

文章编号 1004-924X(2018)08-2074-10

应用 ISODATA 选取可行域的荧光分子断层成像

侯榆青*, 胡跃林, 易黄建, 焦 璞, 贺小伟

(西北大学 信息科学与技术学院 西安市影像组学与智肾感知重点实验室, 陕西 西安 710127)

摘要:为了实现快速、准确、鲁棒的荧光分子断层成像(FMT)重建,有限投影 FMT 和可行域选取策略得到了越来越多的关注。为了解决现有的可行域选取方法中存在的参数设置困难以及多目标选取不准确的问题,从而提高有限投影 FMT 的重建质量,提出了应用迭代自组织数据分析技术算法(ISODATA)的 FMT 可行域选取方法。首先采用 ISODATA 对初级重建结果聚类分区,然后在各分离的区域上分别选取可行域。为了验证提出的方法在应用中的可行性和有效性,设计了三目标荧光团重建的对比实验。实验结果显示,使用 2 个投影数据时,只有使用本文提出的方法可以准确地重建出三个荧光源的位置;使用 4 个投影数据时,重建的平均位置误差为 0.18 mm,荧光产额相对误差小于 50%,而此时使用阈值法不能重建,使用区域收缩法的荧光产额相对误差为 61.2%。即使在测量数据较少时,提出的方法也可以准确高效地选取可行域,提高有限投影 FMT 重建的精确度和鲁棒性。

关键词:荧光分子断层成像;有限投影;可行域选取;迭代自组织数据分析技术算法

中图分类号:TP391;Q632 **文献标识码:**A **doi:**10.3788/OPE.20182608.2074

Fluorescence molecular tomography of permissible region selected by ISODATA

HOU Yu-qing*, HU Yue-lin, YI Huang-jian, JIAO Pu, HE Xiao-wei

(Key Laboratory for Radiomics & Intelligent Sense of Xi'an,
School of Information Sciences and Technology, Northwest University, Xi'an, 710127, China)

* Corresponding author, E-mail: houyuqin@nwu.edu.cn

Abstract: In order to achieve a fast, accurate, and robust reconstruction of fluorescence molecular tomography (FMT), limited-projection FMT and permissible region selection methods have been drawing more and more attention. Aiming to solve the problems of existing permissible region selection methods including the difficulty of parameter setting and the inaccuracy of multi-objective selection, so as to improve reconstruction quality of the limited-projection FMT, a method through which permissible regions were selected by applying an iterative self-organizing data analysis technique algorithm (ISODATA) was proposed. Firstly, ISODATA was used to cluster the primary reconstruction results, and then permissible regions were selected at every separated cluster. A contrast experiment of reconstructing three target fluorophores was designed to verify the feasibility and effectiveness in

收稿日期:2017-11-16;**修订日期:**2018-01-16.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 61372046, No. 11571012, No. 61640418);陕西省教育厅服务地方专项计划资助项目(No. 17JF027);中国博士后科学基金资助项目(No. 2016M602851);陕西省自然科学基金研究计划资助项目(No. 2018JQ6099);西安市科技创新计划资助项目(No. 201805060ZD11CG44)

the application. The experimental results indicate that positions of all the three fluorophores can be reconstructed accurately with two projections only by using the proposed selection method. With four projections, the average localization error of reconstruction results is 0.18 mm and the relative error of the fluorescence yield is less than 50 %. Meanwhile, the threshold method fails to reconstruct and the relative error of the fluorescence yield using the region-shrinking method is 61.2 %. The proposed method is able to select permissible regions accurately and efficiently even with little measurement data. Consequently, the accuracy and robustness of limited-projection FMT reconstruction are improved.

Key words: fluorescence molecular tomography; limited-projection; permissible region selection; iterative self-organizing data analysis technique algorithm

1 引 言

随着光学分子影像技术的发展和进步,具有非侵入性,无电离辐射,特异性好等优点的荧光分子断层成像(Fluorescence Molecular Tomography, FMT)技术已经开始应用在肿瘤检测、病理研究、药物开发等方面^[1-3]。尽管生物组织对成像中所使用的近红外光(Near-Infrared, NIR)具有较低的吸收率,但其对 NIR 强烈的散射作用为 FMT 以及类似的 BLT(Bioluminescence Tomography)的重建带来了困难。

由于外部测量仅能够获得体表的荧光数据,对于确定整个成像目标内荧光分子探针的分布远远不够,因此 FMT 重建是一个病态的逆向求解问题。为了降低重建的病态性,需要多次激发和测量以获得更多的荧光数据。然而,由于荧光信号较弱,测量时间较长,较多的投影不仅增加了测量时间,大量的数据也增加了数据预处理、存储和重建计算的成本。

为了降低 FMT 对荧光数据量的要求,实现在荧光数据较少的情况下也能得到令人满意的重建结果,有限投影 FMT 逐渐得到了更多的关注。Cao 等人^[4]用带重开始的共轭斜量法,测量 4 个 180°视场(Field of View, FOV)的荧光投影后重建,能得到较高质量的 FMT 图像。He 等人^[5]采用代数方法重建,在仿真以及物理实验中,分别使用三个 170°和 150°FOV 的荧光数据较好地重建了荧光源的位置。Shi 等人^[6]采用荧光分布的离散余弦变换(Discrete Cosine Transform, DCT)系数的 L1 范数为约束条件,并应用了惩罚权重和可行域更新的策略,提出了 DCT-L1 重加权正则化方法并研究了其在有限投影下的重建效果。

Yi 等人^[7]采用双网格策略,使用粗糙的有限元网格产生大致的重建结果作为可行域信息指导精细网格的重建,实现了更快更准确地重建。

先验信息可以降低 FMT 重建问题的病态性,提高重建质量。Liu 等人^[8]深入研究了网格结构和生物组织光学参数等先验信息对 FMT 重建精度的影响,认为这些结构和功能的先验信息对于 FMT 荧光源位置和浓度的准确重建是必要的。从粗糙的重建结果中选择可行域,将其作为一种先验信息可以减少下阶段重建中未知数的数量,降低 FMT 以及 BLT 重建问题的病态性^[7-14]。

阈值法是最简单的可行域选取方法^[11],应用比较广泛,非负选取则可以视作阈值为 0 的阈值法^[9-10]。阈值法的缺点在于,阈值设置过高则可能丢失荧光团所在的真实区域,过低则无法有效缩小可行域,降低重建问题的病态性。特别是在多目标的重建中,由于重建浓度的不平衡,阈值设置比较困难。区域收缩策略也被应用到可行域的选取上^[12-14],但是其需要根据初始节点数、目标节点数以及迭代次数来确定收缩因子,然而目标节点数是未知的。

针对上述两种可行域选取方法存在的不足,提出了应用迭代自组织数据分析技术算法(Iterative Self-organizing Data Analysis Technique Algorithm, ISODATA)的 FMT 可行域选取方法。

利用荧光目标通常呈团簇状分布(例如荧光探针附在早期肿瘤上)的先验信息,采用分区域选取的策略来提高可行域选取的准确度。为了验证本文提出的方法可以有效地提取初级重建结果中的可行域信息,在荧光测量数据相对不足的情况下提高 FMT 三维重建的精度,设计了数字鼠的 FMT 多目标荧光源重建实验。实验表明提出的可行域选取方法可以准确、快速地定位可行域,在荧光投

影信息较少时,能够帮助重建算法实现更准确的多目标 FMT 重建,也能够提高重建的鲁棒性。

2 理论方法

2.1 FMT 前向模型

FMT 前向模型即光子传输模型,用于描述光在生物组织中传播的物理模型。光在生物组织存在着复杂的散射和吸收,一般使用辐射传输方程(Radiative Transport Equation, RTE)来描述。但是由于 RTE 求解困难,而且 FMT 所使用的 NIR 在生物组织中呈现高散射低吸收的特性,通常采用扩散方程(Diffusion Equation, DE)^[15]近似作为 FMT 的前向模型。在 FMT 重建中,DE 可以写为:

$$\begin{cases} \nabla(D_x \nabla \Phi_x(\mathbf{r})) - \mu_x \Phi_x(\mathbf{r}) = -S(\mathbf{r}) \\ \nabla(D_m \nabla \Phi_m(\mathbf{r})) - \mu_m \Phi_m(\mathbf{r}) = -\Phi_x(\mathbf{r})X(\mathbf{r}) \end{cases}, \quad (1)$$

式中: \mathbf{r} 是位置矢量, D_x 和 μ_x 分别为激发光的扩散系数和吸收系数, $\Phi_x(\mathbf{r})$ 为激发光的光强分布, D_m 和 μ_m 分别为荧光的扩散系数和吸收系数, $\Phi_m(\mathbf{r})$ 为荧光的光强分布, $S(\mathbf{r})$ 为激发光源的分布, $X(\mathbf{r})$ 为荧光产额的分布。可以应用有限元方法来解上述的偏微分方程^[16],并结合第三类边界条件,能得到以下的矩阵方程:

$$\begin{cases} \mathbf{K}_x \mathbf{F}_x = \mathbf{S} \\ \mathbf{K}_m \mathbf{F}_m = \mathbf{F} \mathbf{X} \end{cases}, \quad (2)$$

式中 \mathbf{K}_x 和 \mathbf{K}_m 分别是激发光和荧光在生物组织内传播的刚度矩阵, Φ_x 和 Φ_m 分别是有限元节点处的激发光和荧光的光强度向量, \mathbf{S} 是激发光源的分布向量, \mathbf{F} 是荧光的形成矩阵, \mathbf{X} 是荧光产额的分布向量。其中 \mathbf{K}_x 和 \mathbf{K}_m 可以由生物组织结构功能的先验信息组建, \mathbf{S} 由实验设定, \mathbf{F} 可以根据 Φ_x 组建,经过计算和化简最后可以得到线性方程:

$$\mathbf{A} \mathbf{X} = \mathbf{Y}, \quad (3)$$

其中 $\mathbf{Y} = \Phi_m$, \mathbf{A} 被称为前向模型的系统矩阵或权重矩阵。FMT 重建就是通过测量 \mathbf{Y} 中的值而求解 \mathbf{X} 。在应用中,需要去掉不可测量节点的荧光向量以及其对应的系统矩阵的行,测量多个投影的荧光数据,叠加组建线性方程。

2.2 ISODATA 聚类

在 FMT 重建的过程中,由于荧光投影数据

的不足,或是处于迭代算法的前期,得到的荧光团图像分辨率低,重建产额与真实产额差距大,这可以直观地从文献[5]的实验结果中得出。距离较远的荧光目标即使有相同的真实产额,重建产额也可能出现较大差距,而如果各目标真实产额就有差异,则重建产额更是不同,这样用阈值法选取可行域就存在困难。利用荧光团的稀疏特性,在粗糙的重建结果中识别出各目标的大致轮廓,在每个目标分区处分别选取则可以更高效地提取可行域信息。

初步重建结果的荧光源分区问题可以作为一个聚类问题来处理,即在当前的重建结果中,分割荧光源与背景区域,然后将距离较近的荧光节点划归到同一个荧光目标区域中。ISODATA^[17]是一种常用的聚类算法,通过随机初始化聚类的中心,然后依据分类标准,为所有节点分类,然后更新聚类中心再次分类。ISODATA 在动态聚类的过程中,会根据现有分类的类内样本数量、数据的统计特性以及各类之间的相似度动态地合并和分裂现有的分类,从而实现自动地确定聚类中心数。由于在 FMT 重建过程中,荧光团的数量通常是未知的,因此自动确定聚类数量这一特性有利于 FMT 的荧光源分区,这也是 ISODATA 的优势所在。

ISODATA 为了确定聚类中心数,需要预设一些参数。文献[18]中描述了 ISODATA 算法的一个实现,其中需要设置的参数有:预期的聚类中心数目 K 、独立成类的最少样本数 θ_N 、类内样本节点距离分布的标准差 θ_S 、聚类中心之间的最小距离 θ_C 、一次迭代运算中最多合并的聚类中心对数 L 、迭代运算的最大次数 I_{max} 。其中一些参数有时难以估计,本文对 ISODATA 算法的策略进行了改进,使其更适合荧光目标的分离。

首先,荧光团的数量是未知的,而且这正是重建的任务之一,因此取消了 K 对类内分裂与类间合并的控制作用,这样增加了 K 取值的自由度。需要指出的是,一个合适的 K 值更有利于算法的收敛,同时能提高算法的稳定性。考虑到 FMT 重建问题中,荧光团的数量不会太多,通常在 5 个以下,经过验证推荐 K 取 5~10 之间的整数。其次, θ_S 与荧光团的重建情况有很大关系,具有一定的随机性。由于荧光源一般呈团状分布,为了对 θ_S 做出一般性的估计,进行了以下假设:假设重建的荧光目标为球形,由于距离小于 θ_C 的聚类

中心才可以合并,而一般荧光源目标较小,因此可以将 θ_c 作为一个荧光团的最大半径,更大半径的目标则需要分裂。此时可以根据半径为 θ_c 的球内点的距离分布的标准差来估计 θ_s ,用球坐标计算 z 轴坐标的分布标准差:

$$\theta_s = \frac{\sqrt{\int_0^{2\pi} \int_0^{\pi} \int_0^{\theta_c} r^4 \cos^2 \phi \sin \phi dr d\phi d\theta}}{\sqrt{\int_0^{2\pi} \int_0^{\pi} \int_0^{\theta_c} r^2 \sin \phi dr d\phi d\theta}} = \frac{\theta_c}{\sqrt{5}} \quad (4)$$

由此得到 θ_s 的估计。为了提高算法稳定性,避免被分裂的分类在之后的迭代中再次合并,同时简化计算,在实验中 θ_s 近似取为 $0.5\theta_c$ 。再者,在实验和应用中,荧光探针的量一般是已知的,因此可以作为一个先验信息来使用,在判断分类是否独立存在时,增加了荧光产额判据 θ_y ,当类内荧光产额小于 θ_y ,则取消分类。最后,增加了终止条件,当聚类中心变化小于一定值时就停止迭代,以减少程序运行的时间。以下是改进后的 ISODATA 算法的步骤:

(1) 初始化各参数:预期的聚类中心数目 K 、独立成类的最少样本数 θ_N 、独立成类的最小荧光量 θ_y 、聚类中心之间的最小距离 θ_c 、一次迭代运算中最多合并的聚类中心对数 L 、迭代运算的次数 I_{\max} 。输入样本节点坐标 $S = \{s_i\}$,以及对应的荧光产额 $Y = \{f_i\}$ ($i=1, 2, \dots, n$), n 为样本节点的总数;

(2) 聚类中心数 $k=K$,在 S 中随机挑选 k 个节点作为初始的聚类中心集 $Z = \{z_i\}$ ($i=1, 2, \dots, k$),每个聚类中心代表一类 C_i ($i=1, 2, \dots, k$),迭代次数 $I=1, \theta_s=0.5\theta_c$;

(3) 把每一个节点划分到与其距离最近的分类中。用 $\|\cdot\|$ 表示 L_2 范数,对于每一个节点 s :

$$s \in C_j \text{ if } \|s - z_j\| < \|s - z_i\|, \forall i \neq j, \quad (5)$$

并计算每一个分类的荧光产额 F_i ($i=1, 2, \dots, k$)

$$F_i = \sum_j f_j, \forall s_j \in C_i. \quad (6)$$

(4) 取消节点数小于 θ_N 或者类内荧光产额小于 θ_y 的分类。如果有分类被取消,则更新 Z 和 k ,然后重新分类;

(5) 更新每一个聚类的分类中心 z_i ($i=1, 2, \dots, k$):

$$z_i = \frac{\sum_j f_j s_j}{\sum_j f_j}, \forall s_j \in C_i. \quad (7)$$

(6) 在每一个聚类 C_i 内,计算节点到聚类中心的平均距离 D_i ($i=1, 2, \dots, k$),然后计算整体的平均距离 D 。属于分类 C_i 的节点数为 n_i ,则:

$$D_i = \frac{1}{n_i} \sum_j \|s_j - z_i\|, \forall s_j \in C_i, \quad (8)$$

$$D = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^k n_j D_j. \quad (9)$$

(7) 检查终止条件是否满足,满足则停止迭代,返回聚类结果,否则运行至下一步;

(8) 如果迭代次数为奇数,判断是否进行分裂操作。计算每一个聚类 C_i 内样本的 3 个坐标分量的分布标准差 σ_{iv} ($i=1, 2, \dots, k$),其中 v 代表坐标分量,取值为 1, 2, 3,则:

$$\sigma_{iv} = \sqrt{\frac{1}{n_i} \sum_j (s_{jv} - z_{iv})^2}, \forall s_j \in C_i, \quad (10)$$

求出每个聚类最大的标准差 $\sigma_{\max i}$ ($i=1, 2, \dots, k$)

$$\sigma_{\max i} = \max(\sigma_{i1}, \sigma_{i2}, \sigma_{i3}). \quad (11)$$

如果 $\sigma_{\max i} > \theta_s$,且 $D_i > D$,且 $n_i > 2\theta_N + 1$,则聚类中心数 $k=k+1$, z_i 在其标准差最大的坐标分量处分别加减 $0.5\sigma_{\max i}$ 从而变为两个聚类中心。

如果迭代次数为偶数,判断是否合并。计算各聚类中心之间的距离,当其中的最小距离小于 θ_c 时,则合并这两个分类,同时 $k=k-1$,合并后聚类中心为:

$$z = \frac{1}{n_a + n_b} (n_a z_a + n_b z_b), \quad (12)$$

其中 a, b 是要合并的两个聚类的序号,合并后 z_a, z_b 由 z 代替。如果发生合并而且合并次数小于 L ,则重新计算各聚类中心之间的距离,再次判断是否要合并,否则跳转到下一步;

(9) 如果迭代次数小于 I_{\max} ,则 $I=I+1$,并进入步骤(3),否则停止运行,返回聚类结果。

2.3 重建方法

各研究者以及研究团队已经提出了许多重建方法^[4-14]。使用拉普拉斯正则项^[8]可以利用节点的结构先验信息。把有限元节点网络看成是一个无向图,则可以根据其连接关系得到邻接矩阵

D_{ij} :

$$D_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{The node } i \text{ and } j \text{ are adjacent} \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}. \quad (13)$$

拉普拉斯矩阵 L_{ij} 可以由 D_{ij} 得到:

$$L_{ij} = \begin{cases} 1 & i=j \\ -\frac{1}{\sum_{k=1}^n D_{ik}} & D_{ij}=1, i \neq j \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}, \quad (14)$$

其中 n 为节点的总数。

结合公式(3),采用 L2 范数约束,可以得到待优化的目标函数

$$\min_x f = \| \mathbf{A}\mathbf{X} - \mathbf{Y} \|^2 + \lambda \| \mathbf{L}\mathbf{X} \|^2, \quad (15)$$

式中 λ 为正则化参数,用于调整目标函数中两项的权重。不难求得,当

$$\mathbf{X} = (\mathbf{A}^T \mathbf{A} + \lambda \mathbf{L}^T \mathbf{L})^{-1} \mathbf{A}^T \mathbf{Y}, \quad (16)$$

时, f 将取得极小值也是最小值。一般认为, L2 范数约束的重建结果存在过平滑的问题^[15]。显然,由于正则化项对所有节点的约束几乎是相同的(尽管拉普拉斯约束在这个意义上优于 Tikhonov 约束),因此正则化参数 λ 越大,则过平滑的问题越严重。由于正则化项的引入,是为了解决 \mathbf{A} 中接近 0 的奇异值所导致的 $\mathbf{A}^T \mathbf{A}$ 求逆时出现的不适定问题,因此当可行域缩小,矩阵 \mathbf{A} 的列数减少,这种不适定性降低后,更小的 λ 就可以保证解的稳定性。基于上述的讨论,在不同的重建阶段中使用了不同的 λ , 初期重建的 λ 较大,可行域缩小之后减小 λ 。

实验中设计了三阶段的重建,包含了两次可行域的选取。前一阶段的重建结果经过 ISODATA 的处理后,通过分区阈值比较来确定最终的可行域。考虑到初期重建结果较为粗糙,为了不丢失真实荧光源的区域,第一次选取所设置的阈值比较低,第二次所设置的阈值较高。

3 实验与结果分析

3.1 实验设置

实验采用数字鼠 FMT 重建。重建的全域为数字小鼠的躯干部分,如图 1(a)所示,共分割了肌肉、心、肺、肝脏、胃和肾 6 部分,各组织器官的光学参数参照文献^[19]。3 个荧光团被置入到数字小鼠的肝脏内,中心均位于 $z=16$ mm 的平面上,作为重建的目标,荧光产额均设为 0.5 mm^{-1} 。激发光源设置在与重建目标高度相同的平面内,各激发光源均匀分布在数字鼠的表面,截面如图 1(c)所示。实验中,数字小鼠生成有限元网格后,离散成为 3 958 个节点,组成 21 667 个单元。通过前向模型,计算体表的荧光分布,然后选取与激发光源相对的 120° 范围内的荧光数据作为该激发光源激发下的荧光测量数据,测量设置如图 1(b)所示。为了验证方法的有效性,在重建

时,所有的荧光投影数据都添加了 5% 的高斯噪声。

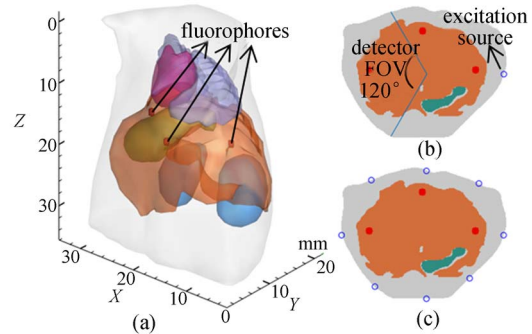


图 1 (a)置入目标荧光团的数字鼠;(b)荧光投影数据测量示意图;(c)获取 8 个投影数据时激发光源的位置

Fig. 1 (a) Digital mouse with three fluorescent targets; (b) measurement of fluorescent projection data; (c) positions of sources when take 8 projections

共设置了 3 组实验,在三目标三阶段 FMT 重建中,分别使用阈值法、区域收缩法和本文提出的方法选取可行域。重建的 3 个阶段中, λ 的取值依次为 $1e-6$, $1e-8$ 和 $1e-10$ 。对于阈值法和本文提出的方法,两次选取可行域时的阈值依次设为 0.5 和 0.8 倍的区域产额最大值,本文提出的方法其他参数设置为:预期的聚类中心数目 $K=5$ 、独立成类的最少样本数 $\theta_N=4$ 、独立成类的最小荧光量 $\theta_V=0.05 \text{ mm}^{-1}$ 、聚类中心之间的最小距离 $\theta_c=5 \text{ mm}$ 、一次迭代运算中最多合并的聚类中心对数 $L=2$ 、迭代运算的最大次数 $I_{\max}=40$ 。对于区域收缩法,收缩因子设置为 0.1。在每组试验中,分别使用 2、3、4、6、8 和 10 个投影数据来重建,以研究荧光数据量不同时,各可行域选取方法的性能。所有的计算均是在配置为 7700HQ CPU+8 G 内存的笔记本电脑上完成的,计算工具为 MATLAB R2015b。

引入了定位误差 (Localization Error, LE)、Dice 系数、均方根误差 (Root Mean Square Error, RMSE) 和荧光产额相对误差 (Fluorescent Yield Relative Error, FYRE) 等定量指标以及运行时间,共同评估各重建结果,进而研究各可行域选取方法的性能。评估重建区域时,均以重建荧光产额大于该荧光团最大产额 0.9 倍的区域作为荧光团的重建区域。

LE 是指重建荧光团与真实荧光团的中心距离, \mathbf{c}_{rec} 和 \mathbf{c}_{real} 分别代表重建和真实的荧光团的中心, 则:

$$f_{\text{LE}} = \|\mathbf{c}_{\text{rec}} - \mathbf{c}_{\text{real}}\|. \quad (17)$$

由于实验中有 3 个荧光团, 这里取 3 个 LE 的平均值作为该次重建的 LE。

用 Dice 系数来描述荧光团重建区域与其真实存在区域二者重叠的程度。用 Node_{rec} 和 $\text{Node}_{\text{real}}$ 分别代表荧光团重建和真实存在区域各自包含的节点集合, 则:

$$f_{\text{Dice}} = \frac{2|\text{Node}_{\text{rec}} \cap \text{Node}_{\text{real}}|}{|\text{Node}_{\text{rec}}| + |\text{Node}_{\text{real}}|}, \quad (18)$$

此处 $|\cdot|$ 表示集合的元素个数。

RMSE 表示重建的荧光产额分布与真实的荧光产额分布的平均偏差, 其定义为:

$$f_{\text{RMSE}} = \sqrt{\frac{\|\mathbf{X}_{\text{rec}} - \mathbf{X}_{\text{real}}\|^2}{N}}, \quad (19)$$

其中 N 为网格节点数, 即 \mathbf{X}_{rec} 与 \mathbf{X}_{real} 的维数。

FYRE 定义为荧光团的最大产额与真实产额之差的绝对值占真实产额的百分比, 即:

$$f_{\text{FYRE}} = \frac{|\max(f_{\text{rec}}) - f_{\text{real}}|}{f_{\text{real}}} \times 100\%, \quad (20)$$

与 LE 类似, 比较时取 3 个荧光团的 FYRE 的平均值作为该次重建的 FYRE。

3.2 实验结果与分析

应用阈值法选取可行域, 重建结果如图 2 所示(图中黑色圆圈代表荧光团的真实位置, 图 3、

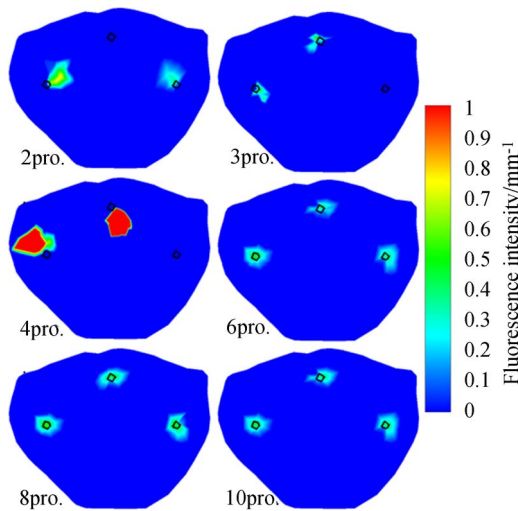


图 2 应用阈值法选取可行域的重建结果

Fig. 2 Results of reconstructing with permissible region selected by threshold method

表 1 阈值法的定量评估指标

Tab. 1 Quantitative metrics of reconstructing using threshold method

	2pro.	3pro.	4pro.	6pro.	8pro.	10pro.
LE /mm	1.03	0.69	2.20	0.10	0.06	0.09
Dice	0.33	0.32	0	0.89	0.96	0.91
RMSE	0.043	0.048	0.309	0.022	0.014	0.021
YFRE/%	0.4	59.4	608.0	22.2	7.4	23.1
Time /s	1.291	1.383	1.419	1.586	1.668	1.841

图 4 同), 重建结果的定量评估指标如表 1 所示。当重建使用 2, 3, 4 个投影时, 无法重建出全部的目标荧光团, 特别是荧光测量数据为 4 个投影时, 重建的荧光产额出现了巨大的误差。这表明在测量数据较少时进行多目标 FMT 重建, 使用阈值法选取可行域, 无法做到准确有效地选取。由于测量数据较少, 各目标荧光团的重建浓度存在较大差异, 导致全局阈值选取可能会丢失真实荧光团所在的区域。如果在可行域选取时出现错误, 就会导致下一阶段重建的成功率大大降低。显然阶段 i 重建的成功率 $P_i \leq 1$, 由概率乘法原理可知

$$P = \prod_{i=1}^n P_i \leq P_k, \forall k \in \{1, 2, \dots, n\}. \quad (21)$$

因此在多阶段重建提高 FMT 重建质量的同时, 会带来重建成功率下降的问题。尽管如此, 只要保证重建算法和可行域选取方法的鲁棒性足够好, 多阶段重建仍然是一种有效利用测量数据, 提高重建质量的好方法。较多的测量数据可以提高重建的稳定性。使用 6 个投影可以得到较好的重建结果, 继续增加投影数, 对重建质量的提升有限, 但重建所需的时间明显增多。

表 2 区域收缩法的定量评估指标

Tab. 2 Quantitative metrics of reconstructing using region-shrinking method

	2pro.	3pro.	4pro.	6pro.	8pro.	10pro.
LE /mm	1.79	0.38	0.24	0.19	0.13	0.13
Dice	0.67	0.85	0.91	0.93	0.97	0.97
RMSE	0.038	0.034	0.030	0.028	0.024	0.025
YFRE/%	54.7	72.5	61.2	55.3	48.0	50.3
Time/s	1.333	1.372	1.528	1.617	1.824	2.046

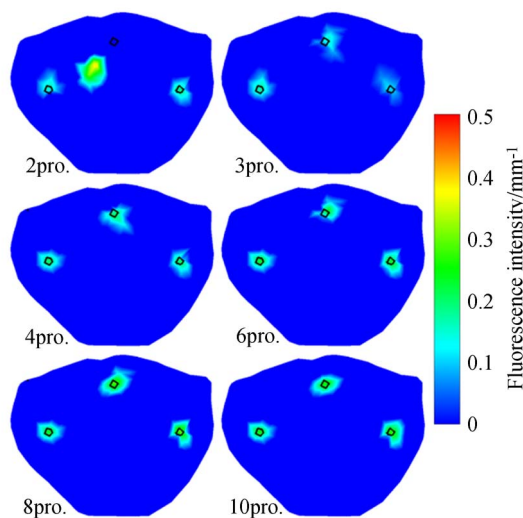


图 3 应用区域收缩法选取可行域的重建结果
Fig. 3 Results of reconstructing with permissible region selected by region-shrinking method

区域收缩法选取可行域的重建结果如图 3 所示,重建结果的定量评估指标如表 2 所示。区域收缩法的稳定性较好,在只有 2 个投影数据时,也能大致重建出荧光团的位置,但 LE 较大,重建位置不准确。当重建使用的数据达到 4 个投影时,可以取得较好的重建结果,Dice 系数能够达到 0.9 以上,但此时 FYRE 相对较大。当数据继续增加,Dice 系数还有少许提高,同时 FYRE 也降到 50% 左右。6 个投影以后,重建结果的质量没有明显提升,体现在 FYRE 和 RMSE 随着投影数的增加,出现了非单调的变化。从图 3 中的各重建结果来看,4 个投影及其之后,重建结果相差不大。

本文提出的 ISODATA 方法选取可行域,重建结果如图 4 所示,重建结果的定量评估指标如表 3 所示。当仅有 2 个投影时,三阶段重建后可以准确地定位荧光团的位置,尽管各重建目标的荧光产额相差较大,这也再一次验证了之前所述:荧光测量数据较少时,多目标荧光团的重建产额可能有较大的差异。当使用 3 个投影时,重建结果更加准确,测量数据达到 4 个投影时,Dice 系数达到了 0.9 以上,RMSE 则降低到 50% 以下。投影数继续增加,只有 FYRE 在继续减小,其他重建质量的指标均无明显优化。与前两组实验一样,投影数较多时重建需要耗费更多的时间。

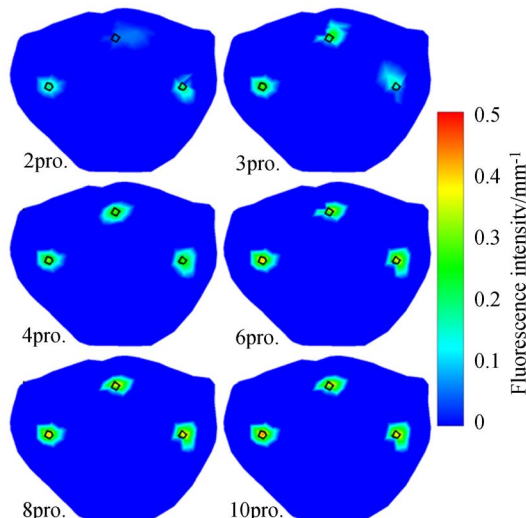


图 4 应用本文提出的方法选取可行域的重建结果
Fig. 4 Results of reconstructing with permissible region selected by proposed method

表 3 本文所提方法的定量评估指标

Tab. 3 Quantitative metrics of reconstructing using proposed method

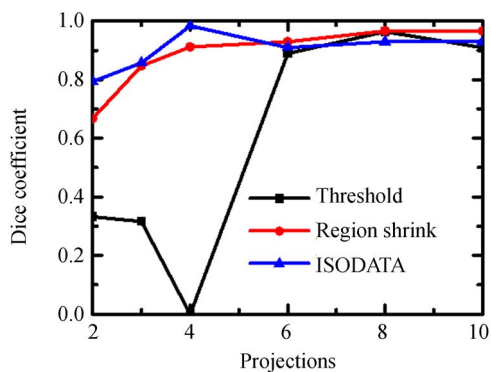
	2pro.	3pro.	4pro.	6pro.	8pro.	10pro.
LE /mm	0.29	0.18	0.18	0.15	0.10	0.10
Dice	0.79	0.86	0.98	0.91	0.93	0.93
RMSE	0.034	0.029	0.022	0.022	0.021	0.020
YFRE /%	72.0	55.5	46.2	30.0	27.8	25.9
Time /s	1.338	1.342	1.472	1.813	1.834	1.891

表 4 记录了使用 ISODATA 方法选取可行域的运行时间。由于阈值法仅需要简单的比较,区域收缩法需要一个排序和一个顺序选取,算法的复杂度都很低。在实验中,这两种方法均在毫秒以下的时间内就可以完成,故没有列出研究。从表 4 中可以看到,本文提出的方法均在 0.2 s 内可以结束。平均来说,第一次可行域选取需要更多的时间,这是因为第一次重建是在全域中进行的,在选取可行域时需要处理更多的节点,而第二次是在一个缩小的区域内选取,数据的数量减少了。ISODATA 算法运行时间的不确定性比较大,与投影数量没有明显的关系,但最大迭代次数规定了算法在一定时间内一定会终止,不会影响重建的实时性。

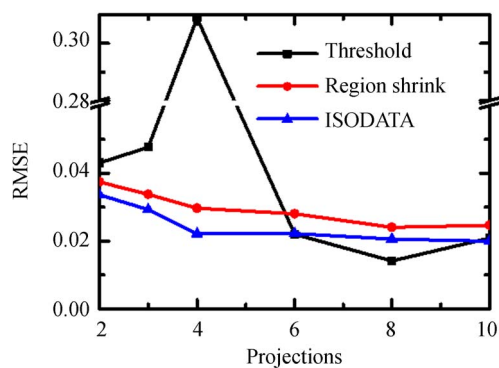
图 5 是 3 种可行域选取方法的比较。重建使用的数据小于 6 个投影时,阈值法表现出极大的不稳定性,衡量重建质量的各项指标出现了异常

波动,而另两种方法稳定性较好。从 5(a) 图的 Dice 系数来看,重建使用的数据较少时,本文提出的 ISODATA 方法对区域收缩法有不明显的优势,当重建使用的测量数据较多时,3 种方法在 Dice 系数方面性能类似。从 5(b) 图的 RMSE 来看,ISODATA 方法对区域收缩有明显优势,这是由于使用 ISODATA 选取可行域可以使重建的荧光产额更接近真实的产额分布,从而 RMSE 更小,这可以从 5(c) 图中看出。从实验结果来看,在测量数据较多时,使用阈值法的 FYRE 是 3 种方法中最小的,但同时也要注意,这种优势是波动的。相较而言,投影数增多时,使用另外两种方法的 FYRE 有减小趋势,但趋势逐渐变小。

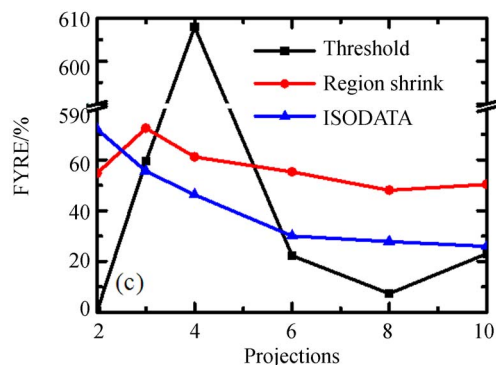
从重建时间来看,在测量数据一致时三种方法花费的时间大致相同,互有长短。但整体来看,用阈值法选取可行域的重建时间稍短于另外两种方法,这是由于阈值法所选的可行域比较小。不难发现,当阈值法和 ISODATA 法的阈值设定采



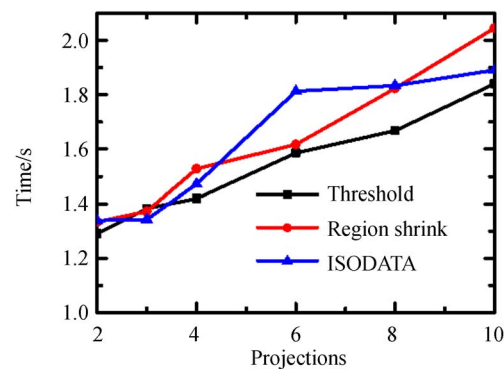
(a) Dice 系数
(a) Dice coefficient



(b) RMSE



(c) FYRE



(d) 重建时间的比较
(d) Time cost

图 5 使用不同的方法选取可行域时

Fig. 5 Comparisons of (a), (b), (c), (d) using different methods to select permissible region

用最大产额倍数这种形式(正如本文的实验设置)时,如果这个倍数相同,那么前者所选的可行域集合总是后者的一个子集。可行域的快速缩小为重建带来了时间上的优势,但牺牲了重建的鲁棒性。尽管 ISODATA 方法选取可行域时需要约 0.1 s,但与重建时间相比,不会明显增加重建的总时间。3 种方法的共同点在于,重建时间都在随着测量数据的增加而增加,因此 ISODATA 方法可以凭借自身数据利用率高的优势,测量更少的数据就可以较好地完成重建,用减少数据量来提高重建速度。

4 结 论

为了减少荧光数据的测量,同时不降低 FMT 的重建精度,提高有限投影 FMT 的重建质量,提出了应用 ISODATA 的可行域选取方法,并进一

步设计了拉普拉斯正则化的三阶段 FMT 重建方法。实验结果表明,使用本文提出的可行域选取方法,在测量数据较少时,可以有效提高多目标 FMT 重建过程的鲁棒性和荧光团的定位精度,同时减小重建荧光产额的误差。本文提出的方法与阈值法和区域收缩法相比,需要较长的运行时间,但是大约只占重建时间的 10%~20%,并不严重影响重建的实时性。基于 ISODATA 的可行域

选取方法可以高效地利用荧光测量数据,在粗糙的重建结果中准确地选取可行域,特别适用于多目标的重建,在仅测量两个投影时,依然可以比较准确地重建出所有的目标荧光团,鲁棒性好,但更多的投影可以降低荧光产额的误差。本文提出的是一种 FMT 可行域选取方法,可以配合其他重建算法,设计出重建质量更高、速度更快的有限投影 FMT 重建方法。

参考文献:

- [1] DAML G M, THEMELIS G, CRANEL L M, *et al.*. Intraoperative tumor-specific fluorescence imaging in ovarian cancer by folate receptor- α targeting: first in-human results [J]. *Nature Medicine*, 2011, 17(10): 1315-1319.
- [2] DELIOLANIS N C, NTZIACHRISTOS V. Fluorescence molecular tomography of brain tumors in mice [J]. *Cold Spring Harbor Protocols*, 2013, 2013(5): 438-443.
- [3] GAEDICKE S, BRAUN F, PRASAD S, *et al.*. Noninvasive positron emission tomography and fluorescence imaging of CD133 + tumor stem cells [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(6): E692-E701.
- [4] CAO X, ZHANG B, LIU F, *et al.*. Reconstruction for limited-projection fluorescence molecular tomography based on projected restarted conjugate gradient normal residual [J]. *Optics Letters*, 2011, 36(23): 4515-4517.
- [5] HE Y, CAO X, LIU F, *et al.*. Influence of limited-projection on fluorescence molecular tomography [J]. *Journal of Innovative Optical Health Sciences*, 2012, 05(03): 460-466.
- [6] SHI J, LIU F, ZHANG J, *et al.*. Fluorescence molecular tomography reconstruction via discrete cosine transform-based regularization [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2015, 20(5): 055004.
- [7] YI H J, ZHANG X, PENG J Y, *et al.*. Reconstruction for limited-projection fluorescence molecular tomography based on a double-mesh strategy [J]. *BioMed Research International*, 2016, 2016: 5682851.
- [8] LIU X, YAN ZH ZH, LU H B. Performance evaluation of a priori information on reconstruction of fluorescence molecular tomography [J]. *IEEE Access*, 2015, 3: 64-72.
- [9] CHEN D F, LIANG J M, LI Y, *et al.*. A sparsity-constrained preconditioned Kaczmarz reconstruction method for fluorescence molecular tomography [J]. *BioMed Research International*, 2016, 2016: 4504161.
- [10] ZHANG J L, SHI J W, CAO X, *et al.*. Fast reconstruction of fluorescence molecular tomography via a permissible region extraction strategy [J]. *Optical Society of America A*, 2014, 31(8): 1886-1894.
- [11] FENG J CH, JIA K B, YAN G R, *et al.*. An optimal permissible source region strategy for multi-spectral bioluminescence tomography [J]. *Optics Express*, 2008, 16(20): 15640-15654.
- [12] NASER M A, PATTERSON M S. Improved bioluminescence and fluorescence reconstruction algorithms using diffuse optical tomography, normalized data, and optimized selection of the permissible source region [J]. *Biomedical Optics Express*, 2011, 2(1): 169-184.
- [13] HE X W, DONG F, YU J J, *et al.*. Reconstruction algorithm for fluorescence molecular tomography using sorted L-one penalized estimation [J]. *Optical Society of America A*, 2015, 32(11): 1928-1935.
- [14] 侯榆青, 曲璇, 张海波, 等. 采用快速贝叶斯匹配追踪的单视图 X 射线发光断层成像 [J]. *光学精密工程*, 2017, 25(5): 1159-1170.
- [15] HOU Y Q, QU X, ZHANG H B, *et al.*. Single-view XLCT imaging based on fast Bayesian matching pursuit [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2017, 25(5): 1159-1170. (in Chinese)
- [16] RIPOLL J, SCHULZ R B, NTZIACHRISTOS V. Free-space propagation of diffuse light: theory and experiments [J]. *Physical Review Letters*, 2003,

- 91(10): 103901.
- [16] CONG A X, WANG G. A finite-element-based reconstruction method for 3D fluorescence tomography [J]. *Optics Express*, 2005, 13 (24): 9847-9857.
- [17] BALL G H, HALL D J. ISODATA, a novel method of data analysis and pattern classification [R]. California: Stanford Research Institute, 1965.
- [18] MEMARSADEGHI N, MOUNT D M, NETANYAHU N S, *et al.*. A fast implementation of the ISODATA clustering algorithm [J]. *International Journal of Computational Geometry and Applications*, 2007, 17(1): 71-103.
- [19] YI H J, CHEN D F, QU X CH, *et al.*. Multilevel, hybrid regularization method for reconstruction of fluorescent molecular tomography [J]. *Applied Optics*, 2012, 51(7): 975-986.

作者简介:



侯榆青(1963—),女,陕西榆林人,教授,博士生导师,1984年于西北大学获得学士学位,1990年于中国科学院西安光机所获得硕士学位,主要从事数字图像处理、医疗大数据相关影像组学研究。E-mail: houyuqin@nwu.edu.cn



胡跃林(1993—),男,山西大同人,硕士研究生,2016年于陕西科技大学获得学士学位,2016至今攻读西北大学硕士学位,主要从事荧光分子断层成像的研究。E-mail: hun9981@sina.cn