

用于提高成像灵敏度的区域 DOT/FMT 混合成像方法

武林会¹ 赵会娟^{1,2} 易 茜¹ 张 伟¹ 高 峰^{1,2}

(¹ 天津大学精密仪器与光电子工程学院, 天津 300072
² 天津市生物医学检测技术与仪器重点实验室, 天津 300072)

摘要 当前荧光分子层析(FMT)技术因假设背景光学结构均匀而导致其灵敏度、定量性和空间分辨率等主要指标与实际应用要求存在一定的差距,而基于区域标识的“粗粒度”扩散光学层析成像(区域 DOT)重建算法在目标体结构先验信息的支持以及光学特性分区均匀性自然假设下能够有效获取目标体的光学结构,展开了提高 FMT 技术成像灵敏度的稳态测量模式下区域 DOT/FMT 混合成像方法的研究。数值模拟中以含有区域标记的光学数字鼠模型为背景,分别在已知数字鼠精确光学结构、利用区域 DOT 重建算法获取的数字鼠光学结构以及假设数字鼠各区域光学参数均匀三种背景情况下基于 FMT 技术重建荧光产率图像,并利用简化的仿体模型进行实验验证。结果表明,该区域 DOT/FMT 混合成像方法使 FMT 技术成像灵敏度有了显著提高,荧光产率图像具有更好的定位及量化精度。

关键词 成像系统;荧光分子层析成像;区域扩散光学层析成像;背景光学结构;荧光产率

中图分类号 Q63 文献标识码 A doi: 10.3788/AOS201333.1011002

Improving Sensitivity of Fluorescence Molecular Tomography by Region-Based Diffuse Optical Tomography

Wu Linhui¹ Zhao Huijuan^{1,2} Yi Xi¹ Zhang Wei¹ Gao Feng^{1,2}

(¹ College of Precision Instruments and Optoelectronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)
² Tianjin Key Laboratory of Biomedical Detecting Technique and Instruments, Tianjin 300072, China)

Abstract In view of low imaging resolution and quantitative accuracy in fluorescence molecular tomography (FMT) which are caused by the assumption of homogeneous optical structural background, and considering that the “coarse-grain” diffuse optical tomography (DOT) methodology based on region-labeling (region-based DOT) presents a promising tool of *in vivo* reconstructing background optical structure with the aid of anatomical *a priori*, an approach of region-based DOT guided FMT reconstruction algorithm under continuous-wave mode is developed for improving sensitivity of FMT. Numerical simulations are conducted on a region-labeled three-dimensional (3D) digital mouse atlas. The reconstructed fluorescent yield image with optical structural *a priori* information provided by region-based DOT algorithm is compared with the results with accurate optical structural background and hypothetical homogeneous background, respectively, to investigate the performance of this method. Physical experiments on a phantom are also conducted to assess this methodology. Our simulated and experimental reconstruction results indicate that this region-based DOT guided FMT approach can significantly improve the sensitivity of FMT, as well as its imaging resolution and quantitative accuracy.

Key words imaging systems; fluorescence molecular tomography; region-based diffuse optical tomography; background optical structure; fluorescent yield

OCIS codes 100.6950; 140.3070; 170.3010

收稿日期: 2013-03-26; 收到修改稿日期: 2013-05-19

基金项目: 国家自然科学基金(81371602, 81271618, 61108081)、国家 863 计划(2009AA02Z413)、高等学校博士点学科专项科研基金(20120032110056)、天津市自然科学基金(13JCZDJC28000)

作者简介: 武林会(1986—),女,博士研究生,主要从事基于区域和基于形状的组织光学层析成像方面的研究。

E-mail: wulinhui@tju.edu.cn

导师简介: 高峰(1963—),男,教授,主要从事组织光学成像方面的研究。E-mail: gaofeng@tju.edu.cn(通信联系人)

1 引 言

作为扩散光学层析(DOT)技术的扩展及应用, 荧光分子层析(FMT)遵循“软场”成像模态基本原理, 基于精确的光子传输模型的反演理论及高灵敏的检测技术, 从表面漫射光的时间-空间分布测量信息中重建组织体内部光源特征参数(稳态测量条件下为荧光产率)的三维分布^[1-2]。在 FMT 领域广泛采用归一化 Born 近似模型技术^[3-4], 这种归一化处理策略能够在一定程度上消除背景光学信息(特别是吸收系数分布)不确定性对成像效果的影响, 但其定量精度和探测灵敏度仍然受非均匀背景散射光学结构不确定性的强烈影响。因此, 作为组织体光子传输模型决定性因素之一的目标体光学结构的有效获取是关系着 FMT 成功的先决条件^[5-8]。

然而, 通用的体元 DOT 技术主要面向生命体单个器官或局部区域, 为保证可接受的空间分辨率, 其图像反演通常采用高密度离散网格, 问题规模大且呈现高度非适定性, 尚未有效实现目标体绝对光学参数空间分布的定量测量^[9]。而区域 DOT 重建算法在目标体结构先验信息的支持以及光学特性分区均匀性自然假设下, 结合基于光子传输模型的逆问题求解策略^[10], 能够有效获取目标体的光学结构。因此, 以南加州大学与加州大学洛杉矶分校(UCLA)医学院开发的含有区域标记(RL)的光学数字鼠模型^[11]为背景, 展开了区域 DOT/FMT 混合成像方法的研究。具体分为两步: 第一步, 基于区

域 DOT 重建算法实现数字鼠模型光学结构的有效获取; 第二步, 利用第一步获取的光学结构先验信息, 基于 FMT 技术重建荧光产率图像。成像目标体的光学结构是组织体内光子传输模型的决定性因素之一, 区域 DOT/FMT 混合成像方法, 利用区域 DOT 技术为 FMT 重建提供有效的背景光学结构先验信息, 使 FMT 的反演理论基于更加精确的光子传输模型, 从而降低 FMT 反演问题的病态性, 提高 FMT 技术的定量、定位精度以及成像灵敏度。

本文简介了稳态测量模式下区域 DOT 及 FMT 成像的基本原理; 利用含有区域标记的光学数字鼠模型对区域 DOT/FMT 混合成像方法进行模拟验证; 利用区域 DOT 方法获取目标数字鼠各区域光学参数, 在此基础上实现目标数字鼠非均质模型下的荧光产率 FMT 重建。为验证该混合成像方法的准确性, 与数字鼠精确光学结构背景下的重建结果进行对比。同时为了验证该混合成像方法的有效性, 与假设数字鼠背景光学参数为均匀时的重建结果进行比较; 并利用简化的仿体模型进行实验验证。

2 理 论

2.1 区域 DOT 成像理论

DOT 正问题求解过程中, 使用 Robin 边界条件下扩散方程作为组织体光子运输模型, 其稳态形式为椭圆型偏微分方程:

$$-\nabla \cdot \kappa_x(\mathbf{r}) \nabla \Phi_x(\mathbf{r}, \zeta_s) + \mu_{ax}(\mathbf{r}) c \Phi_x(\mathbf{r}, \zeta_s) = \delta(\mathbf{r} - \zeta_s), \quad \mathbf{r} \in \Omega, \quad (1)$$

式中 Ω 表示整个背景区域; $\Phi_x(\mathbf{r}, \zeta_s)$ 为激发光波长下的光子密度; $\mu_{ax}(\mathbf{r})$ 和 $\mu'_{sx}(\mathbf{r})$ 分别为激发光波长下的吸收系数及约化散射系数的空间分布, 扩散系数 $\kappa_x(\mathbf{r}) = c/[3\mu'_{sx}(\mathbf{r})]$; c 为光在组织体中传输的速度。(1)式可采用有限元法求解^[12]。

逆问题利用基于泰勒级数展开的牛顿-拉夫逊迭代方法进行线性化处理:

$$\delta \mathbf{M}^k = [\mathbf{M} - \mathbf{F}(\mathbf{x}^k)] = \mathbf{J}(\mathbf{x}^k) \delta \mathbf{x}^k, \mathbf{x}^{k+1} = \mathbf{x}^k + \delta \mathbf{x}^k, \quad (2)$$

式中 $S \times D$ 维列向量 \mathbf{M} 和 $\delta \mathbf{M}$ 分别表示不同光源条件下的测量数据及其微扰, S 和 D 分别为源和探测

器个数; \mathbf{F} 为与光子传输相关的正向算子; \mathbf{x}^k 和 $\delta \mathbf{x}^k$ 分别表示第 k 次迭代下 N 个有限元节点上的光学特性参量及其微扰量; $\mathbf{J}(\mathbf{x}^k)$ 是正向算子 \mathbf{F} 的雅可比矩阵, 根据扩散方程的微扰进行高效求解^[12]。

基于上述重建算法, 在目标体同器官光学参数均匀化假设条件下可将目标体依不同组织划分为若干个子区域, 以每个子区域为单元, 重建各子区域的吸收及约化散射系数, 即为区域 DOT 重建算法的基本思想。通过归并同域体元的微扰, 则含有 L 个子区域的目标体其重建问题就变为^[13]

$$\begin{bmatrix} \delta \mathbf{M}_1^k \\ \vdots \\ \delta \mathbf{M}_{d \times s}^k \\ \vdots \\ \delta \mathbf{M}_{D \times S}^k \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} J_a^k(\xi_1, \zeta_1, 1), \dots, J_a^k(\xi_1, \zeta_1, l), \dots, J_a^k(\xi_1, \zeta_1, L), J_s^k(\xi_1, \zeta_1, 1), \dots, J_s^k(\xi_1, \zeta_1, l), \dots, J_s^k(\xi_1, \zeta_1, L) \\ \vdots \\ J_a^k(\xi_d, \zeta_s, 1), \dots, J_a^k(\xi_d, \zeta_s, l), \dots, J_a^k(\xi_d, \zeta_s, L), J_s^k(\xi_d, \zeta_s, 1), \dots, J_s^k(\xi_d, \zeta_s, l), \dots, J_s^k(\xi_d, \zeta_s, L) \\ \vdots \\ J_a^k(\xi_D, \zeta_S, 1), \dots, J_a^k(\xi_D, \zeta_S, l), \dots, J_a^k(\xi_D, \zeta_S, L), J_s^k(\xi_D, \zeta_S, 1), \dots, J_s^k(\xi_D, \zeta_S, l), \dots, J_s^k(\xi_D, \zeta_S, L) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \delta \mu_{al}^k \\ \vdots \\ \delta \mu_{al}^k \\ \delta \mu_{sl}^k \\ \vdots \\ \delta \mu_{sl}^k \end{bmatrix}, \quad (3)$$

其中 $l(l=1, 2, \dots, L)$ 为每个子区域的编号; $\delta \mu_{al}^k$ 和 $\delta \mu_{sl}^k$ 分别表示第 k 次迭代时 l 区域上的吸收系数及约化散射系数扰动。

2.2 FMT 成像理论

FMT 正向模型中, 激发光与发射光的传输过程用一组耦合的扩散方程来描述。稳态测量模式下, 激发光的扩散方程如(1)式所示, 发射光的扩散方程可表示为

$$-\nabla \cdot \kappa_m(\mathbf{r}) \nabla \Phi_m(\mathbf{r}, \zeta_s) + \mu_{am}(\mathbf{r}) c \Phi_m(\mathbf{r}, \zeta_s) = c \Phi_x(\mathbf{r}, \zeta_s) \eta \mu_{af}(\mathbf{r}), \quad (4)$$

式中 $\Phi_m(\mathbf{r}, \zeta_s)$ 为发射光波长下的光子密度; 与组织光学特性相关的参数为吸收系数 $\mu_{am}(\mathbf{r})$ 、约化散射系数 $\mu'_{sm}(\mathbf{r})$ 以及扩散系数 $\kappa_m(\mathbf{r}) = c/[3\mu'_{sm}(\mathbf{r})]$, 这里 $\mu_{am}(\mathbf{r}) = \mu_{ax}(\mathbf{r})$ 、 $\mu'_{sm}(\mathbf{r}) = \mu'_{sx}(\mathbf{r})$; 荧光参数为荧光产率 $\eta \mu_{af}(\mathbf{r})$ 。

(1) 式及(4) 式中的光学特性参量 $\mu_{ax,m}(\mathbf{r})$ 、 $\mu'_{sx,m}(\mathbf{r})$ 经离散化后, 可以得到 N 个有限元剖分节点上的光学参数 $\mu_{ax,m}(n)$ 、 $\mu'_{sx,m}(n)$ (n 表示有限元剖分节点的编号, $n=1, 2, \dots, N$)。记 μ_{al} 和 μ'_{sl} 分别为基于区域 DOT 重建技术获取的 l 区域上的吸收系数以及约化散射系数, 那么, 当节点 n 属于 $l(l=1, 2, \dots, L)$ 区域时, 则有 $\mu_{ax,m}(n) = \mu_{al}$ 、 $\mu'_{sx,m}(n) = \mu'_{sl}$ 。

逆问题中采用归一化 Born 近似模型技术^[14], 即以发射荧光与激发光测量强度之比作为数据类型, 经离散化后获得的一系列线性方程可表示为如下矩阵方程:

$$\hat{\mathbf{I}}^{nb} = \mathbf{W} \mathbf{h}, \quad (5)$$

$\hat{\mathbf{I}}^{nb} = [\hat{I}_m(\xi_1, \zeta_1)/\hat{I}_x(\xi_1, \zeta_1), \hat{I}_m(\xi_2, \zeta_1)/\hat{I}_x(\xi_2, \zeta_1), \dots, \hat{I}_m(\xi_d, \zeta_s)/\hat{I}_x(\xi_d, \zeta_s), \dots, \hat{I}_m(\xi_D, \zeta_S)/\hat{I}_x(\xi_D, \zeta_S)]^T$, 其中, $\hat{I}_{x,m}(\xi_d, \zeta_s)$ 表示边界上测量的光流量,

$\zeta_s(s=1, 2, \dots, S)$ 和 $\xi_d(d=1, 2, \dots, D)$ 分别为光源和探测器的位置; \mathbf{W} 为 $S \times D$ 行 N 列矩阵, 其中任意一个元素的计算公式为

$$W(\xi_d, \zeta_s, n) = \frac{1}{I_x(\xi_d, \zeta_s)} \sum_{\Omega_e} \bar{G}(\Omega_e)_m(\xi_d) \times \bar{\Phi}(\Omega_e)_x(\zeta_s) \int_{\Omega_e} u_n(\mathbf{r}) d\Omega_e, \quad (6)$$

$I_x(\xi_d, \zeta_s)$ 为激发光源位于 ζ_s 处激发、探测器在 ξ_d 处根据正向模型及 Fick 定律计算出的激发光光流量; $\bar{G}(\Omega_e)_m(\xi_d)$ 与 $\bar{\Phi}(\Omega_e)_x(\zeta_s)$ 分别为 $G_m(\xi_d, \mathbf{r})$ 与 $\Phi_x(\mathbf{r}, \zeta_s)$ 在有限单元体 Ω_e 内的平均值, 而 $G_m(\xi_d, \mathbf{r})$ 为激发光源位于 \mathbf{r} 处、探测器位于 ξ_d 处接收的发射波长下扩散方程的格林函数; $u_n(\mathbf{r})$ 表示剖分节点 n 处的形状函数; $\mathbf{h} = [\eta \mu_{af1}, \eta \mu_{af2}, \dots, \eta \mu_{afN}]^T$ 。通过求解(5) 式, 获取荧光产率 $\eta \mu_{af}(\mathbf{r})$ 的分布图像。

3 模拟验证

3.1 验证模型

为验证区域 DOT/FMT 混合成像方法对于提高 FMT 成像灵敏度的有效性, 利用由南加州大学与 UCLA 医学院开发的含有区域标记的光学数字鼠模型[模型剖分图如图 1(a) 所示, 该数字鼠身长约 87.2 mm, 身体最大直径约 33 mm]作为研究背景[在研究的初步阶段拟考虑简化的数字鼠模型, 即模型中仅包含躯干部分的几个主要组织区域如肌肉及心脏、肺、肝脏、胃和肾等器官, 各器官的相对位置[如图 1(b) 所示]进行三维模拟验证。建立一个半径 $R=17$ mm、高 $H=35$ mm 的空心圆柱体, 把简化后的数字鼠模型移入该空心圆柱体内, 保证圆柱体中心位置与模型重心位置重合。荧光目标体为位于

肝脏部位的一个小圆柱体,半径 $r=3.5\text{ mm}$,高 $h=6\text{ mm}$,底部中心位置(单位 mm)位于 $(-5, 0, 14)$ 。模拟验证模型如图 1(c)所示(这里数字鼠的肌肉组

织没有显示)。64 个源-探测点分四层,每层 16 个,分别均匀分布在圆柱体 $z=4, 13, 22, 31\text{ mm}$ 平面的圆周上。

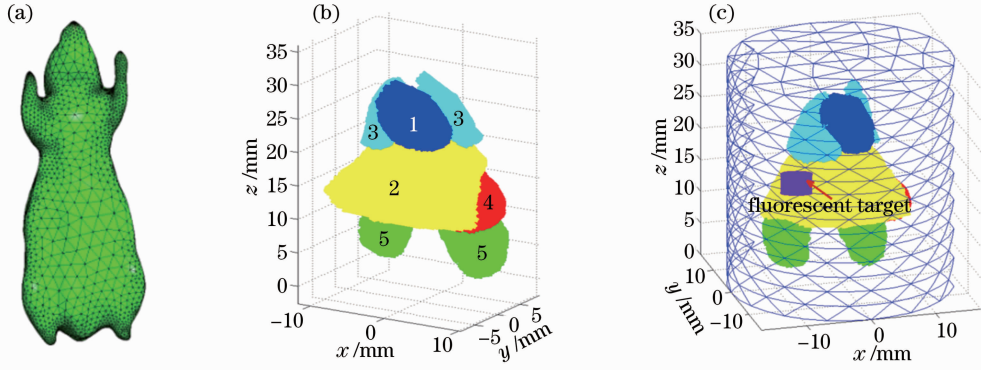


图 1 (a)数字鼠模型剖分图;(b)各器官的相对位置图,区域 1~5 分别表示心脏、肝脏、肺、胃和肾;
(c)模拟验证模型,荧光目标体为位于肝脏部位的一个小圆柱体

Fig.1 (a) Digimouse mesh model; (b) relative location map of the organs, region 1~5 represent heart, liver, lungs, stomach and kidneys, respectively; (c) verification model with a cylindrical fluorescent target in the liver

3.2 基于区域 DOT 技术获取数字鼠背景光学结构

模型如图 1(c)所示。往空心圆柱体内注入光学参数为吸收系数 $\mu_a=0.0040\text{ mm}^{-1}$ 、约化散射系数 $\mu'_s=0.80\text{ mm}^{-1}$ 的匹配液(一定量的 Intralipid 和一定浓度的印度墨水混合溶液),保证数字鼠模型边界与空心圆柱体壁之间无空隙。为模拟真实情况,加入 1%的高斯噪声(40 dB 噪声水平)。基于区域 DOT 重建算法获取数字鼠各器官区域的光学参数。

已知数字鼠各器官区域的精确光学参数值如表 1 所示^[15],各区域的光学参数重建结果在表 2 中列出(各区域的重建初始值均与匹配液光学参数

相同)。

表 1 数字鼠各器官区域的光学参数

Table 1 Optical parameters of the digimouse organs

Region	μ_a/mm^{-1}	μ'_s/mm^{-1}
Muscle	0.0068	1.03
Heart	0.0104	0.99
Lungs	0.0203	1.95
Liver	0.0176	0.65
Kidneys	0.0380	2.02
Stomach	0.0007	1.36

表 2 40 dB 噪声水平下数字鼠各器官区域的光学参数重建结果

Table 2 Reconstructed result of optical parameters of the digimouse organs for 40 dB noise level

Region	$(\mu_a, \mu'_s) / \text{mm}^{-1}$			Relative error / %
	Accurate	Initial	Reconstructed	
Matching fluid	(0.0040, 0.80)	--	--	--
Muscle	(0.0068, 1.03)	(0.0040, 0.80)	(0.0066, 1.04)	(0.03, 0.97)
Heart	(0.0104, 0.99)	(0.0040, 0.80)	(0.0140, 0.82)	(34.6, 17.2)
Lungs	(0.0203, 1.95)	(0.0040, 0.80)	(0.0222, 1.61)	(9.36, 17.4)
Liver	(0.0176, 0.65)	(0.0040, 0.80)	(0.0174, 0.66)	(1.14, 1.54)
Kidneys	(0.0380, 2.02)	(0.0040, 0.80)	(0.0386, 2.01)	(0.02, 0.50)
Stomach	(0.0070, 1.36)	(0.0040, 0.80)	(0.0075, 1.26)	(7.14, 7.35)

3.3 算法评估

模拟验证过程中,设定背景的荧光产率 $\eta_{\mu_{af}}=0.001\text{ mm}^{-1}$ 保持不变。目标体的荧光强度设为背景的 10 倍、5 倍及 3 倍三种情况(由背景的荧光产率 $\eta_{\mu_{af}}=0.001\text{ mm}^{-1}$ 可知,三种荧光强度下目标体的荧光产率分别为 $\eta_{\mu_{af}}=0.01\text{ mm}^{-1}$ 、 $\eta_{\mu_{af}}=0.005\text{ mm}^{-1}$ 以及 $\eta_{\mu_{af}}=0.003\text{ mm}^{-1}$),分别在已知数

字鼠精确光学结构(简称精确背景)、基于区域 DOT 重建算法获取的数字鼠光学结构(简称 DOT 重建背景)以及假设数字鼠背景光学结构均匀(简称假设均匀背景)三种背景下(各背景不同器官区域的光学参数在表 3 中列出)基于 FMT 技术重建荧光产率图像。同样为保证数字鼠模型边界与空心圆柱体壁之间无

空隙,往空心圆柱体内注入一定浓度的匹配液,其光学参数分别与各自背景中肌肉组织的光学参数保持一致。40 dB 噪声水平时,在三种目标体荧光强度下利用不同背景在 $z=16$ mm 平面处[其结构图如图 2(a)所示]的重建结果如图 2(b)所示。可以看出:三种目标体荧光强度下利用 DOT 重建背景获取的荧光产率图像与精确背景下得到的图像在目标体定位及量化精度上均无太大差别,即使目标体的荧光强度较弱时(3 倍背景),利用 DOT 重建背景进行荧光产率 FMT 重建仍能够将荧光目标体从背景区域中有效分离。但是由于目标体的体积相对于整个背景来说比较小,图像量化精度均不太理想(由沿 y 轴的切线形貌曲线图可以看出)。假设均匀背景下,目标体的荧光强度较强时(10 倍背景),得到的

荧光产率图像在目标体定位及量化精度上与精确背景下的重建结果偏差较小,然而随着目标体荧光强度的减弱该偏差增大,当目标体的荧光强度为背景 3 倍时,获取的荧光产率图像对目标体的定位严重失真。

以精确背景下获取的荧光产率量化度为基准,分别得到 $z=16$ mm 平面处三种目标体荧光强度下基于精确背景、DOT 重建背景以及假设均匀背景重建的荧光产率相对量化度柱状图,如图 3 所示。从图中可以很直观地看出:由 DOT 重建背景获取的荧光产率图像其量化度与精确背景下得到的荧光产率图像量化度基本接近,然而假设均匀背景下获取的荧光产率图像其量化度与精确背景下重建的图像

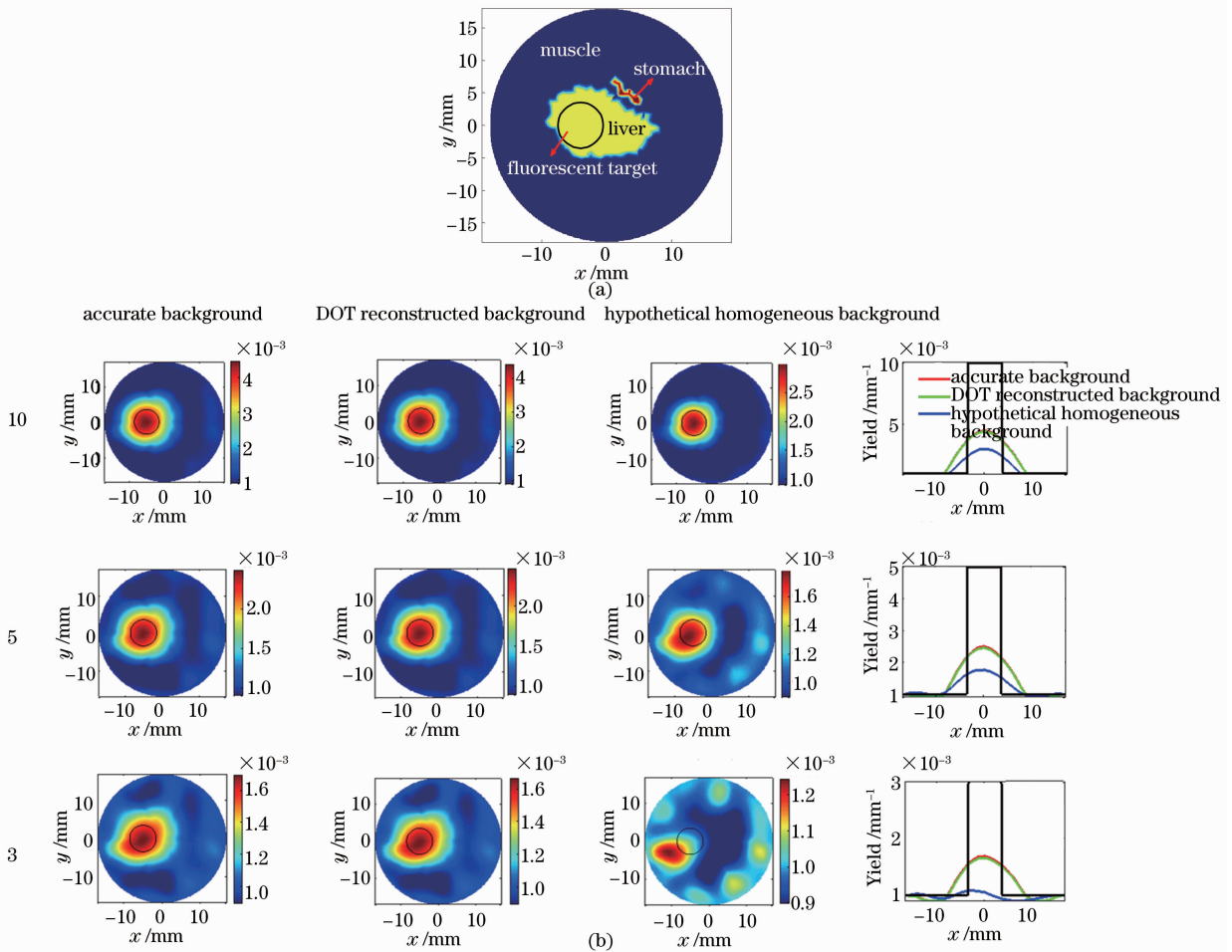


图 2 (a) $z=16$ mm 成像平面结构图;(b)目标体的荧光强度为背景 10 倍、5 倍及 3 倍时从左到右依次为精确背景、DOT 重建背景、假设均匀背景下 $z=16$ mm 平面处的重建结果及重建图像沿 y 轴切线形貌曲线比较图

Fig.2 (a) Structure at $z=16$ mm imaging plane; (b) from left to right in turn for reconstructed fluorescent yield images at accurate background, DOT reconstructed background, hypothetical homogeneous background and the comparison of tangential morphological curves along y axis with 10, 5, and 3 times fluorescence intensity of the target as background at the plane of $z=16$ mm, respectively

表 3 数字鼠精确背景、DOT 重建背景以及假设均匀背景各器官区域的光学参数

Table 3 Optical parameters of the organs at mouse accurate background, DOT reconstructed background and hypothetical homogeneous background, respectively

Region	$(\mu_a, \mu'_s) / \text{mm}^{-1}$		
	Accurate background	DOT reconstructed background	Hypothetical homogeneous background
Matching fluid	(0.0068, 1.03)	(0.0066, 1.04)	(0.0071, 1.02)
Muscle	(0.0068, 1.03)	(0.0066, 1.04)	(0.0071, 1.02)
Heart	(0.0104, 0.99)	(0.0140, 0.82)	(0.0071, 1.02)
Lungs	(0.0203, 1.95)	(0.0222, 1.61)	(0.0071, 1.02)
Liver	(0.0176, 0.65)	(0.0174, 0.66)	(0.0071, 1.02)
Kidneys	(0.0380, 2.02)	(0.0386, 2.01)	(0.0071, 1.02)
Stomach	(0.0070, 1.36)	(0.0075, 1.26)	(0.0071, 1.02)

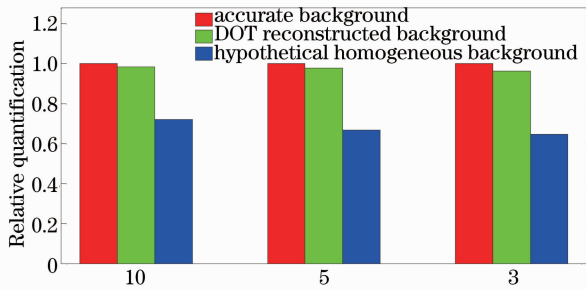


图 3 目标体的荧光强度为背景的 10 倍、5 倍及 3 倍时在精确背景(红色)、DOT 重建背景(绿色)以及假设均匀背景(蓝色)情况下在 $z=16$ mm 平面处重建的荧光产率相对量化度柱状图

Fig. 3 Relative quantification of the reconstructed yields at accurate background (red), DOT reconstructed background (green) and hypothetical homogeneous background (blue) with 10, 5, and 3 times fluorescence intensity of the target as background at the plane of $z=16$ mm, respectively

量化度有较大偏差,并且该偏差随着目标体荧光强度的减弱而增大。

4 仿体实验验证

4.1 实验系统及实验仿体

为进一步讨论和验证区域 DOT/FMT 混合成像方法对于提高 FMT 技术成像灵敏度的有效性,采用一个简化的圆柱形仿体,利用实验室搭建的仿 CT 扫描模式荧光扩散层析成像系统进行实验验证。系统框图如图 4 所示,本系统主要由光源、衰减器、准直器、电动旋转台、电动升降台、1 根光源光纤与 8 根探测光纤、1 个 8:1 光开关、仿体或成像腔、滤光轮、光电倍增管(PMT)及计数模块组成。整个测量系统置于暗箱中,用于去除杂散光的影响。仿体或成像腔与光纤支架为同心圆设计,入射光源准直器(将入射光准直入射至仿体表面)与 8 根探测光纤固

定在光纤支架上,如图 5(a)中左图所示,其中 8 根探测光纤均匀分布在支架的 $101.25^\circ \sim 258.75^\circ$ 的位置上(入射光源准直器位置设为 0°),通过光开关切换探测通道,依次探测相应位置的光信号。仿体表面荧光探测和散射光探测为同一个 PMT,但是由于荧光强度相比于激发光强度较为微弱,因此在获取荧光时,需要在将某一探测位置的荧光信号送入 PMT 之前,先通过安装在滤光轮上的滤光片对激发光进行衰减。仿体或成像腔通过连接板与旋转台相连,使其随旋转台以 z 轴为旋转轴顺时针旋转,以获得多个光源入射角度下不同探测位置的光信号。同时旋转台固定在升降台上,可以使仿体或成像腔沿 z 轴方向垂直于成像平面移动。实验过程中通过改变旋转台每次的旋转角度和升降台的步进距离获得不同的空间采样密度。

实验仿体为半径 15 mm、高 50 mm 的圆柱体,其主要成分是聚甲醛,仿体实物如图 5(a)中右图所示。圆柱体中有三个小圆柱形凹槽区域(简称 #2、#3 和 #4,背景区域简称 #1),半径均为 2 mm 高均为 35 mm,底部中心位置(单位 mm)分别位于(9, 0, 15)、(-4.5, 7.8, 15)以及(-4.5, -7.8, 15),三维示意图如图 5(b)所示。仿体背景光学参数为 $\mu_a=0.0040 \text{ mm}^{-1}$ 、 $\mu'_s=0.800 \text{ mm}^{-1}$ 。#2 及 #3 内放入具有一定光学参数的匹配液,用来模拟异质体区域, #4 内放入由一定量 Cy5.5 荧光染料加 1% 的 Intralipid 组成的混合溶液,作为荧光目标体。本实验中,升降台的步进距离设置为 10 mm,共扫描三层分别为 $z=20, 30, 40$ mm 平面[如图 5(b)中的红色虚线所示]。旋转台的旋转角度设置为 22.5° ,即光源入射角为 16° ,光子计数系统依次获取光源对面 8 个探测位置的出射光信号,因此每个扫描平面均可得到 16 个不同入射角度下 128 组光子数信息。

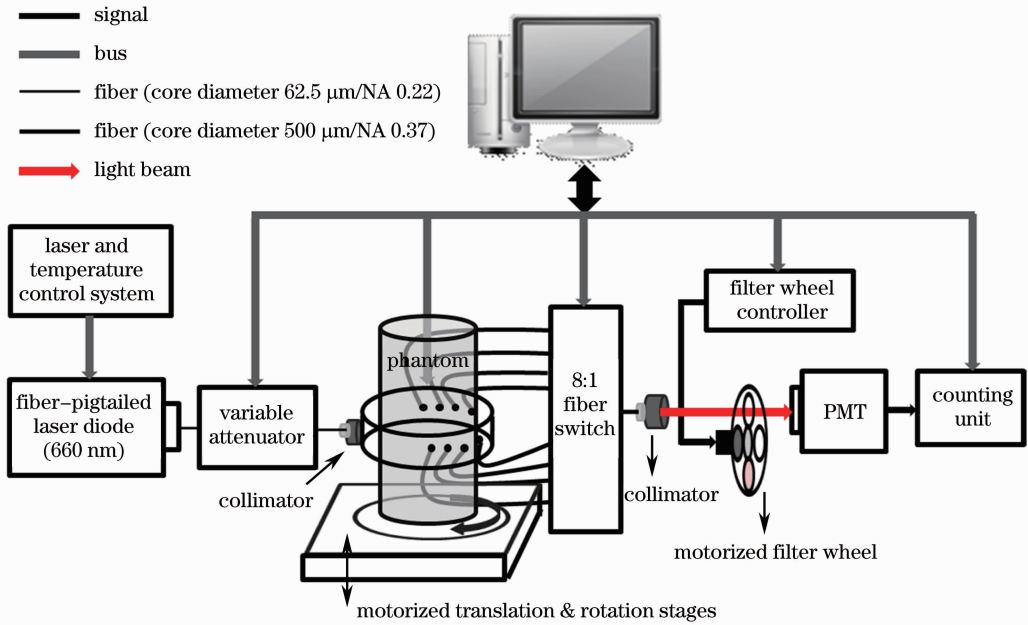


图 4 实验系统框图

Fig. 4 Schematic diagram of experimental system

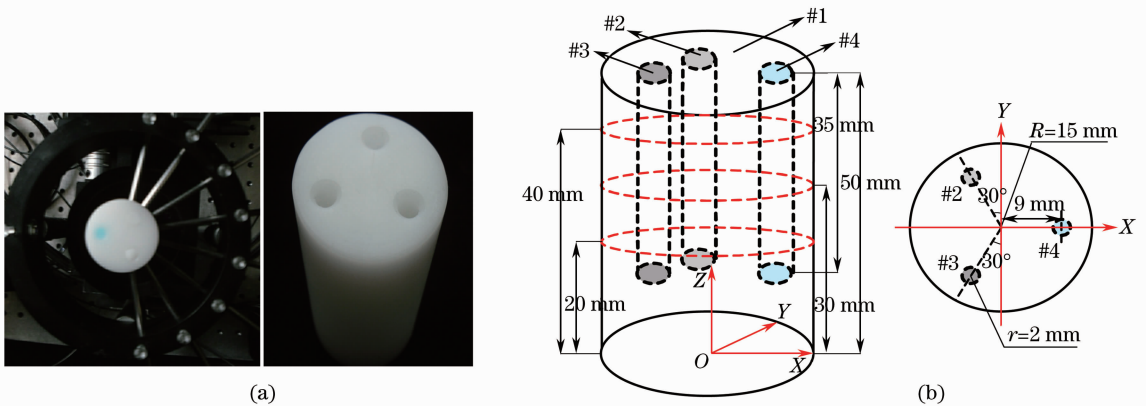


图 5 实验仿体模型。(a)成像腔及仿体实物图;(b)仿体三维示意图以及 $z=26$ mm 成像平面结构图, 其中红色虚线为三个扫描平面,分别为 $z=20, 30, 40$ mm

Fig. 5 Model of reconstructed physical phantom. (a) Imaging cavity and the physical phantom; (b) geometric sketch of the reconstructed phantom and the imaging plane at $z=26$ mm, three red dash lines represent the scanning planes at $z=20, 30, 40$ mm, respectively

4.2 实验验证

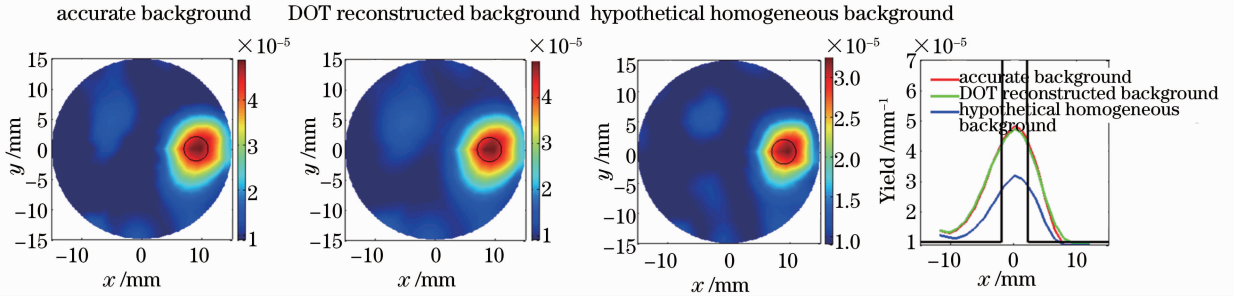
用一定量的 Intralipid 溶液和一定摩尔浓度的印度墨水配置光学参数为 $\mu_a = 0.0080 \text{ mm}^{-1}$ 、 $\mu'_s = 1.600 \text{ mm}^{-1}$ 以及 $\mu_a = 0.0120 \text{ mm}^{-1}$ 、 $\mu'_s = 2.400 \text{ mm}^{-1}$ 的匹配液,分别注入图 5(b)的 #2 与 #3 内作为异质体, #4 放入浓度为 20 nmol/L 的 Cy5.5 溶液作为荧光目标体(其光学参数与背景光学参数一致)。分别在精确背景、DOT 重建背景以及假设均匀背景

(三种背景下各区域的光学参数如表 4 所示)下,进行荧光产率 FMT 重建。三种背景下平面 $z=26$ mm 处的重建结果如图 6 所示。可以看出:DOT 重建背景下获取的荧光产率图像与精确背景下的重建结果在目标体定位及量化精度上均无太大差别。然而假设均匀背景下获取的图像与精确背景下的重建结果相比,量化度有较大偏差。

表 4 仿体精确背景、DOT 重建背景以及假设均匀背景各区域的光学参数

Table 4 Optical parameters of the regions at phantom accurate background, DOT reconstructed background and hypothetical homogeneous background, respectively

Region	$(\mu_a, \mu_s) / \text{mm}^{-1}$		
	Accurate background	DOT reconstructed background	Hypothetical homogeneous background
#1	(0.0040, 0.800)	(0.0039, 0.783)	(0.0041, 0.845)
#2	(0.0080, 1.600)	(0.0075, 1.496)	(0.0041, 0.845)
#3	(0.0120, 2.400)	(0.0124, 2.452)	(0.0041, 0.845)

图 6 从左到右依次为精确背景、DOT 重建背景以及假设均匀背景下在 $z=26$ mm 截面处的重建结果以及重建图像沿 y 轴切线形貌曲线比较图Fig. 6 From left to right in turn for reconstructed fluorescent yield images at accurate background, DOT reconstructed background, hypothetical homogeneous background and the comparison of tangential morphological curves along y axis at the plane of $z=26$ mm, respectively

5 讨 论

基于区域 DOT 重建算法获取的数字鼠背景各区域光学参数中(表 2), 数字鼠的肌肉、肝脏、胃和肾等区域的光学参数基本上均能够较精确地重建, 然而心脏和肺两个区域的重建值与精确值相比存在较大的误差, 这可能一方面由于算法中加入了一定的噪声, 另一方面因为数字鼠模型中心脏和肺两区域比较靠近。但是, 由于目标数字鼠的心脏和肺两区域的体积比较小, 对整个背景的光学结构影响有限, 因此, 在这种带有误差的 DOT 重建背景下获取的荧光产率图像与精确背景下得到的图像基本吻合。另外, 即使目标体的荧光强度较弱(3 倍背景)时, 利用区域 DOT/FMT 混合成像方法仍能够将荧光目标体从背景区域中有效分离[如图 2(b)所示], 充分证明该混合成像方法对 FMT 技术的成像灵敏度有显著提高。然而, 无论是在精确背景还是 DOT 重建背景下获取的荧光产率图像其量化精度均有待提高。仿体实验中, 利用一个简化的圆柱形仿体进行实验验证, 由重建结果图 6 可以看出: DOT 重建背景下获取的荧光产率图像与假设均匀背景下的重建结果相比, 前者具有更好的量化度, 然而在对荧光目标体的定位上前者并没有表现出绝对的优势。这可能一方面由于实验中目标体的荧光强度较强, 另

一方面是因为两个异质体区域的体积比较小, 对整个背景光学结构非均质性影响不大, 从而导致即使假设仿体背景光学结构均匀, 其重建结果仍具有良好的定位。下一步工作中, 拟考虑结构更加复杂的仿体模型进行实验验证。

6 结 论

鉴于当前 FMT 技术因假设背景光学结构均匀而导致其灵敏度、定量性和空间分辨率等主要指标与实际应用要求存在一定的差距, 而区域 DOT 技术在目标体结构先验信息的支持及光学特性分区均匀性自然假设下能够有效获取目标体的光学结构, 展开了区域 DOT/FMT 混合成像方法的研究。利用由南加州大学与 UCLA 医学院开发的含有区域标记的光学数字鼠模型进行模拟验证, 分别在已知数字鼠精确光学结构、利用区域 DOT 重建算法获取的数字鼠光学结构以及假设数字鼠光学结构均匀三种背景情况下进行荧光产率 FMT 重建。通过比较三种背景下的重建结果, 验证该混合成像方法对提高 FMT 技术成像灵敏度的有效性。同时, 利用一个简化的圆柱形仿体进行实验验证。模拟与实验结果表明, 将区域 DOT 与 FMT 相结合, 利用区域 DOT 技术为 FMT 重建提供有效的背景光学结构

先验信息,使得 FMT 的反演理论基于更加精确的光子传输模型,从而降低 FMT 反演问题的病态性,改善传统因假设整个成像背景光学参数均匀而导致 FMT 重建技术灵敏度低的缺陷,提高复杂非均质生物组织体内荧光参数图像的重建质量。

参 考 文 献

- 1 Ma Wenjuan, Gao Feng, Zhang Wei, *et al.*. Image reconstruction method of time-domain fluorescence diffuse optical tomography based on the third-order simplified spherical harmonics approximation to radiative transfer equation [J]. *Acta Optica Sinica*, 2011, 31(5): 0510001.
马文娟, 高峰, 张伟, 等. 基于辐射传输方程三阶简化球谱近似模型的时域荧光扩散层析图像重建方法[J]. *光学学报*, 2011, 31(5): 0510001.
- 2 Deng Dawei, Liu Fei, Cao Jie, *et al.*. Synthesis and tumor targeting research of two near-infrared fluorescence probes [J]. *Chinese J Lasers*, 2010, 37(11): 2735–2742.
邓大伟, 刘飞, 曹洁, 等. 两种近红外荧光探针的合成及肿瘤靶向研究[J]. *中国激光*, 2010, 37(11): 2735–2742.
- 3 C Vinegoni, D Razansky, J Figueiredo, *et al.*. Normalized Born ratio for fluorescence optical projection tomography [J]. *Opt Lett*, 2009, 34(3): 319–321.
- 4 Feng Gao, Limin Zhang, Jiao Li, *et al.*. Experimental validation for time-domain fluorescence diffuse optical tomography of linear scheme [J]. *Chin Opt Lett*, 2008, 6(12): 889–892.
- 5 J F Perez-Juste Abascal, J Aguirre. Influence of absorption and scattering on the quantification of fluorescence diffuse optical tomography using normalized data [J]. *J Biomed Opt*, 2012, 17(3): 036013.
- 6 M A Naser, M S Patterson. Improved bioluminescence and fluorescence reconstruction algorithms using diffuse optical tomography, normalized data, and optimized selection of the permissible source region [J]. *Biomed Opt Express*, 2011, 2(1): 169–184.
- 7 M A Naser, M S Patterson. Algorithms for bioluminescence tomography incorporating anatomical information and reconstruction of tissue optical properties [J]. *Biomed Opt Express*, 2010, 1(2): 512–526.
- 8 Y Lin, H Gao, O Nalcioglu, *et al.*. Fluorescence diffuse optical tomography with functional and anatomical *a priori* information; feasibility study [J]. *Phys Med Biol*, 2007, 52(18): 5569–5585.
- 9 Liu Wenqing, Chen Chunxiao, Wu Jiani. Quantitative evaluation of magnetic resonance imaging-guided diffuse optical tomography [J]. *Acta Optica Sinica*, 2011, 31(7): 0717001.
刘雯卿, 陈春晓, 吴佳妮. 定量评估磁共振成像辅助的扩散光学断层成像质量[J]. *光学学报*, 2011, 31(7): 0717001.
- 10 S R Arridge. Optical tomography in medical imaging [J]. *Inverse Problems*, 1999, 15(2): 41–93.
- 11 B Dogdas, D Stout, A F Chatzioannou. Digimouse: a 3D whole body mouse atlas from CT and cryosection data [J]. *Phys Med Biol*, 2007, 52(3): 577–587.
- 12 Gao Feng, Zhao Huijuan, Niu Hanben, *et al.*. Optimized perturbation method for image reconstruction in optical computerized tomography [J]. *Acta Optica Sinica*, 1999, 19(5): 577–585.
高峰, 赵会娟, 牛憨笨, 等. 最佳摄动量法在光学计算机层析图像重建逆问题中的应用[J]. *光学学报*, 1999, 19(5): 577–585.
- 13 Wu Linhui, Zhao Huijuan, Yi Xi, *et al.*. Methodology study on “coarse-grain” diffuse optical tomography based on region-labeling: continuous-wave mode [J]. *Acta Optica Sinica*, 2013, 33(2): 0217002.
武林会, 赵会娟, 易茜, 等. 基于区域标识的“粗粒度”扩散光学层析成像方法——稳态测量模式[J]. *光学学报*, 2013, 33(2): 0217002.
- 14 Feng Gao, Jiao Li, Limin Zhang, *et al.*. Simultaneous fluorescence yield and lifetime tomography from time-resolved transmittances of small-animal-sized phantom [J]. *Appl Opt*, 2010, 49(16): 3163–3172.
- 15 Yi Huangjian, Chen Duofang, Qu Xiaochao, *et al.*. Multilevel, hybrid regularization method for reconstruction of fluorescent molecular tomography [J]. *Appl Opt*, 2012, 51(7): 975–986.

栏目编辑：韩峰