

Nano CT 成像进展

李光, 罗守华, 顾宁*

东南大学生物科学与医学工程学院, 江苏省生物材料与器件重点实验室, 南京 210096

* 联系人, E-mail: guning@seu.edu.cn

2012-05-03 收稿, 2012-07-09 接受, 2012-11-27 网络版发表

国家自然科学基金(61179035, 61127002)和国家重点基础研究发展计划(2011CB933503)资助

摘要 Nano CT 是以 Micro CT 为基础进一步发展而来的分辨率更高的新型成像设备, 在生物成像、病理检测以及集成电路检测等多个领域都有广阔的应用前景. 本文着重介绍 Nano CT 的发展过程、成像的基本原理和关键技术以及在成像过程中可能存在的各种成像问题, 并针对当前制约 Nano CT 发展的运动成像、多分辨率成像等几个问题, 结合最新的技术发展对未来新型的 Nano CT 进行了展望.

关键词

Nano CT 原理

Nano CT 关键技术

成像问题

运动成像

多分辨率成像

20 世纪 70 年代由于豪斯菲尔德等人的杰出贡献^[1,2], 第一台 X 射线计算机断层成像(computed tomography, CT)设备的问世, 开启了以无损方式精确探测物体内部结构的序幕. CT 自从发明以来便成为医疗诊断方面不可或缺的设备, 经过几十年的研究探索, CT 技术得到了长足的发展, 从第一代单射线源单探测器的平行束 CT 到现在的多探测器甚至多射线源的扇束 CT 以至于螺旋 CT^[3,4], 极大地缩短了扫描时间, 同时扫描精度也得到了很大提高. 但是现在的医用 CT 严重地受制于空间分辨率, 常规的分辨率只有 1~2 mm. 随着 CT 应用领域的不断拓宽以及各项技术的进步, 1980 年以后, 第一台 Micro CT 使用和医用 CT 相似的成像结构, 只是把医用 CT 使用的光电倍增管改成了放射胶片, 空间分辨率达到了 147 μm ×147 μm ×1000 μm , 这时的 Micro CT 比起医用 CT 空间分辨率已经有了显著的提高, 但与医用 CT 相似的缺陷是纵向的分辨率仍很低. 随着基于 FDK 算法^[5]的锥束重建技术的引入, Micro CT 把纵向分辨率提高到了与横向分辨率相同的水平. Micro CT 的空间分辨率取决于射线源的质量、强度、尺寸以及探测器的像元大小, 由于射线源和探测器的生产技术的限制, 很长一段时期内 Micro CT 的高分辨率成像的潜力得不到有效的开发, 一直处于几十微

米的层次. 随着微纳加工技术的进步, 出现了百纳米尺度的纳米射线源、微米级分辨率的 CCD、精密的光学聚焦成像设备、高亮度的同步辐射源以及各式各样的 X 射线光学器件. 这些先进技术的出现又一次大大地提升了 X 射线的分辨率, 将 X 射线成像的空间分辨率提高到了纳米级. 现有的 Nano CT 类型各异, 各自的技术原理、空间分辨率大小以及适用的场合也大相径庭. 一般分为低端的 Nano CT 和高端 Nano CT, 低端 Nano CT 对射线源的要求较高端 Nano CT 低, 需要纳米级点源或者是高性能光路系统, 最高分辨率一般在百纳米量级, FOV 为毫米量级, 主要针对组织或者小型活体动物成像. 高端 Nano CT 需要同步辐射源以及波带片或者毛细管等高精度 X 射线光学器件, 其分辨率可到十纳米量级, FOV 一般只有几十微米, 主要用于细胞层级的成像. 目前世界上多数的同步辐射研究中心都配备了高端 Nano CT 成像装置^[6], 包括中国的合肥国家同步辐射中心、北京同步辐射中心以及上海同步辐射中心等.

Nano CT 发展至今出现了各种不同架构的 Nano CT, 其技术原理有很大的差异性, 本文将详细介绍各种 Nano CT 的原理及其关键技术. 另外, 虽然 Nano CT 在空间分辨率、密度分辨率方面都获得了很大的进步, 但还存在诸多亟待解决的问题, 本文将就这些存

引用格式: 李光, 罗守华, 顾宁. Nano CT 成像进展. 科学通报, 2013, 58: 501–509

Li G, Luo S H, Gu N. Research progress of Nano CT imaging (in Chinese). Chin Sci Bull (Chin Ver), 2013, 58: 501–509, doi: 10.1360/972012-714

在的问题和今后的 Nano CT 的发展方向展开讨论。

1 Nano CT 原理和关键技术

X射线的波长在 0.01~10 nm 之间, 所以理论上 X 射线的极限分辨率是 0.005 nm, 但是 Micro CT 长期以来难以突破微米级的分辨率, 制约这个的关键因素是微焦点 X 射线源的尺寸和 CCD 探测器的像元尺寸。理论上决定 CT 分辨率的是射线等效束宽 BW :

$$BW = \frac{\sqrt{d^2 + [a(M-1)]^2}}{M} \quad (1)$$

如图 1 所示, 其中 a 是射线源的尺寸, d 是探测器孔径, $M=L/S$, L 是射线源到探测器的距离, S 是射线源到旋转中心的距离。从 BW 的表达式可以看出, 在射线源的尺寸足够小的情况下可以通过尽可能地增大 M 来减小射线等效束宽, 从而提升 CT 的空间分辨率。但是实际的射线源有一定的尺寸大小, 普通的微焦点射线源也只能达到几微米的焦点大小, 而高端 CCD 的分辨率也只在 10 μm 左右。在射线源和 CCD 确定的情况下, 一个 Micro CT 系统就确定了其极限分辨率, 随意地调大旋转轴和探测器之间的距离以期得到更大的放大倍数, 不仅不能提高放大倍数还会引起严重的半影模糊。就大多数 Micro CT 而言, 其分辨率在几微米到几十微米不等, 很难突破射线源大小和 CCD 分辨率的限制。一般地, 如果要求分辨率越高就需要射线源的焦点越小, 这是所有 X 射线成像的基本准则。

1.1 基于传统结构的 Nano CT

就现有制造 CCD 的技术水平而言, 很难制造出纳米级像元尺寸的 CCD, 从(1)式可以看出, 如果依靠改变射线源的尺寸来提高系统的空间分辨率达到百纳米级, 需要将射线源的尺寸约束到百纳米级。幸运的是, 随着微纳加工技术的进步, 几百纳米甚至几十纳米的微焦点射线源被制造出来, 所以就

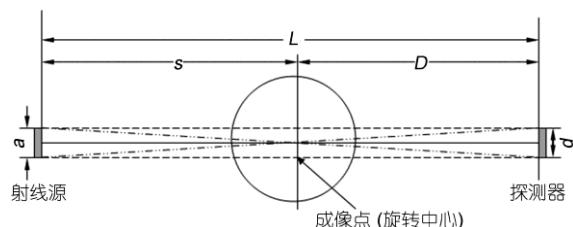


图1 射线等效束宽

产生了类似于 Micro CT 架构的百纳米分辨率的 Nano CT, 其结构如图 2 所示。与 Micro CT 的区别在于, 此系统的微焦点尺寸较小而 CCD 的分辨率较高。为了达到 150~200 nm 的空间分辨率, 需要选择百纳米尺寸的微焦点射线源以及像元大小是微米尺寸的 CCD。

这种架构的 Nano CT 直接从 Micro CT 延展而来, 其优点是技术成熟、结构简单。缺点是射线源尺寸小、功率低, 需要的曝光时间长; X 射线源的使用寿命相对短; 制造工艺复杂, 售价高。这种架构在使用过程中特别需要注意的是不能将样品离微焦点射线源太近, 否则容易产生半影模糊, 原因如图 3 所示。尽管射线源尺寸很小, 但是当样本很靠近射线源时放大倍数会很大, 当被放大的射线源能被两个 CCD 像元探测到就会产生半影模糊, 这也可以认为是理论上放大倍数的极值。所以在这个系统的使用过程中, 一定要注意微焦点到样本的距离。

1.2 基于可见光光学系统的 Nano CT

单纯依靠缩小射线源尺寸来进行纳米成像时, 由于射线源功率小、价格高、寿命低, 很难得到广泛的使用。随后, 一种基于光学透镜的放大成像技术被

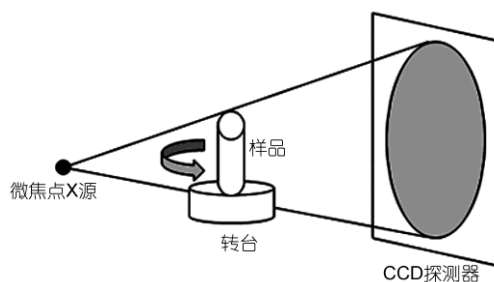


图2 基于纳米级微焦点的 Nano CT 模式图

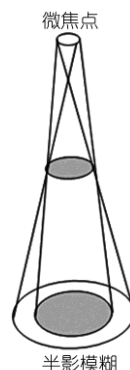


图3 当样品很靠近微焦点时引起的半影模糊

引入到 Nano CT 中. 由于射线等效束宽

$$BW = \frac{\sqrt{d^2 + [a(M-1)]^2}}{M}$$

决定了 CT 的空间分辨率, 理论上 CT 的分辨率很难突破射线源尺寸 a 和探测器尺寸 d 的限制. 基于光学透镜放大成像的基本思想是不改变 X 射线前端装置, X 射线源的焦点尺寸仍保持在微米量级, 而把后端的 CCD 改装成闪烁体加可见光光路系统(图 4), 通过闪烁体将 X 射线变成空间上连续的可见光, 然后对这些可见光进行光学放大. 整个系统的放大成像取决于闪烁体之前的放射子系统和闪烁体之后的可见光光学子系统. 放射子系统的放大倍数依赖于射线等效束宽, 光学子系统可以自由调整放大倍数, 系统整体的放大倍数是放射子系统的放大倍数与光学子系统的乘积. 因为此种架构的 Nano CT 的放大倍数足够大, 通常为了消除半影模糊而使闪烁体离旋转轴很近, 也就是 M 接近 1. 此时如果可见光光学子系统的放大倍数为 20 倍, CCD 相机的分辨率为 $5 \mu\text{m}$, 理论分辨率可以达到 250 nm . 在光学系统中的关键参数包括空间分辨率 δ , 景深 Δ :

$$\delta = \frac{0.61\lambda}{NA}, \quad (2)$$

$$\Delta = 2 \times \frac{0.61\lambda}{NA^2}. \quad (3)$$

NA 表示数值孔径, NA 的值越大光学系统的分辨能力越高, 但景深却越小. 景深太小需要物镜前端的闪烁体非常薄才能满足景深的要求, 通常闪烁体的厚度需要加工到几十微米甚至几微米, 这对于加工的工艺要求较高, 同时闪烁体太薄容易引起 X 射线的响应不一致, 会对成像造成很大的影响. 另外, NA 取值范围有限, 这些因素制约 Nano CT 的分辨率向更高的分辨率迈进. 但是这种架构的优势也很明显, 即对射线源的依赖程度低, 制造成本低, X 射线源的功率大, 成像时间短.

1.3 基于同步辐射射线源和 X 射线光学系统的 Nano CT

常规的多色 X 射线源最多可以达到百纳米的分

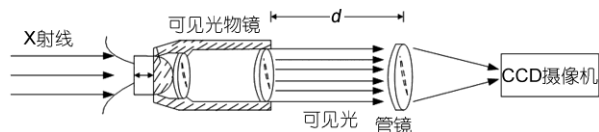


图 4 新型 Nano CT 光路系统

辨率, 多色 X 射线源的缺陷是很难实现精确聚焦. 随着同步辐射源的出现, 人们可以得到单色性很高的 X 射线. 单色 X 光的聚焦随着微纳加工技术的进步业已成熟, 现在能实现 X 射线聚焦的光学器件多种多样, 包括菲涅尔波带片、锥形毛细管、复合透镜等, 其中菲涅尔波带片和锥形毛细管应用较广. 菲涅尔波带片应用 X 射线的菲涅尔衍射原理进行聚焦, 会损失大部分 X 射线能量. 锥形毛细管则是利用细长椭球使 X 射线进行小角度的反射, 从而汇交于椭球的一个焦点, 这种聚焦镜的聚焦效率较高, 可以达到 85%^[7]. 实现了 X 射线的精确聚焦, 理论上就可以产生焦点无穷小的射线源, 这种射线源可以达到 X 射线的极限分辨率. 这种 Nano CT 的工作原理如图 5 所示, 经过单色器产生的单色 X 射线通过聚焦波带片或是毛细管聚焦镜聚焦, 一个介于 X 射线聚焦器和样品之间的小孔用于阻挡聚焦元件产生的零级光和高级衍射, 通过这个小孔的聚焦 X 光照射到位于焦点附近的样本上, 然后通过高分辨率的波带片进行放大成像. 决定此种 Nano CT 分辨率的两个最主要因素是物镜波带片和光源质量. 光源的单色性越好成像的质量越高, 能量越大成像的时间越短, 相干性越好分辨率相对越高. 分辨率与物镜波带片的最外环宽度紧密相关, 根据透镜空间分辨率依赖于透镜的点扩展函数(一个远处点源在像平面上的强度分布)的原理, 波带片同理想透镜一样其点扩展函数都是艾里图案^[6], 根据(2)式的瑞利判据和波带片的数值孔径 $NA_M = \frac{\lambda}{2\Delta r}$, 其中 Δr 是最波带片的最外环宽度^[8], 可以得到

$$\delta = 1.22\Delta r. \quad (4)$$

因此, 要实现纳米级的空间分辨率, 波带片的最外环宽度也应是相应的纳米尺度. 得益于微纳加工技术的进步, 各种功能和性能的波带片被制造出来, 目前在硬 X 射线波段的最高分辨率的波带片最外环宽度为 30 nm , 美国劳伦斯伯克利国家实验室在软 X 射线波段已经实现了 15 nm 分辨率的 X 线成像^[9].

现有十纳米级 Nano CT 主要包括水窗软 X 射线、硬 X 射线以及相干衍射成像 3 种类型. 所谓水窗 X 射线是指能量位于 $284 \sim 543 \text{ eV}$ 之间的 X 射线, 当射线位于这个范围的时候, 含碳的有机物对 X 射线的吸收量大约是水吸收的 10 倍以上. 这个能量段的 X 射线用于照射大量含水的有机物(如细胞)时的对比

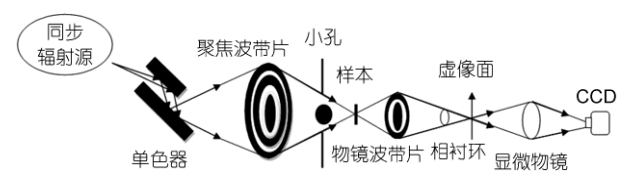


图 5 同步辐射源 Nano CT 模式图

度特别高，所以无需任何的相衬成像。硬 X 射线是指能量大于 1 keV 的 X 射线。硬 X 射线相对于软 X 射线而言分辨能力要差一些，因为硬 X 射线所需的物镜波带片需要更大的宽高比，制作难度相对较大，现有的硬 X 射线 Nano CT 可以达到 30~50 nm 的分辨率。硬 X 射线在细胞成像方面相比较差，但硬 X 射线的优势是其穿透能力要比软 X 射线强很多，另外硬 X 射线相对于软 X 射线有更大的景深，大约可以达到几十微米，这样的景深可以对大多数真核细胞进行完整成像^[10,11]。事实上，使用物镜波带片进行显微成像严重制约于景深，以至于此种 Nano CT 很难实现多分辨率和大物体成像。

1.4 各种架构的 Nano CT 的性能比较

现有的各种 Nano CT 的性能参数不一样，适用的场景也有很大的差别，具体参数见表 1。基于纳米级微焦点和基于光学透镜的性能参数相差不大，适用的领域也很近似，但是基于光学透镜的制造成本以及曝光时间相对较优。基于同步辐射源的 Nano CT 的空间分辨率相对于前两者高出一个量级，但同时要求的条件更苛刻，由于同步辐射源 Nano CT 中 X 射线的穿行路径长，损耗多，所以其曝光时间相对最长。

2 Nano CT 中的关键问题

2.1 FOV 的限制

现有的 Nano CT 一般要求扫描的物体较小，在分辨率为几十纳米的 Nano CT 中要求样品尺寸不大于 10 μm，这个要求对于离体检测可以实现，但是严重制约着 Nano CT 在在体检测中的应用。造成这个严重缺陷的原因是，当前的重建算法不足以解决 CT

重建中的内问题，为了达到较高的分辨率不得不减小投影过程的 FOV，这就引出了局部 CT 重建问题。内问题已经被证明是没有唯一解的。但是在某些特定的条件下可以对局部区域进行精确重建。最早的关于感兴趣区域重建的方法是短扫描方法^[12,13]，最新的进展是由 Katsevich^[14]阐明了根据沿 PI 线螺旋扫描轨迹采集的纵向截断数据可以在长物体内进行区域精确重建，随后由 Pan 等人^[15]提出的 BFP 算法及其推广算法又实现了横向截断数据的精确重建问题。随着研究的深入，Defrise 等人提出了基于单边希尔伯特反变换的局部重建算法^[16]以及结合重建 ROI 内的某些先验知识的基于真截断的希尔伯特变换^[17,18]，这些方法中按照不同的充分条件，其能重建的精确区域是不一样的，其本质还是不能精确重建所有情况下内部区域。最近由 Yu 和 Wang^[19]提出了当 ROI 完全位于物体内部时，满足内部一小区域已知或者 ROI 区域内的图像为分段常数或者其分段有限阶导数为常数就可以进行精确重建。现有的内部重建主要分为基于 POCS 迭代和基于 TV 约束的两类方法，这些局部重建方法的提出对于 Nano CT 而言是非常必要的，如果内重建问题能在没有约束的情况下进行，Nano CT 在重建方面就将完全没有尺度的障碍，多分辨 Nano CT 甚至是多分辨医用 CT 都会应运而生并得到广泛的应用。

2.2 曝光量的限制

由于 Nano CT 有许多生物在体检测的需求，而 Nano CT 由于在成像过程中的 X 射线本身的强度不高以及传递过程的严重损失，通常每个角度的曝光时间较长，总体曝光时间长达数十分钟甚至几小时，较长时间的采样可能导致活体样本的移动，形成运动伪影。因此，减少曝光角度、减少拍摄时间是 Nano CT 用于活体检测的必要前提。现有的 Nano CT 大都采用计算速度较快的基于 FDK 算法的解析算法，这种算法的缺陷是它以香农采样定律为基础且需要全角度拍摄，这样造成的结果就是空间分辨率越高

表 1 各种架构的 Nano CT 的性能比较

Nano CT 类型	曝光时间	分辨率 (nm)	FOV 及适用领域	焦点大小	特殊光源	价格
基于传统结构(纳米级微焦点)	较长	>150	毫米级至亚微米直径，组织成像	100~500 nm	纳米级光源	较高
基于可见光光学系统	一般	>200	毫米级至亚微米直径，组织成像	5 μm	不需要	一般
基于同步辐射源	长	>10	几十微米直径，细胞成像	理想点光源	同步辐射光源	高

采样的频率也必须越高,曝光量也就越高^[20]。迭代算法由于其庞大的计算量而很少被用于CT重建,但相比于解析算法,迭代算法的优势就是可以在投影数少、数据不完全和低信噪比条件下进行高质量的重建。在Hara等人^[21]的临床研究中,ASIR的辐射剂量在相比FBP算法降低32%~65%时图像质量不会降低,Prakash等人^[22]在临床中发现,ASIR的辐射剂量比FBP降低25%。迭代算法的这些优势对于Nano CT的活体检测的应用极为有利,首先,迭代算法可以有效减少投影角度,缩短曝光时间;其次,很多活体样本较大,导致投影数据不完全;再次,对于Nano CT,X射线属于软X射线或者是强度较低的硬X射线,特别是亚微米的Nano CT中使用的非单一频率的X射线容易产生散射伪影和金属硬化伪影等重建伪影,这些伪影对迭代重建的敏感度要比解析重建小得多,但是制约迭代算法应用的主要原因是它的计算量大。近年来由Candes等人^[23]提出了一种新的信息获取与处理理论即压缩感知理论。Donoho^[24]在研究高度欠定的核磁共振成像时,利用原始图像在梯度场下的稀疏性,仅利用22个角度下的频域径向采样值能够精确地重建shepp-Logan phantom原始图像。压缩感知理论出现以后得到广泛的应用,在数据传输、图像处理、模式识别等各个方面都取得突破,同样在CT重建方面也取得了不错的进展,通过诸如DCT变换、小波变换或是有限差分做稀疏性变换可以有效减少投影角度和重建时间。练秋生等人^[25]通过全变差(图像梯度的 l_1 范数)作为图像的稀疏性先验模型,通过ART方法进行迭代只是用了10次迭代,50个角度就得到较好的效果。Xu等人^[26]提出了基于噪声统计模型和TV约束的内部CT重建方法,将核医学中的统计方法应用到CT内部重建,可以在显著降低照射剂量的情况下对内部图像进行重建。这些研究表明压缩感知理论可以有效减少迭代重建的运算负担,同时进一步减少X射线曝光剂量。随着研究的不断深入,基于压缩感知理论的新型迭代算法将会在Nano CT中得到广泛的应用。

2.3 图像增强技术

Nano CT的空间分辨率可以到十纳米量级,但是通常Nano CT所处理的样本是低吸收率的,这样造成的结果是图像的调制度(MTF)降低,而当MTF严重降低的时候,空间分辨率的提高已经没有任何意

义。为了提高图像的对比度,在Nano CT中最常用的技术是相衬成像技术。基于同步辐射源的Nano CT的相衬成像一般使用泽尼克相位成像法,其基本原理是在聚焦波带片的背焦面加上相位板改变零级衍射波即入射波的相位,使零级衍射和一级衍射波具有相同或者相反的相位,这两者的干涉在相位板后像面上形成相衬图像,也就是把入射光相位的变化转变为强度的变化^[27]。当直透光相对于衍射光有 $\pi/2$ 的位相的变化,像平面上的光强分布为^[28]

$$I(x, y) = 1 \pm 2\phi(x, y), \quad (5)$$

其中 $\phi(x, y)$ 为光学相位,可见相位信息变成了光强信息。而我们又知道对于大多数生物软组织,折射率接近于1,也就是衍射系数比吸收系数要大3个数量级。衍射的变化其实质就是相位的变化,所以相衬成像可以大大提高对比度。另外,如果相位板有一定的吸收,假设入射光降低至 $1/N$ 时,图像的反衬度正比于 $\sqrt{N}$,所以通常为了增加衬度需要选择合适的相位板材料或者增加相位板的厚度来增加入射光的吸收。多色X光源Nano CT因为频谱宽,一般不采用泽尼克相位成像法,而是普遍采用简单方便的类同轴相衬成像方法,原因是类同轴法对光源的单色性没有较高的要求。Wilkins^[29]首次采用微聚焦多色X射线管实现了相衬成像,分辨率可达微米量级。肖体乔等人^[30]使用类同轴相衬成像法也实现了多色微焦点射线源的相衬成像,其方法简单,不需要任何其他的光学元件,装置如图6所示。类同轴相衬成像法的依据是,X射线通过样本后在自由空间传播一定的距离就能将相位信息转化为强度调制的菲涅尔衍射,同时根据空间相干长度的推导^[30],增大样本到光源的距离有利于提高空间相干性。因此,类同轴相衬成像可以在非单色源的Nano CT中得到很好的应用。

2.4 伪影处理

在CT成像中,图像的质量不仅取决于分辨率和对比度,还取决于信噪比,所以伪影处理一直是CT重建中非常重要的一部分。在CT重建中的伪影噪声形式多样,包括散射伪影、金属伪影、运动伪影、环状伪影和光子不足造成的伪影等十几种。在Nano CT中最亟需解决的伪影噪声包括环状伪影、散射伪影、金属伪影和运动伪影。

(i) 环状伪影。Nano CT中由于扫描样本一般都属于轻元素物质,本身成像对比度不高,如果出现

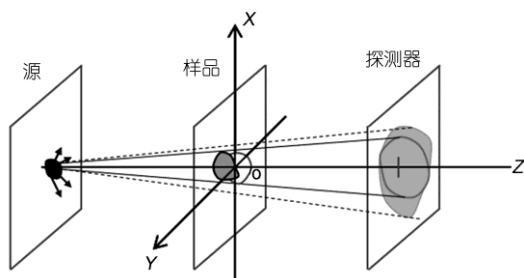


图6 类同轴相衬成像模式图

了严重的环状伪影会严重影响 Nano CT 的成像质量。环状伪影主要是由于像元通道对射线响应不一致引起的，导致这种响应不一致的原因有：探测器像元通道的损坏；像元通道对射线强度响应的非线性；像元通道之间对射线强度响应的不一致性；像元通道对射线能谱响应的非线性；探测器暗场和亮场特性的不稳定性等。为了消减这种响应不一致，常规的后处理方法包括针对重建后图像的非局部滤波法^[31]和自适应滤波法等，这些方法可以去除部分环状伪影，但耗时长，同时会损失图像的少部分细节信息。针对投影图像的后处理拟合校正法^[32]试图定量地确定每个像元的误差进行校正，但是每个像元的误差往往与 X 射线源的管电流和管电压都有关，需要对两个乘积参数做出调整，很难精确确定每个像元的误差参数，所以此方法只能去除轻微环状伪影，对于严重的环状伪影很难消除。最好的去除环状伪影的方法是把圆形扫描轨迹变成螺旋形或者上下震荡形的扫描轨迹，这样的扫描轨迹会避免同一像元的误差重复作用于一个圆周上，通过平均像元误差的方式消除环状伪影。这个方法用于 Nano CT 的困难在于其对机械加工的精度要求较高，需要引入更加复杂的机械校准过程才能完成。

(ii) 散射伪影。X 射线散射伪影是任何 CT 成像设备都不得不面对的问题。X 射线在成像过程中到达探测器的射线分为两部分，一种是初始射线，它形成正确的图像，另一种是由康普顿效应产生的散射射线，它形成了噪声和图像伪影，主要表现为低频条状伪影。由于 Nano CT 是锥形束 CT，采用的是面阵探测器，散射是二维分布的，所以接受的散射线比平行束 CT 要大得多，更容易造成图像对比度的下降，所以减小以致消除散射伪影对于 Nano CT 成像非常重要。

消除散射伪影的方法有硬件校正方法和软件校

正方法。对于多色 X 射线源一般采用的硬件校正方法是在 X 射线源口添加弧形滤波片对 X 射线进行预硬化，减少低能部分，降低散射发生的概率，但通常在扇束和平行束 CT 中使用的放置准直器或者滤线栅的方法，在锥束系统中不能得到较好的效果^[33]。软件校正方法也有很多，包括卷积法、反卷积法、蒙特卡罗模拟法，其中卷积和反卷积方法对于锥束 CT 的计算复杂度较高，所以在锥束 CT 应用较少。蒙特卡罗模拟法由于模拟散射的精度高^[34]，所以在去除散射伪影的应用较广。这个方法的唯一缺陷是对粒子的模拟时间长，因为每次扫描都需要经过先采集图像，进行重建，然后进行粒子模拟，最后去除散射伪影，所以这个方法在应用中存在很大局限性。在锥束 CT 系统中，由于散射是二维分布，单一的硬件校正或软件校正方法都难以达到理想的效果，因此出现了硬件与软件组合的混合校正方法，如散射校正板方法、初级射线调制校正方法、频率调制与滤波方法等。散射校正板法^[35]是将一个散射校正板平行放置于平板探测器前面，由于铅块能够吸收大部分垂直散射校正板入射的 X 射线，这些射线都是初始射线，因此，在探测器上相应铅块部分测得的光强就是由散射射线产生的。由这些散射强度分布图得到散射强度分布，此种方法的原理简单，容易实现，校正效果比较明显，应用较多。初级射线调制校正法^[36,37]也是使用散射校正板法类似的方法消除散射伪影，得到被校正板编码的图像之后在频域通过高通滤波的方式滤除散射伪影。散射校正板法和初级射线调制校正法在诸多的锥束系统中得到了应用，比较适合用于 Nano CT 系统去除散射伪影。

(iii) 金属伪影和运动伪影。金属伪影和运动伪影有许多相同之处，首先它们都是在特定的情况下产生，其次这两种伪影都没有完美的处理方法。金属伪影产生的原因很多，最主要的原因是射线硬化，即当连续能谱的 X 射线经过金属时，低能量的 X 射线较高能量的 X 射线被吸收得多，导致射线的平均能量变高，射线逐渐变硬，从而产生一种非线性吸收现象。同步辐射源 Nano CT 由于是单色 X 射线，所以可以有效避免由射线硬化产生的金属伪影，但是常规 Nano CT 采用的是非单色的 X 射线，容易产生由射线硬化造成的金属伪影。针对金属伪影出现了很多软件校正方法，如小波系数线性插值^[38]、多项式插值^[39]等，但是处理的效果有限。比较有效的方法是配置 X

射线过滤器,使 X 射线的能谱变窄,或者通过 2.2 节中提到的迭代算法进行 CT 重建。

运动伪影是由于在进行 CT 扫描的过程中,样本发生运动,从而破坏了投影数据的一致性和完整性,表现为图像的重叠模糊、条状伪影、图像轮廓位移等伪影特征。对于运动伪影的处理, Micro CT 系统中常用的方法主要是前门控或后门控技术^[40,41]。前门控指的是通过把图像采集和心跳呼吸频率同步,即只采集某个固定时相的心脏图像,以减少图像采集的模糊。后门控包括外在和内在后门控,外在后门控方法是在采集图像时同时采集动物的呼吸、心跳时相,在图像采集后,再把图像分别分配到其相应的心跳、呼吸时相。内在后门控技术直接通过心脏和膈肌的图像特点判断时相,可通过在一个角度拍摄一组图像,判断各图像不同的呼吸、心跳时相,然后更换角度,重复上述拍摄、判断过程。在 Nano CT 中活体标本类型多种多样,特别是小型生物门控是很难操作的,所以运动伪影对 Nano CT 是一个很大的挑战。将来可能的突破点在于最大化减少投影角度,设计出快速成像装置,这也是现在的技术人员一直在探究的问题。

3 总结与展望

Nano CT 在生物学、材料学等多个研究领域已经成为与扫描电子显微镜、扫描隧道显微镜等一样不可或缺的测量及诊断仪器。Nano CT 可以进行小样本无损三维成像,空间分辨率达到几十纳米,这对于生物学、医学甚至是精细加工等领域的进步提供了有力的支持。

目前虽然 Nano CT 的扫描精度很高,但是同时付出代价的是扫描标本必须有很小的 FOV,否则很难精确重建。造成这个局限的原因有前述的局部重建的算法原因,还有 Nano CT 的景深有限的光学成

像的原因。局部重建已经出现了一些算法可以解决部分问题,随着研究的深入必然还会出现其他更有效的算法。针对 Nano CT 景深太小尚无有效的解决办法,在可见光光学成像领域新近的报道指出,一种光场成像技术可以记录光辐射在传播过程中的四维信息,包括三维位置信息和方向信息,相比只记录二维信息的传统成像多出 2 个自由度,因而能在图像重建的过程中获取更加丰富的图像信息,通过 4D 光场数据反演可以重建多视角以及多层焦平面图像^[42]。这可能会对制约 Nano CT 发展的景深问题带来突破,实现真正意义上的任意分辨率重建。

针对活体成像,现有的 Nano CT 很难消除运动伪影。碳纳米管 X 射线球管的出现似乎给这一问题带来答案。这种球管不仅造价低廉而且是一种冷线管,它采用小草尖包裹的碳纳米管取代常用的钨丝,可以瞬间开启或关闭,这一特点使其可以异常灵敏地监测小动物的呼吸和心跳并同步扫描^[43]。另外,随着各种高速成像设备诸如视频闪光仪的运用^[44-46],采集速度达到 1000 帧/秒,理论上闪烁体的成像时间极短,所以通过这些先进的技术完全有可能实现活体标本扫描的瞬间成像。相信在不久的将来这种技术会在 Nano CT 中得到广泛的应用。

现有的 Nano CT 一般都是单一的 CT 成像,在 Micro CT 中已经存在 CT 扫描和 PET 扫描结合应用的情况^[47]。但是在 Nano CT 中尚未有此种应用的报道。PET 对于标记分子探针具有较高的灵敏性和特异性^[48],而 Nano CT 的实验对象主要是细胞,所以一旦与 PET 的应用相结合将会有很好的发展前景。

尽管现在 Nano CT 还存在诸多不足,但是随着新的重建算法的出现、微纳米加工技术的进步以及各种新技术的出现,相信 Nano CT 一定会在图像的信噪比、重建速度、多分辨率重建等各个方面获得快速的发展。

参考文献

- 1 Cormack A M. Representation of a function by its line integral with some radiological application. J Appl Phys, 1963, 34: 2722-2727
- 2 Hounsfield G N. Computerized transverse axial scanning (tomography): Part I. Description of system. Brit J Radiol, 1973, 46: 1016-1022
- 3 Kalender W A. Thin-section three-dimensional spiral CT: Is isotropic imaging possible. Radiology, 1995, 197: 578-580
- 4 Taguchi K, Aradate H. Algorithm for image reconstruction in multislice helical CT. Med Phys, 1998, 25: 550-561
- 5 Feldkamp L A, Davis L C, Kress J W. Practical cone-beam algorithm. J Opt Soc Am A, 1984, 1: 612-619
- 6 陈洁, 柳龙华, 刘刚, 等. 高分辨率 X 射线显微成像及其进展. 物理, 2007, 36: 588-594
- 7 田金平, 李文杰, 陈洁, 等. X 射线成像椭圆聚焦镜的设计和检测. 核技术, 2008, 31: 671-675

- 8 Yun W B, Howells M R. High-resolution Fresnel zone plates for X-ray applications by spatial-frequency multiplication. *J Opt Soc Am A*, 1987, 4: 34–40
- 9 Chao W L, Harteneck B D, Liddle J A, et al. Soft X-ray microscopy at a spatial resolution better than 15 nm. *Nature*, 2005, 435: 1210–1213
- 10 杨云昊. 硬 X 射线显微和纳米 CT 技术在细胞成像中的应用. 硕士学位论文. 合肥: 中国科学技术大学, 2010
- 11 Tian Y C, Li W J, Chen J, et al. High resolution hard X-ray microscope on a second generation synchrotron source. *Rev Sci Instrum*, 2008, 79: 103708
- 12 Parker D L. Optimal short scan convolution reconstruction for fan-beam CT. *Med Phys*, 1982, 9: 254–257
- 13 Wang G, Yu H Y, Bruno D M. An outlook on X-ray CT research and development. *Med Phys*, 2008, 35: 1051–1064
- 14 Katsevich A. Theoretically exact filtered backprojection-type inversion algorithm for spiral CT. *SIAM J Appl Math*, 2002, 62: 2012–2026
- 15 Pan X C, Xia D, Zou Y, et al. A unified analysis of FBP-based algorithms in helical cone-beam and circular cone- and fan-beam scans. *Phys Med Biol*, 2004, 49: 4349–4369
- 16 Defrise M, Noo E, Clackdoyle R, et al. Truncated Hilbert transform and image reconstruction from limited tomographic data. *Inverse Probl*, 2006, 22: 1037–1053
- 17 Ye Y B, Yu H Y, Wei Y C, et al. A general local reconstruction approach based on a truncated Hilbert transform. *Int J Biomed Imaging*, 2007, 2007: 63634
- 18 Ye Y B, Yu H Y, Wang G. Exact interior reconstruction with cone-beam CT. *Int J Biomed Imaging*, 2007, 2007: 10693
- 19 Yu H Y, Wang G. Compressed sensing based interior tomography. *Phys Med Biol*, 2009, 54: 2791–2805
- 20 Kak A C, Slaney M. *Principles of Computerized Tomographic Imaging*. New York: IEEE Press, 2001. 5–47
- 21 Hara A K, Paden R G, Silva A C, et al. Iterative reconstruction technique for reducing body radiation dose at CT: Feasibility study. *Am J Roentgenol*, 2009, 193: 764771
- 22 Prakash P, Kalra M K, Kambadakone A K, et al. Reducing abdominal CT radiation dose with adaptive statistical iterative reconstruction technique. *Invest Radiol*, 2010, 45: 202–210
- 23 Candes E, Romberg J, Tao T. Robust uncertainty principles: Exact signal reconstruction from highly incomplete frequency information. *IEEE Trans Inform Theory*, 2006, 52: 489–509
- 24 Donoho D L. Compressed sensing. *IEEE Trans Inform Theory*, 2006, 52: 1289–1306
- 25 练秋生, 郝鹏鹏. 基于压缩传感和代数重建法的 CT 图像重建. *光学技术*, 2009, 35: 422–425
- 26 Xu Q, Mou X Q, Wang G, et al. Statistical interior tomography. *IEEE Trans Med Imaging*, 2011, 30: 1116–1128
- 27 Born M, Wolf E. *Principle of Optics*. Oxford: Pergamon Press, 1986. 38–49
- 28 陈建文, 高鸿奕, 李儒新, 等. X 射线相衬成像. *物理学进展*, 2005, 25: 175–194
- 29 Wilkins S W. Phase contrast imaging using polychromatic hard X-rays. *Nature*, 1996, 384: 335–338
- 30 肖体乔, 徐洪杰, 陈敏, 等. 一种新型 X 射线相衬成像实验室系统. *核技术*, 2003, 26: 743–747
- 31 Chen Y, Ma J H, Feng Q J, et al. Nonlocal prior bayesian tomographic reconstruction. *Math Imaging*, 2008, 30: 133–146
- 32 张波. 锥束 CT 伪影校正方法的研究. 硕士学位论文. 南京: 东南大学, 2010
- 33 Peter S, Albert M. Scatter consideration in fan beam computerized tomography system. *IEEE Trans Nucl Sci*, 1976, 23: 1453–1458
- 34 Zbijewski W, Beekman F. Efficient Monte Carlo based scatter artifact reduction in cone-beam micro-CT. *IEEE Trans Med Imaging*, 2006, 25: 817–827
- 35 Ning R, Tang X Y. X-ray scatter suppression algorithm for cone beam volume CT. *Phys Med Imaging*, 2002, 4682: 774–781
- 36 Zhu L, Xie Y Q, Wang J, et al. Scatter correction for cone-beam CT in radiation therapy. *Med Phys*, 2009, 36: 2258–2268
- 37 Zhu L, Wang J, Xing L. Noise suppression in scatter correction for cone-beam CT. *Med Phys*, 2009, 36: 741–752
- 38 Zhao S Y, Robertson D D, Wang G. X-ray CT metal artifacts reduction using wavelets: An application for imaging total hip prostheses. *IEEE Trans Med Imaging*, 2000, 19: 1238–1247
- 39 Kalender W A, Hebel R, Ebersberger J. Reduction of CT artifacts caused by metallic implants. *Radiology*, 1987, 164: 576–577
- 40 Bartling S H, Dinkel J, Stiller W, et al. Intrinsic respiratory gating in small-animal CT. *Europ Radiol*, 2008, 18: 1375–1384
- 41 Song J, Liu Q H, Hohnson G A, et al. Sparseness prior based iterative image reconstruction for retrospectively gated cardiac micro-CT. *Med Phys*, 2007, 34: 4476–4483
- 42 聂云峰, 相里斌, 周志良. 光场成像技术进展. *中国科学院研究生院学报*, 2011, 28: 563–572
- 43 Yue G Z, Qiu Q, Gao B, et al. Generation of continuous and pulsed diagnostic imaging X-ray radiation using a carbon-nanotube-based field-emission cathode. *Appl Phys Lett*, 2002, 81: 355–357
- 44 Woo P, Colton R H, Casper J K, et al. Diagnostic value of stroboscopic examination in hoarse patients. *J Voice*, 1991, 5: 231–238

- 45 Sataloff R T, Spiegel J R, Carroll L M, et al. Stroboscovideolaryngoscopy in professional voice users: Results and clinical value. *J Voice*, 1988, 1: 359–364
- 46 Woo P. Quantification of videostrobolaryngoscopic findings—Measurements of the normal glottal cycle. *Laryngoscope*, 1996, 106: 1–27
- 47 Gleason S S, Austin D W, Beach R S, et al. A new highly versatile multimodality small animal imaging platform. *Nucl Sci Symp Conf Record*, 2006, 4: 2447–2449
- 48 Cheery S R, Shao Y, Silverman R W, et al. MicroPET: A high resolution PET scanner for imaging small animals. *IEEE Trans Nucl Sci*, 1997, 44: 1161–1166

Research progress of Nano CT imaging

LI Guang, LUO ShouHua & GU Ning

Jiangsu Key Laboratory for Biomaterials and Devices, School of Biomedical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, China

Nano CT is a new kind of imaging device which is derived from Micro CT but with higher resolution. At present, it has been widely used in many fields such as biology imaging, pathological examination, integrated circuit testing and so on, and it is believed to have broad application prospects. This paper focuses on the development, the basic principles, the key technologies, all kinds of imaging problems of Nano CT and some limitations in imaging such as motion imaging and multiresolution imaging. In the last part of this paper, several new technologies are introduced which may be applied in prospective more advanced Nano CT to eliminate the limitations in the imaging. These new techniques may greatly help improving the Nano CT in the future.

principles of Nano CT, key technologies of Nano CT, imaging problems, motion imaging, multiresolution imaging

doi: 10.1360/972012-714