arXiv:2601.00490v1 [physics.ins-det] 1 Jan 2026

费 Fisher 信息驱动的自适应采集：

适用于 TCSPC 与可编程时间门控的双实现框架

J. Sumaya-Martinez[1,*], Eugenio Torres-Garcia[2]1生物光子学实验室′，理学院，墨西哥自治州大学′，′墨西哥，托卢卡，50000，墨′西哥2剂量学与蒙特卡洛模拟实验室′，′医学院，墨西哥自治州大学′，′墨西哥，托卢卡，50180，墨西哥 ORCID：0000-0002-7032-8824（J.S.-M.），0000-0001-8355-3927（E.T.-G.）

*通讯作者：jsm@uaemex.mx

摘要

荧光寿命成像显微术（荧光寿命成像）能够提供定量生化对比，但在活体样本中通常受光子数量限制；在此情况下，提高激发剂量会导致光毒性和光漂白。费 Fisher 信息（FI）广泛用于推导 Cram´ér–Rao 下界（CRLB）并形式化生化分辨能力，但在有限仪器响应函数（IRF）和背景等现实约束下，它很少被用于<抽取>主动设计采集方案。在基于费 Fisher 信息的生化分辨能力 [1] 以及阐明 IRF 和光子统计影响的荧光寿命成像专用费 Fisher 信息分析 [2], 基础上，我们构建了一种对干扰参数稳健的费 Fisher 信息框架，将费 Fisher 信息从诊断性界限转变为用于时间采样的自适应控制器。

我们推导了时域荧光寿命成像中泊松光子计数的费 Fisher 信息表达式，适用于与测量的仪器响应函数卷积并包含加性背景的双指数衰减模型。为处理实际中的不确定性，我们通过舒尔补边缘化干扰参数（背景和仪器响应函数），计算生化参数的有效 FI，这与实际的寿命精度研究一致 [3]。每次迭代时，在明确的光子（剂量）预算约束下，通过最大化 D-最优效用（有效 FI 的对数行列式），选择下一步时间采样设计（时间相关单光子计数分箱或时间门的位置/宽度）。我们提供了两种可用于 Biomedical Optics Express 的实现方案：(I) 在帧/迭代之间进行自适应TCSPC重新分箱；(II) 在相机/SPAD平台上进行可编程时间门控。模拟表明，与均匀采样相比，这些方案能显著提高光子效率和稳健性，蒙特卡罗误差也呈现出接近 CRLB 的趋势。随附的 Overleaf 软件包包含可复现的图表和论文框架，便于直接替换为仿体和活细胞数据集。

1 引言

定量荧光寿命成像显微术（FLIM）能够提供与生化状态（例如微环境、结合或代谢）相关的对比度，同时相比强度测量，对激发与检测波动不那么敏感。然而，在活体样本中，荧光寿命成像往往受到光子限制：通过增加驻留时间或激发功率来提高参数精度，可能会加剧光漂白和光毒性。因此，在剂量受限成像中，一个核心问题是如何分配有限的光子，以最大限度地获取有关生化参数的信息。

费 Fisher 信息理论通过 Cram´er–Rao 下界（CRLB），为光子统计、仪器设计与可实现的参数精度建立了严谨的联系。Esposito 等人利用费 Fisher 信息提出了生化分辨能力这一概念，用以表征和优化包括寿命检测和多维检测在内的各种荧光检测方式 [1]。Trinh 和 Esposito 将这一分析扩展至时域荧光寿命成像，并阐明了仪器响应函数（IRF）与光子统计如何共同限制生化分辨能力 [2]。其他 CRLB 分析进一步指出，在实际应用中，IRF 特性、背景和模型失配可能会主导寿命精度 [3]。

尽管取得了这些进展，费 Fisher 信息通常用于离线诊断固定采集方案的局限，而不是控制采集本身。实际上，许多荧光寿命成像系统都可以控制时间采样：时间相关单光子计数直方图的分箱、时间门的位置和宽度，以及各时间门之间驻留时间的分配。这些选择决定了探测到的光子对生化参数的约束效率，而最优设计可能因样本、寿命和噪声条件而异。因此，我们提出一种闭环方法：先通过低剂量侦察测量估计参数（及其不确定性），再调整时间采样，以最大化剩余剂量预算所能获得的预期信息量。

贡献。 (i) 建立了一个统一的费 Fisher 信息模型，用于处理具有仪器响应函数卷积和背景的泊松时间域荧光寿命成像；(ii) 通过舒尔补，得到针对生化参数的抗干扰有效费 Fisher 信息；(iii) 提出一种自适应设计算法，用于选择时间采样以最大化 D-最优效用；(iv) 提供两种实用实现方案——时间相关单光子计数重分箱和可编程时间门控，与常见的生物医学光学工作流程相契合。

2 方法

2.1 时域荧光寿命成像的观测模型

我们考虑使用 K 个时间通道（时间箱或门）测量的一个像素（或感兴趣区域）。检测到的光子计数建模为相互独立的泊松变量，

$$y_k \sim \mathrm{Poisson}(\lambda_k(\theta, \phi; d)), \quad k = 1, \ldots, K, \tag{1}$$

其中 d 表示时间采样设计（时间箱边缘或门参数），θ 是感兴趣的生化参数，而ϕ 是干扰参数（背景和仪器响应函数参数）。这种光子计数模型和费 Fisher 信息的表述是显微镜成像中的标准方法 [4]。

2.2 与仪器响应函数卷积的双指数衰减

一种常见的生化荧光寿命成像模型（例如代谢性 NADH）是双指数衰减，

$$f(t; \theta) = (1 - a)\, e^{-t/\tau_f} + a\, e^{-t/\tau_b}, \quad \theta = \{a, \tau_f, \tau_b\}, \tag{2}$$

结合分数为 $a \in [0, 1]$、寿命为 τ_f，τ_b。测得的时间响应包含仪器响应函数 $h(t; \phi)$；卷积后的归一化信号为

$$s(t; \theta, \phi) = \frac{(h * f)(t)}{\int_0^\infty (h * f)(u)\, du}. \tag{3}$$

对于时间分箱（或门控） $\mathcal{B}_k(d)$，期望计数为

$$\lambda_k = N \int_{t \in \mathcal{B}_k(d)} s(t; \theta, \phi)\, dt + B_k(\phi), \tag{4}$$

其中，N 是期望信号光子预算，B_k 表示在同一时间窗内积分得到的背景光子数。对有限仪器响应函数和背景进行建模，对于获得现实的精度极限至关重要 [3, 2]。

2.3 泊松计数的费 Fisher 信息

对于相互独立的泊松通道，参数 $\psi = [\theta, \phi]$ 的费 Fisher 信息矩阵（FIM）为

$$F_{ij}(\psi; d) = \sum_{k=1}^{K} \frac{1}{\lambda_k(\psi; d)} \frac{\partial \lambda_k(\psi; d)}{\partial \psi_i} \frac{\partial \lambda_k(\psi; d)}{\partial \psi_j}. \tag{5}$$

2.4 通过 Schur 补得到抗干扰方法的有效 FI

将 FIM 分块，

$$F = \begin{bmatrix} F_{\theta\theta} & F_{\theta\phi} \\ F_{\phi\theta} & F_{\phi\phi} \end{bmatrix}. \tag{6}$$

关于 θ 的抗干扰信息由有效FIM量化：

$$F_{\mathrm{eff}} = F_{\theta\theta} - F_{\theta\phi} F_{\phi\phi}^{-1} F_{\phi\theta}. \tag{7}$$

优化 F_{eff} 可得到对背景和仪器响应函数 [3, 2]不确定性具有鲁棒性的设计。

2.5 设计目标与约束

我们选择能够在光子预算下最大化每个光子关于 θ 的信息量的时间采样设计。我们采用 D-最优性，

$$U(d) = \log \det\Big(F_{\mathrm{eff}}(\hat{\psi}; d)\Big), \tag{8}$$

ˆ其中，ψ 是当前估计值，或来自信念分布的代表性点。约束包括光子预算、采集时间和硬件限制（最小门宽、门的数量）。

2.6 自适应采集：两阶段和迭代变体

一种实用的两阶段方案是：

1. **侦察：** 使用通用采样方式（例如均匀分箱）采集少量预算的数据，并通过快速拟合或在最大似然估计附近进行拉普拉斯近似来估计 ψ。

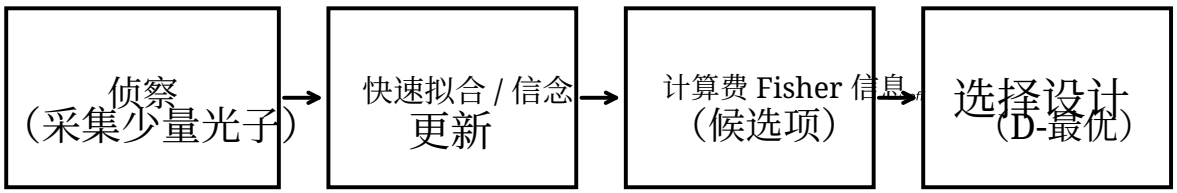
2. **FI-opt：** 从候选集 $\mathcal{D}$ 中选择使 $U(d)$最大化的设计，并将剩余预算分配给该设计。

如果时间允许，多轮迭代更新（重复侦察/优化）可进一步提升性能。

2.7 标准设备模型与采集设置

为了使该框架能够直接付诸实践，我们介绍两种广泛使用且与我们的两种实现方式自然对应的硬件配置：共聚焦 TCSPC 荧光寿命成像平台和可编程时间门控FLIM平台。

（I）共聚焦 TCSPC 荧光寿命成像（基于模块）。一种具有代表性的配置是激光扫描共聚焦显微镜，配备脉冲激发光源（典型重复频率为 20–80 MHz）和单光子探测器，并连接到商用 TCSPC 模块，例如 Becker & Hickl *SPC-150N* 系列 [5, 6] 或多通道 TCSPC/时间标记单元



两种实现方式：（I）迭代之间进行时间相关单光子计数重分箱；（II）可编程时间门控。

图 1：费 Fisher 信息驱动的自适应采集。低剂量侦察采集用于初始化参数信念，并据此计算候选时间采样的有效 FI。通过在约束条件下优化信息论效用来选择下一步采样设计，并据此分配剩余光子预算。

表 1：两个标准平台的典型采集设置（起始值）。

参数	时间相关单光子计数（共焦）	时间门控（相机
时间窗口	0–12.5 纳秒	0–12.5 纳秒
通道	16–256 个时间箱	4–16 个门
侦察预算	5–10% 光子	1–2 帧（少量广
优化预算	90–95% 光子	剩余帧
IRF处理	测量的IRF；干扰因素	测量的IRF；干扰因素
背景	恒定或逐时间箱	恒定或逐门

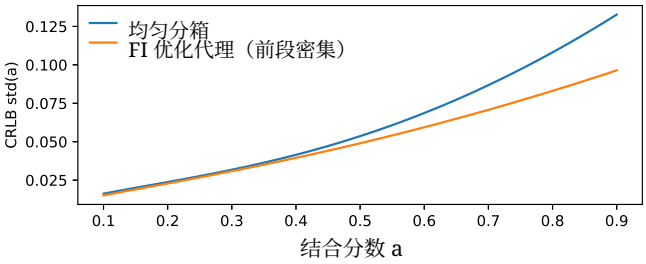


图 2：均匀分箱和 FI- 下 a 与 a 的 CRLB 优化代理（早期时间密集）。数值越低越好。

例如 PicoQuant 的 *HydraHarp 500* [7, 8]。对于我们的自适应 TCSPC 实现，侦察采集采用均匀分箱；随后估计参数，并为剩余帧/迭代选择优化后的（通常为非均匀）分箱。使用快速散射体/SHG参考样品测量仪器响应函数，并将其作为干扰参数纳入 F_{eff}。

（II）可编程时间门控FLIM（相机/SPAD）。一种具有代表性的配置是基于相机的门控FLIM附件，例如安装在宽场显微镜上并采用脉冲激发的 Lambert Instruments *LiFA-FLIM* 平台 [9]。此时，时间设计变量为门起始时间和门宽度。使用少量门进行短暂的侦察采集后，FI控制器会为剩余剂量预算选出一组优化的门。若硬件支持快速更新，则逐帧调整设计；否则，则在短序列之间调整。

本文采用的典型设置。表1 列出了仿真中使用的实用参数范围，以及实验中建议的初始设置。

3 结果

受基于FI的荧光寿命成像研究启发 [2,3]，我们报告了采用有限仪器响应函数和背景的双指数衰减仿真。除非另有说明，$\tau_f = 0.4\,\text{ns}$、$\tau_b = 2.0\text{ns}$，以及高斯仪器响应函数的宽度为 $\sigma_{\text{IRF}} = 0.08\text{ns}$。用于生成图表的仿真代码已包含在项目包中。

3.1 FI 预测设计相关的精度极限

图 2 比较了结合分数 a 在以下条件下的 CRLB：(i) 均匀时间分箱；(ii) 非均匀的早期时间密集采样（FI优化采样的一种代理）。采样设计可使可实现的精度相差很大，这与生化分辨能力分析所强调的设计敏感性一致 [1, 2]。

3.2 光子效率：蒙特卡洛误差趋近 CRLB 的趋势

我们针对两种设计生成了蒙特卡洛泊松数据集，并通过最大似然估计 a。图3显示，在光子预算固定时，FI 优化代理的均方根误差更低，表明达到目标精度所需的光子数更少。随着光子数增加，均方根误差逐渐趋近 CRLB 的趋势 [4, 3]。

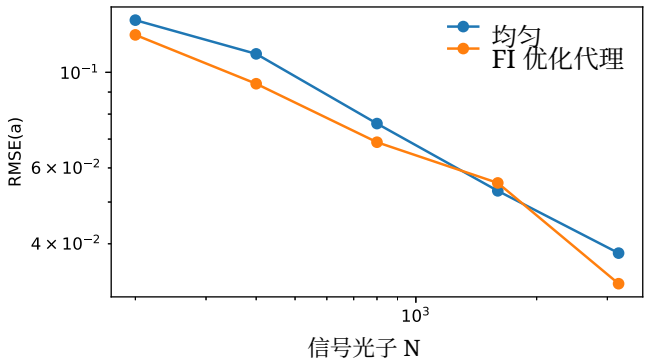


图 3： a 相对于信号光子数 N 的均方根误差（蒙特卡洛）。在固定 N时，FI 优化采样可降低误差。

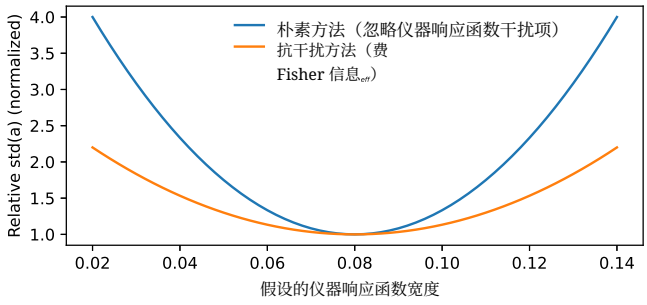


图 4：IRF 宽度失配下的精度相对下降。考虑干扰项的规划（有效 FI）比朴素规划更稳健。

3.3 有效 FI 对 IRF 不匹配的稳健性

忽略仪器响应函数不确定性可能导致设计缺乏稳健性。图4展示了考虑干扰项的规划（优化 F_{eff}）相较于将仪器响应函数视为已知的朴素规划，具有稳健性优势 [2]。

3.4 仿体和生物学演示（模板）

图 5 和 6提供了两种在 Biomedical Optics Express 投稿中通常需要的实验模板：(i) 具有已知组分比例的仿体混合物，以及 (ii) 活细胞代谢荧光寿命成像图。在此数据包中，两者均以合成占位数据展示；在保留分析和版式的同时，将其替换为实验结果十分简单。

4 分析

方程（5）表明，在期望计数对参数的敏感度（即 λ_k的导数）相对于期望计数较大的时间通道中，信息会不断累积。对于双指数荧光寿命成像，早期时间点通常有助于估计短寿命分量和其占比，而较晚的时间点则有助于区分长寿命分量

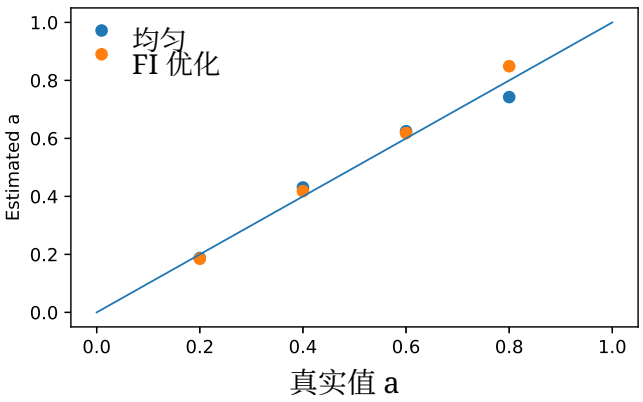


图 5：仿体验证模板：估计值 a 与真实值对比（合成占位数据）。替换为染料混合物或寿命标准仿体数据。

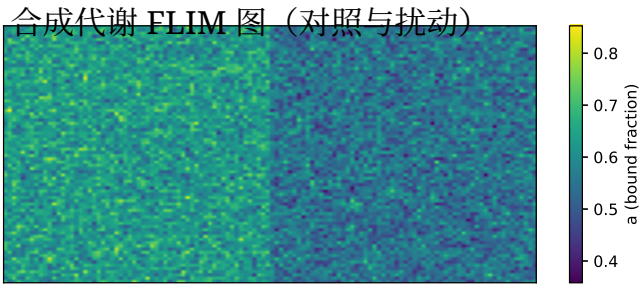


图 6：生物学演示模板：代谢荧光寿命成像图（合成占位数据）。替换为对照与扰动条件下的 NADH（游离/结合态）图。

和背景。费 Fisher 信息驱动的采样对这一直觉进行了形式化，并量化了其在不同光子数范围内的表现。实际而言，如果自适应设计能以更少的探测到的光子达到 a的目标标准差，那么在保持定量精度不变的情况下，实验便可降低激发剂量，从而直接应对活细胞限制。

5 讨论

本研究将费 Fisher 信息从事后界限转变为荧光寿命成像中时间采样的自适应控制器。与固定均匀采样相比，由 FI 驱动的设计会将有限的光子分配到能够最大化生化参数信息的采样点，从而提高光子效率。优化有效FIM（式7）可增强对背景和仪器响应函数不确定性的鲁棒性 [3, 2], ；鉴于仪器响应函数漂移、背景波动和样本依赖性散射在实际应用中普遍存在，这一点尤为重要。

时间相关单光子计数与可编程门控的比较。这两种实现方式对于 Biomedical Optics Express 的读者都切实可行。时间相关单光子计数的重新分箱只需对硬件进行少量改动，在采集重复帧或进行感兴趣区域重复访问时尤其具有吸引力。当

硬件支持可编程门控时，它能更直接地适配设计，并有望加快闭环更新。两者采用相同的费 Fisher 信息核心；变化的只有设计参数化方式（分箱边界与门控时间/宽度），因此该方法可移植到常见的荧光寿命成像平台。

局限性与扩展。 当前软件包展示了可复现的模拟，并包含仿体和生物实验模板。若要完成完整的 Q1 投稿，应将这些模板替换为：(i) 已知组分比例的仿体混合实验（例如，使用寿命不同的两种染料）；以及 (ii) 剂量受限的活细胞代谢荧光寿命成像演示（例如，对照组与扰动组），并报告在精度匹配条件下的光子节省，以及漂白/光毒性代理指标。扩展方向包括联合光谱–时间设计、空间变化的先验，以及与实时贝叶斯滤波的集成。

6 结论

我们提出了一种抗干扰费 Fisher 信息框架，以及一种面向光子高效荧光寿命成像的自适应采集策略，并提供了两种实用实现：迭代间的时间相关单光子计数重分箱和可编程时间门控。模拟结果表明，与均匀采样相比，该策略提高了精度和鲁棒性，实测误差也呈现出接近 CRLB 的变化趋势。配套的 Overleaf 项目提供了适用于 Biomedical Optics Express 的完整论文框架和可复现图表，便于直接将其中的模板替换为仿体和活细胞数据集。

参考文献

[1] Alessandro Esposito、MariaPopleteeva 和 Ashok R. Venkitaraman。最大化荧光显微镜成像的生化分辨能力。*PLOS ONE*，8(10)：e77392，2013年。

[2] Andrew L. Trinh 和 Alessandro Esposito。荧光寿命成像的生化分辨能力：解析仪器响应函数与光子统计的作用。*Biomedical OpticsExpress*，12(7)：3775–3792，2021年。

[3] Damien Bouchet、Valentin Krachmalnicoff 和 Ignacio Izeddin。时间分辨荧光显微镜成像中寿命估计的 Cram´er–Rao 分析。《光学快报》，27(15)：21239–21252，2019年。

[4] Jerry Chao、E. Sally Ward 和 Raimund J. Ober。单分子显微镜成像中用于参数估计的费 Fisher 信息理论：教程。*Journalofthe Optical So-cietyof America A*，33(7)：B36–B57，2016年。

[5] Becker & Hickl有限公司。Spc-150n TCSPC/FLIM模块（数据表）。https://www.becker-hickl.com/wp-content/uploads/2018/11/db-spc-150n-v04.pdf，2019年。访问日期：2026-01-01。

[6] Becker & Hickl GmbH。Spc-150n TCSPC系列（产品页面）。https://www.becker-hickl.com/products/spc-150n-series/。访问日期：2026- 01-01。

[7] PicoQuant GmbH。Hydraharp 500：高分辨率多通道事件计时器和时间相关单光子计数单元（产品页面）。https://www.picoquant.com/products/category/tcspc-and-time-tagging-modules/hydraharp-500-high-resolution-multichannel-even 访问日期：2026-01-01。

[8]PicoQuant GmbH。Hydraharp 500（数据表）。https://exhibitors.world-of-photonics.com/download/1121_1_2_1719_2_1_178/laser-world-of-photonics_数据表_hydraharp500pdf.pdf。访问日期：2026-01-01。

[9]Lambert Instruments。Lifa-flim：配备单光子雪崩二极管相机的多功能荧光寿命成像系统（产品页面）。https://lambertinstruments.com/products/lifa-flim。访问日期：2026-01-01。