

# 深度学习算法与生物学光学成像

作者：成昱璇 学号：1700012145

**摘要** 深度学习能够显著降低许多研究工作的复杂程度，因此在多个科学领域得到了广泛应用。生物学光学成像是细胞显微成像的一种重要手段。近年来许多研究表明深度学习算法在宽场成像、荧光成像与超分辨成像等光学成像领域有着较为广泛的应用在多种模式变换、图像质量改善、成像速度提升方面有着很大作用，也能实现图像预测等实用功能。深度学习算法已成为光学成像技术中的一种极具潜力的新兴工具。

**关键词** 深度学习；卷积神经网络；超分辨；荧光；图像处理

## 1 正文

### 1.1 几类生物学光学领域常用的深度学习模型

深度学习是一种实现机器学习的方法，由 2018 年图灵奖得主 Yoshua Bengio, Yann LeCun 和 Geoffrey Hinton 提出[1]。其基本原理是模仿神经元的结构（Artificial Neural Network, ANN），模型中包含层级结构，每一层包含着许多神经元的结构，各个神经元有着不同的参数，从而可以提取到输入信息的不同特征，层层传递和归纳，最终经过最后一层处理之后输出结果。

深度学习神经网络的模型结构由一层层的神经元构成。层与层之间连接的方式不同、每一层采用的算法的不同，就可以产生不同的神经网络模型。在图像处理领域具有代表性的模型之一——卷积神经网络（Convolution Neuron Network, CNN）。CNN 属于前馈神经网络，常包含有卷积层、池化层、连接层等结构。卷积层通过将输入向量与卷积核做卷积操作，对图像信息进行特征采样，通过卷积层的叠加来揭示更深层级的联系特征：

$$Z^{l+1}(i, j) = [Z^l \otimes w^l](i, j) + b$$

而池化层则对所得特征向量进行选择 and 过滤，最后传递至全连接层，将经过卷积、池化操作后的向量重新进行组合，将高维特征还原成所需要的向量。CNN 在图像特征提取上效果显著，因此在图像领域应用非常广泛。[2-5]基于 CNN 的 SRCNN（Super resolution using convolution neural network）、VDSR（Very deep networks for SR, VDSR）等超分辨算法已经较为成熟，常被用来作为判断模型算法好坏的对照组。

循环神经网络（Recurrent Neural Network, RNN）结构也属于图像处理领域较为常用的网络结构。RNN 属于反馈神经网络，是将不同特征提取后通过组合的方式得到结果。

$$h^{(t)} = f(s^{(t-1)}, X^{(t)}, \theta)$$

循环神经网络  $t$  时刻的系统状态  $h$  由系统  $(t-1)$  时刻的内部状态  $s$  和  $t$  时刻的输入数据  $X$  共同决定。反馈神经网络由于能够实现上下文特征之间关联，往往相对于 SRCNN 等前馈网络能够实现图像细节上的提升[6]，因此许多计算机视觉相关的问题常常由 CNN 和 RNN 共同解决

生物学光学成像中最常用到的是监督学习的学习模式，其基本特点是有完整的训练集。“完整”意味着每个数据需要有所谓的“标签”（label），也就是说，用来训练的数据集必须具有初始输入和对应的结果。监督学习实现的是对数据从输入到输出这一过程进行建模。例如，如果要用监督学习的方式来实现细胞种类的识别，则训练集就应当是一系列已经有人为标注名称的细胞图片，监督学习实现的就是从图片数据到对应名称的过程。这种方式的一个主要问题就是需要大量的数据作为训练集，而获得这些数据集就需要进行对应的实验才能获得，这就要求使用者预先能够通过实验得到质量较好的数据结果。

Goodfellow 等人于 2014 年提出的生成对抗神经网络（Generative Adversarial Network, GAN）[7]是深度学习领域里的一个重要非监督学习的模型：

$$\min_G \max_D V(D, G) = \mathbb{E}_{\mathbf{x} \sim p_{\text{data}}(\mathbf{x})} [\log D(\mathbf{x})] + \mathbb{E}_{\mathbf{z} \sim p_z(\mathbf{z})} [\log(1 - D(G(\mathbf{z})))]$$

它利用两个神经网络进行博弈——一个神经网络生成与训练集相同的新数据、一个负责鉴别新数据和原数据集，将二者的结果代入价值函数中，再分别对两个网络进行误差反向传播（Back Propagation），从而对两个模型分别进行参数调整。生成对抗神经网络对比单个 SRCNN 在超分辨成像效果上能够有明显提升。

## 1.2 深度学习模型的具体应用

针对成像这一领域的不同应用，研究者们提出了更为专一化的模型结构。近几年这方面有着大量的研究成果：

在双光子成像领域，上海光学研究所的 Meng Lyu 等人[8]则利用神经网络生成了效果远超市于基于传统压缩感知算法的双光子图像。Xing Lin 等人[9]仿照物理衍射面搭建出的 D<sup>2</sup>NN（Diffractive Deep Neural Network）网络，能实现极佳的光学图像类效果；清华大学 Tao Yan 等人[10]在此基础上将网络迁移至 4F 系统中，实现频域上的 D<sup>2</sup>NN，弥补了原模型在图像定位、分割上的不足，提高了分类效果。

在细胞荧光标记领域。Ounkomol 等人[13]提出了一个仅从三维明亮场显微镜图像预测

荧光标记活细胞结构的工具，该模型基于 U-Net（一类基于卷积神经网络的编码-译码神经网络）。而针对于活细胞三维位置预测的工作，清华大学的 Kan Liu 等人[14]采用两个 CNN 网络级联的方式（一个是基于 VGG-19 的横向网络，另一个是轴向的 CNN 网络），将定位这样一个数值拟合的问题转化为一个多标签分类问题，利用二维宽场荧光图像实现了荧光三维位置的追踪。

Wang 等人[11]提出了通过不同荧光显微镜模式下的深度学习超分辨率成像方法实现图像空间分辨率的提升。这种数据驱动的方法更为直接，它借助生成式对抗网络（GAN），使用实验获得的相匹配的低分辨率与高分辨率图像对，将获得的低分辨率图像转换为高分辨率图像。他们将 TIRF（全内反射荧光技术）图像和 SIM（结构光照明显微技术）图像一起训练，生成基于低分辨 TIRF 图像的经由结构光照明技术重构过的超分辨 TIRF 图像，实现了跨模态的成像。

## 2 讨 论

生物学成像需要针对跨多个数量级的空间尺度，实现从宏观到微观的精确成像与诊断。虽然不同的成像模态反映了生命体的不同特征，这些特征又往往是相互有一定关联的。在这一宏观基础上，通过机器学习的技术，实现更为精准的人工智能图像重建与图像增强，从而实现跨模态、跨尺度的高速成像，是目前发展的主要方向。

就好比 Python 比 C 语言更容易入门一样，要实现深度学习在该领域更为广泛的应用，提供方便、易用的工具包来降低使用门槛是非常重要的。除了 Falk 等人[15]的成果外，Weigert [12]等人所采用的图像恢复模型插件 CSBDeep；DeepCell、CDeep3M 等用于图像分割的插件；用与目标跟踪和姿态估计的图形插件有 DeepLabCut、LEAP 等等[16]。因此，一方面，基于特定任务的神经网络设计是一个重要研究方向，因为这类网络往往对某一类任务有很好的效果；另一方面，如果能将这类网络的深度学习模型配置简单化、通用化，那将也成为推动生物学光学成像技术发展的有效手段。

## 3 参考文献

- [1] Deng, L. and D. Yu, Deep learning: methods and applications[J]. Foundations and Trends® in Signal Processing, 2014. 7(3–4): 197-387.
- [2] Kim, J., J. Kwon Lee, *et al.* Deeply-recursive convolutional network for image super-resolution[C]//Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition. 2016.

- [3] Kermany, D.S., *et al.*, Identifying Medical Diagnoses and Treatable Diseases by Image-Based Deep Learning[J]. Cell, 2018. 172(5): 1122-1131.
- [4] Dong, C., *et al.*, Image Super-Resolution Using Deep Convolutional Networks[J]. Ieee Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, 2016. 38(2): 295-307.
- [5] Ledig, C., *et al.*, Photo-Realistic Single Image Super-Resolution Using a Generative Adversarial Network[C]//30th Ieee Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (Cvpr 2017), 2017: 105-114.
- [6] Jo, Y., *et al.*, Quantitative Phase Imaging and Artificial Intelligence: A Review[J]. Ieee Journal of Selected Topics in Quantum Electronics, 2019. 25(1).
- [7] Goodfellow, I.J., *et al.*, Generative Adversarial Nets[J]. Advances in Neural Information Processing Systems 27 (Nips 2014), 2014. 27.
- [8] Lyu, M., *et al.*, Deep-learning-based ghost imaging[J]. Scientific Reports, 2017. 7.
- [9] Lin, X., *et al.*, All-optical machine learning using diffractive deep neural networks[J]. 2018. 361(6406): 1004-1008.
- [10] Yan, T., *et al.*, Fourier-space Diffractive Deep Neural Network[J]. Physical Review Letters, 2019. 123(2).
- [11] Wang, H., *et al.*, Deep learning enables cross-modality super-resolution in fluorescence microscopy[J]. Nature Methods, 2019. 16(1): 103-110.
- [12] Weigert, M., *et al.*, Content-Aware Image Restoration: Pushing the Limits of Fluorescence Microscopy[J]. Nature Methods, 2018.15(12): 1090-1097.
- [13] Ounkomol, C., *et al.*, Three dimensional cross-modal image inference: label-free methods for subcellular structure prediction[J]. bioRxiv, 2017: 216606.
- [14] Liu, K., *et al.*, Fast 3D cell tracking with wide-field fluorescence microscopy through deep learning[J]. arXiv preprint, 2018, arXiv:1805.05139.
- [15] Falk, T., *et al.*, U-Net: deep learning for cell counting, detection, and morphometry[J]. Nature Methods, 2019. 16(1): 67-+.
- [16] Moen, E., *et al.*, Deep learning for cellular image analysis[J]. Nature methods, 2019: 1-14