

文章编号 1004-924X(2019)06-1286-07

角膜交联仪光学系统的设计与实现

郑田莉, 付威威*, 朱海龙

(中国科学院苏州生物医学工程技术研究所, 江苏 苏州 215000)

摘要: 为了对圆锥角膜为代表的角膜扩张类疾病进行安全有效的治疗, 减小手术过程中的人工对准误差, 设计了一种用于角膜交联手术装置的光学系统。根据角膜交联手术治疗光斑尺寸、均匀性及工作距的要求, 基于复眼透镜阵列匀光原理进行了照明系统设计。设计了一种对人眼区域成像, 工作距离为 175 mm, 放大率 $\beta = -4.2$ 的红外镜头。最后, 搭建了角膜交联装置原理样机, 并对所设计的光学系统进行了测试。实验结果表明, 紫外照明光路工作距离为 65 mm, 输出光斑直径为 9 mm, 均匀度为 90.2%, 达到了国外同类仪器水平, 红外成像光路可以为手术过程中人眼位置的追踪和定位提供清晰、良好的图像。本文设计的角膜交联装置的光学系统具有结构简单、成本低廉、性能良好等特点, 可以很好地满足手术需要。

关键词: 光学系统设计; 角膜交联; 复眼匀光; 均匀度

中图分类号: TH773 **文献标识码:** A **doi:** 10.3788/OPE.20192706.1286

Design and implementation of optical system for corneal cross-linking device

ZHENG Tian-li, FU Wei-wei*, ZHU Hai-long

(Suzhou Institute of Biomedical Engineering and Technology,
Chinese Academy of Sciences, Suzhou 215000, China)

* Corresponding author, E-mail: fuww@tibet.ac.cn

Abstract: To treat corneal dilatation diseases caused by keratoconus safely and effectively and to reduce manual alignment errors during surgery, an optical system for a corneal cross-linking surgical device was designed in this study. First, based on the requirements of corneal cross-linking surgery related to spot size, uniformity, and working distance, an illumination system was designed based on the principle of uniformity of the compound eye lens array. Second, an infrared lens was designed that was imaged by the human eye with a working distance of 175 mm and a magnification β of -4.2 . The aforementioned design was then processed, a prototype of the corneal cross-linking device was built, and the designed optical system was tested experimentally. Experimental results show that the UV illumination light path is 65 mm, output spot diameter is 9 mm, and uniformity is 90.2%, which are comparable to those of similar instruments abroad. The infrared imaging light path can provide clear and quality images for tracking and positioning the human eye during a surgical operation. The optical system of the corneal cross-linking device designed in this study has the characteristics of a

收稿日期: 2018-12-17; 修订日期: 2019-01-29.

基金项目: 核黄素紫外角膜交联仪研制-STS 双创引导项目 (No. KFJ-STS-SCYD-208)

simple structure; further, it is low cost, exhibits good performance, and can well meet surgical requirements.

Key words: optical system design; corneal cross-linking; complex eye homogenization; uniformity

1 引言

圆锥角膜是由于角膜基质的非炎性变薄导致角膜呈圆锥形状的病症。角膜变薄会引起角膜向前突出同时伴随眼球不规则散光,近视,从而导致视力受损,甚至失明。这是一种双侧性的进行性疾病。Yue 等人认为角膜基质变薄可能与胶原的数量减少有关,也与胶原纤维结构变化造成的异常分布排列有关,胶原量的减少或异常的排列会导致角膜的机械强度降低,使得角膜前凸变薄^[1]。

现在圆锥角膜治疗的常规医学方法有佩戴角膜塑形镜,角膜基质环植入手术,穿透性角膜移植术和深层前板层角膜移植术^[2]。在疾病早期配戴角膜塑形镜及进行角膜基质环植入都可以有效改善角膜的屈光度,但这两种方法并不能阻止圆锥角膜的进一步发展。角膜移植虽然能够很好地改善患者视力,但由于人体存在排斥反应,角膜移植物的存活率较差,同时角膜移植手术成本较高,很大一部分患者都难以承担治疗费用。由 Spoerl^[3] 等人提出并发展的紫外光-核黄素角膜交联疗法良好地弥补了以上几种方法在圆锥角膜治疗领域的缺陷,该方法是增加角膜基质组织生物力学及生物化学稳定性的安全方法。在此方法中,核黄素作为光敏剂被添加到去上皮化的角膜表面,由紫外光激发核黄素产生自由基,在角膜基质内形成新的分子交联,使基质纤维直径增粗并且排列更加有序,角膜的机械强度增加,最终使角膜恢复稳定,圆锥角膜停止发展,一些患者甚至出现角膜变平的情况。到目前为止,角膜交联疗法是有效阻止圆锥角膜进展的唯一方法,除此之外,交联还可应用于透明边缘变形和 LASIK 术后的医源性角膜扩张。

早期角膜交联实验研究中治疗光斑仅由两个或多个一定角度摆放的 UV LED 的出射光叠加形成,由于 LED 的发射光光强近似高斯分布,粗略地叠加得到的治疗光斑的均匀度很差,并不能直接应用于手术治疗。2008 年,Bueeler^[4] 等人使用科勒照明的方法改善了治疗光斑的均匀度,制造出了第一台商业化的角膜交联仪。2015 年,国

内第一次引进此类仪器,但每台仪器高达 150 万人民币的价格使角膜交联手术的治疗和研究仅能在某些大型医院进行。同时,经调研发现,在角膜交联手术过程中医生需要手动移动治疗头来对患者病灶区,此过程不仅操作麻烦还存在着较大的对准误差。截止目前,角膜交联仪的核心技术依然掌握在欧美发达国家手中,面对广大的患者、科研群体和医务工作者,角膜交联仪的国产化及功能优化有着巨大的作用和意义。

本文在参考现有商业化角膜交联装置的基础上,提出了一种角膜交联装置的光学系统设计。基于复眼透镜阵列匀光原理,设计了出射治疗光斑直径为 9 mm、均匀度大于 90% 的紫外光照射治疗光学系统,同时设计了一款工作距离为 175 mm,放大率 $\beta = -0.42$ 的红外镜头,用于手术过程中的角膜定位追踪。

2 技术条件

2.1 交联方法及系统工作原理

临床上常用的方法有标准交联法即德累斯顿协议和加速交联法。这两种方法的区别在于标准交联法使用 3 mW/cm^2 的光照射 30 min,加速交联法使用 10 mW/cm^2 的光照射 9 min。两种方法的照射总剂量都为 5.4 J/cm^2 ,效果没有明显差异^[5]。

一般来讲,超过一定剂量的紫外线会严重损害角膜、晶状体和视网膜等眼部组织。有研究表明,紫外光会引起角膜的光角膜炎,晶状体的白内障及视网膜的光或热化学损伤。如果仪器出射的紫外治疗光斑存在光学不均匀性,则有很大可能导致治疗区域内存在一些治疗热点,当热点部位的辐射超阈值时,角膜内皮将会产生严重且不可逆转的危害。而过低的照射量则会影响治疗区域的治疗效果。因此,角膜交联仪对角膜表面投射辐照度均匀的治疗光斑,对于安全有效的治疗过程是必不可少的。

如图 1 所示,系统总体结构由照明光路、成像光路和光强检测模块三部分构成。经一透射红外光和非完美反射紫外光的二向色镜组合成一个系

统。具体工作方式可分为三步:首先,红外 LED 将人眼区域照明,人眼区域的图像经红外镜头成像在相机上,使用图像算法处理相机采集到的图片来定位人眼瞳孔中心,由此确定治疗中心位置。然后,紫外 LED 发出中心波长为 365 nm 的光,经准直物镜准直,复眼透镜组和积分透镜匀光,二向色镜反射,均匀地照射在角膜表面。最后,由于二向色镜对紫外光非完美反射,部分紫外光会透过二向色镜进入光强探测器,将光强探测器接收到的光强值与角膜上治疗光斑的光强值进行标定,再通过设计的闭环电路可实现治疗光强的实时监测。

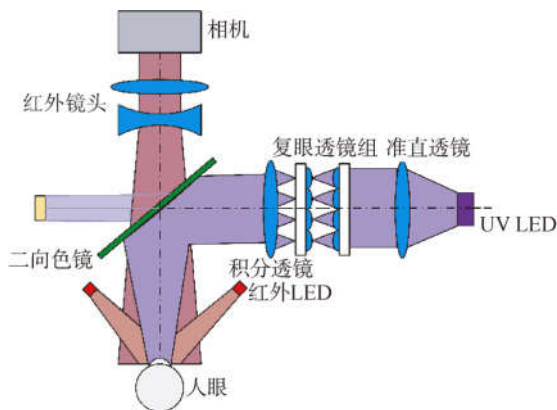


图 1 角膜交联仪的光学系统原理图

Fig. 1 Optical system of corneal cross-linking device

2.2 光学参数确定

由德累斯顿协议和加速交联法确定的照明光学系统参数如下:

- (1) 输出光斑直径: (9 ± 0.5) mm;
- (2) 输出光功率密度: $0 \sim 10$ mW/cm²;
- (3) 均匀度: $\geq 90\%$;
- (4) 工作距离: (60 ± 5) mm。

3 光学系统设计

3.1 照明系统设计

复眼阵列照明是基于科勒照明原理的一种改进型匀光方式,相对于科勒照明,照明光斑的形状不仅可由复眼微透镜的形状决定,同时接收面上的照度均匀性相比柯勒照明得到了明显的提高^[6]。图 2 为复眼照明系统的结构原理图,紫外 LED 光源发出的光先经非球面透镜准直成宽光束,准直后的宽光束经复眼透镜分割成多组细光

束,各组细光束经过积分透镜后,叠加在接收面上。由于细光束的均匀性远优于准直后的宽光束,所以接收面上叠加光斑的均匀度也得到提高^[7]。

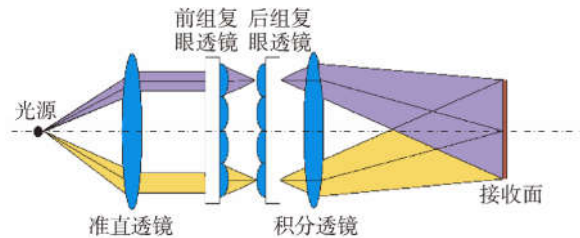


图 2 复眼系统光学原理图

Fig. 2 Optical schematic of compound eye system

如图 3 所示, H_y 为准直后出射光束的直径, 单个微透镜的直径为 h_y , N_y 表示 y 方向的微透镜的数量, u_y 表示微透镜内光束的最大出射角, f'_c 为微透镜的焦距, f'_r 为积分透镜的焦距, v_y 为照射面上光线的最大入射角, S_y 为照射面的直径。结合图 4 可以推导出微透镜的尺寸。

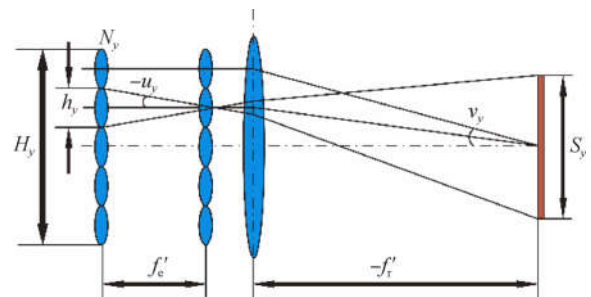


图 3 复眼系统的照明原理图

Fig. 3 Lighting schematic of compound eye system

其中微透镜的直径和数目在 y 方向的关系有:

$$H_y = h_y \times N_y. \quad (1)$$

其次,由图 4 可知单个微透镜的最大入射角、直径及其焦距之间存在如下关系:

$$\tan u_y = \frac{h_y}{2f'_c}. \quad (2)$$

此外,微透镜的最大入射角还存在式(3)的关系:

$$\tan(-u'_y) = \frac{S_y}{2f'_r}, n \cdot \sin(u_y) = \sin(-u'_y). \quad (3)$$

联立式(2)和式(3),可以得到微透镜尺寸与照射面尺寸的对应关系:

$$h_y \approx n \frac{f'_c}{f'_r} S_y = \frac{S_y}{M}, \quad (4)$$

其中 M 表示目标尺寸与微透镜尺寸的放大率。最后,芯片上的光线的最大入射角和复眼透镜高度以及积分透镜的焦距关系为:

$$\tan v_y = \frac{(N_y - 1)h_y}{2f'_r} = \frac{H_y(1 - 1/N_y)}{2f'_r}. \quad (5)$$

在此设计中,微透镜可以认为是一个前表面曲率为 r_1 ,后表面曲率为 $-r_1$,厚度为微透镜焦距 f'_c 的单透镜,根据所示几何关系及高斯公式,可推导微透镜的焦距为:

$$f'_c = r_1 \left[1 + \frac{\sin I'}{\sin u'_y} \right], \quad (6)$$

$$\begin{cases} \sin I' = \frac{h_y}{2nr_1} \\ \sin u'_x = \frac{h_x}{2\sqrt{(f'_c - \Delta)^2 + h_y^2/4}} \end{cases}, \quad (7)$$

$$\Delta = r_1 - \sqrt{r_1^2 - h_y^2/4}. \quad (8)$$

联立式(6)~式(8),可推导出复眼透镜的前表面半径为:

$$r_1 = \frac{f'_c \pm \sqrt{f_c'^2 + h_y^2/4}}{n}, \quad (9)$$

则复眼微透镜后表面的曲率半径为 $-r_1$ 。

根据以上分析,可以确定复眼透镜阵列的初始结构,令 $h=9\text{ mm}$, $u=20^\circ$ 。然后在保证尽可能多的光能利用率的前提下确定准直透镜的口径,由此得出准直光斑的尺寸 H ,由复眼透镜和治疗光斑尺寸上的对应关系,可以得到 H_y 的尺寸;然后根据系统的均匀性要求可以确定 M ,再综合式(1)和式(4),可以确定复眼微透镜的个数及尺寸;根据式(5)可以确定积分透镜的焦距 f'_r ,将 f'_r 带入式(3)就可以得到微透镜的最大出射角 u_y , u_x ;根据式(4)可以得到微透镜的焦距 f'_c ;根据式(9)可以求出微透镜的前后曲率 r_1 及 $-r_1$;最后将构建的光源、准直透镜、复眼透镜阵列、积分透镜和接收面导入照明光学软件 Tracepro 中,进一步调整和优化所述参数,追迹 1 W 条光线,得到光线追迹图如图 4 所示,模型参数如表 1 所示。

表 1 复眼透镜阵列参数

Tab.1 Parameters of compound-eye lens array

微透镜直径/mm	微透镜 x 方向个数	微透镜 y 方向个数	厚度/mm	曲率半径/mm	材料
1.5	7	7	29	10	Bk7

接收面上接收到的光线照度图如图 5 所示,光斑直径为 9 mm,经计算光斑均匀度为 92%。

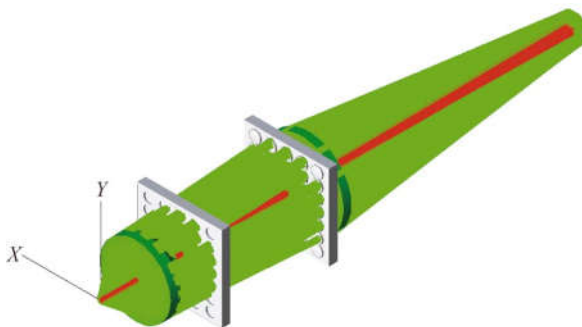


图 4 复眼均匀照明系统模型示意图

Fig.4 Schematic diagram of compound eye uniform illumination system model

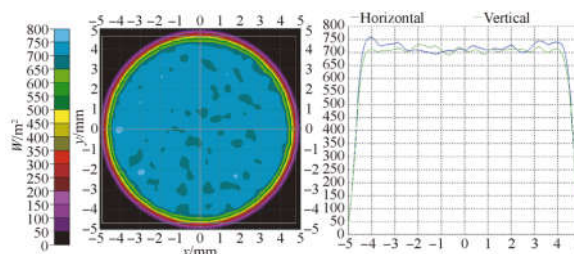


图 5 入射通量的总辐照度图

Fig.5 Total irradiance map of incident flux

3.2 成像系统设计

成像系统的主要作用是采集人眼单眼区域的图像,方便治疗时对角膜的定位与追踪。为了在交联过程中不刺激人眼,人眼区域照明光源采用 850 nm 的红外 LED。图像传感器采用型号为 EV76C570 的 1/1.8" CMOS 芯片(像元尺寸为 $4.5\ \mu\text{m} \times 4.5\ \mu\text{m}$,对角线为 $7.2\ \text{mm} \times 5.4\ \text{mm}$),考虑到成像视野和机械装配问题,成像系统参数确定如下:

- (1)波长:850 nm;
- (2)视场:30 mm;
- (3)放大倍率: $\beta = -0.42$;
- (4)工作距离: $\geq 150\ \text{mm}$;

由芯片像元尺寸 $\sigma = 4.5\ \mu\text{m}$,根据奈奎斯特采样定律^[8],成像系统的空间采样频率为:

$$\text{mtf} = \frac{1}{2\sigma} = 67.57\ \text{lp/mm}. \quad (10)$$

分析以上指标,选择一个参数接近的镜头作为初始结构,将其参数输入到 Zemax 软件中进行优化。设置透镜组的曲率半径为变量,设定默认的优化函数,优化过程中,保留一对双胶合透镜来校正色差,胶合透镜选用色散差较大的玻璃材料,

能有效减少轴向色差;让靠近光阑的镜片弯向光阑,使得主光线偏角尽量小,利于轴外像差的校正,尽量使每个镜片承担的光焦度不要太大。在使用默认函数优化像差后,再加入 SPHA,COMA,DIST 等操作数来控制其它像差,通过调整权重来平衡初始目标值和像差。最终优化出的系统如图 6 所示,整个系统由 5 片常用玻璃构成,结构简单,其工作距离为 175 mm,系统像高 8.92 mm,满足使用需求。

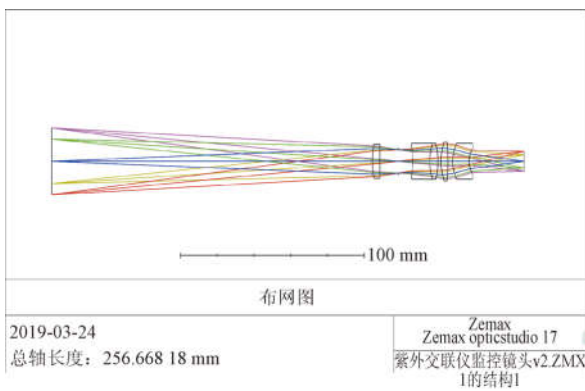
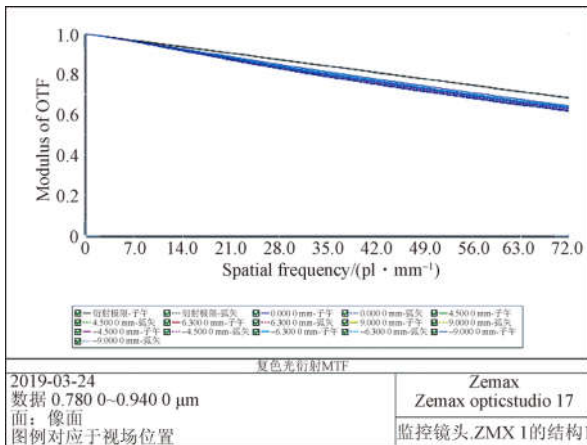


图 6 角膜外交联仪成像系统图

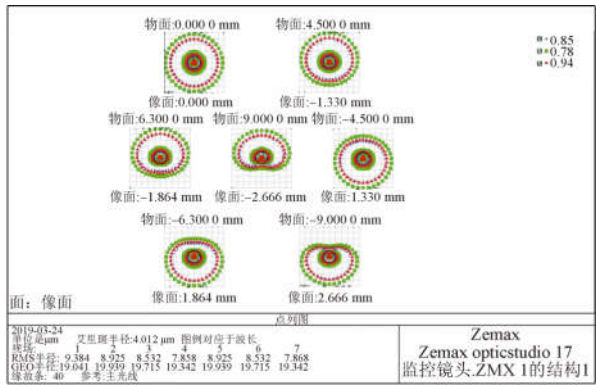
Fig. 6 Layout of imaging system of corneal cross-linking device

投影系统的 MTF 曲线如图 7(a)所示,MTF 在奈奎斯特频率 67.57 lp/mm 处大于 0.3。光学系统的点列图如图 7(b)所示,弥散斑的均方根全视场最大值为 4 μm,小于 CMOS 像元尺寸 4.5 μm。图 7(c)为系统的场曲畸变图,全视场处最大畸变值小于-1%,满足系统的使用要求。



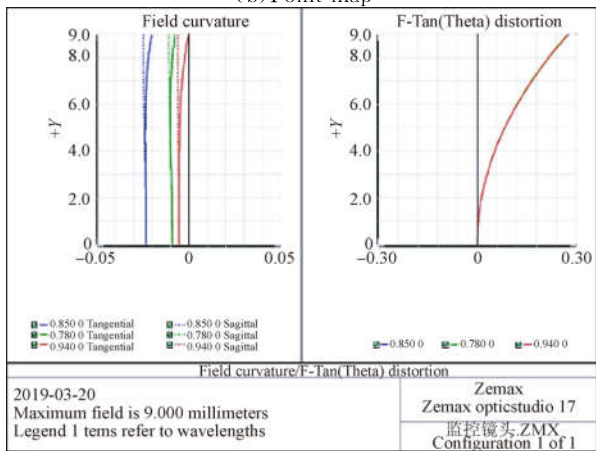
(a)系统 MTF 图

(a)MTF of system



(b)系统点列图

(b)Point map



(c)系统场曲畸变图

(c)Field curvature diagram

图 7 角膜交联仪成像系统像质评价

Fig. 7 Image quality evaluation of imaging system for corneal cross-linking device

4 实验

4.1 光斑直径测量

本系统的原理样机如图 9 所示,其工作距离为 65 mm,光学系统可将紫外 LED 发出的光束聚焦在角膜表面。由于紫外光肉眼不可见,本文利用荧光效应使出射光束可视化,白纸中存在一些化学成分,当紫外光照射时,这些成分会吸收紫外光的能量,然后反射出蓝光。

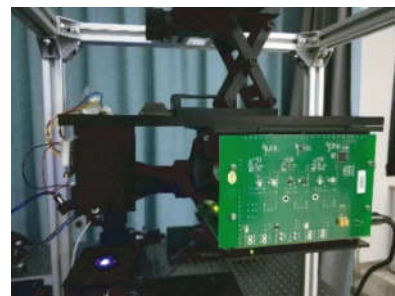


图 9 角膜交联装置原理样机

Fig. 9 Prototype of corneal cross-linking device

将光斑照射在预先打印好直径为 9 mm 的白纸上,如图 10 所示,可见光斑完全充满 9 mm 直径的圆,因此出射光斑直径符合设计要求。

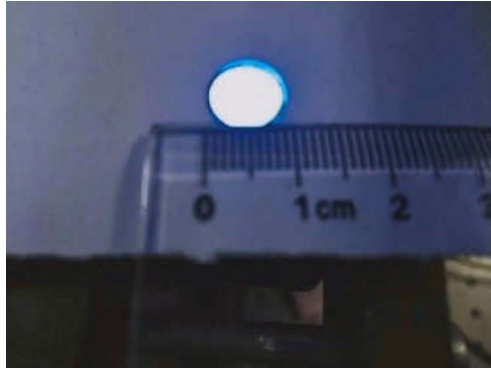
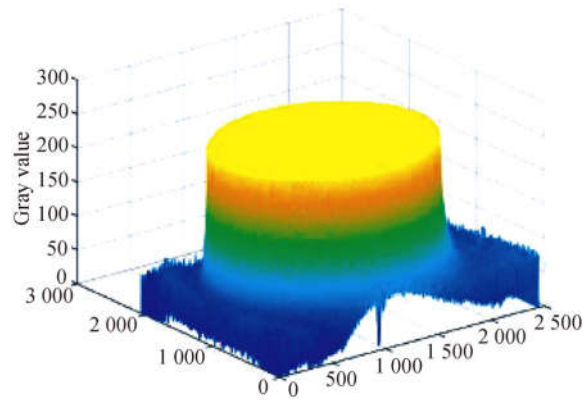


图 10 治疗区域直径
Fig. 10 Treatment area diameter



(b)三维等高线图

(b)Three-dimensional contour map of light spot

图 11 光斑均匀度

Fig. 11 Spot uniformity

4.2 光斑均匀度

为了完整地捕捉直径 9 mm 的光斑,选择靶面为 2.54 cm(1 英寸),校准后的 CCD 相机对光斑进行拍照^[9],设置治疗光照度为 10 mW/cm²,采集到的 2 048×2 448 pixel 的图像如图 11(a)所示。然后使用 MATLAB 读取图像中像素点的灰度值,绘制出如图 11 所示的三维等高线图,从图可以看出治疗光斑的均匀度良好。然后,计算出如图 12 所示图片里 3 个同心圆中共 9 个点的光强值(每个点的光强值是 1 000 个像素点光强的平均值)。最后再通过式(11)计算得到 9 个点的离散度,即光斑均匀程度^[10]。

$$\text{均匀度} = 1 - \frac{E_{\max} - E_{\min}}{E_{\text{average}}} \times 100\%, \quad (11)$$

其中: E_{\max} 是 9 个测量点的最大值, E_{\min} 是 9 个测量点的最小值, E_{average} 是 9 个点的平均值。最终得到光斑均匀度为 90.2%。

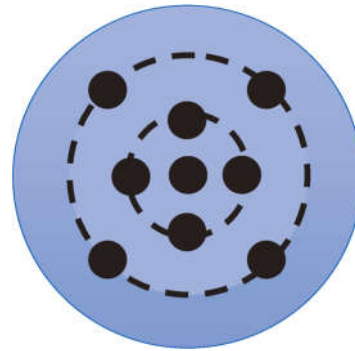
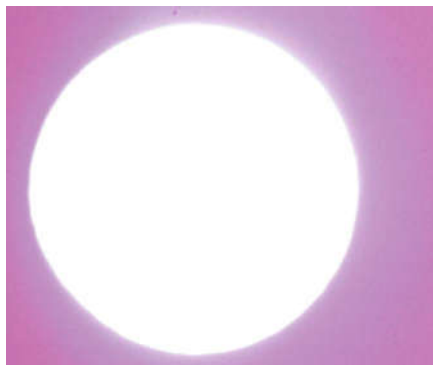


图 12 光斑均匀性采样点分布图

Fig. 12 Distribution of sampling points for spot uniformity calculation

4.3 人眼图像采集

图 13 为成像系统采集的用于瞳孔追踪的眼部图片,所采集的图片质量清晰,满足图像处理需要。



(a)10 mW/cm² 光斑图像
(a)Image of spot in a 10 mW/cm² emission

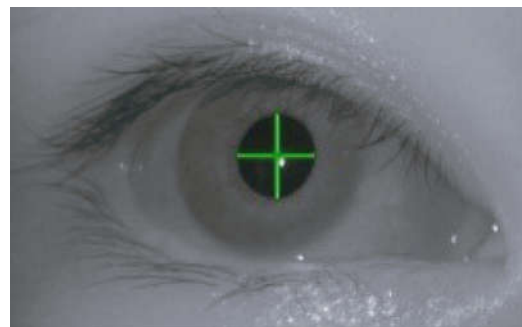


图 13 成像系统采集的用于人眼瞳孔追踪的图

Fig. 13 Eye area taken by imaging system for pupil tracing

5 结 论

核黄素联合紫外光的交联技术是一种用于治疗以圆锥角膜为代表的角膜扩张技术,经验证交联对于角膜溃疡和角膜灼伤等眼科问题也有相应的疗效,因此本文开发了一款应用于临床的角膜

交联装置,设计了一种新型的角膜交联仪的光学系统。该系统可以输出直径为 9 mm,均匀度达到 90.2% 的治疗光斑,治疗光斑的能量调节范围为 0~10 mW/cm²,使仪器可以应用于标准交联和快速交联中。另外,红外成像系统的加入可以为手术过程中人眼位置的定位和追踪提供清晰良好的图像。

参考文献:

- [1] YUE B Y J T, SUGAR J, SCHRODE K. Histochemical-studies of keratoconus [J]. *Current Eye Research*, 1988, 7(1):81-86.
- [2] ANDREANOS K D, HASHEMI K, PETRELLI M, et al.. Keratoconus treatment algorithm [J]. *Ophthalmology and Therapy*, 2017, 6(2):245-262.
- [3] SPOERL E, HUHLE M, SEILER T. Induction of cross-links in corneal tissue [J]. *Experimental Eye Research*, 1998, 66(1):97-103.
- [4] BUEEELER M, SPOREL E, SEILER T, et al.. UV collagen cross-linking of the cornea: safety aspects and design of a UV illumination system[J]. *SPIE*, 2008, 6844.
- [5] SUBASINGHE S K, OGBUEHI K C, DIAS G J. Current perspectives on Corneal Collagen Crosslinking (CXL) [J]. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2018, 256(8):1363-1384.
- [6] 李伦,郝永平,刁晓蕾,等. 可变焦距的非球面复眼优化及定位技术[J]. *光子学报*, 2018, 47(10):216-226.
- LI L, HAO Y P, DIAO X L, et al.. Aspherical compound eye optimization and positioning technology with variable focal length [J]. *Acta Photonica Sinica*, 2018, 47(10):216-226. (in Chinese)
- [7] 赵阳,巩岩. 深紫外光刻照明系统光束整形单元的设计[J]. *光学精密工程*, 2011, 19(1):29-34.
- ZHAO Y, GONG Y. Design of beam shaping unit for deep ultraviolet lithographic illumination system [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2011, 19(1):29-34. (in Chinese)
- [8] 肖志涛,姜世良,吴骏,等. 立体成像眼底相机光学系统设计[J]. *光学精密工程*, 2018, 26(5):1054-1060.
- XIAO ZH T, LOU SH L, WU J, et al.. Design of optical system for stereo imaging fundus camera [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2018, 26(5):1054-1060. (in Chinese)
- [9] 沈湘衡,杨亮,贺庚贤,等. 光电测量设备光学系统的像面照度均匀性检测[J]. *光学精密工程*, 2008, 16(12):2531-2536.
- SHEN X H, YANG L, HE G X, et al.. Measurement of image plane illumination non-uniformity of optical system in photoelectric equipment[J]. *Opt. Precision Eng.*, 2008, 16(12):2531-2536. (in Chinese)
- [10] 李博,冯松,毛军红. 在线图像可视铁谱成像系统的像面照度均匀性[J]. *光学精密工程*, 2016, 24(10):2347-2356.
- LI B, FENG S, MAO J H, et al.. Illumination uniformity of an imaging system for on-line visual ferrograph [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2016, 24(10):2347-2356. (in Chinese)

作者简介:



郑田莉(1994—),女,陕西延安人,硕士,主要从事医疗仪器光学设计方面的研究与应用。E-mail: tianlizheng@hotmail.com

通讯作者:



付威威(1983—),男,吉林长春人,研究员,硕士生导师,2009年毕业于吉林大学,主要从事机器视觉与模式识别技术在生物医学领域的创新应用及成果转化。E-mail: fuww@sibet.ac.cn.