

空间频域成像在皮肤病定量评估中的研究

曹自立^{1,3}, 陈新林¹, 潘达¹, 苗丹², 曾碧新^{1,3}

1. 温州医科大学生物医学工程学院, 浙江 温州 325035; 2. 温州医科大学眼视光学院, 浙江 温州 325035; 3. 温州医科大学激光与光子生物医学研究所, 浙江 温州 325035

【摘要】利用空间频域成像技术搭建的成像系统检测多种皮肤病组织的光学参数和生理参数信息, 并对比分析讨论不同类型的皮肤病与光学参数、生理参数之间的关系。实验结果表明, 病变皮肤组织与正常皮肤组织之间在光学参数、生理参数上存在较大差异, 这将为临床医生对皮肤病诊治提供一种新颖、可靠、科学的评估方法。

【关键词】空间频域成像; 皮肤病; 光学参数; 生理参数; 定量评估

【中图分类号】R318.6

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2020)06-0714-06

Application of spatial frequency domain imaging in quantitative evaluation of skin diseases

CAO Zili^{1,3}, CHEN Xinlin¹, PAN Da¹, MIAO Dan², ZENG Bixin^{1,3}

1. School of Biomedical Engineering, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China; 2. School of Ophthalmology and Optometry, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China; 3. Institute of Lasers and Biomedical Photonics, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China

Abstract: The optical and physiological parameters from various diseased skin tissues are detected and categorized by spatial frequency domain imaging technology, and the relationships between different types of skin diseases and the optical and physiological parameters are discussed. The experimental results show that there are significant differences in the optical and physiological parameters between the diseased skin tissues and the normal skin tissues. Spatial frequency domain imaging technology is proved to be a novel, reliable and scientific method for the clinical diagnosis and treatment of skin diseases.

Keywords: spatial frequency domain imaging; skin disease; optical parameter; physiological parameter; quantitative evaluation

前言

皮肤病是发生在皮肤和皮肤附属器官疾病的总称。皮肤作为人体抵制外界刺激侵袭的第一道防线, 易受温度、年龄、紫外线等多种因素的影响, 产生各种生理结构和功能改变而发生一系列皮肤及其附属器官疾病。皮肤病不仅发病率高, 而且种类繁多。部分皮肤病的临床表现类似但治疗方法却截然不同: 恶性黑色素瘤是一种高度恶性的皮肤肿瘤, 易发生淋巴结和血行转移, 一旦确诊应尽早手术切除; 色素痣是人类最常见的良性皮肤肿瘤, 一般不需治疗,

也是临床上最容易与黑色素瘤混淆的疾病; Paget病又名湿疹样癌, 为临床上最容易被误诊为湿疹的恶性肿瘤, 一旦确诊应迅速手术切除^[1]; 鳞状细胞癌是侵袭性癌, 易于转移, 尤其是沿淋巴道转移。各种皮肤病如误诊不仅危害人体健康, 而且部分甚至可危及生命。因此皮肤病的早期诊断至关重要, 可以降低危害和提高生活质量。既往皮肤病的诊断主要依赖于临床医生的经验和组织病理检查。组织病理是一种有创、价格昂贵、等待结果时间长的检查方法。近期发展的皮肤镜具有非侵袭性、使肉眼看不见的形态学特征得以显现, 有助于疾病诊断和病情评估, 但是部分技术在穿透深度和分辨率方面仍存在缺陷, 有着诊断的局限性, 并不能完全替代组织病理这个金标准, 在诊断上依然存在一定的误差; 皮肤CT虽然在穿透深度和分辨率方面有优势, 也在皮肤良恶性肿瘤等疾病的诊断中发挥了重要作用, 但由于其具有辐射性、价位高、不能随意移动、不能反复经常在同一患者身上检测, 而使其作用受到限制。

【收稿日期】2020-01-12

【基金项目】温州市科技计划项目/公益性社会发展科技项目(S20170007); 浙江省自然科学基金公益技术研究计划项目(LGF18H180013)

【作者简介】曹自立, 硕士, 助理实验师, 研究方向: 生物医学光子学, E-mail: zili_cao@wmu.edu.cn

【通信作者】曾碧新, 教授, 研究方向: 医疗仪器及生物医学光子学, E-mail: z_bixin@163.com

常见的皮肤病诊断技术主要包括光学相干层析术、频域光学弱相干层析成像、组织成像技术(如皮肤镜)、高频超声成像技术、皮肤CT技术等^[2-6]。此类技术仅能提供皮肤的形态学信息,缺少对皮肤表层与深层组织细胞参数的定量计算。空间频域成像(Spatial Frequency Domain Imaging, SFDI)技术因具有大视野、非接触等优势,并可以定量获取病灶区域的光学信息和生理信息等,已经在人体皮肤浅层成像^[7-9]、血流动力学检测^[10]、烧伤^[11-12]等临床检测方面有着广泛的应用研究。如Rohrbach等^[13-14]应用SFDI对非黑色素瘤皮肤癌患者皮肤的光学和血管研究。Yafi等^[8]研究SFDI用于压疮分期的可行性,并使用均匀蒙特卡罗组织模型恢复光学特性。Saager等^[15]在450~1 000 nm光谱范围内使用空间频域光谱(Spatial Frequency Domain Spectroscopy, SFDS)在考虑到皮肤的两层结构下将黑色素从血红蛋白中分离出来,更可靠地恢复了皮肤的血红蛋白浓度和氧饱和度。

本文利用SFDI技术设计开发了一套无辐射、无创的皮肤病成像系统。该系统能够定量测量得到皮肤组织的二维光学参数和生理参数信息,为皮肤病专家和医生对皮肤疾病的病理诊断和病情评估以及皮肤科手术提供更加有效的依据。

1 SFDI方法

1.1 SFDI原理

SFDI技术^[7-8, 11-12, 16-17]作为一种新颖的非接触、大视场定量成像技术,通过入射多幅不同空间频率的空间调制图案到组织样品区域并用CCD相机捕捉反射图像来获取组织样品的调制传递函数(Modulation Transfer Function, MTF)。MTF包含了重要的光学特性信息——吸收系数(μ_a)和约化散射系数(μ_s')。基于蒙特卡罗或各种散射模型,通过最小二乘法拟合或查表方法^[18],由MTF数据可以反演计算出生物组织的吸收系数与衰减散射系数光学性能的二维分布图。图1为空间频域成像流程图。

假设数字微镜(Digital Micromirror Device, DMD)光源投影的空间光调制图案的强度 S 为:

$$S = I_{DC}^{(0)} + I_{AC}^{(0)} \cos(2\pi f_x + \phi) \quad (1)$$

其中, f_x 为空间调制频率, ϕ 为空间调制图案的初相位, $I_{AC}^{(0)}$ 为光源的交流分量, $I_{DC}^{(0)}$ 为光源的直流分量。CCD采集到经样品组织反射得到的漫反射光强为:

$$I^{(1)} = I_{DC}^{(1)} + I_{AC}^{(1)} \cos(2\pi f_x + \phi) \quad (2)$$

其中, $I_{DC}^{(1)}$ 为漫射后的直流分量, $I_{AC}^{(1)}$ 为漫射后的交流分量。一般使用标准三相移法解析出漫射前后的直流分

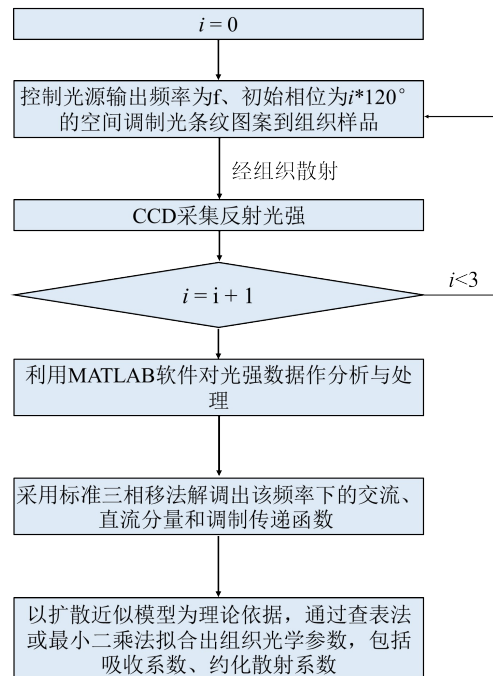


图1 空间频域成像流程图

Fig.1 Flowchart of spatial frequency domain imaging

量和交流分量。以得到样品组织 MTF_{DC} 和 MTF_{AC} :

$$MTF_{DC} = \frac{I_{DC}^{(1)}}{I_{DC}^{(0)}} \quad (3)$$

$$MTF_{AC} = \frac{I_{AC}^{(1)}}{I_{AC}^{(0)}}$$

最后,使用解析光子漫反射模型^[19-20]便可从MTF中反演得到样品组织的光学参数(吸收系数 μ_a 、约化散射系数 μ_s')。当投影多个波段的光源,便可以得到多波段下的光学参数,再利用比尔-朗伯定律可反演生物组织中主要发色团的绝对浓度。假设所测量的吸收系数表示发色团光谱的线性组合(即每个发色团吸收是独立的),可以解析线性方程组来估计绝对量。式(4)是一个关于摩尔消光光谱(ϵ)和组织发色团浓度(C)的函数,

$$\bar{\mu}_a(\lambda) = 2.303[\epsilon(\lambda)]\bar{C} \quad (4)$$

与依赖于波长的吸收系数相关,因此至少需要知道 n 个不同波长下的吸收系数才能解析出组织里 n 个发色团成分。通过取样更多波长和解析超定方程组(如最小二乘拟合)可以得到更高的精确度。

1.2 单次快照多频解调法

在SFDI中解调直流分量和交流分量是至关重要的一步,通常使用标准三相移法提取结构光经漫射后的直流分量和交流分量^[21]。但此方法的缺点是解调某一频率的AC/DC分量时需满足有3个不同相位(0° 、 120° 、 240°)的空间调制图像才能成功解调,这导致在解调中会带来运动伪影,并且有成像速度慢和

信噪比等问题。本文采用单次快照多频解调法 (Single Snapshot Multi-frequency Demodulation, SSMD)^[16, 22], 相较于传统的三相移相法, 解调速度快且精度高, 满足了一次性获取多个空间调制频率信息量的需求, 可用于实现光学参数的动态测量。该方法充分利用调和函数的正交性能够从一个同时包

含多个调制频率的结构光图像中提取出直流分量和交流分量。图2为SSMD(a)与标准三相移相法(b)之间的对比, 显示SSMD只需要一个相位的空间调制图像便可有标准三相移相法之间有相同的解调能力, 比标准三相移相法有更高的信噪比和解调速度快的优点, 解决了标准三相移相法自身的缺陷。

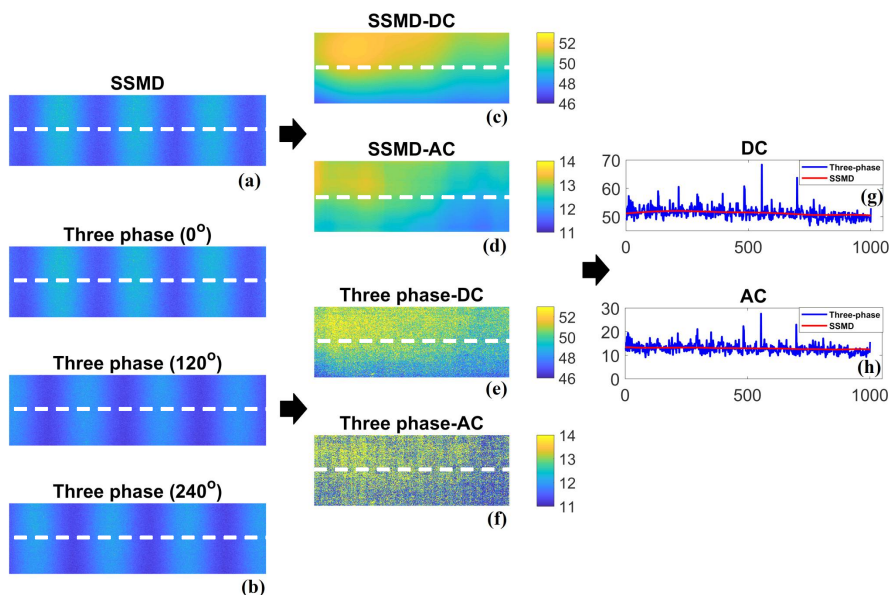


图2 传统三相移相解调法与SSMD对比

Fig.2 Comparison of traditional three-phase demodulation method and single snapshot multi-frequency demodulation

1.3 基于层状结构映射的光学成像模型

生物组织结构复杂多样, 其中层状结构的生物组织较为常见, 其各层结构清晰, 成分分明。如皮肤便是常见的层状结构, 其浅层由表皮层和真皮层构成, 在近红外和可见光波段下, 皮肤的表皮层主要的发色团为黑色素, 其下层真皮层主要的发色团为血红蛋白。通常认为黑色素和血红蛋白均匀分布在浅层, 这便忽略了各层光学特性的差异所带来的影响; 另外, 若只考虑组织光学特性对平均探测深度的影响, 而忽略了空间调制频率 f 对平均探测深度的影

响, 最终错估了各层的光学参数和生理参数。所以本文采用了基于层状结构映射的光学成像模型^[9], 该模型解答了层状生物组织各层对漫反射光的贡献, 并解释了空间调制频率 f 对平均探测深度的影响, 最终精确解析出层状生物组织各层光学特性(各发色团的吸收系数、组织的约化散射系数和表面粗糙程度), 并得到更丰富的生理信息(各发色团的含量、表皮层厚度)。图3为层状结构映射的光学成像模型与等效模型映射关系图。

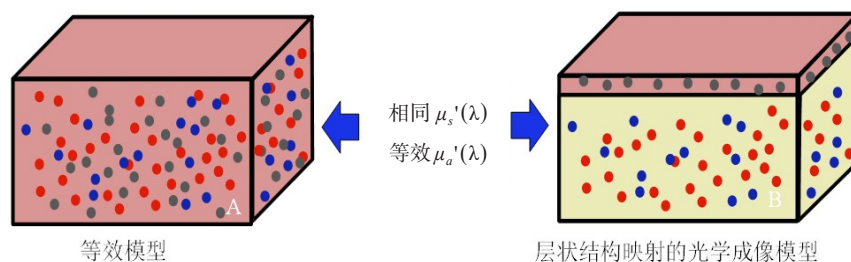


图3 层状结构映射的光学成像模型(B)映射为相同约化散射系数、等效吸收系数的等效模型(A)

Fig.3 Optical imaging model of layered structure mapping (Fig.B) is mapped to an equivalent model (Fig.A) with the same reduced scattering coefficient and equivalent absorption coefficient

2 实验方案及数据处理

2.1 实验方案

本文采用的实验装置示意图如图4所示,装置中采用的光源由3个不同波长的LED组成,波长分别为:629 nm(半波宽为624~634 nm)、517 nm(半波宽为507~527 nm)、452 nm(半波宽为447~458 nm)。CCD采用FLIR Grasshopper3系列的GS3-U3-51S5C产品,具有大靶面、高分辨率、完美的传输性能。在进行皮肤病数据采集前,需要以BIOMIMIC™ OPTICAL PHANTOMS模拟人体组织的标准体模型作为参考对象来评估实验系统的工作状态。表1比较了标准体模型的理论值(MTF_{AC}、MTF_{DC})与实验装置测量得到的实验值,从对比结果可以看出误差都在5%以内,说明实验平台可以正常工作。

利用SFDI实验装置在温州医科大学附属第一医院皮肤科对不同类型的皮肤病人数据进行采集,包括带状疱疹(10例)、湿疹样皮炎(34例)、过敏性皮炎

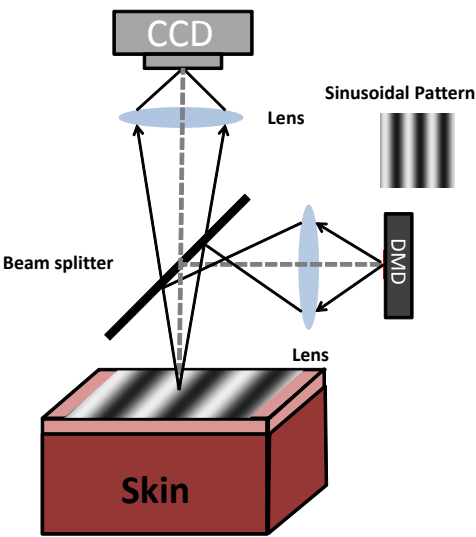


图4 实验装置示意图
Fig.4 Experimental setup diagram

(16例)、脂溢性皮炎(12例)和银屑病(16例)、正常皮肤(6例)。

表1 标准体模型的理论值与实验计算值比较
Tab.1 Comparison of the theoretical and experimental values of standard sample

项目	R 通道		G 通道		B 通道	
	MTF _{DC}	MTF _{AC}	MTF _{DC}	MTF _{AC}	MTF _{DC}	MTF _{AC}
理论值	0.152 4	0.044 7	0.147 7	0.047 2	0.138 9	0.048 5
实验计算值	0.152 9	0.043 8	0.148 3	0.046 4	0.139 7	0.047 4

2.2 数据处理

对上述采集到的不同类型的皮肤病实验数据按图5所示的流程进行处理。

首先,选取每个病例感兴趣区域(Region of Interest, ROI),并利用SSMD解调方法解调出3个通道(即对应不同波长)的MTF_{AC}、MTF_{DC}值,取MTF值的平均值代表区域组织的平均状态。而后,利用Matlab的fmincon()函数对最小方差[式(5)]拟合得到皮肤组织的生理信息和光学信息,包括含氧血红蛋白浓度、缺氧血红蛋白浓度、约化散射系数、散射能力、黑色素浓度和表皮层厚度等。

error =

$$\sum_{i=1}^3 \left[\left(\text{MTF}_{AC}(\lambda_i) - \text{mtf}_{AC}(\lambda_i) \right)^2 + \left(\text{MTF}_{DC}(\lambda_i) - \text{mtf}_{DC}(\lambda_i) \right)^2 \right] \quad (5)$$

式中*i*=1, 2, 3, 分别代表3个波长,MTF_{AC}、MTF_{DC}为实验测得的值,mtf_{AC}、mtf_{DC}为增强扩散模型计算有效的均匀介质的调制传递函数理论值。

3 实验结果与讨论

为了对比分析各种皮肤病的特性,以及与正常

皮肤差异情况,我们对上述采集的实验数据进行处理并获取其光学参数(如约化散射系数、散射能力和表面粗糙程度)和生理参数(如总血红蛋白含量、血氧饱和度、黑色素含量和表皮层厚度)的有效区域平均值。

表2为正常皮肤与各种皮肤病的光学参数、生理参数的均值对比,从表中可以看出:(1)实验中的各皮肤病的总血红蛋白含量(Thb)要远远大于正常皮肤组织的,在数值上至少要比正常组织高500%;(2)各皮肤病的血氧饱和度(SO₂)至少比正常皮肤高13%;(3)在黑色素(Melanin)含量方面,除了湿疹样皮炎比正常皮肤高13%外,实验中其他几种皮肤病的黑色素含量要比正常皮肤至少高30%;(4)约化散射系数(μ_s'),银屑病的μ_s'要比正常组织高7.9%,实验中的其它几种皮肤病的μ_s'至少比正常皮肤组织高17%;(5)散射能力(Scattering Power, SP),银屑病的SP要低于正常皮肤组织,而实验中的其他几种病变的SP要比正常皮肤组织至少高8.7%;(6)病变皮肤的表皮层厚度(h)都远高于正常皮肤,且至少高达180%;(7)各病变皮肤的表面粗糙程度(Alpha)要比

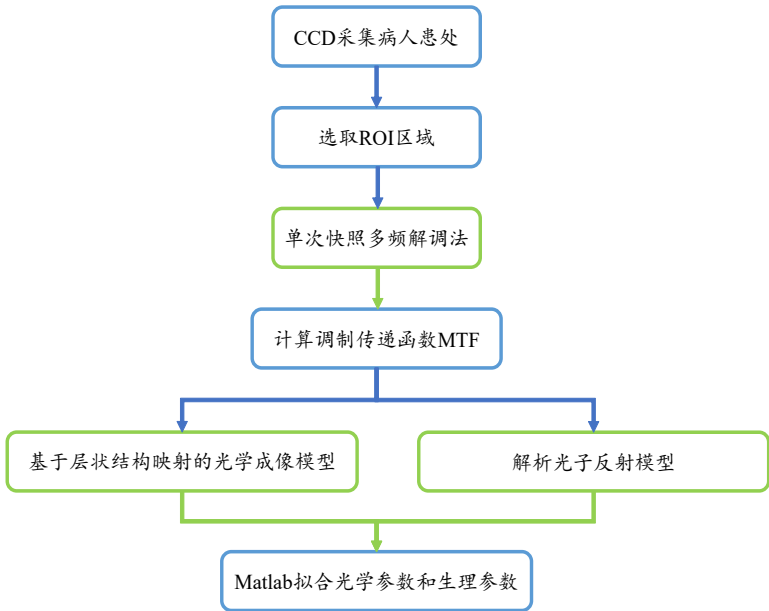


图5 数据处理流程图
Fig.5 Data processing flowchart

表 2 正常皮肤与各种皮肤病的光学参数、生理参数的平均值比较

Tab.2 Comparison of the optical and physiological parameters of normal skin and various skin diseases

皮肤类型	Thb/mmol·L ⁻¹	SO ₂	Melanin/mmol·L ⁻¹	μ_s' /mm ⁻¹	SP	h/mm	Alpha
正常皮肤	0.012	0.683	0.780	1.413	0.612	0.381	0.156
带状疱疹	0.097	0.776	1.140	1.694	0.665	1.214	1.718
湿疹样皮炎	0.072	0.821	0.886	1.659	0.676	1.372	1.992
过敏性皮炎	0.099	0.868	1.264	1.818	1.201	1.066	2.293
脂溢性皮炎	0.098	0.928	1.017	1.742	0.762	1.273	2.399
银屑病	0.081	0.802	1.300	1.526	0.511	1.544	1.767

Thb:总血红蛋白含量;SO₂:血氧饱和度;Melanin:黑色素; μ_s' :约化散射系数;SP:散射能力;h:皮肤表皮层厚度;Alpha:皮肤表面粗糙程度

正常皮肤组织在数值上至少高 10 倍。图 6 为各种皮肤病不同参数对比分布图,可以更加直观看对不同皮肤病的光学参数、生理参数差异,其中 Thb 和 SO₂ 与炎症皮肤导致毛细血管扩张及血液增加相关联,而 μ_s' 和 SP 与病患处细胞增生有关联,Alpha 和 h 对应病变皮肤出现的厚度改变、粗糙程度。

4 结 论

SFDI 技术作为一种大视野、非接触成像方式,可以定量获取被测生物组织的光学参数和生理参数等信息;而且可以通过选择不同波长的光源和不同频率的调制光实现对不同深度的组织进行成像,最大成像深度可深入到 2 mm 左右。这很好地覆盖了常规皮肤病的病灶范围,可以定量、精准地解析得到皮肤病变组织的光学参数和生理参数信息,能够辅助

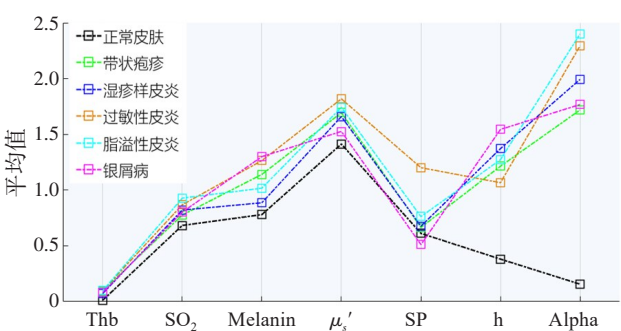


图 6 正常皮肤和各种皮肤病不同参数对比分布图
Fig.6 Comparison of different parameters of various skin diseases and normal skin

医生判断病情、减轻工作负担、提高筛查诊断效率,并为患者争取宝贵的治疗时机。通过实验研究,带状疱疹、湿疹样皮炎、过敏性皮炎、脂溢性皮炎和荨

麻疹等多种皮肤病的光学参数和生理参数信息与正常皮肤组织之间存在较大差异,如病变皮肤的发炎、增生和皮肤变厚生茧的行为都被SFDI观测到。这将为临床医生对皮肤病诊治提供一种新颖、更加可靠、科学的评估方法。

【参考文献】

- [1] 乔建军, 邹先彪, 董慧婷, 等. 色痣皮肤镜诊断[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2017, 33(2): 65-69.
QIAO J J, ZOU X B, DONG H T, et al. Stains dermatoscope diagnosis [J]. China Journal of Leprosy and Skin Diseases, 2017, 33(2): 65-69.
- [2] 付吉星, 邹佳楠, 张毅, 等. 临床皮肤病诊疗学[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2012.
FU J X, ZOU J N, ZHANG Y, et al. Clinical dermatology[M]. Beijing: Science and Technology Literature Press, 2012.
- [3] 孙彩虹, 顾恒. 皮肤病的光动力诊断与治疗[J]. 中国医学文摘(皮肤科学), 2015, 32(2): 119.
SUN C H, GU H. The advance of photodynamic diagnosis and therapy in dermatology[J]. China Medical Abstract (Dermatology), 2015, 32(2): 119.
- [4] 李丹, 姜辉. 皮肤镜在皮肤病诊断中的临床应用[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(5): 84.
LI D, JIANG H. Clinical application of dermatoscope in dermatological diagnosis[J]. World Latest Medicine Information, 2015, 15(5): 84.
- [5] TUPPURAINEN E S, VENTER E H, COETZER J A. The detection of lumpy skin disease virus in samples of experimentally infected cattle using different diagnostic techniques[J]. Onderstepoort J Vet Res, 2005, 72(2): 153-164.
- [6] GONZALEZ-MANCEBO E, DOMINGUEZ-ORTEGA J, BLANCO-BERMEJO S, et al. Comparison of two diagnostic techniques, skin-prick test and component resolved diagnosis in the follow-up of a cohort of paediatric patients with pollinosis. Multicentre pilot study in a highly exposed allergenic area[J]. Allergol Immunopath, 2017, 45(2): 121-126.
- [7] MAZHAR A, CUCCIA J D, NELSON J S, et al. Spatial frequency domain imaging of port wine stain biochemical composition in response to laser therapy: a pilot study[J]. Lasers Surg Med, 2012, 44(8): 611-621.
- [8] YAFI A, MUAKKASSA F K, PASUPNETI T, et al. Quantitative skin assessment using spatial frequency domain imaging (SFDI) in patients with or at high risk for pressure ulcers[J]. Lasers Surg Med, 2017, 49(9): 827-834.
- [9] CHEN X L, LIN W H, WANG C, et al. *In vivo* real-time imaging of cutaneous hemoglobin concentration, oxygen saturation, scattering properties, melanin content, and epidermal thickness with visible spatially modulated light[J]. Biomed Opt Express, 2017, 8(12): 5468-5482.
- [10] CHEN X L, CAO Z, LIN W H, et al. Microcirculation monitoring with real time spatial frequency domain imaging[C]//Proceedings of the International Conference on Innovative Optical Health Science F. 2017: 10245.
- [11] NGUYEN J Q, CROUZET C, MAI T, et al. Spatial frequency domain imaging of burn wounds in a preclinical model of graded burn severity [J]. J Biomed Opt, 2013, 18(6): 66010.
- [12] PONTICORVO A, BURMEISTER D M, YANG B, et al. Quantitative assessment of graded burn wounds in a porcine model using spatial frequency domain imaging (SFDI) and laser speckle imaging (LSI)[J]. Biomed Opt Express, 2014, 5(10): 1-8.
- [13] ROHRBACH D J, MUFFOLETTO D, HUIHUI J, et al. Preoperative mapping of nonmelanoma skin cancer using spatial frequency domain and ultrasound imaging[J]. Acad Radiol, 2014, 21(2): 263-270.
- [14] ROHRBACH D J, ZEITOUNI N C, MUFFOLETTO D, et al. Characterization of nonmelanoma skin cancer for light therapy using spatial frequency domain imaging[J]. Biomed Opt Express, 2015, 6(5): 1761-1766.
- [15] SAAGER R B, BALU M, CROSIGNANI V, et al. *In vivo* measurements of cutaneous melanin across spatial scales: using multiphoton microscopy and spatial frequency domain spectroscopy [J]. J Biomed Opt, 2015, 20(6): 066005.
- [16] CAO Z, LIN W, CHEN X, et al. Real-time spatial frequency domain imaging by single snapshot multiple frequency demodulation technique [C]//Proceedings of the Optical Tomography and Spectroscopy of Tissue XII. International Society for Optics and Photonics. 2017: 10059.
- [17] VERVANDIER J, GIOUX S. Single snapshot imaging of optical properties[J]. Biomed Opt Express, 2013, 4(12): 2938-2944.
- [18] ERICKSON T A, MAZHAR A, CUCCIA D, et al. Lookup-table method for imaging optical properties with structured illumination beyond the diffusion theory regime[J]. J Biomed Opt, 2010, 15(3): 036013.
- [19] LIN W H, ZENG B X, CAO Z L, et al. Quantitative diagnosis of tissue microstructure with wide-field high spatial frequency domain imaging [J]. Biomed Opt Express, 2018, 9(7): 2905-2916.
- [20] XU M. Diagnosis of the phase function of random media from light reflectance[J]. Sci Rep, 2016, 6: 22535.
- [21] CUCCIA D J, BEVILACQUA F, DURKIN A J, et al. Quantitation and mapping of tissue optical properties using modulated imaging[J]. J Biomed Opt, 2009, 14(2): 024012.
- [22] XU M, CAO Z L, LIN W H, et al. Single snapshot multiple frequency modulated imaging of subsurface optical properties of turbid media with structured light[J]. Aip Adv, 2016, 6(12): 125208.

(编辑:黄开颜)