

两种不同优化算法在胸部肿瘤调强放射治疗计划中的对比研究

杨一威¹, 商海焦², 单国平¹, 翁邓胡¹, 李剑龙¹, 李 浦¹, 狄小云¹

1.浙江省肿瘤医院放射物理室/浙江省肿瘤放射治疗重点实验室, 浙江 杭州 310022; 2.医普达(北京)投资管理有限公司, 北京 100097

【摘要】目的:研究直接子野优化(DMPO)算法与多目标优化(MCO)算法在胸部肿瘤放射治疗计划设计优化过程中的差异。**方法:**选取 20 例食管癌患者,将患者在 Pinnacle³ 计划系统的 CT 图像、勾画的靶区、设计参数和剂量信息等资料,通过 DicomRT 协议从 Pinnacle³ 计划系统传输到 RayStation 计划系统中。保持照射野设置、处方剂量不变,改用 MCO 算法重新优化治疗计划,比较两种优化算法在剂量分布、靶区适形指数(CI)与靶区均匀指数(HI)、危及器官(OAR)剂量、计划设计与执行效率的差异性。**结果:**两种算法优化的计划结果均能基本满足临床剂量要求,与 DMPO 相比,MCO 计划靶区 PGTV 适形指数 CI_{pgtv} 和均匀指数 HI_{pgtv} 以及靶区 PTV 的适形指数 CI_{ptv} 均差别不大,但危及器官的受量明显小于前者,其中肺的 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 、平均剂量 D_{mean-l} ,心脏的 V_{30} 、 V_{40} 和平均剂量 D_{mean-h} 以及脊髓最大剂量 D_{1cm3-s} 和平均剂量 D_{mean-s} ,均存在显著性差异;从计划的设计时间上来看,MCO 计划组明显短于 DMPO 计划组,而从执行效率上来看,两者差异不大。**结论:**对于食管癌同期加量三维调强放疗计划,与 DMPO 算法相比, MCO 算法可得到更低的 OAR 剂量,并且在临床应用上明显提高工作效率。

【关键词】优化算法;直接子野优化;多目标优化;食管癌

【DOI 编码】doi:10.3969/j.issn.1005-202X.2015.02.030

【中图分类号】R735.1

【文献标识码】A

【文章编号】1005-202X(2015)02-0276-05

Study on Two Optimization Algorithms for Radiotherapy Treatment Planning of Thoracic Tumor

YANG Yi-wei¹, SHANG Hai-jiao², SHAN Guo-ping¹, WENG Deng-hu¹, LI Jian-long¹, LI Pu¹, DI Xiao-yun¹

1.Zhejiang Cancer Hospital Radiotherapy Physics Department/Zhejiang Province Key Laboratory of Tumor Radiation Therapy Hangzhou Department of Radiotherapy Physics, Zhejiang Cancer Hospital, 310022, China; 2.Research Department of IPTA(Beijing) Investment administration Co., Ltd, Beijing 100097, China

Abstract: Objective To study the different performance of the two optimization algorithms, DMPO and MCO, in IMRT planning of thoracic tumor. **Methods** The 20 cases with esophageal carcinoma was randomly chosen in the trail. The IMRT plan was done on Pinnacle³ system with the DMPO optimization algorithm. Then the plan was transferred into the RayStation system via DicomRT protocol. All physics parameter and the prescription dose was kept unchanged, the treatment plan was reoptimized with the MCO algorithm on RayStation system. The performance of two different algorithms has been fully investigated on the quantification such as target dose distribution, conformity index(CI), homogeneity index(HI), organ at risk(OAR) dose, time consumption and work efficiency. **Results** All planning results with two different optimization algorithms can basically meet the clinical requirement. There is no significant difference observed in the PGTV dose distribution, HI of the PGTV, CI of the PTV and PGTV between the DMPO and MCO optimization algorithm. But the less dose of OAR, such as V_{10} , V_{20} , V_{30} of the lung, mean dose of the heart and spinal cord, was shown in the IMRT plan with MCO optimization algorithm. The consumption of planning time is obviously less with MCO optimization algorithm. **Conclusion** All the IMRT plan with two optimization algorithms can meet the clinical requirement, but less OAR dose can get with the MCO algorithm.

Key words: optimization algorithm; direct machine parameter optimization; multi criteria optimization; esophageal carcinoma

【收稿日期】2014-12-25

【作者简介】杨一威(1988-),男,浙江温州人,硕士,助理工程师,浙江省肿瘤医院放射物理室物理师

【通信作者】狄小云(1954-),男,浙江杭州人,教授级高级工程师,从事放射物理研究, Tel:13858065669; E-mail: 13858065669@163.com。

前言

调强放疗计划的优化是一个多目标的问题,各个靶区和危及器官的临床剂量目标会相互冲突,一个临床目标的优劣受到另一个目标的牵制,一个好的放射治疗计划需要物理师根据临床治疗的主要目的,对所有的临床剂量目标进行全面的考虑权衡,并在计划系统上进行优化和选择,以取得最佳结果。但是不同的计划系统的优化算法是有区别的,物理师应了解这些硬件的特点,把经验和系统的特点结合起来,取得一个满足临床需要的计划。我们在 Pinnacle³ 计划系统中进行调强放射治疗计划设计通常采用直接子野优化方法(Direct Machine Parameter Optimization, DMP-O)^[1],这是一个反复试错的过程,跟计划设计者的经验有很大的关联,需要花费较多的时间,虽然计划可以预先设定的子野数来提高加速器的效率,但是得到的计划结果往往是一个接近最优解的解,但不能确定一定是计划的最优解。多目标优化(Multi Criteria Optimization, MCO) 算法提供了一种更直观的方式来处理优化过程中的目标冲突,用 MCO 优化器计算得到所有相关治疗计划方案,可以根据医生的要求直接通过导航滑块来调节相互冲突目标之间的权衡,从而达到临床所需的最优解决方案。我们在 Pinnacle³ 和 RayStation 计划系统上用两种不同的算法对食管癌进行了调强放射治疗计划设计,得到的结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 DMPO 算法的原理

DMPO 算法可以表述为一个表达式^[1]:

$$\min_{x,w} F(x,w)$$

$$C(x,w) \leq 0, Ax \leq b, w \geq 0;$$

$F(x,w)=f(d(\tau(x,w)))$ 为目标函数, $C(x,w)=c(d(\tau(x,w)))$ 为约束条件, $\tau(x,w)$ 为包含传递系数的开放密度矩阵(Opening Density Matrices, ODM)矢量, $d(\tau(x,w))$ 为剂量函数, x 为叶片的位置, w 为子野权重,也就是求符合约束条件的 x 和 w 使得目标函数最小。

1.2 MCO 算法的原理

MCO 优化的目标函数一般包含若干个目标分量,每一个目标分量有一个 Pareto 最优解,所有目标分量的 Pareto 最优解在一起构成了目标函数的 Pareto 优化解集^[2-4],所以多目标优化可以表示为这样一个表达式^[5]:

$$\min F_i(x), i=1,2,\dots,M$$

$$g_j(x) \leq 0, j=1,2,\dots,M$$

$F_i(x)$ 为目标函数, $g_j(x) \leq 0$ 为约束条件。对于一个单一的目标分量,存在一个满足约束条件的 x_1 使得 $F_1(x_1)$ 最小,则 (x_1) 就为其中的一个 Pareto 最优解;对于多目标分量,同时使得 $F_i(x)$ 最小的解是不存在的,这些解存在支配和非支配的关系^[6],所有的这些非支配解就构成该问题的 Pareto 最优解集。

1.3 两种优化算法的设计流程图

如图 1 所示,左边为 DMPO 算法流程图,右边为 MCO 算法流程图。

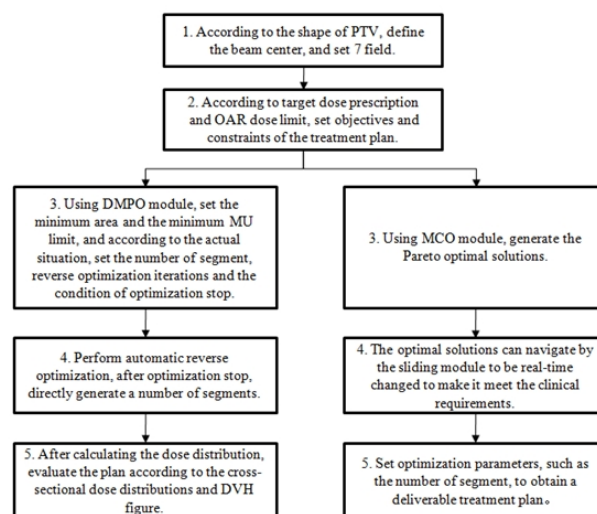


图 1 DMPO 算法和 MCO 算法流程图

Fig.1 DMPO algorithm and MCO algorithm flow chart

1.4 设计方法

(1) 计划设计:随机选取 20 例食管癌患者的 CT 影像,由临床医生在 Pinnacle³ 计划系统中勾画靶区(GTV),临床靶区(CTV)为 GTV 上下端外扩 3 cm~5 cm,轴向 1.5 cm~2 cm,计划靶区体积(PTV)为 CTV 均匀外扩 0.5 cm,计划大体肿瘤体积(PGTV)为 GTV 上下外扩 1 cm,轴向外扩 1.5 cm~2 cm,所涉及的危及器官(OAR)参照 ICRU 83 号报告进行定义和勾画,按照照射剂量要求,PGTV 给予 61.6 Gy 的处方剂量,PTV 给予 56 Gy 的处方剂量,基本采用 7 野静态调强(ssIMRT)方式,选择前四后三分野,入射角度根据每个患者具体情况稍有所区别,物理师按调强同期加量方式进行计划设计。靶区与危及器官的计划剂量做如下约束: PGTV 的 $V_{100\%} \geq 95\%$ 且 $V_{10\%} \leq 10\%$ ($V_{x\%}$ 表示受到 X%处方剂量照射的体积百分比); PTV 的 $V_{95\%} \geq 95\%$; 双肺 $V_{20} < 30\%$, 心脏 $V_{40} < 40\%$, 脊髓最大剂量 D_{1cm^3-s} (1 cm^3 体积接受的最高剂量) $< 45\text{ Gy}$ 。通过 DicomRT 协议将在 Pinnacle³ 计划系统上设计的结果传输到 RayStation 计划系统(Raysearch Labs, Weden)中,在 RayStation 计划系统中,运用 MCO 模块设置目标和约束条件进行优化。

(2) 剂量学评估: MCO 生成的计划与 Pinnacle³ 计划系统的 IMRT 计划的比较基于 DVH 和评估参数。所有计划都以 95% PGTV 体积获得 61.6 Gy 处方剂量进行归一。根据 ICRU 83 号报告,采用近似最大剂量 $D_{2\%}$ 、近似最小剂量 $D_{98\%}$ 和中位剂量 $D_{50\%}$ 来评估靶区剂量分布。根据 RTOG 0921 号报告,利用适形指数

(Conformity Index, CI)和均匀指数(Homogeneity Index, HI)评估靶区的适形性和均匀性,其中

$$HI = (D_{2\%} - D_{98\%}) / D_{50\%}$$

$$CI = TV_{RI}^2 / TV \times V_{RI}$$

式中 $D_{X\%}$ 为 $X\%$ 靶区体积所接受的剂量, TV_{RI} 为处方剂量线所包绕的靶区体积, TV 为靶体积, V_{RI} 为处方剂量线所包绕的体积。HI 越接近 0, 表示靶区剂量分布越均匀, CI 越接近 1, 则表示靶区剂量分布越适形。使用 V_5 、 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 及 D_{mean-l} 评估双肺的受量, V_{30} 、 V_{40} 及 D_{mean-h} 评估心脏的受量, 使用 D_{1cm3-s} 、 D_{mean-s} 来评估脊髓的 1 cm^3 体积接受的最大剂量和整体平均剂量, D_{1cm3} 评估脊髓外扩 0.5 cm 后 1 cm^3 体积的最大剂量。评估两种不同算法计划设计的执行效率即设计所需时间及总的机器跳数(MU)。

(3)统计方法:采用 SPSS19.0 软件对两种不同优化算法得到的放射治疗计划进行配对 t 检验, 若 $P < 0.05$ 则认为差异具有统计学意义。

2 结果

所有 20 例计划的剂量分布基本能达到临床要求。对同一例病例, 两种算法的靶区截面剂量分布存在差异, 如图 2a 和图 2b 分别为 DMPO 和 MCO 优化所得结果剂量分布, 图 2c 为图 2a 和图 2b 相对剂量差结果, 从图 2c 可以看到两种算法高剂量区域剂量

分布相似, 低剂量区域范围 MCO 明显优于 DMPO。DMPO 与 MCO 相对剂量差, 颜色越红, 表示 DMPO 算法剂量越大, 颜色越蓝, 则相反。

表 1 显示计划结果靶区剂量的 7 个统计指标, 结果无明显差别, 表明用两种算法优化的靶区剂量分布基本相同。

表 2 显示危及器官剂量的 11 个统计指标, 其中 MCO 算法全肺 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 、 D_{mean-l} , 心脏的 V_{30} 、 V_{40} 、 D_{mean-h} 以及脊髓的 D_{1cm3-s} 、 D_{mean-s} 等剂量指标均明显低于 DMPO 算法。数据显示在获得相似靶区剂量分布的情况下, MCO 算法获得了较低的 OAR 剂量, 减少了放疗并发症的发生。脊髓+0.5 表示脊髓外扩 0.5 cm 。

表 1 20 例食管癌同期加量调强放疗靶区剂量的两种优化算法比较

Tab.1 Compare Two Optimization Algorithms of the 20 Cases of Simultaneous Integrated Boost IMRT Target Doses for Esophageal carcinoma

		DMPO (Mean±SD)	MCO (Mean±SD)	t	P
PGTV	$D_{98\%}$ (Gy)	60.96±0.20	60.84±0.44	1.308	0.206
	$D_{50\%}$ (Gy)	63.72±0.62	63.64±0.32	0.603	0.553
	$D_{2\%}$ (Gy)	65.94±1.27	65.71±0.75	1.058	0.303
	HI_{pgtv}	0.08±0.02	0.08±0.01	0.388	0.702
	CI_{pgtv}	0.49±0.15	0.48±0.10	0.307	0.762
PTV	56 (Gy)	0.94±0.02	0.94±0.02	-0.013	0.990
	CI_{ptv}	0.68±0.07	0.68±0.06	0.159	0.875

表 2 20 例食管癌同期加量调强放疗危及器官剂量的两种优化算法比较

Tab.2 Compare Two Optimization Algorithms of the 20 Cases of Simultaneous Integrated Boost IMRT OAR Doses for Esophageal Carcinoma

		DMPO (Mean±SD)	MCO (Mean±SD)	t	P
Lung	V_5 (%)	47.27±11.8	46.53±9.96	0.941	0.359
	V_{10} (%)	34.23±7.71	32.54±6.27	2.674	0.015
	V_{20} (%)	21.31±4.08	20.04±3.78	3.501	0.002
	V_{30} (%)	11.95±2.67	10.73±2.86	5.167	0.000
	D_{mean-l} (Gy)	11.14±2.28	10.52±2.00	4.659	0.000
Heart	V_{30} (%)	25.51±17.63	18.90±15.49	4.231	0.000
	V_{40} (%)	14.75±10.99	10.10±8.51	4.180	0.001
	D_{mean-h} (Gy)	16.99±10.36	14.57±9.96	4.714	0.000
Spinal cord	D_{1cm3-s} (Gy)	39.17±1.76	35.68±3.19	6.077	0.000
	D_{mean-s} (Gy)	21.55±6.38	16.97±5.12	8.906	0.000
Spinal cord+0.5 cm	D_{1cm3} (Gy)	43.49±1.98	43.78±2.48	-0.645	0.527

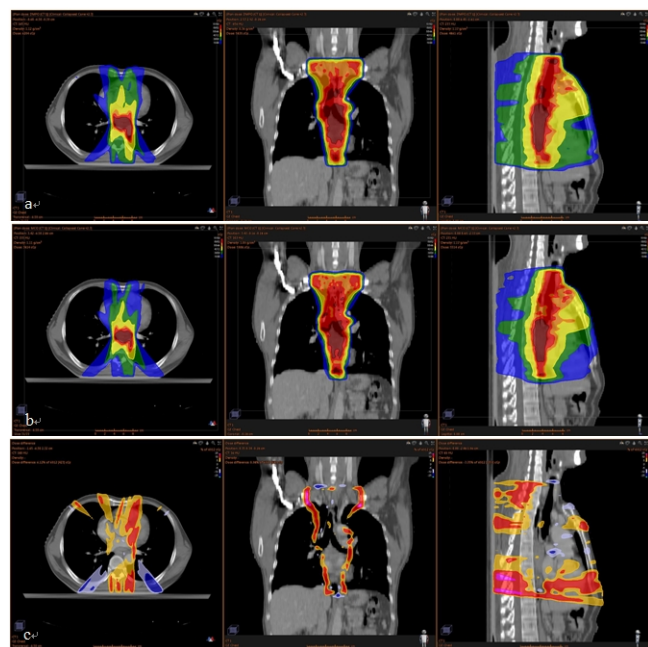


图 2 DMPO 算法(a)、MCO 算法(b)和 DMPO 与 MCO 相对剂量差(c)的横截面剂量分布 CT 图像示例(从左至右为横截位、冠状位、矢状位)

Fig.2 DMPO Algorithm (a), MCO Algorithm (b) and DMPO and MCO Relative Dose Difference (c) of the Cross Section of Dose Distribution of Sample CT Images (From Left to Right for Transverse, Coronal and Sagittal)

表 3 显示两种算法在计划时间和 MU 数的统计结果, 两者的机器跳数区别不大, 但是 MCO 算法的优化时间大幅减少, 只有 DMPO 算法的 55%。

表 3 20 例食管癌同期加量调强放疗机器跳数的两种优化算法比较

Tab.3 Compare Two Optimization Algorithms of the 20 Cases of Simultaneous Integrated Boost IMRT MU for Esophageal Carcinoma

	DMPO	MCO	t	P
MU	620±59	610±81	0.496	0.626
Design time(min)	62±5	34±4	28.117	0.000

3 讨论

调强放射治疗是典型的多目标问题,从数学模型角度考虑,求解多目标问题时需要间接地转化为单目标问题。在求解单目标问题时,有很多常规的优化方法,例如加权和法, ε -约束法等。其中加权和法最为常用,多目标可表述为:

$$\begin{aligned} \min \sum_{i=1}^k w_i f_i(x) \\ \text{s.t. } x \in S \end{aligned} \quad (1)$$

这里 $f_i(x)$ 表示第 i 个目标函数,权重 $w_i \geq 0$ 并进行了归一化处理 $\sum_{i=1}^k w_i = 1$, 通过使用不同的权重参数,对以上的问题进行优化,可以得到一组解。当所有的 w_i 为非负值时,公式(1)存在一个 Pareto 最优解。针对每个目标函数,预先设置非负的权重,再优化:

$$\sum_{i=1}^k w_i f_i(x) \quad (2)$$

时,该目标存在一个 Pareto 最优解,如果设置另外的非负权重,该目标会得到另外的 Pareto 最优解,即公式(2)的 Pareto 最优解的数目是与 w_i 的取值相对应的。我们在使用 DMPO 优化方法时,根据预先设置的权重,就会导致出现不同的 Pareto 最优解,而权重的设置是试错的过程,需要花费大量的时间;在使用 MCO 进行优化该目标时,系统会预先设定几组非负权重值,这样就会得到一些 Pareto 最优解,从目标空间中考虑这些解时,它们处于 Pareto 表面上,利用导航器,可以对这些 Pareto 最优解进行凸包运算,得到多目标间实时动态结果。

近年来,多目标优化算法逐渐被运用到调强放疗的优化中。在大多数情况下,MCO 算法的各个目标是相互冲突的,某目标的改善可能引起其他目标变劣,即不能同时使多个目标均达到最优,而我们只能根据不同病人的情况在各个目标之间进行权衡协调和折衷处理,尽可能的满足患者个体化治疗方案。在治疗计划的设计过程中,DMPO 算法需要通过不断改变靶区和处方剂量的限制和约束条件来对生成的计划进行调节,需要不断的重复试错,花费时间比较长;而 MCO 算法在其搜索空间得到 Pareto 最优解集之后,可以根据不同临床目标的重要程度来决定调整的先

后次序,通过滑动导航滑块依次对靶区和危及器官的剂量进行调整,每个目标调整完毕就锁住目标导航键,接着继续调整下一个目标,直到完成对所有目标的调整,最后根据剂量模拟算法生成可执行计划,若对生成的可执行计划不满意可适当增加条件进行微调,系统会根据要求适当改变子野权重,稍微调节 MLC 叶片的位置,这一过程相对快速很多,从而减少了计划优化时间,最大限度地优化了剂量分布。

对于胸部肿瘤来说,食管癌的位置相对比较固定,而且周围存在肺、心脏、脊髓等重要的危及器官,易于对两种优化算法进行比较分析。食管癌的原发灶放射治疗的总剂量一般在 60 Gy~70 Gy 之间,低于 60 Gy 或者超过 70 Gy 都会对生存率造成影响。要使靶区达到 60 Gy 以上的剂量,就容易引起放射治疗并发症的发生。本研究中,通过采用 MAX EUD=0 来设定危及器官的目标,这样更有利于计划系统找到其对应的最优解,减少了肺和脊髓的受量,降低了放射性肺炎和放射性脊髓炎发生的概率。两种优化算法设定子野数目一致,最终治疗计划子野数目相同,跳数也差别不大。Wala 等^[9]研究发现,多目标优化算法相对于单目标优化算法来说,其靶区适形度相似,前列腺和膀胱的最大剂量与直肠 V_{50} 和 V_{70} 均有所降低,这一结果与本研究类似。王培等^[10]研究发现在靶区剂量分布无差别的情况下,MCO 算法相对于 DMPO 算法来说,其前列腺癌计划中的直肠、膀胱及小肠受量均有不同程度降低,肺癌计划中肺、心脏和脊髓受量也有不同程度降低,计划优化时间大幅减少,跳数稍微增加,这一结果也与本研究基本相似。还有其他一些研究也表明 MCO 算法不仅可以提高治疗计划的质量而且还能缩短治疗计划的优化时间^[9-12]。

在我们的实验中,由于两种算法的优化求解方式与迭代收敛过程均不同,所得到的各个统计指标存在一定差异。在 DMPO 的优化过程中,通过优化权重的设定一般较难得到最优解,即使选择的权重得到的解很接近最优解,也不能确定是否会存在一个由其他的优化权重而生成的另外一个更好的最优解;而在 MCO 的优化过程中,Pareto 优化解集使权重的选择获得了最大程度的优化,从而使得靶区以及危及器官的剂量分布达到最优,提高了个体化治疗的效果。

本研究表明,MCO 算法在食管癌同期加量调强放射治疗计划设计中可以获得更低的 OAR 剂量,提高了放射治疗计划的质量,缩短治疗计划优化所需时间,成为临床设计食管癌同期加量放疗计划的一种可选方式。目前 MCO 算法正在做进一步的改进-直接多目标优化 (Direct Multi Criteria Optimization, DMCO),这将更加有助于提高计划设计的效率。本研究的多目标函数只研究了基于物理剂量和 EUD 的方式,然而,基于 TCP 和 NTCP 的生物目标函数才是计划设计的根本方向。如何采用多目标优化方法优化 TCP 和 NTCP 的生物函数模型也是今后的研究方向。

【参考文献】

- [1] Hardemark B, Liander A, Reh binder H, et al. P3IMRT direct machine parameter optimization[M]. Royal Philips Electronics, 2004: 1-8.
- [2] Thieke C, Kufer KH, Monz M, et al. A new concept for interactive radiotherapy planning with multicriteria optimization: first clinical evaluation[J]. Radiother Oncol, 2007, 85(2): 292-298.
- [3] Halabi T, Craft D, Bortfeld T. Dose-volume objectives in multi-criteria optimization[J]. Phys Med Biol, 2006, 51(15): 3809-3818.
- [4] Romanko O, Ghaffari-Hadigheh A, Terlaky T. Multiobjective Optimization via Parametric Optimization: Models, Algorithms, and Applications[M]. Modeling and Optimization: Theory and Applications. Terlaky T, Curtis FE, New York: Springer, 2012: 77-99.
- [5] Craft DL, Halabi F, Shih HA, et al. Approximating convex pareto surfaces in multiobjective radiotherapy planning[J]. Med Phys, 2006, 33(9): 3399-3407.
- [6] 童晶. 多目标优化的 Pareto 解的表达与求取 [D]. 武汉科技大学, 2009.
Tong J. Expression and calculate the Pareto solution of multi-objective optimization[D]. Wuhan University of Science and Technology, 2009.
- [7] Wala J, Craft D, Paly J, et al. Maximizing dosimetric benefits of IMRT in the treatment of localized prostate cancer through multicriteria optimization planning[J]. Med Dosim, 2013, 38(3): 298-303.
- [8] 王培, 廖雄飞, Jack YY. 调强放疗计划多目标优化算法比较研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2013, 22(4): 305-308.
Wang P, Liao XF, Jack YY. Study on multicriteria optimization of intensity-modulated radiotherapy planning comparing with direct machine parameter optimization[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2013, 22(4): 305-308.
- [9] Craft D, Halabi T, Shih HA, et al. An approach for practical multiobjective IMRT treatment planning [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 69(5): 1600-1607.
- [10] Craft DL, Hong TS, Shih HA, et al. Improved planning time and plan quality through multicriteria optimization for intensity-modulated radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(1): e83-e90.
- [11] Hong TS, Craft DL, Carlsson F, et al. Multicriteria optimization in intensity-modulated radiation therapy treatment planning for locally advanced cancer of the pancreatic head[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 72(4): 1208-1214.
- [12] Craft D, Mcquaid D, Wala J, et al. Multicriteria VMAT optimization [J]. Med Phys, 2012, 39(2): 686-696.

(上接第 271 页)

- [8] 秦任甲. 血液流变学及其医学应用[M]. 第 2 版. 桂林: 广西师范大学出版社, 1999: 35-130.
- [9] 秦任甲. 毛细管黏度计测定非牛顿流体黏度意义析分[J]. 中国血液流变学杂志, 1998, 8(1): 38-40.
Qin RJ. Analysis of the significance in determining nonnewtonian fluid by capillary viscosimeter[J]. Chinese Journal of Hemorheology, 1998, 8(1): 38-40.
- [10] 张盛华, 秦任甲. 呼吸过程胸膜腔内压和肺泡壁压强的产生与变化规律[J]. 生物医学工程学杂志, 2012, 29(2): 264-266
Zhang CH, Qin RJ. A production and law of variation of the pleural cavity intrinsic pressure and the pressure of alveolar wall during respiratory process [J]. Journal of Biomedical Engineering, 2012, 29(2): 264-266.