

结合迭代收缩可行域的单视图多光谱 生物发光断层成像

余景景 王海玉 李启越

陕西师范大学物理学与信息技术学院, 陕西 西安 710119

摘要 生物发光断层成像(BLT)是在已知生物组织的光学参数和生物体体表的光强分布的条件下,重建荧光光源在生物体内的分布。由于近红外光在生物组织中传输过程复杂,并且测量信息有限,BLT的光源重建问题充满挑战。为了在较少的测量下获得稳定的重建,提出了基于单视图测量的多光谱 BLT 重建方法,为了克服逆问题的不稳定性,算法设计中结合迭代收缩可行区域策略及光源稀疏性特征。为系统评估所提出方法的光源定位能力和邻近光源的分辨能力,在匀质仿体上针对 3~9 mm 范围内 3 种尺寸的光源,设计了 4 种深度上的单光源实验和 3 种间距下的双光源实验。仿真实验表明,所提出方法基于单视图测量数据,在各种光源设置下,均可以稳定准确地重建单光源目标和辨识双光源目标。

关键词 成像系统; 多光谱生物发光断层成像; 稀疏重建; 迭代算法; 逆问题

中图分类号 TP319; Q632 **文献标识码** A

doi: 10.3788/AOS201636.1211001

Single-View Based Multispectral Bioluminescence Tomography with Iteratively Shrinking Permissible Region

Yu Jingjing Wang Haiyu Li Qiyue

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

Abstract Bioluminescence tomography (BLT) aims to reconstruct the internal bioluminescent source distribution with known optical properties and the measurements of light intensity on the surface of biological tissues. Due to the complexity of near-infrared photons transportation in biological tissues and the limited boundary measurements, the source reconstruction of BLT is a challenging problem. To obtain stable reconstruction with a small amount of measurements, we present a single-view based reconstruction method for multispectral BLT. In this method, we combine an iteratively shrinking permissible region strategy with sparsity-inducing regularization technique to deal with the high ill-posedness of BLT inverse problem. Simulations based on homogeneous numerical phantom are designed to systematically assess the performance of the proposed method in terms of localization accuracy and the ability to resolve two neighboring targets. We investigate single spherical sources with 3 sizes at 4 different depths, and double sources with 3 source separation distances varying from 3 to 9 mm. Simulation results show that based on single view measurement the proposed reconstruction method can yield stable reconstruction with an average 0.5 mm accuracy in single source cases and resolve two neighboring sources with 3 mm separation distance.

Key words imaging systems; multispectral bioluminescence tomography; sparse reconstruction; iterative algorithm; inverse problem

OCIS codes 110.4234; 110.3010; 170.3010; 100.3190

收稿日期: 2016-05-27; 收到修改稿日期: 2016-08-19

基金项目: 国家自然科学基金(61401264)、陕西省自然科学基金(2015JM6322)、中央高校基本科研业务费专项资金(GK201603025)

作者简介: 余景景(1977—),女,博士,副教授,主要从事智能信息处理、光学分子影像方面的研究。

E-mail: yujj@snnu.edu.cn

1 引 言

生物发光断层成像(BLT)是一种新兴的光学分子成像模态,具有灵敏度高、设备相对简单、成本较低、成像结果直观、无电离辐射等诸多优点,在蛋白质分析及肿瘤学研究等预临床应用中有广阔的应用前景^[1-2]。BLT的核心任务是根据生物体表面的光强测量值及生物组织的光学参数信息,重建生物体内部光源的三维分布。但由于近红外光在生物组织中传输要历经复杂的散射、吸收和折射等过程,仅从生物体表面所获取的有限测量信息去估计生物体内部荧光光源的分布是一个极具挑战的不适定难题^[3-4]。

为了克服 BLT 重建问题的不适定性,获得稳定的重建结果,需要融合尽可能多的先验信息^[3]。目前,在重建中被广泛采用的有效措施包括生物组织的结构及光学参数^[5-7]、光源可行区域、光谱特性^[8-11]、光源分布的稀疏特性等^[10,12-15]。其中,结合光源可行区域先验可以缩小解的范围,降低问题规模,但直接指定可行域的方法需要人工干预^[3],Naser 等提出了最优可行区域选取和可行区域收缩的方法,可以实现可行区域的自动设置,提高了重建的准确性^[7]。而多光谱 BLT 则是利用了生物组织对不同波长的近红外光具有不同的光谱吸收特性,可有效降低重建问题的不适定性^[8-11]。近年来,受压缩感知理论的启发,光源的稀疏性也被深入挖掘,Lu 等最先在 BLT 重建中结合光源的稀疏先验^[12]之后,研究者们相继提出了稀疏重建算法^[13-15]。和传统的 L_2 范数的正则化方法相比,基于 L_1 范数的稀疏正则化方法,通过较少的边界测量可得到更准确的重建结果,而且重建图像中伪影更少。此外,基于贪婪策略的稀疏重构算法也在单光源 BLT 重建中表现出色^[16]。最近,各种非凸 L_p ($0 < p < 1$) 正则化方法也被引入 BLT 中,以进一步改善重建结果^[17-18]。但目前多数基于正则化思想的重建算法都面临参数敏感及难以选择的问题。

本文为进一步提高 BLT 重建的准确性和稳定性,减少算法对测量数据量的要求,提出了一种结合迭代收缩可行域(ISPR)的多光谱生物发光断层成像方法,该方法采用多光谱测量数据,基于不完全变量截断的共轭梯度算法(IVTCG)^[14],构造了一个多级稀疏重建框架,在有限的单视图测量数据下实现准确的三维光源重建。为了评估所提出的重建方法,在仿真实验中,考虑了光源尺寸,光源深度以及双光源的间距等因素,设计了48组不同的仿真实验,对算法的定位精度、稳定度和光源分辨能力等方面进行了系统评估。

2 方 法

辐射传输方程的扩散近似(DA)模型^[20],可以准确地描述高散射低吸收介质中近红外光子的传输过程。在连续波模式下,采用 Robin 边界条件的扩散近似模型可以描述为^[2]

$$\begin{cases} -\nabla \cdot D(r) \nabla \Phi(r) + \mu_a(r) \Phi(r) = S(r), r \in \Omega \\ \Phi(\xi) + 2AnD(\xi) = 0, \xi \in \partial\Omega \end{cases}, \quad (1)$$

这里 $\Phi(r)$ 是在区域 Ω 中点 r 位置处的光子能量流率, $D(r) = 1/[3(\mu_a + \mu'_s)]$ 是扩散系数, μ_a 和 μ'_s 分别为吸收系数和约化散射系数。 ξ 代表体表边界处的点, A 取决于生物组织和空气的折射率匹配程度。 n 是指向边界 $\partial\Omega$ 外侧的单位法向量。

(1)式可以进一步表示成 Green 函数形式。Green 函数映射目标边界的能量流和生物体内部的光源分布。采用多光谱测量时,对应波长 λ_k 的边界测量值 $\varphi(\lambda_k)$ 在三维有限元网格中可以描述为

$$\begin{bmatrix} \varphi(\lambda_1) \\ \vdots \\ \varphi(\lambda_k) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \eta(\lambda_1)G(\lambda_1) \\ \vdots \\ \eta(\lambda_k)G(\lambda_k) \end{bmatrix} [s] \text{ or } \boldsymbol{\varphi} = \tilde{\mathbf{G}}\mathbf{s}, \quad (2)$$

式中 $G(\lambda_k)$ 是波长 λ_k 的函数, $\eta(\lambda_k)$ 是不同波长的相关频谱的权重, $\tilde{\mathbf{G}}$ 是不同波长 Green 函数的加权值。

为了避免重建被较长波长的测量值主导,采用文献[6]中的方法,对各波长的测量值进行规范化处理,即对于每个波长的测量数据,用该波长下的最大测量值进行归一化,相应地,为保持(2)式成立,也对 Green 函数进行相应处理。

(2)式中可通过最小化计算值和实际测量值的偏差,来获得最优的光源分布 \mathbf{s} 。采用 L_1 范数的最小化

形式进行 BLT 重建,以获得稀疏分布的解为

$$\min_s \frac{1}{2} \|\bar{\mathbf{G}}\mathbf{s} - \bar{\boldsymbol{\varphi}}\|_2^2 + \tau \|\mathbf{s}\|_1, \quad (3)$$

式中 $\bar{\mathbf{G}}$ 是规范化处理后的 Green 函数矩阵, $\bar{\boldsymbol{\varphi}}$ 是实际的边界测量值, $\bar{\mathbf{G}}\mathbf{s}$ 是估计的测量值; $\|\mathbf{s}\|_1 = \sum_i |s_i|$ 是 \mathbf{s} 的 L_1 范数, $\tau \in (0, 1)$ 是正则化参数, 来控制数据拟合部分 $\|\bar{\mathbf{G}}\mathbf{s} - \bar{\boldsymbol{\varphi}}\|_2^2$ 和 L_1 范数正则项 $\|\mathbf{s}\|_1$ 的权重。

为了求解(3)式中的 L_1 范数最小化问题, 采用文献[14]中提出的 IVTCG 算法, 同时为了提高算法的稳定性并减少对正则化参数选择的敏感性, 我们将基于 IVTCG 的重建结合在一个可行区域迭代收缩的多级重建框架中, 不仅避免了人为指定可行区域, 也提高了算法的性能, 具体步骤如下:

1) 对每个波长计算 Green 函数 $\mathbf{G}(\lambda_k)$;

2) 规范化测量值 $\bar{\boldsymbol{\varphi}}(\lambda_k) = \boldsymbol{\varphi}(\lambda_k) / \max[\boldsymbol{\varphi}(\lambda_k)]$, 并计算对应的 Green 函数 $\bar{\mathbf{G}}(\lambda_k) = \tilde{\mathbf{G}}(\lambda_k) / \max[\boldsymbol{\varphi}(\lambda_k)]$;

3) 设置初始的可行域 P_R 是整个区域(表面节点除外), 统计初始可行域内节点个数 N_1 , 设置总的可行区域收缩次数 N_{it} (在下面的仿真实验中 N_{it} 统一取 20), 计算区域缩减系数 $\beta = N_1^{1/(N_{it}-1)}$, 并设置初始迭代次数 $i=1$;

4) 用 IVTCG 算法在可行域 P_R 下重建, 获得第 i 次迭代的光源分布 $\mathbf{s}^{(i)}$ 的一个估计值;

5) 计算目标函数 $f_i = \sum_k \|\bar{\mathbf{G}}(\lambda_k)\mathbf{s}^{(i)} - \bar{\boldsymbol{\varphi}}(\lambda_k)\|_1$;

6) 根据解 $\mathbf{s}^{(i)}$ 收缩光源可行域形成一个新的区域 P_R , 包含光源强度较高的 $\lceil N_i / \beta \rceil$ 个节点, 其中 N_i 为当前可行域内的节点个数, $\lceil \cdot \rceil$ 为向上取整运算符;

7) 当迭代次数 $i < N_{it}$ 时, $i = i + 1$, 重复步骤 4)~6), 否则, 输出使得目标函数 f_i 最小的一组解。

3 仿真实验设置

为了系统地评估所提出方法的光源定位能力和邻近光源的分辨能力, 在匀质仿体上针对不同尺寸的光源, 设计了不同深度上的单光源实验和不同间距下的双光源实验。单光源仿真实验是为了探究光源尺寸及光源所在深度对光源重建算法的定位精度和稳定性的影响。而双光源仿真实验主要为了探究 IVTCG+ISPR 算法的多光源辨识能力。同时, 为了说明 ISPR 的必要性和有效性, 仿真中对比了不结合迭代收缩可行区域策略而仅采用稀疏重构算法得到的结果, 即对比的重建算法为 IVTCG+ISPR 和 IVTCG 两种。

仿真模型采用的是一个半径 18 mm, 高 24 mm 的匀质圆柱形仿体, 光学参数见表 1。仿真中测试了 3 种尺寸的球状光源, 半径分别为 0.5, 1.5, 3 mm。考虑光在组织内传输, 在单光源实验中, 对半径为 0.5 mm 和 1.5 mm 光源, 测试深度为 3, 6, 9, 12 mm, 而对半径为 3 mm 光源测试深度为 4, 6, 9, 12 mm, 因此共有 12 组单光源实验。在双光源实验中, 对每种尺寸的光源, 在每个测试深度上再考虑 3 种间隔距离: 3, 6, 9 mm, 因此共有 36 组双光源实验。

在仿真实验中, 当给定光源设置后, 通过有限元方法求解前向模型可计算整个仿体表面的测量值, 但为模拟单视图测量, 只均匀选取仿体底面的测量值作为单视图的测量数据。根据具体光源设置的不同, 前向计算所用的有限元网格稍有不同, 因此共有 48 种不同的前向网格, 前向四面体网格大致包含 10000 个节点和 55000 个四面体单元。

为了模拟真实实验中不可避免的测量噪声, 在计算得到的仿真测量中均添加了 3% 的高斯白噪声, 再用所提出的重建算法进行求解。考虑到噪声的随机性, 对每种光源设置, 每种重建算法分别独立运行 5 次。为了量化评估重建结果, 定义了定位误差 (LE) 以比较重建算法的定位准确性。LE 计算的是重建的质心 (CoM) 和实际光源质心的欧氏距离。

为便于比较和分析, 对 48 组仿真数据均采用相同的重建网格和正则化参数, 分别用两种算法进行重建。具体地, 重建网格包含 9731 个节点和 52834 个四面体单元, 重建算法的正则化参数 $\tau = 1 \times 10^{-7}$ 。

表 1 仿真的光学参数^[23]
Table 1 Optical properties for simulation^[23]

Wavelength λ /nm	μ_a /mm ⁻¹	μ_s' /mm ⁻¹
590	0.1283	1.35
610	0.0396	1.29
630	0.0214	1.24
650	0.0156	1.19

4 仿真实验结果

4.1 单光源仿真实验结果

图 1 给出了单光源实验中,对于 3 种不同尺寸的光源,IVTCG+ISPR 和 IVTCG 两种重建算法的定位误差随光源深度的变化情况。需要说明的是,LE 是对 5 次独立运行取平均的定位误差。

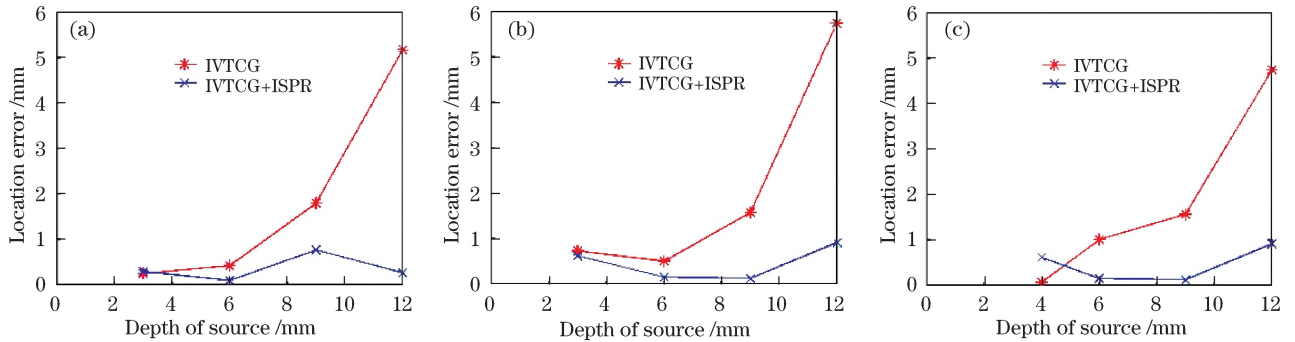
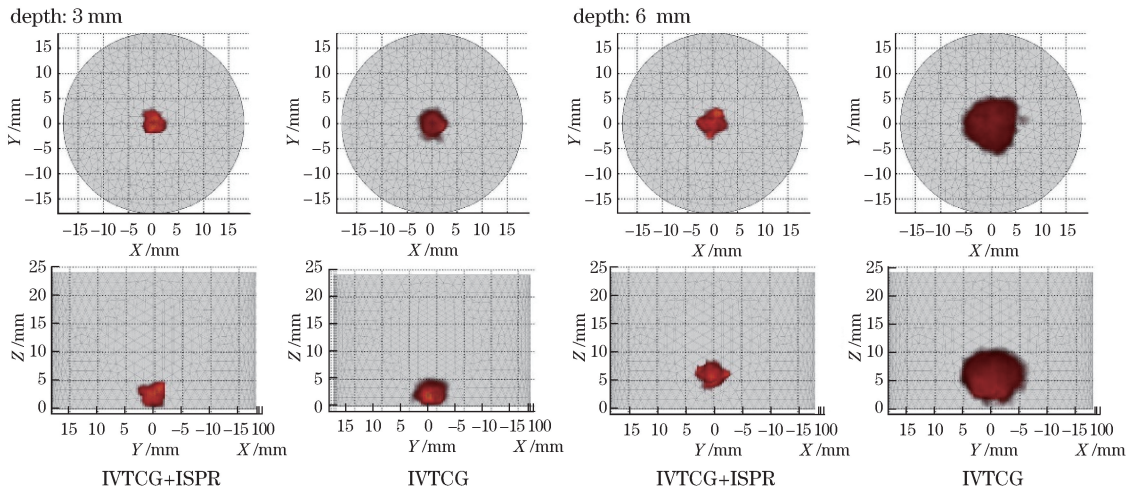


图 1 不同尺寸的单光源在不同深度下的定位误差。(a) 半径为 0.5 mm;(b) 半径为 1.5 mm;(c) 半径为 3 mm

Fig. 1 Location error for single source with different sizes at different depths.

(a) Radius of 0.5 mm; (b) radius of 1.5 mm; (c) radius of 3 mm

从图 1 可以看出,在光源深度较浅的情况下,IVTCG+ISPR 方法和 IVTCG 方法 BLT 重建结果相近,随着深度的增加,IVTCG 算法的光源位置定位精度显著降低,而本文采用方法对光源位置的定位精度基本可以控制在 1 mm 以内,平均定位精度为 0.44 mm。图 2 分别展示了两种对比算法对半径 1.5 mm 的光源在不同深度下的 3D 重建结果的 XY 截面图和 YZ 剖面图。对于半径为 0.5 mm 和 3 mm 的单光源,重建结果类似,版面有限,不再展示。从图 2 可以看出,在 3, 6, 9 mm 深度下,IVTCG+ISPR 重建算法不仅准确地重建了中心位置,而且保持了球状的空间分布,重建光源的尺寸也与真实光源接近。但随着深度的增加,在 12 mm 处,尽管中心位置偏差较小,但重建光源的空间分布和尺寸都出现了偏差。



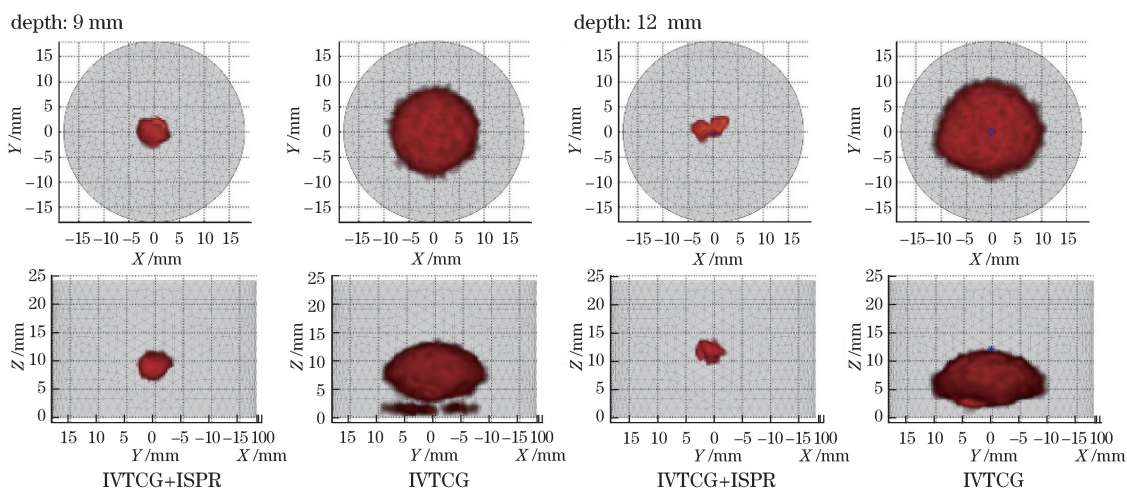


图 2 半径为 1.5 mm 的单光源在不同深度的重建结果

Fig. 2 Reconstruction results of single source with 1.5 mm radius at different depths

4.2 双光源仿真实验结果

图 3 给出了 3 种不同尺寸的 2 个邻近光源, 在不同深度和不同间隔距离的情况下, IVTCG+ISPR 和 IVTCG 两种方法的重建结果统计。LE 是对 5 次独立运行取平均的定位误差。从图 3 可以看出, 对于不同尺寸的光源, 不同的深度以及不同的光源间隔距离, IVTCG+ISPR 算法表现都非常稳定, 对光源位置的定位精度基本可以控制在 1 mm 左右, 光源半径 0.5 mm 时平均定位精度 0.63 mm, 光源半径 1.5 mm 时

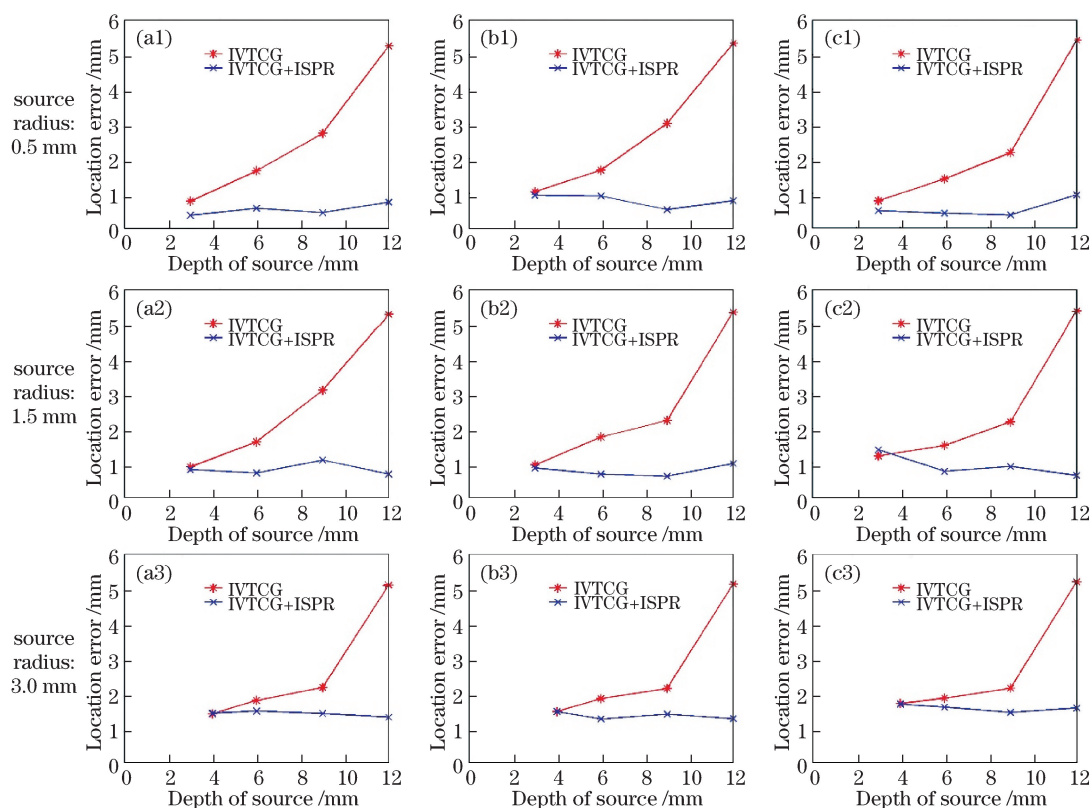


图 3 不同光源半径的双光源在不同深度和不同间隔下的重建定位误差。

(a1)(a2)(a3)间距 3 mm; (b1)(b2)(b3)间距 6 mm; (c1)(c2)(c3)间距 9 mm

Fig. 3 Location error for double sources with different radii at different depths and separation distances.

(a1)(a2)(a3) Separation distance of 3 mm; (b1)(b2)(b3) separation distance of 6 mm;

(c1)(c2)(c3) separation distance of 9 mm

平均定位精度 0.85 mm,光源半径 3.0 mm 时平均定位精度 1.44 mm。为了展示 3D 重建结果,选取了半径 1.5 mm 的双光源间隔距离为 3 mm 和 9 mm 时的对比重建结果作为代表,分别展示在图 4 和图 5 中。光源半径为 0.5 mm 和 3 mm 时,重建结果有相同的趋势。从图 4 可以看出,重建在 12 mm 深度下和两个 3 mm 间距的邻近光源最为困难,在给定的算法参数下,重建结果不能很好地拟合光源的形状,除这种情况以外,两种算法都展示了较为准确的定位和多光源分辨能力。总的来说,光源深度越深,重建的偏差越大。

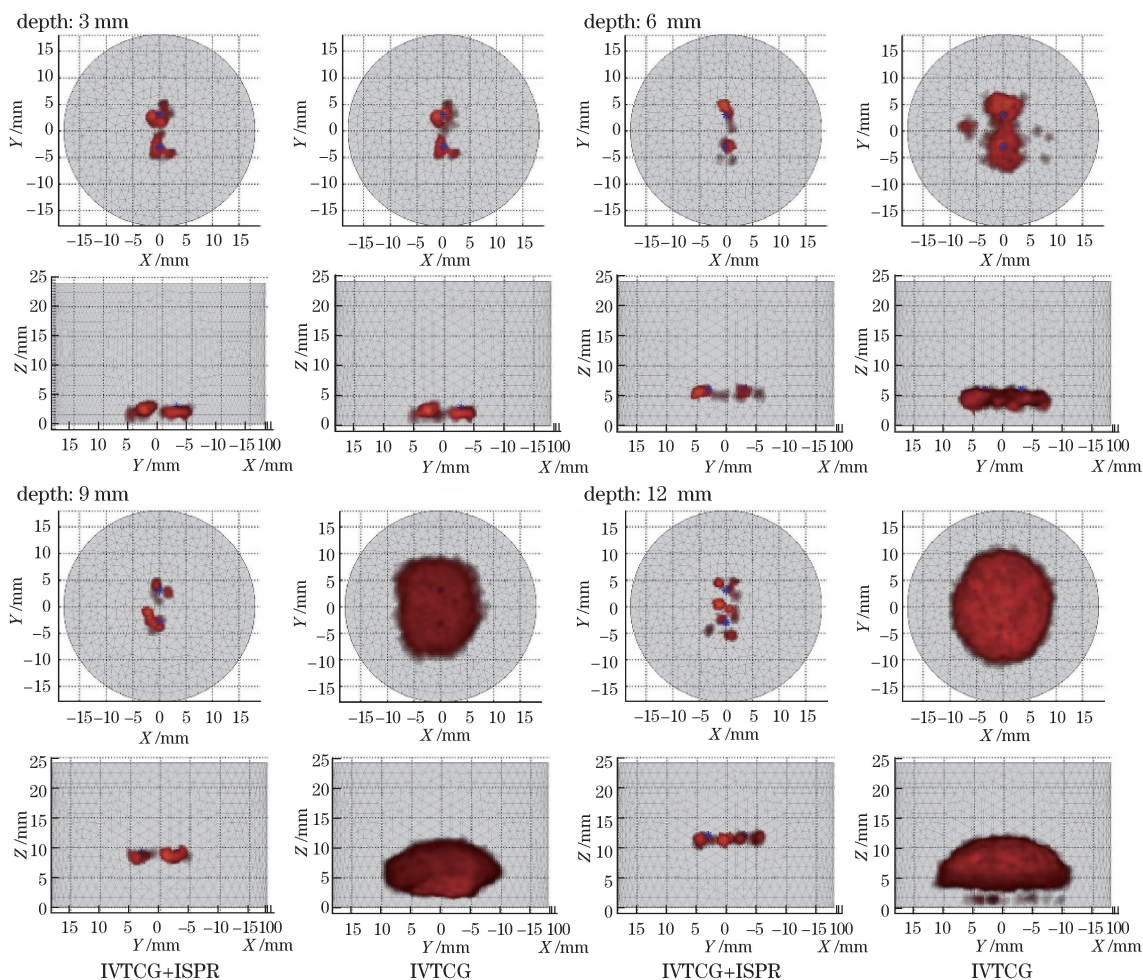


图 4 半径为 1.5 mm 的双光源边缘间隔 3 mm 时在不同深度的重建结果

Fig. 4 Reconstruction results of double sources (1.5 mm radius) with separation distance of 3 mm at different depths

5 结 论

为进一步提高 BLT 重建质量和算法稳定性,结合稀疏正则化和迭代收缩的可行区域策略,提出了一种基于单视图测量的多光谱 BLT 稀疏重建方法。48 组仿真实验的对比结果表明,IVTCG+ISPR 算法都获得了优于单纯 IVTCG 的重建结果。值得注意的是,所有仿真实验中统一采用了相同的正则化参数和相同的网格,因此,并不能保证所有的测试中,所得到的重建结果是最优的。这样的参数设置下的实验结果也进一步表明了算法的稳定性,即使采用相同的参数,也可以在不同的实验设置下得到令人满意的重建结果。从仿真实验结果可以看出,该算法不仅可以准确重建不同深度不同尺寸的单光源,也可以在大多数情况下准确辨识不同深度上的双光源。特殊的情况是在深度为 12 mm 时,IVTCG+ISPR 算法未能在这组网格和重建参数下获得最优的重建。这说明,结合迭代收缩的可行区域策略,可以改善单纯 IVTCG 算法的重建性能,并且极大地降低算法对重建网格以及重建算法参数的敏感性。但双光源仿真实验结果也表明,当深度增加后,

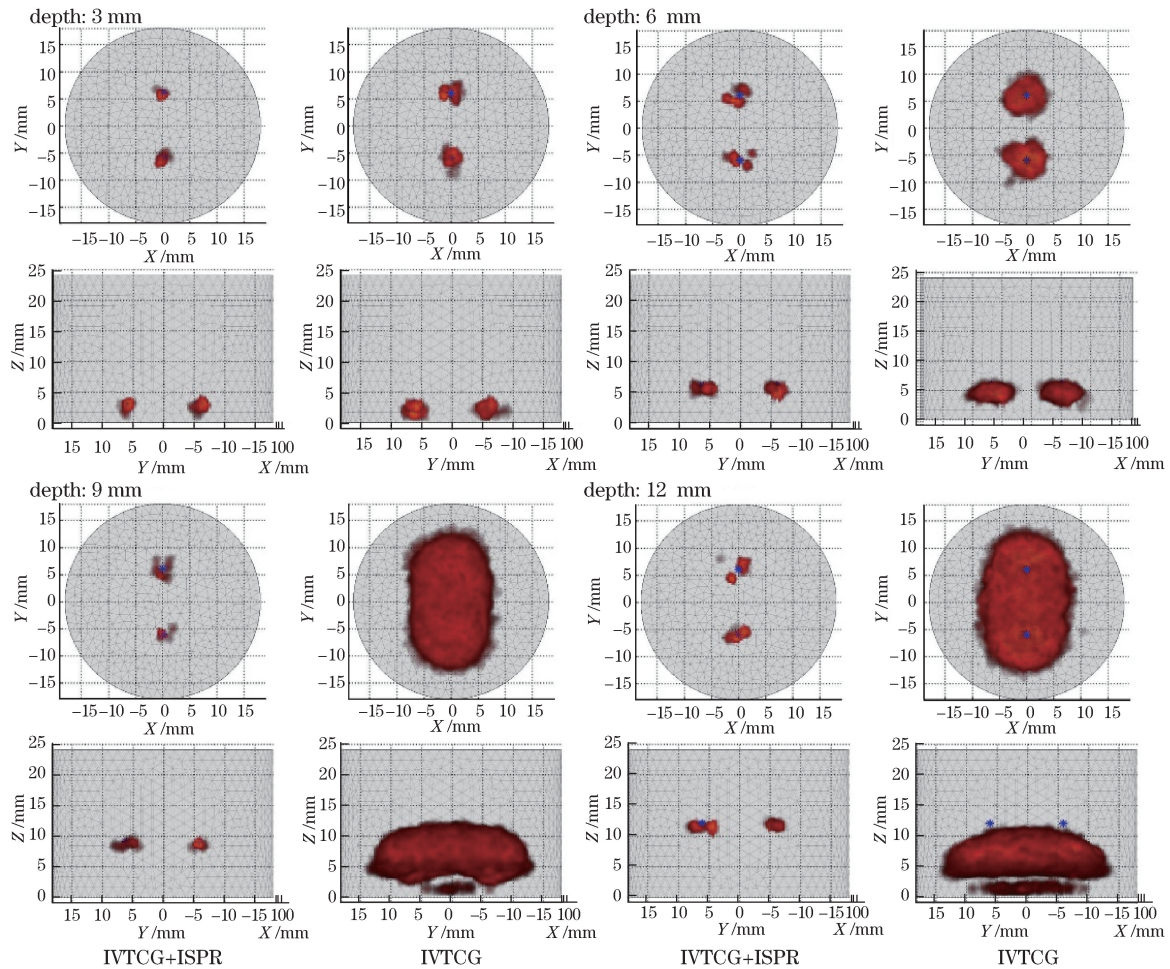


图 5 半径为 1.5 mm 的双光源边缘间隔 9 mm 时在不同深度的重建结果

Fig. 5 Reconstruction results of double sources (1.5 mm radius) with separation distance of 9 mm at different depths
重建光源的形状和尺寸都和真实光源差距增大。因此,如何进一步提高算法对光源形状的拟合能力,是我们下一步的研究重点。

参 考 文 献

- 1 Qin C H, Feng J C, Zhu S P, *et al.* Recent advances in bioluminescence tomography: Methodology and system as well as application[J]. *Laser & Photonics Reviews*, 2014, 8(1): 94-114.
- 2 Yu J J, Zhang B, Iordachita I I, *et al.* Systematic study of target localization for bioluminescence tomography guided radiation therapy[J]. *Medical Physics*, 2016, 43(5): 2619-2629.
- 3 Cong W X, Wang G, Durairaj K, *et al.* Practical reconstruction method for bioluminescence tomography[J]. *Optics Express*, 2005, 13(8): 6756-6771.
- 4 Han W M, Cong W X, Wang G. Mathematical theory and numerical analysis of bioluminescence tomography[J]. *Inverse Problems*, 2006, 22(5): 1659-1675.
- 5 Naser M A, Patterson M S. Algorithms for bioluminescence tomography incorporating anatomical information and reconstruction of tissue optical properties[J]. *Biomedical Optics Express*, 2010, 1(2): 512-526.
- 6 Naser M A, Patterson M S. Bioluminescence tomography using eigenvectors expansion and iterative solution for the optimized permissible source region[J]. *Biomedical Optics Express*, 2011, 2(11): 3179-3193.
- 7 Ren S H, Hu H H, Li G, *et al.* Multi-atlas registration and adaptive hexahedral voxel discretization for fast bioluminescence tomography[J]. *Biomedical Optics Express*, 2016, 7(4): 1549-1560.
- 8 Dehghani H, Davis S C, Jiang S D, *et al.* Spectrally resolved bioluminescence optical tomography[J]. *Optics Letters*, 2006, 31(3): 365-367.
- 9 Feng J C, Jia K B, Qin C H, *et al.* Sparse Bayesian reconstruction method for multispectral bioluminescence tomography

- [J]. Chinese Optics Letters, 2010, 8(10): 1010-1014.
- 10 Taylor S L, Mason S K, Grinton S L, *et al.* Accounting for filter bandwidth improves the quantitative accuracy of bioluminescence tomography[J]. Journal of Biomedical Optics, 2015, 20(9): 096001.
 - 11 Lu Y, Zhang X, Douraghy A, *et al.* Source reconstruction for spectrally-resolved bioluminescence tomography with sparse *A priori* information[J]. Optics Express, 2009, 17(10): 8062-8080.
 - 12 Jin Chen, Guo Hongbo, Hou Yuqing, *et al.* Bioluminescence tomography reconstruction based on simplified spherical harmonics approximation model and sparse reconstruction by separable approximation [J]. Acta Optica Sinica, 2014, 34(6): 0617001.
金 晨, 郭红波, 侯榆青, 等. 基于变量分离近似稀疏重构和简化球谐近似的生物发光断层成像[J]. 光学学报, 2014, 34(6): 0617001.
 - 13 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.
 - 14 Liu K, Tian J, Qin C, *et al.* Tomographic bioluminescence imaging reconstruction via a dynamically sparse regularized global method in mouse models[J]. Journal of Biomedical Physics, 2011, 16(4): 046016.
 - 15 Liu Hejuan, Hou Yuqing, He Xiaowei, *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.
 - 16 Yu J J, Liu F, Wu J, *et al.* Fast source reconstruction for bioluminescence tomography based on sparse regularization[J]. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2010, 57(10): 2583-2586.
 - 17 Hu Y F, Liu J, Leng C C, *et al.* L_p regularization for bioluminescence tomography based on the split Bregman method [J]. Molecular Imaging and Biology, 2016, 18(6): 830-837.
 - 18 Chen X L, Yang D F, Zhang Q T, *et al.* $L_{1/2}$ regularization based numerical method for effective reconstruction of bioluminescence tomography[J]. Journal of Applied Physics, 2014, 115(18): 184702.
 - 19 Wang Xichang. Steady-state diffusion equation of light in semi-infinite multilayer rectangular biological tissues[J]. Acta Optica Sinica, 2016, 36(3): 0317003.
王喜昌. 光在半无限厚多层矩形生物组织中的稳态漫射方程[J]. 光学学报, 2016(3): 0317003.
 - 20 Alexandrakis G, Rannou F R, Chatziioannou A F. 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.