

# 基于飞秒掺钛蓝宝石激光器和光子晶体光纤的超高分辨光学相干CT

葛惠民, 薛平\*, 茅卫红

清华大学物理系, 原子分子纳米科学教育部重点实验室, 北京 100084;

浙江机电职业技术学院, 杭州 310053

\* 联系人, E-mail: [xuep@tsinghua.edu.cn](mailto:xuep@tsinghua.edu.cn)

2007-12-07 收稿, 2008-01-30 接受

国家重点基础研究发展计划(编号: 001CB510307)、国家高技术研究发展计划(编号: 2006AA02Z472)、国家自然科学基金(批准号: 90508001, 10574081)和教育部重点实验室项目(编号: 306020)资助

**摘要** 通过将飞秒激光脉冲耦合到空气石英微结构光纤, 获得了超高纵向分辨率的光学相干CT成像. 利用中心在 540 nm、可见光谱范围 450~700 nm 的超连续光谱, 可以获得高达 0.64  $\mu\text{m}$  的自由空间纵向分辨率. 光学相干CT系统灵敏度在样品光功率 3 mW 时, 可达到 108 dB, 仅仅低于理论极限 7 dB. 同时展示了亚细胞分辨的光学相干CT的图像, 该高分辨光学相干CT在生物医学应用中有很好的前景.

**关键词**  
光学相干CT  
飞秒激光器  
超连续谱产生  
光子晶体光纤

光学相干层析成像(optical coherence tomography, 简称OCT或光学相干CT)是一项新兴的光学断层扫描成像技术, 具有微米数量级的高分辨, 可应用于生物医学材料的成像. 光学相干CT类似于超声成像, 只不过它利用低相干光而不是声波<sup>[1]</sup>, 通过低相干光的干涉仪方式, 对反射或背向散射光进行探测, 得到高分辨图像. 相比于传统的X光CT、核磁共振成像和超声成像, 光学相干CT具有非侵入损伤、安全、便携和高分辨等优点.

事实上, 目前时域光学相干CT系统主要基于一种分振幅的干涉仪, 例如迈克尔逊干涉仪或马赫-曾特干涉仪. 在分振幅的干涉仪中, 利用50/50的分束器, 将光源光束分为两部分, 它们的波前和光源是一致的, 但振幅只有一半. 在传统光学相干CT系统中, 所分出的两束光分别为

样品光和参考光. 这两束光分别被样品和参考镜反射到探测器, 当二者到达探测器的光程差小于光源的相干长度时, 就会发生干涉现象. 对相干信号进行调制和解调, 利用A/D模数转换卡对信号进行数字化, 就可以得到样品图像的一线数据. 沿着样品进行扫描, 就可以获得一幅二维的样品断层图像.

近来, 光学相干CT技术有了快速的发展. 通过结合多普勒原理、快速光学延迟线技术以及内窥镜导管技术<sup>[2-4]</sup>, 光学相干CT的应用有了大大的扩展. 光谱或傅里叶域光学相干CT(FD-OCT), 由于具有快速轴向扫描速度和高灵敏度, 也引起广泛的关注<sup>[5]</sup>.

近年来, 生物医学研究对光学成像方法的应用有越来越多的需求. 两个最基本的要求是: 其一是要适于长期观察、安全地快速成像, 另外

是要可以获取详细信息的高分辨成像. 由于超快激光技术的发展和高非线性光子晶体光纤, 如空气-石英微结构光纤<sup>[6]</sup>和拉锥光纤<sup>[7]</sup>的出现, 人们可以通过将低脉冲能量的飞秒激光注入光子晶体光纤, 获得390~1600 nm的超宽连续光谱. 根据光学相干CT深度分辨率正比于 $\lambda^2/\Delta\lambda$ 关系, 这个带宽就可以使得光学相干CT达到超高分辨率.

本文我们介绍了通过利用商用掺钛蓝宝石飞秒激光器, 将激光脉冲耦合进空气-石英微结构光纤, 获得了中心波长为540 nm, 波长从450到700 nm的宽带宽的可见光. 所获得的光谱, 之所以无法进一步扩展, 在短波长一侧, 是由于受到显微物镜透过率的限制; 而在长波长一侧, 是由于光谱分析仪探测范围所限制. 由于光学相干CT深度分辨率正比于 $\lambda^2/\Delta\lambda$ , 目前所获得的带宽也许是最

适于获得高分辨率的, 因为波长越短或带宽越宽, 则分辨率越高. 利用此连续频谱的可见光波段, 我们的实验表明, 光学相干 CT 的纵向分辨率可以高达  $0.64 \mu\text{m}$ . 实验中, 由于通常的光学材料在此工作波段高色散, 以及缺少宽带的光纤分束耦合器, 我们于是搭建了自由空间的光学装置, 演示实现了在可见光波段的超高分辨率的光学相干 CT 系统, 如图 1 所示. 实验中采用双平衡探测, 以降低来自光源的噪声, 利用半波片优化激光束到晶体光纤的耦合, 探测器前光阑的作用是挡住背向散射光, 而法拉第隔离器则是去除激光自光纤耦合的反射光, 保证激光系统的稳定运行.

在样品端, 将镀银反射镜作为样品, 通过前后移动扫描此反射镜, 测量它的反射光, 与参考镜的光进行干涉, 由此可以得出相关的曲线参数, 从而说明在空气中光学相干 CT 以亚微米纵向分辨率进行成像的可行性. 图 2(a)是通过光谱分析仪所测量到的准直后的超连续光谱的频谱, 所测量到的频谱中心为  $540 \text{ nm}$ ,

半高全宽(FWHM)带宽为  $26 \text{ nm}$ . 探测器所测量得到的光的干涉信号及其包络线如图 2(b)所示. 将此干涉信号进行傅里叶变换, 就可以计算出探测器实际探测响应的光频谱范围, 如图 2(c)所示. 通过计算图 2(b)的干涉信号包络的半高全宽, 可得到自由空间的光学相干CT分辨率. 实验数据表明, 我们的系统达到了  $0.64 \mu\text{m}$ 的分辨率, 这是目前在此波段范围内的光学相干CT的最高分辨率<sup>[8,9]</sup>.

图 2(c)是通过干涉信号的傅里叶变换, 计算得到的光探测器所实际探测响应的光频谱. 所探测到的光谱带宽达到  $170 \text{ nm}$ . 带宽展宽的原因可能来自两个因素: 一是光源的短波区域衰减得多, 另外是探测器在长波波段的光谱响应低. 具体而言, 就是因为实验装置中, 光学器件和探测器前的窗口, 在短波长区域由于吸收等因素, 透过率相对较低. 进一步, 在光谱突变处, 由于探测器的电子对光谱的敏感和区分性不高, 会导致类似的平滑效应. 所以某种程度上, 光干涉信号变为电子学信号后, 对于光谱中所不想要的

两个峰, 起到了抑制作用. 在图 2(a)和(c)中, 可以看到经过光谱变换整形后, 它们间还有很明显的光谱结构特征, 图上用间隔线特别标示出来. 样品臂和参考臂的光的群速度延迟或色散的失配, 也可以通过干涉信号的傅里叶变换的相位信息获得, 如图 2(d)所示. 可以看到, 色散失配在  $480\sim 700 \text{ nm}$  区间相对较低, 其原因是由于实验中采取了对称的结构, 保证了参考臂和样品臂的一致性. 在两个探测器前, 放置了直径  $15 \mu\text{m}$  的小孔光阑, 其作用是消除由于样品的多次散射导致的干扰背景. 为进一步提高信噪比, 实验中采用了双平衡探测方法. 在光电探测器上的光强均衡, 可以通过调节放置在探测器 D2 和显微物镜 MO 前的光阑 A 来获得.

我们在样品臂放置了一块光学密度为 3.5 O.D.的中性衰减片, 并将一片反射镜作为样品, 当入射光强在样品处为  $3 \text{ mW}$  时, 干涉信号仍然具有  $38 \text{ dB}$  的信噪比, 因此系统总的信噪比为  $(38+35\times 2) \text{ dB}=108 \text{ dB}$ , 比理论极限值只低了  $7 \text{ dB}$ . 理论信噪比

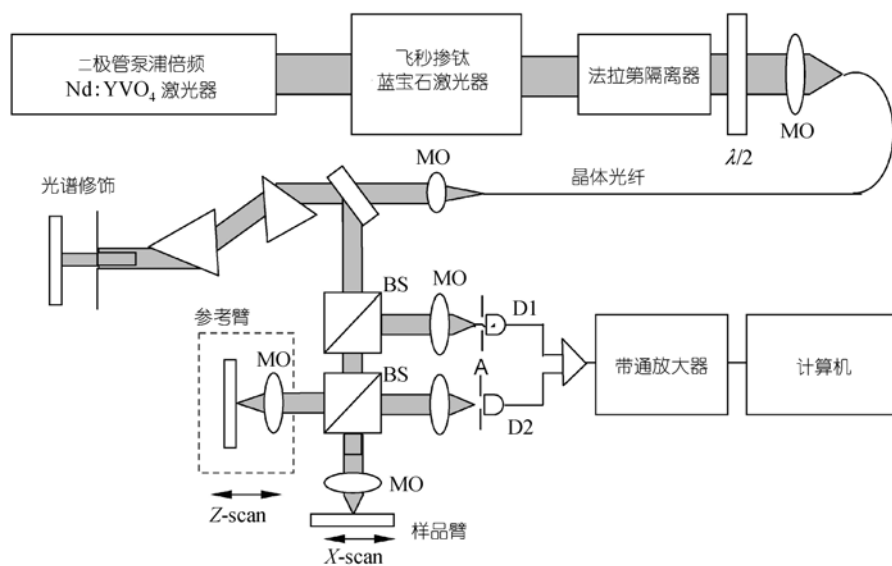


图 1 以空气-石英微结构晶体光纤得到的超连续光谱为光源的高分辨光学相干 CT 系统  
MO, 显微物镜; BS, 分束镜; D1, D2, 光电探测器;  $\lambda/2$ , 半波片; A, 光阑

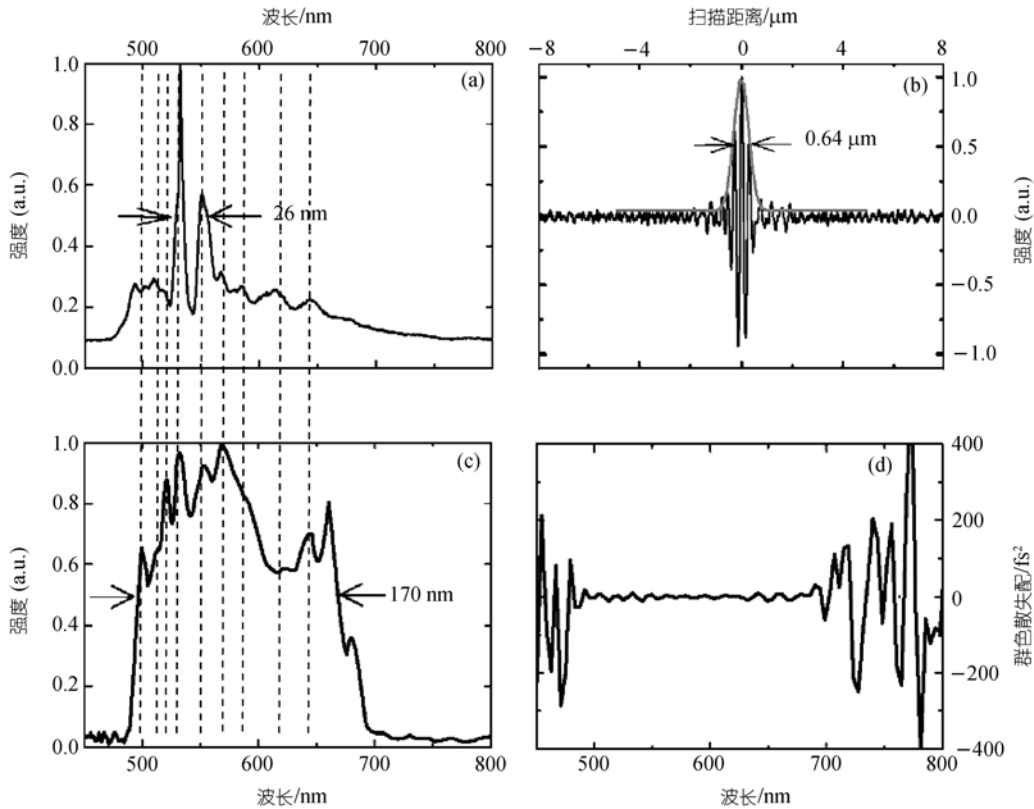


图 2

(a) 光谱整形前晶体光纤出射的典型光谱; (b) 用反射镜为样品扫描得到的干涉信号, 包络的半高全宽为  $0.64 \mu\text{m}$ ; (c) 通过干涉信号(b)的傅里叶变换得到的实际探测响应的光谱; (d) 通过干涉信号(b)的傅里叶变换得到的相位失配曲线. 竖直虚线标示出相关的明显的光谱特征

是基于闪粒噪声极限, 由公式  $\text{SNR} = 10 \ln[(\eta P / (h\omega B))]$  计算而来的, 其中  $\eta$  为探测器的量子效率、 $h\omega$  为光子的能量、 $P$  为自样品到探测器的光强、 $B$  为噪声等价的探测带宽. 电子学的探测带宽应该和光源带宽相匹配, 高分辨率要求光谱带宽大, 也意味着电子学探测带宽大, 因此, 如果要求具有相同的信噪比, 则光源的功率就要更高. 实验所得到的 108 dB 信噪比或灵敏度, 对于获得高质量的生物样品图像是非常好的.

目前, 大部分光学相干CT系统都是用超辐射二极管(SLED)作为光源. 但是, 因为SLED带宽和功率都较小, 因此导致光学相干CT系统的分辨率和灵敏度都不高 [10]. 飞秒激

光器和空心石英微结构光子晶体光纤, 可以产生所谓的超连续宽带光谱, 为光学相干CT系统提供了一种新型光源, 具有极宽的带宽和足够的光功率, 因此大大改善了光学相干CT系统的成像性能. 为了显示这种明显的性能改善, 图 3 给出了分别用SLED和超连续宽带的光学相干CT成像的对照结果(样品都是植物洋葱). 以SLED作为光源的光学相干CT的成像结果示于图 3(a), 因为其分辨率只有约  $15 \mu\text{m}$ , 图中所能显示的只是一些粗的结构图像; 而利用超连续光谱作为光源的光学相干CT则可以给出生物组织亚细胞的高分辨率成像(图 3(b)), 它在组织中的实际空间分辨率是空气中的分辨率

除以组织的折射率(约等于 1.35), 即  $0.64 \mu\text{m} / 1.35 = 0.47 \mu\text{m}$ , 分辨率提高了 20 多倍. 这样更多的细节信息, 如细胞的大小和膜厚等就可以定量测量, 这些无损实时活体测量的信息, 对于生物研究和临床诊断是非常有帮助的, 例如癌症的早期诊断, 从形态上正常组织细胞和癌症肿瘤细胞就有明显差异.

总之, 本文我们展示了利用掺钛蓝宝石飞秒激光器, 通过空气-石英微结构晶体光纤, 获得可见光区的超连续谱带, 进而可以得到超高分辨率的光学相干CT. 超高分辨的光学相干CT可以得到微米量级分辨的亚细胞断层结构组织图像, 为生物医学应用提供了强有力的新手段.

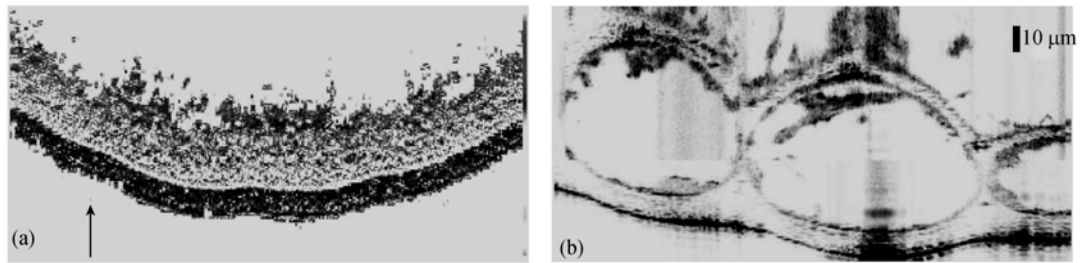


图3 光学相干CT对洋葱成像对比

(a) 以 SLED 为光源, 具体纵向分辨率约  $15\ \mu\text{m}$ , 横向分辨率  $25\ \mu\text{m}$ , 图像大小  $10\ \text{mm}\times 4\ \text{mm}$ , 在这种分辨率下, 细胞在图中只有一个小亮点大小, 很难分辨; (b) 以飞秒激光耦合空气-石英微结构光纤所产生超连续谱带作为光源, 可以实现高分辨成像, 图中纵向分辨率约  $0.64\ \mu\text{m}$ , 横向分辨率  $4\ \mu\text{m}$ , 图像大小  $0.27\ \text{mm}\times 0.125\ \text{mm}$ , 显微镜倍数  $20\times$ , 标识线条长度  $10\ \mu\text{m}$ , 图像中细胞结构清晰可辨, 相关的细胞大小和细胞壁厚度等详细信息也可测量得到

致谢 作者感谢 MIT 相关研究人员的帮助.

#### 参考文献

- 1 Huang D, Swanson E, Lin C C P, et al. Optical coherence tomography. *Science*, 1991, 254: 1178—1181[doi]
- 2 Tumlinson A R, Barton J K, Povazay B, et al. Endoscope-tip interferometer for ultrahigh resolution frequency domain optical coherence tomography in mouse colon. *Opt Express*, 2006, 14: 1878—1887[doi]
- 3 Ahn Y C, Jung W, Chen Z P. Quantification of a three-dimensional velocity vector using spectral-domain Doppler optical coherence tomography. *Opt Lett*, 2007, 32(11): 1587—1589[doi]
- 4 Aguirre A D, Chen Y, Fujimoto J G, et al. Depth-resolved imaging of functional activation in the rat cerebral cortex using optical coherence tomography. *Opt Lett*, 2006, 31(23): 3459—3461[doi]
- 5 Srinivasan V J, Huber R, Gorczynska I, et al. High-speed, high-resolution optical coherence tomography retinal imaging with a frequency-swept laser at 850 nm. *Opt Lett*, 2007, 32(4): 361—363[doi]
- 6 Ranka J K, Windeler R S, Stentz A J. Visible continuum generation in air-silica microstructure optical fibers with anomalous dispersion at 800 nm. *Opt Lett*, 2000, 25(1): 25—27[doi]
- 7 Birks T A, Wadsworth W J, Russell P S J. Supercontinuum generation in tapered fibers. *Opt Lett*, 2000, 25(19): 1415—1417[doi]
- 8 Hartl I, Li X D, Chudoba C, et al. Ultrahigh resolution optical coherence tomography using continuum generation in an air-silica microstructure optical fiber. *Opt Lett*, 2001, 26: 608—610[doi]
- 9 Povazay B, Bizheva K, Unterhuber A, et al. Submicrometer axial resolution optical coherence tomography. *Opt Lett*, 2002, 27(20): 1800—1802[doi]
- 10 Xiong G, Xue P, Wu J, et al. Particle-fixed Monte Carlo model for optical coherence tomography. *Opt Express*, 2005, 13(6): 2182—2195[doi]