

# 激光散斑衬比血流成像技术研究进展

李晨曦<sup>1</sup>, 陈文亮<sup>1,2\*</sup>, 蒋景英<sup>1</sup>, 范颖<sup>3</sup>, 杨婧孜<sup>3</sup>, 徐可欣<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>天津大学精密仪器与光电子工程学院, 天津 300072;

<sup>2</sup>天津大学精密测试技术及仪器国家重点实验室, 天津 300072;

<sup>3</sup>天津市计量监督检测科学研究院, 天津 300072

**摘要** 激光散斑衬比血流成像技术是在动态光散射理论及近似模型的基础上,通过分析散斑强度空间或时间起伏特性,实现活体组织中血流成像的技术。该技术具有成像面积大、速度快、分辨率高等优点,在生物医学成像研究及临床诊断中应用广泛。研究人员针对激光散斑成像技术的理论模型、成像方法与应用进行了大量研究。综述了近年来激光散斑成像方法及应用方面的主要进展,并针对提高激光散斑衬比成像分辨率、对比度、成像深度和定量能力进行了讨论。同时对该方法在眼科、微循环、脑科学、皮肤科及术中监测等各领域的应用进行了总结。

**关键词** 医用光学; 光散斑衬比成像; 血流成像; 医学成像

中图分类号 O439

文献标识码 A

doi: 10.3788/CJL201845.0207006

## Laser Speckle Contrast Imaging on *in vivo* Blood Flow: a Review

Li Chenxi<sup>1</sup>, Chen Wenliang<sup>1,2</sup>, Jiang Jingying<sup>1</sup>, Fan Ying<sup>3</sup>, Yang Jingzi<sup>3</sup>, Xu Kexin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>School of Precision Instrument and Optic Electronic Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

<sup>2</sup>State Key Laboratory of Precision Measuring Technology and Instruments, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

<sup>3</sup>Tianjin Institute of Metrological Supervision and Testing, Tianjin 300072, China

**Abstract** Based on the dynamic light scattering and approximate model, laser speckle contrast imaging (LSCI) is a powerful tool for full-field imaging of blood flow by analyzing the characteristics of speckle space or time intensity fluctuation. Because of the advantages of large imaging area, fast speed and high resolution, the technology is used in biomedical imaging research and clinical diagnosis widely. A lot of research on the theoretical models, imaging methods and applications of LSCI are done by many researchers. This review presents the main improvement on method and applications of LSCI. Moreover, we discuss the concepts about increasing resolution, contrast, imaging penetration, and quantitative ability of LSCI. Finally, we review the applications of LSCI in ophthalmology, microcirculation, neuroscience, dermatology and surgical monitoring.

**Key words** medical optics; laser speckle contrast imaging; imaging of blood flow; biomedical imaging

**OCIS codes** 170.3890; 170.0110; 170.6480

## 1 引 言

相干光入射到生物组织等高散射性介质后,背向散射光具有不同的光程及散射角。大量散射光在空间相遇后产生干涉,利用成像器件记录得到的空间干

涉图样称为激光散斑。由于活体组织血液中存在大量红细胞,相干光被运动的红细胞散射后会产生多普勒频移,频移大小与红细胞运动速度直接相关。散射光的频率变化会引起干涉散斑强度及频率的变化,形成动态散斑信号。对动态散斑信号在空间或时间域

收稿日期: 2017-09-08; 收到修改稿日期: 2017-10-12

基金项目: 国家自然科学基金(81401454, 81471698, 81671727)、中国博士后科学基金(2013M541174)、中国博士后国际交流计划(20140066)、天津市应用基础与前沿技术研究计划(16JCZDJC31200)

作者简介: 李晨曦(1983—),男,博士,讲师,主要从事生物医学光学成像及检测技术等方面的研究。

E-mail: lichexi@tju.edu.cn

\* 通信联系人。E-mail: chenwenliang@tju.edu.cn

上的强度及频率变化进行统计分析,就可以得到反映散射粒子流动速率的散斑衬比图像。

Fercher 等<sup>[1]</sup>提出了基于激光散斑空间或时间强度起伏方差统计特征的散斑衬比值算法,研究了散斑衬比值与散射粒子运动速度之间的关系,并首次将其应用于在体眼底视网膜血管血流成像。激光散斑衬比成像方法具有测量范围大、速度快、空间分辨率高、系统简单、可实现实时活体组织动态监测等优点,在科学研究及临床领域的应用较为广泛。近年来,临床检测及诊断需求推动激光散斑衬比成像技术向着成像分辨率更高、成像速度更快、动态范围更大、信噪比更高、定量分析能力更强、可测量参数更多等方向发展。一方面,在动态光散射模型的基础上,新算法的提出与成像系统的改进为提高成像质量以及定量精度提供了基础。另一方面,为适应临床应用需要,成像装置的体积大大减小,速度不断提高,集成度越来越高,并可以与其他方法(如光谱测量、频域成像等)结合,实现活体组织多模态多参数成像,扩大了散斑成像技术的应用场合。<sup>[2]</sup>

## 2 原理与方法

### 2.1 成像原理与算法

根据动态光散射理论及散斑干涉近似模型可知,散斑强度受散射粒子运动速率的调制,其幅度及频率的变化与散射粒子的运动速率直接相关。通过对成像点与空间相邻点(空间滑动窗处理)或时间相邻点(时间滑动窗处理)的散斑信号强度进行标准差与平均值计算,可以得到散斑衬比值,计算公式如下:

$$K = \frac{\sigma}{\langle I \rangle}, \quad (1)$$

式中  $K$  为散斑衬比值,  $\sigma$  为散斑强度标准差,  $\langle I \rangle$  为散斑强度平均值。

根据动态光散射近似模型可知,散斑衬比值  $K$  可以表示为相干光去相关时间  $\tau_c$  的函数:

$$K = \sqrt{\frac{\tau_c}{T} \left[ 1 - \exp\left(-\frac{2T}{\tau_c}\right) \right]}, \quad (2)$$

式中  $T$  为散斑成像曝光时间。当  $T \gg \tau_c$  时,散斑衬比值  $K$  与  $\tau_c$  呈近似线性关系。而  $\tau_c$  与散射粒子运动速度  $v_c$  之间的关系可以表示为

$$v_c = \frac{\lambda}{2\pi\tau_c}, \quad (3)$$

式中  $\lambda$  为相干光波长。在合适的成像条件( $T \gg \tau_c$ )下,激光散斑衬比值  $K$  与散射粒子运动速度  $v_c$  呈反比,这也是利用激光散斑衬比方法进行血流成像

及速率定量分析的基础。Cheng 等<sup>[3]</sup>比较了激光散斑时域统计结果与频域统计方法。比较结果表明,时域处理方法可以在一定程度上抑制静态组织散射造成的影响,分辨率较高,并且对于小血管中的血流具有较高的检测灵敏度。

随着光学检测及成像技术与装置的发展,新成像算法的提出也进一步提高了散斑血流成像的分辨率及成像速度。Zeng 等<sup>[4]</sup>利用血流中红细胞动态散射与静态组织散射引起的散斑信号幅度变化频率不同的特点,通过对散斑强度信号进行傅里叶变换及滤波处理,分别提取出了血流对应的散斑幅度变化高频信号与静态组织对应的低频噪声,滤除低频噪声后可以得到组织中的血流信息。但是该方法需要测量较长时间的散斑强度信号,才能保证傅里叶变换及滤波算法的准确性。Li 等<sup>[5]</sup>提出了基于特征矩阵分解的动态散斑信号提取方法。该方法对动态散斑的时间-空间联合矩阵进行了基于特征值的矩阵分解与滤波,并分离出了与血液流动相关的动态散斑信号。该方法同时利用了动态散斑信号的时域与空间域特征,从 4 帧原始散斑信号中获得了具有较高分辨率及信噪比的散斑血流图像,实现了动态监测。

### 2.2 技术优势

激光散斑衬比成像方法、激光多普勒测速方法、激光多普勒成像技术及光学相干层析血流成像技术都是在动态散射理论的基础上,利用相干检测方法提取组织中运动的散射粒子引起的光频率及强度变化,实现了对其运动速率的定量分析。激光多普勒测速方法的测量范围较小,通常为单点或一定区域内散射粒子的平均速率,缺乏空间分辨成像能力<sup>[6]</sup>。激光多普勒成像技术利用扫描振镜或 CCD 等成像器件实现空间分辨成像。激光多普勒测量方法均需要测量较长时间的组织动态散射信号,采用功率谱处理算法计算多普勒频移,获取散射粒子的运动速率,这也在一定程度上制约了其时间分辨率与动态成像能力<sup>[7]</sup>。光学相干层析血流成像技术具有较高的分辨率及深度分辨能力,其成像速度和成像面积同样受到扫描振镜等器件的制约,不能实现较大范围内血管及血流变化的实时动态测量<sup>[8]</sup>。激光散斑衬比成像方法与以上各种方法相比,具有系统构成简单、成像方式与算法灵活的优点,利用相机与成像镜头组合可实现大面积、高分辨率的快速成像。其处理算法的发展也为提高衬比血流图像信噪比及时间分辨能力提供了基础,可满足临床应用中大面

积、高分辨率、动态成像的需要。

### 3 技术进展

#### 3.1 提高成像质量

对比度、分辨率、信噪比、动态范围以及成像深度是衡量激光散斑衬比血流图像质量的重要指标。影响散斑衬比血流图像质量的主要因素包括静态组织散射以及组织中的微小运动、动态散射次数、光源强度波动与检测随机噪声、相干光偏振特性改变、成像曝光时间与散射粒子速率的不匹配、成像装置像素点与散斑尺寸不匹配等。

在实际应用中,为了提高衬比图像的信噪比,往往需要对空间域(时间域)衬比图像进行时间域(空间域)平均处理。平均的次数越多,得到的血流图像的信噪比越高,但是同时也会引起时间(空间)分辨率的下降。为了平衡成像分辨率及信噪比,Qiu等<sup>[9]</sup>提出了散斑强度的空间-时域联合统计分析方法(STLASCA),并研究了图像帧数以及空间窗大小对散斑衬比图像的影响,优化后的STLASCA可以有效地提高成像信噪比及分辨率。成像系统中的光源信号强度波动以及相机的有限量化误差也是影响衬比值计算精度的重要因素,Song等<sup>[10]</sup>提出了一种基于图像中无血流部分组织散斑强度的血流衬比值校正算法,该算法可以有效地减小测量中的系统误差。

活体组织中背景散射及组织运动干扰会造成散斑衬比图像分辨率及信噪比下降,为提高成像分辨率及信噪比,Miao等<sup>[11]</sup>在图像配准方法的基础上,利用空间卷积方法对原始散斑图进行了分块配准与插值处理。该处理方法有效地减小了运动伪差造成的衬比成像分辨率下降,以及组织背景散射造成的对比度下降,提高了血流衬比图像的分辨率及信噪比。

Humeau-Heurtier等<sup>[12]</sup>提出了基于广义差分算法的散斑衬比算法,定义衬比值 $P_{GD}$ 为

$$P_{GD} = \sum_{k=1}^{N-1} \sum_{l=k+1}^N |P_k(i, j) - P_l(i, j)|, \quad (4)$$

式中 $P_k(i, j)$ 和 $P_l(i, j)$ 分别为第 $k$ 帧和第 $l$ 帧图像中位置为 $(i, j)$ 的像素点的灌注值, $N$ 为散斑图像的总帧数。与单一的空间衬比算法相比,该方法可以有效提高空间分辨率,且对微小血管成像的效果较好。Bricq等<sup>[13]</sup>研究了血流引起的散斑强度调制,并与静态组织的散射影响进行了对比,根据频率特性对散斑衬比值进行校正,通过优化空间域散斑

衬比值计算了滑动窗的大小,平衡了空间分辨率与信噪比,提高了成像质量。

随着图像处理算法的发展,原始散斑图像空间-时间差分以及中值滤波算法不仅可以提高组织血流以及血液体积分数的测量精度<sup>[14]</sup>,还可以对散斑衬比图像进行二值化处理。将其结果作为蒙版,对原始散斑图像进行掩模处理,滤除原始散斑图像中的静态组织,然后重新计算预处理后散斑图像的衬比值,提高了衬比血流成像质量<sup>[15]</sup>。

生物组织表层的散射较大,会影响入射光的穿透深度,也会造成散斑衬比成像方法对深层血管的成像质量较差。为了提高深层血管的成像质量,Rice等<sup>[16]</sup>利用蒙特卡罗模型分析了光在各层组织中的传输路径及散射次数,建立了与散射次数相关的校正系数,同时对入射光进行了空间调制,消除了表面静态散射对动态散斑测量的影响。结果表明,该方法可以有效地提高深层血管的成像分辨率与信噪比。Wang等<sup>[17]</sup>等基于组织静态散射对散斑空间及时间强度调制频率不同的特点,利用计算得到的动态散射比例系数校准了散斑衬比计算结果,有效地消除了表层组织静态散射的影响。此外,改变入射光的形状以及成像方式可以在一定程度上提高成像深度,He等<sup>[18]</sup>等利用柱状透镜将激光光源整形为线光源后再入射到生物组织上,并对线光源扫描样品过程中分别成像得到的10幅散斑血流成像进行加权平均计算,得到了散斑衬比血流图像。该方法对于深度血管以及小血管具有较好的成像能力。华中科技大学李鹏程教授领导的研究小组提出了利用线光源扫描方式实现深层血流检测的方法,研究了提高成像分辨率及信噪比的测量方式及相应算法,并针对临床应用需求开发了灵活多样的激光散斑测量装置<sup>[19]</sup>。

根据光动态散射理论模型可知,散斑衬比值与血流速率的线性关系动态范围受散射次数、成像曝光时间、图像采集速率等多种因素的影响。Choi等<sup>[20]</sup>研究了曝光时间对散斑衬比值与血流速率之间线性关系的影响,并提出了动态曝光的散斑成像方法,针对低流速血流采用较长曝光时间,对高流速血流采用短曝光时间,保证了测量到的衬比值与血流速率的线性关系。

#### 3.2 定量分析

激光散斑衬比值与血流速率在一定条件下呈正比关系这一特性保证了其在定性或半定量血流速率分析中的可靠性。在一些研究中,根据半定量的分

析结果可以区分活体组织中的动脉与静脉<sup>[21]</sup>,而大部分临床检测及诊断应用要求散斑衬比血流成像方法具有更准确的定量能力。Duncan等<sup>[22]</sup>讨论了影响散斑衬比定量分析精度的各种因素,相干光在组织中的散射次数、传输光程、血流速率分布、成像曝光时间及采样率等均会在一定程度上影响散斑衬比值对散射粒子运动去相关时间的逼近。为提高激光散斑衬比技术对血流速率的定量分析能力,Dunn等<sup>[23]</sup>提出了多曝光散斑成像方法,该方法利用不同的曝光时间得到了原始散斑图,并分别计算出其衬比值,然后采用衬比值与曝光时间拟合曲线来逼近光场自相关函数。该方法克服了单次曝光成像动态范围小、定量分析能力差的缺点,可以在一定流速分布假设的前提下获得较为准确的动态散射去相干时间,从而计算得到活体组织中的血流速率。Kazmi等<sup>[24]</sup>从理论分析及近似模型改进方面出发,将散斑测量结果与光散射模型相结合,利用蒙特卡罗等方法模拟出了散射次数对测量到的光场自相关函数的影响,并利用模拟结果对测量得到的血管中的红细胞流速及流量进行了校正,提高了血流速率的测量准确度。

为了校正散射次数对散斑衬比值定量分析的影响,Miao等<sup>[25]</sup>利用532 nm背向散射图像计算得到了活体组织中的血流散射系数,对散斑衬比值进行了校正,提高了血流速率测量的准确性,特别是对小血管中血流速率的测量效果较好。Ramirez-San-Juan等<sup>[26]</sup>分析了散斑尺寸与成像像素尺寸对定量分析精度的影响,比较了不同血流速率分布(高斯分布和洛伦兹分布)对定量分析散斑流速指数的影响<sup>[27]</sup>,提出了简化的激光散斑成像公式,提高了血流速率的测量精度<sup>[28]</sup>。Li等<sup>[29]</sup>提出了散斑衬比频域分析方法,根据散射粒子运动引起的动态散斑频率变化的特性,结合解析模型,对测量到的散斑信号进行傅里叶变换得到了拟合逼近自相关函数的频域函数,从而计算得到了散射粒子的流速,并在一定程度上消除了光源光强变化对流速定量测量的影响。

### 3.3 与其他方法结合

激光散斑测量系统具有组成简单、集成度高的优点,可以较为方便地与其他成像方法及仪器结合,实现多参数多模态成像。Wang等<sup>[30]</sup>采用彩色相机与多个波长激光器组合的方式,同时测量得到了激光散斑及内源性吸收光谱信号,并分别计算得到了组织中的血流速率、血红蛋白浓度、血氧饱和度等生理参数。激光散斑衬比系统还可以与空间频域成像系统结合,

Li等<sup>[19]</sup>利用空间光调制器对入射光波前进行了调制,一方面提高了激光散斑的成像深度,减小了表层散射对血流速率定量分析的影响;另一方面利用空间频域成像结果计算出了组织的光学参数,扩展了其在深层组织及血管病变诊断方面的应用。

在散斑衬比图像信息处理方面,Feng等<sup>[31]</sup>将光学投影层析成像技术中的投影反构算法应用于散斑血流成像,并利用透射散斑信号实现了三维血流成像。Abdurashitov等<sup>[32]</sup>利用离轴全息成像系统与全息投影算法实现了组织中不同深度血流的3D成像,成像深度为0.7 mm,深度分辨率约为10  $\mu\text{m}$ 。

在临床应用方面,散斑成像系统可以与光纤内窥成像系统结合,通过成像光纤束传导散斑图像可以实现血流速率的内窥式测量。在牙科应用方面,根据牙齿中血流速率的变化可以实现脉搏波与心律周期的检出,这可为穿戴式脉搏测量装置提供参考<sup>[33]</sup>。激光散斑技术与光学清透方法结合不仅可以提高成像深度,还可以实时监测较深动脉、静脉的成像以及血流速率、血管直径的动态变化<sup>[34]</sup>。

### 3.4 仪器设计进展

临床诊断与监测应用要求激光散斑衬比成像系统具有更大的成像范围、更快的成像速度、更高的空间分辨率及信噪比,成像装置体积更小,处理速度更快,可在不同场合实现实时成像及远程监测。针对临床要求,研究人员在激光散斑成像测量方式及处理算法方面进行了深入研究,采用暗场照明方式可以在一定程度上提高在体测量的分辨率及信噪比<sup>[35]</sup>。不同的光源入射方式可以在一定程度上提高成像深度及分辨率<sup>[18]</sup>。光纤内窥成像方式扩展了激光散斑衬比成像方法在深部组织及器官血流监测方面的应用<sup>[33]</sup>。随着人工智能技术及计算机技术的发展,尤其是以图形处理器(GPU)与并行运算为代表的图像处理技术在硬件性价比及处理速度上的提高,为激光散斑信号同步采集、血流衬比值计算、血流图像动态分析提供了有力的手段<sup>[36]</sup>。图像处理技术及人工智能算法的发展也使得基于散斑血流衬比图像的自动分析诊断成为可能,拓展了激光散斑成像技术的应用范围,为个性化医疗及穿戴式医疗提供了技术支持<sup>[37]</sup>。

随着半导体技术的发展,激光光源与成像装置日趋小型化,激光散斑衬比血流成像系统也从专用医疗设备向着可实现日常应用的个性化医疗仪器方向发展。采用家用单反相机<sup>[38]</sup>、智能手机以及网络摄像头<sup>[39]</sup>等个人成像装置也可以实现在体组织中

血流的动态成像,为其进一步应用于个人医疗以及穿戴式医疗提供了基础。

## 4 应用进展

激光散斑衬比成像系统在活体组织血流监测中的应用比较广泛,特别是针对浅层组织血管的成像效果较好,可用于分析血流速率、组织血流灌注指数以及血管形态,并可实现动态监测。在临床医学各个领域,如眼底成像、微循环成像、脑科学研究、皮肤创伤研究及术中监测等,激光散斑血流衬比成像方法应用得更广泛。

### 4.1 眼底血管成像

眼底视网膜组织的吸收及散射较小,并含有丰富的血管网络,适合采用各种光学方法,特别是激光散斑衬比成像技术进行血管无创成像与动态监测。各种慢性病,如糖尿病等,均会引起视网膜血管并发症,早期诊断与监测是治疗控制各种慢性病变的关键。Fercher等<sup>[1]</sup>首次提出了激光散斑衬比成像技术,并采用视网膜成像结果来验证成像效果。成像结果表明,该方法在临床上具有巨大的应用价值和前景。Srienc等<sup>[40]</sup>利用激光散斑成像方法测量了视网膜血管的直径以及血流速率,并根据光刺激作用下血管的动态反应评估了血管的健康程度,为眼底血管慢性病变监测及治疗效果评估提供了参考方法。Neganova等<sup>[41]</sup>将散斑衬比血流成像方法与基于人工智能技术的图像特征识别与分割算法相结合,实现了眼底血管自动识别、直径测量与血流灌注指数监测。在此基础上,分析了整个视网膜中血管直径及血流速率随血管紧张素、血管扩张剂及麻醉剂水平变化而产生的动态变化,可为临床诊断与治疗提供参考。目前,日本拓普康公司生产的眼底功能成像仪器已经成功实现了商业化,并已用于临床眼科检查中的眼底微血管成像、血流速率以及血氧含量的半定量测量<sup>[42]</sup>。

### 4.2 微循环检测

人体微循环直接参与组织、细胞之间的物质、能量、信息传递。微循环中的血流速率、灌注率、血氧代谢等指标反映了某些慢性病的病理进展情况,对慢性病的检测、诊断以及治疗效果监控十分重要。Humeau-Heurtier<sup>[12]</sup>等利用基于广义差分(GD)算法的散斑衬比成像方法测量出了人体前臂皮肤组织的微循环灌注率,并研究了在血管阻塞-重灌注模型中局部组织微循环灌注的动态变化过程,为临床微循环健康状态评估与监测提供了参考。Khali<sup>[43]</sup>等

测量分析了不同年龄人群微循环中血流速率与脉搏波速度之间的相关性。测量结果表明,微循环中的血流指标与心血管功能健康度具有较强的相关性,可对早期心血管病变进行预警。

微循环中的毛细血管直径较小,红细胞在毛细血管中往往以单个的、不连续的方式通过毛细血管,并与组织直接进行血氧交换。利用低相干光散斑信号可以实现单个红细胞运动分辨。单个像素散斑强度受到通过该点红细胞的调制,对相邻像素点动态散斑信号进行相关分析,可以得到红细胞通过两个位置的时间,从而可以计算得到微循环中红细胞的流速。实验结果表明,该方法不仅可以准确测量出单个红细胞的瞬时运动速率,而且可以定量分析生理状态改变引起的红细胞的流速变化<sup>[44]</sup>。

激光散斑技术也可以用于肝脏、肾脏等人体器官中微血管血流灌注与血氧代谢检测,在器官移植及修复手术中微循环功能评估与监测方面的应用前景较为广阔。Eriksson等<sup>[45]</sup>利用激光散斑成像方法对小鼠活体肝微循环进行了监测。实验结果表明,在分别阻塞肝动脉、门静脉以及所有血管的情况下,肝部散斑衬比值明显下降,测量得到的血流灌注指数与暗场成像技术测量得到的血流速率具有较好的相关性。Li等<sup>[46]</sup>分析了肝昏迷以及重新灌注后肝部损伤微血管修复以及微循环恢复情况,为评估肝细胞损伤提供了参考。

### 4.3 脑科学研究

在脑科学研究中,血流速率、氧合血红蛋白(HbO)与去氧血红蛋白(Hb)含量等参数与脑部生理活动状态直接相关<sup>[47]</sup>。选择合适波长的激光光源,将激光散斑衬比值与内源性吸收信号测量相结合,不仅具有较高的空间分辨及动态成像能力,还可以同时获取以上参数,这使得其在脑部血管病变以及生理活动动态监测方面的应用潜力较大<sup>[48]</sup>。Qin等<sup>[49]</sup>利用小鼠中风模型,比较了中风以及重新灌注过程中,中风区域及正常区域血流、HbO以及Hb浓度的变化,为中风治疗及中风引起的血管病变诊断提供了参考。Ayata等<sup>[50]</sup>在测量血流灌注指数的基础上,研究了正常及中风后鼠脑部血管形态及血流速率等生理参数的变化,为临床中风深度评估提供了参考。

针对脑科学研究热点需要,激光散斑技术可以用于生理刺激作用下脑部特定区域血流及血氧代谢的动态监测,可为脑功能区域定位及脑部神经活动研究提供参考。Durduran等<sup>[51]</sup>研究了小鼠前爪及

后爪受到电刺激作用后,脑部血流的空间-时间动态变化,实现了较高的分辨率及测量精度,定位了不同部位刺激对应的大脑区域。Semyachkina-Glushkovskaya 等<sup>[52]</sup>利用小波变换分析获取了脑部血流散斑衬比信号变化与血脑屏障通透性之间的关系,并监测到了血脑屏障通透性改变后静脉以及微血管血流的变化情况。随着激光光源及成像器件的小型化与集成度的提高,Miao 等<sup>[53]</sup>设计了一种高度集成的可以直接固定在活体动物脑部的激光散斑测量系统,分析了散斑信号噪声模型,提出了可校正运动伪差的算法,实现了运动中小鼠脑血流的检测,为相关脑科学研究提供了基础。

#### 4.4 皮肤创伤研究

激光散斑衬比技术不仅可以实现血流测量,而且可以根据动态散斑强度分布获取组织活性等信息,在皮肤创伤及治疗效果评估等研究中发挥了较大作用。Stewart 等<sup>[54]</sup>比较了激光多普勒方法与散斑衬比成像技术测量皮肤烧伤瘢痕中血液灌注指数的结果,结果表明,两者具有较高的正相关性。激光散斑技术具有大面积快速成像的能力,在皮肤创伤监测以及损伤过程中血管与血流动态监测方面具有巨大的应用潜力。Choi 等<sup>[55]</sup>利用激光散斑衬比血流成像技术研究了鼠背皮肤褶皱模型中的血流血管在一定波长光刺激下的动态变化,为临床上皮肤创伤监测以及康复疗法与评估提供了参考。Ragol 等<sup>[56]</sup>根据生物组织的散射特性,在相干光动态散射模型基础上提出了组织静态散斑指数,研究了静态散斑与动态散斑在皮肤烧伤深度评估及恢复过程监测方面的应用。

#### 4.5 手术与治疗过程监测

激光散斑衬比成像系统可以方便地与光学显微镜等成像装置组合,其无接触测量、成像面积大、速度快的优势,可以充分满足手术以及治疗过程中监测的要求。任杰等<sup>[57]</sup>将激光散斑衬比血流成像方法应用于光动力治疗鲜红斑痣过程中的血流灌注监测,定量评估出了光动力治疗后的微循环改变,从而对治疗剂量进行控制,临床效果良好<sup>[58]</sup>。蒋梅君等<sup>[59]</sup>利用激光散斑血流成像对 84 例成年烧伤患者创面愈合时间进行了预测。贾亚威等<sup>[60]</sup>利用激光散斑技术对中医理疗效果进行了评估。Kruijt 等<sup>[61]</sup>利用激光散斑技术监测了肿瘤光动力疗法中血流速率、血管性形态的变化,为肿瘤光动力疗法机理研究以及效果评估提供了参考。Parthasarathy 等<sup>[62]</sup>在神经外科手术中应用激光散斑血流成像技

术实时监测脑部血流,并用同步心电信号作为参考,滤除了成像中的运动伪影,为脑外科手术中的监测提供了有力的手段。在一些脑部肿瘤切除手术中,清除病灶但不影响脑部其他区域的功能是十分重要的,Klijn 等<sup>[63]</sup>在神经外科手术中,利用激光散斑技术测量了病人在清醒状态下脑部不同区域血流速率在受到肌肉电刺激过程中的变化情况,从而可以判断该区域是病灶区还是功能区,并据此决定手术的切除范围。该方法得到的评估结果与临床上常用的脑电标准评估结果比较一致,为激光散斑成像方法用于脑部功能区域识别与手术中监测评估提供了基础。

#### 4.6 其他应用

激光散斑技术在其他领域也有着广泛应用。在临床内窥镜检查中,激光散斑成像方法可以获取血流灌注指数,采用归一化预处理方法可以有效消除内窥镜光纤引起的图像强度分布畸变,提高了内窥镜散斑的成像分辨率<sup>[64]</sup>。小型化的激光散斑血流衬比测量装置也可以与各种牙科诊疗设备结合,测量牙龈部分的血流灌注情况,可用于牙周病的辅助诊断<sup>[65]</sup>。

淋巴循环也是循环系统的重要辅助部分,是血液循环的重要补充。淋巴循环中含有少量的大分子蛋白及细胞,在淋巴流动过程中产生的动态散射也会引起散斑强度变化。由于其流速相对较慢,需采用曝光时间较长的激光散斑图像进行处理分析,从而实现在体组织淋巴循环无创成像<sup>[66]</sup>。鼠耳发炎模型成像结果表明,该方法可以用于组织-血管-淋巴循环检测以及各种外部刺激造成的炎症反应检测<sup>[67]</sup>。

在生物组织中,组织应力也会引起组织微小位移,从而造成散斑信号强度及分布的变化。通过分析散斑时序信号的衬比值,可以得到生物组织应变参数<sup>[68]</sup>。利用激光散斑时域信号相关性分析还可以监测细胞活性<sup>[69]</sup>。

## 5 结束语

激光散斑血流衬比成像技术可以实现在体组织的大面积、高分辨、动态成像,近 30 余年来在科学研究及临床中应用广泛。目前,激光散斑技术的研究热点主要包括两方面:其一,集中在成像方法及成像系统上的改进上,包括提高成像分辨率、成像速率等以及实现定量分析;其二,为了满足临床应用的需要,激光散斑成像装置向着小型化、集成化、多模态、

多参数测量等方向发展,在临床诊断及监测领域的应用越来越广泛。

激光散斑衬比成像方法与激光多普勒及扩散光相关谱测量技术类似,基于动态光散射的基本原理,利用各种近似模型逼近散射光自相关函数获得运动散射粒子的速率<sup>[70]</sup>。目前在激光散斑衬比血流成像算法研究中,需要解决的共性问题为散斑形成机理。虽然散斑强度相关函数与运动中的散射粒子浓度、速度分布、光散射次数等多种因素相关,但传统散斑衬比测量中只考虑了散斑衬比值与散射粒子平均速度之间的关系。实际上散斑衬比结果与散射粒子单位时间内的流量相关性更高<sup>[24]</sup>。在散斑衬比成像技术研究中,借鉴包括激光多普勒、相干层析成像、扩散光相关谱测量等领域的模型及算法,可提高在体血流速率及流量的定量测量能力,这对于拓展激光散斑衬比成像技术的应用具有十分重要的意义。

### 参 考 文 献

- [1] Fercher A F, Briers J D. Flow visualization by means of single-exposure speckle photography[J]. *Optics Communications*, 1981, 37(5): 326-330.
- [2] Vaz P G, Humeau-Heurtier A, Figueiras E, *et al.* Laser speckle imaging to monitor microvascular blood flow: A review [J]. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, 2016, 9: 106-120.
- [3] Cheng H, Yan Y, Duong T Q. Temporal statistical analysis of laser speckle images and its application to retinal blood-flow imaging[J]. *Optics Express*, 2008, 16(14): 10214-10219.
- [4] Zeng Y, Wang M, Feng G, *et al.* Laser speckle imaging based on intensity fluctuation modulation [J]. *Optics Letters*, 2013, 38(8): 1313-1315.
- [5] Li C, Wang R. Dynamic laser speckle angiography achieved by eigen-decomposition filtering[J]. *Journal of Biophotonics*, 2016, 10(6/7): 805-810.
- [6] Fredriksson I, Larsson M, Strömberg T. Model-based quantitative laser Doppler flowmetry in skin [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2010, 15(5): 057002.
- [7] Liebert A, Żołek N, Maniewski R, *et al.* Decomposition of a laser-Doppler spectrum for estimation of speed distribution of particles moving in an optically turbid medium: Monte Carlo validation study[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2006, 51(22): 5737-5751.
- [8] Wang R K, Zhang Q, Li Y, *et al.* Optical coherence tomography angiography-based capillary velocimetry [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2017, 22(6): 066008.
- [9] Qiu J, Li P, Luo W, *et al.* Spatiotemporal laser speckle contrast analysis for blood flow imaging with maximized speckle contrast[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2010, 15(1): 016003.
- [10] Song L, Elson D S. Effect of signal intensity and camera quantization on laser speckle contrast analysis [J]. *Biomedical Optics Express*, 2013, 4(1): 89-104.
- [11] Miao P, Rege A, Li N, *et al.* High resolution cerebral blood flow imaging by registered laser speckle contrast analysis[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2010, 57(5): 1152-1157.
- [12] Humeau-Heurtier A, Mahé G, Abraham P. Microvascular blood flow monitoring with laser speckle contrast imaging using the generalized differences algorithm [J]. *Microvascular Research*, 2015, 98: 54-61.
- [13] Bricq S, Mahé G, Rousseau D, *et al.* Assessing spatial resolution versus sensitivity from laser speckle contrast imaging: Application to frequency analysis [J]. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 2012, 50(10): 1017-1023.
- [14] Yokoi N, Shimatani Y, Kyoso M, *et al.* Imaging of blood flow and blood concentration change in a frame rate using laser speckle: Methods for image analysis [J]. *Optics & Laser Technology*, 2014, 64(6): 352-362.
- [15] Gnyawali S C, Blum K, Pal D, *et al.* Retooling laser speckle contrast analysis algorithm to enhance non-invasive high resolution laser speckle functional imaging of cutaneous microcirculation[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 41048.
- [16] Rice T B, Kwan E, Hayakawa C K, *et al.* Quantitative, depth-resolved determination of particle motion using multi-exposure, spatial frequency domain laser speckle imaging[J]. *Biomedical Optics Express*, 2013, 4(12): 2880-2092.
- [17] 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.
- [18] He H, Tang Y, Zhou F, *et al.* Lateral laser speckle contrast analysis combined with line beam scanning illumination to improve the sampling depth of blood flow imaging [J]. *Optics Letters*, 2012, 37(18): 3774-3776.
- [19] Li Y, Liu R, Wang Y, *et al.* Detecting relative speed changes of moving objects through scattering medium by using wavefront shaping and laser speckle contrast analysis[J]. *Optics Express*, 2016, 24(8): 8382-

- 8390.
- [20] Choi B, Ramirez-San-Juan J C, Lotfi J, *et al.* Linear response range characterization and *in vivo* application of laser speckle imaging of blood flow dynamics[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2006, 11(4): 041129.
- [21] Feng N, Qiu J, Li P, *et al.* Simultaneous automatic arteries-veins separation and cerebral blood flow imaging with single-wavelength laser speckle imaging [J]. *Optics Express*, 2011, 19(17): 15777-15791.
- [22] Duncan D D, Kirkpatrick S J. Can laser speckle flowmetry be made a quantitative tool?[J]. *Journal of the Optical Society of America A*, 2008, 25(8): 2088-2094.
- [23] Dunn A K, Parthasarathy A B, Gopal A, *et al.* Robust flow measurement with multi-exposure speckle imaging[J]. *Optics Express*, 2008, 16(3): 1975-1989.
- [24] Kazmi S M, Faraji E, Davis M A, *et al.* Flux or speed? Examining speckle contrast imaging of vascular flows[J]. *Biomedical Optics Express*, 2015, 6(7): 2588-2608.
- [25] Miao P, Chao Z, Feng S, *et al.* Local scattering property scales flow speed estimation in laser speckle contrast imaging [J]. *Laser Physics Letters*, 2015, 12(7): 75601.
- [26] Ramirez-San-Juan J C, Mendez-Aguilar E, Salazar-Hermenegildo N, *et al.* Effects of speckle/pixel size ratio on temporal and spatial speckle-contrast analysis of dynamic scattering systems: Implications for measurements of blood-flow dynamics [J]. *Biomedical Optics Express*, 2013, 4(10): 1883-1889.
- [27] Ramirez-San-Juan J C, Ramos-Garcia R, Martinez-Niconoff G, *et al.* Simple correction factor for laser speckle imaging of flow dynamics [J]. *Optics Letters*, 2014, 39(3): 678-681.
- [28] Ramirez-San-Juan J C, Nelson J S, Choi B. Comparison of Lorentzian- and Guassian-based approaches for laser speckle imaging of blood flow dynamics[C]. *SPIE*, 2006, 6079: 607924.
- [29] Li H, Zhang H F, Lu H, *et al.* Directly measuring absolute flow speed by frequency-domain laser speckle imaging[J]. *Optics Express*, 2014, 22(17): 21079-21087.
- [30] Wang J, Wang Y, Li B, *et al.* Dual-wavelength laser speckle imaging to simultaneously access blood flow, blood volume, and oxygenation using a color CCD camera[J]. *Optics Letters*, 2013, 38(18): 3690-3692.
- [31] Feng G, Chen J, Lu X, *et al.* Laser speckle projection tomography[J]. *Optics Letters*, 2013, 38(15): 2654-2656.
- [32] Abdurashitov A, Bragina O, Sindeeva O, *et al.* Off-axis holographic laser speckle contrast imaging of blood vessels in tissues [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2017, 22(9): 091514.
- [33] Regan C, Yang B Y, Mayzel K C, *et al.* Fiber-based laser speckle imaging for the detection of pulsatile flow[J]. *Lasers in Surgery & Medicine*, 2015, 47(6): 520-525.
- [34] Shi R, Chen M, Tuchin V V, *et al.* Accessing to arteriovenous blood flow dynamics response using combined laser speckle contrast imaging and skin optical clearing [J]. *Biomedical Optics Express*, 2015, 6(6): 1977-1989.
- [35] Sturesson C, Milstein D M J, Post I C J H, *et al.* Laser speckle contrast imaging for assessment of liver microcirculation[J]. *Microvascular Research*, 2013, 87(5): 34-40.
- [36] Yang O, Cuccia D J, Choi B. Real-time blood flow visualization using the graphics processing unit [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2011, 16(1): 016009.
- [37] Postnov D D, Tuchin V V, Sosnovtseva O. Estimation of vessel diameter and blood flow dynamics from laser speckle images [J]. *Biomedical Optics Express*, 2016, 7(7): 2759-2768.
- [38] Yang O, Choi B. Laser speckle imaging using a consumer-grade colorcamera [J]. *Optics Letters*, 2012, 37(19): 3957-3959.
- [39] Richards L M, Kazmi S M S, Davis J L, *et al.* Low-cost laser speckle contrast imaging of blood flow using a webcam [J]. *Biomedical Optics Express*, 2013, 4(10): 2269-2283.
- [40] Srienc A I, Kurthnelson Z L, Newman E A. Imaging retinal blood flow with laser speckle flowmetry[J]. *Frontiers in Neuroenergetics*, 2010, 2(2): 128-141.
- [41] Neganova A Y, Postnov D D, Jacobsen J C B, *et al.* Laser speckle analysis of retinal vascular dynamics [J]. *Biomedical Optics Express*, 2016, 7(4): 1375-1384.
- [42] Izhaky D, Nelson D A, Burgansky-Eliash Z, *et al.* Functional imaging using the retinal function imager: Direct imaging of blood velocity, achieving fluorescein angiography-like images without any contrast agent, qualitative oximetry, and functional metabolic signals [J]. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 2009, 53(4): 345-351.
- [43] Khalil A, Humeauheurtier A, Abraham P, *et al.* Laser speckle contrast imaging: Age-related changes in microvascular blood flow and correlation with pulse-wave velocity in healthy subjects[J]. *Journal of*



- Biomedical Optics, 2014, 20(5): 051010.
- [44] Li C, Wang R. Velocity measurements of heterogeneous RBC flow in capillary vessels using dynamic laser speckle signal [J]. Journal of Biomedical Optics, 2017, 22(4): 046002.
- [45] Eriksson S, Nilsson J, Lindell G, *et al.* Laser speckle contrast imaging for intraoperative assessment of liver microcirculation: A clinical pilot study [J]. Medical Devices Evidence & Research, 2014, 7: 257-261.
- [46] Li C H, Wang H D, Hu J J, *et al.* The monitoring of microvascular liver blood flow changes during ischemia and reperfusion using laser speckle contrast imaging [J]. Microvascular Research, 2014, 94(7): 28-35.
- [47] Dunn A K, Bolay H, Moskowitz M A, *et al.* Dynamic imaging of cerebral blood flow using laser speckle [J]. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2001, 21(3): 195-201.
- [48] Dunn A K, Devor A, Dale A M, *et al.* Spatial extent of oxygen metabolism and hemodynamic changes during functional activation of the rat somatosensory cortex [J]. NeuroImage, 2005, 27(2): 279-290.
- [49] Qin J, Shi L, Reif R, *et al.* Fast synchronized dual-wavelength laser speckle imaging system for monitoring hemodynamic changes in a stroke mouse model [J]. Optics Letters, 2012, 37(19): 4005-4007.
- [50] Ayata C, Dunn A K, Gursoyozdemir Y, *et al.* Laser speckle flowmetry for the study of cerebrovascular physiology in normal and ischemic mouse cortex [J]. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2004, 24(7): 744-755.
- [51] Durduran T, Burnett M G, Yu G, *et al.* Spatiotemporal quantification of cerebral blood flow during functional activation in rat somatosensory cortex using laser-speckle flowmetry [J]. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2004, 24(5): 518-525.
- [52] Semyachkina-Glushkovskaya O, Abdurashitov A, Pavlov A, *et al.* Laser speckle imaging and wavelet analysis of cerebral blood flow associated with the opening of the blood-brain barrier by sound [J]. Chinese Optics Letters, 2017, 15(9): 090002.
- [53] Miao P, Lu H, Liu Q, *et al.* Laser speckle contrast imaging of cerebral blood flow in freely moving animals [J]. Journal of Biomedical Optics, 2011, 16(9): 090502.
- [54] Stewart C J, Frank R, Forrester K R, *et al.* A comparison of two laser-based methods for determination of burn scar perfusion: Laser Doppler versus laser speckle imaging [J]. Burns, 2005, 31(6): 744-752.
- [55] Choi B, Kang N M, Nelson J S. Laser speckle imaging for monitoring blood flow dynamics in the *in vivo* rodent dorsal skin fold model [J]. Microvascular Research, 2004, 68(2): 143-146.
- [56] Ragol S, Remer I, Shoham Y, *et al.* Static laser speckle contrast analysis for noninvasive burn diagnosis using a camera-phone imager [J]. Journal of Biomedical Optics, 2015, 20(8): 086009.
- [57] Ren J, Chen D F, Wang Y, *et al.* Recent advances in optical imaging techniques for clinical assessment of port wine stains [J]. Chinese Journal of Laser Medicine & Surgery, 2013, 22(4): 224-231.  
任杰, 陈德福, 王颖, 等. 鲜红斑痣光学测评技术的研究进展 [J]. 中国激光医学杂志, 2013, 22(4): 224-231.
- [58] Ren J, Li P, Zhao H, *et al.* Assessment of tissue perfusion changes in port wine stains after vascular targeted photodynamic therapy: A short-term follow-up study [J]. Lasers in Medical Science, 2014, 29(2): 781-788.
- [59] Jiang M J, Chu Z G, Xie Q H, *et al.* Application of laser speckle perfusion imaging in predicting wound healing time of burn patients [J]. Chinese Journal of Burns, 2016, 32(12): 721-724.  
蒋梅君, 褚志刚, 谢琼慧, 等. 激光散斑血流成像在预测烧伤患者创面愈合时间中的应用 [J]. 中华烧伤杂志, 2016, 32(12): 721-724.
- [60] Jia Y W, Yang H, Li R, *et al.* Measurement of physical therapy efficiency of traditional Chinese medicine by laser speckle blood flow imaging [J]. Optics and Precision Engineering, 2017, 25(6): 1410-1417.  
贾亚威, 杨晖, 李然, 等. 激光散斑血流成像对中医理疗功效的检测 [J]. 光学精密工程, 2017, 25(6): 1410-1417.
- [61] Kruijt B, de Bruijn H S, van der Ploeg-van den Heuvel A, *et al.* Laser speckle imaging of dynamic changes in flow during photodynamic therapy [J]. Lasers in Medical Science, 2006, 21(4): 208-212.
- [62] Parthasarathy A B, Weber E L, Richards L M, *et al.* Laser speckle contrast imaging of cerebral blood flow in humans during neurosurgery: A pilot clinical study [J]. Journal of Biomedical Optics, 2010, 15(6): 066030.
- [63] Klijn E, Hulscher H C, Balvers R K, *et al.* Laser speckle imaging identification of increases in cortical microcirculatory blood flow induced by motor activity during awake craniotomy [J]. Journal of Neurosurgery, 2013, 118(2): 280-286.

- [64] Zhang H, Li P, Feng N, *et al.* Correcting the detrimental effects of nonuniform intensity distribution on fiber-transmitting laser speckle imaging of blood flow[J]. *Optics Express*, 2012, 20(1): 508-517.
- [65] Regan C, White S M, Yang B Y, *et al.* Design and evaluation of a miniature laser speckle imaging device to assess gingival health[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2016, 21(10): 104002.
- [66] Kalchenko V, Kuznetsov Y, Meglinski I, *et al.* Label free *in vivo* laser speckle imaging of blood and lymph vessels [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2012, 17(5): 050502.
- [67] Kalchenko V, Kuznetsov Y, Preise D, *et al.* Ear swelling test by using laser speckle imaging with a long exposure time[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2014, 19(6): 060502.
- [68] Duncan D D, Hinds M T, Wang R K, *et al.* Quantitative temporal speckle contrast imaging for tissue mechanics[J]. *Journal of the Optical Society of America A*, 2007, 24(12): 3728-3734.
- [69] Jr B R, Gonzálezpeña R J, Viana D C, *et al.* Dynamic laser speckle analyzed considering inhomogeneities in the biological sample[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2017, 22(4): 045010.
- [70] Poh C L, Dong J, Lee K, *et al.* Optical methods for blood perfusion measurement—theoretical comparison among four different modalities [J]. *Journal of the Optical Society of America A*, 2015, 32(5): 860-866.