

光学相干弹性成像方法及研究进展

王艺澄¹, 李雯杰¹, 黄燕平², 冯锦平³, 马国钦¹, 时群¹, 安林², 许景江², 秦嘉²,
谭海曙², 蓝公仆^{2*}

¹ 佛山科学技术学院机电工程与自动化学院, 广东 佛山 528000;

² 佛山科学技术学院物理与光电工程学院, 广东 佛山 528000;

³ 湖北科技学院工程技术研究院, 湖北 咸宁 437100

摘要 软组织生物力学特性的临床检测对于疾病的早期诊断、进展跟踪和疗效评估具有重要意义。光学相干弹性成像(OCE)技术是基于光学相干层析成像(OCT)发展起来的可视化生物力学测量方法,通过观测软组织器官在载荷激励下的静态或动态的力学响应来量化和重构组织器官的生物力学性能,从而获得病灶部分的病理信息。OCE技术具有非侵入的三维成像方式、实时的图像处理性能和高分辨率等优势,在软组织器官(如人眼)的临床生物力学测量方面具备独特的优势和发展潜力。从 OCE 的静态/动态激励方法、OCT 的散斑跟踪技术和相敏探测技术以及生物力学性能量化的解析和有限元分析方法等方面对 OCE 的理论和方法进行了介绍,对 OCE 的发展历程进行了回顾,对其最新的发展现状进行了详细的介绍和总结,并对发展趋势进行了讨论。

关键词 成像系统; 光学相干弹性成像; 光学相干层析成像; 弹性成像; 生物力学性能

中图分类号 O436

文献标志码 A

doi: 10.3788/LOP202158.1400003

Advances in Optical Coherence Elastography

Wang Yicheng¹, Li Wenjie¹, Huang Yanping², Feng Jinping³, Ma Guoqin¹, Shi Qun¹,
An Lin², Xu Jingjiang², Qin Jia², Tan Haishu², Lan Gongpu^{2*}

¹ School of Mechatronic Engineering and Automation, Foshan University, Foshan, Guangdong 528000, China;

² School of Physics and Optoelectronic Engineering, Foshan University, Foshan, Guangdong 528000, China;

³ Institute of Engineering & Technology, Hubei University of Science and Technology, Xianning, Hubei 437100, China

Abstract Clinical detection of soft tissue biomechanics is of great significance for the early diagnosis, progress tracking and treatment evaluation of certain diseases. Optical coherence elastography (OCE) has been developed to visualize and quantify tissue biomechanics based on optical coherence tomography (OCT), in which to observe the static or dynamic mechanical responses of soft tissue organs under load excitation to quantify and reconstruct their biomechanical properties and thus to obtain the pathological information of diseased parts. Due to its advantages of non-invasive 3D imaging mode, real-time imaging treatment performance and high resolution, the OCE technique has the unique advantage and development potential in the clinical biomechanical measurement of soft tissue organs such as eyes. From the aspects of the static/dynamic excitation methods of OCE, the speckle tracking technology and phase sensitive detection technology of OCT, and the analytical and finite element analysis methods for biomechanical property quantification, we introduce the theory and method of OCE, review the development history

收稿日期: 2020-10-15; 修回日期: 2020-11-11; 录用日期: 2020-12-03

基金项目: 国家自然科学基金(61975030, 81771883, 61871130, 81801746)、广东省基础与应用基础研究基金(2021A1515011981, 2019A1515010805)、广东省普通高校特色创新项目(2020KTSCX130)、广东省“珠江人才计划”引进创新创业团队(2019ZT08Y105)、粤港澳智能微纳光电技术联合实验室(2020B1212030010)、佛山科学技术学院研究生自由探索基金(2019ZYTS36)、湖北科技学院博士启动基金(BK202019)

通信作者: *langongpu@fosu.edu.cn

of OCE, introduce and summarize in detail its newest achievements, and prospect its development trend.

Key words imaging systems; optical coherence elastography; optical coherence tomography; elastography; biomechanical property

OCIS codes 110.4500; 170.3890

1 引 言

许多疾病会引起组织生物力学性能的改变,软组织力学性能(硬度、弹性、黏弹性等)是研究组织器官生理和病理特征的基础^[1-2]。弹性成像技术通过观测软组织器官在载荷激励下的力学响应(形变、机械波传播等)来量化器官的力学性能,进而获得病灶部分的病理信息^[1-2]。弹性成像技术为疾病的早期诊断和治疗方法的改进提供了可视化测量方法,有助于研究者更好地了解细胞、组织和器官的生理、病理状态^[1],该技术已被广泛应用于肝硬化、乳腺癌、甲状腺癌等疾病的诊断中^[3-5]。Schmitt^[6]在 1998 年首次提出了光学相干弹性成像(Optical Coherence Elastography, OCE)技术。OCE 是基于光学相干层析成像(Optical Coherence Tomography, OCT)发展起来的弹性成像方法,具有非侵入的成像方式、实时的图像处理性能和高分辨力等特点^[6-8]。近年来,OCE 系统的性能取得了多方面的提升^[7]: 1)OCT 的探测分辨力获得了大大的提升,基于相位的 OCT 探测技术可实现亚纳米级的动态测量^[9]; 2)OCT 的采集速度也提升了几个量级^[10],最新发展起来的高速扫频 OCT(Swept Source OCT, SS-OCT)系统的 A 线扫描频度可达 1.5 MHz^[11-12]; 3)在激励方式上,发展出了多种激励方法,如气体脉冲激励^[13-14]、脉冲激光激励^[15-16]、声辐射力(Acoustic Radiation Force, ARF)激励^[17-21]、生物体自身产生的激励(如心跳)^[22]等,灵活的激励方式大大地拓宽了 OCE 的应用场景;4)生物力学重构方法也获得了极大的发展,从各向同性的简单模型^[11,23-24]到质地不均匀的复杂黏弹性模型^[25-27]再到生物软组织的复杂解析模型和有限元模型^[28-33]。本文首先介绍了弹性成像的基本概念;随后围绕激励装置的实现方式和 OCT 系统的探测方法,介绍了 OCE 方法及研究进展;之后讨论了基于 OCE 测量的软组织力学性能的重构方法;最后展望了 OCE 技术的发展方向。

2 弹性成像技术

弹性成像技术与“触诊”类似,它通过观测软组

织器官在载荷激励下的形变来获得该组织器官的生物力学特性,进而获得病灶部分的病理信息^[1-2]。弹性成像技术可提供直观、客观、精准的非侵入式生物力学特性测量方法,主要分为三个步骤:1)诱导软组织形变或振动;2)检测变形、位移、振动或振动的传播;3)评估软组织弹性。

图 1 所示为多种弹性成像技术的探测尺度^[34]。自 1991 年 Ophir 等^[35]提出了超声弹性成像(Ultrasonic Elastography, UE)技术以来,研究者们陆续开发了多种弹性成像技术,如磁共振弹性成像(Magnetic Resonance Elastography, MRE)技术^[36]、原子力显微镜弹性成像(Atomic Force Microscope, AFM)^[37]、多光子显微镜(Multiphoton Microscopy, MPM)^[38]、共聚焦布里渊显微镜(Confocal Brillouin Microscopy, CBM)^[39]、激光散斑弹性成像(LSI)^[40]、全息成像(Holographic Imaging, HI)^[41]和光镊(Optical Tweezers, OT)^[42]等。各种弹性成像技术具有不同的探测视场、穿透深度和分辨力等空间探测尺度^[43]。原子力显微镜的测量精度为亚纳米量级,可实现单个细胞的激励和测量,通常用于细胞力学和细胞生物学的研究^[37];共聚焦布里渊显微镜与多光子显微镜的分辨力为微米级,可用于角膜^[44-45]和晶状体^[46]的弹性测量;超声弹性成像、磁共振弹性成像、激光散斑弹性成像和全息成像的分辨力为器官级(0.1~10 mm)^[47-49],其中磁共振成像与超声弹性成像在临

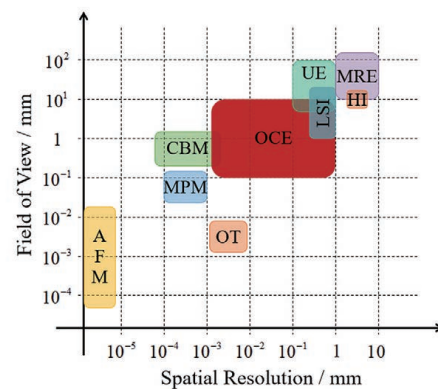


图 1 包括 OCE 在内的具有不同探测尺度的多种弹性成像技术^[34]

Fig. 1 Various elastography techniques including OCE with different detection scales^[34]

床上已被广泛用于癌症检测^[36,50]。不同空间探测尺度的弹性成像技术可满足不同尺寸的软组织病理状况的探测需求,但这些技术在空间分辨力上仍留有很大的空隙。OCE 技术很好地填补了这一空隙,具有极大的临床应用潜力^[34]。OCE 技术具有毫米级的穿透深度和 0.1 ~ 10 mm 的视野范围^[51-52],其空间分辨力可达微米级,相敏 OCE 的动态分辨力甚至可以达到亚纳米量级^[9]。与磁共振弹性成像和超声弹性成像相比,OCE 具有更高的空间分辨力和

更高的弹性测量灵敏度。

3 光学相干弹性成像技术

如图 2 所示,OCE 主要由激励装置和 OCT 探测系统组成^[7,34,53-54]。激励方法主要分为接触式和非接触式、内部激励和外部激励、局部激励和全局激励、静态激励和动态激励。OCT 技术主要分为散斑成像技术和相敏成像技术。图 2 所示为光学相干弹性成像技术的分类图。

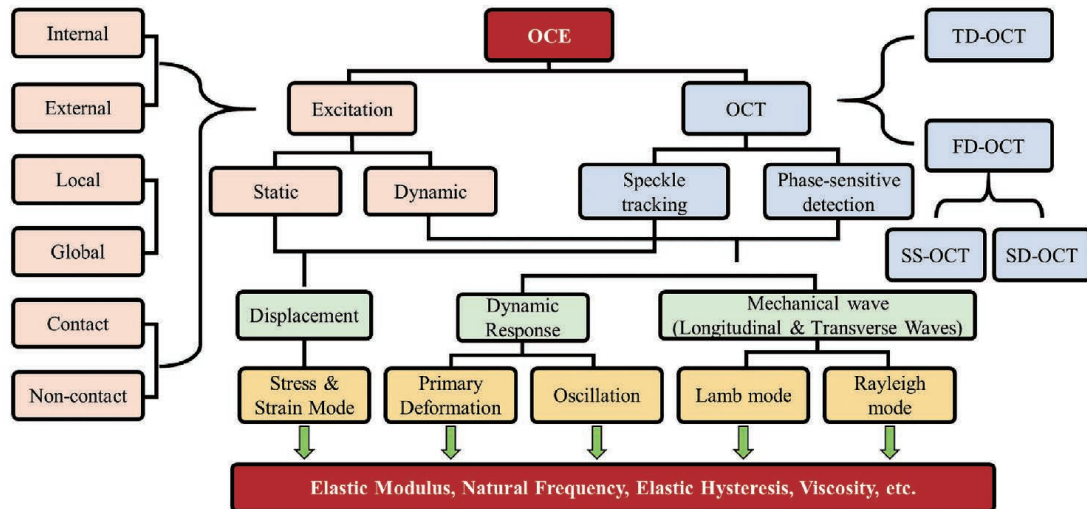


图 2 光学相干弹性成像技术的分类图

Fig. 2 Classification chart of optical coherent elastography

3.1 激励方法

早期的 OCE 系统通常采用压电驱动器,对样品施加静态压缩载荷。Schmitt^[6]在 1998 年就采用了这种压电驱动器的激励方式对软组织进行了整体的压缩,并通过比较同一断层图像之间的相关性来评估组织应变。Ramier 等^[55-56]设计了一种动态的接触式压电探头来激发样品的瑞利波。探头由一对声波换能器组成,通过机械臂将振动传递到直径为 1 mm 的半球陶瓷尖端上,然后再传递到样品表面^[55]。探针受弹簧控制,其对样品表面施加的力维持在 20 mN 左右,可以安全地对样品激发 10 kHz 频率范围内的机械波。基于微接触探针激励技术的 OCE 已被应用于角膜的在体剪切模量的检测^[56]。

OCE 技术也可以结合超声技术所采用的声辐射力法。声辐射力是声波被传播路径上的障碍物吸收后产生的作用力。在超声弹性成像中,声辐射力可在组织内部激发剪切波^[57-58]。声辐射力 OCE 利用兆赫范围内的超声辐射,既可以产生瞬态激励,也可施加稳态谐波激励,使不同密度的组织产生不同幅度的振动^[17,19,59-62]。Zhu 等^[63]利用声辐射力对琼

脂施加瞬态激励,使剪切波在样品表面或内部传播,再用声辐射力 OCE 对剪切波进行弹性成像。Qu 等^[64]对在兔眼施加不同频率的声辐射力,通过探测不同频率激励下组织的振动位移,实现了兔眼的在体眼底弹性成像。声辐射力激发的声波可与 OCT/OCE 的探测光束共轴,基于这个特性,可将声辐射力的激励装置整合到微型的导管探针中,实现深层或狭窄组织的弹性测量^[61,65-67]。Qu 等^[67]利用 OCE 探针,实现了离体人体冠状动脉的弹性成像。此外,非接触式脉冲激光激励式 OCE 技术可利用短脉冲激光激发表面声波,通过测量声波的相速度频散曲线,表征了组织的生物力学性能。激光超声具有一定的穿透力,其穿透深度取决于光束的设计和被测组织的特性。Li 等^[15-16]采用脉冲激光超声 OCE 实现了离体角膜的弹性测量。

基于气体激励装置的 OCE 技术在近年来也得到了快速发展。气体激励的方法常用于临床的眼科仪器上,如眼反应分析仪^[68]和角膜生物力学分析仪^[69]。临床气体装置的激励范围一般为 3 mm × 3 mm,峰值气压范围为 70 ~ 300 Pa,激励时间为

10~30 ms。这种基于临床气体激励装置的 OCE 可实现角膜生物力学性能的测量^[14]。研究者开发了改进型的微气体脉冲装置^[13],利用倾斜的喷气管对样品进行激励,可产生亚微米量级幅值的力学响应,近年来获得了广泛的应用^[70-81]。相比于传统的临床吹气装置,微气体脉冲具有更小的激励气压(0~60 Pa)、更精准的定位精度(150 μm)和更短的激励时间(≤1 ms),是更安全的激励方案。Lan 等^[82-84]将其运用于人眼角膜的在体测量,并改造吹气装置,使气针垂直于软组织表面,实现了对角膜顶点处的微弱、瞬时和垂直的激励,产生了以角膜顶点为中心、沿角膜传播的机械波。垂直激励可提高组织激发效率,使径向波均匀传播,简化了重构生物力学性能的解析模型^[85]。气体脉冲 OCE 具有非侵入、刺激小、易控制等特点^[13],已被用于皮肤^[78,86]、骨骼肌^[77]、肿瘤^[71]和角膜^[82-84]等方面的成像研究。

长期以来,生命体的生理运动(如心跳和呼吸)通常被看作是影响测量的噪声源,在测量时予以抑制^[87]。近年来,研究人员采用了“内部激励”的方法,以生理运动作为弹性波或组织位移的激励源,在无需外部激励装置的情况下,实现了生物组织和器官力学性能的 OCE 评估。Fu 等^[88]以眼压为内部激励源,Nair 等^[22]模拟了心跳诱发的眼脉冲,他们分别评估了眼压波动对角膜生物力学的影响。Li 等^[89]通过测量血管脉动,实现了鸡胚胎发育过程中力学性能变化的 OCE 测量研究。

上述不同激励方法各有其优势和适用范围。静态载荷可对组织施加均匀可控的应力,实现经典力学中基于应力-应变的杨氏模量、弹性滞后等参数的测量^[6]。动态的接触式压电探头可以实现更为灵活的激励,产生不同频率和波形的激励信号,但由于其接触特性,在对敏感组织(如人眼角膜)进行生物力学测量时需要为患者进行局部麻醉^[55-56]。非接触式激励刺激小,适用于不易接触的柔软敏感的组织器官,但其引起的力学响应也相对较小,对 OCT 探测系统的分辨力有较高的要求^[90]。将活体的自然生理运动作为 OCE 的内在激励源,省去了激励机构,但是难以量化激励效果^[22]。

3.2 OCT

OCT 技术是一种基于低相干光干涉的三维光学成像技术^[91],具有毫米级的穿透深度和微米级的分辨力,无需进行组织样品的切片处理,就可实现组织微结构的实时可视化^[52,92-96]。1991 年,Huang

等^[91]首次提出了时域光学相干层析成像(Time Domain OCT, TD-OCT)技术,通过振镜在垂轴方向上的扫描和参考镜的轴向移动,实现了人眼视网膜黄斑区域的三维成像。现在 OCT 技术已被广泛应用于眼科的临床诊断中,如眼前节^[97]和视网膜^[98]病变的研究。

OCT 技术是基于迈克耳孙干涉仪原理而发展起来的成像技术。如图 3 所示,一束光从光源出发,

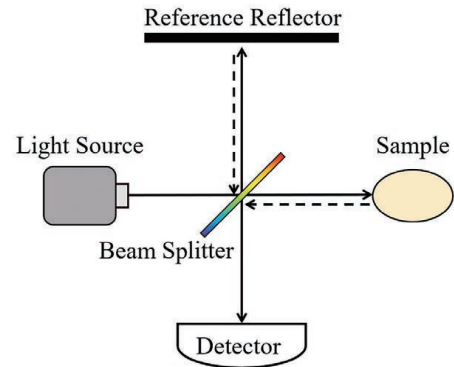


图 3 迈克耳孙干涉仪的原理图

Fig. 3 Schematic of Michelson interferometer

被分光镜一分为二,分别通向样品臂和参考臂,从两臂反射回的光发生干涉,其光谱干涉^[99-100]可表示为

$$I(k) = \frac{\rho}{4} [S(k)(R_R + R_{S1} + R_{S2} + \dots)] + \frac{\rho}{2} \left\{ S(k) \sum_{n=1}^N \sqrt{R_R R_{S_n}} \cos [2k(Z_R - Z_{S_n})] \right\} + \frac{\rho}{4} \left\{ S(k) \sum_{n \neq m=1}^N \sqrt{R_{S_n} R_{S_m}} \cos [2k(Z_{S_n} - Z_{S_m})] \right\}, \quad (1)$$

式中: $I(k)$ 为干涉光谱信号; $S(k)$ 为光源的功率密度谱函数; ρ 为探测器的响应度(单位为 A/W); k 为波数; R_R 为参考光的反射率; R_{S_n} (R_{S_m})为不同深度处样品的反射率; Z_R 和 Z_{S_n} 分别为参考臂和样品臂的光程。由(1)式可以看出,干涉光谱分为三项^[99]:第一项常数项(DC)是一个固定值,是探测器电流的最大分量;第二项是互相关项(Cross-correlation),是不同深度样品反射回的光与参考臂的光发生干涉后总干涉信号的叠加;第三项为自相关项(Auto-correlation),表征不同深度样品反射回的光的自相干现象。OCT 系统的分辨力分为轴向分辨力和横向分辨力。轴向分辨力取决于光源的相干长度,表达式^[101]为

$$l_c = \frac{2 \ln 2}{\pi} \frac{\lambda_0^2}{\Delta \lambda}, \quad (2)$$

式中: l_c 为光源的相干长度; λ_0 为光源的中心波长;

$\Delta\lambda$ 为光源的半峰全宽。OCT 横向分辨力由光学系统决定,表达式为

$$\Delta x = 0.37\lambda_0/NA, \quad (3)$$

式中: NA 为物镜的数值孔径。

Leitgeb 等^[102]在 TD-OCT 的基础上提出了具有更高空间分辨力的频域 OCT (Fourier-domain OCT, FD-OCT) 技术。FD-OCT 可直接获取不同深度样品的频谱信息,省去了参考臂的机械运动,具有更高的稳定性和更快的扫描速度^[103-104]。FD-OCT 分为谱域 OCT (Spectral Domain OCT, SD-OCT) 技术^[105-106] 和扫频 OCT (SS-OCT) 技术^[107-108]。SD-OCT 系统采用宽带光源,其干涉光被基于衍射光栅的光谱仪按波长分光后聚集到线性探测器上。对干涉光谱作基于波数 k 的插值处理后,再经过傅里叶变换即可得到被测样品的深度信息。随后发展的线性 k 光谱仪^[109-110] 可通过光学的手段,利用棱镜和光栅的光学搭配,实现基于波数 k 的线性分光方式,可提高 SD-OCT 系统的运算速度和信噪比。SS-OCT 利用扫频激光器对不同频率的波长进行编码,使用点探测器对波长的干涉信号进行探测,最后通过傅里叶变换获取干涉信号中的光谱信息,得到样品的层析图像。一般来说,SD-OCT 具有更高的相位稳定性,SS-OCT 可实现更快的采样速度、更高的轴向分辨力和更深的成像深度^[91,111]。此外,偏振 OCT^[112]、多普勒 OCT^[89,113]、OCT 微血管造影技术^[114] 和内窥 OCT^[115-116] 等 OCT 技术的快速发展,大大拓宽了 OCT 的应用领域^[117]。

OCT 的探测方法主要分为散斑跟踪技术 (Speckle tracking) 和相敏探测技术 (Phase-sensitive detection)。散斑跟踪技术主要应用于早期的静态 OCE 测量之中,相敏探测技术主要应用于最新的动态 OCE 测量之中。“散斑”指的是激光经粗糙表面反射后呈现明显颗粒状的现象。散斑的位置取决于散射体在样品中的位置,当散射体在一定范围内移动时,散斑也随之移动^[6]。在 OCT 图像中,散斑的时域变化可以用来分析生物组织的运动信息。样品的位移可根据相同位置不同时刻的断层图之间的散斑位移来确定。散斑 OCT 的探测分辨力为微米量级^[6,118]。然而,在产生散斑的同时,OCT 图像也会产生大量的随机高反差亮斑,即散斑噪声^[119]。散斑噪声会影响成像质量,且会引入假象,可通过硬件方法(如光学散斑调制器、多模成像)和数字图像处理算法予以消除^[120-121]。在早期的静

态 OCE 中,时域散斑跟踪 OCT 方法是样本应变测量和量化的主要方法^[6,118,122-127]。

随着 FD-OCT 技术的发展,相敏探测方法已成为动态 OCE 技术中位移和机械波探测的主要方法^[90]。相敏探测方法具有更高的分辨力,其动态探测分辨力取决于相位的稳定性和系统的信噪比,理论上可达到亚纳米量级。相敏 OCT 通过分析比较连续扫描信号之间的相位来检测位移。相位差 $\Delta\Phi$ 为两次 A 扫描信号 $\Gamma_j(t)$ 和 $\Gamma_{j+1}(t)$ 的相位差^[112,128-129]:

$$\Delta\Phi = \arg[\Gamma_j(t)] - \arg[\Gamma_{j+1}(t)], \quad (4)$$

式中: $\arg(\cdot)$ 为取相位; t 为时间。

相敏检测的灵敏度 $\sigma_{\Delta\Phi}$ 取决于相位的稳定性和系统的信噪比 (SNR, S_{SNR})^[130]:

$$\sigma_{\Delta\Phi} \approx \frac{1}{\sqrt{S_{\text{SNR}}}}, S_{\text{SNR}} \gg 1. \quad (5)$$

相位差 $\Delta\Phi$ 通常在 $0 \sim 2\pi$ 范围之内,可通过相位展包裹 (phase unwrapping) 的方式进行校正^[131]。当样品受到载荷时,样品的位移 d 可由相位差来确定:

$$d = \frac{\lambda \Delta\Phi_{\text{uw}}}{4\pi n'}, \quad (6)$$

式中: λ 是光源的平均波长; $\Delta\Phi_{\text{uw}}$ 是经过相位展包裹后的相位差; n' 是样品的平均折射率。相比与散斑跟踪,相敏检测具有更大的位移动态范围,约为散斑跟踪的 20 倍^[132]。目前,相敏 OCT 的最小可检测位移达到了亚纳米量级^[90]。

OCT 的相位探测灵敏度取决于干涉相位的稳定性。振动是影响相位稳定的主要原因。在常规 OCT 中,样品臂和参考臂位于不同的空间位置,振动会引起两条光路之间的相对运动,从而改变干涉光程、造成相位扰动。为了提高临床条件下 OCT 探测相位的稳定性,Lan 等^[90] 采用样品臂和参考臂共光路的 OCT 结构(如图 4 所示),减少了两臂之间相对运动所引起的相位扰动,提高了干涉信号的相位稳定性和探测灵敏度。同等条件下的测量实验结果表明,共光路技术可将系统的相位噪声(扰动频率约为 21 Hz)降低至几千分之一——由 $(1.60 \pm 0.11) \mu\text{m}$ 减小到 $(0.24 \pm 0.07) \text{nm}$ ^[90]。共光路结构的 OCT 相位探测方法对环境影响(例如振动)不敏感,尤其适用于人眼角膜的生物力学测量,可解决测量过程中眼动干扰和微激励下高分辨力的探测需求^[82-84]。共光路技术已成功应用于 SS-OCE 系统中^[133]。

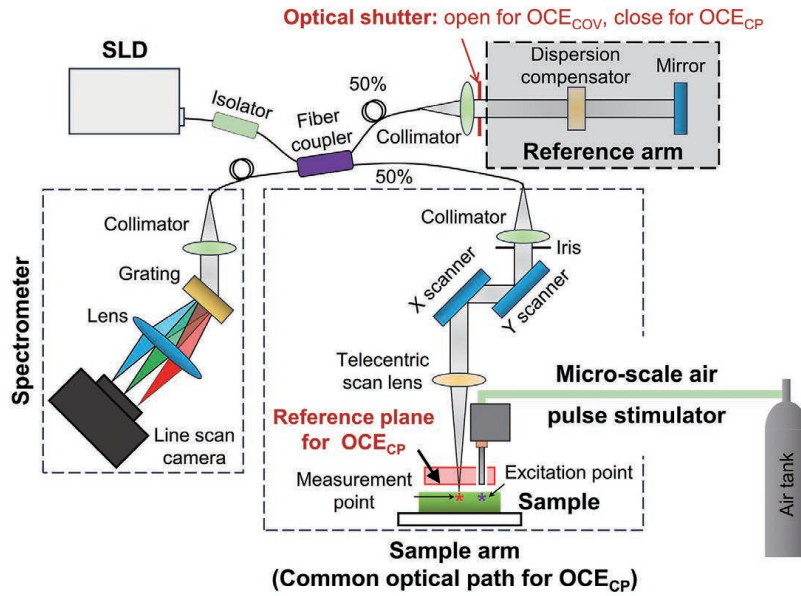


图 4 共光路相敏 OCE 系统图^[90]

Fig. 4 Schematic of common-path phase-sensitive OCE system^[90]

4 生物组织力学性能的重构方法

软组织力学性能是判断组织是否能维持正常结构和功能的重要依据,是研究组织生理和病理特征的基础^[43,134]。杨氏模量、剪切模量、体积模量和泊松比是描述力学性能的经典物理参量。杨氏模量(E)是描述纵向变形对纵向应力响应的物理量,即应力与应变之比。剪切模量(G)描述了横向应变对横向应力的响应。弹性体积模量(K)描述了材料体积随外部应力的变化情况。泊松比(ν)为每单位宽度的横向收缩与每单位长度的纵向延伸的比率,通常取其为 0.49^[1]。此外,固有频率^[83-84]、弹性滞后等参数也经常作为评价生物力学的物理量。OCE 的解析模型和 OCE 的测量方式相关,主要分为静态模型和动态模型。这些模型是基于经典力学解析模型而发展建立的^[135],例如 Kelvin-Voigt 模型[如图 5(a)所示]和 Maxwell 模型[如图 5(b)所示]。

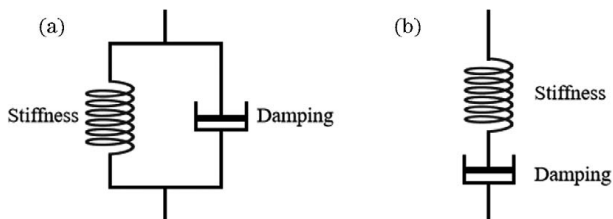


图 5 模型图。(a) Kelvin-Voigt 模型;(b) Maxwell 模型

Fig. 5 Schematic of models. (a) Kelvin-Voigt model;

(b) Maxwell model

4.1 静态解析模型

在静态 OCE 测量中,可通过分析应力 σ 、应变 ϵ 来评价生物组织的杨氏模量,即 $E = \sigma / \epsilon$ ^[23]。应变是长度变化 ΔL 和对应方向上样品初始长度 L 之比: $\epsilon = \Delta L / L$ 。应力是样品的横截面面积 A 与对样品施加的力 F 之比: $\sigma = F / A$ 。假设生物组织的力学性能为线性且各向同性,则可利用 OCT 观测组织的受力形变,并通过应力、应变与杨氏模量的关系推算出被测组织的杨氏模量:

$$E = \frac{FL}{\Delta LA} \quad (7)$$

Wijesinghe 等^[25]通过对组织的黏弹性蠕变进行建模,对不同浓度的硅酮样品和离体小鼠肌肉的黏弹性响应进行了可视化的弹性成像^[136]。他们采用了一个四参数的 Kelvin-Voigt 模型,利用一个弹簧串联 Kelvin-Voigt 模型再串联一个阻尼元件。在该模型中,与时间相关的应变函数 $\epsilon(t)$ 可描述为

$$\epsilon(t) = \epsilon_0 + \epsilon_1 \left[1 - \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \right] + \epsilon_2 t, \quad (8)$$

式中: ϵ_0 为瞬时弹性应变; ϵ_1 为黏弹性应变; ϵ_2 为黏性应变; τ 为时间常数^[136]。通过微分方程(8)式,可得该模型的黏弹性应变率为

$$\frac{\Delta \epsilon(t)}{\Delta t} \approx \frac{d\epsilon(t)}{dt} = \frac{\epsilon_1}{\tau} \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) + \epsilon_2. \quad (9)$$

4.2 动态解析模型

动态 OCE 的激励方式主要包括稳态谐波激励和瞬态激励。稳态谐波 OCE 的测量方法是对样品

施加低频振动激励,当外部驱动频率与样本的固有频率一致时,会发生共振现象。软组织的固有频率和其弹性特性密切相关^[26]。Crecea 等^[137]发现,在假定样品黏度为常数的情况下,样品的固有频率与杨氏模量的平方根呈线性关系。因此,可通过这种方法测量样品的固有频率,从而实现样品力学性能的测量^[26,138]。Akca 等^[27]通过对离体牛眼进行声波激励,在 50~400 Hz 频率范围内观察了角膜的声学共振模式,得到了其固有频率的响应曲线。Qi 等^[26]通过共振 ARF-OCE 求得了离体动脉壁的共振频率,实现了动脉壁中松散纤维帽和致密纤维帽之间的固有频率差异的可视化。

瞬态激励 OCE 的解析模型通过分析样品表面或内部激发的弹性波来量化其生物力学性能^[7]。弹性波的测量方法可分为单点探测(M-mode)和多点探测(或扫描探测,M-B mode)两种方法。单点探测指 OCE 对同一位置连续采样,获取该探测点的位移-时间响应曲线,量化分析位移振幅、恢复率和振动频率等参数。Wu 等^[139]将样品和离体角膜受脉冲激励后的恢复曲线拟合成指数衰减曲线,以估算固有频率。Lan 等^[83-84]采用共光路相敏 OCE 系统,观测了琼脂和在体人眼角膜在瞬态激励后的微振幅欠阻尼简谐振荡,通过单自由度 Voigt 模型[图 5(a)]对琼脂和人眼角膜的固有频率进行了高分辨测量。欠阻尼简谐振荡的位移-时间函数 $y_A(t)$ 与固有频率 f 的关系式^[83]为

$$y_A(t) = A \exp(-2\pi f \delta t) \sin(2\pi f \sqrt{1 - \delta^2} t + \varphi), \quad (10)$$

式中: A 为初始振幅; φ 为相位; δ 为衰减振荡阻尼比; t 为时间。通过对琼脂样品和在体人眼角膜固有频率的高分辨测量,Johnson 等^[49]也验证了瞬态激励 OCE 所测的固有频率和杨氏模量的平方根的线性关系。这个测量结果与 Crecea 等^[137]采用稳态谐波 OCE 测量方法获得的结论吻合。

多点探测方法通常指的是 OCE 采用振镜扫描的方式获取测量区域多点位的力学响应,并通过量化振幅的衰减、群速度和相速度等参数,计算此区域内包括杨氏模量在内的力学性能参数。此外,基于多光束探测的 OCE 技术可实现组织力学参数的快速、多点位同时测量。与扫描式 OCE 相比,多光束 OCE 摆脱了振镜扫描的限制,可实现更快的测量速度,避免生物体运动引起的机械波速度的测量误差,但采样数目较少^[140-144]。根据边界条件,机械波可

分为大块样品中的纵波和剪切波^[17]、薄层样品中的兰姆(Lamb)波^[145]、样品表面的瑞利(Rayleigh)波等^[7]。目前,用于计算杨氏模量的模型主要分为剪切波模型^[11]、兰姆波^[145]、瑞利波模型^[24]和瑞利-兰姆波模型^[28]等。

剪切波模型是 OCE 最常用的弹性波模型。剪切波的传播方向与受力方向、振动方向垂直。当样品密度 ρ 分布均匀时,剪切模量 μ 与剪切波速 V_S 的平方呈线性关系: $\mu = \rho \times V_S^2$,根据剪切模量与杨氏模量的关系 $E = 2\mu(1 + \nu) V_S^2$,各向同性样品的杨氏模量^[146]为

$$E = 2\rho \times (1 + \nu) \times V_S^2, \quad (11)$$

式中:泊松比 ν 通常取 0.49。

压缩波是指在可被压缩的介质中沿力的方向和振动方向传播的波,又称纵波。在均匀的各向同性样品中,纵波的速度 V_C 与体积模量 K (不可压缩性模量)、剪切模量 μ (刚度模量)、密度 ρ 有关^[147],软组织中压缩波的速度理论上可达几千米每秒。与压缩波的速度相比,OCT 的 A-扫描速度较低,因此很难对压缩波的传播进行高分辨力成像。

瑞利波在样品表面传播,其传播穿透深度不超过一个波长。对于均匀的各向同性样品,瑞利波速 V_R 与杨氏模量 E 的关系^[148]为

$$E = \frac{2\rho \times (1 + \nu)^3}{(0.87 + 1.12\nu)^2} \times V_R^2. \quad (12)$$

兰姆波是在薄层样品(如角膜)中传播的弹性波模型。当样品较薄时,弹性波在样品中传播会碰到上下边界并发生反射,叠加后形成兰姆波。兰姆波具有很高的色散特性。如果薄样本被液体或软性固体包围,如活体角膜,兰姆波速 V_L 与杨氏模量的关系式^[145]为

$$E = \frac{9\rho \times V_L^4}{(\pi \times f \times h)^2}, \quad (13)$$

式中: h 为样品厚度。兰姆波模型常用于薄层结构(如角膜)样本的生物力学参数的评估。此外,兰姆波模型可与 Kelvin-Voigt 模型结合^[31]。在此模型中,假定材料性能是各向同性和均匀的,则剪切模量 $\mu(f)$ ^[55]被描述为

$$\mu(f) = \mu_0 + i(2\pi f)\eta, \quad (14)$$

式中:实部 μ_0 为零频率下的剪切模量; η 为剪切黏度。剪切波相速度 c ^[23]可表达为

$$c = \sqrt{\frac{\mu_0}{\rho}} \times \sqrt{\frac{2\xi^2}{\xi + 1}}, \quad (15)$$

式中: $\xi = \sqrt{1 + (2\pi f\eta/\mu_0)^2}$ 。Ramier 等^[55] 利用该模型表征了角膜的相速度色散曲线, 实现了角膜剪切模量和黏性的高分辨测量。

(11)~(15)式均为理想条件下的简单模型表达式。在实际情况下, 组织黏度、边界条件和激发频率的变化都有可能影响波的传播, 使这些简单的理想模型失效^[32]。Pelivanov 等^[149] 验证了剪切波模型适用于黏性小、质地均匀的材料, 但对于具有组织/水(或其他)界面的非均质组织, 其杨氏模量的测定并不准确。此外, 组织表面的应力, 例如流体传递的应力, 显著降低了弹性波的群速度^[30-31]。几何因素, 如组织曲率半径和厚度, 也对弹性波群速度的测量有影响^[29], 进而影响样品杨氏模量的测量。

4.3 基于有限元的反演与分析

为了弥补简单解析模型在软组织力学重构方向上的不足, 研究人员采用有限元分析(Finite Element Analysis, FEA)方法对软组织的结构进行建模, 分析力学响应, 并对力学性能进行重构。有限元是一种求解偏微分方程边值问题近似解的数值技术, 它可以将复杂的连续体离散成为简单的单元体, 并进行综合求解。有限元方法可以分析组织复杂结

构的变化对变形、波传播速度的影响规律, 与测试数据结合反演组织参数^[150]。

在 OCE 技术兴起之前, 有限元模型的构建主要基于组织变形(位移)的实测数据与有限元力学参数反演的结合。OCE 技术的兴起为建立有限元仿真模型提供了更精确的测量数据。Han 等^[32] 采用有限元方法求解波的传播形态, 通过逼近 OCE 实测的弹性波的相速度, 计算了仿体的弹性模量; 他们提出了一个改进的瑞利-兰姆频率方程模型, 量化了角膜的弹性模量和剪切黏度^[31], 将角膜重构为上表面为空气、下表面为液体薄层结构的有限元模型, 并以有限元计算的相速度结果为参照标准, 证明了改进的瑞利-兰姆频率方程比改进前的方程更准确。Zvietcovich 等^[151] 将角膜重构为由四层不同刚度的弹性材料组成的有限元模型(图 6), 提出了角膜不同方向上的弹性梯度的测量和量化新方法。有限元分析方法使得基于 OCE 的软组织弹性模量的定量评估更精确^[136], 比解析模型具有更强的鲁棒性, 但是模型更为复杂、计算时间更长^[32]。因此, 针对不同的应用场景和 OCE 测量方法, 选择合适的解析模型或有限元分析模型极为重要^[32]。

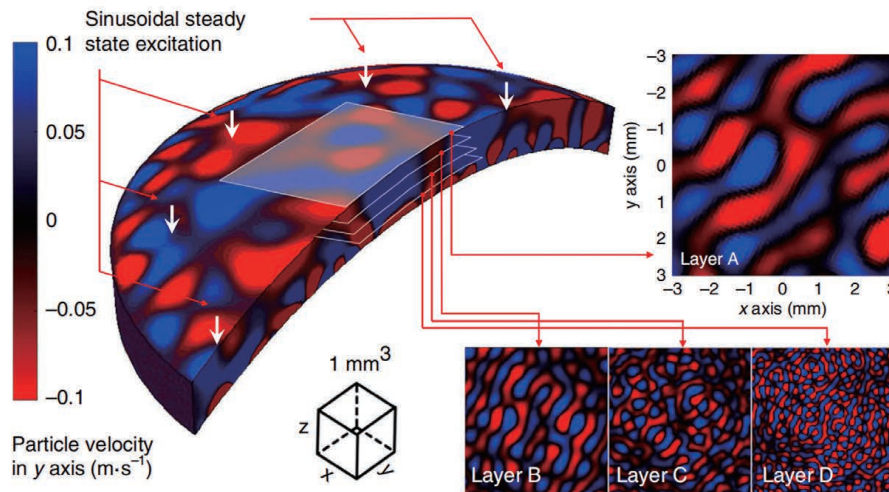


图 6 角膜的三维有限元模型图^[151]

Fig. 6 3D finite element model of cornea^[151]

5 OCE 技术的展望

OCE 技术是近几年新兴的弹性成像技术, 目前各团队研发的 OCE 技术包含了不同的激励方法和成像方法, 基于不同激励/成像方法的生物力学性能的量化方法也不同, 且基于 OCE 技术的多种参数如固有频率、杨氏模量等的测量, 也尚未有统一的临床标准。因此, 当前的 OCE 技术仍处于技术的开

发阶段和小样本的预临床探索阶段, 临床上缺乏大规模的临床实验研究和量化依据。目前, OCE 技术已被初步应用于多场合的软组织生物力学性能的测量和应用之中。为了满足更为多元的临床需求, 基于 OCE 的研究和发展还需解决以下问题: 1) 需要建设更精准的生物力学解析模型; 2) 对正常组织和病变组织之间的差异进行定量分析; 3) 需要进一步提升探测系统的分辨力、对比度和成像速度; 4) 需要

开发适合不同临床环境的设备^[7]。

生物组织往往是结构复杂、各向异性且同时具有黏性和弹性。尽管目前已有一些研究对黏弹性进行了讨论^[30-33,152],但很少有明确针对生物组织黏性的研究,因此需要构建更符合生物组织的解析模型。此外,不同疾病引起的病变有不同的特征,需要定量分析病变组织与正常组织之间的差异及不同等级病变组织间的生物力学差异,为基于 OCE 技术的疾病检测研究提供直观且可量化的依据。

更高的分辨力、更高的对比度和更快的成像速度一直是 OCE 研究的重点。在对柔软敏感组织(如人眼)成像时,需采用刺激小的激励装置,这种微力刺激产生的振幅往往限制在亚微米或纳米级^[82,84,86],这对 OCE 系统的探测分辨力有更高要求。更快的成像速度能在短时间内获得更多的采样,避免生物体运动造成测量误差。当前高速扫频 OCT 的探测速度可达 150×10^4 line/s^[11-12],但扫频 OCT 仍存在较大的相位误差,需要额外的相位稳定方法来获得稳定的相位。另外,高速扫频 OCT 的价格极为昂贵,难以在临床上推广,这也是快速 OCE 发展所面临的挑战之一。多光束 OCE 探测技术可实现多点位软组织力学响应的同时测量,但采样数较少^[140-144]。OCE 探针和手持式 OCE 的开发可使 OCE 更广泛地应用于临床。OCE 探针有利于体内器官的微创检测^[114-115],血管内部等封闭狭窄组织的探测也需探针实现^[67]。手持式 OCE 摆脱了笨重的机器,使用起来更方便灵活。脉冲激光 OCE 和声辐射力 OCE 是实现 OCE 探针的有益尝试^[67]。这项工作的难点在于如何将激励装置与成像光束组装进探针中,并将探针放入组织内部进行稳定成像。手持式 OCE 同样需要紧凑的结构和高相位稳定性,共光路 OCT 或可满足要求^[90,133]。为了实现探针和手持式 OCE 的临床使用,创新的仪器设计和大量的临床前实验研究必不可少。

6 结束语

介绍了光学相干弹性成像的结构、基本原理和生物组织力学重构的方法,讨论了 OCE 的发展方向。在硬件上,OCE 由激励装置和 OCT 探测系统组成。为了适应不同的临床场景,如今已开发出多种具有不同特性的激励方法。OCT 的发展也使得 OCE 的分辨力、成像深度、成像速度不断提升。此外,生物力学重构的计算方法也日益完善,从简单模型发展为更符合生物组织力学性能的复杂模型。

OCE 因其非接触性的探测方法和纳米级的动态高分辨力,在弹性成像技术中占据独特地位,近几年正在快速发展。OCE 在临床诊断、疾病监测等方向具有极大的开发潜力和广阔的应用前景。

参 考 文 献

- [1] Greenleaf J F, Fatemi M, Insana M. Selected methods for imaging elastic properties of biological tissues [J]. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2003, 5: 57-78.
- [2] Sarvazyan A, Hall T J, Urban M W, et al. An overview of elastography-an emerging branch of medical imaging [J]. *Current Medical Imaging Reviews*, 2011, 7(4): 255-282.
- [3] Garra B S, Cespedes E I, Ophir J, et al. Elastography of breast lesions: initial clinical results [J]. *Radiology*, 1997, 202(1): 79-86.
- [4] Yin M, Talwalkar J A, Glaser K J, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography[J]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2007, 5(10): 1207-1213.
- [5] Lyschik A, Higashi T, Asato R, et al. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography [J]. *Radiology*, 2005, 237(1): 202-211.
- [6] Schmitt J M. OCT elastography: imaging microscopic deformation and strain of tissue [J]. *Optics Express*, 1998, 3(6): 199-211.
- [7] Larin K V, Sampson D D. Optical coherence elastography: OCT at work in tissue biomechanics [J]. *Biomedical Optics Express*, 2017, 8(2): 1172-1202.
- [8] Shen Y H, Li Z F, Li H. Research status and prospect of optical coherence elastography [J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2014, 51(12): 120006.
沈熠辉,李志芳,李晖.光学相干弹性成像研究现状与展望[J].*激光与光电子学进展*, 2014, 51(12): 120006.
- [9] Wang R K, Nuttall A L. Phase-sensitive optical coherence tomography imaging of the tissue motion within the organ of Corti at a subnanometer scale: a preliminary study[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2010, 15(5): 056005.
- [10] Choma M A, Sarunic M V, Yang C, et al. Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography [J]. *Optics Express*, 2003, 11(18): 2183-2189.
- [11] Song S Z, Wei W, Hsieh B Y, et al. Strategies to improve phase-stability of ultrafast swept source optical coherence tomography for single shot imaging

- of transient mechanical waves at 16 kHz frame rate [J]. Applied Physics Letters, 2016, 108 (19): 191104.
- [12] Singh M, Wu C, Liu C H, et al. Phase-sensitive optical coherence elastography at 1.5 million-lines per second[J]. Optics Letters, 2015, 40(11): 2588-2591.
- [13] Wang S, Larin K V, Li J S, et al. A focused air-pulse system for optical-coherence-tomography-based measurements of tissue elasticity[J]. Laser Physics Letters, 2013, 10(7): 075605.
- [14] Alonso-Caneiro D, Karnowski K, Kaluzny B J, et al. Assessment of corneal dynamics with high-speed swept source optical coherence tomography combined with an air puff system[J]. Optics Express, 2011, 19(15): 14188-14199.
- [15] Li C H, Huang Z H, Wang R K. Elastic properties of soft tissue-mimicking phantoms assessed by combined use of laser ultrasonics and low coherence interferometry[J]. Optics Express, 2011, 19(11): 10153-10163.
- [16] Li C H, Guan G, Huang Z, et al. Noncontact all-optical measurement of corneal elasticity[J]. Optics Letters, 2012, 37(10): 1625-1627.
- [17] Nguyen T M, Arnal B, Song S Z, et al. Shear wave elastography using amplitude-modulated acoustic radiation force and phase-sensitive optical coherence tomography[J]. Journal of Biomedical Optics, 2015, 20(1): 016001.
- [18] Qu Y Q, Ma T, He Y M, et al. Acoustic radiation force optical coherence elastography of corneal tissue [J]. IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics, 2016, 22(3): 288-294.
- [19] Liang X, Orescanin M, Toohey K S, et al. Acoustomotive optical coherence elastography for measuring material mechanical properties[J]. Optics letters, 2009, 34(19): 2894-2896.
- [20] Ambroziński Ł, Pelivanov I, Song S, et al. Air-coupled acoustic radiation force for non-contact generation of broadband mechanical waves in soft media[J]. Applied Physics Letters, 2016, 109(4): 043701.
- [21] Ambroziński Ł, Song S, Yoon S J, et al. Acoustic micro-tapping for non-contact 4D imaging of tissue elasticity[J]. Scientific Reports, 2016, 6: 38967.
- [22] Nair A, Singh M, Aglyamov S R, et al. Heartbeat OCE: corneal biomechanical response to simulated heartbeat pulsation measured by optical coherence elastography [J]. Journal of Biomedical Optics, 2020, 25(5): 055001.
- [23] Kirby M A, Pelivanov I, Song S Z, et al. Optical coherence elastography in ophthalmology[J]. Journal of Biomedical Optics, 2017, 22(12): 121720.
- [24] Li J S, Wang S, Manapuram R K, et al. Dynamic optical coherence tomography measurements of elastic wave propagation in tissue-mimicking phantoms and mouse cornea *in vivo* [J]. Journal of Biomedical Optics, 2013, 18(12): 121503.
- [25] Wijesinghe P, McLaughlin R A, Sampson D D, et al. Parametric imaging of viscoelasticity using optical coherence elastography [J]. Physics in Medicine and Biology, 2015, 60(6): 2293-2307.
- [26] Qi W J, Li R, Ma T, et al. Resonant acoustic radiation force optical coherence elastography [J]. Applied Physics Letters, 2013, 103(10): 103704.
- [27] Akca B I, Chang E W, Kling S, et al. Observation of sound-induced corneal vibrational modes by optical coherence tomography[J]. Biomedical Optics Express, 2015, 6(9): 3313-3319.
- [28] Han Z, Aglyamov S R, Li J, et al. Quantitative assessment of corneal viscoelasticity using optical coherence elastography and a modified Rayleigh-Lamb equation[J]. Journal of Biomedical Optics, 2015, 20 (2): 20501.
- [29] Han Z L, Li J S, Singh M, et al. Analysis of the effects of curvature and thickness on elastic wave velocity in cornea-like structures by finite element modeling and optical coherence elastography [J]. Applied Physics Letters, 2015, 106(23): 233702.
- [30] Han Z L, Li J S, Singh M, et al. Analysis of the effect of the fluid-structure interface on elastic wave velocity in cornea-like structures by OCE and FEM [J]. Laser Physics Letters, 2016, 13(3): 035602.
- [31] Han Z L, Li J S, Singh M, et al. Optical coherence elastography assessment of corneal viscoelasticity with a modified Rayleigh-Lamb wave model [J]. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 2017, 66: 87-94.
- [32] Han Z, Li J, Singh M, et al. Quantitative methods for reconstructing tissue biomechanical properties in optical coherence elastography: a comparison study [J]. Physics in Medicine and Biology, 2015, 60(9): 3531-3547.
- [33] Han Z, Singh M, Aglyamov S R, et al. Quantifying tissue viscoelasticity using optical coherence elastography and the Rayleigh wave model [J]. Journal of Biomedical Optics, 2016, 21(9): 90504.
- [34] Wang S, Larin K V. Optical coherence elastography for tissue characterization: a review [J]. Journal of Biophotonics, 2015, 8(4): 279-302.
- [35] Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, et al. Elastography: a quantitative method for imaging the

- elasticity of biological tissues [J]. *Ultrasonic Imaging*, 1991, 13(2): 111-134.
- [36] McKnight A L, Kugel J L, Rossman P J, et al. MR elastography of breast cancer: preliminary results [J]. *AJR American Journal of Roentgenology*, 2002, 178(6): 1411-1417.
- [37] Binnig G, Quate C F, Gerber C. Atomic force microscope[J]. *Physical Review Letters*, 1986, 56(9): 930-933.
- [38] Liang X, Graf B W, Boppart S A. *In vivo* multiphoton microscopy for investigating biomechanical properties of human skin[J]. *Cellular and Molecular Bioengineering*, 2011, 4(2): 231-238.
- [39] Scarcelli G, Yun S H. Confocal Brillouin microscopy for three-dimensional mechanical imaging[J]. *Nature Photonics*, 2007, 2: 39-43.
- [40] Jacques S L, Kirkpatrick S J. Acoustically modulated speckle imaging of biological tissues [J]. *Optics Letters*, 1998, 23(11): 879-881.
- [41] Mohan K D, Oldenburg A L. Elastography of soft materials and tissues by holographic imaging of surface acoustic waves[J]. *Optics Express*, 2012, 20(17): 18887-18897.
- [42] Brandão M M, Fontes A, Barjas-Castro M L, et al. Optical tweezers for measuring red blood cell elasticity: application to the study of drug response in sickle cell disease [J]. *European Journal of Haematology*, 2003, 70(4): 207-211.
- [43] Fung Y C, Skalak R. Biomechanics mechanical properties of living tissues [J]. *Journal of Applied Mechanics*, 1982, 49(2): 464-465.
- [44] Scarcelli G, Kling S, Quijano E, et al. Brillouin microscopy of collagen crosslinking: noncontact depth-dependent analysis of corneal elastic modulus [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2013, 54(2): 1418-1425.
- [45] Scarcelli G, Besner S, Pineda R, et al. *In vivo* biomechanical mapping of normal and keratoconus corneas[J]. *JAMA Ophthalmology*, 2015, 133(4): 480-482.
- [46] Scarcelli G, Kim P, Yun S H. *In vivo* measurement of age-related stiffening in the crystalline lens by Brillouin optical microscopy[J]. *Biophysical Journal*, 2011, 101(6): 1539-1545.
- [47] Righetti R, Ophir J, Ktonas P. Axial resolution in elastography[J]. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2002, 28(1): 101-113.
- [48] Braun J, Guo J, Lützkendorf R, et al. High-resolution mechanical imaging of the human brain by three-dimensional multifrequency magnetic resonance elastography at 7T[J]. *NeuroImage*, 2014, 90: 308-314.
- [49] Johnson C L, McGarry M D, van Houten E E, et al. Magnetic resonance elastography of the brain using multishot spiral readouts with self-navigated motion correction [J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2013, 70(2): 404-412.
- [50] Itoh A, Ueno E, Tohno E, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis [J]. *Radiology*, 2006, 239(2): 341-350.
- [51] Fujimoto J G, Brezinski M E, Tearney G J, et al. Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography[J]. *Nature Medicine*, 1995, 1(9): 970-972.
- [52] Fujimoto J G. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution *in vivo* imaging [J]. *Nature Biotechnology*, 2003, 21(11): 1361-1367.
- [53] Sun C, Standish B, Yang V X. Optical coherence elastography: current status and future applications [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2011, 16(4): 043001.
- [54] Kennedy B F, Kennedy K M, Sampson D D. A review of optical coherence elastography: fundamentals, techniques and prospects [J]. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 2014, 20(2): 272-288.
- [55] Ramier A, Tavakol B, Yun S H. Measuring mechanical wave speed, dispersion, and viscoelastic modulus of the cornea using optical coherence elastography[J]. *Optics Express*, 2019, 27(12): 16635-16649.
- [56] Ramier A, Eltony A M, Chen Y, et al. *In vivo* measurement of shear modulus of the human cornea using optical coherence elastography [J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 17366.
- [57] Sarvazyan A P, Rudenko O V, Swanson S D, et al. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics[J]. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 1998, 24(9): 1419-1435.
- [58] Nightingale K R, Palmeri M L, Nightingale R W, et al. On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force [J]. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 2001, 110(1): 625-634.
- [59] Wang S, Aglyamov S, Karpouk A, et al. Assessing the mechanical properties of tissue-mimicking phantoms at different depths as an approach to measure biomechanical gradient of crystalline lens [J]. *Biomedical Optics Express*, 2013, 4(12): 2769-2780.
- [60] Razani M, Mariampillai A, Sun C R, et al. Feasibility of optical coherence elastography

- measurements of shear wave propagation in homogeneous tissue equivalent phantoms[J]. Biomedical Optics Express, 2012, 3(5): 972-980.
- [61] Razani M, Luk T W H, Mariampillai A, et al. Optical coherence tomography detection of shear wave propagation in inhomogeneous tissue equivalent phantoms and *ex-vivo* carotid artery samples [J]. Biomedical Optics Express, 2014, 5(3): 895-906.
- [62] Nguyen T M, Song S, Arnal B, et al. Visualizing ultrasonically induced shear wave propagation using phase-sensitive optical coherence tomography for dynamic elastography[J]. Optics Letters, 2014, 39(4): 838-841.
- [63] Zhu J, Miao Y S, Qi L, et al. Longitudinal shear wave imaging for elasticity mapping using optical coherence elastography[J]. Applied Physics Letters, 2017, 110(20): 201101.
- [64] Qu Y, He Y, Saidi A, et al. *In vivo* elasticity mapping of posterior ocular layers using acoustic radiation force optical coherence elastography [J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2018, 59(1): 455-461.
- [65] Ejofodomi O A, Zderic V, Zara J M. Development of novel imaging probe for optical/acoustic radiation imaging (OARI) [J]. Medical Physics, 2013, 40(11): 111910.
- [66] Qi W, Li R, Ma T, et al. Confocal acoustic radiation force optical coherence elastography using a ring ultrasonic transducer [J]. Applied Physics Letters, 2014, 104(12): 123702.
- [67] Qu Y, Ma T, He Y, et al. Miniature probe for mapping mechanical properties of vascular lesions using acoustic radiation force optical coherence elastography[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 4731.
- [68] Luce D A. Determining *in vivo* biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer [J]. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 2005, 31(1): 156-162.
- [69] Hong J X, Xu J J, Wei A J, et al. A new tonometer: the corvis ST tonometer: clinical comparison with noncontact and goldmann applanation tonometers[J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2013, 54(1): 659-665.
- [70] Wang S, Larin K V. Noncontact depth-resolved micro-scale optical coherence elastography of the cornea[J]. Biomedical Optics Express, 2014, 5(11): 3807-3821.
- [71] Wang S, Li J, Manapuram R K, et al. Noncontact measurement of elasticity for the detection of soft-tissue tumors using phase-sensitive optical coherence tomography combined with a focused air-puff system [J]. Optics letters, 2012, 37(24): 5184-5186.
- [72] Li J S, Han Z L, Singh M, et al. Differentiating untreated and cross-linked porcine corneas of the same measured stiffness with optical coherence elastography [J]. Journal of Biomedical Optics, 2014, 19(11): 110502.
- [73] Li J S, Wang S, Singh M, et al. Air-pulse OCE for assessment of age-related changes in mouse cornea *in vivo* [J]. Laser Physics Letters, 2014, 11(6): 065601.
- [74] Liu C H, Skryabina M N, Li J, et al. Measurement of the temperature dependence of Young's modulus of cartilage by phase-sensitive optical coherence elastography [J]. Quantum Electronics, 2014, 44(8): 751-756.
- [75] Twa M D, Li J S, Vantipalli S, et al. Spatial characterization of corneal biomechanical properties with optical coherence elastography after UV cross-linking[J]. Biomedical Optics Express, 2014, 5(5): 1419-1427.
- [76] Wang S, Larin K V. Shear wave imaging optical coherence tomography (SWI-OCT) for ocular tissue biomechanics[J]. Optics Letters, 2014, 39(1): 41-44.
- [77] Wang S, Lopez A L, Morikawa Y, et al. Noncontact quantitative biomechanical characterization of cardiac muscle using shear wave imaging optical coherence tomography[J]. Biomedical Optics Express, 2014, 5(7): 1980-1992.
- [78] Du Y, Liu C H, Lei L, et al. Rapid, noninvasive quantitation of skin disease in systemic sclerosis using optical coherence elastography [J]. Journal of Biomedical Optics, 2016, 21(4): 46002.
- [79] Singh M, Li J, Han Z, et al. Evaluating the effects of riboflavin/UV-A and rose-bengal/green light cross-linking of the rabbit cornea by noncontact optical coherence elastography [J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2016, 57(9): OCT112-OCT120.
- [80] Singh M, Li J, Han Z, et al. Investigating elastic anisotropy of the porcine cornea as a function of intraocular pressure with optical coherence elastography [J]. Journal of Refractive Surgery, 2016, 32(8): 562-567.
- [81] Singh M, Li J S, Vantipalli S, et al. Noncontact elastic wave imaging optical coherence elastography for evaluating changes in corneal elasticity due to crosslinking[J]. IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics, 2016, 22(3): 266-276.
- [82] Lan G P, Aglyamov S, Larin K V, and Twa M D.

- In-vivo* human corneal shear-wave optical coherence elastography [J]. *Optometry and Vision Science*, 2021, 98(1):58-63.
- [83] Lan G P, Larin K V, Aglyamov S, et al. Characterization of natural frequencies from nanoscale tissue oscillations using dynamic optical coherence elastography [J]. *Biomedical Optics Express*, 2020, 11(6): 3301-3318.
- [84] Lan G P, Aglyamov S, Larin K V, et al. *In vivo* human corneal natural frequency quantification using dynamic optical coherence elastography: repeatability and reproducibility [J]. *Journal of Biomechanics*, 2021, 121: 110427.
- [85] Lan G P, Twa M D. Theory and design of Schwarzschild scan objective for optical coherence Tomography [J]. *Optics Express*, 2019, 27 (4): 5048-5064.
- [86] Singh M, Wang S, Yee R W, et al. Optical coherence tomography as a tool for real-time visual feedback and biomechanical assessment of dermal filler injections: preliminary results in a pig skin model [J]. *Experimental Dermatology*, 2016, 25(6): 475-476.
- [87] Lan G P, Gu B Y, Larin K V, et al. Clinical corneal optical coherence elastography measurement precision: effect of heartbeat and respiration [J]. *Translational Vision Science & Technology*, 2020, 9 (5): 3.
- [88] Fu J, Haghghi-Abayneh M, Pierron F, et al. Depth-resolved full-field measurement of corneal deformation by optical coherence tomography and digital volume correlation [J]. *Experimental Mechanics*, 2016, 56(7): 1203-1217.
- [89] Li P, Liu A, Shi L, et al. Assessment of strain and strain rate in embryonic chick heart *in vivo* using tissue Doppler optical coherence tomography [J]. *Physics in Medicine & Biology*, 2011, 56(22): 7081-7092.
- [90] Lan G P, Singh M, Larin K V, et al. Common-path phase-sensitive optical coherence tomography provides enhanced phase stability and detection sensitivity for dynamic elastography [J]. *Biomedical Optics Express*, 2017, 8(11): 5253-5266.
- [91] Huang D, Swanson E A, Lin C P, et al. Optical coherence tomography [J]. *Science*, 1991, 254 (5035): 1178-1181.
- [92] Wei B, Yuan Z L, Tang Z L. Three-dimensional imaging of tumor tissues based on photothermal optical coherence tomography [J]. *Acta Optica Sinica*, 2020, 40(4): 0411002.
- 魏波, 袁治灵, 唐志列. 基于光热光学相干层析技术的肿瘤组织三维成像 [J]. *光学学报*, 2020, 40(4): 0411002.
- [93] Wang Q, Peng H L, Wang P H, et al. Dither removing of three-dimensional optical coherence tomography retinal image [J]. *Acta Optica Sinica*, 2019, 39(3): 0317001.
- 汪权, 朋汉林, 汪平河, 等. 光学相干层析成像眼底视网膜三维图像去抖动方法 [J]. *光学学报*, 2019, 39(3): 0317001.
- [94] Gao Y, Li Z L, Zhang J H, et al. Automatic measurement method for corneal thickness of optical coherence tomography images [J]. *Acta Optica Sinica*, 2019, 39(3): 0311003.
- 高阳, 李中梁, 张建华, 等. 光学相干层析成像图像中角膜厚度的自动测量方法 [J]. *光学学报*, 2019, 39(3): 0311003.
- [95] Si P J, Wang L, Xu M E. Tumor cell invasion imaging based on optical coherence tomography [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2019, 46(9): 0907003.
- 斯培剑, 王玲, 徐铭恩. 基于光学相干层析成像技术的肿瘤细胞侵袭成像 [J]. *中国激光*, 2019, 46(9): 0907003.
- [96] Luo S T, Fan Y W, Chang W, et al. Boundary region of stomach mucinous carcinoma with swept source optical coherence tomography [J]. *Acta Optica Sinica*, 2018, 38(5): 0517001.
- 罗斯特, 范应威, 常玮, 等. 扫频光学相干层析成像应用于判断黏液型胃癌边界区域 [J]. *光学学报*, 2018, 38(5): 0517001.
- [97] Li P, An L, Lan G P, et al. Extended imaging depth to 12 mm for 1050-nm spectral domain optical coherence tomography for imaging the whole anterior segment of the human eye at 120-kHz A-scan rate [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2013, 18 (1): 016012.
- [98] An L, Li P, Lan G P, et al. High-resolution 1050 nm spectral domain retinal optical coherence tomography at 120 kHz A-scan rate with 6.1 mm imaging depth [J]. *Biomedical Optics Express*, 2013, 4(2): 245-259.
- [99] Izatt J A, Choma M A. Theory of optical coherence tomography [M] // Drexler W, Fujimoto J G. *Optical coherence tomography, biological and medical physics, biomedical engineering*. Heidelberg: Springer, 2008: 47-72.
- [100] Li P, Yang S S, Ding Z H, et al. Research progress in Fourier domain optical coherence tomography [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2018, 45 (2): 0207011.
- 李培, 杨姗姗, 丁志华, 等. 傅里叶域光学相干层析成像技术的研究进展 [J]. *中国激光*, 2018, 45(2):

- 0207011.
- [101] Fercher A F, Drexler W, Hitzinger C K, et al. Optical coherence tomography: principles and applications [J]. Reports on Progress in Physics, 2003, 66(2): 239-303.
- [102] Leitgeb R, Wojtkowski M, Kowalczyk A, et al. Spectral measurement of absorption by spectroscopic frequency-domain optical coherence tomography [J]. Optics Letters, 2000, 25(11): 820-822.
- [103] Guo X, Wang X Z, Nan N, et al. A depth resolution enhancement technique in Fourier domain optical coherence tomography [J]. Acta Optica Sinica, 2015, 35(3): 311002.
郭昕, 王向朝, 南楠, 等. 一种频域光学相干层析成像深度分辨率增强技术 [J]. 光学学报, 2015, 35(3): 311002.
- [104] Zhang T Z, Kong F P, Zeng Y G, et al. Phase-resolved optical coherence elastography based on multi-differential operation [J]. Journal of Optoelectronics-Laser, 2018, 29(4): 459-464.
张庭振, 孔繁培, 曾亚光, 等. 基于多阶微分的相敏光学相干弹性成像 [J]. 光电子·激光, 2018, 29(4): 459-464.
- [105] Fercher A F, Hitzinger C K, Kamp G, et al. Measurement of intraocular distances by backscattering spectral interferometry [J]. Optics Communications, 1995, 117(1/2): 43-48.
- [106] Häusler G. "coherence radar" and "spectral radar": new tools for dermatological diagnosis [J]. Journal of Biomedical Optics, 1998, 3(1): 21-31.
- [107] Chen Y P. Review on optical coherence tomography [J]. Value Engineering, 2014, 33(32): 255-256.
陈玉平. 光学相干层析成像综述 [J]. 价值工程, 2014, 33(32): 255-256.
- [108] Wang X, Li Z L, Nan N, et al. A method to improve sensitivity of swept source optical coherence tomography system [J]. Chinese Journal of Lasers, 2017, 44(8): 807002.
王瑄, 李中梁, 南楠, 等. 一种提高扫频光学相干层析成像系统灵敏度的方法 [J]. 中国激光, 2017, 44(8): 807002.
- [109] Hu Z, Rollins A M. Fourier domain optical coherence tomography with a linear-in-wavenumber spectrometer [J]. Optics Letters, 2007, 32(24): 3525-3527.
- [110] Lan G, Li G. Design of a k -space spectrometer for ultra-broad waveband spectral domain optical coherence tomography [J]. Scientific Reports, 2017, 7: 42353.
- [111] Wang P F, Tong X L, Deng C W, et al. High-speed broadband swept source [J]. Laser & Optoelectronics Progress, 2019, 56(20): 201101.
汪鹏飞, 童杏林, 邓承伟, 等. 一种高速宽带扫频光源的研究 [J]. 激光与光电子学进展, 2019, 56(20): 201101.
- [112] Zhang J, Jung W, Nelson J S, et al. Full range polarization-sensitive Fourier domain optical coherence tomography [J]. Optics Express, 2004, 12(24): 6033-6039.
- [113] Wang R K, Ma Z H, Kirkpatrick S J. Tissue Doppler optical coherence elastography for real time strain rate and strain mapping of soft tissue [J]. Applied Physics Letters, 2006, 89(14): 144103.
- [114] Li P, Cheng Y, Li P, et al. Hybrid averaging offers high-flow contrast by cost apportionment among imaging time, axial, and lateral resolution in optical coherence tomography angiography [J]. Optics Letters, 2016, 41(17): 3944-3947.
- [115] Qiu J R, Han T, Wang D, et al. Probes for endoscopic optical coherence tomography: minimized design and depth of focus extension [J]. Chinese Journal of Lasers, 2020, 47(2): 0207013.
邱建榕, 韩涛, 王迪, 等. 用于内窥光学相干层析成像探头的小型化及焦深拓展技术 [J]. 中国激光, 2020, 47(2): 0207013.
- [116] Sun W, Li J N, Qi L Y, et al. Detection of dental root fractures based on endoscopic swept source optical coherence tomography [J]. Acta Optica Sinica, 2019, 39(8): 0811002.
孙伟, 李嘉男, 戚蒴源, 等. 内窥扫频光学相干层析探测牙齿根裂的研究 [J]. 光学学报, 2019, 39(8): 0811002.
- [117] Lu D X, Fang W H, Li Y Y, et al. Optical coherence tomography: principles and recent developments [J]. Chinese Optics, 2020, 13(5): 919-935.
陆冬筱, 房文汇, 李玉瑶, 等. 光学相干层析成像技术原理及研究进展 [J]. 中国光学, 2020, 13(5): 919-935.
- [118] Rogowska J, Patel N A, Fujimoto J G, et al. Optical coherence tomographic elastography technique for measuring deformation and strain of atherosclerotic tissues [J]. Heart (British Cardiac Society), 2004, 90(5): 556-562.
- [119] Yuan Z L, Chen J B, Huang W Y, et al. Speckle noise reduction of optical coherence tomography based on robust principle component analysis algorithm [J]. Acta Optica Sinica, 2018, 38(5): 0511002.
袁治灵, 陈俊波, 黄伟源, 等. 基于稳健性主成分分析算法的光学相干层析成像去除散斑噪声的研究 [J]. 光学学报, 2018, 38(5): 0511002.
- [120] Li P, Zhou L P, Ni Y, et al. Angular compounding

- by full-channel B-scan modulation encoding for optical coherence tomography speckle reduction[J]. Journal of Biomedical Optics, 2016, 21(8): 086014.
- [121] Chen Y, Li Z L, Nan N, et al. Speckle noise reduction in fourier domain polarization-sensitive coherence tomography by split-spectrum [J]. Acta Optica Sinica, 2018, 38(8): 0811004.
陈艳, 李中梁, 南楠, 等. 偏振频域光学相干层析成像中散斑噪声降低方法 [J]. 光学学报, 2018, 38(8): 0811004.
- [122] Chau A H, Chan R C, Shishkov M, et al. Mechanical analysis of atherosclerotic plaques based on optical coherence tomography [J]. Annals of Biomedical Engineering, 2004, 32(11): 1494-1503.
- [123] Chan R C, Chau A H, Karl W C, et al. OCT-based arterial elastography: robust estimation exploiting tissue biomechanics [J]. Optics Express, 2004, 12(19): 4558-4572.
- [124] Liang X, Oldenburg A L, Crecea V, et al. Optical micro-scale mapping of dynamic biomechanical tissue properties [J]. Optics Express, 2008, 16(15): 11052-11065.
- [125] Hendriks F M, Brokken D, Oomens C W J, et al. The relative contributions of different skin layers to the mechanical behavior of human skin *in vivo* using suction experiments [J]. Medical Engineering & Physics, 2006, 28(3): 259-266.
- [126] Ko H J, Tan W, Stack R, et al. Optical coherence elastography of engineered and developing tissue[J]. Tissue Engineering, 2006, 12(1): 63-73.
- [127] Rogowska J, Patel N, Plummer S, et al. Quantitative optical coherence tomographic elastography: method for assessing arterial mechanical properties [J]. The British Journal of Radiology, 2006, 79(945): 707-711.
- [128] Kirkpatrick S J, Wang R K, Duncan D D. OCT-based elastography for large and small deformations [J]. Optics Express, 2006, 14(24): 11585-11597.
- [129] Wang R K, Kirkpatrick S, Hinds M. Phase-sensitive optical coherence elastography for mapping tissue microstrains in real time [J]. Applied Physics Letters, 2007, 90(16): 164105.
- [130] Park B H, Pierce M C, Cense B, et al. Real-time fiber-based multi-functional spectral-domain optical coherence tomography at 1.3 μm [J]. Optics Express, 2005, 13(11): 3931-3944.
- [131] Kennedy B F, McLaughlin R A, Kennedy K M, et al. Optical coherence micro-elastography: mechanical-contrast imaging of tissue microstructure [J]. Biomedical Optics Express, 2014, 5(7): 2113-2124.
- [132] Kennedy B F, Koh S H, McLaughlin R A, et al. Strain estimation in phase-sensitive optical coherence elastography[J]. Biomedical Optics Express, 2012, 3(8): 1865-1879.
- [133] Li Y, Moon S, Chen J J, et al. Ultrahigh-sensitive optical coherence elastography[J]. Light, Science & Applications, 2020, 9: 58.
- [134] Kling S, Hafezi F. Corneal biomechanics: a review [J]. Ophthalmic and Physiological Optics, 2017, 37(3): 240-252.
- [135] Özkaya N, Nordin M, Goldsheyder D, et al. Fundamentals of biomechanics [M]. New York: Springer, 2012.
- [136] Sridhar M, Insana M F. Ultrasonic measurements of breast viscoelasticity[J]. Medical physics, 2007, 34(12): 4757-4767.
- [137] Crecea V, Oldenburg A L, Liang X, et al. Magnetomotive nanoparticle transducers for optical rheology of viscoelastic materials [J]. Optics Express, 2009, 17(25): 23114-23122.
- [138] Oldenburg A L, Boppart S A. Resonant acoustic spectroscopy of soft tissues using embedded magnetomotive nanotransducers and optical coherence tomography [J]. Physics in Medicine & Biology, 2010, 55(4): 1189-1201.
- [139] Wu C, Han Z, Wang S, et al. Assessing age-related changes in the biomechanical properties of rabbit lens using a coaligned ultrasound and optical coherence elastography system[J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2015, 56(2): 1292-1300.
- [140] Lan G P, Tan H S, An L, et al. Multi-beam elastic measuring system and method based on optical switch and microlens array: CN109674441A [P]. 2019-04-26.
蓝公仆, 谭海曙, 安林, 等. 基于光开关和微透镜阵列的多光束弹性测量系统及方法: CN109674441A [P]. 2019-04-26.
- [141] Lan G P, Tu M, Huang Y P, et al. Common-path micro-lens array multi-beam optical coherent elasticity measuring system and method: CN109620131A [P]. 2019-04-16.
蓝公仆, 迈克尔·图, 黄燕平, 等. 共光路微透镜阵列多光束光学相干弹性测量系统及方法: CN109620131A [P]. 2019-04-16.
- [142] Lan G P, Tu M, Chen G J, et al. Common-light-path multi-beam optical coherence elasticity measurement system and method: CN109620130A [P]. 2019-04-16.
蓝公仆, 迈克尔·图, 陈国杰, 等. 一种共光路的多光束光学相干弹性测量系统及测量方法: CN109620130A [P]. 2019-04-16.

- [143] Lan G P, Chen G J, Xu J J, et al. Multi-beam optical coherence elasticity measuring system and method based on microlens array: CN109645954A[P]. 2019-04-19.
蓝公仆, 陈国杰, 许景江, 等. 基于微透镜阵列的多光束光学相干的弹性测量系统及方法: CN109645954A[P]. 2019-04-19.
- [144] Lan G P, An L, Xu J J, et al. Multi-detection-light-beam optical coherence *in-vivo* cornea elasticity measurement system and method: CN109620132A [P]. 2019-04-16.
蓝公仆, 安林, 许景江, 等. 一种多探测光束光学相干在体角膜弹性测量系统及方法: CN109620132A [P]. 2019-04-16.
- [145] Tanter M, Touboul D, Gennisson J L, et al. High-resolution quantitative imaging of cornea elasticity using supersonic shear imaging[J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2009, 28(12): 1881-1893.
- [146] Sigrist R M S, Liau J, Kaffas A E, et al. Ultrasound elastography: review of techniques and clinical applications[J]. Theranostics, 2017, 7(5): 1303-1329.
- [147] Carstensen E L, Parker K J, Lerner R M. Elastography in the management of liver disease[J]. Ultrasound in Medicine & Biology, 2008, 34(10): 1535-1546.
- [148] Li C H, Guan G Y, Zhang F, et al. Laser induced surface acoustic wave combined with phase sensitive optical coherence tomography for superficial tissue characterization: a solution for practical application [J]. Biomedical Optics Express, 2014, 5(5): 1403-1418.
- [149] Pelivanov I, Gao L, Pitre J, et al. Does group velocity always reflect elastic modulus in shear wave elastography? [J]. Journal of Biomedical Optics, 2019, 24(7): 76003.
- [150] Abyaneh M H, Wildman R D, Ashcroft I A, et al. A hybrid approach to determining cornea mechanical properties *in vivo* using a combination of nano-indentation and inverse finite element analysis [J]. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 2013, 27: 239-248.
- [151] Zvietcovich F, Pongchalee P, Meemon P, et al. Reverberant 3D optical coherence elastography maps the elasticity of individual corneal layers[J]. Nature Communications, 2019, 10(1): 4895.
- [152] Aglyamov S R, Wang S, Karpiouk A B, et al. The dynamic deformation of a layered viscoelastic medium under surface excitation[J]. Physics in Medicine and Biology, 2015, 60(11): 4295-4312.