

连续化原对偶有效集的生物发光断层成像算法

余景景*, 李玲蔚, 唐沁

陕西师范大学物理学与信息技术学院, 陕西 西安 710119

摘要 为克服生物发光断层成像(BLT)的不适定性,获得稳定的光源重建结果,本文提出了一种基于连续化原对偶有效集(PDASC)的多光谱 BLT 重建算法,该算法将原对偶有效集算法(PDAS)与连续化技术相结合,可以自动调节正则化参数,从而获得全局最优解。多组数字鼠仿真实验验证了该算法的有效性和稳定性,且与原对偶有效集算法、硬阈值追踪法(HTP)相比,所提 PDASC 重建算法在不同光源设置下的各量化指标均表现更优,在体小鼠实验结果进一步证明了该算法在实际应用中的潜力。

关键词 医用光学; 生物发光断层成像; 连续化原对偶有效集算法; 光源重建; 稀疏重建; 逆问题

中图分类号 TP391; Q632

文献标志码 A

doi: 10.3788/CJL202148.0707001

1 引言

生物发光断层成像(BLT)是一种光学分子成像模式,具有高灵敏、低成本、非侵入的特点^[1-2]。它根据生物体表面的光强测量值,结合生物组织结构信息和光学参数信息等,重建生物体内部光源的三维分布,在肿瘤早期检测及治疗、药物开发、疗效评估等临床医学研究中表现出了巨大的潜力^[2]。但由于近红外光在生物组织中传播时要历经复杂的散射、吸收等过程,增加了内部光源重建的难度,仅依靠生物体表面得到的有限测量信息来估计内部荧光光源的分布是一个极具挑战的不适定难题^[3]。

为克服 BLT 重建问题的不适定性,获得稳定的重建结果,研究者们结合不同的先验信息和正则化技术设计了多种重建算法。生物组织结构信息^[4]、光源可行区域^[5]、多光谱测量信息^[6]、光源分布稀疏性^[7]等都是重建中被广泛应用的先验信息。根据目标函数是否非凸函数这一特性,可将基于正则化的重建算法分为凸优化方法和非凸优化方法。基于 L_2 和 L_1 正则化的重建在数值求解时是凸优化问题。早期的 BLT 研究中多采用 Tikhonov 正则化算法^[8]这类 L_2 正则化模型,它具有设计简单、计算快速的特点,但其重建出来的图像中存在较多伪影,光

源的空间分布误差较大;而 L_1 正则化模型则避免了重建信号过于平滑的问题,对应的重建算法包括变量分离近似稀疏重构算法(SpaRSA)^[9]、不完全变量截断共轭梯度算法(IVTCG)^[10]等。近年来,非凸正则化模型在理论与应用中也取得了巨大发展, L_p ($0 < p < 1$)范数^[11-12]、对数和惩罚项(Log-sum)^[13]与平滑的绝对偏差(SCAD)等作为正则化模型的惩罚项在 BLT 重建中显示出了较好的解稀疏性和定位精度。 L_0 正则化模型因为与最优子集回归^[14]具有等价性,在非凸模型中处于中心位置,是最理想化的模型。包括硬阈值追踪算法(HTP)^[15]在内的多种贪婪算法是求解 L_0 正则化模型的常用方法,该算法可以提高求解效率并缩短计算时间,但只能得到局部最优解。虽然非凸优化方法和凸优化方法的正则化模型不同,但在模型的重建过程中,正则化参数都起着至关重要的作用,直接影响着重建图像的质量,而最优参数的选择一直是研究面临的难题。原对偶有效集(PDAS)算法^[16]作为非凸正则化模型的一种求解算法,在 L_0 模型上可以达到局部超线性收敛,然而它与上述大多数重建算法一样,受正则化参数的影响较大,仍具有一定的局限性。

本文在 PDAS 算法的基础上,采用结合了连续

收稿日期: 2020-08-14; 修回日期: 2020-09-14; 录用日期: 2020-10-10

基金项目: 国家自然科学基金(11871321)、陕西省国际科技合作与交流计划项目(2018KW-066)

*E-mail: yujj@snnu.edu.com

化技术的原对偶有效集多光谱(PDASC)算法^[17]进行 BLT 逆问题的求解。该算法通过自动调节正则化参数来获得全局最优解,从而可以得到更高效准确的重建结果。数字鼠模型上的多组仿真实验及生物在体实验数据验证了所提算法具有良好的重建性能。

2 理论方法

2.1 BLT 重建模型

一般情况下可以采用辐射传输方程的扩散近似模型来描述近红外光在生物组织中的传输过程。结合 Robin 边界条件,该模型可以描述为^[18]

$$-\nabla \cdot D(r) \nabla \Phi(r) + \mu_a(r) \Phi(r) = S(r), r \in \Omega, \quad (1)$$

$$\Phi(r) + 2A [\mathbf{n}(r) \cdot \nabla \Phi(r)] D(r) = \mathbf{0}, r \in \partial\Omega, \quad (2)$$

式中: r 为区域 Ω 内任意一点; $\Phi(r)$ 为点 r 处的光流率; μ_a 为生物组织的吸收系数; $S(r)$ 为内部光源的能量密度; A 为边界失配因子; \mathbf{n} 为指向边界 $\partial\Omega$ 外侧的单位法向量;散射系数 $D(r) = 1/[3(\mu_a + \mu'_s)]$,其中 $\mu'_s = \mu_s(1-g)$ 为生物组织的约化散射系数, g 为各向异性参数, μ_s 为散射系数。

当采用多光谱测量时,波长为 l_k 时的边界测量值 $\varphi(l_k)$ 可以表示为^[19]

$$\begin{bmatrix} \varphi(l_1) \\ \vdots \\ \varphi(l_k) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \eta(l_1) B(l_1) \\ \vdots \\ \eta(l_k) B(l_k) \end{bmatrix} [\mathbf{x}]. \quad (3)$$

为方便描述,可将(3)式简化为

$$\boldsymbol{\varphi} = \mathbf{B}\mathbf{x}, \quad (4)$$

式中: $B(l_k)$ 是波长为 l_k 时的 Green 函数; $\eta(l_k)$ 是不同波长频谱的权重;而 \mathbf{B} 为 $m \times n$ 的系统矩阵,且 $m \ll n$; \mathbf{x} 表示光源的分布,是 n 维列向量; $\boldsymbol{\varphi}$ 对应通过测量得到的边界数据,是 m 维列向量,但 \mathbf{B} 是一个具有病态性的欠定矩阵,故无法直接求解。

结合 BLT 光源重建信号分布稀疏特性,采用 L_0 正则化方法可将(4)式转化为(5)式所示的优化问题。

$$\min_{\mathbf{x} \in \mathbf{R}} f(\mathbf{x}) = \frac{1}{2} \|\mathbf{B}\mathbf{x} - \boldsymbol{\varphi}\|_2^2 + \lambda \|\mathbf{x}\|_0, \quad (5)$$

式中: $\|\cdot\|_2$ 为 L_2 范数; $\|\mathbf{x}\|_0$ 是向量 \mathbf{x} 的 0 范数; λ 表示其中的正则化参数,一般情况下, $\lambda > 0$ 。

2.2 PDASC 算法

因为目标函数非凸且不连续,因此本文采用结合连续化技术的 PDASC 算法通过自动调节参数来得到最优解。PDASC 迭代算法分为内迭代和外迭代。内迭代部分即 PDASC 算法,它根据原始变量和

对偶变量确定有效集,然后再通过求解有效集的最小二乘问题更新原始变量和对偶变量。而外迭代部分则结合了正则化参数的连续化技术,通过设置合适的停止准则来调整正则化参数,从而控制有效集的大小,得到全局最优解。

若原始变量 $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)^T$ 为目标函数 $f(\mathbf{x})$ 沿着每个坐标方向的极小点,则 \mathbf{x} 可被称为 $f(\mathbf{x})$ 的坐标极小解^[20],即

$$x_i \in \operatorname{argmin}_{t \in \mathbf{R}} f(x_1, \dots, x_{i-1}, t, x_{i+1}, \dots, x_n), \quad (6)$$

式中: $\operatorname{argmin}_{t \in \mathbf{R}} f(\mathbf{x})$ 是指使目标函数 $f(\mathbf{x})$ 取得最小值的所有变量 x_i 的集合,也就是 $f(\mathbf{x})$ 的有效集; i 为有效集中 x 的个数。在 PDASC 算法中,得到的坐标极小解 x_i 同时也是全局唯一最优解,故只需要求出 x_i 即可得相应的全局最优解。

已知坐标极小解 x_i 满足的充分必要条件为 $x_i \in S(x_i + d_i)$,式中 $\forall i \in S, \mathbf{d}$ 为对偶向量, S 表示硬阈值算子^[21],定义为

$$S(v) \begin{cases} = 0, & |v| < \sqrt{2\lambda} \\ \in \{0, \operatorname{sgn}(v)\sqrt{2\lambda}\}, & |v| = \sqrt{2\lambda} \\ = v, & |v| > \sqrt{2\lambda} \end{cases}. \quad (7)$$

(7)式可以等价地写成

$$\begin{cases} |x_i + d_i| > \sqrt{2\lambda} \Rightarrow d_i = 0 \\ |x_i + d_i| < \sqrt{2\lambda} \Rightarrow x_i = 0 \\ |x_i + d_i| = \sqrt{2\lambda} \Rightarrow x_i = 0 \text{ or } d_i = 0 \end{cases}. \quad (8)$$

在每次迭代中,有效集可表示为 $A^* = \{i : x_i \neq 0\}$ 。由(8)式可知有效集 A_j^* 和非有效集 I_j^* 需满足的条件为

$$\begin{cases} A_j^* = \{i : |x_i^{(j-1)} + d_i^{(j-1)}| > \sqrt{2\lambda_k}\} \\ I_j^* = A_j^{*c} \end{cases}, \quad (9)$$

式中: j 为 PDASC 算法的内迭代次数; λ_k 表示外迭代次数为 k 时的正则化参数; A_j^{*c} 表示有效集 A_j^* 的余集。首先根据原始变量 $\mathbf{x}^{(j-1)}$ 和对偶变量 $\mathbf{d}^{(j-1)}$ 来确定有效集 A_j^* ,然后再通过(10)式在 A_j^* 上更新 $\mathbf{x}^{(j)}$,并令 $\mathbf{x}^{(j)}$ 在非有效集 I_j^* 上为 $\mathbf{0}$,最后由(11)式更新 $\mathbf{d}^{(j)}$,其中 \mathbf{B}^T 表示系统矩阵的转置。

$$\mathbf{B}_{A_j^*}^T \boldsymbol{\varphi} = \mathbf{B}_{A_j^*}^T \mathbf{B}_{A_j^*} \mathbf{x}^{(j)}, \quad (10)$$

$$\mathbf{d}^{(j)} = \mathbf{B}^T(\boldsymbol{\varphi} - \mathbf{B}\mathbf{x}^{(j)}). \quad (11)$$

对于 PDASC 算法,连续化技术中的停止准则直接影响着正则化参数的大小,所以选取合适的停止准则是至关重要的。若噪声水平 ϵ 已知,就可以利用偏差原则(DP)^[22]来选择正则化参数,即:当

$\| \mathbf{B} \mathbf{x} - \boldsymbol{\varphi} \| \leq \epsilon$ 成立时,算法停止,选定此刻对应的正则化参数。但是在实际情况中,精确地估计噪声水平并不容易,故这里采用贝叶斯信息准则(BIC)^[23]来自动调节参数 λ 。BIC 是一种数据驱动的准则,它首先通过(12)式计算出每个正则化参数对应的贝叶斯信息量,考虑到表面测量样本 $\boldsymbol{\varphi}$ 的个数为 m ,理论上最多不可能恢复 $m/2$ 个非零元素,故当有效集中 x 的个数 $i \geq m/2$ 时,算法停止。此时,对这些贝叶斯信息量进行比较,选出使贝叶斯信息量取最小值时的 λ ,该 λ 即为最终选定的正则化参数。

$$C_{\text{BI}}(\lambda_k) = \frac{1}{2} \| \mathbf{B} \mathbf{x}(\lambda_k) - \boldsymbol{\varphi} \|^2 + \frac{i \ln n}{m}, \quad (12)$$

$$\lambda = \operatorname{argmin}_{\{\lambda_k\}} C_{\text{BI}}(\lambda_k), \quad (13)$$

式中: $\mathbf{x}(\lambda_k)$ 是对应于 λ_k 的变量 \mathbf{x} , k 为外迭代次数; $C_{\text{BI}}(\lambda_k)$ 表示每个正则化参数 λ_k 对应的贝叶斯信息量。在给定 λ 的初始值 λ_0 和很小的常数 λ_{\min} 的情况下,将间隔 $[\lambda_{\min}, \lambda_0]$ 分成 N 个均等分布的子间隔, N 值与 λ 的衰减系数 ρ 值成正比关系,即 $\lambda_k = \rho \lambda_{k-1}$ 。实验中,一般取 $\lambda_0 = 1, \lambda_{\min} = e^{-4}, N = 100$ 。

PDASC 重建算法的具体步骤总结如下:

- 1) 初始化, $\lambda_0 \geq \frac{1}{2} \| \mathbf{B}^T \boldsymbol{\varphi} \|^2_{\infty}, \mathbf{A}^*(\lambda_0) = \boldsymbol{\varphi}, \mathbf{x}(\lambda_0) = \mathbf{0}, \mathbf{d}(\lambda_0) = \mathbf{B}^T \boldsymbol{\varphi}, \rho \in (0, 1)$ 。

- 2) 当 $i < \frac{m}{2}$ 时,设 $\lambda_k = \rho \lambda_{k-1}, \mathbf{A}_0^* = \mathbf{A}^*(\lambda_{k-1}), (\mathbf{x}^{(0)}, \mathbf{d}^{(0)}) = (\mathbf{x}(\lambda_{k-1}), \mathbf{d}(\lambda_{k-1}))$, 自动调节正则化参数。

- 3) 在满足上述条件的情况下进行迭代求解, $\mathbf{A}_j^* = \{i : |x_i^{(j-1)} + d_i^{(j-1)}| > \sqrt{2\lambda_k}\}, \mathbf{I}_j^* = \mathbf{A}_j^{*C}$ 。

- 4) 若 $\mathbf{A}_j^* = \mathbf{A}_j^{*C}$, 令 $\mathbf{A}^*(\lambda_k) = \mathbf{A}_j^*, (\mathbf{x}(\lambda_k), \mathbf{d}(\lambda_k)) = (\mathbf{x}^{(j-1)}, \mathbf{d}^{(j-1)})$, 更新 $\mathbf{x}^{(j)}$ 和 $\mathbf{d}^{(j)}, \mathbf{x}_{\mathbf{I}_j^*}^{(j)} = \mathbf{0}, \mathbf{B}_{\mathbf{A}_j^*}^T \mathbf{B}_{\mathbf{A}_j^*} \mathbf{x}_{\mathbf{A}_j^*}^{(j)} = \mathbf{B}_{\mathbf{A}_j^*}^T \boldsymbol{\varphi}, \mathbf{d}^{(j)} = \mathbf{B}^T (\mathbf{B} \mathbf{x}^{(j)} - \boldsymbol{\varphi})$ 。

- 5) 当满足循环结束条件时,结束迭代。

3 实验与结果

为了验证所提 PDASC 算法在 BLT 中的性能,本节设计了多组数字鼠模型的仿真实验,将 PDASC 算法与 PDAS、HTP 算法进行了对比。在此基础上,又采用小鼠在体实验数据对算法进行了进一步验证。为了模拟真实实验中不可避免的测量误差,各波长的多光谱测量值都加入了 5% 的高斯噪声,所有实验都在 16 GB 内存的 i5-6500 计算机上完成。

仿真实验使用 Digimouse^[24] 数字鼠模型的躯干部分作为重建区域,躯干高 40 mm,包括肌肉、心脏、胃、肝脏、肾脏、肺等器官。仿真实验中所使用的不同波长下的光学参数如表 1 所示。

表 1 仿真实验中使用的生物组织的光学参数

Table 1 Optical parameters of biological tissues used in simulation experiment

Organ	μ_a / mm^{-1}				μ_s' / mm^{-1}			
	590 nm	610 nm	630 nm	650 nm	590 nm	610 nm	630 nm	650 nm
Muscle	0.96	0.29	0.16	0.12	0.61	0.56	0.51	0.47
Heart	0.67	0.20	0.11	0.08	1.15	1.10	1.01	1.01
Stomach	0.13	0.04	0.02	0.02	1.62	1.57	1.53	1.48
Liver	4.02	1.20	0.65	0.47	0.77	0.75	0.72	0.70
Kidney	0.75	0.23	0.12	0.09	2.72	2.60	2.47	2.36
Lung	2.12	0.67	0.36	0.26	2.32	2.28	2.25	2.21

本文采用相对噪声比^[25] (R_{CN})来评价 PDASC 算法的稳健性,采用 Dice 系数(C_{D})和中心定位误差(E_{L})来评价算法的精度和定位能力。上述三个参数的定义分别为

$$R_{\text{CN}} = \frac{\mu_{\text{ROI}} - \mu_{\text{BCK}}}{[\omega_{\text{ROI}} \sigma_{\text{ROI}}^2 + \omega_{\text{BCK}} \sigma_{\text{BCK}}^2]^{\frac{1}{2}}}, \quad (14)$$

$$C_{\text{D}} = \frac{2V_{\text{real}} \cap V_{\text{recon}}}{V_{\text{real}} + V_{\text{recon}}}, \quad (15)$$

$$E_{\text{L}} = \| P_{\text{real}} - P_{\text{recon}} \|. \quad (16)$$

式中: μ_{ROI} 和 μ_{BCK} 分别表示感兴趣区域和背景区域

中节点数的平均值; σ_{ROI} 和 σ_{BCK} 分别表示感兴趣区域和背景区域的标准差; ω_{ROI} 和 ω_{BCK} 分别为感兴趣区域和背景区域的权重; V_{real} 和 P_{real} 分别表示真实光源的体积和中心位置; V_{recon} 和 P_{recon} 分别表示重建出的光源体积和光源中心位置。

3.1 单光源仿真实验

采用单光源仿真实验研究不同算法对 3 组放置在肝脏中的单目标的重建性能,光源中心位置在 (15.0 mm, 10.5 mm, 18 mm) 处,光源半径 R 分别设定为 1, 1.5, 2 mm。重建基于有限元框架进行,

用于生成仿真测量值的前向有限元网格随光源设置的变化而不同, 网格包含约 14000 个节点和 75000 个四面体单元, 而重建中采用统一的有限元网格, 包

含 4792 个节点和 23964 个四面体单元。图 1 展示了半径为 1 mm 的球状光源重建实验中所使用的数字鼠模型及其在不同波长下的表面光强分布。

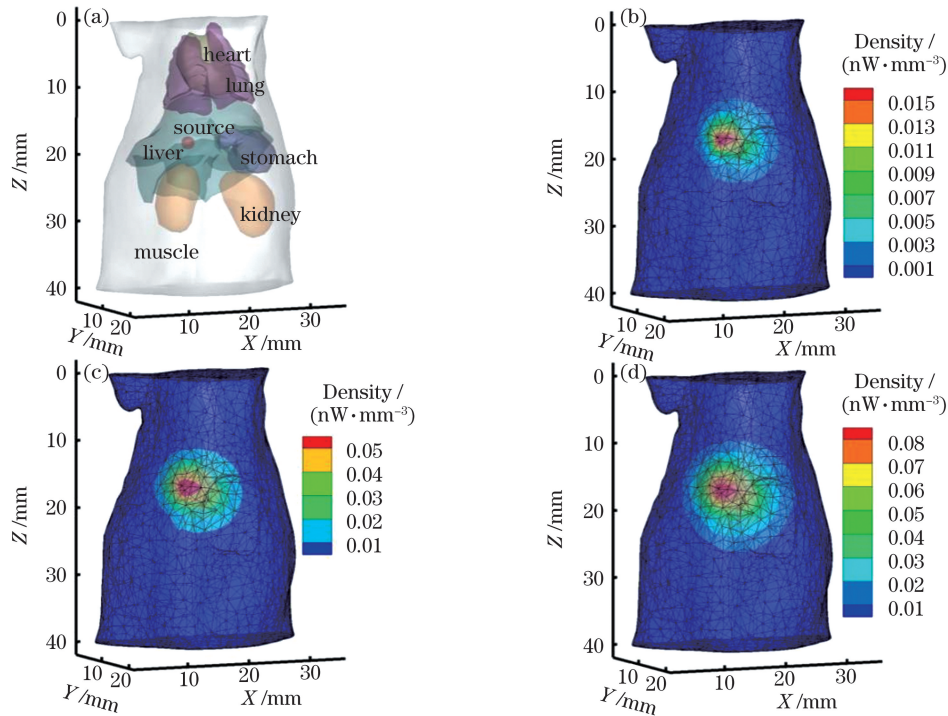


图 1 半径为 1 mm 的单光源仿真实验。(a) 包含光源的数字鼠模型; (b)~(d) 610, 630, 650 nm 波长下的表面光强分布
Fig. 1 Simulation experiment for single-source with radius of 1 mm. (a) Digital mouse model containing single-source; (b)~(d) surface intensity distribution obtained at 610 nm, 630 nm, and 650 nm, respectively

图 2 和图 3 是三组单光源重建实验结果比较, 包含不同半径的光源分别在光源中心所在 XY

平面的截面视图及重建光源沿 X 轴的轮廓图, 表 2 总结了三种对比算法在单光源实验中的重建结果。

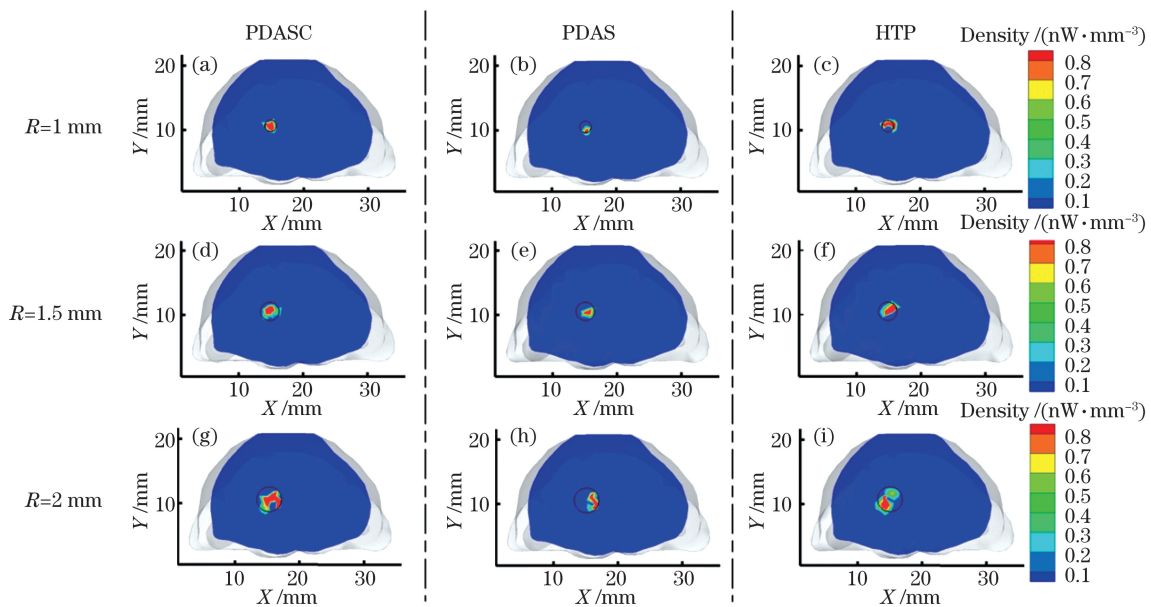


图 2 三种算法对不同半径单光源的重建结果对比: 真实光源中心所在平面 ($Z=18$ mm) 处的截面视图, 其中黑色圆圈代表真实光源

Fig. 2 Reconstruction results of three algorithms for single-source with different radii: the transverse view at the plane ($Z=18$ mm) where the center of the real light source is located, and the black circle represents the real light source

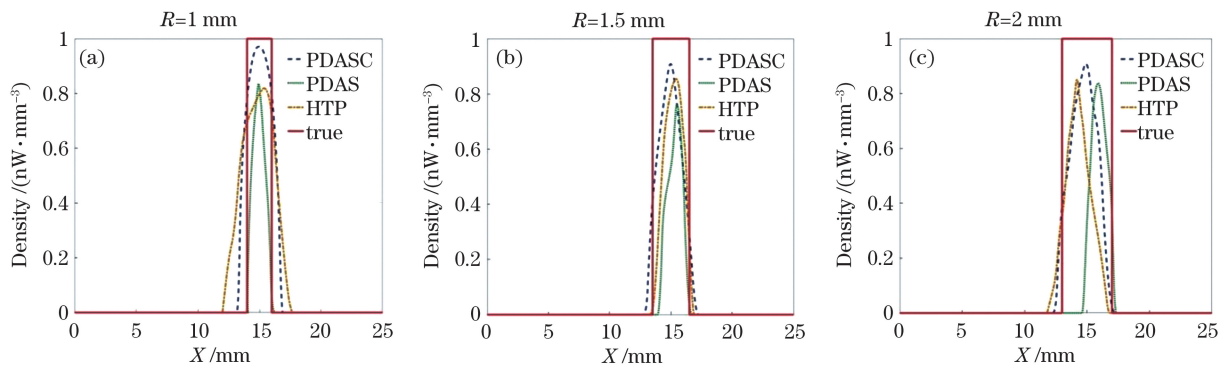


图 3 三种算法对不同半径单光源的重建结果对比:光源沿 X 轴的轮廓图。(a) $R=1$ mm; (b) $R=1.5$ mm; (c) $R=2$ mm

Fig. 3 Reconstruction results of three algorithms for single-source with different radii: the profiles of the reconstructed source along X -axis. (a) $R=1$ mm; (b) $R=1.5$ mm; (c) $R=2$ mm

表 2 单光源仿真的量化重建结果

Table 2 Quantitative results of single-source reconstruction

Method	R /mm	Reconstruction position center /mm	C_D /%	E_L /mm	R_{CN}
PDASC		(14.79,10.41,18.08)	85	0.25	20.36
PDAS	1	(15.61,10.42,17.75)	70	0.67	14.13
HTP		(15.08,10.23,17.56)	47	0.52	15.32
PDASC		(15.31,10.57,18.08)	89	0.33	20.56
PDAS	1.5	(15.44,10.28,17.31)	71	0.84	14.78
HTP		(14.93,10.39,16.63)	72	0.49	14.91
PDASC		(14.79,10.40,18.08)	75	0.24	19.85
PDAS	2	(16.02,10.33,17.39)	64	1.20	14.87
HTP		(14.45,9.80,18.61)	67	1.08	15.14

从表 2 可以看出,PDASC 算法在每种光源设置下的中心定位误差最小(E_L 不大于 0.33 mm),Dice 系数和相对噪声比最高(C_D 不小于 75%, R_{CN} 不小于 19.85),总体表现优于其他两种算法。

3.2 双光源仿真实验

为评估本文方法的多目标分辨能力,本小节设计了三组不同间距的双光源仿真实验。两个半径为 1 mm 的球状光源 S_1 (source 1)、 S_2 (source 2) 的中心间距 d 分别设定为 4,5,6 mm,对应地,每组光源中心点坐标分别为(14.0 mm,7.5 mm,17.0 mm)和(14.0 mm,11.5 mm,17.0 mm)、(14.0 mm,7 mm,17.0 mm)和(14.0 mm,12 mm,17.0 mm)、(14.0 mm,6.5 mm,17.0 mm)和(14.0 mm,12.5 mm,17.0 mm)。为生成仿真测量值,前向有限元网格随光源设置的变化而不同,网格约包含 17000 个节点和 96000 个四面体单元,重建网格统

一为 6199 个节点和 32594 个四面体单元。图 4 展示了间距为 4 mm 的双目标数字鼠模型及其在不同波长下的表面光强分布。

图 5 和图 6 是双光源重建结果的 XY 平面视图及光源轮廓图,表 3 给出了对应的量化指标。PDASC 算法在双光源实验中表现稳定,尽管随光源中心距离的变化,Dice 系数、中心定位误差和相对噪声比稍有浮动,但在不同的光源设置下,与 PDAS 和 HTP 算法相比,PDASC 算法的重建误差最小(E_L 不大于 0.9 mm),重建图像质量最高(R_{CN} 不小于 16.52),且能最好地重建出真实光源的形状和体积(C_D 不小于 65%)。

此外,图 5 和图 6 也表明,PDASC 算法重建的光源分布比 PDAS 和 HTP 算法重建的更接近真实光源的位置,重建图像的形状拟合度最高,对双光源的空间分辨能力也更强。

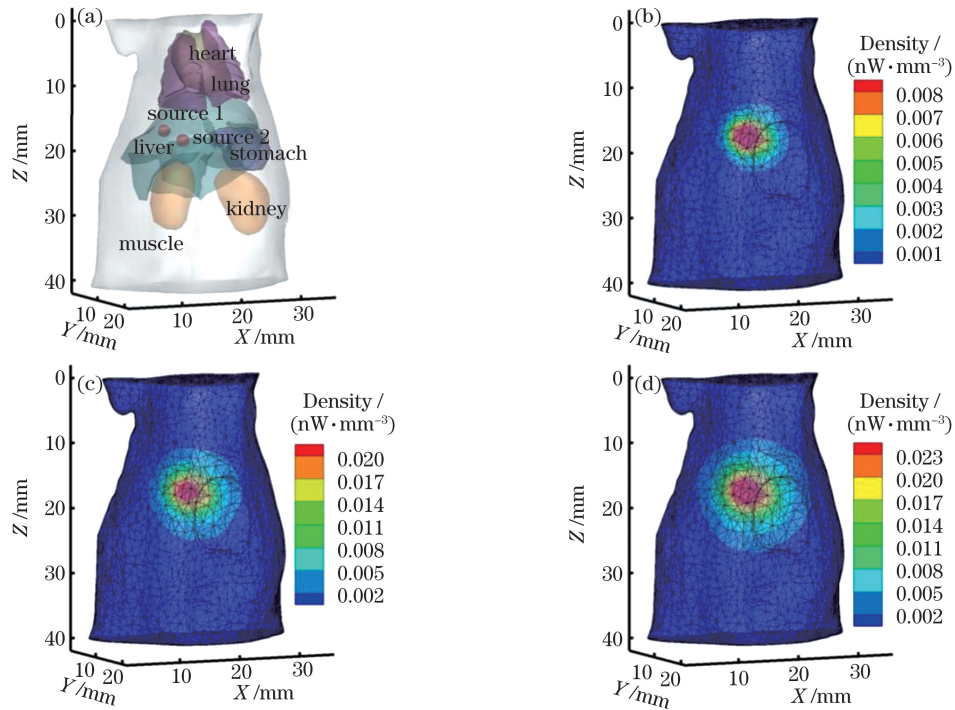


图 4 间距为 4 mm 的双光源仿真实验。(a)包含光源的数字鼠模型;(b)~(d)610,630,650 nm 波长下的表面光强分布
 Fig. 4 Simulation experiment of double-source with spacing of 4 mm. (a) Digital mouse model containing two light sources; (b)–(d) surface intensity distribution obtained at 610 nm, 630 nm, 650 nm, respectively

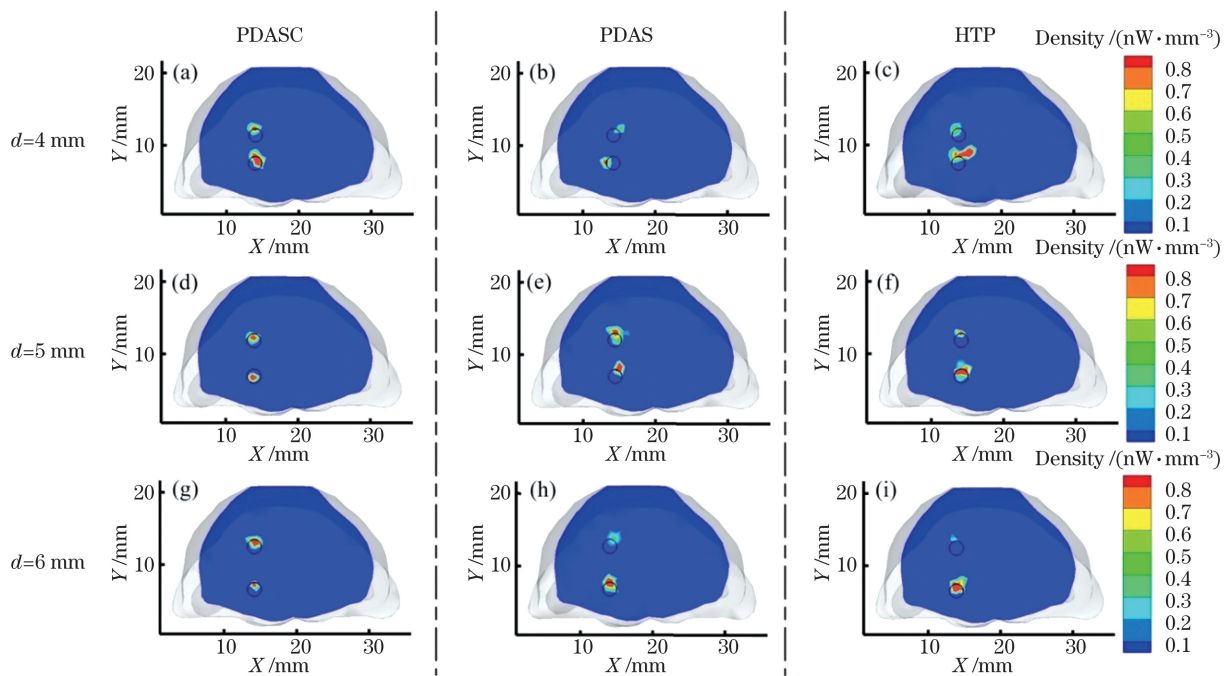


图 5 三种算法对不同间距双光源的重建结果对比:在真实光源中心所在平面($Z=17$ mm)处的截面视图,其中黑色圆圈代表真实光源

Fig. 5 Reconstruction results of three algorithms for double-source with different spacings: the transverse view at the plane ($Z=17$ mm) where the center of the real light source is located, and the black circle represents the real light source

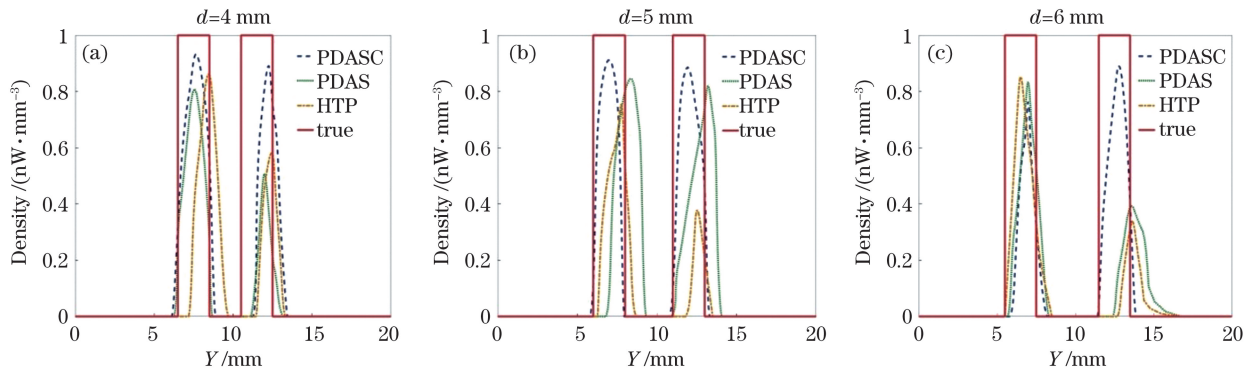


图 6 三种算法对不同间距双光源的重建结果对比:光源沿 Y 轴的轮廓图。(a) $d=4$ mm; (b) $d=5$ mm; (c) $d=6$ mm

Fig. 6 Reconstruction results of three algorithms for double-source with different spacings: the profiles of the reconstructed source along Y-axis. (a) $d=4$ mm; (b) $d=5$ mm; (c) $d=6$ mm

表 3 双光源仿真的量化重建结果

Table 3 Quantitative results of double-source reconstruction

Method	Target	d / mm	Reconstruction position center /mm	C_D / %	E_L /mm	R_{CN}
PDASC	S_1	4	(14.29, 7.77, 16.53)	78	0.62	16.52
	S_2		(13.69, 12.33, 17.21)	69	0.90	
PDAS	S_1		(12.76, 7.59, 17.06)	55	1.24	10.12
	S_2		(14.47, 12.06, 16.37)	42	0.96	
HTP	S_1		(14.62, 8.65, 16.73)	34	1.33	11.24
	S_2		(13.23, 12.08, 17.45)	55	1.00	
PDASC	S_1	5	(13.68, 6.70, 16.71)	84	0.52	17.21
	S_2		(13.69, 12.32, 17.21)	89	0.49	
PDAS	S_1		(14.18, 7.55, 16.09)	32	1.07	10.54
	S_2		(14.24, 12.55, 16.55)	43	0.75	
HTP	S_1		(13.70, 7.28, 16.37)	47	0.75	11.58
	S_2		(13.85, 12.84, 16.57)	58	0.95	
PDASC	S_1	6	(13.87, 6.70, 16.35)	65	0.69	16.64
	S_2		(13.93, 13.03, 16.71)	73	0.60	
PDAS	S_1		(14.14, 6.63, 16.42)	62	1.12	10.43
	S_2		(13.88, 13.79, 16.13)	24	0.98	
HTP	S_1		(13.57, 7.38, 16.95)	77	1.56	10.86
	S_2		(14.18, 13.60, 16.91)	17	0.61	

3.3 生物在体实验

本小节用一组荷瘤小鼠实验数据^[13]进一步验证 PDASC 算法在实际应用中的成像性能。该实验数据的采集通过光学/Micro-CT 动物成像系统进行,图 7 展示了用于重建的波长分别为 590, 610, 630, 650 nm 的多光谱发光图像。通过 CT 图像定位的真实光源 S_1 和 S_2 的中心点坐标分别为 (9.04 mm, 18.7 mm, 24.3 mm) 和 (10.2 mm, 16.4 mm, 21.1 mm),光源半径约为 1.5 mm。

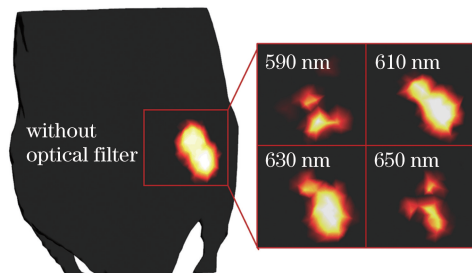


图 7 在体实验中获得的不同波长下小鼠表面的光强分布
Fig. 7 Surface intensity distribution on the mouse surface obtained at different wavelengths by *in vivo* experiment

图 8 和表 4 分别为 PDASC、PDAS、HTP 算法重建光源的 3D 视图和定量结果。从图 8 可看出, PDASC 算法的重建图像要优于其他两个对比算法 (PDAS 算法和 HTP 算法)。表 4 的量化结果表明,

PDASC 算法在三个指标上的表现也更具优势 (C_D 不小于 72%, E_L 不大于 0.64mm, $R_{CN} = 35.74$)。以上结果表明, PDASC 算法在实际的肿瘤检测等应用中具有一定潜力。

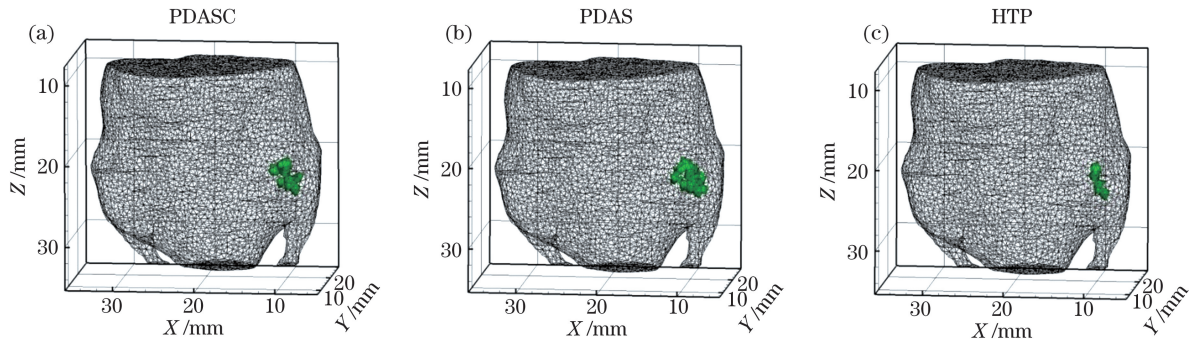


图 8 三种算法的小鼠在体实验重建结果。(a) PDASC 算法;(b) PDAS 算法;(c) HTP 算法

Fig. 8 *In vivo* reconstruction results by the three algorithms. (a) PDASC algorithm; (b) PDAS algorithm; (c) HTP algorithm

表 4 在体光源数据重建的定量结果

Table 4 Quantitative source reconstruction results *in vivo*

Algorithm	Target	Reconstruction position center /mm	$C_D/\%$	E_L/mm	R_{CN}
PDASC	S_1	(9.16, 18.21, 23.90)	72	0.64	35.74
	S_2	(10.64, 16.14, 21.02)	81	0.52	
PDAS	S_1	(9.64, 17.74, 23.02)	34	1.71	23.68
	S_2	(9.93, 16.99, 21.05)	75	0.65	
HTP	S_1	(9.74, 17.69, 23.24)	32	1.61	25.87
	S_2	(9.80, 17.20, 21.30)	82	0.51	

4 结 论

本文提出了一种基于连续化原对偶有效集的多光谱 BLT 重建算法,该算法将原对偶有效集算法与针对正则化参数的连续化技术相结合,可以自动调节正则化参数得到最优解。此外,多光谱信息的使用也降低了重建的不适定性。非匀质数字鼠模型的仿真结果表明,在单光源和双光源实验中,基于连续化原对偶有效集算法的 Dice 系数都能达到 65% 及以上,位置误差均在 0.9 mm 以内,小鼠实验结果也进一步验证了该算法在肿瘤检测等实际应用中的可行性和潜力。尽管该算法优于其他两种对比算法,但仍做不到光源形状或轮廓的完美拟合。随着深度学习的不断发展,在光学分子成像领域也出现了深度成像算法,这些算法大都基于端到端的神经网络,比如 K 近邻局部连接网络^[26]、三维深度编码器-解码器网络^[27]、栈式自编码器^[28]等,可以通过直接建立表面荧光分布与光源分布之间的非线性映射关

系,来避免简化的线性模型导致的偏差。在深度成像算法中,训练数据集对结果起着关键作用,数据集过大或过小都会直接影响重建性能。如何将模型与网络结合,解决 BLT 重建的不适定性是下一步研究的重点。

参 考 文 献

- [1] Qin C H, Feng J C, Zhu S P, et al. Recent advances in bioluminescence tomography: methodology and system as well as application[J]. Laser & Photonics Reviews, 2014, 8(1): 94-114.
- [2] Li L, Du Y, Xiang D, et al. Prediction of the anti-glioma therapeutic effects of temozolomide through *in vivo* molecular imaging of MMP expression [J]. Biomedical Optics Express, 2018, 9(7): 3193-3207.
- [3] Cong W X, Wang G, Kumar D, et al. Practical reconstruction method for bioluminescence tomography[J]. Optics Express, 2005, 13(18): 6756-6771.
- [4] Naser M A, Patterson M S. Algorithms for

- bioluminescence tomography incorporating anatomical information and reconstruction of tissue optical properties[J]. *Biomedical Optics Express*, 2010, 1(2): 512-526.
- [5] Feng J C, Jia K B, Yan G R, et al. An optimal permissible source region strategy for multispectral bioluminescence tomography [J]. *Optics Express*, 2008, 16(20): 15640-15654.
- [6] Cong A X, Wang G. Multispectral bioluminescence tomography: methodology and simulation [J]. *International Journal of Biomedical Imaging*, 2006, 2006: 57614.
- [7] Lu Y J, Zhang X Q, Douraghy A, et al. Source reconstruction for spectrally-resolved bioluminescence tomography with sparse a priori information [J]. *Optics Express*, 2009, 17(10): 8062-8080.
- [8] Yu J J, Liu F, He X W, et al. Adaptive parameter selection for Tikhonov regularization in bioluminescence tomography [C] // 2010 3rd International Conference on Biomedical Engineering and Informatics, October 16-18, 2010, Yantai, China. New York: IEEE Press, 2010: 86-90.
- [9] Jin C, Guo H B, Hou Y Q, et al. Bioluminescence tomography reconstruction based on simplified spherical harmonics approximation model and sparse reconstruction by separable approximation[J]. *Acta Optica Sinica*, 2014, 34(6): 0617001.
金晨, 郭红波, 侯榆青, 等. 基于变量分离近似稀疏重构和简化球谐近似的生物发光断层成像[J]. *光学学报*, 2014, 34(6): 0617001.
- [10] He X, Liang J, Wang X, et al. Sparse reconstruction for quantitative bioluminescence tomography based on the incomplete variables truncated conjugate gradient method[J]. *Optics Express*, 2010, 18(24): 24825-24841.
- [11] Okawa S, Hoshi Y, Yamada Y. Improvement of image quality of time-domain diffuse optical tomography with l_p sparsity regularization [J]. *Biomedical Optics Express*, 2011, 2(12): 3334-3348.
- [12] Fang Z Y, Yu J J. Simulation of bioluminescence tomography based on improved half threshold algorithm[J]. *Acta Optica Sinica*, 2019, 39(10): 1017001.
方子叶, 余景景. 基于改进半阈值法的生物发光断层成像仿真[J]. *光学学报*, 2019, 39(10): 1017001.
- [13] Yu J J, Tang Q, Li Q Y, et al. Hybrid reconstruction method for multispectral bioluminescence tomography with log-sum regularization[J]. *Josa A*, 2020, 37(6): 1060-1066.
- [14] Fan J, Lv J. A selective overview of variable selection in high dimensional feature space [J]. *Statistica Sinica*, 2010, 20(1): 101-148.
- [15] Foucart S. Hard thresholding pursuit: an algorithm for compressive sensing [J]. *SIAM Journal on Numerical Analysis*, 2011, 49(6): 2543-2563.
- [16] Fan Q B, Jiao Y L, Lu X L. A primal dual active set algorithm with continuation for compressed sensing [J]. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 2014, 62(23): 6276-6285.
- [17] Jiao Y L, Jin B T, Lu X L. A primal dual active set with continuation algorithm for the ℓ^0 -regularized optimization problem[J]. *Applied and Computational Harmonic Analysis*, 2015, 39(3): 400-426.
- [18] He X W, Tian J, Wu Y, et al. Study of four regularization methods for the inverse problem in bioluminescence tomography [J]. *Proceedings of SPIE*, 2009, 7262: 72622B.
- [19] Yu J J, Li Q Y, He X W. Multispectral bioluminescence tomography-based general iterative shrinkage and threshold algorithm [J]. *Scientia Sinica: Informationis*, 2019, 49(6): 726-738.
余景景, 李启越, 贺小伟. 基于通用迭代收缩阈值算法的多光谱生物发光断层成像[J]. *中国科学: 信息科学*, 2019, 49(6): 726-738.
- [20] Xu Y Y, Yin W T. A block coordinate descent method for regularized multiconvex optimization with applications to nonnegative tensor factorization and completion[J]. *SIAM Journal on Imaging Sciences*, 2013, 6(3): 1758-1789.
- [21] Ito K, Kunisch K. A variational approach to sparsity optimization based on Lagrange multiplier theory[J]. *Inverse Problems*, 2014, 30(1): 015001.
- [22] Bonesky T. Morozov's discrepancy principle and Tikhonov-type functionals [J]. *Inverse Problems*, 2009, 25(1): 015015.
- [23] Chen J H, Chen Z H. Extended Bayesian information criteria for model selection with large model spaces [J]. *Biometrika*, 2008, 95(3): 759-771.
- [24] Dogdas B, Stout D, Chatziioannou A F, et al. Digimouse: a 3D whole body mouse atlas from CT and cryosection data [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2007, 52(3): 577-587.
- [25] Yin W Z, Zhang B. Reconstruction of bioluminescence tomography based on block sparse Bayes learning[J]. *Acta Optica Sinica*, 2019, 39(2): 0211005.
殷万周, 张宾. 基于块稀疏贝叶斯的生物发光断层重建[J]. *光学学报*, 2019, 39(2): 0211005.
- [26] Meng H, Gao Y, Yang X, et al. K-nearest neighbor based locally connected network for fast morphological reconstruction in fluorescence

- molecular tomography [J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2020, 39(10): 3019-3028.
- [27] Guo L, Liu F, Cai C J, et al. 3D deep encoder-decoder network for fluorescence molecular tomography[J]. Optics Letters, 2019, 44(8): 1892-1895.
- [28] Wang H Q, Gao J Y, Zhao Z, et al. Fluorescence molecular tomography reconstruction of small targets using stacked auto-encoder neural networks[J]. IEEE Access, 2020, 8: 37657-37663.

Bioluminescence Tomography Algorithm Based on Primal Dual Active Set with Continuation

Yu Jingjing*, Li Lingwei, Tang Qin

School of Physics and Information Technology, Shaanxi Normal University, Xi'an, Shaanxi 710119, China

Abstract

Objective To overcome the ill-posedness of the bioluminescence tomography (BLT) reconstruction problem and obtain stable reconstruction results, researchers combined different prior information and regularization techniques to design various reconstruction algorithms. Among them, biological tissue structure information, a permissible source region, multi-spectral measurement information, and light source distribution sparseness are priori information widely used in reconstruction. The reconstruction algorithm based on regularization is divided into convex and non-convex optimization methods according to whether the objective function is non-convex. Although the regularization models of these reconstruction algorithms are different, the regularization parameter play a significant role in the reconstruction process, which directly affects the reconstructed image quality. Thus, the selection of the optimal parameters has always been a challenging problem for research. In this study, we proposed a multi-spectral BLT reconstruction method based on primal dual active set with continuation (PDASC) algorithm. The proposed method combines the primal dual active set (PDAS) algorithm with continuity technology, which can automatically adjust the regularization parameter to obtain a globally optimal solution.

Methods In this study, the iterative algorithm, PDASC, contains inner and outer iterations. The inner iteration part is the PDAS algorithm, which determines the active set based on the primal and dual variables. It then updates the primal and dual variables by solving the least square problem of the active set. The outer iteration combines the continuity technology of the regularization parameter. In the PDASC algorithm, the stopping criterion in the continuity technology directly affects the determination of the regularization parameter. Thus, it is essential to select an appropriate stopping criterion. If the noise level is known, we can choose the deviation principle as the stopping criterion. However, it is not easy to accurately estimate the noise level in actual situations. Thus, we choose the Bayesian information criterion that can adjust the regularization parameter to control the size of the active set and obtain a globally optimal solution.

Results and Discussion To verify the performance of the proposed PDASC algorithm in BLT, we designed multiple sets of simulation experiments compared with PDAS and HTP algorithms on the digital mouse model. The proposed algorithm was further examined with a mouse *in vivo* experimental data. The simulation results of the non-homogeneous digital mouse model showed that the Dice coefficient based on the PDASC algorithm can reach or exceed 65%, the positioning error is within 0.9 mm, and the contrast noise ratio is greater than 16.52 in single and double light source experiments (Table 2 and Table 3). These quantitative indicators validate that PDASC algorithm has the smallest reconstruction error, the highest quality of the reconstructed image, and the best reconstruction results of the shape and volume of the real light source (Table 2 and Table 3). For the double-source case, the PDASC algorithm has the highest shape fit of the reconstructed image and the best source-resolving ability (Fig. 5). The performance of PDASC algorithm on the three indicators for the *in vivo* experiment is also consistent with the simulations (Table 4). Above results indicate that the proposed PDASC algorithm is promising in practical tumor detection applications.

Conclusions In this study, we proposed a multi-spectral BLT reconstruction algorithm based on primal dual active set with continuation. The proposed algorithm combines the PDAS with the continuation technology for the

regularization parameter, which can automatically adjust the regularization parameter to obtain the global optimal solution. Besides, the use of multi-spectral information reduces the ill-posedness of reconstruction. Multiple sets of simulations on a digital mouse confirm the effectiveness and stability of the proposed algorithm. The *in vivo* experimental results show the potential of the algorithm in practical applications. Although the proposed algorithm is better than the compared algorithms, it cannot fit the shape or contour of the light source perfectly. With the continuous development of deep learning, deep imaging algorithms have also appeared in the field of optical molecular imaging. Most of these algorithms are currently based on end-to-end neural networks, such as K-nearest neighbor local connection network, 3D deep encoder-decoder network, and stacked auto encoders neural network. By establishing the nonlinear mapping relationships between surface fluorescence and light source distributions, the deviation caused by the simplified linear model is avoided. However, the size of the training dataset, which plays a significant role in the depth imaging algorithm will directly affect the reconstruction performance. Thus, the focus of our future study is to determine how to combine the model with the network to solve the ill-posedness of BLT reconstruction.

Key words medical optics; bioluminescence tomography; primal dual active set with continuation algorithm; source reconstruction; sparse reconstruction; inverse problem

OCIS codes 170.6960; 100.3190; 170.3010