

· 特邀综述 ·

基于太赫兹量子级联激光器的生物医学成像研究进展

符张龙¹, 李锐志^{1,2}, 李弘义^{1,2}, 邵棣祥¹, 曹俊诚^{1*}

¹中国科学院上海微系统与信息技术研究所太赫兹固态技术重点实验室, 上海 200050;

²中国科学院大学, 北京 100049

摘要 太赫兹 (THz) 波对生物医学组织具有天然的非电离性、含水量敏感性和浅层穿透性等特点, 这使得其非常适合应用于生物医学成像。由于太赫兹量子级联激光器 (THz QCL) 具有激射功率高、光束质量好、调制速率高、体积小等特点, 基于 THz QCL 的生物医学成像系统相较于其他主动式生物医学成像系统成像信噪比高、成像分辨率高、成像速度快、结构更紧凑。基于此, 对基于 THz QCL 的生物医学成像研究进展进行综述, 并对 THz 生物成像优势、THz QCL 生物医学成像优势、生物医学成像系统、生物医学成像目标进行了总结, 对其未来发展方向进行了展望。

关键词 医用光学; 太赫兹成像; 量子级联; 激光器; 生物医学

中图分类号 Q-334

文献标志码 A

doi: 10.3788/CJL202047.0207014

Progress in Biomedical Imaging Based on Terahertz Quantum Cascade Lasers

Fu Zhanglong¹, Li Ruizhi^{1,2}, Li Hongyi^{1,2}, Shao Dixiang¹, Cao Juncheng^{1*}

¹Key Laboratory of Terahertz Solid-State Technology, Shanghai Institute of Microsystem and Information Technology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200050, China;

²University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract Terahertz (THz) waves are ideal for biomedical imaging because of its natural non-ionization properties, sensitivity to moisture, and penetration depth in biomedical tissues. The THz quantum cascade laser (QCL) has advantages of high power, good-quality spot, fast modulation rate, and tiny size. Compared with traditional biomedical imaging systems, the biomedical imaging systems based on THz QCL have a superior signal-to-noise ratio, higher imaging resolution, faster imaging speed, and more compact structure. This study reviewed the progress on the research of biomedical imaging systems based on THz QCL. Furthermore, this study also summarized the advantages of THz bioimaging, THz QCL biomedical imaging, biomedical imaging systems, and biomedical imaging goals. Moreover, the direction of future developments is viewed.

Key words medical optics; terahertz imaging; quantum cascade; laser; biomedical

OCIS codes 170.3890; 110.6795; 140.5965; 000.1430

1 引 言

太赫兹 (THz) 波通常是指频率为 100 GHz 到 10 THz, 响应波长在 3 mm 到 30 μm 范围内, 以及频谱范围相当宽的电磁波^[1]。THz 光子较低的能量使得其具有天然的组织非电离性; 由于水分对该波段光子具有强吸收作用, 而生物组织的水分往往

会随着组织类型的变化而变化, 因此可以利用该特点进行灰度成像; 同时, 脂肪等组织水分少, THz 波在这些介质中能传输一定的距离, 即有一定的生物组织浅层穿透性, 结合小景深系统, 可用于实现浅层层析成像。这些特性使得利用 THz 成像在生物医学成像应用上实现快速无损诊断成为可能^[2-4]。

本文主要介绍将太赫兹量子级联激光器 (THz

收稿日期: 2019-10-14; 修回日期: 2019-11-07; 录用日期: 2019-11-14

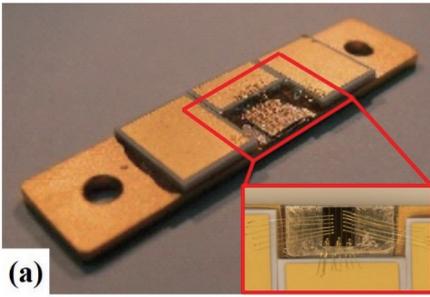
基金项目: 国家重点研发计划 (2017YFF0106302, 2017YFA0701005, 2018YFB1801502)、国家自然科学基金 (61927813, 61975225, 61875220, 61775229, 61704181)、中国科学院基础前沿科学研究计划 (ZDBS-LY-JSC009)、上海市青年科技英才扬帆计划 (17YF1429900)

* E-mail: jccao@mail.sim.ac.cn

QCL)作为光源的主动式 THz 生物医学成像系统的研究进展,对系统的成像时间、成像分辨率等关键参数进行综述,并对 THz 生物医学成像的发展方向进行讨论。

2 THz QCL 简介

THz 技术的发展离不开源、探测器和调制器等核心器件的研究发展,而 THz QCL 作为最有潜力的核心光源也成为了研究重点之一。自 2002 年 Köhler 等^[5]研制出首个 THz QCL 以来,在国内外众多课题组共同努力下,在 THz QCL 的工作频点、



激射功率、工作温度等方面取得了系列进展。目前, THz QCL 工作频点范围为 0.93~5.20 THz^[6-7]、激射功率为 230 mW(连续功率)/1.56 W(脉冲峰值功率)^[8-11]、工作温度约为 200 K^[12-13]。THz QCL 因具有结构紧凑、频点可调、功率高等优点而在 THz 成像领域备受关注。

THz QCL 实物图及工作原理如图 1 所示,图中 E_c 为导带能级, $\hbar\omega$ 为 THz 光子能量。THz QCL 是一种基于量子阱子带间跃迁的单极器件,电子在导带中不同子带间跃迁从而实现激光的辐射,辐射频率由子带间能级差决定^[14]。

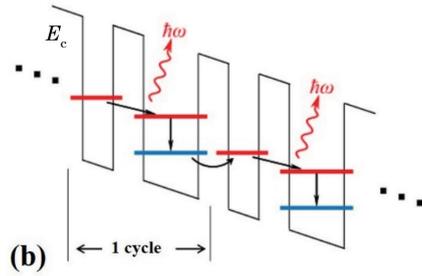


图 1 THz QCL。(a) THz QCL 实物图;(b) THz QCL 工作原理

Fig. 1 THz QCL. (a) Physical map of THz QCL; (b) operation principle of THz QCL

目前,已经设计出包括啁啾超晶格结构^[5]、束缚态向连续态跃迁结构^[15]以及共振声子结构^[16]在内的多种有源区结构来实现 THz QCL 的粒子数反转。

3 基于 THz QCL 的生物医学成像研究进展

3.1 透射成像

2006 年, Kim 等^[17-18]搭建了如图 2 所示的 THz 透射成像系统。该系统使用 3.7 THz QCL(峰值功率:4 mW、调制频率:1 kHz、脉宽:300 ns、工作温度:28 K)作为 THz 源,将锗微热辐射计作为探测器,将生物医学样品固定在平移台进行移动扫描透射成像(扫描速度:~22.4 pixel/min)。系统最优横向分辨率为 280 μm ,最优纵向分辨率为 340 μm ,最优信噪比为 33 dB。

将鼠的肝、脂肪、肌肉、腱等组织交错放在一起制成生物医学样品(尺寸:20 mm×3 mm×2 mm),并对其进行可见光成像和 THz 成像,成像结果分别如图 3(a)和 3(b)所示(扫描步进:300 μm ,总像素:671 pixel)。样品中肝含有大量脂肪,而脂肪含水量较肌肉和腱低,因此透射时肝和脂肪组织对 THz 光吸收少,即具有更高的透过率,与成像结果一致。对

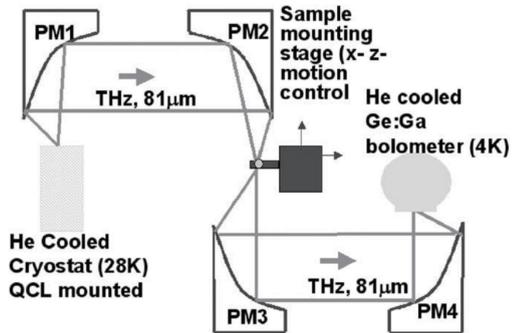


图 2 THz QCL 直接透射成像系统^[17]

Fig. 2 Direct transmission imaging system with THz QCL^[17]

鼠脑部切片(尺寸:12 mm×10 mm×2 mm)进行可见光成像和 THz 成像,结果如图 3(c)和 3(d)所示(扫描步进:300 μm ,总像素:1394 pixel)。样品中间部分的脑白质具有更多脂肪,THz 光透过率更高,与成像结果一致。对鼠的正常肝组织切片(尺寸:10 mm×8 mm×2 mm)进行可见光成像和 THz 成像,结果如图 3(e)和 3(f)所示(扫描步进:200 μm ,总像素:2091 pixel)。对鼠的肝转移组织切片(尺寸:12 mm×7 mm×2 mm)进行可见光成像和 THz 成像,结果分别如图 3(g)和图 3(h)所示(扫描步进:200 μm ,总像素:2196 pixel)。肝转移组织样品中包含肿瘤,与正常细胞相比,肿瘤一般包

含更多的水和更少的脂肪,对 THz 光的吸收更强,即在成像图中将出现暗区;另外,肝脏内肿瘤也将导

致组织密度不均匀,在 THz 成像图中出现了一些白点。

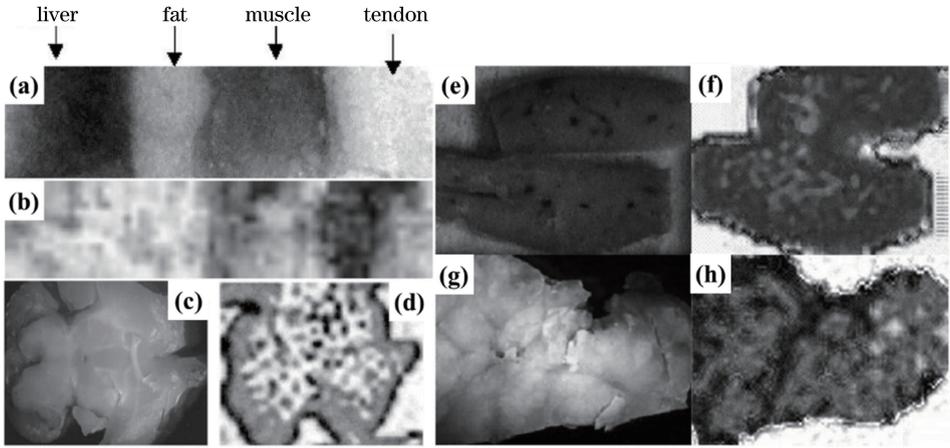


图 3 鼠组织成像^[17]。鼠肝、脂肪、肌肉、腱的(a)可见光成像图和(b) THz 成像图;鼠脑切片的(c)可见光成像图和(d) THz 成像图;鼠的正常肝切片的(e)可见光成像图和(f) THz 成像图;鼠的肝转移组织切片的(g)可见光成像图和(h) THz 成像图

Fig. 3 Images of rat tissues^[17]. (a) Visible images and (b) THz images of liver, fat, muscle, and tendon of rat respective; (c) visible image and (d) THz image of slice of rat brain; (e) visible image and (f) THz image of healthy liver slice of rat; (g) visible image and (h) THz image of the metastasis liver slice of rat

3.2 反射成像

2004 年,Darmo 等^[19]搭建了如图 4(a)所示的 THz 反射成像系统。该系统使用 3.45 THz QCL (峰值功率: 20 mW、调制频率: 400 Hz、脉宽: 100 ns、工作温度: 5 K)作为 THz 光源,将非晶硅测辐射热计作为探测器,将样品固定在平移台进行移动扫描反射成像。系统扫描步进为 200 μm ,扫描速度约为 1 pixel/s,成像范围为 10 mm \times 15 mm,最优横向分辨率为 170 μm ,最优纵向分辨率为

240 μm ,最优信噪比为 30 dB。

对鼠脑组织进行脱水处理,并用冷冻切片机制成约 32 μm 厚的鼠脑前额切片,然后将切片固定到平移台的平板镀金玻璃反射镜上。两片脑组织可见光成像结果如图 4(b)和 4(c)所示,对其进行 THz 反射成像,结果如图 4(d)和 4(e)所示。图 4 中大鼠的大脑额叶部分中的大脑皮层、胼胝体、海马结构、侧脑室和基底神经节等结构均可清晰识别。

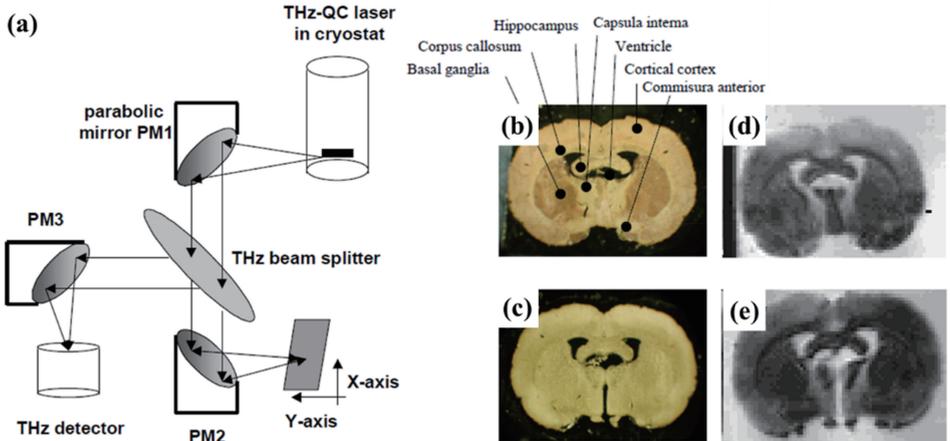


图 4 THz QCL 反射成像系统及成像结果^[19]。(a) THz QCL 反射成像系统; (b)(c)鼠脑额叶切片的可见光成像结果;(d)(e)鼠脑额叶切片的 THz 成像结果

Fig. 4 Reflection imaging system with THz QCL and its imaging results^[19]. (a) Reflection imaging system with THz QCL; (b)(c) visible images of rat brain frontal sections; (d)(e) THz images of rat brain frontal sections

3.3 自混频相干成像

2013年起, Lim等^[20-21]搭建了如图5所示的THz QCL相干成像系统。该系统使用2.59 THz QCL(激光功率: 290 ~ 730 μW 、重复频率: 600 MHz、调制频率: 1 kHz、工作温度: 15 K)作为THz光源和自相干探测器。使用该系统对猪肉组织(肌肉、脂肪、皮肤等)进行成像,可以同时得到反射信号的振幅和相位等信息。

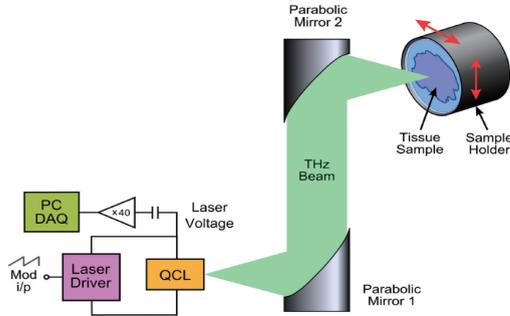


图5 THz QCL相干成像系统^[20]

Fig. 5 Coherent imaging system with THz OCL^[20]

图6(a)所示为猪的腹部组织样品(包含猪的肌肉、脂肪和皮肤),图6(b)所示为其实物照片。使用图5所示的干涉成像系统对其成像,得到样品的类幅值成像图[图6(c)]和类相位成像图[图6(d)]。系统扫描步进: 200 μm , 扫描点数: 101 \times 101; 对于图6(c)的长方形框选区域, 系统扫描步进: 50 μm , 扫描点数: 51 \times 301。图6(e)所示为猪的腹部外皮组织样品, 厚度分别为40, 60, 80, 100 μm , 图6(f)为其实物照片。使用图5所示的干涉成像系统对其成像, 得到样品的类幅值成像图[图6(g)]和类相位成像图[图6(h)]。图6(b)和6(c)表明, 类幅值成像可以得到较为清晰的成像效果, 类振幅/类相位成像可以得到不同猪肉组织类型在空间中形成的点簇, 并可进一步利用自混频信号中包含的信息来区分组织类型。图6(f)和6(g)中在对该猪腹皮组织进行成像时, THz光可以来回穿透样品, 固定在样品后方的铝条清晰可见, 结果表明THz成像具有一定的成像深度。

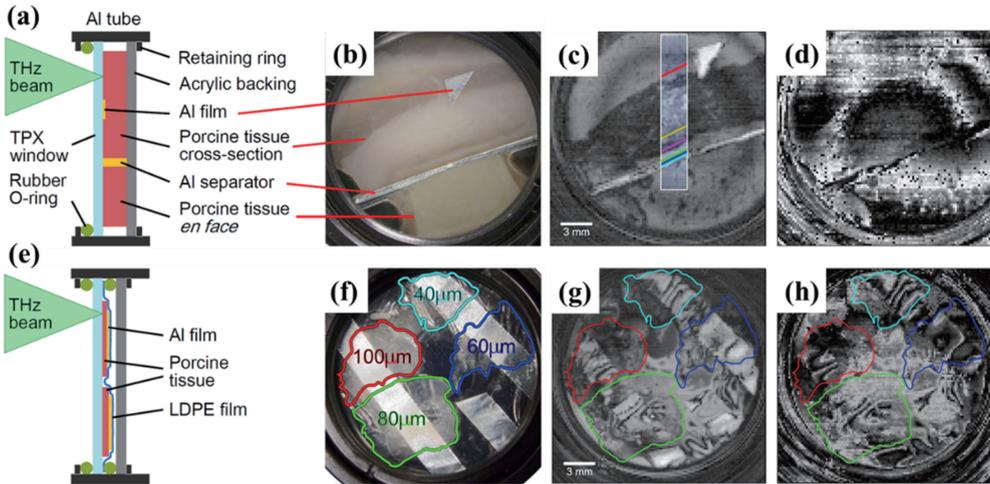


图6 猪组织样品及成像实验结果^[20]。5 mm厚的猪腹部组织:(a)样品;(b)可见光成像图;(c) THz类幅值成像图;(d) THz类相位成像图。40, 60, 80, 100 μm 厚的猪腹部外皮组织:(e)样品;(f)可见光成像图;(g) THz类幅值成像图;(h) THz类相位成像图

Fig. 6 Porcine tissue samples and imaging experiment results^[20]. 5 mm thick tissue from porcine abdomen: (a) sample; (b) visible image; (c) amplitude-like image of THz waves; (d) phase-like image of THz waves. 40, 60, 80, 100 μm thick tissues from porcine abdominal skin: (e) samples; (f) visible image; (g) amplitude-like image of THz waves; (h) phase-like image of THz waves

3.4 差分成像

2006年起, Lee等^[22-23]搭建了如图7(a)所示的远距离THz成像系统, 成像光路大于25 m。4.9 THz QCL(峰值功率: ~ 17 mW、占空比: 27%、工作温度: ~ 30 K)作为主动成像系统光源, 激光经离轴抛物面镜准直之后, 被反射镜反射, 再用硅透镜或离轴抛物面镜将其聚焦到320 pixel \times 240 pixel的VO₂微测辐射热

计焦平面阵列(SCC500, BAE Systems)进行实时成像, 成像范围约为3 cm \times 3 cm。

利用差分成像方法提高了该成像系统的成像质量。同步调制THz QCL与焦平面阵列, 并对连续的三帧信号进行处理: 第一帧包含THz和红外背景信号, 第三帧则仅包含红外背景信号, 将第一帧与第三帧信号进行差分处理, 消除共模红外信号。将第一

帧、第二帧和第三帧合并为一帧, 并取第一帧和第三帧的差分信号作为信号, 同时需注意较长延迟时间会引入更多的 $1/f$ (f 为频率) 噪声和运动噪声, 因此取

第一帧与第三帧的差值, 而非延时更久之后的某一帧。该方法虽然提升了成像信噪比(达到 ~ 340), 但是也使系统的帧速率从原来 60 Hz 的降低到了 20 Hz^[24]。

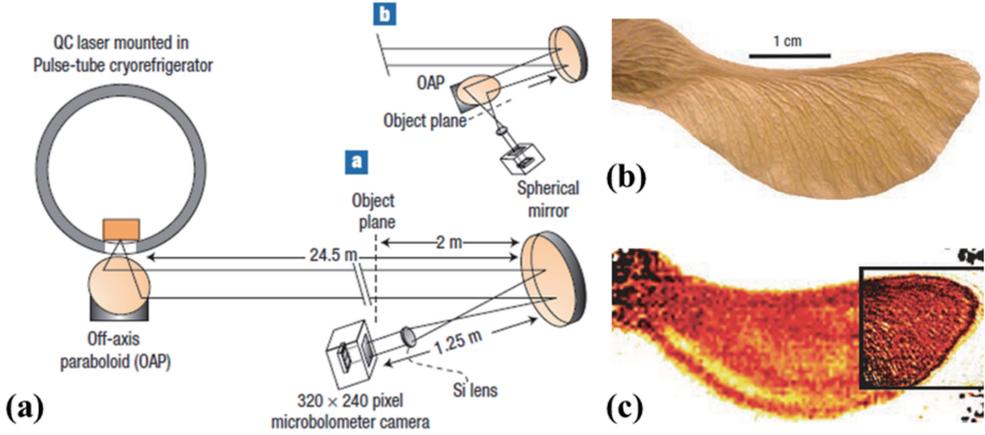


图 7 THz QCL 差分成像系统及成像实验结果^[22-23]。(a) 4.9 THz QCL 与 VO_x 微测辐射热计焦平面阵列成像系统(光路 > 25 m); (b) 可见光-干豆荚成像图; (c) THz 光-干豆荚成像图

Fig. 7 Differential imaging system with THz QCL and its imaging experiment results^[22-23]. (a) Imaging system with 4.9 THz QCL and VO_x microbolometer focal plane array (optical path > 25 m); (b) visible image of dried seed pod; (c) THz image of dried seed pod

利用成像系统对如图 7(b) 所示的干豆荚进行成像: 使用 Si 透镜进行聚焦时, 分辨率约可以达到 3 mm, 如图 7(c) 干豆荚图像模糊区域所示; 使用离轴抛物面镜成像时, 分辨率约可达到 0.75 mm, 如图 7(c) 干豆荚图像清晰区域(黑色框框选区域)所

示。进行差分成像之后, 单帧信噪比约为 4 dB, 将 20 frame 信号进行平均, 信噪比约可达到 10 dB^[22-25]。

3.5 共聚焦成像

2009 年, Salhi 等^[26] 搭建了如图 8(a) 所示的共

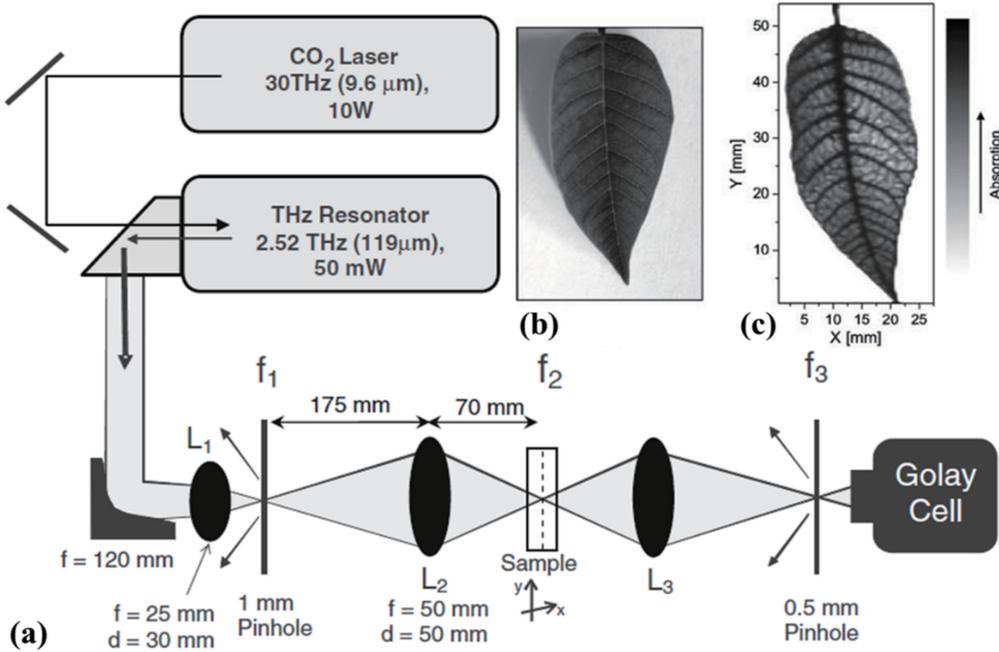


图 8 THz QCL 共聚焦显微镜系统及成像实验结果^[26]。(a) 共聚焦 THz 显微镜系统; (b) 新鲜叶子的可见光成像图; (c) 新鲜叶子的共聚焦 THz 成像图

Fig. 8 Confocal microscope system with THz QCL and its imaging experiment results^[26].

(a) Confocal THz microscope system; (b) visible image of the fresh leaf; (c) confocal THz image of the fresh leaf

聚焦 THz 显微镜系统。该系统采用一个二氧化碳激光器(峰值波长:9.6 μm ,峰值功率:10 W)和一个 2.52 THz QCL(峰值波长:118.9 μm 、峰值功率:50 mW)进行共聚焦,并使用典型的高莱探测器(Unicam IR 50 Infrared Detector, Oriel Optik)作为接收端。系统最大横向分辨率约为 310 μm ,最大轴向分辨率约为 400 μm ,信噪比高达 45 dB。使用该系统对图 8(b)中的新鲜叶子进行成像,得到新鲜叶子的 THz 成像图,如图 8(c)所示(扫描速度:20~30 pixel/min,总像素:16000 pixel)。

2012 年,de Cumis 等^[27-28]搭建了如图 9(a)所示的共聚焦 THz 显微镜系统装置。该系统采用一

个 2.9 THz QCL(激光功率:mW 量级、工作温度:~29 K)对光路中光锥外的杂散光进行空间过滤以实现共聚焦,并使用典型的非晶硅测辐射热计作为接收端。系统最优横向分辨率约为 70 μm ,最优轴向分辨率约为 400 μm 。使用该系统对图 9(b)中的新鲜叶子进行成像:扫描步进为 200 μm ,图像总像素为 90 pixel \times 160 pixel,扫描样品范围为 1.8 cm \times 3.2 cm,得到新鲜叶子的 THz 成像图,如图 9(c)所示;对图 9(c)中长方形白色选框区域进行精细成像,扫描步进为 50 μm ,图像总像素为 200 pixel \times 200 pixel,扫描范围为 1 cm \times 1 cm,成像图叶脉结构细节清晰,具有亚毫米分辨率。

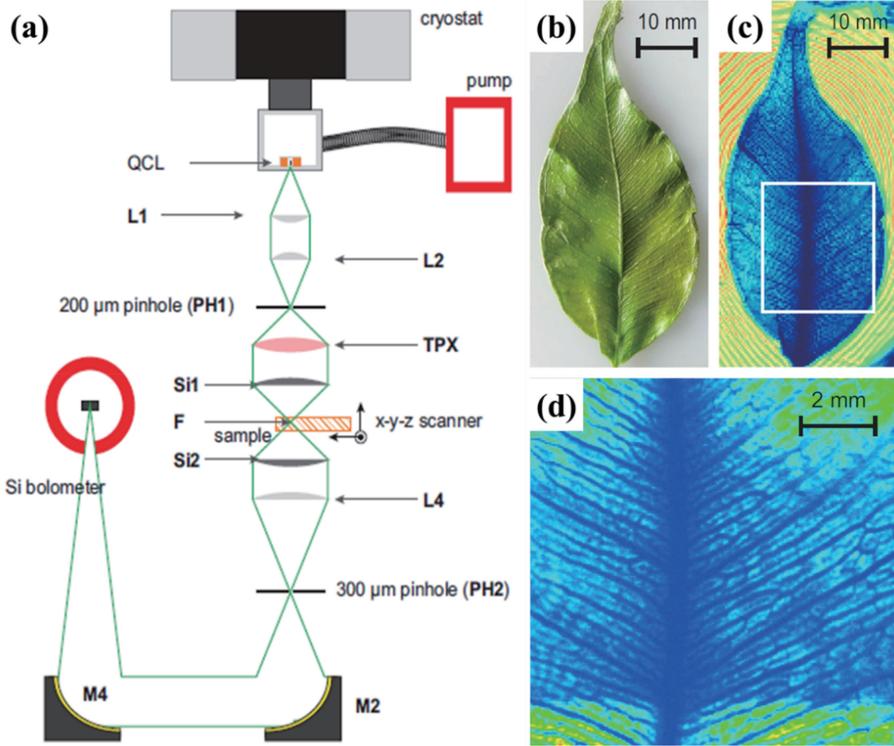


图 9 THz QCL 共聚焦显微镜系统及成像实验结果^[27-28]。(a)共聚焦 THz 显微镜系统;

(b)新鲜叶子的可见光成像图;(c)新鲜叶子的 THz 成像图;(d)图 9(c)中长方形框选区域的 THz 共聚焦精细成像图

Fig. 9 Confocal microscope system with THz QCL and its imaging experiment results^[27-28]. (a) Confocal THz microscope system; (b) visible image of the fresh leaf; (c) THz image of the fresh leaf; (d) confocal THz fine image of rectangular frame in Fig.9(c)

3.6 数字全息成像

2015 年,Locatelli 等^[29]搭建了如图 10(a)所示的 THz 数字全息成像系统。该系统采用 2.8 THz QCL(激光功率:4 mW,工作温度:~20 K)进行全息成像,并使用 640 pixel \times 480 pixel 多晶硅硅平面阵列作为接收端。使用该系统对图 10(b)中的人体皮肤组织切片进行成像,成像系统分辨率约为 0.2 mm,成像目标范围约为 15 mm \times 10 mm,成像

速度为 5 frame/s。成像重构振幅图如图 10(c)所示,重构相位图如图 10(d)所示,根据幅值图可以分辨出表皮组织和真皮组织,根据相位图可以得到组织不同位置的光程差,从而获取成像组织深度信息。

3.7 多色成像

2018 年,Zhou 等^[30]搭建了如图 11(a)所示的多色 THz 成像系统。该系统交替使用 4 个 THz QCL(峰值频点:2.5,3.4,4.0,4.3 THz,激光功率:

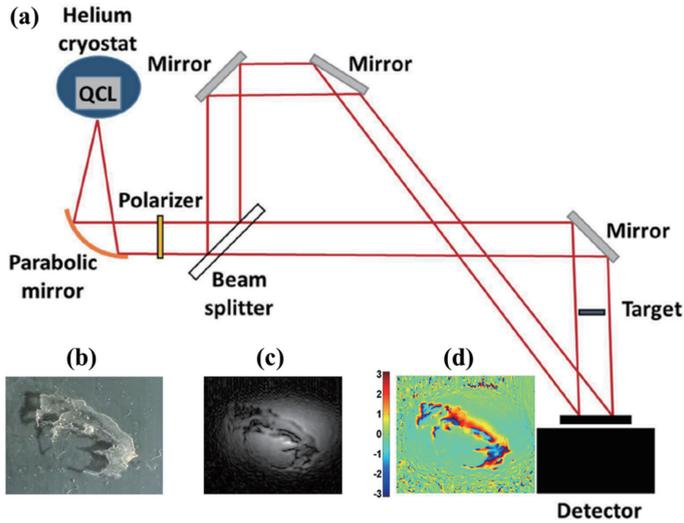


图 10 THz QCL 数字全息成像系统及成像实验结果^[29]。(a) THz 数字全息成像系统；

(b) 30 μm 厚的人体皮肤组织切片照片；(c) THz 重构幅值成像图；(d) THz 重构相位成像图

Fig. 10 Digital holography system with THz QCL and its imaging experiment results^[29]. (a) THz digital holography system; (b) picture of a 30 μm thick human skin histological slice; (c) reconstructed amplitude image of THz waves; (d) reconstructed phase image of THz waves

mW 量级)进行多色成像,并使用超材料焦平面阵列作为接收端。受限于阵列尺寸,系统分辨率约为

0.8 mm,扫描范围约为 $10.5\text{ mm}\times 10.5\text{ mm}$ 。使用该系统对图 11(b)中的脑组织[光谱如图 11(c)所

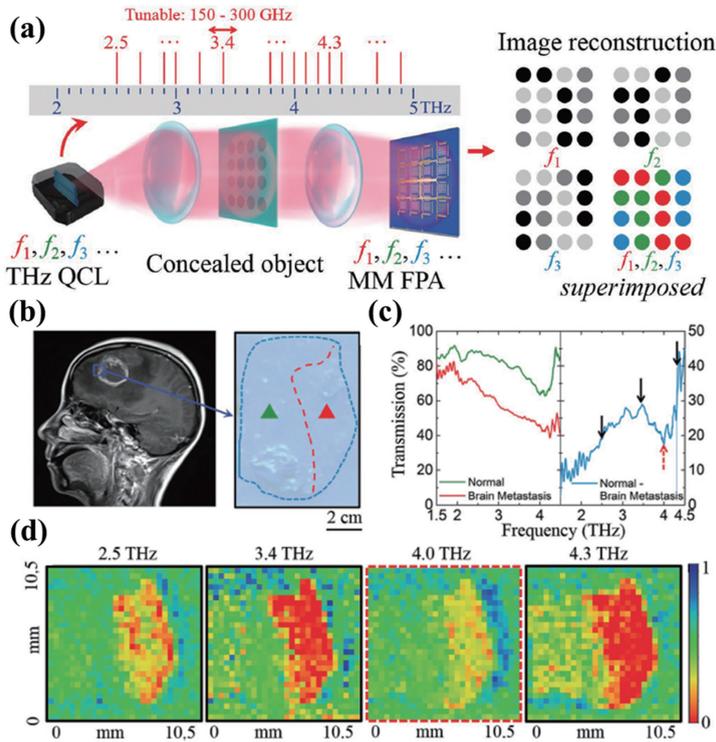


图 11 THz QCL 多色成像系统及成像实验结果^[30]。(a)多色 THz 成像系统；(b)脑转移瘤及正常脑

组织患者的矢状位 T1 加权核磁共振成像图；(c)正常组织和脑转移瘤的透射谱；(d)肿瘤样本的多色 THz 成像图

Fig. 11 Multicolor imaging system with THz QCL and its imaging experiment results^[30]. (a) Multicolor THz imaging system; (b) sagittal T1 weighted magnetic resonance image of metastatic brain tumor and normal brain tissue; (c) transmission spectra of the normal tissue and brain metastasis; (d) multicolor THz images for the tumor sample

示]进行成像,不同波段的成像结果如 11(d)所示,可以看到不同波段的成像图具有不同的灰度分布,即可以同时得到所测组织对不同波长的透射率及组织成像图。

4 基于 THz QCL 的生物学成像发展方向讨论

从 THz 生物学成像来说,该波段的探测器远不如可见光及常规红外探测器灵敏,必须使用 THz QCL 等强功率源作为主动成像光源,才能达到提升成像系统信噪比的目的。上述基于 THz QCL 的成像系统的关键性能参数如表 1 所示。

从 THz 生物学成像的优势来说:THz 光具

表 1 基于 THz QCL 的生物学成像系统的参数

Table 1 Parameters of biomedical imaging system based on THz QCL

Imaging type	QCL emitting frequency /THz	QCL power /mW	Detection array size	Resolution / μm	Signal to noise ratio /dB
Transmission imaging	3.7	4	1 pixel	280(x)/340(y)	33
Reflection imaging	3.45	20	1 pixel	170(x)/240(y)	30
Self-mixing coherent imaging	2.59	0.29–0.73	1 pixel	/	/
Differential imaging	4.9	17	320 pixel \times 240 pixel	750	10
Confocal imaging	2.52/2.9	50	1 pixel	70(lateral)/400(axial)	45
Digital holography	2.8	4	640 pixel \times 480 pixel	\sim 200	/
Multicolor imaging	2.5/3.4/4.0/4.3	1–10	4 pixel \times 4 pixel	\sim 800	/

从基于 THz QCL 的生物学成像结构光源优势来说:THz QCL 作为 THz 领域中结构紧凑、廉价、高功率的光源,是作为 THz 主动成像的理想光源。只有在 THz 光源功率达到 mW 量级以上时,上述所列系统才能得到较好的成像信噪比。因此,提升 THz QCL 功率和光束质量,是进一步提升其作为 THz 生物学成像系统光源的关键之一。

从生物学成像光学系统来说,直接透射和直接反射类成像光路简单,但是机械步进扫描方式不可取,成像速度太慢。自混频相干成像可以获取成像生物学组织的类幅值信息和类相位信息,根据类振幅/类相位信息可以得到不同组织类型在空间中形成的点簇,进而区分组织类型,但自混频成像需要 THz QCL 工作在稳定的弱激射功率模式,成像质量较差。差分成像可提升系统信噪比,但是所用阵列本身信噪比太低,需要做多次平均才可获得较好的成像质量,这使得系统难以实现实时成像。共聚焦成像技术通过近场扫描方式可以达到超越衍射极限的分辨率,是部分精细 THz 成像的首选方式,但是成像速度慢、成像系统复杂的缺点也很明显。

有不同于其他波段的光学特性,可用于获得不同于其他频段光的信息,从而提供更丰富的图像信息。THz 光相比可见光波段对生物样品有更强的穿透性,利用小景深和层析扫描方式可以获得其他波段光无法获得的生物学成像样品浅层宝贵隐藏信息(浅层组织的形状、类型、化学成分等)。THz 光极易被水吸收,对生物学样品中的水分非常敏感,利用组织变异与水分的关系,可以建立 THz 吸收强度与组织变异之间的关系,从而可以通过分析 THz 成像图实现对变异组织的确认和分析。建立 THz 成像与常规成像中生物学组织的对应关系,并根据 THz 成像的特征,进一步发展生物学组织信息的获取方式。

数字全息成像可以同时获得图像的振幅信息和相位信息,进而可以得到组织透射率及深度信息,且系统对各部分的机械稳定度要求低,但是该成像方式将光路一分为二,衰减了成像的光能量,且成像面积较大,单位面积光强较低,不利于获取较高信噪比的成像图。多色成像可以获取不同频点的 THz 成像信息,在判断组织类型、分析组织变化方面具有极大优势,但是系统需要交替使用多个 THz QCL,光路的重复性和成像图的一致性较差。因此,透射成像、反射成像和差分成像方式的发展应该是在 THz 探测端使用高灵敏度的成像阵列,透射或反射成像系统还应通过引入差分等降低噪声。自混频相干成像方式的发展是开发高功率、高频率稳定性的 THz QCL。共聚焦成像方式的发展方向是优化光路,将收发系统集成在一起,根据需求调整扫描速度和成像分辨率。数字全息成像方式的发展方向是优化光路,提升光利用率和光源功率(达到 100 mW 量级以上),以获得更大的成像面积以及更高的信噪比。多色成像方式的发展方向是优化光路使得多个 THz QCL 共光路,或者研制宽谱可调谐的 THz

QCL。

从生物医学成像目标来说,把生物医学成像目标分为从生物主体中分离出的组织(离体组织)和未分离出的组织(活体组织)。本文所列成像系统均针对离体组织成像,但是实际过程中,如皮肤烧伤、病变组织识别、术中坏体切除辅助识别等均为活体组织成像。此时,往往存在成像目标难以固定(难以对焦)、运动起伏(成像拖尾)、厚度较大(无法透射)等问题,这需要成像系统具备较大景深,同时具有反射式实时成像能力。因此,开发基于 THz QCL 的实时、高分辨率、大景深、反射式成像系统是接下来的一个重点研究方向。

5 结 论

THz 生物医学成像可以获取其他波段成像无法得到的图像信息,是对目前生物医学成像领域的一个重要补充,是一个极有前景的应用技术。本文综述了基于 THz QCL 的透射成像、反射成像、自混频相干成像、差分成像和共聚焦成像等系统。其中,透射、反射成像系统结构最简单,自混频相干成像和数字全息成像方式可以获得最多的生物组织信息,差分成像方式可以大幅提高成像系统信噪比,共聚焦成像方式可以获取最高的图像分辨率,多色成像方式可以获得更多的频点组织透/反射率信息。但是,这些成像系统由于各自存在的缺陷目前仍然达不到实际使用标准,特别是对于活体组织测试还有不少困难需要克服。这就需要进一步提高 THz QCL 的激光功率,降低成像系统复杂性,提高系统信噪比,以及进行接收端硬件层面的数据采集优化和软件层面的数据处理(图像 AI 算法等)优化。总而言之,THz 生物成像系统的提升是一个复杂的问题,需要在光源、探测器、光学系统、数据处理等方面进行全面优化。

参 考 文 献

- [1] Cao J C. Semiconductor terahertz source, detector and application[M]. Beijing: Science Press, 2012: 1. 曹俊诚. 半导体太赫兹源、探测器与应用[M]. 北京: 科学出版社, 2012: 1.
- [2] Ivanov A N. Changes in activity of stress-realizing body systems as a result of terahertz irradiation at nitric oxide frequencies in albino rats under conditions of acute stress[J]. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2013, 154(3): 309-311.
- [3] Meng K, Chen T N, Chen T, et al. Terahertz pulsed spectroscopy of paraffin-embedded brain glioma[J]. Journal of Biomedical Optics, 2014, 19(7): 077001.
- [4] Abramov P I, Kuznetsov E V, Skvortsov L A, et al. Quantum-cascade lasers in medicine and biology (review)[J]. Journal of Applied Spectroscopy, 2019, 86(1):1-26.
- [5] Köhler R, Tredicucci A, Beltram F, et al. Terahertz semiconductor-heterostructure laser [J]. Nature, 2002, 417(6885): 156-159.
- [6] Scalfari G, Walther C, Fischer M, et al. THz and sub-THz quantum cascade lasers [J]. Laser & Photonics Review, 2009, 3(1/2): 45-66.
- [7] Chan C W I, Hu Q, Reno J L. Ground state terahertz quantum cascade lasers[J]. Applied Physics Letters, 2012, 101(15): 151108.
- [8] Williams B S, Kumar S, Hu Q, et al. High-power terahertz quantum-cascade lasers [J]. Electronics Letters, 2006, 42(2): 89-91.
- [9] Wang X M, Shen C L, Jiang T, et al. High-power terahertz quantum cascade lasers with ~ 0.23 W in continuous wave mode[J]. AIP Advances, 2016, 6(7): 075210.
- [10] Li L H, Chen L, Zhu J X, et al. Terahertz quantum cascade lasers with > 1 W output powers [J]. Electronics Letters, 2014, 50(4): 309-311.
- [11] Li L H, Zhu J X, Chen L, et al. The MBE growth and optimization of high performance terahertz frequency quantum cascade lasers [J]. Optics Express, 2015, 23(3): 2720-2729.
- [12] Williams B S, Kumar S, Hu Q, et al. Operation of terahertz quantum-cascade lasers at 164 K in pulsed mode and at 117 K in continuous-wave mode [J]. Optics Express, 2005, 13(9): 3331-3339.
- [13] Fatholouloumi S, Dupont E, Chan C W I, et al. Terahertz quantum cascade lasers operating up to ~ 200 K with optimized oscillator strength and improved injection tunneling [J]. Optics Express, 2012, 20(4): 3866-3876.
- [14] Wan W J. Materials growth and device fabrication of terahertz semiconductor sources [D]. Beijing: University of Chinese Academy of Sciences, 2014: 9-10. 万文坚. 太赫兹半导体辐射源材料生长与器件研制 [D]. 北京: 中国科学院大学, 2014: 9-10.
- [15] Scalfari G, Ajili L, Faist J, et al. Far-infrared ($\lambda \simeq 87 \mu\text{m}$) bound-to-continuum quantum-cascade lasers operating up to 90 K [J]. Applied Physics Letters, 2003, 82(19): 3165-3167.
- [16] Williams B S, Callebaut H, Kumar S, et al. 3.4-THz quantum cascade laser based on longitudinal-optical-phonon scattering for depopulation [J].

- Applied Physics Letters, 2003, 82(7): 1015-1017.
- [17] Kim S M, Hatami F, Harris J S, et al. Biomedical terahertz imaging with a quantum cascade laser [J]. Applied Physics Letters, 2006, 88(15): 153903.
- [18] Kim S M, Hatami F, Gu A, et al. Comparative analysis of bio-medical imaging at 3.7 terahertz with a high power quantum cascade laser [C] // 19th Annual Meeting of the IEEE Lasers and Electro-Optics Society, October 29 – November 2, 2006, Montreal, Que., Canada. New York: IEEE, 2006: 231-232.
- [19] Darmo J, Tamosiunas V, Fasching G, et al. Imaging with a terahertz quantum cascade laser [J]. Optics Express, 2004, 12(9): 1879-1884.
- [20] Lim Y L, Taimre T, Bertling K, et al. High-contrast coherent terahertz imaging of porcine tissue via swept-frequency feedback interferometry [J]. Biomedical Optics Express, 2014, 5 (11): 3981-3989.
- [21] Rakić A D, Taimre T, Bertling K, et al. Swept-frequency feedback interferometry using terahertz frequency QCLs: a method for imaging and materials analysis [J]. Optics Express, 2013, 21(19): 22194-22205.
- [22] Lee A W M, Qin Q, Kumar S, et al. Real-time terahertz imaging over a standoff distance (> 25 meters) [J]. Applied Physics Letters, 2006, 89(14): 141125.
- [23] Williams B S. Terahertz quantum-cascade lasers [J]. Nature Photonics, 2007, 1(9): 517-525.
- [24] Lee A W M, Williams B S, Kumar S, et al. Real-time imaging using a 4.3-THz quantum cascade laser and a 320×240 microbolometer focal-plane array [J]. IEEE Photonics Technology Letters, 2006, 18(13): 1415-1417.
- [25] Tan Z Y, Wan W J, Li H, et al. Progress in real-time imaging based on terahertz quantum-cascade lasers [J]. Chinese Optics, 2017, 10(1): 68-76.
谭智勇, 王文坚, 黎华, 等. 基于太赫兹量子级联激光器的实时成像研究进展 [J]. 中国光学, 2017, 10(1): 68-76.
- [26] Salhi M A, Pupeza I, Koch M. Confocal THz laser microscope [J]. Journal of Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves, 2009, 31(3): 358-366.
- [27] de Cumis U S, Xu J H, Masini L, et al. Terahertz confocal microscopy with a quantum cascade laser source [J]. Optics Express, 2012, 20(20): 21924-21931.
- [28] Dean P, Valavanis A, Keeley J, et al. Terahertz imaging using quantum cascade lasers: a review of systems and applications [J]. Journal of Physics D: Applied Physics, 2014, 47(37): 374008.
- [29] Locatelli M, Ravaro M, Bartalini S, et al. Real-time terahertz digital holography with a quantum cascade laser [J]. Scientific Reports, 2015, 5: 13566.
- [30] Zhou Z T, Zhou T, Zhang S Q, et al. Multicolor T-ray imaging using multispectral metamaterials [J]. Advanced Science, 2018, 5(7): 1700982.