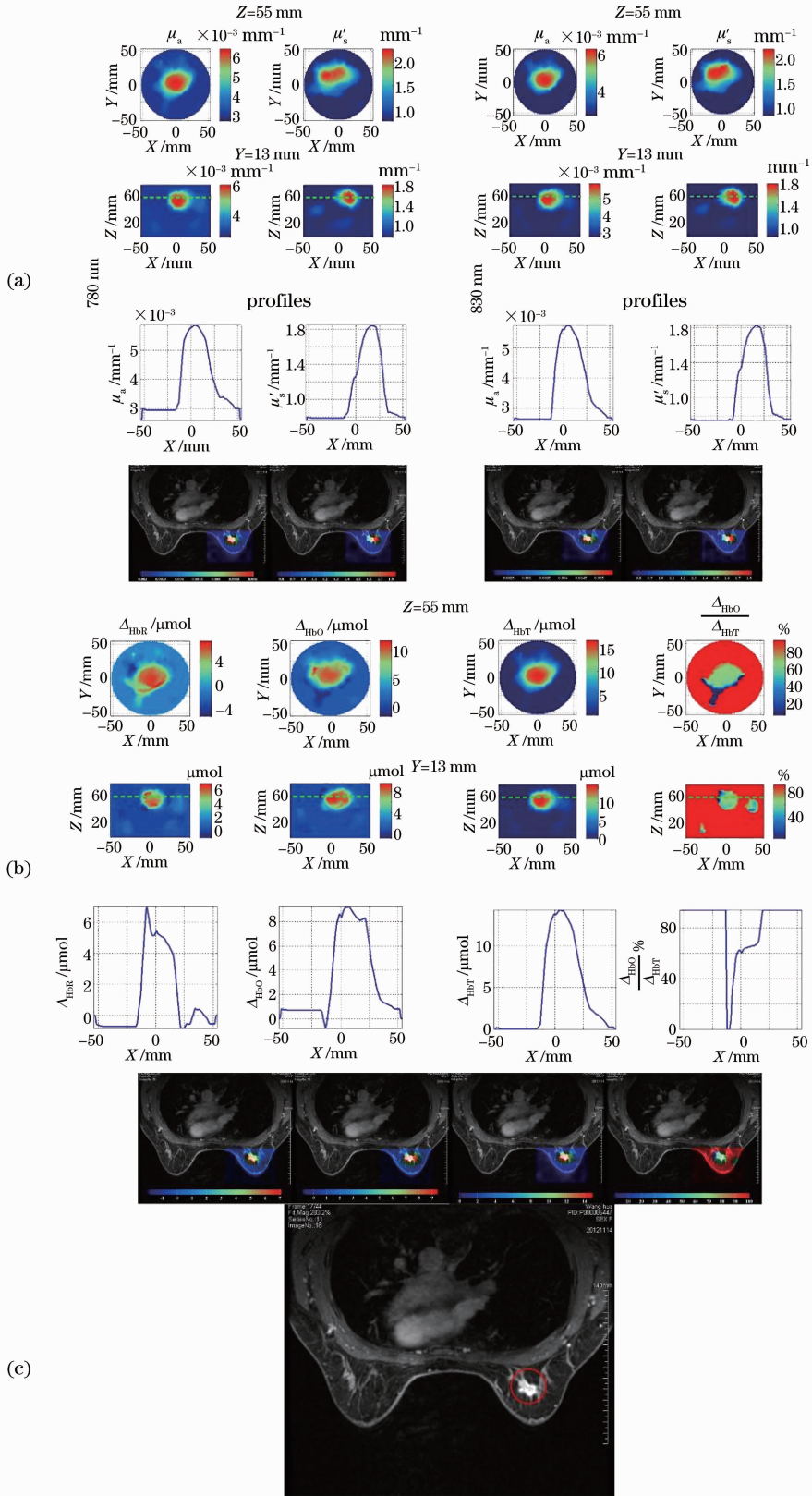


图 9 双波长 DOT 仿体临床重建结果。(a) 双波长光学重建结果; (b) 血氧浓度信息成像结果; (c) MRI 图像, 肿瘤区域用圆圈标出

Fig. 9 Clinical reconstruction in dual-wavelength DOT. (a) Optical reconstructions of dual-wavelength; (b) functional reconstructions of hemoglobin concentrations; (c) MRI picture, the tumor is marked with a circle

下的吸收、约化散射系数；从上至下 4 行依次为： $Z=55$ mm 水平截面结果， $Y=13$ mm 冠状截面结果，冠状截面上绿线标识位置的形貌曲线，光学参数与 MRI 的融合结果。图 9(b)从左至右四列依次对应：脱氧血红蛋白浓度变化(Δ_{HbR})、含氧血红蛋白浓度变化(Δ_{HbO})、总血红蛋白浓度变化(Δ_{HbT})、含氧血红蛋白变化量与总血红蛋白变化量之比($\Delta_{\text{HbR}}/\Delta_{\text{HbT}} \times 100\%$)；从上至下依次为： $Z=55$ mm 水平截面结果， $Y=13$ mm 冠状截面结果，冠状截面上绿线标识位置的形貌曲线，功能成像与 MRI 的融合结果。图 9(c)为 MRI 原始图像，红色圆圈标注了肿瘤位置。

将 MRI 与 DOT 的影像结果进行对照分析。通过与 MRI 进行图像融合，在图 9(a)中可以发现 DOT 测量重建能够准确定位肿瘤目标。在各个截面中的病变区域，相较于周围的正常组织光学吸收特性明显增强，反映细胞层级形态变化的约化散射系数也出现异常。乳腺组织在发生癌变的过程中，癌细胞在繁殖过程中形成大量新生血管。由于病变区内有大量血管，造成局部血含量增加(血红蛋白增多)，而癌细胞增殖活跃，需要消耗大量氧(血氧饱和度降低)，使局部的血红蛋白总是处在脱氧状态，临床病理表现为“高血低氧”。临床实验表明，恶性肿瘤常常表现为“高血低氧”的特征。所以，在相关的病理参数上，乳腺肿瘤的相应特征表现为：脱氧血红蛋白、含氧血红蛋白和总血红蛋白浓度升高，血氧饱和度降低。从图 9(b)中可以看到，重建出的含氧血红蛋白和脱氧血红蛋白浓度变化量等功能影像结果在准确定位肿瘤位置的同时，也定量地反映出了病变区域的病理情况。

5 结 论

提出了双波长多通道时间分辨 DOT 测量系统，基于高速并行测量模块与机械式光开关相结合的架构，在测量过程中，采用分层二维数据采集/全三维重建的策略，能够提供可靠的时间基准和尽可能高的时间分辨率，准确地反映被测目标体内部光学参数的变化，满足乳腺影像诊断的基本要求。

通过仿体及临床实验证明，该测量方法能够同时重建出肿瘤组织的吸收系数和约化散射系数，且空间位置准确，具有较高的图像质量，进而获得含氧血红蛋白和脱氧血红蛋白浓度变化等反映病变区域情况的功能信息。因此，将时间分辨 DOT 用于乳腺常规检测，为乳腺肿瘤早期诊断提供了一种新的

途径。在今后的研究中，将致力于利用多种成像模式联合测量以改善 DOT 的重建质量，并对不同临床对象进行检测来进一步验证系统的可靠性。

参 考 文 献

- Liu Wenqing, Chen Chunxiao, Wu Jiani. Quantitative evaluation of magnetic resonance imaging-guided diffuse optical tomography [J]. *Acta Optica Sinica*, 2011, **31**(7): 0717001
刘雯卿, 陈春晓, 吴佳妮. 定量评估磁共振成像辅助的扩散光学断层成像质量[J]. *光学学报*, 2011, **31**(7): 0717001
- Qin Zhuaping, Zhao Huijuan, Zhou Xiaoqing *et al.*. Image reconstruction algorithm for endoscopic diffuse optical tomography based on effective detection area [J]. *Acta Optica Sinica*, 2011, **31**(11): 1117001
秦转萍, 赵会娟, 周晓青等. 有效探测区域的内窥镜漫射层析成像图像重构算法[J]. *光学学报*, 2011, **31**(11): 1117001
- Ma Wenjuan, Gao Feng, Zhang Wei *et al.*. Image reconstruction method of time-domain fluorescence diffuse optical tomography based on the third-order simplified spherical harmonics approximation to radiative transfer equation [J]. *Acta Optica Sinica*, 2011, **31**(5): 0510001
马文娟, 高峰, 张伟等. 基于辐射传输方程三阶简化球谐近似模型的时域荧光扩散层析图像重建方法[J]. *光学学报*, 2011, **31**(5): 0510001
- A. Yodh, B. Chance. Spectroscopy and imaging with diffusing light [J]. *Physics Today*, 1995, **48**(3): 34~40
- S. Fantini, A. Sassaroli. Near-infrared optical mammography for breast cancer detection with intrinsic contrast [J]. *Annals of Biomedical Engineering*, 2012, **40**(2): 398~407
- B. J. Tromberg, B. W. Pogue, K. D. Paulsen *et al.*. Assessing the future of diffuse optical imaging technologies for breast cancer management [J]. *Med. Phys.*, 2008, **35**(6): 2443~2451
- S. G. Demos, A. J. Vogel, A. H. Gandjbakhche. Advances in optical spectroscopy and imaging of breast lesions [J]. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, 2006, **11**(2): 165~181
- P. Taroni. Diffuse optical imaging and spectroscopy of the breast: a brief outline of history and perspectives [J]. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 2012, **11**(2): 241~250
- T. Durduran, R. Choe, W. B. Baker *et al.*. Diffuse optics for tissue monitoring and tomography [J]. *Rep. Prog. Phys.*, 2010, **73**(7): 076701
- A. P. Gibson, J. C. Hebden, S. R. Arridge. Recent advantages in diffuse optical imaging [J]. *Phys. Med. Biol.*, 2005, **50**(4): R1~R43
- H. Eda, I. Oda, Y. Ito *et al.*. Multichannel time-resolved optical tomographic imaging system [J]. *Rev. Sci. Instrum.*, 1999, **70**(9): 3595~3602
- F. Schmidt, M. Fry, E. Hillman *et al.*. A 32-channel time-resolved instrument for medical optical tomography [J]. *Rev. Sci. Instrum.*, 2000, **71**(1): 256~265
- D. R. Leff, O. J. Warren, L. C. Enfield *et al.*. Diffuse optical imaging of the healthy and diseased breast: a system review [J]. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2008, **108**(1): 9~22
- W. Becker. *Advanced Time-Correlated Single Photon Counting Techniques* [M]. Berlin: Springer, 2005. 20~23
- F. Gao, H. J. Zhao, Y. Tanikawa *et al.*. Time-resolved diffuse optical tomography using a modified generalized pulse spectrum technique [J]. *IEICE Trans. Inf. & Syst.*, 2002, **85**(1): 133~142
- L. V. Wang, H. I. Wu. *Biomedical Optics: Principles and Imaging* [M]. Hoboken: John Wiley & Sons, 2007. 5~7
- D. Qin, H. J. Zhao, Y. Tanikawa *et al.*. Experimental determination of optical properties in turbid medium by TCSPC technique [C]. *SPIE*, 2007, **6434**: 64342E