

doi:10.12068/j.issn.1005-3026.2024.07.002

一种细胞荧光显微图像饱和伪影修复算法

刘纪红¹, 张律恒¹, 杨海旭²

(1. 东北大学 信息科学与工程学院, 辽宁 沈阳 110819; 2. 浙江大学 生物医学工程系, 浙江 杭州 310027)

摘要: 细胞的荧光显微图像包含丰富的表型特征, 这些表型特征被用于研究细胞内物质的吸收和运输、化学物质的分布和定位等。这些分析需要高质量的细胞图像, 然而饱和伪影会导致生物表型特征的严重丢失, 这将影响形态学分析和一些分类实验。从数据的后处理角度出发, 提出了一种基于生成对抗网络的两阶段细胞图像修复模型, 以解决饱和伪影导致的表型特征丢失问题。该模型能够修复大面积的缺失表型特征区域。通过4组实验测试了修复图像的有效性和可信度。结果表明, 修复结果填补了丢失的表型特征, 提高了分析中的图像质量。使用分类实验作为细胞形态学分析实验的代表, 对修复前后的细胞图像进行分类实验, 结果证明修复饱和伪影后的图像可以提高基于细胞形态分析的实验准确性。

关键词: 荧光显微图像; 饱和伪影; 图像修复; 深度学习; 生成对抗网络

中图分类号: TP 391.7 文献标志码: A 文章编号: 1005-3026(2024)07-0921-07

A Saturation Artifact Inpainting Algorithm for Cell Fluorescence Microscopic Images

LIU Ji-hong¹, ZHANG Lü-heng¹, YANG Hai-xu²

(1. School of Information Science & Engineering, Northeastern University, Shenyang 110819, China; 2. Department of Biomedical Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China. Corresponding author; LIU Ji-hong, E-mail: liujihong@ise.neu.edu.cn)

Abstract: Fluorescence microscope images of cells contain abundant phenotypic features, which are used to study the absorption and transportation of substances in cells, as well as chemical distribution and localization. These analyses require high-quality cell images. However, saturation artifacts will cause serious loss of phenotypic features, which will affect morphological analysis and certain classification experiments. From the perspective of data post-processing, a two-stage cell image inpainting model is proposed based on generative adversarial networks to solve the loss of phenotypic features caused by saturation artifacts. The model can restore large areas of missing phenotypic characteristics. The effectiveness and reliability of the restored image are validated through four groups of experiments. The results indicate that the restored results effectively fill in the missing phenotypic features and enhance the image quality for analysis. Classification experiments, serving as a representation of cell morphology analysis experiments, are conducted on both the original and restored cell images. It is proved that the image after restoring saturated artifacts can improve the experimental accuracy based on cell morphology analysis.

Key words: fluorescence microscope images; saturation artifacts; image inpainting; deep learning; generative adversarial networks

细胞的荧光显微图像通过对用荧光染料和荧光蛋白标记的细胞或组织进行成像而获得, 它包含许多与生物学相关的表型特征, 使人们能够

通过实验表征活细胞中的基因表达。基于荧光显微图像的细胞分析的应用多种多样, 包括识别疾病表型、基因功能、作用机制、毒性或药物靶

收稿日期: 2023-03-05

作者简介: 刘纪红(1969-), 女, 辽宁沈阳人, 东北大学副教授。

点^[1-2]. 基于荧光显微镜图像的分析方法, 如共定位分析^[3-5]和形态学分析^[6-8]需要高质量的显微图像. 然而, 由于蛋白质与过量的荧光染料结合、曝光时间长或照明不均匀^[9-10], 显微图像中通常存在模糊、边界阴影和饱和伪影等伪影问题. 这些伪影可能严重影响分析结果, 其中饱和和伪影的出现将使共定位位置分析中的蛋白质位置测量无效^[11-13].

目前, 处理荧光图像伪影的研究主要集中在非均匀照明、超分辨率重建^[14]和去噪^[15]工作上. 这些工作减少了不同图像之间的非生物结构差异或去除了显微图像上的低强度噪声. 然而, 它们都不能消除单个显微图像中的饱和伪影. 饱和和伪影可以被视为极端的照明不平衡, 过度曝光会使伪影区域像素值饱和, 并丢失大面积的生物结构信息. 在定量分析实验^[11-13]中, 通常会筛选出这些含有大量缺失生物结构信息的显微照片. 目前仍没有研究可以消除饱和和伪影的影响.

Goodfellow 等^[16]提出了生成对抗性网络 (generative adversarial networks, GAN) 作为生成数据的工具. 近年来, GAN 和改进的 GAN 算法广泛应用于图像生成^[17]、风格转换^[18]、语音信号生成^[19]、图像修复^[20]和其他领域, 并具有优异的性能. 在荧光显微镜的图像处理方面也取得了成功^[21]. Belthangady 等^[22]研究表明, 基于 CNN 的修复缺失图像区域的技术能够很好地解决丢失信息的问题. 受他们的工作启发, 本文以深度学习方法作为解决因饱和和伪影而丢失生物信息问题的方法.

本文探索了基于 GAN 的方法, 解决由于荧光显微镜图像中的饱和和伪影而导致的生物信息缺失的问题. 利用该模型, 因饱和和伪影丢失信息的图像可以根据其现有的表型特征恢复缺失的表型特征, 并缓解形态学分析实验中因样本质量问题而导致的愈发严重的样本稀缺.

1 方法模型

1.1 细胞的表型特征

细胞的表型特征为相关分析提供了原始数据. 它可以被提取来定量描述复杂的细胞形态表型. 这些表型特征可以分为 4 类^[9,23]: ① 形状特征, 表示细胞核、细胞或其他细胞器的边界、大小或形状; ② 微环境和背景特征, 包括视野中细胞之间的分布和亚细胞结构; ③ 纹理特征, 描述细胞结构内像素强度值的分布, 这些特征可以直观地显示单个细胞的荧光蛋白结构; ④ 基于强度的特征, 根据单个像素的实际强度值计算. 在荧光显微镜图像中, 饱和伪影将破坏表型特征的完整性, 使得基于表型特征的分析失去准确性.

本研究使用两阶段网络从饱和伪影中恢复上述 4 个特征. 该方法的思路基于 EdgeConnect GAN^[24], 也称之为两阶段细胞图像 GAN (two-stage cell image GAN, TC-GAN). 其中第一阶段使用的 Edge-GAN 用于生成形状特征和上下文特征的表型, 包括细胞形状和质心方向, 建立了细胞表型的基本形态学. 在确定饱和和伪影中的这一最基本和最重要的信息后, 可以通过使用第二阶段的 Content-GAN 进一步恢复纹理特征, 通常表现为细胞的蛋白质结构、细胞器结构和细胞质.

1.2 模型结构

模型的结构如图 1 所示. 该模型分为两个部分, 分别使用 Edge-GAN 和 Content-GAN. Edge-GAN 由生成器 G_1 和判别器 D_1 构成. 原始的灰度图像、伪影掩模和由 Canny 算子^[25]获得的边沿图像组成了 Edge-GAN 的输入. 生成器 G_1 学习从输入图像提取的边沿信息特征分布, 得到修复后的边沿图像, 同时作为 Edge-GAN 的输出. Content-GAN 包括生成器 G_2 和判别器 D_2 . 原始灰度图像和边沿灰度图像组成了 Content-GAN 的输入. 通过学习原始图像中的纹理特征并结合已有的边沿图像, 输出无饱和伪影的恢复图像.

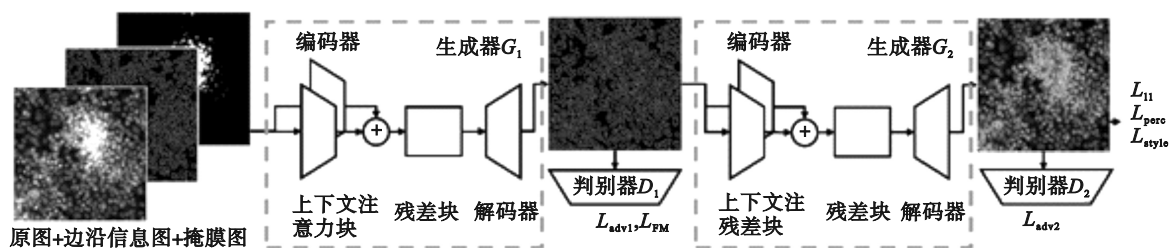


图 1 两阶段修复模型结构图

Fig. 1 Structure diagram of two stage inpainting model

Edge-GAN的生成器 G_1 由具有包含上下文关注(contextual attention, CA)结构的自编码器卷积结构^[26],将CA结构引入到模型中,以帮助学习从何处借用或复制已知背景补丁的特征信息来生成缺失的补丁.自编码器结构由3层空洞卷积构成的编码器、8个级联的Resnet模块和3层反卷积构成的解码器组成.CA结构与编码器结构并行.Edge-GAN的鉴别器 D_1 具有与Patch GAN^[27]相同的结构,是一个包含5层卷积的分类器.在设计Edge-GAN与Content-GAN的卷积结构时,参考了EdgeConnect GAN的设计,以达到对自然图像最佳的特征提取与复原能力.

Content-GAN的生成器 G_2 与判别器 D_2 与 G_1 和 D_1 具有相同的结构, D_2 用于判断 G_2 生成内容的语义信息是否合理.

1.3 损失函数

Edge-GAN与Content-GAN均以对抗训练的方式优化参数,Edge-GAN的损失函数为

$$\min_{G_1} \max_{D_1} \zeta_{G_1} = \min_{G_1} \left(\lambda_{adv1} \max_{D_1} (\mathcal{L}_{adv1}) + \lambda_{FM} \mathcal{L}_{FM} \right). \quad (1)$$

其中: \mathcal{L}_{adv1} 是对抗损失; \mathcal{L}_{FM} 是特征损失; λ_{adv1} 和 λ_{FM} 分别是对抗损失和特征损失的权重,在实验中参考了文献[24]的实验参数,分别为1和10.对抗损失的定义为

$$\mathcal{L}_{adv1} = E_{(E,I)} [\lg D_1(E,I)] + E_I \lg [1 - D_1(\tilde{Z}_{pred}, I)]. \quad (2)$$

其中: I 是真实图像; E 是 I 的边沿信息图像.图像掩模 M 作为待修复区域的引导(0表示背景,1表示修复区域).Edge-GAN的边沿信息预测结果为 \tilde{Z}_{pred} ,其定义如下:

$$\tilde{Z}_{pred} = G_1(Z, \tilde{Z}, M). \quad (3)$$

其中:掩模图像 $Z = I \odot (1 - M)$;边沿图像 $\tilde{Z} = E \odot (1 - M)$. \odot 表示Hadamard乘积.

特征损失 \mathcal{L}_{FM} 提取鉴别器的中间特征层用于距离度量,使得生成的图像符合抽象特征并且不需要与原始图像完全相似. \mathcal{L}_{FM} 定义为

$$\mathcal{L}_{FM} = E \left[\sum_{i=1}^L \frac{1}{N_i} \left\| D_1^{(i)}(E) - D_1^{(i)}(\tilde{Z}_{pred}) \right\|_1 \right]. \quad (4)$$

其中: i 表示特征层的数量; L 是 D_1 的特征层数量; N_i 是第 i 层特征层中的元素个数; $D_1^{(i)}$ 是 D_1 的第 i 层.

Content-GAN受到4种损失的影响,总损失函数定义为

$$\min_{G_2} \left(\lambda_a \max_{D_2} (\mathcal{L}_{adv2}) + \lambda_{\ell_1} \mathcal{L}_{\ell_1} + \lambda_p \mathcal{L}_{perc} + \lambda_s \mathcal{L}_{style} \right). \quad (5)$$

其中: \mathcal{L}_{ℓ_1} 是 ℓ_1 损失; \mathcal{L}_{adv2} 是对抗损失; \mathcal{L}_{perc} 是感知

损失^[28]; \mathcal{L}_{style} 是风格损失^[29]. λ_{ℓ_1} , λ_a , λ_p 和 λ_s 均为损失的权重参数,本实验中参考EdgeConnect GAN^[24]的参数设定, $\lambda_{\ell_1} = 1$, $\lambda_a = 0.01$, $\lambda_p = 1$, $\lambda_s = 1$.

对抗损失 \mathcal{L}_{adv2} 定义为

$$\mathcal{L}_{adv2} = E_{(I, \tilde{Z}_{comp})} [\lg D_2(I, \tilde{Z}_{comp})] + E_{\tilde{Z}_{comp}} \lg [1 - D_2(Z_{pred}, \tilde{Z}_{comp})]. \quad (6)$$

其中: \tilde{Z}_{comp} 为边沿特征与伪影掩膜的叠加值; Z_{pred} 为完整图像的修复结果.

感知损失类似于特征匹配损失,提取 D_2 的中间特征层以进行特征比较.使用感知损失以产生与输入数据相似的抽象特征,其定义为

$$\mathcal{L}_{perc} = E \left[\sum_{i=1}^N \frac{1}{N_i} \left\| \phi_i(I) - \phi_i(Z_{pred}) \right\|_1 \right]. \quad (7)$$

其中 ϕ_i 是第 D_2 的第 i 层特征层.使用ImageNet数据集^[30]训练好的VGG-19预训练参数作为 ϕ_i 的参数.

风格损失用于减少细胞形态变换的失真,其定义为

$$\mathcal{L}_{style} = E_j \left[\left\| \mathbf{G}_j^\phi(I \odot (1 - M) + Z_{pred} \odot M) - \mathbf{G}_j^\phi(Z) \right\|_1 \right]. \quad (8)$$

其中, \mathbf{G}_j^ϕ 是由特征图 ϕ_j 中的元素构成的Gram矩阵.

2 数据与处理

2.1 RxRx1数据集

本研究使用的数据来自NeurIPS2019比赛中所使用的RxRx1细胞图像训练集,访问地址为<https://www.kaggle.com/c/recursion-cellular-image-classification/data>.该数据库包含在高通量筛选中从每个孔板收集的细胞荧光显微图像.

有1108种不同的小干扰RNA(siRNA)被引入4种类型的细胞,以创造不同的遗传条件.该实验使用了一种改进的细胞彩绘染色方案^[31],该方案使用6种不同的染色剂粘附到细胞的不同部分.这些荧光物质以不同的波长发出荧光,然后被不同的成像通道捕捉,因此,每个成像区域都有6个通道的图像产生.不同类型的细胞信息反映在荧光显微图像的形态差异中,细胞的形态学分析通常基于这些形态学特征.对形态差异特征的最显著影响是饱和伪影,如图2所示,这将严重影响生物显微图像中细胞分类和形态分析的性能.

2.2 训练集与验证集设置

本研究中使用的数据分为8组(T1, T2, SET1~6). RxRx1数据包含4种类型的细胞

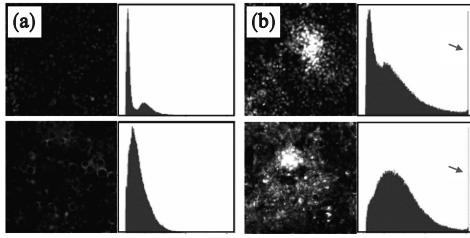


图2 细胞荧光显微图像

Fig. 2 Fluorescence microscopic images of cells

(a) — 不含饱和和伪影; (b) — 含饱和和伪影.

(HUVEC, RPE, HepG2, U2OS). 由于 HUVEC 类型细胞样本的数量足够, 并且饱和和伪影主要存在于这类细胞样本的第 1 和第 5 通道中, 因此研究从原始数据中选择不含饱和和伪影、信息丰富的第 1 和第 5 通道 HUVEC 细胞样本作为 T1 和 T2 数据集来训练 TC-GAN 模型. SET1 包括从原始 $R \times R \times 1$ 数据中的该细胞样本里选择的 5 张没有饱和和伪影的图像, 这 5 张图 20% 的像素被掩膜遮盖以模拟包含饱和和伪影的图像, 以及被掩膜遮盖后由 TC-GAN 修复的 5 张恢复图像. SET2 包括从原始 $R \times R \times 1$ 数据中的该细胞样本里选择的受饱和和伪影影响的 5 张图像和由 TC-GAN 恢复的 5 张修复后的图像. SET3 包含从 HUVEC 中选择的 126 张不含饱和和伪影的 6 通道样本. 这些样本中的 70% 被分成训练集, 30% 被用作测试集. 在 SET3 的测试集中添加了一些人工饱和和伪影, 然后使用 TC-GAN 修复伪影得到另一批测试集, 恢复的测试图像被视为 SET4. SET5 包含 126 张选自 HUVEC 的 6 通道样本, 其中 70% 用作训练集, 30% 用作测试集, SET5 的训练集和测试集都包含一些本就受饱和和伪影影响的样本. 将 SET5 中含饱和和伪影的数据修复后, 将整个数据集作为 SET6, 并使用与 SET5 相同的方式设置训练集和测试集.

在本研究中, 将 512×512 像素的所有原始图像下采样到 256×256 , 以使训练过程更快、更稳定. 在分类相关实验中, 将每幅 256×256 的图像交叠裁剪成 9 幅 128×128 的图像以进行数据增强.

3 实验验证

3.1 训练策略与结果

直接恢复表型特征, 特别是在大面积饱和和伪影中恢复细胞的形状特征和背景特征是一项挑战. 在 Edge-GAN 训练过程中使用渐进生成的方法生成的结果, Content-GAN 可以恢复边界清晰

且符合语义的纹理特征. 具体而言, Edge-GAN 首先在低分辨率图像上训练以获得预训练模型, 然后使用基于预训练模型的迁移学习方法, 在高分辨率图像上对 Edge-GAN 进行训练.

TC-GAN 模型分别由 T1 和 T2 训练. 训练集 T1 和 T2 具有丰富的表型特征, 没有饱和和伪影. 训练集中的原图像、掩膜图像和边沿信息图像组成 TC-GAN 的输入. TC-GAN 的最终输出是没有饱和和伪影的修复后图像. TC-GAN 的两阶段训练过程可以描述如下:

- 1) 低分辨率原始图像、掩膜图像和边沿信息图像构成 Edge-GAN 的输入;
- 2) 生成器 G_1 输出边沿图像作为 Edge-GAN 的输出;
- 3) 计算 G_1 和 D_1 的损失, 反向传播更新 G_1 和 D_1 的参数, 返回步骤 1), 直到 Edge-GAN 的损失低于阈值, 进入步骤 4);
- 4) 用高分辨率图像替换低分辨率图像, 并返回步骤 1), 直到 Edge-GAN 的损失低于阈值, 进入步骤 5);
- 5) Edge-GAN 的输出图像和原始图像构成 Content-GAN 的输入;
- 6) 生成器 G_2 输出被修复的图像作为 Content-GAN 的输出;
- 7) 计算 G_2 和 D_2 的损失, 进行反向传播更新 G_2 和 D_2 的参数, 返回步骤 5), 直到 Content-GAN 的损失低于阈值, 结束训练.

对于 Edge-GAN, 优化器采用了 Adam^[32], 学习率为 $\alpha=0.0001$, $\beta_1=0$, $\beta_2=0.9$. 总训练迭代次数为 1×10^6 次, 在此之后训练的损失与修复精度趋于平稳, 因此不再继续训练. 对于 Content-GAN, 优化器与 Edge-GAN 相同, 训练迭代次数为 2×10^5 次. 模型的饱和和伪影修复效果如图 3 所示, 恢复的图像填充了原始饱和和伪影区域中丢失的表型特征.

3.2 有效性验证

3.2.1 验证指标

使用几个定量统计特征和定性的修复结果来验证修复算法的有效性. 峰值信噪比 (PSNR)、结构相似性指数 (SSIM)^[33] 和 Frechet 距离 (FID)^[34] 用于定量评估生成特征的质量. PSNR 评估生成的特征与原始特征相比的质量, PSNR 越高, 生成的特征失真越小. SSIM 是衡量两幅图像中特征相似性的指标. SSIM 越接近 1, 修补的功能就越接近原始单元格. FID 计算真实图像的

特征向量与生成的图像之间的距离. FID 越接近 0, 修补图像的特征与原始特征越相似.

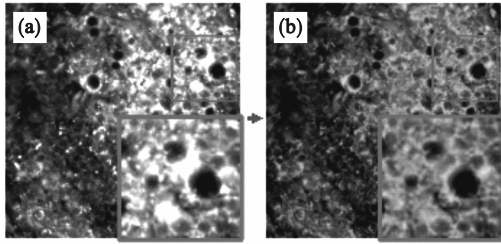


图 3 TC-GAN 修复结果示例

Fig. 3 Example of TC-GAN restored results
(a)—原图; (b)—修复结果.

3. 2. 2 验证方式

通过比较 SET1 中有人工伪影的图像和恢复图像, 验证恢复结果是否能够有效地恢复图像信息. 计算没有饱和伪影的 5 张原始图像和 5 张在加入饱和伪影后的含伪影图像之间的 PSNR, SSIM 和 FID, 以获得伪影组的数据. 然后, 计算 5 张原始图像和经修复后的 5 张恢复图像之间的 PSNR, SSIM 和 FID, 以获得修复组的数据. 伪影组和修复组的计算结果可以展现修复前后的图像质量变化. SET2 用于定性直观展示修复后数据与包含饱和伪影的原始数据之间的差异.

3. 2. 3 验证结果

使用 PSNR, SSIM 和 FID 来评估 SET1 中生成特征的有效性. 修复组和伪影组之间的差异如表 1 所示.

表 1 含伪影数据和修复数据的指标对比
Table 1 Indexes of masked and restored images

指标	数据组	均值
PSNR	伪影组	9. 101
	修复组	25. 948
SSIM	伪影组	0. 725
	修复组	0. 854
FID	伪影组	609. 154
	修复组	50. 345

修复组的平均 PSNR 和 SSIM 高于伪影组的平均值. 这意味着修复的表型特征可以有效地填补饱和伪影的空白, 并使修复的图像比含伪影的图像更接近原始图像. 修复的图像的平均 FID 低于含伪影图像的 FID, 这意味着修复的图像和原始图像之间的相似度高于含伪影的图像和原始图像之间的相似性.

SET2 中图像恢复的详细结果如图 4 所示. 图

4 显示了具有饱和伪影的图像的修复结果. 通过 TC-GAN 修复伪影区域中细胞之间的上下文特征和细胞内纹理特征, 原始图像中的大面积饱和伪影在修复图像中不再存在.

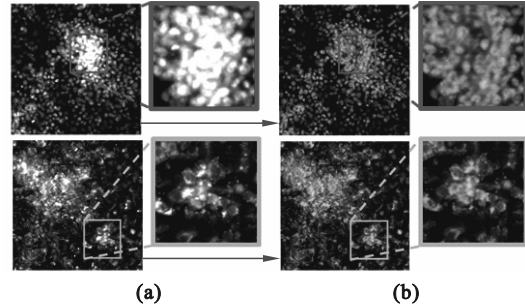


图 4 TC-GAN 修复结果定性展示

Fig. 4 Qualitative display of TC-GAN restored results
(a)—原图; (b)—修复结果.

3. 3 可靠性验证

3. 3. 1 验证指标

建立了卷积神经网络作为分类器, 对不含饱和伪影原始数据和加入人工伪影后经 TC-GAN 修复的数据进行分类实验, 并使用分类实验的结果验证恢复图像的可信度. 这里, 使用精度 (ACC)、灵敏度 (SEN)、精度 (PRE) 来评估分类结果的性能. ACC 表示正确预测样例占总数据的比例, SEN 表示所有正示例中被预测对的样例占比, PRE 表示在被划分为正示例的示例中实际上是正示例的比例:

$$ACC = \frac{TN + TP}{TN + TP + FN + FP} \times 100\%, \quad (8)$$

$$SEN = \frac{TP}{TP + FN} \times 100\%, \quad (9)$$

$$PRE = \frac{TP}{TP + FP} \times 100\%. \quad (10)$$

其中: TP 表示真阳性样本的数量; TN 表示真阴性样本的数量; FP 表示假阳性样本的数量; FN 表示假阴性样本的数量.

3. 3. 2 实验方法

本文建立了基于 Resnet^[35] 的神经网络来分类 5 种类型的细胞图像, 分类器具有 37 个卷积层, 使用没有饱和伪影的 SET3 训练集来训练分类器, 使用训练的分类器分别对 SET3 和 SET4 的测试集进行分类实验. 比较两个测试结果的表现, 以评估修复结果和原始图像是否具有相似特征. 这里, 使用 Adam 作为分类器的优化器, 学习率为 $\alpha=0.001$, $\beta_1=0.9$, $\beta_2=0.99$, 为分类器迭代了 1 000 步.

3.3.3 实验结果

如表 2 所示,列出了在 SET3 和 SET4 测试集上分类器的 ACC, SEN 和 PRE. SET4 的 ACC, SEN 和 PRE 与 SET3 的指标非常相似. 分类结果的相似性表明, TC-GAN 修复的图像中所包含的特征与原始图像中包含的特征一致. TC-GAN 可以从背景信息中提取有效的特征,以修复饱和伪影区域,而不会扭曲细胞形态学分析所需的特征,并确保恢复图像的可信度.

表 2 SET3 和 SET4 上的分类指标

测试集	ACC	SEN	PRE
SET3	93.11	82.78	84.34
SET4	92.44	81.11	83.45

3.4 分析实验验证

3.4.1 验证指标

建立卷积神经网络来模拟细胞图像的形态学分析实验. 通过比较含饱和伪影数据和经 TC-GAN 修复的数据的分类分析实验结果,可以评估 TC-GAN 修复结果对基于荧光显微镜的细胞图像分析实验的影响. 并使用 ACC, SEN, PRE 评估分类实验的结果.

3.4.2 验证方法

使用的分类器的结构与 3.3 节相同. 使用 SET5 和 SET6 的训练集和测试集分别执行完整的分类实验. 使用 Adam 作为分类器的优化器,学习率为 $\alpha=0.001$,为分类器迭代了 1 000 步.

3.4.3 验证结果

如表 3 所示,在 SET5 和 SET6 的测试集上列出了分类器的 ACC, SEN 和 PRE. 与 SET5 测试集上分类器的 ACC, SEN 和 PRE 相比, SET6 测试集上分类器的 ACC, SEN 和 PRE 分别增加到 92.44%, 81.11% 和 82.65%. SET6 上分类器的指标显著提高,这证明与具有饱和伪影的原始数据上的分类实验相比, TC-GAN 修复的数据在分类分析实验中精度显著提高, TC-GAN 的恢复可以有效提高细胞图像的数据质量.

表 3 SET5 和 SET6 上的分类指标

测试集	ACC	SEN	PRE
SET5	88.22	70.56	76.75
SET6	92.44	81.11	82.65

4 结 语

本文提出了一种两阶段表型特征恢复模型,以解决荧光显微镜图像中的饱和伪影问题.

使用两阶段恢复策略的 TC-GAN 模型分别恢复细胞的形状特征和纹理特征. 通过实验,从定量和定性的角度验证结果的有效性和可靠性. 最后,将分类实验作为细胞形态学分析实验的代表,对修复前后的细胞图像进行分类实验. 实验结果证明,修复后的图像可以显著提高分类器的性能. 本文提出的修复算法对实际应用具有重要意义,有助于细胞荧光显微镜图像的定性和定量分析.

参考文献:

- [1] Bougen-Zhukov N, Loh S Y, Lee H K, et al. Large-scale image-based screening and profiling of cellular phenotypes [J]. *Cytometry: Part A*, 2017, 91(2): 115-125.
- [2] Caicedo J C, Singh S, Carpenter A E. Applications in image-based profiling of perturbations [J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2016, 39: 134-142.
- [3] Ray K, Ma J, Oram M, et al. Single-molecule and FRET fluorescence correlation spectroscopy analyses of phage DNA packaging: colocalization of packaged phage T4 DNA ends within the capsid [J]. *Journal of Molecular Biology*, 2010, 395(5): 1102-1113.
- [4] Beesley J, Sivakumaran H, Moradi Marjaneh M, et al. eQTL colocalization analyses identify NTN4 as a candidate breast cancer risk gene [J]. *The American Journal of Human Genetics*, 2020, 107(4): 778-787.
- [5] Sauvat A, Leduc M, Müller K, et al. ColocalizR: an open-source application for cell-based high-throughput colocalization analysis [J]. *Computers in Biology and Medicine*, 2019, 107: 227-234.
- [6] Ren W W, Isler H, Wolf M, et al. Smart toolkit for fluorescence tomography: simulation, reconstruction, and validation [J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2020, 67(1): 16-26.
- [7] Wang Y, Maslov K, Kim C H, et al. Integrated photoacoustic and fluorescence confocal microscopy [J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2010, 57(10): 2576-2578.
- [8] Ritter C, Wollmann T, Lee J Y, et al. Data fusion and smoothing for probabilistic tracking of viral structures in fluorescence microscopy images [J]. *Medical Image Analysis*, 2021, 73: 102168.
- [9] Caicedo J C, Cooper S, Heigwer F, et al. Data-analysis strategies for image-based cell profiling [J]. *Nature Methods*, 2017, 14(9): 849-863.
- [10] Moen E, Bannon D, Kudo T, et al. Deep learning for cellular image analysis [J]. *Nature Methods*, 2019, 16(12): 1233-1246.
- [11] Bolte S, Cordelières F P. A guided tour into subcellular colocalization analysis in light microscopy [J]. *Journal of Microscopy*, 2006, 224(3): 213-232.
- [12] Aladeokin A C, Akiyama T, Kimura A, et al. Network-guided analysis of hippocampal proteome

- identifies novel proteins that colocalize with A β in a mice model of early-stage Alzheimer's disease [J]. *Neurobiology of Disease*, 2019, 132: 104603.
- [13] Zinchuk V, Zinchuk O, Okada T. Quantitative colocalization analysis of multicolor confocal immunofluorescence microscopy images: pushing pixels to explore biological phenomena [J]. *Acta Histochemica et Cytochemica*, 2007, 40(1): 101–111.
- [14] Li Y, Xu F, Zhang F, et al. DLBI: deep learning guided Bayesian inference for structure reconstruction of super-resolution fluorescence microscopy [J]. *Bioinformatics*, 2018, 34(13): i284–i294.
- [15] Ishii S, Lee S, Urakubo H, et al. Generative and discriminative model-based approaches to microscopic image restoration and segmentation [J]. *Microscopy*, 2020, 69(2): 79–91.
- [16] Goodfellow I J, Pouget-Abadie J, Mirza M, et al. Generative adversarial networks [J]. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 2014, 3: 2672–2680.
- [17] Tran N T, Tran V H, Nguyen N B, et al. On data augmentation for GAN training [J]. *IEEE Transactions on Image Processing*, 2021, 30: 1882–1897.
- [18] Ren Y R, Li G, Liu S, et al. Deep spatial transformation for pose-guided person image generation and animation [J]. *IEEE Transactions on Image Processing*, 2020, 29: 8622–8635.
- [19] Kaneko T, Kameoka H, Hojo N, et al. Generative adversarial network-based postfilter for statistical parametric speech synthesis [C]//2017 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP). New Orleans, 2017: 4910–4914.
- [20] Quan W Z, Zhang R S, Zhang Y, et al. Image inpainting with local and global refinement [J]. *IEEE Transactions on Image Processing*, 2022, 31: 2405–2420.
- [21] Chen X J, Zhang C, Zhao J, et al. Weakly supervised neuron reconstruction from optical microscopy images with morphological priors [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2021, 40(11): 3205–3216.
- [22] Belthangady C, Royer L A. Applications, promises, and pitfalls of deep learning for fluorescence image reconstruction [J]. *Nature Methods*, 2019, 16(12): 1215–1225.
- [23] Boutros M, Heigwer F, Laufer C. Microscopy-based high-content screening [J]. *Cell*, 2015, 163(6): 1314–1325.
- [24] Nazeri K, Ng E, Joseph T, et al. EdgeConnect: generative image inpainting with adversarial edge learning [EB/OL]. [2019-01-11]. <https://arxiv.org/abs/1901.00212>.
- [25] Canny J. A computational approach to edge detection [J]. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 1986, 8(6): 679–698.
- [26] Yu J H, Lin Z, Yang J M, et al. Generative image inpainting with contextual attention [C]//2018 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. Salt Lake City, 2018: 5505–5514.
- [27] Isola P, Zhu J Y, Zhou T H, et al. Image-to-image translation with conditional adversarial networks [C]//2017 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. Honolulu, 2017: 5967–5976.
- [28] Johnson J, Alahi A, Li F F. Perceptual losses for real-time style transfer and super-resolution [C]//European Conference on Computer Vision. Amsterdam, 2016: 694–711.
- [29] Gatys L A, Ecker A S, Bethge M. Image style transfer using convolutional neural networks [C]//2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. Las Vegas, 2016: 2414–2423.
- [30] Russakovsky O, Deng J, Su H, et al. ImageNet large scale visual recognition challenge [J]. *International Journal of Computer Vision*, 2015, 115(3): 211–252.
- [31] Bray M A, Singh S, Han H, et al. Cell Painting, a high-content image-based assay for morphological profiling using multiplexed fluorescent dyes [J]. *Nature Protocols*, 2016, 11(9): 1757–1774.
- [32] Kingma D P, Ba J. Adam: a method for stochastic optimization [EB/OL]. [2017-01-30]. <https://arxiv.org/abs/1412.6980>.
- [33] Elharrouss O, Almaadeed N, Al-Maadeed S, et al. Image inpainting: a review [J]. *Neural Processing Letters*, 2020, 51: 2007–2028.
- [34] Heusel M, Ramsauer H, Unterthiner T, et al. GANs trained by a two time-scale update rule converge to a local Nash equilibrium [EB/OL]. [2018-01-12]. <https://arxiv.org/abs/1706.08500>.
- [35] He K M, Zhang X Y, Ren S Q, et al. Deep residual learning for image recognition [C]//2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. Las Vegas, 2016: 770–778.