

文章编号 2097-1842(2024)03-0512-09

基于超构透镜的微型头戴式荧光显微镜设计

张智淼^{1,2}, 王承邈¹, 谢 冕³, 林 雨¹, 韩业明¹, 邓永波¹, 郭长亮⁴, 付 强^{1*}

(1. 中国科学院长春光学精密机械与物理研究所, 吉林 长春 130033;

2. 中国科学院大学, 北京 100049;

3. 清华大学 生命学院, 北京 100084;

4. 北京大学 未来技术学院, 北京 100871)

摘要:微型头戴式荧光显微镜可以对自由移动活体动物大脑中的神经活动进行实时成像,是近些年兴起的脑科学研究新仪器。然而,目前大多数微型荧光显微镜为了做到更小巧、更轻便,视场都比较小,这使得可用于观测的神经细胞数量受限,虽然有大视场系统的报道,但重量都比较大,对动物的自由行为会产生一定的影响。为了提高微型荧光显微镜成像性能,同时降低其重量,光学系统采用超轻、超薄、成像质量高的超构透镜。本文首先推导了双曲相位超构透镜的像差公式,并以此为指导,完成了一款视场为 4 mm×4 mm、NA 为 0.14 的微型荧光显微镜设计,实现了 7 种初级像差的校正。装配完成的样机重量仅为 4.11 g,全视场范围内分辨率为 7.8 μm ,对自由移动小鼠大脑中的神经活动进行成像观测能够达到单细胞分辨率。

关键词:微型荧光显微镜;超构透镜;光学设计;神经科学;像差理论

中图分类号:TH742;R318.51

文献标志码:A

doi:10.37188/CO.2023-0237

Design of miniature head-mounted fluorescence microscope based on metalens

ZHANG Zhi-miao^{1,2}, WANG Cheng-miao¹, XIE Mian³, LIN Yu¹, HAN Ye-ming¹,
DENG Yong-bo¹, GUO Chang-liang⁴, FU Qiang^{1*}

(1. *Changchun Institute of Optics, Fine Mechanics and Physics, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130033, China;*

2. *University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;*

3. *School of Life Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China;*

4. *College of Future Technology, Peking University, Beijing 100871, China)*

* *Corresponding author, E-mail: fuqianghit@163.com*

Abstract: The recent advent of miniature head-mounted fluorescence microscopes has revolutionized brain science research, enabling real-time imaging of neural activity in the brains of free-moving animals.

收稿日期:2023-12-27; 修订日期:2024-01-04

基金项目:中国科学院青年创新促进会资助(No. 2021221); 吉林省科技发展计划青年成长科技计划项目(No. 20210508054RQ)

Supported by Youth Innovation Promotion Association, CAS (No. 2021221); Youth Growth Science and Technology Program of Jilin Province Science and Technology Development Plan (No. 20210508054RQ)

However, the pursuit of miniaturization and reduced weight often results in a limited field of view, constraining the number of neurons observable. While larger field-of-view systems exist, their increased weight can impede the natural behaviors of the subjects. Addressing these limitations, a novel design utilizing a metalens schematic is proposed. This approach offers the benefits of being ultra-light, ultra-thin, and capable of high-quality imaging. By deriving the aberration formula specific to hyperbolic phase metalens and using it as a foundation, a design for a miniature fluorescence microscope was developed. This microscope boasts a 4 mm×4 mm field of view and a numerical aperture (NA) of 0.14, effectively correcting seven primary aberrations. The resulting prototype, weighing a mere 4.11 g, achieves a resolution of 7.8 μm across the entire field of view. This performance is sufficient to image neural activity in the brains of freely moving mice with single-cell resolution.

Key words: miniature fluorescence microscope; metalens; optical design; neuron science; aberration theory

1 引言

随着基因编码钙荧光指示剂的出现和不断发展, 研究人员能够通过光学荧光显微镜直接观察神经细胞的活动, 从而使神经科学的研究方式发生了巨大的转变^[1]。在过去, 研究人员通常使用体积庞大的台式光学显微镜进行光学神经成像, 这需要对动物进行麻醉或使其头部固定。这种物理约束限制了可以开展的实验范式, 因为动物进行的许多复杂的社会行为(例如社交、求偶、亲子互动或打斗等), 难以在头部固定的动物身上准确再现^[2-3]。

得益于微型光学元件和电子设备的发展, 已经出现了许多关于微型荧光显微镜的报道^[4]。为了确保佩戴显微镜的小鼠能够具有接近自然条件下的行为, 微型荧光显微镜的重量通常需要小于成年小鼠体重的 15%(<4 g)^[5], 且显微镜的体积不宜过大, 重心不宜过高。重量和体积的限制使得光学设计变得较为困难, 光学元件需要更加紧凑, 因此大多数微型荧光显微镜使用梯度折射率(Gradient Index, GRIN)透镜进行光学系统设计, 来满足重量和体积的要求, 但这种设计牺牲了光学系统的成像视场, 成像视场大多数都小于 1 mm², 这导致其只能对单个大脑区域中的部分神经细胞进行成像, 无法了解到多个大脑区域之间的相互作用关系^[6-17]。

为了满足神经科学研究对多脑区同时观测的需求, 研究人员开发出了基于传统折射透镜的大视场微型荧光显微镜。2018 年, Scott 等人设计

一款视场为 7.8 mm×4.0 mm 的微型荧光显微镜 cScope^[18]。其光学系统采用多片球面透镜进行设计, 光学分辨率为 14 μm , 整机重量达到了 33 g, 对佩戴动物的自由行为会产生很大的影响。2021 年, Rynes 等人设计了一款视场为 8.0 mm×10.0 mm 的微型荧光显微镜 mScope, 重量仅为 3.8 g。但是其光学系统仅为一片双胶合透镜, 中心视场分辨率为 78 μm , 无法分辨单个神经细胞^[5]。2023 年, Guo 等人设计了一款视场为 3.6 mm×2.7 mm 的微型荧光显微镜 MiniLFOV, 光学系统采用多片球面和非球面透镜进行设计, 具有良好的成像性能, 中心视场分辨率达到了 2.5 μm , 但是整机重量为 13.9 g, 可实现大鼠自由活动状态下的神经活动监测, 但无法佩戴到更小体型动物如小鼠而不影响其自由活动^[19]。

针对微型荧光显微镜在实现大视场成像时, 存在的重量大、分辨率差的问题, 本文将超构透镜应用到微型荧光显微镜的设计中。超构透镜是由在二维平面上排列的纳米结构组成, 具有超轻、超薄、平面化且成像质量高的优势, 能够显著降低光学系统的体积且提高成像性能。2020 年, 南京大学李涛教授课题组利用几何相位超构透镜设计了一款小型的“口袋显微镜”, 直接将超构透镜集成到了图像传感器上, 所研制的样机只有硬币大小。通过将 36 个直径为 200 μm 的超构透镜拼接成 6×6 的超构透镜阵列, 在 1.2 mm×1.2 mm 的视场上实现了 1.74 μm 的分辨率^[20]。2021 年, Tseng 等人将超构透镜与基于神经特征的图像重建方法相结合, 提出了神经纳米光学。所设计的纳米光学成像仪仅使用一片超构透镜, 就在相对

孔径为 2, 视场角为 40° 的条件下实现了可见光波段的全彩成像。成像质量与使用 6 片折射透镜、体积是其 55 万倍的商用镜头相当^[21]。2021 年, Liu 等人采用级联超构透镜设计了一款显微内窥物镜, 与使用 GRIN 透镜的内窥物镜相比, 在减小了系统体积的同时, 提高了光学系统成像质量^[22]。设计完成的内窥物镜体积仅为 0.5 mm^3 , 横向分辨率高达 775 nm 。但是成像视场比较小, 全视场仅为 $125 \mu\text{m}$; 且超构透镜的相位分布是采用数值优化的方法获得的, 不仅需要消耗大量的计算资源, 而且缺乏足够的理论指导, 难以达到参数空间的最优解。

本文提出了一种采用双曲相位超构透镜进行大视场微型荧光显微镜的设计方法。推导了光阑不在超构透镜上时, 双曲相位超构透镜的离轴像差公式。并以此为指导, 设计了一款数值孔径 (NA) 为 0.14, 放大倍率为 1 倍, 视场为 $4 \text{ mm} \times 4 \text{ mm}$ 的微型荧光显微镜, 实现了 7 种初级像差的校正。然后进行了样机的加工和研制。最终装配完成的整机重量仅为 4.11 g , 光学分辨率为 $7.8 \mu\text{m}$, 能够满足以单细胞分辨率对自由移动小鼠大脑中的神经活动进行成像观测的要求^[1]。

2 理论分析

当光线平行于光轴入射时, 通过在超构透镜上施加如下所示的双曲相位便可以对单色光实现完美的无像差聚焦^[23]:

$$\varphi(r) = -\frac{2\pi}{\lambda} (\sqrt{r^2 + f^2} - f), \quad (1)$$

其中 λ 为入射光波长, f 为焦距, r 为超构透镜上任意一点到超构透镜中心的距离。但是在进行大视场成像时, 倾斜光线穿过超构透镜所产生的像差更为重要。Aieta 等人通过计算光程差 (OPD), 推导了光阑在透镜表面上时, 双曲相位超构透镜的离轴像差公式 (其中 α 为入射光角度, 式中从左到右分别为 Petzval 场曲, 像散和彗差)^[23]:

$$OPD = -\frac{1}{4f} r^2 \alpha^2 - \frac{5}{4f} r^2 \alpha^2 - \frac{1}{4f^2} r^3 \alpha + \dots \quad (2)$$

通过数值计算进行验证, 结果表明双曲相位超构透镜只能在有限的视场范围内进行良好成像。最后他们基于理论分析, 提出了在曲面基板

上制造超构透镜进行离轴像差校正的方法。但是目前的加工技术还无法实现在曲面基板上加工超构透镜。因此, 为了将双曲相位超构透镜实际应用到大视场微型荧光显微镜设计中, 本文通过改变光阑位置来实现离轴像差的平衡。当光阑不在透镜上时, 通过计算轴外主光线和边缘光线经过超构透镜所产生的光程差, 对这种更一般情况下的双曲相位超构透镜的离轴像差特性进行了分析, 如图 1 (彩图见期刊电子版) 所示。

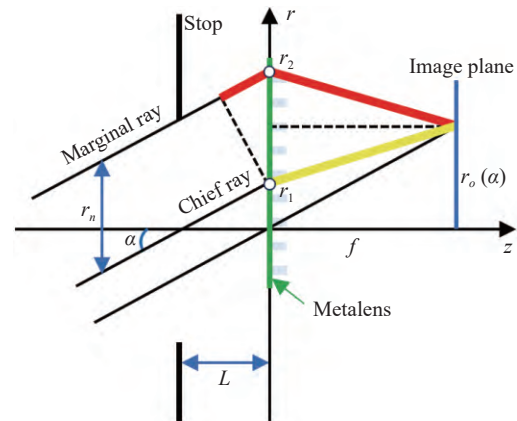


图 1 计算双曲相位超构透镜离轴像差的光路图

Fig. 1 Optical path to calculate the off-axis aberration of the metalens with hyperbolic phase

从图 1 可以看出, 两条光线的光程差由红色线段对应的光程与点 r_2 处对应的突变相位相关的光程, 减去黄色线段对应的光程与点 r_1 处对应的突变相位相关的光程计算^[24]:

$$OPD = r_n \cdot \sin \alpha + \left[f^2 + (r_2 - r_o(\alpha))^2 \right]^{\frac{1}{2}} - \left[f^2 + (r_1 - r_o(\alpha))^2 \right]^{\frac{1}{2}} + \frac{\lambda}{2\pi} [\varphi(r_2) - \varphi(r_1)], \quad (3)$$

其中 r_n 为主光线和边缘光线之间的距离, L 为光阑到超构透镜的距离, $r_1 = L \tan \alpha$ 和 $r_2 = L \tan \alpha + r_n$ 为主光线和边缘光线到超构透镜中心的距离, $\varphi(r_1)$ 和 $\varphi(r_2)$ 分别为 r_1 和 r_2 处的突变相位, $r_o(\alpha) = f \tan \alpha$ 为光线的焦点位置。将公式 (3) 进行泰勒展开并化简整理, 可以得到:

$$OPD = \frac{1}{2} \frac{r_n^3 \alpha}{f^2} + \frac{3}{2} \frac{L \cdot r_n \alpha^3}{f} \left(\frac{L}{f} - 1 \right) + \frac{3}{4} \frac{r_n^2 \alpha^2}{f} \left(\frac{2L}{f} - 1 \right) + \dots \quad (4)$$

公式 (4) 中仅保留了与赛德尔像差相对应的

项,高阶像差项被忽略,其中第一项为彗差,第二项为畸变,第三项为场曲和像散,没有球差。通过公式(4)可以看出,光阑位置对场曲、像散和畸变均有影响,但是由于没有球差,所以彗差不受光阑位置的影响。若令光阑到超构透镜的距离 L 为 $f/2$,则场曲和像散为0;若令 L 为0或 f ,则畸变为0。

为了验证解析推导结果,使用基于光线追迹算法的 ZEMAX 软件计算了当 L 为 $f/2$ 时,焦距为7.746 mm, NA 为 0.14, 工作波长为 525 nm 的双曲相位超构透镜在视场为 5° 时的光程差曲线,并与公式(4)的计算结果进行对比,如图2所示。其中,横坐标为归一化光瞳坐标,纵坐标为 OPD,单位为波长,从图2可以看出,二者几乎完全相同。

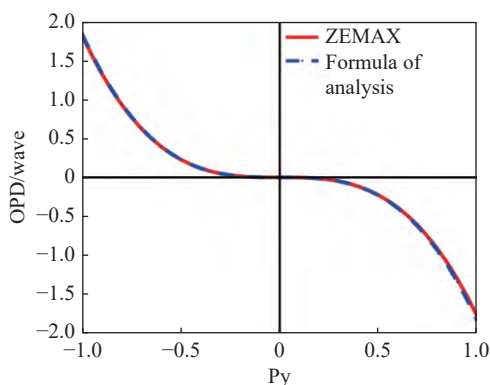


图2 光阑到超构透镜的距离 L 为 $f/2$ 时的 OPD 曲线

Fig. 2 OPD curve when the distance from the stop to the metalens L is $f/2$

在 ZEMAX 中,超构透镜可以由二元面 2(Binary 2)来表征,其相位分布可以表示为以下的多项式形式:

$$\varphi = M \sum_{i=1}^N A_i \left(\frac{r}{R} \right)^{2i}, \quad (5)$$

其中 M 是衍射阶数,在超构透镜建模时,通常取1; N 是多项式系数的个数,在超构透镜建模时,通常取5; R 是归一化半径; A_i 是二元面系数, r 是径向位置坐标。将公式(1)进行泰勒展开可以得到:

$$\varphi = \frac{2\pi f}{\lambda} \cdot \left(-\frac{1}{2} \frac{r^2}{f^2} + \frac{1}{8} \frac{r^4}{f^4} - \frac{1}{16} \frac{r^6}{f^6} + \frac{1}{32} \frac{r^8}{f^8} - \frac{1}{64} \frac{r^{10}}{f^{10}} + \dots \right). \quad (6)$$

比较公式(5)和公式(6),在给定双曲相位超构透镜的工作波长,以及半径、焦距和数值孔径

3个量中任意两个量后,就可以得到对应的二元面系数:

$$\begin{aligned} A_1 &= -\frac{\pi \cdot R^2}{\lambda f}, A_2 = \frac{\pi \cdot R^4}{4\lambda f^3}, A_3 = -\frac{\pi \cdot R^6}{8\lambda f^5} \\ A_4 &= \frac{\pi \cdot R^8}{16\lambda f^7}, A_5 = -\frac{\pi \cdot R^{10}}{32\lambda f^9} \end{aligned} \quad (7)$$

根据公式(4),将光阑到超构透镜的距离设置为 $f/2$,则场曲和像散被校正,彗差成为影响成像质量的主要像差。根据光学系统的对称性原理,如图3所示将两片完全相同的超构透镜对称放置,则彗差自动消除,同时畸变和垂轴色差等非对称像差也被校正^[25]。此外,双曲相位超构透镜没有球差,并且在超构透镜设计过程中可以采用消色差设计来消除轴向色差,所以将光阑放置在两片相同的、相距为 f 的消色差超构透镜中间,便可以实现7种初级像差的全部校正。

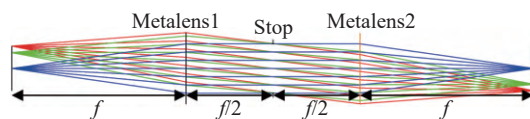


图3 对称放置的超构透镜成像系统

Fig. 3 Optical system with two metalenses symmetrically placed

3 系统设计

3.1 设计指标

光学系统设计指标如表1所示。微型荧光显微镜使用基因编码的钙离子指示剂作为荧光指示剂,使用中心波长为470 nm的蓝光作为激发光源,产生的绿色荧光信号需要穿过中心波长为525 nm,带宽为25 nm的滤光片,所以系统的工作波段在512~537 nm之间。

表1 光学系统设计参数

Tab. 1 Optical system design parameters

参数	指标要求
波段	512 nm~537 nm
数值孔径	0.14
视场	4 mm×4 mm
系统放大率	1×

所选用的探测器为目前微型化显微镜设计常用的高灵敏度5百万像素的单色互补金属氧化

物半导体(CMOS)图像传感器(MT9P031, 安美森半导体), 具有高达 8 倍的模拟增益, 具体参数见表 2。由于光学系统为对称式布局, 所以放大倍率为 1, 考虑图像传感器的靶面尺寸和成像速度, 设置光学系统成像视场为 4 mm×4 mm。为实现光学系统和图像传感器的分辨率匹配, 设置光学系统数值孔径为 0.14。

表 2 图像传感器参数			
Tab. 2 Parameters of image sensor			
光学格式/in	像素尺寸/ μm	成像区域尺寸/mm	分辨率
1/2.5(4:3)	2.2	5.70×4.28	2592×1944

3.2 光学系统设计

根据光学系统的设计参数, 同时考虑到物方工作距离需要大于 7 mm, 设置超构透镜的归一化

半径为 1.1 mm, 而后根据公式(7)计算得到超构透镜的二元面系数, 完成超构透镜在 ZEMAX 中的建模。

结合第二章推导的像差公式, 将两片相同的双曲相位超构透镜如图 3 所示对称放置, 便可以得到实现 7 种初级像差校正的初始结构。然后, 使用 ZEMAX 软件中的局部优化算法对光学系统做进一步的优化, 以平衡高级像差, 并扩大成像视场。将光学系统的物像距和光阑位置作为变量进行优化, 评价函数很快便会收敛到极小值。优化后的光学系统如图 4 所示, 其中加入了超构透镜的基板厚度、滤光片和图像传感器的保护玻璃。整个系统接近完全对称, 并且在中心波长为 525 nm, NA 为 0.14 的条件下, 全视场成像质量达到了衍射极限。

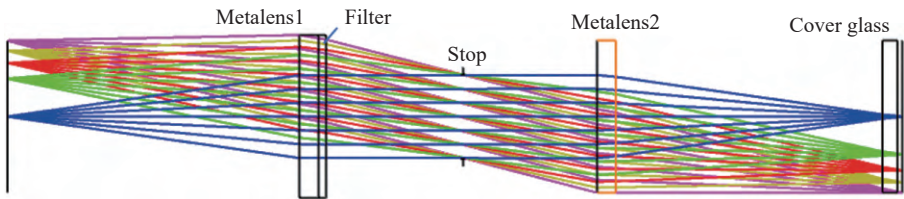


图 4 优化后的光学系统
Fig. 4 Optimized optical system

在探测器截止频率处, 光学系统的调制传递函数(MTF)曲线如图 5(彩图见期刊电子版)所示。从图 5 可以看到, 各个视场的 MTF 曲线与衍射极限的 MTF 曲线接近重合。

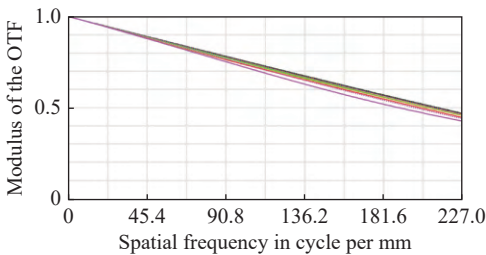


图 5 光学系统的调制传递函数
Fig. 5 MTF of the optical system

光学系统的点列图如图 6 所示, 在光瞳采样形式为六边形、光线采样密度为 6 的情况下, 全视场 RMS 光斑半径均小于艾里斑直径。

畸变曲线如图 7 所示。由于整个光学系统接近完全对称, 所以畸变这种非对称像差得到了很好的校正, 最大畸变仅为 0.034%。

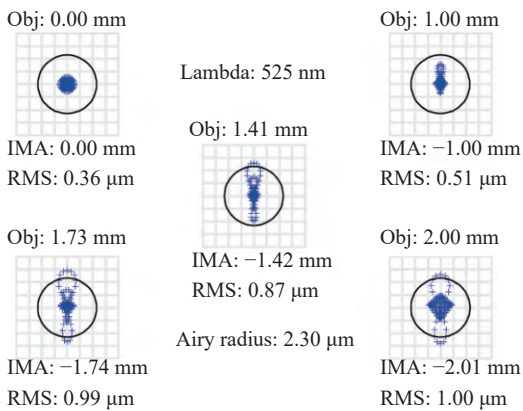


图 6 光学系统的点列图
Fig. 6 Spot diagram of the optical system

场曲和像散曲线如图 8 所示。从图中可以看到, 在视场较小时, 子午场曲和弧矢场曲几乎相等且接近于 0, 说明光学系统的初级场曲和像散得到了很好的校正, 再次验证了前面推导的像差公式。但当视场不断增加时, 由于高阶像差的影响, 场曲和像散出现了一些高阶量。

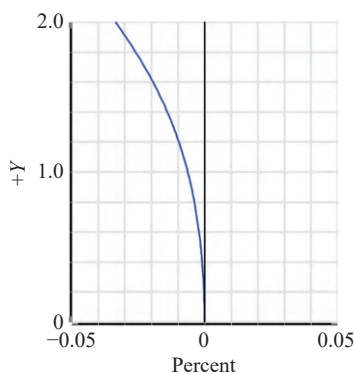


图7 光学系统的畸变曲线

Fig. 7 Distortion curves of the optical system

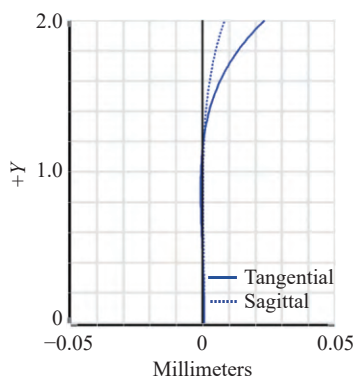


图8 光学系统的场曲和像散曲线

Fig. 8 Field and astigmatic curves of the optical system

3.3 超构透镜的设计和加工

从光学系统的设计结果可以得到,所需要用到的双曲相位超构透镜的通光孔径为 4 mm, 焦距为 7.746 mm。

为节省仿真计算时间和加工成本,超构透镜采用宽度为亚波长尺度的二氧化硅同心纳米环结构进行设计^[26-27]。为实现 2π 的相位响应,同时考虑可加工性,设置同心纳米环的高度为 400 nm。这种同心纳米环结构具有旋转对称性,且只存在径向维度而没有角向维度,所以在设计和仿真过程中只需要在包含透镜直径的二维截面上进行,如图 9 所示。

采用拓扑优化算法进行全局结构逆向设计,在满足加工工艺的约束条件下,通过优化算法决定超构透镜每一径向位置处是空气或者超构材料,来最大化落入焦平面处艾里斑内的光场能量。最终优化完成的超构透镜的纳米环最小宽度为 133 nm,相邻纳米环之间的最小间隔为 67 nm,如图 10 所示。

超构透镜采用电子束光刻(EBL)工艺进行加

工,加工流程图如图 11(彩图见期刊电子版)所示。超构透镜的基底为 0.5 mm 厚的石英,同时为了改善超构透镜加工时的曝光效果,在石英上沉积了 20 nm 厚的氮化硅。加工完成的超构透镜局部的扫描电子显微(SEM)拍摄的图像如图 12 所示。

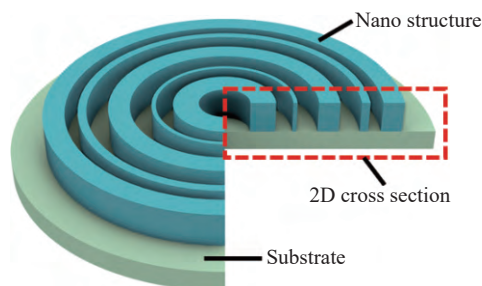


图9 同心纳米环超构透镜示意图

Fig. 9 Schematic diagram of concentric-nanoring metalens

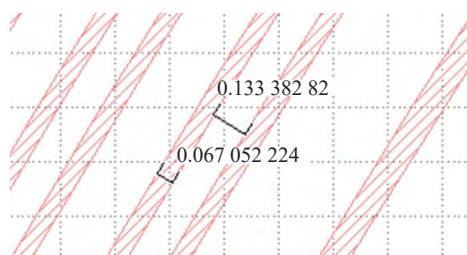


图10 超构透镜的最小线宽

Fig. 10 Minimum linewidth of a metalens

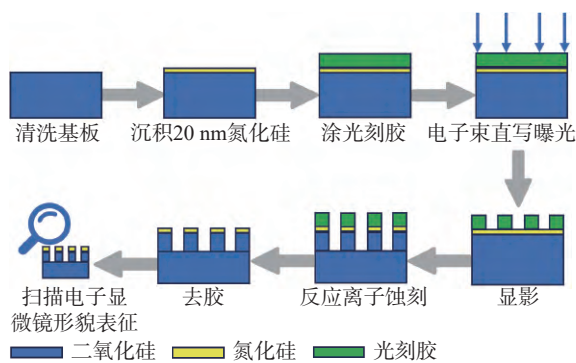


图11 超构透镜的加工流程图

Fig. 11 Fabrication flow chart of the metalens

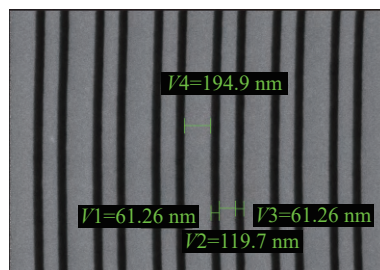


图12 超构透镜的局部 SEM 图像

Fig. 12 The local SEM image of metalens

3.4 光机结构与样机装配

在完成了光学系统设计之后,进行了微型荧光显微镜的光机结构设计。为使结构具有较轻的重量,在设计过程中对结构的外形尺寸和厚度进行了严格的约束,设计结果的三维渲染图如图 13 所示。

经过机械加工获得结构件之后,进行样机装配。先将超构透镜与滤光片装调到位并进行固定,然后进行电路板的调整与安装,组装完成的样机如图 14 所示。电路板采用软硬结合设计,旨在更紧凑地组装系统。在微型荧光显微镜的前端,利用柔性电路板(Flexible Printed Circuit, FPC)集成了 8 个蓝色 LED 以提供

激发光照明,这 8 个 LED 以 45°倾角环形排列,目的是在目标脑区形成大范围的均匀照明。通过电路板及上位机软件端的控制,可以进行照明 LED 的亮度调节,以满足神经钙信号激发所需。

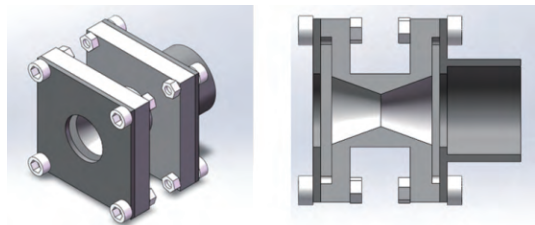


图 13 光机结构设计结果

Fig. 13 The optical mechanical structure design

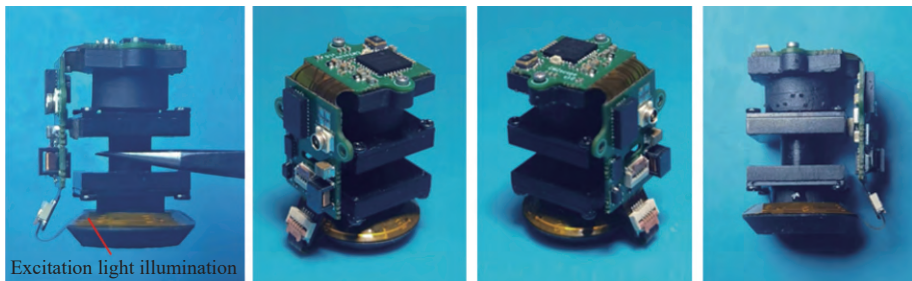


图 14 组装完成的微型荧光显微镜

Fig. 14 Assembled miniature fluorescence microscope

4 性能测试

在完成微型荧光显微镜样机组装之后,对样机的重量、分辨率和畸变等参数进行测试,测试现场如图 15 所示。

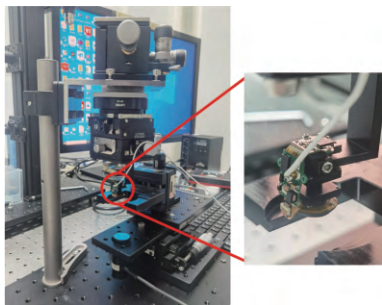


图 15 整机性能测试平台

Fig. 15 The performance test platform for the system

4.1 重量测试

对装配完成的样机进行了称重测试,其重量仅为 4.11 g。其中光机部分总重量为 2.41 g, CMOS 图像传感器以及电路板部分总重量为 1.7 g。

4.2 分辨率测试

在白色 LED 照明下,使用 USAF 1951 标准分辨率板对样机进行分辨率测试,使用加州大学洛杉矶分校(UCLA)专门为微型化荧光显微镜开发的开源数据获取软件(DAQ)来接收并记录图像传感器 MT9P031 输出的数据。

分别测试了视场中心和视场边缘的分辨率,测试结果如图 16、图 17 所示。可知光学系统全视场最高可以分辨第 7 组的第 1 个元素,对应分辨率为 $7.8 \mu\text{m}$ 。

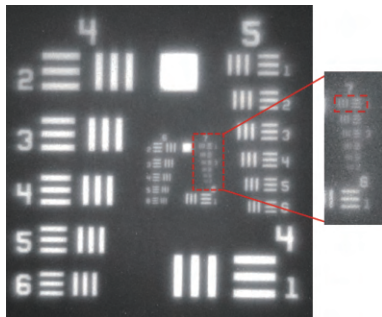


图 16 光学系统中心视场的分辨率测试结果

Fig. 16 The resolution of the central field of view of the optical system

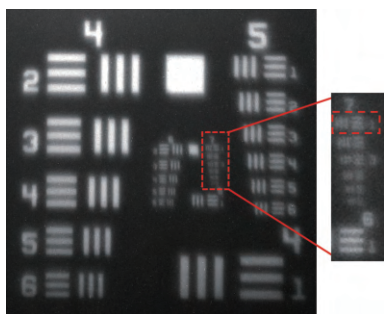


图 17 光学系统边缘视场的分辨率测试结果

Fig. 17 The resolution of the edge field of view of the optical system

4.3 畸变测试

使用 100 μm 网格畸变测板对光学系统的畸变进行测试, 测试结果如图 18 所示。由于光学系统采用对称式设计, 所以全视场上没有出现明显的畸变。

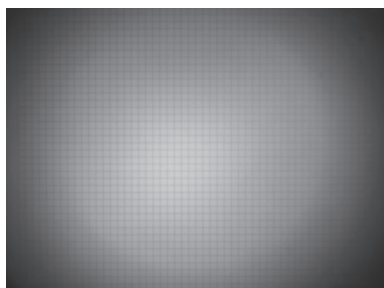


图 18 光学系统的畸变测试结果

Fig. 18 Distortion of the optical system

5 结 论

本文针对脑科学研究对大视场、轻量化、高分辨率微型头戴式荧光显微镜的需求, 提出了一种使用双曲相位超构透镜进行光学系统设计的方法。推导了光阑不在超构透镜上时, 双曲相位超构透镜的像差公式。并以此为指导, 使用两片厚度为 0.5 mm 的双曲相位超构透镜完成了一款视场为 4 mm $\times$ 4 mm, NA 为 0.14, 放大倍率为 1 倍的微型荧光显微镜设计, 实现了 7 种初级像差的校正。然后进行了光机结构设计和样机的研制, 组装完成的样机重量仅为 4.11 g。最后, 对样机进行了成像性能测试, 通过对标准分辨率板进行成像, 测得该样机在全视场范围内的分辨率为 7.8 μm , 能够满足单细胞分辨率的要求。相比于目前已有的微型显微镜, 本文设计的系统在保持较轻重量的条件下, 实现了更大的视场和更高的分辨率, 展现了其在脑科学研究领域的应用潜力。下一步, 将进一步优化结构件, 采用更轻的镁铝合金或者树脂将重量进一步减轻到 3 克左右, 同时将对自由移动的小鼠大脑中的神经活动进行观测, 以测试该系统对活体动物成像时的性能。

参考文献:

- [1] GRIENBERGER C, KONNERTH A. Imaging calcium in neurons[J]. *Neuron*, 2012, 73(5): 862-885.
- [2] YU H, SENARATHNA J, TYLER B M, *et al.* Miniaturized optical neuroimaging in unrestrained animals[J]. *NeuroImage*, 2015, 113: 397-406.
- [3] CHEN SH Y, WANG Z CH, ZHANG D, *et al.* Miniature fluorescence microscopy for imaging brain activity in freely-behaving animals[J]. *Neuroscience Bulletin*, 2020, 36(10): 1182-1190.
- [4] 付强, 张智淼, 赵尚男, 等. 微型头戴式单光子荧光显微成像技术研究进展[J]. *中国光学 (中英文)*, 2023, 16(5): 1010-1021.
- [5] FU Q, ZHANG ZH M, ZHAO SH N, *et al.* Research progress of miniature head-mounted single photon fluorescence microscopic imaging technique[J]. *Chinese Optics*, 2023, 16(5): 1010-1021. (in Chinese).
- [6] RYNES M L, SURINACH D A, LINN S, *et al.* Miniaturized head-mounted microscope for whole-cortex mesoscale imaging in freely behaving mice[J]. *Nature Methods*, 2021, 18(4): 417-425.
- [7] GHOSH K K, BURNS L D, COCKER E D, *et al.* Miniaturized integration of a fluorescence microscope[J]. *Nature Methods*, 2011, 8(10): 871-878.
- [8] CAI D J, AHARONI D, SHUMAN T, *et al.* A shared neural ensemble links distinct contextual memories encoded close in time[J]. *Nature*, 2016, 534(7605): 115-118.
- [9] LIBERTI W A, PERKINS L N, LEMAN D P, *et al.* An open source, wireless capable miniature microscope system[J]. *Journal of Neural Engineering*, 2017, 14(4): 045001.
- [9] SKOCEK O, NÖBAUER T, WEILGUNY L, *et al.* High-speed volumetric imaging of neuronal activity in freely

- moving rodents[J]. *Nature Methods*, 2018, 15(6): 429-432.
- [10] JACOB A D, RAMSARAN A I, MOCLE A J, *et al.*. A compact head-mounted endoscope for in vivo calcium imaging in freely behaving mice[J]. *Current Protocols in Neuroscience*, 2018, 84(1): e51.
- [11] AHARONI D, KHAKH B S, SILVA A J, *et al.*. All the light that we can see: a new era in miniaturized microscopy[J]. *Nature Methods*, 2019, 16(1): 11-13.
- [12] BAGRAMYAN A. Lightweight 1-photon miniscope for imaging in freely behaving animals at subcellular resolution[J]. *IEEE Photonics Technology Letters*, 2020, 32(15): 909-912.
- [13] DE GROOT A, VAN DEN BOOM B J G, VAN GENDEREN R M, *et al.*. NINscope, a versatile miniscope for multi-region circuit investigations[J]. *eLife*, 2020, 9: e49987.
- [14] YANNY K, ANTIPA N, LIBERTI W, *et al.*. Miniscope3D: optimized single-shot miniature 3D fluorescence microscopy[J]. *Light: Science & Applications*, 2020, 9: 171.
- [15] SHUMAN T, AHARONI D, CAI D J, *et al.*. Breakdown of spatial coding and interneuron synchronization in epileptic mice[J]. *Nature Neuroscience*, 2020, 23(2): 229-238.
- [16] BAGRAMYAN A, TABOURIN L, RASTQAR A, *et al.*. Focus-tunable microscope for imaging small neuronal processes in freely moving animals[J]. *Photonics Research*, 2021, 9(7): 1300.
- [17] WANG Y ZH, MA ZH T, LI W ZH, *et al.*. Cable-free brain imaging for multiple free-moving animals with miniature wireless microscopes[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2023, 28(2): 026503.
- [18] SCOTT B B, THIBERGE S Y, GUO C Y, *et al.*. Imaging cortical dynamics in GCaMP transgenic rats with a head-mounted widefield macroscope[J]. *Neuron*, 2018, 100(5): 1045-1058. e5.
- [19] GUO CH L, BLAIR G J, SEHGAL M, *et al.*. Miniscope-LFOV: a large-field-of-view, single-cell-resolution, miniature microscope for wired and wire-free imaging of neural dynamics in freely behaving animals[J]. *Science Advances*, 2023, 9(16): 3918-3918.
- [20] XU B B, LI H M, GAO SH L, *et al.*. Metalens-integrated compact imaging devices for wide-field microscopy[J]. *Advanced Photonics*, 2020, 2(6): 066004.
- [21] TSENG E, COLBURN S, WHITEHEAD J, *et al.*. Neural Nano-optics for high-quality thin lens imaging[J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 6493.
- [22] LIU Y, YU Q Y, CHEN Z M, *et al.*. Meta-objective with sub-micrometer resolution for microendoscopes[J]. *Photonics Research*, 2021, 9(2): 106-115.
- [23] AIETA F, GENEVET P, KATS M, *et al.*. Aberrations of flat lenses and aplanatic metasurfaces[J]. *Optics Express*, 2013, 21(25): 31530-31539.
- [24] YOUNG M. Zone plates and their aberrations[J]. *Journal of the Optical Society of America*, 1972, 62(8): 972-976.
- [25] GROSS H. *Handbook of Optical Systems (Volume 3: Aberration Theory and Correction of Optical Systems)*[M]. Weinheim: John Wiley & Sons Inc, 2007.
- [26] WANG CH M, LIN Y, HAN Y M, *et al.*. Fabricable concentric-ring metalens with high focusing efficiency based on two-dimensional subwavelength unit splicing[J]. *Optics Express*, 2023, 31(20): 33596-33607.
- [27] JIN ZH, LIN Y, WANG CH M, *et al.*. Topologically optimized concentric-nanoring metalens with 1 mm diameter, 0.8 NA and 600 nm imaging resolution in the visible[J]. *Optics Express*, 2023, 31(6): 10489-10499.

作者简介:



付 强(1985—),男,黑龙江佳木斯人,博士,副研究员,2008年、2010年于哈尔滨工业大学分别获得学士、硕士学位,2020年于中国科学院大学获得博士学位,主要从事光学系统设计、红外探测设备总体论证等方面的研究。E-mail: fuqianghit@163.com