

荧光分子层析成像图像重建研究进展

邓勇^{1,2}, 骆清铭^{1,2*}

¹华中科技大学武汉光电国家研究中心, Britton Chance 生物医学光子学研究中心, 湖北 武汉 430074;

²华中科技大学工程科学学院, 生物医学光子学教育部重点实验室, 生物医学工程协同创新中心, 湖北 武汉 430074

摘要 荧光分子层析(FMT)成像是一种具有深度分辨能力的宏观光学成像技术,可定位和量化生物体内的荧光分子探针,在蛋白质相互作用研究、药物作用机制解析以及肿瘤治疗效果评价等方面具有巨大的应用潜力。然而,FMT的一个关键挑战是其逆向问题具有高度病态性,这意味着图像重建对测量噪声及各种数值误差非常敏感。要获得良好的图像重建结果,除了尽可能提升系统的性能以减小测量噪声外,还主要取决于两个方面:一是提高正向问题求解的精度以降低数值误差;二是缓解逆向问题的病态性使其抗噪声能力更强。本综述介绍了目前FMT图像重建在这两个方面的研究进展。

关键词 医用光学; 荧光分子层析成像; 图像重建; 正向问题; 逆向问题

中图分类号 O438

文献标识码 A

doi: 10.3788/CJL201845.0307005

Research Progress of Fluorescence Molecular Tomography in Image Resconstruction

Deng Yong^{1,2}, Luo Qingming^{1,2}

¹*Britton Chance Center for Biomedical Photonics, Wuhan National Laboratory for Optoelectronics, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430074, China;*

²*MoE Key Laboratory for Biomedical Photonics, Collaborative Innovation Center for Biomedical Engineering, School of Engineering Sciences, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430074, China*

Abstract Fluorescence molecular tomography (FMT) is a depth-resolved macroscopic optical imaging technique, and it can locate and quantify the fluorescent molecular probes inside biological tissue; it has a great potential in studying the protein interaction, analyzing the mechanism of drug action, and evaluating the therapeutic effect of tumor. However, one of the key challenges in FMT is that the inverse problem is highly ill-conditioned, which means that image reconstruction is sensitive to the measurement noise and the numerical errors. To improve results of image reconstruction, we should improve the performance of the imaging system as much as possible to reduce measurement noise, improve the accuracy of the forward problem of FMT to reduce the numerical error, and meanwhile alleviate and overcome the ill-condition of the inverse problem to strengthen the anti-noise ability. We introduce the research progress of FMT in image reconstruction on the last two aspects.

Key words medical optics; fluorescence molecular tomography; image reconstruction; forward problem; inverse problem

OCIS codes 170.3880; 170.6960; 1703010

收稿日期: 2017-11-01; 收到修改稿日期: 2017-12-27

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFA0201403)、国家自然科学基金委员会创新研究群体科学基金(61421064)、国家自然科学基金(61775066)、华中科技大学自主创新基金(2016YXMS035)

作者简介: 邓勇(1965—),女,教授,博士生导师,主要从事扩散光学成像和荧光分子层析成像方面的研究。

E-mail: ydeng@mail.hust.edu.cn

* 通信联系人。E-mail: qluo@mail.hust.edu.cn

1 引 言

荧光分子层析(FMT)成像是一种具有深度分辨能力的宏观光学成像技术,能够无损地定位和量化荧光探针在生物组织中的分布^[1-2]。与共聚焦显微成像、双光子显微成像等光学分子成像技术相比,FMT成像的视场范围大、成像深度深,几乎可对小动物体内任何部位的荧光探针进行活体成像^[3]。与传统的用于小动物成像的微型磁共振成像(MicroMRI)、微型X射线计算机断层成像(MicroCT)、微型正电子发射断层成像(MicroPET)相比,FMT具有无辐射、成本低、灵敏度高等优点。因此,FMT的成像优势使其在蛋白质相互作用研究、药物作用机制解析以及肿瘤治疗效果评价等方面具有巨大的应用潜力^[4-10]。

FMT成像是利用特定波长的激光束激发生物体内具有特异性的荧光探针,并利用探测器探测组织表面的激发光和荧光信号,最后通过图像重建方法重建出荧光探针在生物体内的三维分布。图像重建涉及到两个相互关联的问题:正向问题和逆向问题。正向问题是指已知生物体组织光学参数和荧光探针的分布,求解激发光和荧光光强的分布;逆向问题是指已知成像生物体表面激发光和荧光光强的分布以及组织光学参数,重建出生物体内荧光探针的分布^[11]。FMT成像的物理本质是基于扩散光子的成像,其相邻的投影图相似度高,且测量的光学信号不完整,因此其逆向问题具有高度病态性^[12-13]。病态性高意味着图像重建过程对噪声以及各种数值误差非常敏感,抗噪声能力很差。要获得良好的图像重建结果,除了尽可能提升成像系统的性能,例如采用性能好的电子倍增CCD以提高信噪比,研发适于大浓度差异的高动态范围成像方法^[14]等来降低测量噪声外,还主要取决于两个方面:一是提高正向问题求解的精度以降低数值误差;二是克服和缓解逆向问题的病态性以增强其抗噪声能力。前者属于“止源”,后者属于“改善”。本文将从这两个方面出发,介绍目前FMT图像重建的研究进展。

2 正向问题

FMT正向问题的理论基础是辐射传输理论,可用玻尔兹曼辐射传输方程(RTE)来描述^[15-18]。虽然RTE可以精确地描述扩散光子在组织中的传输过程,但是由于RTE所具有的限制性及生物组织辐射的复杂性,正向模型可针对具体问题采用具有

不同近似程度的确定性模型和基于统计的随机模型。正向问题的求解精度主要取决于正向模型本身的精度、数值求解方法的精度、模型中作为已知量的组织光学参数的准确性。下面将逐一介绍确定性模型及其数值求解、普遍采用的蒙特卡罗(MC)随机模型,以及提高组织光学参数建模准确性的方法。

2.1 确定性模型及其求解

确定性模型是对RTE的近似:一类是物理近似,如忽略吸收、散射,或取某些极限情况等;另一类是利用数学近似的方法,如对空间或方向分布采用不同的离散近似方法,或采用函数近似逼近的方法。在基于扩散光子的成像模型中,一般采用球谐函数法(P_N)、离散坐标法(S_N)等数学近似方法作为正向问题的确定性模型。目前,FMT中最常用的模型为扩散近似(DA)模型,它是辐射传输方程的一阶球谐函数近似,可在一定程度上兼顾精度和计算的复杂度。扩散近似模型的缺陷在于只有在组织具有高散射低吸收且光源与探测点的距离近似大于几个传输平均自由程的条件下才能适用^[13,19-21]。也就是说基本上要在近红外波段,生物组织的光学参数才具有这个特性,扩散近似模型才能具有比较好的精度。当组织中包含低散射高吸收以及存在空洞区域时,扩散近似模型的建模精度也会大大下降。有学者提出了一些改进方法,如采用三阶或更高阶的球谐函数近似作为FMT正向问题的模型,但是随着阶数的提高,模型精度提高了,但计算复杂性亦增加了^[22-28]。因此对于三维成像,极少采用高阶($N>1$)球谐函数近似。有研究表明,采用简化的球谐函数近似方法可以克服高阶球谐近似的计算复杂性,并且保持了球谐函数近似的精度。此外,可采用离散坐标法对空间方向分布进行离散,该方法假定组织中一定立体角范围内的辐射强度均匀,且不随方向变化,将RTE的积分项近似为求和项,使RTE变为便于求解的耦合的线性微分方程。当组织中存在高吸收且组织的异质性不强时,该方法的精度明显高于扩散近似模型,但是迭代求解的计算量大大增加;若组织的异质性较强时,该方法的精度会下降^[29-30]。表1给出了这几种近似方法在适用范围、精度以及计算复杂性方面的比较。

确定性模型的求解方法主要是解析法和数值法。解析法主要适用于均匀介质和具有规则几何形状(如无限大、半无限、球体、圆柱等少数特殊情形)的组织。数值法主要适用于光学异质性强和具有不规则几何形状的组织,其适用性强,应用广泛。目前

表 1 用于 FMT 成像的几种确定性模型的比较
Table 1 Comparisons of several deterministic models used in FMT

Item	Spherical harmonics approximation		Simplified spherical harmonics approximation	Discrete ordinates method
	P_1	P_3	SP_3	S_N
Method	Radiance is expanded to the first order	Radiance is expanded to the third order	Replace the 1D derivatives with their 3D counterparts	Full solid angle of 4π is divided to some number of discrete angular intervals
Scope	Tissue with high albedo, far-field light distribution	No limitations	No limitations	Tissue with homogeneity or weak heterogeneity
Computational accuracy	Good	Better	Better	Better
Computational complexity	Small	Big	Middle	Big

常用的数值解法包括有限差分法(FDM)^[21]、边界元法(BEM)^[31]、有限体积法(FVM)^[32]、有限元法(FEM)^[33-34]等。FDM的主要思想是利用差分算子替代方程中的微分算子,从而可以对微分算子进行近似处理,但差分算子替代微分算子的过程中引入了离散误差或截断误差。FDM具有求解过程简单、灵活、通用性强等优势,但是无法很好地处理复杂、不规则的几何形状。BEM首先构建定义域边界上的积分方程,然后对定义域边界进行剖分,在剖分单元上将积分方程离散化,然后把原问题变换成为一个代数方程组的求解。BEM的优势在于只需剖分边界,无需剖分整个定义域,从而减少了单元数量,提高了计算效率。但是对于FMT成像,随着成像对象内部组织边界的增多,边界元法需要构建多个耦合的边界积分方程,所以求解复杂度会大幅增加,降低了求解效率。FVM首先将求解域离散化为一系列控制体积,并使每个网格点周围有一个控制体积;然后将待求解的微分方程对每一个控制体积进行积分,就可以得到一组离散方程。FVM的优点是可以比较精确地模拟各种复杂曲线或曲面边界,网格的划分较为随意,可以统一处理多种边界条件,离散方程的形式规范,积分方程中每一项都具有明确的物理意义,从而可以对各个离散项给出一定的物理解释,但其求解过程相对复杂,不易提高求解的精度。FEM是将原问题的求解域离散化为有限单元组成的集合(有限元网格),然后构建单元上的插值函数,将原方程中的场变量在每个单元上表示为插值函数的线性组合,接下来按照泛函变分的原理或加权余量法构造出与原微分方程相关的离散方程组,最后对离散方程组进行

求解即可得到每个节点处的场变量值,以此作为原微分方程的近似解。FEM由于具有通用性强、便于处理复杂的几何形状、求解效率高优势而被广泛用于结构分析、动力学分析、热学分析等领域,在基于扩散近似的FMT成像中更是成为了主流的正向问题数值解法。

2.2 MC模型及其加速

随机模型是指用统计方法求解RTE的模型。目前提出的随机模型有MC模型^[35-37]、随机行走模型^[38-39]、马尔可夫(Markov)随机场模型^[40]。其中,随机行走模型、马尔可夫随机场模型通过推导光子迁移的概率密度函数来隐式地模拟单个光子的传输,而MC模型则是一种显式模型。随机行走模型可以看成是一种简化的MC模型,它将光子的移动方向限制为三维网格的6个正交方向,在均匀介质中的随机行走模型相当于扩散方程的有限差分法求解;马尔可夫随机场适用于简单组织,难以处理具有复杂拓扑关系的真实组织;相比于前两者,MC模型的普适性高,是目前生物组织光学领域统计的主流方法。在MC模型中,通过对RTE方程的积分形式进行求解,建立了相对应的联合概率抽样函数,从而模拟扩散光子在组织中的传输^[41]。目前,可用于层状组织模拟的MC模拟模型^[42]和用于复杂解剖结构的基于体素的MC模拟模型都能够精确地模拟光子在组织中的传播^[43-44]。MC模型继承了RTE的准确性,又适用于各种复杂边界及复杂异质组织,因此是提高基于扩散光子成像技术精度和定量性能的最佳选择,但是标准荧光MC(sfMC)模型计算效率极低,无法用于FMT成像。

为了将MC方法用于FMT成像,一方面需要发展高效的前向模型MC模拟方法;另一方面需要

联合计算机硬件来加速前向模拟和逆向重建。在高效的前向模型方面有微扰荧光 MC(pfMC)模型^[45]、伴随荧光 MC (afMC)模型^[46-47]、中路荧光 MC (mfMC)模型^[48]、解耦荧光 MC(dfMC)模型^[49-51]等。pfMC模型适用于基于 CCD 的自由空间探测系统,而 afMC 模型中的假定源和探测器是可交换的,因此适用于基于光纤式的探测系统,而对于自由

空间探测的情形,光源和 CCD 的复杂特性使得这种对等性很难得到保证。mfMC 模型的计算效率显著低于 afMC 模型和 pfMC 模型,故很少应用于图像重建。dfMC 模型与其他三种荧光 MC 模型在统计上具有无偏性,故 dfMC 模型在浑浊介质的任意光学参数下具有更高的计算精度。图 1 给出了 dfMC 模型与 pfMC 模型模拟精度的比较。

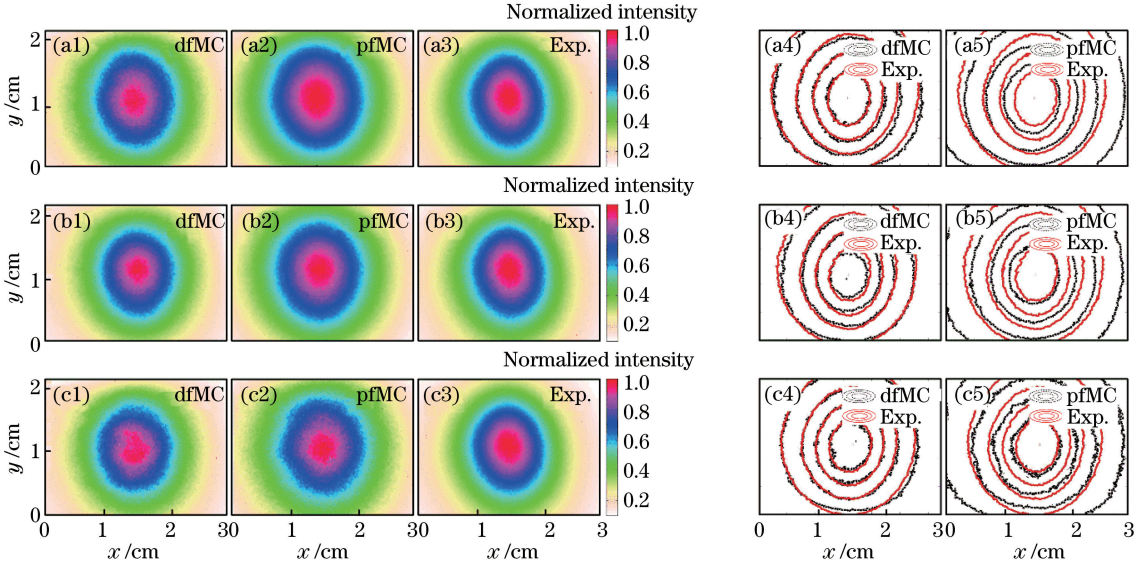


图 1 dfMC 和 pfMC 模型模拟的 CCD 上荧光强度的分布与实验结果的比较^[49]

Fig. 1 Comparisons of fluorescence intensity on CCD detectors among pfMC model, dfMC model, and phantom experiments

在 FMT 图像重建中,为了得到更好的定位和定量精度,不仅需要模拟大量的光源,还需要保存大量的光子状态和路径信息。这些大量需要模拟的光源及重建中的磁盘读写给计算机带来了极大的运算负担,所以需要联合计算机硬件来构建加速计算环境。总的来看,加速方法主要是使用多计算机、多处理器、多核或者多个流多处理器来并行执行 MC 模拟。大量光子的跟踪模拟以及不同光子间的模拟各自独立,不存在关联性,这使得 MC 模型非常适合于进行并行计算。多个并行单元同时运算,可以将 MC 速度提高 2~3 个数量级。例如采用多 CPU 或多核 CPU^[52-53]、基于 CUDA 架构的 GPU 或 GPU 集群^[54-60]、基于集群内多节点并行、CPU 内多核并行、GPU 内流多处理器并行的 CPU-

GPU 协同加速^[61]等策略。GPU 比 CPU 更加适合并行运算,基于 GPU 加速计算环境的 MC 运行速度相当于常规 CPU 运行速度的数百倍。

表 2 给出了几种荧光 MC 模型在适用范围、近似条件、计算精度、计算效率和空间复杂度几个方面的比较。

除上述模型外,还有采用耦合的 RTE-DA 模型和 MC-DA 混合模型^[62-64],总的思路都是在精度、适用范围、时间和空间复杂度这几个要求之间做平衡和折中。

2.3 提高光学参数建模的准确性

FMT 重建的是荧光探针的分布,而组织光学参数,如吸收系数、散射系数等,在建模中作为已知量,

表 2 用于 FMT 成像的几种荧光 MC 模型的比较

Table 2 Comparisons of several fluorescence MC models used in FMT

Item	sfMC	afMC	mfMC	pfMC	dfMC
Assumption	None	Born approximation	Born approximation	Born approximation	None
Computational accuracy	Excellent	Good	Good	Good	Best
Computational efficiency	Poor	Good	Poor	Best	Best
Space complexity	Small	Big	Huge	Middle	Middle

因而正向问题计算的精度极大地依赖于组织光学参数的准确性。生物组织具有高度异质性,使用整体的平均光学参数求解正向问题会带来很大误差。目前一些学者提出将不同组织器官的解剖结构作为结构先验信息融入到 FMT 的正向问题中,对不同组织赋予不同的平均光学参数,这可在一定程度上提高光学参数异质性建模的准确性^[65-69],这种结构先验信息通常来自于解剖成像技术(例如电子计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI))或小鼠图谱。由于生物组织微环境的复杂多样性和测量技术的限制,不同组织的光学参数测量值总是存在较大误差,并且通过在文献中查表选取的光学参数不能适应不同实验对象之间的差异性,所以仅通过在正向问题中融入结构先验信息,对于保证后续 FMT 重建图像的质量是不够的。为了进一步解决这一问题,一些研究者利用扩散光成像(DOT),例如 DOT/FMT/CT 三模式成像^[70]或 DOT/FMT 双模式成像技术^[71],重建出小鼠内部的光学参数分布,然后将重建结果作为功能先验信息引入 FMT 的重建中。但是 DOT 的逆向问题也具有高度不稳定性,所以重建结果依然容易受到噪声的影响,光学参数重建的不准确性会进一步影响后续 FMT 的重建结果,并且成像时间、数据处理时间和图像重建时间都会大大延长,不利于观测一些荧光标记物的动态变化。此外,还有学者将归一化玻恩比用于 FMT 重建,结果虽然证明基于归一化玻恩比的重建结果对吸收系数的高异质性不太敏感,但是重建结果对散射系数的异质性仍然较为敏感^[72-74]。

最近,有采用贝叶斯近似误差(BAE)方法来补偿 FMT 图像重建中因光学参数建模不准确而导致的正向问题求解误差,以提升重建图像的质量^[75]。在贝叶斯理论框架下,FMT 的逆向问题被视为一个统计推断问题。与传统的逆向问题求解方法不同,统计反演问题的解是感兴趣变量的后验概率分布,基于该后验概率分布可以进行最大后验概率(MAP)点估计。较之于传统的求解方法,贝叶斯框架下的统计反演的优势在于它可以很自然地融入不同的先验信息,同时充分利用了边界探测数据之间的时间相关性,最终提高了参数图重建的质量^[76-77]。BAE 方法在贝叶斯逆理论框架下将误差视为随机变量,并利用大量样本对该随机变量的参数进行估计,然后把这些参数融入到重建过程中,有效地补偿了误差对重建结果的影响。但是,BAE 法应用于补偿 FMT 光学参数建模误差时,假设待重建的解满足多

元正态分布,并且每个分量的边际方差都相等,所以重建时容易产生一个较为平滑的解,重建图像中有过多的伪影。为了进一步解决这一问题,有研究者提出通过动态变化 BAE 的先验分布参数引入稀疏先验信息的方法能够更好地抑制因光学参数建模不准确而导致的重建图像伪影,从而提高荧光团形状重建的准确性^[78]。BAE 在应用中最大的问题是在估计误差的参数时需要大量样本,且每个样本都需要参与后续的一次 FMT 正向问题求解,使采用 BAE 方法的重建过程非常耗时,计算效率也比较低。此外,在先验分布的优化设置方面都有待进一步研究。BAE 法还可以对 FMT 成像中其他方面的误差进行补偿。例如:在利用有限元求解 FMT 的正向问题时,剖分的越精细,求解精度越高,但同时也会带来计算效率低下的缺陷;这时可以利用 BAE 法对粗剖分导致的正向问题求解误差进行补偿,以提升重建图像的质量。实际计算正向问题时可以仅采用粗剖分,这样既可保证计算效率,又不会降低求解的精度。BAE 法还可以进一步被用于补偿扩散近似或玻恩近似带来的 FMT 正向问题建模误差。

3 逆向问题

由于 FMT 的图像重建问题具有高度的病态性,所以除了提高正向问题的求解精度外,还需要克服逆向问题的病态性,从而提高重建图像的质量。目前最行之有效的克服病态性的方法就是在 FMT 的逆向问题中使用正则化方法。正则化指的是对最小经验误差函数加约束,把一个病态问题转化为一个良态问题。不同的约束形式可以引入解的不同的先验信息,从而在求解逆向问题过程中对解施加不同的约束。正则化方法克服了逆向问题的病态性,降低了解对于噪声和误差的敏感程度。正则化方法主要分为直接正则化方法和迭代正则化方法两大类。一般来说,直接正则化方法适于中小规模的不适定问题,而迭代正则化方法则适用于大规模的不适定问题。下面对 FMT 逆向问题求解中主要的正则化方法及相应的优化算法进行介绍。

3.1 直接正则化方法

在 FMT 成像技术中,采用最多的直接正则化方法是吉洪诺夫(Tikhonov)正则化、 L_1 正则化、 L_p ($1 < p < 2$) 正则化、全变差(TV)正则化以及混合正则化。

3.1.1 Tikhonov 正则化

在早期的 FMT 逆向问题求解中最为常用的是

Tikhonov 正则化^[79-82]。这种正则化方法在目标函数中加入一个解的范数项,该范数项可以视作一种约束解的大小的先验信息。在此基础上,结合拉普拉斯(Laplace)型矩阵^[83],可将 CT 提供的结构先验信息融入到重建中,以提高图像重建的质量。而基于 Tikhonov 正则化数据驱动的空间可变正则化,由重建数据本身构建解的先验分布,这样就避免了直接将先验结构施加于解,从而进一步改善 FMT 的定位精度^[84]。Tikhonov 正则化的优化问题具有形式简单、易于求解等优点,但是会倾向于产生一个过于平滑的解,丢失了解的高频信息,在 FMT 的重建图像中表现为伪影过多,不能准确地重建真实荧光团的分布^[82]。

在优化算法方面,由于 Tikhonov 正则化的 L_2 正则化项是可微函数。许多基于一阶和二阶梯度的标准最小化方法都可以对其进行求解。FMT 中常用的求解含 L_2 正则化罚项的优化方法有 Gauss-Newton (GN) 法^[79-80, 83]、Levenberg-Marquardt 法^[81]、共轭梯度 (CG) 法^[82]、修正的残差范数最速下降 (MRNSD) 法^[84] 等。这些算法都避免了牛顿法需要存储和计算海森 (Hesse) 矩阵并求逆的缺点,其中 Levenberg-Marquardt 法在每次迭代时可对参数 λ 进行自适应调整,同时具备了牛顿法和梯度法的优点,适用范围广。

3.1.2 L_p ($0 < p \leq 1$) 正则化

近年来,引入稀疏先验信息的正则化技术逐渐成为 FMT 图像重建算法中的研究热点。引入稀疏先验信息的正则化方法又称为 L_p ($0 < p \leq 1$) 正则化方法。在大部分情况下,特别是在早期肿瘤检测的研究中,FMT 的图像重建问题具有一个共同的特征:相比于整个重建区域,待重建的荧光团所占的体积很小。即待重建的解具有稀疏性(大部分分量为 0),将该稀疏先验信息通过正则化技术引入 FMT 的图像重建中可以起到有效的约束。最直观的引入稀疏先验的方式就是将 L_0 范数正则化项加入到逆向问题的目标函数中,但这时重建问题会变为一个 NP (non-deterministic polynomial) 难问题。可以证明当解的稀疏性充分时,可以使用 L_1 范数正则化项代替 L_0 范数正则化项^[85]。这种正则化技术的优势在于增强了抗噪声能力,保留了解的高频分量,有效地抑制了重建图像中的伪影,提高了定量和定位的精度以及图像的分辨率。当荧光团的分布满足稀疏分布时,可在相同噪声水平下实现比 L_2 正则化更好的重建效果,但 L_1 正则化的缺陷在于当荧光团的分布具有非局部性

和扩展性时,这种正则化技术就不大适用了。

在优化算法方面,由于包含 L_1 范数正则化的目标函数是不可导的,所以相应优化算法的设计比较复杂。适用的优化算法主要有基于凸松弛的算法和贪婪型算法两大类^[86]。原始-对偶内点法 (PDIP)、截断牛顿内点法 (TNIPM) 和迭代收缩阈值 (IST)^[87] 等凸优化算法的缺陷在于需要对海森矩阵求逆,这个过程是十分耗时和耗费内存的,在权重矩阵规模较大(体素剖分得细或探测数据取的很多)时,运算速度会比较慢。而分段正交匹配追踪 (StOMP)^[88-89]、稀疏度自适应子空间追踪 (SASP)^[90] 等贪婪算法的优势在于速度快,所需的空间复杂度低,但由于不稳定性影响,FMT 的前向矩阵列间的相关性很强,算法稳定性不是很高,需要准确地设计终止条件,否则优化效果也较差,在使用中一般对前向矩阵做预条件处理。目前这些算法的时间和空间复杂度、稳健性、重构效果各有优劣,需要针对具体情况进行优化选择。一些适用于求解包含 L_1 正则化的 FMT 逆向问题的算法包括重新开始非线性共轭梯度法 (RNCG)^[91]、不完全变量截断共轭梯度法 (IVTCG)^[82]、同伦法^[92]、分裂 Bregman 法^[93] 等。其中,分裂 Bregman 法求解所需的内存少,适合于大规模问题的求解。

L_1 正则化并不能产生最稀疏的解,在图像处理、压缩感知等研究领域,许多学者提出了非凸性的 L_p ($0 < p < 1$) 正则化技术,用于进一步增强解的稀疏性^[94-96]。目前非凸正则化也被初步用于一些层析成像的图像重建上,例如将正则化技术用于 FMT 重建^[97-98]。非凸正则化主要采用 Majorization-Minimization (MM) 算法以确保单调性,但是该算法的收敛速度非常慢。 L_p ($0 < p < 1$) 增强解的稀疏性作用比 L_1 正则化更强,能够更好地克服 FMT 逆向问题的不稳定性,荧光团的定位精度明显提高(与 L_1 和 L_2 正则化比较),所以基于 L_p ($0 < p < 1$) 正则化的 FMT 重建算法具有很高的研究价值。

近年来研究的重权重 L_1 (IRL₁) 正则化也是一种新的非凸稀疏正则化技术,IRL₁ 正则化通常是 L_0 正则化的近似^[99]。传统的 L_1 正则化对于解中较大分量的“惩罚”大于对较小分量的“惩罚”,而由于 IRL₁ 是对 L_0 的近似,所以对于所有分量的“惩罚”较为公平,对于那些值很小却不为 0 的分量更为敏感,并对它们施加更大的“惩罚”使他们更趋向于 0,能够更好地抑制 FMT 重建图像中的伪影^[100]。图 2 显示了 IRL₁ 正则化结果的优势。

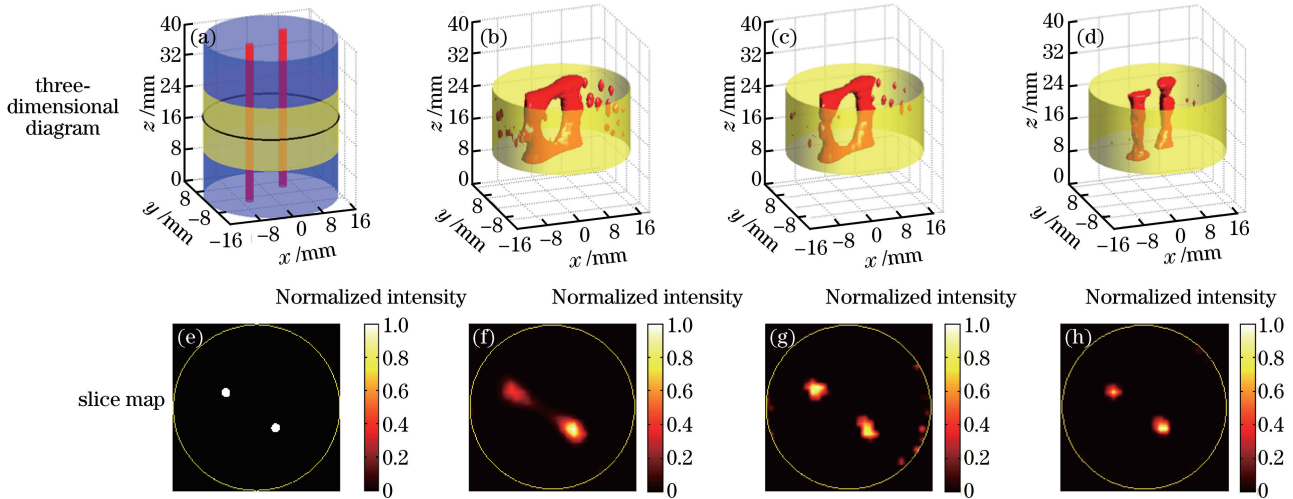


图 2 (a)(e)仿体模型;(b)(f) IRL_2 重建结果;(c)(g) L_1 重建结果;(d)(h) IRL_1 重建结果^[100]

Fig. 2 (a)(e) Simulated models; (b)(f) reconstructed results of IRL_2 regularization; (c)(g) reconstructed results obtained by common L_1 regularization; (d)(h) reconstructed results obtained by IRL_1

3.1.3 TV 正则化

另外一个重要的正则化就是全变差正则化 (Total variation, TV)。TV 正则化就是把解的全变差半范数作为正则化项以达到抗噪声的目的。在 FMT 图像重建中,与 Tikhonov 正则化法相比,TV 正则化法能够更好地在解的稳定性和图像分辨率之间折中平衡,具有良好的保持图像边缘的特性^[93,101-103],但这种正则化的劣势在于易在光滑区域产生阶梯效应。

同稀疏正则化一样,TV 正则化项也是不可微的,也需要比较复杂的优化算法。如 Newton 迭代法^[101]、增广拉格朗日分裂法^[102]、分裂 Bregman

法^[93]以及基于 Rudin-Osher-Fatemi (ROF) 模型的优化算法^[103]都可用于 TV 正则化模型的求解。

总之,直接正则化方法被广泛用于克服 FMT 逆向问题的高度病态性,改善重建图像的质量,提高荧光靶标的定位和定量精度。表 3 列出了 FMT 中采用的不同直接正则化方法的特点及主要的优化算法。

3.2 迭代正则化方法

迭代正则化方法在迭代过程起到了“自正则化”效应,迭代过程无须明确正则化参数,迭代次数扮演着正则化参数的作用,因而需要寻找合适的终止准则,使迭代次数与原始数据的误差水平匹配是迭代正则化方法的关键。常用的迭代正则化方法有

表 3 用于 FMT 的直接正则化方法及主要的优化算法

Table 3 Direct regularization method and main optimization algorithms used in FMT

Item	Tikhonov regularization	Sparsity-promoting regularization		Total variation regularization
Term	L_2 norm	L_1 norm	$L_p (0 < p < 1)$ norm	Seminorm
Scope	No limitations	Sparsely spatial distribution of fluorophores	Sparsely spatial distribution of fluorophores	No limitations
Advantage	Differentiable objective function	Retaining the high-frequency information	Stronger effect of sparsity than L_1	Retaining the edge feature
Disadvantage	Filtering out the high frequency information and yielding smooth reconstructions	Non-differentiable objective function and complex implement	Non-differentiable objective function and complex implement	Creating the staircase effect and non-differentiable objective function
Main optimization algorithm	Gauss-Newton, conjugate gradient, Levenberg-Marquardt	Restarted nonlinear conjugate gradient, homotopy, and split Bregman	Majorization-Minimization	Newton-type iterations, augmented Lagrangian split, and split Bregman

Landweber 迭代法、共轭梯度最小二乘法、代数迭代技术(ART)、投影重新开始共轭梯度标准残差法(prCGNR)等^[104-106]。这些迭代算法在本质上都具有正则化的效果,算法的存储量小且稳定,但在噪声水平或建模误差较大时,上述算法的重建质量不佳。

3.3 混合正则化方法

混合正则化方法是将不同的正则化方法结合起来使用的方法,可将多种先验信息结合起来共同约束解的性质。如将 L_1 和 TV 两种不同的直接正则化方法结合,并采用预条件共轭梯度法和 MM 法联合优化算法进行求解,以增强解的稀疏性和光滑性^[107]。采用(2,1)混合范数正则化和快速迭代阈值收缩算(FIST)法求解以聚焦于系数组之间的稀疏性而非系数本身的稀疏性^[108]。研究结果表明:在图像质量和荧光信号的定位定量精度方面,采用 L_1 正则化和 TV 混合正则化以及(2,1)混合范数正则化的结果都优于单独采用 L_1 和 TV 正则化的结果。此外,迭代正则化有半收敛的性质,近似解在迭代初始阶段逼近真实解,但在某一步之后偏离真实解。因此理论上可在半收敛的转折点上对子问题添加直接正则化,从而形成混合正则化。

4 总结和展望

由于无法直接“看见”生物组织内部标记的荧光团,FMT 需要利用不同角度的激发光和荧光的投影数据,并借助一定的图像重建方法重建出组织内部目标荧光团的分布,因此 FMT 最终的成像质量极大地依赖于图像重建方法的优劣。提高 FMT 正向问题的精度以及有效地改善 FMT 逆向问题的病态性是图像重建中涉及到的两个关键问题。在 FMT 正向问题中应根据实际成像的生物组织光学特性选择恰当的正向模型和相应的数值求解方法,同时根据生物组织异质性的程度对光学参数建模误差进行补偿。在逆向问题求解中应考虑通过不同的正则化方法有效地融入不同的先验信息来改善逆向问题的病态性,并根据不同的正则化方法采用相应的优化算法,以最终实现目标荧光团的准确重建。

FMT 成像技术在图像重建方面取得了很大进展,但是由于图像重建方法种类繁多,目前 FMT 图像重建软件系统的标准化与规范化还有待进一步建设和规划。此外,值得进一步关注的是复杂生物系统中靶向的荧光分子具有时间、空间和功能上的多尺度性,单一的光学成像模式无法实现其多尺度特征的连续成像观测。目前,介观光学成像技术的提出可填补

微观光学成像技术和宏观光学成像技术的间隙^[109-110]。在未来,介观 FMT 和宏观 FMT 有望结合在一起形成多尺度的光学成像模式,从而实现两者成像的优势互补。其中宏观光学成像模式主要应用于大视场、低分辨、深层组织的成像,介观光学成像模式主要用于小视场、高分辨、浅层组织的成像。在多尺度光学成像模式中,一个关键的难点是如何准确获取复杂异质生物组织中靶向荧光分子的多尺度、多分辨率的三维图像重建结果。MC 模型由于适用于具有任意光学参数的生物组织,且计算精度高,对光源和探测器间距没有限制,是介观 FMT 和宏观 FMT 成像模型的首选,然而荧光 MC 模型的低计算效率仍制约着其在高精度成像中的应用。因此,未来迫切需要研究高效率的荧光 MC 模拟方法,以同时满足介观 FMT 和宏观 FMT 的成像需求。

相对于传统的单一尺度的介观或宏观光学成像模式,多尺度光学成像模式可以提供更加丰富的信息,应用前景非常广阔:在肿瘤方面,可应用于探测和监控癌症的发生、发展,促进抗癌药物的研发;在神经科学领域,可以为神经退行性疾病、脑血管疾病、脑肿瘤、脑代谢疾病等领域提供新的检测方法;在细胞示踪方面,通过标记特定的细胞群可以无创地检测它们的转移、增殖和结局。

参 考 文 献

- [1] Ntziachristos V. Fluorescence molecular imaging [J]. Annual Review of Biomedical Engineering, 2006, 8: 1-33.
- [2] Hilderbrand S A, Weissleder R. Near-infrared fluorescence: Application to *in vivo* molecular imaging [J]. Current Opinion in Chemical Biology, 2010, 14(1): 71-79.
- [3] Ntziachristos V. Going deeper than microscopy: The optical imaging frontier in biology [J]. Nature Methods, 2010, 7: 603-614.
- [4] Liu F, Cao X, He W, *et al.* Monitoring of tumor response to cisplatin by subsurface fluorescence molecular tomography [J]. Journal of Biomedical Optics, 2012, 17(4): 040504.
- [5] Davis S C, Samkoe K S, Tichauer K M, *et al.* Dynamic dual-tracer MRI-guided fluorescence tomography to quantify receptor density *in vivo* [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2013, 110(22): 9025-9030.
- [6] Holt R W, Demers J L, Sexton K J, *et al.* Tomography of epidermal growth factor receptor binding to fluorescent Affibody *in vivo* studied with

- magnetic resonance guided fluorescence recovery in varying orthotopic glioma sizes [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2015, 20(2): 026001.
- [7] Grimm J, Kirsch D G, Windsor S D, *et al.* Use of gene expression profiling to direct *in vivo* molecular imaging of lung cancer [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2005, 102(40): 14404-14409.
- [8] Montet X, Figueiredo J L, Alencar H, *et al.* Tomographic fluorescence imaging of tumor vascular volume in mice[J]. *Radiology*, 2007, 242(3): 751-758.
- [9] Nahrendorf M, Sosnovik D E, Waterman P, *et al.* Dual channel optical tomographic imaging of leukocyte recruitment and protease activity in the healing myocardial infarct[J]. *Circulation Research*, 2007, 100(8): 1218-1225.
- [10] Ntziachristos V, Tung C H, Bremer C, *et al.* Fluorescence molecular tomography resolves protease activity *in vivo* [J]. *Nature Medicine*, 2002, 8(7): 757-760.
- [11] Hielscher A H. Optical tomographic imaging of small animals [J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2005, 16(1): 79-88.
- [12] Darne C, Lu Y, Sevick-Muraca E M. Small animal fluorescence and bioluminescence tomography: A review of approaches, algorithms and technology update[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2014, 59: R1-R64.
- [13] Arridge S R. Optical tomography in medical imaging[J]. *Inverse Problems*, 1999, 15(2): R41-R93.
- [14] Lian L, Deng Y, Xie W, *et al.* High-dynamic-range fluorescence molecular tomography for imaging of fluorescent targets with large concentration differences [J]. *Optics Express*, 2016, 24(17): 19920-19933.
- [15] Wang L V, Wu H. *Biomedical optics: Principles and imaging*[M]. Hoboken: John Wiley & Sons, 2012.
- [16] Martelli F, del Bianco S, Ismaelli A, *et al.* *Light propagation through biological tissue and other diffusive media: Theory, solutions, and software* [M]. Bellingham: SPIE Press, 2010.
- [17] Ntziachristos V, Hielscher A H, Yodh A G, *et al.* Diffuse optical tomography of highly heterogeneous media[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2001, 20(6): 470-478.
- [18] Yodh A, Chance B. Spectroscopy and imaging with diffusing light [J]. *Physics Today*, 1995, 48(3): 34-40.
- [19] Soubret A, Ntziachristos V. Fluorescence molecular tomography in the presence of background fluorescence[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2006, 51(16): 3983-4001.
- [20] Dehghani H, Delpy D T, Arridge S R. Photon migration in non-scattering tissue and the effects on image reconstruction [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 1999, 44(12): 2897-2906.
- [21] Hielscher A H, Alcouffe R E, Barbour R L. Comparison of finite-difference transport and diffusion calculations for photon migration in homogeneous and heterogeneous tissues[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 1998, 43(5): 1285-1302.
- [22] Klose A D, Larsen E W. Light transport in biological tissue based on the simplified spherical harmonics equations [J]. *Journal of Computational Physics*, 2006, 220(1): 441-470.
- [23] Chu M, Vishwanath K, Klose A D, *et al.* Light transport in biological tissue using three-dimensional frequency-domain simplified spherical harmonics equations [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2009, 54(8): 2493-2509.
- [24] Han D, Tian J, Liu K, *et al.* Sparsity-promoting tomographic fluorescence imaging with simplified spherical harmonics approximation [J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2010, 57(10): 2564-2567.
- [25] Chu M, Dehghani H. Image reconstruction in diffuse optical tomography based on simplified spherical harmonics approximation [J]. *Optics Express*, 2009, 17(26): 24208-24223.
- [26] Yuan Z, Hu X H, Jiang H. A higher order diffusion model for three-dimensional photon migration and image reconstruction in optical tomography[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2009, 54(1): 65-88.
- [27] Jiang H. Optical image reconstruction based on the third-order diffusion equations[J]. *Optics Express*, 1999, 4(8): 241-246.
- [28] Ma W, Zhang W, Yi X, *et al.* Time-domain fluorescence-guided diffuse optical tomography based on the third-order simplified harmonics approximation[J]. *Applied Optics*, 2012, 51(36): 8656-8668.
- [29] Tan Y, Novo M, Yao L, *et al.* *In vivo* monitoring of stem cells in *drosophila* pupae using the radiative transfer equation-based fluorescence molecular tomography [J]. *Molecular Imaging and Biology*, 2011, 13(5): 868-873.
- [30] Klose A D, Hielscher A H. Fluorescence tomography with simulated data based on the equation of radiative transfer [J]. *Optics Letters*,

- 2003, 28(12): 1019-1021.
- [31] Zacharopoulos A D, Arridge S R, Dorn O, *et al.* Three-dimensional reconstruction of shape and piecewise constant region values for optical tomography using spherical harmonic parametrization and a boundary element method[J]. *Inverse Problems*, 2006, 22(5): 1509-1532.
- [32] Lipnikov K, Svyatskiy D, Vassilevski Y. Interpolation-free monotone finite volume method for diffusion equations on polygonal meshes [J]. *Journal of Computational Physics*, 2009, 228(3): 703-716.
- [33] Schweiger M, Arridge S R, Hiraoka M, *et al.* The finite element method for the propagation of light in scattering media: Boundary and source conditions [J]. *Medical Physics*, 1995, 22(11): 1779-1792.
- [34] Cong A, Wang G. Finite-element-based reconstruction method for 3D fluorescence tomography[J]. *Optics Express*, 2005, 13(24): 9847-9857.
- [35] Rubinstein R Y, Kroese D P. *Simulation and the Monte Carlo method*[M]. Hoboken: John Wiley & Sons, 2011.
- [36] Manly B F J. *Randomization, bootstrap and Monte Carlo methods in biology*[M]. Boca Raton: CRC Press, 2006.
- [37] Newman M E, Barkema G T, Newman M. *Monte Carlo methods in statistical physics*[M]. Oxford: Clarendon Press, 1999.
- [38] Bonner R F, Nossal R, Havlin S, *et al.* Model for photon migration in turbid biological media [J]. *Journal of the Optical Society of America A*, 1987, 4(3): 423-432.
- [39] Nossal R, Kiefer J, Weiss G H, *et al.* Photon migration in layered media [J]. *Applied Optics*, 1988, 27(16): 3382-3391.
- [40] Kindermann R, Snell J L. *Markov random fields and their applications*[M]. Rhode Island: American Mathematical Society, 1980: 415-433.
- [41] Caffisch R E. Monte Carlo and quasi-Monte Carlo methods[J]. *Acta Numerica*, 1998, 7: 1-49.
- [42] Wang L. *Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues in standard C*[D]. Houston: The University of Texas, 1992.
- [43] Boas D A, Culver J P, Stott J J, *et al.* Three dimensional Monte Carlo code for photon migration through complex heterogeneous media including the adult human head [J]. *Optics Express*, 2010, 18(3): 159-170.
- [44] Li T, Gong H, Luo Q. MCVM: Monte Carlo modeling of photon migration in voxelized media [J]. *Journal of Innovative Optical Health Sciences*, 2010, 3(2): 91-102.
- [45] Chen J, Venugopal V, Intes X. Monte Carlo based method for fluorescence tomographic imaging with lifetime multiplexing using time gates [J]. *Biomedical Optics Express*, 2011, 2(4): 871-886.
- [46] Crilly R J, Cheong W F, Wilson B, *et al.* Forward-adjoint fluorescence model: Monte Carlo integration and experimental validation [J]. *Applied Optics*, 1997, 36(25): 6513-6519.
- [47] Kumar A T N, Raymond S B, Boverman G, *et al.* Time resolved fluorescence tomography of turbid media based on lifetime contrast [J]. *Optics Express*, 2006, 14(25): 12255-12270.
- [48] Chen J, Intes X. Comparison of Monte Carlo methods for fluorescence molecular tomography—computational efficiency [J]. *Medical Physics*, 2011, 38(10): 5788-5798.
- [49] Luo Z, Deng Y, Wang K, *et al.* Decoupled fluorescence Monte Carlo model for direct computation of fluorescence in turbid media [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2015, 20(2): 025002.
- [50] Deng Y, Luo Z, Jiang X, *et al.* Accurate quantification of fluorescent targets within turbid media based on a decoupled fluorescence Monte Carlo model [J]. *Optics Letters*, 2015, 40(13): 3129-3132.
- [51] Jiang X, Deng Y, Luo Z, *et al.* Evaluation of path-history-based fluorescence Monte Carlo method for photon migration in heterogeneous media [J]. *Optics Express*, 2014, 22(26): 31948-31965.
- [52] Colasanti A, Guida G, Kisslinger A, *et al.* Multiple processor version of a Monte Carlo code for photon transport in turbid media [J]. *Computer Physics Communications*, 2000, 132(1/2): 84-93.
- [53] Fang Q, Kaeli D R. Accelerating mesh-based Monte Carlo method on modern CPU architectures [J]. *Biomedical Optics Express*, 2012, 3(12): 3223-3230.
- [54] Alerstam E, Svensson T, Andersson-Engels S. Parallel computing with graphics processing units for high-speed Monte Carlo simulation of photon migration [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2008, 13(6): 060504.
- [55] Fang Q, Boas D A. Monte Carlo simulation of photon migration in 3D turbid media accelerated by graphics processing units [J]. *Optics Express*, 2009, 17(22): 20178-20190.
- [56] Quan G, Gong H, Deng Y, *et al.* Monte Carlo-based fluorescence molecular tomography

- reconstruction method accelerated by a cluster of graphic processing units [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2011, 16(2): 026018.
- [57] Alerstam E, Lo W C Y, Han T D, *et al.* Next-generation acceleration and code optimization for light transport in turbid media using GPUs [J]. *Biomedical Optics Express*, 2010, 1(2): 658-675.
- [58] Doronin A, Meglinski I. Online object oriented Monte Carlo computational tool for the needs of biomedical optics [J]. *Biomedical Optics Express*, 2011, 2(9): 2461-2469.
- [59] Cai F, He S. Using graphics processing units to accelerate perturbation Monte Carlo simulation in a turbid medium [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2012, 17(4): 040502.
- [60] Yang O, Choi B. Accelerated rescaling of single Monte Carlo simulation runs with the Graphics Processing Unit (GPU) [J]. *Biomedical Optics Express*, 2013, 4(11): 2667-2672.
- [61] Jiang X, Deng Y, Luo Z, *et al.* Accelerating fDOT image reconstruction based on path-history fluorescence Monte Carlo model by using three-level parallel architecture [J]. *Optics Express*, 2015, 23(20): 25996-26011.
- [62] Tarvainen T, Vauhkonen M, Kolehmainen V, *et al.* Coupled radiative transfer equation and diffusion approximation model for photon migration in turbid medium with low-scattering and non-scattering regions [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2005, 50(20): 4913.
- [63] Tarvainen T, Vauhkonen M, Kolehmainen V, *et al.* Finite element model for the coupled radiative transfer equation and diffusion approximation [J]. *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, 2006, 65(3): 383-405.
- [64] Alexandrakis G, Farrell T J, Patterson M S. Monte Carlo diffusion hybrid model for photon migration in a two-layer turbid medium in the frequency domain [J]. *Applied Optics*, 2000, 39(13): 2235-2244.
- [65] Hyde D, Schulz R, Brooks D, *et al.* Performance dependence of hybrid X-ray computed tomography/fluorescence molecular tomography on the optical forward problem [J]. *Journal of the Optical Society of America A*, 2009, 26(4): 919-923.
- [66] Ale A, Ermolayev V, Herzog E, *et al.* FMT-XCT: *In vivo* animal studies with hybrid fluorescence molecular tomography-X-ray computed tomography [J]. *Nature methods*, 2012, 9(6): 615-620.
- [67] Li B, Maafi F, Berti R, *et al.* Hybrid FMT-MRI applied to *in vivo* atherosclerosis imaging [J]. *Biomedical Optics Express*, 2014, 5(5): 1664-1676.
- [68] Stuker F, Baltés C, Dikaiou K, *et al.* Hybrid small animal imaging system combining magnetic resonance imaging with fluorescence tomography using single photon avalanche diode Detectors [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2011, 30(6): 1265-1273.
- [69] Wu L, Zhao H, Wang X, *et al.* Enhancement of fluorescence molecular tomography with structural-prior-based diffuse optical tomography: Combating optical background uncertainty [J]. *Applied Optics*, 2014, 53(30): 6970-6982.
- [70] Lin Y, Barber W C, Iwanczyk J S, *et al.* Quantitative fluorescence tomography using a trimodality system: *In vivo* validation [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2010, 15(4): 040503.
- [71] Tan Y, Jiang H. DOT guided fluorescence molecular tomography of arbitrarily shaped objects [J]. *Medical Physics*, 2008, 35(12): 5703-5707.
- [72] Ntziachristos V, Weissleder R. Experimental three-dimensional fluorescence reconstruction of diffuse media by use of a normalized Born approximation [J]. *Optics Letters*, 2001, 26(12): 893-895.
- [73] Soubret A, Ripoll J, Ntziachristos V. Accuracy of fluorescent tomography in the presence of heterogeneities: Study of the normalized Born ratio [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2005, 24(10): 1377-1386.
- [74] Pyka T, Schulz R, Ale A, *et al.* Revisiting the normalized Born approximation: Effects of scattering [J]. *Optics Letters*, 2011, 36(22): 4329-4331.
- [75] Mozumder M, Tarvainen T, Arridge S, *et al.* Approximate marginalization of absorption and scattering in fluorescence diffuse optical tomography [J]. *Inverse Problems and Imaging*, 2015, 10(1): 227-246.
- [76] Zhang G, Cao X, Zhang B, *et al.* MAP estimation with structural priors for fluorescence molecular tomography [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2013, 58(2): 351-372.
- [77] Zhang G, Pu H, He W, *et al.* Bayesian framework based direct reconstruction of fluorescence parametric images [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2015, 34(6): 1378-1391.
- [78] Xie W, Deng Y, Yan D, *et al.* Sparsity-promoting Bayesian approximation error method for compensating for the mismodeling of optical properties in fluorescence molecular tomography [J]. *Optics Letters*, 2017, 42(15): 3024-3027.
- [79] Joshi A, Bangerth W, Sevick-Muraca E M.

- Adaptive finite element based tomography for fluorescence optical imaging in tissue [J]. *Optics Express*, 2004, 12(22): 5402-5417.
- [80] Zacharopoulos A D, Svenmarker P, Axelsson J, *et al.* A matrix-free algorithm for multiple wavelength fluorescence tomography [J]. *Optics Express*, 2009, 17(5): 3042-3051.
- [81] Lin Y, Yan H, Nalcioğlu O, *et al.* Quantitative fluorescence tomography with functional and structural a priori information [J]. *Applied Optics*, 2009, 48(7): 1328-1336.
- [82] Yi H, Chen D, Li W, *et al.* Reconstruction algorithms based on l1-norm and l2-norm for two imaging models of fluorescence molecular tomography: A comparative study [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2013, 18(5): 056013.
- [83] Davis S C, Dehghani H, Wang J, *et al.* Image-guided diffuse optical fluorescence tomography implemented with Laplacian-type regularization [J]. *Optics Express*, 2007, 15(7): 4066-4082.
- [84] Hyde D, Miller E L, Brooks D H, *et al.* Data specific spatially varying regularization for multimodal fluorescence molecular tomography [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2010, 29(2): 365-374.
- [85] Candes E, Romberg J. Sparsity and incoherence in compressive sampling [J]. *Inverse Problems*, 2007, 23(3): 969-985.
- [86] Jin A, Yazici B, Ale A, *et al.* Preconditioning of the fluorescence diffuse optical tomography sensing matrix based on compressive sensing [J]. *Optics Letters*, 2012, 37(20): 4326-4328.
- [87] Han D, Tian J, Zhu S, *et al.* A fast reconstruction algorithm for fluorescence molecular tomography with sparsity regularization [J]. *Optics Express*, 2010, 18(8): 8630-8646.
- [88] Han D, Yang X, Liu K, *et al.* Efficient reconstruction method for L1 regularization in fluorescence molecular tomography [J]. *Applied Optics*, 2010, 49(36): 6930-6937.
- [89] Shi J, Cao X, Liu F, *et al.* Greedy reconstruction algorithm for fluorescence molecular tomography by means of truncated singular value decomposition conversion [J]. *Journal of the Optical Society of America A*, 2013, 30(3): 437-447.
- [90] Ye J, Chi C, Xue Z, *et al.* Fast and robust reconstruction for fluorescence molecular tomography via a sparsity adaptive subspace pursuit method [J]. *Biomedical Optics Express*, 2014, 5(2): 387-406.
- [91] Shi J, Zhang B, Liu F, *et al.* Efficient L1 regularization-based reconstruction for fluorescent molecular tomography using restarted nonlinear conjugate gradient [J]. *Optics Letters*, 2013, 38(18): 3696-3699.
- [92] Xue Z, Ma X, Zhang Q, *et al.* Adaptive regularized method based on homotopy for sparse fluorescence tomography [J]. *Applied Optics*, 2013, 52(11): 2374-2384.
- [93] Abascal J F P J, Chamorro-Servent J, Aguirre J, *et al.* Fluorescence diffuse optical tomography using the split Bregman method [J]. *Medical Physics*, 2011, 38(11): 6275-6284.
- [94] Miao C, Yu H. A general-thresholding solution for l_p ($0 < p < 1$) regularized CT reconstruction [J]. *IEEE Transactions on Image Processing*, 2015, 24(12): 5455-5468.
- [95] Grasmair M. Non-convex sparse regularisation [J]. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 2010, 365(1): 19-28.
- [96] Laporte L, Flamary R, Canu S, *et al.* Nonconvex regularizations for feature selection in ranking with sparse SVM [J]. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*, 2014, 25(6): 1118-1130.
- [97] Zhu D, Li C. Nonconvex regularizations in fluorescence molecular tomography for sparsity enhancement [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2014, 59(12): 2901-2912.
- [98] Zhao L, Yang H, Cong W, *et al.* L_p regularization for early gate fluorescence molecular tomography [J]. *Optics Letters*, 2014, 39(14): 4156-4159.
- [99] Candès E J, Wakin M B, Boyd S P. Enhancing sparsity by reweighted L1 minimization [J]. *Journal of Fourier Analysis and Applications*, 2008, 14(5/6): 877-905.
- [100] Xie W, Deng Y, Wang K, *et al.* Reweighted L1 regularization for restraining artifacts in FMT reconstruction images with limited measurements [J]. *Optics Letters*, 2014, 39(14): 4148-4151.
- [101] Freiberger M, Egger H, Scharfetter H. Nonlinear inversion schemes for fluorescence optical tomography [J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2010, 57(11): 2723-2729.
- [102] Freiberger M, Clason C, Scharfetter H. Total variation regularization for nonlinear fluorescence tomography with an augmented Lagrangian splitting approach [J]. *Applied Optics*, 2010, 49(19): 3741-3747.
- [103] Behrooz A, Zhou H M, Eftekhari A A, *et al.* Total variation regularization for 3D reconstruction in fluorescence tomography: Experimental phantom

- studies[J]. *Applied Optics*, 2012, 51(34): 8216-8227.
- [104] Song X, Wang D, Chen N, *et al.* Reconstruction for free-space fluorescence tomography using a novel hybrid adaptive finite element algorithm[J]. *Optics Express*, 2007, 15(26): 18300-18317.
- [105] Liu F, Liu X, Wang D, *et al.* A parallel excitation based fluorescence molecular tomography system for whole-body simultaneous imaging of small animals [J]. *Annals of Biomedical Engineering*, 2010, 38(11): 3440-3448.
- [106] Cao X, Zhang B, Liu F, *et al.* Reconstruction for limited-projection fluorescence molecular tomography based on projected restarted conjugate gradient normal residual[J]. *Optics Letters*, 2011, 36(23): 4515-4517.
- [107] Dutta J, Ahn S, Li C, *et al.* Joint L1 and total variation regularization for fluorescence molecular tomography[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2012, 57(6): 1459-1476.
- [108] Baritoux J C, Hassler K, Bucher M, *et al.* Sparsity-driven reconstruction for FDOT with anatomical priors[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2011, 30(5): 1143-1153.
- [109] Vinegoni C, Pitsouli C, Razansky D, *et al.* *In vivo* imaging of *Drosophila melanogaster* pupae with mesoscopic fluorescence tomography [J]. *Nature Methods*, 2008, 5(1): 45-47.
- [110] Ozturk M S, Chen C W, Ji R, *et al.* Mesoscopic fluorescence molecular tomography for evaluating engineered tissues [J]. *Annals of Biomedical Engineering*, 2016, 44(3): 667-679.