

doi:10.3969/j.issn.1672-5166.2018.02.021

基于深度学习的金免疫层析试条定量检测方法

曾念寅^{1△} 刘毅¹ 叶荔珊² 谢路生¹ 张红¹ 洪文兴¹

文章编号: 1672-5166 (2018)02-0224-05 中图分类号: R-34; R446.61 文献标志码: A

摘要 为解决免疫层析试条定量检测问题, 搭建了基于深度置信网络和反向传播神经网络构成的深度学习模型。基于免疫层析试条图像的特点, 搭建的模型通过学习本文提出的图像灰度特征、距离特征以及差分特征实现准确的图像分割。最后, 对分割的图像进行定量分析实现最终的定量检测。实验结果表明, 本文提出的方法能够实现免疫层析定量检测。

关键词 金免疫层析试条 深度学习 定量检测 图像分割

Quantitative Analysis of Gold Immunochromatographic Strips Based on Deep Learning

Zeng Nianyin, Liu Yi, Ye Lishan, Xie Lusheng, Zhang Hong, Hong Wenxing

School of Aerospace Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005, Fujian, China

Abstract Gold immunochromatographic strip (GICS) is a biochemical detection method which has a great deal of advantages such as, short analysis time, simple operation and strong specificity. In this paper, the deep learning network is composed of deep belief network (DBN) and back propagation neural network (BPNN) so as to deal with the problem of the quantitative analysis of GICS. Based on the characteristics of GICS images, the image gray intensity, distance and differential features are selected as the input of the established deep learning network in this paper to achieve image segmentation, and finally quantitative analysis of the segmented image. The experimental results show that the method is feasible to achieve the quantitative analysis of GICSS.

Key words Gold immunochromatographic strips; Deep learning; Quantitative detection; Image segmentation

1 引言

金免疫层析试条由于符合现代医学所倡导的“床边检测”发展潮流, 具有特异性强, 操作简便, 检测效率高等优点, 而成为最常用的一种侧流免疫层析快速检测方法^[1-3]。随着研究的进展, 金免疫层析试条的应用领域越来越广, 简单的定性或半定量分析已经不能满足实际应用的要求。因此, 研究金免疫层析试条定量检测具有重要的理论意义和应用价值。

基金项目: 国家自然科学基金 (项目编号: 61403319); 福建省自然科学基金 (项目编号: 2015J05131)

① 厦门大学航空航天学院, 厦门市, 361005

② 厦门大学附属中山医院, 厦门市, 361004

作者简介: 曾念寅 (1986—), 男, 博士; 研究方向: 智能信息处理与仪器, 计算智能, 生物医学工程; E-mail: zny@xmu.edu.cn

△通讯作者

深度学习 (Deep learning, DL) 由 Hinton 等人于 2006 年提出, 通过模拟建立人脑的分层模型结构能够对原始数据逐级提取出由底层到高层更加抽象的特征, 从而能很好地构造了底层信号到高层语义的映射关系^[4]。目前, 深度学习已经在图像识别、语音识别以及自然语言处理等领域取得了显著成果^[5-7], 而且非常适合处理健康医疗数据分析所面临的新问题, 引起了健康医疗领域研究人员的广泛关注^[5]。因此, 本文旨在通过构建深度学习模型, 为金免疫层析试条的定量检测提供一个有效的方法。

为了实现金免疫层析条的定量检测, 本文首先对获取的图像进行预处理, 提取出包含检测线和质控线的感兴趣区域 (Region of interest, ROI), 从而缩小样本规模与降低计算复杂度。基于免疫层析试条图像的特点将像素点的灰度特征、距离特征、差分特征组建成输入特征量, 建立相应的深度置信网络 (Deep belief network, DBN) 模型。接着, 输入样本对建立的网络进行训练, 通过无监督的预训练以及随后的微调过程, 深度网络学习到更加抽象的特征, 从而能够很好地表征样本输入与输出之间的相关性。最后, 将训练好的深度网络特征输入反向传播神经网络 (Back propagation neural network, BPNN), 即用最高层受限玻尔兹曼机 (Restricted boltzmann machines, RBM) 的连接权值初始化 BPNN 的权值, 并对 BPNN 进行训练, 最终得到训练完成的深度神经模型。实验结果表明这种方法具有较好的分割性能, 因此本文搭建的深度学习模型能够为免疫层析试条的图像分割与分析提供了一个有效的图像处理方法, 从而实现其定量检测。

2 深度学习网络的模型构建

本文所建立的深度学习网络模型是基于 DBN 以及 BPNN 所构成的, 其中 DBN 作为预训练网络, BPNN 作为分类器。

2.1 受限玻尔兹曼机

受限玻尔兹曼机是一个由可见单元 (v) 通过无向加权连接到隐含单元 (h) 而构成的二分图, 其中权重

(w) 表示可见单元和隐含单元之间的连接权重^[4,6,8], 见图 1。

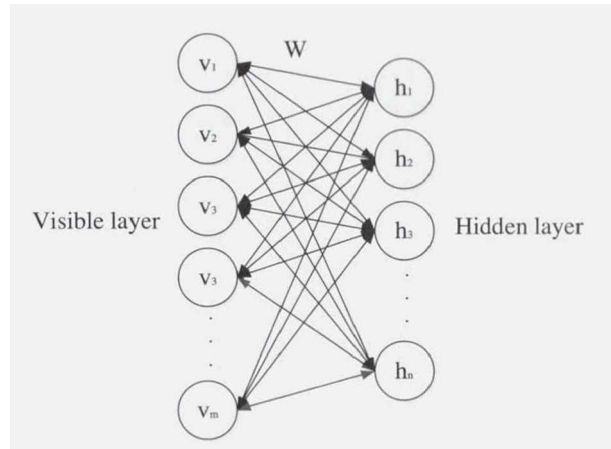


图1 受限玻尔兹曼机结构图

2.2 深度置信网络

DBN 是由 Hinton 与 Salakhutdinov 在 2006 年提出的首个深度学习模型。它实际上是一个由多个 RBM 组合而成的多层的贪婪学习模型^[4], 见图 2。在预训练阶段, DBN 从下到上地逐层确定各个 RBM 的参数, 其中低一级的 RBM 隐含层的输出可作为高一级的 RBM 可见层的输入, 训练方法如上所述。最后在微调阶段, DBN 利用误差反向传播方法 (BP) 来调整整个网络的权重^[9]。

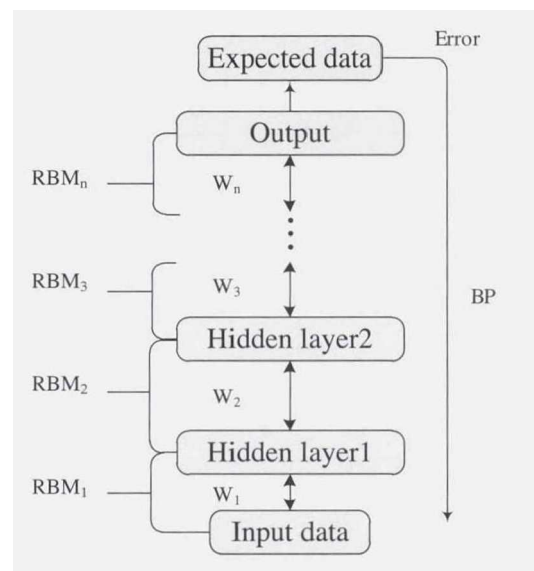


图2 深度置信网络结构图

2.3 反向传播神经网络

反向传播神经网络 (BPNN) 是由众多的神经元可调的连接权值连接而成, 具有大规模并行处理、分布式信息存储、良好的自组织自学习能力等特点^[10]。目前 BPNN 已经被广泛应用于计算机视觉和图像处理方面, 其结构见图 3。

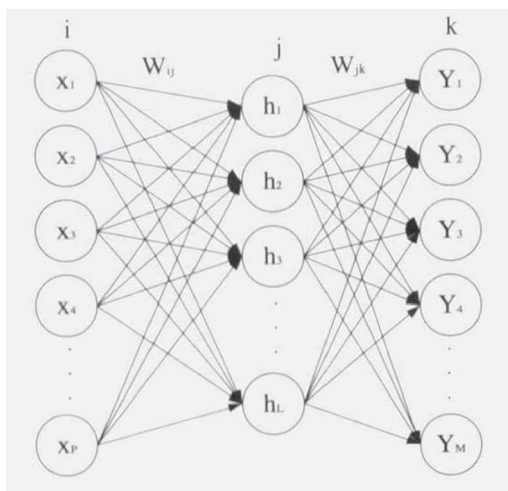


图3 BP神经网络结构

2.4 本文搭建的深度学习模型结构

本文针对金免疫层析试条图像的特点建立深度学习模型, 即 DBN 作为预训练过程, 得到输入样本之间的隐藏关系, 并将其作为下一层 BPNN 的初始权值, 最终通过 BPNN 完成样本的分类, 见图 4。

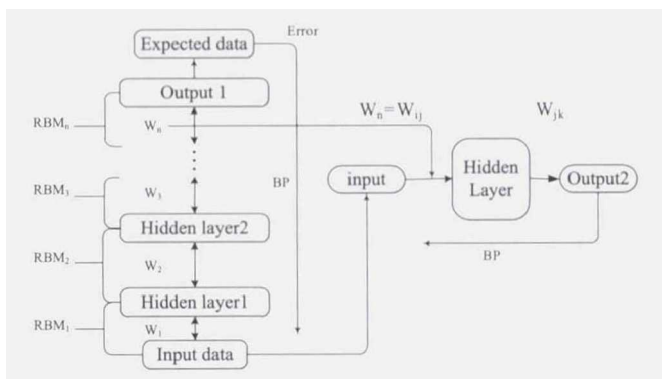


图4 本文所搭建的深度学习模型结构

3 基于深度学习模型的金免疫层析试条图像分割

对免疫层析条图像进行精确分割可以视为对金免疫

层析条图像的每个像素点进行分类, 因此可以将其视为深度学习中常见的分类问题, 具体流程见图 5。

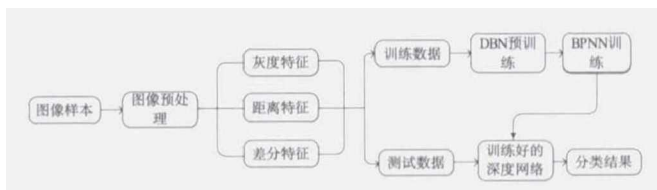


图5 处理流程

流程中的预处理过程可以认为是将图像进行粗略的切割, 此处使用的是基于 Candy 算子的边缘识别方法, 将图像简单的分割成像素大小为 50×90 的两块中间图像, 处理的流程以及效果见图 6。这里将图像分成两块是为了减小输入网络的样本量以及减少算法的复杂度。

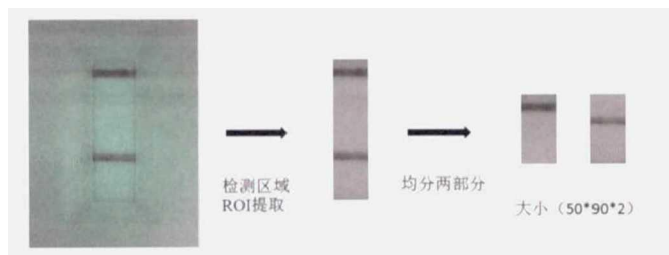


图6 图像预处理过程

接下来对预处理后的图像进行特征提取。这一阶段基本决定了网络最终识别效果的优劣。需要说明的是, 在本文的应用中由于样本数目少, 为了提供最终分割的准确率, 所以本文是先根据免疫层析试条图像的特点进行特征提取。具体如下:

选取图像的每一个像素点作为样本, 对于每一个样本, 选取了以其为中心点, 像素大小为 13×13 的正方形灰度矩阵作为样本的灰度特征。对于处于边界的像素点, 使用镜像方法^[11]获得超出边界的像素灰度值。由于检测线的灰度值会随着浓度增加而减小, 所以取每个像素点与整个图像灰度均值的差值作为差分特征。并且检测线与质控线一般而言都是处于层析条的一个固定空间区域的, 所以选取了像素点到图像中心的距离作为距离特征。至此, 输入深度学习网络的输入特征选取完毕。需要注意的是, 所有输入网络的样本都必须进行归一化。

为了使网络最后的分类效果更好, 对每个像素点进

行了人工添加标签这一过程，对于分类问题，标签只需要两个即可。

对于网络训练阶段，使用上述 3 个特征作为第一层 RBM 的可见层输入。逐层训练后得到输入数据之间隐藏的相关性，将最后一层 RBM 的连接权重作为 BPNN 的初始权重。然后将样本输入 BPNN 并且进行 BPNN 的前馈与反馈传播，得到具有辨识力的 BPNN 分类器。最后在测试阶段，只需要对训练完成的深度网络进行一次前向传播即可得到想要的分类结果。

4 实验结果与分析

根据以上所提到的图像预处理过程，对于训练集，将 22 个具有不同浓度梯度的图像作为训练样本，因此输入网络的训练样本总数为 $2 \times 22 \times 50 \times 90$ 个，而且每个样本的维度为 $13 \times 13 + 2 = 171$ 。对于测试集，使用 5 个浓度梯度的图像作为测试数据，所以测试样本总数为 $2 \times 5 \times 50 \times 90$ 。

经过大量的训练拟合测试后，发现当 DBN 具有两个 RBM 层，且每个 RBM 具有 100 个神经元，BPNN 具有 100 个神经元，RBM 迭代次数为 30 次，DBN 迭代次数为 20 次，BP 神经网络迭代次数为 15 次时，训练出来的网络误差比较理想，训练过程明显呈现收敛的趋势，见图 7。

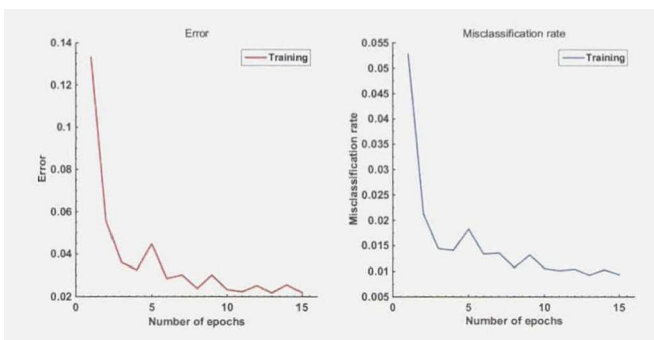


图 7 网络训练结果

为了验证本文方法分割的性能，选择含有不同浓度梯度的目标分析物的样液作为测试样品。当目标分析物分别取低、中、高浓度时，通过本文方法分割 GICS 图像的结果，其中目标分析物的浓度取值分别为 10、150 和 500mlU/mL，见图 8。

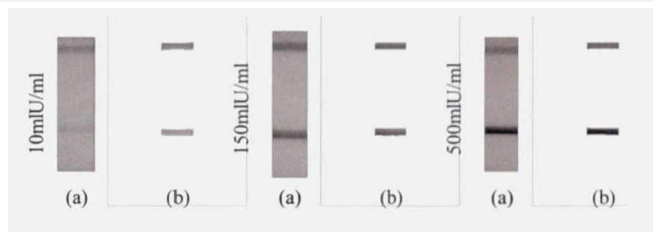


图 8 样本浓度为 10, 150, 500mlU/mL 时的分割效果 (a 为原图, b 为分割后的图像)

我们将所有浓度梯度的分类误差列表，同时将其与只使用 DBN 方法进行分类的分类误差做对比，见表 1。

表 1 不同浓度梯度的分类误差

浓度 (mlU/ mL)	质控线分类误差 (%)		测试线分类误差 (%)	
	本文方 法	仅 DBN 方法	本文方 法	仅 DBN 方法
10	1.8	1.9	5.1	3.4
35	2.9	3.2	0.3	3.7
75	0.9	0.6	0.6	2.0
100	0.5	0.3	0.6	4.8
150	1.3	0.8	0.4	1.7
200	1.5	3.5	0.4	1.9
300	0.6	1.6	0.8	4.9
400	1.1	2.0	1.4	2.6
500	1.5	1.2	1.1	0.3
平均值	1.3	1.68	1.2	2.8

本文方法为金免疫层析条的图像分割误差在 1%~2% 之间。相较于传统的 DBN 方法，本文方法在性能上有了一定的提高。

5 计算特征量实现定量检测

根据朗伯 - 比尔定律，相对积分光密度 (Relative integral optical density, RIOD) 可以用来评估目标分析物的浓度，因此本文用 RIOD 作为 GICS 最终定量检测的特征参数^[12]。相对积分光密度计算公式如下：

$$RIOD = \frac{IOD_T}{IOD_C} = \frac{\sum_{i=1}^N \lg \frac{G_O}{G_{T_i}}}{\sum_{j=1}^M \lg \frac{G_O}{G_{C_j}}} \quad (10)$$

其中 IOD 代表积分光密度 (Integral optical density, IOD), IODT 和 IODC 分别表示检测线和质控线的积分光密度。Gt 和 Gc 分别表示检测线与质控线上的像素的灰度强度。Go 表示图像的平均灰度强度。

通过最小二乘法得到的拟合直线用于描述浓度与相对积分光密度的关系, 水平轴表示样本浓度, 而纵轴则表示根据公式 (19) 计算的相对积分光密度的对应值, 见图 9。

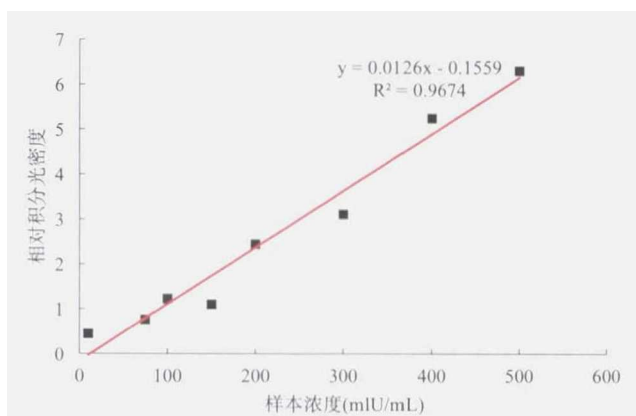


图9 样本浓度与相对积分光密度的拟合线

通过本文网络分割而来的图像, 其相对积分光密度和浓度之间具有良好的对应关系, 其相关系数 R^2 为 0.9674。所以可以认为, 本文所构建的 DBN + BPNN 这一深度学习模型是一种有效的金免疫层析试条定量检测方法。

6 结论

本文提出了一种新的基于深度学习的金免疫层析试条定量检测方法。首先采用 DBN 与 BPNN 精确地分割出 GICS 图像中的检测线和质控线; 然后对分割结果计算特征量从而实现定量检测; 将像素点的灰度特征、距离特征、差分特征输入到 DBN 网络中进行训练, 使其学习到更加抽象的特征, 并且使用最高层 RBM 的连接权值初始化 BPNN 的权值, 学习样本得到具有辨识力的 BPNN 分类器。实验结果表明, 本文方法能够将检测线和质控线以极小的误差 (5% 以内) 从图像中分割出来。为了验证该方法的有效性, 我们还选取了不同浓度的 GICS 图像进行直线拟合, 结果表明本文方法具有

较高的精度和较好的适应性。■

参考文献

- [1] Zeng N, Wang Z, Li Y, et al. A hybrid EKF and switching PSO algorithm for joint state and parameter estimation of lateral flow immunoassay models. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 2012, 9(2): 321-329.
- [2] Raphael C, Harley Y. *Lateral flow immunoassay*. New York: Humana Press, 2008.
- [3] Zeng N, Wang Z, Li Y, et al. Inference of nonlinear state-space models for sandwich-type lateral flow immunoassay using extended Kalman filtering. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2011, 58(7): 1959-1966.
- [4] Hinton G, Salakhutdinov R. Reducing the dimensionality of data with neural networks. *Science*, 2006, 313(5786): 504-507.
- [5] 李渊, 骆志刚, 管乃洋, 等. 生物医学数据分析中的深度学习应用. *生物化学与生物物理进展*, 2016, 43(5): 472-483.
- [6] Zeng N, Wang Z, Zhang H. Deep belief networks for quantitative analysis of a gold immunochromatographic strip. *Cognitive Computation*, 2016, 8(4): 684-692.
- [7] 刘建伟, 刘媛, 罗雄麟. 深度学习研究进展. *计算机应用研究*, 2014, 31(7): 1921-1930.
- [8] Hinton G. Training products of experts by minimizing contrastive divergence. *Neural Computation*. 2002, 14(8): 1771.
- [9] Hinton G, Deng L, Yu D, et al. Deep neural networks for acoustic modeling in speech recognition: the shared views of four research groups. *IEEE Signal Process Magazine*. 2012, 29(6): 82-97.
- [10] 叶世伟, 史忠植. *神经网络原理*. 北京: 机械工业出版社, 2006.
- [11] Srivastava R, Cheng J, Wong D, et al. Using deep learning for robustness to parapapillary atrophy in optic disc segmentation. *IEEE 12th International Symposium on Biomedical Imaging*, 2015: 768-771.
- [12] Zeng N, Wang Z, Zineddin B, et al. Image-based quantitative analysis of gold immunochromatographic strip via cellular neural network approach. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2014, 33(5): 1129-36.

[收稿日期: 2018-02-25 修回日期: 2018-03-29]