

基于特征提取量化分析的体外活细胞追踪算法研究

杨利, 蔡文杰, 马晶

上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海 200093

【摘要】目的:提高显微镜下序列图像细胞追踪的效率及准确度。**方法:**提出双阈值形态学与拓扑约束图论法相结合的自动细胞追踪算法,用来分析体外活细胞定向迁移轨迹及参数,并从细胞数目及细胞特征两方面分析追踪算法的准确性。在特征分析方面,从运动速度、运动距离、趋化速度、趋化指数和方向持续性5个指标与手动采样数据进行对比。**结果:**该算法可以分别识别在毛细血管针部灰度较高区域的细胞及其他区域灰度较低的细胞,细胞数目准确度平均达到91.8%,分析得到的5个特征指标与手动采样分析结果基本一致,误差不超过5%。**结论:**双阈值形态学与拓扑约束图论法相结合的自动细胞追踪算法可以有效提高细胞追踪的准确度。

【关键词】细胞追踪; 阈值分割; 拓扑约束; 量化分析

【中图分类号】R318.0; TN957.52

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2018)09-1080-07

Algorithm for tracking living cells *in vitro* based on quantitative analysis of characteristic extraction

YANG Li, CAI Wenjie, MA Jing

School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

Abstract: Objective To improve the efficiency and accuracy of cell tracking algorithm for sequential images under a microscope. **Methods** An automatic cell tracking algorithm based on two-step threshold and morphology with topology-graph theoretical approach was proposed to analyze the trajectories and motility parameters of living cells *in vitro*. The accuracy of the cell tracking algorithm was analyzed in the aspects of cell number and cell characteristics. In characteristic analysis, 5 characteristic parameters were compared between automatic cell tracking and manual cell tracking, including motility distance, motility speed, chemotaxis speed, chemotaxis index, and persistency. **Results** The proposed algorithm achieved the identification of cells in high gray-level regions in the capillary tube and those in other lower gray-level regions, and the accuracy in cell number was 91.8%. The 5 characteristic parameters of automatic cell tracking were consistent with the results of manual sampling, with an error not exceeding 5%. **Conclusion** The automatic cell tracking algorithm based on two-step threshold and morphology with topology-graph theoretical approach can effectively improve the accuracy of cell tracking.

Keywords: cell tracking; threshold segmentation; topological constraint; quantitative analysis

前言

在活细胞运动研究中,细胞追踪比较困难,因为大量的细胞四处移动,具有各自独立的运动特征。有时彼此之间的距离非常近,很难从视觉上识别出一帧到另一帧的正确轨迹^[1]。此外,由于迁移、有丝分裂和堵塞,细胞的拓扑结构会随着时间的推移而发生变

化,因此很难找到正确的对应关系^[2]。

细胞自动跟踪是多目标跟踪的重要分支,可用于定量分析细胞迁移、增殖和有丝分裂。在本文中,笔者对体外活细胞趋化因子迁移性研究的序列图像进行分析,鉴于序列图像灰度不均的特殊性,提出了一种基于双阈值形态学^[3]与拓扑约束结合^[4]的细胞跟踪方法,并从细胞的运动速度、运动距离、趋化速度、趋化指数和方向持续性5个特征^[5]进行统计对比,从而评测细胞追踪的准确性。

1 方法

1.1 算法设计

笔者提出的自动细胞跟踪算法基于细胞分割^[6],由3个主要模块组成:检测、跟踪和量化分析,如图1

【收稿日期】2018-06-18

【基金项目】上海市浦江人才计划项目(15PJ1406100)

【作者简介】杨利,硕士研究生,主要研究方向:图像处理, E-mail: 547179342@qq.com

【通信作者】蔡文杰,博士,副教授,主要研究方向:图像处理, E-mail: wenjiecai@aliyun.com

所示。检测模块用于检测和定位图像序列中的细胞核,提取跟踪模块的功能。使用双阈值与形态学^[7]相结合的方法来达到灰度校正和细胞细分割目的,为

了找到用于前后图像帧细胞之间的对应关系,将运动参数与细胞拓扑特征(如区域重叠程度和变形)相结合用于细胞追踪。

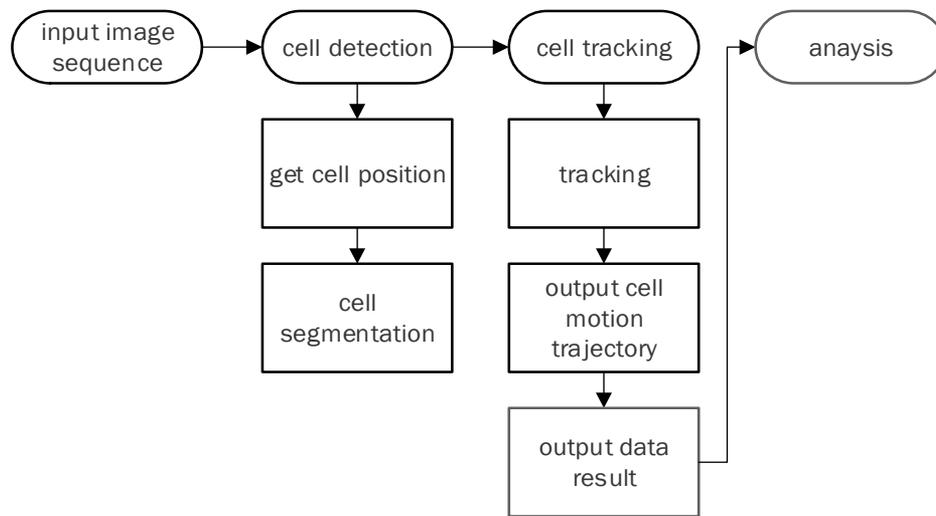


图1 算法设计流程图

Fig.1 Flow chart of algorithm design

1.2 细胞检测

基于分割的细胞追踪方法中的跟踪精度高度依赖于细胞检测的准确性,这对于后续细胞追踪匹配以及特征目标的可靠提取十分重要。

在细胞追踪的过程中,需要解决分割和追踪长时间序列图像中背景照明严重变化的问题^[7]。笔者提出一个较为准确的方法来恢复每个细胞的单个轨迹。首先,使用设定两步阈值法来分割单个细胞。并利用算法将细胞簇进行分离,对此笔者对细胞进行了形态学的处理,结合形态学^[8]的方法能使分割完的细胞形状偏向于椭圆形,便于后续追踪。

如图2所示,对于背景灰度不均匀的细胞序列图像,在显微镜下将毛细管针置于视野中央,利用显微注射仪持续缓慢地释放趋化因子,实时拍摄细胞迁移情况。图像中左侧区域灰度较低,图像右侧区域灰度较高,所以单一的阈值算法难以达到细胞分割的要求^[9],鉴于这一特殊性,在图像中需要解决灰度不均匀这一问题,因此笔者设置了双阈值来进行细胞检测。其中,设置灰度较低的背景阈值用来识别大面积毛细管针部分,同时识别灰度较低的细胞。接着通过去除大面积连通域来去除毛细管针区域,同时设置小面积阈值来去除背景中的杂物。由于去除毛细管针局部灰度较高区域的过程中易将针周围区域的细胞同时去除,所以设定灰度较高的背景门限用来识别针周围区域细胞以及灰度较高的细小细胞。同时识别灰度较高细胞,此时灰度值应设高一

些,因为毛细管针区域灰度较高,大面积去除毛细管针部分,留下面积较小的细胞区域,完成了细胞的初步监测定位,并且也达到了细胞的粗分割效果。

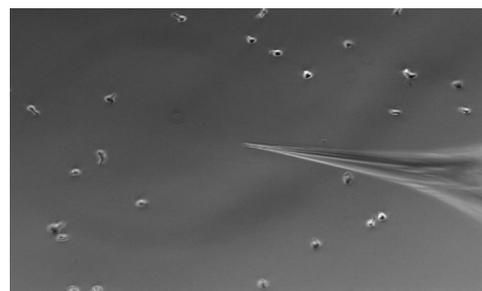


图2 显微镜下体外活细胞迁移图

Fig.2 Cell migration under a microscope

由于序列图像中的细胞本身的特殊性,导致在运动过程中细胞会发生重叠以及灰度不均,再加上在检测过程中细胞会产生一些细小空洞等现象,导致细胞分割的效果不佳,无法达到细胞追踪的要求,为了使细胞追踪的准确度更高,笔者调整了算法,结合了形态学的方法,对经过阈值检测后的细胞进行膨胀腐蚀运算来解决序列图像中由于细胞运动产生的细胞重叠现象,见图3。在图3b中可以看到,框中两个细胞在运动过程中发生了部分重叠的现象,边缘模糊难以分别,这种情况中的细胞使用闭运算来填补细胞内细小空洞(图3d),同时将黏连细胞分开并在不明显改变面积的情况下平滑细胞边界,使得

细胞形状更接近于椭圆形^[10],为后续的细胞追踪算法加以铺垫。

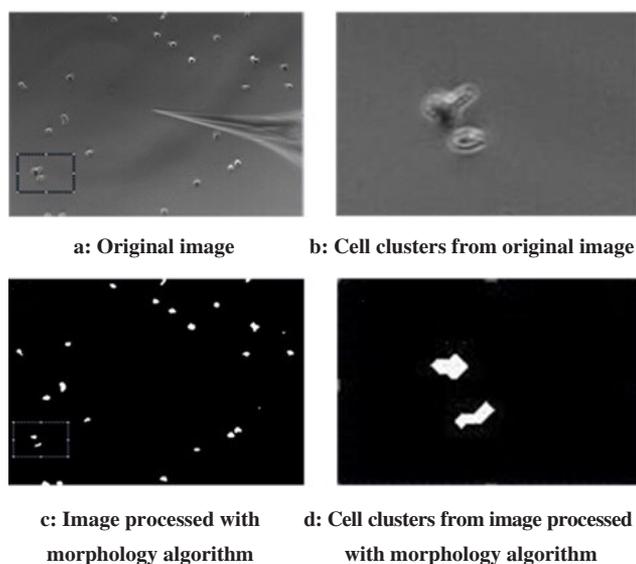


图3 细胞检测过程
Fig.3 Process of cell detection

1.3 细胞追踪

在细胞追踪的过程中,对于具有不同形态和不同运动特征的多细胞序列图像,实现每一帧图像的多细胞追踪和定位并不是简单的任务^[11]。又由于细胞迁移、有丝分裂和堵塞^[12],细胞的拓扑随时间变化,这使得追踪工作难以找到合适的细胞特征对应关系。因此,依靠单个特征不足以在序列图像中正确匹配到同一细胞。鉴于此,笔者使用了区域重叠法和拓扑约束结合图论的方法进行细胞追踪(图4)。

取细胞分割后序列图像的初始帧,按照从上到下、从左到右的顺序搜索细胞,将搜索到的细胞按顺序编上ID,如图5所示。如果同一细胞在整个图像序列中保持同一个ID,就完成了细胞追踪目的。所以

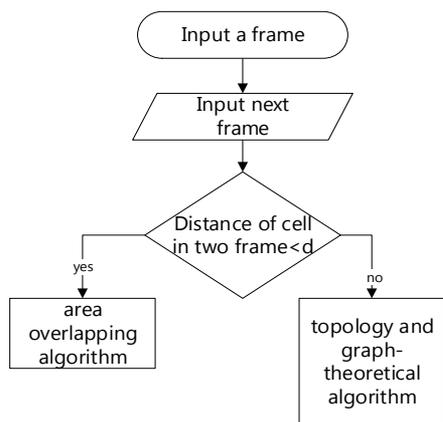


图4 细胞追踪流程图
Fig.4 Flow chart of cell tracking

细胞追踪的基本方法就是将序列图像前后帧中相应的属于各个细胞的ID一一对应^[13]。

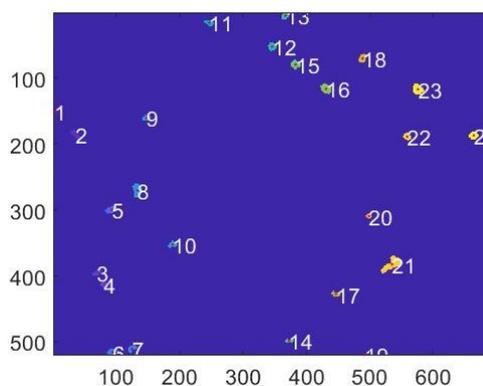


图5 序列III的细胞编号图
Fig.5 Serial number of cells of sequence III

1.4 区域重叠法

通过对细胞图像序列的分析,笔者发现大多数细胞在连续两帧之间只移动很小的距离,对于这类细胞,采用区域重叠法就能很好地实现追踪^[14]。区域重叠法是基于前一帧与当前帧中各细胞区域之间的重叠部分来完成细胞追踪。首先对于前一帧中的每个目标细胞所占的区域,在当前帧中搜索是否有与之重叠的细胞区域。如果能找到这样的细胞区域,就给予当前帧图像中的这个匹配细胞与前一帧中目标细胞相同的编号。以此方法,利用相邻两帧所有细胞的重叠区域,将每一个细胞的编号传递下去,一直到该序列图像的最后一帧,完成所有细胞的追踪。

1.5 利用拓扑约束法建立图论模型

在生物系统的情况下,细胞跟踪特别困难,因为大量细胞以各种各样的运动特征移动。因此,依靠单个特征不足以沿着长图像序列正确匹配不同的单元。鉴于此,笔者结合了细胞运动特征和细胞拓扑约束法来减少匹配的模糊性。图6为使用了细胞拓扑约束结合图论法在序列帧中对每一细胞进行匹配流程图,完成了细胞匹配到图模型的转化。

首先将细胞之间的拓扑关系用图论模型来描述,将细胞追踪问题归为相似结构图之间的顶点匹配问题。为了方便描述,将第k帧中的第i个细胞记录为R(k,i),其包含了细胞的中心坐标、面积值、长轴、ID号和相邻细胞之间的距离等信息。

$$R_{\text{Dis}}(i, j) = \left| c_i^n c_j^{n+1} \right| \leq d \tag{1}$$

$$s \leq \frac{R_{\text{area}}^n(i)}{R_{\text{area}}^{n+1}(j)} \leq \frac{1}{s} \tag{2}$$

其中顶点匹配需要定下初始点,即计算细胞间的质心坐标以及细胞的面积。参数R_{Dis}被定义为细胞i和j的

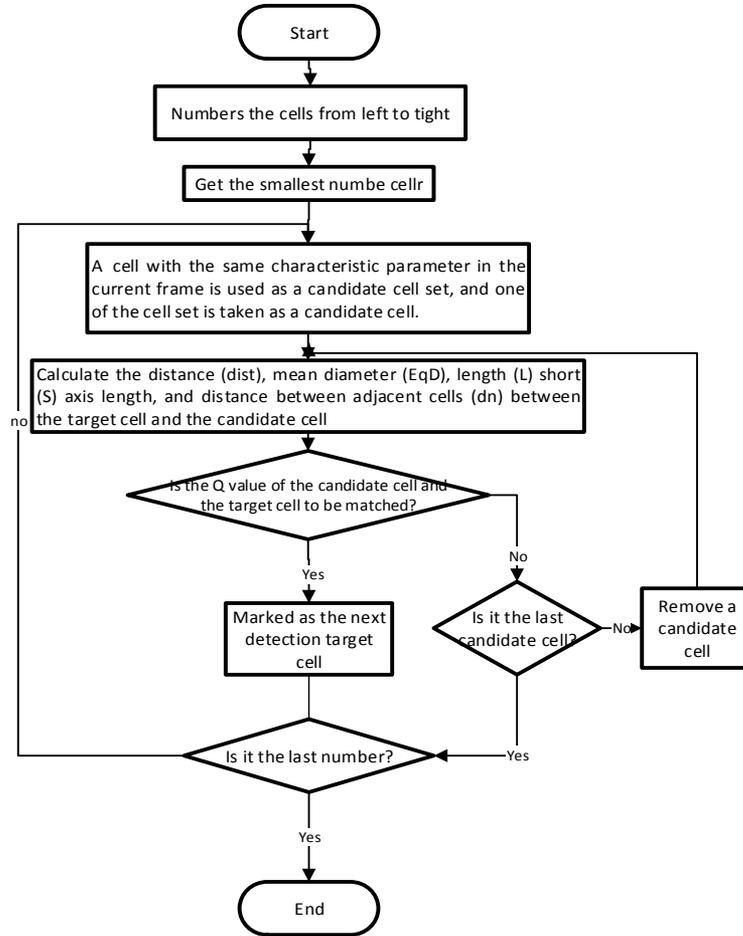


图6 拓扑约束结合图论法的细胞追踪流程图

Fig.6 Flow chart of cell tracking algorithm based on topology-graph theoretical approach

质心坐标之间的距离, c_i 和 c_j 分别表示帧 n 和 $n+1$ 中的细胞 i 和细胞 j 的质心位置, 由位移距离来优先匹配与细胞 i 的位置最接近的细胞 j 。一般邻域图的创建是先设一门限值 d , 如果两个细胞质心之间的距离比 d 小, R_{area} 被定义为细胞面积, 寻找与细胞 i 面积最为接近的细胞 j 。若当前细胞候选集中无未匹配的细胞则跳转到下一个候选细胞集^[11]。当待匹配细胞 $R(k,i)$ 确定后, 在邻域图里根据拓扑约束条件建立相似度函数 $Q^{[15]}$, 计算待匹配细胞与候选细胞的相似度值。将细胞轨迹按行存储, 分别存入 $k-1$ 帧中最佳匹配细胞的 ID 号、 k 帧的待匹配细胞标号和二者之间的相似度值。

1.6 细胞的消失和新细胞的出现

在追踪过程中经常会遇到的问题就是细胞的消失和新细胞的出现。细胞消失主要是由于细胞运动到了图像边缘、细胞重叠以及在细胞分割步骤中的过分割导致的无法识别。在当前帧中的细胞在下一帧中无法识别, 认定该细胞消失, 为了避免由于过分割以及细胞重叠导致的消失细胞再次出现, 将该细胞的信息存储在丢失序列中, 为后续的工作做准

备。新细胞产生的主要原因是细胞分裂、细胞从图像边缘进入或者由于分割错误产生细胞。图像下一帧中出现的细胞在当前图像帧中的细胞未出现过, 认定该细胞为新出现的细胞, 将该类细胞存储在新序列中, 并且为这些细胞编上新的编号以区别于原有的细胞。

2 结果

为了验证该算法, 我们使用了5个显微镜下的体外中性粒细胞迁移视频序列进行了细胞追踪实验, 其中第 I、II 组序列图像分辨率是 692×520 , 第 III、IV、V 组分辨率为 $1\ 388 \times 1\ 040$ 。使用 Matlab 和 ImageJ 来作为实验平台。

为了能够直观地显示我们的方法如何能够跟踪细胞, 笔者建立了体外活细胞追踪的3D轨迹图, 如图7所示。Z轴是从第一帧到最后一帧的时间移位, X轴和Y轴用于标记每一帧中细胞的位置。从轨迹图中可以清晰地观察到在追踪过程中有些细胞由于细胞重叠、过分割或者欠分割而导致的轨迹归零以及断裂。

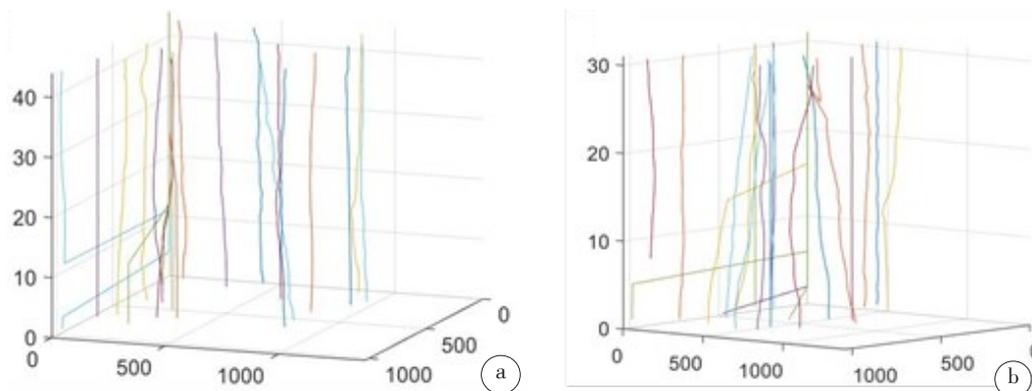


图7 序列IV(a)和V(b)轨迹图

Fig.7 Trajectories of sequence IV (a) and sequence V (b)

从细胞数目的准确度来分析,用本文自动追踪算法对5组序列图像进行追踪,对其追踪的实验数据进行统计,统计结果如表1所示。从表1可以看出,本文方法对5组细胞图像序列的最终追踪细胞数目准确率比单独利用拓扑约束算法^[16]的准确率分别提高1.96%、

2.78%、2.25%、6.74%、15.42%,总平均准确率达91.8%。其中由于细胞灰度的变化和细胞重叠以及尺寸的不规则变换导致过程中出现过分割、欠分割等^[17]问题,以及对于体外活细胞迁移序列图像中部分细胞与毛细血管针重叠导致无法分割等情况依然不能得到有效的处理。

表1 自动追踪算法追踪细胞数目准确性

Tab.1 Accuracy in cell number detected by automatic cell tracking algorithm

Sequence	Frame	Actual cell number	Cell number detected by algorithm	Accuracy/%	
				Topology algorithm	Topology and graph-theoretical algorithm
S I	16	52	45	82.69	86.54
S II	31	30	29	93.33	96.67
S III	30	24	22	87.50	91.66
S IV	44	29	30	82.75	96.67
S V	31	21	24	70.00	87.50

尽管如此,我们可以从结果分析中看到本文使用的方法与原方法相比依然有所提高。

从细胞追踪轨迹的准确度来分析,笔者提出了用迁移距离(Motility Distance)、迁移速度(Motility Speed)、趋化速度(Chemotaxis Speed)、趋化指数(Chemotaxis Index)和持续性(Persistence)这5个特征参数来评价采集到的数据的准确度^[5]。

迁移距离 D_m 是指细胞在追踪过程中迁移了多少距离:

$$D_m = \sum_{n=1}^{f-1} \sqrt{(i_{n+1} - i_n)^2 + (j_{n+1} - j_n)^2} \quad (3)$$

迁移速度 V_m 是指细胞在单位时间内实际迁移了多少距离:

$$V_m = \frac{D_m}{t} \quad (4)$$

趋化速度 V_c 是指细胞在单位时间内向趋化源迁

移了多少有效距离:

$$V_c = \frac{D_n}{t} \quad (5)$$

趋化指数 I 是指趋化速度除以迁移速度得到的商:

$$I = \frac{V_c}{V_m} \quad (6)$$

持续性 P 是指起点和终点的直线距离除以迁移的总距离:

$$P = \frac{D}{D_m} \quad (7)$$

这些指标综合起来可以较好地反映出细胞追踪算法的准确度。

通过比较跟踪方法的平均值来对细胞轨迹的准确度进行验证。使用自动算法跟踪序列图像,并在每个序列图像中使用手动的方法分别抽样追踪细胞的轨迹,

与自动算法中相同细胞的特征参数作比较。为了评估手动和自动方法之间的差异,提取了5组序列图像,分别手动跟踪了10个细胞并计算5项特征参数。用手动

追踪结果的5项特征参数平均值与自动追踪算法结果的平均值作比较,以评估本文提出的自动追踪方法对于细胞检测和跟踪的有效性,见表2。

表2 自动追踪算法与手动追踪算法特征参数平均值比较

Tab.2 Comparison of the mean values of 5 characteristic parameters between automatic cell tracking and manual cell tracking

Sequence	Method	Motility distance/ μm	Motility speed/ $\mu\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$	Chemotaxis speed/ $\mu\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$	Chemotaxis index/%	Persistency/%
S I	Auto	32.10	2.01	3.17	1.58	1.06
	Manual	33.84	2.12	3.15	1.49	1.01
S II	Auto	139.47	4.50	16.56	3.68	1.02
	Manual	239.03	7.71	16.49	2.14	1.04
S III	Auto	82.22	2.74	4.61	1.68	1.00
	Manual	80.88	2.70	4.32	1.60	1.00
S IV	Auto	74.01	1.68	3.71	2.21	0.97
	Manual	74.25	1.23	3.63	2.94	0.98
S V	Auto	96.52	3.11	3.72	1.19	1.01
	Manual	98.79	3.19	3.73	1.17	0.90

为了更清晰地比较两组参数准确度的差异性,笔者用白色柱型图表示手动追踪算法的特征参数准确度,以黑色柱型图表示自动追踪算法特征参数准确度平均值,黑色柱型图上方的误差线为自动追踪算法的平均误差范围(图8)。两组数据的特征参数数值相比,自动追踪算法追踪效果与手动算法的追踪效果十分接近,个别结果有一些差异,那是由于序列中细胞较为密集导致个别细胞的过分割与欠分割导致,尽管如此,依然可以从这些结果中看出,自动追踪算法特征参数平均值与手动追踪算法结果没有明显的差异,误差不超过5%。

3 讨论

通过本文提出的量化分析的方法,笔者的形态学结合拓扑约束图论法算法识别的细胞轨迹与手动跟踪非常吻合,两种方法之间的差距落入人工手动可变性范围内。此外,使用自动算法获得的轨迹计算出的包括迁移距离、迁移速度、趋化速度、趋化指数和持续性的细胞迁移特征与从手动确定的轨迹高度相关。具体而言,迁移性在自动和手动方法之间的差异很小,在这种情况下进行测量,表明两种跟踪方法在检测细胞迁移方向变化上的等效。同时,人工跟自动化方法相比,趋化性和持续性表现出了系统性的差异,与自动跟踪相比,人工跟踪的趋化性和持久性的值更高。因为趋化性和持久性分别与细胞

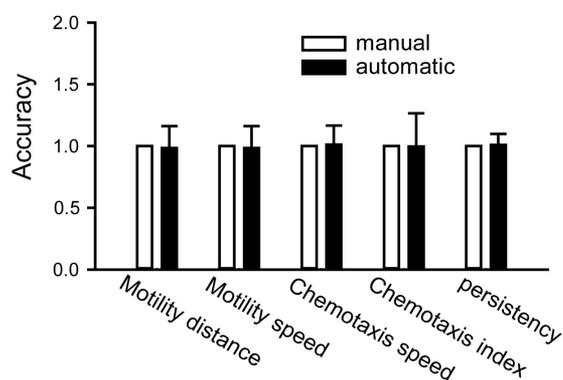


图8 自动追踪算法与手动算法特征参数准确度比较

Fig.8 Accuracy between automatic cell tracking and manual cell tracking

轨迹的总路径长度成正比^[18],可以得出这样的结论:由算法确定的细胞位置中的统计引起的系统误差导致观察到的路径长度变长。相反,手动跟踪方法可能会低估由于轨迹平滑导致的细胞瞬时位移。这种平滑效果部分归因于手动跟踪用户界面的设计,例如ImageJ跟踪界面,由于光标位置始终保持在先前图像帧细胞的坐标处,所以存在位置滞后于当前帧的被跟踪细胞。

与手动追踪相比,运用本文提到的方法能够较精确地识别体外活细胞,对追踪灰度不均的活细胞图像具有较好的鲁棒性。这种算法以及量化分析的方法的潜在应用十分广泛,比如在研究细胞集体迁

移的伤口愈合^[19],探测细胞簇中的细胞动力学^[20],分析细胞分选或转移中的异质细胞间相互作用^[21]中都能起到重要的作用。

4 结论

本文提出双阈值形态学与拓扑约束图论法相结合的自动细胞追踪算法,用来分析体外活细胞定向迁移轨迹及参数,细胞分割识别准确性较高,细胞运动的各项指标分析与手动采样分析结果一致,误差较小,显示了较好的鲁棒性。因此双阈值形态学与拓扑约束图论法相结合的自动细胞追踪算法可以有效提高细胞追踪的准确度。

【参考文献】

- [1] HAND A J, SUN T, BARBER D C, et al. Automated tracking of migrating cells in phase-contrast video microscopy sequences using image registration[J]. *J Microsc*, 2009, 234(1): 62-79.
- [2] MEIJERING E, DZYUBACHYK O, SMAL I, et al. Tracking in cell and developmental biology[J]. *Semin Cell and Dev Biol*, 2009, 20(8): 894-902.
- [3] GENOVESIO A, LIEDL T, EMILIANI V, et al. Multiple particle tracking in 3-D+t microscopy: method and application to the tracking of endocytosis quantum dots [J]. *IEEE Trans Image Process*, 2006, 15(5): 1062-1070.
- [4] AHRENS E T, ZHONG J. *In vivo* MRI cell tracking using perfluorocarbon probes and fluorine-19 detection[J]. *NMR Biomed*, 2013, 26(7): 860-871.
- [5] 蔡文杰, 王铭浩. 体外活细胞定向迁移研究方法的建立[J]. *中国药理学通报*, 2014, 30(11): 1620-1623.
CAI W J, WANG M J. Assessment of live cell chemotaxis *in vitro*[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2014, 30(11): 1620-1623.
- [6] PADFIELD D, RITTSCHER J, POYSAM B. Coupled minimum-cost low cell tracking for high-throughput quantitative analysis[J]. *Med Image Anal*, 2011, 15(4): 650-668.
- [7] ANDREY C, ANDREY C. Tracking feature points: dynamic programming algorithm [C]. *IEEE Congress on Evolutionary Computation*. IEEE, 2009: 1032-1037.
- [8] LI L, HARTLEY R, REISS B, et al. E-cadherin plays an essential role in collective directional migration of large epithelial sheets[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(16): 2779-2789.
- [9] ZIMMER C, LABRUYÈRE E, MEAS-YEDID V, et al. Segmentation and tracking of migrating cells in video microscopy with parametric active contours: a tool for cell-based drug testing[J]. *IEEE Trans Med Imag*, 2002, 21(10): 1212-1221.
- [10] DEWAN M A, AHMAD M O, SWAMY M N. Tracking biological cells in time-lapse microscopy: an adaptive technique combining motion and topological features[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2013, 58(6): 1637-1647.
- [11] ARORA A, QAZI T. Computer vision based tracking of biological cells: a review[C]. *International Conference of Advance Research and Innovation (ICARI-2014)*, 2014: 118-126
- [12] LALLI M L, ASTHAGIRI A R. Collective migration exhibits greater sensitivity but slower dynamics of alignment to applied electric fields [J]. *Cell Mol Bioeng*, 2015, 8(2): 247-257.
- [13] 马玲. 拓扑约束法在序列图像高密度细胞追踪中的应用[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工程大学, 2010.
MA L. Topological constraint in high density cells' tracking of image sequences[D]. Harbin: Harbin Engineering University, 2010.
- [14] 朱辰, 周庆利, 何剑虎. 一种新的基于细胞局部特征和运动特征的细胞跟踪算法[J]. *计算机应用与软件*, 2016, 33(7): 181-185.
ZHU C, ZHOU Q L, HE J H. A novel cell tracking algorithm based on cell local graph feature and motion feature[J]. *Computer Applications and Software*, 2016, 33(7): 181-185.
- [15] 汤春明, 许东滨, 马玲, 等. 神经元干细胞序列图像的结合局部灰度阈值的水平集分割算法[J]. *计算机辅助设计与图形学学报*, 2010, 22(8): 1279-1285.
TANG C M, XU D B, MA L, et al. Level-set segmentation algorithm combined with local gray threshold on image sequences of neuron stem cells [J]. *Journal of Computer-Aided Design and Computer Graphics*, 2010, 22(8): 1279-1285.
- [16] ZHANG L L, XIONG H K, ZHANG K, et al. Graph theory application in cell nucleus segmentation, tracking and identification [C]// *Proceedings of the 7th IEEE International Conference on Bioinformatics and Bioengineering*. BIBE, 2007: 223-232.
- [17] 汤春明, 宁燕博. 蜂窝划分的多帧及原图反馈法的细胞追踪方法[J]. *中国生物医学工程学报*, 2012, 31(3): 400-404.
TANG C M, NING Y B. Cell tracking algorithm based on cellular partition combined with multi-frames and original images feedback [J]. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*, 2012, 31(3): 400-404.
- [18] LALLI M L, WOJESKI B, ASTHAGIRI A R. Label-free automated cell tracking: analysis of the role of e-cadherin expression in collective electro taxis[J]. *Cell Mol Bioeng*, 2017, 10(1): 89-101.
- [19] WANG Y, ZHANG Z, WANG H, et al. Segmentation of the clustered cells with optimized boundary detection in negative phase contrast images[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0130178.
- [20] KUSHIRO K, ASTHAGIRIA R. Modular design of micro-pattern geometry achieves combinatorial enhancements in cell motility [J]. *Langmuir*, 2012, 28: 4357-4362.
- [21] ROMPOLAS P, DESCHENE E R, ZITO G, et al. Live imaging of stem cell and progeny behavior in physiological hair-follicle regeneration [J]. *Nature*, 2012, 487: 496-499.

(编辑:薛泽玲)