

# 基于数据挖掘技术的表面增强拉曼光谱 诊断肺癌的研究

刘文艳<sup>1</sup> 陈安宇<sup>1</sup> 王燕<sup>1</sup> 华琳<sup>1</sup> 王艳<sup>1</sup> 郑文新<sup>1</sup> 刘春伟<sup>2</sup> 郭浔<sup>2</sup> 汪泓<sup>2</sup>

**摘要** 目的 探讨唾液表面增强拉曼光谱诊断肺癌的可行性,并应用数据挖掘技术得出判别肺癌的较优模型。方法 利用便携式表面增强拉曼光谱检测系统对18个健康人和59个肺癌患者的唾液样本进行光谱检测和分析,用数据挖掘技术建立SVM、随机森林模型,与传统的Fisher判别模型进行比较,探讨各个模型对肺癌辅助诊断的性能。结果 SVM和随机森林模型的各项诊断指标都高于Fisher判别分析,二者是判别肺癌的较优分类模型。结论 研究结果表明,基于数据挖掘技术的唾液表面增强拉曼光谱分析方法可能成为一种新型的肺癌诊断工具。

**关键词** 拉曼光谱;唾液;肺癌;数据挖掘

DOI:10.3969/j.issn.1002-3208.2014.06.

中图分类号 R318.04;O433.4 文献标志码 A 文章编号 1002-3208(2014)01-0035-06

## Study of surface enhanced Raman spectroscopy based on data mining in the diagnosis of lung cancer

LIU Wenyan<sup>1</sup>, CHEN Anyu<sup>1</sup>, WANG Yan<sup>1</sup>, HUA Lin<sup>1</sup>, WANG Yan<sup>1</sup>, ZHENG Wenxin<sup>1</sup>,  
LIU Chunwei<sup>2</sup>, GUO Xun<sup>2</sup>, WANG Hong<sup>2</sup>

<sup>1</sup> School of Biomedical Engineering, Capital Medical University, Beijing 100069

<sup>2</sup> OptoTrace Technologies, Inc, 453 Ravensdale Drive, Suite F, Mountain View, CA 94043, USA

**【Abstract】 Objective** To investigate the potential feasibility of lung cancer diagnosis with saliva surface-enhanced Raman spectroscopy, and to obtain the relatively optimal diagnosis model of lung cancer by data mining. **Methods** In this paper, saliva samples of 18 healthy individuals and 59 lung cancer patients were measured and analyzed the spectra by portable SERS detection system. We established the support vector machine (SVM) and random forests by data mining technology, compared with traditional Fisher discriminant model, and then discussed the auxiliary diagnosis efficiency for lung cancer with the models. **Results** The diagnosis indexes of the SVM and random forest were higher than Fisher discriminant analysis. We considered SVM and random forest were the optimal classification models for the diagnosis of lung cancer. **Conclusions** The results showed that the study of surface enhanced Raman spectroscopy based on data mining might be a new type tool for the diagnosis of lung cancer.

**【Key words】** Raman spectroscopy; saliva; lung cancer; data mining

## 0 引言

肺癌是目前世界上发病率、死亡率最高的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。在我国,死于肺癌人数位居全部恶性肿瘤之首。近年来,由于吸烟、大气污染、室内环境

基金项目:国家自然科学基金(81101641)资助

作者单位:1 首都医科大学生物医学工程学院(北京 100069)

2 美国欧普图斯公司(美国加州山景城 94043)

通信作者:陈安宇。E-mail: chenay@ccmu.edu.cn

污染等因素,肺癌的发病率持续增高。临床研究表明,肺癌患者确诊时约有 80% 以上已进入肺癌晚期,5 年生存率不超过 20%,其主要原因在于肺癌早期诊断率仅为 15%,提示早期诊断是改善肺癌预后,降低病死率的关键<sup>[2]</sup>。

目前肺癌早期诊断的主要方法有医学影像学检查<sup>[3]</sup>、肿瘤标志物检测<sup>[4]</sup>、微创介入检查和痰液细胞学检查。但这些方法都存在敏感度低、耗时、侵入性等方面的局限,因此研究一种简便快速且灵敏度高的早期肺癌诊断方法成为提高患者生存率的关键<sup>[5-6]</sup>。拉曼光谱技术能够提供检测样本的分子振动信息,反映出生物分子结构的细微变化,该技术已经成为多种癌症医学诊断研究的热点之一<sup>[7-8]</sup>。而表面增强拉曼散射光谱(surface-enhanced Raman spectroscopy, SERS)具有比拉曼光谱大几万倍的增益系数,具有灵敏度高、干扰小、快速简便等优点<sup>[9-10]</sup>。

唾液是人体重要体液之一,包含大量的蛋白质和疾病指标的物质,通过对唾液成分的分析可以对许多疾病进行诊断<sup>[11-12]</sup>。唾液采集操作简单、无创,从而消除任何不适和疼痛,同时也降低血液采集感染的风险。

近几年来,国内外研究人员利用近红外拉曼光谱、表面增强拉曼光谱对肺癌患者与正常人的支气管组织、唾液的光谱信息进行检测分析,结果表明,肺癌患者和正常人的拉曼光谱有明显区别<sup>[13-14]</sup>。上述研究对肺癌早期诊断有积极意义。

本文是基于数据挖掘技术,应用表面增强拉曼光谱技术,分析肺癌患者和正常人唾液的光谱数据,不仅操作简便、快捷,而且可以进一步提高早期肺癌诊断的准确度。

## 1 实验与方法

### 1.1 实验设备

本研究采用美国欧普图斯公司(Opto Trace Technologies, Inc.)研发的便携式表面增强拉曼检测系统(RamTracerTM-200),其特制的纳米修饰芯片,可以提高拉曼光谱对唾液检测的灵敏度和测量精度。设备参数分别为:稳频激光功率 0~300 mW,波长 785 nm;半导体冷却,2048 像素 CCD;光谱分辨率  $<6\text{ cm}^{-1}$ ;光谱范围 250~2400  $\text{cm}^{-1}$ 。

### 1.2 样本采集与制备

本实验与北京宣武医院检验科合作,取已确诊、尚未接受任何治疗的肺癌患者唾液样本 59 例,采集正常人唾液样本 18 例,均来自本校体检正常的教职工和学生作为对照组。

唾液提供人在唾液收集前 1 h 开始禁食水。用清水漱口后静坐于牙椅上。前 5 min 内的唾液自然吞下后开始收集,口腔唾液积聚至一定量后,在干净容器中留取 1~1.5 mL,采集时间为 10~15 min。目测唾液状态,包括颜色、黏稠度、气泡、是否带有血丝等,记录具有特殊状况的样本。样品放入冰壶后,立即转送实验室,将样本移至 1.5 mL 离心管,以 4000 r/min 的速度离心 10 min,对于黏稠唾液进行第二次离心操作。小心转移上清液至另一离心管(如有浑浊现象进行再次离心),取上清液时将样品管成 45° 以减少搅动底部沉淀物的机会。

### 1.3 实验方法

实验前进行仪器的矫正,乙腈矫正激光输出功率取 200 mW,扫描时间为 5 s,扫描次数为 1 次,调整峰位至波长 378  $\text{cm}^{-1}$  \ 918  $\text{cm}^{-1}$  \ 1374  $\text{cm}^{-1}$  \ 2252  $\text{cm}^{-1}$  处。

用微量移液管取上清液 5  $\mu\text{L}$  左右并小心点至纳米修饰芯片上(移液管顶尖不得触碰芯片表面),略干后待测。将制备好的样本芯片置于显微镜下,使焦点聚焦到唾液清晰边缘处,设置表面增强拉曼检测系统的激光输出功率 200 mW,扫描时间为 20 s,扫描次数为 5 次,扫描范围为 250~2400  $\text{cm}^{-1}$ 。扫描获取样本的光谱信号,经过相应的信号处理就可获得与样本分子结构相关的拉曼光谱数据。

## 2 实验结果与分析

### 2.1 光谱分析

本研究把实验组和对照组两类样本的光谱数据全部提取出来,建立样本数据库,对原始数据进行归一化,基线校正处理,对照组和实验组的平均拉曼光谱如图 1 所示。从图中可以看出,肺癌患者唾液与正常人唾液的拉曼特征峰主要出现在 400~1800  $\text{cm}^{-1}$  的波数范围内,可以找出 16 个明显的特征峰。通过资料<sup>[15-17]</sup>检索它们的归属如表 1 所示。

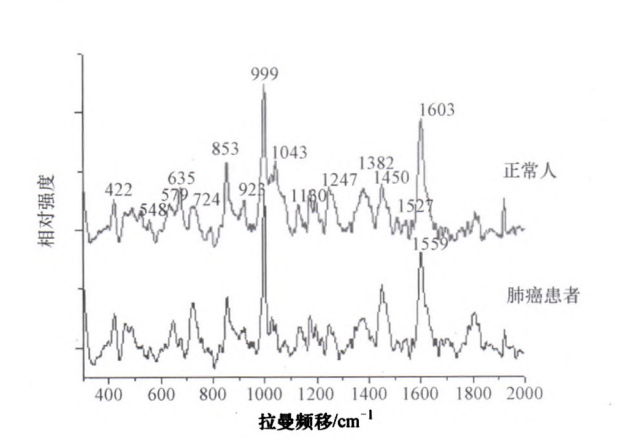


图 1 肺癌患者和正常人平均拉曼光谱

Figure 1 The average Raman spectra of the lung cancer patients and the healthy individuals respectively

表 1 拉曼光谱峰值归属

Table 1 The materials of the Raman spectrum peaks

大致的峰位置/cm <sup>-1</sup>	归属
422	D-葡萄糖, 氘代葡萄糖-D-葡萄糖醛酸、D-甘露糖-D-葡萄糖、D-甘露糖, 氘代葡萄糖
548	色氨酸
579	色氨酸, 胞嘧啶, 鸟嘌呤
635	C-S 扭曲
717	C-S 反式、腺嘌呤
853	酪氨酸
923	脱氧核糖, D-甘露糖
999	苯丙氨酸
1034	环的伸缩振动, C-H 平面内变形
1130	磷脂 C-N 伸缩振动
1247	C-H 平面内变形
1382	腺嘌呤, 鸟嘌呤, 尿嘧啶
1450	CH <sub>2</sub> 弯曲振动、D-葡萄糖、D-葡萄糖醛酸、D-甘露糖
1527	类胡萝卜素的 C-C 振动, 胞嘧啶
1559	色氨酸, 酰胺
II 1603	酪氨酸、苯丙氨酸

2.2 数据处理与分析

本研究利用数据挖掘技术<sup>[18]</sup>,用统计学通用软件 R 语言编码,它的代码公开,可以修改,使用方便<sup>[19-20]</sup>。随机选取样本数据库中 60% 的样本作为

训练集,40% 样本作为测试集,对照组和实验组中分别有 7 个和 35 个样本进入训练集,有 11 个和 24 个样本进入测试集。用数据挖掘技术的支持向量机 (support vector machine, SVM) 和随机森林方法建立模型,然后带入测试集数据进行判别分析。另外,在样本数据库中选取上述 16 个明显特征峰数据,按照 6:4 的比例建立训练集和测试集,用传统的 Fisher 判别<sup>[21]</sup>模型对数据进行判别分析。

2.2.1 SVM

SVM 方法是在统计学理论上发展起来的,是一种专门研究小样本、高维、非线性数据预测的方法。其目的是解决二分类的问题,基本思想是寻找一个最优分类超平面,使两类间相邻最近的样本点之间的边缘最大化。当数据在原空间非线性不可分时,通过核函数将数据点映射到高维特征空间中,使其线性可分。其判别结果见表 2。

表 2 SVM 判别结果

Table 2 SVM classification results

实际观测	例数	
	拉曼检测:肺癌	正常
肺癌	59	0
正常	1	17

将上述结果代入:

灵敏度 = 检出阳性 / (检出阳性 + 假阴性) × 100% = 100%

特异性 = 检出阴性 / (检出阴性 + 假阳性) × 100% = 94.44%

准确度 = 正确诊断数 / 总数 × 100% = 98.7%

阳性预测值 = 检出阳性 / (检出阳性 + 假阳性) × 100% = 98.33%

阴性预测值 = 检出阴性 / (检出阴性 + 假阴性) × 100% = 100%

2.2.2 随机森林

随机森林是以决策树为基本模型,利用每次自助法 (bootstrap) 进行有放回抽样,从原始样本中抽取 ntree 个训练集,为每个 bootstrap 训练集建立一个分类回归树,共产生 ntree 棵决策树,再构成随机森林,在生成这些树的时候是随机的,没有进行更多的干预。根据所有树的投票数确定最终的分类结果。其判别结果见表 3,其灵敏度、特异性、正确度、阳性

预测值和阴性预测值分别为 100%、88.88%、97.4%、96.72% 和 100%。

表 3 随机森林判别结果

Table 3 Random forests classification results

实际观测	倒数	
	拉曼检测:肺癌	正常
肺癌	59	0
正常	2	16

### 2.2.3 Fisher 判别

Fisher 判别是一种快速的传统统计分类技术,它是用来判别样本所属类别的重要方法之一,临床上各种指标的检测判别经常用此方法,它的基本原理是先投影再做判别,即根据已知样本类别(训练集)建立判别函数,将预测样本数据代入该函数,得出样本所属类别。在选取的 16 个特征峰基础上,进行 Fisher 判别,其结果见表 4,其灵敏度、特异性、正确度、阳性预测值和阴性预测值分别为 84.75%、83.33%、84.42%、94.34% 和 62.5%。

表 4 Fisher 判别结果

Table 4 Fisher classification results

实际观测	倒数	
	拉曼检测:肺癌	正常
肺癌	50	9
正常	3	15

### 2.2.4 三种模型的评估

SVM、随机森林和 Fisher 判别预测模型检测指标如表 5,受试者工作特征曲线<sup>[22]</sup>(receiver operating characteristic curve,ROC 曲线)见图 2。可以看出,SVM 的各项指标均为最高,随机森林模型居中,Fisher 判别除阳性预测值较高外,其他指标均为最低。比较各自的 ROC 曲线下面积(area under the ROC curve,AUC)的大小,SVM 和随机森林的 AUC 接近 1.0,准确度很高,而 Fisher 判别分析的 AUC 最小,准确度较低。

表 5 三种模型对测试集的诊断值

Table 5 Diagnosis of the three models on test set

检测指标	SVM	随机森林	Fisher 判别分析
灵敏度/%	100.00	100.00	84.75
特异性/%	94.44	88.88	83.33
正确度/%	98.70	97.40	84.42
阳性预测值/%	98.33	96.72	94.34
阴性预测值/%	100.00	100.00	62.50
AUC(95% CI)	0.97 (0.00 ~ 1.00)	0.94 (0.00 ~ 1.00)	0.84 (0.73 ~ 0.95)

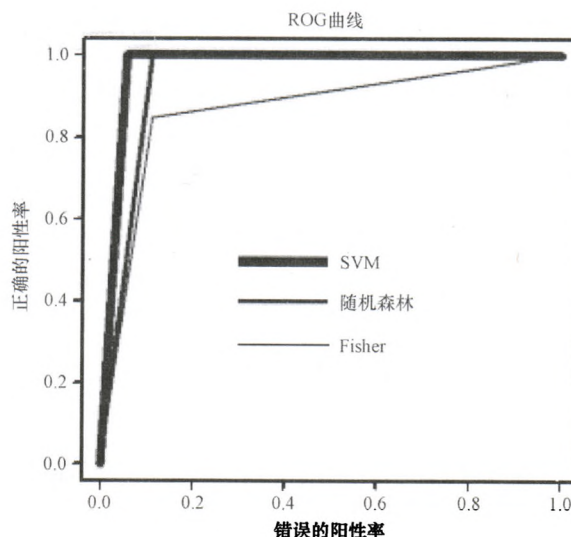


图 2 三种模型对测试样本集分类的 ROC 曲线

Figure 2 The ROC curves of the three models on test set classification

## 3 讨论与结论

本文研究了肺癌患者与正常人的唾液拉曼光谱,对比分析发现,癌患者与正常人唾液的平均拉曼光谱存在显著差异。肺癌患者唾液的谱线比正常人唾液谱线强度整体变弱,在  $635\text{ cm}^{-1}$ 、 $853\text{ cm}^{-1}$ 、 $923\text{ cm}^{-1}$ 、 $999\text{ cm}^{-1}$ 、 $1034\text{ cm}^{-1}$ 、 $1130\text{ cm}^{-1}$ 、 $1247\text{ cm}^{-1}$ 、 $1382\text{ cm}^{-1}$ 、 $1527\text{ cm}^{-1}$ 、 $1559\text{ cm}^{-1}$  和  $1603\text{ cm}^{-1}$  处峰上,正常人唾液的光谱强度比肺癌患者高,而在  $422\text{ cm}^{-1}$ 、 $548\text{ cm}^{-1}$ 、 $579\text{ cm}^{-1}$ 、 $717\text{ cm}^{-1}$  和  $1450\text{ cm}^{-1}$  处峰上,则相反。在糖类分子上,肺癌患者与正常人唾液的光谱在  $422\text{ cm}^{-1}$ 、 $1247\text{ cm}^{-1}$  和  $1450\text{ cm}^{-1}$  分属于 D-葡萄糖、氘代葡萄糖-D 葡萄糖醛酸、D-甘露糖-D-葡萄糖、D-甘露糖、氘代葡萄糖



糖谱线,由图1可见在这三处峰位上,肺癌患者与正常人唾液的拉曼强度变化不大,说明肺癌患者和正常人唾液中所含糖类分子基本相同。在蛋白质分子上,肺癌患者唾液比正常人唾液的光谱强度有较大变化。在 $1034\text{ cm}^{-1}$ 、 $1247\text{ cm}^{-1}$ 处谱线归属于蛋白质分子环的伸缩振动,C—H平面内变形,表明蛋白质分子空间结构发生变化。在 $548\text{ cm}^{-1}$ 、 $853\text{ cm}^{-1}$ 、 $999\text{ cm}^{-1}$ 、 $1559\text{ cm}^{-1}$ 、 $1603\text{ cm}^{-1}$ 处谱带归属于色氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸,表明蛋白质分子的残基发生改变,在 $635\text{ cm}^{-1}$ 、 $717\text{ cm}^{-1}$ 处峰上表示蛋白质C—S扭曲、C—S反式的谱线,这些因素叠加的结果,导致蛋白质分子结构的无序性。在核酸分子上,肺癌患者唾液在 $579\text{ cm}^{-1}$ 、 $717\text{ cm}^{-1}$ 处峰光谱强度低于正常人唾液在该峰位的光谱强度,而在 $1383\text{ cm}^{-1}$ 、 $1527\text{ cm}^{-1}$ 处峰光谱强度比正常人唾液明显增强。它们分属于胞嘧啶、鸟嘌呤、腺嘌呤谱线,可见肺癌患者唾液中,核酸分子的种类及含量发生改变。

本文使用数据挖掘技术,建立SVM和随机森林模型,对肺癌患者唾液和正常人唾液拉曼光谱数据进行判别分析,分类结果很好,显示出肺癌患者唾液和正常人唾液在组成成分上确有不同,与光谱分析结果一致。传统的Fisher判别方法较SVM、随机森林方法对肺癌的分类判别效果差,原因是Fisher判别函数要求原始数据各指标间独立,没有交互作用且正态分布等,但实际数据是复杂和非线性的,此时就显示出该方法的不足。SVM和随机森林方法处理复杂的非线性数据具有很好的智能化特点,更适用于光谱数据这种高维、非线性、小样本的判别分析。SVM和随机森林这两种数据挖掘方法与多元统计方法相比,在灵敏度、特异性、正确度等指标上都具有明显优势。如沈阳理工大学的李晓舟等采用传统的多元统计方法,对肺癌患者和正常人的唾液进行了检测分析,其灵敏度、特异性、正确度分别是94%、81%、84%,均低于本文所用的数据挖掘方法。

研究结果显示,利用表面增强拉曼光谱技术对肺癌患者的唾液样本进行检测,并进行光谱分析,得出肺癌患者唾液与正常人唾液的拉曼光谱存在显著性差异,并找出了16个特征峰。与正常人唾液相比,肺癌患者的唾液中的蛋白质分子、核酸分子、糖类分子都发生了一定程度的变化。利用数据挖掘技术和传统的Fisher判别方法对检测光谱进行比较,根据模型检测评价指标和ROC曲线,分析三种分类

模型对预测集判别肺癌的诊断效果,可以看出,SVM和随机森林方法的诊断性能最优,表明数据挖掘技术对于光谱分析是一个有力的工具。但本研究还需要进一步增大样本量,特别是正常组的样本量,建立可靠的拉曼光谱对肺癌患者诊断的判别模型。

唾液光谱诊断方法具有非侵入、可重复、快速并且不需受试者口服任何药物等优点,相信在不久的将来,唾液光谱分析有可能成为临床肿瘤早期诊断、辅助诊断和提高患者生存率的一种有效方法。

#### 参考文献

- [1] 刑学忠,高燕宁,张德超.肺癌的早期诊断[J].癌症,2003,22(2):221-223.  
Xing Xuezhong, Gao Yanning, Zhang Dechao. The early diagnosis of lung cancer[J]. Chinese Journal of Cancer, 2003, 22(2):221-223.
- [2] 田德增,梁永杰.肺癌的早期诊断进展[J].同济大学学报:医学版,2004,25(3):251-253.  
Tian Dezeng, Liang Yongjie. Progress in early diagnosis of lung cancer[J]. Journal of Tongji University: Medical Science, 2004, 25(3): 251-253.
- [3] 颜月萍.早期肺癌低剂量CT检测的技术优化与应用分析[J].中国现代医生,2013,51(18):73-75.  
Yan Yueping. Analysis of technological optimization and application of low dose CT for early lung cancer[J]. China Modern Doctor, 2013, 51(18): 73-75.
- [4] 唐翠燕,毕明君,于红梅,等.肿瘤标志物联合检测对恶性肿瘤诊断价值探讨[J].中国医药科学,2012,2(8):86.  
Tang Cuiyan, Bi Mingjun, Yu Hongmei, et al. To investigate the value of combined detection of tumor makers in the diagnosis of malignant tumor[J]. China Medicine and Pharmacy, 2012, 2(8):86.
- [5] Liu Yizhen. Advances in early diagnosis of lung cancer[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2011, 14(5):429-434.
- [6] Zhi Xiuyi, Wu Yilong, Hong Bu, et al. Chinese guidelines on the diagnosis and treatment of primary lung cancer[J]. Journal of Thoracic Disease, 2012, 4: 88-101.
- [7] Haka AS, Volynskaya Z, Joseph A, et al. Diagnosing breast cancer using Raman spectroscopy: prospective analysis[J]. Journal of Biomedical Optics, 2009, 14(5): 054023-1:8.
- [8] Qiang Tu, Chang Chang. Diagnostic applications of Raman spectroscopy[J]. Nanotechnology, Biology, and Medicine, 2012, 8: 545-558.
- [9] Kudelski A. Analytical applications of Raman spectroscopy[J]. Talanta, 2008, 76:1-8.
- [10] Krafft C. Bioanalytical applications of Raman spectroscopy[J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2004, 378: 60-62.

- [11] Virkler K, Lednev IK. Forensic body fluid identification: The Raman spectroscopic signature of saliva [J]. *Analyst*, 2010, 135:512-517.
- [12] Nilminie R, Sigvard A, Nina L, et al. Salivary biomarkers for detection of systemic diseases[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):1-5.
- [13] Huang Zhiwei, Lui Harver, McWilliams Annette, et al. Near-infrared Raman spectroscopy detects lung cancer. *International Journal of Cancer*, 2003, 107(6):134-138.
- [14] Li Xiaozhou, Yang Tianyue, Ding Jianhua. Surface enhanced Raman spectroscopy (SERS) of saliva for the diagnosis of lung cancer. *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 2012, 2(32):391-393.
- [15] 许以明. 拉曼光谱及其在结构生物学中的应用[M]. 北京:化学工业出版社, 2004.
- Xu Yiming. Raman Spectroscopy and Its Application in Structural Biology[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2004.
- [16] DeGelder J, DeGussem K, Vandenabeele P, et al. Reference database of Raman spectra of biological molecules [J]. *Journal of Raman Spectrosc*, 2007, 38: 1133-1147.
- [17] Baena JR, Kebdki B. Raman spectroscopy in chemical bio-analysis [J]. *Curr Op in Chem-Biol*, 2004, (5):534-539.
- [18] 石杰楠. 数据挖掘研究综述[J]. *航天制造技术*, 2005, 8(4): 27-31.
- Shi Jienan. Research of data mining[J]. *Aerospace Manufacturing Technology*, 2005, 8(4): 27-31.
- [19] 吴喜之. 复杂数据统计方法—基于 R 的应用[M]. 北京:中国人民大学出版社, 2004.
- Wu Xizhi. The statistical method of complex data-based on the application of R[M]. Beijing: China Renmin University Press, 2004.
- [20] Zuur AF, Ieno EN, Meesters EHWG. R 语言初学者指南[M]. 西安:西安交通大学出版社, 2011.
- Zuur AF, Ieno EN, Meesters EHWG. A Beginner's Guide to R [M]. Xi'an: Xi'an Jiao Tong University Press, 2011.
- [21] 方乾积. 生物医学研究的统计方法[M]. 北京:高等教育出版社, 2007.
- Fang Qianji. Statistical Methods for Biomedical Research[M]. Beijing: Higher Education Press, 2007.
- [22] 李立明. 流行病学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社, 2006.
- Li Liming. Epidemiology[M]. sixth edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006.

(2013-06-26 收稿, 2013-08-30 修回)

(上接第 34 页)

- [4] Dehmeshki J, Amin H, Valdivieso M. Segmentation of pulmonary nodules in thoracic CT scans: a region growing approach [J]. *IEEE Transaction on Medical Imaging*, 2008, 27(4):467-480.
- [5] Schneider C, Amjadi A, Richter A, et al. Automated lung nodule detection and segmentation [C]// *Proceedings of the SPIE-The International Society for Optical Engineering*, 2009, 7260:1-9.
- [6] Ye Xujiong, Siddique Musib, Douiri A, et al. Image segmentation using joint spatial-intensity-shape features: application to CT lung nodule segmentation [C]// *Proceedings of the SPIE-The International Society for Optical Engineering*, 2009, 7259:4-13.
- [7] Kawata Y, Niki N, Ohamatsu H, et al. Pulmonary nodule segmentation in thoracic 3D CT images integrating boundary and region information [C]// *Proceedings of the SPIE-The International Society for Optical Engineering*, 2003, 5032:1520-1530.
- [8] Kuhnigk JM, Dicken V, Bornemann L, et al. Morphological segmentation and partial volume analysis for volumetry of solid pulmonary lesions in thoracic CT scans [J]. *IEEE Transaction on Medical Imaging*, 2006, 25(4):417-434.
- [9] Diciotti S, Picozzi G, Falchini M, et al. 3-D segmentation algorithm of small lung nodules in spiral CT images [J]. *IEEE Transaction on Information Technology in Biomedicine*, 2008, 12(1):7-19.
- [10] Moltz JH, Bornemann L, Kuhnigk JM, et al. Advanced segmentation techniques for lung nodules, liver metastases, and enlarged lymph nodes in CT scans [J]. *IEEE Journal on Signal Processing*, 2009, 3(1):122-134.
- [11] Jiang Xin, Nie Shengdong. Segmentation of pulmonary nodule in CT image based on level set method [C]. *The 2nd International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering*, 2008: 2698-2701.

(2012-11-08 收稿, 2013-03-01 修回)