

基于光热光学相干层析技术的肿瘤组织三维成像

魏波¹, 袁治灵¹, 唐志列^{1,2*}

¹华南师范大学物理与电信工程学院, 广东 广州 510006;

²华南师范大学物理学科基础课国家级实验教学示范中心, 广东 广州 510006

摘要 将光热光学相干层析(PT-OCT)成像技术应用于肿瘤组织的三维成像。为了抑制噪声和增强图像对比度, 提出互相关提取信号并计算平均幅值求解光程差成像的算法。在验证实验中, 先后对琼脂样品和鼠耳模型进行成像。与普通 OCT、基于相位差分算法的 PT-OCT 相比, 本文方法可以很好地对鼠耳进行成像, 能观察到更多的毛细血管, 并且层析图也有更理想的成像效果。在肿瘤模型成像实验中, 本文方法可以对 4 mm×4 mm×3 mm 的范围进行三维成像, 并且可以从不同角度和不同的切面对三维 PT-OCT 图像进行观察, 能够清楚地辨别其中的毛细血管分布。PT-OCT 具有方便快捷、非入侵、高分辨率、三维立体成像等优势, 能为肿瘤临床诊断和治疗提供参考。

关键词 成像系统; 光学相干层析成像; 光热; 幅值; 肿瘤

中图分类号 O439; TP391

文献标志码 A

doi: 10.3788/AOS202040.0411002

Three-Dimensional Imaging of Tumor Tissues Based on Photothermal Optical Coherence Tomography

Wei Bo¹, Yuan Zhiling¹, Tang Zhilie^{1,2*}

¹*School of Physics and Telecommunication Engineering, South China Normal University, Guangzhou, Guangdong 510006, China;*

²*National Experimental Teaching Demonstration Center of Basic Course of Physics, South China Normal University, Guangzhou, Guangdong 510006, China*

Abstract Photothermal optical coherence tomography (PT-OCT) imaging technology is applied to the three-dimensional imaging of tumor tissues. An algorithm, which uses the cross-correlation to extract the signal and calculates average amplitude for solving optical path difference imaging, is proposed to suppress noise and enhance image contrast. The agar sample and the mouse ear model are imaged successively in the validation experiment. Compared with the ordinary OCT and the PT-OCT based on the phase difference algorithm, the proposed method can be used for the mouse ear imaging with more details of capillaries, and the enhancement of the imaging effect of tomographic image can be obtained. In the experiment of imaging tumor model, the three-dimensional (3D) PT-OCT images are acquired from the excised tissues which are observed from different angles and different cut surfaces by the proposed method and the corresponding imaging range is 4 mm×4 mm×3 mm. The distribution of capillaries can be clearly identified. PT-OCT has the advantages of convenient, rapid, non-invasive, high-resolution, and 3D imaging, making it more applicable in clinical diagnosis and treatment of tumors.

Key words imaging systems; optical coherence tomography imaging; photothermal; amplitude; tumor

OCIS codes 110.1650; 100.2980; 170.1610

1 引 言

光学相干层析(OCT)扫描是一种非接触式、高分辨率的三维成像技术^[1], 具有无创性、层析成像、高分辨率等优势, 越来越受到广泛的研究, 并且在生

物组织检测等方面发挥着重要的作用, 尤其在眼科方面得到了广泛的临床应用^[2-4]。光热效应是指样品中的内源性或者外源性吸收剂将光能转化成热能, 导致样品内部折射率变化和弹性膨胀, 最终引起光程差的变化。光热 OCT(PT-OCT)可以将两者

收稿日期: 2019-07-23; 修回日期: 2019-08-23; 录用日期: 2019-10-21

基金项目: 国家自然科学基金(61575067)

* E-mail: tangzhl@senu.edu.cn

结合起来,利用 OCT 系统直接对组织内部光热效应进行内源性原位探测^[5]。通常,在 OCT 系统的基础上,将调制的泵浦光与样品臂的焦点位置重叠,得到了 PT-OCT 系统。PT-OCT 可以获取样品吸收系数分布,且具有与 OCT 相同的纵向分辨率和层析能力,仅需将泵浦光和 OCT 的探测光束共轴,更换不同的光源时不需要改变其他核心部分,方便快捷^[6]。

目前,Zhou 等^[7]利用扫频相敏 OCT 对标记金纳米壳的人体乳腺组织进行 PT-OCT 成像; Tucker-Schwartz 等^[8]对标记金纳米颗粒的活体鼠耳进行 PT-OCT 成像。但是,光热效应引起的相位变化往往会存在很大的噪声,导致周期变化的相位差信号被淹没在大量的噪声中,进而影响 PT-OCT 的成像效果。由于光热效应能引起温度变化,样品内部的折射率、光吸收区域体积、光程差、相位等多个参量会受泵浦光调制变化,这是提取光热信号的重要依据,也是实现 PT-OCT 成像的基础。因此,出现了不同的信号获取以及处理算法,主要有基于多普勒原理算法^[7]和相位差分方法^[9-10]等。其中,多普勒原理算法是先分别求出两个 A 扫描的绝对分布,再利用其相位作差求得相位变化量,然而该方法在散射信号较弱时,无法准确地求出绝对相位,容易导致弱信号区域缺失。相位差分方法是对相邻两个 A 扫描的光谱作差,再对其作傅里叶变换后计算相位差,并取其相位差最大值作为光热信号,这种方法的好处是能抑制弱信号区域相位随机导致噪声大的问题,缺点是相位变化较大会产生较大误差。因此,研究无标记、系统结构简单以及能够提取弱吸收光热信号的新方法对推动 PT-OCT 技术实用化具有重要意义。

在医学诊断中,为了区分不同组织或判别组织是否病变,通常采用病理切片检查,但这需对组织切除后进行染色、切片、显微成像和对比判断等操作,耗时长、效率较低,难以进行实时诊断^[11]。此外,比如荧光成像(利用荧光剂或组织器官的自体荧光效应来区分病变组织)虽然可以减少耗时,但是只能得到二维图像,其获得的信息有限,甚至可能会由于观察角度的限制而对组织或病变做出错误的判断,存在局限性。OCT 血管造影(OCTA)虽然实现了实时在体的成像方式,并且可对血液循环系统进行高速、高分辨率成像,但不适合于静态样品的成像(如与许多疾病密切相关的静态血液,如血瘀、血栓、出血等)。而 PT-OCT 具有高分辨率、能与多种技术

结合形成多模成像和对靶向性材料进行监测等优势^[12],所以利用 PT-OCT 实现三维在体成像在医学诊断中具有潜在的价值。

本文搭建了一套 PT-OCT 系统用于数据采集。调制泵浦光对样品进行照射产生光热效应,同时在同一位置重复多次采集光谱信号(即 M-scan);再利用互相关提取信号,计算平均幅值求解光程差并成像;通过模拟实验可以获得比相位差分方法更好的对比度,鼠耳成像实验验证了该方法可以应用在动物模型中,并且能够获取更多的毛细血管信息;最后,构建小鼠在体肿瘤结构模型,并用 PT-OCT 进行三维在体成像,可以从不同角度和不同的切面对 $4\text{ mm}\times 4\text{ mm}\times 3\text{ mm}$ 的三维成像范围进行观察。

2 基本原理

PT-OCT 工作时需要泵浦激光对含有外源性吸收剂(光热材料,例如金纳米颗粒、吡啶菁绿等)或者内源性吸收剂(生物组织中的成分对特定波长有较强吸收)的样品进行照射,使其吸收能量从而产生光热效应。由于样品吸收调制激光束的能量后,局部温度发生动态变化,故可以在空间和时间上使用具有热源项的生物热传导方程来建模^[7],即

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \frac{\varphi\mu_a}{\rho c} + \alpha \nabla^2 T, \quad (1)$$

式中: T 是温度(K); t 是时间(s); φ 是光热激光能量密度(W/m^2); ρ 是样品的密度(kg/m^3); c 是样品的比热容($\text{J}/(\text{kg}\cdot\text{K})$); α 是样品的热扩散率(m^2/s); μ_a 是样品的吸收系数。在激光光斑尺寸相比吸收深度较小的情况下,径向热传递是热传导方程的主要形式,可以在圆柱坐标中求解。该模型应用于连续调制泵浦光加热光束,热源温度随时间的变化将使样品经历两个变化,即弹性膨胀和折射率的变化。两者产生的变化将导致由 OCT 系统检测到的光程差 $\Delta X_{\text{OPL}}(z)$ 的变化为^[7]

$$\Delta X_{\text{OPL}}(z) = X_{\text{OPL},T_0+\Delta T} - X_{\text{OPL},T_0} = \int_0^z \left\{ \left[n(T_0) + \frac{dn}{dT} \Delta T \right] \cdot (1 + \beta \Delta T) - n(T_0) \right\} dz, \quad (2)$$

式中: T_0 是初始样品温度(K); n 是折射率; $\frac{dn}{dT}$ 是假设该模型恒定的热光系数(K^{-1}); β 是样品的热膨胀系数(K^{-1})。

根据频域 OCT(SD-OCT)理论,干涉光谱除了能够获得生物样品散射系数结构信息外,还可以获

得相应的相位信息。在样品受泵浦光调制时,样品热膨胀及折射率变化可引起相位变化,此时相位变化反映了样品吸收系数的结构信息。假设样品具有多层散射结构,多层散射组织在不同深度上的后向散射系数为 $A(z)$,那么从样品臂散射回来的光是多层散射组织不同深度的光的叠加。干涉的光谱信号 $I(k, z)$ 可以表示为^[13-14]

$$I(k, z) = S(k) \left| R_r + \sum_z A(z) \exp(i2knz) \right|^2, \quad (3)$$

式中: k 是波数; $S(k)$ 是光源的功率谱密度; $R_r = A_r \exp(i2kr)$ 是从参考臂返回的光波; r 和 z 分别是参考臂与样品臂到共同参考位置(例如光纤耦合器)的光程。假设 $R_r = 1$ 且 $r = 0$, 那么(3)式可简化为^[13-14]

$$\begin{aligned} I(k, z) &= S(k) \left| 1 + \sum_z A(z) \exp(i2knz) \right|^2 = \\ &= S(k) \left[1 + \sum_z A(z) \exp(i2knz) \right] \times \\ &= S(k) \left[1 + \sum_z A(z) \exp(-i2knz) \right]^* = \\ &= S(k) \left\{ 1 + \sum_z A(z) [\exp(i2knz) + \exp(-i2knz)] + \right. \\ &= S(k) \left. \sum_z \sum_{z'} A(z) A(z') \exp[i2k(nz - nz')] \right\}, \quad (4) \end{aligned}$$

式中: 第一项是直流项; 第二项是参考臂回光和多层散射组织的后向散射光的互相干光谱, 包含多层散射组织在不同深度下的后向散射光的振幅信息, 表示为不同频率的余弦成分的叠加; 第三项是多层散射组织的后向散射光的自相干光谱。对(4)式沿着波矢 k 方向进行傅里叶变换, 可得^[13,15]

$$\begin{aligned} \mathcal{F}\{I(k, z)\}(k) &= \mathcal{F}\{S(k)\} \otimes \\ &= \left\{ \delta(Z_0) + \frac{A(z)}{2} \sum_z [\delta(Z_0 - Z) + \delta(Z_0 + Z)] + \right. \\ &= \mathcal{F}\left\{ \sum_z \sum_{z'} A(z) A(z') \exp[i2k(nz - nz')] \right\} \left. \right\}, \quad (5) \end{aligned}$$

式中: \otimes 是卷积; $\delta(z)$ 是脉冲响应; Z_0 是零光程位置, 多层散射组织的回光位置位于零光程 Z_0 两侧位置为 z 的距离处; $\sum_z \sum_{z'} A(z) A(z') \exp[i2k(nz - nz')]$ 是 $A(z)$ 的自相关, 集中在 0 光程位置附近。只要将样品远离 0 光程处, 就能区分层析信号与自相关信号, 同时可以避免镜像图像 $a(-z)$ 与样品图像 $a(z)$ 的混叠。由此可见, 对采集到的光谱信号沿着波矢方向进行傅里叶变换, 就能得到样品的深度信息。然而在信号处理的过程中, 为了减少 $S(k) \otimes \delta(z)$ 的影响, 可遮挡样品臂, 采集光谱信号作为参

考信号, 将样品的光谱信号减去参考信号后进行插值运算, 再进行傅里叶变换, 就能得到样品的深度信息。

在周期性泵浦光作用下, 当时间 t 足够大, 达到热平衡状态时, 对利用 SD-OCT 处理得到的信号 $I(z, t)$ 与参考调制信号 $f(t) = \sin(2\pi f_0 t)$ 进行互相关运算获得 PT-OCT 信号, 其中 f_0 是泵浦光调制频率。为了简化算式, 引入互相关操作“CC(\cdot)”, 这样可以表示为

$$I_{PT}(z, t) = CC[I(z, t), f(t)], \quad (6)$$

式中: 下标 PT 代表互相关提取的光热信号。计算整理后, 将在深度 z_0 处的 PT-OCT 信号近似看作为

$$\begin{aligned} h(z_0, t) &= \\ &= A_S(z_0, t) \sin(2\pi f_0 t + \varphi_0) + N(z_0, t), \quad (7) \end{aligned}$$

式中: A_S 是深度 z_0 处的幅值; $N(z_0, t)$ 是在深度 z_0 处仍然存在的噪声及零漂; φ_0 是分析信号 $h(z_0, t)$ 的初始相位。为了减小噪声影响, 将 $h(z, t)$ 进行处理, 得到理想的光热分析信号 $g(z, t)$, 可表示为

$$\begin{aligned} g(z, t) &= \\ &= |h(z, t) - N(z, t)| \approx |h(z, t) - \overline{h(z, t)}|, \quad (8) \end{aligned}$$

式中: $\overline{h(z, t)}$ 是每个调制周期内分析信号的平均值。在计算中, 认为可以较为理想地消除噪声, $g(z_0, t)$ 可以简化为 $|A_S(z_0, t) \sin(2\pi f_0 t + \varphi_0)|$, 则 S_1 为

$$\begin{aligned} S_1 &= \int_0^T (g(z, t) - 0) dt = \\ &= \int_0^T |A_S(z) \sin(2\pi f_0 t)| dt = \\ &= 4 \int_0^{\frac{T}{4}} A_S(z) \sin(2\pi f_0 t) dt = \frac{2A_S(z)}{\pi f_0}, \quad (9) \end{aligned}$$

式中: S_1 是一个调制周期内理想的连续的光热分析信号积分得到的面积。而实际在搭建的系统中, 线阵 CCD 采样率为 f_s , 则 S_2 为

$$\begin{aligned} S_2 &= \sum_{i=1}^{T/\Delta t} [|X(t_i) - \overline{X(t_i)}| \times \Delta t] = \\ &= \frac{\sum_{i=1}^{f_s} |X(t_i) - \overline{X(t_i)}|}{f_s}, \quad (10) \end{aligned}$$

式中: S_2 是一个调制周期内 PT-OCT 实际采集到的信号强度乘上采样时间间隔并求和得到的面积; $X(t_i)$ 是第 i 次采样获得的 PT-OCT 信号; $\overline{X(t_i)}$ 是一个周期内采样获得的 PT-OCT 信号的平均值; Δt 是采样间隔时间。又因为 $S_1 \approx S_2$, 所以联立(8)~(10)式可得 m 个调制周期的平均幅值为

$$\overline{A_s(z)} = \frac{\pi f_0}{2mf_s} \sum_{i=1}^m \sum_{t_i=1}^{f_s} |X(z, t_i) - \overline{X(z, t_i)}|. \quad (11)$$

通过以上计算可以获得每个深度的平均幅值 $\overline{A_s(z)}$, 再利用平均幅值得到光程差的变化为

$$\Delta X_{\text{OPL}}(z) = \gamma \overline{A_s(z)} = \frac{\gamma \pi f_0}{2f_s m} \sum_{i=1}^m \sum_{t_i=1}^{f_s} |X(z, t_i) - \overline{X(z, t_i)}|, \quad (12)$$

式中: γ 是光程差变化与平均幅值的比例系数。最后进行归一化, 得到成像参数信号幅值比(SAR)为

$$X_{\text{SAR}}(z) = \begin{cases} 0, & \Delta X_{\text{OPL}}(z) < X_{\text{LL}} \\ \frac{\Delta X_{\text{OPL}}(z) - X_{\text{LL}}}{X_{\text{HL}} - X_{\text{LL}}}, & X_{\text{LL}} \leq \Delta X_{\text{OPL}}(z) \leq X_{\text{HL}}, \\ 1, & \Delta X_{\text{OPL}}(z) > X_{\text{HL}} \end{cases} \quad (13)$$

式中: 下标 LL 表示下限阈值(low limits); 下标 HL 表示上限阈值(high limits)。在这里, 通常可取平均幅值的最小值为下限, 最大值为上限。对于特定样品, 也可以设置合适的阈值进行对比度拉伸, 进而能更加方便地识别特定范围的差别。

3 分析与讨论

PT-OCT 成像技术所使用的设备是在 SD-OCT

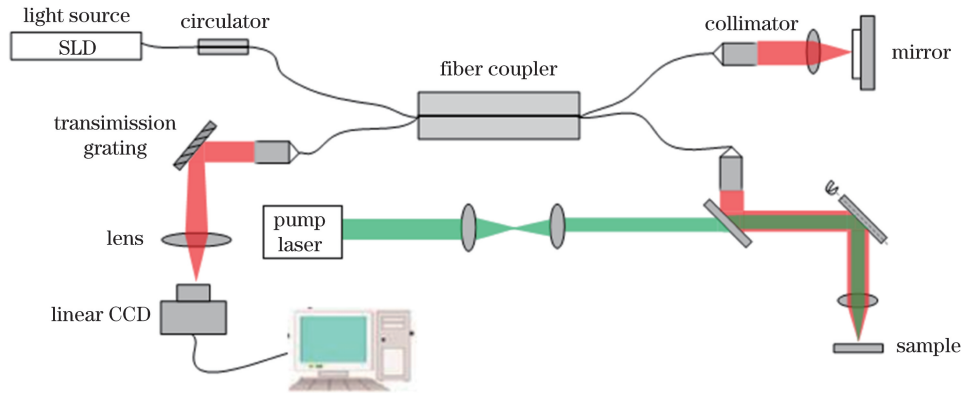


图 1 PT-OCT 实验装置图

Fig. 1 Experimental setup of PT-OCT

在此基础上, 先进行模拟实验。将琼脂粉和纯净水按照 1 mg/ml 的配比进行混合后, 用酒精灯加热溶解; 混合均匀, 倒入培养皿中, 再放置一根硅胶软管(内径为 0.5 mm, 外径为 1 mm)使其浸泡在其液面下; 冷却凝固后, 用注射器往软管中注入含有稀释后的牛奶溶液, 用于模拟生物组织中的血管; 然后分别进行 OCT 和 PT-OCT 扫描成像。图 2(a) 对应模拟样品的 OCT 的层析图(横向

系统的基础上, 结合新的扫描方式和成像原理所构建的系统。图 1 为 PT-OCT 的原理图^[16]。利用宽带光源(中心波长为 1310 nm, 带宽为 58 nm)产生低相干激光, 并将该激光耦合进光纤, 通过光纤传输到分光比为 50:50 的 2×2 宽带耦合器中; 1310 nm 波长的激光由光纤耦合器的两个输出端分别传输至参考臂和样品臂中, 其中参考臂主要由光纤准直器、聚焦透镜和平面反射镜构成; 参考臂输出端的光纤接头与光纤准直器(焦距为 7.5 mm)连接, 经过光纤准直器准直的参考光变成平行光后, 输出到聚焦透镜(焦距为 100 mm)上; 经聚焦透镜聚焦, 到达平面反射镜, 返回的参考光再由原路到达宽带耦合器里; 样品臂输出的光纤接头也同样先连接到光纤准直器, 由光纤准直器准直成平行光后, 与泵浦光(波长为 532 nm, 频率为 1 kHz)共轴, 再一起到达二维扫描振镜系统中; 通过使用二维扫描振镜系统, 控制光束的二维扫描位置, 使其通过聚焦透镜聚焦到待测样品, 再使样品返回的后向散射光通过原路返回到宽带耦合器中; 从参考臂和样品臂返回的光回到宽带耦合器发生干涉, 干涉光从宽带耦合器出射后通过透镜准直成平行光, 再通过体相位全息透射光栅分光; 最后通过透镜进行聚焦, 由线阵 CCD 相机的感光单元进行数据采集, 再由计算机进行处理。

500 pixel, 约为 4 mm), 图 2(b) 为利用相位差分算法获得的 PT-OCT 层析图, 图 2(c) 为利用平均幅值算法获得的 PT-OCT 层析图, 图 2(d)~(f) 分别对应图 2(a)~(c) 中同一深度位置(虚线处)提取的信号强度, 深色曲线表示所在位置的灰度值曲线。通过比较可以发现: 传统的 OCT 对琼脂与牛奶溶液的区别度较小(像素点灰度值相差 50 以内); 利用相位差分算法的 PT-OCT 可以提取光热信号,

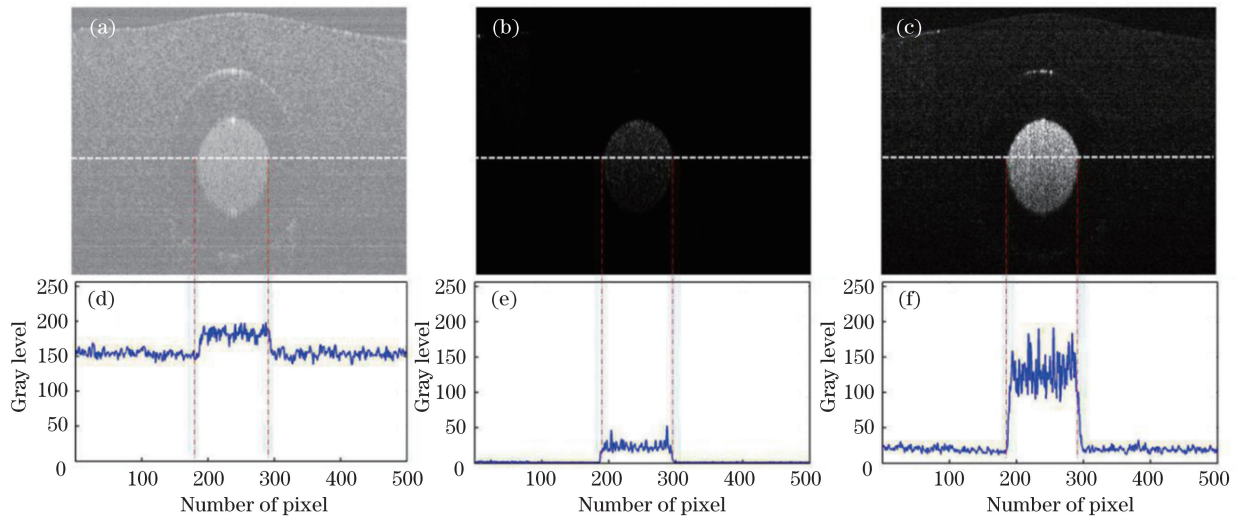


图2 模拟实验结果。(a)原始的 OCT 层析图;(b)利用相位差分算法获得的 PT-OCT 层析图;
(c)利用平均幅值算法获得的 PT-OCT 层析图;(d)~(f)对应于图 2(a)~(c)中虚线处的灰度值

Fig. 2 Experimental results of imaging phantom. (a) Raw tomogram of OCT; (b) tomogram of PT-OCT obtained by phase difference algorithm; (c) tomogram of PT-OCT obtained by average amplitude algorithm; (d)–(f) gray-level curves corresponding to dashed lines in Fig. 2(a)–(c)

但与背景区分度也不大;利用平均幅值求解的 PT-OCT 可以在中心软管处获得较强的光热信号,能较好地区分背景(灰度值相差约 100),增强了 PT-OCT 成像质量。

为进一步探究应用的可行性,进行生物组织成像实验。由于鼠耳较薄,拥有较为丰富的毛细血管,且具有良好的透光性,故选取巴比西小鼠进行在体鼠耳成像实验。将小鼠耳朵进行脱毛处理后,用胶水将其固定在样品台上,选取相同的扫描区域,进行扫描成像,获得层析图后,用软件 Amira 获得三维结构图。图 3(a)为普通 OCT 三维立体图;图 3(b)为普通 OCT 三维俯视图(500 pixel \times 500 pixel,对应 4 mm \times 4 mm 的成像范围),显然普通 OCT 无法很好地展示鼠耳的血管结构;图 3(c)为利用相位差分算法获得的 PT-OCT 三维俯视图(500 pixel \times 500 pixel,对应 4 mm \times 4 mm 的成像范围);图 3(d)为利用平均幅值算法获得的 PT-OCT 三维俯视图(500 pixel \times 500 pixel,对应 4 mm \times 4 mm 的成像范围)。通过比较,本文算法可以使 PT-OCT 获得更多的血管细节,能提高造影效果。

为了更好地定量对比成像效果,分别选取图 3(b)~(d)中同一位置的层析图进行比较处理,如图 4 所示,图 4(a)~(c)分别对应图 3(b)~(d)中间同一位置的层析图,图 4(d)~(f)分别为图 4(a)~(c)中间同一位置获得的灰度值。显然,图 4(f)的灰度值有比较明显的变化,峰值处与

血管位置相对应,能获得更好的对比度。

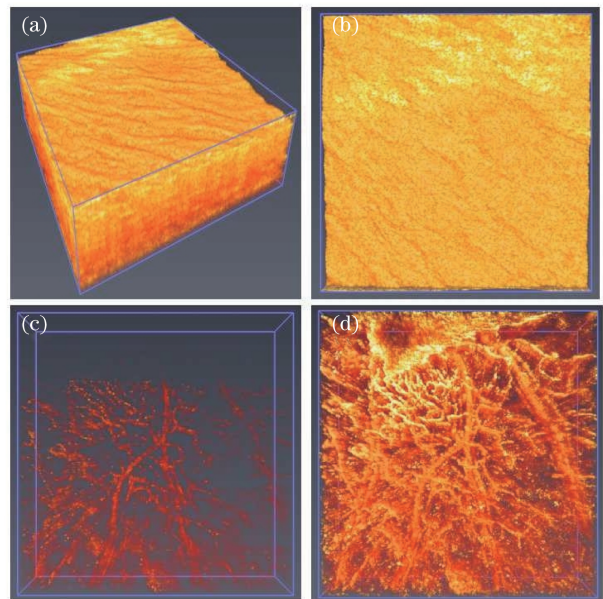


图3 鼠耳成像实验图。(a) OCT 三维立体图;(b) OCT 三维俯视图;(c)利用相位差分算法获得的 PT-OCT 三维俯视图;(d)利用平均幅值算法获得的 PT-OCT 三维俯视图

Fig. 3 Experimental results of imaging mouse ear. (a) Three-dimensional image of OCT; (b) three-dimensional top view of OCT; (c) three-dimensional top view of PT-OCT obtained by phase difference algorithm; (d) three-dimensional top view of PT-OCT obtained by average amplitude algorithm

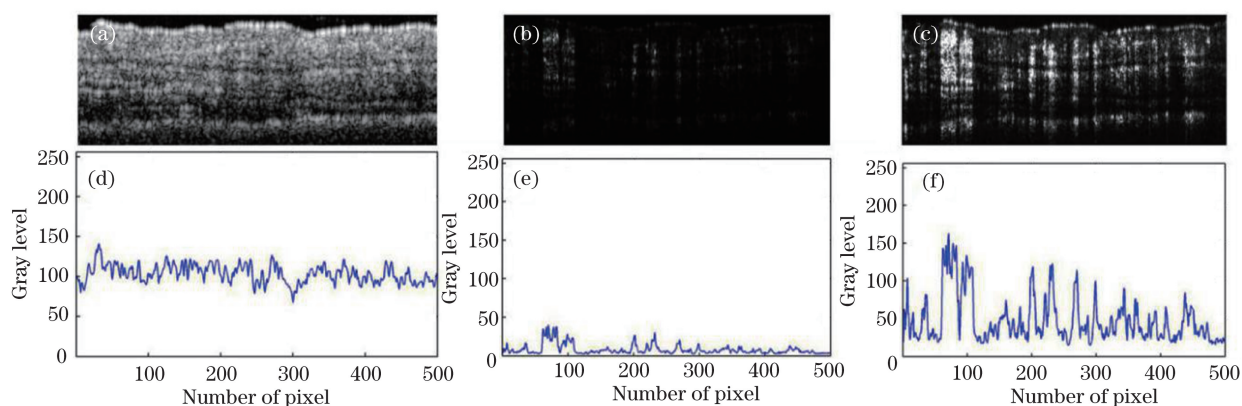


图 4 鼠耳层析图。(a)OCT 层析图;(b)利用相位差分算法获得的 PT-OCT 层析图;(c)利用平均幅值算法获得的 PT-OCT 层析图;(d)~(f)对应图 4(a)~(c)中间同一位置处灰度值的平均值

Fig. 4 Tomograms of mouse ear. (a) Raw tomogram of OCT; (b) tomogram of PT-OCT obtained by phase difference algorithm; (c) tomogram of PT-OCT obtained by average amplitude algorithm; (d)–(f) average values of gray values corresponding to same position in middle of Fig. 4(a)–(c)

为探究该方法对肿瘤三维成像的效果,对接种了乳腺癌的巴比西小鼠进行实验。将在 RPMI-1640 培养基中预培养的 1×10^7 个 4T1 鼠乳腺癌细胞悬浮于 $100 \mu\text{L}$ 的磷酸缓冲盐溶液(PBS)中,再植入小鼠的背部皮下组织;之后进行正常喂养,当肿瘤体积达到约 100 mm^3 时进行 PT-OCT 实验。处死小鼠,切开肿瘤部位表皮,用生理盐水洗净后,用胶带将其固定到样品台上,如图 5 所示,并对肿瘤区域进行成像扫描。



图 5 实验样品实物照片图

Fig. 5 Photograph of actual sample using in experiment

图 6(a)为肿瘤三维在体成像的结果,成像区域为 $500 \text{ pixel} \times 500 \text{ pixel} \times 400 \text{ pixel}$ (对应有效成像范围为 $4 \text{ mm} \times 4 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$),可以立体地展示肿瘤结构;图 6(b)为其俯视图,可以观察二维平面上血管的位置及走向;图 6(c)为将层析图信息用伪彩在侧面视图中进行标记后获得的垂直方向上的分布情况,强度依据红色、绿色、蓝色的顺序下降,血管处对应红色,与其他区域的颜色不同,可以辅助人眼辨别判断;图 6(d)为特定位置的切面并标有伪彩光热

信号的三维 PT-OCT 图像,该图像可以辅助增加对特定位置结构的了解。

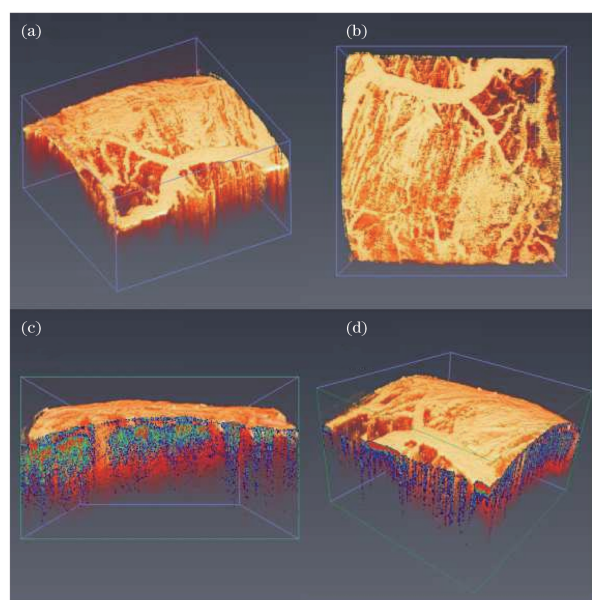


图 6 肿瘤部位 PT-OCT 图像。(a) PT-OCT 三维立体图像;(b) PT-OCT 俯视图;(c)标有伪彩光热信号的 PT-OCT 侧视图;(d)标有伪彩光热信号的 PT-OCT 三维图像

Fig. 6 PT-OCT images of tumor site. (a) Three-dimensional image of PT-OCT; (b) top view of PT-OCT; (c) side view of PT-OCT marked with pseudo-color photothermal signal; (d) three-dimensional image of PT-OCT marked with pseudo-color photothermal signal

为更好地评估成像效果,分别对肿瘤部位的不同特定深度进行成像,成像区域为 $500 \text{ pixel} \times 500 \text{ pixel}$ 。图 7(a)为深度上最大灰度值的伪彩投影

平面图,用来作为每个深度比较的参考,图 7(b)~(i)分别为距肿瘤顶端表面深度为 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4 mm 的伪彩截面图。通过比较可以发现,在约 3 mm 深度范围内,能较清晰地反映肿瘤内部血管三维空间分布的信息。

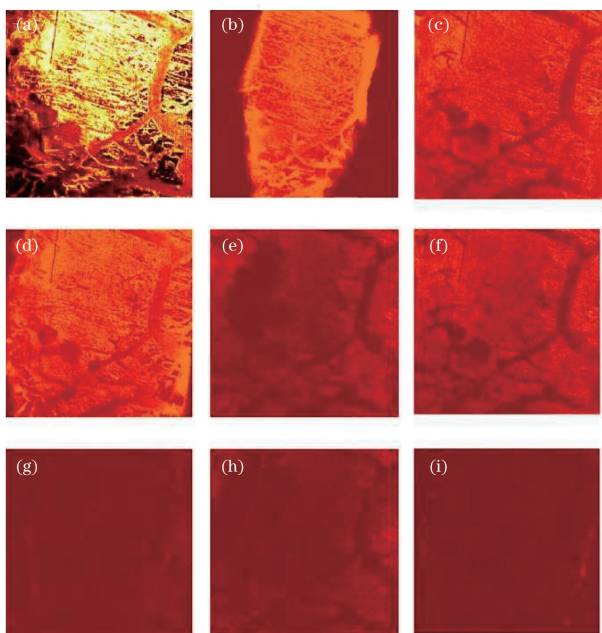


图 7 肿瘤部位特定深度成像图。(a)肿瘤部位 PT-OCT 俯视图;(b)~(i)距肿瘤顶端表面深度为 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4 mm 的截面图

Fig. 7 Specific-depth images of tumor site. (a) Top view of PT-OCT of tumor site; (b)~(i) sectional views at 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, and 4 mm from top surface of tumor, respectively

4 结 论

在现有 PT-OCT 技术的基础上,提出互相关提取信号并计算平均幅值求解光程差成像的算法,并将该算法应用在小鼠肿瘤三维成像中。通过模拟实验和鼠耳成像实验,验证本文方法能够提取生物组织中的血管结构,可以增强 PT-OCT 成像效果。在鼠耳成像实验中,构建小鼠在体肿瘤结构模型,并进行三维在体成像,可以从不同角度和不同的切面对 4 mm×4 mm×3 mm 的三维成像范围进行观察。相对于其他肿瘤检测方法,PT-OCT 无需制作切片,不破坏组织结构,具有快速、便捷、无损等优势,且三维成像能够多角度、更直观和全面地观察肿瘤形态,为临床诊断和治疗提供了参考。

参 考 文 献

- [1] Huang D, Swanson E, Lin C, et al. Optical coherence tomography[J]. Science, 1991, 254(5035): 1178-1181.
- [2] Puliafito C A, Hee M R, Lin C P, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography [J]. Ophthalmology, 1995, 102(2): 217-229.
- [3] Duguay M A, Mattick A T. Ultrahigh speed photography of picosecond light pulses and echoes [J]. Applied Optics, 1971, 10(9): 2162-2170.
- [4] Tao A Z, Shao Y L, Zhong J G, et al. Versatile optical coherence tomography for imaging the human eye [J]. Biomedical Optics Express, 2013, 4(7): 1031-1044.
- [5] Skala M C, Crow M J, Wax A, et al. Photothermal optical coherence tomography of epidermal growth factor receptor in live cells using immunotargeted gold nanospheres [J]. Nano Letters, 2008, 8(10): 3461-3467.
- [6] Makita S, Yasuno Y. *In vivo* photothermal optical coherence tomography for non-invasive imaging of endogenous absorption agents [J]. Biomedical Optics Express, 2015, 6(5): 1707-1725.
- [7] Zhou C, Tsai T H, Adler D C, et al. Photothermal optical coherence tomography in *ex vivo* human breast tissues using gold nanoshells [J]. Optics Letters, 2010, 35(5): 700-702.
- [8] Tucker-Schwartz J M, Meyer T A, Patil C A, et al. *In vivo* photothermal optical coherence tomography of gold nanorod contrast agents [J]. Biomedical Optics Express, 2012, 3(11): 2881-2895.
- [9] Liu G J, Qi W J, Yu L F, et al. Real-time bulk-motion-correction free Doppler variance optical coherence tomography for choroidal capillary vasculature imaging [J]. Optics Express, 2011, 19(4): 3657-3666.
- [10] Adler D C, Huang S W, Huber R, et al. Photothermal detection of gold nanoparticles using phase-sensitive optical coherence tomography [J]. Optics Express, 2008, 16(7): 4376-4393.
- [11] Hou F, Yang Z H, Gu W Q, et al. Intraoperative three-dimensional imaging of neck tissues based on optical coherence tomography [J]. Acta Optica Sinica, 2019, 39(1): 0117001.
侯方, 杨子哈, 谷文青, 等. 基于光学相干层析技术的术中颈部组织三维成像 [J]. 光学学报, 2019, 39(1): 0117001.
- [12] Xiao P, Li Q Y, Joo Y, et al. Detection of pH-induced aggregation of “smart” gold nanoparticles with photothermal optical coherence tomography [J]. Optics Letters, 2013, 38(21): 4429-4432.
- [13] Häusler G. “coherence radar” and “spectral radar”: new tools for dermatological diagnosis [J]. Journal of Biomedical Optics, 1998, 3(1): 21-31.
- [14] Wang R K, Ma Z H. A practical approach to

- eliminate autocorrelation artefacts for volume-rate spectral domain optical coherence tomography[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2006, 51(12): 3231-3239.
- [15] Lapierre-Landry M, Tucker-Schwartz J M, Skala M C. Depth-resolved analytical model and correction algorithm for photothermal optical coherence tomography[J]. *Biomedical Optics Express*, 2016, 7(7): 2607-2622.
- [16] Yuan Z L, Chen J B, Huang W Y, et al. Speckle noise reduction of optical coherence tomography based on robust principle component analysis algorithm[J]. *Acta Optica Sinica*, 2018, 38(5): 051102.
袁治灵, 陈俊波, 黄伟源, 等. 基于稳健性主成分分析算法的光学相干层析成像去除散斑噪声的研究[J]. *光学学报*, 2018, 38(5): 0511002.