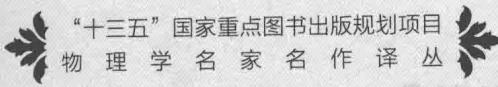


汪立宏 吴新一 著  
邓 勇 江 旭 洪 烨 译 骆清铭 校

# 生物医学光学

## 原理和成像

Biomedical Optics  
Principles and Imaging



“十三五”国家重点图书出版规划项目

物理学名家名作译丛



Biomedical Optics Principles and Imaging

汪立宏 吴新一 著  
邓 勇 江 旭 洪 烨 译 骆清铭 校

# 生物医学光学 原理和成像

## Biomedical Optics Principles and Imaging

中国科学技术大学出版社

安徽省版权局著作权合同登记号：第 12151480 号

*Biomedical Optics: Principles and Imaging*, First Edition was originally published in English in 2007. This translation is published by arrangement with John Wiley & Sons, Inc.

All rights reserved.

© John Wiley & Sons, Inc and University of Science and Technology of China Press 2017  
This book is in copyright. No reproduction of any part may take place without the written permission of John Wiley & Sons, Inc and University of Science and Technology of China Press.  
This edition is for sale in the People's Republic of China (excluding Hong Kong SAR, Macau SAR and Taiwan Province) only.

此版本仅限在中华人民共和国境内(不包括香港、澳门特别行政区及台湾地区)销售。

#### 图书在版编目(CIP)数据

生物医学光学:原理和成像/汪立宏,吴新一,著;邓勇,江旭,洪烨,译;骆清铭,校.—合肥:中国科学技术大学出版社,2017.1

(物理学名家名作译丛)

“十三五”国家重点图书出版规划项目

书名原文: Biomedical Optics: Principles and Imaging

ISBN 978-7-312-03768-9

I . 生… II . ①邓… ②江… ③洪… III . 生物工程—医学工程—生物光学 IV . R318.51

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 116293 号

**出版** 中国科学技术大学出版社

安徽省合肥市金寨路 96 号,230026

<http://press.ustc.edu.cn>

**印刷** 合肥市宏基印刷有限公司

**发行** 中国科学技术大学出版社

**经销** 全国新华书店

**开本** 710 mm×1000 mm 1/16

**印张** 20.75

**字数** 430 千

**版次** 2017 年 1 月第 1 版

**印次** 2017 年 1 月第 1 次印刷

**定价** 68.00 元

## 内 容 简 介

本书的内容分为两个主要部分：(1) 光子在生物组织中传输的基本原理；(2) 光学成像。在第一部分，我们首先简单介绍了生物医学光学，然后介绍了单个散射体的理论、光子传输的蒙特卡罗模拟、卷积求宽光束响应、辐射传输方程和扩散理论、混合蒙特卡罗方法和扩散理论以及光学参数和光谱的测量。在第二部分，我们介绍了弹道光成像、光学相干层析成像、扩散光学层析成像、光声层析成像、超声调制光学层析成像。

本书可供生物医学光学相关专业作为教材使用，也可供相关研究人员参考使用。

# 前　　言

生物医学光学是一个快速发展的研究领域。尽管许多大学已经开设了与主题相关的课程,然而却一直缺少一本包含范例和习题的教科书。填补这一空白的需要促使我们撰写了本书。

本书源于我们一学期(45学时)入门级课程的课堂讲稿。自1998年起,我们就开始讲授这门课程。本书的内容分为两个主要部分:(1)光子在生物组织中传输的基本原理;(2)光学成像。在第一部分,我们首先简单介绍了生物医学光学,然后介绍了单个散射体的理论、光子传输的蒙特卡罗模拟、卷积求宽光束响应、辐射传输方程和扩散理论、混合蒙特卡罗方法和扩散理论以及光学参数和光谱的测量。在第二部分,我们介绍了弹道光成像、光学相干层析成像、扩散光学层析成像、光声层析成像、超声调制光学层析成像。

学生要从本书中获益,应该具有微积分和微分方程的背景。具有 MATLAB 和 C/C++ 方面的经验也是非常有帮助的。

尽管多层的蒙特卡罗模型为公众所知,但是我们发现当学生进行了该模型的简单半无限大版本的模拟后,能够更好地理解光子在生物组织中传输的概念。由于这个原因,我们鼓励酌情使用这些模拟。

因为本书添加了大量超出我们原始课程讲稿的资料,因此推荐用两个学期来讲授本书。或者选择部分章节作为一学期的课程。除此之外,本书还可以作为生物医学光学领域专业人员的参考书和进行短期课程培训的学员的补充材料。

感谢 Mary Ann Dickson 对本书的编辑,以及 Elizabeth Smith 对书中图表的重新绘制。感谢 Sancy Wu 对本书手稿的仔细阅读以及学生们对课后习题的解答。最后还要感谢我们的学生 Li Li、Manojit Pramanik 和 Sava Sakadzic 对本书的校对。

汪立宏  
吴新一

# 目 录

前言 .....	( 1 )
<b>第 1 章 概述 .....</b>	<b>( 1 )</b>
1.1 光学成像的动机 .....	( 1 )
1.2 光在生物组织中的一般行为 .....	( 2 )
1.3 光—物质相互作用的基本物理 .....	( 3 )
1.4 吸收和它的生物学来源 .....	( 5 )
1.5 散射及其生物学来源 .....	( 7 )
1.6 偏振及其生物学来源 .....	( 8 )
1.7 荧光及其生物学来源 .....	( 9 )
1.8 图像的表征 .....	( 10 )
习题 .....	( 13 )
阅读 .....	( 14 )
延伸阅读 .....	( 14 )
<b>第 2 章 单个散射体的瑞利理论和米氏理论 .....</b>	<b>( 16 )</b>
2.1 引言 .....	( 16 )
2.2 瑞利理论简介 .....	( 16 )
2.3 瑞利理论数值计算实例 .....	( 18 )
2.4 米氏理论简介 .....	( 19 )
2.5 米氏理论数值计算实例 .....	( 20 )
附录 2A 瑞利理论推导 .....	( 24 )
附录 2B 米氏理论推导 .....	( 25 )
习题 .....	( 32 )
阅读 .....	( 32 )
延伸阅读 .....	( 33 )
<b>第 3 章 光子在生物组织中传输的蒙特卡罗模拟 .....</b>	<b>( 34 )</b>
3.1 引言 .....	( 34 )

3.2 蒙特卡罗方法 .....	( 34 )
3.3 问题的定义 .....	( 35 )
3.4 光子的传播 .....	( 36 )
3.5 物理量 .....	( 45 )
3.6 计算实例 .....	( 48 )
附录 3A MCML 简介 .....	( 51 )
附录 3B 概率密度函数 .....	( 53 )
习题 .....	( 54 )
阅读 .....	( 55 )
延伸阅读 .....	( 56 )
<b>第 4 章 卷积求宽光束的响应 .....</b>	<b>( 62 )</b>
4.1 引言 .....	( 62 )
4.2 卷积的一般表达式 .....	( 62 )
4.3 与高斯光束的卷积 .....	( 64 )
4.4 与顶帽光束的卷积 .....	( 65 )
4.5 卷积的数值求解 .....	( 66 )
4.6 计算实例 .....	( 70 )
4.7 CONV 简介 .....	( 73 )
习题 .....	( 74 )
阅读 .....	( 75 )
延伸阅读 .....	( 75 )
<b>第 5 章 辐射传输方程和扩散理论 .....</b>	<b>( 78 )</b>
5.1 引言 .....	( 78 )
5.2 物理量的定义 .....	( 78 )
5.3 辐射传输方程的推导 .....	( 80 )
5.4 扩散理论 .....	( 82 )
5.5 边界条件 .....	( 92 )
5.6 漫反射率 .....	( 96 )
5.7 光子的传播方式 .....	( 104 )
习题 .....	( 105 )
阅读 .....	( 107 )
延伸阅读 .....	( 107 )
<b>第 6 章 蒙特卡罗方法和扩散理论的混合模型 .....</b>	<b>( 109 )</b>
6.1 引言 .....	( 109 )
6.2 问题的定义 .....	( 109 )

---

6.3 扩散理论 .....	(110)
6.4 混合模型 .....	(112)
6.5 数值计算 .....	(113)
6.6 计算实例 .....	(114)
习题 .....	(121)
阅读 .....	(122)
延伸阅读 .....	(122)
<b>第 7 章 光学参数的测量和光谱学 .....</b>	<b>(125)</b>
7.1 引言 .....	(125)
7.2 准直透射法 .....	(125)
7.3 分光光度法 .....	(128)
7.4 斜入射反射测量法 .....	(129)
7.5 白光光谱测量法 .....	(132)
7.6 时间分辨测量法 .....	(133)
7.7 荧光光谱测量法 .....	(134)
7.8 荧光建模 .....	(135)
习题 .....	(136)
阅读 .....	(136)
延伸阅读 .....	(137)
<b>第 8 章 弹道光成像和显微术 .....</b>	<b>(142)</b>
8.1 引言 .....	(142)
8.2 弹道光的特性 .....	(142)
8.3 时间门成像 .....	(143)
8.4 空间频率滤波成像 .....	(144)
8.5 偏振差分成像 .....	(145)
8.6 相干门全息成像 .....	(146)
8.7 光外差成像 .....	(148)
8.8 雷登变换和计算机断层成像 .....	(151)
8.9 共聚焦显微术 .....	(152)
8.10 双光子显微术 .....	(156)
附录 8A 全息术 .....	(158)
习题 .....	(161)
阅读 .....	(162)
延伸阅读 .....	(163)

---

<b>第 9 章 光学相干层析成像</b>	(167)
9.1 引言	(167)
9.2 迈克尔逊干涉仪	(167)
9.3 相干长度和相干时间	(169)
9.4 时域 OCT(TD-OCT)	(170)
9.5 傅里叶域快速扫描光学延迟线	(180)
9.6 傅里叶域 OCT(FD-OCT)	(181)
9.7 多普勒 OCT	(188)
9.8 群速度色散	(189)
9.9 OCT 的蒙特卡罗模拟	(192)
习题	(195)
阅读	(196)
延伸阅读	(197)
<b>第 10 章 穆勒光学相干层析成像</b>	(202)
10.1 引言	(202)
10.2 穆勒计算与琼斯计算	(202)
10.3 偏振态	(203)
10.4 斯托克斯矢量	(205)
10.5 穆勒矩阵	(207)
10.6 旋光器、偏振器和相位延迟器的穆勒矩阵	(207)
10.7 穆勒矩阵的测量	(209)
10.8 琼斯矢量	(211)
10.9 琼斯矩阵	(212)
10.10 旋光器、偏振器和相位延迟器的琼斯矩阵	(212)
10.11 琼斯矩阵的本征矢量和本征值	(213)
10.12 琼斯计算到穆勒计算的转换	(216)
10.13 OCT 中的偏振度	(217)
10.14 串行穆勒 OCT	(217)
10.15 并行穆勒 OCT	(218)
习题	(222)
阅读	(223)
延伸阅读	(224)
<b>第 11 章 扩散光学层析成像</b>	(229)
11.1 引言	(229)
11.2 扩散光学层析成像的模式	(229)

---

11.3	时域系统 .....	(230)
11.4	直流系统 .....	(232)
11.5	频域系统 .....	(233)
11.6	频域理论:基础知识 .....	(235)
11.7	频域理论:线性图像重建 .....	(240)
11.8	频域理论:一般图像重建 .....	(246)
	附录 11A ART 和 SIRT .....	(251)
	习题 .....	(253)
	阅读 .....	(255)
	延伸阅读 .....	(255)
	<b>第 12 章 光声层析成像 .....</b>	(260)
12.1	引言 .....	(260)
12.2	光声层析成像的动机 .....	(260)
12.3	初始光声压 .....	(261)
12.4	一般光声方程 .....	(263)
12.5	一般正向解 .....	(264)
12.6	$\delta$ 脉冲激发平板 .....	(268)
12.7	$\delta$ 脉冲激发球体 .....	(273)
12.8	有限时间脉冲激发薄平板 .....	(278)
12.9	有限时间脉冲激发小球体 .....	(279)
12.10	暗场共聚焦光声显微术 .....	(279)
12.11	合成孔径图像重建 .....	(282)
12.12	一般图像重建 .....	(284)
	附录 12A 声波方程的推导 .....	(288)
	附录 12B 格林函数法 .....	(290)
	习题 .....	(291)
	阅读 .....	(292)
	延伸阅读 .....	(293)
	<b>第 13 章 超声调制光学层析成像 .....</b>	(297)
13.1	引言 .....	(297)
13.2	相干光的超声调制机制 .....	(297)
13.3	时间分辨的扫频 UOT .....	(299)
13.4	并行散斑探测式扫频 UOT .....	(302)
13.5	超声调制的虚拟光源 .....	(304)
13.6	基于重建的 UOT .....	(305)

---

13.7 法布里—珀罗干涉式 UOT .....	(307)
习题 .....	(311)
阅读 .....	(312)
延伸阅读 .....	(312)
<b>附录 A 光学参数的定义 .....</b>	<b>(317)</b>
<b>附录 B 书中用到的缩略词 .....</b>	<b>(319)</b>

# 第1章 概述

## 1.1 光学成像的动机

最常见的医学成像模式包括 X 射线照相、超声成像(超声波检查法)、X 射线计算机断层扫描成像(CT)以及磁共振成像(MRI)。1895 年,伦琴(Roentgen)发现了 X 射线,并由此获得了 1901 年的第一届诺贝尔物理学奖,这标志着医学成像时代的来临。第二次世界大战后的 20 世纪 40 年代,医学中引入了基于声呐技术的超声波成像。20 世纪 70 年代,CT 的发明开始了数字横断面成像(断层成像),发明人科马克(Cormack)和豪斯菲尔德(Hounsfield)由此获得了 1979 年的诺贝尔生理学或医学奖。同样是在 20 世纪 70 年代,劳特伯(Lauterbur)和曼斯菲尔德(Mansfield)发明了 MRI,使具有高空间分辨率的功能成像成为可能,他们由此获得了 2003 年的诺贝尔生理学或医学奖。光学成像是当前正在兴起的很有前景的成像模式,是对当前医学成像的补充,表 1.1 给出了光学成像和其他成像模式的对比。

表 1.1 各种医学成像模式的比较

特 点	X 射线成像	超声成像	MRI	光学成像
软组织对比度	差	好	极好	极好
空间分辨率	极好	好	好	混合的*
最大成像深度	极深	深	极深	深
功能成像	无	好	极好	极好
非电离辐射	否	是	是	是
数据采集时间	快	快	慢	快
成本	低	低	高	低

\* 在弹道光子成像(见第 8~10 章)和光声成像(见第 12 章)中高,在扩散光学层析成像(见第 11 章)中低。

生物组织光学成像的原因包括:

- (1) 光学光子为医学应用提供非电离且安全的辐射。
- (2) 基于吸收、荧光、拉曼散射的光谱提供生物化学信息, 因为它们和分子构象相关。
- (3) 光的吸收特别能揭示血管增生和高代谢的状态, 这两者都是癌症的标志: 前者与血红蛋白的浓度相关, 而后者与血红蛋白的氧饱和度有关。因此, 光的吸收为功能成像提供对比度。
- (4) 光的散射光谱提供散射体的尺寸分布信息, 如细胞核的尺寸分布信息。
- (5) 光的偏振提供结构各向异性的组织成分的信息, 如胶原蛋白和肌纤维的信息。
- (6) 光的多普勒效应引起的光频移提供血流信息。
- (7) 靶向造影剂的光学特性为生物标志物的分子成像提供对比度。
- (8) 基因表达的产物的光学特性或生物发光特性为基因活性的分子成像提供对比度。
- (9) 光谱法可允许同时检测多个造影剂。
- (10) 眼睛的光透明特性为视网膜的高分辨率成像提供独一无二的机会。

## 1.2 光在生物组织中的一般行为

大多数生物组织具有很强的光散射特征, 因此被称为散射介质或混浊介质。相比之下, 在 400~1350 nm 光谱区域, 生物组织对光的吸收较弱。光子散射事件之间的平均自由程为 0.1 mm 量级, 而平均吸收长度(光子吸收前的平均路径长度)达到了 10~100 mm。

光子在生物组织中的传播如图 1.1 所示。光源在空间上是一个笔形光束(无限窄的准直光束), 在时间上是狄拉克脉冲。组织的光学参数(见附录 A)为: 折射率  $n = 1.37$ , 吸收系数  $\mu_a = 1.4 \text{ cm}^{-1}$ , 散射系数  $\mu_s = 350 \text{ cm}^{-1}$ , 散射各向异性因子  $g = 0.8$ 。当传输平均自由程为 28 mm 时, 相应的传播时间为 0.13 ps; 当传输平均自由程为 140  $\mu\text{m}$  时, 相应的传播时间为 0.64 ps。这揭示了光子随时间展宽程度与两个时间常数的关系。光在生物组织中类似扩散的行为给光学成像带来了关键的挑战, 为迎接这一挑战, 各种成像技术得以发展起来。

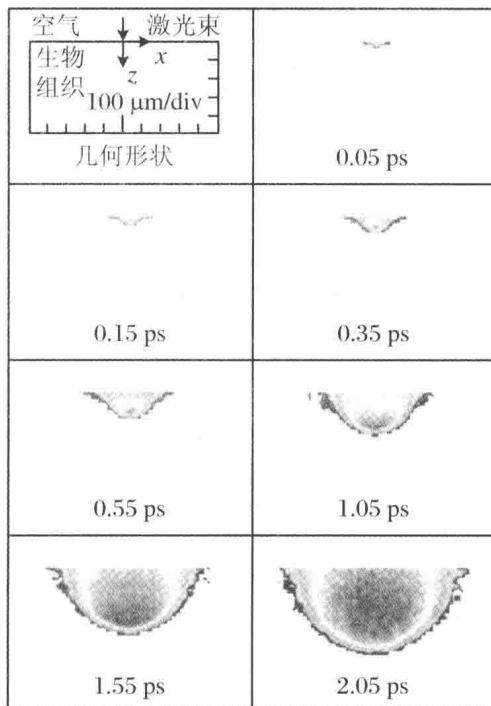


图 1.1 一片生物组织中模拟的光子密度分布沿  $y$  轴  
投影的快照图,  $y$  轴指向纸外

### 1.3 光—物质相互作用的基本物理

光子的吸收使分子中的电子从基态跃迁至激发态, 称为激发。激发也可以由其他机制引起, 比如说机械摩擦或化学作用。当电子达到激发态时, 会输出几个可能的结果。被激发的电子可能弛豫到基态, 并发光(另外一个光子)或发热。如果有另外一个光子产生, 则发射过程称为荧光或磷光, 产生荧光还是磷光取决于被激发的电子的寿命。否则, 称为非辐射弛豫过程。这里的寿命定义为处于激发状态的分子在返回基态之前停留在激发态的平均时间。发射的光子数与吸收的光子数之比被称为荧光量子产率。如果处于激发态的分子和其他具有类似电子结构的分子很近, 处于激发态分子的能量可能会转移——分子中处于激发态的电子回到基态而其能量转移到相邻的分子中, 使得相邻分子中的电子达到激发态并且具有较长的寿命。另一种可能的结果是光化学反应, 在这种反应中, 受激发的电子从一个

分子转移到另一个分子。这种类型的电子转移改变了电子供体和电子受体的化学性质, 例如光合作用。

图 1.2 的雅布伦斯基能级图描述了基态和激发态的电子跃迁。只要跃迁允许, 分子可以吸收与两个分立能级的能量差相等的光子。这些能级定义了吸收带和发射带。

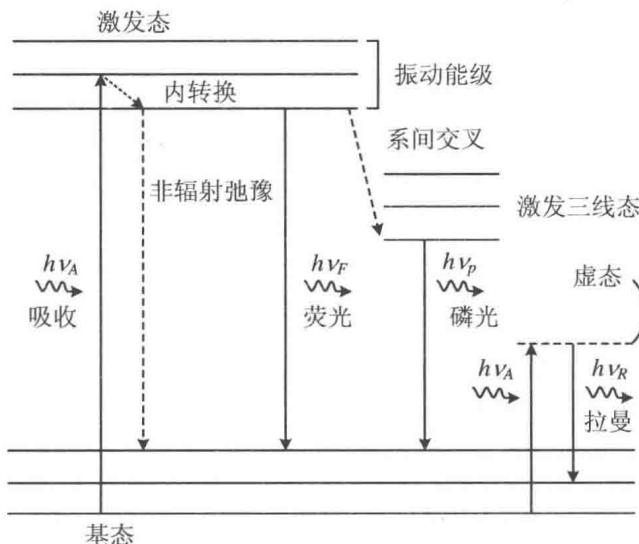


图 1.2 雅布伦斯基能级图示意了激发与各种可能的弛豫机制, 每个  $h\nu$  表示光子的能量。其中下标 A、F、P、R 分别表示光的吸收、荧光、磷光、拉曼散射

荧光反应涉及三个事件, 这三个事件的时间尺度差别很大。光子激发发生在飞秒时间内 ( $1 \text{ fs} = 10^{-15} \text{ s}$ , 约一个光学周期)。激发态电子的振动弛豫(也称为内转换)到激发态的最低弛豫能级的持续时间为皮秒 ( $1 \text{ ps} = 10^{-12} \text{ s}$ ), 但这并不会导致光辐射的产生(非辐射)。荧光辐射持续的时间为纳秒 ( $1 \text{ ns} = 10^{-9} \text{ s}$ ), 因此, 荧光寿命处于纳秒量级。

磷光与荧光相似, 但激发态分子进一步通过系间交叉转换到亚稳态, 从而改变了电子的自旋。由于从亚稳态到基态的弛豫是自旋禁止的, 只有在热能使电子达到弛豫允许的状态时, 磷光发射才会发生, 因此, 磷光取决于温度并且拥有较长的寿命(毫秒或更长的时间)。

光子被分子散射的类型有两种: 弹性散射和非弹性(拉曼)散射。前者不涉及光子和分子之间的能量交换, 而后者却存在能量交换。虽然拉曼散射和荧光反应都能改变光的波长, 但是机制不同。在拉曼散射中, 分子被激发到一个虚拟的状态; 在荧光中, 分子却被激发到一个真实的稳定状态。在这两种情况下, 激发态分子都弛豫到基态的能级并发射一个光子, 分子从光子中获得能量或是光

子从分子中得到能量。如果分子获得能量,该过程被称为斯托克斯转换。否则,该过程被称为反斯托克斯转换。散射光子遵循总能量守恒来相应地改变其频率。拉曼散射可以揭示生物组织特定的化学组成和分子结构,而弹性散射可以揭示散射体的尺寸分布。

## 1.4 吸收和它的生物学来源

吸收系数  $\mu_a$  定义为介质中每单位路径长度(严格来说是指每个无穷小的单位路径长度)上光子吸收的概率。在生物组织中其典型值是  $0.1 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\mu_a$  的倒数称为“平均吸收长度”。

对于单个吸收体,其吸收截面  $\sigma_a$  代表吸收能力。它和几何横截面面积  $\sigma_g$ 、吸收效率因子  $Q_a$ : $\sigma_a = Q_a \sigma_g$  有关。对于有多个吸收体且数量密度为  $N_a$  的介质,其吸收系数是每单位体积吸收的总截面:

$$\mu_a = N_a \sigma_a \quad (1.1)$$

这里不同吸收体的吸收是相互独立的。

在定义吸收系数的基础上,光在吸收介质中的传播衰减遵循以下公式:

$$\frac{dI}{I} = -\mu_a dx \quad (1.2)$$

其中,  $I$  表示光强度,  $x$  表示沿光传播方向的距离。式(1.2)表明在间隔  $(x, x + dx)$  内吸收的光的百分比与  $\mu_a$  及  $dx$  成正比,负号代表随着  $x$  的增加  $I$  值减小。积分式(1.2)可导出著名的比尔定律:

$$I(x) = I_0 \exp(-\mu_a x) \quad (1.3)$$

式中,  $I_0$  表示在  $x = 0$  处的光强度。即使路径是曲折的,比尔定律也有效。光透射率定义为

$$T(x) = \frac{I(x)}{I_0} \quad (1.4)$$

这表示光子在传播距离  $x$  后的存活的概率。

生物组织中光的吸收主要来源于血红蛋白、黑色素和水。血红蛋白存在两种形式:氧合和脱氧。图 1.3 显示了氧合和脱氧血红蛋白的摩尔消光系数随波长的变化,这里摩尔消光系数是单位摩尔浓度的消光系数除以  $\ln 10$ ,而消光系数定义为光子和单位长度介质相互作用的概率。虽然消光包括光的吸收与光的散射,但是在血红蛋白中光的吸收占主导地位。氧合和脱氧血红蛋白的摩尔消光光谱不同,但是光谱上有一些交点,称为等消光点。这时候,氧合和脱氧血红蛋白的混合

物的吸收系数仅取决于总浓度, 而与氧饱和度无关。

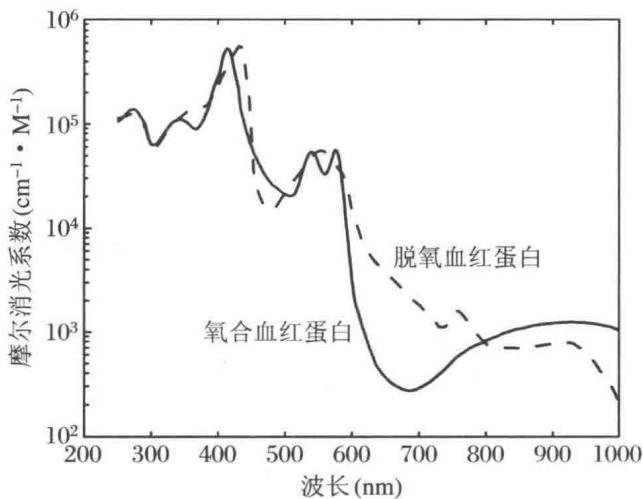


图 1.3 氧合和脱氧血红蛋白的摩尔消光系数与波长的关系

图 1.4 绘制了生物组织主要吸收体的吸收系数作为波长的函数的图形。从图中可以看到, 黑色素对紫外线的吸收很强, 但对长波长的光吸收很少。水在某些频谱区域内也是强的吸收体。水的吸收峰在  $2.95 \mu\text{m}$  处, 由于  $\mu_a = 124694 \text{ cm}^{-1}$ , 因此穿透深度小于  $1 \mu\text{m}$ 。

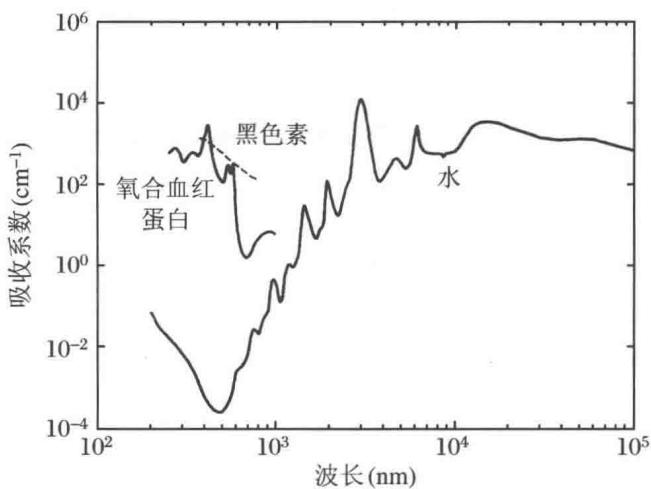


图 1.4 主要生物吸收体的吸收系数

通过下面的公式, 可利用生物组织在两个波长处的吸收系数来估计出氧合和脱氧血红蛋白的浓度:

$$\mu_a(\lambda_1) = \ln(10)\epsilon_{\text{ox}}(\lambda_1)C_{\text{ox}} + \ln(10)\epsilon_{\text{de}}(\lambda_1)C_{\text{de}} \quad (1.5)$$