

相干光断层扫描技术与嗓音医学

黄永望,傅德慧

(天津医科大学第二医院 耳鼻咽喉科,天津 300211)



专家简介 黄永望,男,天津医科大学第二医院耳鼻咽喉科主任,主任医师,硕士生导师。中国艺术医学协会嗓音专业委员会主任委员,中国中西医结合学会耳鼻咽喉科专业委员会、嗓音专家委员会主任委员,天津市医学会激光医学分会主任委员,天津市医药学专家协会耳鼻咽喉专业委员会主任委员,中华医学会激光医学分会委员,中国艺术医学协会理事,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科分会嗓音组委员,天津市医学会耳鼻咽喉科学分会副主任委员。天津市政协常务委员,享受国务院政府特殊津贴专家。从事教学 25 年,承担课题 15 项,发表论文 40 余篇,主编《实用临床嗓音医学》。

摘 要: 相干光断层扫描技术(optical coherence tomography,OCT),又称为光学相关断层扫描技术,是近年发展起来的非接触式、无损、实时、高分辨率的影像诊疗技术,首先主要应用于眼科视网膜沟的检测,以及心血管疾病中对于冠状动脉内膜不稳定粥样斑块的探查。同时还应用于泌尿外科及消化内科对于黏膜上皮疾病的诊断。由于 OCT 能够准确检测声带的分层结构,目前逐渐成为嗓音医学中十分重要的临床检查手段之一,应用于声带结构的检测,良恶性疾病的鉴别诊断,嗓音显微外科手术以及对声带振动形态的观察等方面。

关 键 词:相干光断层扫描技术;嗓音医学
中图分类号:R767. 92 文献标识码:C [中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2017,23(5):399-403]

Optical coherence tomography and voice science

HUANG Yong – wang, FU De – hui

(Department of Otolaryngology, the Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

Abstract: coherence tomography (OCT) is a real – time and non – invasive technique which can acquire high – resolution, cross – sectional images of tissue in vivo. An image produced by OCT resembles the tissue architecture observed in histology and can therefore be considered as an “optical biopsy”. As an imaging diagnostic test, OCT has been widely used in ophthalmology to image the retina and in cardio vascular applications to visualize vulnerable plaque in the coronary vasculature, as well as in urology and gastroenterology for mucosa epithelium imaging. Because the potential for OCT to discern the layered microstructure of vocal folds, OCT imaging is becoming an increasingly important technology for voice science, including detection of vocal folds structure, differential diagnosis of benign and malignant tumors, phonomicro surgery, observation of vocal folds vibration.

Key words:Optical coherence tomography; Voice science
[Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery,2017,23(5):399-403]

相干光断层扫描技术(optical coherence tomography,OCT),又称光学相关断层扫描技术,是近二十年发展起来新的非接触式、无损、实时、快速、高分

辨率的影像诊疗技术,最早主要应用于眼科疾病的诊疗,随着对其研究的深入,其检查范围逐渐扩展至喉科学领域。

OCT 的发展历史可以追溯到二十世纪八十年代末。1987 年光纤低相干测量法与光学相干反射计的相继问世,为相干光断层扫描应用于生命医学

基金项目:天津市卫计委重点攻关项目(14KG137)。
作者简介:黄永望,男,主任医师。
通信作者:傅德慧,Email:fudehui137648@163.com

领域奠定了理论和技术基础。1991年美国麻省理工学院 Huang 等首先利用研制的 OCT 对离体人视网膜和视盘进行了观察^[1]。自此,OCT 技术经过多年不断地完善,于 1995 年开始正式用于眼科临床^[2],并逐渐成为眼前段结构(如前房角)和眼后段结构(如视网膜、黄斑、视盘)显微结构检查和诊断的重要手段。自 OCT 正式应用于眼科临床之后,研究者们通过将 OCT 与内镜等现有检查仪器结合的方式,对人体其他显微结构进行探索性的研究,如血管内皮、呼吸道和消化道黏膜上皮、神经纤维、表皮等结构的研究,喉部的研究也是热点之一。

1 OCT 原理

相干光断层图像的原理与 B 超相类似,不同的是由光波取代了声波,基于相干光的干涉理论,利用不同组织对光线反(散)射程度不同,对组织进行成像。

传统 OCT 的主要结构是光源、迈克尔逊干涉仪、参考镜(振镜)、探测装置、光学检测器组成。首先由光源经过光纤化的迈克尔逊干涉仪,发出低相干光。经过 2×2 光纤耦合器,分为两束,一束沿参照臂进入参照光路,一束沿样本臂进入样本光路。进入样本光路的光经过不同深度和密度的组织发生反(散)射,探测装置收集反(散)射的样本光,返回的样本光与返回的参照光之间形成了光程差,经过光纤耦合器汇合,出现干涉现象产生干涉信号,这些干涉信号反映反(散)射光的强度,也就是反应样本的组织信息。应用灵敏度极高的光学检测器对干涉信号进行测量,然后将测量所获取的数据输入电子计算机。电子计算机对数据进行处理后,就可形成检查部位的二维或三维的图像,以发现样本内细微的结构^[3-4]。

根据信号的接受和处理方式不同,OCT 技术可以分为时域 OCT (time domain optical coherence tomography, TD - OCT) 和频域 OCT,又称为傅立叶域 OCT (fourier domain optical coherence tomography, FD - OCT)。

早期问世的 OCT 均是 TD - OCT。它是通过收集干涉信号,再应用低相干光干涉度量学原理,检测样本光线与参考光线之间的时间差,获取组织反射程度和光学延迟时间信息,经计算机处理后得到该组织的二维图像^[5]。相比之下,FD - OCT 问世较晚,2006 年起投入临床使用。与 TD - OCT 不同的

是,它收集干涉信号的光谱信息,既在组织反(散)射光和参考光产生干涉信号后,通过衍射光栅转换为光谱信息,对所测光谱的快速傅立叶逆变换,经计算机处理后可以得到该组织的二维图像^[6]。与 TD - OCT 相比,FFD - OCT 扫描速度提高了 50 ~ 100 倍,分辨率为 $5 \mu\text{m}$ 。

此外,还后许多不同的 OCT 由于信号收集和处理方式不同而用途不同,如多普勒 OCT (optical doppler tomography, ODT),用于血流动力学检查;偏振光敏感 OCT (polarization-sensitive optical coherence tomography, PS - OCT),用于胶原蛋白的检查等。

2 OCT 在喉科领域中的发展

2.1 早期发展

至于 OCT 技术在喉科领域的应用,因最初几年受到仪器、条件和认识的限制,仅有为数不多的探索性的研究。早在 1997 年,研究者尝试将 OCT 技术与内镜结合,应用于喉腔黏膜、食管上皮、宫颈上皮和膀胱上皮的检查^[7]。这是首次应用 OCT 技术对喉腔黏膜进行图像扫描。其研究所得喉腔黏膜 OCT 图像,能较清晰地显示上皮层、固有层、肌层和血管等结构。

1999 年,OCT 首次被引入了喉科学的临床检查^[8],通过内镜下 OCT 对数十位声带小结、喉癌患者的声带黏膜进行检查,结果显示声带小结黏膜的上皮界限模糊;声带囊肿表现为遮挡深层组织结构的阴影;喉癌治疗前后,病灶周围黏膜上皮也出现了相应的影像改变。这些结论都证实了 OCT 技术在声带黏膜疾病的诊断中存在潜在使用价值。

随着 OCT 成像技术的不断发展以及研究的深入,2001 年,Shakhov 等^[9]学者首次进行了在 OCT 监控下的喉癌激光手术。他们对 26 例 T1 - T2 期喉癌的患者实行了激光手术,手术过程中,根据 OCT 图像来控制周围组织的损伤范围,提高手术精度。这项研究,显示了 OCT 技术在喉微创外科手术领域中的发展潜力。

2.2 逐步完善

OCT 因为无创和高分辨率图像的特点,逐渐被喉科医生所重视,其在喉科领域中可行性的研究也更加系统的开展起来。对 OCT 的研究主要集中于:①是否能准确显示正常的组织结构;②是否能明确病变结构的特点;③作为一种检查仪器,准确度和灵敏度如何。

2.2.1 正常组织的成像 2003年 Bibas 等^[10]通过对照同一喉组织切片的 OCT 图像和光镜下的检查结果,发现无论是 830 nm 波长的 OCT 图像,还是 1 300 nm波长的 OCT 图像同组织切片有极高的相似性。随后又通过同样的方法对颞骨耳蜗的组织切片进行研究,与之前的喉组织切片 OCT 图像相比,由于骨迷路对光的强反射作用,使耳蜗切片 OCT 图像与真实的组织切片相似性差很多,无法完全显示膜迷路^[11]。此后,他们又经过连续扫描,对喉组织样本进行了三维 OCT 成像(3-D OCT),能够较为真实的还原喉组织样本的空间结构^[12]。以上研究均证明,OCT 图像可以真实的反应正常喉组织切片的显微结构。

2.2.2 声带振动成像 2010年 Kobler 等^[13]学者利用四维 OCT 成像(4-D OCT)对离体犬喉在不同声门下压影响下的声带振动进行观察,结果证实 OCT 检查能够对声带的振动幅度和形态、黏膜波动速度进行成像,甚至可以清晰的显示 100 μm 振动幅度的微小黏膜波。此外,另一项应用多普勒 OCT (ODT)对猪离体喉的研究提示,OCT 成像技术能够对声带横断面成像中的振动速度分布进行观察^[14]。这些近期的研究显示了 OCT 技术对声带结构进行观察外,还具有检测声带振动功能的能力。

2.2.3 明确病变结构 2005年 Karamzadeh 等^[15]通过对家兔声带黏膜疾病模型的 OCT 图像和病理切片比较,通过 OCT 能够观察到不同损伤模型,声带固有层的改变不同,证明 OCT 技术能准确的显示病变结构特点。同年,Wong 等^[16]通过对声带任克氏水肿、声带息肉、黏液囊肿、声带乳头状瘤、肉芽组织患者的等 OCT 图像与病理切片比较,得出同样的结论。这些研究,不难证明 OCT 不仅能显示病变组织,而且能显示类似病理切片的组织学病变特点。

2.2.4 准确度和灵敏度 2003年 Feldchtein 等^[17]通过对 154 例怀疑存在重度不典型性增生、黏膜内或早期侵袭性喉癌患者进行 OCT 扫描检查。研究显示 OCT 应用于黏膜检查的灵敏度为 83%~98%,特异性为 71%~91%,诊断准确度为 81%~87%。在针对喉的重度不典型性增生检查中,识别错误率较高,为 45.7%;而针对侵袭性喉癌的检查中,识别错误率为 3.4%。可见根据病变的性质和程度不同,OCT 的识别错误率存在差异。同年,Zagaynova 等^[18]也进行了类似的研究。他们对 2000 例患者的 OCT 检查显示,OCT 对喉部组织检查的灵敏度为 77%,特异性为 96%,诊断准确度为 87%,重度不典

型性增生和侵袭性喉癌的识别错误率为 21.4%。由于研究结果受到研究条件及方法的限制,随着 OCT 技术的发展,以上研究中的数据仅具有参考价值。

3 OCT 在嗓音医学中的应用

经过的大量的研究,提示 OCT 技术在嗓音医学的应用中确实存在发展空间。针对 OCT 在嗓音医学方面的临床应用,研究者进行了大量的试验性、前瞻性的研究,其研究重点主要为如何将 OCT 技术与喉科特点相结合,使其在嗓音疾病的诊疗过程中发挥巨大的优势。

3.1 喉部结构的检查

2006年 Kathrin 等^[19]将 OCT 分别连于纤维喉镜和传统喉镜上,以得到较好的声带组织成像。2008年 Sepehr^[20]则利用具有纤维探头的 OCT 经病人的鼻腔对喉组织成像。2009年 Yu 等^[21]开始尝试将利用 OCT 技术与喉镜结合,在声带振动过程中摄影,既能得到声带各个层面的组织学信息,又能对声带振动各种参数进行测量。2010年 Rubinstein 等^[22]通过连接于硬性电子喉镜上 OCT 纤维扫描探头,通过直接接触检查部位,对喉部的会厌、梨状窝、声带、室带进行检查。这些成功的尝试,使得 OCT 检查仪器与常规喉科检查手段相结合,是 OCT 检查应用于嗓音临床工作的重要一步。

3.2 嗓音疾病的诊断与鉴别

在声带常见疾病的诊断方面,OCT 显示较高的疾病确诊率。2008年 Kraft 等^[23]经过对 225 例患有良性或恶性声带疾病的患者进行纤维喉镜下 OCT 检查。与传统病理相比,OCT 可达到 90%的确诊率,对于声带黏膜的良性病变,利用 OCT 诊断不存在困难。进一步,他们将单纯使用电子显微喉镜诊断与使用电子显微喉镜和 OCT 诊断进行对照,两者形结合的诊断方式明显较单独使用电子显微喉镜诊断疾病的确诊率提高^[24]。

良恶性疾病的鉴别一直是疾病诊断的重点,与此有关的 OCT 研究也有很多。2006年 Armstrong 等^[25]通过对 22 例喉癌患者声带黏膜进行 OCT 检查,发现喉癌患者声带黏膜普遍存在以下成像规律:基底膜断裂、累及或不累及声带黏膜过渡部,肿瘤和癌前病变由于表面组织反射光的能力增强,声部的结构不能成像。2008年 Kraft 等^[26]通过 OCT 成像中声带黏膜上皮的厚度,对良、恶声带疾病进行鉴

别。声带炎症性疾病,其黏膜上皮不会增厚。中度不典型性增生时,上皮厚度能达到正常上皮厚度的2倍。重度不典型性增生以及癌变是的上皮厚度能达到正常时的3倍。侵袭性癌的上皮厚度至少是正常上皮厚度的6倍。其他声带良性病变如声带息肉、声带小结、慢性喉炎、乳头状瘤、任克氏水肿等声带上皮仅表现为轻微的增厚。

近年来,我们也开展了OCT针对声带病变成像的研究,在声带息肉、声带囊肿、声带假性囊肿、声带小结等疾病的鉴别方面具有一定临床应用价值,并且在初步判定声带白斑等癌前病变范围及界限时,较电子喉镜等传统检查手段具有优势。

3.3 嗓音外科手术中的应用

2008年Vokes等^[27]将OCT连接于手术显微镜上为十名病人实施了手术,使其既能在OCT引导下实施微创手术,又能很好的固定OCT探头位置。2009年Burns等^[28]尝试在狗的声带上,利用实时OCT对声带注射的手术过程进行监控,结果证明OCT不仅能分辨声带正常组织结构,而且能分辨聚乙二醇水凝胶注射物与正常声带结构。这些尝试使得OCT在嗓音微创外科手术中的使用更加方便,有望成为重要的辅助措施。

3.4 对声带振动的研究

声带作为发音器官,其振动发音的功能作用更为重要,鉴于OCT具有无创、无接触性、实时成像的特点,能够准确捕捉振动中声带各层结构的变化,逐渐将其应用范围扩展至声带振动形态的研究。2010年Kobler等^[29]应用OCT技术检测离体喉声带黏膜及声带固有层浅层病变模型的振动形态,成功从另一个视角观测声带的振动。随后逐渐开展了针对活体盛大振动的研究,并逐渐开展临床应用的尝试,均进一步印证其应用于临床的可能性^[30-31]。

3.5 儿科领域的研究进展

随着对OCT临床应用的研究的深入,OCT的检查人群扩大到了儿童与新生儿的OCT临床前瞻性检查研究。Ridgway等^[32]在内镜下OCT对1~17岁的儿童的口、咽、喉的黏膜均进行了检查,乳头、导管、腺体、血管等正常组织显示清晰,同时还能显示瘢痕、肉芽组织、溃疡、水肿、乳头状瘤等病理结构。此后,他们又对进行呼吸支持的新生儿的喉以及下呼吸道黏膜进行了检查,声带、环状软骨、气管软骨、血管、导管、腺体等都清晰可见^[33]。

4 讨论和展望

要讨论OCT技术在嗓音疾病领域的应用前景,不能不先对嗓音疾病的特点简单描述。声带是重要的发音器官,任何轻微的损伤都会导致可逆或不可逆的嗓音障碍。因此在诊断过程中,医生力争将病变精确定位到具体的组织层次,以便在治疗过程中,尤其是微创手术过程中,仅切除病变结构而不伤及正常组织。但是声带黏膜总厚度仅为1.1 mm,但具有复杂的四层结构,每层结构又因为振动形式和损伤形式不同而形成不同的病变,这就为临床的诊疗过程带来困难。

在这种情况下OCT技术非接触式、无损、实时、快速、高分辨率、可应用于活体等特点就显得尤为突出。经过多年的研究和实践,OCT的适用范围主要是黏膜、表皮、内皮、上皮浅表结构的检查,成像组织深度一般是1.5~3 mm,完全可以满足对声带黏膜显微结构进行检测的目的。因此,在嗓音学领域中,OCT技术尤其适用于声带黏膜病变的诊疗。

OCT自身也存在局限性。虽然OCT最初应用于临床的目的之一,就是为患者免去病理的痛苦,但是目前OCT尚不能完全取代传统病理。一是OCT目前的分辨力仍不如病理切片。二是,OCT不能对亚细胞结构成像,必需进行超微病理结构检查时仍需要取活检。三是,对于某些声带黏膜疾病,OCT识别错误率高,仅凭OCT进行检查,可能导致误诊。

一项新的诊疗技术,从研发到最终成为常规医疗手段,需要相当长的时间去完善。OCT自从1991年首次应用于生物医学,到目前在各医疗领域中的快速发展,前后经历了不到二十年的时间。理论上,OCT在嗓音医学,尤其是对声带黏膜疾病的诊疗中存在巨大的优势。

参考文献:

- [1] Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography[J]. Science,1991,254(5035):1178-1181.
- [2] Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina[J]. Arch Ophthalmol,1995,113(3):325-332.
- [3] 何守志. 临床眼科学[M]. 天津:天津科学技术出版社,2002:425.
- [4] 李天钢. 生物医学测量与仪器[M]. 西安:西安交通大学出版社,2009:313-315.
- [5] Tomlins PH, Wang RK. Theory, developments and applications of

- optical coherence tomography[J]. J Phys D Appl Phys,2016,38(15):2519–2535.
- [6] Yun S, Tearney G, Bouma B, et al. High – speed spectral – domain optical coherence tomography at 1.3 μm wavelength[J]. Opt Express,2003,11(26):3598–3604.
- [7] Sergeev A, Gelikonov V, Gelikonov G, et al. In vivo endoscopic OCT imaging of precancer and cancer states of human mucosa[J]. Opt Express,1997,1(13):432–440.
- [8] Shakhov A, Terentjeva A, Gladkova ND, et al. Capabilities of optical coherence tomography in laryngology [J]. Proc SPIE, 1999, 3590(250):250–260.
- [9] Shakhov AV, Terentjeva AB, Kamensky VA, et al. Optical coherence tomography monitoring for laser surgery of laryngeal carcinoma[J]. J Surg Oncol,2001,77(4):253–258.
- [10] Bibas AG, Podoleanu AG, Cucu RG, et al. OCT imaging of the larynx: a feasibility study [J]. Proc SPIE,2003,4956(1):95–100.
- [11] Bibas AG, Podoleanu AG, Cucu RG, et al. Optical coherence tomography in otolaryngology: original results and review of the literature[J]. Proc SPIE,2004,5312(190):190–195.
- [12] Bibas AG, Podoleanu AG, Cucu RG, et al. 3 – D optical coherence tomography of the laryngeal mucosa[J]. Clin Otolaryngol Allied Sci,2004,29(6):713–720.
- [13] Kobler JB, Chang EW, Zeitels SM, et al. Dynamic imaging of vocal fold oscillation with four – dimensional optical coherence tomography[J]. Laryngoscope,2010,120(7):1354–1362.
- [14] Liu G, Rubinstein M, Saidi A, et al. Imaging vibrating vocal folds with a high speed 1050 nm swept source OCT and ODT[J]. Opt Express,2011,19(12):11880–11889.
- [15] Karamzadeh AM, Jackson R, Guo S, et al. Characterization of submucosal lesions using optical coherence tomography in the rabbit subglottis[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg,2005,131(6):499–504.
- [16] Wong BJ, Jackson RP, Guo S, et al. In vivo optical coherence tomography of the human larynx: normative and benign pathology in 82 patients[J]. Laryngoscope,2005,115(11):1904–1911.
- [17] Feldchtein FI, Gladkova ND, Snopova L, et al. Blinded recognition of optical coherence tomography images of human mucosa precancer[J]. Proc SPIE,2003,4956(1):89–94.
- [18] Zagaynova E, Gladkova ND, Shakhov A, et al. Optical coherence tomography: potentialities in clinical practice [J]. Proc SPIE, 2004,5747(103):103–114.
- [19] Kathrin L, Holger L, Nicole R, et al. Optical characterization of vocal folds using optical coherence tomography [J]. Medical Laser Application,2006,21(3):185–190.
- [20] Sepehr A, Armstrong WB, Guo S, et al. Optical coherence tomography of the larynx in the awake patient[J]. Otolaryngol Head Neck Surg,2008,138(4):425–429.
- [21] Yu L, Liu G, Rubinstein M, et al. Office – based dynamic imaging of vocal cords in awake patients with swept – source optical coherence tomography[J]. J Biomed Opt,2009,14(6):64020.
- [22] Rubinstein M, Fine EL, Sepehr A, et al. Optical coherence tomography of the larynx using the Niris system[J]. J Otolaryngol Head Neck Surg,2010,39(2):150–156.
- [23] Kraft M, Glanz H, von Gerlach S, et al. Optical coherence tomography: significance of a new method for assessing unclear laryngeal pathologies[J]. HNO,2010,58(5):472–479.
- [24] Kraft M, Glanz H, von Gerlach S, et al. Clinical value of optical coherence tomography in laryngology [J]. Head Neck,2008,30(12):1628–1635.
- [25] Armstrong WB, Ridgway JM, Vokes DE, et al. Optical coherence tomography of laryngeal cancer[J]. Laryngoscope,2006,116(7):1107–1113.
- [26] Kraft M, Luerssen K, Lubatschowski H, et al. Mucosal lesions in the larynx: predictive value of new imaging modalities for a histological diagnosis[J]. HNO,2008,56(6):609–613.
- [27] Vokes DE, Jackson R, Guo S, et al. Optical coherence tomography – enhanced microlaryngoscopy: preliminary report of a non-contact optical coherence tomography system integrated with a surgical microscope[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol,2008,117(7):538–547.
- [28] Burns JA, Kim KH, Kobler JB, et al. Real – time tracking of vocal fold injections with optical coherence tomography[J]. Laryngoscope,2009,119(11):2182–2186.
- [29] Kobler JB, Chang EW, Zeitels SM, et al. Dynamic imaging of vocal fold oscillation with four – dimensional optical coherence tomography[J]. Laryngoscope, 2010, 120(7): 1354–1362.
- [30] Coughlan CA, Chou L, Jing JC, et al. In vivo cross – sectional imaging of the phonating larynx using long – range Doppler optical coherence tomography[J]. Sci Rep, 2016, 6: 22792.
- [31] Donner S, Bleeker S, Ripken T, et al. Automated working distance adjustment enables optical coherence tomography of the human larynx in awake patients[J]. J Med Imag, 2015, 2(2): 026003.
- [32] Ridgway JM, Ahuja G, Guo S, et al. Imaging of the pediatric airway using optical coherence tomography[J]. Laryngoscope,2007,117(12):2206–2212.
- [33] Ridgway JM, Su J, Wright R, et al. Optical coherence tomography of the newborn airway [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2008,117(5):327–334.

(收稿日期:2017-08-20)