



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102920434 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 26

(21) 申请号 201210408665. 7

(22) 申请日 2012. 10. 23

(73) 专利权人 天津大学

地址 300072 天津市南开区卫津路 92 号

(72) 发明人 高峰 张伟 武林会 李娇

周仲兴 张丽敏 赵会娟

(74) 专利代理机构 天津才智专利商标代理有限

公司 12108

代理人 王颢

(51) Int. Cl.

A61B 5/00(2006. 01)

审查员 齐蓓蓓

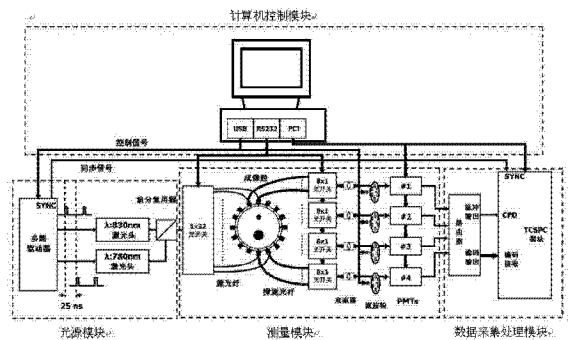
权利要求书3页 说明书10页 附图2页

(54) 发明名称

荧光-光学联合断层成像系统及测量方法

(57) 摘要

本发明公开一种荧光-光学联合断层成像系统及测量方法,包括光源模块,其产生不同波长的激发光并将这些激发光耦合成复合激发光;测量模块,用于放置成像目标体、接收复合激发光、对成像目标体分层进行测量,实现全三维扫描、散射出光子信号并将该光子信号转换为脉冲电信号输出;数据采集处理模块,其接收脉冲电信号并进行多维光子计数测量;计算机控制模块,用于对上述各个模块进行控制并对数据进行采集、分析和显示。本发明将荧光扩散断层成像(FDOT)与扩散光学断层成像(DOT)相融合,实现在FDOT中荧光产率和荧光寿命同时重建,提取出患病区域的目标,为下一步DOT中吸收系数和散射系数重建提供精确位置信息。



1. 一种荧光—光学联合断层成像系统,包括光源模块、测量模块、数据采集处理模块和计算机控制模块;其特征在于:

所述光源模块,用于产生不同波长的激发光,并将所述不同波长的激发光耦合成复合激发光,以串列工作方式输出;

所述测量模块,用于放置成像目标体、接收所述复合激发光、对所述成像目标体分层进行测量实现全三维扫描、散射出光子信号并将该光子信号转换为脉冲电信号输出;

所述数据采集处理模块,用于接收所述脉冲电信号,进行多维光子计数测量;

所述计算机控制模块,用于对所述光源模块、测量模块、数据采集处理模块进行控制,以及数据的采集、分析和显示;

所述光源模块包括:高重复频率的皮秒脉冲半导体激光器,用于产生波长为 780nm 和 830nm 的近红外激发光;波分复用器,将所述不同波长的激发光,耦合到一根激发源光纤上,以串列工作方式输出以 25ns 为间隔的激发光子脉冲;

所述测量模块包括:用于传输光子信号的多根同轴源/探测光纤;用于转换输入的光子信号的输入光开关;用于转换输出的光子信号的输出光开关;成像检测平台,该成像检测平台上设置有经过黑化处理的成像腔,该成像腔内放置有成像目标体,所述成像腔经过管路与一个匹配溶液进入/排出单元连通,所述成像腔的表面采用多层源—探测通道环形配置方式,每层均匀分布有若干个检测位,每个所述检测位上连接有一所述同轴源/探测光纤中源光纤的输出端与探测光纤的输入端,所述源光纤的输入端与所述输入光开关连接,所述探测光纤的输出端与所述输出光开关连接,经所述输出光开关输出的光,通过准直器耦合分别接入到滤波轮,所述滤波轮上配置有不同性能的衰减片和滤波片,用来调节信号强度,滤除荧光激发光,经滤波轮输出的光通过光电倍增管将光子信号转换为脉冲电信号。

2. 根据权利要求 1 所述的荧光—光学联合断层成像系统,其特征在于:所述成像腔呈圆柱状,嵌入在所述成像检测平台上层表面中上部,所述成像腔的底部中央接有一水嘴,通过塑胶管连通所述匹配溶液进入/排出单元。

3. 根据权利要求 1 所述的荧光—光学联合断层成像系统,其特征在于:所述成像腔的表面被分成 4 层,采用 4 层源—探测通道环形配置方式,每层均匀分布有 8 个检测位,对应所述同轴源/探测光纤为 32 根,所述输入光开关为一个 1×32 机械光开关,所述输出光开关为 $4 - 8 \times 1$ 机械光开关,所述准直器、滤波轮和光电倍增管分别为 4 个,所述每层 8 个检测位上连接的同轴源/探测光纤中探测光纤的 8 个输出端对应连接在所述 $4 - 8 \times 1$ 机械光开关上,每组所述 8×1 机械光开关对应 1 个准直器、1 个滤波轮和 1 个光电倍增管;所述 32 根所述同轴源/探测光纤中源光纤的输入端分别连接在所述 1×32 机械光开关上。

4. 根据权利要求 3 所述的荧光—光学联合断层成像系统,其特征在于:所述滤波轮为六孔滤波轮,第一个位置为空,不进行任何衰减和滤波,其后四个位置依次安装光学密度从 1 到 4 的非反射型中性密度衰减片;最后一个孔,安装由 ICG 荧光发射峰专用带通滤波片和干涉型长通滤波片组成的滤波片组合。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的荧光—光学联合断层成像系统,其特征在于:所述匹配溶液进入/排出单元包括两组用于控制匹配液的流入和流出的真空泵和电磁阀。

6. 根据权利要求 1 所述的荧光—光学联合断层成像系统,其特征在于:所述数据采集

处理模块包括 1 个信号路由器和 1 个单通道 TCSPC 单元,所述信号路由器用于将脉冲信号导入所述单通道 TCSPC 单元,该单通道 TCSPC 单元用于进行多维时间相关单光子计数。

7. 一种荧光—光学联合断层成像系统的测量方法,其特征在于:该测量方法步骤如下:S1 配置系统各项参数,S2 获取滤波轮上衰减片的性能参数,S3 选定分层扫描测量方式,S4 选择测量阈值优化策略,减少测量时间;

所述步骤 S1 中系统各项参数如下:

- 1) 激光控制器输出周期为 50ns 的双波长脉冲信号;
- 2) 选择 70ns 作为 TCSPC 单元中时间—幅度转化器 TAC 电路的时间范围;
- 3) 设定 TAC 补偿增益为 1, TAC 起始偏移为 0.78%,选择 9.02%为 TAC 的时间幅度下限阈值,来消除 TPSF 在开始记录时受到的突变噪声;
- 4) 常量分数分辨器的下限阈值为 -100mv,用来滤除测量中的背景噪声;
- 5) 模拟—数字信号转换器 ADC 的位数为 12,将 70ns 的时间范围,转换到 4096 个时间通道,每个通道的宽度为 17.1ps;
- 6) 在系统各个有源部件的参数设定完成后,PMT 的光子渡越时间为 180ps,半导体激光器的输出脉冲半高宽在 780nm 和 830nm 下,分别为 70ps 和 50ps,加上波分复用器、光开关、光纤、滤波片的展宽,系统整体的时间分辨能力为 250 ~ 320ps;

所述步骤 S2 获取滤波轮上衰减片的性能参数通过一种能够消除暗计数噪声影响的相对测量法获得,在满足单光子计数的条件下,用滤波轮上第二个孔处通过的光流量 $\Gamma_{OD=1}$ 除以第一个孔处的光流量 Γ_{EMPTY} ,得到标记为 OD1 的衰减片的相对透过率为 $\Gamma_{OD=1}/\Gamma_{EMPTY}$,然后依次获得 $\Gamma_{OD=n}/\Gamma_{OD=n-1}$, $n = 2, 3, 4$,进而得到各个 ND 衰减片的绝对透过率;用 830nm 波长作为 ICG 荧光的最大发射波长,照射荧光滤波片组,得到 $\Gamma_{荧光}/\Gamma_{EMPTY}$,从而可知系统在 FDOT 测量时获得荧光信号的能力;

所述步骤 S3 选定分层扫描测量方式的具体方案为采用 4 层源—探测通道环形配置方式,在圆柱形成像腔上每一层有 8 个均匀分布的源—探测位置;每一层具体安装的源—探测光纤,及其对应的 1×32 光开关和 $4 - 8 \times 1$ 光开关通道如下:

第一层,源—探测光纤序号 1, 2, 9, 10, 17, 18, 25, 26;对应 1×32 光开关上相同序号的通道, $4 - 8 \times 1$ 光开关上并行的第 1、2 列通道;

第二层,源—探测光纤序号 3, 4, 11, 12, 19, 20, 27, 28;对应 1×32 光开关上相同序号的通道, $4 - 8 \times 1$ 光开关上并行的第 3、4 列通道;

第三层,源—探测光纤序号 5, 6, 13, 14, 21, 22, 29, 30;对应 1×32 光开关上相同序号的通道, $4 - 8 \times 1$ 光开关上并行的第 5、6 列通道;

第四层,源—探测光纤序号 7, 8, 15, 16, 23, 24, 31, 32;对应 1×32 光开关上相同序号的通道, $4 - 8 \times 1$ 光开关上并行的第 7、8 列通道;

开始逐层测量,每层测量的操作步骤如下:

- 1) 将 $4 - 8 \times 1$ 光开关切换到这一层对应的第一列通道;
 - 2) 1×32 光开关依次切换 8 个通道,每次完成 1 次 4 通道并行测量;
 - 3) $4 - 8 \times 1$ 光开关切换到这一层对应的第二列通道;
 - 4) 1×32 光开关依次切换 8 个通道,每次完成 1 次 4 通道并行测量;
- 然后,进入下一层测量,重复每层测量的操作步骤完成 4 层的测量;

所述步骤 S4 选择测量阈值优化策略,其具体操作如下:

- 1) 对已知均匀光学参数目标体预先测试,获得一个在实际测量时令人满意的光子计数下限阈值;
- 2) 测量时,在没有到达设定的积分时间的情况下,当四个并行通道的 TPSF 曲线的最大值都达到或超过设定下限阈值时,提前停止这四个通道上的测量,否则测量活动将持续进行直到满足所设的积分时间;
- 3) 进行到下一组四个通道的测量,重复步骤 2),直到整个测量结束;
- 4) 每组测量结束后,记录下各个通道所用的真实测量时间,用来在后续过程中对 TPSF 曲线进行时间归一化处理。

荧光—光学联合断层成像系统及测量方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种成像系统,特别是一种荧光—光学联合断层成像系统。

背景技术

[0002] 乳腺癌是最常见的女性恶性肿瘤,据资料统计,发病率占全身各种恶性肿瘤的7%~10%。扩散光学断层成像方法(Diffuse Optical Tomography, DOT),基于600~1000nm的近红外光可穿透较厚组织的特性,能够无创、定量地提供组织体内部的光学吸收系数分布,从而能够有效地利用血流动力学信息,重建出组织体内部与病理过程密切相关的含氧血红蛋白、脱氧血红蛋白的分布情况。结合反映组织体分形形态变化的光学散射系数, DOT 能够起到甄别良、恶性肿瘤,监测癌变组织对治疗反应的作用。

[0003] DOT 方法与传统的乳腺解剖和功能成像诊断方法相比,系统结构简单、成本低,无电离辐射危害,对病变组织具有很高的特异性。但是其成像依赖于肿瘤组织血管化与正常组织之间1.5~2.5倍的内源性光学对比,而且测量数据量远远小于待重建的参数数据量,因此 DOT 重建是一个严重的欠定性病态问题,造成图像重建后空间分辨率的退化和量化度的降低,影响了在临床上的应用。针对以上的缺陷,研究者采用了多种方法来进行弥补:(1)进行多波长测量,增加测量数据量,提高重建的分辨率和量化度;(2)与其他成像模式(CT, MRI, US)相结合,获得可靠的“先验”信息,来约束 DOT 的重建范围,从而降低重建问题的病态性。上述策略均取得了一定程度上的效果,但是其缺点是:首先,往往导致成像系统复杂冗余,成本增加;其次,解剖成像方法在肿瘤组织的早期诊断中,不能够为 DOT 重建提供有效的“先验”信息,达不到减小问题病态性的目标。

[0004] 荧光扩散断层成像(Fluorescence Diffuse Optical Tomography, FDOT),是 DOT 技术的直接延伸和发展,它继承了 DOT 在成像深度和三维测量上的优势,同时又可以发挥荧光剂对癌变区域的高灵敏和特异性优势,因此,在肿瘤诊断和分子成像领域有着极高的价值。将 FDOT 应用于乳腺癌诊断时,采用非靶向性的荧光剂—吖啶菁绿(Indocyanine Green, ICG)进行造影。在癌症病变的早期,由于肿瘤新生“血管化”现象,造成了病变组织周围的血管渗透率增高,荧光剂在肿瘤附近产生“堆积”,在正常组织随血液循环快速清除,进而人为地提高了病变区域与正常组织之间的荧光对比度(为内源性 DOT 对比度的2~4倍),最终在荧光图像的重建中,可以清晰地分辨出肿瘤区域。而且荧光成像中的寿命参数还可以反映组织中的 pO₂、pH 等微环境信息。因此,将 FDOT 技术引入乳腺肿瘤早期诊断领域,可以准确定位病变部位,为 DOT 重建提供可靠的“先验”位置信息,大大减少了 DOT 重建问题中需要重建的参数数据量,从而降低了问题的量级和病态特性,起到了提高重建图像分辨率和量化精度的作用。

[0005] DOT 和 FDOT 方法在成像原理和数据采集方式上相似,可以实现光源和探测设备的共同使用,因此,在技术上可以将 DOT 和 FDOT 进行整合,开发出一套 FDOT—DOT 联合断层成像检测系统,将高对比度的 FDOT 与反映功能信息的内源性 DOT 相融合,最终达成在 FDOT 中荧光产率和荧光寿命同时重建,并提取出患病区域的目标,进而为下一步 DOT 中吸收系数

和散射系数的重建提供精确的位置信息。这套系统的实现,不仅可以有效改善 DOT 重建问题的病态特性,而且可以更准确地提供关于肿瘤病变组织的定性、定位、定量的信息,完善了乳腺癌的早期功能影像诊断方式。但是针对现有的癌症,特别是在乳腺癌检测过程中,现有技术并没有采用 FDOT-DOT 联合成像测量的方法。

发明内容

[0006] 本发明所要解决的技术问题是提供一种将高对比度的 FDOT 与反映功能信息的内源性 DOT 相融合,最终达成在 FDOT 中荧光产率和荧光寿命同时重建,并提取出患病区域的目标,进而为下一步 DOT 中吸收系数和散射系数的重建提供精确位置信息的荧光-光学联合断层成像系统及测量方法。

[0007] 为了解决上述技术问题,本发明采用的技术方案是:

[0008] 一种荧光-光学联合断层成像系统,包括光源模块、测量模块、数据采集处理模块和计算机控制模块;

[0009] 所述光源模块,用于产生不同波长的激发光,并将所述不同波长的激发光耦合复合激发光,以串列工作方式输出;

[0010] 所述测量模块,用于放置成像目标体、接收所述复合激发光、对所述成像目标体分层进行测量实现全三维扫描、散射出光子信号并将该光子信号转换为脉冲电信号输出;

[0011] 所述数据采集处理模块,用于接收所述脉冲电信号,进行多维光子计数测量;

[0012] 所述计算机控制模块,用于对所述光源模块、测量模块、数据采集处理模块进行控制,以及数据的采集、分析和显示。

[0013] 所述光源模块包括:高重复频率的皮秒脉冲半导体激光器,用于产生波长为 780nm 和 830nm 的近红外激发光;波分复用器,将所述不同波长的激发光,耦合到一根激发源光纤上,以串列工作方式输出以 25ns 为间隔的激发光子脉冲。

[0014] 所述测量模块包括:多根同轴源/探测光纤,用于传输光子信号;输入光开关,用于转换输入的光子信号;输出光开关,用于转换输出的光子信号;成像检测平台,该成像检测平台上设置有经过黑化处理的成像腔,该成像腔内放置有成像目标体,所述成像腔经过管路与一个匹配溶液进入/排出单元连通,所述成像腔的表面采用多层源-探测通道环形配置方式,每层均匀分布有若干个检测位,每个所述检测位上连接有一所述同轴源/探测光纤中源光纤的输出端与探测光纤的输入端,所述源光纤的输入端与所述输入光开关连接,所述探测光纤的输出端与所述输出光开关连接;经所述输出光开关输出的光,通过准直器耦合分别接入到滤波轮,所述滤波轮上配置有不同性能的衰减片和滤波片,用来调节信号强度,滤除荧光激发光;经滤波轮输出的光通过光电倍增管 (Photomultiplier Tube, PMT) 将光子信号转换为脉冲电信号。

[0015] 所述成像腔呈圆柱状,嵌入在所述成像检测平台上层表面中上部,所述成像腔的底部中央接有一水嘴,通过塑胶管连通所述匹配溶液进入/排出单元。

[0016] 所述成像腔的表面被分成 4 层,采用 4 层源-探测通道环形配置方式,每层均匀分布有 8 个检测位,对应所述同轴源/探测光纤为 32 根,所述输入光开关为一个 1×32 机械光开关,所述输出光开关为 4-8×1 机械光开关,所述准直器、滤波轮和光电倍增管分别为 4 个,所述每层 8 个检测位上连接的同轴源/探测光纤中探测光纤的 8 个输出端对应连接

在所述 $4 - 8 \times 1$ 机械光开关上, 每组所述 8×1 机械光开关对应 1 个准直器、1 个滤波轮和 1 个光电倍增管; 所述 32 根所述同轴源 / 探测光纤中源光纤的输入端分别连接在所述 1×32 机械光开关上。

[0017] 所述滤波轮为六孔滤波轮, 第一个位置为空, 不进行任何衰减和滤波, 其后四个位置依次安装光学密度 (Optical Density, OD) 从 1 到 4 的非反射型中性密度 (Neutral Density, ND) 衰减片; 最后一个孔, 安装由 ICG 荧光发射峰专用带通 (Band-pass, BP) 滤波片和干涉型长通 (Long-pass, LP) 滤波片组成的滤波片组合。

[0018] 所述匹配溶液进入 / 排出单元包括两组用于控制匹配液的流入和流出的真空泵和电磁阀。

[0019] 所述数据采集处理模块包括 1 个信号路由器和 1 个单通道 TCSPC (时间相关单光子计数, Time-Correlated Single Photon Counting, TCSPC) 单元, 所述信号路由器用于将脉冲信号导入所述单通道 TCSPC 单元, 该单通道 TCSPC 单元用于进行多维时间相关单光子计数。

[0020] 一种荧光-光学联合断层成像系统的测量方法, 该测量方法步骤如下:

[0021] S1 配置系统各项参数;

[0022] S2 获取滤波轮上衰减片的性能参数;

[0023] S3 选定分层扫描测量方式;

[0024] S4 选择测量阈值优化策略, 减少测量时间;

[0025] S5 进入临床测量。

[0026] 各步骤具体内容如下:

[0027] S1 配置系统各项参数:

[0028] 1) 激光控制器输出周期为 50ns 的双波长脉冲信号;

[0029] 2) 选择 70ns 作为 TCSPC 单元中 TAC 电路 (时间-幅度转换器, Time-to-amplitude Converter, TAC) 的时间范围;

[0030] 3) 设定 TAC 补偿增益为 1, TAC 起始偏移为 0.78%, 选择 9.02% 为 TAC 的时间幅度下限阈值, 来消除 TPSF (时间点扩展函数曲线, Temporal Point Spread Function, TPSF) 在开始记录时受到的突变噪声;

[0031] 4) 常量分数分辨器的下限阈值为 -100mv, 用来滤除测量中的背景噪声;

[0032] 5) 模拟-数字信号转换器 (Analog-to-digital Converter, ADC) 的位数为 12, 将 70ns 的时间范围, 转换到 4096 个时间通道, 每个通道的宽度为 17.1ps;

[0033] 6) 在系统各个有源部件的参数设定完成后, PMT 的光子渡越时间为 180ps, 半导体激光器的输出脉冲半高宽在 780nm 和 830nm 下, 分别为 70ps 和 50ps, 加上波分复用器、光开关、光纤、滤波片的展宽, 系统整体的时间分辨能力为 250 ~ 320ps;

[0034] S2 获取滤波轮上衰减片的性能参数: ND 衰减片的性能, 通过一种能够消除暗计数噪声影响的相对测量法获得; 在满足单光子计数的条件下, 用滤波轮上第二个孔处通过的光流量 $\Gamma_{OD=1}$ 除以第一个孔处的光流量 Γ_{EMPTY} , 得到标记为 OD1 的衰减片的相对透过率为 $\Gamma_{OD=1} / \Gamma_{EMPTY}$, 然后依次获得 $\Gamma_{OD=n} / \Gamma_{OD=n-1}$ ($n = 2, 3, 4$), 进而得到各个 ND 衰减片的绝对透过率; 用 830nm 波长作为 ICG 荧光的最大发射波长, 照射荧光滤波片组, 得到 $\Gamma_{荧光} / \Gamma_{EMPTY}$, 从而可知系统在 FDOT 测量时获得荧光信号的能力;

[0035] S3 选定分层扫描测量方式：本系统采用 4 层源—探测通道环形配置方式，在圆柱形成像腔上每一层有 8 个均匀分布的源—探测位置；每一层具体安装的源—探测光纤，及其对应的 1×32 光开关和 $4 - 8 \times 1$ 光开关通道如下：

[0036] 第一层，源—探测光纤序号 1, 2, 9, 10, 17, 18, 25, 26；对应 1×32 光开关上相同序号的通道， $4 - 8 \times 1$ 光开关上并行的第 1、2 列通道；

[0037] 第二层，源—探测光纤序号 3, 4, 11, 12, 19, 20, 27, 28；对应 1×32 光开关上相同序号的通道， $4 - 8 \times 1$ 光开关上并行的第 3、4 列通道；

[0038] 第三层，源—探测光纤序号 5, 6, 13, 14, 21, 22, 29, 30；对应 1×32 光开关上相同序号的通道， $4 - 8 \times 1$ 光开关上并行的第 5、6 列通道；

[0039] 第四层，源—探测光纤序号 7, 8, 15, 16, 23, 24, 31, 32；对应 1×32 光开关上相同序号的通道， $4 - 8 \times 1$ 光开关上并行的第 7、8 列通道；

[0040] 开始逐层测量，每层测量的操作步骤如下：

[0041] 1) 将 $4 - 8 \times 1$ 光开关切换到这一层对应的第一列通道；

[0042] 2) 1×32 光开关依次切换 8 个通道，每次完成 1 次 4 通道并行测量；

[0043] 3) $4 - 8 \times 1$ 光开关切换到这一层对应的第二列通道；

[0044] 4) 1×32 光开关依次切换 8 个通道，每次完成 1 次 4 通道并行测量；

[0045] 然后，进入下一层测量，重复每层测量的操作步骤完成 4 层的测量；

[0046] S4 选择测量阈值优化策略，其步骤如下：

[0047] 1) 对已知均匀光学参数目标体预先测试，获得一个在实际测量时令人满意的光子计数下限阈值；

[0048] 2) 测量时，在没有到达设定的积分时间的情况下，当四个并行通道的 TPSF 曲线的最大值都达到或超过设定下限阈值时，提前停止这四个通道上的测量，否则测量活动将持续进行直到满足所设的积分时间；

[0049] 3) 进行到下一组四个通道的测量，重复步骤 2)，直到整个测量结束；

[0050] 4) 每组测量结束后，记录下各个通道所用的真实测量时间，用来在后续过程中对 TPSF 曲线进行时间归一化处理；

[0051] S5 进行临床测量；

[0052] 1) 预测量

[0053] ① 成像腔内充满与人体正常乳腺组织光学参数相同的匹配液，形成光学背景均匀的液态目标体；

[0054] ② 使用编写的控制软件，进行滤波轮衰减片的自动选取；

[0055] ③ 32 个源光纤依次激励，通过读取不同 ND 衰减片下，四个 PMT 上的光子计数率，选取合适的衰减片，在满足单光子计数的前提下，保证探测器获得尽可能高的光子计数率；

[0056] ④ 保存各个源—探测下的衰减片索引值；

[0057] ⑤ 对均匀仿体进行三维时间相关单光子 DOT 测量，在各个源—探测位置，采用相应的衰减片，获得 DOT 重建中需要的均匀目标体数据；

[0058] 2) 人体 DOT 测量

[0059] ① 被检测者趴在检测平台上，乳腺悬垂于成像腔中，匹配液充满腔体与乳腺组织

之间的空隙；

[0060] ②使用编写的软件进行控制,对乳腺进行双波长三维测量,在各个源—探测位置,控制程序选取相应的 ND 衰减片,可以获得 DOT 重建中含有异质目标体的数据；

[0061] 3) 人体 FDOT 测量

[0062] ①对被测者注射一定量的 ICG 溶液；

[0063] ② 20 分钟后,采取与 DOT 测量时相同的姿势；

[0064] ③调节半导体激光器在 830nm 上输出功率为 0,其他不变；

[0065] ④进行 FDOT 的激发光测量,其测量过程与 DOT 测量相同,获得 FDOT 重建中用到的激发光数据；

[0066] ⑤进行 FDOT 的发射光测量,由于进行对荧光信号的采集,通过预先调整,在各个源—探测位置处,滤波轮均设置为荧光滤波片组合,来滤除 ICG 激发光,可以获得 FDOT 重建中的发射光数据。

[0067] 本发明的有益技术效果如下：

[0068] 1). 本发明采用高重复频率的皮秒脉冲半导体激光器为激励源,基于时间相关的单光子计数技术,采用高增益的 PMT 进行探测。具有工作稳定,灵敏度高的特点,时间域测量的方式,相比传统的稳态和频域测量方式,能够获得更多的目标体内部信息。

[0069] 2). 本系统中 DOT 采用双波长串行方式输出激发光,测量深度可达 15cm,可以实现三维乳腺组织的在体、实时、快速测量,根据双波长测量得到的数据,可以获得乳腺组织的生理和病理等结构和功能信息。

[0070] 3). 数据处理中,TPSF 曲线除以衰减片 (DOT) 或者滤波片 (FDOT) 的透过率进行了强度归一化,在积分时间上也进行归一化。DOT 采用比例数据类型,FDOT 采用 Born 近似的归一化数据类型,均有效减少了多通道系统中不同探测通道间的性能差异,可以不再进行系统的各个通道的精确标定,降低了测量误差对重建的影响。

[0071] 4). 从高对比度的 FDOT 荧光产率重建结果中,提取出感兴趣区域,可以准确定位病变位置,为 DOT 重建提供“先验”信息,约束了重建问题的规模,降低了重建问题的病态性,从而有效提高了 DOT 重建的空间分辨率和量化精度。

[0072] 5). 本系统编程实现了对系统中光开关通道切换,滤波轮位置调整,TCSPC 模块数据的采集的控制,提高了系统整体的可控性,加速了整个测量工作,实现了乳腺组织的三维实时、快速测量。

[0073] 本发明的创新在于：

[0074] 1) 本发明采用高频脉冲半导体激光器,实现了多波长激发光下的同时测量,降低了传统多波长测量时,不同波长单独测量带来的额外工作时间。

[0075] 2) 在探测部分,只配置 4 个 PMT,通过 4 - 8×1 光开关的通道切换,实现探测位置的变化。采用路由器与 1 个 TCSPC 单元相结合的方式,由路由器输出探测通道编码和 CFD 输入信号,在 TCSPC 的内存区域上对不同探测通道的 TPSF 曲线分别进行累加计数。以上设计大大简化了系统组成,降低了系统成本。

[0076] 3) 在测量方式上,传统扫描方式,在 32 源 × 32 探测器的情况下,进行全三维扫描,共进行 32×8 次测量,获得 1024 组数据。本系统按照特定的规律,进行了 4 层源—探测环形配置。源光纤激励,只有同层的探测光纤进行测量,最终进行 4×8×2 次测量,获得 256

组数据。由此可见,逐层测量的方式所需要的时间,只是传统方式时间的四分之一,大大降低了诊断时间。在此测量方式下, DOT 和 FDOT 三维重建,均采用同层数据作为重建目标数据进行重建。

[0077] 4) 阈值优化策略,在保证每条 TPSF 曲线较高信噪比的前提下,设定计数阈值,在 4 个 PMT 上 TPSF 最高值均达到阈值时,提前结束并行测量,有效减少了测量时间。

[0078] 5) FDOT 与 DOT 相结合,在乳腺癌早期诊断中具有重要的互补作用。DOT 重建能够提供 FDOT 重建用到的背景光学参数,有利于提高 FDOT 的成像分辨率和量化度;另一方面, FDOT 针对与癌症组织有特异性的 ICG 进行成像,注入外源性的荧光造影剂 ICG,人为提高癌症组织与周围正常组织的荧光对比度,相比于内源性 DOT 1.5 ~ 2.5 倍的对比度,荧光对比度为 2 ~ 4 倍,能够准确地捕捉到肿瘤组织。通过对 FDOT 荧光产率重建图像进行分割,可以很准确地划定病变区域,生成 DOT 重建的“先验”信息。利用 FDOT 提供的“先验”位置信息,可以导引 DOT 的重建过程,缩小需要重建的区域范围,降低重建问题的病态性,从而起到提高分辨率和量化精度的目的。

[0079] 6) 匹配液泵入/出装置,通过控制面板操作一组真空泵和电磁阀,将与人体正常乳腺组织光学系数相同的匹配液,从匹配瓶中吸入成像腔,完成测量后,经由另一组真空泵和电磁阀,将废液排入废液收集瓶中。在测量时,匹配液填充了乳腺组织和腔体之间的空隙,实现了背景和目标体的同时测量。

附图说明

[0080] 图 1 为本发明提供的荧光—光学联合断层成像系统的结构示意图;

[0081] 图 2 为本发明提供的荧光—光学联合断层成像系统的成像检测平台结构示意图;

[0082] 图 3 为本发明提供的荧光—光学联合断层成像系统的成像腔结构示意图。

具体实施方式

[0083] 下面结合附图和具体实施方式对本发明作进一步详细说明:

[0084] 从图 1 至图 3 所示的本发明实施方式可知:

[0085] 本发明荧光—光学联合断层成像系统,包括光源模块、测量模块、数据采集处理模块、计算机控制模块;

[0086] 所述光源模块包括:

[0087] 高重复频率的皮秒脉冲半导体激光器,该激光器采用控制单元控制双通道半导体激光驱动器,输出波长为 780nm 和 830nm 的近红外激发光。

[0088] 如图 1 所示,首先,皮秒脉冲半导体激光器向 TCSPC 单元的同步信号输入端发送 40MHz 的同步信号 (Synchronization Signal, SYNC),作为时间相关单光子计数方式的参考信号。其次,激光器的多路驱动器用来控制 780nm 和 830nm 两个半导体激光头:在 DOT 测量时,两个波长下的光子脉冲平均分配了 50ns 的信号周期,相互之间以 25ns 间隔的串行模式对外输出激发光。每个波长下激发光的输出功率为 5mW,脉冲宽度小于 70ps;在 FDOT 测量时,830nm 的激光头向往输出功率为 0,但其脉冲信号仍然占据 25ns 的信号周期。

[0089] 波分复用器,将所述不同波长的激发光,耦合到一根激发源光纤上,形成复合激发光。780nm 的激发光经过波分复用器的反射(插入损耗小于 1.0dB),830nm 的激发光经过波

分复用器的透射（插入损耗小于 0.9dB），在波分复用器的输出端，形成复合激发光，耦合到一根光纤连接到 1×32 光开关。

[0090] 所述测量模块包括：

[0091] 32 根同轴源 / 探测光纤，用于传输光子信号。源光纤，芯径为 $62.5 \mu\text{m}$ ，数值孔径 (Numerical Aperture, NA) 为 0.22，与探测光纤同轴，形成一根光纤，源光纤输出端和探测光纤输入端并列，该源光纤输出端安装在成像腔体上，且输出端表面与腔体的内表面平齐。为了尽可能地收集出射的光子信号，探测光纤选用大孔径光纤，芯径为 $1000 \mu\text{m}$ ，NA 为 0.37，其输入端与源光纤同轴，分布在成像腔体上，输出端接入 1 个 $4 - 8 \times 1$ 机械光开关。

[0092] 输入光开关，用于转换输入的光子信号，为 1×32 机械光开关，将波分复用器输出的光耦合到输入端，通过计算机的串行接口控制光开关中不同通道的切换，将激励光连通到 32 根同轴源 / 探测光纤的源光纤输入端上。

[0093] 输出光开关，用于转换输出的光子信号，为 $4 - 8 \times 1$ 机械光开关，其内部为 4 组 8×1 光开关，可以实现 4 路信号的同时切换。

[0094] 成像检测平台，如图 2 所示，该成像检测平台整体如一张单人床，其上层表面中上部位置嵌入有经过黑化处理的圆柱状成像腔，腔体内经过黑化处理，消除了内壁反射光对测量的影响。该成像腔内放置有成像目标体—被检测者的乳房，被检测者趴在成像检测平台上将乳房置于成像腔内，腔体尺寸如图 3 所示，能够完全包围住目标体，使乳房在内部呈现自然悬垂状态，相较以往的平板压缩扫描测量方式，用圆柱形成像腔体进行测量，可以避免乳房变形造成的内部血流动力学异常，能够更好地还原乳房的生理和病理信息。所述成像腔底部中央接有一水嘴，通过塑胶管连通所述匹配溶液进入 / 排出单元，如图 2 所示，测量开始前，通过控制面板操作一组真空泵和电磁阀（电磁阀 2，泵 2），将与人体正常乳腺组织光学系数相同的匹配液，从匹配瓶中吸入成像腔，完成测量后，经由另一组真空泵和电磁阀（电磁阀 1，泵 1），将废液排入废液收集瓶中。在测量时，匹配液填充了乳腺组织和腔体之间的空隙，实现了背景和目标体的同时测量。所述成像腔表面被分成 4 层，采用 4 层源—探测通道环形配置方式，每层均匀分布有 8 个检测位，对应 32 根同轴源 / 探测光纤，该 32 根同轴源 / 探测光纤被分为 4 组，每组源光纤的输出端和探测光纤的输入端通过光纤接头连接在所述检测位上，每组探测光纤的输出端对应连接在 $4 - 8 \times 1$ 机械光开关上。

[0095] 4 个准直器、4 个滤波轮和 4 个光电倍增管，每组 8×1 机械光开关对应 1 个准直器、1 个滤波轮和 1 个光电倍增管，经 $4 - 8 \times 1$ 机械光开关输出的光，通过准直器耦合分别接入到滤波轮，所述滤波轮上配置有不同性能的衰减片和滤波片，滤波轮上配置衰减片的作用：用来在 DOT 测量和 FDOT 激发光测量时，调节光子信号强度，使到达 PMT 阴极表面的光子速率小于 SYNC 计数率的 $1/20$ ，即满足单光子计数条件，保证 PMT 探测器工作在适宜的线性区域；配置滤光片组合的作用：用来在 FDOT 测量时，滤除激发波长下的光子信号。本系统采用六孔滤波轮，第一个位置为空，不进行任何衰减和滤波，其后四个位置依次安装 OD1 到 OD4 的非反射型 ND 衰减片；最后一个孔，安装由 ICG 荧光发射峰专用 BP 滤波片和干涉型 LP 滤波片组成的滤波片组合。BP 滤波片在 $813.5 \sim 850.5\text{nm}$ 范围内具有 93% 的透过率，阻带衰减高于 OD6，LP 滤波片在 820nm 以上范围具有 85% 以上的透过率，阻带衰减高于 OD4。经滤波轮输出的光被传输到高增益的 PMT，PMT 工作在单光子计数条件下，用来进行微弱光子检测，透过滤波轮的光垂直入射到 PMT 阴极表面，PMT 将探测到的光信号转换为脉冲电信号进

行输出。

[0096] 所述数据采集处理模块包括 1 个信号路由器和 1 个 TCSPC 单元,所述信号路由器用于将经 PMT 输出的脉冲信号导入所述 TCSPC 单元,传统的光子计数模块,是每一个 PMT 后连接一个独立的 TCSPC 单元。本系统采用信号路由器,是因为并行探测的 4 个 PMT,其能够同时探测到光子信号的可能性极低,因此,可以使用路由器分时采集不同 PMT 的输出信号,然后对通道信息进行编码,将编码信号和脉冲电信号一同发送给 TCSPC 单元。

[0097] TCSPC 单元,通过对大量光子信号进行统计测量,可以建立物体表面出射光子随时间变化的 TPSF。通过接收路由器的编码信号,可以知道哪个 PMT 探测通道输出了相应的光子脉冲信号。光子脉冲信号进入 TCSPC 的常量分数分量分辨率 (Constant Fraction Discriminator, CFD),进行脉冲鉴别。CFD 输出信号与作为时间点参考的 SYNC 进入 TAC, SYNC 与 CFD 信号之间的时间延迟,按照比例关系转换为一定强度的输出信号。TAC 输出信号进入 ADC,ADC 将其转化为数字信号作为内存地址索引。最终 TCSPC 单元根据路由器编码信息,选择输出光子脉冲信号的 PMT 的 TPSF 曲线,并在 TPSF 曲线上地址标记的时间通道进行累加计数。

[0098] 所述计算机控制模块,通过 USB 接口分别控制皮秒脉冲半导体激光器和滤波轮;通过串行通讯接口 (RS232 接口) 控制 1×32 光开关和 $4 - 8 \times 1$ 光开关的通道切换;通过 PCI 接口控制 TCSPC 数据采集卡。实现了预测量时,滤波轮上衰减片的自动选取功能,实现了四通道 PMT 并行测量和 TPSF 曲线数据的实时采集、分析和显示功能。

[0099] 本发明荧光-光学联合断层成像系统的测量方法如下:

[0100] S1 配置系统各项参数:

[0101] 1) 激光控制器输出周期为 50ns 的双波长脉冲信号;

[0102] 2) 选择 70ns 作为 TCSPC 单元中时间-幅度转化器 TAC 电路的时间范围;

[0103] 3) 设定 TAC 补偿增益为 1, TAC 起始偏移为 0.78%,选择 9.02% 为 TAC 的时间幅度下限阈值,来消除 TPSF 在开始记录时受到的突变噪声;

[0104] 4) 常量分数分辨率的下限阈值为 -100mv,用来滤除测量中的背景噪声;

[0105] 5) 模拟-数字信号转换器的位数为 12,将 70ns 的时间范围,转换到 4096 个时间通道,每个通道的宽度为 17.1ps;

[0106] 6) 在系统各个有源部件的参数设定完成后,PMT 的光子渡越时间为 180ps,半导体激光器的输出脉冲半高宽在 780nm 和 830nm 下,分别为 70ps 和 50ps,加上波分复用器、光开关、光纤、滤波片的展宽,系统整体的时间分辨能力为 250 ~ 320ps;

[0107] S2 获取滤波轮上衰减片的性能参数:

[0108] 根据系统设定的积分时间、时间通道参数和可能的最高光子出射强度等在测量前加以调整,以获得最佳的 SNR。因此,在正式测量前,需要知道每组探测位置上的 ND 衰减片和荧光滤波片组的真实性能。ND 衰减片的性能,通过一种能够消除暗计数噪声影响的相对测量法获得。例如,在满足单光子计数的条件下,用滤波轮上第二个孔处通过的光流量 $\Gamma_{OD=1}$ 除以第一个孔处的光流量 Γ_{EMPTY} ,得到标记为 OD1 的衰减片的相对透过率为 $\Gamma_{OD=1} / \Gamma_{EMPTY}$,然后依次获得 $\Gamma_{OD=n} / \Gamma_{OD=n-1}$ ($n = 2, 3, 4$),进而得到各个 ND 衰减片的绝对透过率。用 830nm 波长作为 ICG 荧光的最大发射波长,照射荧光滤波片组,得到 $\Gamma_{荧光} / \Gamma_{EMPTY}$,从而可知系统在 FDOT 测量时,获得荧光信号的能力。

[0109] S3 选定分层扫描测量方式：

[0110] 本系统采用 4 层源—探测通道环形配置方式，在圆柱形成像腔上每一层有 8 个均匀分布的源—探测位置；每一层具体安装的源—探测光纤，及其对应的 1×32 光开关和 $4 - 8 \times 1$ 光开关通道如下：

[0111] 第一层，源—探测光纤序号 1, 2, 9, 10, 17, 18, 25, 26；对应 1×32 光开关上相同序号的通道， $4 - 8 \times 1$ 光开关上并行的第 1、2 列通道；

[0112] 第二层，源—探测光纤序号 3, 4, 11, 12, 19, 20, 27, 28；对应 1×32 光开关上相同序号的通道， $4 - 8 \times 1$ 光开关上并行的第 3、4 列通道；

[0113] 第三层，源—探测光纤序号 5, 6, 13, 14, 21, 22, 29, 30；对应 1×32 光开关上相同序号的通道， $4 - 8 \times 1$ 光开关上并行的第 5、6 列通道；

[0114] 第四层，源—探测光纤序号 7, 8, 15, 16, 23, 24, 31, 32；对应 1×32 光开关上相同序号的通道， $4 - 8 \times 1$ 光开关上并行的第 7、8 列通道；

[0115] 开始逐层测量，每层测量的操作步骤如下：

[0116] 1) 将 $4 - 8 \times 1$ 光开关切换到这一层对应的第一列通道；

[0117] 2) 1×32 光开关依次切换 8 个通道，每次完成 1 次 4 通道并行测量；

[0118] 3) $4 - 8 \times 1$ 光开关切换到这一层对应的第二列通道；

[0119] 4) 1×32 光开关依次切换 8 个通道，每次完成 1 次 4 通道并行测量；

[0120] 然后，进入下一层测量，重复每层测量的操作步骤完成 4 层的测量。

[0121] 不同于以往的全三维测量方式，本系统不论在扩散光学断层成像，还是荧光扩散断层成像测量时，源光纤激励，只有同一层的探测光纤进行探测。因此每一层测量，首先， $4 - 8 \times 1$ 光开关切换到这一层对应的第一列通道， 1×32 光开关依次切换 8 个通道，每次完成 1 次 4 通道并行测量，然后 $4 - 8 \times 1$ 光开关切换到这一层对应的第二列通道， 1×32 光开关依次切换 8 个通道，每次完成 1 次 4 通道并行测量，如此，就完成单独一层的测量工作。其他探测层面上的工作流程，与其一致。所以，本系统在进行三维目标体的测量工作时，可以获得 $4 \times (4 \times 8 \times 2) = 256$ 组数据量。

[0122] S4 选择测量阈值优化策略，其步骤如下：

[0123] 时序多通道探测技术的缺点主要是系统整体的测量时间过长，因此在本系统的测量过程中，在保证较高 SNR 的前提下，为了提高测量速度，采用了测量阈值优化策略，其步骤如下：

[0124] 1) 对已知均匀光学参数目标体预先测试，获得一个在实际测量时令人满意的光子计数下限阈值；

[0125] 2) 测量时，在没有到达设定的积分时间的情况下，当四个并行通道的 TPSF 曲线的最大值都达到或超过设定下限阈值时，提前停止这四个通道上的测量，否则测量活动将持续进行直到满足所设的积分时间；

[0126] 3) 进行到下一组四个通道的测量，重复步骤 2)，直到整个测量结束；

[0127] 4) 每组测量结束后，记录下各个通道所用的真实测量时间，用来在后续过程中对 TPSF 曲线进行时间归一化处理；

[0128] 由于采用了多层源—探测环形配置方式，光纤的位置呈现对称式分布，所以采用阈值下限的策略能够有效地缩短整体测量时间。

[0129] S5 进行临床测量；

[0130] 1) 预测量

[0131] ①成像腔内充满与人体正常乳腺组织光学参数相同的匹配液,形成光学背景均匀的液态目标体；

[0132] ②使用编写的控制软件,进行滤波轮衰减片的自动选取；

[0133] ③ 32 个源光纤依次激励,通过读取不同 ND 衰减片下,四个 PMT 上的光子计数率,选取合适的衰减片,在满足单光子计数的前提下,保证探测器获得尽可能高的光子计数率；

[0134] ④保存各个源—探测下的衰减片索引值；

[0135] ⑤对均匀仿体进行三维时间相关单光子 DOT 测量,在各个源—探测位置,采用相应的衰减片,获得 DOT 重建中需要的均匀目标体数据；

[0136] 2) 人体 DOT 测量

[0137] ①被检测者趴在检测平台上,乳腺悬垂于成像腔中,匹配液充满腔体与乳腺组织之间的空隙；

[0138] ②使用编写的软件进行控制,对乳腺进行双波长三维测量,在各个源—探测位置,控制程序选取相应的 ND 衰减片,可以获得 DOT 重建中含有异质目标体的数据；

[0139] 3) 人体 FDOT 测量

[0140] ①对被测者注射一定量的 ICG 溶液；

[0141] ② 20 分钟后,采取与 DOT 测量时相同的姿势；

[0142] ③调节半导体激光器在 830nm 上输出功率为 0,其他不变；

[0143] ④进行 FDOT 的激发光测量,其测量过程与 DOT 测量相同,获得 FDOT 重建中用到的激发光数据；

[0144] ⑤进行 FDOT 的发射光测量,由于进行对荧光信号的采集,通过预先调整,在各个源—探测位置处,滤波轮均设置为荧光滤波片组合,来滤除 ICG 激发光,可以获得 FDOT 重建中的发射光数据。

[0145] 综上所述,本发明的内容并不局限在上述实施例中,本领域的技术人员可以根据本发明的指导思想轻易提出其它实施方式,这些实施方式都包括在本发明的范围之内。

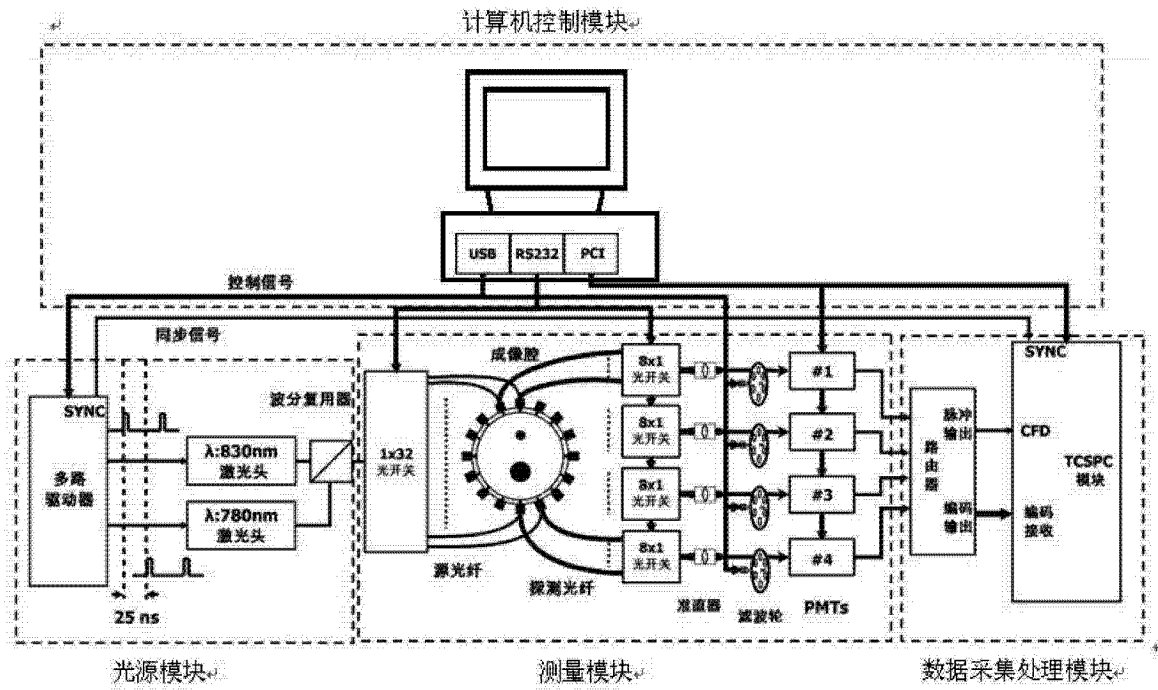


图 1

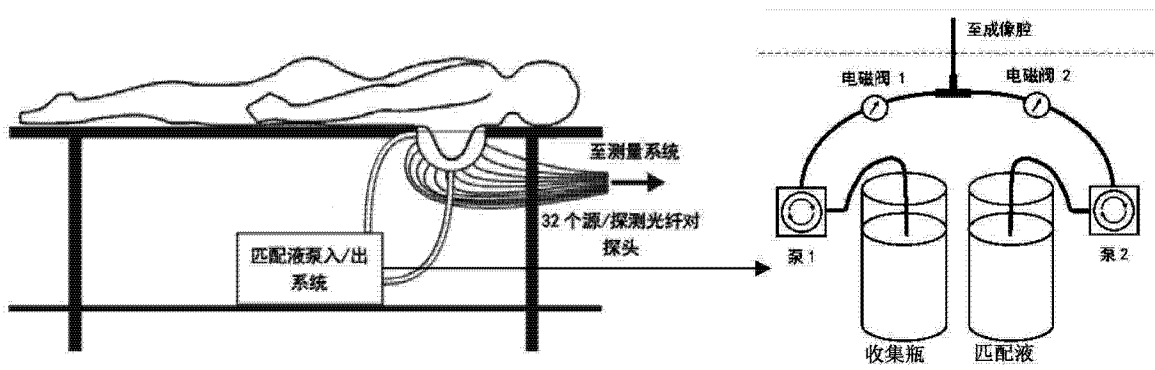


图 2

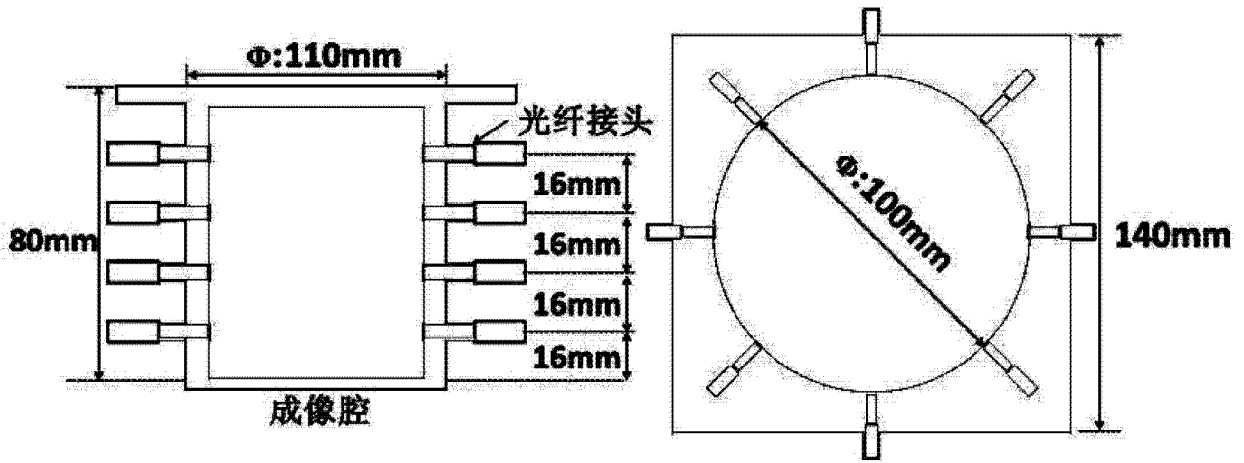


图 3

专利名称(译)	荧光-光学联合断层成像系统及测量方法		
公开(公告)号	CN102920434B	公开(公告)日	2014-11-26
申请号	CN201210408665.7	申请日	2012-10-23
[标]申请(专利权)人(译)	天津大学		
申请(专利权)人(译)	天津大学		
当前申请(专利权)人(译)	天津大学		
[标]发明人	高峰 张伟 武林会 李娇 周仲兴 张丽敏 赵会娟		
发明人	高峰 张伟 武林会 李娇 周仲兴 张丽敏 赵会娟		
IPC分类号	A61B5/00		
其他公开文献	CN102920434A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明公开一种荧光-光学联合断层成像系统及测量方法，包括光源模块，其产生不同波长的激发光并将这些激发光耦合成复合激发光；测量模块，用于放置成像目标体、接收复合激发光、对成像目标体分层进行测量，实现全三维扫描、散射出光子信号并将该光子信号转换为脉冲电信号输出；数据采集处理模块，其接收脉冲电信号并进行多维光子计数测量；计算机控制模块，用于对上述各个模块进行控制并对数据进行采集、分析和显示。本发明将荧光扩散断层成像(FDOT)与扩散光学断层成像(DOT)相融合，实现在FDOT中荧光产率和荧光寿命同时重建，提取出患病区域的目标，为下一步DOT中吸收系数和散射系数重建提供精确位置信息。

