

◇ 汪承灏院士八十生辰学术论文 ◇

## 基于光声谱的生物组织“指纹”光声诊断术\*

程茜<sup>1†</sup> 陈盈娜<sup>1</sup> 张浩南<sup>1</sup> 潘晶<sup>1</sup> 覃宇<sup>1</sup> 袁杰<sup>2</sup> 封婷<sup>1,3</sup>  
吴登龙<sup>4</sup> 徐冠<sup>4,5</sup> 王学鼎<sup>1,5</sup>

(1 同济大学物理科学与工程学院 声学研究所 上海 200092)

(2 南京大学电子工程系 南京 210023)

(3 南京理工大学电子工程与光电技术学院 南京 210094)

(4 同济大学附属同济医院 上海 200065)

(5 美国密歇根大学生物工程系 安娜堡 48109)

**摘要** 肿瘤诊断主要采用医学影像结合组织活检病理予以确诊,但尚未实现高效的早期肿瘤筛查,现有影像术的诊断信息不全面和病理的有创、耗时长是关键问题。近年来快速发展起来的新型生物医学光声成像和光声谱分析技术,对生物组织的分子、化学和功能信息高度灵敏,可实现组织“指纹”的量化检测,且实时、无放射性、无电离性,与其他影像技术融合后具有实现无创“质谱”检测的巨大潜力。该文基于光声信号在光学和声学两个维度的谱分析,实现多种肿瘤和正常组织的光声组织“指纹”成像;提取的量化参数对肿瘤、癌前病变和正常组织进行了有效区分。这项技术有望实现高效、无创、低价的在体早期肿瘤筛查。

**关键词** 光声成像,光声谱,组织“指纹”,早期肿瘤筛查

中图分类号: O426

文献标识码: A

文章编号: 1000-310X(2018)01-0088-08

DOI: 10.11684/j.issn.1000-310X.2018.01.013

## Two-dimensional spectrum analysis based photoacoustic diagnosis of tissue “fingerprint”

CHENG Qian<sup>1</sup> CHEN Yingna<sup>1</sup> ZHANG Haonan<sup>1</sup> PAN Jing<sup>1</sup> QIN Yu<sup>1</sup> YUAN Jie<sup>2</sup>  
FENG Ting<sup>1,3</sup> WU Denglong<sup>4</sup> XU Guan<sup>4,5</sup> WANG Xueding<sup>1,5</sup>

(1 Institute of Acoustics, School of Physics and Engineering, Tongji University, Shanghai 200092, China)

(2 Department of Electronic Science and Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023, China)

(3 School of Electronic and Optical Engineering, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing 210094, China)

(4 Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China)

(5 Department of Biomedical Engineering, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109, USA)

**Abstract** Medical imaging techniques and pathological biopsy are usually used for tumor diagnosis, but difficult for screening of early-stage tumor. Its key problems include that the diagnosis information offered by the existing image imaging techniques is not comprehensive and biopsy is invasive and time consuming. In recent years, biomedical photoacoustic imaging and its spectrum analysis has been developing rapidly, which can realize quantitative detection of tissue “fingerprint” because it’s highly sensitive to the information of the molecules, chemistry and function of biological tissue. If being fused with other imaging techniques, real-time

2017-12-01 收稿; 2017-12-26 定稿

\*国家重点研发计划(2017YFC0111400), 国家自然科学基金项目(11374231, 11574231, 11674249)

作者简介: 程茜(1977-), 女, 江苏镇江人, 博士, 副教授, 研究方向: 超声检测。

†通讯作者 E-mail: q.cheng@tongji.edu.cn

tissue composition analysis can be realized in vivo without radiation and ionization. In this paper, based on photoacoustic spectrum analysis at optical dimension and acoustical dimension, the photoacoustic tissue “fingerprints” of some different kinds of tumor have been preliminarily researched, whose quantitative parameters can distinguish tumor, precancerous lesion and normal tissues effectively. This technology is promising to realize high efficient, non-invasive and low-cost screening of tumor at its early-stage.

**Key words** Photoacoustic imaging, Photoacoustic spectrum, Tissue “fingerprint”, Screening of early-stage tumor

## 1 引言

恶性肿瘤呈现发病率高、增长率高、早期检出率低、死亡率高、耗费高和低龄化的“四高两低”的局面,是全球面临的医学难题。随着物理、生化等学科的迅速发展,医用诊断技术不断推陈出新,推动了医学诊断水平和认识深度的提高。但任何一种技术有其优势同时也有缺点,对于肿瘤,目前还未满足理想的无创精准诊断要求。根据2016年中国国家癌症中心颁布的数据,中国癌症发病率和死亡率持续上升,已经成为最主要的疾病死亡原因,形势非常严峻。其主要原因之一是中国恶性肿瘤早期检出率仅约为20%,绝大部分都是到中晚期才检测出来,而欧美发达国家约为50%;这导致了我国恶性肿瘤死亡率高达63.1%,而欧美这一数字仅为35%左右<sup>[1-2]</sup>。

从临床影像学角度,肿瘤诊断一般分为三级。超声、磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)和计算机断层扫描(Computed tomography, CT)是第三级,主要是根据生物体某一物理特性的差异提供解剖结构和少量功能信息,提示存在肿瘤的可能性,并根据形态和部分功能信息推断肿瘤的良好性,分辨率在毫米量级,无法测量到表征肿瘤大量信息的微血管循环网络(血管直径 $< 150 \mu\text{m}$ )。其中医学超声的成像模式越来越丰富,从病灶结构信息到弹性检测,从血流灌注到血流动力学,从造影增强成像到分子探针成像,从手术引导到疗效监控,从二维到三维,医学超声成像逐渐从简单的形貌成像发展到丰富的功能成像,且由于其安全、无辐射、易操作、可小型化无线化、价格相对较低等优势,已成为现代医学中非常重要的医学诊断辅助手段,在全国各级医院已经广泛装备和应用。但是超声本质上是机械波,在组织中的波动性质与组织的密度和弹性等物理性质有关,无法区分密度和弹性相近但化学性质不同的组织,因此难以区分肿瘤良恶性,也难以对肿瘤恶性程度分级(但可对组织硬

度分级);且由于声波频率越高时,组织对声波的衰减越大,超声成像时,声波的发射和反射回波途经了测试深度两倍的距离,高频衰减较大。在临床上,为了提高成像深度,所用的频率一般较低,常用的为1~10 MHz,对应的波长为0.15~1.5 mm。受呼吸、心跳和脏器运动等影响,在体测量的成像分辨率略低于波长。因此,临床的诊断超声分辨率极限约为几百微米,并不太高。MRI、CT属于大型影像设备,MRI是对以氢原子核为代表的原子核的磁场作用下弛豫特性进行成像,CT是以人体组织对X射线的吸收和透射性质的差异进行成像,因此这两者图像的对比度均可很好地反映生物组织的密度差异,且能很好地反映人体的三维生理结构,分辨率很高。但无法反映其他组织性质的差异,也无法对微小血管网络进行成像分析,MRI无法对植有起搏器或其他金属植入物的病人进行成像,CT成像具有放射性,且这两种设备价格昂贵,一般装机在三甲医院,成像空间较为封闭,不适合婴幼儿和幽闭恐惧患者,因此不太适用于大量人群的筛查、手术引导或者持续性病情和疗效的监控。

肿瘤诊断的第二级方法是代谢学诊断,比如正电子发射断层显像(Positron emission tomography, PET),但PET没有空间结构信息,因此一般需要结合CT等其他可以提供结构信息的影像技术。由于大多数恶性肿瘤的葡萄糖代谢率较高,因此可以较高精度地判别肿瘤位置、肿瘤的转移情况、评估肿瘤良恶性和恶性程度;但不能提供病灶组织的化学性质,因此不能对肿瘤分型;且由于价格昂贵,普及率较低,有放射性,因此不适用于大量人群的筛查、手术引导或者持续性病情和疗效监控。

所以在临床上对疾病特别是肿瘤进行诊断时,对于影像学诊断或者代谢学诊断提示的病灶疑似部位,必须采用第一级诊断方式即组织活检病理来进行判断。它可以提供较为准确的分子化学信息,可以分辨组织病理,是临床诊断金标准。但存在组

织创伤、耗时长、易漏诊、肿瘤扩散可能等问题,给病人带来较大痛苦。

目前临床医学正在走向无创化的精准医疗,这对医学影像技术提出了很多挑战,其中包括:(1)无创在体辨质,即对生物组织内化学成分及其含量的无创在体检测,这对肿瘤良恶性判断、恶性程度分级非常有帮助;(2)无创在体测微,即对体内微血管网络及其管壁渗透性和供养能力的在体无损评估,这对病态(肿瘤)血管网络评估以及治疗技术的发展非常有帮助;(3)无创在体测力,即对实体组织内微小区域或者血管内斑块的粘弹性的检测和评估,这对肿瘤组织的增生和迁移、血管斑块脱落(易引发脑卒中)的研究非常有帮助。而光声成像和光声二维谱分析技术很有可能实现这三大挑战,限于篇幅,本文仅陈述光声技术在应对第一个挑战方面的优势,而其余挑战将在后续文章中一一阐述。

## 2 光声成像

近十多年来,医学光声成像(Photoacoustic imaging, PAI)技术发展非常迅速。它是一种利用脉冲激光作为声波激发源,基于生物组织光吸收和热弹性质的差异,对产生的光声信号进行图像重建,获取组织物理化学信息的新兴生物医学影像技术<sup>[3]</sup>。由于生物组织中的各种大分子带有大量的碳、氢、氧、氮、磷等元素,这些元素之间的分子键的共振频率多在可见光到和红外波段。因此很多大分子,如含氧血红蛋白、脱氧血红蛋白、磷脂、胶原蛋白、水等,在这些波段有特定的吸收峰,如图1所示。因此采用不同波长的脉冲激光辐照生物组织时,组织中的大分子就会吸收不同波长的激光产生超声信号。

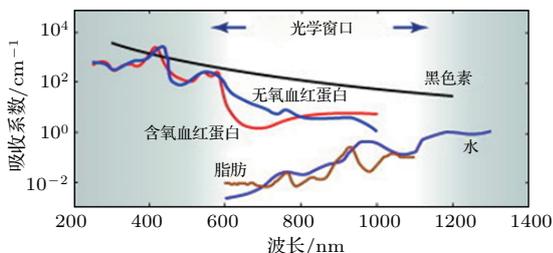


图1 生物组织中不同分子在不同波长下的光吸收系数<sup>[4]</sup>,数据源于 <http://omlc.ogi.edu/spectra/>

Fig. 1 Optical absorption coefficient of some molecules in biological tissue

根据光声效应,激光辐照后生物组织中的初始光声压分布如方程(1)所示,

$$p(\mathbf{r}) = -\frac{\beta\mu_a(\mathbf{r})}{\kappa\rho C_V}I(\mathbf{r}), \quad (1)$$

其中 $p(\mathbf{r})$ 为生物组织中初始光声压分布, $\beta$ 为体积热膨胀系数, $\mu_a(\mathbf{r})$ 为光吸收系数的分布, $\kappa$ 为等温压缩系数, $\rho$ 为生物组织密度, $C_V$ 为定容比热, $I(\mathbf{r})$ 为组织中的光辐射能流。因此,通过高灵敏度的超声换能器即可检测此光声信号,并进行图像重建。

与光成像和声成像相比,纯光学成像一般采用弹道光进行成像,由于生物组织对光的高散射性,其空间分辨率随检测深度急剧下降,通常只能检测组织表面1 mm左右深度的高分辨率信息;纯声学成像由于基于声波对声阻抗差异的反射,虽然声波在组织中的透射性能较好,但其衰减随频率的增加而增加,同时在进入组织和出射组织时产生双倍的衰减,因此其空间分辨率主要表现声阻抗差异,且随检测深度而下降。而光声成像是光进声出的检测技术,非弹道光的能量能达到的深度都可以产生声信号,检测深度可以较深,产生的声信号也只在出射时有衰减,保留了较多高频成分,因此空间分辨率也较高。另外,它结合了不同分子的特征光谱吸收、组织内光吸收发色团尺寸产生的特征声频率、光的高分辨率和声的高穿透性等特点,可以实现一定深度范围的组织分子分布成像。

2003年,Wang等利用光声断层成像术对活体老鼠颅内血红蛋白(血管)分布和含氧量(含氧血红蛋白比例)成功地进行了成像<sup>[3]</sup>;2004年,该课题组引入纳米壳层结构的光声造影剂,采用同样的系统对活体老鼠颅内血管成像的分辨率提高到60  $\mu\text{m}$ <sup>[5]</sup>。由于光声成像表现的是非常独特的组织分子光吸收信息,在医学领域具有很大优势,经过近十年的研究,多种技术相继被研发和应用<sup>[6-16]</sup>,使之分辨率已提高到微米量级,实现了从组织层面大幅跨越到细胞层面的高分辨率的结构和功能研究<sup>[17]</sup>,同时成像深度可达3 cm<sup>[18]</sup>。因此,光声成像技术正成为生物医学检测方法的研究热点,并被尝试用于风湿性关节炎早期诊断<sup>[19-20]</sup>、乳腺癌早期诊断<sup>[21]</sup>、前列腺癌诊断<sup>[22-23]</sup>、体内药物传递监测<sup>[24]</sup>、肿瘤生长功能监测<sup>[25]</sup>、新陈代谢监测<sup>[26]</sup>等医学诊断,前景无限。

### 3 光声二维谱—组织“分子指纹”

除了进行图像重建,光声信号还可以在光波长和声频率维度上展开,形成二维的光声谱。采用不同的光波长进行检测后,在光波长维度上的信号响应表征了材料的分子化学信息,可用于与分子成分相关的肿瘤良恶性。而由于采用的激光源一般为纳秒量级的窄脉冲宽带激光,辐照在不同大小的吸光团簇上产生的光声信号的频谱是激光源频谱与光声源频谱的乘积(即在时域上是卷积的),因此,此信号在声频率维度上的展开就表征了吸收光的分子团簇的尺度分布,即超声对组织的异质性敏感。对于部分肿瘤,例如前列腺肿瘤,其恶性程度与细胞分化密切相关:肿瘤恶性程度越高,细胞分化越差,形成不均匀分布的分子团簇,提高了组织的异质性<sup>[27]</sup>。因此,超声功率谱对组织异质性敏感这一优势,使其在这类肿瘤的恶性程度评估方面体现了巨大潜力。

生物组织因其分子的化学成分、微观结构和含量(谱强度)的差异而在光声二维谱上呈现的纹理,我们称之为生物组织“分子指纹”,可用于组织分子成分、微结构信息甚至是功能信息的变化和量化检测,进而进行早期肿瘤筛查、辨别肿瘤良恶性和恶性程度,是一种非常灵敏的在体医学谱分析技术。

2014年, Wang等基于不同光波段的声功率谱有效区分了正常肝、脂肪肝和肝硬化三种动物模型<sup>[28]</sup>; 2015年, Wang等基于声功率谱初步对人前列腺癌的冰冻穿刺样本进行了分析,与格里森肿瘤等级评分一致<sup>[29]</sup>; 2016

年, Wang等采用不同波段的光对克隆恩肠炎进行了检测,并将血红蛋白、脂肪和胶原蛋白的特征吸收光谱所对应(532 nm、1220 nm和1310 nm分别对应血红蛋白、脂质和胶原蛋白的光吸收峰)的光声信号进行图像重建和融合,与马森三色染色病理结果一致<sup>[30]</sup>,如图2所示;同年, Wang等采用光声二维谱对动物模型的脂肪肝和肝硬化进行了分析,与病理结果的对照发现,可以清晰地区分正常肝、脂肪肝和肝硬化三种模型<sup>[31]</sup>,如图3所示,其中,血红蛋白、脂、胶原蛋白和水的“指纹”(光波长-超声功率谱特征)分别以洋红色、绿色、蓝色和黑色轮廓线标注。2017年,我们进一步采用光纤探针对不同前列腺癌肿瘤细胞浓度的样本和脂肪肝样本进行了声功率谱检测,检测结果对不同肿瘤细胞浓度以及正常肝和脂肪肝进行了很好的区分<sup>[32]</sup>,如图4所示,图4(a)左侧两图不同颜色的线条表征不同的细胞浓度,单位为 $\times 10^5$ 个/ $\text{mm}^3$ 。

在近期的工作中,我们对101例前列腺组织样本,包含55个正常组织以及46个不同恶性程度的肿瘤组织进行检测分析,经过归一化的光声二维谱能较好地区分正常组织和肿瘤组成,以及不同恶性程度的肿瘤组织(以临床病理评价指标Gleason Score为比对标准)。图5给出了正常组织、Gleason Score评分为6和10的肿瘤组织的光声二维谱,以及在脂肪和胶原蛋白吸收峰三种组织的声功率谱曲线,展示了这三种组织在声功率谱上的差异性。更多的统计结果表明,光声二维谱可以作为一个有力的工具来区分肿瘤组织的良恶性和恶性程度。

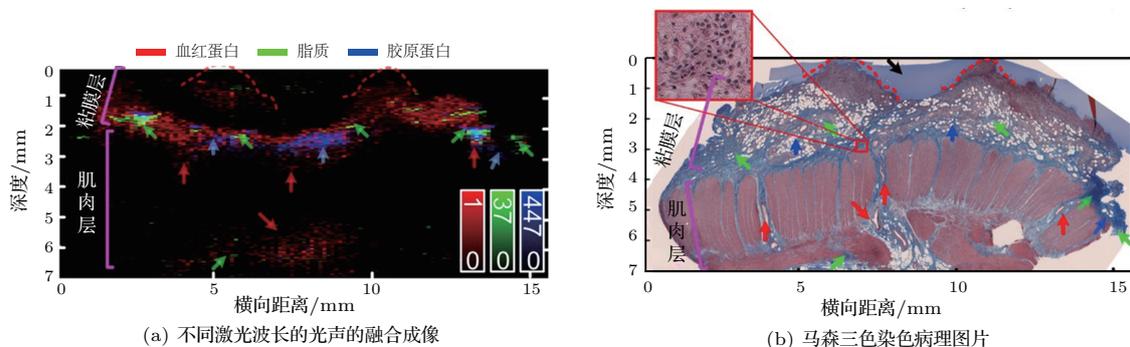
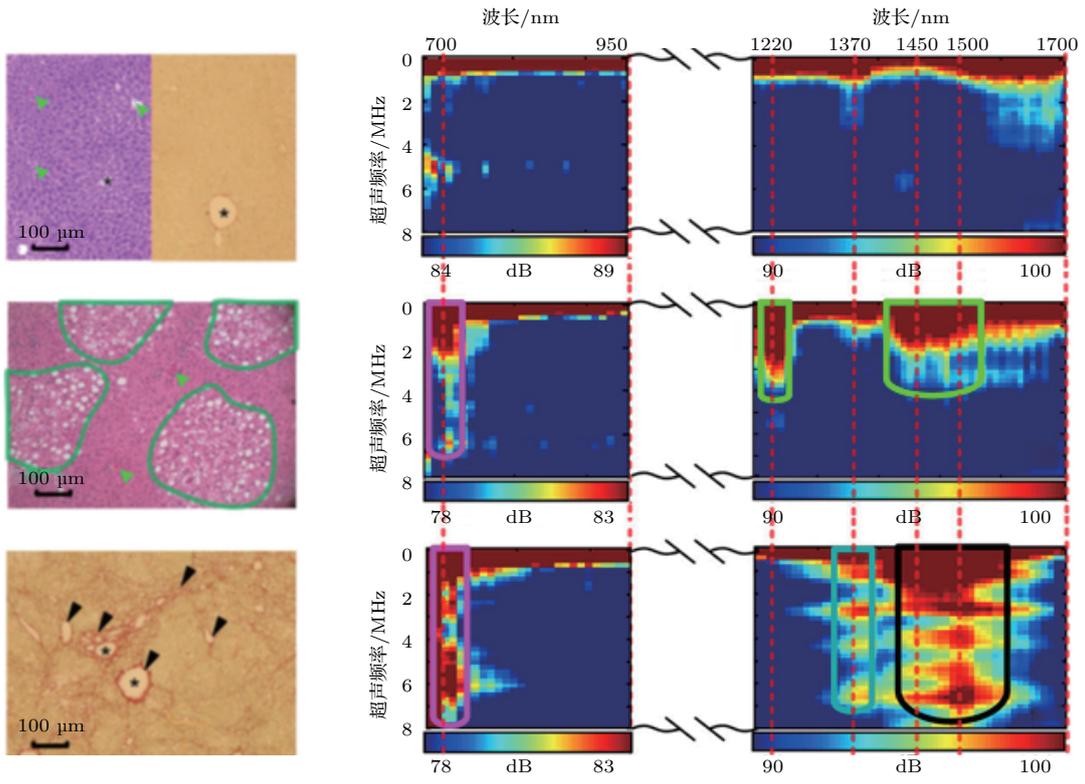


图2 肠组织的三种不同激光波长的光声的融合成像及马森三色染色病理图片<sup>[30]</sup>

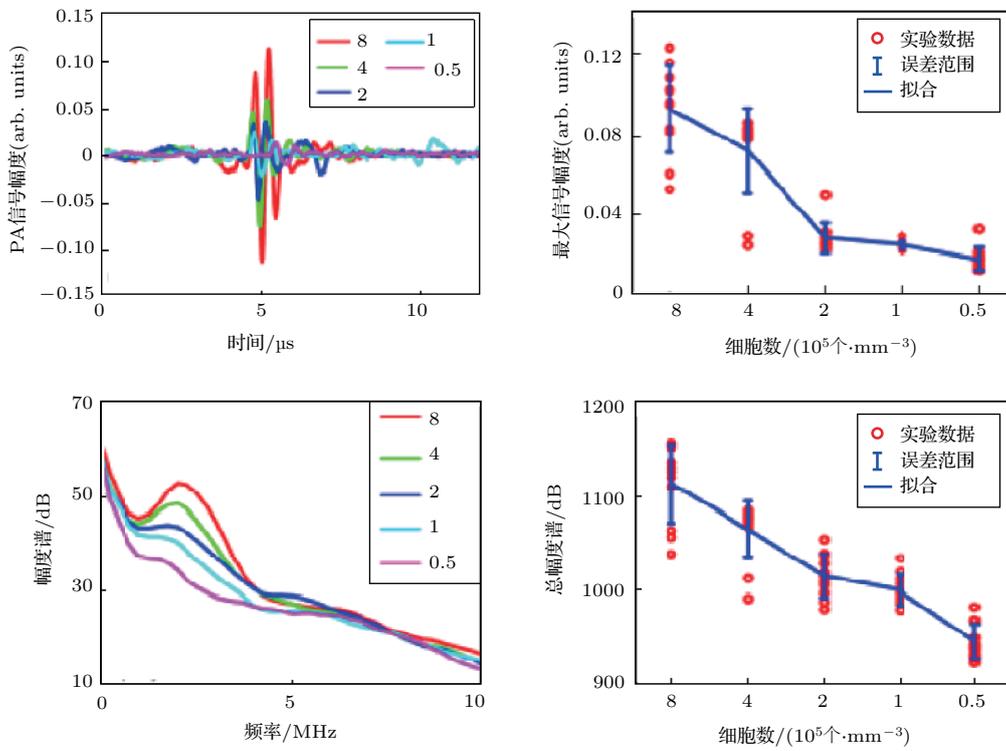
Fig. 2 Fused photoacoustic images scanned at 3 wavelengths with 532 nm, 1220 nm and 1310 nm, and histology images with Masson's trichrome staining of human intestinal strictures<sup>[30]</sup>



(a) 正常肝、脂肪肝和肝硬化组织的病理照片 (b) 正常肝、脂肪肝和肝硬化组织的光声二维谱

图3 不同组织的病理图片及其光声二维谱<sup>[31]</sup>

Fig. 3 Histology images and photoacoustic spectrum of normal, steatotic and fibrotic livers<sup>[31]</sup>



(a) 不同前列腺肿瘤细胞浓度的样本

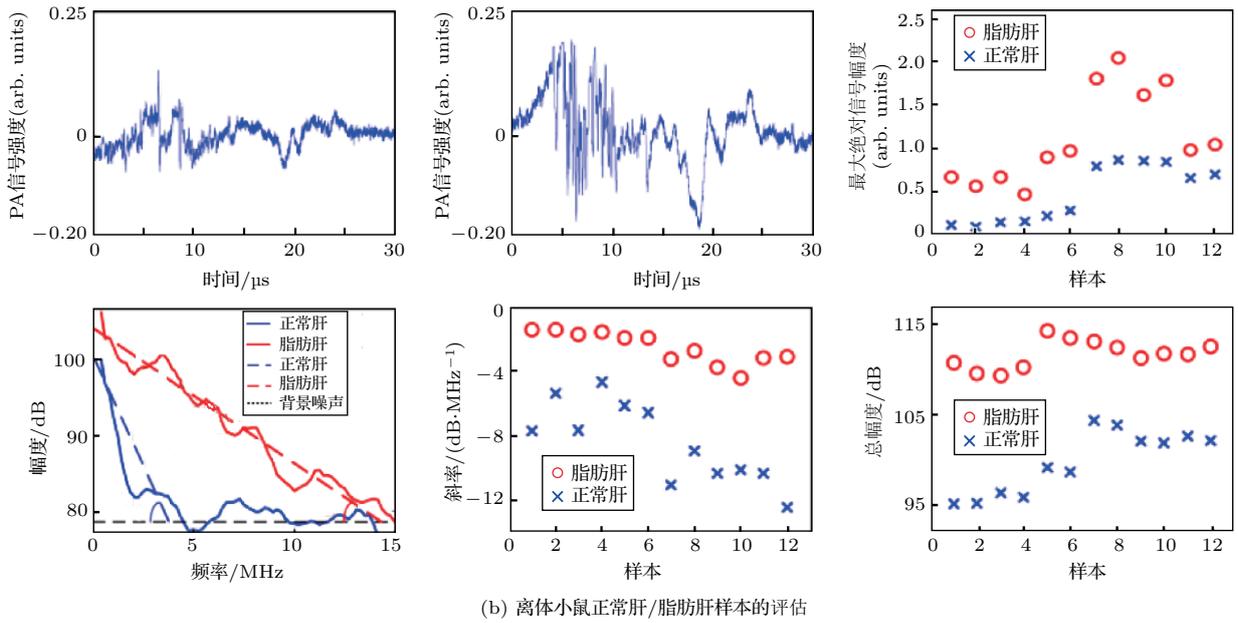


图4 基于光纤探针获得光声信号对不同样本的评估 [32]

Fig. 4 Assessment of cancer cell at the varied cell concentrations and differentiating normal and fatty mouse livers *ex vivo* using PA signals acquired with the prototype needle probe [32]

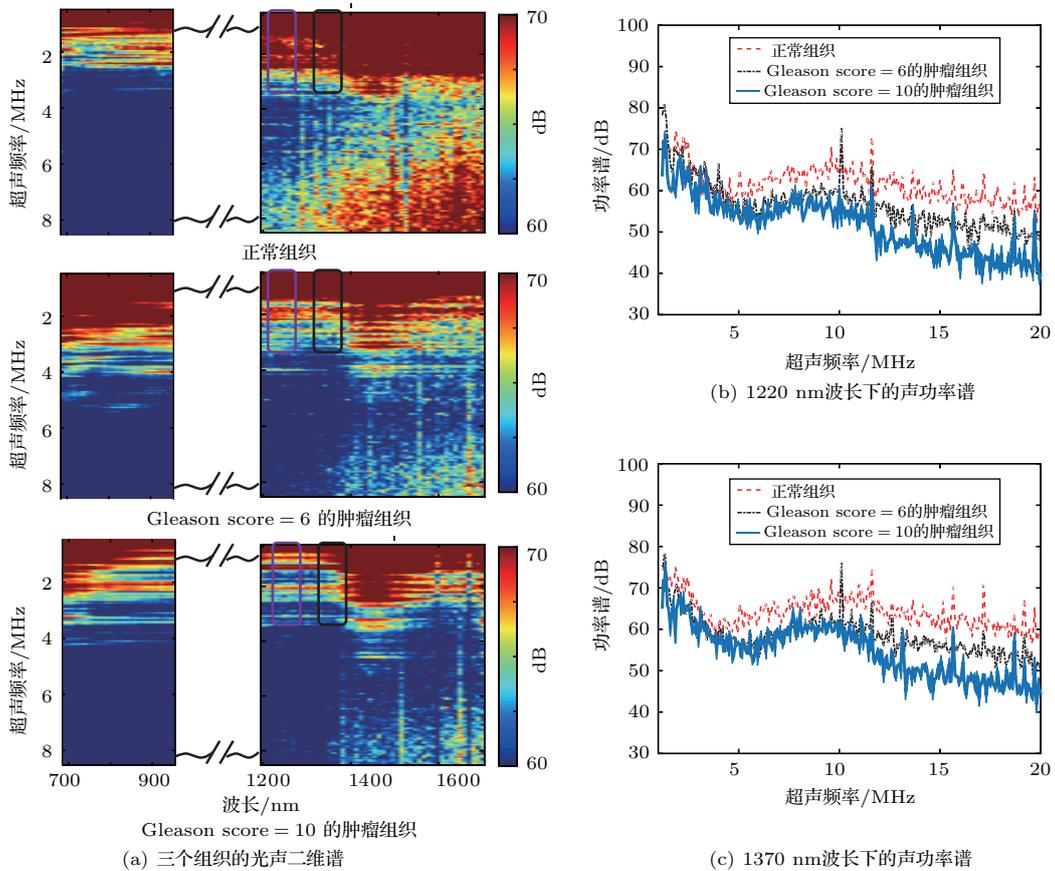


图5 三个组织的光声二维谱和不同波长下的声功率谱

Fig. 5 Photoacoustic spectrum of normal tissue, tumor tissues with Gleason Scores of 6 and 10, and photoacoustic power spectrum at wavelength with 1220 nm and 1370 nm

## 4 结论

谱分析一直是物理化学领域强有力的物质分析工具,各种电磁波谱可以反映物质的分子构型的转动/振动/扭转特性、最外层价电子跃迁、分子间结合力等分子本征特性,因此经常用于元素和分子分析。另一方面,声功率谱可以反映声源发射特性和媒质对声波传播的影响。不同物理起源的谱的联合可以更好地表征物质成分,可以更精准地反映病理上的差异,这正是光声二维谱可以实现无创在体辨质这一挑战的依据,目前我们在动物和离体组织实验中的结果已经证实了这一点。随着这项技术的进一步发展,有望在临床上实现肿瘤良恶性和恶性程度的在体无创评估。

## 参 考 文 献

- [1] Chen W Q, Zheng R S, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66(2): 115–132.
- [2] GBD 2015 Risk Factors Collaborators, and others. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. The Lancet, 2016, 388(10053): 1659–1724.
- [3] Wang X, Pang Y, Ku G, et al. Noninvasive laser-induced photoacoustic tomography for structural and functional in vivo imaging of the brain[J]. Nature Biotechnology, 2003, 21(7), 803–806.
- [4] Mallidi S, Luke G P, Emelianov S. Photoacoustic imaging in cancer detection, diagnosis, and treatment guidance[J]. Trends Biotech., 2011, 29(5): 213–221.
- [5] Wang Y W, Xie X, Wang X, et al. Photoacoustic tomography of a nanoshell contrast agent in the in vivo rat brain[J]. Nano Letters, 2004, 4(9): 1689–1692.
- [6] Zhang H F, Maslov K, Stoica G, et al. Functional photoacoustic microscopy for high-resolution and noninvasive in vivo imaging[J]. Nat. Biotech., 2006, 24(7): 848–851.
- [7] Maslov K, Zhang H F, Hu S, et al. Optical-resolution photoacoustic microscopy for in vivo imaging of single capillaries[J]. Opt. Lett., 2008, 33(9): 929–931.
- [8] Xing W, Wang L, Maslov K, et al. Integrated optical-and acoustic-resolution photoacoustic microscopy based on an optical fiber bundle[J]. Opt. Lett., 2013, 38(1): 52–54.
- [9] 吴丹, 陶超, 刘晓峻. 有限方位扫描的光声断层成像分辨率研究[J]. 物理学报, 2010, 59(8): 5845.  
Wu Dan, Tao Chao, Liu Xiaojun. Study of the resolution of limited-view photoacoustic tomography[J]. Acta Physica Sinica, 2010, 59(8): 5845.
- [10] 陶超, 杨屹群, 吴丹, 等. 有限视角光声成像的实验研究[C]. 中国声学学会第九届青年学术会议论文集, 广州, 2011.
- [11] 李伟, 张建秋, 张砚, 等. 提高光声成像质量的 Renyi 熵方法[J]. 生物医学工程学进展, 2012, 33(1): 1–5.  
Li Wei, Zhang Jianqiu, Zhang Yan, et al. A Renyi entropy approach to improve the image quality of photoacoustic tomography[J]. Progress in Biomedical Engineering, 2012, 33(1): 1–5.
- [12] 张驰, 汪源源. 声速不均匀介质的光声成像重建算法[J]. 光学学报, 2008, 28(12): 2296–2301.  
Zhang Chi, Wang Yuanyuan. Reconstruction algorithm of photoacoustic tomography with acoustic speed heterogeneity[J]. Acta Optica Sinica, 2008, 28(12): 2296–2301.
- [13] 简小华, 崔峭峭, 向永嘉, 等. 自适应多光谱光声成像技术研究[J]. 物理学报, 2012, 61(21): 217801.  
Jian Xiaohua, Cui Xiaoyao, Xiang Yongjia, et al. Adaptive optics multispectral photoacoustic imaging[J]. Acta Physica Sinica, 2012, 61(21): 217801.
- [14] 谭毅, 邢达, 王毅, 等. 基于不同频率成份衰减矫正的光声成像方法[J]. 光子学报, 2005, 34(7): 1019–1022.  
Tan Yi, Xing Da, Wang Yi, et al. Photoacoustic imaging with attenuation rectification of different frequent components of photoacoustic signal[J]. Acta Photonica Sinica, 2005, 34(7): 1019–1022.
- [15] 谭毅, 邢达, 王毅, 等. 超声换能器带宽对光声成像的影响[J]. 光学学报, 2005, 25(1): 40–44.  
Tan Yi, Xing Da, Wang Yi, et al. Influence of bandwidth of ultrasonic transducer on photoacoustic imaging[J]. Acta Optica Sinica, 2005, 25(1): 40–44.
- [16] 杨迪武, 邢达, 王毅, 等. 基于代数重建算法的有限角度扫描的光声成像[J]. 光学学报, 2005, 25(6): 772–776.  
Yang Diwu, Xing Da, Wang Yi, et al. Limited-view scanning photoacoustic imaging based on algebraic reconstruction techniques[J]. Acta Optica Sinica, 2005, 25(6): 772–776.
- [17] Wang L V, Hu S. Photoacoustic tomography: in vivo imaging from organelles to organs[J]. Science, 2012, 335(6075): 1458–1462.
- [18] 汪力宏. 光声成像的未来[J]. 光学与光电技术, 2009, 7(3): 1–4.  
Wang Lihong. The future of photoacoustic imaging[J]. Optics & Optoelectronic Technology, 2009, 7(3): 1–4.
- [19] Rajian J R, Girish G, Wang X. Photoacoustic tomography to identify inflammatory arthritis[J]. J. Biomed. Opt., 2012, 17(9): 096013.
- [20] Xu G, Rajian J R, Girish G, et al. Photoacoustic and ultrasound dual-modality imaging of human peripheral joints[J]. J. Biomed. Opt., 2013, 18(1): 10502.
- [21] Kruger R A, Lam R B, Reinecke D R, et al. Photoacoustic angiography of the breast[J]. Med. Phys., 2010, 37(11): 6096–6100.
- [22] Wang X, Roberts W W, Carson P L, et al. Photoacoustic tomography: a potential new tool for prostate cancer[J].

- Biomed. Opt. Express, 2010, 1(4): 1117–1126.
- [23] Kumon R E, Deng C X, Wang X. Frequency-domain analysis of photoacoustic imaging data from prostate adenocarcinoma tumors in a murine model[J]. Ultrasound Med. and Bio., 2011, 37(5): 834–839.
- [24] Rajian J R, Fabiilli M L, Fowlkes J B, et al. Drug delivery monitoring by photoacoustic tomography with an ICG encapsulated double emulsion[J]. Opt. Express, 2011, 19(15): 14335–14347.
- [25] Cho E C, Zhang Y, Cai X, et al. Quantitative analysis of the fate of gold nanocages in vitro and in vivo after uptake by U87-MG tumor cells[J]. Angewandte Chemie, 2013, 125(4): 1190–1193.
- [26] Yao J, Xia J, Maslova K I, et al. Noninvasive photoacoustic computed tomography of mouse brain metabolism in vivo[J]. Neuroimage, 2013, 64(1): 257–266.
- [27] Gleason D F. Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma[J]. Urologic Pathology: The Prostate, 1977: 171–197.
- [28] Xu G, Meng Z X, Lin J D, et al. The functional pitch of an organ: quantification of tissue texture with photoacoustic spectrum analysis[J]. Radiology, 2014, 271(1): 248–254.
- [29] Xu, G, Davis M C, Siddiqui J, et al. Quantifying Gleason Scores with photoacoustic spectral analysis: feasibility study with human tissues[J]. Biomed. Opt. Express, 2015, 6(12): 4781–478.
- [30] Lei H, Johnson L A, Liu S, et al. Characterizing intestinal inflammation and fibrosis in Crohn’s disease by photoacoustic imaging: feasibility study[J]. Biomed. Opt. Express, 2016, 7(7): 2837–2848.
- [31] Xu G, Meng Z X, Lin J D, et al. High resolution physiochemical tissue analysis: towards non-invasive in vivo biopsy[J]. Sci. Rep., 2016, 6: 16937.
- [32] Zhang H, Chao W, Cheng Q, et al. Interstitial photoacoustic spectral analysis: instrumentation and validation[J]. Biomed. Opt. Express, 2017, 8(3): 1689–1697.