arXiv:2303.01837v1 [cs.CE] 3 Mar 2023

一种用于肾动脉网络全尺度重建的混合方法

Peidi Xu[1*]、Niels-Henrik Holstein-Rathlou[2], Stinne Byrholdt Søgaard[2],Carsten Gundlach[3],Charlotte Mehlin Sørensen[2], Kenny Erleben[1], Olga Sosnovtseva[2†] 和 Sune Darkner[1†]

[1]哥本哈根大学计算机科学系，Universitetsparken 1，哥本哈根，2100，丹麦。[2]哥本哈根大学生物医学系，Blegdamsvej 3B，哥本哈根，2200，丹麦。[3]丹麦技术大学物理系，孔恩斯灵比，哥本哈根，2800，丹麦。

*通讯作者。电子邮件：peidi@di.ku.dk；贡献作者：nhhr@sund.ku.dk；sbyrholdt@sund.ku.dk；cagu@fysik.dtu.dk；cmehlin@sund.ku.dk；kenny@di.ku.dk；olga@sund.ku.dk；darkner@di.ku.dk；

†这些作者对本研究的贡献相同。

摘要

肾脏脉管系统作为资源分配网络，在肾脏的生理学和病理生理学中都发挥着重要作用。然而，受空间和时间分辨率有限的影响，现有成像技术无法评估肾脏脉管系统的结构和功能。为了开发逼真的肾功能计算机模拟，以及基于人工智能的新型图像诊断方法，有必要建立逼真的全尺度肾脏脉管系统模型。我们提出了一种混合框架，用于构建个体特异性肾脏血管网络模型：以对大动脉进行半自动分割并从显微CT扫描中估算肾皮质面积为起点，再采用全局构造优化算法生成较小血管。我们的结果表明，在形态计量学和血流动力学参数方面，

重建数据与从大鼠肾脏获得的现有解剖学数据具有统计对应关系。

关键词： 肾脏、肾脏脉管系统、全局构造优化、个体特异性脉管系统建模、血管网络重建、分割、中心线提取

1 引言

1.1 生物学背景

每个器官的脉管系统都具有适应其特定需求的特征结构。在肾脏中，脉管系统发挥着特殊作用。它不仅是资源分配网络，为各个肾单位输送血液和营养物质，还构成了一个通信网络，使相邻肾单位能够通过沿血管传导的电信号相互作用 [1]。

Nordsletten 等人 [2] 提供了迄今为止对大鼠肾脏脉管系统最为详细且定量的描述。他们结合了从大鼠肾脏血管铸型获取的高分辨率（4 μm）和低分辨率（20 μm）微型CT图像。他们使用骨架化方法追踪连续血管的路径，然后应用斯特拉勒方法 [3]对数据进行分类和解读。斯特拉勒排序按照分支直径，以二分方案对树状网络进行分类。该方法应用所需的主要假设是血管存在基于直径的层级结构，其末端为最窄的血管，即为各个肾单位供血的入球小动脉。

Marsh 等人 [4] 使用分辨率为 2.5 μm 的微型CT评估大鼠肾动脉树的三维微血管结构。铸型显示，动脉树网络起源于弓形动脉，在到达末端动脉之前分支两至六次；末端动脉最终分成两支、三支或四支入球小动脉。Marsh 等人指出，入球小动脉可从非终末动脉的各个分支级别，或从构成动脉树顶端的末梢动脉发出，且其发出方式存在不同模式。其他研究者对四种不同哺乳动物的微解剖树进行研究，也报告了类似的分支模式[5–7]。

Postnov 等人 [8] 指出，采用 Norsletten 等人 [2] 报告的血管尺寸构建简单二分树时，其压降超过了实验测得的数值。这是意料之中的，因为在简单二分树中，入球小动脉仅出现在树的末端分支点——这一假设会使肾动脉与肾小球之间的血流动力学阻力最大化。Postnov 等人 [8] 和 Marsh 等人 [4] 报告称，血管树中入球小动脉的分支点间距服从指数分布。这种分布以及可从任意动脉段分支的可能性，是肾小球内压力的基础

与简单的二分树相比，毛细血管的数量显著更多，且处于与肾单位正常功能相符的范围内。

特定物种肾脏中的肾单位数量存在差异，并被认为对肾脏健康具有重要作用。Baldelomar等人根据活体图像和高分辨率离体图像估算了肾单位数量[9], 而 Letts等人 [10]则评估了肾小球在肾皮质外层30%区域内的分布情况、中皮质肾单位（30–60%）以及肾皮质内层40%区域中的近髓肾单位。两项研究均显示，肾单位的数量和特征存在很大差异。综合来看，肾脏脉管系统结构以及特定肾脏中肾单位数量的高度变异性表明，采用基于概率的方法来建模肾单位—脉管结构和血流动力学是合适的选择。

1.2 建模展望

文献中提出了三种主要方法来构建血管网络模型。纯粹基于规则的模型 [1, 8, 11]从给定的根节点以解析方式生成血管树，同时完全忽略网络的空间结构。每条血管的长度、分叉处子血管的半径分布以及停止准则，均根据实验数据得到的概率分布推导而来。虽然无需空间结构信息也能模拟血流动力学，但这些方法无法生成逼真的网络，也忽略了个体特异性信息，因此不能用于个体分析。

基于图像的重建方法能够从临床图像中构建三维几何模型，以捕捉个体血管的高层次结构 [12–14]。这类方法通常先进行分割，再提取中心线；也可以直接追踪血管。尽管卷积神经网络取得了进展，但学习极细结构仍然具有挑战性，而且容易因合并和不连续而产生错误，导致后续需要投入大量人工工作。更重要的是，在肾脏中，远表面区域的血管超出了实验分辨率，因此仅凭图像无法检测到小血管。然而，这些小血管负责为各个肾单位供血，因此必须在最终模型中予以解析。因此，仅靠基于图像的重建无法提供完整、细致的肾脏三维脉管系统；生物模拟借助生成模型，能够将建模外推至肾脏中尚未解析的部分，是目前唯一可用的工具。

基于血管生成的方法通过考虑这一过程涉及的生物学和生理学因素，模拟脉管系统的生长。这些算法将血管树的生长建模为一个优化问题，并基于以下假设：网络根据血流动力学原理，在血管化组织中形成拓扑和几何结构 [15]。有两种主要方法可基于这一生长算法生成脉管系统，即约束构造优化（CCO）方法

4 肾动脉网络重建

由 Schreiner 和 Buxbaum 提出 [16], , 以及 Georg 等人提出的变体全局构造优化（GCO） [17]。CCO 和 GCO 算法都会在预先定义的灌注区域内生长树状结构。在这两类算法中，血液入口的单棵树根位置均由人工选定。此外，还会施加末端半径和流量分布等边界条件，以模拟生理条件。

这些方法能够生成逼真的血管结构，同时提供空间位置和连通性信息，已应用于肝脏、心脏（左心室）和眼睛 [16–18]。最近，Shen 等人 [19] 和 Ii 等人 [20] 分别将 GCO 和 CCO 用于重建人脑中的脉管系统。尽管 Cury 等人 [15] 最近已将自适应 CCO 应用于原型人肾模型，但由于肾脏几何结构复杂且非凸，目前尚无针对真实肾血管系统的类似研究。此外，大多数研究生成的血管网络模型具有同质性，未考虑个体差异，因此无法用于个体分析。

CCO 和 GCO 都需要凸结构，因为任意两个节点之间的连接都不应超出该结构。这也是难以将这些方法应用于肾脏这类内部结构复杂器官的原因之一。肾盂和肾锥体等部位也对血管构建形成了固有的空间限制；当树仅从单个根节点开始生长时，这些限制很难建模。

我们的工作沿用了 [19] 的类似思路，提出一种混合方法：通过对主（大型）动脉进行半自动分割，并根据真实大鼠肾脏的离体微型计算机断层扫描自动近似肾皮质，从而纳入基于图像的个体特异性先验；这两者均用于 GCO 初始化步骤。简而言之，我们从主动脉分割中提取由主动脉构成的预建动脉树，同时提出一种新方法，从估算的肾皮质中采样末端节点（肾小球），并通过泊松盘采样 [21]，使任意两个相邻节点之间的距离最大化。

随后将这些采样终端节点连接到预构建血管树上。算法不再从单一根位置开始生长，而是可以从预构建血管树开始生长，因此最终生成的全尺度血管树将保留个体特异性信息。同时，该过程避免违反内在的空间约束，从而使复杂结构成为分段凸结构。与提出森林生长的 [19] 相比，由于肾动脉只有一个入口，我们的算法采用单棵树，但预先构建了大分支。结果表明，重建血管网络的结构和功能特性与现有解剖学数据高度吻合。

目前，图像先验始于对血管进行半自动分割，这是一项耗时的工作。然而，卷积神经网络的最新进展有望使其能够利用足量的标注训练数据对大血管进行分割，尤其是在图像间差异相对较小的微型CT场景中。除分割之外

与检索以及单个由用户定义的根节点位置不同，我们的方法完全自动化，这意味着整个过程中不涉及任何软件界面。具体而言，叶节点采样和中心线提取均使用纯 Python 实现，这不同于 [19]使用 BrainSuite 提取肾皮质，以及 [20]使用 Amira 提取脑半球并进行骨架化的做法。所有 3D 软件包，例如 3D Slicer [22] 和 ParaView [23] 仅用于可视化。

2 结果

2.1 模型实现与渲染

我们的混合建模方法结合了对微型CT图像中大动脉的半自动分割，以及用于生成较小微血管的全局构造优化算法，从而重建肾脏血管网络（图1，详见“方法”部分）。原始扫描的各向同性体素尺寸为 $22.6\ \mu m^3$。根据 Nordsletten 论文 [2], 中的表 2，斯特拉勒级数为 0 至 2 的肾动脉平均半径分别为 10。08、13。90， $20.06\ \mu m$因此无法从 $22.6\ \mu m^3$ 扫描图像中检测到这些小动脉。采用我们的混合方法，成功解析了这些小动脉，构建出完整尺度的肾动脉树。

为展示我们从 GCO 重建的血管树的有效性，我们在图 1j 中展示了一棵重建的血管树。每条血管均以独立的圆柱体表示，其粗细对应于半径，并根据半径进行颜色编码。这让我们能够初步直观地检视所生成血管树的逼真特征。带旋转效果的 3D GIF 动画见：
https://github.com/KidneyAnonymous/RenalArterialTree

2.2 形态测量学验证

数值验证通过比较图中所示的形态测量学特性来完成。 2我们将重建网络的血管半径、分支长度和斯特拉勒级数分布，与从大鼠肾脏采集的真实肾动脉树数据进行比较 [2]。例如，文献 [2] （表 2）列出了各斯特拉勒级数下血管半径的均值和标准差，以及各级数下估计的血管数量。具体而言，如图 2a 和图 2b 所示，无论是在真实肾动脉树中，还是在我们的模拟树中，半径均随斯特拉勒级数呈指数增长。这与 [19] 的结果相反；该研究显示，GCO 的结果和脑血管系统数据中的半径均随斯特拉勒级数线性增长。这表明，尽管不同器官的代价函数和总体流程相似，GCO 仍能根据各器官独特的几何特征进行调整。另一方面，我们注意到，生成的半径具体数值与文献报告的数值略有偏差 [2]„ 如两幅图中斯特拉勒级数为 10 的血管半径所示。这是因为默里定律仅为近似关系。在我们的初始化

6 肾动脉网络重建

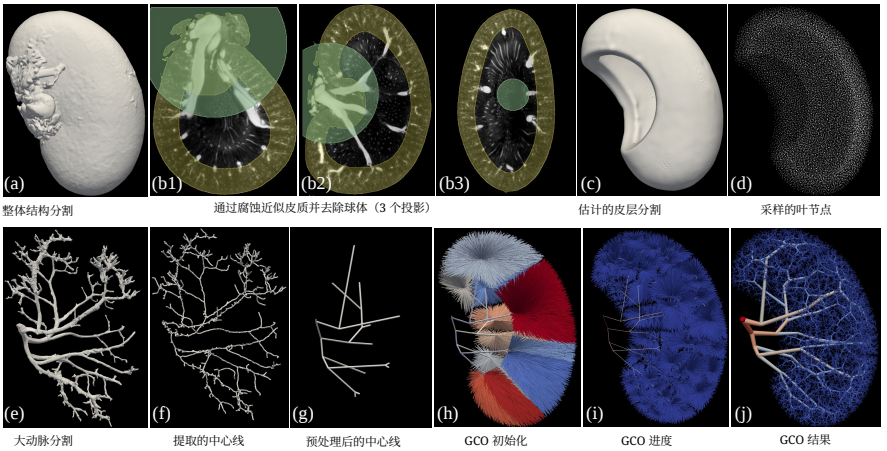


图1：GCO流程。初始显微CT扫描用于提取整体结构分割（a）和大动脉分割（e）。上排：通过先进行腐蚀再进行球体去除（b）的减法操作来近似肾皮质（c），并采用泊松盘采样对叶节点（d）进行采样。下排：对提取的中心线（f）进行预处理，以预构建仅由前几级大动脉组成的肾动脉树（g）。在 GCO 初始化（h）中，所有采样的叶节点（d）均连接至预构建树（g）中最近的节点，颜色表示连接至同一节点的叶节点组。GCO 进度和结果（i&j）中的颜色表示各血管的半径：从肾动脉中的 $300\ \mu m$ 到入球小动脉（AA）中的 $10\ \mu m$ 。

过程中，我们假设有 30K 条入球小动脉，其参数为 $r_0 \sim \mathcal{N}(10.08, 0.14)$，该参数源自文献 [2]（表 2 第一行）。若严格遵循默里定律，则无论分支模式如何，均可通过解析方法计算出根节点半径（斯特拉勒级数为 10 时的半径）$r_{10} = \sqrt[3]{\sum_{i=1}^{n=30000} r_{0,\ i}^3}$ 其均值约为 $\mu(r_{10}) \approx 313.21\ \mu m$。该数值与我们的结果吻合，但与文献 [2]（表 2 最后一行）的数值存在偏差，其数值为 $r_{10} \sim \mathcal{N}(216.10, 4.74)$。这可能表明，尽管我们的结果显示不应在式（7）所定义的代价函数中优化半径，但仍需在某个阶段相应地调整默里定律。事实上，文献 [2]（图 14）表明，肾动脉树总体上遵循默里定律，但也存在明显变化。

同样，我们绘制了文献 [2]中的数据以及我们的结果所对应的各斯特拉勒级数血管长度，如图2c 和图2d 所示。文献中的数据和我们的研究都表明，血管长度与斯特拉勒级数的相关性较弱。不过，两者都在级数 8 处达到最大值，这表明大动脉通常较长，但靠近根节点时也会迅速分支，导致长度随斯特拉勒级数增加而缩短。

此外，我们绘制了文献中的血管数量与斯特拉勒级数的关系 [2] ，并将其与我们的结果进行比较，如图 2e 和图 2f 所示。文献数据和我们的研究结果均表明，血管数量随斯特拉勒级数增加而呈指数级减少。因此，在对数尺度下，文献中的血管数量和我们生成的树中的血管数量都非常符合一条直线。

我们还绘制了 GCO输出中的总横截面积与斯特拉勒级数的关系，见图 2g；相应的真实解剖学数据图见参考文献 [2] （图 12）。与实验观察结果一致，生成的血管树中，总横截面积随斯特拉勒级数增加而减小，而平均半径则呈指数级增加。

另一个有趣的特征是每条入球小动脉的母血管的斯特拉勒级数，如图 2h 所示。具体而言，父级斯特拉勒级数为 1，意味着入球小动脉（级数为 0）从末梢动脉（级数为 1）分支而出。这确实是最常见的情况，但也存在其他可能性，即入球小动脉可能从更大的血管分支而出。具体来说，入球小动脉的母血管的斯特拉勒级数为 1 至 8，这意味着在我们的模型中，入球小动脉可以从任何较大的血管分支而出，但最大、斯特拉勒级数为 9 和 10 的血管除外。这一特征已被证明对于以足够的压力向肾小球供应血液至关重要 [1, 8]。

我们确实承认，整个过程中涉及若干近似，例如第4.1节中列出的所有假设、第4.3节分裂过程中涉及的近似算法，以及第4.4节中的皮层近似。然而，我们认为其中大多数近似都是不可避免的；尽管存在这些近似，我们仍是首个能够对大鼠肾脏的整个动脉结构进行数学建模，并展示其与实验数据之间明确对应关系的团队 [2]。

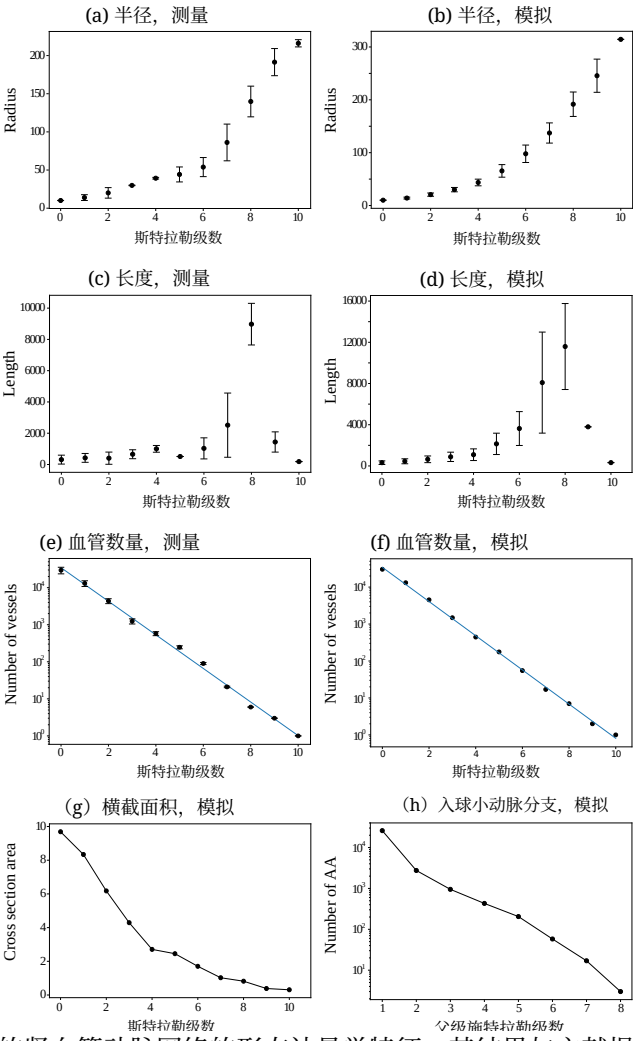


图 2：生成的肾血管动脉网络的形态计量学特征。其结果与文献报道的生理测量吻合良好。(a) 和 (b) 分别为参考文献 [2]（表 2）和我们生成的树中的血管半径（单位： μm）与斯特拉勒级数的关系。(c) 和 (d) 分别为参考文献 [2]（表 5）和我们生成的树中的血管长度（单位： μm）与斯特拉勒级数的关系。(e) 和 (f) 分别为参考文献 [2]（表 2）和我们生成的树中各斯特拉勒级数的血管数量（对数刻度）。(g) 我们生成的树中总横截面积（单位： mm^2）与斯特拉勒级数的关系。(h) 我们生成的树中，特定斯特拉勒级数的母血管所分出的入球小动脉（AA）数量。

2.3 生理特征

为考察生成的树的生理特性，我们绘制了图 3 和图 4中的血流和压力分布。每条血管的流量根据零加和规则（参见公式（8））以及入球小动脉之间均匀分配血流的假设得出。如图 3a 所示，我们生成的肾动脉网络中的血流范围从 $1.2 \times 10^{11} \mu m^3/s\,(7\ ml/min)$（肾动脉）到约 $4 \times 10^6 \mu m^3/s\,(240 nl/min)$（入球小动脉，AA）。

我们进一步绘制了图 4a 中每条血管的流量与斯特拉勒级数的关系（采用对数尺度），结果显示流量随斯特拉勒级数增加而呈明显的指数增长。尽管我们未找到关于真实大鼠肾脏此类统计数据的文献，但这种指数增长与 [24] 所测量的冠状动脉血流与斯特拉勒级数之间的关系高度一致。

沿每条血管的压降 Δp_i 在生成的血管树中 i 可根据哈根–泊肃叶定律计算，参见公式（5）。因此，在给定入口压力的边界条件 p_0的情况下，可以通过简单的广度优先搜索计算生成的树中每个节点的确切压力值，其中 $p_{i+1} = p_i - \Delta p_i$， p_{i+1} 和 p_i 分别表示血管 i 出口和入口处的压力。根据文献 [25], , 肾动脉中的压力约为 90 至 110 mmHg，因此我们假设入口压力为$p_0 = 100$ mmHg。

图 3b 显示，每个节点的压力沿网络从 100 mmHg 平滑下降至约 30 mmHg 的最低值，过程中没有突变，这表明重建的血管网络能够产生符合生理学的血流动力学行为。

我们在图 4b 中绘制了生成的肾动脉网络中每条血管出口处的节点压力（单位：mmHg）与斯特拉勒级数的关系。结果显示，压力从入球小动脉末端（斯特拉勒级数 0）约 55 mmHg 平滑且线性地上升至斯特拉勒级数为 9 的血管末端附近的 100 mmHg，随后在最后一级趋于平缓。这是预期的，因为根血管的长度非常短 l 且半径较大 r，因此根据泊肃叶方程产生的压降 $\Delta p = \frac{8\mu l Q}{\pi r^4}$ 较小。

我们进一步在图4c中绘制了入球小动脉末端压力的直方图。实验数据 [25] 显示，入球小动脉末端的压力约为50-55 mmHg，与我们的结果均值非常接近。然而，由于我们目前仅获得了合理的结构，尚未对该部位压力的主动调节进行建模，因此直方图所显示的分布范围比实验结果更宽。未来，需要对这种调节以及相邻入球小动脉之间的相互作用[8, 11] 进行建模，以实现对入球小动脉压力和半径的微调。

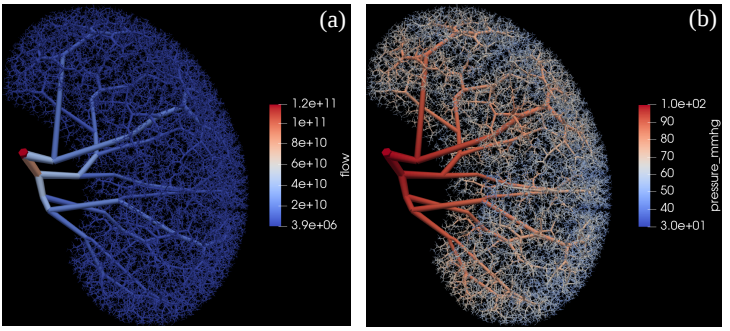


图 3：(a) 网络中血流（单位：$\mu m^3/s$）分布的可视化：从肾动脉中的 $1.2 \times 10^{11} \mu m^3/s$（7 ml/min）到入球小动脉（AA）中的 $4 \times 10^6 \mu m^3/s$（4 nl/s）。(b) 网络中压力（单位：mmHg）分布的可视化，确保压力从入口处的 100 mmHg 平稳下降至入球小动脉（AA）末端的最低值 30 mmHg。每条血管均以独立的圆柱体进行可视化，其厚度对应于血管半径，颜色则分别根据流量 (a) 和压力 (b) 编码。

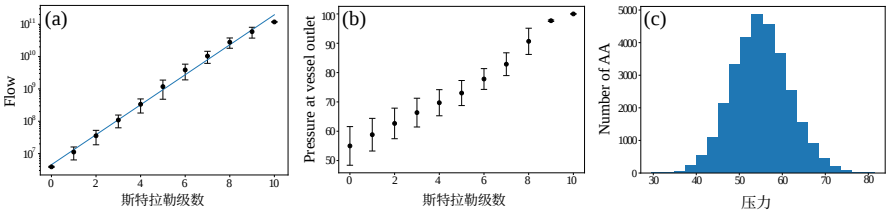


图 4：生成的整个大鼠肾脏肾血管动脉网络的生理特征。结果与文献报道的生理测量值吻合良好。(a) 血流分布（单位：$\mu m^3/s$）与斯特拉勒级数（对数尺度）的关系。(b) 各血管出口处的压力（单位：mmHg）与斯特拉勒级数的关系；(c) 入球小动脉压力分布的直方图（单位：mmHg）。

3 讨论

我们提出了一种用于重建大鼠肾脏动脉血管网络的混合框架。该框架基于改进的全局构造优化算法生成全尺度三维血管树模型，同时利用来自个体特异性扫描的基于图像的先验。该混合方法在初始化步骤中，将真实大鼠微型CT图像中的肾脏形状和主动脉分割信息同时纳入，从而保留个体特异性信息。通过表明GCO输出的重建血管树结构与文献中真实大鼠肾脏的现有解剖学数据具有出乎意料的高度形态测量一致性 [2]，以及整个血管树中平滑的压力分布，验证了该重建结果，这同样

一致 [25]。重要的是，重建出的结构并非简单的二分树；此前研究已表明，这种结构无法以足够的压力为肾小球供血 [8]。相反，与此前关于肾血管树结构的研究一致 [1]，入球小动脉不仅起源于末梢动脉（斯特拉勒级数 1），也起源于所有级数更高的动脉，最大动脉除外（斯塔勒级数 9 和 10）（参见图 2h）。因此，所提出的方法能够生成形态计量学上正确且生理上可行的血管树，同时遵循真实受试者扫描提供的先验信息。

对子过程的修改可以轻松整合到我们的框架中。例如，尽管当前的图像先验需要对主动脉进行半自动分割，但如果具备准确的训练数据，可以用最先进的卷积神经网络（例如 U-Net）替代它 [26]，以实现自动分割。同样，如果在不同的扫描条件下能够进行肾皮质分割，就可以跳过皮质提取（公式 10）步骤，直接在分割后的肾皮质上对末端节点进行采样。

未来的工作将是将重建的网络应用于上一节所述的领域，例如，对生成的动脉树中的压力主动调节进行建模 [8, 11]。特别是，鉴于具有相似分辨率的类似显微CT扫描，我们假设该模型同样能够推广到人类肾脏。肾髓质对动脉生长施加了内在约束，这些约束必须在标准 CCO 或 GCO 过程中加以处理。然而，由于我们的网络从预先构建的树开始，只要血管分割在一定程度上足够准确，血管就永远不会穿过这些区域，从而在初始化过程中形成分片凸区域。

另一个未来方向是通过生成与所生成树相对应的真实分割标签，来创建合成肾血管数据集。为了创建这样的图像数据集，我们需要执行一个逆向任务，将重建的血管树重新映射为平滑的表面网格或二值标签图。该过程的详细信息以及一个图像-标签对示例（图 S6）见补充材料。希望这些人工生成的血管图像能够用于预训练基于深度学习的分割网络，以进行迁移学习，或用于训练生成对抗网络（GAN）以实现领域迁移。例如，Menten 等人 [27] 最近应用 CCO 合成了视网膜血管丛，并通过模拟 OCTA 的采集过程生成了相应的光学相干断层扫描血管成像（OCTA）图像。他们表明，这些伪造数据能够成功预训练视网膜血管分割网络，用于分割真实的 OCTA 视网膜图像。

完成我们的工作后，我们还注意到，在GCO方法的初始化步骤之后，每个分片凸区域内的每棵子树（参见图1h中每棵带颜色的子树）彼此独立。具体而言，在初始化步骤中与预构建树的某个节点相连的叶节点，始终属于该节点的后继节点。尽管它们都属于一棵具有单个根血管的更大树，但每棵子树都可以在最终合并之前独立并行优化。

目前尚未明确实现这种并行化，这也应当是未来加快整体计算的一项工作方向。

未来若将该框架扩展至同时涵盖动脉和静脉，动脉系统与静脉系统的成对耦合并不容易整合。目前只能分别生成两棵独立的树。这既无法体现动脉与静脉的成对耦合，也无法避免两棵树过早相交。Kretowski等人采用基于CCO的方法，生成互补的肝动脉树和静脉树 [28]。他们在生长过程中，通过调整每条血管的半径来明确检测并避免两棵树之间的交叉，但代价是违反默里定律（式（9））。这一过程耗时较长，而且需要对GCO过程进行修改，因为在GCO过程中，血管是在更大尺度上进行优化的。

最后，我们可以利用扫描图像分割中提取的更多血管，或在初始化步骤中更准确地估计肾皮质区域，从而生成更逼真的树。目前，我们有意删除提取的中心线中的很大一部分，仅保留主干动脉，因为其余部分容易受到噪声干扰，且难以通过后续自动分割方法检测。如果分割结果更好，这些小段也可用于指导个体特异性血管网络的重建。另一方面，也可以试验在GCO的初始化步骤中，预构建树需要保留多小的一部分才会违反解剖约束，例如在不满足分段凸性前提的情况下穿过肾锥体或超出肾脏结构。另一个可能的未来方向是以完全不同的方式整合大血管。分割结果不必通过预构建树来利用，也可以作为引力项纳入代价函数，通过将中间节点“拉”至其对应位置附近来引导整个过程。然而，在平衡其他约束的同时，将这种拉力加入式（7）并非易事。要找到这种平衡，可能需要进行大量超参数调优。

4 方法

原始 CCO算法通过迭代添加新的边（血管段）来运行。每次添加后，新生成的分叉都会在局部进行重塑，并对所有树半径进行几何调整。当血管结构像肾脏中的结构一样变得庞大时，这种重塑显然效率低下。相比之下，我们采用另一种 GCO算法作为骨干模型。该方法从一棵全连接树开始，克服了CCO算法存在的问题；其中，叶节点通常定义在规则网格上，或随机分布于器官外壳内 [17]。在我们的案例中，叶节点从估计的肾皮质中采样（图1c），具体细节见第4.4.1节。该方法执行多尺度优化，同时为所有叶节点寻找最优树，并在每次迭代后引入全局剪枝操作，以生成具有更优全局分支结构的新树。

4.1 假设与目标

对于血管树重建的整个过程，必须作出若干假设。第一个假设构成任何血管树数学建模的基础。第二个假设是对末端节点（肾小球）进行泊松盘采样的依据，将在第4.4.1节中讨论。其他假设对于满足式（9）中的默里定律和式（5）中的泊肃叶方程是必要的；这两者既是推导式（7）中代价函数的基础，也是合并和分裂过程的基础。

- 血管树被建模为由相互连接的直圆柱管组成的集合，表示在分支前半径恒定且不存在曲率。
- 所有肾动脉均终止于肾皮质，并具有一定的灌注区域。

- 血液不可压缩，且为牛顿流体，血流为层流。
- 分支导致的压降可以忽略不计。
- 各末端血管之间的流量均匀分配。

在这些假设下，血管树由一个有向无环图$\mathcal{G} \equiv (\mathcal{V},\ \mathcal{E})$建模，其中 $\mathcal{V}$ 是一个节点集合，包含每条血管中心线两个端点处的节点，节点特征为其在欧几里得空间中的坐标； $\mathcal{E}$是一个有向边集合，这些有向边构成连通的树结构，每条边表示一个圆柱体，其半径和流量作为边特征。需要注意的是，长度并未作为边特征进行建模，而是根据每条边两个端节点之间的欧几里得距离推导得到。目标是在满足约束条件的同时，找到一个使系统总体代价函数最小的树。具体而言，给定单个根节点 s的位置以及 n 叶节点 l_i，目标是找到一棵树 $\mathcal{G} \equiv (\mathcal{V},\ \mathcal{E})$，使其包含 s 和 $l_i \in \mathcal{V}$ ，且具有下一小节定义的最小代价，并通过引入新的中间节点 $v_i \notin \{s, l_1, \cdots, l_n\}$及连接（边） $\mathcal{E}$来满足约束条件。

在我们的工作中，我们提出了一种将图像先验融入 GCO 初始化的新方法，使输入不再是一个带有 n 个叶节点的单一根节点，而是一个预构建树 $\mathcal{G}_0 \equiv (\mathcal{V}_0,\ \mathcal{E}_0)$，其中包含 $s \in \mathcal{V}_0$ ，且已覆盖主主动脉。

4.2 基于生理学的代价函数

我们的重建方法生成特定于个体的动脉血管网络 $\mathcal{G} \equiv (\mathcal{V},\ \mathcal{E})$，其最优性假设是：网络结构将以沿所有边的总开销最小为前提，维持充分的血液灌注；该开销可近似为各分叉节点处局部代价的总和 v:

$$C(\mathcal{G}) \equiv \sum_{v} C_{\text{local}}(v) \equiv \sum_{v} \sum_{e \in \mathcal{B}_v} C(e) \tag{1}$$

其中， $\mathcal{B}_v$ 表示节点 v的所有关联边的集合

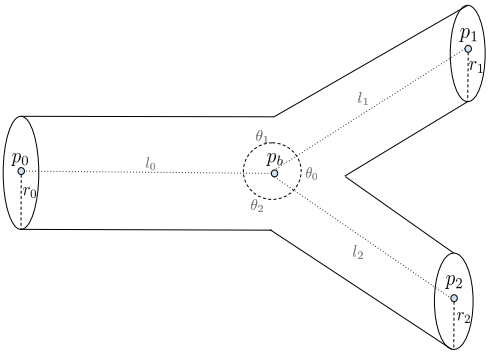


图 5：分叉处的典型血管分支模型由三个端节点的位置（p_0、p_1、p_2）、分叉节点的位置（p_b）以及三个关联边的半径（r_0、r_1、r_2）唯一确定。长度（l_s）和分支角（θ_s）未进行显式建模，但可以轻易推导得到。

典型的分支模型如图5所示。请注意，GCO 模型不会明确限制为分叉，实际上可以对任意数量的分支进行建模> 2。不过，最终结果中很少出现分叉或三叉以外的分支，因为它们通常会产生更高的代价。在每个分支模型中，最优分支点的位置会根据固定的相邻边半径和相邻节点位置进行调整，以使代价函数最小。遵循 Tekin 和 Shen等人 [19, 29], 的研究，我们将材料成本（M_{loss}）和功率成本（P_{loss}）都纳入模型，分别模拟构建血管所需的生物基础设施成本，以及血液循环过程中耗散的功率。因此，$C_{\text{local}}(v)$是这两种成本的加权组合：

$$C_{\text{local}}(v) \equiv w_c\, M_{loss}(v) + w_p\, P_{loss}(v) \tag{2}$$

其中，$M_{loss}(v)$表示构成血管中血液的物质量，仅取决于动脉树的血管内体积。其表示为

$$M_{loss}(v) \equiv \sum_{e \in \mathcal{B}_v} M(e) \equiv \sum_{e \in \mathcal{B}_v} \pi r_e^2 l_e \tag{3}$$

类似于电功率，血液循环过程中耗散的功率（$P_{loss}(v)$）定义为流量 Q_e（类似于电流）与压降 Δp_e（类似于电势差）的乘积，

$$P_{loss}(v) \equiv \sum_{e \in \mathcal{B}_v} Q_e \Delta p_e \tag{4}$$

其中，哈根–泊肃叶定律给出了克服单条血管中血液黏度 μ 所导致的流动阻力所需的压降 Δp_e ，

$$\Delta p_e = \frac{8\mu l_e Q_e}{\pi r_e^4} \tag{5}$$

结合方程（4）和（5）可得

$$P_{loss}(v) \equiv \sum_{e\in\mathcal{B}_v} Q_e^2 \frac{8\mu l_e}{\pi r_e^4} \tag{6}$$

每个分支处的总成本 v 是材料成本（公式3）与功率成本（公式6）的加权组合，

$$\begin{aligned} C_{\text{local}}(v) &\equiv w_c\, M_{loss}(v) + w_p\, P_{loss}(v) \\ &= w_c \left(\sum_{e\in\mathcal{B}_{vx}} \pi r_e^2 l_e \right) + w_p \left(\sum_{e\in\mathcal{B}_v} Q_e^2 \frac{8\mu l_e}{\pi r_e^4} \right) \\ &= \sum_{e\in\mathcal{B}_v} \left(w_c \pi r_e^2 l_e + w_p Q_e^2 \frac{8\mu l_e}{\pi r_e^4} \right). \end{aligned} \tag{7}$$

当前流量遵循基尔霍夫第一定律中的简单零加和规则，由此我们得出以下关系：

$$Q_p = \sum_{e\in\mathcal{B}_v/p} Q_e \tag{8}$$

其中， p 表示节点 v在 $\mathcal{B}_v$ 中的父边。请注意，半径并未经过优化，而是完全遵循默里定律，

$$r_p^3 = \sum_{e\in\mathcal{B}_x/p} r_e^3 \tag{9}$$

尽管我们确实知道默里定律只是一种近似，但我们发现，优化半径（例如，按照 [19]提出的方法，将等式约束纳入优化过程）反而会使结果变差。

在我们的实验中，我们设置权重因子 $w_c = 5\times10^4\,\mathrm{J\,s^{-1}\,m^{-3}} = 5\times10^{-8} N\,\mu m^{-2} s^{-1}$和 $w_p = 1$，因为我们发现它们会使两个代价项的量级相同。我们还采用恒定黏度$\mu = 3.6\times10^{-3}\,\mathrm{Pa\,s} = 3.6\times10^{-15}\mathrm{N\,s\,\mu m^{-2}}$，以及入口流量 $Q_0 = 7ml/min$ =$1.167\times10^{11}\mu m^3\,s^{-1}$，其数值取自文献 [30, 31]。假设流量在末端血管间均匀分布，则入球小动脉的流量可计算为 $Q_t = \frac{Q_0}{N}$，其中 N为入球小动脉的数量。在我们的案例中，$Q_t = \frac{1.167\times10^{11}\mu m^3\,s^{-1}}{3\times10^4} = 3.89\times10^6\mu m^3\,s^{-1} = 3.89\ nl\,s^{-1}$，这与文献中的结果一致，文献中 $Q_t \approx 4nl\ s^{-1}$ [32]。请注意，物理单位和体素大小需要彼此一致，以确保 M_{loss} 和 P_{loss} 处于相同量级。上述单位使 M_{loss} 和 P_{loss} 均处于$N\,\mu m\,s^{-1}$(μW)的量级。

4.3 全局构造优化算法

全局构造优化（GCO）算法包含以下步骤，除首次初始化步骤外，这些步骤会在收敛前重复执行多次。有关该过程的详细说明，请参阅 [17] 。

1. 初始化。 在原始的 GCO 初始化中，每个采样终端节点都连接到一个用户定义的根节点，因此完全忽略了个体特异性信息。在我们的混合框架中，采样终端节点连接到根据患者扫描图像提取的主动脉。采样过程和主动脉提取的详细信息将在下一小节（4.4）中说明。

2. 松弛。 松弛过程通过优化，在最小化第 4.2 节定义的总体代价函数的同时，为每个分叉节点找到最佳位置。

3. 合并。 合并是指收缩两个相邻节点之间的边。当节点的最短关联边与第二条关联边之比低于某个阈值时，就会执行合并；这种情况通常发生在松弛过程将节点置于其某个相邻节点的同一位置时。

4. 分裂。 每当创建一个新的中间节点并重新连接原始子节点邻居的子集 $S \in \mathcal{B}_v/p$ 能够降低成本时，就会执行分裂。通常，在边过多的节点处会满足这一条件，这表明模型中隐式地施加了分叉约束。然而，寻找最优子集属于 $\mathcal{O}(n!)$中的 NP难问题。因此，采用一种近似算法：首先寻找包含两条边且引入成本最低的子集 $S_1 \in S$ 。随后，如果从 $S - S_{n-1}$ 向 S_n 迭代添加一条新边能够降低成本，则执行添加。该近似算法的复杂度为 $\mathcal{O}(n^2)$，因此效率高得多。值得一提的是，与松弛中的实际优化步骤相比，该操作的计算开销仍然更大。

5. 剪枝。 剪枝树 $\mathcal{G}_l \equiv (\mathcal{V}_l,\ \mathcal{E}_l)$是通过从 $\mathcal{G}$ 中移除所有阶数小于某个阈值的边而创建的。该过程只保留每次迭代生成的大分支，并在下一次迭代中生成具有更佳整体分支结构的新树。此操作中移除的所有叶节点都会重新连接到剪枝树中距离最近的节点。这里所做的修改是，每个叶节点只能重新连接到其在初始化步骤中所属的子树。

4.4 图像先验

通常，我们提出的利用基于图像的先验的混合方法，首先需要从肾脏扫描图像中获取两张分割图，如图 1 所示：大动脉分割图 Y_a （图 1e），以及完整肾脏结构的分割图 Y_w （图 1a）。大动脉的分割结果通过以下方式获得

采用半自动方法 [33]。不过，由于离体微型计算机断层扫描使得将肾脏与背景分离变得极为容易，因此完整肾脏结构分割通过简单的阈值分割获得。这两种分割图分别用于以下两项任务，以初始化整个 GCO 过程。补充材料中的图 S6 展示了该过程的流程图。

4.4.1 叶节点采样

完整肾脏结构的分割 Y_w 用于对动脉末端的末端节点（肾小球）进行采样（图1d）。由于动脉末端位于皮质区域，而不只是肾脏表面，因此，为了模拟解剖学规则，还需要进行几个额外步骤。

通过腐蚀近似皮质。 理论上，肾动脉末端位于肾皮质内，因此需要进行皮质分割以供采样。由于显微CT扫描中无法观察到皮质，我们假设其厚度均匀，并以距表面一定距离（$R_1 \approx 2\,mm$）对其进行近似。该过程可通过减去数学形态学腐蚀（$\bullet$）轻松实现，该腐蚀作用于 Y_w，如图 1b 中的黄色区域所示。

内部区域移除。为避免在肾动脉周围采样末端动脉节点，将根节点附近一定距离内的所有区域v_r 移除。具体做法是以 $v_r(R_2 \approx 5.65\ mm$)为中心设置一个球体，如图1b中的绿色区域所示。总而言之，肾皮质分割是一组点

$$Y_c \equiv \{\ \mathbf{x}\ \mid\ \mathbf{x} \in Y_a - (Y_a \bullet R_1)\ \wedge\ \|\mathbf{x} - \mathbf{v}_r\|_2 > R_2\} \tag{10}$$

其表面网格如图1c所示。

泊松盘采样。任何器官中的血管都遵循一种解剖结构规律：叶节点应覆盖整个灌注区域，同时彼此之间不能过于接近，以避免血管分支之间发生竞争或重叠 [34]。泊松盘采样 [21] 通过拒绝彼此过近的点来维持采样点之间的最小距离，这与这种解剖规律十分相似。在当前模型中，可根据皮质体积和期望采样的点数估算最小距离。我们沿用 Nordesletten [2] 的研究，通过采样 30K 条末端血管（斯特拉勒级数为 0 的动脉数量），得到的最小距离约为 $270\ \mu m$。此外，还采用蒙特卡罗采样在整个立方体体积上进行泊松盘采样，然后筛除来自非皮质区域的点。

4.4.2 大动脉提取

为了将大动脉分割 Y_a 整合到GCO过程中，需要使用一个图对血管进行建模，其中节点位于中心线上，边

及连通性信息。因此，我们首先使用 Bærentzen 等人提出的骨架化方法，从 Y_a 中提取中心线。[35] 该算法输出适用于我们需求的图数据结构 $C(Y_a) = \mathcal{G}(\mathcal{V}, \mathcal{E})$，而非每个局部前景体素处宽度为 1 的二值图像。然而，提取的中心线（图 1f）是一个无向图，且可能包含环，因此无法直接使用。在初始化之前，需要进行若干预处理操作。

最小生成树。 此首要操作通过从 $\mathcal{G}(\mathcal{V}, \mathcal{E})$ 中选取边的子集来移除潜在的环，使所有顶点相连且不含任何环，并使边权重总和最小。这里，每条边的权重是其半径的相反数，半径由对提取的中心线至分割结果进行欧几里得距离变换得出。此操作会移除最细的边以打破环。完成此步骤后，可通过简单的深度优先搜索将无环图转换为树（有向无环图）。

中间节点移除。 如第 4.1 节的假设所述，每条血管均被建模为直圆柱管，因此必须移除每条单独血管上的所有中间节点。当然，这会给长度计算引入伪影，但假设在合理曲率范围内其影响可以忽略不计。

度剪枝。 对于分支数超过4的每个节点，我们最多保留4条最长路径，因为分出超过4个子节点并不符合实际。

深度剪枝。 对于每个节点，我们沿树计算其到根节点的累积距离，并且只保留一定距离以内的节点。其依据是，尽管当前分割结果中可以看到一些远离根节点的细小血管，但只有较大血管的分割结果是可靠的。特别是，如果我们希望进一步将深度学习应用于自动血管分割，就不能假设模型能够详细描绘细小血管。

连通分量分解。 这两种剪枝操作可能会引入较小的不连通树，因此我们只保留最大的树。

4.4.3 GCO 最终初始化

对于 GCO 的初始化（图 1h），所有采样终端节点（图 1d）均连接至沿提取并预处理的大动脉中心线图距离最近的末端节点 $\mathcal{G}'(\mathcal{V}, \mathcal{E})$（图 1g）。与末端血管相关的半径从高斯分布 $r_0 \sim \mathcal{N}(10.08, 0.14)$ 中采样，该分布源自文献 [2], ；而其他血管的半径则根据默里定律（方程（9））由末端血管的半径推导得到。

除了保留图像先验中的个体特异性信息外，与预构建树的连接也使复杂结构呈现分段凸特性，从而使后续的构造算法能够应用于此。具体而言，任意终端节点与预构建树之间的连接不应

进入或穿过肾锥体，而当预构建树仅有一个根节点时，很难满足这一条件。

4.5 离体微CT成像数据集

肾脏铸型的制备方法如 [33] 所述，并符合经批准的实验方案（丹麦环境与食品部下属丹麦动物实验监察局批准）。大鼠肾脏离体使用 ZEISS XRadia 410 Versa μCT 扫描仪（Carl Zeiss Microscopy GmbH，德国耶拿）进行扫描，设置如下：各向同性体素尺寸为 22。6 μm，管电压为 50 kV，电流为 0.2 mA，使用相应的 LE3滤光片， 360°围绕垂直轴扫描，获取 3201 个不同的投影（0。112° 旋转步长） [33]。原始扫描数据的尺寸为 $1000 \times 1024 \times 1014$ 个体素。为降低计算开销，扫描数据会自动裁剪至 $955 \times 508 \times 626$通过对最大强度投影进行简单的大津阈值法处理并扩展至三维，取最大连通分量的包围立方体相交区域。

4.6 实现细节

Shen等人 [19] 和 Keelan等人 [34]提出使用模拟退火优化代价函数。模拟退火是一种元启发式算法，可用于近似给定函数的全局最优解。由于该方法不基于梯度，因此通常适用于难以计算梯度的问题。不过，我们注意到，式（7）中定义的代价函数具有良好的可微性，这意味着可以轻松地通过解析方法计算其梯度，得到

$$\begin{aligned}\nabla C_{\text{local}}(v) &= \nabla\left(\sum_{e\in\mathcal{B}_v}\left(w_c\pi r_e^2 l_e + w_p Q_e^2 \frac{8\mu l_e}{\pi r_e^4}\right)\right)\\ &= \sum_{e\in\mathcal{B}_v}\left(w_c\pi r_e^2 + w_p Q_e^2 \frac{8\mu}{\pi r_e^4}\right)\nabla\left\|\mathbf{v}-\mathbf{n}_{v,e}\right\|_2 \\ &= \sum_{e\in\mathcal{B}_v}\left(w_c\pi r_e^2 + w_p Q_e^2 \frac{8\mu}{\pi r_e^4}\right)\frac{\mathbf{v}-\mathbf{n}_{v,e}}{\left\|\mathbf{v}-\mathbf{n}_{v,e}\right\|_2}\end{aligned} \tag{11}$$

其中，$\mathbf{n}_{v,\ e}$ 表示 $\mathcal{R}^3$ 中相邻节点 v 沿边 e的位置。因此，我们采用标准的 Broyden–Fletcher–Goldfarb–Shanno（BFGS）方法，该方法的表现同样出色，且速度快得多。补充材料中的图 S8展示了 GCO 过程的收敛图。

所有骨架计算均基于纯 NumPy 和 SciPy，图的表示则使用 NetworkX [36]。目前没有 GPU 加速。事实上，松弛过程中的优化并非计算瓶颈。正如第 4.3 节所述，分裂通常是计算瓶颈，并主导时间复杂度；尤其在最初几次迭代中，中间节点数量较少，但每个节点的邻居数量较多。此外，由于每个分支都必须单独、依次进行优化，改用 PyTorch 并启用 GPU 加速也无济于事。整个流程约需 10 小时才能收敛。

参考文献

[1] Marsh, D.J., Postnov, D.D., Sosnovtseva, O.V., Holstein-Rathlou, N.-H.：肾单位-动脉网络及其相互作用。American Journal of Physiology-Renal Physiology **316**(5), 769–784 (2019年)[2]Nordsletten, D.A., Blackett, S., Bentley, M.D., Ritman, E.L., Smith, N.P.：肾脏脉管系统的结构形态。American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology **291**(1), 296–309 (2006年)[3] A, S.：侵蚀拓扑学的高程（面积-海拔）分析。GSA Bulletin **63**, 1117–1142 (1952年)[4] Marsh, D.J., Postnov, D.D., Rowland, D.J., Wexler, A.S., Sosnovtseva, O., Holstein-Rathlou, N.-H.：大鼠肾单位-动脉网络的结构：采用微型计算机断层扫描进行分析。American Journal of Physiology Renal Physiology **313**, 351–360 (2017年)[5] More, R.H., Duff, G.L.：人体肾动脉血管系统。American Journal of Pathology **27**, 27–95 (1951年)[6] Horacek, M.J., Earle, A.M., Gilmore, J.P.：猴肾血管系统：大体解剖学描述。Journal of Anatomy**153**(123–137) (1987年)[7] Casellas, D., Dupont, M., Bouriquet, N., Moore, L.C., Artuso, A., Mim- ran, A.：大鼠肾脏中入球小动脉的解剖学配对及肾素细胞分布。American Journal of Physiology **267**(951–936) (1994年)[8] Postnov, D.D., Marsh, D.J., Postnov, D.E., Braunstein, T.H., Holstein- Rathlou, N.-H., Martens, E.A., Sosnovtseva, O.：肾脏血流动力学建模：动脉网络的基于概率的拓扑结构。PLoS Computational Biology **12**(7), 1004922 (2016年)[9] Baldelomar, E.J., Charlton, J.R., Beeman, S.C., Bennett, K.M.：利用 MRI 在体测量大鼠肾脏肾小球数量和大小。American Journal of Physiology Renal Physiology **314**, 399–406 (2018年)

[10] Letts, R.F.R., Zhai, X.-Y., Bhikha, C., Grann, B.L., Blom, N.B., Thom- sen, J.S., Rubin, D.M., Christensen, E.I., Andreasen, A.：使用断层显微镜技术对小鼠和大鼠进行肾单位形态测量。American Journal of Physiology RenalPhysiology **312**, 210–229 (2017年)

[11] Marsh, D.J.,Wexler, A.S., Brazhe,A., Postnov, D.E., Sosnovtseva, O.V., Holstein-Rathlou, N.-H.：肾脏血管网络中的多肾元动力学。《美国生理学杂志：肾脏生理学》**304**(1), 88– 102 (2013)

[12] He, J., Pan, C., Yang, C., Zhang, M., Wang, Y., Zhou, X., Yu, Y.：学习用于自动三维血管中心线提取的混合表示。载于：医学图像计算与计算机辅助干预国际会议，第24–34页（2020）。Springer[13] Dorobantiu, A., Ogrean, V., Brad, R.：使用3D-UNet从冠状动脉CT血管造影中提取冠状动脉中心线。未来互联网 **13(4)**, 101（2021）[14] Schneider, M., Hirsch, S., Weber, B., Szekely, G., Menze, B.H.：使用带可转向滤波器的斜向霍夫森林联合进行三维血管分割与中心线提取。医学图像分析 **19(1)**, 220–249（2015）[15] Cury, L., Maso Talou, G., Younes-Ibrahim, M., Blanco, P.：并行生成广泛的血管网络，并应用于典型人体肾脏模型。Royal Society Open Science **8(12)**, 210973（2021）[16] Schreiner, W., Karch, R., Neumann, F., Neumann, M.：动脉树模型的约束构造优化。生物学中的尺度 **145**, 65（2000）[17] Georg, M., Preusser, T., Hahn, H.K.：血管系统的全局构造优化（2010）[18] Jaquet, C., Najman, L., Talbot, H., Grady, L., Schaap, M., Spain, B., Kim, H.J., Vignon-Clementel, I., Taylor, C.A.：患者特异性心脏血管网络的生成：一种结合图像与合成几何的混合模型。IEEE生物医学工程汇刊 **66(4)**, 946–955（2018）[19] Shen, J., Faruqi, A.H., Jiang, Y., Maftoon, N.：基于临床图像和全局优化的患者特异性血管网络数学重建。IEEE Access **9**, 20648–20661（2021）[20] Ii, S., Kitade, H., Ishida, S., Imai, Y., Watanabe, Y., Wada, S.：人体脑血管系统的多尺度建模：一种采用基于图像的几何结构和数学算法的混合方法。PLoS Computational Biology **16(6)**, 1007943（2020）[21] Bridson, R.：任意维度下的快速泊松盘采样。SIGGRAPH sketches **10(1)**, 1（2007）[22]Kikinis, R., Pieper, S.D., Vosburgh, K.G.：3D Slicer：用于受试者特异性图像分析、可视化和临床支持的平台。载于：术中成像与图像引导治疗，第277–289页。Springer，纽约（2014）

[23] Ahrens, J.、Geveci, B.、Law, C.：《ParaView：大数据终端用户工具》

可视化。《可视化手册》**717**(8) (2005)

[24] Kassab, G.S.：冠状动脉循环网络分析：I. 稳态流。载于：《冠状动脉循环》，第 309–362 页。Springer，尚（2019年）

[25] Casellas, D., Moore, L.C.：肾小球前近髓质血管内压力的自我调节。《美国生理学杂志：肾脏生理学》**264**(2), 315–321 (1993)

[26] Ronneberger, O., Fischer, P., Brox, T.：U-Net：用于生物医学图像分割的卷积网络。载于：国际医学图像计算与计算机辅助干预会议，第 234–241 页（2015）。Springer

[27] Menten, M.J., Paetzold, J.C., Dima, A., Menze, B.H., Knier, B., Rueck-ert, D.：基于生理学的视网膜脉管系统模拟可实现对 OCTA 图像的无标注分割。载于：国际医学图像计算与计算机辅助干预会议，第 330–340 页（2022）。Springer

[28] Kretowski, M., Rolland, Y., B´ezy-Wendling, J., Coatrieux, J.-L.：基于生理学的三维血管网络和 CT 扫描血管造影建模。IEEE Transactions on Medical Imaging **22**(2), 248–257 (2003)

[29] Tekin, E., Hunt, D., Newberry, M.G., Savage, V.M.：血管网络在不同空间尺度上是最优分支还是随机分支？PLoS Computational Biology **12**(11), 1005223 (2016年)

[30]Stannov, S.U., Brasen, J.C., Salomonsson, M., Holstein-Rathlou, N.-H., Sorensen, C.M.：体内高血压大鼠肾血管阻力与内皮源性超极化之间的相互作用。《生理学报告》**7**(15), 14168 (2019年)

[31] Ronn, J., Jensen, E.P., Wewer Albrechtsen, N.J., Holst, J.J., Sorensen, C.M.：尽管肾脏 GLP-1 受体表达显著降低，胰高血糖素样肽-1仍会急性影响自发性高血压大鼠的肾血流和尿流率。《生理学报告》**5**(23), 13503 (2017年)

[32]Marsh, D.J., Sosnovtseva, O.V., Pavlov, A.N., Yip, K.-P., Holstein-Rathlou, N.-H.：肾血流调节中的频率编码。《美国生理学杂志：调节、综合与比较生理学》**288**(5), 1160–1167 (2005)[33] Andersen, S.B., Taghavi, I., Kjer, H.M., Søgaard, S.B., Gundlach, C., Dahl, V.A., Nielsen, M.B., Dahl, A.B., Jensen, J.A., Sørensen, C.M.：大鼠肾脏二维超分辨率超声成像的评估

利用离体显微计算机断层扫描观察脉管系统。Scientific Reports**11**(1), 1–13 (2021)[34] Keelan, J., Chung, E.M., Hague, J.P.: 将模拟退火方法应用于血管结构，并用于冠状动脉。Royal Society Open Science **3**(2), 150431 (2016)[35] Bærentzen, A., Rotenberg, E.: 通过局部分隔器进行骨架化。ACM Transactions on Graphics (TOG) **40**(5), 1–18 (2021)[36] Hagberg, A., Conway, D.: Networkx：使用 Python 进行网络分析。网址：https://networkx. github. io (2020)[37]Antiga, L., Steinman, D.A.: 分叉血管的稳健、客观分解与映射。IEEE Transactions on Medical Imaging**23**(6), 704–713 (2004)

补充材料

5 可视化动画

我们生成的肾动脉树的 3D GIF动画可在以下网址查看：https://github.com/KidneyAnonymous/RenalArterialTree。这些动画是通过在 ParaView 中应用管状滤镜制作的，[23] 其中每根管道都被赋予所生成血管段的半径。不同的 GIF 展示了按不同属性着色的管道，例如半径、流量和压力。

6 流程图

我们在图 6 中展示了图像先验如何融入 GCO 过程。微型CT扫描用于提取预先构建的大型动脉树，并分别从两张分割图中采样叶节点，中间还包括若干步骤。随后，这两项输出将作为 GCO 初始化步骤的输入，以指导全尺度动脉树的重建。

7 人工肾血管数据集

由于我们的流程中涉及多个随机性来源，例如末端血管的泊松盘采样、从高斯分布中采样其半径，以及分裂过程中的近似算法，因此每次运行生成的血管树都会有所不同。这样，我们便可以通过为每棵生成的树生成相应的真实分割标签，来创建合成肾血管数据集。为了创建这样的图像数据集，我们需要一个逆向任务，将重建的血管树 $\mathcal{G} = (\mathcal{V}, \mathcal{E})$ 重新映射回平滑的表面网格或二值标签图。这通常比简单地将每个独立的圆柱体叠加起来复杂得多。重建的血管树 $\mathcal{G} = (\mathcal{V}, \mathcal{E})$ 包含中心线位置以及其最大内切球的半径。我们通过基于生成的树构建管函数，来生成平滑的表面结构。管函数 $T : R^3 \to R$ 在公式（12）中是一个符号距离变换，它将每个体素点 $\mathbf{x}$ 映射到沿中心线的管状表面[37]，使得血管内部的点取负值，而血管外部的点取正值，并实现平滑过渡。这意味着可以轻松使用移动立方体法生成表面网格，并通过使用 0 阈值轻松生成二值标签图，

$$T_{\mathbf{c},r}(\mathbf{x}) \equiv \min_i \left\{ \min_{\tau \in [0, L_i]} \left\{ \|\mathbf{x} - \mathbf{c_i}(\tau)\|^2 - r_i^2(\tau) \right\} \right\} \tag{12}$$

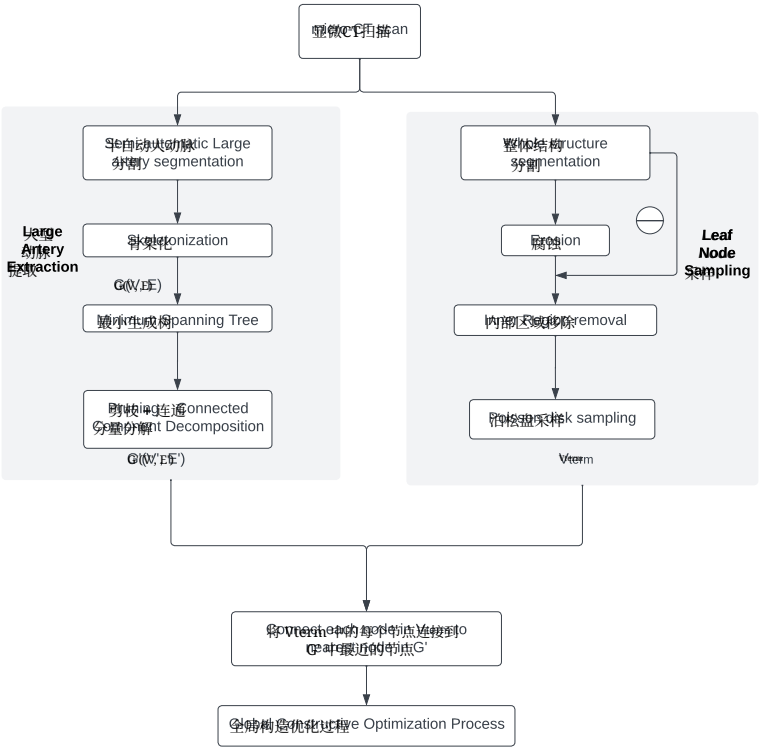


图 6：完整计算框架的流程图，其中 $\ominus$ 表示逐元素减法。正文第4.4节详细介绍了整个过程，而最终的全局构造优化过程详见第4.4节。

其中，$\mathbf{c_i}$ 表示线段 i^{th} 的中心线图，L_i 和 r_i 分别表示每条血管的长度和半径。τ 表示沿线段从节点位置 $\mathbf{s}_i$ 开始、到节点位置 $\mathbf{s}_{i+1}$结束的精确弧长。因此，$\mathbf{c}_i(\tau) \equiv \mathbf{s}_{i+1}\left(\frac{\tau}{L_i}\right) + \mathbf{s}_i\left(1-\frac{\tau}{L_i}\right)$ 假设空间坐标和半径均进行线性插值，τ 可以通过欧几里得几何中线段最近点的表达式解析求得 [37]，

$$\tau \equiv \frac{(\mathbf{x}-\mathbf{c}_i(s_i))\cdot(\mathbf{c_i}(s_{i+1})-\mathbf{c_i}(s_i))}{\|\mathbf{c_i}(s_{i+1})-\mathbf{c_i}(s_i)\|} \tag{13}$$

这个过程极其耗时，因为必须在每条线段（血管）$[\mathbf{s}_i,\mathbf{s}_{i+1}]$ 上的大网格内计算管函数，以使管函数最小化。我们在此采用的一项关键加速措施是：对于每条线段 $[\mathbf{s}_i,\mathbf{s}_{i+1}]$，只在其周围的包围立方体内计算管函数。具体而言，只有位于包围

立方体内的体素点才会被计算，其中包围立方体由 $[\min(s_i, s_{i+1}) - \max(r(s_i) \; r(s_{i+1})), \max(s_i, s_{i+1}) + \max(r(s_i) \; r(s_{i+1}))]$确定。每条线段均按此方式计算，其中 $\min(s_i, s_{i+1})$ 和 $\max(s_i, s_{i+1})$ 均表示三维空间中两个端点 s_i 和 s_{i+1} 的最小和最大坐标。这个简单的修改将计算时间从数周缩短至仅一分钟；计算在大小约为 $955 \times 508 \times 626$ 的网格上进行，生成的血管树约含 50K 个血管段。

根据微型CT的特性，在标签图中添加一些噪声，即可大致生成对应的扫描图像。图 7 展示了一个示例：对管状函数应用阈值后，从重建树生成的标签图，以及添加了一些随机高斯噪声和椒盐噪声的合成图像。若要为肾血管分割预训练神经网络，则需要更多有关微型CT设备扫描细节的信息，以模拟成像过程并生成逼真的噪声，这远超出本文的范围。

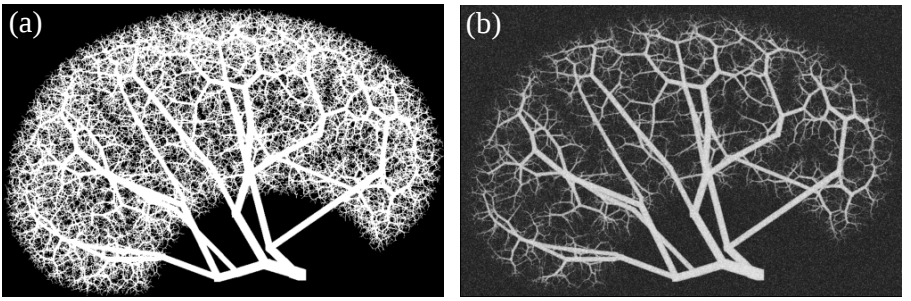


图 7：从重建树生成的血管标签图的最大强度投影示例 (a)，以及添加随机高斯噪声和椒盐噪声的合成图像 (b)。请注意，它们被映射回 $22.6 \; \mu m$ 的原始体素空间，因此一些小血管不可见。

7.1 收敛图

最后，我们展示了整个 GCO过程中的全局代价函数 $C(\mathcal{G})$ 收敛图，见图 8。这里的尖峰表示每次迭代后的剪枝操作，这些操作会移除深层分支。经过两次迭代后，剪枝阈值会降低，以保留更多分支。尽管每次剪枝迭代后的代价下降极其微小，但逐渐会在下一次迭代中生成全局分支结构更优的新树。总体而言，经过若干次迭代后，算法最终收敛，期间剪枝操作会产生尖峰。

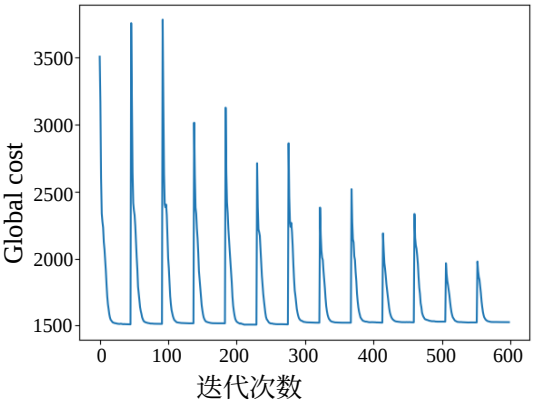


图8：GCO过程中的收敛图。