

doi:10.3788/gzxb20144310.1011002

# 小鼠荧光层析成像系统及数据提取扩展方法

赵会娟<sup>1,2</sup>, 王倩<sup>1</sup>, 周晓青<sup>1</sup>, 陈玮婷<sup>1</sup>, 高峰<sup>1,2</sup>

(1 天津大学 精密仪器与光电子工程学院, 天津 300072)

(2 天津市生物医学检测技术与仪器重点实验室, 天津 300072)

**摘 要:** 基于电子倍增电荷耦合器件探测器搭建了面向小鼠活体非接触式测量的荧光扩散光层析成像系统, 为了避免复杂的焦点校正计算并降低逆问题的病态性, 提出一种新的电荷耦合器件平板探测器信息提取及扩展方法, 并根据信息提取方法发展了非接触式荧光扩散光层析成像图像重建算法. 通过大量仿体荧光扩散光层析成像实验, 证明当提取的信息对应于圆柱域投影的 1/2、且将信息提取域分解为 3 个子域时重建可获得最好的效果. 制备了皮下植入荧光目标体的活体小鼠进行荧光扩散光层析成像实验, 与显微 CT 成像结果的对比表明: 搭建的系统结合所发展的图像重建算法能够较好地重建出活体小鼠内荧光目标体的位置和浓度, 有望应用到小鼠肿瘤模型的荧光层析成像中.

**关键词:** 荧光层析成像; 信息提取及扩展方法; 小动物; 皮下肿瘤成像; 小动物成像荧光标记

中图分类号: Q63

文献标识码: A

文章编号: 1004-4213(2014)10-1011002-7

## Fluorescence Tomographical System and a Novel Data-Extraction-Extension-Method for Small Animal Imaging

ZHAO Hui-juan<sup>1,2</sup>, WANG Qian<sup>1</sup>, ZHOU Xiao-qing<sup>1</sup>, CHEN Wei-ting<sup>1</sup>, GAO Feng<sup>1,2</sup>

(1 College of Precision Instrument and Optoelectronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

(2 Tianjin Key Laboratory of Biomedical Detecting Techniques and Instruments, Tianjin 300072, China)

**Abstract:** A non-contact Fluorescence Diffuse Optical Tomography (FDOT) system based Electron-Multiplying CCD(EMCCD) was setup for *in vivo* imaging of mice. A novel Data-Extraction-Extension-Method (DEEM) was investigated to avoid the complex focus correction calculation for the optical lens and alleviate the ill-posedness of the inverse problem. Accordingly, a non-contact FDOT image reconstruction method based on the DEEM was developed. A lot of FDOT experiments were carried on the solid phantoms, which proved that the best reconstruction results can be achieved when the Data-Extraction-area is half of the whole projection of the cylinder phantom on the CCD and is decomposed into three sub-areas. To further validate the method, the *in vivo* mouse with fluorescence target embedded was fabricated and the FDOT experiment was carried on. Reconstructed images from FDOT system and those from the Micro-CT demonstrate that the combination of the non-contact system and the proposed reconstruction method based on the DEEM can obtain the location and yield of the fluorescence target in the mouse correctly. The system can be further developed to detect the subcutaneous tumor of the small animals.

**Key words:** Fluorescence diffuse optical tomography; Data-Extraction-and-Extension-Method (DEEM); Small animal; Subcutaneous tumor imaging; Fluorescent markers to small-animal imaging

**OCIS Codes:** 040.1520; 110.6955; 170.0110; 170.3010; 170.3880

基金项目: 国家自然科学基金 (Nos. 81271618, 81101106, 61108081)、天津市自然科学基金重点项目 (Nos. 13JCZDJC28000, 12JCQNJC09400) 资助

第一作者: 赵会娟 (1963-), 女, 教授, 博士, 主要研究方向为组织光学和生物医学光子学成像. Email: huijuanzhao@tju.edu.cn

收稿日期: 2014-01-08; 录用日期: 2014-04-10

<http://www.photon.ac.cn>

## 0 引言

荧光扩散光层析成像技术 (Fluorescence Diffuse Optical Tomography, FDOT) 作为一种小动物成像手段具有广阔的应用前景并得到广泛关注<sup>[1-3]</sup>. FDOT 在特异性荧光分子探针的标定下, 通过照射激发光并测量组织边界发出的荧光信号, 对小动物内部肿瘤的产生、转移、肿瘤血管生成及抗肿瘤药物治疗反应等进行实时、非侵入式、特异性的跟踪和探测, 为今后临床中进行肿瘤早期诊断、皮下肿瘤检测等提供了有效的工具.

已有研究表明, 在一定范围内增加光源和探测区域的采样点数是提高成像质量的有效途径<sup>[4-6]</sup>. 使用空间扫描光源和电荷耦合器件 (Charge-coupled Device, CCD) 探测器的成像系统可以极大提高源和探测器的数目, 为提高空间采样率提供了条件. 在动物在体实验中, 非接触式 FDOT 系统避免了光纤与小动物接触造成的损伤及耦合误差, 良好地保持被测动物的形态. 为了简化图像重建过程, 通常采用的解决方案是将小鼠放入圆柱成像腔中并在腔内灌注光学匹配液. 但必须考虑平板 CCD 探测器所带来的影响, 由于圆柱成像腔的圆弧表面不能全部在光学镜头的焦平面上清晰成像, 图像两侧会出现散焦. 为了得到从动物体表面到 CCD 相机的能量传输关系, 田捷等提出了采用传递函数的方法并建立了相应算法<sup>[7]</sup>; 为了解决散焦的问题, Eric Lapointe 等提出采用大景深镜头<sup>[8]</sup>. 前者能够适合于规则和不规则对象的表面但计算复杂, 后者会导致设备成本过高. 在数据选择方面, Timothy J. Rudge 等对每幅图像进行小波数据压缩以得到有效信息<sup>[9]</sup>, 但在此过程中, 每幅图像中除了待测组织图像之外的像素部分都是多余的, 不但增加了运算量, 还可能为重建带来误差.

本文搭建了面向小鼠活体非接触式测量的基于电子倍增 CCD (Electron-Multiplying CCD, EMCCD) 的 FDOT 系统, 针对规则的圆柱型成像腔, 提出了一种新的 CCD 信息提取及扩展方法, 并由此发展了非接触 FDOT 图像重建算法. 制备了皮下植入荧光目标体的活体小鼠, 用所搭建的系统和所提算法进行了 FDOT 成像, 并与显微 CT (Micro Computed Tomography, Micro-CT) 成像结果进行了对比.

## 1 测量系统

图 1 为实验室搭建的非接触式空间光扫描 FDOT 系统结构框图, 图 2 为实物图. 测量系统由光源、空间光扫描装置、EMCCD 数据采集结构和控制软件 4 部分组成.

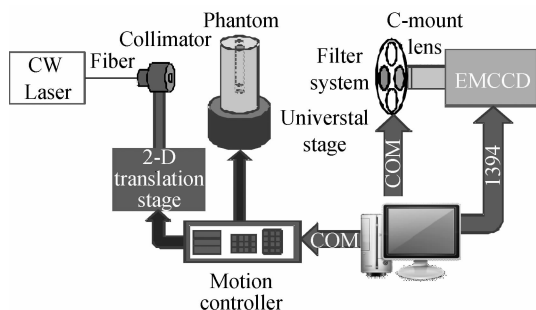


图 1 非接触式空间光扫描荧光层析成像系统  
Fig. 1 The schematic of non-contact FDOT system

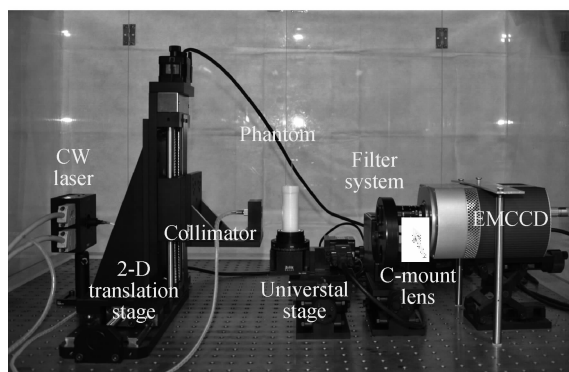


图 2 实验系统实物图

Fig. 2 The picture of the experimental system

660 nm 激光器 (LPS-660-FC, Thorlabs, USA) 发出的激发光通过光纤准直器 (F240FC-B, Thorlabs, USA) 照射到成像腔上, 在成像腔内注入匹配液并垂直放置小鼠. 出射光经过滤光系统和光学镜头 (C3516-M,  $f=35$  mm, 1:1.6, Pentax, Japan) 被 EMCCD 相机 (512 × 512 像素, Versarray512, Rolera-MGi Plus, Qimaging, Canada) 获取. 滤光系统由滤光轮 (FW102B, Thorlabs, USA) 及各种滤光片组成, 置于镜头前. 通过控制滤光轮的转动, 选择不同的滤光片以实现激发光测量与荧光测量之间的切换. 考虑到激发光强度与荧光强度的量级差, 在测量激发光时需使用中性和衰减片 (NT63-410, OD1.0, Edmund, USA) 对光强进行衰减, 以满足 CCD 测量的动态范围. 实验中使用的荧光剂为 Cy5.5, 根据其光谱特性选择中心波长为 716 nm 的荧光滤光片 (BLP01, Semrock, USA). 在实际测量中, 每个源激励下分别进行一次激发光与荧光的测量. 在一个源点位置测量结束后, 计算机控制承载仿体的旋转台 (RSA60, Zolix, China) 旋转  $12^\circ$ , CCD 相机再次获取透射光信息, 直至 30 个源点全部激励完毕. 在 Windows 平台下利用 Visual C++ 6.0 开发了系统自动控制数据采集软件, 实现了计算机集成控制和连续扫描测量. 经成像算法重建出荧光图像最终由计算机显示.

系统搭建后需要进行以下校准: 1) 对焦: 观察计算机上显示的成像腔所成的像, 通过调节镜头焦距使

得像达到最清晰的状态;2)准直:通过调整准直器下的二维平移台(TAS150-B, Zolix, China)使源点、成像腔和光学镜头中心对准在一条直线上;3)确定成像范围:观察 EMCCD 对成像腔所成的像进而确定成像腔实物到 CCD 图像像素的映射,并保证可对整个成像腔进行成像。

## 2 信息提取方法及图像重建算法

当将圆柱成像腔的前端置于镜头的焦平面时,成像腔两侧存在散焦问题,为此不得不采用复杂的矫正算法或者使用大景深的镜头.同时由于小鼠放置在匹配液之中,在实际操作中匹配液的光学参量很难与小鼠各组织的实际参量严格配准,过小的匹配液吸收系数将导致 CCD 图像的边缘饱和,过大的匹配液吸收系数又将导致 CCD 图像信噪比过低,均为成像带来误差.为了解决这些问题,针对规则的圆柱型成像腔,提出一种新的信息提取及扩展方法(Data-Extraction-Extension-Method, DEEM),其基本思想是:

1)在系统校准的基础上,使成像腔的外边缘处于 EMCCD 镜头的焦平面处,如图 3(a).采用成像腔表面映射到 EMCCD 探测图像的中央部分像素  $S$  作为信息提取域(对应圆心角  $\theta$ );

2)为了给图像重建算法提供更多的数据量,以降低逆问题的病态性,对信息提取域  $S$  进行数据扩充,即将  $S$  区域分解,得到  $N$  个子域,如图 3(b);

3)将每个子域内的测量数据求平均,作为一个探测值;

4)为了消除光源强度项和系统因子的影响,采用如式(1)的归一化玻恩比<sup>[10]</sup>进行处理.

$$\frac{I_m(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_d)}{I_x(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_d)} = \frac{\int_{\Omega} G(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}) G(\mathbf{r}, \mathbf{r}_d) \eta \mu_{af}(\mathbf{r}) d^3 \mathbf{r}}{G(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_d)} \quad (1)$$

式中,  $I_m(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_d)$  和  $I_x(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_d)$  分别代表激发源在  $\mathbf{r}_s$  处激励、探测器在  $\mathbf{r}_d$  处测得的荧光光强和相应的激发光光强,  $G(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_d)$  为组织模型的扩散方程格林函数解,  $\eta \mu_{af}(\mathbf{r})$  为荧光产率,  $\mathbf{r}$  代表空间上任意一点.

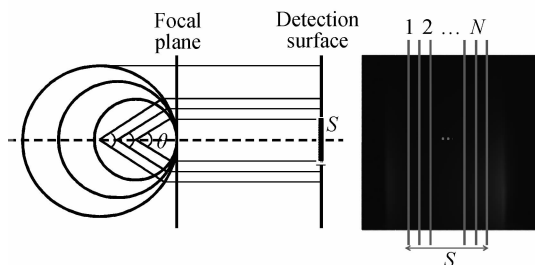


图3 测量中的信息提取域  $S$  及其子域划分

Fig. 3 The Data-Extraction-area  $S$  in the measurement and the division of  $S$

经 DEEM 处理后,可获得  $30$  源点  $\times$   $30$  探测点  $\times$   $N$  个测量数据用于图像重建,在 FDOT 的图像重建

中,通常假设背景和目标体的光学参量已知,因此逆问题可以看作线性问题,直接采用正则化方法计算获得荧光产率的分布图像.本文所利用的 FDOT 图像重建算法为基于代数重建技术(Algebraic Reconstruction Technique, ART)的针对圆柱体模型对侧测量的 FDOT 重建算法<sup>[11-13]</sup>.

## 3 信息提取方法的仿体实验验证

为了确定表征信息提取区域  $S$  的圆心角  $\theta$  以及子域数  $N$ ,制作了一系列不同直径的圆柱型聚甲醛仿体并进行了多组 FDOT 实验验证.仿体的尺寸如图 4,在仿体上沿直径与圆心等距加工两个直径分别为  $6$  mm 和  $8$  mm 的圆柱形孔,其中心距(The Center-to-Center Separation, CCS)随着仿体直径的变化而不同.仿体本底的吸收系数  $\mu_a = 0.0038 \text{ mm}^{-1}$ ,约化散射系数  $\mu'_s = 1 \text{ mm}^{-1}$ .将 Cy5.5 溶于 intralipid-1% 溶液,并注入两圆柱孔内作为荧光目标体,Cy5.5 的浓度为  $0.1 \text{ mg}/25 \text{ mL}$ .

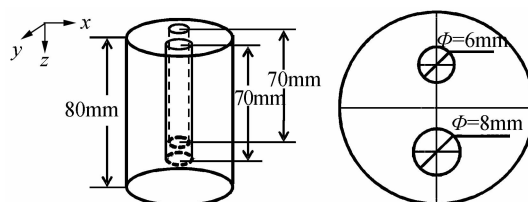


图4 固体仿体几何尺寸示意图

Fig. 4 The geometry of the solid phantoms

### 3.1 信息提取区域 $S$ 的确定

由于小鼠组织及其匹配液的高散射特质,如图 3(a),信息提取区域  $S$  可能受到成像腔直径及待测组织约化散射系数的影响.

为了获得不同成像腔直径下提取域  $S$  的大小,考虑到成像用小鼠的真实尺寸,选用直径为  $30$  mm,  $35$  mm 和  $40$  mm 的聚甲醛仿体,相应的两目标体的 CCS 分别为  $12$  mm,  $14$  mm 及  $16$  mm.对每个仿体进行一组 FDOT 实验,并分别提取  $\theta = 36^\circ, 48^\circ, 60^\circ, 72^\circ, 96^\circ, 120^\circ$  时所对应的信息提取域  $S$ ,在子域数  $N = 3$  的条件下进行图像重建.图 5 为不同直径仿体在  $\theta = 36^\circ, 60^\circ, 120^\circ$  时所获得的荧光产率重建图像及相应的荧光产率沿  $x = 0$  mm 时的剖面曲线图.图形虚框表示原始荧光目标体的形状和位置.

由重建结果可知,无论仿体直径如何变化,在  $\theta = 60^\circ$  时,重建出的目标体图像均可以很好地反映真实荧光目标体的位置、大小和形状.在  $\theta \leq 60^\circ$  时,随着  $\theta$  的增大,不仅重建量化率逐渐增大,目标体的形状和位置也逐渐趋于真实.这是由于随着  $\theta$  的增大,在每个源下所包含的探测信息也越丰富;而且在相同的  $N$  下,  $\theta$  越大,每个子域所包含的求平均的像素个数也随之增加,测量值的信噪比相应提高.但随着  $\theta$  的继续增大,重建图像会在边缘处出现伪影,当  $\theta = 120^\circ$  时,不但伪影变

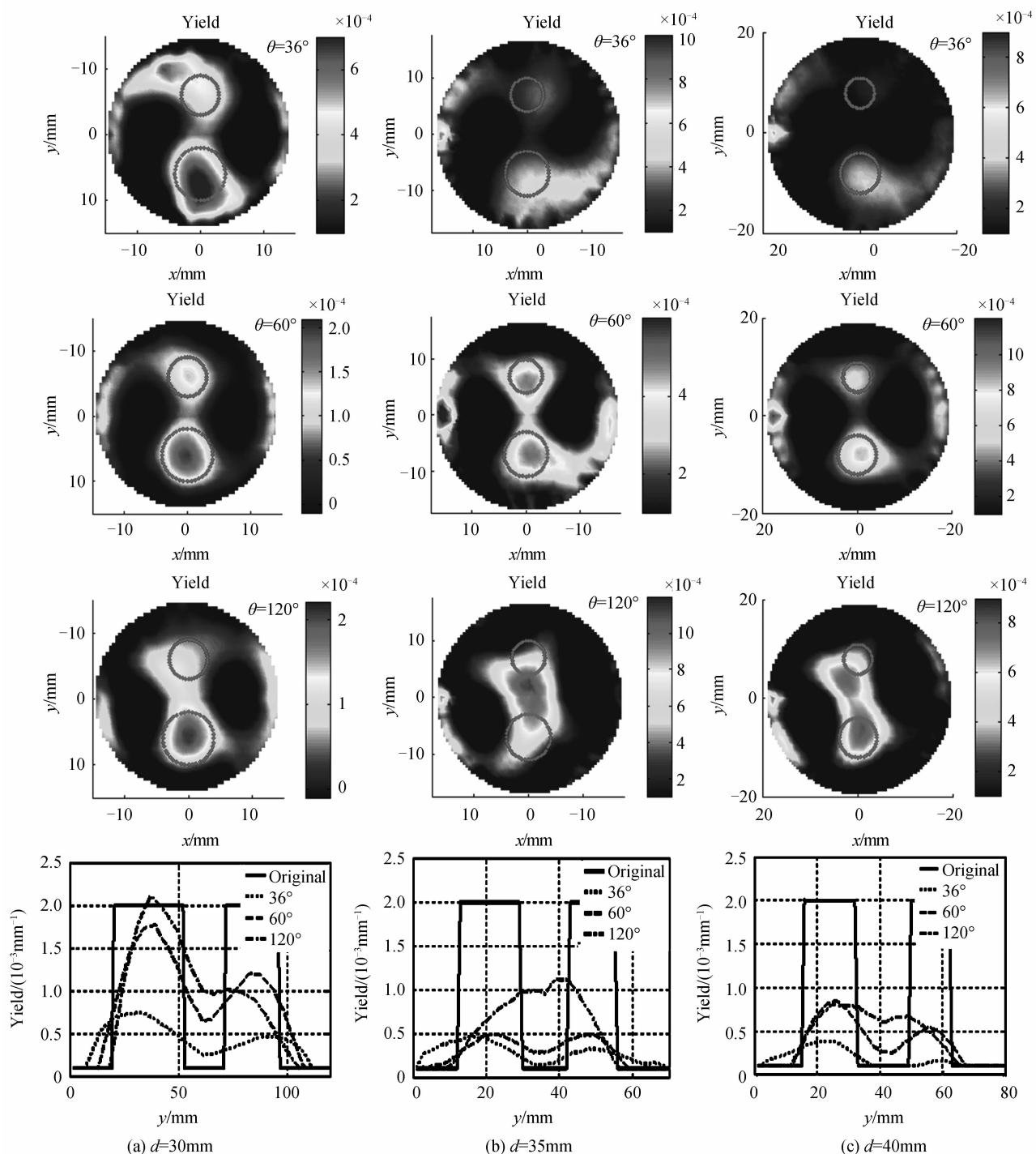


图5 不同直径仿体所获得的荧光产率重建图像与剖面曲线图

Fig. 5 The reconstructed yield images of the phantoms with different diameter and the corresponding Y-profiles

得愈加明显, 所得重建图像中的两个目标体还发生了靠拢及偏移, 图像质量严重下降. 这是由于在  $\theta$  较大的情况下, 对应的圆弧面已经不能近似为平面, 不满足几何光学定律, 由扩散光出射方向的偏差所带来的误差也随之增大. 如果  $\theta$  继续增大, 所得的重建图像质量将会更差.

在  $\theta=60^\circ$  附近取  $\theta=51^\circ, 54^\circ, 57^\circ, 63^\circ, 66^\circ$  和  $69^\circ$  时进行重建(由于篇幅所限, 结果未示出), 结果表明  $54^\circ \sim 66^\circ$  内的重建结果均比较理想.

为了验证信息提取区域  $S$  与待测组织约化散射系数之间的关系, 采用环氧树脂和  $\text{TiO}_2$  颗粒制作了 3 个约化散射系数各异, 尺寸相同的固体仿体. 考虑到小鼠组织的约化散射系数范围, 仿体的约化散射系数  $\mu_s'$  分别制作作为  $0.5\text{mm}^{-1}, 1\text{mm}^{-1}$  和  $2\text{mm}^{-1}$ , 吸收系数  $\mu_a$  均为  $0.0035\text{mm}^{-1}$ , 仿体尺寸如图 4, 直径与 CCS 均分别为  $30\text{mm}$  与  $12\text{mm}$ . 在子域数  $N=3$  下, 对不同  $\mu_s'$  的仿体分别提取  $\theta=36^\circ, 48^\circ, 54^\circ, 60^\circ, 66^\circ, 72^\circ, 96^\circ, 120^\circ$  时所对应的信息提取域  $S$  进行图像重建. 图 6 为不同

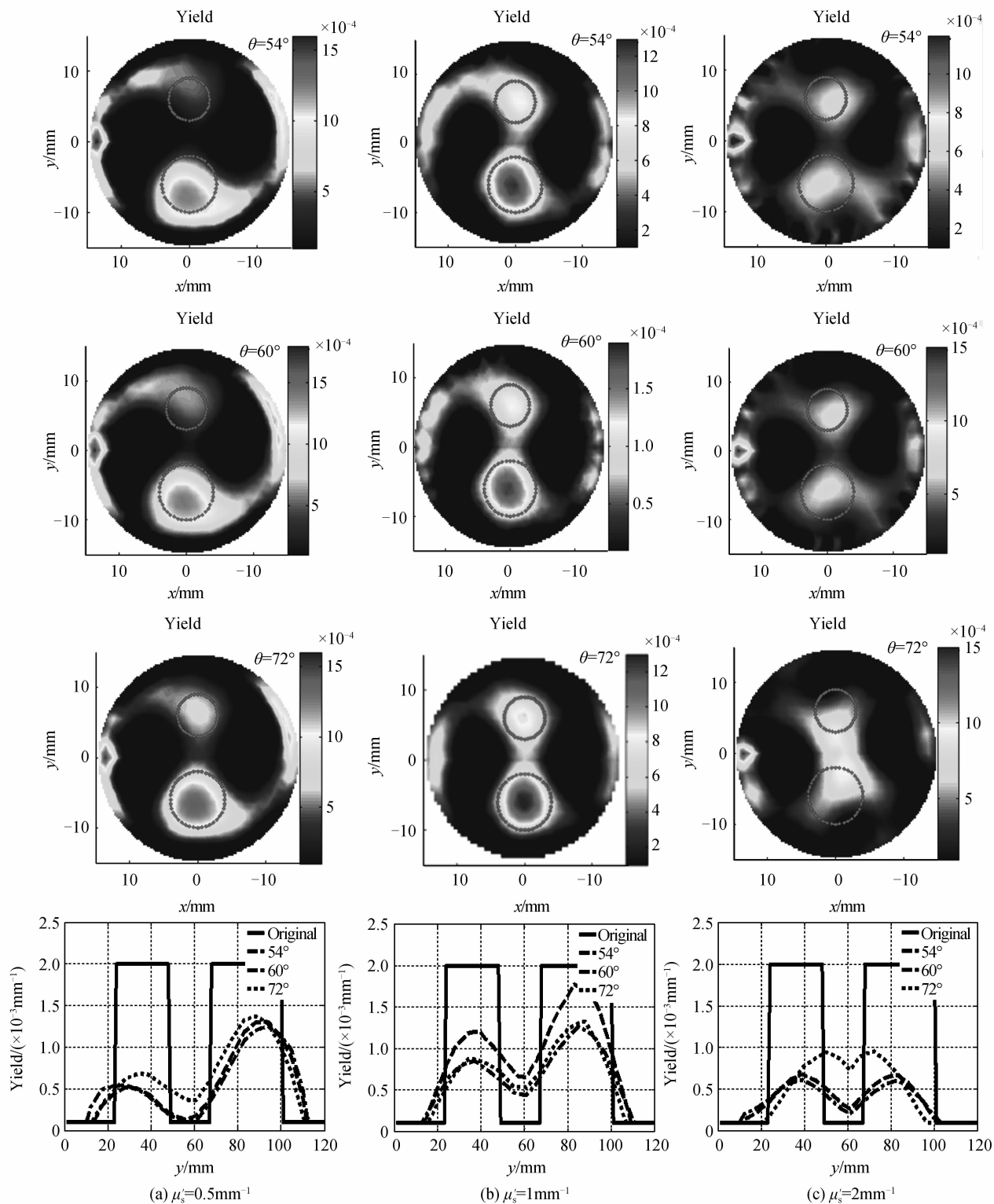


图6 不同  $\mu'_s$  的仿体所获得的荧光生产率重建图像与剖面曲线图

Fig. 6 The reconstructed yield images of the phantoms with different  $\mu'_s$  and the corresponding Y-profiles

$\mu'_s$  的仿体在  $\theta = 54^\circ, 60^\circ, 72^\circ$  时所获得的荧光生产率重建图像及相应的荧光生产率沿  $x = 0 \text{ mm}$  时的剖面曲线图。

重建结果表明:  $\mu'_s = 1 \text{ mm}^{-1}$  时, 在  $\theta = 60^\circ$  下获得的重建图像质量最好。当  $\mu'_s = 0.5$ ,  $\theta = 54^\circ$  时和  $\mu'_s = 2$ ,  $\theta = 72^\circ$  时均可以获得相对最优的重建质量。随着  $\mu'_s$  的变化, 最优信息提取域 S 所对应的  $\theta$  最优值也发生了

变化。  $\mu'_s$  越大,  $\theta$  值减小;  $\mu'_s$  越小,  $\theta$  值随之增大。这是由于光子从组织体出射的角度偏转程度不尽相同, 散射系数越大, 光子越弥散, 因此可以利用的信息提取区域越小, 反之亦然。

进一步分析发现, 在生物组织典型的  $\mu'_s$  情况下, 即  $\mu'_s = 1 \text{ mm}^{-1}$  时,  $\theta = 60^\circ$  对应的信息提取域 S 恰好为

圆柱成像腔在 CCD 上投影的  $1/2$ , 此时的  $S$  定义为最优信息提取域. 实验结果还表明, 由于中间区域的像素包含较多待测动物的信息, 从而避免了匹配液信息对测量结果的影响以及暗室内杂散光带来的干扰. 利用最优提取域  $S$ , 可以有效地减少匹配液参量不匹配带来的测量误差并消除暗室内杂散光的影响.

### 3.2 子域数 $N$ 的确定与讨论

在信息提取域  $S$  相同的情况下, 研究所划分的子域数  $N$  对重建结果会产生影响. 为了确定  $N$  的大小, 选用直径 30 mm 的聚甲醛仿体, CCS 为 12 mm, 在  $\theta=60^\circ$  时分别取子域数  $N=1, 3, 5, 7$ , 重建得到荧光产率图像如图 7.

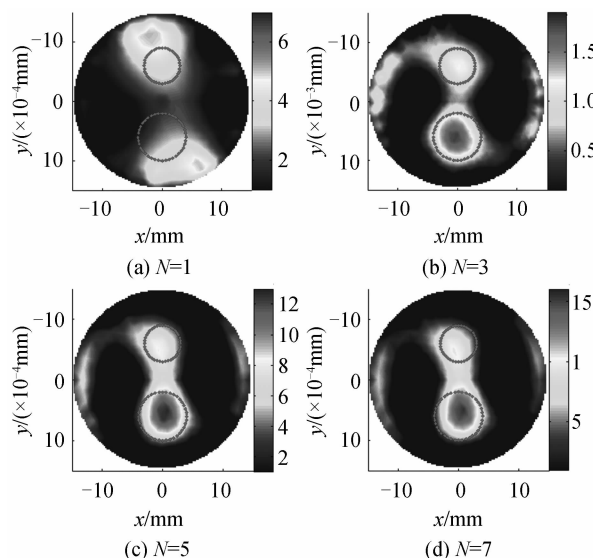


图 7  $\theta=60^\circ$  时, 在不同  $N$  下所获的截面荧光产率重建图像  
Fig. 7 The reconstructed yield images with different  $N$ , when  $\theta=60^\circ$

由图 7 可知,  $N=3, 5, 7$  时重建结果相对较好, 重建目标位置、大小和形状有所改善, 其中  $N=3$  时最佳. 在  $N=1$  时, 所得重建图像的两个目标体位置发生严重偏移, 无法反映真实目标体的大小, 这是由于  $N$  过小, 输入到重建算法中的测量量过少而引起逆问题的病态性加重. 但随着  $N$  的增加, 所得重建图像质量反而有一定程度的下降, 如表 1. 这是由于  $N$  越大, 每份所包含的求平均的像素个数就越少, 造成探测值信噪比降低; 并且  $N$  越大, 对系统的要求也就越高, 微小的系统误差都有可能被放大, 从而造成重建质量的下降. 因此确定  $N=3$  为最优子域数.

表 1 不同  $N$  下的重建图像质量

Table 1 Qualities of reconstructed images with different  $N$

Target	$N=1$	$N=3$	$N=5$	$N=7$
CCS/mm	21	11.75	9.5	9
FWHM/mm	12.25	8.25	10.5	11
Yield/ $\text{mm}^{-1}$	0.000 4	0.001 1	0.000 6	0.000 6

## 4 小鼠在体实验及结果分析

采用在小鼠皮下植入荧光管的方式探索本系统对皮下肿瘤成像的可能性. 实验选用昆明小白鼠(重量 27 g)作为成像对象, 使用 10% 水合氯醛对小鼠进行肌肉注射麻醉, 1~2 min 后, 在小鼠腹部中央皮下的位置植入一根直径约 3 mm, 长约 17 mm 的塑料荧光管作为目标体, 管中注入高浓度荧光剂(每 25 mL 的 Intralipid-1% 溶液中加入 0.2 mg 荧光染料 Cy5.5). 在 660 nm 波长下, 目标体的吸收系数为  $\mu_a=0.003 5 \text{ mm}^{-1}$ , 约化散射系数为  $\mu_s'=1 \text{ mm}^{-1}$ . 将小鼠垂直放入直径 25 mm, 高 70 mm 的聚甲醛材质的成像腔内, 再向成像腔内注入与小鼠组织光学参量相近的匹配液, 匹配液为 India 墨水、Intralipid-20% 及蒸馏水的混合溶液,  $\mu_a \approx 0.08 \text{ mm}^{-1}$ ,  $\mu_s' \approx 1 \text{ mm}^{-1}$ , 如图 8.

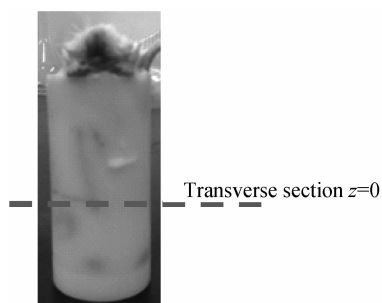


图 8 成像腔及小鼠模型

Fig. 8 The imaging chamber and the mouse model

FDOT 测量之前使用实验室的 Micro-CT<sup>[14-15]</sup> 对该小鼠模型进行成像以提供参考结果. Micro-CT 的主要实验参量设为: 曝光电压 45 kV, 曝光电流 0.3 mA, 单次曝光时间 0.5 s.

FDOT 测量条件如下: 沿高度方向, 设 3 个扫描层, 层间隔 5 mm; 在每一扫描层内, 成像腔每旋转  $12^\circ$  时光源激励一次并采集一幅图像, 因此共采集 90 幅 CCD 图像.

为了进一步提高测量信号的信噪比, 减少噪音对有用信号的影响, 在一组 FDOT 实验中, 小鼠成像前后分别用 EMCCD 获取一幅背景光强图, 将这两幅图像对应的像素点的值取平均数, 得到每个像素点上的背景光强值. 在图像重建时, 将小鼠成像时获得的 CCD 图像减去背景值, 以消除背景噪音对图像采集的影响. 选取最优参量  $N=3, \theta=60^\circ$  进行三维图像重建.

沿着成像腔高度方向  $z=0 \text{ mm}$ 、 $z=8 \text{ mm}$ 、 $z=16 \text{ mm}$  时的荧光产率重建图像如图 9(圆形虚框为荧光管位置), 可以看出荧光产率被较好地重建, 其量化度为 87%, 重建目标的形状、位置、大小均与实际基本相符. 与 Micro-CT 成像结果对比发现二者荧光目标体的形状、位置、大小基本一致, 进一步证明了重建结果的有效性和准确性.

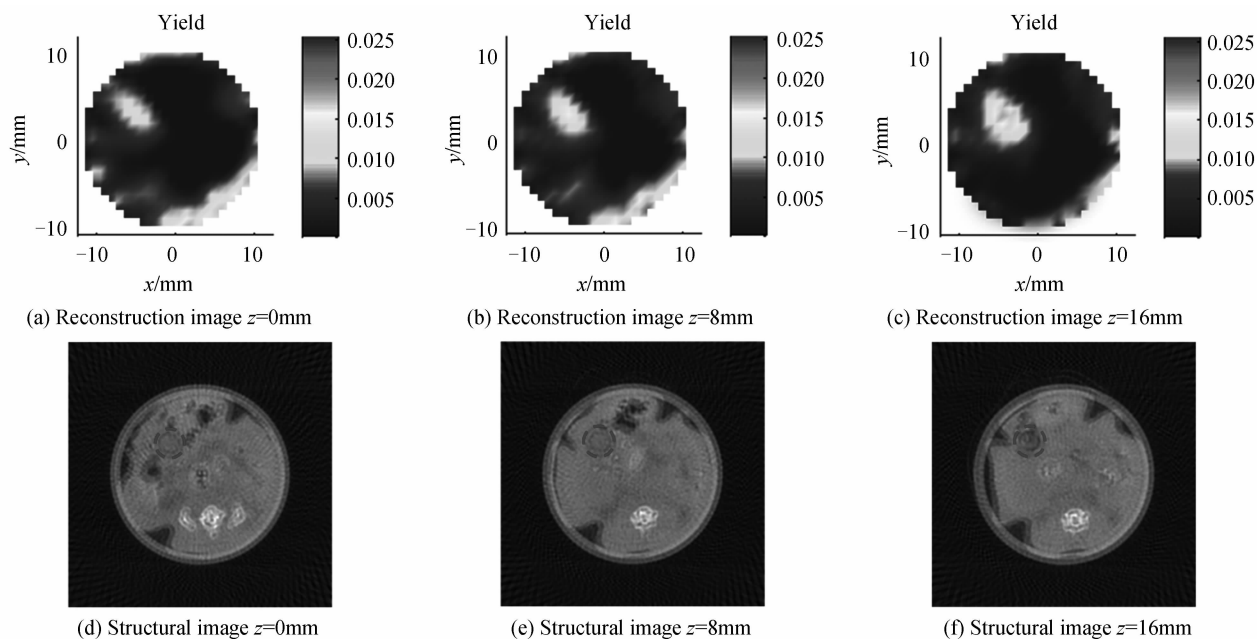


图9 不同横截面处小鼠的荧光产率重建图像与由 Micro-CT 获得的结构图像的对比

Fig. 9 The yield reconstruction images of *in vivo* mouse with the FDOT experiment and structural images from the Micro-CT

## 5 结论

本文搭建了小动物荧光扩散光层析成像系统,提出了一种提取 CCD 图像的信息提取和扩展方法 (DEEM),并发展了基于 DEEM 的图像重建算法,仿体实验表明,在生物组织的典型光学参量下,当提取域大小为圆柱成像腔在 CCD 上投影的 1/2、且将该提取域分解为 3 个子域时重建可获得最好的重建效果。实验结果表明,采用这种信息提取方法可以避免引入复杂的硬件光学结构和焦点校正计算,同时也避免了匹配液信息对测量结果的影响以及暗室内杂散光带来的干扰。最后,制备了皮下植入荧光目标体的活体小鼠,并与 Micro-CT 成像结果进行了对比。结果表明本文搭建的系统结合所发展的图像重建算法能够较好地重建出荧光目标体的位置和浓度,有望应用到小鼠肿瘤模型的荧光层析成像中。

### 参考文献

- [1] WILLMANN J K, VAN BRUGGEN N, DINKELBORG L M, *et al.* Molecular imaging in drug development[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2008, **7**(7): 591-607.
- [2] KOENIG A, HERVÉL, JOSSERAND V, *et al.* In vivo mice lung tumor follow-up with fluorescence diffuse optical tomography[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2008, **13**(1): 011008.
- [3] DELIOLANIS N, LASSER T, HYDE D, *et al.* Free-space fluorescence molecular tomography utilizing 360 geometry projections[J]. *Optics Letters*, 2007, **32**(4): 382-384.
- [4] D'ANDREA C, DUCROS N, BASSI A, *et al.* Fast 3D optical reconstruction in turbid media using spatially modulated light [J]. *Biomedical Optics Express*, 2010, **1**(2): 471-481.
- [5] ARRIDGE S, SCHOTLAND J. Optical tomography: forward and inverse problems[DB/OL]. [2014-01-08]. <http://arxiv.org/pdf/0907.2586.pdf>.
- [6] BÉLANGER S, INTES X, CASANOVA C, *et al.* Real-time diffuse optical tomography based on structured illumination [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2010, **15**(1): 016006.

- [7] CHEN Xue-li, GAO Xin-bo, CHEN Duo-fang, *et al.* 3D reconstruction of light flux distribution on arbitrary surfaces from 2D multi-photographic images [J]. *Optics Express*, 2010, **18**(19): 19876-19893.
- [8] LAPOINTE E, PICHETTE J, BÉRUBÉ-LAUZIÈRE Y. A multi-view time-domain non-contact diffuse optical tomography scanner with dual wavelength detection for intrinsic and fluorescence small animal imaging[J]. *Review of Scientific Instruments*, 2012, **83**(6): 063703.
- [9] RUDGE T J, SOLOVIEV V Y, ARRIDGE S R. Fast image reconstruction in fluorescence optical tomography using data compression[J]. *Optics Letters*, 2010, **35**(5): 763-765.
- [10] HYDE D, MILLER E, BROOKS D H, *et al.* A statistical approach to inverting the born ratio[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2007, **26**(7): 893-905.
- [11] ZHANG Li-min, GAO Feng, HE Hui-yuan, *et al.* Three-dimensional scheme for time-domain fluorescence molecular tomography based on Laplace transforms with noise-robust factors[J]. *Optics Express*, 2008, **16**(10): 7214-7223.
- [12] JIN Meng, GAO Feng, YANG Fang, *et al.* Diffuse optical tomography of small animal sized tissues based on the steady radiative transfer equation[J]. *Acta Photonica Sinica*, 2011, **40**(5): 705-711.  
金蒙,高峰,杨芳,等. 基于稳态辐射传输方程的小动物尺寸组织体扩散光学层析法[J]. *光子学报*, 2011, **40**(5): 705-711.
- [13] JIN Meng, GAO Feng, LI Jiao, *et al.* A finite-difference-method solution to two-dimensional steady-state radiative transfer equation. [J]. *Acta Photonica Sinica*, 2010, **39**(9): 1594-1601.  
金蒙,高峰,李娇,等. 二维稳态辐射传输方程的有限差分求解法[J]. *光子学报*, 2010, **39**(9): 1594-1601.
- [14] ZHOU Zhong-xing, GAO Feng, ZHAO Hui-juan, *et al.* Application of Fourier-wavelet regularized deconvolution for improving image quality of free space propagation x-ray phase contrast imaging [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2012, **57**(22): 7459-7479.
- [15] MIAO Hui, WANG Qiu-yin, ZHAO Hui-juan, *et al.* Investigation and validation of the reconstruction algorithm for small animal cone-beam CT imaging[J]. *Acta Photonica Sinica*, 2010, **39**(9): 1588-1593.  
缪辉,王秋殷,赵会娟,等. 针对小动物的锥束 CT 重建的研究及验证[J]. *光子学报*, 2010, **39**(9): 1588-1593.