

## 光学相干层析成像技术原理及研究进展

陆冬筱 房文汇 李玉瑶 李金华 王笑军

### Optical coherence tomography: principles and recent developments

LU Dong-xiao, FANG Wen-hui, LI Yu-yao, LI Jin-hua, WANG Xiao-jun

#### 引用本文:

陆冬筱, 房文汇, 李玉瑶, 李金华, 王笑军. 光学相干层析成像技术原理及研究进展[J]. *中国光学*, 2020, 13(5): 919-935. doi: 10.37188/CO.2020-0037

LU Dong-xiao, FANG Wen-hui, LI Yu-yao, LI Jin-hua, WANG Xiao-jun. Optical coherence tomography: principles and recent developments[J]. *Chinese Optics*, 2020, 13(5): 919-935. doi: 10.37188/CO.2020-0037

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.37188/CO.2020-0037>

## 您可能感兴趣的其他文章

### Articles you may be interested in

#### 眼科光学相干层析成像的图像处理方法

Image processing method for ophthalmic optical coherence tomography

中国光学. 2019, 12(4): 731 <https://doi.org/10.3788/CO.20191204.0731>

#### 基于空间光调制器的层析成像技术

Tomography technology based on spatial light modulator

中国光学. 2019, 12(6): 1338 <https://doi.org/10.3788/CO.20191206.1338>

#### 太赫兹波三维成像技术研究进展

Advances in terahertz three-dimensional imaging techniques

中国光学. 2019, 12(1): 1 <https://doi.org/10.3788/CO.20191201.0001>

#### 荧光碳量子点的制备与生物医学应用研究进展

Advances in preparation and biomedical applications of fluorescent carbon quantum dots

中国光学. 2018, 11(3): 431 <https://doi.org/10.3788/CO.20181103.0431>

#### 光学无创血糖浓度检测方法的研究进展

Research progress in optical methods for noninvasive blood glucose detection

中国光学. 2019, 12(6): 1235 <https://doi.org/10.3788/CO.20191206.1235>

#### 生物医学光子学在糖尿病视网膜病变中的应用进展

Advances in applications of biomedical photonics in diabetic retinopathy

中国光学. 2018, 11(3): 459 <https://doi.org/10.3788/CO.20181103.0459>

# 光学相干层析成像技术原理及研究进展

陆冬筱<sup>1</sup>, 房文汇<sup>1</sup>, 李玉瑶<sup>2</sup>, 李金华<sup>1</sup>, 王笑军<sup>3\*</sup>

- (1. 长春理工大学 纳米光子学与生物光子学国际联合研究中心, 纳米光子学与生物光子学吉林省重点实验室理学院, 吉林 长春 130022;  
2. 长春理工大学 生命科学技术学院, 吉林 长春 130022;  
3. 南乔治亚大学物理系, 乔治亚州 斯泰茨伯勒 30460)

**摘要:** 光学相干层析成像 (Optical Coherence Tomography, OCT) 是一种基于低相干光干涉原理, 利用样品背散/反射光与参考光相干的非接触非侵入性的新型成像技术, 可提供具有微米级分辨率的一维深度, 二维截面层析和三维立体的实时扫描图像。OCT 技术具有非接触、无损伤、图像分辨率高且操作简单、便携等优点, 主要应用于生物医学成像和诊断领域, 弥补了共聚焦显微镜成像穿透深度低和超声波成像分辨率低的不足。目前, OCT 技术已作为诊断视网膜疾病的临床标准, 而且 OCT 技术结合内窥镜技术已成为临床上心血管及肠胃疾病诊断的重要工具, 同时也为肌肉骨骼疾病, 乃至癌症早期诊断、手术指导及术后康复提供依据。为了拓宽 OCT 技术的应用范围、提高医疗检测水平, 研究人员正致力于增加 OCT 系统在生物组织中的穿透深度、提高系统的分辨率和信噪比、优化系统综合性能等方面的研究。本文论述了 OCT 系统的原理、分类, 以及其在不同生物医学领域的应用及最新进展。

**关键词:** 光学相干层析成像; 生物医学光学; 近红外光

中图分类号: O439 文献标志码: A doi: 10.37188/CO.2020-0037

收稿日期: 2020-03-13; 修订日期: 2020-04-20

**基金项目:** 教育部“111”创新引智项目 (No. D17017); 国家自然科学基金资助项目 (No. 21703017, No. 11604024); 吉林省科技发展计划项目 (No. 20180519017JH, No. 20190201181JC); 吉林省国际科技合作项目 (No. 20190701029GH); 吉林省教育厅项目 (No. JJKH20190551KJ, No. JJKH20200730KJ); 中国博士后科学基金 (No. 2019M651181); 长春理工大学青年基金及科技创新基金 (No. XQNJJ-2018-03, No. XJLJG-2018-01); 东北师范大学紫外光发射材料与技术教育部重点实验室开放课题项目 (No. 130028908)

Supported by the “111” Project of China (No. D17017); National Natural Science Foundation of China (No. 21703017, No. 11604024); Developing Project of Science and Technology of Jilin Province (No. 20180519017JH, No. 20190201181JC); International Science and Technology Cooperation Project of Jilin Province (No. 20190701029GH); Project of Education Department of Jilin Province (No. JJKH20190551KJ, No. JJKH20200730KJ); China Postdoctoral Science Foundation (No. 2019M651181); Youth Fund and Technology Innovation Fund of Changchun University of Science and Technology (No. XQNJJ-2018-03, No. XJLJG-2018-01); Open Foundation of Key Laboratory for UV-Emitting Materials and Technology of Ministry of Education, Northeast Normal University (No. 130028908)

# Optical coherence tomography: principles and recent developments

LU Dong-xiao<sup>1</sup>, FANG Wen-hui<sup>1</sup>, LI Yu-yao<sup>2</sup>, LI Jin-hua<sup>1</sup>, WANG Xiao-jun<sup>3\*</sup>

(1. *International Joint Research Center for Nanophotonics and Biophotonics, Nanophotonics and*

*Biophotonics Key Laboratory of Jilin Province, School of Science, Changchun*

*University of Science and Technology, Changchun 130022, China;*

2. *School of Life Science and Technology, Changchun University of*

*Science and Technology, Changchun 130022, China;*

3. *Department of Physics, Georgia Southern University, Statesboro, Georgia 30460, USA)*

\* *Corresponding author, E-mail: xwang@georgiasouthern.edu*

**Abstract:** Optical Coherence Tomography (OCT) is a new imaging technique that uses interference in low coherent light by measuring the delay and magnitude of backscattered or reflected signals from the sample. OCT technology can provide real-time structural information with one-dimensional depth and two- and three-dimensional tomography at micron-scale resolution. Besides its high spatial resolution, OCT imaging is beneficial for its non-contact and non-invasive methodology. The system is also easy to operate and relatively portable. OCT technology is mainly applied in the biomedical imaging field for diagnoses, making up for the shortcomings of the low penetration depth in confocal microscopes and the low resolution in ultrasonic imaging. At present, OCT technology has been used as the clinical standard for the diagnosis of retinal diseases, and the combination of OCT technology and endoscope technology has become an important tool for the clinical diagnosis of cardiovascular and gastrointestinal diseases. It also provides references for early cancer diagnosis, surgical guidance and postoperative rehabilitation of musculoskeletal diseases. To broaden the application of OCT technology and improve its medical detection capabilities, researchers are committed to increasing the penetration depth of OCT imaging in biological tissue, improving the system's resolution and signal-to-noise ratio, and optimizing its overall performance. This review introduces the principle and classification of OCT systems, their applications and their recent progress in various biomedical fields.

**Key words:** optical coherence tomography; biomedical optics; infrared

## 1 引 言

疾病的早发现、早诊断、早治疗对防止重大疾病的发生以及提高疾病的治疗效果起着至关重要的作用。生物医学成像技术的迅速发展,为更好地进行疾病的诊断、分析、治疗以及愈后观察提供了强有力的支撑。传统的非光学成像技术主要有 X 射线计算机层析成像技术<sup>[1]</sup>、超声成像技术<sup>[2]</sup>、磁共振成像技术<sup>[3]</sup>等,但是这些生物医学成像技术都存在着某些方面的不足,如 X 射线计算

机层析成像对生物体的辐射比较大,而超声成像的分辨率比较低,磁共振成像扫描时间长,不利于实时观察等。由于生物组织一般都具有光的吸收、反射、散射、荧光效应等光学特性,利用生物组织的这些不同光学特性的光学成像技术可以克服上面的不足,目前已成为生物光子学发展的热点方向。

目前,光学成像技术主要有:荧光成像技术<sup>[4]</sup>、多光子显微镜成像技术<sup>[5]</sup>、共聚焦显微镜成像技术<sup>[6]</sup>和光学相干层析成像技术 (Optical Coherence Tomography, OCT)<sup>[7]</sup>等。这些成像技术都具

有独特的优势,却也存在着各自的不足,例如,荧光成像技术需要特殊的荧光标记;多光子及共聚焦显微镜成像技术分辨率高但穿透深度低,且常常需要对组织或细胞进行切片取样;在临床应用中存在操作复杂和耗时等不足。OTC 成像技术<sup>[8]</sup>是近些年迅速发展起来的一种新型生物医学成像技术,其具有非接触、非侵入、无损伤、成像分辨率高、成像速度快、灵敏度高、实时性好、三维成像、易与内窥镜技术相结合、操作简单等优点<sup>[9]</sup>。OTC 技术填补了在毫米成像深度和微米成像分辨率尺度上生物医学成像领域的空白<sup>[10]</sup>。由于不需要引入外源造影剂,也不需要生物组织进行生理切片来制备样品。因此,光学相干层析成像技术被称为“光学活检”<sup>[11]</sup>,并可用于病变,如炎症性疾病<sup>[12]</sup>的治疗过程,如光热治疗及光切除<sup>[13]</sup>的实时观测。

光学相干层析成像方式和超声成像相似,但采用的发射源和探测过程不同,超声成像是发出、探测声波,而 OCT 是发出并探测光波。由于光速太快,无法像超声波那样分时检测,OCT 采用低相干光干涉原理探测背散射信号。具体为:光源发出的光在样品表面和内部不同位置被散射,通过对空间或时间的扫描,探测生物组织或材料的内部结构,可以获得不同对比度的信号,再经过数据处理后,形成生物组织或材料微观结构的二维或三维高清图像。OCT 结合了光外差及扫描层析成像技术的优点,是从生物组织这类强散射介质中快速实时获取高分辨率、高灵敏度图像的一种新技术,自 1991 年首次报导以来发展迅速<sup>[7]</sup>,已在生物和医学领域中获得了广泛的应用<sup>[14-20]</sup>。

本文首先对 OCT 系统的原理、光源和重要参数进行介绍,然后,对时域、频域等不同类型的 OCT 技术进行对比分析,最后,论述了 OCT 技术在眼科医学、口腔医学、皮肤医学和心血管医学等主要生物医学领域的应用情况。

## 2 OCT 系统介绍

### 2.1 OCT 系统的基本原理

生物组织具有高散射特性,内部组织的折射

率会有微小变化,光在生物组织中传播时被界面反射和散射,不同深度的出射光波的位相不同,可根据这些相位的变化对组织进行成像。光学相干层析成像是一种基于低相干光干涉测量的技术,它利用宽带光源的低时间相干性分辨检测介质不同深度的反射光或背散射光,获取样品的断层扫描图像。OCT 探测系统的核心是一个迈克尔逊干涉仪,图 1 为 OCT 系统的原理示意图。光源发出的光经 2×2 光纤耦合器分为两束:一束作为参考光束射向参考臂内的平面反射镜;另一束作为测量光束射向样品臂内的样品<sup>[21]</sup>。参考光束被平面镜反射与样品产生的背散射光在光纤耦合器内进行干涉,形成携带样品内部信息的干涉光。通过改变参考光与从样品不同深处返回的背向散射光的光程差,并使用光外差探测技术,可得到样品纵向的一维结构数据,再对样品臂的扫描进行横向控制,改变其光斑位置,就可以获得样品的二维测量数据。将矩阵信号经过计算机进行图像处理,并根据信号的强弱,赋予相应的灰度或者相应的色彩,从而得到样品的灰度或伪彩色的二维层析图像和三维立体结构图像。

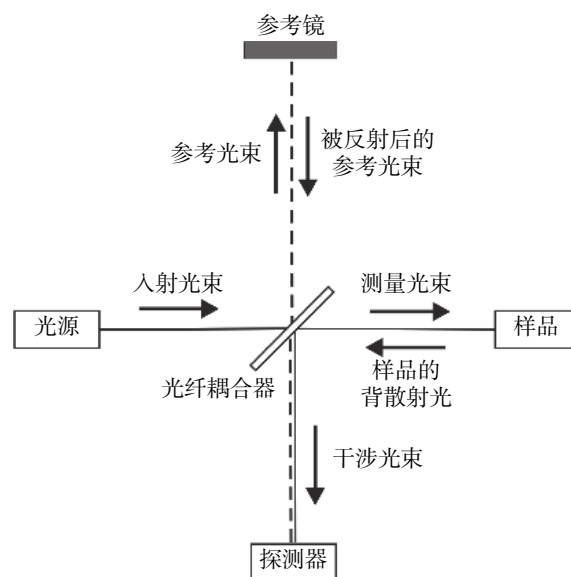


图 1 OCT 系统的原理示意图

Fig. 1 Schematic diagram of the OCT system

### 2.2 OCT 系统的光源

由于干涉发生条件可知,只有当参考光与信号光的光程相等或光程差在光源相干长度之内时,



重合的参考光和信号光才会产生干涉信号。由于窄带光具有较高的相干性,因此窄带光的相干长度较长无法实现较高的空间分辨率,而宽带光具有较低的相干性,相干长度较短。在光程差为零时有最佳干涉信号,随光程差增大,干涉信号快速衰减,如图 2 所示。若选择窄带光作为 OCT 系统的光源,由于相干长度较长,随着参考光与信号光光程差的变化,系统得到的干涉条纹的对比度不会产生明显变化,这就无法准确推断光程差的变化量。相反,若选择宽带光作为 OCT 系统的光源,由于相干长度较短,在相干长度内,随着参考光与信号光光程差的变化,系统得到的干涉条纹的对比度会产生较大的变化,而在相干长度之外时,因为不会发生干涉而得不到干涉条纹。因此,探测器能够灵敏地检测到光程差的变化,使 OCT 系统具有较高的定位精度。本文 OCT 系统选择具有很短相干长度(1~10  $\mu\text{m}$ )的宽带光作为光源,这使 OCT 系统具有较高的纵向分辨率<sup>[22]</sup>。

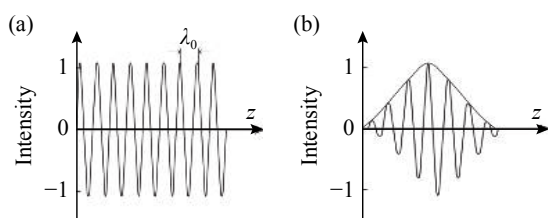


图 2 (a) 窄带光与 (b) 宽带光的相干特性示意图  
Fig. 2 Schematic diagram of the coherent characteristics of (a) narrow-band light and (b) wide-band light

OCT 系统的光源决定了其所能实现的性能,除了选择宽带光源以提高系统纵向分辨率,OCT 系统还较多地使用波长在 700~1500 nm 的近红外光源。这是因为生物组织对近红外光的吸收和多次散射相对较弱,上述波长的光源可以增加生物组织的穿透深度,减少信号处理难度且获得更多生物信息。另外,由于生物组织的背散射光很弱,因此,在不损伤样品的前提下,OCT 系统会选择功率高的光源,以得到更多的背散射光信号,提高 OCT 系统的探测灵敏度和成像质量。

### 2.3 OCT 系统的相位调制

为提高信噪比 (Signal-to-Noise Ratio, SNR) 或系统的动态测量范围 (Dynamic Range, DR),

OCT 通常对参考光和样品信号光进行位相调制,然后对调制的干涉信号进行锁相放大。相位调制极大地提高了系统测量的动态范围,目前,OCT 系统常用的相位调制方法是拉伸光纤法。拉伸光纤法具有精度高、易控制等特点。常用的光纤相位调制器是将光纤紧紧缠绕在 PZT 压电陶瓷(柱环、片或筒)上,并用胶封装。如将压电陶瓷柱环的内外加上固定频率的调制电压,陶瓷环会随着调制电压膨胀或收缩,而陶瓷上缠绕的光纤则会随着陶瓷环半径的变化而拉伸或收缩,这样即可通过改变光纤的长度来对传输光的相位进行调制。这种传输光相位调制方法的优点在于在调制时不需要中断光路,保证了全光纤的工作状态。

### 2.4 OCT 系统的分辨率

#### 2.4.1 纵向分辨率

生物医学领域对生物成像系统的分辨率要求很高,纵向分辨率作为一个重要参数常被用于评价 OCT 系统性能的优劣。有几种方法可以表达 OCT 系统的纵向分辨率<sup>[23]</sup>,通常将其定义为系统光源自由空间的相干长度,  $L_c$ 。其表达式如下:

$$L_c = \frac{2 \ln 2}{\pi} \cdot \frac{\lambda_0^2}{\Delta \lambda}, \quad (1)$$

其中:  $\lambda_0$  为光源中心波长,  $\Delta \lambda$  为光源强度半高全宽对应的波长带宽(假设光源的频谱分布为高斯线型)。由上式可以看出,光源的带宽越大,光源的相干长度越短,相应的 OCT 系统的纵向分辨率越高。然而,当光源的带宽增大到一定程度后,继续增加光源的带宽会使光学器件引入的色差和色散程度显著增加,这会导致纵向分辨率下降,所以,提高 OCT 系统的纵向分辨率时,应该综合考虑光源带宽和系统色散的匹配程度,选择合适的光源带宽。目前,OCT 系统通常采用中心波长为 840 和 1300 nm 的超辐射发光二极管作为光源,其纵向分辨率可达 10  $\mu\text{m}$  左右。采用 1050 nm 扫频光源的 OCT 系统实现了 5.3  $\mu\text{m}$  的纵向分辨率<sup>[24]</sup>。有报道指出,利用宽带短脉冲光源 (Ti:Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 激光器, 800 nm 附近输出) 的 OCT 系统实现了高达 1  $\mu\text{m}$  的纵向分辨率<sup>[25]</sup>。

### 2.4.2 横向分辨率

OCT 系统横向分辨率与纵向分辨率是独立的, 因此, 在进行光学系统设计时, 可根据实际需要设计横向分辨率, 而不会影响系统的纵向分辨率。最佳系统横向分辨率可由阿贝判据给出:

$$\Delta x = \frac{4\lambda_0 f}{\pi d} = 0.61 \frac{\lambda_0}{NA}, \quad (2)$$

其中,  $f$  为焦距,  $d$  为通光孔径,  $NA$  为数值孔径。由式(2)可知, 可以通过选择具有较大数值孔径的显微物镜来提高 OCT 系统的横向分辨率。目前 OCT 系统的横向分辨率可达到  $5 \mu\text{m}$  左右, 与纵向分辨率相当<sup>[26-27]</sup>。

## 3 OCT 的类型和发展

### 3.1 时域 OCT (TD-OCT)

1991 年, 美国 MIT 的 Fujimoto 小组首次提出 OCT 技术, 并成功将 OCT 技术用于人体视网膜活体二维成像<sup>[7]</sup>。这意味着实现了活体生物的高分辨率实时成像, 在当时的生物医学成像领域

引起了不小的轰动。当时使用的是基于时域探测的点探测器和参考臂机械扫描为主的 OCT 系统, 因此将这类 OCT 系统简称为时域 OCT (TD-OCT)。图 3 给出了 TD-OCT 系统的结构示意图。TD-OCT 系统类似于迈克尔逊干涉仪, 是一个低相干系统。TD-OCT 系统的光源多选用具有低相干性的宽带光。入射光在经过光纤耦合器后被分为两束光, 一束光进入参考臂, 经过准直透镜后射向可沿光轴移动的平面反射镜, 作为参考光束, 利用光学延迟线带动反射镜运动, 可改变参考臂光程。另一路射向样品臂内, 作为探测光束, 由透镜系统聚焦在样品某一层面上, 探测光束在样品不同深度上产生背散射信号光。探测光束在样品上产生的背散射光与经平面镜反射后的参考光束在光纤耦合器中发生干涉, 这些干涉光中既有携带样品内部信息的信号光, 也有一些光噪声, 需要通过前期的相位调制和后期的解调来提高信噪比。另外, 还可以利用偏振调制器通过改变扭矩来调整光在光线中传播的偏振方向, 以获得最强的干涉信号。

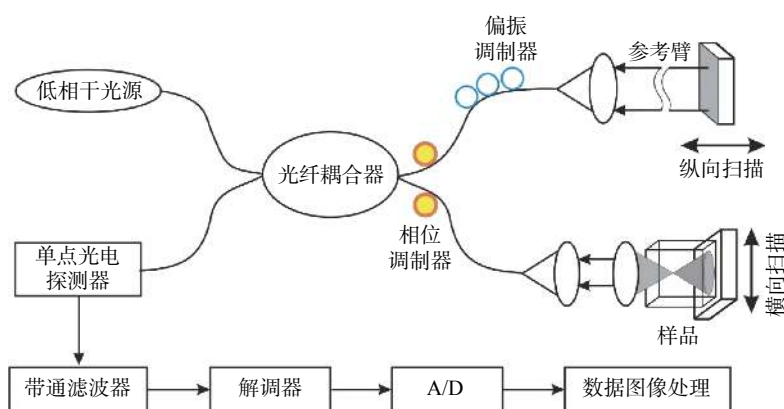


图 3 时域 OCT 系统结构图

Fig. 3 Schematic diagram of the TD-OCT system

TD-OCT 系统使用单点探测器来接收探测干涉信号, 而单点探测器的特点是每次只能获得很少(在一个相干长度左右)的干涉信号, 这就需要参考臂具有沿纵向扫描的能力, 从而实现对不同深度样品信号的探测, 再通过逐点的信号叠加, 就可以得到样品的一维结构特征。再通过控制样品臂的横向扫描, 改变其光斑位置, 在空间上对样品

进行二维扫描, 就可以获得样品的断层扫描信号。探测到的干涉光信号经过放大器、带通滤波器、解调器、A/D 转换器后, 利用计算机进行数字图像处理就可以重新构建样品内部的二维层析图像和三维立体结构图像。

TD-OCT 系统结构比较复杂, 纵向扫描常会用到扫描镜和扫描延迟线, 横向扫描常会用到可

以水平移动和旋转的反射镜,因此,TD-OCT 系统的成像速度受机械扫描结构影响较大<sup>[28]</sup>。最早的光学扫描延迟线系统是基于步进电机的平移反射镜系统<sup>[29]</sup>,之后逐渐出现了基于压电控制的平移反射镜系统<sup>[30]</sup>、可旋转的立方体反射镜系统<sup>[31]</sup>、以及可旋转的微镜阵列系统<sup>[32]</sup>。目前 TD-OCT 系统普遍采用的是双通道快速扫描光学延迟线系统<sup>[33]</sup>,然而,即使引入双通道快速扫描光学延迟线,TD-OCT 系统的扫描速度也只能达到几百赫兹<sup>[33]</sup>,无法满足 OCT 成像技术发展的需要,较慢的成像速度极大地制约了 TD-OCT 系统的应用。

### 3.2 频域 OCT

对于 TD-OCT 系统,机械扫描方式限制了其成像速度,而且由于光源相干门的制约,只有样品臂与参考臂之间的光程差在光源相干长度内的少部分背散射光可以参与成像,这在一定程度上限制了数据采集的效率,降低了 TD-OCT 的信噪比。为了提高 OCT 系统的成像速度和信噪比,频域 OCT,又称傅立叶域 OCT(FD-OCT)应运而生。FD-OCT 去除了 TD-OCT 中参考臂的机械扫描结构,不需要对样品进行纵向扫描,只需要对不同时刻的干涉光信号做傅立叶变换,就能得到样品深度信息,再通过对横向两个维度进行扫描即可获得样品的三维图像。FD-OCT 极大地改进了成像速度(几万赫兹)和信噪比<sup>[34-35]</sup>。

根据光源和探测方式的不同,FD-OCT 可细分为谱域 OCT(Spectral Domain OCT, SD-OCT)<sup>[36-37]</sup>和扫频 OCT(Swept-Source OCT, SS-OCT)两种<sup>[24, 38]</sup>。其中,谱域 OCT 系统采用宽带光源、光栅光谱仪和线阵探测器,而扫频 OCT 采用扫频光源(可调谐激光器)和点探测器;SD-OCT 是对 OCT 的干涉信号分光,而 SS-OCT 是对 OCT 光源分光。随着线阵探测器和高速扫频光源的不断发展,目前 FD-OCT 的成像速度已经可以达到几十万赫兹(每秒钟的扫描次数),甚至是几兆赫兹<sup>[24, 37]</sup>,并凭借其成像速度快、信噪比高的显著优势而占据大部分 OCT 市场。

基于频域探测技术的 SD-OCT 系统最早是由 Fercher 等人在 1995 年提出<sup>[39]</sup>。这是一套光谱干涉仪,在图 3 的基础上进行改进,以光栅光谱仪

及面阵 CCD 取代图 3 中的单点探测装置。系统采用波长为 780 nm 的宽带光源,不含有光学延迟线(从而大大提高了成像速度),探测部分采用的是具有 1800 线对衍射光栅的光谱仪和具有 320×288 像素数的光电二极管阵列,参考光与样品的背向散射光汇合发生干涉后,先经过光谱仪分光,再经过透镜将光汇聚到探测器阵列上,通过对采集到的干涉信号做傅立叶变换就可以得到样品纵向信息。Fercher 等人成功利用这套 SD-OCT 系统实现了对眼睛模型内部一维距离的测量,并且成功测量出人眼角膜的厚度。

2002 年, Wojtkowski 等人利用中心波长为 810 nm、光源带宽为 20 nm, 1800 线对的光栅光谱仪,和 1024×128 像素的面阵 CCD 的 SD-OCT 系统,首次成功实现了对人眼眼底视网膜的动态成像<sup>[40]</sup>。该系统的纵向分辨率为 15 μm,由于面阵 CCD 时间响应的限制,其纵向扫描速率较低,只有 50 Hz。次年, Wojtkowski 等人通过缩短 CCD 的积分时间使 SD-OCT 系统的纵向扫描速率提升到 15.6 kHz<sup>[41]</sup>。2004 年, Nassif 等人首次提出将工业上常用的高速线阵 CCD 用于 SD-OCT 系统,将 SD-OCT 系统的纵向扫描速率提升到 29.3 kHz,同时显著提高了系统的灵敏度<sup>[42]</sup>。2008 年, Potsaid 等人利用线阵 CMOS 相机采集信号,成功地将 SD-OCT 系统的纵向扫描速率提升到 312.5 kHz<sup>[43]</sup>。具有超高成像速度的 SD-OCT 系统使得对动态样品的三维成像成为可能<sup>[44]</sup>,尤其是在一些眼科疾病的诊断研究中,SD-OCT 系统起到了至关重要的作用<sup>[45]</sup>。

SD-OCT 系统使用的阵列 CCD 多是在 800 nm 波段具有高灵敏度的硅基光子探测材料,适合对弱散射组织如眼睛进行成像,但对于 1000 nm 波段的灵敏度较低,而在 1300 nm 波段有高灵敏度的锗基半导体材料的价格又非常昂贵,这些因素制约了 SD-OCT 系统在具有强散射的生物组织中的应用。SS-OCT 技术出现的比 SD-OCT 技术稍微晚一些。1997 年, Chinn 等人首先搭建了基于可调谐激光器和单点探测器的 SS-OCT 系统,该系统利用扫频光源代替宽带光源,扫频光源的中心波长为 840 nm,扫描范围为 25 nm,峰值功率



为 35 mW, 扫频速度为 10 Hz。具有样品信息的干涉信号则通过具有高响应速度的单点探测器进行采集<sup>[46]</sup>。由于 SS-OCT 系统可以通过选用不同光敏材料而在多个波段(如 1000 nm、1310 nm 和 1550 nm)获得较好的灵敏度, 因此, SS-OCT 系统适用于对强散射生物组织如上皮组织进行成像。此外, 商业化的单点探测器和数字采集卡可以使 SS-OCT 系统获得更快的采集速度, 从而抑制因样品振动而产生的伪像。只是由于光源不是宽带光源, 光源的相干长度较长, 导致 SS-OCT 系统的纵向分辨率没有 SD-OCT 系统高。不过, SD-OCT 和 SS-OCT 这两种 FD-OCT 技术通过对光谱信息(分别通过空间和时间分光谱)进行傅立叶变换, 就可以直接得到样品在深度方向上的一维信息。由于 FD-OCT 避免了纵向扫描过程, 与 TD-OCT 相比, FD-OCT 的成像速度有几个数量级的提升。

### 3.3 功能 OCT

上面提到的各种 OCT 技术可以归为一类, 即传统 OCT。由于传统 OCT 技术只能获得生物组织样品的结构信息, 而疾病的早期组织结构变化并不明显, 很难单纯通过结构信息来发现组织的病变和异常。因此, 科学家们在提高 OCT 的分辨率和成像速度的同时, 也在发展具有特定功能化的 OCT 技术, 以满足临床诊断等实际应用中不同的应用需求。目前, 通过将 OCT 与其他技术相结合, 已经有偏振 OCT、多普勒 OCT、OCT 微血管造影技术和内窥 OCT 等功能 OCT 技术相继问世<sup>[47-49]</sup>。功能 OCT 技术的出现拓宽了 OCT 技术的应用领域, 为一些特殊生物组织和环境的成像提供了强有力的手段。

偏振 OCT(Polarization Sensitive OCT, PS-OCT)是利用偏振光对生物(或植物)组织的纤维结构进行三维成像分析。由于生物组织具有各向异性的特点, 因此生物组织也具有偏振特性。由于病变组织的背散射光强度和偏振情况等光学性质与正常生物组织有明显差异<sup>[50]</sup>, 因此, 可以通过研究生物组织双折射特性的变化情况来诊断生物组织是否发生病变。1992 年 Fujimoto 等人首次搭建了基于自由空间的 PS-OCT 系统<sup>[47]</sup>。

从此, PS-OCT 系统被广泛应用于医学成像领域, 2001 年 Park 等人利用 PS-OCT 系统对皮肤内胶原蛋白双折射效应的变化进行研究, 实现了对皮肤灼伤程度的诊断<sup>[51]</sup>。PS-OCT 还用于牙齿早期龋齿发病和病变的成像检测<sup>[52]</sup>及青光眼的早期诊断等<sup>[53]</sup>。

多普勒 OCT(Doppler OCT, D-OCT)是将多普勒技术与 OCT 成像技术相结合, 其不仅可以对样品结构进行成像, 还可以利用多普勒频移对样品内部散射粒子的流速进行测量, 从而辅助血管疾病诊断, 在生物医学等领域备受关注。1995 年, 本课题组首次利用 D-OCT 对胶原管道中流动的油脂进行了模型生物实验, 并精确测得了层流分布, 与理论实验结果完全符合<sup>[48, 54]</sup>。1997 年, Chen 等人利用 D-OCT 探测活体鸡胚绒毛尿囊膜的静脉血管内血流速度, 获得了三维高分辨流速图<sup>[55]</sup>。之后, D-OCT 被多次用于视网膜内血管流速的测定, 对视网膜血管闭塞以及青光眼等各种视网膜疾病的早期诊断具有重要意义<sup>[56-58]</sup>。

肿瘤和血栓等许多疾病都与生物组织血管的微循环有着密切的关系, 基于此, 在传统 D-OCT 基础上逐渐发展起来了一种专门针对微血管的 OCT 微血管造影(Angio-OCT)技术<sup>[49, 59]</sup>。Angio-OCT 技术结合了 OCT 技术的三维成像优势和动态散射技术的运动识别特点, 是一种可以对血管网络进行分割的可视化的 D-OCT 技术, 其可以很大程度上满足临床医学需求的三维血管网络的实时成像。Angio-OCT 技术把动态的血流信号与静态的生物组织信号分开, 从而可以对血流进行成像和量化分析, 进而可以对血管的直径, 血管的网络分布, 以及血流量情况进行动态监控。Angio-OCT 技术由于具有毛细血管水平的分辨率, 同时借助传统 OCT 可实现非接触、无损伤检测, 在视网膜<sup>[60]</sup>、眼脉络膜<sup>[61]</sup>和眼结膜<sup>[62]</sup>等眼部, 皮肤<sup>[63]</sup>, 以及肿瘤<sup>[64]</sup>等组织成像分析中都得到了广泛的应用, 既可以获取高分辨的血管照片, 又可以得到一些血管相关的量化信息, 为相应疾病的早期诊断、病理分析和治疗效果评估等提供依据。



## 4 OCT 的应用

OCT 具有获取图像分辨率高、成像速度快,对被检样品伤害小等优点,同时还可以对材料或者是生物系统的内部微观结构进行高分辨率横断面层析成像,已广泛应用于多个领域,在生物医学及工业检测等方面具有巨大的科研和应用潜力。然而, OCT 最主要的应用还是在生物医学领域,其可为诊疗提供生物医学层析图像。

### 4.1 眼科医学领域的应用

以前,眼部疾病只有当病情十分严重的情况下才能被确诊,而且传统荧光素血管造影技术是侵入式的、超声成像技术也与眼睛有物理接触,这些方法还不能观察到眼部组织的细微变化。OCT 技术的出现使得无损伤观察人眼成为可能。眼球具有较好的光学透明性,而且视网膜较薄的平局厚度(在 0.5 mm 左右)也非常符合 OCT 的探测要求。因此, OCT 技术最早的医学应用即是对视网膜的层析成像(也是第一个商业化的 OCT 诊断仪器)。1993 年, Fercher 等人发表了第一张人类眼底活检 OCT 层析图片,并测量了眼球的长度,这是 OCT 技术在眼科医学上的首次应用<sup>[8]</sup>。通过 OCT 技术获得的视网膜横截面图像的分辨率能够达到光学显微镜观察组织切片的水平<sup>[65]</sup>,对视网膜结构进行无损伤观察成像,这是其他成像技术无法实现的。通过 OCT 技术对神经纤维、内外丛状层、内外核层等的成像,可以实现对视网膜疾病的精确检查。

现在, OCT 技术已经发展成从实验到临床应用的成熟技术,并且逐渐成为眼科临床诊断的重要依据,在了解视网膜结构、研究视网膜疾病的原因、寻找特异性治疗方案等方面发挥越来越重要的作用。随着 OCT 技术的逐渐发展, OCT 技术在眼科医学领域的应用也越来越广泛,已可以直接对人眼结构的前部和后部进行成像<sup>[66]</sup>。2017 年, Fang 等人针对非渗出性老年性黄斑变性患者,提出了一种结合卷积神经网络和图形搜索的视网膜 OCT 图像九层边界自动分割的新框架<sup>[67]</sup>。2018 年, Dias 等人利用扫频 OCT 血管造

影技术研究了非渗出性年龄相关黄斑变性患者亚临床黄斑新生血管的患病率、发生率和自然史<sup>[68]</sup>。2019 年, Bouteleux 等人利用 OCT 技术证实了脉络膜厚度增加是监测年龄相关性黄斑变性复发的新依据, Wu 等人使用 OCT 血管造影术成功对青光眼黄斑血管的密度及毛细血管灌注情况进行了检测<sup>[69-70]</sup>,结果如图 4 所示。2020 年, Wang 等人提出一种稳健的利用卷积神经网络在 OCT 血管造影中对 3 个视网膜丛非灌注区的检测算法<sup>[71]</sup>。Chan 等人利用频域 OCT 系统研究了潜在生物标志物视网膜的 OCT 光谱与阿尔茨海默病和轻度认知障碍症的关系<sup>[72]</sup>。OCT 技术的发展和在眼科医学的成功应用使黄斑病变<sup>[73]</sup>、玻璃体病变<sup>[74]</sup>和青光眼<sup>[75]</sup>等眼部疾病可以得到早期确诊。

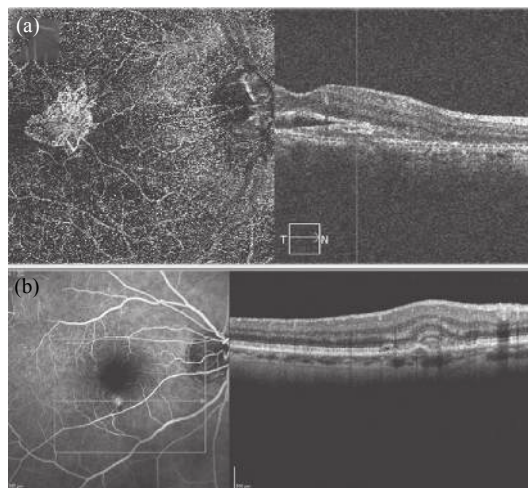


图 4 (a) 脉络膜新生血管的 OCT 血管造影照片。(b) 在发生黄斑病时的脉络膜新生血管的 OCT 照片<sup>[69]</sup>。  
Fig. 4 (a) OCT angiogram of choroidal neovascularization. (b) OCT photo of choroidal neovascularization during macular degeneration.

在商品化方面,眼底诊疗最适合采用 OCT 技术,因此, OCT 眼科诊疗仪器也最先进入市场。1996 年, Humphrey(Zeiss)生产了第一台 OCT 医用仪器——OCT 眼底扫描仪。2000 年和 2002 年分别更新为第 2 代和第 3 代。2006 年, SD-OCT 眼科扫描实现商品化,至 2010 年,全球 OCT 检查超过一亿次。2014 年,用于眼底和脉络膜诊断的 OCT 血管造影仪进入市场<sup>[76]</sup>。

## 4.2 口腔医学领域的应用

由于可实现活体观测,且具有高灵敏度、高清晰度等优点,OCT技术在牙体、牙周组织以及口腔黏膜的早期疾病检测和诊断方面具有较高的应用价值。在1998年,Colston等人首次取得了体外猪前磨牙牙本质及其牙周组织的OCT图像<sup>[77]</sup>。由于牙齿具有双折射等偏振特性,因此,可以通过测量牙齿组织的偏振特性进行成像。1999年,本课题组利用OCT技术成功对人类牙齿的牙本质和牙釉质进行成像(图5b),并测得了牙本质和牙釉质的折射率及牙本质小管的取向分布<sup>[78]</sup>。2017年,Aden等人通过三维OCT技术实

现了牙齿早期表面糜烂的相关性研究<sup>[79]</sup>。2018年,Zhou等人利用扫频OCT研究了根龋在干湿条件下的变化规律<sup>[80]</sup>。2019年,Alghilan等人利用偏振OCT精确测得了牙齿表面牙釉质的表面粗糙度和去矿化作用的影响程度<sup>[81]</sup>。2020年,Araveti等人利用扫频OCT研究了人类牙齿的牙骨-釉质界面形态的变化规律<sup>[82]</sup>。现在,利用OCT技术既可以获取牙本质图像,又可以对髓腔表面牙本质厚度进行无创定量测定,还可以获得牙齿微结构的三维图像,从而定量和定性分析口腔的健康状况,并为治疗提供依据。

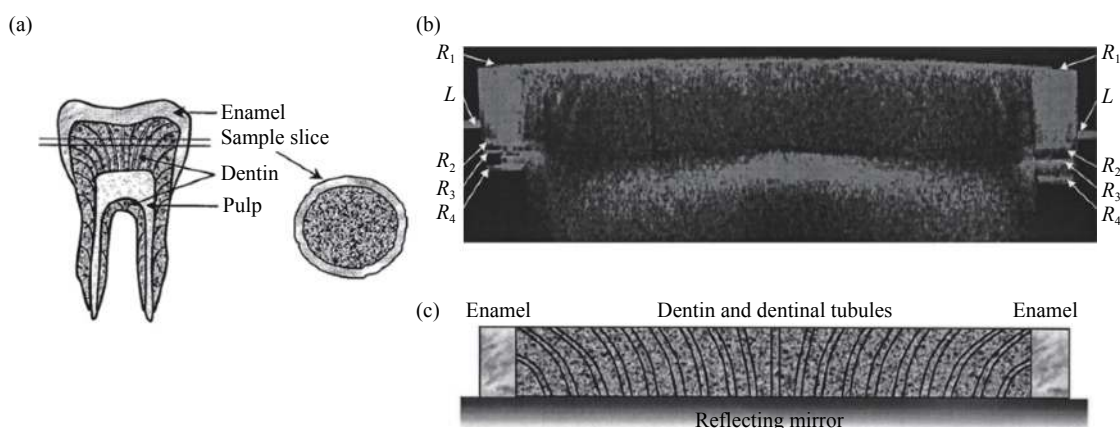


图5 (a)人类臼齿矢状切面示意图(左)和平板切片样品(右)。(b)牙齿切片样品的偏振OCT照片(宽10.8 mm,深600  $\mu\text{m}$ )。(c)与图(b)对应的齿形截面示意图<sup>[78]</sup>。

Fig. 5 (a) Schematic diagram of a sagittal section of a human molar (left) and a slab sample (right). (b) PS-OCT image of a tooth sample extending through the diameter of the sample disk (10.8 mm wide by 600  $\mu\text{m}$  deep). (c) Schematic diagram of a tooth's cross section corresponding to the PS-OCT image in (b)<sup>[78]</sup>.

## 4.3 皮肤医学领域的应用

皮肤是人体表面积最大的器官,是人体与外界的一道重要屏障,具有体温调节、隔绝外界病菌等重要作用。皮肤内部的成分变化及血液循环在临床上可以作为许多皮肤科病变的诊断依据。许多皮肤病如角质层角化过度、角化坏死、真皮内空洞等均会引起皮肤组织微观结构的改变。现在常用的皮肤组织病变检查大多数要进行组织活检,缺点是会带来创伤并且有感染的风险。而OCT技术可无创、实时成像,而且分辨率高,不仅能够通过对角质层、表皮和真皮进行高分辨率成

像,检查难以发现的炎症、坏死、真皮内空洞、角化不全和角化过敏等皮肤异常,也可显著减少具有损伤性的皮肤活检,是非常有潜力的皮肤医学诊断方法<sup>[83-84]</sup>。

近年来,OCT成像技术在皮肤医学领域的应用越来越广泛。2019年,Fuchs等人利用OCT成像技术研究了药物在健康皮肤和痤疮皮肤中的传递机制(图6)<sup>[85]</sup>。在皮肤肿瘤成像和检测方面,OCT技术具有重要的应用前景。由于正常皮肤真皮中胶原纤维的高度有序结构会随着皮肤发生病变而改变,从而导致皮肤的双折射和散射等光

学特性发生改变,因此,利用功能性 OCT 可以测量肿瘤厚度,也可以为皮肤癌的定位和表征提供更多的信息<sup>[86-87]</sup>。2019 年, Kratkiewicz 等人成功利用 OCT 技术实现对黑色素瘤皮肤癌的成像和诊断<sup>[88]</sup>。Zhao 等人成功开发了双轴光学相干层析成像技术,使穿透深度显著增加,对皮肤组织的成像深度高达 2 mm<sup>[89]</sup>。2020 年, Yow 等人讨论了各种皮肤 OCT 图像的层分割方法,以及在改善皮肤疾病管理方面的作用<sup>[90]</sup>。

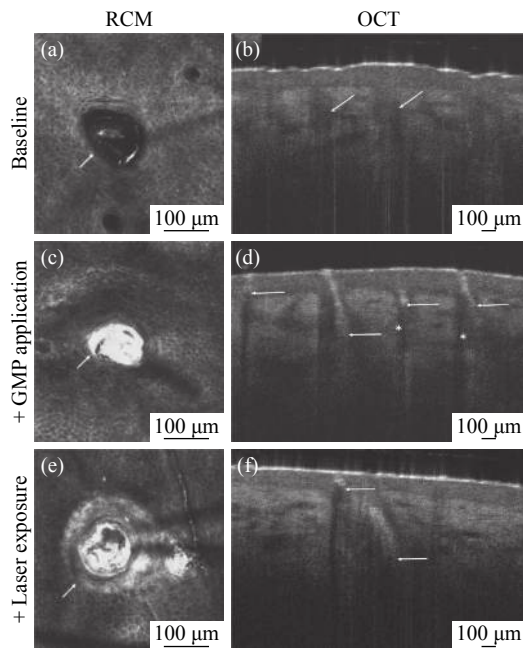


图 6 (a)无金微粒, (c)有金微粒和(e)激光照射有金微粒毛囊的反射共聚焦显微镜(RCM)图像。(b)无金微粒、(d)有金微粒和(f)激光照射有金微粒的毛囊的断面 OCT 图像<sup>[85]</sup>。

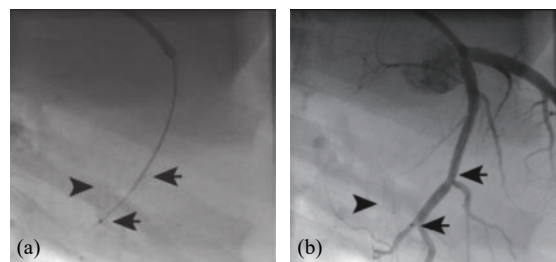
Fig. 6 Reflectance Confocal Microscopy (RCM) image of a hair follicle (a) without gold microparticles (GMPs), (c) after the application of the GMPs and (e) after exposing the GMPs to a laser. OCT scan of a hair follicle (b) without GMPs, (d) after applying the GMPs, and (f) after exposing the GMPs to a laser<sup>[85]</sup>.

#### 4.4 心血管医学领域的应用

目前,全球每年有数百万人死于心血管疾病,而尽早发现易形成粥样硬化的斑块是避免发生心肌梗死的有效途径。血管内超声成像技术是过去常用的斑块病变成像手段,但其分辨率较低。目

前, OCT 技术已成为研究心血管疾病最有效的工具。血管内功能 OCT 技术可以实现对血管内部的高分辨率成像和对组织结构信息的获取,因此,可对动脉粥样硬化斑块进行分类。2010 年, Akasaka 等人利用 OCT 成像技术进行了急性冠状动脉综合征的病理生理学研究<sup>[91]</sup>。2016 年, Costopoulos 等人获取了冠状动脉粥样硬化的光学相干层析图像,并基于此对动脉粥样硬化进行生物力学建模和对混合斑块进行成像研究<sup>[92]</sup>。2017 年, Sun 等人利用血管内 OCT 技术首次对 ST 段心肌梗死患者的斑块特征进行研究,发现在急性冠状动脉斑块形态上并无性别差异<sup>[93]</sup>。本课题组以小鼠脑血管和耳部血管为模型,在提高 OCT 系统的造影效果方面进行了一些研究<sup>[94-96]</sup>。

此外, OCT 技术已经常见于经皮冠状动脉介入的临床治疗应用,用于监测和随访,尤其常见于冠状动脉支架的植入手术,可以辅助手术以保证所有支架的支柱与血管壁完全贴合,还可以长期随访检查愈合过程中支架的状态。2010 年, Murata 等人利用 OCT 对支架置入术后内膜覆盖的准确性加以评价<sup>[97]</sup>。2019 年, Perkins 等人通过 OCT 对闭塞性动脉疾病支架置入进行诊断与评价(图 7)<sup>[98]</sup>。Liu 等人利用 OCT 技术研究冠脉疾病患者中大、小易损斑块病变的进展和血管收缩的关联规律<sup>[99]</sup>。2020 年, Wang 等人基于 OCT 的成像图对患者特异性冠状动脉重建和流体-结构相互作用进行了模拟研究<sup>[100]</sup>。Nakamura 等人利用 OCT 技术对动脉粥样硬化冠状动脉内侧壁中层厚度与乙酰胆碱收缩反应的关系做了探讨<sup>[101]</sup>。研究表明, OCT 技术具有比超声成像更高的分辨能力,而血管内功能 OCT 技术已经成熟,预计在未来几年将会大规模商业化。





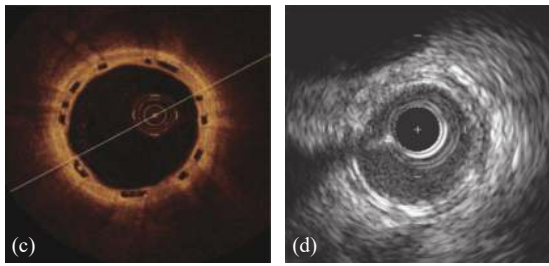


图 7 (a) 在右侧冠状动脉内植入支架的血管造影图。(b) 在右侧冠状动脉内植入的支架起作用后的血管造影图。(c) 植入支架的血管的断面 OCT 照片, 由于聚合物支架不反射光, 因此呈现为清晰的 (黑色) 菱形。(d) 植入支架的血管内超声照片, 支架呈现为沿动脉壁周向分布的亮斑<sup>[98]</sup>。

Fig. 7 (a) Angiogram of a stent implanted in the right coronary artery. (b) Angiogram of a worked stent implanted in the right coronary artery (c) Optical coherence tomography image of a blood vessel implanted with the stent. Due to their polymeric nature, struts of BRS do not reflect light and therefore appear as clear (black) rhomboids. (d) Intravascular ultrasound image of a blood vessel implanted with the stent. BRS struts are visualized as brighter foci distributed circumferentially around the arterial wall<sup>[98]</sup>.

#### 4.5 生物样品光学参数测量的应用

OCT 技术还可用于研究样品的光学性质, 测量光学参数, 如光学衰减, 散射系数, 光学厚度, 折射率等<sup>[102-105]</sup>。Kholodnykh 等人提出了一种基于 OCT 技术精确测量薄组织总衰减特性参量的方法, 该方法可以有效减小共聚焦和多层散射引起的系统误差<sup>[106]</sup>。Li 等人系统地分析了一些现有的光学衰减系数估算方法, 并提出了一种新的适用 OCT 测量的算法, 在估计精度和数值稳健性方面都有显著提高<sup>[107]</sup>。Levitz 等人提出了一种基于 OCT 信号的萃取曲线的拟合算法, 这种法则可以利用 OCT 测得的数据确定高散射介质的散射系数等散射特性参量<sup>[108]</sup>。另外, Sorin 等人

首次利用 OCT 技术的光程匹配原理, 通过两次测量, 同时获得了样品的折射率和厚度<sup>[109]</sup>。本课题组利用 OCT 技术测量了不同颜色头发的折射率及多模传播性质, 并分析了发轴内的不同结构层<sup>[110]</sup>; 还利用 OCT 技术同时测量了干、湿胶原蛋白的厚度和折射率<sup>[111]</sup>。Zvyagin 等人利用双聚焦 OCT 技术成功获得了人体在体皮肤的折射率分布<sup>[112]</sup>。精确测定生物样品的光学特性参量对生物样品的微观结构的研究, 以及对疾病的诊断和治疗等都具有重要的应用价值, 而具有无接触、无损伤、高分辨特性的 OCT 技术对研究生物样品光学性质尤为有利。

## 5 总结与展望

OCT 技术是一种无接触无损伤的新型光学成像技术, 将光、电与图像处理技术结合为一体, 能够提供具有微米分辨率和毫米穿透深度的实时二维或三维图像。OCT 技术正向着提高成像分辨率, 加快成像速度, 增大成像深度, 减小仪器体积, 降低仪器成本的目标发展。OCT 技术在生物医学研究领域得到了广泛应用, 在眼科、口腔、皮肤和心脑血管等医学领域都具有重要的应用价值和较大的发展潜力。尤其在眼科方面, OCT 将向着更高的标准发展, 如为消除相差而发展起来的自适应光学 OCT, 随着分辨率及计算能力的进步, OCT 将应用于脉络膜视网膜的疾病诊断及治疗。而且, 从便携式 OCT 探头的开发到第一个显微镜集成系统, 术中 OCT 已从研究理念发展为临床上可行的技术。然而, 由成像深度、速度和空间分辨率等方面的改进所带来的高昂成本 (如造价很高的 SS-OCT 系统) 是制约着 OCT 广泛应用的主要因素。随着科学技术的发展与进步, 相信这些因素会得到改进和克服, 从而使 OCT 技术在临床医学及其他工程领域发挥更大的作用。

#### 参考文献:

- [1] KALENDER W A. X-ray computed tomography [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2006, 51(13): R29-R43.
- [2] CULJAT M O, GOLDENBERG D, TEWARI P, et al.. A review of tissue substitutes for ultrasound imaging [J]. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 2010, 36(6): 861-873.
- [3] IMAI K, MORI T, IZUMOTO H, et al.. MR imaging-based localized intra-arterial thrombolysis assisted by mechanical



- clot disruption for acute ischemic stroke due to middle cerebral artery occlusion[J]. *American Journal of Neuroradiology*, 2011, 32(4): 748-752.
- [4] NTZIACHRISTOS V, BREMER C, WEISSLEDER R. Fluorescence imaging with near-infrared light: new technological advances that enable in vivo molecular imaging[J]. *European Radiology*, 2003, 13(1): 195-208.
- [5] DIASPRO A, BIANCHINI P, VICIDOMINI G, *et al.*. Multi-photon excitation microscopy[J]. *Biomedical Engineering OnLine*, 2006, 5(1): 36.
- [6] WEBB R H. Confocal optical microscopy[J]. *Reports on Progress in Physics*, 1996, 59(3): 427-471.
- [7] HUANG D, SWANSON E A, LIN C P, *et al.*. Optical coherence tomography[J]. *Science*, 1991, 254(5035): 1178-1181.
- [8] FERCHER A F, HITZENBERGER C K, DREXLER W, *et al.*. In vivo optical coherence tomography[J]. *American Journal of Ophthalmology*, 1993, 116(1): 113-114.
- [9] TOMLINS P H, WANG R K. Theory, developments and applications of optical coherence tomography[J]. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 2005, 38(15): 2519-2535.
- [10] FERCHER A F, DREXLER W, HITZENBERGER C K, *et al.*. Optical coherence tomography-principles and applications[J]. *Reports on Progress in Physics*, 2003, 66(2): 239-303.
- [11] FUJIMOTO J G, BREZINSKI M E, TEARNEY G J, *et al.*. Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography[J]. *Nature Medicine*, 1995, 1(9): 970-972.
- [12] WELZEL J. Optical coherence tomography in dermatology: a review[J]. *Skin Research and Technology*, 2001, 7(1): 1-9.
- [13] JIVRAJ J, CHEN CH L, HUANG Y Z, *et al.*. Smart laser osteotomy: Integrating a pulsed 1064nm fiber laser into the sample arm of a fiber optic 1310 nm oct system for ablation monitoring[J]. *Biomedical Optics Express*, 2018, 9(12): 6374-6387.
- [14] RECHTMAN E, HARRIS A, KUMAR R, *et al.*. An update on retinal circulation assessment technologies[J]. *Current Eye Research*, 2003, 27(6): 329-343.
- [15] SÁNCHEZ-GALEANA C A, BOWD C, ZANGWILL L M, *et al.*. Short-wavelength automated perimetry results are correlated with optical coherence tomography retinal nerve fiber layer thickness measurements in glaucomatous eyes[J]. *Ophthalmology*, 2004, 111(10): 1866-1872.
- [16] SKOLARIKOS A. Differentiation between normal renal tissue and renal tumours using functional optical coherence tomography: a phase I *in vivo* human study[J]. *BJU International*, 2012, 110(8b): E421.
- [17] TOMLINS P H, ADEGUN O K, HAGI-PAVLI E, *et al.*. Scattering attenuation microscopy of oral epithelial dysplasia[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2010, 15(6): 066003.
- [18] ZHANG Q Q, WU X J, TANG T, *et al.*. Quantitative analysis of rectal cancer by spectral domain optical coherence tomography[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2012, 57(16): 5235-5244.
- [19] BAILEY T J, DAVIS D H, VANCE J E, *et al.*. Spectral-domain optical coherence tomography as a noninvasive method to assess damaged and regenerating adult zebrafish retinas[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012, 53(6): 3126-3138.
- [20] SCHWARTZ D M, FINGLER J, KIM D Y, *et al.*. Phase-variance optical coherence tomography: a technique for noninvasive angiography[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(1): 180-187.
- [21] 梁雨. 全光纤高速时域 OCT 系统研制[D]. 天津: 天津大学, 2010.  
LIANG Y. Development of all fiberhigh speed time-domain OCT system[D]. Tianjin: Tianjin University, 2010. (in Chinese)
- [22] POVAZAY B, BIZHEVA K, UNTERHUBER A, *et al.*. Submicrometer axial resolution optical coherence tomography[J]. *Optics Letters*, 2002, 27(20): 1800-1802.
- [23] BREZINSKI M E. *Optical Coherence Tomography: Principles and Applications*[M]. Amsterdam: Academic Press, 2006.
- [24] POTSAID B, BAUMANN B, HUANG D, *et al.*. Ultrahigh speed 1050nm swept source/fourier domain oct retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second[J]. *Optics Express*, 2010, 18(19): 20029-

- 20048.
- [25] DREXLER W, MORGNER U, KÄRTNER F X, *et al.*. In vivo ultrahigh-resolution optical coherence tomography[J]. *Optics Letters*, 1999, 24(17): 1221-1223.
- [26] SHEN K, LU H, BAIG S, *et al.*. Improving lateral resolution and image quality of optical coherence tomography by the multi-frame superresolution technique for 3D tissue imaging[J]. *Biomedical Optics Express*, 2017, 8(11): 4887-4918.
- [27] WANG B Q, LU R W, ZHANG Q X, *et al.*. Breaking diffraction limit of lateral resolution in optical coherence tomography[J]. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 2013, 3(5): 243-248.
- [28] 李刚, 任钊, 林凌, 等. 高速线扫描OCT的可行性与光学成像特性的研究[J]. *中国生物医学工程学报*, 2007, 26(1): 89-93.
- LI G, REN ZH, LIN L, *et al.*. Study on the feasibility and optical imaging properties of high speed line-focused OCT[J]. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*, 2007, 26(1): 89-93. (in Chinese)
- [29] DICKENSHEETS D L, KINO G S. Silicon-micromachined scanning confocal optical microscope[J]. *Journal of Microelectromechanical Systems*, 1998, 7(1): 38-47.
- [30] PAN Y, LANKENOU E, WELZEL J, *et al.*. Optical coherence-gated imaging of biological tissues[J]. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 1996, 2(4): 1029-1034.
- [31] SZYDLO J, DELACHENAL N, GIANOTTI R, *et al.*. Air-turbine driven optical low-coherence reflectometry at 28.6-kHz scan repetition rate[J]. *Optics Communications*, 1998, 154(1-3): 1-4.
- [32] CAMPBELL D J, KRUG P A, FALCONER I S, *et al.*. Rapid scan phase modulator for interferometric applications[J]. *Applied Optics*, 1981, 20(2): 335-342.
- [33] ROLLINS A M, KULKARNI M D, YAZDANFAR S, *et al.*. In vivo video rate optical coherence tomography[J]. *Optics Express*, 1998, 3(6): 219-229.
- [34] DE BOER J F, CENSE B, PARK B H, *et al.*. Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography[J]. *Optics Letters*, 2003, 28(21): 2067-2069.
- [35] LEITGEB R, HITZENBERGER C K, FERCHER A F. Performance of fourier domain vs. time domain optical coherence tomography[J]. *Optics Express*, 2003, 11(8): 889-894.
- [36] AN L, LI P, SHEN T T, *et al.*. High speed spectral domain optical coherence tomography for retinal imaging at 500,000 a-lines per second[J]. *Biomedical Optics Express*, 2011, 2(10): 2770-2783.
- [37] LI P, AN L, LAN G P, *et al.*. Extended imaging depth to 12 mm for 1050-nm spectral domain optical coherence tomography for imaging the whole anterior segment of the human eye at 120-khz a-scan rate[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2013, 18(1): 016012.
- [38] GORA M, KARNOWSKI K, SZKULMOWSKI M, *et al.*. Ultra high-speed swept source oct imaging of the anterior segment of human eye at 200 khz with adjustable imaging range[J]. *Optics Express*, 2009, 17(17): 14880-14894.
- [39] 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.
- [40] WOJTKOWSKI M, LEITGEB R, KOWALCZYK A, *et al.*. In vivo human retinal imaging by fourier domain optical coherence tomography[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2002, 7(3): 457-463.
- [41] WOJTKOWSKI M, BAJRASZEWSKI T, TARGOWSKI P, *et al.*. Real-time in vivo ophthalmic imaging by ultrafast spectral optical coherence tomography[J]. *Proceedings of SPIE*, 2003: 4956.
- [42] NASSIF N, CENSE B, PARK B H, *et al.*. In vivo human retinal imaging by ultrahigh-speed spectral domain optical coherence tomography[J]. *Optics Letters*, 2004, 29(5): 480-482.
- [43] POTSAID B, GORCZYNSKA I, SRINIVASAN V J, *et al.*. Ultrahigh speed spectral/fourier domain oct ophthalmic imaging at 70,000 to 312,500 axial scans per second[J]. *Optics Express*, 2008, 16(19): 15149-15169.
- [44] SRINIVASAN V J, WOJTKOWSKI M, KO T H, *et al.*. Intraretinal thickness mapping using three-dimensional, high-speed ultrahigh resolution oct[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2005, 46(13): 1113.
- [45] WOJTKOWSKI M, SRINIVASAN V, FUJIMOTO J G, *et al.*. Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography[J]. *Ophthalmology*, 2005, 112(10): 1734-1746.
- [46] CHINN S R, SWANSON E A, FUJIMOTO J G. Optical coherence tomography using a frequency-tunable optical

- source[J]. *Optics Letters*, 1997, 22(5): 340-342.
- [47] HEE M R, HUANG D, SWANSON E A, *et al.*. Polarization-sensitive low-coherence reflectometer for birefringence characterization and ranging[J]. *Journal of the Optical Society of America B*, 1992, 9(6): 903-908.
- [48] WANG X J, MILNER T E, NELSON J S. Characterization of fluid flow velocity by optical doppler tomography[J]. *Optics Letters*, 1995, 20(11): 1337-1339.
- [49] MARIAMPILLAI A, STANDISH B A, MORIYAMA E H, *et al.*. Speckle variance detection of microvasculature using swept-source optical coherence tomography[J]. *Optics Letters*, 2008, 33(13): 1530-1532.
- [50] WANG H, AL-QAISI M K, AKKIN T. Polarization-maintaining fiber based polarization-sensitive optical coherence tomography in spectral domain[J]. *Optics Letters*, 2010, 35(2): 154-156.
- [51] PARK B H, SAXER C E, SRINIVAS S M, *et al.*. *In vivo* burn depth determination by high-speed fiber-based polarization sensitive optical coherence tomography[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2001, 6(4): 474-479.
- [52] FRIED D, XIE J, SHAFI S, *et al.*. Imaging caries lesions and lesion progression with polarization sensitive optical coherence tomography[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2002, 7(4): 618-627.
- [53] ZHOU Q, KNIGHTON R W. Light scattering and form birefringence of parallel cylindrical arrays that represent cellular organelles of the retinal nerve fiber layer[J]. *Applied Optics*, 1997, 36(10): 2273-2285.
- [54] WANG X J, MILNER T E, CHEN ZH P, *et al.*. Measurement of fluid-flow-velocity profile in turbid media by the use of optical doppler tomography[J]. *Applied Optics*, 1997, 36(1): 144-149.
- [55] CHEN ZH P, MILNER T E, SRINIVAS S, *et al.*. Noninvasive imaging of *in vivo* blood flow velocity using optical doppler tomography[J]. *Optics Letters*, 1997, 22(14): 1119-1121.
- [56] ALEXANDER L, CHOATE W. Rewriting the standard of care in diagnosis, management and intervention assessment[J]. *Review of Optometry*, 2004, 141(9): 1CE +.
- [57] MUSCAT S, PARKS S, KEMP E, *et al.*. Repeatability and reproducibility of macular thickness measurements with the humphrey oct system[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2002, 43(2): 490-495.
- [58] BOWD C, ZANGWILL L M, BLUMENTHAL E Z, *et al.*. Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer: the effects of age, optic disc area, refractive error, and gender[J]. *Journal of the Optical Society of America A*, 2002, 19(1): 197-207.
- [59] DE CARLO T E, ROMANO A, WAHEED N K, *et al.*. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA)[J]. *International Journal of Retina and Vitreous*, 2015, 1(1): 5.
- [60] ZHANG Q Q, HUANG Y P, ZHANG T, *et al.*. Wide-field imaging of retinal vasculature using optical coherence tomography-based microangiography provided by motion tracking[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2015, 20(6): 066008.
- [61] WANG R K, AN L, FRANCIS P, *et al.*. Depth-resolved imaging of capillary networks in retina and choroid using ultrahigh sensitive optical microangiography[J]. *Optics Letters*, 2010, 35(9): 1467-1469.
- [62] LI P, AN L, REIF R, *et al.*. *In vivo* microstructural and microvascular imaging of the human corneo-scleral limbus using optical coherence tomography[J]. *Biomedical Optics Express*, 2011, 2(11): 3109-3118.
- [63] ENFIELD J, JONATHAN E, LEAHY M. *In vivo* imaging of the microcirculation of the volar forearm using correlation mapping optical coherence tomography (cmOCT)[J]. *Biomedical Optics Express*, 2011, 2(5): 1184-1193.
- [64] VAKOC B J, LANNING R M, TYRRELL J A, *et al.*. Three-dimensional microscopy of the tumor microenvironment *in vivo* using optical frequency domain imaging[J]. *Nature Medicine*, 2009, 15(10): 1219-1223.
- [65] TANNO N, KISHI S. Optical coherence tomographic imaging and clinical diagnosis[J]. *Medical Imaging Technology*, 1999, 17: 3-10.
- [66] SCHUMAN J S, PULIAFITO C A, FUJIMOTO J G, *et al.*. *Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases*[M]. 2nd ed. Thorofare, NJ: SLACK, New Jersey, 2004.
- [67] FANG L Y, CUNEFARE D, WANG CH, *et al.*. Automatic segmentation of nine retinal layer boundaries in oct images of non-exudative amd patients using deep learning and graph search[J]. *Biomedical Optics Express*, 2017, 8(5): 2732-2744.
- [68] DE OLIVEIRA DIAS J R, ZHANG Q Q, GARCIA J M B, *et al.*. Natural history of subclinical neovascularization in

- nonexudative age-related macular degeneration using swept-source oct angiography[J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(2): 255-266.
- [69] BOUTELEUX V, KODJIKIAN L, MENDES M, *et al.*. Increased choroidal thickness: a new feature to monitor age-related macular degeneration recurrence[J]. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2019, 257(4): 699-707.
- [70] WU J H, SEBASTIAN R T, CHU C J, *et al.*. Reduced macular vessel density and capillary perfusion in glaucoma detected using OCT angiography[J]. *Current Eye Research*, 2019, 44(5): 533-540.
- [71] WANG J, HORMEL T T, YOU Q SH, *et al.*. Robust non-perfusion area detection in three retinal plexuses using convolutional neural network in OCT angiography[J]. *Biomedical Optics Express*, 2020, 11(1): 330-345.
- [72] CHAN V T T, SUN Z H, TANG SH M, *et al.*. Spectral-domain OCT measurements in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(4): 497-510.
- [73] KAISER P K, BLODI B A, SHAPIRO H, *et al.*. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2007, 114(10): 1868-1875.
- [74] APOSTOLOPOULOS M N, KOUTSANDREA C N, MOSCHOS M N, *et al.*. Evaluation of successful macular hole surgery by optical coherence tomography and multifocal electroretinography[J]. *American Journal of Ophthalmology*, 2002, 134(5): 667-674.
- [75] TAN O, LI G, LU A T H, *et al.*. Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis[J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(6): 949-956.
- [76] FUJIMOTO J, SWANSON E. The development, commercialization, and impact of optical coherence tomography[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2016, 57(9): OCT1-OCT13.
- [77] COLSTON B W, SATHYAM U S, DASILVA L B, *et al.*. Dental OCT[J]. *Optics Express*, 1998, 3(6): 230-238.
- [78] WANG X J, MILNER T E, DE BOER J F, *et al.*. Characterization of dentin and enamel by use of optical coherence tomography[J]. *Applied Optics*, 1999, 38(10): 2092-2096.
- [79] ADEN A, ANDERSON P, BURNETT G R, *et al.*. Longitudinal correlation of 3D OCT to detect early stage erosion in bovine enamel[J]. *Biomedical Optics Express*, 2017, 8(2): 954-973.
- [80] ZHOU Y, SHIMADA Y, MATIN K, *et al.*. Assessment of root caries under wet and dry conditions using swept-source optical coherence tomography (SS-OCT)[J]. *Dental Materials Journal*, 2018, 37(6): 880-888.
- [81] ALGHILAN M A, LIPPERT F, PLATT J A, *et al.*. Impact of surface micromorphology and demineralization severity on enamel loss measurements by cross-polarization optical coherence tomography[J]. *Journal of Dentistry*, 2019, 81: 52-58.
- [82] KUMAR ARAVETI S, HIRAISHI N, KOMINAMI N, *et al.*. Swept-source optical coherence tomographic observation on prevalence and variations of cemento-enamel junction morphology[J]. *Lasers in Medical Science*, 2020, 35(1): 213-219.
- [83] GAMBICHLER T, JAEDICKE V, TERRAS S. Optical coherence tomography in dermatology: technical and clinical aspects[J]. *Archives of Dermatological Research*, 2011, 303(7): 457-473.
- [84] SATTLER E C, KÄSTLE R, WELZEL J. Optical coherence tomography in dermatology[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2013, 18(6): 061224.
- [85] FUCHS C S K, ORTNER V K, MOGENSEN M, *et al.*. Transfollicular delivery of gold microparticles in healthy skin and acne vulgaris, assessed by *in vivo* reflectance confocal microscopy and optical coherence tomography[J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2019, 51(5): 430-438.
- [86] MOGENSEN M, THRANE L, JØRGENSEN T M, *et al.*. OCT imaging of skin cancer and other dermatological diseases[J]. *Journal of Biophotonics*, 2009, 2(6-7): 442-451.
- [87] MOGENSEN M, NÜRNBERG B M, FORMAN J L, *et al.*. *In vivo* thickness measurement of basal cell carcinoma and actinic keratosis with optical coherence tomography and 20-MHz ultrasound[J]. *British Journal of Dermatology*, 2009, 160(5): 1026-1033.
- [88] KRATKIEWICZ K, MANWAR R, RAJABI-ESTARABADI A, *et al.*. Photoacoustic/ultrasound/optical coherence



- tomography evaluation of melanoma lesion and healthy skin in a swine model[J]. *Sensors*, 2019, 19(12): 2815.
- [89] ZHAO Y, CHU K K, WAX A. Enhanced depth penetration by dual-axis optical coherence tomography[J]. *Proceedings of SPIE*, 2019, 10867: 1086704.
- [90] YOW A P, SRIVASTAVA R, CHENG J, *et al.* *Techniques and Applications in Skin OCT Analysis*[M]. Springer, 2020.
- [91] AKASAKA T, KUBO T, MIZUKOSHI M, *et al.* Pathophysiology of acute coronary syndrome assessed by optical coherence tomography[J]. *Journal of Cardiology*, 2010, 56(1): 8-14.
- [92] COSTOPOULOS C, BROWN A J, TENG ZH ZH, *et al.* Intravascular ultrasound and optical coherence tomography imaging of coronary atherosclerosis[J]. *International Journal of Cardiovascular Imaging*, 2016, 32(1): 189-200.
- [93] SUN R, SUN L P, FU Y D, *et al.* Culprit plaque characteristics in women vs men with a first ST-segment elevation myocardial infarction: *in vivo* optical coherence tomography insights[J]. *Clinical Cardiology*, 2017, 40(12): 1285-1290.
- [94] LIANG Y T, LIU L W, HU S Y, *et al.* Characterizing physical properties and *in vivo* OCT imaging study of Cu-Sn-S nanocrystals[J]. *AIP Advances*, 2017, 7(1): 015012.
- [95] YANG SH ZH, CHEN H B, LIU L W, *et al.* OCT imaging detection of brain blood vessels in mouse, based on semiconducting polymer nanoparticles[J]. *Analyst*, 2017, 142(23): 4503-4510.
- [96] LIU L W, HU S Y, WANG Y, *et al.* Optimizing the synthesis of core/shell structure Au@Cu<sub>2</sub>S nanocrystals as contrast-enhanced for bioimaging detection[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 8866.
- [97] MURATA A, WALLACE-BRADLEY D, TELLEZ A, *et al.* Accuracy of optical coherence tomography in the evaluation of neointimal coverage after stent implantation[J]. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2010, 3(1): 76-84.
- [98] PERKINS L E L, RIPPY M K. Balloons and stents and scaffolds: preclinical evaluation of interventional devices for occlusive arterial disease[J]. *Toxicologic Pathology*, 2019, 47(3): 297-310.
- [99] LIU X L, SUN CH B, TIAN J T, *et al.* Shrinkage as a potential mechanism of recurrent events in patients with a large vulnerable plaque[J]. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 2019, 20(8): 518-524.
- [100] WANG J Q, PARITALA P K, MENDIETA J B, *et al.* Optical coherence tomography-based patient-specific coronary artery reconstruction and fluid-structure interaction simulation[J]. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 2020, 19(1): 7-20.
- [101] NAKAMURA T, HORIKOSHI T, KUGIYAMA K. Relationship of a thinned medial layer to the attenuated contractile response in atherosclerotic coronary arteries[J]. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2020, 318(1): H135-H142.
- [102] KHOLODNYKH A I, PETROVA I Y, LARIN K V, *et al.* Precision of measurement of tissue optical properties with optical coherence tomography[J]. *Applied Optics*, 2003, 42(16): 3027-3037.
- [103] SONG Y CH, GARCIA S, FROMETA Y, *et al.* Quantitative assessment of hemodynamic and structural characteristics of *in vivo* brain tissue using total diffuse reflectance spectrum measured in a non-contact fashion[J]. *Biomedical Optics Express*, 2017, 8(1): 78-103.
- [104] SU Y, YAO X S, LI ZH H, *et al.* Measurements of the thermal coefficient of optical attenuation at different depth regions of *in vivo* human skins using optical coherence tomography: a pilot study[J]. *Biomedical Optics Express*, 2015, 6(2): 500-513.
- [105] MEI L, SOMESFALEAN G, SVANBERG S. Frequency-modulated light scattering interferometry employed for optical properties and dynamics studies of turbid media[J]. *Biomedical Optics Express*, 2014, 5(8): 2810-2822.
- [106] KHOLODNYKH A I, PETROVA I Y, MOTAMEDI M, *et al.* Accurate measurement of total attenuation coefficient of thin tissue with optical coherence tomography[J]. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 2003, 9(2): 210-221.
- [107] LI K Y, LIANG W X, YANG Z H, *et al.* Robust, accurate depth-resolved attenuation characterization in optical coherence tomography[J]. *Biomedical Optics Express*, 2020, 11(2): 672-687.
- [108] LEVITZ D, THRANE L, FROSZ M H, *et al.* Determination of optical scattering properties of highly-scattering media in optical coherence tomography images[J]. *Optics Express*, 2004, 12(2): 249-259.

- [109] SORIN W V, GRAY D F. Simultaneous thickness and group index measurement using optical low-coherence reflectometry[J]. *IEEE Photonics Technology Letters*, 1992, 4(1): 105-107.
- [110] WANG X J, MILNER T E, DHOND R P, *et al.*. Characterization of human scalp hairs by optical low-coherence reflectometry[J]. *Optics Letters*, 1995, 20(6): 524-526.
- [111] WANG X J, MILNER T E, CHANG M C, *et al.*. Group refractive index measurement of dry and hydrated type I collagen films using optical low-coherence reflectometry[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 1996, 1(2): 212-216.
- [112] ZVYAGIN A V, SILVA K K M B D, ALEXANDROV S A, *et al.*. Refractive index tomography of turbid media by bifocal optical coherence refractometry[J]. *Optics Express*, 2003, 11(25): 3503-3517.

## 作者简介:



陆冬筱(1988—),女,吉林长春人,博士,讲师,2016年于吉林大学获得博士学位,主要从事纳米光电材料的物性及其在生物成像与检测等方面的应用研究。E-mail: ludongxiao@cust.edu.cn



王笑军(1958—),男,吉林舒兰人,博士,教授,1992年于美国乔治亚大学获得博士学位,主要从事荧光材料及生物医学光学方面的研究工作。E-mail: xwang@georgiasouthern.edu

---

## 《光学 精密工程》(月刊)

- 中国光学开拓者之一王大珩院士亲自创办的新中国历史最悠久的光学期刊
- 现任主编为国家级有突出贡献的青年科学家曹健林博士
- Benjamin J Eggleton, John Love 等国际著名光学专家为本刊国际编委

《光学 精密工程》主要栏目有现代应用光学(空间光学、纤维光学、信息光学、薄膜光学、光电技术及器件、光学工艺及设备、光电跟踪与测量、激光技术及设备);微纳技术与精密机械(纳米光学、精密机械);信息科学(图像处理、计算机应用与软件工程)等。

- \* 美国工程索引 EI 核心期刊
- \* 中国出版政府奖期刊提名奖
- \* 中国精品科技期刊
- \* 中文核心期刊
- \* 百种中国杰出学术期刊
- \* 中国最具国际影响力学术期刊

主管单位:中国科学院

主办单位:中国科学院长春光学精密机械与物理研究所

中国仪器仪表学会

地址:长春市东南湖大路 3888 号

邮编:130033

电话:0431-86176855

传真:0431-84613409

电邮:gxjmgc@sina.com

网址:http://www.eope.net

定价:100.00 元/册