

中山大学硕士学位论文

中文题目： 基于组合卷积神经网络分类器和对抗生成网络的生物标记物定位

英文题目： Biomarker Localization by Combining CNN Classifier and GAN

专 业： 计算机科学与技术

学位申请人： 张荣

导 师 姓 名： 王瑞轩 教授

论文答辩委员会主席：

成员：

二〇二〇年二月十一日

原创性及学位论文使用授权声明

本人郑重声明: 所呈交的学位论文, 是本人在导师的指导下, 独立进行研究工作所取得的成果。除文中已经注明引用的内容外, 本论文不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的作品成果。对本文的研究作出重要贡献的个人和集体, 均已在文中以明确方式标明。本人完全意识到本声明的法律结果由本人承担。

学位论文作者签名:

日期: 年 月 日

本人完全了解中山大学有关保留、使用学位论文的规定, 即: 学校有权保留学位论文并向国家主管部门或其指定机构送交论文的电子版和纸质版; 有权将学位论文用于非赢利目的的少量复制并允许论文进入学校图书馆、院系资料室被查阅; 有权将学位论文的内容编入有关数据库进行检索; 可以采用复印、缩印或其他方法保存学位论文; 可以为建立了馆际合作关系的兄弟高校用户提供文献传递服务和交换服务。

保密论文保密期满后, 适用本声明。

学位论文作者签名:

日期: 年 月 日

导师签名:

日期: 年 月 日

论文题目： 基于组合卷积神经网络分类器和对抗生成网络的生物标记物定位

专业： 计算机科学与技术

硕士生： 张荣

指导教师： 王瑞轩 教授

摘 要

近些年来，随着深度学习的高速发展以及广泛应用，生物标记物定位算法无论是在精确性还是在应用广泛性上都取得了喜人的进步。在临床情况下，对于专业医师，标出生物标记物的大概位置（例如，矩形边界框）通常相对容易，但是标出生物标记物的精确位置（像素级）对于专业医生是非常困难甚至不可能的，尤其在生物标记物在医学图像中分布广泛，大小各异，边界模糊的情况下。因此，借助深度学习手段去完成生物标记物发现任务非常有必要。另外，医学图像领域中，像素级别图像标注（如医学分割任务）获取代价高昂，不仅需要大量经验丰富的专业医师，而且数据获取-数据标注周期较长，对于某些特定疾病的标注还十分困难（例如糖尿病型视网膜病变）。幸运的是，图像级别的图像标注（类别标签）相对简单，获取较为容易。因而在弱监督条件下（提供图像级别标签，给出像素级别结果）完成生物标记物精确定位任务也显得非常有必要。鉴于以上情况，本文提出一种组合卷积神经网络和对抗生成网络的新型网络结构来完成弱监督条件下的生物标记物精确定位任务，本文主要贡献如下：

1) 到目前为止，在弱监督条件下，还没有相关算法直接完成生物标记物精确定位任务，本文创新性将卷积神经网络和对抗生成网络组合为一种新的深度卷积神经网络，其中对抗生成网络由生成器和判别器组成，卷积神经网络充当分类器角色。为了给出像素级定位结果，从而实现生物标记物的精确定位，本文从图像生成的角度，输入一张异常图像，将生成器的输出减去输入。在深度卷积神经网络训练方面，采用生成器-分类器和生成器-判别器两步交替训练策略。

2) 不仅将本文提出的网络结构用于处理二类问题，还将其推广到处理多类问题。本文提出的网络结构在糖尿病型视网膜病变数据集和人造生物标记物数据集上均取得了目前最领先结果。一方面填补了在弱监督条件下直接完成生物标记物精确定位任务空白，另外一方面，相较于其他间接算法通常借助可视化手段对特征图上采样得到热图，将神经网络关注区域视为生物标记物，这种方式无法实现生物标记物精确定位，本文提出的算法则可以通过生成器去除生物标记物，所以生成器输出减去输入即可得到生物标记物的精确位置。本文提出的算法还无须对生物标记物的精确标注，只需要类别标注，就可以得到对应疾病的生物标记物，免去了专业医师标注的标注成本。

[关键词] 生物标记物定位；编码器-解码器；对抗生成网络；弱监督

Title: Biomarker Localization by Combining CNN Classifier and GAN

Major: Computer Science and Technology

Name: Rong Zhang

Supervisor: Prof. Ruixuan Wang

ABSTRACT

TODO in the final writing.

[Keywords] Biomarker Localization, Encoder-Decoder, Generative Adversarial Networks, Weak supervision

目录

摘要	I
ABSTRACT	III
缩略语	VII
数学符号	VIII
第 1 章 引言	1
1.1 选题背景与意义	1
1.2 研究现状	2
1.3 研究内容与主要难点	4
1.4 本文的论文结构与章节安排	5
第 2 章 相关研究进展	6
2.1 引言	6
2.2 常用数据集	6
2.3 基本知识要点	9
第 3 章 几何驱动的用户目标区域提取与矫正方法	11
3.1 本章小结	11
参考文献	12

缩略语

缩略语	英文全称	中文全称
CNN	Convolutional Neural Networks	卷积神经网络
GAN	Generative Adversarial Networks	对抗生成网络
DNA	Deoxyribonucleic Acid	脱氧核糖核酸
RNA	Ribonucleic Acid	核糖核酸
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁共振成像
GPU	Graphics Processing Units	图像处理器

数学符号

符号

$\min \max$

含义

极小极大值优化

第 1 章 引言

1.1 选题背景与意义

在医学领域，生物标记物通常指常规的生物过程、致病过程或是对治疗干预的药物反应过程的指标，它具有可以被客观测量和评价的特性。其中，医学影像中的视觉生物标记物是放射科医生调查特定疾病的风险，类别和状态的重要指标。临床测量的如血压，血氧饱和度，心率等都被归为生物标记物，影像中如心室大小，颈动脉内膜中层厚度也可看做是生物标记物。医师在诊断过程中，必然会遇到难以诊断的病例，而生物标记物则可以作为判断是否患病的一种有效手段。生物标记物的临床使用中已经被证明具有实用性，并且具有良好的发展前景，生物标记物通常可分为以下四种：

小分子生物标记物：人体内的小分子物质非常多，食物中所含的氨基酸、葡萄糖、无机盐、维生素等均是小分子。这些小分子物质对于为止人体基本生命活动起着至关重要的作用，这些小分子化合物含量过高或者过低表明人体患有某项特定疾病。比如，血液中血糖长期处于较高水平表明极有可能患有糖尿病，低密度脂蛋白（俗称坏胆固醇）含量过高很可能会诱发冠心病。因此，这些小分子化合物在人体中发生的变化（含量变得过高或者高低）可以作为疾病诊断的有效依据。

大分子生物标记物：人体内的大分子物质包括核酸、蛋白质和脂肪等。核酸主要指的是核糖核酸（缩写为 RNA）的水平，是部分病毒、类病毒的遗传信息的载体和存在形式。当病毒入侵人体时，人体免疫系统会对病毒做出反应，分泌相关物质杀灭病毒，因而会引起病毒相关 RNA 水平的变化，因此 RNA 水平可反映出人体对入侵人体的病毒的反应状态。2020 年春节期间我国武汉市集中爆发的肺炎病例确诊也是将冠状病毒的核酸序列对比检验作为诊断依据^[1]。蛋白质作为人体生命活动的主要参与者，参与到了生命活动的各个过程中，因此蛋白质也可看做是生物标记物。同理，脂肪作为最重要的能量储备物质、身体的保护层，并且调节人体内分泌平衡，同样可看做是生物标记物。

复合生物标记物：复合生物标记物包括脱氧核糖核酸（缩写为 DNA）、DNA-蛋白质、蛋白质之间的复合体等。DNA 是生物细胞内遗传信息的存在形式，是生物体不可缺少的一类生物大分子。DNA 中不同的碱基排列序列代表了不同的遗传信息，而生物体内碱基由一种变为另外一种的现象称为基因变异（也叫做基因突变）。基因突变是生物体普遍存在的现象。现代医学已经证明，某一类的基因突变和某一类疾病之间存在密切联系。例如，临床统计表明，携带某种变异基因的人患有阿尔兹海默症的几率要高

于不携带该种变异基因的人。疾病和基因的之间的关系还能解释有些吸烟的人患病风险却要低于不吸烟的人这一现象。因此，像 DNA 这种大分子化合物也可看做生物标记物，用于疾病风险预测。

生物种群标记物：生物种群在人体中也大量存在，并在人的生命活动中发挥重要作用。比如，人体肠道中的双歧杆菌能合成多种人体生长发育所必须的维生素，还能利用蛋白质残渣合成氨基酸。我国最新研究也解释了肠道细菌和肥胖之间的关系，认为肥胖可能由细菌引起^[2]。因此，人体内的生物种群可也反应人体状况，可作为生物标记物。

生物标记物在临床医学中可发挥重要作用，可用于处理疾病诊断、疾病风险预测、疾病类型区分等多个问题。随着对生物标记物的研究越来越深入，更多生物标记物将会被发现并逐步在临床医学中应用，从而使得临床疾病治疗和诊断更加方便、更加快捷、更加准确，更多造福人类社会。

1.2 研究现状

近年来，由于生物标记物对于临床医学的最要作用，生物标记物发现任务，最开始是在医学领域提出，常用的方法有蛋白质组学技术^[3]、鸟枪蛋白质组分析^[4]、靶向代谢组学解析^[5]等生化方法。随着电子计算机断层扫描仪（Computed Tomography，缩写为 CT）、核磁共振成像（Magnetic Resonance Imaging，缩写为 MRI）、X 光等成像设备的临床应用，不同疾病的影像数据不断涌现。由于医学影像标注的高昂成本，大量未标注的医学影像数据亟待有效处理与分析。近些年计算机算力的极大提升，加上海量医学影像数据，利用计算机技术从海量影像数据中找到疾病对应的生物标记物的方法呼之欲出。实际上，很多机器学习方法^[6-9]和深度学习方法^[10-12]已经被提出用于发现生物标记物，在此不再多做赘述。而对于在弱监督条件下的生物标记物定位问题，常见的有多示例学习（Multiple Instance Learning）和卷积神经网络的可视化这两种解决思路，下面予以阐述。

1.2.1 多示例学习

多示例学习^[13]是一种常见的用于处理弱监督问题的方法。多示例学习方法通过训练一个二分类器，不仅完成对异常影像的判断任务（异常/正常），而且可粗略定位异常影像中的显著性区域（即待选生物标记物）。因此，多示例学习方法可解决医学影像领域中的诸多问题，比如，眼底图像中的视网膜神经纤维分割^[14]和数字病理图像中的癌症诊断^[15]。给定一张医学影像，根据多示例学习思想，将单张影像看作示例包，而对单

张影像进行分块操作，并将其看作一个个示例。从而将问题转化为在示例包标签已知情况下，找出示例（待选区域）的标签，最终将其中置信度最高的异常示例看作是生物标记物。但是这种方法在生物标记物极其微小，分布极其分散的情况下很容易失效，难以取得比较令人满意的结果。而且从单张图像进行分块也不易操作，分块尺寸过大时，精确度不够，很可能会包括较多正常区域，出现假阳现象；当分块尺寸过小时，很可能会漏掉异常区域，造成漏检现象，还会产生较多示例，大大增大后续训练的计算量和计算复杂度。另外，当处理多类问题时，示例包就会出现多标签，使得问题变得大大复杂。因此，近些年来，这种思路少有人问津。

1.2.2 卷积神经网络中的可视化方法

由于近些年来图形处理器（Graphics Processing Units，缩写为 GPU）计算集群的支持，以卷积神经网络为代表的深度学习理论蓬勃发展并不断得到关注。在计算机视觉领域，也不断有新提出的网络结构可用于解决在弱监督条件下的生物标记物定位问题。这些方法是通过可视化图像区域，将卷积神经网络分类器在预测图像类别时重点关注的区域看作是生物标记物。其中，扰动方法^[16]对每个可能的局部区域进行遮挡或遮罩，并检查分类器输出的变化，输出的下降量越大，说明在预测图像类时的重要性越高。相比之下，特征激活方法则是在特定卷积层输出的特征映射中，根据激活区域来定位重要的局部区域，如流行的类激活映射（CAM^[17]）及其变体 Grad-CAM^[18]等。近年来，基于 CAM 的方法在医学图像分析中得到了广泛的应用，如胸部 X 线图像^[19]中肺炎的检测、数字病理图像^[20]中膀胱癌的预测、MRI 图像^[21]中阿尔茨海默病的诊断等。与 CAM 和 Grad-CAM 同样作为一种可视化方法，特征图方法^[22]利用卷积神经网络中的梯度信息计算输入图像中的像素点对图像分类结果的重要性分数。在医学影像处理领域中，该方法可用于解决多通道脑部 MRI 图像中的肿瘤检测^[23]、脑部 MRI 图像中的肿瘤体积检测^[24]、皮肤镜图像中的异常分割^[25]等诸多问题。

然而，与多示例学习一样，扰动方法和遮挡方法均是从图像中取块，将最可能是异常的块看作是生物标记物，而生物标记物往往是形状不规则，大小各异的，因而很难实现生物标记物的精确定位。对于特征激活方法和特征图方法，由于在连续卷积作用下特征图通常会不断缩小，因此为了定位到生物标记物，往往需要将卷积输出响应上采样到输入图像尺寸大小。不难想象，采样倍数越大，生物标记物的定位越粗糙。故以上方法都只能粗略定位生物标志物或病变区域，生物标志物的精确定位仍是一个有待解决的问题。

1.3 研究内容与主要难点

1.3.1 研究内容

本文旨在实现在弱监督条件下,对分布不规则的,并且具有不同的形状和大小的生物标记物实现精确定位,为此,本文提出一种新型网络结构,该种网络结构由一个卷积神经分类器、一个生成器和一个判别器组成。其中,输入一张异常图像,生成器的目的在于输出其“正常”版本,因此,通过输入图像中减去输出图像操作,可以很容易地对异常图像中的生物标记物进行定位和分割。为了帮助实现这一目标,一方面,我们在网络结构中添加了一个卷积神经网络分类器,通过将生成器的输出与输入的差值分类为正常或异常来指导生成器去除异常图像中的生物标记物。另一方面,为了使生成器的“正常”输出更加接近真实,我们又增加了一个判别器并与生成器一起进行对抗训练,以区分真正的正常和生成器生成的“正常”。需要注意的是,生成器和判别器组成了对抗生成网络^[26]。通过对包含真实生物标记物的糖尿病视网膜病变图像和包含模拟生物标记物的模拟皮肤图像进行定性分析和定量分析,发现与基于 CAM 的方法相比,无论是在二类问题上,还是在多类问题上,这里表述需要注意,多分类问题的在真实数据集上还未完成。本文提出的网络结构在生物标记物的精确定位方面均具有更好的性能。

1.3.2 主要难点

实现在弱监督条件下,对分布不规则,并且具有不同形状和大小的生物标记物实现精确定位,临床意义重大,但是存在诸多难点。概括起来主要有以下三个方面:

1) 在实验数据方面,医学数据收集就比自然图像要困难。另外,由于要对实验结果进行定量分析,就必须提供金标准。不幸的是,糖尿病视网膜病变数据集作为开源数据集,本身只有图像级标签,并没有像素级标签,因此需要专业医师对数据进行标注。而糖尿病视网膜病变图像上的生物标记物分布十分广泛、形状大小各异,再加上细小生物标记物与背景之间的边界模糊,极易与背景混淆,因此,数据标注代价高昂。另外,视网膜图像上纹理丰富复杂,这也使得弱监督下条件的生物标记物定位问题变得更加困难。

2) 在网络训练方面,由于本文网络结构中涉及到三个部分。其中还涉及到对抗生成网络的训练,而我们是想通过图像生成的方式来实现生物标记物的精确定位。因此,对抗生成网络训练起着至关重要的作用。实际上,自 2014 年对抗生成网络提出以来,其训练过程就存在训练不稳定、梯度消失、模式崩溃等问题,而且损失函数无法指示训练过程和效果。虽然已有一些列改进方案^[27-31],但是上述问题始终没有得到彻底解决。

另外，如何将对抗生成网络和卷积神经网络分类器组合训练也是一个值得考虑的问题。在这方面，我们是没有直接经验可以借鉴的。

3) 在从二类问题推广到多类问题时，首先由于各类样本数量不一定相等或相近。因此，在训练过程中可能会出现类别不平衡问题。另外，由于在训练对抗生成网络时每次迭代判别器只能两个输入端（正例和负例），而异常类却有多（数量 ≥ 2 ）。因此，如何组织数据训练对抗生成网络也需要考虑。一种方案是同时增加判别器至多个，但这会大大增加网络训练过程的复杂性和难度，同时会增加 GPU 等硬件资源的开销。另一种方案是不增加判别器数量，将所有异常类看做一个整体，保证迭代训练对抗生成网络时正例和负例整体数量相等。这样看似能完美解决，但实际上，在正例数量与负例中每一种异常类之间依然存在类别不均衡现象。

鉴于上述三个方面的问题，在弱监督条件下，对分布不规则，并且具有不同形状和大小的生物标记物的精确定位任务仍然比较棘手。

1.4 本文的论文结构与章节安排

TODO: 最后完成

第2章 相关研究进展

2.1 引言

自从计算机技术应用到医学影像分析以来，有许许多多医学影像分析难题因其具有的重大临床应用价值和实际意义而引起研究者的浓厚兴趣并为之投入大量时间和精力，生物标记物的精确定位便是其中之一。本章将会生物标记物精确定位任务的常用数据集进行介绍。接着将会介绍本文方法中涉及到的最为重要的基本知识点，包括卷积神经网络、对抗生成网络和自编码-解码器。下一步，我们将对可用于完成生物标记物精确定位任务的方法进行详细（包括传统的多示例学习和当下流行的卷积神经网络方法）介绍，力求将相关方法阐述得清晰明了，突出比较各种方法在生物标记物的精确定位任务上的长处和不足。在本章最后，我们将给出实验结果的评判标准，并阐述选择这些比较标准的合理性。

2.2 常用数据集

一旦展开对选取问题的具体研究，第一步便是选取实验所使用的数据集。尤其对于当下十分火热、有着数据驱动特性的卷积神经网络来说，选择一个合适的数据集的重要性更加不言而喻。再加上医学影像数据获取、标注成本更高，导致可用于生物标记物的精确定位测试的公开数据集较少。由于医学数据很可能会涉及到病人的隐私，为了尽可能保护病人权益，防止病人信息泄露，图像数量较多的、图像质量较高的数据集往往存于知名公立医院且未公开。在已然公开的数据集中，本文将选取一些知名度较高的、在学术界被研究者广泛接受的、图像质量相对较高的数据集进行介绍。

2.2.1 眼底病变数据集

眼科学是临床医学的一个独特分支。眼科的影像学检查方法有眼底摄影、光学相干断层扫描、眼底荧光血管造影、扫描激光检眼镜等。一个明确的眼科疾病诊断需要结合几个不同的试验结果。在临床实践中，诊断和治疗策略的确定依赖于影像学资料的评价。目前眼底照片已广泛应用于青光眼和视网膜疾病等眼科疾病的诊断。然而，眼成像数据的解释需要大量的经验和时间。在这里，我们介绍部分具有良好注释和标签的数据

集，扼要信息如表 2-1 所示，下面分别进行简单介绍。

注意，图像级标注指的是将图像标注为对应类别，如正常/异常。像素级标注在图像级标注基础上还标出病变的准确位置。另外，图像数量指的是数据集中官方有提供标注的图像数据。以上说明同样适用于表 2-2。

表 2-1 常用眼底病变数据集。

数据集名称	图像数量	类别	标注
Kaggle Diabetic Retinopathy (DR)	35,127	5	图像级
iChallenge Glaucomatous Optic Neuropathy (GON)	1,200	2	图像级
iChallenge Age-related Macular Degeneration (AMD)	1,200	2	部分像素级
iChallenge Pathological Myopia (PM)	1,200	2	部分像素级
ODIR-5K	7,000	8	图像级
Indian Diabetic Retinopathy Image Dataset (IDRiD)	516	5	部分像素级

糖尿病视网膜病变是发达国家劳动年龄人口失明的主要原因。DR 数据集^①是目前关于糖尿病视网膜病变的最大数据集，提供了在各种成像条件下拍摄的高分辨率视网膜图像。目前在 Kaggle 上开源数据中，训练集有 35,127 张样本，每张图像尺寸均大于 1000×1000 但大小不等，目前只有图像集标注。专业医师根据患者患病程度将每张图像标注为 0 至 4 共 5 类。0、1、2、3 和 4 分别代表未患糖尿病视网膜病变、轻微糖尿病视网膜病变、中度糖尿病视网膜病变、严重糖尿病视网膜病变和增生性糖尿病视网膜病变。标注数字越大代表患病越严重。

GON 数据集^②是关于青光眼眼底照片的数据集，共包含 1,200 张彩色眼底照片。并平均分为训练集、验证集和测试集。其中，训练集图像由德国蔡司眼底照相机拍摄，尺寸大小为 2124×2056 ，验证集和测试集图像由佳能眼底照相机拍摄，尺寸大小为 1634×1634 。所有图像均是图像集标注，标记为青光眼/非青光眼，均以后极为中心，伴有黄斑和视盘。

AMD 数据集^③是关于年龄相关性黄斑变性眼底照片数据库，共有 1,200 张彩色眼底照片可供选择。这些照片来自非 AMD 受试者 (约 77%) 和 AMD 患者 (约 23%)。提供 AMD/非 AMD 的标签，椎间盘边界和中央凹的位置，以及各种病变的边界，以训练模型进行自动 AMD 评估。数据集中每个样本都有图像级标注，只有部分样本有像素级标注，标注了与年龄相关性黄斑变性相关的四种典型异常。

近视已成为全球公共卫生的负担。为了促进近视的研究，PM 数据集^④是病理性

^① <https://www.kaggle.com/c/diabetic-retinopathy-detection/data>

^② <http://ai.baidu.com/broad/subordinate?dataset=gno>

^③ <http://ai.baidu.com/broad/subordinate?dataset=amd>

^④ <http://ai.baidu.com/broad/subordinate?dataset=pm>

近视眼底照片数据库，提供了 1200 个来自非病理性近视受试者和病理性近视患者 (约 50%) 的标注视网膜眼底图像的大数据集。每个图像样本同样均有图像级标注，部分图像有包括斑片状视网膜萎缩 (包括乳头周围萎缩) 和视网膜脱离在内的两种典型异常的像素级标注。

ODIR-5K 数据集^①是一个结构化的眼科数据库，其中包括 5,000 名患有年龄的患者，双眼的彩色眼底照片和医生的诊断关键词。注意只有 3,500 名患者 (7,000 张样本) 数据作为训练集，并且有图像级标签。该数据集是上工医疗技术有限公司从中国不同医院/医疗中心收集的“真实”患者信息。专业医师将患者分为 8 个标签，包括正常，糖尿病，青光眼，白内障，年龄相关性黄斑变性，高血压，近视和其他疾病/异常。由于存在部分病人同时患有多种疾病，因而部分图像有多个标签。

IDRiD^②眼底图像是由印度一家眼科诊所的视网膜专家收集的。数据集共包括 516 张样本，均提供了典型糖尿病视网膜病变病变和正常视网膜结构的专家标记。数据集所有图像都集中在黄斑附近。图像分辨率为 4288×2848 像素，存储为 jpg 文件格式。此外，它还根据国际临床相关性标准，为数据库中的每张图像提供关于糖尿病视网膜病变的疾病严重程度和糖尿病黄斑水肿的信息。与 DR 数据集一样，它一共将图像分为 5 类。与 DR 数据集不同的是，IDRiD 数据集有 81 张患病彩色眼底图像有精确像素级标注，如微动脉瘤、软渗出物、硬渗出物和出血。

眼底病变往往有病变区域较小，病变区域数量较多，病变区域分布较分散的特点。因此，眼底有些病变区域容易混淆，比较难发现。另外，眼底图像较为精细，各种细节纹理丰富，故发现眼底病变的生物标记物通常极具挑战性。

2.2.2 黑色素瘤皮肤病变图像

黑色素瘤是多种皮肤癌中最致命的一种。黑色素瘤是发生在皮肤表面的色素性病变，可以通过专业医师的视觉检查早期发现。黑色素瘤也适用于自动检测与图像分析。皮肤镜检查是一种皮肤成像方法，与无辅助的视觉检查相比，已证明可改善皮肤癌的诊断。为了更广泛地提供专业知识，国际皮肤成像协作组织开发了专门档案，这是一个国际皮肤镜图像库，可用于皮肤科专业医师的临床培训，也能用于举办比赛，寻求计算机算法解决临床问题。在这里，我们介绍三个图像质量较高，可用于生物标记物定位的黑色素瘤病变数据集。数据集名称、图像数量等基本信息如表 2-2 所示。

ISIC2017 数据集^[32]中大约有 2,300 张皮肤镜图像，其中大约 2,150 张图像是训练

^① <https://odir2019.grand-challenge.org/dataset/>

^② <https://idrid.grand-challenge.org/Data/>

表 2-2 常用眼底病变数据集。

数据集名称	图像数量	类别	标注
International Skin Imaging Collaboration (ISIC) 2017	~ 2,300	3	部分像素级
International Skin Imaging Collaboration (ISIC) 2018	≥ 12,500	7	部分像素级
International Skin Imaging Collaboration (ISIC) 2019	25,331	8	图像级

集，剩下约 150 张图像是验证集。图像尺寸大小在 400 ~ 600 之间。数据集包括黑色素瘤、脂溢性角化病和良性的痣（可看做正常）在内的 3 种类别。

ISIC2018 数据集^[33;34]中有超过 12,500 张皮肤镜图像。图像尺寸大小在 400 ~ 600 之间。包括光化性角化病（日光性角化病）和上皮内癌（鲍文氏病）、基底细胞癌、良性的角化病、皮肤纤维瘤、黑素细胞痣、黑素瘤、血管皮肤损伤共 7 类。

ISIC2019 数据集^①中有 25,331 张皮肤镜图像，包括黑色素瘤黑素细胞痣、基底细胞癌、光化性角化病、良性角化病（太阳扁豆/脂溢性角化病/扁平苔藓样角化病）、皮肤纤维瘤、血管病变、鳞状细胞癌和没有以上病变类型在内的 8 个类别。图像尺寸大小在 400 ~ 600 之间。

与眼底病变类型不同的是，黑色素瘤的各种病变类型往往在皮肤镜上所占区域比较大，通常所占比例在 1/3 以上。各种病变类型之间的区别主要表现在病变区域细微纹理区间上。

2.3 基本知识要点

本小节主要是介绍生物标记物定位任务的概念和目前常用的模型方法。首先，我们会介绍生物标记物的概念，让读者对本文研究主题有清晰的认识。接着会介绍卷积神经网络、自动编码器-解码器等重要基本要点。下一步介绍目前已有的常用解决模型方法。最后介绍对各种模型方法性能比较的评价标准。

2.3.1 卷积神经网络

卷积神经网络，

^① <https://challenge2019.isic-archive.com/>

2.3.2 自动编码器-解码器

2.3.3 对抗生成网络

第 3 章 几何驱动的用户目标区域提取与矫正方法

内容概括。

算法 3.1: 本文提出的网络结构的优化过程

Input : learning rate α , batch size m , hyperparameters λ_1 and λ_2 , encoder-decoder's parameters θ_g , classifier's parameters θ_c , discriminator's parameters θ_d , maximum iterations K .

- 2 对于 $k \leftarrow 1$ 转到 K 进行
- 4 Sample a batch $\{x^{(i)}\}_{i=1}^m$ from the normal dataset, and a batch $\{z^{(i)}\}_{i=1}^m$ from the abnormal dataset; collect both to get batch $y = \{y^{(i)}\}_{i=1}^{2m}$.
- 6 $L_{u_c} \leftarrow \lambda_1[\frac{1}{2m} \sum_{i=1}^{2m} L_{CE}(C, G(y^{(i)}))] + \lambda_2[\frac{1}{2m} \sum_{i=1}^{2m} L_{ED}G(y^{(i)})]$
- 8 $\theta_g \leftarrow Adam(\nabla_{\theta_g} L_{u_c}, \theta_g, \alpha)$; // minimize G
- 10 $\theta_c \leftarrow Adam(\nabla_{\theta_c} L_{u_c}, \theta_c, \alpha)$; // minimize C
- 12 $L_{u_d} \leftarrow \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m L_{GAN}(D(G(z^{(i)})) - D(x^{(i)})) + \lambda_2[\frac{1}{2m} \sum_{i=1}^{2m} L_{ED}(G(y^{(i)}))]$
- 14 $\theta_d \leftarrow -Adam(\nabla_{\theta_d} L_{u_d}, \theta_d, \alpha)$; // maximize D
- 16 $\theta_g \leftarrow Adam(\nabla_{\theta_g} L_{u_d}, \theta_g, \alpha)$; // minimize G
- 17 循环结束

3.1 本章小结

本章阐述了图像局部颜色编辑方法中图像目标区域提取的相关方法，……

参考文献

- [1] CORMAN V, BLEICKER T, BRÜNINK S, et al. Diagnostic detection of Wuhan coronavirus 2019 by real-time RT-PCR[J]. Geneva: World Health Organization, 2020, 13.
- [2] 周谷成, 肖义军. 肠道微生物与人体健康 [J]. 生物学通报, 2019, 54(01): 11–13.
- [3] SRINIVAS P R, VERMA M, ZHAO Y, et al. Proteomics for cancer biomarker discovery[J]. Clinical chemistry, 2002, 48(8): 1160–1169.
- [4] HU S, ARELLANO M, BOONTHEUNG P, et al. Salivary proteomics for oral cancer biomarker discovery[J]. Clinical Cancer Research, 2008, 14(19): 6246–6252.
- [5] GRIFFITHS W J, KOAL T, WANG Y, et al. Targeted metabolomics for biomarker discovery[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2010, 49(32): 5426–5445.
- [6] HUYNH-THU V A, SAEYS Y, WEHENKEL L, et al. Statistical interpretation of machine learning-based feature importance scores for biomarker discovery[J]. Bioinformatics, 2012, 28(13): 1766–1774.
- [7] HE Z, YU W. Stable feature selection for biomarker discovery[J]. Computational biology and chemistry, 2010, 34(4): 215–225.
- [8] MAMOSHINA P, VOLOSNIKOVA M, OZEROV I V, et al. Machine learning on human muscle transcriptomic data for biomarker discovery and tissue-specific drug target identification[J]. Frontiers in genetics, 2018, 9: 242.
- [9] SWAN A L, MOBASHERI A, ALLAWAY D, et al. Application of machine learning to proteomics data: classification and biomarker identification in postgenomics biology[J]. Omics: a journal of integrative biology, 2013, 17(12): 595–610.
- [10] YAO J, WANG S, ZHU X, et al. Imaging biomarker discovery for lung cancer survival prediction[C] // International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. 2016: 649–657.
- [11] ZAFEIRIS D, RUTELLA S, BALL G R. An artificial neural network integrated pipeline for biomarker discovery using Alzheimer’s disease as a case study[J]. Computational and structural biotechnology journal, 2018, 16: 77–87.

- [12] LI X, DVORNEK N C, ZHOU Y, et al. Efficient interpretation of deep learning models using graph structure and cooperative game theory: Application to asd biomarker discovery[C] // International Conference on Information Processing in Medical Imaging. 2019 : 718 – 730.
- [13] MARON O, LOZANO-PÉREZ T. A framework for multiple-instance learning[C] // Advances in neural information processing systems. 1998 : 570 – 576.
- [14] MANIVANNAN S, COBB C, BURGESS S, et al. Subcategory classifiers for multiple-instance learning and its application to retinal nerve fiber layer visibility classification[J]. IEEE transactions on medical imaging, 2017, 36(5) : 1140 – 1150.
- [15] KANDEMIR M, ZHANG C, HAMPRECHT F A. Empowering multiple instance histopathology cancer diagnosis by cell graphs[C] // International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. 2014 : 228 – 235.
- [16] ZINTGRAF L M, COHEN T S, ADEL T, et al. Visualizing deep neural network decisions: Prediction difference analysis[J]. arXiv preprint arXiv:1702.04595, 2017.
- [17] ZHOU B, KHOSLA A, LAPEDRIZA A, et al. Learning deep features for discriminative localization[C] // Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition. 2016 : 2921 – 2929.
- [18] SELVARAJU R R, COGSWELL M, DAS A, et al. Grad-cam: Visual explanations from deep networks via gradient-based localization[C] // Proceedings of the IEEE international conference on computer vision. 2017 : 618 – 626.
- [19] RAJPURKAR P, IRVIN J, ZHU K, et al. Chexnet: Radiologist-level pneumonia detection on chest x-rays with deep learning[J]. arXiv preprint arXiv:1711.05225, 2017.
- [20] ZHANG Z, XIE Y, XING F, et al. Mdnet: A semantically and visually interpretable medical image diagnosis network[C] // Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition. 2017 : 6428 – 6436.
- [21] YANG C, RANGARAJAN A, RANKA S. Visual explanations from deep 3D convolutional neural networks for Alzheimer’s disease classification[C] // AMIA Annual Symposium Proceedings : Vol 2018. 2018 : 1571.
- [22] SIMONYAN K, VEDALDI A, ZISSERMAN A. Deep inside convolutional networks: Visualising image classification models and saliency maps[J]. arXiv preprint arXiv:1312.6034, 2013.
- [23] BANERJEE S, MITRA S, SHANKAR B U, et al. A novel GBM saliency detection model using multi-channel MRI[J]. PloS one, 2016, 11(1).

- [24] MITRA S, BANERJEE S, HAYASHI Y. Volumetric brain tumour detection from MRI using visual saliency[J]. PloS one, 2017, 12(11).
- [25] JAHANIFAR M, TAJEDDIN N Z, ASL B M, et al. Supervised saliency map driven segmentation of lesions in dermoscopic images[J]. IEEE journal of biomedical and health informatics, 2018, 23(2): 509–518.
- [26] GOODFELLOW I, POUGET-ABADIE J, MIRZA M, et al. Generative adversarial nets[C] // Advances in neural information processing systems. 2014: 2672–2680.
- [27] MIRZA M, OSINDERO S. Conditional generative adversarial nets[J]. arXiv preprint arXiv:1411.1784, 2014.
- [28] RADFORD A, METZ L, CHINTALA S. Unsupervised representation learning with deep convolutional generative adversarial networks[J]. arXiv preprint arXiv:1511.06434, 2015.
- [29] ARJOVSKY M, CHINTALA S, BOTTOU L. Wasserstein gan[J]. arXiv preprint arXiv:1701.07875, 2017.
- [30] GULRAJANI I, AHMED F, ARJOVSKY M, et al. Improved training of wasserstein gans[C] // Advances in neural information processing systems. 2017: 5767–5777.
- [31] MAO X, LI Q, XIE H, et al. Least squares generative adversarial networks[C] // Proceedings of the IEEE International Conference on Computer Vision. 2017: 2794–2802.
- [32] CODELLA N C, GUTMAN D, CELEBI M E, et al. Skin lesion analysis toward melanoma detection: A challenge at the 2017 international symposium on biomedical imaging (isbi), hosted by the international skin imaging collaboration (isic)[C] // 2018 IEEE 15th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2018). 2018: 168–172.
- [33] CODELLA N, ROTEMBERG V, TSCHANDL P, et al. Skin lesion analysis toward melanoma detection 2018: A challenge hosted by the international skin imaging collaboration (isic)[J]. arXiv preprint arXiv:1902.03368, 2019.
- [34] TSCHANDL P, ROSENDAHL C, KITTLER H. The HAM10000 dataset, a large collection of multi-source dermoscopic images of common pigmented skin lesions[J]. Scientific data, 2018, 5: 180161.