

# 基于深度学习的骨髓血细胞检测与 识别技术研究

(申请清华大学工学硕士学位论文)

培 养 单 位 ： 电子工程系

学            科 ： 电子与通信工程

研   究   生 ： 孙 天 宇

指 导 教 师 ： 杨      健   教   授

二〇二三年二月



# **Research on bone marrow blood cell detection and recognition based on deep learning**

Thesis submitted to

**Tsinghua University**

in partial fulfillment of the requirement

for the degree of

**Master of Science**

in

**Electronics and Communication Engineering**

by

**Sun Tianyu**

Thesis Supervisor: Professor Yang Jian

**February, 2023**



学位论文指导小组、公开评阅人和答辩委员会名单

指导小组名单

李 XX	教授	清华大学
王 XX	副教授	清华大学
张 XX	助理教授	清华大学

公开评阅人名单

刘 XX	教授	清华大学
陈 XX	副教授	XXXX 大学
杨 XX	研究员	中国 XXXX 科学院 XXXXXXXX 研究所

答辩委员会名单

主席	赵 XX	教授	清华大学
委员	刘 XX	教授	清华大学
	杨 XX	研究员	中国 XXXX 科学院 XXXXXXX 研究所
	黄 XX	教授	XXXX 大学
	周 XX	副教授	XXXX 大学
秘书	吴 XX	助理研究员	清华大学



# 关于学位论文使用授权的说明

本人完全了解清华大学有关保留、使用学位论文的规定，即：

清华大学拥有在著作权法规定范围内学位论文的使用权，其中包括：（1）已获学位的研究生必须按学校规定提交学位论文，学校可以采用影印、缩印或其他复制手段保存研究生上交的学位论文；（2）为教学和科研目的，学校可以将公开的学位论文作为资料在图书馆、资料室等场所供校内师生阅读，或在校园网上供校内师生浏览部分内容；（3）按照上级教育主管部门督导、抽查等要求，报送相应的学位论文。

本人保证遵守上述规定。

作者签名： \_\_\_\_\_

导师签名： \_\_\_\_\_

日 期： \_\_\_\_\_

日 期： \_\_\_\_\_





## 摘 要

论文的摘要是对论文研究内容和成果的高度概括。摘要应对论文所研究的问题及其研究目的进行描述，对研究方法和过程进行简单介绍，对研究成果和所得结论进行概括。摘要应具有独立性和自明性，其内容应包含与论文全文同等量的主要信息。使读者即使不阅读全文，通过摘要就能了解论文的总体内容和主要成果。

论文摘要的书写应力求精确、简明。切忌写成对论文书写内容进行提要的形式，尤其要避免“第 1 章……；第 2 章……；……”这种或类似的陈述方式。

关键词是为了文献标引工作、用以表示全文主要内容信息的单词或术语。关键词不超过 5 个，每个关键词中间用分号分隔。

**关键词：**关键词 1；关键词 2；关键词 3；关键词 4；关键词 5

## Abstract

An abstract of a dissertation is a summary and extraction of research work and contributions. Included in an abstract should be description of research topic and research objective, brief introduction to methodology and research process, and summary of conclusion and contributions of the research. An abstract should be characterized by independence and clarity and carry identical information with the dissertation. It should be such that the general idea and major contributions of the dissertation are conveyed without reading the dissertation.

An abstract should be concise and to the point. It is a misunderstanding to make an abstract an outline of the dissertation and words “the first chapter”, “the second chapter” and the like should be avoided in the abstract.

Keywords are terms used in a dissertation for indexing, reflecting core information of the dissertation. An abstract may contain a maximum of 5 keywords, with semi-colons used in between to separate one another.

**Keywords:** keyword 1; keyword 2; keyword 3; keyword 4; keyword 5

## 目 录

摘 要.....	I
Abstract.....	II
目 录.....	III
插图清单.....	IV
附表清单.....	V
符号和缩略语说明.....	VI
第 1 章 基础知识 .....	1
1.1 骨髓血细胞图像及预处理 .....	1
1.1.1 骨髓血细胞形态学介绍.....	1
1.1.2 骨髓血细胞数据集与预处理.....	3
1.2 神经网络技术概述 .....	6
1.2.1 神经元与梯度优化.....	6
1.2.2 经典模型.....	7
1.2.3 训练方法.....	7
1.3 软件设计相关技术 .....	7
1.3.1 前端技术.....	7
1.3.2 后端技术.....	7
1.3.3 Mysql 数据库 .....	7
参考文献.....	8
附录 A 补充内容 .....	9
致 谢.....	11
声 明.....	12
个人简历、在学期间完成的相关学术成果.....	13
指导教师评语.....	14
答辩委员会决议书.....	15

## 插图清单

图 1.1	骨髓血细胞发育成熟过程示意图 .....	1
图 1.2	骨髓血细胞检验技术流程: (a) 骨髓穿刺抽取骨髓液, (b) 制备骨髓涂片, (c) 瑞特-吉姆萨染色, (d) 清洗晾干, (e) 人工镜检判读, (f) 骨髓形态学图片 .....	4
图 1.3	labelme 标注软件工具 .....	5
图 1.4	主动学习标注框架示意图 .....	5
图 1.5	神经元结构示意图 .....	6

## 附表清单

表 1.1	Short Caption .....	2
-------	---------------------	---

## 符号和缩略语说明

PI	聚酰亚胺
MPI	聚酰亚胺模型化合物, N-苯基邻苯酰亚胺
PBI	聚苯并咪唑
MPBI	聚苯并咪唑模型化合物, N-苯基苯并咪唑
PY	聚吡咯
PMDA-BDA	均苯四酸二酐与联苯四胺合成的聚吡咯薄膜
MPY	聚吡咯模型化合物
As-PPT	聚苯基不对称三嗪
MAsPPT	聚苯基不对称三嗪单模型化合物, 3,5,6-三苯基-1,2,4-三嗪
DMA sPPT	聚苯基不对称三嗪双模型化合物 (水解实验模型化合物)
S-PPT	聚苯基对称三嗪
MSPPT	聚苯基对称三嗪模型化合物, 2,4,6-三苯基-1,3,5-三嗪
PPQ	聚苯基喹噁啉
MPPQ	聚苯基喹噁啉模型化合物, 3,4-二苯基苯并二嗪
HMPI	聚酰亚胺模型化合物的质子化产物
HMPY	聚吡咯模型化合物的质子化产物
HMPBI	聚苯并咪唑模型化合物的质子化产物
HMA sPPT	聚苯基不对称三嗪模型化合物的质子化产物
HMSPT	聚苯基对称三嗪模型化合物的质子化产物
HMPPQ	聚苯基喹噁啉模型化合物的质子化产物
PDT	热分解温度
HPLC	高效液相色谱 (High Performance Liquid Chromatography)
HPCE	高效毛细管电泳色谱 (High Performance Capillary electrophoresis)
LC-MS	液相色谱-质谱联用 (Liquid chromatography-Mass Spectrum)
TIC	总离子浓度 (Total Ion Content)
<i>ab initio</i>	基于第一原理的量子化学计算方法, 常称从头算法
DFT	密度泛函理论 (Density Functional Theory)
$E_a$	化学反应的活化能 (Activation Energy)
ZPE	零点振动能 (Zero Vibration Energy)
PES	势能面 (Potential Energy Surface)
TS	过渡态 (Transition State)

TST	过渡态理论 (Transition State Theory)
$\Delta G^\ddagger$	活化自由能 (Activation Free Energy)
$\kappa$	传输系数 (Transmission Coefficient)
IRC	内禀反应坐标 (Intrinsic Reaction Coordinates)
$\nu_i$	虚频 (Imaginary Frequency)
ONIOM	分层算法 (Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics)
SCF	自洽场 (Self-Consistent Field)
SCRF	自洽反应场 (Self-Consistent Reaction Field)





## 第 1 章 基础知识

本章主要介绍本文所涉及的基础理论知识，首先概述了骨髓血细胞不同类别与发育阶段形态学特征。然后介绍了骨髓血细胞图像数字化与数据集的构建。接着本文介绍了神经网络相关概念，最后对骨髓血细胞检测与识别软件系统涉及到的相关框架进行了介绍。

### 1.1 骨髓血细胞图像及预处理

#### 1.1.1 骨髓血细胞形态学介绍

人体血细胞主要由骨髓内的造血干细胞分化而成。造血干细胞由髓系干细胞与淋系干细胞构成。其中髓系干细胞分化为粒细胞系统、红细胞系统、单核细胞系统与巨核细胞系统，淋系干细胞分化为浆细胞系统与淋巴细胞系统。不同系统的细胞按照发育成熟过程可以分为原始、早幼与成熟这三个阶段。粒细胞与红细胞的幼稚阶段可再具体划分为早幼，中幼与晚幼这三个发育阶段。粒细胞系统根据细胞质内特殊颗粒对酸碱性物质亲和性，可分为嗜酸性粒细胞，嗜碱性粒细胞和中性粒细胞。骨髓血细胞六大系统血细胞的发育过程如图 1.1 所示：

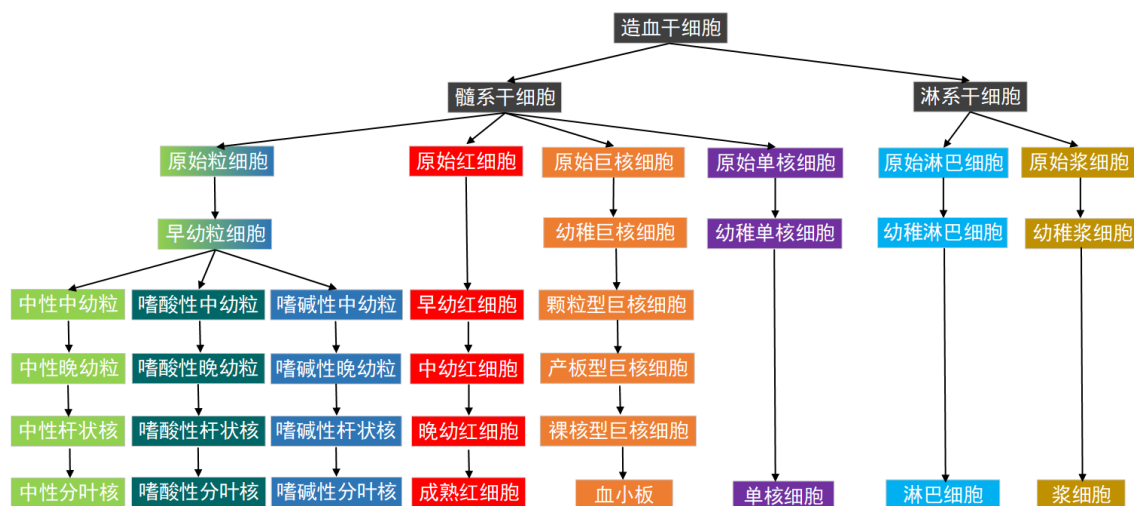


图 1.1 骨髓血细胞发育成熟过程示意图

不同类别的骨髓血细胞胞体形状各异且细胞核与细胞浆会呈现出不同的颜色与纹理特征。表 1.1 对本文主要关注的骨髓血细胞类别进行细胞核、细胞质等形态学方面的简要介绍。

表 1.1 骨髓血细胞形态学特征

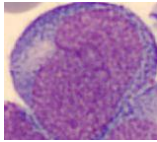
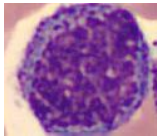
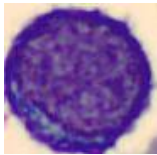
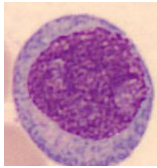
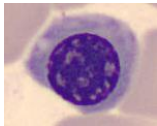
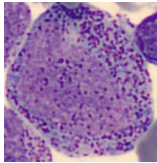
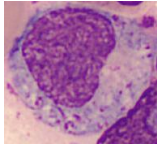
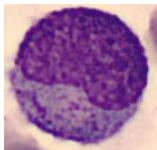
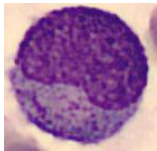
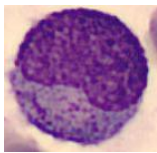
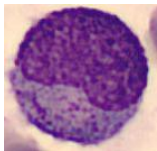
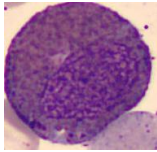
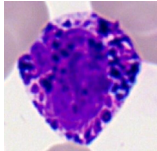
细胞名称	图像示例	胞体特征	细胞核	细胞质
原始细胞		类圆形, 直径 10~20 微米	居中, 呈圆形, 染色质为颗粒状, 具有多个小而清晰的核仁	细胞质较少, 无颗粒, 呈蓝色或深蓝色
单核细胞		圆形或椭圆形, 直径在 14~25 微米	扭曲折叠, 常位于胞体中央或一侧, 染色质疏松, 核仁消失	通常为浅灰蓝色, 可见空泡与紫红色的粉尘样颗粒
淋巴细胞		类圆形或不规则, 直径在 12~15 微米	染色质致密, 呈现索块状, 形态上存在凹陷或者切迹	细胞质极少, 呈现淡蓝色, 无颗粒。
浆细胞		椭圆形或不规则, 直径在 12~16 微米	多偏位, 染色质聚集	细胞质为不透明的深蓝色, 在细胞核周有淡染色带
有核红细胞		规则类圆形, 直径在 7~10 微米	圆形位于细胞中央, 内部含多个紫黑色团块	细胞质较多, 无颗粒, 为淡红色。
早幼粒细胞		较大, 圆形或椭圆形, 直径在 12~25 微米	核较大, 内部染色质细致, 有清晰可见的核仁	细胞质为深蓝色, 含有分布不均、形态不一的非特异性颗粒
中性中幼粒细胞		类圆形, 直径在 10~20 微米	半圆形或微凹陷, 无核仁, 染色质密集索块状	细胞质呈淡蓝色, 其中存在大小均一, 密集的淡粉红色中性颗粒
中性晚幼粒细胞		胞体类圆形, 直径在 10~16 微米	呈半月形, 存在凹陷, 凹陷程度小于直径的 1/2, 染色质聚集小块状	细胞质多, 淡蓝色, 存在较多中性颗粒
中性晚幼粒细胞		胞体类圆形, 直径在 10~16 微米	呈半月形, 存在凹陷, 凹陷程度小于直径的 1/2, 染色质聚集小块状	细胞质多, 淡蓝色, 存在较多中性颗粒

表 1.1 –接上表

细胞名称	图像示例	胞体特征	细胞核	细胞质
中性杆状核细胞		胞体类圆形，直径在 10~16 微米	呈半月形，存在凹陷，凹陷程度小于直径的 1/2，染色质聚集小块状	细胞质多，淡蓝色，存在较多中性颗粒
中性分叶核细胞		胞体类圆形，直径在 10~16 微米	呈半月形，存在凹陷，凹陷程度小于直径的 1/2，染色质聚集小块状	细胞质多，淡蓝色，存在较多中性颗粒
嗜酸性粒细胞		直径 15~20 微米。	类似中性粒细胞，染色质聚集索块	大小分布均一，橘红色的嗜酸性颗粒
嗜碱性粒细胞		直径 10~15 微米。	染色质细致	颗粒粗大，大小形态不一深紫红色的颗粒，部分颗粒覆盖在细胞核上

### 1.1.2 骨髓血细胞数据集与预处理

#### 1) 骨髓血细胞切片与数字化

骨髓血细胞形态学检验技术是临床诊断血液疾病的重要依据。该过程由取材、制片、固定、染色、洗涤干燥与镜检等流程组成。首先通过骨髓穿刺采集骨髓液样本。接着将骨髓液置于载玻片上制作成薄厚均一的涂片。在涂片制作完成后，使用甲醛或乙醇溶液将其固定。然后采用瑞特-吉姆萨染色剂进行适当时间的着色，染色完成后使用清水冲洗，待自然风干后以备观察。最后使用光学显微镜对骨髓涂片进行观察，统计骨髓中不同类型血细胞的数量、比例，形态以及是否存在异常细胞，进行骨髓评估判断病情。具体如图 1.2所示：

对骨髓血细胞切片图像进行自动化评估分析首先需要对切片图像进行数字化，从而可以在计算机上进行存储，传输与分析。数字化技术可以为医学研究提供大量数据源，促进医学研究与临床实验，方便医生进行更加快速与精准的病情分析。病理图像数字化技术由以下几个步骤组成。1) 数字扫描：对制备好的组织切片使用数字成像与扫描设备生成数字图像，一般通过 CCD 相机采用对焦深度法自动获取对焦位置并扫描成像。2) 数字化处理：对图像进行去噪、分割与边缘检测等进一步提升图像质量。3) 云存储与管理，将数字化图像存储在云端服务器中，保证

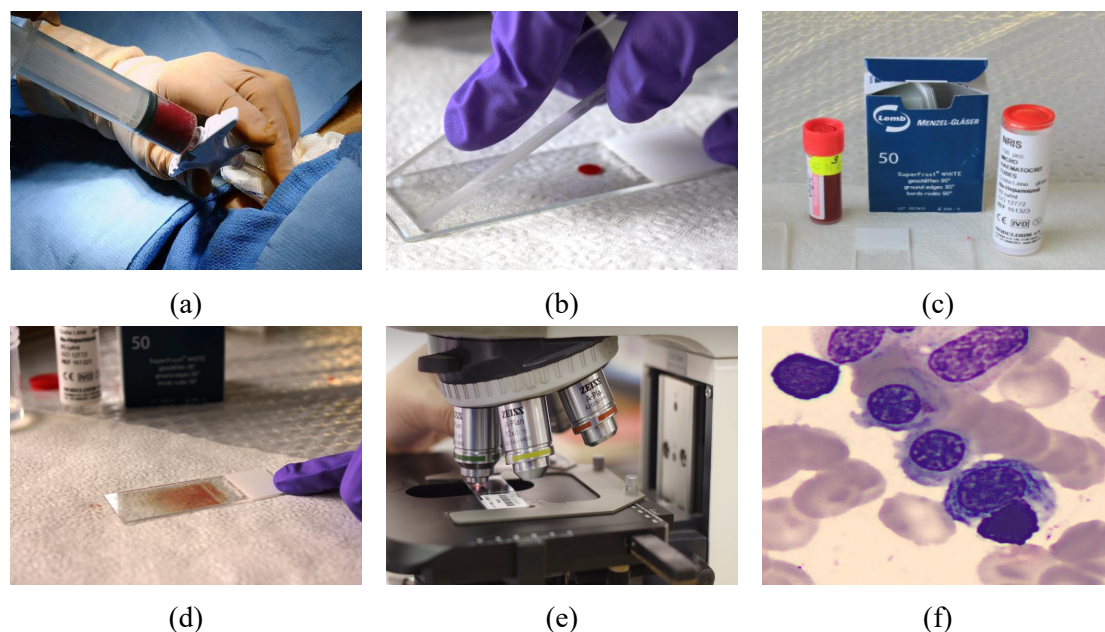


图 1.2 骨髓血细胞检验技术流程: (a) 骨髓穿刺抽取骨髓液, (b) 制备骨髓涂片, (c) 瑞特-吉姆萨染色, (d) 清洗晾干, (e) 人工镜检判读, (f) 骨髓形态学图片

数据的完整性与安全。4) 数字分析与诊断, 利用计算机视觉等深度学习图像分析技术, 对数字化后的病理图像进行分析与诊断, 提高病理诊断的效率与准确性。

## 2) 数据集标注

本文使用数据来源于实践基地邃蓝智能科技有限公司合作医院提供的脱敏数据。数据标注是深度学习模型训练的基础, 并且直接影响模型的性能和泛化能力。我们在合作医院病理医师的协作下对血细胞的边界框与类别信息进行精准的标注, 完成了骨髓血细胞数据集 (BMCD, Bone Marrow Cell Dataset) 的制作。原始数据集总共包含 9250 张骨髓血细胞图像, 我们只关注图像中的有核细胞, 而将成熟红细胞作为背景。因为缺少相关专业知识, 我们仅标记出血细胞边界框的位置。我们使用 labelme 软件作为标注工具, 如图 1.3 所示, 针对每一张图像生成 json 标注文件, 记录血细胞边界框的左上角与右下角的坐标, 最后再将标注转化为 coco 格式, 并将数据集划分为训练集、测试集与验证集。经过检测网络, 我们得到了单一血细胞图像, 即图像中仅有一个完整的骨髓血细胞, 这些图像再由经验丰富的病理医生完成类别标签的标注。本数据集原图像与裁剪后图像如图所示:

大量的数据标注需要消耗很高的人力物力成本, 我们采用主动学习技术去发掘数据集中高信息量的样本, 提高标注的效率与精度, 降低标注成本。主动学习的基本思想是标注少量部分数据, 然后利用已标注数据训练深度学习模型, 然后使用模型对未标注的数据进行预测, 根据最大化熵、不确定度采样等进行排序, 筛选出不确定性最高的一些数据优先进行标注。不断迭代上述过程, 直到标注与模型



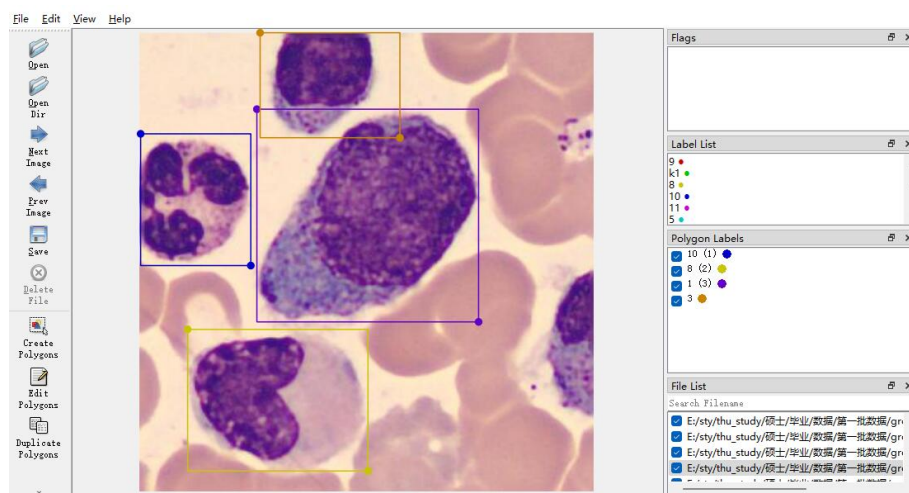


图 1.3 labelme 标注软件工具

性能达到预期。具体而言，对于血细胞检测任务，首先标注将部分图像，然后训练 Faster-RCNN 网络得到一个初步的检测模型，然后对每张图像进行检测，并生成标注 json 文件，再反馈到 labelme 标注软件中进行微调。针对血细胞识别任务，经过检测网络，我们得到了多张单个血细胞图像，首先完成部分类别标注，训练初步的识别网络。对未标注的血细胞筛选出熵最大的预测样本反馈给病理医生进行核对。上述主动学习流程如图 1.4 所示：

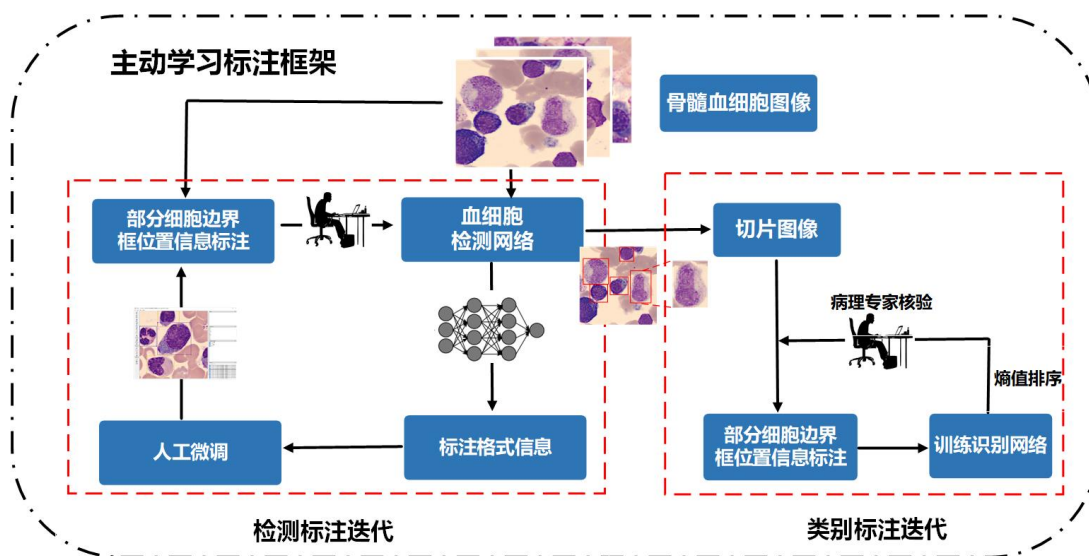


图 1.4 主动学习标注框架示意图

### 3) 数据增强

我们主要关注的五大系统细胞在人体内占比不同，粒细胞系统约占全部细胞的 50%，而浆细胞系统一般占比小于 1.5%，由于细胞天然就存在比例不均衡问题，其也导致了我们的数据集存在严重的类别不平衡问题。例如单核细胞数量仅为有核红细胞数量的 1/9。数据的不平衡会导致网络过多的关注数量较多的类别特征信

息，数量较少类别易出现准确率与召回率的不均衡，影响模型的泛化性能。为解决上述问题，本文对于数量较多的类别采用随机欠采样减少样本数量。对于数量较少的类别，采用翻转、旋转、添加噪声与色彩调整增加数据多样性。下面对数据增强方法进行简要介绍：1) 翻转：将图像沿水平或垂直方向进行镜像对称，生成新的图像。当图像  $I(x, y)$  沿水平方向进行翻转后，水平翻转图像为  $I'(x, y) = I(w - x - 1, y)$ ，其中  $w$  为原始图像宽度。2) 旋转：将图像沿着某个点或轴进行旋转，当图像  $I(x, y)$  以  $(c_x, c_y)$  为旋转中心时，旋转角度为  $\theta$ ，旋转后的图像为  $I'(x, y) = I((x - c_x) \cos \theta - (y - c_y) \sin \theta + c_x, (x - c_x) \sin \theta - (y - c_y) \cos \theta + c_y)$ 。3) 添加噪声：常用的图像噪声包括高斯噪声、椒盐噪声与泊松噪声。高斯噪声是一种连续随机噪声，服从零均值、标准差为  $\sigma$  的正态分布，会使得图像变模糊。椒盐噪声是离散随机噪声，图像中会出现亮点与暗点，降低图像的清晰度与对比。4) 色彩调整：常用方法包括了亮度调整、对比度调整、色相调整与饱和度调整。

## 1.2 神经网络技术概述

### 1.2.1 神经元与梯度优化

神经网络发展历史最早可以追溯到 20 世纪五十年代，当时研究人员受到神经科学启发，模拟生物神经元结构提出了最早期的神经网络。神经元是神经网络的基本单元，其结构如图 1.5 所示，由输入、加权、激活函数、输出这四个部分组成。

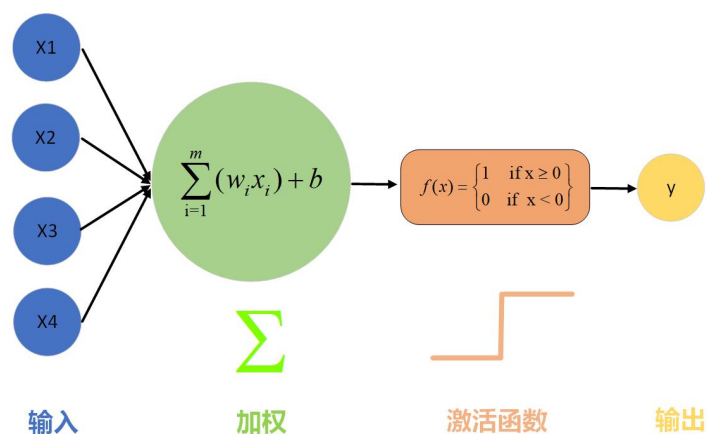


图 1.5 神经元结构示意图

输入部分，神经元接收其他神经元的信息  $x_1, x_2, \dots, x_4$ ，每个输入与权重进行关联。加权部分表示神经元对于输入部分的敏感程度。激活函数将加权和进行变换，保证输出数值范围并引入非线性的特性。输出部分是激活函数处理后的结果，如式 1.1 所示，可作为后续神经元的输入。

$$h(x) = f(\mathbf{W}^T \mathbf{x}) = f\left(\sum_{i=1}^m w_i x_i + b\right) \quad (1.1)$$

### 1.2.2 经典模型

### 1.2.3 训练方法

## 1.3 软件设计相关技术

### 1.3.1 前端技术

### 1.3.2 后端技术

### 1.3.3 Mysql 数据库

## 参考文献



## 附录 A 补充内容

附录是与论文内容密切相关、但编入正文又影响整篇论文编排的条理和逻辑性的资料，例如某些重要的数据表格、计算程序、统计表等，是论文主体的补充内容，可根据需要设置。

### A.1 图表示例

#### A.1.1 图

附录中的图片示例（图 A.1）。

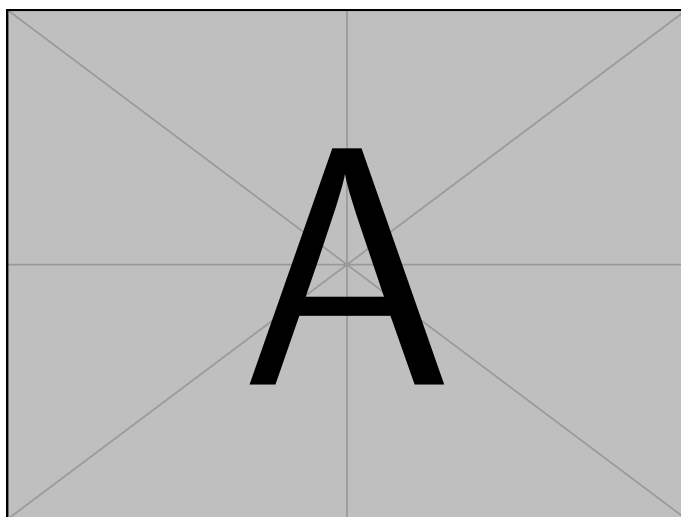


图 A.1 附录中的图片示例

#### A.1.2 表格

附录中的表格示例（表 A.1）。

表 A.1 附录中的表格示例

文件名	描述
thuthesis.dtx	模板的源文件，包括文档和注释
thuthesis.cls	模板文件
thuthesis-*.bst	BibTeX 参考文献表样式文件
thuthesis-*.bbx	BibLaTeX 参考文献表样式文件
thuthesis-*.cbx	BibLaTeX 引用样式文件

## A.2 数学公式

附录中的数学公式示例（公式（A.1））。

$$\frac{1}{2\pi i} \int_{\gamma} f = \sum_{k=1}^m n(\gamma; a_k) \mathcal{R}(f; a_k) \quad (\text{A.1})$$

## 致 谢

衷心感谢导师 ××× 教授和物理系 ×× 副教授对本人的精心指导。他们的言传身教将使我终生受益。

在美国麻省理工学院化学系进行九个月的合作研究期间，承蒙 Robert Field 教授热心指导与帮助，不胜感激。

感谢 ××××× 实验室主任 ××× 教授，以及实验室全体老师和同窗们学的热情帮助和支持！

本课题承蒙国家自然科学基金资助，特此致谢。

## 声 明

本人郑重声明：所呈交的学位论文，是本人在导师指导下，独立进行研究工作所取得的成果。尽我所知，除文中已经注明引用的内容外，本学位论文的研究成果不包含任何他人享有著作权的内容。对本论文所涉及的研究工作做出贡献的其他个人和集体，均已在文中以明确方式标明。

签 名：\_\_\_\_\_ 日 期：\_\_\_\_\_

## 个人简历、在学期间完成的相关学术成果

### 个人简历

197×年××月××日出生于四川××县。

1992年9月考入××大学化学系××化学专业，1996年7月本科毕业并获得理学学士学位。

1996年9月免试进入清华大学化学系攻读××化学博士至今。

### 在学期间完成的相关学术成果

#### 学术论文：

- [1] Yang Y, Ren T L, Zhang L T, et al. Miniature microphone with silicon-based ferroelectric thin films[J]. Integrated Ferroelectrics, 2003, 52:229-235.
- [2] 杨轶, 张宁欣, 任天令, 等. 硅基铁电微声学器件中薄膜残余应力的研究 [J]. 中国机械工程, 2005, 16(14):1289-1291.
- [3] 杨轶, 张宁欣, 任天令, 等. 集成铁电器件中的关键工艺研究 [J]. 仪器仪表学报, 2003, 24(S4):192-193.
- [4] Yang Y, Ren T L, Zhu Y P, et al. PMUTs for handwriting recognition. In press[J]. (已被 Integrated Ferroelectrics 录用)

#### 专利：

- [1] 任天令, 杨轶, 朱一平, 等. 硅基铁电微声学传感器畴极化区域控制和电极连接的方法: 中国, CN1602118A[P]. 2005-03-30.
- [2] Ren T L, Yang Y, Zhu Y P, et al. Piezoelectric micro acoustic sensor based on ferroelectric materials: USA, No.11/215, 102[P]. (美国发明专利申请号.)

## 指导教师评语

论文提出了……

## 答辩委员会决议书

论文提出了……

论文取得的主要创新性成果包括：

1. ……

2. ……

3. ……

论文工作表明作者在 ××××× 具有 ××××× 知识，具有 ×××× 能力，论文 ××××，  
答辩 ××××。

答辩委员会表决，（× 票/一致）同意通过论文答辩，并建议授予 ×××（姓名）  
×××（门类）学博士/硕士学位。