

基于稀疏贝叶斯学习的单视图增强型切伦科夫 发光断层成像

侯榆青, 薛花, 曹欣, 张海波, 曲璇, 贺小伟*

西北大学信息科学与技术学院, 陕西 西安 710127

摘要 为了增强切伦科夫荧光的强度, 促进切伦科夫发光成像(CLI)技术的临床转化, 在前期研究中提出了一种基于辐射发光颗粒(RLMPs)的增强型切伦科夫发光成像(ECLI)技术, 并取得了显著的增强效果; 为了将 ECLI 技术扩展到三维成像领域, 提出一种新型单视图增强型切伦科夫发光断层成像(ECLT)重建方法; 该方法仅使用一个角度的测量数据, 采用结合可行区域迭代收缩策略的稀疏贝叶斯学习(SBL)重建算法求解逆问题; 设计了非匀质圆柱仿真和物理仿体实验, 以验证该方法的准确性和稳定性。结果表明, 所提方法可以提高光源目标重建的精度和速率, 具有良好的稳定性, 能够有效缓解逆问题的不适定性。

关键词 成像系统; 增强型切伦科夫发光断层成像; 稀疏贝叶斯学习算法; 单视图重建; 切伦科夫发光成像

中图分类号 TP391; Q632 **文献标识码** A

doi: 10.3788/AOS201737.1217001

Single-View Enhanced Cerenkov Luminescence Tomography Based on Sparse Bayesian Learning

Hou Yuqing, Xue Hua, Cao Xin, Zhang Haibo, Qu Xuan, He Xiaowei

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

Abstract To enhance intensity of Cerenkov fluorescence and promote clinical transformation of Cerenkov luminescence imaging (CLI) technology, we propose an enhanced Cerenkov luminescence imaging (ECLI) technology by utilizing radioluminescence microparticles (RLMPs) in previous study, and the technology can enhance the intensity of Cerenkov fluorescence effectively. To extend the application of ECLI technology to the field of three-dimension imaging, we propose a novel single-view enhanced Cerenkov luminescence tomography (ECLT) reconstruction method. In this method, single-view data acquisition is used, and sparse Bayesian learning (SBL) reconstruction algorithm combined with the strategy of iterative-shrinking permissible region is adopted to solve the inverse problem. Non-homogeneous cylinder simulation and physical phantom experiments are designed and conducted to verify the accuracy and stability of the proposed method. The results indicate that the proposed method can improve the reconstruction accuracy and speed, and the method has good stability and can effectively mitigate the ill-posedness of the inverse problem.

Key words imaging systems; enhanced Cerenkov luminescence tomography; sparse Bayesian learning algorithm; single-view reconstruction; Cerenkov luminescence imaging

OCIS codes 110.3010; 170.3010; 170.6960; 100.3190

1 引 言

切伦科夫效应是指当一个高速带电粒子在导电介质中的运动速度超过光在该介质中的运动速度时, 带电粒子发出光谱连续的近红外光和可见光的现象。该现象由物理学家 Cerenkov 于 1934 年发现^[1]。2009 年,

收稿日期: 2017-07-10; **收到修改稿日期:** 2017-08-14

基金项目: 国家自然科学基金(61640418, 61372046, 11571012, 61701403)、中国博士后科学基金面上资助(2016M602851)、陕西省科技计划(2013K12-20-12, 2015KW-002)、陕西省自然科学基金基础研究计划(2017JQ6006)

作者简介: 侯榆青(1963—), 女, 硕士, 教授, 博士生导师, 主要从事信号处理、医学图像处理 and 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

Robertson 等^[2]首次利用光学成像(OI)设备采集到放射性核素探针¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)发出的切伦科夫辐射,并将其命名为切伦科夫发光成像(CLI)。CLI技术具有大量临床可用的放射性核素探针,在小动物成像方面得到了广泛应用^[3-6]。由于CLI只能提供二维平面信息,不能反映目标的空间位置和定量信息,因此Li等^[7]提出了切伦科夫发光断层成像(CLT),并进行了匀质小鼠模型体内¹⁸F-FDG的三维重建。然而,切伦科夫荧光是放射性核素在核衰变时的二次产物,强度非常小,而且大部分能量分布在短波段,当核素目标位于较深的生物组织中时,切伦科夫荧光信号的衰减率较高,探测灵敏度较低,导致传统的CLI/CLT技术很难从生物体表探测到切伦科夫荧光,大大限制了CLI/CLT技术的临床转化应用。

针对上述问题,本课题组在前期研究中借鉴辐射发光成像技术提出了一种切伦科夫荧光信号增强的方法,利用辐射发光材料将放射性核素衰变时产生的高能射线转化为辐射发光,最终采集到的荧光信号中不仅包含原始的切伦科夫荧光,还包含辐射发光,达到了增强物体表面荧光信号强度的目的^[8]。辐射发光成像(RLI)是指辐射发光材料在电离辐射下因原子能态跃迁而发射光线的现象,其材料通常为掺杂有稀土元素的微小颗粒^[9]。在本课题组的前期研究中,增强型切伦科夫成像(ECLI)技术只用于二维成像,无法得到放射性核素在生物体内的三维分布信息。CLT技术可将ECLI技术扩展到三维成像领域。

在以往的实验中,为了提高CLT重建结果的精度,需要从多个角度进行信号采集处理,数据量大且耗时,成本过高。为了在较少测量数据的条件下获得精确的重建结果,可以只使用一个角度的测量数据(即单视图^[10]),以缩短采集时间,实现快速重建;但是切伦科夫荧光信号弱,采集到的光学数据量少,导致重建病态性更加严重。利用ECLI技术,增加单位时间内采集到的光学数据,同时融合光传输模型、可行区域以及光源的稀疏特性等先验知识,可以解决单视图的上述问题。光在生物组织中的传输模型是否精确与重建质量密切相关。光学成像广泛采用扩散方程近似辐射传输方程(RTE)描述光在生物组织中的传输过程,但是扩散方程在高吸收、低散射区域具有明显的局限性^[11]。以三阶简化球谐近似模型 SP_3 作为光传输模型能够兼顾精度和速度^[12-13]。利用可行区域迭代收缩(ISPR)策略可以减小求解规模^[14-15],该方法通过选取高光产额节点所在区域来逐步迭代缩小可行区域,并在缩小的区域上进行重建,直到目标函数有一个全局最优解。单视图CLT得到的数据均具有稀疏性,稀疏贝叶斯学习(SBL)算法^[16-17]可以进一步提高重建的准确度。SBL算法结合数据先验知识找出数据的低维模型,通过引入超参数对权值赋予先验条件概率分布,用以限制模型的复杂度,最大化超参数的边缘对数似然函数,从而获得权值参数的最优估计。在优化求解过程中不需要参数控制来自动保证权值的稀疏性,不需要多次迭代来保证稀疏性,可以节省时间。

本文基于 SP_3 传输模型提出了采用结合ISPR策略的SBL重建算法对有限单视图ECLT测量数据进行重建的方法。通过仿真实验和真实实验,在不同的高斯噪声水平下对比结合ISPR策略的SBL算法与不完全变量截断共轭梯度(IVTCG)算法^[18]和分段正交匹配追踪(StOMP)算法^[19]的重建结果,验证了所提方法的准确性和稳健性。

2 理论知识

2.1 CLT 前向模型

根据光子传输理论,切伦科夫光在生物组织中的传播一般采用辐射传输方程来精确描述^[20],但是RTE是一个复杂的微分积分方程,求解困难,需要对其进行简化和近似。本课题组采用 SP_3 描述该信号在组织中的传输过程^[12-13]。 SP_3 模型在时域上的方程为

$$\begin{cases} -\nabla \cdot \frac{1}{3\mu_{a1}} \nabla \varphi_1 + \mu_a \varphi_1 - \frac{2}{3}\mu_a \varphi_2 + \frac{8}{15}\mu_a \varphi_3 - \frac{16}{35}\mu_a \varphi_4 = S \\ -\nabla \cdot \frac{1}{7\mu_{a3}} \nabla \varphi_2 - \frac{2}{3}\mu_a \varphi_1 + \left(\frac{4}{9}\mu_a + \frac{5}{9}\mu_{a2}\right) \varphi_2 - \left(\frac{16}{45}\mu_a + \frac{4}{9}\mu_{a2}\right) \varphi_3 + \left(\frac{32}{105}\mu_a + \frac{8}{21}\mu_{a2}\right) \varphi_4 = -\frac{2}{3}S \end{cases}, \quad (1)$$

式中 $\mu_{ai} = \mu_a + \mu_s(1 - g^i)$, g 为各向异性因子, μ_a 和 μ_s 分别为吸收和散射系数; φ_i 为辐射度的勒让德矩的线性组合; S 为光源函数。

采用有限元方法处理(1)式,结合罗宾边界条件可以建立表面光强 \mathbf{J} 与未知的光源位置 \mathbf{w} 之间的线性关系:

$$\mathbf{A}\mathbf{w} = \mathbf{J}, \quad (2)$$

式中 \mathbf{A} 为描述切伦科夫荧光信号传输过程的系统矩阵,其具体形式与组织光学参数以及所使用的 RTE 近似方程有关(SP_3)。

为了求解(2)式,通常采用正则化技术将逆问题的求解转化为一个优化问题。本研究采用稀疏正则化策略构建反演算法的目标函数 $\Theta(\mathbf{w})$:

$$\min[\Theta(\mathbf{w})] = \frac{1}{2} \|\mathbf{A}\mathbf{w} - \mathbf{J}\|_2^2 + \rho \|\mathbf{w}\|_1, \quad (3)$$

式中 ρ 为正则化系数,用来平衡目标项 $\|\mathbf{A}\mathbf{w} - \mathbf{J}\|_2^2$ 与惩罚项 $\|\mathbf{w}\|_1$ 之间的相对权重。

2.2 重建算法

ISPR 策略可以减小求解规模,减少未知变量的个数,准确重建目标。选择全部区域作为初始区域,减缩因子 $\beta = (N_1/N_f)^{[1/L_{\max}^{-1}]}$,其中 L_{\max} 为总迭代次数, N_1 为可行区域的初始节点数, N_f 为最终节点数。在每次迭代过程中,利用 SBL 算法求解(3)式。

在 SBL 算法中,给定一组训练样本 $\mathbf{X} = \{x_i\}$ 及其相对应的目标输出 $\mathbf{t} = \{t_i\}$, $i = 1, 2, \dots, N$ (N 为训练样本的个数),这时有:

$$\mathbf{t} = \Phi\mathbf{w} + \boldsymbol{\varepsilon}, \quad (4)$$

式中 $\Phi = (\Phi_1, \Phi_2, \dots, \Phi_m)^T$ 为 $N \times M$ 型系统矩阵, $\boldsymbol{\varepsilon} \sim N(0, \sigma^2)$ 是均值为 0、方差为 σ^2 的附加高斯噪声, \mathbf{t} 为测量矩阵, \mathbf{w} 为 $M \times 1$ 维的稀疏信号。数据的概率分布函数形式为

$$p(\mathbf{t} | \mathbf{w}, \sigma^2) = (2\pi\sigma^2)^{-N/2} \exp\left(-\frac{1}{2\sigma^2} \|\mathbf{t} - \Phi\mathbf{w}\|^2\right). \quad (5)$$

为了避免因模型中参数个数与训练样本个数相等而可能导致的严重的过匹配问题,利用 SBL 算法对参数 \mathbf{w} 进行简单的先验概率分布约束,即

$$p(\mathbf{w} | \boldsymbol{\alpha}) = \prod_{i=0}^N N(\omega_i | 0, \alpha_i^{-1}), \quad (6)$$

式中 $\boldsymbol{\alpha} = (\alpha_0, \alpha_1, \dots, \alpha_N)$ 是由超参数组成的向量, $N(\omega_i | 0, \alpha_i^{-1})$ 是均值为 0、方差为 α_i^{-1} 的高斯密度函数。对 $\boldsymbol{\alpha}$ 赋 Gamma 先验概率分布:

$$p(\boldsymbol{\alpha}) = \prod_{i=0}^N \Gamma(\alpha_i | a, b), \quad (7)$$

$$p(\beta) = \Gamma(\beta | c, d), \quad (8)$$

式中 $\beta = \sigma^{-2}$, a, b, c, d 为超参数模型中的超参数。最大化 $p(\mathbf{t} | \boldsymbol{\alpha}, \sigma^2)$, 得:

$$p(\mathbf{t} | \boldsymbol{\alpha}, \sigma^2) = \int p(\mathbf{t} | \mathbf{w}, \sigma^2) p(\mathbf{w} | \boldsymbol{\alpha}) d\mathbf{w}, \quad (9)$$

由贝叶斯公式可计算出 \mathbf{w} 的后验概率:

$$p(\mathbf{w} | \mathbf{t}, \boldsymbol{\alpha}, \sigma^2) = (2\pi)^{-\frac{N+1}{2}} |\boldsymbol{\Sigma}|^{-\frac{1}{2}} \exp\left[-\frac{1}{2} (\mathbf{w} - \boldsymbol{\mu})^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} (\mathbf{w} - \boldsymbol{\mu})\right], \quad (10)$$

式中 $\boldsymbol{\Sigma} = (\sigma^{-2} \Phi^T \Phi + \mathbf{A})^{-1}$, $\boldsymbol{\mu} = \sigma^{-2} \boldsymbol{\Sigma} \Phi^T \mathbf{t}$, 这里 $\mathbf{A} = \text{diag}(\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_M)$ 。

最大化稀疏权重的概率函数,也就是最大化 $\boldsymbol{\alpha}$ 和 σ^{-2} , 对数边缘似然函数 $L(\boldsymbol{\alpha}, \sigma^{-2})$ 可写为

$$L(\boldsymbol{\alpha}, \sigma^{-2}) = -\frac{1}{2} [N \lg(2\pi) + \lg |\mathbf{C}| + \mathbf{t}^T \mathbf{C}^{-1} \mathbf{t}], \quad (11)$$

式中 $\mathbf{C} = \sigma^2 \mathbf{I} + \Phi \mathbf{A}^{-1} \Phi^T$, \mathbf{I} 为单位矩阵。超参数的更新公式如下:

$$\alpha_i^{\text{new}} := \frac{\gamma_i}{\mu_i^2}, \quad (12)$$

$$(\sigma^2)^{\text{new}} := \frac{\|\mathbf{t} - \Phi \boldsymbol{\mu}\|^2}{N - \sum_i \gamma_i}, \quad (13)$$

式中 $\gamma_i = 1 - \alpha_i \boldsymbol{\Sigma}_{ii}$ 。为了得到概率最大的超参数,利用超参数向量 $\boldsymbol{\alpha}$ 中元素之间的独立相关性将 \mathbf{C} 分解,即

$$\mathbf{C} = \sigma^2 \mathbf{I} + \Phi \mathbf{A}^{-1} \Phi^T = \mathbf{C}_{-i} + \alpha_i^{-1} \Phi_i \Phi_i^T, \quad (14)$$

式中 $C_{-i} = \sigma^2 \mathbf{I} + \sum_{m \neq i} \alpha_m^{-1} \Phi_m \Phi_m^T$ 表示 C 去除第 i 个相关基 Φ_i 后的矩阵, 得:

$$|C| = |C_{-i}| \cdot |1 + \alpha_i^{-1} \Phi_i^T C_{-i}^{-1} \Phi_i|, \quad (15)$$

$$C^{-1} = C_{-i}^{-1} - \frac{C_{-i}^{-1} \Phi_i \Phi_i^T C_{-i}^{-1}}{\alpha_i + \Phi_i^T C_{-i}^{-1} \Phi_i}. \quad (16)$$

边缘化超参数的最大后验分布的似然对数 $L(\alpha)$ 可以分解为

$$L(\alpha) = L(\alpha_{-i}) + \frac{1}{2} \left[\lg \alpha_i - \lg(\alpha_i + s_i) + \frac{q_i^2}{\alpha_i + s_i} \right], \quad (17)$$

$$s_i = \Phi_i^T C_{-i}^{-1} \Phi_i, \quad (18)$$

$$q_i = \Phi_i^T C_{-i}^{-1} t, \quad (19)$$

式中 s_i 为稀疏因子, 用于度量基函数 Φ_i 与模型中剩余所有基函数的重叠部分; q_i 为质量因子, 用于度量去除基函数 Φ_i 后对模型误差的校正; $L(\alpha_{-i})$ 为去除第 i 个向量后的对数似然函数。

当 $q_i^2 > s_i$ 且 $\alpha_i < \infty$ 时, 保留相对应的基函数 Φ_i , 更新超参数 $\alpha_i = s_i / (q_i^2 - s_i)$; 当 $q_i^2 > s_i$ 且 $\alpha_i \rightarrow \infty$ 时, 增加相对应的基函数 Φ_i , 更新超参数 $\alpha_i = s_i / (q_i^2 - s_i)$; 当 $q_i^2 \leq s_i$ 且 $\alpha_i < \infty$ 时, 去除相对应的基函数 Φ_i , 更新超参数 $\alpha_i \rightarrow \infty$ 。

通过以上描述可知, $L(\alpha)$ 关于 α_i 存在唯一的最大值, 可以不通过求逆运算而直接求出基函数 Φ_i 以及与之对应的稀疏因子和质量因子。

计算目标函数:

$$f_j = \min \sum_R \|A(R)w - J\|_1, \quad (20)$$

式中 R 为初始可行区域, $j = 1, 2, 3, \dots, L_{\max}$ 。如果 f_j 小于上一次迭代的结果, 则荧光目标的最优解为当前解, 即 $w_{\text{best}} = w_j$ 。如果 $N_j > N_f$, 则降序排序当前可行区域节点的发光产额, 保留前 N_j / β 个节点, 自适应地更新可行区域, 否则停止迭代并输出最优解。可行区域通过迭代收缩逐步缩小到几个节点, 使目标函数有一个全局最优解。图 1 所示为结合可行区域收缩策略的 SBL 算法流程图。

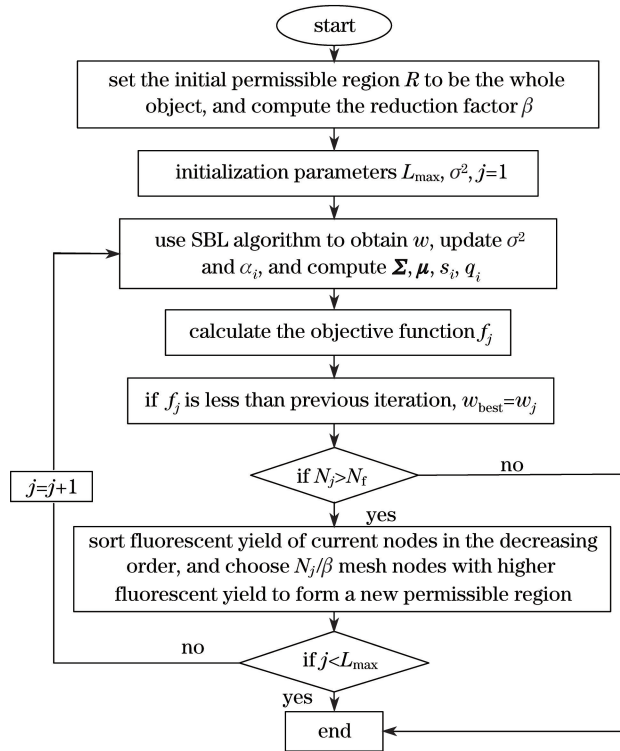


图 1 结合 ISPR 策略的 SBL 算法描述

Fig. 1 SBL algorithm combined with iterative-shrinking permissible region strategy

3 实验与结果

为了验证本文所提方法的有效性,设计一组单光源非匀质圆柱仿真实验和一组真实尼龙仿体实验。采用 IVTCG 算法、StOMP 算法与本文提出的结合 ISPR 策略的 SBL 算法(以下简称 SBL 算法)分别进行重建。为了定量评估 3 种算法的重建效果,引入位置误差(LE)、Dice 系数和重建时间作为评价标准,在不同的高斯噪声水平下对比重建结果。 f_{LE} 是重建结果中心坐标 (x, y, z) 与真实切伦科夫光源坐标 (x_0, y_0, z_0) 之间的欧几里得距离,即 $f_{LE} = [(x - x_0)^2 + (y - y_0)^2 + (z - z_0)^2]^{1/2}$ 。Dice 系数用来检测重建目标的位置精确度,即 $f_{Dice} = \frac{2|X \cap Y|}{|X| + |Y|} \times 100\%$,其中 X 和 Y 分别为重建区域和真实光源区域的点集。Dice 系数越接近 1,说明重建结果与真实结果的重合度和形状相似度越高。

3.1 单光源非匀质圆柱仿真实验

非匀质圆柱仿体的半径为 10 mm,高为 30 mm,内部包含 5 个主要器官,即肌肉、心脏、肺、肝脏和骨骼,各器官的光学参数如表 1^[21]所示。非匀质圆柱仿体模型如图 2(a)所示。用一个半径为 0.8 mm 的球体置于肺内模拟光源,其中心位置坐标为(2, 5, 15)。为了得到前向仿真数据,将非匀质圆柱仿体离散成包含 9138 个节点、102471 个四面体单元的有限元网格,前向仿真结果如图 2(b)所示,重建时使用离光源最近的表面的光学信息,光强度单位采用纳瓦/球面度(nW/sr)。

表 1 非匀质圆柱仿体各器官的光学参数

Table 1 Optical parameters of different regions of non-homogeneous cylinder phantom

Organ	μ_a / mm^{-1}	μ_s / mm^{-1}	g
Muscle	0.0052	10.800	0.90
Heart	0.0083	6.733	0.85
Lung	0.0133	19.700	0.90
Liver	0.0329	7.000	0.90
Bone	0.0060	60.090	0.90

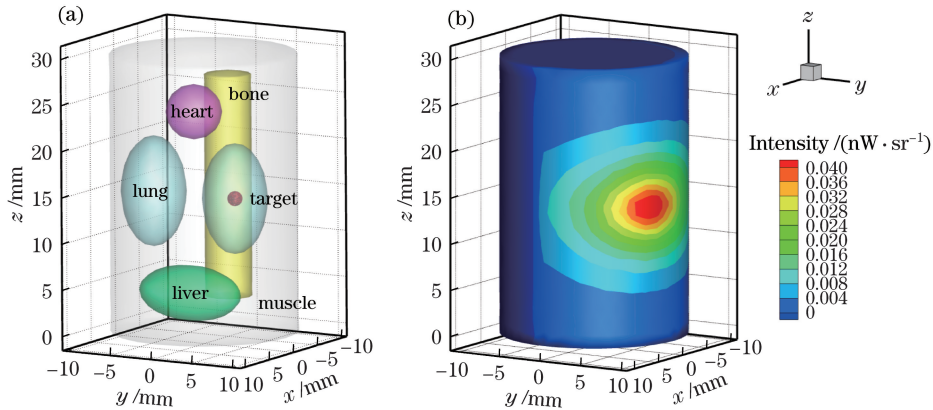


图 2 (a)非匀质圆柱仿体模型;(b)表面光学信息

Fig. 2 (a) Model of non-homogeneous cylinder phantom; (b) surface optical information

图 3(a)~(c)所示分别为采用 IVTCG、StOMP、SBL 这 3 种算法得到的重建立体图,红色球体表示荧光目标的实际位置,蓝色区域表示重建的光源位置。图 3(d)~(f)为对应的在 $z = 15$ mm 处的二维截面图,黑色圆圈表示真实光源所在位置。表 2 所示为图 3 的量化分析。由表 2 可知,IVTCG、StOMP、SBL 算法的误差分别为 2.81,1.26,0.63 mm。由图 3 和表 2 可知;SBL 算法重建得到的光源最接近真实光源,Dice 系数为 0.50;应用 SBL 算法的时间为 0.58 s,少于应用另外 2 种算法的时间。可见,SBL 算法可以明显改善重建精度,且具有时间优势。

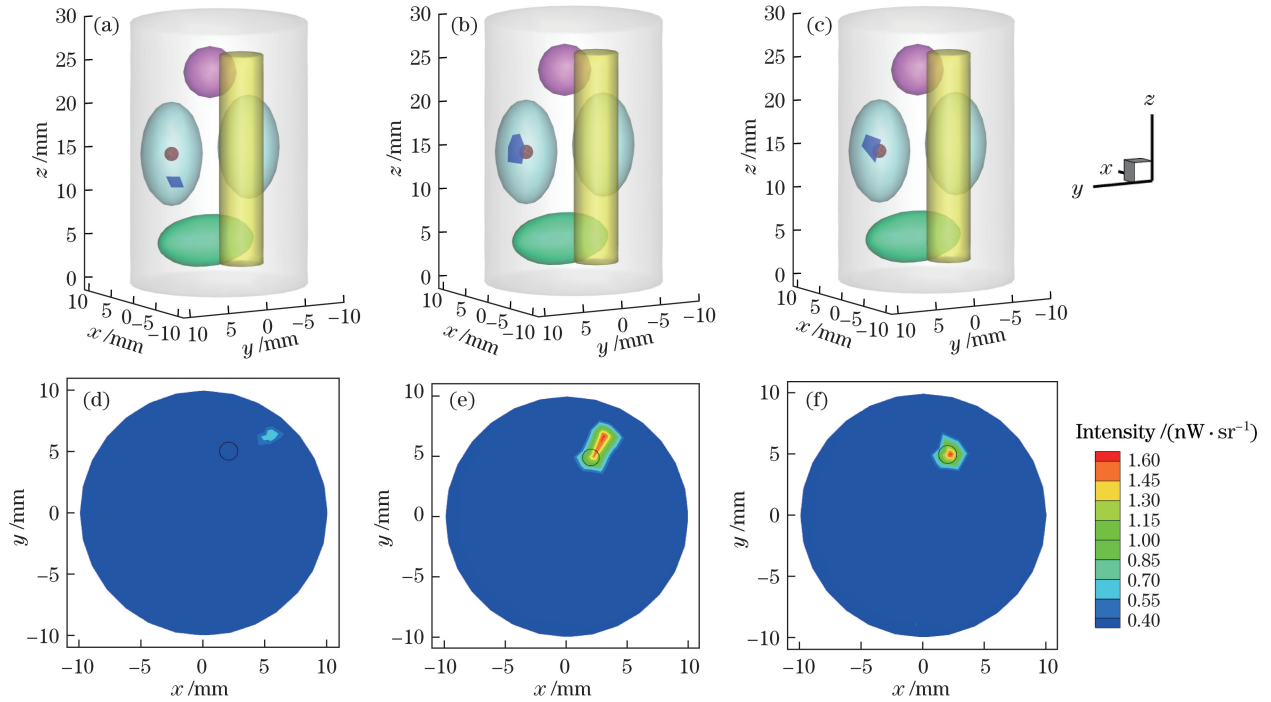


图 3 仿真实验的重建结果。(a)~(c)采用 IVTCG、StOMP、SBL 3 种算法得到的重建立体图；
(d)~(f) 3 种算法对应的 $z=15$ mm 处的二维截面图

Fig. 3 Reconstruction results of simulation experiments. (a)-(c) Stereograms of reconstruction results with IVTCG, StOMP, and SBL; (d)-(f) two-dimensional cross-section views with the three algorithms at $z=15$ mm

表 2 仿真实验中 3 种重建算法的结果

Table 2 Results of three reconstruction algorithms in simulation experiment

Algorithms	Actual source central position /mm	Reconstructed source central position /mm	f_{LE} /mm	f_{Dice}	Time /s
IVTCG	(2,5,15)	(1.72,4.11,12.36)	2.81	0	1.38
StOMP	(2,5,15)	(2.66,5.92,15.54)	1.26	0.33	0.74
SBL	(2,5,15)	(2.09,5.35,15.51)	0.63	0.50	0.58

考虑到实际情况中不可避免的干扰情况,设计了 4 组带噪声的非匀质圆柱仿真实验,加入的噪声水平分别为 10%,20%,30%,40%。结合 ISPR 策略的 SBL 算法,在不同噪声水平下进行重建,重建结果的定量分析如表 3 所示。由表 3 可知:在设置的噪声水平下,重建误差为 0.64~0.73 mm,与无噪声时的重建误差 0.63 mm 相比变化较小,重建结果保持在一个相对稳定的范围内;Dice 系数波动较小;这表明加入噪声对本文所提方法的重建结果影响不大,本文所提方法具有良好的抗噪性和稳定性。

表 3 SBL 算法在不同噪声水平下的重建结果

Table 3 Reconstruction results of SBL algorithms at different noise levels

Noise level /%	Actual source central position /mm	Reconstructed source central position /mm	f_{LE} /mm	f_{Dice}	Time /s
10	(2,5,15)	(2.08,5.38,15.51)	0.64	0.50	0.71
20	(2,5,15)	(2.07,5.40,15.52)	0.66	0.45	0.68
30	(2,5,15)	(2.19,5.57,14.60)	0.72	0.40	0.74
40	(2,5,15)	(2.38,5.36,15.51)	0.73	0.40	0.70

3.2 物理实验

3.2.1 材料与仪器

以掺杂稀土元素 Tb 的 Gd_2O_2S 颗粒 $Gd_2O_2S:Tb$ 作为辐射发光颗粒(RLMPs),该颗粒由上海科炎光电技术有限公司提供,材料的制备方法为复合沉淀法^[22]。放射性核素使用的是⁶⁸GaCl₃^[23]。利用 Caliper Life Sciences 公司生产的精诺真光学成像系统(IVIS)采集所有的光信号数据。

3.2.2 切伦科夫荧光增强效果预实验

虽然本课题组前期的工作已经证明在放射性核素¹⁸F-FDG 中混入 RLMPs 可以显著增强切伦科夫荧光信号的强度^[8],但为了本研究的完整性和严谨性,设计并进行 2 组类似的预实验。

预实验 1 的目的是验证放射性核素⁶⁸Ga 衰减产生的高能射线是否能够激发辐射发光材料发光。实验步骤:1)将质量为 0.5 mg 的 RLMPs 与体积为 200 μ L 的生理盐水(NS)混合搅拌均匀成悬浊液,然后将其注射到黑色 96 孔板的一个圆孔中,并选择相邻的一个圆孔注射 200 μ L 的 NS;2)将体积为 200 μ L、活度为 50 μ Ci(1 Ci=3.7 $\times 10^{10}$ Bq)的⁶⁸Ga 溶液注射到步骤 1)所述的 2 个圆孔相邻的一个圆孔中,并用黑色胶带封住,以防切伦科夫荧光的干扰;3)将孔板置于 IVIS 系统的成像平台上采集光学图像,单次曝光时间为 10 s,重复 5 次。作为实验对照组,用一块新的黑色孔板重复上述步骤,不同之处在于将⁶⁸Ga 溶液替换成等体积的 NS。图 4 所示为实验结果。由图 4 可知,只有当⁶⁸Ga 溶液与 RLMPs 相邻时可以探测到光信号,其余组均没有任何光信号,这说明⁶⁸Ga 衰减产生的高能射线能够激发 RLMPs 发光。

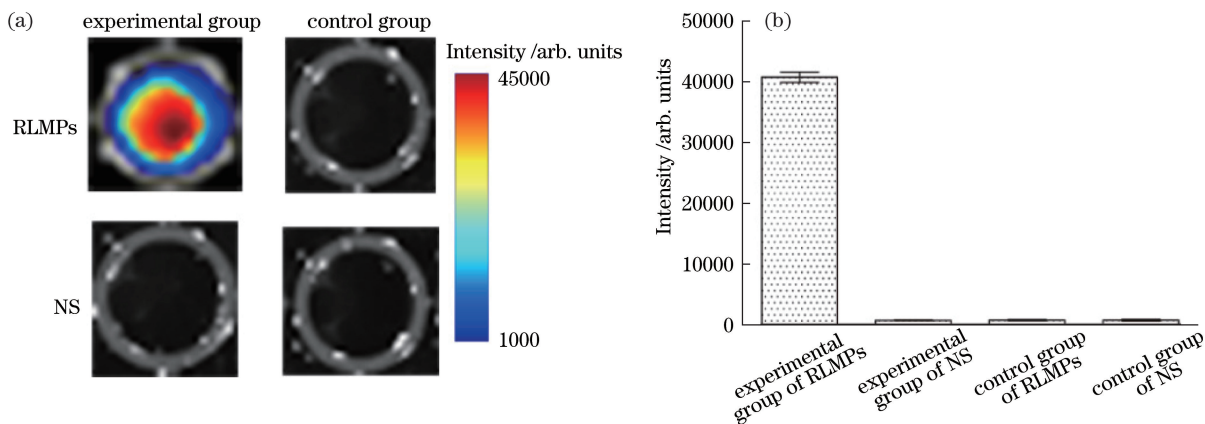


图 4 预实验 1 的结果。(a) IVIS 系统采集的伪彩色图像(第 1 列所示为实验组结果,第 2 列所示为对照组结果);
(b)图 4(a)的量化分析结果

Fig. 4 Results of preliminary experiment 1. (a) Pseudocolor images collected by IVIS system (first column represents results of experimental group, while second column represents results of control group);
(b) quantification analysis results of Fig. 4(a)

预实验 2 的目的是评估加入 RLMPs 后切伦科夫荧光信号的增强效果。实验步骤:1)准备 3 块相同的黑色 96 孔板;2)在 3 块孔板相同位置的圆孔中,第 1 块注入体积为 100 μ L 的 NS;第 2 块注入体积为 100 μ L、活度为 50 μ Ci 的⁶⁸Ga 溶液与体积为 100 μ L 的 NS 的混合液体(记为⁶⁸Ga+NS);将质量为 0.5 mg 的 RLMPs 与 100 μ L 的 NS 搅拌形成悬浊液,再加入同等剂量的⁶⁸Ga 溶液(记为⁶⁸Ga+RLMPs+NS),将其注射到第 3 块孔板中;3)将 3 块孔板分别置于 IVIS 成像平台上进行成像,单次曝光时间为 10 s,重复 5 次。实验结果如图 5 所示。由图 5 可知,相比放射性核素⁶⁸Ga 发出的切伦科夫荧光信号,⁶⁸Ga+RLMPs+NS 的光信号强度明显增大。

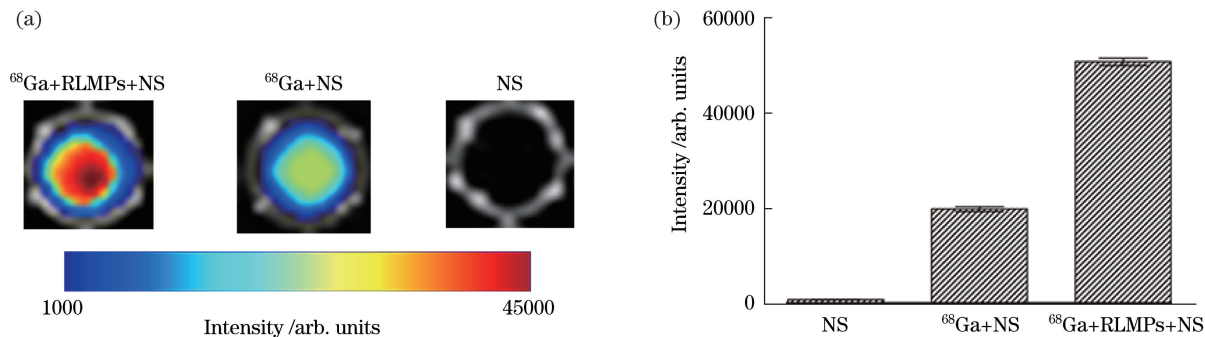


图 5 预实验 2 的结果。(a) IVIS 系统采集的伪彩色图像;(b)图 5(a)的量化分析结果
Fig. 5 Results of preliminary experiment 2. (a) Pseudocolor images collected by IVIS system;
(b) quantification analysis results of Fig. 5(a)

3.2.3 物理仿体实验

利用真实物理仿体实验进一步验证所提方法的有效性。设计 2 组匀质仿体实验(仿体材料为聚甲醛), 分别用边长为 25 mm 的正方体和半径为 12.5 mm、高度为 25 mm 的圆柱体来模拟生物体组织, 目的是研究形状对实验结果的影响。为了注射光源, 从 2 个仿体顶部钻一个半径为 1.5 mm、深度为 12.5 mm 的圆柱孔。将体积为 10 μL 、活度为 20 μCi 的 ^{68}Ga 和质量为 0.2 mg 的 RLMPs 混合均匀, 注射到小孔中, 最终形成高度约为 2 mm 的圆柱体, 中心点坐标为(6.25,0,1.00), 几何结构如图 6(a)和图 6(b)所示。使用黑胶带封口, 目的是避免漏光和外界光线的干扰。将 2 个仿体分别放入 IVIS 系统上, 采集平行于圆柱孔且离光源最近的一个面的光信号, 曝光时间设置为 30 s, 重复 5 次, 结果如图 6(c)和图 6(d)所示。

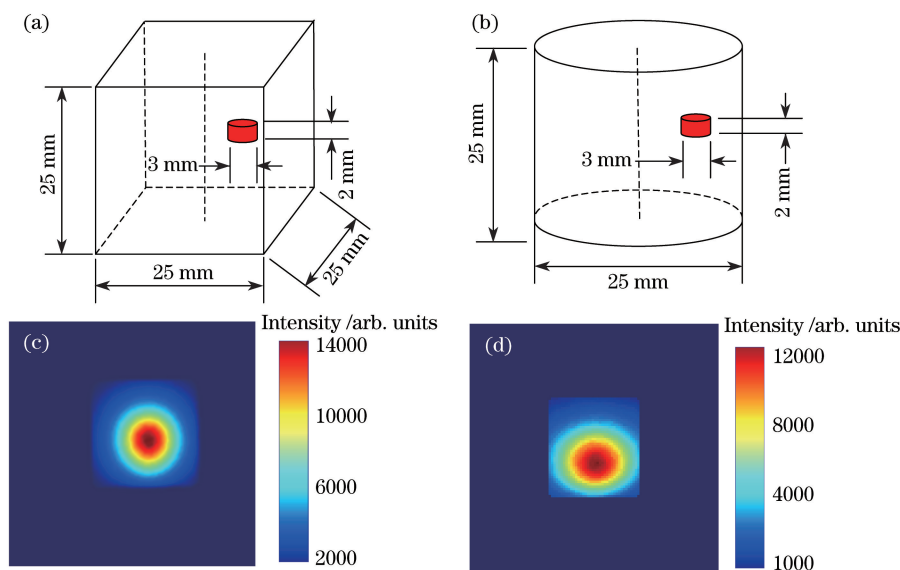


图 6 (a)正方体与(b)圆柱仿体的几何结构示意图;IVIS 系统采集的(c)正方体和(d)圆柱仿体的单视图

Fig. 6 Geometric structure diagrams of (a) cubic and (b) cylindrical phantom; single-views of (c) cubic and (d) cylindrical phantoms collected by IVIS system

在正方体仿体中, 3 种算法的重建结果如图 7 和表 4 所示。图 7(a)~(c)中灰色圆柱表示荧光目标的实际位置, 红色区域表示重建的光源位置。图 7(d)~(f)中黑色圆圈代表真实光源所在位置。由图 7 和表 4 可知: 在重建精度方面, SBL、StOMP、IVTCG 算法的位置误差分别为 0.66, 1.66, 2.71 mm, Dice 系数分别为 0.50、0.13、0, SBL 算法明显改善了重建效果; 在重建速率方面, SBL、StOMP、IVTCG 算法的耗时分别为 1.97, 2.82, 4.45 s, SBL 算法的计算速率比另 2 种算法快。

表 4 正方体物理仿体实验中 3 种重建算法的结果

Table 4 Results of three reconstruction algorithms in cubic physical phantom experiment

Algorithm	Actual source central position /mm	Reconstructed source central position /mm	f_{LE} /mm	f_{Dice}	Time /s
IVTCG	(6.25,0,1.00)	(5.23,0.73,-1.40)	2.71	0	4.45
StOMP	(6.25,0,1.00)	(5.54,1.48,0.71)	1.66	0.13	2.82
SBL	(6.25,0,1.00)	(6.08,-0.26,0.42)	0.66	0.50	1.97

在圆柱仿体中, 3 种算法的重建结果如图 8 和表 5 所示。由图 8 和表 5 可知: 圆柱仿体重建结果与正方体仿体的重建结果类似, 在精度方面, SBL、StOMP、IVTCG 算法的位置误差分别为 0.63, 1.27, 3.08 mm, Dice 系数分别为 0.50、0.29、0; 在重建速度方面, SBL、StOMP、IVTCG 算法的时间分别为 1.87, 2.98, 4.72 s, SBL 算法耗时最少。

2 组物理实验结果表明, 不管在何种形状的仿体内, 相比 IVTCG 和 StOMP 算法, 结合 ISPR 策略的 SBL 算法明显改善了重建精度, 缩短了重建时间, 验证了 SBL 算法在实际应用中的良好性能。

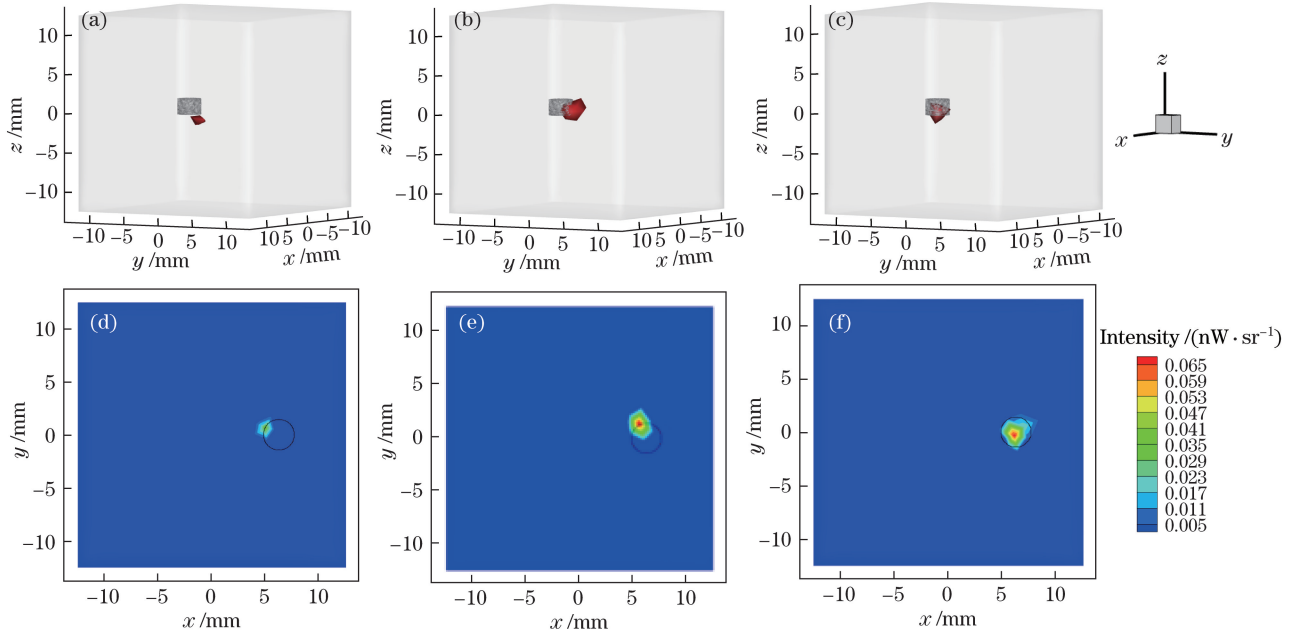


图 7 正方体物理仿体实验的重建结果。(a)~(c)采用 IVTCG、StOMP、SBL 算法得到的重建立体图；
(d)~(f)对应的 3 种算法在 $z=1$ mm 处的二维截面图

Fig. 7 Reconstruction results of cubic physical phantom experiment. (a)-(c) Stereograms of reconstruction results with IVTCG, StOMP, and SBL; (d)-(f) two-dimensional cross-section views of three algorithms at $z=1$ mm

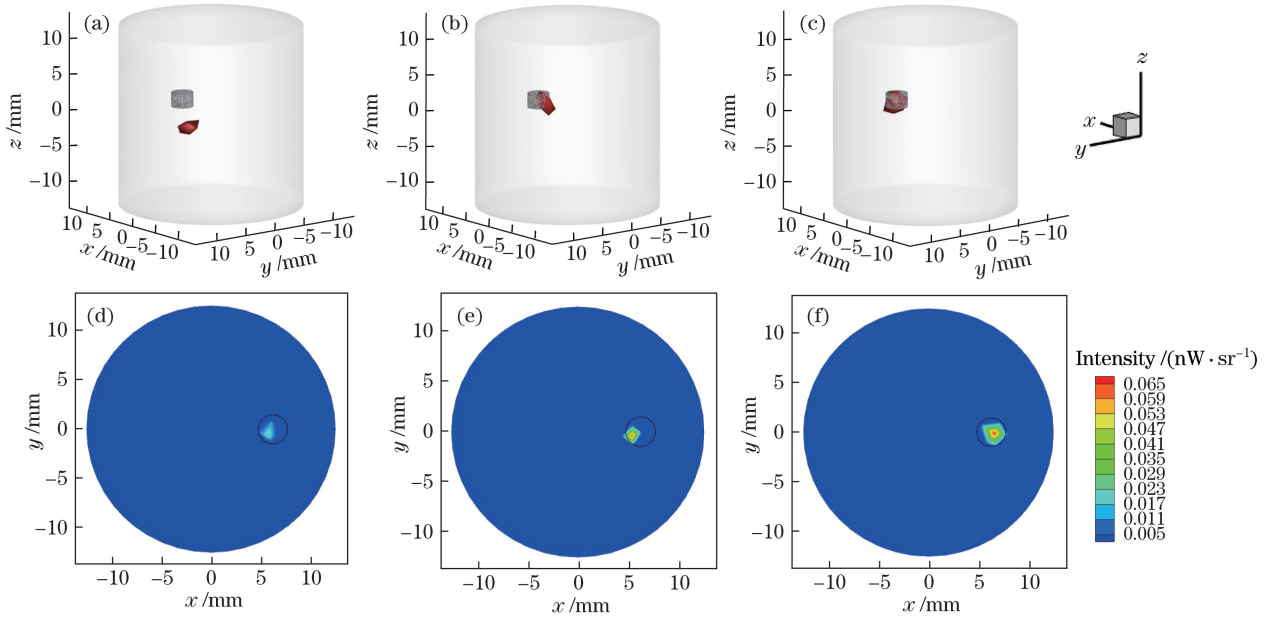


图 8 圆柱物理仿体实验的重建结果。(a)~(c)采用 IVTCG、StOMP、SBL 3 种算法得到的重建立体图；
(d)~(f)对应的 3 种算法在 $z=1$ mm 处的二维截面图

Fig. 8 Reconstruction results of cylindrical physical phantom experiment. (a)-(c) Stereograms of reconstruction results with IVTCG, StOMP, and SBL; (d)-(f) two-dimensional cross-section views of three algorithms at $z=1$ mm

表 5 圆柱物理仿体实验中 3 种重建算法的结果

Table 5 Results of three reconstruction algorithms in cylindrical physical phantom experiment

Algorithm	Actual source central position /mm	Reconstructed source central position /mm	f_{LE} /mm	f_{Dice}	Time /s
IVTCG	(6.25,0,1.00)	(5.62,-0.22,-2.01)	3.08	0	4.72
StOMP	(6.25,0,1.00)	(5.19,-0.54,0.56)	1.27	0.29	2.98
SBL	(6.25,0,1.00)	(6.59,-0.07,0.47)	0.63	0.50	1.87

4 结 论

CLT 技术拥有大量临床可用的放射性核素探针,并且能够反映该类探针在生物体内的三维空间信息,受到了光学分子影像领域学者的广泛关注,但切伦科夫荧光强度很弱,导致逆问题重建病态性严重。为了提高重建准确度,传统 CLT 技术需要采集目标物体多个角度的光学信号,这导致采集时间长,成本过高。为了缩短信号采集时间,采用单视图的 CLT 重建策略,应用本课题组前期研究中提出的增强型切伦科夫成像技术,利用辐射发光材料增加单视图采集的光学数据量。进一步地,为了提高单视图 CLT 的重建精度,缓解逆问题的病态性,基于简化球谐近似传输模型提出了一种结合 ISPR 策略的 SBL 重建算法,并利用该算法进行了光源重建。SBL 重建算法根据数据先验知识找出数据的低维模型,对权值赋予先验条件概率分布以限制模型的复杂度,最大化超参数的边缘对数似然函数,获得了权值参数的最优估计;ISPR 策略是一种缩小目标重建范围的策略,能够逐步缩小可行区域,并在缩小的区域上进行重建,直到目标函数取得全局最优解。通过仿真实验和物理仿体实验验证了所提方法可以有效提高重建精度,能够在较少观测值的条件下获得稳定的重建结果。

虽然所提方法具有较高的精确度和较好的稳健性,但是如何获取更多的光源先验信息,以提高该方法对多光源的分辨和重建能力是本课题组以后的研究重点。

参 考 文 献

- [1] Ruggiero A, Holland J P, Lewis J S, *et al.* Cerenkov luminescence imaging of medical isotopes[J]. *The Journal of Nuclear Medicine*, 2010, 51(7): 1123-1130.
- [2] Robertson R, Germanos M S, Li C, *et al.* Optical imaging of Cerenkov light generation from positron-emitting radiotracers[J]. *Physics in Medicine & Biology*, 2009, 54(16): N355-N365.
- [3] Spinelli A E, Gigliotti C R, Boschi F. Unified approach for bioluminescence, Cerenkov, β , X and γ rays imaging[J]. *Biomedical Optics Express*, 2015, 6(6): 2168-2180.
- [4] Xu Y D, Chang E, Liu H G, *et al.* Proof-of-concept study of monitoring cancer drug therapy with Cerenkov luminescence imaging[J]. *The Journal of Nuclear Medicine*, 2012, 53(2): 312-317.
- [5] Chin P T K, Welling M M, Meskers S C J, *et al.* Optical imaging as an expansion of nuclear medicine: Cerenkov-based luminescence vs fluorescence-based luminescence[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2013, 40(8): 1283-1291.
- [6] Grootendorst M R, Cariati M, Kothari A, *et al.* Cerenkov luminescence imaging (CLI) for image-guided cancer surgery[J]. *Clinical and Translational Imaging*, 2016, 4(5): 353-366.
- [7] Li C Q, Mitchell G S, Cherry S R. Cerenkov luminescence tomography for small animal imaging[J]. *Optics Letters*, 2010, 35(7): 1109-1111.
- [8] Cao X, Chen X L, Kang F, *et al.* Intensity enhanced Cerenkov luminescence imaging using terbium-doped Gd_2O_3 microparticles[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2015, 7(22): 11775-11782.
- [9] Sun C, Pratz G, Carpenter C M, *et al.* Synthesis and radioluminescence of PEGylated Eu^{3+} -doped nanophosphors as bioimaging probes[J]. *Advanced Materials*, 2011, 23(24): H195-H199.
- [10] Yu Jingjing, Wang Haiyu, Li Qiyue. Single-view based multispectral bioluminescence tomography with iteratively shrinking permissible region[J]. *Acta Optica Sinica*, 2016, 36(12): 1211001.
余景景, 王海玉, 李启越. 结合迭代收缩可行域的单视图多光谱生物发光断层成像[J]. *光学学报*, 2016, 36(12): 1211001.
- [11] Gu X J, Zhang Q Z, Larcom L, *et al.* Three-dimensional bioluminescence tomography with model-based reconstruction[J]. *Optics Express*, 2004, 12(17): 3996-4000.
- [12] Klose A D, Larsen E W. Light transport in biological tissue based on the simplified spherical harmonics equations[J]. *Journal of Computational Physics*, 2006, 220(1): 441-470.
- [13] 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.

- [14] Dong Fang, Hou Yuqing, Yu Jingjing, *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方法[J]. *激光与光电子学进展*, 2016, 53(1): 011701.
- [15] 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.
- [16] Tipping M E. The relevance vector machine[C]//Solla S A, Leen T K, Müller K R. *Advances in neural information processing systems 12*. Cambridge, Mass: MIT Press, 2000: 652-658.
- [17] Tipping M E. Sparse Bayesian learning and the relevance vector machine[J]. *Journal of Machine Learning Research*, 2001, 1: 211-244.
- [18] 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.
- [19] Han D, Yang X, Liu K, *et al.* Efficient reconstruction method for L1 regularization in fluorescence molecular tomography[J]. *Applied Optics*, 2010, 49(36): 6930-6937.
- [20] Klose A D. The forward and inverse problem in tissue optics based on the radiative transfer equation: a brief review[J]. *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*, 2010, 111(11): 1852-1853.
- [21] Guo hongbo, He Xiaowei, Hou Yuqing, *et al.* Fluorescence molecular tomography based on nonconvex sparse regularization[J]. *Acta Optica Sinica*, 2015, 35(7): 0717001.
郭红波, 贺小伟, 侯榆青, 等. 基于非凸稀疏正则的荧光分子断层成像[J]. *光学学报*, 2015, 35(7): 0717001.
- [22] Tian Y, Cao W H, Luo X X, *et al.* Preparation and luminescence property of Gd₂O₂S:X-ray nano-phosphors using the complex precipitation method[J]. *Journal of Alloys Compounds*, 2007, 433(1/2): 313-317.
- [23] Steinberg J D, Raju A, Chandrasekharan P, *et al.* Negative contrast Cerenkov luminescence imaging of blood vessels in a tumor mouse model using [⁶⁸Ga] gallium chloride[J]. *EJNMMI Research*, 2014, 4(1): 15.