arXiv:2303.01036v1 [physics.med-ph] 2 Mar 2023

基于二维和三维医学图像、统计形状模型与卷积神经网络的呼吸道药物沉积预测验证

Josh Williams[1], Haavard Ahlqvist[1], Alexander Cunningham[1], Andrew Kirby[2], Ira Katz[3], John Fleming[4,5], Joy Conway[4,6], Steve Cunningham[7], Ali Ozel[1*]，以及 Uwe Wolfram[1*]

[1]工程与物理科学学院，赫瑞-瓦特大学，爱丁堡，英国[2]皇家儿童与青少年医院，洛锡安国民保健服务，爱丁堡，英国[3]顾问，默东，法国[4]国家健康与护理研究院呼吸系统疾病生物医学研究中心，南安普敦，英国[5]医学物理与生物工程系，南安普敦大学医院国民保健服务基金会信托，南安普敦，英国[6]呼吸科学，健康与生命科学中心，布鲁内尔大学，伦敦，英国[7]炎症研究中心，爱丁堡大学，爱丁堡，英国

2023年3月3日

* UW 和 AO 共同担任末位作者。通信请联系 u.wolfram@hw.ac.uk 或 a.ozel@hw.ac.uk

摘要

对于全球十亿名呼吸系统疾病患者而言，使用吸入器控制病情对其生活质量有着至关重要的影响。借助能够考虑呼吸模式、肺部病理和形态等患者特异性特征的计算模型，可以改进通用治疗计划。因此，我们旨在开发并验证一种用于患者特异性沉积建模的自动化计算框架。为此，我们提出一种图像处理方法，可根据二维胸部X光片和三维CT图像生成患者三维呼吸系统几何结构。我们评估了图像处理框架生成的气道和肺部形态，并将沉积情况与体内数据进行了比较。与真实分割结果相比，二维到三维的图像处理所得气道直径的中位误差为9%，但该方法易受离群值影响；肺部轮廓噪声可导致误差高达33%。预测的区域沉积与体内测量值相比，中位误差为5%。所提出的框架能够针对不同治疗方案提供患者特异性的沉积测量结果，从而确定哪种治疗方案最能满足各位患者的需求（例如疾病状况以及肺部/气道形态）。将患者特异性建模整合到临床实践中，作为一种额外的决策工具，有望优化治疗计划并减轻呼吸系统疾病的负担。

1 引言

全球有超过十亿人受到呼吸系统疾病的影响（The Global Asthma Network，2018年）。哮喘、囊性纤维化和慢性阻塞性肺疾病等疾病通常通过吸入治疗药物进行治疗，将药物递送至受影响的组织，以预防呼吸困难等症状的出现，或在症状出现时予以缓解。许多患者的症状会因吸入器使用技术不佳以及不依从治疗计划而加重（van Boven 等，2018年）。智能吸入器等电子健康（e-health）措施（van Boven 等，2018年）正被引入，以提高依从性和医疗质量（Honkoop 等，2022年）。智能吸入器可利用传感器追踪患者使用吸入器的频率，还可根据声学传感器估算使用技术或吸气流速（van Boven 等，2018年；Lim 等，2019年）。将吸入流量等测量数据与患者特异性物理模型相结合，可显著提升电子健康监测对患者的价值；此类模型能够准确预测吸入药物在患者肺部的沉积情况。

患者特异性药物沉积建模可以采用计算颗粒流体动力学（CPFD）实现，该方法求解吸气过程中空气和药物颗粒传输的控制方程（Nowak 等人，2003年；Koullapis 等，2016年；Williams 等人，2022a）。患者特异性 CPFD 建模需要患者呼吸系统的三维表示，通常根据临床计算机断层扫描（CT）图像获取（Kleinstreuer 和 Zhang，2010年）。通常使用手动方法分割气道，这一过程可能需要数小时（Sonka 等人，1996年），因此不适用于未来的电子健康监测框架。Tschirren 等人（2009年）指出，手动修正通过半自动方法获得的气道分割结果也可能需要数小时。如此漫长且费力的流程，是将患者特异性沉积模型应用于大量呼吸系统疾病患者时的一大瓶颈。近期已有全自动分割方法问世，这些方法利用卷积神经网络（CNN）从体积CT图像中快速分割肺和气道，前景可期（Garcia-Uceda 等人，2021年；Hofmanninger 等人，2020年；Yun 等人，2019年；Tang 等，2019）。CNN 采用不同程度的卷积，并通过评估 CNN 输出与人工验证的“真实值”之间的差异来学习卷积核

结果（LeCun 等人，1995年）。CNN 已广泛应用于医学图像处理，本研究也利用 CNN 从临床 CT 等三维图像中分割气道。然而，获取 CT 图像的成本高于胸部X射线，因此不适合对大量呼吸系统疾病患者进行成像。此外，由于有害辐射，通常不建议对儿童进行常规 CT 扫描。因此，亟需一种额外的图像处理方法，能够从胸部X光片等较稀疏的成像数据中提取三维呼吸系统。

为了基于患者胸部X射线进行沉积模拟，我们需要一种新颖的图像处理方法，从二维胸部X光片重建三维呼吸系统几何结构。此前，研究人员已使用统计形状与外观模型（SSAM）从平面和双平面X射线图像重建股骨、椎骨或膝关节等三维骨骼解剖结构（Albrecht 等，2013；Baka 等，2011；Väänänen 等，2015；Zheng 等，2011；Youn 等，2017；Dworzak 等，2010）。统计形状模型（SSM）以一组相互对应的几何结构（通常用代表关键特征的标志点表示）为基础，量化形状特征在人群中的变化（依据协方差矩阵的特征值和特征向量）（Cootes 等，1995）。SSAM执行相同的操作，并在每个标志点加入灰度值等额外特征。采用这种方法，可以通过结合（i）可用信息（如肺部轮廓和灰度值分布）以及（ii）描述肺部形状及其投影灰度值如何随已知（三维）肺部形状数据库而变化的SSAM，从胸部X光片中提取患者肺部（Cootes 等，1995，2001；Heimann 和 Meinzer，2009）。此前，呼吸系统统计形状模型（SSM）已用于诊断。Irving 等（2013）开发了一种方法，可从单张胸部X光片中提取三维气道，并诊断儿童结核病（Irving 等，2011，2013）。Osanlouy 等（2020）使用肺部SSM量化吸烟者和非吸烟者肺部形态的差异。这些SSM和SSAM在骨骼及呼吸系统成像中的应用实例表明，SSAM适用于从平面或双平面胸部X光片中提取完整的呼吸系统。然而，这种方法的一个关键问题是，胸部X光片上只能看到气道树的第一分叉级（或“代”）（Irving 等，2013），因为密度较低的肺部结构会被脊柱、胸廓和心脏等密度较高的结构遮挡

（Gozes 和 Greenspan，2018；Yang 等，2017；Liang 等，2020）。类似地，在高分辨率CT扫描中，也只能看到约5至10代（共23代）（Kleinstreuer 和 Zhang，2010；Bordas 等人，2015）。因此，即使采用高分辨率成像，深肺气道仍未纳入考量，而在进行患者特异性沉积预测时必须将其纳入。

成像分辨率的局限性已通过多种方式得到克服。传导气道树中其余层级（约可生成至第16代）可利用基于可见气道信息的统计模型生成（Tawhai 等人，2004年；Bordas 等人，2015年；Montesantos等人，2016年）。气道树的剩余部分（第17至23级分叉）属于呼吸系统的“腺泡”区域，其结构非常微小（特征长度为 $\mathcal{O}$（100μm））且复杂，无法进行体内成像（Haefeli-Bleuer 和 Weibel，1988年；Rausch 等人，2011年；Dong 等人，2022年）。研究者已使用 CPFD 对腺泡流动开展研究（Sznitman，2013年；Dong 等人，2022年；Khajeh-Hosseini-Dalasm 和 Longest，2015年；Hofemeier 和 Sznitman，2016年），但要在一次模拟中直接解析完整的传导气道和深肺，计算成本极高（Koullapis 等，2018年、2019年、2020年）。通常，深肺力学采用降维模型处理，例如一维气道网络或零维集总参数模型，并将其与三维气道出口处的三维连续相流体动力学模拟耦合（Oakes 等人，2015年、2018年；Roth 等人，2017年；Comerford 等人，2010年；Ismail 等人，2014年；Pozin 等人，2017年；Kuprat 等人，2020年；Poorbahrami 和 Oakes，2019年；Feng 等人，2021年）。因此，为了对整个呼吸系统建模，我们将图像处理框架生成的三维连续相流体动力学计算域与零维集总参数模型耦合，并利用实验沉积数据验证整个图像处理与模拟框架（Conway 等，2012 年；Fleming等，2015年）。

因此，我们旨在：(i) 开发一个计算框架，从二维图像重建三维气道和肺；(ii) 开发一种分割工具，用于根据临床CT数据重建气道和肺；(iii) 评估所开发的图像处理工具再现真实气道形态学特性和沉积情况的能力；以及 (iv) 根据实验数据验证沉积预测。我们开发的计算框架已在网上公开（https://github.com/jvwilliams23/respiratory2Dto3Dpaper）。

2 方法与材料

2.1 患者图像数据与真值生成

我们使用了来自 LUNA16 挑战赛（Setio 等，2017）的 51 组临床 CT 扫描图像，该挑战赛是癌症影像档案库（TCIA）（Clark 等人，2013）的一部分。这些扫描图像用于肺癌结节检测，该检测不依赖于吸气状态，因此 Setio 等（2017）未报告屏气操作的相关信息。Tang 等（2019）随机选取了所用扫描图像，并在线提供了经放射科医师验证的肺叶分割结果。我们采用基于 Nardelli 等人（2015）的方法的半自动区域生长方法，为相同的扫描图像创建了气道分割结果。这些分割结果已由一位拥有 9 年经验的放射科医师独立验证。我们从 SSAM 数据集中排除了 13 个样本，因为这些分割结果仅包括气管和第一分叉处。

为验证我们的建模方法，我们将其与 Conway 等人（2012）和 Fleming 等人（2015）的放射性药物气溶胶沉积实验数据进行了比较，全文将其称为“Southampton/Air Liquide 数据集”。Conway 等人（2012）和 Fleming 等人（2015）对六名健康受试者和六名哮喘受试者进行了吸入气溶胶实验。患者以直立（坐姿）接受气溶胶给药，所用设备为 AKITA 雾化器。AKITA 雾化器由呼吸触发，仅在吸气期间释放药物，并采用受控（恒定）吸气曲线以优化沉积（Munro 等人，2020）。研究人员使用单光子发射计算机断层成像（SPECT）对沉积情况进行成像，并将其与同一台设备采集的低分辨率 X 射线 CT相结合（SPECT-CT），从而将沉积图像与肺部解剖结构关联起来（Fleming 等人，2011）。为将沉积测量值与气道形态关联起来，每位患者还在另一天使用另一台设备接受了高分辨率 CT 扫描（Conway 等人，2012；Montesantos等人，2013）。有关扫描设备和方案的完整信息已在其他文献中提供（Conway 等人，2012；Montesantos等人，2013），此处仅讨论与本研究相关的要点。高分辨率 CT图像是在仰卧位采集的；众所周知，与直立位相比，仰卧位会使肺体积减小（Ibanez 和 Raurich，1982）。此外，Conway 等人（2012）还讨论了上气道的成像问题。在采集的半数图像中，会厌完全闭合，这意味着空气无法从口腔进入肺气道。出现这种情况可能是因为图像是在呼气期间采集的，此时声门区域最窄（Brancatisano等人，1983；Scheinherr等人，2015）。此外，运动伪影可能使原本就狭窄的声门模糊不清，呈现完全闭合的状态。为使空气和药物颗粒能够从口腔进入肺部，我们手动修正了这些问题案例中的分割结果（补充材料第1节）。

进入肺气道。这可能是因为图像是在呼气期间采集的，此时声门区域最窄（Brancatisano等人，1983；Scheinherr等人，2015）。此外，运动伪影可能使原本就狭窄的声门模糊不清，呈现完全闭合的状态。为使空气和药物颗粒能够从口腔进入肺部，我们手动修正了这些问题案例中的分割结果（补充材料第1节）。

2.2 根据胸部X光片重建形状

为了从X射线图像重建三维肺部和气道几何结构，我们基于气道和肺叶分割真值，创建了一个统计形状与外观模型（SSAM）。外观模型基于由患者CT数据生成的数字重建放射影像（DRR）（将在下文介绍）。我们还使用这些DRR测试SSAM与X射线图像的拟合效果。下文将介绍如何根据上述患者CT数据和分割结果（第2.1节）创建SSAM。

2.2.1 预处理与标志点标定

为建立各肺叶之间的对应关系，我们采用了Ferrarini等人（2007）的“生长与自适应网格”（GAME）算法。该算法通过根据点之间的邻近程度和协方差对点进行聚类，确定最能描述表面网格所需的标志点集合。我们为一个作为人群均值的基准网格生成一组标志点（Marsland等人，2002年）。随后迭代调整基准标志点，使其适应人群中的其余个体，从而使调整后的点对应于相同特征（Kohonen，1990，2013年）。对于未能正确拟合新形状的离群点，我们将其检测为马氏距离大于0.15的点；这一阈值是通过分析拟合不佳案例的统计数据经验确定的。当所有点的距离均低于该阈值时，即认为标志点自适应已收敛。如果未能收敛，且最大距离已趋于稳态（经过五轮对真实值中所有点的完整迭代后，最大马氏距离的变化小于0.05），则认为标志点标定失败。若标志点标定失败，则使用另一组标志点云作为自适应的基准。

由于无法在胸部X光片上直接观察到肺叶间裂，我们从标志点列表中移除了肺叶间裂上的标志点。如果某一肺叶上的标志点与相邻肺叶上的标志点之间的（无量纲）马氏距离小于0.2，则将其归类为位于肺叶间裂上。这样一来，SSAM便能捕捉肺外侧曲率的更多方差，而不是高度多变的肺叶间裂，从而改善对X射线图像中肺部轮廓的自适应。我们将所有肺叶的标志点合并到一个数据集中，以构建覆盖整个肺部的SSAM（而非针对各个肺叶分别建立），从而捕捉器官间关系（Cerrolaza等人，2019年），例如双肺之间的距离、方向，以及肺叶之间互不重叠的结构。肺部的标志点总数为2966个。

为了标记气道，我们首先使用 scikit-image 对分割结果进行骨架化（Lee等人，1994）。随后使用 Skan 软件包将骨架化后的标签图转换为空间坐标（Palmer等人，2013）。我们使用 Networkx 根据 Skan 输出的坐标创建图（Hagberg等人，2008）。按照 Tschirren 等人（2005b）的建议，移除了长度小于 5 mm 的分支。我们将气管、主支气管和叶支气管纳入骨架标志点，因为这些部位以下的气道不会显示在 X射线图像上。

在图的每个节点处，我们根据该位置三维分割的横截面积计算直径。利用这一数值，我们通过创建一个以中轴为中心且与中轴垂直的圆，在表面上获取标志点。我们计算了从圆心指向圆周上各点的向量，并找出这些向量与分割表面网格的交点，将交点设为标志点。这样便能标记不规则的横截面。我们将气道标志点与肺标志点合并，共得到 3486 个标志点。

我们为 LUNA16数据集中的所有患者生成了数字重建射线照片，并将其用于训练 SSAM 和评估性能。具体做法是，沿扫描的前后方向对每个体素的亨斯菲尔德单位进行积分，从而生成正位胸部X线。我们还在矢状面生成了额外的数字重建射线照片，以测试增加一个投影对 SSAM 预测形态的影响。随后，可将标志点位置处的灰度值用于 SSAM 的外观部分。数字重建射线照片代表

采集用于提取标志点的 CT数据时同一时刻的患者X射线图像。我们还利用数字重建射线照片评估 SSAM 的性能，因为可以将 SSAM 得到的肺和气道三维重建与同一时刻的 CT 进行比较。通过比较同一时刻的肺和气道，我们的结果不会受到呼吸过程中肺或气道形状变化的影响。

与 Baka 等（2011）类似，我们计算了胸部X光片的 Canny边缘图，用于指导 SSAM拟合。为减少边缘图中的噪声，我们先将 X 射线图像下采样至原来的四分之一分辨率，并进行了全局直方图均衡化。随后，我们应用了 Canny 边缘检测算法（Canny，1986），其中高斯核的宽度为两个像素。我们发现，这组预处理步骤生成的边缘图中，来自胸廓等重叠结构的噪声最少。

2.2.2 统计形状与外观建模

从 LUNA16数据集（第 2.2.1 节）提取一组标志点和数字重建射线照片后，我们将所有标志点集对齐至零均值，并进行各向同性缩放，使坐标的均值为零、标准差为 1。每个样本的标志点灰度值也被归一化至零均值和单位标准差。随后，我们构建 SSAM，以描述并参数化 LUNA16数据集中肺和气道形状与外观数据的协方差。然后，根据肺和气道的形状与外观和 X 射线图像的吻合程度，迭代调整 SSAM参数（图 1a-b）。

SSAM 使用主成分分析（PCA）建立胸部X光片中形状及相应灰度值变化的模型。形状和灰度值$\boldsymbol{x}$ 随后可用线性函数描述

$$\boldsymbol{x} \approx \bar{\boldsymbol{x}} + \sum_{m=1}^{N_m} \boldsymbol{\Phi}_m \cdot \left(\boldsymbol{b}_m \sqrt{\sigma_m^2} \right), \tag{1}$$

其中，$\bar{\boldsymbol{x}}$ 是平均形状和灰度值向量。其大小为$(3 + N_{XR})N_L$，其中N_L是标志点的数量，每个标志点对应一个笛卡尔坐标；而N_{XR} 是每位患者的X光片数量，每张X光片都包含每个标志点的一组灰度值。 $\boldsymbol{\Phi}$ 是一个$(3 + N_{XR})N_L \times N_m$ 矩阵，给出了.....的主要变化模式

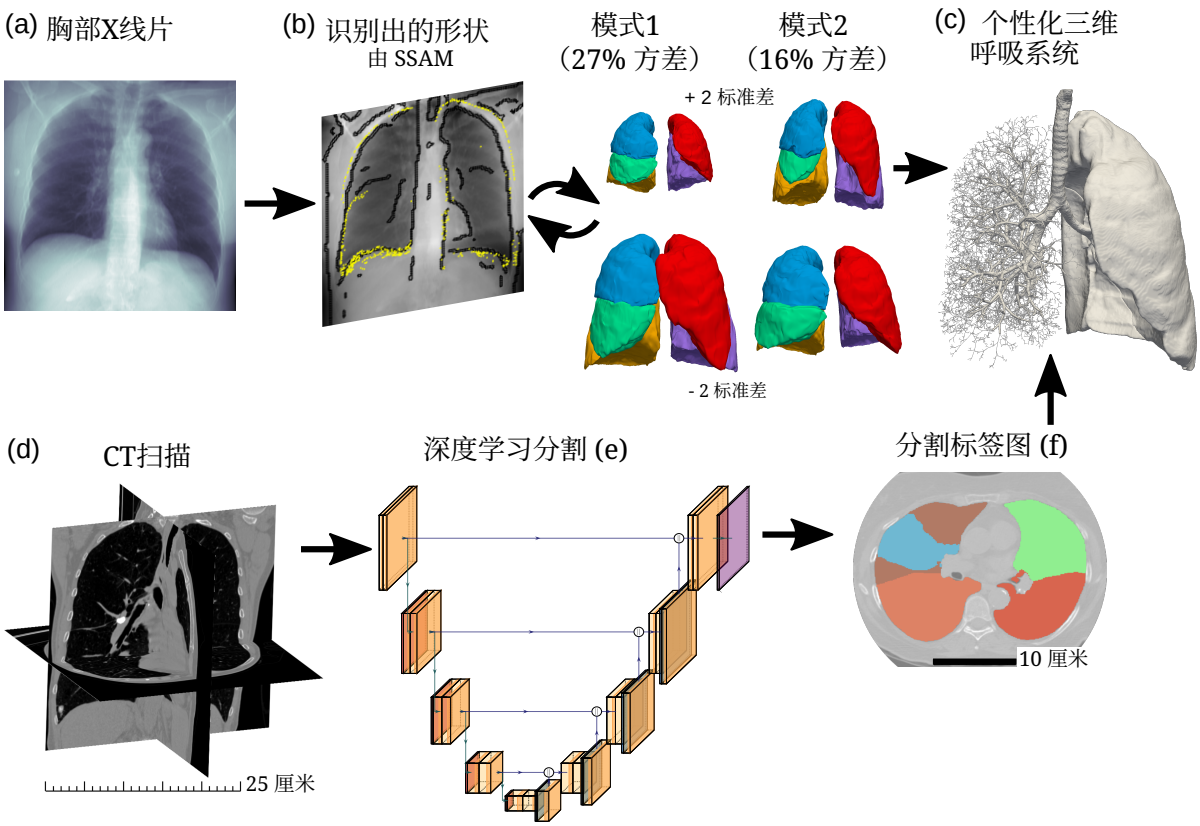

图 1： 图像处理框架示意图。胸部X射线图像作为输入 (a)，我们的 SSAM 通过迭代调整肺部轮廓和灰度值，并依据已知肺部形状的数据库识别形状 (b-c)。随后可利用 SSAM重建生成肺部表面网格及完整的气道树 (c)。或者，也可以将三维CT扫描作为输入 (d)，输入我们训练好的卷积神经网络架构 (e)。卷积神经网络会返回肺部和气道分割标签图 (f)，该标签图也可用于生成完整的呼吸域 (c)。

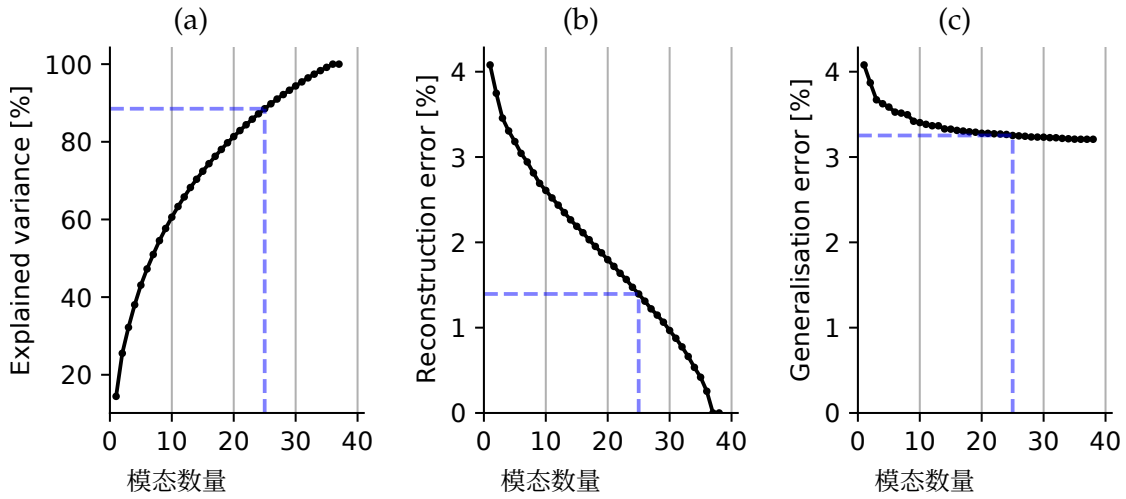

图2： 评估 SSAM 指标对模型所包含模态数量的敏感性。各面板分别显示：(a) 基于模态数量的解释方差；(b) 训练集中形状的重建误差；(c) 未见形状的泛化误差。当模型描述了 90 % 的总体方差（蓝色虚线所示）时，将模型适配到未见形状时的泛化误差趋于饱和。

训练集，其中 N_m 是模态数量。σ_m^2 是模态m所描述的方差。$\boldsymbol{b}_m$ 是模态m的形状参数，其中图1(b)展示了改变前两个模态的$\boldsymbol{b}$ 权重所产生的影响。通过使用 PCA，只需纳入足以捕获建模形状中指定方差量的模态数量N_m，即可降低模型复杂度。本研究将总体方差的 90% 纳入模型（$N_m = 25$，图2a）。我们使用用于统计形状与外观建模的 Python 库“pyssam”创建了 SSAM （ Williams 等，2023 ）。

可通过 SSAM 使用N_m 个模式重建训练数据集中的形状的能力来评估其准确性（重建误差）。更重要的是，可根据 SSAM 泛化并重建未见过的形状（即不在训练集中的形状）的能力来评估它，这称为泛化误差。当形状模型包含训练人群 100% 的方差时（图2a），重建误差应趋近于零，因为重建形状所需的所有信息都包含在模型中（图2b）。我们采用留一法测试评估重建误差和泛化误差，该测试在整个训练集上计算并重复 30 次。结果报告平均绝对误差，以肺部包围盒大小的百分比表示。我们发现，$N_m = 25$ 是降低 SSAM 维度的合适选择，因为加入更多模式并未使泛化误差进一步增加（图2c）。

随后可根据 SSAM 轮廓的拟合程度（$\mathcal{L}_{拟合}$）以及与训练集的相似度（$\mathcal{L}_{prior}$）优化形状参数 $\boldsymbol{b}$。外观模型通过最小化灰度损失（$\mathcal{L}_g$）来优化形状。灰度损失是标志点位置处的图像灰度值与公式1中的预期灰度值之差（Väänänen 等，2015；Sarkalkan 等，2014；Castro-Mateos 等，2014）。我们还采用 Irving 等（2013）提出的针对气道的解剖阴影损失（$\mathcal{L}_{AS}$）。解剖阴影通过比较投影气道表面内外一个小控制区域中的局部灰度值，与脊柱等密集重叠结构相比，这可以增强气道对比度。因此，通过最小化以下方程，可求得最佳的各向同性缩放、平移和形状参数

$$\mathcal{L} = C_{fit}\mathcal{L}_{fit} + C_{prior}\mathcal{L}_{prior} + C_g\mathcal{L}_g + C_{AS}\mathcal{L}_{AS} \tag{2}$$

其中，C 是一个系数，用于控制每个拟合项的权重。

通过以下方式计算投影标志点轮廓（“轮廓”标志点）与X射线图像上肺部轮廓的拟合程度

$$\mathcal{L}_{fit} = 1 - \frac{1}{N_{SL}}\sum_{i=1}^{N_{SL}} D_i \tag{3}$$

其中，N_{SL} 是轮廓标志点的数量，D_i 是一个函数，其依据每个轮廓标志点与最近的X射线图像轮廓点之间的距离定义。轮廓标志点定义为这样的标志点：其最近的表面网格点由两个面共享，其中一个面的法向量指向图像源，另一个面则背向图像源。例如，对于前后位（正位）胸部X射线图像，投影方向垂直于y方向，因此，最靠近轮廓标志点的两个面在法向量中分别具有正、负y 分量。轮廓标志点表示垂直于投影方向的形状轮廓（Baka 等，2011）。

Baka 等（2011）通过以下方式将轮廓距离归一化到 [0,1] 的边界

$$D_i = \exp\left(-\frac{\min(||\boldsymbol{x}_{\mathrm{SSM},i} - \boldsymbol{x}_{\mathrm{XR}}||)}{C}\right). \tag{4}$$

其中，Baka等（2011）和本研究也使用了$C = 5$。由于从Canny边缘图提取的气道轮廓较弱且不可靠，因此不对气道的 $\mathcal{L}_{拟合度}$ 进行评估

这是由于X射线图像上较密集的区域彼此重叠所致。

相对于训练集而言，不太可能出现的形状会受到惩罚，其惩罚量由所生成形状与平均形状之间的马氏距离确定（Baka 等，2011年；Ferrarini等人，2007年），计算方式如下

$$\mathcal{L}_{prior} = \frac{1}{N_L} \sum_{i=1}^{N_L} \sqrt{(\boldsymbol{x}_i - \bar{\boldsymbol{x}}_i)^T \operatorname{cov}[\boldsymbol{x}, \bar{\boldsymbol{x}}]^{-1} (\boldsymbol{x}_i - \bar{\boldsymbol{x}}_i)}, \tag{5}$$

其中N_L 是标志点总数，$\operatorname{cov}[\boldsymbol{x},\boldsymbol{x}]^{-1}$ 是$\boldsymbol{x}_i$ 与$\boldsymbol{x}_i$之间的逆协方差矩阵。

–

我们使用外观模型，最小化模型灰度值（g_{model}）与标志点位置处的灰度值（g^{target}）之间的差异。计算方式如下

$$\mathcal{L}_g = \frac{1}{N_L} \sum_{i=1}^{N_L} |g_{model,i} - g_{target,i}|. \tag{6}$$

最后，根据Irving 等（2013年）提出的方法，计算每个轮廓标志点的解剖阴影损失。具体做法是在距离轮廓标志点边界法线方向$\pm s_{AS}$ 处创建两个感兴趣区域（ROI）。每个ROI都是半径为r_{AS}的圆，并对气道投影“内部”和“外部”的灰度值进行比较，计算如下

$$\mathcal{L}_{AS} = \frac{1}{N_{SL}} \sum_{i=1}^{N_{SL}} \frac{g_{inside,i} - g_{outside,i}}{g_{outside,i}}. \tag{7}$$

我们发现最优参数为$s_{AS} = 20$ 像素和$r_{AS} = 14$ 像素。

形状参数采用 Nevergrad Python 库（Rapin 和 Teytaud，2018年）中的 NGO（Nevergrad 优化器）算法（Meunier 等，2021年）进行优化。这是一种能力图方法，会根据优化迭代次数和所优化的参数数量调整优化算法。我们选择这种方法，是因为随着未来研究中数据集的增长，它能够相应地适应更多的变化模式。我们发现，这种无梯度优化对局部极小值具有良好的鲁棒性。每种模式的形状参数初始化为 $\boldsymbol{b}_m = 0$，并限定在 $\boldsymbol{b}_m \pm 3$ 范围内。

通过高斯过程回归（Perdikaris 和 Karniadakis，2016年；Angelikopoulos 等，2012年）确定了损失函数（公式2）中可使重建肺腔体积最大误差最低的 SSAM 超参数，该方法也称为

克里金法（Krige，1951年）。我们进行了100次优化迭代，使用了从 LUNA16数据集中随机选择的11个样本子集。由此得到的最优模型参数为 C_{fit}= 0.795、C_g = 0.687 和 C_{prior} = 4.4×10^{-4}。随后，通过简单的网格搜索确定解剖阴影损失系数为 C_{AS} = 0.2。

通过将带有模板标志点的模板网格变形，使其匹配新的标志点集（Grassi 等人，2011年），即可将 SSAM 得到的新标志点转换为表面。新网格点（$\boldsymbol{p}_{i,\text{new}}$）由新标志点（$\boldsymbol{x}_{i,\text{new}}$）、模板网格点（$\boldsymbol{p}_{i,\text{template}}$）和模板标志点（$\boldsymbol{x}_{j,\text{template}}$）通过以下方式生成：

$$\boldsymbol{p}_{i,\text{new}} = \boldsymbol{p}_{i,\text{template}} + \sum_{j}^{N_L} k(\boldsymbol{p}_{i,\text{template}}, \boldsymbol{x}_{j,\text{template}}) w_j \tag{8}$$

其中，k 是用于变形网格的核函数，wj 表示控制各标志点变形程度的权重。通过求解式（8）得到wj，并设置$\boldsymbol{p}_{i,\text{new}} = \boldsymbol{x}_{j,\text{new}}$，即可计算出这些权重。我们对 Grassi 等人（2011年）的表面变形算法进行了调整，采用高斯核，因为我们发现它能在变形过程中产生更平滑的形变。核函数为$k(a,b) = \exp(||a - b||/2\sigma^2)$，其中 $\sigma = 0$。3（Carr 等人，1997年）。

2.3 基于体积CT的分割

为了从容积CT扫描中分割肺叶和气道（图1d），我们使用了卷积神经网络（LeCun 等人，1995），例如图1e所示的U-Net（Ronneberger 等人，2015；Çiçek 等人，2016）。我们在PyTorch（Paszke 等人，2019）中实现了U-Net。Ronneberger 等人（2015）详细介绍了U-Net架构。对于肺分割，我们使用了Hofmanninger 等人（2020）的预训练U-Net。对于气道分割，我们使用LUNA16 挑战赛的分割结果训练了一个U-Net（图1e）。在训练之前，我们将所有图像和标签图裁剪至气道标签图的范围，以节省内存，并使我们能够对整个三维图像进行分割，而不是采用逐层切片方法（Hofmanninger 等人，2020）或滑动框方法（Juarez 等人，2019）。为了降低内存消耗，我们还按照Paszke 等，2016提出的方法训练了ENet（“高效神经网络”）。ENet的参数数量约为U-Net架构的十五分之一（Comelli 等人，2021），从而降低了内存消耗

并缩短了三维图像的处理时间（Paszke 等人，2016；Lieman-Sifry 等人，2017）。

用于训练所有卷积神经网络的损失函数为（Lin 等，2017；Tang 等，2019），定义为

$$\mathcal{L} = \mathcal{L}_{DICE} + \mathcal{L}_{focal}, \tag{9}$$

其中，$\mathcal{L}_{DICE}$是 DICE 损失，$\mathcal{L}_{f聚焦}$是焦点损失。DICE 损失在训练过程中最大化模型标签图与真实标签图之间的总体交集，其计算方式为

$$\mathcal{L}_{DICE} = \frac{1}{CN}\sum_{c}^{C}\sum_{i}^{N}\left(1 - \frac{p_{ic}g_{ic}}{p_{ic}g_{ic} + (1-p_{ic})g_{ic} + p_{ic}(1-g_{ic})}\right), \tag{10}$$

其中，p_{ic} 是卷积神经网络预测的、体素 i 属于类别 c 的概率。g_{ic} 是同一体素的真实值（取 1 或 0）。该值在图像中的所有体素 N 及类别总数 C上取平均。

焦点损失通过聚焦参数 γ，使损失更多地侧重于“较难学习”的体素。焦点损失最初是针对类别高度不平衡的图像开发的，例如气道分割；在此类图像中，我们发现表示气道的体素数量平均比背景体素数量少 63 倍。焦点损失的计算方式为

$$\mathcal{L}_{focal} = -\frac{1}{CN}\sum_{c}^{C}\sum_{i}^{N}\alpha g_{ic}(1-p_{ic})^{\gamma}\log(p_{ic}), \tag{11}$$

其中，我们根据在 γ分别设为 1、3 和 5 时的训练参数研究，设置聚焦参数 $\gamma = 5$ （补充材料图 S2）。我们采用了 Tang 等人（2019年）推荐的 $\alpha = 1$ 。

为训练 U-Net 和 ENet，我们使用 Adam 优化器，并将批量大小设为 1，以最大限度地降低内存消耗。数据通过旋转 $\pm 15°$ 进行增强。每个训练轮次我们创建 50 个新的增强数据集。当最近 10 个训练轮次的验证损失不再下降时，便停止训练。训练 U-Net 和 ENet 模型时，我们使用赫瑞-瓦特大学高性能计算集群 ROCKS 上配备 756 GB 随机存取存储器的计算节点。训练 U-Net 耗时 3 天（42 个训练轮次），训练 ENet 耗时 5 小时（45 个训练轮次）。ENet 的 DICE 系数低于 U-Net（0.89 对比

0.93，见图 S3a）。与 U-Net 相比，ENet 的推理时间显著缩短（ENet 的速度提升了 5.7 倍，见图 S3b）。

2.4 远端气道生成

为了生成 CT 或气道 SSAM 中不可见的其余传导气道，我们实现了容积填充式气道生成算法（Bordas 等人，2015年；Tawhai 等人，2004年）。该算法根据上气道的信息（如分支长度和直径）生成完整的传导气道树。肺腔体积被离散为具有均匀间距的种子点，该间距由 $\Delta = (V^{lung}/N_T)^{1/3}$ 确定，其中$N_T = 30{,}000$ 是传导气道树中的末端节点数量。

传导气道生成算法的详细内容可见其他文献（Bordas 等人，2015年）。这里将简要介绍该算法。首先，根据气道树中距离最近的末端分支对种子点进行聚类。然后求出每个簇的质心，并根据质心和父分支的节点定义一个分割平面。利用该分割平面将每个种子点簇分为两个更小的簇。生成一条新分支，使其朝每组种子点延伸至质心距离的 40%。当种子点集仅有一个节点，或分支长度小于 2 mm 时，该分支被归类为末端分叉，并删除最近的种子点。重复此过程，直至树中不再有种子点。气道树生长完成后，按照补充材料第 3 节所述，为每个分支段指定直径。在我们的计算颗粒流体动力学模拟中，第 3 代及之前使用基于图像的气道；第 3 代至第 6 代则使用由容积填充式算法生成的气道树（Bordas 等人，2015年）生成表面，这与 Nousias 等人（2020年）的做法类似。

2.5 沉积模拟配置

为将 LUNA16数据集的气道分割结果用于沉积模拟，在未对上呼吸道进行成像的案例中，我们添加了从一名健康成年患者获取的通用口咽几何结构（Banko 等人，2015年），做法与 Williams 等人（2022a）相同。具体而言，我们对该健康患者上呼吸道的表面网格进行缩放，使重建得到的健康患者上呼吸道与患者气管交界处的直径

与患者气管的直径相同（Williams 等人，2022a）。由于上呼吸道产生的射流状流动结构会显著影响气管中观测到的旋流（Feng 等人，2018年），因此在呼吸系统 CPFD 模型中至少纳入上呼吸道的通用表示十分重要（Feng 等人，2018年；Williams 等人，2022a）。对于 Southampton/液化空气 数据集，口腔和咽喉的分割结果通过区域生长法获得，并直接与气管连接，未进行缩放，因为这些结构来自同一名患者。

本研究使用 OpenFOAM v6（Weller 等人，1998）和我们的自定义求解器 deepLungMPPICFoam（Williams 等人，2022b）进行了沉积模拟。简而言之，我们求解了不可压缩流体（空气）输运的质量和动量守恒方程。如 Williams 等人（2022a）所述，我们的计算流体动力学网格间距为 $\Delta = 500\mu m$，与空气流经 3D 打印气道的情况吻合极佳（Banko 等人，2015）。Williams 等人（2022c）详细讨论了流体湍流建模。我们采用拉格朗日方法追踪颗粒，通过求解牛顿运动方程并考虑阻力和重力；正如我们在先前研究中所示，粒子间相互作用并无显著影响（Williams 等人，2022a）。颗粒到达出口时会被删除，撞击壁面边界时则设为“黏附”状态。追踪的颗粒数量为 200,000，直径为 $d_p = 4\mu m$，与我们先前研究中使用的相同（Williams 等人，2022a）。在使用 LUNA16数据集中的气道进行模拟时，颗粒在 0.1 s 内从入口释放，初始速度设为 10 m/s，以模拟定量吸入器（Liu 等人，2012）。本节后文将介绍用于与南安普敦/Air Liquide 数据集进行比较的模拟配置的更多信息。

为了驱动模拟中的流量，我们采用基于阻力-顺应性回路的集总参数模型，对三维域出口处的压力进行建模（Oakes 等人，2018年）。在该模型中，吸气期间驱动流量所需的胸膜压力 p_d 可通过以下方式求得

$$p_d(t) = R_{global}Q(t) + \frac{V(t)}{C_{global}} - p_{atm}, \tag{12}$$

其中 R^{global} 为回路的全局阻力，C^{global} 为全局电容，$Q(t)$ 为流量随时间变化的函数，$V(t)$ 为随时间变化的吸入空气体积，而p_{atm} 为大气压。由于流量不可压缩，因此大气压不会产生影响

因此将其省略（$p_{atm} = 0$）。在基于 LUNA16数据集对气道内空气吸入进行模拟时，我们模拟潮气吸气，其中吸入肺部的空气体积为（Oakes 等人，2018年）

$$V(t) = -\frac{1}{2}\left[V_T \cos\left(2\pi \frac{t}{T_B}\right) - V_T\right] \tag{13}$$

其中，V_T 为潮气量，T_B 为一次呼吸所需的时间。Oakes 等人（2018年）利用经验关系估算呼吸参数，例如R^{global}、C^{global}、V_T；这些关系通常基于年龄、体重、身高、性别等参数。我们采用了 Oakes 等人（2018年）给出的成人参数：$R_{global} = 7 \times 10^{-3}$ cm H2O s/mL 和 $C_{global} = 59$ mL/cmH2O。随后，在模拟的每个时间步，对每个出口（下标$_{(i)}$）求解以下方程，以计算出口处的压力：

$$p_{(i)} = R_{(i)}\phi_{(i)} + \frac{V_{(i)}}{C_{(i)}} + p_d. \tag{14}$$

其中，$\phi_{(i)}$ 为流体求解器计算得出的出口流量（也称为“通量”）。对通量随时间积分，即可得到出口处的体积。每个出口处的局部顺应性和阻力根据以下内容估算

$$C_{(i)} = \frac{A_{(i)}\alpha_{(L)}}{A_{(L)}} C_{global} \quad R_{(i)} = \frac{A_{(L)}}{A_{(i)}\alpha_{(L)}} R_{global} \tag{15}$$

其中，$A^{(L)}$ 为L中每个肺所有出口的面积总和。$\alpha_{(L)}$ 为单侧肺（静态）体积占双肺总体积的比例；此处假设吸气期间的体积变化仅取决于肺的体积（不考虑局部病变）。

在入口和出口为速度设置诺伊曼边界条件，可能导致模拟不稳定。尤其是当出口处的流量发生反向（由于湍流或几何曲率的局部变化）时，面上的通量为负（会产生正压），并可能导致数值发散（Esmaily Moghadamet al., 2011年，2013年）。为防止回流不稳定性，我们：(i) 将每个出口处的最大压力设为零，并将最小通量设为零；(ii) 在计算出口面梯度时使用限制器，以防止插值误差造成微小的负通量。我们还 (iii) 设置

在流量发展阶段将最大库朗数设为 0.1，在流量充分发展后将库朗数设为 0.2（通过 $0.2 < |\sin(2\pi t/T_B)|$ 量化）。

Southampton/液化空气数据集的模拟对使用呼吸触发式 AKITA 雾化器进行吸气的过程进行了建模（Conway 等，2012 年）。该雾化器提供恒定的 18 L/min 吸入流量。因此，我们设定 $V(t) = V_T\, t/T_{inhale}$，其中 T_{inhale} 为一次吸气所用的时间，$T_{inhale} = T_B/2$。在实验研究中，吸气持续时间在 2 至 3.3 秒之间变化（浅呼吸和深呼吸）。然而，Fleming 等人（2015）发现，从浅吸气转为深吸气时，区域沉积没有显著差异。由于我们的模型无法考虑深肺中的颗粒运动，因此无法模拟呼气时颗粒从深肺重新进入中央气道的过程。因此，我们在模拟中采用 2 秒的吸气持续时间，以缩短模拟运行时间，因为较长的吸气和屏气只会影响深肺中的颗粒运动（增加颗粒因扩散或沉降而沉积的时间）。由于吸入流量稳定，且我们无法模拟呼气，因此只对一次吸气进行了建模。De Backer 等（2010）也采用了这种做法，以便与 SPECT-CT数据进行比较，不过他们使用的是无法捕捉瞬态流动特征的稳态求解器。

在南安普敦/液化空气实验研究中（Conway 等，2012 年；Fleming等，2015年），颗粒直径为$d_p = 3.1$ 和 6.05 μm。为简化分析，我们使用了单分散颗粒，因为实验报告的粒径分布较窄（Conway 等，2012 年）。模拟颗粒从 AKITA 吸嘴内一个直径为 5 mm 的圆盘释放，该圆盘代表将颗粒从雾化器输送出来的管道直径。模拟颗粒以 0 m/s 的初始速度释放，因为颗粒的时间尺度很小，它们会迅速适应吸嘴内局部的流体速度（$d_p = 3.1$ μm 时为 $\tau_p = 28\,\mu s$，$d_p = 6.05$ μm 时为 $\tau_p = 108 \mu s$）。

使用 ROCKS 对 LUNA16 数据集中的气道流动进行模拟，每次使用 28 个 CPU（Intel Xeon Silver），耗时一至三天。使用 Oracle 云对 Southampton/Air Liquide 数据集中的患者气道流动进行模拟，每次使用两个裸金属计算节点，每个节点配备 36 个 CPU（BM.optimised3.36、Intel Xeon Gold），耗时一至三天，具体取决于气道几何结构。

2.6 模型评估

为评估我们的模型，我们比较了两项基准。第一项旨在验证我们的二维-三维重建算法：将重建得到的肺部和气道形态特征以及沉积结果，与 LUNA16 数据集中的真实分割结果进行比较（第 2.1 节）。第二阶段旨在验证我们的药物沉积建模：将使用我们的卷积神经网络从CT图像中分割出的气道内的沉积预测，与第 2.1 节所述的体内 沉积数据进行比较（Conway 等，2012 年；Fleming等，2015年）。由于我们的 SSAM 不包含来自口咽区域的训练数据，因此我们没有使用 Southampton/Air Liquide 沉积测量值对 SSAM 进行测试。Southampton/Air Liquide 实验数据包含对六名健康患者和六名哮喘患者的沉积测量值。每名患者进行了两项实验，测试气溶胶粒径、呼吸模式（浅呼吸/深呼吸）和吸入气体（空气或氦气/氧气）的不同组合，共获得 24 项测量值。我们剔除了吸入气体为氦气/氧气的案例（24 项实验中的 4 项）。三名哮喘患者的图像中，上呼吸道因舌头位置而出现阻塞，导致我们无法分割整个上呼吸道，因此剔除了这些患者（剩余 20 项实验中的 4 项）。此外，由于我们的模型未考虑深肺中的颗粒输运或呼气，因此在将浅吸气和深吸气作为独立变量进行比较的案例中，我们剔除了“浅”吸气数据（剩余 16 个案例中的 4 个）。因此，我们进行了 12 次模拟，利用现有实验数据评估模型（Conway 等，2012 年；Fleming等，2015年）。

为验证二维-三维重建算法，我们根据 LUNA16数据集中的数字重建射线照片重建了肺部。我们将重建得到的肺腔体积与用于生成数字重建射线照片的同一容积CT扫描中的经放射科医师验证的肺部分割结果进行了比较。在吸入气溶胶药物时预期会出现深呼吸，此时肺腔体积会显著变化。最近的一项建模研究（Koullapis等，2020年）在吸气过程中，将肺扩张幅度设定为初始体积的70%，以使深肺的壁发生形变。考虑到这一点，我们的目标是将体积误差控制在远低于70%的水平，从而得到对肺腔体积的合理估计。我们通过将气道SSAM重建的分支直径与真实值进行比较，评估其质量，因为直径会影响流动特性，例如斯托克斯数和雷诺数

在中央气道中的情况（Kleinstreuer 和 Zhang，2010年）。我们以相对误差为指标，将形态学数据与真实值进行比较，并评估中位数、上四分位数和第95百分位数。

我们评估了 SSAM 和基于 CNN 的气道中的沉积率预测，并将其与使用真实气道进行模拟的结果进行了比较。沉积率是通过计算沉积在某个区域内的颗粒数量（相对于吸入器释放的颗粒总数）得出的。我们依据区域药物沉积率（左肺和右肺）以及一种称为沉积增强因子（DEF）的局部药物沉积浓度指标来评估沉积预测（Balashazy 等，1999年；Longest 等，2006年）。按照 Dong 等（2019b）的方法，我们计算距每个壁面中心点固定距离（1 mm，面积 $A_{conc} = \pi\,(1\ \text{mm})^2$）内沉积的颗粒数量，并以全局沉积量为基准进行比较，

$$\text{DEF} = \frac{N_{p,deposit}(A_{conc})\,/\,A_{conc}}{N_{p,deposit}(A_{tot})\,/\,A_{tot}}, \tag{16}$$

其中，$N_{p,deposit}(A)$ 表示表面积A上的沉积颗粒数。A_{tot} 表示气道总表面积。我们使用该指标，而非沉积效率之和，因为定义的区域可能存在重叠，因此这种做法可避免颗粒在计算全局平均值时被重复计数。为尽量减少沉积颗粒总数或总表面积的差异对真实值与 SSAM 或卷积神经网络之间沉积增强因子定量比较的影响，我们在 SSAM 和卷积神经网络的沉积增强因子计算中使用了公式16中的真实值分母（Dong 等人，2019a）。最后，我们通过将模拟的区域沉积（左肺、右肺和口咽气道）与 Conway 等人（2012）和 Fleming 等人（2015）报告的实验值进行比较，验证了我们的框架。相对误差以中位数、上四分位数和最大值表示。我们还使用一致性相关系数评估实验与模拟沉积数据之间的相关性。所有统计分析均使用 Python 3.8 完成。

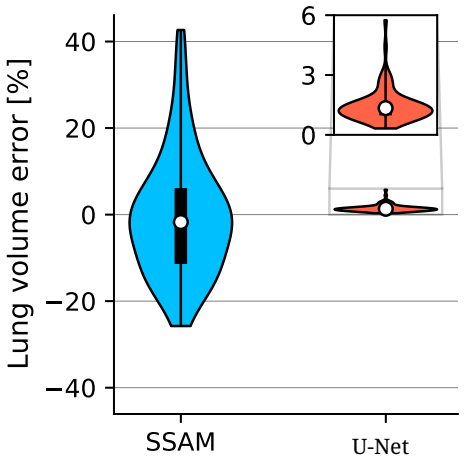

图 3： 基于 SSAM 和 U-Net 重建 LUNA16数据集患者图像所得的肺空间体积误差。插图显示了 U-Net 肺腔体积误差，其中 U-Net 结果是使用 Hofmanninger 等人（2020）的预训练 U-Net 得出的。

3 结果

3.1 LUNA16数据集的形态学评估

我们发现，在 LUNA16数据集上，我们的 SSAM 得出的肺腔体积相对误差中位数为 9.9%，第 95 百分位数为 34.3%（图 3a）。右肺的最大误差为 33.64%，左肺为 41.66%。对于 SSAM拟合使用一张和两张数字重建射线照片时，SSAM 肺体积与真实肺容量之间的一致性相关系数分别为 0.884 和 0.893（图 S4）。总体积误差（左肺和右肺的平均值）的中位数为 9.8%，第 95 百分位数为 26.1%。左肺误差较大可能是由于心脏干扰了边缘图，导致肺内侧拟合不佳。相比之下，U-Net 肺分割的绝对相对误差中位数为 1.35%，第 95 百分位数为 3 %（图 3）。U-Net 非常适合从计算机断层扫描图像中分割肺部，因为充满空气的深色肺实质与周围软组织和硬组织之间的边界对比度高且清晰。由于部分 X线照片中肺部与周围组织的对比度较低，SSAM 肺部重建产生了较大的最大误差。

在图4中，我们将两个异常案例和最佳案例（按肺空间体积误差衡量，见图3）中的 SSAM输出标志点与输入X射线图像及肺轮廓图进行了比较。在这两个异常案例中，我们观察到，左肺外缘错误地拟合到了

(a) 最大误差　　(b) 第二大误差　　(c) 最小误差

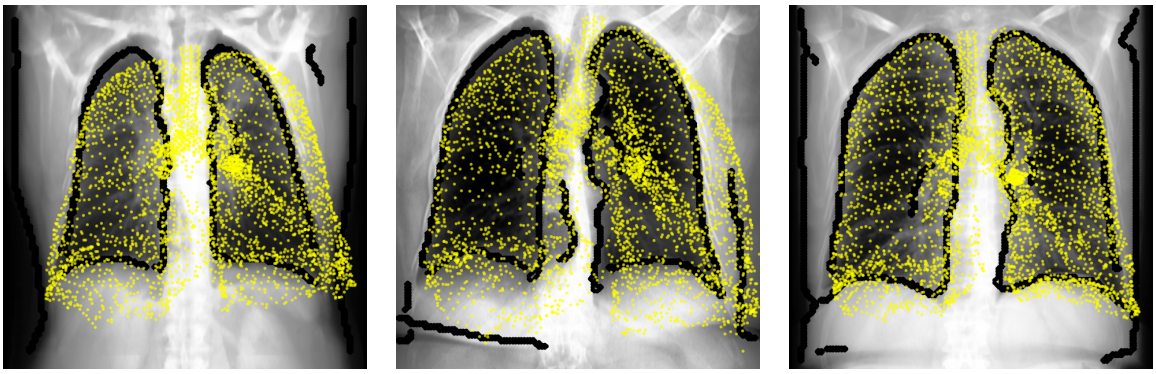

图4： 两个肺空间体积误差最大的样本中，拟合后的 SSAM 与投影和肺部轮廓的对比示例。黄色标记表示 SSAM 的输出标志点，黑色标记表示由第 2.2.1 节所述的 Canny 边缘图检测到的 X射线边缘。各面板分别显示 (a) 最大误差、(b) 第二大误差和 (c) 最小误差。在 (a) 中，右肺误差为 31%，左肺误差为 42.6%。在 (b) 中，右肺误差为 15.5%，左肺误差为 38.3%。在 (c) 中，右肺误差为 1.8%，左肺误差为 0.06%。

肺边缘图中引入的一条伪边缘上。在误差最大的案例中（图4a），SSAM标志点点云的下角拟合到了患者躯干的轮廓上。在误差第二大的案例中（图4b），左肺外缘和右肺下缘错误地拟合到了软组织中的一条边缘上。在误差最小的案例中（图4c），患者躯干轮廓处存在一条伪边缘，对患者右肺的外缘造成了轻微干扰。不过，由于患者躯干较窄，这条边缘非常靠近肺部本身，因此对SSAM拟合的影响较小。

直径预测似乎确实对离群值敏感，因为主支气管的最大直径误差超过了 30%（图5）。我们比较了单张 DRR（前后位平面投影）与两张 DRR（前后位和矢状面投影）下的气道直径误差。单个投影和两个投影下的气管最大直径误差分别为 20.4% 和 21.9%，这表明由于气管在X射线图像上的可见度更高，其对离群值的敏感性低于主支气管。单个投影和两个投影下，气管绝对直径误差的中位数分别为 8.5% 和 7.8%。单个投影和两个投影下，主支气管的最大误差分别为 26.9% 和 33.2%，上四分位误差分别为 13.6% 和 12.4%。两个投影的一致性相关系数略高于单个投影（0.71 对比 0.657，图 S5）。

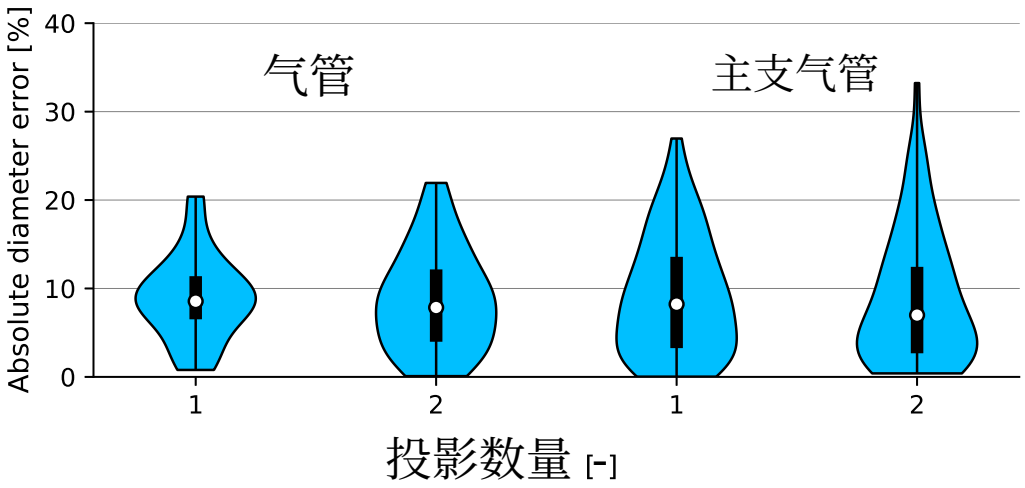

图5： 比较我们的 SSAM 预测的气道直径误差与真实分割结果。我们展示了增加一个投影对气管和主支气管直径误差的影响。

比较使用一个和两个投影得到的 SSAM 结果时，绝对误差的差异无统计学意义（气管和主支气管的 Wilcoxon符号秩检验结果分别为 $p = 0.6$ 和 $p = 0.69$）。

为评估成像误差传播至远端气道直径的影响，我们评估了基于真实值、SSAM 和卷积神经网络（图6）的远端气道生成算法所生成的直径。此处，真实值是指使用真实分割结果中的中央气道树运行气道生成算法所得的结果。由于其表现取决于中央气道的直径，卷积神经网络的表现也参差不齐。每代平均气道直径的绝对误差中位数为 24.2%（与采用父模型的 SSAM 相近，见图 S6）。此外，最大绝对误差为 77.6%，而 SSAM 为 76%。卷积神经网络生成的气道对直径标准差的预测有所改善（图6）：SSAM 的标准差最大误差为 125.5%，卷积神经网络则为 69.6%。

3.2 沉积分析

本节首先比较 LUNA16数据集中的 CPFD 模拟所得沉积预测。我们比较真实气道中的预测沉积与从 SSAM 和卷积神经网络分割结果中获得的气道内沉积预测。随后，我们将比较由卷积神经网络分割的气道所得模拟沉积与实验

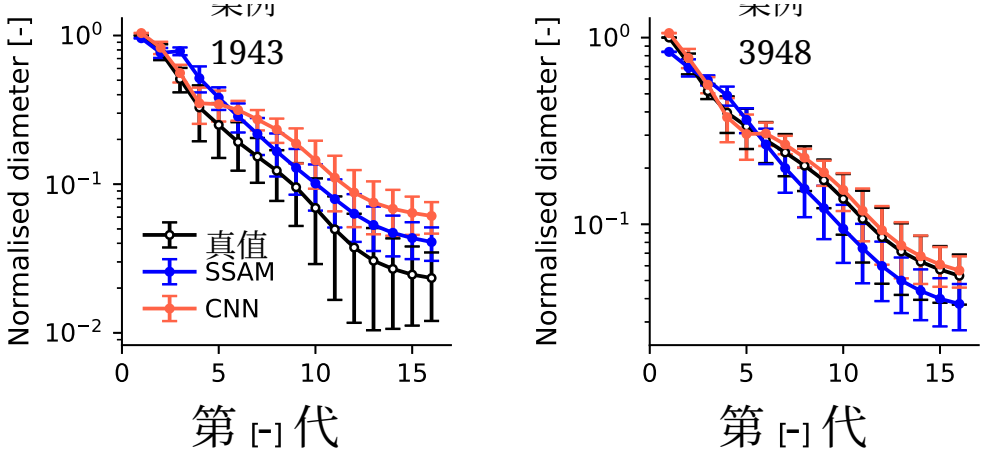

图 6： 在 LUNA16数据集的两个案例中，使用我们的图像处理方法生成的气道直径。标记表示每代的归一化平均直径。误差线表示 ±1标.差，其中标.差表示标准差。

南安普敦/液化空气 数据集的结果。

LUNA16数据集中气道流动模拟的沉积率误差如图7所示。将卷积神经网络中的模拟与真实值进行比较，绝对误差中位数为 6.5%，95%置信区间为 $-3.3 \pm 12.1\%$（图7a）。真实值与卷积神经网络沉积结果之间的皮尔逊相关系数为 0.88。SSAM 气道中的沉积与卷积神经网络沉积的绝对误差中位数相近（8%，图7b）。SSAM 沉积误差的分布范围更广，其 95% 置信区间为 $-3.5 \pm 20.5\%$。SSAM 中沉积与真实值之间的皮尔逊相关系数为 0.6。SSAM 中沉积的误差范围与直径误差（图5）相近，后者的置信区间为$-2.1 \pm 21.7\%$。

为评估SSAM重建对局部沉积分布热点的影响，我们计算了沉积增强因子（DEF）。沉积热点对局部流动和几何形状高度敏感（Farghadan等，2020年；Williams 等人，2022a），而局部流动和几何形状本身又易受图像采集和图像处理所导致的几何差异影响（MacDonald等，2020年）。可以看到，即使对于沉积误差最低的案例（图8），SSAM中的沉积热点也与真实值不一致。尤其是在真实值和经卷积神经网络分割后的气道中（图8a、c），药物的分散程度明显高于SSAM中（图8b）。SSAM中热点的分散程度较低，可能是因为基于CT的气道中产生了额外的湍流，而SSAM中不存在这种湍流，因为它包

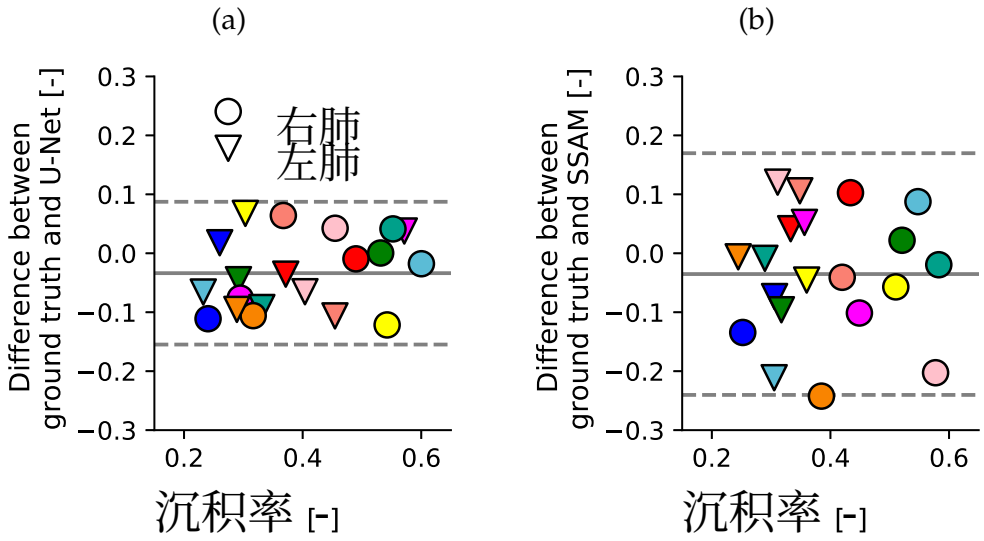

图7： Bland-Altman 图比较了真实气道与我们的 SSAM 重建气道中各肺药物沉积的预测结果。样本中共有 9 名患者。每个标记代表一侧肺，每种颜色代表一名不同的患者。

含较少数量的主成分。较少的主成分数量本质上会简化几何形状，并去除可能引发湍流的复杂细节，例如气管中的软骨环（Zhang 和 Finlay，2005；Russo 等人，2008年）。

基于 CNN 的气道中的沉积热点在定性上与真实值相似（图8a、c）。真实气道第一分叉处 DEF ＞1 对应的表面积比 CNN 大 17%。然而，热点强度存在显著差异：真实气道第一分叉处的平均 DEF 为 2.49（最大值为 400），而 CNN 为 0.93（最大值为 225）。在第一分叉处，我们的 SSAM 中 DEF 的平均值为 1.06（最大值为 225）。真实气道第一分叉处 DEF ＞1 对应的表面积是 SSAM 的 2.16 倍。有趣的是，SSAM 和 U-Net 在第一分叉处的平均 DEF 相近（SSAM 为 1.06，U-Net 为 0.93）。然而，此处沉积热点覆盖的表面积存在显著差异（图8）。

最后，我们对南安普敦/液化空气数据集中的健康患者和哮喘患者案例进行了雾化气溶胶吸入模拟（Conway 等，2012 年；Fleming等，2015年）。双肺沉积绝对误差的平均最大值为 12.1%，对应于图 S1a 所示上气道图像中阻塞最严重的案例（含小颗粒的 H02 案例）。绝对误差的中位数、第75百分位数和最大值

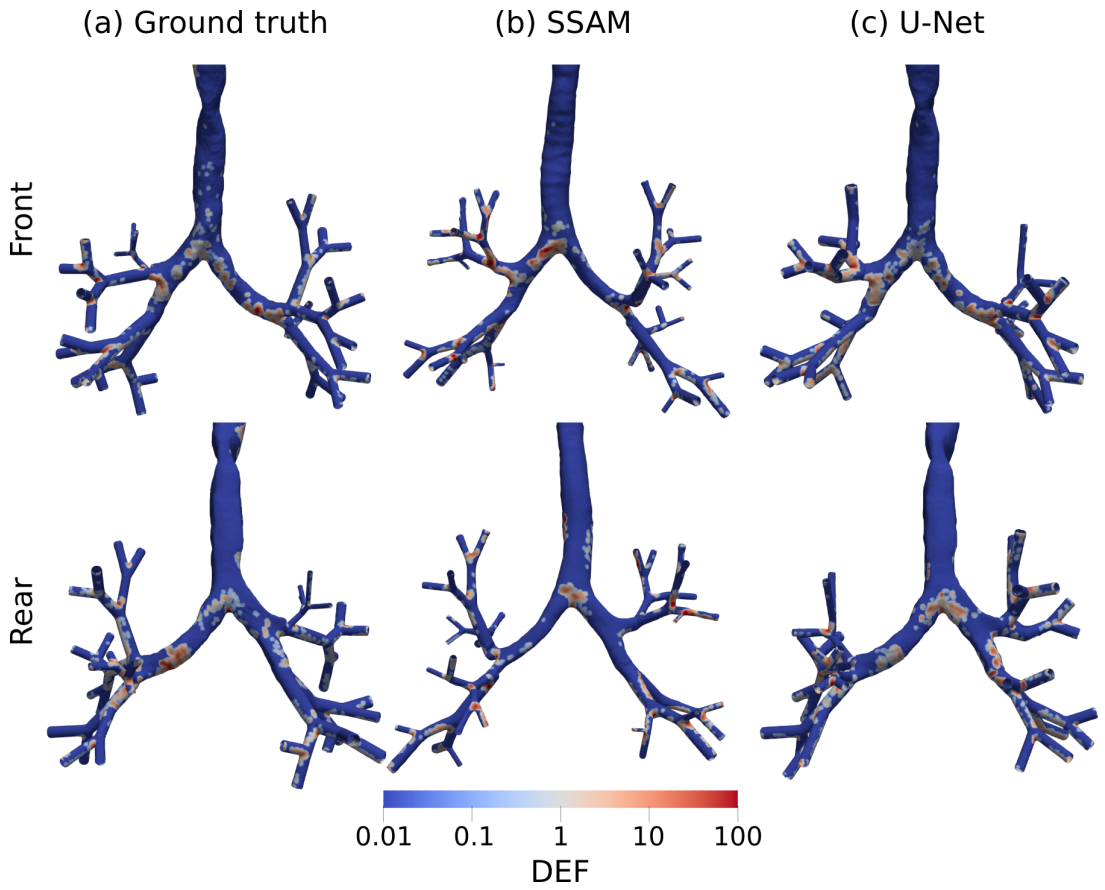

图8： 使用所开发的 SSAM 和 U-Net 构建的气道模拟中的沉积增强因子，与真实分割中的模拟进行比较。各列依次显示（左）真实值、（中）SSAM 和（右）U-Net 分割后的气道。各行依次显示气道的（上）前视图和（下）后视图。

误差分别为 4.9%、7.9% 和 13.1%。模拟与实验肺部沉积测量值之间的一致性相关系数为 0.43。口咽沉积的一致性相关系数为 0.525（图 9b）。口咽沉积的最大误差同样出现在含有小颗粒的案例 H02 中（27.2%）。线性最佳拟合线显示，口咽区域误差较大的案例会导致分布偏离 45°线（图 9a、b）。我们观察到，在声门无需手动清理的两个案例中，口咽沉积的结果最佳（图 9b 中的灰色和黄色标记）。这两个案例的误差分别为 1.3% 和 3.1%。口咽沉积误差的中位数和第75百分位数分别为 5.7% 和 11%。这些结果表明，我们的模型与体内沉积数据吻合良好，尤其是在没有成像伪影的情况下（图9）。

为了解我们的模拟在上呼吸道不存在任何成像困难的理想情况下将如何表现，我们通过以 $1 - DF_{mouth}$对模拟和实验数据的沉积率进行归一化，部分校正了这些数据，其中DF_{mouth}为口腔中的沉积率（图9c）。这使得沉积相对于进入气管的颗粒数，而非进入口腔的颗粒总数。我们仅将此方法应用于实验肺部沉积分数比模拟肺部沉积大5%的案例（仅指45°线以上的异常案例），因为这些案例中的口咽沉积被严重高估（例如图9中的绿色标记）。校正这些有问题的案例后，实验数据与模拟数据之间的相关性得到改善，一致性相关系数从0.432提高到0.810（图9a、c）。从定量上看，拟合的线性回归线几乎与45°线重合。所得r^2 值增大至原来的3.3倍，达到$r^2 = 0.699$。中位数、第75百分位数和最大误差分别均降至2.12%、4.14%和8.6%。这项理想化测试表明物理模型运行良好，但手动清理声门周围的分割结果可能会引入不确定性，从而降低与实验数据的相关性（图9a、c）。此外，这项理想化测试也指出了未来开发该区域图像处理工具的一个方向。

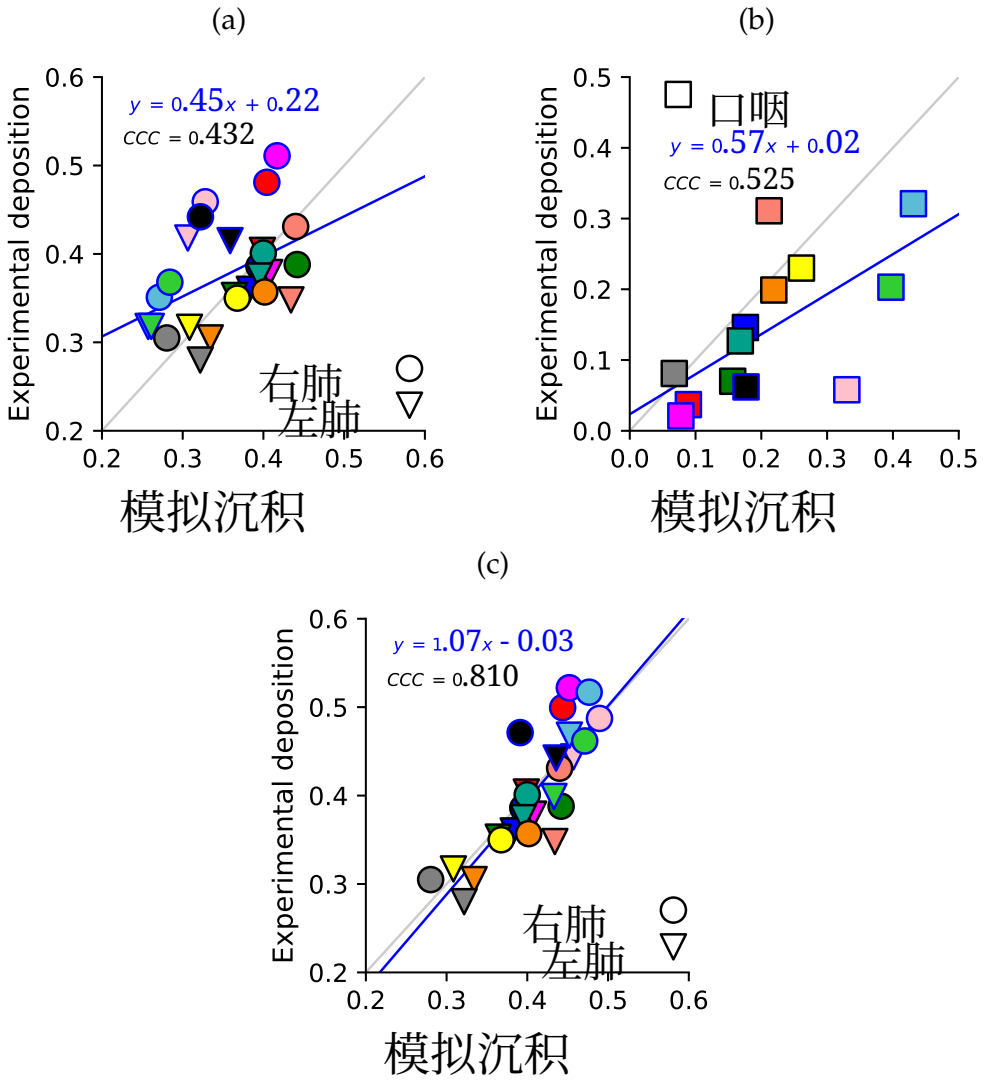

图9： 将模拟沉积与 Conway 等人（2012年）的实验测量结果进行比较。各面板分别显示：(a) 右肺和左肺沉积，(b) 口咽沉积，以及 (c) 经部分校正的右肺和左肺沉积。通过校正口咽沉积高估值进行调整的案例，其标记带有蓝色边框。*CCC* 表示一致性相关系数。所示线性回归线的 (a) $r^2 = 0.213$、(b) $r^2 = 0.36$、(c) $r^2 = 0.699$。无需手动清理声门的案例以灰色和黄色标记表示。

4 讨论

本研究旨在开发一种图像处理框架，以便根据容积CT扫描和（平面）X射线图像自动生成个性化的计算呼吸系统。为此，我们建立了统计形状与外观模型，用于表征人群中三维肺部和气道形状的差异。我们提出了一种重建三维肺部和气道几何结构的算法，该算法根据给定的X射线图像迭代调整形状参数。我们还基于 U-Net 和 ENet 架构（Ronneberger 等人，2015；Paszke 等人，2016）训练了卷积神经网络（CNN），以便自动从容积CT扫描中分割气道。我们评估了所提出框架再现真实值肺部/气道几何结构所具有的形态学特性和沉积结果的能力。基于 CNN 的气道在所有指标上均与真实值吻合良好。我们的 SSAM 与真实值吻合良好，但由于平面X射线图像所提供的信息有限，在预测形态学特性时容易受到离群值的影响。最后，我们旨在通过实验性体内 沉积测量值（Conway 等人，2012年；Fleming 等人，2015年）验证所提出的框架。对上气道分割结果进行清理，以消除声门运动伪影的影响后，我们获得了与实验数据良好的一致性。

尽管上气道几何结构的成像存在不确定性，我们的结果与实验沉积测量值仍然吻合良好（沉积误差中位数为4.9%，图9）。由于体内药物沉积实验难度大、成本高，可用的体内实验研究有限。因此，大多数经过验证的建模研究会与体外实验结果进行比较，例如气道铸型中的流量或沉积测量（Williams 等人，2022a；Koullapis 等，2018b；Holbrook 和 Longest，2013；Longest 等，2012）。另外，一些CPFD验证研究采用了不同形式的实验体内数据（Tian 等，2015；De Backer 等，2010；Oakes 等人，2013、2015）。Tian 等（2015）将其几何简化模型与不同粒径下的二维闪烁显像数据进行了比较。De Backer 等（2010）将患者特异性模型与SPECT-CT数据进行了比较，但仅涉及示踪颗粒（$d_p \approx 1\mu m$）。此外，他们的出口边界条件采用了固定流量，该流量根据吸气末

和呼气末CT图像中的区域肺腔体积变化确定。相比之下，我们的研究通过基于肺腔体积分数、阻力和顺应性的模型来近似出口压力（第2.5节）。我们的方法有一个优点：建模每个肺的区域通气所需的辐射较少（只需一张CT或X射线图像）。其他体内验证研究曾将结果与大鼠的三维沉积测量进行比较（Oakes 等人，2013、2015），但由于气道直径小于人类，这些案例中的雷诺数和斯托克斯数会发生变化。因此，通过在不同粒径下将完整的患者特异性建模和成像方法与三维体内数据进行验证，我们的研究为推动将沉积模型纳入临床护理迈出了重要一步。

开发的 SSAM 得出的形态学和沉积结果分布范围较广，因为 SSAM 对离群值较为敏感。我们观察到，当 X射线图像上的肺部轮廓存在噪声或质量较低时，便会出现离群值（图4）。然而，SSAM 的结果总体上与真实值吻合良好：肺腔体积（图3）、气道直径（图5）和肺部沉积（图7b）的绝对误差中位数均低于 10%。我们还观察到，气道直径的最大误差（32%）低于区域沉积的最大误差（24%）；这表明，尽管直径误差会通过局部速度、雷诺数和斯托克斯数对沉积产生非线性影响，SSAM 中的形态学误差并未进一步导致区域沉积结果显著变差。

在评估局部沉积热点时，我们发现，与真实值相比，SSAM中的沉积模式存在显著差异（图8a、b）。因此，若要准确预测沉积热点，SSAM并非合适的方法，应采用基于CT的卷积神经网络分割。这是因为沉积热点深受近壁流动结构的影响。这表明，气道复杂的几何特征会产生导致沉积的二次流，而有限的平面X射线图像所包含的信息不足以重建这些特征。我们的SSAM与Väänänen 等（2015年）开发的、用于根据二维射线图像重建股骨的SSAM性能相近，平均误差均低于10%，但SSAM难以预测局部形态特征。通过采用神经网络（Transformer）架构，从X射线图像中寻找最优形状参数，我们或可提高基于二维图像的重建质量（***b***）

Shen等人（2019年）表明，这种方法能够根据一系列X射线图像重建完整的体积CT。

通过分析肺空间体积误差中的离群值，我们观察到，输入的肺边缘图似乎带来了一些困难，这是因为其中引入了虚假的边缘（图4）。Li等人（2016年）提出了一种使用SSAM从胸部X射线中提取肺野轮廓的方法。与通用边缘检测算法不同，使用SSAM可通过SSAM的模式约束肺部轮廓，并确保不会突出显示可能干扰拟合的非肺部边缘。或者，可以用患者特异性数值替换全局损失函数参数（模型系数，即公式2中的C），从而改进SSAM的拟合。具体而言，可通过第2.2.2节所述的相同高斯过程回归，为训练数据库中的每位患者确定最优参数。随后，可将输入的胸部X光片传入一个具有四个输出神经元的卷积神经网络（公式2中每个C对应一个输出神经元）。这些小幅调整或许能改善对公式2所示损失函数的拟合，并使SSAM算法更加稳健。

LUNA16数据集中，CNN分割的气道中实验沉积量与模拟沉积量之间的误差，其95%置信区间为 $-3.3 \pm 12.1\%$（图7a）。这可能是由于远端气道直径存在误差（图6），进而影响远端气道中的沉积以及到达深肺的颗粒。远端气道直径也可能通过改变出口直径，并依据公式15改变计算得到的出口边界条件，从而影响CNN分割气道中的沉积。由于LUNA16数据集分辨率较低（平均层厚为1.6 mm），CNN分割远端气道的能力受到限制；这一分辨率远低于Southampton/液化空气集团数据集所用高分辨率 CT 的分辨率（平均层厚为0.5 mm）（Conway 等，2012 年；Fleming等，2015年）。此外，我们还受限于真实值的质量：该真实值由我们的半自动算法生成，并经放射科医师确认不存在泄漏，但分割出的分支数量有限。这是因为图像分辨率较低，难以在不发生泄漏的情况下获取完整的气道树（Tschirren等人，2005a；Lo等人，2012）。可通过在CNN训练时屏蔽属于气管和主支气管的体素来改进训练，从而促使模型专注于学习分割小气道（Garcia-Uceda等人，2021）。

要将该框架纳入临床决策工作流程，首先需要解决模拟时间这一主要瓶颈。本研究中的模拟耗时为1至7天，不适用于临床应用。为实现临床关注量的实时预测，可利用几何参数（如SSM权重）和流动变量，基于仿真数据拟合机器学习模型，从而在数分钟内预测沉积情况（Hoeijmakers等人，2020、2021；Su等人，2020）。Morales Ferez等人（2021）表明，利用几何深度学习，只需极少预处理，便可根据患者特异性血管网格预测壁面剪切应力。几何深度学习已发展用于分析图或网格等非欧几里得几何结构（Bronstein等人，2017）。这种方法可应用于呼吸系统，根据使用我们的分割算法获得的网格评估沉积热点等特性（图8），无需像Hoeijmakers等人（2020）研究主动脉瓣时那样，额外进行拟合统计形状模型的步骤。预测沉积情况，除了采用传统的纯数据驱动机器学习模型外，还可通过质量守恒和动量守恒等物理约束来约束神经网络拟合（Raissi等人，2018、2019；Alber等人，2019；Karniadakis等人，2021）。这种方法基于物理约束以及类似流动构型的训练数据，生成完整的速度场和压力场。然而，物理信息神经网络方法能否应用于几何结构复杂的气道树尚不明确，因为目前该方法仅用于钝体绕流、顶盖驱动方腔流或管流等简单流动构型（Raissi等人，2018；Yin等人，2021；Jagtap等人，2020）。我们开发的成像与仿真框架可用于生成机器学习方法所需的训练数据，也可受益于机器学习为计算流体力学带来的加速。结合这些建模方法，对于在临床实践中切实应用患者特异性模型至关重要。

4.1 局限性

本研究的一个局限是难以捕捉上气道解剖结构（补充材料第1节）。吸气和呼气期间，声门分别会扩张和收窄（Brancatisano等人，1983；Scheinherr等人，2015），这给捕捉声门的CT图像带来了困难（Conway 等，2012）。

此处气道形状和面积的变化可能导致声门处沉积增加（Zhao等人，2020），也可能使下游沉积增加，因为扩张处的流动分离会形成非定常尾流，其结构很可能因患者解剖结构而异（Luo和Pedley，1996；Cisonni等人，2010；Bhardwaj等人，2022）。因此，我们尝试清理声门分割结果，但无法完美呈现体内观察到的瞬时患者特异性流动模式。尽管如此，我们的结果与肺部和口咽沉积测量实验数据吻合良好（图9）。未来的工作应着力于将我们的进展与动态上气道模型相结合（Zhao等人，2020；Bhardwaj等人，2022），以实现对呼吸过程中复杂的生物力学流固耦合进行建模。然而，对这些案例进行流固耦合模拟仍需要可靠的基准气道模型，而建立该模型需要手动清理图9所示的异常案例。改进声门分割结果手动清理方法的一种途径，是像Irving等人（2011）对阻塞性支气管进行分割时那样，利用统计形状模型确定缺失的气道结构。因此，可以根据附近上游和下游气道（咽喉和气管）的形状，对模板网格进行变形，以近似声门形状。将这种改进的分割清理方法与上呼吸道动态网格模拟相结合，有望形成一种稳健的上气道动力学建模方法。

另一项局限在于，我们将一名健康患者的口咽几何结构（Banko 等人，2015年）用作 LUNA16 数据集中上呼吸道的代表性通用几何结构。由于大多数临床CT数据集中缺少气管以上部位的成像数据，因此我们无法使用卷积神经网络从CT数据中分割该部位，也无法将其纳入 SSAM，以便根据X射线图像进行重建。这当然限制了我们对成像方法能否捕捉患者特异性的上呼吸道及其流量模式的理解。此因素对卷积神经网络分割的影响可以忽略不计，因为采用区域生长方法很容易分割上呼吸道（Garcia-Uceda等人，2021年）。目前尚不清楚 SSAM 能否根据患者的X射线图像很好地重建口咽，因为目前尚无统计形状模型能够展示该呼吸道部位的主要变化模式。然而，文献普遍认为，声门横截面积是最重要的

影响沉积的上气道形态学参数（Xi 等人，2016年；Feng 等人，2018年）。此外，研究表明，当$d_p \leq 10\mu m$时，真实的口咽几何结构与具有椭圆形横截面的简化口咽几何结构所预测的区域沉积相近（Xi 等人，2016年）。这表明，SSAM 不必精确捕捉口咽的形状，但必须准确预测声门横截面积。只要能较准确地估算声门面积，SSAM 就能生成与我们所示一般健康患者口咽沉积情况相符的沉积结果（图7）。

我们的深肺模型是对深肺力学的零维近似（Oakes 等，2015年、2018年）。将这一零维模型作为三维域的出口边界条件（三维-零维模型），已被证明能够准确预测健康大鼠和肺气肿大鼠的肺叶沉积（Oakes 等人，2015年）。在这一零维模型中，到达出口的颗粒会被删除，并被归类为沉积在深肺中。Oakes 等人（2017年）开发了一种用于远端气道中流体与颗粒输运的一维模型（三维-一维模型），该模型能够追踪远端气道中的颗粒浓度。与零维表述相比，这一维表述在与实验性肺叶沉积测量结果的一致性方面略有改善（Oakes 等人，2017年）。一维表述的一个主要优点是，由于已知远端肺中仍有多少颗粒处于悬浮状态，颗粒可以在呼气过程中重新进入三维域（Oakes 等人，2017年）。无法对呼气过程中重新进入该域的颗粒进行建模，是我们模型的一项局限，因为我们无法将呼出药物的比例与实验测量结果进行比较（Conway 等，2012 年；Fleming等，2015年）。在大多数实验中，呼出比例低于10%，这意味着该因素对我们模型在吸入研究中的有效性仅有较小影响。将用于远端气道中颗粒与流量输运的一维模型纳入后，将能够进一步与SPECT-CT数据进行比较，因为我们可以评估模型是否捕捉到了颗粒深入肺部的程度，而不仅仅是此处给出的区域沉积（图9）。

我们的零维深肺模型采用了全局阻力和顺应性指标，这些指标基于实验测量得到的经验相关式（Oakes 等人，2018年；D’angelo 等人，1989年）。随后，根据出口面积和肺的体积分数（相对于合并体积）确定每个出口的阻力和顺应性。Oakes 等人（2018年）将这一程

序作为初始条件，然后通过迭代计算气管与每个出口之间的压降并不断调整阻力直至收敛，从而确定真实阻力（考虑三维域中的流动阻力）。这需要针对每位患者进行多次模拟，以确定域内输送至各个出口的流量和颗粒的确切分布。由于现阶段我们只关注区域沉积（左肺和右肺），以验证我们的成像结果和模型预测，因此没有必要这样做。因此，我们未考虑三维域中的流动阻力，因为它不会影响颗粒在左肺和右肺之间的分布；该分布主要由肺叶体积分数、$\alpha_{(L)}$和气道形态决定。在未来需要精确局部沉积的研究中，Oakes 等人（2018年）的迭代模拟方法可以通过将完整的三维-零维模拟与低保真代理模型相结合来改进，从而减少耗时模拟的次数（Perdikaris 和 Karniadakis，2016年）。

5 结论

我们开发了一套快速的图像处理与数学建模流程，即使仅凭一张胸部X射线图像这样的稀疏数据，也能实现患者特异性的药物沉积预测。该方法利用卷积神经网络（Ronneberger 等人，2015；Paszke 等，2016；Hofmanninger 等人，2020），从容积CT数据中高精度分割肺部和气道。我们还开发了一种方法，利用统计形状与外观模型从胸部X射线图像中提取肺部和气道几何结构；该模型根据未见过的X射线图像的轮廓和灰度值分布，迭代调整形状参数。研究表明，该方法重建的患者呼吸系统形态与真实数据高度一致，少数离群值除外。两种自动化方法得到的气道沉积情况，均与通过半自动分割获得的真实气道中的沉积情况吻合良好。SSAM重建未能再现真实值中存在的局部沉积分布模式，我们认为这是由于形态差异以及主成分数量减少导致气道形状更加平滑。最后，我们将成像与建模框架与体内 实验测量结果进行了比较（Conway 等，2012 年；Fleming等，2015年）。上气道（口咽）图像质量参差不齐，需要进行清理（Conway 等，

2012年），这带来了不确定性。尽管口咽几何结构存在这种不确定性，我们得到的区域沉积结果仍与实验结果吻合良好。要推动未来将物理模型整合到医疗环境和电子健康框架中，关键在于能够根据稀疏数据自动生成患者特异性呼吸系统并预测沉积情况。预测的沉积信息可用于新型吸入治疗药物的临床开发，并减少对昂贵且具有辐射风险的体内 沉积成像的需求。我们开发并通过实验验证的框架，是迈向患者特异性建模临床应用的重要一步，将有助于自动、可靠地预测患者对气溶胶药物的治疗反应。

致谢

本研究报告的模拟是在 Oracle 云计算平台上完成的，资金由开放云研究环境（OCRE）的“研究云资助”项目提供。JW 获得了苏格兰大学卡内基信托基金会提供的 2019年 博士奖学金。本研究使用的体内 沉积数据来自液化空气集团赞助的一个项目。作者感谢 Daniel Bustamante 完成 LUNA16 气道分割工作。

参考文献

M. Alber、A. Buganza Tepole、W. R. Cannon、S. De、S. Dura-Bernal、K. Garikipati、G. Karniadakis、W. W. Lytton、P. Perdikaris、L. Petzold 等。整合机器学习与多尺度建模——生物学、生物医学和行为科学中的观点、挑战与机遇。*NPJ*数字医学，2(1)：1–11，2019年。

T. Albrecht、M. Lüthi、T. Gerig 和 T. Vetter。后验形状模型。《医学图像分析》，17(8)：959–973，2013年。

P. Angelikopoulos、C. Papadimitriou 和 P. Koumoutsakos。贝叶斯不确定性量化——

及其在分子动力学模拟中的传播：一个高性能计算框架。《化学物理学杂志》，137(14):144103，2012年。

N. Baka、B. L. Kaptein、M. de Bruijne、T. van Walsum、J. Giphart、W. J. Niessen 和 B. P. Lelieveldt。利用统计形状模型，通过双目 X 射线成像对股骨远端进行二维 — 三维形状重建。医学图像分析，15(6):840–850，2011年。

I. Balashazy、W. Hofmann 和 T.Heistracher。计算局部增强因子，以量化气道分叉中的颗粒沉积模式。《气溶胶科学杂志》，30(2):185–203，1999年。

A. Banko、F. Coletti、D. Schiavazzi、C. Elkins 和 J. Eaton。人体上部和中央气道中的三维吸气流。《流体实验》，56(6):117，2015年。

S. Bhardwaj、P. Koullapis、S. C. Kassinos 和 J. Sznitman。真实计算机模拟人体气管支气管树模型中声门运动影响下吸入气溶胶的归宿。《欧洲药物科学杂志》，173:106172，2022年。

R. Bordas、C. Lefevre、B. Veeckmans、J. Pitt-Francis、C. Fetita、C. E. Brightling、D. Kay、S. Sid- diqui 和 K. S. Burrowes。基于患者的完整传导气道模型的开发与分析。*PLOS ONE*，10(12):e0144105，2015年。

T. Brancatisano、P. Collett 和 L. Engel。声带的呼吸运动。《应用生理学杂志》，54(5):1269–1276，1983年。

M. M. Bronstein、J. Bruna、Y. LeCun、A. Szlam 和 P. Vandergheynst。几何深度学习：超越欧几里得数据。*IEEE*信号处理杂志，34(4):18–42，2017年。

J. Canny。边缘检测的计算方法。《*IEEE*模式分析与机器智能汇刊》，(6):679–698，1986。

J. C. Carr、W. R. Fright 和 R. K. Beatson。用于医学成像的径向基函数曲面插值。*IEEE*医学影像学汇刊，16(1):96–107，1997年。

I. Castro-Mateos、J. M. Pozo、T. F. Cootes、J. M. Wilkinson、R. Eastell 和 A. F. Frangi。《骨质疏松症中的统计形状和外观模型》。《骨质疏松症研究进展》，12(2)：163–173，2014年。

J. J. Cerrolaza、M. L. Picazo、L. Humbert、Y. Sato、D. Rueckert、M. Á. G. Ballester 和 M. G. Linguraru。《医学成像中用于多器官分析的计算解剖学：综述》。《医学图像分析》，56：44–67，2019年。

Ö. Çiçek、A. Abdulkadir、S. S. Lienkamp、T. Brox 和 O. Ronneberger。3D U-Net：从稀疏标注中学习密集体积分割。载于医学图像计算与计算机辅助干预国际会议，第 424–432 页。施普林格，2016年。

J. Cisonni、A. Van Hirtum、X. Y. Luo 和 X. Pelorson。准一维和二维稳态声门流模型的实验验证。医学与生物工程与计算，48(9):903–910，2010年。

K. Clark、B. Vendt、K. Smith、J. Freymann、J. Kirby、P. Koppel、S. Moore、S. Phillips、D. Maffitt、M. Pringle 等。癌症影像档案库（TCIA）：维护和运营一个公共信息存储库。数字成像杂志，26(6):1045–1057，2013年。

A. Comelli、N. Dahiya、A. Stefano、V. Benfante、G. Gentile、V. Agnese、G. M. Raffa、M. Pilato、A. Yezzi、G. Petrucci 等。用于动脉瘤性升主动脉分割的深度学习方法。生物医学工程快报，11(1)：15–24，2021年。

A. Comerford、C. Förster 和 W. A.Wall。用于三维肺部模拟的结构化树阻抗流出边界条件。生物力学工程杂志，132(8)：081002，2010年。

J. Conway、J. Fleming、C. Majoral、I. Katz、D. Perchet、C. Peebles、L. Tossici-Bolt、L. Collier、G. Caillibotte、M. Pichelin 等。用于模型验证的健康人类受试者呼吸道中气溶胶沉积的受控、参数化、个体化二维和三维成像测量。气溶胶科学杂志，52：1–17，2012年。

T. F. Cootes、C. J. Taylor、D. H. Cooper 和 J. Graham。主动形状模型——其训练与应用。计算机视觉与图像理解，61(1):38–59，1995年。

T. F. Cootes、G. J. Edwards 和 C. J. Taylor。主动外观模型。《*IEEE*模式分析与机器智能汇刊》，23(6):681–685，2001。

E. D’angelo、E. Calderini、G. Torri、F. Robatto、D. Bono 和 J. Milic-Emili。麻醉后肌肉麻痹的人类呼吸力学：

流量、容积和时间的影响。《应用生理学杂志》，67(6):2556–2564，1989年。

J. W. De Backer、W. G. Vos、S. C. Vinchurkar、R. Claes、A. Drollmann、D. Wulfrank、P. M. Parizel、P. Germonpré 和 W. De Backer。基于CT的气道模型中计算流体力学的验证：SPECT/CT。放射学，257(3):854–862，2010年。

J. Dong、Y. Shang、L. Tian、K. Inthavong、D. Qiu 和 J. Tu。多种吸入情景下真实人类气道中的超细颗粒沉积。《国际生物医学工程数值方法杂志》，第 e3215 页，2019a。

J. Dong、L. Tian 和 G. Ahmadi。柴油尾气颗粒对呼吸道暴露风险的数值评估。实验与计算多相流，1(1):51–59，2019b。

J. Dong、Y. Yang 和 Y. Zhu。肺泡流动理解的最新进展。*Biomi- crofluidics*，16(2)：021502，2022年。

J. Dworzak、H. Lamecker、J. von Berg、T. Klinder、C. Lorenz、D. Kainmüller、H. Seim、H.- C. Hege 和 S. Zachow。使用统计形状模型从二维投影图像重建人体胸廓。*International journalof computer assisted radiologyandsurgery*，5(2)：111–124，2010年。

M. Esmaily Moghadam、Y. Bazilevs、T.-Y. Hsia、I. E. Vignon-Clementel 和 A. L. Marsden。出口边界处理方法的比较：防止回流发散及其对血流模拟的意义。*ComputationalMechanics*，48(3)：277–291，2011年。

M. Esmaily Moghadam, I. E. Vignon-Clementel, R. Figliola, A. L. Marsden, 先天性心脏联盟（MOCHA）研究人员等。一种用于心血管有限元模拟中隐式 0d/3d 耦合的模块化数值方法。计算物理学杂志，244:63–79，2013年。

A. Farghadan, K. Poorbahrami, S. Jalal, J. M. Oakes, F. Coletti 和 A. Arzani。在肺气道吸气流量下，颗粒输运与沉积和近壁流动特性的相关性。《生物学与医学中的计算机》，120:103703，2020年。

Y. Feng, J. Zhao, C. Kleinstreuer, Q. Wang, J. Wang, D. H. Wu 和 J. Lin。胸外形态对吸入颗粒输运与沉积影响的计算机模拟个体间差异研究。《气溶胶科学杂志》，123:185–207，2018年。

Y. Feng、J. Zhao、H. Hayati、T. Sperry 和 H. Yi。教程：利用计算流体-颗粒动力学和基于生理学的毒代动力学模型，了解颗粒在人体呼吸系统中的输运、沉积和转运。《气溶胶科学杂志》，151:105672，2021年。

L. Ferrarini、H. Olofsen、W. M. Palm、M. A. Van Buchem、J. H. Reiber 和 F. Admiraal-Behloul。GAMES：用于全自动形状建模与分析的生长型自适应网格。《医学图像分析》，11(3):302–314，2007年。

J. Fleming、J. Conway、C. Majoral、L. Tossici-Bolt、I. Katz、G. Caillibotte、D. Perchet、M. Pichelin、B. Muellinger、T. Martonen 等。结合单光子发射计算机断层成像和X射线计算机断层成像评估吸入气溶胶的去向。《气溶胶医学与肺部药物递送杂志》，24(1):49–60，2011年。

J. Fleming, J. Conway, C. Majoral, I. Katz, G. Caillibotte, M. Pichelin, S. Montesantos 和 M. Bennett。用于模型验证的哮喘人类受试者呼吸道气溶胶沉积的受控、参数化、个体化二维和三维成像测量。《气溶胶医学与肺部药物递送杂志》，28(6):432–451，2015年。

A. Garcia-Uceda、R. Selvan、Z. Saghir、H. Tiddens 和 M. de Bruijne。使用稳健且高效的三维卷积神经网络，通过计算机断层成像进行自动气道分割。*ScientificReports*，2021年。

O. Gozes 和 H. Greenspan。通过基于CT的FCNN训练增强胸部X线片中的肺部结构。载于《运动器官、乳房和胸部图像的图像分析》，第147–158页。施普林格，2018年。

L. Grassi、N. Hraiech、E. Schileo、M. Ansaloni、M. Rochette 和 M. Viceconti。评估一种用于人类股骨的新型网格变形流程的普适性和准确性。医学工程与物理，33(1):112–120，2011年。

B. Haefeli-Bleuer 和 E. R. Weibel。《人类肺腺泡形态测量》。《解剖学记录》，220(4):401–414，1988年。

A. A. Hagberg、D. A. Schult 和 P. J. Swart。使用 Networkx 探索网络结构、动力学和功能。载于 G. Varoquaux、T. Vaught 和 J. Millman（编），第七届科学领域 *Python* 会议论文集，第 11–15 页，美国加利福尼亚州帕萨迪纳，2008年。

T. Heimann 和 H.-P. Meinzer。用于 3D 医学图像分割的统计形状模型：综述。《医学图像分析》，13(4):543–563，2009年。

M. Hoeijmakers、I. Waechter-Stehle、J. Weese 和 F. Van de Vosse。结合统计形状建模、计算流体力学和元建模，实时近似患者特异性的主动脉瓣压降。《国际生物医学工程数值方法杂志》，36(10):e3387，2020年。

M. Hoeijmakers、W. Huberts、M. Rutten 和 F. Van de Vosse。形状不确定性对主动脉瓣压降计算的影响。《生物医学工程数值方法国际期刊》，37(10):e3518，2021年。

P. Hofemeier 和 J. Sznitman。各向异性扩张在肺腺泡气溶胶沉积中的作用。《生物力学杂志》，49(14):3543–3548，2016年。

J. Hofmanninger、F. Prayer、J. Pan、S. Röhrich、H. Prosch 和 G. Langs。常规成像中的自动肺分割主要是数据多样性问题，而非方法学问题。《欧洲实验放射学》，4(1):1–13，2020年。

L. T. Holbrook 和 P. W. Longest。验证气道模型中高度局部化气溶胶沉积的计算流体动力学预测：体外数据及表面特性的影响。《气溶胶科学杂志》，59:6–21，2013年。

P. Honkoop、O. Usmani 和 M. Bonini。《技术在呼吸护理中的当前与未来作用》。《肺部治疗》，第 1–13 页，2022年。

J. Ibanez 和 J. Raurich。坐位和仰卧位的功能残气量正常值。重症医学，8(4):173–177，1982年。

B. Irving、P. Goussard、R. Gie、A. Todd-Pokropek 和 P. Taylor。利用气道拓扑结构和统计形状分析对 CT 中的阻塞性气道分支进行分割。载于*2011*年 *IEEE*生物医学成像国际研讨会：从纳米到宏观，第 447–451 页。IEEE，2011年。

B. Irving、T. Douglas 和 P. Taylor。基于三维可变形模型投影与配准的二维X射线气道树分割。载于第五届肺部图像分析国际研讨会论文集，第43–52页，2013年。

M. Ismail、V. Gravemeier、A. Comerford 和 W. Wall。基于新型压力-流量或仅压力诺伊曼边界条件公式的多维心血管与肺部网络耦合稳定方法。《国际生物医学工程数值方法杂志》，30(4)：447–469，2014年。

A. D. Jagtap、E. Kharazmi 和 G. E. Karniadakis。离散域上的守恒型物理信息神经网络及其在守恒律中的应用：正问题和反问题。《计算机在应用力学与工程中的方法》，365：113028，2020年。

A. G.-U. Juarez、R. Selvan、Z. Saghir 和 M. de Bruijne。基于三维UNet-图神经网络的胸部CT气道分割联合方法。载于医学成像中的机器学习国际研讨会，第583–591页。施普林格，2019年。

G. E. Karniadakis、I. G. Kevrekidis、L. Lu、P. Perdikaris、S. Wang 和 L. Yang。物理信息机器学习。《自然综述：物理学》，3(6)：422–440，2021年。

N. Khajeh-Hosseini-Dalasm 和 P. W. Longest。肺泡气道中的颗粒沉积：药物气溶胶的吸气与屏气。《气溶胶科学杂志》，79：15–30，2015年。

C. Kleinstreuer 和 Z. Zhang。人类呼吸系统中的气流与颗粒输运。《流体力学年度评论》，42：301–334，2010年。

T. Kohonen。《自组织映射》。*IEEE*会议录，78(9):1464–1480，1990年。T. Kohonen。《自组织映射要点》。神经网络，37:52–65，2013年。

P. Koullapis、S. C. Kassinos、M. P. Bivolarova和A. K. Melikov。真实人体传导气道几何形状中的颗粒沉积：入口速度分布、吸入流量和静电荷的影响。《生物力学杂志》，49(11):2201–2212，2016年。P. Koullapis、P. Hofemeier、J. Sznitman和S. C. Kassinos。用于预测简化深肺近似模型中沉积情况的高效计算流体-颗粒动力学方法。《欧洲药学科学杂志》，113:132–144，2018年。

P. Koullapis、S. C. Kassinos、J. Muela、C. Perez-Segarra、J. Rigola、O. Lehmkuhl、Y. Cui、M. Sommerfeld、J. Elcner、M. Jicha 等。人类气道中的区域性气溶胶沉积：siminhale基准案例及对计算机模拟方法的批判性评估。《欧洲药物科学杂志》，113:77–94，2018b。

P. Koullapis、B. Ollson、S. C. Kassinos 和 J. Sznitman。用于气溶胶吸入疗法和药物递送的多尺度计算机模拟肺建模策略。《生物医学工程前沿》，2019年。

P. Koullapis、F. Stylianou、J. Sznitman、B. Olsson 和 S. Kassinos。迈向气溶胶沉积的全肺模拟：深肺模型。《气溶胶科学杂志》，144:105541，2020年。

D. G. Krige. 关于威特沃特斯兰德一些基本矿山估值问题的统计方法。南非采矿与冶金学会期刊，52(6):119–139，1951年。

A. Kuprat、M. Jalali、T. Jan、R. Corley、B. Asgharian、O. Price、R. Singh、S. Colby 和 C. Darquenne。高效双向耦合三维计算流体-颗粒动力学与一维多路径颗粒剂量学肺模型，用于气溶胶剂量学的多尺度建模。气溶胶科学杂志，第105647页，2020年。

Y. LeCun、Y. Bengio 等。用于图像、语音和时间序列的卷积网络。《脑理论与神经网络手册》，3361(10):1995，1995年。

T.-C. Lee、R. L. Kashyap 和 C.-N. Chu。通过三维中轴线细化算法构建骨架模型。*CVGIP*：图形模型与图像处理，56(6):462–478，1994年。

X. Li、S. Luo、Q. Hu、J. Li、D. Wang 和 F. Chiong。使用统计形状与外观模型自动分割X线照片中的肺野。医学影像与健康信息学杂志，6(2):338–348，2016年。

J. Liang、Y.-X. Tang、Y.-B. Tang、J. Xiao 和 R. M. Summers。利用对抗学习抑制胸部X线片中的骨影。载于医学影像*2020*：计算机辅助诊断，第 11314 卷，第 45–50 页。SPIE，2020年。

J. Lieman-Sifry、M. Le、F. Lau、S. Sall 和 D. Golden。Fastventricle：使用 ENet 进行心脏分割。载于心脏功能成像与建模国际会议，第 127–138 页。施普林格，2017年。

K. Lim、D. Harris、P. Sail 和 M. Parry。利用深度学习，根据旋流式干粉吸入器的声学特征稳健地预测吸气流速。载于《气溶胶医学与肺部药物递送杂志》，第 32 卷，A27–A27 页。Mary Ann Liebert, Inc.，美国纽约州新罗谢尔 Huguenot 街 140 号 3 楼，邮编 10801，2019年。

T.-Y. Lin、P. Goyal、R. Girshick、K. He 和 P. Dollár。用于密集目标检测的焦点损失。载于*IEEE*国际计算机视觉大会论文集，第2980–2988页，2017年。

X. Liu、W. H. Doub 和 C. Guo。使用相位多普勒测速法（PDA）评估定量吸入器的喷雾速度。《style id='1'>国际药剂学杂志，423(2)：235–239，2012年。

P. Lo、B. Van Ginneken、J. M. Reinhardt、T. Yavarna、P. A. De Jong、B. Irving、C. Fetita、M. Ort- ner、R. Pinho、J.Sijbers 等。从 CT（EXACT'09）中提取气道。*IEEE*医学影像学汇刊，31(11)：2093–2107，2012年。

P. W. Longest、S. Vinchurkar 和 T. Martonen。《儿童哮喘模型中的呼吸道气溶胶输运与沉积》。气溶胶科学杂志，37(10):1234–1257，2006年。

P. W. Longest、G. Tian、R. L. Walenga 和 M. Hindle。利用体外实验和一种新的传导气道随机个体路径（SIP）模型比较定量吸入器和干粉吸入器的气溶胶沉积。药物研究，29(6):1670–1688，2012年。

X. Luo 和 T. Pedley。二维可塌陷通道中非定常流的数值模拟。流体力学杂志，314:191–225，1996年。

C. MacDonald, R. Hellmuth, L. Priba, E. Murphy, S. Gandy, S. Matthew, R. Ross 和 J. Hous- ton。用于计算流体力学的两种非增强MRI序列的实验评估：研究不同技术之间的一致性。心血管工程与技术，11(4):416–430，2020年。

S. Marsland、J. Shapiro 和 U. Nehmzow。一种按需生长的自组织网络。神经网络，15(8-9):1041–1058，2002年。

L. Meunier、H. Rakotoarison、P. K. Wong、B. Roziere、J. Rapin、O. Teytaud、A. Moreau 和 C. Doerr。重新审视黑箱优化：通过大规模基准测试改进算法选择向导。*IEEE* 进化计算汇刊，2021年。

S. Montesantos、I. Katz、J. Fleming、C.Majoral、M. Pichelin、C. Dubau、B. Piednoir、J. Conway、J. Texereau 和 G. Caillibotte。基于高分辨率计算机断层扫描的健康受试者和中度持续性哮喘患者气道形态分析。《解剖学记录》，296(6):852–866，2013年。

S. Montesantos、I. Katz、M. Pichelin 和 G. Caillibotte。基于高分辨率CT图像构建人类支气管树确定性模型并进行统计评估。*PLOS ONE*，11(12):e0168026，2016年。

X. Morales Ferez、J. Mill、K. A. Juhl、C. Acebes、X. Iriart、B. Legghe、H. Cochet、O. De Backer、R. R. Paulsen 和 O. Camara。用于实时估计左心耳计算机模拟血栓风险指数的深度学习框架。《生理学前沿》，12:694945，2021年。

S. Munro、W.Vos、R. Surujbally 和 B.Mignot。结合计算机模拟肺部沉积建模与取自重度哮喘患者 III 期临床试验的次要终点数据，提供证据表明，与传统雾化器相比，使用智能雾化器可能会增强肺部沉积。载于《气溶胶医学与肺部药物递送杂志》，第 33 卷，A22–A22 页。Mary Ann Liebert，2020年。

P. Nardelli、K. A. Khan、A. Corvò、N. Moore、M. J. Murphy、M.Twomey、O. J. O’ Connor、M. P. Kennedy、R. S. J. Estépar、M. M. Maher 等。使用不同的 CT图像 优化开源气道分割算法的参数。《生物医学工程在线》，14(1):62，2015年。

S. Nousias、E. I. Zacharaki 和 K. Moustakas。Avatree：一个用于模拟符合解剖学的气道树构型的开源计算建模框架。*PLOS ONE*，15(4):e0230259，2020年。

N. Nowak、P. P. Kakade 和 A. V. Annapragada。人类肺部气流与气溶胶沉积的计算流体力学模拟。*Annals of biomedicalengineering*，31(4): 374–390，2003年。

J. M. Oakes、M. Scadeng、E. C. Breen、G. K. Prisk 和 C. Darquenne。利用磁共振成像研究大鼠肺部气溶胶沉积的区域分布。*Annals ofbiomedicalengineering*，41(5):967–978，2013年。

J. M. Oakes、A. L. Marsden、C. Grandmont、C. Darquenne 和 I. E. Vignon-Clementel。健康大鼠肺部和肺气肿大鼠肺部中气溶胶颗粒的分布：实验研究与数值研究的比较。《生物力学杂志》，48(6):1147–1157，2015年。

J. M. Oakes、S. C. Shadden、C. Grandmont 和 I. E. Vignon-Clementel。肺气道中吸气和呼气全过程的气溶胶输运。《国际生物医学工程数值方法杂志》，33(9):e2847，2017年。

J. M. Oakes、S. C. Roth 和 S. C. Shadden。婴儿、儿童和成人肺传导气道中的气流模拟。*Annalsofbiomedicalengineering*，46(3):498–512，2018年。

M. Osanlouy、A. R. Clark、H. Kumar、C. King、M. L. Wilsher、D. G. Milne、K. Whyte、E. A. Hoffman 和 M. H. Tawhai。健康非吸烟成年人（20–90岁）的肺和肺裂形状与年龄相关。*ScientificReports*，10(1):1–13，2020年。

J. M. Palmer、J. W. Bok、S. Lee、T. R. Dagenais、D. R. Andes、D. P. Kontoyiannis 和 N. P. Keller。缺失参与组蛋白3赖氨酸4甲基化所必需的 ccla 会降低烟曲霉的生长，但会增加其次级代谢产物的产生。*PeerJ*,1:e4，2013年。

A. Paszke、A. Chaurasia、S. Kim 和 E. Culurciello。ENet：一种用于实时语义分割的深度神经网络架构。*arXiv* 预印本 *arXiv:1606.02147*，2016年。

A. Paszke、S. Gross、F. Massa、A. Lerer、J. Bradbury、G. Chanan、T. Killeen、Z. Lin、N. Gimelshein、L. Antiga、A. Desmaison、A. Kopf、E. Yang、Z. DeVito、M. Raison、A. Tejani、S. Chilamkurthy、B. Steiner、L. Fang、J. Bai 和 S. Chintala。PyTorch：一种采用命令式风格的高性能深度学习库。载于 H. Wallach、H. Larochelle、A. Beygelzimer、F. d'Alché-Buc、E. Fox 和 R. Garnett 编，《神经信息处理系统进展第*32*卷》，第8024–8035页。Curran Associates, Inc.，2019年。

P. Perdikaris 和 G. E. Karniadakis。通过多保真贝叶斯优化进行模型反演：一种用于血流动力学及其他领域参数估计的新范式。《*Journalof The Royal SocietyInterface*》，13(118):20151107，2016年。

K. Poorbahrami 和 J. M. Oakes。成年女性肺中的区域流动与沉积差异性：一项数值模拟试点研究。*Clinical Biomechanics*，66:40–49，2019年。

N. Pozin、S. Montesantos、I. Katz、M. Pichelin、I. Vignon-Clementel 和 C. Grandmont。用于肺通气模拟的气道树-肺实质耦合模型。《国际生物医学工程数值方法杂志》，33(11):e2873，2017年。

M. Raissi、A. Yazdani 和 G. E. Karniadakis。隐式流体力学：一种由纳维-斯托克斯方程引导的深度学习框架，用于同化流动可视化数据。*arXiv* 预印本 *arXiv:1808.04327*，2018年。

M. Raissi、P. Perdikaris 和 G. E. Karniadakis。物理信息神经网络：一种用于求解涉及非线性偏微分方程的正问题和反问题的深度学习框架。*Journal of ComputationalPhysics*，378:686–707，2019年。

J. Rapin 和 O. Teytaud。《Nevergrad——一个无梯度优化平台》。https://GitHub.com/FacebookResearch/Nevergrad，2018年。

S. M. Rausch、D. Haberthür、M. Stampanoni、J. Schittny 和 W. Wall。真实三维肺泡几何结构中的局部应变分布。*Annals of biomedicalengineering*，39(11)：2835–2843，2011年。

O. Ronneberger、P. Fischer 和 T. Brox。U-Net：用于生物医学图像分割的卷积网络。载于*International Conference on Medical image computing and computer-assistedintervention*，第234–241页。施普林格，2015年。

C. J. Roth、L. Yoshihara、M. Ismail 和 W. A. Wall。呼吸系统的计算建模：耦合建模方法及两项近期扩展的讨论。《应用力学与工程中的计算方法》，314:473–493，2017年。

J. Russo、R. Robinson 和 M. J. Oldham。软骨环对气管和主支气管内气流与颗粒沉积的影响。《医学工程与物理》，30(5):581–589，2008年。

N. Sarkalkan、H. Weinans 和 A. A. Zadpoor。骨骼的统计形状与外观模型。《骨》，60:129–140，2014年。

A.Scheinherr、L.Bailly、O.Boiron、A. Lagier、T.Legou、M.Pichelin、G. Caillibotte 和 A. Gio-vanni。人体呼吸过程中的真实声门运动与气流速率。《医学工程与物理》，37(9):829–839，2015年。

A. A. A. Setio、A. Traverso、T. De Bel、M. S. Berens、C. Van Den Bogaard、P. Cerello、H. Chen、Q. Dou、M. E. Fantacci、B. Geurts 等。计算机断层扫描图像中肺结节自动检测算法的验证、比较与组合：LUNA16 挑战赛。《医学图像分析》，42：1–13，2017年。

L. Shen、W. Zhao 和 L. Xing。通过深度学习从单投影视图重建患者特异性体积计算机断层扫描图像。《自然生物医学工程》，3(11)：880–888，2019年。

M. Sonka、W. Park 和 E. A. Hoffman。胸腔内气道树的基于规则的检测。*IEEE*医学影像学汇刊，15(3)：314–326，1996年。

B. Su、J.-M. Zhang、H. Zou、D. Ghista、T. T. Le 和 C. Chin。利用神经网络实时生成冠状动脉壁面剪切应力：基于理想化模型的可行性研究与初步结果。《生物学与医学中的计算机》，126:104038，2020年。

J. Sznitman。肺腺泡中的呼吸微流。《生物力学杂志》，46(2): 284–298，2013年。

H. Tang、C. Zhang 和 X. Xie。使用深度学习自动进行肺叶分割。*arXiv*预印本 *arXiv:1903.09879*，2019年。

M. H. Tawhai、P. Hunter、J. Tschirren、J. Reinhardt、G. McLennan 和 E. A. Hoffman。基于CT的几何分析以及人类和绵羊支气管树的有限元模型。《应用生理学杂志》，97(6):2310–2321，2004年。

全球哮喘网络。《全球哮喘报告》，2018年。

G. Tian、M. Hindle、S. Lee 和 P. W. Longest。使用体内数据验证药物气溶胶沉积的计算流体动力学预测。药物研究，32(10):3170–3187，2015年。

J. Tschirren、E. A. Hoffman、G. McLennan 和 M. Sonka。胸腔内气道树：低剂量CT扫描的分割与气道形态分析。*IEEE*医学影像学汇刊，24(12):1529–1539，2005a。

J. Tschirren、G. McLennan、K. Palágyi、E. A. Hoffman 和 M. Sonka。人类气道树的匹配与解剖标注。*IEEE*医学影像学汇刊，24(12):1540–1547，2005b。

J. Tschirren、T. Yavarna 和 J. Reinhardt。面向临床环境的气道分割框架。载于第二届肺部图像分析国际研讨会论文集，第 227–38 页，2009。

S. P. Väänänen、L. Grassi、G. Flivik、J. S. Jurvelin 和 H. Isaksson。根据 DXA图像生成股骨近端的三维形状、密度、皮质厚度和有限元网格。《医学图像分析》，24(1):125–134，2015年。

J. F. vanBoven、B. Cushen、I. Sulaiman、G. Greene、E. MacHale、M. C. Mokoka、F. Doyle、R. B. Reilly、K. Bennett 和 R. W. Costello。利用智能吸入器为慢性阻塞性肺疾病患者量身定制提高治疗依从性的干预措施：一项探索性成本效益分析。《*NPJ*初级保健呼吸医学》，28(1):1–3，2018年。

H. G. Weller、G. Tabor、H. Jasak 和 C. Fureby。采用面向对象技术的计算连续介质力学张量方法。《物理学中的计算机》，12(6):620– 631，1998年。

J. Williams、J. Kolehmainen、S. Cunningham、A. Ozel 和 U. Wolfram。患者吸气特征和气道结构对具有粒子间相互作用的基于图像模型中药物沉积的影响。国际药剂学杂志，612:121321，2022a。

J. Williams、A. Ozel 和 U. Wolfram。jvwilliams23/deepLungFoam：v0.1.0，2022b。网址https://doi.org/10.5281/zenodo.7448214。

J. Williams、U. Wolfram 和 A. Ozel。用于均匀各向同性湍流大涡模拟中粒子弥散的神经随机微分方程。流体物理学，34(11):113315，2022c。

J. Williams、A. Ozel 和 U. Wolfram。pyssam——用于生物医学形状与外观统计建模的 Python 库。*arXiv* 预印本 *arXiv:2301.04416*，2023。

J. Xi、J. E. Yuan、M. Yang、X. Si、Y. Zhou 和 Y.-S. Cheng。口腔—咽喉几何因素对口腔吸入气溶胶沉积的参数研究。《气溶胶科学杂志》，99：94–106，2016年。

W. Yang、Y. Chen、Y. Liu、L. Zhong、G. Qin、Z. Lu、Q. Feng 和 W. Chen。用于梯度域胸部X线片骨抑制的多尺度卷积神经网络级联。《医学图像分析》，35：421–433，2017年。

M. Yin、X. Zheng、J. D. Humphrey 和 G. E. Karniadakis。利用物理信息神经网络无创推断血栓材料特性。《应用力学与工程中的计算方法》，375：113603，2021年。

K. Youn、M. S. Park 和 J. Lee。利用未校准的二维X线图像迭代重建股骨三维结构。《医学工程与物理》，50：89–95，2017年。

J. Yun、J. Park、D. Yu、J. Yi、M. Lee、H. J. Park、J.-G. Lee、J. B. Seo 和 N. Kim。使用2.5维卷积神经网络改进容积计算机断层扫描图像的全自动气道分割。《医学图像分析》，51:13–20，2019年。

Y. Zhang 和 W. H. Finlay。测量软骨环对近端肺部分叉模型中颗粒沉积的影响。《气溶胶科学与技术》，39(5): 394–399，2005年。

J. Zhao、Y. Feng 和 C. A. Fromen。声门运动对个体特异性口腔至气管模型中颗粒输运与沉积的影响：一项计算流体力学研究。《生物学与医学中的计算机》，116：103532，2020年。

G. Zheng、L.-P. Nolte 和 S. J. Ferguson。基于二维侧位透视的缩放型患者特异性三维椎骨模型重建。*International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*，6(3)：351–366，2011年。

arXiv:2303.01036v1 [physics.med-ph] 2 Mar 2023

补充材料

Josh Williams[1], Haavard Ahlqvist[1], Alexander Cunningham[1], Andrew Kirby[2], Ira Katz[3], John Fleming[4,5], Joy Conway[4,6], Steve Cunningham[7], Ali Ozel[1*]和 Uwe Wolfram[1*1]工程与物理科学学院，赫瑞-瓦特大学，爱丁堡，英国[2]皇家儿童医院，NHS洛锡安，爱丁堡，英国[3]顾问，默东，法国[4]国家健康与护理研究院呼吸系统疾病生物医学研究中心，南安普敦，英国[5]医学物理与生物工程系，南安普敦大学医院国民保健服务基金会信托，南安普敦，英国[6]呼吸科学，健康与生命科学中心，布鲁内尔大学，伦敦，英国[7]炎症研究中心，爱丁堡大学，爱丁堡，英国

2023年3月3日

* UW 和 AO 共同担任末位作者。通信请联系 u.wolfram@hw.ac.uk 或 a.ozel@hw.ac.uk

1 上呼吸道的手动清理

为缓解 Conway 等人（2012）讨论的图像采集问题，我们必须手动清理咽喉，以便空气和颗粒能够通过，使其接近吸气期间预期的 体内 条件。我们使用以 Python 实现的半自动区域生长方法，提取了上气道基线分割结果。随后将基线分割结果导入 3D Slicer，并使用画笔工具手动填充声门横截面积，以使其更符合文献中描述的上气道形态（Feng 等人，2018年；Zhao 等人，2020年；Scheinherr等人，2015年）。之后对分割结果进行平滑处理，以去除画笔工具引入的人工凸起。图 S1 展示了两个校正后气道的可视化结果。

2 卷积神经网络架构分析

为确定公式 11 中最优损失函数的 γ 参数，我们使用 $\gamma = \{1,3,5\}$ 训练了三个 U-Net 卷积神经网络（图 S2）。比较验证集中 10 个案例的 DICE 系数后，我们发现 $\gamma = 1$ 得到的最低 DICE 系数最小（0.85）。使用 $\gamma = 3$ 和 $\gamma = 5$ 时，最低和最高 DICE 系数大致相同（最低值为 0.855，最高值为 0.95）。在本研究的其余部分中，我们在损失函数中选择了 $\gamma = 5$，因为其下四分位数、中位数和上四分位数略高（ $\gamma = 5$ 的这些数值均约高出 1%）。

由于 U-Net 的内存消耗较大，我们还训练了一种计算成本较低的替代架构 ENet 卷积神经网络（图 S3a）。两种架构均使用 $\gamma = 5$ 进行训练，并进行了 25 种数据增强（旋转 $\pm 15°$）。DICE 系数存在显著差异（$p < 0.05$），U-Net 的中位数和上四分位数比 ENet 高 4%。U-Net 的下四分位数比 ENet 高 4.7%。我们还比较了网络完成一次前向传播所需的时间（推理时间），涵盖训练集和验证集中的所有图像（图 S3b）。对于数据集中最小的图像（体素数低于第25百分位数），ENet 和 U-Net 的平均推理时间分别为 5.89 秒和 7.81 秒（ENet 的速度提升了 1.3 倍）。相比之下，对于数据集中最大的图像（体素数高于第75百分位数），

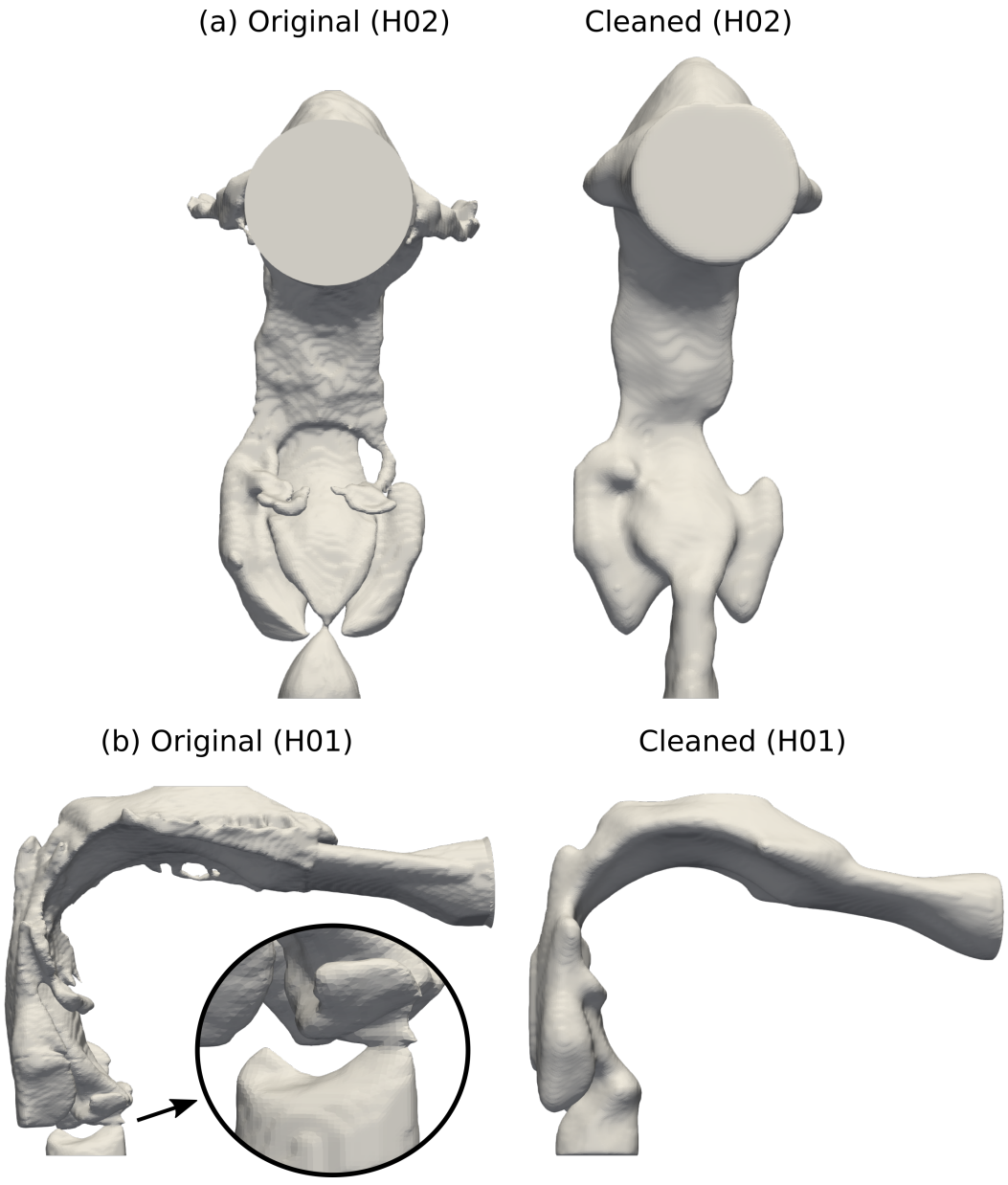

图 S1：两个案例手动清理前后上气道表面网格的可视化（Conway 等，2012 年）。上排显示最狭窄病例（H02）。下排显示一个狭窄程度较轻、但仍严重狭窄的案例，并附有放大视图。

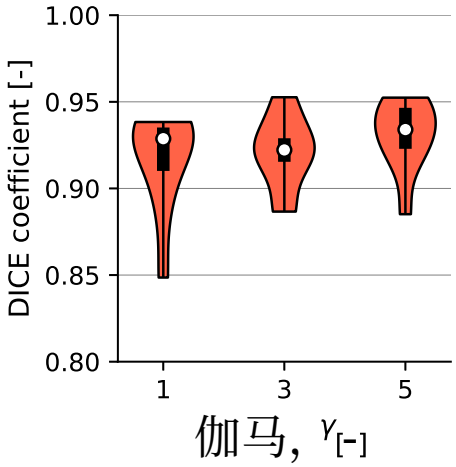

图 S2：公式 11 中焦点损失参数 γ 对优化卷积神经网络 DICE 系数的敏感性分析。卷积神经网络在未进行数据增强的情况下进行训练，结果由验证集中的 10 个扫描图像计算得出。

ENet 和 U-Net 的平均推理时间分别为 15.9 秒和 91.28 秒，使用 ENet 时速度提升了 5.7 倍。由于在当前阶段，速度并不是我们开发工作的主要驱动因素，因此在本研究中，我们将 U-Net 作为默认分割工具，因为其 DICE 系数更高。然而，鉴于使用 U-Net 进行推理所需的内存开销，我们采用 ENet 对 Southampton/液化空气数据集的高分辨率 CT 中的气道进行分割。此外，ENet 的 DICE 系数表现合理，在临床工作流程中可能更适合实施，因为速度是一个关键因素。

3 SSAM 形态评估

此处我们以散点图形式呈现图 3 和图 5 中的结果，以便比较肺腔体积和气道直径的绝对值。我们认为有必要同时提供这两幅图，以表明这些绝对值处于合理范围内。这也显示，真实值测量与 SSAM 预测值之间存在明显的线性相关性。SSAM 对肺腔体积的预测尤其吻合（一致性相关系数 $CCC \approx 0.89$，图 S4）。与肺体积相比，SSAM 对直径的预测（图 S5）拟合效果不够理想，$CCC = 0.657$ 和 0.71。与单次投影相比，使用两次投影时拟合效果略有改善（提高 5.3%

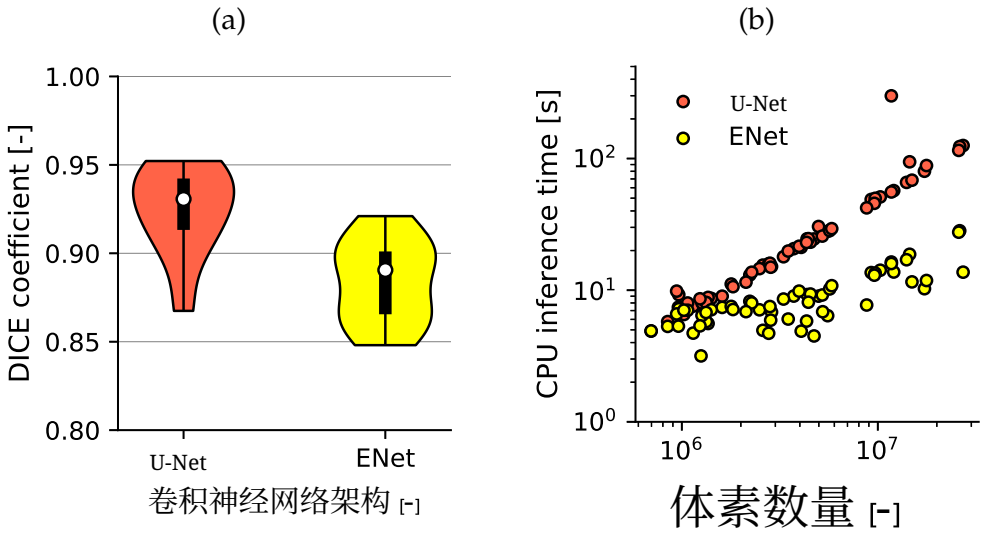

图 S3：U-Net 和 ENet 架构在准确度和速度方面的比较。各面板显示：(a) 验证集 10 张扫描图像的 DICE 系数；(b) 推理时间与图像大小的关系，计算基于合并后的训练集和验证集。

）。

4 生成的气道直径模型的选择

由于 SSAM重建气道所包含的信息层级与基于CT的气道不同，生成远端气道的最佳实践可能也不同于直接从患者CT数据中分割气道的做法。具体而言，在胸部X光片上只能看到气管和主支气管。即使是这些“可见”的气道，其对比度也很差；我们的分析发现，重建直径的质量参差不齐。使用父分支的直径为整个气道树分配直径时（Bordas 等人，2015年），直径不准确会造成一定程度的误差，并将误差传递至远端气道，这一点是合理的。因此，我们比较了文献中提出的各种直径计算模型（Bordas 等人，2015年；Montesantos 等人，2016年）。

Bordas 等人（2015年）根据 Horsfield分级（Horsfield等人，1976年）为直径设定了对数衰减，其定义如下

$$\log D_i(H_i) = (H_i - N_H)\log(R_d H) + \log(D_N) \tag{1}$$

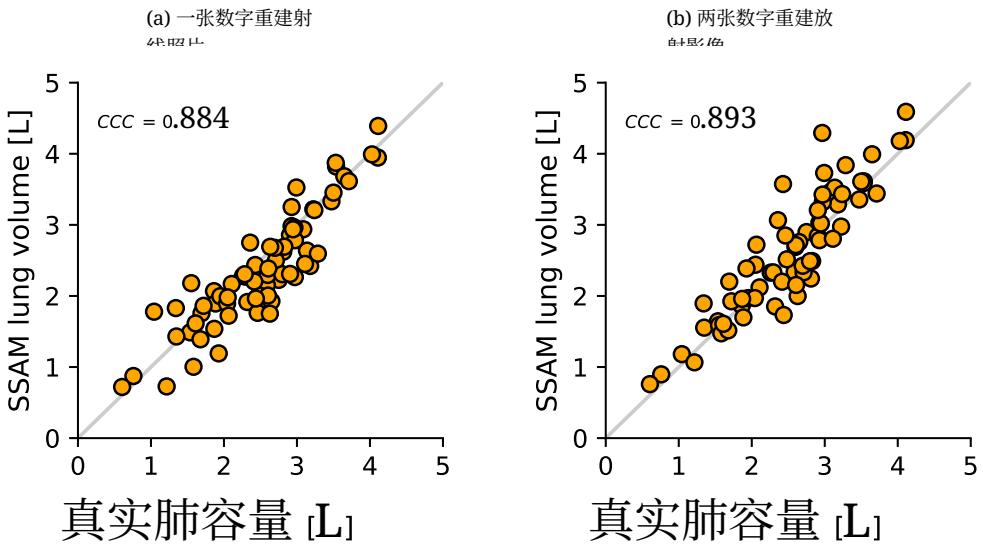

图 S4：比较我们的 SSAM 预测的肺体积与真实分割结果。我们展示了加入额外投影对肺体积误差的影响。各面板展示了 SSAM 的结果：(a) 提供一张用于拟合的数字重建射线照片（前后位投影）；(b) 提供两张数字重建射线照片（前后位和侧位投影）。*CCC* 表示一致性相关系数。

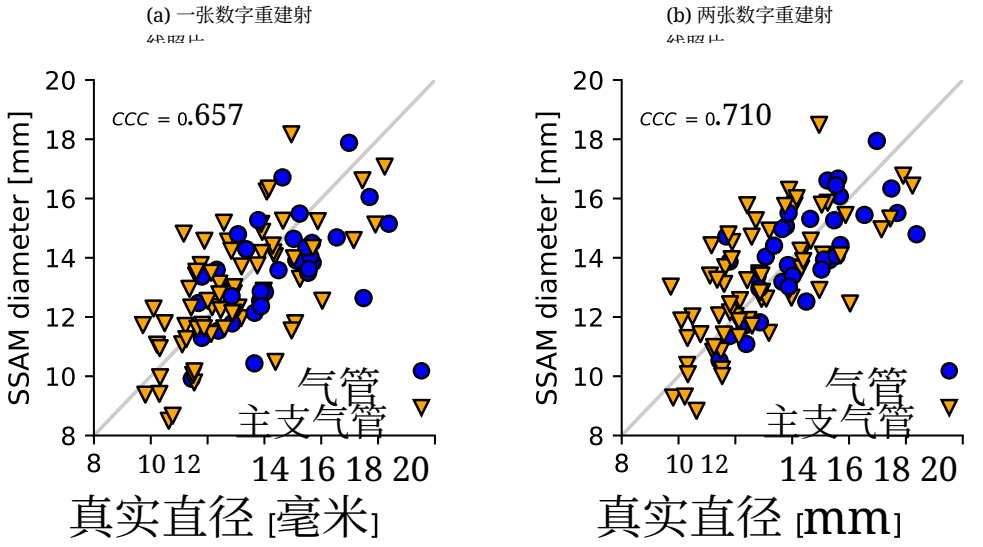

图 S5：比较我们的 SSAM 预测的气道直径与真实分割结果。我们展示了加入额外投影对气管和主支气管直径误差的影响。各面板展示了 SSAM 的结果：(a) 提供一张用于拟合的数字重建射线照片（前后位投影）；(b) 提供两张数字重建射线照片（前后位和侧位投影）。*CCC* 表示一致性相关系数。

其中，D_i 是分支i的直径，H 是Horsfield分级，N_H 是图像域中参考气道的Horsfield分级，D_N 是图像域中参考气道的直径，$R_dH = 1.15$是一个常数，表示直径随Horsfield分级增加而对数递减（Horsfield等人，1976年；Tawhai 等人，2004年；Bordas 等人，2015年）。此方法需要在基于图像的气道中指定一个气道段，以获取用于为生成的气道分配直径和Horsfield分级的参考值。Bordas 等人（2015年）使用与生成气道相连的基于图像的气道的父分支i（本文称为“父模型”）。另一种方法是，Montesantos 等人（2016年）根据气道长度计算气道直径，公式为$D_i = L_i/3$，并设置截断值$D_{child} \leq 0.95D^{parent}$（本文称为“长度模型”）。研究表明，使用“父模型”进行的通气模拟与健康及患病患者的临床通气数据吻合良好（Bordas 等人，2015年）。因此，我们将父模型用于基于CT的气道。我们使用真实分割结果与父模型作为基准，评估父模型或长度模型在SSAM重建气道中生成气道直径的准确性。

我们发现，与Bordas等人（2015）提出的父模型相比，长度模型与真实数据集的一致性更好（图 S6a）。这可能是因为难以根据胸部X射线图像推断中央气道的直径。如图 S6b 所示，生成的气道长度在SSAM和真实数据集中均表现出极佳的一致性。基于此，我们选择使用Montesantos等人（2016）的长度模型，为完整的SSAM气道树分配直径。

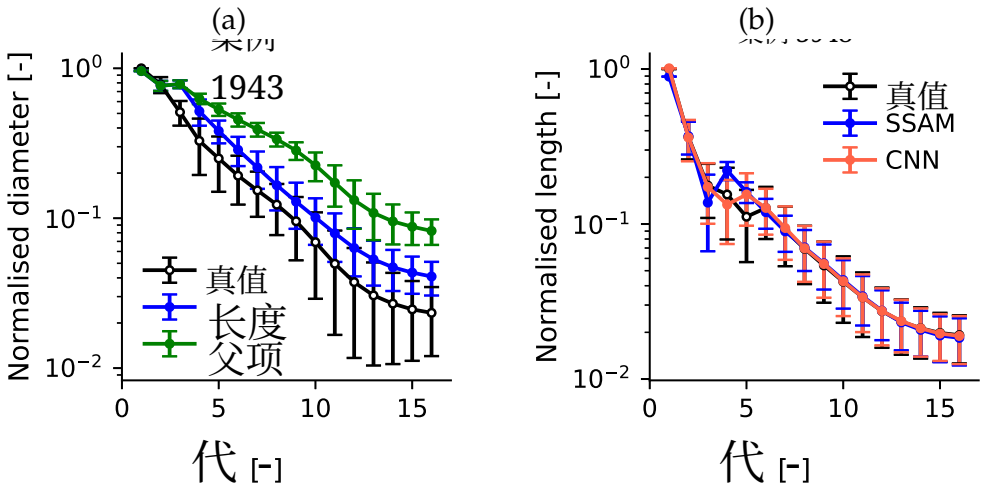

图 S6：比较采用不同直径计算模型的 SSAM 中完整传导气道树的直径误差。‘真值’结果是利用真实分割结果和‘父项’直径模型生成的（Bordas 等人，2015年）。

参考文献

R. Bordas、C. Lefevre、B. Veeckmans、J. Pitt-Francis、C. Fetita、C. E. Brightling、D. Kay、S. Sid- diqui和K. S. Burrowes。《患者特异性完整传导气道模型的开发与分析》。*PloS one*，10(12):e0144105，2015年。

J. Conway、J. Fleming、C. Majoral、I. Katz、D. Perchet、C. Peebles、L. Tossici-Bolt、L. Collier、G. Caillibotte、M. Pichelin 等人。对健康人类受试者呼吸道中气溶胶沉积进行受控、参数化、个体化的二维和三维成像测量，用于模型验证。《气溶胶科学杂志》，52：1–17，2012年。

Y. Feng、J. Zhao、C. Kleinstreuer、Q. Wang、J. Wang、D. H. Wu 和 J. Lin。计算机模拟研究受试者间胸外形态差异对吸入颗粒输运与沉积的影响。《气溶胶科学杂志》，123：185–207，2018年。

K. Horsfield、F. G. Relea 和 G. Gumming。《支气管树中的直径、长度和分支比》。《呼吸生理学》，26(3):351–356，1976年。

S. Montesantos、I. Katz、M. Pichelin 和 G. Caillibotte。基于高分辨率CT图像创建人类支气管树确定性模型并进行统计评估。*PLOS one*，11(12):e0168026，2016年。

A. Scheinherr、L. Bailly、O. Boiron、A. Lagier、T. Legou、M. Pichelin、G. Caillibotte 和 A. Gio-

vanni。人体呼吸期间逼真的声门运动和气流速率。医学工程与物理，37(9):829–839，2015年。

M. H. Tawhai、P. Hunter、J. Tschirren、J. Reinhardt、G. McLennan 和 E. A. Hoffman。基于计算机断层扫描的几何形状分析，以及人和绵羊支气管树的有限元模型。《应用生理学杂志》，97(6):2310–2321，2004年。

J. Zhao、Y. Feng 和 C. A. Fromen。声门运动对个体特异性口腔至气管模型中颗粒输运和沉积的影响：一项计算流体力学研究。《生物学与医学中的计算机》，116:103532，2020年。