

文章编号 1004-924X(2011)08-1931-06

谱域 OCT 成像系统在口腔组织检测中的应用

彭 诚¹, 张芹芹², 吴晓静³, 朱思伟³, 高 志⁴, 袁小聪^{2*}

(1. 天津医科大学第二医院 口腔科, 天津 300211;

2. 南开大学 现代光学研究所 光电信息技术科学教育部重点实验室, 天津 300071;

3. 南开大学人民医院 分子医学与纳米光学实验室, 天津 300121;

4. Department of Bioengineering, Clemson University, Clemson, South Carolina 29634, USA)

摘要:基于谱域光学相干层析术理论设计并搭建了一套便于集成化的光纤式谱域 OCT 系统,其纵向分辨率为 $7.3 \mu\text{m}$, 横向分辨率为 $9.5 \mu\text{m}$, 在空气中的成像深度为 3.14 mm 。该系统通过干涉光谱来获得样品的深度信息,实现数据的高速采集。利用该系统对口腔内唾液腺导管内壁的组织形态进行了研究,并将得到的 OCT 图像与相对应的病理切片图片进行了比较。实验结果表明,采用研制的系统可以获得腮腺导管内壁组织的层析结构。该项研究对临床医学上的口腔唾液腺疾病的无创检查和早期诊断具有指导意义。

关键词:光学相干层析成像; 谱域; 腮腺导管; 组织病理学

中图分类号:R781.7; R814.42 **文献标识码:**A **doi:**10.3788/OPE.20111908.1931

Application of spectral domain optical coherence tomography to oral cavity tissue test

PENG Cheng¹, ZHANG Qin-qin², WU Xiao-jing³, ZHU Si-wei³, GAO Zhi⁴, YUAN Xiao-cong^{2*}

(1. Department of Stomatology, The 2nd Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China;

2. Key Laboratory of Optoelectronic Information Science & Technology, Ministry of Education of China, Institute of Modern Optics, Nankai University, Tianjin 300071, China;

3. Nankai University Affiliated Hospital, Tianjin 300121, China;

4. Department of Bioengineering, Clemson University, Clemson, South Carolina 29634, USA)

* Corresponding author, E-mail: xcyuan@nankai.edu.cn

Abstract: On the basis of the concept of Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SDOCT), a fiber type SDOCT system which is easy to integration was developed. The system shows its longitudinal resolution in $7.3 \mu\text{m}$, lateral resolution in $9.5 \mu\text{m}$ and offers the imaging depth to be 3.14 mm in air. The system obtains the sample deeply by a interferometer, which achieves the dada collection fast. The organizational features of salivary glands were researched by the above system, and the OCT images for the parotid glands were compared with that of the pathological section. Results show that the system proposed can provide a direction for the early diagnosis and the non-harmful examina-

tion of the oral cavity tissue.

Key words: Optical Coherence Tomography (OCT); spectral-domain; parotid gland; histopathology

1 引言

光学相干层析技术 (Optical Coherence Tomography—OCT) 是将光学相干技术和激光扫描共聚焦技术相结合而产生的一门新型光学成像技术^[1]。它利用弱相干光干涉仪的基本原理, 依靠宽带光源的时间相干性, 通过检测生物组织内部不同深度层面对入射弱相干光的背向反射或几次散射信号, 经过扫描得到生物组织二维或三维的结构图像, 具有非入侵、高分辨率和高速成像的优点^[2], 在生物医学检测方面得到了广泛的应用。20 世纪 90 年代初期, OCT 是作为一种针对透明和半透明结构物质的成像方法发展起来的, 该技术最早由美国麻省理工大学的 D. Huang 和 J. G. Fujimoto 等人应用于眼科的视网膜成像中^[1], 后来被用于皮肤和胃肠道等不全透明组织的研究, 将该技术用于口腔医学领域仅最近才见相关报道^[3-9]。口腔颌面部器官暴露或多有通道与外界相通, 是 OCT 实验研究的优选对象。腮腺导管部位损伤后多采用手术吻合或保守治疗使其自然愈合, 部分情况下可出现导管狭窄或堵塞现象, 从而影响唾液的正常排泄导致腮腺功能受损, 另外, 腮腺的慢性炎症也可引起导管的内壁结构变化。因导管内部的组织恢复情况往往不易直接观察, 临床多采用造影剂造影 X 线检查来确定导管的受损程度, 但造影亦属宏观检查无法较准确了解导管内壁较微观的组织结构(管壁层次)。OCT 系统具有非入侵、高分辨率和高速成像的优点, 能够得到生物样品微米级的组织结构, 因此, 采用 OCT 技术与医学组织病理学结合对口腔导管或进一步对口腔黏膜等器官进行较微观的组织形态结构的研究, 对掌握口腔器官组织结构的普遍形态规律及某些口腔疾病特征性结构改变有重要的作用。

本研究主要涉及采用作者研制的谱域相干

层析术(Spectral Main-OCT)对腮腺导管等口腔颌面部较易获得损伤及感染的部位进行的研究。另外, 口腔粘膜、面部神经 OCT 结构是作者进一步研究的课题。

2 实验原理及装置

传统的时域 OCT 为了得到深度信息, 需要移动参考臂来进行纵向扫描, 因此采集速度受到限制, 不具备实时成像的特点, 在真正的临床上的应用受到一定的限制, 如活体在体测量。频域 OCT 作为时域 OCT 发展的结果, 避免了参考臂的纵向扫描, 提高了采集速度。频域 OCT 是在低相干测量技术中的频域干涉法的基础上通过一个分光元件把光束分成多个波长的光波干涉而测量得到的, 它具有无需进行纵向扫描的突出特点, 加快了扫描速度, 拥有成像速度快以及探测灵敏度高等优势, 因而更适合生物组织的实时成像。近年来, 一种新型的工作于频域的 OCT 技术——谱域 OCT 正悄然兴起。谱域 OCT 探测样品臂和参考臂的干涉光谱, 样品的深度信息编码于干涉光谱的频率中, 通过对干涉光谱进行傅里叶变换就能够得到样品不同深度处的后向散射信息。谱域 OCT 实现了深度方向信息的并行采集, 使系统更为简单和稳定, 同时使得实时成像成为可能。

谱域 OCT 的原理依赖于 Fercher 的结论, 即后向散射光场的复振幅扰动等于反映样品纵向结构的散射势函数的傅里叶变换^[10]。谱域 OCT 系统的核心部件是迈克尔逊干涉仪, 光源发出的光经过 2×2 光纤耦合器, 分别进入有反射镜的参考臂和放有样品的样品臂, 参考臂反射镜反射回来的光, 表示为 $E_R \exp(i2kr)$ (E_R 为参考光的振幅分布, $k = 2\pi/\lambda$ 为波数, $2r$ 为参考臂的光程长); 样品光穿透样品, 不同深度处的后向散射光按照原光路返回, 表示为 $\int_{-\infty}^{\infty} a(z) \exp[i2k(r+nz)] dz$, 其中 $a(z)$ 为样品深度 z 处的后向散射幅值, n 为样品折

射率, $2(r + nz)$ 为样品深度 z 处对应的光程长。两臂反射回来的光经过光纤耦合器重新汇合后产生干涉信号, 干涉信号被光谱仪接收, 干涉光谱 $I(k)$ 可以表示为:

$$I(k) = S(k) | E_R \exp(i2kr) + \int_{-\infty}^{\infty} a(z) \exp[i2k(r + nz)] dz |^2, \quad (1)$$

其中 $S(k)$ 为光源的光谱密度。在实验中光谱仪是由光栅进行分光的, 因此由 CCD 得到干涉信号是波长 λ 的函数, 而对于干涉信号进行傅里叶变换时需要波数 k 的函数, 所以在进行傅里叶变换之前, 需要进行插值运算, 将波长空间转换成均匀的波数空间, 本文在运算过程中使用了样条插值运算。由于 CCD 探测的是样品的强度信息 $I(k)$, 因此对其进行傅里叶变换之后会有镜像的存在。本文为了去除镜像的影响, 实验中将两臂干涉的等光程点设置在样品表面之上, 这样对于干涉光谱进行傅里叶变换之后, 镜像和实像是分开的, 互不影响。

基于以上的理论, 本文搭建了一套基于光纤的谱域 OCT 系统, 如图 1 所示。采用了基于光纤的迈克尔逊干涉仪系统, 探测臂由自己搭建的光谱仪接收干涉信号, 该系统的主要核心部件是宽带光源、迈克尔逊干涉仪和光谱仪, 其中光谱仪由准直透镜、衍射光栅、成像透镜和线阵 CCD 组成。信号从光纤耦合器的另一端输出, 被光谱仪接收并经光谱仪中的衍射光栅展开, 经成像透镜聚焦后由线阵 CCD 采集并转换为电信号和数字化后输入计算机, 将所得数据进行傅里叶变换, 即可得到样品的一维深度信息; 在此基础上, 通过样品臂上的二维振镜进行横向扫描就可重建样品的二维或者三维层析图像, 从而获得被测样品的组织结构信息。

本实验中用到的宽带光源为 Fianium 公司的超连续光源, 光谱为 $450 \sim 1\,800\text{ nm}$, 在试验中用宽带滤光片进行滤光, 得到中心波长 λ_0 为 850 nm , 带宽 $\Delta\lambda$ 为 40 nm 的高斯型的光谱。光学相干层析系统的干涉信号的强度随着两臂的光程差 Δl 的变化也呈现高斯线形的分布, 其半高全宽决定了系统的纵向分辨率:

$$\Delta z = \frac{2 \ln 2 \lambda_0^2}{\pi \Delta \lambda}, \quad (2)$$

此系统的纵向分辨率为 $7.3\ \mu\text{m}$, 横向分辨率

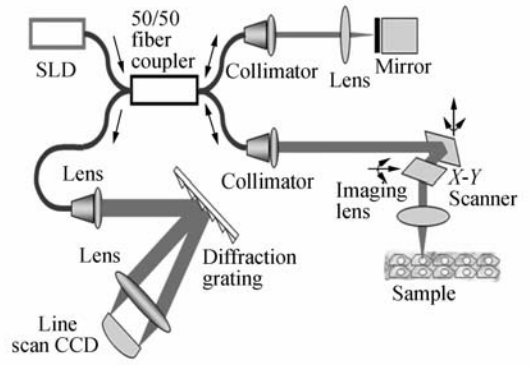


图 1 谱域 OCT 系统的实验原理结构图
Fig. 1 Schematic of SD-OCT system

由样品臂成像透镜的聚焦光斑大小决定:

$$\Delta x = \frac{4\lambda_0 f}{\pi d}, \quad (3)$$

其中 f 为聚焦透镜的焦距, d 为入射到聚焦透镜的准直光斑的直径大小, 该系统中的横向分辨率大小为 $9.5\ \mu\text{m}$ 。在理论上, 谱域 OCT 的测量深度 Z_{max} 是由光谱仪的分辨率 $\delta\lambda$ 决定的, 表达式如下:

$$Z_{\text{max}} = \frac{1 \lambda_0^2}{4n\delta\lambda}. \quad (4)$$

本文系统搭建的光谱仪由准直透镜 ($f=150\text{ mm}$, Thorlabs), 闪耀光栅 ($1\,200\text{ line/mm}$, Thorlabs), 消色差透镜 ($f=300\text{ mm}$, Thorlabs) 和线阵 CCD (e2v AViiVA SM2 CL, $4\,096 \times 1, 10\ \mu\text{m}$) 组成。为了减少采集和运算时间, 在实验过程中实际用了 $2\,048$ 个像素来接收干涉信号。以上参数决定了光谱仪的分辨率为 0.058 nm , 在空气中最大探测深度为 3.14 mm ^[11]。然而在实际的检测中, 系统的探测深度还要考虑样品的光学特性以及系统的光学参数等。

3 实验结果

口腔的大涎腺有腮腺, 颌下腺, 舌下腺三对, 其中腮腺是涎腺中最大的一对, 在面神经干及其分支从其中穿过, 腮腺导管管长约 $5 \sim 7\text{ cm}$, 管壁较厚, 管径约 $2 \sim 3\text{ mm}$, 腮腺导管部位损伤或慢性炎症可引起导管的内壁结构变化从而影响唾液的正常排泄导致腮腺功能受损, 因此对腮腺导管组织的检测是重要的。本实验中采用的腮腺导管来自天津医科大学第二医院和天津市口腔医院,

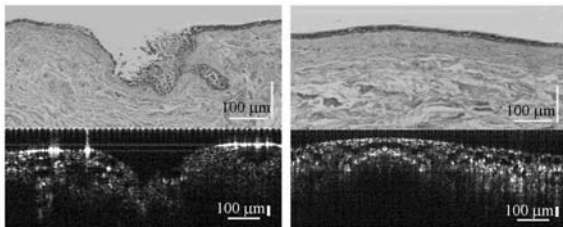
如图 2 所示。标本采用常规腮腺手术中获取的正常腮腺导管 15~20 mm, 标本采集后经 10% 中性福尔马林固定, 酒精梯度脱水, 二甲苯透明, 浸蜡及包埋后, Leica2255 切片机行 5 μm 厚切片, 常规 HE(苏木素-伊红)染色, OlympusBX51 显微镜镜下观察, 并采集图像, 以便与 OCT 成像结果进行比较。



图 2 实验用腮腺导管

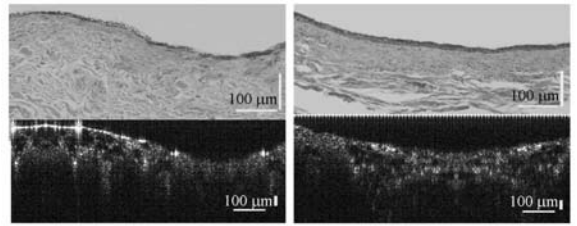
Fig. 2 Parotid glands used in experiment

图 3 (a), (b), (c) 和 (d) 是利用谱域 OCT 系统得到的正常腮腺导管管壁不同位置处的二维图像, 横向表示扫描物体的横向方向, 横向扫描范围为 1 mm; 纵向表示样品的纵向深度, 实验得到的样品的成像深度约 1 mm。图 3 中图像的大小为 800 pixel \times 300 pixel, 对应的实际尺寸是 1 mm \times 2.0 mm。由于导管内壁组织的散射系数的不均匀, 使得散射回来的光的强弱不同, 因此实际探测深度比理论探测深度浅; 但是对我们的研究还是具有一定的参考价值。将获得的 OCT 图像与其相对应的病理切片比较, 可以清晰地观察到导管内壁的复层柱状上皮结构以及部分胶原纤维的层析结构。



(a) 断裂的腮腺导管 (b) 正常的腮腺导管

(a) Fractured parotid glands (b) Normal parotid glands



(c) 正常的腮腺导管

(d) 正常的腮腺导管

(c) Normal parotid glands (d) Normal parotid glands

图 3 腮腺导管的病理切片图与相对应的 OCT 扫描图像

Fig. 3 Pathological sections of the parotid glands and corresponding images of OCT system

图 3(a) 中 OCT 图像可以清晰地观测到由于导管的断裂引起的结构变化; 图 3(b), (c) 和 (d) 可以观测由于胶原纤维组成的结构变化。由于采用的谱域 OCT 系统的横向分辨率为 9.5 μm , 因此不足以检测到基底样细胞, 只能观测到由于多细胞或者纤维组织的排列引起的结构变化。因此分辨率的提高是以后研究的一项内容。实验结果显示, 利用谱域 OCT 系统能够得到腮腺导管组织的微观结构, 这对临床医学上的口腔唾液腺疾病的无创检查和早期诊断具有一定的指导意义。

4 结 论

本文基于谱域 OCT 的理论自行设计并搭建了一套便于集成化的光纤式谱域 OCT 系统, 其纵向分辨率为 7.3 μm , 横向分辨率达到 9.5 μm , 在空气中的成像深度为 3.14 mm。该系统利用光谱仪探测干涉光谱来获得样品的深度信息, 实现了数据的高速采集。利用该系统对口腔内部腮腺导管的组织结构进行研究, 获得了腮腺导管的内壁结构的层析图像, 并与病理切片进行了比较。实验结果表明, OCT 成像系统能够获得口腔内部腮腺导管的微观结构, 可对疾病的诊断起到预测的作用。由于现用的谱域 OCT 系统仅适用于离体检测, 本文的设计为以后内窥镜式的谱域 OCT 系统的研究作了铺垫。

参考文献:

- [1] HUANG D. Optical coherence tomography [J]. *Science*, 1991, 254(5035):1178-1181.
- [2] FERCHER A F, DREXLER W, HITZENBERGER C K, *et al.*. Optical coherence tomography-principles and applications [J]. *Reports on Progress in Physics*, 2003, 66:239-303.
- [3] COLSTON B W, EVERETT M J, SATHYAM U S, *et al.*. Imaging of the oral cavity using optical coherence tomography [J]. *Monogr Oral Sci*, 2000, 17:32-55.
- [4] BAUMGARTNER A, DICHTL S, HITZENBERGER C K, *et al.*. Polarization-sensitive optical coherence tomography of dental structures [J]. *Caries Res*, 2000, 34:59-69.
- [5] AMAECHI B, HIGHAM S M, PODOLEANU A G, *et al.*. Use of optical coherence tomography for assessment of dental caries: quantitative procedure [J]. *J Oral Rehabil*, 2001, 28:1092-1093.
- [6] 王淑霞,何永红,曾楠,等. 光学相干层析用于牙齿病变的检测[J]. *激光生物学报*, 2007, 16(3):355-358.
- WANG SH X, HE Y H, ZENG N, *et al.*. Tooth structure imaging with optical coherence tomography [J]. *Acta Laser Biology Sinica*, 2007, 16(3):355-358. (in Chinese)
- [7] 曾常青,钟会清,刘汉平,等. 应用光学相干层析成像对大鼠舌的在体显微检测研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2007, 30(8):532-534.
- ZENG CH CH, ZHENG H Q, LIU H P, *et al.*. Microimaging in vivo of rat tongue by optical coherence tomography [J]. *Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine*, 2007, 30(8):532-534. (in Chinese)
- [8] 姚晖,李燕妮,姚晓天,等. 新型生物组织成像技术-光学 CT 对牙釉质早期脱矿检出效能的实验评价 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(48):9413-9417.
- YAO H, LI Y N, YAO X T, *et al.*. Experimental estimate of detection efficacy on early enamel demineralization by the dental OCT [J]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2009, 13(48):9413-9417. (in Chinese)
- [9] 李燕妮,王冠华,姚晖,等. 光学相干层析成像技术对光滑面早期牙釉质人工龋的定量检测 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(26):4827-4830.
- LI Y N, WANG G H, YAO H, *et al.*. Quantitative detection of early enamel artificial caries on the smooth surface using optical coherence tomography [J]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2010, 14(26):4827-4830. (in Chinese)
- [10] FERCHER A F, HITZENBERGER C K, KAMP G, *et al.*. Measurement of intraocular distances by backscattering spectral interferometry [J]. *Optics Communications*, 1995, 117(1/2):43-48.
- [11] XI P, MEI K, BRAEULER T, *et al.*. Evaluation of spectrometric parameters in spectral-domain optical coherence tomography [J]. *Applied Optics*, 2011, 50(3):366-372.

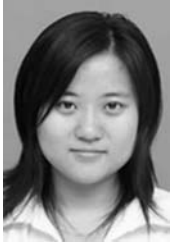
作者简介:



彭 诚(1963—),男,湖北人,主任医师、副教授,主要从事口腔种植、口腔正畸及口腔颌面外科学等方面的研究。E-mail: peng_cheng2007@yahoo.com.cn



张芹芹(1986—),女,山东潍坊人,博士研究生,主要从事光学相干层析成像技术的应用研究。E-mail: qinqinfh@163.com



吴晓静(1985—),女,天津人,硕士,实习研究员,主要从事细胞分子生物学方面的研究。E-mail: okitasan@yahoo.cn



朱思伟(1963—),男,浙江人,教授,主要从事应用物理新技术和新方法在肿瘤学的应用研究。E-mail: siweiz@medmail.com.cn



高志(1963—),男,四川人,美国Clemson大学生物工程系教授,主要致力于各种细胞在形成功能组织过程中的机制研究,利用细胞显微操作技术、激光细胞显微操纵术、基于相干光和非线性光学的三维图像技术等先进的光学技术手段,通过多尺度模拟技术探讨微环境中细胞间的相互作用。E-mail: zgao@clemson.edu

导师简介:



袁小聪(1963—),男,上海人,长江学者特聘教授, SPIE Fellow, OSA Fellow,主要从事微光学、光学显微成像与传感、光镊等研究工作。E-mail: xcyuan@nankai.edu.cn

● 下期预告

解耦 z 轴微机械陀螺的研制

周浩^{1,2}, 苏伟¹, 刘显学¹, 唐海林¹

(1. 中国工程物理研究院 电子工程研究所, 四川 绵阳 621900;

2. 中国工程物理研究院 北京研究生部, 北京 100088)

提出一种检测模态解耦的 z 轴微机械陀螺。检测模态被约束为 1 自由度振动, 可抑制驱动模态的影响, 降低不期望的检测模态偏置。使用双质量结构可以在降低模态耦合的同时获得较好的模态频率匹配。为满足驱动和检测模态自由度约束要求, 使用 U 形支撑梁。采用反应离子深刻蚀工艺制作高深宽比结构层, 可获得较大的验证质量, 抑制器件的机械热噪声, 提高陀螺分辨率。加工的陀螺面积为 $2\ 100\ \mu\text{m} \times 2\ 100\ \mu\text{m}$, 厚度 $60\ \mu\text{m}$ 。采用真空封装, 可获得较高的机械品质因子。测试结果表明, 驱动和检测模态的品质因子分别为 2 000, 1 800, 机械热噪声为 $3.76\ \text{o/h/Hz}^{0.5}$ 。在 $\pm 200\ \text{o/s}$ 的量程内, 刻度因子为 $21\ \text{mV}/(\text{o/s})$, 非线性度为 $1.426\% \text{FS}$ 。1 h 内测得零偏稳定性为 $0.057\ 9\ \text{o/s}$ 。