

文章编号: 1001-4888(2020)01-0033-08

基于瑞利波光学相干断层扫描的 非均质生物组织弹性测试技术*

郑佳星^{1,2}, 王丹凤^{1,2}, 陈金龙^{1,2}, 孙翠茹^{1,2}

(1. 天津大学 机械工程学院力学系, 天津 300350; 2. 天津市现代工程力学重点实验室, 天津 300350)

摘要: 生物组织的弹性可以为病理生理学的研究和疾病的诊疗提供重要信息, 然而目前对结构复杂的生物组织各成分的弹性模量进行定量表征的技术较为匮乏。本文研究了基于瑞利波加载和光学相干断层扫描(OCT)对非均质生物组织的弹性进行定量测试的技术, 提出了利用 OCT 探测瑞利波速度的实验技术和相位分析方法, 进而通过瑞利波速度与介质弹性的关系获得了被测物体的弹性模量。结合瑞利波在分层介质中传播的频散特性, 对分层仿体不同层的弹性进行了测试。将测得的仿体各成分的弹性模量与各成分单独的拉伸实验结果进行了比较, 两种测试结果吻合较好, 证明了基于瑞利波加载和 OCT 对分层生物组织弹性定量测试的可行性。本研究提出的瑞利波 OCT 弹性测试技术为非均质生物组织的弹性定量表征提供了简单有效的手段, 具有应用于在体皮肤弹性测试的潜力。

关键词: 光学相干断层扫描(OCT); 瑞利波; 弹性模量; 相位分析

中图分类号: O34 **文献标识码:** A **DOI:** 10.7520/1001-4888-18-301

0 引言

生物组织的弹性可以为病理生理学的研究和疾病的诊治提供重要信息, 许多组织发生病变时都伴随着杨氏模量的改变^[1]。对生物组织弹性特性的定量表征, 将有助于疾病的预防和精准的诊断与治疗。弹性成像是生物组织弹性性能测试技术中的一项重要测试手段, 其工作原理是在组织加载变形的情况下, 利用成像技术采集信号, 再经过数据或图像处理, 生成反映组织弹性的图像^[2,3]。目前超声和磁共振成像都可用于测量位移并评估生物组织的弹性性能, 然而其高成本和相对较低的空间分辨率限制了它们在生物组织微小弹性变化检测方面的应用^[4-7]。相比之下, 光学相干断层扫描(OCT)技术由于其高分辨率、高灵敏度和相对低廉的价格, 使其在微米量级组织结构识别和局部应变表征方面具有明显的优势^[8-11]。光学相干弹性成像(OCE)是使用 OCT 探测生物组织力学特性的弹性成像技术。

生物组织大多为各向异性, 但是目前对于生物组织弹性定量测量方法的研究大多停留在均质阶段, 对结构复杂的非均质生物组织各成分的弹性模量进行定量表征的技术较为匮乏。2013 年 Li 等^[12]使用气冲加载 OCE 定量测量了角膜仿体的弹性模量, 但该方法只能测量均质组织。2014 年 Razani 等^[13]使用声辐射力加载 OCE 测量了非均质生物组织仿体不同成分的弹性模量, 但是该方法只适用于测量左右分层的组织, 不能测量上下分层的组织。2011 年 Li 等^[14]使用表面声波 OCE 测量了上下分层的生物组织仿体各层的弹性模量, 但是该方法使用激光源激励仿体, 激光源的能量可能会损伤组织, 实验时需要

* 收稿日期: 2018-10-18; 修回日期: 2018-11-26

基金项目: 国家自然科学基金(11602166, 11472187), 天津市自然科学基金(16JCYBJC40500)资助

通讯作者: 孙翠茹(1978—), 女, 博士, 副教授。主要研究领域: 实验力学, 生物力学及影像。Email: carry_sun@tju.edu.cn

一直监测以防止组织损伤。

基于弹性波加载评估硬质材料力学性能的方法已经广泛用于地质勘探^[15,16]和材料检测^[17,18]等领域。瑞利波勘探的主要原理是其在分层介质中传播时具有频散特性,且它的传播速度与介质的力学性质密切相关^[19]。如图 1 所示,当介质为层状介质时,波长较长(频率较低)的瑞利波大部分能量在介质的较深处传播,波长较短(频率较高)的瑞利波大部分能量在介质的较浅处传播。不同频率瑞利波相速度的大小直接反映了层状介质不同深度的“软”“硬”程度^[20]。

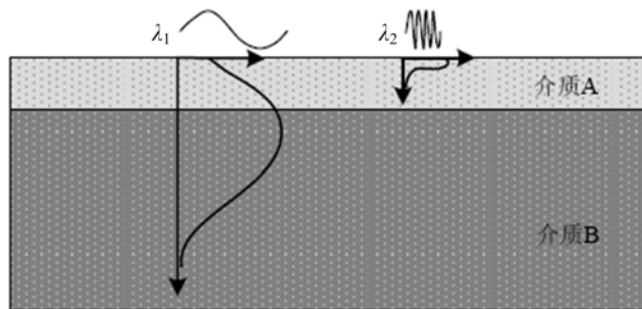


图 1 分层介质中不同波长的瑞利波能量分布示意图

Fig. 1 Schematic diagram of Rayleigh wave energy distribution at different wavelengths in layered media

本文基于压电堆栈产生激励的 OCE 系统,提出了通过探测瑞利波速度定量测量分层介质弹性性能的实验技术和相位分析方法。结合瑞利波在分层介质中传播的频散特性,通过改变瑞利波频率,得到了瑞利波在不同介质中的传播速度。通过瑞利波速度与介质弹性的关系,获得了非均质生物组织仿体各层的弹性模量。将测得的非均质仿体各成分的弹性模量与其拉伸实验结果进行比较,两种测试结果偏差较小,证明了基于瑞利波和 OCT 系统对分层生物组织弹性定量测试的有效性。

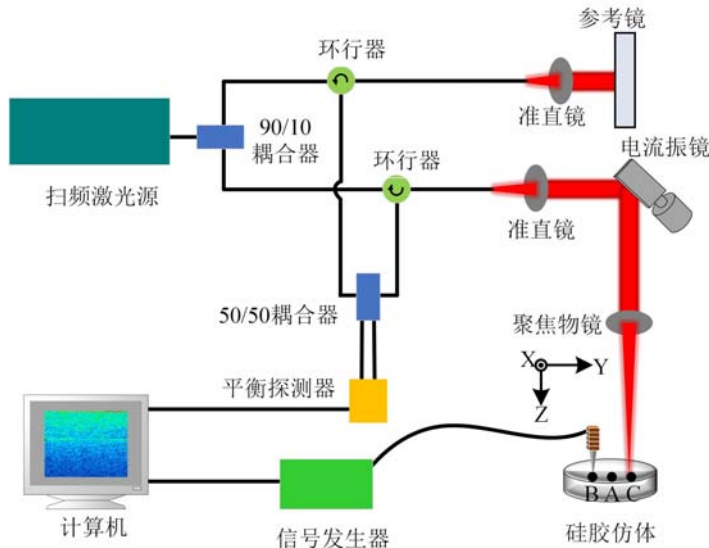


图 2 瑞利波 OCE 系统结构示意图

Fig. 2 Schematic diagram of a Rayleigh wave OCE system

1 测试系统

瑞利波 OCE 系统主要包括两个部分:瑞利波发生系统和扫频 OCT 系统,系统的结构示意图如图 2 所示。瑞利波发生系统主要包括:信号发生器(DG4202, Rigol)、压电堆栈(PK2FMP2, Thorlabs)、探针和三向移动平台(561D ULTR Align Stage, Newport Research)。压电堆栈一端固定在三向移动平台上,另一端粘接探针来实现对样品的点源加载。扫频 OCT 系统的光源为高速扫频激光器(HSL-20-100-B, Santec),扫描频率为 100kHz,中心波长为 1310nm,带宽为 80nm。光源发出的光被耦合器分成

两路：一路进入参考臂，经准直镜(F260APC-C, Thorlabs)后照射在参考镜上；一路进入样品臂，经过准直镜、电流振镜(GVS002, Thorlabs)和聚焦物镜(LSM03, Thorlabs)后聚焦到样品表面。从参考镜返回的参考光与从样品返回的信号光在耦合器汇合并发生干涉。干涉信号被平衡探测器(PDB460C, Thorlabs)采集并传输到计算机的采集卡(U5303A, Keysight Geneva)中。该扫频 OCT 系统的轴向分辨率和横向分辨率分别为 $9.47\mu\text{m}$ 和 $19\mu\text{m}$ 。OCT 的数据采集和压电堆栈振动的同步由 Labview 程序进行控制。

2 实验

2.1 样本制备

为了模拟生物组织,本文制作了双层硅胶仿体。制作时将 0 度液态硅胶和固化剂按 1:1 的比例混合,并加入约 1% 的 TiO_2 颗粒作为散射剂来提高硅胶仿体的散射系数,充分搅拌后把混合液放置到超声清洗机中,将 TiO_2 颗粒充分打散,然后倒入培养皿、放入真空箱,抽出液体硅胶中的气泡,静置待其固化成底层硅胶仿体;待底层硅胶仿体完全固化后,按照以上步骤将 15 度液体硅胶混合液倒入其上放入真空箱抽气泡,最后静置制成双层硅胶仿体。

图 3 是使用 OCT 系统对双层硅胶仿体某一截面成像得到的结构图。由图可判断 OCT 的成像深度约为 3mm,图上可隐约识别仿体的分层界面。图 3 上的虚线代表 OCT 最深的成像位置,虚线以下为噪声。由于 OCT 成像深度有限,所以只能看到部分下层仿体。同时,我们分别用以上两种液体硅胶制作了单层生物组织硅胶仿体,用于拉伸实验来验证 OCE 的测试结果。

2.2 瑞利波 OCE 实验

在实验之前,为了保证测试结果的有效性,本文对 OCT 系统的相位稳定性进行了测试和分析。测得系统的相位稳定性为 47.50 mrad ,比实验中需要检测的最小相位大约小了 2 个数量级,因此能够实现对瑞利波相位的有效测量。

实验过程主要包括对仿体表面 A、B 两点的激励及对 C 点的两次检测。A、B、C 的排列如图 2 中硅胶仿体处所示。根据瑞利波勘探理论^[19]和实验中的信号强度,综合考虑后将 A、B 两点的间距选择为 1.5mm 。压电堆栈激励仿体振动,仿体受到压迫振动会产生与振源振动频率相同的瑞利波。首先将探针置于振源点 A,将信号发生器输出的信号设置为 2 个脉冲,电压为 10V 的方波。信号发生器控制压电堆栈携带探针在 A 点产生振幅约为 $2\mu\text{m}$ 的 2 个脉冲的振动。改变信号发生器的输出频率,可以在仿体中产生不同频率的瑞利波。使用 Labview 控制程序同步控制探针的振动和 OCT 扫描。当探针开始振动的同时,OCT 系统开始采集 C 点随时间变化的相位信息。完成 A、C 点之间的检测后,将探针移动到 B 点,重复以上步骤,检测 C 点的 OCT 相位变化。当振动以瑞利波形式经过一定传播时间到达检测点 C 后,会引起 C 点 OCT 相位信号变化。通过分析两次测试相位差随时间的变化,可以得到振源 A、B 两点引起的瑞利波的波谷传播至测试点 C 的时间差 Δt 。已知振源位置相距 Δr ,则可以利用公式(1)计算瑞利波在点 A 和点 B 之间传播时的平均速度,公式(1)的表达式为:

$$C_R = \frac{\Delta r}{\Delta t} \quad (1)$$

在各向同性均匀介质中,瑞利波相速度与杨氏模量的关系可以近似为^[16]:

$$C_R = \frac{0.87 + 1.12\nu}{1 + \nu} \left(\frac{E}{2\rho(1 + \nu)} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (2)$$

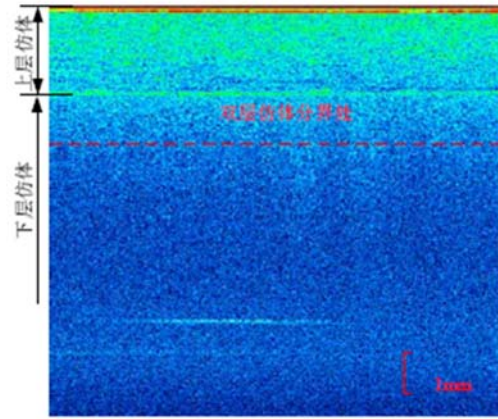


图 3 双层硅胶仿体横截面结构图

Fig. 3 Structural image of a cross section of a double-layer phantom made of silica gel

式中, C_R 是瑞利波相速度; E 是杨氏模量; ν 是泊松比; ρ 是样品密度。

通常认为软组织是不可压缩的, 即 ν 近似等于 0.49, 公式(2)表明在不可压缩的各向同性均匀介质中, 瑞利波波速可以近似表征材料弹性。即, 对于一个未知力学参数的分层介质, 假定密度已知, 那么通过改变瑞利波的传播频率, 得到不同频率时瑞利波传播的相速度, 从而得到瑞利波的频散曲线, 对其瑞利波频散曲线进行定量分析后, 即可得到分层介质每层的杨氏模量。本文对仿体每个位置的测试都进行了 5 次重复实验, 获得了不同频率时瑞利波在仿体中传播的平均波速和双层仿体中每层仿体的平均杨氏模量, 并将 OCE 测试结果与拉伸实验结果进行了对比。

2.3 拉伸实验

将用于拉伸实验的单层仿体切成规则试件, 在试件的两端粘接砂纸以防拉伸时试件打滑。使用原位对称拉压疲劳试验机(IBTC-100)分别对两个单层仿体试件进行拉伸至应变为 16%, 得到拉伸过程中的应力应变曲线, 如图 4 所示。采用最小二乘法对拉伸得到的实验数据进行拟合, 得到上层仿体杨氏模量的值为 299.65kPa, 下层仿体杨氏模量的值为 138.83kPa。

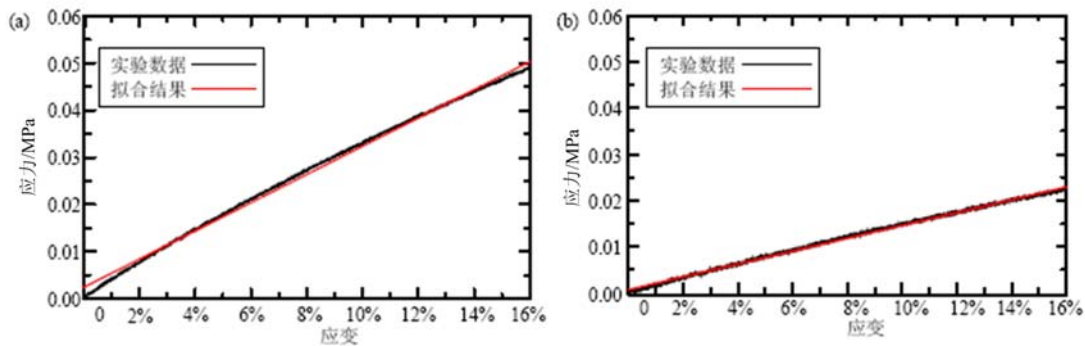


图 4 (a) 上层仿体拉伸实验的应力应变曲线; (b) 下层仿体拉伸实验的应力应变曲线

Fig. 4 (a) Stress-strain curve of the upper layer phantom from tensile test;

(b) Stress-strain curve of the lower layer phantom from tensile test

3 结果

图 5(a) 和 (b) 都是振源在 A 点时, 检测点 C 的 OCT 相位差图, 其中图 5(a) 振源的激励频率为 1000Hz, 图 5(b) 振源的激励频率为 4000Hz。横轴为时间, 共 10ms; 纵轴为深度, 约为 3mm。图中不同的颜色代表不同的相位大小。蓝色的条带表明瑞利波波谷的到达时间。从图 5 中可以看出, 在振源频率为 1000Hz 时, 蓝色条带的深度和宽度沿着深度方向略有增加; 而振源频率为 4000Hz 时, 蓝色条带的深度和宽度沿着深度方向都在减小, 在约 2mm 以下位置明显变浅变细, 表明瑞利波的相位随着深度增加而衰减, 其大部分能量在 2mm 以内的位置。此现象与瑞利波在分层介质中的频散现象相符合。

图 6 是激励频率为 1000Hz、振源分别在 A 和 B 点时, 对 C 点的测试结果。图 6(a) 和 (c) 分别是振源在 A 点和 B 点时, 检测 C 点历时 10ms 的 OCT 相位差图。从图 6(a) 中可以看出, 在 1ms 和 3ms 之间, 两个瑞利波波谷的到达使得 C 点的相位差发生显著变化。为了精确检测两位置瑞利波波谷之间的时间差, 本文分析了沿图 6(a) 和 (c) 某一深度的二维分布相位差图, 图 6(b) 和 (d) 分别是 A 点和 B 点两振源下引起的图 6(a) 和 (c) 的第 210 行像素的相位差变化曲线, 分别对应图 6(a) 和 (c) 中的横线位置处。对比图 6 的 (a) 和 (c), 可以看出瑞利波从 B 点传播到达 C 点的时间晚于从 A 点传播到达 C 点的时间。瑞利波传播的时间差按图 6(b) 和 (d) 两条相位差曲线上第一个波谷的时间差值进行计算。如图 6(b) A 点产生的瑞利波首波的波谷对应 1.070ms, 图 6(d) B 点产生的瑞利波首波的波谷对应 1.290ms, 则 A、B 两点间瑞利波传播时间为 $22\mu\text{s}$ (即 $\Delta t = 22\mu\text{s}$)。

改变振源频率, 从 1000Hz 开始, 以 100Hz 为步长, 增加到 4000Hz。分别计算每个频率处得到的瑞利波相速度, 最终整理得到双层生物组织仿体的瑞利波相速度频散曲线, 如图 7 所示。瑞利波的初始相速度约为 $6.51 \pm 0.18\text{m/s}$, 代表下层仿体的相速度。随着频率的增加, 相速度增加到约为 8.78 ± 0.14

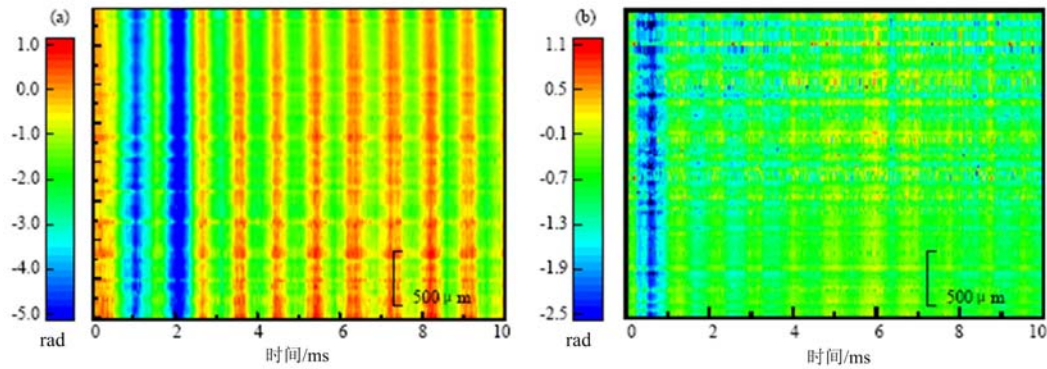


图 5 (a)振源在 A 点时频率为 1000Hz 的检测 C 点沿深度方向历时 10ms 的 OCT 相位差图；
(b)振源在 A 点时频率为 4000Hz 的检测 C 点沿深度历时 10ms 的 OCT 相位差图

Fig. 5 (a) The OCT phase difference map for 10ms of scan of point C in the depth direction when the vibration frequency is 1000Hz; (b) The OCT phase difference map for 10ms of scan of point C in the depth direction when the vibration frequency is 4000Hz

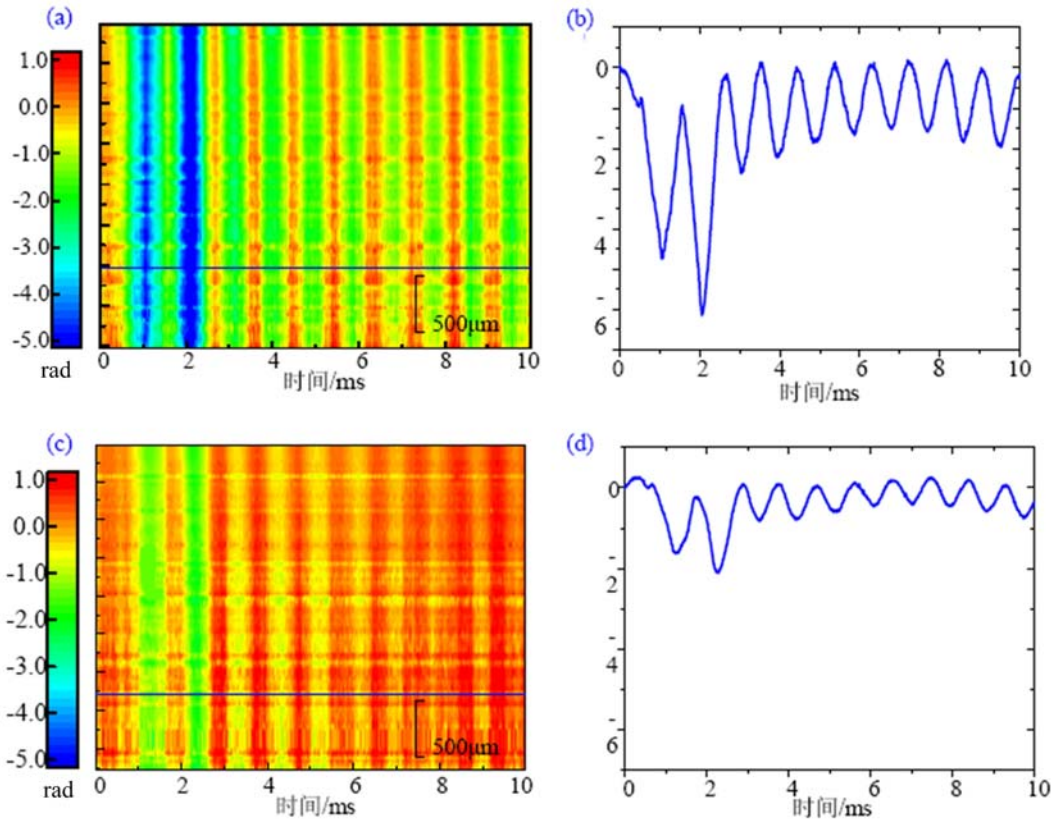


图 6 在双层仿体中 C 点沿深度方向历时 10ms 的 OCT 相位差图:(a)和(c)分别为振源在 A 点和 B 点时 C 点的相位差图;(b)和(d)分别为(a)和(c)上第 210 行的相位差二维分布图

Fig. 6 The OCT phase difference map for 10ms of point C in the depth direction:(a) and (c) are the phase difference maps of C when A and B are the excitation points respectively; (b) and (d) are the two dimensional plots of the 210th row of (a) and (c)

m/s,代表着上层仿体的相速度。经过测量,得到上层仿体的密度为 1160kg/m^3 ,下层仿体的密度为 1031kg/m^3 。根据公式(1),计算出上层和下层的杨氏模量分别为 $295.09 \pm 0.08\text{kPa}$ 和 $144.19 \pm 0.11\text{kPa}$ 。

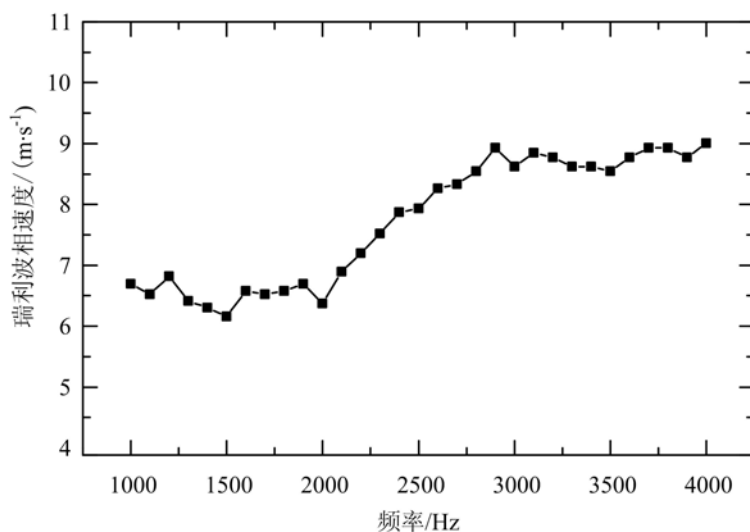


图 7 瑞利波频散曲线

Fig. 7 The dispersion curve of Rayleigh wave

4 讨论和结论

本文通过瑞利波在分层介质中传播的频散特性,结合瑞利波传播速度与介质弹性的关系,对双层生物组织仿体各层的弹性模量进行了测试。同时为了验证 OCE 测量结果的准确性,设计了相应单层仿体的拉伸实验。拉伸实验与 OCE 实验测量结果如表 1 所示,发现两实验测量结果偏差较小,上层 OCE 实验结果与拉伸实验结果的偏差为 1.55%,下层 OCE 实验结果与拉伸实验结果的偏差为 3.71%。实验结果与理论预期一致,即较低频率的相速度主要受下层介质弹性的影响,而较高频率的相速度主要受上层介质弹性的影响。OCE 实验结果与拉伸实验结果良好的一致性表明基于瑞利波频散的 OCE 可以作为一种实验技术准确地获得分层生物组织仿体各层的弹性性能。本文中实验激励的最大振幅约为 $2\mu\text{m}$,所以对于生物组织不会造成破坏,为应用于生物医学提供了可能性,例如在体表表征皮肤的弹性,来帮助皮肤病早期诊断和治疗。

表 1 OCE 和单轴拉伸测得的杨氏模量结果

Tab. 1 The Young's modulus measured by OCE and uniaxial tension

生物组织仿体	OCE 测得的杨氏模量/kPa	单轴拉伸测得的杨氏模量/kPa
上层	295.09 ± 0.08	299.65
下层	144.19 ± 0.11	138.83

综上所述,基于瑞利波频散的 OCE 技术为探测非均质生物组织仿体弹性提供了简单有效的新方法。利用本实验方法,可以以较高准确度在较短时间内对非均质生物组织仿体进行局部弹性测试。本方法有潜力应用于在体皮肤弹性的定量测试。

参考文献:

- [1] Cowin S C, Doty S B. Tissue mechanics[M]. New York: Springer, 2007.
- [2] Mitrofanova S I, Belaya E V, Sapuntsov L E, et al. Possibility of using “elastography” to investigate the rheological properties of human soft tissues in normal and certain pathological states[J]. Mechanics of Composite Materials, 1980, 15(4):482—484.
- [3] Ponnekanti H, Ophir J, Huang Y, et al. Fundamental mechanical limitations on the visualization of elasticity contrast in elastography[J]. Ultrasound in Medicine & Biology, 1995, 21(4):533—543.
- [4] Righetti R, Ophir J, Ktonas P. Axial resolution in elastography[J]. Ultrasound in Medicine & Biology, 2002, 28(1):101—113.

- [5] Thitaikumar A, Righetti R, Krouskop T A, et al. Resolution of axial shear strain elastography[J]. *Physics in Medicine & Biology*, 2006, 51(20):5245—5257.
- [6] Braun J, Guo J, Lützkendorf R, et al. High-resolution mechanical imaging of the human brain by three-dimensional multifrequency magnetic resonance elastography at 7T[J]. *Neuroimage*, 2014, 90(8):308—314.
- [7] McGarry M D, Johnson C L, Sutton B P, et al. Suitability of poroelastic and viscoelastic mechanical models for high and low frequency MR elastography[J]. *Medical Physics*, 2015, 42(2):947—957.
- [8] Schmitt J M. OCT elastography: imaging microscopic deformation and strain of tissue[J]. *Optics Express*, 1998, 3(6):199—211.
- [9] Liang X, Orescanin M, Toohey K S, et al. Acoustomotive optical coherence elastography for measuring material mechanical properties[J]. *Optics Letters*, 2009, 34(19):2894—2896.
- [10] Greenleaf J F, Fatemi M, Insana M. Selected methods for imaging elastic properties of biological tissues[J]. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2003, 5(5):57—78.
- [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] Li J, Wang S, Manapuram R K, et al. Dynamic optical coherence tomography measurements of elastic wave propagation in tissue-mimicking phantoms and mouse cornea in vivo[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2013, 18(12):121503.
- [13] Razani M, Luk T W H, Mariampillai A, et al. Optical coherence tomography detection of shear wave propagation in inhomogeneous tissue equivalent phantoms and ex-vivo carotid artery samples[J]. *Biomedical Optics Express*, 2014, 5(3):895—906.
- [14] Li C, Huang Z, Wang R K. Elastic properties of soft tissue-mimicking phantoms assessed by combined use of laser ultrasonics and low coherence interferometry[J]. *Optics Express*, 2011, 19(11):10153—10163.
- [15] 邓向允, 徐松林, 李广场, 等. 缺陷对玄武岩中声波波速影响的实验研究[J]. *实验力学*, 2009, 24(1):13—20 (DENG Xiangyun, XU Songlin, LI Guangchang, et al. Experimental study of defect effect on sonic velocity in basalt[J]. *Journal of Experimental Mechanics*, 2009, 24(1):13—20 (in Chinese))
- [16] Schneider D, Schultrich B, Scheibe H J, et al. A laser-acoustic method for testing and classifying hard surface layers[J]. *Thin Solid Films*, 1998, 332(1-2):157—163.
- [17] 周伟达, 张鸣, 徐松林, 等. 外载荷作用下水泥砂浆复合材料中的弹性波波速分析[J]. *实验力学*, 2017, 32(1):17—26 (ZHOU Weida, ZHANG Ming, XU Songlin, et al. Analysis of elastic wave velocity in steel fiber reinforced cement mortar composite subjected to external compression loading[J]. *Journal of Experimental Mechanics*, 1998, 332(1-2):157—163 (in Chinese))
- [18] Pierce S G, Philp W R, Lecuyer F, et al. Broadband Lamb wave measurements in aluminium and carbon/glass fibre reinforced composite materials using non-contacting laser generation and detection[J]. *Ultrasonics*, 1997, 35(2):105—114.
- [19] 杨成林. 瑞雷波勘探[M]. 武汉:地质出版社, 1993 (YANG Chenglin. Rayleigh wave exploration[M]. Wuhan: Geological Publishing House, 1993 (in Chinese))
- [20] 孔令召. 瑞利波法测试土层剪切波速[D]. 山东:烟台大学, 2009 (KONG Lingzhao. Rayleigh wave method test soil shear wave velocity[D]. Shandong: Yantai University, 2009 (in Chinese))

Heterogeneity biological tissue elastic measurement base on Rayleigh wave optical coherence tomography

ZHENG Jia-xing^{1,2}, WANG Dan-feng^{1,2}, CHEN Jin-long^{1,2}, SUN Cui-ru^{1,2}

(1. Department of Mechanics, College of Mechanical Engineering, Tianjin University, Tianjin 300350, China;

2. Tianjin Key Laboratory of Modern Engineering Mechanics, Tianjin 300350, China)

Abstract: Biological tissue elasticity can provide important information for the study of pathophysiology, the diagnosis and treatment of diseases. However, the quantitative characterization of the elastic modulus of the components of a complex structure is scarce currently. Based on Rayleigh wave loading and optical coherence tomography (OCT), we have quantitatively studied the elastic properties of heterogeneous biological tissues. An experimental and phase analysis method for detecting the propagation velocity of Rayleigh wave by OCT is proposed, and the elastic modulus of the measured object is obtained by the relationship between the velocity of Rayleigh wave propagation and the elasticity of the medium. Combining the dispersion characteristics of Rayleigh waves propagating in layered media, the elasticity of different layers of the layered phantom was tested. The elastic modulus of the measured components was compared with the tensile test results of each component. The results of the two tests are in good agreement, which proves the feasibility of quantitative measurement of the elasticity of layered biological tissues based on Rayleigh wave and OCT. The Rayleigh wave OCT elastic testing technology proposed in this study provides a simple and effective method for the quantitative characterization of nonhomogeneous biological tissues, and has the potential to be applied to in vivo skin elasticity testing.

Keywords: Optical coherence tomography (OCT); Rayleigh wave; elastic modulus; phase analysis