

# 血管靶向光动力疗法中窄带光血管图像的混合配准算法

陈瑞杰<sup>1</sup>, 牛延辉<sup>1</sup>, 陈天龙<sup>1</sup>, 邱海霞<sup>2</sup>, 顾瑛<sup>2</sup>, 沈毅<sup>1\*</sup>, 李步洪<sup>1</sup>

<sup>1</sup>福建师范大学医学光电科学与技术教育部重点实验室, 福建省光子技术重点实验室, 福建 福州 350007;

<sup>2</sup>解放军总医院第一医学中心激光医学科, 北京 100853

**摘要** 自动量化评估小鼠脊背皮窗血管损伤对于血管靶向光动力疗法(V-PDT)的个性化精准治疗研究具有重要意义。V-PDT 治疗过程中,受小鼠呼吸、心跳和不由自主运动等因素影响,小鼠脊背皮窗窄带光血管图像会发生不同程度的非刚性形变,从而引起血管损伤量化误差。结合基于特征和灰度配准方法的优点,提出了一种判断式图像混合配准算法。首先基于配准组别图像均方差值(MSD)区分剧烈形变和轻微形变。对于轻微形变,直接采用微分同胚 Demons(Log-Demons)算法进行配准;对于剧烈形变,先采用 speeded up robust features thin-plate splines(SURF-TPS)算法进行全局配准,随后采用 Log-Demons 算法进行局部配准。实验结果表明,与 SURF-TPS、Log-Demons 及 SURF-TPS+Log-Demons 算法相比,所提算法既有最优的配准精度,又有较高的时间处理效率,而且能有效校正剧烈形变所导致的血管损伤评估误差。

**关键词** 医用光学; 光动力治疗; 窄带光血管图像; 图像配准; 图像形变

中图分类号 Q631

文献标志码 A

doi: 10.3788/LOP202259.0617020

## Hybrid Registration Method of Narrow-Band Blood Vessel Image for Vascular Targeted Photodynamic Therapy

Chen Ruijie<sup>1</sup>, Niu Yanhui<sup>1</sup>, Chen Tianlong<sup>1</sup>, Qiu Haixia<sup>2</sup>, Gu Ying<sup>2</sup>, Shen Yi<sup>1\*</sup>, Li Buhong<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Key Laboratory of Optoelectronic Science and Technology for Medicine of Ministry of Education, Fujian Provincial

Key Laboratory of Photonics Technology, Fujian Normal University, Fuzhou, Fujian 350007, China;

<sup>2</sup>Department of Laser Medicine, First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China

**Abstract** Automatic quantitative assessment of vascular damage in mice's dorsal skin-fold window chamber (DSWC) plays an important role in personalized and precise vascular targeted photodynamic therapy (V-PDT). The narrow-band light blood vessel image of DSWC, however, will produce nonrigid deformations in varying degrees, which is caused by breathing, heartbeat, and involuntary movement of mice during V-PDT, and this leads to quantification errors of vascular damage. A judgment hybrid registration method combining the advantages of feature-based and gray-scale registration methods was proposed. The slight and severe deformations were first distinguished using the mean square difference (MSD) of registration groups. For slight deformation, the differential homeomorphism Demons (Log-Demons) algorithm was directly adopted for image registration. For severe deformation, the speeded up robust features thin-plate splines (SURF-TPS) algorithm was used for global registration, and then the Log-Demons algorithm was used to realize local registration. The experimental results show that the proposed algorithm has better registration accuracy and higher processing efficiency than the SURF-

收稿日期: 2021-04-23; 修回日期: 2021-05-15; 录用日期: 2021-06-02

基金项目: 国家自然科学基金(61635014, 61805040)、福建省科技计划(2019Y4004, 2019J05061)、福建省教育厅科研项目(JT180093)

通信作者: \*yishen@fjnu.edu.cn

TPS, Log-Demons, and SURF-TPS+Log-Demons algorithm. Furthermore, this algorithm could effectively correct the inaccuracy assessment of vascular injury caused by severe deformation.

**Key words** medical optics; photodynamic therapy; narrow-band light blood vessel image; image registration; image deformation

## 1 引言

血管靶向光动力疗法(V-PDT)<sup>[1-4]</sup>由于毒副作用小、无耐药性及可重复治疗等优点,已被广泛应用于实体肿瘤和微血管增生等疾病的临床治疗。临床研究表明:V-PDT的疗效<sup>[5]</sup>不仅存在显著个体差异,而且同一患者不同病灶区域的血管响应也不尽相同。为此,自动量化评估小鼠脊背皮窗血管损伤对于V-PDT个性化精准治疗研究具有重要意义<sup>[6]</sup>。V-PDT治疗动物实验中,受麻醉后寒战<sup>[7]</sup>与异氟醚副作用的混合影响<sup>[8]</sup>,小鼠脊背皮窗窄带光血管图像会发生不同程度的非刚性形变,从而引起血管损伤量化误差。轻微形变主要由小鼠呼吸产生。剧烈形变产生的原因可能在于:1) 异氟醚具有抑制呼吸中枢、降低血压及导致心律失常等副作用。因此,当心率剧烈波动时,窄带光血管图像会产生剧烈形变。2) 实验过程中,小鼠骨骼肌快速节律性收缩产热,对低体温的代偿反应导致窄带光血管图像发生剧烈形变。因此,图像配准是在V-PDT过程中自动量化评估小鼠脊背皮窗血管损伤的前提。

对于轻微形变,基于灰度信息的配准算法主要有最大互信息(MMI)算法<sup>[9-10]</sup>、图像矩匹配(MM)算法<sup>[11-12]</sup>和 Demons 算法<sup>[13]</sup>等。Demons 算法是一种基于灰度信息的全自动图像配准算法,该算法无需对血管图像进行预分割,因而能有效减小分割血管图像所引入的配准误差。但由于 Demons 算法仅根据灰度信息进行收敛变换,当两幅图像之间形变较大导致图像缺少灰度梯度信息时,其配准精度和速度会显著下降。为了解决这一难题,Wang 等<sup>[14]</sup>把浮动图像的灰度梯度信息作为驱动力,提出了 Active Demons 算法,同时引入归一化因子  $\alpha$  优化算法运行速度,Active Demons 的局限性在于仅适用于轻微形变的图像配准。Vercauteren 等<sup>[15]</sup>结合李群思想提出微分同胚 Demons(Log-Demons)算法,该算法有效保证了形变场的拓扑结构,能够防止配准过程中图像非正常重叠。由于采用 Gaussian 滤波器正则化位移场,Log-Demons 算法同样也不适用于配准剧烈形变图像。对于剧烈形变图像,通常选用基于特征点的图像配准算法进行配准,包括 scale-invariant

feature transform(SIFT)算法<sup>[16-17]</sup>、speeded up robust features(SURF)算法<sup>[18-19]</sup>、形状上下文(SC)描述符号算法<sup>[20-21]</sup>和 Gaussian mixed model(GMM)算法<sup>[22-23]</sup>等,其中 SURF 算法具有运行速度快、特征稳定、旋转尺度变换不变性和无需预处理等优点。Xu 等<sup>[24]</sup>采用基于 SURF 的仿射变换算法对 V-PDT 前后的小鼠脊背皮窗血管分割图像进行配准,然而仿射变换更适用于刚性图像配准,且血管图像分割后存在 SURF 特征点误匹配问题。

本文在 Log-Demons 算法和 SURF 算法的基础上,提出了一种判断式图像混合配准算法。首先,利用配准组别图像的均方差值(MSD)区分图像形变类型;随后,针对轻微形变,采用 Log-Demons 配准窄带光血管图像;针对剧烈形变,先基于 SURF 提取窄带光血管图像特征点,再采用薄板样条函数变换(TPS)实现图像的全局配准<sup>[25-26]</sup>,TPS 将方向和刚体约束引入模型中,具有较高的配准精度;最后,采用 Log-Demons 对图像进行局部配准。Institute of Cancer Research(ICR)小鼠脊背皮窗 V-PDT 实验结果表明,所提算法既有较高的图像配准精度,又有较高的时间处理效率。

## 2 判断式图像混合配准算法

所提判断式图像混合配准算法的具体流程如图 1 所示,其中  $I_{t_1}, I_{t_2}, \dots, I_{t_n}$  为不同 V-PDT 时刻的窄带光血管图像。为了有效降低靶向血管断裂、收缩等现象所引入的配准误差,对相邻时刻图像进行图像配准。

### 2.1 形变类型判断

为了验证所提算法的有效性,随机选取 3 只 ICR 小鼠(T1, T2, T3)为研究对象进行实验,3 只 ICR 小鼠分别注射 40, 40, 30 mg/kg 海姆泊芬 1 min 后,以 532 nm 波长激光进行 360 s V-PDT 治疗,其激光功率密度分别为 40, 20, 20 mW/cm<sup>2</sup>。窄带光血管图像采集时间间隔设置为 30 s,每只 ICR 老鼠共采集 13 幅 550 nm 窄带光血管图像,图像尺寸为 1500 pixel×1500 pixel。为了有效降低靶向血管断裂、收缩等现象所引入的配准误差,分别以 ICR 小鼠相邻治疗时刻  $t_{n-1}$  和  $t_n$  的窄带光血管图像作为参

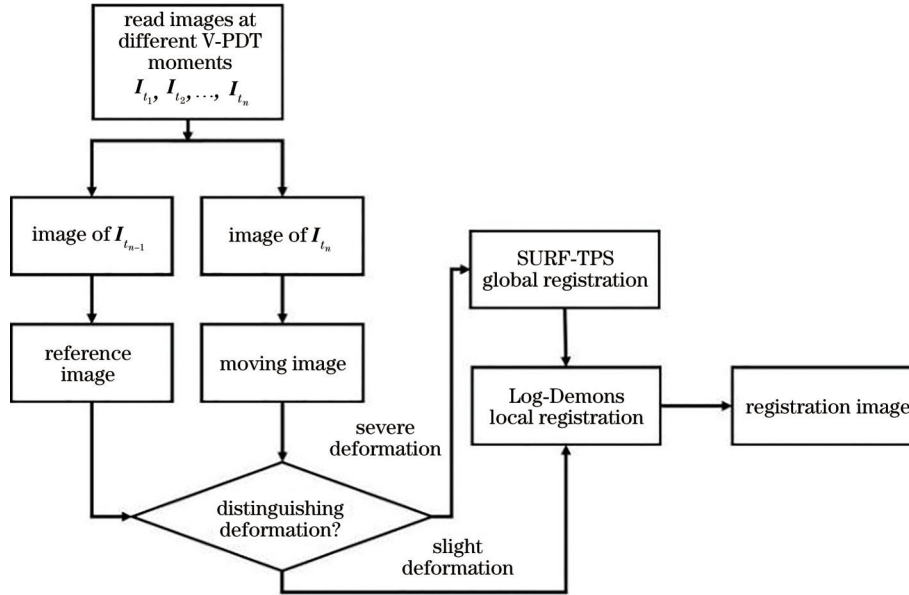


图 1 V-PDT 中窄带光血管图像配准流程图

Fig. 1 Registration flow chart of narrow-band light blood vessel image in V-PDT

考图像和浮动图像,构成一组图像配准组别,并计算图像 MSD<sup>[27]</sup>,表达式为

$$D_{MSD,t_n} = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M [I_{t_n}(i) - I_{t_{n-1}}(i)]^2, n \geq 2, \quad (1)$$

式中: $M$ 为窄带光血管图像的总像素数量,本实验中  $M = 1500 \times 1500$ ;  $I_{t_n}(i)$ 和  $I_{t_{n-1}}(i)$ 分别表示  $t_n$ 和  $t_{n-1}$ 时刻图像在像素位置  $i$ 处灰度值。依据(1)式,计算了 3 只 ICR 小鼠的 12 组配准组别 MSD 值,其折线图如图 2 所示。

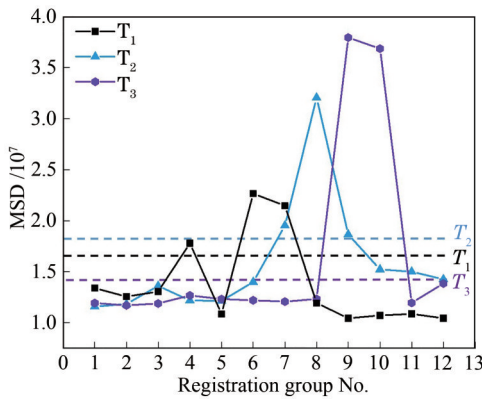


图 2 V-PDT 中 3 只 ICR 小鼠不同配准组别的 MSD 折线图

Fig. 2 MSD line graph of different registration groups in V-PDT for three ICR mice

为了自动区分轻微形变和剧烈形变类型,采用最大类间方差法<sup>[28]</sup>计算 MSD 阈值  $g$ 。记轻微形变和剧烈形变配准组别分别为集合  $A$  和集合  $B$ ,  $A$  和

$B$  的配准组别数量分别为  $M_A$  和  $M_B$ , 则有

$$\begin{cases} w_A(g) = \frac{M_A}{M_A + M_B}, \\ w_B(g) = 1 - w_A(g) \end{cases}, \quad (2)$$

$$\begin{cases} u_A(g) = \frac{1}{M_A} \sum_{j \in A} D_{MSD}(j) \\ u_B(g) = \frac{1}{M_B} \sum_{j \in B} D_{MSD}(j) \end{cases}, \quad (3)$$

式中: $w_A(g)$ 和  $w_B(g)$ 分别表示轻微形变和剧烈形变配准组别所占图像总配准组别的比例; $u_A(g)$ 和  $u_B(g)$ 分别为轻微形变和剧烈形变配准组别的均方差均值; $j$ 表示第  $j$  个配准组别。则 MSD 阈值的表达式为

$$T = \arg \min_{\min[D_{MSD}(j)] < g < \max[D_{MSD}(j)]} \left\{ \max \left\{ w_A(g)w_B(g) \times [u_A(g) - u_B(g)]^2 \right\} \right\}. \quad (4)$$

记  $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$  分别为 3 只 ICR 小鼠 (T1, T2, T3) 的 MSD 阈值, 有  $T_1 = 1.70 \times 10^7$ 、 $T_2 = 1.8 \times 10^7$ 、 $T_3 = 1.47 \times 10^7$ , 如图 2 中 3 条虚线所示。最终, 根据计算所得阈值可知, ICR 小鼠 T1 的第 4、第 6 和第 7 配准组别为剧烈形变, ICR 小鼠 T2 的第 7、第 8 和第 9 配准组别为剧烈形变, ICR 小鼠 T3 的第 9 和第 10 配准组别为剧烈形变, 其余配准组别为轻微形变。

图 3 为 ICR 小鼠 T3 轻微形变第 8 配准组别和剧烈形变第 9 配准组别的伪彩色融合图及差值图。差值图的表达式为

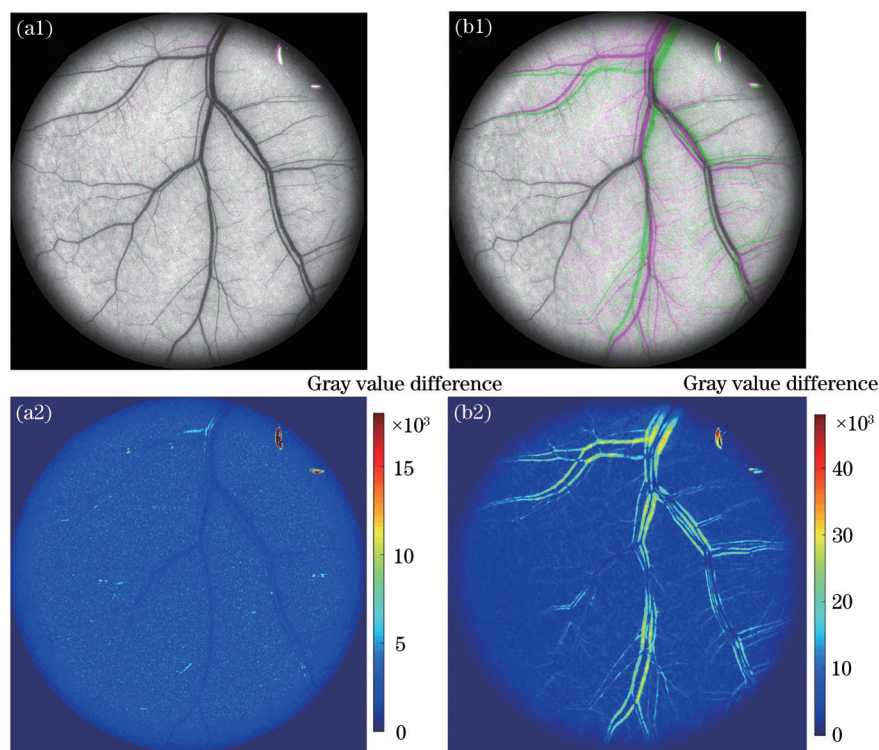


图3 ICR小鼠T3轻微和剧烈形变的伪彩色融合图和差值图比较。(a1)(a2)第8配准组别伪彩色融合图和差值图；(b1)(b2)第9配准组别伪彩色融合图和差值图

Fig. 3 Comparison of pseudo-color fusion images and difference images of slight and severe deformation for ICR mouse T3. (a1)(a2) Pseudo-color fusion image and difference image of 8th registration group; (b1)(b2) pseudo-color fusion image and difference image of 9th registration group

$$D(i) = |I_n(i) - I_{n-1}(i)|. \quad (5)$$

对于轻微形变,参考图像和浮动图像之间的图像形变较少,因此第8配准组别的伪彩色信息较少,且参考图像和浮动图像之间的差异值较小,如伪彩色融合图[图3(a1)]和差值图[图3(a2)]所示。对于剧烈形变,参考图像和浮动图像之间存在较大的图像形变,因此第9配准组别的伪彩色信息较多,且参考图像和浮动图像之间存在显著差异值,如伪彩色融合图[图3(b1)]和差值图[图3(b2)]所示。

## 2.2 SURF-TPS全局配准

针对剧烈形变图像,所提判断式图像混合配准算法先基于SURF提取窄带光血管图像特征点,核心在于将窄带光血管图像转换为与图像像素点对应的Hessian矩阵特征值,构造高斯金字塔图像,从而定位特征点。主要步骤包括:1) 基于Hessian矩阵计算特征值;2) 构建尺度空间;3) 使用3D极大值抑制法定位特征点;4) 基于Harr小波响应分配特征点主方向;5) 沿主方向构建特征点描述子;6) 使用欧氏距离最近邻法匹配特征点。为了加快SURF的计算速度,Bay等<sup>[18]</sup>采用盒型滤波器替代高斯滤波器,

并引出积分图像概念计算Hessian矩阵近似值图像。

随后,选取SURF所提取的参考图像和浮动图像特征点,利用TPS拟合或插值图像变形场,将参考图像的特征点映射到浮动图像的特征点以完成图像配准。TPS最先由Bookstein<sup>[25]</sup>用于医学图像配准,理论上只要提取的特征点足够多,TPS能够允许任何形变,且能够克服多项式变换中可能存在的振荡现象,提高图像配准精度,且TPS算法简便、计算效率高。TPS的不足在于:实际应用中,由于SURF所提取的特征点仍存在一定误差,TPS会出现误配准的情况。因此,所提判断式图像混合配准算法通过Log-Demons实现进一步的局部配准。

## 2.3 Log-Demons局部配准

针对轻微形变图像或者经由SURF-TPS全局配准后的剧烈形变图像,所提判断式图像混合配准算法采用Log-Demons对窄带光血管图像进行局部配准。针对传统Demons算法的局部配准结构重叠问题,Vercauteren等<sup>[15]</sup>提出Log-Demons算法,其核心思想是在李群中优化目标能量函数,将欧氏空间计算转为李群中速度场计算,其目标能量函数的表达式为

$$E(\mathbf{v}_k, \mathbf{v}_{k-1}) = \frac{1}{\sigma_k^2} \left\| \mathbf{I}_{t_{n-1}} - \mathbf{I}_{t_n}^{\text{corr}} \circ \exp(\mathbf{v}_{k-1}) \right\|^2 + \frac{1}{\sigma_x^2} \left\| \log \left[ \exp(-\mathbf{v}_k) \circ \exp(\mathbf{v}_{k-1}) \right] \right\|^2 + \frac{1}{\sigma_T^2} \left\| \nabla \mathbf{v}_k \right\|^2, \quad (6)$$

式中： $\mathbf{v}_{k-1}$ 是第  $k-1$  次迭代正则化速度场； $\mathbf{v}_k$ 是第  $k$  次迭代正则化速度场； $\mathbf{I}_{t_n}^{\text{corr}}$ 表示  $t_n$  时刻的轻微形变图像或者经由 SURF-TPS 全局配准后的剧烈形变图像； $\sigma_k$ 表示图像局部噪声大小； $\sigma_x$ 用以控制形变位移场大小； $\sigma_T$ 控制正则化大小；符号  $\circ$  表示复合运算。通过求取目标能量函数  $E(\mathbf{v}_k, \mathbf{v}_{k-1})$  的最小值，获得最佳速度场  $\mathbf{v}_{k-1}$ ，进而获得最佳空间变换函数配准窄带光血管图像  $\mathbf{I}_{t_{n-1}}$  和  $\mathbf{I}_{t_n}^{\text{corr}}$ 。

### 3 实验结果与分析

#### 3.1 定量评估配准精度

为了验证所提判断式图像混合配准算法的有效性，采用 Log-Demons 的最优化准则 MSD 和 SURF 的最优化准则距离系数 (DC) 作为图像配准精度的评估标准<sup>[29]</sup>。距离系数的表达式为

$$R_{\text{DC}} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \sqrt{(x_n - x'_n)^2 + (y_n - y'_n)^2}, \quad (7)$$

式中： $N$ 表示基于 SURF 配准组别中参考图像和浮动图像所提取特征点对的数量； $(x'_n, y'_n)$ 表示浮动图像经由判断式图像混合配准算法配准后所提取特征点坐标；相对应的参考图像特征点坐标为  $(x_n, y_n)$ 。由 (1) 式和 (7) 式中可知，MSD 和 DC 值越小，配准组别中参考图像和浮动图像的配准精度越高。所使用电脑的 CPU 为 Intel(R) Core(TM) I7-10700F CPU@2.9 GHz, RAM 为 16 GB, 处理软件为 Matlab2018a。

随后，采用 SURF-TPS、Log-Demons、SURF-TPS+Log-Demons 及所提判断式图像混合配准算法分别对每只 ICR 小鼠的 13 幅 550 nm 窄带光血管图像进行图像配准处理，依次计算未配准图像以及 4 种算法配准图像的 MSD、DC 值，如图 4 所示，其中图 4(a1)、(b1)、(c1) 分别为 ICR 小鼠 T1、T2 和 T3 的 MSD 折线图，图 4(a2)、(b2)、(c2) 分别为 ICR 小鼠 T1、T2 和 T3 的 DC 折线图，图 4(a3)、(b3)、(c3) 分别为 ICR 小鼠 T1、T2 和 T3 的 12 组配准组别配准时间柱状图。

从图 4 中可以看出，对于轻微形变配准组别，采用 SURF-TPS 算法进行配准时，ICR 小鼠 T1、T2 和 T3 的 MSD 和 DC 值较配准前平均减少约 10.22% 和 12.99%、2.37% 和 17.57%、11.77% 和 51.59%；

采用 Log-Demons 算法进行配准时，其 MSD 和 DC 值较配准前平均减少约 45.43% 和 35.29%、49.21% 和 28.21%、44.67% 和 15.69%；采用 SURF-TPS+Log-Demons 算法进行配准时，其 MSD 和 DC 值较配准前平均减少约 41.75% 和 33.14%、48.52% 和 22.68%、43.71% 和 9.07%；采用所提算法进行配准时，其 MSD 和 DC 值较配准前平均减少约 45.43% 和 35.29%、49.21% 和 28.21%、44.67% 和 15.69%。

对于 ICR 小鼠 T1 第 4、第 6 和第 7 剧烈形变的配准组别，采用 SURF-TPS 算法进行配准时，其 MSD 值较配准前平均减少约 28.23%、36.46% 和 36.29%，其 DC 较配准前值平均减少约 43.17%、66.95% 和 58.48%；采用 Log-Demons 算法进行配准时，其 MSD 值较配准前平均减少约 64.22%、50.92% 和 50.07%，其 DC 值较配准前平均减少约 61.11%、71.74% 和 70.70%；采用 SURF-TPS+Log-Demons 算法进行配准时，其 MSD 值较配准前平均减少约 64.77%、67.48% 和 65.00%，其 DC 值较配准前平均减少约 63.95%、77.09% 和 73.53%；采用所提算法进行配准时，其 MSD 值较配准前平均减少约 64.77%、67.48% 和 65.00%，其 DC 值较配准前平均减少约 63.95%、77.09% 和 73.53%。

对于 ICR 小鼠 T2 第 7、第 8 和第 9 剧烈形变的配准组别，采用 SURF-TPS 算法进行配准时，其 MSD 值较配准前平均减少约 25.78%、31.55% 和 15.43%，其 DC 较配准前值平均减少约 43.16%、75.44% 和 52.89%；采用 Log-Demons 算法进行配准时，其 MSD 值较配准前平均减少约 63.13%、39.17% 和 51.26%，其 DC 值较配准前平均减少约 59.22%、59.58% 和 63.38%；采用 SURF-TPS+Log-Demons 算法进行配准时，其 MSD 值较配准前平均减少约 65.53%、57.61% 和 52.05%，其 DC 值较配准前平均减少约 63.87%、85.70% 和 67.79%；采用所提算法进行配准时，其 MSD 值较配准前平均减少约 65.53%、57.61% 和 52.05%，其 DC 值较配准前平均减少约 63.87%、85.70% 和 67.79%。

对于 ICR 小鼠 T3 第 9 和第 10 剧烈形变的配准组别，采用 SURF-TPS 算法进行配准时，其 MSD 值

较配准前平均减少约 31.53% 和 44.87%，其 DC 较配准前值平均减少约 62.52% 和 48.11%；采用 Log-Demons 算法进行配准时，其 MSD 值较配准前平均减少约 66.62% 和 70.21%，其 DC 值较配准前平均减少约 85.2% 和 66.44%；采用 SURF-TPS+Log-Demons 算法进行配准时，其 MSD 值较配准前平均减少约 76.77% 和 73.78%，其 DC 值较配准前平均减少约 86.97% 和 70.67%；采用所提算法进行配准时，其 MSD 值较配准前平均减少约 76.77% 和 73.78%，其 DC 值较配准前平均减少约 86.97% 和 70.67%。

因此，所提判断式图像混合配准算法能够对混合轻微形变和剧烈形变两种类型的 V-PDT 窄带光血管图像实现最优的图像配准，轻微形变下其配准精度与 Log-Demons 一致，剧烈形变下其配准精度与 SURF-TPS+Log-Demons 算法一致。且从图 4(a1)、(a2) 第 10 配准组别、图 4(b1) 第 6 配准组别、图 4(c1)、(c2) 第 7 配准组别中可以看出，省略所提判断式图像混合配准算法中涉及的判断步骤，会导致图像配准精度降低，原因可能在于：针对轻微形变图像，SURF-TPS 会引入 Log-Demons 算法无法消除的额外配准误差。

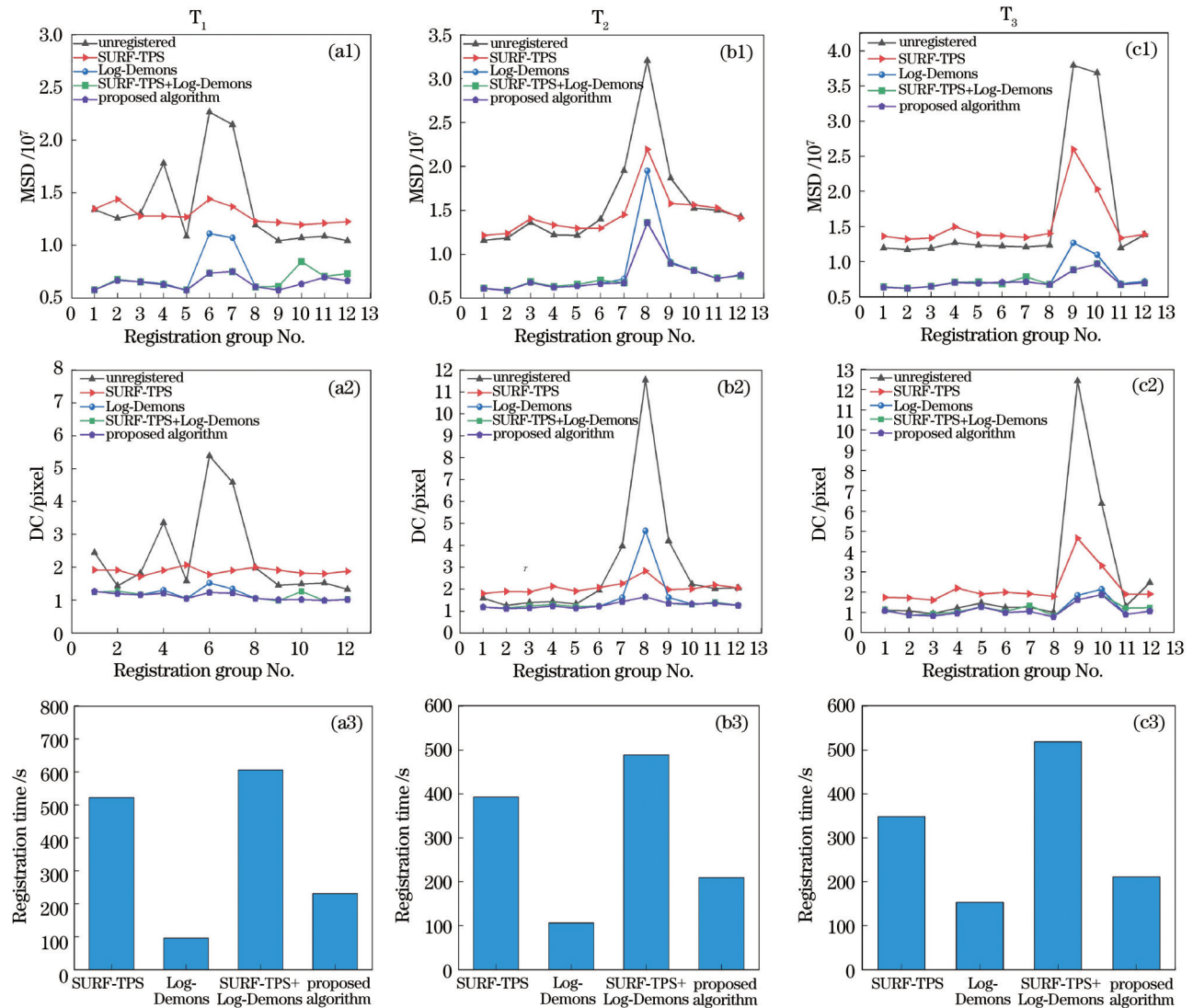


图 4 V-PDT 治疗过程中 3 只 ICR 小鼠不同配准组别配准后 MSD、DC 值折线图与 12 组配准组别配准时间柱状图。

(a1)(b1)(c1) MSD 折线图；(a2)(b2)(c2) DC 折线图；(a3)(b3)(c3) 各算法配准时间柱状图

Fig. 4 MSD, DC line graphs after registration of different registration groups and registration time histograms of 12 registration groups for three ICR mice during V-PDT treatment. (a1) (b1) (c1) MSD line chart; (a2) (b2) (c2) DC line chart; (a3) (b3) (c3) histogram of registration time for each algorithm

此外,由于V-PDT过程中大部分图像形变属于轻微形变,对每个图像都采用SURF-TPS+Log-Demons算法,将极大地增加图像配准的运算时间。从图4(a3)、(b3)、(c3)中可以看出:对于ICR小鼠T1仅含有3组剧烈形变的全部12组配准组别,SURF-TPS算法、Log-Demons算法、SURF-TPS+Log-Demons算法和所提算法的运算时间分别约为522.73 s、98.58 s、605.98 s、230.37 s;对于ICR小鼠T2仅含有3组剧烈形变的全部12组配准组别,SURF-TPS算法、Log-Demons算法、SURF-TPS+Log-Demons算法和所提算法的运算时间分别约为393.10 s、106.20 s、488.91 s和209.37 s;对于ICR小鼠T3仅含有2组剧烈形变的全部12组配准组别,SURF-TPS算法、Log-Demons算法、SURF-TPS+Log-Demons算法和所提算法的运算时间分别约为348.35 s、153.32 s、518.71 s和211.37 s。因此,所提判断式图像混合配准算法在保证V-PDT

窄带光血管图像配准精度的同时,又有较高的图像配准处理效率。

为了直观比较4种算法的配准精度差异,分别选取ICR小鼠T3第7配准组别和第9配准组别计算未配准图像和4种算法配准图像的差值,结果如图5所示。对比图5(a1)、(a2)可知,轻微形变下SURF-TPS算法对轻微形变图像引入了额外的配准误差,可能源于V-PDT治疗过程中血管收缩、封闭等因素导致的特征点匹配误差,进而在TPS变换后造成血管偏离,最终导致图5(a4)和图5(a5)之间存在局部的背景差异。对比图5(b1)、(b2)、(b3)可知,剧烈形变下SURF算法能抑制大部分区域的配准误差,且仅采用Log-Demons算法进行配准时依然存在较显著的配准误差。最后,图5(a3)、(a5)及图5(b4)、(b5)进一步表明:在轻微形变时,所提判断式图像混合配准算法的配准精度与Log-Demons一致;在剧烈形变时,其配准精度与SURF-TPS+Log-Demons算法一致。

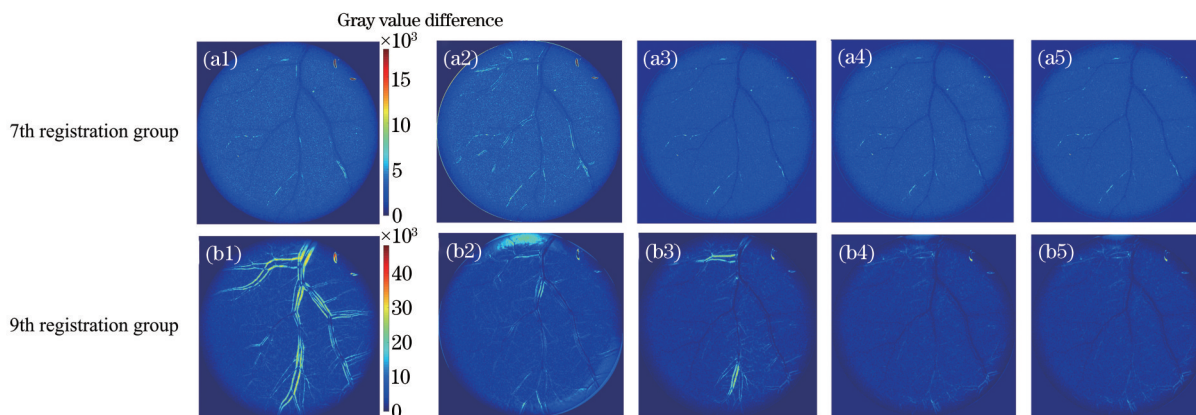


图5 ICR小鼠T3不同算法配准后第7和第9配准组别差值图:(a1)(b1)未配准;(a2)(b2) SURF-TPS;(a3)(b3) Log-Demons;(a4)(b4) SRUF-TPS+Log-Demons;(a5)(b5)所提算法

Fig. 5 Difference images for 7th and 9th registration groups after registration using different algorithms for ICR mouse T3.

(a1)(b1) Unregistered; (a2)(b2) SURF-TPS; (a3)(b3) Log-Demons; (a4)(b4) SURF-TPS+Log-Demons; (a5)(b5) proposed algorithm

### 3.2 定量评估血管损伤

为了验证所提算法对于血管损伤量化的实际意义,采用血管面积收缩率(VACR)作为血管损伤的定量评估标准,表达式为

$$R_{VACR} = \left( 1 - \frac{T_{t_n}}{T_{t_0}} \right) \times 100\%, \quad (8)$$

式中: $T_{t_n}$ 表示V-PDT治疗 $t_n$ 时刻血管分割图中血管像素点总和; $T_{t_0}$ 表示V-PDT治疗前血管分割图中血管像素点总和<sup>[24]</sup>。

随后,分别根据ICR小鼠T1、T2和T3中第6、

第8和第9配准组别的伪彩色融合图选取剧烈形变区域,如图6(a1)、(b1)、(c1)中方框区域所示,定量评估血管面积收缩率随V-PDT治疗时间的变化情况,结果如图6(a2)、(b2)、(c2)所示。从图6(a2)中120 s、180 s和210 s时间处、图6(b2)中210 s、240 s和270 s时间处、图6(c2)中270 s和300 s时间处可以看出,配准前剧烈形变将导致V-PDT治疗 $t_n$ 时刻和 $t_{n-1}$ 时刻之间的血管错移。根据(8)式可知,该错移将导致血管面积收缩率的计算出现误差。经由所提算法配准后,该误差能够得到有效校正。

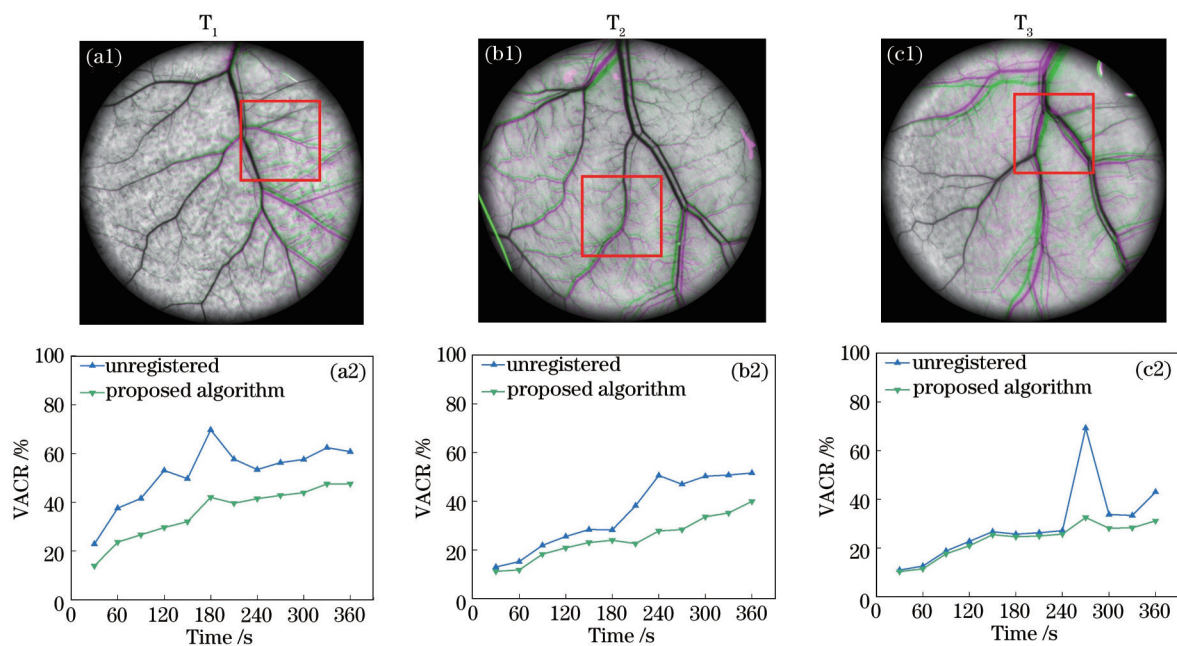


图6 ICR小鼠T1、T2和T3中第6、第8和第9配准组别伪彩色融合图与配准前后红色方框区域中血管面积收缩率随时间变化曲线。(a1)(b1)(c1) ICR小鼠T1、T2和T3中第6、第8和第9配准组别伪彩色融合图;(a2)(b2)(c2) 配准前后红色方框区域中血管面积收缩率随时间变化曲线

Fig. 6 Pseudo-color fusion images of 6th, 8th and 9th registration group for ICR mice T1, T2 and T3 respectively, and Time-dependent changes of vascular area contraction rate in the red box area before and after registration. (a1)(b1)(c1) Pseudo-color fusion images of 6th, 8th and 9th registration groups for ICR mice T1, T2 and T3; (a2)(b2)(c2) time-dependent changes of vascular area contraction rate in the red box area before and after registration

## 4 结 论

针对V-PDT窄带光血管图像由于小鼠呼吸、麻醉后寒战与异氟醚副作用等因素所造成的复杂形变问题,基于Log-Demons和SURF算法,提出了一种判断式混合配准算法。ICR小鼠脊背皮窗V-PDT实验结果表明,所提算法通过判断图像形变类型,能够在轻微形变条件下,避免SURF-TPS算法所引入的额外配准误差,确保Log-Demons算法的配准精度。此外,针对剧烈形变条件,通过引入SURF-TPS算法,克服了Log-Demons算法无法处理剧烈形变图像的难题。并且所提算法不仅能达到较高的配准精度,还能够拥有较高的时间处理效率。最后,通过比较所提算法配准前后剧烈形变区域血管损伤的量化结果可知,所提判断式图像混合配准算法能有效校正剧烈形变所导致的血管损伤评估误差,对后续自动评估血管损伤,辅助医生制定个性精准化治疗方案具有重要的临床应用价值。

### 参 考 文 献

[1] van Straten D, Mashayekhi V, de Bruijn H S, et al.

Oncologic photodynamic therapy: basic principles, current clinical status and future directions[J]. *Cancers*, 2017, 9(2): E19.

[2] Chen D F, Wang Y, Gu Y. Progress in dosimetric monitoring techniques involved in vascular targeted photodynamic therapy for port wine stains[J]. *Chinese Journal of Laser Medicine & Surgery*, 2016, 25(2): 82-96.

陈德福, 王颖, 顾瑛. 血管靶向光动力疗法治疗鲜红斑痣的剂量监测技术研究进展[J]. *中国激光医学杂志*, 2016, 25(2): 82-96.

[3] Liang F Q, Shen Y, Gu Y, et al. Recent advances in light sources for photodynamic therapy[J]. *Acta Laser Biology Sinica*, 2019, 28(2): 97-108.

梁富强, 沈毅, 顾瑛, 等. 光动力治疗光源的研究新进展[J]. *激光生物学报*, 2019, 28(2): 97-108.

[4] Li W B, Shen Y, Li B H. Advances in optical imaging for monitoring photodynamic therapy dosimetry [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2020, 47(2): 0207006. 李文博, 沈毅, 李步洪. 光学成像技术在光动力剂量监测中的应用进展[J]. *中国激光*, 2020, 47(2): 0207006.

[5] Chen D F, Ren J, Wang Y, et al. Intraoperative



- monitoring of blood perfusion in port wine stains by laser Doppler imaging during vascular targeted photodynamic therapy: a preliminary study[J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2016, 14: 142-151.
- [6] de Bruijn H S, Brooks S, van der Ploeg-van den Heuvel A, et al. Light fractionation significantly increases the efficacy of photodynamic therapy using BF-200 ALA in normal mouse skin[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148850.
- [7] Tie H T, Su G Z, He K, et al. Efficacy and safety of ondansetron in preventing postanesthesia shivering: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *BMC Anesthesiology*, 2014, 14: 12.
- [8] Yang C F, Chen M Y C, Chen T I, et al. Dose-dependent effects of isoflurane on cardiovascular function in rats[J]. *Tzu Chi Medical Journal*, 2014, 26(3): 119-122.
- [9] Chen S H, Li X R, Zhao L Y, et al. Medium-low resolution multisource remote sensing image registration based on SIFT and robust regional mutual information [J]. *International Journal of Remote Sensing*, 2018, 39(10): 3215-3242.
- [10] Song S M, Herrmann J M, Si B L, et al. Two-dimensional forward-looking sonar image registration by maximization of peripheral mutual information[J]. *International Journal of Advanced Robotic Systems*, 2017, 14(6): 1-17.
- [11] Li Y, Li F Y, Yang K X, et al. Remote sensing image registration based on Gaussian-Hermite moments and the Pseudo-RANSAC algorithm[J]. *Remote Sensing Letters*, 2017, 8(12): 1162-1171.
- [12] Kashyap S K, Jat D, Bhuyan M K, et al. Zernike moment and mutual information based methods for multimodal image registration[M]//Chaudhuri B B, Nakagawa M, Khanna P, et al. *Proceedings of 3rd International Conference on Computer Vision and Image Processing. Advances in intelligent systems and computing*. Singapore: Springer, 2020, 1024: 101-113.
- [13] Thirion J P. Image matching as a diffusion process: an analogy with Maxwell's demons[J]. *Medical Image Analysis*, 1998, 2(3): 243-260.
- [14] Wang H, Dong L, O'Daniel J, et al. Validation of an accelerated 'demons' algorithm for deformable image registration in radiation therapy[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2005, 50(12): 2887-2905.
- [15] Vercauteren T, Pennec X, Perchant A, et al. Non-parametric diffeomorphic image registration with the demons algorithm[M]//Ayache N, Ourselin S, Maeder A. *Medical image computing and computer-assisted intervention-MICCAI 2007. Lecture notes in computer science*. Heidelberg: Springer, 2007, 4792: 319-326.
- [16] Lowe D G. Distinctive image features from scale-invariant keypoints[J]. *International Journal of Computer Vision*, 2004, 60(2): 91-110.
- [17] Li C H, Shi H, Li Z J. Point cloud registration method based on combination of convolutional neural network and improved Harris-SIFT[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2020, 57(20): 201102. 李昌华, 史浩, 李智杰. 基于卷积神经网络结合改进 Harris-SIFT 的点云配准方法[J]. *激光与光电子学进展*, 2020, 57(20): 201102.
- [18] Bay H, Tuytelaars T, van Gool L. SURF: speeded up robust features[M]//Leonardis A, Bischof H, Pinz A. *Computer vision-ECCV 2006. Lecture notes in computer science*. Heidelberg: Springer, 2006, 3951: 404-417.
- [19] Zhao X S, Chen X J, Ban Y, et al. Power function-weighted image stitching method involving improved SURF and Cell acceleration[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2020, 57(24): 241018. 赵潇洒, 陈西江, 班亚, 等. 融合改进 SURF 和 Cell 加速的幂函数加权图像拼接方法[J]. *激光与光电子学进展*, 2020, 57(24): 241018.
- [20] Lee C Y, Wang H J, Lai J H, et al. Automatic marker-free longitudinal infrared image registration by shape context based matching and competitive winner-guided optimal corresponding[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 39834.
- [21] Min C B, Gu Y, Yang F, et al. Non-rigid registration for infrared and visible images via Gaussian weighted shape context and enhanced affine transformation[J]. *IEEE Access*, 2020, 8: 42562-42575.
- [22] Ma J Y, Jiang J J, Liu C Y, et al. Feature guided Gaussian mixture model with semi-supervised EM and local geometric constraint for retinal image registration[J]. *Information Sciences*, 2017, 417: 128-142.
- [23] Dong Y Y, Long T F, Jiao W L, et al. A novel image registration method based on phase correlation using low-rank matrix factorization with mixture of Gaussian[J]. *IEEE Transactions on Geoscience and Remote Sensing*, 2018, 56(1): 446-460.
- [24] Xu X L, Lin L S, Li B H. Automatic protocol for quantifying the vasoconstriction in blood vessel

- images[J]. *Biomedical Optics Express*, 2020, 11(4): 2122-2135.
- [25] Bookstein F L. Principal warps: thin-plate splines and the decomposition of deformations[J]. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 1989, 11(6): 567-585.
- [26] Dai A N, Zhou H B, Tian Y L, et al. Image registration algorithm based on manifold regularization with thin-plate spline model[M]// Zhang H J, Zhang Z, Wu Z, et al. *Neural computing for advanced applications. Communications in computer and information science*. Singapore: Springer, 2020, 1265: 320-331.
- [27] Mogadas N, Sothmann T, Knopp T, et al. Influence of deformable image registration on 4D dose simulation for extracranial SBRT: a multi-registration framework study[J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2018, 127(2): 225-232.
- [28] Oliva D, Abd E M, Hinojosa S. Otsu's between class variance and the tree seed algorithm[M]// Oliva D, Elaziz M A, Hinojosa S. *Metaheuristic algorithms for image segmentation: theory and applications. Studies in computational intelligence*. Cham: Springer, 2019, 825: 71-83.
- [29] Oliveira F P M, Tavares J M R S. Medical image registration: a review[J]. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 2014, 17(2): 73-93.