

文章编号 1004-924X(2017)03-0611-05

生物组织的太赫兹数字全息成像

郭力菡, 王新柯*, 张 岩
(首都师范大学 物理系, 北京 100048)

摘要: 太赫兹辐射具有低光子能量和较高的透射性, 并对水分子等极性物质反应敏感, 因此太赫兹数字全息成像法可以快速准确地获取生物组织信息。本文利用太赫兹数字全息成像系统对猪肉和羊肉组织切片进行测量, 采用菲涅耳衍射方法对实验结果进行优化, 选取 0.9 THz 分量的振幅图像进行分析。通过计算组织的吸光度获取 0.9 THz 吸光度图像。实验结果显示, 肌肉组织的吸光度均在 8 cm^{-1} 以上, 脂肪组织的吸光度不超过 4 cm^{-1} 。采用主成分分析方法获得吸光度得分图并进行重建, 从重建结果中可以清晰区分生物组织的不同区域。由此表明, 太赫兹数字全息成像技术能够直接获取生物组织的二维信息, 探测时间短、效率高, 在生物检测领域具有广阔的应用前景。

关键词: 数字全息成像; 太赫兹成像; 生物组织; 吸光度

中图分类号: O433.4; TH773 **文献标识码:** A **doi:** 10.3788/OPE.20172503.0611

Terahertz digital holographic imaging of biological tissues

GUO Li-han, WANG Xin-ke*, ZHANG Yan

(Department of Physics, Capital Normal University, Beijing 100048, China)

* Corresponding author, E-mail: wxk82721@163.com

Abstract: Terahertz (THz) radiation has low photon energy and high transmissivity and is sensitive to polar materials such as hydrone. Thus, THz digital holographic imaging method has the capacity to acquire biological tissue information rapidly and correctly. Herein, tissue slices of pork and mutton were measured with THz digital holographic imaging system. The experimental images were optimized with method of Fresnel diffraction and the amplitude image of 0.9 THz component was selected for analysis. 0.9 THz absorbance image was acquired by calculating tissular absorbance. The results show that all the absorbance of muscle tissue is above 8 cm^{-1} while that of adipose tissue is less than 4 cm^{-1} . Absorbance score plot is retrieved with Principle Component Analysis (PCA) and the different regions in biological tissue can be distinguished clearly from the results of reestablishment, which show that THz digital holographic imaging technology is able to acquire two-dimensional information of biological tissue with the advantages of short detection time and high efficiency. Thus, it has broad application prospects in the field of biological detection.

Key words: digital holographic imaging; terahertz imaging; biological tissues; absorbance

收稿日期: 2016-10-13; 修订日期: 2016-12-05.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 11474206)

1 引言

太赫兹辐射 (THz, $1 \text{ THz} = 10^{12} \text{ Hz}$) 是指频率在 $0.1 \sim 10 \text{ THz}$ 之间的电磁波段, 是人类目前尚未完全开发的一个电磁波段。由于太赫兹辐射具有很多独特性质, 因此太赫兹技术成为光学领域的研究热点。相对于 X 射线, 太赫兹辐射的光子能量低 (1 THz 辐射对应 4.1 meV), 对生物组织不会产生光致电离伤害; 而且许多生物大分子和极性分子的振动及转动频率都在太赫兹范围内, 同时太赫兹波对水分子等极性分子敏感, 因此太赫兹技术在生物医疗领域具有广阔的应用前景^[1-5]。

目前, 太赫兹技术在生物成像方面的应用已经有了一些报道。美国 Taylor 等人将太赫兹技术应用到猪肉烧伤组织的检测中, 由于烧伤组织和正常组织的含水量相差较大, 太赫兹图像能够明显地显示出两种不同组织的轮廓, 得到较高的清晰度^[6]。东南大学陈华等人研究结肠癌组织的太赫兹检测时, 结果显示癌症组织的吸光度在 $11.4 \sim 11.8 \text{ mm}^{-1}$ 之间, 正常组织的吸光度在 $9.3 \sim 9.8 \text{ mm}^{-1}$ 范围内。由于癌症组织的含水量较高, 因此对太赫兹波的吸收较大^[7]。韩国 Seung Jae Oh 等人使用反射式太赫兹成像系统研究小鼠脑瘤的太赫兹成像, 研究结果显示太赫兹成像可以清晰地区分癌症组织和正常组织。然后他们又对石蜡脱水后的小鼠组织进行太赫兹成像, 由于细胞中密度分布不均匀等原因, 也会造成太赫兹的成像不同^[8]。综上所述, 由于不同组织的含水量不同, 且不同组织的结构及某些生物分子含量的不同, 太赫兹辐射的响应也不同^[9]。

大多数生物组织成像使用太赫兹反射式及透射式时域光谱成像系统, 采用逐点扫描方式获取图像, 这种方式需要消耗大量的时间。对生物成像而言, 长时间的实验会使生物组织脱水, 从而造成样品测量结果不佳。随着太赫兹波研究的不断深入, 太赫兹光谱成像技术逐步成熟, 在众多的太赫兹技术中, 太赫兹数字全息技术结合了太赫兹光谱技术和数字全息技术, 是近年来兴起的一种

探测方式^[10-12]。太赫兹数字全息成像避免了二维逐点扫描的方式, 可以直接获得样品的波前信息。所获取的太赫兹图像中的每个像素点都可以提取出一个完整的太赫兹时域信号, 经过傅里叶变换以后, 每一个频率对应一个成像, 因此可以节省大量时间。本文利用太赫兹数字全息成像系统检测猪肉和羊肉组织切片, 获得了太赫兹成像图并对它进行菲涅尔反衍射重建得到更清晰的成像图。然后计算组织的吸光度, 并进行了 0.9 THz 样品的吸光度成像分析。最后采用主成分分析方法分析了生物组织的边缘轮廓。

2 实验设备

实验系统为自主搭建的太赫兹数字全息成像系统, 如图 1 所示。其中激光是由 Spectra Physics 飞秒激光放大器公司产生的飞秒激光, 中心波长为 800 nm , 脉宽为 100 fs , 重复频率为 1 kHz , 输出功率为 900 mW , 激光光斑直径约为 8 mm 。激光光束被分为泵浦光 (Pump beam) 与探测光 (Probe beam), 分别用于产生和探测太赫兹辐射。泵浦光照射碲化锌 (ZnTe) 晶体, 通过光整流效应产生太赫兹, 经过镀金抛物面镜 (PM) 反射对太赫兹波进行准直, 携带样品信息后照射到探测晶体上。探测光路中, 经过分束镜 (BS) 反射到 ZnTe 晶体上。探测晶体的右表面上被镀了一层增透膜, 确保探测光大部分进入晶体, 并由探测晶体的左侧表面反射回来。在探测晶体中, 通过电光采样将太赫兹信息加载到探测光的偏振态上, 探测光携带着样品的太赫兹电场的二维信息, 并被 CCD 摄像头采集, 通过差分探测技术提取太赫兹信息^[13]。采用太赫兹数字全息成像的方法对 $7 \text{ mm} \times 7 \text{ mm}$ 的样品进行成像, 耗时仅需 40 min 。而采用传统太赫兹逐点扫描成像方法对同样的样品成像, 达到同样的时间分辨率需要的扫描步长为 0.13 ps , 每个点的获取时间为 10 s 左右, 若到要达到同样的空间采样率, 则共需一天半的时间。太赫兹数字全息成像技术大大缩短了成像时间。

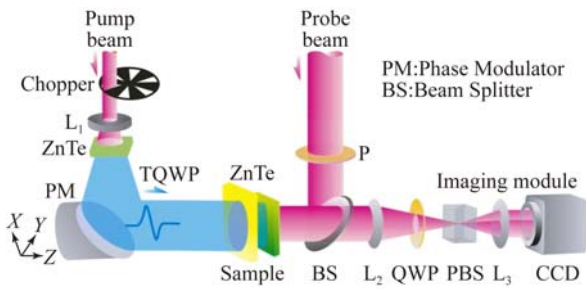


图 1 太赫兹数字全息成像装置图

Fig. 1 Schematic diagram of digital holographic imaging system

3 结果与分析

从超市购得新鲜的正常猪肉组织和羊肉组织, 由于新鲜组织含水量高, 对太赫兹波吸收较多, 因此切片在室温条件下风干一天后再进行测量。3 个组织中, 猪肉厚度为 0.7 mm, 第一个羊肉厚度为 0.62 mm, 第二片羊肉厚度为 0.60 mm, 尺寸均为 7 mm×7 mm。实验中生物组织被夹在两个 1 cm×1 cm 的聚氯乙烯材料的样品架中间, 架中有直径为 7 mm 的圆孔。圆孔周围用锡纸包住以阻止太赫兹波透过。样品置于图 1 中相应的位置, 样品位置保持不变。

图 2 展示了生物组织的太赫兹成像图(彩图见期刊电子版)。图 2(a)为猪肉组织, 图 2(b)为羊肉组织。第一列为组织切片的实物照片, 第二列为 0.9 THz 的太赫兹成像图。从太赫兹成像图中可以看出, 深蓝色区域是肌肉组织, 红色和淡蓝色区域是脂肪组织。太赫兹辐射对水等极性分子敏感, 而脂肪组织的含水量较肌肉组织少, 因此吸收较小从而太赫兹信号振幅较强。在实验中, 由于样品与探测晶体之间总会存在一个微小的距离, 太赫兹图像受到衍射的影响不够清晰, 这里采用菲涅尔反衍射对实验结果进行重建。公式如下:

$$U(x, y) = \frac{1}{j\lambda z} \exp(jkz) \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} U(x_0, y_0) \times \exp\left\{j \frac{k}{2z} [(x - x_0)^2 + (y - y_0)^2]\right\} dx_0 dy_0, \quad (1)$$

式中: $U(x, y)$ 是观测平面 xy 上光波场的复振幅, $U(x_0, y_0)$ 是物平面 $x_0 y_0$ 上的光波场, z 为观察平面与孔径平面之间的近似距离, 采用傍轴近似。图 2 中的第三列为反衍射重建得到的图象, 可以

清晰地看到样品的轮廓信息, 肌肉和脂肪组织的边缘被准确地地区分开。图 3 列出 0.4~1 THz 频率的太赫兹成像图。在低频范围内轮廓模糊, 在高频范围内由于波长变短图像越来越清晰; 不过在 1 THz 以上由于信号信噪比降低, 图像对比度变弱, 所以没有给出。从图 3 中可以看出, 成像系统在 0.9 THz 时具有一定的透过率, 同时太赫兹频率较高时, 组织的图像轮廓更加清晰。

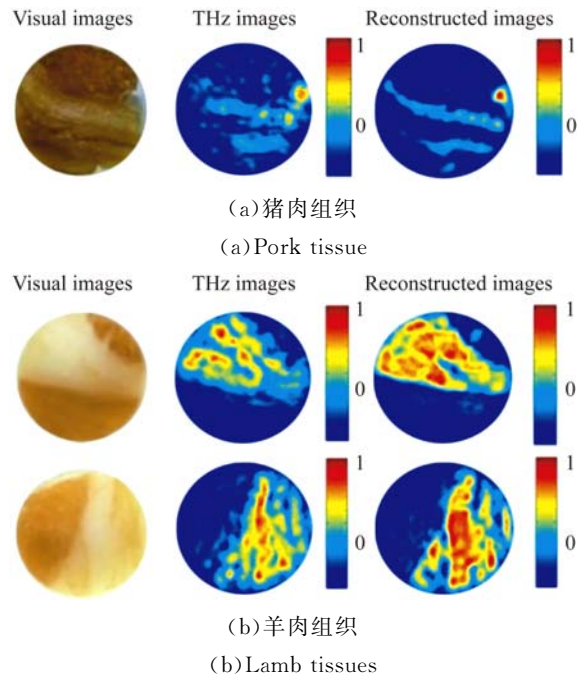


图 2 生物样品的实物图和太赫兹成像图

Fig. 2 Visual and THz images of biological tissues

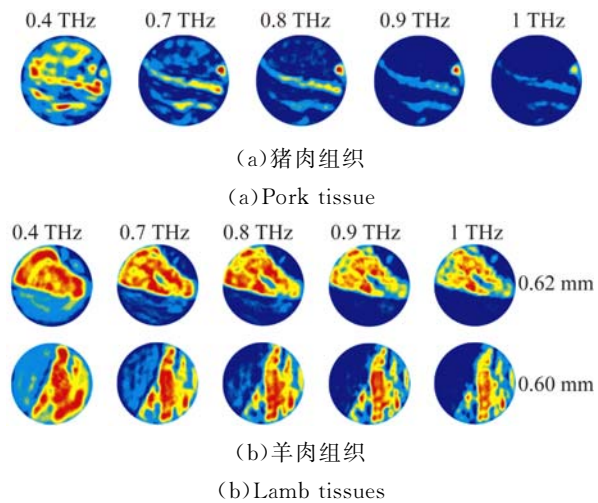


图 3 不同频率的太赫兹成像

Fig. 3 THz imaging at different frequencies

本文采用吸光度来分析数据,计算公式为:

$$Absorbance = -\lg \frac{E(\omega)^2}{E_0(\omega)^2}, \quad (2)$$

其中: $E(\omega)$ 是样品透射太赫兹信号的振幅, $E_0(\omega)$ 是太赫兹参考信号的振幅。图 4 为生物样品的太赫兹吸光度图(彩图见期刊电子版)。图 4(a) 为 3 个组织在 0.4~1.2 THz 处的吸光度光谱图,选取不同组织中 5 组数据求吸光度的平均值,并计算样品的标准差。在 0.4~1.2 THz, 肌肉组织和脂肪组织的吸光度有较大的差异。在 0.7~1.1 THz, 肌肉组织的吸光度均在 8 cm^{-1} 以上, 脂肪组织的吸光度不超过 4 cm^{-1} 。0.9 THz 时的吸光度成像图如图 4(b) 所示。蓝色区域为脂肪组织, 红色和绿色区域为肌肉组织。由于肌肉组织中多含肌纤维结构, 含水量多, 而脂肪组织由甘油酸酯组成, 是疏水结构, 因此透过肌肉组织的太赫兹信号振幅小, 吸光度更大^[14], 与图 2 呈现的现象一致。

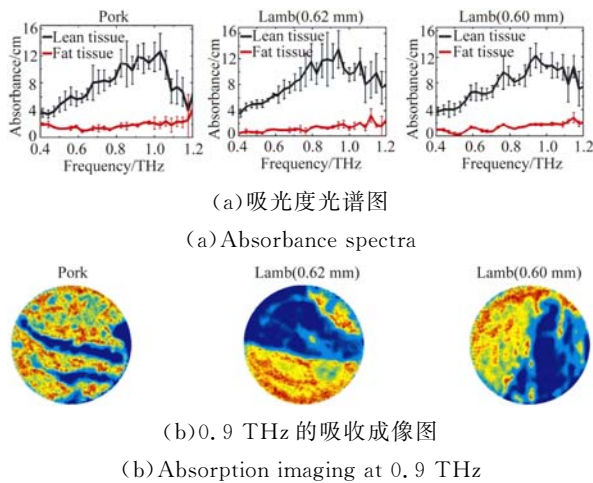
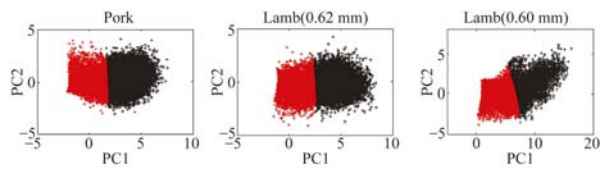


图 4 生物组织的吸光度图

Fig. 4 Absorbance imaging of biological tissues

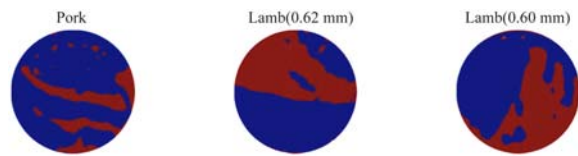
主成分分析(Principal Component Analysis, PCA)是多元分析中最常见的一种分析方法。利用降维的思想,在数据多数的指标中提取少数几个综合指标来表达原变量的信息,即将原变量进行转换,使少数的几个新变量是原来变量的线性组合且互不相关,并且尽可能多地代替原数据的信息,消除众多信息中互相重叠的部分。一般前两个主成分的贡献率超过 85%,则可认为能代替原数据的特征^[15]。对 3 个样品在 0.7~1.1 THz 的吸光度进行主成分分析,以提取特征,计算出猪

肉和羊肉组织切片的主成分得分。图 5(a) 分别为猪肉组织和羊肉组织切片的得分图。图 5(a) 中,猪肉组织切片前两个主成分的总贡献率为 88.81%,羊肉组织切片前两个主成分的总贡献率为 90.14%,因此图 5(a) 中前两个主成分的总贡献率为 95%。对图像得分进行重建并进行二值化得到图 5(b)。通过二值化得到的图像可以看出,样品的不同部位轮廓清晰,其中红色是脂肪组织,而深蓝色是肌肉组织,二值化后样品细节更加清晰。



(a) 3 个组织的得分图

(a) Score plots images of three samples



(b) 组织的重建图

(b) Images of reconstruction tissues

图 5 生物组织的主成分分析结果

Fig. 5 Results of principal component analysis of tissues

4 结 论

本文用太赫兹数字全息成像系统检测了猪肉组织切片和羊肉组织切片,并通过反衍射重建对实验结果进行处理,结果表明组织切片的太赫兹成像轮廓清晰。在 0.7~1.1 THz 肌肉组织的吸光度均在 8 cm^{-1} 以上,而脂肪组织的吸光度小于 4 cm^{-1} 。由于肌肉组织的含水量较多,并且密度较大,因此吸光度较大。采用 PCA 分析切片组织,可以很准确地识别脂肪组织和肌肉组织,得到更清晰的组织边界。太赫兹数字全息成像可以直接探测样品的二维信息,减少了样品的探测时间。太赫兹数字全息成像系统可以鉴别不同的组织类型,在正常组织和患病组织的边界区分等方面具有广阔的应用前景。本研究为太赫兹数字全息成像在生物医学中的应用奠定了基础。

参考文献:

- [1] FAN S T, UNG B, PARROTT E P J, *et al.*. Gelatin embedding; a novel way to preserve biological samples for terahertz imaging and spectroscopy [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2015, 60(7): 2703-2713.
- [2] JI Y B, KIM SH, JEONG K, *et al.*. Terahertz spectroscopic imaging and properties of gastrointestinal tract in a rat model [J]. *Biomedical Optics Express*, 2014, 5(12):4162-4170.
- [3] MENG K, CHEN T N, CHEN T, *et al.*. Terahertz pulsed spectroscopy of paraffin-embedded brain glioma [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2014, 19(7):077001.
- [4] 何明霞,陈涛,杨吉龙,等. 太赫兹成像技术在肿瘤诊断方面的应用 [J]. *肿瘤*, 2012, 32(12): 1039-1042.
- HE M X, CHEN T, YANG J L, *et al.*. The application of terahertz imaging in tumor diagnosis [J]. *Tumor*, 2012, 32(12):1039-1042. (in Chinese)
- [5] YAMAGUCHI S, FUKUSHI Y, KUBOTA O, *et al.*. Brain tumor imaging of rat fresh tissue using terahertz spectroscopy [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6:30124.
- [6] TAYLOR Z D, SINGH R S, CULJAT M O, *et al.*. Reflective terahertz imaging of porcine skin burns [J]. *Optics Letters*, 2008, 33(11):1258-1260.
- [7] CHEN H, MA S, WU X, *et al.*. Diagnose human colonic tissues by terahertz near-field imaging [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2015, 20(3): 036017.
- [8] OH S J, KIM S H, JI Y B, *et al.*. Study of freshly excised brain tissues using terahertz imaging [J]. *Biomedical Optics Express*, 2014, 5(8): 2837-2842.
- [9] 杨航,赵红卫,张建兵,等. 生物组织脱水过程的太赫兹时域光谱 [J]. *红外与毫米波学报*, 2014, 33(3): 263-267.
- YANG H, ZHAO H W, ZHANF J B, *et al.*. The dehydration processes of biological tissues investigated by terahertz time-domain spectroscopy [J]. *J. Infrared Millim. Waves*, 2014, 33(3):263-267. (in Chinese)
- [10] 李琦,胡佳琦,杨永发. 太赫兹 Gabor 同轴数字全息二维再现像复原 [J]. *光学精密工程*, 2014, 22(8): 2188-2195.
- LI Q, HU J Q, YANG Y F. 2D reconstructed-image restoration of terahertz Gabor in-line digital holography [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2014, 22(8):2188-2195. (in Chinese)
- [11] WANG X K, WANG S, SUN W F, *et al.*. Visualization of terahertz surface waves propagation on metal foils [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6:18768.
- [12] HE J W, WANG S, XIE Z W, *et al.*. Abruptly autofocusing terahertz waves with meta-hologram [J]. *Optics Letters*, 2016, 41(12):2787-2790.
- [13] WANG X K, SUN W F, CUI Y, *et al.*. Complete presentation of the Gouy phase shift with the THz digital holography [J]. *Optical Express*, 2013, 21(2):2337-2346.
- [14] WANG Y, MINSMIDE H, TANG M, *et al.*. Study of water concentration measurement in thin tissues with terahertz-wave parametric source [J]. *Optics Express*, 2010, 18(15):15504-15512.
- [15] NAKAJIMA S, HOSHINA H, YAMASHITA M, *et al.*. Terahertz imaging diagnostics of cancer tissues with a chemometrics technique [J]. *Applied Physics Letters*, 2007, 90(4): 041102.

作者简介:



郭力菡(1991—),女,河南新乡人,硕士,2014年于信阳师范学院获得学士学位,主要从事生物组织太赫兹成像方面的研究。E-mail: 2140602023@cnu.edu.cn

通讯作者:



王新柯(1982—),男,北京人,博士,副教授,2004年、2007年于首都师范大学分别获得学士、硕士学位,2011年于哈尔滨工业大学获得博士学位,主要从事太赫兹成像等方面的研究。E-mail: wxk82721@163.com