

基于受激辐射信号的谱域光学相干层析分子成像方法

胡喆皓 上官紫薇 邱建榕 杨珊珊 鲍文 沈毅 李鹏 丁志华

Stimulated-emission based spectral domain optical coherence tomography for molecular contrast imaging

Hu Zhe-Hao Shangguan Zi-Wei Qiu Jian-Rong Yang Shan-Shan Bao Wen Shen Yi Li Peng Ding Zhi-Hua

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 67, 174201 (2018) DOI: 10.7498/aps.67.20171738

在线阅读 View online: <http://dx.doi.org/10.7498/aps.67.20171738>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn/CN/Y2018/V67/I17>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于 $7.6 \mu\text{m}$ 量子级联激光的光声光谱探测 N_2O 气体

Detection of nitrous oxide by resonant photoacoustic spectroscopy based on mid infrared quantum cascade laser

物理学报.2018, 67(8): 084201 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.67.20172696>

基于单壁碳纳米管调 Q 锁模低阈值 Tm, Ho:LiLuF_4 激光器

Passively Q-switched mode-locked low threshold Tm, Ho: LLF laser with an single walled carbon nanotubes saturable absorber

物理学报.2018, 67(1): 014201 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.66.20171748>

被动遥测矿井 CO 气体温度及浓度的正演研究

Study on the forward of mashgas CO temperature and concentration by the remote passive measurement

物理学报.2016, 65(18): 184201 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.65.184201>

高灵敏、高对比度无标记三维光学微血管造影系统与脑科学应用研究

System of label-free three-dimensional optical coherence tomography angiography with high sensitivity and motion contrast and its applications in brain science

物理学报.2016, 65(15): 154201 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.65.154201>

基于渥拉斯顿棱镜的单路实时偏振成像系统设计

A design of real-time unipath polarization imaging system based on Wollaston prism

物理学报.2016, 65(13): 134201 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.65.134201>

基于受激辐射信号的谱域光学相干层析 分子成像方法*

胡喆皓 上官紫微 邱建榕 杨珊珊 鲍文 沈毅 李鹏 丁志华†

(浙江大学光电科学与工程学院, 现代光学仪器国家重点实验室, 杭州 310027)

(2017年7月28日收到; 2018年5月24日收到修改稿)

鉴于不同生理病理状态下组织复折射率实部的变化不大, 传统光学相干层析 (OCT) 成像技术在分子特异性识别上存在先天不足. 为此, 本文提出了基于受激辐射信号的 OCT 成像方法, 可在实现传统散射成像的同时, 实现基于受激辐射信号的分子成像. 在超高分辨率谱域 OCT 系统的基础上, 通过增设光谱分光与调制抽运光支路, 建立了基于单宽谱光源的抽运探测谱域 OCT 系统, 详细推导了调制抽运下受激辐射信号的获取与成像公式. 利用搭建的抽运探测谱域 OCT 系统, 实现了瞬态受激辐射信号的相干探测. 基于同时获取的受激辐射 OCT 信号和传统 OCT 信号, 成功重构了氮化物粉末构建样品的基于受激辐射信号的分子对比 OCT 图像.

关键词: 光学相干层析成像, 受激辐射, 抽运探测, 分子特异性

PACS: 42.15.Eq, 42.25.Hz, 42.30.Wb, 42.40.My

DOI: 10.7498/aps.67.20171738

1 引言

光学相干层析成像 (OCT) 技术^[1-3] 作为一种非接触、无损伤的光学成像手段, 针对活体生物组织的成像, 可实现微米量级的成像分辨率和 1—3 mm 的成像深度, 目前已在眼科、皮肤科、心血管等多个领域得到应用^[4-16]. 随着医疗水平的不断提高, 人们越来越关注疾病的早期诊断与治疗. 传统 OCT 技术成像对比源于组织折射率波动导致的后向散射光的差异, 但不同生理病理状态下组织复折射率实部的变化不大, 因此, 现行 OCT 技术在分子特异性识别能力上存在先天不足^[17-21]. 鉴于特定分子及其分布与疾病发生发展的关联性, 如果将分子光谱技术与传统 OCT 技术有机结合, 拓展 OCT 的分子识别功能, 将具有重要的科学意义与应用价值, 不仅能实现微米量级高分辨率结构成像, 而且能获取生理病理关联分子的空间分布信息

(关联分子空间分布的分辨率仍在微米量级), 这对于生物医学光学成像技术而言, 无疑是一个重要的飞跃. 需要指出的是, 拓展 OCT 的分子识别功能, 并不意味着 OCT 系统的空间分辨率能达到分子尺度, 而是指 OCT 成像信号与特定分子存在特异性关联^[22].

目前, 基于荧光信号探测的荧光显微成像是实现特异性分子成像的重要途径. 然而, 荧光信号属于非相干信号, 无法满足 OCT 成像对信号光的相干性要求, 因而无法用于 OCT 成像. 基于相干光的分子瞬态吸收或热效应, 采用双光源和单光源外加倍频的抽运探测方法, Desmond 等^[20] 实现了黑色素的分子 OCT 成像, Kim 和 Applegate^[21] 实现了亚甲蓝染料的分子 OCT 成像. Min 等^[23] 首次将受激辐射信号用于分子成像, 但主要目的是解决非荧光色团极其微弱的自发辐射荧光成像难题, 并非用于 OCT 成像. 不同于荧光信号, 受激辐射信号是相

* 国家重点研发计划 (批准号: 2017YFA0700501)、国家自然科学基金 (批准号: 61335003, 61327007, 11404285, 61475143) 和国家高技术研究发展计划 (批准号: 2015AA020515) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: zh_ding@zju.edu.cn

干信号,可以在OCT中加以利用.

为此,本文提出基于受激辐射信号来拓展OCT的分子特异性,采用的分子特异性关联信号是分子的受激辐射信号.选用传统OCT中比较典型的超连续谱光源,通过增设光谱分光与调制抽运光支路,建立了基于单宽谱光源的抽运探测谱域OCT系统,发展了基于受激辐射信号的分子OCT成像方法.与以往报道过的采用两个独立光源分别负责抽运和探测、且两个光源之间需要严格同步控制的抽运探测方案相比,本系统只需单一宽光谱光源,基于单一光源中的不同光谱段分别用于抽运和探测,不需要额外的同步装置,因而具有明显的成本和控制优势.

2 方 法

图1所示为基于受激辐射信号的谱域OCT系统示意图,它在已建立的超高分辨率谱域OCT系统^[11]基础上,增设了调制抽运光支路.由超连续谱激光器(SC450,美国Fianium公司)发出的光,经扩束后通过截止滤光片(截止800 nm以上的光谱)分离出光谱范围为450—800 nm的宽带光谱光.

该宽带光谱光抵达二向色镜后,分成反射和透射两路光.反射光路为调制抽运光支路,其光谱范围为 $480 \text{ nm} \pm 30 \text{ nm}$,该支路中设置了光学斩波器(optical chopper,美国Thorlabs公司),用于对抽运光的强度调制.透射支路为探测光支路,其光谱范围为520—800 nm,该支路中设置了可调量程为10 cm的光学延迟线(对应的最大时间延迟约为300 ps).两支路光经过第二个二向色镜后汇合,并经分光镜分为参考光和样品光.抽运光与探测光同时抵达样品,光脉冲间的时序图如图2所示.鉴于抽运光与探测光源于同一超连续谱激光器,抽运光与探测光的光脉冲间隔及光脉冲宽度均相同,分别为50 ns(对应于重复频率20 MHz)和20 ps.抽运光脉冲与探测光脉冲的时域同步及相对时延,通过光学延迟线来控制,最大可调量程约为300 ps.从参考臂和样品臂返回的光在分束镜处汇合并发生干涉,通过另一截止滤光片(截止抽运光)后进入光谱仪.在光谱仪中,干涉光经衍射光栅分光,不同的光谱成分被透镜聚焦到线阵CCD(中心波长为600 nm,1200 lines/mm,美国Thorlabs公司)分光,并由线阵CCD采集.

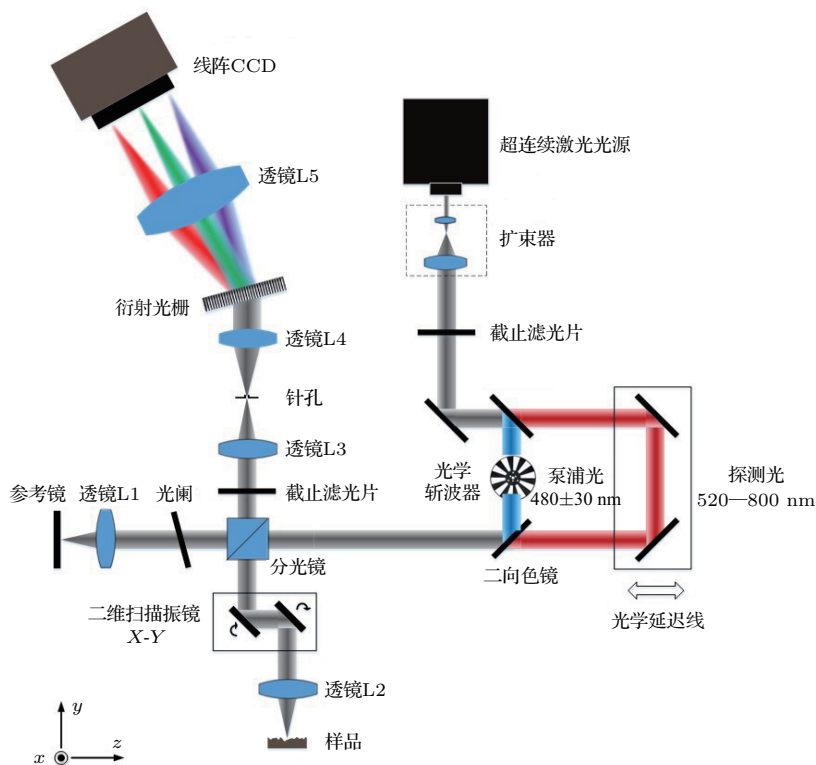


图1 基于受激辐射信号的谱域OCT系统

Fig. 1. Schematic diagram of the stimulated-emission based spectral domain optical coherence tomography system.

为实现受激辐射信号的高灵敏度提取, 采用调制抽运探测方案, 其时序如图 3 所示. 光学斩波器对抽运光脉冲序列进行了调制频率为 2.5 kHz 的强度调制, 该调制周期对应 8000 个探测光脉冲周

期. 受激辐射后的探测光脉冲幅度较之传统的探测光脉冲呈现出微小增量. 线阵 CCD 采样频率为 25 kHz, 是抽运光调制频率的 10 倍, 因此, 对应于 1 个光学斩波器的调制周期, 有 10 个 CCD 采样周期.

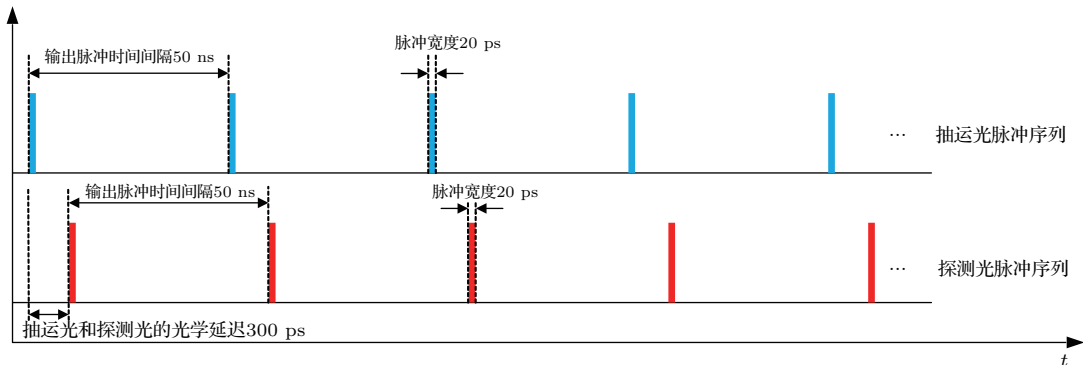


图 2 抽运光脉冲和探测光脉冲间的同步示意图

Fig. 2. Pulses synchronization between pump beam and probe beam.

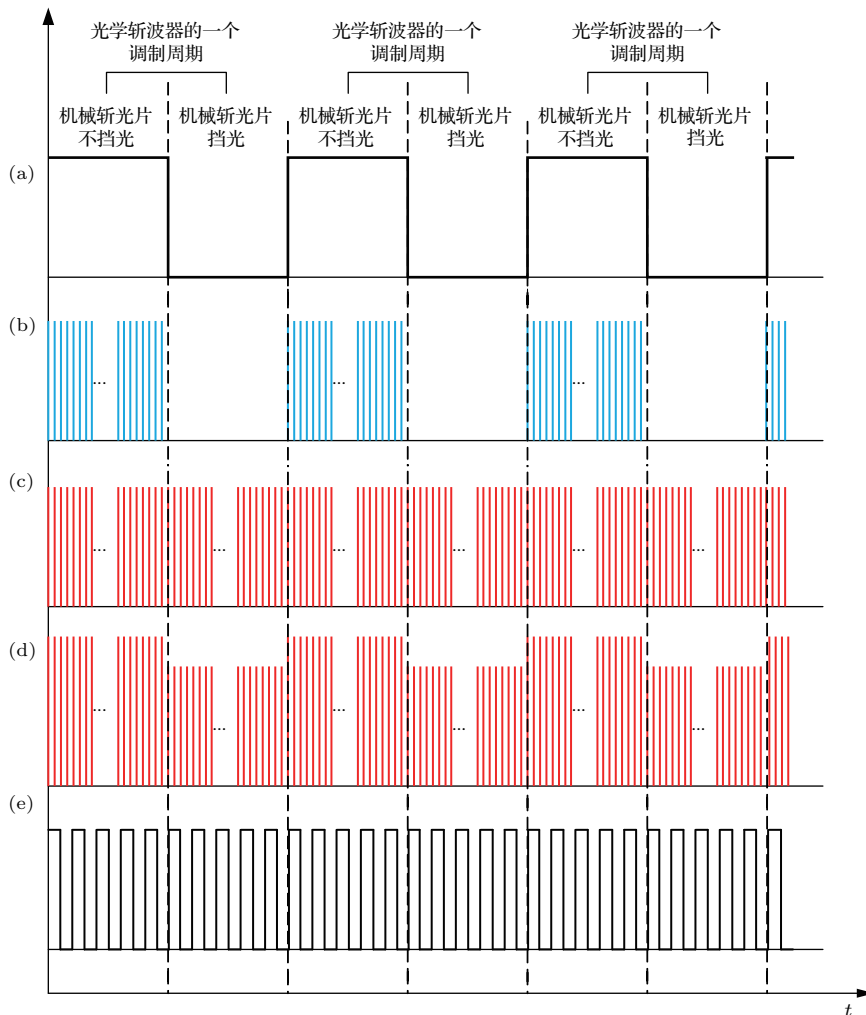


图 3 调制抽运探测时序图 (a) 光学斩波器方波调制信号; (b) 调制抽运光脉冲信号; (c) 传统探测光脉冲信号; (d) 受激辐射探测光脉冲信号; (e) 线阵 CCD 采样信号

Fig. 3. Time sequence of the modulated pump-probe detection: (a) Squarewave modulation of the optical chopper; (b) modulated pulses of the pump beam; (c) unmodulated pulses of the input probe beam; (d) stimulated-emission pulses of the output probe beam; (e) sampling sequence of the CCD.

如果暂不考虑受激辐射信号的贡献, 抵达 CCD 探测面的干涉信号可表示为

$$I_D(k) = \frac{\rho}{2} \cdot S(k) \left\langle \left| r_R e^{i2kz_R} + \int_0^{+\infty} r_S(z) e^{i2kz} dz \right|^2 \right\rangle, \quad (1)$$

式中 $k = 2\pi/\lambda$ 代表波数, ρ 表示 CCD 的响应度 (单位 A/W), $S(k)$ 为探测光的功率谱, r_R 为参考臂中反射镜的反射系数, z_R 为以分光镜为坐标原点的参考臂反射镜距离, $r_S(z)$ 为样品中轴向分布的后向反射系数 (与传统 OCT 信号相对应), z 为以分光镜为坐标原点样品中后向散射点的距离. 不失一般性, 将坐标原点设在参考反射镜上, 即 $z_R = 0$, 并假定 $r_R = 1$, 则 (1) 式简化为

$$I_D(k) = \frac{\rho}{2} \cdot S(k) \left\langle \left| 1 + \int_0^{+\infty} r_S(z) e^{i2kz} dz \right|^2 \right\rangle. \quad (2)$$

事实上, 本系统中来自样品的后向反射信号应

该分为两个部分. 其一是对应于传统散射对比机制的后向反射光, 其二是对应于分子对比机制的受激辐射后向反射光. 在抽运光的作用下, 样品中发色团被激励到激发态后, 在探测光的诱导下会产生与探测光传播方向、相位及偏振态完全一致的受激辐射光, 共同参与探测光的相干干涉. 在非饱和条件下, 受激辐射信号强度与抽运光光强、探测光幅值及发色团分子数成正比^[24], 即

$$S \propto I_{\text{pump}} \cdot \sqrt{I_{\text{probe}}} \cdot c(z), \quad (3)$$

式中 I_{pump} , I_{probe} , $c(z)$ 分别为抽运光的光强、探测光的光强、样品中发色团分子数的轴向分布. 因此, 与上述两部分返回光相对应的干涉光谱信号可分别写为:

$$I_{D1}(k) = \frac{\rho}{2} \cdot S(k) \left\langle \left| 1 + \int_0^{+\infty} r_S(z) e^{i2kz} dz \right|^2 \right\rangle, \quad (4)$$

$$I_{D2}(k, t) = \frac{\rho}{2} \cdot S(k) \left\langle \left| 1 + m(t) \cdot \eta \cdot I_{\text{pump}} \int_0^{+\infty} c(z) \cdot r_S(z) e^{i2kz} dz \right|^2 \right\rangle, \quad (5)$$

这里, η 为受激辐射光子的产生效率 $m(t)$ 为光学斩波器的调制信号, t 代表时间. (4) 式与 (5) 式分别代表了传统 OCT 信号和受激辐射 OCT 信号. 至此, 线阵 CCD 采集到的干涉光谱信号可表示为

$$\begin{aligned} I_D^R(k, t) &= m_{\text{CCD}}(t) \cdot I_D(k, t) \\ &= m_{\text{CCD}}(t) \cdot \left[\frac{\rho}{2} \cdot S(k) \left\langle \left| 1 + \int_0^{+\infty} r_S(z) e^{i2kz} dz \right|^2 \right\rangle \right. \\ &\quad \left. + \frac{\rho}{2} \cdot S(k) \left\langle \left| 1 + m(t) \cdot \eta \cdot I_{\text{pump}} \int_0^{+\infty} c(z) \cdot r_S(z) e^{i2kz} dz \right|^2 \right\rangle \right], \end{aligned} \quad (6)$$

这里, $m_{\text{CCD}}(t)$ 为线阵 CCD 的采样函数, $I_D(k, t)$ 为抵达 CCD 探测面的总干涉光谱信号. 不失一般性, 假定光学斩波器的调制信号和线阵 CCD 采样函数均可由方波函数来表征, 对应于光学斩波器调制频率 (ω_m) 一个调制周期 T_m , 调制信号和采样函数分别表示为:

$$m(t) = \begin{cases} 1, & |t| < \frac{T_m}{4}, \\ 0, & \frac{T_m}{4} < |t| < \frac{T_m}{2}, \end{cases} \quad (7)$$

$$m_{\text{CCD}}(t) = \begin{cases} 1, & |t| < \frac{T_m}{40}, \\ 0, & \frac{T_m}{40} < |t| < \frac{T_m}{20}, \end{cases} \quad (8)$$

这里已根据系统条件, 将线阵 CCD 采样频率 10 倍于光学斩波器调制频率的因数考虑在内.

利用 (7) 式和 (8) 式, 并对 (6) 式依次在 k 域做傅里叶逆变换, 在 t 域做傅里叶变换, 得到对应于干涉光谱采集信号的频谱 $M(z, \omega)$, 表示为

$$\begin{aligned} M(z, \omega) &= \frac{\rho}{2} \cdot \{\gamma(z) \otimes [2\delta(z) + r_S(z) + r_S(-z) + \text{AC}]\} \cdot \sum_{k_1=-\infty}^{+\infty} \pi \cdot \frac{\sin k_1 10\omega_m}{k_1 10\omega_m} \cdot \delta(\omega - k_1 10\omega_m) \\ &\quad + I \cdot \frac{\rho}{2} \cdot \{\gamma(z) \otimes [c(z) \cdot r_S(z) + c(-z) \cdot r_S(-z) + I \cdot \text{AC}']\} \\ &\quad \times \left[\frac{\pi}{2} \cdot \sum_{k_2=-\infty}^{+\infty} \sum_{k_1=-\infty}^{+\infty} \frac{\sin k_1 10\omega_m}{k_1 10\omega_m} \cdot \frac{\sin k_2 \omega_m}{k_2 \omega_m} \delta(\omega - k_1 10\omega_m - k_2 \omega_m) \right], \end{aligned} \quad (9)$$

式中 $\gamma(z)$ 为光源功率谱 $S(k)$ 的傅里叶逆变换表征, OCT 系统的轴向分辨率 k_1 和 k_2 为周期方波信号在 t 域上做傅里叶变换所得结果的级数, AC 和 AC' 均表示自相关项, $I = \eta \cdot I_{\text{pump}}$ 为受激辐射效率和抽运光强的乘积. (9) 式所表示的频谱中, 处于调制频率 ω_m 处的信号对应于受激辐射信号, 而在零频处的信号可作为传统 OCT 信号. 为此, 在调制频率 ω_m 处设置宽度为 25 Hz 的提取窗口并在频率域沿窗口积分, 可得受激辐射 OCT 的一个轴向分布 (A-line) $P_{\text{pp}}(z)$, 其表达式为

$$P_{\text{pp}}(z) = \eta \cdot I_{\text{pump}} \cdot \frac{\rho}{2} \cdot \frac{\pi}{2} \cdot \frac{\sin \omega_m}{\omega_m} \left\{ \gamma(z) \otimes [c(z) \cdot r_s(z) + c(-z) \cdot r_s(-z) + \eta \cdot I_{\text{pump}} \cdot AC'] \right\}. \quad (10)$$

类似传统 OCT 的处理方法, 对应于 $c(z)$ 的信号可从 (10) 式中分离出来, 即

$$P'_{\text{pp}}(z) = \eta \cdot I_{\text{pump}} \cdot \frac{\rho}{2} \cdot \frac{\pi}{2} \cdot \frac{\sin \omega_m}{\omega_m} \times \{ \gamma(z) \otimes [c(z) \cdot r_s(z)] \}. \quad (11)$$

由 (11) 式可知, 受激辐射 OCT 信号与抽运光功率 P_{pump} 、样品中发色团分子数轴向分布 $c(z)$ 、样品中后向反射系数 $r_s(z)$ 和探测光功率 (包含在光源功率谱 $S(k)$ 中) 成正比. 其中, 抽运光功率 P_{pump} 和探测光功率在局部区域可近似为常数. 因此, 受激辐射 OCT 信号可以看作是反射系数 $r_s(z)$ 和发色团分子数 $c(z)$ 的乘积.

同理, 传统 OCT 的轴向分布 (A-line) 也可从 (9) 式中得到, 即

$$P'_{\text{OCT}}(z) = \frac{\rho}{2} \cdot \pi \cdot \{ \gamma(z) \otimes r_s(z) \}. \quad (12)$$

对比 (11) 式和 (12) 式可知, 受激辐射 OCT 信号可以看作是反射系数 $r_s(z)$ 和发色团分子数 $c(z)$ 的乘积; 而在 (12) 式中传统 OCT 的轴向分布与样品的后向反射系数 $r_s(z)$ 成正比, 无法反映发色团分子数 $c(z)$. 这也说明了受激辐射 OCT 技术是针对特异性分子成像的一项技术, 很好地弥补了 OCT 技术无法进行分子成像的缺陷. 进一步, 从 (11) 式和 (12) 式可知, 利用受激辐射 OCT 信号和传统 OCT 信号的比值, 可以得到发色团分子数 $c(z)$. 因此, 采用 (13) 式来表征受激辐射 OCT 信号, 即

$$[P'_{\text{pp}}(z)]^* = \frac{P'_{\text{pp}}(z)}{P'_{\text{OCT}}(z)}, \quad (13)$$

式中 $P'_{\text{pp}}(z)$ 代表受激辐射 OCT 信号, $P'_{\text{OCT}}(z)$ 代表传统 OCT 信号.

3 实验

一般而言, 生物组织的受激辐射 OCT 成像, 可以基于内源性分子, 也可基于外源性分子. 这里, 为了初步验证受激辐射 OCT 成像技术的可行性, 选取氮化物 (Nitride) 粉末作为受激辐射分子成像实验样品. 该样品的激发波长范围为 440—460 nm, 自发辐射光谱范围如图 4 所示, 其峰值波长为 630 nm. 因此, 该样品符合本系统所设计的抽运探测的光谱要求.

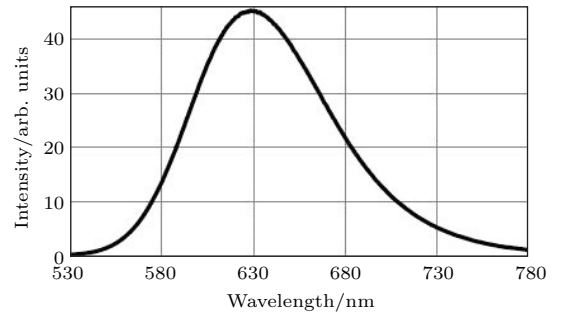


图 4 氮化物的自发辐射光谱

Fig. 4. Spontaneous emission spectrum of Nitride.

为验证调制抽运探测方法的有效性, 将氮化物粉末平铺在厚度为 2 mm 的载玻片上, 并利用上述系统进行扫描成像. 不同于传统 OCT 成像, 为实现微弱受激辐射信号的探测, 需在任意横向位置处实施重复扫描. 实验中选择的重复次数为 500. 由二维扫描振镜的技术参数可得, 本系统在水平方向的成像范围为 1.2 mm, 完成样品重复采样所需的扫描时间约为 4 min. 典型结果如图 5 所示. 图 5(a) 为传统 OCT 图像; 图 5(b) 为图 5(a) 中红色箭头所指位置处的轴向分布信号, 它由干涉光谱采集信号针对 k 域的傅里叶逆变换得到; 图 5(c) 为 500 次重复采样过程中对应于图 5(b) 中红虚线深度位置的信号随时间变化; 针对图 5(c) 的信号在时间域做傅里叶变换, 可得对应于图 5(b) 中红虚线深度位置处的频谱, 如图 5(d) 所示. 从图 5(d) 中可以发现, 在抽运调制频率 (2.5 kHz) 处有一尖峰, 它由氮化物粉末的受激辐射信号导致.

为验证该信号确实对应于受激辐射信号, 通过抽运光的开启与关闭方式进行对照实验, 结果如图 6 所示. 图 6(a) 和图 6(b) 分别为抽运光开启与关闭两种条件下分光模块的实验照片. 对应这两种状态, 特定深度位置处的频谱如图 6(c) 和图 6(d) 所示. 不难发现, 在调制频率 (2.5 kHz) 处, 红箭头所指的信号在图 6(c) 中出现, 而在图 6(d) 中已消

失. 因此, 图 6(c) 中 2.5 kHz 处的信号确为受激辐射信号.

需要指出: 表面上看, 相比于背景噪声, 该信号的强度并不是很大, 但是此信号对于 OCT 技术而言并不弱. OCT 只探测单次散射光, 而滤掉绝大

部分的多次散射光, 由此来保证轴向分辨率, 这是 OCT 探测方法本身决定的. 但鉴于 OCT 采用相干探测方法, 其探测灵敏度一般可达 100 dB, 明显高于常规的强度探测技术, 因此仍可探测从样品深处返回的弱信号.

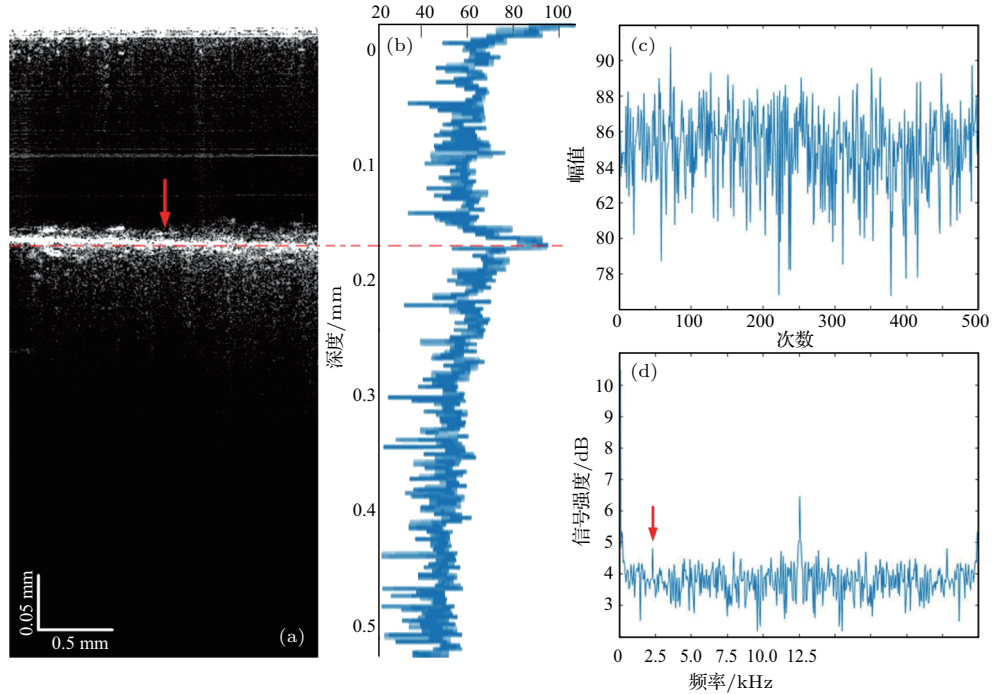


图 5 抽运探测信号的处理过程 (a) 传统 OCT 图像; (b) 图 (a) 中红色箭头所指位置处的轴向分布信号; (c) 图 (b) 中红虚线深度位置处信号随时间的变化; (d) 图 (b) 中红虚线深度位置处的频谱

Fig. 5. Signal processing procedure of the pump-probe detection: (a) Traditional OCT image; (b) axial distribution at the position indicated by the red arrow in (a); (c) variation of the signal with time at the depth position indicated by the red dotted line in (b); (d) rrequency spectrum at the depth position indicated by the red dotted line in (b).

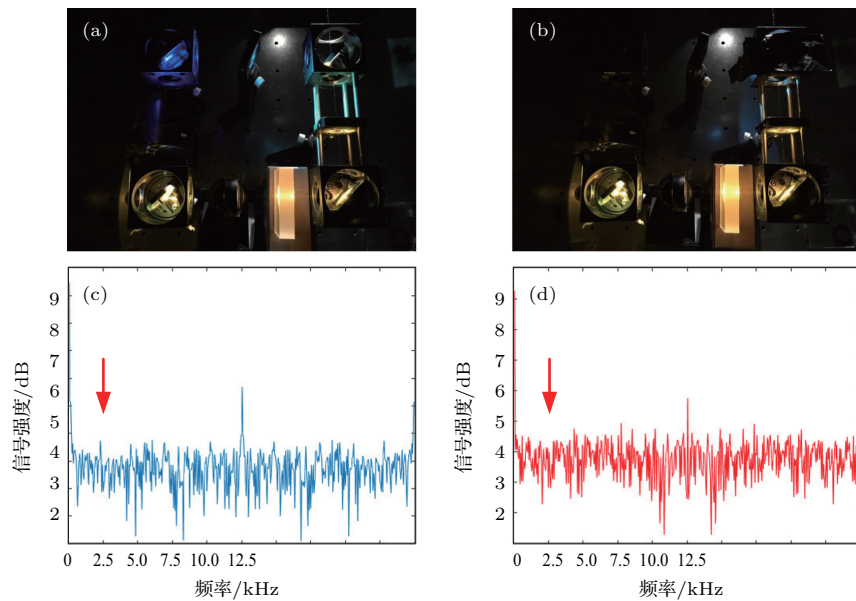


图 6 抽运光开启与关闭两种状态下的实验结果对比 (a), (c) 抽运光开启; (b), (d) 抽运光关闭

Fig. 6. Comparison of experimental results between switched on and off of the pump beam: (a), (c) Switched on the pump beam; (b), (d) turn off the pump beam.

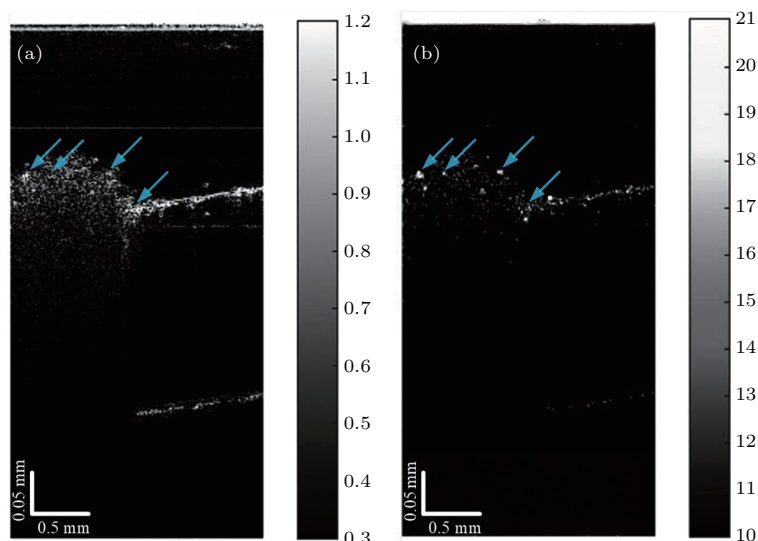


图7 氮化物粉末构建样品成像 (a) 传统 OCT 图像; (b) 受激辐射 OCT 图像

Fig. 7. Images of samples composed of nitride powder: (a) Traditional OCT image; (b) stimulated-emission based OCT image.

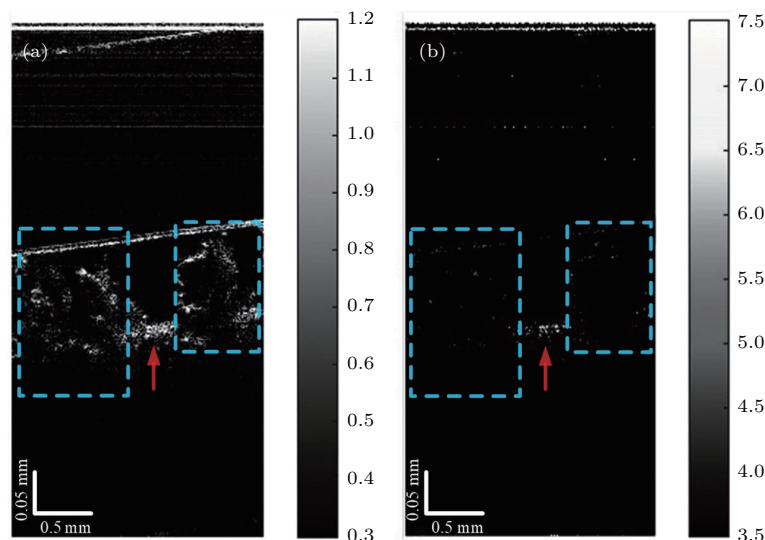


图8 氮化物粉末与琼脂颗粒构建样品成像 (a) 传统 OCT 图像; (b) 受激辐射 OCT 图像

Fig. 8. Images of samples composed of nitride powder and agar particles: (a) Traditional OCT image; (b) stimulated-emission based OCT image.

为验证受激辐射成像的可行性, 选择氮化物粉末与盖玻片来构建样品, 并利用上述系统进行扫描成像, 成像结果如图7所示. 图7(a)为传统OCT图像; 图7(b)为受激辐射OCT图像. 图7(a)与图7(b)对应于氮化物直接放置在厚度为0.17 mm的盖玻片表面, 并使盖玻片倾斜一定的角度, 盖玻片的左半部分氮化物粉末厚度较大, 右半部分氮化物粉末厚度很小. 从图7(b)中可以看到, 对应氮化物荧光粉末浓度分布较大的位置的受激辐射信号较强, 如图中蓝色箭头所指向的位置. 图8所示的成像对象由氮化物粉末、琼脂颗粒及盖玻片构成.

图8(a)为传统OCT图像, 其中两大颗粒对应的是琼脂颗粒, 两琼脂颗粒之间分布了氮化物粉末. 从图8(b)中可以看出, 在氮化物粉末区域(如图中红色箭头位置)有受激辐射信号, 而对应于琼脂颗粒区域(如图中蓝色虚线框内)则基本上可看成是背景信号. 对比图8(a)和图8(b)可知, 传统OCT图像对样品中所有的分子都可进行成像, 无论是可以诱导产生受激辐射效应的氮化物荧光粉末, 还是不会产生受激辐射的琼脂颗粒, 都能在传统OCT图像上显示出轮廓与分布信息; 相比之下, 受激辐射OCT图像则可以特异性地反映出可诱导产生受激

辐射效应的氮化物荧光粉末的位置信息,如图8(b)中信号较强的位置,而不会反映不发生受激辐射效应的琼脂颗粒的位置信息.因此,受激辐射OCT技术是针对特异性分子成像的一项技术,很好地弥补了传统OCT技术无法进行分子成像的先天不足.

此外,相比于传统的荧光显微成像技术,我们的方法基于受激辐射,受激辐射光与激发光为同方向的相干光,因此,可以利用低数值孔径物镜收集其后向散射的受激辐射光,采用干涉探测方法来获取.而传统荧光为自发辐射光,辐射光方向为以发射体为出发点的任意方向,通常需要高数值孔径的物镜来高效收集,而且它是非相干光,只能采用强度探测,无法采用OCT方法来探测.这也是至今为止OCT难以实施分子识别成像的原因.因此,较之于荧光显微成像技术,基于受激辐射的OCT技术在分子成像领域具有优势.

从图8中可以看出,相比于传统的OCT的成像结果,基于受激辐射信号的图像的信噪比较低.虽然传统OCT图像与受激辐射OCT图像采用完全不同的对比机制,不能直接比较,但是,为进一步提高该技术的可应用性,增大分子OCT图像的对比度也是亟待解决的重要课题.

4 结 论

本文提出并发展了基于受激辐射信号的分子OCT成像方法.在超高分辨率谱域OCT系统的基础上,通过增设光谱分光与调制抽运光支路,建立了基于单宽谱光源的抽运探测谱域OCT系统,发展了调制抽运下受激辐射OCT信号与传统OCT信号同步获取的方法.选取氮化物粉末作为分子成像实验样品,通过抽运光开启与关闭的对照实验,验证了该分子受激辐射信号相干探测的可行性.基于研制的抽运探测谱域OCT系统与成像方法,实现了氮化物粉末构建样品的传统OCT与分子OCT的同步成像.

参考文献

- [1] Huang D, Swanson E A, Lin C P, Schuman J S, Stinson W G, Chang W, Hee M R, Flotte T, Gregory K, Puliafito C A, Fujimoto J G 1991 *Science* **254** 1178
- [2] Izatt J A, Hee M R, Owen G M, Swanson E A, Fujimoto J G 1994 *Opt. Lett.* **19** 590
- [3] Drexler W, Fujimoto J G 2008 *Optical Coherence Tomography: Technology and Applications* (Berlin: Springer) pp1-72
- [4] Drexler W, Morgner U, Ghanta R K, Kärtner F X, Schuman J S, Fujimoto J G 2001 *Nat. Med.* **7** 502
- [5] Welzel J, Lanckenau E, Birngruber R, Engelhardt R 1997 *J. Am. Acad. Dermatol.* **37** 958
- [6] Welzel J 2001 *Skin Res. Technol.* **7** 1
- [7] Fujimoto J G 2003 *Nat. Biotechnol.* **21** 1361
- [8] Adler D C, Chen Y, Huber R, Schmitt J, Connolly J, Fujimoto J G 2007 *Nat. Photon.* **1** 709
- [9] Liu L, Gardecki J A, Nadkarni S K, Toussaint J D, Yagi Y, Bouma B E, Tearney G J 2011 *Nat. Med.* **17** 1010
- [10] Yan X G, Shen Y, Pan C, Li P, Ding Z H 2016 *Acta Phys. Sin.* **65** 024201 (in Chinese) [严雪过, 沈毅, 潘聪, 李鹏, 丁志华 2016 物理学报 **65** 024201]
- [11] Tang T, Zhao C, Chen Z Y, Li P, Ding Z H 2015 *Acta Phys. Sin.* **64** 174201 (in Chinese) [唐弢, 赵晨, 陈志彦, 李鹏, 丁志华 2015 物理学报 **64** 174201]
- [12] Zhao C, Chen Z Y, Ding Z H, Li P, Shen Y, Ni Y 2014 *Acta Phys. Sin.* **63** 194201 (in Chinese) [赵晨, 陈志彦, 丁志华, 李鹏, 沈毅, 倪秧 2014 物理学报 **63** 194201]
- [13] Yan Y Z, Ding Z H, Wang L, Shen Y 2013 *Acta Phys. Sin.* **62** 164204 (in Chinese) [颜扬治, 丁志华, 王玲, 沈毅 2013 物理学报 **62** 164204]
- [14] Huang L M, Ding Z H, Hong W, Wang C 2012 *Acta Phys. Sin.* **61** 023401 (in Chinese) [黄良敏, 丁志华, 洪威, 王川 2012 物理学报 **61** 023401]
- [15] Xue P, Fujimoto J G 2008 *Chin. Sci. Bull.* **53** 1963
- [16] Liang Y M, Zhou D C, Meng F Y, Wang M W 2007 *Acta Phys. Sin.* **56** 3246 (in Chinese) [梁艳梅, 周大川, 孟凡勇, 王明伟 2007 物理学报 **56** 3246]
- [17] Robles F E, Wilson C, Grant G, Wax A 2011 *Nat. Photon.* **5** 744
- [18] Rao K D, Choma M A, Yazdanfar S, Rollins A M, Izatt J A 2003 *Opt. Lett.* **28** 340
- [19] Applegate B E, Izatt J A 2006 *Opt. Express* **14** 9142
- [20] Desmond J, Shelton R L, Applegate B E 2010 *Opt. Express* **18** 12399
- [21] Kim W, Applegate B E 2015 *Opt. Lett.* **40** 1426
- [22] Yoo H, Kim J W, Shishkov M, Namati E, Morse T, Shubochkin R, McCarthy J R, Ntziachristos V, Bouma B E, Jaffer F A, Tearney G J 2011 *Nat. Med.* **17** 1680
- [23] Min W, Lu S, Chong S, Roy R, Holtom G R, Xie X S 2009 *Nature* **461** 1105
- [24] Wei L, Min W 2012 *Anal. Bioanal. Chem.* **403** 2197

Stimulated-emission based spectral domain optical coherence tomography for molecular contrast imaging*

Hu Zhe-Hao Shangguan Zi-Wei Qiu Jian-Rong Yang Shan-Shan Bao Wen
Shen Yi Li Peng Ding Zhi-Hua[†]

(College of Optical Science and Engineering, State Key Laboratory of Modern Optical Instrumentation, Zhejiang University,
Hangzhou 310027, China)

(Received 28 July 2017; revised manuscript received 24 May 2018)

Abstract

Due to unnoticeable changes in complex refractive index of tissue under varied pathological and physiological states, the traditional optical coherence tomography (OCT) is deficient in molecular characterization. In this paper, the stimulated-emission based optical coherence tomography is proposed, which provides both molecular contrast and scattering contrast OCT imaging simultaneously. Based on the established ultra-high resolution spectral domain OCT system, a pump-probe spectral domain OCT system with a single wide-bandwidth light source is developed through an added modulated pump beam via spectrum splitting. In addition, the theory about the stimulated-emission signal and the image formulation under the modulated pump beam is presented. The coherent detection of the transient stimulated emission is realized by the developed pump-probe spectral domain OCT system. With the stimulated-emission OCT signal and the traditional OCT signal obtained at the same time, molecular contrast OCT images of the samples consisting of nitride powder are reconstructed successfully.

Keywords: optical coherence tomography, stimulated emission, pump-probe detection, molecular specificity

PACS: 42.15.Eq, 42.25.Hz, 42.30.Wb, 42.40.My

DOI: [10.7498/aps.67.20171738](https://doi.org/10.7498/aps.67.20171738)

* Project supported by the National Key Research and Development Program of China (Grant No. 2017YFA0700501), the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 61335003, 61327007, 11404285, 61475143), and the National High Technology Research and Development Program of China (Grant No. 2015AA020515).

[†] Corresponding author. E-mail: zh_ding@zju.edu.cn