

自适应光学相干层析在视网膜高分辨成像中的应用

范文强, 王志臣, 陈宝刚, 陈涛, 安其昌*

(中国科学院长春光学精密机械与物理研究所, 吉林 长春 130033)

摘要: 视网膜光学相干层析 (OCT) 技术利用外部低相干光源照射人眼眼底, 并将人眼眼底散射信号进行干涉成像, 获得人眼视网膜的断层图像信息, 以实现人眼视网膜无创、实时、在体的光学活检。传统光学相干层析在视网膜成像时的轴向分辨率可达 $3\ \mu\text{m}$ 以上, 但由于人眼个体差异和不可避免的像差限制了视网膜 OCT 的横向分辨率, 只能达到约 $15\sim 20\ \mu\text{m}$ 。而自适应光学作为一项波前校正的先进技术, 可以校正 OCT 色差以及人眼有限视场和眼球运动导致的像差, 将 OCT 横向分辨率提高到低于 $2\ \mu\text{m}$, 以实现视网膜细胞及微细血管近衍射极限成像, 及时发现患者眼底存在的早期病变。在介绍自适应光学和视网膜光学相干层析的技术特点基础上, 对自适应光学在视网膜光学相干层析成像应用的国内外发展现状进行了论述, 总结了自适应光学 OCT 视网膜高分辨成像在宽带光源色差校正、眼球运动伪影减少、自适应光学视场扩大和波前传感与校正系统简化的关键技术和未来发展趋势, 以实现大视场、高效率、高灵敏度、高分辨率的高速人眼视网膜成像, 为来自自适应光学 OCT 视网膜成像技术的研究和应用提供参考和借鉴。

关键词: 自适应光学; 视网膜高分辨成像; 光学相干层析; 波前传感; 波前校正

中图分类号: TP24 **文献标志码:** A **DOI:** 10.3788/IRLA20200333

Application of adaptive optics coherence tomography in retinal high resolution imaging

Fan Wenqiang, Wang Zhichen, Chen Baogang, Chen Tao, An Qichang*

(Changchun Institute of Optics, Fine Mechanics and Physics, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130033, China)

Abstract: Retinal optical coherence tomography (OCT) technology uses external low coherence light source to irradiate the fundus of the human eye, and interfere scattered signals of the fundus of the human eye to obtain the sectional image information of the human retina, so as to realize the non-invasive, real-time and in vivo optical biopsy of the human retina. The axial resolution of traditional optical coherence tomography in retinal imaging can reach more than $3\ \mu\text{m}$, but the transverse resolution of OCT can only reach about $15\sim 20\ \mu\text{m}$ due to individual differences and inevitable aberrations. Adaptive optics, as an advanced technology of wavefront correction, can correct OCT chromatic aberration and aberrations caused by limited field of view and eye movement, so as to improve the transverse resolution of OCT to less than $2\ \mu\text{m}$. Adaptive optics OCT can realize near diffraction limit imaging of retinal cells and microvessels to timely detect the early lesions in patients with fundus. Based on

收稿日期: 2020-09-06; 修订日期: 2020-09-26

基金项目: 国家自然科学基金 (62005279); 中国科学院青年创新促进会 (2020221); 白求恩医学工程与仪器中心基金项目 (BQEGCZX2019042)

作者简介: 范文强 (1993-), 男, 研究实习员, 硕士, 主要从事大型光电望远镜光机结构和自适应光学技术方面的研究。

Email: fwqhust@163.com

通讯作者: 安其昌 (1988-), 男, 助理研究员, 博士, 主要从事大口径光机系统检测装调方面的研究。Email: anjj@mail.ustc.edu.cn

the introduction of the technical characteristics of adaptive optics and retinal optical coherence tomography, the development status of adaptive optics in retinal optical coherence tomography at home and abroad was reviewed, and the key technologies and future development trends of adaptive optics OCT retinal high-resolution imaging in wide-band light source chromatic aberration correction, eye movement artifact reduction, adaptive optics field of view expansion and wavefront sensing and correction system simplification were summarized, so as to realize high-speed retinal imaging with large field of view, high efficiency, high sensitivity and high resolution, and provide reference for the future research and application of adaptive optics OCT retinal imaging technology.

Key words: adaptive optics; high resolution retinal imaging; optical coherence tomography; wavefront sensing; wavefront correction

0 引言

眼睛是人体最重要和最精密的感觉器官,个人感知的外界日常信息中有 80% 是通过眼睛获取。视网膜眼底成像可以及早诊断和治疗眼部视力疾病,以保证患者视力。除此之外,许多全身性疾病(如包括高血压、糖尿病、肾病等)也会在视网膜上,特别是视网膜血管上有所体现,因此眼部高分辨率的视网膜细胞和微细血管成像已经成为眼科疾病诊疗、重大疾病早期诊断的重要手段。

常用的视网膜成像方法有很多种,主要包括眼底相机(Fundus Camera)^[1-3]、扫描激光检眼镜(Scanning Laser Ophthalmoscope, SLO)^[4-5]、光学相干层析成像(Optical Coherence Tomography, OCT)^[6]和眼底荧光血管造影^[7]等。而光学相干层析作为一种在体、无创、实时、高分辨率断层成像的新技术,近年来发展迅猛,不仅可以提供组织的横截面图像,而且可以在短时间内生成样本的完整 3D 信息^[8],已经成为一种不可或缺的眼科成像诊断工具。现有的 OCT 轴向分辨率在 1~15 μm 左右,而其横向分辨率则主要由系统光斑的聚焦程度决定,会受到系统衍射和像差的影响,一般均只能达到约 15~20 μm,不能实现衍射极限成像^[9]。基于 OCT 轴向和横向分辨率可以解耦,自适应光学(Adaptive Optics, AO)可以进行波前主动校正的特点,将 AO 技术与 OCT 系统相结合,可以在不影响原有 OCT 系统轴向分辨率的条件下,提高系统的横向分辨率,以实现各向同性衍射极限分辨率的视网膜细胞及微细血管成像。OCT 已逐步成为除荧光显微成像之外,自适应光学在医学领域的又一个重要研究方向。目前国内外众多科研机构都在开展相关研究,以期实现视网膜实时、活体、高分辨率的三维立体成像。

1 视网膜光学相干层析

1991 年,美国麻省理工学院的 D.Huang 等人首次提出 OCT 概念,采用 OCT 技术成功地对人眼视网膜的显微结构和冠状动脉壁成像,轴向分辨率达到 10 μm^[10]。1993 年,Swanson 等^[6]人演示了人类视网膜的活体光学相干层析成像,其原理如图 1 所示,OCT 系统将低相干光源发出的光线通过光线偶联器分成两束,一束发射到被测物体,即被检查者眼内,称为信号臂,另一束发射到干涉仪内的参照反光镜,称为参考臂。把信号臂和参考臂反射回来的两束光信号叠加,当信号臂和参考臂长度一致时,就会发生干涉。从眼球中反射回来的光信号随组织的形状而显示不同的强弱,产生明暗灰阶变化的 OCT 图像,经过伪彩处理后得到视网膜横断面图像。

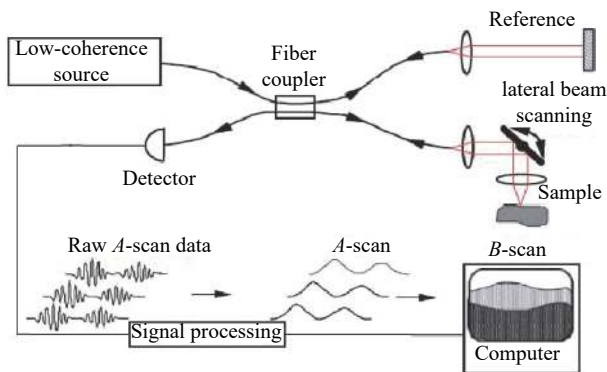


图 1 以光纤为基础构建的 OCT 系统^[6]

Fig.1 OCT system based on optical fiber^[6]

根据光学相干层析具体成像原理和数据处理方式的不同,可分为时域 OCT(Time Domain OCT, TD-OCT)、谱域 OCT(Spectral-Domain OCT, SD-OCT)和扫描源 OCT(Swept-Source OCT, SS-OCT)三种形式,具有点扫描、线场和全场三种照明和检测方案。时

域 OCT 采用宽带连续或准连续光源,参考臂采用机械方式进行 Z 轴轴向扫描 (A-scan), 通过点探测器接收不同深度扫描的散射光干涉信号以获取样品不同深度的信息。谱域 OCT 采用与时域 OCT 相同的光源, 利用分光镜实现干涉, 通过光谱仪的光栅衍射出不同波长的光信息, 最终由线阵探测器接收并利用傅里叶变换重建深度扫描 (A-scan) 信息。扫描源 OCT 采用与时域和谱域 OCT 不同的可调节波长光源, 该光源发出一系列连续波长的相干光, 利用点探测器接收不同波长相干光干涉后的强度, 重建得到所有波长的干涉信号图。谱域 OCT 和扫描源 OCT 都是基于傅里叶变换分析的频域 OCT, 省去了时域

OCT 参考臂机械式的 Z 轴扫描 (A-scan) 过程, 成像速度大幅度提高, 已几乎完全取代时域 OCT 的应用。由于眼睛体液是透明的, 谱域 OCT 常使用宽带超辐射发光二极管 (Super Luminescent Diode, SLD) 作为光源, 在 700~900 nm 的光谱范围进行 OCT 成像。而扫描源 OCT 通过研制不同的基于傅里叶域锁模 (Fourier-Domain Mode Locked, FDML) 激光器的超宽带波长扫描源, 可以在 1 040 nm、1 300 nm 和 1 700 nm 等低吸光率窗口进行生物透明成像, 具有更深入的穿透能力。时域 OCT、谱域 OCT 和扫描源 OCT 的具体工作形式和特性对比如表 1 所示。

表 1 时域 OCT、谱域 OCT 和扫描源 OCT 的比较

Tab.1 Comparison of TD-OCT, SD-OCT and SS-OCT

	TD-OCT	Frequency domain OCT	
		SD-OCT	SS-OCT
Illuminant	Wide spectrum, continuous/quasi continuous light	Wide spectrum, continuous/quasi continuous light	Sweep light source
Reference arm	Mechanical	Fixed	Fixed
Detector	Point detector	Line detector	Point detector
Imaging speed	Slow	Fast	Fast
SNR	Low	High	High

2 自适应光学在 OCT 技术中的应用

2.1 自适应光学 OCT

自适应光学是一项波前校正技术。当光在湍流或有像差的光学系统中传播时, 波前畸变会导致成像的模糊, 通过自适应光学系统, 可以获得衍射极限的图像。现如今, 自适应光学技术应用越来越广泛, 世界各地的大型地基望远镜均匹配有自适应光学系统^[11]。同时, 自适应光学也被研究用于高能激光波前整形^[12]、激光加工^[13]、流场测速^[14]、同步辐射光源^[15]、眼底视网膜微血管清晰成像^[16]、荧光显微镜生物组织清晰成像^[17]等多个领域, 以提高成像的分辨率和质量, 不论是在离体还是在体检测均有着巨大的应用潜力。在眼底视网膜成像应用中, 成像分辨率主要由光瞳的尺寸和眼光学系统的像差决定。对于前者而言, 散瞳可以扩大瞳孔的尺寸, 从而改善成像分辨率; 对于后者来说, 自适应光学系统可以改善眼光学系统的像差。

经典的自适应光学系统主要由波前传感组件、波

前校正组件和控制器等三部分组成。图 2 为应用于人眼视网膜成像的自适应光学系统原理图, 在系统工作时首先利用一束照明光入射到人眼视网膜上, 眼底的散射光经过人眼屈光系统后出瞳并进入波前探测器, 此时该散射光已经携带了人眼的波前像差信息。波前探测器完成波前像差探测后, 将信息传递给控制

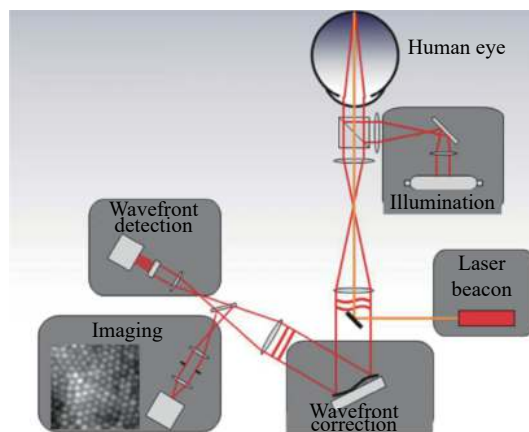


图 2 视网膜成像的自适应光学系统原理图

Fig.2 Schematic diagram of adaptive optics system for retinal imaging

计算机。在计算机中完成波前畸变重构,并将控制信号反馈给波前校正器,波前校正器按照控制信号产生共扼波面,对波前像差进行补偿,实现自适应光学实时校正,以在成像相机上获得清晰的视网膜图像。

2.2 波前传感和波前校正

波前传感和波前校正是自适应光学系统的两个关键技术,常用的波前传感技术主要包括夏克-哈特曼 (Shack-Hartman) 波前传感^[18]和金字塔波前传感^[19]等, AO-OCT 系统一般采用 Shack-Hartman 波前传感器 (Shack Hartman Wavefront Sensor, SHWS) 作为波前探测器,但其只能探测波前像差的横向分布,对波前像差沿深度方向的变化不敏感,并且易受杂散光影响。

针对传统波前传感技术的不足,相干门波前传感 (Coherence Gated Wavefront Sensing, CGWS) 技术采用干涉原理测量波前像差,基于低相干干涉仪,结合相移干涉法和物理或虚拟 Shack-Hartmann 传感器,以重建像差,用于波前校正^[20-21]。由于相干门的存在,相干门波前传感技术能够消除杂散反射,即使在强散射样品中也能测量样品引入的波前畸变,并且只对与参考臂光程接近相等的那一层像差进行采集和校正,非常适用于高分辨率成像时波前像差的动态校正。与此同时, OCT 作为一种干涉成像技术,可无缝地和相干门波前传感技术结合,以在同一套系统上同时完成波前探测和成像。

2007 年, Rueckel 等^[22]从理论和实验两方面研究了相干门控波前传感的性能,将模型的蒙特卡洛模拟与试验样品的实验结果进行比较。2011~2012 年间, Wang 等^[23-24]基于马赫-曾德尔干涉仪和 Shack-Hartmann 波前传感器的结合,分别在时域和频域使用相干选通技术以提高物理 Shack-Hartmann 波前传感器的波前传感深度分辨率,利用窄相干选通,消除了图像中的杂散反射,信号强度得到增强,信噪比也有所提高。2015 年, Wang 等^[25]用相干门控 Shack-Hartman 波前传感技术测量不同深度的波前像差,相干门基于扫描源 (Swept Source) 干涉测量原理,波前传感的深度分辨率为 7.1 μm 。

在 AO-OCT 中,目前使用最广泛的波前校正器是变形镜 (Deformable Mirror, DM),如微机械变形镜 (Micro-Mechanical Deformable Mirror, MMDM) 和压电变形镜 (Piezoelectric Deformable Mirror, PDM)^[26-31],但

由于其空间分辨率低、位相调制量小、体积大、成本高、加工周期长等缺点,近年来,液晶空间光调制器^[32]和分段镜^[33-34]等波前校正器也得到迅速发展。

针对人眼像差的高变异性,一些研究团体建议使用两种规格不同的变形镜 (DMs) 来解决像差校正问题^[35-36],其中,变形镜 1 (DM1) 由少量大行程促动器组成,以校正较大幅度的低阶像差 (例如散焦和像散),变形镜 2 (DM2) 由大量小行程的促动器组成,以校正高阶像差,两种变形镜配合使用可以补偿各种像差。

3 国内外 AO-OCT 视网膜成像技术发展现状

3.1 AO-OCT 技术国外发展现状

3.1.1 AO 在时域和谱域 OCT 中的应用

2004 年, Hermann 等^[26]将时域 OCT 系统与相干门控 AO 眼底相机^[37]相结合并首次应用于活体人眼视网膜成像,由于时域 OCT 系统成像速度较低 (125~250 Hz),因此无法完成实时三维成像。

2005 年, Vienna 大学的 Fernandez E J 等人^[32]将基于液晶可编程相位调制器 (Programmable Phase Modulator, PPM) 的自适应光学系统应用到 UHR OCT (Ultra High-Resolution Optical Coherence Tomography) 中,以高达 25 000 次 A-scan/s,拍摄到了清晰度更高的视网膜细胞图像。

2005 年, Yan Zhang 等^[27]基于自由空间平行照明结构和自适应光学,开发了一种新的光谱域 OCT (SD-OCT) 相机,在 AO 系统以 14 Hz 频率进行动态校正的同时,以 500 Hz 的频率进行活体视网膜的短脉冲窄 B 扫描 (100×560 μm),获得了当时活体人眼中 B 扫描的最高三维分辨率 (3.0 μm ×3.0 μm ×5.7 μm)。同年,美国 California 大学的 Zawadzki 等人^[28]在 SD-OCT 中引入基于压电变形镜的自适应光学系统,也正是这一年标志着光谱域 OCT 与 AO 的结合。

在实现微观横向分辨率时,光谱域 OCT 的聚焦深度 (Depth of Focus, DOF) 将减小到只有几十微米,严格限制了 SD-OCT 的应用范围。因此在 SD-OCT 基础上发展出基于 B 扫描技术的 En face OCT,以在整个成像深度保持高横向分辨率。2006 年, M. Pircher 等^[38]首次将 En-face OCT 与 SLO 相结合同步成像,系统以 2 Hz 的帧速进行 C 扫描成像,自适应光学系统以 9 Hz 的频率闭环校正人眼像差,将横向分辨率由

校正前的 $6.5 \mu\text{m}$ 提高到 $5 \mu\text{m}$ 。

2017 年, Ginner 等^[39] 设计如图 3 所示的线场光谱域 OCT 系统, 利用非迭代的数字像差校正 (Digital Aberration Correction, DAC) 方法, 以 2.5 kHz 的速率实现在视网膜 OCT 细胞级分辨率成像。

图中, NDF 表示中性密度滤光片; BS 表示 50/50 分束器; S1 表示圆形出瞳; PP 表示偏振桨; CL1 和 CL2 表示圆柱形透镜; L 表示消色差透镜; DP 表示色散补偿。黑色虚线表示水平照明路径; 蓝色虚线表示正交平面。

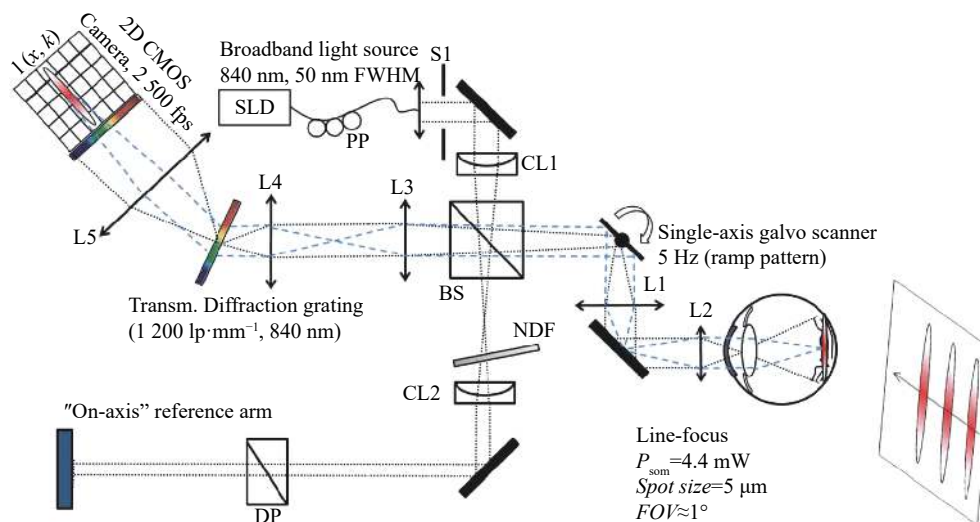


图 3 线场光谱域 OCT 的原理图^[39]

Fig.3 Schematic diagram of line field spectral domain OCT^[39]

3.1.2 AO 在扫描源 OCT 中的应用

利用扫描激光源进行光学频域成像 (Optical Frequency Domain Imaging, OFDI) 是一种新兴的第二代光学相干层析成像 (OCT) 方法, 也称之为扫描源光学相干层析成像 (Swept-Source OCT, SS-OCT), 是一种利用波长扫描光源探测组织后向散射光振幅和相位的新方法^[40]。相关研究表明, 1040 nm 的光谱范围是视网膜成像的一个低吸水率备选操作窗口, 可以在高度吸收和散射的视网膜色素上皮提供更深度的脉络膜穿透^[41-43]。而低吸水率窗口波长的宽调谐快速扫描光源的研制严重影响扫描源 OCT 在视网膜成像中的应用, 基于 1300 nm 波长范围的快速可调谐激光器的开发, SS-OCT 可用于皮肤、冠状动脉、食道和眼前节的成像^[44-45]。2019 年, Kowalczyk 等^[46] 设计了基于 YbCaF_2 激光器全锁模的超宽带波长扫描源, 光谱带宽 485 nm 到 1800 nm , 可以在 $7\sim 21.5 \text{ MHz}$ 之间调节扫描频, 不需要额外的强度调制器, 使在 1300 nm 和 1700 nm 进行生物透明成像成为可能。

2006 年, Lee 等^[47] 研制了中心波长为 1050 nm 的高性能波长扫描激光器和 SS-OCT 系统, 以 18.8 kHz

的 A 扫描速率, 第一次展示了在活体人眼后端的 SS-OCT 成像。2010 年, Kurokawa^[48] 用 1030 nm 的探测光束开发了自适应光学相干层析成像 (AO-OCT) 系统, 以 47000 行/s 的轴向扫描速率进行高穿透、高分辨率视网膜成像。同年, M. Mujat^[49] 第一次将 SLO 和波长为 1000 nm 的 SS-OCT 两种成像模式结合, 并用 AO 进行校正, 以增加对脉络膜毛细血管和脉络膜的穿透和可视化。目前最快的图像采样速率是 Klein 和 Grulkowski 设计的波长为 1050 nm 的 SS-OCT 系统实现的 6.7 MHz ^[50-51]。2016 年, Yifan Jian 等^[52] 提出将无波前传感器自适应光学元件与双变形透射光学元件相结合, 基于紧凑透镜设计了一种成像波长为 1060 nm 的 SS-OCT 系统, 以实现视网膜近衍射极限成像性能。2019 年, Azimipour 等^[53-54] 设计了如图 4 所示的由傅里叶域锁模激光器和 AO 系统组成的光栅扫描系统, 将 SLO 和 OCT 结合并使用相同的扫描源, 在中心波长 1063 nm 的宽谱范围内以 1.6 MHz 的 A 扫描速率进行活体视网膜成像, 实现衍射极限的细胞分辨率。

图中, DM 表示变形镜; SHWS 表示 Shack-Hartmann

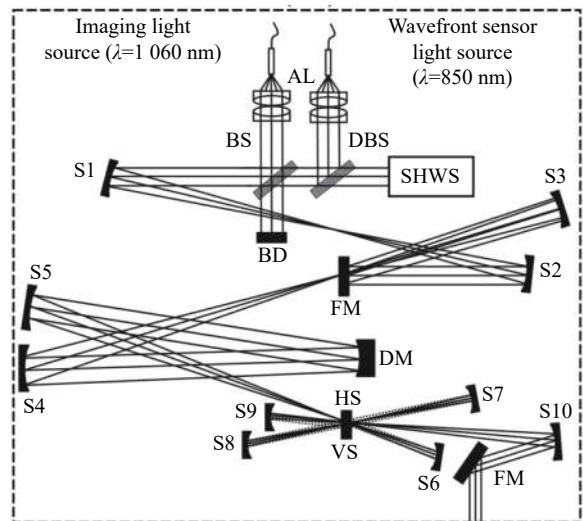


图 4 AO 扫描系统光学原理图^[54]

Fig.4 Optical schematic diagram of AO scanning system^[54]

波前传感器; AL 表示消色差透镜; S 表示球面镜; FM 表示平面镜; BS 表示分束器; DBS 表示分色分束器; HS 表示水平扫描仪; VS 表示垂直扫描仪; BD 表示光束转储; OI 表示光隔离器。

3.2 AO-OCT 技术国内发展现状

1998 年,中国科学院成都光电技术研究所就已开展自适应光学在眼底相机和扫描激光检眼镜(SLO)视网膜高分辨率成像的研究^[55],但在自适应光学的 OCT 高分辨率视网膜成像技术方面,国内率先开始研究的是深圳大学光电子学研究所的屈军乐。2004 年,深圳大学的屈军乐与美国 Indiana 大学合作^[56],搭建了基于 CCD 相机的平行相干光层析扫描和自适应光学系统,其轴向点扩展函数和灵敏度分别为 10 μm 和 76 dB,为了实现视网膜的二维高分辨率成像,系统将一幅视网膜干涉图像的平均生成时间控制在 1.75 ms 以内,以降低眼球运动对成像质量的影响,该系统实验表明基于自适应光学的视网膜光学相干层析成像系统的空间分辨率和灵敏度远远高于其他基于自适应光学的视网膜成像技术。

2007 年,中国科学院成都光电技术研究所张雨东等^[57]将 AO 与 SD-OCT 结合,设计了光纤型光学相干层析成像系统,利用 37 单元变形反射镜对人眼波前像差进行实时校正,对离体兔子视网膜进行 OCT 成像,获得接近衍射极限的横向分辨率。2011 年,上海交通大学生命科学与技术学院任秋实教授^[58]对包括 AO-OCT 在内的先进眼科多模态成像技术展开研究,

搭建高分辨率频域 OCT 系统,成功实现了人眼和活体大鼠眼的在体视网膜快速成像。2012 年,南京航空航天大学钮赛赛^[59]搭建了基于自适应光学高分辨率微型成像系统样机,经国家有关机构检测,成像系统在视网膜上分辨尺寸约为 2.36 μm,视场角约为 ±3.0°×±3.0°,实际放大倍率约为 8.03。对人眼像差测量、校正的频率为 11~15 Hz,残余像差 RMS 值低于 0.1λ,可以获得高分辨率眼底视网膜图像。2014 年,中国科学院长春光学精密机械与物理研究所^[60-61]对基于液晶自适应光学的视网膜成像系统进行优化,目前已可实现高分辨率微血管成像,通过抑制眼内杂散光的影响,显著提高对比度和清晰度。2015 年,南京航空航天大学梁春课题组^[62]搭建出一套基于双变形镜的自适应光学视网膜成像系统,可实现人眼像差的测量、校正及视网膜成像。

在各高校和科研机构的共同努力下,国内自适应光学相干层析技术不断发展和成熟,已经可以实现神经纤维层、小毛细血管网络和感光细胞的活体视网膜高分辨率成像,并在逐步向临床应用发展,与此同时, AO-OCT 在血管造影等新领域的应用也逐步成为研究热点。

4 AO-OCT 视网膜成像关键技术及未来发展趋势展望

针对传统 OCT 的宽带光源色差、活体成像时眼球运动伪影、高分辨成像视场不足等缺点,自适应光学通过波前传感和主动校正技术校正系统宽带光源色差和单色像差提高横向分辨率,通过高速成像和图像配准减少活体成像时眼球运动伪影,扩大自适应光学视场以在更大视场内进行各向同性高分辨率成像。而进一步,随着 AO-OCT 系统功能和性能的不断发展和进步,系统也逐渐面临结构更加复杂,临床应用难度大的问题,因此无波前传感器的 AO 校正和计算波前校正技术不断发展以简化 AO-OCT 的波前传感和校正系统,以期最终实现大视场、高效率、高灵敏度、高分辨率的高速人眼视网膜成像。

4.1 色差校正

由于 OCT 轴向分辨率与系统所使用光源的中心波长负相关,与光谱带宽正相关,因此 OCT 常使用宽带光源以实现高轴向分辨率。但对于宽光谱带宽的

光源,除了需要对中心波长进行最佳校正外, AO-OCT 还需要考虑校正色差,才能进一步提高 AO-OCT 的各向分辨率。色差主要分为影响焦点轴向位置的纵向色差 (Longitudinal Chromatic Aberration, LCA) 和在偏离色轴位置对眼睛进行成像或扫描时产生不同折射的横向色差 (Transverse Chromatic Aberration, TCA)。OCT 成像时的纵向和横向色差都与成像波长相关,在 840 nm 处成像时,纵向色差和横向色差都大于 50 nm^[63],不能忽略;在可见光范围内 (330~780 nm), LCA 大约为 2.5 屈光度^[64];在红外区域 (780~900 nm), 纵向色差减小到大约 0.4 屈光度^[63]。但当同时使用波长在 543~711 nm 光谱范围的可见光和波长为 842 nm 的红外光时,横向色差非常明显^[65]。2008 年, Fernández^[66] 利用具有 140 nm 带宽的超宽带宽钛-蓝宝石激光器进行 OCT 成像,通过特殊设计的透镜和电磁驱动的大行程变形镜校正色差和单色像差实现全光校正,各向同性分辨率约为 2-3 μm 。同年, Zawadzki^[67] 通过一个定制的消色差透镜,校正眼睛和超宽带光源 (波长 836 nm, 带宽 112 nm) 的 LCA,通过眼睛的侧向偏移来补偿 TCA,配合 AO 实现各向同性三维分辨率为 3.5 μm ×3.5 μm ×3.5 μm 的衍射极限成像。

4.2 高速成像和图像配准减少眼球运动伪影

进行活体视网膜成像时,即使在正常注视下人眼也会发生不自主的眼球运动,为了校正眼球运动对活体视网膜 OCT 成像的影响,目前常用的方法主要有配备附属 AO-SLO 采样通道、采用图像后处理技术和设计动态视网膜跟踪器等方法,这些方法的效率都会随着图像采集速度的提高而显著提高。

在配备附属 AO-SLO 采样通道方面,2011 年, Zawadzki 等^[68] 在 SD-OCT 和 SLO 结合模式下应用自适应光学技术,两个采样通道自动进行共配准,以直接比较两种成像模式的视网膜形态和潜在功能;2014 年, Felberer 等^[69] 设计了 SLO 和 En face OCT 结合的三维成像系统,在后处理中利用 SLO 提供的信息校正眼球横向运动,配备高速轴向眼动跟踪器以校正眼球的轴向运动。

在图像后处理技术方面,2011 年, Kocaoglu 等^[70] 采用高速 CMOS 摄像机 (125 kHz) 和新的基于特征的图像配准和去扭曲算法,将图像中的运动伪影从 15 μm 减小到 1.3 μm 均方根,足以识别和跟踪感光锥

状细胞;2018 年, Azimipour 等^[71] 使用条带互相关统计中的偏差以校正光栅扫描自适应光学图像在参考帧中的运动伪影,比较未校正图像与校正图像的相关性,以量化运动伪影对图像功率谱的影响。

在设计动态视网膜跟踪器方面,2014 年,印第安纳大学的 Kocaoglu 等^[72] 在第二代 AO-OCT 系统的样本臂上设计了一个定制的视网膜跟踪模块,以校正高达 100 Hz 的眼球运动,并将残余运动减少到 10 μm 均方根。

4.3 宽视场视网膜 OCT

限制 AO-OCT 视场的因素主要有两个,一个是人眼瞳孔能实现 AO 校正的有限等晕角范围, AO 一般只能实现等晕角范围内的像差校正,等晕角外的像差超出了 AO 的校正范围。由于人眼瞳孔大小以及成像波长都会影响视网膜的等晕角,有限的等晕角将 AO 的视场限制在视网膜上 0.5°~2° 的小范围内^[73],该限制的解决途径是设计更大校正视场的光学系统。2009 年, Thaug 等^[74] 设计了一个使用五个视网膜导星和两个变形镜的实时双共轭自适应光学 (Dual-Conjugate Adaptive Optics, DCAO) 系统以在活体视网膜上进行宽视场高分辨率成像,衍射极限成像 (Strehl \geq 0.8) 的校正视场直径从传统单共轭 AO (Single Conjugate Adaptive Optics, SCAO) 的 1.5° 增加到 DCAO 的 6.5°。

另一个限制 AO-OCT 视场的因素是可用的 A 扫描速率,对于三维 OCT 成像,这个因素将是更关键的。而兆赫扫描速率 OCT 系统的研制有望解决视场限制问题,并有利于减少眼球运动产生的伪影,增加图像采样频率,改进 OCT 图像的配准和后处理。2011 年, Klein 等^[75] 使用 1 050 nm 波长的傅里叶域锁模 (FDML) 激光器实现超高速超宽视场扫描源视网膜 OCT 成像,在 70° 视场设计了 684 kHz 和 1.37 MHz 的两种轴向扫描配置,实现的轴向分辨率为 12 μm (684 kHz) 和 19 μm (1.37 MHz)。2014 年, Kocaoglu 等^[72] 设计了基于四个高速分光计组成的新检测通道和多相机自适应光学系统,实现 790 nm 波长下 1 MHz A 扫描速率的宽视场视网膜 OCT,轴向分辨率为 5.3 μm 。

4.4 无波前传感器的 AO 校正

波前探测主要分为由已采集图像的质量提供校

正反馈的无波前传感的间接波前探测和利用波前传感器对畸变波前进行直接测量的直接波前探测。大多数无波前传感器的 AO-OCT 系统,使用诸如强度或清晰度度量已采集图像的质量取代波前传感器作为 AO 系统的传感元件评估波前修正的效果^[33,76-79]。由于没有光学成像元件的限制,无波前传感器的 AO 可以大大简化 AO-OCT 系统。但由于目前视网膜波前无传感器系统的像差通常是串行补偿的,系统校正速度慢,降低了校正随时间变化像差的能力。2015 年,Verstraete 等^[80]将传统的坐标搜索方法、NEWUOA (NEW Unconstrained Optimization Algorithm) 优化算法的二次模型和基于数据的在线非线性极值搜索 (Data-based Online Nonlinear Extremumseeker, DONE) 等三种 OCT 无传感波前像差校正方法进行了实验对比, DONE 方法明显优于 NEWUOA 方法,图像质量得到了显著改善。2017 年,Polans 等^[81]设计了一种新的宽视场 (>70°) 光学相干层析成像系统 (Wide Field OCT, WF-OCT), 配备波前无传感自适应光学系统 (Wavefront Sensorless Adaptive Optics, WSAO), 用直径 3 mm 的光束在 10 s 内对视网膜周边较小 (<25°) 靶区进行低阶和高阶波前校正。同年, Verstraete 等^[82]使用单次迭代时间为 1 ms 的 DONE 算法将图像质量和 OCT 信号强度提高到原来的 7 倍, 在 2.8 s 内使用 70 次 DONE 迭代校正三维 OCT 成像的五个像差。

4.5 计算波前校正

像差校正可以使用硬件元件对光学波前进行物理校正,也可以在计算成像的图像重建过程中对波前进行数字修正。作为相干成像技术, OCT 可以获得光场的相位,从而检测出视网膜返回的全电场,由于相位可以在后处理中进行控制,奠定了实现无校正装置自适应光学的理论基础。与传统的基于硬件的自适应光学技术相比,光学像差的数值校正是一种廉价且简单的替代方案,常用于 OCT B 扫描或 OCT 三维成像波前像差校正。

2015 年, Kumar 等^[83]提出了基于子孔径的数字自适应光学 (Digital Adaptive Optics, DAO) 系统,该系统在 0.6 的数值孔径下,有限聚焦深度约为 7 μm , 在 218 μm 深度范围内可以实现亚微米横向分辨率。2016 年, Pande 等^[84]提出了一个自动计算像差校正宽带干涉成像的方法,在傅里叶域将像差校正过程建模

为使用相位滤波器对畸变图像进行滤波操作,用具有未知系数的 Zernike 多项式的线性组合表示相位滤波器,通过基于最大化图像清晰度度量的迭代优化方案估计系数。

干涉合成孔径显微 (Interferometric Synthetic Aperture Microscopy, ISAM) 技术可以解决有限焦距引起的 OCT 横向分辨率降低问题,其中数据采集过程中的相位稳定是 ISAM 技术实现的基础,但对于活体视网膜成像由于眼睛的快速运动,为保证相位稳定性,其三维图像的采样速率往往需要达到几百 Hz。2016 年, Xu 等^[85]设计了自动干涉合成孔径显微镜并利用计算自适应光学改善光学相干层析成像的分辨率。同年, Hillmann 等^[86]将扫描源 OCT 与全场 OCT 相结合,在较高采样速率利用计算像差后处理技术校正视网膜成像的人眼像差。又是同年, Xiao 等^[87]将全场 OCT 与空间非相干光源结合使用,观察到像差只会影响信号强度,而不会影响图像的清晰度,为计算波前校正提供了新的思路。

2017 年, Ginner 等^[39]在线场光谱域 OCT 系统中以 2.5 kHz 的速率进行层析成像,利用非迭代的数字像差校正 (Digital Aberration Correction, DAC) 方法实现在体视网膜 OCT 细胞级分辨率成像,并将 DAC 应用于功能性 OCT 血管造影。2018 年, Laurin 等^[88]将数字自适应光学 (DAO) 应用在离轴全息高分辨率线场 En-face OCT 系统,实现 2.8 μm 的横向分辨率。同年, South 等^[89]将变形镜硬件波前校正和计算波前校正进行结合,更完整地校正了人眼像差,提高了活体人体光感受器细胞的信噪比和图像清晰度。

5 结 论

随着细胞和基因治疗的兴起,在活体组织评估中实现细胞分辨率的生物学成像已经成为一个重要研究热点。OCT 技术自首次验证以来一直被用于生物学领域的无创、实时、在体光学活检,目前已经成为眼科成像诊断不可或缺的工具。文中对近 10 多年来自适应光学的发展及其在视网膜 OCT 成像中应用的国内外现状进行了归纳与分析,根据成像原理和数据处理方式的不同, OCT 可分为时域 OCT (TD-OCT)、光谱域 OCT (SD-OCT) 和扫描源 OCT (SS-OCT) 三大类,具有点扫描、线场和全场三种照明和检测方案。

其中,光谱域 OCT 和扫描源 OCT 都属于频域 OCT,已完全取代时域 OCT,并逐步向视网膜实时、在体的三维立体成像发展。传统频域 OCT 在视网膜成像时可以实现很高的轴向分辨率,但由于人眼近视、远视、散光等个体差异、视网膜活检时眼球不自主运动、OCT 系统色差等因素引入的 OCT 成像系统像差不可避免的限制了其横向分辨率, AO 可以显著提高 OCT 横向分辨率,实现视网膜细胞及微细血管的近衍射极限成像,以及时发现患者眼底存在的早期病变。

根据波前测量和校正方式的不同,自适应光学技术可以分为基于波前传感器、波前校正器进行直接波前测量和校正的硬件自适应光学和利用无波前传感和计算波前校正技术进行间接波前探测和校正的数字自适应光学。对自适应光学在视网膜 OCT 成像领域的关键技术和未来发展趋势进行总结:

(1) 宽带光源可以提高 OCT 的轴向分辨率,但需要校正色差,才能进一步提高 AO-OCT 的各向分辨率,通过使用消色差透镜和大行程变形镜校正色差和单色像差实现全光校正,已经成为获得各向同性高分辨率 OCT 成像的技术路径之一;

(2) 由于自适应光学 OCT 的视场较小,一般需要在确定感兴趣区域后,再用 AO-OCT 进行该区域的高分辨率成像。大视场自适应光学系统的设计和图像采集速率的提高可以显著增大视网膜 OCT 成像的视场,是宽视场视网膜 OCT 成像的未来发展趋势;

(3) 进行活体视网膜成像时,即使在正常注视下人眼也会发生不自主眼球运动而产生伪影,高速成像和图像配准已经成为减少眼球运动伪影的重要技术路径和未来发展方向;

(4) 由于没有成像光学元件的限制,无波前传感器的 AO 可以大大简化 AO-OCT 系统,但视网膜波前无传感器系统的校正速度慢,校正随时间变化像差的能力较差,目前国内外众多科研机构都在探索新的 OCT 无传感器波前像差校正方法;

(5) 与传统的基于硬件的自适应光学技术相比,光学像差的数值校正可以对每个成像深度的离焦进行校正,克服高分辨率系统固有的有限聚焦深度,在整个成像深度中进行高分辨率三维成像,新的计算波前校正方法在未来可能发展出临床上适用的下一代 AO-OCT 系统;

(6) 近年来,随着自适应光学技术的进步, AO-OCT 的应用范围不断扩展, AO-OCT 血管造影 (OCT Angiography, OCTA) 已经成为一种快速的、非侵入性的新型血流成像技术。与标准 OCTA 成像相比, AO 辅助系统提供的高采样效率可以提高血管对比度,并可以测量血管结构的三维延伸。除了人类视网膜成像,用 AO-OCT 进行实验动物成像也引起了人们的兴趣;

(7) 随着量子光学技术的发展,基于量子光学技术的相干层析成像 (Quantum-Optical Coherence Tomography, QOCT) 逐步在生物医学领域得到应用^[90],可以校正偶数阶色散,轴向分辨率比传统 OCT 技术提高两倍,是提升 OCT 成像性能的必然发展趋势,在未来有望取代传统的生物医学成像技术。

参考文献:

- [1] Yang Jiaqiang, Cheng Dewen, Wang Qingfeng, et al. Design of a novel wide view-field angle and anti-stray-light fundus camera [J]. *Acta Optica Sinica*, 2012, 32(11): 1122002. (in Chinese)
杨加强,程德文,王庆丰,等. 新型大视场消杂光眼底相机光学系统的设计[J]. *光学学报*, 2012, 32(11): 1122002.
- [2] Li Can, Song Shumei, Liu Ying, et al. Design of optical system for catadioptric fundus camera [J]. *Optics and Precision Engineering*, 2012, 20(8): 1710-1717. (in Chinese)
李灿,宋淑梅,刘英,等. 折反式眼底相机光学系统设计[J]. *光学精密工程*, 2012, 20(8): 1710-1717.
- [3] Liu Lili, Huang Tao, Cai Min, et al. Retinal imaging system with large field of view based on liquid crystal adaptive optics [J]. *Optics & Precision Engineering*, 2013, 21(2): 301-307. (in Chinese)
刘丽丽,黄涛,蔡敏,等. 大视场液晶自适应视网膜成像系统[J]. *光学精密工程*, 2013, 21(2): 301-307.
- [4] Webb R H, Hughes G W. Scanning laser ophthalmoscope [J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 1981, BME-28(7): 488-492.
- [5] Webb R H, Hughes G W, Delori F C. Confocal scanning laser ophthalmoscope [J]. *Applied Optics*, 1987, 26(8): 1492-1499.
- [6] Swanson E A, Izatt J A, Hee M R, et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography [J]. *Optics Letters*, 1993, 18(21): 1864-1866.
- [7] Shiroki K. Fluorescein fundus angiography [J]. *Ophthalmology*, 2004, 46(11): 1355-1364.
- [8] Wojtkowski M, Kaluzny B, Zawadzki R J, et al. New dire-

- ctions in ophthalmic optical coherence tomography [J]. *Optom Vis Sci*, 2012, 89(5): 524-542.
- [9] Miller D T, Kurokawa K. Cellular scale imaging of transparent retinal structures and processes using adaptive optics optical coherence tomography [J]. *Annual Review of Vision Science*, 2020, 6(1): 19.1-19.34.
- [10] Huang D, Swanson E A, Lin C P, et al. Optical coherence tomography [J]. *Science*, 1991, 254(5035): 1178-1181.
- [11] Deng Keran, Wei Kai, Jin Kai, et al. Research on high-contrast imaging performance of 1.8 m telescope sodium beacon adaptive optical system [J]. *Infrared and Laser Engineering*, 2020, 49(8): 20200058. (in Chinese)
邓可然, 魏凯, 晋凯, 等. 1.8米望远镜钠信标自适应光学系统的高对比度成像性能研究[J]. *红外与激光工程*, 2020, 49(8): 20200058.
- [12] He Jiuling, Wei Ling, Yang Jinsheng, et al. Phase fitting optimization method to laser beam shaping system based on deformable mirror [J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2016, 53(2): 020101. (in Chinese)
何杰铃, 魏凌, 杨金生, 等. 基于变形镜激光束整形系统中的相位拟合优化方法[J]. *激光与光电子学进展*, 2016, 53(2): 020101.
- [13] Simmonds R D, Salter P S, Jesacher A, et al. Three dimensional laser microfabrication in diamond using a dual adaptive optics system [J]. *Optics Express*, 2011, 19(24): 24122-24128.
- [14] Wang Xin. Research of real-time adaptive PIV measurement technique oriented to unsteady flow field[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2017. (in Chinese)
王昕. 面向非定常流场的实时自适应PIV测量技术研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2017.
- [15] Jin Limin, Luo Hongxin, Wang Jie, et al. Application of bimorph mirror in the optical system of synchrotron radiation light source [J]. *Chinese Optics*, 2017, 10(6): 699-707. (in Chinese)
金利民, 罗红心, 王劫, 等. 双压电片镜在同步辐射光源光学系统中的应用[J]. *中国光学*, 2017, 10(6): 699-707.
- [16] Liang J, Williams D R, Miller D T. Supernormal vision and high-resolution retinal imaging through adaptive optics [J]. *Journal of the Optical Society of America A Optics Image Science & Vision*, 1997, 14(11): 2884-2892.
- [17] Liu Lixin, Zhang Meiling, Wu Zhaoqing, et al. Application of adaptive optics in fluorescence microscope [J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2020, 57(12): 120001. (in Chinese)
刘立新, 张美玲, 吴兆青, 等. 自适应光学在荧光显微镜中的应用[J]. *激光与光电子学进展*, 2020, 57(12): 120001.
- [18] Chernyshov A, Sterr U, Riehle F, et al. Calibration of a Shack-Hartmann sensor for absolute measurements of wavefronts [J]. *Appl Opt*, 2005, 44(30): 6419-6425.
- [19] Chamot S R, Dainty C, Esposito Simone. Adaptive optics for ophthalmic applications using a pyramid wavefront sensor [J]. *Opt Express*, 2006, 14: 518-526.
- [20] Rueckel M, Denk W. Coherence-gated wavefront sensing using a virtual Shack-Hartmann sensor[C]// SPIE, 2006, 6306: 63060H.
- [21] Tuohy S, Podoleanu A Gh. Depth-resolved wavefront aberrations using a coherence-gated Shack-Hartmann wavefront sensor [J]. *Opt Express*, 2010, 18: 3458-3476.
- [22] Rueckel Markus, Denk Winfried. Properties of coherence-gated wavefront sensing [J]. *J Opt Soc Am A Opt Image Vis*, 2007, 24(11): 3517-3529.
- [23] Wang Jingyu, Podoleanu A Gh. Time-domain coherence-gated Shack-Hartmann wavefront sensor[C]// SPIE, 2011, 8091: 80911L.
- [24] Wang J, Podoleanu A G. Swept-source coherence-gated Shack-Hartmann wavefront sensor[C]// SPIE, 2012, 8213: 42.
- [25] Wang J, Podoleanu A G. Demonstration of depth-resolved wavefront sensing using a swept-source coherence-gated Shack-Hartmann wavefront sensor[C]// SPIE Bios International Society for Optics and Photonics, 2015.
- [26] Hermann B, Fernández EJ, Unterhuber A, et al. Adaptive-optics ultrahigh-resolution optical coherence tomography [J]. *Optics Letters*, 2004, 29(18): 2142-2144.
- [27] Zhang Y, Rha J, Jonnal R, et al. Adaptive optics parallel spectral domain optical coherence tomography for imaging the living retina [J]. *Opt Express*, 2005, 13(12): 4792-4811.
- [28] Zawadzki R J, Jones S M, Olivier S S, et al. Adaptive-optics optical coherence tomography for high-resolution and high-speed 3D retinal in vivo imaging [J]. *Opt Express*, 2005, 13(21): 8532-8546.
- [29] Merino D, Dainty C, Bradu A, et al. Adaptive optics enhanced simultaneous en-face optical coherence tomography and scanning laser ophthalmoscopy [J]. *Opt Express*, 2006, 14(8): 3345-3353.
- [30] Bigelow C E, Iftimia N V, Ferguson R D, et al. Compact multimodal adaptive-optics spectral-domain optical coherence tomography instrument for retinal imaging [J]. *Journal of the Optical Society of America A Optics Image Science & Vision*, 2007, 24(5): 1327-1336.
- [31] Shi G H, Ding Z H, Dai Y, et al. Adaptive optics optical coherence tomography based on a 61-element deformable mirror [J]. *Journal of Physics Conference Series*, 2006, 48(1): 506-510.

- [32] Fernández E J, Povazay B, Hermann B, et al. Three-dimensional adaptive optics ultrahigh-resolution optical coherence tomography using a liquid crystal spatial light modulator [J]. *Vision Res*, 2005, 45(28): 3432-3444.
- [33] Jian Y, Zawadzki R J, Sarunic M V. Adaptive optics optical coherence tomography for in vivo mouse retinal imaging [J]. *Biomed Opt*, 2013, 18(5): 056007.
- [34] Jian Y, Xu J, Gradowski M A, et al. Wavefront sensorless adaptive optics optical coherence tomography for in vivo retinal imaging in mice [J]. *Biomed Opt Express*, 2014, 5(2): 547-559.
- [35] Zawadzki R J, Choi S S, Jones S M, et al. Adaptive optics-optical coherence tomography: optimizing visualization of microscopic retinal structures in three dimensions [J]. *Journal of the Optical Society of America A Optics Image Science & Vision*, 2007, 24(5): 1373.
- [36] Hammer D X, Ferguson R D, Mujat M. Multimodal adaptive optics retinal imager: design and performance [J]. *J Opt Soc Am, A*, 2012, 29(12): 2598-2607.
- [37] Jonnal R S, Qu J, Thorn K, et al. En-face coherence gating of the retina with adaptive optics [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2003, 44: U275-U275.
- [38] Pircher M, Zawadzki R J, Evans J W, et al. Simultaneous imaging of human cone mosaic with adaptive optics enhanced scanning laser ophthalmoscopy and high-speed transversal scanning optical coherence tomography [J]. *Optics Letters*, 2008, 33(1): 22-24.
- [39] Ginner L, Kumar A, Fechtig D, et al. Noniterative digital aberration correction for cellular resolution retinal optical coherence tomography in vivo [J]. *Optica*, 2017, 4(8): 924-31.
- [40] Chinn S R, Swanson E A, Fujimoto J G. Optical coherence tomography using a frequency-tunable optical source [J]. *Optics Letters*, 1997, 22(5): 340-342.
- [41] Unterhuber A, Povazay B, Hermann B, et al. In vivo retinal optical coherence tomography at 1040 nm-enhanced penetration into the choroid [J]. *Optics Express*, 2005, 13(9): 3252-8.
- [42] Bourquin S, Aguirre A D, Hartl I, et al. Ultrahigh resolution real time OCT imaging using a compact femtosecond Nd: Glass laser and nonlinear fiber [J]. *Opt Express*, 2003, 11: 3290-3297.
- [43] Lim H, Jiang Y, Wang Y, et al. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography with a fiber laser source at 1 μm [J]. *Optics Letters*, 2005, 30(10): 1171-1180.
- [44] Yun S H, Tearney G J, Boer J F de, et al. High-speed optical frequency-domain imaging [J]. *Opt Express*, 2003, 11: 2953-2963.
- [45] Yun S H, Tearney G J, Boer J F de, et al. Catheter-based optical frequency domain imaging at 36 frames per second[C]// *Coherence Domain Optical Methods and Optical Coherence Tomography in Biomedicine IX*, 2005: 5690-5916.
- [46] Kowalczyk M, Martynkien T, Mergo P, et al. Ultrabroadband wavelength-swept source based on total mode-locking of an Yb: CaF₂ laser [J]. *Photonics Research*, 2019, 7(2): 182-186.
- [47] Lee E C, Boer J F D, Mujat M, et al. In vivo optical frequency domain imaging of human retina and choroid [J]. *Optics Express*, 2006, 14(10): 4403-4411.
- [48] Kurokawa K, Sasaki K, Makita S, et al. Simultaneous high-resolution retinal imaging and high-penetration choroidal imaging by one-micrometer adaptive optics optical coherence tomography [J]. *Opt Express*, 2010, 18(8): 8515-8527.
- [49] Mujat M, Ferguson R D, Patel A H, et al. High resolution multimodal clinical ophthalmic imaging system [J]. *Opt Express*, 2010, 18(11): 11607-11621.
- [50] Grulkowski I, Liu J J, Potsaid B, et al. Retinal, anterior segment and full eye imaging using ultrahigh speed swept source OCT with verticalcavity surface emitting lasers [J]. *Biomed Opt Express*, 2012, 3(11): 2733-2751.
- [51] Klein T, Wieser W, Reznicek L, et al. Multi-MHz retinal OCT [J]. *Biomed Opt Express*, 2013, 4(10): 1890-1908.
- [52] Jian Y, Lee S, Ju M J, et al. Lens-based wavefront sensorless adaptive optics swept source OCT [J]. *Entific Reports*, 2016, 6(1): 27620.
- [53] Azimipour M, Migacz J V, Zawadzki R J, et al. Functional retinal imaging using adaptive optics swept-source OCT at 1.6 MHz [J]. *Optica*, 2019, 6(3): 300-303.
- [54] Azimipour M, Jonnal R S, Werner J S, et al. Coextensive synchronized SLO-OCT with adaptive optics for human retinal imaging [J]. *Opt Lett*, 2019, 44(17): 4219-4222.
- [55] Jiang Wenhan, Ling Ning, Zhang Yudong, et al. Application of adaptive optics in vision science and ophthalmology[C]// *Abstracts of 2006 Academic Conference of Chinese Optical Society*, 2006. (in Chinese)
姜文汉, 凌宁, 张雨东, 等. 自适应光学在视觉科学和眼科医学领域中的应用[C]// *中国光学学会2006年学术大会论文摘要集*, 2006.
- [56] Qu Junle, Jonnal R S, Thorn K E, et al. Single cell imaging of the living human retina using adaptive optics and optical coherence tomography [J]. *Acta Biophysica Sinica*, 2004, 20(2): 104-108. (in Chinese)
屈军乐, Jonnal R S, Thorn K E, 等. 基于自适应光学的视网膜单细胞光学相干层析成像技术[J]. *生物物理学报*, 2004, 20(2): 104-108.

- [57] Zhang Yudong, Jiang Wenhan, Shi Guohua, et al. Application of adaptive optics in ophthalmology [J]. *Science in China*, 2007, 37(1): 68-74. (in Chinese)
张雨东, 姜文汉, 史国华, 等. 自适应光学的眼科学应用[J]. 中国科学, 2007, 37(1): 68-74.
- [58] Jiang Minshan. Advanced multi modal imaging technology of the eye[D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2011. (in Chinese)
江旻珊. 先进眼科多模态成像技术研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2011.
- [59] Niu Saisai. Research on key technology of adaptive optics based high resolution micro-imaging system[D]. Nanjing: Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, 2012. (in Chinese)
钮赛赛. 基于自适应光学高分辨率微型成像系统关键技术研究[D]. 南京: 南京航空航天大学, 2012.
- [60] Liu R X, Zheng X L, Li D Y, et al. Retinal axial focusing and multi-layer imaging with a liquid crystal adaptive optics camera [J]. *Chin Phys B*, 2014, 23(9): 094211.
- [61] Zeng Xianliang, Liu Ruixue, Xia Mingliang, et al. Retinal correction imaging system based on liquid crystal adaptive optics [J]. *Chinese Optics*, 2014, 7(1): 98-104. (in Chinese)
郑贤良, 刘瑞雪, 夏明亮, 等. 液晶自适应光学视网膜校正成像技术研究[J]. 中国光学, 2014, 7(1): 98-104.
- [62] Liu Hao. Research on aberration correction of human eye based on double deformable mirrors[D]. Nanjing: Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, 2015. (in Chinese)
刘浩. 基于双变形镜的人眼像差校正研究[D]. 南京: 南京航空航天大学, 2015.
- [63] Fernández E, Unterhuber A, Prieto P, et al. Ocular aberrations as a function of wavelength in the near infrared measured with a femtosecond laser [J]. *Opt Express*, 2005, 13(2): 400-409.
- [64] Bedford R E, Wyszecki G. Axial chromatic aberration of the human eye [J]. *J Opt Soc Am*, 1957, 47(6): 564-565.
- [65] Harmening W M, Tiruveedhula P, Roorda A, et al. Measurement and correction of transverse chromatic offsets for multi-wavelength retinal microscopy in the living eye [J]. *Biomed Opt Express*, 2012, 3(9): 2066-2077.
- [66] Fernández E J, Hermann B, Povazay B, et al. Ultrahigh resolution optical coherence tomography and pancorrection for cellular imaging of the living human retina [J]. *Opt Express*, 2008, 16(15): 11083-11094.
- [67] Zawadzki R J, Cense B, Zhang Y, et al. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography with monochromatic and chromatic aberration correction [J]. *Opt Express*, 2008, 16(11): 8126-8143.
- [68] Zawadzki R J, Jones S M, Pilli S, et al. Integrated adaptive optics optical coherence tomography and adaptive optics scanning laser ophthalmoscope system for simultaneous cellular resolution in vivo retinal imaging [J]. *Biomed Opt Express*, 2011, 2(6): 1674-1686.
- [69] Felberer F, Kroisamer J S, Baumann B, et al. Adaptive optics SLO/OCT for 3D imaging of human photoreceptors in vivo [J]. *Biomed Opt Express*, 2014, 5(2): 439-456.
- [70] Kocaoglu O P, Lee S, Jonnal R S, et al. Imaging cone photoreceptors in three dimensions and in time using ultrahigh resolution optical coherence tomography with adaptive optics [J]. *Biomed Opt Express*, 2011, 2(4): 748-763.
- [71] Azimipour M, Zawadzki R J, Gorczynska I, et al. Intraframe motion correction for raster-scanned adaptive optics images using strip-based cross-correlation lag biases [J]. *PLOS ONE*, 2018, 13(10): e0206052.
- [72] Kocaoglu O P, Ferguson R D, Jonnal R S, et al. Adaptive optics optical coherence tomography with dynamic retinal tracking [J]. *Biomed Opt Express*, 2014, 5(7): 2262-2284.
- [73] Bedggood P, Daaboul M, Ashman R, et al. Characteristics of the human isoplanatic patch and implications for adaptive optics retinal imaging [J]. *Biomed Opt*, 2008, 13(2): 024008.
- [74] Thaug J, Knutsso P. Dual-conjugate adaptive optics for wide-field high-resolution retinal imaging [J]. *Opt Express*, 2009, 17(6): 4454-4467.
- [75] Klein T, Wieser W, Eigenwillig C M, et al. Megahertz OCT for ultrawide-field retinal imaging with a 1050 nm Fourier domain mode-locked laser [J]. *Opt Express*, 2011, 19(4): 3044-3062.
- [76] Bonora S, Zawadzki R J. Wavefront sensorless modal deformable mirror correction in adaptive optics optical coherence tomography [J]. *Opt Lett*, 2013, 38(22): 4801-4804.
- [77] Wong K S, Jian Y, Cua M, et al. In vivo imaging of human photoreceptor mosaic with wavefront sensorless adaptive optics optical coherence tomography [J]. *Biomed Opt Express*, 2015, 6(2): 580-590.
- [78] Xiao P, Fink M, Boccara A C. Adaptive optics full-field optical coherence tomography [J]. *Biomed Opt*, 2016, 21(12): 121505.
- [79] Bonora S, Jian Y, Zhang P, et al. Wavefront correction and high-resolution in vivo OCT imaging with an objective integrated multi-actuator adaptive lens [J]. *Opt Express*, 2015, 23(17): 21931-21941.
- [80] Verstraete H R G W, Wahls S, Kalkman J, et al. Model-based sensor-less wavefront aberration correction in optical coherence tomography [J]. *Opt Lett*, 2015, 40(24): 5722-5725.
- [81] Polans J, Keller B, Zevallos O M Carrasco, et al. Wide-field

- retinal optical coherence tomography with wavefront sensorless adaptive optics for enhanced imaging of targeted regions [J]. *Biomed Opt Express*, 2017, 8(1): 16-37.
- [82] Verstraete H R G W, Heisler M, Ju M J, et al. Wavefront sensorless adaptive optics OCT with the DONE algorithm for in vivo human retinal imaging [J]. *Biomedical Optics Express*, 2017, 8(4): 2261.
- [83] Kumar A, Kamali T, Platzer R, et al. Anisotropic aberration correction using region of interest based digital adaptive optics in Fourier domain OCT [J]. *Biomed Opt Express*, 2015, 6(4): 1124-1134.
- [84] Pande P, Liu Y Z, South F A, et al. Automated computational aberration correction method for broadband interferometric imaging techniques [J]. *Opt Lett*, 2016, 41(14): 3324-3327.
- [85] Xu Y, Liu Y Z, Boppart S A, et al. Automated interferometric synthetic aperture microscopy and computational adaptive optics for improved optical coherence tomography [J]. *Appl Opt*, 2016, 55(8): 2034-2041.
- [86] Hillmann D, Spahr H, Hain C, et al. Aberration free volumetric high-speed imaging of in vivo retina [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35209.
- [87] Xiao P, Fink M, Boccara A C. Full-field spatially incoherent illumination interferometry: a spatial resolution almost insensitive to aberrations [J]. *Opt Lett*, 2016, 41(17): 3920-3923.
- [88] Ginner Laurin, Schmoll Tilman, Kumar Abhishek, et al. Holographic line field En-face OCT with digital adaptive optics in the retina in vivo [J]. *Biomedical Optics Express*, 2018, 9(2): 472-485.
- [89] South F A, Kurokawa K, Liu Z, et al. Combined hardware and computational optical wavefront correction [J]. *Biomed Opt Express*, 2018, 9(6): 2562-2574.
- [90] Graciano P D Y, Angulo A, Lopez-Mago D, et al. Spectrally-resolved Hong-Ou-Mandel interferometry for quantum-optical coherence tomography [J]. *Photonics Research*, 2020, 8(6): 1023-1034.