X射线发光光学断层成像的研究进展

束月霞^{1,2}, 赵丽丽^{1,2}, 蒋皆恢^{1,2}, 严壮志^{1,2}, 罗建文^{3*}, 刘欣^{1,2*}

1. 上海大学生物医学工程研究所, 上海 200444;

2. 上海大学通信学院, 上海 200444;

3. 清华大学医学院生物医学工程系, 北京 100084

* 联系人, E-mail: luo_jianwen@tsinghua.edu.cn; xinliu@shu.edu.cn

2017-03-01 收稿, 2017-05-30 修回, 2017-05-31 接受, 2017-08-14 网络版发表

国家自然科学基金(61571281, 81371604, 61675124)资助

摘要 X射线发光光学断层成像(XLOT)是一种利用X射线照射生物体内的纳米发光材料进行成像的新型光学分子成像技术. 对比现有光学分子成像技术, XLOT能够同时进行功能和结构成像, 并且具有更高的成像深度和成像分辨率, 具有广泛的应用前景. 本文对XLOT成像技术的研究现状进行综述, 回顾了不同XLOT系统的成像原理、系统组成以及各自的优缺点, 概述了现有XLOT重建方法及其最新进展, 总结了目前XLOT中常用的成像探针, 在此基础上, 介绍了XLOT技术在预临床诊断上的应用现状, 最后对XLOT未来的研究方向进行了展望.

关键词 X射线发光光学断层成像, X射线, 光学分子成像, 纳米发光材料, 成像系统, 重建技术

近6年来, 基于纳米发光材料(nanophosphors, NPs)^[1-3]或其他类似材料^[4-6]的X射线发光光学断层成像(X-ray luminescence optical tomography, XLOT)技术得到迅猛发展. XLOT又称之为X射线发光断层成像(X-ray luminescence computed tomography, XLCT), 是一种新型的光学分子成像模式^[7-15]. 对比传统的光学分子成像技术^[16-23], 例如荧光分子断层成像(fluorescence molecular tomography, FMT)或生物发光断层成像(bioluminescence tomography, BLT), XLOT具有以下优点: (1) 在XLOT成像中, X射线被使用作为激励源. 由于X射线在成像体内沿直线传播且衰减较小, 因而可使XLOT具有更深的检测深度及更高的空间分辨率. (2) 在成像过程中, 由于光子探测器无法检测到X射线的激发光谱, 因此, 基于XLOT, 可以消除FMT成像中的自发荧光现象, 提高其成像灵敏度. (3) 一次X射线的激发, 可以同时获得XCT结构成像和XLOT功能成像, 减少了成像时间与成本.

(4) NPs技术的不断发展^[6,24-29]及XLOT较深的成像深度促使XLOT向临床应用转化成为可能.

不同于FMT和BLT成像, XLOT是利用NPs作为成像探针进行成像. NPs是指基质的粒子尺寸在1~100 nm范围的晶体. 当NPs受到X射线照射时, X射线的部分或全部能量会转移到发光材料的电子上^[8,30]. 当激发电子的能量减少后, 这些减少的能量可能会转移进发光材料的发光层, 致使NPs发射可见光或近红外光(near-infrared, NIR)^[8,31]. 这些光子信号能够被灵敏的光电探测器检测. 随后, 通过数学模型并结合相应的重建方法, 便可以反演出成像物体中NPs的三维(three dimension, 3D)分布. 基于上述原理的成像模式被称之为XLOT成像. 关于此发光现象的详细物理过程的描述可参考Lecoq等人^[32]的研究工作.

在XLOT成像过程中, NPs的性能至关重要. 由于特有的光学特性, 现阶段, 稀土纳米发光材料是XLOT最常用的NPs. 目前, 掺杂不同元素的稀土纳

引用格式: 束月霞, 赵丽丽, 蒋皆恢, 等. X射线发光光学断层成像的研究进展. 科学通报, 2017, 62: 3838-3850

Shu Y X, Zhao L L, Jiang J H, et al. Research progress of X-ray luminescence optical tomography (in Chinese). Chin Sci Bull, 2017, 62: 3838-3850, doi: 10.1360/N972017-00238

米发光材料已被广泛应用于细胞和小动物成像^[33]。但是需要注意,除稀土纳米发光材料外,其他材料(例如,量子点、纳米金等)也能用于XLOT成像^[4-6]。在下文中,将对XLOT成像中所使用的NPs进行详细介绍。

综上所述,由于XLOT具有高的成像深度、高的成像灵敏度及较高的成像空间分辨率,因此,该成像技术在生命科学研究中具有广泛的应用前景。基于此,近6年来,国内外研究团队对XLOT开展了深入研究,通过开发新的成像系统、建立相应的重建算法、设计有效的成像探针等方法不断地改善XLOT成像效果。在本文中,将对其主要工作进行综述。

1 XLOT成像系统

近6年来,国内外很多著名的研究机构都对XLOT成像展开了研究^[7-13,33-40]。2010年,美国斯坦福大学医学院Pratx等人^[13,38]第一次提出将XLOT系统用于分子成像。基于笔形束(准直)XLOT成像系统,论证了XLOT成像的可行性,为XLOT成像技术的发展奠定了基础。但是,在成像过程中,笔形束XLOT系统需要依次扫描成像物体,致使其数据采集时间较长。为了减少XLOT成像时间,Cong和Wang^[35]设计并实现了一种扇形束XLOT成像系统。进一步,2013年Chen等人^[9]设计并实现了锥形束XLOT成像系统。基于该系统,大幅降低了数据采集时间并提高X射线剂量的利用率;同年,我们研究团队^[12]完成了基于XLOT的在体(*in vivo*)实验,验证了单视图锥形束XLOT在体成像的可行性。

基于上述的研究工作,根据X射线的激发模式,把XLOT系统分成3类,即笔形束成像系统、扇形束成像系统和锥形束成像系统。这3类成像系统各有优缺点,研究人员在这3类系统的基础上不断地对XLOT系统进行改进与创新。下面将对这3类系统进行描述。

1.1 笔形束XLOT成像系统

Pratx等人^[13]和Li等人^[11]使用准直的笔形束X射线作为激励源,验证了XLOT的可行性。在Li等人^[11]提出的XLOT系统中,如图1所示,X射线球管(SB80250, Oxford Instruments)用来产生高能X射线束;电子倍增CCD(EMCCD)相机(ImagEM C9100-13, Hamamatsu)用于采集NPs受激发射的光子。在成像过程中,为了产生笔形的X射线束,一个中央有1 mm直

图1 (网络版彩色)笔形束XLOT成像系统的原理图

Figure 1 (Color online) Schematic of the pencil-beam XLOT imaging system

径小孔的钢棒被使用作为准直器^[11]。同时,为了保护EMCCD相机在实验过程中免受高能X射线的照射,需使用一个5 mm厚的铅板将EMCCD相机与X射线进行隔离。最后,为了消除外界环境光的干扰,整个实验需在避光环境中完成。实验结果表明,基于该成像系统,可获取的图像空间分辨率约为1 mm。注意,笔形束XLOT成像系统的空间分辨率主要受X射线束大小和辐射剂量影响^[13]。

现阶段,对于笔形束XLOT成像系统而言,存在的主要问题是成像时间分辨率过长。主要原因是:在成像过程中,为了获取测量数据,X射线源需首先做平行移动以获取特定角度的投影数据;当平移扫描完该角度的投影数据后,射线源需绕成像物体中心旋转一定角度,重复上述扫描过程,直至完成360°的数据采集。这种扫描方式与第一代XCT扫描类似,都具有成像速度慢的缺点。为了解决这一问题,2011年,Badea等人^[33]建立了双源XLOT系统。由于在成像过程中使用2个笔形束X射线源对成像物体进行激励,Badea等人提高了XLOT成像的时间分辨率。进一步,2016年,Zhang等人^[39]提出并建立了多针孔准直XLOT系统。基于该系统,在成像过程中,可同时激励成像物体的多个位置,和单针孔系统相比,其需要更少的数据获取时间。例如,通过使用2个针孔检测器,其总的的数据获取时间比传统的XLOT系统可减少一半。

1.2 扇形束XLOT成像系统

考虑到将X射线的激发模式由笔形束转换成扇形

束可减少数据的获取时间, 基于此, Cong和Wang^[35]设计并实现了扇形束XLOT成像系统. 如图2所示, 该成像系统主要包括可提供扇形束X射线的X射线球管, 用以采集光子信号的高灵敏度EMCCD相机, 用于收集X射线的平板检测器以及放置成像物体的旋转台等.

对比笔形束XLOT系统, 在扇形束XLOT成像过程中, X射线束被调制成扇形模式. 基于此, 在特定角度进行测量数据采集时, 不需要水平移动X射线管(成像对象), 因而, 可有效减少成像时间. 但是, 基于扇形束XLOT系统, 在执行完一次扫描后, 只能得到特定截面的二维断层图像. 为了获得整个成像对象的三维图像, 需要沿垂直方向移动成像物体并执行多次扫描, 致使成像时间增加. 为了进一步缩短扇形束XLOT成像时间, 2015年, Chen等人^[40]仅使用两个垂直方向的扇形束投影进行了断层成像. 实验结果表明, 基于该系统, 仅需56 s就能完成数据采集. 对比传统的扇形束XLOT成像系统, 大幅减少了成像时间.

1.3 锥形束XLOT成像系统

为了进一步提高三维XLOT成像的时间分辨率, Chen等人^[9]设计并实现了锥形束XLOT成像系统. 如图3所示, 该系统主要包含一个锥形束X射线源(Apogee, Oxford Instruments), 一个X射线平板检测器以及一个CCD相机(PIXIS 2048B, Princeton Instruments)

图2 (网络版彩色) 扇形束XLOT成像系统的原理图

Figure 2 (Color online) Schematic of the fan-beam XLOT imaging system

图3 (网络版彩色) 锥形束XLOT成像系统的原理图

Figure 3 (Color online) Schematic of the cone-beam XLOT imaging system

等. 与前两种XLOT成像系统类似, 在采集光子信号过程中, 为了避免外界环境光的干扰, 整个成像实验必须在暗室中进行. 此外, 在成像过程中, 需要使用一个铅制的X射线屏蔽板来保护CCD相机免受X射线的照射.

由于锥形束X射线具有3D激发区域, 因此, 在锥形束XLOT成像过程中, 只需进行一次扫描就可以重建出NPs在整个成像物体中的3D分布. 基于此, 可有效降低成像时间. 实验结果表明, 基于锥形束XLOT成像系统, 只需要大约134 s就能实现3D全身成像, 低于笔形束和扇形束XLOT成像系统^[9]. 但是需要注意, 在现有锥形束XLOT成像中, 大都采用基于光传播模型的方法对其所获取的测量数据进行3D重建^[9]. 然而, 由于光在生物组织中的高散射特性; 加之, 在一次扫描过程中, 成像体内所有的NPs都将被激励, 致使其重建过程具有高度的病态性^[9,12], 这直接影响了锥形束XLOT成像的空间分辨率. 为了提高锥形束XLOT成像的空间分辨率及重建鲁棒性, 需要在成像过程中获取多个角度的投影数据. 然而, 多视图的数据采集必将增加成像的时间分辨率.

1.4 单视图(角度)XLOT成像系统

为了进一步减少XLOT成像时间, 一个简单而有效的方法是在成像过程中使用较少的投影数据. 基于此, Carpenter等人^[34]和Li等人^[11]提出并建立了有限角度(limited-view)的XLOT成像系统. 但是在有限视图XLOT系统中, 仍然需要一个旋转机制来确保采

集不同角度的投影数据. 对于在体的小动物实验, 为了防止旋转过程中动物可能的偏移, 旋转速度一般设置为 $6^\circ/\text{s} \sim 8^\circ/\text{s}$ ^[19]. 因此, 无论使用多少视图, 成像时间都将超过45 s(成像物体旋转 360° 所用时间), 致使其不能用于观测NPs在成像体内快速(实时)的变化过程.

为了解决这个问题, 我们研究团队^[12,37]提出了基于单角度测量数据进行重建的成像方法(单视图成像). 由于在成像过程只需要一个视图的数据就能实现3D的XLOT成像(不需要旋转成像物体), 因此, 单视图成像的时间仅取决于EMCCD的积分时间. 实验结果表明, 基于单视图XLOT系统, 其成像时间(即积分时间)可小于1 s^[12,37]. 在此基础上, 如在成像过程中使用较大的X射线管电流(管电压)^[13]对成像物体进行照射, 成像时间有望进一步缩短.

但是, 在单视图XLOT成像中, 仍主要采用基于光传输模型的方法对其进行重建^[12,37]. 如前文所述, 该重建过程具有较大病态性^[9,12]; 此外, 在成像过程中, 欠定数据(单视图数据)的使用, 会进一步加剧重建的病态性, 致使基于单视图XLOT系统获取的成像质量低于笔形束XLOT成像系统^[13]. 因此, 当使用单视图XLOT系统时, 需要选择并使用更优的重建方法来提高成像的空间分辨率.

总体而言, 在上述3种XLOT成像系统中, 笔形束XLOT具有最高的空间分辨率. 然而, 由于其复杂的扫描模式, 致使其成像时间最长(≥ 624 s)^[13]. 相比之下, 单视图锥形束XLOT成像系统所需的成像时间最短(≤ 1 s)^[37], 但它的成像空间分辨率有待进一步提高. 在实际的生物学应用中, 应基于特定的需求目的选择相应的XLOT成像系统.

2 XLOT重建方法

在XLOT成像中, 另一个重要领域是关于图像重建方法的研究. XLOT重建是根据在生物组织表面处所获取的光强测量值, 结合光传输模型, 计算出成像物体内部NPs的三维分布信息^[41-45]. 为了实现这一过程, 需要求解前向(正)问题和后向(逆)问题.

2.1 前向(正)问题

XLOT的前向问题是研究光及X射线在生物组织中的传输模型, 这是XLOT成像的物理基础和理论依据, 也是重建的前提和先决条件. 具体而言, 在XLOT成像过程中, 当成像体内的NPs受到X射线激

发后, 其发出的可见光或近红外光 $A(\mathbf{r})$ 可用下式描述:

$$A(\mathbf{r}) = \eta X(\mathbf{r})c(\mathbf{r}), \quad (1)$$

式中, $X(\mathbf{r})$ 为X射线的强度, $c(\mathbf{r})$ 为NPs密度, η 为发光产额. 下面, 我们将描述如何构建光 $A(\mathbf{r})$ 及X射线 $X(\mathbf{r})$ 在成像体内传播的数学模型.

(i) X射线传输模型. 对比可见光(近红外光)在生物组织中的传播, X射线在组织中有低的散射特性. 通常, X射线束被假定沿主路径在生物组织中进行直线传输. 根据朗伯-比尔定律(Lambert-Beer's law), 沿主路径传播方向, X射线在生物组织内的强度分布 $I(\mathbf{r})$ 可用下式表示:

$$I(\mathbf{r}) = I_0 \exp\left[-\int_{r_0}^r \mu_t(\tau) d\tau\right], \quad (2)$$

式中, I_0 和 μ_t 分别是X射线源强度和X射线衰减系数, r_0 是X射线源的位置, τ 表示从 r_0 到 $\mathbf{r}$ 的路径信息. 但是, 在实际的传播过程中, 一部分X光子可能会从主路径中散射出来, 这些散射出来的X光子将会激发主路径以外的NPs, 这将影响XLOT成像的空间分辨率及成像灵敏度. 为了克服这个问题, Cong等人^[42]提出了散射估计模型. 如式(3)所述, X射线的散射强度 $X(\mathbf{r})$ 可表示为

$$X(\mathbf{r}) = \int_L I(\mathbf{r}_s) \delta(\mathbf{r}_s) \frac{d\vartheta_s}{d\Omega}(\theta) \exp\left[-\int_{r_0}^r \mu_t(\tau) d\tau\right] d\mathbf{r}_s, \quad (3)$$

式中, $\delta(\mathbf{r}_s)$ 是位置 $\mathbf{r}_s$ 处的电子密度, θ 是X射线的散射角度, $\frac{d\vartheta_s}{d\Omega}(\theta)$ 是X射线微分散射截面, Ω 是成像区域.

(ii) 光传输模型. 不同于其他高能射线在体内的直线传播, NPs受激发出的可见光(近红外光) $A(\mathbf{r})$ 在生物体内的传播过程是复杂且随机的, 最终采集的是在成像组织中经历复杂散射过程后出射边界的漫射光子. 根据输运理论, 光子在生物组织中的传播可以通过辐射传输方程(radiative transfer equation, RTE)来描述. 直接对辐射传输方程求解虽然可以较为准确地描述光子在组织中的传播过程, 但计算量较大. 为了在实际中更好地进行模拟, 需要对辐射传输方程进行一定的简化. 通常可使用RTE的一阶近似漫射方程(diffusion equation, DE)^[46]结合罗宾边界条件(Robin boundary condition)^[47]模拟光子在强散射生物组织中的传播, 如下式所示:

$$\begin{cases} -\nabla \cdot [\zeta(\mathbf{r}) \nabla \Phi(\mathbf{r})] + \mu_a(\mathbf{r}) \Phi(\mathbf{r}) = A(\mathbf{r}), & \mathbf{r} \in \Omega, \\ \Phi(\mathbf{r}) + 2k\zeta(\mathbf{r}) \frac{\partial \Phi(\mathbf{r})}{\partial n} = 0, & \mathbf{r} \in \partial\Omega, \end{cases} \quad (4)$$

式中, $\Phi(\mathbf{r})$ 是光子密度, $\mu_a(\mathbf{r})$ 为介质的吸收系数, $\zeta(\mathbf{r}) = 1/[3(\mu_a(\mathbf{r}) + \mu'_s(\mathbf{r}))]$ 为介质的扩散系数, $\mu'_s(\mathbf{r})$ 为介质的约化散射系数, $\mathbf{n}$ 表示外向单位法向量, k 是边界处光学折射率的不匹配系数.

考虑到有限元方法(finite element method, FEM)^[48]可以有效地处理复杂几何形状, 并且在引入边界条件方面具有很大便利性, 因而, 对于光扩散方程(4)的求解通常通过该方法进行. 目前, 常用的求解工具有COMSOL(COMSOL, Inc., Burlington, MA, USA), NIRFAST^[49]或TOAST^[50]等. 基于有限元方法, 当成像区域被离散成小的网格后, 式(4)可被改写为如下的线性方程:

$$\mathbf{H}\Phi = \mathbf{U}\eta\mathbf{X}c, \quad (5)$$

$$\begin{cases} h_{ij} = \int_{\Omega} \zeta(\mathbf{r}) \nabla \varphi_i(\mathbf{r}) \nabla \varphi_j(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + \int_{\Omega} \mu_a(\mathbf{r}) \varphi_i(\mathbf{r}) \varphi_j(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \\ \quad + \frac{1}{2k} \int_{\partial\Omega} \varphi_i(\mathbf{r}) \varphi_j(\mathbf{r}) d\mathbf{r}, \\ u_{ij} = \int_{\Omega} \Phi(\mathbf{r}) \varphi_i(\mathbf{r}) \varphi_j(\mathbf{r}) d\mathbf{r}, \end{cases} \quad (6)$$

式中, h_{ij} 和 u_{ij} 分别是矩阵 $\mathbf{H}$ 和 $\mathbf{U}$ 中的元素, φ_i 和 φ_j 是定义在整个成像区域中用来离散成像域和形成几何网格的体积元素. 在式(5)中, 矩阵 $\mathbf{H}$ 是通常是正定的. 进一步, 式(5)可改写成

$$\Phi = (\mathbf{H}^{-1}\mathbf{U}\eta\mathbf{X})c = \mathbf{W}c, \quad (7)$$

式中, $\mathbf{W} = \mathbf{H}^{-1}\mathbf{U}\eta\mathbf{X}$ 即为XLOT成像的前向模型.

2.2 后向(逆)问题

XLOT的后向问题是指在已知成像物体表面的测量值以及光传播模型的基础上, 采用重建算法求

解(反演)出NPs在成像体内的三维分布信息, 它是XLOT成像技术的核心. 然而, 如前所述, XLOT重建具有高度的病态性. 对于这类病态性问题的求解, 正如Hansen^[51]所指出的, 目前仍没有一个通用的、适合所有模型的方法.

对于XLOT重建, 现阶段, 通常可使用以下两类方法进行. 一类方法是针对笔形(扇形)束XLOT成像系统, 使用滤波反投影(filtered back projection, FBP)进行重建. 这类方法与传统XCT成像使用方法类似^[13,38]; 另一类则是针对锥形束XLOT成像系统, 基于光传播模型的方法^[9,12,37,41]进行重建. 这类方法与荧光分子断层成像(FMT)或自发光断层成像(BLT)技术所用重建方法类似. 上述两类方法各有优缺点, 下面进行简要描述.

(i) 基于FBP重建. 在笔形束XLOT成像过程中, 在旋转角度 i 和线性扫描位置 j 上, 所获取的测量数据 Φ_{ij} 可用式(8)进行描述

$$\eta \int_L \mathbf{X}(\mathbf{r}) c(\mathbf{r}) d\mathbf{l} = \Phi_{ij}, \quad (8)$$

式中, L 是指X射线传播的主路径. 在获取全角度和不同扫描位置的所有测量数据后, 参考标准FBP, 便可基于公式(8)求解出成像体内NPs的分布 c . 图4为Li等人^[43]使用FBP法得到的XLOT重建结果. 由于FBP在重建过程中没有考虑组织的光学性质(吸收和散射), 会对XLOT重建性能产生一定的影响.

(ii) 基于光传输模型的重建. 如前文所述, 与FMT^[16,18,19,22]和BLT^[17,20-23]类似, 基于光传播模型的XLOT重建具有高的病态性. 特别是使用欠定数据(单视图数据)时, 这一情况尤为明显, 致使很难直接

图4 (网络版彩色)基于FBP得到的XLOT重建图像. 目标浓度为 1 mg/mL. 扫描深度: (a) 5 mm; (b) 10 mm; (c) 15 mm. 仿真中包含X射线散射^[43]. 版权所有©2014 Society of Photo Optical Instrumentation Engineers. <http://dx.doi.org/10.1117/1.JBO.19.4.046002>

Figure 4 (Color online) XLOT images reconstructed with FBP for a target concentration of 1 mg/mL at the depths of (a) 5 mm, (b) 10 mm, and (c) 15 mm. X-ray scattering is included in the simulation^[43]. Copyright©2014 Society of Photo Optical Instrumentation Engineers. <http://dx.doi.org/10.1117/1.JBO.19.4.046002>

基于式(7)对NPs的分布 c 进行求解. 为了解决该问题, 通常可通过正则化的方法对其进行求解.

目前, 正则化方法主要可分为 $l_1(l_0)$ 正则化和 l_2 正则化. Tikhonov正则化^[52]因计算简单而被广泛应用, 其具体做法是最小化残差项和正则化项的线性组合, 如式(9)所示

$$\min \left\{ \|Wc - \Phi\|_2^2 + \lambda \|c\|_2^2 \right\}, \quad (9)$$

式中, λ 是正则化参数, 用来控制残差项和正则化项之间的权重, 其大小可以通过L曲线分析法^[53]确定, $\|c\|_2^2$ 为 c 的 l_2 范数. 基于 l_2 正则化进行求解, 虽然在一定程度上抑制了噪声对重建结果的影响. 但是, 由于 l_2 范数的特点, 所得解(重建结果)过于平滑, 造成了细节信息的丢失, 进而影响了成像质量; 此外, 当数据量较少时(例如, 对于单视图成像), 基于 l_2 正则化方法, 通常不能得到理想的重建结果.

考虑到在大多数生物应用中, NPs在成像物体内的分布通常具有稀疏性或可稀疏性. 进一步, 在有限元离散下, NPs所包含的节点数量将远远小于全域内离散节点的数量, 遵循稀疏信号恢复框架. 基于此, 如式(10)所示, 可将压缩感知(compressive sensing, CS)理论^[54,55]应用于XLOT重建过程, 以期降低重建的病态性, 提高成像质量

$$\min_c \|c\|_0 \quad \text{s.t.} \quad \Phi = Wc, \quad (10)$$

式中, $\|c\|_0$ 表示 c 的 l_0 范数. 对于式(10), 可使用标准正交最小二乘(orthogonal least squares, OLS)法^[56]或其他方法^[57-60]对其进行求解. 但 l_0 范数最小化是NP(norm-penalized)难问题. 在实际的应用中, 亦可将NP难的 l_0 范数最小化问题转化为使用 l_1 范数的优化问题.

需要注意, 压缩感知算法的重建性能依赖于测量矩阵 W 的有限等距性(restricted isometry property, RIP)^[54,55]. 为了提高RIP(即提高稀疏重建的性能), 可在重建前对测量矩阵 W 进行预处理, 生成 $W_{cs}^{pre} = YW$. 这里, W_{cs}^{pre} 表示经过预处理后的测量矩阵. Y 为预处理矩阵, 可通过式(11)计算得到^[61-63]

$$Y = (JJ^T + \lambda E)^{-1/2} V^T, \quad (11)$$

式中, E 是单位矩阵, V 是特征向量矩阵, J 是对角矩阵, 其对角元素是矩阵 W 的特征值. λ 是正则化参数, T 表示转置运算. 图5显示了Liu等人^[12]使用压缩感知技术得到的XLOT重建图像.

此外, 为了进一步提高基于光学重建策略的XLOT成像性能, 近年来, 很多研究机构在对现有重建方法不断改进的同时, 也提出了一些新的重建方法, 例如, 深度自适应的正则分裂布雷格曼法^[40], 自适应贝叶斯法^[64]等, 这些方法有望进一步提高XLOT成像性能. 最后, 我们将目前提出的这些方法的重建误差进行了对比, 如表1所示.

(iii) 基于先验信息的重建. 为了进一步降低XLOT重建的病态性, 提高其成像性能, 可在XLOT重建过程中加入先验信息. 其中, 可行域策略是一种常用的结构先验信息. 例如, 在Chen等人^[9,65]的研究中, 通过将由成像物体表面光通量分布及成像对象解剖结构确定的可行域应用于重建, 对其过程进行约束, 他们显著提高了XLOT成像性能. 此外, 在重建过程中, 如果使用功能先验信息, XLOT的重建质量有望被进一步提高. 在XLOT成像领域, 功能先验信息通常指组织的光学参数(吸收系数和散射系数), 主要用于构建准确的前向模型.

另一方面, 考虑到X射线在生物组织中主要沿直线传播, 因此只有沿X线传播路径的NPs才能被激发. 基于此, 可将X射线的激发信息作为先验引入重建过程, 构建新的测量矩阵, 以期降低重建的病态性, 提高成像质量^[43].

3 XLOT成像探针

成像探针的性能对XLOT的成像起着十分重要的作用. 目前, XLOT主要使用的成像探针是纳米发光材料. 纳米发光材料(NPs)是指基质的粒子尺寸在1~100 nm范围的晶体. 当NPs受到X射线照射时, NPs中的电子将从基态跃迁到激发态, 由于激发态电子不稳定, 它需要恢复到原来的平衡状态. 在这个过程中, 一部分多余的能量会以特定波长的可见光或近红外光的形式发射出来^[32].

现阶段, 在XLOT成像中, 使用最为广泛的NPs是稀土纳米发光材料^[11-3]. 稀土纳米发光材料是指掺杂稀土元素(例如, Eu, Tb, Er, Tm等)的纳米发光材料. 由于其具有较强的吸收能力, 较高的转换效率以及从紫外、可见到近红外光的发射光谱^[66], 使得掺杂不同元素的稀土纳米发光材料(例如, $Y_2O_3:Eu$, $Gd_2O_3:Eu$, $NaGdF_4:Eu$ 和 $NaYF_4:Er, Yb$ 等)已被广泛应用于XLOT成像^[11-13,27,33-38]. 其中, 因为 Gd^{3+} 的激发能量可共振地耦合到 Eu^{3+} 离子的激发态, 致使 $NaGdF_4:Eu$

图 5 (网络版彩色)在体XLOT重建图像($N=2$). (a)和(h)是二维X射线投影图像. 虚线表示不同的重建位置; (b), (e), (i)和(l)是重建的XCT断层图像; (c), (f), (j)和(m)是重建的XLOT断层图像. 这些图像是使用单视图数据经过OLS方法重建得到; (d), (g), (k)和(n)是XLOT和XCT融合的结果; (c), (f), (j)和(m)中重建的XLOT图像分别使用最大值归一化^[12]. 版权所有©2013 Optical Society of America. <https://doi.org/10.1364/OL.38.004530>

Figure 5 (Color online) *In vivo* XLOT reconstruction images ($N=2$). (a) and (h) 2D X-ray projection images. The dotted lines denote different locations corresponding to the reconstruction results shown in subsequent columns; (b), (e), (i), and (l) reconstructed XCT tomographic images; (c), (f), (j), and (m) reconstructed XLOT tomographic images. These images are obtained by OLS method, incorporating single view data; (d), (g), (k), and (n) fusion results of dual-modal XLOT and XCT; the reconstructed XLOT images in (c), (f), and (j), (m) are normalized by the maximum value, respectively^[12]. Copyright©2013 Optical Society of America. <https://doi.org/10.1364/OL.38.004530>

表 1 基于光学断层成像方案的重建方法的误差比较

Table 1 Comparison of errors obtained by using the different reconstruction methods based on the optical tomography scheme

基于光学断层成像方案的重建方法	重建误差(mm)
L_1 正则化 ^[9]	小于2
L_2 正则化 ^[34]	中误差为2.2
压缩感知技术 ^[12]	小于1.5
分裂布雷格曼法 ^[40]	小于1.1
自适应贝叶斯法 ^[64]	小于1

纳米发光材料具有较高的X射线发光效率^[27]. 进一步, 为了提高纳米发光材料的发射谱峰(即提高光在组织中的穿透能力), 使其能够更好地满足深层组织成像的应用需要, Naczynski等人^[67]成功制备了 $\text{NaYF}_4:\text{Er}, \text{Yb}$. 在X射线的照射下, $\text{NaYF}_4:\text{Er}, \text{Yb}$ 发射谱峰达到了1532 nm. 基于该材料, 可有效进行短波红外(shortwave infrared, SWIR)或红外二窗(NIR-II)的生物成像. 此外, 研究人员还研究了其他类型的

NPs: 如量子点^[4,68]、金纳米颗粒^[5]与聚合物点^[6]等。例如, 当使用X射线激发ZnS:Cu,Co时, 研究人员观察到了强烈的发光现象。特别是, 当停止X射线的照射后, ZnS:Cu,Co仍能产生持续发光现象^[69], 这种持续发光特性在生物医学应用中具有巨大的应用潜力。

需要注意, 为了将NPs成功用于在体XLOT成像, 还需要加强对NPs的生物适应性和毒性的研究, 这是将XLOT应用到临床研究中的一个主要障碍^[70]。NPs的毒性主要来自两种方式: (1) 当NPs通过皮肤、肺或肠道进入生物体体内时, 可能会沉积在某些器官中, 致使其引起某些不良生物反应; (2) 毒性可能来自NPs中的某些成分。例如, 稀土纳米发光材料中的稀土元素, 特别是Ce, La和Gd^[71]。关于成像探针毒性问题的详细描述可参考Nel等人^[72]的研究工作。

4 XLOT的应用

伴随XLOT成像系统、成像方法以及纳米发光材料技术的发展, XLOT已不断应用于生物医学研究。下面, 我们对其主要应用领域进行阐述。

2013年, Chen等人^[73]将XLOT成像和内窥镜成像相结合, 验证了内窥XLOT(endoscopic X-ray luminescence computed tomography, eXLOT)成像系统的可行性。在实验中, 他们使用锥形束X射线作为外部激励源, 使用Eu₂O₃作为成像探针, 使用内窥镜探测器采集Eu₂O₃受激发出的近红外光。实验结果表明, eXLOT能够克服内窥荧光扩散光学成像(endoscopic fluorescence diffuse optical tomography, eFDOT)的一些缺陷, 在体内器官成像领域展现出了一定的应用前景。

其次, 在生物光学成像中, 短波红外光(SWIR)能够降低自发荧光和光学散射现象、提高穿透深度, 具有较高的时空分辨能力, 已用于追踪纳米粒子的生物分布、血管造影和肿瘤检测等研究^[74-77]。基于此, 2014年, Naczynski等人^[67]提出将X射线激励的SWIR发光(X-ray induced SWIR emission, X-IR)应用于生物成像中, 并验证了X-IR成像在临床前应用中的潜力。图6展示了Naczynski等人使用X-IR追踪和成像小鼠体内NPs的过程。

另一方面, 可将XLOT成像与癌症治疗的方法结合起来, 弥补现有癌症治疗方法存在的不足。光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)是无创治疗癌症的有效方法之一, 能对恶性细胞造成不可逆转的损伤。

图6 (网络版彩色)小鼠体内注射纳米探针 15 min后, 使用X-IR成像(电压 320 kVp, 曝光 30 s)得到的成像结果。(a) 白光图像, 切除小鼠体内的器官, 使用X-IR进行成像来证实纳米探针的分布; (b) 使用聚乙二醇化纳米探针进行X-IR成像得到的淋巴映射图像; (c) 注射纳米探针 45 min后, 聚乙二醇化纳米探针在小鼠的足垫处的分布^[67]。版权所有©2014 American Chemical Society. <http://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/nl504123r>

Figure 6 (Color online) RE clearance visualized in mice 15 min post injection (p.i.) using X-IR imaging at 320 kVp and 30 s exposure. (a) White light images presented for clarity. Organs were subsequently excised and imaged using X-IR to confirm RE presence. (b) Schematic of lymphatic mapping using X-IR of PEGylated REs; (c) PEGylated REs were injected into the footpad of the mouse and imaged 45 min p.i.^[67]. Copyright©2014 American Chemical Society. <http://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/nl504123r>

但是现有PDT技术具有强氧张力敏感这一特性。这种敏感性将导致在持续治疗期间大幅降低抗肿瘤治疗的效果, 特别是对固有的缺氧肿瘤组织^[78,79]。此外, 放射疗法(radiotherapy, RT)是利用电离辐射来控制或杀死恶性细胞。这种方法不受渗透深度的限制, 但是在肿瘤区域, 电离辐射的能量缺乏有效的积累, 致使在临床应用中, RT具有较低的治疗效率^[80]。为了克服PDT和RT方法的内在缺点, Zhang等人^[81]提出

基于电离辐射诱导的深度PDT技术. 该方法不仅具有显著的抗肿瘤治疗效果, 而且能够显著减少渗透深度的影响以及对氧的依赖性. 进一步, Chen等人^[82]使用SAO(即 $\text{SrAl}_2\text{O}_4:\text{Eu}$)作为NPs, 提出了X射线诱导的光动力学疗法(X-ray inducible photodynamic therapy, X-PDT). 这种方法既拥有传统的PDT的优点, 又具有良好的组织穿透深度. 它能有效地抑制癌细胞的生长, 甚至能缩小肿瘤, 同时使正常组织不受影响. 目前, X-PDT作为一种新型的微创治疗技术, 在治疗癌症和其他疾病中展示出了一定的应用前景.

5 总结与展望

对比现有光学分子成像技术(例如, FMT或BLT), XLOT具有更高的成像深度、更高的成像灵敏度以及较好的成像分辨率, 具有广泛的应用前景. 然而, XLOT是近几年才发展起来的一门新兴学科, 其研究时间相对较短. 在XLOT研究中仍然存在着一些问题, 仍需进一步深入解决.

首先, 目前XLOT成像技术中存在的一个显著问题是成像空间分辨率与时间分辨率的统一. 如前文所述, 使用单视图锥形束XLOT成像系统可以大大减少成像时间, 适合对生物体内NPs分布进行快速(实时)成像. 然而, 由于光在组织中的高散射问题和欠定数据(单视图数据)的使用, 致使重建的空间分辨率相对较低. 尽管基于笔形束XLOT成像系统结合FBP重建算法, 可以获取较高的空间分辨率, 但是成像时间也会显著增加, 不利于快速成像研究. 因此, 在实际的生物医学应用中, 需要根据特定的研究目的, 在成像的空间分辨率和时间分辨率之间作出权衡.

此外, 在XLOT中, NPs(成像探针)对成像性能具有重要的影响作用. 为了提高XLOT成像性能, 需要研究性能更好的NPs. 研究人员发现, 掺杂 $\text{NaGdF}_4:\text{Eu}$ 的纳米发光材料具有很高的X射线发光效率^[27]. 进一步, 在NPs涂上两亲性聚合物^[83]或者电浆金壳^[84], 可在增强NPs生物适应性的同时, 保证其发光效率不受影响^[85]. 另一方面, 在研究发光效率受微环境影响的NPs上, 研究人员也做出了许多努力. 例如, Chen等人^[10]提出了一种pH敏感的NPs, 这种材料对酸性环境下的肿瘤成像十分有效.

最后, 随着XLOT成像系统和重建方法的不断发展, 动态XLOT成像成为可能. 通过添加时间作为一个新的维度, 动态XLOT能够捕获NPs(药物)在小动

物体内的完整的动态过程, 这将有助于更好地研究基于NPs的药物的代谢过程及疾病发生发展的复杂机制. 然而, 对于XLOT动态成像, 仍然存在一些问题. 例如, NPs浓度的定量重建、成像空间分辨率的提高及最大成像深度的确定等问题仍亟待解决. 此外, 对于在体XLOT实验, 还需要加强对NPs的特异性、敏感性、毒性和稳定性的进一步研究.

6 结论

通过利用X射线激发成像物体内的NPs, 研究人员提出了一种新的光学分子成像模态(XLOT成像). 因XLOT具有高成像深度、高成像灵敏度等优势, 近年来, 研究人员对此开展了深入工作.

根据X射线的激发模式, XLOT成像系统可以分为3种类型, 即笔形束成像系统、扇形束成像系统和锥形束成像系统. 在这些成像系统中, 笔形束XLOT成像系统具有最高的空间分辨率. 然而, 由于复杂的扫描模式, 笔形束XLOT成像系统的成像时间较长. 相比之下, 单视图锥形束XLOT成像系统具有最短的成像时间, 但是它的成像质量较笔形束XLOT成像为低.

对于XLOT重建问题, 通常可通过FBP与基于光传播模型的方法实现. 在FBP重建过程中, 现阶段的算法并没有考虑组织对光的吸收和散射特性, 这可能影响其重建质量. 此外, 与传统的光学断层成像策略类似, 基于光传播模型的XLOT重建具有高度病态性. 为了减轻重建病态性, 提高XLOT重建质量, 一方面, 可采用基于CS的稀疏重建方法; 另一方面, 可使用先验信息对重建过程进行约束.

最后, 伴随成像探针的不断发展, XLOT成像技术已被成功应用于基础医学、临床医学等领域的研究中. 例如, 研究人员已成功将XLOT与PDT相结合, 生成了新的X-PDT技术. 基于该技术, 可在保留传统PDT的优点同时, 进一步提高PDT的治疗深度, 具有重要的应用及研究意义. 伴随XLOT成像系统, 重建算法及NPs的不断发展, 在生物医学的研究中, XLOT势必展现出更为广阔的应用前景.

综上所述, XLOT是一种基于纳米发光材料进行成像的新型光学分子成像模态, 具有高的成像深度和成像灵敏度, 已被成功应用于生物医学研究. 然而, 由于对这门新兴学科的研究时间相对较短, 关于XLOT研究中仍存在的一些问题, 例如, 在体XLOT成像质量、NPs的性能等, 亟待今后进一步深入解决.

参考文献

- 1 Tian Y, Cao W H, Luo X X, et al. Preparation and luminescence property of $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S:Tb}$ X-ray nano-phosphors using the complex precipitation method. *J Alloys Compd*, 2007, 433: 313–317
- 2 Wang H, Wang R, Sun X, et al. Synthesis of red-luminescent Eu^{3+} -doped lanthanides compounds hollow spheres. *Mat Res Bull*, 2005, 40: 911–919
- 3 Xing M M, Cao W H, Pang T, et al. Preparation and characterization of monodisperse spherical particles of X-ray nanophosphors based on $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S:Tb}$. *Chin Sci Bull*, 2009, 54: 2982–2986
- 4 Létant S E, Wang T F. Semiconductor quantum dot scintillation under γ -ray irradiation. *Nano Lett*, 2006, 6: 2877–2880
- 5 Osakada Y, Pratz G, Sun C, et al. Hard X-ray-induced optical luminescence via biomolecule-directed metal clusters. *Chem Commun*, 2014, 50: 3549–3551
- 6 Osakada Y, Pratz G, Hanson L, et al. X-ray excitable luminescent polymer dots doped with an iridium (III) complex. *Chem Commun*, 2013, 49: 4319–4321
- 7 Chen D, Meng F, Zhao F, et al. Cone beam X-ray luminescence tomography imaging based on KA-FEM method for small animals. *Biomed Res Int*, 2016, 5: 1–6
- 8 Carpenter C M, Sun C, Pratz G, et al. Hybrid X-ray/optical luminescence imaging: Characterization of experimental conditions. *Med Phys*, 2010, 37: 4011–4018
- 9 Chen D, Zhu S, Yi H, et al. Cone beam X-ray luminescence computed tomography: A feasibility study. *Med Phys*, 2013, 40: 031111
- 10 Chen H, Moore T, Qi B, et al. Monitoring pH-triggered drug release from radioluminescent nanocapsules with X-ray excited optical luminescence. *ACS Nano*, 2013, 7: 1178–1187
- 11 Li C, Di K, Bec J, et al. X-ray luminescence optical tomography imaging: Experimental studies. *Opt Lett*, 2013, 38: 2339–2341
- 12 Liu X, Liao Q, Wang H. *In vivo* X-ray luminescence tomographic imaging with single-view data. *Opt Lett*, 2013, 38: 4530–4533
- 13 Pratz G, Carpenter C M, Sun C, et al. Tomographic molecular imaging of X-ray-excitable nanoparticles. *Opt Lett*, 2010, 35: 3345–3347
- 14 Ahmad M, Pratz G, Bazalova M, et al. X-ray luminescence and X-ray fluorescence computed tomography: New molecular imaging modalities. *IEEE Access*, 2014, 2: 1051–1061
- 15 Liu X, Wang H, Yan Z. Nanobiomaterials in X-ray Luminescence Computed Tomography (XLCT) Imaging. In: *Nanobiomaterials in Medical Imaging*. Amsterdam: Elsevier, 2016. 403–420
- 16 Corlu A, Choe R, Durduran T, et al. Three-dimensional *in vivo* fluorescence diffuse optical tomography of breast cancer in humans. *Opt Express*, 2007, 15: 6696–6716
- 17 Liu J, Wang Y, Qu X, et al. *In vivo* quantitative bioluminescence tomography using heterogeneous and homogeneous mouse models. *Opt Express*, 2010, 18: 13102–13113
- 18 Liu X, Wang D, Liu F, et al. Principal component analysis of dynamic fluorescence diffuse optical tomography images. *Opt Express*, 2010, 18: 6300–6314
- 19 Liu X, Zhang B, Luo J, et al. 4-D reconstruction for dynamic fluorescence diffuse optical tomography. *IEEE Trans Med Imaging*, 2012, 31: 2120–2132
- 20 Lv Y J, Tian J, Cong W X, et al. A multilevel adaptive finite element algorithm for bioluminescence tomography. *Opt Express*, 2006, 14: 8211–8223
- 21 Gao H, Zhao H. Multilevel bioluminescence tomography based on radiative transfer equation part 1:11 regularization. *Opt Express*, 2010, 18: 1854–1871
- 22 Ntziachristos V, Ripoll J, Wang L V, et al. Looking and listening to light: The evolution of whole-body photonic imaging. *Nat Biotechnol*, 2005, 23: 313–320
- 23 Wang G, Cong W X, Durairaj K, et al. *In vivo* mouse studies with bioluminescence tomography. *Opt Express*, 2006, 14: 7801–7809
- 24 Chen H, Longfield D E, Varahagiri V S, et al. Optical imaging in tissue with X-ray excited luminescent sensors. *Analyst*, 2011, 136: 3438–3445
- 25 Chen H, Rogalski M M, Anker J N. Advances in functional X-ray imaging techniques and contrast agents. *Phys Chem Chem Phys*, 2012, 14: 13469–13486
- 26 Shen J, Zhao L, Han G. Lanthanide-doped upconverting luminescent nanoparticle platforms for optical imaging-guided drug delivery and therapy. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65: 744–755
- 27 Sudheendra L, Das G K, Li C, et al. $\text{NaGdF}_4: \text{Eu}^{3+}$ nanoparticles for enhanced X-ray excited optical imaging. *Chem Mater*, 2014, 26: 1881–1888

- 28 Sun C, Pratz G, Carpenter C M, et al. Synthesis and radioluminescence of PEGylated Eu^{3+} -doped nanophosphors as bioimaging probes. *Adv Mater*, 2011, 23: 195–199
- 29 Thirumalai J, Chandramohan R, Valanarasu S, et al. Shape-selective synthesis and opto-electronic properties of Eu^{3+} -doped gadolinium oxysulfide nanostructures. *J Mater Sci*, 2009, 44: 3889–3899
- 30 Bushberg J, Seibert J, Leidholdt E, et al. *The Essential Physics of Medical Imaging*. 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2002. 30: 456–456
- 31 Yen W M, Weber M J. *Inorganic Phosphors: Compositions, Preparation and Optical Properties*. Boca Raton: CRC Press, 2004
- 32 Lecoq P, Annenkov A, Gektin A, et al. *Inorganic Scintillators for Detector Systems: Physical Principles and Crystal Engineering*. Berlin: Springer, 2006
- 33 Badea C T, Stanton I N, Johnston S M, et al. Investigations on X-ray luminescence CT for small animal imaging. *Proc SPIE*, 2012, 8313: 83130T
- 34 Carpenter C M, Pratz G, Sun C, et al. Limited-angle X-ray luminescence tomography: Methodology and feasibility study. *Phys Med Biol*, 2011, 56: 3487–3502
- 35 Cong W, Wang G. X-ray fan-beam luminescence tomography. In: *Proceedings of 2014 IEEE 11th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*. New York: IEEE, 2014. 1164–1167
- 36 Cong W, Pan Z, Filkins R, et al. X-ray micromodulated luminescence tomography in dual-cone geometry. *J Biomed Opt*, 2014, 19: 076002
- 37 Liu X, Liao Q, Wang H. Fast X-ray luminescence computed tomography imaging. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2014, 61: 1621–1627
- 38 Pratz G, Carpenter C M, Sun C, et al. X-ray luminescence computed tomography via selective excitation: A feasibility study. *IEEE Trans Med Imaging*, 2010, 29: 1992–1999
- 39 Zhang W, Zhu D, Lun M, et al. Multiple pinhole collimator based X-ray luminescence computed tomography. *Biomed Opt Express*, 2016, 7: 2506–2523
- 40 Chen D, Zhu S, Cao X, et al. X-ray luminescence computed tomography imaging based on X-ray distribution model and adaptively split Bregman method. *Biomed Opt Express*, 2015, 6: 2649–2663
- 41 Chen D, Zhu S, Chen X, et al. Quantitative cone beam X-ray luminescence tomography/X-ray computed tomography imaging. *Appl Phys Lett*, 2014, 105: 191104
- 42 Cong W, Shen H, Wang G. Spectrally resolving and scattering-compensated X-ray luminescence/fluorescence computed tomography. *J Biomed Opt*, 2011, 16: 066014
- 43 Li C, Martínez-Dávalos A, Cherry S R. Numerical simulation of X-ray luminescence optical tomography for small-animal imaging. *J Biomed Opt*, 2014, 19: 046002
- 44 Liu X, Wang H, Xu M, et al. A wavelet-based single-view reconstruction approach for cone beam X-ray luminescence tomography imaging. *Biomed Opt Express*, 2014, 5: 3848–3858
- 45 Lo P A, Lin M L, Jin S C, et al. Cone beam X-ray luminescence computed tomography reconstruction with a priori anatomical information. In: *Proceedings of SPIE Optical Engineering+ Applications*. International Society for Optics and Photonics. Washington DC: SPIE, 2014. 9205: 920500
- 46 Duderstadt J J, Hamilton L J. *Nuclear Reactor Analysis*. New York: Wiley, 1976
- 47 Schweiger M, Arridge S R, Hiraoka M, et al. The finite element method for the propagation of light in scattering media: Boundary and source conditions. *Med Phys*, 1995, 22: 1779–1792
- 48 Joshi A, Bangerth W, Sevick-Muraca E M. Adaptive finite element based tomography for fluorescence optical imaging in tissue. *Opt Express*, 2004, 12: 5402–5417
- 49 Dehghani H, Eames M E, Yalavarthy P K, et al. Near infrared optical tomography using nirfast: Algorithm for numerical model and image reconstruction. *Commun Numer Methods Eng*, 2009, 25: 711–732
- 50 Schweiger M, Arridge S. The Toast++ software suite for forward and inverse modeling in optical tomography. *J Biomed Opt*, 2014, 19: 040801
- 51 Hansen P C. Regularization tools: A Matlab package for analysis and solution of discrete ill-posed problems. *Numerical Algorithms*, 1994, 6: 1–35
- 52 Latham G A. Best Tikhonov analogue for Landweber iteration. *Inverse Probl*, 1998, 14: 1527–1537
- 53 Hansen P C. Analysis of discrete ill-posed problems by means of the L-curve. *SIAM Rev*, 1992, 34: 561–580
- 54 Candès E J, Wakin M B. An introduction to compressive sampling. *IEEE Sign Proc Mag*, 2008, 25: 21–30
- 55 Donoho D L. Compressed sensing. *IEEE Trans Inform Theory*, 2006, 52: 1289–1306
- 56 Blumensath T, Davies M E. Gradient pursuits. *IEEE Trans Sign Process*, 2008, 56: 2370–2382

- 57 Baraniuk R G, Cevher V, Duarte M F, et al. Model-based compressive sensing. *IEEE Trans Inf Theory*, 2010, 56: 1982–2001
- 58 Donoho D L, Elad M, Temlyakov V N. Stable recovery of sparse overcomplete representations in the presence of noise. *IEEE Trans Inf Theory*, 2006, 52: 6–18
- 59 Donoho D L, Tsaig Y, Drori I, et al. Sparse solution of underdetermined systems of linear equations by stagewise orthogonal matching pursuit. *IEEE Trans Inf Theory*, 2012, 58: 1094–1121
- 60 Needell D, Tropp J A. CoSaMP: Iterative signal recovery from incomplete and inaccurate samples. *Appl Comput Harmon Anal*, 2009, 26: 301–321
- 61 Duarte-Carvajalino J M, Sapiro G. Learning to sense sparse signals: Simultaneous sensing matrix and sparsifying dictionary optimization. *IEEE Trans Image Process*, 2009, 18: 1395–1408
- 62 Jin A, Yazici B, Ale A, et al. Preconditioning of the fluorescence diffuse optical tomography sensing matrix based on compressive sensing. *Opt Lett*, 2012, 37: 4326–4328
- 63 Schnass K, Vandergheynst P. Dictionary preconditioning for greedy algorithms. *IEEE Trans Sign Process*, 2008, 56: 1994–2002
- 64 Zhang G, Liu F, Liu J, et al. Cone beam X-ray luminescence computed tomography based on bayesian method. *IEEE Trans Med Imaging*, 2017, 36: 225–235
- 65 Feng J, Jia K, Yan G, et al. An optimal permissible source region strategy for multispectral bioluminescence tomography. *Opt Express*, 2008, 16: 15640–15654
- 66 Wojtowicz A J. Rare-earth-activated wide bandgap materials for scintillators. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect A*, 2002, 486: 201–207
- 67 Naczynski D J, Sun C, Türkcan S, et al. X-ray-induced shortwave infrared biomedical imaging using rare-earth nanoprobe. *Nano Lett*, 2014, 15: 96–102
- 68 Kang Z, Zhang Y, Menkara H, et al. CdTe quantum dots and polymer nanocomposites for X-ray scintillation and imaging. *Appl Phys Lett*, 2011, 98: 181914
- 69 Ma L, Zou X, Bui B, et al. X-ray excited ZnS:Cu,Co afterglow nanoparticles for photodynamic activation. *Appl Phys Lett*, 2014, 105: 013702
- 70 Xiong L, Yang T, Yang Y, et al. Long-term *in vivo* biodistribution imaging and toxicity of polyacrylic acid-coated upconversion nanoposphors. *Biomaterials*, 2010, 31: 7078–7085
- 71 Pagano G, Guida M, Tommasi F, et al. Health effects and toxicity mechanisms of rare earth elements—Knowledge gaps and research prospects. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2015, 115: 40–48
- 72 Nel A, Xia T, Mädler L, et al. Toxic potential of materials at the nanolevel. *Science*, 2006, 311: 622–627
- 73 Chen X, Liang J, Cao X, et al. Feasibility study of endoscopic X-ray luminescence computed tomography: Simulation demonstration and phantom application. *J Appl Phys*, 2013, 114: 084701
- 74 Smith A M, Mancini M C, Nie S. Second window for *in vivo* imaging. *Nature Nanotech*, 2009, 4: 710–711
- 75 Welsher K, Sherlock S P, Dai H. Deep-tissue anatomical imaging of mice using carbon nanotube fluorophores in the second near-infrared window. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 8943–8948
- 76 Hong G, Lee J C, Robinson J T, et al. Multifunctional *in vivo* vascular imaging using near-infrared II fluorescence. *Nat Med*, 2012, 18: 1841–1846
- 77 Naczynski D J, Tan M C, Zevon M, et al. Rare-earth-doped biological composites as *in vivo* shortwave infrared reporters. *Nat Commun*, 2013, 4: 1345–1346
- 78 Fuchs J, Thiele J. The role of oxygen in cutaneous photodynamic therapy. *Free Radical Biol Med*, 1998, 24: 835–847
- 79 Henderson B W, Fingar V H. Relationship of tumor hypoxia and response to photodynamic treatment in an experimental mouse tumor. *Cancer Res*, 1987, 47: 3110–3114
- 80 Rockwell S, Dobrucki I T, Kim E Y, et al. Hypoxia and radiation therapy: past history, ongoing research, and future promise. *Curr Mol Med*, 2009, 9: 442–458
- 81 Zhang C, Zhao K, Bu W, et al. Marriage of scintillator and semiconductor for synchronous radiotherapy and deep photodynamic therapy with diminished oxygen dependence. *Angew Chem*, 2015, 54: 1770–1774
- 82 Chen H, Wang G D, Chuang Y J, et al. Nanoscintillator-mediated X-ray inducible photodynamic therapy for *in vivo* cancer treatment. *Nano Lett*, 2015, 15: 2249–2256
- 83 Wang S, Jarrett B R, Kauzlarich S M, et al. Core/shell quantum dots with high relaxivity and photoluminescence for multimodality imaging. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 3848–3856
- 84 Lutz B, Dentinger C, Sun L, et al. Raman nanoparticle probes for antibody-based protein detection in tissues. *J Histochem Cytochem*, 2008, 56: 371–379
- 85 Hainfeld J F, Powell R D. New frontiers in gold labeling. *J Histochem Cytochem*, 2000, 48: 471–480

Summary for “X 射线发光光学断层成像的研究进展”

Research progress of X-ray luminescence optical tomography

SHU YueXia^{1,2}, ZHAO LiLi^{1,2}, JIANG JieHui^{1,2}, YAN ZhuangZhi^{1,2}, LUO JianWen^{3*} & LIU Xin^{1,2*}

¹ Institute of Biomedical Engineering, Shanghai University, Shanghai 200444, China;

² School of Communication & Information Engineering, Shanghai University, Shanghai 200444, China;

³ Department of Biomedical Engineering, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084, China

* Corresponding authors, E-mail: luo_jianwen@tsinghua.edu.cn; xinliu@shu.edu.cn

Recently, X-ray luminescence optical tomography (XLOT) has been proposed as a promising optical molecular imaging modality. XLOT, or equivalently, X-ray luminescence computed tomography (XLCT), is a tomography imaging technique based on the X-ray excited nanophosphors (NPs). Briefly, when NPs in imaged object are irradiated with X-ray, NPs will emit visible or near infrared (NIR) luminescence. By mathematically modeling the light transportation and solving an inverse problem, the three dimensional (3D) distribution of NPs in imaged object can be recovered. Compared with the conventional optical molecular imaging modalities, XLOT has ability to eliminate the autofluorescence and provide the increased penetration depth in tissues. As a result, the imaging technique is well suited for biomedical researches. Especially, XLOT provides the potential for clinical applications due to the increased penetration depth.

Based on the excitation patterns of X-ray beams, the current XLOT imaging systems can be classed into three types, i.e., the pencil-beam system, the fan-beam system, and the cone-beam system. Among these systems, the pencil-beam XLOT has the highest spatial resolution and the lowest time resolution. In contrast, the cone-beam XLOT system, especially the single-view cone-beam XLOT system, has the shortest data acquisition time. But, the imaging quality is relatively lower compared to the pencil-beam system. Hence, there is a tradeoff between the spatial resolution and time resolution for XLOT imaging technique.

After acquiring the measurement data by the above XLOT system, the 3D distribution of NPs in imaged object can be recovered by the reconstruction methods. For XLOT reconstruction, there are two types of methods, i.e., the filtered back projection (FBP) method and the reconstruction method based on photon migration model. For the pencil-beam XLOT system, the reconstruction is generally performed by FBP method, which is similar to XCT reconstruction method. For the cone-beam XLOT system, the NPs in imaged object are generally resolved by using the method based on photon migration model. It is worth noting that the reconstruction based on migration mode is a high ill-posed problem due to the high scattering of light in biological tissues. To alleviate the ill-posedness, the compressive sensing technique and *a priori* information method (e.g., excitation *a priori* information) can be used.

In addition, the imaging probes play an important role in XLOT imaging. Currently, the rare-earth nanophosphors have been widely used in XLOT due to their optical properties. Of course, the rare-earth nanophosphors are not sole NPs for XLOT imaging. Other NPs, e.g., quantum dots and gold nanoclusters, have also been used as the imaging probes. Further, with the advances in NPs, more applications would be expected in bio-medical researches.

To sum up, for XLOT excellent performances, during the last few years, the continuous research efforts have been made to develop new imaging systems, build robust reconstruction methods, design efficient NPs, and expand the applications of XLOT. This paper reviews the developments of XLOT, including the basic imaging principles, system compositions, and advantages and disadvantages of different XLOT imaging systems. Subsequently, the corresponding reconstruction methods and the imaging probes are classified and summarized. Finally, we discuss the applications of XLOT in the preclinical diagnosis, and the future research direction of XLOT.

X-ray luminescence optical tomography, X-ray, optical imaging, nanophosphors, imaging system, reconstruction method

doi: 10.1360/N972017-00238