

DOI:10.16136/j.joel.2023.11.0598

基于注意力机制和残差结构的细胞核分割方法

刘国华, 闫克丁*, 张 亮, 刘叶楠, 马 杭, 张 祺

(西安工业大学 电子信息工程学院, 陕西 西安 710021)

摘要:病理细胞核的精准分割是病理学诊断的基础,然而当前算法针对带有核分裂象的乳腺癌细胞核自动分割效果差强人意。本文针对当前细胞核分割算法展开分析研究,并提出了一种基于注意力机制和残差结构相结合的 U 型网络(U_net)用于解决因核分裂象和非核分裂象细胞形态特征十分接近造成细胞核分割精度不足的问题。通过实验表明本文提出算法的平均像素准确率(mean pixel accuracy, MPA)和 Mean_dice 指标系数分别为 0.74 和 0.82。与原有算法相比,训练指标分别提升了 11% 和 9%,证明本文算法的可行性。

关键词:图像处理; 核分裂象分割; 残差结构; 注意力机制; 深度学习

中图分类号: TP391.41 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-0086(2023)11-1219-06

A cell nucleus segmentation method based on attention mechanism and residual structure

LIU Guohua, YAN Keding*, ZHANG Liang, LIU Yenan, MA Hang, ZHANG Qi

(Electronic Information Engineering, Xi'an Technological University, Xi'an, Shaanxi 710021, China)

Abstract: Accurate segmentation of pathological cell nucleus is the basis of pathological diagnosis, however, the current algorithm for automatic segmentation of mitotic breast cancer cell nucleus is poor. This paper analyze and study the current cell nucleus segmentation algorithm. And a U-shaped network (U_net) based on a combination of attention mechanism and residual structure is proposed to solve the problem of insufficient accuracy of cell nucleus segmentation due to the close morphological characteristics of mitotic and non-mitotic cells. The experiments show that the average pixel accuracy (MPA) and Mean_dice index coefficient of the proposed algorithm are 0.74 and 0.82. Compared with the original algorithm, the training indexes are improved by 11% and 9%, which proves the feasibility of the algorithm in this article.

Key words: image processing; mitotic cell segmentation; residual structure; attention mechanism; deep learning

0 引 言

乳腺癌是目前女性发病率最高的疾病,同时也是导致女性死亡的高危病症之一^[1],因此对乳腺癌的研究十分必要。目前,病理专家通过肉眼观察所采集患者的病理切片图像中核分裂象细胞核个数,从而实现对患者病情评估随之给出对应的治疗方案。该诊断方法的优点在于可信度高,具有权威性,缺点在于准确度依赖于病理医生的

精神状态。为了减轻病理专家的工作强度,许多经典分割算法被应用于乳腺癌病理细胞分割核的自动分割。例如:阈值分割、形态学等方法^[2,3]。该类方法的优点是实现检测算法不需要很多的数据图像,缺点在于该类方法需要多种预处理后才可以达到预期效果,且针对单一目标检测有效,然而针对多分类任务,并不能达到理想的效果;针对经典分割算法处理医学图像的不足,卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)方法成为

* E-mail: yankeding168@163.com

收稿日期: 2022-08-25 修订日期: 2022-11-21

基金项目: 国家自然科学基金(11804263)和陕西省教育厅专项科研计划项目(21JK0819)资助项目

医学图像处理的主流方法。与传统的细胞分割方法相比,该方法可以实现医学图像的多类任务。经典的深度学习分割网络有:CNN^[4],该网络在不同网络层中可以获得不同深度的语义特征,属于像素集分割,不足之处在于效率不足。全卷积网络(fully convolutional network, FCN)^[5],该网络将全连接层更换为卷积结构,为细胞核的分割任务提供了便利。U 型网络结构(U_net)^[6],该网络广泛应用于医学图像处理领域,通过端到端方法实现医学图像的特征提取与重建,可以实现少量数据集就能达到很好的分割效果,不足之处在于该网络对于医学图像边缘特征的敏感度不足。

随着人们对神经网络的深入研究,提出了多种增强模块用于增强神经网络算法检测分割医学图像的精度。文献[7]中提出一种卷积注意力机制模块(convolutional block attention module, CBAM),该模块属于前馈 CNN 的注意模块,可以沿着通道和空间两个维度提取特征实现目标特征的自适应细化。文献[8]针对人工诊断病理图像的不足,提出一种基于计算机辅助诊断的分类模型,该模型以残差网络(residual network, Res)结构为框架,结合迁移学习方法加快模型训练的收敛速度,通过自动增强手段代替传统的数据增强,用于解决网络深度增加导致网络退化的问题。然而该网络只注意到解决梯度消失问题,但是针对数据集研究对象差异较小的情况,该网络结构的预测结果差强人意。文献[9]中针对不同场景中多幅图像的共同目标因共同特征提取困难造成分割任务难度直线上升的问题,提出了一种基于通道注意力(channel attention, CA)和空间注意力(spatial attention, SA)与深度神经网络相结合的分割方法,增强对共同特征的多层次语义特征的提取提高分割精度。文献[10]针对细胞核图像细微特征提取难度高的问题,提出了一种空洞卷积的 U 型细胞核分割网络。该网络通过在网络编码和解码阶段用空洞卷积代替原有的卷积结构从而增加感受野,使得网络结构在相同视野下提取更多的特征信息从而提高乳腺癌细胞的分割准确度。

基于以上研究分析,本文将拟采用在 U_net 网络中加入 CA 和 SA 机制组成的混合注意力机制以及 Res 结构从而提高网络结构对象中带有核分裂象的乳腺癌病理细胞图像的识别效果,弥补 U_net 网络在训练过程中出现信息缺失、乳腺癌细胞数据集中癌细胞核和非癌细胞核形态差异小使得网络结构提取特征的不足,从而导致训练结果并不理想。

本文的工作内容如下:

1) 核分裂象数据集采集和标注难度很大,需要消耗大量的时间和精力。本文通过与病理专家相互合作建立标注好的乳腺癌核分裂象细胞数据集。

2) 现有的算法针对核分裂象细胞检测分割研究有限,故本文提出了一种基于注意力机制和残差结构的 U_net 网络结构(MCSA-Unet),提高核分裂象细胞的分割精度。

3) 通过消融实验和对比实验证明本文提出方法的有效性以及优越性。

1 改进的 U_net 网络模型

1.1 网络模型

核分裂象乳腺癌细胞核分割任务的困难主要表现在两个方面,一是带有核分裂象的乳腺癌细胞核的形态结构和分布区间呈现不确定性,造成了特征信息的提取难度直线上升。二是它与非核分裂象的乳腺癌细胞核十分相似,造成了区分感兴趣区域(region of interest, ROI)和非感兴趣区域检测识别分割的难度。

针对上述的两种不足,本文提出一种以 U_net 网络模型为基础结合注意力机制和残差结构的细胞核分割网络 MCSA-Unet。本文提出的网络模型结构如图 1 所示。

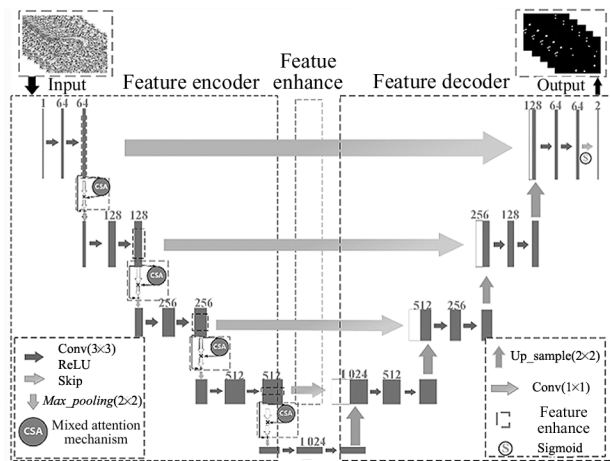


图 1 本文提出的模型结构—MCSA-Unet

Fig. 1 The model structure MCSA-Unet proposed in this paper

1.2 改进网络结构分析

改进后的网络结构整体分为特征编码、特征增强、特征重构 3 个部分。

1.2.1 特征编码

特征编码是对图像进行提取,该部分包括 5 层,

前 4 层每层包含 2 个卷积层(3×3)操作,使用 ReLU 激活函数防止结果的梯度爆炸,随后使用最大池化层($Max_pooling(2 \times 2)$)增加特征通道提取更深层次的特征信息。

1.2.2 特征增强

因特征提取过程中会出现数据缺失问题,因此

本文提出了一种基于注意力机制和残差结构的特征增强模块——CSA。其中混合注意力机制在网络训练预测过程中更好地提取病理细胞图像空间和通道上的深层或者浅层特征信息;残差结构可以解决模型新联过程中因数据不足导致预测结果不佳的问题。CSA 整体结构如图 2 所示。

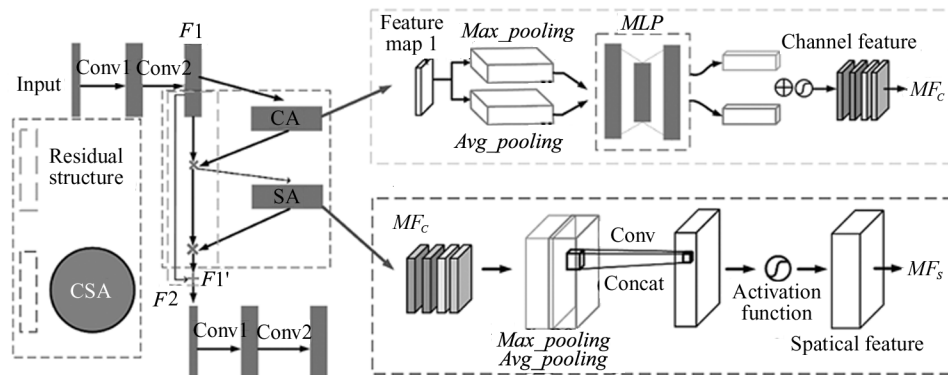


图 2 CSA 模块示意图

Fig. 2 Diagram of module CSA

混合注意力机制结构实现流程如下式^[10]所示:

$$AF_C = MF_C(F1) \otimes (F1), \quad (1)$$

$$AF_S = MF_S(AF_C) \otimes (F1), \quad (2)$$

式中, $F1$ 是乳腺癌细胞特征, MF_C 和 MF_S 是 CA 和 SA 机制, AF_C 为经过 CA 操作后生成的病理细胞图像特征映射, AF_S 是经过 SA 操作后生成的病理细胞图像特征映射图。

CA 实现步骤:首先,使用平均池化和最大池化操作同一时间提取乳腺癌核分裂象病理细胞特征图中的信息;其次,通过多层感知机(multilayer perceptron, MLP)对提取的特征信息进行降维,并将降维后的两个病理细胞图像特征分量相加后通过激活函数计算权重系数;最后,使用更新后的权重系数对输入原始图卷积求出新的特征,计算流程如下:

$$MF_C(F1) = \sigma\{MLP[Avg_pooling(F1)] + MLP[Max_pooling(F1)]\}, \quad (3)$$

式中, MLP 为多层感知机实现降维功能, σ 表示 Sigmoid 激活函数。

SA 机制首先通过最大和平均池化操作实现输入特征图像降维,并将降维后得到的两个单通道病理细胞特征图片进行堆叠;其次,使用单层卷积神经网络学习堆叠后的特征信息;最后,使用激活函数的更新权重系数,通过更新后的权重系数求得最新的特征映射,如式下所示:

$$MF_S(AF_C) = \sigma\{f7 \times 7[Avg_pooling(AF_C), Max_pooling(AF_C)]\}, \quad (4)$$

式中, $f7 \times 7$ 表示 7×7 的卷积操作。

残差结构实现如下式^[11]所示:

$$F1' = F1 + AF_S, \quad (5)$$

$$F2 = Max_pooling(F1'). \quad (6)$$

1.2.3 特征重构

特征重构中包含 4 层,其中每层都包含一个上采样和一个 2×2 的卷积层。并且跳接结构将特征编码层核特征重构层进行连接,实现浅层特征和深层特征的紧密结合后进行卷积操作,还原图像语义信息,并在特征重构的最后一层中的卷积层后使用 1×1 卷积将特征信息提取出来的。

2 实验结果和分析

2.1 数据集介绍与数据扩充

现有公开的病理图像数据很少,并且现有的数据集标注方式仅仅将核分裂象细胞的中心点进行标注,很难应用于网络算法的训练。因此本文在病理专家指导下对乳腺癌病理图片中核分裂象细胞进行标注从而构建数据集。

本文构建数据集与现有公开数据集不同之处在于本文构建的数据集属于全标注,并且给出对应的二值标签图像,使得本文数据集较之现有数据集具有更为广泛的适用性。本文构建共包含 328 张病理图片,图像分辨率为 1720×1280 。

本文建立的数据集与公开数据集 ICPR2014 核分裂象细胞数据集如图 3 所示。

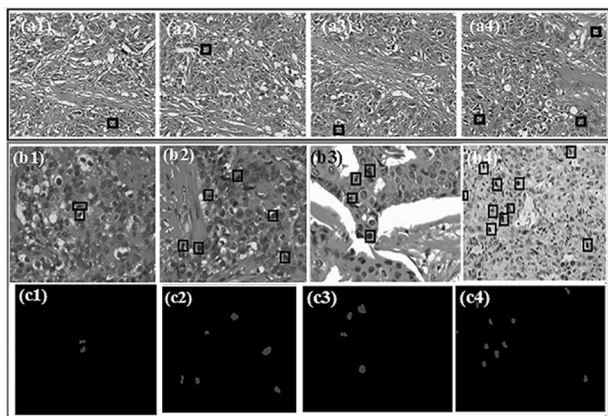


图 3 ICPR2014 数据集与本文建立的数据集:

(a1— a4) ICPR2014 数据集;

(b1— b4) 本文建立数据集的原始图像;

(c1— c4) 本文建立数据集的对应标签图像

Fig. 3 ICPR2014 dataset and the dataset established

in this paper: (a1— a4) ICPR2014 dataset;

(b1— b4) The original image of the dataset

established in this paper; (c1— c4) The label

images corresponding to datasets established in this paper

从图中可以看出,本文建立的数据集将核分裂象细胞(黑色框标注)进行了全标注并且生成对应的标签图像。因此本文建立的数据集在使用过程中并不需要繁琐的预处理操作,直接进行调用就可实现模型训练,提高了工作效率,节省了 time 成本,以上优点是现有数据集所不具有的优点。

为了使本文数据集可以更好应用于模型训练,本文将对数据集做如下增强处理:重置数据集图像大小,随机选择图像进行 0° 、 90° 、 180° 或者 270° 的图像旋转、图像翻转等操作间接增加数据量,达到扩充数据集的效果。

2.2 实验环境与参数设置

在进行实验的过程中,本文采用初始的学习率为 0.001,利用交叉熵损失函数^[11]计算损失,通过指数平均移动(exponential moving average, EMA)算法^[12]进行训练参数优化提升模型的鲁棒性。实验根据 Pytorch 环境搭建模型,采用 GTX1080 加速训练。在训练过程中,保存每个 Batch 训练过程中的损失率,并且将训练参数优于前一次迭代的结果进行更新保存。

2.3 评价指标

本文将 GT 作为标注的核分裂象细胞真实标注图像, S 表示模型的分割结果, TP 表示预测为真实核

分裂象的细胞, FP 表示将正常细胞核预测为核分裂象的细胞核, TN 表示为非核分裂象细胞且正确地预测为非核分裂象细胞核, FN 表示为标记的核分裂象细胞个数,但并未被检测分割出的核分裂象细胞核。基于以上信息,本文选取类别平均像素准确度(mean pixel accuracy, MPA)、平均交并比(mean intersection over union, $MIOU$)、 $Mean_Dice$ 系数作为本文模型检测分割核分裂象细胞核的评价指标。

式(7)表示精确率(precision, P)评价指标定义式:

$$P = \frac{TP}{TP + FP} \quad (7)$$

MPA 表示类别平均像素准确率,反映了每一类别中预测结果所对应的准确率。定义式如式(8)所示:

$$MPA = \frac{\sum_{i=1}^C P}{C} \quad (8)$$

式中, C 表示文中分类的个数,本文方法为二分类任务,故此 C 为 2。

$MIOU$ 代表算法模型对每一类预测的结果和真实值交集和并集比值的平均值,定义式如式(9)所示:

$$MIOU = \frac{1}{C} \sum_{i=1}^C \frac{TP}{FN + TP + FP} \quad (9)$$

$Mean_Dice$ 是乳腺癌核分裂象细胞核的预测分割结果 S 与真实标签 GT 之间所重合部分关系的平均值,可以表示为检测到核分裂象细胞的位置与真实标签 GT 之间的平均重合度。 $Mean_Dice$ 系数的定义式如式(10)所示:

$$Mean_Dice = \frac{1}{C} \sum_{i=1}^C (2 \times \frac{GT \cap S}{GT \cup S}) \quad (10)$$

式中, $Mean_Dice$ 系数的取值范围为 $[0-1]$,该系数越大表示预测核分裂象细胞核的位置越为准确。

2.4 消融与对比实验

2.4.1 消融实验

为验证所设计算法的有效性,本文采用消融实验进行验证。通过在原始 U_net 网络中分别添加注意力机制和残差结构进行分析从而证明本文方法的可行性。原始 U_net 网络添加各模块消融实验对比结果如表 1 所示。

从表中可以看出,添加注意力机制和 Res 结构后所训练得到的各项指标与原始 U_net 网络评价指标相比,除了添加 SA 机制时各项参数稍逊于原始网络评价指标,添加其余各个模块时评价参数均有提

升。由此证明本文网络结构改进方案的有效性、合理性以及可行性,文中算法将 $Meam_Dice$ 系数提升了 9%, MPA 指标提升了 11%, $MIOU$ 指标提升了 21%。由此可证明本文提出算法的实际可行性。从表中同样可以看出,添加每个模块后,指标虽并非都有提升,但是将三者结合起来性能达到最佳。本文提出的核分裂象细胞核分割算法 MCSA-Unet 检测识别核分裂象细胞核结果如图 4 所示。

表 1 各模块消融实验数据表

Tab. 1 Data table of ablation experiments for each module

Original model	Module			Evaluation		
	CA	SA	Res	$Mean_Dice$	MPA	$MIOU$
U_net	-	-	-	0.73	0.63	0.51
	✓	-	-	0.73	0.61	0.58
	-	✓	-	0.66	0.51	0.51
	-	-	✓	0.68	0.51	0.58
	✓	✓	✓	0.82	0.74	0.72

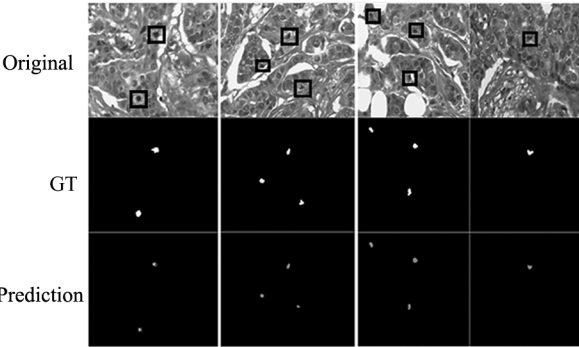


图 4 本文提出算法在核分裂象数据集下的检测识别结果

Fig. 4 Detection and recognition results of the proposed algorithm in this paper under the mitotic cell dataset

2.4.2 对比实验

为进一步验证本文提出的带有核分裂象乳腺癌细胞核分割算法的优越性,本文将采用 Res-Unet^[13]、Unet++^[14]、Unet3+^[15] 以及 MS-RCNN^[16] 与本文设计算法进行实验对比,对比结果如表 2 所示。从表中可以看出,MS-RCNN 算法中的 MPA 系数最高,除此之外,本文提出算法的其他指标均优于对比算法,由此可以证明本文提出算法的优越性。

图 5 展现了本文提出的 MCSA-Unet 与不同网络算法在本文建立的乳腺癌核分裂象细胞数据集中的分割结果对比图。

表 2 本文提出算法与多种网络对比

Tab. 2 Comparison between the proposed algorithm and various networks

Net module	$Mean_Dice$	MPA	$MIOU$
U_net	0.73	0.63	0.51
Res-Unet	0.68	0.51	0.58
Unet++	0.80	0.63	0.62
Unet3+	0.77	0.67	0.64
MS-RCNN	0.79	0.75	0.69
MCSA_Unet	0.82	0.74	0.72

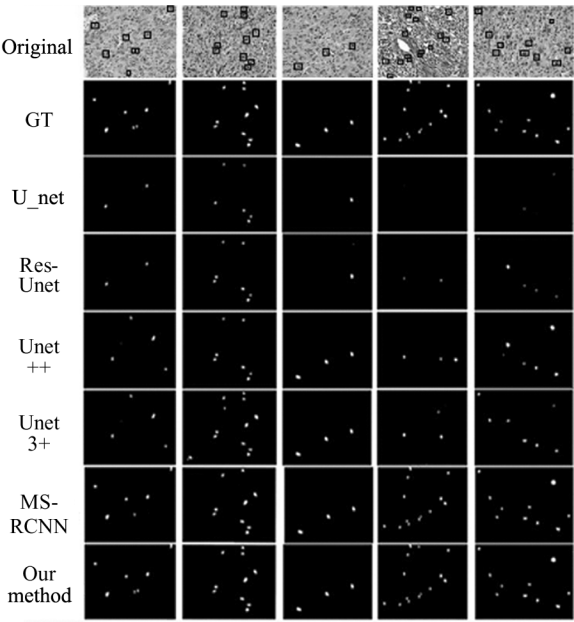


图 5 本文方法与不同网络结构检测分割对比图
Fig. 5 Detection segmentation comparison of our method with different network structures

从图 5 中可以看出,与其他几种网络结构相比,本文算法可以精准实现乳腺癌病理图像中的核分裂象细胞的预测分割;对比算法预测分割结果均存在欠分割现象,从而证明本文提出算法的优越性。

3 结 论

本文对 U_net 网络的特征编码部分进行改进,解决网络结构以及数据集稀少造成带有核分裂象的乳腺癌细胞核分割精度不足的问题。针对 U_net 网络结构对病理细胞图像的边缘特征信息的敏感度不足问题,本文采用在特征编码阶段添加混合注意力机制用于增强网络结构对病例细胞图像的深层特征的提取,改善网络自身的不足。针对网络结构在训练过程中因数据集少并且存在数据缺失问题,本文

在编码阶段添加残差结构,用于解决特征数据缺失和数据集样本少造成特征提取不足的问题。通过实验验证,改进算法较之未改进算法,*Meam_Dice* 系数提升了 9%,*MPA* 指标提升了 11%,*MIOU* 指标提升了 21%,证明了本文提出算法的可行性。随后通过与其他算法训练结果进行对比,结果表明本文提出算法优于对比算法,证明了本文提出算法的优越性。

核分裂象细胞分割是病理学判断癌症等级的重要指标之一,然而核分裂象细胞所占整个样本数据比例小,导致网络结构提取核分裂象细胞核特征信息不足,从而使得核分裂象细胞检测识别成为深度学习领域中的一大难题。故此本文将继续在本次方法的基础上进行研究,解决当前的遗留问题,进一步提高检测识别准确率,辅助病理医生对乳腺癌的诊断。

参考文献:

- [1] MILLER K D, ORTIZ A P, PINHEIRO P S, et al. Cancer statistics for the US Hispanic/Latino population, 2021 [J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(6): 466-487.
- [2] CHEN S Q, GAO W R, ZHOU Y W, et al. Fractal analysis of FFOCT images of hysteroscopy [J]. *Journal of Optoelectronics · Laser*, 2018, 29(5): 560-566.
陈思琦, 高万荣, 周亚文, 等. 子宫肌瘤光学断层图像分形分析[J]. *光电子·激光*, 2018, 29(5): 560-566.
- [3] XIAO L, OUYANG H, FAN C. An improved Otsu method for threshold segmentation based on set mapping and trapezoid region intercept histogram [J]. *Optik*, 2019, 196: 163106.
- [4] NGUYEN N Q, LEE S W. Robust boundary segmentation in medical images using a consecutive deep encoder-decoder network [J]. *IEEE Access*, 2019, 7(1): 33795-33808.
- [5] LONG J, SHELHAMER E, DARRELL T. Fully convolutional networks for semantic segmentation [J]. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 2015, 39(4): 640-651.
- [6] RONNEBERGER O, FISCHER P, BROX T. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation [C]// *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, October 5-9, 2015, Munich, Germany. Berlin: Springer, 2015: 234-241.
- [7] WOO S, PARK J, LEE J Y, et al. CBAM: Convolutional block attention module [C]// *15th European Conference on Computer Vision*, September 8-14, 2018, Munich, Germany. Berlin: Springer, 2018: 3-19.
- [8] WANG H, LI X, SHEN X, et al. Classification of breast cancer histopathological images based on AutoAugment residual network [J]. *Journal of China University of Metrology*, 2019, 30(3): 343-350.
王恒, 李霞, 沈茜, 等. 基于 AutoAugment 和残差网络的乳腺癌病理图像分类研究 [J]. *中国计量大学学报*, 2019, 30(3): 343-350.
- [9] CHEN J, CHEN Y, LI W, et al. Channel and spatial attention based deep object co-segmentation [J]. *Knowledge-Based Systems*, 2021, 211: 106550.
- [10] TANG H Y, WANG Y, SONG C, et al. Breast cell image segmentation algorithm based on dilated U-Net network [J]. *Journal of Optoelectronics · Laser*, 2021, 32(5): 470-476.
唐浩漾, 王燕, 宋聪, 等. 基于空洞 U-Net 网络的乳腺细胞图像分割算法 [J]. *光电子·激光*, 2021, 32(5): 470-476.
- [11] ZHONG P, WANG D, MIAO C. An affect-rich neural conversational model with biased attention and weighted cross-entropy loss [C]// *AAAI Conference on Artificial Intelligence*, January 27-February 1, 2019, Honolulu, Hawaii, USA. Palo Alto, California, USA: AAAI Press, 2019, 33(1): 7492-7500.
- [12] CAI Z, RAVICHANDRAN A, MAJI S, et al. Exponential moving average normalization for self-supervised and semi-supervised learning [C]// *IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, June 20-25, 2021, Nashville, TN, USA. New York: IEEE, 2021: 194-203.
- [13] FENG J, DENG J, LI Z, et al. End-to-end Res-Unet based reconstruction algorithm for photoacoustic imaging [J]. *Biomedical Optics Express*, 2020, 11(9): 5321-5340.
- [14] ZHOU Z, RAHMAN SIDDIQUEE M M, TAJBAKSHI N, et al. Unet++: A nested U-net architecture for medical image segmentation [C]// *International Workshop on Deep Learning in Medical Image Analysis and Multimodal Learning for Clinical Decision Support*, September 20, 2018, Granada, Spain. Cham: Springer, 2018: 3-11.
- [15] HOU Y. Research on segmentation of MRI brain tumor image based on improved UNet3+ [C]// *International Conference on High Performance Computing and Communication (HPCCE 2021)*, December 3-5, 2021, Guangzhou, China. Bellingham, Washington, USA: SPIE Press, 2022, 12162: 242-247.
- [16] KAUSAR T, WANG M, ASHRAF M A, et al. SmallMitosis: small size mitotic cells detection in breast histopathology images [J]. *IEEE Access*, 2020, 9: 905-922.

作者简介:

闫克丁 (1983—), 男, 工学博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事生物医学智能检测技术、检测技术与自动化装置、深度学习等方面的研究。