

# 生物组织光声成像技术综述

陶超<sup>1</sup> 殷杰<sup>1,2</sup> 刘晓峻<sup>1</sup>

(1. 南京大学声学研究所, 南京, 210093; 2. 南京化工职业技术学院自动控制系, 南京, 210048)

**摘要:** 光声成像是一种低功率、非电离的成像方式, 既具有声学方法对深层组织成像分辨率高的优点, 又具有光学方法在功能成像、分子成像方面具有高对比度的优势。本文回顾了近年来, 光声成像技术在生物医学领域的研究进展, 介绍了光声成像的基本成像原理。以此为基础, 本文介绍了光声成像的两种主要成像方案: 光声断层成像和光声显微镜, 并且讨论了光声成像在获取生物组织化学成分信息和微结构信息方面的优越性; 最后, 本文对光声成像技术的优点和应用前景进行了总结。

**关键词:** 光声成像; 光声断层; 光声显微镜; 化学成分; 微结构

**中图分类号:** O429      **文献标志码:** A

## Photoacoustic Imaging: A Powerful Tool for Capturing Chemical Information in Tissue

Tao Chao<sup>1</sup>, Yin Jie<sup>1,2</sup>, Liu Xiaojun<sup>1</sup>

(1. Institute of Acoustics, Nanjing University, Nanjing, 210093, China; 2. Department of Automation, Nanjing College of Chemical Technology, Nanjing, 210048, China)

**Abstract:** Photoacoustic imaging (PAI) is a state of art biomedicine imaging technique in the 21st century, for it inherits the high resolution of ultrasonography in deep tissue and the ability of optical imaging in biochemical information detection simultaneously. The recent progresses of PAI in biomedicine are reviewed. The basic principles and two major implementations of PAI, photoacoustic tomography and photoacoustic microscopy are introduced. Then the capability of multi-wavelength PAI in evaluating chemical components in tissues, and the feasibility of PA spectral analyses in evaluating histological microstructures in biological tissue are demonstrated, at the same time, several analysis methods and clinical applications of PAI in biomedical imaging are discussed. Finally, the advantages and potential applications of PAI in biology and medicine are summarized.

**Key words:** photoacoustic imaging; tomography; microscopy; chemical composition; microstructure

## 引 言

生物组织的化学成分, 如: DNA/RNA、水、脂肪、黑色素、血色素等, 经常携带着有关生物组织的重要生理信息, 这些信息既可以反映生物体的生理结构特征, 也可以反映有关生命过程的新陈代谢、分子

成分以及基因特性等重要的功能信息。生物组织化学及微结构信息的检测和分析是人们认识生命体生理、病理过程的重要途径;同时,在临床医学领域,生物组织化学及微结构信息的检测和分析也可以为各种疾病的早期诊断、病情分期以及疗效评估等提供重要依据。因此,如何非侵入地获取活体组织中的这些化学和微结构信息,一直是生物医学领域关注的热点课题<sup>[1-2]</sup>。

光学检测方法可以有效地获取材料的化学成分信息,这是因为各种原子和分子都有其独特的光谱特性。基于这一原理,人们发明了光谱分析法,并广泛地将其应用于天文学<sup>[3]</sup>、分析化学<sup>[4]</sup>以及材料科学<sup>[5]</sup>等诸多领域。得益于光学检测的优点,光学相干层析成像<sup>[6]</sup>、共焦激光扫描显微镜<sup>[7]</sup>以及双光子显微镜<sup>[8]</sup>等光学成像技术和设备已在生物医学领域取得了一系列令人瞩目的成就。然而,生物组织对于紫外到近红外波段的光波均是强散射媒质,光波在其中传播的平均自由程仅约为 1 mm,当超出这个极限值以后,强烈的光学散射将严重地干扰光波的传播路径,致使其无法有效聚焦<sup>[9-12]</sup>。由于这一限制,光学成像方法通常只能应用于浅层成像,当成像深度超过 1 mm 以后,光学成像的空间分辨率会严重下降,大约仅为成像深度的 1/3<sup>[13]</sup>。因此,纯光学成像方法难以满足对深层组织非侵入原位成像的客观要求。

声学检测方法可以有效地获取深层组织的高空间分辨率图像。这是因为在相同的传播距离下,声波的散射强度要比光波小两到三个数量级<sup>[14]</sup>,故相比于光波,声波可以在生物组织,尤其是软组织中低散射地长距离传播。因此,在对深层组织进行成像时,声学方法可以获得很好的空间分辨率,分辨率约为成像深度的 1/200<sup>[9]</sup>。然而,声波是一种机械波,它能够有效地获得组织的力学参数,但并非其化学特性。例如,B 超成像是利用组织的声阻抗作为其成像参数,声阻抗反映的是生物组织的相对硬度和相对密度信息。两种化学成分截然不同的生物组织也可能具有同样的声阻抗,因此声阻抗与生物组织化学特性的关联并不显著,以致超声成像的对比度不高。因而,超声成像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。

光声成像是基于光声效应的一种新型复合成像技术。它有效地综合了声学方法对深层组织成像分辨率高的优点,以及光学成像在获取组织化学分子信息方面的优势<sup>[9-14]</sup>。当激光或微波<sup>[15]</sup>照射物质时,被照射区域及临近区域会吸收电磁波能量并将其转换为热能,进而由于热胀冷缩而产生应力或压力的变换,激发并传播声波,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,其强度和相位不仅取决于光源,更取决于被照射物质的光吸收系数的空间分布,以及被照物质的光学、热学、弹性等特性。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。

光声成像兼具声学成像和光学成像两者的优点。首先,光声成像利用生物组织的光吸收参数作为成像参数,光吸收参数与生物组织的化学成分密切相关,因此,光声成像可以获得组织的化学成分信息,进而灵敏地反映组织的功能信息;其次,光声信号作为超声波,其在组织中传播的低散射特性使得光声成像可以在深层组织中获得良好的空间分辨率;最后,在生物组织中,纳秒脉冲激光照射导致的每 1 mK 温升,就会产生大约 800 Pa 的初始声压的增加,这一初始声压已经达到了目前绝大多数超声换能器的本底噪声,这就意味着只需要很低的电磁能量密度,就可以获得高信噪比的光声信号,因此,相比 X 光成像等电离辐射,光声成像对人体更加安全。基于这些因素,光声成像在生物医学领域表现出广泛的潜在应用价值,它可以给人们提供关于生物组织的结构、代谢、功能、分子对比、血液动力学以及基因表达等多维度的信息<sup>[9-15]</sup>。

本文首先介绍了光声成像的基本原理及两种主要成像方案:光声断层成像系统和光声显微镜;其次,讨论了如何从光声信号中提取生物组织的化学信息及微结构特性,以及光声成像在生物医学领域的潜在应用;最后,本文总结了光声成像在生物医学领域的优越性,并对其未来的发展进行了展望。

## 1 基本原理及实现

当脉冲激光或调制激光照射生物组织时,由于生物组织对光波的强散射特性,激光虽不能精确地聚焦在组织深处,但电磁波能量可以有效地穿透生物组织 50~60 mm。生物组织中的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<sup>[16-18]</sup>

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

式中: $p(r,t)$ 代表在空间位置 $r$ 处、时间 $t$ 时的声压; $c$ 为声速; $\tau(t)$ 为激光脉冲的时间包络; $p_0(r)$ 为光声效应产生的初始声压分布,其正比于 Grüneisen 系数  $\Gamma(r)$ 和光吸收系数  $A(r)$ ,即  $p_0(r) = \Gamma(r)A(r)$ 。

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信息。通过相位延迟,可以计算出光声信号从声源到换能器的传播时间,如果声速是已知的,则可以计算出声源在空间上的位置;根据接收到的信号幅值,可以反推出声源的初始声压,从而可以得到声源处生物组织光吸收系数的相对大小。利用这两方面的信息,人们可以重构出生物组织的断层或 3D 图像。由于生物组织的光吸收系数与其化学成分密切相关,同时声波是搭载这些光学吸收信息的载体,因此,光声成像可以让人们“听到”生物组织内的化学信息。

光声成像有两种具体的实现方案:一种是光声断层成像(Photoacoustic tomography, PAT);另一种是光声显微镜(Photoacoustic microscopy, PAM)。典型的光声断层成像系统如图 1(a)所示<sup>[10]</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换能器接收光声信号,随后通过求解光声传播逆问题来重构光声图像。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>[19]</sup>、拉东变换<sup>[20]</sup>以及傅里叶变换算法<sup>[21]</sup>等。

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  $R_L = 0.71 c / (NA_c f_0)$ ,其中  $c$  为声速; $f_0$  为换能器的中心频率; $NA_c$  为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(近似与  $f_0$  成正比)<sup>[9]</sup>。光声断层成像的成像深度主要受制于声波的频率衰减特性。近年来,光声断层成像系统已经被广泛地应用于小动物全身成像<sup>[22-24]</sup>、脑部成像<sup>[25-26]</sup>以及乳房成像等诸多领域<sup>[27]</sup>。

不同于光声断层成像系统,光声显微镜采用聚焦激光激发光声信号或者使用球聚焦换能器捕捉光声信号,还有既采用聚焦激光激发信号又采用聚焦换能器捕获信号,典型的光声显微镜如图 1(b)所示<sup>[28]</sup>。光声显微镜采用了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。光声显微镜又可以细分为两种类型,即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)。当光学聚焦性能优于声学聚焦性能时,即聚焦激光焦斑小于聚焦超声焦斑大小时,该光声显微镜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。

OR-PAM 使用聚焦激光激发光声信号,聚焦或非聚焦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<sup>[29]</sup>。OR-PAM 的轴向分辨率由超声换能器的带宽  $\Delta f$  决定,即  $0.88 c / \Delta f$ <sup>[14]</sup>;当成像深度小于衍射极限时(约为 1 mm),光学焦点更小,OR-PAM 的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  $0.51\lambda_{opt}/NA$ 。AR-PAM 的声学聚焦性能优于光学聚焦,其轴向分辨率依然由  $0.88 c / \Delta f$  确定,侧向分辨率则取决于  $0.71 cl / (f_0 \cdot NA_c / 2)$ 。其中  $NA_c$  为超声换能器的数值孔径; $l$  为超声换能器焦距<sup>[14]</sup>。

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化光声显微镜,如图 1(c)所示<sup>[30]</sup>。与目前临床医学中使用的各种内窥镜相比,PAE 除能提供相同的空间

分辨率外,还能提供相关的功能性信息。因此,近年来光声内窥镜得到了极大的关注,并广泛应用于对内部器官的检查,例如食道和肠道<sup>[30-31]</sup>。

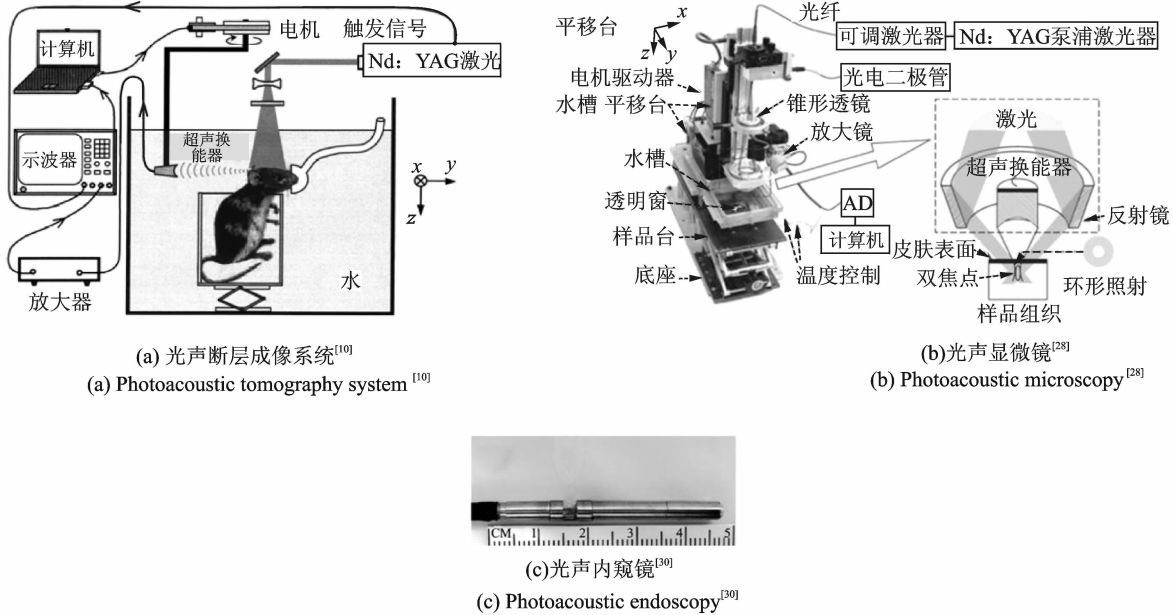


图1 几种常见光声成像系统

Fig. 1 Typical implements of photoacoustic imaging system

## 2 光声图像中的化学信息和微结构信息

组织中的每种化学成分都对应着特定的光吸收特性,因此,通过对激发电磁波的波长加以选择,光声成像可以提供组织内部的化学成分信息。DNA和RNA对紫外光有着强烈的吸收,因此使用紫外光作为激发光源可以获得细胞核的清晰图像,如图2(a)所示<sup>[32]</sup>。由于癌细胞DNA的复制存在障碍,其细胞核形态与正常细胞核显著不同,因此细胞核形态的光声影像可以为癌症的早期诊断提供有价值的信息<sup>[33-34]</sup>。水和油脂对微波段和近红外段的电磁波有着较强的吸收,使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的水和脂肪分子的异常聚集,由于乳房组织中含有大量的水和脂肪,因此采用这一波段电磁波作为激发源的光声成像系统可以在乳房检查中发挥重要作用,如图2(b)所示<sup>[35]</sup>。钙化组织对750 nm波段电磁波有着较强的光学吸收,同时血液对此波段电磁波的吸收相对较弱,故利用750 nm的激光作为激发光源,可以从血管网络背景中得到清晰的微钙化组织影像,这对于乳腺癌的早期诊断有着极其重要的参考意义,因为乳腺组织微钙化是早期乳腺癌的一项重要诊断标准<sup>[36]</sup>。血红蛋白对可见光频段的电磁波有着强烈的吸收<sup>[10]</sup>,因此,使用可见光作为激发源可以获得血液循环系统的高对比影像,如图2(c)所示,使用532 nm的光声成像系统可以获得小鼠脑部血管的清晰图像<sup>[10]</sup>。

将单波长成像系统扩展到多波长成像系统,光声影像可以提供更加丰富的化学成分信息。血红蛋白具有氧合血红蛋白(HbO<sub>2</sub>)与脱氧血红蛋白(HbR)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组织中某区域进行成像,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,据此可以从光声影像中区分出动脉和静脉系统,如图2(d)所示<sup>[37]</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>[38]</sup>、脑功能<sup>[25]</sup>以及皮肤疾病<sup>[39]</sup>有着重要的医学意义。

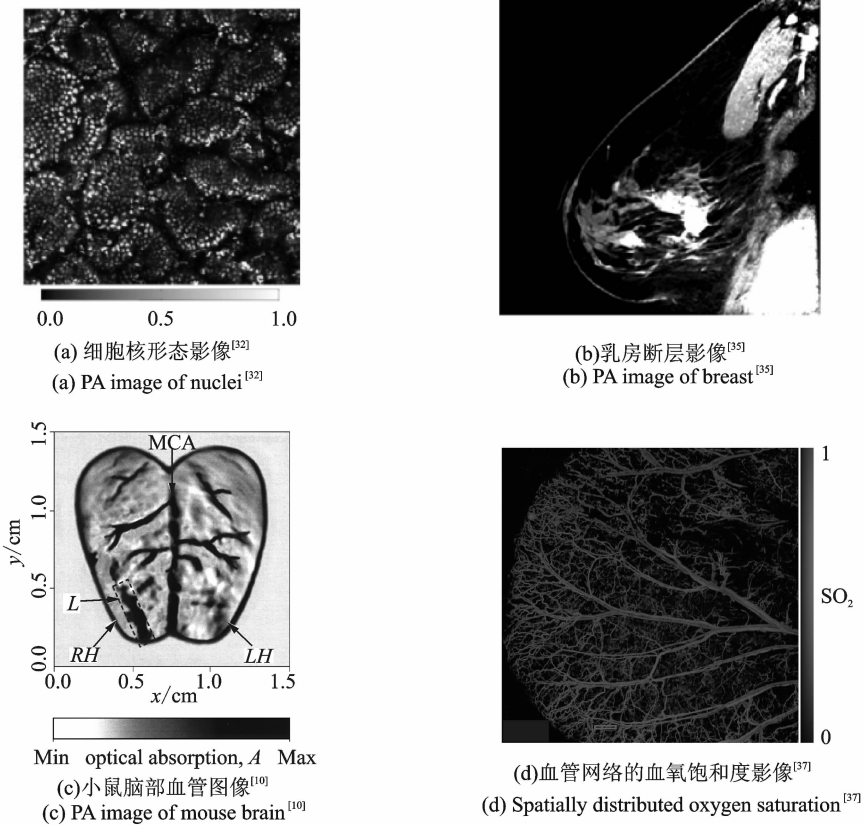


图2 生物组织化学成分信息的光声成像

Fig. 2 Photoacoustic image of biological tissue

在提供组织化学成分信息的同时,光声信号的声学功率谱还可以揭示组织的微结构特性。利用蒙特卡洛算法对来自血红细胞的光声信号进行仿真,结果表明血液光声信号的频谱特性与红细胞聚集程度密切相关<sup>[40]</sup>、光声信号的频谱特性还可以用来快速量化单个红细胞的形态特性<sup>[41]</sup>。另一项研究表明,癌细胞与正常细胞的光声信号具有不同的频谱特性,这使得人们有可能从频谱的角度对癌细胞加以定性鉴别,如图3所示<sup>[42]</sup>。由图3可以看出,超声图像无法有效区分肿瘤与正常组织,而使用光声频谱作为成像参数时,肿瘤和正常组织的光声图像有着显著差异。

理论分析表明,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,如图4所示<sup>[43]</sup>。样本中分别含有尺寸为 $49\ \mu\text{m}$ 和 $199\ \mu\text{m}$ 球形微颗粒吸收体。图4(a,b)为使用时域参数光声成像方式获得的图像;图4(c,d)为使用频谱参数成像方式获得的影像。由图4可见,相比于时域成像方式,光声频谱参数成像可以更加有效地甄别组织微结构的差异。

系统性实验证明,光声信号频谱分析的确是一种对生物样本内亚波长结构进行分析描述的一种有效方法<sup>[44]</sup>。光声信号的频谱斜率与组织内球状微结构的尺寸存在确定性对应关系,以此理论为基础,文献<sup>[45]</sup>提出了采用频谱匹配法对浑浊介质内随机分布的微结构进行定量分析。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、微钙化斑点以及红细胞等,因此,光声信号的频谱成像会在与

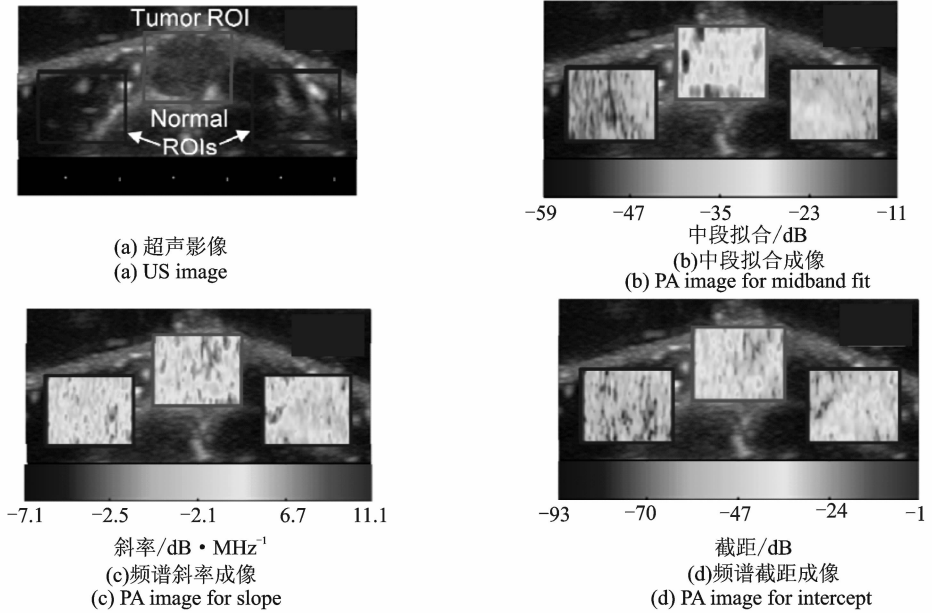


图 3 肿瘤组织频谱参数成像<sup>[42]</sup>

Fig. 3 PA image acquired with photoacoustic spectrum method<sup>[42]</sup>

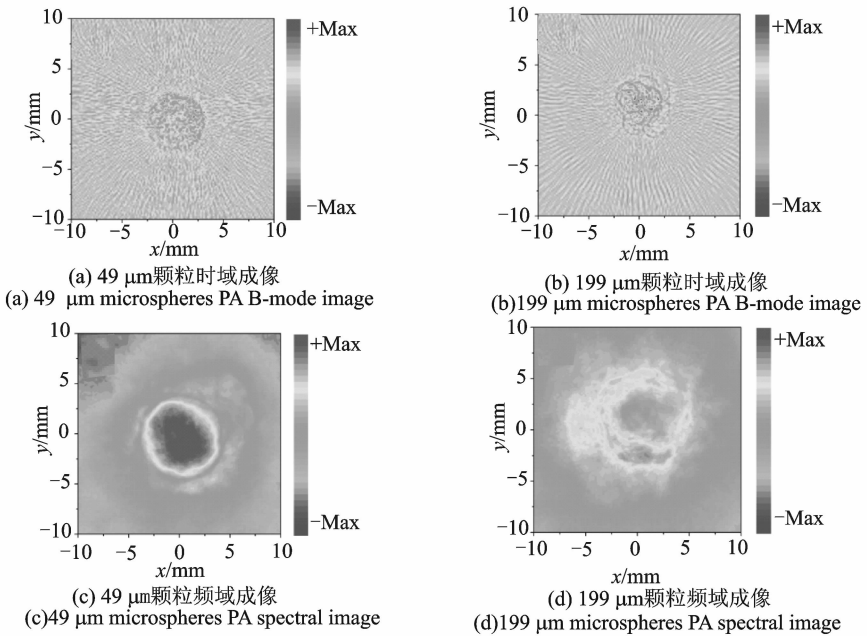


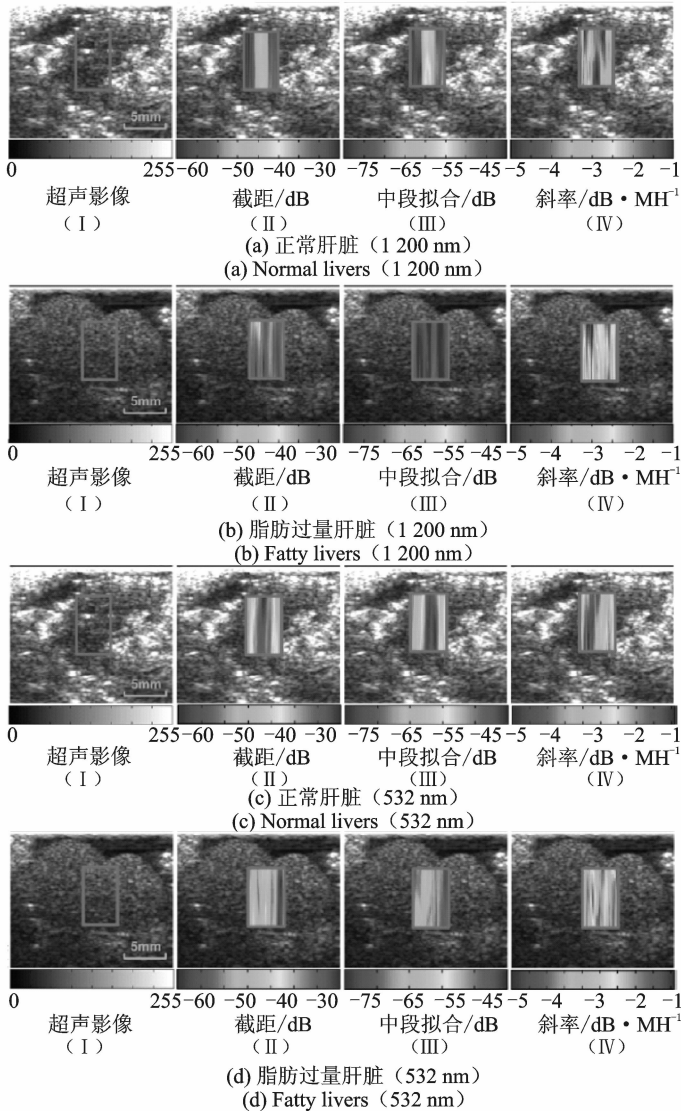
图 4 光声时域参数和频谱参数成像对比<sup>[43]</sup>

Fig. 4 PA B-mode images and PA spectral parameter images of microspheres<sup>[43]</sup>

组织微结构相关的医学诊断中大有作为。

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综合研究,这种分析方法称为“物化谱”(Physio-chemical spectrum)分析<sup>[46]</sup>。首先用一系列

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 1-D 光吸收谱;随后,对每一个波长对应的光声信号进行频谱分析,可以得到一个携带组织微结构信息的 1-D 功率谱;最后,将两者在一个平面中结合起来,便得到了 2-D 的物化谱。物化谱同时展现了组织的化学成分特性和微结构特性。动物实验表明正常肝脏和脂肪过量肝脏的物化谱存在明显差异,如图 5 所示<sup>[46]</sup>,分别使用 1 200 nm 和 532 nm 作为激发光源照射正常肝脏和脂肪过量肝脏,随后对获得的光声信号进行频谱参数成像,成像参数依次为:截距、中段拟合以及斜率。在 1 200 nm 处,正常肝脏的 3 个参数数值都明显低于脂肪过量肝脏;在 532 nm 处,正常肝脏的截距和中段拟合数值都高于脂肪过量肝脏,但是斜率数值低于脂肪过量肝脏,由图 5 可见,使用光声物化谱可以有效对正常肝脏和脂肪过量肝脏进行特异性区分。利用这种分析方法,有可能为每种不同类型的生物组织贴上一个唯一对应的标签,起到一个“指纹鉴别”的作用,从而应用于非侵入式活体生物检测领域,例如:脂肪肝筛查、肝脏纤维化检测等。

图 5 肝组织的光声频谱参数成像<sup>[46]</sup>Fig. 5 Physio-chemical spectrum of livers<sup>[46]</sup>

文献[47-48]提出了一种可以同时获得样本的光吸收系数和粘弹参数的光声探测方案。该方法使用调制连续激光照射生物样本并获得光声信号,分别通过分析光声信号的强度和相位信息可以获得光吸收系数和粘弹参数。由于各种不同功能的组织可能具有相同的光吸收强度,在某些疾病的诊断中,利用光吸收系数作为单一的成像参数可靠性不高。因此,同时利用光吸收系数和粘弹参数作为成像参数可以给诸如肿瘤诊断等生物医学检测提供更为可靠的参考结果<sup>[49]</sup>。

### 3 结束语

本文介绍了光声成像的基本原理以及目前常用的成像方案,并围绕目前常用的对生物组织的化学信息和微结构信息进行提取和分析的方法进行了讨论,以此为基础,分析了光声成像作为一种新兴的生物医学成像技术的优点和潜力。通过选择合适的成像模式和选用不同频率的超声换能器,光声成像可以为人们提供微米甚至纳米量级的空间分辨率,同时对应毫米到几十毫米量级的成像深度。光声成像可以提供关于生物组织的化学成分和微结构特性的多维度信息:一方面,通过选择适合的激光或微波波长,光学成像可以提供关于组织化学成分的相关信息;另一方面,光声信号的声学频谱中又包含了生物组织中的微结构特性,将光吸收谱和光声频谱有机结合,可以对不同生物组织进行有效的特异性定征。此外,光声成像还可以获取生物组织的粘弹参数等其他功能信息,从而为疾病的临床诊断提供更为可靠的医学信息。

综上所述,光声成像技术在传统光学成像和声学成像技术之间构建了一座桥梁,对深处组织进行成像时,它同时具备超声成像高分辨率和光学成像高对比度的优点。与传统 X 射线类检查不同,光声成像采用的是低功率非电离辐射对生物体进行照射,对人体完全无害,从基础生命科学到临床医学领域,光声成像都有广阔的应用前景。当然,光声成像技术还处于起步阶段,还面临诸多难题需要解决。然而,由于光声成像具备若干无法被替代的优点,它会在日常生活中扮演日益重要的角色。

### 参考文献:

- [1] Gortzak-U L, Jimenez W, Nofech-Mozes S, et al. Sentinel lymph node biopsy vs pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: Is it time to change the gold standard[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 116(1):28-32.
- [2] Joy D, Thava V R, Scott B B. Diagnosis of fatty liver disease: Is biopsy necessary[J]. *Eur J Gastroen Hepat*, 2003, 15(5): 539-543.
- [3] Sorokin P P, Glownia J H. Nonlinear spectroscopy in astronomy: Assignment of diffuse interstellar absorption bands to L ( $\alpha$ )-induced, two-photon absorption by H<sub>2</sub> molecules[J]. *Chem Phys Lett*, 1995, 234(1-3): 1-6.
- [4] Smith G D, Clark R J H. Raman microscopy in archaeological science[J]. *J Archaeol Sci*, 2004, 31(8): 1137-1160.
- [5] Ryczkowski J. IR spectroscopy in catalysis[J]. *Catal Today*, 2001, 68(4): 263-381.
- [6] Podoleanu A G. Optical coherence tomography[J]. *J Microsc-Oxford*, 2012, 247(3): 209-219.
- [7] Rezakhanli R, Agianniotis A, Schrauwen J T C, et al. Experimental investigation of collagen waviness and orientation in the arterial adventitia using confocal laser scanning microscopy[J]. *Biomech Model Mechan*, 2012, 11(3/4): 461-473.
- [8] Helmchen F, Denk W. Deep tissue two-photon microscopy[J]. *Nat Methods*, 2005, 2(12): 932-940.
- [9] Wang L V, Hu S. Photoacoustic tomography: In vivo imaging from organelles to organs[J]. *Science*, 2012, 335(6075): 1458-1462.
- [10] Wang Xueding, Pang Yongjiang, Ku Geng, et al. Noninvasive laser-induced photoacoustic tomography for structural and functional in vivo imaging of the brain[J]. *Nat Bio Technol*, 2003, 21(7): 803-806.
- [11] Xu X, Liu H, Wang L V. Time-reversed ultrasonically encoded optical focusing into scattering media[J]. *Nat Photonics*, 2011, 5(3): 154-157.
- [12] Wang L V. Multiscale photoacoustic microscopy and computed tomography[J]. *Nat Photonics*, 2009, 3(9): 503-509.
- [13] Culver J P, Ntzachristos V, Holboke M J, et al. Optimization of optode arrangements for diffuse optical tomography: A singular-value analysis[J]. *Opt Lett*, 2001, 26(10): 701-703.
- [14] Li C, Wang L V. Photoacoustic tomography and sensing in biomedicine[J]. *Phys Med Biol*, 2009, 54(19): R59.
- [15] Lou Cunguang, Yang Sihua, Jizhong, et al. Ultrashort microwave-induced thermoacoustic imaging: A breakthrough in exci-



- tation efficiency and spatial resolution[J]. *Phys Rev Lett*, 2012, 109(21): 218101.
- [16] Xu M, Wang L V. Photoacoustic imaging in biomedicine[J]. *Rev Sci Instrum*, 2006, 77(4): 041101.
- [17] Calasso I G, Craig W, Diebold G J. Photoacoustic point source[J]. *Phys Rev Lett*, 2001, 86(16): 3550.
- [18] Diebold G J, Khan M I, Park S M. Photoacoustic "signatures" of particulate matter: Optical production of acoustic monopole radiation[J]. *Science*, 1990, 250(4977): 101-104.
- [19] Xu M, Wang L V. Universal back-projection algorithm for photoacoustic computed tomography[J]. *Phys Rev E*, 2005, 71(1): 016706.
- [20] Haltmeier M, Scherzer O, Burgholzer P, et al. Thermoacoustic tomography and the circular Radon transform: Exact inversion formula[J]. *Math Mod Meth Appl S*, 2007, 17(04): 635-655.
- [21] Köstli K P, Beard P C. Two-dimensional photoacoustic imaging by use of Fourier-transform image reconstruction and a detector with an anisotropic response[J]. *Appl Optics*, 2003, 42(10): 1899-1908.
- [22] Fronheiser M, Ermilov S A, Brecht H P, et al. Whole-body three-dimensional photoacoustic tomography system for small animals[J]. *J Biomed Opt*, 2009, 14(6): 064007.
- [23] Xia J, Chatni M R, Maslov K, et al. Whole-body ring-shaped confocal photoacoustic computed tomography of small animals in vivo[J]. *J Biomed Opt*, 2012, 17(5): 0505061-0505063.
- [24] Buehler A, Herzog E, Razansky D, et al. Video rate photoacoustic tomography of mouse kidney perfusion[J]. *Opt Lett*, 2010, 35(14): 2475-2477.
- [25] Ku Geng, Wang Xueding, Xie Xueyi, et al. Imaging of tumor angiogenesis in rat brains in vivo by photoacoustic tomography [J]. *Appl Optics*, 2005, 44(5): 770-775.
- [26] Wang Bo, Xiao Jiaying, Jiang Huabei. Simultaneous real-time 3D photoacoustic tomography and EEG for neurovascular coupling study in an animal model of epilepsy[J]. *J Neural Eng*, 2014, 11(4): 046013.
- [27] Kruger R A, Kuzmiak C M, Lam R B, et al. Dedicated 3D photoacoustic breast imaging[J]. *Med Phys*, 2013, 40(11): 113301.
- [28] Zhang H F, Maslov K, Stoica G, et al. Functional photoacoustic microscopy for high-resolution and noninvasive in vivo imaging[J]. *Nat Bio Technol*, 2006, 24(7): 848-851.
- [29] Xie Z, Roberts W, Carson P, et al. Evaluation of bladder microvasculature with high-resolution photoacoustic imaging[J]. *Opt Lett*, 2011, 36(24): 4815-4817.
- [30] Yang J M, Favazza C, Chen R, et al. Simultaneous functional photoacoustic and ultrasonic endoscopy of internal organs in vivo[J]. *Nat Med*, 2012, 18(8): 1297-1302.
- [31] Dong Biqin, Chen Siyu, Zhang Zhen, et al. Photoacoustic probe using a microring resonator ultrasonic sensor for endoscopic applications[J]. *Opt Lett*, 2014, 39(15): 4372-4375.
- [32] 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]. *Opt Lett*, 2010, 35(24): 4139-4141.
- [33] Mangasarian O L, Street W N, Wolberg W H. Breast cancer diagnosis and prognosis via linear programming[J]. *Oper Res*, 1995, 43(4): 570-577.
- [34] Qin Chunxia, Cheng Kai, Chen Kai, et al. Tyrosinase as a multifunctional reporter gene for photoacoustic/MRI/PET triple modality molecular imaging[J]. *Sci Rep*, 2013, 3:1490-1490.
- [35] Grzegorzczak T M, Meaney P M, Kaufman P A, et al. Fast 3-D tomographic microwave imaging for breast cancer detection [J]. *IEEE T Med Imaging*, 2012, 31(8): 1584-1592.
- [36] Pisano E D, Gatsonis C, Hendrick E, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening[J]. *New Engl J Med*, 2005, 353(17): 1773-1783.
- [37] Hu S, Maslov K, Wang L V. Second-generation optical-resolution photoacoustic microscopy with improved sensitivity and speed[J]. *Opt Lett*, 2011, 36(7): 1134-1136.
- [38] Huang Guojia, Si Zhan, Yang Sihua, et al. Dextran based pH-sensitive near-infrared nanoprobe for in vivo differential-absorption dual-wavelength photoacoustic imaging of tumors[J]. *J Mater Chem*, 2012, 22(42): 22575-22581.
- [39] Favazza C P, Cornelius L A, Wang L V. In vivo functional photoacoustic microscopy of cutaneous microvasculature in human skin[J]. *J Bio Med Opt*, 2011, 16(2): 026004.
- [40] Saha R K, Kolios M C. A simulation study on photoacoustic signals from red blood cells[J]. *J Acoust Soc Am*, 2011, 129(5): 2935-2943.
- [41] Strohm E M, Berndt E S L, Kolios M C. Probing red blood cell morphology using high-frequency photoacoustics[J]. *Bio Phys J*, 2013, 105(1): 59-67.

- [42] Kumon R E, Deng C X, Wang X D. Frequency-domain analysis of photoacoustic imaging data from prostate adenocarcinoma tumors in a murine model[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2011, 37(5): 834-839.
- [43] Yang Yiqun, Wang Shaohua, Tao Chao, et al. Photoacoustic tomography of tissue subwavelength microstructure with a narrowband and low frequency system[J]. *Appl Phys Lett*, 2012, 101(3): 034105.
- [44] Xu G, Dar I A, Tao C, et al. Photoacoustic spectrum analysis for microstructure characterization in biological tissue: A feasibility study[J]. *Appl Phys Lett*, 2012, 101(22): 221102.
- [45] Wang Shaohua, Tao Chao, Wang Xueding, et al. Quantitative detection of stochastic microstructure in turbid media by photoacoustic spectral matching[J]. *Appl Phys Lett*, 2013, 102(11): 114102.
- [46] Xu Guan, Meng Zhuoxian, Lin Jiandie, et al. The functional pitch of an organ: Quantification of tissue texture with photoacoustic spectrum analysis[J]. *Radiology*, 2014, 271(1): 248-254.
- [47] Zhao Yue, Yang Sihua, Chen Conggui, et al. Simultaneous optical absorption and viscoelasticity imaging based on photoacoustic lock-in measurement[J]. *Opt Lett*, 2014, 39(9): 2565-2568.
- [48] Gao Guodong, Yang Sihua, Xing Da. Viscoelasticity imaging of biological tissues with phase-resolved photoacoustic measurement[J]. *Opt Lett*, 2011, 36(17): 3341-3343.
- [49] 邵党国, 钟明, 易三莉, 等. 基于空间位移复合的超声弹性成像抑噪[J]. *数据采集与处理*, 2014, 29(1): 66-70.  
Shao Dangguo, Zhong Ming, Yi Sanli, et al. Spatial displacement compounding to reduce artifact for ultrasound elastography [J]. *Journal of Data Acquisition and Processing*, 2014, 29(1): 66-70.

作者简介:陶超(1978-),男,博士,副教授,研究方向:光声成像技术, E-mail: taochao@nju.edu.cn;殷杰(1983-),男,博士,讲师,研究方向:光声成像技术、传感器技术;刘晓峻(1964-),男,教授,博士生导师,研究方向:光声成像技术、声学人工材料, E-mail: liuxiaojun@nju.edu.cn。

