

光声皮肤成像技术研究进展

马海钢^{1,3*}, 高思凡^{1,2}, 孙雨鑫^{1,2}, 邱海霞⁴, 顾瑛⁴, 黄庆华^{1,2**}¹西北工业大学深圳研究院, 广东 深圳 518057;²西北工业大学光电与智能研究院, 陕西 西安 710072;³南京理工大学电子工程与光电技术学院, 江苏 南京 210094;⁴解放军总医院第一医学中心激光医学科, 北京 100853

摘要 皮肤疾病是一种较为常见的人类疾病,其检测与诊断十分重要。传统的检测方法因医师主观影响和皮肤创伤问题不利于对皮肤病作出准确高效的判断,故皮肤成像技术逐渐被用于辅助诊断。光声成像技术作为一种新兴的成像方式,结合了光学成像的高对比度和超声成像的深穿透优势,逐渐被人们所关注。本文针对光声皮肤成像技术进行了回顾与总结,按照成像方式对光声皮肤成像系统进行了分类与归纳,从重构算法提升角度总结了现有的性能提升方法与策略。此外,按照皮肤病类别探讨了当前光声皮肤成像技术的临床应用,验证了光声皮肤成像技术的发展前景与潜力。最后针对现有方法的缺点与限制,对未来光声皮肤成像技术的发展方向和关键环节进行了设想与讨论。

关键词 医用光学; 生物医学成像; 光声成像; 皮肤成像; 皮肤疾病; 皮肤诊断

中图分类号 O439 文献标志码 A

DOI: 10.3788/CJL231336

1 引言

皮肤作为覆盖于人体表面最大的器官,起着防御外界伤害、感染、辐射和污染等侵害的作用,是保护人体免受外部伤害的第一道屏障^[1-2]。皮肤由表皮、真皮和皮下组织三大部分构成。表皮是皮肤最外层的部分,由多层角质细胞构成,它起到保护身体免受外界环境伤害和微生物侵入的作用。位于表皮层下方的真皮层是皮肤的中间层,为皮肤提供弹性和支撑力。位于最下方的是皮下组织,其主要由脂肪构成,能够起到隔热、储能和缓冲的作用,同时还能够保护内部器官免受外部冲击和压力^[3]。由于内外因素的综合作用,皮肤疾病的发生率和复杂程度较高。皮肤病被列为全球人类健康问题的第四大常见原因^[4],皮肤病的出现可能对人体造成多方面危害。首先,皮肤病会降低皮肤对外界刺激和感染的抵御能力,使其更容易受到外界物质和微生物的侵害,增加感染的风险。其次,皮肤病的明显症状,比如色斑和溃疡,不仅影响患者的外貌,还可能引起患者心理和社交问题,对患者的工作和生活造成较大困扰。如果皮肤病未能得到及时治疗,可能会导致病变区域功能障碍和病变扩散,因此,皮肤病的检测与诊断十分重要。

目前,通过医师肉眼视诊和进行皮肤活检是诊断皮肤疾病的常用方法,但这两种方法在临床实践中有很大的局限性。无论是视诊还是活检,都无法评估体内血管功能的变化。越来越多的研究表明,皮肤病往往会造成病变区域脉管系统发生形态和功能上的改变^[5-8]。此外,不同皮肤病会涉及不同的致病机制与病理特征,活检过程会造成皮肤创伤,并且非常依赖医生的诊断经验和主观判断,从而产生准确性较差和针对性不强的问题。因此,超越人眼限制、扫描患者皮肤组织的非侵入性成像方式成为最优选择。近年来,临床皮肤检测已与皮肤镜检测、光学相干断层扫描、共焦和双光子显微技术等^[9-12]传统的光学成像方法相结合。然而,身体不同部位的皮肤厚度在不断发生变化,其变化范围在 0.5 mm 到 4 mm 之间,而上述光学成像技术因穿透深度有限^[13]往往导致成像结果不尽如人意。此外,超声成像也是一种常用的成像方法,由于超声波在生物组织中的低散射性质,其穿透深度能够满足皮肤组织的成像需求,但因不同组织的声学物理参数可能相近,故其最终形成的超声图像的对比度往往不足,在不注入微气泡的情况下很难清晰地显示微小的结构变化^[14]。因此,迫切需要一种既可以提供较高空间分辨率又可以解决成像深度问题的新型成像方法^[15-19](图 1)。

收稿日期: 2023-10-30; 修回日期: 2023-12-05; 录用日期: 2023-12-12; 网络首发日期: 2023-12-22

基金项目: 国家自然科学基金(62275121, 12204239, 61835015, 62071382)、江苏省自然科学基金(BK20220946)、中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(30923011024)

通信作者: *mahaigang@njust.edu.cn; **qhhuang@nwpu.edu.cn

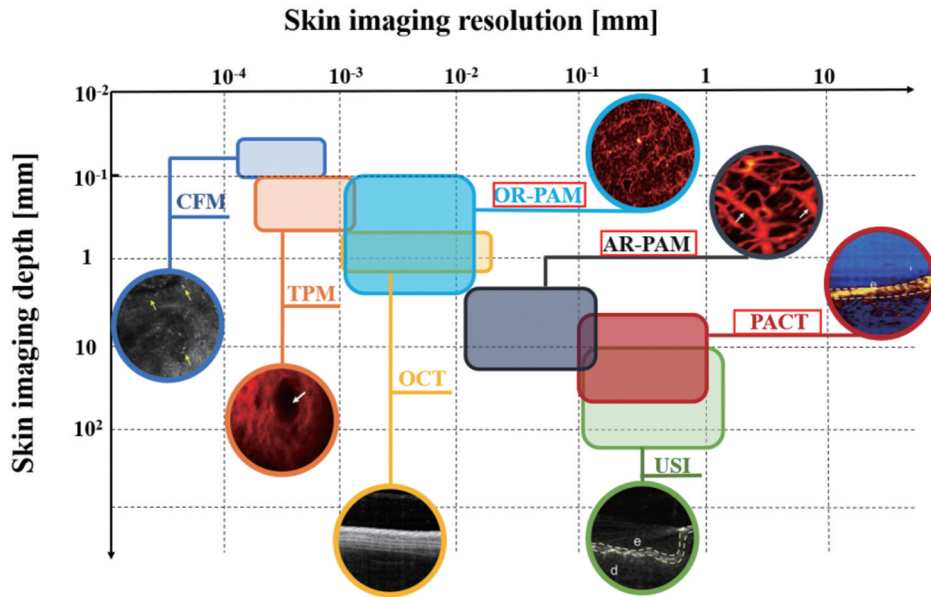


图1 光学成像、超声成像与光声成像的成像深度、分辨率对比图^[15-19](CFM:共聚焦显微镜;TPM:双光子显微镜;OCT:光学相干断层成像;OR-PAM:光学分辨光声显微镜;AR-PAM:声学分辨光声显微镜;PACT:光声断层成像;USI:超声成像)

Fig. 1 Comparison of imaging depth and resolution between optical, ultrasound and photoacoustic imaging^[15-19] (CFM: confocal microscopy; TPM: two-photon microscopy; OCT: optical coherence tomography; OR-PAM: optical-resolution photoacoustic microscopy; AR-PAM: acoustic-resolution photoacoustic microscopy; PACT: photoacoustic tomography; USI: ultrasound imaging)

光声皮肤成像技术作为一种新型的成像方式,融合了光学成像的高对比度和超声成像可深层成像的优势,具有解决上述需求的潜力。皮肤是身体的表层器官,相较于深层组织,皮肤恰好处于光声技术的成像范围之内。同时,皮肤中包含的血红蛋白、脂质、黑色素以及胶原纤维都是光声成像的理想对象。光声成像技术具备实时成像的能力,可以进行连续动态监测,在观察治疗进程、评估治疗效果以及研究皮肤的生理和病理过程等方面具有很高的应用价值,因此皮肤是应用该技术的理想载体。该技术依托生物组织的光声效应,以光吸收系数为桥梁,搭建起光学成像和声学成像之间的联系。图 2(a)展示了皮肤结构^[20]。图 2(b)展示了光声成像技术的原理^[21],其核心是利用光能与声能的相互转换来实现对物体的成像。激光束或脉冲激光照射到物体上,物体吸收光能产生热能,使周围介质的温度发生变化,在热膨胀和瞬态膨胀沉积的作用下生成声波,这些声波经过被测物体内部组织的声学传播、散射后被超声换能器接收和记录,最终通过图像重建算法形成图像^[22]。光声图像不仅可以提供结构信息,还可以提供功能性信息,辅助医生对病症进行诊断,从而提高判断和治疗的准确性。光声皮肤成像技术根据不同的硬件配置实现不同的成像需求,其多样的硬件形式保证了该技术既可实现微观成像又可实现宏观成像,具有应对多样化临床需求的潜力^[23]。通过检测黑色素与血红蛋白,该技术可以得到人体手掌皮肤不同深度处黑色素颗粒与微血管的图像^[24](如图 2(c)所示),从而可以用于色素性与血管性皮肤病的

诊断。与纯光学成像相比,光声皮肤成像技术具有更深的穿透深度,并且在整个视场内保持着较高的空间分辨率。与超声成像相比,光声皮肤成像技术具有更高的对比度^[23]。

基于以上功能和优势,光声皮肤成像技术在检测和诊断皮肤病方面具有很大潜力。光声皮肤成像技术在血红蛋白和黑色素检测方面具有较高的灵敏度,此外,该技术还可以用于研究血管结构、血氧饱和状态和血流速度。这些参数能够提供肿瘤微血管环境的相关信息,因此该技术在各类皮肤癌疾病的成像中得到了广泛应用。光声皮肤成像还可以用于定量检测和评估其他皮肤疾病,如银屑病、鲜红斑痣、糖尿病足和咖啡色斑等。这些疾病的病理变化可以通过光声皮肤成像技术进行精确的定量分析和评估。除了可以在各类皮肤病诊断和治疗中广泛应用之外,光声皮肤成像技术还可以无标记成像胶原^[25]和神经^[26]等组分,同时还可以结合增强现实与混合现实技术进行精确的血管导航^[27]。总之,光声皮肤成像技术在临床诊疗方面具有广阔的应用前景,并为深入了解皮肤病理变化提供了强大的工具和方法。

笔者总结了现有光声皮肤成像技术的发展,在系统硬件组成、重建算法的性能提升以及当前光声皮肤成像技术的临床应用三方面进行了系统梳理。第二节主要阐述光声皮肤显微成像和其他光声皮肤成像系统的组成,并根据系统硬件性能进行分类与归纳,对比了几种典型系统的硬件性能。第三节主要阐述图像重构算法的性能提升,在分辨率提升、成像深度提升、去除

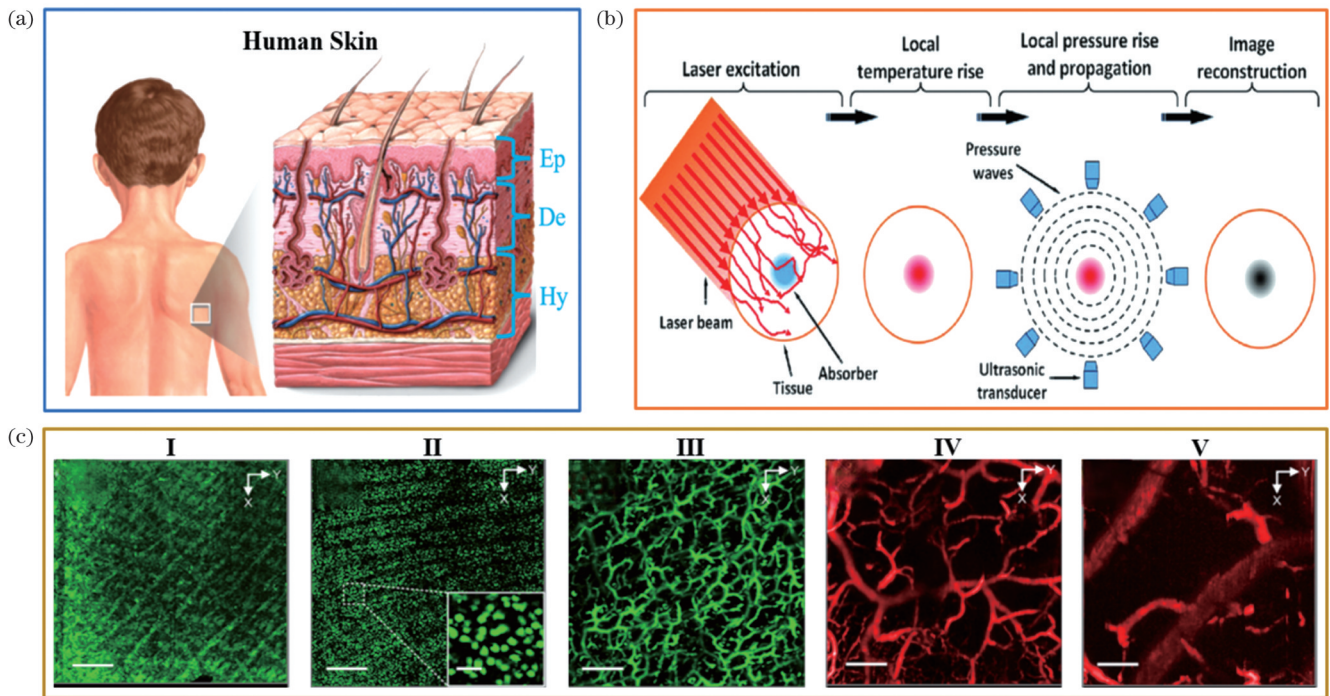


图2 皮肤结构、光声成像原理及血管成像组合图。(a)人体皮肤结构图^[20](Ep:表皮,0.05~1.5 mm;De:真皮,1~4 mm,最厚可达6 mm;Hy:皮下组织,厚度在几毫米至几厘米不等);(b)光声成像原理图^[21];(c)分别使用532 nm和1064 nm激光作为光声显微成像的激发源对不同深度的人类手掌皮肤成像^[24],其中I~V分别对应深度0~0.1 mm、0.1~0.25 mm、0.25~0.72 mm、0.72~1.8 mm、1.8~3 mm

Fig. 2 Skin structure, photoacoustic imaging principles and combined diagrams of vascular imaging. (a) Human skin structure^[20] (Ep: epidermis, 0.05–1.5 mm; De: dermis; 1–4 mm, up to 6 mm thick; Hy: hypodermis, thicknesses vary from several millimeters to several centimeters); (b) photoacoustic imaging principle diagram^[21]; (c) different depths of human palm skin were imaged using 532 nm and 1064 nm wavelength laser as excitation sources for photoacoustic microimaging^[24], where images I–V corresponding to depths of 0–0.1 mm, 0.1–0.25 mm, 0.25–0.72 mm, 0.72–1.8 mm and 1.8–3 mm, respectively

噪声三方面对现有算法框架进行了归纳梳理。第四节从皮肤癌和其他皮肤病两方面列举了光声皮肤成像技术的临床应用,验证了光声皮肤成像技术具有较大的发展潜力。第五节对光声皮肤成像技术进行了总结与展望,分析了未来光声皮肤成像技术的发展方向。

2 光声皮肤成像系统介绍

现有的光声皮肤成像系统以光声显微成像系统(PAM)为主,同时也存在其他成像方式的硬件系统,例如光声断层成像系统(PACT)。不同成像方式的光声皮肤成像系统在整个组成上大体一致,但由于不同系统的成像原理有着明显的差异,故其在硬件性能上又略有不同。接下来,笔者从不同皮肤成像系统的原理入手,对其系统组成和硬件性能进行阐述和分析。

2.1 光声皮肤显微成像系统

光声显微成像系统利用聚焦/非聚焦激光照射目标区域的皮肤组织,利用聚焦/非聚焦换能器捕获光声信号,通过数据采集系统对电信号进行放大和采样,对提取得到的信息的包络-频域调制曲线进行位置空间信息的重建^[28],进而形成最终的光声图像。光声皮肤显微成像系统的硬件性能决定着最终的成像效果,笔

者主要从成像原理、分辨率、成像深度、扫描方式这四方面对系统进行分析。

对于成像原理而言,其主要与光束焦斑、声束焦斑的相对大小有关。按照成像原理的不同,可将光声皮肤显微成像系统分为光学分辨率光声显微成像系统(OR-PAM)和声学分辨率光声显微成像系统(AR-PAM)^[29-30],如图3(a)所示。当聚焦激光焦斑小于聚焦超声焦斑时,光学聚焦性能优于声学聚焦性能,此PAM系统称为OR-PAM;当聚焦激光焦斑大于聚焦超声焦斑时,声学聚焦性能优于光学聚焦性能,此PAM系统称为AR-PAM。

OR-PAM成像主要依赖于光学焦斑,通过对激光束紧密聚焦来提高最终光声图像的横向分辨率^[31-32]。有学者利用OR-PAM实现了对细胞和细胞器的成像^[33],验证了该系统可以实现数百纳米级和微米级分辨率成像。AR-PAM主要依赖于声学焦斑,通过紧密的声学聚焦实现深层组织的20~50 μm高分辨率成像^[34]。相比于OR-PAM,AR-PAM的成像深度更深^[35],可以获取皮肤组织的更多信息。Wang课题组^[36]以小鼠为实验对象,设计了最早的皮下血管AR-PAM系统,该系统利用暗场照明和超声探测来实

现光声信号的激发和检测^[37]。之后, Wang 课题组在此基础上设计了第一代 OR-PAM^[38], 为后续光声皮肤成像系统设计提供了思路。Hu 等^[33]对 AR-PAM 进行了改进, 通过变换光声耦合器结构实现对成像灵敏度的提升。

对于分辨率、成像深度而言, 其主要与不同的光路控制和超声换能器的性能有关。光路控制影响着系统的激光聚焦能力和光学穿透能力, 而良好的聚焦能力可以对皮肤组织中的细节进行显现, 较好的光学穿透能力可以提取更加深层的皮肤组织信息, 进而提高最终的成像性能。超声换能器的频率响应能力决定着系统接收光声信号的效率, 具有高频率响应能力的系统可以得到较好的光声皮肤图像。

系统的光路控制部分由光束传输、光路整形、光束聚焦、光声耦合等结构组成, 可以实现对激光束传输、整形、聚焦等操作。光声皮肤显微成像系统主要分为光纤束传输系统和空间光传输系统, 前者通过光纤对激光进行约束、引导, 使激光束到达指定位置; 后者通过多种反射镜或透镜的组合结构将激光束引导至目标位置。同时, 部分光声皮肤显微系统也会加入锥透镜, 以形成贝塞尔光束^[39], 进而提高系统的成像景深。

现有光声皮肤显微成像系统通过改进照明方式和增强物镜聚焦能力等方式提升系统的成像性能。在改进照明方式方面, 曾思略等^[40]提出了一种双侧激发方案, 解决了光纤束引导的系统中由单侧光源激发设计导致的光照不均匀的问题。该方案在小鼠淋巴结实验中将光声信号强度提高为单侧照射的 3 倍, 有效提高了图像分辨率。Wang 等^[22]提出了一种双焦点交替照明光声显微系统, 如图 3(b) 所示。在该系统中, 两束激光束的光学焦点在轴方向上错开, 可以实现更深的成像深度, 有效提升了 OR-PAM 系统可见光穿透深度和焦区长度。Guo 课题组^[41]提出了一种双波长光声显微成像方法, 该方法通过融合 532 nm 和 1064 nm 波长的光声图像, 最终将光声图像的横向和轴向分辨率分别提升到了 0.17 mm 和 0.1 mm, 同时通过结合双波长光声图像和超声图像解决了单一激光波长成像系统难以确定皮肤中黑色素瘤空间分布的问题。在增强物镜聚焦能力方面, Ma 等^[42-43]先后提出了基于同步变焦 Opto-sono 物镜的快速可控共焦聚焦 PAM 以及基于可调共焦光声物镜的无创光声显微活检系统, 如图 3(c)~(d) 所示, 分别解决了人体皮肤成像中图像对比度恶化以及成像空间分辨率与穿透深度协调不佳的问题。Cheng 等^[44]对光学透镜进行了改进, 利用衍射细长焦点产生的无衍射贝塞尔光束扩展了成像系统的景深, 揭示了正常与创伤皮肤表皮、真皮的形态学差异。对于不同的目标区域, 便捷式光声皮肤显微系统需要控制激光束在不同位置聚焦。Zhang 等^[45]设计了一种与光纤端口准直器同轴

的圆柱形轴向调节器, 通过螺纹旋进的方式实现了光声成像笔的光焦点调节。Wang 课题组^[46]利用多个物镜进行了多尺度可调配置, 为临床应用中由光声系统尺度单一导致的皮肤纹理图像分辨率较差的问题提供了解决思路。

传统光声皮肤显微系统的扫描模式以逐点扫描为基础, 故换能器需要具有较快的响应速度, 以保证最终的成像效果。传统光声皮肤显微系统按换能器可分为弧形换能器系统、环形超声换能器系统、高频率球形聚焦换能器系统^[47]、基于法布里-珀罗干涉仪的超声换能器系统^[48]以及阵列式超声换能器系统^[49-50], 如图 4 所示。弧形换能器和环形换能器具有较强的声聚焦能力, 可以从各个方向收集光声信号, 具有较高的信号接收效率。半球形换能器可以更好地贴合一些不便于测量的皮肤部位, 而且具有多通道采集功能, 便于得到完整的光声皮肤图像。基于法布里-珀罗干涉仪的超声换能器具有较大的带宽, 有利于对皮肤微血管成像, 同时该换能器的检测灵敏度不会随元件尺寸的减小而下降, 相比于压电换能器具有更高的灵敏度。阵列式超声换能器具有高灵敏度和低噪声水平, 使用较为灵活, 可以检测微弱的光声信号, 有利于得到较好的光声图像。

除了上述换能器类型外, 现有的光声皮肤显微系统还具有多种其他形式的超声换能器。Ma 课题组^[51]提出了一种无水耦合和阻抗匹配的光声探头, 该探头可以获得深穿透可量化的皮肤光声图像。相比于常用的液体耦合光声探头, 该探头更便于临床使用。Ma 课题组^[52]设计了一种可以获得更大视场的中空碗状超声换能器, 如图 4(g) 所示, 该换能器由聚偏氟乙烯 (PVDF) 制作而成, 可以更好地控制激光束出射而且保证了光声同轴。该光声显微系统配合所提出的三维深度编码技术, 使得不同深度处皮肤血管的结构信息更加直观。该团队使用快速共焦扫描探头解决了皮肤黑色素含量与光声信号无法定量转换的问题^[53], 快速获得了具有临床评分的个人光声病理切片图像。Zhang 等^[54]针对皮下微血管研制了一种小型化光声探头, 得到了高分辨率、深穿透的光声图像, 为皮肤血管疾病的临床光声诊断提供了思路。为对皮肤烧伤组织进行有效的光声图像诊断评估, Ma 等^[55]设计了一种空气耦合超声换能器, 该换能器具有良好的声学匹配层, 可使压电传感器与空气介质高效率耦合, 显著减少了由空气和压电元件之间声阻抗匹配问题导致的声能损失。他们利用该换能器有效评估了皮肤烧伤组织的烧伤类型和烧伤程度。Chen 等^[56]提出了一种光学透明的高频超声换能器, 该换能器利用 LiNbO₃ 材料制作而成, 并通过 ITO 涂层实现 90% 的高透光率, 保证了与光声波频谱相匹配, 可实现 30~50 MHz 的活体光声成像。Dangi 等^[57]提出了一种压电微机械超声换能器 (PMUT), 如图 4(e) 所示。他们将锆钛酸铅薄膜作为

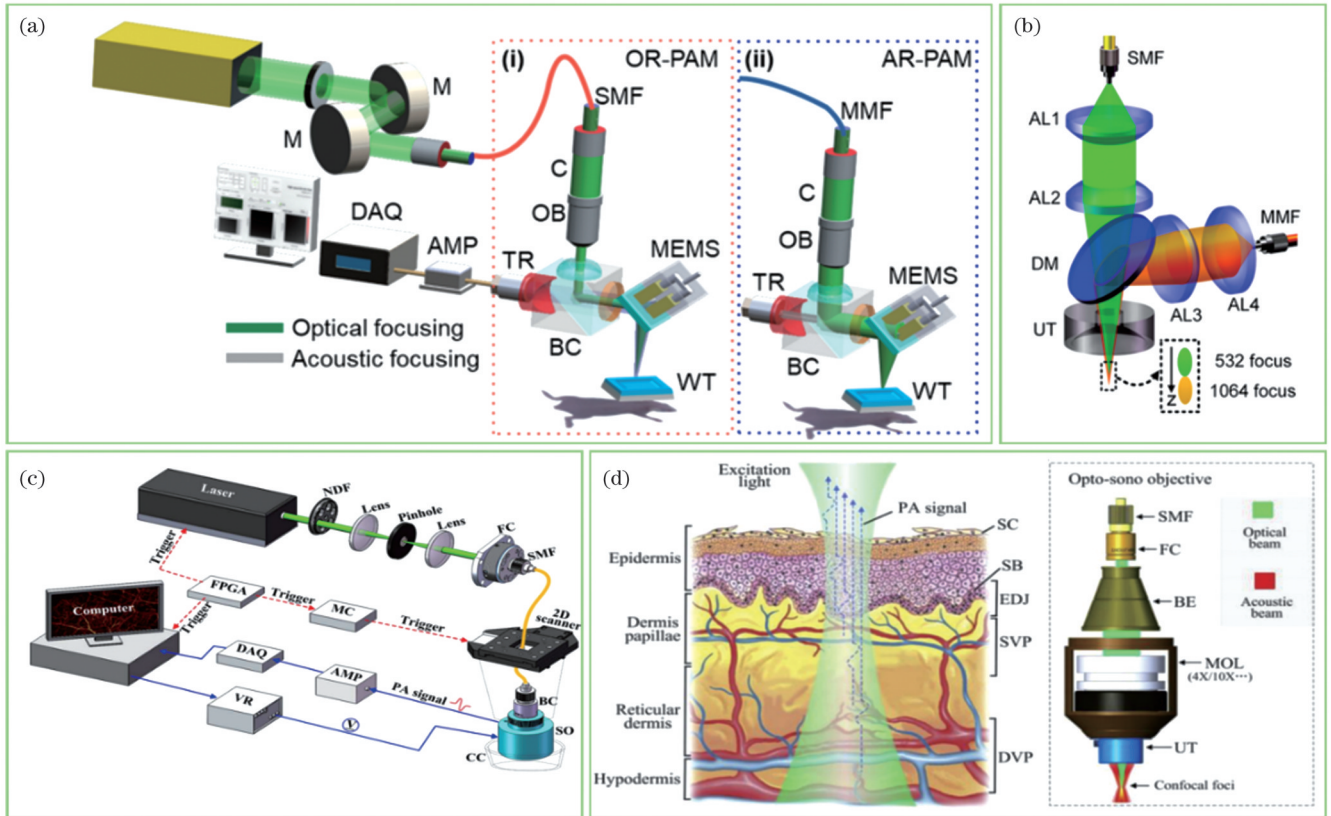


图3 光声显微成像系统、激光照明方式、聚焦物镜示意图。(a)具有光学聚焦能力的OR-PAM系统和具有声学聚焦能力的AR-PAM系统^[30],其中(i)为OR-PAM,(ii)为AR-PAM;(b)双焦点交替照明光声显微系统的激光束聚焦示意图^[22];(c)快速可控共焦聚焦PAM系统整体架构图^[42];(d)基于可调共焦光声物镜的无创光声显微活检系统^[43],左侧为多层皮肤组织产生光声信号示意图,右侧为系统物镜结构图

Fig. 3 Schematic diagrams of photoacoustic microscopy imaging system, laser illumination mode, and focusing objective lens. (a) OR-PAM system with optical focusing capability and AR-PAM system with acoustic focusing capability^[30], (i) for the OR-PAM component, (ii) for the AR-PAM component; (b) schematic diagram of laser beam focusing for a bifocal alternately illuminated photoacoustic microscopy system^[22]; (c) overall architecture of fast controlled confocal focus PAM system^[42]; (d) a noninvasive photoacoustic microbiopsy system based on an adjustable confocal photoacoustic objective lens^[43], schematic diagram of photoacoustic signals generated by multilayered skin tissues on the left, structure of the system objective lens on the right

压电层,并将整个阵列粘到定制电路板上,使整个换能器的结构更加紧凑。通过对不同组织结构进行光声测试,验证了该换能器的可行性,为光声皮肤显微系统的小型化提供了思路。Wang等^[58]提出了一种双压电晶片换能器,如图4(f)所示,基于该换能器的光声皮肤显微系统可同步进行光声和超声双模态成像,为皮肤疾病的诊断提供了更多信息。Ding课题组^[59]提出了一种基于电润湿的多功能光电探头,该探头在保证光声共焦同轴的基础上大大缩短了动态聚焦时间,使得光声成像系统可在人体皮肤表面进行大范围变焦扫描深度调节。

扫描方式直接影响着系统的成像速度,合适的扫描方式可以保证系统实现实时光声皮肤成像。按照扫描方式,可将光声显微皮肤成像系统分为基于机械扫描方式、基于振镜扫描方式^[60]、基于混合式扫描方式^[61]、基于水浸式扫描方式^[62]等的成像系统。基于机械扫描方式的系统通常通过控制二维步进电机的步长

来控制系统的扫描速度^[40]。对于较大范围皮肤组织的成像而言,此类扫描方式速度过慢,单次检测耗费的时间过长。基于振镜扫描方式的系统通过驱动 x 、 y 轴上的检流计来控制两个振镜的偏转,进而将激光束照射到预设的点位,实现对目标区域的光栅扫描;但该系统的视场受制于超声换能器的波束检测直径,需要进一步改进。基于水浸式电机扫描方式的系统将微机电系统(MEMS)作为扫描快轴,同时将步进电机作为扫描慢轴,可以获得较高的检测灵敏度和宽视场。基于混合式扫描方式的系统将机械扫描和振镜扫描相结合,将B-scan成像扫描方向定义为快轴方向,将与快轴、成像深度方向正交的方向定义为慢轴方向,利用振镜和步进电机分别完成快轴和慢轴方向上的扫描操作,有效提高了系统的成像速度,同时在一定程度上缓解了成像视场对换能器波束检测直径的依赖。Yang等^[63]提出了一种双光栅扫描结构,该结构由可完成宽视场监测的二维电动平移台以及可完成实时成像的双

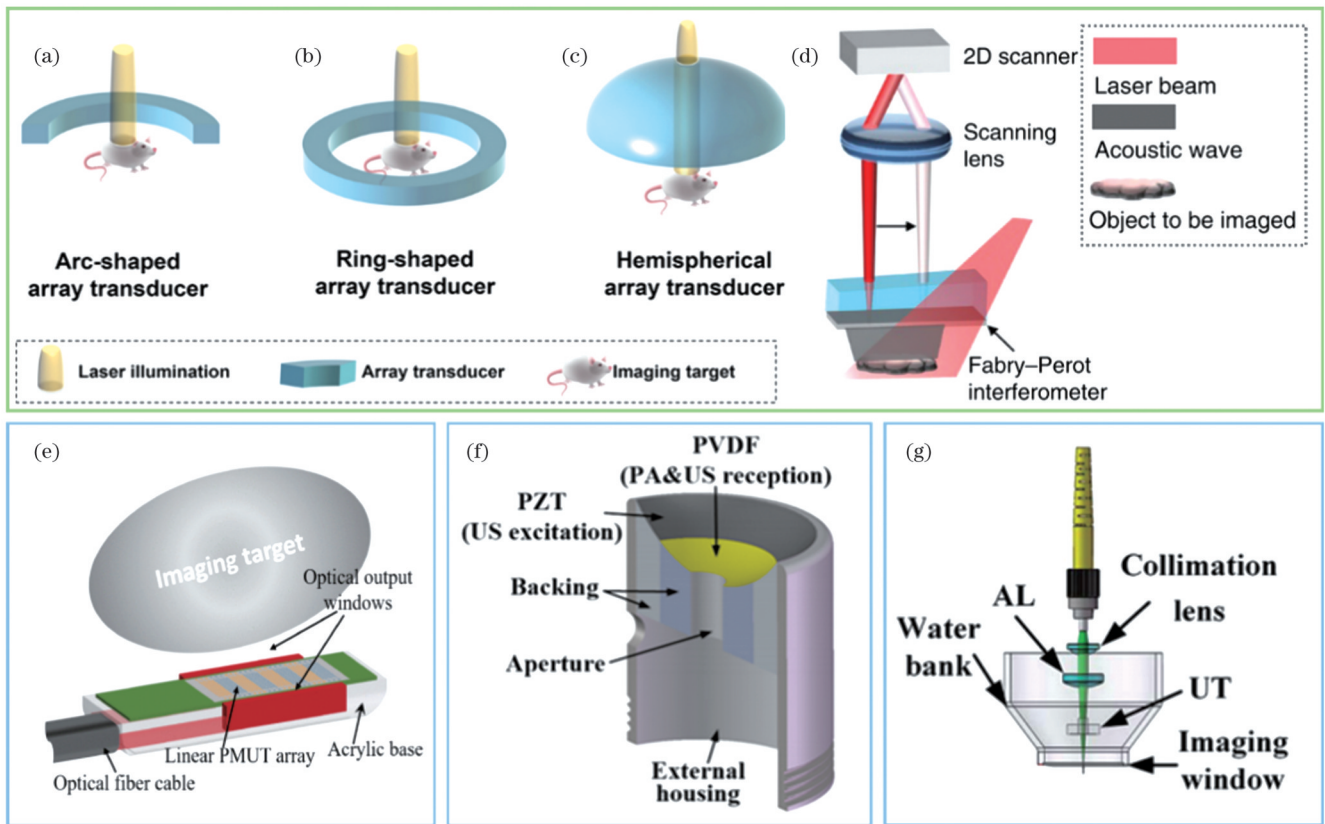


图 4 几种光声显微皮肤成像系统中的超声换能器示意图。(a)弧形超声换能器^[47];(b)环形超声换能器^[47];(c)半球形超声换能器^[47];(d)基于法布里-珀罗的超声换能器^[48];(e)线性压电微加工超声换能器^[57];(f)双压电晶片换能器^[58];(g)空心碗形超声换能器^[52]

Fig. 4 Schematic diagrams of the ultrasound transducers in several photoacoustic microscopy imaging systems. (a) Curved ultrasonic transducer^[47]; (b) ring ultrasound transducer^[47]; (c) hemispherical ultrasonic transducer^[47]; (d) Fabry-Perot based ultrasonic transducer^[48]; (e) linear piezoelectric micromachined ultrasonic transducer^[57]; (f) dual piezo chip transducer^[58]; (g) hollow bowl ultrasonic transducer^[52]

轴快速振镜扫描器组成,可以实现宽视野下对小鼠脑部血管的实时动态成像。Lai 团队^[64]通过将扫描探头安装于两轴线性载物台上创建了二维光栅扫描方式,实现了光声显微系统的体积成像。Lan 等^[65]提出了一种特殊的基于水浸式扫描方式的系统,该系统使用的是水浸式六边形镜扫描仪。该系统通过高精度直流电机控制六边形扫描镜的角度转化,完成成像区域的扫描。他们采用该系统对小鼠耳朵进行了活体成像,得到了较高的成像速度和超宽的成像视野,为其他皮肤组织的成像工作提供了思路。

综合上述不同组成部分的系统分类,可对几个现有性能较好的整体系统进行硬件性能对比,结果如表 1 所示^[32,40,65-67]。传统的光声皮肤显微系统可以达到 $5\ \mu\text{m}$ 的光声图像分辨率,但扫描速度较慢。鉴于此,Wang 团队^[66]设计了全电动光学分辨率显微镜(FM-OR-PAM)并用其对传统系统进行了改进。改进后的系统将一维光声扫描方式与二维机械扫描方式相结合,形成了 5 种扫描方式,可进行三维光声成像。该系统对成像深度无明显提升,但可将成像速度提高为经典系统的 20 倍,同时可将分辨率提高到

$2.6\ \mu\text{m}$ 。Lai 团队^[65]设计的超快光波长激发光声显微系统虽然在分辨率和成像深度上略低于 FM-OR-PAM 系统,但该系统可以实现微血管的活体成像;同时,该系统通过双波长激光激发两种光声信号,在傅里叶信号域解决了较快成像速度下的双信号重叠问题,实现了 50 ns 的双波长激励。Kim 团队^[67]设计的高速同步多尺度光声显微镜系统将 OR-PAM 和 AR-PAM 进行结合,与其他系统相比,该系统的分辨率虽然略低,但可实现不同深度组织的光声成像,既可以得到浅层组织的高分辨率图像,也可以得到深层组织的低分辨率图像,有利于皮肤成像系统的小型化发展。Ma 团队^[43]设计的光声显微活检系统(PAMB)也可以实现皮肤组织的活体成像,该系统通过可调共聚焦物镜实现了分辨率的提高,其对浅层组织成像具有 OR-PAM 的分辨率水平,但其对深层组织的成像深度与 AR-PAM 的水平相当。同时,该系统采用二维直线电机扫描方法,保持了较高的成像速度。

2.2 其他光声皮肤成像系统

除了光声皮肤显微系统以外,也有其他成像方式

表 1 几个现有光声皮肤显微系统的性能对比

Table 1 Performance comparison of existing several photoacoustic skin microscopy systems

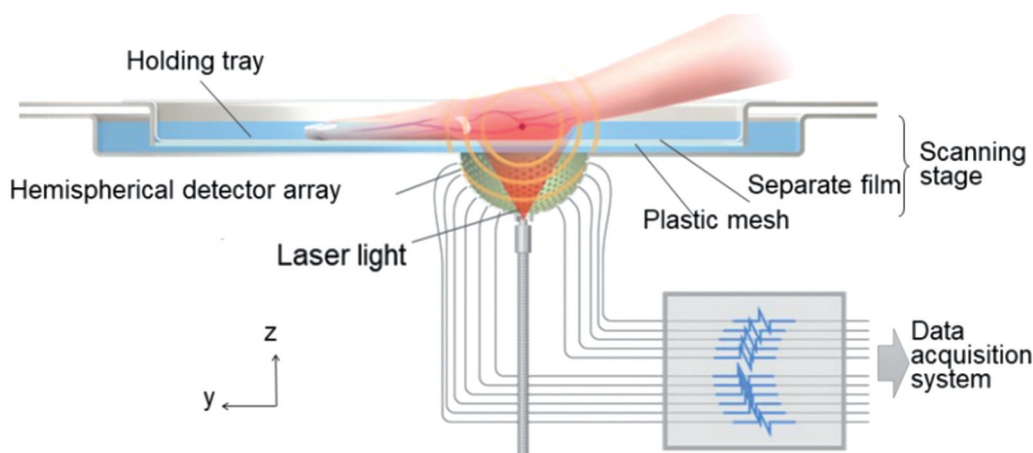
Ref.	Imaging principle	Resolution / μm	Imaging depth / mm	Dimension	Scanning method
[40]	OR-PAM	5	>0.7	2D	Mechanical scanning
[66]	OR-PAM	2.6	>0.7	3D	Optical and mechanical scanning
[65]	OR-PAM	3.6	0.3	3D	2D raster scanning
[67]	OR-PAM AR-PAM	5-84	0.9-2	2D	MEMS scanning Mechanical scanning
[32]	OR-PAM	1.5-104	0.2-3	2D	Mechanical scanning

的光声皮肤成像系统。与前者不同,后者常使用非聚焦激光照射皮肤组织,以产生光声效应,同时利用高性能超声换能器接收目标区域的光声信号,将光声信号进行滤波、放大等处理后,再利用图像重构算法对光声信号的产生与传播过程进行逆向求解,进而反推出皮肤组织的光吸收分布情况,最终得到对应的光声图像。对于其他成像方式的光声皮肤成像系统,同样可从成像原理、分辨率、成像深度、扫描方式 4 个方面进行分析。

就成像原理而言,其他成像方式主要包括光声断层成像以及光声与超声、荧光成像等多模态相融合的成像方式,常见的其他形式的光声皮肤成像系统主要包括光声皮肤断层成像系统^[68](如图 5 所示)和多模态成像系统^[69-71]。其中多模态成像系统多数以光声与超声结合为主,超声具有深层次组织成像优势,但由于不同组织间的声阻抗可能会比较接近,因而超声图像的

对比度比较差,而将其与光声成像模态结合,就可以获取皮肤组织的高对比度与高分辨率图像。因此,超声-光声双模态系统具有高对比度、高分辨率、深穿透成像的优势。

其他光声皮肤成像系统的分辨率、成像深度主要与激光光源、光路控制和超声换能器性能有关。在其他成像方式的光声皮肤成像系统中,激光光源往往采用非聚焦式可调谐脉冲激光器。考虑到皮肤组织对激光能量的耐受性有限,以及系统的主要目的是实现深层组织成像,故而激光器的选取往往侧重于高脉冲能量输出。其他光声皮肤成像系统对光路控制与光声皮肤显微系统不同,其对聚焦能力不太关注,主要通过改变激光照射区域及激光波长来增大成像视场和成像深度。超声换能器的检测灵敏度和接收带宽对最终的成像效果和整体系统的性能影响较大,决定着光声图像的成像深度和空间分辨率^[72]。

图 5 手部血管光声皮肤断层成像系统结构图^[68]Fig. 5 Structural diagram of hand vascular photoacoustic skin tomography system^[68]

根据激光光源,可将其他成像方式的光声皮肤成像系统分为单波长固体激光器系统、可调谐(OPO)系统、半导体激光器(LD)系统和发光二极管(LED)光源系统。单波长固体激光器以Nd:YAG激光器为主,其与OPO均具有可调谐性,但就波长工作范围而言,OPO具有更广的频率调谐范围,可以满足多种皮肤组织的成像需求,故应用更为广泛。半导体激光器系统在光声皮肤成像领域的应用较少。发光二极管激光器

系统具有低成本、高重复频率、体积小、造价低等优势^[73],但该系统受到了一定限制,如:发光二极管激光器发射的脉冲能量较低,往往无法满足深层组织成像的能量需求^[74-75]。Agrawal等^[76]经过对二极管激光器的深入探索,提出了一种基于发光二极管的紧凑型光声成像系统。该系统通过多个LED阵列来增大激光强度。该系统允许许多波长光声成像,在一定程度上缓解了特定场景的限制,同时该系统在小鼠的全身成

像实验中取得了较好的效果。Agrawal等^[77]对激光光源和LED阵列光源的光声成像系统进行了对比实验,证明了LED阵列光源的光声成像系统对浅表皮肤组织的成像效果不弱于激光光源系统,而且可以获得较高的图像帧速率。Tsunoi等^[78]提出了一种基于双波长发光二极管激光的光声成像系统,该系统选用了区分黑色素和血红蛋白的两个波长信号,通过信号对比消除皮肤表面信号,进而对烧伤皮肤组织做出了较为准确的评估。

其他成像方式的光声皮肤成像系统的光路控制主要完成对激光的引导任务,避免激光能量的不必要损失,故而根据光路控制可将其分为光纤束传输系统和空间光传输系统。这两种系统均可实现对激光的引导,保证激光能够准确照射在目标区域。同时,激光路径控制部分往往会加入光束滤波系统,以实现光束质量的改善。为增大光声成像系统的视场范围和保证全视角的均匀激光照射,Sun等^[79]提出了一种光学环形笼式结构的设计方法,如图6(g)所示。该方法将多模光纤分为8个分支,每个分支的激光束经过凸透镜进行激光准直,最终在水箱中央会聚进而照射样本表面。实验测试结果表明,该方法有效提高了激光照明和信号检测效率,同时提高了光声信号的信噪比,为全身皮肤断层扫描系统的光路控制提供了参考。针对嵌入生物组织深层的光能有限的问题,Manwar等^[80]提出了一种手动控制的多角度照明技术,如图6(a)所示。利用铰链将光纤固定到外壳上,使用带有扭力弹簧的金属杆连接换能器外壳和手柄,进而限制成像平面和激光束之间的角度,通过调整金属杆完成对目标区域多个激光束照射重叠区域大小的控制。该技术在体外血管模型实验中有效提高了成像深度。

根据超声换能器可将光声皮肤成像系统分为单单元超声换能器系统和多个单元超声换能器阵列系统。其他形式的光声皮肤成像系统多采用多个单元超声阵列进行信号接收,超声换能器的具体形式包括环形换能器阵列、线阵超声换能器、半球型超声换能器等^[28]。几种换能器的结构如图6(b)~(d)所示。

利用环形换能器阵列和线阵超声换能器可以获得目标区域的二维光声图像,但若获取目标皮肤区域的三维光声图像,则往往需要借助扫描平台进行多次扫描操作,进而将多个二维光声图像进行组合处理。半球型超声换能器可以直接实现目标区域内皮肤组织的三维光声成像。Nagae等^[68]提出了一种具有高密度排列的半球形探测器阵列换能器,该换能器由布置了1024个通道传感器的环氧树脂半球组成,可用于对人体四肢血管的光声成像。Nagae等通过实验得到了手掌和脚部血管的高质量静止光声图像和运动光声图像。现有换能器不局限于以上三种,根据不同的临床需求,相关人员研发了不同形式的超声换能器。Zafar等^[81]针对当前光声断层系统成本较高的问题,提出了

一种由16个单晶探头组成的低成本光声断层扫描系统。该系统的超声检测单元呈环状排列分布,同时,该系统利用充满蒸馏水的水箱进行超声耦合,在保证成像性能的前提下大大降低了环形阵列系统的成本。Na等^[82]提出了一种呈半球形排列的大规模平行超声换能器,并将基于该超声换能器的光声断层扫描系统应用于人脑成像,为现有人脑部皮下组织检测面临的价格高昂、设备笨重等问题提供了解决思路。针对线性阵列光声成像系统面临的光声图像质量受有限覆盖视角影响的问题,Duan等^[83]提出了一种双曲线阵列换能器,如图6(e)所示。该换能器对线性阵列进行了物理弯曲,使其更利于横向和仰角方向的球面聚焦,增大了对颈部动脉光声信号的接收范围,为人体颈部、前臂等部位的皮下血管成像提供了实现途径。Bai等^[84]提出了一种可调焦的光纤激光超声换能器,该换能器可以根据不同位置光纤束的弯曲曲率来调整激光器焦点和光声信号接收范围,有效提高了皮下血管的光声图像分辨率。为了解决光声断层成像中的有限视图伪影问题,Kratkiewicz等^[85]提出了一种稀疏分布的单晶超声换能器。该换能器由50个频率为5 Hz的单晶传感器组成,这些单晶传感器安放于距半球形圆形顶帽等距的空心空间内(如图6(f)所示),增加了球形目标区域成像的视角范围,并可得到中心区域较深层次组织的光声图像。基于该超声换能器的成像系统适用于对脑部和乳腺等部位皮肤组织的成像。Guan等^[86]提出了一种基于柔性光纤激光器的超声换能器,该换能器通过检测射频的频率来检测超声压力进而将空间超声响应转化为所需的正弦信号,同时通过弯曲光纤来实现自由调谐。该方法为皮肤成像系统的可穿戴化发展提供了思路。Liu等^[87]提出了一种可连接的透明超声换能器,该换能器由柔性透明器件组成,可以较好地透过光信号,有利于系统进行光声和光学相干双模态成像。

其他成像方式的光声皮肤成像系统的数据采集部分与光声皮肤显微成像系统相似,但由于前者可以直接生成二维光声图像,故其可以通过增加采集系统的通道数量来加快图像的处理速度,适用于大面积皮肤组织的快速成像。目前应用较广的是128路和256路通道数据采集装置^[88-89],这两种通道类型的采集装置都可以满足实时成像的需求。

在其他成像方式的光声皮肤成像系统中也存在一部分系统需要对不同的皮肤部位进行成像操作,因而需要合适的扫描方式配合系统工作。根据扫描方式的不同,可以将其他成像方式的光声皮肤成像系统分为基于机械扫描方式、基于混合扫描方式和基于特殊扫描方式的系统。基于机械扫描方式的系统以高精度步进电机式和手持式为主,前者精度较高但器件体积往往较大,不便于移动,后者体积较小,使用较为灵活。基于混合扫描方式的系统与光声显微皮肤成像系统类

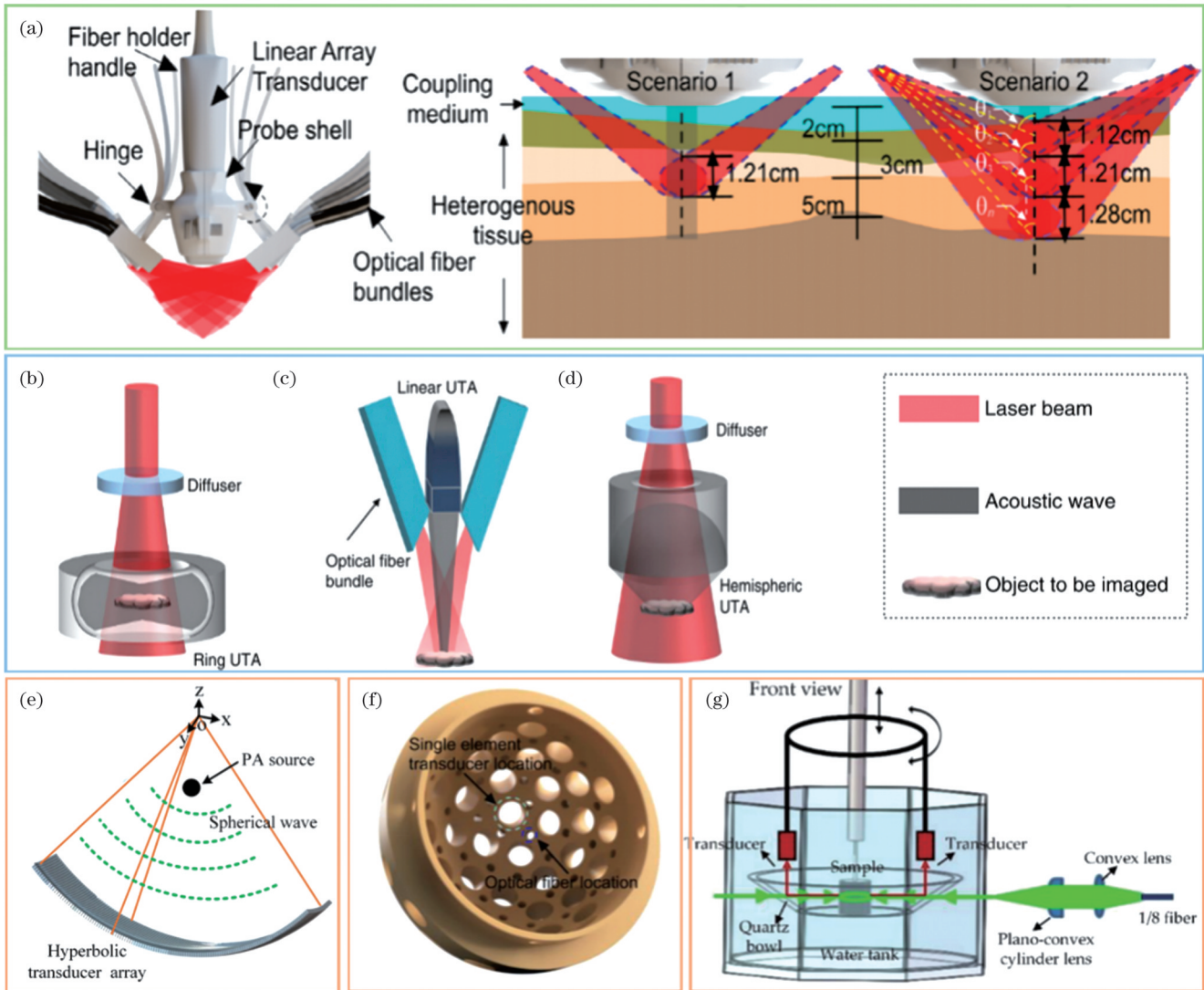


图6 激光照射方式以及几种其他光声皮肤成像系统超声换能器示意图。(a)手动控制的多角度照明技术^[80],左侧为探头结构,右侧为调整目标区域照射角度示意图;(b)环形超声换能器^[28];(c)线阵超声换能器^[28];(d)半球型超声换能器^[28];(e)双曲线阵列换能器^[83];(f)安放稀疏单晶探头超声换能器的半球形圆形顶帽^[85];(g)光学环形笼式结构照射法^[79]

Fig. 6 Schematic diagrams of laser irradiation modality and ultrasound transducers of several other photoacoustic skin imaging systems. (a) Manually controlled multi-angle lighting technology^[80], the left side is the probe structure and the right side is the diagram of adjusting irradiation angle of target area; (b) ring ultrasound transducer^[28]; (c) linear array ultrasound transducer^[28]; (d) hemispherical ultrasonic transducer^[28]; (e) hyperbolic array transducer^[83]; (f) hemispherical rounded top hat for placement of sparse single crystal probe ultrasound transducer^[85]; (g) optical cage irradiation method^[79]

似,可利用其他机械结构完成光栅的扫描。Stylogiannis等^[90]使用4个光纤束与 $x-y$ 载物台结合,完成对目标组织的光栅扫描,获得了皮肤血管系统的光声信号,进而完成了光声图像的重建。基于特殊扫描方式的系统可以根据成像目标的不同对扫描结构进行改变。Xing等^[91]针对光声皮肤成像系统采集信号过程中外力干扰的问题,提出了一种基于六自由度协作机器人和六维力传感器的光声成像系统。该系统以六维力传感器的检测数据为反馈源,采用装有探头的机械臂完成对外表皮肤接触力的控制,实现了成像过程中系统力度和位置的自动调节,有效减小了由力度不均衡引入的噪声干扰,提高了光声图像的空间分辨率。

综合上述不同组成部分的系统分类,可对目前性能较好的其他成像方式的系统进行硬件性能分析,分析结果如表2所示^[68,70,90,92-93]。Wang团队^[92]提出了一种高速三维光声断层成像系统,其成像原理为光声断层成像,采用的是Nd:YAG激光器。在该系统中,4个弧形超声换能器阵列固定于半球形旋转机构上,以此完成中心区域光声信号的密集采样。该系统可以得到大鼠肝脏血管结构的清晰图像。Nagae团队^[68]提出了一种便于人体四肢成像的3D宽视场光声系统,该系统的成像原理同样为光声断层成像。相比于高速3D-PAT,其成像深度较小,静态分辨率较为不足,但其视场更为开阔,有利于四肢血管成像;同时,该系统可以

得到直径为 20 mm 的视场范围内的动态光声图像,满足对血管疾病进行实时观察的需求。Stylogiannis 团队^[90]提出了一种频谱多路复用的光声断层成像系统 (FWMOT),该系统可用 4 种波长对皮肤微血管进行光声成像。相比于前两种系统,该系统可以得到分辨率更高的光声图像。该系统采用二极管激光器,有利于系统体积的减小,但该系统的成像深度较小,并且只能得到二维光声图像。Kim 团队^[93]将光声与超声 (US) 结合起来,提出了一种全景体积临床 PA/US 手持系统。该系统将手持扫描仪与步进电机相结合,通过多次 PA/US 扫描实现较大视场覆盖。相比单一的光声断层成像系统,该系统可以获得深层组织的高分辨率光声图像,而且可以实现三维成像。相比其他系

统,手持式系统的体积更小,更具便捷性。Zhou 等^[70]将全光学集成光声 (AOPA) 与光学相干断层扫描 (OCT) 结合,提出了 AOPA/OCT 系统,该系统保留了显微系统的高分辨率特点。相比其他系统,该系统具有较高的分辨率,但成像深度较浅,不利于深层组织成像,且视场较小。对于大面积皮肤组织的成像而言,超声/光声成像系统具有较为明显的优势,而且目前已有一些成熟产品,如广东光声科技有限公司的多模态光声成像系统、iTheraMedical 公司的 MSOT 系统、Philips Healthcare 公司的 iU22 系统、Verasonic 公司的 VevoLAZR 系统、迈瑞公司的 Reaona 7 系统^[36],此类系统在皮肤和其他部位组织的光声成像中均取得了较好的效果。

表 2 几个现有其他成像方式的光声皮肤成像系统的性能对比

Table 2 Performance comparison of several existing photoacoustic skin imaging systems with other imaging modalities

Ref.	Imaging principle	Resolution /mm	Imaging depth /cm	Dimension	Scanning method
[92]	PACT	5	1.2-5	3D	Half-spherical rotation
[68]	PACT	3-6	2	3D	Fixed scanning
[90]	PACT	1	0.75	2D	Raster scanning
[93]	PACT US	1	2.86	3D	Mechanical scanning
[70]	AOPA OCT	0.0125	0.2-0.7	3D	Mechanical scanning

3 光声皮肤成像技术相关算法

光声皮肤成像主要依靠换能器接收到的目标组织产生的光声信号进行分析处理进而重构出所需的光声图像,由于采集到的光声信号为传播后的超声信号,而光声图像的本质是目标组织光吸收系数分布情况的映射,该参量与组织内初始的声压分布有直接关系,故需要设计可靠的光声图像重构算法来实现由采集的光声信号反向计算得到对应的初始声压分布。根据系统的成像模式,图像重构算法大体可分为合成孔径聚焦算法和光声断层成像两大类,前者主要适用于单阵元探测的显微成像系统和线性阵列的成像系统,后者主要适用于弧形或球面阵列的光声成像系统。现有图像重构算法经过不断的改进发展,取得了一定成果,本节从重构算法对最终光声图像性能影响的角度入手,从分辨率提升、成像深度提升、去除噪声三方面对现有算法进行阐述。

3.1 分辨率提升算法

空间分辨率是衡量光声图像性能的重要指标,它不仅受硬件系统的影响,还受重建算法准确度的影响,初始声压计算准确度越高,图像中不同部位的光吸收信息越贴近真实情况,呈现出的图像越清晰且易于区分,对应的空间分辨率越大。较为经典的算法有时间反演算法^[94]、延迟求和算法^[95]、反投影算法^[96]、迭代重建算法^[97]、合成孔径算法^[98]等。这些算法在图像重构中发挥了较为关键的作用,有效提升了光声图像的质

量,但其满足的先决条件较为理想化,而实际临床数据存在诸多限制,如有限的带宽^[99]、视场受限^[100]、错误的模型假设^[101]等,从而使得算法的实际效果与预期效果相差较远。在皮肤检测任务中,需要对各种组织进行区分,对分辨率的要求较高,故而传统算法在实际皮肤成像系统中难以满足分辨率的要求。

Li 等^[102]提出了一种基于虚拟探测器的合成孔径技术,通过在探头焦点位置设立虚拟探测器的方法来解决光声显微系统中由有限焦深导致的离焦区域图像分辨率不理想的问题,将横向分辨率由原本的 49~379 μm 提高到了 46~53 μm ,但需要以分辨率各向异性为代价来减轻图像的模糊程度。Deng 等^[103]先后提出了二维合成孔径聚焦技术和自适应合成孔径聚焦技术^[104],前者将最终二维孔径成像的横向分辨率提高到了约 80 μm ,并在小鼠背部皮下微血管成像实验中得到了验证;后者针对前者焦点外分辨率比焦点处分辨率低的问题进行了改进,可自适应各个皮下分支血管的光声成像,在体模实验中将切面方向上图像的横向分辨率进一步提高到了 49.5 μm 。Turner 等^[105]提出了加权合成孔径聚焦算法,通过补偿重聚焦和通量失真进一步提高了光声图像的分辨率。

Tang 等^[106]提出了一种差分光声显微成像算法,该算法可以增强光声图像的边缘信息,同时可以提高最终成像的空间分辨率,将 PAM 系统的横向分辨率提高到几微米。Chen 等^[107]提出了盲反卷积算法,通过寻找系统的点扩散函数和原始真实对象的最佳估计来

搭建原始真实图像与调整后图像的关系,从而有效地提高了光声图像的空间分辨率和焦点深度。该算法的横向分辨率相比于传统重建算法提高了 2 倍,可以得到分辨率为 $3.04\ \mu\text{m}$ 的光声图像。Zhu 等^[108]提出了一种多视图反卷积方法并采用该方法完成了光声图像的重建工作。该算法通过多视角对目标区域进行成像操作,通过不同视角的重建光声图像去卷积来分辨不同的组织吸收团。与传统的 OR-PAM 声学测定相比,该方法使三维光声图像的轴向分辨率提高了 9 倍,分辨率各向同性提高了 7 倍。Wang 等^[109]在此基础上进行了改进,使用多角度照明的方法解决了前者需要对成像目标进行旋转的问题,并对算法进行了改进,平衡了去卷积精度和系统复杂性,在体模实验中获得了轴向分辨率为 $3.7\ \mu\text{m}$ 和横向分辨率为 $2.7\ \mu\text{m}$ 的光声图像。Schwab 等^[110]提出了加权滤波反向投影算法,该算法在原有滤波反向投影算法的基础上加入额外的权重因子,在一组不完整的数据和对应的真实光源信息下进行优化学习,减小了视场受限对最终图像分辨率的影响,提高了光声图像的分辨率。

随着深度学习的发展,神经网络以其在图像领域优秀的信息处理能力和极快的处理速度受到了光声图像重构研究人员的青睐,其发展使得光声信号数据实时处理成为可能^[111]。Li 等^[112]提出了一种利用神经网络从间接测量数据中恢复原始图像信息的方法,并将其称为“NETT 反问题方法”。该方法通过神经网络对先验知识进行编码处理,而后引入绝对 Bregman 距离作为训练策略学习正则化项(如图 7(a)所示),在稀疏矩阵的神经网络逆问题中取得了较好的效果,并具有较好的收敛性和收敛速度。Hauptmann 等^[113]提出了一种用于实现高分辨率的 3D 图像限制光声测量的深度神经网络,通过迭代方案同时结合梯度信息对有限视图进行补偿处理,使肺部分割血管的光声断层扫描图像实现了较高的空间分辨率,并获得了 41.4 dB 的峰值信噪比。Anas 等^[114]提出了一种基于深度卷积神经网络的波束成形方法,该方法利用密集连接的卷积层来解决训练过程中的梯度消失问题,并在结构高层进行扩张卷积,以此来减小提出特征时对分辨率的影响,最终在模拟数据集上得到了 38.7 dB 的峰值信噪比。Lan 等^[115]对 U 网络进行改进,提出了一种端对端神经网络——DU-net,整体网络与两个并列的 U 网络架构类似。该网络实现了时间序列压力数据与初始压力数据的直接映射,获得了 27.3 dB 的信噪比和 44.47 dB 的峰值信噪比,同时获得了空间分辨率较高的图像。

随着神经网络层数的不断增加,梯度爆炸问题对光声图像重建的影响逐渐引起人们的重视。Feng 等^[116]设计了一种带有残差块的 U-net 神经网络(Res-Unet),以实现端对端重建光声图像。该模型将残差块融入 U-net 架构的收缩和扩展路径中,解决了训练

过程中网络的退化问题,同时在输入的正弦图数据和输出初始声压分布图像之间加入了跳跃连接,以实现图像的直接重建。该网络在毛细血管成像实验中得到了高分辨率的光声图像,获得了 32.49 dB 的峰值信噪比,并且效果优于大部分 U 形重建网络。DiSpirito 等^[117]针对深度学习在提高图像分辨率时会损失成像速度的问题,提出了一种基于深度学习的重建欠采样光声显微图像方法。通过模型对比,他们发现密集型 U 形网络(FD Unet)在平衡分辨率和成像速度问题上有着优良的性能。他们对该网络模块进行了改进,如图 7(b)所示,改进网络在小鼠微血管成像实验中提高了最终的成像分辨率和成像速度,获得了 36.2 dB 的峰值信噪比。Zheng 团队^[118-119]针对线性阵列光声断层成像系统中仰角分辨率较差的问题,先后提出了 Deep-E 模型(如图 7(c)所示)和改进的 Deep-E 模型。前者通过使用轴向和仰角平面上的二维切片进行模型训练来提高分辨率,后者则直接将三维数据输入模型并融合三维焦线重建算法进行训练操作,进一步提高了成像分辨效率,在人体乳腺皮肤血管成像中取得了较好的光声成像效果,并获得了 38.78 dB 的峰值信噪比。

3.2 成像深度提升算法

光声皮肤成像系统往往需要对深层组织进行成像分析,故成像深度是人们重点关注的一个重要方面^[28]。除了可以采用增加激光照射强度、使用多波长激光照射以及使用低散射的贝塞尔光束等方法外,还可通过压缩感知^[120]、波束合成^[121]、多信息融合^[122]等方法来提高成像深度。前两种算法虽然可以取得一定的效果,但对成像深度的影响有限,现有算法主要从多信息融合角度进行改进和创新,使最终光声图像的成像深度有了较大提升。

Zhang 等^[123]提出了一种皮肤轮廓自动检测算法,该算法通过分析皮肤表面和下层血管产生的光声信号振幅之间的关系对皮肤轮廓进行估计,换能器能够在检测过程中跟踪目标区域移动,实现更好的聚焦,从而提高了成像深度。但是,此方法本质上与压缩感知方法类似,对成像深度的提升十分有限。Shi 等^[124]提出了一种用于贝塞尔光束系统的非线性方法,该方法基于 Grueneisen 弛豫效应将 OR-PAM 的焦点深度拓展到 1 mm,进而提高了成像深度。对于光声显微成像而言,其成像深度受聚焦能力的限制,强聚焦能力往往需要牺牲对不同方向深度信息的获取能力。为了解决这一问题,Cao 等^[125]提出了基于主成分分析融合的三维信息融合方法。其原理为:获取不同焦距下的三维血管数据,将其按照同一位置的切片进行融合组合,在保持高分辨率的同时得到了深层次组织的光声图像。Chen 等^[126]提出了一种多焦点图像融合算法,该算法将不同焦点位置的成像图像通过交叉双边滤波器进行二维图像融合,最后在融合的切片上实现三维光声图像的重建。该算法有效保留了有用的光声信号,并显著

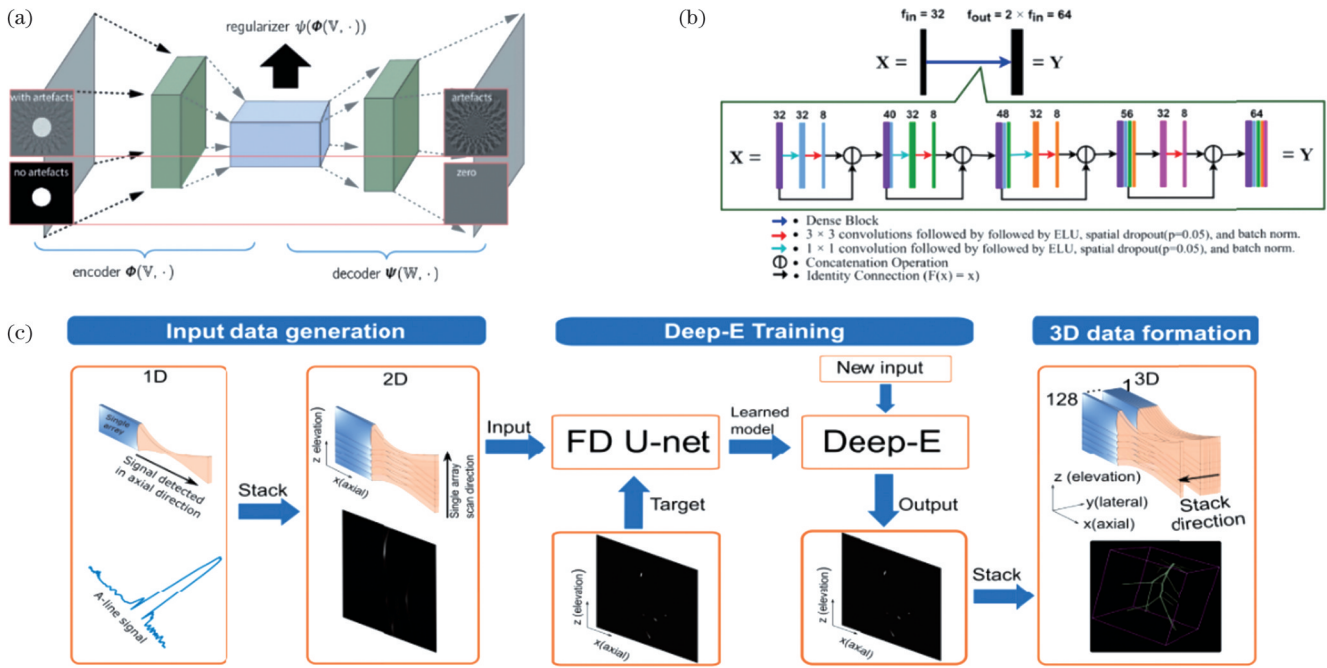


图 7 几种提高成像分辨率的深度学习方法结构图。(a)NETT 编解码训练策略框架图^[112];(b)FD Unet 密集块细节展示图^[117];

(c)Deep-E 训练和工作流程示意图^[118-119]

Fig. 7 Structures of several deep learning methods for improving imaging resolution. (a) NETT code/decode training strategy framework diagram^[112]; (b) FD Unet dense block detail showing diagram^[117]; (c) schematic diagram of Deep-E training and workflow^[118-119]

提高了成像深度。

神经网络在光声图像成像深度提升方面也发挥着较大的促进作用。Li等^[127]提出了一种基于卷积神经网络的端对端通用融合框架,该框架利用卷积层从光声图像中提取有用信息,之后根据目标任务进行特征融合,进而完成低结构信息图像向高结构信息图像的转换,使得深层次组织的光声图像成为可用图像,从而实现成像深度的提升。之后,该团队又提出一种融合不同二维光声体积的方法^[122]。该方法将二维图像映射为三维问题,通过神经网络进行融合训练,完成二维光声图像的融合重建。Yazdani等^[128]针对深层次组织光声图像成像较差的问题提出了一种同步降噪和定位网络(SDL)架构,该网络由一个共享的编码器和两个并行解码器构成,第一个解码器负责深层组织图像的噪声去除,第二个编码器负责对目标区域进行定位,以此来获得深层次目标被噪声遮盖的详细信息。同时,他们使用不同深度的模拟光声数据集对模型进行训练,以更好地获得不同深度处的光声图像。实验测试结果显示,在大于 40 mm 深度的目标区域得到了质量较好的光声图像。Meng等^[129]针对传统 AR-PAM 系统在深焦区域或失焦区域光声图像重建效果欠佳的问题提出了一种两阶段深度学习重建策略,第一阶段深度学习用于重建远离焦点区域的图像从而提高远离焦点 2 mm 区域的成像分辨率,第二阶段深度学习用于重建接近焦点区域的图像。为了更好地利用光声正弦图像中的信息,Meng等开发了

一种带注意力机制的残差 U-net 网络结构,并将其命名为“ResUnet-AG”。该网络通过注意力机制保证学习时忽略背景和其他噪声信息,以此提高深层次组织区域的成像效果。该网络将 AR-PAM 的景深从 1 mm 拓展到 3 mm,进而提高了成像深度。Gao等^[130]基于多层皮肤的光学特性和声学特性提出了一种四维光谱空间成像的光声皮肤镜计算方法(如图 8 所示),该方法根据不同层次皮肤组织的性质来构建计算模型,用计算模型获得的数据集进行神经网络的训练,有效提升了最终成像的质量,将光声皮肤显微成像的成像深度提升了约 1 mm。

除了融入神经网络方式外,近年来一种能够极大提高成像深度的金字塔结构的融合思路被提出^[131]。Song等^[132]建立了一种低通金字塔融合比率的方法,其原理为:在不同焦点处获得同一区域的源图像,为每个源图像构建一个低通金字塔比率并构建金字塔融合比值,通过比值恢复即可得到融合光声图像。融合图像不仅具有单一光声图像的各种性质,而且在不牺牲横向分辨率的情况下可将成像深度扩大 2 倍。Li等^[133]提出了一种基于拉普拉斯金字塔变换的三维信息融合方法,该方法将获取到的光声信号解算出的层析特征信息进行拉普拉斯金字塔变换和数据融合,最终得到完整的深层次组织的三维高分辨率光声图像,在不牺牲横向分辨率的情况下将 OR-PAM 系统的成像深度提升了 1 倍。

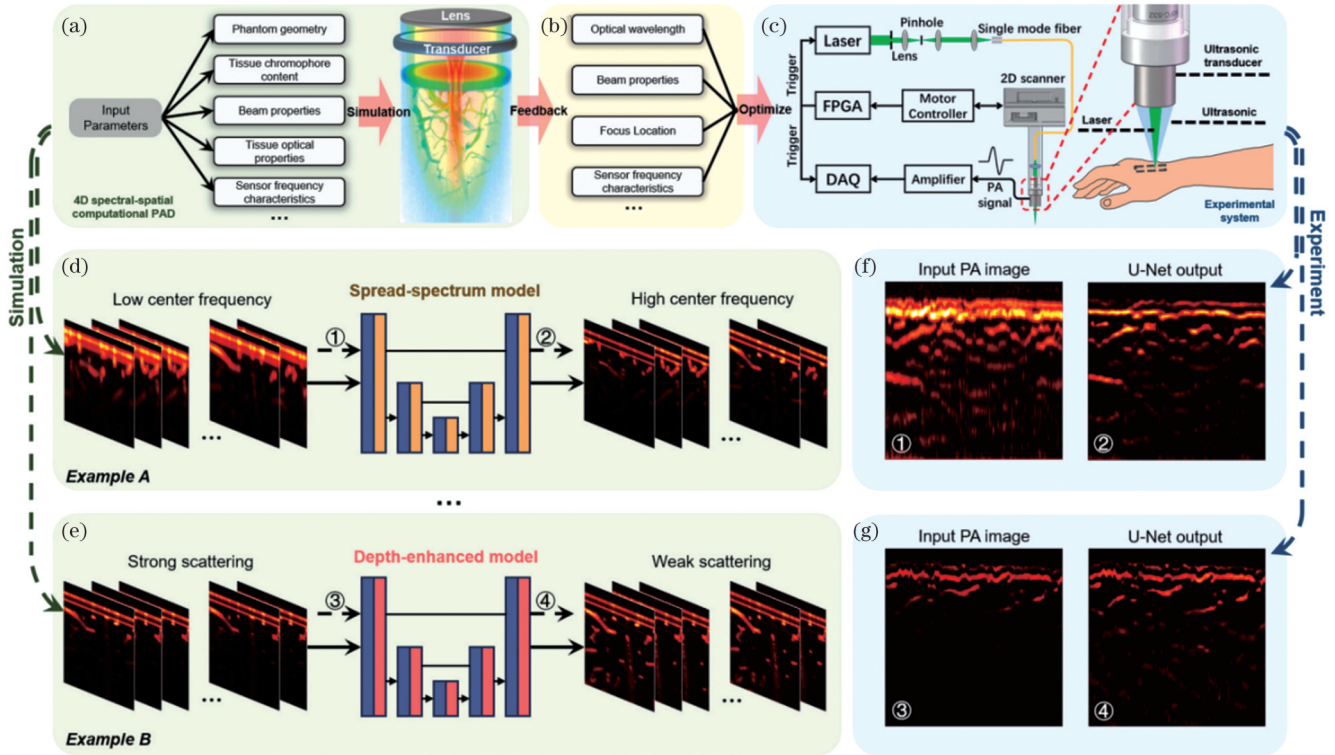


图 8 四维光谱空间成像计算方法结构图^[130]。(a)数据采集设置相关参数,并显示模型中准直高斯光束下模型光场和探测器声场的分布;(b)相关性能优化参数;(c)实验系统;(d)训练扩频网络模型;(e)训练深度增强网络模型;(f)扩频网络模型输出结果;(g)深度增强网络模型输出结果

Fig. 8 Structure of the four-dimensional spectral spatial imaging computational method^[130]. (a) Data acquisition sets the relevant parameters and displays the distribution of the model light field and detector acoustic field under a collimated Gaussian beam in the model; (b) relevant performance optimization parameters; (c) experimental system; (d) training spread-spectrum network model; (e) training depth-enhanced network model; (f) spread-spectrum network model output results; (g) dept-enhanced network model output results

3.3 去除噪声算法

噪声对重构的光声图像有着极大影响,噪声的存在将导致最终生成的图像中产生大量伪影,进而干扰对皮肤相关组织疾病的分析。噪声的产生原因除了光声系统硬件限制外,更多的是光声信号相位不匹配。光声信号相位通常会由于声速不均匀以及在目标皮肤组织中散射而产生失真^[134],进而导致实际的相位无法达到预期。传统的噪声去除方法通常采用高斯、汉宁、汉明变迹等滤波器进行改善^[135],此类方法虽然可以取得一定效果,但往往需要牺牲空间分辨率来去除伪影。

Rejesh 等^[136]提出了基于去卷积的光声重建算法,该算法利用 Tikhonov 正则化去除卷积的方法来校正光声信号,从而滤除噪声。该方法可使图像不受激光脉冲宽度或形状的影响,减小了模糊效应对重建图像的影响。Wang 等^[137]提出了基于焦线的三维图像重建和相干加权法。相干因子可以从延迟数据的空间频谱中推导出来,将低频分量表示成沿着合成方向的相干和,将高频分量表示成从其他角度散射的信号的非相干和,则相干因子便可定义为相干和的平方与非相干和之比,从而解决由相位不匹配造成的伪影问题。焦线可以提高成像质量,使分辨率提高到声焦点大小。

通过两种算法组合,将信噪比提高到了 245 dB。Cheng 等^[138]针对采集过程中人体运动带来的噪声影响,提出了一种适用于光声皮肤镜的亚像素级在线运动校正算法,该算法在数据采集过程中进行运动校正处理。他们通过人体皮肤数据对该算法进行了验证,结果显示,该算法可以有效提升光声图像效果,相比无运动校正算法,其峰值信噪比提高了 47.7%,达到了 42.64 dB,具有较强的鲁棒性。为了解决骨组织光声成像中光沉淀的干扰问题,Feng 团队^[139]提出了一种以 Nakagami 统计为基础的光声光谱方法,并基于该方法的统计曲线对骨组织中化学成分的变化进行测定,同时在高光学散射的骨组织实验中进行了有效的分子表征。结果表明,该方法具有较强的抗干扰能力。Hakazadeh 等^[140]针对图像重建过程中捕获到无关的波纹 PA 信号导致的图像伪影问题设计了一种光声信号恢复算法(如图 9(a)所示)。该方法将传统光声图像算法的结果作为输入,通过掩模来提取吸收器位置的信号,进而消除不需要的波纹。人体前臂的体内实验结果显示,该算法相比传统算法得到了噪声更低的图像,对背景噪声伪影的去除在 80% 左右。

在对光声信号进行滤波处理方面,研究人员通过

深度学习的方法来区分目标区域的光声信号与混入其中的噪声,并取得了较好的效果。Allman 等^[141]提出了一种基于卷积神经网络(CNN)的去除伪影方法,该方法将去除伪影任务转化为分类任务,通过大量数据训练来学习真实目标值和伪影的差异,从而完成对二者的区分。在-9 dB 信道信噪比的体模实验中,该方法实现了 98% 的正确率,有效消除了反射伪影,但该方法依赖于 CNN 本身的性能,对输入数据的要求较高且泛化能力较差。Lan 等^[142]针对某些目标区域不适合定位且视野有限的问题提出了一种去除伪影的新型网络结构 Y-Net。该网络框架对 CNN 架构进行了改进,将两个编码器与一个解码器的路径结合,以便更多地获取原始数据和波束成形数据的信息,从而优化原始数据与波束成形图像,完成初始声压分布图像的重建。该网络架构经过了消融实验的检验,获得了 21.64 dB 的峰值信噪比,实验测试结果显示其性能优于 U-Net 等网络架构(峰值信噪比为 19.88 dB),为不便于定位的皮肤成像区域的成像提供了可行方案。

近年来,越来越多的学者对光声成像临床中的实际约束条件进行了思考和研究,并对不同约束条件下

的噪声去除问题提出了对应的解决思路。Hakakzadeh 等^[143]针对圆视角光声成像系统中声学检测器数量过多的问题提出了伪影去除因子,该因子由边缘检测图像滤波器和应用于反向投影信号的标准差滤波器组合形成,可以去除由减少声学检测器导致的条纹伪影,降低了系统成本并减小了条纹噪声对最终成像的干扰。相比于传统的反投影算法,其将结构相似指数度量提高了 100%,并获得 0.85 的广义对比信噪比。在临床光声成像过程中换能器检测到的声波往往是稀疏采样数据,这会导致成像效果不理想。针对此问题,Guan 等^[144]提出了全密集 U-Net 神经网络,将密集连接融入 U-Net 架构的扩展路径中。该网络利用此连接思路减少对冗余特征信息的学习并增加模块之间的信息交流,通过密集连接的方式增强信息的利用效率。在 15 个探测器稀疏采样下,该网络获得了 43.2 dB 的信噪比,解决了由矩阵稀疏导致的噪声干扰问题。Shahid 等^[145]对稀疏数据的欠采样问题进行了深入研究,提出了一种批量重整化聚合残差网络(BRn-ResNet)。该网络对 U-Net 进行了改进,通过引入残差块对网络进行修正,同时通过残差连接来捕获复杂特征,以此提高

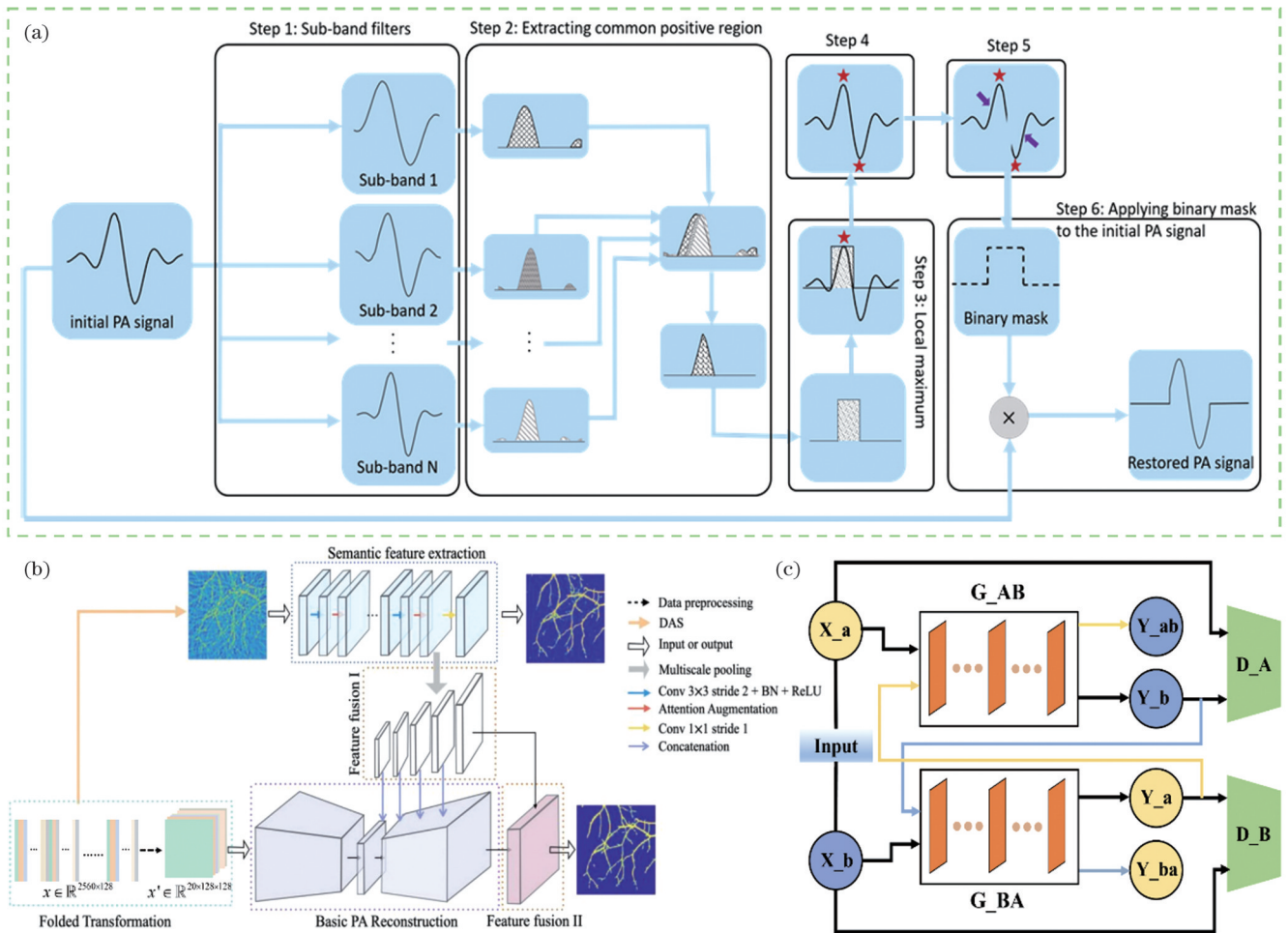


图 9 几种去除噪声方法的结构图。(a)光声信号恢复算法流程图^[140]; (b)AS-Net 网络结构图^[146]; (c)无监督域变化网络框架图^[147]
 Fig. 9 Structures of several noise removal methods. (a) Flowchart of photoacoustic signal recovery algorithm^[140]; (b) As-Net network structure diagram^[146]; (c) unsupervised domain change network framework diagram^[147]

训练的稳定性,同时消除稀疏数据带来的伪影。该网络将结构相似指数度量增大到了 0.97。Guo 等^[146]针对稀疏光声信号的伪影问题提出了一种多特征融合光声重建注意力引导网络(AS-Net)。该网络将稀疏原始光声信号和原始光声图像作为输入,通过多注意力机制引入不同的特征,如图 9(b)所示。同时,他们设计了一种折叠变化方法,用此方法来获得非对称矩阵信息的维数,从而完成网络运算,减少了全连接结构导致的模型参数过多的问题。他们采用模拟光声数据进行了验证,结果显示,AS-Net 获得了 59.9 dB 的信噪比,得到了较好的重建图像。

以 U 形网络为基础的监督式学习方法对噪声区分有着较好的效果,但其学习方式依赖于用于训练的样本数据,所选样本数据的优良性直接影响着模型的训练效果。Lu 等^[147]为克服这一限制提出了无监督式去噪方法,如图 9(c)所示。该方法使用基于循环生成对抗网络的图像域变换方法对体内实验数据进行评估分析,去除了由有限视图测量数据引起的噪声伪影。实验证明其成像性能与监督式学习的方法基本持平,但其具有更高的灵活性,为临床皮肤成像系统重构低噪声光声图像提供了借鉴。

除了上述三种性能提升外,光声图像重建过程中的图像分割任务也极为重要。在人体光声皮肤成像过程中,内部结构组织的光声信号往往被皮肤表层组织的光声信号所掩盖,导致内部结构组织在光声图像中无法正常显现,故而皮肤成像中的血管分割任务也极为重要。Raumonon 等^[148]设计了一个分类过程并用其对皮肤血管网络进行了分割。该分类过程包括平滑和过滤数据、聚类、聚类的容器分割、填补分割数据空白 4 个步骤,通过计算每个像素的置信度和可靠性估计值实现分割,在传统分割任务中该方法表现出了较好的分割效果。Ly 等^[149]提出了一种基于改进 U-Net 网络的深度学习模型,该模型通过提取皮肤和下层血管生成的光声信号振幅之间的关系特征来实现对下层血管和皮肤表层组织的分割,从而提升了最终的光声图像质量。Ly 等通过实验验证了该方法可在大尺度光声图像上实现实时语义分割。

4 光声皮肤成像的临床应用

随着光声皮肤成像硬件系统和图像重建算法的不断发展与完善,其在多种皮肤疾病上的临床应用价值逐渐被人们所关注。本文将皮肤疾病分为皮肤癌和其他皮肤病两个类别,分别对代表性皮肤疾病的光声成像技术的临床应用进行综述。

4.1 皮肤癌

2021 年美国癌症协会的黑色素瘤皮肤癌统计数据 displays,黑色素瘤是皮肤癌中一种最致命的形式。黑色素瘤的主要特征是细胞分裂基因发生突变导致的黑色素细胞分裂失调。黑色素瘤蔓延具有不可控性,若

任由这种失调继续在体内蔓延,则可能会对患者造成致命影响^[150]。因此,降低死亡率的最佳方法是在转移前检测并治疗早期黑色素瘤。传统活检的诊断准确性依赖于医生的技能和经验^[151]。传统的手术分层移除治疗方法由于较长的手术时间和专业培训而受到限制。光声皮肤成像技术可以在手术之前准确评估皮肤癌的范围和深度,帮助医生精确定义切除范围,从而提高清除率,具有较高的临床价值。

国内外针对光声成像技术在黑色素瘤检测上的应用进行了诸多探索,目前其在黑色素瘤检测上的应用大致可以分为两个方面^[152-156]。一方面,黑色素瘤中存在大量具有敏感光吸收特性的黑色素,因此具有较高穿透深度的光声成像技术成为了纵向检测黑色素瘤的理想方法。一项研究发现,术前对黑色素瘤进行光声扫描可以比较准确地测量病灶的厚度,并且能够从结构上区分原位黑色素瘤和侵袭性黑色素瘤^[157]。光声皮肤成像技术已经在描绘色素性病变下边界方面展现出巨大优势,而且能够揭示病变进一步侵袭的倾向,这对于诊断、分期和治疗评价起到了关键作用。另一方面,光声成像技术还可以分析肿瘤周边的血管情况,因为黑色素瘤的病理特征还表现为新生血管形成,线状不规则血管是最常见的病变血管结构(占比约为 33.3%)^[158]。与正常组织相比,恶性肿瘤四周的血管更加致密且无组织^[64]。黑色素瘤模型及其光声图像如图 10(a)所示^[159-160]。肿瘤内高密度的血管增强了光声成像图像的对比度,从而使得肿瘤检测成为可能^[7,161]。最近,手持式光声成像系统的开发使得黑色素瘤的临床诊断实现了新的进展^[162-163]。鉴于其在诊断成像技术领域的功能和灵活性,光声成像系统可能很快就会在黑色素瘤诊断领域找到属于自己的一席之地。

鳞状细胞癌是一种常见的皮肤癌,起源于皮肤的表皮鳞状细胞。该病症往往具有局部侵袭性,同时会伴有组织破坏和神经周围浸润症状。鳞状细胞癌如果得不到及时治疗,可能会扩散到身体其他部位,影响器官功能,甚至危及生命。因此,对该病症的检测和治疗非常关键。一项针对眼睑周围鳞状细胞癌的研究显示鳞状细胞癌的光谱特征与周围组织存在明显差异,在 765~960 nm 波长范围内可以通过光声信号的变化区分病变组织和健康组织^[164]。将病变组织与健康组织对比后发现,前者黑色素含量轻微增加,同时胶原蛋白含量显著减少。已有研究人员将此特征作为判断组织是否发生病变的标准。在体外切除鳞状细胞癌的研究中,研究人员发现病变区域和健康组织会产生不同强度的光声信号,从而可以更加清晰地确定肿瘤边界,为临床检测提供更加清晰准确的数据,有利于术前边界划定,提升治疗的成功率^[165]。在另一项将小鼠耳部作为研究对象的实验中,研究人员发现正常组织与病变组织的吸收光谱存在明显差异。这些明显的吸收光谱差异可以作为皮肤癌早期筛查的标准,同时,他们在研

究中还发现随着肿瘤形成时间增加,病变区域会生成新的毛细血管,并且肿瘤组织中的血流速度要高于正常组织,如图 9(b)所示。随着病变时间增加,还会出现患病区域血氧浓度下降的现象^[69]。

基底细胞癌是非黑色素瘤皮肤癌的最常见形式,它起源于表皮最深层的基底细胞,生长缓慢,常发病于头部、颈部和面部^[166]。基底细胞癌的发病率在世界范围内呈上升趋势,给人类社会造成了相当大的负担^[167]。与黑色素肿瘤相比,基底细胞癌的转移风险虽然较低^[168-169],但其局部病变可能会损害身体内部的重要组织。因此,对基底细胞癌的诊断和治疗非常重要。

光声皮肤成像技术的主要优势在于其具有显示分

子变化的能力,从而能够区分健康组织和患病组织。该技术通过高空间分辨率和理想的成像深度可以在成像图片中确定病变组织的边界。一项研究表明,基底细胞癌和健康组织的光谱特征在统计学上存在显著差异。因此,通过光谱解混技术观察不同位置的频谱强度变化,可以较为清晰地分辨出病变组织的边界^[170],如图 9(c)所示。通过光声成像技术的术前应用,可以更加清晰地显示病变组织边界,有利于提高手术治疗的准确性并有效缩短手术时长。此外,可以通过微血管系统的形状和分布模式来区分基底细胞癌病变组织和健康组织^[171]。研究发现基底细胞癌附近的血管呈树状结构,这种特异性血管结构可为诊断基底细胞癌

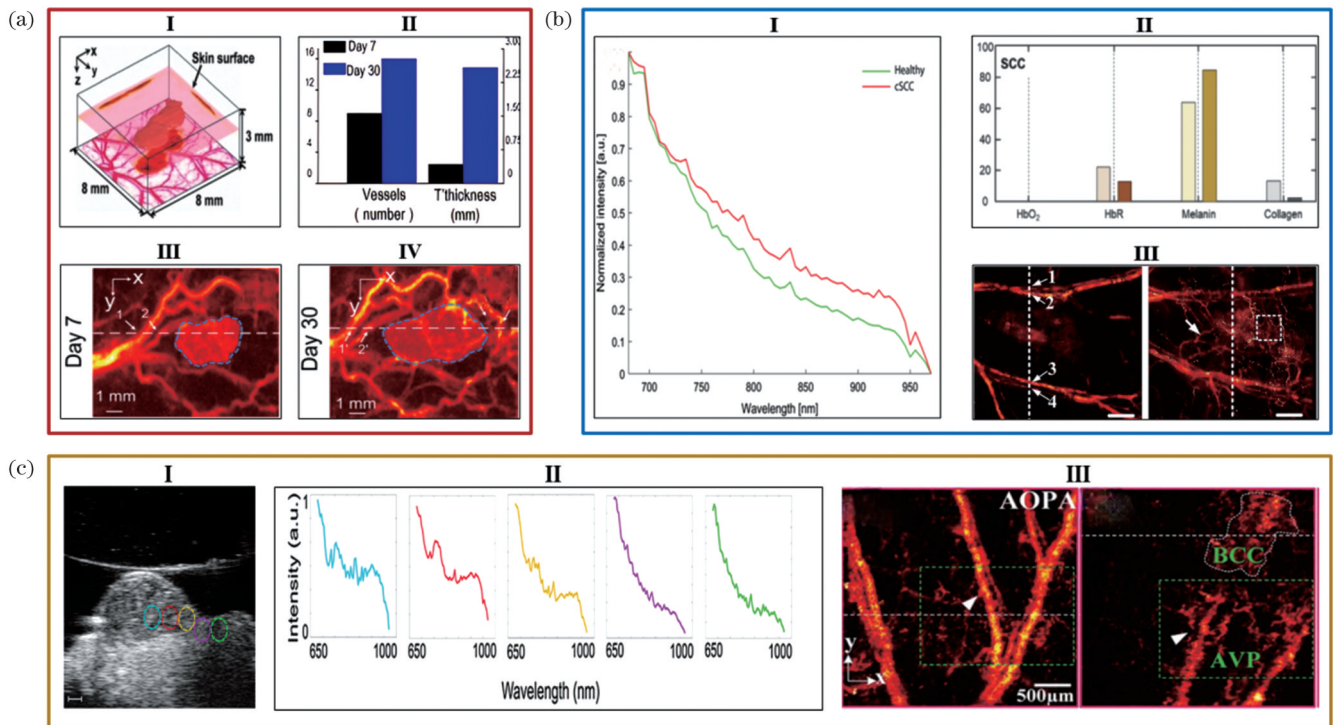


图 10 光声皮肤成像技术在皮肤癌疾病中的应用。(a)黑色素瘤,其中 I 为黑色素瘤的 3D 图像^[159], II 是黑色素瘤血管数量和最大厚度随肿瘤发展时间变化的统计图^[160], III 是第 7 天小鼠体内黑色素瘤的光声图像^[160], IV 是第 30 天小鼠体内黑色素瘤的光声图像^[160]; (b)皮肤鳞状细胞癌,其中 I 为皮肤鳞状细胞癌及其周围健康皮肤的光声光谱(绿线代表健康皮肤,红线代表鳞状细胞癌,在 765~960 nm 波长范围内可以清晰地看出健康组织与病变组织的区别)^[165], II 为鳞状细胞癌病变组织与健康组织中各物质含量的比较^[164], III 是小鼠耳部同一位置的病变区域在第 3 天和第 9 天的成像结果(可以较为明显地观察到血管增生)^[69]; (c)基底细胞癌,其中 I 和 II 显示通过光声光谱可以明显地分辨病变组织与健康组织的边界^[170], III 是小鼠耳部健康血管与基底细胞癌病变部位血管的形态对比^[156]

Fig. 10 Photoacoustic skin imaging application in skin cancer disease. (a) Melanomas, where image I is 3D image of melanomas^[159], image II is statistical graph quantifying the number of blood vessels and maximum thickness of melanomas over time of tumor development^[160], image III is photoacoustic imaging images of melanomas in mice on the seventh day^[160], and image IV is photoacoustic imaging image of melanomas in mice on the thirtieth day^[160]; (b) squamous cell carcinoma of the skin, where image I is photoacoustic spectrum of squamous cell carcinoma of the skin and its surrounding healthy skin (the green line represents healthy skin and the red line represents squamous cell carcinoma, and the difference between healthy and diseased tissues can be clearly seen in the wavelength range of 765–960 nm)^[165], image II is the comparison of each substance's content in squamous cell carcinoma diseased tissues with that in the healthy tissues^[164], and image III is imaging of the diseased area at the same location of the ear of the mice on the third and the ninth day, respectively (vascular proliferation can be more clearly observed)^[69]; (c) basal cell carcinoma, where images I and II show the boundary between diseased and healthy tissues can be clearly distinguished by photoacoustic spectroscopy^[170], and image III is vascular morphology comparison between healthy tissue and basal cell carcinoma lesions in the mouse ear^[156]

疾病提供重要线索^[156]。此外,血管模式的统计分析表明,通过微血管密度^[172]和血管迂曲度^[173]这两项参数能够对基底细胞癌的发病区域进行特异性识别。研究结果表明,基底细胞癌病变组织中的微血管密度沿着血管轴向方向变化较大,同时,与正常组织相比病变组织具有较大的血管迂曲度。

这些研究都阐述了如何将光声成像技术应用到皮肤癌的术前检测和分期诊断上,该技术不仅可以帮助医生更加精准地规划切除手术,还可以进行比较准确的病症分期,及时对患者实施治疗。但是,光声皮肤成像的探测深度还需要进一步提升,以探测体内更多的组织信息^[174-175]。此外,皮肤病变的3D映射对运动比较敏感,在临床检测过程中,患者的呼吸等生理行为可能会使光声图像产生运动伪影^[176]。如何减小运动伪影对重建图像的影响是未来该技术需要突破的技术难关。

4.2 其他皮肤疾病

皮肤病的表现形式是多种多样的,其他非癌症类皮肤病虽然不会像皮肤癌一样危及生命,但也会影响人们的正常工作和生活。因此,无论何种类型的皮肤病,都有根治的必要性。本小节将列举几种常见的非癌症类皮肤病并介绍光声皮肤成像技术在该病症诊断上的应用。

银屑病是一种慢性炎症性皮肤病,表现为受刺激区域红肿并覆盖有白色鳞屑或斑块。其产生的原因是免疫系统功能障碍所导致的持续炎症和过度角质细胞分裂。银屑病的一个主要病症——银屑病关节炎,通常会引起关节疼痛和肿胀^[177]。在银屑病临床诊断过程中,很多能够指示该病症的细微变化往往容易被忽略。研究发现,通过检测疑似患病区域真皮层的血管生成状态可以实现其早期诊断^[178]。相比传统的采用电子显微镜观察银屑病毛细血管祥形态的方法^[179],光声成像技术具有理想的探测深度和空间分辨率,可以探测到皮肤中的血管结构^[58],因此在早期银屑病诊断中显示出了巨大的应用潜力。使用便携式光栅扫描光声介观系统可以根据上皮层血管密度增加和毛细血管弯曲等现象为银屑病的评估提供重要信息^[180]。图 11(a)给出了人体健康皮肤和银屑病病变组织的对比成像结果^[181]。

鲜红斑痣是一种常见的血管性皮肤病变,该病变会随着年龄增长逐渐扩大并恶化为深层组织浸润,进而引起比较严重的综合征。临床医生在对其进行准确分类、优化治疗方案以及量化和评估治疗方面面临很大困难。导致这种情况的主要原因在于常规成像技术无法无创识别病灶真皮处的微血管(直径数十微米),同时也无法精确控制治疗剂量和治疗持续时间,往往会导致治疗时间过长或治疗效果不佳。多项研究表明:1) 利用光声成像技术可以获得鲜红斑痣的光声形态学特征(如表皮厚度、真皮厚度以及真皮中异常血管的直径、密度和深度等),确定皮肤血管病变的光声成

像特征与病理变化、临床表现之间的关系,进而可以用来探索疾病的发病机制和进展过程;2) 可以通过该技术分析不同类型血管参数的差异,建立疾病客观分类和定量评价的图像标准,从而提供更准确的疾病诊断和评估;3) 采用该技术可以检测光动力疗法治疗鲜红斑痣的疗效与病理、生理机制之间的关系,为治疗方案的选择、参数优化和预后评估提供依据。光声技术的发展为了解鲜红斑痣的发病和进展过程,制定监测治疗方案,定量评估疾病的严重程度和预后,提供了重要途径,有望成为指导医生治疗的有力工具^[22,42,46]。

图 11(b)给出了人体健康皮肤和鲜红斑痣病变组织的对比成像结果^[43]。糖尿病足同样也是一种由血管功能改变引发的疾病,其会导致患者足部感觉丧失并发生溃疡,严重时甚至会产生截肢风险。因此,对该疾病进行早期治疗是必要的^[182]。有研究团队展示了一种用于糖尿病患者血管功能障碍监测的光声成像系统,并采用该系统针对 7 例糖尿病患者和 7 例健康志愿者进行了足背脉管系统的多光谱光声图像采集。该系统通过所记录的光声信号强度及变化幅度间接地反映血容量的变化。他们在实验中反复控制血管闭塞和开放,结果发现:动脉闭塞时血液体积减小,导致动脉压缩,光声信号幅度下降;压力释放后,光声信号逐渐恢复,但糖尿病组与正常组的恢复时间有明显差异^[183]。该结果证明了光声成像具有检测糖尿病患者血管功能障碍和评估治疗效果的潜力。

咖啡色斑是一种常见的色素沉积性皮肤病,其致病原因主要是:黑色素过度沉积导致皮肤色素过量,进而出现具有不同大小和轮廓的咖啡色斑块^[184]。基于该疾病的病理特征不难发现,对黑色素沉积浓度和空间分布的检测是判断是否患病以及患病严重程度的关键。目前,利用快速线性共焦扫描光声皮肤镜和多尺度共焦光声皮肤镜已经可以实现非侵入性定量检测咖啡色斑病变皮肤的病理特征,检测结果显示病变区域表皮中含有相对健康皮肤更高的黑色素浓度和更厚的基底层^[46,53],如图 11(c)所示。并且,该技术可以扩展应用于评估更大范围的色素沉着性皮肤病的病症,例如色素痣。另一种较为常见的色素沉积性皮肤病是黄褐斑,该病通常出现于患者面部。该病的发病原因是多种多样的^[185]。实现该病症的正确分型对于临床诊断、选择治疗方法和术后处理等尤为重要。传统的皮肤活检方法由于过于繁琐的操作步骤以及不可避免的侵入性需要被替代,而光声显微成像技术具有良好的临床应用潜力,有望提升目前黄褐斑的临床诊治水平,解决常规技术无法定量区分皮肤中多种内源性色素的难题。根据现有研究,光声显微成像技术可以获得表皮密度、色素沉积深度、血管直径和血管密度等数据,而通过实验发现黄褐斑病变皮肤的平均血管密度是非病变皮肤的 3 倍以上。因此,可以依据血管密度对是否患黄褐斑病进行初步判断。

对于黄褐斑病症的分型,例如区分M型病症与M+V型病症,可以通过检测平均血管直径和血管密度来实现。光声显微成像技术可以在黄褐斑治疗过程中监测病变部位黑色素和血管的恢复状态,因而在未来的临床研究中有望实现动态监控病变过程并调整治疗策略^[186]。

通过本小节的举例论证可以看出,光声成像技术已经在炎症性、血管性和色素沉积性皮肤病的诊断应用上得到广泛认可,针对每种皮肤病的病理特征,相关光声成像设备已被成功开发,并有效满足了临床检测需求。可以预见,基于光声技术的皮肤影像设备具有广阔的发展前景。

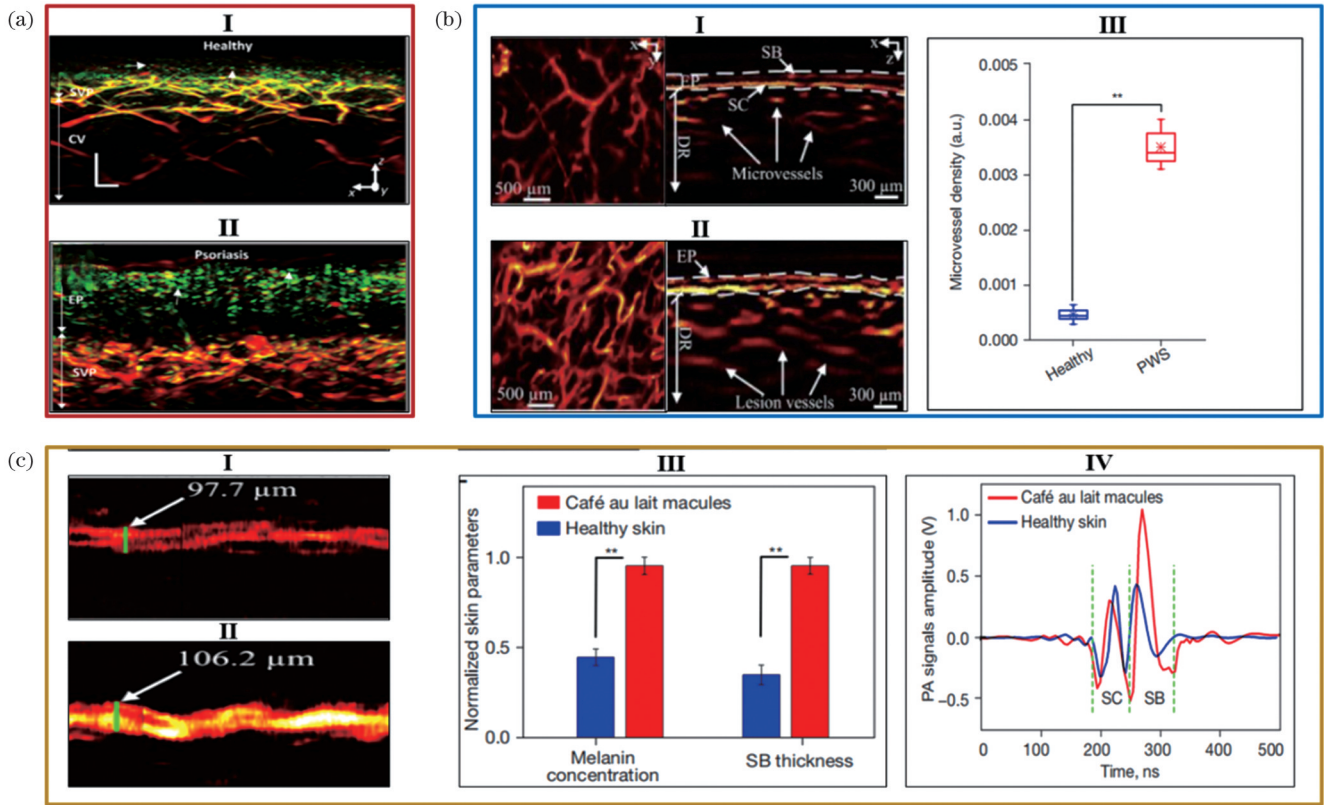


图 11 光声皮肤成像技术在其他皮肤病中的应用。(a)人体健康皮肤和银屑病病变组织的对比成像图^[181],其中 I 为健康皮肤成像图,II 为银屑病病变组织成像图;(b)人体健康皮肤和鲜红斑痣病变组织的对比成像图^[43],其中 I 是健康皮肤成像图(血管数量正常),II 是鲜红斑痣病变皮肤成像图(皮下微血管数量明显增加),III 是健康皮肤和病变组织的微血管密度统计图;(c)人体健康皮肤和咖啡色斑痣病变组织的对比成像图^[46,53],其中 I 是健康皮肤基底层厚度,II 是病变皮肤基底层厚度,III 是健康皮肤和咖啡色斑痣皮肤黑色素含量和基底层厚度的统计对比(蓝色柱状图代表健康皮肤,红色柱状图代表咖啡色斑痣皮肤),IV 是健康皮肤和咖啡色斑痣皮肤沿表皮深度方向的光声振幅分布

Fig. 11 Photoacoustic skin imaging application in other dermatologic conditions. (a) Comparative imaging of human healthy skin and psoriatic lesion tissue^[181], where image I is healthy skin imaging, image II is psoriatic lesion tissue imaging; (b) comparative imaging of human healthy skin and nevus erythematosus lesion tissues^[43], where image I is healthy skin imaged with normal number of blood vessels, image II is nevus erythematosus lesion skin imaged with a significant increase in the number of microvessels in the subcutaneous area, and image III is microvessel density statistic for both healthy skin and lesion tissues; (c) comparative imaging of human healthy skin and café au lait lesion tissues^[46,53], where image I shows the basal layer thickness of healthy skin, image II shows basal layer thickness of lesion skin, image III shows statistical comparison of melanin content and basal layer thickness between healthy and café au lait skin (blue bars represent healthy skin and red bars represent café au lait skin) and image IV shows the distribution of photoacoustic amplitude along the direction of epidermal depth in healthy skin and café au lait skin

5 总结与展望

本文综述了现有光声皮肤成像方式的系统分类以及图像重建算法的性能提升方法,并对光声成像在临床人体研究中的多个应用进行了阐述,分析了光声皮肤成像技术作为一种新兴的成像技术的优势和临床应

用潜力。针对不同光声皮肤成像方式的系统,从各自的系统组成和硬件性能方面详细阐述了各个关键组成环节,总结了各环节的发展状况及其对应解决的现实问题,并且对比了现有较好的整体系统的硬件性能,同时将主流的光声显微皮肤成像系统与其他皮肤成像系统进行了对比,前者更加注重小范围的高分辨率成像,

而后者则更加注重大范围的深层成像或深层组织的高分辨成像。本文就光声成像技术在成像深度、空间分辨率、去除噪声三方面的性能提升,总结了图像重建算法的实现措施,阐述了传统重建算法和引入深度学习的重建算法的优势,前者的处理速度往往较为可观,后者对上述三方面性能的提升更为优秀。同时,光声皮肤成像通过提供生物组织的分子和功能信息,在黑色素瘤、基底细胞癌和银屑病等多种皮肤病临床检测上具有巨大潜力。

应用光声成像技术实现皮肤病临床检验已经成为未来的发展趋势,但现有光声皮肤成像系统仍存在以下 3 个问题:

1) 受实际临床应用中激光光源照射不均匀、皮肤组织内部声传播不均匀和环境噪声等的影响,最终的光声图像中含有较多背景噪声,与期望相差较大。

2) 光声皮肤成像的深度通常在几毫米到几厘米之间,对于更深层组织无法清晰成像,只能用于对浅层组织成像。

3) 应用于临床的光声皮肤成像装置体积较大,相关设备成本较高,而且对使用场所较为严苛,无法在所有医疗机构普及。

为提高光声成像技术在临床实践中的适用性^[33],针对上述问题,未来光声皮肤成像技术的发展需要从以下 4 个方面进行研究和讨论:

1) 考虑临床数据中的动态变化问题,将此影响因素解决方法融入所建模型之中,并进一步探究临床皮肤成像过程中不同组织的光声效应和声传播实际情况,采用实际数据建模,减少重建算法模型实现条件的理想化。

2) 进一步探索多模态成像,利用超声和荧光等其他模态信息对光声图像进行信息补充,以便于实现跨模态、多功能成像的效果。

3) 发展基于柔性材料的超声换能器,解决其面临的不同区域接收角度受限、接收速率较小的问题,使超声换能器贴合身体各个部位,以便于设备的小型化。同时,使用、发展二极管光源,从而实现系统的便携式,降低整体系统的成本。

4) 建立标准化的成像方案 and 数据分析技术,推动光声皮肤成像的临床转化^[187],通过建立共识准则,为图像采集、数据解释提供准确且可重复的方法,促进不同研究之间结果的比较和验证。

总之,光声皮肤成像技术以其优异的成像能力,在技术开发和临床转化方面取得了快速发展,并对医疗保健产生了实际影响。光声成像技术的进一步发展将推动皮肤疾病诊断技术的提升。

参 考 文 献

- Madison K C. Barrier function of the skin: "La Raison d'Être" of the epidermis[J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2003, 121(2): 231-241.
- Proksch E, Brandner J M, Jensen J M. The skin: an indispensable barrier[J]. *Experimental Dermatology*, 2008, 17(12): 1063-1072.
- Lai-Cheong J E, McGrath J A. Structure and function of skin, hair and nails[J]. *Medicine*, 2021, 49(6): 337-342.
- Seth D, Cheldize K, Brown D, et al. Global burden of skin disease: inequities and innovations[J]. *Current Dermatology Reports*, 2017, 6(3): 204-210.
- Raza K, Thambyrajah J, Townend J N, et al. Suppression of inflammation in primary systemic vasculitis restores vascular endothelial function: lessons for atherosclerotic disease? [J]. *Circulation*, 2000, 102(13): 1470-1472.
- Oh J T, Li M L, Zhang H F, et al. Three-dimensional imaging of skin melanoma *in vivo* by dual-wavelength photoacoustic microscopy[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2006, 11(3): 034032.
- Mallidi S, Luke G P, Emelianov S. Photoacoustic imaging in cancer detection, diagnosis, and treatment guidance[J]. *Trends in Biotechnology*, 2011, 29(5): 213-221.
- Steingraber A K, Schelhaas S, Faust A, et al. Molecular imaging reveals time course of matrix metalloproteinase activity in acute cutaneous vasculitis *in vivo*[J]. *Experimental Dermatology*, 2013, 22(11): 730-735.
- Yélamos O, Braun R P, Liopyris K, et al. Dermoscopy and dermatopathology correlates of cutaneous neoplasms[J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2019, 80(2): 341-363.
- Pichi F, Invernizzi A, Tucker W R, et al. Optical coherence tomography diagnostic signs in posterior uveitis[J]. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2020, 75: 100797.
- Elliott A D. Confocal microscopy: principles and modern practices [J]. *Current Protocols in Cytometry*, 2020, 92(1): e68.
- Liu Z H, Lu X Y, Vilette V, et al. Sustained deep-tissue voltage recording using a fast indicator evolved for two-photon microscopy [J]. *Cell*, 2022, 185(18): 3408-3425.
- Li D W, Humayun L, Vienneau E, et al. Seeing through the skin: photoacoustic tomography of skin vasculature and beyond[J]. *JID Innovations*, 2021, 1(3): 100039.
- Christensen-Jeffries K, Couture O, Dayton P A, et al. Super-resolution ultrasound imaging[J]. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2020, 46(4): 865-891.
- Ghita M A, Caruntu C, Rosca A E, et al. Reflectance confocal microscopy and dermoscopy for *in vivo*, non-invasive skin imaging of superficial basal cell carcinoma[J]. *Oncology Letters*, 2016, 11(5): 3019-3024.
- Shirshin E A, Gurfinkel Y I, Priezhev A V, et al. Two-photon autofluorescence lifetime imaging of human skin papillary dermis *in vivo*: assessment of blood capillaries and structural proteins localization[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 1171.
- Schuetzenberger K, Pfister M, Messner A, et al. Comparison of optical coherence tomography and high frequency ultrasound imaging in mice for the assessment of skin morphology and intradermal volumes[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9: 13643.
- Ma H G, Cheng Z W, Wang Z Y, et al. Switchable optical and acoustic resolution photoacoustic dermoscope dedicated into *in vivo* biopsy-like of human skin[J]. *Applied Physics Letters*, 2020, 116(7): 073703.
- Kratkiewicz K, Manwar R, Rajabi-Estarabadi A, et al. Photoacoustic/ultrasound/optical coherence tomography evaluation of melanoma lesion and healthy skin in a swine model[J]. *Sensors*, 2019, 19(12): 2815.
- National Library of Medicine. Skin: medline plus medical encyclopedia image[EB/OL]. (2022-05-31)[2023-10-25]. <https://medlineplus.gov/ency/imagepages/19679.htm>.
- Mohammadi-Nejad A R, Mahmoudzadeh M, Hassanpour M S, et al. Neonatal brain resting-state functional connectivity imaging modalities[J]. *Photoacoustics*, 2018, 10: 1-19.
- Wang L V, Wu H I, Masters B R. Biomedical optics, principles and imaging[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2008, 13(4): 049902.

- [23] Xia J, Yao J J, Wang L V. Photoacoustic tomography: principles and advances[J]. *Electromagnetic Waves*, 2014, 147: 1-22.
- [24] Wang Z, Yang F, Ma H, et al. Bifocal 532/1064 nm alternately illuminated photoacoustic microscopy for capturing deep vascular morphology in human skin[J]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2022, 36(1): 51-59.
- [25] Zhang Z H, Chen W, Cui D D, et al. Collagen fiber anisotropy characterization by polarized photoacoustic imaging for just-in-time quantitative evaluation of burn severity[J]. *Photonics Research*, 2023, 11(5): 817-828.
- [26] Graham M T, Sharma A, Padovano W M, et al. Optical absorption spectra and corresponding *in vivo* photoacoustic visualization of exposed peripheral nerves[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2023, 28(9): 097001.
- [27] Pan S, Wang L, Ma Y Z, et al. Photoacoustic-enabled automatic vascular navigation: accurate and naked-eye real-time visualization of deep-seated vessels[J]. *Advanced Photonics Nexus*, 2023, 2(4): 046001.
- [28] Wang L V, Yao J J. A practical guide to photoacoustic tomography in the life sciences[J]. *Nature Methods*, 2016, 13: 627-638.
- [29] Gao S, Tsumura R, Vang D P, et al. Acoustic-resolution photoacoustic microscope based on compact and low-cost delta configuration actuator[J]. *Ultrasonics*, 2022, 118: 106549.
- [30] Le T D, Min J J, Lee C. Enhanced resolution and sensitivity acoustic-resolution photoacoustic microscopy with semi/unsupervised GANs[J]. *Scientific Reports*, 2023, 13: 13423.
- [31] Bi R Z, Balasundaram G, Jeon S, et al. Photoacoustic microscopy for evaluating combretastatin A4 phosphate induced vascular disruption in orthotopic glioma[J]. *Journal of Biophotonics*, 2018, 11(10): e201700327.
- [32] Bi R Z, Dinis U S, Goh C C, et al. *In vivo* label-free functional photoacoustic monitoring of ischemic reperfusion[J]. *Journal of Biophotonics*, 2019, 12(7): e201800454.
- [33] Hu S, Maslov K, Wang L V. Second-generation optical-resolution photoacoustic microscopy with improved sensitivity and speed[J]. *Optics Letters*, 2011, 36(7): 1134-1136.
- [34] Attia A B E, Balasundaram G, Moothanchery M, et al. A review of clinical photoacoustic imaging: current and future trends[J]. *Photoacoustics*, 2019, 16: 100144.
- [35] Chuangsuwanich T, Moothanchery M, Yan A T C, et al. Photoacoustic imaging of lamina cribrosa microcapillaries in porcine eyes[J]. *Applied Optics*, 2018, 57(17): 4865-4871.
- [36] Maslov K, Stoica G, Wang L V. *In vivo* dark-field reflection-mode photoacoustic microscopy[J]. *Optics Letters*, 2005, 30(6): 625-627.
- [37] 张建辉, 陈宁波, 王柏权, 等. 光声显微成像技术的研究进展[J]. *数据采集与处理*, 2019, 34(5): 771-788.
- Zhang J H, Chen N B, Wang B Q, et al. Advances in photoacoustic microscopy technique[J]. *Journal of Data Acquisition and Processing*, 2019, 34(5): 771-788.
- [38] Maslov K, Zhang H F, Hu S, et al. Optical-resolution photoacoustic microscopy for *in vivo* imaging of single capillaries[J]. *Optics Letters*, 2008, 33(9): 929-931.
- [39] Zhang H F, Maslov K, Stoica G, et al. Functional photoacoustic microscopy for high-resolution and noninvasive *in vivo* imaging[J]. *Nature Biotechnology*, 2006, 24: 848-851.
- [40] 曾思略, 刘良检, 陈涛, 等. 声学分辨的双侧激发光声显微成像技术[J]. *中国激光*, 2022, 49(15): 1507201.
- Zeng S L, Liu L J, Chen T, et al. Acoustic-resolution photoacoustic microscopy with dual-sided illumination[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2022, 49(15): 1507201.
- [41] Wang C C, Guo L L, Wang G, et al. *In-vivo* imaging of melanoma with simultaneous dual-wavelength acoustic-resolution-based photoacoustic/ultrasound microscopy[J]. *Applied Optics*, 2021, 60(13): 3772-3778.
- [42] Ma H G, Cheng Z W, Wang Z Y, et al. Fast controllable confocal focus photoacoustic microscopy using a synchronous zoom opto-sono objective[J]. *Optics Letters*, 2019, 44(7): 1880-1883.
- [43] Ma H G, Cheng Z W, Wang Z Y, et al. Quantitative and anatomical imaging of dermal angiopathy by noninvasive photoacoustic microscopic biopsy[J]. *Biomedical Optics Express*, 2021, 12(10): 6300-6316.
- [44] Cheng Z W, Ma H G, Wang Z Y, et al. *In vivo* volumetric monitoring of revascularization of traumatized skin using extended depth-of-field photoacoustic microscopy[J]. *Frontiers of Optoelectronics*, 2020, 13(4): 307-317.
- [45] Zhang W Y, Ma H G, Cheng Z W, et al. High-speed dual-view photoacoustic imaging pen[J]. *Optics Letters*, 2020, 45(7): 1599-1602.
- [46] Ma H G, Wang Z Y, Cheng Z W, et al. Multiscale confocal photoacoustic dermoscopy to evaluate skin health[J]. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 2022, 12(5): 2696-2708.
- [47] Yang J G, Choi S, Kim C. Practical review on photoacoustic computed tomography using curved ultrasound array transducer[J]. *Biomedical Engineering Letters*, 2022, 12(1): 19-35.
- [48] Zhang E, Laufer J, Beard P. Backward-mode multiwavelength photoacoustic scanner using a planar Fabry-Perot polymer film ultrasound sensor for high-resolution three-dimensional imaging of biological tissues[J]. *Applied Optics*, 2008, 47(4): 561-577.
- [49] Song L, Maslov K, Wang L V. Multifocal optical-resolution photoacoustic microscopy *in vivo*[J]. *Optics Letters*, 2011, 36(7): 1236-1238.
- [50] Li G, Maslov K I, Wang L V. Reflection-mode multifocal optical-resolution photoacoustic microscopy[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2013, 18(3): 030501.
- [51] Ma H G, Yang S H, Cheng Z W, et al. Photoacoustic confocal dermoscope with a waterless coupling and impedance matching opto-sono probe[J]. *Optics Letters*, 2017, 42(12): 2342-2345.
- [52] Cheng Z W, Ma H G, Wang Z Y, et al. 3D depth-coded photoacoustic microscopy with a large field of view for human skin imaging[J]. *Chinese Optics Letters*, 2018, 16(8): 081701.
- [53] Ma H G, Cheng Z W, Wang Z Y, et al. Fast linear confocal scanning photoacoustic dermoscopy for non-invasive assessment of chromotodermatosis[J]. *Applied Physics Letters*, 2018, 113(8): 083704.
- [54] Zhang W Y, Ma H G, Cheng Z W, et al. Miniaturized photoacoustic probe for *in vivo* imaging of subcutaneous microvessels within human skin[J]. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 2019, 9(5): 807-814.
- [55] Ma H G, Xiong K D, Wu J W, et al. Noncontact photoacoustic angiography with an air-coupled ultrasonic transducer for evaluation of burn injury[J]. *Applied Physics Letters*, 2019, 114(13): 133701.
- [56] Chen R M, He Y, Shi J H, et al. Transparent high-frequency ultrasonic transducer for photoacoustic microscopy application[J]. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 2020, 67(9): 1848-1853.
- [57] Dangi A, Cheng C Y, Agrawal S, et al. A photoacoustic imaging device using piezoelectric micromachined ultrasound transducers (PMUTs)[J]. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 2020, 67(4): 801-809.
- [58] Wang Z Y, Yang F, Ma H G, et al. Photoacoustic and ultrasound (PAUS) dermoscope with high sensitivity and penetration depth by using a bimorph transducer[J]. *Journal of Biophotonics*, 2020, 13(9): e202000145.
- [59] Ma H G, Ding R X, Huang Q H. 3D confocal photoacoustic dermoscopy using a multifunctional sono-opto probe[C]//2021 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS), September 11-16, 2021, Xi'an, China. New York: IEEE Press, 2021.
- [60] Xie Z X, Jiao S L, Zhang H F, et al. Laser-scanning optical-resolution photoacoustic microscopy[J]. *Optics Letters*, 2009, 34(12): 1771-1773.
- [61] Rao B, Li L, Maslov K, et al. Hybrid-scanning optical-resolution photoacoustic microscopy for *in vivo* vasculature imaging[J].

- Optics Letters, 2010, 35(10): 1521-1523.
- [62] Yao J J, Huang C H, Wang L D, et al. Wide-field fast-scanning photoacoustic microscopy based on a water-immersible MEMS scanning mirror[J]. Journal of Biomedical Optics, 2012, 17(8): 080505.
- [63] Yang F, Wang Z Y, Zhang W Y, et al. Wide-field monitoring and real-time local recording of microvascular networks on small animals with a dual-raster-scanned photoacoustic microscope[J]. Journal of Biophotonics, 2020, 13(6): e202000022.
- [64] Zhou Y Y, Liang S Y, Li M S, et al. Optical-resolution photoacoustic microscopy with ultrafast dual-wavelength excitation [J]. Journal of Biophotonics, 2020, 13(6): e201960229.
- [65] Lan B X, Liu W, Wang Y C, et al. High-speed widefield photoacoustic microscopy of small-animal hemodynamics[J]. Biomedical Optics Express, 2018, 9(10): 4689-4701.
- [66] Li L, Yeh C, Hu S, et al. Fully motorized optical-resolution photoacoustic microscopy[J]. Optics Letters, 2014, 39(7): 2117-2120.
- [67] Moothanchery M, Bi R Z, Kim J Y, et al. High-speed simultaneous multiscale photoacoustic microscopy[J]. Journal of Biomedical Optics, 2019, 24(8): 086001.
- [68] Nagae K, Asao Y, Sudo Y, et al. Real-time 3D photoacoustic visualization system with a wide field of view for imaging human limbs[J]. F1000Research, 2018, 7: 1813.
- [69] Liu N, Chen Z J, Xing D. Integrated photoacoustic and hyperspectral dual-modality microscopy for co-imaging of melanoma and cutaneous squamous cell carcinoma *in vivo*[J]. Journal of Biophotonics, 2020, 13(8): e202000105.
- [70] Zhou W T, Chen Z J, Zhou Q, et al. Optical biopsy of melanoma and basal cell carcinoma progression by noncontact photoacoustic and optical coherence tomography: *in vivo* multi-parametric characterizing tumor microenvironment[J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2020, 39(6): 1967-1974.
- [71] Park J, Park B, Kim T Y, et al. Quadruple ultrasound, photoacoustic, optical coherence, and fluorescence fusion imaging with a transparent ultrasound transducer[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2021, 118(11): e1920879118.
- [72] 陶超, 殷杰, 刘峻晓. 生物组织光声成像技术综述[J]. 数据采集与处理, 2015, 30(2): 289-298.
Tao C, Yin J, Liu X J. Photoacoustic imaging: a powerful tool for capturing chemical information in tissue[J]. Journal of Data Acquisition and Processing, 2015, 30(2): 289-298.
- [73] Zhong H T, Duan T Y, Lan H R, et al. Review of low-cost photoacoustic sensing and imaging based on laser diode and light-emitting diode[J]. Sensors, 2018, 18(7): 2264.
- [74] Daoudi K, van den Berg P J, Rabot O, et al. Handheld probe integrating laser diode and ultrasound transducer array for ultrasound/photoacoustic dual modality imaging[J]. Optics Express, 2014, 22(21): 26365-26374.
- [75] Allen T J, Beard P C. High power visible light emitting diodes as pulsed excitation sources for biomedical photoacoustics[J]. Biomedical Optics Express, 2016, 7(4): 1260-1270.
- [76] Agrawal S, Yang X Y, Albahrani H, et al. Low-cost photoacoustic computed tomography system using light-emitting-diodes[J]. Proceedings of SPIE, 2020, 11240: 1124058.
- [77] Agrawal S, Singh M K A, Yang X Y, et al. Photoacoustic imaging capabilities of light emitting diodes (LED) and laser sources: a comparison study[J]. Proceedings of SPIE, 2020, 11240: 1124059.
- [78] Tsunoi Y, Sato N, Nishidate I, et al. Burn depth assessment by dual-wavelength light emitting diodes-excited photoacoustic imaging in rats[J]. Wound Repair and Regeneration, 2023, 31(1): 69-76.
- [79] Sun M J, Hu D P, Zhou W X, et al. 3D photoacoustic tomography system based on full-view illumination and ultrasound detection[J]. Applied Sciences, 2019, 9(9): 1904.
- [80] Manwar R, Lara J B, Prakash R, et al. Randomized multi-angle illumination for improved linear array photoacoustic computed tomography in brain[J]. Journal of Biophotonics, 2022, 15(6): e202200016.
- [81] Zafar M, Kratkiewicz K, Manwar R, et al. Development of low-cost fast photoacoustic computed tomography: system characterization and phantom study[J]. Applied Sciences, 2019, 9(3): 374.
- [82] Na S, Russin J J, Lin L, et al. Massively parallel functional photoacoustic computed tomography of the human brain[J]. Nature Biomedical Engineering, 2022, 6: 584-592.
- [83] Duan Y H, Cheng Z W, Qiu T S, et al. Spherical-matching hyperbolic-array photoacoustic computed tomography[J]. Journal of Biophotonics, 2021, 14(6): e202100023.
- [84] Bai X, Ma J, Li X, et al. Focus-tunable fiber-laser ultrasound sensor for high-resolution linear-scanning photoacoustic computed tomography[J]. Applied Physics Letters, 2020, 116(15): 153701.
- [85] Kratkiewicz K, Manwar R, Zafar M, et al. Development of a stationary 3D photoacoustic imaging system using sparse single-element transducers: phantom study[J]. Applied Sciences, 2019, 9(21): 4505.
- [86] Guan B O, Jin L, Ma J, et al. Flexible fiber-laser ultrasound sensor for multiscale photoacoustic imaging[J]. Opto-Electronic Advances, 2021, 4(8): 200081.
- [87] Liu Y H, Li C Y, Chen L X, et al. Development of attachable transparent ultrasonic transducer: a versatile photoacoustic imaging device for body sensor network[C]//2021 21st International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers), June 20-24, 2021, Orlando, FL, USA. New York: IEEE Press, 2021: 1424-1427.
- [88] Gateau J, Caballero M Á A, Dima A, et al. Three-dimensional optoacoustic tomography using a conventional ultrasound linear detector array: whole-body tomographic system for small animals [J]. Medical Physics, 2013, 40(1): 013302.
- [89] Fehm T F, Deán-Ben X L, Ford S J, et al. *In vivo* whole-body optoacoustic scanner with real-time volumetric imaging capacity[J]. Optica, 2016, 3(11): 1153-1159.
- [90] Stylogiannis A, Prade L, Glasl S, et al. Frequency wavelength multiplexed optoacoustic tomography[J]. Nature Communications, 2022, 13: 4448.
- [91] Xing B C, He Z Y, Zhou F, et al. Automatic force-controlled 3D photoacoustic system for human peripheral vascular imaging[J]. Biomedical Optics Express, 2023, 14(2): 987-1002.
- [92] Tong X, Lin L, Hu P, et al. Non-invasive 3D photoacoustic tomography of angiographic anatomy and hemodynamics of fatty livers in rats[J]. Advanced Science, 2023, 10(2): 2205759.
- [93] Lee C, Cho S, Lee D, et al. Panoramic volumetric clinical handheld photoacoustic and ultrasound imaging[J]. Photoacoustics, 2023, 31: 100512.
- [94] Bossy E, Daoudi K, Boccara A C, et al. Time reversal of photoacoustic waves[J]. Applied Physics Letters, 2006, 89(18): 184108.
- [95] Mozaffarzadeh M, Mahloojifar A, Orooji M, et al. Double-stage delay multiply and sum beamforming algorithm: application to linear-array photoacoustic imaging[J]. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2018, 65(1): 31-42.
- [96] Xu M H, Wang L V. Universal back-projection algorithm for photoacoustic computed tomography[J]. Physical Review E, 2005, 71(1): 016706.
- [97] Huang C, Wang K, Nie L M, et al. Full-wave iterative image reconstruction in photoacoustic tomography with acoustically inhomogeneous media[J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2013, 32(6): 1097-1110.
- [98] Hoelen C G, de Mul F F. Image reconstruction for photoacoustic scanning of tissue structures[J]. Applied Optics, 2000, 39(31): 5872-5883.
- [99] Buchmann J, Guggenheim J, Zhang E, et al. Characterization and

- modeling of Fabry-Perot ultrasound sensors with hard dielectric mirrors for photoacoustic imaging[J]. *Applied Optics*, 2017, 56(17): 5039-5046.
- [100] Waibel D, Gröhl J, Isensee F, et al. Reconstruction of initial pressure from limited view photoacoustic images using deep learning[J]. *Proceedings of SPIE*, 2018, 10494: 104942S.
- [101] Cox B T, Laufer J G, Beard P C. The challenges for quantitative photoacoustic imaging[J]. *Proceedings of SPIE*, 2009, 7177: 717713.
- [102] Li M L, Zhang H E, Maslov K, et al. Improved *in vivo* photoacoustic microscopy based on a virtual-detector concept[J]. *Optics Letters*, 2006, 31(4): 474-476.
- [103] Deng Z L, Yang X Q, Gong H, et al. Two-dimensional synthetic-aperture focusing technique in photoacoustic microscopy[J]. *Journal of Applied Physics*, 2011, 109(10): 104701.
- [104] Deng Z L, Yang X Q, Gong H, et al. Adaptive synthetic-aperture focusing technique for microvasculature imaging using photoacoustic microscopy[J]. *Optics Express*, 2012, 20(7): 7555-7563.
- [105] Turner J, Estrada H, Kneipp M, et al. Universal weighted synthetic aperture focusing technique (W-SAFT) for scanning photoacoustic microscopy[J]. *Optica*, 2017, 4(7): 770-778.
- [106] Tang H C, Tang Z L, Wu Y B, et al. Differential photoacoustic microscopy technique[J]. *Optics Letters*, 2013, 38(9): 1503-1505.
- [107] Chen J H, Lin R Q, Wang H N, et al. Blind-deconvolution optical-resolution photoacoustic microscopy *in vivo*[J]. *Optics Express*, 2013, 21(6): 7316-7327.
- [108] Zhu L R, Li L, Gao L, et al. Multi-view optical resolution photoacoustic microscopy[J]. *Optica*, 2014, 1(4): 217-222.
- [109] Wang T X, Sun N D, Chen R M, et al. Isotropic-resolution photoacoustic microscopy with multi-angle illumination[J]. *Optics Letters*, 2019, 44(1): 1-4.
- [110] Schwab J, Antholzer S, Haltmeier M. Learned backprojection for sparse and limited view photoacoustic tomography[J]. *Proceedings of SPIE*, 2019, 10878: 1087837.
- [111] Gröhl J, Schellenberg M, Dreher K, et al. Deep learning for biomedical photoacoustic imaging: a review[J]. *Photoacoustics*, 2021, 22: 100241.
- [112] Li H S, Schwab J, Antholzer S, et al. NETT: solving inverse problems with deep neural networks[J]. *Inverse Problems*, 2020, 36(6): 065005.
- [113] Hauptmann A, Lucka F, Betcke M, et al. Model-based learning for accelerated, limited-view 3-D photoacoustic tomography[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2018, 37(6): 1382-1393.
- [114] Anas E M A, Zhang H K, Audigier C, et al. Robust photoacoustic beamforming using dense convolutional neural networks[M]//Stoyanov D, Taylor Z, Aylward S, et al. Simulation, image processing, and ultrasound systems for assisted diagnosis and navigation. Lecture notes in computer science. Cham: Springer International Publishing, 2018, 11042: 3-11.
- [115] Lan H R, Yang C C, Jiang D H, et al. Reconstruct the photoacoustic image based on deep learning with multi-frequency ring-shape transducer array[C]//2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), July 23-27, 2019, Berlin, Germany. New York: IEEE Press, 2019: 7115-7118.
- [116] Feng J C, Deng J G, Li Z, et al. End-to-end Res-Unet based reconstruction algorithm for photoacoustic imaging[J]. *Biomedical Optics Express*, 2020, 11(9): 5321-5340.
- [117] DiSpirito A, Li D W, Vu T, et al. Reconstructing undersampled photoacoustic microscopy images using deep learning[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2021, 40(2): 562-570.
- [118] Zhang H J, Bo W, Wang D P, et al. Deep-E: a fully-dense neural network for improving the elevation resolution in linear-array-based photoacoustic tomography[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2022, 41(5): 1279-1288.
- [119] Zheng W H, Zhang H J, Huang C Q, et al. Deep-E enhanced photoacoustic tomography using three-dimensional reconstruction for high-quality vascular imaging[J]. *Sensors*, 2022, 22(20): 7725.
- [120] Meng J, Liu C B, Zheng J X, et al. Compressed sensing based virtual-detector photoacoustic microscopy *in vivo*[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2014, 19(3): 036003.
- [121] Alshaya A, Harput S, Cowell D M J, et al. Elevation resolution enhancement in 3D photoacoustic imaging using FDMAS beamforming[C]//2017 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS), September 6-9, 2017, Washington, DC, USA. New York: IEEE Press, 2017.
- [122] Li S H, Wang Z Z, Chen B F, et al. High-resolution 3D fusion method for optical-resolution photoacoustic microscopy using deep learning[J]. *Proceedings of SPIE*, 2021, 11914: 119140O.
- [123] Zhang H F, Maslov K, Wang L V. Automatic algorithm for skin profile detection in photoacoustic microscopy[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2009, 14(2): 024050.
- [124] Shi J H, Wang L D, Noordam C, et al. Bessel beam Grueneisen photoacoustic microscopy with extended depth of field[J]. *Proceedings of SPIE*, 2016, 9708: 97083H.
- [125] Cao X J, Li Z H, Song X L. Three-dimensional high-resolution information fusion method for optical-resolution photoacoustic microscopy using principal component analysis transform[J]. *Proceedings of SPIE*, 2021, 11914: 119141H.
- [126] Chen B F, Li S H, Wang Z Z, et al. A novel 3D fusion method for the depth-of-field enhancement in optical-resolution photoacoustic microscopy based on cross bilateral filter algorithm [J]. *Proceedings of SPIE*, 2021, 11914: 119141E.
- [127] Li S H, Wang Z Z, Gu C H, et al. Extended depth of field photoacoustic microscopy using image fusion based on deep learning[J]. *Proceedings of SPIE*, 2021, 11874: 118740N.
- [128] Yazdani A, Agrawal S, Johnstonbaugh K, et al. Simultaneous denoising and localization network for photoacoustic target localization[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2021, 40(9): 2367-2379.
- [129] Meng J, Zhang X T, Liu L J, et al. Depth-extended acoustic-resolution photoacoustic microscopy based on a two-stage deep learning network[J]. *Biomedical Optics Express*, 2022, 13(8): 4386-4397.
- [130] Gao Y, Feng T, Qiu H X, et al. 4D spectral-spatial computational photoacoustic dermoscopy[J]. *Photoacoustics*, 2023, 34: 100572.
- [131] Song X L, Wei J S, Song L F. Synthetic large volumetric optical-resolution photoacoustic microscopy using morphological pyramid fusion[J]. *Proceedings of SPIE*, 2021, 11634: 116340T.
- [132] Song X L. Computed extended depth of field photoacoustic microscopy using ratio of low-pass pyramid fusion[J]. *Proceedings of SPIE*, 2021, 11756: 1175619.
- [133] Li Z H, Cao X J, Song X L. High-resolution 3D information fusion for photoacoustic microscopy using Laplace pyramid transform[J]. *Proceedings of SPIE*, 2021, 11871: 1187110.
- [134] Liao C K, Li M L, Li P C. Optoacoustic imaging with synthetic aperture focusing and coherence weighting[J]. *Optics Letters*, 2004, 29(21): 2506-2508.
- [135] Park S, Karpouk A B, Aglyamov S R, et al. Adaptive beamforming for photoacoustic imaging[J]. *Optics Letters*, 2008, 33(12): 1291-1293.
- [136] Rejesh N A, Pullagurla H, Pramanik M. Deconvolution-based deblurring of reconstructed images in photoacoustic/thermoacoustic tomography[J]. *Journal of the Optical Society of America. A, Optics, Image Science, and Vision*, 2013, 30(10): 1994-2001.
- [137] Wang D P, Wang Y H, Zhou Y, et al. Coherent-weighted three-dimensional image reconstruction in linear-array-based photoacoustic tomography[J]. *Biomedical Optics Express*, 2016, 7(5): 1957-1965.
- [138] Cheng Z W, Ma H G, Wang Z Y, et al. Subpixel and on-line motion correction for photoacoustic dermoscopy[J]. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 2021, 27(4): 6800408.

- [139] Feng T, Zhu Y H, Gao X X, et al. Nakagami statistics-based photoacoustic spectroscopy used for label-free assessment of bone tissue[J]. *Optics Letters*, 2023, 48(3): 656-659.
- [140] Hakakzadeh S, Amjadian M, Zhang Y C, et al. Signal restoration algorithm for photoacoustic imaging systems[J]. *Biomedical Optics Express*, 2023, 14(2): 651-666.
- [141] Allman D, Reiter A, Bell M A L. Photoacoustic source detection and reflection artifact removal enabled by deep learning[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2018, 37(6): 1464-1477.
- [142] Lan H R, Jiang D H, Yang C C, et al. Y-Net: hybrid deep learning image reconstruction for photoacoustic tomography *in vivo* [J]. *Photoacoustics*, 2020, 20: 100197.
- [143] Hakakzadeh S, Kavehvash Z, Pramanik M. Artifact removal factor for circular-view photoacoustic tomography[C]//2022 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS), October 10-13, 2022, Venice, Italy. New York: IEEE Press, 2022.
- [144] Guan S, Khan A A, Sikdar S, et al. Fully dense UNet for 2-D sparse photoacoustic tomography artifact removal[J]. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 2020, 24(2): 568-576.
- [145] Shahid H, Yue Y T, Khalid A, et al. Batch renormalization accumulated residual U-network for artifacts removal in photoacoustic imaging[C]//2021 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS), September 11-16, 2021, Xi'an, China. New York: IEEE Press, 2021.
- [146] Guo M J, Lan H R, Yang C C, et al. AS-net: fast photoacoustic reconstruction with multi-feature fusion from sparse data[J]. *IEEE Transactions on Computational Imaging*, 2022, 8: 215-223.
- [147] Lu M Y, Liu X, Liu C C, et al. Artifact removal in photoacoustic tomography with an unsupervised method[J]. *Biomedical Optics Express*, 2021, 12(10): 6284-6299.
- [148] Raunonen P, Tarvainen T. Segmentation of vessel structures from photoacoustic images with reliability assessment[J]. *Biomedical Optics Express*, 2018, 9(7): 2887-2904.
- [149] Ly C D, Nguyen V T, Vo T H, et al. Full-view *in vivo* skin and blood vessels profile segmentation in photoacoustic imaging based on deep learning[J]. *Photoacoustics*, 2022, 25: 100310.
- [150] Davis L E, Shalin S C, Tackett A J. Current state of melanoma diagnosis and treatment[J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2019, 20(11): 1366-1379.
- [151] Hieken T J, Hernández-Irizarry R, Boll J M, et al. Accuracy of diagnostic biopsy for cutaneous melanoma: implications for surgical oncologists[J]. *International Journal of Surgical Oncology*, 2013, 2013: 196493.
- [152] Neuschmelting V, Lockau H, Ntziachristos V, et al. Lymph node micrometastases and in-transit metastases from melanoma: *in vivo* detection with multispectral optoacoustic imaging in a mouse model [J]. *Radiology*, 2016, 280(1): 137-150.
- [153] Stoffels I, Morscher S, Helfrich I, et al. Metastatic status of sentinel lymph nodes in melanoma determined noninvasively with multispectral optoacoustic imaging[J]. *Science Translational Medicine*, 2015, 7(317): 317ra199.
- [154] Zhou Y, Li G, Zhu L R, et al. Handheld photoacoustic probe to detect both melanoma depth and volume at high speed *in vivo* [J]. *Journal of Biophotonics*, 2015, 8(11/12): 961-967.
- [155] Zhou Y, Xing W X, Maslov K I, et al. Handheld photoacoustic microscopy to detect melanoma depth *in vivo* [J]. *Optics Letters*, 2014, 39(16): 4731-4734.
- [156] Zhou W T, Chen Z J, Yang S H, et al. Optical biopsy approach to basal cell carcinoma and melanoma based on all-optically integrated photoacoustic and optical coherence tomography[J]. *Optics Letters*, 2017, 42(11): 2145-2148.
- [157] Breathnach A, Concannon E, Dorairaj J J, et al. Preoperative measurement of cutaneous melanoma and nevi thickness with photoacoustic imaging[J]. *Journal of Medical Imaging*, 2018, 5(1): 015004.
- [158] Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, et al. Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study[J]. *Archives of Dermatology*, 2004, 140(12): 1485-1489.
- [159] Wang L V. Prospects of photoacoustic tomography[J]. *Medical Physics*, 2008, 35(12): 5758-5767.
- [160] Wang Y T, Xu D, Yang S H, et al. Toward *in vivo* biopsy of melanoma based on photoacoustic and ultrasound dual imaging with an integrated detector[J]. *Biomedical Optics Express*, 2016, 7(2): 279-286.
- [161] Omar M, Schwarz M, Soliman D, et al. Pushing the optical imaging limits of cancer with multi-frequency-band raster-scan optoacoustic mesoscopy (RSOM)[J]. *Neoplasia*, 2015, 17(2): 208-214.
- [162] Chuah S Y, Attia A B E, Long V, et al. Structural and functional 3D mapping of skin tumours with non-invasive multispectral optoacoustic tomography[J]. *Skin Research and Technology*, 2017, 23(2): 221-226.
- [163] Lee C, Choi W, Kim J, et al. Three-dimensional clinical handheld photoacoustic/ultrasound scanner[J]. *Photoacoustics*, 2020, 18: 100173.
- [164] Stridh M T, Hult J, Merdasa A, et al. Photoacoustic imaging of periorbital skin cancer *ex vivo*: unique spectral signatures of malignant melanoma, basal, and squamous cell carcinoma[J]. *Biomedical Optics Express*, 2021, 13(1): 410-425.
- [165] Hult J, Dahlstrand U, Merdasa A, et al. Unique spectral signature of human cutaneous squamous cell carcinoma by photoacoustic imaging[J]. *Journal of Biophotonics*, 2020, 13(5): e201960212.
- [166] Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer[J]. *British Journal of Dermatology*, 2012, 166(5): 1069-1080.
- [167] Cameron M C, Lee E, Hibler B P, et al. Basal cell carcinoma: epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations[J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2019, 80(2): 303-317.
- [168] Mohan S V, Chang A L S. Advanced basal cell carcinoma: epidemiology and therapeutic innovations[J]. *Current Dermatology Reports*, 2014, 3(1): 40-45.
- [169] Lewis K G, Weinstock M A. Nonmelanoma skin cancer mortality (1988—2000): the Rhode Island follow-back study[J]. *Archives of Dermatology*, 2004, 140(7): 837-842.
- [170] Dahlstrand U, Sheikh R, Merdasa A, et al. Photoacoustic imaging for three-dimensional visualization and delineation of basal cell carcinoma in patients[J]. *Photoacoustics*, 2020, 18: 100187.
- [171] Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, et al. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part I. Melanocytic skin tumors[J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2010, 63(3): 361-374.
- [172] Jain R K, Safabakhsh N, Skell A, et al. Endothelial cell death, angiogenesis, and microvascular function after castration in an androgen-dependent tumor: role of vascular endothelial growth factor[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1998, 95(18): 10820-10825.
- [173] Bullitt E, Gerig G, Pizer S M, et al. Measuring tortuosity of the intracerebral vasculature from MRA images[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2003, 22(9): 1163-1171.
- [174] Chuah S Y, Attia A B E, Ho C J H, et al. Volumetric multispectral optoacoustic tomography for 3-dimensional reconstruction of skin tumors: a further evaluation with histopathologic correlation[J]. *The Journal of Investigative Dermatology*, 2019, 139(2): 481-485.
- [175] Zhou Y, Tripathi S V, Rosman I, et al. Noninvasive determination of melanoma depth using a handheld photoacoustic probe[J]. *The Journal of Investigative Dermatology*, 2017, 137(6): 1370-1372.
- [176] Sheikh R, Cinthio M, Dahlstrand U, et al. Clinical translation of a novel photoacoustic imaging system for examining the temporal artery[J]. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 2019, 66(3): 472-480.
- [177] Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(6): 1475.

- [178] Heidenreich R, Röcken M, Ghoreschi K. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis[J]. *International Journal of Experimental Pathology*, 2009, 90(3): 232-248.
- [179] Braverman I M, Yen A. Ultrastructure of the capillary loops in the dermal papillae of psoriasis[J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 1977, 68(1): 53-60.
- [180] Aguirre J, Schwarz M, Garzorz N, et al. Precision assessment of label-free psoriasis biomarkers with ultra-broadband optoacoustic mesoscopy[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2017, 1: 68.
- [181] Hindelang B, Nau T, Englert L, et al. Enabling precision monitoring of psoriasis treatment by optoacoustic mesoscopy[J]. *Science Translational Medicine*, 2022, 14(644): eabm8059.
- [182] Schramm J C, Dinh T, Veves A. Microvascular changes in the diabetic foot[J]. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 2006, 5(3): 149-159.
- [183] Yang J G, Zhang G, Shang Q Q, et al. Detecting hemodynamic changes in the foot vessels of diabetic patients by photoacoustic tomography[J]. *Journal of Biophotonics*, 2020, 13(8): e202000011.
- [184] de Schepper S, Boucneau J, Vander Haeghen Y, et al. Café-au-lait spots in neurofibromatosis type 1 and in healthy control individuals: hyperpigmentation of a different kind?[J]. *Archives of Dermatological Research*, 2006, 297(10): 439-449.
- [185] Passeron T. Melasma pathogenesis and influencing factors: an overview of the latest research[J]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2012, 27: 5-6.
- [186] Wang Z Y, Chen Y Y, Pan S, et al. Quantitative classification of melasma with photoacoustic microscopy: a pilot study[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2024, 29(Suppl 1): S11504.
- [187] Palma-Chavez J, Pfefer T J, Agrawal A, et al. Review of consensus test methods in medical imaging and current practices in photoacoustic image quality assessment[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2021, 26(9): 090901.

Advances in Photoacoustic Skin Imaging

Ma Haigang^{1,3*}, Gao Sifan^{1,2}, Sun Yuxin^{1,2}, Qiu Haixia⁴, Gu Ying⁴, Huang Qinghua^{1,2**}

¹Shenzhen Research Institute of Northwestern Polytechnical University, Shenzhen 518057, Guangdong, China;

²School of Artificial Intelligence, Optics and Electronics, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072, Shaanxi, China;

³School of Electronic and Optical Engineering, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing 210094, Jiangsu, China;

⁴Department of Laser Medicine, First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Abstract

Significance Skin diseases are common human conditions, and their detection and diagnosis are necessary. Because of the influence of doctors' subjectivity and skin trauma, traditional detection methods are inadequate for accurate and effective diagnosis of skin diseases. Therefore, skin imaging techniques are gradually being used for diagnosis. The photoacoustic imaging technique is an emerging imaging method that combines the high contrast of optical imaging with the deep imaging advantages of ultrasound imaging. Photoacoustic images provide structural and functional information to assist doctors in diagnosing diseases and to improve the accuracy of assessment and treatment. Photoacoustic skin imaging technology can satisfy imaging requirements of different hardware configurations, and its variety of hardware forms ensures that the technology can achieve microscopic and macroscopic imaging, with the potential to respond to diverse clinical needs. By using this technology, melanin and hemoglobin can be detected when capturing images of melanin particles and microvessels at different depths in the palm of the human hand, which can be used for diagnosing pigmented and vascular skin diseases. Photoacoustic skin imaging provides high-resolution images of all skin layers, which is crucial for the early diagnosis and evaluation of skin diseases. Therefore, this paper reviews the systematic classification of existing photoacoustic skin imaging modalities and the performance enhancement methods of image reconstruction algorithms, describes several applications of photoacoustic imaging in clinical human research, and analyzes the advantages and clinical potential of photoacoustic skin imaging as an emerging imaging technology. Thus, readers can gain a detailed and comprehensive understanding of photoacoustic skin imaging technology.

Progress This paper reviews and summarizes the photoacoustic skin imaging technology. First, photoacoustic skin systems are classified based on the imaging modality. Existing photoacoustic skin imaging systems are divided into photoacoustic microscopic and other photoacoustic skin imaging systems. The latter includes photoacoustic tomography and ultrasound/photoacoustic multimodal-imaging systems. This article summarizes research with superior performance in terms of imaging principles, resolution, imaging depth, scanning modes, and other hardware specifications. The corresponding system components are outlined. Subsequently, the research progress in photoacoustic microscopic skin imaging systems and other photoacoustic skin imaging systems is summarized in terms of comparison of the overall system performance.

In studies on photoacoustic microscopy imaging systems, significant progress has been achieved in improving photoacoustic dermoscopy systems, *in-vivo* skin microimaging, and multiscale skin microimaging, resulting in advancements in system performance (Table 1). Moreover, for other types of photoacoustic skin imaging systems, studies have focused on various aspects, such as photoacoustic tomography of subcutaneous blood vessels in the extremities, three-dimensional photoacoustic tomography, diode laser-based skin tomography systems, and ultrasound/photoacoustic multimodal imaging systems. These investigations lead to noteworthy research outcomes and enhancements in the hardware performance of skin imaging systems (Table 2). In addition, the inclusion of

commercial skin imaging systems in the listings validates the practical application value of photoacoustic skin imaging systems.

This paper summarizes existing methods and strategies for enhancing the performance of photoacoustic imaging systems, with a focus on advancements in reconstruction algorithms. The analysis categorizes and discusses these methods based on three main aspects: imaging resolution enhancement algorithms, imaging depth enhancement algorithms, and noise removal algorithms. Each category is analyzed chronologically, starting with an overview of conventional and pivotal performance enhancement algorithms. Subsequently, the discussion encompasses performance enhancement algorithms that integrate deep-learning techniques. Finally, existing specialized algorithms are discussed.

This paper summarizes research on the clinical application of photoacoustic skin imaging technology, classifies skin diseases into two categories (skin cancer and other skin diseases), and summarizes the photoacoustic skin imaging methods for detecting typical diseases. On the one hand, the research teams are currently focusing on detecting melanin and collagen content in the detection and investigation of skin cancer. On the other hand, the imaging of blood vessel shape and distribution pattern can be used as a criterion to determine whether the detected area is diseased and to identify the lesion boundary. In this paper, other skin diseases are classified as inflammatory, vascular, or pigmented according to their causative factors. The pathological features of the diseases and detection methods based on photoacoustic skin imaging technology are described using typical diseases as examples. A summary of the clinical applications of this technology for diverse skin diseases demonstrates its unique advantages and potential for clinical applications.

The concluding section of this article highlights the prevailing challenges of photoacoustic skin imaging and outlines the corresponding research directions aimed at addressing these issues. These challenges include resolving the issue of dynamic changes in clinical data, advancing multimodal imaging capabilities, developing user-friendly imaging devices, and establishing standardized imaging protocols and data analysis techniques.

Conclusions and Prospects Photoacoustic skin imaging is an emerging technique with several advantages, such as excellent imaging quality, cost-effectiveness, tissue safety, and promising clinical potential. Photoacoustic imaging is anticipated to become widely used in the future for clinical skin examinations. Further exploration and development of photoacoustic skin imaging technology are required to advance its clinical applications and facilitate its integration into medical practice.

Key words medical optics; biomedical imaging; photoacoustic imaging; skin imaging; skin diseases; skin diagnosis