

生物医学光声成像的研究进展*

陶超 刘晓峻[†]

(南京大学声学研究所 近代声学教育部重点实验室 南京 210093)

摘要 光声成像是21世纪初发展起来的新兴的生物医学成像技术,它同时具备光学成像和声学成像两者的优点,因而备受关注。本文对生物医学光声成像的发展进行了综述。首先,介绍了光声成像的特点以及相对于广泛应用的光学成像技术和声学成像技术的优点;其次,在成像原理上解释了光声成像优点的成因,并介绍了光声断层成像和光声显微镜这两种典型的光声成像技术;再次,详细介绍了多尺度的光声图像分辨率和成像深度,以及多信息维度的光声成像参数;最后,展望了光声成像在生物医学领域的应用潜力并讨论了其局限性。

关键词 光声成像, 光声效应, 断层成像, 显微镜

中图分类号: O429

文献标识码: A

文章编号: 1000-310X(2012)06-0401-09

Progresses of photoacoustic imaging in biomedicine

TAO Chao LIU Xiaojun

(Institute of Acoustics and MOE Key Laboratory of Modern Acoustics, Nanjing University, Nanjing 210093)

Abstract Photoacoustic imaging (PAI) is a state of the art biomedicine imaging technique in the 21st century. PAI has received many attentions since it combines the advantages of both the ultrasonic and the optical imagings. In this paper, we review the recent progresses of PAI in biomedicine. Firstly, we introduce the characteristics and advantages of PAI comparing to the ultrasonic and optical imaging. Secondly, we explain the reason of its merits and describe two kinds of PAI systems, photoacoustic tomography and photoacoustic microscopy. Thirdly, we review the multi-scale resolution and multi-dimensional information of PAI. Finally, we discuss the limitations of PAI and present an outlook of its potential applications in biomedicine.

Key words Photoacoustic imaging, Photoacoustic effect, Tomography, Microscopy

1 引言

光声成像是利用光声效应获得材料二维断层图像或者三维立体图像的一种新颖的成像方法^[1-5]。

调制光或脉冲光照射物质时,这部分物质及其临近媒质因吸收电磁波能量热胀冷缩而产生应力(或压力)的变化,进而激发声波,这就是所谓的光声效应。光声效应产生的声信号称为光声信号,其强度

2012-10-10 收稿; 2012-10-11 定稿

*国家重点基础研究发展计划(2012CB921504)和国家自然科学基金(11274171, 11274167) 资助的项目

作者简介:陶超(1978-),男,江苏镇江人,副教授,博士,主要研究方向:光声成像。

刘晓峻(1964-),男,教授,博士。

[†]通讯作者:刘晓峻, E-mail: liuxiaojun@nju.edu.cn

和相位不仅取决于光源,更决定于被照射物质的光学、热学和弹性特性。光声成像正是通过检测光声效应产生的光声信号,从而反演成像区域内部物质的光学特性,并据此重构光照射区域内部的图像。通常来说,光声成像采用脉冲激光或者幅度调制激光激发光声效应,可选用的工作波长可以涵盖从紫外波段直到红外波段。光声成像也可以采用脉冲微波或者调制微波来激发光声效应,利用微波波段电磁波作为激发源的光声成像有时也被称为热声成像^[6-8]。由于光声成像同时具有光学成像和声学成像两者的优点,基于光声效应的生物医学成像技术已经成为21世纪初发展起来的新兴的交叉学科。

光学成像能够反映组织的生物化学组份信息,这是因为光学信号与生物组织的分子组成密切相关,比如说,生物组织对不同波段电磁波的吸收特性就与其内在的多种与其生理功能密切相关成分有关,其中包括脱氧血红蛋白、含氧血红蛋白、黑色素、油脂、水分等。因此,光学成像能够灵敏地反映生物体的生理结构并提供生物体的功能信息。然而,对于紫外波段到近红外波段的光波,生物组织均是强散射媒质,光波在其中传播的平均自由程只有大约1mm,当超过这个深度时,强烈的散射效应干扰了光子的传播路径,使其无法有效聚焦。因此,光学成像通常只能提供组织表层1mm深度以内的高质量图像,获取组织深处的高分辨率图像仍然是光学成像所要面临的一个巨大挑战^[9-10]。

声学成像与之正好相反。声波是一种机械波,生物组织特别是软组织,是声波传播的优良媒质。声波在组织中传播的散射强度要比光波小2到3个数量级,因此,声波可以有效地被聚焦于组织深处,并获得具有较高空间分辨率的图像。声学成像的成像参数是组织的力学参数,比如,B超成像是根据

组织声阻抗的差异导致的超声回波重构图像;超声弹性成像反映的是组织的相对硬度信息。然而,在软组织中,这些力学参数的差异以及它们与组织功能的关联往往并不显著,因此,声学成像往往成像对比度不高,并且难以有效地反映组织的功能特性。

传统的光学成像和声学成像总是陷入鱼与熊掌难以兼得的两难处境,但是光声成像很好地解决了这一难题。首先,光声成像的成像参数实质上是光吸收系数。光声效应激发光声信号的强度和相位主要取决于生物组织中光吸收特性的分布情况,所以,光声成像也像光学成像一样具有成像对比度高、对组织功能特性敏感的优点;其次,光声成像过程中,作为光吸收信息的载体不是光学信号而是光声信号。光声信号本质就是超声波,其在生物组织中同样具有低散射低耗散的优点,因此,光声成像同时也具备了声学成像深度大、深处组织成像分辨率高的优势;再次,光声成像中采用脉冲^[1-3]或调制^[11-13]电磁波照射被成像区域,由于生物组织对电磁波能量的吸收产生温度变化 ΔT ,进而由于热胀冷缩效应而产生初始应力(或压力)的变化 p_0 ,其大小正比于温度的变化 $p_0 = \beta \Delta T / \kappa$;其中系数 β 为热膨胀系数, κ 是等温压缩率。在生物组织中,对于纳秒脉冲激光,每产生1mK的温度升高会导致大约800Pa的初始压力增加,这一初始声压值已经达到目前大多数超声换能器的本底噪声水平。这意味着,只需要很低的电磁辐射能量密度,就可以获得很高信噪比的光声信号,从而避免高强度电磁辐射对生物组织产生可能的电离伤害和热损伤,因此,光声成像采用的激光和微波等非电离辐射比X射线等电离辐射对生物组织更安全。可以这样说,光声成像是利用声学信号为载体,获得成像区域内光学参数的一种新颖复合成像技术。表1列举了光

表1 光声成像与常见光学和声学成像方法的性能比较

成像方法	超声工作频率 (Hz)	成像参数	成像深度 (mm)	轴向分辨率 (μm)	侧向分辨率 (μm)
光声显微镜	50 M	光学吸收	3	15	45
光声断层成像	5 M	光学吸收	50	300	300
共聚焦显微镜		荧光	0.2	3~20	0.3~3
双光子显微镜		荧光	0.5~1.0	1~10	0.3~3
光学相干断层成像	50 T	光学散射	1~2	0.5~10	1~10
扫描激光声显微镜	300 M	超声散射	1~2	20	20
超声显微镜	50 M	超声散射	20	20~100	80~160
B超成像	5 M	超声散射	60	300	300

声成像相比于目前常用的声学成像技术和光学成像技术的优点。正是由于这些优点, 光声成像在生物医学领域表现出巨大的应用前景, 并得到迅速地发展。目前, 光声成像已经被广泛地应用于细胞核^[14]、血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度^[15]、关节炎^[16-17], 脑功能^[1]、乳房^[18-19]、水肿^[20]等生物医学成像的诸多方面。

2 光声成像的原理与实现: 断层成像与显微成像

2.1 光声成像的基本原理

当激光照射组织时, 由于生物组织对光波的散射作用, 虽然光波不能有效聚焦, 但是电磁波能量可以有效地进入到大约 50 mm 深处的组织内部。生物组织内的光吸收体(血红蛋白、黑色素等)吸收电磁波能量并转换为热能, 吸收体的热胀冷缩使其成为声源。由于软组织是声波传播的良好媒质, 吸收体处的光声信号可以有效地向周围媒质辐射并在组织中低散射低损耗传播。光声信号的激发和传播满足以下方程:

$$\nabla^2 p(r,t) - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 p(r,t)}{\partial t^2} = -p_0(r) \frac{\partial \tau(t)}{\partial t}, \quad (1)$$

其中 $\tau(t)$ 是电磁辐射的时间波形, c 为声速, $p(r,t)$ 为 t 时刻在空间位置 r 处的光声声压。 $p_0(r)$ 是光声效应产生的初始光声信号, 其强度取决于 Grüneisen 系数 $\Gamma(r)$ 和组织吸收的电磁波能量密度 $A(r)$, 它们存在如下关系^[21]:

$$p_0(r) = \Gamma(r)A(r). \quad (2)$$

当电磁辐射强度空间分布均匀时, $A(r)$ 正比于组织内在的光吸收系数分布。

利用布置在组织外部的超声换能器可以有效地捕获生物组织内部激发出的光声信号。每个超声换能器接收到的光声信号至少包含有时间和幅度两个方面的信息。一方面, 根据光声信号到达换能器的时刻以及光声效应激发的初始时间, 可以计算出光声信号的传播时间, 从而可以确定超声换能器与声源之间的相对距离, 并推测声源的空间位置; 另一方面, 根据接收到的声压幅度可以反推声源处光声信号的初始强度, 并进一步推测出声源处生物组织光吸收系数的相对大小。根据光声信号所携带

的这两方面信息, 就可以获得以相对光吸收系数作为成像参数的生物组织内部二维或三维空间图像。这就是光声成像的基本成像原理。基于这一原理, 目前正在发展的生物医学光声成像系统主要有两种: 一种是光声断层成像^[1], 另一种是光声显微镜成像^[2-3]。

2.2 光声断层成像

典型的光声断层成像系统如图 1 所示^[1]。光声断层成像系统采用非聚焦激光照射成像区域, 并采用非聚焦或柱聚焦超声换能器阵列检测被成像区域周围的光声信号, 通过求解光声传播的逆问题, 从检测到的光声信号, 反推被成像区域的相对光吸收系数的空间分布, 并且据此重构成像区域的光声图像。在光声断层成像的实验研究中, 为了降低系统复杂度并减小实验成本, 往往采用单个超声换能器对成像区域周围进行扫描, 来代替多个超声探头或者超声换能器阵列组成的多通道并行接收和处理系统。

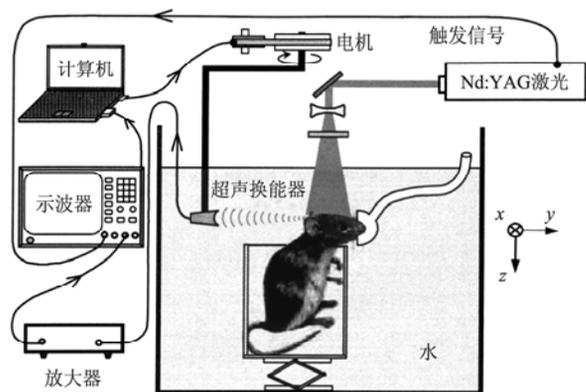


图 1 光声断层成像系统示意图^[1]

光声断层成像必须依赖特定的反演算法来重构图像。国际上很多研究小组已经提出了多种切实可行的光声断层成像重构算法^[21-25]。Xu 和 Wang^[21]解析求解了光声传播的逆问题, 推导出了任意三维空间上光声信号分布与声源空间分布之间关系的解析表达式, 并且据此提出了反投影光声重构公式和实现方法; 另一方面, 延时求和算法^[22]是一种较为实用的重构算法, 该方法根据被成像点到光声信号探测点之间的距离计算光声信号传播时延并且将多个探测器获得的信号求和, 从而获得初始光声声压的空间分布, 该算法具有实现简单、计算量小的优点; 迭代重构算法^[23-25]是另一种常用的图像重构算法, 该方法将光声方程离散化为声源与被探测

信号之间的线性代数方程组, 并采用迭代算法求解该线性方程组, 从而获得光吸收系数的相对空间分布, 该算法在抑制伪像等方面具有一定的优越性。这些早期的光声成像算法往往忽略了生物组织的不均匀性, 并假设组织中的声速是一个约为 $1.5 \text{ mm}/\mu\text{s}$ 的常数。但是实际上, 组织是不均匀的, 即使是在软组织中声速也会有大约 10% 的变化。组织的不均匀性会带来两个问题: 首先, 声速的差异会引起光声信号传播距离计算的误差, 从而导致伪像的出现^[26-28]; 其次, 声阻抗失配会产生强烈的声散射, 甚至遮挡住某些方位的超声信号传播, 导致所谓的有限视角问题^[29-30]。为了解决这些问题, 人们改进了光声断层成像算法, 在一定程度上提高了有限视角情况下的光声图像质量^[31-35]; Jin 和 Wang 等人提出采用超声 CT 成像获取成像区域的声速分布, 并以此修正光声重构算法中采用的声速值, 有效地提高了不均匀组织中的光声成像质量^[26]; 根据组织中声扰动的位置, 可以采用统计学算法或者时间反演方法抑制光声图像伪像, 从而提高声散射媒质中光声成像质量^[27-28]。

光声断层成像的分辨率主要取决于超声换能

器的工作频率。在成像平面内 (x - y 平面), 成像分辨率主要受限于光声信号波长。垂直于成像平面的方向 (z 方向), 成像分辨率主要取决于柱聚焦超声换能器的焦点半径。

2.3 光声显微镜成像

光声显微镜成像是另一种光声成像的实现方案^[2-3, 15], 其成像系统如图 2 所示。在光声显微镜成像模式中, 激光被聚焦在被成像样品表面, 同时采用点聚焦超声换能器检测激光焦点处产生的光声信号。光学聚焦透镜与聚焦超声换能器通常是同焦的, 以此获得最大的探测灵敏度。光声信号的到达时间对应声源与超声换能器之间的距离, 因此, 每次脉冲激光的照射提供了具有深度方向 (z 轴方向) 分辨率的一维光声图像, 其 z 轴向分辨率取决于超声换能器的工作频率和带宽, 然后通过对样品的 x - y 平面进行逐点扫描, 就可以获得被成像区域的 3D 影像。由于光声显微镜成像是通过逐点扫描的方法获得图像, 它并不需要采用一定的重构算法来求解光声传播的逆问题。光声显微成像的侧向分辨率取决于成像系统中光学焦点或者声学焦点的大小。

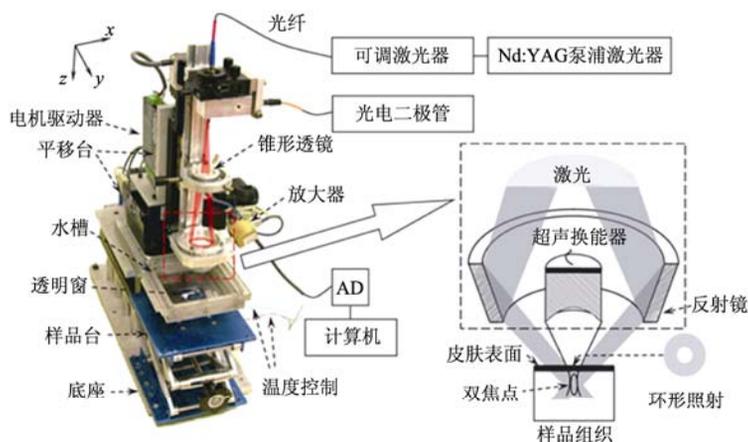


图2 光声显微镜成像系统示意图^[2]

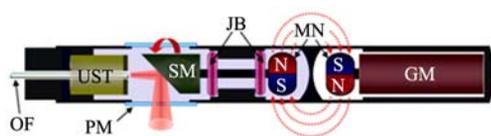
在生物组织中, 当成像深度小于光学平均自由程 (约 1 mm) 时, 显微物镜可以将激光束聚焦到几个微米尺度甚至纳米量级的微小焦斑上, 这一焦斑尺寸已经接近或者达到光学衍射极限; 若要达到同样微小的焦斑尺寸, 声学信号的中心频率至少要达到 300 MHz 以上。在如此高频下, 超声波信号只能在生物组织中传播几百微米。因此, 在深度小于 1 mm 的组织表层, 光学聚焦性能优于声学聚焦,

光学焦点小于声学焦点, 光声显微镜的侧向分辨率取决于光学焦点的大小, 这样的光声显微镜称之为具有光学分辨率的光声显微镜 (OR-PAM), 它最高可以提供纳米级的侧向分辨率^[15, 36-38]。

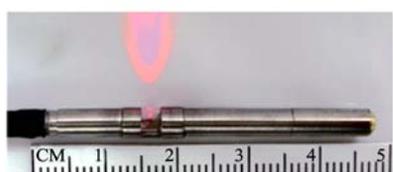
当成像深度大于光学平均自由程而达到几个毫米甚至几十个毫米的量级时, 由于生物组织中强烈的光学散射, 激光束不能被有效地在这一深度下聚焦, 但是超声波却能够在这一深度下有效地聚

焦。这种情况下, 声学焦点小于光学焦点, 光声显微镜的侧向分辨率主要取决于声学焦斑的大小, 这样的光声显微镜称之为具有声学分辨率的光声显微镜(AR-PAM)^[2, 39]。通常, 具有声学分辨率的光声显微镜可以在几个毫米到几十个毫米的成像深度上, 获得几十微米量级的侧向分辨率。

光声内窥镜是近年来得到迅速发展的用于检查人体内部器官(比如食道、结肠等)的一种特殊形式光声显微镜^[3, 40-42]。它的基本成像原理与光声显微镜一样, 不同之处在于光声内窥镜对成像系统实现了微型化并采用了特殊的扫描机构, 以满足深入人体内部检查的需要。图 3 是由 Yang 等人设计的一种光声内窥镜系统^[40], 多模光纤将激光束导向环形超声换能器的中心圆孔, 经由反射镜反射并聚焦到被检测生物组织表面; 反射镜在起到光学反射作用的同时又起到声学反射的作用, 将脉冲激光发出的光声信号反射向环形超声换能器。微型马达控制反射镜作旋转运动, 以此获得圆周截面的光声影像, 同时另一个直线微型马达控制整个光声探头做直线运动, 以此获得被成像内部器官的三维图像。相比于常规的光学内窥镜, 光声内窥镜能够获得组织表面下更深处的影像^[3, 40-42]。



(a) 光声内窥镜结构示意图



(b) 光声内窥镜探头实物图

图 3 光声内窥镜成像系统^[40]

3 多尺度和多维度的光声图像信息

3.1 多尺度的光声图像

光学与声学方法的有机结合, 赋予了光声成像具备区别于其它生物医学成像方法的独特性能。在成像分辨率和成像深度上, 光声成像能够提供从毫米量级直到纳米量级的空间分辨率, 同时还具备 1~50 mm 的成像深度, 这使得光声成像技术能够满足从细胞器、细胞直到组织器官等各种生物组织的

成像需求。

具有光学分辨率的光声显微镜能够提供最高分辨率的光声影像^[15, 36-38], 其侧向分辨率可以达到 $0.51\lambda_{\text{opt}}/NA$, 这里 λ_{opt} 是指用于激发光声效应的激光光波波长, NA 是对激光光束进行聚焦的显微物镜的数值孔径。显然该成像系统的成像分辨率与光波波长相当, 但是, 当选用大数值孔径的显微物镜时, 具备光学分辨率的光声显微镜甚至能够实现亚波长分辨率的成像精度, 这一成像分辨率足以实现细胞乃至细胞器的成像。当物镜的数值孔径 $NA = 1.23$ 、工作激光波长为 532 nm 时, OR-PAM 的侧向分辨率可以达到约 220 nm。利用 OR-PAM 系统已经成功实现了对细胞中细胞核和黑色素的成像^[14, 43], 如图 4(a)是黑色素的亚波长光声图像。利用 OR-PAM 系统还可以对活体毛细血管分布(如图 4(b)所示)、甚至单个红细胞个体实现功能成像^[15, 36-38, 44-45]。

具有声学分辨率的光声显微镜可以提供微米尺度的成像分辨率和毫米量级的成像深度^[1, 39], 其成像分辨率为 $0.71\lambda_{\text{us}}/NA$, 这里 λ_{us} 为光声信号的波长, NA 为聚焦超声换能器的声学数值孔径。当超声换能器的中心频率为 50 MHz、数值孔径为 0.44 时, AR-PAM 的侧向分辨率可以达到约 45 μm , 成像深度约为 3 mm, 这样的 AR-PAM 系统可以有效地对皮肤损伤、血管分布、皮肤黑色素瘤等实现活体无损成像, 如图 4(c)是采用 AR-PAM 获得皮肤黑色素瘤的光声图像。

降低 AR-PAM 系统的工作频率, 可以实现亚毫米尺度的成像分辨率和厘米量级的成像深度。如果超声换能器的中心频率降低到 5 MHz, AR-PAM 系统的侧向分辨率仍然可以达到约 500 μm , 但是成像深度却能提高到约 40~50 mm^[39]。

光声断层成像的成像平面内空间分辨率主要取决于成像系统超声探头的工作频率^[1]。当超声换能器中心频率为 5 MHz、声速为 1500 m/s 时, 光声断层成像的空间分辨率可以达到 300 μm , 成像深度可以达到 50 mm, 如果将中心频率提高到 10 MHz, 则成像分辨率可以进一步提高到 150 μm , 这样的成像深度和分辨率足以满足生物器官成像的要求, 比如关节成像^[16-17]、脑功能成像^[1]、乳房成像^[18-19, 46]等等, 如图 4(d)是采用光声断层成像获得的小鼠大脑光声图像。

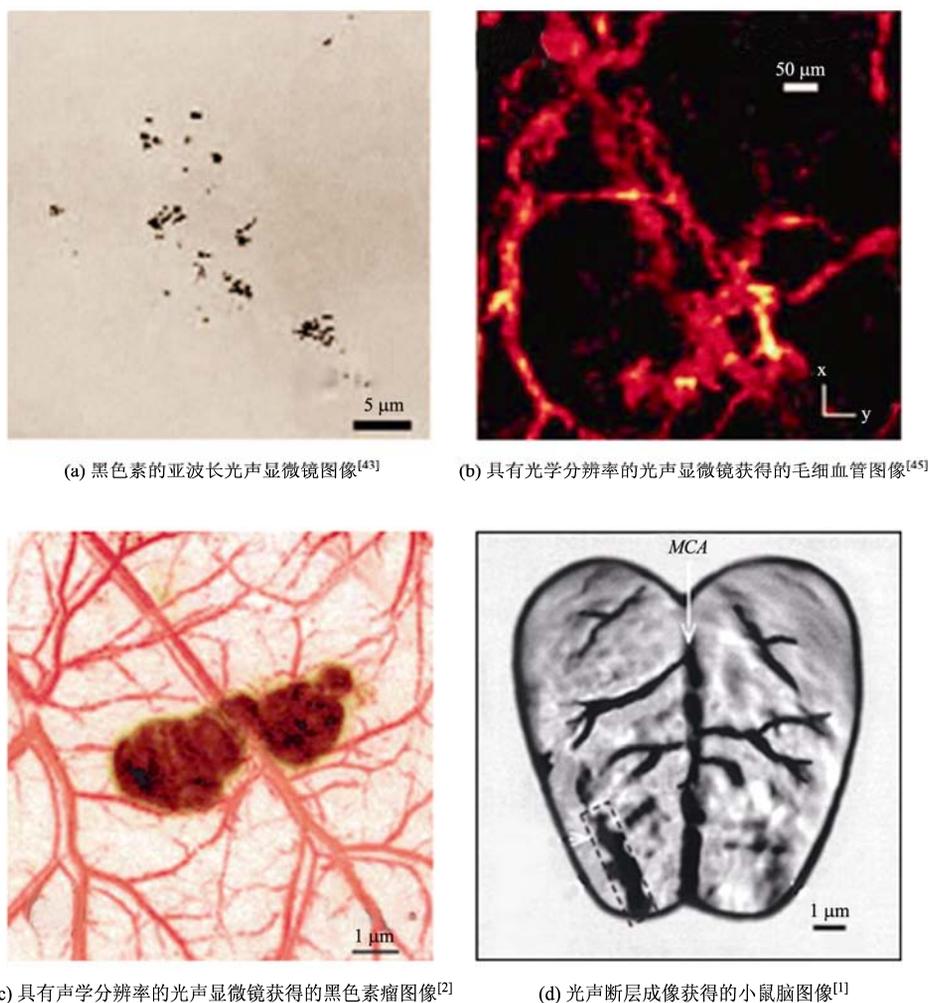


图4 多尺度的光声图像

3.2 多维度的光声信息

光声成像的优势不仅在于其大尺度范围的成像深度和成像分辨率,更在于它能够提供更多维度的生物系统结构和功能信息。

首先,由于光声信号的强弱正比于光吸收系数,微小的光吸收系数差异就能够在光声图像上呈现出显著的对比度。通过选择激发电磁波的波长,光声成像能够根据多种内在光吸收因素提供生物系统解剖、功能、代谢,分子、基因过程的丰富生物信息:

生物体内部大量存在的DNA/RNA、血红蛋白、黑色素、水、油脂能够对不同波长的电磁波产生强烈的吸收,它们是光声结构成像和功能成像图像对比度的内在因素。DNA和RNA能够强烈地吸收紫

外光并产生光声信号,因此利用紫外脉冲激光作为激发光源的OR-PAM系统成功地获得了细胞核的影像,如图5(a)^[14]。由于细胞核形态的异常往往意味着癌症细胞中DNA复制的障碍,因此,细胞核形态的光声显微成像能够为癌症组织的早期诊断提供有价值的信息。

血红蛋白能够强烈地吸收可见光波段的电磁波能量,因此,利用可见光波段激光作为激发光源的光声断层成像或者光声显微镜成像系统能够提供血液循环系统的高对比度影像^[1, 36]。此外,由于氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白对不同电磁波波段的吸收系数不同且线性无关,因此利用双波长对成像区域进行成像,不仅可以得到该区域血红蛋白的总含量,还可以分别计算出氧合血红蛋白和脱氧

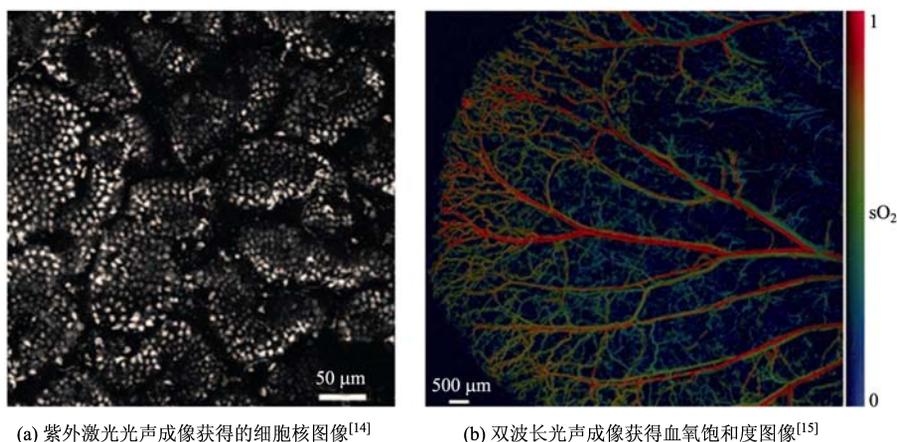
(a) 紫外激光光声成像获得的细胞核图像^[14](b) 双波长光声成像获得血氧饱和度图像^[15]

图 5 多维度的光声信息

血红蛋白的相对含量,从而获得含氧量以及静脉血管动脉血管的分布图像,如图 5(b)所示^[15,37]。由于血红蛋白是最主要的氧载体,它与生物体的新陈代谢密切相关,血红蛋白的光声成像可以灵敏地反映生物体的新陈代谢以及与之有关的生理功能信息,如脑功能活跃区域、药物导致的代谢异常等等。

水和油脂对微波段和近红外段电磁波的吸收强度相对较强,采用微波或近红外激光作为照射光源,可以有效地检测生物体中水或者油脂的异常聚集^[20,47]。

其次,由于光声信号强度不仅正比于光吸收系数,还正比于媒质的 Grüneisen 系数,如公式(2)所示。因此,光声成像也可以利用 Grüneisen 系数作为成像参数。由于 Grüneisen 系数会随着媒质温度的升高而升高,因此利用以 Grüneisen 系数作为成像参数的光声图像,可以对热疗过程的温度变化实现非侵入的实时监测。实验表明媒质温度每升高 1°C, Grüneisen 系数的增大会导致大约 5%的初始光声声压升高,利用光声成像对温度进行检测,其灵敏度已经可以达到 0.16°C^[48-50]。

再次,光声信号的频域参数也包含了丰富的生物组织结构与功能信息。光声信号同样具有多普勒效应,光声源的运动会导致光声信号的频率偏移,通过检测来自运动目标的光声信号的多普勒频移,可以推测成像目标的运动速度,利用该原理,可以实现对血流速度的成像^[51-52]。媒质的粘滞也会造成光声信号的频率改变,通过对光声信号的频谱进行分析还可获得媒质的粘滞参数^[53]。光声信号的频谱特性还与被成像区域的微结构特性密切相关^[53-55],

利用光声信号的频谱斜率作为成像参数,可以有效地评估生物组织的亚波长微结构,从而有可能为肿瘤的早期诊断提供有价值的信息^[55]。

4 展望

光声成像既具有声学方法深层组织成像空间分辨率高的优点,又具有光学方法成像对比度高、对组织功能信息敏感的优点,弥补了两者的不足。通过选择合适的成像模式和超声换能器工作频率,光声成像可以提供毫米、微米、甚至纳米量级的空间分辨率,其成像深度可以从 1~2 mm 提高到 50 mm,这样的成像分辨率和成像深度能够满足从亚细胞结构、细胞、直到组织器官等多尺度的成像要求;生物医学光声成像的优势不仅在于其巨大尺度范围的成像深度和空间分辨率,更加重要的是它能够提供更生物系统的解剖、功能、代谢、分子、基因等多维度的丰富信息,比如 DNA/RNA 形态异常、血氧以及动脉静脉的空间分布、体内积水和油脂聚集、组织微结构特性等等。光声成像的这些性能迎合了生物医学领域的宏观形态学、微观形态学、生物代谢、直到基因成像等多方面的成像需求,因而具有巨大的实际应用潜力。

光声成像目前仍然具有一些局限性,特别是很多成像过程中的声学问题亟待解决。首先,生物组织的不均匀特性引起的光声影像畸变限制了光声成像技术在具有复杂声学特性组织中的应用。光声成像利用声波为载体获取组织的声学参数进行成像,因此其主要适用范围是声学特性不均匀而声学

特性相对均匀的组织,光学特性的不均匀保证了其具有较高的成像对比度,声学特性均匀保证了光声信号的传播距离和成像深度。当组织不均匀时,声速的改变或者散射效应会严重降低光声影像的质量。实际生物体中存在固、液、气等多种物相的媒质,骨骼等硬组织会导致超声波波前的严重畸变,使得光声成像难以有效地获得骨骼背后区域(比如大脑)的高质量图像;生物体中,充满了气体的空穴(如气管等),其密度远远小于组织本身,严重的阻抗失配使得光声信号几乎不能穿越这些区域;即使是软组织中,仍然存在着大约10%的声速差异。克服组织声学特性不均匀性对光声成像的影响,将可以极大地拓展光声成像的应用范围。其次,高性能超声换能器的研制是提高光声成像的关键之一。光声信号是光声成像过程中信息的载体,对它的正确检测是高质量成像的前提。光声成像所需超声换能器的高性能体现在两个方面。一方面是要要求换能器的灵敏度高:高灵敏度意味着可以有效地检测到来自更深层组织的微弱信号,从而提高成像深度;高灵敏度也意味着可以降低电磁辐射能量,从而进一步提高光声成像的安全性并拓宽应用领域。另一方面是要要求换能器频率高、频带宽。无论是光声断层成像,还是光声显微镜成像,其成像分辨率都取决于接收到的超声信号频率和带宽,高频率光声信号能够提供更丰富的影像细节;纳秒激光器激发的光声信号是宽带信号,其频带覆盖从直流直至几百兆赫兹的范围,只有具有超宽频带的超声换能器才能完整地接收到宽带光声信号。高性能超声换能器的研制和应用,将可以极大地提高光声成像的性能。

可以预期,随着这些问题的解决,在不久的将来,光声成像凭借其优越的性能将广泛地应用于临床实践,为相关疾病的早期发现、正确诊断以及治疗方案制定、治疗过程引导和治疗效果评估等提供有价值的生物医学影像。

参 考 文 献

- [1] 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: 803-806.
- [2] ZHANG H F, MASLOV K, STOICA G, et al. Functional photoacoustic microscopy for high-resolution and noninvasive in vivo imaging[J]. *Nature Biotechnology*, 2006, 24: 848-85.
- [3] YANG J M, FAVAZZA C, CHEN R, et al. Simultaneous functional photoacoustic and ultrasonic endoscopy of internal organs in vivo[J]. *Nature Medicine*, 2012, 18: 1297-1302.
- [4] WANG L V. Multiscale photoacoustic microscopy and computed tomography[J]. *Nature Photonics*, 2009, 3: 503-509.
- [5] WANG L V, HU S. Photoacoustic Tomography: in vivo imaging from organelles to organs[J]. *Science*, 2012, 335: 1458-1462.
- [6] LI C H, WANG L V. Photoacoustic tomography and sensing in biomedicine[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2009, 54: R59-R97.
- [7] BAUER D R, WANG X, VOLLIN J, et al. Spectroscopic thermoacoustic imaging of water and fat composition[J]. *Applied Physics Letters*, 2012, 101: 033705.
- [8] QIN H, YANG S, XING D. Microwave-induced thermoacoustic computed tomography with a clinical contrast agent of $\text{NMg}_2[\text{Gd}(\text{DTPA})]$ [J]. *Applied Physics Letters*, 2012, 100: 033701.
- [9] XU X, LIU H, WANG L V. Time-reversed ultrasonically encoded optical focusing into scattering media[J]. *Nature Photonics*, 2011, 5: 154-157.
- [10] KATZ O, SMALL E, SILBERBERG Y. Looking around corners and through thin turbid layers in real time with scattered incoherent light[J]. *Nature Photonics*, 2012, 6: 549-553.
- [11] TELENKOV S, MANDELIS A, LASHKARI B, et al. Frequency-domain photothermoacoustics: Alternative imaging modality of biological tissues[J]. *Journal of Applied Physics*, 2009, 105: 102029.
- [12] TELENKOV S, ALWI R, MANDELIS A, et al. Frequency-domain photoacoustic phased array probe for biomedical imaging applications[J]. *Optics Letters*, 2011, 36: 4560-4562.
- [13] TAN Z, TANG Z, WU Y, et al. Multimodal subcellular imaging with microcavity photoacoustic transducer[J]. *Optics Express*, 2011, 19: 2426-2431.
- [14] YAO D K, MASLOV K, SHUNG K K, et al. In vivo label-free photoacoustic microscopy of cell nuclei by excitation of DNA and RNA[J]. *Optics Letters*, 2010, 35: 4139-4141.
- [15] HU S, MASLOV K, WANG L V. Second-generation optical resolution photoacoustic microscopy[J]. *Optics Letters*, 2011, 36: 1134-1136.
- [16] WANG X, CHAMBERLAND D L, CARSON P L, et al. Imaging of joints with laser-based photoacoustic tomography: an animal study[J]. *Medical Physics*, 2006, 33:2691-2697.
- [17] SUN Y, SOBEL E S, JIANG H. First assessment of three-dimensional quantitative photoacoustic tomography for in vivo detection of osteoarthritis in the finger joints[J]. *Medical Physics*, 2011, 38: 4009-4017.
- [18] NIE L, XING D, ZHOU Q, et al. Microwave-induced thermoacoustic scanning CT for high-contrast and noninvasive breast cancer imaging[J]. *Medical Physics*, 2008, 35: 4026-4032.
- [19] MASHAL A, BOOSKE J H, HAGNESS S C. Toward contrast-enhanced microwave-induced thermoacoustic imaging of breast cancer: an experimental study of the effects of microbubbles on simple thermoacoustic targets[J]. *Physics in Medicine Biology*, 2009, 54: 641-650.
- [20] XU Z, ZHU Q, WANG L V. In vivo photoacoustic tomography of mouse cerebral edema induced by cold injury[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2011, 16: 066020.
- [21] XU M, WANG L V. Universal back-projection algorithm for photoacoustic computed tomography[J]. *Physical Review E*, 2005,

- 71: 016706.
- [22] SIPHANTO R I, THUMMA K K, KOLKMAN R G M, et al. Serial noninvasive photoacoustic imaging of neovascularization in tumor angiogenesis[J]. *Optics Express*, 2005, 13: 89-95.
- [23] PALTAUF G, VIATOR J A, PRAHL S A, et al. Iterative reconstruction algorithm for photoacoustic imaging[J]. *Journal of the Acoustical Society of America*, 2002, 112: 1536-1544.
- [24] JAEGER M, FRENZ M, SCHWEIZER D. Iterative Reconstruction Algorithm for Reduction of Echo Background in Photoacoustic Images[J]. *Proc. SPIE*. 2008, 47: 6856.
- [25] FRENZ M, JAEGER M. Optimization of tissue irradiation in photoacoustic imaging using a linear transducer: theory and experiments[J]. *Proc. SPIE*. 2008, 69: 6856.
- [26] JIN X, WANG L V. Thermoacoustic tomography with correction for acoustic speed variations[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2006, 51: 6437-6448.
- [27] WU D, TAO C, LIU X J. Photoacoustic tomography in scattering biological tissue by using virtual time reversal mirror[J]. *Journal of Applied Physics*, 2011, 109: 084702.
- [28] DEAN-BEN X L, NTZIACHRISTOS V, RAZANSKY D. Statistical photoacoustic image reconstruction using a-priori knowledge on the location of acoustic distortions[J]. *Applied Physics Letters*, 2011, 98: 171110.
- [29] XU Y, WANG L V, AMBARTSOUMIAN G, et al. Reconstructions in limited view thermoacoustic tomography[J]. *Medical Physics*, 2004, 31: 724-733.
- [30] WU D, TAO C, LIU X J, et al. Influence of limited-view scanning on depth imaging of photoacoustic tomography[J]. *Chinese Physics B*, 2012, 21: 014301.
- [31] ANASTASIO M A, ZHANG J, SIDKY E Y, et al. Feasibility of half-data image reconstruction in 3-D reflectivity tomography with a spherical aperture[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2005, 24: 1100-1112.
- [32] BUEHLER A, ROSENTHAL A, JETZFELLNER T, et al. Model-based photoacoustic inversions with incomplete projection data[J]. *Medical Physics*, 2011, 38: 1694-1704.
- [33] PALTAUF G, NUSTER R, HALTMEIER M, et al. Experimental evaluation of reconstruction algorithms for limited view photoacoustic tomography with line detectors[J]. *Inverse Problems*, 2007, 23: S81-S94.
- [34] TAO C, LIU X J. Reconstruction of high quality photoacoustic tomography with a limited-view scanning[J]. *Optics Express*, 2010, 18: 2760-2766.
- [35] WU D, WANG X, TAO C, et al. Limited-view photoacoustic tomography utilizing backscatterers as virtual transducers[J]. *Applied Physics Letters*, 2011, 99: 244102.
- [36] XIE Z, ROBERTS W, CARSON P, et al. Evaluation of bladder microvasculature with high-resolution photoacoustic imaging[J]. *Optics Letters*, 2011, 36: 4815-4817.
- [37] YAO J, MASLOV K I, PUCKETT E R, et al. Double-illumination photoacoustic microscopy[J]. *Optics Letters*, 2012, 37: 659-661.
- [38] DENG Z, YANG X, GONG H, et al. Adaptive synthetic-aperture focusing technique for microvasculature imaging using photoacoustic microscopy[J]. *Optics Express*, 2012, 20: 7555-7563.
- [39] SONG K H, WANG L V. Deep reflection-mode photoacoustic imaging of biological tissue[J]. *Journal of Biomedicine Optics*, 2007, 12: 060503.
- [40] YANG J, MASLOV K, YANG H, et al. Photoacoustic endoscopy[J]. *Optics Letters*, 2009, 34: 1591-1593.
- [41] WANG B, KARPIOUK A, YEAGER D, et al. Intravascular photoacoustic imaging of lipid in atherosclerotic plaques in the presence of luminal blood[J]. *Optics Letters*, 2012, 37: 1244-1246.
- [42] JANSEN K, VAN DER STEEN A F W, VAN BEUSEKOM H M M, et al. Intravascular photoacoustic imaging of human coronary atherosclerosis[J]. *Optics Letters*, 2011, 36: 597-599.
- [43] ZHANG C, MASLOV K, WANG L V. Subwavelength-resolution label-free photoacoustic microscopy of optical absorption in vivo[J]. *Optics Letters*, 2010, 35: 3195-3197.
- [44] CHEN S L, XIE Z, GARSON P L, et al. In vivo flow speed measurement of capillaries by photoacoustic correlation spectroscopy[J]. *Optics Letters*, 2011, 36: 4017-4019.
- [45] SONG L, MASLOV K, WANG L V. Multifocal optical-resolution photoacoustic microscopy in vivo[J]. *Optics Letters*, 2011, 36: 1236-1238.
- [46] XI L, GROBMYER S R, WU L, et al. Evaluation of breast tumor margins in vivo with intraoperative photoacoustic imaging[J]. *Optics Express*, 2012, 20: 8726-8731.
- [47] WANG H W, CHAI N, WANG P, et al. Label-free bond-selective imaging by listening to vibrationally excited molecules[J]. *Physical Review Letters*, 2011, 106: 238106.
- [48] SETHURAMAN S, AGLYAMOV S R, SMALLING R W, et al. Remote temperature estimation in intravascular photoacoustic imaging[J]. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 2008, 34: 299-308.
- [49] SHAH J. Photoacoustic imaging and temperature measurement for photothermal cancer therapy[J]. *Journal of Biomedicine Optics*, 2008, 13: 034024.
- [50] PRAMANIK M, WANG L V. Thermoacoustic and photoacoustic sensing of temperature[J]. *Journal of Biomedicine Optics*, 2009, 14: 054024.
- [51] FANG H, MASLOV K, WANG L V. Photoacoustic Doppler Effect from Flowing Small Light-Absorbing Particles[J]. *Physical Review Letters*, 2007, 99: 184501.
- [52] YAO J, MASLOV K I, SHI Y, et al. In vivo photoacoustic imaging of transverse blood flow by using Doppler broadening of bandwidth[J]. *Optics Letters*, 2010, 35: 1419-1421.
- [53] LOU C, XING D. Photoacoustic measurement of liquid viscosity[J]. *Applied Physics Letters*, 2010, 96: 211102.
- [54] KUMON R E, DENG C X, WANG X. Frequency-domain analysis of photoacoustic imaging data from prostate adenocarcinoma tumors and murine model[J]. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 2011, 37: 834-839.
- [55] YANG Y, WANG S, TAO C, et al. Photoacoustic tomography of tissue subwavelength microstructure with a narrowband and low frequency system[J]. *Applied Physics Letters*, 2012, 101: 034105.