

多参量光声成像及其在生物医学领域的应用

殷杰 陶超 刘晓峻

Multi-parameter photoacoustic imaging and its application in biomedicine

Yin Jie Tao Chao Liu Xiao-Jun

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 64, 098102 (2015) DOI: 10.7498/aps.64.098102

在线阅读 View online: <http://dx.doi.org/10.7498/aps.64.098102>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn/CN/Y2015/V64/I9>

---

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

脉冲微波辐射场空间分布的热声成像研究

Pulsed microwave energy spatial distribution imaging by means of thermoacoustic tomography

物理学报.2015, 64(1): 014301 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.64.014301>

纵向带状裂隙形貌的逆时偏移超声成像

Ultrasonic imaging for appearance of vertical slot by reverse time migration

物理学报.2014, 63(15): 154302 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.63.154302>

水下高斯界面背向散射超声散斑场的相位奇异

Phase singularities of an ultrasonic speckle field back-scattered from an underwater Gaussian interface

物理学报.2014, 63(5): 054301 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.63.054301>

声波在含气泡液体中的线性传播

Linear wave propagation in the bubbly liquid

物理学报.2013, 62(6): 064304 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.62.064304>

基于二阶矢量位的矩形截面回折线圈阻抗和脉冲磁场的解析建模与计算

Analytical modelling and calculation of impedance and pulsed magnetic field for rectangular meander coil based on second order potential

物理学报.2011, 60(7): 078103 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.60.078103>

专题: 庆祝南京大学物理学科成立100周年

## 多参量光声成像及其在生物医学领域的应用\*

殷杰 陶超<sup>†</sup> 刘晓峻<sup>‡</sup>

(南京大学物理学院声学研究所, 近代声学教育部重点实验室, 南京 210093)

(2015年1月5日收到; 2015年3月2日收到修改稿)

光声成像兼具声学成像和光学成像两者的优点, 因而成为近十年来发展最迅速的生物医学成像技术之一. 本文介绍了光声成像的特点及其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, 解释了光声成像的成像原理, 在此基础上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方案, 并介绍了它们的技术特点; 然后, 介绍了光声成像对生物组织的生化特性、组织力学特性、血液流速分布、温度分布参数、微结构特性等多信息参量的提取能力, 及其在生物系统的结构成像、功能成像、代谢成像、分子成像、基因成像等多领域的应用; 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, 断层成像, 光声显微镜, 多参量成像

PACS: 81.70.Cv, 43.35.+d

DOI: 10.7498/aps.64.098102

## 1 引言

光声成像是一种通过检测光声效应产生的声学信号, 从而获取样品的光学吸收特性, 并构建样品的二维断层图像或者三维立体图像的一种新颖的复合成像方法<sup>[1-5]</sup>. 所谓的光声效应是指当物质受到脉冲或幅度调制电磁波<sup>[6]</sup>照射时, 由于吸收电磁波能量而转换为热能, 进而由于热胀冷缩引起应力变化并激发声波的现象. 光声效应产生的声信号称为光声信号, 其强度和相位由光源及被照射物质的光学、热学、力学、运动等多种特性共同决定. 由于光声成像兼具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近十年来发展最迅速的生物医学成像技术.

首先, 相比于声学成像, 光声成像的主要成像参数是光吸收系数, 所以, 光声图像也像光学图像一样在组织的化学成分分析、功能成像等方面具备先天的优势. 声波是一种机械波, 它能够有效地获取组织的力学特性, 如密度、弹性参量等等. 声学成

像的成像参数是组织的力学参数, 在动物组织中, 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, 从而导致超声成像的对比度不高, 在获取生物组织的功能信息、分子和化学信息方面有其固有的局限性. 然而, 由于各种原子和分子都有其独特的光谱特性, 光学参数成像方法可以有效地获取被成像样品的特异性的化学分子信息, 因此, 光声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.

其次, 相对于纯光学成像, 光声成像又具有声学成像方法对深层组织成像分辨率高的优势. 但是, 由于生物组织是光的强散射媒质<sup>[1-4]</sup>, 纯光学成像通常只能提供组织表层1 mm深度以内的高质量图像, 超过1 mm时, 光学成像的空间分辨率仅为成像深度的1/3左右<sup>[7]</sup>. 因此, 非侵入地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. 声波在生物组织特别是软组织中的散射强度要比光波小两到三个数量级<sup>[5]</sup>. 光声成像过程中, 光学吸收信息是通过检测

\* 国家重点基础研究发展计划(批准号: 2012CB921504)、国家自然科学基金(批准号: 11422439, 11274171, 11274167)和教育部博士点基金(20120091110001)资助的课题.

<sup>†</sup> 通信作者. E-mail: taochao@nju.edu.cn;

<sup>‡</sup> 通信作者. E-mail: liuxiaojun@nju.edu.cn

获得的, 光声信号的本质为超声波, 其在生物组织中传播时具有低散射低耗散的特性, 从而保证了光声成像也兼具了声学成像成像深度大、深层组织成像分辨率高的优势, 光声成像的空间分辨率可达到成像深度的1/200<sup>[1]</sup>.

其三, 光声成像对生物组织更加安全. 一方面, 光声成像中采用微波和激光等非电离辐射照射生物组织, 要比CT, X射线等成像方式采用的电离辐射更加安全; 另一方面, 在生物组织中, 对于纳秒脉冲激光, 光声效应导致组织产生1 mK的温度升高, 就可以产生约800 Pa的初始声压, 这一声压值足以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可能产生的热损伤.

第四, 光声成像是集多种成像参数于一体的多参量成像方法, 其在病变组织的特异性成像、病患的早期发现等方面有其独特的优势. 有机融合多种成像参数于一体的复合成像是目前生物医学成像技术的重要发展趋势<sup>[8]</sup>. 同一成像区域多参量信息的有效综合, 可以帮助人们获取单一成像参数不能反映的生物组织的功能、结构、生理信息, 解决单一参数成像不能解决的医学成像难题.

可以这样说, 光声成像以光声效应为纽带, 将光学成像和声学成像有机地融为一体.

## 2 光声成像原理和典型成像方案

当脉冲激光或调制激光照射生物组织时, 电磁波能量可以有效地穿透生物组织50—60 mm. 光吸收体吸收电磁波能量, 并将其转换为热能, 吸收体的热胀冷缩效应使其成为声源, 向周围传播声波, 即光声信号. 光声信号的激发和传播满足以下方程<sup>[9-11]</sup>:

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

其中 $p(\mathbf{r}, t)$ 代表在空间位置 $\mathbf{r}$ 处、 $t$ 时刻的声压;  $c$ 是声速;  $\tau(t)$ 是激光脉冲的时间包络;  $p_0(\mathbf{r})$ 是光声效应产生的初始声压分布, 其正比于Grüneisen系数 $\Gamma(\mathbf{r})$ 和光吸收系数 $A(\mathbf{r})$ , 即 $p_0(\mathbf{r}) = \Gamma(\mathbf{r})A(\mathbf{r})$ . 布置在生物组织外部的超声换能器或换能器阵列可以有效地接收生物组织内部发出的光声信号, 光声信号中包含了相位与幅度两个方面的基本信息. 通过分析信号的相位延迟, 可以计算出声源位置; 根据信号幅值, 可以反推出声源的初始声压及声源

处光吸收系数的相对大小, 从而重构出生物组织的断层或3D图像. 光声成像根据其具体的实现方案可分为光声断层成像(photoacoustic tomography, PAT), 和光声显微镜(photoacoustic microscopy, PAM)两大类.

典型的光声断层成像系统如图1(a)所示<sup>[12]</sup>. 光声断层成像系统使用非聚焦激光照射成像样品来产生光声信号, 并利用非聚焦或线聚焦超声换能器接收光声信号, 通过单个超声换能器机械扫描方式或者多单元超声换能器阵列获取包围被成像区域的闭合曲线或曲面 $S_0$ 上的光声信号, 随后通过求解光声传播逆问题来重构光声图像. 假设在空间位置 $\mathbf{r}_0$ 处的光声信号为 $p(\mathbf{r}_0, t')$ , 其中 $t' = ct$ , 据此可以用如下方程反演光声效应在组织中激发的初始光声声压的空间分布<sup>[13]</sup>

$$p_0(\mathbf{r}) = \int_{S_0} [2p(\mathbf{r}_0, t') - 2t' \partial p(\mathbf{r}_0, t') / \partial t'] d\Omega_0 / \Omega_0 |_{t'=|\mathbf{r}-\mathbf{r}_0|}, \quad (2)$$

其中 $\Omega_0$ 是闭合曲面 $S_0$ 包围区域内的点相对曲面 $S_0$ 的立体角. 光声断层成像的图像重构依赖于特定的图像重构算法, 目前常用的重构算法包括反投影法<sup>[13]</sup>、拉东变换<sup>[14]</sup>、傅里叶变换算法<sup>[15]</sup>、时间反转法等<sup>[16,17]</sup>等.

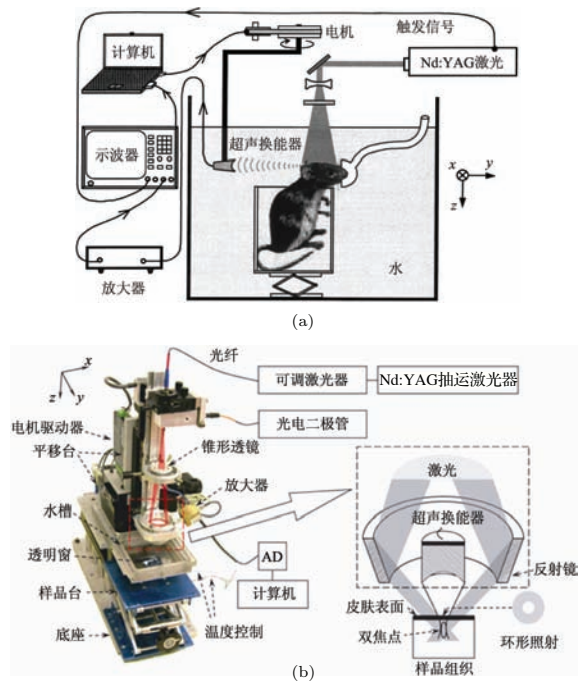


图1 光声成像典型实现方案 (a) 光声断层成像<sup>[12]</sup>; (b) 光声显微镜<sup>[18]</sup>

Fig. 1. Typical implementation schemes of PAI. (a) Photoacoustic tomography<sup>[12]</sup>; (b) photoacoustic microscopy<sup>[18]</sup>.

光声断层成像的空间分辨率及其成像深度取决于超声换能器的工作频率. 光声断层成像系统的侧向分辨率为  $R_L = 0.71c/(NA_c f_0)$ , 其中  $c$  是声速,  $f_0$  是换能器的中心频率,  $NA_c$  是超声换能器的数值孔径. 系统的轴向分辨率为  $R_A = 0.88c/\Delta f$ , 其中  $\Delta f$  为换能器的带宽. 光声断层成像的成像深度主要受制于声波传播的衰减特性.

光声显微镜成像系统或者采用聚焦激光激发光声信号, 或者使用球聚焦超声换能器捕捉光声信号, 或者两者同时采用, 典型的光声显微镜如图 1 (b) 所示 [18]. 光声显微镜采用逐点扫描的方式获得图像, 因而, 光声显微镜并不需要特定的图像重构算法. 由于光声显微镜在扫描平面内的分辨率取决于光学焦点或者声学焦点的大小, 光声显微镜又可以细分为光学分辨率光声显微镜 (optical resolution PAM, OR-PAM) 和声学分辨率光声显微镜 (acoustical resolution PAM, AR-PAM) 两种类型. 当光声显微镜的聚焦激光焦斑小于聚焦超声焦斑时, 称之为光学分辨率光声显微镜, 反之, 称其为声学分辨率光声显微镜.

光学分辨率光声显微镜使用聚焦激光激发光声信号, 聚焦或非聚焦超声换能器一般采用与光学透镜共焦的布置方式, 以此获得最大探测灵敏度. 光学分辨率光声显微镜的轴向分辨率由超声换能器的带宽  $\Delta f$  决定, 即  $0.88c/\Delta f$  [5]; 其侧向分辨率由激光波长  $\lambda_{opt}$  和光学透镜的数值孔径  $NA$  决定, 即  $0.51\lambda_{opt}/NA$ . 声学分辨率光声显微镜的轴向分辨率依然由  $0.88c/\Delta f$  确定, 侧向分辨率则取决于  $0.71cl/(f_0 \cdot NA_c/2)$ , 其中  $NA_c$  是超声换能器的数值孔径,  $l$  是超声换能器焦距 [5].

光声内窥镜 (photoacoustic endoscope, PAE)

是一种经过特殊设计用于检查人体内部器官的微型光声显微镜 [19]. 与目前临床医学中使用的各种内窥镜相比, 光声内窥镜除能提供相同的空间分辨率外, 还能提供丰富的功能性信息. 由于光声内窥镜在对体内管腔 (例如食道、肠道、血管等) 的检查方面拥有巨大的优势, 因此近年来得到了极大的关注 [3,19].

### 3 多参量的光声图像

光声成像的优势不仅在于其能提供深层组织的高分辨率图像, 更重要的是它能够利用多种成像参量进行多尺度成像, 从而揭示丰富的生物体结构和功能信息.

定性化学参量成像. 组织的光吸收系数与其化学成分和生理功能密切相关. 因此, 利用组织中不同化学成分对特定波长电磁波的选择性吸收, 选取合适的激发电磁波的波长, 光声成像可以选择性地提供对组织中特定化学成分进行成像, 从而提供生物系统解剖、功能、代谢, 分子、基因过程的丰富生物信息. 例如, DNA 和 RNA 对紫外线有着强烈的吸收, 因此使用紫外线作为激发光源可以获得细胞核的高对比度图像 [20]. 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, 细胞核形态的光声成像能够为癌症的早期诊断提供有价值的信息. 血红蛋白对可见光频段的电磁波有着强烈的吸收, 因此, 使用可见光作为激发源, 光声成像可以获得血液循环系统的高对比影像, 如图 2 (a) 所示 [21]. 而水和油脂则对微波段和近红外段电磁波的有着较强的吸收, 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

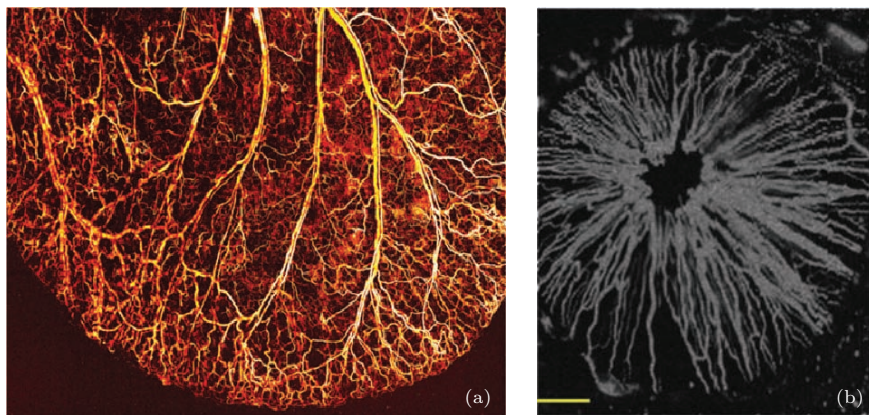


图 2 光声化学参量成像 (a) 小鼠耳部微血管循环系统光声图像 [21]; (b) 小鼠虹膜光声图像 [24]  
Fig. 2. PA images presenting the chemical information of biological tissues. (a) Vasculature structure in a mouse ear [21]; (b) mouse iris [24].

异常聚集<sup>[22,23]</sup>. 使用 532 nm 激光作为激发源的光声/超声双模成像系统, 可以对小鼠虹膜血管、眼底血管以及黑色素上皮层进行清晰成像, 获得眼部组织高分辨率三维空间结构, 并实现了两种模态的精确融合, 如图 2 (b) 所示<sup>[24]</sup>. 此外, 一种基于 532 nm 激光的反射式光声显微系统, 实现了 320 nm 的空间分辨率, 能够对活体组织微血管, 毛细血管中单个红细胞进行高精度的无外源标记成像, 其有望为探索肿瘤血管生成机理及开发针对血管的抗肿瘤治疗策略提供新的技术手段<sup>[25]</sup>.

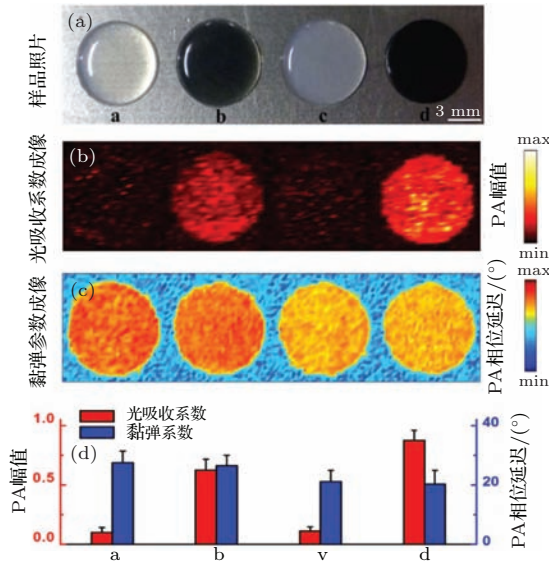


图 3 光声黏弹性成像<sup>[30]</sup> (a) 样品照片; (b) 光吸收参数图像; (c) 黏弹参数图像; (d) 每个样品光声信号的平均信号幅度和平均信号相位延迟

Fig. 3. Viscoelasticity imaging based on photoacoustic measurement<sup>[30]</sup>. (a) Photograph of the samples; (b) optical absorption image; (c) viscoelasticity image of the tissue-mimicking phantoms; (d) the averaged amplitude and phase delay of the PA signal from each phantom.

定量化学参量成像. 由于组织中的每种化学成分都对应着特定的光吸收特性, 可以采用多波长激光照射组织, 并通过光声成像获得组织的光吸收谱信息, 进而可以定量地分析生物组织的化学组份的溶度. 血红蛋白具有氧合血红蛋白与脱氧血红蛋白两种形式, 它们对不同波长的电磁波有着不同的吸收特性, 利用双波长光声成像系统对活体生物组织进行成像, 不仅可以得到该区域血红蛋白总含量, 还可得到氧合血红蛋白与脱氧血红蛋白的相对含量, 进而可以计算出血氧饱和度信息, 进而从光声影像中区分出动脉和静脉系统<sup>[21]</sup>. 由于血红蛋白是最主要的氧载体, 它与生物体的新陈代谢过程密切相关, 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, 这对研究肿瘤<sup>[26]</sup>, 脑功能<sup>[27]</sup>及皮肤疾病<sup>[28]</sup>, 有着重要的医学意义.

黏弹参量成像. 光声成像也可以无损地检测生物组织的黏弹特性. 采用幅度调制的连续激光照射生物样本, 其激发的光声信号强度正比于光吸收系数, 而光声信号相位则与组织的黏弹参数有关, 分别通过分析光声信号的强度和相位可以同时获取被成像区域相对光吸收系数和黏弹参数<sup>[29,30]</sup>. 如图 3 所示<sup>[30]</sup>, 光声成像可以同时反映样本的光学吸收特性和黏弹特性. 相对于光吸收特性, 组织的黏弹特性从组织力学的角度反映了组织的生理功能特性, 如血液等体液的黏稠度、肿瘤组织的硬度, 因此, 通过光声成像同时获取组织的光学参量和生物力学参数, 可以为组织病变提供更加可靠的特异性成像, 从而为诸如肿瘤诊断、心血管疾病的早期预防等生物医学检测提供更为可靠的影像学信息.

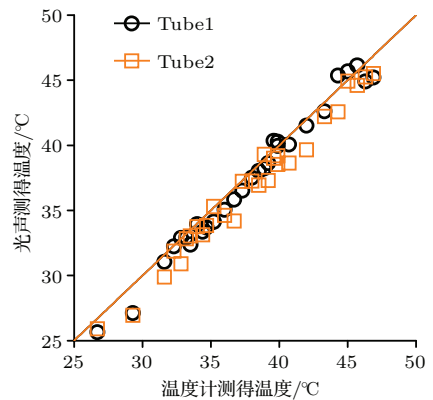


图 4 采用光声方法测量深层组织的绝对温度<sup>[32]</sup> 光声方法测得的绝对温度与温度计测量结果一致

Fig. 4. Photoacoustic measurement of absolute temperature in deep tissue<sup>[32]</sup>. Absolute temperatures measured at the top and bottom tubes as a function of the thermometer readings.

温度参量成像. 光声成像还可以灵敏地反映组织中的温度分布. 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. 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 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°, Grüneisen 系数的增大会导致初始光声声压升高大约 5%, 利用光声成像对温度进行检测, 灵敏度已经可以达到 0.16°C<sup>[31-33]</sup>. 如图 4 所示<sup>[32]</sup>, 采用光声成像的方法可以非侵入地准确测得组织中的绝对温度值.

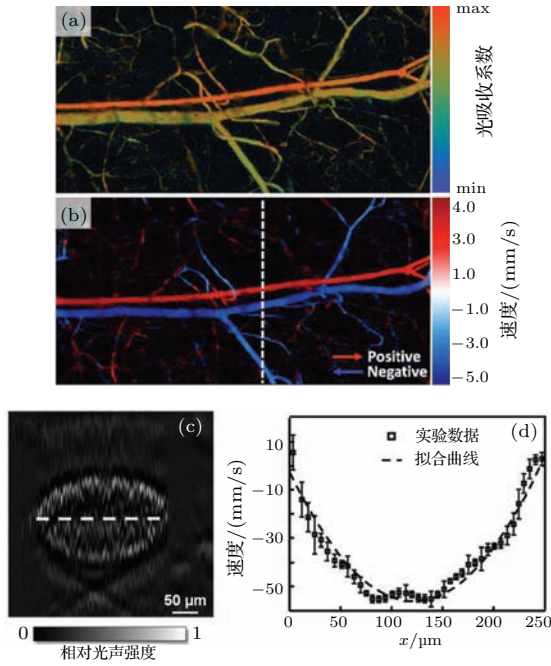


图5 光声速度成像 [34,35] (a) 血管网络的光声幅度图像 [34]; (b) 血管网络的光声多普勒速度成像 [34]; (c) 实验所用微管的界面影像 [35]; (d) 微管中沿  $x$  轴, 即图 (c) 中虚线的流速分布 [35]

Fig. 5. Flow velocity measurement based on PAI system [34–35]. (a) Optical absorption image of blood flow in a mouse ear [34]; (b) velocity image of (a) [34]; (c) cross-sectional image of the microtube [35]; (d) flow velocity profile along the  $x$  axis highlighted by the dashed-line in panel (c) [35].

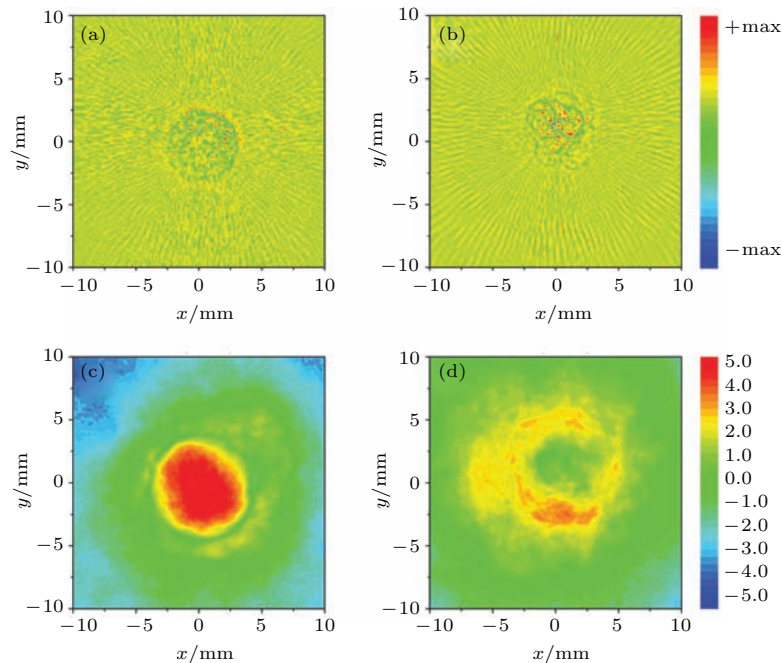


图6 频谱参数光声成像 [39] (a), (b) 含  $49\ \mu\text{m}$  颗粒和含  $199\ \mu\text{m}$  颗粒样品的光声幅度图像; (c), (d) 含  $49\ \mu\text{m}$  颗粒和含  $199\ \mu\text{m}$  颗粒样品的光声频谱图像

Fig. 6. PAI based on spectral parameter [39]. (a) and (b), Optical absorption images of phantoms containing  $49\ \mu\text{m}$  and  $199\ \mu\text{m}$  microspheres, respectively; (c) and (d) PA spectral parameter images corresponding to (a) and (b), respectively.

速度参量成像. 光声成像还可以利用光声多普勒效应或者通过对光声信号进行相关性分析来获取组织中的血流速度分布信息. 光声源的运动会导致光声信号的频率偏移, 即所谓的光声多普勒效应. 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精细成像 [34]. 如图 5 (a), (b) 所示, 利用光声多普勒效应测量获得了毛细血管中的血流速度分布图像 [34]. 此外, 通过分析运动目标产生的各帧光声信号的相关性可以推测出低速流体的速度信息, 图 5 (c), (d) 是采用光声成像测量获得的毛细管中的流体的绝对速度分布 [35].

声学功率谱参量成像. 利用光声信号的声学功率谱参数作为成像参数, 光声成像还可以同时揭示组织的亚波长微结构特性. 光声信号的声学功率谱特性与细胞形态 [36,37] 以及细胞分布聚集特性密切相关 [38], 因此, 利用光声信号的声学功率谱特性可以用来快速量化单个红细胞的形态特性 [36]、鉴别癌细胞 [37]、以及监测早期血栓的形成 [38]. 进一步的理论分析和系统的实验研究表明, 对一个窄带低频光声成像系统获得的光声信号进行频谱分析, 并利用频谱斜率作为成像参数, 可以有效地对组织深处亚波长尺寸微结构进行定征 [39,40], 如图 6 所示 [39]. 光声功率谱斜率与组织内微结构的尺寸存

在确定性对应关系, 因此采用功率谱匹配法可对浑浊媒质中随机分布的微结构实现定量分析<sup>[41]</sup>, 如图7所示<sup>[41]</sup>. 由于微米量级的微结构在生物组织中普遍存在, 例如黑素瘤, 微钙化斑点, 红细胞等等, 因此, 光声信号的频谱参数成像可在组织微结构特性层面为相关的医学诊断提供有价值的生理信息.

物化谱参量成像. 将光声信号的光学吸收谱分析和声学功率谱分析有机结合起来, 可以更加有效地对组织的物理化学特性进行研究, 这种分析方法称为物化谱 (physio-chemical spectrum) 分析<sup>[42]</sup>. 这种分析方法, 采用一系列不同波长的激光脉冲对生物组织进行照射, 得到一个携带组织化学成分信息的一维光吸收谱; 随后, 对每一个波长激发的光声信号的声学功率谱进行分析, 可以得到一个携带组织微结构信息的一维功率谱; 最后, 将两者在一个二维参数平面中结合起来, 便得到了二维的物理化学谱, 如图8所示<sup>[42]</sup>. 物化谱同时展现了组织的化学成分特性和微结构特性. 光声物化谱

可为每种不同类型的生物组织贴上一个特异化的标签, 从而可以更加准确地检查组织的生理病理变化, 如脂肪肝筛查, 肝脏纤维化检测等等<sup>[42]</sup>.

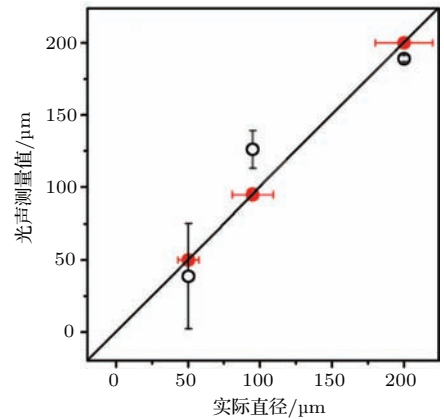


图7 光声频谱成像定量测量亚波长颗粒直径<sup>[41]</sup> (空心圆圈: 测量值; 实心圆点: 真实值)

Fig. 7. PA power spectrum measured subwavelength particle diameters (empty circles) against actual diameters (solid circles)<sup>[41]</sup>.

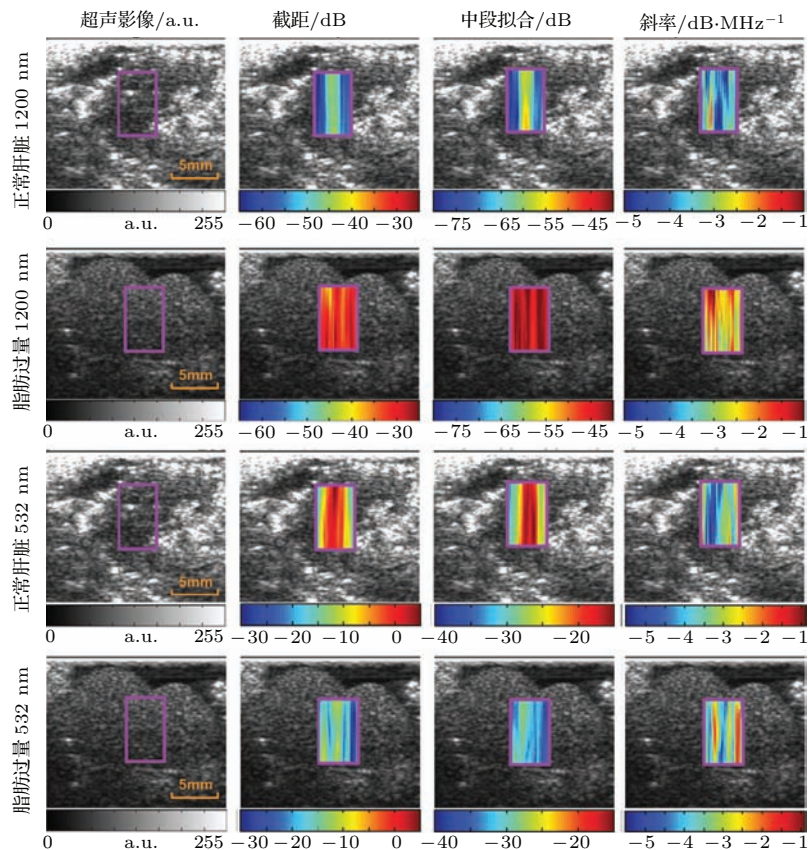


图8 光声物化谱成像. 使用 1200 nm 和 532 nm 激光分别对正常肝脏和脂肪过量肝脏进行照射得到的光声信号频谱分析图, 分析参量依次为截距、中段拟合、斜率, 从图中可见正常肝脏和脂肪过量肝脏的频谱图存在明显差异<sup>[42]</sup>

Fig. 8. Pixelwise parameters (intercept, midband fit, and slope) of typical sample specimen (fatty and normal livers) at 1200 nm and 532 nm. At 1200 nm, normal liver shows lower intercept, midband-fit, and slope values compared with fatty liver. At 532 nm, normal liver shows higher intercept and midband-fit values but lower slope values compared with fatty liver<sup>[42]</sup>.

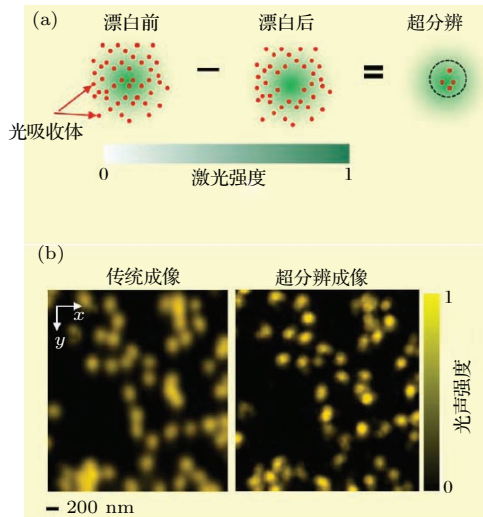


图9 基于光漂白效应的光声超分辨成像 (a) 成像基本原理: 第一次激光照射对照射区域中心的漂白效果强于照射区域的边缘, 致使第二次激光照射产生的光声效应主要来自边缘区域的光吸收体, 对两次照射得到的信号做差分处理, 可得到一个小于光照射面积的等效激发区域, 从而实现超分辨; (b) 金纳米颗粒的传统光声图像与超分辨光声图像对比<sup>[45]</sup>

Fig. 9. PA super-resolution imaging based on photobleaching. (a) Super resolution PA microscopy based on the photobleaching rate dependence on the local excitation intensity. The first excitation bleaches the center part of the illuminated region more than the periphery, leaving an imprint in the sample. The differential signal between the before- (left panel) and after-bleaching (middle panel) images results in a smaller effective excitation size and thus a resolution enhancement, as shown by the dashed circle in the right panel; (b) super resolution imaging of gold nanoparticles with enhanced lateral resolution of 80 nm<sup>[45]</sup>.

超分辨成像. 光声成像可以为我们提供毫米至纳米量级的空间分辨率, 同时具备1—50 mm的成像深度, 可以满足多种尺度的成像需求. 但是, 如何将分辨率突破光衍射极限, 一直是研究的难点和重点. 近年来, 人们在这一领域取得一系列进展. 一种方法是借助于显影剂: 借助金纳米颗粒的吸附作用, 使用532 nm光源的光声显微镜获得了230 nm的成像分辨率<sup>[43]</sup>; 基于纳米泡沫对非线性光声信号的放大作用, 使用532 nm光源的光声显微镜获得了100 nm的成像分辨率<sup>[44]</sup>. 另一种方法是基于光漂白效应的光声超分辨成像方案: 在光声信号的激发过程中采用双脉冲激发, 由于第一次脉冲的漂白作用, 第二次照射在同一区域的光脉冲激发的光声信号被偏置, 将两次脉冲激发的光声信号做差分处理后, 得到的信号主要来自被照区域的中心附近, 由于这一方法无需额外的造影剂, 因此

可以这样说, 它实现了非侵入式的超分辨成像, 如图9所示<sup>[45]</sup>.

## 4 展 望

光声成像既具有声学方法对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. 光声成像能够同时从生物组织的生化成分、组织力学特性、血液流速分布、温度分布参数、微结构特性等多个方面提供有关生物系统的解剖、功能、代谢、分子、基因等多维度的丰富信息; 同时, 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、纳米量级的空间分辨率甚至可以实现突破衍射极限的超分辨成像, 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. 因此, 光声成像顺应了生物医学成像领域从宏观成像向微观成像、从结构成像向功能成像、从定性成像向定量成像、从单一参量成像向多参量成像的发展趋势, 它满足了生物医学领域对宏观形态学、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.

光声成像目前仍有一些局限性急需突破, 尤其是涉及到的一些重要声学难题:

首先, 光声成像的理论基础是建立在生物组织具有相对均匀的声学特性这一重要前提条件之下, 这也决定了光声成像主要适用于光学特性不均匀, 而声学特性相对均匀的生物组织<sup>[9]</sup>. 但是, 实际的生物组织总是具有非常复杂且非均匀的声学特性分布. 首先, 生物组织中普遍存在的骨骼、空穴等具有极大或者极小的声阻抗, 它们与软组织之间存在严重的声阻抗失配, 这会导致声传播强烈的散射、反射; 其次, 即使是不同的软组织, 其声学特性也存在着一定差异, 比如脂肪组织的声速约为1440 m/s, 而肌肉组织的声速约为1540 m/s. 因此, 对于具有非均匀声学特性的生物组织, 声速分布的不均匀会导致图像重构时光声信号传播距离的计算存在误差; 强烈的声散射会导致光声信号波形畸变甚至屏蔽掉部分直达光声信号; 组织的随机散射特性还会导致斑点噪声增强. 总之, 生物组织非均匀的声学特性会导致光声图像的畸变、位置偏差、对比度降低、甚至完全无法获得可辨识的影像. 因此, 生物组织中普遍存在的非均匀声学特性不仅可



能严重降低光声成像的图像质量,更极大地限制了光声成像在生物医学领域的应用范围.人们提出一系列的成像方案来解决这一难题,例如,将超声CT和光声成像相结合克服声速不均匀导致的图像质量下降<sup>[46]</sup>,利用统计算法<sup>[47]</sup>、相干系数优化<sup>[48]</sup>、全波迭代重构算法<sup>[49]</sup>、以及基于光声信号内在相关性的图像重构算法<sup>[50]</sup>,有效地提高了声速不均匀组织的光声成像精度.此外,时间反转<sup>[16,17]</sup>、虚拟换能器等<sup>[51]</sup>方法被用来改善有限视角以及散射环境中的光声成像质量.然而,上述方法或者需要知道组织声学特性的先验信息、或者只适用于一些较为简单的声学特性不均匀情况,如弱散射、单次散射等.因此声学特性不均匀组织的光声成像仍然有很多问题有待解决,克服声学特性不均匀性对光声成像的影响,将极大地拓展光声成像的应用范围.

其次,目前的光声成像深度已经可达50—60 mm,这一成像深度已经能满足小动物全身成像甚至部分临床医学成像的需求.但是对更深层组织的成像,光声成像仍有其局限性,人们已经从多个方面做出了卓有成效的工作,例如,通过利用超短微波脉冲提高光声激发效率<sup>[6]</sup>,有效地提高了光声成像的成像深度和空间分辨率.从声学角度而言,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,因此,高性能超声换能器的研制也是提高光声成像成像深度、空间分辨率、图像质量的另一有效途径.光声成像所需超声换能器的高性能主要体现在如下三个方面:一方面是要求换能器具有高灵敏度,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光声信号的频率和带宽,因此宽带高频超声换能器能够提供更丰富的影像细节.其三,针对光声成像系统自身特点的超声换能器匹配层优化设计是提高光声信号探测效率、提高成像分辨率、扩展成像区域的另一关键因素.

我们可以期待,在不久的将来,随着光声成像理论和成像系统的进一步完善,光声成像凭借其不可替代的优越性,将在从基础生命科学到临床医学等诸多领域都具有广阔的应用前景.同时,我们也可以期望,光声成像在临床实践中,可以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众多环节提供有价值的影像参考,从而为改善人类的健康水平、提高生活质量做出重要贡献.

## 参考文献

- [1] Wang L V, Hu S 2012 *Science* **335** 1458
- [2] Zeng Z P, Xie W M, Zhang J Y, Li L, Chen S Q, Li Z F, Li H 2012 *Acta Phys. Sin.* **61** 097801 (in Chinese) [曾志平, 谢文明, 张建英, 李莉, 陈树强, 李志芳, 李晖 2012 物理学报 **61** 097801]
- [3] Chen B Z, Yi H, Yang J G, Chi Z H, Rong J, Hu B, Jiang H B 2014 *Acta Phys. Sin.* **63** 084204 (in Chinese) [陈炳章, 易航, 杨金戈, 迟子惠, 荣健胡兵, 蒋华北 2014 物理学报 **63** 084204]
- [4] Wang L V 2009 *Nat. Photonics* **3** 503
- [5] Li C, Wang L V 2009 *Phys. Med. Biol.* **54** R59
- [6] Lou C, Yang S, Ji Z, Chen Q, Xing D 2012 *Phys. Rev. Lett.* **109** 218101
- [7] Culver J P, Ntziachristos V, Holboke M J, Yodh A G 2001 *Opt. Lett.* **26** 701
- [8] Savage N 2013 *Nature* **502** S90
- [9] Xu M, Wang L V 2006 *Rev. Sci. Instrum.* **77** 041101
- [10] Calasso I G, Craig W, Diebold G J 2001 *Phys. Rev. Lett.* **86** 3550
- [11] Diebold G J, Khan M I, Park S M 1990 *Science* **250** 101
- [12] Wang X D, Pang Y J, Ku G, Xie X Y, Stoica G, Wang L V 2003 *Nat. Biotechnol.* **21** 803
- [13] Xu M H, Wang L V 2005 *Phys. Rev. E* **71** 016706
- [14] Haltmeier M, Scherzer O, Burgholzer P, Nuster R, Paltauf G 2007 *Math. Mod. Meth. Appl. S* **17** 635
- [15] Köstli K P, Beard P C 2003 *Appl. Optics* **42** 1899
- [16] Wu D, Tao C, Liu X J 2013 *Opt. Express* **21** 18061
- [17] Wu D, Tao C, Liu X J 2011 *J. Appl. Phys.* **109** 084702
- [18] Zhang H F, Maslov K, Stoica G, Wang L V 2006 *Nat. Biotechnol.* **24** 848
- [19] Yang J M, Favazza C, Chen R M, Yao J J, Cai X, Maslov K, Zhou Q F, Shung K K, Wang L V 2012 *Nat. Med.* **18** 1297
- [20] Yao D K, Maslov K, Shung K K, Zhou Q, Wang L V 2010 *Opt. Lett.* **35** 4139
- [21] Hu S, Maslov K, Wang L V 2011 *Opt. Lett.* **36** 1134
- [22] Xu Z, Zhu Q, Wang L V 2011 *J. Biomed. Opt.* **16** 066020
- [23] Xi L, Grobmyer S R, Wu L, Chen R M, Zhou G Y, Gutwein L G, Sun J J, Liao W J, Zhou Q F, Xie H K, Jiang H B 2012 *Opt. Express* **20** 8726
- [24] Wu N, Ye S H, Ren Q S, Li C H 2014 *Opt. Lett.* **39** 2451
- [25] Song W, Zheng W, Liu R M, Lin R Q, Huang H T, Gong X J, Yang S S, Zhang R, Song L 2014 *Biomed. Opt. Express* **5** 4235
- [26] Huang G J, Si Z, Yang S H, Li C, Xing D 2012 *J. Mater. Chem.* **22** 22575
- [27] Ku G, Wang X D, Xie X Y, Stoica G, Wang L V 2005 *Appl. Optics* **44** 770
- [28] Favazza C P, Cornelius L A, Wang L V 2011 *J. Biomed. Opt.* **16** 026004
- [29] Gao G D, Yang S H, Xing D 2011 *Opt. Lett.* **36** 3341

- [30] Zhao Y, Yang S H, Chen C G, Xing D 2014 *Opt. Lett.* **39** 2565
- [31] Sethuraman S, Aglyamov S R, Smalling R W, Emelianov S Y 2008 *Ultrasound Med. Biol.* **34** 299
- [32] Yao J J, Ke H X, Tai S, Zhou Y, Wang L V 2013 *Opt. Lett.* **38** 5228
- [33] Wang B, Emelianov S 2011 *Biomed. Opt. Express* **2** 3072
- [34] Yao J J, Maslov K, Shi Y F, Taber L, Wang L V 2010 *Opt. Lett.* **35** 1419
- [35] Song W, Liu W Z, Zhang H F 2013 *Appl. Phys. Lett.* **102** 203501
- [36] Strohm E M, Berndt E S L, Kolios M C 2013 *Biophys. J.* **105** 59
- [37] Kumon R E, Deng C X, Wang X 2011 *Ultrasound Med. Biol.* **37** 834
- [38] Saha R K, Kolios M C 2011 *J. Acoust. Soc. Am.* **129** 2935
- [39] Yang Y Q, Wang S H, Tao C, Wang X D, Liu X J 2012 *Appl. Phys. Lett.* **101** 034105
- [40] Xu G, Dar I A, Tao C, Liu X J, Deng C X, Wang X D 2012 *Appl. Phys. Lett.* **101** 221102
- [41] Wang S H, Tao C, Wang X D, Liu X J 2013 *Appl. Phys. Lett.* **102** 114102
- [42] Xu G, Meng Z X, Lin J D, Yuan J, Carson P L, Joshi B, Wang X D 2014 *Radiology* **271** 248
- [43] Rao B, Maslov K, Danielli A, Chen R M, Shung K K, Zhou Q F, Wang L V 2011 *Opt. Lett.* **36** 1137
- [44] Nedosekin D A, Galanzha E I, Dervishi E, Biris A S, Zharov V P 2014 *Small* 10135
- [45] Yao J Y, Wang L D, Li C Y, Zhang C, Wang L V 2014 *Phys. Rev. Lett.* **112** 014302
- [46] Jin X, Wang L V 2006 *Phys. Med. Biol.* **51** 6437
- [47] Jose J, Willeminck R G H, Steenbergen W, Slump C H, Leeuwen T G, Manohar S 2012 *Med. Phys.* **39** 7262
- [48] Yoon C H, Kang J, Han S H, Yoo Y M, Song T K, Chang J H 2012 *Opt. Express* **20** 3082
- [49] Huang C, Wang K, Nie L M, Wang L V 2013 *IEEE T. Med. Imaging* **32** 1097
- [50] Zhang C, Wang Y Y 2008 *Phys. Med. Biol.* **53** 4971
- [51] Wu D, Wang X D, Tao C, Liu X J 2011 *Appl. Phys. Lett.* **99** 244102

SPECIAL ISSUE—Celebrating 100 anniversary of physical science in Nanjing University

# Multi-parameter photoacoustic imaging and its application in biomedicine\*

Yin Jie Tao Chao<sup>†</sup> Liu Xiao-Jun<sup>‡</sup>

(MOE Key Laboratory of Modern Acoustics, Institute of Acoustics, Physical School, Nanjing University, Nanjing 210093, China)

(Received 5 January 2015; revised manuscript received 2 March 2015)

## Abstract

Photoacoustic imaging is a hybrid imaging technique based on the photoacoustic effect. As a non-invasive and non-ionizing modality, photoacoustic imaging takes the both merits of the conventional acoustic imaging and optical imaging. Firstly, the contrast of photoacoustic imaging primarily depends on the optical absorption. The unique optical spectra of atoms and molecules makes optical methods to be a widely used modality to probe the molecular and chemical information of biological tissue. Therefore, photoacoustic imaging has its inherent advantage in high-contrast functional and physiological imaging of biological tissue, as well as the optical imaging method. Secondly, photoacoustic imaging has the high spatial resolution in deep tissue in comparison with the pure optical imaging method. Since the strongly optical scattering in biological tissue, pure optical imaging method is difficult to obtain the high-resolution image in the tissue deeper than  $\sim 1$  mm. Whereas, acoustic wave suffers much less from scattering than optical wave, the acoustic scattering coefficient is about 2–3 orders of magnitude less than the optical scattering coefficient. Photoacoustic imaging can achieve a fine resolution in deep tissue, which equivalent to  $1/200$  of the imaging depth. Thirdly, non-ionizing radiation used for photoacoustic imaging is much safer than X-ray. Moreover, the low-temperature rises make photoacoustic imaging be safely used in live tissue. A laser-induced temperature rise of 1 mK yields an initial pressure of  $\sim 800$  Pa in soft tissue. Such a sound pressure level has reached the sensitivities of typical ultrasonic transducers. Fourthly, photoacoustic imaging has the ability of extracting multiple contrasts, including biochemical parameter, biomechanical parameter, blood velocity distribution, tissue temperature, and microstructure information. Photoacoustic imaging can capture more specific and reliable information about the tissue structure, function, metabolism, molecule, and gene. As a result, photoacoustic imaging has become one of the fastest growing biomedical imaging techniques in the past decade.

In this review, we will explain photoacoustic effect and the principle of photoacoustic imaging. Then, we introduce the two classical photoacoustic imaging schemes, including photoacoustic tomography and photoacoustic microscopy. Their main specifications, such as resolution, are also presents. We review the ability of photoacoustic imaging in extracting multiple contrasts and discuss their biomedicine applications. In addition, we also introduce the remarkable breakthroughs in super-resolution photoacoustic imaging. Finally, we look the further development and the limitations of photoacoustic imaging.

**Keywords:** photoacoustic, tomography, microscopy, multi-parameter

**PACS:** 81.70.Cv, 43.35.+d

**DOI:** [10.7498/aps.64.098102](https://doi.org/10.7498/aps.64.098102)

\* Project supported by the National Basic Research Program of China (Grant No. 2012CB921504), the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 11422439, 11274171, 11274167), and SRFDP (Grant No. 20120091110001).

<sup>†</sup> Corresponding author. E-mail: [taochao@nju.edu.cn](mailto:taochao@nju.edu.cn);

<sup>‡</sup> Corresponding author. E-mail: [liuxiaojun@nju.edu.cn](mailto:liuxiaojun@nju.edu.cn)