

· 国外药事 ·

美国FDA医疗器械监管科学研究项目简介（第三部分：医学影像和光学器械）

王文荣，徐苏华，刘婧群，柯军，李杨玲（广东省医疗器械质量监督检验所，国家药品监督管理局体外循环器械重点实验室，广州 510080）

摘要 目的：通过介绍美国FDA开展的医疗器械监管科学研究项目，希望为我国的医疗器械监管科学研究提供参考。**方法：**通过翻译和整理美国FDA发布的各类文件资料和研究项目摘要，介绍其正在开展的监管科学研究项目。**结果与结论：**美国FDA与科研机构、临床机构、其他政府机构及产业界合作开展医疗器械监管科学研究，取得的研究成果用于确保医疗器械的安全性和有效性，并促进医疗器械企业创新和高质量发展。在医学影像和光学器械领域，开展的研究项目有医学影像成像质量的研究，如剂量图像质量评估、成像色彩性能的测试等；有关于新型成像技术的应用研究，如功能磁共振成像、光谱成像、高分辨率光学成像等；也有医学影像技术的创新应用研究，如3D乳房成像、计算机辅助诊断等。

关键词：美国食品药品监督管理局；医疗器械；监管科学；研究项目；医学影像；光学器械

中图分类号：R95；R197.39 **文献标识码：**A **文章编号：**1002-7777(2022)02-0225-10

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.02.016

A Brief Introduction to Scientific Research Project on FDA Medical Device Regulation (Part 3: Medical Imaging and Optical Device)

Wang Wenrong, Xu Suhua, Liu Jingqun, Ke Jun, Li Yangling (Guangdong Medical Devices Quality Surveillance and Test Institute, Key Laboratory of Extracorporeal Circulation Devices of National Medical Products Administration, Guangzhou 510080, China)

Abstract Objective: To introduce the scientific research project on FDA medical device regulation in order to provide references for the scientific research of medical device regulation in China. **Methods:** Through the translation and collation of various documents and abstracts of research projects issued by FDA, the ongoing scientific research projects on regulation in America were introduced. **Results and Conclusion:** FDA has cooperated with scientific institutions, clinical institutions, other government agencies and industries to carry out researches on medical device regulation. The scientific research achievements are used to ensure the safety and effectiveness of medical devices, and to promote the high-quality development and innovation of medical device enterprises. In the field of medical imaging and optical device, the current research projects include researches on the imaging quality of medical images (dose image quality evaluation, imaging color performance test, etc.) and researches on the application of new imaging technologies (functional magnetic resonance imaging, spectral

基金项目：广州市科技计划项目“高性能血液灌流器的临床应用与产业化研究”（编号 201802010019）；广东省食品药品监督管理局科技创新项目“体外循环器械国家重点实验室”（编号 2018ZDZ04）

作者简介：王文荣 Tel: (0757) 87652017; E-mail: 32529532@qq.com

imaging, high-resolution optical imaging, etc.). They also include innovative application research on medical imaging technology such as 3D breast imaging, computer-aided diagnosis and so on.

Keywords: FDA; medical device; regulatory science; research project; medical imaging; optical device

在FDA中, 医疗器械和辐射健康中心(CDRH)是负责确保医疗器械安全性和有效性的部门。CDRH依据当前的临床需求和前沿研究, 在口腔科、骨科、心血管科、神经内科、放射学、感染控制等20多个临床应用领域开展约150个研究项目, 利用这些研究成果, 能够有利于患者使用到高质量的、安全有效的医疗器械。

本研究翻译和整理了美国FDA发布的各类文件资料和研究项目摘要, 详细梳理其正在开展的监管科学研究项目。同时将其文件资料中所罗列的参考文献经过归纳整理后, 作为本文参考文献, 以便对各研究项目进行更深入的了解。目前在CDRH公布的专题研究项目中, 医学影像和光学器械领域开展的研究项目有医学影像成像质量的研究, 如剂量图像质量评估、成像色彩性能的测试等; 有关于新型成像技术的应用研究, 如功能磁共振成像、光谱成像、高分辨率光学成像等; 也有医学影像技术的创新应用研究, 如3D乳房成像、计算机辅助诊断等。

1 医学成像中的剂量和图像质量

该项目主要是研究新的图像质量(IQ)分析方法, 以适应X射线计算机断层成像(CT)系统的最新发展。新的分析方法包括迭代图像重建算法^[1]、双能量CT增强以及其他非线性技术^[2-5]。使用这些方法所得的图像所产生的诊断价值可以等同于或优于传统CT获得的图像。同时, 剂量的减少要求开发超出标准CT指标的特殊测试方法。该项目基于临床需求, 开发新的物理测试方法, 提高未知信号的可检测性^[6-7], 新的测试方法对噪声水平和模式的变化更敏感, 使得影像设备在临床上应用更有效。该项目组开发了用于此类测试的模型, 正在通过实验验证并进一步改进针对三维模型的应用程序^[8]。该研究项目的成果将有助于对各类设备之间特定剂量的减少数据进行比较, 使监管部门能够及时处理新一代成像诊断设备的审查和审批等。

2 医疗显示器和彩色成像

该项目主要是评估新兴的显示技术对医学图像可视化的影响^[9-11], 并开发用于评估医学成像设

备显示色彩性能的定量基准测试方法^[12]。该项目的目标也是通过监管科学的研究来简化监管部门对相关医疗器械的审查审批, 减少申请者进行昂贵的临床试验的需要。该项目组当前研究的重点包括开发用于外科病理学全玻片成像^[13-14]、柔性 and 胶囊内窥镜^[15]、具有移动应用和多光谱成像的皮肤病学检测^[16]以及用于视网膜摄影的检眼镜^[17]等设备的表征方法。

3 光学图像质量和计算生物光子学

图像质量和系统性能对医用光学成像设备(BOIDs)的有效性至关重要。BOIDs可在紫外线、可见光和红外线波长范围内发射和/或检测光信号(包括点信号、图像等), 用于疾病诊断、监测、筛查以及生理和解剖学测量、癌症检测等。有代表性的BOIDs包括传统的管状内窥镜、新型胶囊内窥镜、基于移动电话的医疗设备和红外成像相机等。随着新技术的不断涌现, 监管科学也需要跟上创新的步伐, 因此该项目的研究着重于建立和更新关于评估图像质量和系统性能(例如系统光学传递函数、分辨率、失真和噪声)以及设备最佳应用效果的量化指标和测试方法^[18-23], 阐明新的光学成像技术的工作机理, 促进快速科学的评估, 进而形成通用标准和指导文件, 确保器械在临床应用中的安全性和有效性。

计算生物光子学是研究医用光学成像设备的工作机制, 评价其安全性和有效性问题的有效方法。对计算生物光子学的研究主要基于蒙特卡罗模型, 涵盖了包括癌症检测、反射成像、荧光成像、光辐射安全性等应用领域^[24-25]。该项目同时还支持FDA对新兴光学技术(如窄带成像和纳米粒子造影剂的癌症检测^[26])的安全性和有效性的需求。

4 3D乳房成像

传统的乳房X射线成像在检测乳腺癌、降低死亡率等方面的应用非常成功, 但仍有20%~26%的癌症会被漏检, 并且大约有70%为评估可疑乳腺病变而进行的活检被证明是非必要的。传统乳房X射线成像的一个限制性问题是乳房的三维图像叠加在二维图像平面上, 正常的乳房解剖结构与重要的诊

断信息因为重叠而很难识别。数字乳腺断层扫描(DBT)和乳腺专用CT(BCT)这两种乳腺三维成像方法是一种新兴的乳腺三维可视化技术,在提高早期乳腺癌的检测和诊断方面有巨大的应用前景。但是客观评价乳腺三维成像技术图像质量的方法还没有得到足够的研究,该项目主要就是开发合适的评估方法为监管部门提供技术支持,力争减少临床评价数据的需求,加快设备的上市前审查。同时制造商也可以采用这些评估方法来进行设备的研究和评价。目前,研究组开发了拟人化的三维乳房硅胶模型,用于进行虚拟临床试验,开发基于DBT和BCT的图像质量和系统性能的评估方法^[27-29]。同时利用这些方法评估最佳采集策略,制定选择最佳辐射剂量的标准,并评价基于统计的迭代重建算法的优点^[30]。

另外,该研究组还在研究新的检测技术以改善乳房的三维成像,目前正在评估光子计数探测器用于乳腺CT的可行性^[31-32]。

5 功能磁共振成像和定量脑电图

功能磁共振成像(fMRI)是一种非侵入性的神经影像技术,是利用内含的氧合血红蛋白造影剂间接测量大脑的活动。fMRI的一个最新临床应用是在术前使用它来确定切除肿瘤时需要保留的语言中枢。然而诸如头部运动、神经血管解耦以及受试者表现的差异性问题使得在理解fMRI激活图时会产生不确定性,可能会影响其临床应用。目前该项目包括研究降低噪声的方法,创建数字参考对象来模拟不同方差源对fMRI激活图的影响,以及确定质量保证指标来帮助验证fMRI作为临床生物标记物的有效性^[33-34]。

脑电图是一种廉价的、非侵入性的神经生理学技术,它用于记录头皮上的脑电活动。定量脑电图(qEEG)是利用现代计算能力对脑电时间序列数据进行功率谱分析。目前临床上利用qEEG作为临床生物标记物来协助诊断阿尔茨海默氏病、注意力缺陷多动障碍、精神分裂症和创伤性脑损伤。该项目通过研究功率谱密度带的可重复性,以帮助验证qEEG作为临床生物标记物的可行性。

6 光谱学和光谱成像

光谱学和光谱成像(OSSI)项目专注于已出现的和创新的基于光学的技术研究,这些技术可为临床医生和患者提供有关生物组织状态的实时信

息。这些光学和生物光子技术包括光声成像、荧光成像、高光谱反射成像、近红外光谱和植入式生物传感器等。目前该项技术已经应用于肠胃病、妇科、皮肤病、心脏病学、神经病学和外科手术等众多临床领域,开发了包括内窥镜,植入式、术中、非侵入式和移动式等医疗器械^[35]。许多OSSI设备还可以和纳米粒子或其他造影剂一起使用,以提高灵敏度,实现对特定分子生物标记物的靶向性。该项目组通过台架试验、体内研究和计算机模拟等方法,研究OSSI技术的基本工作机制(即光组织相互作用),研究器械设计和患者之间的差异如何影响临床表现。同时还评估潜在的光热和光化学安全性危害^[36-37],开发出用于OSSI器械最佳的台架试验、动物实验和临床应用条件,并逐步使其标准化,从而促进相关器械的开发和提高监管决策水平。

光声成像(PAI)是一种革命性的光谱方法,它应用脉冲激光和声学/超声检测对组织进行深层功能和结构成像。项目组采用模拟生物体光学和声学特征的组织体模来开发测试方法,从而促进设备图像质量评估的标准化^[38-39]。PAI的一个新兴应用领域是使用等离子体纳米颗粒(PNP)来增强疾病检测能力,该项目组正致力于评估采用PNP造影剂的激光脉冲辐射PAI器械的安全性和有效性问题,例如空化效应以及组织散射和异质性对PNP光谱特征测量的影响。

OSSI技术的光热数值模型可以深入了解光组织相互作用机制、潜在的组织安全性问题以及组织和设备参数对性能的影响^[40]。该模型提供了一种方便的方法来估计整个参数空间中的趋势,例如波长或不同的设备几何结构。项目组开发了蒙特卡罗体素模型,定量阐明了用于胃肠道组织监测的窄带成像设备的工作机制(例如血管造影剂的波长差异与深度的关系)^[41-43]。此外,还将这一光学模型与有限差分热模型联系起来,以阐明在乳腺组织血管的光声层析成像中发生的高度动态光热过程^[20]。

近红外波长(NIR)允许光穿透组织中几厘米的深度,并减少来自生物荧光团和环境光源的干扰,因此能够提供组织结构、功能和分子特性实时信息的近红外光谱技术已成为越来越流行的医学工具。近红外光谱和高光谱成像技术可以无创地评估与血液有关的参数(例如皮肤和肌肉中的氧合状况),并且越来越多地用于评估脑功能和创伤性

脑损伤的影响。使用造影剂的近红外荧光成像可以实现早期癌症检测的分子生物标记物成像,以及肿瘤、神经和血管的外科可视化。项目组通过在离体组织中的研究来了解该设备的性能,并使用3D打印的仿生模型来测试设备,开发出评估设备性能的测试方法^[44-46]。这些工作为设备开发、比对和质量控制提供了参考,也可能成为促进监管决策和未来医疗技术创新的标准化基础。

7 高分辨率光学成像

高分辨率体内光学成像技术的发展,使得人们能够在光的衍射极限附近以微米级显示生物结构和过程。伴随而来的计算能力的提高,推动了这些成像技术的成熟:从二维切片到三维体,从静态过程到动态过程,从定性信息到定量信息。实时分析和显示这些详细的光学图像,赋予了科学家和临床医生前所未有的洞察力,能够观察到以前看不见的生物现象。目前该项目主要研究的成像方法包括光学相干断层扫描(OCT)、自适应光学(AO)、双光子荧光显微镜(TPFM)和光声显微镜(PAM)等。

由于OCT的亚表面和三维成像能力,它现在被广泛用作眼科治疗过程中可视化和测量的临床工具,同时在心血管和其他领域也逐渐确立了其价值。为了了解OCT设备的安全性和有效性,项目组开发了物理模型,通过台架试验来表征其成像性能^[47-53]。同时,项目组也致力于将高分辨率光学成像技术应用于医疗器械的开发当中,例如目前利用OCT和TPFM技术,研究神经系统对植入电极的反应^[54],这些电极正逐步应用于脑-机接口等医疗器械当中。

8 生物传感、超短激光治疗和纳米生物光子学

该项目旨在利用先进的生物光子和纳米生物光子技术来开发新的测试方法、制定指导文件和标准,以评估新兴光学治疗设备的安全性和有效性。这些新兴光学设备包括:与特定光谱(紫外线到红外线)、时间(从连续波到飞秒)和空间特征相关的医用激光系统;医用光纤以及综合治疗传感和成像系统。主要涉及三个关键的研究领域:多功能生物传感、超短激光疗法和纳米生物光子学。

(1) 多功能生物传感

a) 利用先进的传感和成像技术开发新的测试

方法,用于评估人工晶状体的关键光学特性:激光共聚焦法(CLM)用于屈光度的测量^[55];光学相干断层扫描(OCT)方法用于几何尺寸和光焦度的测量;全角度扫描光散射轮廓仪(SLSP)用于评估人工晶状体的光散射和眩光状况^[56]。

b) 开发新颖的污染物检测和消毒方法:光纤傅里叶变换红外光谱法(FO-FTIR)用于非标记的和遥测由内毒素、细菌、生物膜和病原体造成的器械污染^[57-59];高光谱成像用于污染监测;近红外超短(纳秒到飞秒)激光平台用于远程无化学消毒。

c) 利用先进的高分辨率OCT和共焦显微镜平台,开发用于新兴光学治疗技术和设备的安全性和有效性评估的方法,如眼科激光治疗设备、光纤技术,以及眼科、视神经刺激和光学治疗领域的新型治疗传感和监测系统。

(2) 超短激光疗法

主要研究独特的治疗性超短激光(如飞秒激光,FSL)与组织的相互作用,评估潜在的FSL产生的有害影响,这些研究有助于评估这项迅速扩展的技术的安全性和有效性,为监管部门的审查提供技术支持。例如,项目组研究FSL激发的非线性光学效应(NOE),开发新的测试方法评估关键组织特性(透射、厚度)和激光参数(偏振、脉冲宽度、重复频率、能量、光束大小)对NOE的影响,量化光学特性和激光参数对治疗性FSL诱发的UV-VIS谐波、超连续谱和自聚焦效应的影响^[60]。

(3) 纳米生物光子学

这一领域研究的主要目标是利用纳米生物光子学的创新方法来研究和开发无创超高分辨率纳米级显微镜,它可用于在超过亚波长纳米范围的衍射极限下,表征新型纳米生物材料以及细胞、细胞内和组织样品的关键光学特性^[61]。该研究还旨在开发替代性的测试方法,以评估利用激光刺激等离子体纳米颗粒的激光医疗器械的安全性及有效性。

9 定量成像和计算机辅助诊断

医学图像所包含的信息远远超过临床医生目前在常规评估所使用的信息。为了使临床医生能够更好利用这些信息来为患者提供医疗服务,有必要设计出有助于采集和提取定量信息的图像获取/分析技术,以及能够智能地汇总所提取信息的识别/统计学习技术的模式。目前研究的方向包括:

(1) 量化用于治疗 and 诊断的成像生物标记物

的响应,量化使用定量成像技术的不确定性,以及解释这种不确定性的方法^[62-65]。

(2) 设计在筛查放射学、恶性/良性组织的影像鉴别和数字病理学等领域的计算机辅助检测/诊断系统。利用成像生物标记物和图像提取的功能,研究简便有效的设备评估方法^[66-70]。

此外,该项目组还开发了一个公共数据库,是由一个拟人胸部模型的体模CT图像组成,体模还包含有插入或附着合成结节的脉管插入物。数据库采用不同的剂量、层准直、层重叠、螺距、重建层厚度和重建核,采集或重建了超过2500多个三维图像数据。

10 视觉感觉设备

视网膜假体是一种神经感觉装置,旨在刺激失明患者退化的视网膜,以引起称为“光幻视”的光感,从而恢复患者的视觉。然而对于什么程度的电刺激和光刺激对退化的视网膜是安全的,还知之甚少。该项目就是为了更好地了解电刺激脉冲如何激活视网膜层,并确定了哪种电刺激水平对视网膜组织是安全的,评估植入患者体内的视网膜假体的安全性和有效性^[71-78]。具体的研究内容包括:

(1) 刺激电极脉冲波形与电极-视网膜接近程度的关系的评价;

(2) 研究小胶质细胞作为过度刺激引起的视网膜损伤的指标;

(3) 开发一种光学透明微管和光学相干断层扫描相结合的方法,实时研究在脉冲序列刺激过程中处于刺激电极下的神经元和视网膜组织,实时评估视网膜组织上的神经毒素。

11 超声波应用

医学超声具有诊断和治疗的作用。诊断超声最常见的应用是胎儿的成像,还可以用于许多软组织成像,包括心脏、肝脏和肾脏等。治疗性超声波可用于破坏组织,例如肿瘤和子宫肌瘤等。该研究项目主要就是确保医学超声的安全性和有效性,主要研究领域包括:

(1) 治疗性和诊断性超声设备的测量和安全性评估

该项目旨在开发和确立用于临床前评估和表征医用超声设备的合适的测量方法,以分析和评估超声成像和消融设备(如高强度治疗超声,HITU)的热安全性^[79]。主要研究方向包括:

a) 通过红外热像仪测量超声热场^[80];

b) 开发模仿组织和模仿血液的材料作为HITU体模,以便将温度测量结果与离体组织中的温度测量结果进行比较^[81];

c) 表征在诊断性超声眼科检查和声辐射力(ARFI)弹性成像中的瞬时温度升高^[82]。

HITU有望成为一种先进的治疗技术,包括消融恶性或良性病变以及停止受伤血管和器官的内部出血。但由于缺乏评估超声声学 and 热特性的标准化方法,使得HITU不易被理解和接受,也因此减缓了监管部门对它的监管审查。

(2) 医用超声的有效性评估

主要是探索严格表征超声设备诊断性能的方法^[83]。例如,开发标准化的模型和测量方法,评定肝脏中的超声横波速率,从而用于肝纤维化的分期;探索有条件地增加超声换能器输出的潜在风险和受益^[84],这对于超重病人有特别的意义;开发用于声学评估血液氧合的组织模拟模型;开发用于预测骨质疏松性骨折风险的方法。

(3) 超声场和生物效应的建模与仿真

超声物理学非常复杂,因此研究组开发超声传播的数学模型,采用数值计算模型来快速准确地求解模型方程^[85]。这有助于理解许多与超声相关的物理过程,包括光束衍射、非线性效应、组织介质吸收能量、热传导和热损伤形成等,也可以为不同模型的比较提供基础,以确定哪种模型与特定应用最相关。

(4) 超声对神经系统的生物效应

主要研究压力波对中枢神经系统和周围神经系统的生物影响,正在进行的研究包括:利用高强度聚焦超声(HIFU)冲击波模型研究创伤性脑损伤(TBI)的机制^[86]、脑微血管破裂阈值以及听觉神经调节。研究结果将有助于评估诊断TBI的生物标记物、肿瘤消融和血栓溶解等经颅超声检查的安全阈值,并建立神经调节有效治疗各种自身免疫性疾病和精神疾病的操作方案。

(5) 组织表征

真实准确的超声模型的建立以及对生物效应的理解都依赖于对相关组织的机械和热特性的准确了解,这些重要特征包括密度、声速、超声吸收、热容、灌注率等。该研究旨在通过开发新的测量方法,对组织样品进行详细的测量来扩展组织特性的

数据库。既能够提供特定类型的组织在暴露于超声波时的“平均”特性,也更好地了解其在过程中会发生多大的变化。总体目标是提高用于超声检测和产品开发的仪器设备的精确度。

参考文献:

- [1] J Y Vaishnav, W C Jung, L M Popescu, et al. Objective Assessment of Image Quality and Dose Reduction in CT Iterative Reconstruction[J]. Medical Physics, 2014, 41 (7) : 071904.
- [2] L M Popescu. Nonparametric Signal Detectability Evaluation Using an Exponential Transformation of the FROC Curve[J]. Medical Physics, 2011, 38 (10) : 5690–5702.
- [3] L M Popescu. PET Energy-based Scatter Estimation in the Presence of Randoms, and Image Reconstruction with Energy-dependent Scatter and Randoms Corrections[J]. IEEE Transactions On Nuclear Science, 2012, 59 (5) : 1958–1966.
- [4] A Sisiniega, W Zbijewski, A Badal, et al. Monte Carlo Study of the Effects of System Geometry and Antiscatter Grids on Cone-beam CT Scatter Distributions[J]. Medical Physics, 2013, 40 (5) : 051915.
- [5] J Sempau, A Badal, L Brualla. A PENELOPE-based System for the Automated Monte Carlo Simulation of Clinacs and Voxelized Geometries—application to Far-from-axis Fields[J]. Medical Physics, 2011, 38 (11) : 5887–5895.
- [6] L M Popescu, K J Myers. CT Image Assessment by Low Contrast Signal Detectability Evaluation with Unknown Signal Location[J]. Medical Physics, 2013, 40 (11) : 111908.
- [7] F Rupcich, A Badal, L M Popescu, et al. Reducing Radiation Dose to the Female Breast during CT Coronary Angiography: A Simulation Study Comparing Breast Shielding, Angular Tube Current Modulation, Reduced Kv, and Partial Angle Protocols Using an Unknown-location Signal-detectability Metric[J]. Medical Physics, 2013, 40 (8) : 081921.
- [8] A Badal, F Zafar, H Dong, et al. A Real-time Radiation Dose Monitoring System for Patients and Staff During Interventional Fluoroscopy Using Agpu-accelerated Monte Carlo Simulator and An Automatic 3D Localization System Based on a Depth Camera[C]. Lake Buena Vista (Orlando Area), Florida, USA: Medical Imaging 2013: Physics of Medical Imaging, 2013: 866828.
- [9] M Choi, J Wang, W C Cheng, et al. Effect of Veiling Glare On Detectability in High-Dynamic-Range Medical Images[J]. Journal of Display Technology, 2014, 10 (5) : 420–428.
- [10] C L Wu, A Badano, W C Cheng. 30.3: Comparison of On-screen Display-based and ICC Profile-based Calibration for OLED Displays[J]. SID Symposium Digest of Technical Papers, 2013, 44 (1) : 376–379.
- [11] Y Asumi, C L Wu, W C Cheng, et al. Spatial Resolution and Noise in Organic Light-emitting Diode Displays for Medical Imaging Applications[J]. Optics Express, 2013, 21 (23) : 28111–28133.
- [12] A Badano, C Revie, A Casertano, et al. Consistency and Standardization of Color in Medical Imaging: A Consensus Report[J]. Journal of Digital Imaging, 2014, 28 (1) : 41–52.
- [13] W C Cheng, T Keay, N O'Flaherty, et al. Assessing Color Reproducibility of Whole-slide Imaging Scanners[C]. Lake Buena Vista (Orlando Area), Florida, USA: SPIE Medical Imaging 2013, 2013: 867600.
- [14] B D Gallas, M A Gavrielides, C M Conway, et al. Evaluation Environment for Digital and Analog Pathology: A Platform for Validation Studies[J]. Journal of Medical Imaging, 2014, 1 (3) : 037501.
- [15] Q Wang, K Castro, V N Desai, et al. Comparison of Methods for Quantitative Evaluation of Endoscopic Distortion[C]. Orlando, Florida, USA: Medical Imaging 2015, 2015: 94123A.
- [16] A Yamazaki, P Liu, W C Cheng, et al. Image Quality Characteristics of Handheld Display Devices for Medical Imaging[J]. PLOS ONE, 2013, 8 (11) : e79243.
- [17] W C Cheng, W Tannous, A Badano. Impact of Solid-state Lighting on Observer Performance of Color Discrimination[C]. San Diego, California, USA: Medical Imaging 2012, 2012: 83181T.
- [18] Q Wang, A Khanicheh, D Leiner, et al. Endoscope Field of View Measurement[J]. Biomedical Optics Express, 2017, 8 (3) : 1441.
- [19] Q Wang, C W Chung, N Suresh, et al. Development of the

- Local Magnification Method for Quantitative Evaluation of Endoscope Geometric Distortion[J]. Journal of Biomedical Optics, 2016, 21 (5) : 056003.
- [20] G Taylor, Q Wang, T J Pfefer. Optical-thermal Light-tissue Interactions During Photoacoustic Breast Imaging[J]. Biomedical Optics Express, 2014, 5 (3) : 832-847.
- [21] Q Wang, D Le, R R Jessica, et al. Broadband Ultraviolet-visible Optical Property Measurement in Layered Turbid Media[J]. Biomedical Optics Express, 2012, 3 (6) : 1226-1240.
- [22] Q Wang, S Karthik, T J Pfefer. Experimental and Theoretical Evaluation of a Fiber-optic Approach for Optical Property Measurement in Layered Epithelial Tissue[J]. Applied Optics, 2010, 49 (28) : 5309-5320.
- [23] Q Wang, H Yang, A Anant, et al. Measurement of Internal Tissue Optical Properties at Ultraviolet and Visible Wavelengths: Development and Implementation of a Fiberoptic-based System[J]. Optics Express, 2008, 16 (12) : 8685-8703.
- [24] T J Pfefer, Q Wang, R A Drezek. Monte Carlo Modeling of Time-resolved Fluorescence for Depth-selective Interrogation of Layered Tissue[J]. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 2011, 104 (2) : 161-167.
- [25] Q Wang, A Agrawal, N S Wang, et al. Condensed Monte Carlo Modeling of Reflectance from Biological Tissue With a Single Illumination - detection Fiber[J]. IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics, 2010, 16 (3) : 627-634.
- [26] D V N Le, Q Wang, C Jessica. et al. Monte Carlo Modeling of Light-tissue Interactions in Narrow Band Imaging[J]. Journal of Biomedical Optics, 2013, 1 (1) : 010504.
- [27] R Zeng, S Park, P R Bakic, et al. Evaluating the Sensitivity of the Optimization of Acquisition Geometry to the Choice of Reconstruction Algorithm in Digital Breast Tomosynthesis Through a Simulation Study[J]. Physics in Medicine and Biology, 2015, 60 (3) : 1259-1288.
- [28] S Young, P R Bakic, K J Myers, et al. A Virtual Trial Framework for Quantifying the Detectability of Masses in Breast Tomosynthesis Projection Data[J]. Medical Physics, 2013, 40 (5) : 051914.
- [29] J M O'Connor, M Das, C S Dider, et al. Generation of Voxelized Breast Phantoms from Surgical Mastectomy Specimens[J]. Medical Physics, 2013, 40 (4) : 041915.
- [30] A Makeev, S Glick. Investigation of Statistical Iterative Reconstruction for Dedicated Breast CT[J]. Medical Physics, 2013, 40 (8) : 081904.
- [31] K S Kalluri, M Mahd, S J Glick. Investigation of Energy Weighting Using An Energy Discriminating Photon Counting Detector for Breast CT[J]. Medical Physics, 2013, 40 (8) : 081923.
- [32] A Makeev, M Clajus, S Snyder, et al. Evaluation of Position-estimation Methods Applied to CZT-based Photon-counting Detectors for Dedicated Breast CT[J]. Journal of Medical Imaging, 2015, 2 (2) : 023501.
- [33] D A Soltysik, D Thomasson, S Rajan, et al. Improving the Use of Principal Component Analysis to Reduce Physiological Noise and Motion Artifacts to Increase the Sensitivity of Task-based fMRI[J]. Journal of Neuroscience Methods, 2015, 241: 18-29.
- [34] D A Soltysik, D Thomasson, S Rajan, et al. Head-repositioning Does Not Reduce the Reproducibility of fMRI Activation in a Block-design Motor Task[J]. Neuroimage, 2011, 56 (3) : 1329-1337.
- [35] G Pejman, B Wang, J Wang, et al. Evaluation of Mobile Phone Performance for Near-infrared Fluorescence Imaging[J]. IEEE Transactions On Bio-medical Engineering, 2017, 64 (7) : 1650-1653.
- [36] A Agrawal, E Shindell, F Jordan, et al. UV Radiation Increases Carcinogenic Risks for Oral Tissues Compared to Skin[J]. Photochemistry and Photobiology, 2013, 89 (5) : 1193-1198.
- [37] R H James, R J Landry, B N Walker, et al. Evaluation of the Potential Optical Radiation Hazards with Led Lamps Intended for Home Use[J]. Health Physics, 2017, 112 (1) : 11-17.
- [38] Vogt William C, Jia Congxian, Wear Keith A, et al. Biologically Relevant Photoacoustic Imaging Phantoms with Tunable Optical and Acoustic Properties[J]. Journal of Biomedical Optics, 2016, 21 (10) : 101405.
- [39] U T Paweena, D H Kim. Comparison Between Optical-resolution Photoacoustic Microscopy and Confocal Laser Scanning Microscopy for Turbid Sample Imaging[J]. Journal of Biomedical Optics, 2015, 20 (12) : 121202.

- [40] D H Kim. Consideration of Dynamic Photothermal Effect for Evaluation of Scanning Light Sources in Optical Devices Using Pulsed Source Criteria[J]. Journal of Biomedical Optics, 2014, 19 (4) : 45004.
- [41] P Ghassemi, J Wang, A J Melchiorri, et al. Rapid Prototyping of Biomimetic Vascular Phantoms for Hyperspectral Reflectance Imaging[J]. Journal of Biomedical Optics, 2015, 20 (12) : 121312.
- [42] D A Rodriguez, T J Pfefer, Q Wang, et al. A Monte Carlo Analysis of Error Associated With Two-wavelength Algorithms for Retinal Oximetry[J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2016, 57 (14) : 6474-6481.
- [43] V N D Le, Q Wang, T Gould, et al. Vascular Contrast in Narrow-band and White Light Imaging[J]. Applied Optics, 2014, 53 (18) : 4061-4071.
- [44] M Aloraefy, T Pfefer, Je Ramella-Roman, et al. In Vitro Evaluation of Fluorescence Glucose Biosensor Response[J]. Sensors, 2014, 14 (7) : 12127-12148.
- [45] J Wang, J Coburn, C P Liang, et al. Three-dimensional Printing of Tissue Phantoms for Biophotonic Imaging[J]. Optics Letters, 2014, 39 (10) : 3010-3013.
- [46] H Jang, T J Pfefer, Y Chen. Solid Hemoglobin-polymer Phantoms for Evaluation of Biophotonic Systems[J]. Optics Letters, 2015, 40 (18) : 4321-4324.
- [47] A Anant, T J Pfefer, P D Woolliams, et al. Methods to Assess Sensitivity of Optical Coherence Tomography Systems[J]. Biomedical Optics Express, 2017, 8 (2) : 902-917.
- [48] D X Hammer, L Andrea, B Adam, et al. Acute Insertion Effects of Penetrating Cortical Microelectrodes Imaged with Quantitative Optical Coherence Angiography[J]. Neurophotonics, 2016, 3 (2) : 025002.
- [49] A Lozzi, A Agrawal, A Boretsky, et al. Image Quality Metrics for Optical Coherence Angiography[J]. Biomedical Optics Express, 2015, 6 (7) : 2435-2447.
- [50] D X Hammer, A Lozzi, E Abliz, et al. Longitudinal Vascular Dynamics Following Cranial Window and Electrode Implantation Measured with Speckle Variance Optical Coherence Angiography[J]. Biomedical Optics Express, 2014, 5 (8) : 2823-2836.
- [51] Jigesh Baxi, William Calhoun, Yasir Jamal Sepah, et al. Retina-simulating Phantom for Optical Coherence Tomography[J]. Journal of Biomedical Optics, 2014, 19 (2) : 021106.
- [52] A Anant, C W Chen, J Baxi, et al. Multilayer Thin-film Phantoms for Axial Contrast Transfer Function Measurement in Optical Coherence Tomography[J]. Biomedical Optics Express, 2013, 4 (7) : 1166-1175.
- [53] A Anant, C Megan, B Alexander, et al. Characterizing the Point Spread Function of Retinal OCT Devices with a Model Eye-based Phantom[J]. Biomedical Optics Express, 2012, 3 (5) : 1116-1126.
- [54] E Cohen, A Agrawal, M Connors, et al. Optical Coherence Tomography Imaging of Retinal Damage in Real Time Under a Stimulus Electrode[J]. Journal of Neural Engineering, 2011, 8 (5) : 056017.
- [55] B N Walker, R H James, S Song, et al. Confocal Laser Method for Quantitative Evaluation of Critical Optical Properties of Toric Intraocular Lenses[J]. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 2016, 42 (3) : 455-461.
- [56] Walker Bennett N, James Robert H, Calogero Don, et al. A Novel Full-angle Scanning Light Scattering Profiler to Quantitatively Evaluate Forward and Backward Light Scattering from Intraocular Lenses[J]. The Review of Scientific Instruments, 2015, 86 (9) : 095004.
- [57] M Hassan, X Tan, V Hitchins, et al. Noninvasive and Label-free Sensing of Endotoxin Contamination in Ophthalmic Viscosurgical Devices Using a Fiber-optic Fourier-transform Infrared Spectroscopy Based Method[J]. IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics, 2016, 23 (2) : 6900207.
- [58] M Kosoglu, D Tata, I Ilev, et al. Developing Test Methodology to Identify Intrinsic Biomarkers in Biological Models Using Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy[J]. IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics, 2016, 23 (2) : 6900106.
- [59] M Hassan, E Gonzalez, V Hitchins, et al. Detecting Bacteria Contamination on Medical Device Surfaces Using an Integrated Fiber-optic Mid-infrared Spectroscopy Sensing Method[J]. Sensors & Actuators: B Chemical, 2016, 231: 646-654.
- [60] W R Calhoun, E K Akpek, R Weiblinger, et al. Evaluation of Broadband Spectral Transmission Characteristics of

- Fresh and Gamma-irradiated Corneal Tissues[J]. Cornea, 2015, 34 (2) : 228-234.
- [61] I K Ilev, Y Chen, F Bartoli, et al. Introduction to the JSTQE Issue on Nanobiophotonics[J]. IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics, 2019, 25 (2) : 0200204.
- [62] R Zeng, N Petrick, M A Gavrielides, et al. Approximations of Noise Covariance in Multi-slice Helical CT Scans: Impact on Lung Nodule Size Estimation[J]. Physics in Medicine and Biology, 2011, 56 (19) : 6223-6242.
- [63] M A Gavrielides, Q Li, R Zeng, et al. Minimum Detectable Change in Lung Nodule Volume in a Phantom CT Study[J]. Academic Radiology, 2013, 20 (11) : 1364-1370.
- [64] M A Gavrielides, R Zeng, K J Myers, et al. Benefit of Overlapping Reconstruction for Improving the Quantitative Assessment of CT Lung Nodule Volume[J]. Academic Radiology, 2013, 20 (2) : 1102-1110.
- [65] N Petrick, H J G Kim, D Clunie, et al. Comparison of 1D, 2D, and 3D Nodule Sizing Methods by Radiologists for Spherical and Complex Nodules on Thoracic CT Phantom Images[J]. Academic Radiology, 2014, 2 (1) : 30-40.
- [66] B Sahiner, H P Chan, L M Hadjiiski, et al. Computer-aided Detection of Clustered Microcalcifications in Digital Breast Tomosynthesis: A 3D Approach[J]. Medical Physics, 2012, 39 (1) : 28-39.
- [67] Z Huo, R M Summers, S Paquerault, et al. Quality Assurance and Training Procedures for Computer-aided Detection and Diagnosis Systems in Clinical Use[J]. Medical Physics, 2013, 40 (7) : 077001.
- [68] N Petrick, B Sahiner, S G Armato, et al. Evaluation of Computer-aided Detection and Diagnosis Systems[J]. Medical Physics, 2013, 40 (8) : 087001.
- [69] X He, B Sahiner, B D Gallas, et al. Computerized Characterization of Lung Nodule Subtlety Using Thoracic CT Images[J]. Physics in Medicine and Biology, 2014, 59 (4) : 897-910.
- [70] Q Li, M A Gavrielides, R Zeng, et al. Volume Estimation of Low-contrast Lesions with CT: a Comparison of Performances from a Phantom Study, Simulations and Theoretical Analysis[J]. Physics in Medicine and Biology, 2015, 60 (2) : 671-688.
- [71] M I Iacono, E Neufeld, E Akinagbe, et al. MIDA: a Multimodal Imaging-based Detailed Anatomical Model of the Human Head and Neck[J]. PLOS ONE, 2015, 10 (4) : 0124126.
- [72] J Majidi, H Qian, Y Li, et al. The Use of Time-lapse Optical Coherence Tomography to Image the Effects of Microapplied Toxins on the Retina[J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2015, 56 (1) : 587-597.
- [73] M I Iacono, E Neufeld, G Bonmassar, et al. A Computational Model for Bipolar Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus[C]. USA: IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Annual International Conference, 2014: 6258-6261.
- [74] L J Johnson, E Cohen, D Ilg, et al. A Novel High Electrode Count Spike Recording Array Using An 81,920 Pixel Transimpedance Amplifier-based Imaging Chip[J]. Journal of Neuroscience Methods, 2012, 205 (2) : 223-232.
- [75] S Minnikanti, E Cohen, N Peixoto. Quasi-static Analysis of Electric Field Distributions by Disc Electrodes in a Rabbit Eye Model[J]. Ifmbe Proceedings, 2010, 32 (1) : 385-388.
- [76] J F Fohlmeister, C Ethan, E A Newman. Mechanisms and Distribution of Ion Channels in Retinal Ganglion Cells: Using Temperature as an Independent Variable[J]. Journal of Neurophysiology, 2010, 103 (3) : 1357-1374.
- [77] E D Cohen, D Henze. Effects of High Level Pulse Train Stimulation by Epiretinal Electrodes on Retinal Glial Cells[J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2012, 53 (14) : 5536.
- [78] E D Cohen. Prosthetic Interfaces with the Visual System: Biological Issues[J]. Journal of Neural Engineering, 2007, 4 (2) : 14-31.
- [79] Harris Gerald R. Progress in Medical Ultrasound Exposimetry[J]. IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, 2005, 52 (5) : 717-736.
- [80] QWang, M Howell, S Shimizu, et al. Investigation of the Correlation Between Diffuse Infrared and Ultrasound for Transcranial Ultrasound[J]. Biomedical Physics & Engineering Express, 2016, 2 (3) : 1-15.
- [81] R L King, Y Liu, S Maruvada, et al. Development and Characterization of a Tissue-mimicking Material for High-

- intensity Focused Ultrasound[J]. IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, 2011, 58 (7) : 1397–1405.
- [82] Y Liu, B A Herman, J E Soneson, et al. Thermal Safety Simulations of Transient Temperature Rise During Acoustic Radiation Force-based Ultrasound Elastography[J]. Ultrasound in Medicine & Biology, 2014, 40 (5) : 1001–1014.
- [83] K A Wear, P M Gammell, S Maruvada, et al. Improved Measurement of Acoustic Output Using Complex Deconvolution of Hydrophone Sensitivity[J]. IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, 2014, 61 (1) : 62–75.
- [84] S Maruvada, G R Harris, B A Herman, et al. Acoustic Power Calibration of High-intensity Focused Ultrasound Transducers Using A Radiation Force Technique[J]. Journal of the Acoustical Society of America, 2007, 121 (3) : 1434–1439.
- [85] J E Soneson. A Parametric Study of Error in the Parabolic Approximation of Focused Axisymmetric Ultrasound Beams[J]. The Journal of the Acoustical Society of America, 2012, 131 (6) : EL481.
- [86] J T McCabe, C Moratz, Y Liu, et al. Application of High-intensity Focused Ultrasound to the Study of Mild Traumatic Brain Injury[J]. Ultrasound in Medicine & Biology, 2014, 40 (5) : 965–978.

(收稿日期 2021年6月21日 编辑 王雅雯)