

基于对比学习和轮廓引导U-Net的细胞核分割

贾伟¹, 江海峰², 赵雪芬³

1. 宁夏大学信息工程学院, 宁夏 银川 750021; 2. 宁夏医科大学总医院病理科, 宁夏 银川 750021; 3. 宁夏大学新华学院, 宁夏 银川 750021

【摘要】针对细胞核分割中遇到的细胞核边缘模糊和重叠问题,提出一种基于对比学习和轮廓引导U-Net的细胞核分割方法。首先,为解决已标记数据不足的问题,提出全局和局部特征对比学习,利用未标记病理图像的全局特征和局部特征进行对比学习。然后,为提高U-Net的分割性能,提出轮廓引导的U-Net对每层编码器的轮廓特征进行融合,并利用融合后的轮廓特征和Jeffreys散度驱动的主动轮廓方法引导和辅助细胞核分割。最后,利用全局和局部特征对比学习与轮廓引导的U-Net进行交替训练,将置信度较高的未标记数据作为伪标签,混入到已标记数据中,再使用轮廓引导的U-Net进行分割训练。实验结果表明,该分割方法能够有效提高细胞核分割的准确性,具有较为稳定的分割性能。

【关键词】对比学习;轮廓特征;U-Net;细胞核分割;主动轮廓

【中图分类号】R318;TP391

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2023)06-0766-09

Nuclei segmentation using contrastive learning and contour guided U-Net

JIA Wei¹, JIANG Haifeng², ZHAO Xuefen³

1. School of Information Engineering, Ningxia University, Yinchuan 750021, China; 2. Department of Pathology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750021, China; 3. Xinhua College, Ningxia University, Yinchuan 750021, China

Abstract: Aiming at the problems of nucleus edge blurring and overlap in nucleus segmentation, a nuclei segmentation method based on contrastive learning and contour guided U-Net is proposed. The global and local feature contrastive learning is adopted for contrastive learning using the global and local features of unlabeled pathological images, thereby solving the problem of insufficient labeled data. Then a contour guided U-Net is developed to fuse the contour features of each layer of encoder for improving the segmentation performance of U-Net, and the fused contour features and Jeffreys divergence-driven active contour method are used to guide and assist the nuclei segmentation. Finally, the alternate training using the global and local feature contrastive learning and the contour guided U-Net is carried out. The unlabeled data with high confidence are taken as pseudo-label and mixed into labeled data, and the contour guided U-Net is used for segmentation training. Experimental results show that the proposed segmentation method can effectively improve the accuracy of nuclei segmentation, and has a relatively stable segmentation performance.

Keywords: contrastive learning; contour feature; U-Net; nuclei segmentation; active contour

前言

细胞核分割是癌症诊断和分级等临床应用的基本任务^[1-4]。机器学习是提高细胞核分割准确率的重要手段,一些传统的图像分割方法被应用到细胞核分割中^[5-9]。Wang等^[10]提出一种自动细胞核分

割方法(Automatic Cell Nuclei Segmentation Method, ACSM),该方法先使用Mean Shift聚类算法获得细胞核分割的感兴趣区域,然后利用形态学算子分割重叠的细胞核。Al-Dulaimi等^[11]提出一种基于几何活动轮廓的细胞核分割方法(Geometric Active Contours Nuclei Segmentation Method, GACM),该方法将水平集方法和几何活动轮廓方法相结合进行细胞核分割。近年来,深度学习方法被广泛应用到细胞核分割中^[12-14]。Graham等^[15]提出一种基于水平和垂直距离的深度学习方法(Vertical and Horizontal Distances Deep Learning Segmentation Method, HVDM),在分割过程中,通过水平和垂直

【收稿日期】2022-11-19

【基金项目】国家自然科学基金(62062057);宁夏自然科学基金(2020AAC03032)

【作者简介】贾伟,博士,副教授,研究方向:医学图像处理,E-mail:jiawnx@163.com

距离图来分离聚集的细胞核。由于U-Net^[16]能够有效地将病理图像中的浅层特征和深层特征结合在一起,进一步提高病理图像的分割准确性,使得其在细胞核分割中取得了良好的效果^[17]。为进一步提高细胞核分割效果。一些学者对U-Net展开研究,提出了一些基于U-Net的细胞核分割方法。Zhou等^[18]在胶质瘤的细胞核分割过程中,使用U-Net++增强各阶段病理图像的特征融合,提高分割准确性。为细化细胞核的分割结果,Li等^[19]提出一种由两个U-Net组成的网络结构(Dual U-Net, DU-Net),并将其应用到细胞核分割中,在分割重叠细胞核方面取得一定的分割效果。Kablan等^[20]将全卷积神经网络、SegNet和U-Net相结合,提出一种集成的全卷积神经网络(Ensemble of Fully Convolutional Neural Network, EFCNN),用于对胸膜积液中细胞核进行分割。

虽然上述方法在一定程度上提高了细胞核分割的效果,但是仍然面临着细胞核边缘模糊和细胞核重叠的挑战,为解决上述问题,本文提出一种基于对比学习和轮廓引导U-Net的细胞核分割方法(Contrastive Learning and Contour Guided U-Net-Based Nuclei Segmentation Method, CCAM),将传统的图像分割方法和深度学习方法相结合,利用全局

和局部特征对比学习(Global and Local Feature Contrastive Learning, GLCL)和轮廓引导U-Net(Contour Guided U-Net, CGU-Net)完成细胞核的分割,在CGU-Net中,利用获取的轮廓特征信息引导细胞核分割,并使用Jeffreys散度驱动的主动轮廓方法(Jeffreys Divergence-driven Active Contour Method, JAM)对细胞核边缘进行更精细的分割。

1 细胞核分割方法

本文提出的CCAM整体框架如图1所示,整个分割过程分为两个阶段。在第一个阶段,为充分利用未标记病理图像的特征信息,首先,利用GLCL对未标记病理图像进行对比学习训练,然后将对比学习训练后的编码器和解码器作为CGU-Net的编码器和解码器,使用已标记病理图像训练CGU-Net,再将CGU-Net的编码器和解码器作为GLCL的编码器和解码器继续训练,GLCL和CGU-Net交替进行反复训练。在第二个阶段,将训练后的编码器和解码器作为CGU-Net的编码器和解码器,在通过GLCL得到的未标记病理图像中,选取10%置信度较高的未标记病理图像作为伪标签,将伪标签与已标记病理图像混合在一起,对CGU-Net进行训练。

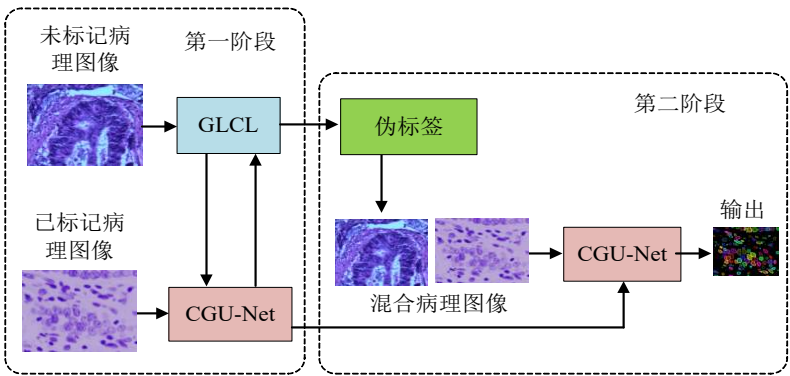


图1 CCAM的整体框架图
Figure 1 Overall architecture of CCAM

1.1 全局和局部对比学习

对病理图像中的细胞核进行标注是一项需要花费病理医生大量时间和精力的工作,导致存在少量已标记病理图像和大量未标记病理图像。Chen等^[21]提出一种用于视觉表示的对比学习方法(Simple Framework for Contrastive Learning of Visual Representations, SimCLR),其能够通过对未标记图像的学习,获得更多的图像特征信息。为在分割中充分学习病理图像的全局特征和局部特征及其之间的

关系,本文提出使用GLCL学习病理图像的特征, GLCL以SimCLR为基础,将全局特征和局部特征加入到对比学习中,挖掘未标记病理图像的特征信息。GLCL的结构如图2所示,在剪裁、翻转、色彩抖动和灰度变化4种增广方式中,随机选择增广方式对原图像 \bar{x} 进行两次增广,得到图像 x 和 x' ,将 x 和 x' 划分成 M 个不重叠的区域,获得划分后的图像 y 和 y' ,分别利用编码器 $e(\cdot)$ 对 x, x', y 和 y' 进行编码,得到特征图 $z, z', e(y)$ 和 $e(y')$, $e(y)$ 和 $e(y')$ 分别包括 M 个区域特征

图,用 \hat{p}_i 和 \hat{p}'_i 表示,其中, $1 \leq i \leq M$ 。 z 和 z' 经过编码器后,不划分区域,直接通过非线性投影头,得到全局表示 h 和 h' , $e(y)$ 和 $e(y')$ 通过非线性投影头,得到局部表示 \hat{h}_i 和 \hat{h}'_i 。 x 和 x' 分别经过编码器 $e(\cdot)$ 和解码器 $d(\cdot)$,得到特征图 $d(e(x))$ 和 $d(e(x'))$,将两个特征图分别划分为 M 个不重叠的区域, p_i 和 p'_i 是划分 $d(e(x))$ 和 $d(e(x'))$ 后得到的区域特征图,其中, $1 \leq i \leq M$,再通过非线性投影头 $g(\cdot)$ 得到表示 t_i 和 t'_i 。GLCL的编码器和解码器结构如图3所示,使用VGG19^[22]作为编码器,解码器使用U-Net的编码器。

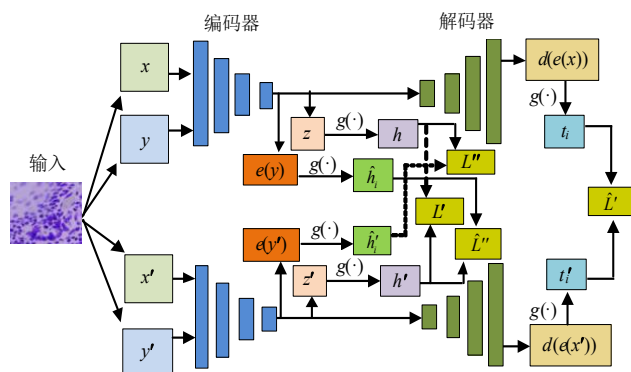


图2 GLCL结构图

Figure 2 Structure of GLCL

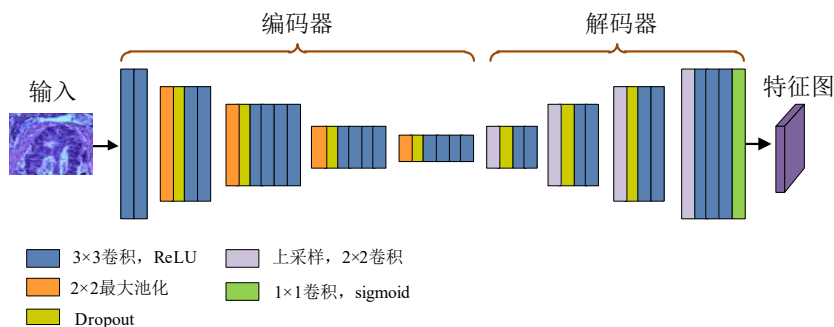


图3 编码器和解码器结构图

Figure 3 Structure of encoder and decoder

x 和 x' 的全局特征损失利用下列损失函数计算:

$$L' = \frac{1}{2N'} \sum_{i=1}^{N'} (l(x_i, x'_i) + l(x'_i, x_i)) \quad (1)$$

其中, N' 是病理图像数, $l(x_i, x'_i)$ 通过下式计算:

$$l'(x_i, x'_i) = -\log \frac{\exp\left(\frac{\text{sim}(z_i, z'_i)}{\tau}\right)}{\exp\left(\frac{\text{sim}(z_i, z'_i)}{\tau}\right) + \sum_{\bar{x} \in \mathcal{A}} \exp\left(\frac{\text{sim}(z_i, g(e(\bar{x})))}{\tau}\right)} \quad (2)$$

其中, τ 是可调参数, \mathcal{A} 是 $2(N' - 1)$ 个负样本对, $\text{sim}(\cdot, \cdot)$ 是余弦相似度计算。

为学习全局特征和局部特征之间的关系,将 z 划分为 M 个不重叠的区域,表示为 z_i ,将 z' 划分为 M 个不重叠的区域,表示为 z'_i ,其中, $1 \leq i \leq M$,每个区域再通过非线性投影头 $g(\cdot)$ 得到表示 h_i 和 h'_i ,将 h_i 和局部表示 \hat{h}_i 的同一位置的区域作为正样本,全局特征和局部特征的关系损失利用下列损失函数计算:

$$L'' = \frac{1}{2N''} \sum_{i=1}^{N''} (l''(z_i, \hat{p}_i) + l''(\hat{p}_i, z_i)) \quad (3)$$

其中, N'' 是 N' 个样本中的全部局部区域数量, $l''(z_i, \hat{p}_i)$ 通过下式计算:

$$l''(z_i, \hat{p}_i) = -\log \frac{\exp\left(\frac{\text{sim}(h_i, \hat{h}_i)}{\tau}\right)}{\exp\left(\frac{\text{sim}(h_i, \hat{h}_i)}{\tau}\right) + \sum_{\bar{h}_1 \in \mathcal{A}_{L1}} \exp\left(\frac{\text{sim}(h_i, g(e(\bar{h}_1)))}{\tau}\right)} \quad (4)$$

其中, \mathcal{A}_{L1} 是 $2(N'' - 1)$ 个负样本对, \bar{h}_1 是图像的局部区域。将 h'_i 和局部表示 \hat{h}_i 的同一位置的区域作为正样本,全局特征和局部特征的关系损失利用下列损失函数计算:

$$\widehat{L''} = \frac{1}{2N''} \sum_{i=1}^{N''} (l''(z'_i, \hat{p}_{i1}) + l''(\hat{p}_{i1}, z'_i)) \quad (5)$$

其中, $\widehat{N''}$ 是 N' 个样本中的全部局部区域数量, $l''(z'_i, \hat{p}_{i1})$ 通过下式计算:

$$l''(z'_i, \hat{p}_{i1}) = -\log \frac{\exp\left(\frac{\text{sim}(h'_i, \hat{h}_i)}{\tau}\right)}{\exp\left(\frac{\text{sim}(h'_i, \hat{h}_i)}{\tau}\right) + \sum_{\bar{h}_2 \in \mathcal{A}_{L2}} \exp\left(\frac{\text{sim}(h'_i, g(e(\bar{h}_2)))}{\tau}\right)} \quad (6)$$

其中, A_{L_2} 是 $2(\hat{N}' - 1)$ 个负样本对, \bar{h}_2 是图像的局部区域。

x 和 x' 分别经过编码器 $e(\cdot)$ 和解码器 $d(\cdot)$ 后, 局部特征损失利用下列损失函数计算:

$$\hat{L}' = \frac{1}{2\hat{N}'} \sum_{j=1}^{\hat{N}'} (\hat{l}'(p_j, p'_j) + \hat{l}'(p'_j, p_j)) \quad (7)$$

其中, \hat{N}' 是 N' 个样本中的全部局部区域数量, $\hat{l}'(p_j, p'_j)$ 通过下式计算:

$$\hat{l}'(p_j, p'_j) = -\log \frac{\exp\left(\frac{\text{sim}(t_i, t'_i)}{\tau}\right)}{\exp\left(\frac{\text{sim}(t_i, t')}{\tau}\right) + \sum_{\bar{p} \in A_{L_2}} \exp\left(\frac{\text{sim}(t_i, g(e(\bar{p})))}{\tau}\right)} \quad (8)$$

其中, A_{L_2} 是 $2(\hat{N}' - 1)$ 个负样本对, \bar{p} 是图像的局部区域。对比学习的损失由全局对比学习损失和局部对比学习损失组成, 计算公式如下:

$$L = \eta(L'' + \hat{L}'') + (1 - \eta)(L' + \hat{L}') \quad (9)$$

其中, η 是系数, $1 \geq \eta \geq 0$ 。

1.2 CGU-Net

细胞核的轮廓信息在分割过程中发挥着重要作用, 获得准确的轮廓信息有利于实现对细胞核边缘的精细分割。在使用U-Net进行细胞核分割时, 随着网络层次的加深, 获取的特征信息更加抽象, 会出现丢失部分轮廓细节信息的情况。为解决该问题, 本文提出CGU-Net, 利用轮廓信息引导U-Net的特征提取和分割。CGU-Net的结构如图4所示, 包括U-Net、轮廓特征融合模块(Contour Feature Fusion Module, CFFM)、轮廓引导模块(Contour Guided Module, CGM)和JAM 4个部分, CFFM从U-Net的编码器每一层提取轮廓特征信息, 将浅层轮廓特征和深层轮廓特征融合, 并得到一个较为准确的轮廓特征。CGM负责利用获得的轮廓特征引导解码器的上采样, 并使用JAM辅助分割。

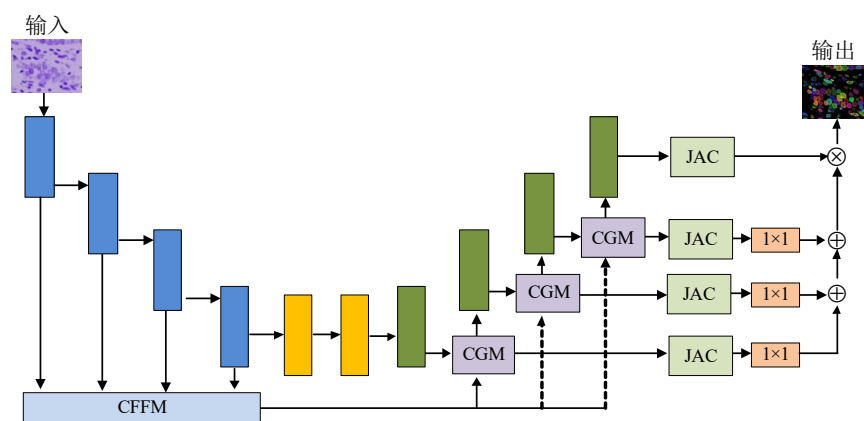


图4 CGU-Net结构图

Figure 4 Structure of CGU-Net

1.2.1 轮廓特征的融合与引导 CFFM的结构如图5所示, 将编码器每一层提取的特征作为CFFM的输入, 所有输入的特征都要经过一个通道数为256的 1×1 卷积, 调整特征尺度, 然后连接所有卷积结果, 通过两个由 3×3 卷积和批归一化(Batch Normalization, BN)组成的卷积层, 再经过一个 1×1 卷积, 最后使用softmax函数, 得到融合后的轮廓特征信息。

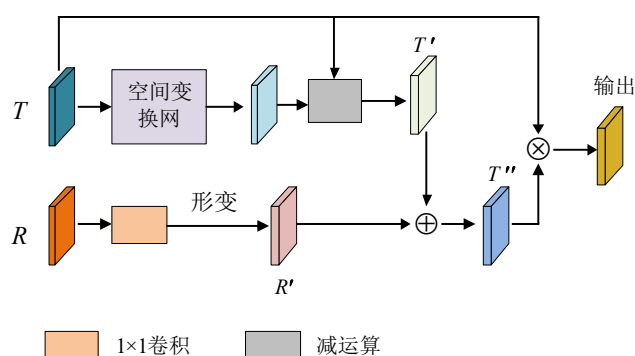
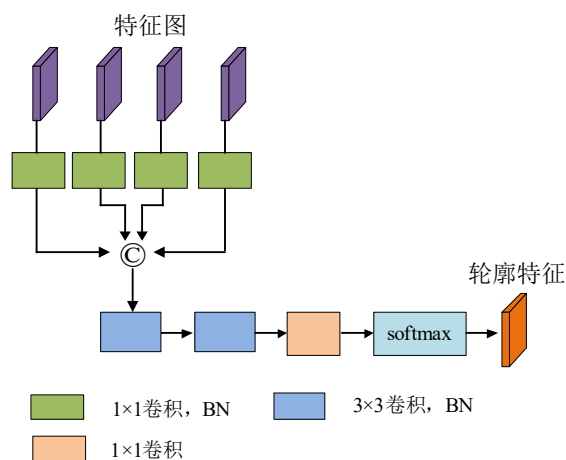
CGM的结构如图6所示, 将CFFM的输出 R 和当前解码器层的输出 T 作为CGM的输入, 对于 R 进行 1×1 卷积, 然后进行形变得到 R' 。将 T 与其经过空间变换网络^[23]得到的特征图进行减运算, 获得其更精细的特征结构 T' , 然后将 R' 和 T' 进行加运算得到 T'' ,

最后对 T'' 与 T 做乘运算, 并将乘运算的结果和 R 作为下一个解码器层的输入。

1.2.2 主动轮廓方法 活动轮廓分割方法广泛应用于图像分割中, Chan等^[24]提出的CV(Chan-Vese, CV)模型是典型的基于全局区域的主动轮廓模型, 该方法通过对轮廓线内外的灰度平均值之间的差异驱动轮廓线的演化。CV模型的能量泛函定义为:

$$E_{CV}(C, c_1, c_2) = \lambda_1 \int_{\Omega} |I(x) - c_1|^2 dx + \lambda_2 \int_{\Omega} |I(x) - c_2|^2 dx + u'L(C) + v'S(C) \quad (10)$$

其中, λ_1, λ_2, u' 和 v' 是正值常数, C 是轮廓线, c_1 是轮廓线 C 内部区域的灰度平均值, c_2 是轮廓线 C 外部区域的灰度平均值, $L(C)$ 是长度惩罚项, $L(C) =$



$\int_{\Omega} \delta(\varphi) |\nabla \varphi| dx$, $S(C)$ 是面积约束项, $S(C) = \int_{\Omega} H(\varphi) dx$.

对于强度不均匀的图像, CV模型无法进行有效分割, 为了解决该问题, Fouladivanda等^[25]提出一种采用局部区域信息和全局信息驱动的主动轮廓(Local and Global Fitting-driven Morphological Active Contour, LGFM)模型, 将Li等^[26]提出局部形态拟合的主动轮廓(Local Morphology Fitting Active Contour, LMF)模型和CV模型相结合, 利用局部相邻区域信息提取图中的细节信息。LMF模型的能量泛函定义为:

$$E_{\text{LMF}}(C, I_{\max}(x), I_{\min}(x)) = \theta_1 \int_{\Omega \cap N(C)} |I(x) - I_{\max}(x)|^2 dx + \theta_2 \int_{\Omega \cap N(C)} |I(x) - I_{\min}(x)|^2 dx + u'L(C) \quad (11)$$

其中, θ_1 、 θ_2 和 u' 是正值常数, $I_{\max}(x)$ 和 $I_{\min}(x)$ 分别通过模糊开运算得到的最大值和最小值, $N(C)$ 是轮廓线 C 周围有一定宽度的窄带。 $I_{\max}(x)$ 和 $I_{\min}(x)$ 的计算

公式分别为:

$$I_{\max}(x) = \max_{i=1, \dots, N} \bar{I}' \circ B^i \quad (12)$$

$$I_{\min}(x) = \min_{i=1, \dots, N} \bar{I}' \circ B^i \quad (13)$$

其中, I' 是来自原图像 I 的归一化图像, \circ 是模糊开算子, B^i 是 N 方向的线性结构元素。LGFM模型的能量泛函定义为:

$$E_{\text{LGFM}}(C, c_1, c_2, I_{\max}(x), I_{\min}(x)) = \beta \left\{ \lambda_1 \int_{\Omega} |I(x) - c_1|^2 dx + \lambda_2 \int_{\Omega} |I(x) - c_2|^2 dx \right\} + \theta_2 \int_{\Omega \cap N(C)} |I(x) - I_{\min}(x)|^2 dx + u'L(C) \quad (14)$$

其中, β 是取值范围为 $(0, 1)$ 的参数。

在LGFM模型中, 用正值常数 λ_1 、 λ_2 、 θ_1 和 θ_2 控制曲线的演化过程, 这种使用静态值控制曲线演化过程的方式无法体现曲线内外区域的像素灰度值差异的变化情况。此外, LGFM模型采用欧拉距离度量分割图像和原图像之间的差异, 无法准确度量分割图像和原图像之间的差异, 导致分割效果不佳。为了解决上述问题, 本文提出JAM模型, 采用切比雪夫距离作为权重, 代替正值常数 λ_1 、 λ_2 、 θ_1 和 θ_2 。这样可以根据轮廓区域的大小, 自适应调整权重, 实现动态控制曲线演化过程, 此外, 采用Jeffreys散度代替欧拉距离, 能够更准确度量分割图像和原图像之间的差异。JAM模型的能量泛函定义为:

$$E_{\text{JAM}}(C, c_1, c_2, I_{\max}(x), I_{\min}(x)) = \beta \left\{ d_1 \int_{\Omega} (I(x) - c_1) \log \left(\frac{I(x)}{c_1 + a'} \right) dx + d_2 \int_{\Omega} (I(x) - c_2) \log \left(\frac{I(x)}{c_2 + a'} \right) dx \right\} + (1 - \beta) \left\{ d_3 \int_{\Omega \cap N(C)} (I(x) - I_{\max}(x)) \log \left(\frac{I(x)}{I_{\max}(x) + b'} \right) dx + d_4 \int_{\Omega \cap N(C)} (I(x) - I_{\min}(x)) \log \left(\frac{I(x)}{I_{\min}(x) + b'} \right) dx \right\} + u'L(C) + v'S(C) \quad (15)$$

其中, a' 和 b' 是很小的正值常数, 用于保证分母不为0, d_1 、 d_2 、 d_3 和 d_4 是自适应权重, 由切比雪夫距离计算得到。 d_1 、 d_2 、 d_3 和 d_4 的计算公式如下:

$$d_1 = \max_i (I(x) - c_1) \quad (16)$$

$$d_2 = \max_i (I(x) - c_2) \quad (17)$$

$$d_3 = \max_i (I(x) - I_{\max}(x)) \quad (18)$$

$$d_4 = \max_i (I(x) - I_{\min}(x)) \quad (19)$$

对于 E_{JAM} , 引入Heaviside函数及其导数Dirac函数, 正则性的Heaviside函数为:

$$H(\varphi) = \frac{1}{2} \left(1 + \frac{2}{\pi} \arctan \left(\frac{\varphi}{\varepsilon} \right) \right) \quad (20)$$

其中, ε 是尺度参数。Dirac 函数为:

$$\delta(\varphi) = \frac{1}{\pi} \frac{\varepsilon}{\varepsilon^2 + \varphi^2} \quad (21)$$

E_{JAM} 可以表示为:

$$\begin{aligned} E_{\text{JAM}}(C, c_1, c_2, I_{\max}(x), I_{\min}(x)) = & \beta \left\{ d_1 \int_{\Omega} (I(x) - c_1) \log \left(\frac{I(x)}{c_1 + a'} \right) H(\varphi) dx + \right. \\ & d_2 \int_{\Omega} (I(x) - c_2) \log \left(\frac{I(x)}{c_2 + a'} \right) (1 - H(\varphi)) dx \Big\} + (1 - \beta) \left\{ d_3 \int_{\Omega \cap N(C)} (I(x) - I_{\max}(x)) \right. \\ & \log \left(\frac{I(x)}{I_{\max}(x) + b'} \right) H(\varphi) dx + d_4 \int_{\Omega \cap N(C)} (I(x) - I_{\min}(x)) \log \left(\frac{I(x)}{I_{\min}(x) + b'} \right) (1 - H(\varphi)) dx \Big\} + \\ & u' \int_{\Omega} \delta(\varphi) |\nabla \varphi(x)| dx + v' \int_{\Omega} H(\varphi) dx \end{aligned} \quad (22)$$

通过梯度下降流对能量函数进行最小化求解, 得到:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \varphi}{\partial t} = & \beta \delta(\varphi) \left\{ -d_1 (I(x) - c_1) \log \left(\frac{I(x)}{c_1 + a'} \right) + d_2 (I(x) - c_2) \log \left(\frac{I(x)}{c_2 + a'} \right) \right\} + \\ & (1 - \beta) \delta(\varphi) \left\{ d_3 (I(x) - I_{\max}(x)) \log \left(\frac{I(x)}{I_{\max}(x) + b'} \right) + \right. \\ & \left. d_4 (I(x) - I_{\min}(x)) \log \left(\frac{I(x)}{I_{\min}(x) + b'} \right) \right\} + u' \delta(\varphi) \operatorname{div} \left(\frac{\nabla \varphi}{|\nabla \varphi|} \right) - v' \delta(\varphi) \end{aligned} \quad (23)$$

c_1 和 c_2 分别由下式计算得到:

$$c_1 = \frac{\int_{\Omega} I(x) H(\varphi) dx}{\int_{\Omega} H(\varphi) dx} \quad (24)$$

$$c_2 = \frac{\int_{\Omega} I(x) (1 - H(\varphi)) dx}{\int_{\Omega} (1 - H(\varphi)) dx} \quad (25)$$

2 结果与分析

2.1 实验数据

在实验中,使用已标记和未标记的病理图像验证本文提出的分割方法。已标记病理图像使用公共数据集 Data Science Bowl 2018 (<https://www.kaggle.com/c/data-science-bowl-2018/overview>),该数据集包括670张用于细胞核分割的病理图片,每张病理图片都有已标注的细胞核分割图像。未标记病理图像使用宁夏医科大学总医院病理科提供的1000张病理图像。已标记和未标记的病理图像都存在细胞核边缘模糊和细胞核重叠的情况,这些情况增加了细胞核分割的难度。

2.2 评价指标

为全面评估细胞核分割的结果,使用像素准确

率(Pixel Accuracy, PA)、平均交并比(Mean Intersection over Union, MIoU)、F1-Score 和 Dice 相似系数(Dice Similarity Coefficient, DCS)对细胞核分割方法的有效性和准确性进行衡量。利用PA对病理图像的细胞核分割精度进行评估,通过F1-Score对整体分割

表现进行评估,使用MIoU判断不同形状的细胞核是否被真正分割出来,评估细胞核重叠的分割情况,DCS用于度量分割结果和真实标签之间的相似性。PA和MIoU的计算公式分别为:

$$\text{PA} = \frac{\sum_{e=0}^{v''} p_{ee}''}{\sum_{e=0}^{v''} \sum_{j'=0}^{v''} p_{ej'}''} \quad (26)$$

$$\text{MIoU} = \frac{1}{v'' + 1} \frac{\sum_{e=0}^{v''} p_{ee}''}{\sum_{j'=0}^{v''} p_{ej'}'' + \sum_{j'=0}^{v''} p_{j'e}'' - p_{ee}''} \quad (27)$$

其中, p_{ee}'' 是真实像素类别为 e 的像素被预测为类别 e 的总数量, $p_{ej'}''$ 是

真实像素类别为 e 的像素被预测为类别 j' 的总数量, v'' 是类别总数。F1-Score 的计算公式为:

$$\text{F1} = \frac{2\text{TP}}{2\text{TP} + \text{FP} + \text{FN}} \quad (28)$$

其中,TP是真阳性数量,FP是假阳性数量,FN是假阴性数量。DCS的计算公式为:

$$\text{DCS} = \frac{2|A'' \cap B''|}{|A''| + |B''|} \quad (29)$$

其中, $|A''|$ 是使用分割方法得到的分割结果, $|B''|$ 是真实分割结果, $|A'' \cap B''|$ 是两种分割结果的交集部分。

2.3 结果与分析

实验中的分割方法使用Python3.6实现,将Keras作为深度学习框架,使用Windows 10操作系统,在Intel i9-10900K和NVIDIA TITAN RTX的硬件平台上运行。将已标记病理图像中80%的数据作为训练集,20%的数据作为验证集。使用随机梯度下降优化器优化模型,Dropout的比率设置为0.5,学习速率为0.001,批大小设置为64,使用余弦衰减策略,动量设置为0.9,训练迭代次数为300次, $\eta = 0.5$, $a' = 0.0001$, $b' = 0.0001$, $u' = 0.001 \times 255^2$, $v' = 0.5$, $\Delta t = 0.1$, $\varepsilon = 1$ 。

在JAM模型中, β 的值对分割结果有重要影响,本文使用评价指标PA、MIoU、F1-Score和DCS确定 β 的值。 β 值对4项评价指标的影响如图7所示,可以看出,当 β 值是0.6时,4项评价指标能够表现出较好的分割效果,所以设置 $\beta = 0.6$ 。

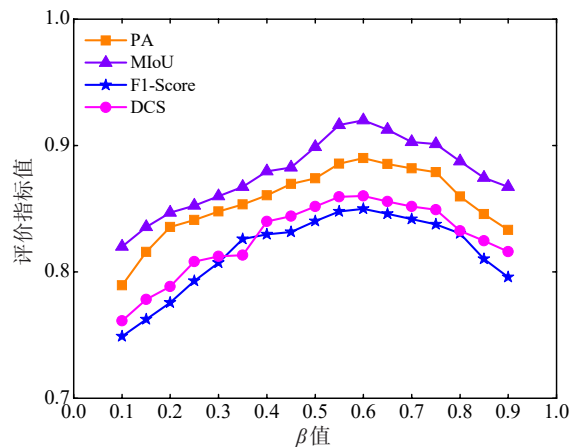


图7 不同 β 值对分割的影响
Figure 7 Effects of different β values on segmentation

2.3.1 消融实验 通过消融实验验证分割方法CCAM中的GLCL和CGU-Net对分割效果的影响,共包括6组实验:第一组是U-Net;第二组是CGU-Net;第三组是SimCLR和U-Net结合的方法,即SimCLR+U-Net;第四组是SimCLR和CGU-Net结合的方法,即SimCLR+CGU-Net;第五组是GLCL和U-Net结合的方法,即GLCL+U-Net;第六组是本文提出的方法CCAM,即将GLCL和CGU-Net相结合的方法。表1是消融实验的结果,从表中可以看出,U-Net分割效果低于其它组合方法,将CFFM和CGM加入到U-Net后,能够通过轮廓特征信息引导分割,使得分割性能有了较为明显的提升。将CFFM、CGM和JAM都加入U-Net之后,分割性能有了进一步的提升,这是因为在分割中,JAM对细胞核边缘做了细化处理,GLCL利用了未标记病理图像的特征信息,丰富了训练数据,GLCL和U-Net相结合的方法能够获得较好的分割效果,而本文所提分割方法的分割效果优于其它组合方法,这是因为通过将GLCL、CFFM、CGM和JAM综合应用到分割中。

2.3.2 分割方法比较 为说明本文提出的分割方法的分割效果,将本文提出的CCAM与现有的分割方法ACSM^[10]、GACM^[11]、HVD^[15]、U-Net^[16]、U-Net++^[18]、DU-Net^[19]、EFCNN^[20]进行比较。将已标记病理图像中80%的数据作为训练集,20%的数据作为验证集,

表1 不同组合方法的实验结果
Table 1 Experimental results of different combination methods

方法	PA	MIoU	F1-Score	DCS
U-Net	0.814 3	0.842 2	0.801 5	0.810 7
CGU-Net	0.835 2	0.860 6	0.822 0	0.823 1
SimCLR+U-Net	0.854 8	0.872 5	0.831 1	0.836 9
SimCLR+CGU-Net	0.875 0	0.885 1	0.847 6	0.857 3
GLCL+U-Net	0.892 6	0.913 3	0.857 4	0.864 0
CCAM	0.915 5	0.931 7	0.864 2	0.880 6

各分割方法对部分病理图像的分割效果如图8所示,从图中可以看出所有方法对单个细胞核的分割准确率较高,但是ACSM、GACM、HVD^[15]和U-Net不能准确分割重叠的细胞核,U-Net++、DU-Net和EFCNN对一部分重叠的细胞核的分割效果较好,但是还无法分割一些重叠的细胞核。此外,从图8中还可以看出,现有分割方法无法对边缘模糊的细胞核进行有效分割。与现有分割方法相比,CCAM方法能够对边缘模糊和重叠细胞核进行较为准确分割。

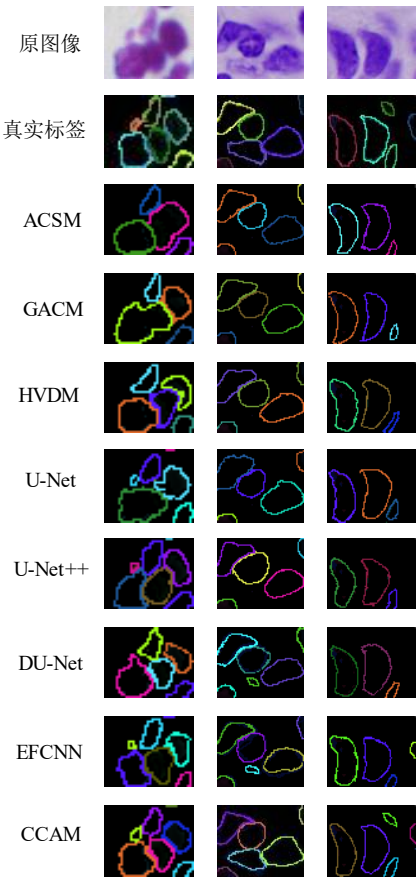


图8 各分割方法的分割效果比较
Figure 8 Comparison of segmentation performance among different segmentation methods

各分割方法的4项评价指标比较如表2所示,从表中可以看出,CCAM的分割效果明显优于现有细胞核分割方法,这是因为加入未标记病理图像的训练之后,能充分挖掘和利用未标记病理图像的特征信息,弥补训练数据不足的问题,将U-Net和主动轮廓结合,能利用U-Net和主动轮廓的优点。

表2 不同分割方法的实验结果
Table 2 Experimental results of different segmentation methods

方法	PA	MIoU	F1-Score	DCS
ACSM	0.806 4	0.825 6	0.793 0	0.801 4
GACM	0.792 5	0.818 2	0.807 7	0.795 2
HVDM	0.822 0	0.824 1	0.818 2	0.812 5
U-Net	0.814 3	0.842 2	0.801 5	0.810 7
U-Net++	0.825 6	0.846 4	0.812 8	0.818 9
DU-Net	0.828 0	0.853 2	0.828 4	0.825 1
EFCNN	0.845 3	0.869 5	0.836 9	0.842 9
CCAM	0.915 5	0.931 7	0.864 2	0.880 6

为说明未标记病理图像在分割中的作用,分别从已标记病理图像中选取60%、70%、80%的数据作为训练集,将CCAM与HVDM^[15]、U-Net^[16]、U-Net++^[18]、DU-Net^[19]、EFCNN^[20]进行比较,4项评价指标的比较结果如图9~图12所示,从图中可以看出,在选取60%、70%、80%的数据作为训练集时,随着训练数据数量的降低,HVDM、U-Net、U-Net++、DU-Net和EFCNN的分割效果逐渐下降,而CCAM具有较好的分割效果,并且能够保持较为稳定的分割性能,说明CCAM能够从未标记病理图像中提取有助于细胞核分割的特征信息,弥补因已标记数据不足带来的影响。

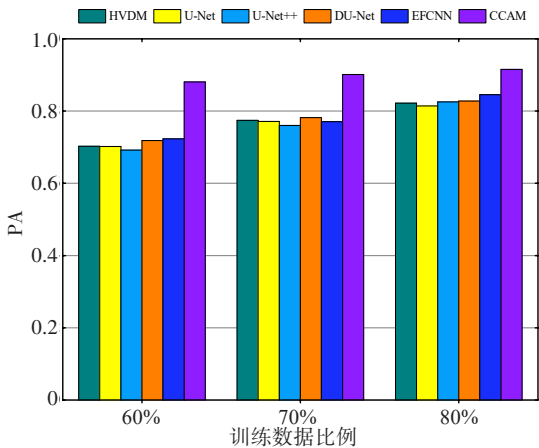


图9 PA 的比较
Figure 9 Comparison of PA

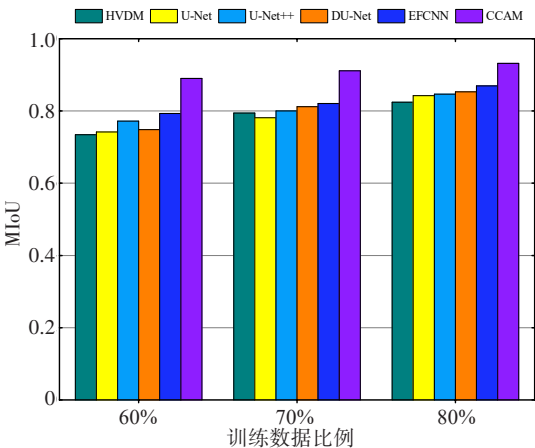


图10 MIoU 的比较
Figure 10 Comparison of MIoU

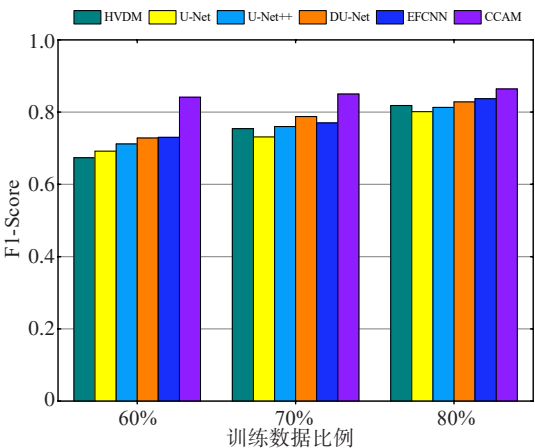


图11 F1-Score 的比较
Figure 11 Comparison of F1-Score

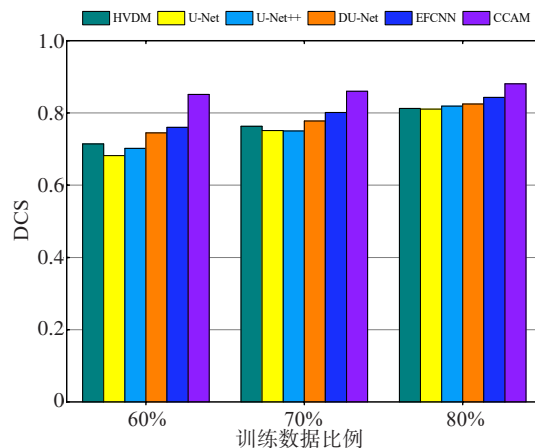


图12 DCS 的比较
Figure 12 Comparison of DCS

3 结 语

对细胞核的准确分割是临床病理诊断的基础工作,为解决细胞核分割过程中面临的细胞核边缘模

糊和重叠问题,本文提出U-Net和主动轮廓方法相结合的细胞核分割方法CCAM,通过对比学习挖掘未标记病理图像中的特征信息,弥补因训练数据不足导致分割精度不高的问题。对U-Net各层编码器的轮廓特征信息进行融合,解决因网络层次加深出现的部分轮廓细节信息丢失的情况,并利用融合后的轮廓特征信息引导解码器的上采样以及JAM对各层解码器分割结果的细分割,从而提高细胞核的分割准确性。

【参考文献】

- [1] Nir G, Hor S, Karimi D, et al. Automatic grading of prostate cancer in digitized histopathology images: learning from multiple experts[J]. Med Image Anal, 2018, 50: 167-180.
- [2] Zhang S, Metaxas D. Large-scale medical image analytics: recent methodologies, applications and future directions[J]. Med Image Anal, 2016, 33: 98-101.
- [3] Zhang X, Xing F, Su H, et al. High-throughput histopathological image analysis via robust cell segmentation and hashing[J]. Med Image Anal, 2015, 26(1): 306-315.
- [4] Xue Y, Ray N, Hugh J, et al. A novel framework to integrate convolutional neural network with compressed sensing for cell detection [C]//2017 IEEE International Conference on Image Processing. IEEE, 2017: 2319-2323.
- [5] McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, et al. International evaluation of an AI System for breast cancer screening[J]. Nature, 2019, 577: 89-94.
- [6] López C, Lejeune M, Bosch R, et al. Digital image analysis in breast cancer: an example of an automated methodology and the effects of image compression [J]. Stud Health Technol Inform, 2012, 179: 155-171.
- [7] He W, Liu T, Han Y, et al. A review: the detection of cancer cells in histopathology based on machine vision[J]. Comput Biol Med, 2022, 146: 1-23.
- [8] Deng S, Zhang X, Yan W, et al. Deep learning in digital pathology image analysis: a survey[J]. Front Med, 2020, 14(4): 470-487.
- [9] Hayakawa T, Prasath VB, Kawanaka H, et al. Computational nuclei segmentation methods in digital pathology: a survey[J]. Arch Comput Method E, 2021, 28: 1-13.
- [10] Wang P, Wang L, Li Y, et al. Automatic cell nuclei segmentation and classification of cervical Pap smear images[J]. Biomed Signal Proces, 2019, 48: 93-103.
- [11] Al-Dulaimi K, Tomeo-reyes I, Banks J, et al. Evaluation and benchmarking of level set-based three forces via geometric active contours for segmentation of white blood cell nuclei shape[J]. Comput Biol Med, 2020, 116: 1-15.
- [12] Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, et al. A survey on deep learning in medical image analysis[J]. Med Image Anal, 2017, 42: 60-88.
- [13] Hu Z, Tang J, Wang Z, et al. Deep learning for image-based cancer detection and diagnosis-a survey [J]. Pattern Recogn, 2018, 83: 134-149.
- [14] Lagree A, Mohebpour M, Meti N, et al. A review and comparison of breast tumor cell nuclei segmentation performances using deep convolutional neural networks[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 1-11.
- [15] Graham S, Vu QD, Raza SE, et al. Hover-Net: simultaneous segmentation and classification of nuclei in multi-tissue histology images[J]. Med Image Anal, 2019, 58: 1-15.
- [16] 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. Heidelberg: Springer, 2015: 234-241.
- [17] Liu L, Cheng J, Quan Q, et al. A survey on u-shaped networks in medical image segmentations [J]. Neurocomputing, 2020, 409: 244-258.
- [18] Zhou Z, Siddiquee MM, Tajbakhsh N, et al. UNet++: redesigning skip connections to exploit multiscale features in image segmentation[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2020, 39(6): 1856-1867.
- [19] Li X, Wang Y, Tang Q, et al. Dual U-Net for the segmentation of overlapping glioma nuclei[J]. IEEE Access, 2019, 7: 84040-84052.
- [20] Kablan EB, Dogan H, Ercin ME, et al. An ensemble of fine-tuned fully convolutional neural networks for pleural effusion cell nuclei segmentation[J]. Comput Electr Eng, 2020, 81: 1-14.
- [21] Chen T, Kornblith S, Norouzi M, et al. A simple framework for contrastive learning of visual representations [C]//Proceedings of the 37th International Conference on Machine Learning. New York: ACM, 2020: 1-11.
- [22] Simonyan K, Zisserman A. Very deep convolutional networks for large-scale image recognition [EB/OL]. [2014-9-4/2022-6-1]. <https://arxiv.org/abs/1409.1556>.
- [23] Jaderberg M, Simonyan K, Zisserman A, et al. Spatial transformer networks [C]//Proceedings of the 28th International Conference on Neural Information Processing Systems. New York: ACM, 2015: 2017-2025.
- [24] Chan TF, Vese LA. Active contours without edges[J]. IEEE Trans Image Process, 2021, 10(2): 266-277.
- [25] Fouladivanda K, Kazemi K, Helfroush MS, et al. Morphological active contour driven by local and global intensity fitting for spinal cord segmentation from MR images [J]. J Neurosci Meth, 2018, 308: 116-128.
- [26] Li C, Kao CY, Gore JC, et al. Implicit active contours driven by local binary fitting energy [C]//IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. IEEE, 2007: 1-7.

(编辑:陈丽霞)