

· 特邀论文 ·

小型化光声成像技术在生物医学领域的研究进展

刘强^{1,2,3}, 金天^{1,2}, 陈倩^{1,2}, 奚磊^{1,2*}

¹南方科技大学多功能光学成像实验室, 广东 深圳 518055;

²南方科技大学生物医学工程系, 广东 深圳 518055;

³深圳大学太赫兹技术研究中心, 广东 深圳 518060

摘要 光声成像具有无损、高分辨率、高对比度等特点, 在心脑血管研究、肿瘤研究、脑科学研究与疾病初期诊断等领域有广泛的应用。随着光机电技术的进步, 小型化光声成像技术得到了较快发展。本文围绕光声成像系统的小型化与集成化应用, 分别对光声成像在手持式、可穿戴式、便携式和内窥镜式方面的研究进展进行了综述。

关键词 生物光学; 光声成像; 小型化; 集成化; 微机电系统(MEMS)

中图分类号 R445

文献标志码 A

doi: 10.3788/CJL202047.0207019

Research Progress of Miniaturized Photoacoustic Imaging Technology in Biomedical Field

Liu Qiang^{1,2,3}, Jin Tian^{1,2}, Chen Qian^{1,2}, Xi Lei^{1,2*}

¹Multi Functional Optical Imaging Laboratory, Southern University of Science and Technology, Shenzhen, Guangdong 518055, China;

²Department of Biomedical Engineering, Southern University of Science and Technology, Shenzhen, Guangdong 518055, China;

³THz Technical Research Center, Shenzhen University, Shenzhen, Guangdong 518060, China

Abstract Photoacoustic imaging (PAI) has been widely used in the fields of cardiovascular and cerebrovascular research, cancer diagnostic, brain science, and early diagnosis to diseases owing to its distinguished characteristics, such as noninvasion, high resolution, and high contrast. With the recent progress in opto-electro-mechanical technology, the miniaturized PAI technology has developed rapidly. This study focusses on the miniaturization of PAI system and provides a review for the development of PAI from the viewpoint of hand-held, wearable, portable, and endoscopic PAI devices.

Key words biotechnology; photoacoustic imaging; miniaturization; integration; micro-electro-mechanical system (MEMS)

OCIS codes 110.5120; 110.5125; 170.0110

1 引 言

光声成像(PAI)的物理原理为光致超声效应, 即光脉冲或强度经过调制的光照射到目标物体上, 目标物体吸收光能量后, 温度急剧升高, 并在短时间内发生热膨胀, 热膨胀的能量以超声波的形式传播出去[图 1(a)]. 通过相关的图像重建算法可获得光声图像, 即目标样品组织各部分对光的吸收情况

[过程框图见图 1(b)].

与传统的成像方法相比, PAI 有如下显著特点:

1) 非侵入式、非电离式成像; 2) 结合了光学成像与超声成像的优点, 其穿透深度较纯光学成像更深, 对比度较纯超声成像更高; 3) 既能进行结构性成像, 又能进行功能性成像。目前, 光声成像技术可应用于心脑血管研究、肿瘤研究、脑科学研究、疾病早期诊断等临床研究领域, 以及分子影像、基因表达等交叉

收稿日期: 2019-10-23; 修回日期: 2019-12-01; 录用日期: 2019-12-24

基金项目: 国家自然科学基金(61775028, 81571722, 61528401)、广东省自然科学基金(2017A030310455)

* E-mail: xilei@sustech.edu.cn

领域^[1-4]。

随着技术的进步,光声成像与光机电技术特别是半导体、微机电、光电技术的不断融合,催生了一系列小型化的光声成像技术,其中包括光声成像系统整体优化精简带来的小型化^[5],以及具体物理系统的小型化,如光源的小型化(光纤激光器^[6]、半导体激光器^[7]等)、光学扫描镜的小型化[高速音圈电机^[8]、二维扫描振镜(2D galvanometer system)^[9]、微机电系统(MEMS)扫描振镜^[10]和数字微镜阵列^[11]等],以及超声探头(声学换能器探头^[12]、全光型超声探头^[13]等)的小型化等。传统的光声成像系统,不仅体积大,而且需要专业性强的操作人员操作与维护,使用成本高;而小型化光声成像系统往往具有技术集成度高的特点,它们在用户使用层面上更加友好,因而操作群体不再限定于专业人员,普通大众也能操作。另外,由于兼具有体积小、携带方便、使用灵活等特点,小型化光声成像系统可应用于医生外出会诊、居家监测与治疗、战地医疗等等场合,因而具有更好的应用前景。根据目前的应用场景进行划分,小型化的光声成像系统包括手持式、可穿戴式、便

携式3种。另外,得益于微型化的渐变折射率透镜,适用于更严格、更特殊的成像环境中的光声内窥式光声成像技术也在不断地向小型化方面迈进。目前,国际上许多研究团队在小型化光声成像领域做了大量工作,主要研究团队包括加拿大阿尔伯塔大学的 Roger Zemp 教授团队^[6]、英国伦敦大学学院的 Paul C. Beard 教授团队^[13]、美国加州理工学院的 Lihong V. Wang 教授团队^[10,14-18]、韩国浦项科技大学的 Chulhong Kim 教授团队^[19-21]、中国科学院深圳先进技术研究院的宋亮教授团队^[22]、华南师范大学邢达教授团队^[23,24]、上海交通大学陈松良教授团队^[25-26]、美国佛罗里达大学 Huabei Jiang 教授团队^[27-29]、南方科技大学奚磊教授团队^[28-29]、德国慕尼黑亥姆霍兹实验中心的 Vasilis Ntziachristos 教授团队^[30]和新加坡国立新加坡大学 Lun-De Liao 教授团队^[31]。

本文围绕光声成像系统的小型化应用,分别对小型化光声成像在手持式、可穿戴式、便携式以及内窥式4个场景应用方面的研究进展进行介绍,指出小型化光声成像技术目前面临的问题,并展望了其发展方向。

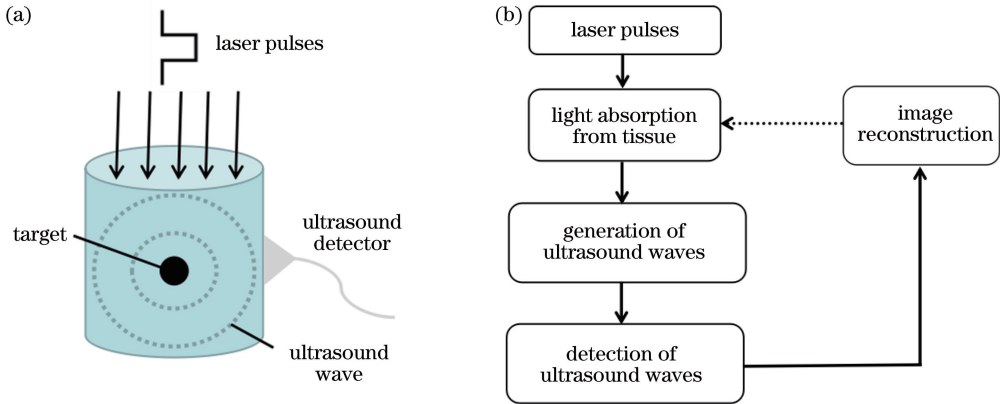


图 1 光声成像的原理图。(a)物理模型;(b)过程框图

Fig. 1 Schematic of the PAI. (a) Physical model; (b) process flow diagram

2 光声成像的小型化

2.1 手持式光声成像

美国加州理工学院的 Lihong V. Wang 教授团队^[14]于2010年通过对临床超声阵列系统的改进,集成超声波换能器与光纤束,开发出一种新型手持式光声探头,用于图像引导下的活检穿刺。配合吲哚菁绿(ICG)染料的使用,光声成像具有很高的对比度。该手持式光声成像系统对于人类前哨淋巴结肿瘤分期和转移检测具有潜在的临床应用价值。同时,他们还使用该手持式光声探头对活体大鼠的前

哨淋巴结进行光声、超声双模态成像,并定量分析了手持式光声探头的信噪比、轴向空间分辨率和灵敏度^[15]。

2011年,加拿大阿尔伯塔大学的 Roger Zemp 教授团队^[6]提出一种手持式光学分辨率光声显微镜(OR-PAM)系统,该系统使用重复频率高达600 kHz的纳秒脉冲可调谐光纤激光器,可对样品进行实时高分辨率三维成像,且图像的横向分辨率约为7 μm。手持式探头占用面积仅为4 cm × 6 cm,质量小于500 g。上述 Wang 和 Zemp 团队提出的手持式光声成像系统由于扫描机制等原因,在

成像速率、成像质量和视场等方面都有待改进,并且上述设计无法满足对人体成像的需求。

OR-PAM 具有极高的空间分辨率,一直是生物医学领域的研究热点。但是要使 OR-PAM 获得较快的成像速度,往往需要降低成像灵敏度或缩小视场(或者两者兼而有之)。2012 年,Wang 团队^[10]在结合单轴水浸式 MEMS 扫描振镜特点的基础上,研制出具有宽视场和快速扫描特点的 OR-PAM。该系统可同时聚焦激光光束与声束,由 MEMS 扫描振镜进行一维扫描,并同步采用一维扫描电机移动样品,以获取样品的高分辨率三维图像。在 2 mm×5 mm 的扫描范围内,B 扫描成像速率为 400 Hz,体积成像速率为 0.8 Hz,成像深度约为 1.1 mm。他们采用该成像装置对活体小鼠耳血管内的红细胞和碳颗粒进行成像,进一步证实其具有较高的空间分辨率和成像质量。之后,他们还开发出基于双轴水浸式 MEMS 扫描振镜的手持式 PAM 探头[原理详见图 2(a)],并成功

地对活体老鼠耳朵中的毛细血管以及志愿者皮肤上的色素痣进行成像,扫描范围为 2.5 mm×2.0 mm,该探头的体积成像速率达到 2 Hz,光声图像信噪比达到 20 dB,成像深度为 540 μm^[16]。将双轴水浸式 MEMS 扫描振镜应用到手持式 PAM 领域的还有韩国浦项科技大学的 Chulhong Kim 教授团队^[19-21],2015 年他们设计出一个由聚二甲硅氧烷(PDMS)制成的应用磁力驱动的双轴防水 MEMS 扫描振镜^[19],体积仅为 15 mm×15 mm×15 mm[图 2(b)]。他们获得了较大的成像范围(横向面积为 934 mm²)和较快的成像速率(每秒 5 张 B 扫描图像,体成像速率为 0.25 Hz),横向和轴向分辨率分别达到 3.6 μm 和 27.7 μm。上海交通大学陈松良教授团队则在 MEMS 的基础上,引入对超声信号具有极高探测灵敏度的光学环形谐振腔以实现 PAM 系统的进一步小型化^[25-26],相关实验显示其横向和轴向分辨率分别为 8.8 μm 和 19 μm。

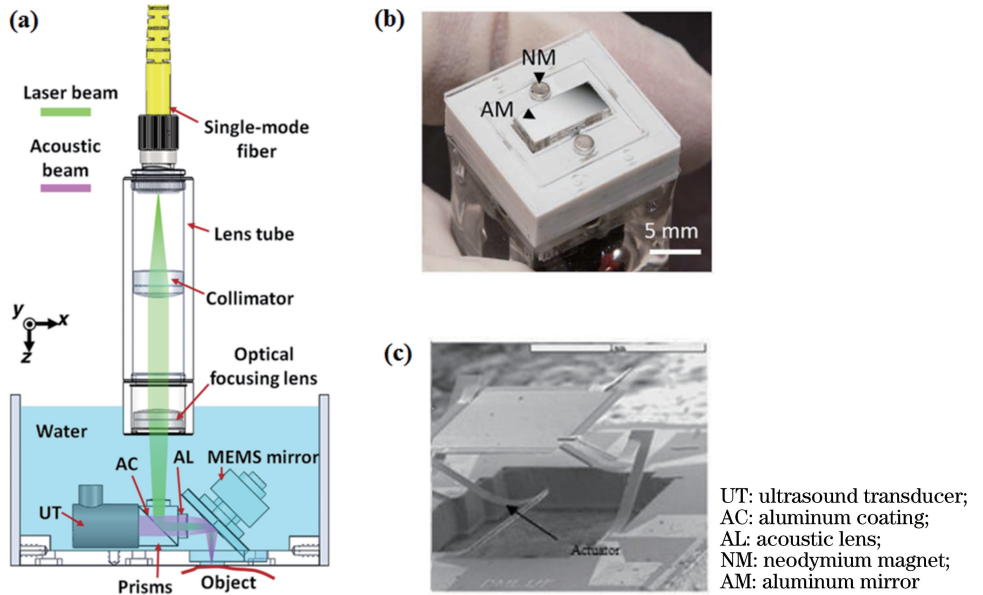


图 2 手持式光声成像系统中不同类型的 MEMS 扫描振镜。(a) 基于双轴水浸式 MEMS 扫描振镜的手持式 PAM 探头示意图^[5]; (b) 应用磁力驱动的 MEMS 扫描振镜^[19]; (c) 应用电热驱动的 MEMS 扫描振镜^[27]

Fig. 2 Different types of MEMS mirror contained in the hand-held PAI system. (a) Schematic of hand-held PAM probe based on two-axis water-immersible MEMS mirror^[5]; (b) schematic of the MEMS mirror actuated by the magnetic force^[19]; (c) schematic of the MEMS mirror actuated by the thermal expansion induced by the electric current^[27]

2014 年,Wang 团队^[17]还研制出另一种手持式 PAM,用来探测裸鼠体内的黑色素瘤,以及确定瘤体的深度。与他们之前开发的针对黑色素瘤检测的光声显微镜^[18]相比,该系统通过引入一种新的光子传输机制,即让光子绕过肿瘤中心,从而让更多的光子到达黑色素瘤的较深位置。仿体和活体实验研究

显示,此手持式光声显微镜分别成功检测到厚度为 4.1 mm 和 3.7 mm 的黑色素瘤,与传统探测方法相比,该方法的可检测厚度提高了 3 倍。该系统的另一亮点是手持式设计,便于临床应用。手持式光声成像系统在皮肤疾病诊疗方面不断涌现出一些创新性的设计,相信它们在未来的临床应用方面会有广

阔的发展空间^[32]。

美国佛罗里达大学 Huabei Jiang 教授团队^[27]于 2010 年报道了一种基于二维 MEMS 扫描振镜的三维光声成像系统。该系统采用基于电热驱动机制的二维 MEMS 扫描振镜[图 2(c)],以及 PVDF 换能器检测超声信号,并对嵌入仿体和鸡肉组织中的铅笔芯进行三维成像,获得了人体血管的三维图像。受限于 MEMS 驱动器的最大电压,该系统的成像面积相对较小。另外,激光重复频率较低,导致系统的扫描速度较慢。他们预测,探头直径如果减少到 5 mm 或更小,将有助于开发出用于图像引导手术的光声成像系统。如果探头直径进一步减小至 3 mm 或更小,光声内窥技术有望获得突破。该研究成果为日后的光声成像系统小型化奠定了技术基础。

在上述工作的基础上,南方科技大学的奚磊教授团队^[28]于 2018 年提出一种超紧凑型 OR-PAM 探头,该探头同样使用基于电热驱动机制的二维 MEMS 扫描振镜,探头的质量仅 20 g,外型尺寸仅为 22 mm × 30 mm × 13 mm。该探头具有高达 3.8 μm 的横向分辨率以及较小的外部尺寸,故可在 2 mm × 2 mm 的有效成像面积内轻易对大鼠腹腔器官的血管,以及对人体口腔中的毛细血管网络进行实时监测。

2019 年,奚磊教授团队^[29]还提出一种超紧凑型光声显微镜(U-OR-PAM),可用来评估失血性休克大鼠模型。失血性休克是一种低血容量性休克,具有很高的死亡率,故如何通过微循环的血流动力学来评估失血性休克是当前临床医学面临的一个重要的问题,也是一个新的研究方向。在该研究中他们通过采用重复频率高达 600 kHz 的脉冲激光器,成功地将三维成像速率提高至 2 Hz,这使得该装置的适用性和实时性显著提升。利用该 U-OR-PAM,他们对失血性休克和复苏过程中不同器官的微血管血流动力学进行了分析。该 U-OR-PAM 还可用于人体口腔毛细血管血流动力学方面的研究。

为了研究多光谱光声层析成像技术是否可应用于对人体深层组织成像,2016 年德国慕尼黑亥姆霍兹实验中心的 Vasilis Ntziachristos 教授团队^[30]设计了一种基于弧形超声阵列的手持式光声成像系统,其中的关键部件为具有 128 个阵元的超声探测器阵列,其中心频率为 8 MHz,并列排布在 135° 的弧形平面上,并具有 2 cm 的聚焦长度。它可以实时地采集光声信号并获得扫描图像,可清晰分辨直径小至 100 μm、深度在 1 cm 以内的血管。另外,借助

于多光谱的特点,该手持式光声成像系统还可用于功能性成像,反映血管血氧饱和度,可清晰地辨别动脉和静脉。同时,2.5 Hz 的时间分辨率也使得该系统可用于动脉脉动的观察。

手持式光声成像还可用于对脑卒中患者的临床评估。2017 年,新加坡国立新加坡大学的 Lun-De Liao 教授团队^[31]利用多波长激光和 18.5 MHz 的超声波探测阵列,开发出一种手持式光声成像系统。该系统在仿体实验中获得了直径约为 150 μm 的毛发的清晰图像,而在大鼠活体实验中,成功获得脑容量等血流动力学信息,并对大鼠脑卒中前、后脑血管情况进行实时成像。借助光声成像相关的造影剂,该手持式实时成像系统也可以对脑卒中后的脑血渗漏进行成像。

2.2 可穿戴式光声成像

在医疗卫生领域,特别是在健康监测与疾病治疗方面,可穿戴式设备已经有了初步的发展,而可穿戴式光声成像系统是可穿戴设备的一股重要发展力量。

2015 年,美国佛罗里达大学的 Huabei Jiang 教授团队^[33]提出一种可穿戴的光声层析成像(W-PAT)技术[原理见图 3(a)]来研究清醒且具有运动能力的大鼠的脑血流情况。该可穿戴式光声层析成像系统的高度为 15 mm,直径为 33 mm,去掉线缆后质量约为 8 g,具有 3.33 Hz 的成像速率,243 μm 的横向分辨率以及 2 mm 的成像深度。但该技术仍然存在以下不足:1)该装置仅能进行二维成像,无法分辨出大脑不同深度部位的血管;2)实验大鼠的眼睛被遮挡,且其只能做向前或向后的单一线性移动。2016 年,该团队优化了相关设计,在仿体实验中获得了 11 mm 的成像深度^[34]。

2016 年,Jiang 团队^[35]又提出另一种新型、小型化的三维可穿戴光声层析成像技术,用于对可自由移动的大鼠进行脑成像。该成像系统包含 3 层声换能器阵列,每层包含 64 个阵元,呈环状排布在 2/3 圆周,解决了大鼠眼睛被遮挡的问题,便于视觉刺激等实验的开展。该成像实验结果表明,每个声探测层面 x - y 空间分辨率可达到 200 μm,而采用多波长照射可获得大鼠脑氧饱和度图。该系统还可用于监测大鼠受刺激诱发的反应。

由于光声层析成像的空间分辨率较低以及光声显微成像的时间分辨率有限,如何在同一位置同时记录光声信号和相关的脑电图信号是困扰脑科学家的问题。传统的光声成像/流量测量系统的体积庞

大,将其应用于能自由活动的啮齿动物的成像实验中,不方便科研人员操作(如美国维吉尼亚大学的Cao等^[36]提出的头部受限光声显微镜)。2017年,南方科技大学奚磊团队^[37]开发了一种基于超高数值孔径单模光纤的光声传感探头与微电极的集成方法。利用该微型装置可对清醒、自由行动的大鼠大脑进行监测,该研究对于揭示神经活动与脑内血流、血红蛋白浓度等毛细血管血流动力学的关系,研究

动物行为和脑功能紊乱具有重要意义。2019年,该团队又开发出一种小型可穿戴光学分辨率光声显微成像(W-OR-PAM)技术[图3(b)]。这种可穿戴的成像探头具有时空分辨率高、视场大、易于组装以及在活体实验中可灵活进行光学变焦等特点,可以对自由活动的啮齿动物的大脑皮层活动进行高质量的光声成像。该W-OR-PAM在监测自由活动的大鼠脑活动过程展示出良好的成像性能^[38]。

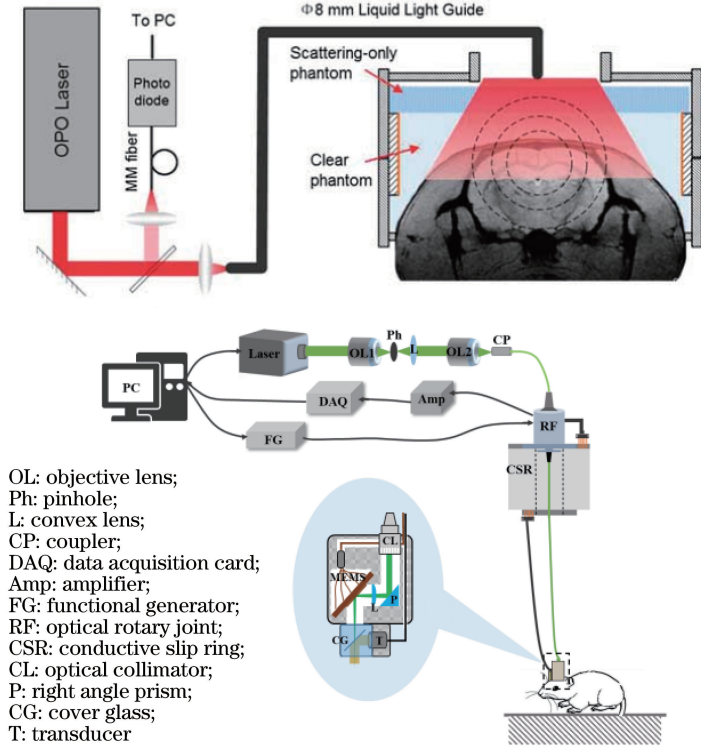


图3 可穿戴式光声成像系统原理及构造图。(a)可穿戴式光声层析成像系统中的光传递及能量监测示意图^[33]; (b)超紧凑型、可穿戴式光学分辨率光声显微镜示意图^[38]

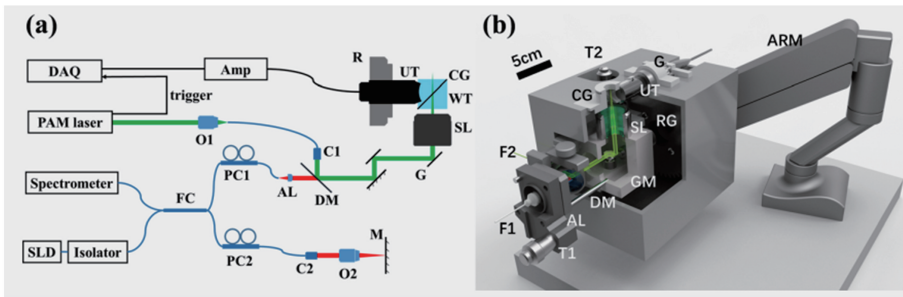
Fig. 3 Schematic and structure of the wearable PAI system. (a) Schematic of the light delivery and ultrasound detection in the W-PAT system^[33]; (b) schematic of the ultra-compact and W-OR-PAM system^[38]

2.3 便携式光声成像

便携式光声成像技术在皮肤科临床研究中有较广泛的应用。一般的OR-PAM采用体积庞大的激光光源,因此,如何将光源小型化是实现便携式光声成像的重要条件。2013年,江西师范科技大学的Zeng等^[7]开发了一种基于脉冲式半导体激光光源的便携式OR-PAM系统,工作波长约为905 nm,该成像系统的横向分辨率可提高到1.5 μm 。这种小型化的半导体激光器的OR-PAM系统具有结构紧凑、价格低廉等优点。

口腔疾病(如溃疡、口腔癌和黏膜感染)与微血管和微结构的改变密切相关,而一般的OR-PAM系统都不适用于对人体口腔血管成像。

2017年奚磊教授团队设计出一种OR-PAM和光学相干层析成像(OCT)双模态影像系统[图4(a)]^[5]。由于OCT技术对生物组织的结构和散射特性较为敏感,对生物组织的吸收特性不敏感,因此OCT获得的信息恰好能与OR-PAM信息形成互补。该系统的亮点非常明显:首先,基于旋转扫描[图4(b)]的OR-PAM具有紧凑和便携的特点;其次,OCT在分辨微结构方面有较大优势。仿体实验显示:OR-PAM和OCT的横向分辨率相近,约为8.5 μm ;OCT的纵向分辨率约为6.1 μm ,较OR-PAM高出1~2个数量级。该便携式双模成像系统在人类口腔疾病的诊断、治疗方面有较高的临床应用价值。



O1-O2: objective lens; C1-C2: collimator; FC: fiber coupler; PC1-PC2: fiber polarization controller; M: mirror; AL: aspheric lens; DM: dichroic mirror; G: galvanometer; SL: scan lens; WT: water tank; CG: cover glass; UT: ultrasound transducer; R: rotator. F1-F2: optical fibers; T1-T2: translation stage; RG: rotator and gear; G: gear

图 4 便携式光声成像系统原理及构造图^[5]。(a)双模便携式 OR-PAM 和 OCT 系统的工作原理示意图;(b)相对应的三维实物图

Fig. 4 Schematic and structure of the portable PAI system^[5]. (a) Schematic of dual modality portable W-PAT system, in which both OR-PAM and OCT are included; (b) corresponding 3D image of the system

2017 年,奚磊教授团队^[39]还提出一种具有高时空分辨率和大视场的便携式光学分辨光声显微镜。扫描方式上,使用旋转扫描取代一般的光栅式扫描,目的是使成像过程中成像样品与成像端面没有相对移动,因而显微镜可贴合病人的口唇或舌头,设计更具实用性和人性化。他们借此对人体口腔黏膜中的毛细血管网络进行成像,相关工作在早期口腔癌临床检测方面具有极大潜力。该便携式系统在多尺度动物(小鼠、兔等)成像实验进行了推广^[40],实验获得了具有高时间分辨率、高空间分辨率、大视场等特征的三维图像。

2.4 光声内窥成像

光声成像技术与传统的内窥镜相结合催生出光声内窥成像(PAE),PAE 在检测肿瘤组织周围的新生血管以及提取病变组织深度信息方面具有较高的应用价值。

2012 年,来自美国华盛顿大学圣路易斯分校的 Wang 团队^[12]首次报道了在动物上、下消化道同时进行光声内窥成像和超声内窥成像的活体实验。所设计的光声、超声集成式微探头呈流线型,外径只有 3.8 mm,扫描方式为机械扫描。其中,光声成像能显示结肠壁上的血管分布情况,而超声成像能获得黏膜层、黏膜下层以及附近的肠系膜组织的密度分布情况。得益于可与超声内窥成像兼容的光声内窥成像,他们所设计的双模态内窥镜还可获得高分辨率的胃肠道血管信息。

传统的光声内窥镜(PAE)通常需要引入旋转电机进行切向扫描^[12,41],配合以轴向扫描才能获得体成像数据,而如需构建光学分辨率光声内窥镜,则通常需要使用扫描精度高于所需分辨率的内部或外部电机,这对设备及实验人员要求较高。此外,使用

常规机械扫描装置在身体内部实现二维扫描较为困难。2017 年,南方科技大学的奚磊教授团队^[42]通过引入 MEMS,搭建了高分辨率光声内窥镜(OR-PAE)探头,并对活体小鼠耳朵和直肠进行了光声成像[原理见图 5(a)]。内窥镜探头的核心组件是焦距为 0.7 mm 的渐变折射率透镜、直径为 1 mm 的 MEMS 镜片,以及平场超声换能器[图 5(b)]。该光声内窥镜外径只有 6 mm,长度仅为 30 mm,活动成像区域可达到 $400 \mu\text{m} \times 400 \mu\text{m}$,可将其插入临床内窥镜通道进行大范围成像。与基于机械式扫描的混合光声、超声内窥镜相比,基于 MEMS 扫描振镜的光声内窥镜具有体积小、操作简单、性能稳定、成本低等优点。

在对胃肠道诊断过程中,由于其表面深浅不一,且内窥探头景深有限,因此不同位置的横向分辨率不尽相同。为了解决上述问题,华南师范大学邢达教授团队^[23]在 2018 年首次提出了自动聚焦光声内窥镜(AF-PAE),其中 AF-PAE 探头直径只有 9 mm。为了实现自动聚焦,系统集成 6 mm 直径的非球面透镜和 6 mm 直径的液体透镜,在 360° 视场中获得高横向分辨率和高对比度的图像。该小型化 PAE 技术为直肠血管成像和后续诊断提供了技术支持。

为了实现 360° 全视场成像并同时获得消化道壁血管和消化道壁组织结构的三维信息,中国科学院深圳先进技术研究院的宋亮教授团队^[22]于 2018 年展示了他们研发的光声/超声双模态内窥成像系统,从其获得的光声图像中可获取消化道壁血管信息,从超声图像中可获取消化道壁组织结构信息。

以上小型化光声内窥系统在超声探测上都要使用超声换能器,但英国伦敦大学学院的 Paul C.

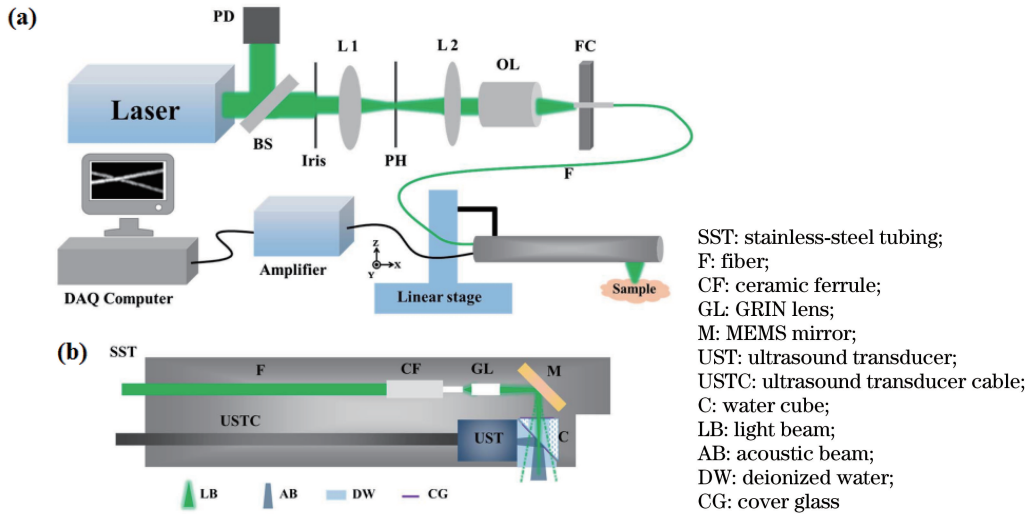


图 5 光声内窥成像系统工作原理及构造图^[42]。(a)基于 MEMS 扫描振镜的高分辨率光声内窥镜探头工作原理示意图;(b)内窥镜探头内部的主要工作部件

Fig. 5 Schematic and structure of the PAE system^[42]. (a) Schematic of OR-PAE system based on the MEMS mirror; (b) details of the OR-PAE probe

Beard 教授团队^[13]提出利用法布里-珀罗干涉腔构建全光型超声探头,可实现更加小型的光声内窥成像系统。首先,该系统基于光学干涉方法,所探测的光声信号灵敏度更高;其次,声学探测的光路可以和激发光声信号的光路共用,探测器可直接安装在光纤头,相对于采用晶圆级别材料和占用较大空间的超声探测器,该系统的制作成本较低且结构简单、体积更小。研究显示,深度为 1~7 mm 区域获得的横向分辨率可达到 45~170 μm , -3 dB 超声信号带宽为 34 MHz。当然,全光型内窥成像也存在一些技术问题,如需要相对长的三维成像时间,目前还不适合临床应用。

3 结 论

得益于光机电技术的进步,光声成像技术与 MEMS 的融合催生出一大批小型化的光声成像设备,包括手持式、可穿戴式、便携式和内窥式设备。随着光声成像设备在小型化、集成化方面的不断发展,其体积小、操作简单、灵活性高、成本低、性能稳定等优势将有利于光声成像技术的普及。当然,小型化光声成像系统在技术方面还存在一些尚待解决的问题,如引入 MEMS 扫描振镜的小型化成像系统,受限于 MEMS 的扫描角度以及超声波探测器的探测范围,单次扫描视场偏小。另外,由于受到聚焦透镜较小的数值孔径、超声探头的中心频率及带宽的限制,小型化光声成像系统对细胞的成像难度较大。而在光声内窥成像系统中,由于存在探头内部

件走线问题,视场通常会有缺失。全光型超声探头虽然有利于实现更高层次的小型化,但技术复杂度过高的光纤扫描与耦合可能使得图像获取时间较长,目前还不适合临床应用。光声系统小型化往往伴随着系统集成度、复杂度的提升,要使该类产品进入普通大众的视野,除了系统的制作成本外,维护周期与成本、软硬件配套升级等都是必须考虑的因素。随着技术的进步,亚波长光学分辨率光声显微镜、光声纳米探针、压缩感知技术、人工智能、机器学习与数据挖掘在图像处理方面的应用等新概念、新技术不断出现,预计小型化光声成像系统将会迎来新的发展机遇,将在精准医疗领域扮演更为重要的角色。

参 考 文 献

[1] Liu Y J, Nie L M, Chen X Y. Photoacoustic molecular imaging: from multiscale biomedical applications towards early-stage theranostics [J]. Trends in Biotechnology, 2016, 34(5): 420-433.
 [2] Wu Z Y, Duan F, Zhang J D, et al. *In vivo* dual-scale photoacoustic surveillance and assessment of burn healing [J]. Biomedical Optics Express, 2019, 10(7): 3425.
 [3] Nie L M, Chen X Y. Structural and functional photoacoustic molecular tomography aided by emerging contrast agents [J]. Chemical Society Reviews, 2014, 43(20): 7132-7170.
 [4] Huang S S, Nie L M. Recent progresses of photoacoustic imaging in biomedical applications [J].

- Journal of Xiamen University (Natural Science), 2019, 58(5): 625-636.
- 黄珊珊, 聂立铭. 光声成像在生物医学研究中的应用进展[J]. 厦门大学学报(自然科学版), 2019, 58(5): 625-636.
- [5] Qin W, Qi W Z, Jin T, et al. *In vivo* oral imaging with integrated portable photoacoustic microscopy and optical coherence tomography [J]. Applied Physics Letters, 2017, 111(26): 263704.
- [6] Hajireza P, Shi W, Zemp R J. Real-time handheld optical-resolution photoacoustic microscopy [J]. Optics Express, 2011, 19(21): 20097-20102.
- [7] Zeng L M, Liu G D, Yang D W, et al. Portable optical-resolution photoacoustic microscopy with a pulsed laser diode excitation [J]. Applied Physics Letters, 2013, 102(5): 053704.
- [8] Wang L D, Maslov K, Yao J J, et al. Fast voice-coil scanning optical-resolution photoacoustic microscopy [J]. Optics Letters, 2011, 36(2):139-141.
- [9] Xie Z X, Jiao S L, Zhang H F, et al. Laser-scanning optical-resolution photoacoustic microscopy [J]. Optics Letters, 2009, 34(12): 1771-1773.
- [10] Yao J J, Wang L D, Yang J M, et al. Wide-field fast-scanning photoacoustic microscopy based on a water-immersible MEMS scanning mirror [J]. Journal of Biomedical Optics, 2012, 17(8): 080505.
- [11] Yang J M, Gong L, Xu X, et al. Motionless volumetric photoacoustic microscopy with spatially invariant resolution [J]. Nature Communications, 2017, 8: 780.
- [12] Yang J M, Favazza C, Chen R M, et al. Simultaneous functional photoacoustic and ultrasonic endoscopy of internal organs *in vivo* [J]. Nature Medicine, 2012, 18(8): 1297-1302.
- [13] Ansari R, Zhang E Z, Desjardins A E, et al. All-optical forward-viewing photoacoustic probe for high-resolution 3D endoscopy [J]. Light: Science & Applications, 2018, 7: 75.
- [14] Kim C, Erpelding T N, Maslov K, et al. Handheld array-based photoacoustic probe for guiding needle biopsy of sentinel lymph nodes [J]. Journal of Biomedical Optics, 2010, 15(4): 046010.
- [15] Kim C, Erpelding T N, Jankovic L, et al. Performance benchmarks of an array-based hand-held photoacoustic probe adapted from a clinical ultrasound system for non-invasive sentinel lymph node imaging [J]. Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences, 2011, 369(1955): 4644-4650.
- [16] Lin L, Zhang P F, Xu S, et al. Handheld optical-resolution photoacoustic microscopy [J]. Journal of Biomedical Optics, 2017, 22(4): 041002.
- [17] Zhou Y, Xing W X, Maslov K I, et al. Handheld photoacoustic microscopy to detect melanoma depth *in vivo* [J]. Optics Letters, 2014, 39(16): 4731-4734.
- [18] Oh J T, Li M L, Zhang H F, et al. Three-dimensional imaging of skin melanoma *in vivo* by dual-wavelength photoacoustic microscopy [J]. Journal of Biomedical Optics, 2006, 11(3): 034032.
- [19] Kim J Y, Lee C, Park K, et al. Fast optical-resolution photoacoustic microscopy using a 2-axis water-proofing MEMS scanner [J]. Scientific Reports, 2015, 5: 7932.
- [20] Park K J, Kim J Y, Lee C H, et al. Development of a photoacoustic handheld probe using 2-axis MEMS scanner [J]. Proceedings of SPIE, 2017, 10064: 100641N.
- [21] Park K, Kim J Y, Lee C, et al. Handheld photoacoustic microscopy probe [J]. Scientific Reports, 2017, 7: 13359.
- [22] Li Y, Lin R Q, Liu C B, et al. *In vivo* photoacoustic/ultrasonic dual-modality endoscopy with a miniaturized full field-of-view catheter [J]. Journal of Biophotonics, 2018, 11(10): e201870164.
- [23] Xiong K D, Yang S H, Li X W, et al. Autofocusing optical-resolution photoacoustic endoscopy [J]. Optics Letters, 2018, 43(8): 1846-1849.
- [24] Liu N, Yang S H, Xing D. Photoacoustic and hyperspectral dual-modality endoscope [J]. Optics Letters, 2018, 43(1): 138-141.
- [25] Chen S L, Xie Z X, Guo L J, et al. Prototype study on a miniaturized dual-modality imaging system for photoacoustic microscopy and confocal fluorescence microscopy [J]. Proceedings of SPIE, 2014, 8943: 89430B.
- [26] Chen S L, Xie Z X, Guo L J, et al. A fiber-optic system for dual-modality photoacoustic microscopy and confocal fluorescence microscopy using miniature components [J]. Photoacoustics, 2013, 1(2): 30-35.
- [27] Xi L, Sun J J, Zhu Y P, et al. Photoacoustic imaging based on MEMS mirror scanning [J]. Biomedical Optics Express, 2010, 1(5): 1278-1283.
- [28] Chen Q, Guo H, Jin T, et al. Ultracompact high-resolution photoacoustic microscopy [J]. Optics Letters, 2018, 43(7): 1615-1618.
- [29] Chen Q, Guo H, Qi W Z, et al. Assessing hemorrhagic shock: feasibility of using an ultracompact photoacoustic microscope [J]. Journal of Biophotonics, 2019, 12(4): e201800348.
- [30] Taruttis A, Timmermans A C, Wouters P C, et al. Optoacoustic imaging of human vasculature:

- feasibility by using a handheld probe[J]. *Radiology*, 2016, 281(1): 256-263.
- [31] Liu X H, Xu Y, Chan K C, et al. Real-time imaging for cerebral ischemia in rats using the multiwavelength handheld photoacoustic system [J]. *Proceedings of SPIE*, 2017, 10051: 100510W.
- [32] Wen L, Wang P R, Wang X L. Research progress of photoacoustic technology in skin diseases[J]. *Chinese Journal of Laser Medicine & Surgery*, 2019, 28(2): 107-111.
文龙, 王佩茹, 王秀丽. 光声技术在皮肤疾病中的研究进展[J]. *中国激光医学杂志*, 2019, 28(2): 107-111.
- [33] Tang J B, Xi L, Zhou J L, et al. Noninvasive high-speed photoacoustic tomography of cerebral hemodynamics in awake-moving rats[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2015, 35(8): 1224-1232.
- [34] Tang J B, Dai X J, Jiang H B. Wearable scanning photoacoustic brain imaging in behaving rats [J]. *Journal of Biophotonics*, 2016, 9(6): 570-575.
- [35] Tang J B, Coleman J E, Dai X J, et al. Wearable 3-D photoacoustic tomography for functional brain imaging in behaving rats [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 25470.
- [36] Cao R, Li J, Ning B, et al. Functional and oxygen-metabolic photoacoustic microscopy of the awake mouse brain[J]. *NeuroImage*, 2017, 150: 77-87.
- [37] Xi L, Jin T, Zhou J L, et al. Hybrid photoacoustic and electrophysiological recording of neurovascular communications in freely-moving rats [J]. *NeuroImage*, 2017, 161: 232-240.
- [38] Chen Q, Xie H K, Xi L. Wearable optical resolution photoacoustic microscopy [J]. *Journal of Biophotonics*, 2019, 12(8): e201900066.
- [39] Jin T, Guo H, Jiang H B, et al. Portable optical resolution photoacoustic microscopy (pORPAM) for human oral imaging [J]. *Optics Letters*, 2017, 42(21): 4434-4437.
- [40] Jin T, Guo H, Yao L, et al. Portable optical-resolution photoacoustic microscopy for volumetric imaging of multiscale organisms [J]. *Journal of Biophotonics*, 2018, 11(4): e201700250.
- [41] Ji X R, Xiong K D, Yang S H, et al. Intravascular confocal photoacoustic endoscope with dual-element ultrasonic transducer[J]. *Optics Express*, 2015, 23(7): 9130-9136.
- [42] Guo H, Song C L, Xie H K, et al. Photoacoustic endomicroscopy based on a MEMS scanning mirror [J]. *Optics Letters*, 2017, 42(22): 4615-4618.