

# 生物组织黏弹性激光散斑检测方法研究进展

陈肖<sup>1,2</sup>, 陆锦玲<sup>1,2</sup>, 李鹏程<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>华中科技大学-武汉光电国家研究中心, Britton Chance 生物医学光子学研究中心, 湖北 武汉 430074;

<sup>2</sup>华中科技大学工程科学学院, 生物医学光子学教育部重点实验室, 生物医学工程协同创新中心, 湖北 武汉 430074

**摘要** 生物组织的黏性和弹性在许多疾病发生和发展的过程中会发生改变,因此检测生物组织黏弹性对疾病诊疗具有重要意义。基于此,介绍了基于激光散斑技术的生物组织黏弹性测量方法。从弹性波调制下的激光散斑衬比变化,布朗运动下的光强自相关函数和低频交变应力作用下的散斑位移 3 个方面,分别介绍生物组织黏弹性激光散斑检测的理论基础和研究现状。

**关键词** 生物医学; 黏弹性; 激光散斑; 光学检测; 生物组织

中图分类号 Q66

文献标识码 A

doi: 10.3788/CJL201845.0207005

## Viscoelasticity Measurement of Biological Tissues Using Laser Speckle Techniques: a Review

Chen Xiao<sup>1,2</sup>, Lu Jinling<sup>1,2</sup>, Li Pengcheng<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Britton Chance Center for Biomedical Photonics, Wuhan National Laboratory for Optoelectronics-Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430074, China;

<sup>2</sup>MoE Key Laboratory for Biomedical Photonics, Collaborative Innovation Center for Biomedical Engineering, School of Engineering Sciences, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430074, China

**Abstract** Viscosity and elasticity of biological tissues will change during onset and progression of many diseases. Viscoelasticity measurement of biological tissues plays an important role in diagnosis of diseases. We particularly review some basic principles and recent advances of viscoelasticity measurement based on laser speckle techniques from three aspects: difference of laser speckle contrast under elastic waves, optical intensity autocorrelation curve under Brownian motion, and laser speckle shift under low frequency oscillation stress.

**Key words** biotechnology; viscoelasticity; laser speckle; optical measurement; biological tissue

**OCIS codes** 170.6935; 110.6150; 170.3880

## 1 引 言

由于疾病会改变生物组织的力学性质,生物组织的黏弹性测量可以用于监测疾病的发生、发展过程,并进行疾病早期诊断<sup>[1-6]</sup>。生物组织力学性质测量历史悠久,最古老的方法称为“触诊”,即通过医师手的触摸、按压来感受组织的硬度,判断组织是否发

生病变。但这种测量方法只能主观定性检测生物组织的力学性质,其测量准确性受医师诊断经验影响较大<sup>[7]</sup>,所以需要发展客观的医学检测方法,来代替医师的手,以便对生物组织的力学性质进行客观测量<sup>[8]</sup>。采用超声成像、磁共振成像等医学成像方法可以定量测量生物组织的黏弹性<sup>[6,9-10]</sup>,这些方法已被用于许多疾病(如乳腺癌、肝硬化等)的诊断<sup>[9]</sup>。

收稿日期: 2017-08-29; 收到修改稿日期: 2017-10-13

基金项目: 国家 973 计划(2017YFB1002503)、国家自然科学基金(31471083,61405065,61775071)、武汉光电国家实验室(筹)主任基金

作者简介: 陈肖(1992—),男,博士研究生,主要从事生物组织黏弹性测量方面的研究。

E-mail: D201677763@hust.edu.cn

导师简介: 李鹏程(1976—),男,博士,教授,主要从事生物医学光子学方面的研究。

E-mail: pengchengli@hust.edu.cn(通信联系人)

光学成像方法的空间分辨率和运动检测灵敏度较高<sup>[1,7]</sup>,也被尝试用于生物组织黏弹性的测量,如光学相干层析成像<sup>[1-2,5,9,11]</sup>、激光散斑技术<sup>[7,12-14]</sup>、光声成像<sup>[15]</sup>和全息成像<sup>[16]</sup>等。基于光学成像方法的黏弹性成像技术起步较晚,特别是生物组织黏性成像技术还处在发展初期<sup>[11]</sup>。在众多光学成像方法中,基于光学相干层析成像的黏弹性测量方法相对成熟,相关的综述报道较多<sup>[1-2,5,9,11,17]</sup>,本文着重介绍基于激光散斑技术的生物组织黏弹性测量的研究进展。

本文首先介绍黏弹性测量和激光散斑技术的基本原理,阐述黏弹性测量的基本要素,并根据测量物理量的不同,分别描述弹性波调制下的激光散斑衬比变化、布朗运动下的光强自相关函数和低频交变应力作用下的散斑位移。最后总结 3 种方法的特点,并对今后的研究方向进行了展望。

## 2 基本原理

### 2.1 生物组织的黏弹性

生物组织的力学性质由组织的材料成分和组成结构决定。由于其材料构成和结构形式复杂多样,因而具有复杂的力学性质,表现出不同程度的黏性、孔隙弹性、各项异性和非线性等<sup>[6,9]</sup>。图 1 为不同尺度生物组织组成成分、结构和器官的杨氏模量,从中

可以看出组织组成成分、结构和器官的杨氏模量的变化差异较大<sup>[9]</sup>。一方面,在相同的尺度上,不同生物组织的力学性质表现出巨大的差异。在组织组成层次(如从血红细胞到角蛋白)、结构层次(如从气管黏膜到钙化的斑块)、器官层次(如从脑到骨骼),杨氏模量从 10 Pa 变化至 10<sup>9</sup> Pa,跨度达 8 个数量级,因此生物组织弹性成像中会有较大的对比度。另一方面,在不同的尺度层次上,生物组织表现出不同成分的力学性质,这意味着在测量和比较组织的力学性质时须要注意测量方法的尺度和组织结构的完整性。例如,在测量猪关节软骨的杨氏模量时,从纳米尺度测量得到的杨氏模量要比微米尺度的低 100 倍<sup>[9]</sup>。另外,不同的模量表现了不同尺度的信息。例如,生物软组织的体积压缩模量和剪切模量反映了软组织不同层次结构的力学性质。体积压缩模量表现的是短程分子间的相互作用,与组织的分子组成有关;而剪切模量表现组织的结构特点,是细胞水平及其以上水平的结构特征。大多数生物软组织组成的主要成分为水,体积压缩模量的主要贡献来自于水分子的水合作用,所以软组织的体积压缩模量与水相近,变化不大。但是由于不同软组织的组成结构不同,剪切模量表现出了千差万别的变化<sup>[6]</sup>。疾病会从各个尺度(包括组成成分和结构等)改变组织,因此也会改变组织的力学性质。

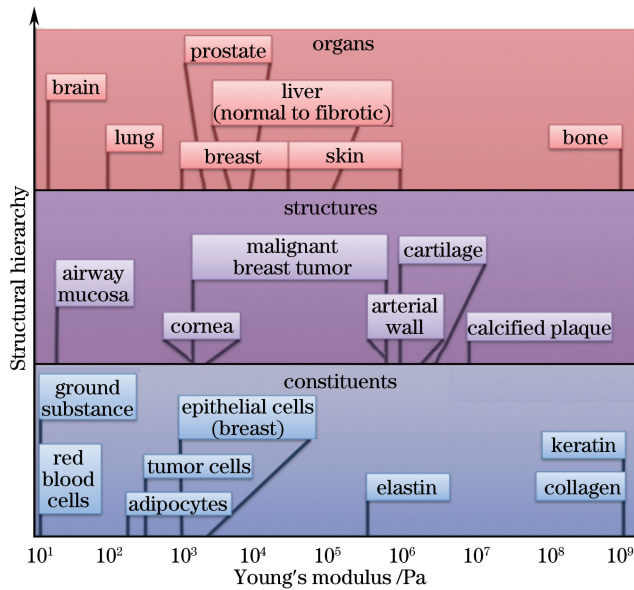


图 1 生物组织组成成分、结构和器官的杨氏模量

Fig. 1 Young's modulus of tissue constituents, structures, and organs

### 2.2 生物组织黏弹性测量的基本原理

生物组织黏弹性成像方法一般包括 3 个环节:被测样本受到力的扰动或激励;利用各种方法测量

被测样本在应力激励下的应变、位移或相关的量;在一定的假设条件或模型下计算被测样本的力学参数<sup>[6,18]</sup>。根据这 3 个不同的环节,出现了多种多样

的黏弹性测量方法。其中,第 1 步的扰动方式,又可根据扰动的来源、扰动的施加方式和扰动的时域特征进行分类。扰动的来源可以是外部施加的力,也可以是生物组织内部的生理活动自发产生的力,后者如心脏有节律的跳动、呼吸带动肺的扩张和收缩、血流抽运造成血管周边组织的脉动<sup>[6]</sup>。外部施加的扰动可以分为接触式(如机械振动、声辐射力等)和非接触式(如气压、激光、磁场等)。按照扰动的时域特征可分为静态或准静态,正交变化及瞬态 3 类。第 2 步应变、位移和位移相关量的测量方法包括 2 个层次。一是根据测量装置的不同,可分为超声成像、磁共振成像、光学相干层析成像、激光散斑成像和光声成像等。二是根据求解的物理量的不同,可分为从波传播的角度,求解弹性波的速度、衰减系数等,或是从振动的角度,求解损耗正切、共振频率和振动的时间响应。在第 3 步求解力学参数的假设条件或模型中,根据是否考虑弹性、黏性、均匀性、各项同性、半无限、分层结构等因素,可以建立简单或复杂的力学模型。实际的生物组织比较复杂,为简单起见,一般将其假设为均匀的各项同性的半无限弹性介质。不过随着研究的深入,越来越多的研究考虑黏性<sup>[19]</sup>、分层结构<sup>[20]</sup>和各向异性<sup>[21]</sup>的影响。本文根据第 2 步中测量和求解的物理量的不同,分别介绍利用剪切波调制的散斑衬比变化测量弹性波的传播速度或衰减,利用布朗运动下散斑光强自相关函数测量均方位移,以及利用低频振荡作用下散斑位移测量损耗正切的研究进展。

### 2.3 激光散斑技术

当一束相干光照射在漫反射表面上时,到达成像面的散射光因随机干涉在空间上形成光强随机分布的颗粒状图像,这种现象称为“散斑”<sup>[22]</sup>。若散射粒子静止不动,相干光经其散射会在成像面发生稳态的随机干涉形成静态的散斑图样,其光强的空间分布不随时间变化。当散射粒子运动时,散斑图样会随时间变化,形成动态散斑。动态散斑由散射粒子运动引起,因此动态散斑包含了粒子的运动信息,散射粒子运动速度越快,散斑图样变化越快。在较小的采样时间内,可以观察到相邻 2 帧散斑图像的散斑颗粒发生了位移,所以散斑位移可以用来估计样本表面的相对位移<sup>[23]</sup>。在时间序列上,表现为散斑光强自相关函数逐渐去相关<sup>[24]</sup>。当采样的积分时间较长时,散斑图像会发生叠加而变得模糊,散射粒子运动得越快,散斑图像变得越模糊。在空间统计窗内通过计算散斑图像的散斑衬比值,来评价散

斑图像的模糊程度,估计运动的相对速度<sup>[25-26]</sup>。激光散斑技术被广泛用于血流成像,也逐渐被用于生物组织的黏弹性测量。图 2 为一种典型的激光散斑组织黏弹性测量系统,系统包括 2 个部分:传统的激光散斑成像系统和外部激励系统。如 2.2 节所述,外部激励系统可以通过超声或气压等各种方式作用于被测样本,产生瞬时或者交变的振动。弹性波调制下的激光散斑衬比变化、低频交变应力作用下的散斑位移这 2 种方法均需要外部激励系统产生振动作用于被测样本,而布朗运动下的光强自相关函数的激励源为分子的布朗运动,所以不需要外部激励系统。

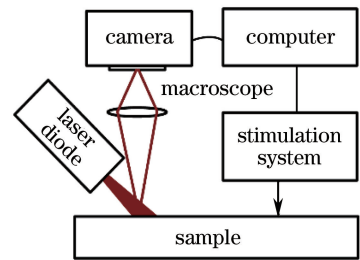


图 2 一种典型的激光散斑生物组织黏弹性测量系统示意图  
Fig. 2 System diagram of a typical viscoelastic measurement of biological tissues based on laser speckle

## 3 弹性波调制下的激光散斑衬比变化

通过激光散斑衬比变化来追踪弹性波的传播过程,计算弹性波的传播速度或其幅度的衰减,从而定量获取黏弹性参数。

### 3.1 弹性波速度和衰减与黏弹性的关系

生物组织样本受到外部力学激励后,会产生剪切波和纵波,自激励源向外传播。在样本表面剪切波和纵波叠加形成瑞利波(Rayleigh wave),在层状介质中(如晶状体)形成兰姆波(Lamb wave)<sup>[1,11]</sup>。实际生物组织高度复杂,为简化处理,一般将生物组织假设成均匀的各项同性的。弹性波(如剪切波、瑞利波和兰姆波)的传播速度及其幅度衰减与被测样本的黏弹性有关。对于纯弹性介质,弹性波的速度可以用来计算剪切模量和杨氏模量。剪切波的传播速度与被测样本的黏弹性的关系为<sup>[9]</sup>

$$C_s = \sqrt{\frac{E}{2\rho(1+\nu)}}, \quad (1)$$

式中  $E$  为杨氏模量, $\rho$  为被测样本的密度, $C_s$  为剪切波传播的速度, $\nu$  为泊松系数。对于富含水的生物软组织,一般近似认为其是不可压缩的,泊松系数  $\nu$  趋近于 0.5。样本的密度  $\rho$  一般假设为

1000 kg/m<sup>3[9]</sup>。瑞利波包含了表面纵波和剪切波的垂直分量,在均匀半无限介质中,瑞利波传播的相速度  $C_R$  与杨氏模量  $E$  的关系为<sup>[9]</sup>

$$C_R = \frac{0.87 + 1.12\nu}{1 + \nu} \sqrt{\frac{E}{2\rho(1 + \nu)}} \quad (2)$$

比较(1)式和(2)式,可以看到剪切波的传播速度稍大于瑞利波的传播速度,在生物软组织中瑞利波的传播速度为 1~10 m/s<sup>[27]</sup>。

由于生物组织的黏性,剪切波会发生频散,频散特性体现在 2 个方面:一是传播速度的频散,即剪切波传播的相速度与频率有关;二是衰减特性的频散,即不同频率会有不同的衰减系数。根据测得的频散曲线可以定量计算样本的黏弹性参数,如剪切弹性模量和剪切黏性模量<sup>[4,28-29]</sup>。对于均匀的各项同性介质的 Kelvin-Voigt 模型,平面剪切波的传播速度  $C_S(\omega)$  与样本的黏弹性和激励源频率  $f$  的关系为<sup>[30]</sup>

$$C_S(\omega) = \sqrt{\frac{2(\mu_1^2 + \omega^2\mu_2^2)}{\rho(\mu_1 + \sqrt{\mu_1^2 + \omega^2\mu_2^2})}} \quad (3)$$

式中  $\omega$  为剪切波的角频率  $2\pi f$ ,  $\mu_1$  为剪切弹性模量,  $\mu_2$  为剪切黏性模量。剪切弹性模量和剪切黏性模量表示了样本的黏弹性。

同样,平面剪切波的衰减系数  $\alpha(\omega)$  与样本的黏弹性和激励频率  $f$  的关系为<sup>[29]</sup>

$$\alpha(\omega) = \sqrt{\frac{\rho\omega^2(\sqrt{\mu_1^2 + \omega^2\mu_2^2} - \mu_1)}{2(\mu_1^2 + \omega^2\mu_2^2)}} \quad (4)$$

瑞利波传播的深度与其频率有关,不同频率瑞利波的相速度反映不同深度介质的力学特性。瑞利波的这种性质被广泛用于工程物探领域,被称为表面波频谱分析法,同样也被应用到生物组织的黏弹性测量中<sup>[31-32]</sup>。

### 3.2 通过散斑衬比变化测量生物组织的黏弹性

弹性波传播的速度和衰减系数与被测样本的黏弹性有关。生物组织黏弹性测量的关键在于如何测量相应的物理量来表征弹性波的传播过程。在弹性波传播的过程中,散射介质会随着弹性波运动。散射介质中光的超声调制机制一般认为有 3 种<sup>[33-34]</sup>。1) 超声引起被测样本的光学参数的改变,从而对光进行非相干调制。2) 对于相干光,超声引起散射体发生位移,使光程差发生改变,导致光学相位发生变化。3) 超声会调制背景折射率,导致相位发生变化。值得注意的是,在声辐射力的作用下,散射介质中光的超声调制会产生在介质中传播的弹性波,也会对光进行调制<sup>[35-37]</sup>。弹性波对光的调制与超声波有差

别<sup>[36]</sup>。以剪切波为例,一方面,剪切波的压力较小,背景折射率的改变也较小,第 3 种调制机制可以忽略不计;另一方面,剪切波的周期远大于超声波的周期。

一般只考虑第 2 种调制机制,可用蒙特卡罗方法来仿真弹性波调制下激光散斑衬比的变化。Lu 等<sup>[35]</sup>研究了在声辐射力激发的剪切波的调制下光相位的变化,通过蒙特卡罗仿真方法计算了在剪切波传播过程中光相位的分布,发现光相位可以追踪剪切波的波前,从而计算剪切波传播的速度。Li 等<sup>[37]</sup>改进了蒙特卡罗模型,计算了剪切波调制下的动态电场和散斑图像的光强分布,通过散斑衬比变化计算了剪切波传播的速度。同样, Li 等<sup>[36]</sup>用蒙特卡罗仿真的方法研究了多个剪切波调制下和考虑边界反射下散斑衬比差的变化。从蒙特卡罗仿真可以看到,散斑衬比会随着剪切波的传播而发生波动,在弹性波传播到光聚焦区域时,散斑衬比值最低,在弹性波离开光聚焦区域时,散斑衬比值逐渐升高。所以散斑衬比的变化可以近似描述剪切波的传播过程。

在实验方面,通过聚焦超声产生声辐射力,作用于样本后产生剪切波,剪切波自激发源向四周传播。利用相机收集后向散射或扩散的光子,采集散斑图像。计算空间散斑衬比,获取剪切波传播过程中散斑衬比的时空分布。计算剪切波传播的速度或衰减系数后,通过模型求得样本的弹性模量和黏性模量<sup>[38]</sup>。

如图 3(a) 所示,通过聚焦超声产生声辐射力(红色区域),激发剪切波向四周传播。在  $O$  处(绿色区域),记录散斑衬比的变化。剪切波传播到光轴  $O$  处,衬比变化最大;剪切波离开光轴处后,散斑衬比差( $\Delta C$ )逐渐减小。散斑衬比差的变化曲线如图 3(b) 所示。所以散斑衬比差到达峰值的时间表示剪切波从声轴处传播到光轴处的时间。如图 3(a) 所示,首先在  $A$  处激励,散斑衬比差在经过  $t_1$  时间后到达峰值。然后在  $B$  处激励,散斑衬比差在经过  $t_2$  时间后到达峰值。2 条曲线到达峰值的时间差  $\Delta t = t_2 - t_1$ ,即为剪切波从  $B$  处传播到  $A$  处所需要的时间。 $A$  处声轴与光轴之间的距离为  $D_1$ ,  $B$  处声轴与光轴之间的距离为  $D_2$ ,所以  $AB$  之间的距离为  $\Delta S = D_2 - D_1$ ,剪切波的传播速度为  $C_S = \Delta S / \Delta t$ 。将剪切波的传播速度代入(1)式即可算出被测样本的杨氏模量  $E$ ,通过在平面内的扫描可以进行二维弹性成像。图 3(c) 为中间含硬块仿体的杨氏模量的分布。Li 等<sup>[12]</sup>发现在光轴两边同时用 2 个脉冲激励可分别产生 2 个剪切波,2 个剪切波均朝着光

轴传播,在光轴处叠加,测得的散斑衬比差的信噪比更高,并且提高了速度估计的准确性,同时还可抑制边界反射的影响。Chao 等<sup>[7]</sup>采用透射式的激光散斑成像系统,计算二维空间散斑衬比差,以对脉冲声辐射力激励下的剪切波进行成像。并将聚焦超声的焦点与光学成像的焦平面对齐,在深度方向移动样本进行扫描,对样本进行三维弹性成像。另外,Cheng 等<sup>[39]</sup>还将弹性成像与超声调制的光学层析成像结合,计算声辐射力和超声调制下后向散射光

的散斑衬比,同时测量样本的光学性质(如吸收)和力学性质(如弹性)。应当注意的是,生物组织是一种黏弹性材料,同时表现出黏性和弹性,黏性也是评价组织健康水平的重要参数之一<sup>[40]</sup>。生物组织黏性的测量也备受关注<sup>[19,30]</sup>。Cheng 等<sup>[29]</sup>通过连续的不同频率正交振荡的声辐射力激励,测量剪切波在生物组织仿体上的幅度衰减系数与频率的关系,即剪切波的衰减频散特性,再通过(4)式计算仿体的黏性。

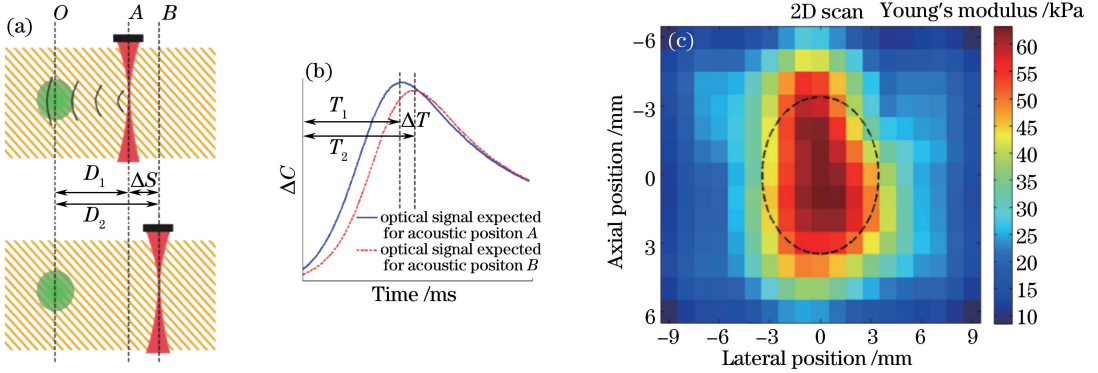


图3 根据散斑衬比变化测杨氏模量。(a)测量原理;(b)速度计算方法;(c)有硬块仿体的杨氏模量<sup>[38]</sup>

Fig. 3 Young's modulus measurement based on speckle contrast difference. (a) Measurement principle; (b) velocity calculation method; (c) Young's modulus of phantom with an inclusion

## 4 布朗运动下散斑光强自相关曲线

散射粒子运动越剧烈,散斑图像变化越快,表现为散斑光强自相关函数快速去相关。在布朗运动下通过散斑光强自相关函数,可以评价布朗运动的剧烈程度,计算样本局部的黏弹性。该方法基于微流变仪的原理。

### 4.1 微流变仪的原理

被动光学微流变仪通过估计粒子在布朗运动下的位移来计算样本局部的黏弹性<sup>[3,41-43]</sup>。粒子可以是光学探针(如荧光标记的探针),也可以是内源性的粒子<sup>[3]</sup>。粒子布朗运动的位移可用其均方位移来估计。均方位移与黏弹性模量的关系可用广义Stokes-Einstein方程<sup>[43]</sup>来描述:

$$|G^*(\omega)| \approx \frac{k_B T}{\pi a \langle \Delta r^2(\tau = 1/\omega) \rangle \Gamma[1 + \alpha(\tau = 1/\omega)]}, \quad (5)$$

式中  $G^*(\omega)$  为黏弹性模量,  $a$  为粒径,  $\alpha(\tau) = \frac{d \ln \langle \Delta r^2(\tau) \rangle}{d \ln(\tau)}$ ,  $\langle \Delta r^2 \rangle$  为均方位移,  $\Gamma$  为 gamma 函数,  $k_B$  为玻尔兹曼常数,  $T$  为开尔文温度。问题的关键在于均方位移的估计。常用的方法有动态光散射、多散斑扩散光谱和多粒子追踪等<sup>[43]</sup>。  $G^*(\omega)$  黏

弹性可表示为

$$G^*(\omega) = G'(\omega) + iG''(\omega)^{[44-45]}, \quad (6)$$

式中  $G'(\omega)$  为存储模量,  $G''(\omega)$  为耗散模量。

在生物组织后向散射的激光散斑成像中,认为符合多散斑扩散光谱的条件,散斑光强自相关函数  $g_2(t)$  与均方位移的关系<sup>[46]</sup>为

$$g_2(t) = \exp \left[ -2\gamma \sqrt{k^2 \langle \Delta r^2(t) \rangle + \frac{3\mu_a}{\mu_s(1-g)}} \right], \quad (7)$$

式中  $k$  为光在散射介质中的波数,  $\gamma$  为与系统有关的参数(如粒径分布,源与探测器间距等),  $\mu_a$  为吸收系数,  $\mu_s$  为散射系数,  $g$  为各项异性因子。通过估计光自相关函数可以计算散射粒子的均方位移,从而计算黏弹性模量。一方面,从(5)式可以看到:黏弹性模量不仅与均方位移有关,还与温度、粒径有关。一般假设测量过程中温度变化较小,可以忽略<sup>[47]</sup>,而且须要测量散射粒子的粒径<sup>[48]</sup>。另一方面,从(7)式可以看到:在同一实验装置下,散斑光强自相关函数不仅与均方位移有关,还与样本的光学参数(如吸收系数  $\mu_a$ 、散射系数  $\mu_s$  和各项异性因子  $g$ )有关。这意味着样本的光学参数、样本的粒径  $a$ 、样本的温度  $T$  均会影响黏弹性的测量。

### 4.2 通过散斑光强自相关函数测量黏弹性模量

激光散斑成像中,随着散射粒子的运动,散斑光强的相关性会逐渐降低,归一化自相关函数曲线会由1降低到0。自相关函数曲线或相应的去相关时间可以用来估计散射粒子运动的剧烈程度。表现为,在其他条件一定的情况下,样本的黏弹性越低,散斑图像的扰动越大。Tearney 等<sup>[49]</sup>在测量离体人主动脉样本的散斑图像时,发现所测得的不同性质的粥样斑块的去相关时间常数有显著的差异。脆弱的主动脉斑块的去相关时间常数为 40 ms,稳定的斑块为 400 ms,而正常的动脉组织为 500 ms,表明散斑光强自相关函数有望用于评价斑块的性质。另外该文还认为,根据辐射传输理论,采用点光源照明,当源与探测器间距不同时,去相关时间常数反映不同深度的物质的黏弹性。利用这一原理,激光散斑成像也可被用来测量纤维帽的厚度,这对评价斑块的稳定性具有重要的意义<sup>[50]</sup>。进一步研究发现,散斑光强自相关函数的去相关时间常数对估计斑块类型和识别薄帽纤维粥样斑块具有较高的灵敏度,斑块所在区域的去相关时间常数要低于周围正常的动脉组织,而且纤维粥样斑块的轮廓与病理照片一致<sup>[51]</sup>。

以散斑光强自相关函数的去相关时间常数来评价样本的黏弹性是一种定性的方法。而结合微变仪的原理,测量散斑光强自相关曲线,求解散射粒子的

均方位移,运用(5)式可定量求解样本的黏弹性。Hajjarian 等<sup>[14]</sup>和 Nader 等<sup>[24]</sup>通过将传统流变仪测得的黏弹性模量与激光散斑流变仪测得的去相关时间常数作比较,发现两者具有较强的相关性,并根据微流变仪的原理,对散斑光强自相关曲线和组织黏弹性之间的联系做了讨论<sup>[14]</sup>。不仅如此,散斑流变仪还可用于测量凝血过程中血液黏弹性的变化过程<sup>[52]</sup>,这提供了一种直接的血凝度指标。这种方法被称为光学血栓弹性描计仪<sup>[53]</sup>。实验发现,血栓弹性描计仪对血液凝结过程早期的微凝结的检测具有高的灵敏度和空间分辨率。

图 4(a)为人的血液样本凝固过程中散斑光强自相关曲线的变化。在凝血的过程中,血小板纤维蛋白凝块的形成限制了散射粒子的运动,从而降低了散斑的扰动。所以在血液凝固的过程中光强自相关曲线衰减得越来越慢,这意味着散斑自相关时间常数会增加。图 4(b)为人的血液样本凝固过程中散斑自相关时间常数和对应的由流变仪测得的黏弹性模量。可以发现,两者具有相同的变化趋势,所以散斑自相关时间常数可以用来表征血液的黏弹性模量。同样基于激光散斑成像光强自相关函数的黏弹性测量还可被用来测量水凝胶支架的黏弹性<sup>[44]</sup>,评估血小板聚集的动力学性质<sup>[47]</sup>,动态检测颜料老化和干燥过程中的黏弹性<sup>[54]</sup>。

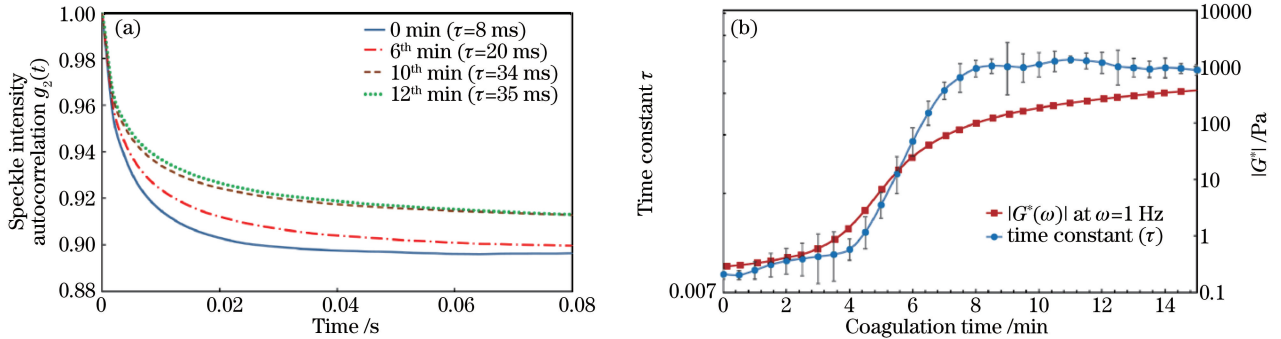


图 4 (a)人的血液样本凝固过程(第 0,6,10,12 min)的散斑光强自相关曲线;(b)人的血液样本凝固过程中散斑自相关时间常数和黏弹性模量的变化

Fig. 4 (a) Speckle intensity autocorrelation curves measured during coagulation (at 0, 6, 10, 12 min) of a human blood sample; (b) changes of speckle autocorrelation time constant and viscoelasticity modulus during coagulation process of a human blood sample

绝大多数生物组织是一种浑浊介质,不能满足单次散射或全部多次散射的假设,因此光强自相关函数与均方位移之间的关系不能单纯地用动态光散射和多散斑扩散光谱公式来表示,否则会对均方位移做出错误估计,需要对光学参数的影响做出校正<sup>[24,45,55]</sup>。Hajjarian 等<sup>[45,55]</sup>通过时间域的平均散斑光强来估计

样本的吸收系数和约化散射系数,将求得的光学参数代入到蒙特卡罗射线追踪模型中进行仿真,获得实际光学参数下散斑光强自相关函数与均方位移的关系,从而校正光学参数的影响。当散射强于吸收,且吸收不可忽略时,(7)式可校正为

$$g_2(t) = \exp\{-2\gamma[k^2\langle\Delta r^2(t)\rangle]^\xi\}, \quad (8)$$

式中  $\xi$  为与光学参数  $\mu_a$ 、 $\mu_s$  和  $g$  有关的量。对于不同的光学参数,可以通过上述蒙特卡罗仿真的方式计算得到。

另外,Hajjarian 等<sup>[56]</sup>将内窥式的激光散斑成像运用到黏弹性的测量中,该仪器直径为 1.5 mm,可以深入到动脉中进行测量。在离体的人动脉样本中进行实验,通过与传统的激光散斑流变仪所测得的斑块光强自相关函数的时间常数比较,验证了该内窥散斑流变仪测量动脉黏弹性的可行性,并在活体兔的主动脉中做了初步实验,经测量发现动脉的散斑光强自相关函数的去相关时间常数在主动脉正常侧和扩张侧有所不同。Wang 等<sup>[46]</sup>设计了一种多视角的激光散斑流变仪来测量管状器官的黏弹性,不需要旋转扫描,就可以一次成像多个面,并且在仿体实验中进行了验证。

## 5 低频交变应力作用下的散斑位移

### 5.1 施加低频交变应力时线性黏弹性材料的应变响应

对于线性黏弹性固体,在交变应力  $\sigma(t) = \sigma_0 \exp(i\omega t)$  激励下,稳态应变响应为  $\epsilon(t) = \epsilon_0 \exp(i\omega t - \delta)$ ,可以看到稳态应变响应也是交变函数,而且应变和应力之间会有相位差  $\delta$ <sup>[57]</sup>。这个相位差为样本的黏弹性阻尼,代表了能量的耗散,与黏弹性模量的关系为

$$\tan \delta = \frac{\text{Im}(E)}{\text{Re}(E)} \quad (9)$$

式中  $\tan \delta$  为损耗正切,  $\text{Re}(E)$  为存储模量,  $\text{Im}(E)$  为耗散模量。

### 5.2 通过散斑位移计算应力作用下的应变

组织中散射粒子的运动会改变光程,散斑图像会发生扰动。如果在相机曝光时间内,对散斑图像扰动作积分处理即可得到平均光强。而且若散射粒子是静止的,则会形成稳定的散斑场;若物体运动,则在积分时间内,明暗间隔的散斑在曝光时间内互相平均,运动越剧烈,光强的归一化分布在中间光强越多。在一定的激励下,不同弹性的物体,光强的归一化分布会不同<sup>[58]</sup>。当采样时间较短时,可以通过散斑位移来估计被测样本的相对位移<sup>[23]</sup>。各种有参和无参的方法被用来从散斑图像中计算散斑位移,包括互相关、最小均方估计、最大似然估计、最大熵估计等<sup>[23,59]</sup>。

Kirkpatrick 等测量了牛颈背的弹性蛋白<sup>[60]</sup>和猪皮肤样本的损耗正切<sup>[57]</sup>。假设猪皮肤样本是半无限且各项同性的黏弹性介质,用扬声器在样本表面振动,产生 1 Hz 的瑞利波在其表面传播。通过散斑位移来估计样本在简谐应力下的应变,计算了猪皮肤样本的损耗正切。声光弹性成像<sup>[13]</sup>是通过最大似然估计计算低频扬声器激励下的散斑位移来估计被测生物组织局部的力学性质。实验中发现,后向散射散斑图像的动态位移可被用来表示局部的硬度,如图 5<sup>[13]</sup>(a)所示的手臂上交界痣的白光图,图中黑色框为激光散斑成像区域。图 5(b)为如图 5(a)中黑框所示的成像区域散斑位移的分布。可以看到交界痣所在区域的应变要小于周围区域。这意味着其硬度要大于周围正常的皮肤,而混合痣恰好相反。这种方法可以用于区别人的 2 种黑色素细胞痣:交界痣和混合痣。

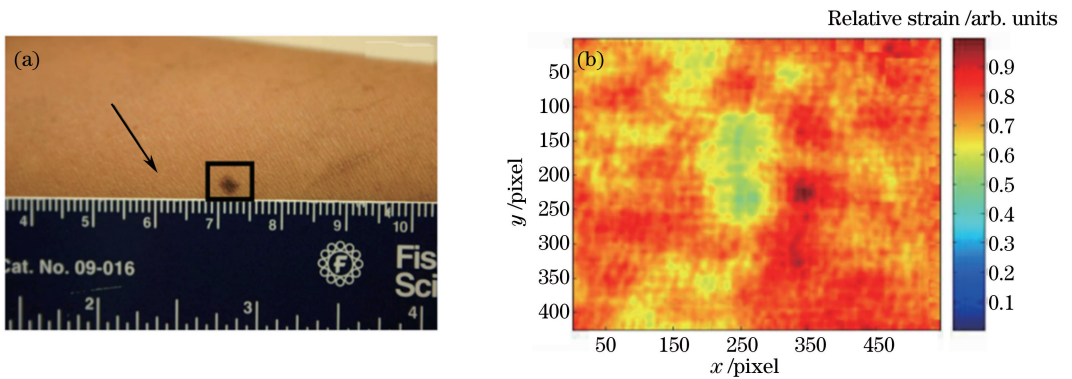


图 5 (a)交界痣的白光图;(b)交界痣的弹性图<sup>[13]</sup>

Fig. 5 (a) White light photograph of a junctional nevus; (b) viscoelasticity photograph of a junctional nevus

## 6 结束语

尽管各种基于激光散斑技术的生物组织黏弹性

测量方法所测得的物理量不同,但无论是散斑衬比、光强自相关函数,还是散斑位移,均是在求应力与应变的相互关系。基于工程物探原理,弹性波调制的

激光散斑衬比变化,黏弹性参数蕴含在本构方程中。弹性波传播速度和衰减系数与黏弹性有关,是一种定量检测的方法。虽然由于实际生物样本较复杂,该方法目前还主要应用在仿体实验中,但从基于超声成像和光学相干层析成像的黏弹性成像方法的发展来看,其前景广阔。布朗运动下的散斑光强自相关函数基于光学微流变仪的原理,在生物医学领域主要被应用于粥样斑块和血液的黏弹性的检测,是一种定量检测的方法。特别是内窥式的激光散斑流变仪,可用于体粥样斑块的评估,区分有风险的粥样斑块。但该方法作为一种被动式的微流变仪,前提条件为布朗运动,需要解决生物组织中其他定向运动(如血流)的影响。通过测量低频振荡下的散斑位移,即可计算样本的损耗正切和相对硬度,区别不同种类的痣,但不能直接定量求出弹性和黏性。激光散斑成像技术现被广泛用于血流的检测,黏弹性的测量可以为其提供另一种检测参数,有可能结合2种成像参数,同时提供多种信息。相比于超声成像和光学相干层析成像,基于激光散斑技术的生物组织的黏弹性测量发展较晚,还有许多工作要做。一方面,在方法上要考虑更加复杂的组织结构模型,如多层结构、各向异性等;另一方面,在应用上要结合临床应用,检测生物组织在疾病发生和发展过程中的黏弹性变化。

### 参 考 文 献

- [1] Kennedy B F, Wijesinghe P, Sampson D D. The emergence of optical elastography in biomedicine[J]. *Nature Photonics*, 2017, 11(4): 215-221.
- [2] Wang S, Larin K V. Optical coherence elastography for tissue characterization: a review[J]. *Journal of Biophotonics*, 2015, 8(4): 279-302.
- [3] Nadkarni S K. Optical measurement of arterial mechanical properties: from atherosclerotic plaque initiation to rupture [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2013, 18(12): 121507.
- [4] Urban M W, Chen S, Fatemi M. A review of shearwave dispersion ultrasound vibrometry (SDUV) and its applications [J]. *Current Medical Imaging Reviews*, 2012, 8(1): 27-36.
- [5] Sun C R, Standish B, Yang V X D. Optical coherence elastography: current status and future applications[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2011, 16(4): 043001.
- [6] Sarvazyan A, Hall T J, Urban M W, *et al.* An overview of elastography-an emerging branch of medical imaging [J]. *Current Medical Imaging Reviews*, 2011, 7(4): 255-282.
- [7] Chao P Y, Li P C. Three-dimensional shear wave imaging based on full-field laser speckle contrast imaging with one-dimensional mechanical scanning [J]. *Optics Express*, 2016, 24(17): 18860-18871.
- [8] Sarvazyan A P, Rudenko O V, Swanson S D, *et al.* Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics[J]. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 1998, 24(9): 1419-1435.
- [9] Kennedy B F, Kennedy K M, Sampson D D. A review of optical coherence elastography: fundamentals, techniques and prospects [J]. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 2014, 0(2): 7101217.
- [10] Parker K J, Doyley M M, Rubens D J. Imaging the elastic properties of tissue: the 20 year perspective [J]. *Physics in Medicine & Biology*, 2011, 56(1): R1-R29.
- [11] Larin K V, Sampson D D. Optical coherence elastography-OCT at work in tissue biomechanics [Invited] [J]. *Biomedical Optics Express*, 2017, 8(2): 1172-1202.
- [12] Li S, Cheng Y, Eckersley R J, *et al.* Dual shear wave induced laser speckle contrast signal and the improvement in shear wave speed measurement[J]. *Biomedical Optics Express*, 2015, 6(6): 1954-1962.
- [13] Kirkpatrick S J, Wang R K, Duncan D D, *et al.* Imaging the mechanical stiffness of skin lesions by *in vivo* acousto-optical elastography [J]. *Optics Express*, 2006, 14(21): 9770-9779.
- [14] Hajjarian Z, Nadkarni S K. Evaluating the viscoelastic properties of tissue from laser speckle fluctuations [J]. *Scientific Reports*, 2012, 2(3): 316.
- [15] Chen C G, Zhao Y, Yang S H, *et al.* Mechanical characterization of intraluminal tissue with phase-resolved photoacoustic viscoelasticity endoscopy[J]. *Biomedical Optics Express*, 2015, 6(12): 4975-4980.
- [16] Li S G, Mohan K D, Sanders W W, *et al.* Toward soft-tissue elastography using digital holography to monitor surface acoustic waves [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2011, 16(11): 116005.
- [17] Liang X, Graf B W, Boppart S A. Imaging engineered tissues using structural and functional optical coherence tomography [J]. *Journal of Biophotonics*, 2009, 2(11): 643-655.
- [18] Ahmad A, Kim J, Sobh N A, *et al.* Magnetomotive optical coherence elastography using magnetic particles to induce mechanical waves [J]. *Biomedical Optics Express*, 2014, 5(7): 2349-2361.



- [19] Rosado-Mendez I M, Palmeri M L, Drehfal L C, *et al.* Assessment of structural heterogeneity and viscosity in the cervix using shear wave elasticity imaging: initial results from a rhesus macaque model [J]. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2017, 43(4): 790-803.
- [20] Urban M W, Nenadic I Z, Qiang B, *et al.* Characterization of material properties of soft solid thin layers with acoustic radiation force and wave propagation[J]. *Journal of the Acoustical Society of America*, 2015, 138(4): 2499-2507.
- [21] Urban M W, Qiang B, Song P, *et al.* Investigation of the effects of myocardial anisotropy for shear wave elastography using impulsive force and harmonic vibration[J]. *Physics in Medicine & Biology*, 2016, 61(1): 365-382.
- [22] Boas D A, Dunn A K. Laser speckle contrast imaging in biomedical optics [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2010, 15(1): 011109.
- [23] Duncan D D, Kirkpatrick S J. Processing algorithms for tracking speckle shifts in optical elastography of biological tissues [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2001, 6(4): 418-426.
- [24] Nader C A, Pellen F, Roquefort P, *et al.* Evaluation of low viscosity variations in fluids using temporal and spatial analysis of the speckle pattern[J]. *Optics Letters*, 2016, 41(11): 2521-2524.
- [25] Wang Y, Wen D, Chen X, *et al.* Improving the estimation of flow speed for laser speckle imaging with single exposure time[J]. *Optics Letters*, 2017, 42(1): 57-60.
- [26] Chen X, Wang J, Wang Y, *et al.* Measuring viscoelasticity by tracking vibration based on laser speckle contrast imaging [C]. *Asia Communications and Photonics Conference*, 2016, AF3A: AF3A.7.
- [27] Aksoy H G. Broadband ultrasonic spectroscopy for the characterization of viscoelastic materials [J]. *Ultrasonics*, 2016, 67: 168-177.
- [28] Urban M W, Pislaru C, Nenadic I Z, *et al.* Measurement of viscoelastic properties of *in vivo* swine myocardium using lamb wave dispersion ultrasound vibrometry (LDUV)[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2013, 32(2): 247-261.
- [29] Cheng Y, Li S, Eckersley R J, *et al.* Viscosity measurement based on shear-wave laser speckle contrast analysis [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2013, 18(12): 121511.
- [30] Chen S G, Urban M W, Pislaru C, *et al.* Shearwave dispersion ultrasound vibrometry (SDUV) for measuring tissue elasticity and viscosity [J]. *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, 2009, 56(1): 55-62.
- [31] Li C H, Guan G Y, Cheng X, *et al.* Quantitative elastography provided by surface acoustic waves measured by phase-sensitive optical coherence tomography[J]. *Optics Letters*, 2012, 37(4): 722-724.
- [32] Sun K, Yuan L, Shen Z, *et al.* Experimental and numerical studies for nondestructive evaluation of human enamel using laser ultrasonic technique [J]. *Applied Optics*, 2013, 52(28): 6896-6905.
- [33] Wang L H V. Mechanisms of ultrasonic modulation of multiply scattered coherent light: an analytic model[J]. *Physical Review Letters*, 2001, 87(4): 043903.
- [34] Wang L H V. Mechanisms of ultrasonic modulation of multiply scattered coherent light: a Monte Carlo model [J]. *Optics Letters*, 2001, 26(15): 1191-1193.
- [35] Lu M Z, Wu Y P, Shi Y, *et al.* Monte Carlo simulation of scattered light with shear waves generated by acoustic radiation force for acousto-optic imaging[J]. *Chinese Physics Letters*, 2012, 29(12): 124302.
- [36] Li S, Cheng Y, Song L, *et al.* Tracking shear waves in turbid medium by light: theory, simulation, and experiment[J]. *Optics Letters*, 2014, 39(6): 1597-1600.
- [37] Li Y J, Huang W J, Ma F C, *et al.* A modified Monte Carlo model of speckle tracking of shear wave induced by acoustic radiation force for acousto-optic elasticity imaging [J]. *Chinese Physics Letters*, 2016, 33(11): 114301.
- [38] Cheng Y, Li R, Li S N, *et al.* Shear wave elasticity imaging based on acoustic radiation force and optical detection [J]. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2012, 38(9): 1637-1645.
- [39] Cheng Y, Li S, Eckersley R J, *et al.* Detecting tissue optical and mechanical properties with an ultrasound modulated optical imaging system in reflection detection geometry [J]. *Biomed Optics Express*, 2015, 6(1): 63-71.
- [40] Nenadic I Z, Qiang B, Urban M W, *et al.* Attenuation measuring ultrasound shearwave elastography and *in vivo* application in post-transplant liver patients [J]. *Physics in Medicine & Biology*, 2017, 62(2): 484-500.
- [41] Mason T G, Weitz D A. Optical measurements of frequency-dependent linear viscoelastic moduli of complex fluids [J]. *Physical Review Letters*, 1995, 74(7): 1250-1253.
- [42] Dasgupta B R, Weitz D A. Microrheology of cross-

- linked polyacrylamide networks[J]. *Physical Review E Statistical Nonlinear & Soft Matter Physics*, 2005, 71(2): 021504.
- [43] W B, Keen S, J P, *et al.* Rheology-New concepts, applications and methods [M]. London: In Tech, 2013: 3.
- [44] Hajjarian Z, Nia H T, Ahn S, *et al.* Laser speckle rheology for evaluating the viscoelastic properties of hydrogel scaffolds[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 37949.
- [45] Hajjarian Z, Nadkarni S K. Evaluation and correction for optical scattering variations in laser speckle rheology of biological fluids[J]. *Plos One*, 2013, 8(5): e65014.
- [46] Wang J, Hosoda M, Tshikudi D M, *et al.* Intraluminal laser speckle rheology using an omnidirectional viewing catheter [J]. *Biomedical Optics Express*, 2017, 8(1): 137-150.
- [47] Hajjarian Z, Tshikudi D M, Nadkarni S K. Evaluating platelet aggregation dynamics from laser speckle fluctuations[J]. *Biomedical Optics Express*, 2017, 8(7): 3502-3515.
- [48] Hajjarian Z, Nadkarni S K. Estimation of particle size variations for laser speckle rheology of materials [J]. *Optics Letters*, 2015, 40(5): 764-767.
- [49] Tearney G J, Bouma B E. Atherosclerotic plaque characterization by spatial and temporal speckle pattern analysis[J]. *Optics Letters*, 2002, 27(7): 533-535.
- [50] Nadkarni S K, Bilenca A, Bouma B E, *et al.* Measurement of fibrous cap thickness in atherosclerotic plaques by spatiotemporal analysis of laser speckle images [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2006, 11(2): 021006.
- [51] Nadkarni S K, Bouma B E, Helg T, *et al.* Characterization of atherosclerotic plaques by laser speckle imaging[J]. *Circulation*, 2005, 112(6): 885-892.
- [52] Tripathi M M, Hajjarian Z, Van Cott E M, *et al.* Assessing blood coagulation status with laser speckle rheology [J]. *Biomedical Optics Express*, 2014, 5(3): 817-831.
- [53] Hajjarian Z, Tripathi M M, Nadkarni S K. Optical thromboelastography to evaluate whole blood coagulation[J]. *Journal of Biophotonics*, 2015, 8(5): 372-381.
- [54] van der Kooij H M, Fokkink R, van der G J, *et al.* Quantitative imaging of heterogeneous dynamics in drying and aging paints[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 34383.
- [55] Hajjarian Z, Nadkarni S K. Correction of optical absorption and scattering variations in laser speckle sheology measurements[J]. *Optics Express*, 2014, 22(6): 6349-6361.
- [56] Hajjarian Z, Xi J Q, Jaffer F A, *et al.* Intravascular laser speckle imaging catheter for the mechanical evaluation of the arterial wall [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2011, 16(2): 026005.
- [57] Kirkpatrick S J, Duncan D D, Fang L. Low-frequency surface wave propagation and the viscoelastic behavior of porcine skin[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2004, 9(6): 1311-1319.
- [58] Jacques S L, Kirkpatrick S J. Acoustically modulated speckle imaging of biological tissues [J]. *Optics Letters*, 1998, 23(11): 879-881.
- [59] Duncan D D, Kirkpatrick S J. Performance analysis of a maximum-likelihood speckle motion estimator [J]. *Optics Express*, 2002, 10(18): 927-941.
- [60] Kirkpatrick S J, Hinds M T, Duncan D D. Acousto-optical characterization of the viscoelastic nature of a nuchal elastin tissue scaffold[J]. *Tissue Engineering*, 2003, 9(4): 645-656.