

光学学报

双示踪正电子发射断层成像的关键技术及进展

徐金旻, 刘华锋*

浙江大学光电科学与工程学院, 浙江 杭州 310027

摘要 正电子发射断层成像(PET)是一种对活体的生理机能进行成像的核医学成像方式。为了全方位地刻画生物体内的生命活动,双示踪 PET 技术被提出。此技术往往采用交错/同时注射、单次扫描的方式来获得两种示踪剂的放射性浓度分布信息,目前主要被应用于肿瘤和神经系统相关疾病的诊断和治疗中。由于两种示踪剂产生的光子能量不可区分,故双示踪 PET 图像的重建成为重点研究的关键技术之一。从 PET 的成像原理、示踪剂和双示踪 PET 重建技术等多个方面进行介绍,并重点讨论各类重建技术的优势和不足。最后,对双示踪 PET 成像技术在多参数、多模态成像领域中的发展和应用进行展望。

关键词 成像系统; 正电子发射断层成像; 双示踪; 重建; 动力学建模; 机器学习

中图分类号 R445.5

文献标志码 A

DOI: 10.3788/AOS202242.1711002

Key Technologies and Advances of Dual-Tracer Positron Emission Tomography

Xu Jinmin, Liu Huafeng*

College of Optical Science and Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, Zhejiang, China

Abstract Positron Emission Tomography (PET) is a nuclear medical imaging technique for functional *in vivo* imaging. In order to image *in vivo* physiological activities from different aspects, dual-tracer PET approach is further proposed. By injecting two different tracers simultaneously, the radioactive concentration distribution of two tracers can be acquired within one single scan. Nowadays, dual-tracer PET has been applied on the diagnosis and treatments of tumors and neurological diseases. Due to the indistinguishable photon energies emitted from two tracers, dual-tracer PET reconstruction becomes challengeable. PET imaging mechanism, tracers and dual-tracer PET reconstruction are introduced, and the pros and cons of those reconstruction methods are discussed as well. In the end, the possible applications of dual-tracer PET imaging on multi-parameter and multi-mode imaging are prospected.

Key words imaging systems; positron emission tomography; dual tracer; reconstruction; kinetic model; machine learning

1 引言

正电子发射断层成像(PET)是一种功能性的核医学成像方式,其本质是通过探测放射性核素衰变产生的正电子经湮灭反应后释放的能量进行探测,并结合断层成像重建算法,得到放射性核素在体内的浓度分布图像。1928年,Dirac 在理论上预言了正电子的存在,随后 Anderson 通过实验观测到了正电子,进而开创了反物质领域的研究^[1]。1953年,美国麻省总医院 Brownell 和 Sweet^[2]搭建了第一台医用的简易正电子成像设备,成功对脑部的肿瘤进行了显像。几乎同时,

Kuhl 和 Edward 共同引入了“发射成像”的概念,这一概念从根本上指导着正电子成像设备的优化迭代^[3-4]。1975年左右,美国布鲁克海文国家实验室的 Wolf 团队成功合成了¹⁸F-Fluorodeoxyglucose(FDG)示踪剂,其作为最广泛使用的示踪剂大大推动了 PET 成像技术的发展^[5]。1976年,美国华盛顿大学 Kelloff 等^[6]设计了第一台商业化 PET 仪器并被用于临床中,PET 成像系统日趋成熟。

PET 的成像过程是围绕示踪剂展开的。示踪剂是一种放射性同位素标记的生物大分子,它被注射进入人体后,会随着生理活动的进行在体内参与代谢,并

收稿日期: 2022-05-31; 修回日期: 2022-07-21; 录用日期: 2022-07-28

基金项目: 国家自然科学基金(U1809204,61525106)、浙江省重点研发计划(2021C03029)

通信作者: *liuhf@zju.edu.cn

在细胞活动旺盛(癌细胞、肿瘤细胞等)的组织或部位处发生浓聚,因此通过其浓度分布就可以定位病变部位,进而可辅助临床诊断。目前临床上应用最广泛的示踪剂为 ^{18}F -FDG,作为一种葡萄糖类似物,其浓度分布可以用来表征葡萄糖的代谢情况。此外,针对人体内其他的目标生化特征(血流、乏氧和细胞增殖等),也有相应的示踪剂对其进行定量刻画。

一般来说,PET是基于单一示踪剂的成像,因此只能对人体内的某一种生理过程进行探究。然而,一种疾病的发生往往伴随着多种生理机能/功能的特异性变化,临床上医生能够获得的信息越全面,越有利于疾病的诊断。在此基础上,双示踪PET技术应运而生,它可通过向人体内交错/同时注射两种不同的示踪剂来获得成像部位更为丰富的特征信息,而不需要增加额外的扫描次数。不同的示踪剂提供的信息往往相互促进或互为补充,两者结合能够更好地辅助诊断,提高诊断准确性,进而具有重要的临床意义。举例来说, ^{18}F -FDG是用来表征葡萄糖代谢情况的示踪剂,而 ^{18}F -Fluorothymidine(FLT)是一种能够对细胞增殖进行特异性表达的示踪剂,两者结合后则能够同时反映出成像部位的葡萄糖代谢和细胞增殖情况。研究表明, $[^{18}\text{F}]$ FDG- $[^{18}\text{F}]$ FLT联合PET成像在肺结节、肺小细胞癌和结直肠癌等疾病的诊断、疾病监测和预后等方面均具有出色的表现^[7-9]。

对于双示踪PET成像而言,重建是最具挑战性的关键技术之一。两种示踪剂被交错/同时注入活体后会经过衰变、湮灭反应,最终以 γ 光子对的形式穿透人体被探测器记录下来。然而,两种示踪剂产生的 γ 光子的能量是一致的,均为511 keV,从探测器的角度无法将两种示踪剂直接进行区分,故只能记录下混合信号,后续利用算法对其进行处理。相比于单示踪PET图像的重建,双示踪PET还需要从混合的原始信号中对两种单一示踪剂的信号进行区分和恢复,此过程无法通过单一时刻的浓度分布来实现,必须依赖于动态的浓度分布变化。因此,双示踪PET成像技术往往会采集连续多帧的动态数据来辅助重建。总体来说,相比于单示踪PET重建,双示踪PET的重建技术难度

更高,过程更复杂。

本文围绕双示踪PET技术展开论述,阐述其基本原理,分析其临床意义,并对代表性的双示踪PET重建技术进行详细地介绍。此外,对双示踪PET技术中仍然存在的问题进行讨论,提出可能的解决方案,并进行总结与展望。

2 基本原理

2.1 正电子发射断层成像的成像过程

图1系统地概括了PET成像的基本流程。通过回旋加速器合成的放射性示踪剂往往通过注射的方式进入体内,其携带的放射性同位素因不稳定会发生衰变,衰变产生的正电子在体内移动一段距离(一般为几毫米)后会与体内游离的电子相结合,发生湮灭反应,释放出两个能量均为511 keV、运动方向相反的 γ 光子。这两个 γ 光子穿透人体,被体外的环状探测器探测到,这就是PET信号的根本来源。为了尽可能准确地对光子对进行捕捉,只有当探测器探测到的两个光子在符合能量窗(400~620 keV)内且被探测到的时间差落在符合时间窗(5~15 ns)内,才记录为一次符合事件。其中,探测到光子的两个探测器之间的连线被称为反应线(LOR),它代表了发生湮灭反应的原始位置处在两个探测器连线的中心。此类符合事件又被称为真符合事件^[10]。在实际探测过程中,除了真符合事件外,还有散射符合和随机符合等意外的符合事件发生。其中,散射符合指的是探测到的 γ 光子对中至少有一个光子在被探测到之前发生了运动方向的改变,而随机符合指的是被同时探测到的两个光子是由两个不同的湮灭反应发出的^[11]。对于这两种情况,探测器的记录并不能准确地反映湮灭反应发生的实际位置。除此之外,在光子穿透组织的过程中,也会有能量的衰减甚至被组织吸收的情况发生。这些因素都会影响信号的质量。因此,通常需要进行校正操作,以对错误记录甚至丢失的信号进行恢复和补偿,主要的技术校正包含了归一化校正、散射校正、随机校正、衰减校正和死时间校正等^[12-16]。

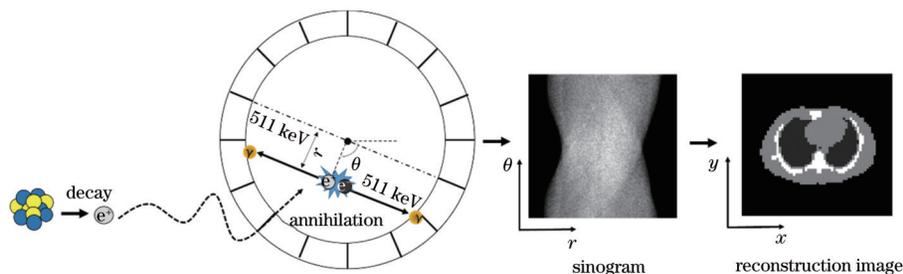


图1 PET成像的流程

Fig. 1 Flow chart of PET imaging

在环状探测器探测到符合事件之后,需要将其记录下来,作为原始数据。由于PET仪器采集到的数据本质上是每条LOR上符合事件个数的线积分,故此原

始数据又被称为投影数据。进一步地,由于单一点源的投影数据随着LOR角度的变化会呈现出一条优美的正弦曲线,故投影数据又被称作正弦图。当成像部

位不同位置处发生的符合事件按照其径向距离 r 和角度 θ 记录完成后, 正弦图就可以被重建为反映放射性示踪剂浓度分布的图像, 用于诊断^[17]。单一示踪剂的重建算法包括以滤波反投影(FBP)算法^[18]为代表的解析重建和以最大似然期望最大(MLEM)算法^[19]、有序子集期望最大(OSEM)算法^[20]为代表的迭代重建等。

除此之外, PET数据的采集模式也是多样的。按照空间维度来划分, PET数据的采集模式包括二维(2D)和三维(3D)两种: 2D采集模式开启时会在环状探测器的环与环之间放置栅隔, 防止错环符合事件发生; 3D采集模式开启时环间的栅隔会被收进, 从而对所有环内采集到的光子计数进行计算^[17]。按照时间维度来划分, PET数据的采集模式可分为静态和动态两种: 静态PET成像一般会通过一段时间的采集来获得累积的浓度信号; 动态PET成像会进行较长时间的分段式连续扫描, 从而获得多帧数据。通过对每一帧数据进行单独的重建, 可以获得一系列反映放射性示踪剂浓度变化的动态PET图像, 其单个像素点的浓度变化曲线则被称为时间-活度曲线(TAC)。基于动态PET成像数据, 可以进一步进行动力学分析, 获得更为丰富的功能性信息。

2.2 示踪剂

在PET成像过程中, 示踪剂扮演着极为重要的角色, 它通过参与体内的生化活动来对生理机能或功能进行刻画, 是PET信号的根本来源。目前, 用于PET显像的放射性核素主要包括¹⁸F、¹¹C、¹³N、⁶²Cu、¹⁵O和⁶⁸Ga等。在利用医用回旋加速器生产出所需的放射性核素后, 将其标记在生物大分子上, 就可以制成放射性示踪剂参与成像。根据示踪剂的不同目标成像特征, 临床上使用的示踪剂主要分为代谢类、受体类、血流灌注和乏氧等基本类型。其中, 代谢类示踪剂又可细分为葡萄糖代谢、氨基酸代谢、乙酸盐代谢、磷脂代谢和核酸代谢(细胞增殖)等, 此类示踪剂主要通过参与人体内的新陈代谢在活动强烈处发生浓聚, 实现肿瘤等部位的显像。受体类示踪剂又可细分为苯二氮草受体、乙酸胆碱受体、雌激素受体和生长抑制因子受体等, 此类示踪剂主要通过示踪剂与特异性的受体相结合来反映体内受体密度的分布情况, 而特异性受体密

度高的地方往往意味着细胞的反常, 从而有助于疾病的诊断。血流灌注类示踪剂主要被用于心肌和脑血流的成像中, 在冠心病、脑梗和众多神经系统疾病发生时, 往往会发生血流灌注的异常。乏氧是肿瘤细胞尤其是恶性肿瘤细胞中的普遍特征, 肿瘤细胞往往会通过较高的代谢速度和耗氧量诱导乏氧, 而缺氧环境会进一步对肿瘤的治疗造成不利影响, 故乏氧成像也是肿瘤诊断和治疗的手段之一。表1列出了临床上常用的几种放射性示踪剂及其对应的目标成像特征和临床应用^[21-22]。可以看出, 示踪剂种类繁多, 在临床上可用于脑部、肺部、心脏、肝脏和泌尿系统的肿瘤诊断, 也可用于神经系统疾病的评估, 如常见的阿尔茨海默病(AD)和帕金森综合征(PD)等。

2.3 双示踪正电子发射断层成像

2.3.1 双示踪正电子发射断层成像的成像过程

单一示踪剂的PET成像往往只能对某一方面的生理机能或功能进行刻画, 对于肿瘤等重大疾病来说, 此种成像方式提供的信息往往是不充分的, 故在临床上常常将其作为参考信息来辅助诊断。双示踪PET成像通过单次扫描对两种示踪剂同时成像, 可以在不过多延长扫描时间的同时获取成像部位多方面的功能性信息, 从而提高诊断的准确性。双示踪PET成像的基本流程如图2所示。两种示踪剂通过交错或同时注射的方式($t_2 \geq t_1$, t_2 和 t_1 为第二种/第一种示踪剂的注射时间)进入体内, 其衰变产生的正电子会分别与体内游离的电子结合, 发生湮灭反应, 释放出的 γ 光子对被探测器无差别地记录为正弦图数据, 再通过重建得到两种单一示踪剂的PET图像。值得一提的是, 由于双示踪PET图像的重建需要利用两种示踪剂动态的浓度变化信息, 因此双示踪PET成像一般采用动态的采集方式, 原始数据为多帧的双示踪正弦图序列。

2.3.2 双示踪PET成像的临床意义

单一示踪剂的PET成像往往只能对某一方面的生理机能或功能进行刻画, 对于肿瘤等重大疾病来说, 此种成像方式提供的信息往往是不充分的, 因此在临床上常常将其作为参考信息来辅助诊断。双示踪PET成像可以综合两种示踪剂提供的信息来进行全方位的判断, 可以提高疾病诊断的准确率, 也为诊疗方

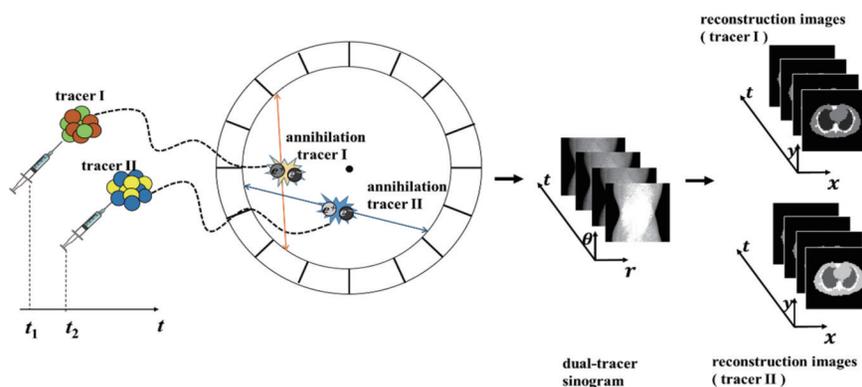


图2 双示踪PET成像的流程图

Fig. 2 Flow chart of dual-tracer PET imaging

表 1 临床上常用的 PET 示踪剂及其应用
Table 1 Most common clinical PET tracers and their clinical applications

Isotope	Half-life / min	Radioactive tracer	Abbreviation	Imaging target	Clinical application
¹⁸ F	109.8	¹⁸ F-Fluorodeoxyglucose	¹⁸ F-FDG	Glucose metabolism	Most commonly used oncologic PET tracer
		¹⁸ F-Fluoro-ethyl-tyrosine	¹⁸ F-FET	Amino acid metabolism	Brain tumors, lung cancer and inflammation differentiation
		¹⁸ F-Fluorothymidine	¹⁸ F-FLT	Cellular proliferation	Benign/malignant tumor differentiation
		¹⁸ F-Fluorotripride	¹⁸ F-FTP	Fatty acid metabolism	Coronary artery disease and AD
		¹⁸ F-Fluorodeoxyphenylalanine	¹⁸ F-DOPA	Neurotransmitter metabolism	PD, schizophrenia and hereditary chorea
		¹⁸ F-Fluoromisonidazole	¹⁸ F-FMISO	Hypoxia	Hypoxic imaging of myocardium and brain
¹¹ C	20.4	¹¹ C-Acetate	¹¹ C-AC	Acetate metabolism	Hepatic carcinoma and prostatic carcinoma
		¹¹ C-Choline	¹¹ C-CH	Phospholipid metabolism	Prostatic carcinoma, pulmonary lesions and brain tumors
		¹¹ C-Flumazenil	¹¹ C-FMZ	Benzodiazepine receptor	Epilepsy
		¹¹ C-Methionine	¹¹ C-MET	Amino acid metabolism	Prostatic carcinoma and brain tumors
¹³ N	10.0	¹³ N-Ammonia	¹³ N-NH ₃	Myocardial perfusion	Coronary artery disease and regional cerebral blood flow
⁶² Cu	9.8	⁶² Cu-Diacetyl-bis (N4-methylthiosemicarbazone)	⁶² Cu-ATSM	Hypoxia perfusion	Ischemic cardiomyopathy and non-small-cell lung cancer
		⁶² Cu-Pyruvaldehyde-bis (N4-methylthiosemicarbazone)	⁶² Cu-PTSM	Blood perfusion	Perfusion imaging of myocardium and brain
¹⁵ O	2.0	¹⁵ O-Water	¹⁵ O-H ₂ O	Blood perfusion	Regional cerebral blood flow
⁶⁸ Ga	68.3	⁶⁸ Ga-DOTA-D-Phe1-Tyr-octreotate	⁶⁸ Ga-DOTATATE	Somatostatin receptor	Neuroendocrine tumors
		⁶⁸ Ga-DOTA-D-Phe-Tyr-octreotide	⁶⁸ Ga-DOTATOC		
		⁶⁸ Ga-DOTA-NaI-octreotide	⁶⁸ Ga-DOTANOC		

案的制定和预后评估提供了更为可靠的理论依据。临床研究表明,相对于单一示踪剂 PET 成像而言,双示踪 PET 成像技术在肿瘤疾病和神经系统疾病的诊断与治疗上具有重要的补充意义^[23]。下面将分别针对这两大类疾病进行举例说明。

2.3.2.1 肿瘤疾病

1) 脑胶质瘤

脑胶质瘤^[24]是最常见的中枢神经系统原发性肿瘤,根据其在脑中的占位效应,患者可能出现头痛、恶心和呕吐等轻症,其也可能影响视物、运动和语言表达等功能,甚至死亡。

¹⁸F-FDG 是临床上最常见的示踪剂,其作为一种葡萄糖类似物,可以经由葡萄糖转运体进入细胞,在己糖激酶的作用下被磷酸化,生成 ¹⁸F-6 磷酸脱氧葡萄糖。¹⁸F-6 磷酸脱氧葡萄糖不能发生进一步的糖酵解,因而被滞留在细胞内,其浓度分布可以反映出葡萄糖的摄取和肿瘤代谢的分布。因此,¹⁸F-FDG 常被用于肿瘤的 PET 显像,在脑胶质瘤的诊断和治疗中也发挥着重要的作用。然而,正常脑皮质对 ¹⁸F-FDG 的摄取量较高,在高本底的情况下进行肿瘤分级相对困难,难以勾画出病灶的边界和侵犯范围。除此之外,对于炎症细胞或者化疗之后出现的放射性损伤组织,¹⁸F-

FDG 也同样会表现为高摄取,这使得 ^{18}F -FDG 在脑胶质瘤诊断的特异性上不具有优势。

^{18}F -Fluorocholine(FCH)是一种胆碱类示踪剂,而胆碱是血液的组成部分,其可以被胆碱激酶催化生成磷酸胆碱,进一步生成磷酸酰胆碱,用于细胞膜的合成。脑肿瘤细胞的分裂和增殖往往极为旺盛,进而其对 ^{18}F -FCH 的摄取量会增加,形成浓聚,故 ^{18}F -FCH 的浓度分布可以作为脑胶质瘤的诊断依据。在大脑中,由于 ^{18}F -FCH 的本底摄取率较低,因此肿瘤/正常组织比相对较高,进而能够更容易确定异常组织的范围和边界。另外, ^{18}F -FCH 的诊断特异较高,进而能够对良性组织和肿瘤进行更严格的区分。

综上, ^{18}F]FDG- ^{18}F]FCH 联合显像可以同时利用 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FCH 的成像优势提高脑胶质瘤诊断的准确性和特异性,其在临床诊断中具有重要意义。

2) 肺结节

乏氧指的是组织的氧浓度低于正常浓度的状态。在肿瘤细胞中,由于其较高的新陈代谢速率和氧气的高消耗量,故往往会发生乏氧的情况。在这种缺氧环境下,低氧诱导因子通路会被激活,这会使得肿瘤能够快速适应低氧的环境,并不断增殖,甚至发生转移。此外,乏氧的环境不仅不利于化疗药物的递送,还会增加肿瘤对药物的耐药性,进而对肿瘤的治疗造成不利影响。因此,对乏氧的成像是肿瘤的诊断和治疗领域中的关键技术之一。 ^{62}Cu -ATSM 作为乏氧的标识物被广泛研究,它可以在正常组织中自由地扩散,但会被乏氧组织选择性地摄取并发生滞留,从而发生浓聚。

灌注是指血流通过毛细血管为组织细胞输送氧气和营养物质的功能,会随着生理或者病理的变化而发生改变。对血流灌注进行成像可以进一步了解血液的动力学变化和功能特征,有助于疾病的诊断和治疗。 ^{62}Cu -PTSM 作为一种亲脂性复合物,可以自由地扩散进入细胞内,且不会被乏氧细胞选择性滞留。因此, ^{62}Cu -PTSM 可以作为一种血流灌注标志物进行成像。

然而,在代谢过程中, ^{62}Cu -ATSM 往往会受到不良灌注的影响,难以被运输至乏氧的细胞处,从而难以浓聚,这就导致其显像难以展现真实的乏氧情况,不利于疾病的诊断。此时,可以通过 ^{62}Cu -PTSM 成像进一步了解同一部位的血流灌注情况,减少因血流灌注的原因造成的误诊,提高诊断精度。研究表明, ^{62}Cu]ATSM- ^{62}Cu]PTSM 联合显像可以提高肺部病变(如肺结节^[25]、肺癌)的诊断准确率,也有利于良/恶性肿瘤的区别,具有重要的临床意义。

3) 结肠直肠癌

结肠直肠癌^[26]是常见的消化系统恶性肿瘤之一,具有很高的发病率和致死率。早期症状往往不明显,但中后期往往会导致身体状况的急剧变化,引起贫血、消瘦和腹水等症状,并且严重影响病人的精神状况。

^{18}F -FDG 可以测量组织细胞内的葡萄糖代谢情况,而 ^{18}F -FLT 能够通过参与核酸代谢反映出细胞的增殖状况。在结肠直肠癌细胞中,葡萄糖和核酸的代

谢均会高于正常组织,因此两种示踪剂均可以用来进行此类疾病的诊断和治疗。

在结肠直肠癌细胞中,SW480 细胞和 SW620 细胞往往作为不同恶性程度的细胞株同时存在。研究结果显示:在 SW620 细胞中,血管内皮生长因子受体(VEGFR2)和核增殖抗原(Ki67)会发生过表达,此时 ^{18}F -FDG 的摄取量会随之上升;在 SW480 细胞中,热休克蛋白(HSP27)和 $\beta 3$ 整合素会发生过表达,这种过表达可以表现为 ^{18}F -FLT 的高摄取。因此, ^{18}F]FDG- ^{18}F]FLT 的联合成像有助于 SW480 细胞和 SW620 细胞的识别,从而更好地区分肿瘤组织与正常组织,提高结肠直肠癌的诊断准确率。

4) 肝癌

肝癌^[27]是一种常见的恶性肿瘤疾病,在全世界尤其是中国具有很高的发病率,其早期的症状与肝硬化类似,中晚期则表现为明显的疼痛、肝脏肿大和腹水等,并出现癌细胞的转移与扩散。

作为最常用的放射性示踪剂, ^{18}F -FDG 可以在一定程度上反映出肝细胞的葡萄糖代谢状况。由于肝细胞中存在大量的葡萄糖-6-磷酸酶,它会与葡萄糖相互作用释放出 FDG-6-磷酸盐,使得肝癌细胞中的 FDG 浓聚相对减少,故会导致假阴率上升。研究表明,在肝癌的诊断中, ^{18}F -FDG 成像结果的假阴率为 40%~50%。

^{11}C -AC 作为一种乙酸盐代谢的标志物,可以作为脂肪酸合成和胆固醇合成中 β 氧化过程的基底参与三羧酸循环,进入代谢,在肝肿瘤细胞中被大量摄取进而发生浓聚。通过 ^{18}F]FDG- ^{11}C]AC 联合显像,可以使得肝癌诊断的灵敏度增加 20% 左右,较大程度地提高了肝癌诊断的准确性。

5) 乳腺癌

乳腺癌^[28]一般多发生在女性群体中,是影响女性身心健康的首要恶性肿瘤。常常表现为乳房肿块、乳房溢液、乳房皮肤异常和腋窝淋巴结肿大等,严重的还可能发生转移,引发多种器官的病变。

与众多恶性肿瘤的诊断类似, ^{18}F -FDG 在乳腺癌的诊断中也发挥着重要的作用,其高摄取往往意味着组织细胞的葡萄糖代谢异常,进一步标志着乳腺癌的发生。然而,在临床诊断中发现,乳房纤维囊性变等常见的乳腺疾病也会导致葡萄糖摄取的增加,从而使 ^{18}F -FDG 的成像结果为假阳性。 ^{11}C -CH 是一种胆碱类示踪剂,它可以通过转运蛋白被活跃的乳腺癌细胞摄取,参与细胞膜的生成。此外, ^{11}C -CH 还可以反映细胞的侵略性,有助于明确肿瘤的边界。 ^{18}F]FDG- ^{11}C]CH 联合成像可以提高乳腺癌诊断的特异性和准确性。

2.3.2.2 神经系统疾病

1) 阿尔茨海默病

AD^[29-30],俗称老年痴呆症,是一种常见的中枢神经系统退行性疾病。在临床上常常表现为语言障碍、记忆紊乱、认知缺失和行动障碍等,直至基本丧失自理

能力,甚至死亡。

对于 AD 而言,常规的 ^{18}F -FDG PET 成像可以在一定程度上反映出脑部多个部位(上额叶、下额叶、上顶叶、外侧颞叶和后扣带回等区域)的葡萄糖代谢异常,这是由 AD 患者的脑部神经元变化导致的。然而,葡萄糖代谢的下降并不能够特异性地表征 AD 的发生,因此单一的 ^{18}F -FDG 成像对于 AD 的临床诊断存在较大的局限性。

从神经病理学特征来看,AD 主要的表现为神经元减少、神经元纤维缠结和老年斑出现等,而老年斑的出现与 $\text{A}\beta$ 淀粉样蛋白息息相关。 ^{11}C -Pittsburgh Compound-B (PIB) 作为一种淀粉样蛋白的显像剂,可以与 $\text{A}\beta$ 淀粉样蛋白进行特异性结合,从而反映出脑部的病变情况,弥补 ^{18}F -FDG 所反映出的葡萄糖代谢成像的不足。两者联合显像有助于提高诊断的准确性,对于神经科学方面的研究具有重要的参考意义。

2) 帕金森综合征

PD^[31-33] 是一种常见的神经系统疾病,多发于老年人群中,主要的临床表现为行动和精神上的双重异常。前者主要表现为静止性震颤、肌强直和运动迟缓等,后者则常常表现为情绪不佳、焦虑失眠和认知障碍等。

PD 的病理特征为黑质多巴胺能神经元和黑质纹状体通路的变性,以及部分区域多巴胺神经元的丢失。因此,多巴胺转运蛋白(DAT)的检测成为早期 PD 诊断的主要成像方式。然而,多巴胺转运体的成像并不能够特异性地针对 PD 进行检测。在一些继发性帕金森综合征和帕金森叠加综合征等具有与 PD 相似临床表现的疾病诊断过程中,也可能表现出 DAT 的异常。因此,仅仅依靠 DAT 成像是不足以对 PD 病症进行准确鉴别和判断的。

研究表明,PD 患者的脑代谢存在着特异性的脑功能网络代谢模式的改变,这种改变被称为 PD 相关代谢模式。此代谢模式具体表现为苍白球、丘脑、脑干、小脑和感觉运动皮质区代谢水平的上升,以及运动前皮质、顶枕区代谢水平的下降。此种模式为 PD 特有的代谢模式,因此可以用于提高 PD 诊断的特异性。

^{11}C -2- β -carbomethoxy-3 β -(4-fluorophenyl) tropane (CFT) 是一种 DAT 显像剂,将其与 ^{18}F -FDG 联合,则可以同时对 DAT 与脑部代谢进行联合显像,从而可以为 PD 的诊断提供更为丰富的信息。

3 双示踪 PET 的重建方法

目前的双示踪 PET 重建算法大致可以分为三类:1) 模型驱动的重建;2) 数据驱动的重建;3) 基于瞬发 γ 光子的重建。表 2 对现有的代表性算法进行了详细汇总,后续结合表格对这三类算法进行进一步说明。

模型驱动的重建主要依赖于描述示踪剂在体内参与代谢的动力学模型。1982 年, Huang 等^[34] 利用放射性核素半衰期的不同成功对 ^{13}N]- NH_3 - ^{18}F]-FDG 等双示踪组合产生的信号进行了分离。然而,此类模

型^[35-39] 仅仅包含了半衰期一种单一的参数,并不能完整描述两种示踪剂在体内的放射性浓度变化。2001 年, Koepp 等^[40] 提出了一种基于并行的双房室模型进行动力学参数估计的双示踪信号分离方法,并针对 ^{11}C 标记的多组示踪剂组合展开研究,如 ^{11}C]-FMZ- ^{11}C]-methylpiperidinypropionate (PMP) 等,最终通过模拟实验和人体实验验证了其可行性。Rust 等^[41-42] 同样利用双房室模型对 ^{62}Cu 标记的示踪剂组合 ^{62}Cu]-ATSM- ^{62}Cu]-PTSM 产生的双示踪信号进行了分离,先后利用计算机模拟和狗实验证明了方法的有效性。随后,研究者们针对其他具有临床意义的示踪剂进行了类似研究^[43-47]。然而,以上算法均需要对被试者进行额外的动脉血采样以获得动力学模型中的血输入函数。针对此问题,研究学者进一步提出了基于参考空间的房室模型,它可以在不进行动脉血采样的情况下实现双示踪 PET 信号的分离^[48]。另外,现有的房室模型参数量较多,针对此问题,研究学者进一步提出了轻量化参数空间的双房室模型,并成功在人体上进行了 ^{18}F]-FLT- ^{18}F]-FDG 的双示踪 PET 实验^[49-50]。除了基于并行双房室模型的同时参数估计外,也有学者提出了对两种示踪剂分别建立房室模型来实现分离的算法——背景相减法^[51-52]。此方法利用第一种示踪剂注射后到第二种示踪剂注射前的这一段时间对第一种示踪剂的浓度变化进行动力学估计,再从混合的浓度变化中将其扣除,便可同时得到两种示踪剂的放射性浓度变化。除了基于半衰期的分离外,以上算法均为基于双示踪 PET 中 TAC 的分离,即需要先对原始数据进行重建(OSEM 等),故重建的准确性对接下来的分离有很大的影响。Gao 等^[53] 提出了一种基于状态空间的重建方法,从混合的正弦图数据中直接重建出两种示踪剂的放射性浓度分布图,并通过数字模拟和模型扫描成功对 ^{11}C]-AC- ^{18}F]-FDG 组合进行了双示踪 PET 的重建。随后, Cheng 等^[54] 进一步缩减了参数量,并在 ^{18}F]-FLT- ^{18}F]-FDG 组合上进行了模拟和老鼠实验,验证了此方法的可行性。

与模型驱动的重建不同,数据驱动的重建主要依赖于数据本身。具体可以通过机器学习相关的算法来实现。Kadmas 等^[55] 于 2005 年提出利用主成分分析(PCA)法从时间维度对双示踪 PET 动态信号进行分离,并通过模拟在多种示踪剂组合上验证了该方法的有效性。2013 年, Fakhri 等^[56] 提出了一种广义的成分分析模型,该模型可以从时间-空间维度上从双示踪 PET 数据中提取两种单一示踪剂的信息,完成重建。该方法的有效性在模拟数据和猴数据上均得到了验证。2017 年, Ruan 和 Liu^[57] 首次提出利用栈式自编码器(SAE)对动态双示踪 PET 信号进行分离,并通过模拟实验验证了该方法的可行性。这是深度学习技术在双示踪 PET 重建任务中的首次尝试。2019 年, Xu 等^[58] 提出了利用深度置信网络(DBN)来对相同同位素标记的双示踪 PET 组合进行分离的方法。随后,他们进一步提出了一个双损失函数的 3D 卷积神经网络

表 2 双示踪 PET 重建算法汇总
Table 2 Summary of dual-tracer PET reconstruction methods

Category	Reconstruction method	Dual tracer	Input	Minimum injection interval / min	Applicable for same isotope dual-tracer PET	Extra arterial sampling required	Validation
Model-based algorithm	Half-live based separation ^[34]	[¹³ N]NH ₃ - [¹⁸ F]FDG	Dual-tracer sinogram	0	No	No	Phantom experiments
	Parallel compartment modelling	[¹¹ C]FMZ- [¹¹ C]PMP	Dual-tracer TACs	10	Yes	Yes	Computer simulation and human studies ^[40]
		[⁶² Cu]PTSM- [⁶² Cu]ATSM	Dual-tracer TACs	10	Yes	Yes	Computer simulation and dog studies ^[42]
	Reference-region compartment modelling ^[48]	[¹¹ C]FMZ- [¹¹ C]DTBZ	Dual-tracer TACs	30	Yes	No	Human studies
	Reduced parameter space kinetic modelling ^[49]	[¹⁸ F]FLT- [¹⁸ F]FDG	Dual-tracer TACs	32	Yes	Yes	Human studies
	Background subtraction ^[52]	[¹³ N]NH ₃ (rest & stress)	Dual-tracer TACs	10	Yes	Yes	Human studies
	State-space direct reconstruction	[¹¹ C]AC-[¹⁸ F]FDG	Dual-tracer sinogram	5	Yes	No	Computer simulation and phantom experiments ^[53]
Direct parametric image reconstruction in reduced parameter space ^[54]	[¹⁸ F]FLT- [¹⁸ F]FDG	Dual-tracer sinogram	15	Yes	No	Computer simulation and mice studies	
Data-driven algorithm	PCA based single-tracer component fitting ^[55]	[¹¹ C]AC-[¹⁸ F]FDG	Dual-tracer TACs	10	Yes	No	Computer simulation
	Generalized factor analysis of dynamic sequences ^[56]	[¹⁸ F]FDG- [¹¹ C]raclopride	Dual-tracer images	20	Yes	No	Computer simulation and monkey studies
	SAE based dual-tracer PET signal separation ^[57]	[¹¹ C]AC-[¹⁸ F]FDG	Dual-tracer TACs	0	Yes	No	Computer simulation
	3D-CNN based dual-tracer PET reconstruction ^[59-60]	[¹¹ C]FMZ- [¹¹ C]DTBZ	Dual-tracer sinogram	0	Yes	No	Computer simulation and mice studies
Prompt Gamma positron emitters	EM based reconstruction ^[65]	Pure ¹⁸ F- ⁶² Cu	Dual-tracer sinogram	>0	No	No	Computer simulation

(3D CNN)框架,从原始数据中实现了双示踪 PET 的重建,并在大鼠数据上进行了初步验证^[59-60]。随后,众多基于深度学习的框架被应用于双示踪 PET 图像的

重建。Qing 等^[61]提出了轻量化的深度堆叠网络(DSN)来加速双示踪 PET 的重建过程。Tong 等^[62]提出了一种基于带掩蔽双向门控循环单元的信号分离网

络实现了混合示踪剂的分离。Zeng 和 Liu^[63]将多任务学习机制引入到 3D CNN 框架中以解决双示踪 PET 的重建问题,并在仿真数据和真实数据中均验证了其可行性。

以上两大类重建算法均是基于现有的双示踪 PET 成像原理展开研究的,而双示踪 PET 重建具有挑战性的根本原因在于两种示踪剂衰变产生的 γ 光子能量均为 511 keV,在物理层面上不可区分。Andreyev 和 Celler^[64]基于此问题提出了利用额外的瞬发光子来区分两种示踪剂的方法。此方法要求两种示踪剂之一为单一的正电子发射示踪剂,而另外一种可以在发射正电子的同时发射出额外的高能光子。通过对此额外的高能光子的测量,可以将两种示踪剂从根本上区分开来。利用此种方法,进一步结合期望最大化算法,能够实现双示踪 PET 的重建^[65]。随后, Fukuchi 等^[66]利用额外的探测器捕捉高能光子的信号,并对成像设备进行了测试。基于此成像设备得到的数据可以基于正弦图相减法或者图像相减法进行重建^[67]。

综上所述,双示踪 PET 重建技术的发展主要是依靠重建算法的提升和成像技术的改进来实现的。由于后者涉及的算法内容较少,故在此处不进行深入介绍。下面将针对动力学模型驱动的传统重建算法和数据驱动的机器学习算法中具有代表性的算法框架进行展开论述。

3.1 模型驱动的传统方法

3.1.1 并行双示踪剂房室模型

动力学模型是为了对生物组织内的新陈代谢进行定量评估而建立的数学模型。房室模型作为 PET 成像领域主流的动力学模型,能够模拟示踪剂在组织或器官内的吸收和排出状态,从而计算出平衡状态下示踪剂的浓度分布情况。其中,房室指的是示踪剂的存在形态或者物理位置,并不局限于解剖学中的组织结构。一般来说,房室模型中包含多个房室结构,房室之间的物质交换速率用动力学参数来表示。对于双示踪 PET 来说,最具有普适性的房室模型结构为并行双示踪剂房室模型。并行的意义在于假定两种示踪剂的房室模型独立运行、互不干扰^[68]。

如图 3 所示,并行双示踪剂房室模型由上下两个三房室模型组合而成,分别描述了第一种示踪剂和第

二种示踪剂在体内的新陈代谢情况,其中: $C_P^{(1)}/C_P^{(2)}$ 为第一种/第二种示踪剂在血浆中的浓度,单位为 pmol/mL; $C_F^{(1)}/C_F^{(2)}$ 为组织中未参与代谢活动的第一种/第二种示踪剂的浓度,单位为 pmol/mL; $C_B^{(1)}/C_B^{(2)}$ 为组织中已经参与代谢活动的第一种/第二种示踪剂的浓度,单位为 pmol/mL。动力学参数 $k_1^{(1)}/k_1^{(2)}$ 、 $k_2^{(1)}/k_2^{(2)}$ 、 $k_3^{(1)}/k_3^{(2)}$ 和 $k_4^{(1)}/k_4^{(2)}$ 为第一种/第二种示踪剂的房室模型中各个房室之间物质交换的速率。需要说明的是,房室模型包括可逆模型与不可逆模型两种,它的可逆性体现在示踪剂被细胞摄取后是否在细胞中滞留,滞留的情况则被认为是不可逆的反应, k_4 为零。常见的 ¹⁸F-FDG 即为不可逆的示踪剂。此处讨论的是一个普适性的并行双房室模型,故保留所有的动力学参数,不进行删减。

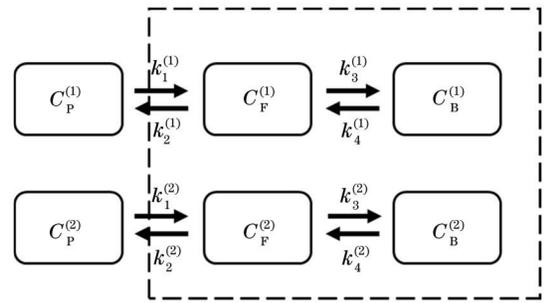


图 3 并行双示踪剂房室模型示意图^[53]

Fig. 3 Schematic diagram of parallel dual-tracer compartment model^[53]

用数学模型来表示这一过程^[69],即

$$\frac{dC_{F,i}^{(1)}}{dt} = C_P^{(1)}(t) + k_{4,i}^{(1)}C_{B,i}^{(1)}(t) - k_{2,i}^{(1)} + k_{3,i}^{(1)}C_{F,i}^{(1)}(t), \quad (1)$$

$$\frac{dC_{B,i}^{(1)}}{dt} = k_{3,i}^{(1)}C_{F,i}^{(1)}(t) - k_{4,i}^{(1)}C_{B,i}^{(1)}(t), \quad (2)$$

$$\frac{dC_{F,i}^{(2)}}{dt} = k_{1,i}^{(2)}C_P^{(2)}(t) + k_{4,i}^{(2)}C_{B,i}^{(2)}(t) - [k_{2,i}^{(2)} + k_{3,i}^{(2)}]C_{F,i}^{(2)}(t), \quad (3)$$

$$\frac{dC_{B,i}^{(2)}}{dt} = k_{3,i}^{(2)}C_{F,i}^{(2)}(t) - k_{4,i}^{(2)}C_{B,i}^{(2)}(t), \quad (4)$$

式中: i 表示第*i*个像素点。若用向量的方式重新整理式(1)~(4),则可以得到

$$\begin{bmatrix} \dot{C}_{F,i}^{(1)}(t) \\ \dot{C}_{B,i}^{(1)}(t) \\ \dot{C}_{F,i}^{(2)}(t) \\ \dot{C}_{B,i}^{(2)}(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -[k_{2,i}^{(1)} + k_{3,i}^{(1)}] & k_{4,i}^{(1)} & 0 & 0 \\ k_{3,i}^{(1)} & -k_{4,i}^{(1)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -[k_{2,i}^{(2)} + k_{3,i}^{(2)}] & k_{4,i}^{(2)} \\ 0 & 0 & k_{3,i}^{(2)} & -k_{4,i}^{(2)} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} C_{F,i}^{(1)}(t) \\ C_{B,i}^{(1)}(t) \\ C_{F,i}^{(2)}(t) \\ C_{B,i}^{(2)}(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} k_{1,i}^{(1)} & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & k_{2,i}^{(1)} \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} C_P^{(1)}(t) \\ C_P^{(2)}(t) \end{bmatrix}. \quad (5)$$

在此基础上,将上述方程简写为

$$\dot{x}_i(t) = a_i x_i(t) + b_i \tilde{C}_P(t), \quad (6)$$

式中:

$$x_i(t) = \begin{bmatrix} \int_0^t C_{F,i}^{(1)}(\tau) d\tau & \int_0^t C_{B,i}^{(1)}(\tau) d\tau & \int_0^t C_{F,i}^{(2)}(\tau) d\tau & \int_0^t C_{B,i}^{(2)}(\tau) d\tau \end{bmatrix}^T; \quad (7)$$

$$\tilde{C}_p(t) = \left[\int_0^t C_p^{(1)}(\tau) d\tau \quad \int_0^t C_p^{(2)}(\tau) d\tau \right]^T; \quad (8)$$

$$a_i = \begin{bmatrix} -[k_{2,i}^{(1)} + k_{3,i}^{(1)}] & k_{4,i}^{(1)} & 0 & 0 \\ k_{3,i}^{(1)} & k_{4,i}^{(1)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -[k_{2,i}^{(2)} + k_{3,i}^{(2)}] & k_{4,i}^{(2)} \\ 0 & 0 & k_{3,i}^{(2)} & -k_{4,i}^{(2)} \end{bmatrix}; \quad (9)$$

$$b_i = \begin{bmatrix} k_{1,i}^{(1)} & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & k_{2,i}^{(1)} \\ 0 & 0 \end{bmatrix}. \quad (10)$$

最后,体内双示踪剂的总放射性浓度可以用两种示踪剂发生生化反应与未发生反应的浓度和来表示,即

$$X_i(t) = [1 \quad 1 \quad 1 \quad 1] x_i(t). \quad (11)$$

对于动态双示踪 PET 成像来说,第 k 帧的示踪剂浓度应为扫描间隔 $[t_{k-1}, t_k]$ 的浓度累积值,即

$$X_i^{(k)} = X_i(k) - X_i(k-1), \quad (12)$$

对于所有的像素点来说,可以写为

$$X^{(k)} = X(k) - X(k-1). \quad (13)$$

3.1.2 房室模型拟合法

房室模型拟合法的步骤如图 4 所示。首先,将采集到的双示踪 PET 的原始正弦图数据重建成动态的双示踪 PET 图像序列,并逐点提取出 TAC 浓度变化曲线。然后,利用并行的双房室模型对双示踪 PET 的成像过程进行建模,得到基于每个像素点的浓度变化公式,其中包括了待拟合参数(动力学参数等)。接着,将真实采集到的 TAC 与其对应的浓度变化公式进行拟合,计算出未知参数。最后,将拟合参数对应地代入双房室模型的上下两个房室模型中,即可得到两种示踪剂的浓度分布估计值。

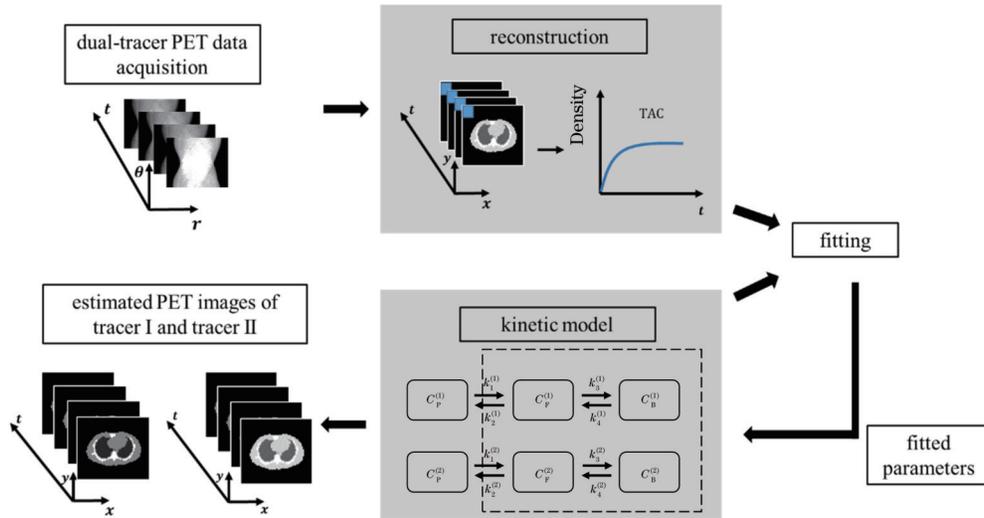


图 4 房室模型拟合法流程图

Fig. 4 Flow chart of fitting method with parallel compartment modeling

3.1.3 动力学参数引导的同时估计方法

动力学参数引导的同时估计方法^[53]与房室模型拟合法有着根本意义上的区别:房室模型拟合法需要利用重建算法(FBP 和 OSEM 算法等)得到的双示踪 PET 浓度分布图作为先验知识,再结合动力学模型进行参数估计;动力学引导的同时估计方法是通过建立双示踪 PET 成像的状态空间体系来进行直接重建的。此状态空间体系包含两个部分,即状态方程与测量方程:状态方程用来反映双示踪 PET 的放射性浓度分布随时间的变化,即双房室模型建模;测量方程用来表征整个 PET 系统的信号采集过程,通过对其进行建模得到。由此建立的状态空间体系既包括了系统输入的内部动态变化特征,又包含了系统输出与系统输入之间的关系,可以表征整个系统的动力学行为,是对系统的一种完全描述。下面对此状态空间进行详细介绍。

对于 PET 成像过程来说,整个采集过程可以看作是从放射性浓度分布到投影数据的一种映射。特别

地,对于动态 PET 采集模式来说,此过程还包含了时序的信息,可用测量方程表示为

$$Y^{(k)} = GX^{(k)} + e^{(k)}, \quad (14)$$

式中: $Y^{(k)}$ 为第 k 帧的投影数据; $X^{(k)}$ 为第 k 帧的双示踪 PET 放射性浓度分布; G 为系统概率矩阵,用来表征 PET 仪器的物理和几何建模; $e^{(k)}$ 为第 k 帧数据采集过程中的噪声。

由于双示踪 PET 的放射性浓度分布 $X^{(k)}$ 是一个动态变化的过程,故可以用式(13)中的房室模型表达式(状态方程)来概括。至此,整个双示踪 PET 成像的状态空间体系就建立起来了。

基于建立的状态空间体系,双示踪的重建问题可以通过不同的重建算法来解决,如稳健 H_∞ 滤波算法。此算法可以解决 PET 成像过程中噪声干扰的随机性问题,实验结果表明在双示踪 PET 的重建问题上该算法表现良好。

3.1.4 讨论

本章对模型驱动的双示踪 PET 重建模型的代表算法进行了详细介绍,此类方法的优点在于理论体系的完备性,即通过数学建模的方式来描述双示踪 PET 成像的整个过程,再对每种示踪剂的浓度分布进行求解。然而,此类方法的缺点也较为明显。首先,整个重建过程都基于一种假设,即双房室模型能够准确地刻画两种示踪剂在体内的动力学过程。然而,人体内部的生理活动极为复杂,很难用一种模型将其完整表达出来。因此,模型的可靠程度有待进一步地探究。其次,此类方法的建模与计算过程一般较为复杂,这给临床应用带来了一定程度的挑战。因此,如何进行模型的优化和加速将成为此类方法重点研究的问题之一。

3.2 数据驱动的机器学习方法

近年来,机器学习方法尤其是深度学习飞速发展,

在图像、语音和自然语言处理等领域中应用广泛,可以用来进行信息的特征提取和复杂非线性关系的表达。由于双示踪 PET 图像重建的难点在于两种示踪剂信号的区分,而传统方法需要建立复杂的房室模型来实现,故基于机器学习的方法逐渐发展起来。它克服了传统方法的缺点,不依赖任何动力学模型,可以直接从数据出发对双示踪 PET 数据进行重建。

如图 5 所示,基于机器学习算法的基本流程为:采集到的双示踪 PET 原始数据正弦图经过传统的重建方法进行重建后(也可以选择保留原始的正弦图格式)被送入训练好的机器学习框架中,直接输出对应于两种示踪剂的浓度分布图像。下面介绍几种具有代表性的基于机器学习的双示踪 PET 重建方法。

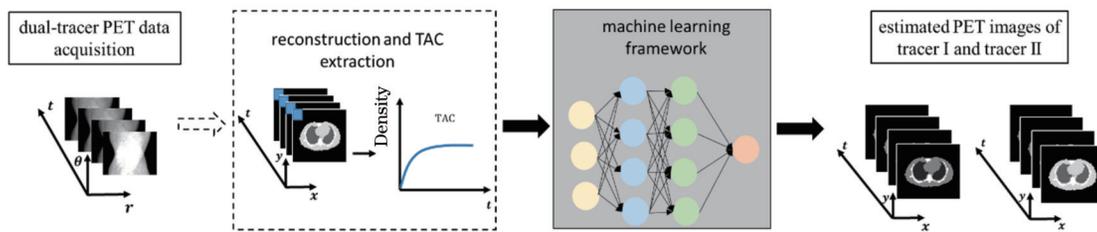


图 5 用于双示踪 PET 重建的机器学习方法示意图

Fig. 5 Schematic diagram of machine learning algorithm for dual-tracer PET reconstruction

3.2.1 基于主成分分析的双示踪信号分离算法

PCA 是一种分析和简化数据的机器学习算法,被广泛应用于多维数据的信息提取和降维中。它的基本思想是从大量的数据中找到少量的主成分变量,使之能够尽可能多地反映原始数据的基本特征^[70]。

在双示踪 PET 的重建过程中,PCA 用来确定单种示踪剂的 TAC 中的主成分向量并进一步为双示踪 PET 的分离提供模型基础^[55]。这一过程可以描述为

$$C_{TAC_{I+II}}(t) = \sum_{m=1}^M \alpha_m^{(I)} V_m^{(I)}(t) + \sum_{n=1}^N \alpha_n^{(II)} V_n^{(II)}(t), \quad (15)$$

式中: $C_{TAC_{I+II}}$ 为混合双示踪图像中提取的 TAC; $V_m^{(I)}$ 为第一种示踪剂的第 m 种主成分; $V_n^{(II)}$ 为第二种示踪剂的第 n 种主成分; $\alpha_m^{(I)}$ 为第一种示踪剂的第 m 种主成分的待求系数; $\alpha_n^{(II)}$ 为第二种示踪剂的第 n 种主成分的待求系数。在式(15)中, $V_m^{(I)}$ 和 $V_n^{(II)}$ 为已知向量,可以通过对每种示踪剂的模拟 TAC 数据集进行 PCA 得到。对应的系数 $\alpha_m^{(I)}$ 和 $\alpha_n^{(II)}$ 为待求解的变量,可通过将待分离的 TAC 与式(15)进行拟合得到。

此方法将机器学习算法首次应用在双示踪 PET 信号的分离中,验证了其可行性。然而,PCA 是一种基础的成分提取和降维方法,是一种线性变换。在双示踪 PET 成像过程中,由于系统采集和各类噪声的影响,采集到的信号往往是非线性的,因此 PCA 在双示踪 PET 数据重建问题中的作用是有效且有限的。

3.2.2 基于栈式自编码器的双示踪信号分离算法

SAE 是一种由多层的自编码器(AE)构成的深度

神经网络结构,自编码器为其基本的构成单元。自编码器由输入、编码器、解码器和输出构成。输入数据经过编码压缩后可得到低维度向量,再利用逆化的编码器来对这个低维度向量进行解码,以重建原始输入。由此可见,自编码器的作用与 PCA 非常类似,它同样试图对输入数据进行降维,再以重构低维度向量的方式验证其压缩的准确性,是一种无监督的学习方式。然而,自编码器在数据的处理中却比 PCA 更为灵活和强大,它可以通过非线性变换来进行更为精准的数据表征。由于单一的自编码器结构简单,故它的表达能力非常有限。当若干个自编码器堆叠在一起时,便可以从输入数据中学习到的更深、更准确的特征。在这个堆叠的结构中,将前一层自编码器隐层的输出作为后一层自编码器的输入,模型可以通过反向传播(BP)进行权重的更新^[71]。

SAE 是深度神经网络应用于双示踪 PET 重建问题上的首次尝试^[57]。如图 6 所示,采集得到的双示踪 PET 原始数据经过重建后可以得到一系列的混合浓度分布图,从重建后的图像中逐点提取出对应于该像素的 TAC,并将其作为 SAE 框架的输入。SAE 的输出包含两种情况:在训练阶段,输出为对应于两种示踪剂浓度分布的标签数据;在预测阶段,训练好的深度神经网络可以直接对输入进行双示踪 PET 信号的分离,并输出预测的两种单一示踪剂的 PET 浓度分布图像。

此 SAE 框架共包含了三层自编码器子结构,每一层的节点数分别为 85、70 和 60。在训练过程中,采用

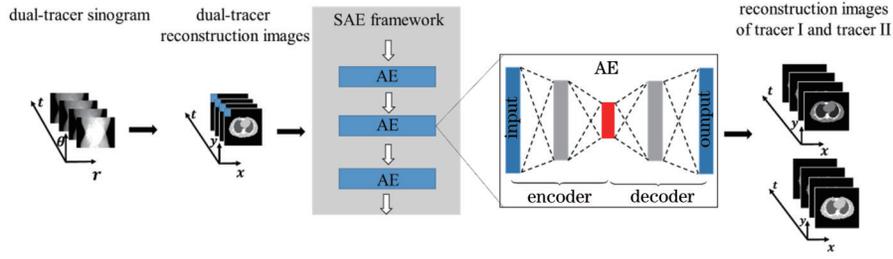


图 6 基于 SAE 的双示踪 PET 信号分离示意图

Fig. 6 Schematic diagram of SAE-based dual-tracer PET signal separation

梯度下降法和误差的 BP 进行权重的更新,其损失函数可以表示为

$$L = \left\| X^{(I)} - \tilde{X}^{(I)} \right\|_F^2 + \left\| X^{(II)} - \tilde{X}^{(II)} \right\|_F^2, \quad (16)$$

式中: $X^{(I)}$ 和 $\tilde{X}^{(I)}$ 分别为示踪剂 I 的真实值和预测值; $X^{(II)}$ 和 $\tilde{X}^{(II)}$ 分别为示踪剂 II 的真实值和预测值。

3.2.3 基于三维卷积神经网络的双示踪正电子发射断层成像重建

3D CNN 的双示踪 PET 重建框架进一步地将特

征提取从平面的单一维度扩充到了时间-空间维度^[60]。与 2D 卷积核相比,3D 卷积核能够对立体的感受野进行编码与表达,进而更适用于动态的双示踪 PET 数据^[72]。如图 7 所示,基于 3D CNN 的双示踪 PET 重建框架主要包括两个部分,即基于 FBP 的重建和混合图像的分离。下面将分别对这两个部分和整个框架的监督机制进行介绍。

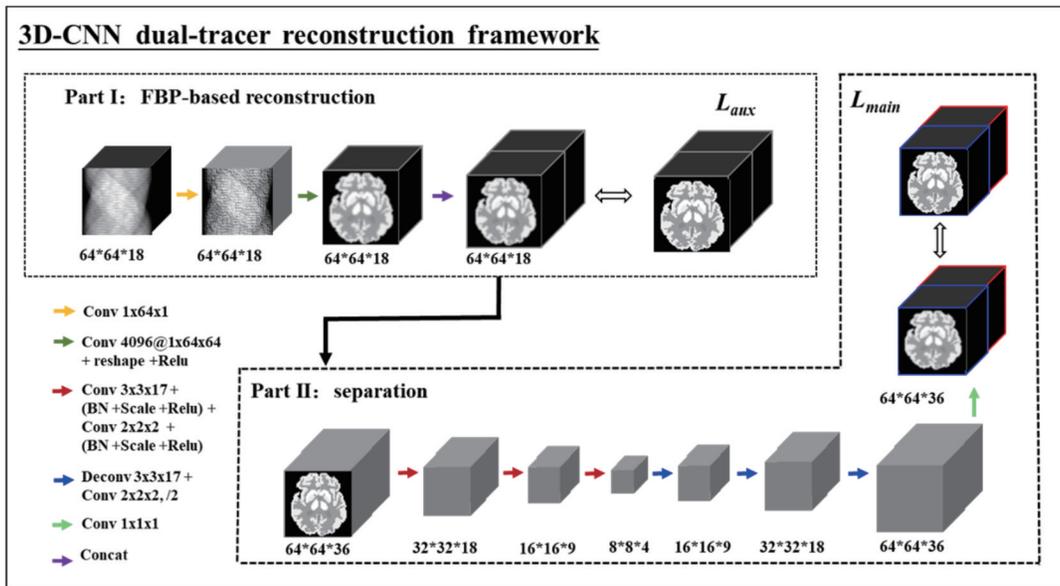


图 7 用于双示踪 PET 重建的 3D CNN 网络框架^[60]

Fig. 7 3D CNN framework for dual-tracer PET reconstruction^[60]

1) 基于滤波反投影的卷积神经网络

FBP 算法是一种传统又简单的断层成像重建算法。它包含了两个基本的步骤,即滤波和反投影,整个过程可以描述为

$$\begin{cases} X(x, y) = \int_0^\pi Y(s, \theta) * h(s) d\theta \\ s = x \cos \theta + y \sin \theta \end{cases}, \quad (17)$$

式中: $X(x, y)$ 为放射性示踪剂在笛卡儿坐标系中的分布情况; $Y(s, \theta)$ 为投影数据; θ 为极角; $h(s)$ 为一个斜坡滤波器; * 表示卷积操作。若用 CNN 来表示 FBP 算法,则 $Y(s, \theta) * h(s)$ 可以用卷积层来表示。积分代表反投影操作,则可以用全连接层来表示^[73]。

2) 混合图像的分离

在时间维度上对第一部分的输出进行简单的复制之后输入第二部分中,进行混合图像的分离。第二部分为通用的下采样-上采样结构,主要由卷积和反卷积层来实现,其中:下采样部分由三个模块构成,每个模块包含了两个卷积层、一个批量正则化层、一个标准化层和一个修正线性单元层;上采样部分由三个模块构成,每个模块包含了一个反卷积层和一个卷积层。在整个分离结构的最后,利用一个额外的卷积层(卷积核大小为 $1 \times 1 \times 1$) 实现特征图的线性叠加与降维。

3) 监督机制

为了更好地指导网络完成双示踪 PET 图像重建的任务,3D CNN 采取了双损失函数共同监督的机制,

可以描述为

$$L = L_{\text{aux}} + \beta L_{\text{main}}, \quad (18)$$

$$L_{\text{aux}} = \left\| \mathbf{X} - \tilde{\mathbf{X}}_{\text{F}} \right\|_{\text{F}}^2, \quad (19)$$

$$L_{\text{main}} = \left\| \mathbf{X}^{(\text{I})} - \tilde{\mathbf{X}}^{(\text{I})} \right\|_{\text{F}}^2 + \left\| \mathbf{X}^{(\text{II})} - \tilde{\mathbf{X}}^{(\text{II})} \right\|_{\text{F}}^2, \quad (20)$$

式中: L_{aux} 和 L_{main} 分别为辅助损失函数和主损失函数; β 为一个权重系数, 用来调节辅助损失函数和主损失函数在总损失函数中的比例关系。

3.2.4 讨论

本章对数据驱动的双示踪 PET 重建模型的代表算法进行了详细介绍, 其优点主要体现在摆脱了模型的约束, 直接从数据出发进行重建。此外, 随着大数据时代的发展, 机器学习相关的理论知识也在飞速扩充和发展, 这为双示踪 PET 重建技术提供了新的理论支撑和灵感来源。然而, 对于训练数据而言, 主要来源为合成数据与真实数据。由于双示踪 PET 数据的采集往往需要投入大量人力、物力和财力, 因此往往需要人工合成 PET 数据用于训练。主要的合成方法包括基于蒙特卡罗 (MC) 的模拟^[74] 和神经网络等数据增量方法。前者是最为广泛使用的数据模拟方法, 目前有基于 MC 的工具包和在线平台供用户使用, 如 GATE^[75-76]、SimPET^[77] 等。后者则试图利用神经网络从已有的 PET 图像或者其他成像方式 (磁共振等) 采集的图像中合成目标疾病的 PET 图像和其他示踪剂的 PET 图像^[78-80]。此种方法可以在短时间内获得大量的数据用于训练, 但数据的可靠程度有待进一步研究。真实数据的获得往往需要对单一示踪剂和双示踪剂分别进行扫描成像, 以获得输入数据和标签数据来进行训练和评估。一整套数据的采集往往需要三天左右的时间来完成, 这往往会伴随着被试者生理状态的改变和身体位置的变化, 因此真实的数据往往还存在或多或少的配准问题, 不利于网络的训练。针对以上问题, 需要设计完善训练数据的生成模式, 保证其可靠程度, 并且对采集的真实数据进行图像配准等预处理, 或者在训练网络中加入图像配准模块, 使其自动校准输入数据与输出数据可能存在的位置偏移量, 完善模型的训练。

4 结束语

双示踪 PET 成像技术是为了弥补单一示踪剂提供的信息不足而提出的一种新型 PET 成像技术。通过两种示踪剂的同时成像, 可以获得成像部位多方面的生理活动信息, 有利于疾病的诊断和治疗。由于放射性示踪剂衰变和湮灭反应产生的 γ 光子能量一致, 因此双示踪 PET 采集到的数据为混合的双示踪 PET 数据, 这使得双示踪 PET 的重建成为重点研究的关键技术之一。目前, 重建算法主要包括基于动力学模型的传统重建算法和基于机器学习的数据驱动算法两大类, 均能够初步实现双示踪 PET 图像的重建, 但距离临床应用还有一定的距离。如何设计轻量化、稳健性高和泛化性强的双示踪 PET 重建算法将成为研究的

重点方向和目标。

近来, 多参数或多模态的成像方式已经成为医学成像领域的发展趋势和方向。在双示踪 PET 的基础上, 可以进一步发展多示踪 PET 成像技术, 从更多角度同时刻画成像部位的生理特征。另外, 双示踪 PET 技术还可以与电子计算机断层扫描^[81-82]、磁共振^[83-85] 等多种主流成像方式相结合, 基于成像部位的结构性和功能性信息进行疾病的诊断。

参考文献

- [1] Nutt R. The history of positron emission tomography[J]. *Molecular Imaging & Biology*, 2002, 4(1): 11-26.
- [2] Brownell G L, Sweet W H. Localization of brain tumors with positron emitters[J]. *Nucleonics*, 1953, 11(11): 40-45.
- [3] Phelps M E, Hoffman E J, Mullani N A, et al. Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 1975, 16(3): 210-224.
- [4] Ter-Pogossian M M, Phelps M E, Hoffman E J, et al. A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT)[J]. *Radiology*, 1975, 114(1): 89-98.
- [5] Ido T, Wan C N, Casella V, et al. Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. ^{18}F -labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and ^{14}C -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose[J]. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 1978, 14(2): 175-183.
- [6] Kelloff G J, Hoffman J M, Johnson B, et al. Progress and promise of FDG-PET imaging for cancer patient management and oncologic drug development[J]. *Clinical Cancer Research*, 2005, 11(8): 2785-2808.
- [7] Wang H, Liu B, Tian J H, et al. Evaluation of ^{18}F -FDG and ^{18}F -FLT for monitoring therapeutic responses of colorectal cancer cells to radiotherapy[J]. *European Journal of Radiology*, 2013, 82(9): e484-e491.
- [8] 陈文新, 林美福, 田嘉禾, 等. ^{18}F -FDG 与 ^{18}F -FLT PET/CT 在肺结核瘤与恶性肿瘤鉴别诊断中的应用[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2012, 23(12): 837-840, 844.
Chen W X, Lin M F, Tian J H, et al. Differential diagnosis of pulmonary tuberculomas and malignant nodules using ^{18}F -FLT and ^{18}F -FDG PET/CT imaging [J]. *Journal of China Clinic Medical Imaging*, 2012, 23(12): 837-840, 844.
- [9] Zander T, Scheffler M, Nogova L, et al. Early prediction of nonprogression in advanced non-small-cell lung cancer treated with erlotinib by using [^{18}F]fluorodeoxyglucose and [^{18}F]fluorothymidine positron emission tomography[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 29(13): 1701-1708. [PubMed]
- [10] Bailey D L, Townsend D W, Valk P E, et al. Positron emission tomography. Basic sciences[J]. *Journal of Neuroradiology*, 2006, 33(4): 265.
- [11] Ziegler S I. Positron emission tomography: principles, technology, and recent developments[J]. *Nuclear Physics A*, 2005, 752: 679-687.
- [12] Theodorakis L, Loudos G, Prassopoulos V, et al. A

- review of PET normalization: striving for count rate uniformity[J]. Nuclear Medicine Communications, 2013, 34(11): 1033-1045.
- [13] Polycarpou I, Thielemans K, Manjeshwar R, et al. Comparative evaluation of scatter correction in 3D PET using different scatter-level approximations[J]. Annals of Nuclear Medicine, 2011, 25(9): 643-649.
- [14] Cao L J, Bugalho R, Ortigão C, et al. Random correction method for positron emission mammography using delayed coincidence data[C]//2012 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record, October 27-November 3, 2012, Anaheim, CA, USA. New York: IEEE Press, 2013: 2958-2962.
- [15] Choi H, Cheon G J, Kim H J, et al. Segmentation-based MR attenuation correction including bones also affects quantitation in brain studies: an initial result of ^{18}F -FP-CIT PET/MR for patients with parkinsonism[J]. Journal of Nuclear Medicine, 2014, 55(10): 1617-1622.
- [16] Vicente E, Herraiz J L, España S, et al. Improved dead-time correction for PET scanners: application to small-animal PET[J]. Physics in Medicine and Biology, 2013, 58(7): 2059-2072.
- [17] Fahey F H. Data acquisition in PET imaging[J]. Journal of Nuclear Medicine Technology, 2002, 30(2): 39-49.
- [18] Basu S, Bresler Y. $O(N^2 \log_2 N)$ filtered backprojection reconstruction algorithm for tomography[J]. IEEE Transactions on Image Processing, 2000, 9(10): 1760-1773.
- [19] Efron B, Hinkley D V. Assessing the accuracy of the maximum likelihood estimator: observed versus expected Fisher information[J]. Biometrika, 1978, 65(3): 457-483.
- [20] Hudson H M, Larkin R S. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data[J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 1994, 13(4): 601-609.
- [21] Pimlott S L, Sutherland A. Molecular tracers for the PET and SPECT imaging of disease[J]. Chemical Society Reviews, 2011, 40(1): 149-162.
- [22] 赵周社, 辛军, 郭启勇, 等. 多种正电子示踪剂 PET 联合显像在肿瘤基础研究、临床诊断和疗效监测中的应用进展[J]. 中国临床医学影像杂志, 2009, 20(10): 764-769.
- Zhao Z S, Xin J, Guo Q Y, et al. Progression of tumors pre-clinical study, clinical diagnosis and therapy follow-up using combined multiple positron tracers PET imaging[J]. Journal of China Clinic Medical Imaging, 2009, 20(10): 764-769.
- [23] Kadrmas D J, Hoffman J M. Methodology for quantitative rapid multi-tracer PET tumor characterizations[J]. Theranostics, 2013, 3(10): 757-773.
- [24] 温鑫. ^{18}F -FCH 和 ^{18}F -FDG 双示踪剂 PET/CT 显像对脑胶质瘤分级的对比研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2016.
- Wen X. Comparison of ^{18}F -FCH and ^{18}F -FDG dual tracer PET/CT imaging in the grading of cerebral gliomas[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2016.
- [25] Wong T Z, Lacy J L, Petry N A, et al. PET of hypoxia and perfusion with ^{62}Zn -ATSM and ^{62}Cu -PTSM using a $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ generator[J]. American Journal of Roentgenology, 2008, 190(2): 427-432.
- [26] Wang H, Zhang J M, Tian J H, et al. Using dual-tracer PET to predict the biologic behavior of human colorectal cancer[J]. Journal of Nuclear Medicine, 2009, 50(11): 1857-1864.
- [27] Park J W, Kim J H, Kim S K, et al. A prospective evaluation of ^{18}F -FDG and ^{11}C -acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Nuclear Medicine, 2008, 49(12): 1912-1921.
- [28] Tateishi U, Terauchi T, Akashi-Tanaka S, et al. Comparative study of the value of dual tracer PET/CT in evaluating breast cancer[J]. Cancer Science, 2012, 103(9): 1701-1707.
- [29] 段小艺, 刘翔, 李森, 等. 双示踪剂 PET 成像在阿尔茨海默病诊断中的价值[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2017, 38(6): 892-897.
- Duan X Y, Liu X, Li M, et al. Diagnostic value of dual-tracer PET imaging in Alzheimer's disease[J]. Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences), 2017, 38(6): 892-897.
- [30] Edison P, Archer H A, Hinz R, et al. Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease: an [^{11}C]PIB and [^{18}F]FDG PET study[J]. Neurology, 2007, 68(7): 501-508.
- [31] Liu F T, Ge J J, Wu J J, et al. Clinical, dopaminergic, and metabolic correlations in Parkinson disease: a dual-tracer PET study[J]. Clinical Nuclear Medicine, 2018, 43(8): 562-571.
- [32] 何婷婷, 王瑞民, 陈英茂, 等. 多巴胺转运蛋白 PET 成像诊断帕金森病[J]. 中国医学影像学杂志, 2008, 16(2): 94-97.
- He T T, Wang R M, Chen Y M, et al. PET imaging of dopamine transporter(DAT) in the diagnosis of Parkinson's disease[J]. Chinese Journal of Medical Imaging, 2008, 16(2): 94-97.
- [33] 洗文彪, 江璐璐, 刘妍梅, 等. [^{18}F]FDG 脑代谢联合 [^{11}C]CFT 脑多巴胺转运体 PET 显像对帕金森病的临床研究[J]. 中国临床神经科学, 2014, 22(5): 530-534.
- Xian W B, Jiang L L, Liu Y M, et al. Clinical research of [^{18}F]FDG cerebral metabolism and [^{11}C]CFT dopamine transporter PET imaging in Parkinson's disease[J]. Chinese Journal of Clinical Neurosciences, 2014, 22(5): 530-534.
- [34] Huang S C, Carson R E, Hoffman E J, et al. An investigation of a double-tracer technique for positron computerized tomography[J]. Journal of Nuclear Medicine, 1982, 23(9): 816-822.
- [35] Kearfott K J. Feasibility of simultaneous and sequentially administered dual tracer protocols for measurement of regional cerebral haematocrit using positron emission tomography[J]. Physics in Medicine and Biology, 1990, 35(2): 249-258.
- [36] Verhaeghe J, D'Asseler Y, Staelens S, et al. Noise properties of simultaneous dual tracer PET imaging[C]//IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record,

- October 23-29, 2005, Fajardo, PR, USA. New York: IEEE Press, 2005: 2611-2614.
- [37] Figueiras F P, Jiménez X, Pareto D, et al. Simultaneous dual-tracer PET imaging of the rat brain and its application in the study of cerebral ischemia[J]. *Molecular Imaging and Biology*, 2011, 13(3): 500-510.
- [38] Verhaeghe J, Reader A J. Simultaneous water activation and glucose metabolic rate imaging with PET[J]. *Physics in Medicine & Biology*, 2013, 58(3): 393.
- [39] Verhaeghe J, Reader A J. Accelerated PET water activation acquisition with signal separation methodology [J]. *Medical Physics*, 2013, 40(3): 031909.
- [40] Koeppe R A, Raffel D M, Snyder S E, et al. Dual- ^{11}C tracer single-acquisition positron emission tomography studies[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2001, 21(12): 1480-1492.
- [41] Rust T C, Kadrmas D J. Rapid dual-tracer PTSM+ATSM PET imaging of tumour blood flow and hypoxia: a simulation study[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2006, 51(1): 61-75.
- [42] Black N F, McJames S, Rust T C, et al. Evaluation of rapid dual-tracer ^{62}Cu -PTSM + ^{62}Cu -ATSM PET in dogs with spontaneously occurring tumors[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2008, 53(1): 217-232.
- [43] Bertoldo A, Peltoniemi P, Oikonen V, et al. Kinetic modeling of [^{18}F]FDG in skeletal muscle by PET: a four-compartment five-rate-constant model[J]. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 2001, 281(3): E524-E536.
- [44] Kudomi N, Hayashi T, Teramoto N, et al. Rapid quantitative measurement of CMRO₂ and CBF by dual administration of ^{15}O -labeled oxygen and water during a single PET scan: a validation study and error analysis in anesthetized monkeys[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2005, 25(9): 1209-1224.
- [45] Black N F, McJames S, Kadrmas D J. Rapid multi-tracer PET tumor imaging with ^{18}F -FDG and secondary shorter-lived tracers[J]. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 2009, 56(5): 2750-2758.
- [46] Kadrmas D J, Oktay M B. Generalized separable parameter space techniques for fitting 1K-5K serial compartment models[J]. *Medical Physics*, 2013, 40(7): 072502.
- [47] Zhang J L, Morey A M, Kadrmas D J. Application of separable parameter space techniques to multi-tracer PET compartment modeling[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2016, 61(3): 1238-1258.
- [48] Joshi A D, Koeppe R A, Fessler J A, et al. Signal separation and parameter estimation in noninvasive dual-tracer PET scans using reference-region approaches[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2009, 29(7): 1346-1357.
- [49] Oktay M, Kadrmas D. Reduced parameter space formulations for fast and robust kinetic modeling[J]. *The Journal of Nuclear Medicine*, 2012, 53: 2292.
- [50] Kadrmas D J, Rust T C, Hoffman J M. Single-scan dual-tracer FLT+FDG PET tumor characterization[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2013, 58(3): 429-449.
- [51] Koeppe R, Joshi A, Frey K, et al. Dual-tracer PET studies without arterial sampling[C]//5th International Symposium on Functional Neuroreceptor Mapping, July 15-17, 2004, Vancouver, Canada. [S.l.: s.n.], 2004.
- [52] Rust T C, DiBella E V R, McGann C J, et al. Rapid dual-injection single-scan ^{13}N -ammonia PET for quantification of rest and stress myocardial blood flows [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2006, 51(20): 5347-5362.
- [53] Gao F, Liu H F, Jian Y Q, et al. Dynamic dual-tracer PET reconstruction[M]//Prince J L, Pham D L, Myers K J. *Information Processing in Medical Imaging. Lecture notes in computer science*. Heidelberg: Springer, 2009, 21, 5636: 38-49.
- [54] Cheng X Y, Li Z L, Liu Z, et al. Direct parametric image reconstruction in reduced parameter space for rapid multi-tracer PET imaging[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2015, 34(7): 1498-1512.
- [55] Kadrmas D J, Rust T C. Feasibility of rapid multi-tracer PET tumor imaging[C]//IEEE Symposium Conference Record Nuclear Science 2004, October 16-22, 2005, San Diego, CA, USA. New York: IEEE Press, 2005: 2664-2668.
- [56] Fakhri G E, Trott C M, Sitek A, et al. Dual-tracer PET using generalized factor analysis of dynamic sequences[J]. *Molecular Imaging and Biology*, 2013, 15(6): 666-674.
- [57] Ruan D S, Liu H F. Separation of a mixture of simultaneous dual-tracer PET signals: a data-driven approach[J]. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 2017, 64(9): 2588-2597.
- [58] Xu J M, Liu H F. Deep-learning-based separation of a mixture of dual-tracer single-acquisition PET signals with equal half-lives: a simulation study[J]. *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, 2019, 3(6): 649-659.
- [59] Xu J M, Liu H F. Hybrid-loss guided 3D CNN for dynamic dual-tracer PET reconstruction[C]//2019 IEEE 16th International Symposium on Biomedical Imaging, April 8-11, 2019, Venice, Italy. New York: IEEE Press, 2019: 1618-1621.
- [60] Xu J M, Liu H F. Three-dimensional convolutional neural networks for simultaneous dual-tracer PET imaging[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2019, 64(18): 185016.
- [61] Qing M M, Wan Y M, Huang W H, et al. Separation of dual-tracer PET signals using a deep stacking network[J]. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 2021, 1013: 165681.
- [62] Tong J Y, Chen Y M, Liu H F. Single-scan dual-tracer separation network based on pre-trained GRU[M]//Li Q Z, Leahy R, Dong B, et al. *Multiscale multimodal medical imaging. Lecture notes in computer science*. Cham: Springer, 2019, 11977: 43-50.
- [63] Zeng F Z, Liu H F. Dual-tracer PET image direct reconstruction and separation based on three-dimensional

- encoder-decoder network[J]. *Proceedings of SPIE*, 2020, 11553: 115530X.
- [64] Andreyev A, Celler A. Dual-isotope PET using positron-gamma emitters[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2011, 56(14): 4539-4556.
- [65] Sitek A, Andreyev A, Celler A. Reconstruction of dual isotope PET using expectation maximization (EM) algorithm[C]//2011 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, October 23-29, 2011, Valencia, Spain. New York: IEEE Press, 2011: 4323-4326.
- [66] Fukuchi T, Okauchi T, Shigeta M, et al. Positron emission tomography with additional γ -ray detectors for multiple-tracer imaging[J]. *Medical Physics*, 2017, 44(6): 2257-2266.
- [67] Fukuchi T, Shigeta M, Haba H, et al. Image reconstruction method for dual-isotope positron emission tomography[J]. *Journal of Instrumentation*, 2021, 16(1): P01035.
- [68] 郭金霞. 双示踪剂 PET 动态成像方法及其应用研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2014.
- Guo J X. Research on methods and applications of dual-tracer PET dynamic imaging[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2014.
- [69] 高飞. 基于随机优化理论的 3D ECT 数据校正及图像重建[D]. 杭州: 浙江大学, 2009.
- Gao F. Stochastic optimization for 3D ECT data correction and image reconstruction[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2009.
- [70] Wold S, Esbensen K, Geladi P. Principal component analysis[J]. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 1987, 2(1/2/3): 37-52.
- [71] Vincent P, Larochelle H, Lajoie I, et al. Stacked denoising autoencoders: learning useful representations in a deep network with a local denoising criterion[J]. *Journal of Machine Learning Research*, 2010, 11: 3371-3408.
- [72] Dou Q, Yu L Q, Chen H, et al. 3D deeply supervised network for automated segmentation of volumetric medical images[J]. *Medical Image Analysis*, 2017, 41: 40-54.
- [73] Würfl T, Hoffmann M, Christlein V, et al. Deep learning computed tomography: learning projection-domain weights from image domain in limited angle problems[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2018, 37(6): 1454-1463.
- [74] Metropolis N, Ulam S. The Monte Carlo method[J]. *Journal of the American Statistical Association*, 1949, 44(247): 335-341.
- [75] Agostinelli S, Allison J, Amako K A, et al. GEANT4: a simulation toolkit[J]. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 2003, 506(3): 250-303.
- [76] Jan S, Santin G, Strul D, et al. GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2004, 49(19): 4543-4561.
- [77] Paredes-Pacheco J, López-González F J, Silva-Rodríguez J, et al. SimPET: an open online platform for the Monte Carlo simulation of realistic brain PET data. Validation for ^{18}F -FDG scans[J]. *Medical Physics*, 2021, 48(5): 2482-2493.
- [78] Islam J, Zhang Y Q. GAN-based synthetic brain PET image generation[J]. *Brain Informatics*, 2020, 7(1): 3.
- [79] Wang R, Liu H, Toyonaga T, et al. Generation of synthetic PET images of synaptic density and amyloid from ^{18}F -FDG images using deep learning[J]. *Medical Physics*, 2021, 48(9): 5115-5129.
- [80] Bi L, Kim J, Kumar A, et al. Synthesis of positron emission tomography (PET) images via multi-channel generative adversarial networks (GANs) [M]//Cardoso M J, Arbel T, Gao F, et al. *Molecular imaging, reconstruction and analysis of moving body organs, and stroke imaging and treatment. Lecture notes in computer science*. Cham: Springer, 2017, 10555: 43-51.
- [81] Beyer T, Townsend D W, Brun T, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2000, 41(8): 1369-1379.
- [82] von Schulthess G K, Steinert H C, Hany T F. Integrated PET/CT: current applications and future directions[J]. *Radiology*, 2006, 238(2): 405-422.
- [83] Slaters R, Cherry S, Boutefnouchet A, et al. Design of a small animal MR compatible PET scanner[J]. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 1999, 46(3): 565-570.
- [84] Wehrl H F, Judenhofer M S, Wiehr S, et al. Pre-clinical PET/MR: technological advances and new perspectives in biomedical research[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2009, 36(1): 56-68.
- [85] Vandenberghe S, Marsden P K. PET-MRI: a review of challenges and solutions in the development of integrated multimodality imaging[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2015, 60(4): R115-R154.

约稿专家简介:



刘华锋(1972—),博士,教授/博士生导师。1991年考入浙江大学光电与科学仪器工程学系光电信息工程专业学习,1995年6月本科毕业并获学士学位;之后直接攻读光学工程专业硕士学位和博士学位,并于1998年和2001年分别获得硕士学位和博士学位。2001—2003年于香港科技大学从事博士后研究工作。现任浙江省光学学会理事、中国图象图形学学会理事、中国图象图形学学会医学影像专业委员会主任和 *Frontiers of Information Technology & Electronic Engineering* 编委。长期从事医学成像方面的教学及科研工作,主要研究方向包括正电子发射断层成像成像、计算机视觉等。曾主持国家重点基础研究发展计划、国家杰出青年科学基金项目、国家重点研发计划和国家重大科研仪器研制项目,出版教材2部。E-mail: liuhf@zju.edu.cn。