

引用格式: CHENG Nan, ZHANG Limin, ZHAO Zhichao, et al. Optimization of Fluorescence Pharmacokinetic Tomography Based on Kalman Filtering[J]. Acta Photonica Sinica, 2021, 50(12):1217001

程楠,张丽敏,赵志超,等. 基于卡尔曼滤波的荧光剂药代动力学层析优化[J]. 光子学报, 2021, 50(12):1217001

# 基于卡尔曼滤波的荧光剂药代动力学层析优化

程楠<sup>2</sup>, 张丽敏<sup>1,3</sup>, 赵志超<sup>1</sup>, 潘英雪<sup>1</sup>, 王欣<sup>4</sup>, 周仲兴<sup>1,3</sup>, 高峰<sup>1,3</sup>

(1 天津大学 精密仪器与光电子工程学院, 天津 300072)

(2 天津大学 国际工程师学院, 天津 300072)

(3 天津市生物医学检测技术与仪器重点实验室, 天津 300072)

(4 成都医学院 大健康与智能工程学院, 成都 610500)

**摘要:** 针对目前常用的扩展卡尔曼滤波技术由于舍弃了系统方程求导的高阶项, 使得荧光剂药代动力学参数重建精度下降的缺点, 研究发展了基于二室模型的二阶自适应扩展卡尔曼滤波技术并引入无迹卡尔曼滤波技术用于荧光剂药代动力学参数重建。通过数值模拟和在体实验对基于一阶自适应扩展卡尔曼滤波、二阶自适应扩展卡尔曼滤波和无迹卡尔曼滤波的三种方法进行对比和评估, 结果均表明, 基于一阶和二阶自适应扩展卡尔曼滤波方法获取的荧光剂药代动力学参数重建结果相近, 而基于无迹卡尔曼滤波方法获取的参数在量化度和对比度噪声比上均具有明显优势。该结果与无迹卡尔曼滤波由于没有忽略高阶项而具有更高精度相一致, 证明了所提方法的可行性和有效性。

**关键词:** 光学成像; 扩散荧光层析; 荧光剂药代动力学层析; 吲哚菁绿; 二室模型; 扩展卡尔曼滤波; 无迹卡尔曼滤波

中图分类号: R318.51

文献标识码: A

doi:10.3788/gzxb20215012.1217001

## Optimization of Fluorescence Pharmacokinetic Tomography Based on Kalman Filtering

CHENG Nan<sup>2</sup>, ZHANG Limin<sup>1,3</sup>, ZHAO Zhichao<sup>1</sup>, PAN Yingxue<sup>1</sup>, WANG Xin<sup>4</sup>,  
ZHOU Zhongxing<sup>1,3</sup>, GAO Feng<sup>1,3</sup>

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

(2 Tianjin International Engineering Institute, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

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

(4 School of Great Health and Intelligent Engineering, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China)

**Abstract:** To improve the accuracy of the commonly-used Extended Kalman Filter that omits the high-order terms of the derivation of the system equations, the second-order Adaptive Extended Kalman Filter (AEKF) was furtherly developed and Unscented Kalman Filter (UKF) was introduced based on two-compartment model. The results obtained by first-order AEKF, second-order AEKF and UKF based on numerical simulations and in vivo experiments were assessed and compared. The results demonstrate that the fluorescence pharmacokinetic parameter reconstruction based on first-order AEKF and second-order AEKF are similar, while the parameters obtained based on UKF are optimal in terms of quantitiveness and contrast-to-noise ratio, which is consistent with the theory that UKF should have higher accuracy

**基金项目:** 国家自然科学基金 (Nos. 82071971, 81671728, 81801745, 81871393, 62075156, 81971656), 天津市基金 (Nos. 18JCYBJC29400, 19JCYBJC28600)

**第一作者:** 程楠 (1996—), 女, 硕士研究生, 主要研究方向为生物医学光子学。Email: chengnan@tju.edu.cn

**导师 (通讯作者):** 张丽敏 (1980—), 女, 副教授, 博士, 主要研究方向为生物医学光子学。Email: zhanglm@tju.edu.cn

**收稿日期:** 2021-05-13; **录用日期:** 2021-08-16

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

because it does not ignore higher-order terms, and validate the feasibility and effectiveness of our proposed methods.

**Key words:** Optical imaging; Diffuse fluorescence tomography; Fluorescence pharmacokinetic tomography; Indocyanine green; Two-compartmental model; Extended Kalman filter; Unscented Kalman filter

**OCIS Codes:** 170.3010; 170.3880; 170.6280; 170.6960

## 0 引言

扩散荧光层析技术(Diffuse Fluorescence Tomography, DFT)通过结合近红外荧光剂特性和扩散光学层析技术获得荧光剂在生物组织体内的三维分布信息。该技术不但具备扩散光学层析技术无创、无电离辐射、穿透度深等特点,而且具有高灵敏度、高特异性等优势<sup>[1-2]</sup>。目前,吲哚菁绿(Indocyanine Green, ICG)作为唯一被美国食品药品监督管理局批准可用于人体的近红外荧光染料,被广泛应用于DFT实验研究,其峰值激发波长为780 nm,发射波长为830 nm<sup>[3]</sup>。经研究发现,由于肿瘤组织的“血管化”特征,相比于正常组织,ICG在肿瘤组织处聚集表现为长滞留性和低排泄率<sup>[4]</sup>。传统的DFT成像技术可视为静态成像,只能获取肿瘤组织的位置信息,而荧光剂药代动力学层析在动态DFT技术的基础上结合荧光剂药代动力学分析方法获取荧光剂在组织体中的渗透率、排泄率等代谢参数,可以为肿瘤早期诊断、分级、治疗评估等提供更多有效的生理和病理信息<sup>[5]</sup>。

现有的荧光剂药代动力学层析研究主要基于两种模型,即指数模型和分室模型<sup>[6-7]</sup>。指数模型分析方法简单,将动态DFT重建得到的一系列随时间变化的荧光剂浓度图像经过曲线拟合方法得到的拟合参数视为荧光剂药代动力学参数;分室模型将组织体的每一个小体元概念性地划分为数个间室,用一系列耦合方程表示荧光剂在组织体内的代谢过程,通过非线性滤波方法重建渗透率、代谢率等参数。与通过曲线拟合法获取拟合参数相比,基于分室模型的荧光剂药代动力学参数可直接反映组织体的生理和病理信息<sup>[8]</sup>。

目前,荧光剂药代动力学层析中常用的分室模型为二室模型,常用的非线性滤波方法为扩展卡尔曼滤波(Extended Kalman Filtering, EKF)技术。2006年,ALACAM B等基于动态DFT成像,采用基于二室模型的EKF技术,获取了小鼠腺癌和人体乳腺肿瘤的ICG药代动力学参数层析图像,研究结果表明ICG的渗透率会随组织病变程度增加而逐渐增大<sup>[8]</sup>。2014年,OZBEK L等进一步在EKF中引入了遗忘因子,通过在每一次预测中减小之前测量的影响来提高EKF结果的准确性<sup>[9]</sup>。2015年,本课题组王欣等发展了自适应扩展卡尔曼滤波(Adapted Extended Kalman Filtering, AEKF)方法,通过加入自适应系数,避免了EKF滤波发散的现象<sup>[10]</sup>。目前荧光剂药代动力学层析处于初步发展阶段,已报道的荧光剂药代动力学参数非线性分析方法均采用一阶扩展卡尔曼滤波,但由于舍弃了系统方程的高阶项,一阶扩展卡尔曼滤波在精度上有所损失<sup>[11]</sup>。为弥补这一误差,原则上可以考虑加入二阶项以减小误差,或采用其他非线性滤波方法。

本文在一阶AEKF方法的基础上,进一步研究了二阶AEKF在荧光剂药代动力学层析中的应用。此外,引入无迹卡尔曼滤波(Unscented Kalman Filter, UKF)方法,该方法通过对非线性方程的概率密度进行近似以达到非线性滤波的目的。理论上无需舍弃高阶项,因此相较于一阶EKF通常具有更高的准确度<sup>[12]</sup>。另外,UKF无需推导和计算Jacobin矩阵及Hessian矩阵,降低了模型的复杂度。本研究通过与基于一阶AEKF方法的荧光剂药代动力学层析成像结果进行比较,发现使用UKF方法可以进一步提高荧光剂药代动力学参数的重建精度。

## 1 方法

### 1.1 扩散荧光层析

在生物组织足够厚的情况下,光在组织中的运输模型可由扩散方程近似表示。在DFT中,激发光和荧光在同一组织中经历了相似的吸收和散射过程,可以通过耦合扩散方程对二者在生物组织中的传输过程建模<sup>[13]</sup>,表达式为

$$\begin{cases} [\nabla \cdot k_x(\mathbf{r}) \nabla - \mu_{ax}(\mathbf{r})c] \Phi_x(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s) = -\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_s) \\ [\nabla \cdot k_m(\mathbf{r}) \nabla - \mu_{am}(\mathbf{r})c] \Phi_m(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s) = -c \Phi_x(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s) \eta \mu_{af}(\mathbf{r}) \end{cases} \quad (1)$$

式中,下标 $x$ 对应于在激发光波长下获取的参数,而 $m$ 则代表在荧光波长下获取的参数; $\Phi(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s)$ 代表光源在 $\mathbf{r}_s$ 时,位置矢量 $\mathbf{r}$ 处的光子密度;扩散系数 $k=c/3(\mu_a+\mu_s')$ ,其中 $\mu_a$ 是对应波长下的吸收系数, $c$ 表示光在介质中的传输速率, $\mu_s'$ 为约化散射系数; $\eta\mu_{af}$ 代表荧光产率,由荧光量子效率 $\eta$ (0.016, ICG)和荧光吸收系数 $\mu_{af}$ 相乘得到。这些参数均为位置矢量 $\mathbf{r}$ 的函数。对于该耦合方程的求解,一般利用有限元方法获取其有效的数值解。

对于DFT的逆向问题求解,采用归一化波恩比方法重建荧光产率<sup>[10]</sup>。

$$\frac{\hat{I}_m(\mathbf{r}_d, \mathbf{r}_s)}{\hat{I}_x(\mathbf{r}_d, \mathbf{r}_s)} = \frac{1}{I_x(\mathbf{r}_d, \mathbf{r}_s)} \int_V cG(\mathbf{r}_d, \mathbf{r}) \Phi_x(\mathbf{r}, \mathbf{r}_s) \eta\mu_{af}(\mathbf{r}) dV \quad (2)$$

式中, $G(\mathbf{r}_d, \mathbf{r})$ 为当 $\mathbf{r}$ 位置的激发光传播到 $\mathbf{r}_d$ 时,扩散方程对应的格林函数值; $I_x(\mathbf{r}_d, \mathbf{r}_s)$ 可根据正向模型及Fick定律求得,表示激发光源位于 $\mathbf{r}_s$ 、探测器在 $\mathbf{r}_d$ 处的激发光光流量; $\hat{I}(\mathbf{r}_d, \mathbf{r}_s)$ 是实际测量的边界光流量。

本文采用代数重建技术(Algebraic Reconstruction Technique, ART)对原求解过程加以约束,实现逆向问题中荧光产率的重建。ART是基于矩阵行操作的一种线性化求逆算法,通过对矩阵的逐行计算达到快速求解的目的,选取合适的松弛因子既能保证一定的收敛性又能用于数据噪声较大的产率重建<sup>[14]</sup>。

## 1.2 二室模型

分室模型是指将成像区域离散为多个体元后,将每一个体元分为几个间室,将整个区域的代谢变化情况映射到每一间室进行计算<sup>[8]</sup>。在ICG的药代动力学层析研究中,最常用的为二室模型。二室模型的二室分别指血浆(Plasma)和血管外空间(Extracellular-Extravascular Space, EES),其中Plasma间室包括体元外部的输入和体元内部的输出,以及与EES间室的交互作用,而EES间室只存在和Plasma间室之间的交互作用,如图1所示。二室模型的ICG浓度变化可用式(3)表示,而式(4)则表示每一体元的ICG浓度为两间室ICG浓度相加。

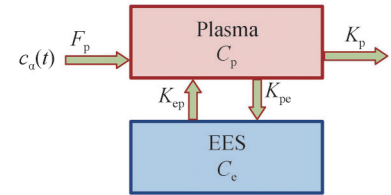


图1 ICG的药代动力学二室模型  
Fig. 1 Two-compartmental model of ICG pharmacokinetics

$$\begin{bmatrix} dC_e(\mathbf{r}, t)/dt \\ dC_p(\mathbf{r}, t)/dt \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -K_{ep}(\mathbf{r}) & K_{pe}(\mathbf{r}) \\ K_{ep}(\mathbf{r}) & -K_{pe}(\mathbf{r}) - K_p \end{bmatrix} \begin{bmatrix} C_e(\mathbf{r}, t) \\ C_p(\mathbf{r}, t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ F_p \end{bmatrix} c_a(t) \quad (3)$$

$$C(\mathbf{r}, t) = C_e(\mathbf{r}, t) + C_p(\mathbf{r}, t) \quad (4)$$

式中, $C_e$ 代表间室EES(简称间室E)的ICG浓度, $C_p$ 代表间室Plasma(简称间室P)的ICG浓度; $c_a$ 代表动脉输入函数, $F_p$ 表示体积流量,二者乘积表示ICG的输入率; $K_p$ 表示由间室P排出体外的代谢率, $K_{pe}$ 表示由间室P到间室E的渗透率;反之, $K_{ep}$ 表示间室E到间室P的渗透率。

## 1.3 基于AEKF的荧光剂药代动力学层析方法

本文所用的荧光剂药代动力学层析方法以DFT重建的荧光剂浓度作为实际值,用EKF方法分析二室模型描述的组织体代谢过程,从而获取组织中各有限元节点渗透率。在滤波过程中,需要估计间室ICG的浓度和渗透率两种参量。为实现两种参量的同时估计,引入中间参量 $\theta = [\tau_{11} \ \tau_{12} \ \tau_{21} \ \tau_{22}]^T$ ,  $K(\theta) = \begin{bmatrix} \tau_{11} & \tau_{12} \\ \tau_{21} & \tau_{22} \end{bmatrix} = e^{\begin{bmatrix} -K_{ep} & K_{pe} \\ K_{ep} & -K_{pe} - K_p \end{bmatrix} \Delta T}$ 。由于DFT重建结果为离散的均匀时间节点值, $C(\mathbf{r}, t)$ 可离散为 $C(\mathbf{r}, k)$ ( $t = k\Delta T$ ,  $\Delta T$ 为采样时间),同时对二室模型描述的代谢过程也要进行离散化处理。用 $X$ 表示包含间室浓度和渗透率的状态量( $X = [C_e \ C_p \ \tau_{11} \ \tau_{12} \ \tau_{21} \ \tau_{22}]^T$ ),结合二室模型中描述间室ICG浓度变化的式(3)和式(4)构造描述组织体代谢过程的离散的状态方程式(5)和测量方程式(6)(这里只考虑ICG注射之后的渗透过程,因此令 $c_a = 0$ )。

$$X(\mathbf{r}, k+1) = \begin{bmatrix} K[\theta(\mathbf{r}, k)]C_{ep}(\mathbf{r}, k) \\ \theta(\mathbf{r}, k) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \omega(\mathbf{r}, k) \\ \zeta(\mathbf{r}, k) \end{bmatrix} \quad (5)$$

$$C(\mathbf{r}, k+1) = EX(\mathbf{r}, k+1) + v(\mathbf{r}, k) \quad (6)$$

式中, $C_{ep} = [C_e \ C_p]^T$ ;  $E = [1 \ 1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0]$ ; 状态驱动噪声矢量 $\omega(\mathbf{r}, k)$ 、参数驱动噪声矢量 $\zeta(\mathbf{r}, k)$ 和观

察噪声矢量  $\boldsymbol{v}(\boldsymbol{r}, k)$  均为独立零均值高斯白噪声过程。此外, ICG 的荧光吸收系数与浓度满足:  $\mu_{\text{af}} = \epsilon \ln 10 \cdot C$  (ICG 的消光系数  $\epsilon = 0.013 \text{ mm}^{-1} \mu\text{M}^{-1}$ ,  $C$  为 ICG 浓度)<sup>[15-16]</sup>。

卡尔曼滤波过程实际上就是一个不断预测, 求解增益再更新的过程。对于状态量  $\boldsymbol{X}(\boldsymbol{r}, k+1)$ , 可以首先通过状态方程由  $\boldsymbol{X}(\boldsymbol{r}, k)$  预测得到  $\hat{\boldsymbol{X}}^-(\boldsymbol{r}, k+1)$ , 再由测量方程将  $\hat{\boldsymbol{X}}^-(\boldsymbol{r}, k+1)$  转化为估计的测量值  $\hat{C}^-(\boldsymbol{r}, k+1)$ , 之后将估计的测量值与实际测量值  $C(\boldsymbol{r}, k+1)$  进行比较, 并用求差所得结果对  $\hat{\boldsymbol{X}}^-(\boldsymbol{r}, k+1)$  进行修正得更新的状态量  $\hat{\boldsymbol{X}}(\boldsymbol{r}, k+1)$ 。不断循环这个过程, 状态量  $\boldsymbol{X}$  将在预测值和实际测量值中不断权衡, 逼近真实值<sup>[17]</sup>。

### 1.3.1 一阶自适应扩展卡尔曼滤波

一阶 AEKF 即对由式(5)~(6)描述的非线性方程泰勒展开并保留至一阶。此时需求状态方程的 Jacobin 矩阵  $J(\boldsymbol{r}, k)$ , 并对测量方程进行一阶求导得  $E(\boldsymbol{r}, k)$ , 具体表示为

$$J(\boldsymbol{r}, k) = \begin{bmatrix} \hat{\tau}_{11}(\boldsymbol{r}, k) & \hat{\tau}_{12}(\boldsymbol{r}, k) & \hat{C}_e(\boldsymbol{r}, k) & \hat{C}_p(\boldsymbol{r}, k) & 0 & 0 \\ \hat{\tau}_{21}(\boldsymbol{r}, k) & \hat{\tau}_{22}(\boldsymbol{r}, k) & 0 & 0 & \hat{C}_e(\boldsymbol{r}, k) & \hat{C}_p(\boldsymbol{r}, k) \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

$$E(\boldsymbol{r}, k) = [1 \quad 1 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0]$$

之后, 基于一阶 AEKF 的滤波过程可描述为

1) 通过状态方程对状态量进行预测,  $\hat{\boldsymbol{X}}^-(\boldsymbol{r}, k+1)$  表示由  $k$  时刻的状态量预测的  $k+1$  时刻的状态量:

$$\hat{\boldsymbol{X}}^-(\boldsymbol{r}, k+1) = \begin{bmatrix} \boldsymbol{K}(\boldsymbol{\theta}(\boldsymbol{r}, k)) \boldsymbol{C}_{\text{ep}}(\boldsymbol{r}, k) \\ \boldsymbol{\theta}(\boldsymbol{r}, k) \end{bmatrix} \quad (7)$$

2) 通过求得的 Jacobin 矩阵对误差协方差矩阵  $\boldsymbol{P}(\boldsymbol{r}, k+1)$  进行预测, 并在预测过程中加入遗忘因子  $\lambda$ 。设  $\boldsymbol{Q}$  和  $\boldsymbol{Z}$  分别为状态驱动噪声矢量  $\boldsymbol{\omega}(\boldsymbol{r}, k)$  和参数驱动噪声矢量  $\boldsymbol{\zeta}(\boldsymbol{r}, k)$  对应的协方差:

$$\hat{\boldsymbol{P}}^-(\boldsymbol{r}, k+1) = \lambda(\boldsymbol{r}, k+1) \boldsymbol{J}(\boldsymbol{r}, k) \boldsymbol{P}(\boldsymbol{r}, k) \boldsymbol{J}^T(\boldsymbol{r}, k) + \begin{bmatrix} \boldsymbol{Q} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \boldsymbol{Z} \end{bmatrix} \quad (8)$$

3) 通过上述预测的误差协方差矩阵和测量方程的求导结果  $E$  求解当前的卡尔曼增益  $\boldsymbol{G}(\boldsymbol{r}, k+1)$ , 并设  $\boldsymbol{R}$  为观察噪声矢量  $\boldsymbol{v}(\boldsymbol{r}, k)$  对应的协方差:

$$\boldsymbol{G}(\boldsymbol{r}, k+1) = \hat{\boldsymbol{P}}^-(\boldsymbol{r}, k+1) \boldsymbol{E}^T(\boldsymbol{r}, k) \left[ \boldsymbol{E}(\boldsymbol{r}, k) \hat{\boldsymbol{P}}^-(\boldsymbol{r}, k+1) \boldsymbol{E}^T(\boldsymbol{r}, k) + \boldsymbol{R} \right]^{-1} \quad (9)$$

4) 最后, 由测量的结果  $C(\boldsymbol{r}, k+1)$  和卡尔曼增益对状态量  $\boldsymbol{X}$  和误差协方差矩阵  $\boldsymbol{P}$  进行更新。  $\hat{\boldsymbol{X}}(\boldsymbol{r}, k+1)$  表示更新后的状态量,  $C(\boldsymbol{r}, k+1)$  为  $k+1$  时刻 ICG 浓度测量值:

$$\hat{\boldsymbol{X}}(\boldsymbol{r}, k+1) = \hat{\boldsymbol{X}}^-(\boldsymbol{r}, k+1) + \boldsymbol{G}(\boldsymbol{r}, k+1) \left[ C(\boldsymbol{r}, k+1) - \boldsymbol{E}(\boldsymbol{r}, k) \hat{\boldsymbol{X}}^-(\boldsymbol{r}, k+1) \right] \quad (10)$$

$$\hat{\boldsymbol{P}}(\boldsymbol{r}, k+1) = [1 - \boldsymbol{G}(\boldsymbol{r}, k+1) \boldsymbol{E}(\boldsymbol{r}, k)] \cdot \hat{\boldsymbol{P}}^-(\boldsymbol{r}, k+1) \quad (11)$$

5) 通过更新的结果又可进行下一时刻的预测、更新, 随着循环次数的增加, 状态量不断逼近真实值。

在 AEKF 过程中, 记测量值和预测值的差为新息  $d(\boldsymbol{r}, k) = C(\boldsymbol{r}, k+1) - \boldsymbol{E}(\boldsymbol{r}, k) \hat{\boldsymbol{X}}^-(\boldsymbol{r}, k+1)$ , 自适应因子  $\lambda(\boldsymbol{r}, k)$  的求解过程如式(12)~(14)。

$$\lambda(\boldsymbol{r}, k) = \max \left\{ 1, \log \left[ \hat{D}(\boldsymbol{r}, k) / D(\boldsymbol{r}, k) \right] \right\} \quad (12)$$

$$D(\boldsymbol{r}, k) = \boldsymbol{E}(\boldsymbol{r}, k) \hat{\boldsymbol{P}}^-(\boldsymbol{r}, k+1) \boldsymbol{E}^T(\boldsymbol{r}, k) + \boldsymbol{R} \quad (13)$$

$$\hat{D}(\boldsymbol{r}, k) \begin{cases} d^2(\boldsymbol{r}, k) & k < N_w \\ \left[ \sum_{i=k-N_w+1}^k d^2(\boldsymbol{r}, k) \right] / N_w & k \geq N_w \end{cases} \quad (14)$$

式中,  $N_w$  为移动窗口尺寸, 本文基于经验取为 7。

### 1.3.2 二阶自适应扩展卡尔曼滤波

二阶 AEKF 是将 AEKF 的泰勒展开保留到二阶。经推导可知, 测量方程的二阶求导结果为 0, 因此无需考虑, 而状态方程对  $X$  进行二次求导所得的 Hessian 矩阵则表示为  $H_{xx}^i$  ( $i = 1, 2, \dots, 6$ ), 其中不为 0 的项有

$$H_{xx}^1 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, H_{xx}^2 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \circ$$

设  $e_i$  为  $6 \times 6$  单位矩阵的第  $i$  列, 二阶 AEKF 预测过程的状态量  $\hat{X}^-(r, k+1)$  和协方差矩阵  $\hat{P}^-(r, k+1)$  可分别表示为

$$\hat{X}^-(r, k+1) = \begin{bmatrix} K[\theta(r, k)] C_{ep}[r, k] \\ \theta(r, k) \end{bmatrix} + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^6 \{ e_i \text{tr}[H_{xx}^i P(r, k)] \} \quad (15)$$

$$\hat{P}^-(r, k+1) = \lambda(r, k+1) J(r, k) P(r, k) J^T(r, k) + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^6 \sum_{j=1}^6 \{ e_i e_j^T \times \text{tr}[H_{xx}^i P(r, k) H_{xx}^j P(r, k)] \} + \begin{bmatrix} Q & 0 \\ 0 & Z \end{bmatrix} \quad (16)$$

之后求解卡尔曼增益的表达式不变, 且其他过程与一阶 AEKF 一致。

### 1.4 基于 UKF 的荧光剂药代动力学层析方法

无迹卡尔曼滤波(UKF)是在无迹变换(UT)的基础上对非线性函数的概率密度分布进行近似的一种非线性滤波方法。UKF 首先对状态量  $X = [C_e \ C_p \ \tau_{11} \ \tau_{12} \ \tau_{21} \ \tau_{22}]^T$  进行 UT 变换, 获得一组 Sigma 采样点  $\{\chi^{(i)}\}$ ,  $i = 0, 1, 2, \dots, 2n$  ( $n = 6$ , 为状态量  $X$  的维数), 并设定均值权值  $W_i^{(m)}$  和方差权值  $W_i^{(c)}$  来近似非线性函数的后验均值和方差<sup>[12]</sup>。对状态量  $X$  进行 UT 变换的过程如式(17)~(21)。

$$\chi^{(0)} = X \quad i = 0 \quad (17)$$

$$\chi^{(i)} = X + \left( \sqrt{(n+\lambda) P_{XX}} \right)_i \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (18)$$

$$\chi^{(i)} = X + \left( \sqrt{(n+\lambda) P_{XX}} \right)_{(i-n)} \quad i = n+1, n+2, \dots, 2n \quad (19)$$

$$W_i^{(m)} = W_i^{(c)} = \frac{\lambda}{2(n+\lambda)} \quad i = 1, 2, \dots, 2n \quad (20)$$

$$W_0^{(m)} = \frac{\lambda}{n+\lambda} \quad W_0^{(c)} = \frac{\lambda}{n+\lambda} + 1 - \alpha^2 + \beta \quad i = 0 \quad (21)$$

式中,  $P_{XX}$  为误差协方差矩阵  $P$  的下三角矩阵;  $\lambda = \alpha^2(n+\kappa) - n$  为比例因子,  $\kappa = 3 - n$ ,  $\alpha$  代表采样点偏离期待值的程度, 一般为经验选择值, 本文中设置为 0.01; 在  $X$  为高斯分布时,  $\beta = 2$ 。

状态方程和测量方程仍表示为式(5)~(6)。通过 UT 变化得到采样点合集  $\chi^{(i)}$  后, 即可结合采样点和描述 ICG 代谢的系统方程通过近似概率密度分布来进行非线性滤波。具体过程为:

1) 将  $\chi^{(i)}(r, k)$  经过状态方程变换为各采样点预测结果  $\chi^{(i)-}(r, k+1)$ ,  $k+1$  时刻状态量  $X$  预测结果可表示为各采样点的加权和:

$$\hat{X}^-(r, k+1) = \sum_{i=0}^{2n} W_i^{(m)} \chi^{(i)-}(r, k+1) \quad (22)$$

同时根据预测结果求解误差协方差矩阵  $\hat{P}^-(r, k+1)$

$$\hat{P}^-(r, k+1) = W_0^{(c)} \left[ \chi^{(0)-}(r, k+1) - \hat{X}^-(r, k+1) \right] \left[ \chi^{(0)-}(r, k+1) - \hat{X}^-(r, k+1) \right]^T + \begin{bmatrix} Q & 0 \\ 0 & Z \end{bmatrix} \quad (23)$$

2) 求解卡尔曼增益, 这里  $\eta^{(i)}(r, k+1)$  表示由采样点状态量  $\chi^{(i)-}(r, k+1)$  经测量方程变换后求得的  $k+1$

时刻的估计浓度值,即采样点对应的估计测量值。 $\hat{C}^-(r, k+1) = \sum_{i=0}^{2n} W_i^{(m)} \eta^{(i)}(r, k+1)$ 表示估计浓度值,  $P_{CC}$ 表示测量协方差,  $P_{XC}$ 表示预测矩阵  $X$  与测量值  $C$  的互协方差:

$$P_{CC}(r, k+1) = W_i^{(c)} [\eta^{(i)}(r, k+1) - \hat{C}^-(r, k+1)] [\eta^{(i)}(r, k+1) - \hat{C}^-(r, k+1)]^T + R \quad (24)$$

$$P_{XC}(r, k+1) = W_i^{(c)} [\chi^{(i)-}(r, k+1) - \hat{X}^-(r, k+1)] [\eta^{(i)}(r, k+1) - \hat{C}^-(r, k+1)]^T \quad (25)$$

$$G(r, k+1) = P_{XC}(r, k+1) P_{CC}(r, k+1)^{-1} \quad (26)$$

3)通过预测结果、卡尔曼增益和实际测量值对状态量  $X$  进行更新,这里  $C(r, k+1)$  表示为  $k+1$  时刻同上 ICG 浓度测量值:

$$\hat{X}(r, k+1) = \hat{X}^-(r, k+1) + G(r, k+1) [C(r, k+1) - \hat{C}^-(r, k+1)] \quad (27)$$

$$\hat{P}(r, k+1) = \hat{P}^-(r, k+1) - G(r, k+1) P_{CC}(r, k+1) G(r, k+1)^{-1} \quad (28)$$

4)更新后的结果进入下一次循环,直至渗透率参数逼近真实值。

### 1.5 参数选择

在三种非线性滤波方法中均涉及到  $Q$ 、 $Z$  和  $R$  三个参数,即分别对应状态驱动噪声、参数驱动噪声和观察噪声的3个协方差矩阵。理论上来说三者应根据不同的噪声水平计算获得,但实际上由于噪声水平是未知的,协方差矩阵通常由经验值来设定。本文的参数设置为

在一阶 AEKF 和二阶 AEKF 两种方法中设定 ( $I$  表示单位矩阵)  $Q = 10^{-8} I_{2 \times 2}$ ,  $Z = 10^{-5} I_{4 \times 4}$ ,  $R = 10^{-3} I$ ; 在 UKF 方法中设定  $Q = 10^{-8} I_{2 \times 2}$ ,  $Z = 10^{-3} I_{4 \times 4}$ ,  $R = 10^{-3} I$ 。

## 2 实验与分析

设计的实验均基于本实验室搭建的基于锁相光子计数技术的动态扩散荧光层析系统,系统示意图如图2。该系统的成像腔周围均匀分布了16根源探耦合光纤,扫描时采用4个光源同时激励、4个探测器并行探测的方式。具体描述为:将16个波长为780 nm(ICG 峰值激发波长)的光源分为4组,每次使用4个光源进行激发,经频率调制的光源经由源光纤导引后投射于成像腔内的被测物表面,组织体内的 ICG 经激发后产生荧光,激发光和荧光再经组织体吸收和散射后出射;其余的12根光纤进行探测,探测光纤将成像平面不同

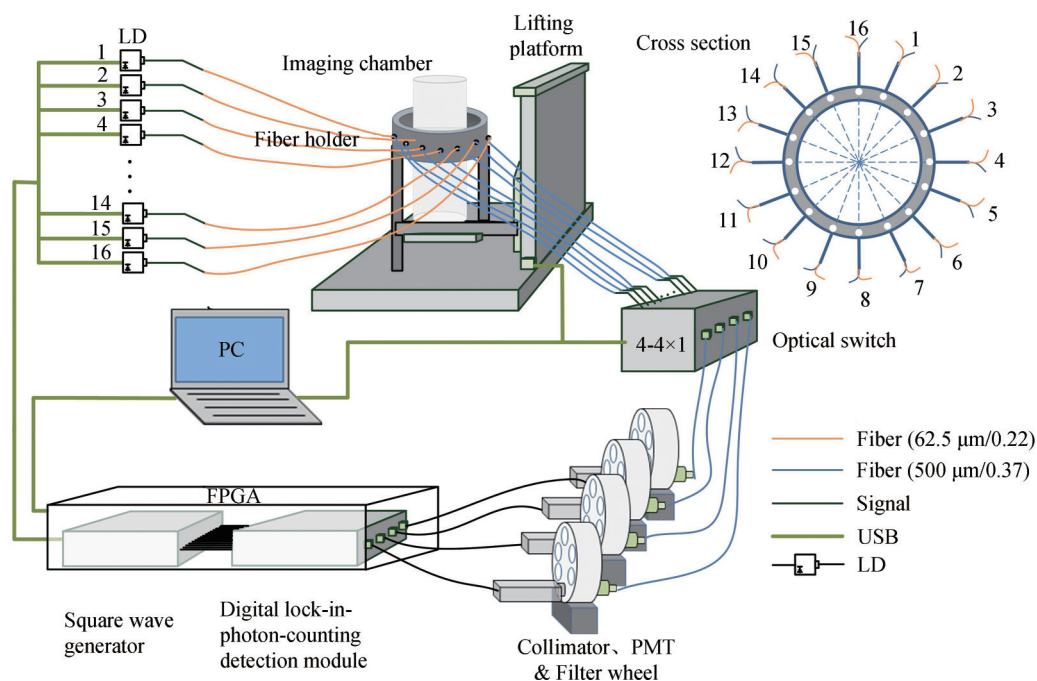


图2 动态荧光扩散层析系统示意图

Fig. 2 Schematic of dynamic fluorescence diffuse tomography system

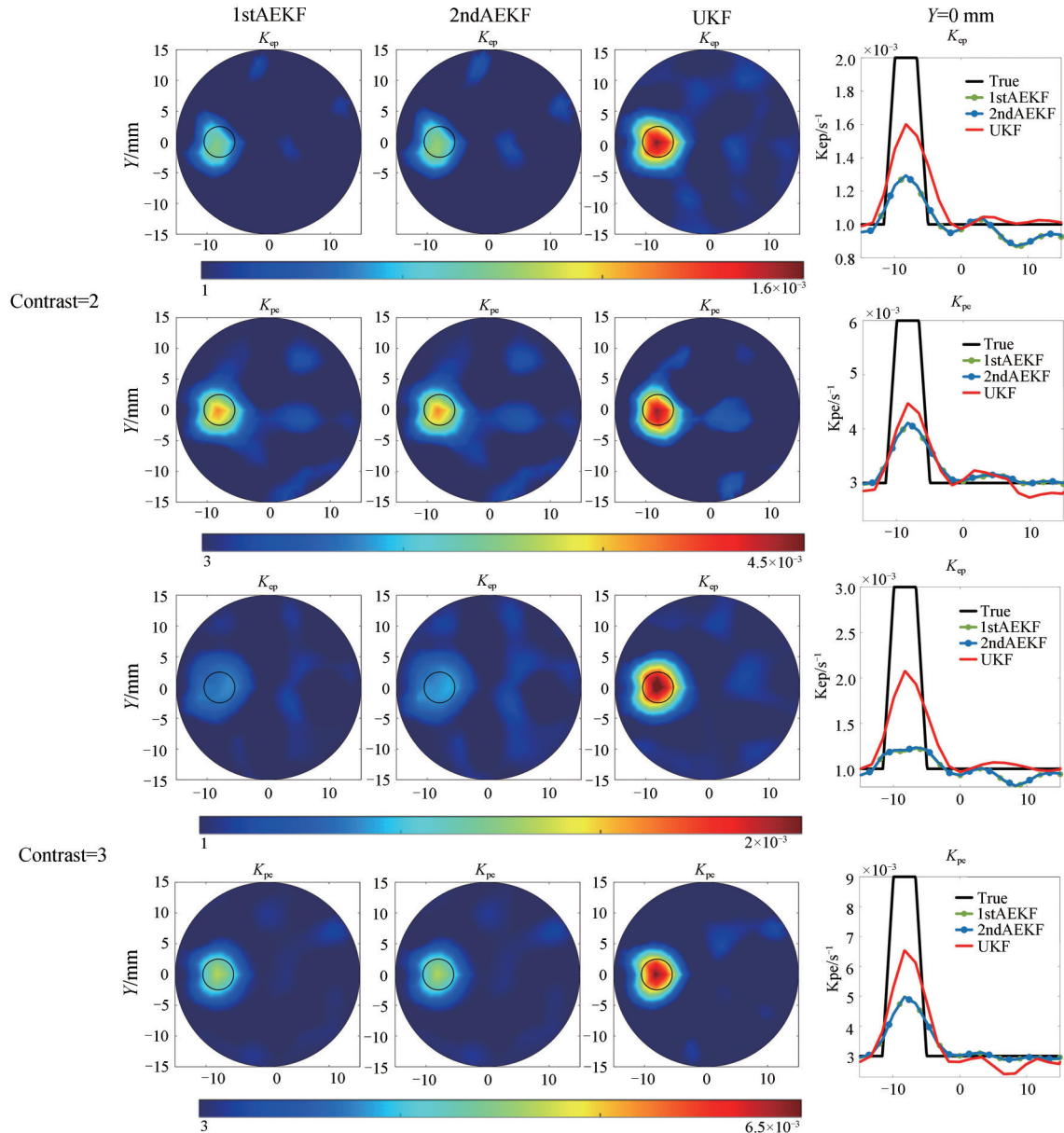
探测角度的散射光信号传送至光开关;12根光纤又分为3组,由光开关控制先后传至4个PMT,在PMT前加的滤光轮可以控制获得激发光数据还是荧光数据;PMT把接收到的光信号转换为与光强有关的电脉冲信号,最后传至锁相光子计数模块<sup>[18]</sup>。

实验中设置锁相光子计数模块的积分时间为0.8 s,光开关切换时间为0.04 s,则完成一次全角度(360°)探测的时间为10.08 s。一次全角度测量获得的 $16 \times 12$ 个数据可用于一帧DFT图像重建,连续多次测量即可重建出一系列随时间变化的DFT图像。

## 2.1 模拟实验

实验选择半径为15 mm的二维圆形仿体,仿体内的目标体直径为2.5 mm,中心位于( $x = -8$  mm,  $y = 0$  mm)。依据生物组织体的光学特性,设定仿体的吸收系数 $\mu_a = 0.035$  mm<sup>-1</sup>,约化散射系数 $\mu_s' = 1.0$  mm<sup>-1</sup>,并假设两者在激发光波长和发射光波长下相等。设背景渗透率分别为: $K_{ep} = 0.001$  s<sup>-1</sup>,  $K_{pe} = 0.003$  s<sup>-1</sup>,代谢率 $K_p = 0.025$  s<sup>-1</sup>。目标与背景区域的渗透率( $K_{ep}, K_{pe}$ )对比度分别设为2、3和4。此外,测量数据中添加信噪比SNR=40 dB的高斯白噪声以模拟实际测量数据。

图3(a)为一阶AEKF,二阶AEKF和UKF三种方法在药代动力学参数 $K_{ep}$ 和 $K_{pe}$ 具有不同对比度(2、3和4)时的重建图像,图(b)为 $Y=0$  mm时,沿 $X$ 方向过目标体圆心的剖面图。从成像结果可以看出,在同一对比



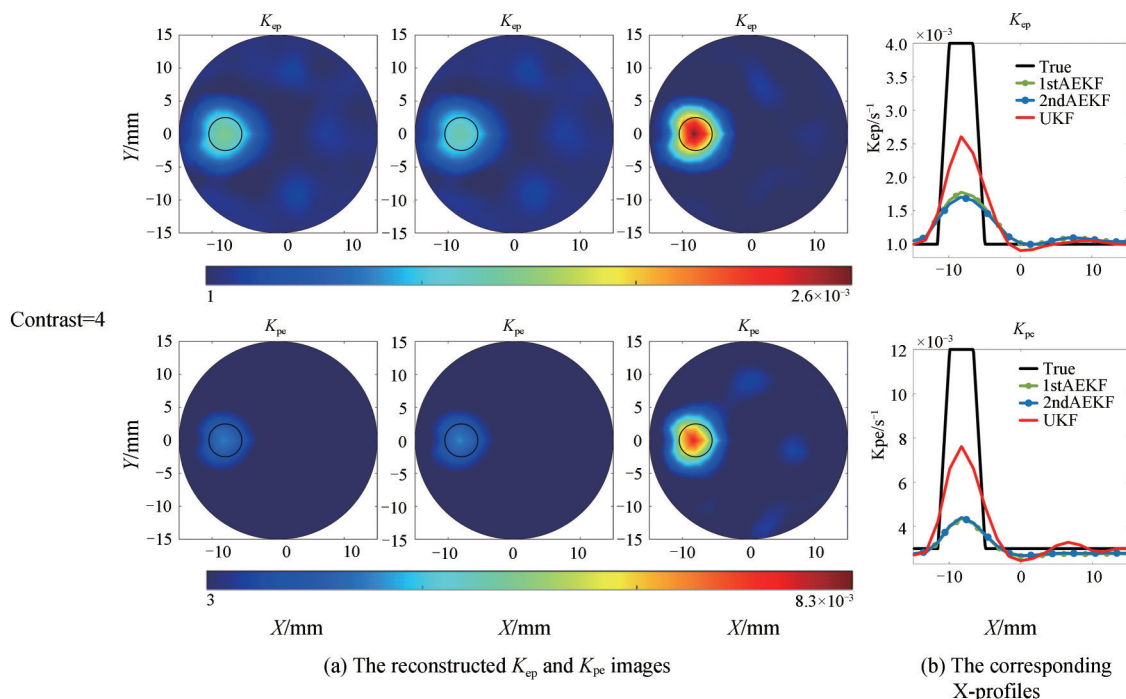


图3 在对比度为2、3和4时,一阶AEKF、二阶AEKF和UKF模拟重建结果及其对应的剖面图  
Fig. 3 The simulated reconstruction results of first-order AEKF, second-order AEKF and UKF when the contrast is 2, 3 and 4, and their X-profiles

度下,一阶AEKF和二阶AEKF的重建结果相近,而UKF方法重建的目标体更易辨别,相应的剖面图中目标体位置具有更高的重建值。随着对比度的增大,一阶AEKF、二阶AEKF与UKF的重建值差距进一步增大。

为进一步对三种方法的成像效果进行定量评估,定义了对比度噪声比(Contrast-Noise Ratio, CNR)和量化率(Quantitativeness Ratio, QR),分别表示为

$$\text{CNR} = \frac{\left| \text{mean}[\hat{X}_t(r_n)] - \text{mean}[\hat{X}_{bg}(r_n)] \right|}{\sqrt{\omega \cdot \text{Var}[\hat{X}_t(r_n)] + (1 - \omega) \text{Var}[\hat{X}_{bg}(r_n)]}} \quad (29)$$

$$\text{QR} = \frac{\max[\hat{X}_t(r_n)]}{\max[X(r_n)]} \quad (30)$$

式中, $r_n$ 表示组织体经过有限元剖分后的第 $n$ 个节点;mean表示平均; $\hat{X}(r_n)$ 为荧光剂药动力学参数重建结果, $\hat{X}_t$ 和 $\hat{X}_{bg}$ 分别代表重建得到的目标区域及背景区域的 $K_{ep}$ 和 $K_{pe}$ 值;Var代表方差算子; $\omega = |\text{target}| / (|\text{target}| + |\text{background}|)$ , $|\cdot|$ 代表面积计算; $X(r_n)$ 代表真实值。CNR越大,表示目标体在图中越容易分辨;QR $\in(0, 1)$ 越大,代表重建结果相较于真实值的量化度越高。

图4为一阶AEKF、二阶AEKF和UKF三种方法下,重建结果的CNR和QR柱状对比图,横坐标表示目标区域与背景区域渗透率对比度。从图中可以看出,在三种不同对比度下,一阶AEKF和二阶AEKF的CNR和QR无明显区别,相比之下UKF的CNR和QR均具有一定的优势,且总体来说在高对比度情况下,UKF优势更明显。

从上述成像结果和定量评估可以看出,一阶和二阶AEKF在成像结果上无明显差距,其主要原因是本研究中测量矩阵的二阶项Hessian矩阵为零,因此二阶AEKF相较于一阶AEKF仅在预测过程添加了二阶项,并且二阶AEKF中的状态方程的Hessian矩阵仅含1或0,对成像结果影响不明显。



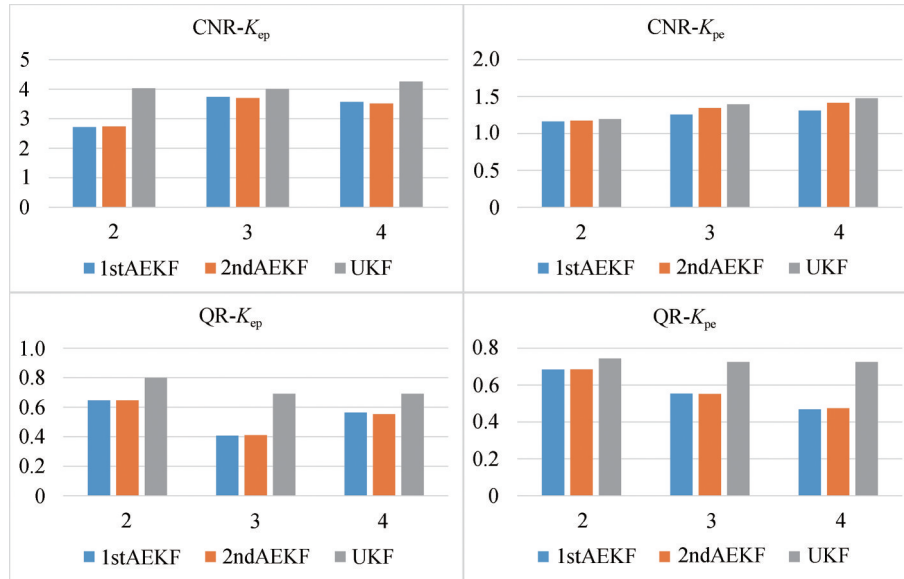


图4 一阶AEKF、二阶AEKF和UKF模拟结果的CNR和QR对比

Fig. 4 Comparison of CNR and QR of the simulation results obtained by first-order AEKF, second-order AEKF and UKF

## 2.2 小鼠在体实验结果

为评估三种方法在实际应用中的成像效果,基于实验室搭建的动态DFT系统对ICG在健康小鼠肝脏组织中的代谢过程进行了探测,然后采用DFT重建技术获得了ICG的时间序列荧光层析图像,在此基础上分别结合一阶AEKF、二阶AEKF和UKF三种方法重建了ICG渗透率参数( $K_{ep}$ 、 $K_{pe}$ )层析图像,并进行对比和评估。另外,采用Micro-CT (SkyScan1276, bruker公司,德国)的小鼠肝部成像的结果佐证本实验成像结果中肝部位置的准确性。

实验选取一只3~4周龄的昆明雄鼠,体重约为15 g。实验中所用到的小鼠已通过了动物伦理委员会的审查,实验规程严格地按照中国卫生部动物实验管理监督委员会的相关条例执行。首先基于动态DFT实验系统进行小鼠肝代谢实验,具体操作流程为

- 1)麻醉:通过腹腔注射4%水合氯醛(0.1 mL/10 g·BW)对小鼠进行麻醉,避免其活动影响实验过程及成像效果;
- 2)脱毛:为避免小鼠毛发对激发光与荧光信号探测的影响,对小鼠躯干进行脱毛处理;
- 3)确定肝平面:根据小鼠解剖结构,确定小鼠肝脏成像平面在剑突以下0.5~1 cm处。将含标记的小鼠放入成像腔,在腔体表面做好标记并去除标记胶条(图5(a));
- 4)注射荧光剂:将50  $\mu$ g/mL的ICG溶液(ICG溶液的溶剂为无菌水)经尾静脉注射到小鼠体内,注射剂

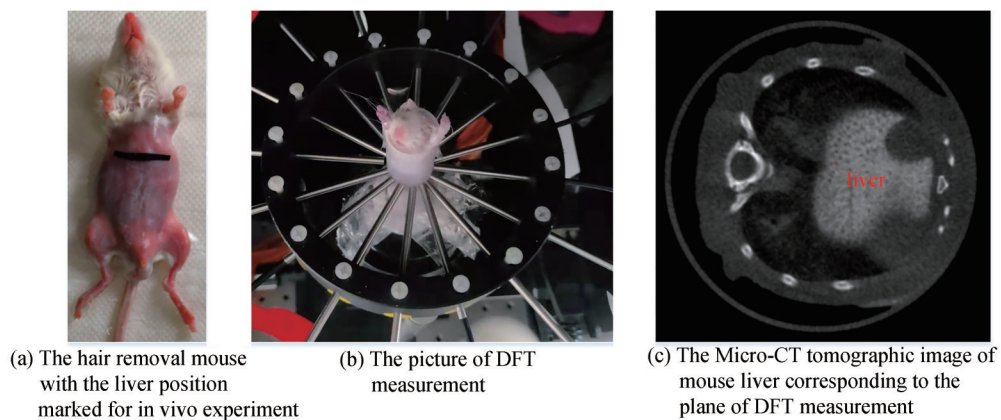


图5 小鼠肝部定位、扫描实验图及标定部位Micro-CT层析图

Fig. 5 Experimental images of mouse liver positioning and scanning, and Micro-CT tomograms of the calibrated parts

量为 0.6~0.7 mL;

5)扫描成像:注射成功后,加入脂肪乳匹配液(1% Intralipid)填充成像腔与小鼠之间的空气间隙,并将小鼠的成像腔固定于光纤架上,开始扫描(图5(b))。系统连续测量约 20 min,获得 120 帧完整的测量数据。

之后对小鼠进行 Micro-CT 扫描,实验流程为

1)尾静脉注射:以蒸馏水为溶剂配置 60 mg/mL 的肝造影剂溶液,该造影剂由天津医科大学研制,采用尾静脉注射的方式将其注入小鼠体内,注射剂量按照 10  $\mu$ L/g 的标准;

2)扫描:将小鼠放入 Micro-CT 的成像腔,通过数字 X 射线 CCD 相机进行 X 射线检测,对小鼠断层扫描的时间选为注射造影剂 0.5 h 后。其中,图 5(c)显示了标记平面的 Micro-CT 层析图。

ICG 静脉注射后迅速聚集在肝部组织,约 3 min 达到峰值。实验仅研究其达到峰值后的代谢过程。图 6 以 4 min 左右为时间间隔显示了 0.168 min 到 20.16 min 之间重建的荧光产率和 Micro-CT 的融合图像。由重建结果图可以看出 ICG 浓度在肝部不断降低的过程。另外,此处的融合图像佐证了 DFT 对肝部位置成像的有效性。

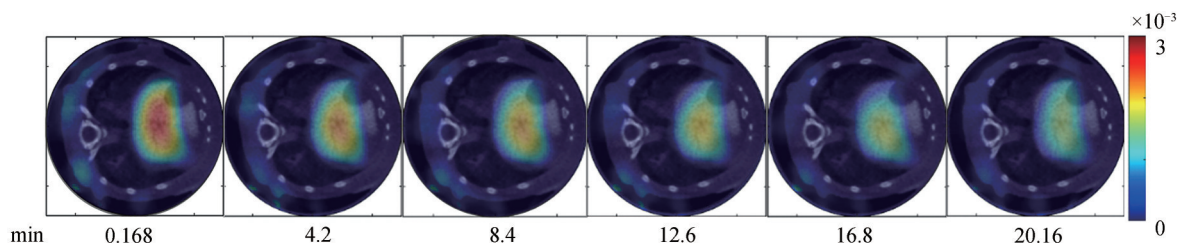


图 6 小鼠肝部时间序列荧光产率重建图像与 Micro-CT 图像融合图

Fig. 6 The fusion of the reconstructed images of the time-series fluorescence yield of the mouse liver and the Micro-CT images with the time interval of 4 minutes

对 DFT 重建结果分别进行基于一阶 AEKF、二阶 AEKF 和 UKF 的荧光剂药代动力学参数成像。此外,由于在体实验无法获取代谢率参数的真实值,因此此处仅进行了 CNR 分析。

从图 7 可以看出,UKF 方法重建图像的量化度明显优于一阶 AEKF 方法和二阶 AEKF 方法,而在  $Y=$

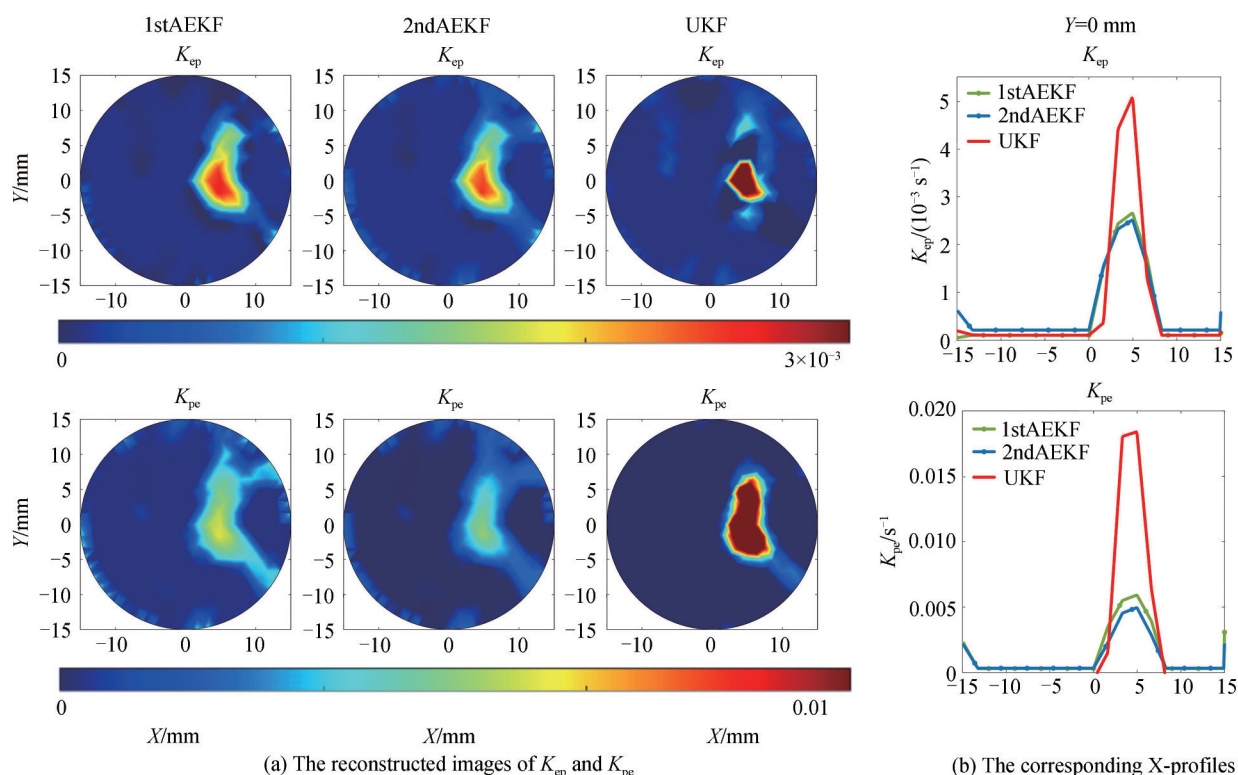


图 7 一阶 AEKF、二阶 AEKF 和 UKF 小鼠实验重建结果对比

Fig. 7 Comparison of the in vivo experimental results of first-order AEKF, second-order AEKF, and UKF

0 mm处,沿 $X$ 方向的剖面图进一步表明,UKF则在量化度上有较大优势,一阶AEKF方法和二阶AEKF方法在量化度上差距较小。由图8可知在对比度噪声比上,UKF方法同样也表现出明显的优势。

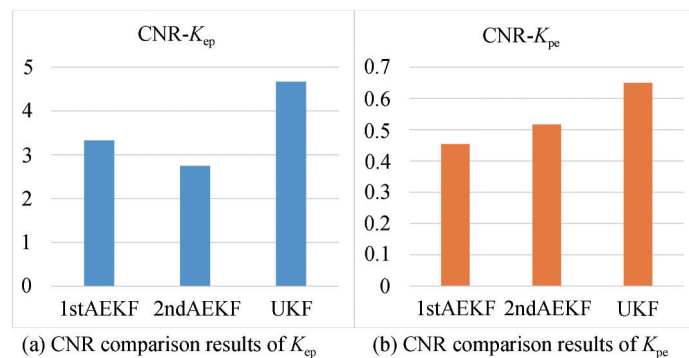


图8 一阶AEKF、二阶AEKF和UKF小鼠实验结果的CNR对比

Fig. 8 CNR comparison of  $K_{ep}$  and  $K_{pe}$  obtained by first-order AEKF, second-order EKF and UKF in mouse experiment

### 3 结论

本文研究发展了基于二阶AEKF方法以及UKF方法的荧光剂药代动力学层析,并通过数值模拟实验和在体实验对三种方法进行了对比和评估。数值模拟实验结果表明,一阶AEKF与二阶AEKF重建的荧光剂药代动力学层析图像相似,相应的定量评估显示二者的CNR和QR相近,而UKF方法的重建结果则具有较高的量化度,且定量评估显示其CNR和QR均具有显著的优势。基于实验室搭建的动态DFT成像系统重建了可反映ICG在活体小鼠肝部组织代谢过程的时间序列荧光产率图像,并采用三种方法分别获取了相应的荧光剂药代动力学层析图像。与模拟实验结果相似,在体实验结果同样表明了一阶AEKF和二阶AEKF方法具有相似的成像结果,而基于UKF的方法重建结果的量化度和CNR具有明显优势。上述实验结果与由于UKF没有忽略高阶项而应具有更高精度的理论相一致,证明了本文所提方法的可行性和有效性。此外,本文所提方法对分析动态磁共振成像、正电子发射断层成像等领域中的药代动力学参数也具有重要的借鉴意义。

#### 参考文献

- [1] GAO Feng, ZHAO Huijuan, TANIKAWA Y, et al. A linear, featured-data scheme for image reconstruction in time-domain fluorescence molecular tomography[J]. Optics Express, 2006, 14(16): 7109-7024.
- [2] ZHANG Limin, GAO Feng, HE Huiyuan, 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.
- [3] DESMETTRE T, DEVOISSELLE J M, MORDON S. Fluorescence properties and metabolic features of indocyanine green (ICG) as related to angiography[J]. Survey of Ophthalmology, 2000, 45(1): 15-27.
- [4] RICE A, QUINN C M. Angiogenesis, thrombospondin, and ductal carcinoma in situ of the breast[J]. Journal of Clinical Pathology, 2002, 55(8): 569-574.
- [5] ANDREA D G, ERNESTINA M, MANLIO P. Indocyanine green kinetics to assess liver function: Ready for a clinical dynamic assessment in major liver surgery[J]. World Journal of Hepatology, 2016, 8(7): 355-367.
- [6] ZHANG Guanglei, LIU Fei, ZHANG Bin, et al. Imaging of pharmacokinetic rates of indocyanine green in mouse liver with a hybrid fluorescence molecular tomography/X-ray computed tomography system[J]. Journal of Biomedical Optics, 2013, 18(4): 40505.
- [7] BOUTAYEB M, AUBRY D. A strong tracking extended Kalman observer for nonlinear discrete-time systems[J]. IEEE Transactions on Automatic Control, 1999, 44(8): 1550-1556.
- [8] ALACAM B, YAZICI B, INTES X, et al. Extended Kalman filtering for the modeling and analysis of ICG pharmacokinetics in cancerous tumors using NIR optical methods[J]. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2006, 53(10): 1861-1871.
- [9] OZBEK L, EFE M, BABACAN E K, et al. Online estimation of capillary permeability and contrast agent concentration in rat tumors[J]. Hacettepe University Bulletin of Natural Sciences & Engineering, 2014, 39(2): 283-293.
- [10] WANG Xin, WU Linhui, YI Xi, et al. Performance enhancement of pharmacokinetic diffuse fluorescence tomography by use of adaptive extended Kalman filtering[J]. Computational and Mathematical Methods in Medicine, 2015, 2015: 739459.

- [11] GUSTAFSSON F, HENDEBY G. Some relations between extended and unscented Kalman filters [J]. IEEE Transactions on Signal Processing, 2012, 60(2): 545-555.
- [12] JULIER S J, UHLMANN J K. Unscented filtering and nonlinear estimation (Invited Paper)[J]. IEEE, 2004, 92(3): 401-422.
- [13] ZHANG Yanqi, ZHANG Limin, YIN Guoyan, et al. Assessing indocyanine green pharmacokinetics in mouse liver with a dynamic diffuse fluorescence tomography system[J]. Journal of Biophotonics, 2018, 11(10): e201800041.
- [14] WANG Xin, GAO Feng, LI Jiao, et al. Diffuse fluorescence tomography method with CT-analogous scanning mode[J]. Transactions of Tianjin University, 2013, 2013(12): 1106-1113.  
王欣,高峰,李娇,等. 仿CT扫描模式扩散荧光层析成像方法[J]. 天津大学学报:自然科学与工程技术版,2013,2013(12): 1106-1113.
- [15] BIESEN P, JONGSMA F H, TANGELDER G J, et al. Yield of fluorescence from indocyanine green in plasma and flowing blood[J]. Annals of Biomedical Engineering, 1995, 23(4): 475-481.
- [16] ZHANG Yanqi, ZHANG Limin, ZHAO Zhichao, et al. Experimental study of Indocyanine Green pharmacokinetics based on adaptive Extended Kalman filter[J]. Chinese Journal of Lasers, 2020, 47(9): 0907002.  
张雁琦,张丽敏,赵志超,等. 基于自适应扩展卡尔曼滤波的吲哚菁绿药代动力学实验研究[J]. 中国激光,2020,47(9): 0907002.
- [17] 赵琳. 非线性系统滤波理论[M]. 北京:国防工业出版社,2012.
- [18] ZHANG Limin, LIU Han, YIN Guoyan, et al. A dynamic diffuse fluorescence tomography system for fluorescence pharmacokinetics[J]. Acta Photonica Sinica,2019, 48(6): 0611002.  
张丽敏,刘涵,尹国艳,等. 面向荧光剂药代动力学的动态扩散荧光层析系统[J]. 光子学报, 2019, 48(6): 0611002.