

OCT 技术及在医疗诊断中的应用

刘新文 王惠南 陶玲 南京航空航天大学自动化学系生物医学工程系 (南京 210016)

内容提要: 光学相干层析(OCT)作为一种新型的成像技术,能对活体组织内部微小结构进行实时、在体、高分辨率的断层成像,从而成为一种全新的疾病诊断手段。目前基于 OCT 的新方法和新技术不断涌现,并逐步应用于临床检查。

关键词: 光学相干层析 光学成像 疾病诊断

Techniques and Applications for Disease Diagnosis Based on Oct

LIU Xin-wen WANG Hui-nan TAO Ling Department of Biomedical Engineering College of Automation Engineering (Nanjing 210016)

Abstract: Optical Coherence Tomography(OCT) is a novel imaging technology that allows real-time high-resolution cross-sectional in vivo imaging of tissue microstructure, and becomes a new tool for disease diagnosis. New techniques and applications have advanced recently based on OCT for clinical biopsy.

Key words: Optical coherence tomography, Optical imaging, Disease diagnosis

文章编号:1006-6586(2005)01-0038-04 中图分类号:TN911.73 文献标识码:A

引言

对病变组织的精确诊断是当今世界医学研究的重要课题之一,生物医学工作者一直在寻找无创的生物体检测方法,以求安全、及时、有效地发现病变如肿瘤,并对其区分定位。在现有的疾病诊断方法中,很多都依赖于生物成像技术,临床上目前使用的成像技术主要有超声波、X射线透视、CT扫描以及磁共振成像(MRI)等,这些诊断方法适用于不同场合,同时各自又都有一定的缺点和局限性。对于有些疾病,为得到准确的诊断,需要对病变的部位进行活检,然而,对有高度转移倾向的恶性病变组织,为避免转移,一般不宜作术前活检。因此,医务人员期待一种非侵入式的医学诊断设备,用于在位诊断人体内部的生物组织变异及功能性变化,最近发展起来的一项新技术即光学层析成像技术(OCT),则能够为医生提供高分辨率图像。光学相干层析成像作为一种新颖的成像技术,就能对活体组织内部微小结构进行实时、在体、高分辨率断层成像,Huang等人并首次用这项技术对活体人眼的视网膜成像^[1],与上述各种传统成像诊断方法相比,显示出极大的优越性,在医学疾病诊断中具有很大的潜力,近几年来光学相干成像成为研究的热点。但

OCT 技术也有其局限性,对一般深层组织不能清晰成像。如何把 OCT 技术与现有的诊断仪器结合起来,充分发挥各自的优点,实现不同条件下的疾病诊断。随着 OCT 理论和实验研究的日益深入,目前涌现出了许多源于 OCT 的新方法和新技术^[2],用于诊断疾病。

1 OCT 工作原理

光学相干层析成像是基于干涉仪原理,利用近红外弱相干光照射到待测组织,依据光的相干性产生干涉,采用超外差探测技术,测量反射回来的光强,用于组织浅表层成像。光学相干层析成像系统主要由共焦显微镜和弱相干干涉仪组成,由一系列的轴向深度扫描建立 OCT 图像。OCT 是由低相干光源,光纤迈克尔逊干涉仪和光电探测系统等构成。OCT 装置示意图如图 1 所示。

OCT 技术装置的核心是一个光纤迈克尔逊干涉仪,干涉仪的一臂(参考臂)是作精密扫描的参考反射镜,用以产生参考光,另一臂放置待检测组织样品。光源发出的光经过 2×2 的光纤耦合器后,被均匀地分成两束,分别进入放有反射镜的参考臂和放有被测样品的样品臂。照在样品上的光进入样品组织内部,经过样品反射回来

收稿日期:2004-11-21

作者简介:刘新文,博士,副教授;王惠南,博士生导师,教授;陶玲,博士

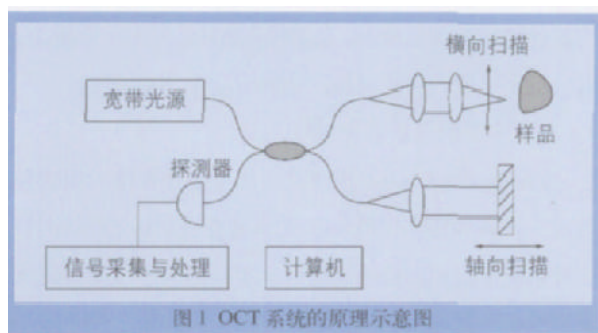


图1 OCT系统的原理示意图

的光与反射镜反射回来的参考光经光纤耦合器汇合到探测器处。由于光源的弱相干性，只有来自样品某一特定深度的反射光才能与参考光相干，而来自样品不同深度的反射光具有不同的相位延迟，随着时延的增大，干涉信号急剧下降。对应参考臂某一位置，只有当反射镜反射回的参考光和生物样品反射的信号光的光程差匹配时才能产生干涉，而与参考臂光程相差一个相干长度的信号光就不能与参考光发生干涉。由于样品反射回来光的强弱与样品的组织密切相关，光信号包含有组织的散射系数和吸收系数等信息，信号的强度反映了样品的反射强度，因此。产生的干涉信号被光电探测器探测，经探测器把干涉后的光转换成电信号经过数据采集和处理系统收集，并在计算机上进行分析。纵向扫描参考臂，调节反射镜的位置，便可获得样品的深度层析图像。对生物样品进行一系列的高速的横向扫描，信号经适当处理后就可得到组织断面的二维图像。当光在样品组织上扫描时，计算机记录一系列横向位置处的反射轮廓，这样，二维横断面图便可显示组织的分层与结构。

由于光源的弱相干性，利用光相干，只能测得相当于其相干长度薄薄的一层厚度的信息，由此可精确定位样品的反射深度。可见，层析分辨率直接由光源的相干长度确定，假设光源线型为高斯型，其纵向分辨率为^[2]

$$\Delta L = \frac{2 \ln 2}{\pi} \frac{\lambda^2}{\Delta \lambda} \approx 0.44 \frac{\lambda^2}{\Delta \lambda}$$

式中： λ 为光源波长； $\Delta \lambda$ 为FWHM光谱宽度。可见波长越短、谱线越宽，则分辨率越高。

OCT的光学截面性能类似于共焦显微系统，但是共焦显微镜的纵向分辨率取决于其所用仪器的数值孔径NA，而OCT的纵向分辨率仅受限于光源的相干长度（ $\sim 10 \mu\text{m}$ ），图像的横向分辨率受入射的光束直径的限制（ $\sim 2 \mu\text{m}$ ）。

光学相干层析术目前已经发展得比较成熟，现正趋

向于实时检测及提高系统的信噪比和分辨率，由于半导体及光纤技术的发展，使得装置进一步小型化、实用化。

2 OCT技术及在医学诊断中的应用

光学相干层析具有共焦显微镜和弱相干干涉仪二者的优点。可对活体生物组织进行非侵入或微创、在位、实时高速、高分辨率、高灵敏度高精度成像，图像清晰，具有较高的空间分辨率。近年来，OCT已经发展了一系列成熟的技术可应用于生物组织成像，光学相干层析技术在诊断病变组织方面的应用价值，已日渐引起国内外有关专家的高度关注，它有利于帮助临床医师找出病变组织存在的部位，在组织变异的更早期就对病变组织定位，实现病变组织的早期诊断和治疗，提高治愈率。当然，OCT技术也有其局限性，不能对高散射介质的更深组织成像，当探测深度超过若干mm时，入射光散射的随机性使形成的图像变得模糊。关于不能对一般深层组织清晰成像的问题，研究人员正在探索把OCT技术与各种现有的医学检测设备结合起来，充分利用各自的特点，提高和完善检测手段，增加诊断方法，借助于导管和内窥镜等医学设备，不断扩展OCT应用范围。

2.1 OCT成像^[3-7]

光学相干层析(OCT)作为近年来新兴的一种新型的成像技术，与其它医学中常用的光学、光谱测量及诸多成像方法相比，OCT由于其高时空分辨率和在体测量的特点，将成为又一新的重要的医疗诊断手段，可以直接利用OCT成像，进行医学临床的疾病诊断。

OCT技术的第一个临床应用领域就是眼科学，传统的诊断方法由于不能探测到眼底组织的细微变化，通常在病情已经很严重时才能诊断出来。OCT可以测定视神经纤维的厚度、测量视网膜结构、拍摄黄斑疾病、诊断和监测视网膜疾病等，因此广泛应用在眼科学。目前，OCT可对视网膜进行高分辨力，快速度的二维成像，其纵向分辨率达 $14 \mu\text{m}$ ，纵向扫描速度达 160mm/s 。对青光眼患者，该技术使医生能够监测视神经纤维层的变化情况，而无须测量眼压；对糖尿病患者，可以对视网膜的肿胀进行定量测量，进而诊断病情。实验结果证明，OCT诊断各种视网膜疾病非常有用，从有斑点产生，到形成青光眼，再到视网膜脱离均可探测，可用于青光眼和视

网膜中区退化的早期诊断。更近期的实验表明, OCT 可以精确探测角膜失常, 例如白内障, 还可用于在角膜切除过程中实时监控屈光度的校正。

OCT 技术最重要的应用之一是探测人体软组织的早期癌变。癌症的早期诊断是挽救病人生命的关键, 目前唯一确定的诊断方法是通过活组织检查, 问题是需要花费一定的诊断时间, 且给出的结论与分析人员的经验等主观因素有很大关系, 准确测定癌变区的边界就更加困难。OCT 则依据癌变组织具有与健康组织不同的光谱特性和结构, 得到组织清晰的像, 由此实时而准确地进行诊断。因为采用了计算机进行信号处理, 所得结果与操作人员的主观因素无关。另外, OCT 技术将成为对皮下组织病变进行实时诊断而无需活组织检查的一种权威方法, 但在此之前还需要更多的临床试验揭示其优点及待解决的问题。

2.2 光学相干显微术 (OCM)^[8-11]

随着分子生物学和医学的进展, 人们迫切需要了解活体组织的情况, 如胚胎在发育过程中的变化、动物各组织的生理、病理变化过程等。为了适应上述领域发展的需要, 人们将低相干干涉仪与共焦扫描显微镜结合在一起, 构成光学相干显微术(OCM)。这种新技术, 目前已实现的空间分辨率为 $4\mu\text{m}$, 探测深度达 $1\sim 2\text{mm}$ 。从探测深度、分辨率和实用等方面综合评定, OCM 是从强散射介质中获取图像的最有发展前途的一种新技术。OCM 非常适宜于对活体组织内部进行分层探测。OCM 的高性能的成像本领是通过下述二点实现的: 一是利用灵敏的外差探测, 二是离开焦点的散射光不被探测器探测。

2.3 OCT导管内窥镜^[12-13]

为克服 OCT 成像穿透深度较浅的缺点, 拓宽 OCT 的成像范围, G.J.Tearney 等人将探测头作成导管状, 与内窥镜结合形成 OCT 导管式内窥镜, 对心血管系统, 胃肠道组织, 泌尿系统及呼吸道等管状生物内部组织的高分辨力成像, 用于诊断某些癌症及冠状动脉硬化等疾病。OCT 导管式内窥镜探头如图 2 所示。

利用这种技术可以实现心血管、胃肠道等组织深部微米分辨率的成像。在心血管系统中, 可用于活体获得与心脏结构和功能有关的定性、定量信息, 如节拍率、室壁位置、心脏收缩和舒张期间心室容积等, 可用于临床鉴别动脉粥样硬化及用于诊断血管内由于动脉粥样硬化而导致

的血管堵塞及破裂情况。在消化系统中, 可用于诊断浅表组织层中早期的胃肠道癌, 达到可完全治愈水平。

2.4 光学多普勒层析成像 (ODT)^[14-16]

Zhongpeng Chen 等将 OCT 成像与多普勒技术相结合, 组成一种新的检测仪器——光学多普勒层析系统(ODT)。这种系统可以用来检测高散射介质中的流体速度, 如皮肤表层的血流速度, 可用于确定亚表层中微血管直径, 血流速度分布等。这对于确定烧伤病人的烧伤深度、光动力学治疗, 以及通过血流情况来确定活动功能等都是需要的, 对疾病的诊断很有帮助。与传统超声多普勒血流仪相比, ODT 具有更高的分辨率, 探测深度在 1mm 左右。

2.5 偏振敏感 OCT (PS-OCT)^[17-19]

Fujimoto 等在 1992 年就提出了偏振敏感 OCT 的概念, PS-OCT 可测量具有双折射效应的生物组织的双折射性, 获得一些重要的结构信息, 用来诊断生物组织所处的状态是否正常及定量测量生物组织热损伤的情况, 这些是传统的 OCT 做不到的。PS-OCT 就是利用牙齿和富含纤维结构的各种肌肉组织具有双折射效应, 对背散射光双折射的大小成像。目前已获得牙齿的清晰图像和猪心肌的正常组织和热致损伤组织的双折射剖面图像。PS-OCT 特别适合于龋齿和皮肤烧伤的检查, 显示出良好的发展前景。

2.6 OCT手术导航及其它方面的应用^[20-24]

在脑外科及神经外科等微创或无创手术中, 可借助于 OCT 对浅层皮下活体组织或利用探针针尖对深层内部组织, 进行在位的高分辨率成像, 依据实时图像导航, 实现

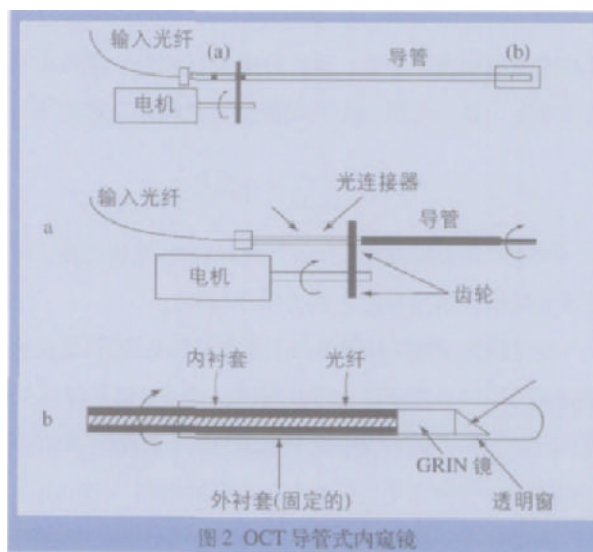


图2 OCT导管式内窥镜

手术定位,指导、监控手术,医生可对病变组织实施精确的手术,减小手术创伤,提高手术速度,避免意外损伤。OCT 和光谱分析技术相结合,还可用于检测发色团的含量、血红蛋白的氧饱和等,目前这种方法已用于临床实验。利用 OCT 还可以测得生物组织的光学特性参数。

3 应用前景展望

OCT 成像避免了 X 射线、强磁场、超声波等辐射对人体造成的潜在危害,提供了安全的监测手段。另外, OCT 能进行活体快速层析成像,对于以往医疗诊断中难以观察的、又不适宜作切片检查的组织,将可以通过 OCT 进行成像,从而避免检测时对组织的损伤,同时又能获得较高的空间分辨。OCT 的成像分辨率比传统的成像技术的分辨率高得多(微米量级),可以用于诊断一些传统的诊断方法很难胜任的疾病,且可实时检测。OCT 技术由于它的独特优点,故具有非常重大的临床应用价值和广阔的市场前景。近十几年, OCT 技术发展变化非常迅速,基于 OCT 的新型检测设备层出不穷,应用范围日益扩大,尤其是它与传统的医学设备及诊断手段相互结合,相互补充,在生物医学检测和疾病诊断上将具有不可估量的优势及诱人的应用前景。

参考文献

- [1] Huang D, Swanson E A, Lin C P, et al. Optical coherence tomography[J]. Science, 1991, 254:1178~1181
- [2] Schmitt J M. Optical coherence tomography(OCT): A Review [J]. IEEE J. Select. Topics Quantum Electron. , 1999, 5:1205~1215
- [3] Bouma B, Tearney G J, Boppart S A, et al. High-resolution optical coherence tomographic imaging using a mode-locked Ti: Al₂O₃ laser source[J]. Opt. lett. , 1995, 20(13):1486~1488
- [4] Swanson E A, Izatt J A, Hee M R, et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography[J]. Opt. lett. , 1993, 18(21):1864~1866
- [5] Brezinski M E, Tearney G J, Boppart S A, et al. Optical biopsy with optical coherence tomography: feasibility for surgical diagnostics[J]. Surgical research, 1997, 71:32~40
- [6] Fujimoto J G, Boppart S A, Tearney G J, et al. High resolution in vivo intra arterial imaging with optical coherence tomography [J]. Heart , 1999, 82:128~133
- [7] Hitznerberger C K, Trost P, Pak-Wai L, et al. Three-dimensional imaging of the human retina by high-speed optical coherence tomography[J]. Optics Express, 2003, 11(21):2753~2761
- [8] Schmitt J M, Lee S L, and Yung K M. An optical coherence microscope with enhanced resolving power in thick tissue[J]. Optics Communications, 1997, 142:203~207
- [9] Hoeling B M, Fernandez A D, Haskell R C, et al. An optical coherence microscope for 3-dimensional imaging in developmental biology. 1999 Optical Society of America
- [10] Fahrner L J, Tan W, Vinegoni C, et al. Structural and functional imaging of engineered tissue development using an integrated OCT and multi-photon microscope
- [11] Tuqiang X, Huikai X, Fedder G K, et al. Endoscopic optical coherence tomography with a modified microelectromechanical systems mirror for detection of bladder cancers[J]. Applied Optics, 2003, 42(31):6422~6426
- [12] Tearney G J, Brezinski M E, Bouma B E, et al. In vivo endoscope optical biopsy with optical coherence tomography [J]. Science, 1997, 276:2037~2039
- [13] Tearney G J, Boppart S A, Bouma B E, et al. Scanning single-mode fiber optic catheter- endoscope for optical coherence tomography[J]. Opt. lett. , 1996, 21(7):543~545
- [14] Zhongping Chen, Milner T E, Srinivas S, et al. Noninvasive imaging of in vivo blood flow velocity using optical doppler tomography[J]. Opt. lett. , 1997, 22(14):1~3
- [15] Cheng-Jen Chang, Kuang-Hua Hou. High-Resolution Optical Doppler Tomography for in Vitro and in Vivo Fluid Flow Dynamics[J]. Chang Gung Med. J. , 2003, 26(6):403~410
- [16] Yazdanfar S, Kulkarni M D, and Izatt J A. High resolution imaging of *in vivo* cardiac dynamics using color Doppler optical coherence tomography[J]. Optics Express, 1997, 1(13):424~431
- [17] Johannes F D, Shyam M. S, Arash M, et al. Imaging thermally damaged tissue by polarization sensitive optical coherence tomography[J]. Optics Express, 1998, 3(6):212~218
- [18] Saxer C E, De Boer J F, Park B H, et al. High-speed fiber-based polarization-sensitive optical coherence tomography of in vivo human skin[J]. Opt. lett. , 2000, 25(18):1355~1357
- [19] Brandenburg R, Haller B and Hauger C. Real-time in vivo imaging of dental tissue by means of optical coherence tomography [J]. Optics Communications, 2003, 227:203~211
- [20] Brezinski M E and Fujimoto J G. Optical coherence tomography: High-Resolution imaging in nontransparent tissue[J]. IEEE J. Select. Topics Quantum Electron. , 1999, 5(4):1185~1192
- [21] Amber Post, Michael Colsher. Optical coherence tomography for imaging of neural tissue in the cortex. Physics Department, Duke University. Box 90320
- [22] Zvyagin A V, Ilios Eix, and Sampson D D. High-speed, high-sensitivity, gated surface profiling with closed-loop optical coherence tomography[J]. Applied Optics, 2002, 41(11):2179~2198
- [23] 薛玲玲, 张春平, 王新宇, 等. 基于光基于光 CT 技术的生物组织折射率测量原理分析 [J]. 南开大学学报 (自然科学), 2000, 33 (2): 88~90
- [24] 富光华, 张春平, 李 加, 等. 光学相干层析术及应用 [J]. 激光与光电子学进展, 1997, 11:1~6
- [25] 曾志男, 明海. 光学相干层析成像术 [J]. 光电子技术与信息, 1999, 12 (1): 1~7
- [26] 王新宇, 张春平, 张连顺, 等. 光学相干层析术及其生物医学中的应用 [J]. 光机电信息, 2001, 9: 27~31
- [27] 姜 宇, 姚建铨, 王瑞康, 等. 光学相干层析系统的建立与研究 [J]. 光学仪器, 2003, 25 (2): 33~37