

文献综述 (Literature Review):

a. 引言 (Introduction)

随着计算机技术的进步，医学图像分析已经成为生物医学研究的前沿领域。特别是在电子显微镜图像中，深度学习技术能够从原始数据中提取出更加复杂的特征，无需先验领域知识，适应不同规模和类型的数据，提高鲁棒性和可拓展性，因此已经成了主导方法，为我们提供了对细胞结构和功能的深入理解的可能性。

主题导入：医学图像分析中，开发出可靠和稳健的机器学习模型的主要挑战之一是缺乏标记数据。医学图像的标记通常昂贵、耗时且繁琐，需要医生、放射科医生等各种专业人士的紧密配合。除此之外，电子显微镜图像在医学图像分析中十分重要，因为它通常具有非常高的空间分辨率，能够显示微小细胞和亚细胞结构的细节。因此，手动分割需要仔细观察和绘制细小的边界，这需要大量时间和精力，以及专业的知识进行判断。因此，如何在缺乏标记数据的情况下，实现对于大规模数据集的自动化的电子显微镜图像分割方法是一个十分重要的问题。

关键研究领域的介绍：为了应对这一问题，学者们转向了一个跨领域的解决方案：领域适应。领域适应的基本理念是让机器学习模型从一个或多个源数据集中吸取经验，并将这些经验迁移到与源数据集有所不同的目标数据集上。这种策略的目的是为了解决数据之间的不同性质，使得模型能够在不同的数据集上都表现出色。这种方法在多个子领域，如图像处理、图像分割以及深度学习在医学图像中的应用，都得到了广泛的研究和应用。

识别研究空白：尽管领域适应为我们提供了一个解决方案，但如何有效地进行领域适应，特别是在目标数据集缺乏足够标注数据的情况下，仍然是一个具有挑战性的问题。另外，尽管自然图像领域的领域自适应已经有了许多突破，但是相比于二维的自然图像，医学图像通常是高维的，可能包含体积信息以及时间维度，因此现有的深度学习模型可能无法很好地适应医学图像。

描述研究范围/方法：本文献综述将重点关注电子显微镜图像分析的最新进展，特别是在图像处理、图像分割、深度学习和领域适应方面。我们将采用系统的方法，对相关文献进行深入分析，以识别和总结现有的研究成果和未来的研究方向。

b. 文献综述的主体 (Body of the Review)

In DA, the source domain and target domain share the same learning tasks. In practice, DA can be categorized into different groups according to different scenarios, constraints, and algorithms. 当我们更加关注DA在深度学习中的应用时，根据不同的label availability的情况，基于深度学习的DA目前存在的主要方法可以被分为监督领域自适应、半监督领域自适应和无监督领域自适应。

在监督领域自适应中，目标领域有少量的标记数据可用于模型训练。这种方法的核心思想是利用这些标记数据来调整或微调模型，使其更好地适应目标领域。这通常涉及到模型的再训练或微调，以便在目标领域的标记数据上达到更好的性能。transfer models learned on the source domain onto the target domain with fine-tuning是一种常用的方法。Ghafoorian 等人[31] 评估了微调策略对脑部病变分割的影响，该策略基于在脑部 MRI 扫描上预先训练的 CNN 模型，为了进行域适应，他们从源域传输了学到的权重，然后冻结了最浅的i层，并在目标域的数据上微调了剩下的d-i层。实验结果表明，只使用少量目标训练示例进行微调可以提高模型的可转移性，并且最终模型在目标域上的Dice分数从0.005提高到了0.63。Samala 等人[82]首先在 ImageNet 上预先训练一个类似 AlexNet 的deep convolutional neural network (DCNN)进行乳腺癌的分类任务，然后他们从两种成像模式（数字化屏幕胶片乳腺 X 射线照相术（SFM）和全视野数字乳腺 X 射线照相术（DM））中收集了 2,454 个肿块病灶的 19,632 个感兴趣区（ROI）对模型进行微调。最终乳腺癌识别的AUC值从 0.78 ± 0.02 提升到了 0.90 ± 0.04 。Abbas 等人[85]采用 ImageNet 对 CNN 进行预训练，用于胸部 X 射线分类。为了处理数据集中的不规则性，他们在网络学习过程中引入了类分解，将图像数据集中的每个类划分为 k 个子集，然后为新的子集分配新的标签。性能评估使用了三种不同的胸部 X 光图像、人类结直肠癌组织学图像和数字乳房 X 光照片。最终的结果表明，使用ResNet模型并利用ImageNet进行预训练，获得了82.24%的准确率。而在应用了类分解方法后，使用相同的预训练模型的准确率提升到了99.8%。

上述方法都是采用一步 DA 策略，即直接将预先训练好的模型转移到目标领域。然而如果目标领域的样本数量很少，那么这些样本可能无法充分代表整个目标领域的分布。这可能导致模型在目标领域的泛化性能下降，因此很难对模型进行微调。因此一些研究提出使用中间域来促进多步骤 DA。

其中Gu 等人 [86] 为皮肤癌分类开发了一种分两步的适应方法。首先，他们通过在两个相对较大的皮肤癌数据集上对ResNet进行微调。然后，在目标域（相对较小的医学图像数据集）上训练网络。他们在 MoleMap 数据集 和 HAM10000 数据集上的实验结果表明，两步适应法均比直接转移法取得了更好的效果。

虽然在如ImageNet的数据集上采用预先训练好的模型是医学图像分析监督 DA 的常用方法，但二维 CNN 结构可能无法充分挖掘三维医学图像中传达的丰富信息。3D CNN可以在三个维度（宽度、高度和深度）上提取特征，而2D CNN只能在两个维度上提取特征。这意味着3D CNN可以捕捉到更多的空间特征和模式。为此，一些研究人员特意设计了针对特定任务的3D CNN，以医学图像为骨干进行训练，以方便后续的数据适配任务

在医学图像分析中，虽然常常采用在如ImageNet这样的数据集上预训练的模型进行监督 DA，但这种方法存在局限性。特别是，传统的二维CNN结构可能难以充分捕捉三维医学图像中的丰富信息。与2D CNN只能在两个维度上提取特征不同，3D CNN能够在宽度、高度和深度的三个维度上进行特征提取。这使得3D CNN能够更好地捕获医学图像中的空间特征和模式。因此，为了更有效地利用三维医学图像的信息，研究人员特地设计了针对特定医学任务的3D CNN，并以医学图像数据为基础进行训练，从而为后续的数据适配任务打下坚实的基础。

侯赛尼-阿斯尔等人。[87]设计了一个用于大脑 MR 图像分类的 3D CNN。该网络使用源域中的 MR 图像进行预训练。然后，使用目标域中的样本对其上全连接层进行微调。最终作者使用3D-ACNN模型在MRI数据集上进行测试发现，对阿尔茨海默症（AD）患者和正常对照组（NC）的分类准确率达到了97.6%。

考尔等人。[90]建议首先在具有大量样本的相关疾病的源域上预训练3D U-Net，然后使用一些标记的目标数据来微调网络。BraTS 数据集 [52] 上的实验表明，当肿瘤病例数量极少时，该策略几乎所有情况下都超越了基线结果，并且始终为核心和增强肿瘤提供了最佳的Dice分数。特别是当病例数量为20时，与基线相比，核心和增强肿瘤的Dice分数分别提高了25.9%和204.09%。[91] 中也使用了类似的策略，其中使用大量 X 射线计算机断层扫描 (CT) 和合成的径向 MRI 数据集对网络进行预训练，然后仅使用少量标记的目标 MRI 扫描进行微调。实验结果显示该方法能够在使用更少的标记的目标数据进行微调的情况下达到与基线相同的精准度。

然而监督领域自适应（Supervised DA）普遍面临的问题是需要一定规模的目标领域标记数据来实现良好的性能，这在实际应用中可能难以获得并导致高昂的标注成本。而半监督领域自适应（Semi-Supervised DA）的特点是能够结合利用少量的标记数据和大量的未标记数据进行训练，从而在降低标注成本的同时，提高模型的泛化能力和对领域偏移的处理效果。因此一些半监督领域自适应（Semi-Supervised DA）的方法也被很多人提出。

Roels等人在文献[96]中提出了一种用于电子显微镜图像分割的半监督领域适应(DA)方法。他们设计了一个名为“Y-Net”的网络结构,该结构包含一个特征编码器和两个解码器。其中一个解码器用于图像分割,而另一个“重建解码器”则被设计用来从源域和目标域重建图像。在最初的训练阶段,该网络是以无监督的方式进行训练的。随后,他们去除了重建解码器,并使用标记的目标样本对整个网络进行了微调,使模型能够更好地适应目标域。Drosophila数据集的测试结果表明,传统的finetuning baseline (FT),也就是先在源数据上进行预训练,然后在目标数据上进行微调的有监督的领域适应(DA)方法仅能达到28.7%的IoU,而作者提出的半监督领域适应(DA)方法将结果提升到了49.9%。马达尼等人。[97]提出了一种基于半监督生成对抗网络(GAN)的DA框架,用于胸部X射线图像分类。与传统的GAN不同,该模型以标记的源数据、未标记的目标数据和生成的图像作为输入。鉴别器执行三类分类(即正常、疾病或生成的图像)。在训练期间,未标记的目标数据可以被分类为这三个类别中的任何一个,但当它们被分类为生成的图像时,可以有助于损失计算。Through this way, both labeled and unlabeled data can be incorporated into a semi-supervised manner. 在NIH PLCO数据集[98]和NIH Chest X-Ray数据集[99]上的实验证明这种半监督学习生成对抗网络比使用传统的监督学习卷积神经网络需要少一个数量级的数据,而在使用极少量的标记数据进行训练时,该方法能够达到相当的准确性。实验结果显示,该半监督模型只需要每个类别10个标记图像就能达到73.08%的准确度,而传统的卷积神经网络需要250到500个标记图像才能达到相似的准确度。

监督领域自适应(Supervised DA)和半监督领域自适应(Semi-Supervised DA)普遍面临的问题是都需要一定量的目标领域标记数据来进行模型训练或调整,这在很多实际场景中是难以获取的,导致了数据获取和标注的挑战。因此无监督深度域适应由于其不需要任何标记目标数据的优点在医学图像分析领域引起了越来越多的关注。无监督领域自适应

(Unsupervised DA)主要通过技术手段来缩小源域和目标域之间的分布差异,从而在没有目标领域标签的情况下实现模型的自适应,有效地解决了数据标注问题。Based on the specific strategies for knowledge transfer, the main existing unsupervised deep DA methods can be divided into 4 parts, feature alignment, image alignment, feature + image alignment and feature learning. 首先特征对齐方面的研究旨在通过专门设计的CNN模型来学习跨领域的领域不变特征,从而帮助模型克服不同数据分布之间的差异,提高其在新领域中的泛化能力和性能。

卡姆尼察斯等人。[33]提出了一种基于DANN的多连接对抗网络用于脑病变分割。在他们的模型中,域鉴别器与分割网络同时进行训练。此外,作者认为仅调整分割器的最后一层并不理想,因此域鉴别器连接在网络的多个层,以使其不易受到不同域之间图像质量变化的影响。最终的实验结果显示,使用无监督域适应方法,当在源域S上进行训练并测试于目标域T时,分割精度从15.7%提高到62.7%,与在近T上进行有监督训练的63.5%接近。张等人。

[106]为ADNI上的阿尔茨海默症和轻度认知障碍的分类任务提出了一种基于对抗性学习的域适应（DA）方法。通过设计一个周期特征适应模块有效地调整了源域和目标域的脑部MRI特征，使其更加一致，从而提高了脑疾病识别的准确性。然而feature alignment也存在一定的问题，首先可能并不是源域和目标域中所有的特征都需要对齐。如果强制对齐不相关的特征，可能会导致迁移效果变差。其次在尝试寻找复杂的对齐策略时，模型可能会过度拟合到源域的数据上，导致在目标域的泛化能力降低。因此一些研究学术提出了image alignment的策略。通过对整个图像进行对齐，而不仅仅是特征，image alignment可以在某种程度上减少错误地对齐不相关特征的风险。这是因为图像的对齐更侧重于整体的视觉分布，而不是深入到每个单独的特征。

[126]提出了一种基于 GAN 的反向域适应方法，用于内窥镜图像分析。与传统的 GAN 不同，它们逆转流程并将真实图像转换为合成图像。通过对抗性训练将真实的医学图像转化为更像合成图像的形式，然后再使用这些“合成化”的真实图像进行训练。这样做的目的是为了使网络能够更好地泛化到真实的医学图像数据，从而弥合了目标域和源域之间的差距，因为它在训练过程中已经“看到”了与真实数据更相似的图像。通过使用反向领域适应，作者发现在真实的结肠内窥镜深度估计的结构相似性上，仅使用合成数据训练的网络的预测效果提高了78.7%。这与之前直接使用合成数据训练的方法相比，有了显著的提升。古拉米等人。[123]建议使用 CycleGAN 生成更多用于脑肿瘤分割的训练数据。他们首先使用内部模拟模型生成合成的带有肿瘤的 MR 图像，然后使用 CycleGAN 将其转换为真实的 MRI，以增强训练样本。他们在BraST[52]数据集上进行实验，对脑肿瘤取得了良好的分割结果。实验结果显示，线方法使用2D U-Net仅基于原始的BraTS训练数据进行医学图像分割。而作者的新方法通过模拟合成带有肿瘤的图像来增强训练数据，从而使2D U-Net分割的Dice分数在三个主要指标上分别提高了5.29%、1.32%和1.97%。马哈茂德等人。

然而Image alignment这种策略也可能产生一些误导。例如，两个域之间可能存在某些视觉上相似但语义上不相关的图像模式，而这些模式在整体图像对齐中可能仍然被考虑。另外Image alignment更注重调整大的图像模式而不是细微的特征，而在医学图像领域，微小的细节和变化往往与重要的生物标志物和诊断信息密切相关，因此可能会导致更多特征的丢失。因此feature+image alignment的策略被提出，特征对齐主要关注高层次的语义信息，而图像对齐更偏向于低级或中级的视觉模式。通过同时对齐图像和特征，这种策略可以在多个层面捕捉到源域和目标域之间的差异，从而达到更全面的适应性。陈等人。[36]将图像对齐和特征对齐结合起来进行跨模态心脏图像分割。他们首先使用 CycleGAN 将标记的源图像转换为类似目标的图像。然后，将合成的目标图像和真实目标图像输入带有域鉴别器的双流 CNN，该域鉴别器可以通过对抗性学习进一步缩小域差距。MM-WHS数据集[108]上的实验证明了其有效性，对于腹部图像，该方法在CT图像上达到了平均Dice值为83.7%，而在MRI图像上达到了平均Dice值为85.4%。这些结果非常接近有监督训练的上限。对于CT图像，与

有监督训练的上限相比，Dice值的差距为5个百分点。

最后一种主要的策略是feature learning，它是在没有目标域标签的情况下，通过学习源域和目标域之间的共同特征来进行领域适应。相比于之前提到的三种策略，feature learning的优势在于不依赖于特定的特征或对齐方法，因此可以被应用于各种不同的任务和领域。安等人。[133]提出了一个新的分层无监督特征提取器，它在预训练的CNN上引入了一个卷积自编码器。这种方法旨在保留从预训练的CNN中获得的通用图像特征，并通过卷积自编码器捕获医学图像中的特定局部特征，学习到的特征可以进一步用于分类任务。实验结果显示，与基于预训练的AlexNet的传统迁移学习方法相比，他们的方法在ImageCLEF 2016数据集上将分类准确率从79.21%提升至81.33%。