

doi:10.3788/gzxb20154404.0417001

## 用于宫颈癌筛查的光电联合检测系统

赵会娟<sup>1,3</sup>, 贾梦宇<sup>1</sup>, 王微雅<sup>1</sup>, 曲芃芃<sup>2</sup>, 杨丽红<sup>2</sup>, 刘芃茜<sup>1</sup>, 侯强<sup>1</sup>, 高峰<sup>1,3</sup>

(1 天津大学 精密仪器与光电子工程学院, 天津 300072)

(2 天津中心妇产医院妇瘤科, 天津 300102)

(3 天津市生物医学检测技术与仪器重点实验室, 天津 300072)

**摘 要:** 为了提高宫颈癌的早期筛查效率以合理分配医疗资源, 研制了基于光电联合检测的宫颈癌早期筛查系统. 系统顶端放置的光电极手持探头采用电脉冲、红光、绿光及近红外光交替分时刺激宫颈组织, 通过光电激励和测量, 计算得到组织的光电学特征参数——电压衰减常数和相对反射率, 用组织分类算法实现了宫颈癌变的判别. 将 313 例临床检验数据与组织病理检验金标准比对, 建立了光电激励下组织响应临床数据库. 组织分类结果表明, 光电联合检测方法比单独光或电的检测在灵敏度、特异性和总符合率上有较大的提高, 与组织病理检验结果的对比表明本文所研发系统总符合率达 85.1%, 对早期宫颈癌的筛查尤其是落后地区宫颈癌的筛查具有重要意义.

**关键词:** 宫颈癌筛查; 光电联合检测; 电压衰减常数; 相对反射率

**中图分类号:** Q63

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1004-4213(2015)04-0417001-5

## A Cervical Cancer Screening System Based on An Opto-electrical Joint Measurement

ZHAO Hui-juan<sup>1,3</sup>, JIA Meng-yu<sup>1</sup>, WANG Wei-ya<sup>1</sup>, QU Peng-peng<sup>2</sup>, YANG Li-hong<sup>2</sup>,  
LIU Peng-xi<sup>1</sup>, HOU Qiang<sup>1</sup>, GAO Feng<sup>1,3</sup>

(1 College of Precision Instruments and Optoelectronics Engineering, Tianjin University, Tianjin, 300072, China)

(2 Tianjin Central Hospital of Gynecology Obstetrics, Tianjin, 300102, China)

(3 Tianjin Key Laboratory of Biomedical Detecting Techniques and Instruments, Tianjin, 300072, China)

**Abstract:** In order to improve the screening efficiency and in distribute medical resources rationally, a screening system of cervical pre-cancers based on the opto-electrical joint detection was developed. A hand-held detector with photoelectrodes on top stimulates the cervical tissue with electrical impulses, red light, green light and near-infrared light sequentially. The stimulation responses to opto-electrical stimulation were detected and calculated for the characteristic properties of tissue, which includes the voltage attenuation constant and relative reflectance. These two parameters were applied to classification algorithm to distinguish the cervical pre-cancers from the normal tissue. 313 clinical examples being covered, a clinical database of photoelectricity responses was established by comparing with the histopathological examinations. The results of tissue classification indicates the advantages of electro-optical combination in sensitivity, specificity and total coincidence rate over the separate electrical or optical detection. The total coincidence rate of this system with histopathological examinations achieves 85.1%. For the application, this system has the potential in enhancing the diagnosis rates of cervical pre-cancers with accuracy and portability, especially in underdeveloped areas.

**Key words:** Cervical screening; Opto-electrical joint detection; Voltage attenuation constant; Relative reflectance

**OCIS Codes:** 170.3880; 120.3890; 230.0250; 230.2090; 150.1135

**基金项目:** 国家自然科学基金(Nos. 81271618, 81371602)、天津市自然科学基金重点项目(Nos. 12JCQNJC09400, 13JCZDJC28000)和教育  
部博士点基金(No. 20120032110056)资助

**第一作者:** 赵会娟(1963-), 女, 教授, 博士, 主要研究方向为组织光学和生物医学光子学成像. Email: huijuanzhao@tju.edu.cn

**收稿日期:** 2014-09-19; **录用日期:** 2014-11-20

<http://www.photon.ac.cn>

## 0 引言

宫颈癌是女性第二大常见的恶性肿瘤. 据世界卫生组织报道, 全世界每年新发生宫颈癌患者中 80% 的病例发生在发展中国家. 中国每年宫颈癌的新发病例仍有 13 万以上, 死亡人数 2~3 万, 约占世界总数的 1/3<sup>[1]</sup>. 由正常粘膜发展到癌前病变再发展到浸润癌是一个大约长达 10 年的演化过程, 其中癌前病变又称为宫颈上皮内瘤变 (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN), 通常情况下部分 CIN 能逆转或稳定, 但 CIN 级别越高, 消退和逆转的机会越小, 因此宫颈癌的早期诊断至关重要<sup>[2-3]</sup>.

目前发展中国家主要采用巴氏涂片法作为宫颈癌的早期筛查方法, 其优点是价格低廉, 而缺点是敏感性低, 且结果的准确率依赖于检查者的水平. TCT 联合高危 HPV 检测可提高宫颈癌筛查的效率, 是目前国际推荐的筛查方案, 但因其价高且需专门设备与技术人员使推广受限. 同时, 以上筛查方法获得检查结果较慢, 不利于病人的召回<sup>[4]</sup>. 因此, 寻找能即时得到结果且更经济有效的宫颈癌筛查方法具有重要意义.

由于组织的病理变化可以引起组织光学性质的变化, 近年来, 利用光学方法的无创特性进行宫颈癌的早期检查受到越来越多的重视, 美国食品和药物管理局已经认证了基于红光和近红外光的光谱成像设备 LUMA<sup>[5]</sup>. Zhao 等研究了近红外漫射光成像在宫颈癌早期诊断中的应用<sup>[2,6]</sup>. 根据血红蛋白对绿光有非常强的吸收性, Balas 等研究了利用绿光进行宫颈癌检测的方法<sup>[7]</sup>. 为了提高探测灵敏度, Ferris 等研究了结合自体荧光和反射光谱的方法, 获得了 97% 的敏感度, 但特异性却只有 70%<sup>[8]</sup>. 目前阻碍光学方法应用于宫颈癌诊断的一个主要方面是特异性较低的问题.

组织新陈代谢过程生理和病理变化也会引起生物组织体阻抗信息的改变, 生物电阻抗测量技术具有快速、无损伤、成本低廉、安全性高等特点, 应用电阻抗技术对肿瘤进行早期研究也获得了一定的进展<sup>[9-10]</sup>.

为了提高宫颈癌早期筛查的特异性, 简化早期筛查过程, 并减少筛查时间, 本文提出一种基于光电联合检测的宫颈癌早期病变筛查系统. 系统采用无创光、电信号刺激宫颈组织, 通过检测光、电响应信号, 与高识别的组织分类算法中的组织类型相匹配, 得出测试者的病理信息. 利用光电联合检测研制宫颈癌早期病变筛查系统在国内还未见报导. 国外虽有系统基于类似的原理<sup>[11]</sup>, 但因其识别算法未基于国内病人的数据库, 因此灵敏度和特异性都还分别只有 73.7% 和 77.9%. 同时本文发展的基于 DSP 的系统, 改善了仪器的便携型并降低了造价.

## 1 系统组成与筛查原理

在低频范围内 (低于 1 MHz), 由于细胞膜的漏电阻很大, 人体单个细胞可以简化成为  $R_i$ 、 $R_e$ 、 $C_m$  三元件生物阻抗模型, 如图 1 虚线框内所示. 宫颈组织可视为许多细胞的集合, 此时的  $R_i$ 、 $R_e$ 、 $C_m$  已不再代表某个细胞内、外液电阻和细胞膜电容, 而代表整个宫颈组织的等效内、外电阻和电容<sup>[10]</sup>.

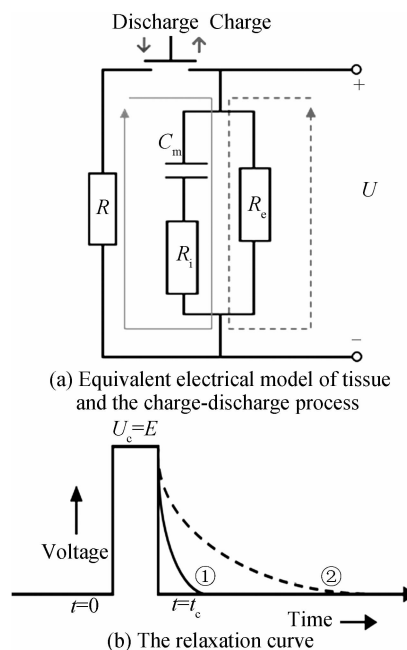


图 1 电学筛查原理

Fig. 1 Electrical principle of screening

研究表明, 癌变宫颈组织的  $R_i$ 、 $R_e$  分别高于和低于正常组织, 而癌变宫颈组织的  $C_m$  仅略低于正常组织的值<sup>[10]</sup>, 在接外接平衡电阻  $R$  时, 正常组织和 CIN 组织的松弛曲线应分别如图 1(b) 中的曲线 ① 和 ②. 因此, 通过测量组织在电脉冲刺激下的衰减常数可实现组织病变的判别.

当可见光和近红外光进入组织内部后, 主要发生吸收和散射过程. 癌变组织的血管增生和乏氧特点导致其吸收系数  $\mu_a$  发生变化<sup>[6]</sup>, 同时癌变的细胞无论是形状还是体积均会发生变化, 从而导致癌变组织的约化散射系数  $\mu'_s$  不同于正常组织. 根据半无限媒质的漫射方程, 在离源  $\rho$  处探测的漫反射率可表示为<sup>[12]</sup>

$$R(\rho) = \frac{z_0}{z\pi} \left( \mu_{\text{eff}} + \frac{1}{(Z_0^2 + \rho^2)^{1/2}} \right) e^{-\mu_a(Z_0^2 + \rho^2)^{1/2} / (Z_0^2 + \rho^2)^{1/2}} \quad (1)$$

式中,  $\mu_{\text{eff}} = \sqrt{3\mu_a(\mu_a + \mu'_s)}$ ,  $Z_0 = 1/\mu'_s$ , 则可通过测量漫反射率获得组织的光学特性 ( $\mu_a$ ,  $\mu'_s$ ). 为了反映血氧的变化, 根据朗伯比尔定律, 用两个以上波长可以获得氧合血红蛋白和还原血红蛋白浓度的变化, 进而实现癌变组织的检测<sup>[5-8]</sup>.

设计的基于光电联合检测的宫颈癌早期病变筛查



特征参数.

## 2 数据库的建立与组织分类算法

### 2.1 数据库的建立

临床上,对 313 例准备接受阴道镜检查的的患者采用本系统进行检查,患者年龄分布为 22~75 岁,其中 40~45 岁患者最多.病患取截石或半截石位,为防止交叉感染,病人使用一次性套管.对病患的宫颈环状测量 12 个点,每个点测量三次,每个病人的测量时间约为 1.5 min.测量结束后,医师利用阴道镜对疑似病变位置进行临床活检,每个病人取 3~4 个活检点,该活检点应从前述 12 个点中选取.后续病理学方法得到的诊断结果作为黄金标准.病理学诊断是将临床标本经甲醛液固定,常规脱水后做成石蜡切片,常规苏木素伊红(HE)染色,光镜观察.病理诊断结果包括无 CIN、CIN I、CIN II、CIN III、早期浸润癌和浸润癌.将高于 CIN I 定为病理学阳性病变.313 例病患的病理学筛查结果如表 1.

表 1 病理学诊断结果

Table 1 Results of the pathological diagnosis

Cases	Effective detection points	Pathological diagnosis	
		Positive	Negative
313	998	516(51.7%)	482(48.3%)

### 2.2 组织分类算法

采用支持向量机(Support Vector Machine,SVM)进行组织分类.采用粒子群优化算法(Particle Swarm Optimization,PSO)选取惩罚因子(C)和核参数  $\gamma$ ,并利用交叉互验(Cross Validation,CV)技术,通过粒子在解空间内追随最优粒子完成最优解搜索<sup>[13-14]</sup>.

根据记录提取出与活检点对应的光电特征数据,并对原始数据实施数据预处理和判别.根据多次实验的经验值,电压衰减曲线的最大值低于预测值得 70% 时,作为接触不良点剔除.剩余的有效探测数据共 900 个.然后利用 PSO 算法得出 SVM 的最优训练参数,并用得到的最优参数得到最优的 SVM 训练模型,最后根据最优模型来测试待定病例,并评价组织分类的真实性,流程如图 5.

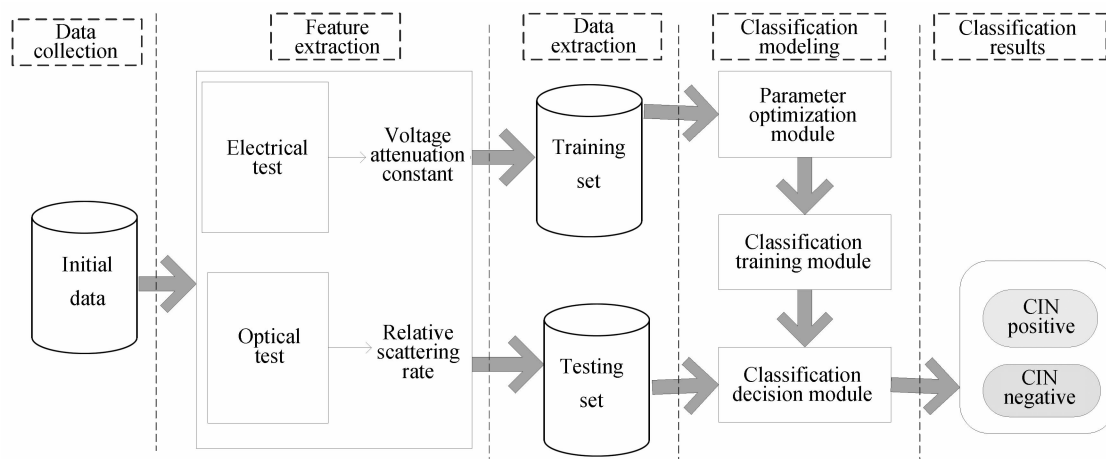


图 5 分类算法流程图

Fig. 5 The block diagram of classification algorithm

## 3 临床结果与讨论

为了方便临床指标的定义,制定如表 2 所示的符号.

表 2 符号规定

Table 2 Definition of the symbol

Method of this paper	Pathologic diagnosis	
	Positive(+)	Negative(-)
Positive(+)	$a$	$b$
Negative(-)	$c$	$d$

定义临床指标:灵敏度或真阳性率  $S_e = \frac{a}{a+c}$  指本方法判断为阳性者占黄金标准判定为阳性者的百分比;特异度或真阴性率  $S_p = \frac{d}{b+d}$ ;总符合率  $e =$

$$\frac{a+d}{a+b+c+d}$$

从 900 个有效测量数据中随机抽取 100 个组成预测集,每个有效测量数据经过预处理后包括 12 个电压衰减常数和 3 个相对反射率,例如某一个有效测量数据的电极 I 在第一次被赋予高电平脉冲时得到的电压衰减常数为 0.004 371,LED<sub>1</sub> 照射时得到的相对反射率为 1.447 6.图 6 讨论了训练集数目为 300~800 个时对预测结果的影响.可以看出随着训练集数目的提高,检测灵敏度、特异性和总符合率得到了提高.

为了验证光电联合检测对筛查正确性的提高能力,分别采用电测量数据、光测量数据与光电联合识别进行对比,结果如表 3.可见相较于单独采用电学特征进行筛查,光电联合检测在灵敏度、特异性和总符合率

上均有很大提高.与单独光学检查方法相比<sup>[9]</sup>,光电联合检测方法在结果的特异性上有了较大的提高.表3中总符合率采用IBM公司的SPSS 20数据包统计分析,不同检测方法之间的相互比较采用卡方检验, $\alpha=0.05$ 为检验标准,光电联合检测与单独光或电的检测在宫颈癌筛查方面是具有显著差异的( $\chi^2=13.33, P=0.001<0.05$ ).

表3 单独光、电筛查与光电联合筛查的比较

Table 3 The comparison between the Optical-Electronic-Method and the one with only optical or electronic measurement

Evaluation index	Method		
	Optical	Electric	Optical-electric
$S_c$	73.9%	67.3%	87.8%
$S_p$	72.4%	59.8%	82.4%
$e$	72.5%	62.3%	85.1%

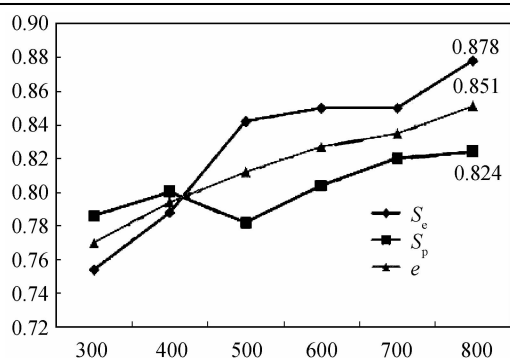


图6 训练集大小对预测结果的影响

Fig.6 The influence of the size of training set on the classification accuracy

利用本文所研发的系统进行了临床数据采集并建立了数据库,可以实现宫颈癌早期病变的筛查.该系统具有便携性、无创伤、操作方便、实时显示、功能准确、时间高效的优点,且对医师操作技术水平限制较少<sup>[15]</sup>.在未来,可辅助其他筛法方法得到更加准确的筛查结果.

## 4 结论

为了改善偏远地区妇女的宫颈癌筛查落后的现状,本文开发了一种基于光电联合检测的宫颈癌筛查系统.分别采用组织的光电学特征参数——相对反射率和电压衰减常数作为识别特征,代入组织分类算法最终实现对宫颈癌变的判别.共进行了313例的临床检验,通过与组织病理检验金标准的比对,建立了光电激励下组织反应的临床数据库.组织分类结果表明光电联合检测方法比电的检测在灵敏度、特异性和总符合率上都有较大的提高,与单独的光学检测方法相比特异性有了较大的提高.与组织病理检验结果的对比表明,本文所研发的系统总符合率达到85.1%,具有较大的临床应用价值,在进一步扩充数据库之后,与金

标准的符合率还有望进一步得到提高.

## 参考文献

- [1] JEMAL A, BRAY F, CENTER MM, *et al.* Global cancer statistics[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2011, **61**(2):69-90.
- [2] ZHANG Shun-qi, HOU Shao-hua, ZHAO Hui-juan, *et al.* Frequency-domain inverse monte carlo simulation for the diagnosis of the early cervical cancer based on NIR diffuse measurement[J]. *Acta Photonica Sinica*, 2009, **38**(7):1800-1805.  
张顺起,侯少华,赵会娟,等.近红外光早期宫颈癌诊断的频域逆蒙特卡罗光学参量重构研究[J]. *光子学报*, 2009, **38**(7):1800-1805.
- [3] KAFURUKI L, RAMBAU PF, MASSINDE A, *et al.* Prevalence and predictors of cervical intraepithelial neoplasia among HIV infected women at bugando medical centre, Mwanza-Tanzania [J]. *Infectious Agents and Cancer*, 2013, **8**(1):45.
- [4] JORDAN JA and SINGER A 主编,郎景和主译.子宫颈学.山东科学技术出版社,2006.
- [5] SCEPANOVIC OR, VOLYNSKAYA Z, KONG CR, *et al.* A multimodal spectroscopy system for real-time disease diagnosis [J]. *Review of Scientific Instruments*, 2009, **4**(80):043103.
- [6] QIN Zhuan-ping, CUI Shan-shan, ZHAO Hui-juan, *et al.* An endoscopic diffuse optical tomographic method based on the effective detection range [J]. *Journal of X-Ray Science and Technology*, 2013, **21**(3):527-543.
- [7] BALAS C. A novel optical imaging method for the early detection, quantitative grading, and mapping of cancerous and precancerous lesions of cervix [J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2001, **48**(1):96-104.
- [8] FERRIS DG, LAWHEAD RA, DICKMAN ED, *et al.* Multimodal hyperspectral imaging for the noninvasive diagnosis of cervical neoplasia [J]. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2001, **5**(2):65-72.
- [9] QIAO G, WANG W, DUAN W, *et al.* Bioimpedance analysis for the characterization of breast cancer cells in suspension [J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2012, **59**(8):2321-2329.
- [10] BROWN BH, MILNES P, ABDUL S, *et al.* Detection of cervical intraepithelial neoplasia using impedance spectroscopy: a prospective study [J]. *International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2005, **112**:802-806.
- [11] HE Xiu-kui, MAO Ling-zhi, YANG Hai-sen, *et al.* Application of real-time photoelectric detection system combined with the papanicolaou smear in the screening of cervical cancer [J]. *Chinese Journal of Reproductive Health*, 2013, **24**(1):9-11.  
和秀魁,毛玲芝,杨海森,等.实时光电探测系统联合巴氏涂片在宫颈癌筛查中的作用 [J]. *中国生育健康杂志*, 2013, **24**(1):9-11.
- [12] CHANG SK, FOLLEN M, MALPICA A, *et al.* Optimal excitation wavelengths for discrimination of cervical neoplasia [J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2002, **49**(10):1102-1110.
- [13] ABDULHAMIT S. Classification of EMG signals using PSO optimized SVM for diagnosis of neuromuscular disorders [J]. *Computers in Biology and Medicine*, 2013, **43**(5):576-586.
- [14] FUREY TS, CRISTIANINI N, DUFFY N, *et al.* Support vector machine classification and validation of cancer tissue samples using microarray expression data [J]. *Bioinformatics*, 2000, **16**(10):906-914.
- [15] THEKKEK 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.