

光声成像：一种新兴的检测方式

谭波 胡建明 杨盼 丁帅军 朱仁江

(重庆师范大学 物理与电子工程学院, 重庆 401331)

摘要 光声成像是一种以光声效应为物理基础的新型、非电离和非侵入式的成像技术。作为一种纯光学成像与超声成像相结合的混合式成像技术,它的检测图像具有高光学对比度、高超声分辨率的特点。光声成像技术在生物医学检测中具有非常广阔的应用前景。阐述了光声成像的基本原理,对比了当前光声成像的各种系统结构形式、优缺点以及每种技术的应用领域。最后,预测了光声成像系统的发展趋势,并讨论了一些提升系统性能参数的方法。

关键词 光声成像系统;光声效应;纯光学成像;超声成像;生物医学

中图分类号 Q631 **文献标识码** A **doi:** 10.3788/LOP50.040005

Photoacoustic Tomography Imaging: An Emerging Detection Way

Tan Bo Hu Jianming Yang Pan Ding Shuaijun Zhu Renjiang

(College of Physics and Electronic Engineering, Chongqing Normal University, Chongqing 401331, China)

Abstract Photoacoustic tomography imaging (PAT) is a novel, non-ionizing and non-invasive imaging technology which is based on photoacoustic effect. PAT is a hybrid imaging technology combining pure optical imaging technology with ultrasonic detection technology, so it possesses high optical absorption contrast and ultrasound resolution. This emerging imaging technology has very broad application prospects in biomedical detection. The theory of photoacoustic tomography imaging is introduced. Comparison is made among different system structures and their advantages and disadvantages. Furthermore, the main detection objects of the various system, are introduced. Finally, we predict the trend of photoacoustic tomography imaging systems, and discuss the method to improve system performance parameters of PAT.

Key words photoacoustic tomography imaging systems; photoacoustic effect; pure optical imaging; ultrasonography; biomedicine

OCIS codes 110.5120; 170.3880; 120.3890; 170.0110

1 引言

1880年, Bell^[1]发现适当的太阳光照射生物组织后,组织中会有超声波出现,这一现象就是光声成像(PAT)的物理基础——光声效应。由于当时各种技术条件的限制,在其后的几十年中,关于光声效应的研究并没有取得大的进展。直到1971年, Kreuzer^[2]利用激光诱导光声效应技术成功检测石油成分以后,光声效应才重新受到科学家们的关注。目前,光声效应已经应用于物理、化学和生物医学等各个领域^[3,4]。随着光声效应的研究取得大的发展, PAT也取得了显著的发展,并已应用于多个领域。本文主要介绍PAT在生物医学领域中的应用。

20世纪70年代, PAT开始应用于生物医学领域^[5]。PAT作为一种纯光学成像与超声成像相结合的混合式成像技术,主要具有以下优点:1)对人体无害。与X射线层析成像不同, PAT使用光波照射被测组织,所以它不会对组织产生电离辐射。在PAT中,脉冲激光作为激发源照射在生物组织上,生物组织吸收光能

收稿日期: 2012-12-18; **收到修改稿日期:** 2013-01-31; **网络出版日期:** 2012-03-19

基金项目: 重庆市教委科研项目(kj110618)资助课题。

作者简介: 谭波(1986—),男,硕士研究生,主要从事生物医学影像与信息处理等方面的研究。

E-mail: tanbo7574@126.com

导师简介: 胡建明(1974—),男,副教授,硕士生导师,主要从事生物医学影像与光谱分析等方面的研究。

E-mail: hujianming@siom.ac.cn

量后发生热弹性膨胀产生超声波。因此,当被测位置处的光通量满足一定条件时,在整个检测过程中,生物组织的各种性质不会受到破坏或改变。2) 成像深度深。纯光学成像具有非侵入式、高空间分辨率的特点,并在生物医学领域占有非常重要的地位,例如,共焦扫描激光眼底镜(CSLO)已经成为青光眼检测的一种重要手段^[6]。但是,纯光学成像技术一般都是基于弹道或近似弹道光子成像,而生物组织对光子的散射作用非常强,所以它的成像深度比较浅(一般只有一个光学平均自由程,表皮中的成像深度大约是 1 mm^[7])。当成像深度超过一个光学平均自由程以后,纯光学成像技术的空间分辨率会显著地降低^[8]。与纯光学成像方式不同,PAT 与光子的状态无关,所以 PAT 的成像深度会大于纯光学成像的成像深度。目前,PAT 的成像深度最大可以达到 38 mm^[9]。3) 检测图像具有高光学对比度和高超声分辨率的特点。图像的对比度来源于生物组织对光波的吸收差异,所以图像具有高光学对比度的特点。同时,组织对超声波的散射系数要比对光子的散射系数低 2~3 个数量级^[10]。因此,当成像深度超过一个光学平均自由程时,超声成像的图像分辨率要高于纯光学成像的图像分辨率。4) PAT 可用于生物组织的功能成像。光声信号强度正比于被测位置处的局部光通量和组织对光波的吸收系数,而组织对光波的吸收系数又与组织的分子结构及生理状态密切相关^[11],所以,PAT 能够应用于组织的功能成像,如血红蛋白的氧饱和度^[12]、血红蛋白浓度^[13]。正是由于以上的优点,PAT 在生物医学领域具有十分广阔的应用前景。

本文在阐述光声成像基本原理的基础上,对比了各种 PAT 系统,并具体分析了各种技术的优缺点和应用范围。

2 光声信号的产生

光声信号的产生过程是电磁波(激励源)照射生物组织,组织吸收电磁波能量,温度升高,并发生热弹性膨胀,最后产生超声波。通常 PAT 系统中使用的电磁波包括无线电频率波、微波和光波。如果激励源使用前两种电磁波,那么该效应就叫热声效应;否则,它就叫光声效应。

由于超声波是一种机械波,所以稳定的热弹性膨胀不能得到光声信号,因此,PAT 一般使用脉冲光源或者强度可调的连续光源。另外,为了有效地产生超声波,激励源还必须满足热学限制条件和压力限制条件。假设组织中热扩散时间为 τ_1 ,脉冲光波的持续时间是 τ ,热学限制条件就是 $\tau_1 < \tau$,即在激励源的脉冲宽度内,组织中的热扩散可以忽略^[14]。假设声压传输出温升区域的时间为 τ_2 ,光波的脉冲宽度 $\tau < \tau_2$ 就是压力限制条件,即在激励源的脉冲宽度内热弹性膨胀可以忽略^[15]。为了满足以上条件,激励源的脉冲宽度应该在微秒量级以下。而在实际的应用中,脉冲宽度一般都在纳秒量级,因此,以上两个限制条件一般都能够满足。

3 PAT 的结构形式

近年来,PAT 取得了十分显著的进展,各种形式的 PAT 系统陆续出现。对于现有的 PAT 系统而言,根据结构形式的不同,可以分为光声计算层析成像(PACT)、光声显微镜(PAM)和基于声透镜的系统。

3.1 光声计算层析成像

PACT 是最早出现的 PAT 形式,而且它往往需要重构算法对探测到的光声信号进行图像重构,才能得到组织的检测图像。经过多年的研究,PACT 已经有了很大的发展。根据 PACT 系统中超声探测器的数目不同,主要可以分为单元旋转扫描系统和多元线性阵列探测系统。

3.1.1 单元旋转扫描系统

单元旋转扫描系统的基本形式是光波经过处理后均匀地照射在生物组织上,然后利用一个非聚焦的超声探测器来探测组织内的超声信号,再经过相应的信号处理(如放大、取平均等),最后传输到计算机中进行图像重构^[13,15~22]。图 1 是单元旋转扫描系统的典型结构^[15]。如图所示,系统的激光光源是重复频率可调的脉冲激光。激光束经过凹透镜扩束、毛玻片均匀化处理以后,以相对均匀的光通量照射到老鼠大脑的被测位置。同时,老鼠头部上方放置一个装有适量水的水箱,而水箱底部有一个用薄膜密封的小孔(与老鼠被测位置接触)。一个非聚焦的超声探测器浸入水中用来接收老鼠大脑中产生的超声波信号。步进电机控制位移台以 3 cm 的扫描半径,每步 1.5° 的扫描速度来完成光声信号的采集过程。超声探测器探测到的超声波经过

放大器放大,然后在数字示波器中显示。最后,计算机获得这些信号,并利用重构算法来实现图像重构。为了防止老鼠移动对检测图像的影响,所以在实验之前,老鼠需要被麻醉,并固定在载物台上。

影响图像分辨率的主要因素是超声探测器的带宽、中心频率和孔径大小^[17]。一般地,超声探测器的带宽越大,中心频率越高,图像的分辨率就越高。在单元旋转扫描系统中,非聚焦探测器需要在被测区域周围移动来探测超声信号。当前,常用的探测轨迹有球形、圆柱和平面,如图2所示其中 r 为超声波源点, r_0 为探测器位置。一般地,前两种探测轨迹是全视野检测,所以能够得到质量相对较好的检测图像。但是,它们的成像时间长,其原因主要是:1)信号采集时间长;2)重构算法复杂。相比较而言,在在体检测中,平面探测轨迹更容易实现,如乳腺癌检测,而且它的成像时间会低于前两种探测轨迹。但是,它是一种有限视野检测,因此与前两种探测轨迹相比,检测图像的质量会有所下降^[21]。在检测过程中,为了缩短信号采集时间,超声探测器与组织之间的距离应该足够大,这样超声探测器就可以被近似地看作点探测器,即增大了探测器的接收孔径,随之而来的问题是信号探测系统的灵敏度会降低。后来,为了解决这个问题,Li等^[18]在不影响探测器灵敏度的前提下,利用负声透镜来增大探测器的接收范围。理论分析和模拟实验证明,该方法可以有效地增大超声探测器的探测范围,而且不会影响超声探测器的灵敏度。

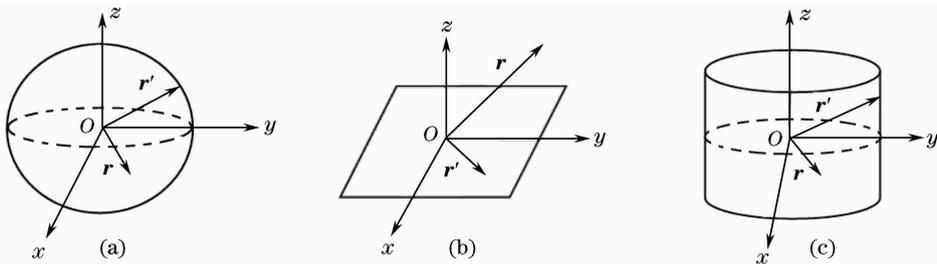


图2 测量轨迹示意图。(a)球形;(b)平面;(c)圆柱

Fig. 2 Diagram of measurement configurations. (a) Spherical; (b) planar; (c) cylindrical

对于单元旋转扫描系统而言,它的检测图像能够很好地反映组织对激励光波吸收的分布情况,而且系统的成像深度较深。因此,研究者已经将其应用到老鼠大脑的功能成像^[15]和乳腺癌检测^[16]等方面。生物医学检测系统的成像速度是衡量系统性能的重要参数。而单元旋转扫描系统最大的缺点是成像速度缓慢,一般地,单元旋转扫描系统的成像时间一般都需要几十分钟到几小时不等。所以,它在实际的临床检测中很难得到应用。为了提高单元旋转扫描系统成像速度,多元线性超声探测器阵列出现在PAT系统中。

3.1.2 多元线性阵列探测系统

多元线性阵列探测系统的基本结构形式与单元旋转扫描系统相似,只是将原来的单个超声探测器替换为线性超声探测器阵列,同时数据采集系统需要做出相应的改变^[23~25]。在多元阵列探测系统中,由于超声探测器数目的增加,多通道数据采集就变得极其重要。目前,数据采集系统已经可以实现多通道数据采集,例如许栋等^[26]利用现场可编程门阵列(FPGA)设计了一套多通道的数据采集系统。该系统可以实现64路信号的同时采集和处理,从而大大提高了系统的成像速度,而且易于实现多个超声探测器的扩展。

如图3所示,激光光源发出的光束经过发散器以后,均匀地照射到老鼠头上。被测老鼠需要被麻醉,并固定在载物台上。一个由128个元件构成的线性探测器阵列被用来检测光声信号。该探测器阵列的形状是一个半径为25 mm的1/4圆。为了能够有效地探测老鼠大脑内部的超声波信号,激光光束入射位置应该是超声探测器阵列的探测区域中心;而且,为了保持最大的均匀性,激光光束需要垂直地照射被测位置。探测器阵列检测到的超声信号被16通道的数据采集模块采集到,然后,数据采集卡采集的信号被放大器AD604

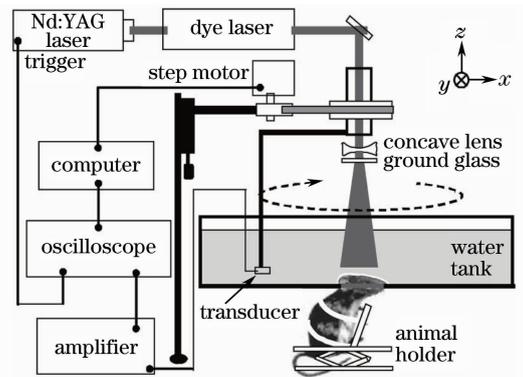


图1 单元旋转扫描系统示意图^[15]

Fig. 1 Diagram of single transducer system^[15]

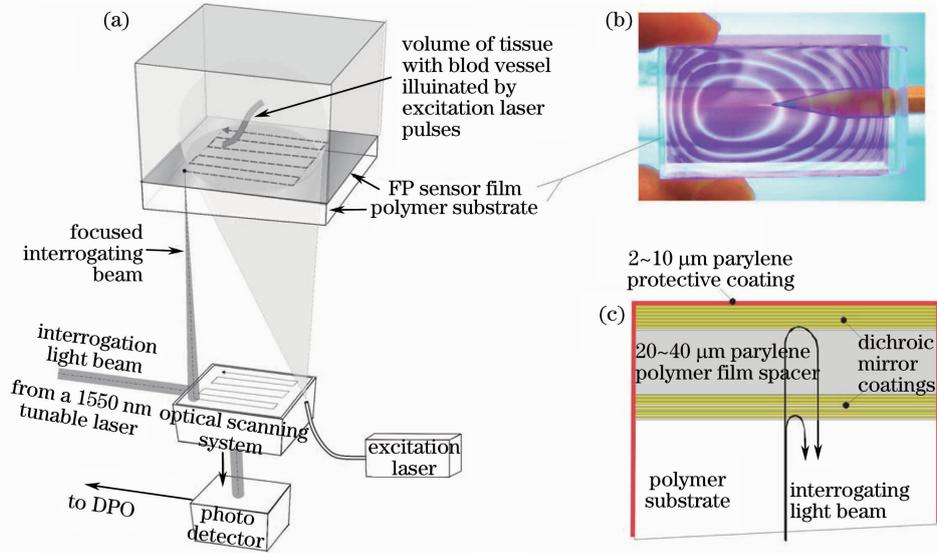


图 4 (a) 基于 FP 干涉仪的系统; (b) FP 传感器示意图; (c) FP 传感器的结构^[28]

Fig. 4 (a) Diagram of system based on FP interferometer; (b) photograph of the FP sensor; (c) configuration of the FP sensor^[28]

3.2 光声显微镜 (PAM)

成像系统的分辨率是衡量系统性能的另一个重要参数。为了提高 PAT 系统的分辨率, 研究者进行了大量的相关研究, 并且已经提出了高分辨率的 PAT 系统——PAM。根据分辨率的不同, PAM 可以分为声学分辨率光声显微镜 (AR-PAM) 和光学分辨率光声显微镜 (OR-PAM)。PAM 轴向分辨率与超声探测器的带宽和中心频率有关, 而横向分辨率决定于激励光束焦点和超声探测器焦点的重合范围。目前, PAM 的空间分辨率可以达到 $2\sim 150\ \mu\text{m}$, 而成像深度是 $0.7\ \mu\text{m}\sim 30\ \text{mm}$ ^[30]。

3.2.1 声学分辨率声学显微镜

在表皮中存在大量的黑色素, 所以如果激励光波垂直照射被测位置, 表皮中产生的强超声信号会覆盖相邻轴向上的弱超声信号。因此, 为了克服这个缺点, AR-PAM 系统^[9,12,31~33]通常采用从斜上方照射被测位置, 即暗视场照射^[34]。图 5 是 AR-PAM 的典型结构示意图。如图所示, 激励激光束经过棱镜、凹透镜、球形透镜和光学聚光器以后, 产生一种暗视场效果。系统对超声信号的采集是通过一个聚焦的超声探测器来实现的。超声信号经过放大器放大以后, 再在示波器中对其取平均, 并显示。为了得到组织的二维或三维图像, 计算机控制位移台的移动来完成扫描过程, 并存储所有的超声信号。系统中, 光电二极管的作用是检测脉冲激光的能量波动^[9]。

在 AR-PAM 系统中, 图像的轴向分辨率决定于超声探测器的带宽和中心频率; 而横向分辨率与探测器的声学焦点直径有关。为了得到高分辨率的检测图像, 超声探测器需要具有大数值孔径、高中心频率和大带宽的特点, 但是超声波在介质中的衰减系数与其频率成正比, 所以超声探测器的中心频率越高, 系统的成像深度就越浅^[3]。随着 PAT 系统图像分辨率的提高, 整个系统的成像深度会下降, 但是, 对于 AR-PAM 而言, 成像深度与空间分辨率之间的比值可以调整, 一般都可以维持在 100 左右^[35]。在实际应用中, 研究者可以根据实际情况选择相应的参数, 以便得到高质量的检测图像。

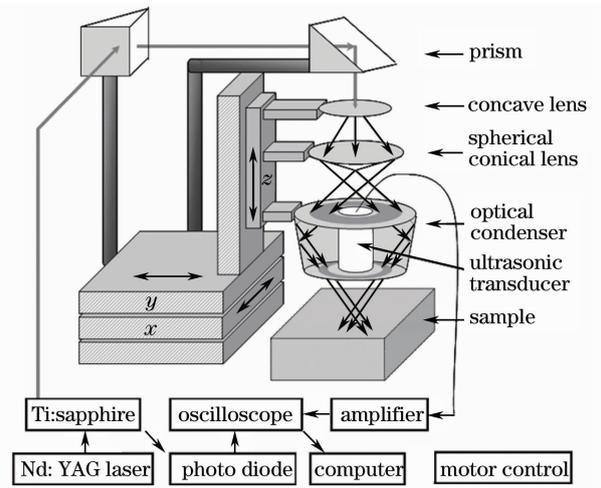


图 5 AR-PAM 系统示意图^[9]

Fig. 5 Schematic of the AR-PAM system^[9]

3.2.2 光学分辨率光声显微镜

为了进一步提高 AR-PAM 的横向分辨率,OR-PAM 就应运而生了。该系统的基本形式是激光束聚焦到生物组织表面,然后利用非聚焦的超声探测来接收光声信号。图像的轴向分辨率依然是来源于超声波的时间分辨性;而横向分辨率决定于激光束焦点的直径^[11,36,37]。

如图 6 所示,脉冲激光光源发出的光束经过针孔滤波,然后利用显微物镜将激光束聚焦到组织上。组织内产生的光声信号经过声透镜和声-光分束器以后,被非聚焦的超声探测器接收。为了将光波与超声波分离开来,系统中加入了声-光分束器,正是由于这个原因,超声探测器与被测组织之间的距离较大,所以该系统对超声探测器的灵敏度要求较高,而声透镜正可以解决这个问题,即在不需要提高探测器灵敏度的情况下,增加探测器的探测距离。根据不同深度的超声波到探测器的时间不同,就可以得到组织的轴向检测图像;而为了得到组织的二维或三维图像,组织需要在一维或二维方向上移动。实验结果显示,图像的横向分辨率可以达到 $5\ \mu\text{m}$ ^[34]。

后来,研究者提出另一种 OR-PAM 系统——光束扫描 OR-PAM 系统。在这种系统中,超声探测器的位置固定不动,而激光束被聚焦到组织上。为了得到组织的二维或三维图像,系统需要实现激光束的一维或二维扫描。

图 7 是光束扫描 OR-PAM 系统的原理示意图。如图所示,激光光源工作于触发模式,它的输出光束经过光圈滤波和透镜扩束以后,光束直径扩展为 8 mm。中值衰减片对激光束的强度进行调整,以便达到相关标准,然后,激光束经过振镜系统,并被焦距为 60 mm 的透镜聚焦到被测位置。由计算机控制的模拟输出卡(AO)用于同步控制光源触发和光束扫描。当机械扫描出现误差时,振镜系统产生一个内部时钟信号,并传输到激光系统来抑制光束输出。组织内部产生的超声信号由非聚焦的超声探测器来完成。检测到的超声信号经过放大器放大、示波器显示后,传输到计算机中进行后续处理以便得到组织的检测图像。为了避免脉冲激光强度变化对检测图像的影响,该系统采用光电二极管来检测每个光波脉冲的强度。检测图像的轴向分辨率与超声探测器的中心频率和带宽有关;而横向分辨率与激光束在组织上的光斑直径有关^[38]。

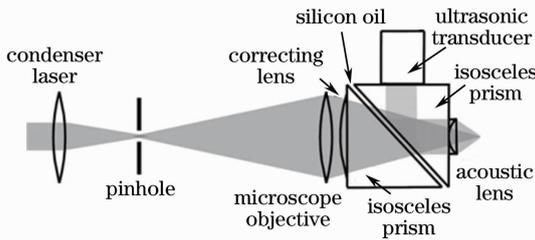


图 6 OR-PAM 系统示意图^[34]

Fig. 6 Schematic of the OR-PAM system^[34]

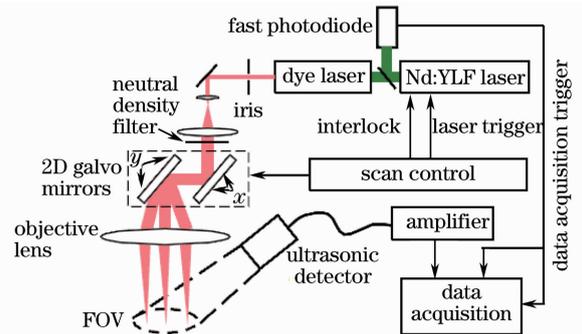


图 7 光束扫描系统示意图^[38]

Fig. 7 Diagram of the beam scanning system^[38]

光束扫描 OR-PAM 系统具有成像速度快、分辨率高等优点。它的成像速度主要决定于脉冲光源的脉冲重复频率。在文献^[38]中,图像的横向分辨率是 $7.8\ \mu\text{m}$,成像范围是直径为 6 mm 的圆形区域;而对于一幅 $256\ \text{pixel} \times 256\ \text{pixel}$ 的检测图像,它的成像时间约为 90 s。目前,对于三维成像,光束扫描 OR-PAM 最快的成像时间约为 2.7 s^[39]。光束扫描 OR-PAM 采用激光束扫描的方式来激发超声信号,所以它能够实现 PAT 系统与光学成像技术的结合,进而得到一种多模式成像系统。当前,PAT 已经实现了与光学成像技术的结合^[39~42]。2011 年,Liu 等^[41]提出一种 OR-PAM 与光学相干层析成像(OCT)相结合的多模式系统。该系统可以同时得到血管内的氧代谢速率,动脉、静脉血管内的氧饱和度和血流速度以及血管内血红蛋白浓度的平均值。由于光束扫描 OR-PAM 具有以上优点,因此我们认为它是最具发展潜力的 PAT 系统。但是,由于超声探测器的探测范围有限,所以光束扫描 OR-PAM 的成像范围比较小。

综上所述,由于 OR-PAM 采用激光束聚焦以后照射生物组织,所以它的图像分辨率可以达到细胞量级,例如在 Ku 等^[43]设计的 OR-PAM 系统中,检测图像的横向分辨率和轴向分辨率分别达到了 $2\ \mu\text{m}$ 和

14 μm 。在 OR-PAM 系统中,由于超声信号的频率较高,所以成像深度比较浅,有时成像深度会低于纯光学成像技术。但是,由于两种成像技术的成像原理不同,所以两种系统得到的组织性质也各不相同。

3.3 基于声透镜的系统

基于声透镜的系统与光学成像系统相似,只是在系统中将光学透镜转变为声透镜^[44~46]。该系统的典型示意图如图 8 所示,激励光束是波长为 1064 nm、脉冲宽度为 8 ns 的脉冲激光,而且光束以平行光的形式照射在生物组织上。两个声透镜构成的 $4f$ 系统将组织内的超声波分布成像到像平面上,同时在像平面上利用由 64 个超声探测器测组成的线性超声探测器阵列来检测超声信号。为了在垂直方向上采集像平面上的超声信号,线性超声探测器阵列被固定在位移台上,并由计算机控制其运动。探测器阵列检测到的超声信号被 64 线电子开关控制的放大器放大

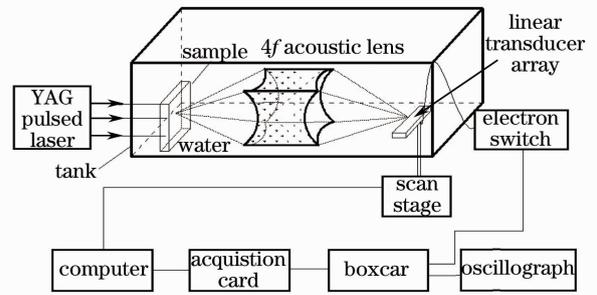


图 8 基于声透镜的系统的示意图^[44]

Fig. 8 Schematic of the system based on acoustic lens^[44]

以后传输到 Boxcar 中。当峰值信号转化为相应的电压信号时,Boxcar 利用激光 Q 开关来触发,随后这些电压信号被数据采集卡采集到,并转换为相应的灰度值来显示图像。数字示波器用来显示超声信号,并且控制 Boxcar 的采样率。与前面几种成像系统相比,这种系统的空间分辨率较低。根据模拟实验结果,检测图像的横向分辨率约为 3 mm,而轴向分辨率依然与超声探测器的带宽和中心频率有关^[44]。

由于声透镜可以将组织内的光声压分布直接成像到便于放置探测器的像平面上来实现信号采集。因此,它可以避免利用复杂的重构算法来重构图像,进而实现 PAT 的实时成像^[47]。因此,基于声透镜的系统具有以下优点:1) 不需要重构算法;2) 在原始声压的像平面上可以利用阵列式探测器来实时地检测超声信号;3) 声透镜将原始声压分布从光学混沌介质成像到光学均匀介质中,在像空间中,组织内的声压分布就可以利用光学检测方式来探测^[44]。因为声透镜的孔径大小有限,且存在像差和色差,它的图像质量受到制约。同时,由于组织的轴向信息是由超声信号的时间分辨性而来,所以它只能分层成像,而无法实现组织轴向上的连续成像^[48]。需要注意的是为了保证基于声透镜的系统能够用于三维成像,声透镜必须满足的条件是轴向放大率等于横向放大率。

3.4 几种成像系统的比较

PAT 的各种系统都具有自身的优缺点,所以它们各自的主要应用领域就会有所不同。图 9 是分别利用 PACT,AR-PAM,OR-PAM 三种系统对活体成年老鼠大脑血管检测的系统结构示意图和检测图像^[49]。在图 9(f)中,毛细血管清晰可见,而由图 9(d)只能观察到主血管。因此 OR-PAM 分辨率高,但是 PACT 的成像深度远大于 OR-PAM。AR-PAM 分辨率在几十微米,成像深度可以达到几厘米。

4 结束语

与其他检测技术类似,造影剂可以提高 PAT 的成像深度。Kim 等^[50]提出利用临床超声阵列系统来采集超声信号,而且对加入造影剂后系统的性能进行了研究。实验结果显示,造影剂的渗透深度是光波渗透深度的 4.7 倍,并且在检测图中,可以清楚地观察到老鼠的淋巴结。由于图像对比度与组织对光波的吸收强度有关,所以,对于各种生物组织,PAT 系统可以采用不同波长的

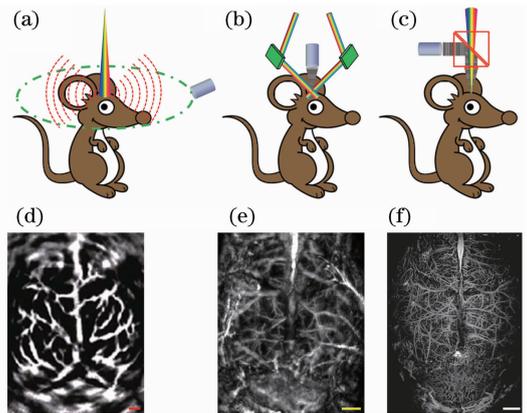


图 9 用于脑血管成像的三种主要的 PAT。(a)PACT 原理图;(b)AR-PAM 原理图;(c)OR-PAM 原理图;(d) PACT 图像;(e)AR-PAM 图像;(f)OR-PAM 图像

Fig. 9 Three major PAT methods for cerebral vascular imaging. (a) Schematic of PACT; (b) schematic of AR-PAM; (c) schematic of OR-PAM; (d) PACT image; (e) AR-PAM image; (f) OR-PAM image

光波来提高图像的对比度。Zhang 等^[12]利用基于多波长的 PAM 对人体表皮进行检测,并且发现血液中氧饱和度能够通过对比多个波长的检测图像来得到。华南师范大学的张建等^[51]对多波长激发的 PAT 系统进行了研究。实验结果表明,基于多波长的 PAT 系统可以得到更多的组织信息,而且它在癌细胞诊断和大脑功能检测等领域有着很好的应用前景。

如上所述,PAT 能够实现组织的功能成像,例如新陈代谢速率、血红蛋白浓度、大脑的功能检测和微循环等,而组织的功能成像对于疾病的诊断具有重大的意义,所以组织的功能成像将会成为 PAT 的一个重要应用领域。癌细胞的检测时间越早,癌症的治愈率就越高,而在早期癌细胞检测中,PAT 具有其独特的优点。已经证明,PAT 可以用于黑色素瘤、乳腺癌和前哨淋巴结等癌细胞的检测。因此,早期癌细胞检测也将会成为 PAT 的主要应用领域。

目前,PAT 主要处于基础应用研究阶段,为了实现临床应用,PAT 还存在一些需要克服的问题。光束扫描 PAM 能够与多种光学成像技术相结合,进而实现多模式成像,而且它还具有分辨率高、成像速度快等优点,所以我们认为光束扫描 PAT 系统将成为最具发展潜力的 PAT 系统。但是,光束扫描 PAM 的成像时间与脉冲光波的重复频率有关,所以为了提高它的成像速度,高重复频率的激光器还有待开发。在仅仅依靠内源性吸收体的情况下,为了增加 PAT 的成像深度,PAT 系统中需要使用高灵敏度的超声探测器,所以超声探测器的灵敏度需要进一步提高。相信在研究者的不懈努力下,PAT 一定能够实现临床应用。

参 考 文 献

- 1 Alexander Graham Bell. On the production and reproduction of sound by light[J]. *American J. Sciences*, 1880, **17**(20): 305~324
- 2 L. B. Kreuzer. Ultralow gas concentration infrared absorption spectroscopy[J]. *J. Appl. Phys.*, 1971, **42**(7): 2934~2943
- 3 Rosenzweig Allan. Photoacoustics Spectroscopy[M]. New York: Wiley, 1980
- 4 V. E. Gusev, A. A. Karabutov, K. Hendzel. Laser Optoacoustics[M]. Melville: American Institute of Physics, 1993
- 5 T. H. Maugh II. Photoacoustic spectroscopy[J]. *Science*, 1975, **188**(4183): 38~39
- 6 Sun Xia, Liu Lei, Yang Wenli *et al.*. Influence of age on the retinal nerve fiber layer in normal eyes a Heidelberg retina tomograph study[J]. *Ophthalmology in China*, 2001, **10**(3): 144~146
孙霞,刘磊,杨文利等.应用海德堡视网膜断层成像仪(HRT)研究年龄对正常人视网膜神经纤维层的影响[J].眼科,2001, **10**(3): 144~146
- 7 Lihong V. Wang. Prospects of photoacoustic tomography[J]. *Med. Phys.*, 2008, **35**(12): 5758~5767
- 8 Xing Da, Xiang Liangzhong. Photoacoustic imaging technique of tissue and its applications in biomedicine[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2007, **44**(8): 26~33
邢达,向良忠.生物组织的光声成像技术及其在生物学中的应用[J].激光与光电子学进展,2007, **44**(8): 26~33
- 9 Kwang Hyun Song, Lihong V. Wang. Deep reflection-mode photoacoustic imaging of biological tissue[J]. *J. Biomed. Opt.*, 2007, **12**(6): 060503
- 10 F. A. Duck. Physical Properties of Tissue[M]. London: Academic Press, 1990
- 11 Song Hu, Konstantin Maslov, Vassiliy Tsytisarev *et al.*. Functional transcranial brain imaging by optical-resolution photoacoustic microscopy[J]. *J. Biomed. Opt.*, 2009, **14**(4): 040503
- 12 Hao F. Zhang, Konstantin Maslov, George Stoica *et al.*. Functional photoacoustic microscopy for high-resolution and noninvasive in vivo imaging[J]. *Nature Biotechnol.*, 2006, **24**(7): 848~851
- 13 Xueding Wang, Xueyi Xie, Geng Ku *et al.*. Noninvasive imaging of hemoglobin concentration and oxygenation in the rat brain using high-resolution photoacoustic tomography[J]. *J. Biomed. Opt.*, 2006, **11**(2): 024015
- 14 Minghua Xua, Lihong V. Wang. Photoacoustic imaging in biomedicine[J]. *Rev. Sci. Instrum.*, 2006, **77**(4): 041101
- 15 Lihong V. Wang. Tutorial on photoacoustic microscopy and computed tomography[J]. *IEEE J. Sel. Top. Quant. Electron.*, 2008, **14**(1): 171~179
- 16 Minghua Xu, Lihong V. Wang. Pulsed-microwave-induced thermoacoustic tomography: filtered backprojection in a circular measurement configuration[J]. *Med. Phys.*, 2002, **29**(8): 1661~1669
- 17 R. G. M. Kolkman, E. Honderbrink, W. Steenbergen *et al.*. In vivo photoacoustic imaging of blood vessels using an extreme-narrow aperture sensor[J]. *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.*, 2003, **9**(2): 343~346
- 18 Changhui Li, Geng Ku, Lihong V. Wang. Negative lens concept for photoacoustic tomography[J]. *Phys. Rev. E*, 2008, **78**(2): 021901
- 19 Xueyi Xie, Geng Ku, Wei Wang *et al.*. Simultaneous molecular and hypoxia imaging of brain tumors in vivo using spectroscopic photoacoustic tomography[J]. *Proc. IEEE*, 2008, **96**(3): 481~489
- 20 Changhui Li, Lihong V. Wang. Photoacoustic tomography of the mouse cerebral cortex with a high-numerical-aperture-

- based virtual point detector[J]. *J. Biomed. Opt.*, 2009, **14**(2): 024047
- 21 C. Zhang, C. Li, L. H. Wang. Fast and robust deconvolution-based image reconstruction for photoacoustic tomography in circular geometry; experimental validation[J]. *IEEE Photon. J.*, 2010, **2**(1): 57~66
- 22 Changhui Li, Andres Aguirre, John Gamelin *et al.*. Real-time photoacoustic tomography of cortical hemodynamics in small animals[J]. *J. Biomed. Opt.*, 2010, **15**(1): 0101509
- 23 John Gamelin, Andres Aguirre, Anastasios Maurudis *et al.*. Curved array photoacoustic tomographic system for small animal imaging[J]. *J. Biomed. Opt.*, 2008, **13**(2): 024007
- 24 John Gamelin, Anastasios Maurudis, Andres Aguirre *et al.*. A real-time photoacoustic tomography system for small animals [J]. *Opt. Express*, 2009, **17**(13): 10489~10498
- 25 Xinmai Yang, Anastasios Maurudis, John Gamelin *et al.*. Photoacoustic tomography of small animal brain with a curved array transducer[J]. *J. Biomed. Opt.*, 2009, **14**(5): 054007
- 26 Xu Dong, Xiang Liangzhong, Ji Xuanrong. Photoacoustic imaging system based on multi-channel parallel acquisition[J]. *Chinese J. Lasers*, 2010, **38**(2): 0204002
- 许 栋, 向良忠, 纪轩荣. 基于多通道并行采集的光声成像系统[J]. *中国激光*, 2011, **28**(2): 0204002
- 27 Edward Z. Zhang, Jan Laufer, Paul Beard. Three dimensional photoacoustic imaging of vascular anatomy in small animals using an optical detection system[C]. *SPIE*, 2007, **6437**(2): 64370S
- 28 E. Z. Zhang, J. G. Laufer, R. B. Pedley *et al.*. *In vivo* high-resolution 3D photoacoustic imaging of superficial vascular anatomy[J]. *Phys. Med. Biol.*, 2009, **54**(4): 1035~1046
- 29 Guenther Paltauf, Robert Nuster, Markus Haltmeier *et al.*. Photoacoustic tomography using a Mach-Zehnder interferometer as an acoustic line detector[J]. *Appl. Opt.*, 2007, **46**(16): 3352~3358
- 30 Chulhong Kim, Christopher Favazza, Lihong V. Wang. *In Vivo* photoacoustic tomography of chemicals: high-resolution functional and molecular optical imaging at new depths[J]. *Chem. Rev.*, 2010, **110**(5): 2756~2782
- 31 Chulhong Kim, Kwang Hyun Song, K. Maslov *et al.*. Ultrasound-modulated optical tomography in reflection mode with ring-shaped light illumination[J]. *J. Biomed. Opt.*, 2009, **14**(2): 024015
- 32 Yu Wang, Konstantin Maslov, Chulhong Kim *et al.*. Integrated photoacoustic and fluorescence confocal microscopy[J]. *IEEE Trans. Biomed. Engng.*, 2010, **57**(10): 2576~2578
- 33 Zijian Guo, Song Hu, Lihong V. Wang. Calibration-free absolute quantification of optical absorption coefficients using acoustic spectra in 3D photoacoustic microscopy of biological tissue[J]. *Opt. Lett.*, 2010, **35**(12): 2067~2069
- 34 K. Maslov, G. Stoica, L. H. V. Wang. *In vivo* dark-field reflection-mode photoacoustic microscopy[J]. *Opt. Lett.*, 2005, **30**(6): 625~627
- 35 Hao F. Zhang, Konstantin Maslov, Meng-Lin Li. *In vivo* volumetric imaging of subcutaneous microvasculature by photoacoustic microscopy[J]. *Opt. Express*, 2006, **14**(20): 9317~9323
- 36 Konstantin Maslov, Hao F. Zhang, Song Hu *et al.*. Optical-resolution photoacoustic microscopy for *in vivo* imaging of single capillaries[J]. *Opt. Lett.*, 2008, **33**(9): 929~931
- 37 Song Hu, Bin Rao, Konstantin Maslov *et al.*. Label-free photoacoustic ophthalmic angiography[J]. *Opt. Lett.*, 2010, **35**(1): 1~3
- 38 Z. Xie, S. Jiao, H. F. Zhang *et al.*. Laser-scanning optical-resolution photoacoustic microscopy[J]. *Opt. Lett.*, 2009, **34**(12): 1771~1773
- 39 Shuliang Jiao, Minshan Jiang, Jianming Hu *et al.*. Photoacoustic ophthalmoscopy for *in vivo* retinal imaging[J]. *Opt. Express*, 2010, **18**(4): 3967~3972
- 40 Li Li, Konstantin Maslov, Geng Ku *et al.*. Three-dimensional combined photoacoustic and optical coherence microscopy for *in vivo* microcirculation studies[J]. *Opt. Express*, 2009, **17**(19): 16450~16455
- 41 Tan Liu, Qing Wei, Jing Wang *et al.*. Combined photoacoustic microscopy and optical coherence tomography can measure metabolic rate of oxygen[J]. *Biomed. Opt. Express*, 2011, **2**(5): 1359~1365
- 42 Tan Liu, Qing Wei, W. Song *et al.*. Near-infrared light photoacoustic ophthalmoscopy[J]. *Biomed. Opt. Express*, 2012, **3**(4): 792~799
- 43 Geng Ku, Konstantin Maslov, Li Li *et al.*. Photoacoustic microscopy with 2 μm transverse resolution[J]. *J. Biomed. Opt.*, 2010, **15**(2): 021302
- 44 Zhanxu Chen, Zhilie Tang, Wei Wan. Photoacoustic tomography imaging based on a 4f acoustic lens imaging system[J]. *Opt. Express*, 2007, **15**(8): 4966~4976
- 45 J. J. Niederhauser, M. Jaeger, M. Frenz. Real-time three-dimensional photoacoustic imaging using an acoustic lens system [J]. *Appl. Phys. Lett.*, 2004, **85**(5): 846~848
- 46 Yadong Wei, Zhilie Tang, Hanchao Zhang *et al.*. Photoacoustic tomography imaging using a 4f acoustic lens and peak-hold technology[J]. *Opt. Express*, 2008, **16**(8): 5314~5319
- 47 Wei Yadong, Wu Yunxia, Zhang Zhijian. Photoacoustic tomography of multi-layer sample using acoustic lens[J]. *Acta Optica Sinica*, 2012, **32**(6): 0611002
- 魏亚东, 吴云霞, 张志坚. 声透镜对多层样品的光声层析成像[J]. *光学学报*, 2012, **32**(6): 0611002

- 48 Zhang Yu, Tang Zhilie, Wu Yongbo *et al.*. Study of various photoacoustic imaging methods[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2012, **49**(2): 020004
张宇, 唐志列, 吴泳波 等. 多种光声成像方法研究[J]. 激光与光电子学进展, 2012, **49**(2): 020004
- 49 Song Hu, Lihong V. Wang. Neurovascular photoacoustic tomography[J]. *Frontiers in Neuroenergetics*, 2010, **2**: 10
- 50 Chulhong Kim, Todd N. Erpelding, Ladislav Jankovic *et al.*. Deeply penetrating *in vivo* photoacoustic imaging using a clinical ultrasound array system[J]. *Biomed. Opt. Express*, 2010, **1**(1): 278~284
- 51 Zhang Jian, Yang Sihua. Photoacoustic component imaging based on multi-spectral excitation[J]. *Chinese J. Lasers*, 2011, **38**(1): 0104001
张 建, 杨思华. 基于多波长激发的光声组分成像[J]. 中国激光, 2011, **38**(1): 0104001