

高分辨血管成像与定量方法研究进展(特邀)

刘翊婕, 王春承^{**}, 孟佳, 钱书豪, 周凌熙, 陈灵美, 刘智毅^{*}

浙江大学光电科学与工程学院, 浙江 杭州 310027

摘要 主要综述高分辨血管成像技术及其在生物医学领域中的应用, 侧重评述适用于高分辨血管图像的定量表征方法。血管图像定量表征主要包括 3 个步骤: 图像预处理、血管图像重建及定量特征获取、定量参数的统计学分析。同时, 对每个步骤中所涉及的算法流程、准确性评估及后续算法的优化方向进行详尽的阐述。此外, 探讨多种血管和血流参数所反映的生物学信息在临床上的参考意义, 并结合具体的疾病场景, 介绍多参数分析模型在区分不同疾病发展阶段方面的能力。本文的阐述不仅体现了高分辨血管成像技术及定量表征方法的潜在价值, 也展示了它们在推进生物医学基础研究和临床诊断等方面的光明前景。

关键词 医学和生物成像; 高分辨成像; 血管造影; 层析成像图像处理; 定量表征; 参数分析

中图分类号 O439

文献标志码 A

DOI: 10.3788/LOP232137

Progress in High-Resolution Vascular Imaging and Quantification(Invited)

Liu Yijie, Wang Chuncheng^{**}, Meng Jia, Qian Shuhao, Zhou Lingxi,Chen Lingmei, Liu Zhiyi^{*}

College of Optical Science and Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, Zhejiang, China

Abstract In this study, we summarize the advancements in high-resolution vascular imaging technology and its applications in the biomedical field. In particular, we focus on quantitative characterization methods applicable to high-resolution vascular images. The quantification process of vascular images generally comprises three main steps: image preprocessing, vascular image reconstruction and quantitative characterization acquisition, and statistical analysis of quantitative parameters. We provide a detailed explanation of the algorithm pipeline, accuracy assessment, and potential optimization directions for the methods employed in each step. Furthermore, we explore the significance of extracting biological information from various vascular and blood parameters for clinical reference. We also discuss the robustness of multiparametric models in distinguishing different stages of disease development within specific disease contexts. These advancements not only reflect the potential value of high-resolution vascular imaging technology and the application of quantitative characterizations but also provide new insights into their promising prospects for advancing fundamental biomedical research and clinical diagnosis.

Key words medical and biological imaging; high-resolution imaging; angiography; tomographic image processing; quantitative characterization; parametric analysis

1 引言

高分辨血管成像技术具有重要的应用价值, 可以为各种血管疾病的监测、诊断和治疗提供关键支持。虽然已有多种影像学技术实现临床应用, 但传统的血管成像技术由于分辨率的限制, 且往往聚焦于血管的强度成像, 难以清晰显示部分微小结构, 也无法做到对血管形态特征的提取和动态监测, 给血管疾病的早期

诊断和准确评估造成了较大困难。而高分辨血管成像技术不仅能够提高影像的分辨率, 而且能够增加成像的对比度, 清晰地显示微小的血管结构和病变情况。不仅如此, 高分辨成像意味着更加清晰的血管细节, 这为定量提取微小血管的形态、血管的密度、血管周围的组织形态和三维的血管结构甚至血液动力学等信息提供了丰富的数据基础, 在基础研究和临床诊疗中具有更突出的优势。

收稿日期: 2023-09-15; 修回日期: 2023-11-18; 录用日期: 2023-12-11; 网络首发日期: 2023-12-25

基金项目: 浙江省自然科学基金(LR20F050001)、国家自然科学基金(62275232)、国家重点研发计划(2019YFE0113700)

通信作者: *liuzhiyi07@zju.edu.cn; **duke_otter@zju.edu.cn

现有的高分辨血管成像手段已经在临床上得到了广泛应用。光学相干断层扫描血管造影(OCTA)技术可以实现对微小血管的非侵入式成像,在眼科疾病的临床诊疗中发挥了重要作用,辅助医生实施青光眼、糖尿病视网膜病变和黄斑变性等诸多疾病的筛查和诊断^[1]。近红外二区(NIR-II)血管成像技术作为一种新兴的血管成像技术,对肿瘤^[2]、癌症^[3]、体内血管^[4]、皮肤病^[5]的临床诊疗手段有十分积极的指导意义。此外,多光子荧光显微技术在分子特异性方面具有优势,已广泛应用于血管壁的结构、血管周围组织环境和血流动力学等动物和人体血管的形态和功能的研究。随着激光散斑血流成像、超分辨超声和光声成像等成像方法的完善和发展,高分辨血管成像在无标记、突破声学衍射极限和大深度成像等方面也得到了进一步拓展。高分辨血管成像技术提供了更加丰富的血管信息,促进了血管分割、图像配准和异常检测等图像处理算法的发展,从而大大提高了血管类疾病相关研究的精度与效率。

本文首先介绍了各项高分辨血管成像技术的研究进展,详细阐述了现有技术在生物医学领域的应用场景及研究意义。基于高分辨血管成像结果,进一步探讨了从图像噪声和伪影误差的预处理到不同血管特征

量化方法的全流程,并评估了算法的应用可行性。最后展望了高分辨血管成像技术及相关定量方法在未来潜在的发展方向。

2 高分辨血管成像的技术手段

高分辨血管成像的技术手段多种多样,主要关注 6 种成像技术:OCTA 技术、NIR-II 血管成像技术、多光子荧光显微(MPEF)技术、激光散斑血流成像(LSI)技术、超分辨超声成像技术和光声成像(PAM)技术。

2.1 OCTA 技术

OCTA 技术的发展历久弥新。在 20 世纪 90 年代,时域 OCT 技术应用于血管成像领域,首次实现了视网膜结构的非侵入式可视化成像^[6]。由于早期的成像结果存在大量伪影,随后的技术优化集中于开发图像处理技术,以提高成像质量和消除伪影。在 2006 年,谱域 OCT 技术的引入使获取的视网膜结构性图像更加清晰^[7],但 OCT 技术得到的图片仍然无法揭示血管的功能性信息。随后,新发展的 OCTA 技术通过帧间运动对比,实现了非侵入式视网膜血流信息的可视化^[8]。如图 1(a)所示,OCTA 可在几秒钟内生成血管图像,能够同时显示血管的结构和血流信息^[9],对视网

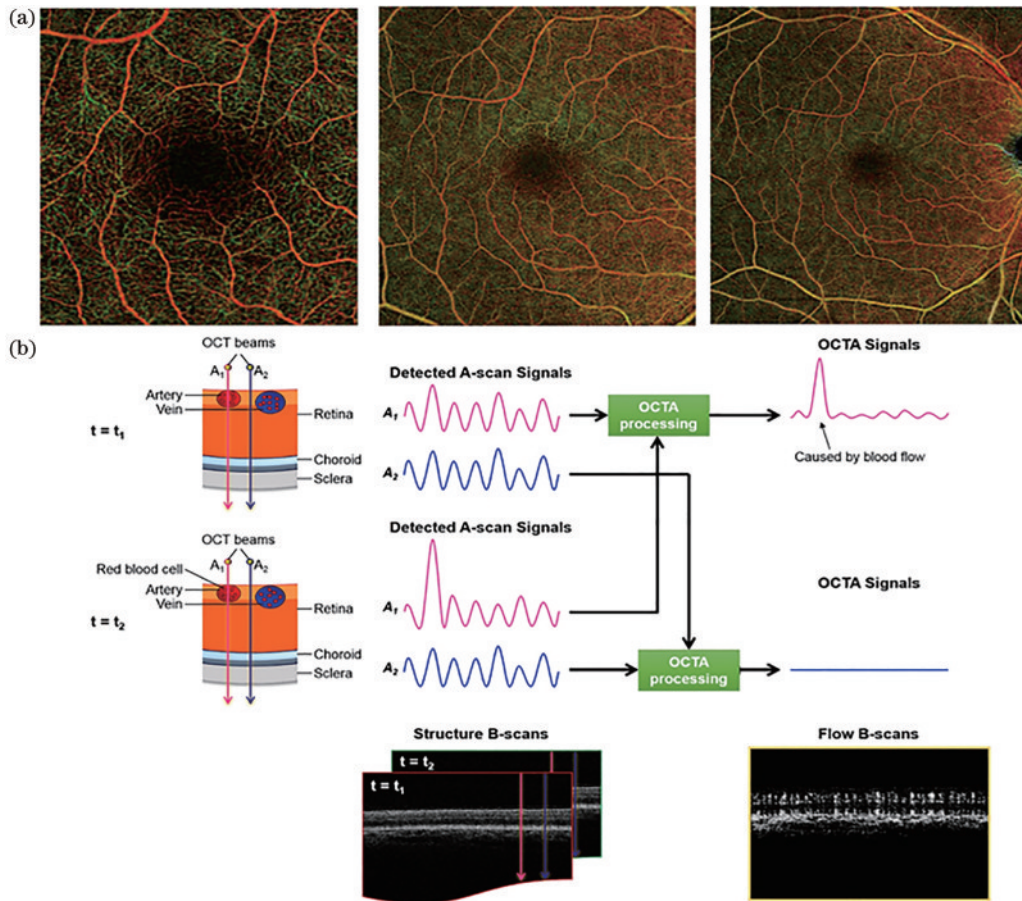


图 1 OCTA 技术方案和成像结果^[9]。(a) 不同视场的伪彩色 OCTA 图像(3 mm×3 mm、6 mm×6 mm 和 8 mm×8 mm);(b) OCTA 扫描方法和信号处理流程

Fig. 1 OCTA scheme and imaging results^[9]. (a) Pseudo color OCTA images with different fields-of-view of 3 mm×3 mm, 6 mm×6 mm, and 8 mm×8 mm; (b) demonstration of OCTA scanning method and signal processing

膜血管性疾病的科研和临床应用具有广泛适用性。

OCT 通过检测参考镜反射的光与生物样本散射的光之间形成的干涉信号来获得深层组织反射率特征,通过比较同一截面上连续 OCT 的 B 扫描和 OCT 的去相关信号来构建血流图像。来自不同深度的一系列回波在轴向上形成强度分布(A 扫描),并通过横向扫描 OCT 光束来组合光学横截面(B 扫描)。OCTA 技术利用运动颗粒引起 OCT 信号的改变对血流进行成像,基于血管中的红细胞对光的传播产生干涉的原理,对同一横断面进行重复扫描(B 扫描),通过对比两个时间点 OCT 图像中的光学信号变化,来将运动的血细胞从静止眼球中提取出来,进而得到血流和血管的动态信息;重复 B 扫描之间的运动位点,即可呈现视网膜血管中的红细胞运动。视网膜成像 OCTA 的具体技术流程如图 1(b)所示,在 t_1 时刻,两束 OCT 光束入射到视网膜组织上,光束 A_1 (红色)照射视网膜动脉,而光束 A_2 (蓝色)照射邻近的静态神经感觉视网膜组织。之后每个光束都被反向散射并生成 A 扫描信号。类似地,在 t_2 时刻执行另一次扫描,光束 A_1 的入射光与移动的红细胞的相互作用导致光束 A_1 的 OCT 信号发生更大的变化;对这些信号进行平均,即可生成复合 OCTA 信号。图 1(b)的右下角显示了 B 扫描反映的血流信息^[9]。

目前已经发展出了基于相位信号的 OCTA 技术,包括基于多普勒的 OCT、频域 OCT 和相位方差 OCTA 技术等;除此之外,还有基于强度信号的 OCTA 技术,包括散斑方差 OCT、相关映射 OCT 和分谱幅度去相关血管造影(SSADA)技术等;还有一类复杂信号 OCTA 技术,包括光学微血管造影(OMAG)技术、强度/相位复合 OCT 及基于虚部的相关映射 OCT 等^[10-16]。OCT 的横向和纵向分辨率都受衍射极限的影响,一般在微米量级,而成像深度为毫米级。Fingler

等^[11]利用频域 OCT 的运动对比技术,实现了斑马鱼血管系统的可视化,之后也成功地在小鼠的视网膜和脉络膜中获得了高分辨图像。随后,这一技术拓展到了人眼视网膜成像领域,实现了对年龄相关视网膜病变、黄斑变性和非增殖性糖尿病视网膜病变等视网膜疾病患处的高分辨成像^[1]。B 扫描帧间对比的应用使得临床上能够获得更广泛的血流速度和流向信息。张子艺等^[17]通过将 OCTA 系统光路和显微镜助手镜成像光路耦合,设计了一种新的光学相干血流造影系统(iOCTA)。当谱域 OCT 与手术显微镜同步聚焦时,在手术显微镜端可以实现理论横向分辨率为 $13.4 \mu\text{m}$ 的三维血流灌注成像,并在术中活体兔眼的场景中实现了验证,有望在临床上实现对术中眼底血流灌注状态的实时监测,并为外科医生提供术中参考信息。近年来,OCTA 技术不断在采集速率和图像处理等方面获得了新的进展,已广泛应用于更为复杂的心脑血管系统、皮肤血管系统等科学研究和临床应用场景。

2.2 NIR-II 血管成像技术

近红外波长范围内存在“窗口效应”现象:生物组织对这一波段的光的吸收和散射较低,可以实现对组织内高分辨、大深度的成像。传统的近红外波长(NIR-I, 650~950 nm)受生物体内水的吸收和散射影响较小,在成像时穿透力比可见光更大,是第一个生物窗口;但 NIR-I 荧光生物成像仍然受到组织自发荧光(背景噪声)的干扰,且光子散射效应也会引入干扰噪声^[18]。而近红外二区(NIR-II, 1000~1700 nm)^[19-20]作为激发光源对生物组织进行成像时,可以显著提高生物成像的信噪比,在毫米深度获得微米级分辨率,成为超越了 NIR-I 荧光成像性能的第二生物窗口。图 2(a)呈现了 NIR-I 和 NIR-II 窗口在不同生物组织中的特性,显示出 NIR-II 窗口相对于 NIR-I 窗口的卓越性能。除了激发光源,荧光生物成像的高选择性需要作为探

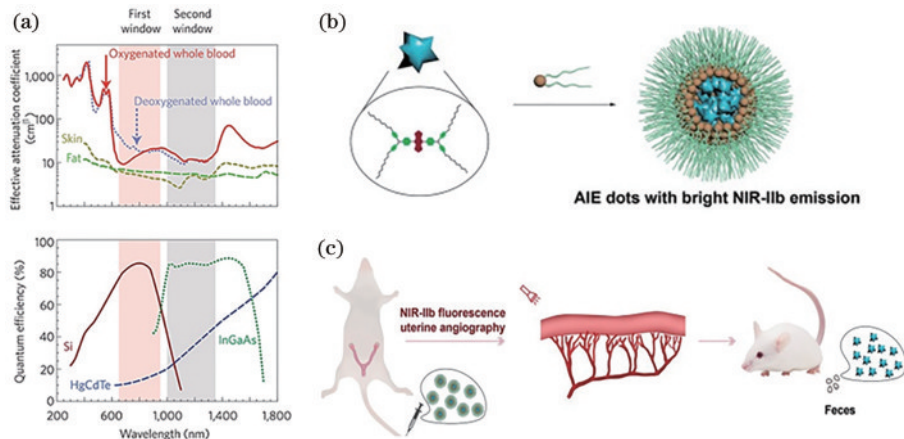


图 2 近红外二区血管造影技术。(a) 红外窗口的有效衰减系数和量子效率曲线^[23]; (b) 聚乙二醇化的 AIE 探针^[27]; (c) 小鼠子宫血管 NIR-IIb 荧光造影^[27]

Fig. 2 NIR-II angiography technology. (a) Effective attenuation coefficient and quantum efficiency curves of the NIR-II window^[23]; (b) AIE dots PEGylation^[27]; (c) mice uterine NIR-IIb fluorescence angiography^[27]

针的功能/靶向造影剂来实现。碳纳米管、Ag₂S 量子点、有机小分子染料和 AIEgens 等 NIR-II 荧光探针的研究进展为近红外二区血管成像提供了更多的可能^[21-24]。这些探针在成像时表现出信号增强的活跃状态,有利于高对比度和高分辨率的长时程生物成像。

NIR-II 血管成像技术对有机外源造影剂的生物相容性、亮度和光稳定性提出了较高要求。Li 等^[25]设计了小分子染料结构,利用 NIR-II 荧光广视野显微镜实现了对脑静脉血流速度变化的清晰记录。Guo 等^[26]构建了一个非侵入性成像和定量表征系统,该系统适用于对大脑皮层血管的在体成像,在 NIR-II 光源对新型共轭聚合物纳米粒子(CP NPs)的激发下,可在 600 μm 深度以 23 μm 的空间分辨率对血流和脑血管系统进行成像。如图 2(b)和图 2(c)所示,Yu 等^[27]对 AIE 分子进行聚乙二醇化处理,生成了生物相容性良好的 NIR-IIb 荧光成像探针(OTPA-BBT),通过宫腔灌注的方式,首次进行了对小鼠子宫和子宫血管的实时造影,以 180 μm 的分辨率观察到了子宫的形态和蠕动。

2.3 多光子荧光显微血管成像技术

MPEF 成像技术是一种常用的高分辨非线性显微成像技术,可用于观察生物组织中的血管结构和血流动态。在多光子显微镜中,两个或多个光子几乎同时被一个荧光分子吸收,使分子处于激发态并发射荧光。多光子过程的发生概率随着光子密度增加而增加,因此只有在聚焦激光光斑的焦点附近才会发生多光子荧光过程,同时抑制了散射过程,从而为获得高分辨率图像提供了可能,这通常可以实现亚微米级横向分辨率成像,横向分辨率比轴向分辨率高 2 到 3 倍。

多光子荧光显微血管成像技术在生物医学领域得到了广泛应用。已报道的双光子激光扫描显微(TPLSM)技术分别在离体小动物和在体的动脉粥样硬化临床前研究、血管壁细胞外基质结构的可视化上取得了成功应用,实现了在病变进展过程中对血管壁成分和结构重塑过程的观察^[28]。除了分辨率高以外,多光子荧光显微血管成像技术也可以方便地与多种成像技术结合,实现多模态成像。Francis 等^[29]将无标记双光子激发双色荧光显微成像与瞬态吸收显微镜(TAM)和受激拉曼散射(SRS)显微镜结合,实现了对不同年龄组鼠脑的血流动力学、血管结构、细胞密度和体内细胞特性的成像,为研究神经血管耦合、血脑屏障和神经退行性疾病提供了多模态定量成像方法。

2.4 激光散斑血流成像技术

LSI,也称激光散斑衬比成像(LSCI),是一种基于散斑图案模糊效应分析的无标记成像方法,通常使用穿透深度较大的红色可见光或近红外区域作为相干光源,相干光经过移动的红细胞后产生多普勒频移信号,对收集到的散射信号进行分析即可获得血流信息,具有视场大和分辨高的优点,在皮肤血管、视网膜血管和脑血管成像等场景得到广泛应用。

尽管激光散斑成像技术对动态血流变化有着高灵敏度,但成像结果往往也伴随着较高的噪声,且通常时空分辨率难以兼顾,一般为几微米至几十微米量级的空间分辨率和几十左右的帧率。Perez-Corona 等^[30]提出了一种空间方向的自适应方法计算原始图像的对比度,该方法在降低噪声的同时提高了图像的空间分辨率,但随着成像深度的增加,激光散斑成像的质量依然会变差。Lopez-Tiro 等^[31]建立了一种基于离散小波变换的方法来改善体外血管成像质量,同时优化了成像的“暴露时间”来改善血管图像的对比度,成功实现对皮下 510 μm 处血管的大深度成像。然而,常用的反射式激光散斑成像技术的信背比受静态组织的制约,且在人体皮肤研究中不能像动物一样开“手术窗”,无创条件下的成像效果仍不够理想。Li 等^[32]通过仿真和实验证明,与浅层表面成像相比,透射式方法对厚组织成像后可以获得比反射式方法更大的信背比,且使用近红外光将进一步提高成像质量。研究团队使用人体安全范围内的高能量密度的透射式激光散斑成像,该技术在脂肪乳构建组织模型 1 mm 深度处获取了高信背比的血流图像,并实现了对人手指和手掌皮下单根血管血流信息的成功定位。Lee 等^[33]使用包括激光散斑成像技术在内的多模成像系统,通过夹紧大鼠小肠中的血管来创建血流受限区域,监测手术中组织损伤和再生过程,根据器官的血液供应来确定预后恢复,充分发挥了无标记动态成像的优势。在未来,激光散斑成像技术将往更大深度、更快速度、更高分辨率、更优信噪比的方向发展,并将与其他成像方式结合进行融合成像,来获取生物体血管更加丰富的信息。

2.5 超分辨超声成像技术

超声成像是一种广泛应用于临床的医学影像技术,其成像分辨率随着成像波长的减小提高,而波长减小会导致吸收增加和成像深度受限,因此临床上超声成像的分辨率往往受限在声波衍射极限的百微米量级。超声成像分辨率的突破是受到了光激活定位显微(PALM)、随机光学重建显微(STORM)等光学超分辨显微原理的启发。Viessmann 等^[34]对乳胶管中稀释的微气泡溶液进行了超声成像,通过对空间上离散的多个微气泡进行质心算法定位,并将多帧图像中不同位置离散气泡的信号叠加到单个映射上,实现了分辨率仅受微气泡位置定位精度限制的成像,并实现对两个相接触的外径为 216 μm 纤维素管的分辨。Zheng 等^[35]将微气泡作为散射介质,使用谐波超声成像追踪了血管中运动微气泡的高帧率图像,成功得到 9 只活体大鼠皮下结肠肿瘤中的血液流速范围和大血管平均直径。微气泡作为一种声波强散射的点源介质,稀释后更容易被高频超声成像追踪,成为提高超声成像分辨率的常用造影剂^[36]。

近年来,随着超快超声定位显微(uULM)技术的发展,超声超分辨显微镜的成像能力得到不断提升。

Errico 等^[37]使用 uULM 捕捉惰性气体微气泡造影剂,以每秒超过 500 帧的速度,用时 150 s 获得全脑血管 75000 帧穿颅图像,实现了对鼠脑微血管 $8\ \mu\text{m}\times 10\ \mu\text{m}$ 分辨率的成像。虽然超快超声成像技术可以提高超分辨率成像的速度,但仍然需要大量的时间帧,时间分辨率依然较低。Yu 等^[38]提出了一种新的图像处理方法,首先使用反卷积定位技术减少数据采集时间,然后使用基于时空帧间相关性(STIC)的数据采集技术补偿运动,从而提高时间分辨率。该方法在兔动脉粥样硬化模型的血管成像中得到了应用,可识别直径为 $41\ \mu\text{m}$ 的微血管,同时优化了时间效率。Demené 等^[39]使用超快超声定位显微镜,在对成年人注射直径为 $2\sim 9\ \mu\text{m}$ 的惰性气体微气泡溶液后进行穿颅成像,获得 12 cm 深度和 $25\ \mu\text{m}$ 空间分辨率的脑血管图像,实现了对患者小动脉瘤中的血液涡流动力学参数的量化。

2.6 光声成像技术

PAM 技术的原理为光致超声效应,组织在吸收脉冲或强度调制的连续激光后,受快速热膨胀效应影响产生超声波,该超声波作为高分辨成像信号,成像技术同时具备光学成像的高对比度特性和超声成像的高穿透深度特性。超声波在组织中的散射较光学信号弱 $2\sim 3$ 个数量级,因此光声成像适用于软骨等声学特性均匀但光学性能不均匀的组织,横向分辨率可达几十微米至几百微米。

Wray 等^[40]提出了一种光声计算机断层扫描(PACT)系统,该系统实现了对人体四肢血管的高时空分辨率大视场大深度成像,可在 15 s 内完成对三维血管图像的采集,每个横截面的采集时间约为 $100\ \mu\text{s}$,在减少运动模糊的同时实现了对心跳引起的动脉震颤的检测。这种无创方法有望为血管疾病的检测和血管健康的监测提供支持。Lin 等^[41]将这一技术发展为单屏息光声计算机断层扫描(SBH-PACT)无标记非侵入高时空分辨率成像系统,通过对 SBH-PACT 成像结果在血管密度、形态和分布特征方面不规则性的分析,准确地实现了对新辅助化疗(NAC)用于乳腺癌的预后改善状况的评估,成像的可靠性和预后判断的准确性分别由对比度增强核磁共振成像和组织病理学诊断证实。

在将来,环境噪声的抑制、时空分辨率的进一步提高、成像深度的进一步增加、大深度成像场景下信噪比和信背比的增加等发展方向,将成为高分辨血管成像技术的改善方向。而多种光学设备的集成化、多模态成像在临床上的融合应用,将在提高成像速度的同时,提高对跨尺度成像目标信息提取的效率,从而进一步扩大高分辨血管成像技术在基础研究和临床诊疗中的应用范围。

3 血管图像的定量方法

3.1 血管形态学的处理手段

3.1.1 图像预处理:噪声伪影去除与血管分割

在高分辨血管成像过程中,样本组织的整体迁移、

血管分层投影和血管分割等问题都会在图片中造成伪影,从而影响后续的量化和临床医生的诊断。其中,样本组织整体迁移的运动伪影是不可避免的,特别是在微小血管结构中的运动伪影,对结构重建产生的影响较大。Jonathan 等^[13]提出了从 OCT 强度图像构建微循环形态的相关性映射方法,通过增加相关映射的窗口大小来获得更高信噪比(SNR);但这种相关映射光学相干断层扫描(cmOCT)方法在应用的同时,会带来图像模糊和细小血管图像遗漏的副作用。为了解决这一问题,Chen 等^[42]提出了一种基于虚部的相关映射 OCT 来重建血管图像,该方法同时提高了血流图像质量和对微小血管检测的灵敏度。Fechtig 等^[43]利用线场平行扫描源成像(LPSI)技术将等效 A 扫描速率提高到 1 MHz,实现了线场 OCT 模式的高灵敏度快速活体成像,但高速成像在减少伪影的同时,也会引起血管信号对比度的下降。此外,深度学习辅助的图像处理方法也常用于消除运动伪影。Li 等^[44]提出了一种利用深度神经网络的方法,其包括两个子网:第一个子网用于区分 B 扫描图像中的运动损坏和体积数据集,进而去除成像结果中正面最大强度投影包含的运动伪影;第二个子网也称为“修复神经网络”,用于恢复被破坏的血管网络。通过两个子网络,Li 等最终成功实现了较好的运动伪影消除效果。除此之外,Li 团队^[45-46]推导出了去相关(ID)与逆信噪比(iSNR)的普适性渐近线性关系,在 iSNR 和 ID 空间中显式计算静态体素和噪声体素的总体分布,提出了基于信噪比倒数-去相关系数(decorrelation)特征空间的信噪比自适应算法,使用信噪比自适应算法来识别动态流,称为 ID-OCTA。Yang 等^[47]将这种方法应用于鲜红斑痣血管的研究,首先生成人体皮肤结构强度图像的截面,然后通过计算连续横截面 OCT 信号的变化得到去相关图像,从而得到标识为红色区域的动态流量区域,如图 3(a)所示。进一步根据多元时间序列模型导出的逆信噪比和去相关之间的渐近关系,得到图 3(b)所示的红色分类线,将 ID 空间分为两部分:红线以下的部分为静态/噪声信号,例如静态组织和空气;红线以上部分为动态信号,如动态流量。这样就得到了相应的三维 ID-OCTA 图像及其投影。

OCT 在成像时,血管内移动红细胞的动态散射会在深层血管丛上投影,造成尾部伪影,遮蔽了深层的毛细血管,为定量解释带来了困难。这种尾部伪影可以通过提取浅层信号或者比较 A 扫描帧间信号得到消除。在 2017 年,Baran 等^[48]提出了一种简单的图像处理算法,根据来自分割层信号的对数阈值创建自适应掩模,从更深层中减去第二层的 OCTA 图像,再将更深层的图像与掩模相乘,可以达到抑制更深皮质层尾部伪影的效果。在 2020 年,Choi 等^[49]提出了均值减法,对于每一次 A 扫描,统计 A 线上各个像素的信号之和,作归一化处理后与权重因子相乘,即可将伪影从

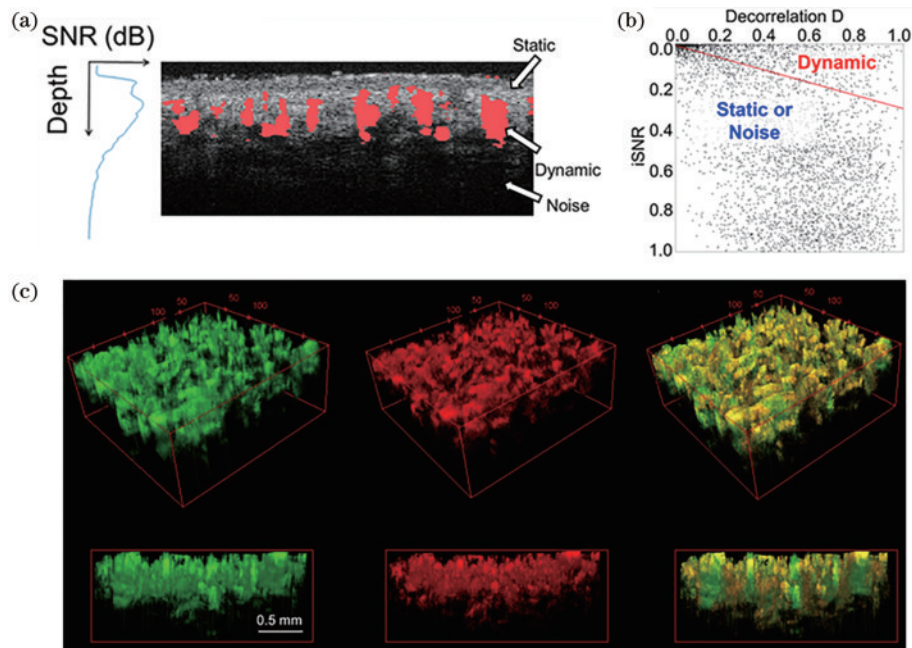


图3 ID-OCTA 成像方案^[47]。(a) 标记了不同信号的 OCT 强度横截面;(b) 带有分类线的 ID 空间映射;(c) 利用均值减法矫正尾部伪影前后的图像

Fig. 3 Schematic of ID-OCTA^[47]. (a) Identified signals in ID-OCT images; (b) ID space mapping with classification line; (c) OCTA images before and after correcting tail artifacts using mean subtraction method

原始信号中减去。Yang 等^[47]通过使用均值减法,计算每条 A 线上像素加权总和,实现了对鲜红斑痣 OCT 图像中尾部伪影的去除,效果如图 3(c) 所示。

还有一种血管分割误差造成的伪影,常见于图像处理过程中。一般而言,常使用机器学习的方法,包括图像滤波器处理、模型统计分割和数据集训练等手段减少 OCTA 图像分割造成的伪影。2020 年, Ma 等^[50]报道了开源共享的 OCTA 成像数据集 ROSE,提出了卷积训练模型 OCTA-net,该模型可以实现对厚血管和薄血管的分别检测,并在 OCTA 图像的分割中体现出了良好的性能。2017 年, Eladawi 等^[51]使用了广义高斯-马尔可夫随机场(GGMRF)模型来降低噪声和提高 OCTA 图像的对比度;进一步提出了一种马尔可夫-吉布斯随机场(MGRF)模型,分割视网膜血管与其他背景组织。其基本流程如图 4 所示:在输入浅层和深层视网膜血管图像后,对图像分别使用局域动态直方图均衡化(RDHE)和 GGMRF 模型作预处理,以减少噪声和改善对比度;接着使用 3 个分割模型进行初始分割;最终经过连通性分析等方法的处理,得到输出的分割结果。

尽管使用近红外二区光源可以实现大深度、高分辨、高信噪比的血管成像,但得到的血管图像往往容易受到器官和大块组织的影响而产生噪声,加上血管信号复杂重叠的特点,兼顾大血管区域和微小血管的成像成为难点。相应地,采用常规方法分割这类血管图像时存在诸多弊端。已经有报道使用改进的 Hessian 滤波器实现血管的查找分割^[52-54]。Hao 等^[55]设计了值

域多尺度血管增强和分数阶微分算法,该算法在增强弱信号的毛细血管区域亮度的同时,降低了块状器官和组织的亮度,从而显著减少了背景组织和器官引起的噪声,其各步骤的分割效果如图 5 所示。

3.1.2 形态学基础上的血管重建与骨架化

在使用分割算法对血管进行识别和提取的过程中,会难以避免地破坏部分微小血管结构的完整性,从而影响后续定量分析的精准度。因此需要根据血管的形态特点实现断裂区域的连接,以确保血管结构特征的完整性。例如, Hao 等^[55]根据管状形态的特点,在 NIR-II 二维图像内,参考像素值的微分和连通区域求得质心与周边区域的距离,利用腐蚀算法实现血管的联通。Du 等^[56]将血管系统视为一个树状整体,以血管的几何骨架为图形的边,以血管的叶节点和分叉节点为图形的顶点,根据局部区域树状结构的特征重新连接血管段,并使用深度优先搜索(DFS)算法来描绘视网膜血管系统的整体几何形状。

与二维空间相比,三维血管图像提供了更多的深度信息,因此在实际应用中,基于体绘制技术的三维 OCTA 血管图像的可视化,有助于临床医生观察微血管的变化。但由于三维微血管网络在二维投影中的叠加效应,三维微血管细微的变化很容易在二维投影中被掩盖,因此叠加效应的消除就变得尤为重要。Zhang 等^[57]先后利用曲波去噪和最佳定向通量(OOF)滤波的方法,提取了三维微血管网络的结构;然后基于提取结果,建立了一个全面的三维 OCTA 微血管形状重构和分析系统,构建了自动化、大规模的三维 OCTA

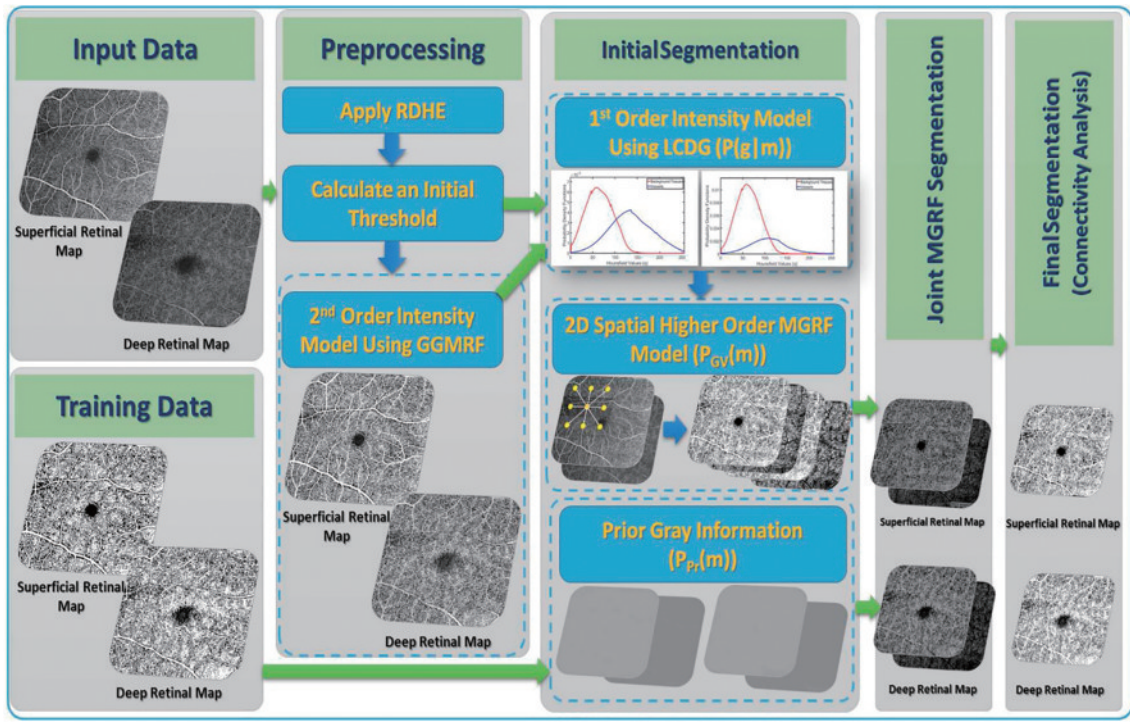


图 4 基于 OCTA 扫描结果的视网膜血管图像分割系统^[51]

Fig. 4 Segmentation system for retinal blood vessels images based on OCTA scanning^[51]

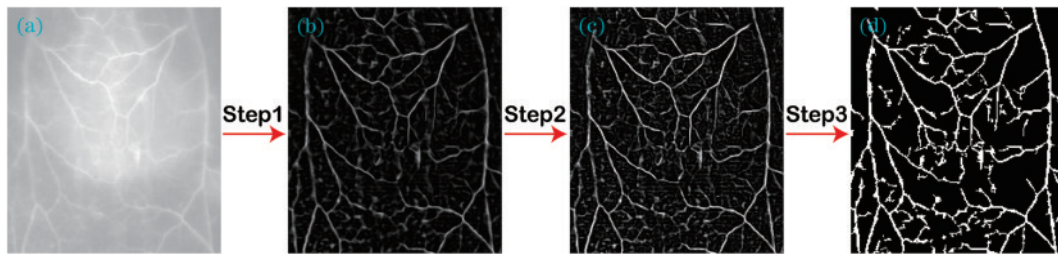


图 5 血管提取主要步骤^[55]。(a) 原始图像；(b) 多尺度血管增强结果；(c) 分数阶微分处理结果；(d) 血管提取结果

Fig. 5 Illustrated major steps of vessel extraction^[55]. (a) Original image; (b) vessel map after multi-scale vessel enhancement; (c) output of fractional differential process; (d) final extracted vessel map

图像血管的提取方法,具体通过 Laplace-Beltrami(LB)本征投影提取微血管区域的畸变信息。接下来对所提取的特征进行大血管和小毛细血管分类,以进一步提高分析精度,最终实现对整个微血管网络的量化的自动化形态分析,从而为眼科医生提供更加丰富的临床信息。图 6(a)~(c)分别展示了正常组、重度非增生性视网膜病变组和增生性视网膜病变组的 LB 本征投影和微血管分割效果,并对小毛细血管、所有血管的网格面积和两者的面积比例进行了计算。

3.1.3 血管图像的整体形态学分析

高分辨成像技术使得三维血管图像的快速获得成为可能,为皮肤病、心脑血管、视网膜疾病等诸多血管疾病的临床诊疗提供了数据基础。相应地,血管图像的处理方法也从二维拓展到了三维,迄今已有诸多血管表征参量的定义和算法报道。对于血管信息的表征,已经有血管空间取向和空间排列等分布特征参量,以及用于分析血管形态特征的血管骨架密度(SD^[58]或

VLD^[59])、分形维数(FD)^[60]、血管直径^[61]和卷曲程度^[62]等参量。描述同一特征的多个参量可能只有细微的差别;从一种定义出发,也可能引申出不同的参量。尽管如此,目前对血管特定特征的获取大多仍停留在对血管图像的整体分析。

分布特征方面,为了计算血管密度(VD),Kim 等^[58]使用半自动化算法,首先将图像二值化,然后通过全局白色像素总和的平方与全局像素的平方之比来定义血管密度。对表征结果取平方是一种定量过程中常用的处理方法,符合二维图像的平面性特征。

形态特征方面, Kim 等^[58]用一种简单的方法定义了血管骨架密度(SD):首先提取血管图像的外部轮廓作为骨架,然后用骨架区域白色像素总和(即血管长度的一维测量)与全局像素的平方之比表示血管的骨架密度。 Ong 等^[59]使用了类似的方法定义血管骨架密度(VLD),并将其作为从背景中提取血管信号的重要参考。FD 可以通过使用基于骨架图像的盒计数方法得

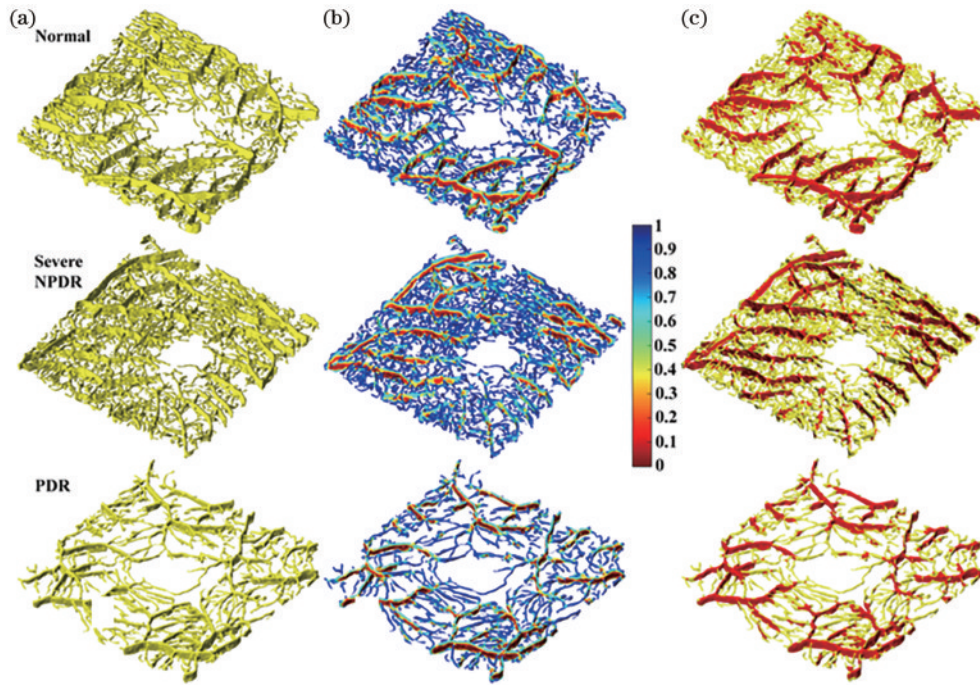


图6 不同组别视网膜微血管三维形状建模与数据分析^[57]。(a) 3D血管网格表面;(b) 血管面积畸变率图;(c) 不同尺寸血管的分类结果

Fig. 6 Examples on microvasculature segmentation and reconstruction of different groups^[57]. (a) 3D vessel mesh surfaces; (b) vessel area distortion ratio maps; (c) classification results based on vessel size

到计算,用来从分叉的角度表征血管网络的复杂程度:分形维数值越大,代表图像中血管的分叉越多^[58, 60]。此外,血管直径也是生理学与病理学的重要指标,可以先用边缘检测提取血管通道的轮廓,进而提取血管骨架和血管外缘轮廓,最后计算血管骨架与骨架两侧轮廓之间径向距离之和,即为血管直径的估计值^[58, 61]。这种寻找最小距离后进行加运算的操作,是一种估计血管直径的经典思路。

血管的弯曲度也是一个重要的形态特征参量。与其他纤维状结构弯曲度的定义相似^[63],最初血管的弯曲度定义较为简单,仅用血管的长度和血管两端之间的直线距离之比来表示。但这一定义不够准确,一段血管内多次弯曲和平滑弯曲的比值很有可能相近。为了更精确地定义血管的弯曲程度,可以用斜率变化来反映血管的弯曲度变化,Khansari等^[62]用血管骨架的切线与中心线的相对角度变化率来表示血管的弯曲度,Turior等^[64]在定义弯曲度时对所涉及的图像区域进行了拓展。这些方法提高了表征局部血管实际弯曲状况的准确性。

此外,在成像过程中存在着一些动态特征参量。例如使用近红外二区的光源成像时,荧光染料分子具有良好的示踪作用,因此根据不同时刻荧光染料分子在血管中的位置对比,计算像素移动距离与移动时间的比值,就可以粗略测算血流速率。

3.2 像素/体素级血管参数定量表征

除了关于血管图像的整体形态学处理方法外,还

有一些算法直接在二维像素或三维体素水平上对血管图像进行分析计算。这类算法不仅使图像信息损失更少,而且其在小尺度下进行直接计算的特性提升了定量表征的精度,在定量表征结果的可视化方面也更为直观。这些优势使像素/体素级血管参数定量算法成为未来血管图像定量表征的重要发展趋势。

像素/体素级血管参数定量表征方法近年来发展迅速。基于Quinn等^[65]提出的纤维状结构二维矢量加权求和算法,Liu团队进一步定义了空间取向^[66]、空间有序度^[67]、局部密度^[68]、厚度^[69]和波纹度(paWav)^[70]等多个参量和相应的表征算法,用于定量分析纤维状生物组织结构的分布特点和形态特点,适用于包括血管在内的各类纤维状生物组织成像。多种新定义的定量参数为基于血管图像的疾病特征模型建立和临床诊疗评估提供了互补的视角和强有力的支撑^[71]。

3.2.1 空间取向

空间取向是像素/体素级血管参数定量表征方法中最基础的参量。在二维空间中,空间取向用方位角 θ 来描述。如图7(a)所示,位于中心的斜线代表任意纤维,其与 x 方向的夹角定义为方位角 θ ,取值范围为 $0^\circ \sim 180^\circ$ 。在三维空间中,除了方位角 θ 外,还需要有极角 φ 描述空间取向,如图7(b)所示,对于三维空间中的任一纤维(立方体左上角至中心的直线),其方位角 θ 定义为其在 xy 平面的投影与 x 方向的夹角,而极角 φ 则定义为该纤维与 $-z$ 方向的夹角。其中, θ 与 φ 的取值范围均为 $0^\circ \sim 180^\circ$ 。图7(c)展示了权重矢量求和法

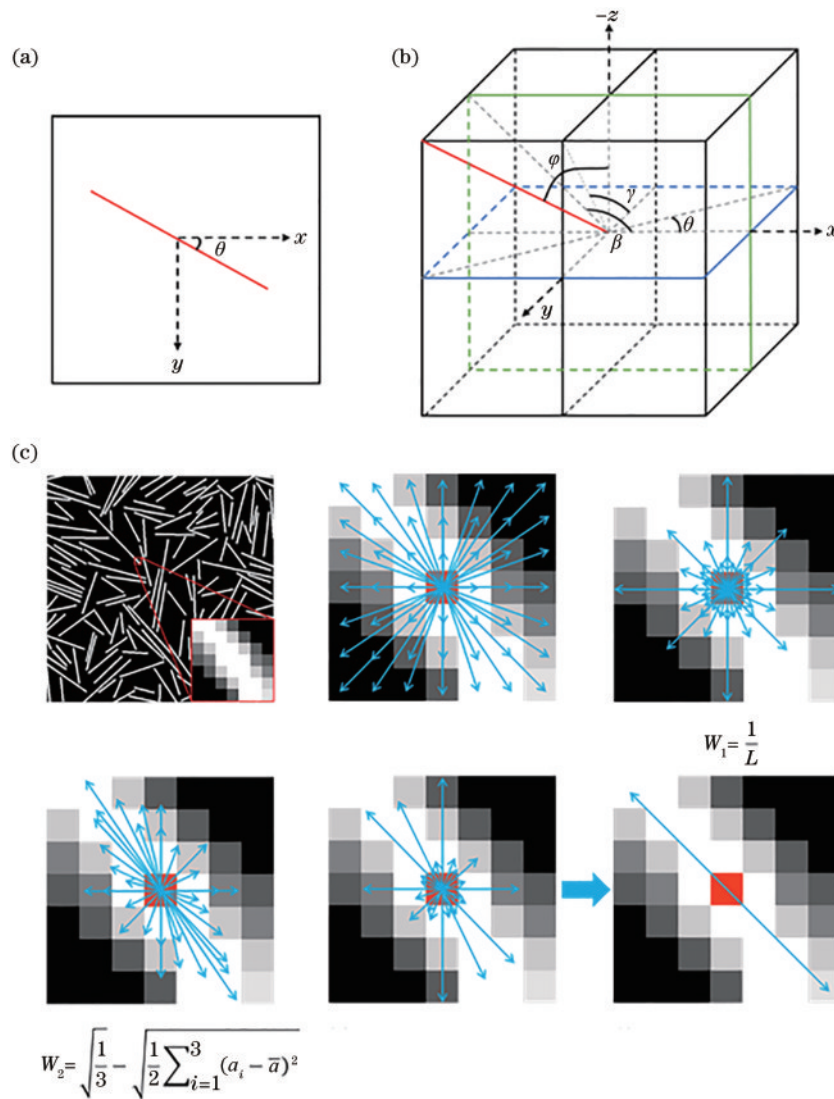


图 7 空间取向的定义和权重矢量求和算法。(a) 二维平面取向定义；(b) 三维空间取向定义；(c) 空间取向的权重矢量求和算法
 Fig. 7 Definition of spatial orientation and weighted vector summation algorithm. (a) Defined orientation within 2D plane; (b) defined orientation in 3D space; (c) weighted vector summation algorithm for spatial orientation quantification

的思路:首先对纤维状结构上任一像素点设定窗口,窗口内的每一个像素到中心像素都构成一个矢量;为矢量赋予矢量长度和方向涨落强度的两重权重因子,再对所有赋予权重的矢量求和,所得的值即定义为中心像素的空间取向。权重矢量求和法可以计算方位角 θ ,而极角 φ 的直接计算难度较大,可以进行转换计算^[66],表达式为

$$\tan^2 \varphi = \frac{1}{\tan^2 \beta} + \frac{1}{\tan^2 \gamma}, \quad (1)$$

式中: φ 为极角;方位角 β 与 γ 分别为纤维在 xz 平面的投影与 x 轴的夹角和在 yz 平面的投影与 $-y$ 轴的夹角。

空间取向不仅是最常用的表征参量之一,而且是评估血管排列状况的基础。现有的权重矢量求和算法通常预设纤维状结构形态相近,因此采用固定的窗口尺寸对二维或三维图像进行全局扫描,最佳窗口尺寸

选择为纤维直径的 2 倍至 4 倍。但由于三维血管图像包含的信息更加丰富,针对脑血管等具有复杂结构的生物组织,如果仍然使用固定窗口尺寸对图像进行处理,可能会由于窗口尺寸过小导致欠采样,或者由于窗口尺寸过大造成邻域污染,从而影响取向表征的精度。为了解决这一问题,Meng 等^[72]对三维权重矢量求和算法作了进一步的改进,提出了窗口优化(WO)方法。在获得图 8(a)所示的小鼠脑血管的图像后,首先计算血管的厚度信息;进而根据厚度信息自动确定每个像素的窗口大小(虚线框),并将最佳窗口尺寸值作为参数输入权重矢量求和算法,如图 8(b)所示,从而显著提高血管空间取向像素级图谱的精度。Meng 等^[72]分别在二维和三维水平仿真测试了算法的精准度。以二维仿真测试为例,如图 8(c)所示,首先生成不同直径的仿真纤维的二维图像,并记录它们空间取向的真值,之后对比了固定窗口和 WO 方法的计算精度。从

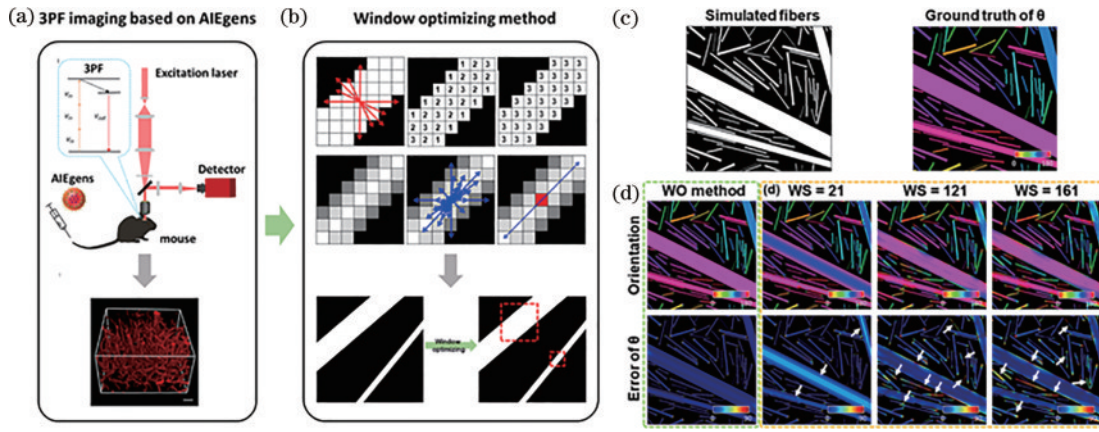


图 8 窗口优化方法的成像、表征和仿真^[72]。(a) 小鼠脑血管三光子显微成像；(b) 基于厚度信息和窗口优化方法的权重矢量求和算法概要；(c) 仿真纤维及方向真值；(d) 表征精度对比

Fig. 8 Schematic of imaging, quantification, and simulation of WO method^[72]. (a) 3PEF imaging of cerebral vasculature; (b) scheme of weighted vector summation algorithm based on thickness information and WO method; (c) simulated fiber image with ground truth of fiber orientation; (d) comparison of characterization accuracy

图 8(d)可以看出, WO 方法计算得到的空间取向非常接近基准真值, 而固定窗口的计算误差较大, 难以兼顾大尺寸跨度的纤维状结构表征的准确性。仿真结果表明, WO 方法有望显著提高对血管空间取向的精准表征水平。

3.2.2 分布特征: 方向方差和局部密度

2017 年, Liu 等^[67]基于空间取向参量, 延伸出了表征纤维状结构排列有序程度的参量, 命名为“三维方向方差”。三维方向方差可以在不同的窗口尺寸下得到分析, 以适应不同表征对象的尺寸。因此, 该算法对尺寸跨度大的血管具有极高的适应性: 既可以反映局部范围内细血管间的有序程度, 又可以反映全局范围内粗血管的排列规律。该参量的值在 0 到 1 之间, 当其值接近于 0 时, 表明血管的空间排列趋向于整齐一致; 当其值接近于 1 时, 表明血管的空间排列趋向于无规律的杂乱。在三维空间中, 方向方差定义为

$$V_{3D} = 1 - \bar{R}_{3D}, \quad (2)$$

其中,

$$\bar{R}_{3D} = 1 - \sqrt{C_{3D}^a + S_{3D}^a + Z_{3D}^a}, \quad (3)$$

$$C_{3D}^a = (1/n) \sum_{j=1}^n (b_j / \sqrt{1 + b_j^2}) \cos(2\theta_j), \quad (4)$$

$$S_{3D}^a = (1/n) \sum_{j=1}^n (b_j / \sqrt{1 + b_j^2}) \sin(2\theta_j), \quad (5)$$

$$Z_{3D}^a = (1/n) \sum_{j=1}^n (V_{sl} / \sqrt{1 + b_j^2}), \quad (6)$$

$$b_j = \sqrt{\tan^{-2}(2\beta_j) + \tan^{-2}(2\gamma_j)}, \quad (7)$$

$$V_{sl} = (-1) \cdot (\varphi - 90^\circ) / |\varphi - 90^\circ|, \quad (8)$$

式中: θ_j 、 β_j 和 γ_j 分别为第 j 个体素的 θ 角、 β 角和 γ 角; 上标 a 表示所使用的值为轴向角。

2022 年, Qian 等^[68]提出了一种适用于表征纤维状结构局部密度的定义和计算方法; Yang 等^[47]在 2023 年将其成功运用于血管局域分布情况的定量表征。具体而言, 首先对血管图像进行二值化处理, 然后

对每一个像素选择一个窗口, 计算窗口内表示血管的像素点数与窗口内的总像素数的比值, 最后将这个值赋给窗口中心的像素点。这一方法可以简单明了地反映血管分布的密集程度。将局部密度记作 c , 其计算式可表达为

$$c = \frac{\sum_{x=1, y=1}^n A(x, y)}{n^2}, \quad (9)$$

式中: $A(x, y)$ 为窗口内的二值化图像特定坐标处的值; n 为窗口尺寸, n^2 为窗口内像素数。

3.2.3 形态特征: 波纹度和血管直径

血管的弯曲程度是一种描述血管形态特征的重要参量, 但过去关于像素/体素级弯曲水平的定量研究报道较少。2022 年, Qian 等^[70]提出了波纹度 (paWav), 用于描述血管的像素/体素级弯曲程度。为了计算二维图像中血管的波纹度, 首先需要得到血管在像素水平下的空间取向分布矩阵, 并且需要得到原始图像的二值化矩阵, 接着在二值化矩阵和空间取向矩阵中, 分别创建以每个矩阵元为中心的计算窗口, 并分别为中心点赋值。基本计算流程如下: 首先, 确定波纹度计算的窗口 (窗口内空间取向的量值在 $0^\circ \sim 180^\circ$), 如图 9(a) 所示; 其次, 将空间取向窗口内所有非中心矩阵元的方向值与中心矩阵元的方向值作差, 取绝对值后进行平均化和归一化, 即可得到中心矩阵元的 paWav 值; 遍历每个像素, 就可以获得归一化的 paWav 矩阵。这一算法解决了单根血管局部微小弯曲的高灵敏表征问题, 并在仿真纤维的表征测试中取得了理想的效果。

为了扩大算法的适用范围, Qian 等^[70]通过将极角 φ 描述的信息转换为另外两个方位角 β 和 γ 的表达, 提出了在三维空间进行波纹度计算的方法。关于 β 和 γ 的三维空间角矩阵, 使用与处理 θ 方法相同的方法。考虑到这些方位角的对称性, 对基于 θ 、 β 和 γ 矩阵计算

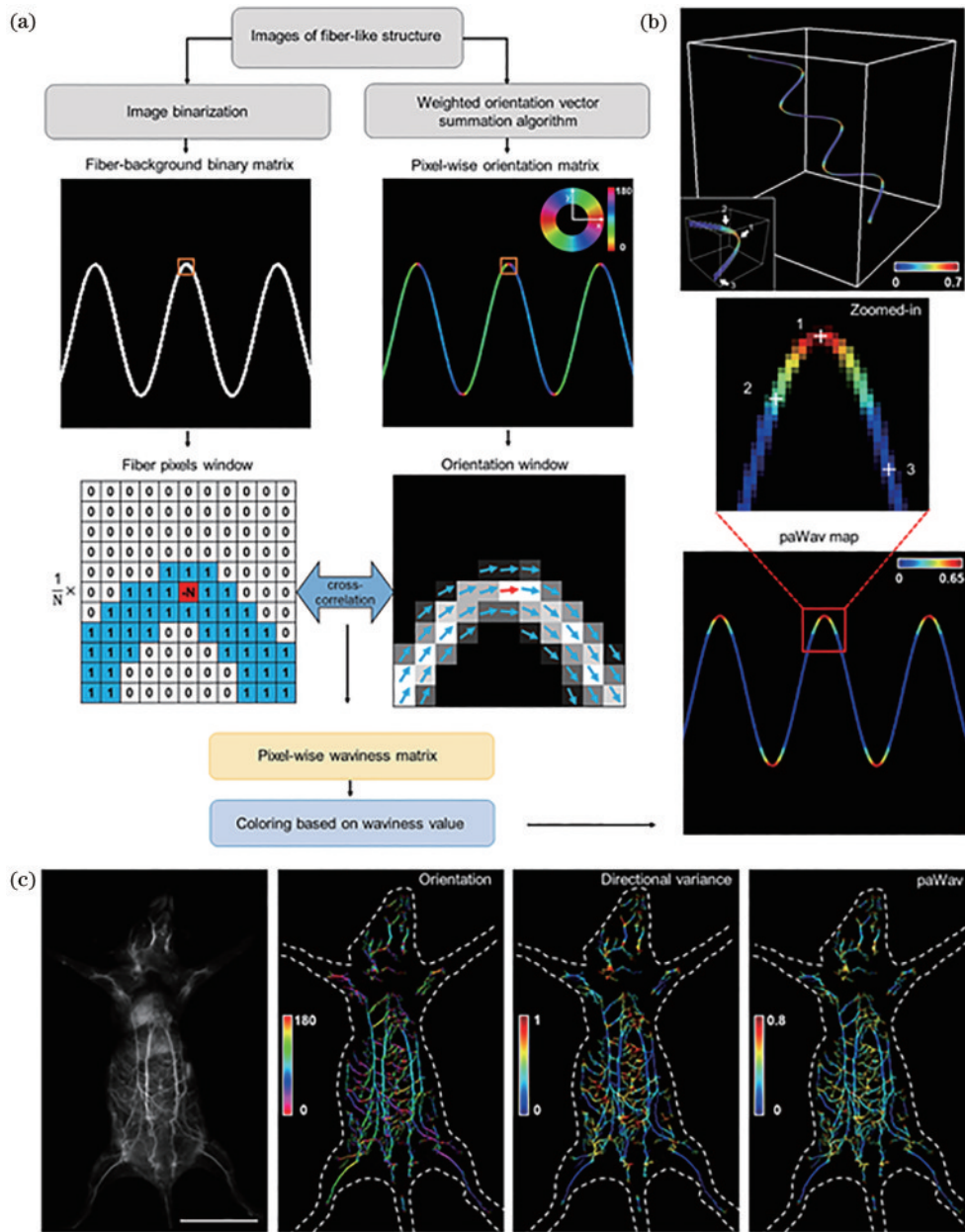


图9 paWav算法及应用^[70]。(a) 算法流程图；(b) 三维算法表征仿真的弯曲纤维；(c) 小鼠体内血管的多参量表征分布
 Fig. 9 Demonstration of paWav algorithm with its application^[70]. (a) Flow chart of paWav algorithm; (b) extended 3D paWav algorithm quantifying simulated 3D wavy fiber; (c) multi-parametric quantification of whole-body mice blood vasculature

出的paWav矩阵进行加权平均,即可得到三维paWav的分布矩阵。如图9(b)的矩形处所示,弯曲的尖端附近(位置1)对应较高的paWav值,而相对伸直的部分(位置3)对应较低的paWav值。进一步,对整个小鼠体内的血管进行表征,如图9(c)所示,定量表征的结果与定性分析结果相符合,验证了算法应用于研究领域的可行性。

除此以外,血管厚度的变化与诸多生理和病理过程相关联,也是一个重要的表征参量。Chu等^[73]基于血管骨架化的图像重建和定量处理可以实现对血管厚度的粗略估计,但这样做可能会导致部分血管信息的缺失,为血管的动态监测带来困难;该方法对血管骨架化精度的高度依赖也可能影响后续的定量表征。在对

血管厚度进行定量表征时,需要考虑到圆柱形几何体直径的定义蕴含着圆、椭圆以及更多变的形态学特征,然而实际情况下血管的形状往往更加复杂,仅用圆形拟态无法完全适应实际应用场景。

2022年,Meng等^[69]开发了一种更为优化的算法,可以近似地得到脑血管的厚度信息。首先,利用高斯滤波器和直方图均衡化进行预处理,然后基于信号强度进行血管的形态学分割,综合全局阈值和OTSU两种阈值选择方法,并结合连通域方法消除冗余细节,初步获得血管掩模;接下来,对二值化图像中像素值为1的点(代表血管)使用最小距离算法,计算出其到像素值为0的像素(代表背景)的最小距离,如图10中Minimum distance searching虚线方框所示;进一步,

执行自适应距离传输,使垂直于血管方向的像素具有近似相同的距离值,如图 10 中 Adaptive distance transmission 虚线方框所示;最后,使用自适应相关算

子对距离传输图像进行平滑,以接近真实情况下血管厚度的连续变化,如图 10 中 Adaptive correlation operator 虚线方框所示。

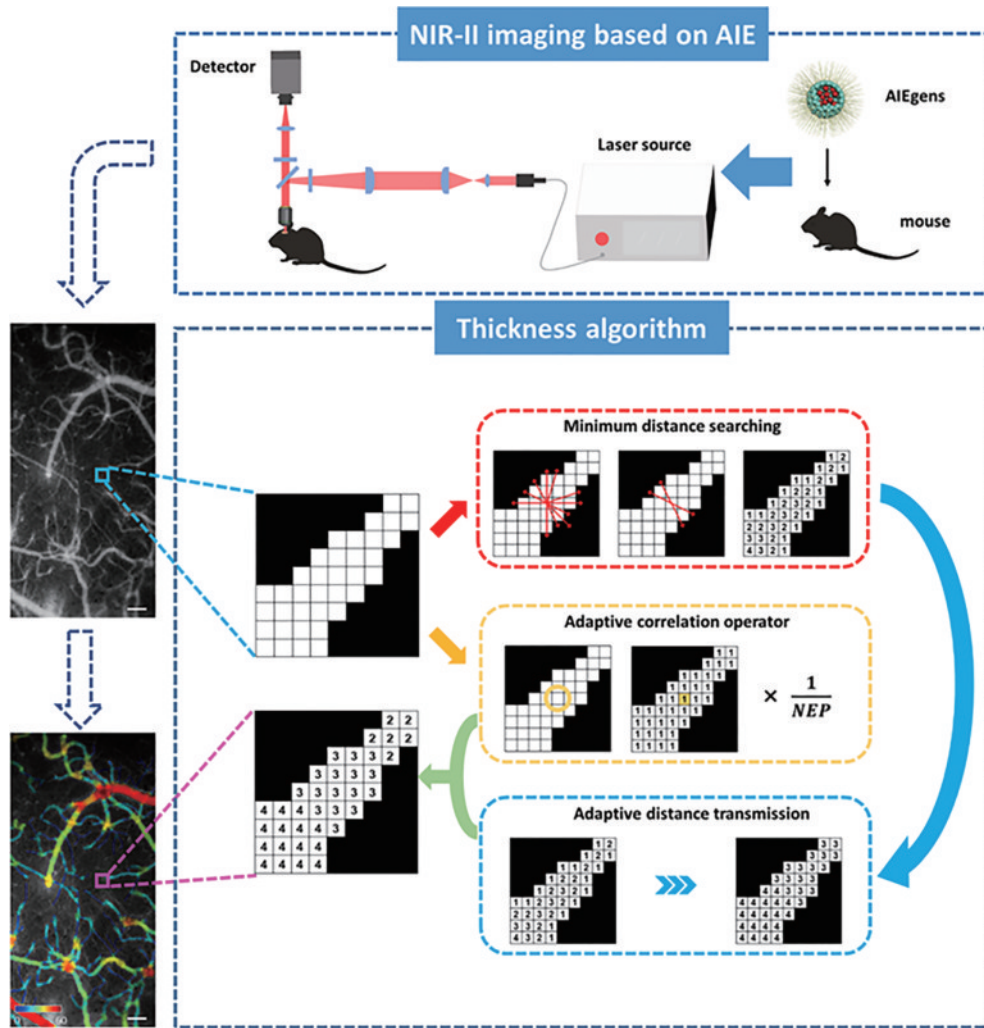


图 10 厚度算法步骤示意图^[69]

Fig. 10 Illustrated scheme of thickness quantification method^[69]

3.2.4 多参量融合分析系统的应用

血管图像不同参量的定量表征结果可以在疾病诊断、病变区域划分和癌症预后等生命科学和临床诊疗领域发挥作用,但单一的血管参量反映的信息准确度可能有限。因此,将多种定量表征参量融合,构建融合分析系统,可以大大提高研判的精准度。鲜红斑痣(PWS)是一种先天的皮肤毛细血管畸形病变,因其增生的血管尺度微小,受限于成像和图像分析的水平,蕴藏在其微观结构背后的生理机制难以了解。Yang等^[47]在对PWS成像的过程中,使用了ID-OCTA技术^[45-46],以改善患者病患处血管图像的质量,并使用均值减法处理伪影^[49];随后基于空间取向、厚度、局部密度、方向方差和波纹度参量的分析结果,将三维空间血管映射到角度空间进行定量分析,成功建立了基于多种形态特征和分布特征的多参数分析系统,并进一步建立了PWS的疾病分类模型。

经过分析,Yang等^[47]发现,对鲜红斑痣和正常组织图像区分度最敏感的参数组合,为方向方差、血管直径和局部密度。这一多参数组合模型下数据聚类的散点图结果如图 11(a)所示;且由图 11(b)和图 11(c)可以看出,该模型具有高分类精度和高敏感度的优势。图 11(d)为不同参数的t-SNE梯度图,显示了正常样本和PWS样本之间各参量的数值变化,同时相似色调的散点聚类程度也表明这些选定的指标对皮肤病变的识别效果较好。

从多参量定量表征图谱的结果中可以清晰地看出,PWS组织中血管厚度和密度的增加伴随着血管排列有序程度的退化。多参量分析模型在区分PWS病患处和正常组织的成功应用也为PWS的临床诊疗提供了丰富的参考信息。PWS多参量分析模型的成功建立,展示了多参量分析方法在临床应用上的前景。多参量分析方法有望成为高精度血管定量研究可能的

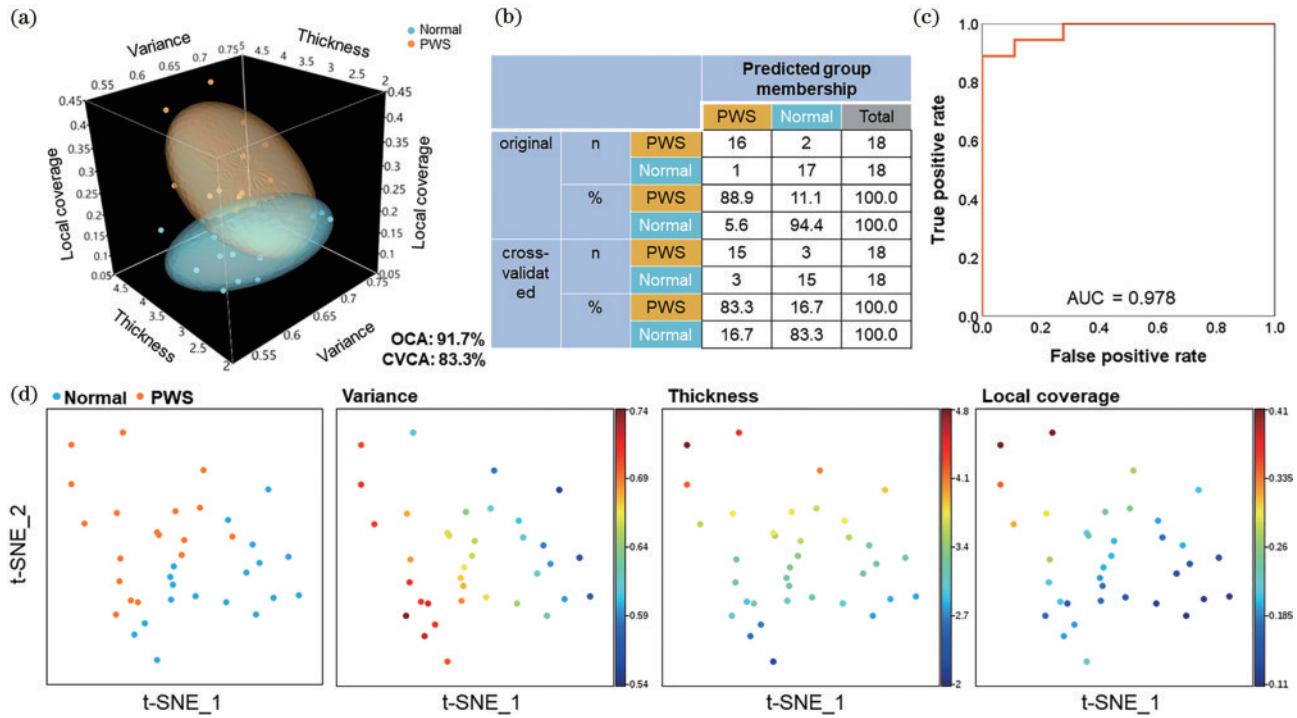


图 11 鲜红斑痣多参量分类模型^[47]。(a) 数据聚类三维散点图;(b) 分类检验精度;(c) 基于三参量分类的 ROC 曲线;(d) 基于多参量分类模型的 t-SNE 梯度图

Fig. 11 Classification model of PWS with multi parameters^[47]. (a) 3D scatter plot of clustering; (b) classification accuracy; (c) ROC curve based on three selected parameters; (d) t-SNE classification model showing the gradient of multi parameters

发展趋势。

3.3 血管功能性和血液动力学参数定量表征

3.3.1 血氧饱和度

血氧饱和度 (SaO₂) 指血中氧合血红蛋白 (HbO₂) 相对于全部可结合的血蛋白 (Hb) 容量的比值。由于细胞氧供给的变化会直接影响细胞的新陈代谢水平,对动脉血氧饱和度的监测能够反映肺的氧合和血红蛋白携氧能力;对脑部、癌周和其他器官处的血氧饱和度的检测有助于了解部位生理活动状况、癌症分级信息和炎症情况^[74]。传统的血氧饱和度测量方法为:人体采血后进行化学分析;临床上基于朗伯比尔定律,常使用指套式光电传感器通过利用红光和近红外光的两种波长光照射手指,测量穿透手指后的强度变化得到摩尔消光系数,来实现对病患血氧饱和度的实时监测。

付武兵等^[75]使用分布反馈布拉格 (DFB) 光纤激光器作为超声敏感元件进行探测,经过起偏器后的 532 nm 和 558 nm 单纵模激光通过光学放大抑制频率噪声,大大提高了信噪比,从而有效提升血氧饱和度测量的准确性。进一步通过二维扫描,获得了小鼠活体脑皮质层和消化道血管中血氧饱和度的空间分布。有源腔结构的采用在提高信噪比的同时,抑制了环境扰动的影响。在活体成像中的成功应用,也表明其高精度、紧凑型的优势在未来具有较大的临床应用潜力。孙彤等^[76]使用 532 nm 和 559 nm 双波长高分辨光声显

微镜对原发性肝癌微血管进行成像,将超声换能器收集到的数据输入光谱分离算法,实现了对肿瘤微血管血氧饱和度空间分布的可视化,直观反映肝癌组织不同区域的细胞代谢水平。血氧饱和度图谱与血管的形态分布特征图谱相结合,为原发性肝癌的诊断、分期、治疗和研究提供了技术性支持。

总的来说,小型化、集成化、柔性化是光声成像面向临床应用重要的发展趋势,尤其是可穿戴化和无创内窥等方向,有利于对血液参数进行实时监测和在体监测,为临床诊疗提供新的技术支持。此外,如何实现肿瘤演化过程中周围微血管的形态学变化的长期监测,完善癌症的分级和分期模型,也是重要的发展方向。

3.3.2 血流流速和血流量

血液是人体内循环系统的重要媒介,因此对血流流速和血流量的无创测量,尤其是心脏输出量和主要器官的血流量,可以提供重要的生理活动信息,因此成为评估疾病发展阶段的关键指标。血流流速是指血液在血管内流动的直线速度,即单位时间内一个质点在血管中前进的距离;而血流量通常定义为单位时间内流过血管某一截面的血量,也称为容积速度。生物体内血流状况受血管横截面积、心室的舒缩状态和血管内部位置等多因素影响。

血流流速的检测方法有很多,Koyanagi 等^[77]通过吲哚菁绿 (ICG) 荧光成像对胃导管血流速度进行估

计,实现对食管切除术后恢复情况的评估。通过对患者静脉注射吲哚菁绿后进行近红外激光激发的荧光成像,得到荧光信号到达不同位置时的距离和时间,进而计算荧光信号移动的速率就可以估计血流速度,从而发现吻合口瘘的风险与荧光信号流动速度呈正相关。但这一手动方法对血流速度量化的误差较大。Pierre 等^[78]使用四维计算机断层血管造影术(4D-CTA)量化血流速度,通过时间-强度曲线(TICs)分析造影剂的空间位移来评估颈内动脉和椎动脉的血流,其原理是 TIC 沿自动分割血管的空间位移计算平均速度和流速,测得患者血管内的平均血流速度为 (3.2 ± 0.7) mL/s(颈动脉)和 (1.3 ± 0.8) mL/s(椎动脉)。这一技术的灵活性有望为许多神经血管疾病提供新的血液动力学评估方法。Wang 等^[79]提出了一种柔性连续波多普勒超声设备,其发射超声束的压电换能器与皮肤表面有一点角度,通过阵列设计和双波束超声多普勒(DBUD)发射模式避免了多普勒角度对速度测量的影响,且无需校准。该装置整体十分轻薄,并实现了对人体动脉血流速度的无创、实时和连续监测,具有较大的临床应用潜力。Gaspar 等^[80]使用穿颅多普勒超声(TCD)同时对受试者大脑中动脉的两侧速度进行实时光谱分析,发现高咖啡因摄入组脑血管中血液的各项流速指标和心率均显著降低。

在血流量的检测方法方面,临床上常用成熟的成像方法量化血流量的变化,其中对脑部血流量(CBF)变化的研究较多。Chiappelli 等^[81]使用核磁共振成像(MRI)对脑血流量进行量化,并通过三维伪连续动脉自旋标记(pCASL)获取数据。通过对脑部血流量图谱的分析,研究团队得出结论:成年后抑郁与全脑平均血流量的降低显著相关。韩广等^[82]基于扩散相干干涉光谱(iDWS)技术,搭建了具有光外差结构的扩散相干散斑成像系统,结合扩散散斑衬比分析(DSCA)方法,在无创、实时监测局部脑血流量的应用场景下提高了信噪比,进一步结合血管管径的测量方法,实现了对血液流速和流量的有效监测,成功区分出不同目标区域的流速变化,同时保证了较高的检测精度。

对血液流速和血流量进行检测的无创在体光学设备的发展,尤其是实现对关键血流参数实时或长时监测的光学系统,能够为血管疾病的诊疗提供更加丰富和完整的信息。在未来,传感器成像信噪比和探测器采集信号稳定性的提高,小型化、集成化探头抵抗环境扰动鲁棒性的改善,将为心血管疾病的诊疗提供更先进的技术支持。

4 分析与讨论

主要介绍了高分辨血管成像技术的原理及生物医学应用,综述了不同的血管高分辨图像定量处理流程,着重介绍了血管图像的定量表征方法。目前,临床上光学相干断层扫描血管造影技术(OCTA)仍然是常用

的研究方法,已在视网膜血管相关的科学研究、疾病筛查和临床诊疗等领域得到广泛应用。多普勒超声成像和核磁共振成像(MRI)对血流速度和血流量监测的应用,也能够为血管和血液的功能性参数测量提供重要的技术支持。而在基础研究领域,双光子、三光子荧光显微成像技术,配合近红外窗口激发光源和 AIE 等新型高量子效率的荧光探针等方向的进展,以及激光散斑血流成像技术、超分辨超声成像技术和光声成像技术对血流成像和声学均匀介质成像的技术补充,进一步促进了高分辨血管显微成像的新技术在基础生物学和病理学研究中的广泛应用。

虽然高分辨血管成像技术取得了长足的发展,但其目前的研究方向主要集中于光源和荧光探针的选择、制备和适配,且存在目前成熟技术的临床应用场景较为单一的情况。未来,结合多色荧光显微成像等技术,成像技术有望往多光谱、多探测通道的方向发展^[83]。面向应用场景,主要的发展方向有两个。一方面,在成像器件和系统上,为实现进一步降低噪声、提高信噪比、提高时空分辨率等目的,多器件及相应技术的融合必不可少;而在临床上,为实现对病患的微创乃至无创成像和检测,成像探头或设备必然要往集成化、小型化的方向发展,如单光纤或多光纤集成探头成像。另一方面,为了实现对生理活动或病灶发展的实时监测,小型化设备成像模组的成像信噪比和传感器的信号采集效率必须提高;为了实现对高危病人的长期监护或长期观察,应用场景可穿戴设备应当具备抗干扰、高穿透、轻量化等特点,并且为了在医学上提高临床操作的效率,对成像和信号采集速度也提出了要求^[75-76]。

对血管成像结果的定量表征过程,大致包含以下 3 个步骤:1)图像预处理过程,如滤波器滤波、模型统计去噪、阈值分割等去噪方法的使用,以提高原始图像的质量;2)血管重建与参数计算,常用基于形态学的方法进行特征提取,如骨架化、深度学习和神经网络技术等,或者直接像素/体素水平上对血管进行定量表征,前者更加直观,有助于临床可视化的应用,然而可能会丢失图像中的部分血管信息,而基于像素/体素的算法可以大大提高血管信息的利用率;3)基于血管参量的统计学分析,以获得血管整体或局部的生理学或病理学信息,包括表征分布特征的血管空间取向、空间排列和血管密度等参量,以及表征形态特征的血管直径、卷曲程度和分形维数等参量。这些描述血管特征的参量不仅可以为病灶定位、血管状态监测等临床需求提供参考信息,辅助临床上对疾病的诊疗,还可以根据其敏感度的建立多参量融合分类模型,以便更好地区分不同生理过程或各类疾病演化的不同阶段。

在定量表征算法的发展方面,自适应和自动化算法仍然较少,计算效率和精度的平衡仍然是未来算法优化的方向。与仿真不同,实际生物组织内血管的分

布错综复杂,当涉及三维空间中多根血管的交叉和重叠时,某些参量(例如波纹度)的计算将在交叉或重叠部分显示出明显误差,这种误差的消除同样是未来改进的方向^[70]。此外,随着硬件成像系统和计算能力的发展,定量表征算法将从三维表征方法逐渐成熟发展到未来的多维度表征,将在时间维、多光谱等多个维度提取出更加丰富的信息,从而为多种疾病的多参量模型提供数据基础,为基础研究、疾病的分级分期和临床诊疗提供更强大的支持。可以预见,通过自适应血管定量表征算法的不断完善,并结合高分辨血管成像新技术的更新迭代,配套应用于生命科学研究和临床诊疗的实际需要,高分辨血管成像及量化技术将极大推动血管疾病医疗领域的发展。

参 考 文 献

- [1] de Carlo T E, Romano A, Waheed N K, et al. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA) [J]. *International Journal of Retina and Vitreous*, 2015, 1(1): 1-15.
- [2] Feng W, Han X G, Wang R Y, et al. Nanocatalysts-augmented and photothermal-enhanced tumor-specific sequential nanocatalytic therapy in both NIR-I and NIR-II biowindows[J]. *Advanced Materials*, 2019, 31(5): e1805919.
- [3] Zhao J Y, Zhong D A, Zhou S B. NIR-I-to-NIR-II fluorescent nanomaterials for biomedical imaging and cancer therapy[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2018, 6(3): 349-365.
- [4] Sun C X, Li B H, Zhao M Y, et al. J-aggregates of cyanine dye for NIR-II in vivo dynamic vascular imaging beyond 1500 nm[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2019, 141(49): 19221-19225.
- [5] Li Y Z, Hu X, Yi W R, et al. NIR-II fluorescence imaging of skin avulsion and necrosis[J]. *Frontiers in Chemistry*, 2019, 7: 696.
- [6] Huang D, Swanson E A, Lin C P, et al. Optical coherence tomography[J]. *Science*, 1991, 254(5035): 1178-1181.
- [7] Costa R A, Skaf M, Melo L A S, et al. Retinal assessment using optical coherence tomography[J]. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2006, 25(3): 325-353.
- [8] Jia Y L, Bailey S T, Hwang T S, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015, 112(18): E2395-E2402.
- [9] Kashani A H, Chen C L, Gahm J K, et al. Optical coherence tomography angiography: a comprehensive review of current methods and clinical applications[J]. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2017, 60: 66-100.
- [10] Makita S, Hong Y, Yamanari M, et al. Optical coherence angiography[J]. *Optics Express*, 2006, 14(17): 7821-7840.
- [11] Fingler J, Schwartz D, Yang C H, et al. Mobility and transverse flow visualization using phase variance contrast with spectral domain optical coherence tomography[J]. *Optics Express*, 2007, 15(20): 12636-12653.
- [12] Barton J K, Stromski S. Flow measurement without phase information in optical coherence tomography images [J]. *Optics Express*, 2005, 13(14): 5234-5239.
- [13] Jonathan E, Enfield J, Leahy M J. Correlation mapping method for generating microcirculation morphology from optical coherence tomography (OCT) intensity images[J]. *Journal of Biophotonics*, 2011, 4(9): 583-587.
- [14] Yousefi S, Zhi Z W, Wang R K. Eigendecomposition-based clutter filtering technique for optical microangiography [J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2011, 58(8): 2316-2323.
- [15] Wang R K, Jacques S L, Ma Z H, et al. Three dimensional optical angiography[J]. *Optics Express*, 2007, 15(7): 4083-4097.
- [16] Li P, Zhou L P, Ni Y, et al. Motion contrast optical coherence tomography angiography[C]//Asia Communications and Photonics Conference 2016, November 2-5, 2016, Wuhan, China. Washington, DC: OSA, 2016: AF4J.3.
- [17] 张子艺, 俞晨阳, 乔依琳, 等. 显微集成术中光学相干断层血流造影术[J]. *中国激光*, 2022, 49(15): 1507301. Zhang Z Y, Yu C Y, Qiao Y L, et al. Intraoperative optical coherence tomography angiography with micro integration[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2022, 49(15): 1507301.
- [18] Weissleder R. A clearer vision for *in vivo* imaging[J]. *Nature Biotechnology*, 2001, 19(4): 316-317.
- [19] 冯哲, 钱骏. 近红外二区荧光活体生物成像技术研究进展[J]. *激光与光电子学进展*, 2022, 59(6): 0617001. Feng Z, Qian J. Advances on *in vivo* fluorescence bioimaging in the second near-infrared window[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2022, 59(6): 0617001.
- [20] Smith A M, Mancini M C, Nie S M. Second window for *in vivo* imaging[J]. *Nature Nanotechnology*, 2009, 4(11): 710-711.
- [21] Welscher K, Liu Z, Sherlock S P, et al. A route to brightly fluorescent carbon nanotubes for near-infrared imaging in mice[J]. *Nature Nanotechnology*, 2009, 4(11): 773-780.
- [22] Li C Y, Zhang Y J, Wang M, et al. *In vivo* real-time visualization of tissue blood flow and angiogenesis using Ag₂S quantum dots in the NIR-II window[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(1): 393-400.
- [23] Cao J, Zhu B L, Zheng K F, et al. Recent progress in NIR-II contrast agent for biological imaging[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2020, 7: 487.
- [24] Qian J, Tang B Z. AIE luminogens for bioimaging and theranostics: from organelles to animals[J]. *Chem*, 2017, 3(1): 56-91.
- [25] Li Y Y, Fan X X, Li Y R, et al. Molecular crystal engineering of organic chromophores for NIR-II fluorescence quantification of cerebrovascular function[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(2): 3323-3331.

- [26] Guo B, Feng Z, Hu D H, et al. Precise deciphering of brain vasculatures and microscopic tumors with dual NIR-II fluorescence and photoacoustic imaging[J]. *Advanced Materials*, 2019, 31(30): 1902504.
- [27] Yu X M, Ying Y Y, Feng Z, et al. Aggregation-induced emission dots assisted non-invasive fluorescence hystero-graphy in near-infrared IIb window[J]. *Nano Today*, 2021, 39: 101235.
- [28] Megens R T A, Bianchini M, Schmitt M M N, et al. Optical imaging innovations for atherosclerosis research [J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2015, 35(6): 1339-1346.
- [29] Francis A T, Manifold B, Carlson E C, et al. *In vivo* simultaneous nonlinear absorption Raman and fluorescence (SNARF) imaging of mouse brain cortical structures[J]. *Communications Biology*, 2022, 5: 222.
- [30] Perez-Corona C E, Peregrina-Barreto H, Rangel-Magdaleno J, et al. Space-directional laser speckle contrast imaging to improve blood vessels visualization [C]//2018 IEEE International Instrumentation and Measurement Technology Conference (I2MTC), May 14-17, 2018, Houston, TX, USA. New York: IEEE Press, 2018.
- [31] Lopez-Tiro F, Peregrina-Barreto H, Rangel-Magdaleno J, et al. Effect of the exposure time in laser speckle imaging for improving blood vessels localization: a wavelet approach[C]//2020 IEEE International Instrumentation and Measurement Technology Conference (I2MTC), May 25-28, 2020, Dubrovnik, Croatia. New York: IEEE Press, 2020.
- [32] Li D Y, Xia Q, Yu T T, et al. Transmissive-detected laser speckle contrast imaging for blood flow monitoring in thick tissue: from Monte Carlo simulation to experimental demonstration[J]. *Light: Science & Applications*, 2021, 10: 241.
- [33] Lee S, Namgoong J M, Kim Y, et al. Multimodal imaging of laser speckle contrast imaging combined with mosaic filter-based hyperspectral imaging for precise surgical guidance[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2022, 69(1): 443-452.
- [34] Viessmann O M, Eckersley R J, Christensen-Jeffries K, et al. Acoustic super-resolution with ultrasound and microbubbles[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2013, 58(18): 6447-6458.
- [35] Zheng Y Y, Krupka T, Wu H P, et al. Direct measurement of blood flow velocity in small diameter vessels using contrast-enhanced ultrasound[J]. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2009, 35(8): S16.
- [36] Cox B, Beard P. Super-resolution ultrasound[J]. *Nature*, 2015, 527(7579): 451-452.
- [37] Errico C, Pierre J, Pezet S, et al. Ultrafast ultrasound localization microscopy for deep super-resolution vascular imaging[J]. *Nature*, 2015, 527(7579): 499-502.
- [38] Yu J, Lavery L, Kim K. Super-resolution ultrasound imaging method for microvasculature in vivo with a high temporal accuracy[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8: 13918.
- [39] Demené C, Robin J, Dizeux A, et al. Transcranial ultrafast ultrasound localization microscopy of brain vasculature in patients[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2021, 5(3): 219-228.
- [40] Wray P, Lin L, Hu P, et al. Photoacoustic computed tomography of human extremities[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2019, 24(2): 1-8.
- [41] Lin L, Tong X, Hu P, et al. Photoacoustic computed tomography of breast cancer in response to neoadjuvant chemotherapy[J]. *Advanced Science*, 2021, 8(7): 2003396.
- [42] Chen C L, Shi W S, Gao W R. Imaginary part-based correlation mapping optical coherence tomography for imaging of blood vessels *in vivo*[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2015, 20(11): 116009.
- [43] Fechtig D J, Grajciar B, Schmoll T, et al. Line-field parallel swept source MHz OCT for structural and functional retinal imaging[J]. *Biomedical Optics Express*, 2015, 6(3): 716-735.
- [44] Li A, Du C W, Pan Y T. Deep-learning-based motion correction in optical coherence tomography angiography [J]. *Journal of Biophotonics*, 2021, 14(12): 202100097.
- [45] Huang L Z, Fu Y M, Chen R X, et al. SNR-adaptive OCT angiography enabled by statistical characterization of intensity and decorrelation with multi-variate time series model[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2019, 38(11): 2695-2704.
- [46] Zhang Y M, Li H K, Cao T T, et al. Automatic 3D adaptive vessel segmentation based on linear relationship between intensity and complex-decorrelation in optical coherence tomography angiography[J]. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 2020, 11(3): 895-906.
- [47] Yang C, Yao L, Zhou L X, et al. Mapping port wine stain *in vivo* by optical coherence tomography angiography and multi-metric characterization[J]. *Optics Express*, 2023, 31(9): 13613-13626.
- [48] Baran U, Choi W J, Li Y D, et al. Tail artifact removal in OCT angiography images of rodent cortex[J]. *Journal of Biophotonics*, 2017, 10(11): 1421-1429.
- [49] Choi W J, Paulson B, Yu S, et al. Mean-subtraction method for de-shadowing of tail artifacts in cerebral OCTA images: a proof of concept[J]. *Materials*, 2020, 13(9): 2024.
- [50] Ma Y H, Hao H Y, Xie J Y, et al. ROSE: a retinal OCT-angiography vessel segmentation dataset and new model[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2020, 40(3): 928-939.
- [51] Eladawi N, Elmogy M, Helmy O, et al. Automatic blood vessels segmentation based on different retinal maps from OCTA scans[J]. *Computers in Biology and Medicine*, 2017, 89: 150-161.
- [52] Liu Y, Liu J F, Chen D D, et al. Fluorination enhances NIR-II fluorescence of polymer dots for quantitative brain tumor imaging[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2020, 59(47): 21049-21057.
- [53] Liu T, Sun M J, Feng N Z, et al. Multiscale Hessian filter-based segmentation and quantification method for photoacoustic microangiography[J]. *Chinese Optics Letters*,

- 2015, 13(9): 91701-91706.
- [54] Oruganti T, Laufer J G, Treeby B E. Vessel filtering of photoacoustic images[J]. Proceedings of SPIE, 2013, 8581: 85811W.
- [55] Hao Y F, Ji A Y, Xing R R, et al. Capillaries segmentation of NIR-II images and its application in ischemic stroke[J]. Computers in Biology and Medicine, 2022, 147: 105742.
- [56] Du H W, Zhang X Y, Song G, et al. Retinal blood vessel segmentation by using the MS-LSDNet network and geometric skeleton reconnection method[J]. Computers in Biology and Medicine, 2023, 153: 106416.
- [57] Zhang J, Qiao Y C, Sarabi M S, et al. 3D shape modeling and analysis of retinal microvasculature in OCT-angiography images[J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2020, 39(5): 1335-1346.
- [58] Kim A Y, Chu Z D, Shahidzadeh A, et al. Quantifying microvascular density and morphology in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography angiography[J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2016, 57(9): 362-370.
- [59] Ong J X, Kwan C C, Cicinelli M V, et al. Superficial capillary perfusion on optical coherence tomography angiography differentiates moderate and severe nonproliferative diabetic retinopathy[J]. PLoS One, 2020, 15(10): e0240064.
- [60] Takao H, Jyunya K, Yuichi T, et al. Quantifying vascular density and morphology using different swept-source optical coherence tomography angiographic scan patterns in diabetic retinopathy[J]. The British Journal of Ophthalmology, 2019, 103(2): 216-221.
- [61] Wei W, Zhang Q Q, Rayner S G, et al. Automated vessel diameter quantification and vessel tracing for OCT angiography[J]. Journal of Biophotonics, 2020, 13(12): 202000248.
- [62] Khansari M M, O' Neill W, Lim J, et al. Method for quantitative assessment of retinal vessel tortuosity in optical coherence tomography angiography applied to sickle cell retinopathy[J]. Biomedical Optics Express, 2017, 8(8): 3796-3806.
- [63] Rezakhaniha R, Agianniotis A, Schrauwen J T C, et al. Experimental investigation of collagen waviness and orientation in the arterial adventitia using confocal laser scanning microscopy[J]. Biomechanics and Modeling in Mechanobiology, 2012, 11(3): 461-473.
- [64] Turior R, Onkaew D, Uyyanonvara B, et al. Quantification and classification of retinal vessel tortuosity [J]. ScienceAsia, 2013, 39(3): 265-277.
- [65] Quinn K P, Georgakoudi I. Rapid quantification of pixel-wise fiber orientation data in micrographs[J]. Journal of Biomedical Optics, 2013, 18(4): 046003.
- [66] Liu Z Y, Quinn K P, Speroni L, et al. Rapid three-dimensional quantification of voxel-wise collagen fiber orientation[J]. Biomedical Optics Express, 2015, 6(7): 2294-2310.
- [67] Liu Z Y, Pouli D, Sood D, et al. Automated quantification of three-dimensional organization of fiber-like structures in biological tissues[J]. Biomaterials, 2017, 116: 34-47.
- [68] Qian S H, Wang G X, Meng J, et al. Identification of human ovarian cancer relying on collagen fiber coverage features by quantitative second harmonic generation imaging[J]. Optics Express, 2022, 30(14): 25718-25733.
- [69] Meng J, Feng Z, Qian S H, et al. Mapping physiological and pathological functions of cortical vasculature through aggregation-induced emission nanoprobe assisted quantitative, in vivo NIR-II imaging[J]. Biomaterials Advances, 2022, 136: 212760.
- [70] Qian S H, Meng J, Feng Z, et al. Mapping organizational changes of fiber-like structures in disease progression by multiparametric, quantitative imaging[J]. Laser & Photonics Reviews, 2022, 16(6): 2270029.
- [71] Wang C C, Meng J, Qian S H, et al. Quantification methodologies on organization and morphology features of fiber-like structures: a review[J]. Journal of Innovative Optical Health Sciences, 2023, 16(4): 2230012.
- [72] Meng J, Zhou L X, Qian S H, et al. Highly accurate, automated quantification of 2D/3D orientation for cerebrovasculature using window optimizing method[J]. Journal of Biomedical Optics, 2022, 27(10): 105003.
- [73] Chu Z D, Lin J, Gao C, et al. Quantitative assessment of the retinal microvasculature using optical coherence tomography angiography[J]. Journal of Biomedical Optics, 2016, 21(6): 066008.
- [74] Zhang S P, Chen H, Wang L P, et al. A general approach to design dual ratiometric fluorescent and photoacoustic probes for quantitatively visualizing tumor hypoxia levels *in vivo*[J]. Angewandte Chemie (International Ed. in English), 2022, 61(7): e202107076.
- [75] 付武兵, 梁贻智, 仲晓轩, 等. 光纤光声血氧饱和度测量与功能成像[J]. 光学学报, 2022, 42(20): 2017001. Fu W B, Liang Y Z, Zhong X X, et al. Optical fiber photoacoustic blood oxygen saturation measurement and functional imaging[J]. Acta Optica Sinica, 2022, 42(20): 2017001.
- [76] 孙彤, 黄国家, 张振辉. 基于高分辨光声显微成像的肝癌微血管特征分析[J]. 中国激光, 2023, 50(15): 1507105. Sun T, Huang G J, Zhang Z H. Characteristics analysis of micro-vessels liver cancer based on high resolution photoacoustic microscopy[J]. Chinese Journal of Lasers, 2023, 50(15): 1507105.
- [77] Koyanagi K, Ozawa S, Oguma J, et al. Blood flow speed of the gastric conduit assessed by indocyanine green fluorescence[J]. Medicine, 2016, 95(30): e4386.
- [78] Pierre B, Olivier B, Christophe C, et al. Robust cerebrovascular blood velocity and flow rate estimation from 4D-CTA[J]. Medical Physics, 2019, 46(5): 2126-2136.
- [79] Wang F L, Jin P, Feng Y L, et al. Flexible Doppler ultrasound device for the monitoring of blood flow velocity[J]. Science Advances, 2021, 7(44): eabi9283.
- [80] Gaspar C, Rocha C, Balteiro J, et al. Effects of caffeine on cerebral blood flow[J]. Nutrition, 2024, 117: 112217.
- [81] Chiappelli J, Adhikari B M, Kvarita M D, et al. Depression, stress and regional cerebral blood flow[J].

- Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2023, 43 (5): 791-800.
- [82] 韩广, 丰昊, 陈思琪, 等. 基于扩散相干散斑成像技术的局部脑血流量检测方法[J]. 光学学报, 2023, 43(7): 0717002.
- Han G, Feng H, Chen S Q, et al. Detection method of regional cerebral blood flow based on interferometric diffusing speckle contrast imaging technology[J]. Acta Optica Sinica, 2023, 43(7): 0717002.
- [83] Liu Z Y, Ma S H, Ji Y H, et al. Quasi-confocal, multichannel parallel scan hyperspectral fluorescence imaging method optimized for analysis of multicolor microarrays[J]. Analytical Chemistry, 2010, 82(18): 7752-7757.