

激光散斑衬比血流成像关键技术及应用研究进展

翟林君¹, 傅玉青², 杜永兆^{1,2*}¹华侨大学生物医学学院, 福建 泉州 362021;²华侨大学工学院, 福建 泉州 362021

摘要 激光散斑衬比血流成像(LSCI)是一种利用激光散斑强度的时空统计特性来实现活体组织血流监测的全场光学成像技术,在临床诊断和生命科学等研究领域具有重要的应用价值。本文在介绍 LSCI 基本原理的基础上,重点对高信噪比 LSCI、高分辨率 LSCI、高精度 LSCI、大成像深度 LSCI 和新型 LSCI 系统等关键技术及其应用的研究进展进行综述。首先,综述了各向异性滤波、特征值分解和变换域滤波的高信噪比 LSCI 技术,并总结了以运动伪影校正、失焦模糊校正和非均匀光强校正为目标的高分辨率 LSCI 技术的研究现状;然后,以实现高精度 LSCI 为目标,从静态散射光校正、定量 LSCI 技术和新型散斑衬比成像算法等方面阐述了高精度 LSCI 技术的最新研究进展;最后,总结大成像深度 LSCI 技术的发展现状与进展,介绍新型 LSCI 系统及其应用的最新研究成果,并对 LSCI 技术未来的发展方向和应用功能拓展进行总结和展望。

关键词 医用光学; 生物医学光学成像; 激光散斑成像; 血流成像; 关键技术; 应用进展

中图分类号 Q631

文献标志码

DOI: 10.3788/CJL221200

1 引言

血流是衡量生命体征的一项重要参数,血流动力学参数是反映皮肤、大脑、心脏、肝肾等器官微循环系统的功能性指标^[1-4]。激光散斑衬比血流成像(LSCI)作为一种非扫描全场成像技术,具有设备简单、非侵入性、无需注入造影剂、成像速度快、分辨率高且可长时间连续测量等优势^[5-7],已被广泛应用于视网膜、皮肤、脑部等组织和器官的血管直径、血流速度、血流灌注、血流密度等微循环血流参数的测量^[8-11],为分析组织和器官的结构、功能和代谢,进而实现疾病诊断、术中监测、致病机理研究提供有效的技术手段^[12-15]。LSCI 技术能够提供清晰、准确的血流数据,帮助医生精准定位病灶,同时也是眼底疾病^[12,16-17]、皮肤疾病^[18-20]、脑认知与行为科学^[21-23]等临床诊断和生命科学基础研究中的重要工具。因此,对新型 LSCI 成像技术以及高质量 LSCI 技术展开深入研究,对于提高医疗质量和推动生物医学、生命科学等基础研究发展具有重要价值和现实意义。

为了推动 LSCI 技术的发展及应用,研究人员从基本原理、系统和功能应用等方面对 LSCI 技术进行了综述^[5,20,24-28]。比如:文献[20]和文献[24]重点阐述了 LSCI 在血流监测领域的应用进展;Basak 等^[24]从理

论、计算方法、分辨率、处理时间等方面对几种不同的激光散斑衬比度分析方法进行了详细比较,重点介绍了 LSCI 技术在皮肤、视网膜、脑皮层等组织血流成像应用上的研究进展;孔平等^[25]综述了不同速度模型、曝光时间、散斑尺寸和系统设计对 LSCI 成像质量的影响;李晨曦等^[27]从成像质量、定量分析、仪器设计等方面对激光散斑成像方法进行综述,并总结了 LSCI 在眼科、微循环、脑科学、皮肤科及术中监测等各个领域的应用进展;Heeman 等^[5]对 LSCI 在烧伤外科、皮肤病诊断与治疗、胃肠手术、神经外科手术等临床诊疗上的应用进行了综述;王森等^[28]围绕卒中、吸毒成瘾、阿尔茨海默病等脑疾病及其他脑科学应用场景,阐述了 LSCI 在脑科学基础性研究中的应用进展。通过文献资料调研发现,目前的研究主要集中在 LSCI 原理和功能性应用上,尚未对 LSCI 中的关键技术难题以及对应的解决思路与方案进行系统性综述,特别是对于高质量 LSCI 关键技术、新型 LSCI 系统及其应用的国内外研究现状缺乏系统、全面的分析和总结。

为了帮助研究人员更好地了解当前 LSCI 面临的技术难题,厘清相应问题的解决思路与技术看方,深入挖掘用户最新应用需求,开发出高质量、高实用性、创新性强的 LSCI 系统,本文重点围绕如何提高 LSCI 的分辨率、信噪比、血流估计精确度、成像深度以及开发

收稿日期: 2022-09-01; 修回日期: 2022-10-22; 录用日期: 2022-11-29; 网络首发日期: 2022-12-10

基金项目: 福建省自然科学基金面上项目(2021J01321)、泉州市科技计划项目(2019C029R)、集成光电子学国家重点实验室开放课题(IOSKL2020KF25)

通信作者: *yongzhaodu@126.com

新型 LSCI 应用系统等五个方面的关键技术及应用研究进展进行详细综述。首先简要介绍 LSCI 的基本组成和工作原理,在此基础上,指出实现深度血流成像和高分辨、高信噪比、高精度 LSCI 需要解决的关键问题以及对应的解决思路;接着,总结和分析了近年来国内外学者在提高 LSCI 信噪比、分辨率、血流估计精确度、成像深度与定量分析能力等关键技术上的研究进展;最后,介绍新型 LSCI 成像技术的最新研究成果以及新型 LSCI 在脑皮层血流成像、手术与治疗过程以及脑与认知行为科学等领域应用的新进展,并对 LSCI 未来的发展和研究方向进行总结和展望。

2 LSCI 基本原理

2.1 基本原理

典型的 LSCI 系统主要包括光源、成像模块、图像采集模块及散斑图像处理模块^[29-30]。如图 1 所示,采用相干激光作为光源,调节激光束的光斑尺寸,使其均匀照射感兴趣区域的散射粒子(如红细胞);散射光相干形成的散斑图像通过光学成像系统 Microscope 成像到 CCD 或 CMOS 相机上,由图像采集模块记录原始散斑图像。散斑图像强度在空间和时间上的变化包含着运动散射体的速度信息,散射体的运动速度越快,散斑图案波动得越快^[31-35]。通过分析散斑图样光强的时间和空间统计特性,可以对散斑颗粒(比如红细胞)的运动速度进行评估^[36]。

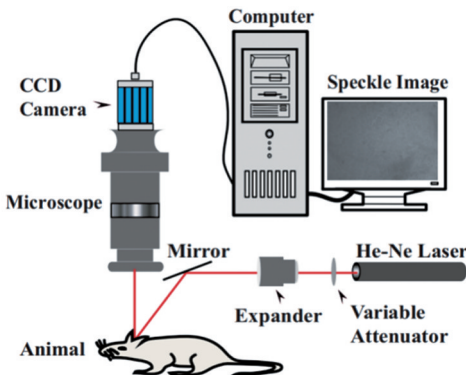


图 1 LSCI 实验系统示意图^[30]

Fig. 1 Schematic setup for laser speckle contrast imaging (LSCI)^[30]

研究人员^[31-35]用散斑衬比度 K 来描述强度变化引起的散斑模糊程度,并由此推导了散射粒子的运动速度。

$$K = \frac{\delta}{\bar{I}}, \quad (1)$$

式中: δ 表示原始散斑图像中所有像素点光强的标准差; \bar{I} 表示整张散斑图像中所有像素点光强的均值。用曝光时间 T 和电场去相关时间 τ_c 表示散斑衬比度 K ^[33],

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

式中: β 是与散斑大小、偏振、光源相干性等系统参数有关的系统因子^[37];电场去相关时间 τ_c ^[38-40] 反映了电场强度波动的快慢,与散射粒子的速度成反比,即

$$\tau_c = \frac{1}{v}. \quad (3)$$

综上所述,散斑衬比度 K 值与速度成反比,在理想状态下 K 的取值范围为 $0 \sim 1$ 。当散斑颗粒静止时, $K=1$;当散斑颗粒运动得很快时, K 接近于 0 。在利用 LSCI 系统进行血流成像时,由 CCD 相机捕获的图像中主要包含血管和组织,其中:血管中包含了大量运动的红细胞,即血管部分区域散射颗粒的运动速度大;而组织这部分区域不运动,散射颗粒的运动速度小,为 0 。由式(2)和式(3)所示定义可知血管区域的 K 值小,而作为背景的组织区域的 K 值大。若对速度取两种极限状态:对红细胞的速度取极限,即 v 趋向于无穷大,则血管区域的 K 值就趋于 0 ;背景的速度为 0 ,其 K 值为 1 。因此,在使用 K 值重构的散斑图像中,背景与血管具有较好的对比度,可以很好地突出血管轮廓,并反映血流速度,实现血流成像功能。

2.2 经典衬比度分析方法

由上述 LSCI 基本原理可知,实现 LSCI 血流成像与监测的关键在于如何计算衬比度 K ,进而对运动颗粒的速度信息进行功能性表征,由此实现二维血流功能成像。激光散斑衬比分析法(LASCA)^[32,39]是较早提出的衬比度 K 的计算方法。为了平衡血流成像的时间分辨率、空间分辨率和衬比值统计准确性之间的矛盾,研究人员以 LASCA 理论模型为基础,逐步衍生出了空间统计与时间统计相结合的经典衬比分析法。比如:2001年, Dunn 等^[41]提出了空间平均衬比分析法(SLASCA);2003年,骆清铭团队^[42]提出了时间衬比分析法(LSTCA),提高了散斑衬比图像的空间分辨率;2007年, Le 等^[43]提出了时间平均衬比分析法(TLASCA);2008年, Duncan 等^[44]提出了时空联合衬比分析法(stLASCA)。

上述衬比度分析方法各有优缺点,如:LASCA^[32,39]不需要扫描,速度快,但这种方法以牺牲空间分辨率为代价来获得较高的时间分辨率,不利于微小血管的血流检测;LSTCA^[42]以牺牲时间分辨率为代价获得较高的空间分辨率;SLASCA^[41]和 TLASCA^[43]以累加的方式分别将空间统计和时间统计结合,获得了折中的空间分辨率和时间分辨率;stLASCA^[44]则是将时间维度和空间维度的像素点构成的三维集合看成是一个计算单元,在保证时间和空间分辨率的同时,获得了较高的信噪比和统计准确性。Luo 研究团队^[30]通过数值模拟和实验仿真等方法对上述几种衬比分析方法的统计精度进行了定量分析,结果表明 stLASCA 的效果最佳。

3 LSCI关键技术的研究进展

在过去的几十年中,国内外学者针对如何提高LSCI成像质量以及拓展LSCI应用范围展开了广泛研究。在国内,华中科技大学的骆清铭和李鹏程课题组^[21,42,45-52]、上海交通大学的童善保课题组^[53-63]、天津大学的李晨曦课题组^[27,64]、中国科学院苏州生物医学工程技术研究所的杨西斌课题组^[29,65-66]、上海理工大学的杨晖课题组^[67-68]和佛山科学技术学院的曾亚光课题组^[11,69-72]等在LSCI系统、关键技术及临床应用方面进行了大量的研究工作。在国外,波士顿大学的Boas课题组^[16,41,73-78]、得克萨斯大学奥斯汀分校的Dunn课题组^[16,41,76-77,79-83]、瑞士弗里堡大学的Zakharov课题组^[84-85]、加州大学欧文分校贝克曼激光研究所的Choi课题组^[86-95]、伦敦金斯頓大学的Briers课题组^[32-35,38-39,96]等也进行了大量的研究,极大地推动了LSCI系统关键技术及应用等的发展。

LSCI作为一种非侵入性、无创的近红外光成像技术,虽然目前已经能够满足基本的临床应用,但是面对复杂的生物体结构和日益复杂的临床应用场景需求,还存在一些亟待解决的难题。笔者通过广泛调研近年来发表的LSCI相关文献发现,目前关于LSCI关键技术及应用的研究工作几乎都是围绕着以下几个方面展开的:1)如何提高成像信噪比;2)如何校正光强分布不均匀;3)如何校正运动伪影;4)如何校正失焦模糊;5)如何消除静态散射光;6)如何校正动态散斑衬比模型;7)如何提高定量分析能力;8)如何提高成像深度。图2从高分辨率、高信噪比、高精度、大成像深度等方面对上述关键问题进行了分类并给出了对应的解决思路,图中重叠区域表示LSCI不同关键问题和技术难题之间往往相互关联、相互影响,并存在复杂的耦合关系,这也体现了LSCI关键问题解决方法与技术发展方向的多元性。以下将结合上述关键问题及对应的解决思路,详细阐述近些年LSCI关键技术的研究进展。

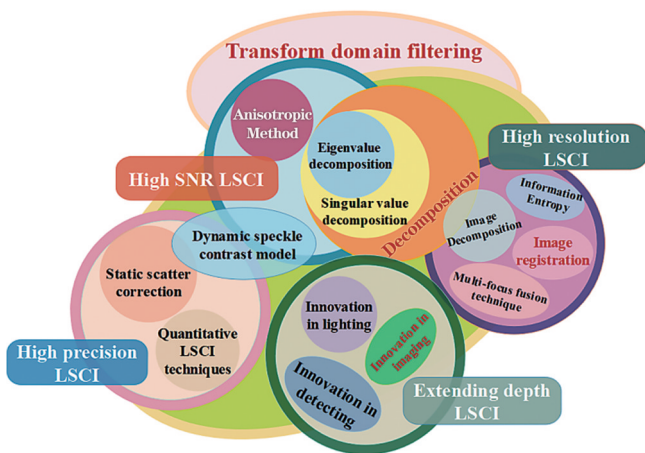


图2 LSCI关键技术问题的分析及解决思路

Fig. 2 Analysis and solution of key technical problems of LSCI

3.1 高信噪比LSCI技术

在LSCI成像过程中难免会引入各类噪声,比如偏移噪声和随机噪声^[97],从而降低LSCI成像信噪比。LSCI的噪声来源主要包括:1)由生物组织的生理状态引入的生理噪声,如活体生物的呼吸、心跳和运动以及背景组织产生的静态散射光^[97];2)成像设备引入的噪声,如激光器、CCD相机引入的系统噪声;3)统计噪声^[97]。其中,呼吸、心跳、运动等生理噪声以及CCD等成像系统噪声会引起衬比度的改变,这些噪声被称为偏移噪声。由CCD相机噪声间接引起的统计噪声以及来自生物、光学、电子波动的非统计噪声,被称为随机噪声^[97]。为了获得高信噪比的激光散斑衬比血流图像,研究人员以各向异性^[98]、信号分解^[64,72,99]、变换域滤波^[47,69,100]等技术角度作为切入点,提出了相应的解决方案。

3.1.1 各向异性LSCI算法

经典的散斑衬比分析方法如LASCA、LSTCA和stLASCA等均以各向同性模型解决时空分辨率的问题。然而,血管中的血流是朝着一定方向流动的,基于该实际情况,Rege等^[98]考虑了红细胞运动方向对散斑衬比值的影响,提出了一种各向异性的LSCI散斑信号分析算法(aLSCI)。该算法的实现流程如图3所示。首先从3张连续散斑序列图像中找到感兴趣像素点的血流方向,然后将序列图像中属于同一血流方向的像素点集合转换到二维平面上,最后在新的二维平面上计算感兴趣像素点的局部衬比值。aLSCI算法只需要使用3张连续的散斑图像就可以进行衬比值的计算,极大地提高了时间分辨率。此外,该算法沿着血管的轴向方向计算局部衬比值,这使得其可以对单像素分辨率的血管进行计算,具有较高的空间分辨率。

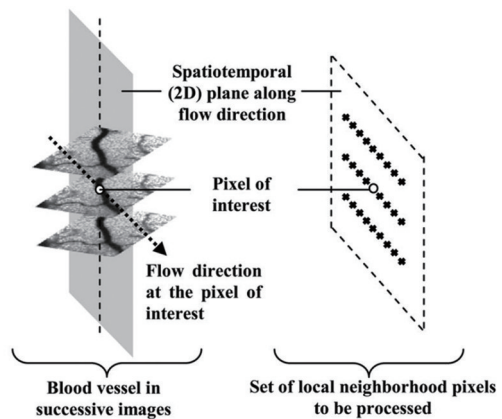


图3 aLSCI算法模型^[98]

Fig. 3 Scheme of aLSCI algorithm^[98]

图4展示了aLSCI算法与sLASCA^[41]、tLASCA^[43]和stLASCA^[44]等经典散斑衬比分析方法对大鼠脑部微细血管的血流成像效果。可以看出,aLSCI算法处理后的血流图像具有较高的对比度噪声比(CNR),对微细血管的空间分辨能力更强,血管成像的边缘更加清晰。但是在采用aLSCI算法进行计算之前,需要使用至少

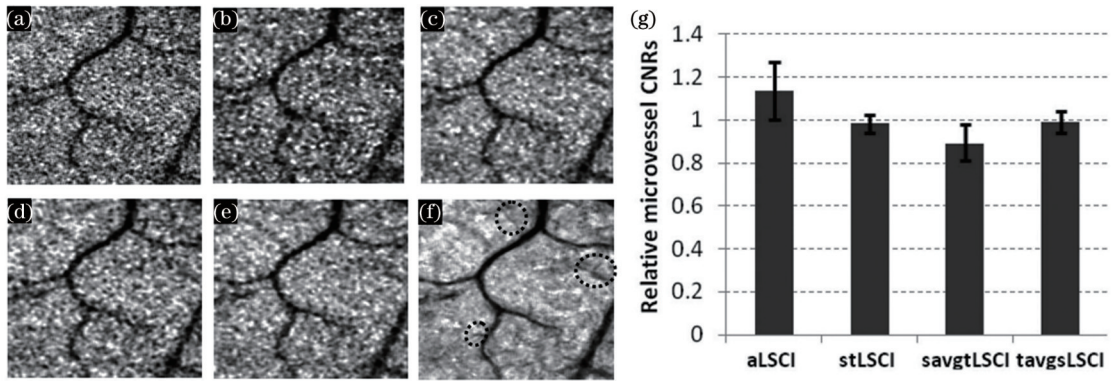


图 4 不同算法的实验结果对比^[98]。(a) tLSCI(时间对比分析法);(b) sLSCI(空间对比分析法);(c) stLSCI(时空联合对比分析法);(d) savgtLSCI(空间平均对比分析法);(e) tavgsLSCI(时间平均对比分析法);(f) aLSCI;(g)不同算法的对比度噪声比
Fig. 4 Comparative experimental results of different algorithms^[98]. (a) tLSCI algorithm; (b) sLSCI algorithm; (c) stLSCI algorithm; (d) savgtLSCI algorithm; (e) tavgsLSCI algorithm; (f) aLSCI algorithm; (g) contrast-to-noise ratio (CNR) of different algorithms

75 张序列散斑图像估计像素点的血流方向,增加了计算时间和计算复杂度。为了解决上述问题,2018 年 Song 等^[101]提出了基于各向异性扩散滤波的对比度校正算法(KC-ADF)。该算法以 3 张连续散斑图像为一个单元计算对比值,然后将每个单元的后两张散斑图像重复用于下一个对比值的计算。KC-ADF 算法通过相邻散斑图像复用的方式提高了时间分辨率,相比 aLSCI 算法具有更高的信噪比,成像效果更精确、更灵敏。

3.1.2 奇异值/特征值分解滤波的 LSCI

2018 年, Wang 等^[72]使用主成分分析方法提取不

同维度的散斑图像信号,进而分离出了动静态散斑信号。Kulkarni 等^[99]提出了基于奇异值分解的动态散斑对比成像方法。进一步, Li 等^[64]提出了基于特征分解的激光散斑信号统计方法,如图 5 所示。该方法使用离散卡-洛基扩展或主成分分析方法提取静态散斑和动态散斑的特征值,不同的特征值反映了不同的散斑信号能量谱,其中高能部分是静态组织信号,用信号的总能量减去静态分量,剩下的就是散斑血流的信号。这种方法主要从统计学角度实现静态组织信号和动态散斑血流信号的分

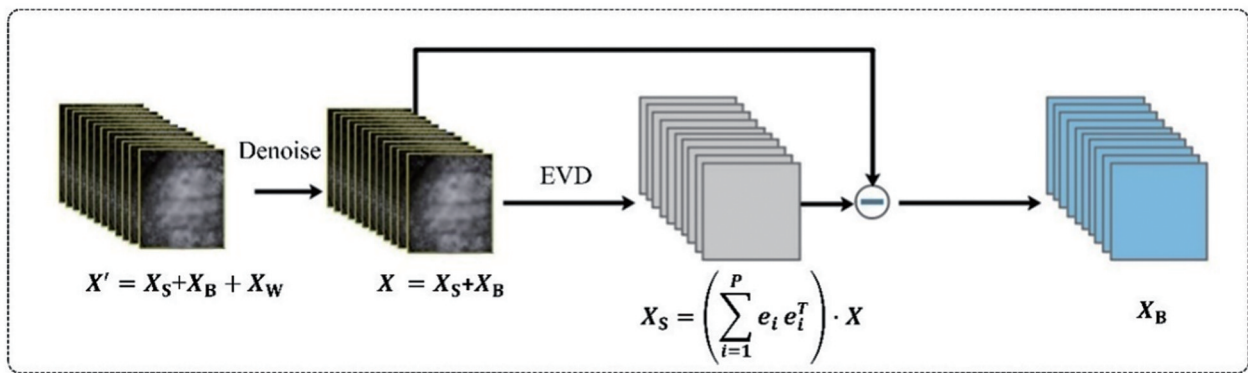


图 5 基于特征值分解的 LSCI 滤波算法模型^[64](X' : 原始信号; X : 去除白噪声后的图像; X_s : 静态散射光信号; X_B : 血流信号; X_w : 白噪声信号)

Fig. 5 LSCI filtering model based on eigenvalue-decomposition^[64] (X' : original speckle signal vector; X : speckle signal vector after denoising; X_s : static scattered light signal; X_B : fluctuating blood signal; X_w : white noise signal)

在 Li 等^[64]研究的基础上, Wang 课题组^[100]进一步提出了将特征值分解与空间滤波相结合的方法,算法模型如图 6 所示。该算法认为激光散斑血流图像由两部分构成,包括组织等背景反射的静态信号以及从血流中捕捉到的动态信号。静态信号是时空不变的,但是由血流产生的信号是随时间变化的,因此会存在成像畸变。为了去除畸变现象,该算法首先对分离出来的动态信号进行空间滤波,然后将滤波后的动态信号 X'_B 和静态信号进行重组,实现激光散斑血流图像的重构。图 7 所示的对比实验结果表明,由于成像畸变而

导致的箭头所指的血管信号退化现象,在使用特征值分解和空间滤波处理后得到明显改善。因此,这种方法能够有效提高眼底血管的成像质量,有利于眼科疾病的临床诊断,但是这种方法采用逆推的思维方式,过于理想化地认为分离出来的静态信号中没有包含其他噪声信号,从而导致在使用静态信号进行重构时引入了其他噪声。

3.1.3 基于变换域协调滤波的 LSCI 方法

为了获得高信噪比的 LSCI 图像,部分学者提出了变换域滤波的方法,如:基于强度波动调制的散斑衬

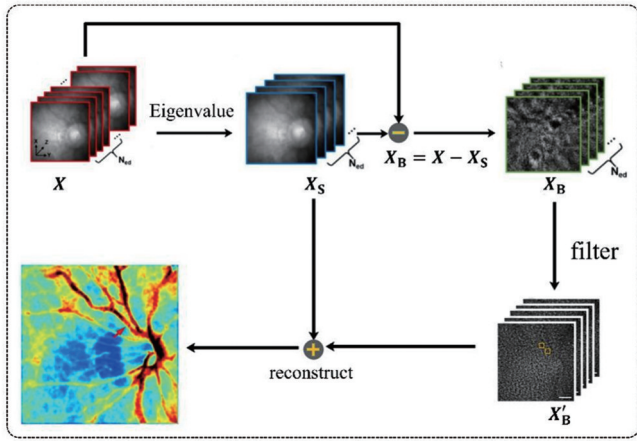


图 6 基于特征值分解和空间滤波相结合的 LSCI 滤波算法^[100]
Fig. 6 LSCI filtering algorithm based on eigenvalue-decomposition and filtering^[100]

比分析方法^[11, 69-70], 该方法通过频域滤波的方式分离动态散射信号和静态散射信号, 从而实现 LSCI 血流成像功能; Li 课题组^[47]在块匹配处理思想和三维块匹配 (BM3D) 非局部均值滤波去噪算法^[102]的基础上,

提出了基于曼哈顿距离的自适应 3D 变换域协调滤波 (MD-ABM3D) 的 LSCI 散斑图像分析方法, 该方法以曼哈顿距离为匹配条件, 采用多重估计和加权聚合的方式对激光散斑血流图像进行处理。如图 8 所示, MD-ABM3D 算法的处理过程分为两个阶段。在第一阶段, 首先选择一个目标图像块, 将曼哈顿距离作为最优化指标, 对待处理图像和目标图像进行块匹配处理, 找到一系列与目标图像块最相似图像块; 然后将相似图像块堆叠成三维矩阵, 进行 3D 变换, 3D 变换由二维离散余弦变换 (2D-DCT) 和小波变换构成; 最后采用硬阈值法弱化相似块的噪声, 进行 3D 逆变换, 并对系数进行加权聚合, 产生初步估计的图像。第二阶段和第一阶段的处理步骤相同, 不同点在于: 1) 对相似图像块的降噪方法不同; 2) 目标图像块不同。一方面, 第二阶段中使用了维纳滤波器降噪; 另一方面, 第二阶段中使用的目标图像块有 2 个, 一个来自待处理图像, 另一个来自第一阶段产生的初步估计图像。所以, 在这个阶段需要对 2 组三维矩阵进行 3D 变换。

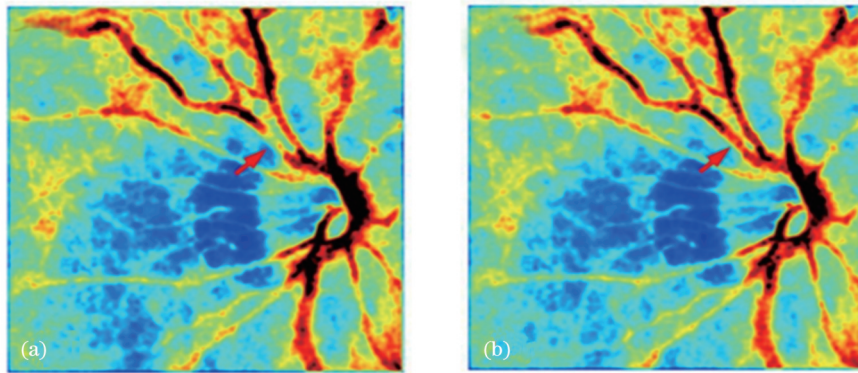


图 7 对比实验结果^[100]。(a) 原始的眼底衬比图; (b) 使用特征值分解和空间滤波处理后的眼底衬比图
Fig. 7 Comparative experimental results^[100]. (a) Raw fundus contrast image; (b) fundus contrast image after eigenvalue-decomposition and spatial filtering

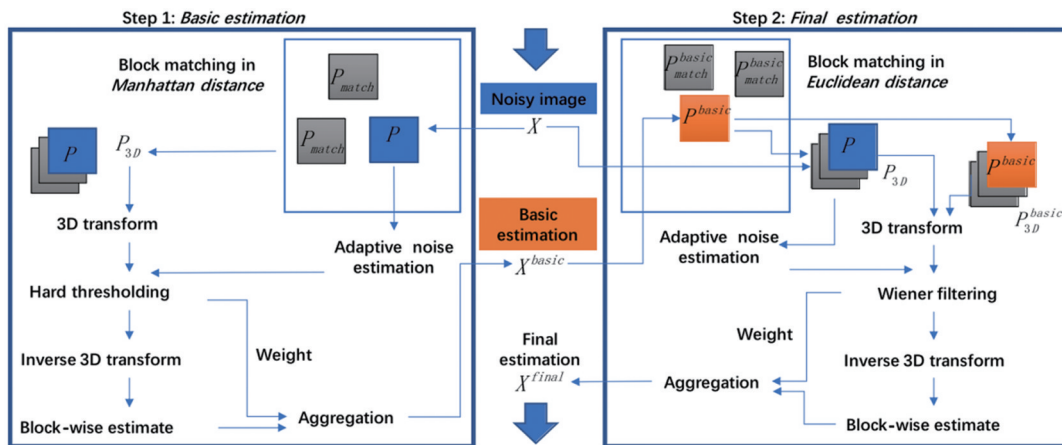


图 8 MD-ABM3D 算法模型^[47]
Fig. 8 Scheme of MD-ABM3D algorithm^[47]

图 9 展示了不同去噪算法的实验结果, 可以看出: 相比于其他去噪方法, 采用 MD-ABM3D 算法处理后

的散斑衬比图像具有更高的峰值信噪比 (PSNR)、平均结构相似度指数 (MSSIM) 和皮尔逊相关系数 R , 能

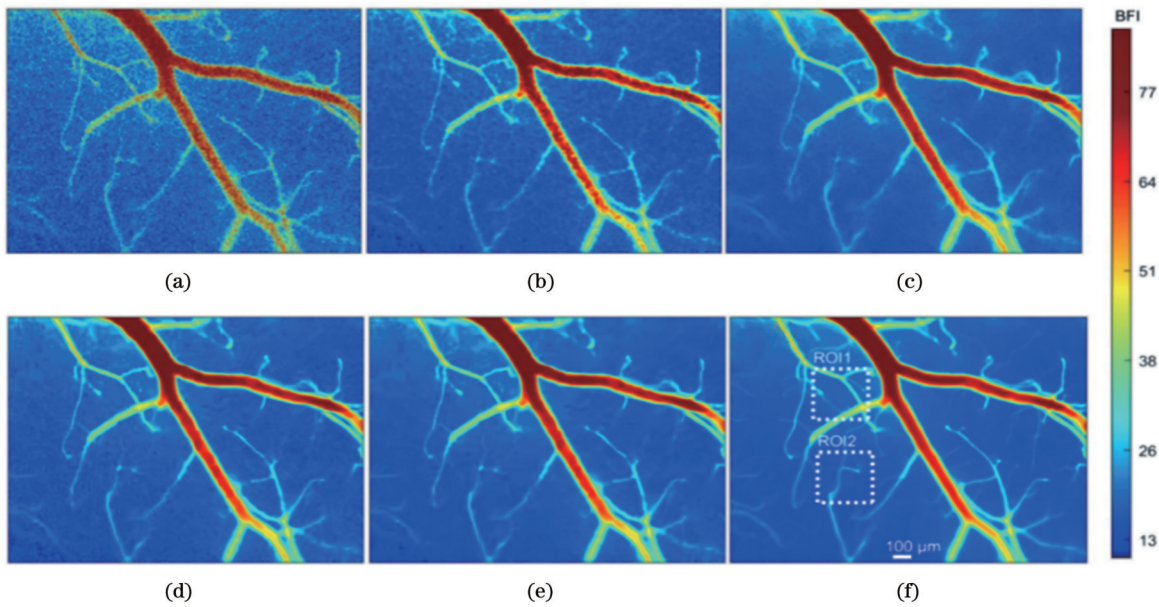


图 9 不同去噪算法的实验结果^[47]。(a)原始图,PSNR为18.5,MSSIM为0.46, $R=0.813$; (b) savg-tLSCI算法,PSNR为32.8,MSSIM为0.87, $R=0.987$; (c) NLM算法,PSNR为31.0,MSSIM为0.90, $R=0.986$; (d) BM3D算法,PSNR为35.8,MSSIM为0.92, $R=0.993$; (e) MD-ABM3D算法,PSNR为37.8,MSSIM为0.96, $R=0.996$; (f)参考图
Fig. 9 Output of different denoising algorithms^[47]. (a) Original image, where PSNR is 18.5, MSSIM is 0.46, and R is 0.813; (b) savg-tLSCI algorithm, where PSNR is 32.8, MSSIM is 0.87, and R is 0.987; (c) NLM algorithm, PSNR is 31.0, MSSIM is 0.90, and R is 0.986; (d) BM3D algorithm, PSNR is 35.8, MSSIM is 0.92, and R is 0.993; (e) MD-ABM3D algorithm, PSNR is 37.8, MSSIM is 0.96, and R is 0.996; (f) reference image

够有效去除血流图像中复杂的非均匀噪声,获得了较好的血流成像效果。

3.2 高分辨率LSCI技术

成像分辨率是LSCI的另一个重要技术参数。导致LSCI成像分辨率下降的主要因素可以归纳为以下几个方面:1)运动伪影。由于活体自身的呼吸、心脏跳动以及自由移动等因素,相机与拍摄物体之间产生了相对运动,从而产生运动伪影,使散斑图像模糊^[45,61,103]。2)非均匀性分布。成像表面(比如大鼠头部)的曲面效应和CCD相机的非均匀特性,都会引起散斑强度的波动,使原始散斑图像数据具有不均匀特性,从而导致衬比度 K 值出现估计偏差^[103-104]。3)失焦模糊。在实际应用中,由于生物组织表面并不是完全平坦的,如脑部、腹部等多呈曲面,从而导致在光学成像系统景深的限制下,成像视野中的血管可能不在同一焦平面上,最终导致图像产生失焦模糊。综上,运动伪影、光强分布不均匀以及失焦模糊等均会严重影响LSCI的成像分辨率。为了获得高分辨率的LSCI血流图像,研究人员提出了基于图像配准^[45,103,105]、运动伪影

好的血流成像效果。
校正^[106]、波前编码^[107-108]、失焦校正^[46,109]、背景校正^[104,110]的LSCI算法,以提升LSCI成像分辨率。下面对上述算法的研究进展进行详细介绍。

3.2.1 基于图像配准的LSCI运动伪影校正

图像配准是将不同获取时间、不同传感器、不同获取条件下同一场景或同一目标的两幅或者多幅图像进行匹配的过程^[105]。针对运动伪影,国内外学者提出了基于图像配准技术的解决方案。比如:Miao等^[61,103]提出了散斑衬比图像配准算法(rLASCA算法),如图10所示。首先通过卷积核对散斑图像进行预处理,接着通过归一化相关度量估计刚性平移参数,最后使用该参数进行三次B样条插值获得最终的配准图像。图11所示的实验结果表明rLASCA算法不仅能显著提高小血管的可分辨性,还能有效抑制呼吸和心跳引起的噪声。但是,由于该方法以原始散斑图像的特征作为参考图像,而原始散斑图像的信噪比较低,因此该方法只能提取大血管的特征作为参考,从而导致该方

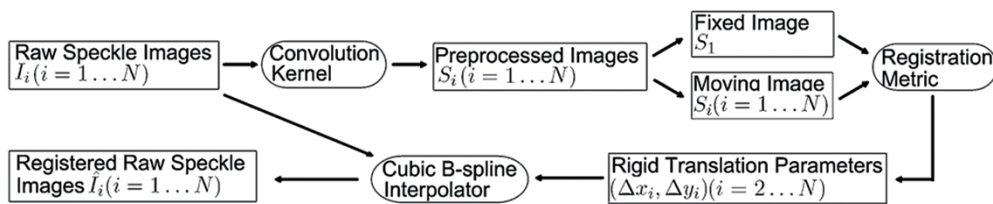


图 10 rLASCA 算法模型^[61]
Fig. 10 Model of rLASCA algorithm^[61]

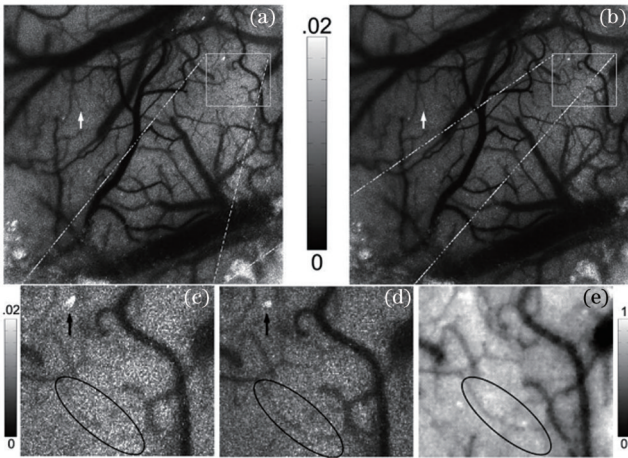


图 11 rLASCA 算法的实验结果^[61]。(a) 未配准的散斑衬比图像；(b)rLASCA 算法配准后的散斑衬比图像；(c) 图(a) 中白色矩形框区域的放大图；(d) 图(b) 中白色矩形框区域的放大图；(e) 白色矩形框区域的白光图

Fig. 11 Experimental results of rLASCA algorithm^[61]. (a) Unregistered laser speckle contrast image; (b) laser speckle contrast image registered by rLASCA; (c) enlarged image of white rectangular box area in figure (a); (d) enlarged image of white rectangular box area in figure (b); (e) white light map of white rectangular box area

法主要适用于整体平移或刚性运动的校正。

针对上述问题, Liu 等^[45] 提出了基于非相干光的非刚体配准算法, 算法如图 12 所示。该算法先在双模态照明下获得融合图像, 然后再通过滤光片分离 BLUE 通道和 RED 通道的图片, 获得非相干

光照射的图案和激光照射下的散斑图像, 最后基于非相干光照射的图案使用插值法和时间衬比分析方法进行配准。对比实验结果如图 13 所示, 相比于刚性配准算法, 该算法使用非相干光照射, 可以获得高对比度和高信噪比的参考图像, 因此能够提取清晰的空间特征, 从而帮助人们看到更加清晰的小血管结构。但是该算法只能校正序列图像之间的位移, 无法校正单次曝光情况下所发生的图像位移。

3.2.2 基于图像分解的 LSCI 运动伪影校正

针对运动伪影的校正, 除了图像配准^[45,61]、基于信息熵的衬比算法^[59,111]等方法外, 还有 Guilbert 等^[106] 通过引入图像分解的思想提出的基于图像分解的运动伪影校正模型。如图 14(a) 所示, 待校正的图像 Y 包含真实血流 ϵ 和运动伪影 $X \cdot \beta$ 两部分信号。其中 β 可由式(4) 估计得到。

$$\hat{\beta} = X^{-1} Y, \quad (4)$$

式中: X^{-1} 是 X 的伪逆矩阵; Y 是原始散斑图像。该方法的难点在于回归参量 X 的选取, 需要选择一个与运动伪影信号相关性较大, 但与血流信号相关性较小的参考信号, 以保证校正的准确率。在实验中, Guilbert 等选取了图 14(b) 所示颅窗外静态散射区域图像作为参考信息 X , 并通过图 14(c) 所示回归拟合的方法计算 X 与运动伪影信号之间的关系, 以证明 X 的有效性。最后通过式(5) 提取真实的血流信号, 实现运动伪影的校正。

$$\epsilon = Y - X \cdot \hat{\beta}. \quad (5)$$

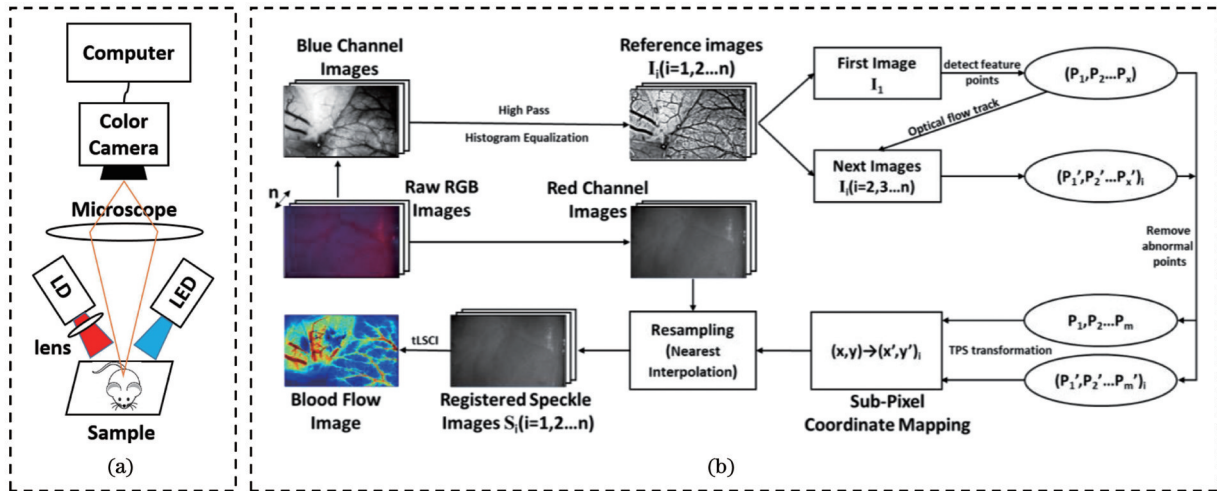


图 12 基于非相干光的非刚体配准算法^[45]。(a) 双模态照明装置; (b) 算法模型

Fig. 12 Non-rigid registration algorithm based on non-coherent light^[45]. (a) Experimental setup of dual-mode lighting system; (b) algorithm model

3.2.3 基于多聚焦图像融合的 LSCI 校正

失焦模糊是由相机对焦失败或者成像视野内物体的厚度超过景深导致的, 会对 LSCI 成像质量产生严重影响。当前解决失焦模糊的方法主要有波前编码^[107-108, 112]、基于血流轮廓峰度值分析的失焦测量和

校正^[109] 以及多聚焦图像融合^[46] 等方法。波前编码成像技术虽然可以有效提高光学系统的景深, 但是需要对成像系统的光路进行重新设计, 这不仅会增加系统的搭建成本, 还会增加成像系统的体积和复杂度^[113]。基于多聚焦图像融合的技术主要通过数字图

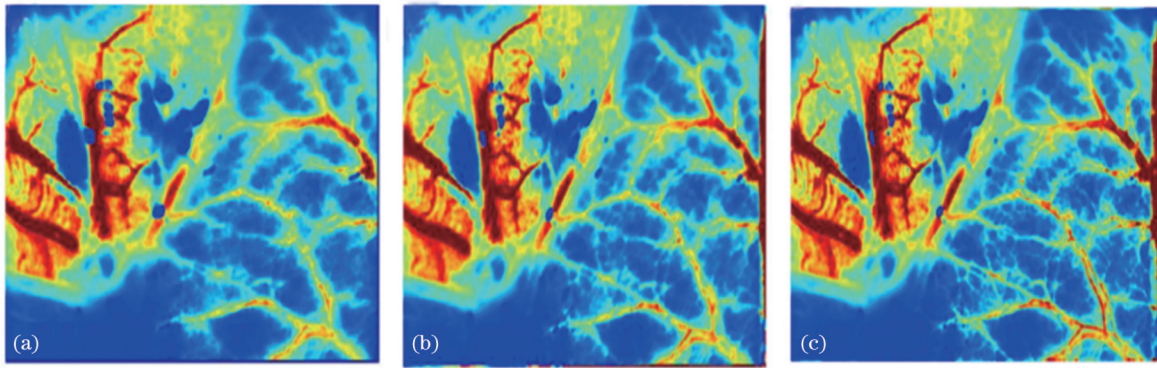


图 13 刚性配准与非刚性配准结果的对比^[45]。(a)未配准的血流图像；(b)血流图像的刚性配准结果；(c)血流图像的非刚性配准结果
Fig. 13 Comparison of rigid registration and non-rigid registration^[45]. (a) Unregistered blood flow image; (b) blood flow image after rigid registration; (c) blood flow image after non-rigid registration

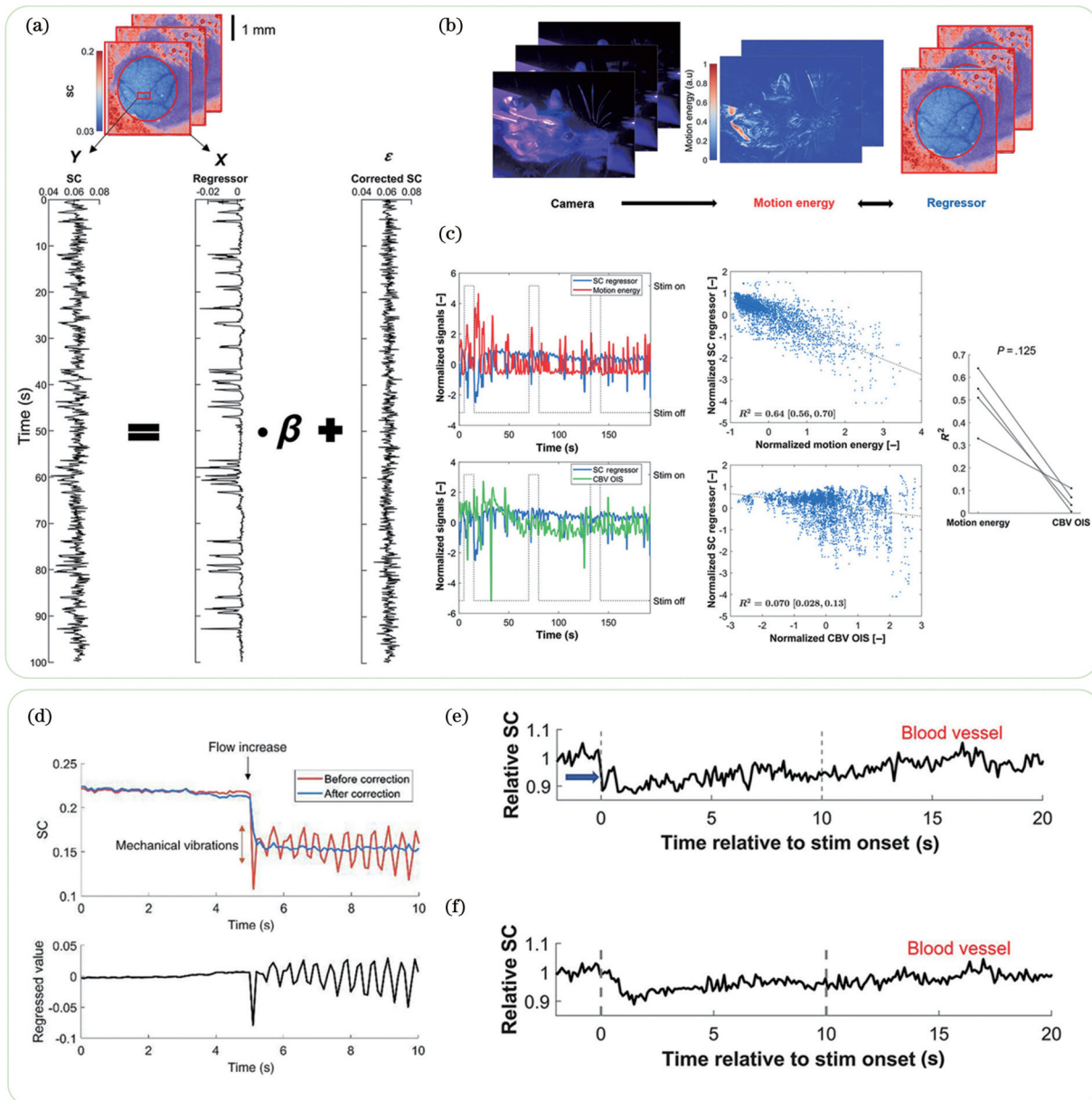


图 14 基于图像分解的 LSCI 运动伪影的校正模型^[106]。(a)校正模型；(b)选取回归参量；(c)回归拟合分析；(d)~(f)校正前后的衬比值
Fig. 14 Correction model for LSCI movement artifact based on image decomposition^[106]. (a) Correction model; (b) selection of regression variance; (c) fitted by regression analysis; (d)~(f) contrast value before and after movement correction

像处理的方式延拓景深,不需要对系统进行改造,具有更大的校正优势。多聚焦图像融合的思想是从同一视野下的多张不同焦平面的图像中提取出最清晰的区域或者像素,然后将它们重新组合成一幅新图像。2019年, Li课题组^[46]设计了一种基于轮廓波变换的多尺度变换和多聚焦图像融合算法。该算法的模型如图 15 所示。首先对多个焦平面的图像进行轮

廓波变换,以获得轮廓波变换系数;然后分别采用基于最大绝对值选取原则和修正拉普拉斯最大值选择原则,对低通图像和带通图像的变换系数进行筛选和融合;最后对融合系数进行反轮廓波变换,得到融合图像。该算法可以有效减少激光散斑血流图像中的误焦现象,获得具有清晰血管形态的血流分布图。

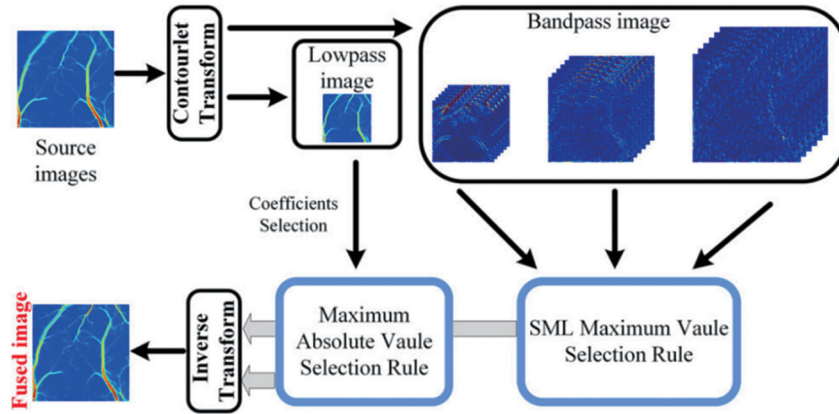


图 15 基于轮廓波变换和多聚焦图像融合算法的 LSCI 校正模型^[46]

Fig. 15 LSCI correction model based on contourlet transform and multi-focus image fusion^[46]

3.2.4 LSCI 非均匀光强校正方法

在光学成像实验中通常采用多个透镜对激光束进行校正,以解决光强分布不均匀的问题,但是在激光散斑衬比成像实验中,成像表面(比如大鼠头部)的曲面效应以及 CCD 相机的非均匀响应特性,会引起散斑图像信号强度的波动。因此,记录到的原始散斑图像数据中依然存在着不均匀性的影响,导致最终计算得到的衬比值 K 值出现估计

偏差^[103-104]。

针对曲面效应导致的衬比值误差,苗鹏^[103]采用椭圆抛物面模型构建了激光散斑成像系统的非均匀光强数学模型,并用该模型分离出成像曲面效应和激光束导致的不均匀部分(以重建 LSCI 衬比图像),得到了校正后的精确的衬比值图像。图 16 是基于椭圆抛物面模型的 LSCI 不均匀背景光强校正实验效果,可以看出该方法的校正效果显著。

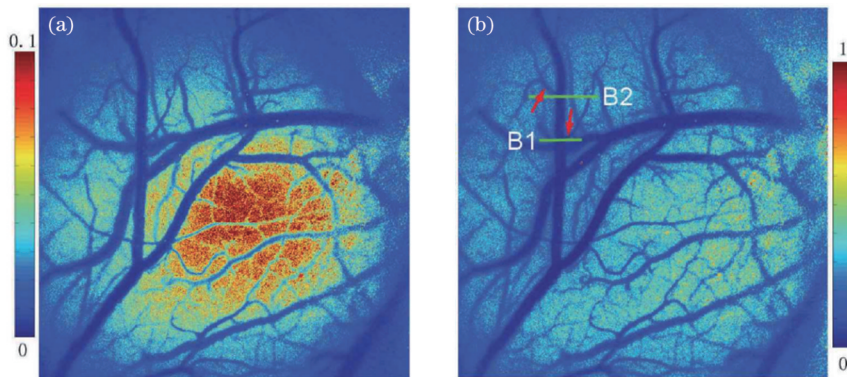


图 16 不均匀光强校正前后的结果^[103]。(a)受不均匀性影响的衬比图像;(b)重建后的衬比图像

Fig. 16 Experiment results before and after nonuniform intensity correction^[103]. (a) Contrast image affected by nonuniformity; (b) reconstructed contrast image

针对 CCD 相机信号强度不均匀导致的衬比值误差, Song 等^[110]通过对光强概率密度分布进行校正,按照不同噪声模型提出了 4 种散斑模式的衬比值校正模型。图 17 所示为相应的仿真实验结果,可以看出散斑衬比图像在纵向上的光强分布均匀。图 17(d)为图 17(a)中纵向黄线处的衬比值曲线,可以看出在低光照强度下,

校正后和未校正的衬比值曲线几乎重合,证明了使用校正模型计算衬比值的有效性。散斑衬比图像在横向上的光强分布不均匀,对比图 17(a)中横向红线处的衬比值曲线[如图 17(c)所示]可以看出,校正后的低强度光照衬比值曲线围绕水平线波动,证明了所推导的校正模型能够校正不均匀光照引起的衬比值测量误差。

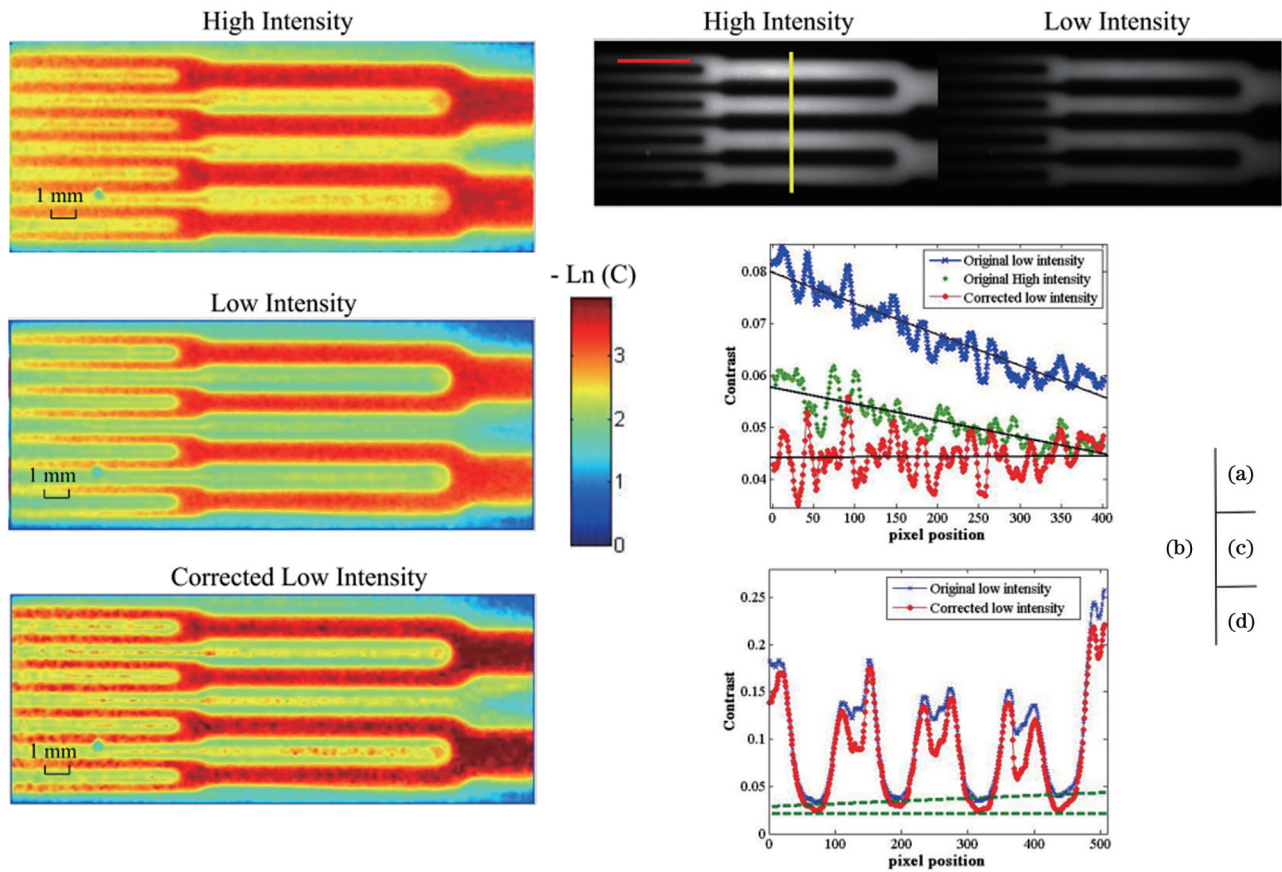


图 17 非均匀校正实验结果^[110]。(a)两种不同光照强度下的灰度散斑图像;(b)从上往下依次是高强度光照、低强度光照下的衬比图以及校正后的低强度光照衬比图;(c)低强度光照、高强度光照以及校正后低强度光照衬比图沿图(a)中横向红线的衬比值曲线;(d)校正后低强度光照衬比图沿图(a)中纵向黄线的衬比值曲线

Fig. 17 Experimental results of nonuniform correction^[110]. (a) Grayscale speckle images at two different intensities; (b) from the top to the bottom: contrast maps at high intensity and low intensity and corrected contrast map at low intensity; (c) contrast profile along the red line marked in figure (a) of contrast maps at low intensity and high intensity and corrected contrast map at low intensity; (d) contrast profile along yellow line marked in figure (a) of corrected contrast map at low intensity

3.3 高精度 LSCI 技术

在进行皮肤血管或者脑皮层血流成像时,激光需要透过组织或者头骨等静态介质,所产生的静态散射光不仅会影响 LSCI 的信噪比,还会影响血流速度估计的精确度。Fredriksson 团队^[114]和 Postnov 等^[74]的研究表明:散射粒子的各向异性、散射特性(单散射/多散射)和粒子运动模式(有序/无序)对电场自相关函数 $g_1(\tau)$ 有影响,而且与散斑大小、偏振、光源相干性等系统参数有关的系统因子 β 也会影响血流速度估计的精确度。因此,为了获得高精度的激光散斑衬比血流成像结果,除了基于各向异性的 LSCI 算法(aLSCI)^[98]外,相关学者也陆续提出了基于动态散斑衬比计算模型^[83]的静态散射光校正方法^[73-74,115]以及定量 LSCI 技术^[10,116]等。下面将围绕 LSCI 静态散射光校正方法和定量 LSCI 技术的研究进展进行阐述。

3.3.1 LSCI 静态散射光校正方法

2006 年,Choi 等^[95]验证了 LSCI 技术测量的血流速度与真实血流速度之间存在线性关系,这说明激光散斑成像能够实现宽场域监测微血管网络的血流活

性。但是,Fercher 等^[39]和 Choi 等^[95]提出的相关模型使用电场去相关时间估计血流速度,并没有考虑活体血流成像过程中不同像素区域的局部散射特性总是在空间上发生变化,从而导致估计结果存在较大误差。2008 年,Dunn 课题组^[83]提出了静态散射光的概念,证明了静态散射光会影响 LSCI 成像质量,增加血流估计误差。此外,散射粒子(物质)的各向异性、散射特性(单散射/多散射)和粒子运动模式(有序/无序)等都会对电场自相关函数产生影响^[74,114,117],从而降低血流速度估计的精度。因此,为了提高血流估计精确度,Dunn 课题组^[83]将散射光分解为动态散射光和静态散射光,在充分考虑静态散射光、实验噪声、散斑均值、非遍历光等因素的影响下,使用多曝光成像技术(MESI)对自相关函数进行校正,建立动态散斑衬比模型,以获得更高精度的衬比值。2008 年,Parthasarathy 等^[83]基于动态散斑衬比模型提出了动态散斑血流成像方法(dLSI)^[84]。该方法使用两组相邻的序列帧图像估计静态散射光的影响占比系数 ρ ,然后将 ρ 代入动态散斑衬比模型,获得只考虑动态散射光作用的衬比值,从而消

除了静态散射光对成像质量的影响。相应的实验结果如图 18 所示。可以看出,相比于传统的 LASCA 算法, dLSI 明显提高了血流图像的衬比度和分辨率。

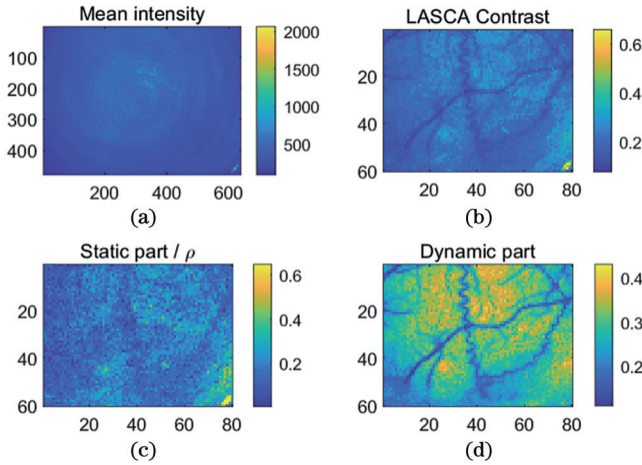


图 18 dLSI 算法处理后的血流图像^[84]

Fig. 18 Blood flow image processed by dLSI algorithm^[84]

dLSI 算法主要通过统计学的方式,利用参数的差减运算来消除静态散射光的影响。然而在实际应用

中,生物组织和器官样本是分层和异质的,光子在不同层的迁移是有差异的,因此,静态散射光对 LSCI 成像的影响是复杂的。Rice 等^[90]结合蒙特卡罗模型、多曝光散斑成像和空间频率域成像等方案,研究了分层介质中散射光光子的运动特点,并通过建立校正系数模型来消除静态散射光的影响,最终提高了深部血流的成像质量。

此后,为了获得更高质量的 LSCI,学者们纷纷开始关注散射特性、运动模式、各向异性等多种因素对散斑衬比模型的影响,并以动态散斑衬比模型为基础进行了校正,且校正主要围绕动态散射光占比、电场自相关函数 $g_1(\tau)$ 和 LSCI 物理模型进行。

在动态散射光占比校正方面,2017 年, Li 课题组^[51]基于动态散斑衬比模型提出了一种校准方法,用于计算动态散射光的占比,从而对前人的动态散斑衬比模型进行了优化。该校准方法通过短时曝光计算出参数 β , 然后结合式(6)所示时间衬比静态散射光校正方程和式(7)所示空间衬比静态散射光校正方程,精确计算出了式(8)所示的动态散射光占比 ρ , 以此来提高血流速度的估计精确度。

$$K_t^2 = \beta \left[\rho^2 \frac{\exp(-2x) - 1 + 2x}{2x^2} + 4\rho(1 - \rho) \frac{\exp(-x) - 1 + x}{x^2} \right], \quad (6)$$

$$K_s^2 = \beta \left[\rho^2 \frac{\exp(-2x) - 1 + 2x}{2x^2} + 4\rho(1 - \rho) \frac{\exp(-x) - 1 + x}{x^2} + (1 - \rho)^2 \right], \quad (7)$$

$$\rho = 1 - \sqrt{(K_s^2 - K_t^2) / \beta}. \quad (8)$$

Zheng 等^[118]在 Li 课题组研究的基础上进一步对动态散射光占比 ρ 作进一步校正。在该研究中,他们推导出动态散射光占比系数与点扩散函数存在卷积关系。在多聚焦融合扩展景深的基础上,他们猜想如果对散斑图像进行反卷积运算能够抑制血管周围的失焦模糊,进而建立对应理论模型并测量出失焦散斑图像的动态散射光占比,再将测量所得的和与点扩散函数进行反卷积运算,就可以校正失焦引起的模糊。为了验证这一猜想,他使用图 19 所示的 z -分光棱镜^[119]进行

多焦点成像,获得了不同焦平面的图像,用于模拟失焦的情况。实验结果表明,采用多个焦平面进行反卷积校正的方法不仅可以提高衬比值的计算精度,还可以消除失焦引起的模糊,提高成像深度。

在电场自相关函数校正方面, Miao 等^[58]研究了局部散射特性对血流速度预估结果的影响,并提出了新的预估方法:对电场去相关时间 τ_c 进行校正,然后使用校正后的电场去相关时间对血流速度进行预估。这种预估方法可以消除由散射特性分布不均匀引起的估计偏差,获得血流分布的无偏估计量。Dunn 课题组^[83]在动态散斑衬比计算模型的基础上,依据不同散射特性和运动粒子速度分布模型对电场自相关函数的影响,校正了衬比值计算模型^[115],得到了单散射-洛伦兹速度分布模型和多散射-高斯型速度分布模型的衬比值模型,如表 1 所示。表中: N_d 表示动态散斑的数量,其大小趋近于血管直径; v_{noise} 表示在保持曝光时间和所有曝光时间内散斑图像强度恒定的条件下由实验系统引入的噪声。因此,可以通过血管直径来量化血流速度,实现血流速度的定量测量。

2021 年, Boas 课题组^[73]假设散斑图像不受静态散射光和系统因子 β 的影响,并在这个前提下根据表 2 所示不同散射特性和粒子运动模式的电场自相关函数,

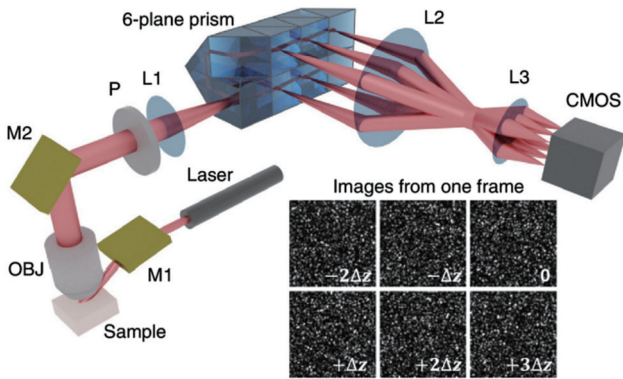


图 19 基于多焦点成像的装置示意图^[119]

Fig. 19 Schematic of multi-focus imaging setup^[119]

表 1 动态散斑衬比值校正模型^[115]

Table 1 Correction model of dynamic speckle contrast^[115]

Scattering regime	Velocity distribution	Speckle visibility expression ($x = T/\tau_c$)
Single	Lorentzian	$K(T, \tau_c) = \left\{ \beta \rho^2 \frac{\exp(-2x) - 1 + 2x}{2x^2} + 4\beta \rho \frac{\exp(-x) - 1 + x}{x^2} + \beta(1 - \rho)^2 + v_{\text{noise}} \right\}^{0.5}$
Multiple	Gaussian	$K(T, \tau_c) = \left\{ \beta \rho^2 \frac{\exp(-2N_d x) - 1 + 2N_d x}{2N_d^2 x^2} + 4\beta \rho \frac{\exp(-N_d x) - 1 + N_d x}{N_d^2 x^2} + \beta(1 - \rho)^2 + v_{\text{noise}} \right\}^{0.5}$

表 2 不同散射特性和粒子运动模式的电场自相关函数^[73]

Table 2 Electric field autocorrelation function $g_1(\tau)$ for different scattering characteristics and particle motion models^[73]

$g_1(\tau)$ form	Scattering regime	Motion	Vessel size	Notation
$\exp(-\sqrt{\tau/\tau_c})$	Multiple	Unordered	Small (diameter is about less than 30 μm)	$n=0.5$ for MU
$\exp(-\tau/\tau_c)$	Multiple Single	Ordered Unordered	Medium (diameter is about 30–110 μm)	$n=1$ for MO or SU
$\exp[-(\tau/\tau_c)^2]$	Single	Ordered	Large (diameter is about more than 110 μm)	$n=2$ for SO

Notes: n denotes variable value of motion mode; MU denotes multiple unordered scattered particle model; MO denotes multiple ordered scattered particle model; SU denotes single unordered scattered particle model.

重新对衬比值计算表达式进行了推导,得到了式(9)所示的无序多散射粒子模型对应的衬比值校正模型和式(10)所示的有序单散射粒子模型对应的衬比值校正模型^[73]。分析式(9)和式(10)可以看出,在满足一定假设的前提下,该校正模型提高了衬比值对血流估计的精确度^[73]。

$$K = \beta^{0.5} \left\{ \rho^2 \frac{(-2\sqrt{x}) \cdot (4x + 6\sqrt{x} + 3) + 2x - 3}{2x^2} + 8\rho(1 - \rho) \frac{\exp(-\sqrt{x})(2x + 6\sqrt{x} + 6) + x - 6}{x^2} + (1 - \rho)^2 \right\}^{0.5}, \quad (9)$$

$$K = \beta^{0.5} \left\{ \rho^2 \frac{\exp(-2\sqrt{x}) + \sqrt{2\pi} \operatorname{erf}(\sqrt{2x})x - 1}{2x^2} + 2\rho(1 - \rho) \frac{\exp(-\sqrt{x}) + \sqrt{\pi} \operatorname{erf}(x)x - 1}{x^2} + (1 - \rho)^2 \right\}^{0.5}. \quad (10)$$

在 LSCI 物理模型校正方面,2020 年,Boas 课题组^[74]提出一个更加严谨的动态散斑成像模型(DLSI)。如图 20 所示,该模型综合考虑了血管尺寸、噪声、静态散斑、散射特性、粒子运动模式等多种因素的影响,同时也考虑了不同散射特性和运动模式之间的交叉耦合关联,通过数据拟合的方式确定自相关函数的最佳拟

合参数。DLSI 模型不仅能够更加精确地估计去相关函数和静态散射光的影响,还综合考虑了多种参数的影响,具有更高的实用价值。

3.3.2 定量 LSCI 技术

正如前文所述,静态散射光校正技术存在一定不足,比如多曝光成像需要采集一组一定曝光时间范围

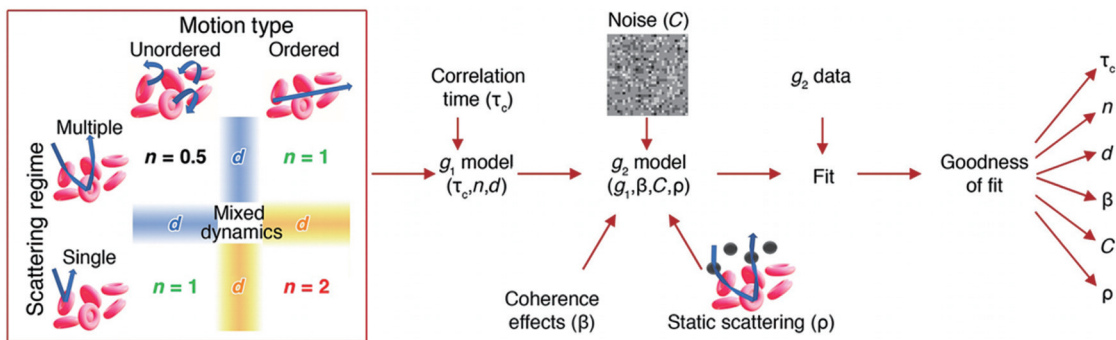


图 20 DLSI 动态散斑衬比值校正模型^[74]

Fig. 20 Model of dynamic scattering contrast correction model^[74]

内的散斑数据,增加了数据采集时间。对动态散斑对比模型进行校正需要在大的频域范围内测量动态散射光,然后对散射特性和粒子运动模式进行分离和量化。这些方法需要建立数学模型才能对定量测量结果进行校正,对数据处理和计算能力有很高要求,且耗时耗力。此外,静态散射光、散射特性、粒子运动模式、各向异性等多种因素的影响会使血流测量产生误差,导致 LSCI 技术只能测量血流的相对速度,无法测量其绝对速度,故而只能用来进行定性分析。鉴于此,部分学者从提高 LSCI 技术的定量分析能力出发,对高精度定量 LSCI 成像算法展开了研究。

2014 年, Tong 课题组^[63]提出了基于频域激光散斑成像(FDLSI)的血流成像定量分析方法,用于测量血

流的绝对速度。2019 年, Buijs 等^[120]提出了一种基于快速傅里叶变换(FFT)的数据处理算法,该算法使用 FFT 获得功率谱密度函数,在频域上量化散斑波动,从而实现散斑图像的快速定量分析。2021 年, Durr 课题组^[121]提出了基于空间频域成像技术的 LSCI (si-SFDI), si-SFDI 实验装置如图 21(a)所示,它结合了空间频域成像(SFDI)和 FFT 的优势,图 21(b)为 si-SFDI 算法的实现过程。首先,计算序列散斑图像的平均自相关函数(\overline{ACF})和径向平均自相关函数 \overline{ACF} ; 然后,对 \overline{ACF} 执行 FFT 计算,以获得功率谱密度函数; 最后,根据交流和直流反射率以查找表(LUT)的方式估计光谱吸收率和散射系数,获得较精确的光学特性参数,进而提高 LSCI 的定量分析能力。

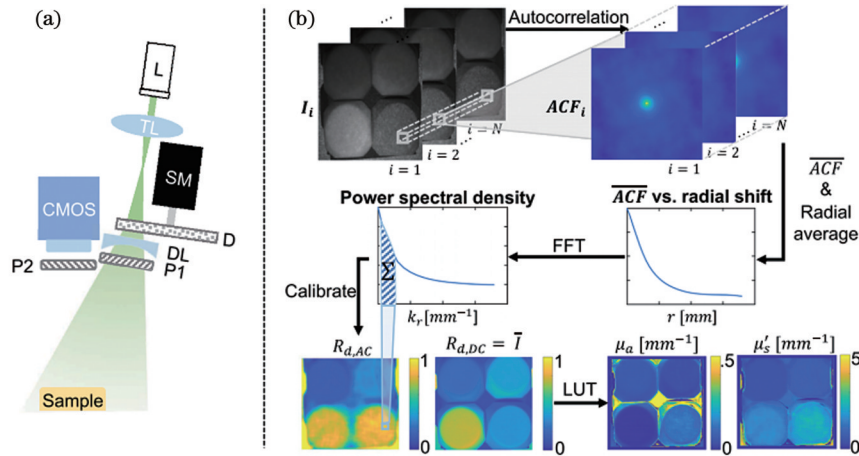


图 21 空间频域成像 LSCI^[121]。(a) si-SFDI 实验装置; (b) si-SFDI 算法流程

Fig. 21 Spatial frequency domain imaging LSCI^[121]. (a) Experimental setup of si-SFDI; (b) processing flow of si-SFDI

将 LSCI 技术与其他成熟的光学成像/检测技术相结合是实现 LSCI 定量分析的另一种思路。多普勒分析是一种定量测量方法, Mizeva 等^[122]基于小波分析研究了 LSCI 与激光多普勒血流仪(LDF)信号之间的相关关系,探讨了将 LDF 谱分解技术用于定量分析 LSCI 数据的可行性。Qureshi 等^[10]提出了光学散斑图像测速技术(OSIV)。该技术将粒子图像测速技术^[123-124]与 LSCI 技术相结合,实现了宽视场下对红细胞速度的定量测量。OSIV 成像装置如图 22 所示。

对应的算法处理过程如图 23 所示。从 n 张序列帧图像中选取两张相邻图像,分别对两张图像同一窗口位置处的像素值 $I_1(x, y)$ 和 $I_2(x, y)$ 进行傅里叶变换,得到 F_1 和 F_2 ,将 F_1 和 F_2 的共轭值相乘后进行傅里叶逆变换得到互相关映射图;重复上述步骤 n 次后获得平均互相关映射图,根据图中的峰值,找到该窗口对应的速度。依次滑动窗口,重复上述步骤就可以获得整张散斑图像的粒子速度分布图。实验结果表明,基于 OSIV 的测量速度与实际注射速度之间具有较高的相关性,相关系数的平方高达 0.999,斜率为 0.982,说明使用 OSIV 估计血流速度具有较高的准确性和

可行性。此外, OSIV 速度映射图的刷新速度非常快,能够快速响应血流变化,实现实时反馈。但是该技术也存在一定限制,比如滑动窗口的尺寸对空间分辨率和信噪比的限制以及相机的像素对视野大小的限制等。

2022 年, Lee 等^[116]针对基于低分辨率大视场成像技术的血流测量存在信号丢失和错误的现象,利用 LSCI 成像系统的视场可伸缩特性,设计了一种多尺度激光散斑成像系统(msLSCI)。msLSCI 通过两个不同分辨率的相机镜头,依次获得小视场高分辨率的局部血流分布图像和大视场低分辨率的整体血流分布图像,解决了视场与分辨率之间相互矛盾的问题,能够有效获取低焦成像模式下的隐藏信号,实现了大视野高精度的信号分析,提高了血流定量测量与分析的准确性。最近,研究人员在提升 LSCI 定量分析能力的同时,进一步探索了其在功能性分析方面的能力。Dunn 课题组^[80]探讨了光子在血管中的散射次数与血管深度之间的关系。Miao 课题组^[55]基于 Wishart 随机矩阵从散斑图像中分别提取出单散射和多散射信号,通过量化单散射和多散射信号在不同深度组织血流中的响应情况,实现了浅层和深层血流的功能性分析,提高了

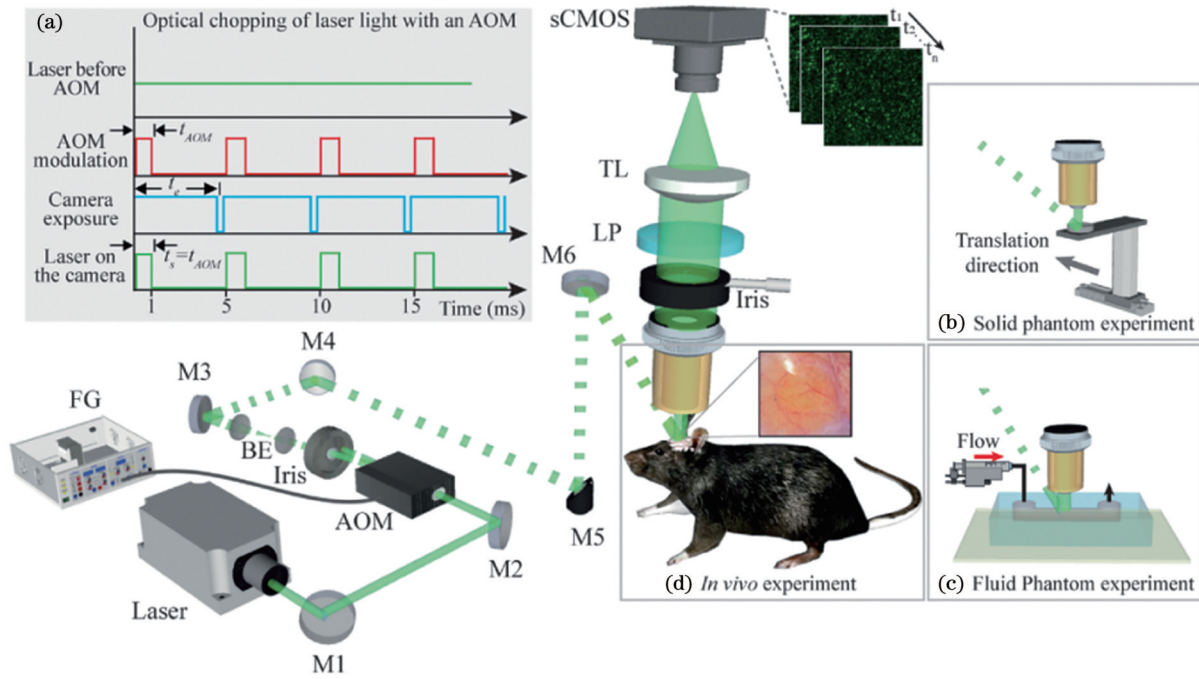


图 22 OSIV 成像系统^[10]

Fig. 22 Experimental setup for optical speckle image velocimetry (OSIV)^[10]

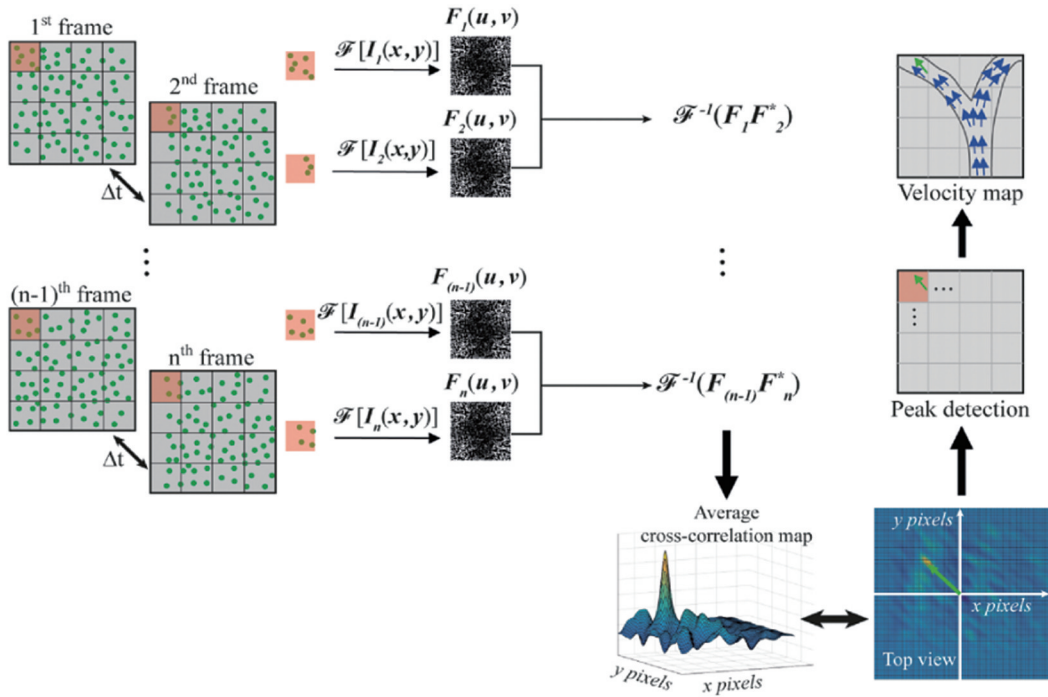


图 23 OSIV 算法处理流程^[10]

Fig. 23 Processing flow of OSIV algorithm^[10]

LSCI对功能和病理定向分析的能力,拓展了其应用范围。

此外,还有学者提出了一些新的散斑衬比图像计算方法,以实现综合提高LSCI技术的信噪比、分辨率和血流估计精确度等。如佛山科学技术学院的曾亚光等^[69]根据动态散射信号和静态散射信号在频域分布上的差异,提出了强度波动效应理论。他们首先对序列时间散斑图像中的每个像素点按照时间轴构建时变信

号,并用时频变换进行分析,然后使用低通滤波器提取动态散射光分量 I_D 和静态散射光分量 I_S ,最后利用动态散射光 I_D 和静态散射光 I_S 的光强之比定义参量 M 并以此来构建散斑衬比图。在强度波动效应理论的基础上,曾亚光课题组先后提出了基于强度波动调制的激光散斑血流衬比成像方法(LSI-IFM)^[69]、激光散斑深度调制血流衬比方法(LSI-MD)^[70]和激光散斑瞬时深度调制血流衬比成像方法(LSI-IMD)^[11]。其中,LSI-

IMD 考虑了红细胞与背景组织之间的吸收差异,能够更加精确地测量血流速度。此外,通过对血红细胞经过的两个相关位置的协方差进行分析,LSI-IMD 能够对血流速度和血流方向等进行定性和定量分析,实现功能性血流成像。

LSCI 技术的另一个重要创新性进展是把信息论的知识应用到这项技术的研究中。Miao 等^[59]采用基于平衡熵的动态散斑分析方法来估计血流运动速度,并证实了熵、曝光时间和血流速度之间存在更加简单的线性关系,该方法能够有效减小噪声的影响,是一种更加准确和稳定的血流估计方法。Liu 等^[125]提出了基

于二维熵的 LSCI 算法(E-LSCI 算法),该算法通过引入二维熵来计算衬比值,将二维熵作为衬比值校准的基线。该方法基于二维熵的稳定性可以获得更高准确率和分辨率的衬比值。Kim 等^[111]提出了一种基于信息论的样本熵的衬比值分析方法,如图 24(a)所示,该方法用样本熵替代标准差计算衬比值。该方法与时间衬比值分析方法的对比实验结果如图 24(b)所示,当存在运动伪影时,通过时间衬比值分析算法获得的血流分布图的值接近零,而样本熵衬比值分析算法可以很好地抑制运动伪影。目前,熵与自由运动粒子引起的散斑波动之间的关联尚未完全明晰,还有很大的探索空间。

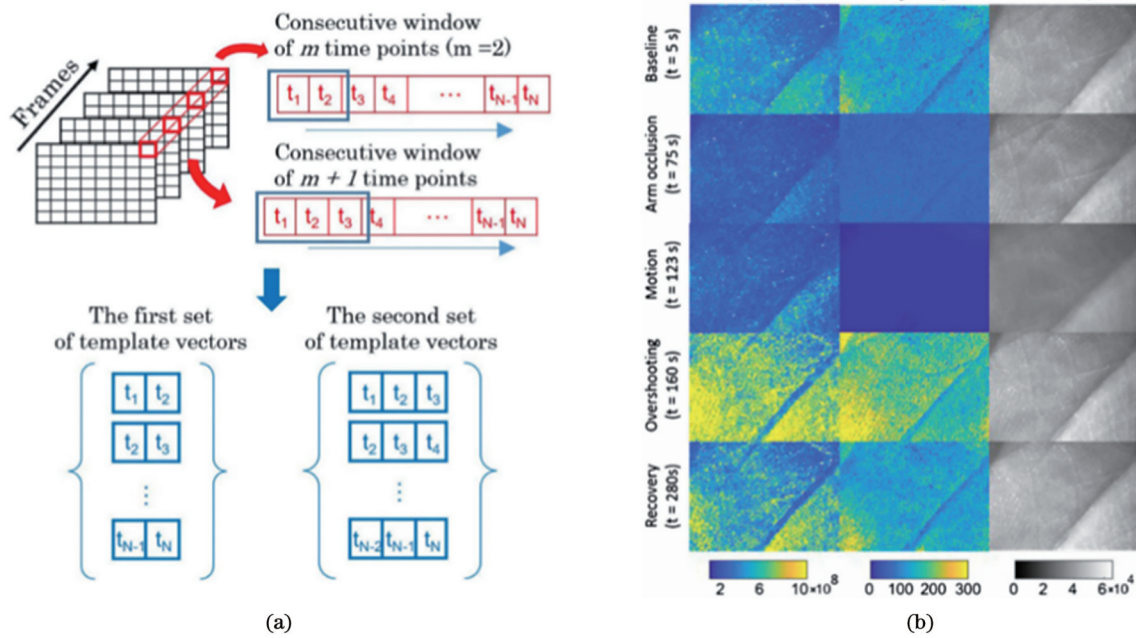


图 24 基于样本熵的衬比值分析方法及部分实验结果^[111]。(a)基于样本熵的衬比值分析方法;(b)部分实验结果
Fig. 24 Sample entropy-based laser speckle contrast analysis method and partial experimental results^[111]. (a) Sample entropy-based laser speckle contrast analysis method; (b) partial experimental results

综上所述,目前关于高精度 LSCI 成像算法的研究主要专注于动态散射模型的校正和 LSCI 定量分析能力的提升,其核心问题是如何建立一个精确的动态散射模型。越来越多的学者开始尝试对 LSCI 技术重新建立物理模型,比如 Miao 课题组^[53-54]利用随机矩阵理论来分析光在随机介质中的传输过程,建立了新的动态散射模型,用于分离单散射和多散射信号。此外,一些新型的 LSCI 成像算法,如以强度波动效应为理论基础的衬比值分析方法^[11,69-70]和基于信息熵的新型 LSCI 成像算法^[59,111,125],分别将数字信号、信息论和光学信息有机结合,提高了 LSCI 的信噪比、分辨率和血流估计精确度。这种学科交叉的思维对于 LSCI 计算方法的研究具有重要的启发意义。

3.4 大成像深度 LSCI 技术

LSCI 技术通常需要透过厚厚的组织皮层来获取血流信息,而近红外光的穿透能力有限,无法对深部血流清晰成像。为了提高 LSCI 技术的成像深度,拓展

其在脑科学、临床诊断和手术辅助等领域的应用,学者们分别从照明方式、探测方式以及成像方式等方面优化 LSCI 的成像深度,提出了多曝光成像^[83,126]、线光源扫描照明的横向激光散斑血流分析方法^[127]、结构光照明方法^[90]、散斑衬比光学层析方法(SCOT)^[128-129]、内窥镜式 LSCI^[50,88]、光透明颅骨窗技术^[48]、透射式成像^[130-131]等大成像深度 LSCI 技术,以提高和优化 LSCI 的成像深度。

多曝光激光散斑成像(MESI)就是在不同曝光时间下采集散斑图像。2008年,Dunn 课题组^[83]使用图 25(a)所示的多曝光成像系统来验证其所提出的动态散斑衬比值模型的准确性。图 25(b)对比分析了不同曝光方式下 τ_c 的百分比偏差。结果表明,MESI 模型可以获得更精确的散斑去相关时间估计值。但是,该方法是通过消除静态散射光影响的方式来提高成像深度的,对于样品表层不是静态散射介质的情况,不能起到增大成像深度的效果。

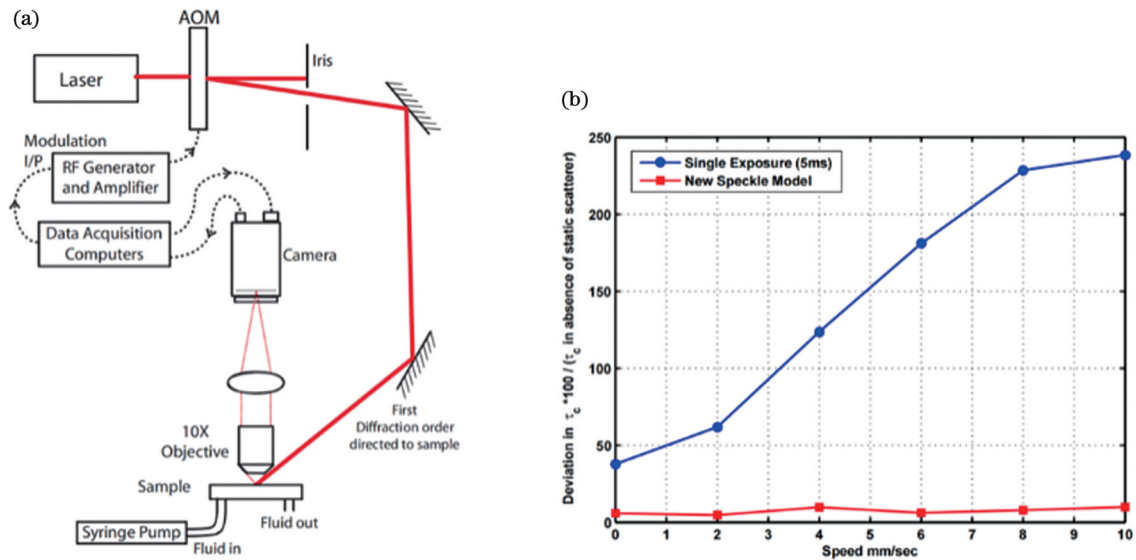


图 25 多曝光激光散斑成像^[83]。(a)MESI系统;(b)单曝光成像和MESI下 τ_c 的百分比偏差

Fig. 25 Multi-exposure laser speckle imaging^[83]. (a) Multi-exposure speckle imaging system; (b) percentage deviation in τ_c under single exposure model and MESI

2012年,He等^[127]提出了一种基于非宽场照明的激光散斑对比分析方法。该方法的成像系统如图26(a)所示,该系统将以往的全场光源改为线性光源束,每次只聚焦一小部分区域,然后逐步进行水平扫描,再通过拼接的方式实现全部区域成像。如图26(b)所示,该方法首先将获得的散斑对比图像转换为速度图像,然后使用深度灵敏度曲线对速度图像进行加权,去

除直接照射区域中的大部分单散射,以增加多次散射光子进入更深介质的权重,从而获得更大深度处的信息。分析图26(c)~(e)所示的对比实验结果可知该方法能够抑制浅表信号的干扰,提高相关速度的估计值,从而提高采样深度。但是这种方法会降低LSCI的时间分辨率,而且光源依然是从皮肤表层入射,对成像深度的提升有限。

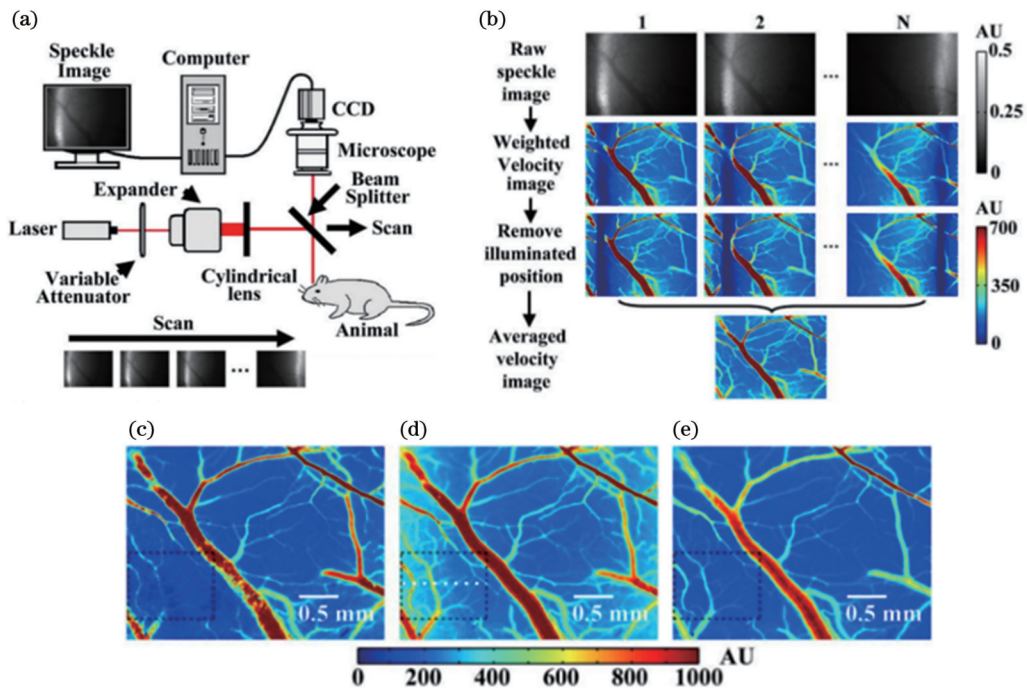


图 26 非宽场照明的横向激光散斑对比分析方法^[127]。(a)线性扫描照明的横向激光散斑成像系统;(b)图像处理流程;(c)~(e)传统对比分析方法、使用常数加权的横向散斑对比分析方法、使用深度灵敏度曲线加权的横向散斑对比分析方法获得的血流图像

Fig. 26 Lateral speckle contrast analysis method combined with non-wide field illumination^[127]. (a) Schematic of LSCI experimental setup based on line beam scanning illumination; (b) image processing flow; (c)~(d) blood flow images obtained by traditional contrast analysis method, lateral speckle contrast analysis methods weighted with constant and depth sensitivity curves, respectively

2013年, Lee 课题组^[132]提出一种基于扩散理论的散斑衬比分析方法(DSCA)。如图 27 所示, 该方法利用扩散相关光谱能够获得深部组织血流分布的优势, 将扩散相关光谱系统和激光散斑衬比成像系统相结合, 使用较小的成本和更简单的分析方法获得了深部组织的血流分布。Siket 等^[133]提出了时变照明 LSCI 方法(TVI-LSCI), 该方法通过在单次曝光中不断改变光照强度的方式成像; 与传统的连续不变光照成像方法相比, 该方法可以在单次曝光的时间范围内获得更大范围的血流速度, 获得高动态范围的血流速度分布。在观测样品的处理上, Luo 课题组^[48]开发了一种新型的颅骨清净剂(USOCA)。在小鼠的局部颅骨上使用 USOCA 后可以获得一个透明的颅骨窗口, 称为“组织光学清除窗”, 用这种窗口进行脑部血流成像, 不仅可以增加成像的对比度和成像深度, 还不需要对小鼠进行开颅手术, 减小了对小鼠的伤害。然而, 无论是“手术窗”还是“组织光学清除窗”, 都不适用于人体实验。

2021年, Zhu 团队^[130]提出了透射式激光散斑血流成像系统(TR-LSCI)。如图 28(a)所示, 激光从样本的下方穿透样本后被 CCD 捕获成像。该方法能

够使源于血管层的动态散斑信号强于静态散斑信号, 从而提高血流分布图像的信噪比, 灵敏地探测出厚组织中的血流信号。但是, 该方法只能减小浅层反射光子散射的影响, 光子仍然需要穿过厚组织, 不能做到完全避免散射组织的影响。此外, 由于血管之间的层叠结构, 该方法在实际应用中会存在投影伪迹的问题。

4 新型 LSCI 系统及应用

随着 LSCI 在信噪比、分辨率、测量精度、成像深度等关键技术方面取得新进展, 一系列新型 LSCI 应用系统应运而生, 以适应复杂多样的生物体结构和应用场景。如图 29 所示, 新型 LSCI 应用系统主要包括便携式 LSCI^[134-137]、内窥式 LSCI^[14]、头戴式 LSCI^[60] 和多模态 LSCI^[8, 23] 等, 这些系统不仅能够使医生的操作更加便捷, 还能够使 LSCI 在临床上的应用从体表深入体内, 全覆盖术前、术中、术后三大场景, 形成诊疗闭环, 促进了 LSCI 在心脑血管疾病、脑认知与行为科学等基础研究领域的应用, 对于提高医疗质量和推动生命科学基础研究的发展具有重要意义。

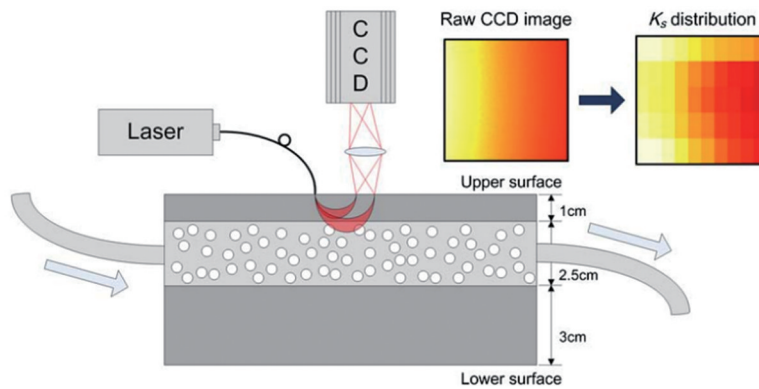


图 27 DSCA 成像系统示意图^[132]

Fig. 27 Schematic of DSCA imaging system^[132]

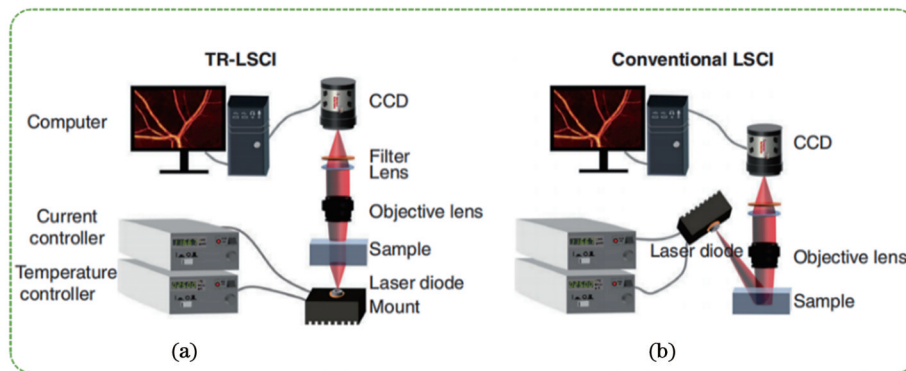


图 28 激光散斑血流成像系统^[130]。(a) TR-LSCI 成像系统; (b) 传统的反射式成像系统

Fig. 28 LSCI system for blood flow^[130]. (a) TR-LSCI system; (b) conventional reflective-detected LSCI system

4.1 便携式 LSCI 系统

传统的激光散斑血流成像系统部件独立, 体积庞

大, 不能便携。近年来, 研究人员使用 ARM (advanced RISC machines)^[134]、数字信号处理器(DSP)^[135]、可编

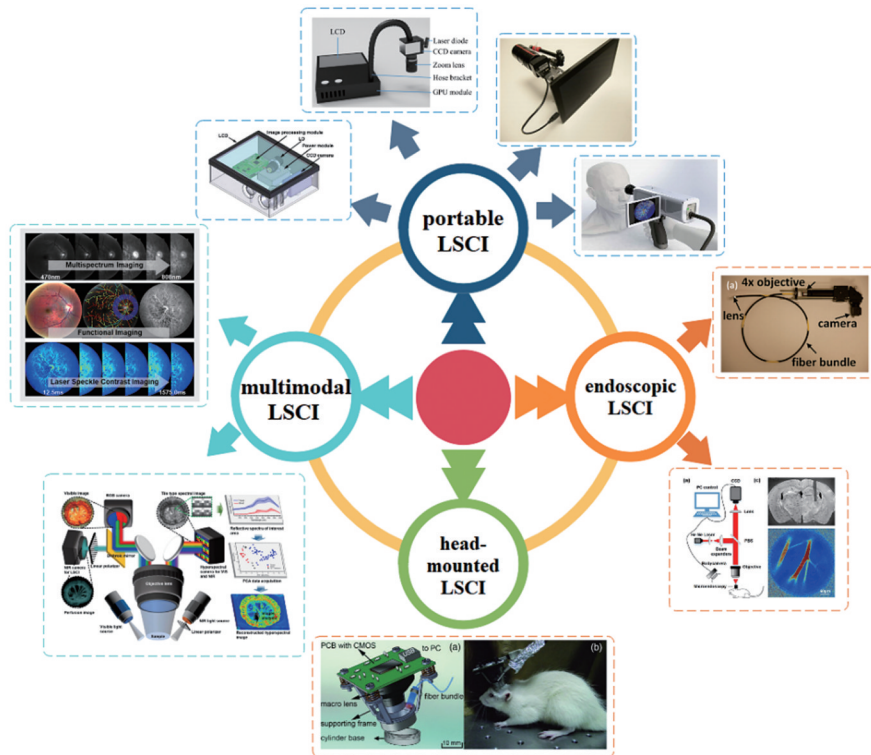


图 29 新型 LSCI 系统及其应用研究进展

Fig. 29 Novel LSCI systems and their advances in application and research

辑门阵列(FPGA)^[136]、图形处理器(GPU)^[57]等嵌入式处理器和技术开发了便携式 LSCI 系统^[137]。2010 年,华中科技大学骆清铭课题组^[135]设计了一种基于 DSP 的便携式 LSCI 成像系统。如图 30(a)所示,该系统基于 TMS320DM6446 嵌入式系统进行开发,将硬件和软件高度集成,极大地减小了成像系统的体积、重量和功耗。基于 DSP 的便携式 LSCI 系统具有以下优势:在硬件设计方面,如图 30(b)所示,该系统提供了多种显示设备的接口,可以满足不同的应用场景;在软件架构方面,如图 30(c)所示,该系统采用的是 TMS320DM6446 双核架构(其中 DSP 内核负责算法集成,ARM 内核负责系统控制、图像采集、音频、终端界面显示以及驱动等程序),双核处理以及 DSP 强大的实时处理能力和高效的计算能力保证了系统的成像速度。

2011 年, Jiang 等^[136]充分利用 FPGA 集成度高、编程灵活、适用范围广的优势,设计了一款基于 FPGA 架构的便携式 LSCI 系统。如图 31 所示,该系统将 CCD 控制器、内存储控制器、液晶显示控制器等集成到 FPGA 芯片上,提高了系统的图像处理能力。便携式 LSCI 系统的研发使 LSCI 适用于更多的临床场景,

4.2 内窥式 LSCI 系统

由于近红外光的穿透能力有限,传统的 LSCI 系统仅能反映浅表血流信息,探测深度小于 1 mm^[41],对于人体深部组织和器官血流信息的观测无能为力^[138]。内窥镜技术的发展为进一步突破成像深度的限制提供

了可能,LSCI 系统与内窥镜/内窥技术相结合,使得 LSCI 图像采集模块可以深入到组织内部。

GPU 具有强大的并行计算能力,这对于图像数据的实时处理具有重要作用。2008 年,华中科技大学骆清铭课题组^[52]在计算机中加入 GPU 单元,解决了散斑图像处理比较耗时的问题。该方法利用 GPU 可编程的优势和高浮点处理能力,实现了高分辨率的实时血流可视化。2011 年,Choi 课题组^[92]提出了一种轻量化便携式集成方法(使用 NVIDIA 的 CUDA 框架,在计算机的 GPU 单元上进行激光散斑图像处理),并将该方法集成到 LabVIEW 中。该方法充分利用了 CUDA 框架的灵活性和兼容性,实现了 LSCI 产品形态的完整性,解决了传统的 GPU 都是集成在台式机或者笔记本计算机中而不利于携带的问题。此外,Chen 等^[57]研发了基于嵌入式 GPU 系统的高性能便携式 LSCI 系统原型,如图 32 所示。该嵌入式 GPU 系统的图像处理器为 Jetson TX2 (NVIDIA, USA),该处理器包含 6 个 CPU 和 256 个 GPU,具有较好的处理性能,既充分利用了 GPU 的计算优势,又满足了临床设备的便携性需求。

了可能,LSCI 系统与内窥镜/内窥技术相结合,使得 LSCI 图像采集模块可以深入到组织内部。

Regan 等^[88]设计了一个光纤探针并将它与 LSCI 系统结合,如图 33(a)所示。使用这个装置可以检测到牙髓内部的血流情况,提高了牙髓状态评估的准确

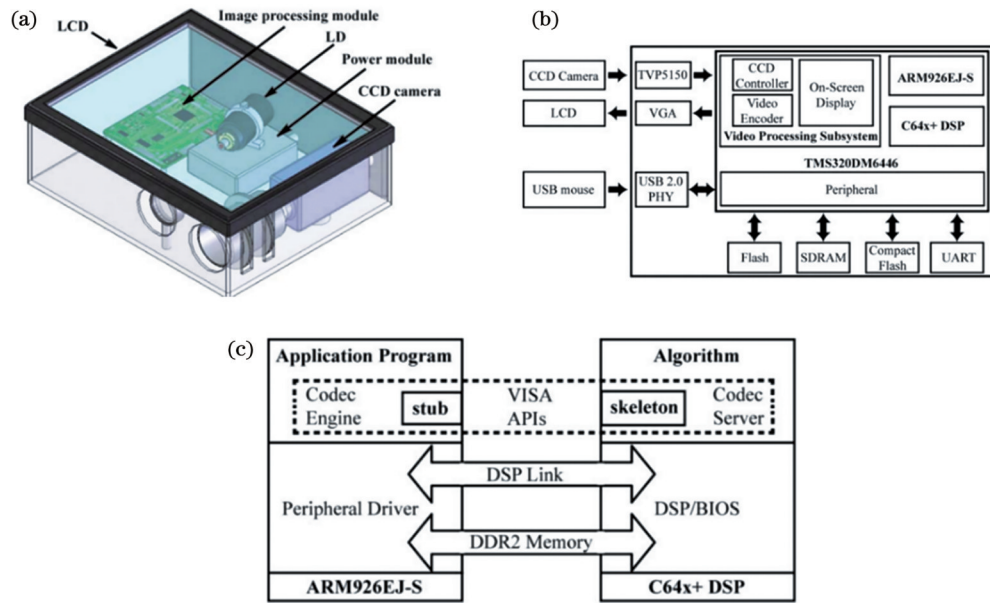


图 30 基于 DSP 的便携式 LSCI 系统^[135]。(a) 便携式 LSCI 系统示意图; (b) 硬件框架图; (c) 软件架构图
 Fig. 30 Portable LSCI based on DSP^[135]. (a) Schematic illustration of portable LSCI system; (b) block diagram of hardware framework; (c) block diagram of software framework

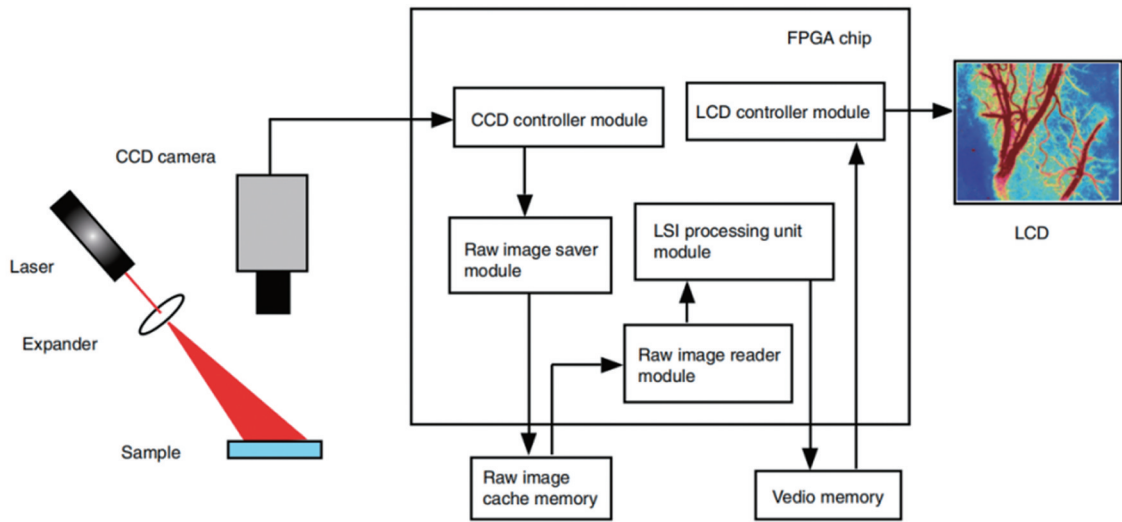


图 31 基于 FPGA 开发的便携式 LSCI 系统^[136]
 Fig. 31 Portable LSCI based on FPGA^[136]

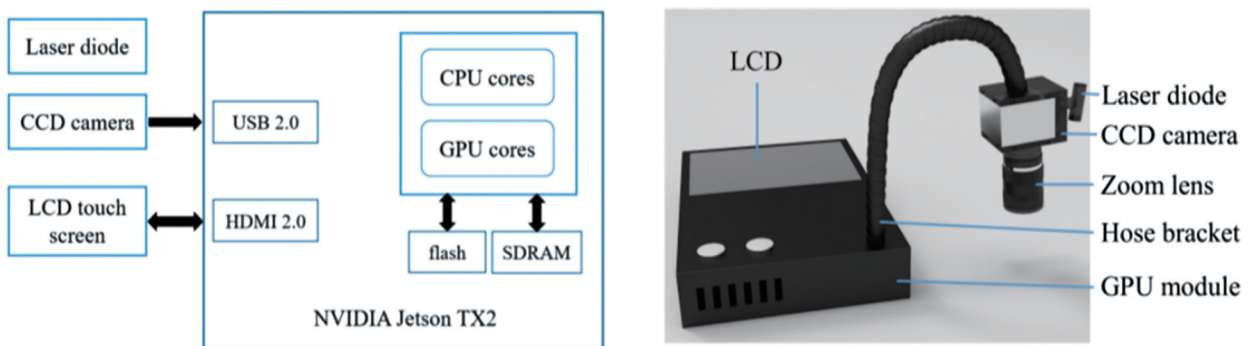


图 32 基于嵌入式 GPU 系统的高性能便携式 LSCI 系统^[57]
 Fig. 32 Efficient portable LSCI based on embedded GPU^[57]

率。Chen 等^[50]将显微内窥镜应用于 LSCI 成像系统, 如图 33(b) 和图 33(c) 所示, 通过这个系统可以精确

定位到大脑深部的指定区域, 并对该区域的血流进行监测, 有助于大脑皮层以下区域血流调节的生理和病

理机制研究。

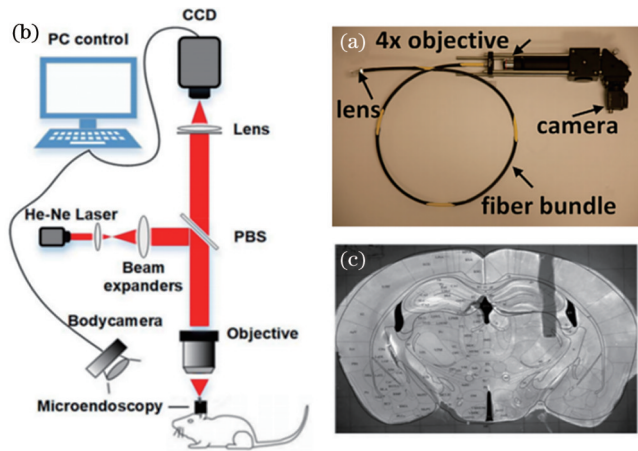


图 33 内窥镜 LSCI 系统^[50,88]
Fig. 33 Endoscopic LSCI system^[50,88]

Zheng 等^[14]设计了图 34 所示的腹腔镜 LSCI 双显示成像系统,该系统集成了 LSCI 和腹腔镜,可以同时获得组织器官的彩色图像和血流灌注图像,为微创手术提供了良好的手术视野和术中血流监测。

4.3 头戴式 LSCI 系统

在脑认知与行为科学等基础研究领域,一些行为实验往往需要捕获自由移动情况下的小鼠头部脑血流。针对这种应用场景需求,Miao 等^[60]开发了一种头戴式 LSCI 图像采集装置,如图 35 所示。将 CMOS 相机和微型镜头集成在一块印刷电路板(PCB)上,然后对整个模块在尺寸和重量上进行轻量化。这种微型头戴式 LSCI 成像装置可以对自由移动的活体进行血流成像,既满足了特定的实验场景,为研究有意识和自由运动的小动物的脑血流结构和功能提供了可能性,也避免了由麻醉剂的使用而引入的测量误差。但是,由

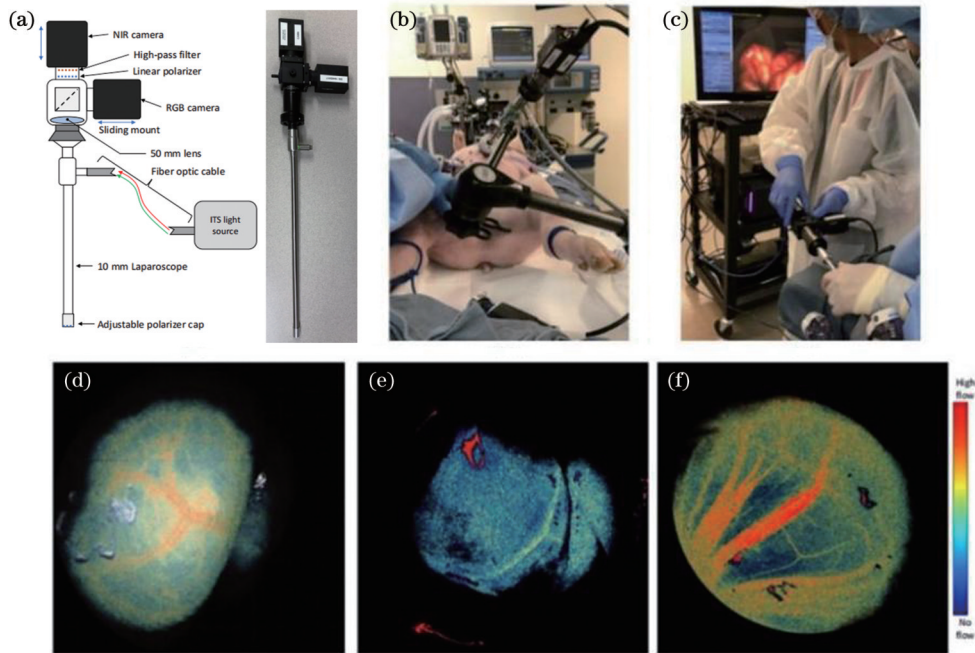


图 34 腹腔镜 LSCI 双显示成像系统^[14]。(a)腹腔镜 LSCI 成像系统;(b)插入腹腔镜;(c)手持式操作过程;(d)LSCI 肠成像;(e)LSCI 胆囊成像;(f)LSCI 肠系膜成像

Fig. 34 Dual-display laparoscopic laser speckle contrast imaging (LSCI) system^[14]. (a) Laparoscopic LSCI system; (b) inserted laparoscopy; (c) handheld operation; (d) LSCI bowel imaging; (e) LSCI gallbladder imaging; (f) LSCI mesentery imaging

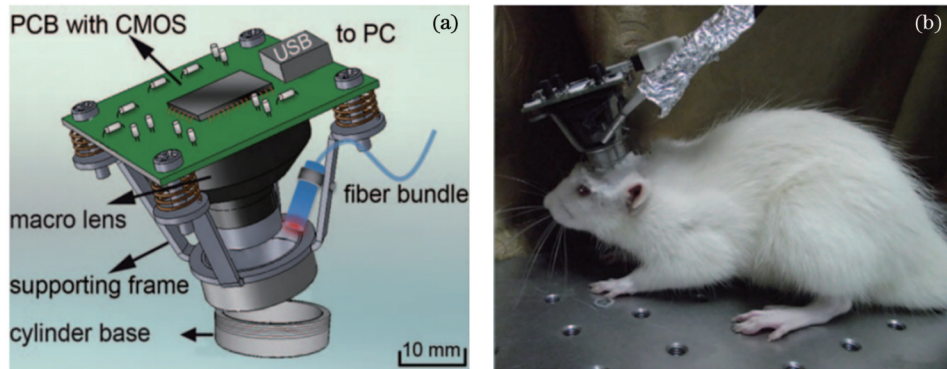


图 35 头戴式 LSCI 系统^[60]
Fig. 35 Head-mounted LSCI^[60]

于小鼠可以自由移动,设备的抖动进一步加深了运动

4.4 多模态 LSCI 系统

多模态是新型 LSCI 技术发展的另一个方向。2010 年, Srien 等^[8]提出了将 LSCI 技术与激光扫描共聚焦显微镜相结合的血流监测方法。使用空间限制光刺激视网膜,然后用该组合成像系统监测视网膜血管的直径、血流量和血流速度,分析血管的扩张程度,进而研究视网膜的功能性充血机制。2012 年, Qin 等^[139]提出了双波长激光散斑血流成像与光学显微血管造影相结合的多模态成像系统。该系统能够确定血流量、血红蛋白浓度以及血液脉管系统形态学特征的相对变化,可用于监测烧伤组织的血流动力学和研究形态脉管系统的反应。Pan 等^[23]采用脑电测量 LSCI (ECoG-LSCI) 集成系统研究了外周电刺激对缺血性脑卒中的治疗效果。如图 36 所示,该系统集成了脑电测量 (ECoG) 和 LSCI 技术,可以同时测量神经元的活动和局部脑血流。实验采用感觉电刺激实验范式,对脑卒中大鼠模型的前肢、后肢分别施予电刺激,同时使用 ECoG-LSCI 平台监测刺激前后大鼠的电生理和血流动力学变化,测量结果如图 37 所示。可以看出,大鼠脑皮层局部缺血情况在接受电刺激后得到改善,证明在卒中后的早期阶段给予电刺激可以起到有效的治疗作用。2018 年, Liu 等^[140]将 LSCI 与光学相干断层成像结合,监测了小鼠远端大脑中动脉闭塞 (dMCAO) 模型急性期的血管动态反应,进而研究了缺血性脑卒中

伪影的影响。

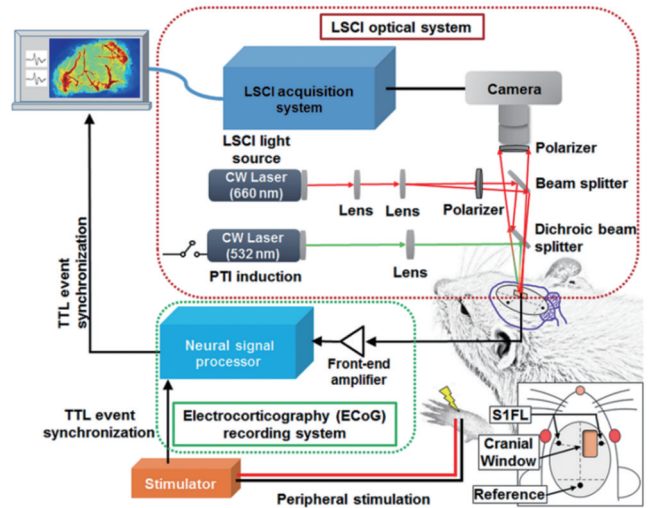


图 36 ECoG-LSCI 系统示意图^[23]
Fig. 36 Schematic of ECoG-LSCI^[23]

的病理生理学。

2022 年, Feng 等^[17]提出了一种集视网膜多光谱成像、视网膜血氧测定和 LSCI 于一体的多模态眼功能成像技术,如图 38 所示。该多模态成像系统能够同时进行血流灌注、血氧代谢动力学分析、血氧饱和度测量等,能够更加全面地评估视网膜微循环的特征。多模态成像技术能够结合多种模态的成像优势,具有更高的时空分辨率,还可以对血流动力学进行多参数监测,

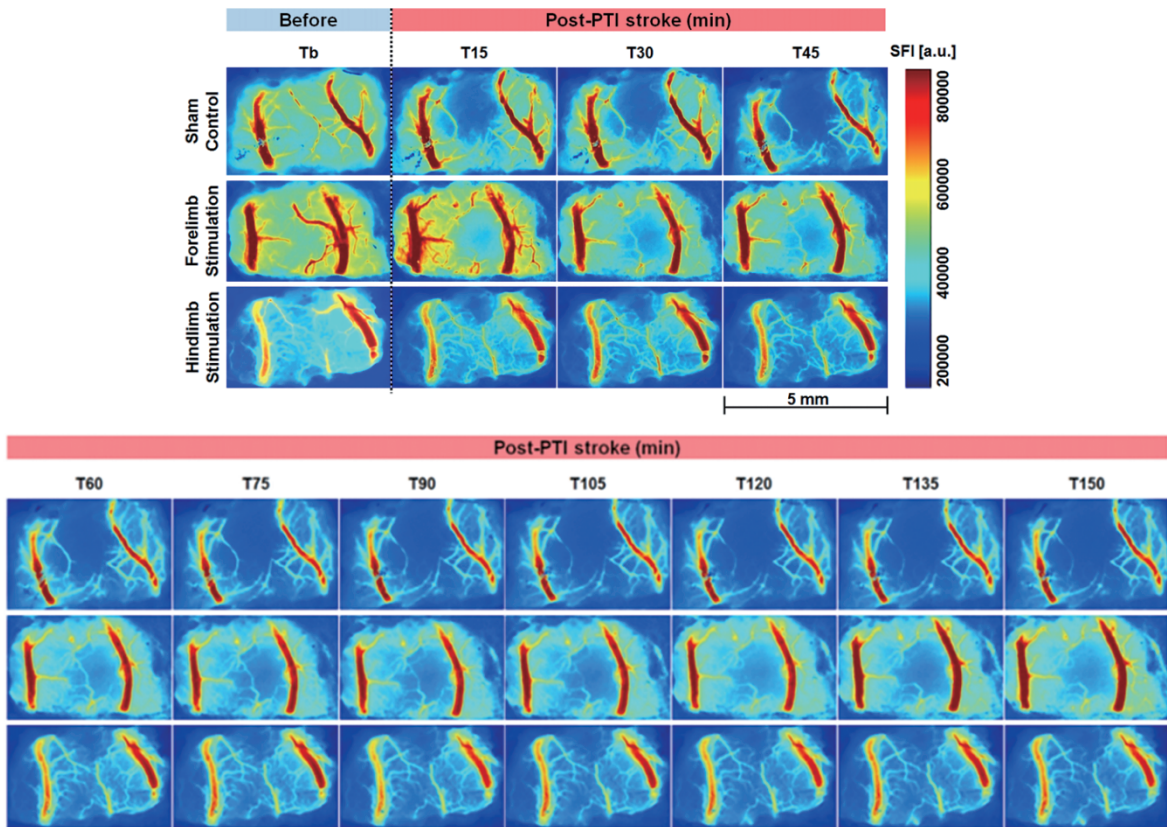


图 37 接受电刺激前后大鼠右脑前肢体感皮层卒中区域的激光散斑血流随时间的变化情况^[23]

Fig. 37 Speckle contrast images for rCBF upon electrical stimulation in forelimb- and hindlimb-stimulated groups at serial time points^[23]

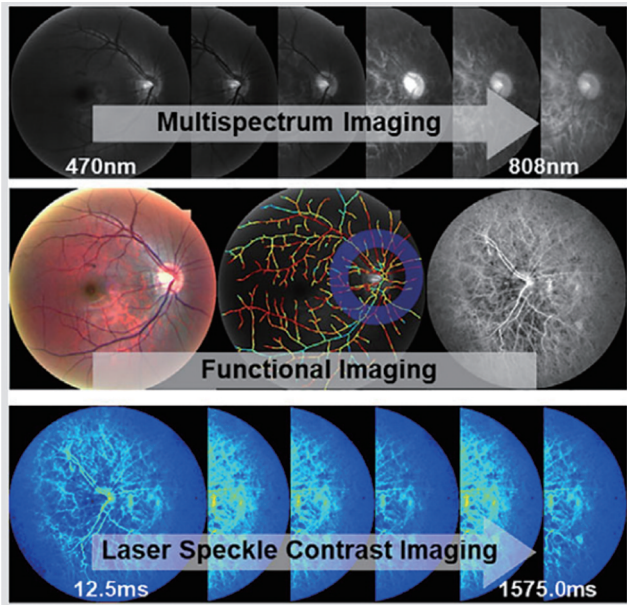


图 38 多模态眼功能成像技术^[17]

Fig. 38 Multimodal and functional imaging of retina^[17]

从更多的维度对成像结果进行分析,实现结构和功能的同步测量和评估。

针对术中应用场景, Kim 课题组^[141]将可见光成像、LSCI、高光谱成像(HSI)等多种光学成像技术相结合,构建了一个多模态的实时手术导航系统,如图 39 所示。该系统用 LSCI 测量血流灌注,用 HIS 监测血氧饱和度,不仅可以同时监测血流灌注、氧饱和度等参数,还可以观测血栓形成、组织恢复过程,有助于实现更加精确的手术向导,同时降低了器官切除或移植过程中存在的风险并减少了术后并发症的发生。

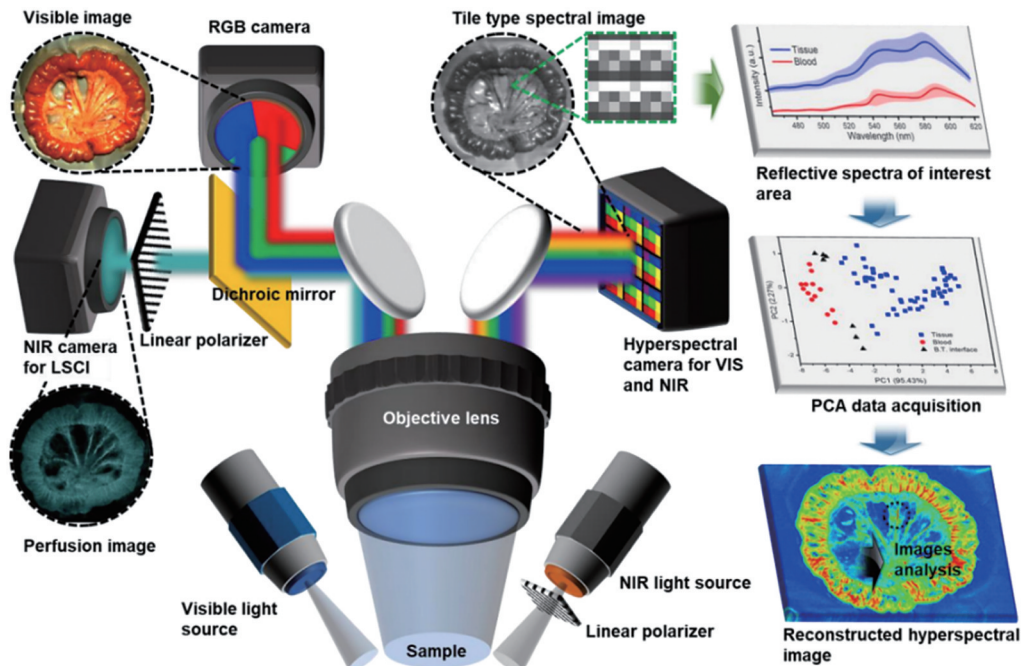


图 39 多模态手术实时导航系统^[141]

Fig. 39 Multimodal system for real-time surgical guidance^[141]

5 结束语

在过去的几十年中, LSCI 技术在理论分析、成像系统、散斑图像计算/分析方法以及临床应用上的研究都取得了巨大飞跃,特别是在如何实现高信噪比、高分辨率、高精度、大成像深度等 LSCI 关键技术的研究方面取得了突破性进展。随着生物医学、临床诊疗、生命科学等基础领域和应用研究领域的应用场景越来越复杂和多元化,成像需求由体表扩展到体内,成像对象的状态由静止变为移动,面向多元应用场景的新型 LSCI 系统应运而生。新型 LSCI 系统的发展反过来又进一步推动了其应用研究, LSCI 的应用领域从最初的眼部延拓到皮肤、脑皮层、肝肾肠胃等组织和器官微循环血流系统,同时也从最初的临床辅助诊断工具逐渐发展成为智能手术系统的一部分,并逐渐在生命科学、药物研发、脑科学等基础性研究中发挥着更重要的作用。

LSCI 技术涵盖了生物医学、光学、计算机、电子信息、物理、数学等多个领域的知识,具有很强的多学科交叉、融合的特点。未来 LSCI 技术的发展必将进一步与生物医学、光电信息、人工智能、大数据等新兴学科深度融合,并有望在以下几个方面取得新突破:

1) 定量分析能力。实现定量分析是 LSCI 功能性应用的前提,现有的 LSCI 技术本质上还只能用于定性分析,虽然多曝光成像^[83]、DLSCI^[74]、动态散斑衬比较正模型^[51,73,115]、多尺度分解融合^[116]等在一定程度上推动了该技术向定量分析方向发展,但它们都基于原有的模型进行误差校正,向血流的绝对速度逼近,并没有从本质上改变激光散斑血流成像技术的定量分析能力。如何建立一个能定量分析的数学模型用于衬比值

计算是一个非常具有挑战性的难题。

2) 与新型内窥技术相结合(这将使基于 LSCI 的无创活体血流功能成像成为可能)。近红外光成像技术的成像深度受限,光纤内窥镜的出现在一定程度上帮助人们突破了极限,但传统的内窥镜用于组织血流成像依然是有创的。美国约翰斯·霍普金斯大学开发出了一种新型的内窥镜探针,该探针有望实现无创活检^[142]。随着内窥镜技术的发展,相信在不久的将来,基于新型内窥技术和 LSCI 的无创活体血流成像必将成为可能。

3) 系统小型化和集成化。新型材料和电子器件的发展必将推动新型 LSCI 系统小型化与集成化应用。新型柔性电子材料和器件的出现推动了穿戴式医疗设备的发展,使得 LSCI 系统更加便携和高效,这不仅有利于临床诊疗上的应用,也将进一步促进 LSCI 在动物行为学研究中的应用,进而推动 LSCI 技术在神经科学领域,特别是在认知功能障碍相关疾病的动物模型评估、生理机制研究等方面的应用^[143-144]。

4) 与人工智能相结合。人工智能将进一步促进 LSCI 技术及其应用的发展。随着人工智能技术的发展,将人工智能与 LSCI 技术结合是未来发展的重要趋势。利用神经网络模型和深度学习算法的性能优势,能够从散斑图像中提取更多的细节和信息,提升 LSCI 技术对各种应用场景的信息获取能力和功能分析能力,拓宽其应用的广度和深度。然而,当前深度学习算法的模块化程度较强,在 LSCI 中的应用大都是横向研究,如何从纵向角度将其与 LSCI 技术耦合,是亟待研究的问题。

5) 与其他成像模式相结合,构建基于 LSCI 的多模态临床诊断应用新模式。科学上的突破和创新越来越多地依赖多学科的交叉和融合,将 LSCI 技术与其他光声成像、生物成像、计算成像技术相结合,将促进生物医学的研究和发展。不同的成像方式具有其各自的优点和不足,如:LSCI、光学相干断层成像术(OCT)^[145-147]具有较高的时空分辨率,但穿透能力弱;正电子发射型计算机断层显像(PET)^[148]、电子计算机断层扫描(CT)^[149]、核磁共振成像(MRI)^[150]虽然对人体有伤害,但是穿透能力强,成像深度大;传统的医学影像技术,如 MRI、CT 等,只能提供宏观尺度的结构信息,无法提供微观结构和生物学功能信息;OCT、LSCI、激光多普勒血流成像以及分子成像技术能够提供微观结构和分子的功能信息。采他山之石以攻玉,纳百家之长以厚己。将 LSCI 技术与光声成像、生物成像、计算成像、分子成像等成像模式相结合,通过多模态成像的方式获得更多维度的机体信息,有望打破 LSCI 的技术壁垒,进一步拓宽 LSCI 技术的应用领域。

一枝独秀不是春,百花齐放春满园。相信 LSCI 未来将呈现一干多支的发展趋势,在技术上协同发展,在应用上百家齐放!

参 考 文 献

- [1] Pijls N H J, de Vos A M J, Keulards D C J. Measurement of absolute coronary blood flow and microvascular resistance: a new window to coronary microcirculation[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2021, 77(6): 742-744.
- [2] Park J R, Lee B, Lee M J, et al. Visualization of three-dimensional microcirculation of rodents' retina and choroid for studies of critical illness using optical coherence tomography angiography[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11: 14302.
- [3] Awuah A, Moore J S, Nesbit M A, et al. A novel algorithm for cardiovascular screening using conjunctival microcirculatory parameters and blood biomarkers[J]. *Scientific Reports*, 2022, 12: 6545.
- [4] Liu C, Wang L D. Functional photoacoustic microscopy of hemodynamics: a review[J]. *Biomedical Engineering Letters*, 2022, 12(2): 97-124.
- [5] Heeman W, Steenbergen W, van Dam G M, et al. Clinical applications of laser speckle contrast imaging: a review[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2019, 24(8): 080901.
- [6] Rabal H J, Roberto A, Braga H J J, Jr. *Dynamic laser speckle and applications*[M]. Boca Raton: CRC Press, 2018.
- [7] Senarathna J, Yu H, Deng C, et al. A miniature multi-contrast microscope for functional imaging in freely behaving animals[J]. *Nature Communications*, 2019, 10: 99.
- [8] Srienc A I, Kurth-Nelson Z L, Newman E A. Imaging retinal blood flow with laser speckle flowmetry[J]. *Frontiers in Neuroenergetics*, 2010, 2: 128.
- [9] Hirose S, Saito W, Yoshida K, et al. Elevated choroidal blood flow velocity during systemic corticosteroid therapy in Vogt-Koyanagi-Harada disease[J]. *Acta Ophthalmologica*, 2008, 86(8): 902-907.
- [10] Qureshi M M, Liu Y, Mac K D, et al. Quantitative blood flow estimation *in vivo* by optical speckle image velocimetry[J]. *Optica*, 2021, 8(8): 1092-1101.
- [11] Wang M Y, Mao W J, Guan C Z, et al. Full-field functional optical angiography[J]. *Optics Letters*, 2017, 42(3): 635-638.
- [12] Hashimoto K, Kunikata H, Yasuda M, et al. The relationship between advanced glycation end products and ocular circulation in type 2 diabetes[J]. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 2016, 30(7): 1371-1377.
- [13] Heeman W, Maassen H, Calon J, et al. Real-time visualization of renal microperfusion using laser speckle contrast imaging[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2021, 26(5): 056004.
- [14] Zheng C, Lau L W, Cha J. Dual-display laparoscopic laser speckle contrast imaging for real-time surgical assistance[J]. *Biomedical Optics Express*, 2018, 9(12): 5962-5981.
- [15] Dhanesha N, Patel R B, Doddappattar P, et al. PKM2 promotes neutrophil activation and cerebral thromboinflammation: therapeutic implications for ischemic stroke[J]. *Blood*, 2022, 139(8): 1234-1245.
- [16] Boas D A, Dunn A K. Laser speckle contrast imaging in biomedical optics[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2010, 15(1): 011109.
- [17] Feng X M, Yu Y, Zou D, et al. Functional imaging of human retina using integrated multispectral and laser speckle contrast imaging[J]. *Journal of Biophotonics*, 2022, 15(2): e202100285.
- [18] 张进勇, 谢宗能, 孔平, 等. 散斑血流灌注成像在医学中的应用[J]. *激光与光电子学进展*, 2022, 59(22): 2200003. Zhang J Y, Xie Z N, Kong P, et al. Application of speckle perfusion imaging in medicine[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2022, 59(22): 2200003.
- [19] Brinca A, Pinho A, Vieira R. Laser speckle contrast imaging for assessment of human skin graft microcirculation[J]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 2020, 34(9): e491-e493.

- [20] Draijer M, Hondebrink E, van Leeuwen T, et al. Review of laser speckle contrast techniques for visualizing tissue perfusion[J]. *Lasers in Medical Science*, 2009, 24(4): 639-651.
- [21] Luo Q M, Jiang C, Li P C, et al. Laser speckle imaging of cerebral blood flow[M]//Tuchin V V. *Handbook of coherent-domain optical methods*. New York: Springer, 2012: 167-211.
- [22] Kislser K, Nelson A R, Montagne A, et al. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2017, 18(7): 419-434.
- [23] Pan H C, Liao L D, Lo Y C, et al. Neurovascular function recovery after focal ischemic stroke by enhancing cerebral collateral circulation via peripheral stimulation-mediated interarterial anastomosis[J]. *Neurophotonics*, 2017, 4(3): 035003.
- [24] Basak K, Manjunatha M, Dutta P K. Review of laser speckle-based analysis in medical imaging[J]. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 2012, 50(6): 547-558.
- [25] 孔平, 杨晖, 郑刚, 等. 激光散斑血流成像技术研究新进展[J]. *光学技术*, 2014, 40(1): 21-26.
Kong P, Yang H, Zheng G, et al. Advances in laser speckle flowgraphy technique[J]. *Optical Technique*, 2014, 40(1): 21-26.
- [26] 张锦德, 檀邹, 林黎升, 等. 激光散斑成像在血流监测中的研究进展[J]. *中国激光医学杂志*, 2016, 25(5): 233-241, 244.
Zhang J D, Tan Z, Lin L S, et al. Recent advances in monitoring blood flow with laser speckle imaging[J]. *Chinese Journal of Laser Medicine & Surgery*, 2016, 25(5): 233-241, 244.
- [27] 李晨曦, 陈文亮, 蒋景英, 等. 激光散斑衬比血流成像技术研究进展[J]. *中国激光*, 2018, 45(2): 0207006.
Li C X, Chen W L, Jiang J Y, et al. Laser speckle contrast imaging on *in vivo* blood flow: a review[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2018, 45(2): 0207006.
- [28] 王森, 洪嘉驰, 周非凡, 等. 激光散斑成像技术在脑科学研究中的应用[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2021, 48(8): 922-937.
Wang M, Hong J C, Zhou F F, et al. Application of laser speckle contrast imaging in the research on brain science[J]. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2021, 48(8): 922-937.
- [29] 郭丹丹, 姚康, 管凯捷, 等. 基于激光散斑衬比成像技术的脑血流分析[J]. *光学精密工程*, 2020, 28(11): 2411-2420.
Wu D D, Yao K, Guan K J, et al. Cerebral blood flow analysis based on laser speckle contrast imaging technology[J]. *Optics and Precision Engineering*, 2020, 28(11): 2411-2420.
- [30] Qiu J J, Li P C, Luo W H, et al. Spatiotemporal laser speckle contrast analysis for blood flow imaging with maximized speckle contrast[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2010, 15(1): 016003.
- [31] Goodman J W. *Speckle phenomena in optics: theory and applications*[M]. Englewood: Roberts & Co., 2007.
- [32] Briers J D, Webster S. Laser speckle contrast analysis (LASCA): a non-scanning, full-field technique for monitoring capillary blood flow[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 1996, 1(2): 174-179.
- [33] Richards G J, Briers J D. Capillary-blood-flow monitoring using laser speckle contrast analysis (LASCA): improving the dynamic range[J]. *Proceedings of SPIE*, 1997, 2981: 160-171.
- [34] Briers J D, Richards G, He X W. Capillary blood flow monitoring using laser speckle contrast analysis (LASCA) [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 1999, 4(1): 164-175.
- [35] Briers J D, Richards G J. Laser speckle contrast analysis (LASCA) for flow measurement[J]. *Proceedings of SPIE*, 1997, 3098: 211-221.
- [36] Yoshimura T. Statistical properties of dynamic speckles[J]. *Journal of the Optical Society of America A*, 1986, 3(7): 1032-1054.
- [37] Thompson O, Andrews M, Hirst E. Correction for spatial averaging in laser speckle contrast analysis[J]. *Biomedical Optics Express*, 2011, 2(4): 1021-1029.
- [38] Briers J D. Laser speckle contrast imaging for measuring blood flow [J]. *Optica Applicata*, 2007, 37(1/2): 139-152.
- [39] Fercher A F, Briers J D. Flow visualization by means of single-exposure speckle photography[J]. *Optics Communications*, 1981, 37(5): 326-330.
- [40] Leahy M J, Enfield J G, Clancy N T, et al. Biophotonic methods in microcirculation imaging[J]. *Medical Laser Application*, 2007, 22(2): 105-126.
- [41] Dunn A K, Bolay H, Moskowitz M A, et al. Dynamic imaging of cerebral blood flow using laser speckle[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2001, 21(3): 195-201.
- [42] Cheng H Y, Luo Q M, Zeng S Q, et al. Modified laser speckle imaging method with improved spatial resolution[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2003, 8(3): 559-564.
- [43] Le T M, Paul J S, Al-Nashash H, et al. New insights into image processing of cortical blood flow monitors using laser speckle imaging[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2007, 26(6): 833-842.
- [44] Duncan D D, Kirkpatrick S J. Spatio-temporal algorithms for processing laser speckle imaging data[J]. *Proceedings of SPIE*, 2008, 6858: 685802.
- [45] Liu X H, Wei J, Meng L, et al. Motion correction of laser speckle imaging of blood flow by simultaneous imaging of tissue structure and non-rigid registration[J]. *Optics and Lasers in Engineering*, 2021, 140: 106526.
- [46] Lü W Z, Wang Y, Chen X, et al. Enhancing vascular visualization in laser speckle contrast imaging of blood flow using multi-focus image fusion[J]. *Journal of Biophotonics*, 2019, 12(1): e201800100.
- [47] Cheng W M, Zhu X, Chen X, et al. Manhattan distance-based adaptive 3D transform-domain collaborative filtering for laser speckle imaging of blood flow[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2019, 38(7): 1726-1735.
- [48] Zhang C, Feng W, Zhao Y J, et al. A large, switchable optical clearing skull window for cerebrovascular imaging[J]. *Theranostics*, 2018, 8(10): 2696-2708.
- [49] Hong J C, Wang Y, Chen X, et al. Fluctuations of temporal contrast in laser speckle imaging of blood flow[J]. *Optics Letters*, 2018, 43(21): 5214-5217.
- [50] Chen M, Wen D, Huang S L, et al. Laser speckle contrast imaging of blood flow in the deep brain using microendoscopy[J]. *Optics Letters*, 2018, 43(22): 5627-5630.
- [51] Wang Y, Wen D, Chen X, et al. Improving the estimation of flow speed for laser speckle imaging with single exposure time[J]. *Optics Letters*, 2017, 42(1): 57-60.
- [52] Liu S S, Li P C, Luo Q M. Fast blood flow visualization of high-resolution laser speckle imaging data using graphics processing unit [J]. *Optics Express*, 2008, 16(19): 14321-14329.
- [53] Zhang Y F, Wang C, Tong S B, et al. Separating single- and multiple-scattering components in laser speckle contrast imaging of tissue blood flow[J]. *Biomedical Optics Express*, 2022, 13(5): 2881-2895.
- [54] Miao P, Zhang Y F, Wang C, et al. Random matrix description of dynamically backscattered coherent waves propagating in a wide-field-illuminated random medium[J]. *Applied Physics Letters*, 2022, 120(4): 043701.
- [55] Zhang Y F, Wang C, Tong S B, et al. Extracting single- and multiple-scattering components in laser speckle contrast imaging of tissue blood flow[EB/OL]. (2021-12-01) [2022-05-06]. <https://arxiv.org/abs/2112.00537>.
- [56] Chen H P, Shi Y, Bo B, et al. Real-time cerebral vessel segmentation in laser speckle contrast image based on unsupervised domain adaptation[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2021, 15: 755198.
- [57] Chen H P, Miao P, Bo B, et al. A prototype system of portable laser speckle imager based on embedded graphics processing unit platform[C]//2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, July 23-27, 2019, Berlin, Germany. New York: IEEE Press, 2019: 3919-3922.
- [58] Miao P, Chao Z, Feng S H, et al. Local scattering property scales flow speed estimation in laser speckle contrast imaging[J]. *Laser Physics Letters*, 2015, 12(7): 075601.

- [59] Miao P, Chao Z, Zhang Y G, et al. Entropy analysis reveals a simple linear relation between laser speckle and blood flow[J]. *Optics Letters*, 2014, 39(13): 3907-3910.
- [60] Miao P, Tong S B, Lu H Y, et al. Laser speckle contrast imaging of cerebral blood flow in freely moving animals[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2011, 16(9): 090502.
- [61] Miao P, Rege A, Li N, et al. High resolution cerebral blood flow imaging by registered laser speckle contrast analysis[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2010, 57(5): 1152-1157.
- [62] Miao P, Li M H, Fontenelle H, et al. Imaging the cerebral blood flow with enhanced laser speckle contrast analysis (eLASCA) by monotonic point transformation[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2009, 56(4): 1127-1133.
- [63] Li H, Liu Q, Lu H Y, et al. Directly measuring absolute flow speed by frequency-domain laser speckle imaging[J]. *Optics Express*, 2014, 22(17): 21079-21087.
- [64] Li C X, Wang R K. Dynamic laser speckle angiography achieved by eigen-decomposition filtering[J]. *Journal of Biophotonics*, 2017, 10(6/7): 805-810.
- [65] 吴琼. 腹腔镜激光散斑血流成像方法研究[D]. 上海: 上海大学, 2021.
Wu Q. Study on the method of laparoscopic laser speckle blood flow imaging[D]. Shanghai: Shanghai University, 2021.
- [66] 吴琼, 周伟, 徐宝腾, 等. 腹腔镜激光散斑血流成像技术[J]. *光学学报*, 2022, 42(7): 0717001.
Wu Q, Zhou W, Xu B T, et al. Laparoscopic laser speckle blood flow imaging technology[J]. *Acta Optica Sinica*, 2022, 42(7): 0717001.
- [67] 李宜璋, 杨晖, 李然, 等. 激光散斑血流成像系统中的光源相干性[J]. *光学精密工程*, 2019, 27(10): 2127-2135.
Li Y Z, Yang H, Li R, et al. Source coherence in laser speckle blood imaging system[J]. *Optics and Precision Engineering*, 2019, 27(10): 2127-2135.
- [68] 贾亚威, 杨晖, 李然, 等. 激光散斑血流成像对中医理疗功效的检测[J]. *光学精密工程*, 2017, 25(6): 1410-1417.
Jia Y W, Yang H, Li R, et al. Measurement of physical therapy efficiency of traditional Chinese medicine by laser speckle blood flow imaging[J]. *Optics and Precision Engineering*, 2017, 25(6): 1410-1417.
- [69] Zeng Y G, Wang M Y, Feng G P, et al. Laser speckle imaging based on intensity fluctuation modulation[J]. *Optics Letters*, 2013, 38(8): 1313-1315.
- [70] Wang M Y, Zeng Y G, Liang X J, et al. Full-field optical micro-angiography[J]. *Applied Physics Letters*, 2014, 104(5): 053704.
- [71] 吴南寿. 全场光学血管造影功能成像技术研究[D]. 佛山: 佛山科学技术学院, 2019.
Wu N S. The study on full-field optical angiography functional imaging technique[D]. Foshan: Foshan University, 2019.
- [72] Wang M Y, Guan C Z, Mao W J, et al. Real-time full-field optical angiography utilizing principal component analysis[J]. *Optics Letters*, 2018, 43(11): 2559-2562.
- [73] Liu C, Kılıç K, Erdener S E, et al. Choosing a model for laser speckle contrast imaging[J]. *Biomedical Optics Express*, 2021, 12(6): 3571-3583.
- [74] Postnov D D, Tang J B, Erdener S E, et al. Dynamic light scattering imaging[J]. *Science Advances*, 2020, 6(45): eabc4628.
- [75] Postnov D D, Cheng X J, Erdener S E, et al. Choosing a laser for laser speckle contrast imaging[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9: 2542.
- [76] Yuan S, Devor A, Boas D A, et al. Determination of optimal exposure time for imaging of blood flow changes with laser speckle contrast imaging[J]. *Applied Optics*, 2005, 44(10): 1823-1830.
- [77] Ayata C, Dunn A K, Gursoy-Ozdemir Y, et al. Laser speckle flowmetry for the study of cerebrovascular physiology in normal and ischemic mouse cortex[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2004, 24(7): 744-755.
- [78] Boas D A, Yodh A G. Spatially varying dynamical properties of turbid media probed with diffusing temporal light correlation[J]. *Journal of the Optical Society of America A*, 1997, 14(1): 192-215.
- [79] Kazmi S M S, Bialal S, Dunn A K. Optimization of camera exposure durations for multi-exposure speckle imaging of the microcirculation[J]. *Biomedical Optics Express*, 2014, 5(7): 2157-2171.
- [80] Davis M A, Kazmi S M S, Dunn A K. Imaging depth and multiple scattering in laser speckle contrast imaging[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2014, 19(8): 086001.
- [81] Richards L M, Kazmi S M S, Davis J L, et al. Low-cost laser speckle contrast imaging of blood flow using a webcam[J]. *Biomedical Optics Express*, 2013, 4(10): 2269-2283.
- [82] Tom W J, Ponticorvo A, Dunn A K. Efficient processing of laser speckle contrast images[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2008, 27(12): 1728-1738.
- [83] Parthasarathy A B, Tom W J, Gopal A, et al. Robust flow measurement with multi-exposure speckle imaging[J]. *Optics Express*, 2008, 16(3): 1975-1989.
- [84] Zakharov P, Völker A C, Wyss M T, et al. Dynamic laser speckle imaging of cerebral blood flow[J]. *Optics Express*, 2009, 17(16): 13904-13917.
- [85] Völker A C, Zakharov P, Weber B, et al. Laser speckle imaging with an active noise reduction scheme[J]. *Optics Express*, 2005, 13(24): 9782-9787.
- [86] Lertsakdadet B, Dunn C, Bahani A, et al. Handheld motion stabilized laser speckle imaging[J]. *Biomedical Optics Express*, 2019, 10(10): 5149-5158.
- [87] Farraro R, Fathi O, Choi B. Handheld, point-of-care laser speckle imaging[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2016, 21(9): 094001.
- [88] Regan C, Yang B Y, Mayzel K C, et al. Fiber-based laser speckle imaging for the detection of pulsatile flow[J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2015, 47(6): 520-525.
- [89] Crouzet C, Nguyen J Q, Ponticorvo A, et al. Acute discrimination between superficial-partial and deep-partial thickness burns in a preclinical model with laser speckle imaging[J]. *Burns*, 2015, 41(5): 1058-1063.
- [90] Rice T B, Kwan E, Hayakawa C K, et al. Quantitative, depth-resolved determination of particle motion using multi-exposure, spatial frequency domain laser speckle imaging[J]. *Biomedical Optics Express*, 2013, 4(12): 2880-2892.
- [91] Ramirez-San-Juan J C, Mendez-Aguilar E, Salazar-Hermenegildo N, et al. Effects of speckle/pixel size ratio on temporal and spatial speckle-contrast analysis of dynamic scattering systems: implications for measurements of blood-flow dynamics[J]. *Biomedical Optics Express*, 2013, 4(10): 1883-1889.
- [92] Yang O, Cuccia D J, Choi B. Real-time blood flow visualization using the graphics processing unit[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2011, 16(1): 016009.
- [93] Huang Y C, Ringold T L, Nelson J S, et al. Noninvasive blood flow imaging for real-time feedback during laser therapy of port wine stain birthmarks[J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2008, 40(3): 167-173.
- [94] Ramirez-San-Juan J C, Nelson J S, Choi B. Comparison of Lorentzian- and Gaussian-based approaches for laser speckle imaging of blood flow dynamics[J]. *Proceedings of SPIE*, 2006, 6079: 607924.
- [95] Choi B, Ramirez-San-Juan J C, Lotfi J, et al. Linear response range characterization and *in vivo* application of laser speckle imaging of blood flow dynamics[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2006, 11(4): 041129.
- [96] Briers D, Duncan D D, Hirst E R, et al. Laser speckle contrast imaging: theoretical and practical limitations[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2013, 18(6): 066018.
- [97] Yuan S. Sensitivity, noise and quantitative model of laser speckle contrast imaging[D]. Medford: Tufts University, 2008.
- [98] Rege A, Senarathna J, Li N, et al. Anisotropic processing of laser speckle images improves spatiotemporal resolution[J]. *IEEE*

- Transactions on Biomedical Engineering, 2012, 59(5): 1272-1280.
- [99] Kulkarni R, Banoth E, Pal P. Dynamic laser speckle contrast imaging using singular value decomposition[C]// Digital Holography and Three-Dimensional Imaging 2020, June 22-26, 2020, Washington, D. C., USA. Washington, D. C.: Optica Publishing Group, 2020: JW2A.44.
- [100] Lu Y M, Wang R K. Removing dynamic distortions from laser speckle flowgraphy using eigen-decomposition and spatial filtering[J]. Journal of Biophotonics, 2022, 15(1): e202100294.
- [101] Song L P, Wang X Y, Zhang R, et al. Improving temporal resolution and speed sensitivity of laser speckle contrast analysis imaging based on noise reduction with an anisotropic diffusion filter[J]. Journal of Optics, 2018, 20(7): 075301.
- [102] Dabov K, Foi A, Katkovnik V, et al. Image denoising by sparse 3-D transform-domain collaborative filtering[J]. IEEE Transactions on Image Processing, 2007, 16(8): 2080-2095.
- [103] 苗鹏. 高分辨率激光散斑血流成像技术及其应用[D]. 上海: 上海交通大学, 2011.
- Miao P. High resolution laser speckle imaging of blood flow: methods and applications[D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2011.
- [104] 苏成志, 陈栋, 曹国华, 等. 减小光强不均对 CCD 非均匀性校正的影响[J]. 红外与激光工程, 2011, 40(4): 680-684.
- Su C Z, Chen D, Cao G H, et al. Reducing the influence of non-uniformity of luminous intensity on the inhomogeneity correction for CCD[J]. Infrared and Laser Engineering, 2011, 40(4): 680-684.
- [105] Brown L G. A survey of image registration techniques[J]. ACM Computing Surveys, 1992, 24(4): 325-376.
- [106] Guilbert J, Desjardins M. Movement correction method for laser speckle contrast imaging of cerebral blood flow in cranial windows in rodents[J]. Journal of Biophotonics, 2022, 15(1): e202100218.
- [107] Li Y Y, Liu R, Wang Y, et al. Detecting relative speed changes of moving objects through scattering medium by using wavefront shaping and laser speckle contrast analysis[J]. Optics Express, 2016, 24(8): 8382-8390.
- [108] Sigal I, Gad R, Caravaca-Aguirre A M, et al. Laser speckle contrast imaging with extended depth of field for *in-vivo* tissue imaging[J]. Biomedical Optics Express, 2013, 5(1): 123-135.
- [109] Ringuette D, Sigal I, Gad R, et al. Reducing misfocus-related motion artefacts in laser speckle contrast imaging[J]. Biomedical Optics Express, 2015, 6(1): 266-276.
- [110] Song L P, Elson D S. Effect of signal intensity and camera quantization on laser speckle contrast analysis[J]. Biomedical Optics Express, 2013, 4(1): 89-104.
- [111] Kim S, Kim E, Anguluan E, et al. Sample entropy analysis of laser speckle fluctuations to suppress motion artifact on blood flow monitoring[J]. Chinese Optics Letters, 2022, 20(1): 011702.
- [112] 田冰心, 韩军, 刘丙才. 随机散射介质内非侵入式深度聚焦技术研究[J]. 激光与光电子学进展, 2022, 59(10): 1029001.
- Tian B X, Han J, Liu B C. Research on non-invasive deep focusing in random scattering medium[J]. Laser & Optoelectronics Progress, 2022, 59(10): 1029001.
- [113] 李阳阳. 基于波前调制技术的散射介质激光散斑对比成像系统研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
- Li Y Y. Research on laser speckle contrast imaging technology through scattering media based on wavefront modulation technology[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2018.
- [114] Fredriksson I, Larsson M. On the equivalence and differences between laser Doppler flowmetry and laser speckle contrast analysis[J]. Journal of Biomedical Optics, 2016, 21(12): 126018.
- [115] Kazmi S M S, Faraji E, Davis M A, et al. Flux or speed? Examining speckle contrast imaging of vascular flows[J]. Biomedical Optics Express, 2015, 6(7): 2588-2608.
- [116] Lee B, Sosnovtseva O, Sørensen C M, et al. Multi-scale laser speckle contrast imaging of microcirculatory vasoreactivity[J]. Biomedical Optics Express, 2022, 13(4): 2312-2322.
- [117] 高敬敬, 刘红林, 王歆, 等. 毛玻璃和体散射介质的散射等效性对比研究[J]. 光学学报, 2021, 41(17): 1729002.
- Gao J J, Liu H L, Wang X, et al. Comparison of scattering equivalence between ground glass and volume scattering media[J]. Acta Optica Sinica, 2021, 41(17): 1729002.
- [118] Zheng S Q, Xiao S, Kretzge L, et al. Depth resolution in multifocus laser speckle contrast imaging[J]. Optics Letters, 2021, 46(19): 5059-5062.
- [119] Xiao S, Gritton H, Tseng H A, et al. High-contrast multifocus microscopy with a single camera and z -splitter prism[J]. Optica, 2020, 7(11): 1477-1486.
- [120] Buijs J, Gucht J V D, Sprakel J. Fourier transforms for fast and quantitative laser speckle imaging[J]. Scientific Reports, 2019, 9: 13279.
- [121] Chen M T, Papadakis M, Durr N J. Speckle illumination SFDI for projector-free optical property mapping[J]. Optics Letters, 2021, 46(3): 673-676.
- [122] Mizeva I, Dremin V, Potapova E, et al. Wavelet analysis of the temporal dynamics of the laser speckle contrast in human skin[J]. IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering, 2020, 67(7): 1882-1889.
- [123] Adrian R J. Particle-imaging techniques for experimental fluid mechanics[J]. Annual Review of Fluid Mechanics, 1991, 23: 261-304.
- [124] Keane R D, Adrian R J. Theory of cross-correlation analysis of PIV images[J]. Applied Scientific Research, 1992, 49(3): 191-215.
- [125] Liu X L, Yang H, Li R. Improving contrast accuracy and resolution of laser speckle contrast imaging using two-dimensional entropy algorithm[J]. IEEE Access, 2021, 9: 148925-148932.
- [126] Hultman M, Fredriksson I, Larsson M, et al. A 15.6 frames per second 1-megapixel multiple exposure laser speckle contrast imaging setup[J]. Journal of Biophotonics, 2018, 11(2): e201700069.
- [127] He H, Tang Y, Zhou F Y, et al. Lateral laser speckle contrast analysis combined with line beam scanning illumination to improve the sampling depth of blood flow imaging[J]. Optics Letters, 2012, 37(18): 3774-3776.
- [128] Varma H M, Valdes C P, Kristoffersen A K, et al. Speckle contrast optical tomography (SCOT): reconstructing the three dimensional distribution of blood flow in deep tissues[C] // Biomedical Optics 2014, April 36-30, 2014, Miami, Florida, USA. Washington, D. C.: Optica Publishing Group, 2014: BW3B.2.
- [129] Varma H M, Valdes C P, Kristoffersen A K, et al. Speckle contrast optical tomography: a new method for deep tissue three-dimensional tomography of blood flow[J]. Biomedical Optics Express, 2014, 5(4): 1275-1289.
- [130] Li D Y, Xia Q, Yu T T, et al. Transmissive-detected laser speckle contrast imaging for blood flow monitoring in thick tissue: from Monte Carlo simulation to experimental demonstration[J]. Light: Science & Applications, 2021, 10: 241.
- [131] Dunn J F, Forrester K R, Martin L, et al. A transmissive laser speckle imaging technique for measuring deep tissue blood flow: an example application in finger joints[J]. Lasers in Surgery and Medicine, 2011, 43(1): 21-28.
- [132] Bi R Z, Dong J, Lee K. Deep tissue flowmetry based on diffuse speckle contrast analysis[J]. Optics Letters, 2013, 38(9): 1401-1403.
- [133] Siket M, Jánoki I, Demeter K, et al. Time varied illumination laser speckle contrast imaging[J]. Optics Letters, 2021, 46(4): 713-716.
- [134] Tang X J, He H, Jiang C, et al. The multiple parameter hemodynamic imaging system based on ARM[J]. Proceedings of SPIE, 2009, 7280: 72800Y.
- [135] Tang X J, Feng N Y, Sun X L, et al. Portable laser speckle perfusion imaging system based on digital signal processor[J]. Review of Scientific Instruments, 2010, 81(12): 125110.

- [136] Jiang C, Zhang H Y, Wang J, et al. Dedicated hardware processor and corresponding system-on-chip design for real-time laser speckle imaging[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2011, 16(11): 116008.
- [137] 唐学俊. 便携式激光散斑衬比成像系统及其应用的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2011.
Tang X J. Research on portable laser speckle contrast imaging system and its applications[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2011.
- [138] O'Doherty J, McNamara P, Clancy N T, et al. Comparison of instruments for investigation of microcirculatory blood flow and red blood cell concentration[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2009, 14(3): 034025.
- [139] Qin J, Reif R, Zhi Z W, et al. Hemodynamic and morphological vasculature response to a burn monitored using a combined dual-wavelength laser speckle and optical microangiography imaging system[J]. *Biomedical Optics Express*, 2012, 3(3): 455-466.
- [140] Liu Q, Chen S Y, Soetikno B, et al. Monitoring acute stroke in mouse model using laser speckle imaging-guided visible-light optical coherence tomography[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2018, 65(10): 2136-2142.
- [141] Lee S, Namgoong J M, Kim Y, et al. Multimodal imaging of laser speckle contrast imaging combined with mosaic filter-based hyperspectral imaging for precise surgical guidance[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2022, 69(1): 443-452.
- [142] Liang W X, Hall G, Messerschmidt B, et al. Nonlinear optical endomicroscopy for label-free functional histology *in vivo*[J]. *Light: Science & Applications*, 2017, 6(11): e17082.
- [143] Gao W, Ota H, Kiriya D, et al. Flexible electronics toward wearable sensing[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2019, 52(3): 523-533.
- [144] Chen Y H, Rommelfanger N J, Mahdi A I, et al. How is flexible electronics advancing neuroscience research? [J]. *Biomaterials*, 2021, 268: 120559.
- [145] Wang D P, Xia J. Optics based biomedical imaging: principles and applications[J]. *Journal of Applied Physics*, 2019, 125(19): 191101.
- [146] Tuchin V V. *Handbook of coherent-domain optical methods: biomedical diagnosis, environmental monitoring, and materials science*[M]. 2nd ed. New York: Springer, 2013.
- [147] McDonald D M, Choyke P L. Imaging of angiogenesis: from microscope to clinic[J]. *Nature Medicine*, 2003, 9(6): 713-725.
- [148] AlJaroudi W A, Hage F G. Review of cardiovascular imaging in the *Journal of Nuclear Cardiology* 2020: positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance[J]. *Journal of Nuclear Cardiology*, 2021, 28(5): 2100-2111.
- [149] Driessen R S, Danad I, Stuijzand W J, et al. Comparison of coronary computed tomography angiography, fractional flow reserve, and perfusion imaging for ischemia diagnosis[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2019, 73(2): 161-173.
- [150] Hajhosseiny R, Bustin A, Munoz C, et al. Coronary magnetic resonance angiography: technical innovations leading us to the promised land?[J]. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2020, 13(12): 2653-2672.

Advances in Laser Speckle Contrast Imaging: Key Techniques and Applications

Zhai Linjun¹, Fu Yuqing², Du Yongzhao^{1,2*}

¹*School of Biomedical Science, Huaqiao University, Quanzhou 362021, Fujian, China;*

²*College of Engineering, Huaqiao University, Quanzhou 362021, Fujian, China*

Abstract

Significance Blood flow is an important parameter for measuring vital signs, and hemodynamic parameters are functional indicators of the microcirculatory system of the skin, brain, heart, liver, kidneys, and other organs. Therefore, dynamic blood flow monitoring has important application value and significance in clinical and basic life science fields, such as clinical diagnosis, intraoperative guidance, drug research, disease mechanism research, and neuroscience. Laser speckle contrast imaging (LSCI) is a full-field optical imaging technique that uses the spatial and temporal statistical properties of laser scattering intensity to monitor the blood flow of tissues *in vivo*. It uses simple equipment, is non-invasive, and has a fast imaging speed and high spatial resolution. Additionally, it does not require the injection of a contrast agent and can perform continuous measures for a long time. Consequently, it is widely used to measure microcirculatory blood flow parameters such as the vessel diameter, blood flow velocity, blood perfusion, and blood density in tissues and organs. It also can help doctors locate the lesion precisely with clear and accurate blood flow data, and then analyze the corresponding functional response and pathological mechanisms, which has become one of the most important tools for the clinical diagnosis of fundus diseases, skin diseases, brain diseases, and so on. In addition, it is also an important tool for basic life science research in drugs, cardiovascular and cerebrovascular diseases, and brain cognitive and behavioral sciences. Consequently, in-depth research on novel LSCI techniques with high imaging quality is valuable and significant for improving the quality of medical care and promoting the development of basic research in life science.

Progress In the past decades, many researchers have conducted extensive researches on how to improve the quality of LSCI and expand the scope of LSCI applications, and they have had positive progress. For example, a few research groups like Luo Qingming and Li Pengcheng at Huazhong University of Science and Technology, and Tong Shanbao at Shanghai Jiao Tong University have worked on portable LSCI systems, high signal-to-noise ratio LSCI, and high resolution LSCI, which have promoted the development of LSCI in China. Researchers abroad like Boas at Boston University, Zakharov at the University of Fribourg, and Dunn at the University of Texas at Austin have worked on high-precision imaging using LSCI techniques, such as static scattered light correction and quantitative analysis of LSCI, which has also greatly promoted the development of key techniques and novel LSCI applications.

In this paper, we presented a systematic, comprehensive and integrated analysis, review and summary of the current researches

about key techniques and applications of novel LSCI at home and abroad emphatically from the aspect of high signal-to-noise ratio LSCI, high-resolution LSCI, high-precision LSCI, large imaging depth LSCI, and novel LSCI systems based on the investigations of current literature. In this way, we can help researchers learn more about the frontier technologies of LSCI and understand the technical challenges we faced, and we can provide ideas with a reference value to promote the development of high-quality, highly practical, and innovative LSCI systems to meet the needs of clinical diagnosis and basic biomedical research. The review consisted of the following contents: First, the technical problems of measuring deep blood flow and achieving high resolution, high signal-to-noise ratio, and high precision have been systematically summarized, and the corresponding solutions are indicated. Subsequently, we review high signal-to-noise ratio LSCI techniques based on anisotropic filtering, eigenvalue-decomposition, and transformation domain collaborative filtering methods. Meanwhile, high-resolution LSCI for motion artifact, out-of-focus blur, and non-uniform light intensity correction are also summarized. Third, we elaborate the high-precision LSCI from the perspective of static scattered light correction, quantitative analysis, and novel LSCI algorithms. After summarizing the LSCI with a large imaging depth, we introduce the latest research on the novel LSCI system and its applications in the fields of cortical blood flow imaging, surgical and therapeutic procedures, and brain and cognitive-behavioral sciences. Finally, we discuss and look forward to the development of LSCI in the future.

Conclusions and Prospects In conclusion, LSCI has made qualitative leaps and developments in theory, imaging systems, computational methods, and clinical applications. The imaging quality of LSCI has been developed to have a high signal-to-noise ratio, high resolution, high accuracy, and large imaging depth. However, as the application scenarios of LSCI become more and more complex, which introduces greater challenges to the development of key techniques and application of LSCI. In the future, LSCI will be deeply integrated with emerging interdisciplinary fields such as biomedicine, optoelectronic information, artificial intelligence, and big data. In addition, new breakthroughs are expected in the following respects. (1) Quantitative analysis capacity. The capacity is still an important fundamental issue for LSCI in functional applications. (2) Combination of LSCI with new endoscopic technology (this will enable the noninvasive measurement of blood flow). (3) Miniaturization and integration. The development of new materials and electronic devices will certainly promote the miniaturization and integration of new LSCI systems. (4) Combination of LSCI with artificial intelligence. Artificial intelligence will further promote the development of LSCI technologies and their applications. (5) Combination with other imaging modalities (this will build a new model for LSCI-based multimodal clinical diagnostic applications). It is believed that LSCI will show a synergistic development trend in the future. We look forward to seeing the development of technologies and applications of LSCI.

Key words medical optics; biomedical optical imaging; laser speckle imaging; blood flow imaging; key technologies; application progress