

应用深度学习网络实现肾小球滤过膜超微病理图像的语义分割

温佳圆¹, 林国钰¹, 张逸文¹, 周志涛², 曹蕾¹, 冯琴昌³

1. 南方医科大学生物医学工程学院, 广东 广州 510515; 2. 南方医科大学中心实验室电镜室, 广东 广州 510515; 3. 广东省医疗器械研究所, 广东 广州 510500

【摘要】肾小球滤过膜包含内皮细胞、肾小球基底膜和足细胞3层超微结构,其形态改变是诊断肾小球疾病的重要指标之一。准确的滤过膜语义分割有助于病理医生识别和判断滤过膜细微的病理改变,为相关的病理诊断提供帮助。由于肾小球滤过膜的超微病理图像不仅结构复杂而且灰度分辨率很低,传统的分割算法均只能对其中形态最简单的基底膜部分进行分割,分割精度也难以保证。本文提出基于深度学习网络DeepLab-v3的肾小球滤过膜自动语义分割算法,应用空洞卷积扩大感受野,控制图像的特征分辨率,再通过空洞空间金字塔池化来获得多尺度的图像信息,最终将肾小球滤过膜的3个组成部分同时分割出来,并均能达到较好的分割效果。本文通过对重要参数进行实验探究,使得平均分割准确度达到0.776,是目前效果相对较好的模型。

【关键词】深度学习; DeepLab; 肾小球滤过膜; 超微病理图像; 语义分割

【中图分类号】R36; TP391.5

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2020)02-0195-10

Semantic segmentation of ultrastructural pathological images of glomerular filtration membrane using deep learning network

WEN Jiayuan¹, LIN Guoyu¹, ZHANG Yiwen¹, ZHOU Zhitao², CAO Lei¹, FENG Qinchang³

1. School of Biomedical Engineering, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. Electron Microscope Room, Central Laboratory, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 3. Guangdong Institute of Medical Instruments, Guangzhou 510500, China

Abstract: The glomerular filtration membrane contains 3 layers of ultrastructures, namely endothelial cells, glomerular basement membrane and podocytes. The morphological change of glomerular filtration membrane is one of the important indicators for the diagnosis of glomerular diseases. The accurate semantic segmentation of filtration membrane helps pathologists identify and determine the subtle pathological changes in filtration membrane so as to provide reference in the related pathological diagnosis. Due to the complicated structure and low gray-scale resolution of the ultrastructural pathology image of glomerular filtration membrane, the traditional segmentation algorithms can only segment the basement membrane with the simplest morphology, and it is difficult to guarantee the segmentation accuracy. Herein an automatic semantic segmentation algorithm based on deep learning network DeepLab-v3 for glomerular filtration membrane is proposed. Atrous convolution is used to expand field-of-views and control the feature resolution of the image; and then multi-scale image information is obtained through atrous spatial pyramid pooling; and finally, the 3 components of glomerular filtration membrane are simultaneously segmented, and all can achieve a favorable segmentation effect. Through the experimental exploration on important parameters, the average segmentation accuracy can reach 0.776, and a relatively good model at present is obtained in the study.

Keywords: deep learning; DeepLab; glomerular filtration membrane; ultrastructural pathological image; semantic segmentation

【收稿日期】2019-09-21

【基金项目】广州市科技计划项目产学研协同创新重大专项(2016040-20144); 南方医科大学大学生创新创业训练项目(201812121012)

【作者简介】温佳圆, E-mail: 1538099790@qq.com

【通信作者】冯琴昌, 高级工程师, 研究方向: 医疗器械新技术新产品研发及临床应用, E-mail: fqc8888@126.com

前言

慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)是威胁公共健康的重要疾病,不仅发病率高且治疗费用高昂^[1]。如果能够对CKD患者进行及时、正确的病理分型,将有助于疾病的诊断、治疗方案的确立和预后判断,对延长患者寿命和节约医疗成本均意义重

大^[2]。肾穿刺活检病理是诊断肾脏疾病的金标准,需借助光学、荧光和电子显微镜3大技术从多个角度进行诊断,其中,透射电子显微镜(Transmission Electron Microscopy, TEM)检查非常重要^[3]。然而,基于高分辨率的电镜图像进行全面、准确的肾小球超微病理诊断仍是一大难题,究其原因在于肾小球超微结构对应的灰度图像纹理复杂,相关的病变种类繁多,识别与判断细微的病理改变比较困难。例如,在图1中可观察到肾小球基底膜、内皮细胞、足细胞及其突起、红细胞、血管腔、原尿腔等多种细胞和组织结构,长时间依靠肉眼观察如此复杂的病理图像并进行诊断非常辛苦,病理专家有可能因长时间、高强度的疲劳工作而导致失误。如果能够应用计算机技术,辅助病理专家对肾小球超微结构进行清晰的自动标记,对于降低诊断难度、提高诊断效率和准确率将具有重要意义。

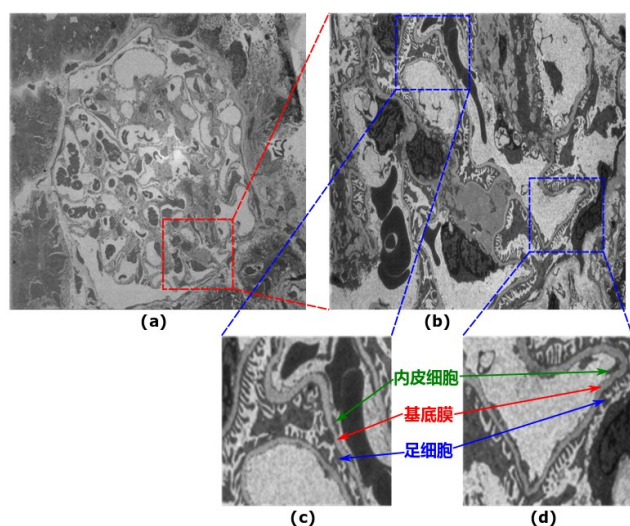


图1 不同放大倍数下肾小球TEM图像及滤过膜结构

Fig.1 Transmission electron microscopy images of glomerulus and filtration membrane structures at different magnifications

a: $\times 1\,000$,完整的肾小球结构,但细节不够清晰;b: $\times 5\,000$,肾小球局部区域,但细节更为清晰;c、d为进行图像放大处理后的肾小球滤过膜3层结构

肾小球滤过膜(Glomerular Filtration Membrane, GFM)是肾小球的主要功能单位,也是肾小球超微结构的重要组成部分。早期研究发现GFM主要有3层结构,自内而外分别为内皮细胞、基底膜致密层、足细胞^[4],如图1。GFM各部分形态的改变可以为肾小球疾病的病理分型提供重要参考依据,成为识别和观察的重点。毛细血管基底膜的改变是原发性和继发性肾小球疾病的重要受累区^[5];足细胞的分离及内皮细胞间缝隙的消失与I、II型糖尿病肾病尿蛋白量

关联^[6-7]。因此对TEM图像中的GFM区域进行自动语义分割,是实现肾小球超微病理辅助诊断的第一步。然而,对GFM超微病理图像进行自动语义分割非常困难。目前尚未见对其进行完整识别或分割的研究,现有的研究仅集中于GFM的3层结构的中间层即肾小球基底膜(GBM)的自动语义分割。早期的研究都基于传统的人工设计的灰度、形态和纹理特征进行GBM分割^[8-11],近两年的研究逐渐引入图像块匹配^[12]、粒子滤波^[13]和随机森林^[14]等新的分割方法,分割准确率也有所提高,但仍未能达到辅助临床诊断的标准。

近年来,深度学习方法在多结构医学图像分割领域取得了显著进展。Wachinger等^[15]提出了DeepNAT网络结构实现对3D脑部MRI图像的25种结构的自动语义分割。Gu等^[16]为解决U-net^[17]网络会损失图片空间信息的问题,提出了CE-Net网络结构,该网络在血管、细胞边界、OCT等多种医学图像分割任务中均取得更优的表现。Chen等^[18]提出了FSENet网络结构用于分割多种脑部肿瘤,在BraTS2015挑战能达到第3名的水准。Novikov等^[19]提出了3种结构上有改动的U-net网络结构,用于胸部X射线图像中肺、锁骨和心脏的分割。Chen等^[20]等提出了DRINet,该网络在脑部CT图像、腹部CT图像和脑部肿瘤MR图像的分割任务中均有不错表现。Moeskops等^[21]训练了单个CNN来同时完成脑部MRI、胸部MRI和心脏CAT的多个医学图像分割任务,并通过实验证明了这3个任务联合训练的CNN与单任务训练的CNN性能表现差别不大。

鉴于深度学习方法在医学图像分割领域的优良表现,本文将使用其来实现GFM超微病理图像的自动语义分割。由于医学图像分割结果将会影响医生对病情的诊断,所以对分割的精度要求非常高,特别是对超微病理图像的分割,该类图像分割的偏差极易造成病理分型和诊断的错误。根据对GFM超微病理图像的分析,造成其分割偏差的主要原因有两个:(1)三维组织和细胞在二维图像中呈现出的形态及走势毫无规律,若分割时不充分考虑周围的空间信息,则分割结果往往不够精确。(2)由于细胞、组织和病患个体的天然差异,病理图像上往往存在多个尺度不同的相同结构,也会存在多个尺度类似的不同结构,这给特征提取带来了极大挑战。因此,选取一个合适且能针对上述问题的深度学习模型,将是提高分割精度的关键。

Deeplab系列神经网络是由Chen等^[22-25]提出的,该系列神经网络在医学图像分割领域已经获得了一

定的研究进展。Tang 等^[26] 基于 Faster R-CNN 和 DeepLab 提出了 DSL 方法,用于肝脏的分割,其性能要优于最近的其他分割方法。Wan 等^[27] 对 Deeplab-v2 中的 Loss 函数进行了修改,用于重叠细胞图像上的细胞质分割,并与最近的其他方法做对比,在 Dice 系数上提升了约 15%。Böhme 等^[28] 将随机森林与 DeepLab-v3+ 结合使用,用于 ISLES 2018 的出血性中风损伤分割任务,其性能优于使用单种网络。Choudhury 等^[29] 使用多种脑部 MRI 图像,训练出 18 个不同的 DeepLab-v3+ 模型,联合实现对 3 种不同等级脑部肿瘤的分割。本文选用 Deeplab-v3 神经网络,该网络通过应用空洞卷积扩大感受野,控制图像的特征分辨率,再应用空间金字塔池化来获得多尺度的图像信息,这些都针对了 GFM 超微病理图像的上述分割难题,有利于提高分割精度。通过多组实验,本文探究了 Deeplab-v3 的最佳参数,且在最佳参数下能较明显准确地区分出 GFM 的 3 层结构的大致位

置,但仍需进一步提高目标细节的分割准确率。

1 方法

1.1 Deeplab-v3 网络结构

Deeplab-v3 是现今性能最好的语义分割模型之一,致力于解决深度学习网络在进行语义分割时出现的两个问题:(1)连续池化或下采样操作造成了特征图分辨率的降低,使得低像素目标的空间信息丢失;(2)传统全卷积网络(FCN)固定大小的感受野(Field-of-View)不利于图像中多尺度目标的分割。然而这些也正是进行肾小球超微病理图像语义分割时所面对的难题,因此本文选用 Deeplab-v3 作为本次任务的网络模型。Deeplab-v3 整体结构如图 2 所示,包括:Resnet 结构,负责进行特征提取;空洞空间金字塔池化(ASPP),负责提取多尺度特征;1×1 卷积(Conv1×1),负责将通道数转换成类别数目;双线性插值(Bilinear),负责将图像还原成初始大小。

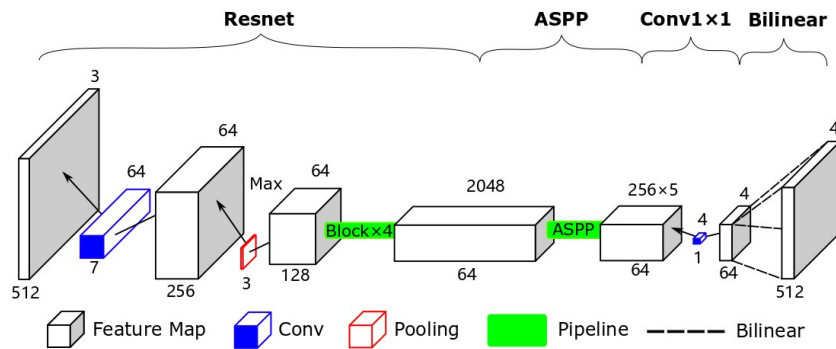


图2 Deeplab-v3整体结构
Fig.2 Overall structure of Deeplab-v3

1.2 基于 Resnet 的网络结构

Deeplab-v3 前半部分的网络结构是基于 Resnet^[30]设计的,包含 1 个 7×7 卷积层,1 个 3×3 最大池化层和 4 个 Block,其中每个 Block 又由 N 个串联的 BottleNeck 组成。图 3 展示了 Deeplab-v3 中基于 Resnet-101 的 4 个 Block 结构。其中,OS (Output-Stride)为输出步长,即原始图像分辨率和输出图像分辨率的比值,如 Block1 之前的 OS=512/128=4。Rate 为空洞率,应用在 BottleNeck 的 3×3 空洞卷积中。输出步长的变化和空洞率相关设置将在 1.3 节详细说明。图 4 为 BottleNeck 具体结构,包含上部分的跳跃链接(Shortcut Connection)和下部分的 1×1 卷积层、3×3 卷积层、1×1 卷积层的串联结构,且每个卷积层前面都有 1 个批标准化层(BN)和 RULE 激活层。

Resnet 的优秀之处就在于设计巧妙的 BottleNeck^[31]。BottleNeck 在一般的串联卷积基础上添

加了跳跃连接(Shortcut Connection),将学习任务从学习特征映射 $H(x)$ 转变成学习残差映射 $F(x)=H(x)+x$ 。该设计使得学习变的更加简单,尤其是当 x 已经为最优特征的时候,学习 $F(x)=0$ 的映射,将会比学习 $H(x)=x$ 的映射简单很多,有效避免了传统网络层数过多后导致的退化问题。

1.3 空洞卷积

现在的图像分类网络结构中,普遍应用连续的池化层或下采样层来降低特征图像分辨率,扩大感受野,以达到通过全局信息输出单个分类结果的目的。而在图像语义分割任务中,要求的是全分辨率的输出,减少分辨率的操作会导致图像中低像素目标的空间信息丢失,如图 5 所示,虚线框区域中的内皮细胞为点状或细条状,且小于 16 像素,在分辨率降低为 1/16 时,将会汇聚为一个点,则该区域内皮细胞的空间信息完全丢失,这将对分割精度产生不利影响。

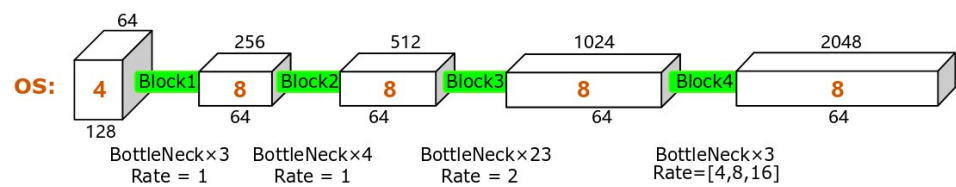


图 3 Deeplab-v3 的 Block*4 整体结构
Fig.3 Overall structure of Block*4 in Deeplab-v3

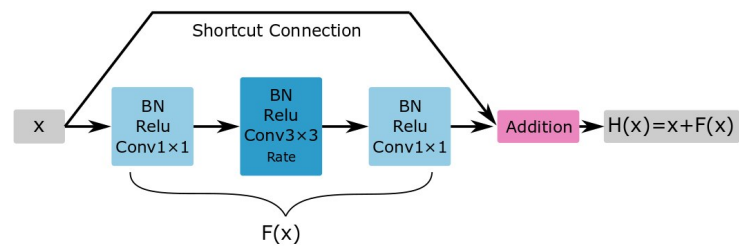


图 4 Deeplab-v3 的 Bottleneck 结构
Fig.4 Structure of Bottleneck in Deeplab-v3

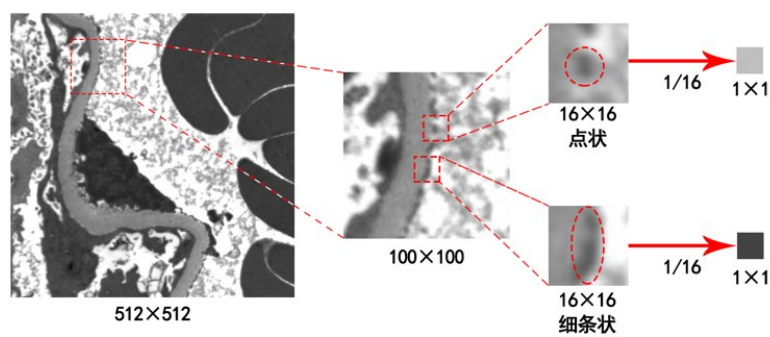


图 5 小于 16×16 像素大小的内皮细胞在分辨率下降到 1/16 时将失去全部空间信息
Fig.5 Endothelial cells smaller than 16×16 pixels will lose all spatial information when resolution drops to 1/16

为解决这一类问题,Deeplab-v3 引入了空洞卷积^[32]。空洞卷积是普通卷积的一种变体,可通过修改空洞卷积的空洞率(Rate),即在卷积核权重之间插入 Rate-1 个

空洞(0 值)来适当调整模型的感受野,并且不会增加参数和计算量。图 6 从左至右是不同空洞率的 3×3 卷积,有效权重都是 9 个(蓝色像素点)。

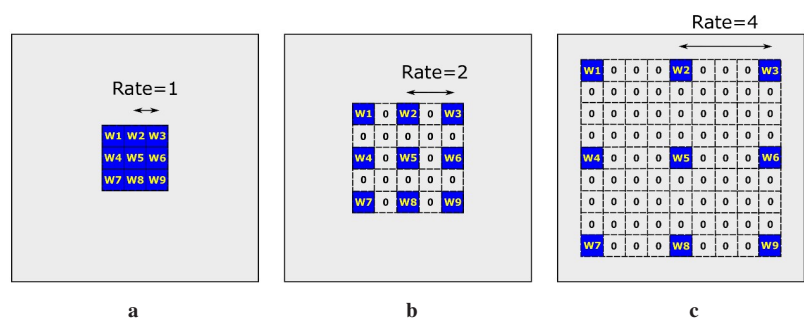


图 6 不同空洞率的空洞卷积
Fig.6 Atrous convolutions at different atrous rates

a: Rate=1 为普通卷积,感受野为 3×3; b: Rate=2 的感受野为 5×5; c: Rate=4 的感受野为 9×9

在 Deeplab-v3 中,为了在不降低分辨率(即不进行下采样)的前提下,仍保持感受野与下采样后一致,使用了空洞卷积来替代最后几个 Block 中的下采样层。如图 3 中,取消了 Block2、3、4 的下采样层,并将 Block3

的空洞率×2,Block4 的空洞率×4,这样输出图像的分辨率就被控制在原图像分辨率的 1/8,即输出步长保持在 8,且感受野与先前一致。类似的操作也可让输出步长保持在 4、16、32 等,该数值的选取对 GFM 分割的影响

将在2.2.3节讨论。除此之外, Deeplab-v3受文献[33]的启发, 将Block4中3个BottleNeck的空洞率设置成Multi-Grid=[1, 2, 4]的形式, 则图3中Block4的空洞率为[1, 2, 4]×4=[4, 8, 16], 该设置对GFM分割的影响将在2.2.4节讨论。

1.4 ASPP

在本文的任务中, GFM的3层结构存在非常多不同尺度的形态, 如图1所示, 内皮细胞尺度普遍偏小, 基底膜尺度中等且均匀, 而足细胞尺度大小不一, 形态差异较大。要同时分割出这些不同尺度的

滤过膜结构, 难度很大。Deeplab-v3中使用了空间金字塔池化^[34]与空洞卷积结合的结构, 即ASPP来解决多尺度分割的问题。如图7所示, ASPP由(a)一个1×1的卷积和3个空洞率分别为6、12、18的3×3空洞卷积, 和(b)全局平均池化(GAP)组成。其中不同空洞率的卷积有着不同大小的感受野, 它们能获取不同尺度的信息, 而GAP则能获取全局的信息。将这些不同层次的信息并联汇总, 可以解决传统FCN中固定大小的感受野不利于多尺度分割的问题。

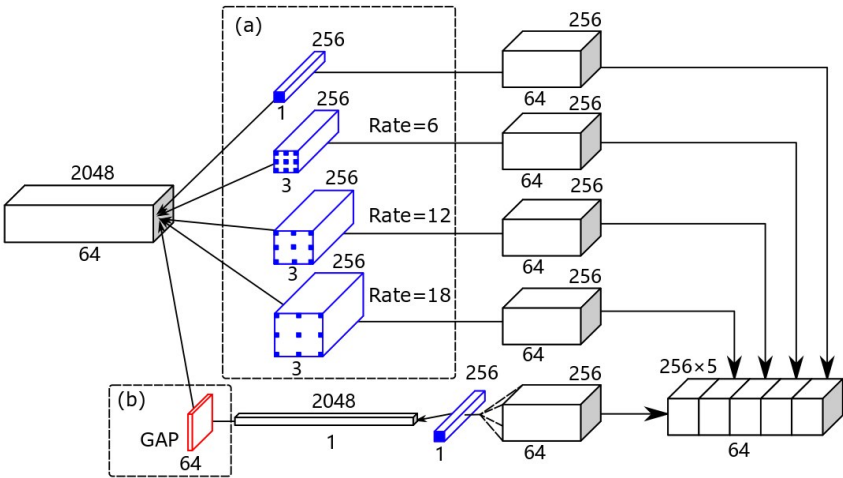


图7 ASPP结构
Fig.7 Structure of atrous spatial pyramid pooling

a: 不同空洞率的卷积层; b: 全局平均池化

2 实验

2.1 实验准备及评价指标

2.1.1 实验材料及设备 本文采用16位患者的肾活检电镜图像, 将原尺寸为1 940×1 504像素大小的图像剪裁成为512×512的尺寸大小, 由病理专家对剪裁后的GFM图像进行了标记, 共120张。实验阶段选取90张图像作为训练集, 10张图像作为验证集, 20张图像作为测试集。实验操作系统为Ubuntu 14.04, 本文模型采用基于Tensorflow框架实现, 在NVIDIA Titan X(Pascal)12GB GPU上训练。

2.1.2 训练准备和评价指标 默认情况下, 实验模型训练前均做以下准备。(1)预处理: 均值归一化; (2)数据增强: 在线式数据增强, 包括对图像进行随机缩放, 随机扭曲灰度, 左右翻转; (3)训练参数设置: BatchSize为2, 优化器为Adam, 学习率为0.000 1, Loss函数为交叉熵, 最大训练次数为1 000次; (4)模型参数设置: 分割种类数为4, Resnet层数为101, 输出步长为8, Multi-Grid为[1, 2, 4], ASPP空洞率为[6,

12, 18]。考虑到训练时存在偶然性, 本实验中每一组参数重复训练3次, 选取3次测试结果的平均Dice系数作为该组参数模型的评价指标。Dice系数的计算方法如式(1), 其中, X 表示专家标记的图像, Y 表示模型分割的结果, Dice系数越大表明分割结果越精确。

$$Dice = \frac{2|X \cap Y|}{|X| + |Y|}$$

(1)

2.2 实验结论与分析

2.2.1 探究学习率的选取 学习率的大小决定了梯度下降过程中权重更新步长的大小。如果学习率太小, 过小的更新步长将要花费更多的时间使Loss函数到达最小值, 还有可能陷入局部最小值; 而如果学习率太大, 过大的更新步长会越过最小值, 使Loss函数在最小值附近震荡, 难以收敛。本实验为探究合适的学习率, 分别使用了4个不同的学习率进行训练, 所得4组的Loss曲线如图8所示, 图中横坐标为迭代次数, 纵坐标为Loss计算数值, 蓝色曲线为训练集Loss曲线, 橙色曲线为验证集Loss曲线。这4个

不同学习率模型的分割结果如表1所示。(1)当选取学习率为0.001和0.000 1时,训练集和验证集 Loss 曲线出现了震荡,学习率选取偏大;(2)当学习率选取为0.000 01时,虽然 Loss 曲线震荡没有0.000 1时那么严重,但 Dice 系数却略低,其原因可能是陷入了局

部最小值;(3)当学习率选取为0.000 001时,训练集和验证集的 Loss 曲线还处于下降趋势,1 000 次的训练未能收敛,导致 Dice 系数较差。所以选取0.000 1作为最佳学习率,进行接下来的 GFM 分割实验。

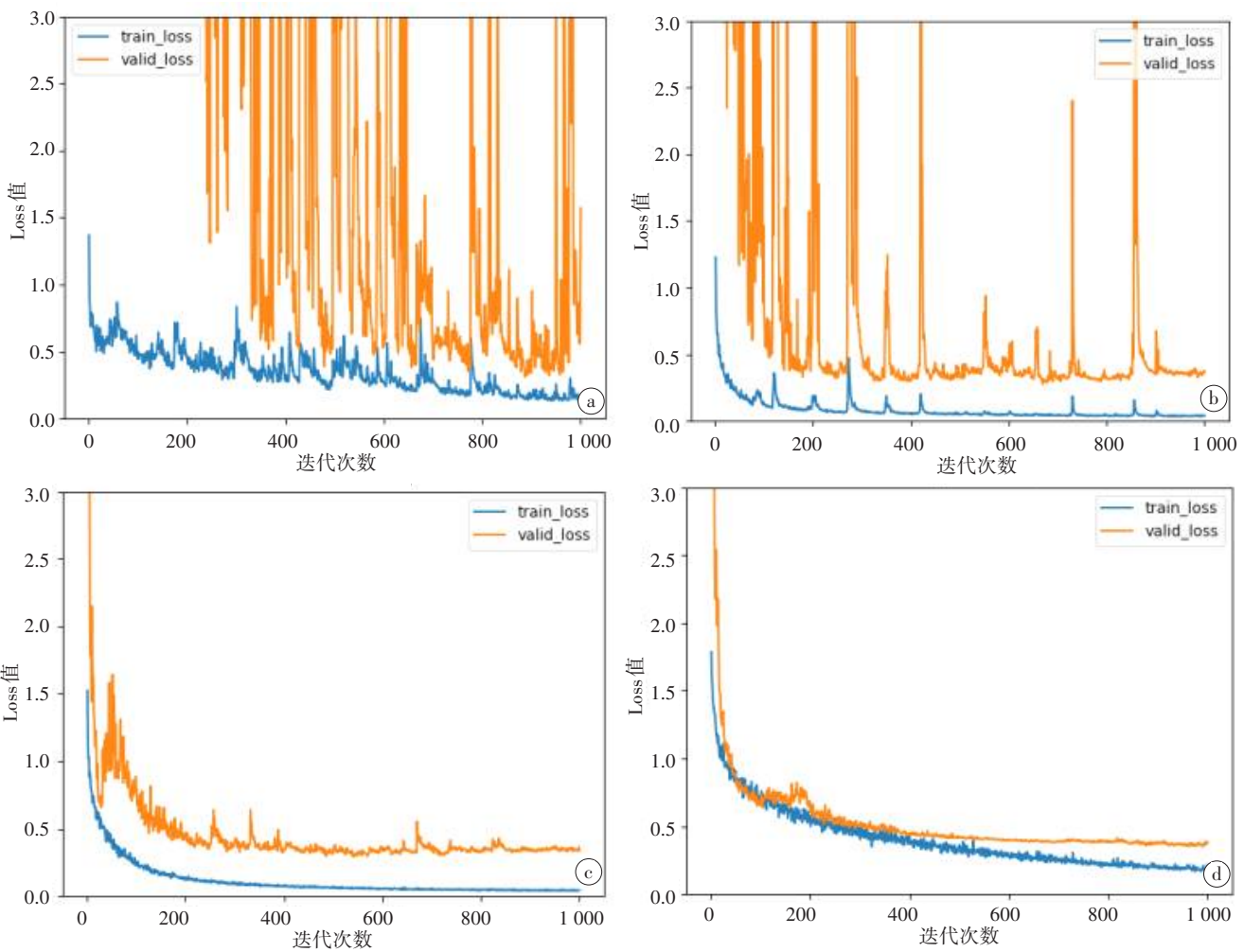


图8 不同学习率的 Loss 曲线
Fig.8 Loss curves of different learning rates
a:学习率为0.001;b:学习率为0.000 1;c:学习率为0.000 01;d:学习率为0.000 001

表1 不同学习率的 Dice 系数			
Tab.1 Dice coefficients of different learning rates			
学习率	内皮细胞	基底膜	足细胞
0.001	0.506 347 414	0.783 527 447	0.667 338 443
0.000 1	0.610 341 140	0.859 134 812	0.715 604 065
0.000 01	0.542 359 093	0.845 256 957	0.690 185 430
0.000 001	0.366 150 376	0.805 234 393	0.620 459 821

2.2.2 探究多分割和单分割的优劣 本文的任务是要分割GFM的3层结构,分别是内皮细胞、基底膜和足细胞。本实验提出了多分割(分割种类数为4)和单分割(分割

种类数为2)两种方案:(1)训练3个单分割模型,每个模型只分割1个目标,这样做可使每个模型更具有针对性;(2)训练1个多分割模型,这样做可减少训练时间和模型数目。两种方案的分割结果如图9所示,可见除学习率为0.000 01和0.000 001的基底膜分割结果以外,其余分割结果均为多分割优于单分割。通过观察和对比单分割与多分割的结果图后,发现单分割在比较模糊难分的边界区域,存在着两种情况:(1)将边界归为背景,导致3层结构之间存在较多的间隙,如图10a所示的虚线区域;(2)将边界归为当前类,由于3个模型分别训练,所以会导致相同位置被同时分割为多个类,如图10e所示。而对于多分割,首先不会出现第(2)种情况,其

次因为有3种类别同时在边界“竞争”,将边界归为背景的概率较低,所以3层结构之间存在较少间隙,如图10c所示的虚线区域。因此,多分割结果普遍优于单分割结果。

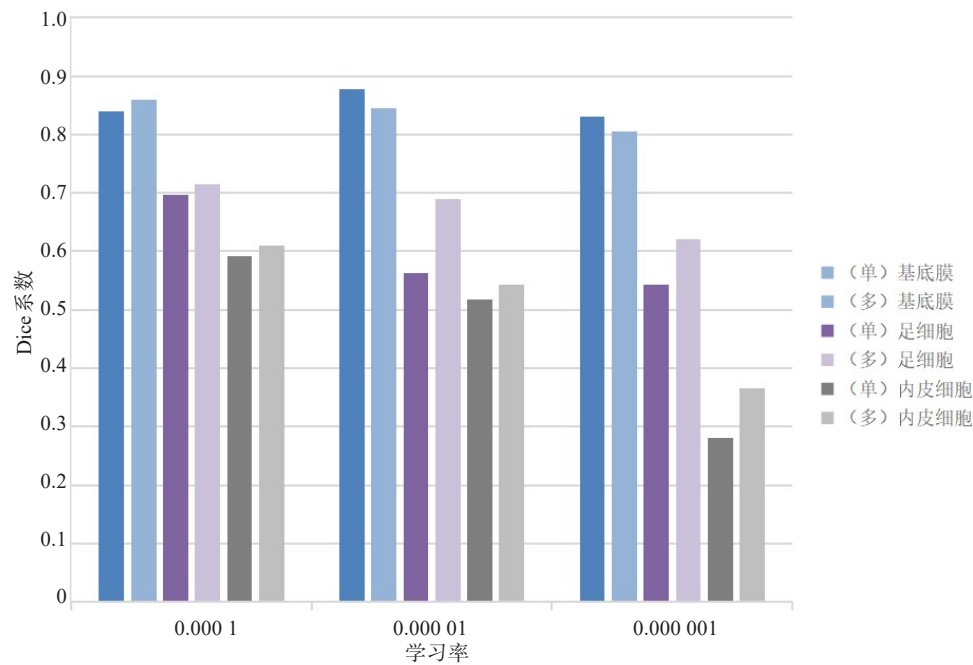


图9 多分割和单分割的Dice系数
Fig.9 Dice coefficients of multiple and single segmentations

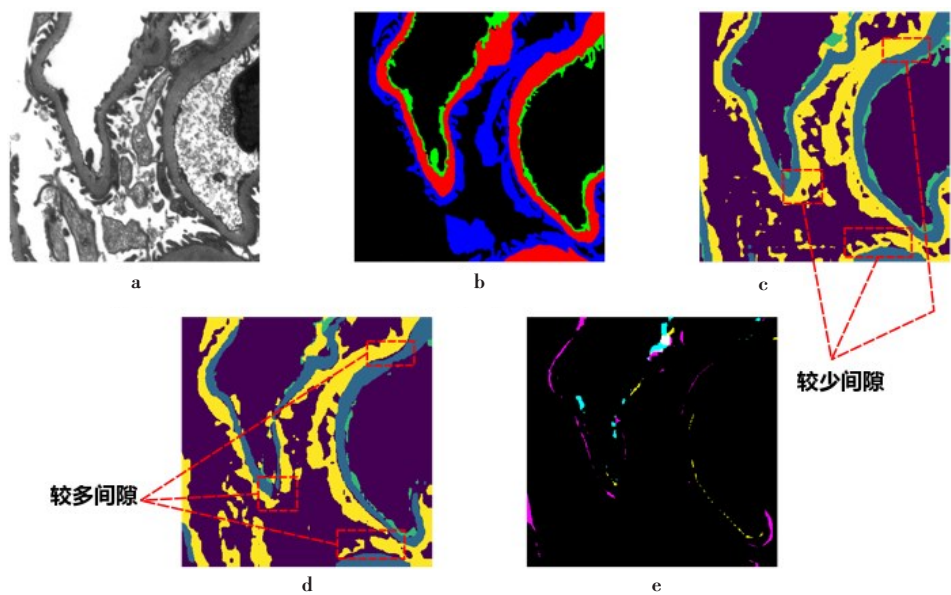


图10 多分割和单分割的结果图
Fig.10 Results of multiple and single segmentations
a:原图;b:专家标记图;c:多分割结果图;d:3个单分割结果的组合图;e:单分割中同时分割成多个类的交集图,其中紫色为足细胞∩基底膜,黄色为内皮细胞∩基底膜,青色为内皮细胞∩足细胞,白色为内皮细胞∩基底膜∩足细胞

2.2.3 探究输出步长对分割的影响 输出步长的选取决定了输出图像分辨率的保持大小,并进一步决定保留多少空间信息(详见2.3节)。由于输出步长选取过小会导致计算量和存储空间的上升,本实验只对比了输出步长为8和16的分割结果(表2),探究输

出步长对GFM分割的影响。
从表2可以看出,输出步长选取不同数值时,对内皮细胞和足细胞的分割影响较大,输出步长为8比16的内皮细胞Dice系数平均高4.2%左右,足细胞Dice系数平均高5.4%左右;而对基底膜的分割影响

表2 输出步长分别为8和16的Dice系数
Tab.2 Dice coefficients with an output stride of 8 or 16

Multi-Grid	ASPP	输出步长	内皮细胞	基底膜	足细胞
1,1,1	1,1,1	8	0.655 112 956	0.871 865 722	0.744 663 766
		16	0.585 008 358	0.853 703 541	0.687 661 667
	4,8,12	8	0.623 226 052	0.873 361 093	0.736 729 410
		16	0.643 767 777	0.865 952 949	0.705 828 593
	6,12,18	8	0.662 042 255	0.881 797 900	0.747 849 173
		16	0.611 180 681	0.859 227 999	0.682 555 449
	12,24,36	8	0.680 131 055	0.883 835 728	0.765 454 961
		16	0.609 901 130	0.859 211 704	0.699 083 177

较小,输出步长为8比16的基底膜平均Dice系数高1.8%左右。这说明选取小的输出步长能够有效地提高GFM分割的精确度,尤其对形态较小的内皮细胞和形态差异较大的足细胞,这两者的分割决策比形态均匀的基底膜需要更多的周围空间信息。

2.2.4 探究不同空洞率对分割结果的影响 为探寻更有利于本文分割任务的感受野,本实验设置了8组空洞率,其中Multi-Grid为[1, 1, 1](无Multi-Grid结构)或[1,2,4],ASPP中空洞率为[1, 1, 1](无ASPP结构)、[4, 8, 12]、[6,12,18]或[12, 24, 36],分割结果如表3所示。

表3 不同空洞率下的Dice系数
Tab.3 Dice coefficients at different atrous rates

Multi-grid	ASPP	内皮细胞	基底膜	足细胞
1,1,1	1,1,1	0.655 112 956	0.871 865 722	0.744 663 766
	4,8,12	0.623 226 052	0.873 361 093	0.736 729 410
	6,12,18	0.662 042 255	0.881 797 900	0.747 849 173
	12,24,36	0.680 131 055	0.883 835 728	0.765 454 961
1,2,4	1,1,1	0.645 941 154	0.868 888 282	0.725 426 232
	4,8,12	0.640 092 172	0.873 745 955	0.737 263 452
	6,12,18	0.667 342 678	0.883 055 791	0.741 849 745
	12,24,36	0.654 882 464	0.874 331 949	0.733 978 435

从表3数据可以得出以下结论:(1)不设置Multi-Grid要优于设置Multi-Grid;(2)有ASPP结构要优于无ASPP结构;(3)ASPP的空洞率不能随意选取,表3中无ASPP结构要优于空洞率为[4,8,12]的有ASPP结构;(4)大空洞率的ASPP结构拥有大的感受野,能获取更多的空间信息,优于小空洞率的ASPP,而空洞率为多大能达到最佳效果,还有待探究。

2.3 最终的分割结果

从上述实验中,本文得出了最佳分割效果模型:分割种类数为4,学习率为0.000 1,步长保持在8,取消Multi-Grid的设置,ASPP空洞率为[12,24,36]。该模型在测试集的平均Dice系数分别为:内皮细胞0.680,基底膜0.884,足细胞0.765,平均Dice系数为0.776。图11展示了3张测试集的分割结果图。

总体来说,3层结构中基底膜的分割效果最好,足细胞其次,内皮细胞最差。分析其原因如下:(1)基底膜灰度差异较小,形态呈均匀弧形条带状,相对易于分割;(2)内皮细胞普遍较小,过于细小的部分在较大感受野下,易被识别成背景(图12区域1),而且其在图像中占比较低,较小的分割错误都会对其Dice系数产生较大影响;(3)足细胞形态差异较大,灰度分布不均,较难分割,存在很多的少分割区域(图12区域3)和多分割区域(图12区域4),但其在图像中的占比较高,缓解了分割错误对其Dice系数的影响。除此之外,在多分割模型的预测结果中,存在着内皮细胞和基底膜被错分割成足细胞的情况(图12区域2),这可能是因为3层结构占比不均衡,且足细胞多于内皮细胞和基底膜所导致。同时这也说明本文所用的模型还未能较好地学习到3层结构的相对位置特征,是未来的一个改进方向。

3 小 结

准确的肾小球滤过膜语义分割有助于病理医生进行基底膜厚度测量、沉积物识别与分析等后续病理诊断工作,是一项有意义的研究。本文使用Deeplab-v3完成了肾小球的3层滤过膜的语义分割,并设计多组实验探究了最佳的学习参数和模型参数,目前最佳分割效果模型的平均Dice系数分别为:内皮细胞0.680,基底膜0.884,足细胞0.765。虽然该模型对基底膜的分割表现较好,但在内皮细胞和足细胞的分割上仍不够理想。为了提高

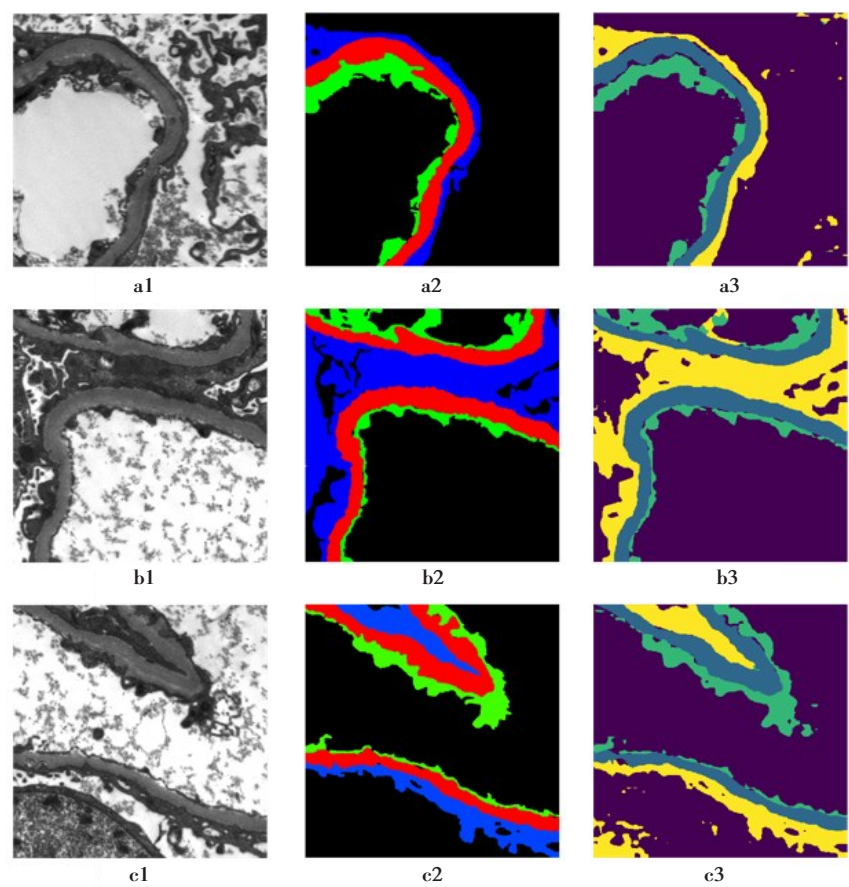


图 11 分割结果

Fig.11 Segmentation results

列 1 为原图,列 2 为专家标记图,列 3 为模型预测图。(a)Dice 系数分别为:内皮细胞 0.836,基底膜 0.938,足细胞 0.862;(b)Dice 系数分别为:内皮细胞 0.822,基底膜 0.938,足细胞 0.859;(c)Dice 系数分别为:内皮细胞 0.823,基底膜 0.925,足细胞 0.856

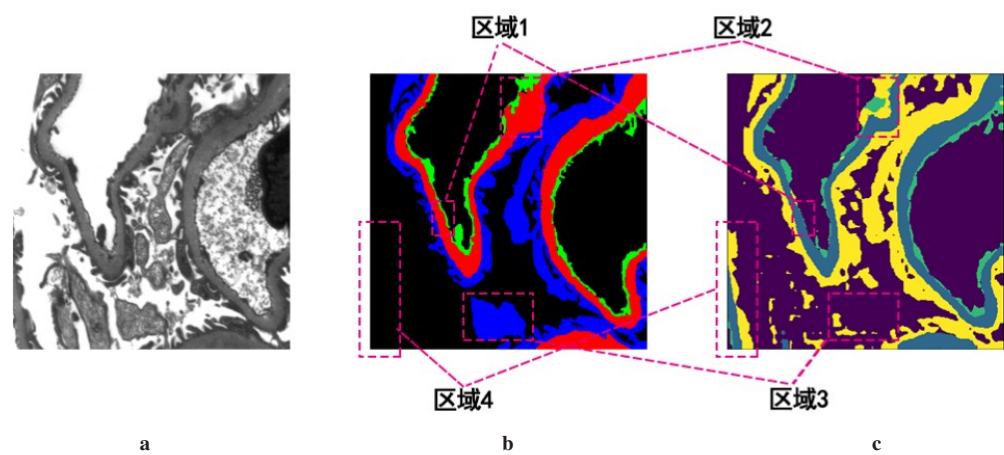


图 12 不同的分割有误差区域

Fig.12 Different segmentation errors

a:原图;b:专家标记图;c:模型预测图。区域 1:内皮细胞被识别成背景;区域 2:基底膜和内皮细胞被错分割成足细胞;区域 3:少分割区域;区域 4:多分割区域

模型的分割效果,未来将进行以下几个方面研究:(1)探究空洞卷积及 ASPP 对模型性能的影响,并继续进行改进;(2)修改 Loss 函数,针对内皮细胞被错分成足细胞的情况,加大对这种错误的惩罚;(3)使用半监督学习的方法生成伪标记,增大数据集,解决由于病理数据标记难度较高导致实验用数据集较小的问题。

【参考文献】

- [1] ZHANG L, WANG F, WANG L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2012, 379 (9818): 815-822.
- [2] 陈香美. 2011 年世界肾脏日宣传册(中华医学会肾脏病学分会编)[G]. 中华医学会肾脏病学分会, 2011.
CHEN X M. 2011 World Kidney Day Brochure (edited by the Nephrology Branch of Chinese Medical Association)[G]. Nephrology Branch of Chinese Medical Association, 2011.
- [3] 潘晓霞, 陈楠. 电镜在遗传性肾小球疾病诊断中的应用价值[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(3): 238-242.
PAN X X, CHEN N. Value of electron microscopy in the diagnosis of hereditary glomerular disease[J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2014, 34(3): 238-242.
- [4] DEEN W M, LAZZARA M J, MYERS B D. Structural determinants of glomerular permeability[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2001, 281: F579-F596.
- [5] 张太和, 周晓军. 电镜在肾小球疾病诊断中的应用[J]. 电子显微学报, 1997, 16(5): 591-603.
ZHANG T H, ZHOU X J. Application of electron microscopy in the diagnosis of glomerular diseases[J]. *Journal of Chinese Electron Microscopy Society*, 1997, 16(5): 591-603.
- [6] TOYODA M, NAJAFIAN B, KIM Y, et al. Podocyte detachment and reduced glomerular capillary endothelial fenestration in human type 1 diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2007, 56: 2155-2160.
- [7] WEIL E J, LEMLEY K V, MASON C C, et al. Podocyte detachment and reduced glomerular capillary endothelial fenestration promote kidney disease in type 2 diabetic nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2012, 82: 1010-1017.
- [8] ONG S H, GIAM S T, JAYASOORI A H, et al. Adaptive window-based tracking for the detection of membrane structures in kidney electron micrographs[J]. *Mach Vis Appl*, 1993, 6(4): 215-223.
- [9] KAMENETSKY I, RANGAYYAN R M, BENEDIKTSSON H. Analysis of the glomerular basement membrane in images of renal biopsies using the split-and-merge method: a pilot study[J]. *J Digit Imaging*, 2010, 23(4): 463-474.
- [10] RANGAYYAN R M, KAMENETSKY I, BENEDIKTSSON H. Segmentation and analysis of the glomerular basement membrane in renal biopsy samples using active contours: a pilot study[J]. *J Digit Imaging*, 2010, 23(3): 323-331.
- [11] WU H S, DIKMAN S. Segmentation and thickness measurement of glomerular basement membranes from electron microscopy images[J]. *J Electron Microsc*, 2010, 59(5): 409-418.
- [12] 李剑权, 路艳蒙, 李穆, 等. 基于图像块匹配的肾小球基底膜自动分割[J]. 计算机应用, 2016, 36(11): 3201-3206.
LI C Q, LU Y M, LI M, et al. Automatic segmentation of glomerular basement membrane based on image patch matching[J]. *Journal of Computer Applications*, 2016, 36(11): 3201-3206.
- [13] 李穆, 李剑权, 曹蕾, 等. 基于粒子滤波的透射电镜肾小球基底膜分割[J]. 科学技术与工程, 2017, 17(11): 30-36.
LI M, LI C Q, CAO L, et al. Basement membrane segmentation of glomerular TEM images based on particle filter[J]. *Science Technology and Engineering*, 2017, 17(11): 30-36.
- [14] CAO L, LU Y M, LI C Q, et al. Automatic segmentation of pathological glomerular basement membrane in transmission electron microscopy images with random forest stacks[J]. *Comput Math Methods Med*, 2019. DOI: 10.1155/2019/16884218.
- [15] WACHINGER C, REUTER M, KLEIN T. DeepNAT: Deep convolutional neural network for segmenting neuroanatomy[J]. *Neuroimage*, 2018, 170: 434-445.
- [16] GU Z, CHENG J, FU H, et al. CE-Net: Context encoder network for 2D medical image segmentation[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2019, 38(10): 2281-2292.
- [17] RONNEBERGER O, FISCHER P, BROX T. U-net: convolutional networks for biomedical image segmentation[C]. *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. Cham: Springer, 2015: 234-241.
- [18] CHEN X, LIEW J H, XIONG W, et al. Focus, segment and erase: an efficient network for multi-label brain tumor segmentation[C]. *The European Conference on Computer Vision (ECCV)*. 2018: 654-669.
- [19] NOVIKOV A A, LENIS D, MAJOR D, et al. Fully convolutional architectures for multiclass segmentation in chest radiographs[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2018, 37(8): 1865-1876.
- [20] CHEN L, BENTLEY P, MORI K, et al. DRINet for medical image segmentation[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2018, 37(11): 2453-2462.
- [21] MOESKOPS P, WOLTERINK J M, VAN DVBH M, et al. Deep learning for multi-task medical image segmentation in multiple modalities[C]. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention: MICCAI 2016*. Springer, 2016: 478-486.
- [22] CHEN L C, PAPANDREOU G, KOKKINOS I, et al. Semantic image segmentation with deep convolutional nets and fully connected CRFs[J]. *Comput Sci*, 2014(4): 357-361.
- [23] CHEN L C, PAPANDREOU G, KOKKINOS I, et al. DeepLab: semantic image segmentation with deep convolutional nets, atrous convolution, and fully connected CRFs[J]. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*, 2016, 40(4): 834-848.
- [24] CHEN L C, PAPANDREOU G, SCHROFF F, et al. Rethinking atrous convolution for semantic image segmentation[J]. *arXiv e-prints*, 2017, arXiv: 1706.05587.
- [25] CHEN L C, ZHU Y, PAPANDREOU G, et al. Encoder-decoder with atrous separable convolution for semantic image segmentation[C]. *The European Conference on Computer Vision (ECCV)*. 2018: 801-818.
- [26] TANG W, ZOU D, YANG S, et al. DSL: automatic liver segmentation with faster R-CNN and DeepLab[C]. *Artificial Neural Networks and Machine Learning: ICANN 2018*. Cham: Springer, 2018: 137-147.
- [27] WAN T, XU S S, SANG C, et al. Accurate segmentation of overlapping cells in cervical cytology with deep convolutional neural networks[J]. *Neurocomputing*, 2019, 365: 157-170.
- [28] BÖHME L, MADESTA F, SENTKER T, et al. Combining good old random forest and DeepLabv3+ for ISLES 2018 CT-based stroke segmentation[J]. *Lecture Notes in Computer Science*, 2018, 11383: 335-342.
- [29] CHOUDHURY A R, VANGURI R, JAMBAWALIKAR S R, et al. Segmentation of brain tumors using DeepLabv3+[J]. *Lecture Notes in Computer Science*, 2018, 11384: 154-167.
- [30] HE K, ZHANG X, REN S, et al. Deep residual learning for image recognition[C]. *The IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*. 2016: 770-778.
- [31] HE K, ZHANG X, REN S, et al. Identity mappings in deep residual networks[J]. *Lecture Notes in Computer Science*, 2016, 9908: 630-645.
- [32] YU F, KOLTUN V. Multi-scale context aggregation by dilated convolutions[J]. *arXiv e-prints*, 2015, arXiv: 1511.07122.
- [33] WANG P, CHEN P, YUAN Y, et al. Understanding convolution for semantic segmentation[C]. *2018 IEEE Winter Conference on Applications of Computer Vision (WACV)*. IEEE, 2018.
- [34] HE K, ZHANG X, REN S, et al. Spatial pyramid pooling in deep convolutional networks for visual recognition[J]. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*, 2014, 37(9): 1904-1916.

(编辑:黄开颜)