

# 相差显微图像下的癌细胞状态检测

张剑华 邹祎杰 高 强 陈胜勇

(浙江工业大学计算机科学与技术学院 杭州 310023)

(浙江省可视媒体智能处理技术研究重点实验室 杭州 310023)

**摘 要** 针对相差显微镜下癌细胞的生命状态分析问题,提出了一种基于形态学的癌细胞状态检测与判别方法。首先使用改进的水平集算法分割出目标癌细胞的轮廓,然后使用 OTSU 方法在细胞内部进行二值化处理,得到亮、暗两种区域。基于细胞轮廓和细胞内部亮、暗区域,充分利用细胞灰度、形状及内部结构信息,提出了 5 种有效的特征来进行细胞分裂间期、分裂前期、分裂中期和分裂后期的检测与判别。大量实验表明,所提方法对膀胱癌 T24 相差显微(Phase-Microscopy)细胞视频中的癌细胞检测可以得到较好的结果,证明该方法可以检测并判别出各个独立细胞的位置及所处阶段,且对序列图像中的细胞状态检测有较强的鲁棒性。

**关键词** 相差显微图像,癌细胞,状态检测,细胞分裂

**中图分类号** TP391.4 **文献标识码** A **DOI** 10.11896/j.issn.1002-137X.2016.5.057

## State Detection of Cancer Cell in Phase-contrast Microscopy Images

ZHANG Jian-hua ZOU Yi-jie GAO Qiang CHEN Sheng-yong

(College of Computer Science and Technology, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310023, China)

(Key Laboratory of Visual Media Intelligent Process Technology of Zhejiang Province, Hangzhou 310023, China)

**Abstract** This work described a new method based on morphology for detecting different states in a cell circle in time-lapse microscopy image of live cancer cells. A three-step approach was used as follows. First, we applied an improved level-set function to segment cancer cell images so as to identify the outline of each candidate. Then, an overall gray threshold of all the cancer cell regions was obtained through OTSU. We used this threshold to divide every cancer cell regions into two parts—dark and bright. At last, 5 efficient features based on gray level, shapes and inside structures were proposed to distinguish cancer cells from interphase, mitotic prophase, mitotic metaphase and mitotic anaphase. Experiments upon T24 bladder cancer in time-lapse microscopy image were conducted, showing the proposed detection method performs well. Through this method, the position and state of cells can be detected correctly, and it has strong robustness of detecting states of cells in consecutive images.

**Keywords** Phase-contrast microscopy images, Cancer cell, State detection, Mitosis

## 1 引言

在基于显微细胞图像的生物医学研究中,对体外培养癌细胞生命周期的监测在肿瘤药物的设计研制中起着极其重要的作用。而对癌细胞生命周期监测的关键是对视频中的癌细胞进行检测和跟踪,进而实现癌细胞的行为状态的自动分析<sup>[1]</sup>。由于图像的获取技术不同,癌细胞的拓扑结构复杂多样以及生长不规则,癌细胞的自动监测与分析面临着许多挑战<sup>[2]</sup>。

对细胞图像进行研究的传统方法是在全局中分割出各个细胞区域,结合各个目标细胞区域的形态特征和拓扑结构形成前后帧的对应匹配,进而形成连续的细胞运动轨迹。与正

常细胞分裂周期有所不同的是,体外培养癌细胞在分裂阶段由于受到药物的抑制作用而发生异常,不仅导致形态发生剧烈变化,而且对分裂生成的子细胞的个数也有很大影响。药物抑制作用下的癌细胞进入分裂期后可能会出现以下几种情况(如图 1 所示):(a)成功分裂为两个或多个细胞,但新生细胞不一定从分裂间期开始新一轮的周期循环,而可能是分裂间期、分裂前期、分裂中期的任意阶段,亦或生长一段时间后死亡;(b)分裂被抑制,从而回到分裂间期、分裂前期、分裂中期阶段继续生长;(c)分裂被抑制,癌细胞在挣扎过程中逐渐死亡<sup>[3]</sup>。因此,对癌细胞各个生命阶段的状态检测在癌细胞图像的研究中有着极其重要的作用。

基于上述情况,本文提出了一种基于形态学的癌细胞状

到稿日期:2015-09-20 返修日期:2015-11-03 本文受国家自然科学基金项目(61305021),国家教育部博士点基金(20133317120003),浙江省科技厅公益项目(2014C31102)资助。

张剑华(1980—),男,博士,副教授,主要研究方向为计算机视觉、多模态识别系统、医学图像分析,E-mail:zjh@zjut.edu.cn;邹祎杰(1991—),女,硕士生,主要研究方向为医学图像处理、图像检测与跟踪;高 强(1970—),男,博士生,主要研究方向为计算机视觉、视频跟踪;陈胜勇(1973—),男,博士,教授,主要研究方向为计算机视觉、图像处理、医学图像分析、机器人智能技术等。

态检测方法,结合细胞生命周期的规律,对图像序列中癌细胞进行检测并识别出分裂间期、分裂前期、分裂中期以及分裂后期的癌细胞。与传统的细胞检测方法相比,本方法的优势主要体现在:(1)细化细胞分裂阶段,有助于更好地判别分裂后的情况;(2)结合癌细胞图像的灰度、圆形成度以及内部结构特征进行分类检测,提高了判别的准确性。实验结果表明,本检测方法可达到很好的效果。在 T24 膀胱癌细胞序列图像上,检测结果与人工标定结果相比,准确率为 89.77%。

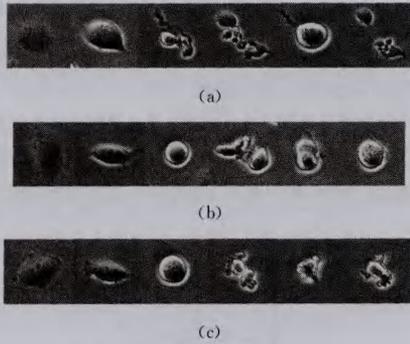


图1 癌细胞生命周期示意图

## 2 相关工作

近年来,基于计算机图形的细胞动态分析研究大多着重于细胞的分割、分裂的检测以及细胞的追踪3个方面。先对获取的显微细胞图像进行全局分割,得到目标区域后在连续帧间前后对应形成轨迹的关联,最后通过结合前后帧间细胞的形态和拓扑特征对断裂轨迹进行修复,从而得到连续的细胞生命轨迹。

在细胞分割方面,基于灰度直方图的阈值分割是最简单的分割方式,但只在目标区域与背景区分比较明显且无噪声的情况下比较适用,在大部分情况下都难以得到较好的效果<sup>[4]</sup>。基于模板匹配的分割方法需要预设细胞的模板,在图像的不同位置寻找匹配度最高的位置。其在细胞形状持续不变时有较好的效果,形状改变时则会出现错误<sup>[5]</sup>。水平集分割算法可以很好地适应细胞拓扑学变化,且能够用于细胞分裂的情况,只是在细胞移动过快或是移出观测区域时需要重新初始化<sup>[4]</sup>。此外,还有将多种基于信息融合进行分割的方法<sup>[6]</sup>。

细胞分裂检测对于细胞运动轨迹的关联与细胞生命周期的监测都起着非常重要的作用。Debeir 等<sup>[7]</sup>将连续帧间亮度改变的区域选作候选区域,然后再根据候选区域在整个生命周期中所经历的时间来判断是否为分裂情况。虽然这可减少总的判别次数,但由于判断机制过于简单,易将分裂细胞与邻近细胞混淆。Martin Burger<sup>[8]</sup>通过使用 Hough 圆检测来判别细胞的分裂情况,认为若检测到一个圆则为待分裂的细胞,而检测到两个圆则为正在分裂的细胞。这种方式需要预设检测圆的尺寸范围,且检测到多个圆的情况下准确率较低。Li 等<sup>[9]</sup>提取细胞区域的 Haar 特征,使用 AdaBoost 分类器对分裂期细胞进行分类学习,但学习需要大量的样本,且由于没有明确的候选区域,需要对图像进行全局搜索。此外,还有基于隐马尔可夫随机场<sup>[10,11]</sup>、隐条件随机场<sup>[12,13]</sup>以及在此基础进

行改进的概率模型方法来实现细胞分裂的检测。

## 3 基于形态学的癌细胞状态检测与判别

本文提出了一种基于图像形态学的癌细胞状态检测与判别方法。首先使用改进的水平集算法对待追踪癌细胞区域进行分割,得到细胞的轮廓信息,并在此基础上对分割出的癌细胞进行状态判别。在区分癌细胞生命周期中分裂间期与分裂期的基础上进一步细化分类,将分裂期中分裂前期、分裂中期以及分裂后期3个状态分开检测与识别。针对不同阶段的癌细胞特征进行提取和比较分析,最终从癌细胞的灰度、圆形成度检测以及内部结构特征这3个方面进行判别。

### 3.1 基于水平集的目标分割

培养皿中无色透明的细胞在相差显微镜观测下与背景相近,而受光照影响的细胞周边会有亮环和伪影产生,使得不同的细胞表现出不同的形态。本文使用一种改进的不需要重新初始化轮廓的能量水平集算法<sup>[14,15]</sup>来获取细胞轮廓。水平集能量函数如下:

$$E(\phi) = \mu \int_{\Omega} \frac{1}{2} (|\nabla_{\phi}| - 1)^2 d_x d_y + \lambda \int_{\Omega} g \delta(\phi) (|\nabla_{\phi}|) d_x d_y + \nu \int_{\Omega} g H(-\phi) d_x d_y \quad (1)$$

其中,  $\mu > 0$ 、 $\lambda > 0$  分别为各项加权系数,  $\nu$  是常数,  $\Omega$  表示图像的区域,  $\delta$  为单变的 Dirac 函数,  $H$  为 Heaviside 函数,  $g$  为图像的边缘检测器函数。

在整幅图像中,对给定小区域中的单细胞进行分割,经 3000 次迭代后可得到较为精确的细胞轮廓。下文所提到的状态检测方法基于分割结果,实验证明,采用该分割方法得到的精度可满足需求。

### 3.2 基于形态学的癌细胞生命状态检测

在癌细胞的生命周期中,分裂间期、分裂前期和分裂中期的癌细胞(分别如图 2(a)~图 2(c)所示)的外观与正常细胞的无异。癌细胞内部诸如染色体、DNA 等物质虽然与正常细胞有所不同,但却无法从显微图像中观测出。在分裂后期,正常细胞逐渐向两端拉伸,细胞呈哑铃型,到分裂末期细胞赤道部缩窄加深,最后成功一分为二,完成一个生命周期的循环<sup>[16]</sup>。

而在药物作用下的癌细胞在分裂后期由于受到药物抑制分裂的作用而脱离常态,规律难以探寻,如图 2(d)所示。

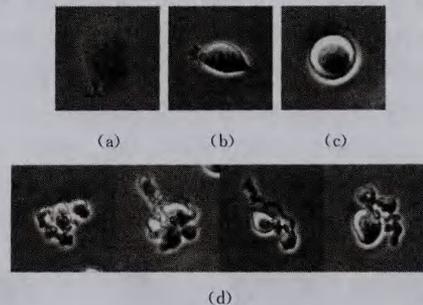


图2 癌细胞不同生命阶段示意图

通过观测癌细胞的不同形态,本文将在对癌细胞生命周期监测的过程中对其分裂间期、分裂前期、分裂中期以及分裂后期4个阶段进行判别。

### 3.2.1 细胞图像预处理

提取水平集分割出的所有细胞内部区域的灰度,计算阈值,并以此作为区分细胞内部亮、暗区域的标准。对每个独立的细胞区域进行阈值分割,将细胞分为亮、暗两个区域。由于受光照不均以及细胞内部核信息影响,内部阈值分割后的结果较为散乱,有孤立点和孔洞产生。为了便于后续的分类判别,对内部区域进行形态学重构和中值滤波,保证在消除孤立点以及孔洞填充的同时保留内部原有的结构特征。得到的结果如图3所示,其中,(a)、(b)、(c)、(d)分别代表癌细胞分裂间期、分裂前期、分裂中期和分裂后期的预处理情况;每行第一列表示原图,第二列表示分割后的轮廓区域,第三列表示细胞内部阈值分割后的二值图,第四列表示形态学处理后的二值图。

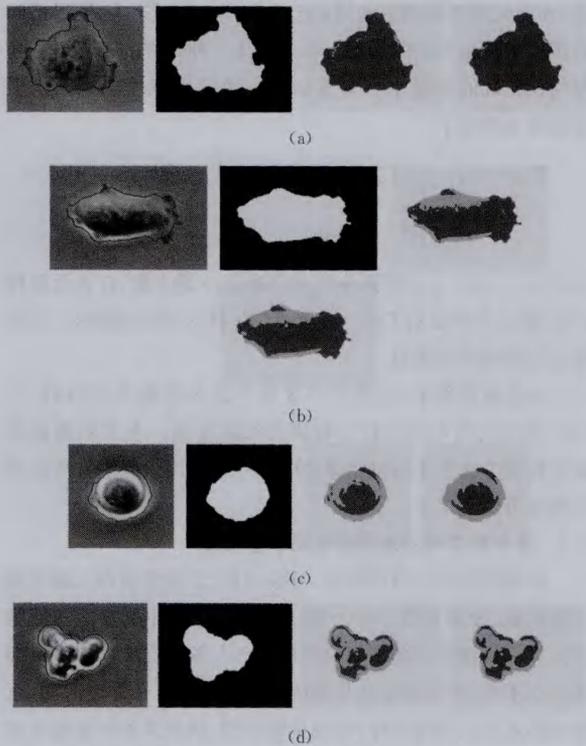


图3 癌细胞预处理前后示意图

### 3.2.2 基于灰度值的特征

在细胞生命周期的初始阶段,即细胞进行蛋白质复制和DNA合成的生长阶段,无色透明细胞在相差显微镜下呈扁平状<sup>[17]</sup>。由于细胞内部区域亮、暗程度的划分阈值由细胞整个生命周期的灰度值决定,细胞内部的亮、暗区域面积的比值便可很好地将分裂间期细胞与其他阶段的细胞区分开,而无需同时计算细胞区域整体的灰度和梯度方差。如图4所示,其中,(a)、(b)为初始图像,(c)、(d)为对应的阈值分割后的图像。

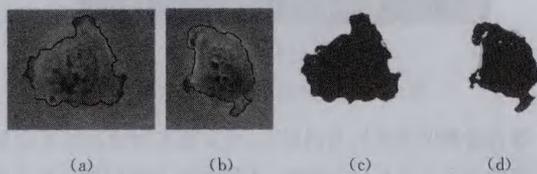


图4 细胞分裂间期示意图

定义细胞区域中暗色区域占总细胞面积的比率  $E_g$  为:

$$E_g = \frac{Area(Dark)}{Area(Cell)} \quad (2)$$

其中,  $Area(Dark)$  表示细胞内暗区域的面积,  $Area(Cell)$  表示细胞的总面积。当  $E_g$  大于 85% 时,认为属于分裂间期细胞。

### 3.2.3 基于圆形体检测的特征

霍夫变换是图像处理中的一个检测直线、圆等简单几何形状的方法,其原理是根据参数空间的统计规律进行参数估计<sup>[18]</sup>。

经典的霍夫圆检测是把平面直角坐标系(X-Y)下的圆转换到参数空间(a-b-r),图像空间中圆上任意一点对应于参数空间中的一个高度为r的三维锥面<sup>[19]</sup>。

图像空间中同一圆上的点对应于参数空间中的所有三维锥面必然交于一点  $(a_0, b_0, r_0)$ 。这样,通过检测这一点可以得到圆的参数,即可求出相应的圆<sup>[20]</sup>。圆参数示意图如图5所示。

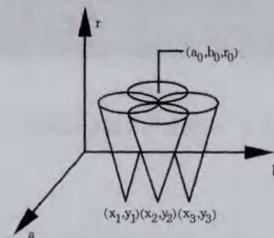


图5 圆参数示意图

分裂中期的细胞整体呈球形,且在相差显微镜下细胞周边有明显的环状亮区域。使用霍夫圆变换(cHT)对细胞图像进行检测,可以很好地判别出分裂中期的细胞,如图6所示。

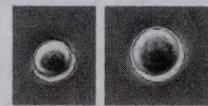


图6 癌细胞分裂中期示意图

对于霍夫变换,只要落在一个圆上的像素数量足够多,不需要完整的圆就能正确识别圆形物体。但在分裂细胞的检测上,仅依靠部分像素值检测出的圆并不能判定为分裂中期细胞。处于分裂前期和分裂后期的癌细胞,由于形状逐渐向两端拉伸,两端呈圆形,也可能会检测出圆,导致阶段判别错误。如图7所示,其中,(a)、(b)、(c)分别表示检测出霍夫圆的分裂中期、分裂前期和分裂后期情况;黑色表示水平集分割出的区域、白色表示霍夫圆检测出的区域、灰色表示二者重叠区域。

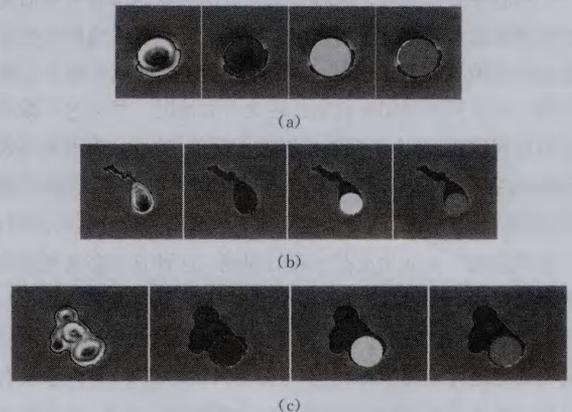


图7 分割和检测区域重叠示意图

因此,定义水平集分割出的区域和霍夫圆检测出的区域的重叠率  $E_o$  如下:

$$E_o = \frac{Area(Cell \cap Circle)}{Area(Cell \cup Circle)} \quad (3)$$

其中,  $Area(Cell \cap Circle)$  表示水平集分割出的细胞区域和霍夫圆检测出的细胞区域重叠部分的面积;  $Area(Cell \cup Circle)$  表示二者所占总面积。当重叠率  $E_o$  大于某一阈值时,认为该细胞属于分裂中期细胞,否则为非分裂中期细胞。考虑到分割结果存在一定的误差,这里阈值设定为 70%。

### 3.2.4 基于内部结构的特征

分裂前期是细胞从间期到分裂期的一个过度阶段。在这个阶段,相差显微镜下所观测到的细胞边缘由暗开始逐渐变亮,细胞形状由扁平逐渐趋于圆形,面积减小<sup>[17]</sup>,如图 8 所示。而药物培养皿中的癌细胞在分裂后期由于受到干扰而发生变异,此阶段下的癌细胞在挣扎过程中可能出现各种形态,从轮廓、形状、面积等外部特征都难以与其他阶段区别,如图 9 所示。而其不规则性使得从灰度、梯度、纹理特征来分类也未能得到很好的效果。

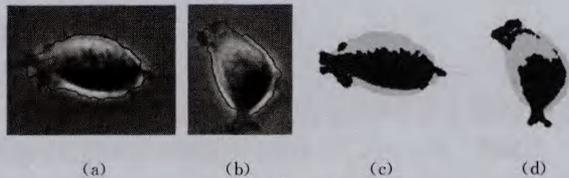


图 8 癌细胞分裂前期示意图

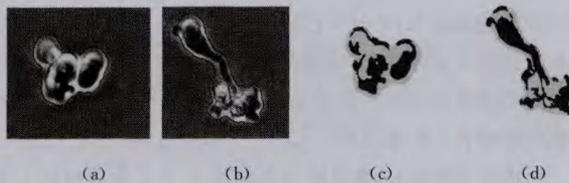


图 9 癌细胞分裂后期示意图

对癌细胞内部进行阈值分割,图中深色区域表示灰度低于阈值的暗区域,浅色区域表示灰度高于阈值的亮区域。观测和分析癌细胞图像内部信息后发现,分裂前期癌细胞内部亮度分布较为集中,亮区域主要分布在边缘;分裂后期的癌细胞内部亮度分布不确定。

癌细胞图像中像素值低于阈值的暗色区域反映了癌细胞内部核质的分布情况。分裂前期的癌细胞图像中暗区域集中且占整体比例大;分裂后期癌细胞图像中暗区域分布分散,占整体面积比例不确定。因此,这里提取癌细胞图像内部最大的暗区域进行分析。

最大暗区域的圆形度  $C$ :

$$C = \frac{4 * \pi * Area(D_{max})}{Perimeter(D_{max})^2} \quad (4)$$

计算最大暗区域面积占总暗区域的面积比  $E_d$ :

$$E_d = \frac{Area(D_{max})}{Area(D_{total})} \quad (5)$$

最大暗区域面积占细胞整体的面积比  $E_c$ :

$$E_c = \frac{Area(D_{max})}{Area(Cell)} \quad (6)$$

其中,  $Area(D_{max})$  表示癌细胞内部最大暗区域面积,  $Area$

( $D_{total}$ ) 表示癌细胞内部暗区域总面积,  $Area(Cell)$  表示整个癌细胞的面积,  $Perimeter(D_{max})$  表示癌细胞内部最大暗区域的周长。将  $C$ 、 $E_d$ 、 $E_c$  结合,共同判别癌细胞图像的内部结构特征。

## 4 实验结果分析

### 4.1 特征有效性分析

这一节将对本文所提的 5 种特征的有效性进行讨论与分析。由于分割仅针对小区域内的独立单细胞进行,且各个细胞背景相近,因此所提特征对分割精度要求不高。

分别选取 8 个处于生命周期不同阶段的癌细胞,提取基于灰度的特征  $E_g$  和基于圆形度检测的特征  $E_o$ ,结果分别如图 10 和图 11 所示。其中,stage1、stage2、stage3、stage4 分别表示分裂间期、分裂前期、分裂中期以及分裂后期癌细胞。

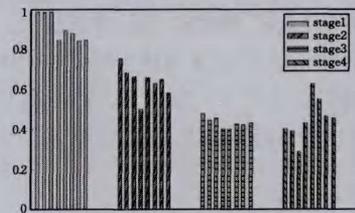


图 10 基于灰度值的特征比较

表 1 各阶段  $E_g$  值的比较

$E_g$	stage1	stage2	stage3	stage4
Avg	0.911	0.642	0.436	0.454
Stdev	0.066	0.075	0.026	0.103

从图 10 和表 1 可以看出第一阶段(分裂间期)癌细胞的  $E_g$  值明显高于后面 3 个阶段,可以与其他 3 阶段的癌细胞相区别。其中第一阶段相对较低值和第二阶段相对高值属于两个阶段的过渡。

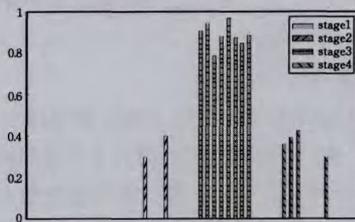


图 11 基于圆形度检测的特征比较

表 2 各阶段  $E_o$  值的比较

$E_o$	stage1	stage2	stage3	stage4
Avg	0	0.094	0.884	0.184
Stdev	0	0.178	0.056	0.200

从图 11 和表 2 中可以看出,基于圆形度检测的特征  $E_o$  可以很好地区分出第三阶段分裂中期的癌细胞。第一阶段和第二阶段大部分的癌细胞使用霍夫圆检测得不到结果,因此  $E_o$  值为 0,而可以检测出圆的二、四阶段癌细胞  $E_o$  值也明显低于第三阶段的  $E_o$  值。因此  $E_o$  对分裂中期细胞有较强的区分性。

对于癌细胞内部特征  $C$ 、 $E_d$ 、 $E_c$  来说,单独使用某一特征来进行判断难以得到好的区分效果,如图 12 所示。其中 3 个阶段分别表示  $C$ 、 $E_d$  和  $E_c$ 。

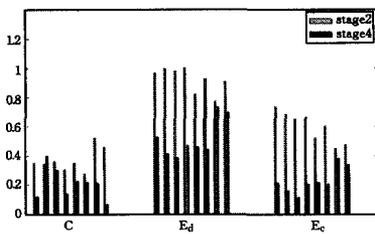


图 12 基于内部结构的 3 种特征比较

表 3 二、四阶段的特征比较

	C		E <sub>d</sub>		E <sub>c</sub>	
	Avg	Stdev	Avg	Stdev	Avg	Stdev
stage2	0.353	0.090	0.878	0.140	0.559	0.122
stage4	0.195	0.103	0.606	0.223	0.298	0.168

从图 12 和表 3 可以看出,常规情况下,第二阶段的癌细胞的  $E_d$  和  $E_c$  值相对第四阶段较高,  $C$  不确定,而变异的第四阶段癌细胞的  $C$ 、 $E_d$ 、 $E_c$  值时高时低,方差较大。但当  $E_d$ 、 $E_c$  值较高时,  $C$  值较低。因此,单独使用某一特征难以分辨出第二、四阶段的细胞。将  $C$ 、 $E_d$ 、 $E_c$  3 个特征结合,使用 K-means 聚类可以准确区分出两类阶段,如图 13 所示。

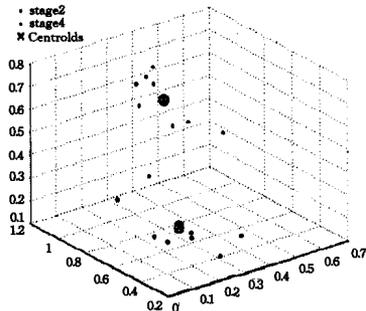


图 13 基于内部结构特征的 K-means 分类

综上所述,本文提取的基于灰度的特征  $E_g$ 、基于圆形度检测的特征  $E_r$  以及基于内部结构的特征可以用于判别癌细胞生命周期中的不同阶段。

#### 4.2 实验结果分析

本文针对膀胱癌 T24 相称显微细胞视频中的癌细胞进行状态检测。视频中癌细胞初始时处于生命周期中的不同阶段,每间隔 5 分钟采集一帧图像。癌细胞在进入分裂后期之前,各个阶段形态相似,从分裂后期开始形态各异。

实验选取 4 条独立癌细胞轨迹中的所有癌细胞进行状态检测。所选取的细胞轨迹较为孤立,以避免受到周边邻近细胞干扰。对 4 条轨迹中每个细胞的状态手工标号,共 596 个细胞,其中 4 个阶段的细胞个数分别为 66、136、307、87,用以评估本文提出的癌细胞状态检测的准确性。

分别计算各个状态下的检测精度、召回率和准确度:

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

$$Recall = \frac{TP}{TP + FN} \quad (8)$$

$$Accuracy = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (9)$$

其中,  $TP$  为 True Positive,  $FP$  为 False Positive,  $TN$  为 True Negative,  $FN$  为 False Negative。所得结果如表 4 所列。其中 stage1、stage2、stage3、stage4 分别对应癌细胞生命周期中

的分裂间期、分裂前期、分裂中期和分裂后期。

表 4 T24 自动分割结果下的膀胱癌细胞各状态检测精度

Segment result	stage1	stage2	stage3	stage4	Total
Precision	96.88%	84.43%	92.88%	83.24%	89.77%
Recall	100.00%	79.74%	96.82%	78.57%	89.77%
Accuracy	93.94%	89.71%	89.25%	88.51%	89.77%

由表 4 可以看出本文所提出的状态检测方法对 4 个不同状态下的癌细胞的检测准确度都很高,总准确度达到 89.77%;对于检测精度来说,间期和分裂中期的癌细胞检测的精确度分别为 100% 和 96.82%,有很好的检测效果。而分裂前期和分裂后期,癌细胞检测精确度只有 83%~84%,这主要由因癌细胞在生长过程中的剧烈变化引起的。

另外,我们对所选的 596 个实验细胞进行手动分割,并将分割结果用于后续的状态检测中,得到的各状态检测精度如表 5 所列。

表 5 手动分割结果下的 T24 膀胱癌细胞各状态检测精度

Segment result	stage1	stage2	stage3	stage4	Total
Precision	98.48%	86.48%	92.83%	80.45%	89.35%
Recall	100.00%	79.74%	96.82%	78.57%	89.77%
Accuracy	93.94%	89.71%	89.25%	88.51%	89.77%

从表 4 和表 5 的对比可以看出,二者结果相差不大。因此,改进的水平集分割结果精度完全可以满足检测需求。

**结束语** 本文提出了一种相差显微镜下基于图像形态学的癌细胞生命状态检测方法。与传统的仅区分分裂期和非分裂期的细胞检测相比,本文在使用基于灰度的特征识别出间期癌细胞的基础上,将分裂过程进一步细化,通过不同阶段癌细胞在图像上显示出的不同特征区分出分裂前期、分裂中期和分裂后期的癌细胞。实验结果表明,本文提出的方法能够得到较好的状态检测结果。

将癌细胞状态检测应用到癌细胞整体生命周期的监测中,在根据实时监测出的癌细胞状态提高跟踪准确度的同时使用前后帧关联修正错误的状态检测,这是我们下一步需要研究的主要内容。

**致谢** 感谢福建师范大学生命科学学院的林尧教授提供了所需的实验数据和专业指导,使得本文工作得以顺利进行。

#### 参 考 文 献

- [1] Liu Gang-feng. Tracking Alive Cells in Cell Microscopy Sequence Images[D]. Hangzhou, Zhejiang University of Technology, 2012(in Chinese)  
柳刚锋. 显微视频序列图像中细胞的跟踪[D]. 杭州:浙江工业大学, 2012
- [2] Dewan M A A, Ahmad M O, Swamy M N S. Tracking biological cells in time-lapse microscopy: an adaptive technique combining motion and topological features[J]. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2011, 58(6): 1637-1647
- [3] Zhan Qi-min. Molecular Oncology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005(in Chinese)  
詹启敏. 分子肿瘤学[M]. 北京:北京人民卫生出版社, 2005
- [4] Möller M, Burger M, Dieterich P, et al. A Framework for Auto-

- mated Cell Tracking in Phase Contrast Microscopic Videos Based on Normal Velocities[J]. *Journal of Visual Communication and Image Representation*, 2014(25):396-409
- [5] Meijering E, Dzyubachyk O, Smal I, et al. Tracking in Cell and Developmental Biology[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2009(20):894-902
- [6] Wei Guo-jian, Hou Zhi-qiang, Li Wu, et al. Motion coherence image segmentation fused with multi-feature[J]. *Journal of Image and Graphics*, 2014, 19(5):701-707(in Chinese)  
魏国剑, 侯志强, 李武, 等. 融合多特征的运动一致性图像分割[J]. *中国图象图形学报*, 2014, 19(5):701-707
- [7] Debeir O, Megalizzi V, Warzee N, et al. Videomicroscopic Extraction of Specific Information on Cell Proliferation and Migration in Vitro[J]. *Exp Cell Res*, 2008(314):2985-2998
- [8] Grah J. Methods for Automatic Mitosis Detection and Tracking in Phase Contrast Images[D]. Muenster: Westfaelische Wilhelms University, 2008
- [9] Li K, Miller E D, Chen M, et al. Computer vision tracking of stemness[C]// 5th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2008 (ISBI 2008). IEEE, 2008: 847-850
- [10] Kottke D P, Fwu J, Brown K. Hidden Markov modeling for automatic target recognition[C]// Conference Record of the Thirty-First Asilomar Conference on Signals, Systems & Computers, 1997. IEEE, 1997: 859-863
- [11] Gallardo G M, Yang F, Ianzini F, et al. Mitotic cell recognition with hidden Markov models[C]// Medical Imaging 2004. International Society for Optics and Photonics, 2004: 661-668
- [12] Huh S, Ker D F E, Bise R, et al. Automated mitosis detection of stem cell populations in phase-contrast microscopy images[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2011, 30(3):586-596
- [13] Wu Shi-lin, Geng Jia-jia, Zhu Feng, et al. Region-based multi-class object recognition and segmentation[J]. *Journal of Image and Graphics*, 2011, 16(9):1607-1614(in Chinese)  
吴士林, 耿佳佳, 朱枫, 等. 基于区域的多类目标识别与分割算法研究[J]. *中国图象图形学报*, 2011, 16(9):1607-1614
- [14] Li C, Xu C, Gui C, et al. Level set evolution without re-initialization: a new variational formulation[C]// IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, 2005 (CVPR 2005). IEEE, 2005, 1:430-436
- [15] Zhu Chen. Cell Dynamic Analysis Based On Microscopy Images Sequence[D]. Hangzhou: Zhejiang University of Technology, 2013(in Chinese)  
朱辰. 基于显微图像序列的细胞动态分析[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2013
- [16] [http://en.wikipedia.org/wiki/Cell\\_\(biology\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Cell_(biology))
- [17] <http://baike.baidu.com/view/254458.htm>
- [18] Yadav V K, Batham S, Acharya A K, et al. Approach to accurate circle detection: Circular Hough Transform and Local Maxima concept[C]// 2014 International Conference on Electronics and Communication Systems (ICECS). IEEE, 2014: 1-5
- [19] Liew L H, Lee B Y, Chan M. Cell detection for bee comb images using circular Hough transformation [C]// 2010 International Conference on Science and Social Research (CSSR). IEEE, 2010: 191-195
- [20] Zhu Gui-ying, Zhang Rui-lin. Circle detection using Hough transform[J]. *Computer Engineering and Design*, 2008, 29(6): 1462-1464(in Chinese)  
朱桂英, 张瑞林. 基于 Hough 变换的圆检测方法[J]. *计算机工程与设计*, 2008, 29(6):1462-1464

(上接第 297 页)

- [6] Pei D. Research of automatic face recognition based on ICA[J/OL]. [http://en.cnki.com.cn/Article\\_cn/CJFDTOTAL-HWYH200105009.html](http://en.cnki.com.cn/Article_cn/CJFDTOTAL-HWYH200105009.html)
- [7] Z Sun X, Zhang Q, Wang Z. Face Recognition Based on NMF and SVM[C]// International Symposium on Electronic Commerce and Security. 2009:616-619
- [8] Zhang Jian, He Hua, Zhan Xiao-si, et al. Pose-invariant Face Recognition Via SIFT Vocabulary Tree[J]. *Journal of Computer-Aided Design & Computer Graphics*, 2013, 25(11):1694-1700 (in Chinese)  
张剑, 何骅, 詹小四, 等. 用 SIFT 词汇树实现的姿态无关的人脸识别[J]. *计算机辅助设计与图形学学报*, 2013, 25(11):1694-1700
- [9] Li Gen, Li Wen-hui. Face occlusion recognition based on MEBML[J]. *Journal of Jilin University (Engineering and Technology Edition)*, 2014, 44(5):1410-1416(in Chinese)  
李根, 李文辉. 基于思维进化的机器学习的遮挡人脸识别[J]. *吉林大学学报(工学版)*, 2014, 44(5):1410-1416
- [10] Ding Rong, Su Guang-da, Lin Xing-gang. Using Key Points to Improve Elastic Matching in Face Recognition[J]. *Acta Electronica Sinica*, 2002, 30(9):1292-1294(in Chinese)  
丁嵘, 苏光大, 林行刚. 使用关键点信息改进弹性匹配人脸识别算法[J]. *电子学报*, 2002, 30(9):1292-1294
- [11] Donoho D L, Duncan M R, Duncan M R. Digital curvelet transform: strategy, implementation, and experiments [J]. *Wavelet Applications VII*, 2000, 4056:12-29
- [12] Candès E, Demanet L, Donoho D, et al. Fast Discrete Curvelet Transforms[J]. *Multiscale Modeling & Simulation*, 2010, 5(3): 861-899
- [13] Nemati R J, Javed M Y. Fingerprint verification using filter-bank of Gabor and Log Gabor filters[C]// International Conference on Systems, Signals and Image Processing. IEEE, 2008:363-366
- [14] Geng C, Jiang X. Face recognition based on the multi-scale local image structures [J]. *Pattern Recognition*, 2011, 40(10-11): 2565-2575
- [15] Andrés A M, Padovani S. Face recognition on partially occluded images using compressed sensing[J]. *Pattern Recognition Letters*, 2014, 36(1):235-242
- [16] Jia Q, Fang C, Wen D, et al. Generating face images under multiple illuminations based on a single front-lighted sample without 3D models[C]// International Conference on Biometrics, 2013: 1-6