

腹腔镜激光散斑血流成像技术

吴琼^{1,2}, 周伟¹, 徐宝腾^{1,3}, 刘家林^{1*}, 杨西斌^{1,3*}, 王驰², 熊大曦¹¹中国科学院苏州生物医学工程技术研究所, 江苏 苏州 215163;²上海大学机电工程与自动化学院, 上海 200444;³中国科学技术大学生物医学工程学院, 安徽 合肥 230026

摘要 激光散斑衬比成像(LSCI)技术广泛应用于大视场的组织表层血流成像,当需要实时在体监测生物体深层组织或腔内组织的血流分布及变化时,将LSCI与内镜成像技术结合是解决LSCI成像深度问题的有效途径。为此,搭建了商用腹腔镜LSCI成像系统,并对微流体仿体和兔子大肠进行成像。实验结果表明,所搭建的系统可以校正静态散射以及消除系统噪声对散斑衬比度的影响,利用单次曝光下的散斑衬比测量值可以实现血流的定量监测,该商用腹腔镜LSCI成像系统将具有重要的临床应用潜力。

关键词 医用光学; 散斑衬比; 血流监测; 内窥成像; 静态散射

中图分类号 O436

文献标志码 A

doi: 10.3788/AOS202242.0717001

Laparoscopic Laser Speckle Blood Flow Imaging Technology

Wu Qiong^{1,2}, Zhou Wei¹, Xu Baoteng^{1,3}, Liu Jialin^{1*}, Yang Xibin^{1,3*}, Wang Chi², Xiong Daxi¹¹Suzhou Institute of Biomedical Engineering and Technology, Chinese Academy of Sciences, Suzhou, Jiangsu 215163, China;²School of Mechatronic Engineering and Automation, Shanghai University, Shanghai 200444, China;³School of Biomedical Engineering, University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui 230026, China

Abstract Laser speckle contrast imaging (LSCI) technology is widely used in tissue surface blood flow imaging with large field of view. When real-time *in vivo* monitoring of blood flow distribution and changes in deep tissue or lumen tissue is needed, the combination of LSCI and endoscopic imaging is an effective way to solve the problem of LSCI imaging depth. For this reason, a commercial laparoscopic LSCI imaging system is built to image microfluidic replicas and rabbit large intestine. The experimental results show that the system can correct the static scattering and eliminate the influence of system noise on speckle contrast, and the quantitative monitoring of blood flow can be realized by using the speckle contrast measurement under single exposure. The commercial laparoscopic LSCI imaging system will have important clinical application potential.

Key words medical optics; speckle contrast; blood flow monitoring; endoscopic imaging; static scattering

1 引言

直径从几微米到几十毫米的血管遍布整个人体,任何血管出现问题都会诱发相关疾病,例如缺血性中风(局部脑灌注量不足)和肿瘤(血流动力学表

现为异常增高的组织血流),故实现在体血流监测对早期疾病诊断以及揭示疾病的发病机理具有重要意义。现有的血流监测手段和技术:1)核磁共振成像设备和正电子发射断层成像设备,但它们价格昂贵,而且受限于较低的时空分辨率;2)X射线血管造影

收稿日期: 2021-06-02; 修回日期: 2021-08-24; 录用日期: 2021-09-22

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金(61905272)、国家重点研发计划(2018YFC0114800,2017YFC0109900)、江苏省重点研发计划(BE2018666)、中科院青年创新促进会项目(2018359)、苏州市学科重点实验室项目(SZS2020308)

通信作者: *yangxb@sibet.ac.cn; **liujl@sibet.ac.cn

技术和荧光技术,但它们无法区分不同的流速差异,而且需向人体注入造影剂;3)传统激光多普勒成像技术,其属于单点测量技术,若要提高空间分辨率,则需结合机械扫描装置,但这会降低其时间分辨率^[1]。相比于传统成像方法,激光散斑衬比成像(LSCI)^[2-3]以其较高的时空分辨率、系统简单以及全场实时成像的优势而广泛应用于在体血流监测,尤其是在脑认知功能成像^[4]、评估视网膜功能、早期视网膜病变诊断^[5]以及皮肤表层血管分布和功能监测^[6]等方面起到越来越重要的作用。1981年, Fercher 等^[7]首次提出了基于激光散斑强度方差统计特征的散斑衬比度算法,并将 LSCI 应用于在体眼底视网膜血流成像。LSCI 借助于图像采集设备 CCD 相机并结合散斑衬比度信息,可实现微米量级空间分辨率和毫秒量级时间分辨率的血流监测。

国内外很多学者对 LSCI 的关键技术及其在生物医学方面的应用开展了大量的研究工作。Parthasarathy 等^[8]提出了多曝光散斑成像(MESI)方法,利用衬比度与曝光时间的函数关系确定电场自相关函数的相关时间,从而实现血流速率的定量测量,该方法克服了单次曝光成像动态范围小和定量分析能力差的缺点,被广泛应用于各种研究和临床应用。Kazmi 等^[9]从理论分析和蒙特卡洛模拟方面出发,进一步确定 MESI 的相关时间测量值与血流速率和血管直径的乘积成反比,从而提高了血流速率测量的准确性。在图像处理方面,基于现场可编程逻辑门阵列(FPGA)的相机实时图像处理方案^[10]极大地提高了 MESI 的工作效率。华中科技大学 Cheng 等^[11]提出了散斑图像时间统计分析方法,该方法可以使 LSCI 的空间分辨率提高 5~7 倍,并从理论方面研究了图像帧数对时间域散斑衬比度的影响。南开大学 Song 等^[12]提出的基于各向异性扩散滤波的衬比度校正算法、上海大学 Miao 等^[13]提出的基于配准的散斑衬比成像方法以及天津大学 Li 等^[14]提出的基于特征矩阵分解的动态散斑信号提取方法,都可以有效提高成像的信噪比和分辨率。在生物医学应用方面,上海理工大学贾亚威等^[15]、武汉市第三医院蒋梅君等^[16]和解放军总医院任杰等^[17]将 LSCI 应用于中医理疗、皮肤烧伤治疗和鲜红斑痣治疗等领域。

上述研究成果推动 LSCI 朝着定量监测能力更强、成像速度更快、分辨率更高、信噪比更高和应用范围更广等方向发展,但其成像特点限制了光在组织中的穿透深度,故 LSCI 仍局限于表层组织成像。当在体监测生物体深层组织或腔内组织(肠壁和胃

壁等)的血流分布及变化时,将 LSCI 与内窥成像技术结合是解决该问题行之有效的方法,也是 LSCI 发展的一个重要方向。近年来,内窥镜与 LSCI 的结合在人类膝盖^[18]、小鼠的视网膜^[19]、老鼠的内耳^[20]、大肠^[21]和胰腺^[22]等组织实现了在体血流监测。内窥镜成像可对人体组织进行微创可视化和评估,LSCI 可分析组织中微血管的灌注状态,从而实现多模态成像。Zheng 等^[23]研发了腹腔镜 LSCI 双显示成像系统,并将其用于监测微创手术环境中猪肠道的血流变化,实现了组织的结构和功能成像,进一步推广了 LSCI 技术的应用范围。然而,目前对于腹腔镜 LSCI 技术的研究较少,且其血流测量值源于传统的单次曝光成像技术,故研究局限于血流速率的定性测量。前期工作通过 MESI 方法^[24]来解决该问题,在不同的曝光时间下得到了原始散斑图并分别计算其衬比度值,然后利用衬比度与曝光时间的函数关系来确定相关时间,从而实现血流速率的定量测量。然而 MESI 方法存在采样时间长和时间分辨率低等问题,为此本文校正静态散射和系统噪声对散斑衬比度的影响,利用单次曝光下的散斑衬比度值来获得血流速率的定量测量,从而实现血流速率的实时监测,这为临床应用提供参考。

2 基本原理

2.1 腹腔镜 LSCI 系统

腹腔镜 LSCI 系统如图 1 所示,波长为 785 nm

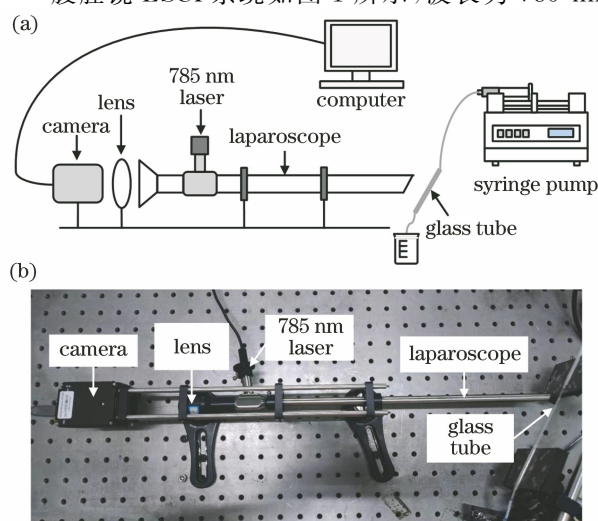


图 1 腹腔镜 LSCI 系统。(a)实验装置示意图;

(b)实验装置实物图

Fig. 1 Laparoscopic LSCI system. (a) Schematic of experimental device; (b) physical drawings of experimental device

的激光经商用腹腔镜的照射通道后照射到被测样品表面(图 1 的微流体仿体),后向散射光经腹腔镜和消色差透镜(焦距 $f = 75 \text{ mm}$)后被色深位数为 12 bit 的 CMOS 相机采集。腹腔镜 LSCI 系统利用腹腔镜来传导照射激光和传输组织的散斑图像,这也是与自由空间散斑血流成像系统最大的区别。相机的曝光时间设置为 5 ms,图像的最大分辨率为 $2048 \text{ pixel} \times 2044 \text{ pixel}$ 。为了保证较高的信噪比以及散斑大小,将腹腔镜与被测样品间的工作距离限制在 1.0~2.5 cm 之间。整个成像系统被放置在光学隔离平台上,被测样品为组织仿体或兔子大肠组织。组织仿体是体积分数为 1% 的脂肪乳剂溶液,其流速通过注射泵来控制。

2.2 单曝光 LSCI 血流定量测量

散斑源于相干光被散射后的随机相干叠加过程^[25-26]。当散射颗粒运动时,相机接收到的散斑图样也会发生改变,散斑图样的时间或空间变化统计特征包含了散射颗粒的运动信息。散射颗粒的运动速度越快,在一定曝光时间内相机所记录的散斑图样会变得更加模糊。在 LSCI 中,该模糊程度用衬比度 $K = \sigma/\mu$ 来量化,即散斑光强的标准差 σ 与均值 μ 的比值。在获得原始散斑图像后,根据选择的窗口计算类型可以获得空间衬比度 K_s 或时间衬比度 K_t 。

散斑的衬比度是关于曝光时间 T 的函数,且与散斑光强相关函数的相关时间有关^[27],表达式为

$$K^2 = \beta \left\{ \frac{\tau_c}{T} + \frac{\tau_c^2}{2T^2} [\exp(-2T/\tau_c) - 1] \right\}, \quad (1)$$

式中: τ_c 为相关时间; β 为成像系统所决定的常量因子,与探测器和散斑大小的比以及偏振效应有关^[28]。相关时间的倒数 $1/\tau_c$ (ICT) 被认为与散射颗粒的运动速度成正比。

当曝光时间较长时,(1)式可以近似为 $1/\tau_c \propto 1/K^2$,也就是说 $1/K^2$ 与血流速度成正比。实际上,当利用散斑的衬比度来研究血细胞的运动特性时,需要考虑静态散射对衬比度的影响,静态散射下衬比度是不会随曝光时间的变化而改变的。Parthasarathy 等^[8]提出了 MESI 的校正方法,则空间衬比度 K_s 可以表示为

$$K_s^2 = \beta \left[\rho^2 \frac{\exp(-2x) - 1 + 2x}{2x^2} + 4\rho(1-\rho) \frac{\exp(-x) - 1 + x}{x^2} + (1-\rho)^2 \right], \quad (2)$$

式中: $\rho = I_f/(I_f + I_s)$,其中 I_f 为动态散射光强, I_s

为静态散射光强; $x = DT/\tau_c$,无量纲常量 D 考虑光在单个血管内的散射次数,与血管的直径成正比^[9]。由(2)式可以看到,静态散射会在空间衬比度测量值 K_s 中引入一个常量 $(1-\rho)^2$ 。同时,相应的时间衬比度 K_t 可以表示为

$$K_t^2 = \beta \left[\rho^2 \frac{\exp(-2x) - 1 + 2x}{2x^2} + 4\rho(1-\rho) \frac{\exp(-x) - 1 + x}{x^2} \right]. \quad (3)$$

结合(2)式和(3)式即可获得动态散射参数 ρ ,表达式为

$$\rho = 1 - \sqrt{K_s^2 - K_t^2} / \sqrt{\beta}. \quad (4)$$

利用同样的成像系统对一个静态介质($\rho = 0$)进行成像,从而获得 β 的估计值。因此,结合(2)~(4)式即可基于单次曝光下获得的衬比度测量值来定量获得 D/τ_c (I_{CTD})。值得注意的是,(2)式和(3)式没有考虑成像系统中的噪声,这将在 2.3 节中校正噪声对散斑衬比度的影响。

2.3 校正噪声

激光散斑衬比成像中的噪声因素众多,影响散斑衬比度动态测量范围的噪声主要有相机暗噪声和光散粒噪声等。暗噪声是相机在无光照的情况下,热激发电子的随机涨落所产生的噪声;光散粒噪声是相机像素上光生电子固有的随机涨落所产生的噪声。本文采用文献[29-30]的方法来校正暗噪声和光散粒噪声对散斑衬比度的影响,校正后的散斑衬比度 K_c 可表示为

$$K_c^2 = \frac{\sigma^2(I_c) - \sigma_s^2(I_c) - \sigma_d^2(I_d)}{\mu^2(I_c)}, \quad (5)$$

式中: $I_c = I - \mu_{I_d}$, I 为原始获得的散斑图像, μ_{I_d} 为多个暗噪声图像 I_d 的强度平均值; $\sigma^2(I_c)$ 和 $\sigma_d^2(I_d)$ 分别为图像 I_c 和 I_d 的方差; $\mu(I_c)$ 为图像 I_c 的强度平均值; $\sigma_s^2(I_c)$ 为图像 I_c 中光散粒噪声的方差,其满足泊松分布,等于其强度平均值,即 $\sigma_s^2(I_c) = \mu(I_c)$ 。

3 实验方案与数据分析

3.1 仿体实验

为了验证基于单曝光 LSCI 的血流定量测量的准确性,本文设计了脂肪乳溶液流体模型。一定体积分数的脂肪乳溶液被注射泵推进毛细玻璃管中,通过设定直径和体积流,注射泵将以不同的速度推动脂肪乳溶液流动,照射于脂肪乳溶液的激光被后向散射经腹腔镜和相机采集后形成动态散斑图像。

该运动模型中除了有脂肪乳溶液的定向流动外,还有其自身散射粒子的布朗运动,说明该流动模型描述更接近血流的流速分布。腹腔镜与毛细玻璃管间的工作距离为 1.2 cm,成像视野的大小为 10.4 mm×10.4 mm。本文使用三组不同直径的毛细玻璃管,其内(外)径分别为 0.4 mm(0.59 mm)、0.8 mm(1.16 mm)和 1.2 mm(1.53 mm)。不同直径的毛细玻璃管具有相同的体积流量(0~100 $\mu\text{L}/\text{min}$),最大的流动速度为 13.27 mm/s,相应的速度分布结果如表 1 所示,其中 d 为毛细玻璃管的内径。

表 1 不同体积流量下各管道的估算流速
Table 1 Estimated flow velocity of each pipe under different volume flux

Volum flux / ($\mu\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$)	Expected flow velocity in each channel / ($\text{mm} \cdot \text{s}^{-1}$)		
	$d=0.4 \text{ mm}$	$d=0.8 \text{ mm}$	$d=1.2 \text{ mm}$
0	0	0	0
10	1.33	0.33	0.15
20	2.65	0.66	0.29
30	3.98	1.00	0.44
40	5.31	1.33	0.59
50	6.64	1.66	0.74
60	7.96	1.99	0.88
70	9.29	2.32	1.03
80	10.62	2.65	1.18
90	11.94	2.99	1.33
100	13.27	3.32	1.47

3.2 动物实验

本节实验由作者在中国科学院苏州生物医学工程技术研究所完成,实验协议经所在单位的动物实验伦理委员会批准。实验对象为随机选取的雄性健康成年兔子(质量为 1.6 kg),实验前对兔子进行肌肉注射麻醉,并使用质量分数为 2.5% 的异氟烷持续麻醉。在麻醉状态下对兔子进行手术,待兔子状态稳定后使用动物脱毛液在其腹部清理出约 4 cm×4 cm 大小的检测区域,再进行腹腔内血管阻断再灌注实验,具体实验步骤如下。将麻醉状态下的兔子以仰卧姿势固定在实验操作台上,用手术刀在腹部脱毛处理后的区域切开约 3 cm 长的创口,并用手术镊子夹持两侧创口以暴露腹腔内区域,观察到兔子腹腔内大肠血管后使用血管钳阻断,阻断时间约为 10 s。实验过程中,腹腔镜尖端置于距被测区域约 1.5 cm 处进行图像采集。

3.3 数据处理

仿体和动物实验中,相机曝光时间均设置为

5 ms。仿体实验中,相机记录不同直径的毛细玻璃管内不同速率下的散斑图像,每个速率下拍摄 30 frame 散斑图像。动物实验中,相机记录腹腔内血管阻断再灌注整个实验过程,记录时间为 30 s。数据处理过程如图 2 所示。首先针对每一帧散斑图像,利用 7×7 大小的滑动窗口计算获得空间衬比度 K_s ,从而获得 K_s 图像;接着利用同一像素处 30 frame 散斑图像的强度值,计算获得该像素的时间衬比度 K_t ,从而获得 K_t 图像;其次利用(5)式对获得的 K_s 和 K_t 测量值进行校正,其中暗噪声图像是在无光照条件下通过相机记录获得的;然后利用(4)式和获得的校正衬比度值计算得到动态散射参数 ρ ;最后利用(2)式和预先获得的常量因子 β 定量计算获得 I_{CTD} 。此外,为了验证单曝光 LSCI 下获得的 I_{CTD} 的准确性,将其与 MESI 方法的计算结果进行对比,其详细过程可以参考文献[24]。

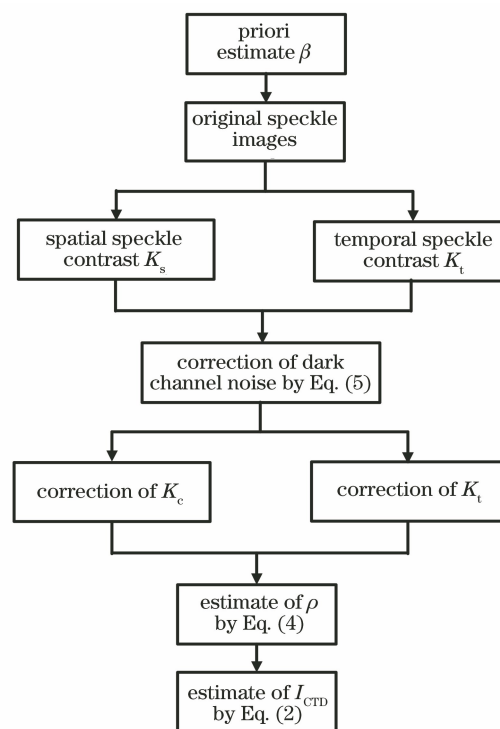


图 2 单曝光 LSCI 下血流定量测量的流程图

Fig. 2 Flowchart of quantitative blood flow measurement under single exposure LSCI

4 实验结果与分析

4.1 仿体实验

不同体积流量(10, 40, 70, 100 $\mu\text{L}/\text{min}$)下,三个通道的空间散斑衬比度 K_s^2 如图 3 所示,其中散斑衬比度测量值经过噪声校正处理。从原始的散斑衬比度图像可以看出明显的“血管”结构,相同体积

流量下随着通道直径的增大,衬比度测量值也随之增加,同时同一通道内的散斑衬比度随着体积流量的增加而降低。图 4 给出了不同通道的 I_{CTD} 和动态散射参数 ρ 在体积流量为 $50 \mu\text{L}/\text{min}$ 时的计算结果,其中预先测量的常量因子 β 为 0.42。相同体积流量下, I_{CTD} 随着通道直径的增大而减小。动态散

射参数 ρ 体现了不同通道内静态散射的影响,且其与通道内体积流量无关,可以用来区分通道的内外径。图 5 给出了不同通道中心位置、不同体积流量下 I_{CTD} 的测量值。从图 5 可以看到, I_{CTD} 与实际体积流量之间保持较好的线性关系(拟合度 $R^2=0.99$),能够定量响应不同通道中流体实际速度的变化。

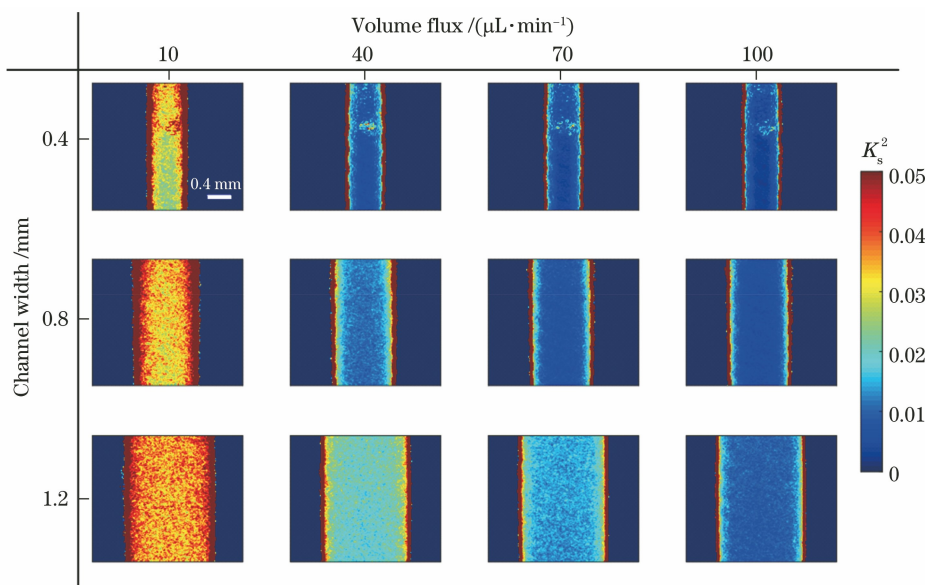


图 3 不同体积流量下三个通道空间散斑衬比度 K_s^2 的测量结果

Fig. 3 Measurement results of spatial speckle contrast K_s^2 of three channels under different volume flux

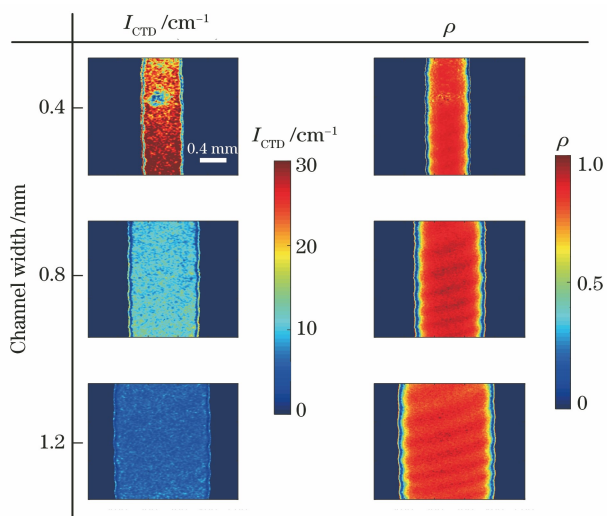


图 4 三个通道的 I_{CTD} 和动态散射参数 ρ 在体积流量为 $50 \mu\text{L}/\text{min}$ 情况下的测量结果

Fig. 4 Measurement results of I_{CTD} and dynamic scattering parameter ρ of three channels at volume flux of $50 \mu\text{L}/\text{min}$

单曝光 LSCI 和 MESI 的 I_{CTD} 测量对比结果如图 6 所示。从图 6 可以明显看出,三个通道在不同

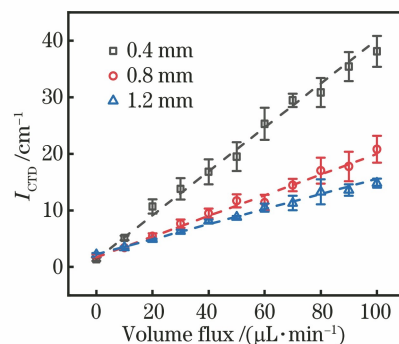


图 5 三个通道在不同体积流量下的 I_{CTD} 测量结果及其线性拟合曲线

Fig. 5 I_{CTD} measurement results of three channels and their linear fitting curves under different volume flux

体积流量下的 $I_{CTD,MESI}/I_{CTD,LSCI}$ 值在 1 上下波动,表明单曝光 LSCI 与 MESI 一样能够提供近似的定量血流测量结果,单曝光 LSCI 能够在保证一定准确率的同时提高运算效率。同时,不同通道在不同流速下 $I_{CTD,MESI}/I_{CTD,LSCI}$ 值存在较大的波动,这主要在于计算动态散射参数的过程中会存在一定误差,该误差会进一步影响相关时间的计算。

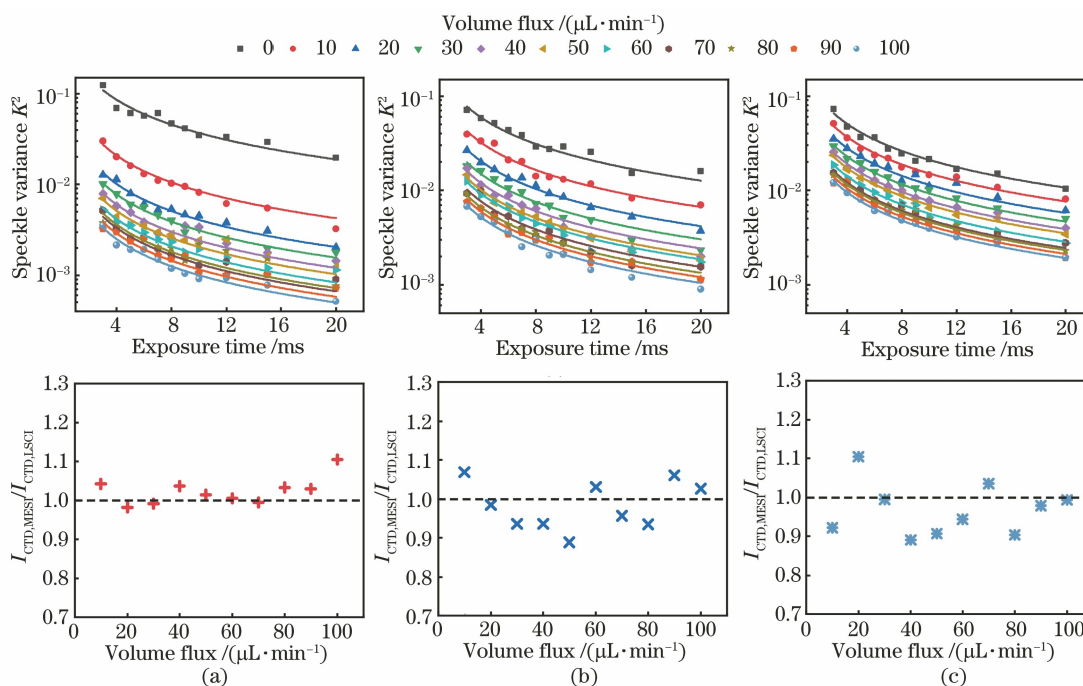


图 6 不同通道下单曝光 LSCI 与 MESI 的 I_{CTD} 测量对比结果。(a) 0.4 mm; (b) 0.8 mm; (c) 1.2 mm
 Fig. 6 Comparison of I_{CTD} measurements between LSCI and MESI based single exposure in different channels.
 (a) 0.4 mm; (b) 0.8 mm; (c) 1.2 mm

4.2 动物实验

动物实验中环境噪声(动物呼吸)等影响因素较多,因此将 $1/K^2$ 作为流速指标。图 7 显示了兔子腹腔内大肠中分叉血管阻断再灌注的过程。图 7(a)为阻断前图像,在伪彩色图像中能够清晰分

辨出血管脉络和背景组织区域;图 7(b)为阻断后图像,显示了由血管阻断引起的血管流速下降;图 7(c)为再灌注图像,血管内流速随着血管夹的松开逐渐恢复至阻断前水平,与图 7(a)基本一致。为了更清楚地显示血管阻断再灌注的过程,选

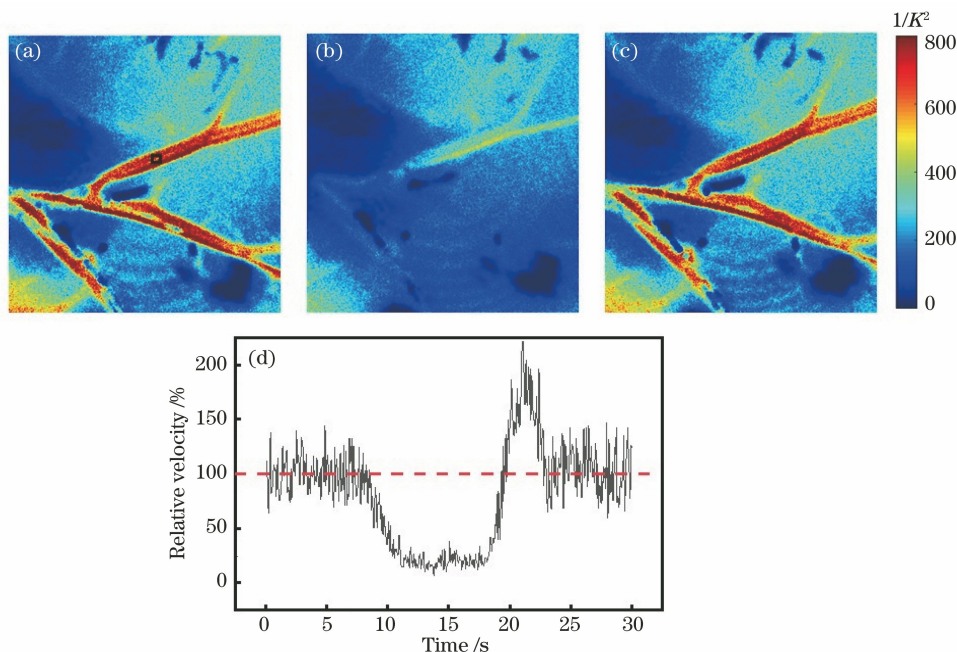


图 7 动物实验结果。(a)阻断前图像;(b)阻断后图像;(c)再灌注图像;(d)相对流速变化曲线
 Fig. 7 Results of animal experiments. (a) Pre-blocking image; (b) post-blocking image; (c) reperfusion image;
 (d) relative velocity curve

取图 7(a)中感兴趣区域(方框处)并计算该区域的平均 $1/K^2$,结果如图 7(d)所示。将阻断前的平均 $1/K^2$ 作为基线值,整个阻断再灌注阶段的 $1/K^2$ 值与基线值的百分比作为变化指标。从图 7(d)可以看到,阻断前的血管相对流速在基准线(虚线)上下波动,阻断期间的血管相对流速迅速降低,约为阻断前的 20%,血流恢复后的瞬间血管相对流速迅速上升,随后恢复至基线值附近。整个阻断再灌注的变化过程显示了本文系统对监测流速变化的敏感性。

5 结 论

LSCI 与腹腔镜的结合可以用于深层组织或腔内组织的血流成像,是目前 LSCI 发展的重要研究方向。本文搭建了腹腔镜 LSCI 成像系统,验证了单曝光 LSCI 定量测量血流的准确性。体外微流体实验结果表明,与 MESI 方法相比,基于单曝光的 LSCI 方法能够去除静态散射和系统噪声对散斑衬比度的影响,在保证定量测量血流的同时减少了图像采集和处理时间。在体动物实验研究了大肠血管阻塞-重灌注过程中血流的动态变化,这为临床微创手术中的血流监测提供了参考。

参 考 文 献

- [1] Steinmeier R, Bondar I, Bauhuf C, et al. Laser Doppler flowmetry mapping of cerebrocortical microflow: characteristics and limitations [J]. *NeuroImage*, 2002, 15(1): 107-119.
- [2] Li W B, Shen Y, Li B H. Advances in optical imaging for monitoring photodynamic therapy dosimetry[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2020, 47(2): 0207006.
李文博, 沈毅, 李步洪. 光学成像技术在光动力剂量监测中的应用进展[J]. *中国激光*, 2020, 47(2): 0207006.
- [3] Li C X, Chen W L, Jiang J Y, et al. Laser speckle contrast imaging on *in vivo* blood flow: a review[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2018, 45(2): 0207006.
李晨曦, 陈文亮, 蒋景英, 等. 激光散斑衬比血流成像技术研究进展[J]. *中国激光*, 2018, 45(2): 0207006.
- [4] Richards L M, Kazmi S S, Olin K E, et al. Intraoperative multi-exposure speckle imaging of cerebral blood flow [J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2017, 37(9): 3097-3109.
- [5] Neganova A Y, Postnov D D, Jacobsen J C B, et al. Laser speckle analysis of retinal vascular dynamics [J]. *Biomedical Optics Express*, 2016, 7(4): 1375-1384.
- [6] Choi B, Tan W B, Jia W C, et al. The role of laser speckle imaging in port-wine stain research: recent advances and opportunities [J]. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 2016, 22(3): 307-318.
- [7] Fercher A F, Briers J D. Flow visualization by means of single-exposure speckle photography [J]. *Optics Communications*, 1981, 37(5): 326-330.
- [8] Parthasarathy A B, Tom W J, Gopal A, et al. Robust flow measurement with multi-exposure speckle imaging[J]. *Optics Express*, 2008, 16(3): 1975-1989.
- [9] Kazmi S M, Faraji E, Davis M A, et al. Flux or speed? Examining speckle contrast imaging of vascular flows[J]. *Biomedical Optics Express*, 2015, 6(7): 2588-2608.
- [10] Hultman M, Fredriksson I, Larsson M, et al. A 15.6 frames per second 1-megapixel multiple exposure laser speckle contrast imaging setup [J]. *Journal of Biophotonics*, 2018, 11(2): e201700069.
- [11] Cheng H Y, Luo Q M, Zeng S Q, et al. Modified laser speckle imaging method with improved spatial resolution[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2003, 8(3): 559-564.
- [12] Song L P, Wang X Y, Zhang R, et al. Improving temporal resolution and speed sensitivity of laser speckle contrast analysis imaging based on noise reduction with an anisotropic diffusion filter [J]. *Journal of Optics*, 2018, 20(7): 075301.
- [13] Miao P, Rege A, Li N, et al. High resolution cerebral blood flow imaging by registered laser speckle contrast analysis[J]. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 2010, 57(5): 1152-1157.
- [14] Li C X, Wang R K. Dynamic laser speckle angiography achieved by eigen-decomposition filtering [J]. *Journal of Biophotonics*, 2017, 10(6/7): 805-810.
- [15] Jia Y W, Yang H, Li R, et al. Measurement of physical therapy efficiency of traditional Chinese medicine by laser speckle blood flow imaging [J]. *Optics and Precision Engineering*, 2017, 25(6): 1410-1417.
贾亚威, 杨晖, 李然, 等. 激光散斑血流成像对中医理疗功效的检测[J]. *光学精密工程*, 2017, 25(6): 1410-1417.
- [16] Jiang M J, Chu Z G, Xie Q H, et al. Application of laser speckle flow imaging in predicting wound healing time of burn patients[J]. *Chinese Journal of Burns*, 2016, 32(12): 721-724.
蒋梅君, 褚志刚, 谢琼慧, 等. 激光散斑血流成像在

- 预测烧伤患者创面愈合时间中的应用[J]. 中华烧伤杂志, 2016, 32(12): 721-724.
- [17] Ren J, Chen D F, Wang Y, et al. Recent advances in optical imaging techniques for clinical assessment of port wine stains [J]. Chinese Journal of Laser Medicine & Surgery, 2013, 22(4): 224-231.
任杰, 陈德福, 王颖, 等. 鲜红斑痣光学测评技术的研究进展[J]. 中国激光医学杂志, 2013, 22(4): 224-231.
- [18] Bray R C, Forrester K R, Reed J, et al. Endoscopic laser speckle imaging of tissue blood flow: applications in the human knee [J]. Journal of Orthopaedic Research, 2006, 24(8): 1650-1659.
- [19] Ponticorvo A, Cardenas D, Dunn A K, et al. Laser speckle contrast imaging of blood flow in rat retinas using an endoscope[J]. Journal of Biomedical Optics, 2013, 18(9): 090501.
- [20] Kong T H, Yu S, Jung B, et al. Monitoring blood-flow in the mouse cochlea using an endoscopic laser speckle contrast imaging system [J]. PLoS One, 2018, 13(2): e0191978.
- [21] Heeman W, Dijkstra K, Hoff C, et al. Application of laser speckle contrast imaging in laparoscopic surgery[J]. Biomedical Optics Express, 2019, 10(4): 2010-2019.
- [22] Potapova E V, Seryogina E S, Dremin V V, et al. Laser speckle contrast imaging of blood microcirculation in pancreatic tissues during laparoscopic interventions[J]. Quantum Electronics, 2020, 50(1): 33-40.
- [23] Zheng C, Lau L W, Cha J. Dual-display laparoscopic laser speckle contrast imaging for real-time surgical assistance[J]. Biomedical Optics Express, 2018, 9(12): 5962-5981.
- [24] Wu Q, Liu J L, Xu B T, et al. Laparoscopic multi-exposure speckle imaging for quantitative flow measurement [J]. AIP Advances, 2021, 11(1): 015031.
- [25] Gao W K, Du X P, Wang Y, et al. Analysis of influences of micro-rough surface parameters on laser speckle field[J]. Acta Optica Sinica, 2021, 41(11): 1103001.
郜魏柯, 杜小平, 王阳, 等. 微粗糙表面参数对激光散斑场的影响规律分析[J]. 光学学报, 2021, 41(11): 1103001.
- [26] Xie X S, Liu Y K, Liang H W, et al. Speckle correlation imaging: from point spread functions to light field plenoptics[J]. Acta Optica Sinica, 2020, 40(1): 0111004.
谢向生, 刘忆琨, 梁浩文, 等. 散斑相关成像: 从点扩展函数到光场全要素[J]. 光学学报, 2020, 40(1): 0111004.
- [27] Bandyopadhyay R, Gittings A S, Suh S S, et al. Speckle-visibility spectroscopy: a tool to study time-varying dynamics [J]. Review of Scientific Instruments, 2005, 76(9): 093110.
- [28] Lemieux P A, Durian D J. Investigating non-Gaussian scattering processes by using n th-order intensity correlation functions [J]. Journal of the Optical Society of America A, 1999, 16(7): 1651-1664.
- [29] Liu J L, Zhang H C, Lu J, et al. Quantitative model of diffuse speckle contrast analysis for flow measurement [J]. Journal of Biomedical Optics, 2017, 22(7): 076016.
- [30] Liu J L, Zhang H C, Lu J, et al. Simultaneously extracting multiple parameters via multi-distance and multi-exposure diffuse speckle contrast analysis[J]. Biomedical Optics Express, 2017, 8(10): 4537-4550.