

光学学报

穆勒成像偏振仪在病理诊断中的可靠性研究

王文爱^{1,2}, 马紫瑜³, 李佳蓓¹, 刘爱军^{3**}, 李艳秋^{1,2*}, 王嘉智¹, 周国栋¹, 李员赫¹

¹北京理工大学光电学院光电成像技术与系统教育部重点实验室, 北京 100081;

²北京理工大学医工融合研究院, 北京 100081;

³中国人民解放军总医院第七医学中心病理科, 北京 100700

摘要 可靠性是衡量光学仪器检测有效性的一项重要指标,直接关系到设备的实用性。研究穆勒成像偏振仪在病理诊断中的可靠性,对推进其临床应用至关重要。利用实验室自主研制的穆勒成像偏振仪检测 155 例黑色素瘤、色素痣和正常皮肤组织切片,得到退偏、相位延迟、双向衰减等极分解参数。通过受试者工作特征(ROC)曲线分析得出:正常皮肤和黑色素瘤的退偏、相位延迟及双向衰减诊断可靠性分别为 100%、100% 和 90%;正常皮肤和色素痣的退偏、相位延迟及双向衰减诊断可靠性分别为 99%、88% 和 75%;色素痣和黑色素瘤的退偏、相位延迟及双向衰减诊断可靠性分别为 96%、97% 和 78%。本研究证明了自主研制穆勒成像偏振仪在皮肤组织切片检测中的可靠性和有效性,有望成为一项辅助医生进行病理诊断的有力工具。

关键词 测量; 偏振; 穆勒矩阵; 受试者工作特征曲线; 黑色素瘤; 色素痣

中图分类号 O436.3

文献标志码 A

DOI: 10.3788/AOS202242.1512002

Reliability of Mueller Imaging Polarimeter in Pathological Diagnosis

Wang Wen'ai^{1,2}, Ma Ziyu³, Li Jiabei¹, Liu Aijun^{3**}, Li Yanqiu^{1,2*}, Wang Jiazhi¹,

Zhou Guodong¹, Li Yuanhe¹

¹Key Laboratory of Photoelectronic Imaging Technology and System, Ministry of Education, School of Optics and Photonics, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China;

²Institute of Engineering Medicine, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China;

³Pathology Department, The 7th Medical Center, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100700, China

Abstract Reliability is an important index to assess the validity of an optical instrument, which is directly related to the practicability of the equipment. Therefore, it is very important to study the reliability of the Mueller imaging polarimeter in pathological diagnosis for its clinical application. In this paper, the Mueller imaging polarimeter which is developed independently by our laboratory is used to diagnose 155 cases of skin tissue sections, including melanoma, pigmented nevus, and normal skin. The depolarization, retardance, and diattenuation can be obtained after the polarimetry. By analyzing receiver operating characteristic (ROC) curves, we find that the diagnostic reliability of depolarization, retardance, and diattenuation of normal and melanoma skin tissue sections is 100%, 100%, and 90%, respectively. The diagnostic reliability of depolarization, retardance, and diattenuation of normal and pigmented nevus skin tissue sections is 99%, 88%, and 75%, respectively. The diagnostic reliability of depolarization, retardance, and diattenuation of pigmented nevus and melanoma is 96%, 97%, and 78%, respectively. The reliability and validity of our homemade Mueller imaging polarimeter have been demonstrated in diagnosing skin sections and the instrument is expected to be a potential tool to assist doctors in pathological diagnosis.

Key words measurement; polarization; Mueller matrix; receiver operating characteristic curve; melanoma; pigmented nevus

收稿日期: 2021-11-22; 修回日期: 2022-01-07; 录用日期: 2022-03-03

基金项目: 国家自然科学基金(11627808)

通信作者: *liyanqiu@bit.edu.cn; **aliu@126.com

1 引言

穆勒成像偏振仪(MIP)是一种无创、非接触、非标记的偏振成像技术,通过测量光在散射过程中偏振态的变化,可以获取包含样品全部偏振特性的穆勒矩阵图像(MMI)^[1-6]。此外,常采用 Lu 和 Chipman 提出的极分解方法获得具有清晰物理意义的偏振功能参数,如退偏、相位延迟、双向衰减,进而实现对细胞和纤维密度、尺寸等微观结构信息的分析与定量鉴别^[7-12]。因此,MIP 被广泛用于胃^[10]、甲状腺^[11]、皮肤^[11-12]、肠^[13]、口腔^[14]和宫颈^[15-17]等多种组织的疾病诊断中。2020 年,本课题组自主研发一台高精度 MIP^[18-20],并对正常、炎症及恶性病变的人体肺组织进行了检测,证明其可以获取组织精确的结构信息^[21]。为进一步推动该 MIP 的临床应用,对其在病理诊断中的可靠性进行探究至关重要^[2,22-24]。

可靠性是控制仪器质量的重要保证,为仪器效能的提升及其在医学领域的发展提供重要保障^[23-25]。受试者工作特征(ROC)曲线分析作为目前医学诊断实验中通用的可靠性评估方法^[24,26-30],被广泛用于评估光学相干断层成像^[31]、计算机断层扫描成像^[32]、拉曼散射成像^[33]等多套系统的诊断可靠性。近年来研究人员也报道了一些 MIP 应用于医学诊断的可靠性研究成果^[2,24]。2016 年,Rehbinder 等^[22]采用 ROC 曲线对反射式 MIP 的诊断可靠性进行评估;2020 年,Trifonyuk 等^[23]采用同样的方法评估了透射式 MIP 的诊断可靠性。以上研究均有效地证明了各自仪器的可靠性和有效性,但是所用 MIP 的数值孔径(NA)皆在 0.17 以下,选取样本总量不超过 70^[2,22-24]。为获取组织更精细的结构并实现更精准的病理诊断,需要选取较大 NA 的物镜并检测更多数量的样本^[15,22,24]。

本研究采用物镜 NA 为 0.40 的高精度 MIP,检测 54 例黑色素瘤、45 例色素痣和 56 例正常皮肤组织的脱蜡、未染色、未胶封病理切片,获取不同病变程度皮肤组织切片的退偏、相位延迟及双向衰减等极分解像,采用医学通用的诊断效能评估方法(ROC 曲线)对仪器的诊断可靠性展开研究。

2 基本原理及样品制备

2.1 实验系统

实验采用自主研发的基于双旋转波片法的透射式 MIP,如图 1 所示。该 MIP 主要由光源、偏振态产生器(PSG)、显微物镜、偏振态分析器(PSA)及 CCD 成像装置组成。光源为宽带 LED(MWWHL P1, Thorlabs, USA),发出的光经过集光镜、反射镜等进入 PSG。PSG 由透光轴方向为 0°的线偏振片 P1(LP VISE100-A, Thorlabs, USA, 400~700 nm)和一个可旋转的消色差 1/4 波片 R1(AQWP10M-580, Thorlabs, USA, 350~850 nm)组成。为提高测量精度,采用电动转台(KPRM1E/M, Thorlabs, USA)依次将 R1 的快轴方位角旋转至 15°, -15°, 52°, -52° 4 个方向,以获得 4 种线

性无关的偏振光。经 PSG 调制后的偏振光由聚光镜会聚到样品上,并由放大倍率为 20、NA 为 0.40 的复消色差显微物镜(MRL00202, Nikon, 日本)收集,之后进入由一个可旋转的消色差 1/4 波片 R2(AQWP10M-580, Thorlabs, USA, 350~850 nm)和一个透光轴方向为 0°的线偏振片 P2(LP VISE100-A, Thorlabs, USA, 400~700 nm)组成的 PSA 进行检偏。同样,另一个电动转台(KPRM1E/M, Thorlabs, USA)依次将 R2 的快轴方位角旋转至 15°, -15°, 52°, -52°,以对 PSG 产生的每一种起偏光实现 4 种线性无关的检偏。因此,整个实验过程中 CCD 相机(Menta507C, AVT, Germany, 12 bit, 3.45 μm/pixel)共探测到 16 幅强度图像,进一步可获得由 16 个穆勒矩阵元素组成的 MMI^[11-15, 21]。

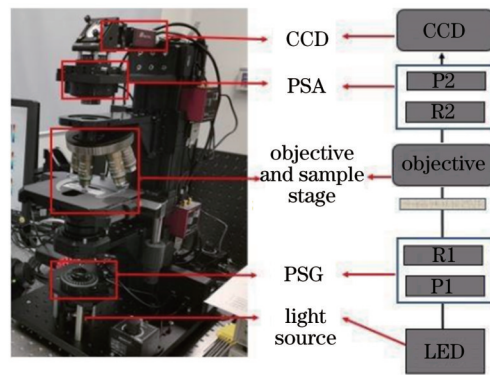


图 1 实验装置及原理图

Fig. 1 Experimental setup and schematic diagram

为进一步提高物镜 NA 在 0.40 下 MIP 的检测精度,实现成像物镜偏振像差的高精度检测,精准控制成像质量,本文采用本征值(ECM)标定法对构成系统的相关偏振调制器件的误差及成像物镜的偏振像差进行了标定^[19-20,34-35]。

2.2 穆勒矩阵极分解方法

本文采用穆勒矩阵极分解(MMPD)方法^[36]将样品穆勒矩阵表示为退偏、相位延迟和双向衰减三个分解矩阵的乘积,具体表示为

$$M = \begin{bmatrix} m_{00} & m_{01} & m_{02} & m_{03} \\ m_{10} & m_{11} & m_{12} & m_{13} \\ m_{20} & m_{21} & m_{22} & m_{23} \\ m_{30} & m_{31} & m_{32} & m_{33} \end{bmatrix} = M_{\Delta} M_R M_D, \quad (1)$$

式中: M 代表样品穆勒矩阵; M_{Δ} 、 M_R 、 M_D 分别代表样品的退偏、相位延迟、双向衰减矩阵。三个分解矩阵的具体表达式为

$$M_{\Delta} = \begin{bmatrix} 1 & 0^T \\ P_{\Delta} & m_{\Delta} \end{bmatrix}, M_R = \begin{bmatrix} 1 & 0^T \\ 0 & m_R \end{bmatrix}, M_D = T_u \begin{bmatrix} 1 & D^T \\ D & m_D \end{bmatrix}, \quad (2)$$

式中: m_{Δ} 、 m_R 、 m_D 分别为 M_{Δ} 、 M_R 、 M_D 各矩阵右下角的 3×3 子矩阵; P_{Δ} 、 D 分别为 M_{Δ} 、 M_D 矩阵左下角的 3×1 子矩阵; T 表示转置; T_u 表示非偏振光的透射率。联合式(1)、(2)可以求得退偏 Δ 、相位延迟 R 和双向衰减 D

等极分解像,具体公式如下:

$$\Delta = 1 - \frac{|\text{tr}(m_{\Delta})|}{3} (0 \leq \Delta \leq 1), \quad (3)$$

$$R = \arccos \left[\frac{\text{tr}(M_R)}{2} - 1 \right] (0 \leq R \leq \pi), \quad (4)$$

$$D = \frac{1}{m_{00}} \sqrt{m_{01}^2 + m_{02}^2 + m_{03}^2} (0 \leq D \leq 1), \quad (5)$$

式中: $\text{tr}(\cdot)$ 表示对矩阵求迹。 Δ 、 R 和 D 等极分解像相比 MMI 具有更加直观的物理意义,可清楚反映与样品散射特性、双折射特性、双向衰减特性相关的细胞、纤维及血管等微观结构^[10,17,37-41]。

2.3 系统性能测试

为验证标定后物镜 NA 在 0.40 下 MIP 系统的偏振检测性能,选取偏振特性已知的空气、透光轴为 0° 的线偏振片、透光轴为 90° 的线偏振片及快轴方位角为 30° 的 1/4 波片等四种样品进行性能测试。

$$M_{\text{air}} = \begin{bmatrix} 1.0000 & 0.0030 & 0.0012 & 0.0003 \\ 0.0008 & 0.9944 & -0.0106 & 0.0025 \\ 0.0001 & 0.0003 & 1.0060 & -0.0055 \\ -0.0008 & -0.0111 & 0.0056 & 1.0037 \end{bmatrix}, \quad (6)$$

$$M_{\text{P-0}} = \begin{bmatrix} 1.0000 & 0.9682 & 0.0023 & 0.0053 \\ 0.9628 & 0.9746 & 0.0033 & 0.0034 \\ -0.0001 & -0.0001 & 0.0048 & 0.0003 \\ -0.0021 & -0.0028 & -0.0010 & -0.0010 \end{bmatrix}, \quad (7)$$

$$M_{\text{P-90}} = \begin{bmatrix} 1.0000 & -0.9607 & -0.0028 & 0.0004 \\ -0.9677 & 0.9709 & 0.0027 & 0.0000 \\ -0.0019 & 0.0016 & 0.0003 & -0.0006 \\ -0.0040 & 0.0038 & 0.0006 & -0.0003 \end{bmatrix}, \quad (8)$$

$$M_{\text{r-30}} = \begin{bmatrix} 1.0000 & 0.0026 & -0.0023 & -0.0015 \\ 0.0000 & 0.2619 & 0.4336 & -0.7847 \\ 0.0011 & 0.4288 & 0.7503 & 0.4536 \\ 0.0019 & 0.7824 & -0.4527 & 0.0061 \end{bmatrix}, \quad (9)$$

式中: M_{air} 、 $M_{\text{P-0}}$ 、 $M_{\text{P-90}}$ 、 $M_{\text{r-30}}$ 分别代表使用标定后 MIP 测量空气、透光轴为 0° 的线偏振片、透光轴为 90° 的线偏振片,以及快轴方位角为 30° 的 1/4 波片得到的归一化穆勒矩阵。4 种样品的最大测量误差分别为 1.11%、3.72%、3.93% 和 8.36%。其中,空气的测量误差极小,表明标定后 MIP 系统误差极小;透光轴为 0° 的线偏振片与透光轴为 90° 的线偏振片的测量误差在实验允许范围内。但快轴方位角为 30° 的 1/4 波片归一化穆勒矩阵的测量值与理论值相差较大,这是由测量时无法精准控制其快轴方位角为 30° 的人为误差引起,并非仪器误差导致^[42-44]。

为进一步验证系统的检偏精度,对线偏振片和 1/4 波片的归一化穆勒矩阵进行极分解,获取双向衰减图及相位延迟图,如图 2 所示。透光轴为 0° 的线偏振片的双向衰减均值为 0.97,测量误差为 3.22%;透光轴为 90° 的线偏振片的双向衰减均值为 0.96,测量误差为 3.90%;快轴方位角为 30° 的 1/4 波片的相位延迟均值为 1.56,测量误差为 0.88%。这些结果证明了该系统具有较好的检偏能力和可靠性,对相位延迟的检测精度并不依赖于待测样品的取向,以及对生物组织样品检测的灵活性与可靠性。

为了验证系统检偏的稳定性和可重复性,以透光轴为 0° 的线偏振片、透光轴为 90° 的线偏振片及快轴方位角为 30° 的 1/4 波片为样品,各重复测量 10 次,得到:透光轴为 0° 的线偏振片的双向衰减重复测量精度为 1.77%;透光轴为 90° 的线偏振片的双向衰减重复测量精度为 0.14%;快轴方位角为 30° 的波片的相位延迟重复测量精度为 0.33%。可见,该系统除具有较高的可靠性外,同时具有高的偏振检测稳定性和可重复性。

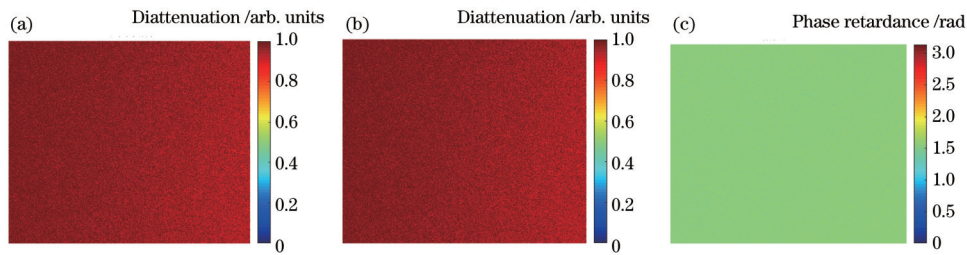


图 2 不同样品 MMPD 图。(a)透光轴为 0° 的线偏振片双向衰减图;(b)透光轴为 90° 的线偏振片双向衰减图;(c)快轴方位角为 30° 的 1/4 波片相位延迟图

Fig. 2 MMPD images for several samples. (a) Diattenuation image of linear polarizer oriented at 0°; (b) diattenuation image of linear polarizer oriented at 90°; (c) phase retardance image of quarter-wave plate oriented at 30°

2.4 样品制备

皮肤恶性黑色素瘤是死亡率最高的皮肤恶性肿瘤,而目前诊断技术存在有时难以区分黑色素瘤和色素痣的情况^[45-46]。为了验证本课题组高精度 MIP 的诊断可靠性,实验选用黑色素瘤、色素痣和正常皮肤组织的脱蜡、未染色、未胶封切片共 155 例,其中黑色素瘤

54 例,色素痣 45 例,正常皮肤 56 例。所有切片来自中国人民解放军总医院第七医学中心病理科,实验之前,由病理学专家在光学显微镜下观测由未染色切片连续切割制备而成的 HE(Hematoxylin-Eosin)染色切片,标记 MIP 检测区域并给出相应的病理描述。

皮肤组织切片的制作步骤具体如下:先将大块皮

皮肤组织用福尔马林溶液固定,再使用乙醇脱水,待组织脱水彻底后加入二甲苯透明剂,使组织变成透明状,进行浸蜡包埋;然后使用切片機(RM2235, Leica, Germany)将大块组织连续切出2片4 μm 厚的切片:一片完全脱蜡,不进行染色和胶封处理,储存在4 $^{\circ}\text{C}$ 恒温、干燥条件下,用于MIP检测;另外一片经脱蜡、HE染色、胶封处理,用于病理学专家根据组织和细胞的结构形态进行对应的病理分析。

3 分析与讨论

3.1 穆勒成像检测

本文使用NA为0.40的高精度MIP对54例黑色素瘤、45例色素痣及56例正常皮肤组织的脱蜡、未染色、未胶封切片进行透射式穆勒成像,成像区域大小为1000 pixel \times 1000 pixel,成像面积为0.23 mm \times 0.23 mm。下面与HE染色切片的病理分析结果进行对比,主要分析正常皮肤、色素痣与黑色素瘤的各一例不染色切片的极分解像。图3为所分析皮肤组织HE染色切片及未染色切片的显微强度图。从图3(a1)可以看出,正常皮肤组织的细胞相对较少,细胞核较小,

细胞异型性较弱,具有丰富且排布有序的纤维。从图3(b1)可以看出,色素痣区域的细胞密度及细胞核尺寸均比正常区域大,部分纤维结构紊乱,纤维含量相对正常区域较少。从图3(c1)可以看出,黑色素瘤区域的细胞核尺寸和纤维紊乱程度相比色素痣区域更大,细胞异型性更强,纤维含量更少。

对图3(a2)、(b2)、(c2)所示的正常皮肤组织、黑色素瘤、色素痣未染色切片进行穆勒成像检测,得到如图4所示的极分解像。根据散射理论研究^[47],散射体的散射系数与散射效应呈正相关,散射体的尺寸与散射效应呈负相关,此外,组织中较小的散射粒子增加,也会引起组织散射效应减弱。图4(a1)表明正常皮肤组织的退偏值很高,这源于作为主要散射体的纤维及细胞密度很大,散射系数很大,导致散射效应很强。图4(b1)、(c1)的退偏值明显小于正常区域,这主要源于病变区域纤维降解、细胞核增大,线粒体、核糖体等细胞器增加,导致散射效应减弱,但色素痣区域纤维紊乱程度及细胞核尺寸相对黑色素瘤区域均略小,因此色素痣区域的退偏值略大于黑色素瘤区域。

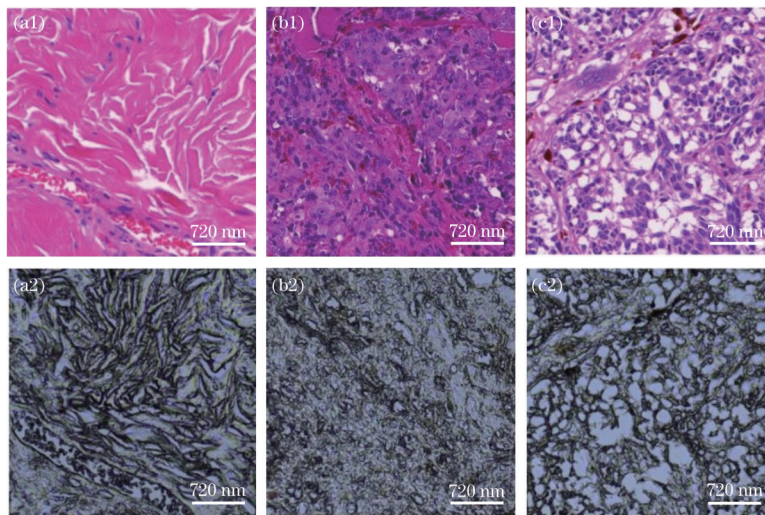


图3 HE切片显微强度图(1000 pixel \times 1000 pixel)。(a1)(a2)染色与不染色正常皮肤切片;(b1)(b2)染色与不染色色素痣切片;(c1)(c2)染色与不染色黑色素瘤切片

Fig. 3 Microscopic intensity images of HE sections (1000 pixel \times 1000 pixel). (a1) (a2) Stained and unstained normal skin sections; (b1) (b2) stained and unstained pigmented nevus sections; (c1) (c2) stained and unstained melanoma sections

图4(a2)表明,正常区域的相位延迟值很大,这主要由胶原纤维的双折射效应引起。图4(b2)、(c2)中病变区域的胶原纤维结构被破坏,相位延迟值明显小于正常区域,但由于色素痣区域胶原纤维紊乱程度小于黑色素瘤区域,因此色素痣区域整体的相位延迟值略大于黑色素瘤区域。研究表明,作为引起生物组织双向衰减的主要因素,线性排列分子结构的长度、螺旋分子结构的螺旋圈数及分子的不对称性均对双向衰减有很大的影响^[48-51]。图4(a3)表明正常区域的双向衰减值很大,这主要源于胶原纤维中线性排列分子结构较长,螺旋结构分子较多,分子不对称性较强。图4(b3)、(c3)的双向衰减值小于正常区域,这是由于病变

区域线性排列分子结构断裂,分子长度变短,螺旋结构分子减少,且分子不对称性改变。

3.2 可靠性研究

3.2.1 检测可靠性评估方法

本文采用ROC曲线对高精度MIP在病理诊断中的可靠性进行研究,以退偏ROC曲线为例,根据每例皮肤组织退偏均值对应的敏感性与特异性绘制退偏ROC曲线,曲线下的面积(AUC)用于评估退偏的诊断可靠性^[22,24,26,30]。对于一项诊断实验:理想的AUC为1;当AUC为0.5以下,认为该实验无诊断价值;AUC在0.5~0.7时,认为该实验的诊断价值一般;AUC在0.7~0.9时,认为该实验的诊断价值较高;

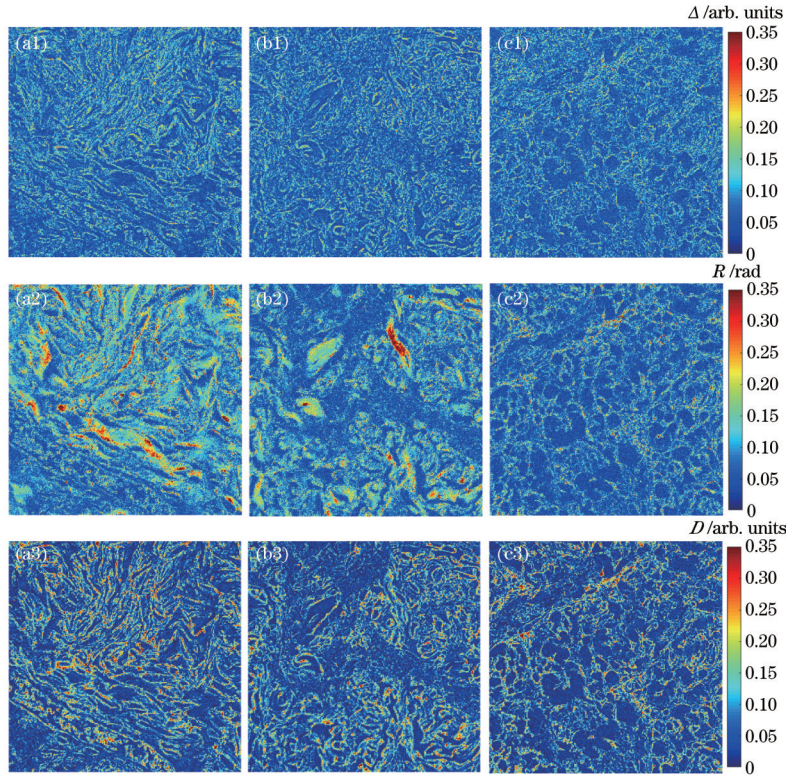


图 4 不染色皮肤切片 MMPD 图 (1000 pixel×1000 pixel)。(a1)~(a3) 正常皮肤的退偏图像、相位延迟图像、双向衰减图像；(b1)~(b3) 色素痣的退偏图像、相位延迟图像、双向衰减图像；(c1)~(c3) 黑色素瘤的退偏图像、相位延迟图像、双向衰减图像
 Fig. 4 MMPD images of unstained skin sections (1000 pixel×1000 pixel). (a1)–(a3) Depolarization image, retardance image, phase and diattenuation image of normal skin; (b1)–(b3) depolarization image, phase retardance image, and diattenuation image of pigmented nevus; (c1)–(c3) depolarization image, phase retardance image, and diattenuation image of melanoma

AUC 在 0.9 以上时,认为该实验的诊断价值很高^[52]。

具体求解过程如下:对每一例皮肤组织退偏像的所有像素值求均值,以所有退偏均值作为诊断阈值,根据医学通用公式[式(10)]可求得每一例皮肤组织退偏均值对应的敏感性 S_e 与特异性 S_p ,进而分别以 $1-S_p$ 和 S_e 为横、纵坐标绘制退偏 ROC 曲线,并求取 AUC。

$$S_e = \frac{X_{TP}}{X_{TP} + X_{FN}}, S_p = \frac{X_{TN}}{X_{FP} + X_{TN}}, \quad (10)$$

式中: X_{TP} 为 MIP 检测结果与“金标准”一致为阳性的病例数(真阳性); X_{TN} 为 MIP 检测结果与“金标准”一致为阴性的病例数(真阴性); X_{FP} 为 MIP 检测结果为阳性但“金标准”为阴性的病例数(假阳性); X_{FN} 为 MIP 检测结果为阴性但“金标准”为阳性的病例数(假阴性)。具体对应关系如表 1 所示。

表 1 MIP 检测四格表
 Table 1 Fourfold table of MIP detection

Contrast	Gold standard		Total number	
	Positive	Negative		
MIP	Positive	X_{TP}	X_{FP}	$X_{TP} + X_{FP}$
	Negative	X_{FN}	X_{TN}	$X_{FN} + X_{TN}$
Total number		$X_{TP} + X_{FN}$	$X_{FP} + X_{TN}$	

3.2.2 结果分析

本文采用高精度 MIP 检测 155 例黑色素瘤、色素痣、正常皮肤组织切片,对得到的每一幅极分解像,求取 1000 pixel×1000 pixel 内的像素平均值,得到各检测区域的退偏、相位延迟和双向衰减均值,使用 Mann-Whitney 秩和检验方法对黑色素瘤、色素痣与正常皮肤组织三者的退偏、相位延迟和双向衰减均值进行独立样本差异显著性检验,任意两个独立样本之间退偏、相位延迟、双向衰减均值的统计学差异均非常显著 ($p < 0.01$),三种皮肤组织的退偏、相位延迟、双向衰减均值的统计学差异均非常显著 ($p < 0.01$),三种皮肤组织的退偏、相位延迟、双向衰减均值盒须图分别如图 5(a)~(c) 所示。

为了评估利用退偏、相位延迟或双向衰减均值诊断黑色素瘤、色素痣及正常皮肤组织的可靠性,绘制以退偏、相位延迟、双向衰减均值作为诊断参数的 ROC 曲线,如图 6~8 所示,根据 AUC 的大小判断诊断可靠性。对比图 6~8,可以发现:区分正常皮肤和黑色素瘤的退偏、相位延迟、双向衰减 AUC 分别为 1.00, 1.00, 0.90;区分正常皮肤和色素痣的退偏、相位延迟、双向衰减 AUC 分别为 0.99, 0.88, 0.75;区分色素痣和黑色素瘤的退偏、相位延迟、双向衰减 AUC 分别为 0.96, 0.97, 0.78。研究结果表明,退偏作为不同病变程度皮肤组织切片的诊断参数,区分可靠性最高,这源于在皮肤组织检测区域中退偏效应相比相位延迟效应与双向衰减效应更为明显;另外,由于生物组织对光的

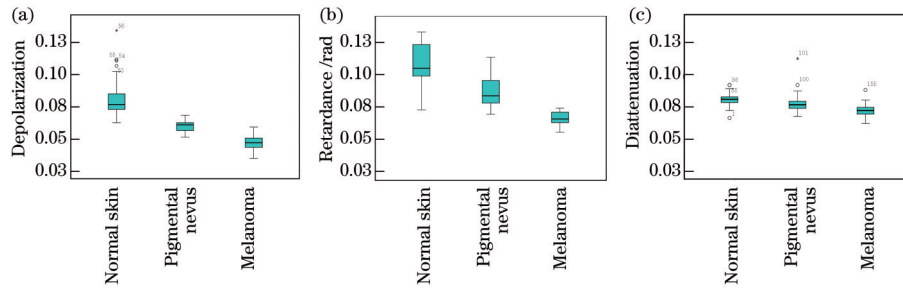


图 5 极分解参数均值盒须图。(a)退偏;(b)相位延迟;(c)双向衰减

Fig. 5 Box plots of mean of polarization parameters. (a) Depolarization; (b) retardance; (c) diattenuation

双向衰减特性很弱,极少研究者对其展开研究^[13-17],但本文发现采用双向衰减诊断皮肤组织切片可实现

0.75~0.90 的诊断可靠性,这可作为医学诊断的一项重要指标。

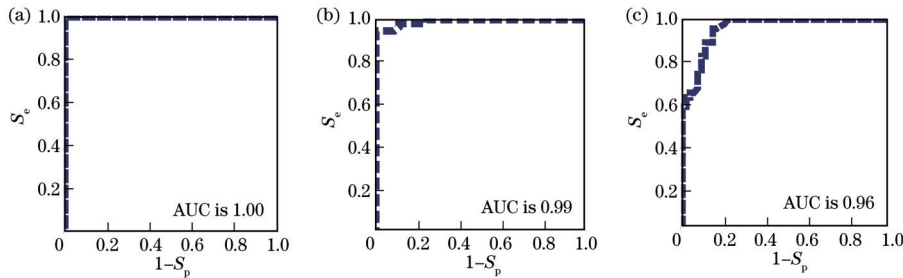


图 6 退偏 ROC 曲线。(a)正常皮肤和黑色素瘤;(b)正常皮肤和色素痣;(c)色素痣和黑色素瘤

Fig. 6 ROC curves of depolarization. (a) Normal skin and melanoma; (b) normal skin and pigmented nevus; (c) pigmented nevus and melanoma

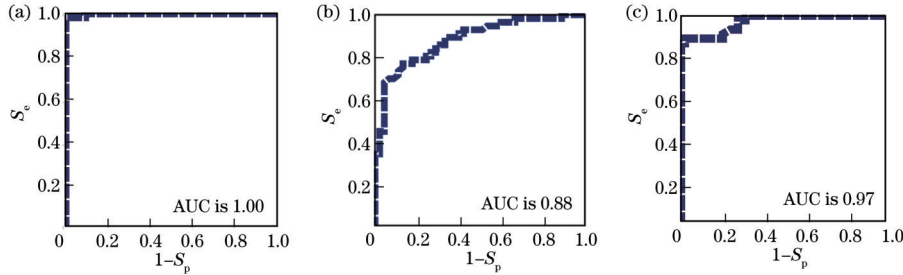


图 7 相位延迟 ROC 曲线。(a)正常皮肤和黑色素瘤;(b)正常皮肤和色素痣;(c)色素痣和黑色素瘤

Fig. 7 ROC curves of phase retardance. (a) Normal skin and melanoma; (b) normal skin and pigmented nevus; (c) pigmented nevus and melanoma

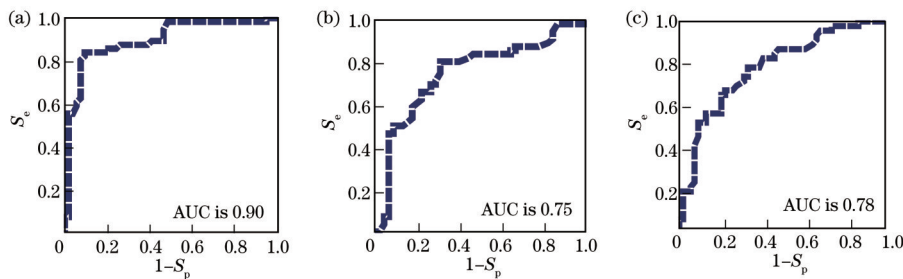


图 8 双向衰减 ROC 曲线。(a)正常皮肤和黑色素瘤;(b)正常皮肤和色素痣;(c)色素痣和黑色素瘤

Fig. 8 ROC curves of diattenuation. (a) Normal skin and melanoma; (b) normal skin and pigmented nevus; (c) pigmented nevus and melanoma

4 结 论

采用实验室自主研制的 NA 为 0.40 的高精度 MIP 对黑色素瘤、色素痣和正常皮肤组织的脱蜡、未染色、未胶封病理切片进行检测,将穆勒成像结果与“金标准”进行对比;通过分析不同病变组织结构与偏振特性之间的联系,发现黑色素瘤的退偏、相位延迟及双向衰减均值小于色素痣,两种病变组织的偏振参数值均小于正常皮肤组织,这是由于正常皮肤组织的胶原纤维排布整齐且含量丰富,细胞核较小,病变时细胞核增大、胶原纤维结构被破坏,导致退偏、相位延迟及双向衰减均值减小。本文检测了 155 例黑色素瘤、色素痣及正常皮肤组织,绘制了退偏、相位延迟及双向衰减参数 ROC 曲线,AUC 分析结果验证了实验室自主研制的 MIP 在 NA 为 0.40 时检测皮肤组织切片的可靠性和有效性。研究结果表明,该 MIP 有望在临床应用中辅助医生进行病理诊断。为更好地验证该 MIP 的可靠性,下一步将在更高分辨率下选取其他组织的大量样本进行可靠性研究。

参 考 文 献

- [1] Filleron T. Comparing sensitivity and specificity of medical imaging tests when verification bias is present: the concept of relative diagnostic accuracy[J]. *European Journal of Radiology*, 2018, 98: 32-35.
- [2] Kupinski M, Boffety M, Goudail F, et al. Polarimetric measurement utility for pre-cancer detection from uterine cervix specimens[J]. *Biomedical Optics Express*, 2018, 9(11): 5691-5702.
- [3] Thekkekk N, Richards-Kortum R. Optical imaging for cervical cancer detection: solutions for a continuing global problem[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2008, 8(9): 725-731.
- [4] Duraipandian S, Zheng W, Ng J, et al. Simultaneous fingerprint and high-wavenumber confocal Raman spectroscopy enhances early detection of cervical precancer *in vivo*[J]. *Analytical Chemistry*, 2012, 84(14): 5913-5919.
- [5] Prabitha V G, Suchetha S, Jayanthi J L, et al. Detection of cervical lesions by multivariate analysis of diffuse reflectance spectra: a clinical study[J]. *Lasers in Medical Science*, 2016, 31(1): 67-75.
- [6] Pu Y, Jagtap J, Pradhan A, et al. Optical quantitative pathology of cervical intraepithelial neoplasia in human tissues using spatial frequency analysis[J]. *Journal of Biophotonics*, 2015, 8(3): 233-238.
- [7] Gallwas J, Jalilova A, Ladurner R, et al. Detection of cervical intraepithelial neoplasia by using optical coherence tomography in combination with microscopy [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2017, 22(1): 016013.
- [8] Anastasiadou M, de Martino A, Clement D, et al. Polarimetric imaging for the diagnosis of cervical cancer [J]. *Physica Status Solidi C*, 2008, 5(5): 1423-1426.
- [9] Lee S W, Yoo J Y, Kang J H, et al. Optical diagnosis of cervical intraepithelial neoplasm (CIN) using polarization-

sensitive optical coherence tomography[J]. *Optics Express*, 2008, 16(4): 2709-2719.

- [10] Wang W F, Lim L G, Srivastava S, et al. Investigation on the potential of Mueller matrix imaging for digital staining[J]. *Journal of Biophotonics*, 2016, 9(4): 364-375.
- [11] Du E, He H H, Zeng N, et al. Mueller matrix polarimetry for differentiating characteristic features of cancerous tissues[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2014, 19(7): 076013.
- [12] Le D L, Huynh T N, Nguyen D T, et al. Characterization of healthy and nonmelanoma-induced mouse utilizing the Stokes-Mueller decomposition[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2018, 23(12): 125003.
- [13] Pierangelo A, Manhas S, Benali A, et al. Multispectral Mueller polarimetric imaging detecting residual cancer and cancer regression after neoadjuvant treatment for colorectal carcinomas[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2013, 18(4): 046014.
- [14] Chung J, Jung W, Hammer-Wilson M J, et al. Use of polar decomposition for the diagnosis of oral precancer[J]. *Applied Optics*, 2007, 46(15): 3038-3045.
- [15] Shukla P, Pradhan A. Mueller decomposition images for cervical tissue: potential for discriminating normal and dysplastic states[J]. *Optics Express*, 2009, 17(3): 1600-1609.
- [16] Pierangelo A, Nazac A, Benali A, et al. Polarimetric imaging of uterine cervix: a case study[J]. *Optics Express*, 2013, 21(12): 14120-14130.
- [17] Zaffar M, Pradhan A. Mapping of retardance, diattenuation and polarization vector on Poincare sphere for diagnosis and classification of cervical precancer[J]. *Journal of Biophotonics*, 2020, 13(4): e201960139.
- [18] Li N N, Li J H, Li Y Q, et al. Accuracy assessment of tissue polarimetric properties based on Mueller matrix images decomposition[J]. *Proceedings of SPIE*, 2020, 11439: 114390O.
- [19] Li J H, Li Y Q, Liu K, et al. Hybrid calibration method of a wide-view-angle Mueller polarimeter for hyper-numerical-aperture imaging systems[J]. *Chinese Optics Letters*, 2020, 18(8): 081202.
- [20] 李建慧. 高精度成像偏振仪的标定技术研究[D]. 北京: 北京理工大学, 2020.
Li J H. Research on calibration techniques of high-precision imaging polarimeters[D]. Beijing: University of Beijing Institute of Technology, 2020.
- [21] Wang J Z, Li Y Q, Cao C L, et al. High-fidelity and rapid cellular-level Mueller matrix imaging for tissue identification with unstained sections[J]. *Biomedical Optics Express*, 2021, 12(8): 4745-4758.
- [22] Rehbindler J, Haddad H, Deby S, et al. *Ex vivo* Mueller polarimetric imaging of the uterine cervix: a first statistical evaluation[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2016, 21(7): 071113.
- [23] Trifonyuk L, Sdobnov A, Baranowski W, et al. Differential Mueller matrix imaging of partially depolarizing optically anisotropic biological tissues[J]. *Lasers in Medical Science*, 2020, 35(4): 877-891.

- [24] Zaffar M, Pradhan A. Assessment of anisotropy of collagen structures through spatial frequencies of Mueller matrix images for cervical pre-cancer detection[J]. *Applied Optics*, 2020, 59(4): 1237-1248.
- [25] 郭婧, 贺飞, 吕杰, 等. 医疗器械可靠性研究现状与发展趋势[J]. *现代仪器与医疗*, 2021, 27(1): 82-87, 94.
Guo J, He F, Lü J, et al. Research status and development trend of medical device reliability[J]. *Modern Instruments & Medical Treatment*, 2021, 27(1): 82-87, 94.
- [26] Agresti A. *Categorical data analysis*[M]. Singapore: John Wiley & Sons, 2003.
- [27] Ahmad M, Ali S, Mehmood M S, et al. *Ex vivo* assessment of carbon tetrachloride (CCl₄)-induced chronic injury using polarized light spectroscopy[J]. *Applied Spectroscopy*, 2013, 67(12): 1382-1389.
- [28] Pravettoni V, Piantanida M, Primavesi L, et al. Basal platelet-activating factor acetylhydrolase: prognostic marker of severe Hymenoptera venom anaphylaxis[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014, 133(4): 1218-1220.
- [29] Mendes S, Silva R, Martins I, et al. Mueller-Hilliss maneuver and angle of progression: are they correlated? [J]. *Revista Da Associaçao Medica Brasileira*, 2017, 63(6): 527-531.
- [30] Sunija A P, Gopi V P, Palanisamy P. Redundancy reduced depthwise separable convolution for glaucoma classification using OCT images[J]. *Biomedical Signal Processing and Control*, 2022, 71: 103192.
- [31] Torkashvand A, Riazi-Esfahani H, Ghassemi F, et al. Evaluation of radiation maculopathy after treatment of choroidal melanoma with ruthenium-106 using optical coherence tomography angiography[J]. *BMC Ophthalmology*, 2021, 21(1): 385.
- [32] Xu H, Li Y, Liu J, et al. Dilated optic nerve sheath diameter predicts poor outcome in acute spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2022, 51: 199-206.
- [33] Yang Y L, Li F H, Gao L, et al. Differential diagnosis of breast cancer using quantitative, label-free and molecular vibrational imaging[J]. *Biomedical Optics Express*, 2011, 2(8): 2160-2174.
- [34] McIntyre G R, Kye J W, Levinson H J, et al. Polarization aberrations in hyper-numerical-aperture projection printing: a comparison of various representations[J]. *Journal of Micro/Nanolithography, MEMS, and MOEMS*, 2006, 5(3): 033001.
- [35] Totzeck M, Graupner P, Heil T, et al. How to describe polarization influence on imaging[J]. *Proceedings of SPIE*, 2005, 5754: 23-37.
- [36] Lu S Y, Chipman R A. Interpretation of Mueller matrices based on polar decomposition[J]. *Journal of the Optical Society of America A*, 1996, 13(5): 1106-1113.
- [37] Chipman R A. Polarization analysis of optical systems[J]. *Optical Engineering*, 1989, 28(2): 280290.
- [38] 何思源, 周芷茵, 田小凡, 等. 不同入射角下物体的穆勒矩阵[J]. *激光与光电子学进展*, 2021, 58(17): 1726001.
- [39] 沈元星, 姚悦, 何宏辉, 等. 非标记、量化穆勒矩阵偏振成像在辅助临床诊断中的应用[J]. *中国激光*, 2020, 47(2): 0207001.
Shen Y X, Yao Y, He H H, et al. Mueller matrix polarimetry: a label-free, quantitative optical method for clinical diagnosis[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2020, 47(2): 0207001.
- [40] 宋俊宏, 肖作江, 李英超, 等. 油雾粒子浓度变化对散射穆勒矩阵的影响[J]. *光学学报*, 2021, 41(23): 2301001.
Song J H, Xiao Z J, Li Y C, et al. Influence of concentration variation of oil mist particles on scattering Mueller matrix[J]. *Acta Optica Sinica*, 2021, 41(23): 2301001.
- [41] 廖延彪. *偏振光学*[M]. 北京: 科学出版社, 2003: 200.
Liao Y B. *Polarization optics*[M]. Beijing: Science Press, 2003: 200.
- [42] Goldstein D H, Chipman R A. Error analysis of a Mueller matrix polarimeter[J]. *Journal of the Optical Society of America A*, 1990, 7(4): 693-700.
- [43] Goldstein D H. Mueller matrix dual-rotating retarder polarimeter[J]. *Applied Optics*, 1992, 31(31): 6676-6683.
- [44] Zhou J L, He H H, Chen Z H, et al. Modulus design multiwavelength polarization microscope for transmission Mueller matrix imaging[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2018, 23(1): 016007.
- [45] Clemente C, Zurrida S, Bartoli C, et al. Acral-lentiginous naevus of plantar skin[J]. *Histopathology*, 1995, 27(6): 549-555.
- [46] Saida T. Malignant melanoma *in situ* on the sole of the foot[J]. *American Journal of Dermatopathology*, 1989, 11(2): 124-130.
- [47] Guo Y H, Zeng N, He H H, et al. A study on forward scattering Mueller matrix decomposition in anisotropic medium[J]. *Optics Express*, 2013, 21(15): 18361-18370.
- [48] 谢辉, 王慧慧, 安娅, 等. 二向色性偶氮染料掺杂胆甾相液晶光阀的电光性能研究[J]. *液晶与显示*, 2015, 30(6): 909-914.
Xie H, Wang H H, An Y, et al. Electro-optical properties of light shutter based on azo-dichroic dye-doped cholesteric liquid crystals[J]. *Chinese Journal of Liquid Crystals and Displays*, 2015, 30(6): 909-914.
- [49] 冯亚云, 宋玉龙, 刘绍锦, 等. 液晶器件用高二向色性偶氮染料的研究[J]. *液晶与显示*, 2005, 20(5): 32-35.
Feng Y Y, Song Y L, Liu S J, et al. Azo-dyes with high dichroic ratio for LCD[J]. *Chinese Journal of Liquid Crystals and Displays*, 2005, 20(5): 32-35.
- [50] Chen P C, Lo Y L, Yu T C, et al. Measurement of linear birefringence and diattenuation properties of optical samples using polarimeter and Stokes parameters[J]. *Optics Express*, 2009, 17(18): 15860-15884.
- [51] Ahmad I, Ahmad M, Khan K, et al. *Ex vivo*

- characterization of normal and adenocarcinoma colon samples by Mueller matrix polarimetry[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2015, 20(5): 056012.
- [52] 宋花玲, 贺佳, 黄品贤, 等. ROC 曲线下面积估计的参数法与非参数法的应用研究[J]. *第二军医大学学报*, 2006, 27(7): 726-728.
- Song H L, He J, Huang P X, et al. Application of parametric method and non-parametric method in estimation of area under ROC curve[J]. *Academic Journal of Second Military Medical University*, 2006, 27(7): 726-728.