

光学相干层析显微内窥成像技术研究进展(特邀)

刘德军^{1,2†}, 黄梓毅^{1,2†}, 李卓荣^{1,2}, 台亚龙^{1,2}, 王晓彬³, 张立⁴, 廖常锐^{1,2*}, 王义平^{1,2}¹深圳大学物理与光电工程学院, 光电子器件与系统教育部/广东省重点实验室,
深圳市超快激光微纳制造重点实验室, 广东 深圳 518060;²深圳大学射频异质异构集成全国重点实验室, 广东省光纤传感技术粤港联合研究中心,
深圳物联网光子器件与传感系统重点实验室, 广东 深圳 518060;³南方科技大学医院泌尿外科, 广东 深圳 518055;⁴香港中文大学机械与自动化工程学系, 香港 新界沙田 999077

摘要 光学相干层析成像(OCT)是一种无创或微创的、可提供组织深度信息的高分辨率可视化实时成像技术,广泛应用于生物医学成像与临床诊断领域。光纤OCT显微内窥成像技术是基于光纤传输和光纤显微内窥成像的OCT技术,除了具有OCT的一般成像优点外,还具有体积小、质量轻、耐腐蚀、电绝缘、抗电磁干扰等特点,尤其适用于对现有其他成像技术无法到达的狭小腔道内的组织病变进行高分辨率检测和早期诊断。随着激光器、探测器和光纤器件制备技术的发展,光纤OCT系统、光纤探头设计和制备都取得了巨大进步,应用场景也得到不断扩展。具体地:光纤OCT系统从时域OCT发展到频域OCT,成像速度和分辨率获得显著提升;光纤OCT内窥成像探头先后历经了光纤-棱镜型、全光纤型及光纤复合型探头三个发展阶段,目前正朝着多功能集成、小型化、一体化的方向发展;光纤内窥OCT的临床应用从呼吸系统和消化系统逐渐拓展到心血管系统。从光纤OCT系统设计、探头设计与制备、内窥成像应用三方面综述近年来光纤OCT显微内窥成像技术的发展现状,重点总结光纤内窥探头的技术发展及其在医学诊断中的应用,最后结合现有前沿技术报道总结展望了未来光纤内窥OCT的发展方向。

关键词 光学相干层析成像; 生物医学成像; 光纤内窥成像; 心血管疾病

中图分类号 O436

文献标志码 A

DOI: 10.3788/LOP232208

Recent Advances in Micro-Endoscopies Based on Optical Coherence Tomography(Invited)

Liu Dejun^{1,2†}, Huang Ziyi^{1,2†}, Li Zhuorong^{1,2}, Tai Yalong^{1,2}, Wang Xiaobin³, Zhang Li⁴,
Liao Changrui^{1,2*}, Wang Yiping^{1,2}¹Key Laboratory of Optoelectronic Devices and Systems of Ministry of Education/Guangdong Province, Shenzhen
Key Laboratory of Ultrafast Laser Micro/Nano Manufacturing, College of Physics and Optoelectronic
Engineering, Shenzhen University, Shenzhen 518060, Guangdong, China;²State Key Laboratory of Radio Frequency Heterogeneous Integration, Guangdong and HongKong Joint Research
Centre for Optical Fibre Sensors, Shenzhen Key Laboratory of Photonic Devices and Sensing Systems for Internet
of Things, Shenzhen University, Shenzhen 518060, Guangdong, China;³Department of Urology, Southern University of Science and Technology Hospital, Shenzhen 518055, Guangdong, China;⁴Department of Mechanical and Automation Engineering, The Chinese University of Hong Kong,
Shatin NT, 999077, Hong Kong SAR, China

Abstract Optical coherence tomography (OCT) is a noninvasive or minimally invasive imaging technique with high-resolution and real-time visualization capabilities, providing depth information of tissues. It is widely applied in biomedical imaging and clinical diagnostics. Fiber-optic endoscopy based on OCT is an imaging technique employing fiber transmission and

收稿日期: 2023-09-27; 修回日期: 2023-11-10; 录用日期: 2023-11-20; 网络首发日期: 2023-12-04

基金项目: 国家自然科学基金(62122057, 62105217)、深圳市科技与创新委员会项目(ZDSYS20220606100405013, RCYX20200714114524139, JCYJ20190808173401660, JCYJ20200109114020865)、深圳市南山区医疗卫生“三名工程”(SZSM202103003)

通信作者: *cliao@szu.edu.cn

† 共同第一作者

fiber endoscopic imaging, which combines the benefits of conventional OCT with features such as compact size, lightweight design, corrosion resistance, electrical insulation, and resistance to electromagnetic interference. This technique excels in high-resolution detection and early diagnosis of tissue abnormalities within narrow luminal structures, overcoming the limitations of existing imaging technologies. Advancements in laser, detector, and optical fiber device fabrication technologies have led to considerable progresses in the design and fabrication of OCT systems and fiber-optic probes, expanding the applications of fiber OCT. Notably, the evolution of fiber OCT systems from time-domain to frequency-domain OCT has resulted in remarkable improvements in imaging speed and resolution. The development of fiber-optic endoscopic OCT imaging probes has traversed three stages: the fiber-prism probe, all-fiber probe, and composite fiber probe. This progression is marked by advancements toward multifunctional integration, miniaturization, and overall integration. The clinical applications of fiber-optic endoscopic OCT have extended beyond the respiratory and digestive systems to encompass the cardiovascular system. This article offers a comprehensive overview of research progresses in fiber-optic endoscopy based on OCT, examining three key perspectives: the evolution of fiber OCT systems, design and fabrication of fiber-based imaging probes, and their recent applications in endoscopic imaging. Ultimately, in conjunction with state-of-the-art technologies, a prospective outlook is presented on the future development of fiber-optic endoscopic OCT techniques.

Key words optical coherence tomography; biomedical imaging; fiber-optics endoscopy; cardiovascular disease

1 引言

临床医学在体成像技术对疾病的发现、诊断和治疗具有重要意义。医院常用的在体成像技术包括 X 射线计算机断层成像(X-CT)、核磁共振成像(MRI)、超声成像(US)^[1],但以上非光学技术仍然存在测试安全性较差、成像分辨率不足等问题。例如:X-CT需要人体组织暴露在辐照下,增加了病患辐射风险;MRI扫描时间长,无法真正做到实时成像;US分辨率低,只能获取宏观的病变组织信息。生物医学光学成像技术具有非侵入性、无辐射、高分辨率和实时成像的优点,通过检测生物组织对光的吸收、散射、反射、荧光等特性可实现透射式、反射式和荧光成像^[2]。透射式成像技术如共聚焦显微成像技术可实现亚微米级的高分辨率成像,但通常只适用于离体样品的病理学分析,无法完成体内原位实时成像,且穿透深度浅。根据有无标记物,荧光分子成像可以分为自发荧光成像和外源荧光成像。外源荧光成像需要特定的标记物,可能引发人体免疫性问题;自发荧光成像对组织具有选择性,信噪比低。且它们都存在穿透深度不足的问题。因此对于光学成像技术,如何在保证高分辨率的同时增加成像深度是非常重要的命题。

光学相干层析成像(OCT)是一种反射式医学成像技术,该技术基于低相干干涉原理,采用近红外宽带光源,通过检测待测样品的后向散射光,重建样品的微观结构图像。OCT具有无损伤和高分辨的断层图像获取能力,无须切取组织也能获得活体组织的微细结构信息,可实现对人类活体组织或器官的“光学活检”,极大减轻了患者的病痛并提高了疾病的发现和诊断效率。OCT的典型分辨率可达 $10\ \mu\text{m}$ 左右,可以在 $3\ \text{mm}$ 左右深度上实时测量一维深度方向图像、二维断层图像及三维体积图像。与 X-CT、MRI、US 等传统非光学在体成像技术相比,OCT的成像深度较小,但其分辨率获得了至少 1 个数量级的提升^[3],如图 1 所示。与共聚焦显微成像、荧光成像等光学成像技术相比,OCT分辨率较

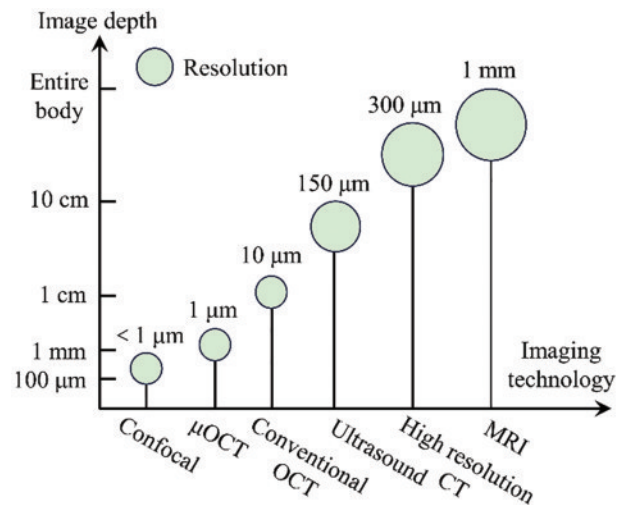


图 1 不同成像技术的分辨率对比^[3]

Fig. 1 Comparison of resolution among different imaging technologies^[3]

低,但成像深度大,填补了共聚焦显微成像与传统医学成像技术之间的空白,在早期癌症病灶发现与诊断中具有突出优势并已获得广泛认可^[4]。

OCT目前已广泛应用于眼睛、皮肤等易于接触或观察的体表器官和组织的病变检测,该类型OCT系统的成像探头多采用振镜扫描式物镜,体积较大,无法深入到人体内器官进行检测。光纤内窥OCT是基于光纤传输和光纤探头成像的内窥显微成像技术,除了具有OCT的一般成像优点外,还具有体积小、质量轻、耐腐蚀、电绝缘、抗电磁干扰等特点,尤其适用于对现有其他成像技术无法到达的狭小腔道内的组织病变进行高分辨率检测和早期诊断^[5]。光纤内窥探头的独特优势正好可以用于对体内狭小器官内病变的检测,如检测血管内脂质沉积、斑块、纤维帽等病变。得益于光、机、电、算技术的进步,光纤内窥OCT在21世纪获得蓬勃发展:光纤OCT系统从时域OCT发展到频域OCT,成像速度和成像分辨率都获得显著提高;光纤OCT探头

从光纤-棱镜组合探头发展到一体化光纤复合型探头,分辨率和焦深得到进一步提升,探头尺寸得到进一步减小。本文从光纤 OCT 系统设计及工作原理、光纤内窥探头设计及制备技术、内窥成像应用三方面综述近年来光纤内窥 OCT 的发展现状,重点总结了光纤内窥探头的发展及其在医学诊断中的应用,并结合前沿报道和应用需求展望了未来光纤内窥 OCT 的发展方向。

2 光纤 OCT 系统设计

光纤 OCT 系统决定了成像速度和纵向分辨率。

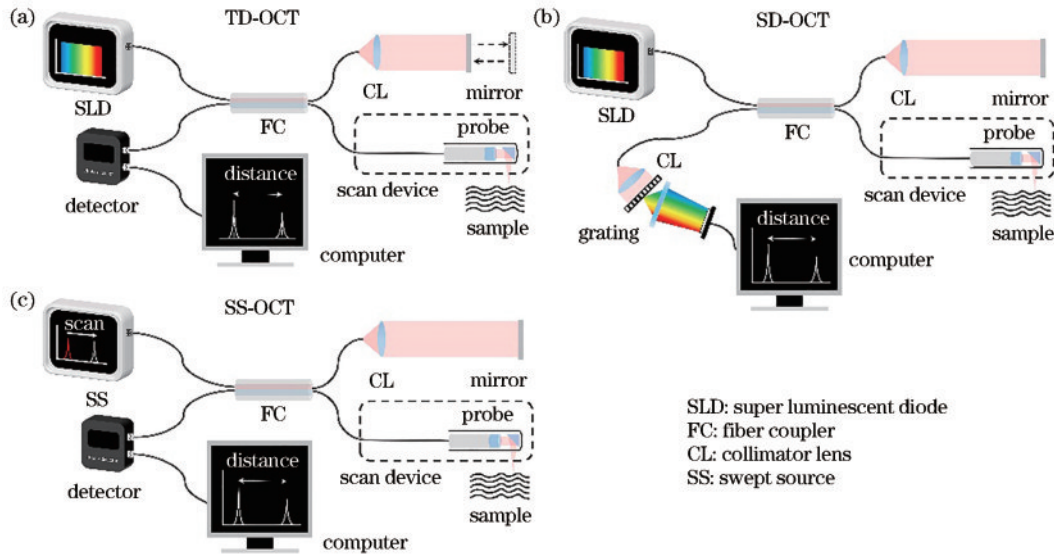


图 2 光纤 OCT 系统的结构示意图。(a) TD-OCT; (b) SD-OCT; (c) SS-OCT

Fig. 2 Configurations of fiber OCT systems. (a) TD-OCT; (b) SD-OCT; (c) SS-OCT

2.1 时域 OCT

TD-OCT 是最早的 OCT,于 1991 年由 Fujimoto 团队^[6]首次报道。TD-OCT 多使用具有高斯谱型的宽带光源,在干涉信号分析中,宽带光源可以看成是多个单色光源的叠加。因此 TD-OCT 中干涉项信号可以表示为

$$I(\Delta l) \propto \exp\left(\frac{2\sigma_\omega^2 \Delta l^2}{c^2}\right) \cos \frac{2\omega_0 \Delta l}{c}, \quad (1)$$

式中: Δl 为参考臂与样品臂之间的光程差; σ_ω 为高斯光源角频率的标准差; c 为光速; ω_0 为高斯光源的中心角频率。若宽谱光源中心波长 λ_0 为 1310 nm,半峰全宽 $\Delta\lambda$ 为 100 nm,当光程差大于 10 μm 时,干涉光强衰减为 0,因此在使用宽带光源时,只有在光程差近似相等时才有干涉信号,而在光程差等于 0 时干涉信号强度达到最大。当参考臂沿轴向运动时,在样品臂端都对应着唯一的光程差等于 0 的等效位置,提取干涉信号的每个峰值即可得到深度方向(A-scan)信息。样品臂基于机械扫描装置(galvanometer 扫描仪、MEMS 扫描仪等)实现对待测样品的横向扫描(B-scan),最终获得样品组织的二维截面图和三维体结构图。

1991 年 Fujimoto 团队^[6]首次将 TD-OCT 用于对

光纤 OCT 系统使用单模光纤、光纤耦合器等光纤器件替代传统的分束镜、耦合透镜等体积功能部件,简化了系统。光纤 OCT 系统本质上是一个低相干干涉仪(LCI)。组织深度方向上的一维信号(A-scan)可以通过干涉门控(时域 OCT)和不同的波长(频域 OCT)编码得到,通过移动样品或者扫描入射光可以获得组织的二维横截面图(B-scan),通过螺旋扫描可获得组织的三维体图像。光纤 OCT 系统设计和发展先后经历了时域 OCT(TD-OCT)、谱域 OCT(SD-OCT)和扫频 OCT(SS-OCT),如图 2 所示。

人眼视网膜、冠状动脉的离体测量。此后,TD-OCT 系统作为商用 OCT 设备先后应用于眼科和心血管疾病的早期临床研究,包括黄斑^[7-8]、青光眼^[9]及动脉斑块的影像诊断。TD-OCT 系统受限于参考臂反射镜的机械扫描形式,A-scan 扫描速率慢,仅能达到数百或数千赫兹^[10-11],难以满足大范围三维成像的需求。此外,TD-OCT 的探测灵敏度较低(~ 90 dB),严重阻碍了 OCT 在体内成像应用的推广。

2.2 频域 OCT

FD-OCT 的概念同样在 1991 年被提出,但当时受限于激光器和信号探测器的技术发展,直到 1995 年后 FD-OCT 才相继用于人眼视网膜^[12]、皮肤^[13]结构测量中。FD-OCT 系统发展的黄金时期是 2003 年前后,扫描阵列探测器和扫频光源技术的进步推动了 OCT 在临床应用方面的全面发展。FD-OCT 直接测量干涉信号光谱,样品的深度信息通过对干涉信号光谱进行傅里叶变换得到。FD-OCT 干涉项信号可表示为

$$I(k) \propto S(k) r_R \int r_S(z) \cos[2k(n_S l_S - l_R)] dl_S, \quad (2)$$

式中: k 为波数; $S(k)$ 为光源功率谱密度; r_R 为参考臂

反射镜反射率; $r_s(z)$ 为样品臂不同深度反射率; $n_s l_s - l_R$ 为样品臂与参考臂的光程差。由式(2)可知, 样品臂不同深度的反射率 $r_s(z)$ 都被编码为有不同频率 $2k(n_s l_s - l_R)$ 的余弦函数的振幅, 并且频率随着深度 l_s 增加而变高, 所以只需要一个傅里叶逆变换, 就可以得到不同深度的反射率, 以此成像。由于 FD-OCT 使用不同频率来编码深度信息, 无需参考臂扫描, 在提升成像速度的同时又没有牺牲检测灵敏度。 $S(k)$ 的傅里叶逆变换 $F^{-1}\{S(k)\}$ 的半峰全宽决定了 FD-OCT 的纵向分辨率, 纵向分辨率可表示为

$$\delta z = \frac{2 \ln 2}{\pi} \cdot \frac{\lambda_0^2}{\Delta \lambda} = \frac{l_c}{2}, \quad (3)$$

式中: λ_0 为光源中心波长; $\Delta \lambda$ 为光源半峰全宽; l_c 为光源相干长度。可见在空气中 OCT 的纵向分辨率等于光源相干长度的 1/2, 仅与光源的参数有关。若光源中心波长 λ_0 为 1310 nm, 半峰全宽 $\Delta \lambda$ 为 100 nm 时, 可以算得理论纵向分辨率为 7.57 μm 。

根据实现方式的不同, FD-OCT 可分为 SD-OCT 和 SS-OCT。SD-OCT 使用宽谱激光器和扫描阵列探测器作为信号光光源和探测器, 利用光谱仪在空间尺度上分光, 扫描阵列探测器上的不同像素单元记录不同波长的干涉光谱。SS-OCT 使用扫频激光器和单点探测器作为信号光光源和探测器, 利用单点探测器在时间尺度上分光, 顺序记录不同时刻扫频光谱出射的不同波长光的干涉光谱。它们的基本结构如图 2(b) 和图 2(c) 所示。FD-OCT 只需一次光谱扫描即可获得整条 A-scan 信号, 避免了参考臂机械扫描选择干涉门控的问题, 成像速度可提升至 kHz 甚至 MHz 级别, 灵敏度也比 TD-OCT 高出 20 dB~30 dB^[14], 克服了 TD-OCT 系统在成像速度和信噪比等方面的限制。2002 年 Wojtkowski 等^[15]首次展示了 SD-OCT 的活体视网膜图像, 随后其在眼科、牙科、皮肤科等临床上得到了广泛的推广, 尤其在眼科检查中已成为标准

的诊断仪器。SD-OCT 系统的硬件基础相对成熟, 组建成本不高, 因此获得了较高的市场占有率。目前, 光谱相机有限的 CCD 像素数量和扫描速度是制约 SD-OCT 系统成像深度和成像速度的主要因素, 因此研发高性能 CCD 相机是 SD-OCT 系统发展的重要方向之一。

对于 SS-OCT 系统, 整体性能依赖于扫频光源质量, 包括线宽、频谱带宽、扫频速度和噪声等参数, 缺乏可靠的扫频光源一直是 SS-OCT 的发展瓶颈。早期 SS-OCT 的 A-scan 扫描速度不高, 不仅成像性能比 SD-OCT 更差, 而且扫频激光器的价格昂贵。直到 2005 年后随着基于旋转扫描的多面镜滤波器^[16]、傅里叶域锁模(FDML)^[17]、垂直腔面发射激光(VCSEL)^[18]的扫频光源技术的发展, SS-OCT 系统的 A-scan 速率逐渐提升至 100~400 kHz, 灵敏度达 90 dB~110 dB, 具有比 SD-OCT 更优秀的 roll-off 表现, 自此获得了业界更多的关注和临床应用。目前 SS-OCT 的发展重心依然在光源上, 许多扫频光源已经集成了线性波数模块, 省去了硬件、软件插值矫正的麻烦, 借助现代计算机的强大算力, 甚至可以实现百 MHz 扫描速度^[19]。然而, 主流扫频光源的中心波长仍限制在 1310 nm, 扫频带宽限制在 100 nm, 仅有少部分短腔扫频光源实现了 150 nm 带宽。相较于可自由选择带宽范围的 SD-OCT, SS-OCT 纵向分辨率较难提升。对于 SD-OCT 与 SS-OCT 系统, 拓展光源带宽并增大光源功率是未来的重要发展方向。

3 光纤内窥 OCT 成像探头研究现状

受限于光纤器件的制备工艺, 早期光纤内窥 OCT 探头在光纤端面集成了扩束透镜、聚焦透镜、反射棱镜和旋转扫描装置等微小光学元件和功能器件, 然后整体封装在一个成像导管内。OCT 探头根据探测光束出射方向的不同, 可分为图 3(a) 所示前视型和

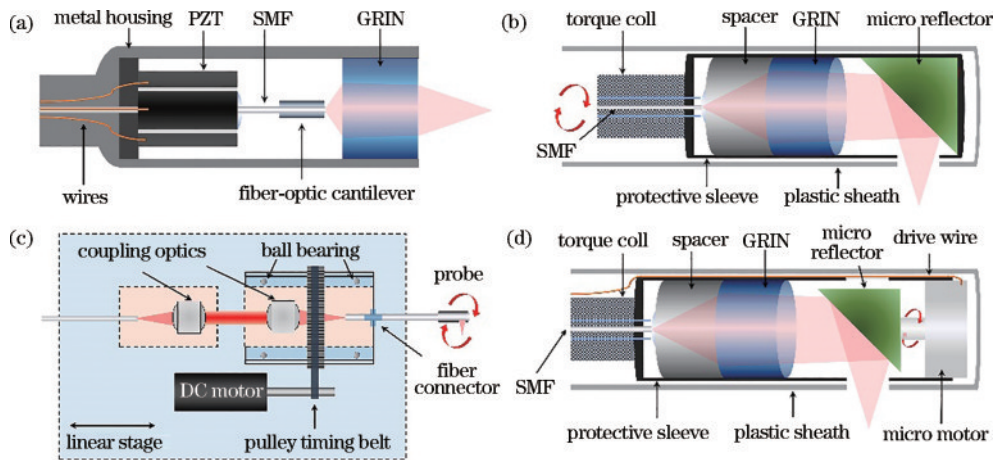


图 3 导管式光纤 OCT 探头。(a) 前视型; (b) 侧视型; (c) 近端扫描型; (d) 远端扫描型

Fig. 3 Fiber OCT imaging catheters. (a) Forward-viewing catheter; (b) side-viewing catheter; (c) proximal scanning catheter; (d) distal scanning catheter

图 3(b) 所示侧视型, 前者适用于活检、介入手术的位置指引, 后者适用于管腔器官的侧面断层成像。根据扫描装置在探头中安装位置的不同, OCT 探头可分为图 3(c) 所示近端扫描型和图 3(d) 所示远端扫描型。近端扫描探头通常将导入光信号的单模光纤固定在扭矩线圈和导管中, 然后通过旋转电机和光纤滑环实现探头的旋转扫描, 旋转时再配合直线位移台的线性回拉, 获得组织大范围三维断层图像。近端扫描装置尺寸较大, 但探头尺寸小、旋转速度快、成像速度快, 且容易实现旋转和信号采集的同步控制, 目前已广泛应用于心血管等狭小腔道内的高速成像应用中。远端扫描探头将微电机系统 (MEMS)、压电陶瓷管 (PZT) 等扫描元件集成在光束出射端, 通过微型电机带动反射镜旋转实现圆周扫描。远端扫描探头集成度高, 无需扭矩线圈等结构传递扭矩, 可减小弯曲或应力引入的光纤折射率变化引起的图像畸变, 但这种

探头尺寸较大、旋转方案抖动大、转速较低, 无法实现高速成像。根据探头设计和制备工艺的不同, OCT 光纤探头可分为光纤-棱镜组合型、全光纤型和光纤复合型探头三个发展阶段。

3.1 光纤-棱镜组合型探头

早期第一代光纤 OCT 探头是由光纤和分立的体积光学元件粘连组成的光纤-棱镜组合型探头。1996 年 Tearney 等^[20-21] 报道了一款用于血管内成像的侧视 OCT 探头, 如图 4(a) 所示。在探头远端部分, 背向散射光经直角棱镜反射后进入 GRIN 透镜并聚焦耦合进单模光纤 (SMF), 然后与参考光发生干涉, 再根据干涉信息重构组织断层图像信息。他们将探头封装在内窥镜导管内, 先后对人体静脉血管、活体兔子的食道与气管进行了成像测试。OCT 的成像深度受限, 为了获得组织深层图像, 可采用针式 OCT。2000 年 Li 等^[22] 首次提出了针式 OCT 探头的概念, 将基于 GRIN 透镜的探

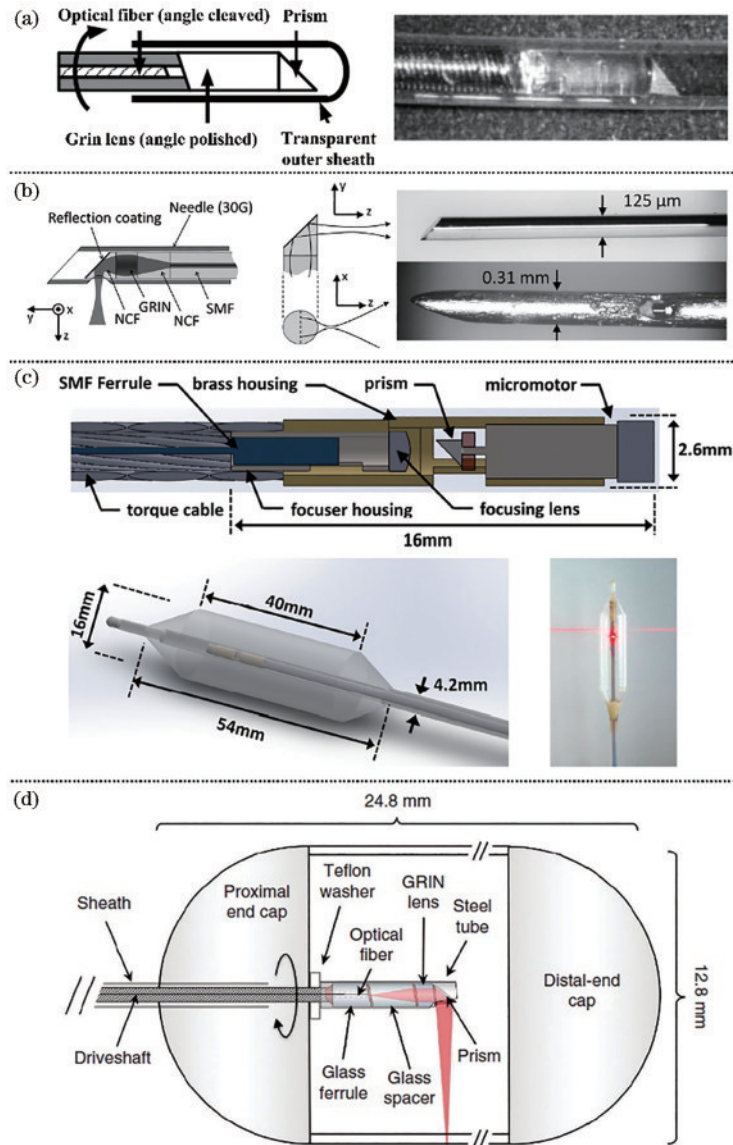


图 4 光纤-棱镜组合型探头。(a)导管式^[21]; (b)针式^[24]; (c)气球式^[29]; (d)胶囊式^[30]

Fig. 4 Fiber-prism-based fiber OCT endoscopes. (a) Catheter type^[21]; (b) needle type^[24]; (c) balloon type^[29]; (d) capsule type^[30]

头封装在医用注射器内,然后通过针头进入深层组织进行成像。2010年 Wu 等^[23]使用针式探头对猪的食管、脾脏以及胰尾进行了扫描成像。2011年 Lorensen 等^[24]研制了超小针式 OCT 探头,探头外径仅 310 μm ,如图 4(b)所示。然而这类小直径($<2\text{ mm}$)光纤 OCT 探头如何在人体食管、肠道、胃等大管腔器官内固定并稳定成像仍具有挑战。2000年, Fujimoto 团队^[25]将光纤-棱镜组合探头封装在气球内,制成气球式 OCT 导管。它可以通过胃镜运输至食管,然后充气膨胀与食管黏膜表面完全贴合固定,从而实现 OCT 探头在食管内的稳定扫描成像^[26-29]。例如,2016年他们^[29]在气球式 OCT 导管远端加装微型旋转马达实现旋转扫描成像,并将成像速度提升至 240 frame/s,如图 4(c)所示。然而气球式 OCT 导管的成像区域被限制在气球与食管贴合的范围内。为了节约成本和提升诊断效率,2013年 Gora 等^[30]设计了一种 OCT 胶囊内窥镜,如图 4(d)所示,可通过病人固有的吞咽和食管的自然蠕动将探头送至待测的胃肠道并完成扫描成像。该胶囊探头尺寸较大,可加装消色差透镜、衍射透镜以及远端扫描的微型电机等元件来

优化光斑质量,从而获得更好的成像效果^[31]。

为了深入分析病变发生发展机制,了解疾病演化进程,需要 OCT 具备细胞甚至亚细胞尺寸的成像分辨率。2014年 Xi 等^[32]在成像探头中加入图 5(a)所示的衍射透镜矫正了 800 nm 宽带钛宝石激光光源的色差,探头的横向和纵向分辨率分别达 6.2 μm 和 3.0 μm 。2016年 Tearney 团队^[33]采用自成像效应分离波前的方法使出射光束在轴向上形成多个焦点,将成像探头的焦深扩展到 1 mm,同时探头的横向和纵向分辨率分别达 3 μm 和 2 μm 。次年,他们深入研究了共轴聚焦多模(CAFM)光束的特性,设计的图 5(b)所示的 CAFM 探头^[34]焦深相比传统高斯光束增大了 5 倍,在超过 400 μm 的成像范围内可清晰分辨出猪食道的上皮细胞层,成像分辨率达到 1.6 μm 。2019年 Tearney 团队^[35]提出了基于少模干涉(FMI)原理的 OCT 探头结构,并将其应用于人体离体冠状动脉成像和活体兔动脉成像中,该探头可清晰分辨冠脉内壁的上皮细胞和硬化斑块。2021年该探头被应用于人内耳结构的高解析度层析成像^[36]。

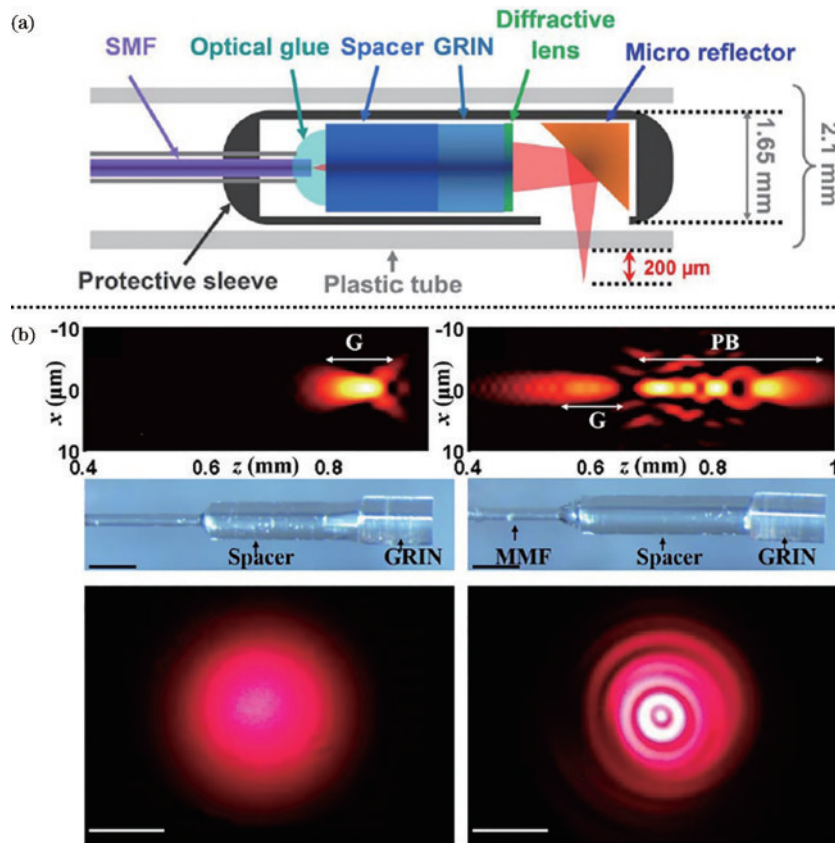


图 5 高分辨率、长焦深光纤 OCT 内窥成像探头设计。(a)通过衍射透镜设计提高成像分辨率和焦深^[32]; (b)利用自成像效应分离波前的方法实现长焦深成像^[34]

Fig. 5 Design of fiber OCT endoscope with high resolution and long depth of focus. (a) High resolution and long depth of focus achieved with diffractive lens^[32]; (b) long depth of focus imaging achieved by self-imaging wavefront division^[34]

光纤-棱镜组合型 OCT 探头为实现高质量成像奠定了基础,但对棱镜的加工尺寸和精度要求高,光纤与棱镜装配难度大、可靠性低,使用光学胶粘连时会额外

引入胶与透镜面的背向散射,降低系统灵敏度。同时棱镜等分离光学元件的引入也限制了光纤探头的微型化和集成度,因此这种类型 OCT 探头适用于较大尺寸器

官的内窥成像。为了解决探头的加工装配问题,进一步减小探头尺寸,提高探头的集成度,提升探头可靠性,第二代全光纤型 OCT 探头设计逐渐成为了研究热点。

3.2 全光纤型探头

全光纤型 OCT 内窥探头采用 GRIN 光纤或光纤透镜作为聚焦元件,可直接通过光纤熔接机连接,极大简化了 OCT 探头的制备工艺。2002 年 Reed 等^[37]首次报道了基于 GRIN 光纤的全光纤型 OCT 侧视探头,他们将探头封装在 127 μm 内径的医用注射器内监测了活体小鼠的脑部运动。GRIN 光纤的聚焦能力由光纤芯径和折射率渐变函数共同决定。2007 年 Mao 等^[38]详细探讨了扩束光纤 (spacer) 和 GRIN 光纤的几何参数变化对成像光斑和工作距离的影响,如图 6(a) 所示。2020 年马婧等^[39]对全光纤型 OCT 探头的聚焦性能与鲁棒性进行数值仿真与分析,优化了探头的结构参数设计。

除 GRIN 光纤外,光纤球透镜同样可以用来聚焦光束。球透镜的焦距可通过控制放电功率和放电次数来调节,通过侧面抛磨制备侧视型球透镜。2010 年 Mao 等^[41]首次报道了高成像质量的光纤球透镜探头,实验结果表明该探头具有与 GRIN 光纤探头相近的成像性能。2011 年 Yoo 等^[42]首次将光纤球透镜与近红外荧光成像结合进行冠脉血管内成像,该探头实现了 30 μm 横向分辨率和 4.6 mm 成像深度。2017 年 Yuan 等^[40]分析了球透镜的圆锥系数以及工作距离与轴向色差的关系,制备了一款消色差的侧视型 OCT 球透镜探

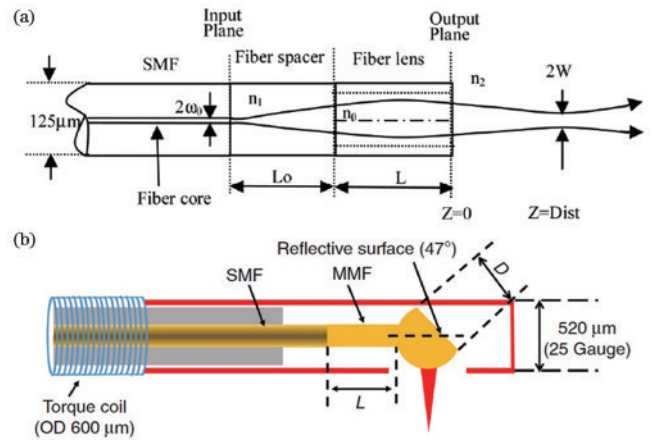


图 6 全光纤型探头。(a) 基于 GRIN 光纤的直视型探头^[38]; (b) 基于侧抛球透镜的侧视型探头^[40]
 Fig. 6 All-fiber OCT endoscopes. (a) Forward-viewing fiber OCT endoscope based on GRIN fiber^[38]; (b) side-viewing fiber OCT endoscope based on angle polished ball lens^[40]

头,如图 6(b) 所示,在成像深度 1.2 mm 范围内横向分辨率达到 6 μm 。

对于全光纤探头,GRIN 光纤因有限的数值孔径难以实现长焦深、高横向分辨率的探头设计。通过增加相位掩模板 (PM) 或将出射光束整形为贝塞尔光束可有效拓展焦深。2012 年 Lorensen 等^[43]在 GRIN 光纤透镜或 spacer 后加入相位掩模板,如图 7(a) 所示,将 OCT 探头焦深拓展为原来的 1.55 倍。2019 年 Wang 等^[44]使

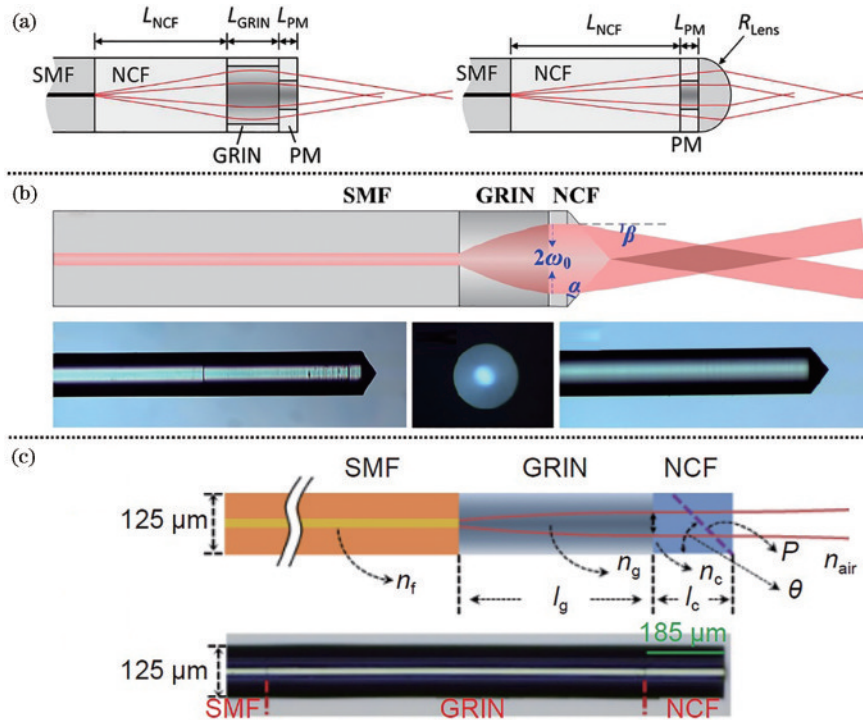


图 7 长焦深的全光纤 OCT 探头设计。(a) 添加相位掩模板的结构^[43]; (b) 锥透镜设计^[44]; (c) 无聚焦直光束设计^[45]
 Fig. 7 Design of all-fiber OCT endoscope with long depth of focus. (a) Endoscope with phase mask^[43]; (b) axicon lens^[44]; (c) no-focus collimated light beam^[45]

用端面研磨的方法制备了侧视型 OCT 锥透镜探头,如图 7(b)所示,该探头的焦深较传统高斯光束延长了 5.2 倍。此外,使用无焦平行出射光束的设计同样可以实现长焦深探头。2022 年 Kang 等^[45]选用折射率渐变常数较小的 GRIN 光纤透镜制备了一种出射光束近乎准直的无焦侧视型 OCT 探头,如图 7(c)所示,在光束出射方向 3 mm 范围内光斑截面直径变化只有 40 μm 。

全光纤型探头制备工艺简单、成本低、尺寸小、可集成度高,可实现狭小腔道的成像,是当前光纤 OCT 的研究热点。但球形光纤透镜和 GRIN 光纤透镜因自身抛物线型折射率分布都不可避免地产生像差,降低成像分辨率。为了提高成像分辨率,增加光源带宽和减小中心波长是最有效的方法,但随着光源带宽的增加、中心波长的减小,色散和像差问题也越发突出。与此同时,伴随成像分辨率的提高,焦深减小,组织深度方向上可清晰成像范围大幅度缩小。因此,如何优化色散、矫正像差、化解成像分辨率和焦深的矛盾是未来光纤 OCT 研发的重要方向。

3.3 光纤复合型 OCT 探头

光纤复合型 OCT 探头是一种利用现代先进光刻技术制备的内窥 OCT 探头,包括激光光刻、电子束光刻、飞秒激光双光子聚合 3D 打印等,利用光刻胶、光学

薄膜制备的微结构来改善光纤 OCT 探头的色散与像差问题,化解焦深与成像分辨率的矛盾,进一步提升 OCT 内窥成像探头的成像性能。2016 年 Xing 等^[46]首次采用激光光刻技术在 GRIN 透镜端面制备二元相位滤波器(BPSF),如图 8(a)所示,实现了 3.56 μm 的横向分辨率和 199.7 μm 的焦深,相比没有 BPSF 的 GRIN 光纤探头,焦深扩展了 2.7 倍。2017 年他们设计了基于 BPSF 的侧视探头结构^[47],该探头的横向分辨率达 2.59 μm ,可清晰观察到纤维帽等动脉斑块结构。2018 年 Pahlevaninezhad 等^[48]提出了基于超构透镜(metalens)的新型探头结构,如图 8(b)所示,他们利用电子束光刻技术在玻璃片上制备了纳米硅柱阵列,并将其转移至直角棱镜上组成侧视型 OCT 探头。该超构透镜是一种光学超表面器件,其光学特性由微柱的几何形貌与分布决定,因此通过合理设计微柱的尺寸和形貌在亚波长量级上调制入射光相位和波前,针对具体波长的光线进行引导,从而达到降低像差和色差的目的,使探头实现了近衍射极限的长焦深成像,成功化解了成像分辨率与焦深之间的矛盾,具有比 GRIN 和光纤球透镜探头更高的成像质量。但由于 BPSF 与超构透镜都是基于平面基底制备的,仍需采用光纤与棱镜的组合方式,装配难度大。

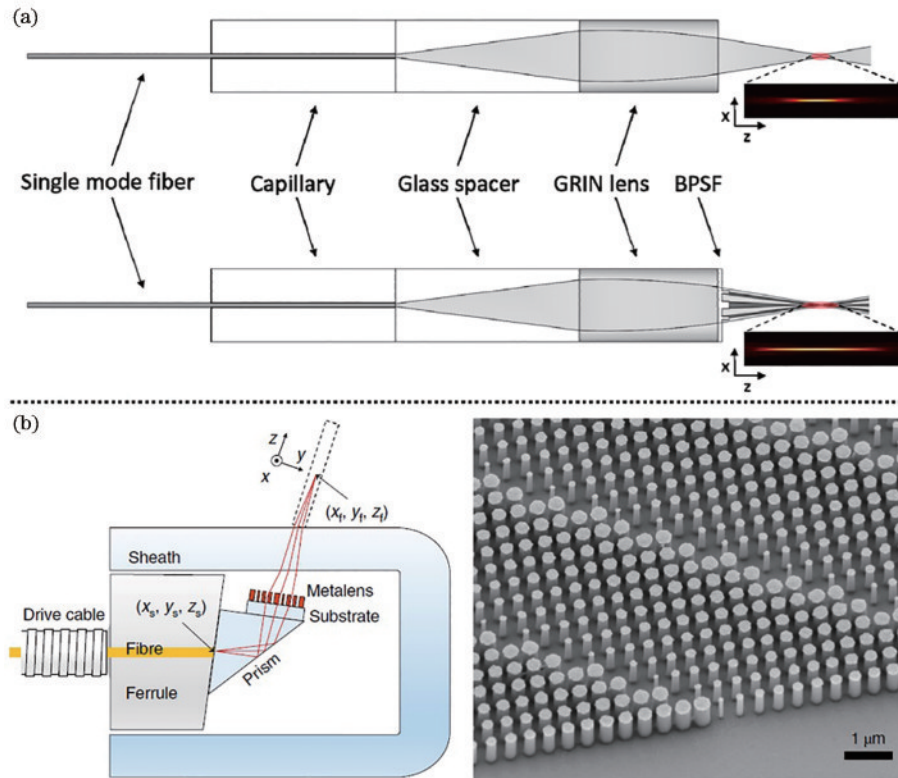


图 8 光纤复合型 OCT 探头。(a) BPSF 探头^[46]; (b) 超构透镜探头^[48]

Fig. 8 Composite fiber OCT endoscopes. (a) BPSF endoscope^[46]; (b) metalens endoscope^[48]

双光子聚合(TPP)3D 打印技术是通过飞秒激光诱导光刻胶改性实现微光学元件制备的增材制造工艺。TPP 具备超高的加工精度(最小特征尺寸

~10 nm)和真三维加工的特征,配合计算机辅助设计(CAD)、扫描振镜、三维运动控制系统,飞秒激光可在透明光刻胶内直写定制的三维结构,满足各种功能化

微光学器件的制备需求,实现如微粒操控^[49-50]、光束整形^[51-53]、微透镜成像^[54-55]等功能,扩展了功能性微纳器件在光纤端面集成的应用前景。利用 TPP 工艺可直接在光纤基底上增材打印各种复杂结构的微透镜,可实现自由曲面镜头的高精度制备与集成,实现色散补偿、像差矫正、焦深拓展等功能。2018 年 Li 团队^[56]首次报道了双光子聚合 3D 打印 OCT 探头,如图 9(a)所示,证明了 TPP 在制备光纤复合型 OCT

探头上的应用潜力。2020 年他们^[57]直接在无芯光纤端面打印了集合反射与聚焦性能的一体化光纤 OCT 探头,如图 9(b)所示,并利用自由曲面设计矫正系统单色像差,探头整体直径仅有 130 μm 。研究表明,该探头可用于识别人体冠状动脉粥样硬化斑块以及小鼠动脉的层析成像,展现出极大的临床应用价值,为新型微创内窥 OCT 技术的发展铺平了道路。

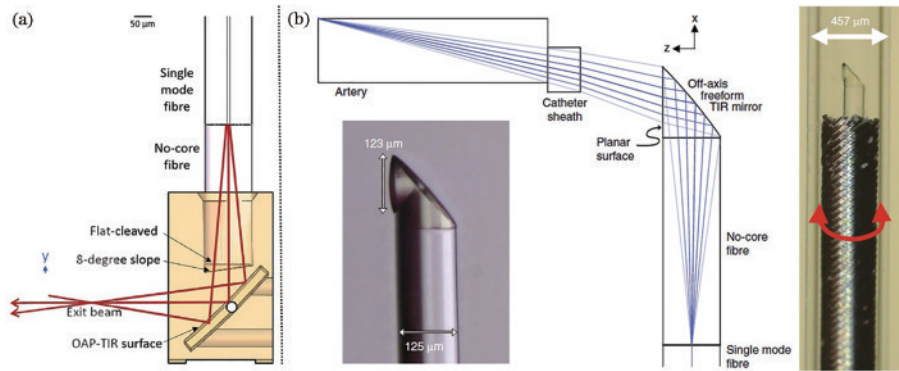


图 9 基于 TPP 3D 打印的光纤复合型 OCT 探头。(a)分离式探头^[56]; (b)一体式探头^[57]

Fig. 9 Composite fiber OCT endoscopes based on two-photon polymerization 3D printing. (a) Separate probe^[56]; (b) monolithic probe^[57]

借助超表面、自由曲面或衍射微光学元件的光纤复合型 OCT 探头,以及具有不同阿贝数材料的复合材料探头可以矫正像差和色差^[58-60],并拓展焦深,是未来光纤 OCT 探头设计和制备技术最有前景的研究方向。

4 光纤 OCT 在医学影像检测中的应用

光纤 OCT 可实现对人体内狭小腔道内活体组织或器官的“光学活检”,在临床医学检测中具有广泛的应用前景,如呼吸道系统、消化道系统、泌尿系统和心血管系统等。尤其在心血管系统中的应用,血管内 OCT 有望替代血管内超声成为心血管疾病检测的金标准。

4.1 呼吸系统

组织病变多始于上皮细胞层,OCT 在人体组织的穿透深度一般不超过 3 mm,但足以满足大部分上皮细胞检测的需求,已逐渐成为多种疾病常规检查和术后复检评估的重要手段。OCT 可原位测量气管等腔体上皮细胞层的增生情况和成熟状态,将上皮细胞的非典型增生与癌变组织从正常组织、增生和变性的组织中区分开来,锁定疑似癌变的病灶区,提高肺癌诊断的准确性^[61-62]。图 10 展示了基于超构透镜的 OCT 探头对人体气道的扫描图像^[48],由于实现了接近衍射极限的成像效果,在图 10(a)中可清晰分辨出上皮层(epi)、基底膜(bm)以及气管软骨(car)等气道结构,在图 10(b)远端细支气管中可以分辨出层状的小型肺泡(alv)结构。图 10(c)展示了病变的气管图像,其中精细的低信号区域是结构异常的癌变腺体(g),表明存在肺部腺癌。此外,OCT 可以测量气管尺寸以及气管壁

厚直径等结构数据^[63-66],准确地分析病患气管的几何形态变化,有助于诊断气管重构病症^[67-68],对哮喘^[69]、慢性阻塞性肺疾病^[70]等呼吸道疾病进行早期筛查和预后评估,以及辅助诊断外周气管的肺结节病症^[71]。

4.2 消化系统

在消化系统方面,OCT 在胃肠道研究中常用于检查和诊断食管、小肠、结肠、胆管等管腔组织病变,针对消化道不同位置癌变组织进行识别与诊断,对食管癌、结肠癌等疾病的早期筛查具有重要意义^[72]。图 11 分别展示了两种光纤 OCT 探头对猪和小鼠食管的成像图片,CAFM 光束探头的清晰成像深度达 $\sim 410 \mu\text{m}$,如图 11(a)所示,比传统高斯光束的成像深度($\sim 110 \mu\text{m}$)提高了近 3 倍,可以清晰分辨猪食管内更宽范围的上皮细胞层^[34]。图 11(b)展示了全光纤 OCT 探头对小鼠食管结构的三维体成像和二维断面成像,该探头可清晰分辨出角化的复层鳞状上皮(EP)、固有层(LP)、黏膜肌层(MM)、黏膜下层(SM)、固有肌层(MP)等结构^[40]。Barrett 食管是胃食管长期反流引起的食管疾病,正常的鳞状上皮被肠化生的柱状上皮替代,而伴有肠化生的柱状上皮进一步恶化为食管腺癌的风险明显增高。Barrett 食管活检对于确定是否存在食管组织病变以及评估癌变风险具有重要意义。由于食管腺癌在早期不易被发觉,错过了最佳的治疗时期导致该类癌症死亡率居高不下。OCT 以及胶囊型内窥镜的发展简化了 Barrett 食管、胃、十二指肠活检的步骤,有助于消化道系统相关疾病的早期筛查^[73]。

在胃肠道检查中 OCT 的另一潜在应用是对结肠息肉的检测与诊断^[74]。目前常规检测方法是在肠镜的辅助下通过穿刺从结肠中进行疑似病灶区取样,然后

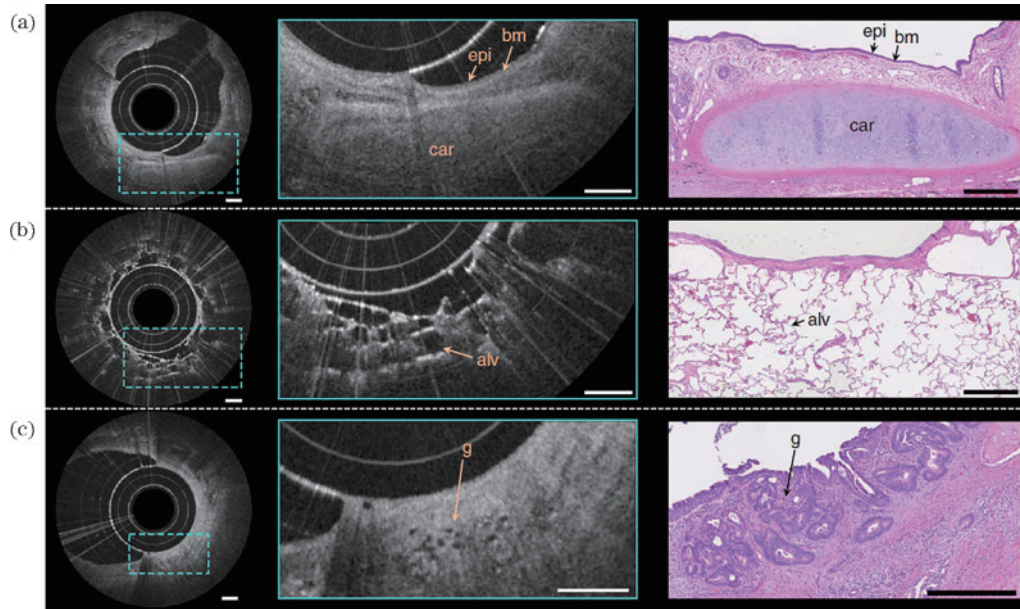


图 10 基于超透镜 OCT 探头的人体气管内窥图像^[48],在局部放大区域可看到中度散射的上皮层(epi)、高度散射的基底膜(bm)、气管软骨(car)、肺泡(alv)及小型不规则腺体(g)等肺部组织的精细结构。(a)正常气管;(b)远端细支气管;(c)病变气管
Fig. 10 Endoscopic imaging of human lung resections using OCT probe based on metalens^[48], the fine features of lung tissue are clearly visible in the magnified OCT images, including moderately scattering epithelium (epi), highly scattering basement membrane (bm), cartilage (car), alveoli (alv), and the small irregular glands (g). (a) Normal airway; (b) distal bronchiole; (c) abnormal airway

通过组织病理学检查来确定它们是恶性肿瘤还是良性肿瘤。但一些常见的癌前病变如无蒂锯齿状腺瘤、乳突锯齿状腺瘤只表现出细微的组织学特征,也不易通过普通内窥镜检查识别出来。光纤内窥探头可借助结肠镜深入病灶区,实现对肠内息肉的原位检测,通过深度层析黏膜层结构变化,辅助诊断结肠内的增生性息肉组织与癌变组织。图 12 展示了结肠模型的白光内窥镜与 OCT 内窥镜的扫描图像^[75]。相比于白光内窥镜拍摄的表层图像,图 12(a)中 OCT 图像可在深度上分辨结肠的黏膜(M)、黏膜下层(S)及肌肉层(ML)结构。图 12(b)OCT 图像中增生性息肉组织具有黏膜层增厚的结构特征(黄色箭头),表明结肠表面发生了病变。图 12(c)中结肠内表面的带蒂息肉组织在 OCT 图像上表现为不规则散射信号分布区域。图 12(d)展示了具有高散射信号、信号随深度增加衰减快且没有层状结构表现的结肠内癌变组织(CT)的 OCT 图像特征,与正常组织(HT)的层状黏膜结构差异较大。此外,内窥 OCT 可以鉴定胆管的缩窄程度,在诊断一些典型的胆管疾病(如原发性胆管癌、胆管转移癌、原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁肝硬化以及其他由胆结石引起的炎症)中可以发挥重要作用^[76]。目前常用的诊断方法是经内镜逆行胰胆管造影(ERCP)和基于钳夹或毛刷的内窥镜胆道活检,但由于病变组织通常埋藏在表层以下,无法通过这些技术获得病变信息^[77-78]。内窥 OCT 成像技术可获得胆管壁上不同类型的病变结构的微观特征,辅助医生完成病变的分析和评估。

未来光纤内窥 OCT 可以辅助 ERCP 为胆道检查提供更多的病理影像依据^[79]。

4.3 泌尿系统

研究人员在对人和猪的输尿管进行研究时发现,内窥 OCT 可以清晰分辨黏膜层、肌层、外膜等输尿管壁结构,如图 13 所示,进一步辅助检测尿路上皮癌、膀胱癌^[80-82]。前视型 OCT 探头可结合输尿管镜的工作通道对膀胱进行活体成像,通过 OCT 图像上的差异来辅助识别尿路上皮癌与炎症、发育畸形的组织^[83]。高分辨率 μ OCT 系统可以辅助医生直观地区分膀胱组织的病变程度,识别肿瘤发展阶段,诊断浸润性与非浸润性膀胱肿瘤^[84]。内窥 OCT 系统还被证实可以识别前列腺中的神经血管束、前列腺囊、脂质组织、淋巴管、骨盆筋膜等结构的图像特征^[85],在根治性前列腺癌切除术中可用于精确锁定癌变组织^[86],避免误伤其中的神经血管束,对预防术后尿失禁以及功能障碍等并发症十分重要。此外,前列腺神经的神经轴突具备微管排列以及环绕其周围的髓鞘结构,加上神经血管束中有、无髓鞘部位的组成不同,复杂的结构差异使神经血管束具备一定的双折射特性,未来可结合偏振成像优化设计 OCT 探头,进一步提升对神经血管束的成像效果以及辨识能力^[87]。

4.4 心血管系统

心血管疾病(CVD)是影响人类健康的头号杀手,中国存在心血管疾病危险因素的人群巨大,截止至 2019 年,我国心血管疾病的患病人数已达 2.9 亿,其中

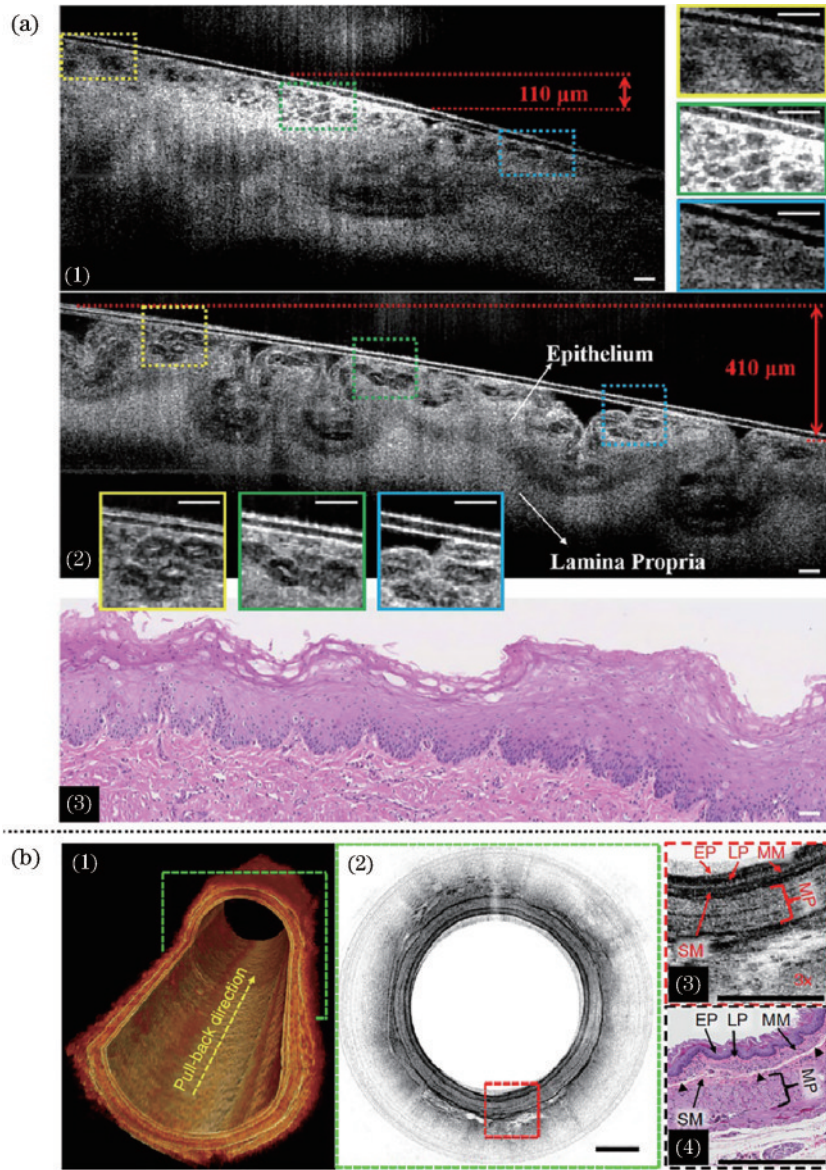


图 11 不同动物的食管 OCT 扫描图像以及组织学图像。(a)猪食管^[34]。传统高斯光束(1)在焦深范围外成像分辨率严重下降,而具有更长焦深的 CAFM 光束(2)可对细胞结构进行高对比度、高分辨成像;(b)小鼠食管^[40]。三维重建图像的剖视图(1)和截面图(2),在局部放大区域中可分辨角化的复层鳞状上皮(EP)、固有层(LP)、黏膜肌层(MM)、黏膜下层(SM)、固有肌层(MP)等结构

Fig. 11 OCT images of esophagus of different animals and their histological images of the specimen. (a) Swine esophagus^[34]. Images obtained with the conventional Gauss beam (1) are significantly blurred when it is out of focus, while the cells are visualized with high contrast and resolution in images obtained with the CAFM beam (2) due to longer depth of focus; (b) rat esophagus^[40]. The cut-away view of a reconstructed 3D image (1) and cross-sectional image (2) obtained by OCT scanning, where the keratinized stratified squamous epithelium (EP), lamina propria (LP), muscularis mucosae (MM), muscularis propria (MP), and submucosa (SM) are observed in enlarged view

患冠心病的人数已达 1100 万^[88]。冠状动脉疾病 (CAD)是典型的高致死率心血管疾病,其病理基础是冠状动脉粥样硬化引起的血管变窄与堵塞,会造成心肌缺血、缺氧,甚至猝死。心血管疾病检测是光纤内窥 OCT 最有发展前景的一项应用,血管内 OCT (IVOCT)未来有望成为心血管疾病诊断的“金标准”,相比传统的冠状动脉造影术(CAG)和血管内超声(IVUS)成像技术,其分辨率最高可达几微米,能够轻松分辨在不同病理基础下的细胞行为以及微观结

构,诸如纤维组织、钙化组织、脂质核心、胆固醇晶体、巨噬细胞浸润、红色血栓与白色血栓等,非常适用于冠状动脉斑块分析。根据不同结构的 OCT 图像特征识别动脉粥样硬化斑块种类,为判断冠状动脉病变程度提供重要依据。

2019年 Yin 等^[35]研发了基于 FMI 的高分辨、长焦深 OCT 探头,并对人类尸体冠状动脉进行了测试,获得了超高分辨率血管内断层图像,如图 14(a)所示。FMI 探头具有比普通 OCT 探头更高的横向分辨率($\sim 3 \mu\text{m}$),

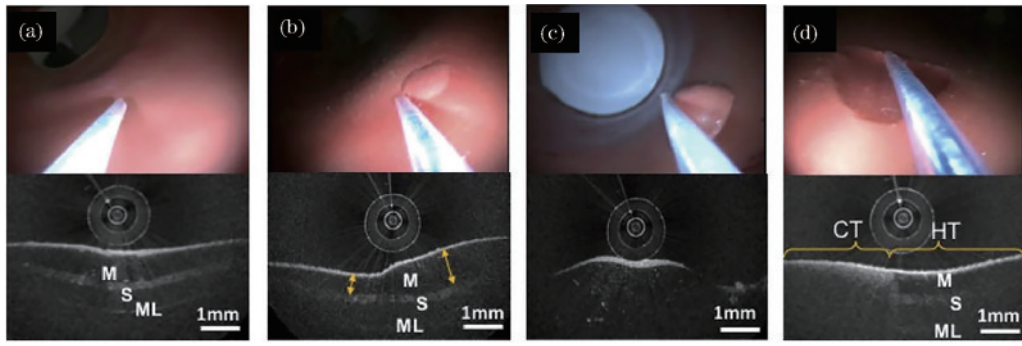
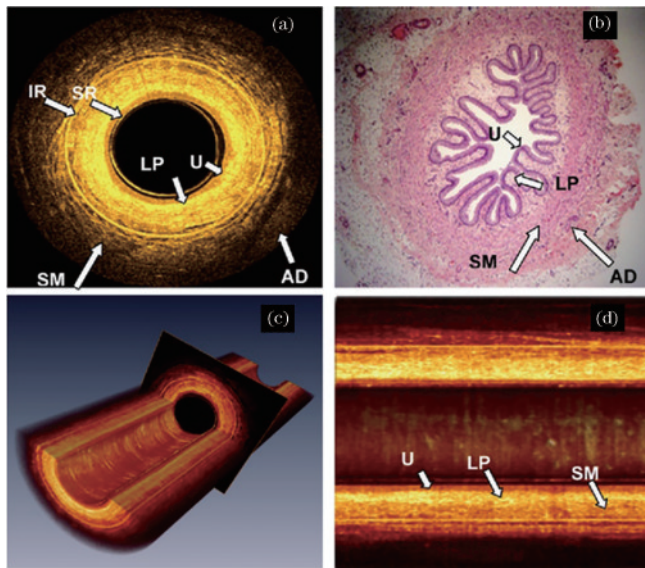


图 12 结肠模型的白光内窥图像(上)及 OCT 扫描图像(下)^[75]。(a)包含黏膜(M)、黏膜下层(S)、肌肉层(ML)的层状结构正常组织;(b)非肿瘤性的黏膜增生组织,在黄色箭头位置可观测到发生黏膜增厚的病变区域;(c)带蒂的息肉组织模型;(d)扁平的癌变组织(CT)与正常的无蒂息肉组织(HT)

Fig. 12 White light endoscopic images and OCT images of esophagus of the colon model^[75]. (a) Healthy tissue with layered structure of mucosa (M), submucosa (S), and muscular layer (ML); (b) non neoplastic mucosal growth phantom. Yellow arrows represent a benign lesion with visible thickening of the mucosa; (c) pedunculated polyp phantom; (d) flat cancerous tissue (CT) and healthy tissue (HT) sessile



SR: catheter surface reflection; IR: internal reflection artifact

图 13 猪的输尿管 OCT 内窥图像^[81],尿道上皮(U)、固有层(LP)、平滑肌细胞(SM)以及脂肪组织(AD)等结构均可得到清晰分辨。(a)输尿管断面图;(b)组织学图像;(c)三维结构图;(d)纵向管腔图

Fig. 13 Endoscopic OCT images of porcine ureter^[81], urothelium (U), lamina propria (LP), smooth muscle (SM), and adipose tissue (AD) are observed with high resolution. (a) Cross-sectional image; (b) histologic image; (c) 3D renderings of ureter segment consisting of multiple cross-sectional images; (d) longitudinal lumen view

从图 14(a)的(1)中可以清晰看到血管中膜的平滑肌细胞(红色箭头)以及正在渗出的巨噬细胞(绿色箭头),图 14(a)的(2)展示了隐藏在纤维蛋白网内的白细胞结构(高亮区域),疑似为管腔内血栓(蓝色箭头)。2020年Li团队^[57]使用 TPP 工艺制备了直径仅有 130 μm 的超细 OCT 探头,该探头可清晰分辨小鼠主动脉血管周围的脂肪组织[图 14(b)的(1)中 AT]以及富含胆固醇

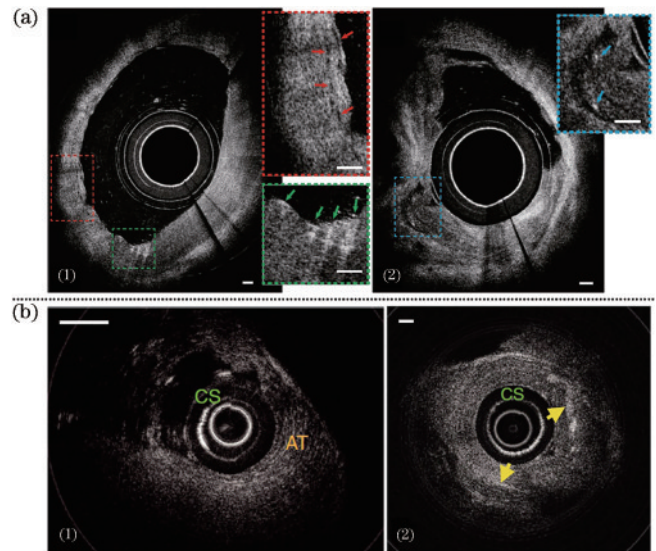


图 14 不同血管的 OCT 扫描图像。(a)人类尸体冠状动脉^[35],可观测到(1)中平滑肌细胞(红色箭头)以及正在渗出的巨噬细胞(绿色箭头),观测到(2)中疑似血栓结构(蓝色箭头);(b)小鼠主动脉^[57],可观测到(1)中围绕血管周围的脂肪组织(AT)以及(2)中的胆固醇晶体(黄色箭头)

Fig. 14 OCT scanning images of different arteries. (a) Human cadaver coronary artery^[35]. The smooth muscle cells (red arrow) and macrophages undergoing diapedesis (green arrow) are observed in image (1), image (2) shows probable thrombus (blue arrow); (b) mouse aorta^[57]. The adventitial and perivascular adipose tissues (AT) in image (1) and cholesterol crystals (yellow arrow) in image (2) are observed

醇晶体[图 14(b)的(2)中黄色箭头]的动脉斑块结构,辅助分析易损斑块成分以及评估斑块破裂风险。

IVOCT 常用于辅助 PCI 手术,是目前唯一能精确提供血管支架贴壁以及内膜增生信息的影像学工具。临床研究表明,在血管支架植入、扩张过程中使用

IVOCT 引导的诊疗效果不亚于传统的 IVUS、CAG 影像技术的效果^[89]。在术前可利用 IVOCT 高精度地扫描管腔形态与尺寸,判定斑块性质,为植入支架的长度与大小提供依据;术中即时评估支架的膨胀不良、贴壁不良、组织脱垂等问题,及时对手术进程进行干预和调整;在术后对支架的安全性进行长期随访^[89-90],检查愈合过程中支架的形态^[91],避免支架内血栓^[92]的形成。图 15 展示了 IVOCT 对血管内植入支架[图 15(a)中红、紫色箭头以及图 15(b)中的 S]的成像效果。此外,IVOCT 可为外周血管切除手术提供血管的高分辨影像,保证术中仅切除目标动脉斑块而不误伤周边正常血管,提高切除手术准确性并降低对非病灶区的影响。IVOCT 辅助 PCI 手术不仅减少了外周血管切除时间,还降低了相关并发症的发病率,已成为血管相关手术的重要影像学工具^[93]。探头制备技术的进步,极大地推动了光纤内窥 OCT 在冠脉病变检查、优化介入治疗手术、新型医疗器械研发等方面的应用。

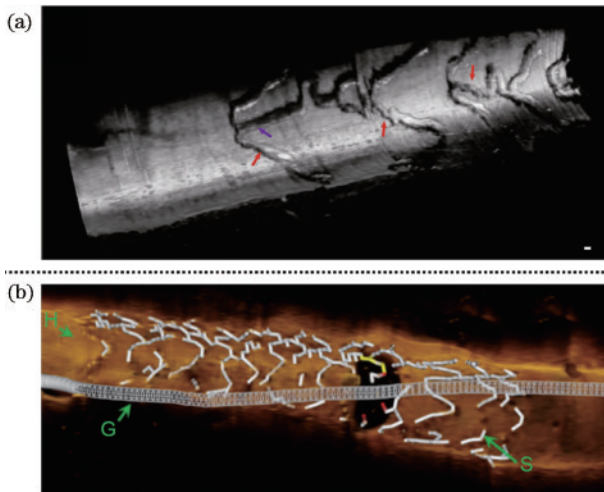


图 15 带植入支架的动脉血管 OCT 三维重建图像。(a)兔动脉血管^[35],紫色与红色箭头指示支架结构;(b)猪动脉血管^[45],可观测到血管壁(H)、导管导丝(G)及植入支架(S)等结构

Fig. 15 3D reconstructed OCT images of arteries with implanted stents. (a) Rabbit artery^[35]. The purple and red arrows indicate the implanted stents; (b) porcine artery^[45]. The blood vessel wall (H), guidewire (G), and stents (S) are observed

5 光纤内窥 OCT 未来发展方向

“早发现、早诊断、早治疗”是疾病诊疗的总策略。疾病的早期诊断要求医学影像检测技术必须做到安全、高分辨率、大成像深度、多维度、快速实时成像。光纤内窥 OCT 具备微创和高分辨率的断层图像获取能力,无须对组织进行穿刺取样就能获得活体的细微结构信息,将管腔器官疾病的检测方式从繁杂的组织病理学活检程序中解放出来,不仅提高了诊疗效率,还极

大减轻了患者的疼痛,在体内疾病诊断、病理研究、新型医疗药物与器械的研发中发挥了重要作用。目前光纤 OCT 内窥成像技术在对疾病的早期诊断和高精度诊断中仍受以下两点制约。1)分辨率受限,焦深不足,且成像分辨率和焦深相互制约。一方面减小中心波长和增加带宽可以提高 OCT 轴向分辨率,但同时又会放大色散、像差等成像质量问题,造成 OCT 探头横向分辨率降低。另一方面增加成像探头数值孔径可以提高横向分辨率,但焦深受到抑制。2)图像信息少。OCT 仅能提供散射光强度相关的深度信息,不具备对组织蛋白、脂质等特异性分子的识别能力,难以分析组织的化学组成特征。未来,在先进光刻制备工艺以及多种成像技术的加持下,光纤内窥 OCT 有望在探头设计和关键成像性能上取得新突破。

5.1 高分辨率和长焦深成像

发展高分辨率和长焦深的可视化成像工具对观察精细病变结构与动态演化、了解组织病变的发展过程、研究包括心血管疾病在内的管腔类疾病的发病机理、医疗器械和药物的干预作用等关键问题具有重要意义。研发高分辨率 OCT 尤其 μ OCT 需要使用较短波长和较大带宽光源^[94],由此引入的色散问题异常突出,系统内始终存在宽带信号与色散管理之间的矛盾,相应光学器件的频谱特性需要精确控制、系统色散需要精确补偿,才能确保 μ OCT 系统达到细胞甚至亚细胞成像分辨率,获得媲美病理学分析分辨率的斑块组织图像。

2016 年 Yuan 等^[95]研究了宽带超连续光源(中心波长为 800 nm,带宽为 ~ 246 nm)的最佳工作条件,实现了高分辨率(轴向 ~ 2.7 μ m)、高灵敏度(~ 107 dB)、高速成像(7×10^4 A-scan/s)的内窥 OCT 系统。2017 年 Park 等^[96]使用消色差双胶合透镜组来补偿系统色散,结合衍射器件的内窥探头实现了更高轴向分辨率(~ 2.4 μ m)的 OCT 系统。此外光纤探头受限于自身微小尺寸,像差矫正困难,色散和像差问题造成 OCT 成像分辨率显著降低。成像分辨率和焦深亦相互矛盾,高数值孔径的物镜可以有效提高探头的横向分辨率,但同时会减小成像系统的焦深,必须另辟蹊径保证高分辨率且长焦深的成像性能。随着光纤探头制备以及激光微加工技术的发展,研究人员研发了结合衍射透镜^[32]、光纤球透镜^[40]、BPSF^[46-47,97]等探头结构的光纤 μ OCT 系统,这些系统均在微米级别成像分辨率下实现了焦深延展的成像效果。然而探头设计中仍未完全解决减小光源波长和增大光源带宽引起的色散、像差等成像质量问题,成像分辨率仍有待提高。2019 年 Tearney 团队^[35]报道了基于 FMI 光纤探头的第二代长焦深 μ OCT 系统,如图 16 所示,该系统利用多模光束的色散焦移效应,在 1 mm 焦深范围外仍能维持高横向分辨率($3 \sim 4$ μ m)的扫描光束输出。Li 团队^[56-57]和 Hamid 团队^[48]已报道利用双光子聚合 3D 打印、激光光

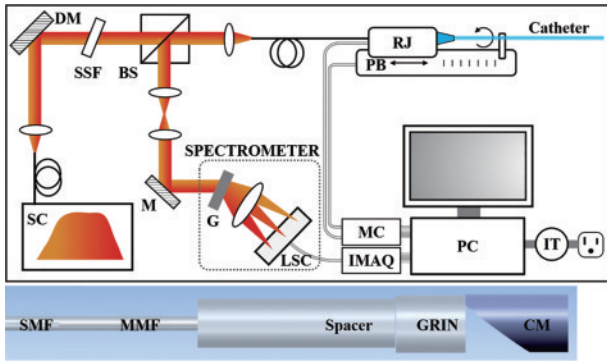


图 16 长焦深 μ OCT 系统与 FMI 光纤探头^[35]

Fig. 16 Micro-OCT system with long depth of focus and fiber probe based on few mode interferometry^[35]

刻技术制备微光学镜头、微纳表面器件的复合 OCT 探头可在微型器件尺寸内实现像差矫正、色散管理的高分辨、长焦深成像效果。未来,依托先进的激光微加工技术,结合光学设计软件定制复合多材料、超透镜等实现像差可矫正、色散可补偿的一体式探头结构是 μ OCT 系统成像探头的主要发展方向。

5.2 多模态集成一体化成像

多功能集成、小型化、一体化是光纤探头未来的重要发展方向。将 OCT 与其他成像技术复合组成多模态内窥成像技术,通过不同成像技术的优势互补,可以弥补 OCT 成像穿透深度不足、获取组织信息量少的缺

陷,有助于全面评估冠状动脉易损斑块的几何形貌、化学组成、生物力学特性。但如何高效地融合不同工作机理的成像技术并集成于一体式光纤探头中,增强光纤内窥 OCT 系统的多模态成像性能,仍是一项重大挑战。

IVUS 具有比 OCT 更大的穿透深度,两者在分辨率与成像深度上互补,可实现近场的高分辨率成像与远场的高穿透成像,可精确测量纤维帽厚度来分析易损斑块的几何形貌。2010 年 Li 等^[98]报道了一种基于 OCT 与超声的双模态血管内成像系统,如图 17(a)所示,内窥导管上集成了光纤探头与超声探头,可同时提供 OCT 与超声扫描的图像,极大地提高了对动脉斑块的诊断效率。2021 年 Leng 等^[99]报道了一种基于光声、超声(US)及 OCT 的三模态血管内成像系统,如图 17(b)所示,使用 IVUS/IVOCT 可同时获取血管的宏观与微观结构信息,结合光声光谱技术鉴定脂质含量并分析其浓度分布,可全面高效评估动脉斑块的发展程度。

荧光分子成像可以增强 OCT 诊断时的分子特异性,通过检测特定分子的自发荧光信号,提高对蛋白、纤维、脂质等结构化学组成的识别能力。2011 年 Yoo 等^[42]报道了一款结合近红外荧光成像与 OCT 的双模态内窥成像导管,利用近红外荧光成像提供蛋白酶、纤维蛋白等额外的分子敏感信息,帮助识别冠状动脉中的

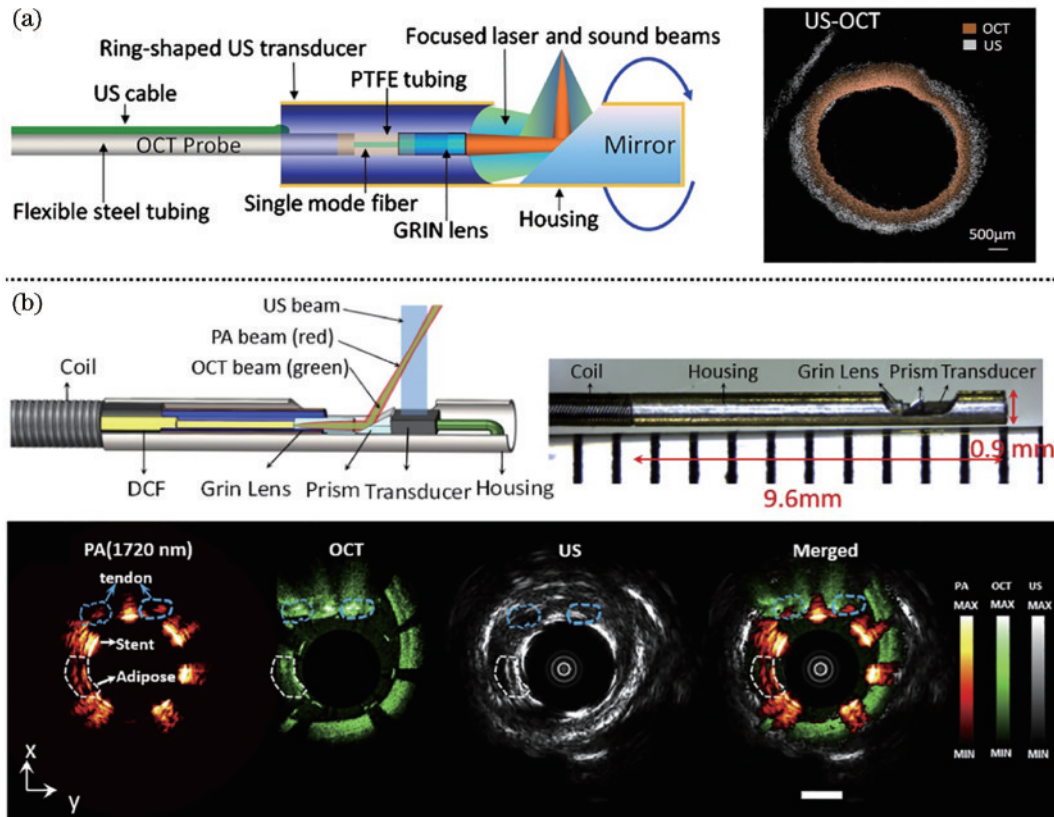


图 17 多模态成像光纤 OCT 探头。(a) US/OCT^[98]; (b) 光声/US/OCT^[99]

Fig. 17 Fiber OCT probes for multimodal imaging. (a) Ultrasound/OCT^[98]; (b) photoacoustic/ultrasound/OCT^[99]

高风险斑块。2022 年 Li 团队^[100]在双包层光纤上同时集成了 OCT 成像镜头与荧光成像镜头,制备了一种可进行 OCT 与荧光双模态成像的 OCT 内窥探头,如图 18(a)所示。相比传统的 GRIN 光纤探头^[101],该双模态探头在保持长焦深 OCT 成像的同时还将荧光成像灵敏度提升为 13.8 倍,在小鼠活体成像中提高了动脉血管的纤维帽、富含脂质的坏死灶等结构的可见

度,更容易识别动脉斑块。偏振敏感(PS)OCT 可以提供组织的双折射信息,辅助测量纤维帽、胶原蛋白的生物力学特性。2022 年 Li 等^[102]报道了基于保偏光纤的 PS-OCT 成像系统,如图 18(b)所示,使用光纤-棱镜组合型探头清晰地观测到斑块组织的双折射效应,为未来测量动脉斑块的生物力学特性开辟了道路。

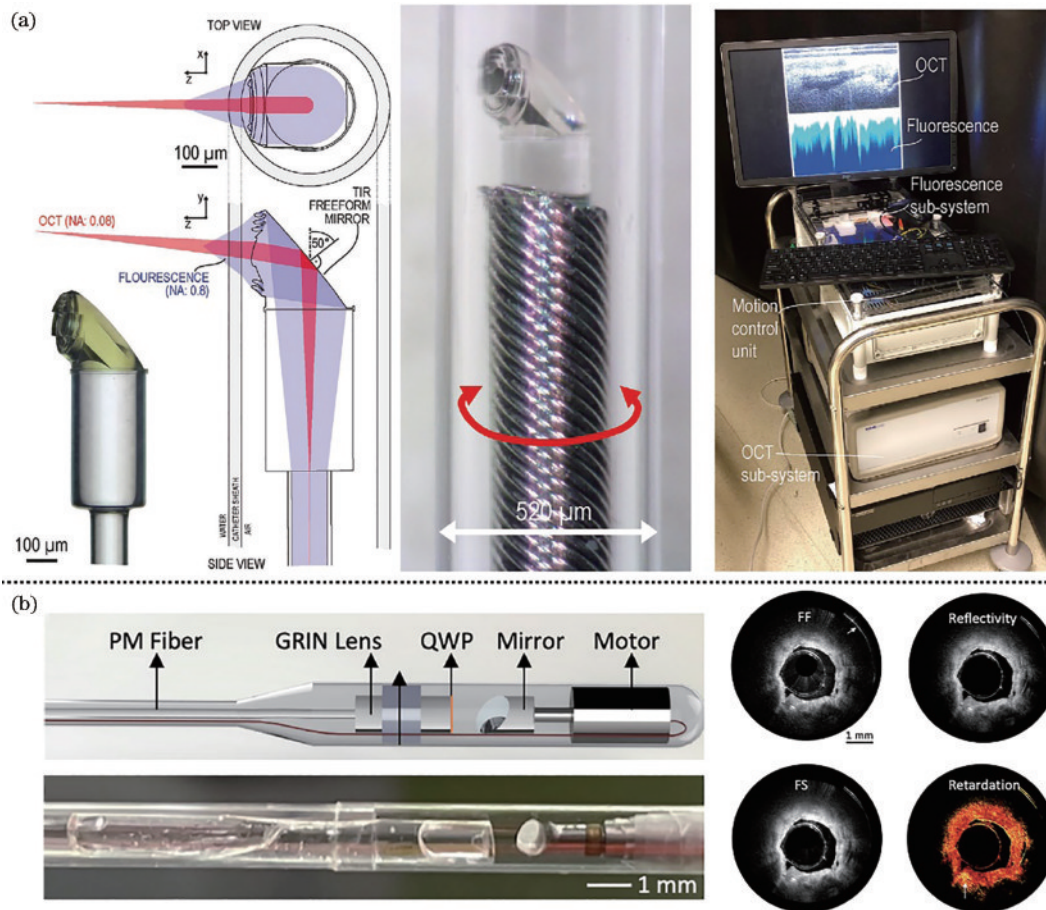


图 18 多模态成像光纤 OCT 探头。(a) 荧光/OCT^[100]; (b) 偏振敏感 OCT^[101]

Fig. 18 Fiber OCT probes for multimodal imaging. (a) Fluorescence/OCT^[100]; (b) polarization-sensitive OCT^[101]

6 结 论

光纤内窥 OCT 具备无创或微创的高分辨率断层图像获取能力,同时具有系统构造简单、探头尺寸小、质量轻、电绝缘和抗电磁干扰等优点,非常适用于对现有其他成像技术无法到达的狭小腔道内的组织病变进行高分辨率检测和早期诊断。光纤内窥 OCT 对疾病诊断、病理研究以及探究人体对新型药物治疗和医疗器械的反应具有重要意义,在呼吸系统、消化系统、泌尿系统,尤其在心血管系统的内窥检测中表现出广阔的应用前景。未来,随着光源、耦合器、探测器等关键光器件的发展,光纤 OCT 系统的分辨率和成像速度将得到进一步提升。与此同时,将超表面、自由曲面等微光学元件复合到光纤探头中有助于进一步提高成像分辨率,同时延长焦深。此外,光纤 OCT 与荧光、超声、

声光成像等技术融合并制备的高度集成的一体化多模态内窥成像探头可同时提供组织病变的多维度信息,如组织成分的形态学特征、化学组成、生物力学特性等,进一步提高对组织病变的识别能力与诊断效率。综上所述,新一代光纤内窥 OCT 的发展将进一步拓展临床应用场景,为疾病的病理研究和医生诊疗提供更直观、科学的影像依据,为人民的生命健康安全保驾护航。

参 考 文 献

- [1] Chow L S, Paramesran R. Review of medical image quality assessment[J]. Biomedical Signal Processing and Control, 2016, 27: 145-154.
- [2] Glover B, Teare J, Patel N. The status of advanced imaging techniques for optical biopsy of colonic polyps[J]. Clinical and Translational Gastroenterology, 2020, 11

- (3): e00130.
- [3] 丁磊. 基于扫频光学相干层析成像的光纤复合探测技术研究[D]. 武汉: 武汉理工大学, 2018: 2-13.
Ding L. Research on fiber composite detection technology based on scanning optical coherence tomography[D]. Wuhan: Wuhan University of Technology, 2018: 2-13.
- [4] Wang J F, Xu Y, Boppart S A. Review of optical coherence tomography in oncology[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2017, 22(12): 121711.
- [5] Keiser G, Xiong F, Cui Y, et al. Review of diverse optical fibers used in biomedical research and clinical practice[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2014, 19(8): 080902.
- [6] Huang D, Wang J, Lin C P, et al. Micron-resolution ranging of cornea anterior chamber by optical reflectometry[J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 1991, 11(5): 419-425.
- [7] Swanson E A, Izatt J A, Lin C P, et al. *In vivo* retinal imaging by optical coherence tomography[J]. *Optics Letters*, 1993, 18(21): 1864-1866.
- [8] Hee M R, Puliafito C A, Wong C, et al. Optical coherence tomography of macular holes[J]. *Ophthalmology*, 1995, 102(5): 748-756.
- [9] Schuman J S, Hee M R, Puliafito C A, et al. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography [J]. *Archives of Ophthalmology*, 1995, 113(5): 586-596.
- [10] Tearney G J, Bouma B E, Fujimoto J G. High-speed phase- and group-delay scanning with a grating-based phase control delay line[J]. *Optics Letters*, 1997, 22(23): 1811-1813.
- [11] Ballif J, Gianotti R, Chavanne P, et al. Rapid and scalable scans at 21 m/s in optical low-coherence reflectometry[J]. *Optics Letters*, 1997, 22(11): 757-759.
- [12] 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.
- [13] Haeusler G, Lindner M W. "Coherence radar" and "Spectral radar"-new tools for dermatological diagnosis [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 1998, 3(1): 21-31.
- [14] 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.
- [15] Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, et al. *In vivo* human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2002, 7(3): 457-463.
- [16] Oh W Y, Yun S H, Tearney G J, et al. 115 kHz tuning repetition rate ultrahigh-speed wavelength-swept semiconductor laser[J]. *Optics Letters*, 2005, 30(23): 3159-3161.
- [17] Huber R, Wojtkowski M, Fujimoto J G. Fourier Domain Mode Locking (FDML): a new laser operating regime and applications for optical coherence tomography [J]. *Optics Express*, 2006, 14(8): 3225-3237.
- [18] Potsaid B, Baumann B, Huang D, et al. Ultrahigh speed 1050 nm swept source/Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100, 000 to 400, 000 axial scans per second[J]. *Optics Express*, 2010, 18(19): 20029-20048.
- [19] Stroud J R, Liu L L, Chin S, et al. Optical coherence tomography using physical domain data compression to achieve MHz A-scan rates[J]. *Optics Express*, 2019, 27(25): 36329-36339.
- [20] Tearney G J, Boppart S A, Bouma B E, et al. Scanning single-mode fiber optic catheter-endoscope for optical coherence tomography[J]. *Optics Letters*, 1996, 21(7): 543-545.
- [21] Tearney G J, Brezinski M E, Bouma B E, et al. *In vivo* endoscopic optical biopsy with optical coherence tomography[J]. *Science*, 1997, 276(5321): 2037-2039.
- [22] Li X D, Chudoba C, Ko T, et al. Imaging needle for optical coherence tomography[J]. *Optics Letters*, 2000, 25(20): 1520-1522.
- [23] Wu Y C, Xi J F, Huo L, et al. Robust high-resolution fine OCT needle for side-viewing interstitial tissue imaging[J]. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 2010, 16(4): 863-869.
- [24] Lorensen D, Yang X, Kirk R W, et al. Ultrathin side-viewing needle probe for optical coherence tomography [J]. *Optics Letters*, 2011, 36(19): 3894-3896.
- [25] Li X D, Boppart S A, van Dam J, et al. Optical coherence tomography: advanced technology for the endoscopic imaging of Barrett's esophagus[J]. *Endoscopy*, 2000, 32(12): 921-930.
- [26] Fu H L, Leng Y X, Cobb M J, et al. Flexible miniature compound lens design for high-resolution optical coherence tomography balloon imaging catheter[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2008, 13(6): 060502.
- [27] Suter M J, Vakoc B J, Yachimski P S, et al. Comprehensive microscopy of the esophagus in human patients with optical frequency domain imaging[J]. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2008, 68(4): 745-753.
- [28] Xi J F, Huo L, Wu Y C, et al. High-resolution OCT balloon imaging catheter with astigmatism correction[J]. *Optics Letters*, 2009, 34(13): 1943-1945.
- [29] Lee H C, Ahsen O O, Liang K C, et al. Circumferential optical coherence tomography angiography imaging of the swine esophagus using a micromotor balloon catheter[J]. *Biomedical Optics Express*, 2016, 7(8): 2927-2942.
- [30] Gora M J, Sauk J S, Carruth R W, et al. Tethered capsule endomicroscopy enables less invasive imaging of gastrointestinal tract microstructure[J]. *Nature Medicine*, 2013, 19(2): 238-240.
- [31] Li K Y, Liang W X, Mavadia-Shukla J, et al. Superachromatic optical coherence tomography capsule for ultrahigh-resolution imaging of esophagus[J]. *Journal of Biophotonics*, 2019, 12(3): e201800205.
- [32] Xi J F, Zhang A Q, Liu Z Y, et al. Diffractive catheter for ultrahigh-resolution spectral-domain volumetric OCT imaging[J]. *Optics Letters*, 2014, 39(7): 2016-2019.
- [33] Yin B W, Chu K K, Liang C P, et al. μ OCT imaging

- using depth of focus extension by self-imaging wavefront division in a common-path fiber optic probe[J]. *Optics Express*, 2016, 24(5): 5555-5564.
- [34] Yin B W, Hyun C, Gardecki J A, et al. Extended depth of focus for coherence-based cellular imaging[J]. *Optica*, 2017, 4(8): 959-965.
- [35] Yin B W, Piao Z L, Nishimiya K, et al. 3D cellular-resolution imaging in arteries using few-mode interferometry[J]. *Light: Science & Applications*, 2019, 8: 104.
- [36] Iyer J S, Yin B W, Stankovic K M, et al. Endomicroscopy of the human cochlea using a micro-optical coherence tomography catheter[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11: 17932.
- [37] Reed W A, Yan M F, Schnitzer M J. Gradient-index fiber-optic microprobes for minimally invasive *in vivo* low-coherence interferometry[J]. *Optics Letters*, 2002, 27(20): 1794-1796.
- [38] Mao Y X, Chang S D, Sherif S, et al. Graded-index fiber lens proposed for ultrasmall probes used in biomedical imaging[J]. *Applied Optics*, 2007, 46(23): 5887-5894.
- [39] 马婧, 王颖奇, 胡运韬, 等. 全光纤型侧向 OCT 探针的设计与鲁棒性分析[J]. *半导体光电*, 2020, 41(4): 472-475.
Ma J, Wang Y Q, Hu Y T, et al. Design and robust analysis of all-fiber-type side-viewing OCT probe[J]. *Semiconductor Optoelectronics*, 2020, 41(4): 472-475.
- [40] Yuan W, Brown R, Mitzner W, et al. Super-achromatic monolithic microprobe for ultrahigh-resolution endoscopic optical coherence tomography at 800 nm[J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 1531.
- [41] Mao Y X, Chang S D, Flueraru C. Fiber lenses for ultrasmall probes used in optical coherent tomography[J]. *Journal of Biomedical Science and Engineering*, 2010, 3(1): 27-34.
- [42] Yoo H, Kim J W, Shishkov M, et al. Intra-arterial catheter for simultaneous microstructural and molecular imaging *in vivo*[J]. *Nature Medicine*, 2011, 17(12): 1680-1684.
- [43] Lorensen D, Yang X J, Sampson D D. Ultrathin fiber probes with extended depth of focus for optical coherence tomography[J]. *Optics Letters*, 2012, 37(10): 1616-1618.
- [44] Wang W, Wang G Y, Ma J, et al. Miniature all-fiber axicon probe with extended Bessel focus for optical coherence tomography[J]. *Optics Express*, 2019, 27(2): 358-366.
- [45] Kang J Q, Zhu R, Sun Y X, et al. Pencil-beam scanning catheter for intracoronary optical coherence tomography[J]. *Opto-Electronic Advances*, 2022, 5(3): 200050.
- [46] Xing J C, Kim J, Yoo H. Design and fabrication of an optical probe with a phase filter for extended depth of focus[J]. *Optics Express*, 2016, 24(2): 1037-1044.
- [47] Kim J, Xing J C, Nam H S, et al. Endoscopic micro-optical coherence tomography with extended depth of focus using a binary phase spatial filter[J]. *Optics Letters*, 2017, 42(3): 379-382.
- [48] Pahlevaninezhad H, Khorasaninejad M, Huang Y W, et al. Nano-optic endoscope for high-resolution optical coherence tomography *in vivo*[J]. *Nature Photonics*, 2018, 12(9): 540-547.
- [49] Liberale C, Cojoc G, Bragheri F, et al. Integrated microfluidic device for single-cell trapping and spectroscopy[J]. *Scientific Reports*, 2013, 3: 1258.
- [50] Asadollahbaik A, Thiele S, Weber K, et al. Highly efficient dual-fiber optical trapping with 3D printed diffractive Fresnel lenses[J]. *ACS Photonics*, 2020, 7(1): 88-97.
- [51] Gissibl T, Schmid M, Giessen H. Spatial beam intensity shaping using phase masks on single-mode optical fibers fabricated by femtosecond direct laser writing[J]. *Optica*, 2016, 3(4): 448-451.
- [52] Yu J, Wang Y P, Yang W, et al. All-fiber focused beam generator integrated on an optical fiber tip[J]. *Applied Physics Letters*, 2020, 116(24): 241102.
- [53] Li Z R, Li B Z, Liu D J, et al. Doughnut beam shaping based on a 3D nanoprinted microlens on fiber tip[J]. *Optics & Laser Technology*, 2023, 167: 109798.
- [54] Gissibl T, Thiele S, Herkommer A, et al. Two-photon direct laser writing of ultracompact multi-lens objectives[J]. *Nature Photonics*, 2016, 10(8): 554-560.
- [55] Li B Z, Liao C R, Cai Z H, et al. Femtosecond laser 3D printed micro objective lens for ultrathin fiber endoscope [J/OL]. *Fundamental Research*: 1-9[2023-04-05]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667325822002710?via%3Dihub>.
- [56] Li J W, Fejes P, Lorensen D, et al. Two-photon polymerisation 3D printed freeform micro-optics for optical coherence tomography fibre probes[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8: 14789.
- [57] Li J W, Thiele S, Quirk B C, et al. Ultrathin monolithic 3D printed optical coherence tomography endoscopy for preclinical and clinical use[J]. *Light: Science & Applications*, 2020, 9: 124.
- [58] Schmid M, Thiele S, Herkommer A, et al. Three-dimensional direct laser written achromatic axicons and multi-component microlenses[J]. *Optics Letters*, 2018, 43(23): 5837-5840.
- [59] Weber K, Werdehausen D, König P, et al. Tailored nanocomposites for 3D printed micro-optics[J]. *Optical Materials Express*, 2020, 10(10): 2345-2355.
- [60] Schmid M, Sterl F, Thiele S, et al. 3D printed hybrid refractive/diffractive achromat and apochromat for the visible wavelength range[J]. *Optics Letters*, 2021, 46(10): 2485-2488.
- [61] Lam S, Standish B, Baldwin C, et al. *In vivo* optical coherence tomography imaging of preinvasive bronchial lesions[J]. *Clinical Cancer Research*, 2008, 14(7): 2006-2011.
- [62] Michel R G, Kinasewitz G T, Fung K M, et al. Optical coherence tomography as an adjunct to flexible bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer[J]. *Chest*, 2010, 138(4): 984-988.
- [63] Kirby M, Ohtani K, Nickens T, et al. Reproducibility of

- optical coherence tomography airway imaging[J]. *Biomedical Optics Express*, 2015, 6(11): 4365-4377.
- [64] Qi L, Huang S H, Heidari A E, et al. Automatic airway wall segmentation and thickness measurement for long-range optical coherence tomography images[J]. *Optics Express*, 2015, 23(26): 33992-34006.
- [65] Bu R F, Balakrishnan S, Iftimia N, et al. Airway compliance measured by anatomic optical coherence tomography[J]. *Biomedical Optics Express*, 2017, 8(4): 2195-2209.
- [66] Su Z Q, Guan W J, Li S Y, et al. Evaluation of the normal airway morphology using optical coherence tomography[J]. *Chest*, 2019, 156(5): 915-925.
- [67] Ding M, Chen Y, Guan W J, et al. Measuring airway remodeling in patients with different COPD staging using endobronchial optical coherence tomography[J]. *Chest*, 2016, 150(6): 1281-1290.
- [68] D'Hooghe J N S, Goorsenberg A W M, de Bruin D M, et al. Optical coherence tomography for identification and quantification of human airway wall layers[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0184145.
- [69] Adams D C, Miller A J, Applegate M B, et al. Quantitative assessment of airway remodelling and response to allergen in asthma[J]. *Respirology*, 2019, 24(11): 1073-1080.
- [70] Su Z Q, Guan W J, Li S Y, et al. Significances of spirometry and impulse oscillometry for detecting small airway disorders assessed with endobronchial optical coherence tomography in COPD[J]. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2018, 13: 3031-3044.
- [71] Chen Y, Ding M, Guan W J, et al. Validation of human small airway measurements using endobronchial optical coherence tomography[J]. *Respiratory Medicine*, 2015, 109(11): 1446-1453.
- [72] Tsai T H, Leggett C L, Trindade A J, et al. Optical coherence tomography in gastroenterology: a review and future outlook[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2017, 22(12): 121716.
- [73] Gora M J, Quénéhervé L, Carruth R W, et al. Tethered capsule endomicroscopy for microscopic imaging of the esophagus, stomach, and duodenum without sedation in humans (with video) [J]. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2018, 88(5): 830-840.
- [74] Pfau P R, Sivak M V, Chak A, et al. Criteria for the diagnosis of dysplasia by endoscopic optical coherence tomography[J]. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2003, 58(2): 196-202.
- [75] Zulina N, Caravaca O, Liao G Q, et al. Colon phantoms with cancer lesions for endoscopic characterization with optical coherence tomography[J]. *Biomedical Optics Express*, 2021, 12(2): 955-968.
- [76] Arvanitakis M, Hookey L, Tessier G, et al. Intraductal optical coherence tomography during endoscopic retrograde cholangiopancreatography for investigation of biliary strictures[J]. *Endoscopy*, 2009, 41(8): 696-701.
- [77] Draganov P V, Chauhan S, Wagh M S, et al. Diagnostic accuracy of conventional and cholangioscopy-guided sampling of indeterminate biliary lesions at the time of ERCP: a prospective, long-term follow-up study [J]. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2012, 75(2): 347-353.
- [78] Stassen P M C, Goodchild G, de Jonge P J F, et al. Diagnostic accuracy and interobserver agreement of digital single-operator cholangioscopy for indeterminate biliary strictures[J]. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2021, 94(6): 1059-1068.
- [79] Nie H H, Wang F, Xiong Q Z, et al. Novel biliopancreatic duct endoscope combining optical coherence tomography with intraductal US for exploring the bile duct: a diagnostic study in a porcine model[J]. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2021, 94(6): 1136-1142.
- [80] Mueller-Lisse U L, Meissner O A, Babaryka G, et al. Catheter-based intraluminal optical coherence tomography (OCT) of the ureter: *ex-vivo* correlation with histology in porcine specimens[J]. *European Radiology*, 2006, 16(10): 2259-2264.
- [81] Wang H, Kang W, Zhu H, et al. Three-dimensional imaging of ureter with endoscopic optical coherence tomography[J]. *Urology*, 2011, 77(5): 1254-1258.
- [82] Ikeda M, Matsumoto K, Choi D, et al. The impact of real-time 3D imaging by ultra-high speed optical coherence tomography in urothelial carcinoma[J]. *BMC Urology*, 2013, 13: 65.
- [83] Zagaynova E, Gladkova N, Shakhova N, et al. Endoscopic OCT with forward-looking probe: clinical studies in urology and gastroenterology[J]. *Journal of Biophotonics*, 2008, 1(2): 114-128.
- [84] Bus M T J, Muller B G, de Bruin D M, et al. Volumetric *in vivo* visualization of upper urinary tract tumors using optical coherence tomography: a pilot study [J]. *The Journal of Urology*, 2013, 190(6): 2236-2242.
- [85] Aron M, Kaouk J H, Hegarty N J, et al. Second prize: preliminary experience with the niris optical coherence tomography system during laparoscopic and robotic prostatectomy[J]. *Journal of Endourology*, 2007, 21(8): 814-818.
- [86] Muller B G, Swaan A, de Bruin D M, et al. Customized tool for the validation of optical coherence tomography in differentiation of prostate cancer[J]. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2017, 16(1): 57-65.
- [87] Yoon Y, Jeon S H, Park Y H, et al. Visualization of prostatic nerves by polarization-sensitive optical coherence tomography[J]. *Biomedical Optics Express*, 2016, 7(9): 3170-3183.
- [88] 杨继, 张垚, 马腾, 等. 1990—2019 年中国心血管疾病流行现状、疾病负担及发病预测分析[J]. *中国全科医学*, 2024, 27(2): 233-244, 252.
- Yang J, Zhang Y, Ma T, et al. Epidemic status, disease burden and prediction of cardiovascular diseases in China, 1990—2019[J]. *Chinese General Practice*, 2024, 27(2): 233-244, 252.
- [89] Chamié D, Costa J R, Jr, Damiani L P, et al. Optical coherence tomography versus intravascular ultrasound and angiography to guide percutaneous coronary

- interventions: the iSIGHT randomized trial[J]. *Circulation. Cardiovascular Interventions*, 2021, 14(3): e009452.
- [90] Rai H, Harzer F, Otsuka T, et al. Stent optimization using optical coherence tomography and its prognostic implications after percutaneous coronary intervention[J]. *Journal of the American Heart Association*, 2022, 11(9): e023493.
- [91] Im E, Hong S J, Ahn C M, et al. Long-term clinical outcomes of late stent malapposition detected by optical coherence tomography after drug-eluting stent implantation [J]. *Journal of the American Heart Association*, 2019, 8(7): e011817.
- [92] Adriaenssens T, Joner M, Godschalk T C, et al. Optical coherence tomography findings in patients with coronary stent thrombosis: a report of the PRESTIGE consortium (prevention of late stent thrombosis by an interdisciplinary global European effort)[J]. *Circulation*, 2017, 136(11): 1007-1021.
- [93] Selmon M R, Schwindt A G, Cawich I M, et al. Final results of the chronic total occlusion crossing with the Ocelot system II (CONNECT II) study[J]. *Journal of Endovascular Therapy*, 2013, 20(6): 770-781.
- [94] Liu L B, Gardecki J A, Nadkarni S K, et al. Imaging the subcellular structure of human coronary atherosclerosis using micro-optical coherence tomography[J]. *Nature Medicine*, 2011, 17(8): 1010-1014.
- [95] Yuan W, Mavadia-Shukla J, Xi J F, et al. Optimal operational conditions for supercontinuum-based ultrahigh-resolution endoscopic OCT imaging[J]. *Optics Letters*, 2016, 41(2): 250-253.
- [96] Park H C, Mavadia-Shukla J, Yuan W, et al. Broadband rotary joint for high-speed ultrahigh-resolution endoscopic OCT imaging at 800 nm[J]. *Optics Letters*, 2017, 42(23): 4978-4981.
- [97] Kim J, Kim S, Song J W, et al. Flexible endoscopic micro-optical coherence tomography for three-dimensional imaging of the arterial microstructure[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10: 9248.
- [98] Li X, Yin J C, Hu C H, et al. High-resolution coregistered intravascular imaging with integrated ultrasound and optical coherence tomography probe[J]. *Applied Physics Letters*, 2010, 97(13): 133702.
- [99] Leng J, Zhang J K, Li C G, et al. Multi-spectral intravascular photoacoustic/ultrasound/optical coherence tomography tri-modality system with a fully-integrated 0.9-mm full field-of-view catheter for plaque vulnerability imaging[J]. *Biomedical Optics Express*, 2021, 12(4): 1934-1946.
- [100] Li J W, Thiele S, Kirk R W, et al. 3D-printed micro lens-in-lens for in vivo multimodal microendoscopy[J]. *Small*, 2022, 18(17): e2107032.
- [101] Scolaro L, Lorenser D, Madore W, et al. Molecular imaging needles: dual-modality optical coherence tomography and fluorescence imaging of labeled antibodies deep in tissue [J]. *Biomedical Optics Express*, 2015, 6(5): 1767-1781.
- [102] Li Y, Moon S, Jiang Y C, et al. Intravascular polarization-sensitive optical coherence tomography based on polarization mode delay[J]. *Scientific Reports*, 2022, 12: 6831.