

外周神经母细胞性肿瘤病理切片 MKI 的计算机辅助预后评估

万真真¹, 韩帅¹, 施宁^{2*}, 刘芳^{3,4}, 张绍永¹, 李春雪¹

¹河北大学电子信息工程学院, 河北 保定 071002;

²河北软件职业技术学院, 河北 保定 071000;

³保定市儿童医院, 河北 保定 071000;

⁴保定市儿童呼吸消化疾病临床研究重点实验室, 河北 保定 071000

摘要 外周神经母细胞性肿瘤(peripheral neuroblastic tumors, pNT)是儿童常见的颅外恶性实体瘤,其主要预后评估依据为神经母细胞瘤分化程度和核碎裂指数(mitosis-karyorrhexis index, MKI)。目前,对 MKI 的计算主要通过病理医生人工计数,过程繁琐且工作量较大。采用计算机图像处理算法识别病理切片图像中病理性核分裂神经母细胞(pathological mitotic neuroblasts, PMN)和神经母细胞(neuroblasts, NEU),并辅助病理医生计数,可减少医生的重复性工作,提高工作效率。采用数学形态局部最小值标记(H-minima)修改梯度幅值,并利用改进型分水岭算法识别 NEU 并计数。实验结果表明,与病理医生的金标准对比,所提算法对 NEU 识别的平均准确率为 94.2%,平均过分割率为 2.79%。从色度分量角度对 PMN 的细胞质区域识别,平均识别准确率为 81.66%,MKI 值的平均误差率为 0.031%。

关键词 图像处理; 计算机辅助诊断; 病理切片; 神经母细胞; 改进型分水岭; 病理性核分裂; 色度分量

中图分类号 TP391

文献标志码 A

doi: 10.3788/LOP202259.0810004

Computer-Aided Prognosis Evaluation for MKI of Pathological Slices of Peripheral Neuroblastic Tumors

Wan Zhenzhen¹, Han Shuai¹, Shi Ning^{2*}, Liu Fang^{3,4}, Zhang Shaoyong¹, Li Chunxue¹

¹College of Electronic Information Engineering, Hebei University, Baoding, Hebei 071002, China;

²Hebei Software Institute, Baoding, Hebei 071000, China;

³Baoding Children's Hospital, Baoding, Hebei 071000, China;

⁴Key Laboratory of Clinical Research on Children's Respiratory Digestive Diseases in Baoding City, Baoding, Hebei 071000, China

Abstract Peripheral neuroblastic tumors (pNT) are common extracranial malignant solid tumors in children, and its main prognostic evaluation is based on differentiation degree of neuroblastic tumor and mitosis-karyorrhexis index (MKI). At present, the calculation of MKI is mainly done manually by pathologists, which is a cumbersome process with a large workload. The computer image processing algorithm is used to identify pathological mitotic neuroblasts (PMN) and neuroblasts (NEU) in pathological slice images, and assist pathologists in counting, which can reduce doctors' repetitive work and improve doctors' work effectiveness. The mathematical morphology local minimum

收稿日期: 2021-03-16; 修回日期: 2021-04-09; 录用日期: 2021-04-22

基金项目: 河北省研究生创新资助项目(CXZZSS2020010)

通信作者: *emailshining@126.com

mark (H-minima) is used to modify the gradient amplitude, and the improved watershed algorithm is used to identify and count NEU. The experimental results show that, compared with the gold standard of pathologists, the average accuracy rate of the proposed algorithm for NEU recognition is 94.2%, and the average over-segmentation rate is 2.79%. From the perspective of chromaticity components, the average recognition accuracy of PMN cytoplasmic regions is 81.66%, and the average error rate of MKI value is 0.031%.

Key words image processing; computer-aided diagnosis; pathological slice; neuroblasts; modified watershed; pathological mitosis; chromaticity component

1 引言

随着图像分割算法的进步,将其应用于肿瘤病理切片上的研究日益增多。外周神经母细胞性肿瘤(peripheral neuroblastic tumors, pNT)起源于交感神经系统的胚胎性肿瘤,是儿童最常见的颅外恶性实体瘤。神经母细胞瘤国际病理委员会(INPC)建议将核碎裂指数(mitosis-karyorrhexis index, MKI)作为神经母细胞瘤的核分裂和核碎裂活性评估与预后分类的依据^[1]。现阶段医院对pNT预后评估的方法是病理医生对pNT病理切片图像进行观察,对病理性核分裂神经母细胞(pathological mitotic neuroblasts, PMN)与神经母细胞(neuroblasts, NEU)分别计数,进而计算出MKI。

病理医生不仅要对上百个细胞中的NEU进行计数,还要找出细小变换的病理性细胞,高度重复性工作对医生的精力与经验都是一种考验。本文旨在采用计算机图像处理算法分别识别图像中的PMN和NEU,并自动计算出MKI,辅助医生进行MKI预后评估。

Digabel和Lantuejoul将分水岭算法运用在图像分割中^[2]。Vincent和Soille^[3]提出了典型浸没分水岭分割算法。Arslan等^[4]提出了一种基于控制标记的分割白细胞的分水岭算法,改善了过分割现象。滕文秀等^[5]利用局部最小值标记(H-minima)中的 h 值在Sobel算子提取降噪后的梯度图像上进行迭代识别标记,在过滤无效标记并避免其合并后使用分水岭算法对树冠进行分割。侯志强等^[6]提出了将线性迭代聚类(SLIC)与分水岭结合的分割算法,利用SLIC对图像进行预分割并对梯度图像进行自适应阈值处理降噪,在提取标记后利用分水岭算法对图像进行分割。张亮等^[7]从细胞HSI色度特征方向中寻找病理性核分裂细胞区域的特点,通过量化色度分量的方式进行分割。在pNT病理切片图像中,NEU边缘像素差异较小且内部细胞核像素不均匀。为减小分割细胞微弱边缘误差、得到封闭连续边缘

和降低细胞内像素阴暗变换,本文采用数学形态重构、H-minima^[8]和最大相似度区域合并的改进型分水岭算法识别所有NEU并计数。通过色度学YUV分量量化值判别PMN区域并标记,辅助病理医生快速分析病理切片图像得出MKI值以进行预后评估,进而降低医生工作量、提高工作效率。

2 外周神经母细胞性肿瘤病理切片图像的预处理

本文中分析的病理切片图像由保定市儿童医院病理科采用光学显微镜和医学病理图像分析管理仪采集。病理切片图像在某一个视野中的区域可划分为PMN、NEU和组织间隙,如图1所示。其中,PMN(①)在单个细胞中存在多个细小细胞核,呈现多核碎裂状,细胞中可见细胞质呈粉红色。病理性多极型核分裂细胞核分裂不对称,呈现顿挫型不规则形,细胞核没有充满细胞,粉红色细胞质明显与细胞核暗红色形成对比,细胞体积较大。NEU(②)细胞核两极分裂,其基本充满细胞,细胞整体呈现暗红色,细胞质仅存在细胞边缘且不明显。组织间隙(③)亮度大,呈现白色与淡黄色网络状,与细胞颜色差距大。本文主要在NEU颜色、形状和大小等方面进行PMN与NEU的特征提取,以实现NEU高效准确地识别。

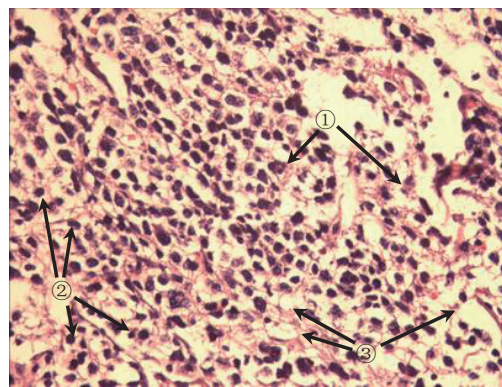


图1 pNT病理图像分类

Fig. 1 Classification of pNT pathological images

在对病理切片进行染色时,制作工艺等原因会导致图像中存在杂质和噪音。为了准确地分割 NEU、提取 PMN 区域特征和增强病理切片图像的对比度^[9],将 pNT 病理切片图像从 RGB 颜色空间转换至 YCbCr 颜色空间^[10],并对图像进行压缩以提高处理速度,为 PMN 色度特征提取量化奠定基础, YCbCr 颜色空间效果图如图 2(b)所示。利用巴特沃思低通滤波滤除噪音和杂质,低通滤波后细胞边

缘平滑。锐化滤波使用边缘检测算子根据 pNT 病理切片图像中 NEU 的边缘特点提取细胞边缘,进而可以凸显 NEU 边缘。经过降噪的 Sobel 算子相比其他算子对 NEU 边缘处理更加优良, Sobel 边缘采集图如图 2(c)所示。突显 pNT 病理切片图像中 NEU 边缘,计算边缘梯度幅值为分水岭算法分割做准备,采用的像素梯度为 3×3 邻域内像素的加权,梯度幅值图如图 2(d)所示。

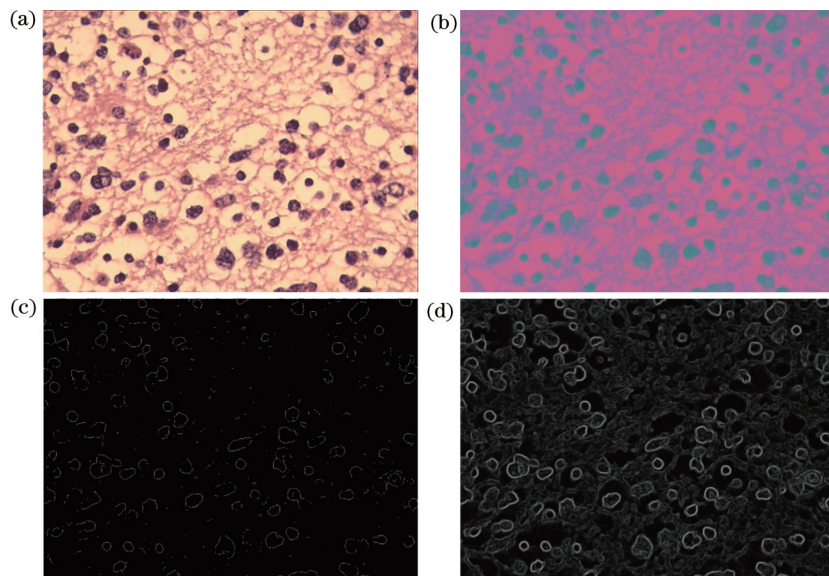


图 2 YCbCr 和梯度幅值图。(a)样本原图;(b) YCbCr 空间图;(c)边缘检测图;(d)梯度幅值图

Fig. 2 YCbCr and gradient amplitude diagram. (a) Original sample image; (b) YCbCr space image; (c) edge detection graph; (d) gradient amplitude image

3 神经母细胞分割及特征提取

NEU 正常的形态特征如图 3 所示。其中,①为菊花团型,②为毛虫型,③为双排型。PMN 形态特征包括不对称多极性分裂(④)和核碎裂状(⑤),细胞质明显且呈现粉红色。

MKI 为 PMN 个数与 NEU 个数的比值,计算公

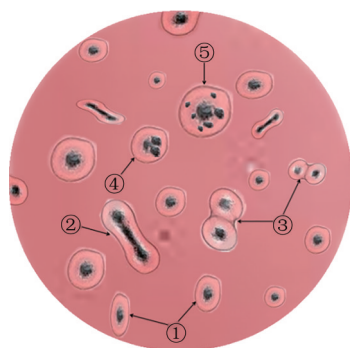


图 3 NEU 核分裂特征图

Fig. 3 Characteristic diagram of NEU nuclear fission

式为

$$N_{MKI} = \frac{N_{PMN}}{N_{NEU}} \times 100\% \quad (1)$$

依据 MKI 值辅助医生预后评估 pNT,本文对 NEU 分割的主要算法为改进型分水岭算法,并结合阈值分割、数学形态学等对图像进行处理^[11-13]。从色度特征分量学角度分析 PMN 区域的颜色特征,进行 PMN 细胞的判别计数。

3.1 改进型分水岭算法分割神经母细胞

根据 NEU 与背景组织细胞像素差异性,在 YCbCr 的三个维度上设置最佳阈值,识别 NEU,去除背景细胞组织,并将图像二值化。使用数学形态学算法的结构元素度量和提取图像前景,处理效果图如图 4 所示。图 4(a)为阈值分割二值图,图中存在正常 NEU 和 PMN,以及较多的细小杂质。NEU 需要通过膨胀运算来连接细小间隙,进而需要腐蚀掉多余的桥梁连接,并使用空洞填充填补细胞中的空洞。图 4(b)为多次数学形态重构后的结果图,多

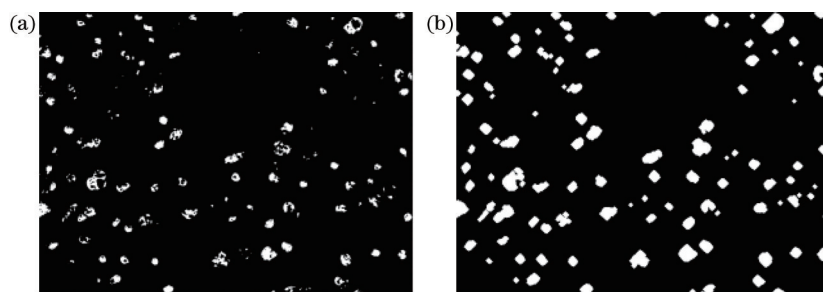


图 4 NEU 数学形态重构。(a) 二值图像; (b) 数学形态重构

Fig. 4 Mathematical morphology reconstruction of NEU. (a) Binary image; (b) mathematical morphology reconstruction

余的细小杂质被清除, NEU 显现清晰。

采用数学形态重构、H-minima 和最大相似度区域合并的改进型分水岭算法对 pNT 病理切片图像进行 NEU 分割, 降低过分割现象^[8,13-17]。通过阈值分割从 pNT 病理切片图像中分割 NEU, 利用数学形态学重构和 H-minima 提取 NEU 局部极小值。标记以 NEU 为对象的相关局部极小值, 减少原图像中的伪极小值点, 移除少于 3 pixel 的连通块, 并去除图中多余孤立像素细小标点。局部极小值区域仅在标记位置处出现, 数学形态标记效果图如图 5(a) 所示。对标记的二值图像进行欧氏距离变换, 寻找分水岭脊线 ($L=0$), 图像相邻区域间的分界线构成背景标记。实验表明, 图像梯度相比图

像本身与分水岭算法相关性更大, 因此分水岭算法对梯度图像的分割效果更好。由于伪极小值点存在, 故直接对梯度幅值图像进行分水岭算法分割容易造成过分割现象的出现。在使用分水岭算法分割前对前后景进行标记, 降低无效极值点信息的干扰。采用强制最小技术修改梯度幅值图像, 使其只在特定距离位置的标记像素上有局部极小, 实现标记距离变换, 进而修改梯度幅值图像。距离变换效果图如图 5(b) 所示, 修改梯度幅值图像如图 5(c) 所示。标记结束后的遗漏未标记区域, 利用采样迭代方式将未标记区域与标记区域合并, 或与背景区域合并, 直至没有新区域标记合并出现。



图 5 数学形态标记与修正。(a) 数学形态标记; (b) 欧氏距离变换; (c) 梯度重建

Fig. 5 Mathematical morphology marking and correction. (a) Mathematical morphology marking; (b) Euclidean distance transformation; (c) gradient reconstruction

采用改进型分水岭算法对 pNT 病理切片图像进行分割, NEU 边界定位与 $L=0$ 位置的分割效果

图如图 6 所示。图 6 中 NEU 与背景分割明显, 分水岭脊线清晰, NEU 被标记且背景被滤除。分水岭算

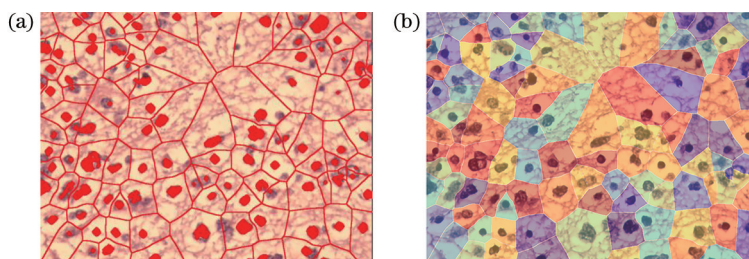


图 6 pNT 分割效果图。(a) 对象边缘叠加原图; (b) 标记矩阵叠加原图

Fig. 6 Effect diagrams of pNT segmentation. (a) Overlay of original images on edge of objects; (b) overlay of original images by mark matrix

法对微弱边缘即图像中细微的灰度变化有较好的分割效果,可以识别并获取得到 pNT 病理切片图像中 NEU 的连续封闭边缘,实现对 NEU 快速定位,进而获得完整细胞边缘。同时,分水岭算法可以分割少许粘连 NEU,提高 NEU 的计数准确率。本文进行 60 组 pNT 病理切片图像分割实验,以验证改进型分水岭算法的稳定性。

3.2 病理性核分裂神经母细胞的提取

由图 1、3 可知,PMN 区域和细胞核形态多样,细胞边缘不规则,病理性细胞核未充满细胞,细胞质呈现粉红色。医院光学显微镜采集的病理切片图像是 RGB 彩色图像,RGB 表示的色彩利用三个颜色分量线性组合表示,难以使用精确的数值表示来定量分析,分析表现不直观。同时,亮度的改变会直接导致颜色发生改变^[7, 18-19]。本文将 RGB 彩色图像转换到 YCbCr 颜色空间中,从色度特征 YUV 分量学角度分析 PMN 细胞质区域的颜色特征以进行 PMN 判别计数。

随机抽取 20 幅病理切片图像,由病理医生标记并分别截取 NEU 区域和组织间隙区域。为减小误差,分别随机采取两类区域各 120 个样本。由于

PMN 区域在一幅图像中个数较少,故对医生标记的 PMN 区域进行截取,得到了 97 个样本。

三个区域在 Y、Cb、Cr 分量的对比如图 7 所示。由图 7(a)~(c)可知:PMN 区域的 Y 分量值相比组织间隙区域较小;其 Cr 分量相比 NEU 区域较大且分布紧凑,方差较小,Cr 分量值中 90%(个数占比)均大于 150;PMN 区域在 Cb 分量分布中较松散,分量值的范围为 120~130,其他两个区域分布较紧凑且与 PMN 区域重叠部分小。

图 7(d)直观表现出三类区域在 Y 分量上的对比,组织间隙区域的 Y 分量值比 NEU 区域与 PMN 区域大 150,故依据 Y 分量值可以将组织间隙区域像素点去除。图 7(e)表明 PMN 区域 Cb 分量介于其他两个区域之间。图 7(f)表明组织间隙在 Cr 分量区别时参考价值不大,PMN 区域与 NEU 区域在值为 150 处有明显分界。图 7 表明 Y 分量可以区分组织间隙区域。PMN 区域 Cb 分量值较小,Cr 分量值较大。NEU 区域在两个分量分布上与 PMN 区域均有较小部分重叠,由于 NEU 区域在 Cb、Cr 上分布紧凑,故重叠部分对特征提取影响小。

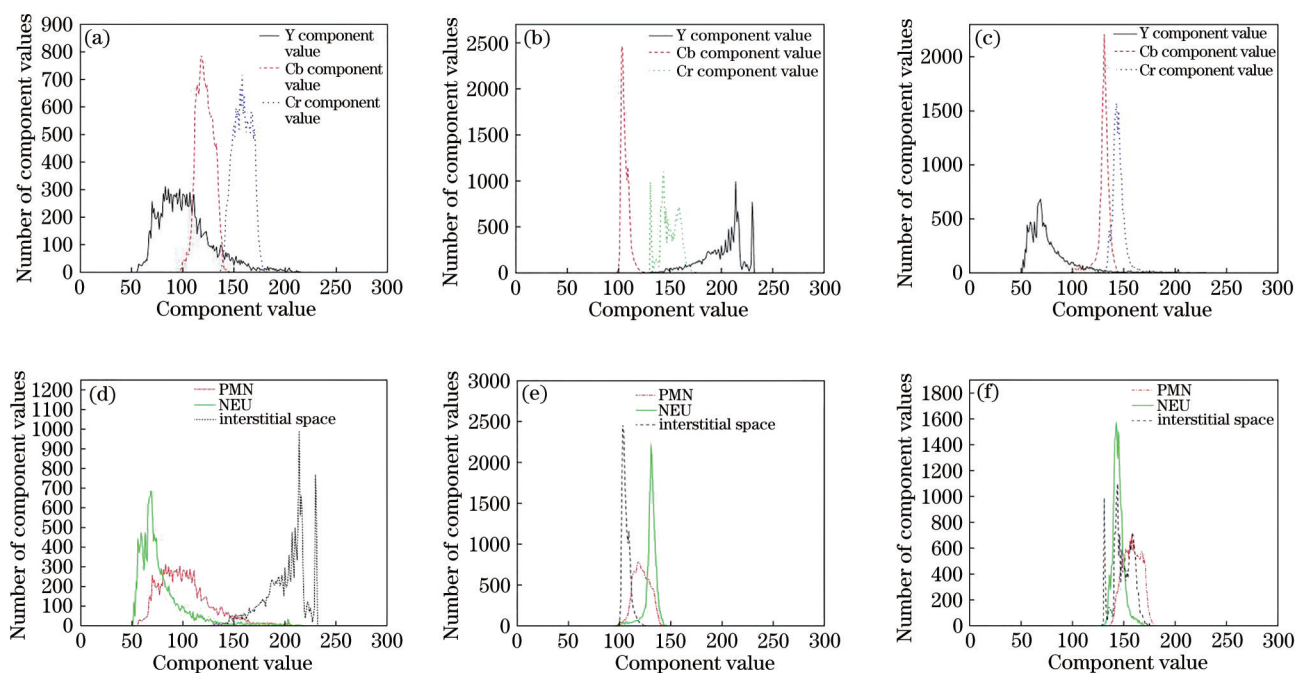


图 7 色度特征分量对比。(a) PMN;(b)组织间隙;(c) NEU;(d) Y 分量对比;(e) Cb 分量对比;(f) Cr 分量对比
 Fig. 7 Comparison of chromaticity characteristic components. (a) PMN; (b) interstitial space; (c) NEU; (d) Y component comparison; (e) Cb component comparison; (f) Cr component comparison

PMN 区域细胞中细胞质在色度和强度分布上和其他区域存在差异。基于上述分量特征,取适当分量值对图像进行阈值分类并提取符合分量值的

像素点,效果图如图 8(a)所示。从图 8(a)中提取出大量 PMN 区域像素点,但存在细小噪声。采用先腐蚀后膨胀的方法消除噪声干扰,并将目标区域像

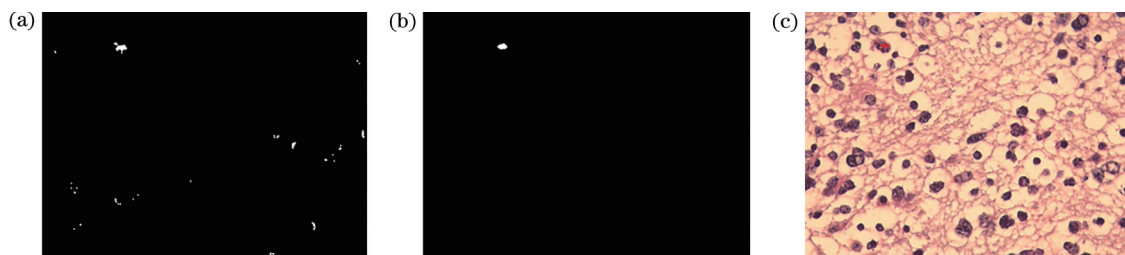


图 8 PMN 提取。(a) 阈值分类; (b) 腐蚀与膨胀; (c) 原图上的叠加标记

Fig. 8 PMN extraction. (a) Threshold classification; (b) corrosion and expansion; (c) superimposed mark on original image

素间的细小空隙连接,效果如图 8(b)所示。为了记录 PMN 的位置和个数,将标记与原图叠加进行原图标注,如图 8(c)所示。

4 病理切片图像分割结果分析

本文进行 60 组实验,实验过程中记录改进分水岭算法对 NEU 的计数结果和 PMN 区域的提取计

数结果。将结果与病理医生的金标准进行对比,计算改进型分水岭算法识别 NEU 的准确率和过分割率,统计 PMN 区域计数误差。将所提算法所得 MKI 与医生标准对比,随机抽取的 9 组实验结果和对比结果如表 1 所示。根据分割 NEU 的实验数据绘制了改进型算法计数与医生的读数对比的频数直方图,如图 9 所示。

表 1 pNT 病理切片图像分割实验数据结果

Table 1 Results of experiment data of pNT pathological slice image segmentation

Cell image	Identification by proposed algorithm			Identification by doctor			NEU analysis		PMN error	MKI error / %
	NEU	PMN	MKI / %	NEU	PMN	MKI / %	Accuracy rate / %	Over divided rate / %		
1	525	2	0.38	503	3	0.60	95.6	2.14	-1	0.22
2	648	15	2.31	605	16	2.64	92.9	3.43	-1	0.33
3	420	1	0.24	391	1	0.26	92.6	3.58	0	0.02
4	282	1	0.36	267	1	0.38	94.4	2.73	0	0.02
5	396	2	0.51	372	2	0.54	93.5	3.12	0	0.03
6	107	1	0.94	101	1	0.99	94.1	2.88	0	0.05
7	548	3	0.55	529	2	0.38	96.4	1.76	1	-0.17
8	395	1	0.25	372	1	0.27	93.8	2.99	0	0.02
9	311	6	1.93	296	5	1.69	94.9	2.47	1	-0.24

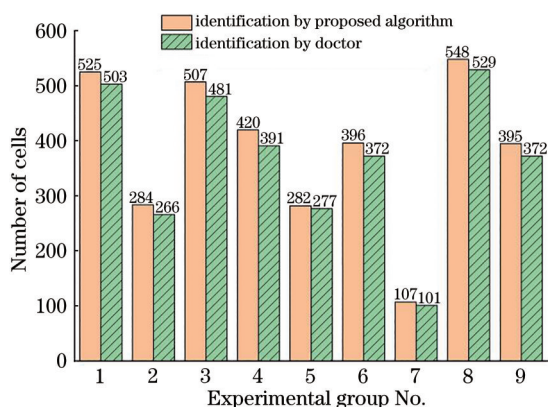


图 9 NEU 频数分布直方图

Fig. 9 NEU frequency distribution histogram

在表 1 中,改进型算法对 NEU 分割平均准确率为 94.2%,平均过分割率为 2.79%。由表 1 和图 9

可知,改进型分水岭算法对 pNT 切片图像分割具有较好的准确性,进而降低了过分割现象。

本文统计了 60 组实验数据,分别分析了 NEU、PMN 和 MKI 值。对于 NEU 的计数结果,改进型算法计数与医生计数拟合图如图 10 所示。拟合相关系数为 0.94,所提算法准确率的相对标准方差为 1.31%,程序运行时间为 29 s。改进型分水岭算法分割计数结果满足医生计数要求,且稳定性理想。

对于 PMN 区域平均识别率为 81.66%,算法运行平均时间为 9.562 s。由表 1 可知,所提算法的计数结果在允许误差范围内,色度分量特征提取可以有效提取 PMN 区域。

MKI 为 PMN 个数与 NEU 个数的比值。由表 1 可知,利用所提算法识别细胞并计算得到的 MKI 与

医生评估值的平均误差率为 0.031%，满足判别 MKI 高低(平均误差率小于 2% 为低,平均误差率范围为 2%~4% 为中,平均误差率大于 4% 为高)要求,计数结果对比图如图 11 所示。其中,拟合相关系数为 0.89,对医生预后评估具有实用参考价值。

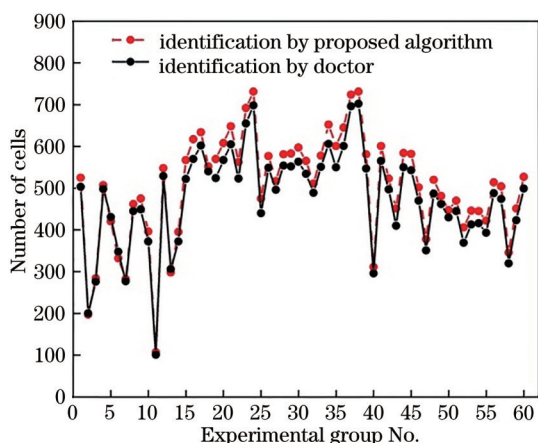


图 10 改进型分水岭算法与医生计数对比

Fig. 10 Comparison of improved watershed algorithm and doctor count

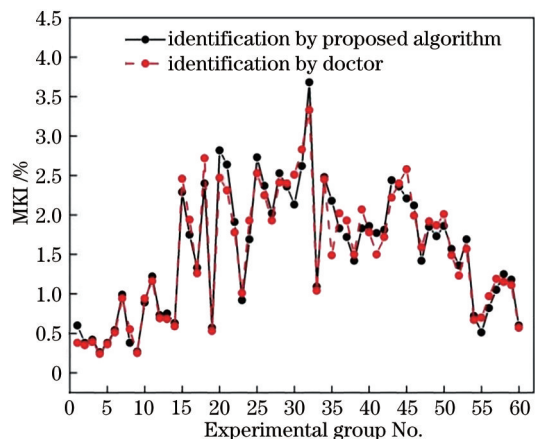


图 11 所提算法与医生人工计算得到 MKI 值的对比

Fig. 11 Comparison of MKI values calculated by proposed algorithm and doctor's manual calculation

5 结 论

pNT 的预后判断依据为 MKI, 即 PMN 个数与 NEU 个数的比值。采用数学形态重构、H-minima 标记和最大相似度区域合并的改进型分水岭算法对 NEU 进行自动识别计数, 抑制了过分割现象。利用色度分量特征, 定位 PMN 细胞中细胞质的位置, 对区域进行标记。所提算法可用于辅助病理医生进行预后评估, 提高诊断效率与准确率。

采用改进型分水岭算法对病理切片图像进行

了 60 组实验, 并对实验数据进行记录对比。将实验结果与医生金标准进行对比, NEU 准确率平均为 94.2%, 准确率的相对标准方差为 1.31%, 平均过分割率为 2.79%。PMN 区域识别准确率平均为 81.66%, 误差个数为 1, MKI 误差率平均为 0.031%。本团队与保定儿童医院病理科长期合作, 实验结果值可以作为医生的对比参考值用于预后评估, 具有一定的实际应用价值。在后续研究中可以使用分类器对 PMN 细胞进行分类或利用神经网络算法进行特征学习, 结合细胞核形态学与色度特征等多个角度特征, 更加精确地提取 PMN 细胞。

参 考 文 献

- [1] Wang L, He L J, Shimada H. Clinicopathological characteristics of peripheral neuroblastic tumors[J]. Chinese Journal of Pathology, 2012, 41(4): 283-288. Larry Wang, 何乐健, Shimada Hiroyuki. 外周神经母细胞性肿瘤临床病理特点[J]. 中华病理学杂志, 2012, 41(4): 283-288.
- [2] Sun H J, Deng T Q, Li Y C. Image segmentation algorithm based on the improved watershed algorithm [J]. Journal of Harbin Engineering University, 2014, 35(7): 857-864. 孙惠杰, 邓廷权, 李艳超. 改进的分水岭图像分割算法[J]. 哈尔滨工程大学学报, 2014, 35(7): 857-864.
- [3] Vincent L, Soille P. Watersheds in digital spaces: an efficient algorithm based on immersion simulations [J]. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, 1991, 13(6): 583-598.
- [4] Arslan S, Ozyurek E, Gunduz-Demir C. A color and shape based algorithm for segmentation of white blood cells in peripheral blood and bone marrow images[J]. Cytometry, 2014, 85(6): 480-490.
- [5] Teng W X, Wen X R, Wang N, et al. Individual tree crown extraction in high resolution remote sensing image based on iterative H-minima improved watershed algorithm[J]. Laser & Optoelectronics Progress, 2018, 55(12): 122802. 滕文秀, 温小荣, 王妮, 等. 基于迭代 H-minima 改进分水岭算法的高分辨率遥感影像单木树冠提取[J]. 激光与光电子学进展, 2018, 55(12): 122802.
- [6] Hou Z Q, Zhao M Q, Yu W S, et al. Color image segmentation based on SLIC and watershed algorithm [J]. Opto-Electronic Engineering, 2019, 46(6): 78-86. 侯志强, 赵梦琦, 余旺盛, 等. 基于 SLIC 与分水岭算法的彩色图像分割[J]. 光电工程, 2019, 46(6):

- 78-86.
- [7] Zhang L, Li J X, Lu H B. Identification of pathological mitosis figure based on colorimetric characteristics[J]. *Space Medicine & Medical Engineering*, 2015, 28(4): 270-274.
张亮, 李嘉欣, 卢虹冰. 基于色度学特征的病理性核分裂像识别[J]. *航天医学与医学工程*, 2015, 28(4): 270-274.
- [8] Soille P. *Morphological image analysis*[M]. Heidelberg: Springer, 1999.
- [9] Zhao Q H, Wang Y H, Gao X Y, et al. Phase image filtering evaluation method based on smoothing spline fitting[J]. *Acta Optica Sinica*, 2018, 38(8): 0815020.
赵琪涵, 王永红, 高新亚, 等. 基于平滑样条拟合的相位图像滤波评价方法[J]. *光学学报*, 2018, 38(8): 0815020.
- [10] Cao H Y, Liu C M, Shen X L, et al. Low illumination image processing based on adaptive threshold and local tone mapping[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2021, 58(4): 0410017.
曹红燕, 刘长明, 沈小林, 等. 基于自适应阈值和局部色调映射的低照度图像处理[J]. *激光与光电子学进展*, 2021, 58(4): 0410017.
- [11] Devkota B, Alsadoon A, Prasad P W C, et al. Image segmentation for early stage brain tumor detection using mathematical morphological reconstruction[J]. *Procedia Computer Science*, 2018, 125: 115-123.
- [12] Haralick R M, Sternberg S R, Zhuang X H. Image analysis using mathematical morphology[J]. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 1987, 9(4): 532-550.
- [13] Wan Z Z, Li C X, Liu F, et al. Computer-aided diagnosis of pathological section for eosinophilic gastroenteritis[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2020, 57(20): 191701.
万真真, 李春雪, 刘芳, 等. 嗜酸性粒细胞胃肠炎病理切片的计算机辅助诊断[J]. *激光与光电子学进展*, 2020, 57(20): 191701.
- [14] Zhao Z Z, Zhang Y J. Building extraction from airborne laser point cloud using NDVI constrained watershed algorithm[J]. *Acta Optica Sinica*, 2016, 36(10): 1028002.
赵宗泽, 张永军. 基于植被指数限制分水岭算法的机载激光点云建筑物提取[J]. *光学学报*, 2016, 36(10): 1028002.
- [15] Girish G N, Kothari AR, Rajan J. Marker controlled watershed transform for intra-retinal cysts segmentation from optical coherence tomography B-scans[J]. *Pattern Recognition Letters*, 2020, 139: 86-94.
- [16] Gamarra M, Zurek E, Escalante H J, et al. Split and merge watershed: a two-step method for cell segmentation in fluorescence microscopy images[J]. *Biomedical Signal Processing and Control*, 2019, 53: 101575.
- [17] Das A, Ghoshal D. Human skin region segmentation based on chrominance component using modified watershed algorithm[J]. *Procedia Computer Science*, 2016, 89: 856-863.
- [18] Sirinukunwattana K, Khan A M, Rajpoot N M. Cell words: modelling the visual appearance of cells in histopathology images[J]. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 2015, 42: 16-24.
- [19] Guan T, Zhou D X, Liu Y H. Color optical microscopic cell image segmentation based on color difference vector field[J]. *Acta Optica Sinica*, 2014, 34(1): 0115001.
关涛, 周东翔, 刘云辉. 基于色差向量场的彩色光学显微细胞图像分割[J]. *光学学报*, 2014, 34(1): 0115001.