



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102144154 B

(45) 授权公告日 2015.04.22

- (21) 申请号 200980137411.2
- (22) 申请日 2009.10.01
- (30) 优先权数据  
61/101,762 2008.10.01 US
- (85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2011.03.23
- (86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2009/059174 2009.10.01
- (87) PCT国际申请的公布数据  
W02010/039921 EN 2010.04.08
- (73) 专利权人 东卡莱罗纳大学  
地址 美国北卡罗莱纳州
- (72) 发明人 胡新华 陈成
- (74) 专利代理机构 天津市北洋有限责任专利代  
理事务所 12201  
代理人 杜文茹
- (51) Int. Cl.  
G01N 21/17(2006.01)  
G01B 11/02(2006.01)  
G01N 21/41(2006.01)  
G01N 21/47(2006.01)  
G01N 33/483(2006.01)

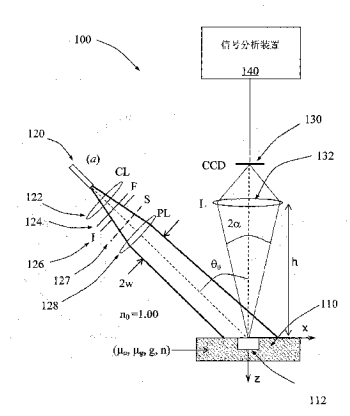
- (56) 对比文件  
US 5929443 A, 1999.07.27, 全文.  
CN 1427690 A, 2003.07.02, 全文.  
CN 1678900 A, 2005.10.05, 全文.  
EP 1707944 A2, 2006.10.04, 全文.  
US 5416582 A, 1995.05.16, 全文.  
程树英等. 用蒙特卡罗法研究面光源在血液中的传播. 《光电子·激光》. 2002, 第13卷(第1期), 94-97.  
Cheng Chen et al.. Numerical study of reflectance imaging using a parallel Monte Carlo method. 《Med. Phys.》. 2007, 第34卷(第7期), 2939-2947.  
董艳群等. 不同波长的面光源在生物组织中光能分布的对比. 《激光生物学报》. 2007, 第16卷(第6期), 702-706.  
Cheng Chen et al.. A primary method for determination of optical parameters of turbid samples and application to intralipid between 550 and 1630nm. 《Optics Express》. 2006, 第14卷(第16期), 7420-7435.

审查员 王策

权利要求书2页 说明书13页 附图6页

(54) 发明名称  
用结构入射光测定混浊介质光学特征的方法与系统

(57) 摘要  
提供可测定一个混浊介质样品光学特征的方法与系统。一个具有分布结构的光束用于照射样品。样品含一包埋区域。测量一幅样品所产生的具有分布结构反射光图像。一幅样品的具有分布结构的反射率图像可根据反射光图像与一个漫反射率标准板确定。反射率图像可用于确定下列样品参数:吸收系数  $\mu_a$ , 散射系数  $\mu_s$  和各向异性参数  $g$ 。样品内包埋区域的一个形状参数可根据测量的反射率图像及其吸收系数  $\mu_a$ , 散射系数  $\mu_s$  和 / 或各向异性参数  $g$  估算。



CN 102144154 B

1. 一种测定一个混浊样品光学特性的方法,其特征在于,其中包括:  
使用一束具有分布结构的光束照射样品,所述的样品含一包埋区域;  
探测一幅由具有分布结构的光束形成的样品反射光图像;  
根据反射光图像和一个反射标准板的反射光图像来确定一幅由具有分布结构的光束形成的测量的样品反射率图像;  
根据反射率图像测定样品的一个吸收系数  $\mu_a$ , 一个散射系数  $\mu_s$  和 / 或一个各向异性参数  $g$ , 即在辐射传输理论上根据反射率图像通过蒙特卡罗仿真计算确定其样品的吸收系数  $\mu_a$ , 散射系数  $\mu_s$  和 / 或各向异性参数  $g$ ; 还有  
根据吸收系数  $\mu_a$ , 散射系数  $\mu_s$  和 / 或各向异性参数  $g$  自测量的反射率图像估算包埋区域的一个形状参数。
2. 根据权利要求 1 所述的测定一个混浊样品光学特性的方法,其特征在于,所述的确 定一幅测量的反射率图像包括根据一幅反射标准板反射光图像将样品反射光图像归一化。
3. 根据权利要求 2 所述的测定一个混浊样品光学特性的方法,所述的反射标准板为一 经过校准的漫反射标准板。
4. 根据权利要求 1 所述的测定一个混浊样品光学特性的方法,其特征在于,所述的光 束为一非相干、全视场的光束。
5. 根据权利要求 1 所述的测定一个混浊样品光学特性的方法,其特征在于,所述的具 有分布结构的光束是将一束非相干光束通过一具有通光和不通光区域的模板后获得的一 种光分布结构的光束,或是具有一种光束强度自最大点向光束边缘单调下降结构的光束。
6. 根据权利要求 5 所述的测定一个混浊样品光学特性的方法,其特征在于,所述的光 分布结构为一格栅模式。
7. 根据权利要求 1 所述的测定一个混浊样品光学特性的方法,其特征在于,使用一与 样品有空间距离的探测器测量反射率图像。
8. 根据权利要求 1 所述的测定一个混浊样品光学特性的方法,其特征在于,通过一种 光学扩散模型确定其样品的吸收系数  $\mu_a$ , 约化散射系数  $\mu_s'$ 。
9. 一种测定一个混浊样品光学特性的系统,特征在于,包括:一个光束光源,用于产生 一束具有分布结构的光束照射一个样品,其样品含一包埋区域;  
一个探测器,用于探测一幅由具有分布结构的光束形成的样品反射光图像;  
一个信号分析装置,用于根据样品反射光图像和用于归一化的另外一幅反射标准板反 射光图像确定一幅由具有分布结构的光束形成的测量的样品反射率图像,还有根据测量的 样品反射率图像测定样品的一个吸收系数  $\mu_a$ , 散射系数  $\mu_s$  和 / 或各向异性参数  $g$ , 还有根 据样品的吸收系数  $\mu_a$ , 散射系数  $\mu_s$  和 / 或各向异性参数  $g$  自测量的反射率图像估算包埋 区域的一个形状参数,即,所述的信号分析装置用于在辐射传输理论上根据反射率图 像通过蒙特卡罗仿真计算确定样品的吸收系数  $\mu_a$ , 散射系数  $\mu_s$  和 / 或各向异性参数  $g$ 。
10. 根据权利要求 9 所述的测定一个混浊样品光学特性的系统,其特征在于,所述的信 号分析装置还可使用一幅反射标准板反射光图像将一幅样品反射光图像归一化后确定一 幅测量的反射率图像。
11. 根据权利要求 10 所述的测定一个混浊样品光学特性的系统,其特征在于,所述的 反射标准板为一经过校准的漫反射标准板。

12. 根据权利要求 9 所述的测定一个混浊样品光学特性的系统,其特征在于,所述的光束源用于提供一束非相干、全视场的光束。

13. 根据权利要求 9 所述的测定一个混浊样品光学特性的系统,其特征在于,所述的包埋区域包括一生物组织异常,还有信号分析装置用于获得包埋区域的形状参数与癌症的恶性程度的概率的相互关系。

14. 根据权利要求 13 所述的测定一个混浊样品光学特性的系统,其特征在于,所述的生物组织异常包括一表皮异常,还有形状参数为一表皮异常的厚度。

15. 根据权利要求 9 所述的测定一个混浊样品光学特性的系统,其特征在于,所述的非相干光束源包括包括一具有通光和不通光区域的模板以形成一种光分布结构。

16. 根据权利要求 15 所述的测定一个混浊样品光学特性的系统,其特征在于,所述的光分布结构为一格栅模式。

17. 根据权利要求 9 所述的测定一个混浊样品光学特性的系统,其特征在于,所述的探测器与样品有空间距离。

18. 根据权利要求 9 所述的测定一个混浊样品光学特性的系统,其特征在于,所述的信号分析装置用于通过一种光学扩散模型根据反射率图像确定样品的下列参数:吸收系数  $\mu_a$ , 约化散射系数  $\mu_s'$ 。

19. 一种测定一个混浊、生物组织样品光学特性的方法,其中包括  
使用一束具有分布结构的光束照射生物组织样品,其样品含一包埋区域;  
探测一幅由具有分布结构的光束形成的生物组织样品反射光图像;  
根据样品反射光图像和用于归一化的反射标准板反射光图像确定一幅由具有分布结构的光束形成的测量的生物组织样品反射率图像;

将辐射传输理论作为逆计算数理模型,根据反射率图像测定生物组织样品的一个吸收系数  $\mu_a$ , 一个散射系数  $\mu_s$  和 / 或一个各向异性参数  $g$ , 即根据反射率图像通过基于辐射传输理论的蒙特卡罗仿真计算或蒙特卡罗仿真计算和光学扩散模型确定样品的吸收系数  $\mu_a$ , 散射系数  $\mu_s$  和 / 或各向异性参数  $g$ ;

根据生物组织样品的吸收系数  $\mu_a$ , 散射系数  $\mu_s$  和 / 或各向异性参数  $g$  自测量的反射率图像估算包埋区域的一个形状参数;还有

根据包埋区域的形状参数获得一个生物组织样品的状态参数。

## 用结构入射光测定混浊介质光学特征的方法与系统

[0001] 相关申请

[0002] 本发明申请的优先权基于 2008 年 10 月 1 日递交的序号为 61/101,762 的美国临时专利申请,该申请所公开的全部内容引用用于本申请。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及可测定一个混浊介质样品的基于吸收系数,散射系数和 / 或各向异性参数的用结构入射光测定混浊介质光学特征的方法与系统。

### 背景技术

[0004] 如何根据有限的反射光信号测定混浊介质光学特征是一个非常引人注意的问题 (1,2) (该括号内的数字以及后面出现的括号内的数字与后面的参考文献相对应)。尽管反射光测量方法具有无创伤探测与状态判断的潜在功能,如何利用可包含上万个信号的反射率图像数据达到上述目标还是一个具有挑战性的问题 (3)。测定混浊介质特征的光学方法可应用于包括工业材料分析、生命科学、生物与化学研究等很多领域,但需要可准确描述光与混浊介质相互作用的模型。例如公认的最准确的光学模型为辐射传输理论,该理论使用三个光学参数描述材料特征: $\mu_a$  (吸收系数),  $\mu_s$  (散射系数) 和  $g$  (各向异性参数)。但一般情况下基于辐射传输理论所表述的问题只有在引入各种近似条件下才能求得解析形式的解。

[0005] 辐射传输理论的一种近似为光子传输的扩散模型。扩散模型是辐射传输理论的一种近似,其假设为所测量的散射光信号分布满足扩散条件。扩散模型虽然不如辐射传输模型准确,但可以用于测定  $\mu_a$  和  $\mu_s'$  (约化散射系数 =  $\mu_s(1-g)$ )。扩散模型的一个潜在优点为在  $\mu_s'$  相同的条件下其计算结果与  $\mu_s$  和  $g$  值无关。此关系称为相似性原理。如果反射光信号主要为经过多次散射的光,则扩散模型比较准确。因此,扩散模型与相似性原理在下述情况下具有较好的准确性:光源-探测器距离较大以及具有较大的  $\mu_s$  与  $\mu_a$  比值或  $g$  值较小的材料。

[0006] 一个基于扩散模型的空间分辨漫反射率的 (SRDR) 方法广泛应用于  $\mu_a$  和  $\mu_s'$  的测定,其所使用的反射率信号可用连续 (cw) 或调频光测量。此方法将入射光束作为光散射的点光源,利用与样品接触的光纤或聚焦在样品表面上一小点的方式导入样品之内。反射光信号则在与光源距离不同的多点处测量 (2,16)。SRDR 方法也可通过成像方式以非接触和合并像素的方式而非单传感器方式测量多点反射光信号 (17-19)。最近报道的一种方法对基于成像方式的 SRDR 方法作了进一步的改进,先根据扩散模型测定  $\mu_s'$ ,然后再通过蒙特卡罗方法完成在倾斜聚焦入射光束照射下的第二幅反射率图像的仿真并将  $\mu_s$  和  $g$  自  $\mu_s'$  分开 (20)。尽管 SRDR 方法有了这些改进,当光源-探测器距离较小和 / 或样品的  $a (= \mu_s / (\mu_a + \mu_s))$  值小和 / 或样品的  $g$  值大时光信号并不以经过多次散射的光为主,SRDR 方法所依据的扩散模型还是会在通过逆运算获得光学参数时引入误差。其次,SRDR 方法无法充分利用成像方法相对于单传感器的特点,即具有许多像素但每个像素的动态测量范围有

限。最后,现有的包括 SRDR 方法在内的反射率测量方法一般无法测定其光学参数随区域变化而变化的非均匀混浊介质,包括一种介质包埋在另一种介质之内的情况。

[0007] 光纤可在 SRDR 方法中用于探测来自于样品介质的反射信号。例如,在序号为 20060247532 的美国专利申请中,Ramanujam 提出了一种根据光纤探测反射光信号和紫外-红外波段的光学光谱仪测量漫反射率的迭代计算过程测定生物组织的吸收与散射系数。自所测量的漫反射率获得吸收与散射系数的计算是通过一种蒙特卡罗模型进行的,该模型基于相似性原理以提高计算速度。但这种方法只能测定  $\mu_a$  和  $\mu_s'$ , 而不是  $\mu_a$ ,  $\mu_s$  和  $g$ 。

[0008] 此外,使用光纤进行光探测时一般需要将光纤探头与样品介质接触,容易产生测量误差。更进一步地,上述讨论的光纤探测技术可能只限于测量均匀的或具有均匀层结构的样品。所以光纤方法探测反射光信号会在一些应用中特别是在测定非均匀样品时受到限制。

## 发明内容

[0009] 本发明提供一种用结构入射光测定混浊介质光学特征的方法。

[0010] 本发明与系统多种实施方法可用于测定一个混浊样品光学特征。一个具有分布结构的光束用于照射样品。样品含一包埋区域。测量一幅在具有分布结构的光束照射下所产生的样品反射光图像。一幅在具有分布结构的光束照射下的样品反射率图像可通过反射光图像与一块反射率标准板确定。下列样品参数可通过反射率图像确定:吸收系数  $\mu_a$ , 散射系数  $\mu_s$  和各向异性参数  $g$ 。样品内包埋区域的一个形状参数可根据测量的反射率图像及其吸收系数  $\mu_a$ , 散射系数  $\mu_s$  和 / 或各向异性参数  $g$  估算。

[0011] 在一些实施方法中,测量的反射率图像可通过将反射光图像除以反射率标准板的最大像素值确定。反射率标准板可以是一种校准的漫反射率标准板。在一些实施方法中,光照射可通过一束非相干的全视场光束实现。

[0012] 在一些实施方法中,样品包埋区域可以是某种组织异常区域,而其形状参数可与癌症的恶性程度相关。组织异常可以是上皮组织异常,而其形状参数可为上皮组织异常的厚度。

[0013] 在一些实施方法中,所使用的带有结构的非相干光束可将一非相干光束通过一模板实现,模板具有透射和不透射区域因而可使通过的光束分布具有结构。光束分布结构可是一种格栅模式。

[0014] 在一些实施方法中,可使用一个与样品具有空间距离的探测器测量反射率图像。

[0015] 在一些实施方法中,自反射率图像测定样品的吸收系数  $\mu_a$ , 散射系数  $\mu_s$  和各向异性参数  $g$  是通过一种基于辐射传输理论的蒙特卡罗仿真计算和 / 或一种光学扩散模型完成的。

[0016] 根据本发明更进一步的一些实施方法,一个用于测定混浊样品光学特征的系统包括一个可产生照射样品的具有分布结构的光束的光源。样品含一包埋区域。一个可测量在具有分布结构光束照射下的样品反射光图像的探测器。一个信号分析单元可根据反射光图像与一块反射率标准板确定反射率图像,可自测定的反射率图像确定样品的吸收系数  $\mu_a$ , 散射系数  $\mu_s$  和各向异性参数  $g$ , 可根据所确定的样品吸收系数  $\mu_a$ , 散射系数  $\mu_s$  和 / 或各

向异性参数  $g$  估算包埋区域的一个形状参数。

### 附图说明

[0017] 所有附图均包括在技术说明之内,也是技术说明的一部分,附图用于示意本发明的实施方式,也用于解释本发明的原理。

[0018] 图 1a 为根据本发明实施方式的一种成像系统的示意图(这里 CL:聚光镜;F:波长滤光片;I:光阑;S:模板;L:像机透镜);

[0019] 图 1b 为根据本发明实施方式在入射角  $\theta_0 = 45^\circ$ ,  $\lambda = 620\text{nm}$  条件下自一个漫反射率标准板所测得的一幅具有格栅分布结构的数字光束分布图像,横道 = 10mm;

[0020] 图 1c 为根据本发明实施方式在入射角  $\theta_0 = 45^\circ$ ,  $\lambda = 620\text{nm}$  条件下使用图 1b 所示的光束照射下所测得的一幅暗外观样品的数字反射率图像,横道 = 10mm;

[0021] 图 1d 为根据本发明实施方式在入射角  $\theta_0 = 45^\circ$ ,  $\lambda = 620\text{nm}$  条件下所测得的一幅具有方形分布结构的数字光束分布图像,横道 = 10mm;

[0022] 图 1e 为根据本发明实施方式的操作流程图;

[0023] 图 2a-2b 为根据本发明实施方式通过蒙特卡罗方法仿真计算的反射率图像,显示在使用具有图 1b 所示分布结构的入射光束时相机透镜-样品距离对反射率图像  $R_c(0, y)$  的影响。图 2a 中的数据线为在不同  $h$  值和  $x = 0$  时反射率图像随  $y$  轴的变化,图 2a 中的方块符号是将在  $h = 0.2$  毫米时所计算的  $R_c(0, y)$  值乘以一个换算因子  $S = 1.86$  后得到的;而图 2b 中的符号代表  $R_c(0, -5 \text{ 毫米})$  与  $h$  的依赖关系。用于获得图 2a-2b 中数据的仿真计算参数为: $\mu_a = 0.50\text{mm}^{-1}$ ,  $\mu_s = 1.8\text{mm}^{-1}$  和  $g = 0.60$ , 透镜直径 = 18mm,  $N_1$  值在  $2 \times 10^7$  至  $2 \times 10^{10}$  之间。图 2b 中的线为图视导引;

[0024] 图 3a-3d 为根据本发明实施方式在入射角  $\theta_0 = 45^\circ$ ,  $\lambda = 620\text{nm}$  条件下自暗外观样品所测得的反射率图像计算获得的平方误差函数在由  $\mu_t (= \mu_a + \mu_s)$ ,  $a (= \mu_s / \mu_t)$  和  $g$  组成的参数空间内的等高线图:参数为  $\mu_t = 1.66\text{mm}^{-1}$  (图 3a 和 3b) 与  $a = 0.76\text{mm}^{-1}$  (图 3c 和 3d);入射光束为格栅分布结构(图 3a 和 3c) 与方形分布结构(图 3b 和 3d);

[0025] 图 4a-4d 为根据本发明实施方式在入射角  $\theta_0 = 45^\circ$ ,  $\lambda = 500\text{nm}$  条件下自明外观样品所测得的反射率图像获得的平方误差函数  $\delta$  在参数空间内的等高线图;

[0026] 图 5 为根据本发明实施方式使用反射成像方法和积分球方法确定的暗外观样品与明外观样品材料的吸收系数  $\mu_a$ , 散射系数  $\mu_s$  和各向异性参数  $g$  与波长之间的关系曲线。图 5 中的线为图视导引。

[0027] 图 6 为根据本发明实施方式在不同波长上目标函数  $\delta$  与三个非均匀样品内的包埋区域厚度波长  $D(\text{mm})$  之间的关系曲线。图 6 中的线为图视索引。竖线和代箭头的线代表厚度测量值  $D_m$  与误差值。内插图为一个样品的照片,其他线为图视导引。

### 具体实施方式

[0028] 下面将通过显示本发明实施方式的附图和例对本发明的用结构入射光测定混浊介质光学特征的方法做出详细说明。但本发明可通过多种不同方式实施,因此本发明的实施不应限于这里所介绍的方式,这里介绍的实施方式只是用于完整地公布本发明,使其全部内容可为业内同行所知。

[0029] 全文中同样的数字指同样的部件。在附图中,一些线段、层次、成份、部件或特征的粗细可能会为了显示清晰而加粗或加大。

[0030] 这里所用的术语仅是为了描述本发明的某种实施方式,并非具有限制意义。单数名词也包括相应的复数名词。特别值得指出的是,本文中所述的“包括”一类词语用以表明一些所述的特征、数字、步骤、操作、部件、成份等的存在,但不排除其他特征、数字、步骤、操作、部件、成份等的存在。正如所述,“和 / 或”一词包含了任一和所有上述一或多部分的组合。正如所述,类似于“介于 X 和 Y 之间”和“介于大约 X 和 Y 之间”等词应解释为包含了 X 和 Y。正如所述,类似于“介于大约 X 和 Y 之间”应解释为“介于大约 X 和大约 Y 之间”。正如所述,类似于“自大约 X 至 Y”应解释为“自大约 X 至大约 Y 之间”。

[0031] 除另定义外,这里使用的所有词汇(包括技术和科学词汇)所具有的意义与任何一位本发明所属专业的同行通常理解的一致。更应进一步理解的是,在常用字典或词典中所定义的词汇在本文中使用时其意义应与上下文和相关专业的解释一致。除非明确定义时,一般不应对词汇作理想化或过于正式的解释。我们可能不会对所周知的功能或操作作仔细描述,以行文简洁。

[0032] 应该理解的是,当提到某一部件与另一部件“相邻”、“相接”、“相连”、“接触”等等时,这两个部件可以是直接相邻、相接、相连或接触,也可是其间还有其他部件。与此对照,当提到某一部件与另一部件“直接相邻”、“直接相接”、“直接相连”、“直接接触”等等,这两个部件之间没有其他部件。业内人士应该理解,当提到一个结构或特征与另一特征相接时,该结构或特征可能会与相接特征存在相交部分。

[0033] 在使用例如“在下面”、“处于下方”、“低于”、“在上面”、“处于上方”之类空间相对关系词汇时,这些词汇应理解是为了便于在附图中说明一个部件或特征与另外的部件或特征之间的关系。这类空间相对关系词汇应理解是用来包括图中描述的装置或操作的所有方位。例如,如果图中装置是倒置的,则在相对于其它部件或特征时用“在下面”或“处于下方”所描述的某一部件或特征的方位应该为在其他部件的“上方”。因此,一个典型的例子就是“在下面”可以包含“在下面”和“在上面”的方位意义。所描述的装置方位可能变化(旋转 90 度或其他方位),其空间相对位置的解释也应相对变化。除非明确定义时,类似的词汇如“向上的”、“向下的”、“竖直的”、“水平的”等相似词汇也应同样解释。

[0034] 在使用“第一”、“第二”等词汇描绘某些部件时,这些部件不应被这些词汇限制。这些词汇只是用于区分不同的部件。所以,一个上述的“第一”部件也可称为“第二”部件而不会偏离本发明所述的原则。除非明确定义时,权力要求或附图中的操作(或步骤)的顺序并不限于所述的前后次序。

[0035] 下面对本发明的描述会涉及到使用方框图和 / 或流程图说明的基于本发明的各种实施方式的方法,仪器(系统)和 / 或计算机程序产品。在方框图和 / 或流程图中的各个方框或不同方框的组合应理解为可通过计算机程序指令实现。这些计算机程序指令可输入一个通用或专用计算机和 / 或其他可编程的数据处理仪器而成为一台机器,使得这些指令可通过计算机处理器和 / 或其他可编程的数据处理仪器得到执行并实现方框图和 / 或流程图或其中方框的功能 / 行为。

[0036] 上述计算机程序指令还可储存于一个计算机可读的存储器并用于控制一台计算机和 / 或其他可编程的数据处理仪器实现某一特定方式的功能,例如储存于一个计算机可

读的存储器内的指令生产一件产品用于实现方框图和 / 或流程图或其中方框的功能 / 行为。

[0037] 上述计算机程序指令还可输入至一台计算机和 / 或其他可编程的数据处理仪器并用于启动一系列计算机和 / 或其他可编程的数据处理仪器的运行步骤而形成通过计算机实现的过程, 在过程之中指令得到执行而实现方框图和 / 或流程图或其中方框的功能 / 行为。

[0038] 因此本发明可以通过硬件和 / 或软件 (包括固件、常驻软件、微代码等) 实现。此外本发明的实现还可具有一储存于计算机可用或可读的存储介质内的计算机程序产品的形式, 其中存储介质含有计算机可用或可读的程序代码并用于一个指令执行系统或与其相联。在本文中计算机可用或可读的介质可以是任何可含有、储存、通讯、传播或传输程序并用于一个指令执行系统、仪器或设备或与其相联的介质。

[0039] 计算机可用或可读的介质可以包括但不限于下列介质中的任何一种: 电子介质、磁性介质、光学介质, 电磁介质、红外介质或半导体系统、仪器、设备或传播介质。更为具体的计算机可读介质的例子包括 (非完全名单): 一个包含一或数条电线的电路连接、一个可携带的计算机盘、一个随机存取存储 (RAM)、一个只读存储 (ROM)、一个可擦可编程序只读存储 (EPRM 或闪存)、一根光纤和一个可携带只读存储光盘 (CD-ROM)。应该指出, 计算机可用或可读的介质甚至可以是纸或者其他适当的可印刷程序的介质, 因为程序可通过例如光学扫描纸或其他介质的方式进行电子纪录后以适当方式加以编译和处理, 然后根据需要储存在一个计算机存储器内。

[0040] 如图 1a 所示, 一个用于测定一个混浊介质样品光学特征的系统 100, 包括一个非相干光源 120, 用于产生一束具有分布结构的光束全视场照射样品 110 和一个成像探测器 130 (如 CCD 探测器) 用于探测来自于样品 110 的反射信号。光源 120 可以是一个连续的, 非相干或相干单色光源。如果使用例如激光束类的相干光束, 其产生的干涉条纹也即散斑效应可通过空间平均消除。如图所示, 光源 120 产生的光束通过一个聚光镜 122, 一个波长滤波片 124, 一个可变光阑 126, 一个模板 127 和一个投射透镜 128 后成为一束具有分布结构、非相干和单色的入射光束, 如使用钨 - 卤素灯光源与一个干涉波长滤光片即可获得单色光束。在一些实施方式中, 可用一束激光而无需一个波长滤光装置 (如滤光片、光栅或棱镜)。如果使用一束如激光的相干光束, 则不需波长滤光装置。样品 110 可为一个包括至少一个包埋区域 112 的非均匀样品。包埋区域 112 的材料或光学参数与样品的其他区域不同, 会导致与不包含包埋区域 112 的均匀样品不同的反射光信号。自样品 110 反射的光信号通过一个相机透镜 132 后被成像探测器 130 探测。所测到的反射光信号由一个信号分析装置 140 分析。在这种设置下, 探测器 130 与样品 110 之间存在着一空间距离, 不需像光纤探头那样与样品接触。

[0041] 模板 127 含通光与不通光区域, 使得模板 127 的出射光为具有分布结构的光束, 也即光束截面内含亮暗区域组成的某种结构。图 1b-1d 显示典型的数字光束分布图。例如如图 1b 为在入射角  $\theta_0 = 45^\circ$  和  $\lambda = 620\text{nm}$  条件下自一个漫反射率标准板所测得的一幅具有格栅分布结构的数字光束分布图, 横道 = 10mm。图 1c 为在入射角  $\theta_0 = 45^\circ$  和  $\lambda = 620\text{nm}$  条件下使用图 1b 所示的光束照射一个暗外观样品所测得的一幅数字反射率图像, 横道 = 10mm。图 1d 为根据本发明实施方法在入射角  $\theta_0 = 45^\circ$  和  $\lambda = 620\text{nm}$  条件下所测得的一



幅具有方形分布结构的数字光束分布图像,横道=10mm。这里所述的方形分布结构是指一种光束强度自最大点向光束边缘单调下降的一种光束分布结构。

[0042] 如图 1e 所示,图 1a 中的光源 120 所产生具有分布结构的光束用于照射一个样品(方框 200),其反射率图像由图 1a 中的探测器 130 探测(方框 202)。图 1a 中的信号分析装置 140 用于自图 1a 中的探测器 130 测量的反射率图像确定下列参数:可根据所确定的样品吸收系数  $\mu_a$ , 散射系数  $\mu_s$  和各向异性参数  $g$ (方框 204)。应该指出,在例如非均匀样品的一些样品中,上述方法可用于测定多组吸收系数,散射系数和各向异性参数。包埋区域的一个形状参数可根据自反射率图像确定的样品吸收系数  $\mu_a$ , 散射系数  $\mu_s$  和各向异性参数  $g$  估算(方框 206)。在一些实施方式中,自反射率图像确定样品吸收系数  $\mu_a$ , 散射系数  $\mu_s$  和各向异性参数  $g$  是基于用自漫反射标准板测量的第二幅反射光图像标定自样品测量的第一幅反射光图像。这两幅反射光图像都应该使用同一具有分布结构入射光束,例如一束非相干的全视场光束。在一些实施方式中,自反射率图像确定样品吸收系数  $\mu_a$ , 散射系数  $\mu_s$  和各向异性参数  $g$  是通过一种采用单参数散射相函数(见(21)中的 Henyey 与 Greenstein)蒙特卡罗仿真方法完成的。在一些实施方式中,自反射率图像确定样品吸收系数  $\mu_a$ , 散射系数  $\mu_s$  和各向异性参数  $g$  是通过结合蒙特卡罗仿真方法和扩散模型完成的。扩散模型可在确定参数时作为一种快速的近似模拟工具降低仿真计算时间。

[0043] 在我们的讨论中,光学参数  $\mu_a$ ,  $\mu_s$  和  $g$  等价于  $\mu_t$ ,  $a$  和  $g$ , 这里衰减系数  $\mu_t = \mu_a + \mu_s$ , 单散射率  $a = \mu_s / \mu_t$ 。因此  $\mu_a$ ,  $\mu_s$  和  $g$  可与  $\mu_t$ ,  $a$  和  $g$  互相换用。

[0044] 自测量的反射率图像确定光学参数  $\mu_a$ ,  $\mu_s$  和  $g$  是通过一个迭代过程完成的,其中通过蒙特卡罗仿真得到的计算反射率图像用于和测量的反射率图像比较。计算和测量的反射率图像对应像素间的平均相对误差定义为一个平方误差函数  $\delta$ 。如果蒙特卡罗仿真中所用的光学参数不正确, $\delta$  函数值会增加或保持较大的值。迭代过程的目标为趋近并获得光学参数的最佳值,使得  $\delta$  函数趋近并变为最小值。如图 3 所示,与具有类似于方形的平滑分布结构相比,使用具有类似于格栅分布结构的非光滑结构的入射光束可在提高迭代仿真速度与计算光学参数准确度方面有明显优势。提高迭代仿真速度与计算光学参数准确度的原因如下。第一,格栅分布结构的光束在入射光场和图像探测器视场内的光强分布变化较大。所以蒙特卡罗仿真所用的光学参数即使变化很小也可导致  $\delta$  值产生大的变化。与方形分布结构相比,较大的  $\delta$  敏感性可在趋近或采用正确的光学参数值时使得  $\delta$  值下降较快,从而可加速完成迭代过程。另外的潜在优点是在采用格栅分布结构的光束照明样品时使得在蒙特卡罗仿真中需要计算行进轨迹的光子数要小于采用方形分布结构的光束时所需要计算的光子数,这是因为格栅分布结构光束包含很多暗区域。这样一般会加快仿真计算与迭代过程。

[0045] 在一些实施方式中,包埋区域可为一种生物组织异常,而包埋区域的形状参数可与癌症恶性程度相关联。生物组织异常可以是某种上皮组织异常,而形状参数则可为异常上皮组织的厚度。据此本发明实施方法可用于估算某种接近或处于癌症阶段的上皮组织发育的厚度/大小。上皮组织发育的厚度可在诊断黑色素瘤和其他皮肤肿瘤时作为判定某种异常阶段的重要因素之一。例如,上皮组织发育的厚度可用于判断该发育是否为一种增生、异常发育、原位癌症(即还未侵入上皮层以外的组织)或浸润癌(即可能已经侵入上皮层下面的组织)。由此可见,形状参数的确定可用于上皮组织发育的无创伤光学活组织检查。

[0046] 尽管前面的讨论描述了本发明实施方式可诊断肿瘤或接近肿瘤的上皮组织发育,应该指出本发明还可用于其他包括结缔组织与神经组织的样品诊断。

[0047] 应该指出多个单色光源可用于改变入射光束波长,而无需波长滤光片。例如,除将形状参数作为诊断判据之外,还可改变单色入射光束的波长确定光学参数  $\mu_a$ ,  $\mu_s$  和  $g$  与波长间的关系。使用多参数分析方法分析光学参数  $\mu_a$ ,  $\mu_s$  和  $g$  与波长间的关系的多光谱图像数据可用于辨别病灶种类。

[0048] 在一些实施方式中,认为样品 110 和 / 或区域 112 为混浊样品是基于其散射系数  $\mu_s$  至少为  $0.1\text{mm}^{-1}$  的事实。

[0049] 我们现在将讨论下述不带局限性的范例,用来描述本发明的实施方式。

[0050] 范例

[0051] 本文介绍并验证一个可从一幅反射率图像确定一个均匀混浊样品的吸收系数  $\mu_a$ , 散射系数  $\mu_s$  和各向异性参数  $g$  的连续光反射率成像方法。我们开发了一个平行蒙特卡罗方法用于准确模拟反射率图像数据,并使用了一个变换方法增加仿真计算速度。通过对一束照射全视场的非相干具有分布结构的光束的标定,我们证明了该逆问题解的唯一性并测定了两个组织仿真样品在 500nm 至 900nm 之间的光学参数值。我们还使用该反射率成像方法测定了非均匀组织仿真样品内的一个包埋区域的厚度。这些结果表明反射率成像方法提供了一种可用于定量测量混浊介质特性的简单实验方法,并具有多光谱功能。

[0052] 这里所指的定量测量为确定基于光学模型的参数,而不是类似于纹理那样的只对图像数据做形状或统计分析的参数。源自于研究大气层内光分布的辐射传输理论是目前最为广泛应用的描述混浊介质内外光分布的模型 (4)。为定量表述混浊介质的特征,除吸收系数 ( $\mu_a$ ) 与散射系数 ( $\mu_s$ ) 外,辐射传输理论还定义了一个散射相函数  $p(s, s')$  用于描述光自方向  $s$  散射至另一方向  $s'$ 。对例如球和红血细胞悬浮液的简单混浊介质,如果折射率的微观非均匀分布已知,这些参数可通过基于麦克斯韦方程的相干光散射计算获得 (6, 7)。这一特点可以保证作为混浊介质准确模型的辐射传输理论可从基本原理导出。

[0053] 对于包括生物组织在内的复杂混浊介质,通常使用由 Henyey 与 Greenstein 提出一个单参数函数  $p(\cos \Theta)$  作为角度平均后的散射相函数,其参数为由下式定义的各向异性参数  $g$  :

$$[0054] \quad \int_{4\pi} p(\cos \Theta) \cos \Theta d\Omega$$

[0055] 因此测定混浊介质光学特性可定义为一在已知折射率  $n$  的条件下确定  $\mu_a$ ,  $\mu_s$  和  $g$  的逆问题。尽管在辐射传输理论和适当的边界条件基础上定义的边界值问题可用数值方法求解,作为统计方法的蒙特卡罗仿真因其算法简洁成为一种计算光分布的常用替代方法 (9-11)。蒙特卡罗仿真方法的缺点为因减低计算结果的统计涨落误差使其计算成本高。对于光分布主要为多次散射光的情况,辐射传输方程的各种扩散近似使用参数  $\mu_a$  和一个约化散射系数  $\mu_s' = \mu_s(1-g)$  (5), 用于获得闭合形式的解。最近的研究分析了一种可用于模拟全视场反射率图像的扩散近似方法的准确度,证明其模拟准确度会随着样品的单散射率  $a = \mu_s/\mu_t$  减小和  $g$  增大而降低 (12)。

[0056] 这里所研发的连续光反射成像方法包括一束全视场非相干的照明光,准确的校正过程和快速的蒙特卡罗仿真,可确定均匀的组织仿真样品的  $\mu_a$ ,  $\mu_s$  和  $g$ 。研究了一个目标函数在参数空间内的分布并依此调查了逆问题解的唯一性及与入射光束分布结构的关

系。确定了两个组织仿真样品在波长为 500 至 950nm 之间的光学参数,并与使用已建立的积分球方法所决定的参数值作了比较,以评价反射成像方法。同一方法也用于确定非均匀的组织仿真样品的一个包埋区域的厚度,据此介绍该方法可应用于皮肤色素型病灶的无创诊断。

[0057] 结果

[0058] 反射率图像的快速模拟

[0059] 为了逆向确定均匀样品的光学参数,研发并验证了一个平行蒙特卡罗程序用于模拟计算 (21) 中的图 1a 所示的成像配置获得的反射率图像。如果按照实验中所使用的相机透镜-样品距离  $h = 400\text{mm}$  直接模拟计算反射率图像  $R_c(x, y; h)$ , 由于收集反射光子的锥角很小需要对  $2 \times 10^{11}$  或更多光子进行追踪计算, 以将结果的统计涨落误差降低至可忽略。即使用平行计算方法, 对如此多的光子进行追踪获得一幅图的计算时间会以天记或更长。因此需要寻找可显著减低蒙特卡罗仿真时间的方法。研究了入射光束分布结构为图 1b 和图 1d 分别所示的格栅与方形时  $R_c$  依赖于  $h$  的关系曲线。对于这两种入射光束分布结构, 发现当  $h > 100\text{mm}$  时反射率图像的分布与  $h$  无关, 而反射率值随  $h$  单调增加。图 2b 显示了在入射光束分布为格栅结构时  $R_c$  的一个位于  $x = 0$  和  $y = -5.0\text{mm}$  位置的峰值随  $h$  的变化, 表明当  $h$  趋于 0 和  $h > 400\text{mm}$  时  $R_c$  分别接近不同常值。这些结果表明可以通过定义一个比例常数  $S = R_c(x, y; h) / R_c(x, y; 0)$  将在  $h = 0$  时计算的  $R_c$  换算至  $h = 400\text{mm}$  时的  $R_c$ 。图 2a 呈现了一个这样的例子: 其中的符号代表将在  $h = 0.2\text{mm}$  时计算的  $R_c$  转换为对应于  $h = 400\text{mm}$  时的  $R_c$ 。通过数值计算我们研究了  $S$  与光学参数  $\mu_a, \mu_s, g$  和  $n$  的关系并发现在所用的参数范围内  $S$  值相对变化小于 5%。根据这些结论, 下述结果所用的蒙特卡罗仿真计算的  $R_c$  都是在  $h = 0$  时进行的, 然后用比例常数  $S = 1.90$  将其变换至对应于  $h = 400\text{mm}$  的计算结果, 再和实验测得的反射率图像  $R_m$  比较。此方法极大地降低了所需追踪的光子数, 仅为  $2 \times 10^7$  个光子, 与前面讨论的相比降低了 4 个数量级, 因而减小了计算成本。如果使用一具有 30 个 Intel Xeon 中央处理器 (CPU) 的计算机群执行平行蒙特卡罗程序, 计算时间在  $(\mu_a, \mu_s, g)$  分别为  $(0.64\text{mm}^{-1}, 0.66\text{mm}^{-1}, 0.96)$  和  $(0.0088\text{mm}^{-1}, 1.29\text{mm}^{-1}, 0.36)$  时为 1.6s 和 34s。上述变换方法是实现使用蒙特卡罗仿真快速计算反射率图像的一个关键创新, 可使调查由  $\mu_t, a, g$  组成的参数空间内目标函数分布在数天内完成。这里衰减系数  $\mu_t = \mu_a + \mu_s$  和单散射率  $a = \mu_s / \mu_t$ 。光束分布结构对逆问题解的影响

[0060] 自一个漫反射率标准板测得的反射光图像可用于校正测自于一个组织仿真样品的反射图及相应的计算图。这一方式可减小使用解析函数作为实际光分布的近似描述带来的误差, 因而避免逆问题由于使用一具有分布结构的入射光束造成病态条件。有关自一幅测量的反射率图  $R_m(x, y; \lambda)$  获取一个均匀的混浊样品的光学参数的逆问题在这里定义为在波长 500nm 至 950nm 之间和  $n = 1.40$  的条件下在  $\mu_t, a, g$  组成的参数空间内搜寻一个平方误差函数  $\delta$  最小值的过程。为此目的, 该平方误差函数  $\delta$  由下述公式定义为测量与计算反射率图像之间的平均像素相对误差

$$[0061] \quad \delta = \sqrt{\frac{1}{N_p} \sum_{x,y} H(x,y) \left| \frac{R_m(x,y;\lambda) - R_c(x,y;h)}{R_m(x,y;\lambda)} \right|^2} \quad (1)$$

[0062] 这里的求和相对于所有样品表面的像素  $(x, y)$ ,  $H$  为一权重因子,  $N_p$  为  $H = 1$  的像素总数目。当  $R_m$  内的像素值小于最大像素值的 5% 时其因子  $H$  设为 0, 其他像素设为 1, 以

去除哪些噪音大的像素影响。被去除的像素是那些处于视场 (FOV) 边缘其入射光功率密度低的像素。

[0063] 研究了当  $\theta_0 = 45^\circ$  和  $\lambda = 620\text{nm}$  时两种分别为格栅和方形的入射光束分布结构对暗外观样品的  $\delta$  函数在参数空间内分布的影响, 如图 1a 和 d 所示。在每一个固定的  $\mu_t$  值处, 获得了 200 幅在由 a 和 g 不同值形成的平面上根据测量图像数据计算得到的  $\delta$  等高线图。经过对不同  $\mu_t$  值处数据的分析可发现两种光束分布结构都对存在  $\delta$  的最小值, 图 3a-3d 分别显示了两种光束分布在优化后的  $\mu_t$  或 a 处的  $\delta$  等高线图。从图 3a-3d 可看出格栅分布结构对应的  $\delta$  函数向其最小值下降的速率略快, 而且在此处所确定的参数值更接近于由积分球方法所测定的参数值。相对于方形结构, 光束格栅分布结构的优点可归结于反射率值变化较大使得  $\delta$  对参数变化更敏感。根据此结论, 下面介绍的研究结果均采用格栅分布结构。

[0064] 确定均匀样品的光学参数

[0065] 为了研发一种可靠的逆问题解法, 在所选择的波长上分析了由于不同色素形成明外观和暗外观两个组织仿真样品的参数空间内的函数分布。首先将扩散模型解和蒙特卡罗方法结合作初步计算找出  $\mu_t$ , a 和 g 的初值。然后在每个参数轴上分 12 步计算获得大约 2000 幅反射率图像。从这些数据中再次证明在所计算的参数值范围内  $\delta$  存在一个唯一的最小值, 图 4a-4d 中显示了明样品的一些典型等高线图。这些结果证明  $\delta$  对每个参数的敏感度按照 a, g 和  $\mu_t$  的顺序减低。基于这些信息, 采用了一个基于梯度的搜寻方法在确定一个样品的光学参数在第一个波长的值后通过等高线图再确定 500nm 至 950nm 之间的值。该方法在 g 和  $\mu_t$  为定值时先以可变步长沿 a 轴寻找一个最佳值, 然后再以类似方式寻找 g 和  $\mu_t$  的最佳值。此寻找过程会反复进行直至所有参数趋于同一组值。使用这一方法对一个样品在第一个波长值确定参数值时大约需要 2000 次蒙特卡罗仿真计算, 其后的每个波长值确定参数需要约 100 次仿真计算。为了验证所最后确定的参数值是否为  $\delta$  的最小值, 我们还在某些波长上作了参数空间内局部搜寻。图 5 显示了两个均匀的组织仿真样品的光学参数。图 5 还包括了使用积分球方法测量用与每个组织仿真样品相同材料制作的薄片样品的光学参数值。在积分球方法中首先测量 4 个薄片样品的准直投射率已决定其  $\mu_t$ 。然后再测量一个样品的漫反射率和漫透射率, 最后通过与用蒙特卡罗方法计算的值相比确定 a 和 g (22)。

[0066] 确定非均匀样品的包埋区域厚度

[0067] 这里所描述的反射率成像方法的一个潜在应用为对类似于恶性黑色素瘤的表皮病灶的非创伤性诊断与分期。现有的黑色素瘤分期体系中非常重视 Breslow 厚度也即肿瘤组织厚度, 通过检查取出的活检组织而测量 (23)。为了阐明这一可能, 我们将反射率成像方法应用于三个非均匀组织仿真样品。这些样品由用于制作明外观和暗外观均匀组织仿真样品的完全相同的两种悬浮液固化而成。非均匀样品的基片 (直径为 40mm 和厚度为 10mm) 用明悬浮液制成, 其中间的包埋区域由暗外观悬浮液灌注为一圆柱形 (直径为 8mm 和可变厚度为 D), 图 6 中的插图是样品照片。三个样品中的每个包埋区域厚度是用一灌注模具控制为  $D_m = 0.6, 1.2$  和  $1.7 \pm 0.1\text{mm}$ 。在选定的波长上使用图 5 中所示的两种区域材料的光学参数和一可变的包埋区域厚度 D 获得一幅计算图像  $R_c$ , 然后根据所测得的每幅  $R_m$  计算公式 (1) 定义的  $\delta$  函数。在获得  $\delta$  与 D 的关系后判定  $\delta$  的最小值, 图 6 显示了三个样品在

不同波长时的关系并注明通过此光学方法确定的 D 值。

#### [0068] 讨论

[0069] 进入一个混浊样品的和出射的光携带可供光学测定其特征的丰富信息。研发了一种基于辐射传输理论可定量测定一个均匀样品光学特征的反射率成像方法,样品可具有“非扩散”特征或任意的  $a$  和  $g$  值。该成像方法利用一非相干连续光源以倾斜角度全视场照射样品并可在某一选定的波长上自一幅反射率图像确定样品的  $\mu_a$ ,  $\mu_s$  和  $g$ 。使用一个漫反射率标准板对所测的与计算的反射率图像进行精确校准和所开发的一个准确快速的蒙特卡罗方法将需要求解的问题表达为良态逆问题,并证明了对与均匀样品唯一解存在于由  $\mu_s$ ,  $a$  和  $g$  组成的参数空间。为了检验此方法,我们比较了反射率成像方法确定的两个均匀组织仿真样品的光学参数与由积分球方法确定的薄片样品光学参数。从图 5 中可看出两组参数中的  $\mu_s$  和  $g$  值在一些波长上相互一致而在另外一些波长上则有较大的差别。尽管两类样品制备时间差了几个星期可能是一个原因,但上述差别的主要原因可能是所用的基于单参数重复搜寻方式的逆问题求解过程过于简单而未能找到真正的最小值。图像测量与计算中的误差也可能造成上述差别。目前我们在分析 Nelder-Mead 单路 (24) 和其他基于梯度的方法作为用于解决逆问题的方法已改进  $\delta$  最小值搜寻的准确性和下降速度。可以预计随着逆问题解法效率的改进及可在性价比迅速下降的计算机群上执行的蒙特卡罗仿真的平行化,在不远的将来可以实现使用一个反射图像系统在几分钟之内确定一个波长的光学厚度较大的混浊样品的  $\mu_a$ ,  $\mu_s$  和  $g$ , 在 1 小时内确定这些参数的光谱。只要具备相应的成像装置,此方法易于推广至中波和长波红外及其他谱域。

[0070] 反射率成像方法的一个重要应用为实现可用于病灶诊断与分期的非创伤光学活体组织检查。因为光照具有非电离辐射的安全性和可监测光学厚度较大组织的表皮结构的特点,光学活体组织检查作为现有的超声和 x 光计算机断层扫描成像方法的互补方法具有吸引力。如前证明,该方法可用于测量类似于皮肤黑色素瘤类的色素病灶包埋在正常组织内的厚度。众所周知,皮肤中的一个色痣厚度与增大是使用 Breslow 厚度或 Clark 分期系统中用于诊断恶性黑色素瘤并对其分期及预知病况的重要依据 (23)。图 6 中所显示的结果指出了应用反射率成像方法在已知非均匀组织的光学参数的条件下直接测定厚度的可能性。从图 6 可明显看出测定 D 的准确性依赖于用于  $R_c$  计算的光学参数的准确性。因此一个改进的可同时确定光学参数值与病灶厚度的逆问题解方法可显著地提高测定 D 的准确性。对图像测量、处理和逆运算的进一步改进会使得具有多光谱功能的反射率成像方法成为一种非常有用的光学活体组织检查方式。

#### [0071] 方法

[0072] 一束来自于钨灯光源的入射光束在通过一个选择波长为的干涉波长滤光片、一个可变光阑与一个模片后具有一个所需要的光束分布结构并投射至一个生物组织仿真样品的表面。入射光束的发散角为  $1.9^\circ$ , 其中心轴与样品表面的入射角度为  $\theta_0 = 45^\circ$ 。图 1a 介绍实验设计和两种入射光束分布结构。两个外观为明外观和暗外观的仿真样品由悬浮在硅树脂材料内的氧化钛颗粒 (213581000, Acros Organics) 和不同浓度的褐色素颗粒混合而成。悬浮液在样品约 1 星期长的制作过程中不断搅拌以保持其固化前的均匀性。这里介绍的研究使用了两个均匀的组织仿真样品,每个样品的形状为 40mm 直径和 10mm 厚度的圆柱,外观为明和暗。在制作每个样品的同时,使用所用的悬浮液也制作了供积分球测量

(22) 用的多个直径为 18mm 厚度在 0.1 至 1mm 之间的薄片状样品。

[0073] 一个具有热电冷却功能和 765x510 像素的 16 位 CCD 相机在垂直于样品表面的方向用于测量在样品表面  $z = 0$  处  $x$ - $y$  平面的反射光图像。一个焦距为 25mm 光阑直径为 18mm 的相机镜头用于收集来自于样品表面的反射光分布  $I_{r0}(x, y; \lambda)$ 。成像系统经过调整使其 CCD 传感器平面与透镜-样品距离为  $h$  的  $z = 0$  平面形成共轭关系。为了校正图像数据以进行准确的仿真计算,同一系统用来测量一个置于样品位置的漫反射标准板 (Labsphere, Inc.) 的图像  $I_{s0}(x, y; \lambda)$ , 标准板的校准反射率  $R_s$  为 10% 或 40%。此图像用于产生一个测量的反射率图像和一个用于计算反射率图像的入射光束分布结构图像。所有图像都经过图像修剪和像素合并使得其视场 (FOV) 为  $25.5 \times 19.4 \text{mm}^2$ , 由  $133 \times 101$  个像素组成。背景图像  $I_{rb}(x, y; \lambda)$  和  $I_{sb}(x, y; \lambda)$  在遮挡入射光束条件下分别自样品和反射标准板获得。在  $i = r$  或  $s$  时无背景图像  $I_i(x, y; \lambda) = I_{i0}(x, y; \lambda) - I_{ib}(x, y; \lambda)$  用于获得如下的一幅测量反射率图像

$$[0074] \quad R_m(x, y; \lambda) = \frac{I_r(x, y; \lambda) R_s}{I_{\max, s}}, \quad (2)$$

[0075] 以及一幅归一的入射光束的分布结构图像  $P(x, y; \lambda) = \frac{I_s(x, y; \lambda)}{I_{\max, s}}$ , 这里  $I_{\max, s}$  为图像  $I_s(x, y; \lambda)$  中的像素最大值。图 1b-1d 中显示了自一个  $R_s = 10\%$  的漫反射标准板和一个暗外观的仿真样品测得的反射率图。

[0076] 在本项研究中研发了一种平行蒙特卡罗软件用于快速计算一个如图 1a 所示的组织仿真样品在给定  $\mu_a$ ,  $\mu_s$ ,  $g$  和  $n$  和样品尺寸条件下的反射率图像 (21)。根据在波长为 633nm 的相干反射测量结果, 在所有的仿真计算中因为样品材料硅胶的折射率  $n$  变化很小且对计算的反射率图像几乎没有影响, 所以  $n$  设为 1.40 的常数。蒙特卡罗仿真计算由按照入射光子密度分布函数  $N_i(x, y)$  在仿真样品表面 ( $z = 0$ ) 的空气一边的与 FOV 一致的网格内注入光子而开始。入射光束由  $N_i$  个光子代表, 按照菲涅耳反射系数其中大多数进入仿真样品后根据每个光子行进路程单独跟踪纪录直至其自样品逃逸 (11)。在对所有那些自样品表面逃逸并被位于  $z = -h$  的相机透镜收集的光子纪录后即可获得一幅反射光子密度图像  $\rho_r(x, y; h)$ 。与通常的反射率定义 (21, 26) 相比, 我们对混浊介质的图像研究方法做了两点改进。第一, 在  $\theta_0$  和  $\lambda$  值测量的入射光束分布结构图像  $P(x, y; \lambda)$  输入至计算机软件用来产生每个网格点的  $\rho_i(x, y)$  和图像计算。第二, 另一幅反射率图像  $\rho_s(x, y; h)$  可用解析方法自一个位于样品位置及反射率为 100% 的理想漫反射率标准板推导获得。根据漫反射率标准板的定义 (27),  $\rho_s(x, y; h)$  可根据下式计算:

$$[0077] \quad \rho_s(x, y; h) = \frac{\Delta\Omega(x, y; h)}{2\pi} \rho_i(x, y), \quad (3)$$

[0078] 其中  $\Delta\Omega(x, y; h)$  为自仿真样品表面  $(x, y)$  处对于相机透镜所张的立体角,  $2\pi$  为上半球空间立体角。然后计算反射率图像即可定义为

$$[0079] \quad R_c(x, y; h) = \frac{\rho_r(x, y; h)}{\rho_{\max, s}}, \quad (4)$$

[0080] 在仿真计算结束时将数据累加获得, 其中  $\rho_{\max, s}$  为  $\rho_s(x, y; h)$  中的密度最大值。

从上述定义中可以看到  $R_c$  作为透镜 - 样品距离  $h$  的函数而变化, 且如果自仿真样品反射的光子数大于理想反射标准板时会可能大于 1。应该注意到当  $h = 0$  时, 因为  $\Delta \Omega(x, y; 0) = 2\pi$  公式 (4) 所定义的反射率会成为通常所定义的反射率  $R_c(x, y; 0) = \rho_r(x, y) / \rho_{\max, i}(21)$ 。

[0081] 在一些实施方式中, 上述蒙特卡罗方法可包括下列特征以便高效准确地确定光学参数。第一, 我们发现相机与样品距离很近时 ( $h \sim 0\text{mm}$ ) 与相机在其与样品的实际距离时 ( $h = 400\text{mm}$ ) 所测量的反射率图非常相似, 存在一变换关系。见图 2a 和 2b。利用此变化关系可降低蒙特卡罗仿真计算的时间, 在一些实施方式中可降低 10,000 倍, 例如通过首先计算一幅  $h = 0$  时的反射率图 (只需跟踪纪录大约  $10^7$  个光子) 然后再变换至实际的  $h$  值如  $h = 400\text{mm}$  (例如需要跟踪纪录大约  $10^{11}$  个光子) 以获得可与测量图像比较的计算反射率图。此外, 自漫反射率标准板测量得到的第二幅反射率图像可用于在蒙特卡罗仿真计算 (见公式 (3) 和 (4)) 用于确定入射光子分布, 这样可显著提高与测量反射率图像相比较的计算反射率图像的准确度。这会使得迭代过程能够成功地在误差函数  $\delta$  的最小处结束。换言之, 使用漫反射率标准板测量得到的入射光束分布结构可提高计算反射率图像的准确度, 从而可能保证了迭代过程会产生唯一的光学参数。

[0082] 应该指出, 这里有关本发明实施方式的讨论中描述了非均匀样品, 但也同样适用于均匀样品。

[0083] 上述讨论仅说明本发明, 不应作为限制性的范例。尽管我们描述了本发明几种典型实施方式, 业内人士可以很容易地认识到本发明的新颖性与优点可以通过对典型实施方式的许多修改实现而无需实质性的变化。因此所有这些修改都应包括在本发明通过其权力要求所规定的范围之内。按此可以理解, 上述讨论仅为本发明的说明, 而不应该作为公开的带限制性的具体实施方式, 任何对这里所公开的实施方式或其他实施方式的修改都包括在本发明权力要求所规定的范围之内。本发明由所述的权力要求定义, 并包括与权利要求相等的要求。

#### [0084] 参考文献

[0085] 1. Perelman, L. T., Backman, V., Wallace, M., Zonios, G., Manoharan, R., Nusrat, A., Shields, S., Seiler, M., Lima, C., Hamano, T., et al. (1998) *Phys. Rev. Lett.* 80, 627-630.

[0086] 2. Shah, N., Cerussi, A., Eker, C., Espinoza, J., Butler, J., Fishkin, J., Hornung, R., & Tromberg, B. (2001) *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 4420-4425.

[0087] 3. Torricelli, A., Pifferi, A., Spinelli, L., & Cubeddu, R. (2005) *Phys. Rev. Lett.* 95, 078101.

[0088] 4. Chandrasekhar, S. (1950) *Radiative Transfer* (Oxford, Fair Lawn, N. J.).

[0089] 5. Welch, A. J. & Gemert, M. J. C. v. (1995) *Optical-thermal response of laser-irradiated tissue* (Plenum Press, New York).

[0090] 6. Ma, X., Lu, J. Q., Brock, R. S., Jacobs, K. M., Yang, P., & Hu, X. H. (2003) *Phys. Med. Biol.* 48, 4165-4172.

[0091] 7. Lu, J. Q., Yang, P., & Hu, X. H. (2005) *J. Biomed Opt.* 10, 024022.

[0092] 8. Henyey, L. G. & Greenstein, J. L. (1941) *Astrophys J* 93, 70-83.

- [0093] 9. Wilson, B. C. & Adam, G. (1983) *Medical physics* 10, 824–830.
- [0094] 10. Wang, L. , Jacques, S. L. , & Zheng, L. (1995) *Comput Methods Programs Biomed* 47, 131–146.
- [0095] 11. Song, Z. , Dong, K. , Hu, X. H. , & Lu, J. Q. (1999) *Appl. Opt.* 38, 2944–2949.
- [0096] 12. Lu, J. Q. , Chen, C. , Pravica, D. W. , Brock, R. S. , & Hu, X. H. (2008) *Med. Phys.* 35, 3979–3987.
- [0097] 13. Farrell, T. J. , Patterson, M. S. , & Wilson, B. (1992) *Medical physics* 19, 879–888.
- [0098] 14. Haskell, R. C. , Svaasand, L. O. , Tsay, T. -T. , Feng, T. -C. , McAdams, M. S. , & Tromberg, B. J. (1994) *J. Opt. Soc. Am. A* 11, 2727–2741.
- [0099] 15. Fishkin, J. B. , Fantini, S. , vande Ven, M. J. , & Gratton, E. (1996) *Phys. Rev. E* 53, 2307–2319.
- [0100] 16. Doornbos, R. M. , Lang, R. , Aalders, M. C. , Cross, F. W. , & Sterenborg, H. J. (1999) *Physics in medicine and biology* 44, 967–981.
- [0101] 17. Kienle, A. , Lilge, L. , Patterson, M. S. , Hibst, R. , Steiner, R. , & Wilson, B. C. (1996) *Appl. Opt.* 35, 2304–2314.
- [0102] 18. Gobin, L. , Blanchot, L. , & Saint-Jalmes, H. (1999) *Applied optics* 38, 4217–4227.
- [0103] 19. Gurfinkel, M. , Pan, T. , & Sevick-Muraca, E. M. (2004) *Journal of biomedical optics* 9, 1336–1346.
- [0104] 20. Joshi, N. , Donner, C. , & Jensen, H. W. (2006) *Opt. Lett.* 31, 936–938.
- [0105] 21. Chen, C. , Lu, J. Q. , Li, K. , Zhao, S. , Brock, R. S. , & Hu, X. H. (2007) *Med. Phys.* 34, 2939–2948
- [0106] 22. Chen, C. , Lu, J. Q. , Ding, H. , Jacobs, K. M. , Du, Y. , & Hu, X. H. (2006) *Opt. Express* 14, 7420–7435.
- [0107] 23. Balch, C. M. , Sober, A. J. , Soong, S. J. , & Gershenwald, J. E. (2003) *Semin. Cutan. Med. Surg.* 22, 42–54.
- [0108] 24. Nelder, J. A. & Mead, R. (1965) *Comput. J.* 7, 308–313.
- [0109] 25. Ding, H. , Lu, J. Q. , Jacobs, K. M. , & Hu, X. H. (2005) *J. Opt. Soc. Am. A*
- [0110] 22, 1151–1157.
- [0111] 26. Kortum, G. (1969) *Reflectance spectroscopy. Principles, methods, applications* (Springer, Berlin, Heidelberg, New York, ).
- [0112] 27. Weidner, V. R. & Hsia, J. J. (1981) *J. Opt. Soc. Am.* 71, 856–861



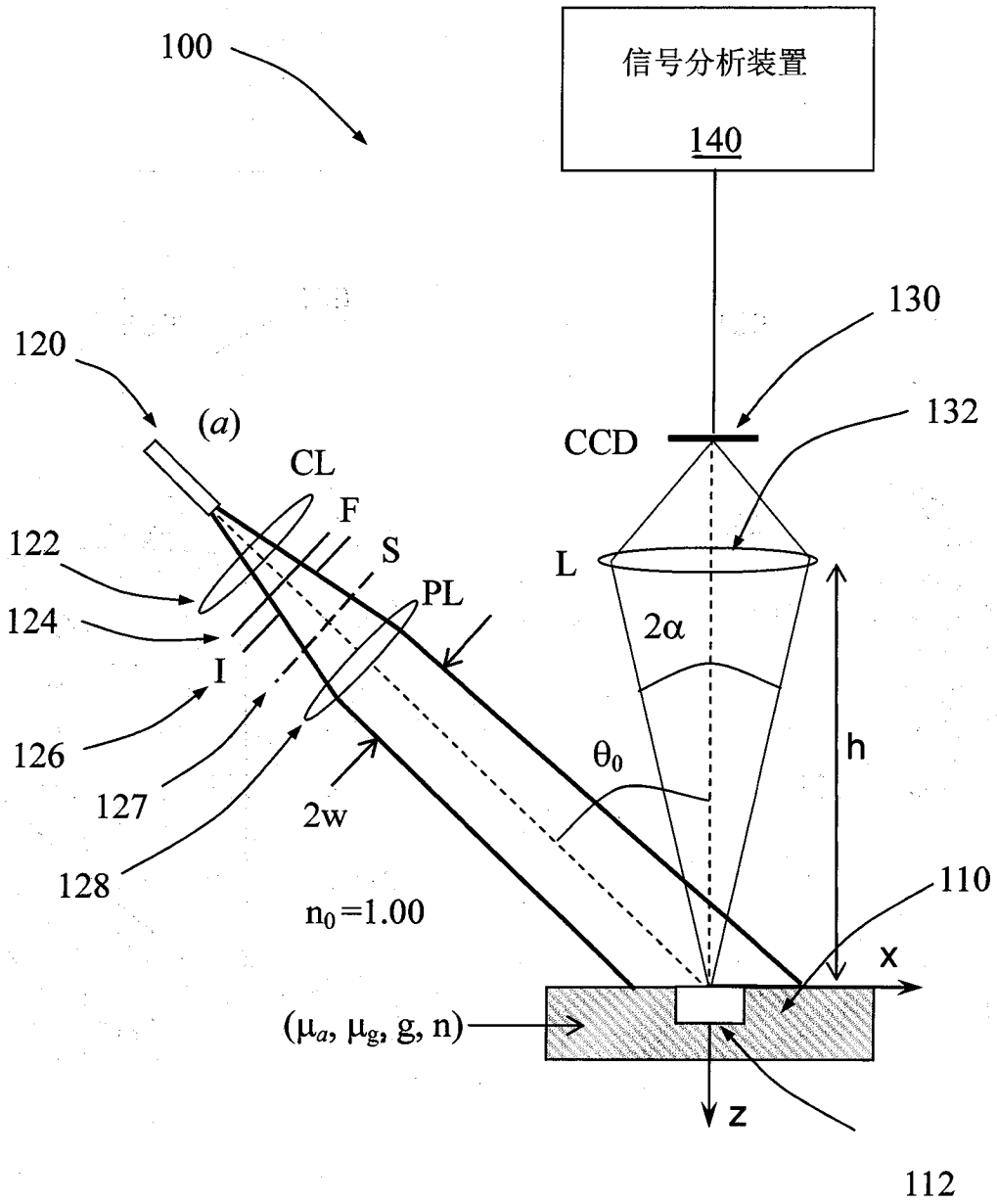


图 1A

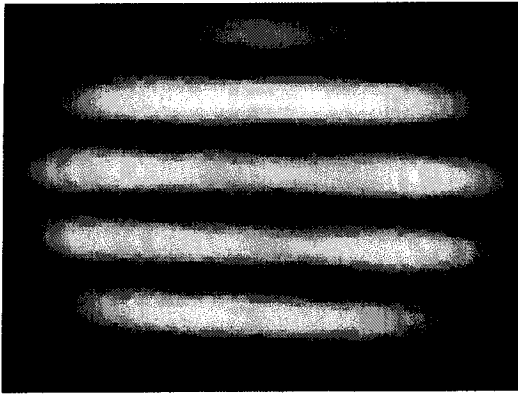


图 1B

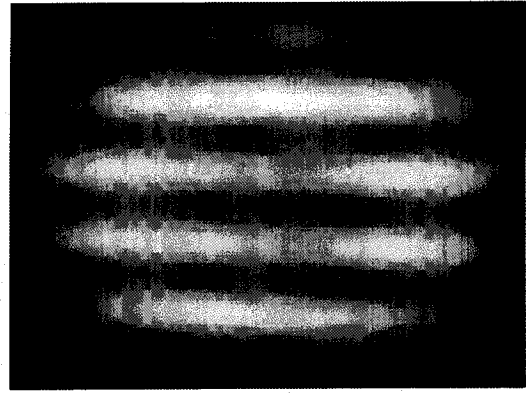


图 1C

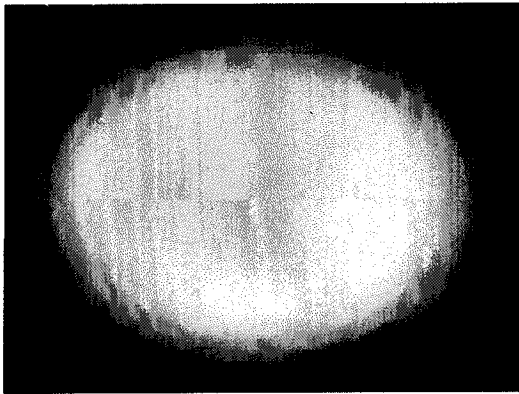


图 1D

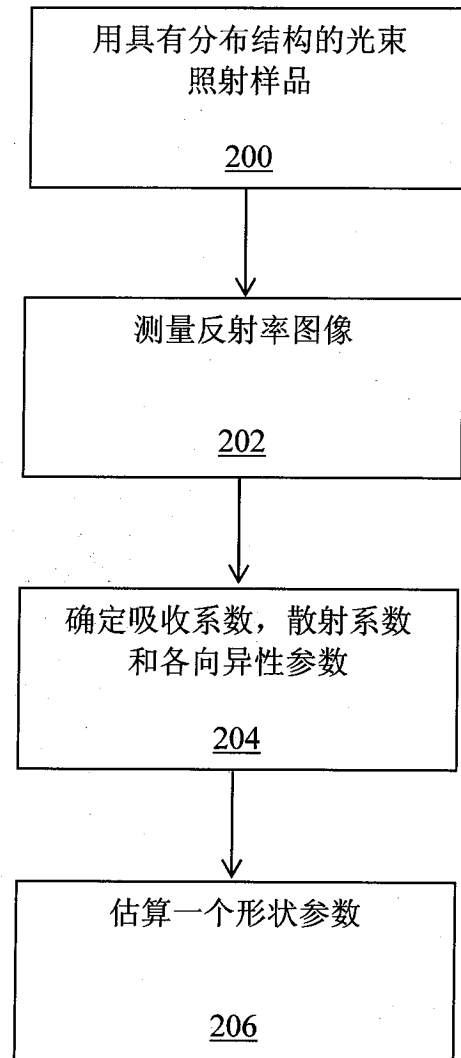


图 1E

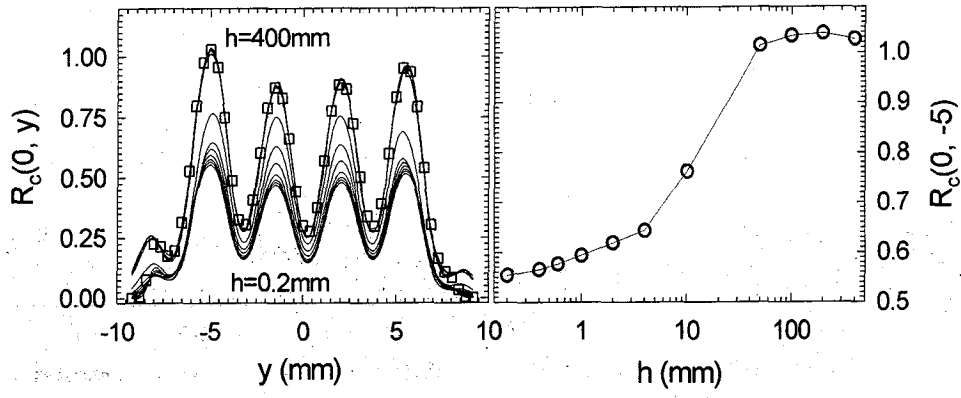


图 2A

图 2B

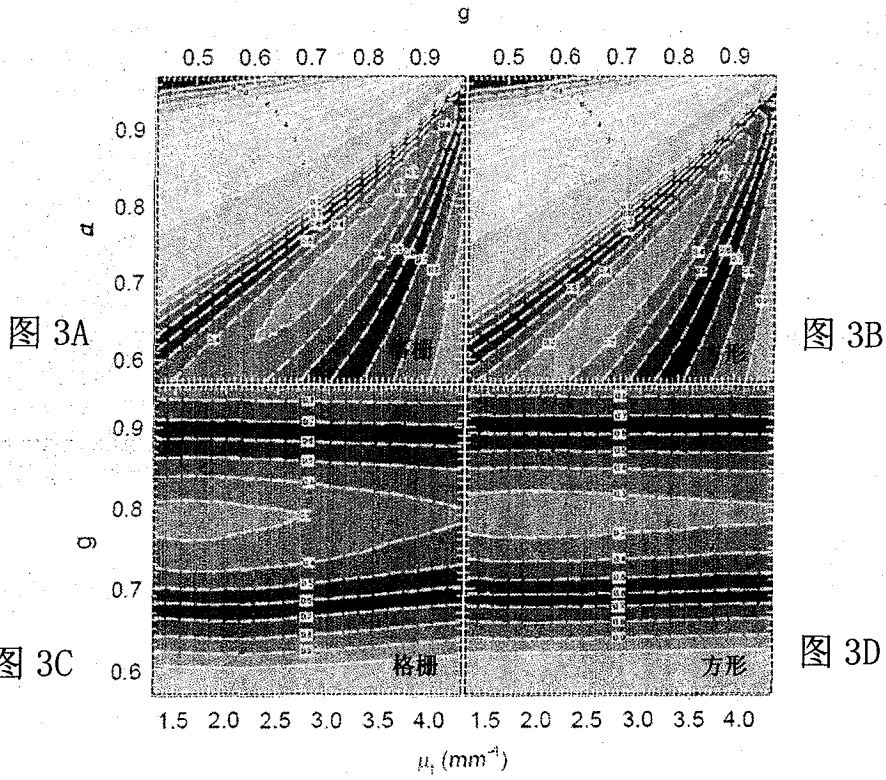
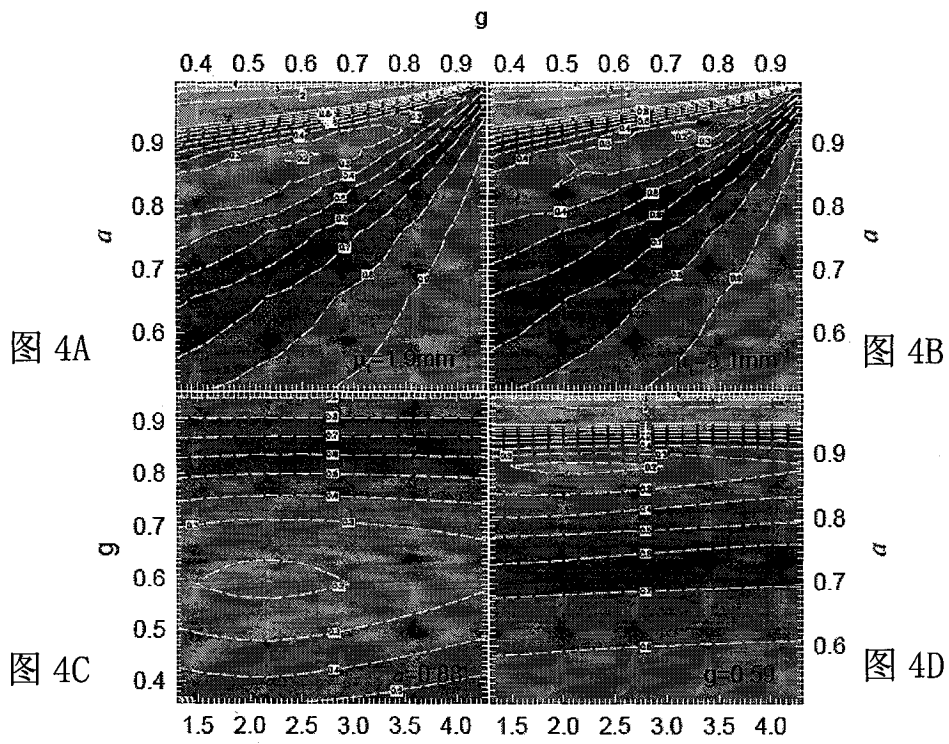


图 3A

图 3B

图 3C

图 3D



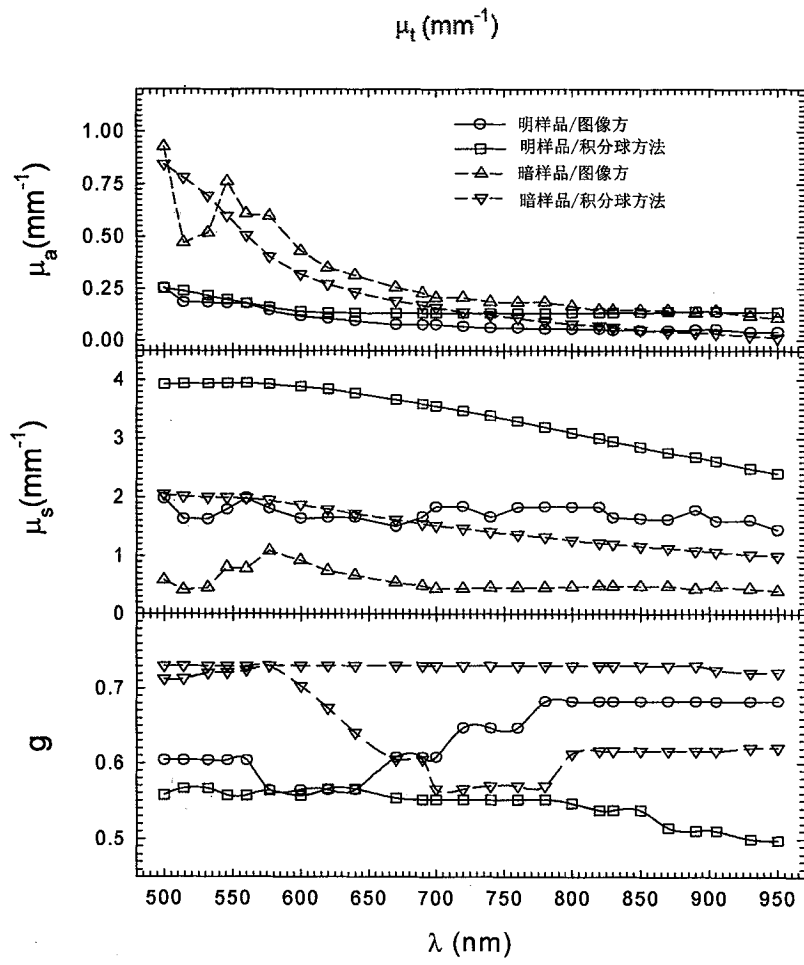


图 5

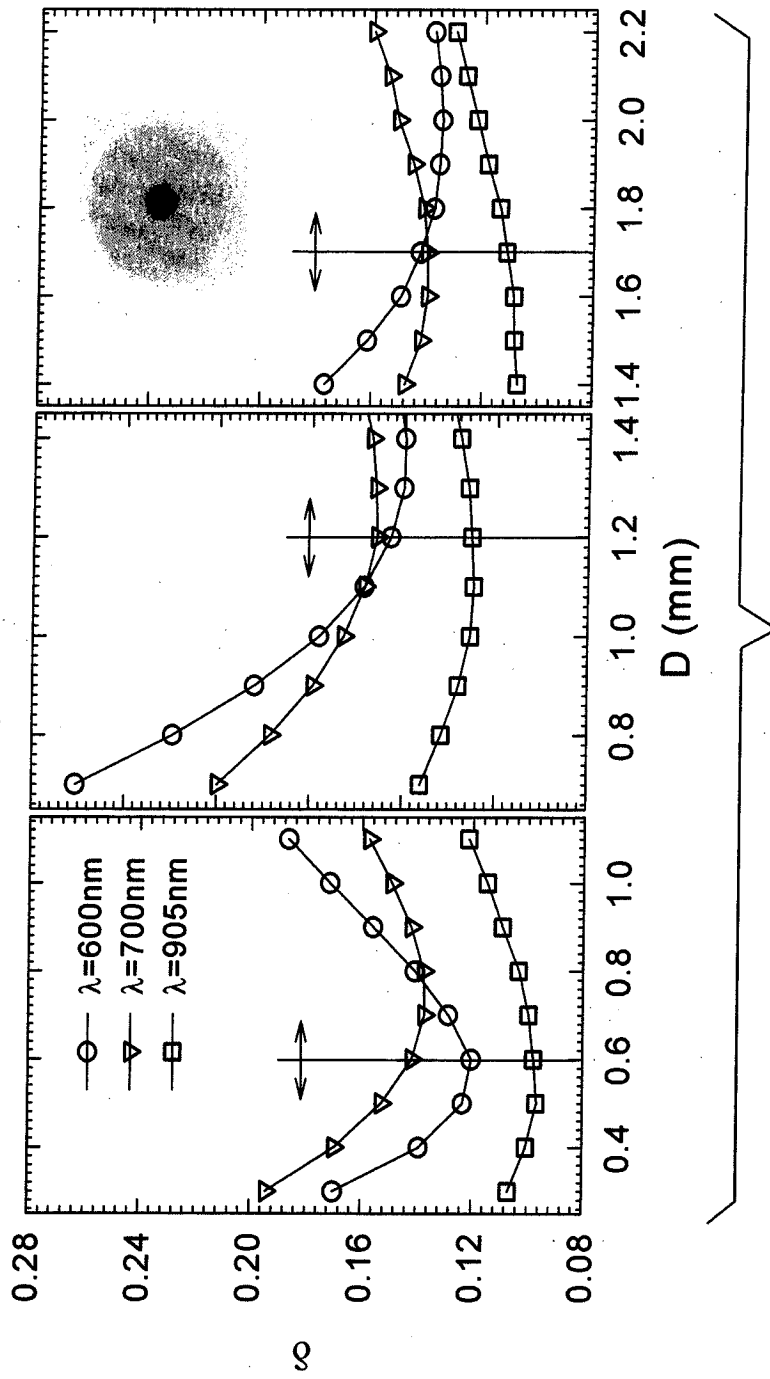


图 6