

智能化精准光学诊疗技术研究进展

李阳曦, 胡成全, 马龙飞, 张欣然, 廖洪恩*

清华大学医学院生物医学工程系, 北京 100084

摘要 现代光学成像和光学治疗技术的发展,为智能化精准微创诊疗平台的构建提供了重要的结构支撑。传统的诊断和治疗技术存在诊断与治疗过程相对独立,术前、术中信息不匹配,病灶信息模态单一,较为依赖医生经验等问题。近年来,结合计算机视觉、精密机械制造、自动化控制、纳米材料等手段,光学诊疗技术朝着智能化、精准化方向发展,促进临床手术系统走向诊疗一体化。本文从光学成像及智能化诊断方法、精准的光学治疗手段、光学诊疗仪器与一体化方法三个方面,对智能化精准光学诊疗技术研究进展进行综述。

关键词 生物光学; 光学诊断; 光学治疗; 诊疗一体化; 微创诊疗

中图分类号 TH773

文献标志码 A

doi: 10.3788/CJL202148.1507002

1 引言

随着社会医疗需求的不断增长和医学检测、诊断、治疗等技术的发展,更加精准的微创和无创诊断和治疗技术受到广泛重视。目前,临床上对于重大疾病的诊治仍然缺乏快速而有效的诊断方式,同时缺乏术中检测和诊断手段,导致诊断与治疗之间相对独立,外科手术依赖于医生个人的经验,治疗不够精准,容易引起复发,生存率下降^[1]。临床上广泛应用的医学影像模态如磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、超声成像、正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)、单光子发射计算机断层扫描(single photon emission computed tomography, SPECT)等,都具有较大的成像范围和穿透深度,能够在宏观尺度反映人体组织的解剖结构或功能信息,但是分辨率仍较低,不能对精细的结构进行可视化,且部分具有放射危害;组织病理检查是恶性肿瘤等重大疾病的金标准,可从微观尺度来探查细胞是否产生了病变,准确度最高,但是流程复杂、耗时长,并且依赖于活检样本的分布,并不能覆盖到大范围的组织。以肿瘤为例,常用的治疗手段有手术切除、微波消融、射频

消融等^[2],都还不能够同时保证精准的病灶清除与正常组织的最大保留。光学技术,尤其是激光技术的快速发展及其在生物医学领域的应用,为疾病的诊疗带来了多种新的方法^[3]。由于激光具有良好的空间指向性,能量集中,常用于高分辨率光学成像和定向的光学治疗。以新兴的光学成像和光谱方法为代表,生物医学影像在介观和微观层面上的进步为跨尺度、多模态的快速精准诊断提供了良好的基础,如光相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)、双光子显微成像(two-photon microscopy, TPM)、光声成像(photoacoustic imaging, PAI)、拉曼光谱与显微成像、荧光光谱与成像等^[4]。多种方法由于具有优异的实时性、准确性和较高的分辨率,被冠以“光学活检”之称,具有良好的术中应用前景。在治疗方面,得益于光的高时空选择性、低侵入性等,激光消融、光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)、光热治疗(photothermal therapy, PTT)等更加精确和微创的方式逐渐进入到临床应用中^[3]。与此同时,计算机视觉、精密器械、自动控制等工程学科的发展使得医工交叉成为一大热点,促进了诊疗技术向智能化、精准化和个体化方向发展,包括人工智能辅助的医学图像处理、自动诊断、微创手术机器人、治疗规划及导航等。在此基础上,

收稿日期: 2021-03-16; 修回日期: 2021-04-21; 录用日期: 2021-05-20

基金项目: 国家自然科学基金(82027807, 81771940, 81901844)、北京市自然科学基金(7212202, L192013)

通信作者: *liao@tsinghua.edu.cn

通过将光学成像与精准的光学治疗手段有机地结合起来,构建智能型精准诊疗一体化系统,能够打破传统诊疗之间的障碍,改善目前的外科术中流程,将术中精准的诊断结果直接用于治疗的规划和控制,能够实现智能、量化、精确的病灶清除,这对于临床上重大疾病的诊治非常有意义。

智能型精准光学诊疗技术的发展和运用,主要有三个方向(图 1):1)光学成像及智能化诊断方法;2)精准的光学治疗手段;3)光学诊疗仪器与一体化方法。本文将针对这三个方向的技术研究进展进行阐述和分析,并讨论光学诊疗技术在临床中的优势、前景与挑战。

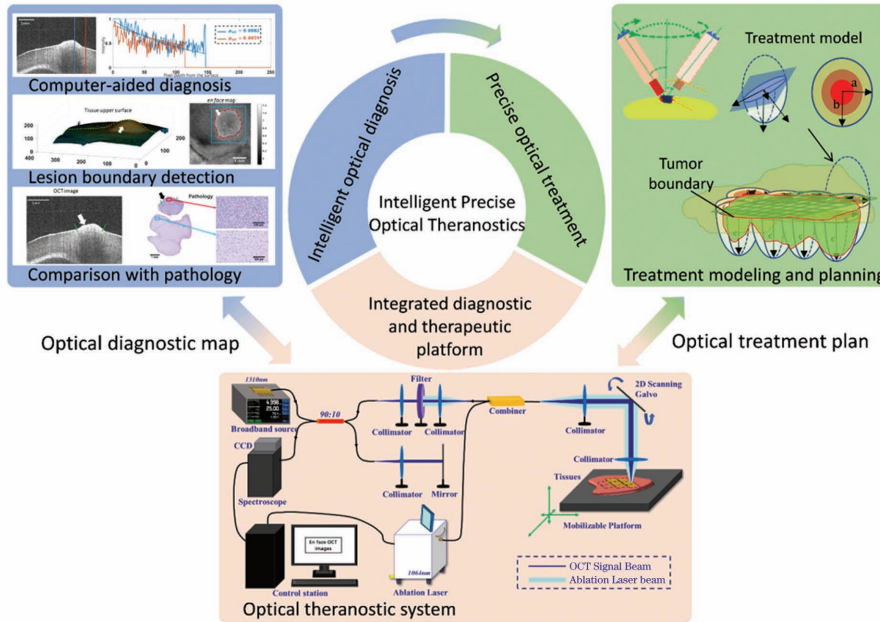


图 1 智能化精准光学诊疗技术的简述及其典型组成部分

Fig. 1 Overview of intelligent precision optical theranostics technology and its typical components

2 智能光学诊断

激光常被用于各种逐点扫描成像,而对于不同的成像模态,激光也具有不同的功能:在荧光/拉曼光谱成像中用于激发产生光谱信号;在光相干断层成像中用于产生干涉信号;在光声成像中激发深层组织产生超声波等。不同的成像方法涉及多种生物组织与光的相互作用,包括反射、吸收、散射、光声效应等^[5],如图 2(a)所示。组织中的某些化合物具有荧光团性质,如还原性辅酶(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸)、黄素、血红蛋白、卟啉、胶原蛋白等^[6]。除此之外,也有多种外源荧光团具有在肿瘤等病灶区域聚集的效应,如荧光素钠、5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)诱导产生的原卟啉 IX(PpIX)、吲哚菁绿(ICG)等。它们在吸收一定波长的光之后,会发射出特定波长的荧光,利用这一特殊性质可以检测组织中相关荧光团的含量或者对一定范围内聚集的荧光团进行成像。光子与组织中的粒子发生碰撞会产生散射,根据是否有能量交换将其分为弹性散射和非弹性散射,而拉曼散射就是一种非弹性散射,它反映了分子

振动的信息,可以通过拉曼光谱上的特异性峰值来探查组织化合物中含有的特殊化学键^[7]。而光相干断层成像则是通过构造光学系统,使得组织的背向散射光与原始的近红外激光产生干涉,解析出一定深度范围内的组织对光的背向散射强度,经过逐点扫描成像获取组织的三维结构信息^[8]。当脉冲红外激光照射组织时,组织中的黑色素、血红蛋白等物质吸收光能,组织被激发产生超声波,通过类似传统超声成像的检测方法,可以对深层的组织进行成像,我们称之为光声成像,这种成像方式打破了传统光学成像中组织对光的吸收和衰减而带来的深度限制,是激光生物医学成像的新兴应用^[9]。主要的光学成像方式及其主要工作波段如图 2(b)所示;它们已经被运用到临床或临床前的试验中,虽然建立起初步的临床诊断标准,但是大多医生都未经过针对性的训练。同时,对于诊疗一体化的系统,定量地、自动地获取病灶边界是前提,因此随之共同发展的还有计算机辅助的智能化诊断方法,例如利用机器学习方法区分肿瘤与正常组织的拉曼信号。本节将简单综述智能化光学诊断方法的研究进展。

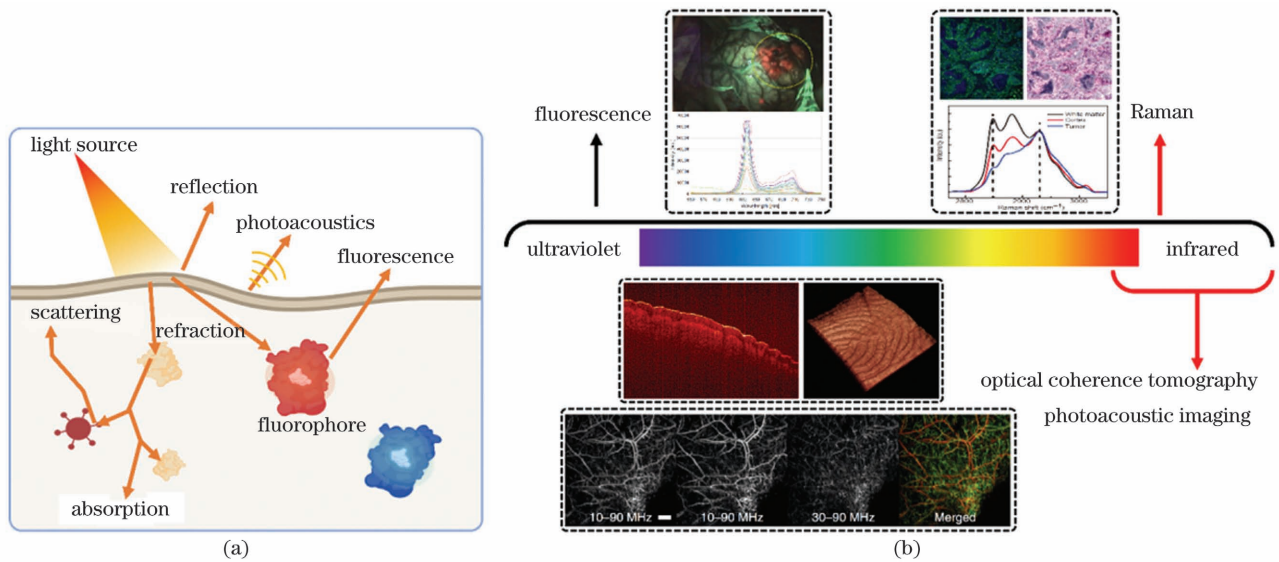


图 2 光学成像与诊断技术原理图。(a)光与组织的典型相互作用;(b)不同波段的光学成像技术

Fig. 2 Schematic of optical imaging and diagnosis technology. (a) Representative light-tissue interactions; (b) optical imaging modalities at different wavelength ranges

2.1 荧光光谱与成像

5-ALA、ICG、荧光素钠都是经美国食品及药物管理局 (FDA) 批准可在临床中使用的药物。5-ALA 经诱导产生的 PpIX 在蓝紫光 (405 nm) 激发下可发射具有特异性的红色荧光 (特征峰位置在 635 nm 左右), 而 PpIX 在高级脑胶质瘤等肿瘤组织中有明显的聚集; 20 世纪末, Walter 等^[10] 对 5-ALA 用于脑胶质瘤切除的引导进行了广泛的临床试验; 荧光素钠是一种伴随血液的荧光剂, 沿静脉传输, 其在蓝光 (485 nm) 激发下发射绿色荧光 (535 nm), 同样也能用于脑肿瘤切除的术中引导^[11]; 而 ICG 的激发波段 (795 nm) 和发射波段 (835 nm) 均在近红外区, 肉眼无法直接观察到; Hu 等^[12] 针对 ICG 在近红外 I 区 (700~900 nm)、II 区 (1000~1700 nm) 的联合成像引导肝癌手术进行了临床试验, 发现其在近红外 II 区的灵敏度更高, 但是 ICG 在非肿瘤组织中也会存在聚集。研究发现, 5-ALA 诱导的荧光成像对于低级别脑胶质瘤的灵敏性较差, 而从光谱上获取的定量信息则可以作为鲁棒性强弱的区分指标^[13]。Ando 等^[14] 通过对脑胶质瘤组织切片样本进行逐点光谱测量, 直观地比对了病理检查结果与 PpIX 荧光光谱之间的关系, 发现 PpIX 荧光强度的分布与高等级胶质瘤的病理结果具有一定的相关性, 但是仅凭 PpIX 的强度来判定肿瘤的边界时, 仍然出现较多的假阳性和假阴性。研究者们也尝试通过分析 PpIX 光谱的其他特征来获得更高的灵敏度^[15]。Haj-Hosseini 等^[16] 开发了

一套手持式光谱测量系统, 通过计算 PpIX 荧光光谱峰值与自体荧光强度的比值来区分脑肿瘤区域。最近, Leclerc 等^[17] 提出用机器学习算法对 3 个激发波长下的发射光光谱 (435~840 nm) 进行分类, 通过主成分分析 (PCA) 方法对光谱进行降维和特征提取, 然后使用 K 均值聚类方法将光谱所对应的区域分为肿瘤核、高密度边界、低密度边界、健康组织, 其准确性优于临床专家的人工分类结果。相比于使用外源荧光剂的方案, 通过自发性荧光进行无标记的病变检测无须担心药物毒性和给药时间。Butte 等^[18] 使用 337 nm 的脉冲激光照射组织, 记录时间分辨荧光光谱, 使用逐步线性判别分析进行分类, 该方法区分脑膜瘤和正常组织的灵敏度超过 89%, 特异性可达到 100%。本课题组通过测量脊髓肿瘤样本的自体荧光光谱峰值强度比, 发现了多个可用于区分脊髓肿瘤类型 (髓内-髓外) 的指标, 这些内源荧光的峰值强度比与免疫组化指标 GFAP 有强相关性^[19]。在另一项最新工作中, 本课题组结合内源荧光光谱峰值强度比和 OCT 图像反馈的组织光学参数, 对脑肿瘤进行了高准确率诊断, 如图 3 所示^[20]。Li 等^[21] 则使用深度神经网络来对胃癌病变组织的高光谱图像进行分类。高光谱图像实际上就是逐点测量的光谱的空间组合, 而深度神经网络 ResNet34 提取的空间域和频谱域的特征信息可用于分类。这一研究展现了深度学习用于病变组织光谱图像分类的潜力。

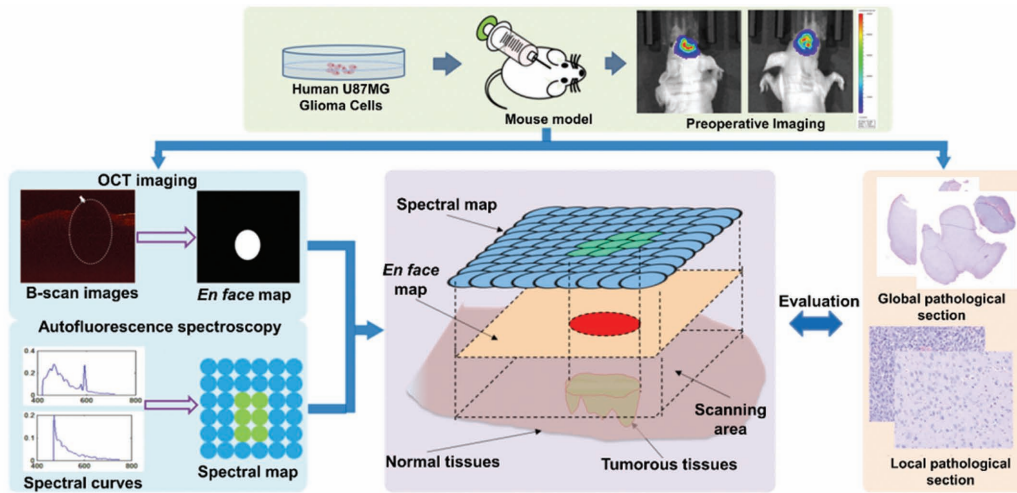


图 3 用于神经外科肿瘤的荧光光谱-光相干断层成像双模态光学精准诊断方法^[20]

Fig. 3 Flowchart of the dual-modality optical method using fluorescence spectroscopy and OCT for precision diagnosis of tumors in neurosurgery^[20]

2.2 拉曼光谱与成像

拉曼光谱作为一种无标记的检测方式,在多种肿瘤的术中识别、检测、分级等领域进行临床应用。2015年, Jermyn 等^[7]将拉曼光谱用于脑胶质瘤术中检测和分级,所使用的拉曼光谱探头能够与当前临床上的立体定向活检系统兼容,从而可以在术前图像的引导下进行检查、与病理进行比对。利用提升树(boosted tree)的机器学习分类算法对组织的拉曼光谱进行分类,对世界卫生组织标准中的 2~4 级胶质瘤分级以及肿瘤与正常组织的区分都达到了较高的准确度。由于拉曼光谱的特征复杂,成熟的机器学习算法成为光谱分析的首选方法,包括支持向量机(SVM)^[22]、线性判别分析(LDA)^[23]、二次判别分析(QDA)^[24]、K 最近邻(KNN)聚类^[25]、逻辑回归^[26]等等,这些研究也覆盖了不同的病变,如宫颈癌、膀胱癌、乳腺癌等。利用激光定点激发,针对性地检测拉曼光谱的某些特征峰(如 2845 cm^{-1} 和 2930 cm^{-1} ^[27-28])并进行共聚焦扫描成像,可以获得拉曼显微图像。受激拉曼散射(SRS)显微成像可以提升拉曼信号质量,研究也证实了脑肿瘤浸润区域的 SRS 显微图像与苏木精-伊红(H&E)染色病理切片存在较好的一致性^[27];与此同时,从 SRS 显微图像上提取的参数(如蛋白/脂肪比、轴突密度、细胞密度)能够作为高准确度自动化诊断的定量指标。在此基础上, Orringer 等^[28]用受激拉曼显微图像和线性颜色映射生成了虚拟的 H&E 染色图像,避免了复杂的组织病理检查流程,并以病理结果为标签,使用多层感知机(MLP)对虚拟 H&E 图像进行特征提取和分类,准确率超过 90%。基于更多

的数据,他们训练了卷积神经网络对拉曼图像进行语义分割,可以快速准确地区分脑组织组织和病变组织^[29]。拉曼显微成像与人工智能方法的结合有望在未来代替术中冰冻病理,实时、准确地识别病灶类型及边界。

2.3 光相干断层成像

光相干断层成像由 Huang 等^[8]于 1991 年提出,它在眼科的应用取得了巨大的成功,其三维成像、无需标记、没有放射危害、实时成像等优点使它在恶性肿瘤的术中成像和诊断中逐渐展现出潜力。OCT 图像能反映组织的多种特征,例如光衰减系数、散射系数、结构变化等。Tsai 等^[30]对口腔组织 OCT 图像中深度方向上的数据(A-scan)进行指数拟合,计算衰减常数,并与 A-scan 数据的标准差一同作为区分病变组织的参数; Zysk 等^[31]使用 A-scan 的频域数据和周期性分析来对乳腺癌组织的 OCT 信号进行分类; Lingley-Papadopoulos 等^[32]则利用图像的纹理特征和决策树分类器对膀胱癌组织的 OCT 图像进行分类。Wan 等^[33]使用局部二值模式(LBP)提取的纹理特征来对乳腺癌的光相干断层显微成像(OCM)结果进行分类,这种成像方法的原理与 OCT 一致,但分辨率更高,穿透深度降低;通过测试不同的分类器如决策树、KNN、朴素贝叶斯和简单的浅层神经网络,最后选出分类准确率最高(81.7%)的神经网络。Lenz 等^[34]则计算了脑膜瘤与正常组织 OCT 图像的更多种纹理,包括 LBP、行程长度(RL)、基于灰度共生矩阵的 Haralick 纹理、Laws 纹理等,通过 PCA 降维至 3 个特征并训练了 SVM 分类器进行分类。Kut 等^[35]将 OCT 用于

脑胶质瘤浸润区检测,利用 OCT 来计算组织的光衰减系数,以 5.5 mm^{-1} 的衰减阈值来区分肿瘤(衰减系数更低)与正常组织,对新鲜样本的试验验证了该方法可获得 92% 以上的灵敏性和优于 80% 的特异性,该方法简洁而快速,每秒可处理 110~215 幅图像,满足术中使用的实时性要求。随后也有团队开发了一种鲁棒性更好、计算速度更快的光衰减系数算法^[36]。Turani 等^[37]利用改进的模型来计算光学参数,如散射系数、吸收系数、各向异性因子等,并在恶性黑色素瘤与良性痣的分类任务中取得了 97% 的灵敏度和 98% 的特异性。Almasian 等^[38]则尝试了在胶质瘤切除术中使用 OCT 和光衰减参数判定组织类型,但是样本量较少,获得的结果并没有较高的区分度。Juarez-Chambi 等^[39]首次提出将 OCT 的 A-scan 建模为三个分量的线性组合,不同的 A-scan 仅在各个分量的权重上有差异,将这些权重作为特征,用逻辑回归进行分类,不仅能够获得较好的效果,还能够较好地地区分低等级胶质瘤(灵敏性 >90%,特异性 >80%)。Moiseev 等^[40]开发了一种逐像素分类的分割方法,通过将每个像素区域上、下方共 24 个像素提取出来并用 PCA 降维,得到每个像素的特征,之后训练随机森林(RF)分类器进行特征分类。深度学习也展现了其在 OCT 图像分类、分割上的优势,如 Triki 等^[41]针对乳腺癌 OCT 图像,使用 LeNet-5 对分成小块的图像进行分类,并叠加分割效果,可以在术中展示肿瘤的边界。Ma 等^[42]使用 VGG-16(visual geometry group 16-layer)对宫颈组织的 OCM 图像进行特征提取,并联合临床上的患者年龄、HPV 检查结果,利用 SVM 将组织图像分为正常、外翻、低级别和高级别鳞状上皮内病变以及肿瘤这 5 种类型,达到了约 88.3% 的准确率。Zeng 等^[43]利用 RetinaNet 对结直肠组织 OCT 图像进行齿状物检测,将检测结果作为诊断结直肠癌的标准,达到了接近 100% 的灵敏度和特异性。

2.4 光声成像

光声成像能够可视化组织的光吸收程度,尤其是血红蛋白的氧饱和度,它是与肿瘤代谢异常直接相关的重要信息,如 Yu 等^[44]使用无标记光声成像观察到黑色素瘤的早期肝转移。光声成像中还可以注入外源的光吸收物质,待其聚集在肿瘤区域后进行成像,可以直接获取病灶的位置,如 de la Zerda 等^[45]报道了一种用于同时增强 MRI、光声、拉曼多模态成像的纳米粒子,在动物脑胶质瘤区域有特异性聚集;Liu 等^[46]研发出一种高效的光声增强染料,

可与 PET 结合来精确定位病灶;该课题组还研发出一种穿透深度更好的 NIR-II 区成像介质,对脑胶质瘤的定位深度达到 5.9 mm ^[47]。无需标记物的光声成像更加便捷、更加易于临床应用,但是定量的、智能的病灶边界判定技术还处于刚开始发展的阶段,相关研究较少。Zhang 等^[48]将 SIFT-SVM、AlexNet、GoogleNet 用于乳腺癌光声图像的分类,其中 GoogleNet 的准确率达到 91.18%。Rajanna 等^[49]针对前列腺组织(包括正常、肿瘤、良性前列腺增生组织)的多波长光声图像,提取了图像强度、主要发色团的浓度、傅里叶域数据拟合的斜率与截距等特征参数,构建了具有两个隐藏层的前馈神经网络用于分类,经特征选取和训练,能够达到 95% 以上的准确率。Moustakidis 等^[50]则提出一种人工智能辅助皮肤光声图像分层的方法,有望在病灶识别中应用。Jnawali 等^[51]构建了一个 11 层的神经网络(4 个卷积层+4 个池化层+3 个全连接层),输入多个波长的光声图像,得到二分类结果(肿瘤/正常组织)。该模型对于前列腺、甲状腺的肿瘤组织都有良好区分效果。随着光声成像技术的不断进步发展和对临床应用的深入探索,计算机辅助的光声图像诊断算法将会展现更大的优势。

3 精准光学治疗

常见的光学治疗及其机制如图 4 所示。按照是否需要介质(药物等),可以将光学治疗方式分为两类:激光消融是直接将高能激光照射组织,使得组织温度上升,从而产生汽化、碳化,对病灶形成强有力的烧蚀祛除,属于直接作用,低能量的光照射组织调控生理反应也属于直接作用;光动力治疗、光热治疗等都需要注射相应的介质,都属于间接作用。光动力治疗的有效性取决于其靶向定位病变细胞而保留健康细胞的能力以及一定的光照强度,这需要将光敏剂聚集在肿瘤病灶位置且控制好光照位置、深度及时长。前文介绍的 5-ALA 就是一种 PDT 中常用的药物,其诱导产生的 PpIX 既可作为光敏剂,又可发出荧光。对于含氧量较低的肿瘤,光动力治疗效果较差,可以选择光热治疗来杀死肿瘤细胞。光热治疗需要在特定光照下产生热效应的介质,如磁性纳米粒子、金纳米笼,它们聚集在肿瘤区域后,可以在定向光照下产生高热,使周围细胞死亡。阻碍光热治疗发展和临床应用的主要因素是热效应粒子的生物相容性、长期毒性等等,而光动力治疗中已有多种被批准使用的药物。除此之外,还有诸多直接作

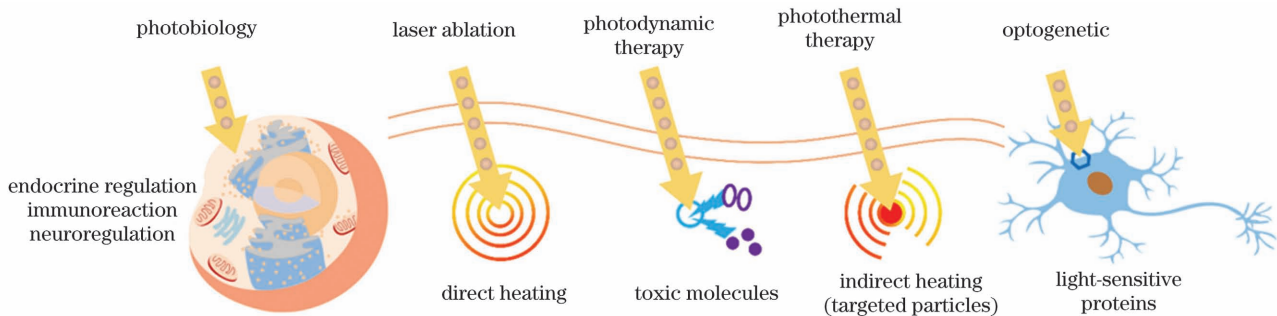


图 4 典型光学治疗技术的机制

Fig. 4 Mechanisms of representative optical treatment technologies

用于组织的低能量光疗法,新兴的光遗传等方法也有望在临床中治疗人类神经系统疾病,本节将对其进行简单总结。

3.1 激光消融

激光由于空间定向精度好,被广泛用于眼科的精细手术中,例如家喻户晓的治疗“近视”的激光手术,即通过角膜重塑来矫正屈光不正^[52];除此之外,激光还被用于白内障手术^[53]、视网膜损伤的凝结^[54]等,并且眼科的激光手术常在光相干断层成像的引导下进行。合适波长、能量和脉宽的激光也可用于皮肤手术,如祛除纹身、疤痕、黑色素痣,以及激光嫩肤等,在美容、整形领域也有广泛应用^[55]。在 20 世纪中后期,激光诞生后不久就被用于临床上肿瘤的消融手术^[56-57]。Nd:YAG(掺钕钇铝石榴石)激光是最常用的消融治疗激光,其中心波长为 1064 nm,具有较好的穿透性能;除此之外,二极管激光、Ho:YAG(掺钬钇铝石榴石)激光等也开始用于临床试验^[58]。相比于其他肿瘤的消融术如射频消融、微波消融,激光消融可以通过细长灵活的光纤将激光传输到体内病灶位置,在精准微创外科手术中有更加广泛的应用范围,但是需要选择合适的波长、脉宽、持续时间、功率等参数^[58]。在脑外科手术中使用立体定向的激光间质热疗法(LITT)来治疗胶质瘤等,使用光纤探头将高能激光输送到病灶位置进行热消融^[59]。LITT 系统还能与磁共振成像设备兼容,因此可以通过术中 MRI 来监测消融的温度变化和病灶治疗的程度^[60]。激光治疗的另一个常用领域是肝胆胰部位的肿瘤消融,如 Vogl 等^[61]专门研究了激光消融治疗结肠癌肝脏转移的长期生存率,研究覆盖了 594 名患者,中位生存期为 25 个月,1~5 年生存率分别为 78%、50.1%、28%、16.4%和 7.8%。激光消融所需要的探头结构简单,也适用于尿道手术,例如切除前列腺增生组织^[62]、激光碎石^[63]等。

为了提升激光消融的精准性和自动化程度,本

课题组开发了自动聚焦和扫描消融的系统与方法,通过自动对焦传感器以及术中诊断结果实现对平移台的伺服控制,能够将激光能量最大限度地聚焦于组织表面进行高效烧蚀^[64]。利用检流计振镜控制激光反射的角度,保证了紧凑、小型的硬件结构[图 5(a)、(b)],能够完成对大范围组织的精准消融,如图 5(c)~(e)所示^[65]。Ross 等^[66]设计出一个整合了三维扫描组件和激光扫描机构的系统,可以测算组织表面的三维坐标,从而精准控制激光烧蚀位置。这种激光消融的形式是非接触式的,不需要将光纤插入到病灶中进行热量传递,更有利于自动化的扫描消融控制,但同时需要详细的治疗前规划和实时的监测手段来严格控制消融区域。除此之外,本课题组还对激光-组织相互作用进行了建模,以进行精准的消融规划和控制^[67]。事实上,建立准确的组织热效应模型对于病灶的最大化切除、防止损伤周边正常组织是极为重要的^[68]。激光首先使得组织温度上升,随后会带来汽化、碳化等多种效应,而目前对于这些效应还缺乏准确的预测和监测手段^[69]。已有团队开发了多个用于组织热消融的仿真分析软件或算法^[58,70],并开展了临床试验,取得了一定效果,但是针对不同病例的不同组织,模型的参数差异较大,如何量化这种差异仍然有待研究。常用的术中温度监测方法有基于传感器的有创方式如光纤光栅传感器(FBG)^[71]和基于成像的无创监测^[72]如 MRI 温度成像^[60]等。在后文中会详细介绍利用光学成像来监测激光治疗的诊疗一体化方案^[73-75]。

3.2 光动力治疗

光动力治疗的三要素是光敏剂、特定波长的光照和氧气,其原理是光敏剂在特定波长光的照射下,吸收能量并引发化学反应,氧分子生成单线态氧和活性氧,这些都是高毒性分子,可以作用于周边肿瘤细胞引发其凋亡和死亡、损害肿瘤血管限制氧气和营养供应或诱导炎症反应,从而使得癌症病灶的

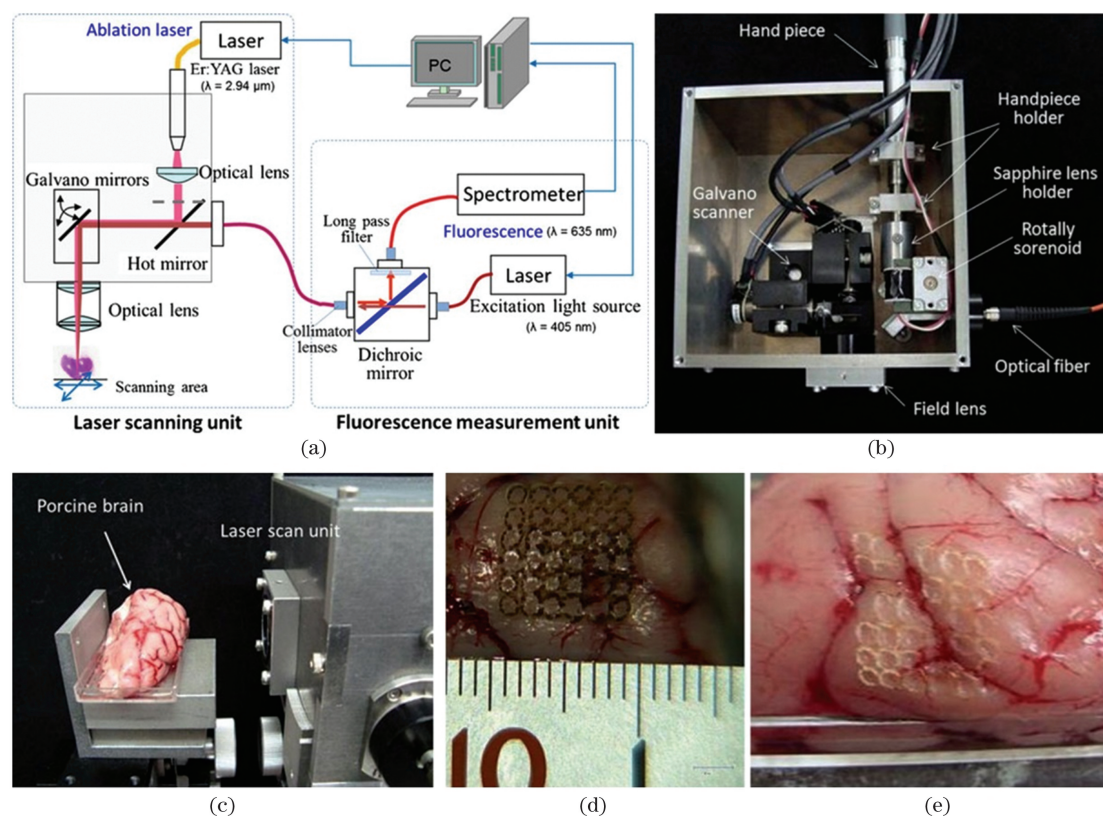


图 5 自动化激光扫描消融治疗设备与治疗效果图^[65]。(a)设备结构示意图;(b)实物图;(c)~(e)分别为脑组织消融场景图、结果图

Fig. 5 Automatic laser scanning ablation system and laser ablation results^[65]. (a) System configuration; (b) manufactured laser scanning ablation device; (c)–(e) brain tissue ablation experiment and laser ablation results

细胞被定点清除。光动力治疗目前已被批准用于临床治疗多种肿瘤,如皮肤癌^[76-77]、头颈部肿瘤^[78-79]、胃肠道癌^[80-81]、肝胆胰肿瘤^[82-83]、脑胶质瘤^[84]、膀胱癌^[85]等等。光动力治疗中,常用的光敏剂有 5-ALA (诱导产生的卟啉)、卟吩姆钠 (porfimer sodium)、替莫卟吩 (temoporfin)^[86] 等等。光敏剂在肿瘤中会出现显著的聚集现象,可能是因为光敏剂倾向于与低密度脂蛋白 (LDL) 结合。LDL 在细胞分裂时提供胆固醇辅助细胞膜的形成,而癌细胞分裂加剧,对 LDL 的摄取量增加,从而引起光敏剂聚集^[87-88]。大多数光敏剂激活所需的光波长都在 600~700 nm 范围内,穿透深度较小,目前仅用于治疗组织浅表的病变,而具有更大的治疗深度的近红外光激活的光敏剂正在试验或开发当中,如 Idris 等^[89] 开发的增频变换纳米颗粒,可以将入射的红外光转换为可见光,使其携带的光敏剂发挥作用。也有研究者将生物发光分子输送到体内组织,利用生物发光共振能量传递 (BRET) 来激活光化学反应^[90]。同时,双光子光动力治疗也能够拓展治疗深度,其原理类似于双光子成像,通过超短脉冲激光 (如飞秒激光) 照射

组织区域,使得光敏剂吸收两个光子再产生后续的光化学反应,因此对于同一种光敏剂,双光子光动力治疗的光源波长是传统光动力治疗光源波长的 2 倍左右,处在近红外区域,穿透深度更大^[91]。但是目前所使用的光敏剂也常在周围正常组织中聚集,因此发展靶向性更好的光敏剂是未来的趋势,而纳米技术将会发挥其优势^[88]。

3.3 光热治疗

使用高功率激光、射频、微波或高能聚焦超声加热局部肿瘤区域的方法已在临床中广泛应用,这些方法具有较高的热效应,但是仍然需要精准控制治疗位点。而光热治疗则需要“热媒”介质,如金纳米壳^[92]、金纳米棒^[93]等,能够选择性地 在肿瘤区域聚集且具有很强的光吸收性,在一定强度的光照下产生热量,引发周围细胞凋亡或死亡。光热治疗的发展与纳米技术的进步息息相关,但是能够进入临床应用的热媒介质非常少,目前仅有少数的金纳米材料已应用到人体试验^[94],如 Rastinehad 等^[95] 使用金纳米壳和 810 nm 的红外光照射治疗前列腺癌,没有引发并发症或其他有害反应,治疗过后大多数

纳米壳都由肝脏排出,这验证了其在人体使用中的安全性和有效性。动物模型试验则比较多,如 Hu 等^[96]使用抗尿激酶纤溶酶原激活物受体(uPAR)抗体、聚乙二醇、吡啶菁绿分子修饰的金纳米壳在小鼠上试验了胰腺癌的光热治疗,验证了其良好的靶向性和优于传统手术的治疗效果;Wang 等^[97]则在小鼠乳腺癌模型上验证了靶向光热治疗能够降低术后复发率;Liu 等^[98]利用金纳米壳对肝癌细胞的光热治疗进行了体外研究。Ali 等^[99]利用小鼠肿瘤模型研究了金纳米棒的光热治疗效率、长期毒性等。随着生物相容性、残留物清除和长期毒性等相关问题的解决以及更多临床试验的进行,光热治疗有更广阔的临床应用空间。

3.4 其他光激活的治疗

阳光、空气、水分是地球上的生命存活的三大要素。适当晒太阳对身体好,而过度暴露在阳光下则对身体有害,短期可能会被晒伤,长期被紫外线照射则会引发皮肤癌等疾病,这就是光作用于组织而造成的生理状态变化。在临床中,光疗法被广泛应用于皮肤病、新生儿黄疸、细菌感染以及光生物调控等,其基本原理是特殊的光照会驱动体内的细胞或分子发生特定的化学变化,诱发免疫反应、神经元发放等生理活动,从而对疾病产生治疗效果。利用低剂量的紫外光照射(典型的治疗光中心波长为 311 nm)可以治疗银屑病、白癜风^[100-101];蓝光照射是治疗新生儿黄疸的有效方法^[102],而且这种疗法能够防止高胆红素血症等后遗症的出现。另外有研究证明,适量可见光的照射能够治疗抑郁症等心理疾病^[103-104]。近红外光可用于低强度激光疗法(LLLT)(600~1000 nm, 1~10 J/cm²),如刺激毛囊中的表皮干细胞从而促进生发^[105];用于组织修复、消炎、伤口愈合等等^[106]。

新兴的光遗传学方法通过光来控制细胞的活动,其典型的技术路线是将光敏蛋白离子通道对应的基因转染到哺乳动物神经元并产生表达,从而可以通过光照来控制神经元上该离子通道的开放,从而进一步控制神经活动^[107]。该方法已经在治疗神经系统疾病上展现了应用潜力,如帕金森病^[108]。但是,由于基因转染涉及伦理问题、外源蛋白的异种移植可能引发机体的免疫排斥反应、合适的光照难以控制等^[109-110],目前该方法在临床应用中尚未成熟。

4 智能化精准光学微创诊疗平台

微创手术由于创伤小、疼痛轻、恢复快和并发症

少等优势,已经成为临床医生和患者优选的手术方式。但是受操作空间和观察视野的限制,微创手术的复杂度高,对操作的精准性要求十分苛刻。以光学相干成像、拉曼、荧光为主的新型光学诊断方法相较于传统 MRI、CT 和 US 等诊断手段,在非侵入性、实时性、高分辨率、便携性方面有着显著的优势;而激光消融和光动力治疗方案相较于物理切除等手段具有更强的靶向性且更高效。近年来,临床研究中出现大量以这些光学诊断和光学治疗为主的精准微创诊疗平台,极大地推动了微创手术的精准化、自动化和智能化发展。

在智能化精准光学诊疗平台中,一部分研究者致力于成像的精准化,研制出拉曼、共聚焦显微探针等高分辨率的诊断工具,能够实现组织、细胞,甚至分子水平的成像。但是光学诊断的分辨率往往与成像范围成反比,只能进行小范围甚至单点扫描成像,这就限制了其临床使用范围。因此,通过改进器械机械结构的方式实现前端扫描成像,在不损失分辨率的情况下扩大成像范围,具有重要的临床意义。另外,这些新型光学成像方式有着“光学活检”美誉的实时诊断效率,通过将其与术前、术中的 MRI 和 CT 等成像模态融合,甚至与体内外的传感和图像信息融合,能够形成病灶结构和功能全方位信息的多模可视化,有利于实时更新和动态监测病灶信息。在此基础之上,利用光学诊断的病灶边界信息,有机结合激光消融等光学治疗工具,对消融光斑进行精准的反馈控制,能够形成高效自动化、精准化的诊疗一体化手术方案。本节将从成像精准化、扫描扩大化、诊断多模化和诊疗一体化 4 个方面(图 6)展开,讨论智能化精准光学微创诊疗平台研究进展。

4.1 成像精准化

数字图像处理方式可在一定程度上改善成像质量,从而更加精准判断病灶的边界^[111],但是要从本质上提升诊断和治疗的精度往往需要进行硬件的改进。通过改善光学成像的原理和提升硬件的性能,能够显著提升光路的成像效率,从而提升图像的整体性能。

通过完善光学成像原理来提高成像质量是最根本的方式,Cheng 课题组通过使用定制的空心光子晶体光纤来提供 950 nm 的飞秒激光脉冲,制备出一种快速的高分辨率、小型化的双光子显微镜,能够实现横向 0.64 μm ,轴向 3.35 μm 的成像分辨率,可用于小鼠脑活动实时成像^[112]。Li 等^[113]则利用单脉冲全景光声计算机断层扫描的方式,实现了

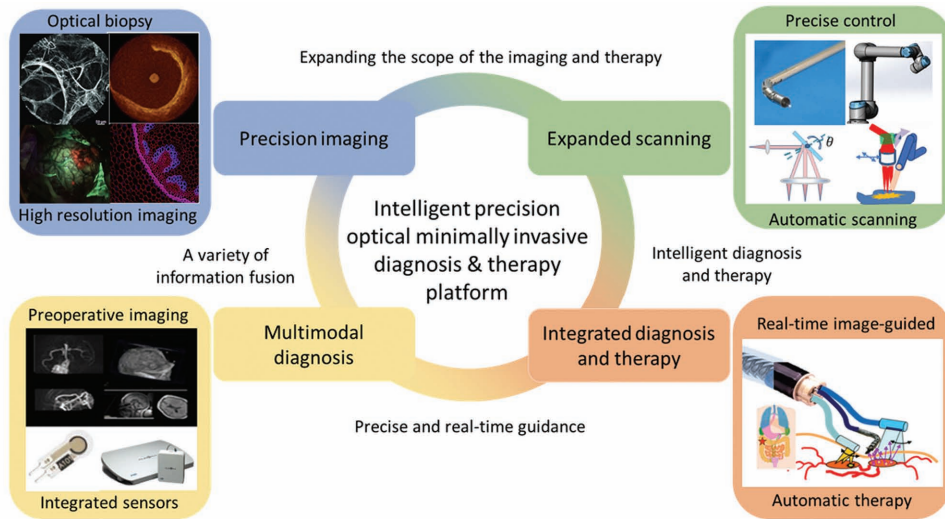


图 6 智能化精准光学微创诊疗平台的发展

Fig. 6 The development of intelligent precision optical minimally invasive diagnosis and therapy platform

体内 48 mm 的穿透深度的成像,显著增大了光声成像的成像深度。

对现有的成像方式进行硬件上的改进设计,也能获得比传统成像方式更加清晰的图像,用于引导精准的治疗。Zhou 等^[114]则通过将已知的薄光学体叠加到介质表面的方式,确定了组织内部的荧光团生物标志物的位置、大小和分布,对于深至 4.8 mm 的 1.2 mm^3 大小的荧光团,其定位误差可减小到 0.2~0.3 mm。利用直角透镜代替传统的直角棱镜的方式,Xue 团队增大了物镜的数值孔径,将内窥式 OCT 系统的轴向分辨率和横向分辨率分别提升至 $7 \mu\text{m}$ 和 $6 \mu\text{m}$ ^[115]。另外,调节成像焦点,使焦点始终位于扫描平面,能够获取最为清晰的病灶图像,但需要动态调节焦平面的机械结构^[116]。

4.2 扫描扩大化

以激光、OCT、拉曼和共聚焦激光显微内镜成像(confocal laser endomicroscopy, CLE)等为主的光学诊疗工具的扫描范围狭小,制约了其在临床中的应用,通过机械改进的方式拓展光学诊疗工具前端扫描范围,能够满足临床对大范围病灶诊疗操作的要求^[117]。拓展前端扫描范围的方式主要有两种:基于稳定后端平移机构和精密前端扫描机构。

Giataganas 等^[118]通过将 pCLE (probe-based CLE)探针固定在机械臂的前端,借助机械臂上高精度的力传感器,保证探针与组织的实时接触,能够实现组织表面大范围自主扫描成像,避免了人工操作的低精度,并降低了后期图像处理的难度。通过将光学成像和治疗探头部署在灵巧的连续体结构机器人前端也是常用的方式之一,这种方式往往对于连

续体结构的机器人控制精度要求较高,Su 等^[119]提出的连续体机器人通过弹簧结构的前端实现了激光消融探头的多自由度灵活扫描[图 7(b)]。近年来,柔性机器人微创诊疗平台也是研究的热点,基于流体驱动的三腔式柔性机器人能够实现空间全向弯曲,前端能够实现超过 180° 的弯曲角度,集成激光消融等探头[图 7(c)]能够满足肠道等狭窄迂回的自然腔道中较大病灶的治疗需求^[120]。

通过后端的机械结构带动前端光学诊疗工具扫描的方式中,工具的整体尺寸往往较大,比较适用于体外或者开放性手术的场景。因此,很多研究者利用微机电系统(micro-electro-mechanical system, MEMS)设计了小巧的光学诊疗探头,该探头兼具小巧的结构和较大的扫描范围,缺点是对制造工艺要求较高。基于 MEMS 振镜模式的扫描范围扩展是最为常见的方式^[121-122],本课题组将 MEMS 振镜作为反射镜面,控制激光的出射角度,能够实现激光消融区域与 OCT 扫描区域重合,从而实时观测消融过程,避免了激光单点消融难以覆盖整个病灶区域的局限,如图 7(a)所示^[123]。York 等^[121]则利用三组 MEMS 振镜制备出一个直径为 6 mm、长 16 mm 的微型激光方向控制装置,实现了激光光斑在正交轴上偏转 $\pm 10^\circ$,该装置极小的尺寸使得将其集成在内窥镜的前端成为可能,从而实现更加高效的诊疗操作。基于微型电机驱动的方式带动前端扫描机构的运行是另外一种思路,通过微型电机带动前面的探头旋转是最常见的方法,能够实现环形扫描^[115],适用于人体腔道的扫描成像。在此基础上通过倾斜的振镜反射,可实现一定程度的前向扫

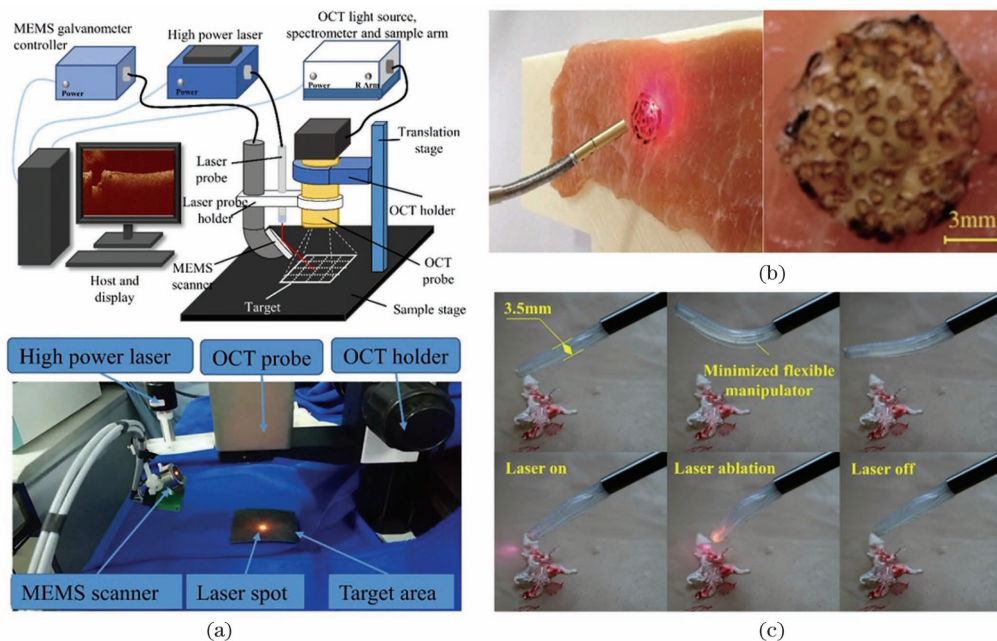


图 7 扫描范围扩大化的激光消融系统。(a)基于 MEMS 振镜结构^[123]；(b)基于连续体结构控制^[119]；(c)基于气动柔性机器人结构^[120]

Fig. 7 Laser ablation system with expanded scanning range. (a) Based on MEMS galvanometer structure^[123] ; (b) based on continuum structure^[119] ; (c) based on pneumatic flexible robot structure^[120]

描^[124]。利用精密的机械传动结构能够实现更加复杂的扫描运动,如线性^[125]、圆形和螺旋扫描^[126],甚至是多维运动组合的扇形扫描^[127],可进一步拓展光学成像探头的应用范围。

4.3 诊断多模化

对于病灶组织,单一模态信息难以完全满足医生决策的需求,医生往往需要结合多种信息才能准确把握病灶组成、结构和边界等信息,其中组织宏观与微观跨尺度信息,组织功能代谢与结构层次信息,组织术前位置信息与术中边界信息是目前临床多模态结合方式关注较多的信息,对提升诊断的准确性具有重要的指导意义,并能进一步引导后续精准治疗。为此,欧盟专门提出了“用于内窥镜检查尿道镜诊断的先进多模态光子学激光成像工具”的项目^[128]。

对于多模态结合方式,将光学成像探头集成在内窥镜工作通道中是一种常见方法,Qiu 等^[124]通过将多光谱的探头集成到内窥镜套件中,实现了内镜下的食管上皮成像。另外,物理空间匹配也是一种常见的方式,对于时间上的要求显著降低。近期,Zhu 等^[20]先后进行了荧光光谱成像和 OCT 扫描成像,通过双模态光学点面对准融合方法将单点的自发荧光光谱信息和 OCT 图像信息结合,用于脑胶质瘤的精准诊断和分期,获得比任何单一模态诊

断更高的灵敏度。与此同时,通过光学分束器可以将两种模态的光进行分离,从而实现共光路集合的多模态诊断方式,Yang 团队通过这种设计将宏观 CCD 图像与微观荧光图像结合^[118],Iftimia 等^[116]则将 OCT 成像和反射共聚焦显微成像共光路结合,很好地兼顾了表面分辨率和深度信息。更进一步地,Zhang 等^[129]通过 OCT 图像反馈的深度信息保证 pCLE 成像探头始终位于组织表面来获取细胞水平病灶图像信息,实现了视觉伺服控制前端探头的扫描,充分发挥了两种光学成像方式的优势。

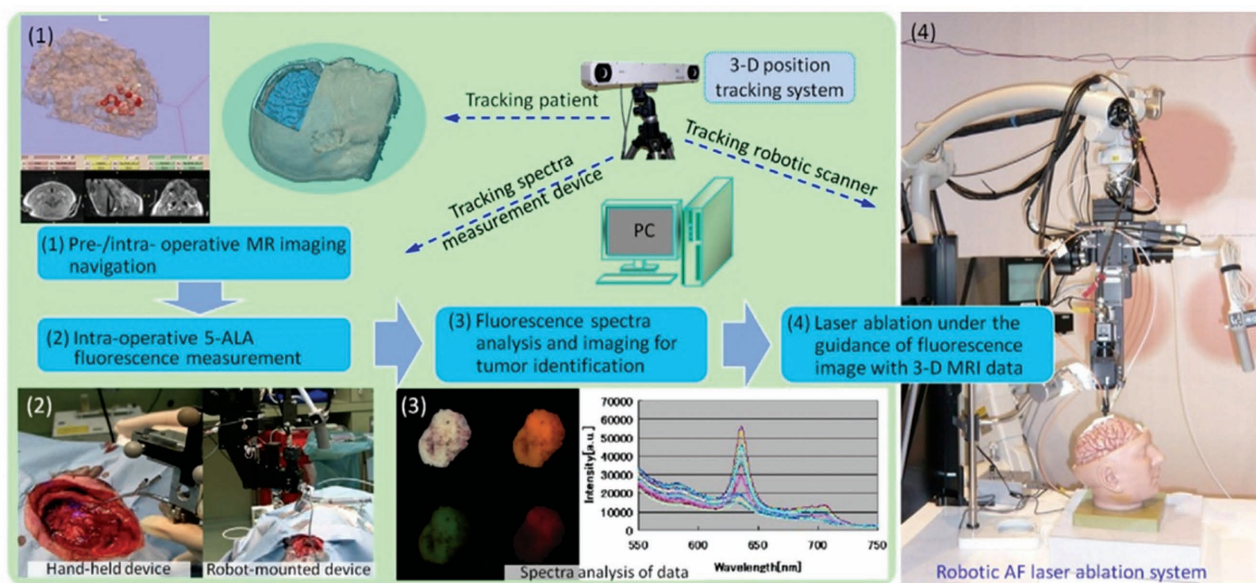
4.4 诊疗一体化

基于光学图像或谱域信息的计算机辅助诊断可以自动判断当前区域是否为病变组织,但是一方面医生在这些信息的引导下进行切除、消融等治疗时会有操作误差,另一方面由于大多光学成像尺度太小,对于医生来说并不直观,因此需要将诊断与治疗有机地结合起来。诊疗一体化的智能系统不是简单整合诊断工具和治疗技术,实现更加精准和高效的诊断的关键在于各种诊断模式协同,以得出更加可靠的诊断结论,并结合适合的治疗模式进行快速、智能化的治疗。从原理与结构来看,光学诊疗一体化系统包括两种:第一种是利用光学诊断结果来自动地规划、控制治疗过程,一般使用可控性较好的激光消融治疗方式,主要的技术难点在于获取病灶位置

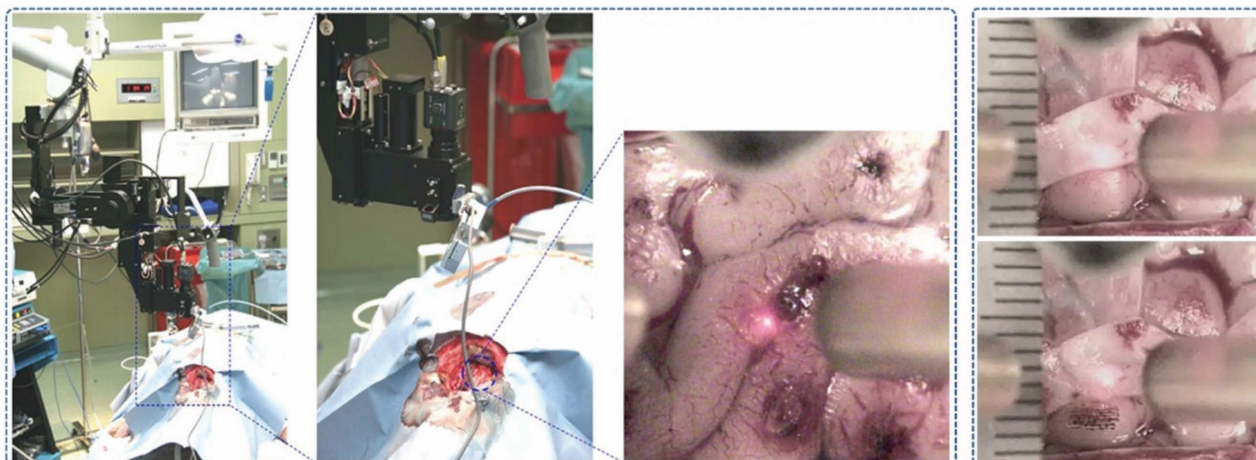
及边界等信息、治疗的规划与控制算法,也涉及到硬件的精密设计和算法-硬件的协调;第二种是集成了诊断与治疗功能的纳米药物,如前文提到的光敏剂上修饰增强荧光成像信号(或增有较强的拉曼信号等等)的分子,能够在肿瘤部位聚集,既增强了成像诊断的对比度,又能够在特定波长光的照射下产生治疗反应。

光学诊疗一体化中以激光消融为治疗模式结合荧光光谱诊断的方式最为常见,通过调整消融激光光斑,使其始终聚焦在荧光病灶区域,并利用荧光光谱反馈的病灶边界信息实现自动化激光消融。本课题组在定量荧光光谱分析和机器人辅助激光消融的

基础上提出了用于神经外科的诊疗一体化系统(图 8)^[130]。诊疗一体化硬件系统包括光谱探头、激光探头和对焦模块,其中:光谱探头可以精确检测肿瘤区域的荧光发射,通过逐点扫描判断病灶边界;激光探头及对焦模块用于病灶区域的精准烧蚀。整体的诊疗前端可以在平移台控制下进行逐点诊断或消融;通过光学定位,系统可在术前 MRI 的引导下列达疑似病灶的区域进行自动化诊疗操作 [图 8(a)]^[130]。与此同时,很多研究者倾向于利用机械结构切换诊疗探头来实现分时诊断和治疗,形成闭环反馈的治疗模式。基于这种原理,本课题组改进了硬件设计,使用基于检流计振镜的扫描形式



(a)



(b)

(c)

图 8 集成荧光诊断与激光治疗的诊疗一体化系统。(a) 5-ALA 诱导 PpIX 荧光引导激光消融系统的示意图;(b) 在体激光消融试验;(c) 脑组织消融治疗结果图^[125]

Fig. 8 Theranostic system integrating fluorescence-based diagnosis and laser therapy. (a) System configuration of laser ablation treatment guided by 5-ALA-induced PpIX fluorescence; (b) *in vivo* laser ablation experiment; (c) laser ablation results on brain tissue^[125]

替换平移台逐点扫描的形式,并利用反射金镜将荧光成像与激光消融的光路进行共光路整合,不仅精简了硬件结构,还能够避免治疗与诊断光路的校准,实现了原位诊疗^[65]。Lazarides 等^[131]使用 LUM015 荧光探针作为肿瘤的靶向标志物,使用类似结构的共光路激光消融对肿瘤病灶进行清除,在软组织肉瘤的小鼠模型上测试了清除效果,证明该系统能够最大限度地清除残余肿瘤且保护血管等关键组织,提升无局部复发存活率。融合

多模态、跨尺度的图像能给治疗提供更加全面的结构和功能信息。Fan 等^[132]使用活体生物发光成像与双光子影像来引导激光消融治疗脑肿瘤,构建了从光学影像获取病灶边界、激光消融路径规划的算法,如图 9 所示。生物发光成像提供全局的肿瘤定位,双光子影像则能够提供高分辨率的病灶边界,通过激光-组织相互作用建模和自动的消融路径规划,能够完成对肿瘤区域的自动化治疗。

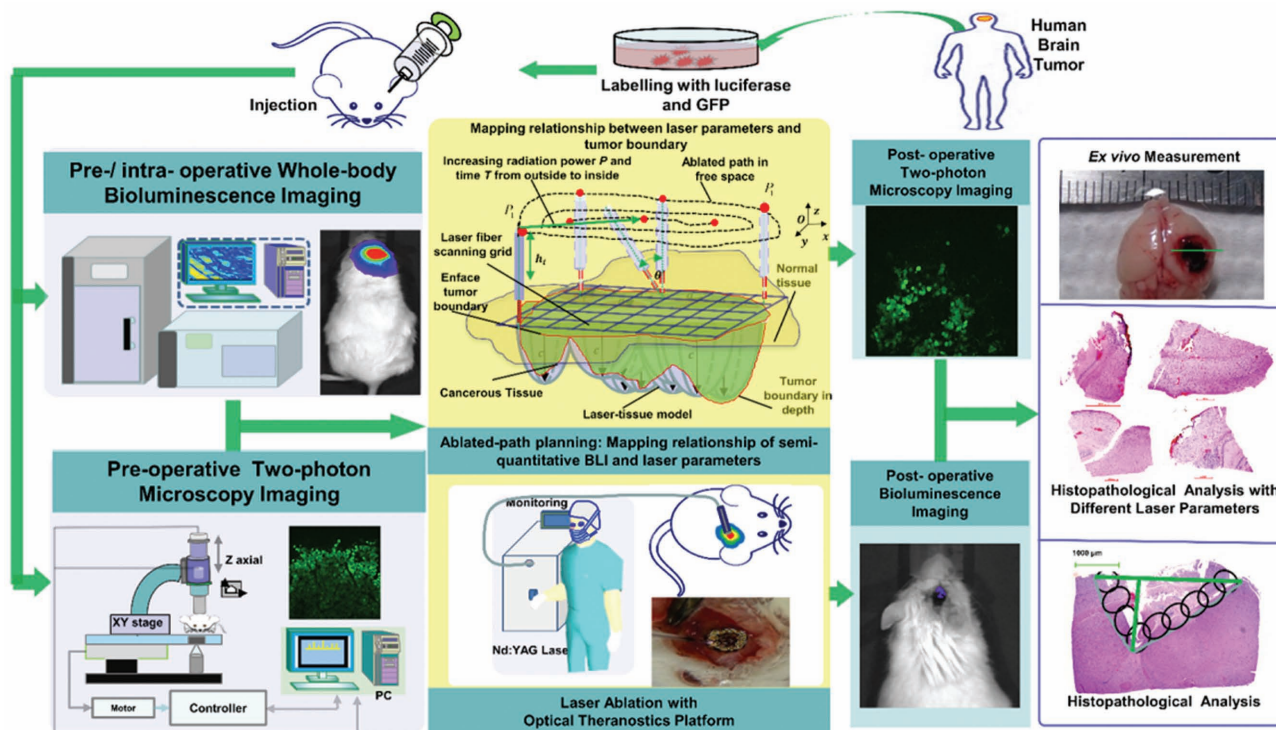


图 9 基于生物发光成像和双光子显微成像诊断与激光消融治疗的脑胶质瘤光学诊疗系统的配置和流程^[132]

Fig. 9 The configuration and flowchart of the optical theranostics platform for the laser ablation of glioblastomas *in vivo* with whole body bioluminescence imaging and a TPM imaging module^[132]

除了利用荧光光谱成像作为引导工具,科研人员还构建了利用光相干断层成像作为引导的智能型诊疗一体化系统^[123,133-134]。Fan 等^[133]利用内窥镜的孔道装载消融激光的光纤,并利用内镜图像中提取的光斑位置来控制调整激光消融点,以保证诊疗之间的匹配;Chang 等^[134]则基于光纤合束器将高功率激光与 OCT 成像所需的光源耦合到同一条光纤中,利用同一个扫描机构进行成像或消融;与利用二向色镜来耦合“诊断光”与“治疗光”的方案^[135]相比,基于光纤合束的共光路结构更加紧凑和小型化。Hu 等^[123]则利用一个双轴振镜将激光反射至组织表面,这种方案兼顾了治疗的精准性(匹配精度约 0.16 mm)与灵活性,能够实现治疗过程的实时监

测。最近,Yuan 等^[136]开发了一种结构极为紧凑的诊疗探头,整体外径只有 580 μm ,能够以穿刺的方式深入脑组织进行成像和激光消融治疗。诊疗一体化方法除了完成从诊断到治疗的引导、规划外,还需要考虑治疗过程的自动化监测,例如 Guo 等^[73]利用基于 OCT 图像的散斑方差计算方法,构建了组织在接受激光照射过程的温度变化模型,与实测温度有良好的一致性;类似的方法还可用于视网膜选择性治疗过程的监测和剂量控制^[137]。Maltais-Tariant 等^[74]则用运动校正散斑去相关来实时监测激光凝结的深度。Periyasamy 等^[75]则利用光声成像来监测小鼠乳腺癌模型在接受经皮穿刺激光消融术治疗时的血管变化。

光动力治疗模式结合其他的成像模态在精准化诊疗方面有着显著的优势,能够对病灶部位进行靶向治疗而不损伤正常组织。用于光热治疗的金纳米粒子是最早进入临床人体试验的材料之一,其化学性质稳定,毒性低,用于靶向光热治疗的效果好,典型的研究如 Gao 等^[138]将金纳米粒子嵌在石墨烯薄片上,用于增强光声成像、近红外荧光成像以及光热治疗的靶向性;Peng 等^[139]设计制备了金-银纳米三角结构,用于提升肿瘤区域光声成像和拉曼成像的信号强度。还有更多新型的纳米材料正在进入光学诊疗等生物医学应用领域,如 Chechetka 等^[140]将液态金属纳米胶囊作为荧光标志物以及光动力治疗的“光敏剂”;Ji 等^[141]使用特殊工艺从三明治结构的蛭石中提取出纳米薄片,其主要成分是 MgO 和 Fe₂O₃,都是体内可用的化合物,这种纳米材料的制备较简单,可用于靶向光动力治疗、光热治疗、肿瘤微环境调控以及作为多模态成像(荧光、光声等)的标志物;Wang 等^[142]制备了包裹阿霉素和吲哚菁绿分子的聚合物,可作为荧光成像和光动力治疗等的靶向标志物。近期, Lee 等^[143]将透明生物电子学与治疗性纳米颗粒相结合,在传统的内窥镜中集成了光动力和光热治疗模式,可以针对 CCD 图像下的可疑部位进行靶向治疗;探头前端的透明生物电子学传感器能够在术中实时监督肿瘤部位的 pH 值、温度和荧光强度等信息,辅助进行肿瘤边界的判断和治疗功率的调节,实现了肿瘤部位多种信息的整合。

5 总结和展望

智能化精准光学诊疗技术不仅涉及激光等技术支撑的诊断、治疗方法的发展及临床验证,还与器械设计、人工智能、图像处理、纳米技术等息息相关。本文从诊断、治疗、微创诊疗平台 3 个方面对智能化精准光学诊疗技术的研究进展进行了详细阐述。智能光学诊断通过计算机辅助图像处理来自动获取病灶位置,结合诊疗一体化方法和硬件设计来规划和控制精准光学治疗。得益于人工智能以及医学图像处理技术的快速发展,光学诊断已经步入了智能化时代,例如拉曼光谱诊断方法就一直伴随着各种机器学习分类算法,由于光谱中可用于诊断的特征较多且不够直观,同时冗余信息也很多,因此人工智能是更好的选择;另外,新兴的光学成像是临床诊断中医生极少接触到的技术,如光相干断层成像(仅在眼科、胃肠、心血管领域应用)、光声成像等,它们所反映的结构和功能信息不是医生所熟悉的传统形式,

如 CT、MRI 等,因此,智能光学诊断亦可为医生提供便捷的诊断参考,增强其临床转化能力;与此同时,精准治疗所需要的病灶位置、边界、内部异质等信息也可通过智能诊断来展现,从而减轻医生的负担。目前,临床上常用的外科治疗手段有电刀切除、微波消融、射频消融等,基本以外科医生的手动操作为主。而精准光学治疗手段的出现则突破了这一限制,光动力治疗、光热治疗通过照射靶向药物来消灭肿瘤细胞,激光消融则是在肿瘤位置信息的引导下精准烧蚀病灶区域。在此基础上整合而来的光学诊疗系统减少了传统手术导航下不够精准直观、操作误差大、漏误诊等问题,提升了手术自动化程度和精准性。面向逐渐成为主流的微创手术场景,灵活、微型化、多功能的诊疗平台近年来得到了长足发展,这些具备光学诊断和治疗功能的器械也会促进光学诊疗技术进入更多临床场景、推动临床转化。目前,国内已有具有自主知识产权的 OCT、CLE 等光学成像设备通过了医疗器械审批,投入到临床使用中,但是还处在起步阶段,没有大量数据支撑的计算机辅助诊断和人工智能的落地应用;除此之外,也有用于神经外科的激光消融设备、国产 PDT 药剂和设备等经过充分试验后通过了审批,但是真正实现精准、智能的诊疗一体化的设备还尚未见报道,在国外亦是如此。相较于体成像设备,用于离体组织的快速光学活检设备更容易被临床所接受,但是建立临床诊断标准是一项长期的任务。

制约人工智能辅助的光学诊断算法走向临床应用的一大因素是其可靠性和鲁棒性。用于重大疾病的大多数光学诊断方法大都处于起步阶段,临床试验仍然不够充分,采集的数据量不够大,数据一致性也较差,难以形成可靠的计算机辅助诊断模型。治疗上,光学治疗所用到的各种介质还未经过充分的试验,难以通过临床审批,如新兴的诊疗纳米粒子等等。诊疗器械本身就涉及复杂的工程技术,用于临床时还必须考虑消毒、生物相容性、安全性等问题,每一项都需要周到的考虑和长期的试验。在未来,靶向诊疗纳米药物会逐渐进入临床人体试验,测试其有效性、生物相容性和长期毒性等等,同时会有更多新材料、新结构的纳米药物进入动物试验阶段,而整合诊断功能与治疗功能将是其基本特征;光学诊断引导的激光消融系统则会在激光应用成熟的领域率先开展在体试验,如脑胶质瘤、肝癌的诊疗,特别是残余肿瘤的清除。推陈出新的智能化精准诊疗一体化方法也将在微创机器人平台上得到应用,而微

创机器人的设计制造、智能控制、优化等技术也会推动光学诊疗技术的发展。人工智能领域,尤其是深度学习的发展会催生更鲁棒、更快速、自动化程度更高的光学诊断算法,推动光学诊断向更高准确率的“光学活检”方向发展。我们期待智能、量化、精准的光学诊疗技术对生命健康事业发挥更大的作用,推动临床中重大疾病诊断技术和治疗方法的发展与进步。

参 考 文 献

- [1] Liao H. Integrated diagnostic and therapeutic techniques: toward an intelligent medical system[J]. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 2014, 38(5): 421-422.
- [2] Izzo F, Granata V, Grassi R, et al. Radiofrequency ablation and microwave ablation in liver tumors: an update[J]. *The Oncologist*, 2019, 24(10): e990-e1005.
- [3] Yun S H, Kwok S J J. Light in diagnosis, therapy and surgery [J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2017, 1: 0008.
- [4] Boppart S A, Brown J Q, Farah C S, et al. Label-free optical imaging technologies for rapid translation and use during intraoperative surgical and tumor margin assessment[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2017, 23(2): 021104.
- [5] Zhang Z X. *Biomedical photonics: diagnosis, therapy and monitoring*[M]. Xi'an: Xi'an Jiaotong University Press, 2017.
张镇西. *生物医学光子学: 诊断、治疗与监测*[M]. 西安: 西安交通大学出版社, 2017.
- [6] El Ahmadieh T Y, Aoun S G, Lega B C. Autofluorescence technology in glioblastoma resection: evolution of new tool and approach [J]. *World Neurosurgery*, 2019, 126: 139-141.
- [7] Jermyn M, Mok K, Mercier J, et al. Intraoperative brain cancer detection with Raman spectroscopy in humans[J]. *Science Translational Medicine*, 2015, 7(274): 274ra19.
- [8] Huang D, Swanson E A, Lin C P, et al. Optical coherence tomography [J]. *Science*, 1991, 254(5035): 1178-1181.
- [9] Xu M H, Wang L V. Photoacoustic imaging in biomedicine [J]. *Review of Scientific Instruments*, 2006, 77(4): 041101.
- [10] Walter S M D, Susanne S M D, Simon W M D, et al. Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence [J]. *Neurosurgery*, 1998, 42(3): 518-526.
- [11] Shinoda J, Yano H, Yoshimura S I, et al. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using high-dose fluorescein sodium. Technical note [J]. *Journal of Neurosurgery*, 2003, 99(3): 597-603.
- [12] Hu Z H, Fang C, Li B, et al. First-in-human liver-tumour surgery guided by multispectral fluorescence imaging in the visible and near-infrared- I / II windows [J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2020, 4(3): 259-271.
- [13] Valdes P A, Kim A, Brantsch M, et al. δ -aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX concentration correlates with histopathologic markers of malignancy in human gliomas: the need for quantitative fluorescence-guided resection to identify regions of increasing malignancy [J]. *Neuro-Oncology*, 2011, 13(8): 846-856.
- [14] Ando T, Kobayashi E, Liao H, et al. Precise comparison of protoporphyrin IX fluorescence spectra with pathological results for brain tumor tissue identification [J]. *Brain Tumor Pathology*, 2011, 28(1): 43-51.
- [15] Alston L, Mahieu-William L, Hebert M, et al. Spectral complexity of 5-ALA induced PpIX fluorescence in guided surgery: a clinical study towards the discrimination of healthy tissue and margin boundaries in high and low grade gliomas [J]. *Biomedical Optics Express*, 2019, 10(5): 2478-2492.
- [16] Haj-Hosseini N, Richter J, Andersson-Engels S, et al. Optical touch pointer for fluorescence guided glioblastoma resection using 5-aminolevulinic acid [J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2010, 42(1): 9-14.
- [17] Leclerc P, Ray C, Mahieu-William L, et al. Machine learning-based prediction of glioma margin from 5-ALA induced PpIX fluorescence spectroscopy [J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 1462.
- [18] Butte P V, Pikul B K, Hever A, et al. Diagnosis of meningioma by time-resolved fluorescence spectroscopy [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2005, 10(6): 064026.
- [19] Zhu M Y, Chen F, Liu J, et al. *Ex vivo* classification of spinal cord tumors using autofluorescence spectroscopy with immunohistochemical indexes [J]. *Biomedical Optics Express*, 2018, 9(9): 4401-4412.
- [20] Zhu M Y, Chang W, Jing L K, et al. Dual-modality optical diagnosis for precise *in vivo* identification of tumors in neurosurgery [J]. *Theranostics*, 2019, 9(10): 2827-2842.

- [21] Li Y P, Deng L Y, Yang X H, et al. Early diagnosis of gastric cancer based on deep learning combined with the spectral-spatial classification method [J]. *Biomedical Optics Express*, 2019, 10 (10): 4999-5014.
- [22] Lyng F M, Traynor D, Nguyen T N Q, et al. Discrimination of breast cancer from benign tumours using Raman spectroscopy[J]. *PLoS One*, 2019, 14 (2): e0212376.
- [23] Mehta K, Atak A, Sahu A, et al. An early investigative serum Raman spectroscopy study of meningioma[J]. *The Analyst*, 2018, 143(8): 1916-1923.
- [24] Fallahzadeh O, Dehghani-Bidgoli Z, Assarian M. Raman spectral feature selection using ant colony optimization for breast cancer diagnosis[J]. *Lasers in Medical Science*, 2018, 33(8): 1799-1806.
- [25] Bovenkamp D, Sentosa R, Rank E, et al. Combination of high-resolution optical coherence tomography and Raman spectroscopy for improved staging and grading in bladder cancer [J]. *Applied Sciences*, 2018, 8(12): 2371.
- [26] Robichaux-Viehoever A, Kanter E, Shappell H, et al. Characterization of Raman spectra measured *in vivo* for the detection of cervical dysplasia [J]. *Applied Spectroscopy*, 2007, 61(9): 986-993.
- [27] Ji M, Lewis S, Camelo-Piragua S, et al. Detection of human brain tumor infiltration with quantitative stimulated Raman scattering microscopy[J]. *Science translational medicine*, 2015, 7(309): 309ra163.
- [28] Orringer D A, Pandian B, Niknafs Y S, et al. Rapid intraoperative histology of unprocessed surgical specimens via fibre-laser-based stimulated Raman scattering microscopy [J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2017, 1: 0027.
- [29] Hollon T C, Pandian B, Adapa A R, et al. Near real-time intraoperative brain tumor diagnosis using stimulated Raman histology and deep neural networks [J]. *Nature medicine*, 2020, 26(1): 52-58.
- [30] Tsai M T, Lee H C, Lu C W, et al. Delineation of an oral cancer lesion with swept-source optical coherence tomography [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2008, 13(4): 044012.
- [31] Zysk A M, Boppart S A. Computational methods for analysis of human breast tumor tissue in optical coherence tomography images [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2006, 11(5): 054015.
- [32] Lingley-Papadopoulos C A, Loew M H, Manyak M J, et al. Computer recognition of cancer in the urinary bladder using optical coherence tomography and texture analysis [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2008, 13(2): 024003.
- [33] Wan S H, Lee H C, Huang X L, et al. Integrated local binary pattern texture features for classification of breast tissue imaged by optical coherence microscopy[J]. *Medical Image Analysis*, 2017, 38: 104-116.
- [34] Lenz M, Krug R, Dillmann C, et al. Automated differentiation between meningioma and healthy brain tissue based on optical coherence tomography *ex vivo* images using texture features [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2018, 23(7): 071205.
- [35] Kut C, Chaichana K L, Xi J, et al. Detection of human brain cancer infiltration *ex vivo* and *in vivo* using quantitative optical coherence tomography[J]. *Science Translational Medicine*, 2015, 7 (292): 292ra100.
- [36] Yuan W, Kut C, Liang W, et al. Robust and fast characterization of OCT-based optical attenuation using a novel frequency-domain algorithm for brain cancer detection [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 44909.
- [37] Turani Z, Fatemizadeh E, Blumetti T, et al. Optical radiomic signatures derived from optical coherence tomography images improve identification of melanoma[J]. *Cancer Research*, 2019, 79(8): 2021-2030.
- [38] Almasian M, Wilk L S, Bloemen P R, et al. Pilot feasibility study of *in vivo* intraoperative quantitative optical coherence tomography of human brain tissue during glioma resection[J]. *Journal of Biophotonics*, 2019, 12(10): e201900037.
- [39] Juarez-Chambi R M, Kut C, Rico-Jimenez J J, et al. AI-assisted *in situ* detection of human glioma infiltration using a novel computational method for optical coherence tomography [J]. *Clinical Cancer Research*, 2019, 25(21): 6329-6338.
- [40] Moiseev A, Snopova L, Kuznetsov S, et al. Pixel classification method in optical coherence tomography for tumor segmentation and its complementary usage with OCT microangiography [J]. *Journal of Biophotonics*, 2018, 11(4): e201700072.
- [41] Triki A R, Blaschko M B, Jung Y M, et al. Intraoperative margin assessment of human breast tissue in optical coherence tomography images using deep neural networks [J]. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 2018, 69: 21-32.
- [42] Ma Y T, Xu T, Huang X L, et al. Computer-aided diagnosis of label-free 3-D optical coherence microscopy images of human cervical tissue[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2019, 66 (9): 2447-2456.

- [43] Zeng Y F, Xu S Q, Chapman W C, et al. Real-time colorectal cancer diagnosis using PR-OCT with deep learning[C]//Optical Coherence Tomography 2020, April 20-23, 2020, Washington, D. C., United States. Washington, D.C.: OSA, 2020: OW2E.5.
- [44] Yu Q, Huang S S, Wu Z Y, et al. Label-free visualization of early cancer hepatic micrometastasis and intraoperative image-guided surgery by photoacoustic imaging [J]. Journal of Nuclear Medicine, 2020, 61(7): 1079-1085.
- [45] de la Zerda A, Kircher M F, Jokerst J V, et al. A brain tumor molecular imaging strategy using a new triple-modality MRI-photoacoustic-Raman nanoparticle [J]. Proceedings of SPIE, 2013, 8581: 85810G.
- [46] Liu Y J, Yang Y P, Sun M J, et al. Highly specific noninvasive photoacoustic and positron emission tomography of brain plaque with functionalized croconium dye labeled by a radiotracer[J]. Chemical Science, 2017, 8(4): 2710-2716.
- [47] Liu Y, Liu H, Yan H, et al. Aggregation-induced absorption enhancement for deep near-infrared II photoacoustic imaging of brain gliomas *in vivo* [J]. Advanced Science (Weinheim, Baden-Wuerttemberg, Germany), 2019, 6(8): 1801615.
- [48] Zhang J Y, Chen B, Zhou M, et al. Photoacoustic image classification and segmentation of breast cancer: a feasibility study[J]. IEEE Access, 2019, 7: 5457-5466.
- [49] Rajanna A R, Ptucha R, Sinha S, et al. Prostate cancer detection using photoacoustic imaging and deep learning[J]. Electronic Imaging, 2016, 2016(15): 1-6.
- [50] Moustakidis S, Omar M, Aguirre J, et al. Fully automated identification of skin morphology in raster-scan optoacoustic mesoscopy using artificial intelligence [J]. Medical Physics, 2019, 46(9): 4046-4056.
- [51] Jnawali K, Chinni B, Dogra V, et al. Automatic cancer tissue detection using multispectral photoacoustic imaging [J]. International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, 2020, 15(2): 309-320.
- [52] Sakimoto T, Rosenblatt M I, Azar D T. Laser eye surgery for refractive errors[J]. The Lancet, 2006, 367(9520): 1432-1447.
- [53] Palanker D V, Blumenkranz M S, Andersen D, et al. Femtosecond laser-assisted cataract surgery with integrated optical coherence tomography[J]. Science Translational Medicine, 2010, 2(58): 58ra85.
- [54] Karabag R Y, Parlak M, Cetin G, et al. Retinal tears and rhegmatogenous retinal detachment after intravitreal injections: its prevalence and case reports [J]. Digital Journal of Ophthalmology, 2015, 21(1): 8-10.
- [55] Tanzi E L, Lupton J R, Alster T S. Lasers in dermatology: four decades of progress[J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2003, 49(1): 1-34.
- [56] McGuff P E, Bushnell D, Soroff H S, et al. Studies of the surgical applications of laser (light amplification by stimulated emission of radiation) [J]. Surgical Forum, 1963, 14: 143-145.
- [57] Bown S G. Phototherapy in tumors [J]. World Journal of Surgery, 1983, 7(6): 700-709.
- [58] Schena E, Saccomandi P, Fong Y. Laser ablation for cancer: past, present and future [J]. Journal of Functional Biomaterials, 2017, 8(2): E19.
- [59] Bozinov O, Yang Y, Oertel M F, et al. Laser interstitial thermal therapy in gliomas [J]. Cancer Letters, 2020, 474: 151-157.
- [60] Salem U, Kumar V A, Madewell J E, et al. Neurosurgical applications of MRI guided laser interstitial thermal therapy (LITT) [J]. Cancer Imaging, 2019, 19(1): 65.
- [61] Vogl T J, Dommermuth A, Heinle B, et al. Colorectal cancer liver metastases: long-term survival and progression-free survival after thermal ablation using magnetic resonance-guided laser-induced interstitial thermotherapy in 594 patients: analysis of prognostic factors[J]. Investigative Radiology, 2014, 49(1): 48-56.
- [62] Malek R S, Barrett D M, Kuntzman R S. High-power potassium-titanyl-phosphate (KTP/532) laser vaporization prostatectomy: 24 hours later [J]. Urology, 1998, 51(2): 254-256.
- [63] Sofer M, Watterson J D, Wollin T A, et al. Holmium: YAG laser lithotripsy for upper urinary tract calculi in 598 patients [J]. The Journal of Urology, 2002, 167(1): 31-34.
- [64] Liao H, Noguchi M, Maruyama T, et al. Automatic focusing and robotic scanning mechanism for precision laser ablation in neurosurgery [C] // 2010 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems, October 18-22, 2010, Taipei, Taiwan, China. New York: IEEE Press, 2010: 325-330.
- [65] Liao H, Fujiwara K, Ando T, et al. Automatic laser scanning ablation system for high-precision treatment of brain tumors[J]. Lasers in Medical Science, 2013, 28(3): 891-900.
- [66] Ross W A, Hill W M, Hoang K B, et al. Automating neurosurgical tumor resection surgery:

- volumetric laser ablation of cadaveric porcine brain with integrated surface mapping [J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2018, 50(10): 1017-1024.
- [67] Su B Q, Tang J, Liao H. Automatic laser ablation control algorithm for an novel endoscopic laser ablation end effector for precision neurosurgery[C]// 2015 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS), September 28-October 2, 2015, Hamburg, Germany. New York: IEEE Press, 2015: 4362-4367.
- [68] Paulides M M, Stauffer P R, Neufeld E, et al. Simulation techniques in hyperthermia treatment planning[J]. *International Journal of Hyperthermia*, 2013, 29(4): 346-357.
- [69] Franz P, Wang X M, Zhu H, et al. Detection of blackbody radiation during fiber guided laser-tissue vaporization[J]. *Biomedical Optics Express*, 2020, 11(2): 791-800.
- [70] Kok H P, Kotte A N T J, Crezee J. Planning, optimisation and evaluation of hyperthermia treatments [J]. *International Journal of Hyperthermia*, 2017, 33(6): 593-607.
- [71] Pham N T, Lee S L, Park S, et al. Real-time temperature monitoring with fiber Bragg grating sensor during diffuser-assisted laser-induced interstitial thermotherapy[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2017, 22(4): 045008.
- [72] Saccomandi P, Schena E, Silvestri S. Techniques for temperature monitoring during laser-induced thermotherapy: an overview [J]. *International Journal of Hyperthermia*, 2013, 29(7): 609-619.
- [73] Guo S, Wei S, Lee S, et al. Intraoperative speckle variance optical coherence tomography for tissue temperature monitoring during cutaneous laser therapy [J]. *IEEE Journal of Translational Engineering in Health and Medicine*, 2019, 7: 1800608.
- [74] Maltais-Tariant R, Boudoux C, Uribe-Patarroyo N. Real-time co-localized OCT surveillance of laser therapy using motion corrected speckle decorrelation [J]. *Biomedical Optics Express*, 2020, 11(6): 2925-2950.
- [75] Periyasamy V, Özsoy Ç, Reiss M, et al. *In vivo* optoacoustic monitoring of percutaneous laser ablation of tumors in a murine breast cancer model[J]. *Optics Letters*, 2020, 45(7): 2006-2009.
- [76] Nestor M S, Gold M H, Kauvar A N, et al. The use of photodynamic therapy in dermatology: results of a consensus conference [J]. *Journal of Drugs in Dermatology*, 2006, 5(2): 140-154.
- [77] Cairnduff F, Stringer M R, Hudson E J, et al. Superficial photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for superficial primary and secondary skin cancer[J]. *British Journal of Cancer*, 1994, 69(3): 605-608.
- [78] Li L B, Luo R C, Liao W J, et al. Clinical study of photofrin photodynamic therapy for the treatment of relapse nasopharyngeal carcinoma[J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2006, 3(4): 266-271.
- [79] Biel M. Advances in photodynamic therapy for the treatment of head and neck cancers [J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2006, 38(5): 349-355.
- [80] Wolfsen H C. Carpe luz: seize the light: endoprevention of esophageal adenocarcinoma when using photodynamic therapy with porfimer sodium [J]. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2005, 62(4): 499-503.
- [81] Wolfsen H C, Hemminger L L, Wallace M B, et al. Clinical experience of patients undergoing photodynamic therapy for Barrett's dysplasia or cancer[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2004, 20(10): 1125-1131.
- [82] Pereira S P, Ayaru L, Rogowska A, et al. Photodynamic therapy of malignant biliary strictures using meso-tetrahydroxyphenylchlorin[J]. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2007, 19(6): 479-485.
- [83] Bown S G, Rogowska A Z, Whitelaw D E, et al. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas[J]. *Gut*, 2002, 50(4): 549-557.
- [84] Mahmoudi K, Garvey K L, Bouras A, et al. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of high-grade gliomas [J]. *Journal of Neuro-Oncology*, 2019, 141(3): 595-607.
- [85] Inoue K. 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy for bladder cancer[J]. *International Journal of Urology*, 2017, 24(2): 97-101.
- [86] Agostinis P, Berg K, Cengel K A, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update[J]. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2011, 61(4): 250-281.
- [87] Cruz P M, Mo H, McConathy W J, et al. The role of cholesterol metabolism and cholesterol transport in carcinogenesis: a review of scientific findings, relevant to future cancer therapeutics[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2013, 4: 119.
- [88] Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, et al. Photodynamic therapy-mechanisms, photosensitizers and combinations [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 106: 1098-1107.
- [89] Idris N M, Gnanasammandhan M K, Zhang J, et al. *In vivo* photodynamic therapy using upconversion

- nanoparticles as remote-controlled nanotransducers [J]. *Nature Medicine*, 2012, 18(10): 1580-1585.
- [90] Kim Y R, Kim S, Choi J W, et al. Bioluminescence-activated deep-tissue photodynamic therapy of cancer [J]. *Theranostics*, 2015, 5(8): 805-817.
- [91] Starkey J R, Rebane A K, Drobizhev M A, et al. New two-photon activated photodynamic therapy sensitizers induce xenograft tumor regressions after near-IR laser treatment through the body of the host mouse[J]. *Clinical Cancer Research*, 2008, 14(20): 6564-6573.
- [92] Hirsch L R, Stafford R J, Bankson J A, et al. Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, 100 (23): 13549-13554.
- [93] Huang X H, El-Sayed I H, Qian W, et al. Cancer cell imaging and photothermal therapy in the near-infrared region by using gold nanorods[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2006, 128(6): 2115-2120.
- [94] Ali M R K, Wu Y, El-Sayed M A. Gold-nanoparticle-assisted plasmonic photothermal therapy advances toward clinical application[J]. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2019, 123 (25): 15375-15393.
- [95] Rastinehad A R, Anastos H, Wajswol E, et al. Gold nanoshell-localized photothermal ablation of prostate tumors in a clinical pilot device study [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2019, 116 (37): 18590-18596.
- [96] Hu Y Y, Chi C W, Wang S H, et al. A comparative study of clinical intervention and interventional photothermal therapy for pancreatic cancer [J]. *Advanced Materials*, 2017, 29(33): 1700448.
- [97] Wang S J, Ma X Q, Hong X H, et al. Adjuvant photothermal therapy inhibits local recurrences after breast-conserving surgery with little skin damage[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(1): 662-670.
- [98] Liu S Y, Liang Z S, Gao F, et al. *In vitro* photothermal study of gold nanoshells functionalized with small targeting peptides to liver cancer cells[J]. *Journal of Materials Science*, 2010, 21(2): 665-674.
- [99] Ali M R K, Rahman M A, Wu Y, et al. Efficacy, long-term toxicity, and mechanistic studies of gold nanorods photothermal therapy of cancer in xenograft mice [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114 (15): E3110-E3118.
- [100] Lim H W, Silpa-Archa N, Amadi U, et al. Phototherapy in dermatology: a call for action [J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2015, 72(6): 1078-1080.
- [101] Johnson-Huang L M, Suárez-Fariñas M, Sullivan-Whalen M, et al. Effective narrow-band UVB radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriasis plaques [J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2010, 130 (11): 2654-2663.
- [102] Maisels M J, McDonagh A F. Phototherapy for neonatal jaundice [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2008, 358(9): 920-928.
- [103] Lam R W, Levitt A J, Levitan R D, et al. Efficacy of bright light treatment, fluoxetine, and the combination in patients with nonseasonal major depressive disorder: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73(1): 56-63.
- [104] Golden R N, Gaynes B N, Ekstrom R D, et al. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence [J]. *The American Journal of Psychiatry*, 2005, 162(4): 656-662.
- [105] Avci P, Gupta G K, Clark J, et al. Low-level laser (light) therapy (LLLT) for treatment of hair loss [J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2014, 46(2): 144-151.
- [106] Chung H, Dai T H, Sharma S K, et al. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy [J]. *Annals of Biomedical Engineering*, 2012, 40 (2): 516-533.
- [107] Boyden E S, Zhang F, Bamberg E, et al. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity [J]. *Nature Neuroscience*, 2005, 8(9): 1263-1268.
- [108] Gradinaru V, Mogri M, Thompson K R, et al. Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry [J]. *Science*, 2009, 324(5925): 354-359.
- [109] Chow B Y, Boyden E S. Optogenetics and translational medicine [J]. *Science Translational Medicine*, 2013, 5(177): 177ps5.
- [110] Kramer R H, Mourrot A, Adesnik H. Optogenetic pharmacology for control of native neuronal signaling proteins [J]. *Nature Neuroscience*, 2013, 16(7): 816-823.
- [111] Fan Y W, Ma L F, Chang W, et al. Optimized optical coherence tomography imaging with hough transform-based fixed-pattern noise reduction [J]. *IEEE Access*, 2018, 6: 32087-32096.
- [112] Zong W J, Wu R L, Li M L, et al. Fast high-resolution miniature two-photon microscopy for

- brain imaging in freely-behaving mice [J]. *Nature Methods*, 2017, 14(7): 713-719.
- [113] Li L, Zhu L R, Ma C, et al. Single-impulse panoramic photoacoustic computed tomography of small-animal whole-body dynamics at high spatiotemporal resolution [J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2017, 1: 0071.
- [114] Zhou T, Ando T, Nakagawa K, et al. Localizing fluorophore (centroid) inside a scattering medium by depth perturbation [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2015, 20(1): 017003.
- [115] Zhang N, Chen T Y, Huo T C, et al. Ultrahigh resolution endoscopic spectral domain optical coherence tomography with a tiny rotary probe driven by a hollow ultrasonic motor [J]. *Proceedings of SPIE*, 2013, 8571: 85713A.
- [116] Iftimia N, Yélamos O, Chen C J, et al. Handheld optical coherence tomography-reflectance confocal microscopy probe for detection of basal cell carcinoma and delineation of margins [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2017, 22(7): 076006.
- [117] Fichera L. Bringing the light inside the body to perform better surgery [J]. *Science Robotics*, 2021, 6(50): eabf1523.
- [118] Giataganas P, Hughes M, Yang G Z. Force adaptive robotically assisted endomicroscopy for intraoperative tumour identification [J]. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 2015, 10(6): 825-832.
- [119] Su B Q, Shi Z, Liao H. Micro laser ablation system integrated with image sensor for minimally invasive surgery [C] // 2014 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems, September 14-18, 2014, Chicago, IL, USA. New York: IEEE Press, 2014: 2043-2048.
- [120] Zhang B Y, Hu C Q, Yang P H, et al. Design and modularization of multi-DoF soft robotic actuators [J]. *IEEE Robotics and Automation Letters*, 2019, 4(3): 2645-2652.
- [121] York P A, Peña R, Kent D, et al. Microrobotic laser steering for minimally invasive surgery [J]. *Science Robotics*, 2021, 6(50): eabd5476.
- [122] Zong W J, Wu R L, Chen S Y, et al. Miniature two-photon microscopy for enlarged field-of-view, multi-plane and long-term brain imaging [J]. *Nature Methods*, 2021, 18(1): 46-49.
- [123] Hu C Q, Chang W, Li Y X, et al. A novel OCT image-guided laser automatic ablation method based on non-common optical path structure [M] // Shiraishi Y, Sakuma I, Naruse K, et al. 11th Asian-Pacific conference on medical and biological engineering. IFMBE proceedings. Cham: Springer, 2021, 82: 215-222.
- [124] Qiu L, Pleskow D K, Chuttani R, et al. Multispectral scanning during endoscopy guides biopsy of dysplasia in Barrett's esophagus [J]. *Nature Medicine*, 2010, 16(5): 603-606.
- [125] Zuo S Y, Yang G Z. Endomicroscopy for computer and robot assisted intervention [J]. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, 2017, 10: 12-25.
- [126] Wang H B, Ping Z Y, Fan Y W, et al. A novel surface-scanning device for intraoperative tumor identification and therapy [J]. *IEEE Access*, 2019, 7: 96392-96403.
- [127] Ping Z Y, Wang H B, Chen X, et al. Modular robotic scanning device for real-time gastric endomicroscopy [J]. *Annals of Biomedical Engineering*, 2019, 47(2): 563-575.
- [128] Kurilchik S, Gacci M, Cicchi R, et al. Advanced multimodal laser imaging tool for urothelial carcinoma diagnosis (AMPLITUDE) [J]. *Journal of Physics*, 2020, 2(2): 021001.
- [129] Zhang L, Ye M L, Giataganas P, et al. From macro to micro: autonomous multiscale image fusion for robotic surgery [J]. *IEEE Robotics & Automation Magazine*, 2017, 24(2): 63-72.
- [130] Liao H, Noguchi M, Maruyama T, et al. An integrated diagnosis and therapeutic system using intraoperative 5-aminolevulinic-acid-induced fluorescence guided robotic laser ablation for precision neurosurgery [J]. *Medical Image Analysis*, 2012, 16(3): 754-766.
- [131] Lazarides A L, Whitley M J, Strasfeld D B, et al. A fluorescence-guided laser ablation system for removal of residual cancer in a mouse model of soft tissue sarcoma [J]. *Theranostics*, 2016, 6(2): 155-166.
- [132] Fan Y W, Sun Y, Chang W, et al. Bioluminescence imaging and two-photon microscopy guided laser ablation of GBM decreases tumor burden [J]. *Theranostics*, 2018, 8(15): 4072-4085.
- [133] Fan Y W, Zhang B Y, Chang W, et al. A novel integration of spectral-domain optical-coherence-tomography and laser-ablation system for precision treatment [J]. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 2018, 13(3): 411-423.
- [134] Chang W, Fan Y W, Zhang X R, et al. An intelligent theranostics method using optical coherence tomography guided automatic laser ablation for neurosurgery [C] // 2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), July 18-21,

- 2018, Honolulu, HI, USA. New York: IEEE Press, 2018: 3224-3227.
- [135] Katta N, McElroy A B, Estrada A D, et al. Optical coherence tomography image-guided smart laser knife for surgery [J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2018, 50(3): 202-212.
- [136] Yuan W, Chen D F, Sarabia-Estrada R, et al. Theranostic OCT microneedle for fast ultrahigh-resolution deep-brain imaging and efficient laser ablation *in vivo* [J]. *Science Advances*, 2020, 6(15): eaaz9664.
- [137] Lee S, Wei S W, Guo S J, et al. Selective retina therapy monitoring by speckle variance optical coherence tomography for dosimetry control [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2020, 25(2): 026001.
- [138] Gao S, Zhang L W, Wang G H, et al. Hybrid graphene/Au activatable theranostic agent for multimodalities imaging guided enhanced photothermal therapy [J]. *Biomaterials*, 2016, 79: 36-45.
- [139] Peng Y, Liu Y, Lu X J, et al. Ag-hybridized plasmonic Au-triangular nanoplates: highly sensitive photoacoustic/Raman evaluation and improved antibacterial/photothermal combination therapy [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2018, 6(18): 2813-2820.
- [140] Chechetka S A, Yu Y, Zhen X, et al. Light-driven liquid metal nanotransformers for biomedical theranostics [J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 15432.
- [141] Ji X Y, Ge L L, Liu C, et al. Capturing functional two-dimensional nanosheets from sandwich-structure vermiculite for cancer theranostics [J]. *Nature Communications*, 2021, 12: 1124.
- [142] Wang Z Y, Ju Y M, Ali Z, et al. Near-infrared light and tumor microenvironment dual responsive size-switchable nanocapsules for multimodal tumor theranostics [J]. *Nature Communications*, 2019, 10: 4418.
- [143] Lee H, Lee Y, Song C, et al. An endoscope with integrated transparent bioelectronics and theranostic nanoparticles for colon cancer treatment [J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 10059.

Research Progress in Intelligent and Precise Optical Diagnosis and Treatment Technology

Li Yangxi, Hu Chengquan, Ma Longfei, Zhang Xinran, Liao Hongen*

Department of Biomedical Engineering, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084, China

Abstract

Significance With the growing demand for health care and the development of medical examinations, more accurate and minimally invasive diagnosis and treatment technologies have received extensive global attention. Currently, a rapid and effective intraoperative diagnostic method is still lacking for major diseases in clinical practice. Traditional medical imaging modalities, such as magnetic resonance imaging, computed tomography, ultrasound imaging, positron emission tomography, and single-photon emission computed tomography, are commonly used to present the global anatomical structure or functional information of human tissue, but their resolution is too low to show fine structures. Histopathological examination is the gold standard for malignant tumors and other diseases, which detect pathological changes in cells on a microscopic scale with the best accuracy. However, the process is complex and time-consuming and depends on the distribution of biopsy samples; therefore, it cannot cover a wide range of tissues. In addition, diagnosis and treatment procedures are relatively independent, leading to the mismatch of preoperative and intraoperative information, and surgical operations largely depend on the personal experience of surgeons.

Represented by emerging optical imaging and spectroscopic methods, biomedical images at mesoscopic and macroscopic levels provide a good foundation for multimodal rapid and precise diagnosis, such as optical coherence tomography, two-photon microscopy, photoacoustic imaging, Raman spectroscopy and microscopic imaging, and fluorescence spectroscopy and imaging. Because of their excellent real-time performance, high accuracy, and resolution in intraoperative use, many of these methods are known as “optical biopsy”. In terms of treatment, optical methods with high spatio-temporal selectivity, such as laser ablation, photodynamic therapy, and

photothermal therapy have gradually entered clinical practice. At the same time, the development of computer vision, precision instruments, automation, and other research fields has promoted more intelligent, accurate, and personalized diagnosis and treatment technology, including artificial intelligence-assisted medical image processing, minimally invasive surgical robots, intelligent treatment planning, and navigation. On this basis, by combining optical imaging and treatment, we can build an intelligent theranostic system, which can break down the barrier between traditional diagnosis and treatment, improving the current surgical process. The accurate intraoperative diagnosis results are directly used for treatment planning and control, which can achieve intelligent, quantitative, and accurate lesion clearance. These emerging technologies are of great significance for the diagnosis and treatment of tumors and other major diseases in clinical practice. Therefore, summarizing the existing studies regarding emerging optical theranostics technologies is necessary to guide the future development and clinical transformation of this field.

Progress In this paper, the research progress of intelligent precise optical diagnosis and therapy technology, specifically for malignant tumor theranostics, is reviewed based on three aspects: 1) optical imaging and intelligent diagnosis methods (Fig. 2); 2) precise optical treatment methods (Fig. 4); 3) optical diagnosis and therapy instruments and theranostic methods (Fig. 6). Through intelligent optical diagnosis, the location of lesions could be automatically determined through computer-aided image processing, and we can plan and control precision optical treatment using theranostic algorithms and hardware systems. There are various optical imaging methods used in clinical or preclinical experiments, and some clinical optical diagnosis standards are established preliminarily. However, most doctors have not been trained to read optical images (or spectra); thus, computer-aided automated or quantitative diagnosis is currently the most appropriate method (example given in Fig. 3), which involves quantitative parameter extraction, machine learning, deep learning, and other methods. We focus on several conventional mainstream optical diagnostic modalities with intelligent diagnostic algorithms, including fluorescence and imaging spectroscopy, Raman spectroscopy and microscopy, optical coherence tomography, and photoacoustic imaging. Then, we describe several emerging optical treatment methods, including laser ablation, photodynamic, photothermal, and other light-activated therapies. Precision theranostic devices and methods are divided into four categories and reviewed: imaging field enlargement, improving image quality, multimodal imaging, and the integration of diagnosis and treatment.

Conclusions and Prospects Optical diagnosis and treatment of major diseases, especially integrated diagnosis and treatment technology, can considerably improve the clinical processes and treatment prognosis. We expect that intelligent, quantitative, and accurate optical diagnosis and treatment technology will play a more significant role in human life and health, promoting the development and progress of clinical diagnosis and treatment of malignant tumors.

Key words biotechnology; optical diagnosis; optical therapy; integration of diagnosis and therapy; minimally invasive theranostics

OCIS codes 170.4580; 170.5180; 120.3890; 170.6510; 170.4500