

联合光谱和激光散斑成像的小鼠脑损伤模型在体研究

张雅檬^{1,2}, 宁雪¹, 李颢韬¹, 赵月梅¹, 张欢¹, 钱志余¹

(1. 南京航空航天大学自动化学院, 南京 211106; 2. 南京工程学院计算机工程学院, 南京 211167)

摘要: 血流和血氧是生物体重要的生理参数, 反映了生物体的机能状态。对于起病急且变化迅速的颅脑损伤, 将脑血流和血氧作为监测颅脑损伤的参数, 有利于颅脑损伤的诊疗和评估。论文采用光谱分析和激光散斑成像技术构建的联合测量系统, 监测脂多糖诱导小鼠颅脑损伤过程中的血流血氧, 并进一步分析了高渗盐水和甘露醇两种药物治疗脑损伤效果的一致性和差异性。实验结果显示, 与对照组血氧血流值(1.09 ± 0.075 , 0.75 ± 0.019)相比, 脂多糖能引起小鼠的脑血流(1.36 ± 0.080)升高和脑血氧(0.62 ± 0.021)降低, 具有显著性差异。在治疗后血氧和血流逐渐恢复, 且高渗盐水治疗后的恢复更加明显。研究发现, 颅脑损伤后血流和血氧呈现相反变化趋势, 侧面反映了颅脑损伤后血脑屏障改变导致的血脑供养失衡, 而治疗剂改善后的血流血氧情况恢复, 说明血流血氧可作为疗效评估的重要参数。因此采用光谱分析技术和激光散斑成像技术对血氧和血流进行联合检测为脑损伤的实时监测和药物疗效评估提供了一种技术方案。

关键词: 脂多糖; 血流血氧关联监测; 实时在体光谱分析; 激光散斑衬比成像; 高渗盐水与甘露醇联合治疗
中图分类号: R318 **文献标志码:** A

In Vivo Research of Brain Injury Model in Mice by Combined Spectroscopy and Laser Speckle Imaging

ZHANG Yameng^{1,2}, NING Xue¹, LI Weitao¹, ZHAO Yuemei¹, ZHANG Huan¹, QIAN Zhiyu¹

(1. College of Automation, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, Nanjing 211106, China; 2. Department of Computer Engineering, Nanjing Institute of Technology, Nanjing 211167, China)

Abstract: Blood flow and blood oxygen are important physiological parameters of the organism, which reflect the functional state of the organism. For brain injury with rapid onset and pathological changes, taking cerebral blood flow and blood oxygen as parameters for monitoring head injury is conducive to the diagnosis, treatment and evaluation of head injury. The paper uses a combined measurement system constructed by spectroscopy analysis and laser speckle imaging technology to monitor the blood flow and blood oxygen in the process of lipopolysaccharide induced brain injury in mice, and further analyzes the consistency and difference of the treatment effects of brain injury with hypertonic saline and mannitol. Experimental results show that compared with the blood oxygen and blood flow value of the control group (1.09 ± 0.075 , 0.75 ± 0.019), lipopolysaccharide could increase the cerebral blood flow (1.36 ± 0.080) and decrease the cerebral blood oxygen (0.62 ± 0.021) in mice, which has significant difference. Blood oxygen

基金项目: 国家自然科学基金(61875085)资助项目; 国家自然科学基金重大科研仪器研制(81727804)资助项目; 南京工程学院引进人才科研启动基金(YKJ202022)资助项目。

收稿日期: 2021-04-28; **修订日期:** 2021-06-24

and blood flow gradually recover after treatment, and the recovery is more obvious after hypertonic saline treatment. It is found that the blood flow and blood oxygen reveal an opposite trend after brain injury, which reflects the imbalance of blood brain maintenance caused by the change of the blood-brain barrier after brain injury. However, the blood flow and blood oxygen recover after the improvement of therapeutic agents, indicating that the blood flow and blood oxygen could be used as two important parameters for therapeutic evaluation. Therefore, the combined monitoring of blood oxygen and blood flow using spectroscopy analysis technology and laser speckle imaging technology provides a technical solution for real-time monitoring of brain injury and therapeutic evaluation.

Key words: lipopolysaccharide; correlation monitoring of blood flow and blood oxygen; real-time spectroscopy analysis in vivo; laser speckle contrast imaging; combined treatment of hypertonic saline and mannitol

引言

脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)是一种脂质和多糖的复合物,可造成颅脑损伤^[1]。其主要病理机制为LPS刺激多种细胞因子如IL-113、TNF- α 等突破血脑屏障,激活颅内小胶质细胞和内皮细胞等,诱导颅内发生炎症反应^[2-3]。对脂多糖的研究有利于临床上为其引起的病症进行针对性和特异性的深入治疗。甘露醇是大分子高渗性利尿剂,在神经外科中具有脱水和降低颅内压的作用,同时还能够扩张血容量,减轻脑血管痉挛,缓解脑损伤作用^[4-5]。

高渗盐水是较新的治疗方案,已应用于治疗脑梗死、出血或外伤性脑损伤引起的脑水肿等方面^[6-7]。在动物研究和临床试验中,与等摩尔剂量的甘露醇相比,高渗盐水在治疗由脑出血、缺血性或创伤性脑损伤引起的脑水肿方面更有效^[8]。在兔细菌性脑膜炎模型实验中,利用3%氯化钠进行脑膜炎治疗发现可以减轻脑水肿和脑损伤,且效果优于20%甘露醇^[9]。因此在评估脂多糖诱导脑损伤的恢复中,采用甘露醇和高渗盐水作为治疗剂。

血管方面的测量常用的技术有磁共振成像,荧光血管造影成像及X射线血管造影成像等,但各种成像手段在针对血流成像时都有不足之处^[10]。磁共振成像多用于整体成像,且时间分辨率和空间分辨率较低,成像成本高,不便进行大量的重复实验。荧光血管造影成像和X射线血管造影成像通常用来提供解剖学物理结构信息,需要注射造影剂会造成部分过敏现象,其次代谢作用导致无法提供长时间连续监测^[11-12]。本文采用的激光散斑衬比成像能提供实时无扫描区域整体功能性成像,并且获得的图像具有高分辨率、快速和非侵入等诸多优点。采用的光谱分析检测脑血氧值能够实时在体检测,并且易于和激光散斑同步记录^[13-14]。

本文将血流和血氧两个极其重要的生理参数用于脂多糖诱导脑损伤模型的研究中,并进一步探讨7.5%高渗钠和20%甘露醇作用于LPS诱导小鼠脑损伤的血氧和血流的整体变化情况。同时,采用联合光谱和激光散斑技术实时测量LPS诱导脑损伤情况以及甘露醇和高渗盐水治疗效果,而在以往的研究中一般仅仅利用光谱分析技术或激光散斑成像技术进行实验,并未探讨其中脑血流和血氧的关联性。脑血流和脑血氧都描述了脑神经代谢相关的生理信息,利用联合监测技术对血氧和血流进行联合检测研究,这在生理研究、临床研究等方面同样具有重大的意义。

1 实验系统组成与基本原理

1.1 联合光谱和激光散斑系统

激光散斑系统由HeNe激光(HNL150L-EC, Thorlab)、扩束镜、反光镜、12倍光学镜筒(1-50486A,

Navitar)、CCD 相机(GS3-U3-51S5M-C, Point-Grey)组成,同时血氧监测系统由光纤(直径 200 μm,定制)、卤素光源(HL2000-HP-FHSA, 海洋光学)和光纤光谱仪(FX-2000, 海洋光学)组成,如图 1 所示。激光散斑成像与血氧监测系统实现实时同步测量。

1.2 实验原理

利用激光散斑时空联合衬比算法计算小鼠的血流信息,卷积窗口为 $N_s \times N_s \times N_t$ (单张图像滑动窗口大小为 $N_s \times N_s$, 共 N_t 张图像) 大小的长方体,通过计算该单元内的均值和方差得到黑色像素点的衬比值,依次滑过整张图片得到衬比图。通过增加单次计算时的计算单元大小,兼顾了空间分辨率和时间分辨率。在不需要提供系统硬件升级的情况下提高了图像质量。衬比度首先由 Goodman 提出,用于对运动模糊的程度进行量化分析^[15]。研究人员将衬比度定义为光强的标准方差和平均光强的比值,即

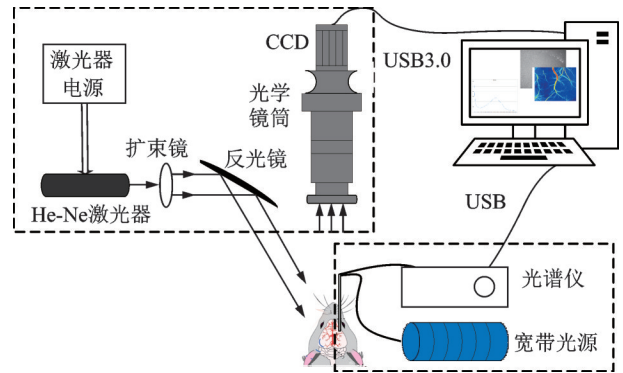


图 1 光谱与激光散斑联合实验系统

Fig.1 Joint experiment system of spectrum and laser speckle

$$k = \frac{\delta_s}{\langle I \rangle} \tag{1}$$

式中: δ_s 表示强度波动的标准偏差; $\langle I \rangle$ 表示强度波动的均值。当散斑衬比值为 1 时,说明物体表面没有任何模糊,即物体处于静止状态;当衬比值为 0 时,说明粒子运动速度足够快。

相机各像素点能够探测到的光强应为一段时间内像素点接受到的光强的积分和,考虑光强和电场的自相关函数以及两者满足的 sieger 关系公式等进行推算,最终得到

$$k = \left\{ \frac{e^{-2x} + 2x - 1}{2x^2} \right\}^{1/2} \tag{2}$$

式中: $x = T/\tau_c$, T 为采集图像时设置的曝光时间,即积分时间, τ_c 表示相关时间, $\tau_c \propto 1/v$ 。虽无法解释其确切的物理关系,但 τ_c 与红细胞的运动速度 v 成反比。在曝光时间 T 一定的情况下,速度 v 与 x 成正比,通过牛顿迭代法得到式(2)中的 x ,就得到了代表速度的一种相对值^[16]。图 2 为 LPS 组某一只小鼠实验过程中血流流速变化图(伪彩),采集时间为 20~80 min,间隔为 20 min,从图 2 可看出血流速度逐渐升高。采用人工选定感兴趣区域(Region of interest, ROI), ROI 一般选择主血管区域,并通过平均 ROI 的血流值获取脑血流(rCBF)值。

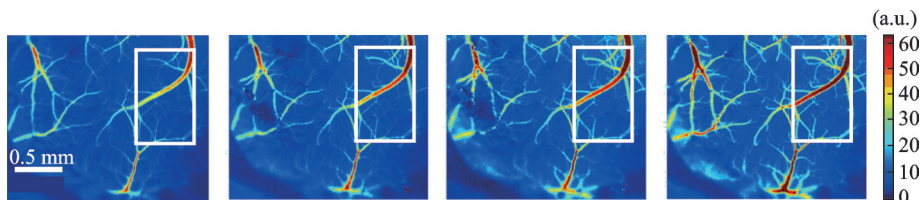


图 2 LPS 组小鼠实验过程中血流流速变化图

Fig.2 Map of blood flow velocity changes in LPS group mice during the experiment

光谱分析中常用的模型是朗伯比尔定律,它主要描述的是光在穿过组织前后的光强变化,其表达式为

$$A = \log\left(\frac{I_i}{I_o}\right) = \epsilon\Delta cL \quad (3)$$

式中: I_i 和 I_o 分别表示为光在通过样品前后的光强; A 通常被称作吸光度; c 为样品的浓度; L 为光程; ϵ 为摩尔消光系数。而在通常情况下,保证入射光的光强一致,也就是 $I_{i,o} = I_{i,t}$,所以表达式为

$$\Delta A = \log\left(\frac{R_o}{R_t}\right) = \epsilon\Delta cL \quad (4)$$

式中: R_o, R_t 分别为0时刻和 t 时刻测得的光强强度。在生理过程中,有多种物质表现出浓度上的变化,除了考虑生物体各个组织的吸收之外,接收到的光强还和组织的散射有关^[17]。在光谱分析时,将散射视作另一个伪色团,从而式(4)可更详细地表达为

$$\Delta A(\lambda) = \sum_i [\epsilon_i(\lambda)\Delta c_i D_a(\lambda) + \mu'_s(\lambda)\Delta s D_s(\lambda)] \quad (5)$$

式中: λ 代表波长; ϵ_i 代表生色团的摩尔消光系数; Δc_i 表示生色团的浓度变化; D_a 则被称为差分路径因子,不同波长的光在组织中的光路径不尽相同^[18-19]; $\mu'_s(\lambda)$ 是与色团摩尔消光系数类似的约化散射系数; Δs 用来表示散射的变化; $D_s(\lambda)$ 是伪色团的差分路径因子。通过式(5)可推算出具体的各生色团的浓度变化和光散射的相对变化。

本实验采用归一化模型,将注射前的各参数作为基准值,其后注射药剂或者生理盐水后与其作比对,所获血流血氧参数值都为相对变化值,避免动物实验中由于探头位置和光强等造成的差异性。

2 动物准备与实验过程

2.1 实验动物

实验采用ICR(Institute of cancer research,美国国立癌症研究所)型雌性小鼠(购买于青龙山动物实验中心,中国南京),在小鼠出生约8周后,将小鼠饲养与恒温($25 \pm 1^\circ\text{C}$)和恒湿($55 \pm 10\%$)的饲养笼中,昼夜间隔12 h,连续饲养7 d,在这个过程中保证水和食物供应充足。所有的动物实验程序均按照南京航空航天大学动物保护与伦理协议的要求进行。

5%水合氯醛(400 mg/kg,腹腔注射)麻醉小鼠,并将其置于立体定向定位仪上,酒精消毒皮肤后,切开脑皮层,清洁颅骨表面,并分别在同侧脑区颅骨钻孔。右侧孔的中心为前卤前0.5 mm,距离中线1.0 mm,用来进行近红外光谱血氧采集实验,同侧的中心为前卤后约为0.5 mm,中线外侧约1.0 mm,成像面积大约 2 mm^2 ,用来进行激光散斑血流成像实验。

2.2 实验过程

将32只实验小鼠随机分为4组,每组8只,分别为LPS组、高渗盐水治疗组、甘露醇治疗组和生理盐水对照组。本实验中,LPS的剂量采用10 ml/kg的注射量,所有小鼠在LPS用药2 h后分别对治疗组和对照组注射7.5%高渗盐水(4 ml/kg),20%甘露醇(2 g/kg)以及0.9%生理盐水(6 ml/kg)。所有给药方式均采用腹腔注射。然后用激光照射在小鼠左侧脑区用于激光散斑血流成像实验,同时光纤探针被插入到小鼠的同侧脑区用于近红外光谱实验,实验分组和过程如图3所示。

实验组别的3组在LPS试剂注射后,利用激光散斑成像系统和光谱分析系统分别同时采集小鼠的血流和血

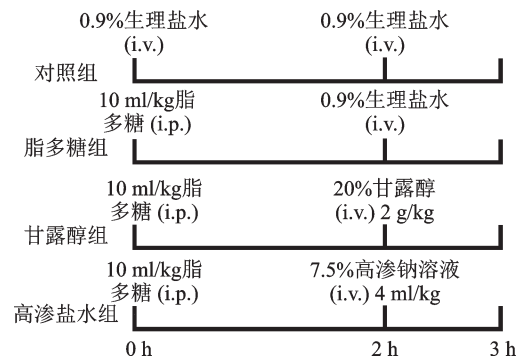


图3 实验分组和过程

Fig.3 Experimental grouping and process

氧信息,间隔20 min记录一次,总计2 h,之后分别对治疗组和对照组注射高渗盐水和甘露醇以及0.9%生理盐水,间隔20 min记录一次,记录1 h。对照组在同一时刻注射生理盐水。

3 小鼠脑损伤模型在体实验

3.1 脂多糖脑损伤实验

用光纤采集小鼠的血氧值,深度为距离脑膜0~2 mm的范围,同时用激光散斑获取血流的伪彩图像,散斑成像位置和光纤探头位置见2.1。将LPS组和对照组的8只小鼠的光谱和激光散斑实验结果分别取均值,得到脑血氧(SO_2)与ROI的脑血流(rCBF)的变化图,如图4所示。

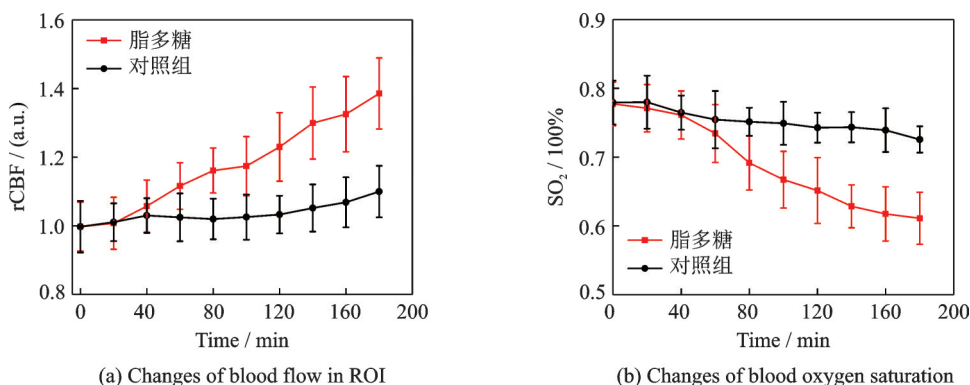


图4 脂多糖组和对照组的血流血氧变化曲线

Fig.4 Changes of blood flow and blood oxygen saturation for LPS and control groups

实验发现,在3个小时的实验过程中,对照组小鼠脑血氧有轻度下降,但下降程度保持在正常范围内,这可能是因为随着实验进行小鼠生命体征逐渐下降造成的。分析LPS组实验结果,在LPS注射后小鼠ROI区域的rCBF值呈现增加趋势;至180 min LPS组rCBF值达到 1.36 ± 0.080 ,对照组rCBF为 1.09 ± 0.075 。此外,血氧的变化曲线呈现大幅度下降的趋势,至180 min SO_2 降至 0.62 ± 0.021 ,低于对照组 0.75 ± 0.019 ,说明LPS会降低小鼠体内血红蛋白与氧气结合的能力,造成 SO_2 降低。在LPS和对照组的血流和血氧实验中,LPS和对照组具有明显意义($P < 0.05$)。

3.2 脂多糖脑损伤治疗实验

图5所示为甘露醇、高渗盐水和LPS组的治疗评估实验结果。通过将各组平均值比较,评估甘露醇和高渗盐水的治疗效果,分析两种药物治疗效果的一致性和差异性。如图5所示,在200 min时,甘露醇组和高渗盐水组的rCBF与LPS组的rCBF相比,具有显著差异性($P < 0.05$);同时,甘露醇组、高渗盐水组的 SO_2 也和LPS组的 SO_2 具有差异性,呈现统计学意义($P < 0.05$)。

实验证明,在LPS注射2 h后,分别对小鼠注射高渗盐水和甘露醇以及生理盐水(图5中虚线处),高渗盐水组和甘露醇组小鼠的rCBF和 SO_2 明显得到改善,具体表现为血流速度的降低与血氧含量的升高,说明高渗盐水和甘露醇都起到了对LPS引起的脑损伤的治疗作用,能够改善血液循环,提高血氧含量。并且,比较180 min的甘露醇组和高渗盐水组两组rCBF和 SO_2 (甘露醇组: 1.182 ± 0.098 、 0.71 ± 0.023 ;高渗盐水组: 1.216 ± 0.106 、 0.69 ± 0.024),发现高渗盐水的治疗效果略优于甘露醇,说明高渗盐水在治疗LPS引起的脑水肿损伤模型中能够发挥更好的作用。

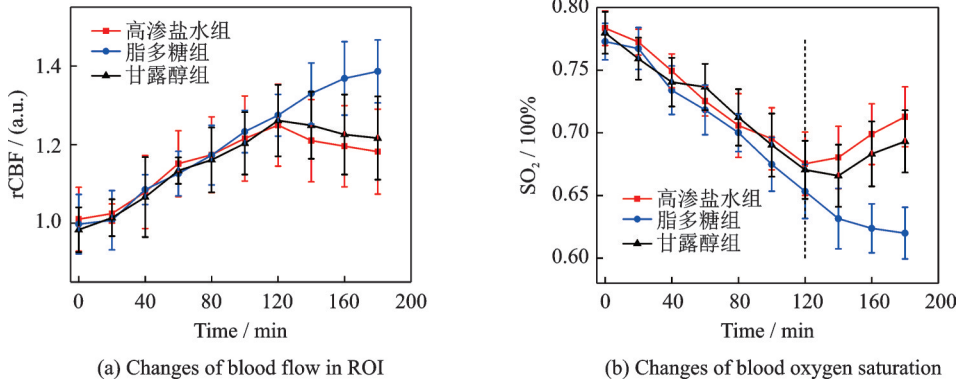


图5 高渗盐水和甘露醇分别治疗后血流和血氧变化曲线

Fig.5 Changes of blood flow and blood oxygen saturation after hypertonic saline and mannitol treatment

3.3 相关性分析

分析不同组别之间的血流和血氧两个参数的相关性信息,如图6所示。相关性分析结果表明,血流和血氧的变化呈现负相关趋势。高渗盐水组、甘露醇组、LPS组和对照组的血流和血氧进行皮尔森偏相关研究发现,发现对照组的 R^2 为0.892 1,说明线性相关程度较高,其次是甘露醇组和高渗盐水组;而LPS组的 R^2 为0.567 2,说明线性相关程度较低,表明LPS诱导脑损伤后的血流血氧关联性会随时间改变,并且120 min后的血氧值大概降低到0.62,血流值逐渐升高到基准值的1.4,说明脑损伤程度加重。

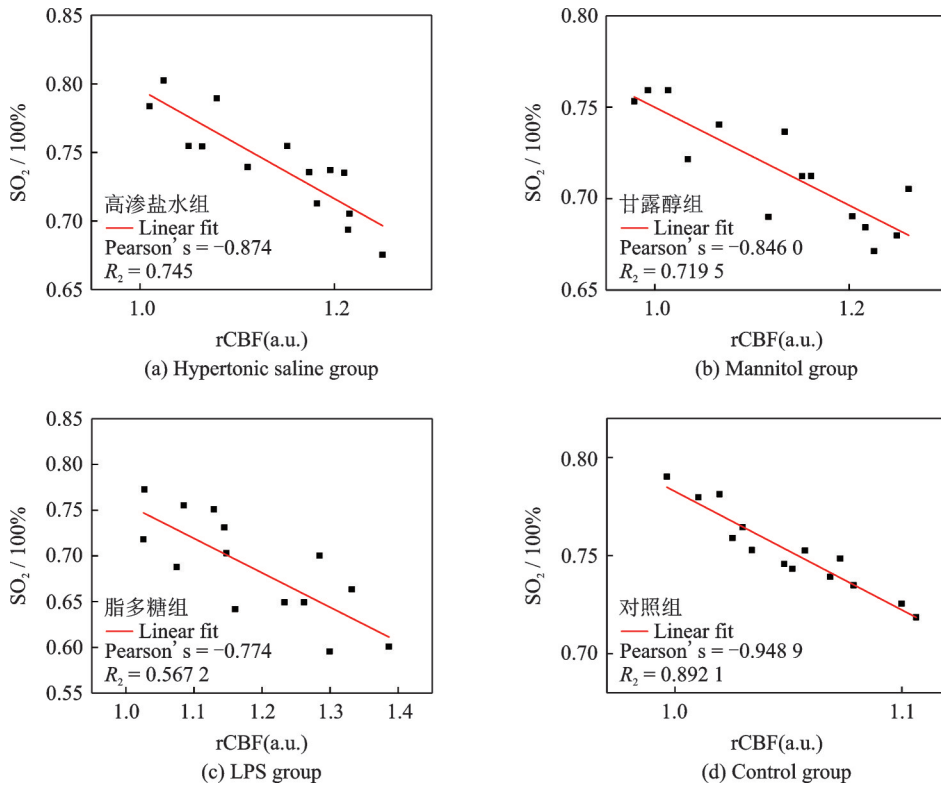


图6 血流和血氧相关性分析结果

Fig.6 Correlation analysis of blood flow and blood oxygen saturation

与此同时,将甘露醇组和高渗盐水组与LPS组做对比,发现两组 R^2 分别为0.745和0.719 5,说明相较于LPS组的不治疗,通过高渗盐水和甘露醇的治疗,的确改善了血流血氧的相关性。

4 讨 论

本研究提出了一种较为创新的方法,将激光散斑血流成像系统和光谱血氧分析联合系统用于LPS诱导的小鼠脑损伤模型中。首先进行了脂多糖组和对照组的在体脑血流和脑血氧实验,分析实验结果说明了脂多糖引起小鼠脑损伤后造成血流和血氧的相应变化情况,进一步说明了脂多糖的药物功效。其次本研究综合分析了7.5%的高渗钠和20%的甘露醇对脂多糖用药后的治疗效果,对多组实验结果进行取均值和归一化等处理,使实验结果更加精确有说服力,通过与对照组的实验数据进行量化分析,发现两者均具有明显改善脂多糖引发的小鼠血流和血氧的非正常变化,同时表明7.5%的高渗钠对小鼠脑损伤的治疗效果明显优于20%的甘露醇。这为临床应用和科学研究提供了进一步的实验依据。

本研究只进行了3 h的实验过程,后续还可以继续深入研究较长时间实验过程中小鼠的血流血氧变化情况。本研究利用激光散斑血流成像系统和光谱血氧分析系统进行联合实验,进一步验证了系统的有效性和准确性,为LPS诱导小鼠脑损伤引起的生理参数变化提供了新的研究思路和实验方法。此次研究利用激光散斑和光谱两套分析系统,后面的实验中还可以考虑激光散斑成像系统和电生理系统或光谱分析系统和电生理系统的联合测量系统用于LPS或其他药物实验,可以实现3个系统对LPS等脑损伤药物的联合监测与分析。

5 结束语

研究发现,LPS作用3 h后,LPS组的rCBF升高到 1.36 ± 0.080 , SO_2 降低到 0.62 ± 0.021 ,与对照组相比较,引起了小鼠脑血流的升高、脑血氧的降低,两者呈现相反的单向变化规律。采用高渗盐水和甘露醇对脑损伤模型进行治疗,高渗盐水和甘露醇治疗后的rCBF分别恢复到 1.182 ± 0.098 、 1.216 ± 0.106 , SO_2 分别恢复到 0.71 ± 0.023 、 0.69 ± 0.024 ,血流量降低和血氧含量升高说明两种药物改善了小鼠的血脑循环代谢,说明高渗盐水和甘露醇对LPS诱导的脑损伤具有一定的治疗作用。将高渗盐水和甘露醇单独作比较,结果显示高渗盐水治疗后血流和血氧的变化曲线更加明显,进一步说明高渗盐水相比甘露醇对LPS具有更好的治疗效果。

本研究通过联合光谱分析和激光散斑成像系统实时同步检测,充分验证了两个系统的有效性,为LPS用药后引起机体血流和血氧变化的研究奠定了基础,同时在科学研究、药物治疗和临床应用等方面具有重要的意义和价值。

参考文献:

- [1] MARTINELLO K A, MEEHAN C, AVDIC-BELLTHEUS A, et al. Acute LPS sensitization and continuous infusion exacerbates hypoxic brain injury in a piglet model of neonatal encephalopathy[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 10184.
- [2] PIANI A, HOSSLE J P, BIRCHLER T, et al. Expression of MHC class II molecules contributes to lipopolysaccharide responsiveness[J]. *European Journal of Immunology*, 2015, 30(11): 3140-3146.
- [3] 王地梅, 杨正宏, 朱利君, 等. 芍药苷对脂多糖诱导的急性脑损伤小鼠炎症反应及氧化应激的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020(17): 2661-2663.
WANG Dimei, YANG Zhengong, ZHU Lijun, et al. Effect of paeoniflorin on inflammatory response and oxidative stress in acute brain injury mice induced by lipopolysaccharide[J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2020(17): 2661-2663.
- [4] HUANG Linqiang, ZHU Gaofeng, DENG Yiyu, et al. Hypertonic saline alleviates cerebral edema by inhibiting microglia-derived TNF- α and IL-1 β -induced Na-K-Cl Cotransporter up-regulation[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2014, 11(1): 102-122.
- [5] ZENG H K, CHEN C B, FANG M, et al. Progress in drug treatment of cerebral edema[J]. *Mini Reviews in Medicinal*

- Chemistry, 2016, 16(11): 917-925.
- [6] PAPAGIANNI M, TZIOMALOS K, KOSTAKI S, et al. Treatment with mannitol is associated with increased risk for in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke and cerebral edema[J]. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 2018, 4(1): 1-7.
- [7] PETRONI R C, BISELLI P J, LIMA T M, et al. Impact of time on fluid resuscitation with hypertonic saline (NaCl 7.5%) in rats with LPS-induced acute lung injury[J]. *Shock*, 2015, 44(6): 609-615.
- [8] SCHWIMMBECK F, VOELLGER B, CHAPPELL D, et al. Hypertonic saline versus mannitol for traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis[J]. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 2021 3, 33(1): 10-20.
- [9] 刘颖. 3%氯化钠辅助治疗兔大肠杆菌脑膜炎时对外周脏器的影响[D]. 长沙:中南大学, 2010.
LIU Ying. The effects of 3% NaCl on visceral organ in the bacterial meningitis model induced by E.coli in rabbits[D]. Changsha: Central South University, 2010.
- [10] KARANTANAS A, ADJIGEORGIOU G, PATERAKIS K, et al. Contribution of MRI and MR angiography in early diagnosis of brain death[J]. *European Radiology*, 2002, 12(11): 2710-2716.
- [11] 罗立民, 胡轶宁, 陈阳. 低剂量CT成像的研究现状与展望[J]. *数据采集与处理*, 2015, 30(1): 24-34.
LUO Limin, HU Yining, CHEN Yang. Research status and prospect for low-dose CT imaging[J]. *Journal of Data Acquisition and Processing*, 2015, 30(1): 24-34.
- [12] 张建辉, 陈宁波, 王柏权, 等. 光声显微成像技术的研究进展[J]. *数据采集与处理*, 2019, 34(5): 771-788.
ZHANG Jianhui, CHEN Ningbo, WANG Boquan, et al. Advances in photoacoustic microscopy technique[J]. *Journal of Data Acquisition and Processing*, 2019, 34(5): 771-788.
- [13] HUANG Jiwei, ZHANG Shiwu, GNYAWALI S, et al. Second derivative multispectral algorithm for quantitative assessment of cutaneous tissue oxygenation[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2015, 20(3): 036001.
- [14] LI Jun, ZHANG Xiao, QIU Lina, et al. An upgraded camera-based imaging system for mapping venous blood oxygenation in human skin tissue[J]. *Optics Communications*, 2016, 370: 276-282.
- [15] SEMYACHKINA-GLUSHKOVSKAYA O, ABDURASHITOV A, PAVLOV A, et al. Laser speckle imaging and wavelet analysis of cerebral blood flow associated with the opening of the blood-brain barrier by sound[J]. *Chinese Optics Letters*, 2017, 15(9): 090002.
- [16] LOW D A, JONES H, CABLE N T, et al. Historical reviews of the assessment of human cardiovascular function: Interrogation and understanding of the control of skin blood flow[J]. *European Journal of Applied Physiology*, 2020, 120: 1-16.
- [17] HUMEAU-HEURTIER A, GUERRESCHI E, ABRAHAM P, et al. Relevance of laser Doppler and laser speckle techniques for assessing vascular function: State of the art and future trends[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2013, 60(3): 659-666.
- [18] MOZUMDER M, TARVAINEN T, ARRIDGE S, et al. Approximate marginalization of absorption and scattering in fluorescence diffuse optical tomography[J]. *Inverse Problems & Imaging*, 2017, 10(1): 227-246.
- [19] BAZIN T, MARTINEZ-HERRERA S E, JOBART-MALFAIT A, et al. Multispectral imaging detects gastritis consistently in mouse model and in humans[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 20047.

作者简介:



张雅檬(1990-),女,博士,研究方向:生物医学信号处理与分析、神经电生理, E-mail: yamengzhang@fox-mail.com。



宁雪(1996-),女,硕士研究生,研究方向:生物医学光子学。



李魁韬(1973-),通信作者,男,博士,副教授,研究方向:生物医学光子学、生物医学信号处理、神经生理学, E-mail: liweitao@nuaa.edu.cn。



赵月梅(1995-),女,硕士研究生,研究方向:生物医学光子学。



张欢(1995-),女,硕士研究生,研究方向:生物医学光子学、生物医学工程。



钱志余(1964-),男,博士,教授,研究方向:生物医学光子学、生物医学仪器、脑功能与认知研究、肿瘤的诊断与治疗。