

# 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

金 晨 郭红波 侯榆青 贺小伟\*

(西北大学信息科学与技术学院, 陕西 西安 710127)

**摘要** 生物发光断层成像(BLT)是一种非常有效的光学分子成像方式,在医学预临床研究中的有着广泛的研究。然而,BLT的核心问题即光源重建仍然存在着巨大的挑战:光在生物组织中的传输模型是否精确与重建问题不稳定性都使得光源位置与密度的重建变得十分困难。为了准确高效地实现光源重建,在光传输模型的选择上,通过将扩散近似模型和高阶简化球谐近似模型( $SP_N$ )的结果与蒙特卡罗金标准进行比较,结果表明阶次( $N$ )为 3 时的  $SP_3$  模型描述光子在生物体的传输时能够最佳地兼顾精度和速度。基于  $SP_3$  传输模型,结合光源在生物体内稀疏分布的特征,采用变量分离近似稀疏重构(SpaRSA)的方法来解决 BLT 的重建问题。为了验证提出方法的有效性,通过将数字鼠仿真和真实小鼠实验与典型的  $l_1$ - $ls$  方法对比表明在  $SP_3$  模型下 SpaRSA 算法可行。

**关键词** 生物光学;生物发光断层成像;变量分离近似稀疏重构;简化球谐近似;辐射传输方程

**中图分类号** TP391; Q632 **文献标识码** A **doi**: 10.3788/AOS201434.0617001

## Bioluminescence Tomography Reconstruction Based on Simplified Spherical Harmonics Approximation Model and Sparse Reconstruction by Separable Approximation

Jin Chen Guo Hongbo Hou Yuqing He Xiaowei

(School of Information Sciences and Technology, Northwest University, Xi'an, Shaanxi 710127, China)

**Abstract** Bioluminescence tomography (BLT) is a promising optical imaging technique that offers an important role in pre-clinical medicine research. However, the core issue of BLT, source reconstruction is still a very challenging ill-posed inverse problem. To overcome the ill-posedness of reconstruction and obtain accurate quantitative reconstructions remains a challenge. For unique and quantitative reconstructions of the internal bioluminescent source, diffusion approximation (DA) and simplified spherical harmonics approximation ( $SP_N$ ) with the Monte Carlo (MC) are compared. The results show that the  $SP_3$  model which can balance accuracy and speed is the best model in describing the transmission of photons in the organism. Binding the characteristics which source is distributed *in vivo* sparsely, a reconstruction using sparse reconstruction by separable approximation (SpaRSA) algorithm is performed for BLT based on  $SP_N$  forward model. In order to verify the validity of the proposed method, in the digital mouse simulation and real mouse experiment, compared with typical  $l_1$ - $ls$  algorithm our method has a better performance.

**Key words** biotechnology; bioluminescence tomography; sparse reconstruction by separable approximation; simplified spherical harmonics approximation; radiative transport equation

**OCIS codes** 170.3010; 170.6960; 170.6280

收稿日期: 2013-12-12; 收到修改稿日期: 2014-01-17

基金项目: 国家自然科学基金(61372046)、中国博士后科学基金(2012T50814)、陕西省科技计划资助项目(2012 KJXX-29, 2013K12-20-12)、西安科技计划资助[CXY1348(2)]、西北大学研究生创新项目(YZZ13108)

作者简介: 金 晨(1991—),女,硕士研究生,主要从事医学图像处理方面的研究。E-mail: jinvenusian@gmail.com

导师简介: 侯榆青(1963—),女,教授,主要从事信号处理、医学图像处理和数字信号处理器应用技术等方面的研究。

E-mail: houyuqin@nwu.edu.cn

\* 通信联系人。E-mail: hexw@nwu.edu.cn

# 1 引 言

生物发光断层成像(BLT)作为一种新兴的光学分子成像技术,可以在分子或细胞水平下无创探测到活体生物的一系列生理过程,也可以实时检测病人病情恶化程度<sup>[1]</sup>。生物发光光子在生物组织中经历着一个复杂的传输过程,光传输问题的描述因此也成为光学分子成像中一个重要的难题。蒙特卡罗(MC)方法可以通过随机统计的策略动态跟踪非常精确地模拟生物组织中的光子传输过程中的各种行为,被称为“金标准”<sup>[2]</sup>,但其计算过于耗时。在数值方法上辐射传输方程(RTE)在理论上可以很好解决这一难题。然而,即使是在简单匀质模型下,RTE方程的求解仍然十分困难<sup>[3]</sup>。因此,对于RTE的近似显得十分重要。由于BLT采用的光谱是在可见光和近红外光范围之内,大多数生物组织具有强散射,低吸收的特性,因此扩散近似(DA)在光学成像中得到了广泛应用。然而在实际研究中,DA模型在高吸收,低散射区域以及近光源区域的局限性越来越明显<sup>[4]</sup>,所以十分有必要对RTE进行高阶近似。对于RTE的高阶近似主要包括:离散坐标近似( $S_N$ ),球谐近似( $P_N$ )和简化球谐近似( $SP_N$ )。相比而言, $SP_N$ 的计算代价最小。可惜的是迄今为止没有任何研究明确表明某个 $N$ 值时的 $SP_N$ 可以更好地模拟光的传输<sup>[5-6]</sup>。将扩散近似模型和不同 $N$ 值的高阶简化球谐近似模型的结果与蒙特卡罗方法<sup>[2]</sup>进行比较,从中选出一个既能保证精度高又确保速度

快的模型应用于光源重建问题。

BLT的重建由于采集的数据仅仅是生物体表面的光强分布,但需要重建的是整个生物体内的光源分布,即未知量的数目远大于已知数据,所以是个病态、不适定问题。其重建结果对各方面的误差都很敏感,很不稳定<sup>[7]</sup>。为了得到一个有效的近似解,常常用各种先验信息来规范BLT的重建问题。最早采用的是基于 $l_2$ 范数的Tikhonov正则化,其有效地改善了逆问题求解的病态性。可是由于 $l_2$ 范数约束过度平滑,导致重建光强强度下降,部分表面信息丢失<sup>[8-9]</sup>。考虑到生物发光光源在生物体内稀疏分布的特征,最近的研究表明 $l_1$ 范数可以有效地改善这个问题。压缩感知方面的理论也在光学成像方面得到了很好的应用。比如,一些研究将线性的逆问题求解看做基追踪问题,采用全变差(TV)范数进行求解。本文基于传统 $l_1$ 范数的求解思想,将BLT的重建问题看做 $l_1$ - $l_2$ 基追踪去噪(BPDN)问题,并采用变量分离近似稀疏重构(SpaRSA)方法<sup>[10]</sup>进行重建。

## 2 理论方法

### 2.1 前向问题

RTE方程可以准确地描述光子流的能量与光子的速度、位置、介质的光学特性等变量之间的关系。时域的辐射传输方程为

$$\left[ \frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} + s \cdot \nabla + \mu_a(r) + \mu_s(r) \right] \phi(r, s) = \mu_s \int_{4\pi} p(s, s') \phi(r, s', t) ds' + S(r, s, t), \quad (1)$$

式中 $\phi(r, s, t)$ 为位于点 $r$ 处,时间为 $t$ ,单位向量 $s$ 方向上的辐射率。 $\mu = \mu_s + \mu_a$ , $\mu_s$ 和 $\mu_a$ 分别为散射和吸收系数, $c$ 为光在介质中的速度。由(1)式可见RTE为一个微分积分方程求解十分复杂,因此对其进行简化近似。高阶简化球谐近似方程可以表述为

$$-\left( \frac{n+1}{2n+1} \right) \nabla \cdot \frac{1}{\mu_{a,n+1}} \nabla \left[ \left( \frac{n+2}{2n+3} \right) \phi_{n+2} + \left( \frac{n+1}{2n+3} \right) \phi_n \right] - \left( \frac{1}{2n+1} \right) \nabla \cdot \frac{1}{\mu_{a,n-1}} \nabla \left[ \left( \frac{n}{2n-1} \right) \phi_n + \left( \frac{n-1}{2n-1} \right) \phi_{n-2} \right] + \mu_{a,n} \phi_n = S, \quad (2)$$

式中 $\mu_{a,n} = \mu_a + \mu_s(1 - g^n)$ , $\phi$ 是勒让德多项式。在对其进行有限元求解过程中, $\phi_i$ 可以近似为 $\phi_i(r) = \sum_{p=1}^N \varphi_{i,p} v_p(r)$ ,其中 $v_p(r)$ 是节点基函数, $\varphi_{i,p}$ 是节点值。下面以 $N=3$ 为例,给出时域上 $SP_3$ 模型的方程<sup>[11-12]</sup>

$$-\nabla \cdot \frac{1}{3\mu_{a1}} \nabla \varphi_1 + \mu_a \varphi_1 = S + \left( \frac{2}{3} \mu_a \right) \varphi_2 - \left( \frac{8}{15} \mu_a \right) \varphi_3 + \left( \frac{16}{35} \mu_a \right) \varphi_4, \quad (3)$$

$$-\nabla \cdot \frac{1}{7\mu_{a3}} \nabla \varphi_2 + \left( \frac{4}{9} \mu_a + \frac{5}{9} \mu_{a2} \right) \varphi_2 = -\frac{2}{3} S + \left( \frac{2}{3} \mu_a \right) \varphi_1 + \left( \frac{16}{45} \mu_a + \frac{4}{9} \mu_{a2} \right) \varphi_3 - \left( \frac{32}{105} \mu_a + \frac{8}{21} \mu_{a2} \right) \varphi_4, \quad (4)$$

式中  $S$  为光源函数;  $\mu_{ai} = \mu_a + \mu_s(1 - g^i)$ ;  $\varphi_i$  为辐射度的勒让德矩  $\phi_i$  的线性组合。

然后, 将  $SP_N$  方程可以进行线性处理, 并结合罗宾边界条件, 可以建立表面光强值  $J_m^+$  和未知的光源位置  $X$  之间的线性关系:

$$J_m^+ = AX, \quad (5)$$

其具体细节参见文献[4]。

## 2.2 变量分离近似稀疏重构

对于(5)式的求解, 可以转化为一种无约束的优化问题, 形式为

$$\min_x \phi(x) = f(x) + \tau c(x), \quad (6)$$

式中  $f(x)$  为目标函数,  $c(x)$  叫做正则化函数, 当  $f(x), c(x)$  为  $l_1$ - $l_2$  范数时, (6)式的求解可以看做一个 BPDN 问题<sup>[13]</sup>, 即:

$$\min_{x \in \mathbb{R}^n} \frac{1}{2} \|y - Ax\|_2^2 + \tau \|x\|_1. \quad (7)$$

SpaRSA 算法采用迭代序列  $\{x^t, t=0, 1, \dots\}$  来近似求解(7)式, 其中  $x^{t+1}$  满足:

$$x^{t+1} \in \arg \min_z (z - x^t)^\top \nabla f(x^t) + \frac{\alpha_t}{2} \|z - x^t\|_2^2 + \tau c(z), \quad (8)$$

式中  $f(x^t) = \frac{1}{2} \|y - Ax^t\|_2^2, c(z) = \|z\|_1, \alpha_t$  为一确定范围内的常数。其等价于:

$$x^{t+1} \in \arg \min_z \frac{1}{2} \|z - u^t\|_2^2 + \frac{\tau}{\alpha_t} c(z), \quad (9)$$

其中

$$u^t = x^t - \frac{1}{\alpha_t} \nabla f(x^t). \quad (10)$$

SpaRSA 算法通过  $\alpha_t$  的线性更新求解(9)式来满足最终的迭代停止条件。其框架如下:

SpaRSA 算法:

- 1) 设定  $\alpha_t$  的更新系数  $\eta$  与其取值范围  $\alpha_{\min}, \alpha_{\max}$ , 其中  $\eta > 1, 0 < \alpha_{\min} < \alpha_{\max}$ ;
- 2) 初始化迭代次数  $t = 0, x^0 = [1 \dots 1]$ ;
- 3) For  $t < k$
- 4)     While  $\alpha_{\min} < \alpha_t < \alpha_{\max}$
- 5)         求解(9)式得到  $x^{t+1}$ ;
- 6)         If  $\frac{1}{2} \|y - Ax^{t+1}\|_2^2 + \tau \|x^{t+1}\|_1 < 1 \times 10^{-10}$
- 7)             Break;
- 8)         Else if  $\alpha_t \leftarrow \eta \alpha_t$
- 9)     End
- 10) End

如上所述, SpaRSA 算法主要取决于算法框架中的两个关键步骤:  $\alpha_t$  的设置和(9)式的求解。

## 3 实验与结果

设计了三组数值实验和一组活体实验, 用来验证  $SP_N (N=1, 3, 5)$  前向模型和 SpaRSA 方法重建的可行性。首先, 将  $SP_N$  与 MC 方法作比较, 选出最优前向模型用于后向重建。其次, 采用 SpaRSA 方法对单光源的 3D 数字小鼠仿体重建, 并与  $l_1$ - $l_s$  方法的重建结果进行比较。接着, 进一步研究双光源的数字小鼠仿体重建。最后, 使用真实小鼠重建的活体实验来验证 SpaRSA 方法。

### 3.1 前向问题

前向问题的研究目的就是通过比较不同的光传输模型的准确性, 找到一种准确快速的模型用于光源的重建。所以, 前向问题的研究是为最终的重建作依据。

为了更好地比较光传输模型的准确性, 在实验中选取 35 mm 数字小鼠的躯干模型, 其主要包含 6 个器官: 肌肉、肺、心脏、肾脏、胃和肝脏。在单光源实验中, 光源中心位置坐标为 (11.6 mm, 6.4 mm, 16.4 mm) 的光源, 如图 1 所示; 在双光源实验中, 在肝脏里放置半径为 0.5 mm, 坐标为 (11.6 mm, 10.8 mm, 16.4 mm) 和 (11.6 mm, 6.3 mm, 16.4 mm) 的光源, 如图 2 所示。初始光强能量密度为  $1 \text{ nW/mm}^3$ 。数字小鼠中各个器官的光学参数如表 1 所示<sup>[14]</sup>。仿体实验采用 11227 个节点和 61739 个四面体单元的有限元网格。

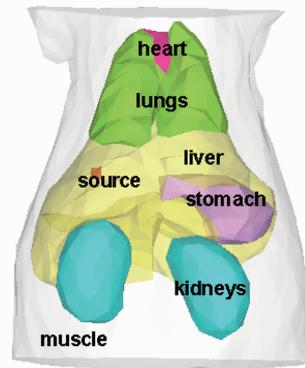


图 1 肝脏中含有一个光源的数字小鼠躯干模型  
Fig. 1 Torso model of the digital mouse with one sources in the liver

为了改善前向问题, 将  $SP_N$  模型 ( $N=1, 3, 5$ ) 与 MC 模型作比较, 在  $N$  取不同值时找到最佳模型来描述光传播过程。使用了光学分子影像仿真平台

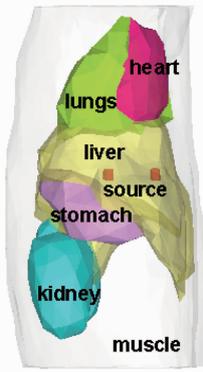


图 2 肝脏中含有两个光源的数字小鼠躯干模型  
Fig.2 Torso model of the digital mouse with two sources in the liver

(MOSE),这是一款基于 MC 方法的软件<sup>[15]</sup>。MC 方法可以准确,灵活,高效地模拟生物发光断层成像中的光传播过程。因此,将 MC 方法作为金标准来评估不同前向模型的精确度。

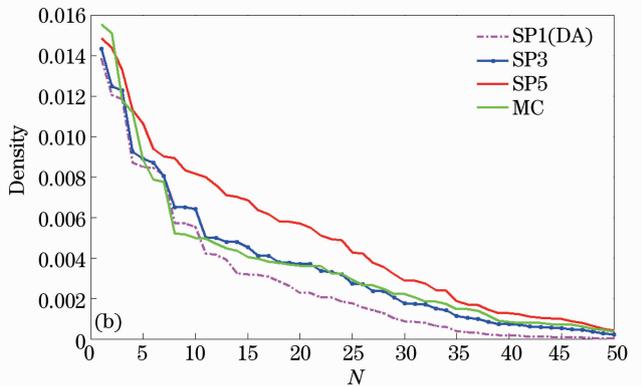
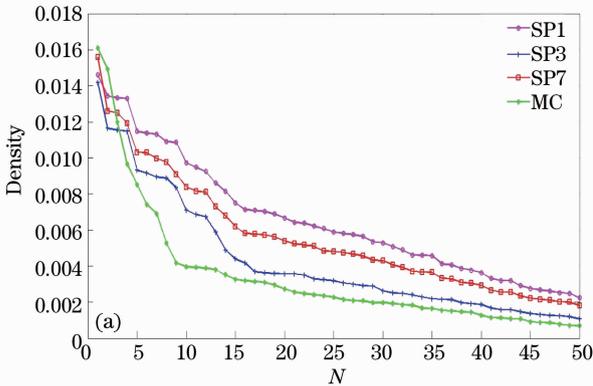


图 3 (a)单光源实验中最大 50 个点荧光值密度曲线图;(b)双光源实验中最大 50 个点荧光值密度曲线图  
Fig.3 (a) 50 biggest nodes of the  $SP_N$  models and MC method in  $z=16.4$  mm plane with one source; (b) 50 biggest nodes of the  $SP_N$  models and MC method in  $z=16.4$  mm plane with two sources

图 3(a)、(b)分别代表单、双光源实验中的点密度曲线图,结果显示:1)无论是在单光源实验中还是双光源实验中, $SP_3$  曲线都能最佳的接近于 MC 曲线,并且从第 15 个点后每条曲线的变化都十分缓慢,并且以同样的趋势发展;2)在单光源实验中  $SP_1$  曲线误差最大,而在双光源实验中, $SP_5$  曲线相比  $SP_1$  曲线有着更大的误差,这是否由于光源总体积的增大所引起的有待进一步研究。最后,实验也比较了各个模型的计算时间,以双光源实验为例, $SP_1$ 、 $SP_3$ 、 $SP_5$ 、MC 耗时依次如下:23、155、213、2128 s。结果显示,高阶模型的时间代价并不是随着阶数的增加呈线性关系,而接近于是指数增长。这主要是由于高阶模型的系统方程维数是按照指数关系增长的。假设节点数目为  $N$ ,则在  $SP_1$  模型中系统矩阵

表 1 小鼠各个器官的光学参数  
Table 1 Optical parameters for the mouse organs

Material	$\mu_a/\text{mm}^{-1}$	$\mu_s/\text{mm}^{-1}$
Muscle	0.1	1.2
Heart	0.21	2.0
Lungs	0.22	2.3
Liver	0.126	0.563
Kidneys	0.066	2.25
Stomach	0.01	1.74

$SP_N$  模型( $N=1,3,5$ )与 MC 模型作比较,主要是其表面荧光值密度的对比。但是由于数字鼠表面的节点太多,若将所有节点的荧光值密度都参与对比并没多大意义。为此实验将  $z=15$  mm 和  $z=17.5$  mm(由光源位置  $z=16.4$  mm 的设置决定)所围的曲面上的所有点,按其荧光值密度大小排序,最后选取其中最大的 50 个点绘制曲线图进行研究,如图 3 所示。

的维数大小为  $N \times N$ ,而然当使用  $SP_3$  模型时其系统矩阵维数增加为  $2N \times 2N$ , $SP_5$  模型为  $3N \times 3N$ 。其中, $SP_3$  的计算时间并不是最短,但也保证了较快的速度。

因此,就  $SP_N$  的求解速度与精度来说,选取  $SP_3$  模型作为逆向重建的基础。这是因为它是一个能保证速度和精度的模型,即在兼顾精度和速度的前提下,选取其为前向模型,用于下面的逆问题也就是重建光源位置的求解。

### 3.2 逆向问题

由 3.1 的实验结果可知,本实验以  $SP_3$  模型为基础来进行光源重建。设计的实验包括:1)单光源仿体重建;2)双光源仿体重建;3)真实小鼠实验。在仿体实验中,实验采用的网格包含 2023 个节点

9528 个四面体。为了验证 SpaRSA 算法的有效性, 本实验用经典的最小化  $l_1$  范数( $l_1\_ls$ )<sup>[16-17]</sup>方法与之做以比较。

### 3.2.1 单光源仿体实验

在单光源实验中, 系统方程的条件数为  $10^{-22}$ , 属于严重的病态性问题, 这对于正则化参数的确定是一个巨大的挑战。在实验中, 发现正则化参数在  $10^{-7} \sim 10^{-9}$  范围内都能取得不错的结果。初始网格中, SpaRSA 和  $l_1\_ls$  方法的重建结果如图 4 和表 2 所示, 可以看到, SpaRSA 和  $l_1\_ls$  的位置误差(LE)均为 1.04 mm。位置误差定义为重建目标中心和实际目标之间的欧几里得距离, 即  $d_{LE} = [(x - x_0)^2 +$

$(y - y_0)^2 + (z - z_0)^2]^{1/2}$ , 其中  $(x, y, z)$  是重建目标的坐标,  $(x_0, y_0, z_0)$  是实际目标的坐标。显然, 其结果并不是很理想。为了改善结果, 细分网格后进行第二次重建。一般来说, 在第一次重建中, 若结点值大于重建结果最大值的 70%, 可以被视为下一次重建的可行域。第二次重建则在此细分可行域上进行。自适应细分网格的实验结果对比, 如图 5 和表 3。在网格细分后, SpaRSA 方法的重建误差明显减小,  $d_{LE}$  为 0.61 mm, 而  $l_1\_ls$  算法的结果改善不明显, 为 1.02 mm。

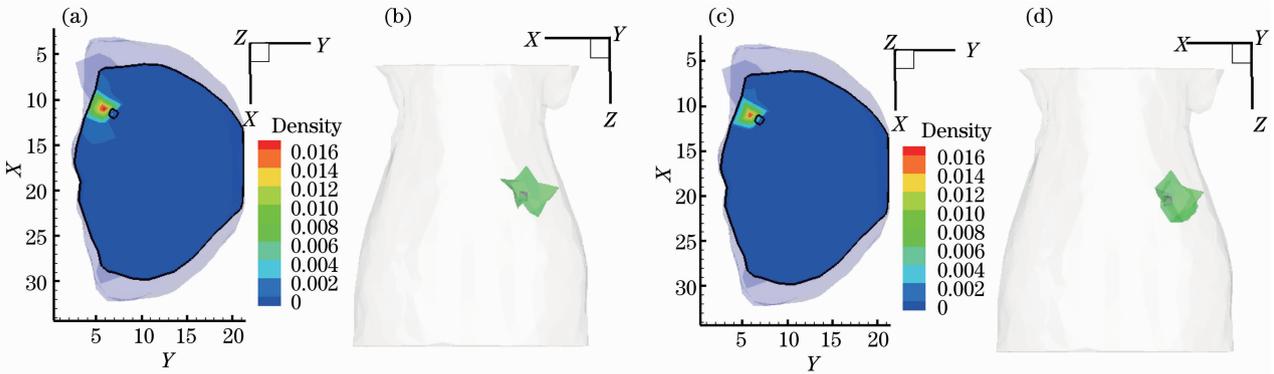


图 4 两种方法对含单光源的初始网格的重建结果。(a)在  $z=16.4$  mm 处, 使用 SpaRSA 算法重建的截面图, 其中黑色圆圈代表真实光源; (b) SpaRSA 算法重建的立体图; (c), (d) 分别是对应的  $l_1\_ls$  算法重建结果

Fig. 4 Reconstruction results of two methods on initial coarse mesh with one sources. (a) Transverse view of the reconstruction at  $z=16.4$  mm by the SpaRSA algorithm, where the black circle represents the real source; (b) isosurface view of the results by the SpaRSA algorithm; (c) and (d) are the corresponding results of the  $l_1\_ls$  algorithm

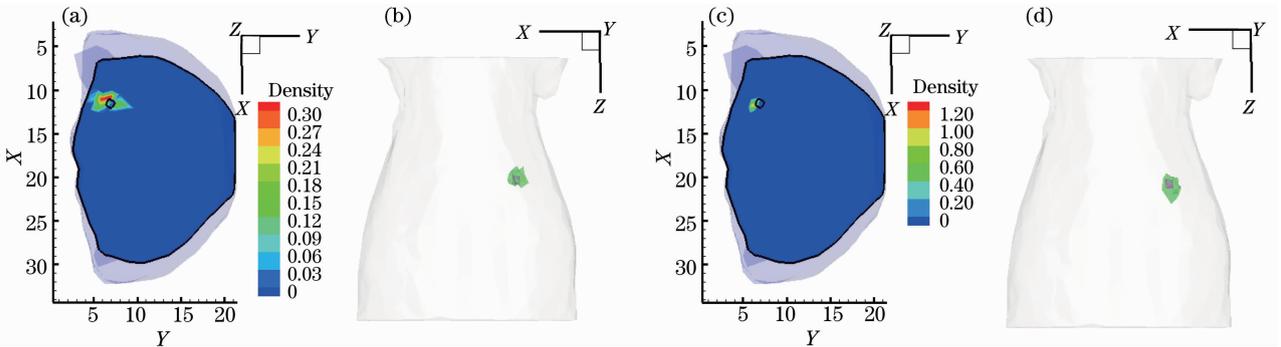


图 5 两种方法对含单光源的细分网格的重建结果。(a)在  $z=16.4$  mm 处, 使用 SpaRSA 算法重建的截面图, 其中黑色圆圈代表真实光源; (b) SpaRSA 算法重建的立体图; (c), (d) 分别是对应的  $l_1\_ls$  算法重建结果

Fig. 5 Reconstruction results of two methods on refined mesh of the digital mouse atlas model with one sources. (a) Transverse view of the reconstruction at  $z=16.4$  mm by the SpaRSA algorithm, where the black circle represents the real source; (b) isosurface view of the results by the SpaRSA algorithm; (c) and (d) are the corresponding results of the  $l_1\_ls$  algorithm

表 2 单光源初始网格的测量结果

Table 2 Measurement results of initial coarse mesh with one source

Method	Actual position center /mm	Recon. position center /mm	$d_{LE}/\text{mm}$	Recon. density / $\text{mm}^{-1}$	Time /s
SpaRSA	11.6, 6.3, 16.4	11.4, 4.8, 15.8	1.04	0.017	0.037431
$l_1$ - $ls$	11.6, 6.3, 16.4	11.1, 5.2, 16.2	1.04	0.041	0.617696

表 3 单光源细分网格的测量结果

Table 3 Measurement results of refined mesh with one source

Method	Actual position center /mm	Recon. position center /mm	$d_{LE}/\text{mm}$	Recon. density / $\text{mm}^{-1}$	Time /s
SpaRSA	11.6, 6.3, 16.4	11.4, 4.8, 15.8	0.61	0.335	0.077591
$l_1$ - $ls$	11.6, 6.3, 16.4	11.1, 5.2, 16.2	1.02	1.449	0.739946

从重建的速度方面来看, SpaRSA 方法在初始网格和细分网格下的速度分别为 0.037431 s 和 0.077591 s, 而  $l_1$ - $ls$  算法的速度分别为 0.617696 s 和 0.739946 s, 如表 2 和表 3 所示。结果表明, SpaRSA 算法无论是初始网格还是细分网格的情况下, 速度都要比  $l_1$ - $ls$  算法快很多。

### 3.2.2 双光源仿体的重建

对于双光源仿体, 初始网格的重建结果如图 6 和表 4 所示, 细分网格重建结果如图 7 和表 5 所示。同样, 两次重建结果依旧显示 SpaRSA 方法的性能更好。首先, 在自适应网格细分后 SpaRSA 算法成功地分辨出两个光源, 并且使用 SpaRSA 算法的两个重

建光源的位置误差分别为 0.58 mm 和 1.30 mm。而采用  $l_1$ - $ls$  算法的网格细分后重建结果并没有改善, 两个光源的位置误差均是 1.85 mm, 如表 5 所示。其次, 在重建密度上, 虽然 SpaRSA 算法的重建光源中有的重建密度要低于  $l_1$ - $ls$  算法的结果, 但是重建整体效果要好很多。例如, 在细分网格中, 如图 7(c)、(d) 所示, 可以看出  $l_1$ - $ls$  的重建结果并不明显, 这是由于  $l_1$ - $ls$  重建结果中两个光源的重建密度相差太大。对应的  $l_1$ - $ls$  算法的两个光源重建密度分别为  $6.237 \times 10^{-13}$  和 0.034, 其中一个光源的重建密度几乎为零。

表 4 双光源初始网格的测量结果

Table 4 Measurement results of initial coarse mesh with two sources

Method	Target	Actual position center /mm	Recon. position center /mm	$d_{LE}/\text{mm}$	Recon. density / $\text{mm}^{-1}$	Time /s
SpaRSA	T1	11.6, 10.8, 16.4	12.5, 9.7, 17.3	1.60	0.002	0.055136
	T2	11.6, 6.3, 16.4	11.3, 5.3, 16.4	1.04	0.019	
$l_1$ - $ls$	T1	11.6, 10.8, 16.4	12.5, 9.7, 17.3	1.61	$3.133 \times 10^{-15}$	0.413676
	T2	11.6, 6.3, 16.4	11.3, 5.3, 16.4	1.04	0.034	

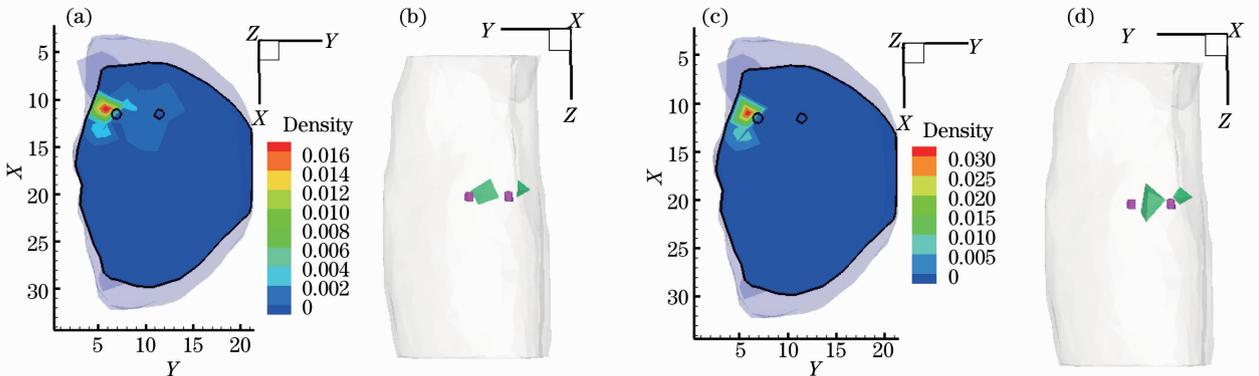


图 6 两种方法对含双光源的初始网格的重建结果。(a) 在  $z=16.4$  mm 处, 使用 SpaRSA 算法重建的截面图, 其中黑色圆圈代表真实光源; (b) SpaRSA 算法重建的立体图; (c), (d) 分别是对应的  $l_1$ - $ls$  算法重建结果

Fig. 6 Reconstruction results of two methods on initial coarse mesh of the digital mouse atlas model with two sources. (a) Transverse view of the reconstruction at  $z=16.4$  mm by the SpaRSA algorithm, where the black circle represents the real source; (b) isosurface view of the results by the SpaRSA algorithm; (c) and (d) are the corresponding results of the  $l_1$ - $ls$  algorithm

表 5 双光源细分网格的测量结果

Table 5 Measurement results of refined mesh with two sources

Method	Target	Actual position center /mm	Recon. position center /mm	$d_{LE}/\text{mm}$	Recon. density / $\text{mm}^{-1}$	Time /s
SpaRSA	T1	11.6, 10.8, 16.4	11.6, 10.2, 16.4	0.58	0.299	0.064852
	T2	11.6, 6.3, 16.4	11.2, 6.4, 16.4	1.30	0.175	
$l_1-ls$	T1	11.6, 10.8, 16.4	12.8, 9.4, 15.6	2.02	$6.237 \times 10^{-13}$	0.499184
	T2	11.6, 6.3, 16.4	11.2, 4.6, 16.0	1.85	0.196	

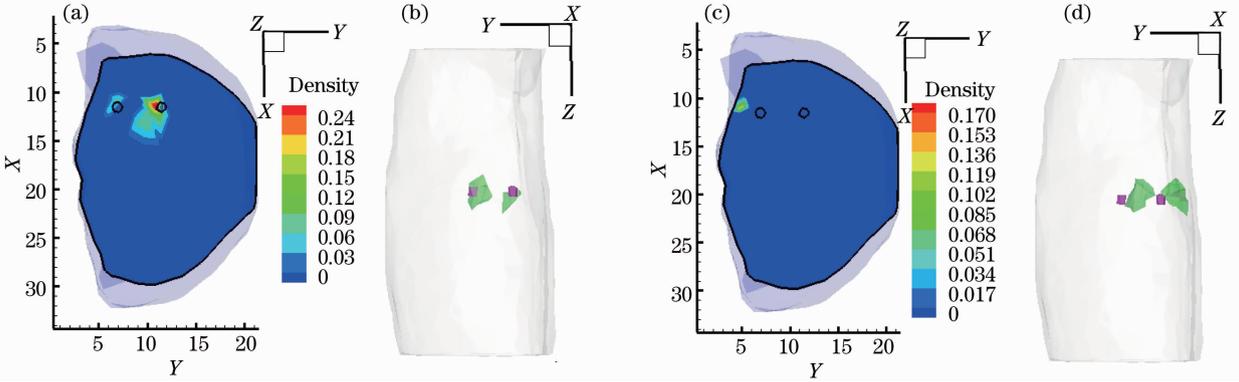


图 7 两种方法对含双光源细分网格的重建结果。(a)在  $z=16.4$  mm 处,使用 SpaRSA 算法重建的截面图,其中黑色圆代表真实光源;(b) SpaRSA 算法重建的立体图;(c),(d)分别是对应的  $l_1-ls$  算法重建结果

Fig. 7 Reconstruction results of two methods on refined mesh of the digital mouse atlas model with two sources. (a) transverse view of the reconstruction at  $z=16.4$  mm by the SpaRSA algorithm, where the black circle represents the real source; (b) isosurface view of the results by the SpaRSA algorithm; (c) and (d) are the corresponding results of the  $l_1-ls$  algorithm

与单光源仿体的重建结果相似,SpaRSA 算法在两种网格下的重建速度都比  $l_1-ls$  算法快。例如,在初始网格中,SpaRSA 算法的速度为 0.055136 s,而  $l_1-ls$  算法得速度为 0.413676 s,为 SpaRSA 算法的 8 倍左右。

### 3.2.3 真实小鼠实验

为了进一步评估 SpaRSA 算法在实际 BLT 系统中的性能,在成年裸鼠体内植入荧光棒并对其做重建实验。

利用 BLT/Micro-CT 双模系统<sup>[18]</sup>获取光学测量数据,之后使用 Micro-CT 对此小鼠进行扫描,采用 GPU 加速的 FDK 算法对小鼠的体数据进行重建<sup>[19]</sup>。从 CT 数据中得到真实光源的中心坐标为 (21 mm,27.4 mm,9.4 mm)。

为了给后续的光源重建提供精确的结构信息,对三维重建后的小鼠数据进行器官分割,得到主要的解剖结构:肌肉、心脏、肺、肝脏和肾脏,如图 8 所示。各组织的光学参数采用文献[20]中的方法确定,如表 6 所示。完成器官分割后,对此小鼠进行了表面数据提取和网格剖分。本实验采用的是含有 12656 个四面体单元和 2696 个节点的真实小鼠模型离散网格。

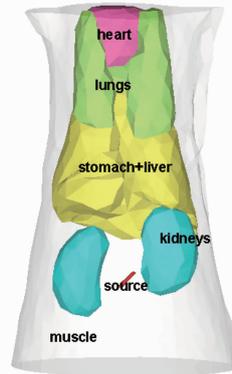


图 8 肝脏中含有一个光源的真实小鼠躯干模型

Fig. 8 Torso model of the real mouse with one source in the liver

表 6 小鼠各个器官的光学参数

Table 6 Optical parameters for the mouse organs

Material	$\mu_a/\text{mm}^{-1}$	$\mu_s/\text{mm}^{-1}$
Muscle	0.01	1.26
Heart	0.14	1.08
Lungs	0.46	2.27
Liver	0.82	0.74
Kidneys	0.15	2.53

初始网格的重建结果如图 9 和表 7 所示,细分网格的重建结果如图 10 和表 8 所示。图中均包含

一个重建立体图以及  $z=9\text{ mm}$  和  $z=10\text{ mm}$  处的重建截面图。其中,初始网格的重建光源位置在  $(20.0\text{ mm}, 26.5\text{ mm}, 8.8\text{ mm})$  处,  $d_{LE}$  为  $1.42\text{ mm}$ ;

细分后的网格重建位置在  $(21.2\text{ mm}, 27.7\text{ mm}, 9.6\text{ mm})$ ,  $d_{LE}$  为  $0.38\text{ mm}$ , 较之前降低。

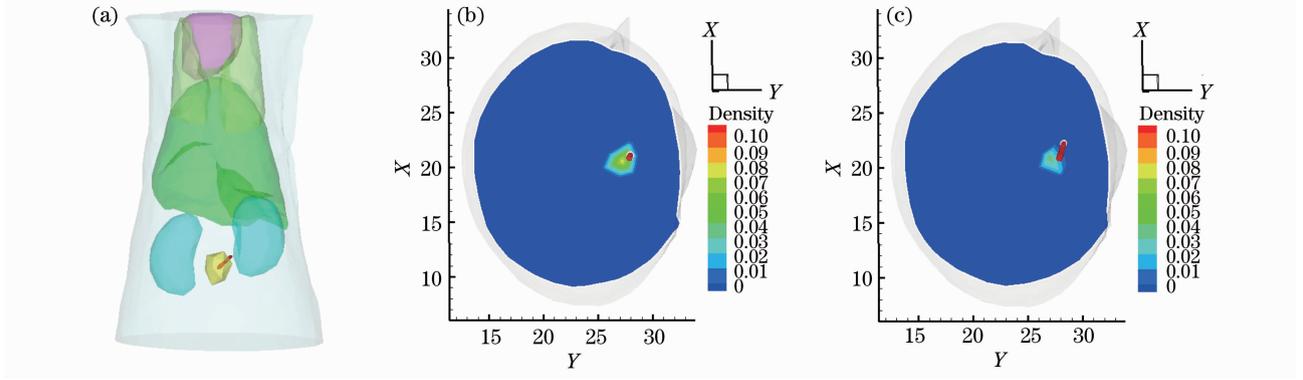


图 9 含单光源的真实小鼠初始网格的重建结果。(a) SpaRSA 算法重建的立体图; (b)和(c)分别是在  $z=9\text{ mm}$  和  $z=10\text{ mm}$  处,使用 SpaRSA 算法重建的截面图,其中红色柱状物代表真实光源

Fig. 9 Reconstruction results of two methods on initial coarse mesh of the real mouse atlas model with two sources. (a) Isosurface view of the results by the SpaRSA algorithm; (b) and (c) are transverse view of the reconstruction at  $z=9\text{ mm}$  and  $z=10\text{ mm}$  respectively by the SpaRSA algorithm, where the red cylindrical object represents the real source

表 7 真实小鼠初始网格的测量结果

Table 7 Quantitative results on initial coarse mesh of the real mouse

Method	Actual position center /mm	Recon. position center /mm	$d_{LE}$ /mm	Recon. density /mm <sup>-1</sup>
SpaRSA	21, 27.4, 9.4	20.0, 26.5, 8.8	1.42	0.081

表 8 真实小鼠细分网格的测量结果

Table 8 Quantitative results on refined mesh of the real mouse

Method	Actual position center /mm	Recon. position center /mm	$d_{LE}$ /mm	Recon. density /mm <sup>-1</sup>
SpaRSA	21, 27.4, 9.4	21.2, 27.7, 9.6	0.38	0.116

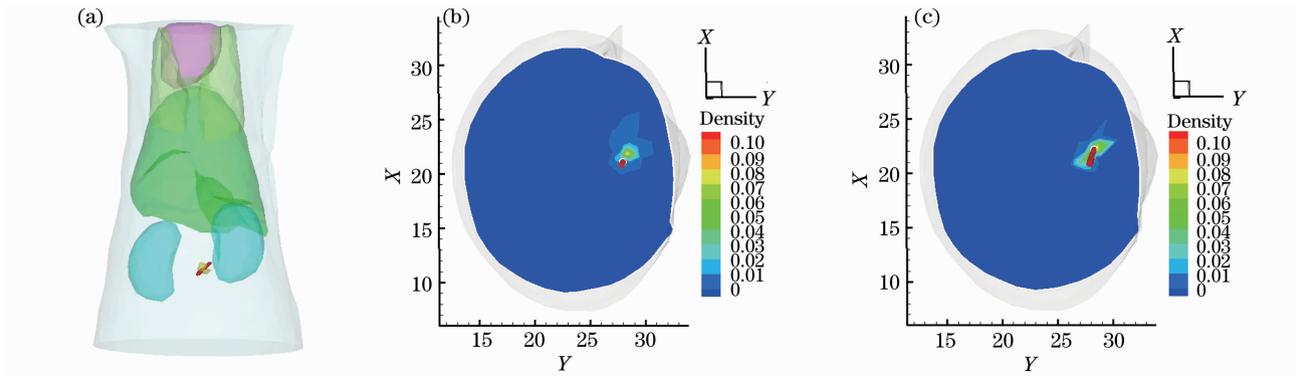


图 10 含有单光源的真实小鼠细分网格的重建结果。(a) SpaRSA 算法重建的立体图; (b)和(c)分别是在  $z=9\text{ mm}$  和  $z=10\text{ mm}$  处,使用 SpaRSA 算法重建的截面图,其中红色柱状物代表真实光源

Fig. 10 Reconstruction results of two methods on refined mesh of the real mouse model demonstrate with two sources. (a) Isosurface view of the results by the SpaRSA algorithm; (b) and (c) are transverse view of the reconstruction at  $z=9\text{ mm}$  and  $z=10\text{ mm}$  respectively by the SpaRSA algorithm, where the red cylindrical object represents the real source

## 4 结 论

生物发光断层成像是光学分子影像的一种典型

技术,此种成像技术灵敏度高、无背景噪声、成像设备成本低。它通过探测由病变区域即发光光源发出

的穿透组织到达生物体表的荧光信息,来实现对光源的重建从而确定病变组织的位置。它的算法理论研究主要可以分为两个部分:建立和求解光在生物组织中传输的数学模型的前向问题,以及根据表面荧光值重建生物体内光源的逆向问题。BLT 的光源重建是一个典型的不适定问题。一般地,采用迭代等方法求解对应的最小二乘最优化问题得到近似解作为重建问题的解。对 BLT 的算法进行研究,主要工作有以下两个方面。

1) 采用  $SP_3$  模型为兼顾了精度和速度的前向模型作为后续重建工作的基础。相比于扩散近似模型,辐射传输方程的高阶近似,也就是简化球谐近似在高吸收的组织中能求得更精确的解。但是,当  $N$  增大,求解速度会降低,并且结果并不是越精确。因此,为了选取最优的前向模型,将  $SP_N$  ( $N=1, 3, 5$ ) 与“金标准”蒙特卡罗模型作比较,以此来评估  $N$  为何值时,  $SP_N$  更精确。

2) 提出并验证了一种基于 SpaRSA 的重建算法,利用表面测量的荧光值密度来重建小鼠内部光源的三维分布情况。与其他逆问题类似,BLT 存在不适定性,正则化方法是克服逆问题不适定性的一个主要手段,虽然经典的 Tikhonov 方法已被广泛地应用到 BLT 中,但是若正则化参数选取不当,对重建结果影响巨大。基于传统  $l_1$  范数的求解思想,将 BLT 的重建问题看做  $l_1$ - $l_2$  基追踪去噪问题,再采用 SpaRSA 方法进行重建。

综上所述,研究了正则化技术在 BLT 中的应用,提出了基于 SpaRSA 算法的 BLT 重建方法,并通过仿真实验和活体实验验证了算法的实用性。针对这种不适定问题,寻找更有效的重建算法或者优化现有的重建算法,提高重建的准确性和稳定性依然是目前研究所面临的关键问题。并且,如何获取更多的光源先验信息也是 BLT 光源重建的主要研究方向。

另外,建立和求解光传输模型的前向问题是进行后向重建的基础。目前的重建主要是基于扩散近似来求解的,这个模型计算简便,但是只适用于高散射组织,而对于高吸收组织便不准确。数学模型的建立更准确,求解更快速、更准确也将大大提高 BLT 技术的准确性和稳定性。

## 参 考 文 献

1 WCong, G Wang, D Kumar, *et al.*. Practical reconstruction method for bioluminescence tomography [J]. *Opt Express*, 2005, 13(18): 6756-6771.  
2 Margallo-Balbas, P J French. Shape based Monte Carlo code for

light transport in complex heterogeneous tissues [J]. *Opt Express*, 2007, 15(21): 14086-14098.  
3 G Wang, Y Li, M Jiang. Uniqueness theorems in bioluminescence tomography [J]. *Medical Physics*, 2004, 31(8): 2289-2299.  
4 X Gu, Q Zhang, L Larcom, *et al.*. Three-dimensional bioluminescence tomography with model-based reconstruction [J]. *Opti Express*, 2004, 12(17): 3996-4000.  
5 A D Klose, E W Larsen. Light transport in biological tissue based on the simplified spherical harmonics equations [J]. *Comput Phys*, 2006, 220(1): 441-470.  
6 J Tian, K Liu, Y Lu, *et al.*. Evaluation of the simplified spherical harmonics approximation in bioluminescence tomography through heterogeneous mouse models [J]. *Opt Express*, 2010, 18(20): 20988-21002.  
7 Y Lu, H B Machado, Q Bao, *et al.*. *In vivo* mouse bioluminescence tomography with radionuclide based imaging validation [J]. *Mol Imag Biol*, 2010, 13(1): 53-58.  
8 D Marco. Multigrid for image deblurring with Tikhonov regularization [J]. *Numer Linear Algebra Appl*, 2005, 12(8): 715-729.  
9 X He, G Geng, Z Zhang, *et al.*. Bioluminescence tomography with structural and sparse a priori information [C]. *IEEE*, 2011, 1: 170-174.  
10 Stephen J Wright, Robert D Nowak. Sparse reconstruction by separable approximation [J]. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 2009, 57(7): 2479-2491.  
11 Wu Linhui, Zhao Huijuan, Yi Xi, *et al.*. Pilot investigation into shape-based diffuse optical tomography methodology with spherical harmonics parameterization [J]. *Acta Optica Sinica*, 2013, 33(6): 0617002.  
武林会, 赵会娟, 易 茜, 等. 基于球谐函数参数化描述的形状扩散光学层析成像方法[J]. *光学学报*, 2013, 33(6): 0617002.  
12 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谐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.  
13 S Chen, D Donoho, M Saunders, *et al.*. Atomic decomposition by basis pursuit [J]. *SIAM J Sci Comput*, 1998, 20(1): 33-61.  
14 X He, Y Hou, D Chen, *et al.*. Sparse regularization-based reconstruction for bioluminescence tomography using a multilevel adaptive finite element method [J]. *Journal of Biomedical Imaging*, 2011, 2011: 4.  
15 H Li, J Tian, F Zhu, *et al.*. A mouse optical simulation environment (MOSE) to investigate bioluminescent phenomena in the living mouse with the Monte Carlo method [J]. *Acad Radiol*, 2004, 11(9): 1029-1038.  
16 Janusz Mroczka, Damian Szczuczynski. Simulation research on improved regularized solution of the inverse problem in spectral extinction measurements [J]. *Appl Opt*, 2012, 51(11): 1715-1723.  
17 Juan Antonio Quiroga, Julio Cesar Estrada, Manuel Servin, *et al.*. Regularized least squares phase sampling interferometry [J]. *Opt Express*, 2011, 19(6): 5002-5013.  
18 Junting Liu, Yabin Wang, Xiaochao Qu, *et al.*. *In vivo* quantitative bioluminescence tomography using heterogeneous and homogeneous mouse models [J]. *Opt Express*, 2010, 18(12): 13102-13113.  
19 G Yan, J Tian, S Zhu, *et al.*. Fast cone-beam CT image reconstruction using GPU hardware [J]. *Journal of X-Ray Science Technology*, 2008, 16(4): 225-234.  
20 G Alexandrakis, F R Rannou, A F Chatziioannou, *et al.*. Tomographic bioluminescence imaging by use of a combined optical-PET (OPET) system; a computer simulation feasibility study [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2005, 50(17): 4225-4241.