

# 用于定位激发平面的混合高斯方法

王晓东<sup>\*\*</sup>, 耿国华<sup>\*</sup>, 易黄建, 何雪磊, 贺小伟

西北大学信息科学与技术学院, 陕西 西安 710127

**摘要** 荧光分子断层成像是一种高稳定性、低副作用的分子影像技术,一直是生物光学领域的研究热点,当激发平面位置与荧光目标位置接近时,光源的重建结果会更好;为了确定激发平面的位置,提出了一种混合高斯方法,该方法首先使用少量激发光源来获得发射光的生物体外表面分布,再使用带剪枝策略的混合高斯模型对该分布进行拟合,最后利用拟合后的峰值自动确定激发平面的个数和位置;基于新激发平面的激发光源可以获得荧光分子断层成像逆问题,进而利用该逆问题对荧光目标进行重建。实验结果表明:基于重新定位的激发平面的荧光分子断层成像光源重建结果在定位精度上显著优于原始激发平面对应的重建结果。

**关键词** 生物光学; 激发平面定位; 高斯混合分布; 荧光分子断层成像

中图分类号 TP391

文献标识码 A

doi: 10.3788/LOP55.101701

## Location Method of Excitation Planes Based on Gaussian Mixture Distribution

Wang Xiaodong<sup>\*\*</sup>, Geng Guohua<sup>\*</sup>, Yi Huangjian, He Xuelei, He Xiaowei

School of Information Science and Technology, Northwest University, Xi'an, Shaanxi 710127, China

**Abstract** Fluorescence molecular tomography is a robust molecular imaging technology with low side effects which is a very hot topic in photobiology always. The fluorescence molecular tomography has better reconstruction results generally, if the excitation plane is close to the fluorescent targets. To find better excitation planes, we propose a location method of excitation planes based on mixture Gaussian distribution. Firstly, the method uses several excitation sources to obtain the living organism external surface distribution of the emitting light. Secondly, the Gaussian mixture model with pruning strategy is used to fit the distribution. Finally, the number and locations of the excitation planes are automatically determined according to fitted peak values. Fluorescence molecular tomography inverse problems are built based on the excitation light source of new excitation planes, and fluorescent targets are reconstructed using the inverse problems. Experimental results demonstrate that the fluorescence molecular tomography reconstruction results depending on the new excitation planes are much better than the results depending on original excitation planes.

**Key words** biotechnology; excitation plane location; Gaussian mixture distribution; fluorescence molecular tomography

**OCIS codes** 170.3010; 170.6960; 170.6280

## 1 引言

荧光分子断层成像<sup>[1]</sup>(FMT)是分子影像学的一个研究分支,它通过向生物体内注入对病变细胞具有特异性的分子探针进行早期医疗诊断。具体地,带有荧光物质的分子探针会在病变部位富集,在激发光的照射下,荧光物质受到激发,会产生波长更

大的发射光,利用高灵敏度电荷耦合器件(CCD)相机可以对传播到生物体外表面的发射光进行采集。利用采集的外表面发射光分布可以对是否有病变和病变的位置进行估计。FMT采用近红外光作为激发光,因此对生物体基本无害。FMT利用分子级别的探针进行疾病检测,可以在疾病早期进行诊断,有利于疾病的治疗与预防。FMT通常采用多角度激

收稿日期: 2018-03-06; 修回日期: 2018-05-02; 录用日期: 2018-05-07

基金项目: 国家自然科学基金(61731015,61673319,11571012,61640418)、陕西省国际合作项目(2013KW04-04)

\* E-mail: ghgeng@nwu.edu.cn; \*\* E-mail: Xiaodong\_Wang\_1801@163.com

发光检测,因此可以获得大量的观测信息,从而可以更加稳健地准确定位病变组织。鉴于此,在近十几年来中,FMT一直是分子影像领域的研究热点<sup>[2-3]</sup>。

在FMT的激发过程中,多个激发光源通常位于同一个平面,称之为激发平面。当荧光目标远离激发平面时,FMT目标重建会受到不利的影响,因此,很多研究提出的FMT重建算法都会测试不同位置的激发平面对重建结果的影响<sup>[4-5]</sup>,这是由“荧光探针激发不完全”造成的不良后果<sup>[6]</sup>。荧光探针激发不完全是指激发光在生物体体内的传输距离过长,途中被生物组织散射和吸收,导致激发光在荧光探针位置的能量过低。当前对于克服上述困难的研究很少,现有的方法大致可以分为3类:第1类是研究更加稳健的重建算法<sup>[4-5]</sup>,第2类是在不同位置增加激发平面个数<sup>[7]</sup>,第3类是采用螺旋式激发节点排列方法<sup>[6]</sup>。第1类方法通常采用一个固定位置的激发平面,该方法在FMT的研究<sup>[4-5,8-10]</sup>中被广泛使用,而第3类方法是专门为解决“荧光探针激发不完全”这一问题而设计的算法。从很多文献的实验设置中可以看出,有些算法对激发平面的要求非常严格<sup>[8,11]</sup>。如:在文献[8]的实验设置中,所有激发平面的纵坐标都与荧光目标的纵坐标相同;在文献[11]的实验中,激发平面的纵坐标与荧光目标的纵坐标相同或相近(不超过1 mm)。尽管没有更多的实验测试这些算法是否对激发平面位置敏感,但是有些优秀算法需要更接近光源的激发平面来获得更优的重建结果。

基于以上分析,本文提出一个用于定位激发平面的混合高斯方法(LMEPGMD)。LMEPGMD利用少量的激发光源获得生物体的外表面发射光分布,再利用带剪枝策略的高斯混合模型拟合这些分布,最后通过高斯混合分布的峰值确定激发平面的数量和位置。在数值实验部分,采用单光源和双光源荧光目标重建来验证LMEPGMD。需要说明的是,常见的数字鼠仿真实验通常采用18个(或更多的)等效激发节点。本实验中采用6个等效激发节点形成的外表面观测定位新的激发平面,这里的6个激发节点与常用的18个激发节点相比是“少量的”。

## 2 原理与方法

### 2.1 光辐射传输模型与FMT逆问题

扩散方程(DE)通常被用来模拟生物组织中的光传输<sup>[1]</sup>。由描述FMT的激发过程和发射过程的过程的2个方程组成的耦合扩散方程(CDE)较常用,即

$$\nabla [D_x(\mathbf{r}) \nabla \Phi_x(\mathbf{r})] - \mu_{ax}(\mathbf{r}) \Phi_x(\mathbf{r}) = -s(\mathbf{r}), \quad (1)$$

$$\nabla [D_m(\mathbf{r}) \nabla \Phi_m(\mathbf{r})] - \mu_{am}(\mathbf{r}) \Phi_m(\mathbf{r}) = -\Phi_x(\mathbf{r}) \eta(\mathbf{r}) \mu_{af}(\mathbf{r}), \quad (2)$$

式中: $D$ 为生物体的扩散系数; $\mathbf{r}$ 为位置变量,在本实验中 $\mathbf{r}$ 为三维向量; $\Phi$ 为光子流密度函数,反映每个位置 $\mathbf{r}$ 处的光强; $\mu_a$ 为生物体的吸收系数; $s(\mathbf{r})$ 为激发光源,在本实验中可以等效为接近生物体表的点光源; $\eta$ 为转换比例,反映荧光团处激发光转化成发射光的比例; $\mu_{af}$ 为荧光团的吸收系数。

$D$ 与 $\mu_a$ 之间的关系式为

$$D = \frac{1}{3[\mu_a + (1-g)\mu_s]}, \quad (3)$$

式中: $g$ 为各向异性参数; $\mu_s$ 为生物体的散射系数。 $\mu'_s = (1-g)\mu_s$ 称为约化散射系数。

有限元是当前求解(1)~(2)式近似解的流行方法<sup>[12-13]</sup>。在Robin边界条件<sup>[14-15]</sup>下,利用有限元网格上的多项式近似方法,将CDE转换成线性方程组

$$\mathbf{K}_x \boldsymbol{\varphi}_x = \mathbf{s}_x, \quad (4)$$

$$\boldsymbol{\varphi}_m = \mathbf{K}_m^{-1} \mathbf{K}_f \boldsymbol{\varphi}_x \mathbf{x}, \quad (5)$$

式中: $\mathbf{K}_x$ 、 $\mathbf{K}_m$ 、 $\mathbf{K}_f$ 为有限元离散产生的不同系统矩阵;列向量 $\boldsymbol{\varphi}_x$ 为激发光分布; $\boldsymbol{\varphi}_m$ 为发射光分布;列向量 $\mathbf{s}$ 为激发光源分布;列向量 $\mathbf{x}$ 为发射光源(即荧光团)的位置。利用 $\mathbf{x}$ 可以重建荧光光源的位置。由于发射光的测量只能在生物体外表面进行,且发射光的采集设备只能采集激发光源反方向一定角度内的发射光分布,这个可观测的部分称为可视域(FOV),因此 $\boldsymbol{\varphi}_m$ 中大部分分量都是未知的。在实验中,可视域的角度设为120°。构建FMT逆问题时,需要将 $\boldsymbol{\varphi}_m$ 无法观测到的未知分量的对应方程去掉。为了增强稳健性,FMT采用多角度激发、多角度采集的方式产生多个FMT逆问题方程组。由于其具有相同的解 $\mathbf{x}$ ,因此可以将其合成一个具有更多方程的方程组:

$$\boldsymbol{\varphi} = \mathbf{A} \mathbf{x}, \quad (6)$$

式中: $\boldsymbol{\varphi}$ 为可视域内的外表面观测向量; $\mathbf{A}$ 为有限元逆问题对应的矩阵,其构建方法可参考文献[15]。最终的FMT逆问题就是已知多角度激发获得 $\boldsymbol{\varphi}$ ,利用(8)式求解未知量 $\mathbf{x}$ 的过程。

### 2.2 LMEPGMD

LMEPGMD首先通过少量固定位置的激发光源获得一些发射光的外表面分布。图1(a)所示为某激发光源对应的发射光的外表面分布,将所有激发光源对应的可视域内的发射光向 $z$ 轴投影,再将

$z$  轴以长度 1 mm 划分成不同的组,统计每个组内的投影发射光能量,并形成直方图,最后对这个直方图进行滤波来保证数据的平滑性。滤波的具体步骤是找到第  $i - n_{\text{fil}}$  组至第  $i + n_{\text{fil}}$  组,并将这些组的发射光能量进行平均,将平均值作为第  $i$  组的激发光能量,其中  $n_{\text{fil}}$  为非负整数,滤波后的直方图如图 1 (b) 所示。该直方图可以采用高斯混合分布进行拟合。在实验中,对于较小或较大的  $i$ ,第  $i - n_{\text{fil}}$  组至第  $i + n_{\text{fil}}$  组可能有部分不存在。对于不存在的组,可以认为其对应的激发光能量为 0。例如,当  $i = 1$ ,  $n_{\text{fil}} = 2$  时,  $i - n_{\text{fil}}$  和  $i - n_{\text{fil}} + 1$  这 2 个组都不存在,此时可以假设这 2 个组存在,并令其对应的激发光能量值为 0,然后再进行平均。

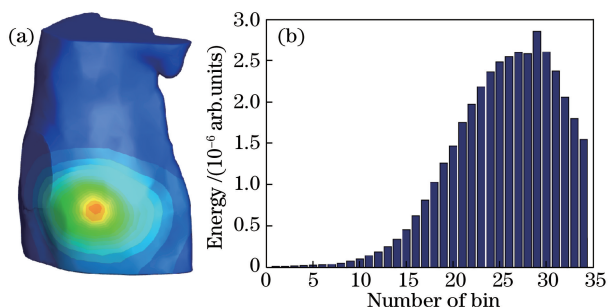


图 1 发射光分布示意图。(a) 激发光对应的发射光外表面分布;(b) 发射光沿  $z$  轴分布的直方图

Fig. 1 Diagrams of photon density in emission processes.

(a) External surface distribution of photon density in emission processes; (b) histogram of measured distribution of photon density along  $z$  axis

由于混合高斯分布是对样本点进行操作的,所以需要将能量累加图转换成频率累加图。具体步骤如下:将能量最大的组的能量的  $1/10000$  作为一个单位能量,所有组的累加能量除以这个单位能量便可以获得一个频数(不足一个单位能量的部分采用四舍五入法处理),等效的样本点都以组中心作为坐标。例如,对于图 1 (b),累积能量最大的组是区间  $[28,29)$  对应的组,其值为  $2.856 \times 10^{-6}$ ,相对应的单位能量为  $2.856 \times 10^{-10}$ ,区间  $[7,8)$  对应组的累积能量为  $4.350 \times 10^{-8}$ ,而  $4.350 \times 10^{-8} / (2.856 \times 10^{-10}) = 152.31$ ,经四舍五入后,该组对应的频数为 152,即此时假设在该组中心 7.5 处获得 152 个样本点,这些样本点将用于混合高斯模型的计算。

设  $\mathbf{S}_G$  是所有混合高斯样本点组成的向量,这些样本点是利用以上方法获得的。每个样本点  $s_G$  都服从高斯混合分布,即

$$p(s_G) = \sum_{d=1}^D \pi_d N(s_G | \mu_d, \sigma_d^2), \quad (7)$$

式中:  $p(s_G)$  为样本点  $s_G$  的概率密度函数;  $N(s_G | \mu_d, \sigma_d^2)$  为第  $d$  个高斯分布的概率密度函数;  $\mu_d$  和  $\sigma_d^2$  分别为第  $d$  个高斯分布的均值和方差;  $\pi_d$  为混合系数,满足  $\sum_{d=1}^D \pi_d = 1, \pi_d \geq 0, d = 1, 2, \dots, D$ 。  $\pi_d$  可以看作是样本点  $s_G$  由第  $d$  个高斯分布生成的概率。假设  $\mathbf{S}_G$  中的样本点全部是相互独立的,则可以获得似然函数:

$$p(\mathbf{S}_G | \boldsymbol{\pi}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}) = \prod_{n=1}^N \sum_{d=1}^D \pi_d N(s_G^n | \mu_d, \sigma_d^2), \quad (8)$$

式中:  $\boldsymbol{\pi} = (\pi_1, \pi_2, \dots, \pi_D)$ ;  $\boldsymbol{\mu} = (\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_D)$ ;  $\boldsymbol{\Sigma} = (\sigma_1^2, \sigma_2^2, \dots, \sigma_D^2)$ ;  $N(s_G^n | \mu_d, \sigma_d^2) = 1/(\sqrt{2\pi} \sigma_d) \cdot \exp[-(s_G^n - \mu_d)^2 / (2\sigma_d^2)]$ 。

通过求导运算可以获得最大似然函数  $\max_{\boldsymbol{\pi}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}} p(\mathbf{S}_G | \boldsymbol{\pi}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma})$  所需的必要条件<sup>[16]</sup>:

$$\mu_d = \frac{1}{N_d} \sum_{n=1}^N \gamma_{nd} s_G^n, \quad (9)$$

$$\sigma_d^2 = \frac{1}{N_d} \sum_{n=1}^N \gamma_{nd} (s_G^n - \mu_d)^2, \quad (10)$$

$$\pi_d = \frac{N_d}{N}. \quad (11)$$

其中,

$$N_d = \sum_{n=1}^N \gamma_{nd}, \quad (12)$$

$$\gamma_{nd} = \frac{\pi_d N(s_G^n | \mu_d, \sigma_d^2)}{\sum_{j=1}^D \pi_j N(s_G^n | \mu_j, \sigma_j^2)}. \quad (13)$$

对于混合高斯问题,这并不能形成一个闭式解<sup>[16]</sup>。原因是  $\boldsymbol{\pi}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}$  的计算全部需要用到  $\gamma_{nd}, n (n = 1, 2, \dots, N), d (d = 1, 2, \dots, D)$ 。而  $\gamma_{nd}$  又是  $\boldsymbol{\pi}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}$  的函数,只有通过迭代才可以计算  $\boldsymbol{\pi}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}$  的近似解,这个迭代算法就是著名的最大期望(EM)算法。通用的 EM 算法的框架如下。

算法 1 EM 算法<sup>[16]</sup>:

1) 初始化  $\boldsymbol{\pi}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}$ , 给定终止阈值  $\epsilon_{\text{EM}} > 0$ , 并计算对数似然函数

$$f = \sum_{n=1}^N \ln \left[ \sum_{d=1}^D \pi_d N(s_G^n | \mu_d, \sigma_d^2) \right]. \quad (14)$$

2) E 步。利用参数  $\boldsymbol{\pi}, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}$  计算  $\gamma_{nd}$ , 即

$$\gamma_{nd} = \frac{\pi_d N(s_G^n | \mu_d, \sigma_d^2)}{\sum_{j=1}^D \pi_j N(s_G^n | \mu_j, \sigma_j^2)}. \quad (15)$$

3) M步。利用  $\gamma_{nd}$  计算新的参数  $\pi^{\text{new}}$ 、 $\mu^{\text{new}}$ 、 $\Sigma^{\text{new}}$ , 即

$$\mu_d^{\text{new}} = \frac{1}{N_d} \sum_{n=1}^N \gamma_{nd} s_G^n, \quad (16)$$

$$(\sigma_d^2)^{\text{new}} = \frac{1}{N_d} \sum_{n=1}^N \gamma_{nd} (s_G^n - \mu_d^{\text{new}})^2, \quad (17)$$

$$\pi_d^{\text{new}} = \frac{N_d}{N}, \quad (18)$$

其中,

$$N_d = \sum_{n=1}^N \gamma_{nd}. \quad (19)$$

4) 利用新参数  $\pi^{\text{new}}$ 、 $\mu^{\text{new}}$ 、 $\Sigma^{\text{new}}$  计算新的对数似然函数

$$f^{\text{new}} = \sum_{n=1}^N \ln \left[ \sum_{d=1}^D \pi_d^{\text{new}} N(s_G^n | \mu_d^{\text{new}}, (\sigma_d^2)^{\text{new}}) \right]. \quad (20)$$

5) 如果  $|f - f^{\text{new}}|/|f| < \epsilon_{\text{EM}}$ , 则算法终止。否则,  $\pi = \pi^{\text{new}}$ ,  $\mu = \mu^{\text{new}}$ ,  $\Sigma = \Sigma^{\text{new}}$ ,  $f = f^{\text{new}}$ , 转到步骤 2)。

尽管外表面观测直方图离散为非常多的样本点,但这并不会增加 EM 算法的计算成本。如,在利用(15)式计算  $\gamma_{nd}$  时,需要对每个  $s_G^n$  计算函数  $N(s_G^n | \mu_d, \sigma_d^2)$ , 尽管  $s_G^n$  非常多,但是每组中的样本点都有相同的  $z$  轴坐标,因此只须计算每组中心点的函数值,再乘以相应的频数,即可获得当前组所有样本点的高斯函数求和。例如,图 1(b)中区间[7, 8)对应组中所有样本点的位置均为 7.5, 频数为 152, 该组高斯函数求和可以用  $152N(7.5 | \mu_d, \sigma_d^2)$  计算获得。

算法 2 LMEPGMD 算法。

1) 初始化。检测滤波后直方图的峰值(如果第

$i$  组的能量累加值大于第  $i-1$  组和第  $i+1$  组的能量累加值,则认为第  $i$  组对应一个峰值),以峰值的个数作为混合高斯分布中高斯分布的个数  $D$ ,以峰值位置形成的向量作为混合高斯分布中的均值初始向量  $\mu$ 。取  $\pi_d = 1/D$ ,  $\sigma_d^2 = 1 (d=1, 2, \dots, D)$  作为  $\pi$  和  $\Sigma$  的初始值。

2) 利用算法 1 获得第 1 个(剪枝前)混合高斯分布。

3) 剪枝步。利用(7)式计算第 1 个混和高斯分布的拟合函数,并计算该函数的峰值(这个拟合函数峰值的计算方法类似直方图峰值的计算方法,即对拟合函数进行大量均匀采样,如果第  $i$  个拟合函数值大于紧邻的左、右 2 个拟合函数值,即认为这是一个峰值),以峰值的个数作为剪枝后混合高斯分布中的高斯分布个数  $D$ ,以峰值位置形成的向量作为剪枝后混合高斯分布中的均值初始向量  $\mu$ 。 $\pi$  和  $\Sigma$  的初始值设置与步骤 1)相同。

4) 利用算法 1 获得第 2 个混合高斯分布。利用(7)式计算第 2 个混和高斯分布的拟合函数,并计算该函数的峰值。峰值的个数作为激发平面的个数,峰值的位置作为激发平面的  $z$  轴坐标。

## 3 仿真实验

### 3.1 实验设计

利用单目标荧光重建和双目标荧光重建来验证 LMEPGMD 的有效性。采用加利福尼亚大学提供的数字鼠模型<sup>[17]</sup>,并按照文献[18-19]中的方法进行简化。具体地,截取数字鼠中段躯干部分,将该部分所含器官简化为 6 个。表 1 所示为这些器官的名称和光学参数(含激发光和发射光 2 部分参数)。

表 1 数字鼠器官的光学参数

Table 1 Optical parameters of digital mouse organs

| Organ   | $(\mu_{\text{ex}}/\mu'_{\text{sx}}) / \text{mm}^{-1}$ | $(\mu_{\text{em}}/\mu'_{\text{sm}}) / \text{mm}^{-1}$ | $g$  |
|---------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------|
| Muscle  | 0.075/0.412                                           | 0.043/0.350                                           | 0.90 |
| Heart   | 0.051/0.944                                           | 0.030/0.870                                           | 0.85 |
| Stomach | 0.010/1.417                                           | 0.007/1.340                                           | 0.92 |
| Liver   | 0.304/0.668                                           | 0.176/0.629                                           | 0.90 |
| Kidneys | 0.058/2.204                                           | 0.034/2.021                                           | 0.86 |
| Lungs   | 0.170/2.157                                           | 0.097/2.093                                           | 0.90 |

采用 2 种方法作为对比方法。第 1 种方法采用固定的垂直于  $z$  轴的激发平面(见图 2 中的绿色曲线),在该平面上按角度均匀设置 18 个等效激发节点(见图 2 中的绿色星号),所有激发节点的  $z$  轴坐标均为  $z=17$  mm。为了方便描述,将第 1 种对比

方法简记为 Original。第 2 种对比方法采用螺旋式激发方法<sup>[6]</sup>(见图 2 的蓝色螺旋线和蓝色菱形),18 个等效激发节点在  $xoy$  面上按角度均匀分布,在  $z$  轴上按距离均匀分布。将第 2 种对比方法简记为 Spiral。对于本文提出的方法 LMEPGMD,首先采



用  $z=17$  mm 平面上等角度分布的 6 个等效激发节点, 激发设置在数字鼠体内的荧光目标, 并在数字鼠外表面检测发射光的分布; 然后利用算法 2 对这些外表面分布的(滤波后的)直方图进行拟合, 获得下一步所需激发平面的个数与位置; 最后在这些激发平面上设置等效激发节点。如果只确定 1 个激发平面, LMEPGMD 就在该平面上等角度均匀设置 12 个等效激发节点; 如果确定 2 个不同的激发平面, LMEPGMD 就在这 2 个平面上等角度均匀设置 6 个等效激发节点; 如果确定 3 个不同的激发平面, LMEPGMD 就在这 3 个平面上等角度均匀设置 4 个等效激发节点, 依此类推。可以看到, LMEPGMD 使用的总的激发节点个数与对比算法是大致相同的, 这保证了比较的公平性。利用这 3 种不同的激发方式可以获得不同的外表面分布, 利用第 2.1 节中的方法构建 FMT 逆问题, 并对其进行求解, 即可获得 3 种不同方法对应的重建结果。很多算法可以求解 3 种方法对应的逆问题, 如贪婪式算法<sup>[19]</sup>、交替方向乘法<sup>[20]</sup>等。为了避免优化算法对重建效果产生不必要的影响, 本研究采用一个非常稳定的算法——不完全变量截断共轭梯度法<sup>[21-22]</sup>求解 FMT 逆问题, 并获得  $L_1$  范数意义下的重建结果。该方法一直被广泛应用于求解 FMT 逆问题<sup>[23-24]</sup>, 本研究的比较方法<sup>[6]</sup>也采用该算法进行重建。

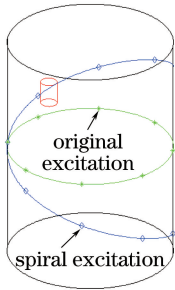


图 2 螺旋式激发节点示意图(黑色圆柱体代表生物体, 红色圆柱体代表荧光目标, 绿色圆圈对应原始激发平面, 绿色星号是原始方法采用的等效激发节点, 蓝色菱形是螺旋式等效激发节点)

Fig. 2 Diagram of spiral excitation (black cylinder represents living organism, red cylinder represents fluorescent target, green circle indicates original excitation plane, green stars are original excitation sources, and blue diamonds are spiral excitation sources)

本研究采用 2 个客观指标衡量 3 种不同激发方法的重建效果。第 1 个指标是重建目标中心与真实目标中心的距离, 称为定位误差 (LE), 单位为

mm。第 2 个指标为对比噪声比<sup>[25]</sup> ( $r_{\text{CNR}}$ )。与 LE 不同,  $r_{\text{CNR}}$  同时考虑弃真(定位误差较大)和取伪(较多的背景区域被认为是光源) 2 类错误, 只有 2 类错误都非常小, 才能获得较优的  $r_{\text{CNR}}$ 。 $r_{\text{CNR}}$  的计算公式为

$$r_{\text{CNR}} = \frac{\mu_{\text{noi}} - \mu_{\text{nob}}}{(\omega_{\text{noi}}\sigma_{\text{noi}}^2 + \omega_{\text{nob}}\sigma_{\text{nob}}^2)^{1/2}}, \quad (21)$$

式中:  $\mu_{\text{noi}}$  和  $\mu_{\text{nob}}$  分别为感兴趣区域和背景区域重建荧光能量均值;  $\sigma_{\text{noi}}^2$  和  $\sigma_{\text{nob}}^2$  分别为感兴趣区域和背景区域重建荧光能量方差;  $\omega_{\text{noi}}$  和  $\omega_{\text{nob}}$  分别为感兴趣区域和背景区域中有限元节点比例。 $r_{\text{CNR}}$  指标越大越好, LE 越小越好。

重建算法即不完全变量截断共轭梯度法的参数取值范围为  $\tau \in \{10^{-10}, 10^{-11}, \dots, 10^{-20}\}$ ,  $\epsilon \in \{10^{-8}, 10^{-10}, \dots, 10^{-20}\}$ , 共有  $11 \times 13 = 143$  种 ( $\tau$ ,  $\epsilon$ ) 组合。对于 3 种不同的激发方式, 重建算法在这 143 个参数组合条件下运行, 报告最优的 LE 对应的重建结果。

本实验均在 ThinkPad T470p 笔记本上运行, 该笔记本的 CPU 为 i7-7700HQ, 主频为 2.8 GHz, 内存为 16 G。所使用的程序均在 Windows 10 环境下利用 MATLAB2013b 软件编写并运行。

### 3.2 单光源实验

荧光光源通常以点状形态散布在生物体内, 在病变早期, 荧光光源通常较少, 可以认为这些光源集中分布在某一处或某几处区域内。为了计算方便, 通常将整个区域近似看作荧光光源, 以区域的中心作为光源的中心, 这也是 FMT 光源重建相关文献<sup>[4-6, 19-20]</sup>中的通用做法。在这一组实验中, 于数字鼠肾部设置一个底面半径为 1 mm 且高为 2 mm 的圆柱体荧光目标, 圆柱体中心位置为 (11, 7.1, 24), 该目标的荧光产额设为 0.06。用于仿真发射光外表面观测的前向有限元网格含有 21278 个节点、118041 个四面体, 用于构建 FMT 逆问题的逆向网格含有 2981 个节点、15553 个四面体。

图 3 所示为滤波后的数字鼠外表面发射光分布的能量累加直方图, 以及使用 LMEPGMD 拟合该直方图的结果。滤波长度参数  $n_{\text{fil}}=5$ , 蓝色柱状图为待拟合的直方图。图 3(a) 所示为算法 2 中步骤 2) 的拟合结果, 即剪枝前的拟合结果, 该混合高斯模型由 2 个高斯分布组成(红色曲线), 最终的拟合曲线用绿色曲线表示。图 3(b) 所示为算法 2 中步骤 4) 的拟合结果, 即剪枝后的拟合结果, 该混合高斯模型由一个高斯分布组成, 最终的拟合曲线用绿色曲线表示。

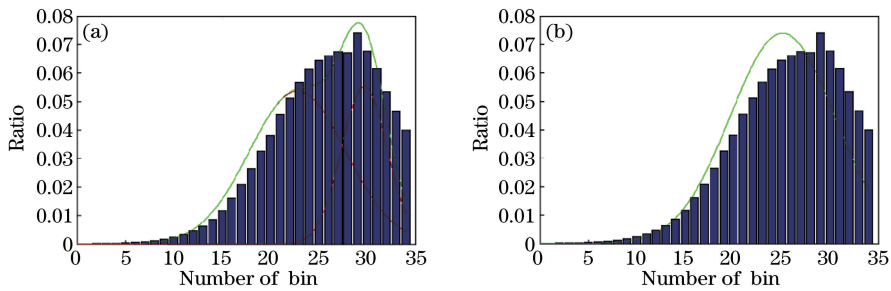


图3 发射光分布的拟合曲线。(a)剪枝前;(b)剪枝后

Fig. 3 Fitting curves of photon density in emission processes. (a) Before pruning; (b) after pruning

由于剪枝前的拟合曲线只有1个峰值,因此最终的混合高斯分布只由1个高斯分布组成。拟合曲线峰值对应的 $z$ 轴坐标为25.1 mm,与真实目标的 $z$ 轴坐标24 mm非常接近。算法2的总耗时为2.712 s。

表2所示为3种不同激发方式(LMEPGMD、

Original和Spiral)获得的单目标数值重建结果,其中第2列为最优LE对应的 $(\tau, \epsilon)$ 组合,第3列为3种方法获得的重建中心(RC),最优的LE和 $r_{\text{CNR}}$ 分别为0.3649 mm和56.1167。由表2可知,所提方法在重建精度上有明显的优势。

表2 单目标数值重建结果

Table 2 Numerical reconstruction results of single target

| Method   | $(\tau, \epsilon)$     | RC /mm                  | LE /mm | $r_{\text{CNR}}$ |
|----------|------------------------|-------------------------|--------|------------------|
| LMEPGMD  | $(10^{-13}, 10^{-12})$ | (10.871, 6.796, 24.155) | 0.3649 | 56.1167          |
| Original | $(10^{-18}, 10^{-13})$ | (10.914, 6.478, 24.140) | 0.6433 | 36.6643          |
| Spiral   | $(10^{-11}, 10^{-11})$ | (11.018, 7.301, 23.031) | 0.9902 | 17.9504          |

图4所示为3种不同激发方式获得的单目标的二维和三维重建结果。其中第1行是二维能量展示结果,该展示平面的 $z$ 轴坐标与真实光源的中心坐标相同,即 $z=24$  mm,图中不同颜色对应不同的重建能量,图右侧的彩色柱状图为不同颜色对应的能量密度示例,红色圆圈为真实光源位置;第2行是三维重建区域展示结果,图中灰色、

蓝色、褐色、绿色、黄色、青色区域分别对应数字鼠的肌肉、心脏、胃、肝、肾、肺等器官。红色圆柱体为真实光源,紫色区域为不同方法的重建结果。第1~第3列分别对应本研究所提方法、Original法、Spiral法的结果。由图4可以看出,所提方法重建的光源位置更加准确,在背景区域的分布更少(即“取伪”错误更小)。

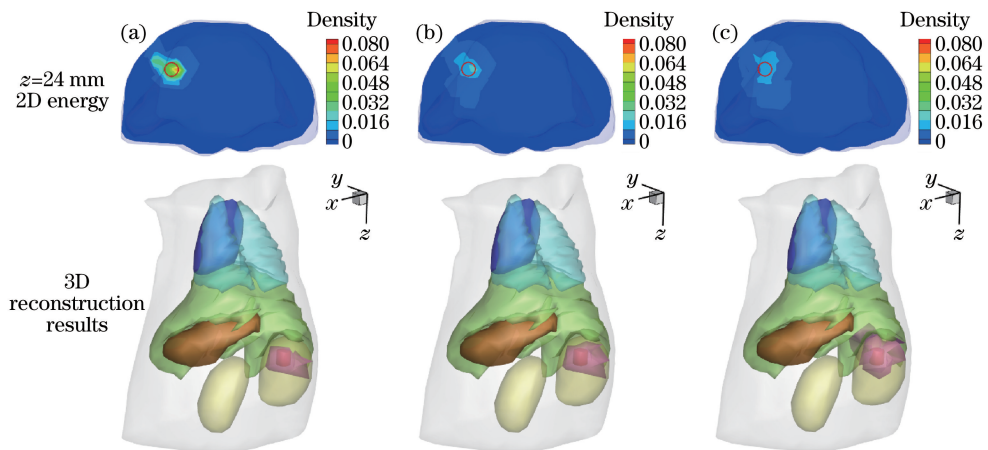


图4 单目标的重建结果。(a) LMEPGMD;(b) Original法;(c) Spiral法

Fig. 4 Reconstruction results of single target. (a) LMEPGMD; (b) Original method; (c) Spiral method

### 3.3 双光源实验

在双光源实验中,2个底面半径为1 mm且高为2 mm的圆柱体荧光目标分别设置于数字鼠肾部

和肝部,圆柱体中心位置分别为(20.1, 12.9, 13)和(11, 7.1, 24),目标的荧光产额均设为0.06。用于仿真发射光外表面观测的前向有限元网格含有21241

个节点、117872 个四面体,用于构建 FMT 逆问题的逆向网格含有 2981 个节点、15553 个四面体。

图 5 所示为滤波后的数字鼠外表面发射光分布的能量累加直方图,以及使用 LMEPGMD 拟合该直方图的结果。滤波长度参数  $n_{\text{fil}}=5$ ,蓝色柱状图为待拟合的直方图。图 5(a)所示为算法 2 中步骤 2) 的拟合结果,即剪枝前的拟合结果,该混合高斯模型由 2 个高斯分布组成(红色曲线),最终的拟合曲线用绿色曲线表示。图 5(b)所示为算法 2 中步骤 4) 的拟合结果,即剪枝后的拟合结果,该混合高斯模型由 2 个高斯分布组成(红色曲线),最终的拟合曲

线用绿色曲线表示。由于剪枝前的拟合曲线有 2 个峰值,因此最终的混合高斯分布仍由 2 个单独的高斯分布组成,拟合曲线与算法 2 中步骤 2) 的拟合曲线完全相同。拟合曲线峰值对应的  $z$  轴坐标分别为 11.9 mm 和 26.3 mm,因此 2 个激发平面的位置分别为  $z=11.9$  mm 和  $z=26.3$  mm,第 1 个激发平面与第 1 个真实目标的  $z$  轴坐标 13 mm 非常接近,虽然第 2 个激发平面与第 2 个真实目标的  $z$  轴坐标 24 mm 有些远,但是与 Original 方法的激发平面  $z$  轴坐标  $z=17$  mm 相比已经近了很多。算法 2 的总耗时为 1.02 s。

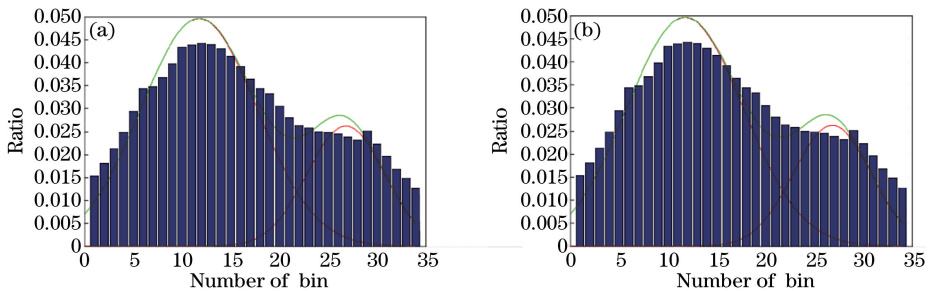


图 5 发射光分布的拟合曲线。(a)剪枝前;(b)剪枝后

Fig. 5 Fitting curves of photon density in emission processes. (a) Before pruning; (b) after pruning

表 3 所示为 3 种不同激发方式获得的数值重建结果,其中第 2 列为最优的总的 LE 对应的  $(\tau, \epsilon)$  组合,第 3 列为 3 种方法获得的 2 个 RCs,第 4 列为最优  $(\tau, \epsilon)$  组合对应的 LE(总的 LE 与方法名称在同一行,2 个对应不同目标的 LE 在方法名称的下一

行),最优的重建结果用加粗数字表示。由表 3 可知,所提方法在 LE 指标上与 Original 方法的结果相近,但略有优势,与 Spiral 方法相比,所提方法有明显的优势。在  $r_{\text{CNR}}$  这个指标上,所提方法明显优于 Original 方法和 Spiral 方法。

表 3 双目标的数值重建结果

Table 3 Numerical reconstruction results for double targets

| Method   | $(\tau, \epsilon)$     | RCs /mm                     | LE /mm                | $r_{\text{CNR}}$ |
|----------|------------------------|-----------------------------|-----------------------|------------------|
| LMEPGMD  | $(10^{-14}, 10^{-12})$ | (19.9643, 13.2632, 11.9927) | <b>1.9537</b>         | <b>19.7772</b>   |
|          |                        | (11.3648, 6.4964, 23.4832)  | 1.0793/ <b>0.8744</b> |                  |
| Original | $(10^{-17}, 10^{-12})$ | (20.7318, 12.4149, 12.2953) | 2.0439                | 9.5569           |
|          |                        | (11.1848, 6.1402, 24.0755)  | <b>1.0635</b> /0.9804 |                  |
| Spiral   | $(10^{-13}, 10^{-11})$ | (19.6722, 14.8172, 11.8097) | 3.2390                | 7.8680           |
|          |                        | (11.0238, 7.1670, 23.0604)  | 2.2968/0.9423         |                  |

图 6 所示为 3 种不同激发方式获得的二维和三维重建结果。其中第 1 行和第 2 行是二维能量展示结果,第 1 行展示平面的  $z$  轴坐标与第 1 个真实光源的中心坐标相同,即  $z=13$  mm,第 2 行展示平面的  $z$  轴坐标与第 2 个真实光源的中心坐标相同,即  $z=24$  mm,图中不同颜色对应不同的重建能量,图右侧的彩色柱状图为不同颜色对应的能量密度示例,红色圆圈为真实光源位置。第 3 行为三维重建区域的展示结果,图中灰色、蓝色、褐色、绿色、黄色、青色区域分别对应肌肉、心脏、胃、肝、肾、肺等器官。

红色圆柱体为真实光源,紫色区域为不同方法的重建结果。第 1~第 3 列分别对应本研究所提方法、Original 法、Spiral 法的结果。由图 6 可知,所提方法重建的光源位置更加准确,在背景区域的分布更少(即“取伪”错误更小)。

## 4 结 论

本课题组提出一种利用外表面观测和混合高斯分布估计荧光团  $z$  轴坐标的方法,并将估计结果用于调整激发平面的位置,从而达到完全激发荧光团

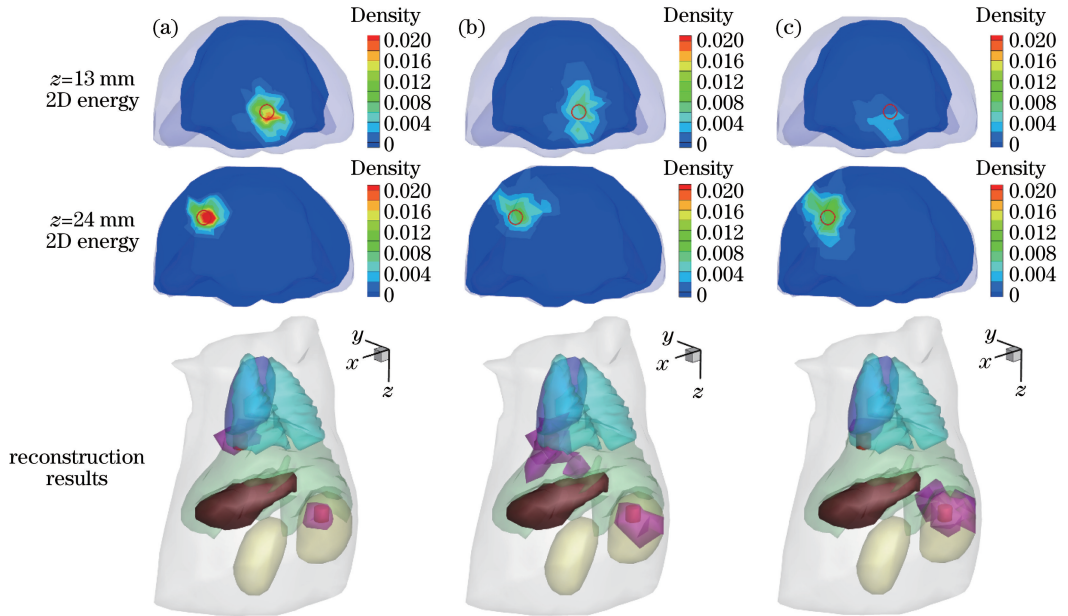


图 6 双目标的重建结果。(a) LMEPGMD; (b) Original 法; (c) Spiral 法

Fig. 6 Reconstruction results of double targets.

(a) LMEPGMD; (b) Original method; (c) Spiral method

的目的,进而改善 FMT 的重建结果。通过外表面观测推测合理的激发平面位置,解决了“荧光探针激发不完全”这一问题,这是一个全新的解决该问题的思路;为 FMT 引入了高斯混合分布这一数学工具,用于确定激发平面的位置;根据 FMT 的发射光外表面分布特点制定了合理的剪枝策略,从而可以自适应确定激发平面的个数,进一步节省人工成本,为 FMT 的完全自动化做出贡献。从实验结果可以看出,所提方法只需要很少的激发光源就可以准确、快速地获得下一步所需激发平面的数量和位置,这种方法非常适合于硬件设计,在活体鼠实验中能够实现在线激发平面预测,完全激发荧光团,最终更加准确地重建荧光目标。

本研究虽然只提出了一个简单的方法来预测荧光目标的  $z$  轴位置,但是提供了一个重要的思路,即:可以通过少量的外表面观测和人工智能的方法估计真实荧光目标的所在区域。以往区域收缩的方法都是基于 2 次或多次求解 FMT 逆问题的。这类方法面临 2 个问题:重建算法耗时较长;多次求解逆问题的算法所使用的参数很可能彼此不同。这 2 个问题都增加了它们在实际应用中的难度。只要找到合适的人工智能方法,并用其估计荧光目标的所在区域,就可以有效地克服或改善这 2 个问题,这也是未来研究的重点内容。

## 参 考 文 献

- [1] Ntziachristos V, Tung C H, Bremer C, *et al.* Fluorescence molecular tomography resolves protease activity *in vivo* [J]. *Nature Medicine*, 2002, 8: 757-761.
- [2] 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: 615-620.
- [3] Tian J. *Molecular imaging* [M]. Hangzhou: Zhejiang University Press, 2013: 185-216.
- [4] He X L, Wang X D, Yi H J, *et al.* Laplacian manifold regularization method for fluorescence molecular tomography [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2017, 22(4): 045009.
- [5] Guo H B, Yu J J, He X W, *et al.* Improved sparse reconstruction for fluorescence molecular tomography with  $L_{1/2}$  regularization [J]. *Biomedical Optics Express*, 2015, 6(5): 1648-1664.
- [6] Hou Y Q, Wei H N, Yi H J, *et al.* Imaging system of fluorescence molecular tomography with spiral excitation [J]. *Journal of Xidian University (Natural Science)*, 2018, 45(2): 97-102.  
侯榆青, 魏红娜, 易黄建, 等. 螺旋式激发的荧光分子断层成像 [J]. *西安电子科技大学学报(自然科学版)*, 2018, 45(2): 97-102.
- [7] Zhu D W, Li C Q. Nonconvex regularizations in



- fluorescence molecular tomography for sparsity enhancement[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2014, 59(12): 2901-2912.
- [8] Chen D F, Liang J M, Li Y, *et al.* A sparsity-constrained preconditioned Kaczmarz reconstruction method for fluorescence molecular tomography[J]. *BioMed Research International*, 2016, 2016: 4504161.
- [9] An Y, Liu J, Zhang G L, *et al.* A novel region reconstruction method for fluorescence molecular tomography[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2015, 62(7): 1818-1826.
- [10] Wu Z T, Wang X D, Yu J, J, *et al.* Synchronization-based clustering algorithm for reconstruction of multiple reconstructed targets in fluorescence molecular tomography[J]. *Journal of the Optical Society of America A*, 2018, 35(2): 328-335.
- [11] Han D, Tian J, Zhu S P, *et al.* A fast reconstruction algorithm for fluorescence molecular tomography with sparsity regularization [J]. *Optics Express*, 2010, 18(8): 8630-8646.
- [12] Cong A, Wang G. A finite-element-based reconstruction method for 3D fluorescence tomography[J]. *Optics Express*, 2005, 13(24): 9847-9857.
- [13] Wang D F, Liu X, Chen Y P, *et al.* A novel finite-element-based algorithm for fluorescence molecular tomography of heterogeneous media [J]. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, 2009, 13(5): 766-773.
- [14] Cong W X, Wang G, Kumar D, *et al.* Practical reconstruction method for bioluminescence tomography[J]. *Optics Express*, 2005, 13(18): 6756-6771.
- [15] Yi H J. Regularization based reconstruction algorithms for fluorescence molecular tomography [D]. Xi'an: Xidian University, 2013: 15-31.  
易黄建. 基于正则化的荧光分子断层成像重建方法研究[D]. 西安: 西安电子科技大学, 2013: 15-31.
- [16] Bishop C. *Pattern recognition and machine learning* [M]. New York: Springer, 2006: 430-439.
- [17] Dogdas B, Stout D, Chatzioannou A F, *et al.* Digimouse: a 3D whole body mouse atlas from CT and cryosection data [J]. *Physics in Medicine & Biology*, 2007, 52(3): 577-587.
- [18] Liu H J, Hou Y Q, He X W, *et al.* A comparative study and evaluation on several typical iterative methods for bioluminescence tomography[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2015, 52(8): 081704.
- 刘合娟, 侯榆青, 贺小伟, 等. 几种典型迭代算法在生物发光断层成像中的对比研究及评估[J]. *激光与光电子学进展*, 2015, 52(8): 081704.
- [19] Dong F, Hou Y Q, Yu J J, *et al.* Fluorescence molecular tomography via greedy method combined with region-shrinking strategy [J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2016, 53(1): 011701.  
董芳, 侯榆青, 余景景, 等. 结合区域收缩和贪婪策略的荧光分子断层成像[J]. *激光与光电子学进展*, 2016, 53(1): 011701.
- [20] Hou Y Q, Jin M Y, He X W, *et al.* Fluorescence molecular tomography using a stochastic variant of alternating direction method of multipliers[J]. *Acta Optica Sinica*, 2017, 37(7): 0717001.  
侯榆青, 金明阳, 贺小伟, 等. 基于随机变量交替方向乘子法的荧光分子断层成像[J]. *光学学报*, 2017, 37(7): 0717001.
- [21] He X W, Liang J M, Wang X R, *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.
- [22] Wang X D, Liu F, Jiao L C, *et al.* Incomplete variables truncated conjugate gradient method for signal reconstruction in compressed sensing [J]. *Information Sciences*, 2014, 288(20): 387-411.
- [23] Zhang H B, Geng G H, Zhao Y C, *et al.* Nonconvex  $L_{1-2}$  regularization for fast cone-beam X-ray luminescence computed tomography[J]. *Acta Optica Sinica*, 2017, 37(6): 0617001.  
张海波, 耿国华, 赵映程, 等. 基于非凸  $L_{1-2}$  正则子的锥束 X 射线发光断层成像[J]. *光学学报*, 2017, 37(6): 0617001.
- [24] Zhang X, Yi H J, Hou Y Q, *et al.* Fast reconstruction in fluorescence molecular tomography based on locality preserving projections [J]. *Acta Optica Sinica*, 2016, 36(7): 0717001.  
张旭, 易黄建, 侯榆青, 等. 基于局部保留投影的荧光分子断层成像快速重建[J]. *光学学报*, 2016, 36(7): 0717001.
- [25] Song X M, Pogue B W, Jiang S D, *et al.* Automated region detection based on the contrast-to-noise ratio in near-infrared tomography[J]. *Applied Optics*, 2004, 43(5): 1053-1062.