

可抑制生物组织散射效应的光学聚焦技术研究进展

杨 强 曹良才* 金国藩

清华大学精密仪器系精密测试技术及仪器国家重点实验室, 北京 100084

摘要 生物组织对光的散射使得光束通过透镜后无法在组织的深层(大于1 mm处)聚焦, 制约了需要光能聚焦的成像技术(如共聚焦显微、双光子显微)在生物医学领域的应用。为了抑制生物组织的散射效应, 将光聚焦到深层组织, 需要对入射光的波前进行调制。基于此要求, 以下三种光学聚焦技术得以提出并发展: 用待聚焦区的光强作为反馈信号的波前整形技术; 将声光调制和时间反演(或光学相位共轭)技术相结合进而在散射介质内部实现光学聚焦的技术; 对散射介质传输矩阵进行测量的光学聚焦技术。本文对上述光学聚焦技术的研究进展进行了综述, 比较并展望了其在生物医学领域中的应用前景。

关键词 散射介质; 光学聚焦; 波前整形; 时间反演; 光学相位共轭; 传输矩阵

中图分类号 O436.1

文献标识码 A

doi: 10.3788/CJL201542.0901001

Progress in Optical Focusing Techniques Aiming to Suppress Scattering Effect in Biomedical Tissues

Yang Qiang Cao Liangcai Jin Guofan

State Key Laboratory of Precision Measurement Technology and Instruments, Department of Precision Instruments, Tsinghua University, Beijing 100084, China

Abstract The light passing through lens cannot be directly focused inside biomedical tissues at depth deeper than 1 mm due to strong scattering, which fundamentally limits the use of imaging techniques such as confocal microscopy and two-photon microscopy, since these techniques demand confined light focusing inside tissues. To suppress the effect of light scattering in tissues and focus light deeper, the optical wavefront illuminating tissues should be modulated. To this end, three kinds of techniques are proposed: the wavefront shaping technique which uses the optical intensity in the wanted light-focused zone as the feedback; the time-reversed technique which combines acousto-optic modulation with optical phase conjugation aiming to focus light inside tissues; the technique of measuring transmission matrix of scattering media. These three techniques are reviewed and compared, while a technical prospect is given as for their biomedical applications.

Key words scattering media; optical focusing; wavefront shaping; time reversal; optical phase conjugation; transmission matrix

OCIS codes 170.3660; 170.1790; 090.1000

1 引 言

随着激光技术的日益发展, 光子技术在生物科学研究与医学诊断治疗中的应用已成为国际上热门且发展迅速的前沿学科之一^[1-2]。在生物医学应用中, 光子既可以作为信息的载体, 也可以作为能量的载体。前者衍生出了各种成像技术, 如共聚焦显微镜成像^[1]; 后者可以作为光动力操控和理疗的手段, 如光镊或光学捕获^[3], 其形成的会聚光可以对物质施加作用力, 进而实现对(亚微米级尺寸的)微小物体的操控和捕获。在

收稿日期: 2015-01-25; 收到修改稿日期: 2015-03-03

基金项目: 国家自然科学基金(61361160418, 61327902)

作者简介: 杨 强(1979—), 男, 博士, 助理研究员, 主要从事生物医学光子学方面的研究。

E-mail: qiang_yang@mail.tsinghua.edu.cn

*通信联系人。E-mail: clc@tsinghua.edu.cn

生物组织特定区域中实现光的聚焦,具有重要的双重意义:一方面,实现光能的聚焦可以增强光学成像系统(如显微镜系统)输出信号的强度、改善信号探测的灵敏度^[4];另一方面,也可以直接应用于光动力操控和激光消融等需要光能会聚的领域^[5]。光能的聚焦技术越来越在光与物质相互作用、分子生物学和纳米技术的发展中扮演着重要角色,已成为生命科学中的一个重要分支。

对于自由空间中的光学衍射受限系统,光在受到衍射理论约束的一个小区域内有聚焦的能力^[6]。然而,在生物组织体中,组织对光的散射大大阻碍了光在组织体内聚焦的实现^[7]。随着样品深度的增加,光子被散射的几率也大大增加,导致光学聚焦难以实现,传统光学成像系统的分辨率急剧下降,信号图像变得模糊。在天文光学领域,为了克服光学元件变形、大气湍流给天文观测系统带来的波前畸变,提出了自适应光学技术来提高系统的像质^[8]。然而在生物组织内部光被高度散射,波前严重变形,以致在信号探测处出现大量随机的光学散斑,此时传统的采用变形镜来矫正波前的自适应技术已较难适用,需要找到一种新方法来解决散射介质中光的散射带来的负面影响^[9]。

为了克服生物组织光学散射对光会聚带来的不利影响,目前有三类光学聚焦技术被提出和发展起来。第一类是基于反馈信号的迭代优化技术^[10-11],也被称为波前整形光学聚焦术;第二类是基于全息记录和再现的光学相位共轭技术^[10,12],也被称为时间反演光学聚焦;第三类是计算输入光场和输出光场对应关系的传输矩阵技术^[10]。本文将分别阐述以上三类技术的实现机理及其在生物医学光学中的应用。

2 抑制组织体散射效应的光学聚焦技术研究现状

从光在散射介质中的传播特点(图1)可以看出,为了克服散射的影响,需要先对入射光束进行调制,改变出射光的波前(图中用光线来示意),才能将光束聚焦到介质的内部或者另一侧。随着液晶技术和数字电路技术的进步,空间光调制器(SLM)具有越来越高的分辨率、响应速度和填充因子,给下述的三类光学聚焦技术带来了发展的契机。

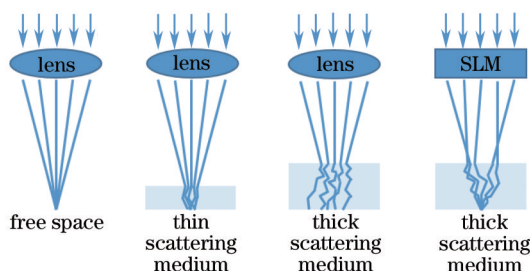


图1 聚焦光束在自由空间和散射介质中传播的示意图

Fig.1 Schematic of focusing light through free space and scattering media

2.1 基于反馈信号的迭代优化(波前整形)技术

迭代优化技术采用SLM作为入射光束的波前整形元件,由一个放置在散射介质内部(或外部)的光电探头来判断光能的聚焦程度,将探头所测的光学信号强度作为信标信号(反馈信号),借此不断优化SLM对入射波前的调制,直至在SLM上产生符合光会聚要求的波前。本质上讲,这类技术是一种为了提高系统输出信号的增益、将输出信号反馈回系统并作为待优化信号的闭环迭代技术。

自由空间中的光场可以看作由许多不同传输模式的光波前组成,其中每个模式对应着一个离散化的入射角。模式的数量代表着入射光场的空间自由度,其大小可以表示为 $N = 2\pi A/\lambda^2$,其中 A 为照射面积, λ 为入射波长,因子2对应于两个正交偏振态。在约 $1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ 的面积内,可见波段的入射光拥有的模式数约为一千万个^[10]。高分辨率SLM的出现,使得对上百万个模式或者空间自由度进行调制成为了可能^[10,13]。SLM在电驱动信号或其他信号的控制下,可以改变入射光的振幅、相位、偏振态,为自由操控光场模式、实现散射光场的光学聚焦奠定了技术基础^[14]。

2.1.1 以光强信号为信标的波前整形光学聚焦技术

2007年,荷兰Twente大学Mosk^[15]小组运用散斑现象中的干涉增强效应,使用SLM对波前进行调制,首次在散射片的另一侧(相对于入射光)实现了光学聚焦。采用了如图2所示的阵列相位调制技术。先改变SLM

上各微小面元的相位分布 ($0\sim 2\pi$) 进而对入射的波前进行调制,再用光电探头获取散射光场中目标点的光强。由于使用的是相干光源,因此其散射光场具有线性叠加特点。当各微元相位所代表的光学模式在目标点干涉项大于零(干涉增强)时,光强增强;当各模式在目标点干涉项小于零(干涉相消)时,目标点的光强减弱。通过改变SLM的相位分布并同步探测目标点的光强,将结果不断迭代,直至在SLM上得到使目标点光强达到最大的最优相位分布,最终在目标点实现光学聚焦。图2所示系统对SLM采用了分块优化的方法^[15-16]。设目标点的输出光场为 E_m , 则 E_m 是 N 个 SLM 小分块所产生光场的线性叠加:

$$E_m = \sum_{n=1}^N t_{mn} A_n \exp(i\varphi_n), \quad (1)$$

式中 A_n 和 φ_n 分别为光被第 n 个小分块调制后的振幅和相位。光在介质中的散射和传输性质由传输矩阵 t_{mn} 决定。实验表明,和用相位均匀分布的平面波直接照射散射体时相比,入射平面波经 SLM 调制后,在目标点获得的光强增加了 1080 倍。

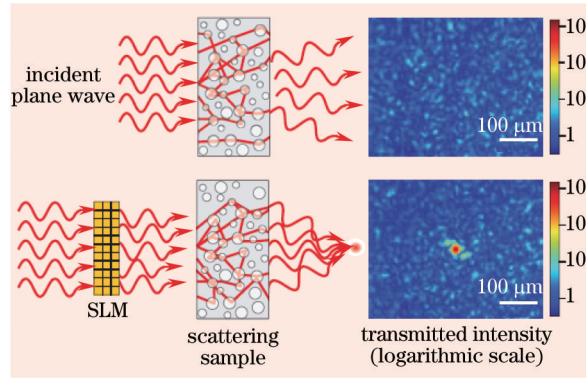


图2 波前整形实现光学聚焦的实验示意图^[15]

Fig.2 Optical focusing through scattering medium by wavefront shaping

光波在散射介质中的传播也可从统计学的角度——输运理论和随机矩阵理论^[17-19]来研究。输运理论中的一个重要概念就是传输介质中的开通道和闭通道。光通过开通道时几乎没有能量损失;而在通过闭通道时,光能随通道长度呈指数衰减。这些通道是入射电磁波的传输模式在散射介质内的线性组合^[17]。在散射介质中,电磁波实质上只在开通道中(零衰减)进行传输^[18-19]。随机矩阵理论则指出^[17-18],一个具有特定波前的光波,可以不经光能的损失就通过一个散射介质。这个特定的波前,在数学上可表示为(能取得最大本征值的)传输矩阵的本征矢量,该本征矢量对应的散射介质内的通道即为开通道。

2008年, Mosk^[20]小组首次在实验中直接观测到散射介质中的传输通道效应。在该实验中,通过调制SLM上各像素的相位,控制并优化了入射光的模式,进而在散射介质后的一个衍射受限区域实现了光学聚焦,其聚焦强度为入射光被优化前的(746±28)倍。虽然在聚焦区外的光强信号并没有被选取来参与迭代运算,但还是在该区域内观察到了光强的增强;此外,在对单个目标点进行光学聚焦的情况下,和优化前相比系统光强的整体透射率提高了35%。这都有力证明了对波前的优化使得一部分闭通道的光被耦合进了开通道。实验中对SLM上控制和加载图像的方式使用了迭代优化算法,以找到与开通道相匹配的各模式间的

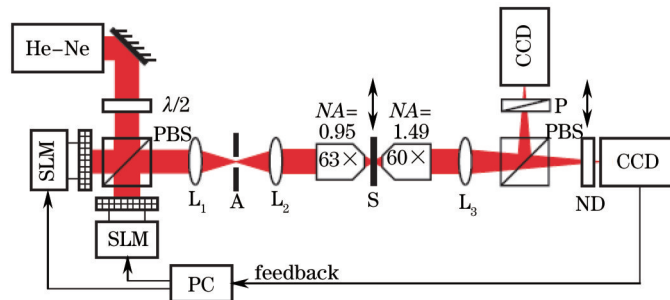


图3 用SLM将光耦合进散射介质开通道实现光学聚焦的实验示意图^[20]

Fig.3 Schematic of optical focusing by coupling light into open channel in scattering medium via two SLMs

线性组合,由此来对入射光波进行相应的调制,最终达到最大化开通道上传播的光强、最小化闭通道光强的目的,在介质另一侧实现最大的输出光强透射率。实验示意图如图3所示。

图3中两个相位和振幅调制相耦合(即非纯相位调制)的SLM被用来调制入射光的模式。为了不失去光的偏振信息,一个偏振分束器PBS被放置在入射光束中,使得到达两个SLM的光分别为水平偏振和竖直偏振。实验开始前,每个SLM被划分为由3816个大像素组成的阵列,由程序控制每个大像素来独立实现对波前的调制。每个SLM上由4个相邻像素组成一个大像素,通过相应的算法来使得两个SLM都可以对入射光进行纯相位调制^[20]。

2.1.2 以光声信号为信标的波前整形光学聚焦技术

在2.1.1节所述的波前整形技术中,由于提供迭代反馈信号的光电探头放在散射介质的外部,因此只能实现在介质外部的光学聚焦。而如果将光学探头嵌入生物医学组织的内部,则具有不可恢复的入侵性,因此大大限制了波前整形技术的应用。

为了在组织内部获得非入侵性的光学聚焦,Chen^[21]小组借鉴了光声成像技术,于2011年提出以组织内部的光声信号作为信标的波前整形光学聚焦技术。在光声成像中,用短脉冲激光照射待成像部位(需具有较高的光吸收系数),一部分被吸收的光能将会被转化为热能,使附近的组织发生热弹性膨胀,从而形成兆赫兹级的超声波信号(也称为光声信号)。组织中光声信号的传播受散射的影响要远远小于光学信号,因此组织内某一区域的光声信号强度可以很方便地由外部的超声换能器探测。体内组分的物质构成和浓度(譬如血红蛋白浓度的大小,组织血氧饱和度的高低)会影响组织的光吸收能力,而组织的光学吸收系数与超声发射信号的强度成正比。如图4所示,Chen的实验方案通过一个变形镜对入射的532 nm的脉冲光进行波前整形,不断优化波前,直至在超声换能器的聚焦区域(对应图4中的一个石墨光吸收点)上获得最大的光声信号,由此可知在该区域获实现了光学聚焦。

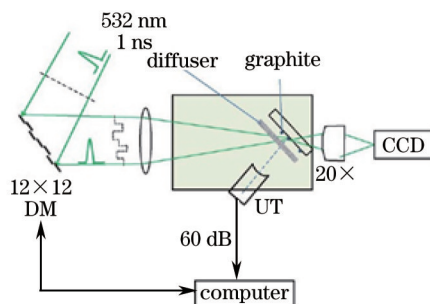


图4 以光声信号为信标的波前整形实验系统图^[21]

Fig.4 Wavefront shaping system using photoacoustic signals as the guide star

2014年,Tay等^[22]借鉴声光成像技术,使用被超声调制的散射光作为信标源,利用波前整形技术在散射介质内部(两个光学散射片之间)实现了光学聚焦。

然而,在以上两个方案中,光学聚焦的空间分辨率受限于聚焦型超声换能器在衍射极限下的固有分辨率(随超声频率而有所变化),也即受限于聚焦超声波的点扩散函数尺寸(如在50 MHz的超声频率下,点扩散函数在与声轴垂直的方向上的半峰全宽约为几十微米)。为了在组织内获取接近于光学分辨率(而不是声学分辨率)的光学聚焦,Lai等^[23]于2015年提出了以非线性光声信号代替线性光声信号作为系统信标的光学聚焦技术。该技术利用了热力学中的Grüneisen弛豫效应,使用在时间上一前一后的双脉冲光(也即两个脉冲在时间上被分开)来激发组织体。前后两次被激发的光声信号强度之差,因为Grüneisen弛豫效应而正比于辐照光通量的平方,因此表现为非线性。将该非线性信号作为信标,利用波前整形技术不断迭代优化SLM上的波前,直至信标信号强度达到最大,最终在超声聚焦区实现接近光学衍射极限的光聚焦。对于采用线性光声信号作为信标的系统,只能将光能集中到聚焦型超声换能器的信号采集区域(超声聚焦区)内,其光学聚焦分辨率取决于超声场的分辨率;与之相比,基于非线性光声信号的迭代优化聚焦系统,最终可将光能集中到超声聚焦区内(包含有多个光学散斑)的某一个散斑(5~7 μm 直径)上,进而将聚焦的空间分辨率提高了一个数量级。

尽管上述以声光信号为信标的方案,在理论上完全可被用来实现在散射组织内部的光学聚焦,但由于迭代优化SLM的调制波前所需用的算法耗时较长,远长于活体组织的退相干时间,因此该技术目前尚未用于活体组织内部的光学聚焦。退相干时间的含义是,光通过组织后形成的散斑失去自相关特征所经历的时间。由于活体内部存在各类扰动,导致组织的退相干时间很短,约为1~10 ms(其大小与组织的厚度相关)。

2.2 可产生时间反演波前的光学相位共轭技术

相位共轭波是指在振幅、偏振态不变的情况下和原始光波的相位彼此共轭、互为时间反演的光波。在数学上,这相当于给光场作用一个算符,使光场的复振幅变为它的复共轭,相位共轭也因此而得名。光学相位共轭可以从全息术、四波混频、受激布里渊散射等方法中产生^[24]。

2.2.1 在散射介质外部实现光学聚焦的相位共轭技术

1966年,Leith等^[25]的研究表明,全息方法产生的相位共轭波可以被用来补偿光在薄散射介质中的相位畸变。2008年,Yang等^[12]采用LiNbO₃光折变晶体作为全息记录介质,首次对生物散射组织(死鸡肉)的散射光场实现了光学相位共轭,如图5所示。其中RL为中继透镜,USAF target为标准分辨率板,Tissue为0.69 mm厚的死鸡肉组织,CP是分辨率板的补偿板,LiNbO₃是铌酸锂光折变晶体。散射光的共轭光经过组织后散射被补偿、原波前被恢复,在组织另一侧得到了相位恢复后的重建图像。在该方案中引入了一束参考光,使之和被散射体散射的物光相干涉,在记录介质上记录下散射光场和参考光的干涉图。使用与参考光共轭的读出光读出该全息图,即可恢复出散射光场的复振幅分布,进而产生相位共轭的时间反演光学波前。如果使用辅助手段(如声光调制技术),让参与全息记录的物光源自于散射介质内部(或外部)的一个小区域,那么全息图被读出后所获得的共轭光波将会沿原物光的方向返回至该小区域,形成时间反演的光学聚焦。

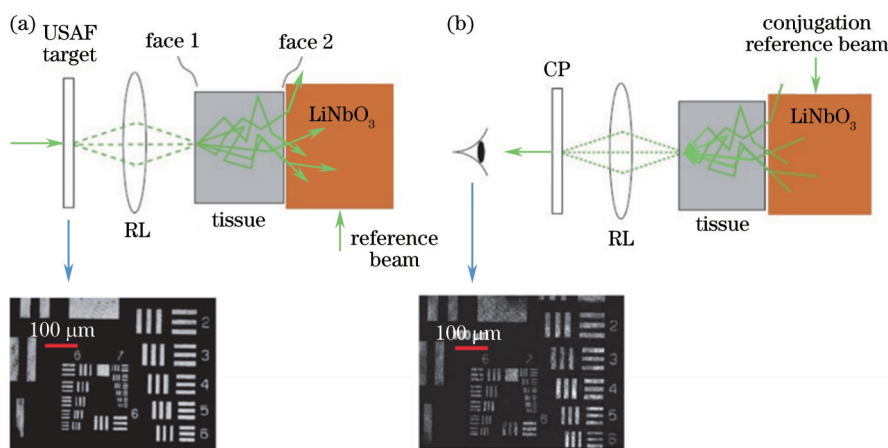


图5 光学相位共轭实现图像恢复的示意图^[12]。(a) 全息记录示意图;(b) 全息读出示意图

Fig.5 Schematic of image reconstruction by optical phase conjugation. (a) Hologram recording step; (b) hologram reading step

在上述实验的基础上,2010年Cui^[26]用活体组织(兔子耳朵)代替死鸡肉,在兔子耳朵的另一侧实现了光学聚焦。该实验还揭示了活体组织的三个扰动机理:组织的整体移动(心跳、肌肉收缩等)、微观尺度的分子移动、组织里流体的布朗运动。Cui进一步提出,由于活体组织内部扰动的存在,在散射的物光波前被全息记录后,全息的再现需要尽可能快(小于组织的退相干时间),这样才能保证读出的共轭波能够产生时间反演效果。同年,McDowell^[27]使用与Cui相似的相位共轭系统,测试了基于不同厚度生物组织和不同散射系数仿体组织的相位共轭时间反演信号。实验表明,对于高度散射的介质,使用光折变晶体做全息记录时,只需要接收占总量0.02%的散射光,再现时即可产生稳定的时间反演信号。

2010年,Cui^[28]采用SLM替代传统的光折变晶体,对散斑场实现了数字式的光学相位共轭,并对该方案的性能进行了评估。2012年,Vellekoop^[29]使用基于SLM的相位共轭系统,在散射介质另一侧实现了对荧光颗粒(改性的氨基荧光球)的光学聚焦。Cui的实验如图6所示。其中的散射介质是一层由不同尺寸的聚苯乙烯球组成的涂层,先用CCD记录散斑场的数字全息图,再用四步相移全息术提取出散斑场的相位。之后,用相位型SLM加载提取的相位,在共轭参考光的作用下,产生的物光的相位共轭光,在通过散射层后恢复出原物光(原物光在进入散射介质前是一束平行光)。通过比较在SLM上加载一幅均分分布的相位图和加载计算出

的散射场的相位图时输出端(CCD)上得到的不同结果,发现在使用提取出的相位实现相位共轭、恢复出原物光后,该恢复的物光(经一个透镜聚焦到 CCD)的光强比使用均匀分布的相位图提高了约 600 倍。这个峰背比(聚焦区的峰值光强与非聚焦时的背景光强之比)表明,数字式光学相位共轭系统可以有效地对散射光场进行光学相位共轭,并在通过散射介质后恢复出原物光。

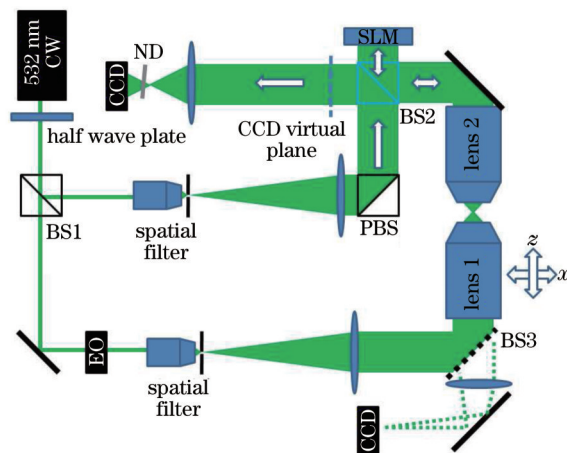


图 6 数字式光学相位共轭系统示意图^[27]

Fig.6 Schematic of digital optical phase conjugation system

2.2.2 基于声光效应在介质内实现光学聚焦的相位共轭技术

上述相位共轭聚焦技术虽然可以直接反演物光的波前,但是反演光波在通过介质后只是在介质的外部实现聚焦,未能直接在介质内部形成光学聚焦。在生物医学光学领域中,由于病症往往是发生在组织体内部,人们更希望获得在生物组织内部的光学聚焦,将光能聚集到该病症的特定区域,克服光散射带来的不利影响。基于这样的需求,Wang 等^[30]借鉴了天文光学中信标星的概念,提出了将光学相位共轭技术和声光调制技术相结合的方案,称之为时间反演超声编码(TRUE)光学聚焦术^[31],并于 2010 年首次在实验中加以实现。TRUE 光学聚焦的原理示意图如图 7 所示,图 7(a)对应全息图被记录的过程。一束具有高度相干性的入射激光照射到生物仿体组织上,在样品内部光子被高度散射;聚焦型超声换能器发出的超声对散射光子进行调制(超声编码),被编码的光子会产生频率偏移,在超声聚焦区形成一个类似于天文自适应光学里用到的信标星。信标星作为一个新的光源,和同频的参考光一起形成干涉图并被全息记录介质所记录。图 7(b)对应全息图被再现的过程。再现恢复出的相位共轭光沿原物光的波前时间反演回到该超声调制区域,形成散射介质内部的光学聚焦。通过散射组织中加入的荧光物质所发的荧光,可以对聚焦效果进行检测。

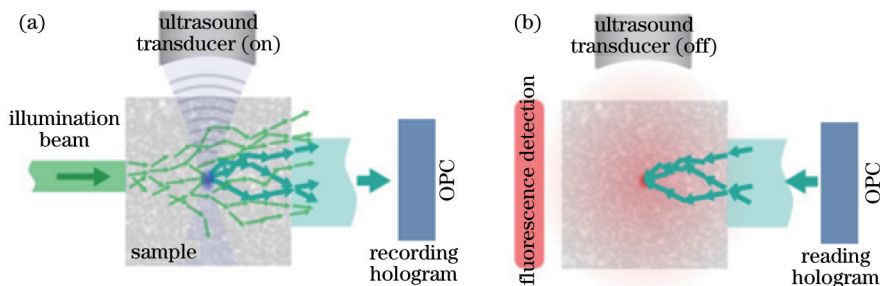


图 7 时间反演超声调制光学聚焦系统的原理图(OPC 代表光学相位共轭镜)^[32]。(a) 全息记录阶段; (b) 全息再现阶段

Fig.7 Sketch of time-reversed ultrasonically encoded optical focusing system (OPC represents the phase conjugated mirror)^[32].

(a) Hologram recording; (b) hologram reconstruction

TRUE 光学聚焦技术可以看作是对相位共轭型光学聚焦技术的拓展。由于作为信标星的超声聚焦区可以通过扫描装置动态移动,因此该实验可在生物仿体组织内部实现无损、动态的光学聚焦,其系统图如图 8 所示。 $\text{Bi}_{12}\text{SiO}_{20}$ (BSO)光折变晶体作为相位共轭镜,用来实现对散射光的时间反演。固体激光器发出的 532 nm 的高相干光束,在经过半波片(HWP)后调整偏振方向后,被偏振分束镜(PBS)分为两路光。一路作为全息记录用的物光 S 和参考光 R,一路作为全息图再现的读出光 R^* 。物光在入射到样品之前频率为 f_0 ,两个声光调

制器(AOM)对其进行了频率调制,物光被频移到 $f_s = f_0 - f_a$ 。之后入射到样品上。一个频率为 f_a 的聚焦型超声换能器(Tx)被放置在样品下的水槽中,超声在其聚焦区域调制被样品散射的光子,一部分被调制(编码)的光子频率变为 $f_+ = f_0$ 和 $f_- = f_0 - f_a$,从样品另一面出射,被会集到光折变晶体BSO上。在频率为 f_0 的参考光R的作用下,参考光(频率为 f_0)和物光形成的干涉条纹(全息图)以光折变调制的方式被记录在BSO晶体中。为了增加BSO中记录的全息图的衍射效率,在BSO的电极上加载了频率为2.1 kHz、峰峰值为8 kV的方波电压。记录全息图时,快门S1打开,S2和S3关闭。读出全息图时,S1被关闭,S2和S3被打开。

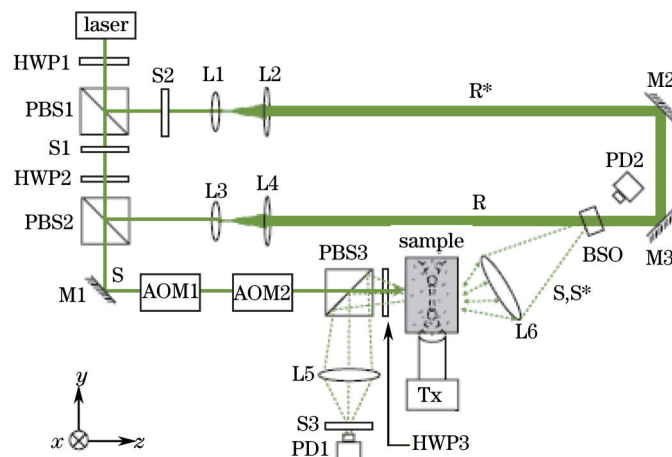


图8 TRUE光学聚焦系统示意图^[31]

Fig.8 Schematic of TRUE optical focusing system

鉴于组织中的光学聚焦很难被直接观测,实验通过对组织体内部具有不同吸收系数的位置进行扫描,在组织外部探测时间反演信号(即TRUE信号)的强度,以此来验证是否获得了TRUE光学聚焦。作为目标物的两个长方形的吸收体和一个强散射体被提前嵌入到10 mm厚的样品散射层中,三个目标物的中心轴与超声场的中心轴共面。在实验过程中,通过在上述截面上横向移动样品进行扫描测量,获得了与各扫描点对应的TRUE信号及其拟合得到的曲线。和不使用相位共轭、直接使用平面波照射时获取的直流信号相比,或与使用相位共轭但不用超声调制的散射光相比,超声调制时间反演光学聚焦技术产生的TRUE信号,能更好地区分两个相隔约1 mm的位于散射体内的吸收体,这就间接验证了光学聚焦在散射组织中被实现。同年,该小组验证了所获得的光学聚焦的空间分辨率依赖于超声聚焦区的尺寸^[33]。

为了改善TRUE光学聚焦的聚焦性能,2012年Suzuki^[34]采用光致聚合物代替BSO光折变晶体,在高达120个散射平均自由程的散射样品中实现了TRUE光学聚焦。和光折变晶体相比:光致聚合物的采光面积可以做得更大(25 cm×25 cm,是BSO的约25倍),因而可以收集更多的散射光子;用光致聚合物来记录的全息图更稳定;具有更高的衍射效率(接近100%)。然而,该实验所用的光致聚合物仍然具有相应时间偏慢(全息图记录的时间约为5 s)、获得稳定信号前需要先稳定一段时间(30 min)、光学破坏阈值不如BSO晶体高等缺点。

最初的TRUE光学聚焦实验都是基于透射模式,也即读出光和信号探测器分列于生物组织样品的两侧。2011年,Lai^[35]首次在生物仿体实验中实现了反射模式下的TRUE光学聚焦,并进一步在生物组织(离体的鸡胸)中实现了光学聚焦^[36]。

在采用光致折变材料作为模拟式相位共轭镜来实现TRUE光学聚焦之后,另一类使用数字式光学相位共轭镜的TRUE聚焦系统也被迅速发展起来。2012年,Yang^[37]首先实现了生物组织中的数字式TRUE光学聚焦,并对光聚焦区域直接进行了荧光成像。几乎同时,Cui^[38]小组也进行了同类实验。该类数字式聚焦方案使用CMOS相机记录被超声调制的散射光的数字全息图,用相移全息术提取全息图所在平面的相位信息,再将该相位信息加载到纯相位SLM上,实现对超声调制光波波前的相位共轭。Yang的实验结果表明,数字式TRUE系统在声轴方向上实现了52 μm的光学聚焦分辨率;在与入射光和声轴组成的平面相垂直的方向上,分辨率为34 μm。为了验证光学聚焦的实现进而研究其在荧光成像领域的应用前景,实验使用了两层2.5 mm厚的离体鸡肉组织作为散射介质,成功地对嵌在两层鸡肉中的量子点荧光物质实现了荧光成像。

和使用光折变材料的模拟型 TRUE 系统相比,数字式 TRUE 系统中的 CMOS 在弱光下有更高的灵敏度和更短的曝光时间,再现时具有更高的信号增益^[39];随着曝光时间的缩短,使得脉冲激光和(与脉冲光持续时间相匹配的)脉冲超声被引入数字式 TRUE 系统,从而大大减小了超声聚焦区的尺寸,进而提高了沿声轴方向的光学聚焦分辨率;此外,SLM 上的相位图可以在低于 SLM 损坏阈值的读出光照射下被保留而不被擦除,使得光在介质中的特定区域进行长时间聚焦成为可能。为了将数字式 TRUE 光学聚焦技术拓展到生物医学领域中更具有实用意义的反射模式,Suzuki 等^[40]设计了新的光路,首次在反射模式下实现了在散射介质内部的数字式 TRUE 光学聚焦。通过使用迭代聚焦的方法(在同一个点反复进行全息记录和再现,以增强信噪比、提高光学聚焦的效果)和步进扫描的方法,在散射介质内部获得了动态的光学聚焦。

上述 TRUE 聚焦技术,其聚焦分辨率都取决于超声聚焦区的尺寸。为了进一步提高聚焦分辨率,2013 年,Judkewitz 提出了时间反演(超声)变量编码(TROVE)光学聚焦术,实现了接近于光学分辨率水平的散射体内的光学聚焦。Judkewitz 使用一系列随机的入射光场照明散射体,在 CMOS 记录面记录下这一系列(超声编码的)光波前对应的全息图。这里的每个波前都由超声聚焦区的每个点发出的波前线性组合而成。如果记录过程足够长,就可以用数学方法分解出每个点对应的波前,尤其是分解出超声聚焦区的中心点对应的波前(因为此处的声光调制效应最强)。这样,当将该中心点对应的波前通过共轭镜时间反演后,就在该点得到了(可与单个散斑尺寸相比拟的)高分辨率的光学聚焦,实验测得的光学聚焦的横向分辨率大约为 $5\ \mu\text{m}$ ^[41]。

尽管数字式 TRUE 大大提高了聚焦的分辨率和信号增益,使用光折变材料的模拟式 TRUE 系统还是具有一些难以替代的优点,比如具有更高的峰背比,更快的处理速度,相对低廉的全息记录材料和不算复杂的光路^[39,42]。为了改善模拟式 TRUE 系统的聚焦分辨率,2013 年,Yang 等^[43-44]提出了基于双超声换能器的方案。两个换能器发出的有微小频差的聚焦型超声场在样品中交叠,在交叠区形成超声波的拍频场,由通过拍频场的散射光子作为物光参与全息记录。由于该叠加区在声轴方向上的尺寸远小于单个超声场的声场聚焦区,使得该系统在声轴上获得了 1.1 mm 的光学聚焦分辨率。与之相比,在入射光被样品充分散射的情况下,使用单个同款型换能器的 TRUE 系统在声轴上仅能获得 12.5 mm 的分辨率。

2014 年,Liu 等^[45]采用了响应速度更快、工作在近红外波段的掺碲(Te) $\text{Sn}_2\text{P}_2\text{S}_6$ 折变晶体,将 TRUE 光学聚焦的速度提高了两个量级。该快速聚焦系统在一个移动的复合散射层中成功实现了 TRUE 光学聚焦。复合散射层里的仿体组织在电控平台作用下随时间做平移运动,旨在模拟真实生物组织中存在的各类扰动。测得移动散射介质的退相干时间为 5.6 ms,和活体生物组织的退相干时间(约为 1 ms)相接近。该实验首次在包含有活体组织的散射介质中实现了光学聚焦。

2.2.3 基于微扰或者微粒运动在介质内实现光学聚焦的相位共轭技术

该类技术的理论根据在于,入射光照射散射介质后,经过散射介质内部静态区域(比如脂肪组织)和扰动区域(比如血管内流动的血液)的光子所形成的散斑场有所不同,后者的空间分布会随扰动(也即随时间)而变化。通过对总的散射场进行差分运算,在滤掉静态的背景散射的同时提取出扰动位置的光波信息,再通过相位共轭技术(信标星)实现光学聚焦。

目前有两类获取扰动位置光学波前的方法。在基于微粒运动的光学聚焦系统(TRACK)中^[46],采用的是离轴全息法。参考光和从介质反射回来的散斑场在 CCD 感光面上交叠,形成离轴全息图并被数字记录。作为物光的散斑场由两部分贡献而成,一是随介质内目标物体的运动而移动的散斑场,一是目标物以外的静态介质产生的散斑场。当目标物体运动到不同的两个位置时,在 CCD 上分别记录了两幅不同的散斑全息图。在计算机中先对此两幅散斑全息图(的强度分布)作差运算,移除背景光的干扰,再对该差值作空间域上的傅里叶变换。在傅里叶变换后得到的强度谱上施加窗口滤波函数,滤掉 0 级和 -1 级而只保留 +1 级,再对该 +1 级作傅里叶反变换后得到光波的复振幅分布。提取该复振幅的相位再取共轭,就得到了可聚焦到目标物的时间反演波前所需的相位分布。在基于微扰的光学聚焦系统(TRAP)中^[47],平面波参考光和频率稍有差异的物光在 CCD 感光面上形成拍频干涉条纹,通过外差式相位提取技术提取相位分布。该技术对移动目标物和散斑的去相干状态都表现出敏感性,因此要求系统在全息记录和再现过程中具有较高的处理速度。TRAP 并不只依靠内源性的微扰来作为相位共轭波前的信标星,任何外源性的微扰都可以用来作为系统的信标。因此,TRAP 可以认为是 TRUE 光学聚焦技术在广义上的延拓。

该类技术可以应用于对运动物体的追踪及成像(如流式细胞仪中的细胞追踪),以及对内源性信标星(血管系统)的聚焦、成像等领域。

2.3 计算输入光场和输出光场对应关系的传输矩阵测量技术

传输矩阵测量技术是在对光传输介质中存在开通道和闭通道、以及入射光的波前由多种传输模式组成的认识基础上发展起来的。由于开、闭通道的性质和分布只和介质本身有关而和输入光无关,因此对于确定的某个散射介质,可以用矩阵的形式来表示输入光场和输出光场的对应关系。如果散射介质具有较好的力学稳定性,通过一次性地测量出散射介质的传输矩阵,即可由输出信号反推出相应的输入光的波前信息。从本质上看,在介质的输出端面上的光强分布信号,对应了入射光波模式在众多开通道中的线性组合,而对传输矩阵的测量即是要获取这个线性组合。

光场里的多个传输模,在数学上可以用传输矩阵来表示。对于一个被光照射的散射介质,其传输矩阵可以用 $N \times N$ 的矩阵来表示,其中 N 代表耦合到样品中的入射(或输出)模式数。一个已知传输矩阵的散射体,也可以被视为一个复杂的光学元件^[10]。为了获取光在介质中传输的统计性质,并且能根据需要自由控制光在介质中的传输,有必要对全部传输矩阵进行直接测量。但这样的矩阵数据量巨大,难于计算,直到最近随着数字图像技术和SLM的发展,才使得直接测量传输矩阵成为可能。

2010年,法国朗之万研究所Gigan^[48]小组首次测量了散射介质的传输矩阵。入射光被SLM调制后,被调制波前照射到散射介质上。与迭代优化法中需要选定一个点来测量光强有所不同,这里用CCD相机一次性记录输出光场的大量传输模。通过引入参考光(占有入射光的一小部分),用对应算法从干涉图中恢复出光通过散射介质的传输模,进而获得传输矩阵。根据获得的传输矩阵和拟生成的目标图像(如光学会聚的焦点),可以反推算出SLM上应加载的相位分布。该实验获得的传输矩阵(60000个元素)尽管只是整个传输光场矩阵(上百万个元素)的一小部分,但足可以使被SLM调制的光波前在经过散射介质后产生光学聚焦。

除了产生光学聚焦,传输矩阵测量技术还可以用于成像。用如图9所示,携带有图像信息的光通过散射介质后,用传输矩阵方法可以重建出输入面的原图像。该实验中,SLM上加载的图像信息被投影到散射样品表面,经过样品的散射,CCD在另一侧记录出射光的信息。尽管CCD接收的输出图像已无法辨认,但若计算出介质的传输矩阵,则可由此恢复出原图像信息,如图9、10所示。

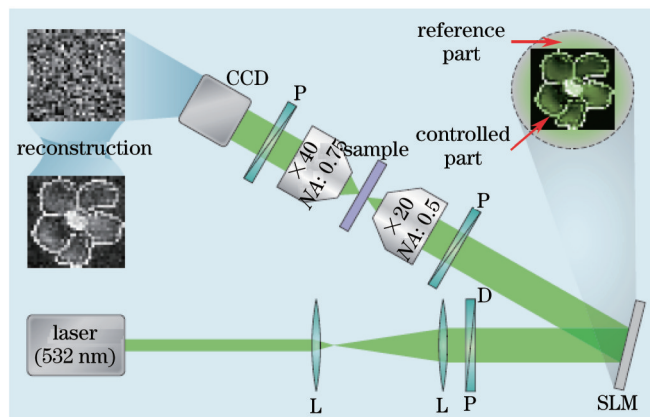


图9 传输矩阵法实现通过散射介质后得到重建图像的实验示意图^[47]

Fig.9 Setup of image reconstruction by using transmission matrix measurement

从目的上看,传输矩阵型聚焦术与迭代优化型聚焦术,都是为了在散射介质的另一侧获得最大的聚焦光强。不同的是,传输矩阵法是把散射介质对入射光波的调制作用显性地表达出来,并通过对传输矩阵求逆得到符合聚焦要求的输入相位;而迭代优化法则是通过多次的反馈控制一步步优化出符合聚焦要求的输入相位,传输矩阵的测量和求逆的过程被隐含在了迭代法的优化过程里^[49-50]。因此,相比于传输矩阵法,迭代优化法耗时更长;对输出面上不同的聚焦目标,迭代优化法需要再重复进行一次优化的过程,而传输矩阵法只需对传输矩阵进行一次性测量即可^[51]。

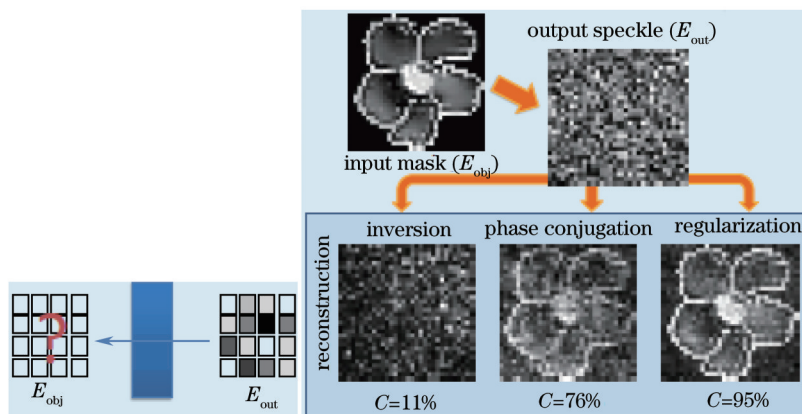


图 10 传输矩阵法实现通过散射介质后得到重建图像的过程示意图^[47]

Fig.10 Process of image reconstruction by using transmission matrix measurement

3 结束语

讨论了旨在抑制生物组织散射效应的三类光学聚焦技术,它们具有相同的理论基础。

1) 介质对光波前的散射具有确定性,对于给定的介质和入射光场,输出端的散射光场虽然看似具有随机分布的结构,但却是唯一的和可确定的。散射场的空间结构并不是时间上的一种概率统计。因此,理论上可以获取一个散射光场时间反演的波前,使得该波前在返回并通过散射介质后可以实现光学聚焦。

2) 三类技术虽然表现形式不同,但殊途同归,因为最终通过 SLM 或者全息记录介质再现的,都是原始物光(散斑场)的时间反演波(或者相位共轭波)。对于迭代优化光学聚焦来说,是通过多次的尝试法获取该反演波前;对于相位共轭光学聚焦技术,是通过全息记录和再现术来获取反演波前;传输矩阵测量技术则是把光场经过介质的变换看作矩阵运算,先一次性算出传输矩阵,进而算出所需的反演波前。

表 1 为所述三类光学聚焦技术的对比。

表 1 三类光学聚焦技术对比

Table 1 Comparison of three kinds of optical focusing techniques

Techniques	Wavefront shaping	Time-reversed optical phase conjugation	Transmission matrix measurement
Comparison of beacon sources	Light intensity outside tissues or optoacoustic/ acousto-optic modulation signal inside tissues	Optical complex amplitude outside tissues or acousto-optic modulation/perturbation signal inside tissues	No need of any beacon signal
Comparison of speed	Time-consuming iterative algorithm	Non-iterative and fast acquisition	Time-consuming calculation
Precision requirement of adjustment	Not rigorous	Rigorous; the reconstruction beam should be conjugated with the reference beam	Not rigorous

展望可抑制散射效应的光学聚焦技术,有以下几方面还需进一步加以改进:

1) 不管是全息记录介质还是 CCD(或 CMOS),有限的感光面积使得其可调制的光场模式数受限,进而导致了光学再现聚焦时聚焦信号的峰背比不够高。若以此聚焦信号作为波前整形系统迭代优化的信标,则直接导致信标信号的信噪比不高,影响最终的聚焦效果。因此,使用具有更大感光面积的记录介质可以提高聚焦的质量。

2) 对于使用 CCD(或 CMOS)和 SLM 的光学聚焦系统来说,当前可记录或再现的空间频率只略大于 100 lines/mm,这就丧失了信号的高频信息,进而影响再现共轭波前的保真度,影响光学聚焦质量。随着半导体制作工艺的不断进步,此项指标可以得到改善。

3) 生物组织内部尤其是活体组织里,存在着各样的动态扰动,大大缩短了组织在相干激光照射下形成的散斑场的退相干时间。寻找一种可以高速采集光场并迅速产生时间反演波前的光学聚焦技术,就变得尤为重

要。对于迭代优化光学聚焦来说,需要提高波前优化的速度;对于光学相位共轭技术来说,需要寻找到响应速度更快的全息记录介质或数字相机;对于传输矩阵测量技术来说,需要找到提高传输矩阵获取速度的有效算法。

4) 在生物医学应用领域,还需要进一步提高光学聚焦的分辨率。在光镊技术中,希望可操控的聚焦光束和细胞尺寸相匹配;在获得2014年诺贝尔化学奖的基于受激发射损耗原理的超分辨成像技术中,最终能在生物样品上激发出有效荧光的光束在尺寸上具有超越光学衍射极限的能力。因此,在介质内部寻找空间尺寸接近于光学衍射极限的信标,或者使用散射介质作为折射材料制成超高数值孔径的聚焦透镜,都可以增强光学聚焦的空间分辨率,进而给该技术带来重大突破。

随着可抑制散射的光学聚焦技术的不断发展,以下几类应用有望获得突破:

1) 分子成像:分子成像是对特定分子(基因、蛋白质)以及生物体内分子路径的测量或成像,可在分子水平上获得生物组织生理过程的信息。将共聚焦激光扫描(或多光子荧光)显微技术和光学聚焦技术(聚焦速度还需要提高,以免过早猝灭荧光)相结合,可以在散射组织中的光能聚焦处增大荧光的激发效率,提高显微成像的质量^[52]。

2) 功能成像:利用光学聚焦技术,可以将物平面的一个点源在经过散射介质以后成像(也即聚焦)到像平面上,此时介质相当于一个散射透镜。结合散射组织对光波前的记忆效应,在点源所在的平面(可以是浅层散射组织的内部)可实现宽场的功能成像^[9]。

3) 早期癌症诊断:在光声成像技术中,若将光能聚焦到组织内部,可在组织的深层激发出光声信号(也即超声信号)。由于光声信号对散射不敏感,因此光学聚焦技术可以提高光声成像的成像深度,为癌症(如乳腺癌)的早期诊断提供技术手段^[23]。

4) 光动力治疗:将特定感光剂注入体内(比如皮肤的深层),感光剂会选择性地滞留于肿瘤组织,此时若将光能会聚到该组织内,产生的荧光可以协助肿瘤的诊断及定位,同时感光剂会吸收特定波长的光,启动光化学反应产生自由基及单价氧,起到选择性消灭癌细胞的作用^[53]。

5) 光学捕捉:该技术通过高度聚焦的激光束产生力(量级通常为皮牛顿级,也被称为光镊)来移动微小透明物体。聚焦的光束可以用于移动细胞或病毒颗粒,将细胞捏成各种形状,或者冷却原子。将组织内部的光学聚焦技术与光学捕捉技术相结合,可在浅层组织的内部将光镊直接作用于细胞甚至更小的目标^[54]。

综上所述,生物医学组织中的光学聚焦技术建立在多学科交叉的基础上,它是传统光学技术、生物技术和数字电路技术的结合。光学聚焦技术具有光子无辐射电离、非入侵性等内在优点,在生物医学领域拥有广阔的应用前景,同时也正在促进其他相关生物医学工程技术的发展。

参 考 文 献

- 1 Wang L V, Wu H. Biomedical Optics: Principles and Imaging[M]. Hoboken: Wiley, 2007: 323-342.
- 2 Xu Kexin, Gao Feng, Zhao Huijuan. Biomedical Photonics (2nd Edition) [M]. Beijing: Science Press, 2011: 212-220.
徐可欣, 高峰, 赵会娟. 生物医学光子学(第2版)[M]. 北京: 科学出版社, 2011: 212-220.
- 3 Zhang Zhenxi. New Technologies and Applications of Biomedical Photonics[M]. Beijing: Science Press, 2008: 224-237.
张镇西. 生物医学光子学新技术及应用[M]. 北京: 科学出版社, 2008: 224-237.
- 4 Masters B R, So P T C. Confocal microscopy and multi-photon excitation microscopy of human skin *in vivo*[J]. Optics Express, 2001, 8(1): 2-10.
- 5 Dolmans D E, Fukumura D, Jain R K. Photodynamic therapy for cancer[J]. Nature Reviews Cancer, 2003, 3: 380-387.
- 6 Born M, Wolf E. Principles of Optics: Electromagnetic Theory of Propagation, Interference and Diffraction of Light (7th Edition) [M]. Yang Jiasun Trans. Beijing: Publishing House of Electronics Industry, 2009: 401-408.
Born M, Wolf E. 光学原理: 光的传播、干涉和衍射的电磁理论(第7版)[M]. 杨葭荪译. 北京: 电子工业出版社, 2009: 401-408.
- 7 Soren D K, Bruce J T. Imaging: Focusing light in scattering media[J]. Nature Photonics, 2011, 5: 135-136.
- 8 Tyson R. Principles of Adaptive Optics (3rd Edition)[M]. Boca Raton: CRC Press, 2010: 1-10.
- 9 Ori K, Eran S, Yaron S. Looking around corners and through thin turbid layers in real time with scattered incoherent light[J]. Nature Photonics, 2012, 6: 549-553.
- 10 Mosk A P, Lagendijk A, Leroose G, *et al.*. Controlling waves in space and time for imaging and focusing in complex media[J]. Nature

- Photonics, 2012, 6: 283–292.
- 11 Vellekoop I M, Lagendijk A, Mosk A P. Exploiting disorder for perfect focusing[J]. Nature Photonics, 2010, 4: 320–322.
 - 12 Yaqoob Z, Psaltis D, Feld M S, *et al.*. Optical phase conjugation for turbidity suppression in biological samples[J]. Nature Photonics, 2008, 2: 110–115.
 - 13 Vellekoop I M. Controlling the Propagation of Light in Disordered Scattering Media [D]. Enschede: University of Twente, 2008: 40–50.
 - 14 Jesacher A, Maurer C, Schwaighofer A, *et al.*. Near-perfect hologram reconstruction with a spatial light modulator[J]. Optics Express, 2008, 16(4): 2597–2603.
 - 15 Vellekoop I M, Mosk A P. Focusing coherent light through opaque strongly scattering media[J]. Optics Letters, 2007, 32(16): 2309–2311.
 - 16 Vellekoop I M, Mosk A P. Phase control algorithms for focusing light through turbid media[J]. Optics Communications, 2008, 281(11): 3071–3080.
 - 17 Beenakker C W J. Random-matrix theory of quantum transport[J]. Reviews of Modern Physics, 1997, 69(3): 731–808.
 - 18 Dorokhov O N. On the coexistence of localized and extended electronic states in the metallic phase[J]. Solid State Communications, 1984, 51(6): 381–384.
 - 19 Pendry J. Light finds a way through the maze[J]. Physics, 2008, 1: 20.
 - 20 Vellekoop I M, Mosk A P. Universal optimal transmission of light through disordered materials[J]. Physical Review Letters, 2008, 101: 120601.
 - 21 Kong F, Silverman R H, Liu L P, *et al.*. Photoacoustic-guided convergence of light through optically diffusive media[J]. Optics Letters, 2011, 36(11): 2053–2055.
 - 22 Tay J W, Lai P, Suzuki Y, *et al.*. Ultrasonically encoded wavefront shaping for focusing into random media[J]. Scientific Reports, 2014, 4: 3918.
 - 23 Lai P X, Wang L D, Tay J W, *et al.*. Photoacoustically guided wavefront shaping for enhanced optical focusing in scattering media[J]. Nature Photonics, 2015, 9: 126–132.
 - 24 He G S. Optical phase conjugation: Principles, techniques, and applications[J]. Progress in Quantum Electronics, 2002, 26(3): 131–150.
 - 25 Leith E N, Upatnieks J. Holographic imagery through diffusing media[J]. JOSA, 1966, 56(4): 523.
 - 26 Cui M, McDowell E J, Yang C H. An *in vivo* study of turbidity suppression by optical phase conjugation (TSOPC) on rabbit ear[J]. Optics Express, 2010, 18(1): 25–30.
 - 27 McDowell E J, Cui M, Vellekoop I M, *et al.*. Turbidity suppression from the ballistic to the diffusive regime in biological tissues using optical phase conjugation[J]. Journal of Biomedical Optics, 2010, 15(2): 025004.
 - 28 Cui M, Yang C H. Implementation of a digital optical phase conjugation system and its application to study the robustness of turbidity suppression by phase conjugation[J]. Optics Express, 2010, 18(4): 3444–3455.
 - 29 Vellekoop I M, Cui M, Yang C H. Digital optical phase conjugation of fluorescence in turbid tissue[J]. Applied Physics Letters, 2012, 101(8): 081108.
 - 30 Thompson L A, Gardner C S. Instrumentation for Ground-Based Optical Astronomy[M]. New York: Springer, 1988: 337–344.
 - 31 Xu X, Liu H, Wang L V. Time-reversed ultrasonically encoded optical focusing into scattering media[J]. Nature Photonics, 2011, 5: 154–157.
 - 32 Yang C H. Time-reversal optical focusing for biophotonics applications[C]. SPIE, 2014, 8978: 89780K.
 - 33 Liu H, Xu X, Lai P, *et al.*. Time-reversed ultrasonically encoded optical focusing into tissue-mimicking media with thickness up to 70 mean free paths[J]. Journal of Biomedical Optics, 2011, 16(8): 086009.
 - 34 Suzuki Y, Xu X, Lai P, *et al.*. Energy enhancement in time-reversed ultrasonically encoded optical focusing using a photorefractive polymer[J]. Journal of Biomedical Optics, 2012, 17(8): 080507.
 - 35 Lai P, Xu X, Liu H, *et al.*. Reflection-mode time-reversed ultrasonically encoded optical focusing into turbid media[J]. Journal of Biomedical Optics, 2011, 16(8): 080505.
 - 36 Lai P, Xu X, Liu H, *et al.*. Time-reversed ultrasonically encoded optical focusing in biological tissue[J]. Journal of Biomedical Optics, 2012, 17(3): 030506.
 - 37 Wang Y M, Judkewitz B, DiMarzio C A, *et al.*. Deep-tissue focal fluorescence imaging with digitally time-reversed ultrasound-encoded light[J]. Nature Communications, 2012, 3: 928.
 - 38 Si K, Fiolka R, Cui M. Fluorescence imaging beyond the ballistic regime by ultrasound-pulse-guide digital phase conjugation[J]. Nature Photonics, 2012, 6(10): 657–661.

- 39 Lai P, Suzuki Y, Xu X, *et al.*. Focused fluorescence excitation with time-reversed ultrasonically encoded light and imaging in thick scattering media[J]. *Laser Physics Letters*, 2013, 10(7): 075604.
- 40 Suzuki Y, Tay J W, Yang Q, *et al.*. Continuous scanning of a time-reversed ultrasonically encoded optical focus by reflection-mode digital phase conjugation[J]. *Optics Letters*, 2014, 39(12): 3441-3444.
- 41 Judkewitz B, Wang Y M, Horstmeyer R, *et al.*. Speckle-scale focusing in the diffusive regime with time reversal of variance-encoded light (TROVE) [J]. *Nature Photonics*, 2013, 7: 300-305.
- 42 Jurbergs D, Bruder F K, Deuber F, *et al.*. New recording materials for the holographic industry[C]. *SPIE*, 2009, 7233: 72330K.
- 43 Yang Q, Xu X, Lai P, *et al.*. Time-reversed ultrasonically encoded optical focusing using two ultrasonic transducers for improved ultrasonic axial resolution[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2013, 18(11): 110502.
- 44 Yang Q, Xu X, Lai P, *et al.*. Improving the axial resolution in time-reversed ultrasonically encoded (TRUE) optical focusing with dual ultrasonic waves[C]. *SPIE*, 2014, 8943: 894338.
- 45 Liu Y, Lai P, Ma C, *et al.*. Optical focusing deep inside dynamic scattering media with near-infrared time-reversed ultrasonically encoded (TRUE) light[J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 5904.
- 46 Zhou E H J, Ruan H W, Yang C H, *et al.*. Focusing on moving targets through scattering samples[J]. *Optica*, 2014, 1(4): 227-232.
- 47 Ma C, Xu X, Liu Y, *et al.*. Time-reversed adapted-perturbation (TRAP) optical focusing onto dynamic objects inside scattering media [J]. *Nature Photonics*, 2014, 8(12): 931-936.
- 48 Popoff S M, Lerosey G, Carminati R, *et al.*. Measuring the transmission matrix in optics: An approach to the study and control of light propagation in disordered media[J]. *Physical Review Letters*, 2010, 104: 100601.
- 49 Popoff S M, Lerosey G, Fink M, *et al.*. Image transmission through an opaque material[J]. *Nature Communications*, 2010, 1(6): 1-5.
- 50 Popoff S M, Aubry A, Lerosey G, *et al.*. Exploiting the time reversal operator for adaptive optics selective focusing, and scattering pattern analysis[J]. *Physical Review Letters*, 2011, 107: 263901.
- 51 Yang Hong, Huang Yuanhui, Gong Changmei, *et al.*. Advances on techniques of breaking diffraction limitation using scattering medium [J]. *Chinese Optics*, 2014, 7(1): 1-25.
杨 虹, 黄远辉, 龚昌妹, 等. 散射介质超衍射极限技术研究进展[J]. *中国光学*, 2014, 7(1): 1-25.
- 52 Chang C Y, Cheng L C, Su H W, *et al.*. Wavefront sensorless adaptive optics temporal focusing-based multiphoton microscopy[J]. *Biomedical Optics Express*, 2014, 5(6): 1768-1777.
- 53 Yoon I, Li J Z, Shim Y K. Advance in photosensitizers and light delivery for photodynamic therapy[J]. *Clinical Endoscopy*, 2013, 46 (1): 7-23.
- 54 Tomas C, Michael M, Kishan D. *In situ* wavefront correction and its application to micromanipulation[J]. *Nature Photonics*, 2010, 4: 388-394.

栏目编辑: 吴秀娟