

文章编号: 1004-4140 (2009) 02-0106-011

高分辨显微CT技术进展

桂建保^{a, b}, 胡战利^{a, b}, 周颖^{a, b}, 郑海荣^{a, b}

中国科学院 a. 深圳先进技术研究院生物医学与健康工程研究所,
b. 生物医学信息与健康工程学重点实验室, 广东 深圳 518067

摘要: 显微 CT 是一种新型的采用 X 射线成像原理进行高分辨三维成像的设备。可以在不破坏样品的情况下, 对骨骼、牙齿和各种生物材料等离体标本进行高分辨三维成像。近年来, 更多地用于小动物活体成像, 用于药物开发, 肿瘤病理学和基因显型研究。本文围绕显微 CT 的技术手段进行综述, 总结了它的现状和几个重要发展方向, 高成像对比度、超高分辨率、快速实时以及多模态成像。

关键词: 显微 CT; 空间分辨; 三维成像; 小动物; X 射线

中图分类号: R 445.3 **文献标准码:** A

1967 年, Hounsfield 发明了世界上第一台计算机断层摄影术 (Computed Tomography, CT) 设备。CT 的基本原理是 X 射线从各个方向通过一个物体, 利用计算机程序对所有衰减的 X 射线投影作分析测量, 重构断层图像, 获得三维图像。可以在不破坏物体的情况下观察其内部结构, 获得物体内部信息。从 1970 年起, 国内外的医院和医疗科研机构开始使用 CT 诊断疾病。数十年来, 这一技术已经广泛应用于医学、药学、材料学、工业、农业、工程和考古等各个领域。

1980 年以来, 由于普通 CT 无法满足科学研究对高分辨率的苛刻要求, 人们开始研发显微 CT (Micro-computed tomography, Micro-CT, μ -CT)。Micro-CT 是微型的 CT 机, 是采用 X 射线成像原理进行超高分辨三维成像的设备, 能够在不破坏样品的情况下, 对骨骼、牙齿、生物材料等离体样本和活体小动物进行高分辨率 (几十微米到亚微米级) X 射线成像, 获取样品内部详尽的三维结构信息。

1 原理与系统构成

1.1 定义

空间分辨率达到 $1\ \mu\text{m}\sim 100\ \mu\text{m}$ 的医学 CT 称为 Micro-CT, 与之对应的是现在达到肉眼分辨水平的 CT, 称为宏观 CT。细胞大小平均为 $10\ \mu\text{m}\sim 50\ \mu\text{m}$, 而细胞器约为 $0.2\ \mu\text{m}\sim 1\ \mu\text{m}$ 。所以, Micro-CT 也就是“能看见组织和细胞图像的 CT”。宏观 CT 已达到肉眼直接观察脏器病变的水平, 相当于病理尸检所见的病变结构。而 Micro-CT 能看见组织和细胞的结构, 不用活检及定位穿刺, 就能做出初步的临床病理诊断。

收稿日期: 2008-12-11。

基金项目: 中国科学院重大装备项目; 广东省自然科学基金 (8478922035-X000700)。

对小的生物标本或小动物成像是 Micro-CT 的主要应用,一般来说,人体 1 mm^3 体积相对于小型啮齿类动物^[1]约为 $50\ \mu\text{m}^3$,而 Micro-CT 的分辨正好在该范围。Micro-CT 具有高分辨、快速、无损成像的特征,无需做生物组织切片,可对小动物进行活体成像。

1.2 原理

所有的 Micro-CT 系统都包括下面几个部件:微焦斑 X 射线源、样本、X 射线探测器、旋转机构(用于旋转标本或旋转扫描部件)、控制器和图像工作站。

Micro-CT 实现高的空间分辨在于采用了微焦斑 X 射线源,高分辨探测器和几何放大,此外,影响空间分辨的因素还包括旋转机械稳定性和 CT 重构中的滤波算法^[2]。与医用螺旋 CT (spiral CT) 相比, Micro-CT 具有如下特征:①采用微焦斑 X 射线源 ($1\ \mu\text{m}\sim 50\ \mu\text{m}$),这是为了获得几何放大并减小大焦斑采样引起的半影模糊,而医用 CT 焦斑通常为数百 μm ;②采用高分辨率二维平面 X 射线成像探测器(像元 $10\ \mu\text{m}\sim 100\ \mu\text{m}$),而医用螺旋 CT 现大多采用多排(或多层)探测器探测,探测器像元呈圆弧形曲面分布。几个主要商家的最高端产品探测器为,GE 公司 64 排、西门子 64 排(128 层)、飞利浦 128 排(256 层)、东芝 320 排,探测器像元大小通常为 $0.5\ \text{mm}$;③采用圆轨道锥束扫描,通常只在旋转一周过程中完成物体扫描,成像视场较小,而医用 CT 采用螺旋轨迹扫描,射线束为有一定宽度的扇束或窄的锥束。

1.3 结构

现有的 Micro-CT 系统设计有两种构型,离体成像系统(样本旋转)和在体(活体)成像系统(扫描系统旋转)。

1.3.1 离体 Micro-CT 系统

离体 Micro-CT 系统如图 1 所示^[1],一般把空间分辨率设计得尽可能接近组织显微镜^[3]。这就要求采用微焦斑 X 射线源,且有高的几何放大倍数(可降低探测器的分辨要求)。此种设计的优势在于可以提供完整样本的三维连接性、拓扑结构和微结构,分辨率可达 $15\ \mu\text{m}\sim 50\ \mu\text{m}$,视野在 $15\ \text{mm}\sim 50\ \text{mm}$ ^[1]。离体 Micro-CT 可作为组织学分析的一种经济有效的补充(或替代)。样本的完整性不会影响随后的组织学分析,事实上,两者可以互为补充^[4]。

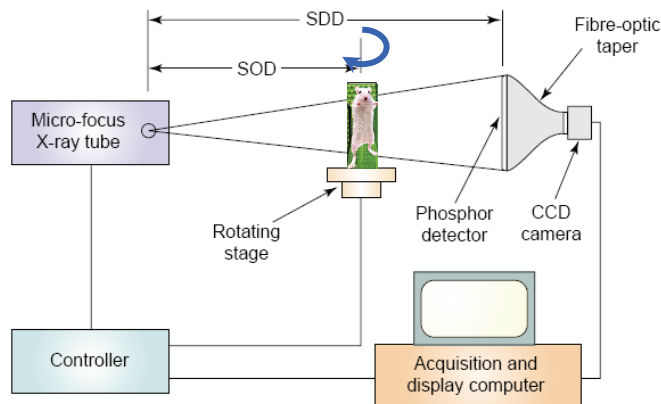


图 1 离体 Micro-CT 扫描成像系统
Fig.1 An in-vitro Micro-CT scanner

1.3.2 在体 Micro-CT 系统

多用于小型动物（如啮齿类）。上述离体成像原则上同样适用于在体成像，但对系统提出了更高的要求，具有旋转架系统（载有 X 射线源和二维 X 射线探测器）。分辨率相对离体式稍低，一般为 $50\ \mu\text{m}\sim 100\ \mu\text{m}$ 。较高分辨率成像要求全身大剂量 X 射线辐射，动物承受不了。降低分辨率就可采用较低的几何放大倍数和较大的 X 射线微焦斑源以及较高的球管电压和较短的曝露时间（一般 $< 10\ \text{min}$ ）。对于麻醉的动物，这样短的时间间隔既可获得高质量的图像^[5-6]，也可减少心肺运动时产生的伪影。

1.4 算法

Micro-CT 系统多采用三维锥束重建算法，在各种三维锥束重建算法中，近似算法由于数学形式上简单，实现起来容易，而且在锥角比较小的情况下，能够取得较好的重建效果，所以在实际中有着广泛的应用。在各种基于滤波反投影的近似算法中，FDK 类型的算法一直是实际应用中的主流。FDK 算法是一种基于圆轨道扫描的近似重建算法，由 Feldkamp 等（1984）^[7]提出。之所以说 FDK 算法是一种近似的算法，是因为无论测量时的分辨率如何，重建结果和真实物体都会有或多或少的偏离。但是，对于适度的锥角（半锥角 $< 10^\circ$ ）来说，这种偏离非常小^[8]。经过发展，FDK 算法获得了不断的改进，由最初的标准 FDK 发展到任意轨道的 G-FDK^[9]、以及着眼于提高重建速度或重建精度的其他 FDK 衍生算法。文献[10]对各种 FDK 算法做了较为详细的综述。

美国芝加哥大学以潘晓川教授为首的课题组提出了一种重要的反投影滤波（backprojection filtration, BPF）精确重建算法^[11-13]，该算法是继 Katsevich 算法^[14]以后的另一个重要的锥束 CT 精确重建算法。BPF 算法具有鲜明的数学和物理上的特点，该算法的数学证明和推导自成体系，同时具有直观、明了的物理概念支持。另外，该算法虽然是针对螺旋锥束 CT 提出的，但由于 BPF 算法本身的特点，使得该算法能够方便、直观地扩展到其他形式的锥束扫描轨道的 CT 精确重建中。作为锥束重建的一种特殊情况，BPF 算法也被应用到扇束、平行束 CT 精确重建中。BPF 算法的最大优点在于它第一次在数学上解决了横向截断的投影数据的 CT 精确重建问题，能够利用理论上最少的投影数据精确重建出物体图像。

2 进展

2.1 背景

1973 年，Hounsfield 等^[15]首次报告 CT 的临床应用，开创了临床诊断革命性的变化。医学 CT 由原始的第一代 CT 发展到第五代高速电子束扫描 CT。西门子采用 Z-sharp 技术使轴向分辨率由 cm 数量级发展到 $0.33\ \text{mm}$ ^[16]。旋转一周扫描时间由数分钟减小到 $0.27\ \text{s}$ （飞利浦在 2007 年北美放射学年会 RSNA 上公布）。扫描方式由最初平移旋转单层步进扫描发展到多层螺旋 CT 扫描，最高为 320 层（东芝在 2007 年 RSNA 年会上公布），理论上最多 3 个心脏跳动周期即可完成全心扫描。

常规 CT 的分辨率在 mm 量级，无法满足高分辨显微的要求。20 世纪 80 年代初期，研制出了最初的 Mirco-CT^[7, 17-18]，采用普通桌面 X 射线源。随着同步辐射源的出现，几个国家的材料科学家开始用这些高强度、高亮度的 X 射线源进行 CT 成像，获得了微米级的分辨。

1984 年, Feldkamp 用微焦斑 X 射线源, 荧光屏和视频相机建立了一套微型 CT 扫描机, 用于涡轮机的陶瓷微结构分析。他和 Davis 也把 Herman 的扇束重构算法发展为锥束重构算法^[7], 开辟了锥束扫描, 使得扫描时间大为减少, 也使得生物体的扫描成为现实。但该扫描在一次圆扫描中完成, 样本的轴向尺寸受限。Kalendar 和其他人^[19]又发展了一步, 采用螺旋锥束扫描, 从而使得样本扫描不受轴向尺寸限制。

现阶段的生物体 Micro-CT 发展起始于 20 世纪 90 年代中期, 扫描机能无接触地扫描啮齿动物, 满足小动物影像的需求, 用于药物开发, 肿瘤探测, 基因研究^[1, 20-22]。这种特定显微成像方法, 能够最小损伤地检测器官结构和器官内部不同功能单元的时间空间分布。在基因研究方面, 最小损伤检测非常重要, 因为一旦鉴定出感兴趣的遗传表征变化, 该动物将变得尤为珍贵, 需完好地留存做更详细的研究, 用作特定的疾病模型或者用于繁殖复制。

2.2 发展方向

Micro-CT 技术 20 多年来获得很大的改进, 其主要发展方向可概述为高对比度、超高分辨、快速实时和多模态成像几个方面。

2.2.1 高对比度 CT 成像技术

X 射线 CT 技术在数十年的发展中, 空间分辨, 时间分辨, 剂量控制方面都获得很大的提高, 唯独在改善成像对比度方面, 进展不是太大。为了改善图像对比度, 发展了一些不同于传统的基于吸收的 CT 成像技术, 包括相位衬度 CT 成像、K 缘减影 CT 成像、荧光减影 CT 成像和散射 CT 成像。这些成像技术大都基于同步辐射源, 它有高的亮度、高的单色性和能量可调谐性。

X 射线相位衬度 CT 成像。相对于传统的吸收成像, 相位衬度成像基于 X 射线光子穿过物体, 由于各部分折射率的差异引起光的折射, 导致相位的变化。相位是无法直接看到的, 需要转化为光强为探测器探测, 再通过算法可恢复出相位分布图像。对于生物组织, 聚合物, 纤维材料这类弱吸收材料, 吸收对比度很低, 而相位衬度成像获得的对比度可在 1 000 倍以上^[23-24]。到目前为止, 根据成像原理的不同, 有 4 种方式可实现相衬成像, 干涉相衬成像, 衍射增强相衬成像, 类同轴全息(基于传播的)相衬成像和微分相衬成像。4 种方法探测到的光强分布与相位有不同的关系, 干涉相衬成像探测的光强为干涉图像, 衍射增强相衬成像与微分相衬成像探测的光强为相位一阶导数, 类同轴全息法探测的光强为相位二阶导数。实验装置要求也各不相同, 干涉和衍射增强法基于同步辐射源, 且需要相应的 X 射线光学器件。类同轴全息法系统最为简单, 也降低了对 X 射线源单色性的要求, 但需要高亮度的微焦斑 X 射线源, 另外纯相位图像的分离较难实现。微分相衬成像基于普通的 X 射线球管, 但需要制作几个光栅, 有一定的工艺难度。Toth^[25]采用基于超快激光的 X 射线源对小鼠进行相位增强的 Micro-CT 成像, 获得了高质量的 CT 图像。

K 缘减影 CT 成像。曾被众多的研究者探索^[26-28]。方法基于每一种元素的吸收依赖于光子能量, 可以有几十倍的差异。利用这一特点可以使 CT 刚好在某一元素的 K 吸收光子能量之下和之上两次扫描成像, 然后减影, 这样可以大大加大该特定元素的对比度, 获得高的密度分辨。方法未能获得广泛应用, 一方面受限于可调谐, 窄带桌面 X 射线源的获取。可能将来小型的同步辐射源的开发可以打破该应用瓶颈。2006 年 Baldazzi 等^[29]采用布拉格单色仪获取类单色 X 光, 利用 K 缘减影方法对小动物的肿瘤新生血管做研究, 获得较好的实

验结果, 为肿瘤早期诊断提供了一种方法。另一方面方法受限于多数生物组织相关的元素的 K 缘光子能量很低, 吸收衰减很大。

荧光减影 CT 成像。X 射线光子与物质原子作用, 使其电离, 且会导致 X 射线二次荧光光子发射。这些次级光子的能量是元素的特征谱线。因此, 根据这些特征谱线, 可以知道原子的种类, 密度以及位置。问题是荧光 X 射线光子的能量比初级光子能量小很多, 在传输过程中衰减很大, 难于从其他的散射机理产生的光子中区分开。

散射 CT 成像。X 射线与物质作用在不同散射方向都包含了低原子序数元素的丰富信息, 某种程度上, 分子沿着 X 射线束传播方向绑定^[30-32]。有机分子有一个依赖于特征角度的 X 射线光强分布, 这就成为了该分子的特有信息。对于有着高度周期性的分子, 例如胶原质, 可以看到清楚的衍射峰。基于散射的 CT 成像可以获得好的对比度分辨, 但同时获得的吸收图像做修正, 并且困难是测试装置和散射辐射源的定位装置精度要求较高。

2.2.2 超高分辨率 Micro-CT (Nano-CT)

今天发展起来了很多无损三维成像的技术手段, X 射线显微 CT, 核磁显微 (Magnetic Resonance Microscopy, MRM), 高频超声, Micro-PET (Micro-Positron Emission Tomography), 高分辨 SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) 以及光学 CT。分辨范围覆盖了 cm 到 μm 量级, 其中 X 射线显微 CT 具有最高的分辨性能, 可到几个微米, 要实现亚微米和纳米无损三维成像, 多年来都还是一个空白。界线的突破也是众多研究人员奋斗的目标。

依赖于现代的 X 射线源技术, 精密机械和探测系统, 2004 年 Skyscan 公司^[33]开发出了全球首台桌面型 Nano-CT, SkyScan-2011, 基于一种开放式微焦斑 X 射线源, 空间分辨可达 150 nm~200 nm, 超过同步辐射源 Micro-CT。Ghent 大学的 Dierick 等^[34] (2007) 基于一种最小焦斑达 900 nm 的开放式微焦斑 X 射线源对琥珀化石进行无损三维显微成像。

采用 X 射线光学的方法, 例如波带片^[35]和布拉格衍射光学^[36]可以很高地放大 X 射线投影图像, 从而使空间分辨达到几十纳米量级。Xradia 公司基于波带片技术做出了空间分辨达 50 nm 的 Nano-CT, 可用于半导体缺陷分析、分子影像、干细胞研究、先进材料开发等方面。但这种放大率上, 依赖于光学器件温度变化的附加物理效应也变得更加重要了。另外 X 射线光学器件的制作难度和成本相当高, 成像视场非常小 (数十微米)。

2.2.3 快速 CT 成像

在生物学领域, 以小动物为模型的活体成像非常重要, 用于药物开发、肿瘤病理学和基因显型研究。对于活体成像需要考虑 3 个重要的方面: ①高的空间分辨, 以反映器官和病变区解剖结构; ②低辐射剂量的扫描, 以减小动物的辐射损伤; ③减小采集和重构时间, 以满足大量的动物扫描需要。在一次 Micro-CT 扫描中, 通常采集、处理数据量到几个 Giga 甚至几十个 Giga 字节, 这也是实现实时三维成像的限制因素。

加速 Micro-CT 的三维成像过程, 也成为研究的一个重要课题。大致来说有 3 种方法可实现加速成像: ①减小采集与处理数据量。采用基于感兴趣区域 (Region Of Interest, ROI) 的局部扫描方案, 可以大大减小扫描束的范围, 减小处理数据量。局部扫描方案还能减小散射和整体辐射剂量。另外, 采用优化的扫描轨迹可以减少扫描投影数, 加速成像过程。潘晓川教授最近在研究从超稀疏投影数据中重建图像的方法。②优化的重构算法, 软件加

速。算法的改善可以减小重构时间，比如 Brune 等提出一种距离驱动的方法加速投影与反投影过程^[37]，Turbell 等提出的在反投影过程中采用分治法近似求和^[38]，以及 Shih 等提出的表映射法^[39]。算法的改善经常受制于计算机内存的大小。③硬件加速方法。采用定制的集成电路（ASIC）进行硬件加速重构，缺点是算法灵活性欠佳。用 FPGA 附属处理器^[40]可以更灵活地实现反投影算法，然而成本会较高。近年来又提出了几种基于多节点的并行计算方案^[41-42]。这种方案又有两种方式，基于多 CPU 的集群加速和基于多 GPU（图形处理器）的集群加速，后一方式可获得一种低成本的高性能加速。当然也可以同时利用两者，建立基于 CPU-GPU 的混合集群计算系统。

快速 CT 成像更重要的应用方面是工业无损检查。实时在线成像是工业生产中所期望的。受扫描空间和时间的限制，相对于医学 CT，工业检测 CT 是一种非完整数据采集情况下的重构。选择好的扫描方式和重构算法对于加速成像尤为重要。

2.2.4 多模态成像

没有任何一种单一成像方式能够在—幅图像中提供显微结构、功能和分子过程的所有信息。实际上，每一种模态的扫描，为了优化器官微观结构和/或功能，需要特别地强调物理的某一方面，所以没有一种成像能覆盖应用的所有范围，然而，通过多模态成像能够信息互补，减轻这种限制。多模成像增效作用实现的一个关键在于三维结构在空间和时间上的准确匹配。Micro-CT 实现多模成像的方式有下面几种。

1) 与核素成像（SPECT/PET）的结合

用 SPECT 和 PET 进行的核医学成像由于标记分子探针具有高的灵敏度、特异性^[43-44]和组织穿透深度而成为分子成像的“金标准”^[45]。高的灵敏度使得皮摩尔浓度的核素标记生物分子即可辨识，也可用于标记疏散分布的特定细胞。遗憾的是这种方法受限于低的空间分辨（ $> 1\text{ mm}$ ）和在一个合理的时间间隔内差的统计特征。然而，Micro-CT 能提供高空间分辨的 X 射线衰减系数分布，这能用于修正 γ 射线的组织衰减，改善核素成像方法的精确性。同时，如果能预先知道核素可能集聚的生理位置（通过 Micro-CT 精确描绘），那么核素的活动可限定在那个小的区域，核素的浓度可更为准确地评估。图 2 为西门子公司开发的用于小动物成像 Micro-CT/SPECT/PET 多模扫描机^[46]。



图 2 Siemens Inveon Micro-CT/SPECT/PET 多模扫描机

Fig.2 Siemens Inveon Micro-CT/SPECT/PET multi-modality scanner

2) 与组织分析学的结合

组织学技术，由于组织染料和免疫组织化学方法的广泛应用，可以为细胞和组织中分子和细胞过程提供很多有用的信息。但单用组织学方法的不足是组织准备和切片会损坏和扭曲这一部分，使得无法采用其他方法对样品进一步分析，因此，也难以提供各向同性的三维微观结构信息。图 3 示出了三维 Micro-CT 显微结构图像能和扫描后的组织切片分析图像匹配^[47]，这就大大扩展了单一方法成像的信息。

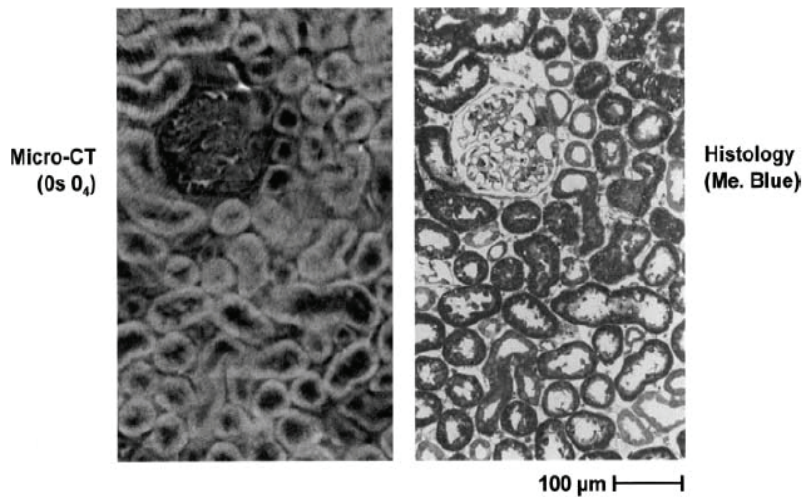


图3 左图为充有 OsO_4 的沙鼠肾脏的 Micro-CT 图像, 右图为亚甲基蓝染色的组织切片图像, 两者具有好的匹配效果

Fig.3 A micro-CT image of a gerbil kidney impregnated with osmium tetroxide (left panel). This particular section was found within the 3-D micro-CT image so as to match the (right panel) histological (Methylene blue-stained) section that was performed after the micro-CT scan was completed.

3) 与光学成像的结合

Micro-CT 与荧光光学成像结合可同时实现解剖成像和功能成像, 进行更为精确和定量分析。在光学分子成像中, 荧光分子成像利用了具有特异性的荧光分子探针标记特定分子或细胞, 空间分辨率能达到 μm 级, 由于荧光穿透距离短, 目前主要用于小动物成像。荧光分子断层成像技术 (Fluorescence Molecular Tomography, FMT) 是近年来快速发展起来的一种成像方法^[48], 通过图像重建能够提供目标的深度信息和对目标物进行立体成像, 克服了平面成像的局限性。在 FMT 成像中, CT 扫描可用于定位光学特性发生变化的边界。文献[49]介绍了一种用于小动物成像的荧光/Micro-CT 双模成像系统, 如图4所示, 在系统上做了些初步的实验。国内清华大学医学院分子影像研究组也正在建立一个光学 CT 双模态成像系统^[50], 提供解剖和分子影像两种信息, 并利用 CT 提供先验知识, 进一步提高成像性能, 也更便于定位目标 (如肿瘤等)。

在光学成像领域当中新兴的近红外

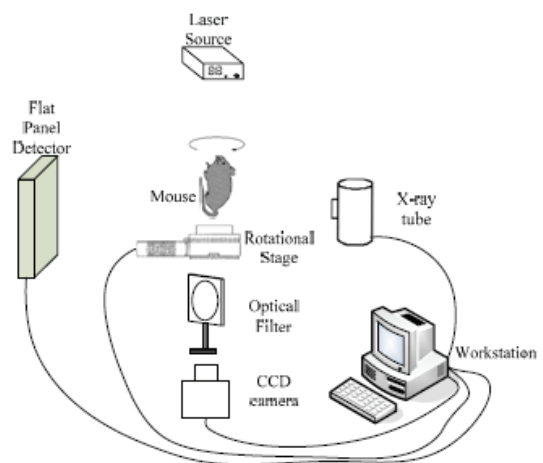


图4 Micro-CT/荧光双模成像系统

Fig.4 Structure diagram of the fluorescence/computed tomography system

荧光 (Near-Infrared Fluorescence, NIRF) 成像已逐渐受到更多人士的重视, 它具有很好的穿透性。据报道近红外荧光最大可穿透 12 cm 的乳腺或肺组织, 6 cm 的肌肉组织, 5 cm 的成人脑组织。A. Joshi 建立了一套 CT/PET/NIR 三模态成像系统。利用 Micro-CT 和 PET 获得小动物的有限元解剖模型, 结合非接触的频域荧光边界测试实现功能成像, 三者实现了完好的无缝融合, 如图 5 所示^[45]。

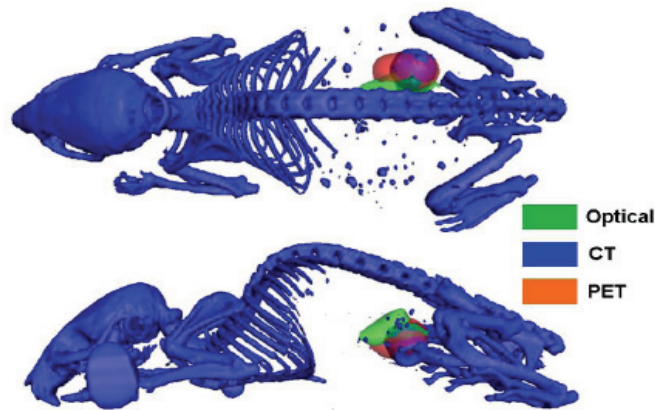


图 5 Micro-CT, PET 和 NIR 荧光成像融合重构图

Fig.5 Isosurfaces drawn through the CT, PET, and fluorescence reconstructed images

3 总结与展望

Micro-CT 已成为生物学、材料学中一种重要的快速、无损地进行高分辨三维成像工具, 相信某一天可能会和光学显微镜, 扫描电子显微镜 (SEM), X 射线衍射仪 (XRD) 等一样, 成为实验室中一种标准的测量测试仪器。在生物医学应用方面, 最重要的是对活体小动物进行纵向的活体检查, 以便对疾病机理、基因显型和药物治疗效果进行研究。高的空间分辨率使得每个体素的吸收剂量呈立方减小, 为了获得一定的信噪比, 需要加大照射强度, 使得总体剂量大大增加, 这对人的在体临床检查是不可接受的。另外体素增多使得数据采集和处理时间急剧增加。所以目前在临床方面主要用于骨头、牙齿等离体样本检查。为了把 Micro-CT 真正用于临床人体扫描, 需要解决大吸收剂量的问题。可以通过局部化的扫描、自动曝光强度调节的扫描、不完整投影数据的扫描、高灵敏度的 X 射线成像探测器以及相位增强的 CT 成像等技术降低吸收剂量。此外, Micro-CT 在考古学、地质学、工业等领域也将具有广阔的应用前景。新型微焦斑 X 射线源的出现, 新的重构算法、硬件加速技术和计算机性能的提高, 以及同时获取生物体各种结构、功能、分子信息的驱动, 必将促使 Micro-CT 向着高对比度, 超高分辨、快速实时以及多模态成像方向发展。

参考文献

- [1] Holdsworth DW, Thornton MM. Micro-CT in small animal and specimen imaging[J]. Trends in Biotechnology, 2002, 20(8): s34-s39.
- [2] Holdsworth DW, Drangova M, Fenster A. A high-resolution XRII-based quantitative volume CT

- scanner[J]. *Medical Physics*, 1993, 20(2): 449-462.
- [3] Muller R, Van Campenhout H, Van Damme B, et al. Morphometric analysis of human bone biopsies: A quantitative structural comparison of histological sections and micro-computed tomography[J]. *Bone*, 1998, 23(1): 59-66.
- [4] Barbier A, Martel C, De Vernejoul MC, et al. The visualization and evaluation of bone architecture in the rat using three-dimensional X-ray microcomputed tomography[J]. *J Bone Miner Metab*, 1999, 17: 37-44.
- [5] Paulus MJ, Gleason SS, Easterly ME, et al. A review of high-resolution X-ray computed tomography and other imaging modalities for small animal research[J]. *Lab Animal*, 2001, 30(36-45).
- [6] Kinney JH, Lane NE, Haupt DL, et al. In vivo three-dimensional microscopy of trabecular bone[J]. *J Bone Miner Res*, 1995, 10: 264-270.
- [7] Feldkamp LA, Davis LC, Kress JW. Practical cone-beam algorithm[J]. *J Opt Soc Am A*, 1984, 1(6): 612-619.
- [8] Karolczak M, Schaller S, Engelke K, et al. Implementation of a cone-beam reconstruction algorithm for the single-circle source orbit with embedded misalignment correction using homogeneous coordinates[J]. *Medical Physics*, 2001, 28(10): 2050-2069.
- [9] Wang G, Lin TH, Cheng P, et al. A general cone-beam reconstruction algorithm[J]. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*. 1993, 12(3): 486-496.
- [10] 张剑, 陈志强. 三维锥形束 CT 成像 FDK 重建算法发展综述[J]. *中国体视学与图像分析*, 2005, 10(2): 116-121.
- Zhang J, Chen ZQ. Review of recent development in FDK reconstruction algorithms for 3D cone beam CT[J]. *Chinese Journal of Stereology and Image Analysis*, 2005, 10(2): 116-121.
- [11] Zou Y, Pan XC. Image reconstruction on PI-lines by use of filtered backprojection in helical cone-beam CT[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2004, 49(12): 2717-2731.
- [12] Zou Y, Pan XC. Exact image reconstruction on PI-lines from minimum data in helical cone-beam CT[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2004, 49(6): 941-959.
- [13] Pan XC, Xia D, Zou Y, et al. A unified analysis of FBP-based algorithms in helical cone-beam and circular cone- and fan-beam scans[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2004, 49(18): 4349-4369.
- [14] Katsevich A. Theoretically exact filtered backprojection-type inversion algorithm for spiral CT[J]. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 2002, 62(6): 2012-2026.
- [15] Hounsfield GH. Computerized transverse axial scanning (tomography): 1. Description of system[J]. *Br J Radiol*, 1973, 46: 1016-1022.
- [16] 徐晓东, 邵军明, 孔军. 西门子多排螺旋 CT 新技术[J]. *CT 理论与应用研究*, 2006, 15(2): 22-27.
- Xu XD, Shao JM, Kong J. Siemens multi-slice CT new technologies[J]. *CT Theory and Applications*, 2006, 15(2): 22-27.
- [17] Sato T, Ikeda O, Yamakoshi Y, et al. X-ray tomography for microstructural objects[J]. *Appl. Opt.* 1981, 20(22): 3880-3883.
- [18] Burstein P, Bjorkholm PJ, Chase RC, et al. The largest and smallest X-ray computed tomography systems[J]. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, 1984, 221(1): 207-212.
- [19] Kalender WA, Seissler W, Klotz E, et al. Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation[J]. *Radiology*, 1990, 176(1): 181-183.
- [20] Paulus MJ, Gleason SS, Kennel SJ, et al. High resolution X-ray computed tomography: an emerging tool for small animal cancer research[J]. *Neoplasia*, 2000, 2(1): 62-70.
- [21] Weber DA, Ivanovic M. Ultrahigh-resolution imaging of small animals: Implications for

- preclinical and research studies[J]. *J Nucl Med*, 1999, 6(3): 332-344.
- [22] Wang G, Vannier M. Micro-CT scanners for biomedical applications: an overview[J]. *Adv Imaging*, 2001, 16: 18-27.
- [23] 陈建文, 高鸿奕, 李儒新, 等. X 射线相衬成像[J]. *物理学进展*, 2005, 225(2): 175-194.
Chen JW, Gao HY, Li RX, et al. X-ray phase contrast imaging[J]. *Progress in Physics*, 2005, 225(2): 175-194.
- [24] 高大超, Stevenson AW, Gureyev T, 等. 硬 X 射线位相衬度成像[J]. *物理学报*, 2000, 49(12): 2357-2368.
Gao DC, Stevenson AW, Gureyev T, et al. Hard X-ray phase-contrast imaging[J]. *Acta Physica Sinica*, 2000, 49(12): 2357-2368.
- [25] Toth R, Kieffer JC, Krol A, et al. Phase contrast micro-CT with an ultrafast laser-based x-ray source[J]. *XXX*, 2005, 5918(1): 591813. 1-591813. 8.
- [26] Torikoshi M, Tsunoo T, Sasaki M, et al. Electron density measurement with dual-energy x-ray CT using synchrotron radiation[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2003, 48(5): 673-685.
- [27] Bonse U, Nusshardt R, Busch F, et al. Optimization of CCD-based energy-modulated X-ray microtomography[C]//*International Conference on Synchrotron Radiation Instrumentation (SRI88)*, 1989, 2478-2481.
- [28] Kinney J, Johnson Q, Nichols MC, et al. Elemental and chemical-state imaging using synchrotron radiation[J]. *Appl Opt*, 1986, 25(24): 4583-4585.
- [29] Baldazzi G, Bollini D, Gambaccini M, et al. Development of a K-edge micro CT for the study of tumor angiogenesis in small animals//Michael JF, Jiang H, eds. *SPIE*, 2006: 614241.
- [30] Harding G, Kosanetzky J. Chemical imaging with X-ray scatter[J]. *Proc SPIE*, 1986, 671: 81-88.
- [31] Schlomka JP, Harding A, Van Stevendaal U, et al. Coherent scatter computed tomography—a novel medical imaging technique[J]. *Proc SPIE*, 2003, 5030: 256-265.
- [32] Westmore MS, Fenster A, Cunningham IA. Tomographic imaging of the angular-dependent coherent-scatter cross section[J]. *Medical Physics*, 1997, 24(1): 3-10.
- [33] Alexander S. X-ray nanotomography[C]. *SPIE*, 2004: 201-211.
- [34] Dierick M, Cnudde V, Masschaele B, et al. Micro-CT of fossils preserved in amber[J]. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 2007, 580(1): 641-643.
- [35] Haddad WS, McNulty I, Trebes JE, et al. Ultrahigh resolution X-ray tomography[J]. *Science*, 1994, 266: 1213-1215.
- [36] Stampanoni M, Borchert G, Abela R, et al. Bragg magnifier: A detector for submicrometer x-ray computer tomography[J]. *Journal of Applied Physics*, 2002, 92(12): 7630-7635.
- [37] Bruno De M, Samit B. Distance-driven projection and backprojection in three dimensions[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2004, 49(11): 2463-2475.
- [38] Turbell H, Danielson PE. Fast Feldkamp reconstruction[C]. *Proc Int. Meeting on Fully 3D Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine*, 1999: 311-314.
- [39] Shih A, Wang G, Cheng PC. Fast algorithm for x-ray cone-beam microtomography[J]. *Microsc Microanal*, 2001, 7: 13-23.
- [40] Coric S, Leeser M, Miller E, et al. Parallel-beam backprojection: An FPGA implementation optimized for medical imaging[C]//*10th AIM Int. Symposium on FPGA*. 2002.
- [41] Gregor J GSS, Paulus M J, Cates J. Fast Feldkamp reconstruction based on focus of attention and distributed computing[J]. *Inc Int J Imaging Syst Technol*, 2002, 12: 229-234.
- [42] David B, Bernard H, Carole M, et al. Towards an inline reconstruction architecture for micro-CT systems[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2005, 50(24): 5799-5811.
- [43] Williams MB, Zhang G, More MJ, et al. Integrated CT-SPECT system for small-animal

- imaging[C]//Penetrating Radiation Systems and Applications II, SPIE, 2000: 265-274.
- [44] Cherry SR, Shao Y, Silverman RW, et al. MicroPET: A high resolution PET scanner for imaging small animals[J]. Nuclear Science, IEEE Transactions on. 1997, 44(3): 1161-1166.
- [45] Joshi A, Rasmussen JC, Kwon S, et al. Multi-modality CT-PET-NIR fluorescence tomography[C]// Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2008. ISBI 2008. 5th IEEE International Symposium on, 2008: 1601-1604.
- [46] Gleason SS, Austin DW, Beach RS, et al. A new highly versatile multimodality small animal imaging platform[C]//Nuclear Science Symposium Conference Record, 2006. IEEE, 2006: 2447-2449.
- [47] Ritman EL. Micro-computed tomography: Current status and developments[J]. Annual Review of Biomedical Engineering, 2004, 6(1): 185-208.
- [48] Ntziachristos V, Ripoll J, Wang LH, et al. Looking and listening to the light: The evolution of whole-body photonic imaging[J]. Nature Biotechnology, 2005, 23(3): 313-320.
- [49] Hui Z, Hao L, Gang H, et al. Micro-CT in a dual-modality fluorescence/computed tomography system for small animal imaging[C]//Nuclear Science Symposium Conference Record, 2007. NSS '07. IEEE, 2007: 3735-3737.
- [50] 朱新建, 宋小磊, 汪待发, 等. 荧光分子成像技术概述及研究进展[J]. 中国医疗器械杂志, 2008, 32(1): 1-5.
- Zhu JX, Song XL, Wang DF, et al. Introduction of fluorescence molecular imaging technology and its development[J]. Chinese Journal of Medical Instrumentation, 2008, 32(1): 1-5.

Technology Development of Micro-CT with High Spatial Resolution

GUI Jian-bao^{a,b}, HU Zhan-li^{a,b}, ZHOU Ying^{a,b}, ZHENG Hai-rong^{a,b}

a. Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518067, China

b. Key Laboratory of Biomedical Informatics and Health Engineering, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518067, China

Abstract: Micro-computed tomography (Micro-CT) is a new three-dimension high-resolution imaging device based on X-ray imaging principle. The system enables a non-invasive three-dimensional inspection to the specimen, bones, teeth and biomaterial, and in latest year, it was more widely applied to screen small animal in vivo for drug discovery, cancer pathology and gene expression research. This review describes the technical aspects of Micro-CT, and indicates four main development directions, improved imaging contrast, ultra-high spatial resolution, fast speed and multi-modality imaging.

Key words: Micro-computed tomography; high spatial resolution; three-dimensional imaging; small animal; X-ray

作者简介: 桂建保 (1978—), 男, 2007年毕业于华中科技大学, 光学工程博士, 现工作于中科院深圳先进技术研究院生物医学与健康工程研究所, 主要从事 X 射线成像和 CT 方面的研究工作, Tel: 0755-26803574, E-mail: jb.gui@sub.siat.ac.cn.