

基于光学相干探测技术的超快流式细胞 定量相位成像系统

宋露¹, 冯元华^{2*}

¹暨南大学光子技术研究院广东省光纤传感与通信重点实验室, 广东 广州 510632;

²暨南大学信息科学技术学院, 广东 广州 510632

摘要 目前的流式细胞仪有非成像式和成像式两类。非成像式流式细胞仪虽有高吞吐量但无法提供细胞形态学信息;成像式流式细胞仪虽然能得到细胞的形态学信息,但受传统 CCD 等面阵列成像传感器的帧率限制,吞吐量不高。针对这一问题,提出并设计了一种基于光学相干检测技术的超快流式细胞定量相位成像系统,其有效线扫描成像速度可达 100 MHz。细胞成像实验结果表明,设计的实验系统可获取高对比度的细胞定量相位图像以及 5 万个细胞每秒的理论吞吐量。

关键词 成像系统;流式细胞术;时间展宽;相干光学;显微镜;超快成像

中图分类号 TN247

文献标识码 A

doi: 10.3788/LOP55.121102

Ultrafast Flow Cytometric Quantitative Phase Imaging System Based on Optical Coherent Detection Technology

Song Lu¹, Feng Yuanhua^{2*}

¹Guangdong Provincial Key Laboratory of Optical Fiber Sensing and Communications,

Institute of Photonics Technology, Jinan University, Guangzhou, Guangdong 510632, China;

²College of Information Science and Technology, Jinan University, Guangzhou, Guangdong 510632, China

Abstract The flow cytometry nowadays includes non-imaging-type and imaging-type. The non-imaging flow cytometry has a high throughput, but it cannot provide cell morphological information. The imaging flow cytometry which can obtain cell morphological information has a low throughput due to the frame rate limits of the conventional CCD array imaging sensors. Aiming at this problem, an ultrafast flow cytometry quantitative phase imaging system based on optical coherent detection is proposed and designed in this paper. Its effective line scan imaging speed is up to 100 MHz. The cell imaging experiment results show that the proposed system can acquire high-contrast quantitative cell phase images and a theoretical throughput of 50000 cells per second.

Key words imaging systems; flow cytometry; time stretch; coherent optics; microscope; ultrafast imaging

OCIS codes 110.0180; 060.1660; 320.7100

1 引言

流式细胞术(FCM)是测量分选悬浮液中的单细胞或其他亚细胞生物粒子的一种新型现代生物分析技术,可实现每秒 10 万个单细胞的生物、物理、化学等多参数测量与分析^[1-4]。目前流式细胞仪主要有非成像式和成像式两种。其中非成像式的流式细

胞仪具有极高的细胞吞吐量,检测分析速度可达 10 万个细胞每秒,但其基于标志物检测的方式无法提供细胞形态学信息^[5]。成像式流式细胞仪可以得到细胞的形态学信息,但受传统成像传感器(CCD 或 CMOS)的帧率限制,检测分析速度约为 1000 个单细胞每秒,比非成像式流式细胞仪低约两个数量级^[6]。

收稿日期: 2018-05-11; 修回日期: 2018-06-02; 录用日期: 2018-06-12

基金项目: 国家自然科学基金(61705088)

* E-mail: favinfeng@163.com

近期提出的基于时间展宽的成像系统以其超高的实时成像速度克服了传统成像传感器(CCD或CMOS)的帧率限制问题^[7-9]。文献[7]首次将时间展宽成像系统用于微流体中的金颗粒成像。之后 Keisuke 等^[10]将时间展宽成像系统用于流式细胞成像,成功分辨芽殖酵母与血液中罕见的乳腺癌细胞,并获得百万分之一的假阳性率。此后 Kevin 等^[11]利用非对称的光强检测方法来提高流式细胞成像强度图的对比度。同年, Kevin 等^[12]在时间展宽成像系统中引入迈克耳孙干涉机制,成功获取除光强度外的定量相位信息图。此后 Kevin 和 Keisuke 课题组均将基于时间展宽的成像系统应用于超高速、超高通量的流式细胞甄选分析成像^[13-16]。

上述报道的时间展宽成像系统大部分是基于光强度探测成像,少部分是基于空间光相干光相位探测成像。然而对于透明度较高的细胞样品成像而言,光强度的变化相对微弱,成像对比度较差。上述非对称光强检测方法则通过引入相位梯度来增强图像对比度,但此方法不能直接获取定量的相位信息;上述利用迈克耳孙空间光相干机制的时间展宽成像系统可以直接获取定量相位信息,但需要多次平均来改善成像效果,因而会降低系统的有效帧速和细胞通量。为了解决这一问题,本文提出并设计了基

于光学相干检测技术的超快流式细胞定量相位成像系统。其中光学相干检测采用的是集成光学相干接收机,其平衡探测方式能为系统提供 3 dB 的信噪比改善^[17],此外,其偏振分集检测的机制无需要求相干光的偏振方向严格对准。实验结果表明,无需平均处理的细胞定量相位图对比度比常规光学显微镜图更高,流式单细胞成像结果则表明该系统具有 5 万个细胞每秒的理论吞吐量。

2 超快流式细胞定量相位成像系统原理

超快流式细胞定量相位成像系统的建立主要基于时间展宽技术和光学相干检测技术。其中基于时间展宽技术的高速成像系统的核心实现原理主要基于两个色散过程:时域色散和空间色散。在时间展宽成像系统的基础上,为了获取样品的相位信息,必须引入相干机制,本文利用光学相干接收机代替传统空间光的迈克耳孙干涉机制,以此来实现光学相干。

2.1 时间展宽成像系统原理

时间展宽成像系统主要包括四个部分:宽带脉冲激光源,空间色散模块,时域色散模块和光电探测模块。其基本成像原理如图 1 所示。

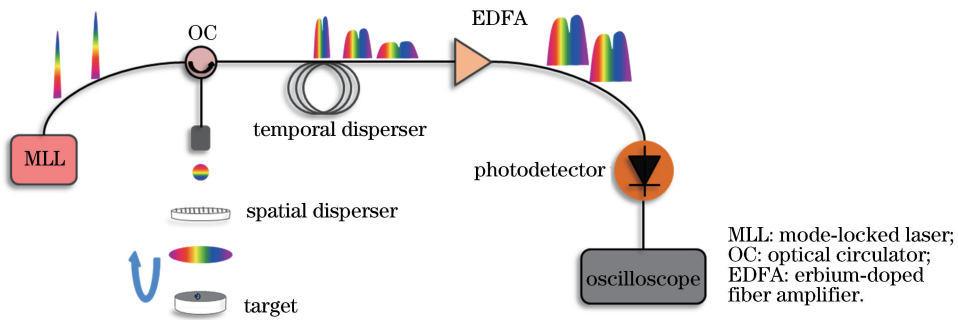


图 1 时间展宽成像系统原理示意图

Fig. 1 Schematic of the time stretch imaging system

样品空间图像信息主要由以下两个色散映射过程转换成一维脉冲波形。首先是空间域到频率域的映射:空间色散器件(衍射光栅)将入射光按其频率在空间展开,形成一维条形彩虹光斑,彩虹光斑照射样品后,样品的空间信息会被加载到反射光的光谱上。其次是频率域到时间域的映射:在时域色散器件中,不同频率的入射光脉冲有不同的群速度,因此输出光脉冲会发生展宽,以此将编码了样品信息的光谱映射到光脉冲的时域波形上。之后由高速光电探测器探测时域光脉冲波形(对应样品的空间信

息),再由高速示波器进行采样,最后经数字信号处理(DSP)恢复图像信息。一个光脉冲采集了样品某一时刻的一帧图像信息,所以在时间展宽成像系统中,激光源的重复频率决定了系统的成像速度(锁模激光器的重复频率一般在兆赫兹量级)。

2.2 光学相干检测原理

因为细胞样品透明度高的特点,传统的光强度探测方法无法提供高对比度的成像结果,所以相干探测机制的引入尤为重要。本文中光强度和相位信息的探测直接由光学相干接收机实现,具体结构如

图 2(a)所示。其中 3 dB 代表一个 3 dB 耦合器, $\pi/2$ 代表 90° 相移, BD 代表平衡探测器。入射信号光 E_s 和参考本振光 E_{LO} 可表示为

$$\begin{cases} E_s = \sqrt{P_s} \exp[j\phi_s(t)] \\ E_{LO} = \sqrt{P_{LO}} \exp[j\phi_{LO}(t)] \end{cases}, \quad (1)$$

式中: P_s 为信号光的输入光功率; $\phi_s(t)$ 为信号光相位; P_{LO} 为本振光的输入光功率; $\phi_{LO}(t)$ 为本振光相位。只考虑两相干光的 X 偏振分量时, 信号光与本振光经过上述光学相干接收机后, 干涉信号的同相与正交输出分量可表示为

$$\begin{cases} I_X = R \sqrt{P_{SX} P_{LOX}} \cos[\phi_s(t) - \phi_{LO}(t)] \\ Q_X = R \sqrt{P_{SX} P_{LOX}} \sin[\phi_s(t) - \phi_{LO}(t)] \end{cases}, \quad (2)$$

式中: R 为光电探测器的响应度; P_{SX} 为信号光功率在 X 偏振方向的分量; P_{LOX} 为本振光功率在 X 偏振方向的分量。所以 X 偏振分量的复数信号可表示为

$$I_X(t) = I_X + jQ_X =$$

$$R \sqrt{P_{SX} P_{LOX}} \exp\{j[\phi_s(t) - \phi_{LO}(t)]\}. \quad (3)$$

联合 Y 偏振分量, 原入射信号光完整的强度和相位变化信息可以通过后续 DSP 恢复出来。

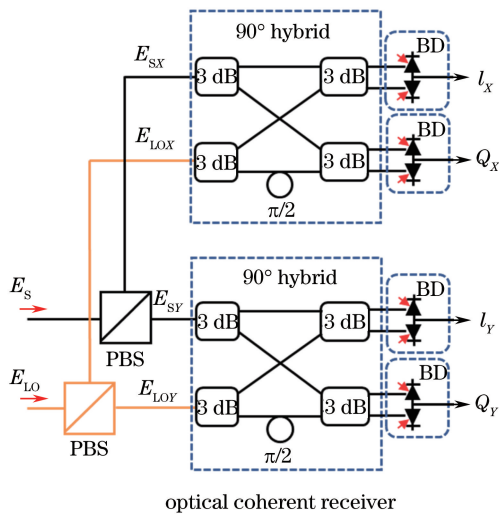


图 2 光学相干接收机结构原理图

Fig. 2 Structure schematic of optical coherent receiver

光学相干接收机是一种基于同相与正交信号探测的零差接收机, 比空间光相干的单一光电探测器 (PD) 外差接收模式节省了一半信号接收带宽^[18]。此外, 相比单 PD 探测方式, 光学相干接收机采用的平衡探测方式能消除直流分量在内的共模信号, 抑制本振光噪声, 并将有用信号的能量提高 3 dB^[19-20]。最后, 相干接收机由于采用 X、Y 偏振分集的检测方式^[21], 并不需要两相干光的偏振方向严格对齐, 因

为其中本振路的线偏振光在偏振分束器 (PBS) 处以 45° 入射, 所以任意偏振态的信号光都可以分解成对应 X、Y 方向的正交偏振分量, 之后相干信号会在接收机的对应 X 和 Y 端口输出, 且不会有能量损失^[17]。正是因为光学相干接收机能以更小带宽、更高质量获取完整的复数光场信息, 所以与基于光强度探测的时间展宽成像系统相比, 该系统能获取对透明细胞样品更为敏感的光相位信息, 从而获得对比度更高的细胞样品定量相位图。与基于空间光干涉的时间展宽成像系统相比, 该系统能获取信噪比更高、更稳定的信号脉冲, 无需平均处理即可得到低噪声的细胞图像。

2.3 系统分辨率受限条件

系统的分辨率除衍射极限外还受限于空间色散器件、时域色散器件、光电探测器和模数转换器的数字带宽^[22], 分别对应空间色散极值、时域色散 (SPA) 极值、数字化极值, 三个极限值中的最大值就是该成像系统的理论有效分辨率。设置色散模块的色散量 D 取值范围为 $0.01 \sim 1$ ns/nm, 三个极限值随 D 的变化如图 3 所示。从图中可知选择色散量为 660 ps/nm 的时域色散器件是最优的情况, 此时系统的理论最优分辨率为 $2.2 \mu\text{m}$ 。

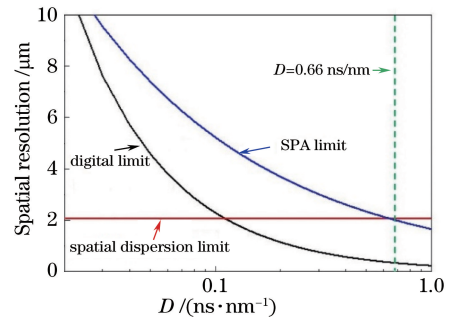


图 3 分辨率极限随色散量的变化

Fig. 3 Relationship between resolution limit and dispersion

3 实验

3.1 基于时间展宽与光学相干检测的流式细胞成像系统搭建

搭建并使用的实验系统原理如图 4 所示, 其中图 4(a) 对应时间色散部分, 图 4(b) 对应空间色散与成像光路部分, 图 4(c) 对应光学相干探测部分。具体成像过程如下。锁模激光器输出重复频率 100 MHz、持续时间约 100 fs 的高速宽带脉冲光。首先, 脉冲光经带通滤波器被滤至 14 nm 带宽 (中心波长 1550 nm)。然后由 -660 ps/nm 色散量的色散光纤将飞秒脉冲展宽至约 9.24 ns, 以完成频域到时

域的映射。掺铒光纤激光放大器用来补偿色散损耗并将脉冲的平均功率放大至 20 dBm。之后,脉冲光由光纤耦合器以 75:25 的分光比分别进入信号路和本振路,信号路的脉冲光经光纤准直器进入自由空间成像光路,本振路的脉冲光作为相干参考光,两路的相对延时由本振路的可调延迟线控制。信号路脉冲光经准直器转成空间平行光,然后经衍射光栅空间色散成一维彩虹光斑,以此完成空间域到频域的映射。这两步色散映射过程是相对独立的,前后顺序可交

换。这样的一维条形光斑经物镜聚焦到样品上以加载样品的空间信息,之后编码了样品信息的脉冲光由反射镜返回。一般来说,样品的二维成像需要电机控制样品在垂直方向上扫描,然而在流式细胞成像模式下,细胞随流体流动,自动完成整个扫描过程,即可自动获取流式细胞的二维图像。返回的信号脉冲光与本振脉冲光分别进入数字相干接收机完成相干,之后含有样品信息的相干信号由实时示波器采集,最后由 DSP 恢复出对应样品的空间图像。

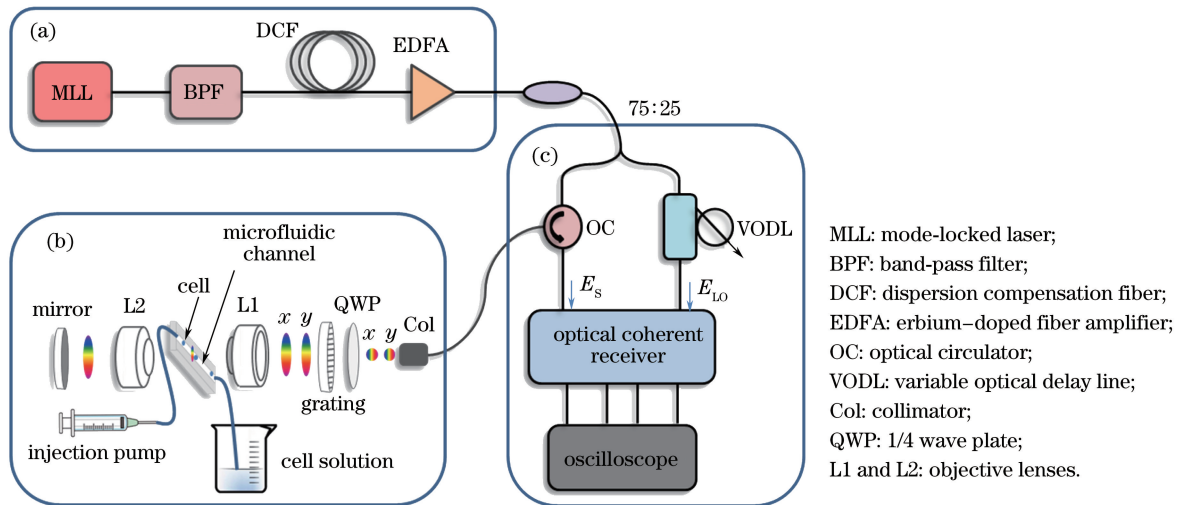


图 4 基于时间展宽的超高速流式细胞成像系统原理。(a)时域色散;(b)空间色散与成像;(c)光学相干检测

Fig. 4 Schematic of the time-stretch-based ultrafast polarization cytometric imaging system.

(a) Time domain dispersion; (b) spatial dispersion and imaging; (c) optical coherent detection

3.2 系统实际分辨率测试

首先利用分辨率测试靶(Thorlabs R1DS1N)确定系统的成像分辨率。点扩展函数是光场成像系统的脉冲响应函数,其半峰全宽(FWHM)可以表示为成像系统的空间分辨率^[23]。当聚焦的条形光斑照射在分辨率测试靶的某一行上时,经相干探测可采

集到一组对应的时域波形[图 5(a)],选取其中最低值到最高值的一处边沿[图 5(b)],作微分以及高斯曲线拟合,得到的高斯曲线 FWHM 即为成像系统的空间分辨率。如图 5(c)所示,高斯曲线的 FWHM 计算结果为 $3.3 \mu\text{m}$,即成像系统的分辨率约为 $3.3 \mu\text{m}$ 。

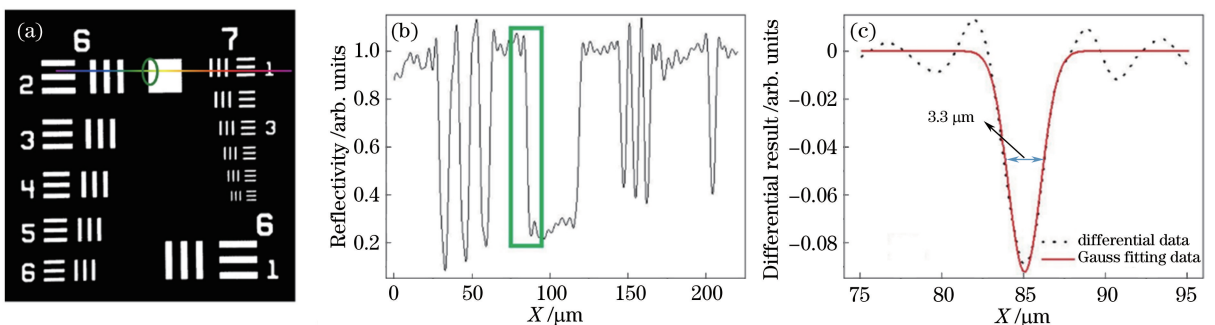


图 5 (a)分辨率靶行成像图;(b)探测器时域波形图;(c)微分及高斯拟合曲线图

Fig. 5 (a) Image of resolution target; (b) time domain waveform captured by the detector;

(c) differential and Gauss fitting curves

3.3 鼻咽癌细胞切片成像结果

为验证该光学相干系统在透明样品中成像的有效性,对固定有鼻咽癌细胞的载玻片进行成像实验。实验中取两组未染色鼻咽癌细胞切片,一组未经药物处理,另外一组添加生长抑制药物。首先用普通光学显微镜观察两组切片,当光学显微镜设置在普通亮场显示模式下时切片上的细胞几乎不可见,进

一步设置为相差显示模式,对应的显微图像分别如图 6(a)和图 6(c)所示。实验过程中,切片固定在步进电机上,由电机带动样品完成纵向扫描。步进电机的步长设置为 $2\ \mu\text{m}$,纵向共完成 200 次扫描,整幅图的成像区域为 $100\ \mu\text{m} \times 400\ \mu\text{m}$ 。计算解调后获得的对应区域定量相位图如图 6(b)和图 6(d)所示。

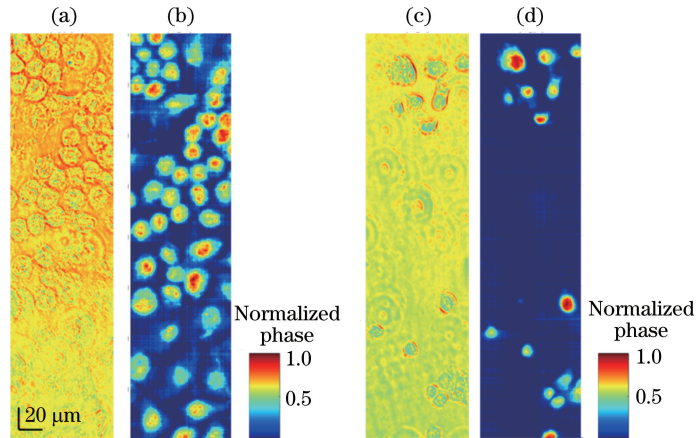


图 6 鼻咽癌细胞切片相差显微镜图与相位图。(a)正常鼻咽癌细胞切片相差显微镜图;(b)正常鼻咽癌细胞切片相位图;(c)添加生长抑制药物的鼻咽癌细胞切片相差显微镜图;(d)添加生长抑制药物的鼻咽癌细胞切片相位图

Fig. 6 Phase contrast microscope images and phase images. (a) Phase contrast microscope image of normal nasopharyngeal carcinoma cell slice; (b) phase image of normal nasopharyngeal carcinoma cell slice; (c) phase contrast microscope image of nasopharyngeal carcinoma cell slice treated with growth inhibition drugs; (d) phase image of normal nasopharyngeal carcinoma cell slice treated with growth inhibition drugs

结果表明,与归一化的相差显微图像相比,该系统可以获取更清晰、对比度更高的细胞样品相位图,且受益于此相干探测系统的高信噪比,切片的成像结果无需平均处理,其有效行扫描成像速度可达 100 MHz。传统利用光强度探测方法的时间展宽系统则较难获取高对比度的透明细胞样品图,即便是利用非对称检测方式来增强强度图像的对比度^[11],其细胞图像结果仍不如本文实验结果清晰鲜明。而利用空间光相干的时间展宽成像系统^[12],虽然通过多组数据的平均处理可以获取较鲜明、对比度较高的细胞图像,但真实有效的行扫描成像速度由原本的 26 MHz 降到了 1 MHz,比本文实验系统少了两个数量级。

3.4 流式鼻咽癌细胞成像结果

为了验证实验系统的超高细胞吞吐量,将样品换为鼻咽癌细胞培养液,并利用微流泵将其注入透明的微流芯片(PDMS 材质)中,以完成高速的纵向自动扫描过程,实现高速流式细胞成像。实验过程中,设定注射泵的抽取速度,使高宽为 $50\ \mu\text{m} \times$

$200\ \mu\text{m}$ 的微流通道中流体流速恒定为 $1\ \text{m/s}$,设定样品的采样总时间为 $1\ \text{ms}$,对应测量的细胞溶液总量为 $100\ \mu\text{L}$ 。采样完成后经计算机恢复出的单鼻咽癌细胞相位图如图 7(a)所示,细胞所在区域具有非常明显的相位变化,显示了定量相位成像在透明细胞样品中的优势。同样的条件下,对一组鼻咽癌细胞与正常鼻咽上皮细胞的培养液进行流式高速成像,得到的两组单细胞定量相位图如图 7(b)和图 7(c)所示。从两组细胞的相位图可以清晰看到细胞形态,其中癌细胞的大小呈现不均匀性,而正常细胞的大小相对比较均匀。若以单个细胞直径为 $20\ \mu\text{m}$ 计算,可得流式细胞的理论吞吐量为 5 万个细胞每秒。实际的细胞吞吐量与通道尺寸、细胞溶液的细胞密度以及通道的流型设计都有关系^[24],实验中并未对这些参数进行优化,所以只是理论上证明了系统的超高速成像能力。更重要的是,根据获得的细胞定量相位图,还可以进一步计算一些具体的细胞参数,如细胞干重、细胞干重表面密度、细胞相体积、细胞球度等,并给出对应的定量细胞特性分析,以实现大容量细胞甄别^[24]。

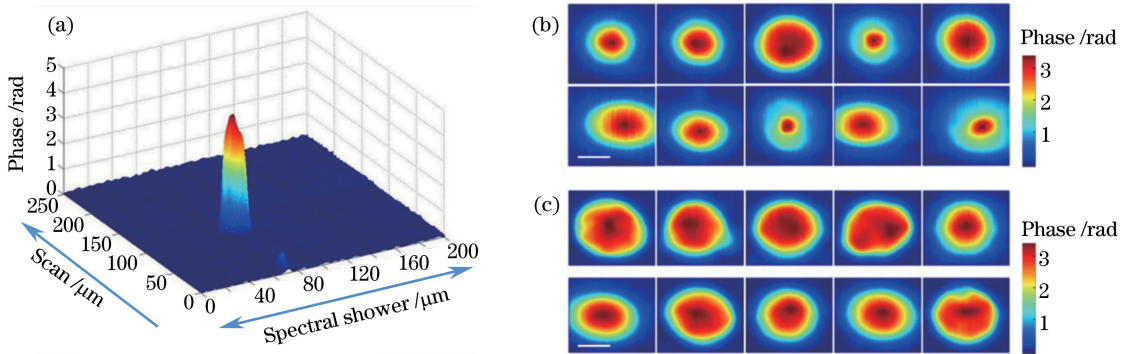


图 7 相位图(标尺: $10 \mu\text{m}$)。 (a) 单鼻咽癌细胞三维相位图; (b) 鼻咽癌细胞相位图; (c) 正常鼻咽上皮细胞相位图
Fig. 7 Phase images (scale bar: $10 \mu\text{m}$). (a) Three-dimensional phase image of single nasopharyngeal carcinoma cell; (b) phase images of nasopharyngeal carcinoma cells; (c) phase images of normal nasopharyngeal epithelial cells

4 结 论

提出并设计了一个基于光学相干探测技术的超快流式细胞定量相位成像系统。针对目前基于时间展宽的空间光相干流式细胞成像系统对相干光偏振态与光程匹配度要求较高的缺陷, 光学相干检测技术降低了对相干光偏振态高匹配度的要求, 还为系统提供了 3 dB 的信噪比改善。因为采集的信号信噪比较高, 所以所有的实验成像结果无需进行平均处理, 这也是流式细胞成像高通量的保证。通过相关的细胞切片与流式细胞成像实验, 验证了超高速流式细胞成像系统的有效性, 获取的细胞切片定量相位图比常规光学显微镜图对比度更高, 同时系统还有 5 万个细胞每秒的理论超高吞吐量。正是由于这些优势, 设计的超高速流式细胞成像系统将适用于大容量的细胞簇成像分析。在未来的工作中, 大容量细胞簇成像获取的定量相位图可用于对应细胞的多参数计算与不同细胞簇的定量分析甄别, 其目的是以具体的大数据分析结果进一步证实这种成像系统的超高速流式细胞分选特性。

参 考 文 献

- [1] Xie X M, Xu Y. Flow cytometry in biotechnology [J]. China Biotechnology, 2003, 23(9): 100-104.
谢小梅, 许杨. 流式细胞术[J]. 中国生物工程杂志, 2003, 23(9): 100-104.
- [2] Yang R, Zou M Q. New advances in developing flow cytometry [J]. Journal of Instrumental Analysis, 2004, 23(6): 124-128.
杨蕊, 邹明强. 流式细胞术的最新进展[J]. 分析测试学报, 2004, 23(6): 124-128.
- [3] Luo D, Lu Y F, Jiao G H, *et al.* Research progress

of optofluidic flow cytometry [J]. Laser & Optoelectronics Progress, 2013, 50(12): 120004.

罗栋, 鲁远甫, 焦国华, 等. 光流控流式细胞术的研究进展[J]. 激光与光电子学进展, 2013, 50(12): 120004.

- [4] Yang P, Wei D, Pang K, *et al.* Progress in detection of circulating tumor cell by *in vivo* photoacoustic flow cytometry [J]. Laser & Optoelectronics Progress, 2017, 54(9): 090001.

杨萍, 魏丹, 庞恺, 等. 在体光声流式细胞术在循环肿瘤细胞检测中的研究进展[J]. 激光与光电子学进展, 2017, 54(9): 090001.

- [5] Zhao S T, Wu X D, Wang C, *et al.* Principles, applications and latest developments of flow cytometer [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2011, 11(22): 4378-4381.

赵书涛, 武晓东, 王策, 等. 流式细胞仪的原理、应用及最新进展[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(22): 4378-4381.

- [6] Zhang Y. Study of the fluid system design of the diffraction imaging flow cytometer [D]. Tianjin: Tianjin University, 2012.

张宇. 散射成像式流式细胞仪液流系统设计与探究 [D]. 天津: 天津大学, 2012.

- [7] Goda K, Tsia K K, Jalali B. Serial time-encoded amplified imaging for real-time observation of fast dynamic phenomena [J]. Nature, 2009, 458(7242): 1145-1149.

- [8] Chen H W, Xing F J, Wang Y X, *et al.* Ultra-fast surface microscopic imaging technique [J]. Journal of Data Acquisition & Processing, 2014, 29(6): 895-900.

陈宏伟, 邢芳俭, 王雨西, 等. 超快平面显微成像技术[J]. 数据采集与处理, 2014, 29(6): 895-900.

- [9] Jiao X Y. The fundamental research of serial time-

- encoded dynamic imaging system [D]. Beijing: Beijing University of Chemical Technology, 2016.
- 焦小毅. 时间序列编码放大成像的基础研究[D]. 北京: 北京化工大学, 2016.
- [10] Goda K, Ayazi A, Gossett D R, *et al.* High-throughput single-microparticle imaging flow analyzer [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2012, 109(29): 11630-11635.
- [11] Wong T T W, Lau A K S, Ho K K Y, *et al.* Asymmetric-detection time-stretch optical microscopy (ATOM) for ultrafast high-contrast cellular imaging in flow[J]. Scientific Reports, 2014, 4: 3656.
- [12] Lau A K S, Wong T T W, Ho K K Y, *et al.* Interferometric time-stretch microscopy for ultrafast quantitative cellular and tissue imaging at 1 μm [J]. Journal of Biomedical Optics, 2014, 19(7): 076001.
- [13] Lau A K S, Shum H C, Wong K K Y, *et al.* Optofluidic time-stretch imaging - an emerging tool for high-throughput imaging flow cytometry[J]. Lab on a Chip, 2016, 16(10): 1743-1756.
- [14] Lai Q T K, Lee K C M, Tang A H L, *et al.* High-throughput time-stretch imaging flow cytometry for multi-class classification of phytoplankton[J]. Optics Express, 2016, 24(25): 28170-28184.
- [15] Ugawa M, Lei C, Nozawa T, *et al.* High-throughput optofluidic particle profiling with morphological and chemical specificity [J]. Optics Letters, 2015, 40(20): 4803-4806.
- [16] Lei C, Ito T, Ugawa M, *et al.* High-throughput label-free image cytometry and image-based classification of live *Euglena gracilis* [J]. Biomedical Optics Express, 2016, 7(7): 2703-2708.
- [17] Kaminow I, Li T, Willner A E. Optical fiber telecommunications VB: systems and networks[M]. San Diego: Elsevier, 2010.
- [18] Ip E, Lau A P, Barros D J, *et al.* Coherent detection in optical fiber systems [J]. Optics Express, 2008, 16(2): 753-791.
- [19] Liu H Y, Zhang Y G, Ai Y, *et al.* Design and implementation of balance detector used in coherent optical communication system [J]. Laser & Optoelectronics Progress, 2014, 51(7): 070601. 刘宏阳, 张燕革, 艾勇, 等. 用于相干光通信的平衡探测器的设计与实现 [J]. 激光与光电子学进展, 2014, 51(7): 070601.
- [20] Liu R, Wu G L, Su F R, *et al.* Effect of path asymmetry on performance of optical analog-to-digital conversion system based on balanced detection [J]. Chinese Journal of Lasers, 2017, 44(5): 0506001. 刘锐, 吴龟灵, 苏斐然, 等. 通路不对称对基于平衡探测的光模数转换系统性能的影响 [J]. 中国激光, 2017, 44(5): 0506001.
- [21] Yu J, Huang M L, Zou Y Z, *et al.* Phase noise cancellation for coherent optical OFDM system based on polarization diversity [J]. Acta Optica Sinica, 2016, 36(8): 0806001. 余骏, 黄鸣柳, 邹壹昭, 等. 偏振分集相干光 OFDM 通信系统中的相位噪声消除 [J]. 光学学报, 2016, 36(8): 0806001.
- [22] Tsia K K, Goda K, Capewell D, *et al.* Performance of serial time-encoded amplified microscope [J]. Optics Express, 2010, 18(10): 10016-10028.
- [23] Wang L V, Wu H. Biomedical optics: principles and imaging[M]. Hoboken: John Wiley & Sons, 2012.
- [24] Lau K. Quantitative time-stretch imaging-towards big-data bioassay[D]. Hong Kong: The University of Hong Kong, 2015.