

扩散光学成像方法及应用(特邀)

宋博文, 赵雁雨*

北京航空航天大学医学科学与工程学院, 北京 100191

摘要 扩散光学成像技术在生物医学领域有着广泛的应用。相较于磁共振成像(MRI)、计算机X射线断层扫描(CT)、正电子发射断层扫描(PET)和超声成像等成像方式,扩散光学成像利用经组织吸收和散射的扩散光进行成像,可无创、无标记、宽场、定量测量氧合血红蛋白、脱氧血红蛋白、血氧、水分、脂质、黑色素等成分浓度和组织功能信息,在安全性、特异性和系统成本等方面有明显优势。本文介绍了扩散光学成像的基本原理,包括光与组织的相互作用和光传播模型,并总结扩散光学成像的相关方法和应用,包括脉搏血氧术、漫射光谱、扩散光学层析成像、荧光分子层析成像和空间频域成像,并对它们的未来发展进行了展望。

关键词 扩散光学成像; 组织光学; 功能信息; 生物医学光学

中图分类号 O435.2 文献标志码 A

DOI: 10.3788/LOP231549

Diffuse Optical Imaging Technologies and Applications (Invited)

Song Bowen, Zhao Yanyu*

School of Engineering Medicine, Beihang University, Beijing 100191, China

Abstract Diffuse optical imaging is widely used in biomedical research and clinics. Compared with other medical imaging methods, such as magnetic resonance imaging (MRI), X-ray computed tomography (CT), positron emission tomography (PET), and ultrasound imaging, diffuse optical imaging uses diffused light absorbed and scattered by tissues for imaging. This approach is non-invasive and label-free, has a wide field, and quantitatively measures the concentrations of various components such as oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, blood oxygen, water, lipids, and melanin. Furthermore, it collects and assesses tissue functional information. Diffuse optical imaging is advantageous in terms of safety, specificity, and system cost. This article introduces the basic principles of diffuse optical imaging, including the interaction between light and tissue and light propagation models, and summarizes the relevant methods and applications of diffuse optical imaging, including pulse oximetry, diffuse optical spectroscopy, diffuse optical tomography, fluorescence molecular tomography, and spatial frequency domain imaging. Moreover, the prospects for the future development of diffuse optical imaging are presented.

Key words diffuse optical imaging; tissue optics; function information; biomedical optics

1 引言

生物医学成像技术为小动物研究和临床疾病的诊断、分析、治疗、愈后观察等提供了强有力的保障。相比磁共振成像(MRI)、计算机X射线断层扫描(CT)、正电子发射断层扫描(PET)和超声成像等技术,光学成像技术具有鲜明的特点和优势。例如,CT虽然分辨率高,能够成三维像,但存在电离辐射,会对生物组织造成损伤;MRI具有无辐射、可三维成像等优点,但成像速度较慢,有一定噪声,易产生运动伪影;超声成

像可以实现实时成像,穿透深度大,但分辨率较低,难以观察细节。相比之下,光学成像技术以光和组织相互作用机制为基础,对生物组织进行成像、探测及疾病的诊断,具有分辨率高、成像速度快等优点,可以实现实时成像,且对生物组织无辐射损伤,长期以来是生物医学成像领域的研究热点。特别地,扩散光学成像技术通过对经组织传播后出射的扩散光进行探测,获取组织内部光学特征分布和结构信息,例如通过探测器获取光信号的时间、强度、相位等信息,并对光在组织中的传播过程进行建模求解,从而量化组织对光的吸

收稿日期: 2023-06-19; 修回日期: 2023-08-04; 录用日期: 2023-09-01; 网络首发日期: 2023-09-12

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(62005007)、国家自然科学基金重大仪器项目(62027824)、中央高校基本科研业务费

通信作者: *yanyuzhao@buaa.edu.cn

收和散射效应,进而实现对组织内部结构、成分含量及分布的无创光学监测。扩散光学成像技术由于采用的是扩散光,适合对较厚(厘米及以上)的强散射介质进行定量测量。与光学显微成像、光学相干层析成像、光声成像等技术相比,扩散光学成像的空间分辨率与探测深度更为相关,通常来说,探测深度越大,空间分辨率越低,但其在组织功能信息的定量测量、系统复杂度和系统成本等方面具有较大优势。值得一提的是,相比光声成像,扩散光学成像能够定量测量组织的吸收和散射系数以及功能信息,但无法兼顾成像深度和空间分辨率。此外,扩散光学成像在无标记组织功能成像方面优势明显,可灵活选择不同照明波段和具体成像模态,进而实现 5~10 cm 的成像深度,适用于对特定组织成分(血红蛋白、水、脂肪等)的定量成像及对人体组织或器官的临床诊断。

本文就扩散光学成像原理及常见技术和应用进行综述,重点介绍光与组织的相互作用和扩散光学传播模型,对扩散光学成像中不同方法的原理、工作模式及应用进行总结,并归纳各方法成像的特点。本文旨在梳理目前扩散光学成像领域的研究现状和各种技术方法的特点及应用,进而对扩散光学成像技术研究、仪器系统、产品转化、临床应用等方面进行较为全面的探讨和总结。

2 扩散光学成像原理

2.1 光与组织的相互作用

光与组织的相互作用包括吸收、散射等多种形式,通常使用吸收系数和散射系数来刻画生物组织对光的吸收和散射作用。光的吸收是指光通过生物组织时由于部分光能转换成热或分子的某种振动从而导致光强衰减的过程,通常用吸收系数描述组织对光吸收的大小,其物理含义是光在组织中经过单位长度后被组织吸收的概率,其单位为 mm^{-1} 或 cm^{-1} ,一般用 μ_a 表示。消光系数描述了物质对光的吸收,本文提及的消光系数为摩尔消光系数,单位为 $\text{cm}^{-1}/(\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$,一般用 ϵ 表示,其物理含义为单位浓度的物质对应的吸收系数。吸收系数与摩尔消光系数换算关系为 $\mu_a = c_{\text{mol}}\epsilon$,其中 c_{mol} 代表物质浓度。研究组织对光的吸收时,通常将对光有较大吸收的物质称为发色团(chromophore),而发色团对不同波长的光的吸收大小不同,对应的吸收光谱则包含了发色团的类型及浓度信息,同时可反映组织内新陈代谢情况。生物组织中典型的发色团包括氧合血红蛋白(oxyhemoglobin, HbO_2)及脱氧血红蛋白(deoxyhemoglobin, Hb),其变化能够反映血氧、代谢和血流动力学信息。散射指的是光子运动方向发生随机偏移的现象;散射系数的物理含义是光在组织中经过单位长度后发生散射的概率,其大小反映了组织对光的散射能力,一般用 μ_s 表示。散射是由组织内部的

微观折射率变化引起的,这与其结构性质和分化形态有关。散射包含了组织内部细胞结构的信息,对细胞和亚细胞结构的大小和密度敏感,如细胞核和线粒体,以及细胞死亡和细胞增殖。通常,当光进入组织深度 1 mm 左右,散射开始占主导。扩散光学成像可对穿过组织数厘米的光子进行探测并获取图像,其中散射通常占主导地位(约化散射系数可达吸收系数的 100 倍以上)^[1]。

光在组织中的传输过程如图 1 所示,主要可分为 3 种类型:扩散光、蛇形光和弹道光。扩散光指光子经过多次散射后才从组织表面出射;蛇形光指光只经历少量散射事件,光传输轨迹与入射光偏离很小;弹道光指光子沿着入射光方向直线传播,没有发生散射现象。蛇形光和弹道光在组织体内的传输时间较短,属于较早到达的光子(early arriving photons),可采用空间滤波或者时间门控的方法与扩散光进行区分;基于该类光子的成像技术只适用于较薄的组织体,当组织体变厚时,其数量微乎其微,因此采用扩散光对组织进行成像。

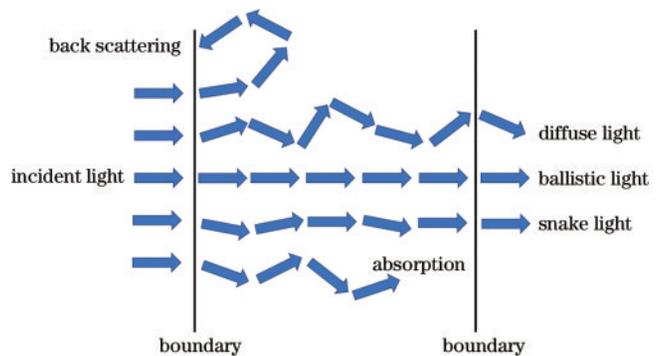


图 1 三种光传输类型

Fig. 1 Three types of optical transmission

基于扩散光进行成像的方法称为扩散光学成像,也称漫射光学成像。需说明,“扩散”和“漫射”均表示光在传播过程中经过吸收和散射过程,对应英文“diffuse”一词。根据光源与探测器位于组织同侧或者对侧的情况,可以将成像模式分为反射型和透射型。反射型成像系统利用探测器在入射光进入组织的同侧对漫反射光进行探测。透射型成像系统则利用探测器在入射光进入组织的对侧测量经过组织多次散射后出射的扩散光子。

2.2 光的辐射传输理论

光在组织中的传输过程与组织的光学参数密切相关,光学参数主要包括吸收系数和散射系数。辐射传输理论从能量转换方面提出了光在介质中的传播过程的完整描述。假设光能量以粒子的形式在介质中传播,讨论光能量经过介质内部与吸收子(absorber)和散射子(scatterer)发生作用的传输问题,利用数学模型(辐射传输方程)描述光能量在介质中的分布及出射情况,进而将辐射传输方程作为各种扩散光学成像技术

的理论基础。

研究生物组织中光的辐射传输过程时,可以将组织简化为一种在微量级具有不均匀尺度的离散随机介质。辐射传输方程本质是能量守恒方程,假设光能量以粒子的形式在介质中传播。对于某时刻 t ,空间内某一点 \mathbf{r} 的某个确定方向 $\hat{\mathbf{s}}$ 单位立体角内的平均功率通量密度称为辐射率 (radiance), 记为 $\phi(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t)$, 单位为 $\text{W} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{sr}^{-1[2]}$ 。该点辐射率变化可分为 3 个方面。第一方面,吸收和散射使得该点 $\hat{\mathbf{s}}$ 方向辐射率的减小,即 $-\left[\mu_a(\mathbf{r}) + \mu_s(\mathbf{r})\right]\phi(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t)$, 其中 $\mu_a(\mathbf{r})$ 和 $\mu_s(\mathbf{r})$ 分别为吸收系数和散射系数。第二方面,该点在其他方向 $\hat{\mathbf{s}}'$ 向 $\hat{\mathbf{s}}$ 方向散射,使得该点 $\hat{\mathbf{s}}$ 方向辐射率增加,将所有 $\hat{\mathbf{s}}'$ 方向的入射通量转换到 $\hat{\mathbf{s}}$ 方向相加后可得散射到 $\hat{\mathbf{s}}$ 方向的辐射率,即 $\mu_s(\mathbf{r}) \int_{4\pi} P(\hat{\mathbf{s}}, \hat{\mathbf{s}}') \phi(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}', t) d\hat{\mathbf{s}}'$, 其中 $P(\hat{\mathbf{s}}, \hat{\mathbf{s}}')$ 为散射相位函数,描述了 $\hat{\mathbf{s}}'$ 方向的光子被散射到 $\hat{\mathbf{s}}$ 方向的概率,满足 $\int_{4\pi} P(\hat{\mathbf{s}}, \hat{\mathbf{s}}') d\hat{\mathbf{s}}' = 1$ 。在描述介质内的光子散射过程时,一般会采用平均相位函数的概念,同时会假设散射相位函数仅和两个方向的夹角 $\hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{s}}'$ 有关。如果相位函数不依赖于 $\hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{s}}'$, 则称为各向同性散射,否则称为各向异性散射;将光子发生散射时散射角 $\hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{s}}'$ 的余弦加权平均值定义为各向异性系数 g , 当 $g=0$ 时表示各向同性。第三方面,光源项的内源辐射导致辐射率的增加,将 $\hat{\mathbf{s}}$ 方向源项记为 $Q(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t)$, 表示 $\hat{\mathbf{s}}$ 方向上单位立体角内源辐射的功率。根据能量守恒原则,得到时域辐射传输方程,表达式为

$$\frac{1}{c} \frac{\partial \phi(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t)}{\partial t} + \hat{\mathbf{s}} \cdot \nabla \cdot \phi(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) = -\left[\mu_a(\mathbf{r}) + \mu_s(\mathbf{r})\right]\phi(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) + \mu_s(\mathbf{r}) \int_{4\pi} P(\hat{\mathbf{s}}, \hat{\mathbf{s}}') \phi(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}', t) d\hat{\mathbf{s}}' + Q(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t), \quad (1)$$

式中: $\frac{1}{c} \frac{\partial \phi(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t)}{\partial t} + \hat{\mathbf{s}} \cdot \nabla \cdot \phi(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t)$ 代表了辐射率随时间和在 $\hat{\mathbf{s}}$ 方向上的变化率; c 为光在组织体内的传播速度^[3]。在辐射传输理论研究中,边界条件的确定是决定辐射传输方程求解以及光子传播模拟至关重要的一步。不同的边界条件对结果有着极大的影响,其中常见的边界条件包括零边界条件、第三类边界条件和外推边界条件。零边界条件假设光子跨越组织体边界后就被完全吸收,在组织体边界外层光密度为 0。这种边界条件未考虑组织体和周围介质折射率之间的差异所导致的反射和折射现象,并不符合真实光子的传播过程。在理想状态下,采用该边界条件的模型的优势在于求解计算简单,但是与其他模型相比结果相差较大。第三类边界条件物理上表示非散射介质包围待测组织体,且边界处无内反射发生。考虑组织体两边折射率不匹配导致边界发生折射和反射的现象,根据组织体边界折射和反射可推导出临界条件,当入射角

满足发生折射和反射的条件时,光会在边界处发生折射和反射,进而确定边界处光辐射率的变化。外推边界条件则将原物理边界外推一定距离,在外推距离处采用零边界条件或第三类边界条件,通过数值实验确定不同组织体和外界环境参数对应的外推距离。

2.3 光的传输模型数值求解

辐射传输方程能够反映组织体中各点在光传输过程中的能量守恒关系,对光子在散射介质或者漫射介质(如生物组织)中的传播进行了严格的数学表达,但是对辐射传输方程的直接求解是十分困难的,除了在一些简单/理想情形下,在其他情形难以获得辐射传输方程的精确解析解,因此需要采用数值解法给出辐射传输方程定量、精确的解分布。目前对辐射传输方程的数值求解模式可分为随机模式和确定模式。随机模式基于概率模型随机抽样与统计方法相结合从而求解精确数值解,典型的方法为蒙特卡罗(MC)模拟;确定模式则对辐射传输方程的近似方程进行数值求解,其中扩散方程(DE)是应用最为广泛的近似方程。

2.3.1 蒙特卡罗模拟

蒙特卡罗模拟是基于概率理论的数值方法,广泛应用于物理领域处理粒子输运问题,是直接模拟粒子输运实际物理过程最有效可信的方法。通过构造一个随机模型对光子在组织中的传播过程加以计算,利用一系列随机数模拟光子的运动路径,并记录光子由光源发出经过介质中的各种相互作用(随机行走、吸收、散射等),直至光子被完全吸收或者穿出介质,其本质是对粒子的二次相互作用进行随机抽样,通过对这些随机事件的追踪和统计,可以获得待求的物理量。

蒙特卡罗光传输模型通常会对光子在组织体中的传输过程进行一些假设,主要包括对光的假设和对组织体的假设。首先假设光为粒子,忽略光的波动性,并且组织体对光的散射为弹性散射,光子的能量在散射前后保持不变;同时,假设组织体的光学特征由吸收系数、散射系数、各向异性系数、折射率决定,这些参数在模拟前已知并且在光子的传输过程中保持不变。MC 模拟的优势在于能够有效地进行实验统计,模拟在任意形状、边界条件和光学参数分布下光子的传播,并能够计算光子传输的精确结果,通用性强,但是 MC 模拟的局限性主要在于巨大的计算量和较长的计算时间。

2.3.2 扩散方程

扩散方程是对辐射传输方程的一阶球谐展开近似的,被广泛地应用于描述光在低吸收、高散射组织体内的传播。对于任意几何形状组织体内的光传播过程解析,常采用数值方法进行求解,如有限差分法和有限元法。扩散方程的推导方法各不相同,其中主要步骤是对辐射传输理论中提到的辐射率 $\phi(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t)$ 、散射相位函数 $P(\hat{\mathbf{s}}, \hat{\mathbf{s}}')$ 及光源项 $Q(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t)$ 用球谐函数进行展开^[3]。三项时域形式展开为

$$\begin{cases} \phi(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=-n}^n \left(\frac{2n+1}{4\pi} \right)^{\frac{1}{2}} \phi_n^m(\mathbf{r}, t) Y_n^m(\hat{\mathbf{s}}) \\ P(\hat{\mathbf{s}} \cdot \hat{\mathbf{s}}') = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=-n}^n P_n Y_n^m(\hat{\mathbf{s}}) \bar{Y}_n^m(\hat{\mathbf{s}}') \\ Q(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=-n}^n \left(\frac{2n+1}{4\pi} \right)^{\frac{1}{2}} Q_n^m(\mathbf{r}, t) Y_n^m(\hat{\mathbf{s}}) \end{cases}, (2)$$

式中: $Y_n^m(\hat{\mathbf{s}})$ 为球谐函数; ϕ_n^m 为展开系数。对辐射传输方程进行低阶展开, 这在理论分析和数值计算方面都会变得更加简单, 时域扩散方程最终形式可表示为

$$-\nabla \cdot [D(\mathbf{r}) \nabla \Phi(\mathbf{r}, t)] + \mu_a(\mathbf{r}) \Phi(\mathbf{r}, t) + \frac{\partial \Phi(\mathbf{r}, t)}{c \partial t} = q_0(\mathbf{r}, t), (3)$$

式中: $D(\mathbf{r}) = \frac{1}{3[\mu_a(\mathbf{r}) + \mu_s'(\mathbf{r})]}$ 为扩散系数; $\mu_s' =$

$(1-g)\mu_s$ 为约化散射系数; $\Phi(\mathbf{r}, t) = \int_{4\pi} \phi(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{s}}, t) d\hat{\mathbf{s}}$; $q_0(\mathbf{r}, t)$ 为各向同性光源。

频域扩散方程可写成

$$-\nabla \cdot [D(\mathbf{r}) \nabla \Phi(\mathbf{r}, \omega)] + \mu_a(\mathbf{r}) \Phi(\mathbf{r}, \omega) + \frac{i\omega}{c} \Phi(\mathbf{r}, \omega) = q_0(\mathbf{r}, \omega). (4)$$

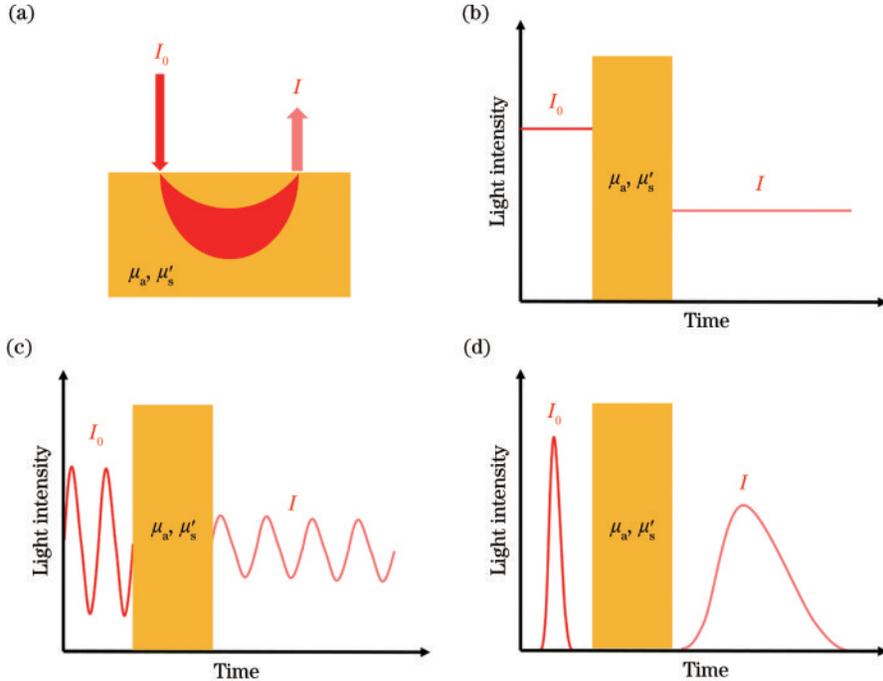


图 2 扩散光学成像的 3 种模式, 其中 I_0 为入射光信号, I 为出射光信号, μ_a 为吸收系数, μ_s' 为约化散射系数。(a) 扩散光学光传输示意图; (b) 连续波模式; (c) 频域模式; (d) 时域模式

Fig. 2 Three imaging modalities of diffuse optics, and I_0 is incident light signal, I is transmitted light signal, μ_a is absorption coefficient, μ_s' is reduced scattering coefficient. (a) Illustration of diffuse optical light transmission; (b) continuous wave mode;

(c) frequency domain mode; (d) time domain mode

2.4.1 连续波模式

连续波模式采用连续光对组织进行照射, 测量出射光的强度信息, 如图 2(b) 所示。在没有先验信息的

稳态扩散方程可写成

$$-\nabla \cdot [D(\mathbf{r}) \nabla \Phi(\mathbf{r})] + \mu_a(\mathbf{r}) \Phi(\mathbf{r}) = q_0(\mathbf{r}). (5)$$

扩散方程的适用范围要求光的传输介质为强散射介质, 即约化散射系数远大于吸收系数, 而大多数生物组织体都满足这一要求; 同时需要设置合理的光源和边界条件才能进行扩散近似方程求解。在实际测量组织时, 基于入射光 (光源项) 和出射光 (探测项) 的时间及空间分布, 通过反复求解光传播的正问题, 实现计算值无限逼近于测量值, 从而反演出组织内部光学参数 (吸收系数、散射系数等) 的分布。例如在扩散光学层析成像中, 利用扩散方程解析光子传输过程作为正向模型, 正向模型被用来模拟实际光学测量系统中的探测器输出 $\mathbf{P} = F[\mu_a(\mathbf{r}), \mu_s'(\mathbf{r})]$, F 为正向模型对应的非线性算子。通过改变光传输模型中光学参数的分布, 对模拟值 \mathbf{P} 与实际测量系统中探测器的测量值 \mathbf{M} 进行匹配, 从而实现对探测区域内光学参数的重建。

2.4 扩散光学成像模式

根据光照明和信号特征的不同, 可以将扩散光学成像分为 3 种模式, 分别是连续波模式、频域模式和时域模式。图 2 为不同成像模式的入射及出射光示意图。

情况下, 该模式仅测量强度并不能定量区分光的吸收和散射, 而只能获取光强的平均衰减系数, 并在整体上反映组织的吸收和散射效应。为了重建组织吸收系

数,需要对散射系数进行合理假设。连续波模式虽然无法精确定量测量吸收和散射系数,但具有探测深度大、成像速度快、系统简单、成本低等优点。

2.4.2 频域模式

光在组织中传播时,由于吸收和散射的影响,调制光会发生强度和相位的变化,如图 2(c)所示,通过测量这些参数变化,结合光传输模型,可定量计算吸收和散射系数。频域模式利用强度调制的光源照射组织,通常使用多个频率正弦强度调制(几十至几百 MHz)的光源,具有探测深度较大、系统成本较低等优点。

2.4.3 时域模式

时域模式采用短脉冲(例如皮秒量级)激光照射组织,光在组织中传播,受散射和吸收效应影响,各个光子的传输路径不同,探测器接收到的光信号相比入射光强度降低且在时域上展宽;通常采用时间相关单光子探测器和计数器来检测光子的时间分布信息。图 2(d)所示时域系统记录光子由发射源到探测器之间的时间,组织中的散射系数与光子到达探测器的时间相关,会影响延迟、展宽和光强;吸收系数与光子到达探测器的整体强度相关,会影响光强和曲线斜率,但不影响时间信息,因此可以区分吸收和散射系数。此外,光所到达的深度信息被编码到探测时间中,光的平均探测深度与光在组织内的平均传输时间(由光源到探测器)直接相关,平均传输时间越长,有效探测深度越大。因此,可以基于光子时间分辨信息,利用时间门控选择,分离不同深度的结构信息,从而实现深度层析。时域模式系统具有较高的深度分辨能力,但系统较为复杂、成本较高。

3 常见技术及应用

3.1 血氧仪

血氧饱和度(oxygen saturation, S_{O_2} , 在数学表达式中为 S_{O_2})为血液中被氧结合的氧合血红蛋白的容量占全部可结合的血红蛋白容量的百分比,即血液中血氧的浓度,公式为

$$S_{O_2} = C_{HbO_2} / (C_{HbO_2} + C_{Hb}), \quad (6)$$

它是呼吸循环的重要生理参数^[4]。血氧饱和度与人体呼吸系统及心血管健康程度密切相关,能够反映人体组织供氧状况。在临床及日常环境下,血氧饱和度是生理状态和疾病诊断及监测的重要指标。血氧饱和度测量机理通常可分为电化学法和光学法两类。电化学法是有创的,需要先进行人体采血,利用血气分析仪对血液进行电化学分析,测出血氧分压,进而计算准确的血氧饱和度。这种方法需要穿刺或者插管,并且不能连续监测,常应用于临床需要准确的血氧饱和度数据的场合,如深低温停循环手术、产程中胎儿监护等。光学法则利用 Hb 和 HbO₂ 的吸收光谱

特性(对同一波长光吸收率不同),通过测量穿过血液的不同波长的光衰减程度,结合比尔-朗伯定律计算血氧饱和度。如图 3 所示,在可见光及近红外光区域,Hb 和 HbO₂ 有着不同的消光系数,血液总消光系数 ϵ 与血氧饱和度关系为

$$\epsilon = \epsilon_o S_{O_2} + \epsilon_D (1 - S_{O_2}), \quad (7)$$

式中: ϵ_o 为 HbO₂ 的消光系数, ϵ_D 为 Hb 的消光系数^[4-5]。因此,通过测量血液对光的吸收能够评估组织血氧饱和度。

光学法可分为有创和无创的方法。有创方法包括采血法,利用分光光度计测定从动脉中抽取的血样的光密度,通过不同波长光入射测定吸光度,在此基础上计算血氧饱和度。这种方法与电化学法类似,同样需要采血且不能实时监测。相比有创的方法,无创快速准确监测血氧饱和度的方法有着更好的发展和应用前景。目前采用最多的是脉搏血氧术(pulse oximetry),其原理是:直接测量组织中血液对不同波长光的吸收,不考虑光的散射部分,然后求解吸收系数,进而求解动脉血氧饱和度(S_{aO_2} , 在数学表达式中为 S_{aO_2}),通过脉搏血氧术测定的动脉血氧饱和度称为 SpO_2 (在数学表达式中为 SpO_2)。脉搏血氧仪是由日本 Nihon Kohden 公司的电气工程师 Takuo Aoyagi 于 1972 年发明的。目前脉搏血氧仪作为一种无创、连续、实时监测血氧饱和度的技术,在血氧仪领域的临床应用和产品研发方面最为广泛。下面主要介绍脉搏血氧仪的原理、工作模式及主要应用。

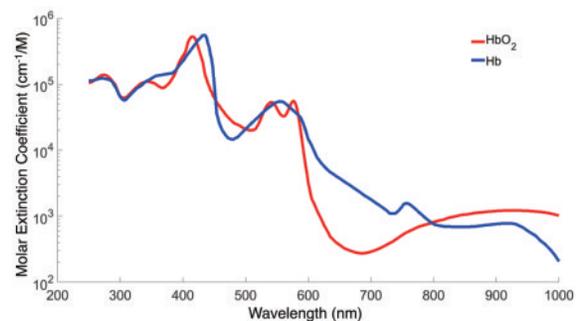


图 3 HbO₂ 和 Hb 的吸收光谱^[6]

Fig. 3 Absorption spectra of oxyhemoglobin and deoxyhemoglobin^[6]

3.1.1 脉搏血氧仪原理

在可见光及近红外波段,组织内血红蛋白对光的吸收占主要作用,但是除血液外通常还包括其他组织层(皮肤、肌肉、脂肪、骨骼等),这些组织同样对光有一定的吸收。同时,静脉与动脉血液相比同样含有大量血红蛋白,在相同波长区域对光有较大吸收。脉搏血氧仪的原理:将光所探测的组织区域分为搏动的动脉血液和其他静态组织,分离组织中动脉血液中血红蛋白对光的吸收,进而获得动脉血氧饱和度。光进入组织从入射点到探测点,主要可分为两部分:一部分由皮肤、组织液、骨骼、静脉血液等组成,这部分不具备搏动性,光学长度固定;另一部分主要为动脉血液,随心脏

搏动,动脉血容量在收缩期增加,从而导致对光吸收增加,信号具有搏动性。如图 4 所示,探测到的信号具有直流(DC)和交流(AC)两个分量,该测量技术被称为光电容积脉搏波描记法(PPG)^[8-9]。

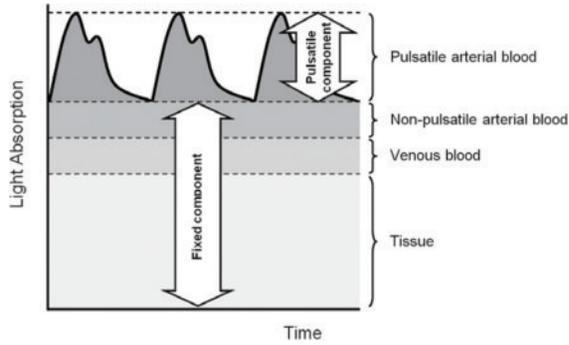


图 4 脉搏血氧仪检测光通过组织的吸收轮廓^[7]

Fig. 4 Light absorption profile through tissue detected by pulse oximetry^[7]

DC 信号表征静态组织对光的恒定吸收,AC 信号表征动脉血液搏动时对光的吸收,组织对光的总吸光度为 DC 与 AC 总和,表达式^[4,10-13]为

$$A = A_{DC} + A_{AC}, \quad (8)$$

$$A_{AC} = (\epsilon_D C_{Hb} + \epsilon_O C_{HbO_2}) L_{AC}, \quad (9)$$

式中: L_{AC} 为动脉血液光程。在血氧检测理论模型中,心脏搏动时动脉血容量发生改变,对光的吸收也随之改变,对应 PPG 信号光强为 I ,最大和最小值分别为 I_{max} 和 I_{min} ,光程差为 ΔL ,则吸光度差值为

$$\ln \frac{I_{max}}{I_{min}} = \Delta A = \Delta A_{AC} = (\epsilon_D C_{Hb} + \epsilon_O C_{HbO_2}) \Delta L, \quad (10)$$

当入射波长为 λ_1 ,可得动脉血氧饱和度为

$$S_{aO_2} = \frac{\Delta A_{AC}^{\lambda_1}}{(\epsilon_O^{\lambda_1} - \epsilon_D^{\lambda_1})(C_{Hb}^{\lambda_1} + C_{HbO_2}^{\lambda_1})\Delta L_1} - \frac{\epsilon_D^{\lambda_1}}{(\epsilon_O^{\lambda_1} - \epsilon_D^{\lambda_1})}, \quad (11)$$

当入射波长为 λ_2 时,可得

$$S_{aO_2} = \frac{\Delta A_{AC}^{\lambda_2}}{(\epsilon_O^{\lambda_2} - \epsilon_D^{\lambda_2})(C_{Hb}^{\lambda_2} + C_{HbO_2}^{\lambda_2})\Delta L_2} - \frac{\epsilon_D^{\lambda_2}}{(\epsilon_O^{\lambda_2} - \epsilon_D^{\lambda_2})}. \quad (12)$$

对同一受试者来说,不同波长光入射时,近似血红蛋白总含量和动脉搏动引起的光程差一致,因此可以得到

$$(C_{Hb}^{\lambda_1} + C_{HbO_2}^{\lambda_1})\Delta L_1 = (C_{Hb}^{\lambda_2} + C_{HbO_2}^{\lambda_2})\Delta L_2, \quad (13)$$

由式(13)可得到双波长血氧饱和度理论计算公式为

$$S_{aO_2} = \frac{\epsilon_D^{\lambda_1} - \epsilon_D^{\lambda_2} \cdot R}{(\epsilon_D^{\lambda_1} - \epsilon_O^{\lambda_1}) + R \cdot (\epsilon_O^{\lambda_1} - \epsilon_D^{\lambda_2})}, \quad (14)$$

式中: $R = \ln \frac{I_{max}^{\lambda_1}}{I_{min}^{\lambda_1}} / \ln \frac{I_{max}^{\lambda_2}}{I_{min}^{\lambda_2}}$, R 可由光电探测器监测到的

PPG 信号获得,从而计算血氧饱和度。然而, S_{aO_2} 与 R 的理论曲线与实际测量结果存在较大误差,组织和血液中的光散射会导致光线从各个方向逸出,从而增加了光的传播路径和血液对光吸收的可能性,因此无法直接从 PPG 信号中利用比尔-朗伯定律计算获得 S_{aO_2} 。在实际应用中,需要对测量的 R 进行经验校准计算获得 S_{aO_2} ^[14]。经验模型需要经过大量实验,在利用脉搏血氧仪进行血氧监测时,同时抽取动脉血液在体外测得准确的 S_{aO_2} ,从而对 R 值进行校准,获得 R 与 S_{aO_2} 的确定性关系^[4-5],表达式为

$$S_{aO_2} = \frac{k_1 - k_2 R}{k_3 - k_4 R}. \quad (15)$$

通过对校准过程中测量参数进行拟合分析,得到特定脉搏血氧计的常数 k_i 值。通过大量实验校准参数从而确定 R 与 S_{aO_2} 的确定性关系的方法是有效的,但由于不同受试者组织结构、状态存在个体差异,这也是脉搏血氧仪误差主要来源之一。到目前为止,还没有足够准确的数学模型能够精确地描述光在组织(如手指)中的传播,因此经验校准方法还无法被取代。

3.1.2 血氧仪工作模式

血氧仪结构通常包括发光二极管、光电探测器、微处理器和显示单元。根据探测器采样方式不同,血氧仪可分为透射型和反射型两种^[4],如图 5 所示。临床常

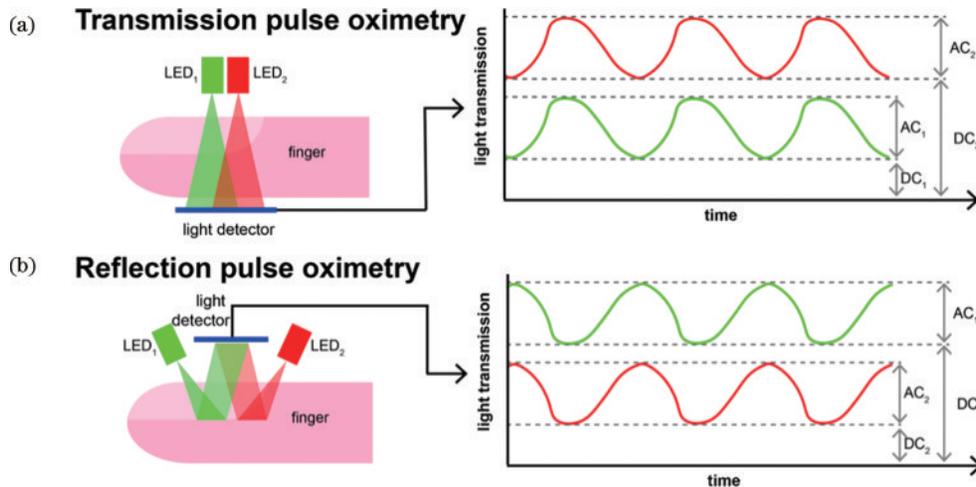


图 5 两种不同模式脉搏血氧仪示意图^[4]。(a)透射式;(b)反射式

Fig. 5 Schematic of pulse oximetry in two modes^[4]. (a) Transmission mode; (b) reflection mode

用的血氧仪多为透射型脉搏血氧仪,采用双波长透射式探头,探头的一侧为两个发光二极管,光透手指、脚趾、耳垂等部位;在探头的另一侧为光电探测器,用来接收透射光,根据不同波长的探测光强进而计算血氧饱和度。透射式脉搏血氧仪适用于血氧含量较高、组织厚度较薄部位,主要用于血氧监护。透射式血氧仪需要光透过组织并在另一侧进行探测,使用部位有较大局限性。反射式血氧仪的光源和探测器位于组织同侧,可应用于测量较厚的组织。此外,内窥型反射式血氧仪可用于对食道、咽、气管等部位的血氧检测^[15-17]。

3.1.3 血氧仪应用及研究进展

血氧仪的易用性和易得性极大程度上改变了呼吸功能的监测方式,特别是在临床中进行连续、快速、无创的血氧监测。血氧仪能够提供低血氧症监测及预警,例如在手术室、急诊室、临床麻醉、监护治疗等环境下,患者有低血氧症风险时,可使用血氧仪进行监测^[7]。同时,对于因肺部疾病、呼吸障碍等导致缺氧的患者,连续血氧饱和度监测能够帮助医生及时了解机体缺氧程度,为患者提供有效治疗。在家庭环境下,无创、连续的血氧饱和度监测能够用于辅助判断低氧状态,从而了解呼吸及睡眠状况^[18-19]。

血氧仪除了能够在临床及家庭环境下进行血氧监测及预警外,还可以对疾病进行筛查和诊断。对患有

危重先天性心脏病的新生儿进行早期血氧监测是非常重要的,早期筛查能够决定是否需要进行动脉导管手术,从而保证肺及全身足够的血流供应^[20]。虽然目前超声心动图是筛查新生儿先天性心脏病的金标准,但脉搏血氧仪操作便捷、成本更低,且有研究表明脉搏血氧仪可作为新生儿先天性心脏病的有效筛查工具^[21-23]。

在呼吸疾病中,急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是以顽固性低氧血症为显著特征临床综合征,因高病死率而备受关注。脉搏血氧仪对低氧血症及呼吸功能的连续、准确、无创检测决定了其在 ARDS 诊断中有着很好的应用前景。研究表明,血氧饱和度与氧分压的比值($S_{\text{pO}_2}/F_{\text{iO}_2}$)能够很好地表征 ARDS 严重程度,相比传统的诊断方法,利用脉搏血氧饱和度对 ARDS 进行诊断更加经济便捷,脉搏血氧指标在 ARDS 研究和临床诊断中具有重要作用和广阔应用前景^[24]。

此外,视网膜血流状态已被报道与多种缺血及退行性眼科疾病有关,如年龄相关性黄斑变性(AMD)、糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy)、血管阻塞及青光眼(glaucoma)等^[25-29],其中血氧饱和度在疾病的发病机制中起到了重要作用,因此视网膜血氧仪得到了迅速的发展。目前用于视网膜的血氧仪产品也较为成熟,在一定的实验条件下具有较小的误差和较好的临床应用。图 6 为典型的双波长视网膜血氧仪测量结果。

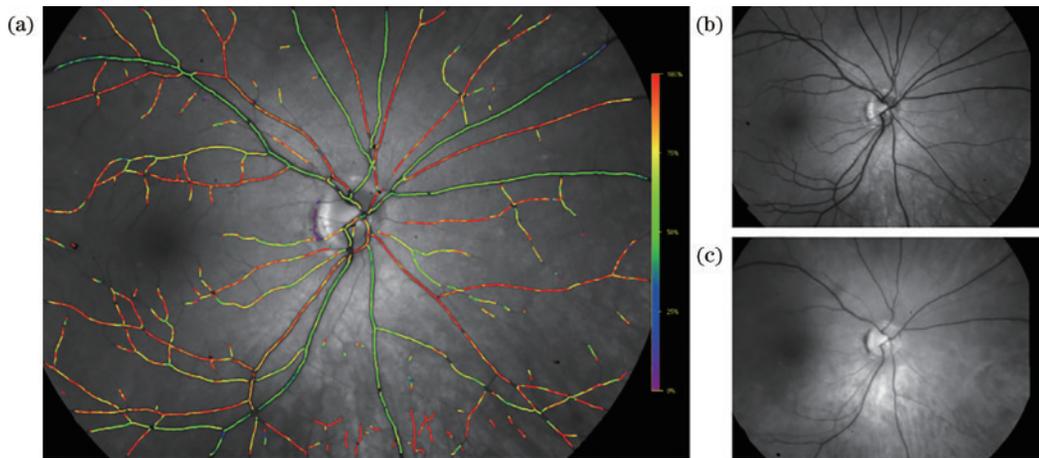


图 6 双波长视网膜血氧仪检测结果^[30]。(a)经过彩色编码的视网膜血管血氧图像,颜色代表了不同的血氧饱和度;(b)(c) 570 nm 和 600 nm 波长对应视网膜图像

Fig. 6 Fundus images acquired by the oxymap system using dual-wavelength approach^[30]. (a) Color-coded oximetry vessel map, where different colors represent oxygen saturation levels; (b) (c) retinal images acquired at 570 nm and 600 nm, respectively

视网膜血氧仪仍存在一些问題:适用范围局限于一定大小的血管;不适用于毛细血管和其他解剖标志(黄斑、视盘);视网膜及脉络膜色素累积、血管大小及厚度、血流速度等因素影响检测结果。相比光学相干层析成像、高光谱技术以及光声检眼等最新视网膜检测技术,目前在临床视网膜氧合检测领域中,视网膜血氧仪的应用仍然较为广泛^[30]。

3.1.4 总结

血氧仪作为一种无创、连续、实时测量血氧饱和度的医疗仪器,已经普遍用于临床、康复、家庭等诊疗场景。其中无线传输设计、信号分析及算法处理等方面的研究和发展使血氧仪得到进一步优化,能够更好地用于临床诊断和监测。此外,目前依然存在血流灌注较低时脉搏波不明显,容易受到监测部位运动干扰,及

年龄、肤色、性别、个体差异引起检测误差较大等问题,因此,提升血氧仪的检测精度和通用性是该领域研究的主要方向之一。

3.2 漫射光谱

漫射光谱(DOS)主要研究非侵入式光学测量技术,利用光在组织内的漫射过程(吸收和散射),通过探测组织表面的多波长漫射光信号,从而获得组织的吸收和散射信息,并且可以量化深达若干厘米的组织吸收和散射系数。与扩散方程相对应,DOS可采用时域、频域和连续波模式。以时域模式为例,光源采用脉冲光,探测器采集经组织漫反射的光子时间分布信息,基于时域扩散方程解析光的传输过程,进而求解吸收和散射信息。虽然DOS不直接提供图像,但其在临床中的应用较为成熟,并在肿瘤监测中应用广泛,特别是乳腺癌诊断和术后恢复监测^[31]。

3.2.1 漫射光谱原理

DOS的工作原理:利用检测的漫射光子信号,结合光谱信息获取组织内的光学特性(吸收系数和散射系数),当确定两个或更多波长的吸收系数后,通过比尔-朗伯定律,可以定量计算组织内对应吸光成分的浓度。要确定组织内 n 种成分的浓度,至少需要知道 n 个不同波长对应的吸收系数,采用更多波长并利用最优化求解浓度,可以获得更高的测量精度,计算过程中通常限制浓度为正值,且不需要其他先验条件^[32]。由于通常利用600~1000 nm的光源照射组织,因此DOS也被称为近红外光谱(near infrared spectroscopy)。在这一波段,生物组织对光的吸收主要来自于黑色素和血红蛋白,因此采用这一波段进行光谱检测,可以获得血液的氧合状态信息^[32];此外,由于这一波段水的吸收较低,散射占主导作用,因此可测量若干厘米深的组织体,实现深层组织探测^[33-34]。图7为DOS的流程图^[35]。首先,分别测量已知光学特性的仿体和待测组织样本对应波长的漫射光信号 I ,并利用已知光学特性的仿体数据对待测样本数据进行标定,获得标定后的组织样本漫反射率 R_d ,其中漫反射率定义为探测到的漫反射光信号与入射光信号之比(这一定义在时域或稳态辐射传播理论均适用)^[35-36];之后,利用基于扩散方程或蒙特卡罗的数学模型进行计算,获得组织对应不同波长的吸收系数 $\mu_a(\lambda)$ 和散射系数 $\mu_s(\lambda)$;最后,利用吸收系数和散射系数定量计算组织内不同发色团的浓度和散射强度 A 和指数 b 。图7中 ϵ_i 为消光系数, λ_0 为任意参考波长。

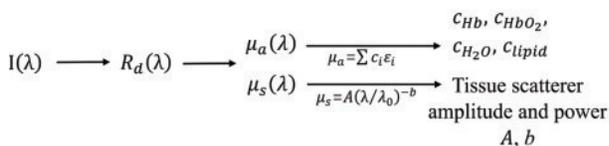


图7 DOS流程^[35]

Fig. 7 Flowchart of DOS^[35]

3.2.2 漫射光谱工作模式

DOS测量通常在透射或反射模式下进行,这取决于光源和探测器是位于测量组织对侧还是同侧。其中反射模式应用更加广泛,这是由于光在生物组织中的强衰减,当测量组织较厚时,采用反射模式可以保证较好的信噪比。此外,在反射模式下,选择合适的光源-探测器距离,能够更好地控制测量区域。DOS包含3种测量模式,根据光源和检测方式不同,可分为连续波(CW)、时域(TD)和频域(FD)模式。其中TD和FD模式可用于吸收系数(μ_a)和约化散射系数(μ_s')的定量计算,而CW模式只能反映组织特性的相对变化,无法定量区分吸收和散射系数。

DOS一般采用一对光源和探测器,光源及探测器位置固定,采集多波长光谱信息,获取组织的漫反射率,从而进行单点测量。对于CW模式,则需要不同位置采集信号,通过出射光的位置梯度信息反演组织的光学特性。图8(a)为常见的反射式DOS系统示意图^[35],光通过光纤照射组织,并利用与照射光纤间隔一定距离的探测光纤检测漫反射光子,两个光纤的间隔距离决定了信号光在组织内的探测区域。通过测量不同波长的漫反射信号,可利用光传输模型获得组织的吸收系数和散射系数。在组织不同位置进行DOS单点测量,可进一步构建二维的组织光学特征分布,从而实现成像,这种方法称为漫反射光谱成像(DOSI)。与基于相机等面阵探测器的光学诊断技术相比,DOSI的空间分辨率较低,但具有结构简单、灵活便捷等优点。扩散光学层析成像又称漫射光学层析成像(DOT),系统示意图如图8(b)所示,其原理与DOS类似,但与DOS的单点测量不同,DOT利用多对光源和探测器获取组织不同位置的漫射光信号,并利用光传输模型进行图像重建,获取组织内部不同位置的光学特征分布,从而进行二维或三维层析成像^[35]。

3.2.3 漫射光谱应用及研究进展

由于氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的吸收光谱存在显著差异,因此含血生物组织的光学特性显著依赖于血氧氧合。DOS能够无创动态测量组织内氧合血红蛋白、脱氧血红蛋白、水和脂肪等物质含量,这些物质的含量能够反映组织的氧合状态、血管结构变化等生理信息,能够表征组织氧合水平变化机制,对肿瘤检测具有重要的意义。例如,血红蛋白含量在正常组织和肿瘤组织中存在显著差异,肿瘤组织存在血管异常,血液供氧变低,促进肿瘤的生长,这种差异对区分肿瘤良恶性有重要作用^[37-39]。目前DOS最广泛的研究与应用之一是肿瘤检测,包括肿瘤良恶性诊断、肿瘤缺氧监测、临床前肿瘤模型研究等^[40-44]。

1) 肿瘤良恶性诊断

利用DOS技术在临床环境下进行肿瘤良恶性诊断的应用较为广泛,尤其是针对乳腺癌的检测和治疗,

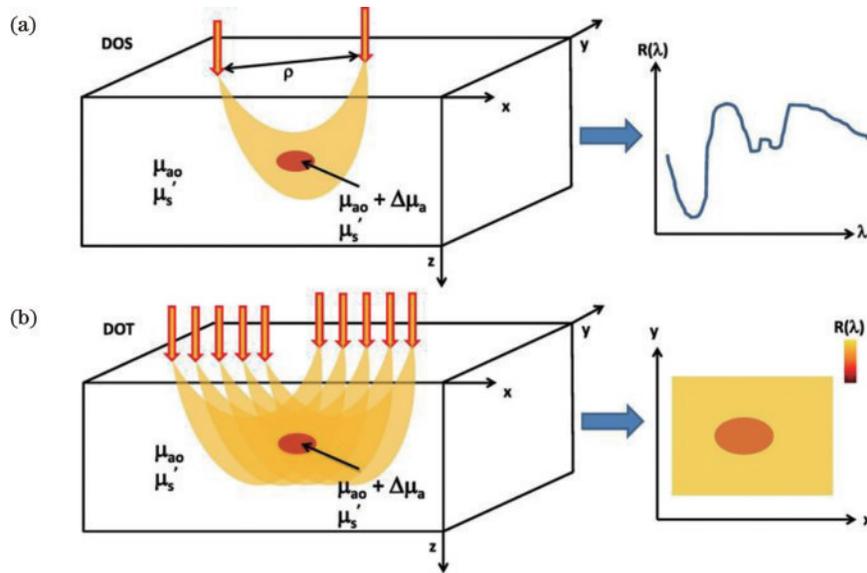


图8 DOS和DOT示意图^[35]。(a) DOS示意图;(b) DOT示意图

Fig. 8 Schematic of DOS and DOT^[35]. (a) DOS; (b) DOT

DOS可对乳腺病变区域进行血氧参数检测。如图9所示,检测时病人平躺,医生将手持式探头放置在乳房区域,通过对不同位置进行测量,最终获取感兴趣区域乳房病变组织的血氧参数,形成组织血氧含量图^[45-46]。乳腺区域血氧含量检测可以用于检测肿瘤生理变化、区分乳腺肿瘤良恶性、治疗监测与评估等^[40,42,46]。

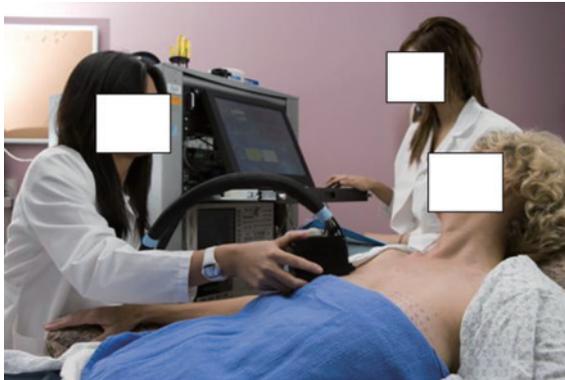


图9 利用DOS对受试者进行测量^[46]

Fig. 9 Subject measurement with the DOS instrument^[46]

2) 肿瘤缺氧监测

血氧状态能够反映肿瘤的生长状况,组织的低氧状态影响了肿瘤生长、代谢、治疗耐药性和转移行为。研究表明,缺氧与临床结果显著相关,可作为肿瘤检测与治疗评估的重要指标,利用DOS直接测量肿瘤的缺氧状态能够反映多个器官部位肿瘤生长分化过程及复发风险,如宫颈癌、软组织肿瘤等^[47-48]。对肿瘤缺氧过程的监测能够帮助了解肿瘤生长发育的生理过程,为优化肿瘤检测技术及治疗方案提供有力支持。

3) 临床前肿瘤模型研究

肿瘤生长和转移行为能够很好地反映治疗药物的效果,因此临床前动物模型被广泛应用于癌症生物学

的研究^[49]。动物肿瘤模型为研究人员了解肿瘤发生中相关分子通路的遗传基础提供了模板^[50]。在临床前药物研究中,通过对动物肿瘤模型的研究,在动物实验中量化肿瘤生长发育状况,与对照组对比肿瘤生长速率,可反映药物治疗作用,帮助阐明药物传递的详细过程,从而评估新的治疗方案效果。利用DOS技术监测肿瘤模型生长过程中的血氧状态等生理信息,能够对肿瘤组织生长过程中的氧合及血液参数进行详细分析,进而了解肿瘤形成和对不同药物的反应,辅助临床检测与治疗^[37]。

3.2.4 总结

DOS技术经过近30年的研究和发展,已经成为了一种应用广泛、功能强大的检测方法,可以检测农业、食品、医药和医学等多个领域样品的组成成分等信息。在生物医学领域,DOS技术可用于定量检测生物组织发色团浓度和分布,进行临床前组织和病理模型检测以及临床疾病的诊断,最常见的应用是乳腺癌检测以及脑功能成像。DOS技术的研究与发展促进了生物医学光学技术的临床转化,为其在各种组织诊断和监测中的广泛应用奠定了基础。

3.3 扩散光学层析成像

扩散光学层析成像(DOT)通过测量组织体表面的漫射光(扩散光)信号,重建组织体的结构及功能信息,进而实现对人体组织或器官级别(5~10 cm深)的层析成像。由于光与组织发生相互作用,利用光在组织中传播的数学模型以及重建算法,能够获得组织二维或三维空间的光学特征及生理参数,进而反映组织内部生化成分及功能状态(如血容量、血氧浓度等参数)。

3.3.1 扩散光学层析成像原理

DOT通过测量生物组织边界出射的扩散光,获取光信号的时间和空间分布信息并基于光传输过程建立

正向模型,对原始数据进行反演重建出组织内部不同空间位置的光学参数(如吸收系数、散射系数),从而对组织进行层析成像,获得血红蛋白含量、血氧饱和度、血容量等信息。DOT 最常见的是连续波模式,利用稳态的扩散方程建立正向模型解析光在组织内的传输,通过改变正向模型中的光学参数计算探测器的理论测量值,与实际测量值对比并进行参数迭代,最终重建组织的光学参数及其分布。相比 DOT, DOS 一般仅采用一对光源和探测器对组织进行测量,且仅能获取组织的单点或二维信息; DOT 则利用多对光源和探测器获取组织不同位置的漫射光信号,如图 8 所示,并通过光传输模型求解组织内部不同位置的光学参数分布,进而实现三维层析成像。DOT 成像步骤主要包括:外部光源照射生物组织,检测从组织表面出射的光信号,重建光学参数或者生理参数分布。根据工作模式不同,对应的信号检测方式和数据处理方法各不相同,其基本原理是利用光学传输模型对获取的光学测量数据进行重建,解析组织内部光学参数分布。首先要建立光子在组织内部的传输模型(正问题),即给定光源在组织边界的分布以及组织内部光学参数的分布,获得组织边界的光学测量;利用光源在组织边界的分布以及组织边界的光学测量,获得组织内部光学参数的分布则是逆问题。DOT 的图像重建就是对逆问题的求解,需要利用正向传播模型结合测量数据,进而获得组织光学参数和功能信息。

3.3.2 扩散光学层析成像工作模式

DOT 系统中,光源和探测器可放在同侧(反射模式)或对侧(透射模式)。透射模式可用于光学厚度相对较小的目标(例如肌肉、乳房和新生儿的头),并生成三维图像;反射模式利用同侧的光源和探测器重建三维图像,可用于较厚的生物组织,如大脑等。如图 10 所示,为了实现多点或多角度照明和探测并获取三维空间信息,可采用多个光源和探测器组合,光源和探测器分布于组织四周,进行数据采集和图像重建,从而实现组织内部层析成像^[51-53]。由于光的吸收和散射高度依赖波长,光子的平均探测深度可能随波长显著变化,因此时间门控也是分离不同探测深度的有效方式。DOT 系统包括时域、频域和连续波 3 种成像模式,类似 2.4 节所介绍,3 种模式由于光源和探测方式不同,系统复杂度、性能及成本存在较大差异,且各有优缺点。

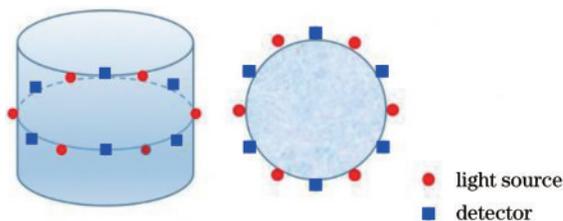


图 10 DOT 系统光源和探测器分布

Fig. 10 Distribution of sources and detectors of DOT system

3.3.3 扩散光学层析成像应用及研究进展

DOT 可以重建出与组织生理及病理状态相关的光学参数。吸收系数的变化和血流动力学密切相关,散射系数则与组织微观形态有关。采用两个及以上波长的光源进行照射,根据吸收光谱信息,结合比尔-朗伯定律,可以计算氧合血红蛋白、脱氧血红蛋白和总血红蛋白浓度以及血氧饱和度。DOT 由于具有非侵入、无标记、低成本、无电离辐射和高灵敏度等优势,已经广泛应用于乳腺癌检测、脑功能成像等领域。

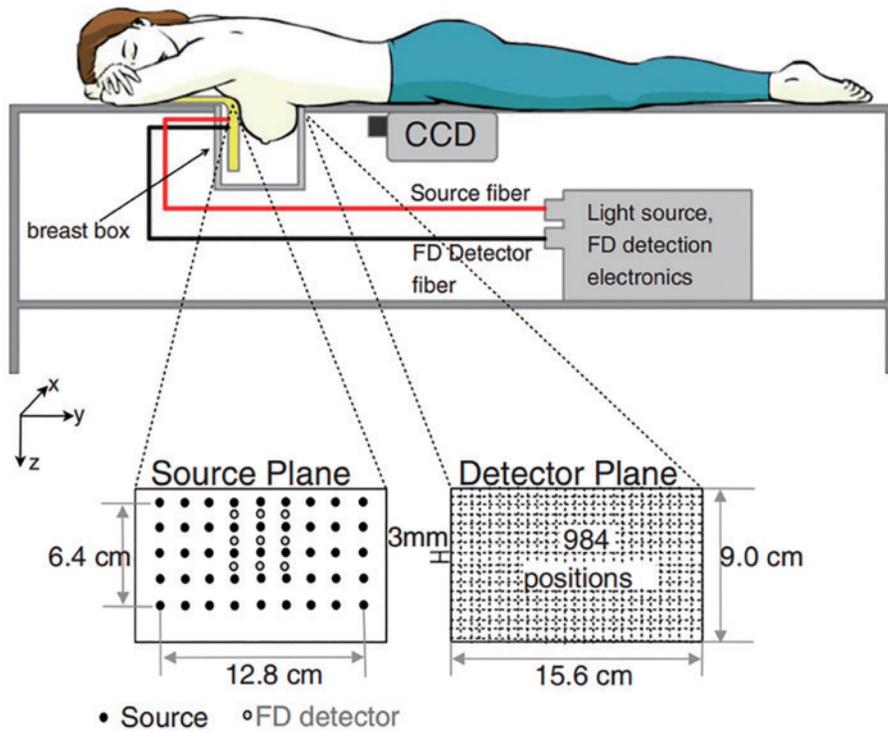
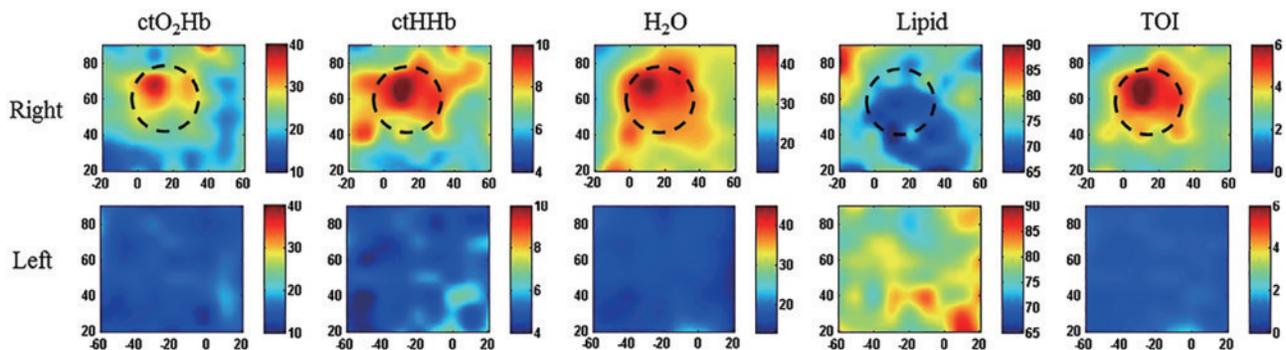
1) 乳腺癌检测

乳腺癌是女性最常见的疾病之一,在许多国家其致死率仅次于心血管疾病^[54]。乳腺癌的早期诊断和治疗能够有效提高患者的生存率。目前临床中最常见的乳腺疾病影像学检测手段是乳腺 X 线成像,但是对于致密的乳房组织,其灵敏度较差^[55];同时,该技术存在电离辐射,对乳腺癌存在诱导风险,无法频繁使用。在乳腺癌早期,癌变组织具有明显的血管化特征,光吸收特性相对正常组织增强;同时,癌变组织较正常组织呈现相对低的血氧饱和度。乳腺成像是 DOT 最先得到实际应用的临床领域之一, DOT 可以测量血容量和血氧饱和度等生理参数,具有无电离辐射、非侵入、灵敏度高优势,可以用于乳腺癌的检测、肿瘤的分期以及疾病发展过程的监测^[56-58]。图 11 为 DOT 对乳腺组织进行测量的系统示意图^[56]。一名女性受试者俯卧在床上,乳房放置于充满脂肪乳溶液的容器中,通过平板挤压乳房使其充分接触,平板上包括 45 个光源光纤和 9 个探测光纤,同时平板对侧有一个 CCD 相机,可以进行补充测量。

图 12 为 DOT 对右侧乳房有肿瘤的患者进行成像的结果图^[35],包括氧合血红蛋白、脱氧血红蛋白、水和脂肪含量及分布,其中最右侧为组织光学指数(TOI),虚线区域为诊断的肿瘤区域。如图 12 所示, DOT 能够测量组织内部不同物质浓度分布,检测异常区域并确认肿瘤部位,且与临床诊断结果基本一致,可在临床肿瘤诊断与术后监护中发挥重要作用。

2) 脑功能成像

DOT 脑功能成像可测量脑血容量及血氧饱和度,其生理学基础是:外部刺激或者内部思维活动会引起脑组织的响应,并表现为脑部血容量和血氧浓度的变化。DOT 可以测量氧合血红蛋白、脱氧血红蛋白和总血红蛋白浓度,进而提供血液和血氧的分布,从而表征应对外界刺激的脑部血流动力学反应并实现脑功能成像。目前,常用的脑功能成像技术包括正电子发射断层扫描(PET)和功能磁共振成像(fMRI)。然而, PET 存在电离辐射,不能进行频繁检测; fMRI 无法对植入电子设备(如人工耳蜗、脑刺激器)的患者使用并且测量的是总血红蛋白浓度,无法区分血容量和血氧变化。相比之下, DOT 没有电离辐射,同时可以利用近红外波段测量脑组织吸收系数,结合吸收光谱获得氧合血

图 11 平行板扩散光学断层扫描仪示意图^[56]Fig. 11 Schematic of parallel plate diffuse optical tomography instrument^[56]图 12 右侧乳房癌患者的两侧乳房组织内部成分浓度分布图^[35]Fig. 12 Chromophore concentration maps in the breasts of a patient with tumor in the right breast^[35]

红蛋白和脱氧血红蛋白浓度,从而可以监测血容量和血氧引起的生理变化。

图 13 为利用 DOT 进行脑功能成像的示意图^[59]。该研究采用高密度光源点及探测点阵列,利用时间、频域和空间编码获得超过 1200 对光源-探测器通道。在 4 组不同层次的语言任务下,对大脑进行高分辨脑功能映射,并与 fMRI 进行对照验证。该研究提出的高分辨 DOT 技术能够准确地进行脑功能分区,并且结果与 fMRI 检测结果相吻合,在脑功能成像领域具有重要意义。同时,可穿戴设备也是 DOT 领域的热点之一,图 14 为基于可穿戴 DOT 设备的婴儿睡眠成像系统,该系统可反映婴儿大脑发育状态并监测脑功能状态^[60]。

图 15 为利用 DOT 对人视觉皮层血流动力学进行监测的结果^[61]。光源和探测器放置于后脑勺部位,利用高密度探测网格,包括 24 个光源和 28 个探测器,获

得不同时刻大脑接收刺激前后氧合血红蛋白、脱氧血红蛋白及总血红蛋白的含量变化。

3) 其他应用

近几年, DOT 还被用于对前列腺癌、甲状腺癌等一些其他癌症的诊断以及化疗过程中的肿瘤状态监测^[62-64]。如图 16 所示,有研究利用 DOT 检测肿瘤血氧饱和度,从而对甲状腺癌进行诊断^[62]。

此外, DOT 在定量监测大脑中风、创伤性脑损伤和阿尔茨海默症等疾病的反应方面具有巨大的潜在应用价值。同时, DOT 血流动力学参数检测不仅适用于人体(新生儿、儿童、成人),也可用于动物研究^[51]。

3.3.4 总结

DOT 经过数十年的发展,在成像原理、系统结构、处理算法等方面都取得了较大的突破,以相对较低的成本实现在临床诊断中对人体组织的层析成像,并提

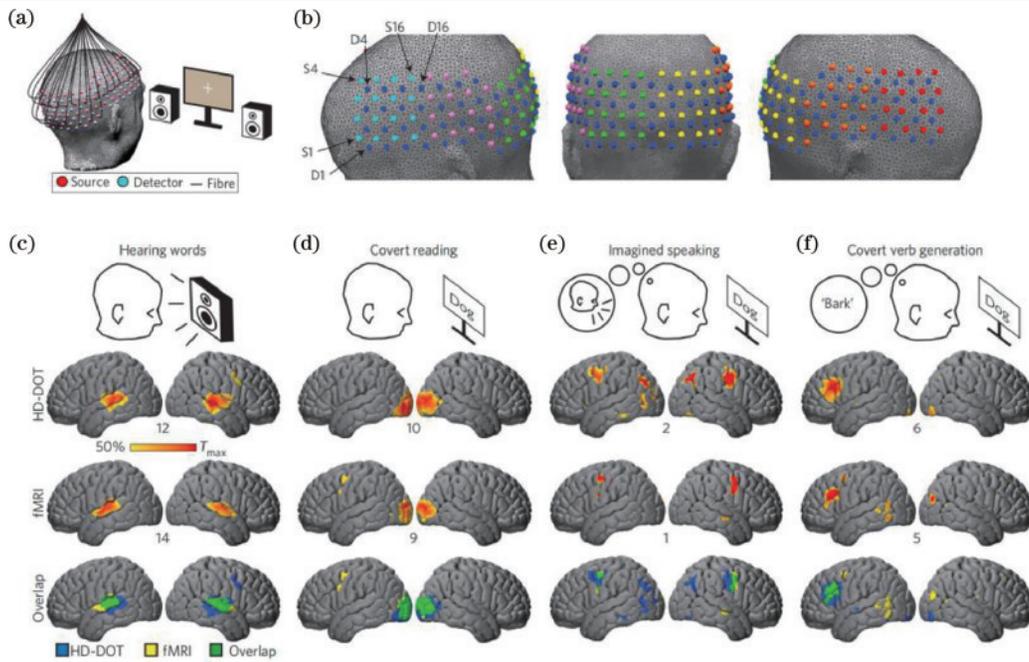


图 13 脑功能评估^[59]。(a)DOT 系统结构、受试者位置和视听刺激示意图；(b)光源和探测器位置示意图，其中蓝色为探测器，其他颜色为不同区域的光源；(c)~(f)通过不同语言处理评估脑功能映射

Fig. 13 Evaluation of brain function^[59]. (a) Imaging cap structure of DOT system, subject position, and audiovisual stimuli; (b) schematic of source and detector locations, where blue represents the detector and other colors represent light sources in different areas; (c)~(f) evaluation of distributed brain function mapping by imaging hierarchical language processing

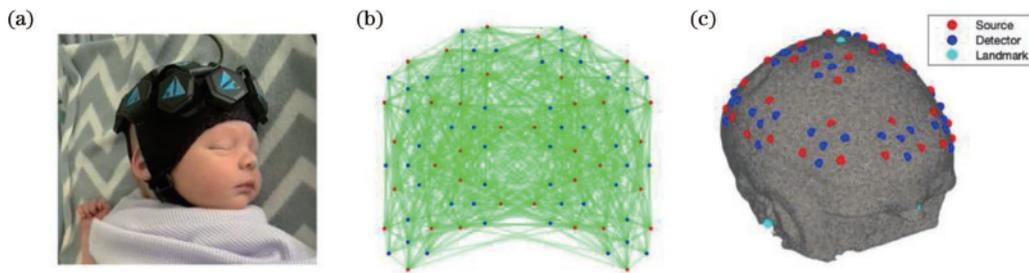


图 14 新生儿脑功能成像^[60]。(a)新生儿婴儿穿戴 DOT 系统；(b)光源-探测通道示意图；(c)光源和探测器在头部模型的位置示意图

Fig. 14 Functional imaging of neonatal brain^[60]. (a) A newborn infant wearing the DOT system; (b) source-detector channels; (c) source positions and detector positions shown on the scalp surface of the head model

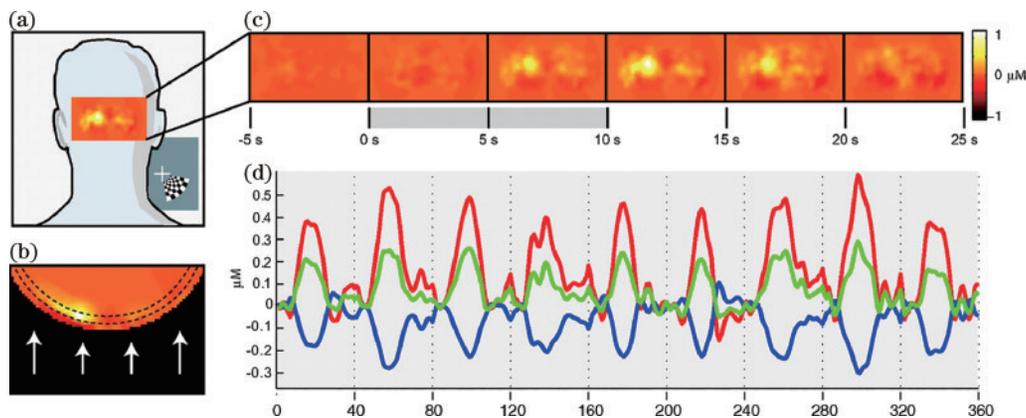


图 15 视觉皮层监测^[61]。(a)成像范围示意图；(b)轴向图像切片；(c)不同时刻氧合血红蛋白分布；(d)氧合血红蛋白(红)、脱氧血红蛋白(蓝)及总血红蛋白(绿)浓度变化

Fig. 15 Hemodynamics monitoring of visual cortex^[61]. (a) Schematic of imaging area; (b) image slice in the axial direction; (c) distribution of oxyhemoglobin at different time; (d) concentration changes of oxyhemoglobin (red), deoxyhemoglobin (blue), and total hemoglobin (green)

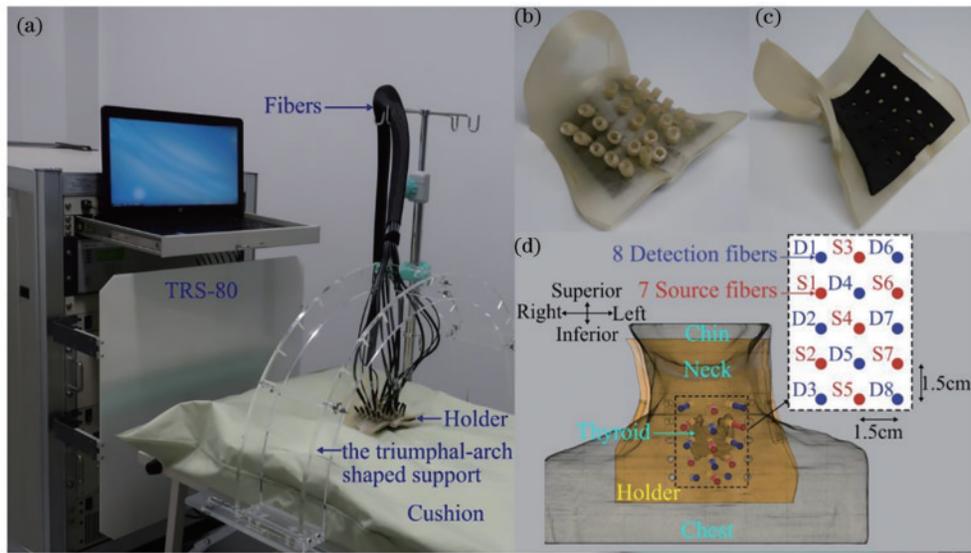


图 16 检测装置^[62]。(a)系统实物图；(b)光纤支架(正面)；(c)光纤支架(反面)；(d)成像示意图

Fig. 16 Measurement device^[62]. (a) Instrument setup; (b) optical fiber holder (front); (c) optical fiber holder (back); (d) schematic of imaging

供组织功能信息。相较于其他临床成像技术, DOT 具有无电离辐射、低成本和高灵敏度等优势。由于采用的是扩散光, DOT 的空间分辨率相对较低(通常为 1 cm 或更低), 但通过结合其他成像技术进行多模态成像, 可进一步提高成像质量^[65-68]。目前 DOT 的研究与应用重点在临床上对人体组织的层析成像, 并已成为临床医学检测及生物医学基础研究的重要手段之一。

3.4 荧光分子层析成像

荧光分子层析成像(FMT)又称为荧光扩散光学层析成像(FDOT), 在 DOT 技术基础上, 通过使用外源性荧光分子探针, 利用外界光源对探针进行激发, 结合重建算法, 实现高灵敏、高特异性的分子成像。FMT 包括两部分辐射传输过程: 第一部分是外部激发光照射组织后, 在组织体内辐射传输的过程; 第二部分是荧光探针受激发, 产生荧光并传输到组织体表面的过程。这两个过程都包含了光子的吸收和散射。需强调, 荧光在较深的组织内, 探测信号与内部荧光分子分布的关系必须用辐射传播理论等来描述计算。FMT 通常采用连续波模式, 利用激发光和荧光的空间分布, 通过稳态的扩散方程求解探针浓度及其三维分布等信息; 在重建过程中, 组织在激发光和荧光波长的吸收和散射系数、荧光分子分布等参数通常为未知量。此外, 通过测量组织表面荧光信号的时间和空间分布, 利用时域扩散方程, 还可实现对探针的荧光寿命测量。

3.4.1 荧光分子层析成像原理

荧光分子成像是一种新兴的光学技术, 能够在细胞和分子水平对活体内的生物过程进行显示和测定, 可用于研究疾病变化、检测分子水平异常等^[69]。分子

成像技术一般利用分子探针的特异性与体内特定目标相结合, 荧光分子成像则利用荧光分子探针标记特定分子或者细胞, 进而使特定目标对比度增加。组织荧光产生的机制是: 利用外部激发光源, 激发生物体内的荧光探针, 探针的电子吸收能量由基态跃迁到激发态, 之后很快返回基态并辐射更长波长的荧光。FMT 是在多个位置或者角度下, 以特定波长的激发光照射荧光探针标记的生物体的, 在生物体内形成激发光场。在激发光场的作用下, 生物体内的荧光探针发出荧光光子, 形成一个荧光光场, 然后用光电探测器在体外探测荧光信号, 最后结合激发光与荧光在组织中的传输模型, 利用检测到的生物体表面荧光信号重建出荧光探针物理特性(如探针浓度、荧光寿命等)的三维空间分布信息^[52,70-71]。因此, 荧光分子层析技术能够反映组织分子理化性质和生理状态, 对病理分析及临床检验和研究具有重要意义。

3.4.2 荧光分子层析成像工作模式

FMT 系统可分为时域、频域、连续波 3 种模式。其中, 连续波模式无法进行荧光寿命成像, 而时域和频域模式不仅可以重建荧光探针三维浓度分布, 还可以测量荧光寿命。图 17 为荧光分子层析成像常见系统结构图^[72-73]。

3.4.3 荧光分子层析成像应用及研究进展

FMT 具有无电离辐射、特异性强、灵敏度高等优势, 是一种很有前景的无创光学分子成像技术, 能够标记特定分子或细胞, 监测体内生理和病理变化, 在临床前和临床研究中具有巨大潜力。目前, FMT 广泛应用于小动物模型研究, 通过选择合适的荧光探针, FMT 可用于组织生理参数测量, 例如组织血氧、pH 值、神经血管耦合及药物传输示踪等^[74-76]。通过层析量化组织

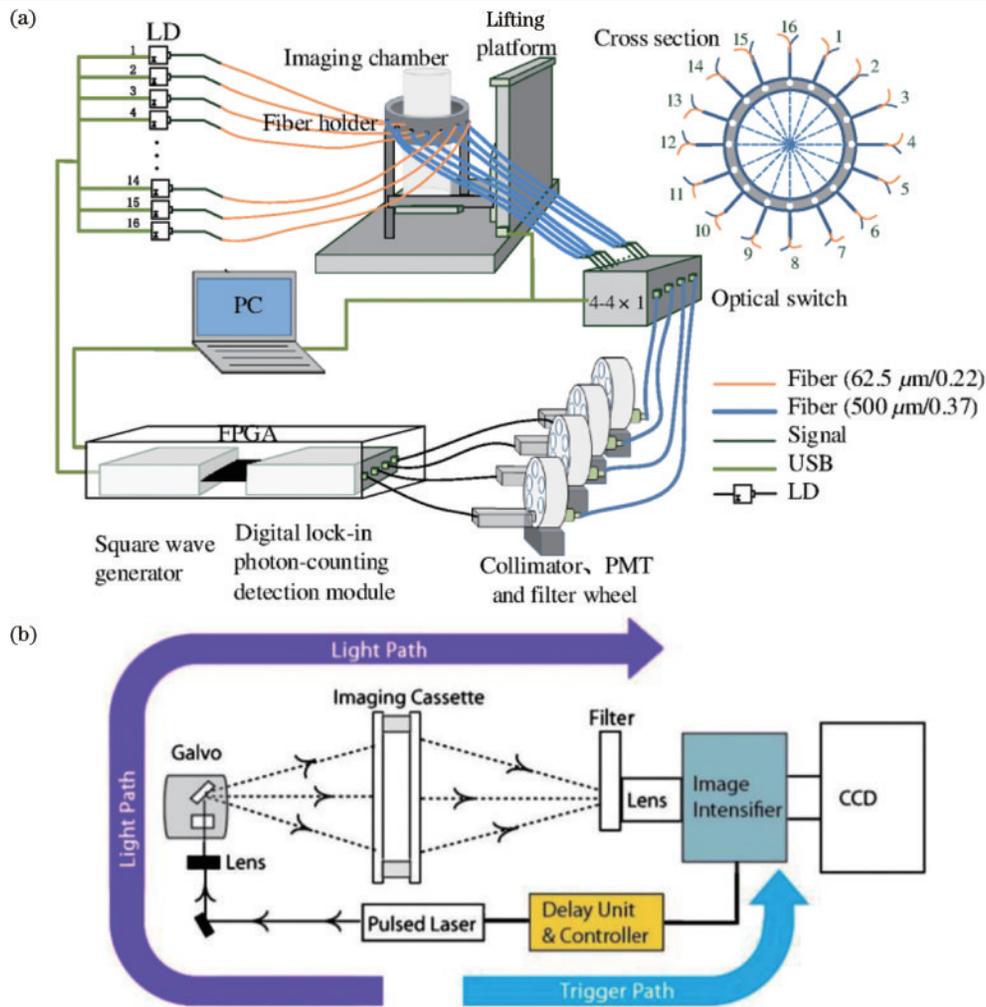


图 17 FMT 系统^[72-73]。(a)基于光纤耦合的 FMT 系统示意图;(b)时域模式的 FMT 系统示意图
Fig. 17 FMT systems^[72-73]. (a) FMT system based on fiber coupling; (b) temporal-domain FMT system

内荧光探针浓度及荧光寿命,能够准确检测组织生理特性和变化,这些组织微环境因素被报道随着肿瘤的生长和转移而变化^[77]。与 MRI、CT、超声等无需造影剂的成像模式相比,荧光分子层析成像技术使用外源性造影剂显著提高了检测精度和灵敏度。通过使用外源性荧光探针,荧光成像可用于定位肿瘤,检测肿瘤细胞在体内的生长、转移过程,对肿瘤治疗效果进行评估,应用于肿瘤检测与诊断、药物开发、治疗效果评估等。

1) 肿瘤检测与诊断

FMT 具有灵敏度高、特异性强、无电离辐射、非接触测量等优点,可以用来检测肿瘤在生物体内的发展和转移情况,进而对肿瘤的良好性以及肿瘤发育状况进行检测^[78-81]。

图 18 为利用 FMT 对小鼠肿瘤模型进行成像的系统示意图和测量结果^[78],展示了患有纤维肉瘤裸鼠的三维成像,基于荧光物质的浓度分布,该系统能够检测肿瘤大小及边缘信息,从而对肿瘤进行监测。

除临床前小动物模型研究,FMT 还被应用于临床研究。图 19 为对乳腺组织进行荧光扩散光学层析成

像的过程和结果,乳房放置于充满脂肪乳溶液的容器中,通过平板挤压乳房使其充分接触,平板上包括 45 个光源光纤和 9 个探测光纤,同时平板对侧有一个 CCD 相机^[79]。通过荧光扩散光学层析,获得了人体恶性肿瘤组织的总血红蛋白浓度、血氧饱和度、约化散射系数及吲哚菁绿(ICG)浓度空间分布。

2) 药物开发

FMT 可根据不同荧光团的光吸收和荧光特性光谱差异来区分示踪剂,同时成像多个示踪剂并解析非特异性摄取,反映组织功能状态^[82],从而辅助药物筛选和药效评估^[83-85]。

如图 20 所示,通过 FMT 获得 ICG 在体内分布的空间信息,根据不同器官/部位 ICG 的分布差异,可评估代谢情况^[86]。同时,利用 FMT 对药物治疗过程中不同时期结果进行对比,观测药物能否有效富集在待治疗部位,研究最佳及最低有效剂量,进而对药物疗效进行评估,为药物研发提供依据。

3) 治疗效果评估

利用分子及细胞活性的检测能够对治疗效果进

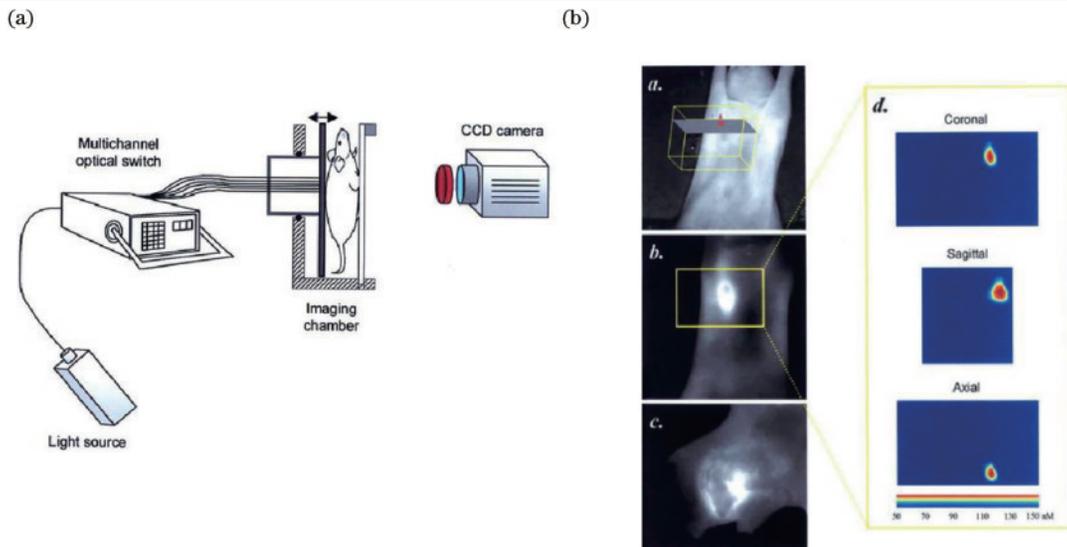


图 18 小动物肿瘤模型的荧光分子层析成像^[78]。(a)FMT 系统小动物成像示意图;(b)利用 FMT 系统对小鼠肿瘤模型进行成像
Fig. 18 FMT of small animal tumor models^[78]. (a) FMT for small animal imaging; (b) imaging of mouse tumor models using FMT

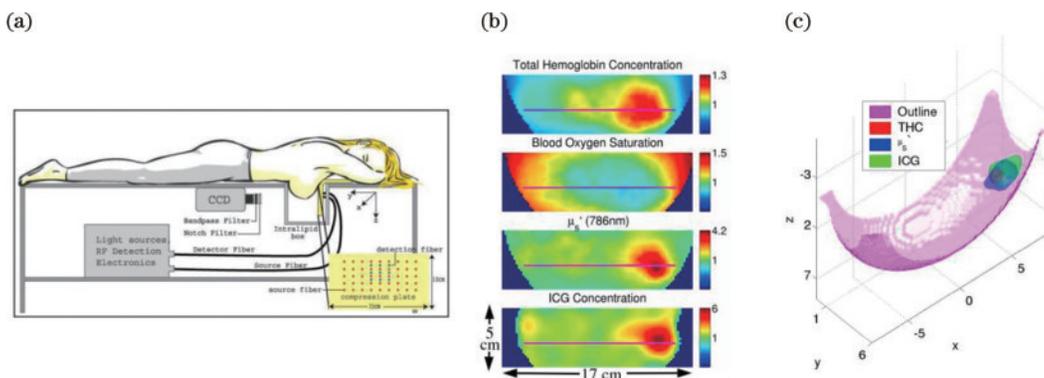


图 19 人体乳腺癌的荧光分子层析成像^[79]。(a) FMT 用于乳腺癌检测系统示意图;(b) FMT 成像结果二维截面图,包括乳腺组织总
血红蛋白浓度、血氧饱和度、约化散射系数和 ICG 浓度;(c) FMT 三维重建结果
Fig. 19 FMT of breast cancer in humans^[79]. (a) FMT system for breast cancer detection; (b) 2D cross-section images acquired by
FMT, including total hemoglobin concentration, oxygen saturation, reduced scattering coefficient, and ICG concentration;
(c) 3D reconstruction using FMT

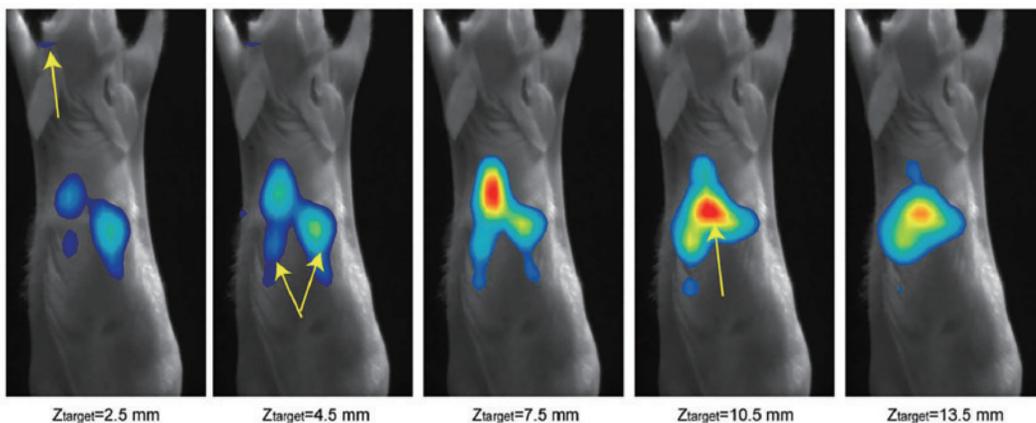


图 20 利用 FMT 对小鼠体内 ICG 进行成像^[83]
Fig. 20 ICG imaging in mice using FMT^[83]

行评估,尤其在化疗及抗生素治疗过程中,对药物诱导的细胞凋亡程度的监测结果能够及时反映治疗效果。FMT 通过对分子及细胞层面的无创、非侵入性

检测,能够更加准确及时地评估抗肿瘤治疗效果,在个性化治疗方案定制和治疗效果评估领域有突出优势^[86-87]。

4) 其他应用

FMT 在小动物研究中应用广泛,已经广泛用于对小鼠脑、肺、心脏和骨骼等组织的研究,可对小动物全身(1~2 cm 成像深度)进行细胞或分子水平的层析成像,能够反映生物体内的生理及病理信息,并研究病理机制。此外,FMT 还可用于术中导航,增加肿瘤组织对比度,对肿瘤边界进行精准定位,帮助外科医生进行肿瘤切除,从而减少对患者的损伤并改善预后^[88-89]。

3.4.4 总结

虽然 FMT 在与肿瘤检测相关的各种实际应用中具有巨大的潜力,但它在生物组织成像方面仍面临一些挑战。例如,生物组织的强散射特性会影响图像分辨率、对比度和信号质量,一定程度上限制了 FMT 的检测精度和成像质量^[90-92]。为提升 FMT 检测精度和成像质量,出现了大量基于多模态信息融合技术以及各类重建算法的研究,目的是提出更加精确的光子传播模型以及更加有效的重建策略,从而改善 FMT 的成像效果,提升应用性能。通过利用其他成像方式获取生物组织的结构信息,如 CT、磁共振成像、超声和光声等,可以将解剖结构作为先验信息指导或约束重建算法,改进光子传播模型^[93-101]。另一方面,各类重建算法的研究同样能明显提升 FMT 成像效果,主要包括传统的基于正则化的方法和基于深度学习的方法。正则化技术是一种通用的缓解模糊信息化不适定问题的方法,而深度学习技术强大的泛化能力在提高 FMT 重建算法的性能方面显示出较大优势。新型重建方法可提升 FMT 的空间分辨率和定量精度,有望使其在临床领域应用越来越广泛^[102-106]。

3.5 空间频域成像

空间频域成像(SFDI)是一种基于扩散光学原理,利用不同空间频率结构光照射组织并采集漫反射图像,通过相应计算从而定量测量光学吸收和散射系数的无创、无标记、非接触新型成像技术。SFDI 具有信噪比高、成像速度快、图像分辨率高(可达百微米)等优点^[107-110],在测量组织功能变化方面的灵敏度、特异性及成本方面具有明显优势。空间频域成像可快速测量大视场范围的组织光学特征,量化氧合血红蛋白、脱氧血红蛋白、脂肪、水、黑色素等组织成分浓度,在组织生理特征定量测量方面有显著优势^[111-113]。

3.5.1 空间频域成像原理

SFDI 利用不同空间频率的结构光(稳态照明)照射组织,结构光经过组织扩散传输,出射的光信号具有空间频率调制信息,其传输过程可由稳态扩散方程进行解析。在实际测量中,用相机采集图像;对图像进行解调和标定计算,获得组织不同波长和空间频率对应的漫反射率;然后根据已知的光学传输模型(辐射传输或蒙特卡罗模拟)得到组织对应波长的吸收和散射系数^[114];最后根据比尔-朗伯定律和各组织成分光谱特征,结合多波长吸收系数,可得到待测组织中氧合血

蛋白、脱氧血红蛋白、水、脂肪、黑色素等成分的宽场定量信息及血氧饱和度、水肿程度等组织生理信息。具体而言,空间频域成像测量光学吸收系数、散射系数和组织成分可分为以下 3 步。

1) 空间照明和数据采集

利用相机采集组织漫反射图像,照明光通常为在空间域正弦/余弦调制的周期性二维光场:

$$q = q_0 \cos(k_x x + \alpha) \cos(k_y y + \beta), \quad (16)$$

式中: q_0 和 q 分别为进入组织的调制前后的光强; $f_x = k_x/2\pi$ 和 $f_y = k_y/2\pi$ 为空间频率; α 和 β 为空间相位^[36]。为了定量计算吸收系数和散射系数,需使用至少 2 个空间频率。

2) 计算漫反射率

通常照明光只在 x 方向进行空间调制(空间频率为 f_x),该空间频率振幅调制对应的强度图为

$$M_{AC}(x, f_x) = I_0(x) \cdot \text{MTF}_{\text{SYS}}(x, f_x) \cdot R_d(x, f_x), \quad (17)$$

式中: $I_0(x)$ 和 $\text{MTF}_{\text{SYS}}(x, f_x)$ 分别为光照强度及系统调制传递函数; $R_d(x, f_x)$ 为对应空间频率下的漫反射率。对于同一成像系统,假设系统调制传递函数保持不变,显然,不同样品对应的 M_{AC} 与 R_d 比值相等,因此,通过测量光学特性已知的仿体进行标定,即可获得待测样品在对应空间频率下的漫反射率 $R_d(x, f_x)$ 。

3) 求解光学吸收和散射系数

在测得两个空间频率下的漫反射率图像之后,可利用查表法或深度神经网络将 R_d 直接映射到光学吸收系数和约化散射系数;根据比尔-朗伯定律结合多波长吸收系数即可计算待测各组织成分的浓度,包括氧合血红蛋白、脱氧血红蛋白、水和脂肪等,进而评估血氧饱和度、水肿程度等组织生理信息。

3.5.2 空间频域成像工作模式

如图 21 所示,空间频域成像系统主要包括光源、数字微镜器件(DMD)、相机及控制端^[115]。光源发出的特定波长的光经过成像光路传输至 DMD, DMD 将平面光转换为不同空间频率的宽场正弦图案,投射出

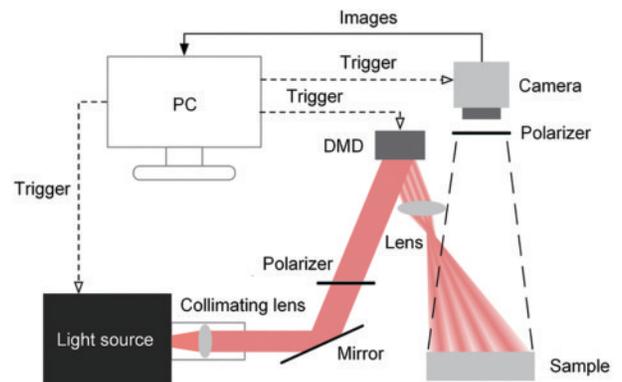


图 21 空间频域成像系统示意图^[115]

Fig. 21 Diagram of SFDI system^[115]

的结构光照射到待测组织上,光在组织内部传输,经过吸收和散射后出射,由相机采集漫反射图像。

3.5.3 空间频域成像应用及研究进展

空间频域成像主要采用结构光与特定的光传输模型相结合,在检测组织形态结构的同时能够提供组织的光学特征和生理参数信息。SFDI通过宽场成像方式对组织氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白浓度进行测定,计算局部组织的血氧饱和度,进而评估组织的血流灌注和供氧水平情况,可实现动态监测,在疾病的预测、诊疗和预后评估过程中具有独特优势。目前SFDI研究及应用主要包括皮肤组织评估(疤痕、溃疡、烧伤)、肿瘤检测及术中指导、慢性病监护(糖尿病、阿尔茨海默症)、药物追踪及农产品检测等。

1) 皮肤组织评估

皮肤位于人体表面,是人体的第一道生理防线和最大的器官。皮肤具备近乎完美的生理保护功能,如屏障作用、感觉作用、调节体温、吸收作用、分泌和排泄作用等,在维护机体健康方面十分重要。因此,对皮肤组织进行定量测量有着极其重要的临床意义。SFDI在皮肤组织测量方面主要用于溃疡及烧伤程度评估^[116-117]。

a. 溃疡检测

溃疡是皮肤或黏膜表面组织的局部缺损、溃烂,其表面常覆盖有脓液、坏死组织或痂皮,愈后遗有瘢痕,可由感染、外伤、结节或肿瘤的破溃等所致,其大小、形态、深浅、发展过程等也不一致,且常合并慢性感染,可能经久不愈,如胃溃疡、十二指肠溃疡、小腿慢性溃疡等。Yafi等^[118]首次采用空间频域成像技术对溃疡进行检测并分期,对比4种不同时期的皮肤溃疡的血氧饱和度、脱氧血红蛋白含量及约化散射系数,该研究表明空间频域成像技术能够定量评估溃疡组织血氧饱和度和血容量状态,有望成为溃疡分层、愈合和分期监测的新手段。

b. 烧伤程度评估

目前临床评估烧伤严重程度缺乏定量方法,仍然采用主观评价;其中关键的问题是准确、及时地诊断烧伤的严重程度,因为这直接关系到患者的治疗过程,不当的烧伤处理可能会导致治疗延误、住院时间延长、结疤和感染等风险增加。目前应用最广泛的热烧伤分级方法为三度四分法,包括一度(浅表红斑)、浅二度(真皮浅层、水疱性)、深二度(真皮深层)和三度(深层焦痂)。其中,浅二度和深二度烧伤的临床分类仍具有很大挑战,其临床分类准确率只有60%~80%。空间频域成像技术以漫射光谱为基础,非常适合于对组织的定量监测,可无标记、非侵入地提供大视场组织光学特性和发色团浓度定量图像。空间频域成像还可以定量测量与胶原蛋白、血流动力学和血管损伤相关的信息,为临床医生提供客观参数,从而评估烧伤伤口的严重程度。

Nguyen等^[119]采用近红外波段空间频域成像技术对17只不同烧伤程度的老鼠进行检测,研究发现水浓

度、脱氧血红蛋白浓度和光学散射的变化在区分浅部和深部烧伤有统计学意义。该研究表明,空间频域成像有助于在早期无创定量评估烧伤伤口的严重程度,帮助临床医生更好地识别血管损伤和水肿,从而更有效地给予治疗。由于猪的皮肤与人类的皮肤较为接近,Mazhar等^[120]对猪的皮肤进行不同烧伤深度的检测。该研究采用空间频域成像技术测量了48个不同严重程度的猪模型热烧伤,如图22所示,对每类烧伤组织进行血红蛋白浓度、血氧饱和度以及散射系数72h监测。结果表明,空间频域成像测得的组织散射与烧伤深度相关,有望结合空间频域成像功能和结构参数来评估烧伤深度。Ponticorvo等^[121]在临床病例研究中应用SFDI技术通过识别低散射组织来进行烧伤程度评估,结果显示SFDI测量可帮助减少患者的住院时间和降低手术费用成本。

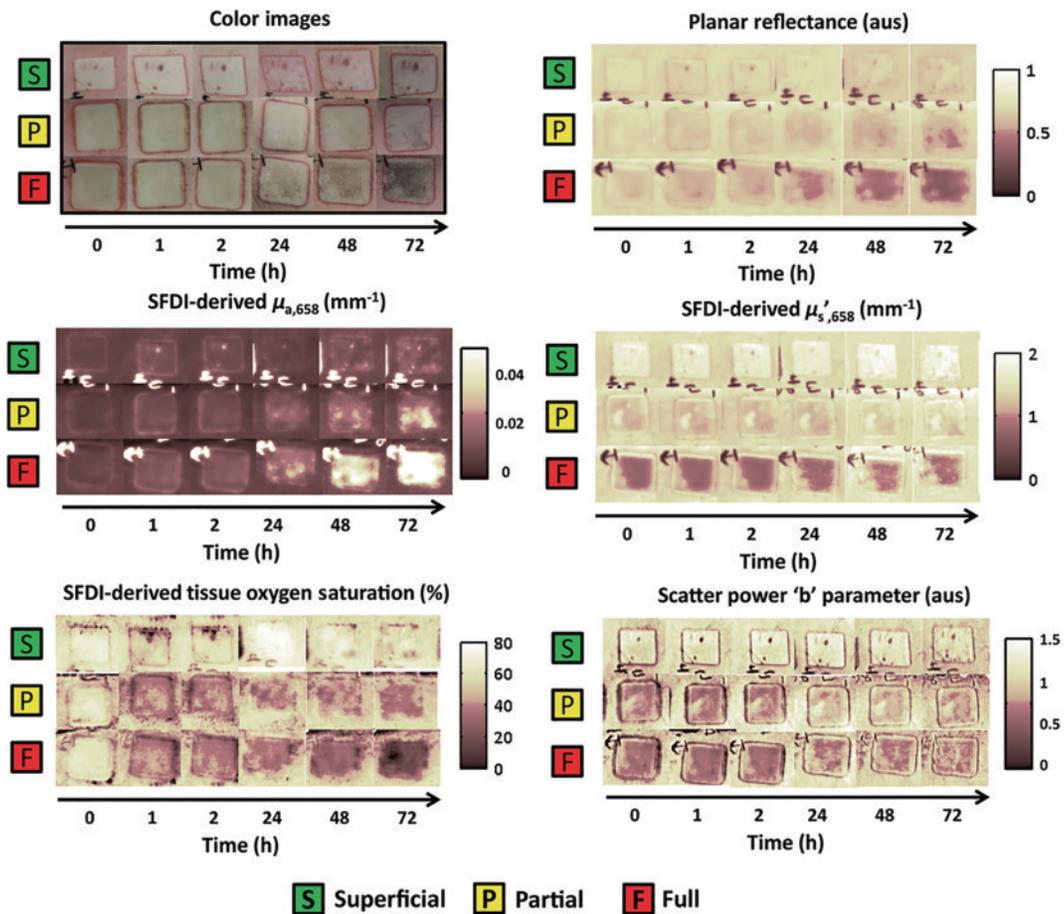
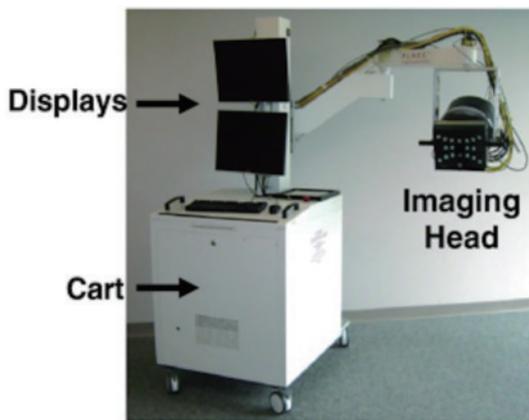
2) 肿瘤检测及术中指导

SFDI作为一种新型的非侵入式无创检测方法,对肿瘤检测及手术指导意义重大。Gioux等^[122]首次进行空间频域成像人体试点研究,设计了一种基于空间频域成像和多光谱原理的新型氧合成像装置,如图23所示,对术后乳房重建的皮瓣进行检测,并在术中评估皮瓣氧合。该研究为临床提供了新的术中血氧实时监测工具,也为空间频域成像在相关领域的临床转化奠定了基础。

Lin等^[123]开发了一种新型空间频域成像系统,通过高空间频率调制的结构光漫反射率量化光散射相位函数的空间解析参数(即后向散射概率和光传播长度)。图24(a)为宫颈癌组织样本图像,图24(b)~(d)为空间频域成像获得的组织参数结果图,图24(e)~(h)分别为对应图24(a)~(d)4个不同区域的正常宫颈组织、轻度炎症组织、重度炎症组织和宫颈癌组织的H&E染色图像。实验结果显示,不同状态组织(正常、炎症和癌症)之间的相位函数参数有显著差异,而组织吸收系数和散射系数差异并不明显。该研究结果表明SFDI可用于组织快速筛查,并可在手术过程中对可疑病变进行无创活检。

Nandy等^[124]利用空间频域成像表征体外人类卵巢组织,根据组织吸收及散射系数定量计算多个生理参数,包括吸收和散射系数的平均值、标准差以及归一化后经高斯变换的拟合误差等;然后使用逻辑回归模型对恶性和正常卵巢组织进行分类,如图25所示,分类灵敏度为95%,特异性为100%,受试者工作特征(ROC)曲线下的面积(AUC)为0.96。结果表明空间频域成像在定量表征人类卵巢组织的空间分布异质性方面具备诊断潜力,有望成为评估卵巢和检测卵巢肿瘤变化的通用方法。

在临床肿瘤切除手术中,通常利用分子荧光进行肿瘤可视化;然而,由于较强的组织吸收和散射,可视化获得的图像并不能准确地反映荧光分子浓度,尤其

图 22 基于空间频域成像的猪模型烧伤检测^[120]Fig. 22 SFDI monitoring of burn wounds in pork model^[120]图 23 空间频域氧合成像系统^[122]Fig. 23 Spatial frequency domain oxygenation imaging system^[122]

是在肿瘤边界,正常组织与肿瘤组织区分不明显,这会导致在手术中过多或过少地切除目标组织,对人体造成较大的损害。Yang 等^[125]提出了一个新的成像系统,称为衰减校正荧光成像(ACF),可减小组织吸收和散射对荧光的影响。ACF 利用空间频域成像检测衰减校正荧光,如图 26 所示,实验结果表明,该技术可以有效降低由组织吸收和散射引起的荧光衰减,从而达到更好的手术效果。

腹部自体皮瓣是术后乳房重建应用最多的选择,

主要包括蒂腹横直肌、游离腹横直肌和深腹下穿孔皮瓣;而手术中经常伴随与皮瓣组织状态相关的风险和并发症,特别是血管损伤、血栓形成、脂肪凝固及部分皮瓣坏死。因此术中有效检测血管损伤对加快手术和治疗是至关重要的。目前,检测标准主要是临床观察皮肤温度、颜色、毛细血管和皮肤出血情况。这种主观的评价需要医生自主判断,并不能定量地分析组织状态。Nguyen 等^[126]在基于腹部的自体皮瓣乳房重建手术中,利用空间频域成像系统实时显示术中组织氧合图像和血红蛋白浓度图像,定量检测皮瓣状态,辅助医生判断手术情况。该研究表明了使用空间频域成像进行术中组织检测定位的可行性,其能够根据定量结果预防并发症,改善临床手术效果。

3) 慢性病监护

常规环境下准确有效地检测糖尿病及阿尔茨海默症等慢性疾病状况对评估病程阶段是十分重要的。SFDI 具有简易、无创、快速、宽场、非接触等优点,十分适用于家庭及临床环境下的慢性病监护,尤其是对糖尿病患者在日常生活中的早期检测有着非常重要的意义。Murphy 等^[127]研究发现 SFDI 能够检测早期溃疡风险部位出现的明显微循环和氧合变化,该结果为 SFDI 用于糖尿病足患者进行早期监护和临床诊断提

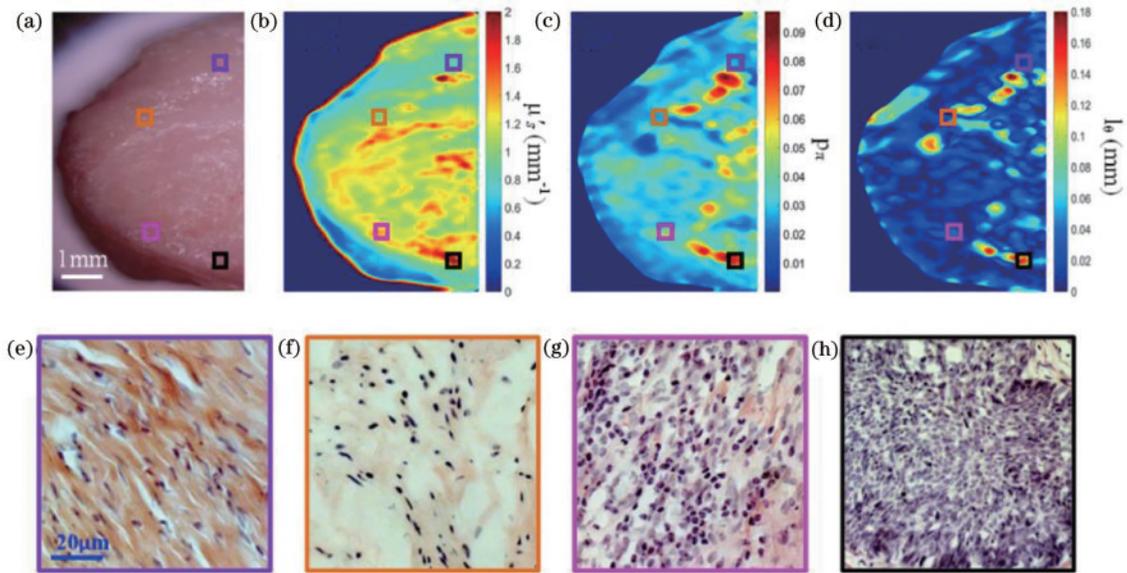


图 24 宫颈癌组织筛查^[123]。(a)宫颈癌组织样本;(b)约化散射系数图;(c)后向散射概率图;(d)光扩散长度图;(e)~(h)对应的 4 个突出显示区域的染色组织学图像

Fig. 24 Cervical carcinoma screening^[123]. (a) Photograph of cervical carcinoma tissue specimen; (b) reduced scattering coefficient map; (c) backscattering probability map; (d) light spreading length map; (e)–(h) stained histological images of the highlighted regions in Fig. 24 (a)–(d)

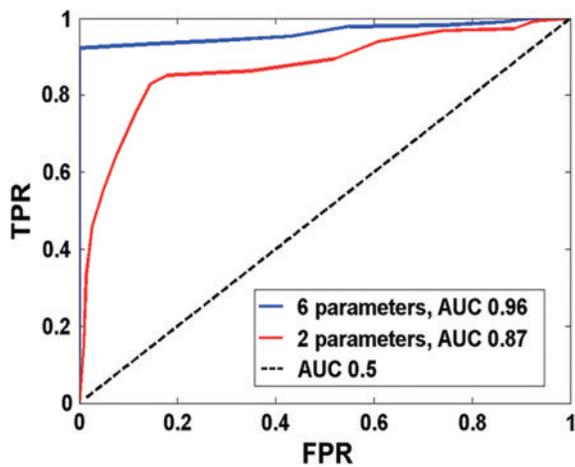


图 25 2 个参数和 6 个参数分别对应的 ROC 曲线^[124]

Fig. 25 ROC curves using two and six parameters, respectively^[124]

供了参考依据。Weinkauff 等^[128]则采用空间频域成像技术对 47 名糖尿病患者进行足跖面血流检测,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者的组织血氧饱和度升高,表明空间频域成像能够进行足跖面的临床检测,是一种高效、快速、易于临床应用的大视场测量方法。

阿尔茨海默病(AD)是一种神经系统退行性疾病,然而目前并没有一种低成本、无损伤的快速成像方法进行 AD 检测。Lin 等^[129]采用空间频域成像技术对患有 AD 的小鼠和对照组进行脑组织检测,计算吸收和散射系数,从而计算血红蛋白(含氧、脱氧及总量)、血氧饱和度和水含量,对比发现 AD 小鼠和对照组之间存在明显区别。结果表明空间频域成像能够进行 AD 模型的定量功能对比,有望成为研究 AD 神经组织组成和生理

动态变化的有效方法。该团队的另一项研究采用空间频域成像技术验证 AD 小鼠神经元死亡及大脑炎症与脑组织光学特征之间的关系,结果表明神经元死亡和大脑炎症会增加组织散射,展示了空间频域成像技术在 AD 程度评估和治疗监测应用方面的潜力^[130]。

4) 其他

除了上述领域,SFDI在药物追踪及农产品检测方面同样有着大量应用与研究。在临床治疗中,追踪药物代谢过程,尽早确定治疗效果,将为医生制定和调整治疗方案提供更多的信息,从而避免治疗不当产生的副作用,提高治疗效率,降低患者治疗成本和负担。Singh-Moon 等^[131]提出了一种基于空间频域成像技术的广域成像方法,该方法可检测离体脑组织中的药物浓度,在含胶质瘤的大鼠体内进行药物检测并与光学药代动力学(optical pharmacokinetics)进行对比,结果显示空间频域成像测量结果与正常和肿瘤组织中检测的药物浓度有良好的相关性,表明空间频域成像应用于药物追踪的可行性,为基于 SFDI 的药物标记载体沉积和药代动力学研究奠定了基础。Tabassum 等^[132]评估了空间频域成像技术用于小鼠体内肿瘤组织光学特征监测的能力,光学特征测量的精度在 3.52% 以内,并对小鼠体内肿瘤生长和化疗反应进行了 45 天的监测,数据表明,相比未接受治疗的肿瘤,在接受治疗的肿瘤中,光散射和血氧饱和度分别增加了 70% 和 25%,如图 27 所示,表明空间频域成像有望用于癌症治疗监测。

近年来,农业产品的光学特征在食品安全和质量检验方面应用越来越广泛,空间频域成像技术在农产品检测领域也有着广泛应用。Hu 等^[133]建立了一套用

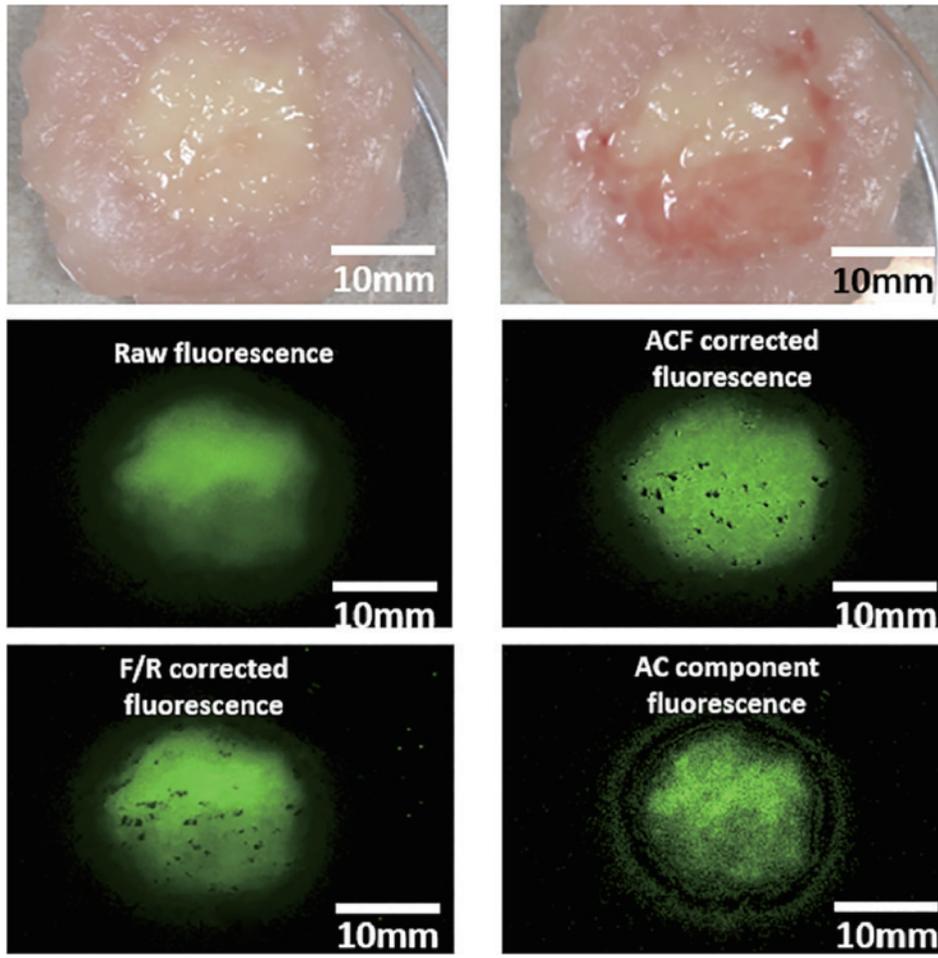


图 26 肿瘤模型荧光成像对比^[125]

Fig. 26 Comparison of fluorescence imaging in tumor models^[125]

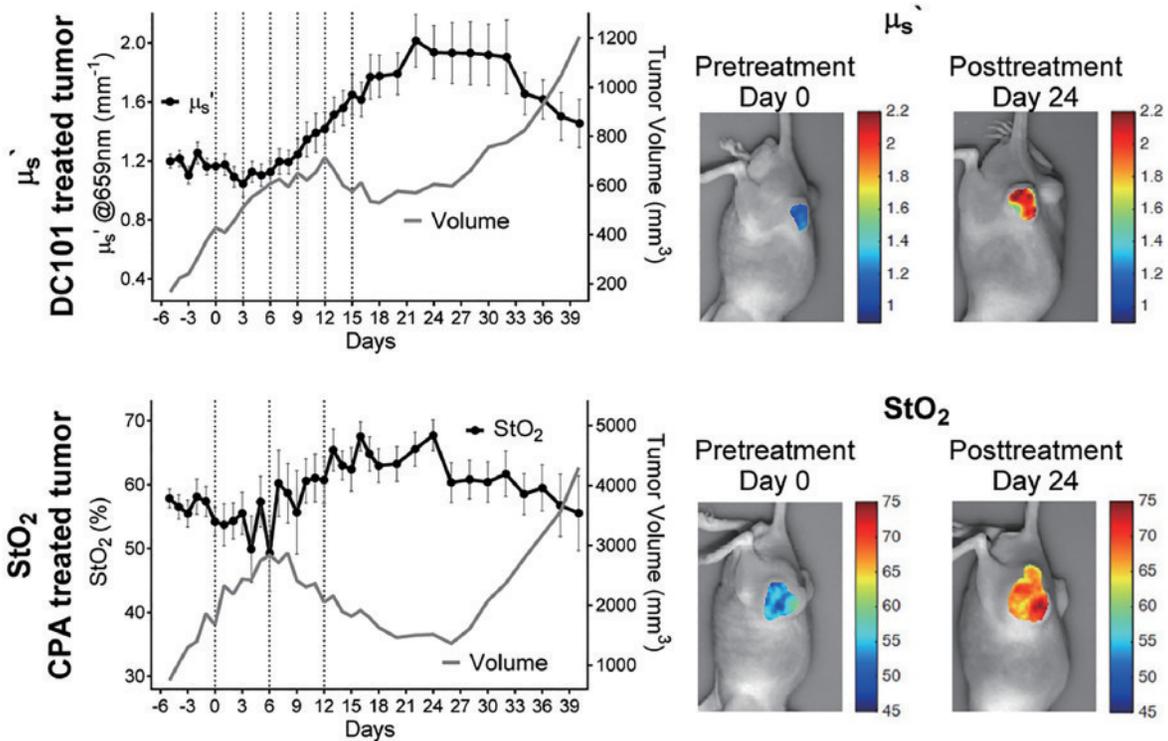


图 27 空间频域成像监测肿瘤生长和治疗^[132]

Fig. 27 Tumor growth and treatment monitored by with spatial frequency domain imaging^[132]

于水果和蔬菜光学特性测量的空间频域成像系统,通过对苹果的光学特征测量,展示了内部褐变苹果组织的吸收系数明显高于健康苹果组织的结果,如图 28 所

示,表明了空间频域成像技术具有表征内部褐变苹果组织的潜力,可通过空间频域成像检测肉眼难以分辨的农产品组织损伤。

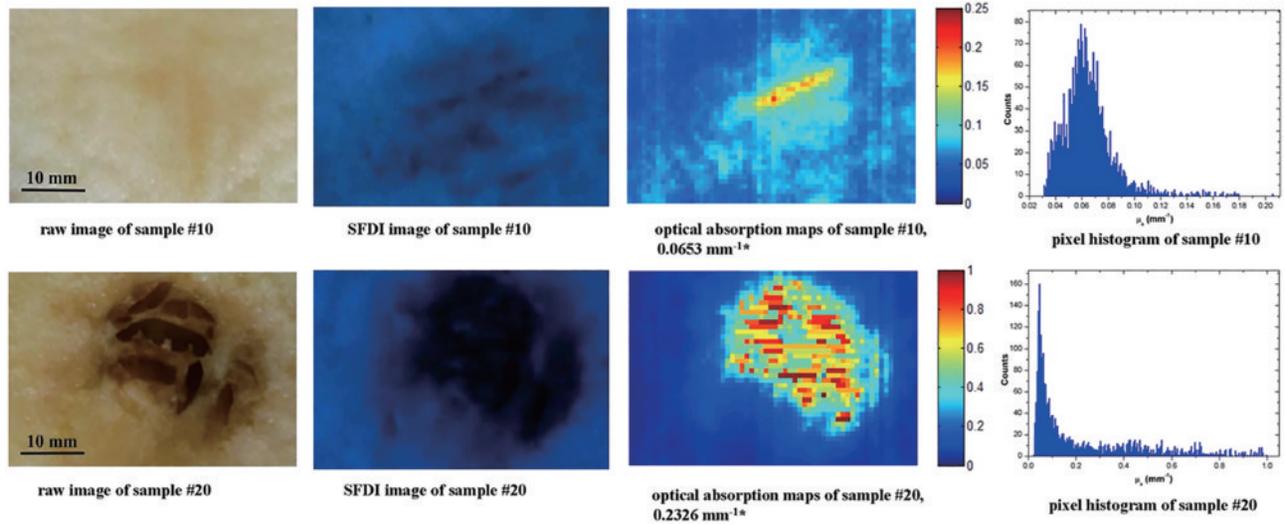


图 28 空间频域成像用于苹果组织测量^[133]

Fig. 28 Spatial frequency domain imaging for apple tissue measurement^[133]

3.5.4 总结

空间频域成像作为扩散光学成像领域的新兴技术,近年来发展迅速。该技术无需荧光标记,具有无创、非接触、信噪比高、成像速度快、空间分辨率高等优点,在对组织功能变化的灵敏度、特异性以及硬件成本方面具有明显优势,在生物医学、临床、农产品和食品检测等领域应用广泛。

4 总结与展望

本文概述了扩散光学成像的原理和常见技术及应用。首先,对光与组织的相互作用及光在组织中的传输模型进行介绍;为进一步说明扩散光学成像原理,对光的辐射传输理论以及两种常见数值求解方法进行阐述,介绍了扩散光学成像系统的 3 种测量模式。此外,介绍了扩散光学成像的常见技术,包括脉搏血氧术、漫射光谱、扩散光学层析成像、荧光分子层析成像和空间频域成像,以及不同成像技术的应用领域及特点。

现代光学成像技术在生物医学领域获得了广泛的关注和应用,而无标记、非侵入式光学成像方法是生物医学领域研究的热门方向之一,其因无创特征天然适用于组织在体测量。扩散光学成像通常具有无标记、非侵入、无辐射、成像速度快、探测深度大、成本相对较低等优势,在临床前的生理和病理机制研究以及临床环境下的血氧监测、疾病诊断、治疗评估等方面取得了广泛应用。其中,血氧仪可以说是扩散光学成像领域最为成功的商业转化案例,服务全球数十亿人健康监测,具有数十亿美元市场。可以预见,随着技术的不断发展,扩散光学成像将在生物医学、临床等与人民生命健康息息相关的多个领域发挥更加重要的作用。

参 考 文 献

- [1] Gibson A, Dehghani H. Diffuse optical imaging[J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 2009, 367(1900): 3055-3072.
- [2] 金蒙. 基于辐射传输方程的扩散光学层析方法的研究[D]. 天津: 天津大学, 2010.
Jin M. Investigations on radiative transfer equation-based diffuse optical tomography[D]. Tianjin: Tianjin University, 2010.
- [3] Arridge S R. Optical tomography in medical imaging[J]. *Inverse Problems*, 1999, 15(2): R41-R93.
- [4] Taylor-Williams M, Spicer G, Bale G, et al. Noninvasive hemoglobin sensing and imaging: optical tools for disease diagnosis[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2022, 27(8): 080901.
- [5] Nitzan M, Nitzan I, Arieli Y. The various oximetric techniques used for the evaluation of blood oxygenation[J]. *Sensors*, 2020, 20(17): 4844.
- [6] Prah S. Optical absorption of hemoglobin[EB/OL]. [2023-02-03]. <https://omlc.org/spectra/hemoglobin/>.
- [7] Pretto J J, Roebuck T, Beckert L, et al. Clinical use of pulse oximetry: official guidelines from the Thoracic Society of Australia and New Zealand[J]. *Respirology*, 2014, 19(1): 38-46.
- [8] Webster J G. Design of pulse oximeters[M]. Boca Raton: CRC Press, 1997.
- [9] Yoshiya I, Shimada Y, Tanaka K. Spectrophotometric monitoring of arterial oxygen saturation in the fingertip[J]. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 1980, 18(1): 27-32.
- [10] Chan E D, Chan M M, Chan M M. Pulse oximetry: understanding its basic principles facilitates appreciation

- of its limitations[J]. *Respiratory Medicine*, 2013, 107(6): 789-799.
- [11] Lee H, Kim E, Lee Y S, et al. Toward all-day wearable health monitoring: an ultralow-power, reflective organic pulse oximetry sensing patch[J]. *Science Advances*, 2018, 4(11): eaas9530.
- [12] Li G, Wang Y, Lin L, et al. Dynamic spectrum: a brand-new non-invasive blood component measure method[C]//2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference, January 17-18, 2006, Shanghai, China. New York: IEEE Press, 2006: 1960-1963.
- [13] Wang Y, Li G, Lin L, et al. Study on the error in the dynamic spectrum method relative with the pathlength factor as a function of wavelength[C]//2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference, January 17-18, 2006, Shanghai, China. New York: IEEE Press, 2006: 6679-6682.
- [14] Hornberger C, Wabnitz H. Approaches for calibration and validation of near-infrared optical methods for oxygenation monitoring[J]. *Biomedizinische Technik*, 2018, 63(5): 537-546.
- [15] Brimacombe J, Keller C, Margreiter J. A pilot study of left tracheal pulse oximetry[J]. *Anesthesia & Analgesia*, 2000, 91(4): 1003-1006.
- [16] Brimacombe J, Keller C. Successful pharyngeal pulse oximetry in low perfusion states[J]. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 2000, 47(9): 907-909.
- [17] Kyriacou P A, Powell S, Langford R M, et al. Esophageal pulse oximetry utilizing reflectance photoplethysmography[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2002, 49(11): 1360-1368.
- [18] del Campo F, Crespo A, Cerezo-Hernández A, et al. Oximetry use in obstructive sleep apnea[J]. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2018, 12(8): 665-681.
- [19] Chai-Coetzer C L, Antic N A, Rowland L S, et al. A simplified model of screening questionnaire and home monitoring for obstructive sleep apnoea in primary care [J]. *Thorax*, 2011, 66(3): 213-219.
- [20] Mahle W T, Newburger J W, Matherne G P, et al. Role of pulse oximetry in examining newborns for congenital heart disease: a scientific statement from the AHA and AAP[J]. *Pediatrics*, 2009, 124(2): 823-836.
- [21] Ewer A K, Furnston A T, Middleton L J, et al. Pulse oximetry as a screening test for congenital heart defects in newborn infants: a test accuracy study with evaluation of acceptability and cost-effectiveness[J]. *Clinical Governance: an International Journal*, 2012, 17(3): 1-184.
- [22] Martin G R, Ewer A K, Gaviglio A, et al. Updated strategies for pulse oximetry screening for critical congenital heart disease[J]. *Pediatrics*, 2020, 146(1): e20191650.
- [23] Jullien S, Huss G, Weigel R. Supporting recommendations for childhood preventive interventions for primary health care: elaboration of evidence synthesis and lessons learnt [J]. *BMC Pediatrics*, 2021, 21(Suppl 1): 356.
- [24] Wick K D, Matthay M A, Ware L B. Pulse oximetry for the diagnosis and management of acute respiratory distress syndrome[J]. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2022, 10(11): 1086-1098.
- [25] Friedman E, Krupsky S, Lane A M, et al. Ocular blood flow velocity in age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 1995, 102(4): 640-646.
- [26] Patel V, Rassam S, Newsom R, et al. Retinal blood flow in diabetic retinopathy[J]. *BMJ*, 1992, 305(6855): 678-683.
- [27] Yoshida A, Fekete G T, Morales-Stoppello J, et al. Retinal blood flow alterations during progression of diabetic retinopathy[J]. *Archives of Ophthalmology*, 1983, 101(2): 225-227.
- [28] Christoffersen N L B, Larsen M. Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion[J]. *Ophthalmology*, 1999, 106(11): 2054-2062.
- [29] Flammer J, Orgül S, Costa V P, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma[J]. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2002, 21(4): 359-393.
- [30] Garg A K, Knight D, Lando L, et al. Advances in retinal oximetry[J]. *Translational Vision Science & Technology*, 2021, 10(2): 5.
- [31] di Leo G, Trimboli R M, Sella T, et al. Optical imaging of the breast: basic principles and clinical applications[J]. *American Journal of Roentgenology*, 2017, 209(1): 230-238.
- [32] O'Sullivan T D, Cerussi A E, Cuccia D J, et al. Diffuse optical imaging using spatially and temporally modulated light[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2012, 17(7): 071311.
- [33] Ferrari M, Quaresima V. A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application[J]. *NeuroImage*, 2012, 63(2): 921-935.
- [34] Lloyd-Fox S, Blasi A, Elwell C E. Illuminating the developing brain: the past, present and future of functional near infrared spectroscopy[J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2010, 34(3): 269-284.
- [35] Wilson R H, Vishwanath K, Mycek M A. Optical methods for quantitative and label-free sensing in living human tissues: principles, techniques, and applications [J]. *Advances in Physics: X*, 2016, 1(4): 523-543.
- [36] Cuccia D J, Bevilacqua F, Durkin A J, et al. Quantitation and mapping of tissue optical properties using modulated imaging[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2009, 14(2): 024012.
- [37] Orlova A G, Yu Kirillin M, Volovetsky A B, et al. Diffuse optical spectroscopy monitoring of oxygen state and hemoglobin concentration during SKBR-3 tumor model growth[J]. *Laser Physics Letters*, 2017, 14(1): 015601.
- [38] Höckel M, Vaupel P. Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects[J]. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2001, 93(4): 266-276.
- [39] Vaupel P, Harrison L. Tumor hypoxia: causative factors, compensatory mechanisms, and cellular response [J]. *The Oncologist*, 2004, 9(Suppl 5): 4-9.

- [40] Brown J Q, Wilke L G, Geradts J, et al. Quantitative optical spectroscopy: a robust tool for direct measurement of breast cancer vascular oxygenation and total hemoglobin content *in vivo*[J]. *Cancer Research*, 2009, 69(7): 2919-2926.
- [41] Boer L L, Molenkamp B G, Bydlon T M, et al. Fat/water ratios measured with diffuse reflectance spectroscopy to detect breast tumor boundaries[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2015, 152(3): 509-518.
- [42] Vishwanath K, Yuan H, Barry W T, et al. Using optical spectroscopy to longitudinally monitor physiological changes within solid tumors[J]. *Neoplasia*, 2009, 11(9): 889-900.
- [43] Vishwanath K, Klein D H, Chang K, et al. Quantitative optical spectroscopy can identify long-term local tumor control in irradiated murine head and neck xenografts[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2009, 14(5): 054051.
- [44] Rajaram N, Reesor A F, Mulvey C S, et al. Non-invasive, simultaneous quantification of vascular oxygenation and glucose uptake in tissue[J]. *PLoS One*, 2015, 10(1): e0117132.
- [45] Yu Y H, Zhu X, Mo Q G, et al. Prediction of neoadjuvant chemotherapy response using diffuse optical spectroscopy in breast cancer[J]. *Clinical and Translational Oncology*, 2018, 20(4): 524-533.
- [46] Kukreti S, Cerussi A E, Tanamai W, et al. Characterization of metabolic differences between benign and malignant tumors: high-spectral-resolution diffuse optical spectroscopy[J]. *Radiology*, 2010, 254(1): 277-284.
- [47] Hockel M, Schlenger K, Aral B, et al. Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix[J]. *Cancer Research*, 1996, 56(19): 4509-4515.
- [48] Brizel D M, Scully S P, Harrelson J M, et al. Tumor oxygenation predicts for the likelihood of distant metastases in human soft tissue sarcoma[J]. *Cancer Research*, 1996, 56(5): 941-943.
- [49] Herzig M, Christofori G. Recent advances in cancer research: mouse models of tumorigenesis[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 2002, 1602(2): 97-113.
- [50] Degenhardt K, White E. A mouse model system to genetically dissect the molecular mechanisms regulating tumorigenesis[J]. *Clinical Cancer Research*, 2006, 12(18): 5296-5304.
- [51] Konecky S D, Wilson R H, Hagen N A, et al. Hyperspectral optical tomography of intrinsic signals in the rat cortex[J]. *Neurophotonics*, 2015, 2(4): 045003.
- [52] Chen J, Venugopal V, Intes X. Monte Carlo based method for fluorescence tomographic imaging with lifetime multiplexing using time gates[J]. *Biomedical Optics Express*, 2011, 2(4): 871-886.
- [53] Konecky S D, Mazhar A, Cuccia D, et al. Quantitative optical tomography of sub-surface heterogeneities using spatially modulated structured light[J]. *Optics Express*, 2009, 17(17): 14780-14790.
- [54] Grosenick D, Rinneberg H, Cubeddu R, et al. Review of optical breast imaging and spectroscopy[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2016, 21(9): 091311.
- [55] Pisano E D, Gatsonis C, Hendrick E, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening[J]. *New England Journal of Medicine*, 2005, 353(17): 1773-1783.
- [56] Choe R, Konecky S D, Corlu A, et al. Differentiation of benign and malignant breast tumors by *in-vivo* three-dimensional parallel-plate diffuse optical tomography[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2009, 14(2): 024020.
- [57] Wang Y H, Li S P, Wang Y R, et al. Compact fiber-free parallel-plane multi-wavelength diffuse optical tomography system for breast imaging[J]. *Optics Express*, 2022, 30(5): 6469-6486.
- [58] Choe R, Corlu A, Lee K, et al. Diffuse optical tomography of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: a case study with comparison to MRI[J]. *Medical Physics*, 2005, 32(4): 1128-1139.
- [59] Eggebrecht A T, Ferradal S L, Robichaux-Viehoever A, et al. Mapping distributed brain function and networks with diffuse optical tomography[J]. *Nature Photonics*, 2014, 8(6): 448-454.
- [60] Uchitel J, Blanco B, Collins-Jones L, et al. Cot-side imaging of functional connectivity in the developing brain during sleep using wearable high-density diffuse optical tomography[J]. *NeuroImage*, 2023, 265: 119784.
- [61] Zeff B W, White B R, Dehghani H, et al. Retinotopic mapping of adult human visual cortex with high-density diffuse optical tomography[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(29): 12169-12174.
- [62] Mimura T, Okawa S, Kawaguchi H, et al. Imaging the human thyroid using three-dimensional diffuse optical tomography: a preliminary study[J]. *Applied Sciences*, 2021, 11(4): 1670.
- [63] Fujii H, Yamada Y, Kobayashi K, et al. Modeling of light propagation in the human neck for diagnoses of thyroid cancers by diffuse optical tomography[J]. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 2017, 33(5): e2826.
- [64] Li C L, Fisher C, Wilson B C, et al. Preclinical evaluation of a clinical prototype transrectal diffuse optical tomography system for monitoring photothermal therapy of focal prostate cancer[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2022, 27(2): 026001.
- [65] Zhu Q, Huang M M, Chen N G, et al. Ultrasound-guided optical tomographic imaging of malignant and benign breast lesions: initial clinical results of 19 cases[J]. *Neoplasia*, 2003, 5(5): 379-388.
- [66] Xu C, Vavadi H, Merkulov A, et al. Ultrasound-guided diffuse optical tomography for predicting and monitoring neoadjuvant chemotherapy of breast cancers[J]. *Ultrasonic Imaging*, 2016, 38(1): 5-18.
- [67] Althobaiti M, Vavadi H, Zhu Q. Diffuse optical tomography reconstruction method using ultrasound images as prior for regularization matrix[J]. *Journal of*

- Biomedical Optics, 2017, 22(2): 026002.
- [68] Cochran J M, Busch D R, Lin L, et al. Hybrid time-domain and continuous-wave diffuse optical tomography instrument with concurrent, clinical magnetic resonance imaging for breast cancer imaging[J]. Journal of Biomedical Optics, 2019, 24(5): 051409.
- [69] Weissleder R, Nahrendorf M. Advancing biomedical imaging[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2015, 112(47): 14424-14428.
- [70] McGinty J, Stuckey D W, Soloviev V Y, et al. *In vivo* fluorescence lifetime tomography of a FRET probe expressed in mouse[J]. Biomedical Optics Express, 2011, 2(7): 1907-1917.
- [71] Kumar A T N, Raymond S B, Dunn A K, et al. A time domain fluorescence tomography system for small animal imaging[J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2008, 27(8): 1152-1163.
- [72] Zhang L M, Cheng N, Liu H, et al. High-sensitivity dynamic diffuse fluorescence tomography system for fluorescence pharmacokinetics[J]. Journal of Biomedical Optics, 2022, 27(4): 046002.
- [73] Nothdurft R E, Patwardhan S V, Akers W J, et al. *In vivo* fluorescence lifetime tomography[J]. Journal of Biomedical Optics, 2009, 14(2): 024004.
- [74] Shen Z M, Lu Z Y, Chhatbar P Y, et al. An artery-specific fluorescent dye for studying neurovascular coupling[J]. Nature Methods, 2012, 9(3): 273-276.
- [75] Hille C, Berg M, Bressel L, et al. Time-domain fluorescence lifetime imaging for intracellular pH sensing in living tissues[J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2008, 391(5): 1871-1879.
- [76] Ho Y P, Chen H H, Leong K W, et al. Evaluating the intracellular stability and unpacking of DNA nano complexes by quantum dots-FRET[J]. Journal of Controlled Release, 2006, 116(1): 83-89.
- [77] Berezin M Y, Lee H, Akers W, et al. Near infrared dyes as lifetime solvatochromic probes for micropolarity measurements of biological systems[J]. Biophysical Journal, 2007, 93(8): 2892-2899.
- [78] Graves E, Weissleder R, Ntziachristos V. Fluorescence molecular imaging of small animal tumor models[J]. Current Molecular Medicine, 2004, 4(4): 419-430.
- [79] Corlu A, Choe R, Durduran T, et al. Three-dimensional *in vivo* fluorescence diffuse optical tomography of breast cancer in humans[J]. Optics Express, 2007, 15(11): 6696-6716.
- [80] Fortin P Y, Genevois C, Koenig A, et al. Detection of brain tumors using fluorescence diffuse optical tomography and nanoparticles as contrast agents[J]. Journal of Biomedical Optics, 2012, 17(12): 126004.
- [81] Zhang W, Wu L H, Li J, et al. Combined hemoglobin and fluorescence diffuse optical tomography for breast tumor diagnosis: a pilot study on time-domain methodology[J]. Biomedical Optics Express, 2013, 4(2): 331-348.
- [82] Tichauer K M, Samkoe K S, Sexton K J, et al. *In vivo* quantification of tumor receptor binding potential with dual-reporter molecular imaging[J]. Molecular Imaging and Biology, 2012, 14(5): 584-592.
- [83] Patwardhan S V, Bloch S R, Achilefu S, et al. Time-dependent whole-body fluorescence tomography of probe bio-distributions in mice[J]. Optics Express, 2005, 13(7): 2564-2577.
- [84] Ntziachristos V, Tung C H, Bremer C, et al. Fluorescence molecular tomography resolves protease activity *in vivo*[J]. Nature Medicine, 2002, 8(7): 757-761.
- [85] Zhang G L, Pu H S, He W, et al. Full-direct method for imaging pharmacokinetic parameters in dynamic fluorescence molecular tomography[J]. Applied Physics Letters, 2015, 106(8): 081110.
- [86] Liu F, Cao X, He W, et al. Monitoring of tumor response to cisplatin by subsurface fluorescence molecular tomography[J]. Journal of Biomedical Optics, 2012, 17(4): 040504.
- [87] Ntziachristos V, Schellenberger E A, Ripoll J, et al. Visualization of antitumor treatment by means of fluorescence molecular tomography with an annexin V-Cy5.5 conjugate[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004, 101(33): 12294-12299.
- [88] Chi C W, Du Y, Ye J Z, et al. Intraoperative imaging-guided cancer surgery: from current fluorescence molecular imaging methods to future multi-modality imaging technology[J]. Theranostics, 2014, 4(11): 1072-1084.
- [89] Hu Z H, Fang C, Li B, et al. First-in-human liver-tumour surgery guided by multispectral fluorescence imaging in the visible and near-infrared-I/II windows[J]. Nature Biomedical Engineering, 2020, 4(3): 259-271.
- [90] Leblond F, Davis S C, Valdés P A, et al. Pre-clinical whole-body fluorescence imaging: review of instruments, methods and applications[J]. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2010, 98(1): 77-94.
- [91] Darne C, Lu Y J, Sevick-Muraca E M. Small animal fluorescence and bioluminescence tomography: a review of approaches, algorithms and technology update[J]. Physics in Medicine and Biology, 2014, 59(1): R1-R64.
- [92] Fang E X, Wang J J, Hu D F, et al. Adaptive monotone fast iterative shrinkage thresholding algorithm for fluorescence molecular tomography[J]. IET Science, Measurement & Technology, 2015, 9(5): 587-595.
- [93] Keshpore D, Mincu N, Hutchins M, et al. A microcomputed tomography guided fluorescence tomography system for small animal molecular imaging[J]. The Review of Scientific Instruments, 2009, 80(4): 043701.
- [94] Davis S C, Pogue B W, Springett R, et al. Magnetic resonance-coupled fluorescence tomography scanner for molecular imaging of tissue[J]. The Review of Scientific Instruments, 2008, 79(6): 064302.
- [95] Gruber J, Paliwal A, Ghadyani H, et al. High-frequency ultrasound-guided fluorescence tomography of protoporphyrin IX in subcutaneous tumors[C]//Biomedical Optics and 3-D

- Imaging, April 11-14, 2010, Miami, Florida. Washington, D.C.: Optica Publishing Group, 2010: BMB5.
- [96] Ale A, Schulz R B, Sarantopoulos A, et al. Imaging performance of a hybrid X-ray computed tomography-fluorescence molecular tomography system using priors [J]. *Medical Physics*, 2010, 37(5): 1976-1986.
- [97] Lin Y T, Barber W C, Iwanczyk J S, et al. Quantitative fluorescence tomography using a combined tri-modality FT/DOT/XCT system[J]. *Optics Express*, 2010, 18(8): 7835-7850.
- [98] Lo P A, Su S P, Chiang H K. Small-animal 360-deg fluorescence diffuse optical tomography using structural prior information from ultrasound imaging[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2020, 25(3): 036001.
- [99] Lavaud J, Henry M, Gayet P, et al. Noninvasive monitoring of liver metastasis development via combined multispectral photoacoustic imaging and fluorescence diffuse optical tomography[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2020, 16(9): 1616-1628.
- [100] Li T X, Qin Z P, Chen W T, et al. Wide-field fluorescence tomography with composited epi-illumination of multi-frequency sinusoidal patterns[J]. *Applied Optics*, 2017, 56(29): 8283-8290.
- [101] Chong S H, Markel V A, Parthasarathy A B, et al. Algorithms and instrumentation for rapid spatial frequency domain fluorescence diffuse optical imaging[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2022, 27(11): 116002.
- [102] Meng H, Wang K, Gao Y, et al. Adaptive Gaussian weighted Laplace prior regularization enables accurate morphological reconstruction in fluorescence molecular tomography[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2019, 38(12): 2726-2734.
- [103] Kong L X, An Y, Liang Q, et al. Reconstruction for fluorescence molecular tomography via adaptive group orthogonal matching pursuit[J]. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 2020, 67(9): 2518-2529.
- [104] Jiang S X, Liu J, An Y, et al. Fluorescence molecular tomography based on group sparsity priori for morphological reconstruction of glioma[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2020, 67(5): 1429-1437.
- [105] Meng H, Gao Y, Yang X, et al. K-nearest neighbor based locally connected network for fast morphological reconstruction in fluorescence molecular tomography[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2020, 39(10): 3019-3028.
- [106] Zhang P, Fan G D, Xing T T, et al. UHR-DeepFMT: ultra-high spatial resolution reconstruction of fluorescence molecular tomography based on 3-D fusion dual-sampling deep neural network[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2021, 40(11): 3217-3228.
- [107] 但迈, 刘美慧, 高峰. 单像素空间频域成像的实时化[J]. *中国激光*, 2022, 49(5): 0507207.
Dan M, Liu M H, Gao F. Real-time implementation of single-pixel spatial frequency domain imaging[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2022, 49(5): 0507207.
- [108] Zhao Y Y, Song B W, Wang M, et al. Halftone spatial frequency domain imaging enables kilohertz high-speed label-free non-contact quantitative mapping of optical properties for strongly turbid media[J]. *Light: Science & Applications*, 2021, 10: 245.
- [109] Zhao Y Y, Deng Y, Yue S H, et al. Direct mapping from diffuse reflectance to chromophore concentrations in multi-fx spatial frequency domain imaging (SFDI) with a deep residual network (DRN) [J]. *Biomedical Optics Express*, 2020, 12(1): 433-443.
- [110] Zhao Y Y, Deng Y, Bao F, et al. Deep learning model for ultrafast multifrequency optical property extractions for spatial frequency domain imaging[J]. *Optics Letters*, 2018, 43(22): 5669-5672.
- [111] Zhao Y Y, Pilvar A, Tank A, et al. Shortwave-infrared meso-patterned imaging enables label-free mapping of tissue water and lipid content[J]. *Nature Communications*, 2020, 11: 5355.
- [112] Chen X L, Lin W H, Wang C G, et al. *In vivo* real-time imaging of cutaneous hemoglobin concentration, oxygen saturation, scattering properties, melanin content, and epidermal thickness with visible spatially modulated light [J]. *Biomedical Optics Express*, 2017, 8(12): 5468.
- [113] Saager R B, Ata Sharif M D, et al. *In vivo* isolation of the effects of melanin from underlying hemodynamics across skin types using spatial frequency domain spectroscopy[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2016, 21(5): 057001.
- [114] Gardner A R, Venugopalan V. Accurate and efficient Monte Carlo solutions to the radiative transport equation in the spatial frequency domain[J]. *Optics Letters*, 2011, 36(12): 2269-2271.
- [115] Song B W, Yin X M, Fan Y B, et al. Quantitative spatial mapping of tissue water and lipid content using spatial frequency domain imaging in the 900- to 1000-nm wavelength region[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2022, 27(10): 105005.
- [116] 钟晓雪, 黄国武, 缪弘波, 等. 基于空间频域成像的烧伤程度无创定量评估[J]. *中国激光*, 2022, 49(24): 2407205.
Zhong X X, Huang G W, Miu H B, et al. Noninvasive quantitative assessment of burn degree based on spatial frequency-domain imaging[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2022, 49(24): 2407205.
- [117] 康旭, 张洋, 任慧明, 等. 基于空间频域成像的人体皮肤组织光学和生理参数的提取[J]. *中国激光*, 2022, 49(5): 0507210.
Kang X, Zhang Y, Ren H M, et al. An approach for extracting optical and physiological parameters of human skin tissue based on spatial frequency domain imaging[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2022, 49(5): 0507210.
- [118] Yafi A, Muakkassa F K, Pasupneti T, et al. Quantitative skin assessment using spatial frequency domain imaging (SFDI) in patients with or at high risk for pressure ulcers[J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2017, 49(9): 827-834.
- [119] Nguyen J Q M, Crouzet C, Mai T, et al. Spatial frequency domain imaging of burn wounds in a preclinical

- model of graded burn severity[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2013, 18(6): 066010.
- [120] Mazhar A, Saggese S, Pollins A C, et al. Noncontact imaging of burn depth and extent in a porcine model using spatial frequency domain imaging[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2014, 19(8): 086019.
- [121] Ponticorvo A, Rowland R, Baldado M, et al. Spatial frequency domain imaging (SFDI) of clinical burns: a case report[J]. *Burns Open*, 2020, 4(2): 67-71.
- [122] Gioux S, Mazhar A, Lee B T, et al. First-in-human pilot study of a spatial frequency domain oxygenation imaging system[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2011, 16(8): 086015.
- [123] Lin W H, Zeng B X, Cao Z L, et al. Quantitative diagnosis of tissue microstructure with wide-field high spatial frequency domain imaging[J]. *Biomedical Optics Express*, 2018, 9(7): 2905-2916.
- [124] Nandy S, Mostafa A, Kumavor P D, et al. Characterizing optical properties and spatial heterogeneity of human ovarian tissue using spatial frequency domain imaging[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2016, 21(10): 101402.
- [125] Yang B, Sharma M, Tunnell J W. Attenuation-corrected fluorescence extraction for image-guided surgery in spatial frequency domain[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2013, 18(8): 080503.
- [126] Nguyen J T, Lin S J, Tobias A M, et al. A novel pilot study using spatial frequency domain imaging to assess oxygenation of perforator flaps during reconstructive breast surgery[J]. *Annals of Plastic Surgery*, 2013, 71(3): 308-315.
- [127] Murphy G A, Singh-Moon R P, Mazhar A, et al. Quantifying dermal microcirculatory changes of neuropathic and neuroischemic diabetic foot ulcers using spatial frequency domain imaging: a shade of things to come? [J]. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 2020, 8(2): e001815.
- [128] Weinkauff C, Mazhar A, Vaishnav K, et al. Near-instant noninvasive optical imaging of tissue perfusion for vascular assessment[J]. *Journal of Vascular Surgery*, 2019, 69(2): 555-562.
- [129] Lin A J, Koike M A, Green K N, et al. Spatial frequency domain imaging of intrinsic optical property contrast in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Annals of Biomedical Engineering*, 2011, 39(4): 1349-1357.
- [130] Lin A J, Castello N A, Lee G, et al. *In vivo* optical signatures of neuronal death in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2014, 46(1): 27-33.
- [131] Singh-Moon R P, Roblyer D M, Bigio I J, et al. Spatial mapping of drug delivery to brain tissue using hyperspectral spatial frequency-domain imaging[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2014, 19(9): 096003.
- [132] Tabassum S, Zhao Y Y, Istfan R, et al. Feasibility of spatial frequency domain imaging (SFDI) for optically characterizing a preclinical oncology model[J]. *Biomedical Optics Express*, 2016, 7(10): 4154-4170.
- [133] Hu D, Fu X P, He X M, et al. Noncontact and wide-field characterization of the absorption and scattering properties of apple fruit using spatial-frequency domain imaging[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 37920.