

doi: 10.12068/j.issn.1005-3026.2018.11.008

一种用于肺结节恶性度分类的生成对抗网络

徐久强, 洪丽萍, 朱宏博, 赵海
(东北大学 计算机科学与工程学院, 辽宁 沈阳 110169)

摘 要: 针对肺结节数据集中良恶性样本数比例失衡的问题,首次引入深度卷积生成对抗网络(deep convolutional generative adversarial networks, DCGAN)模型,该模型根据输入的肺结节图像,生成与输入图像具有相似纹理特征的肺结节并将生成图像用于训练 DCGAN 模型.此外,将图像来源分类问题改为图像来源分类和肺结节等级 1~5 分类问题,从而增强了 DCGAN 模型的抗噪能力和实现了 DCGAN 模型对肺结节的等级分类.实验表明,改进的 DCGAN 中 *G* 模型在生成图像时具有良好的抗噪能力且生成图像中大约有 90.42% 的图像判别为真实图像,*D* 模型对肺结节图像的等级分类具有较好的判别能力且肺结节等级分类准确率为 70.89%,肺结节良恶性分类准确率为 80.13%.

关 键 词: 肺结节;深度卷积生成对抗网络(DCGAN);纹理特征;改进 DCGAN;肺结节等级分类

中图分类号: TP 391 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-3026(2018)11-1556-06

Generative Adversarial Networks for the Classification of Lung Nodules Malignant

XU Jiu-qiang, HONG Li-ping, ZHU Hong-bo, ZHAO Hai
(School of Computer Science & Engineering, Northeastern University, Shenyang 110169, China. Corresponding author: HONG Li-ping, E-mail: honglp90@163.com)

Abstract: In order to solve the proportion of benign and malignant lung nodule, a novel model named deep convolutional generative adversarial networks(DCGAN) was introduced. The model generates lung nodule images with similar texture feature from the input lung nodules images, and then using them to train the DCGAN model. In addition, the classification of image source is changed to the classification of image source and lung nodules grade 1 ~ 5. thus, the noise immunity of DCGAN model is enhanced and the classification of lung nodules by DCGAN model is realized. Experiments show that the model *G* in improved DCGAN enhances the performance of anti-noise capability with 90.42% images are distinguished true images when it generating images, and the model *D* has a good discriminant ability for the classification of lung nodule images and the classification accuracy of lung nodules is 70.89%, the recognition rate of malignant lung nodules is 80.13%.

Key words: lung nodules; DCGAN (deep convolutional generative adversarial networks); texture feature; improved DCGAN; lung nodules rank classification

肺癌是当今世界上发病率和死亡率增长最快、对人群健康威胁最大的恶性肿瘤之一^[1]. 早期肺癌大多表现为不大不小的肺结节且不易察觉,当诊断其为恶性肺结节时,往往错过了治愈肺癌的最佳时期^[2]. 因此,肺部 CT 图像肺结节的检测和诊断对肺癌的早期诊治十分重要.

目前,用于肺部 CT 图像的肺结节良恶性诊

断的技术有:决策树(binary decision tree, BDT)、支持向量机(support vector machines, SVM)、卷积神经网络(convolutional neural network, CNN). Kumar 等^[3]利用一个 5 层去噪自动编码器在带注释的肺结节数据集中提取纹理特征,且使用 BDT 对肺结节进行良恶性分类,但在实际应用中可能存在以下问题:肺结节中的注释可能不充分、由医

生的判断差异导致注释不同. Zhang 等^[4]统计候选区域的形状特征、灰度和纹理特征作为混合 SVM 的分类特征,最终完成肺结节的良恶性分类,但是 SVM 有两个不足的地方:对大规模训练样本难以实施且在多分类问题中不占有优势. Hua 等^[5]在隐式统计肺结节形态学特征和纹理特征情况下使用深度信念网(deep belief network, DBN)和 CNN 组合的方式对肺结节进行良恶性诊断. Ciompi 等^[6]在 CT 图像中利用二维视图描述裂肺周围结节的形态学特征,并且使用卷积神经网络组合的方法对结节进行分类(裂肺周围结节和非裂肺周围结节). CNN 在肺结节诊断中具有如下优点:CNN 的网络结构降低了模型的复杂度,减少了权值的数量,使得肺结节图像可以直接作为网络的输入,且 CNN 对 CT 图像肺结节的纹理特征提取有着独特优势. 同时也存在缺点:需要使用大量符合要求的肺结节样本. 由于提取出的结节中,只有极少量的恶性肺结节样本,导致了肺结节良恶性样本数比例失衡,增加了 CNN 的训练难度.

针对 CNN 模型的缺点,Goodfellow 等^[7]提出一种新的网络模型:生成对抗网络模型(generative adversarial networks, GAN). GAN 模型具有如下优缺点. 优点:能够根据输入图像生成与输入图像具有相似特征的图像,解决了由于样本数不足引起的 CNN 训练难度增加的问题;缺点:GAN 模型具有不稳定性、难以训练和容易崩溃等问题.

通过以上分析,本文提出一种用于肺结节恶性度分类的生成对抗模型. 该方法的主要创新包括两方面:①在肺结节分类研究中首次引入 GAN 的衍生模型,即深度卷积生成对抗网络模型 DCGAN^[8]; ②对 DCGAN 模型进行改进,修改模型的优化函数并将 DCGAN 的数据来源分类问题改为数据来源分类、肺结节等级 1~5 分类问题,使得改进的 DCGAN 在生成图像的过程中具有较好的抗噪能力且实现肺结节等级分类.

1 相关知识介绍

1.1 生成对抗网络

在肺结节良恶性诊断的过程中,肺结节的纹理特征是判断良恶性的一个重要表征^[9]. CNN 使用卷积结构能够很好地提取肺结节的纹理特征,最终用于肺结节的良恶性诊断^[10]. GAN 模型包括了一个生成模型 G 和一个判别模型 D . D 是对

输入图像的来源进行一个判别:该数据是来自于真实图像还是来自一个 G 所生成的图像. GAN 的训练目的是要使得生成的图像概率分布和真实图像的分布尽量接近,从而使得生成的图像与真实图像具有相似的纹理特征. G 的训练目标是要最小化 D 的判别准确率; D 的训练目标是要最大化自己的判别准确率,当输入图像被判别为真实图像时标注 1,被判别为 G 所生成的图像时标注 0.

GAN 在优化过程中,由 G 和 D 构成了一个动态的“博弈过程”. 优化函数是关于 G 和 D 的一个零和游戏,即一个最小-最大化问题,优化过程就是在寻找 G 和 D 之间的一个纳什均衡. GAN 网络模型的优化函数如式(1)所示^[7]:

$$\min_G \max_D V(D, G) = E_{x \sim p_{\text{data}}(x)} \lg D(x) + E_{z \sim p_z(z)} \lg (1 - D(G(z))) \quad (1)$$

优化函数由两项构成, x 表示真实肺结节图像, z 表示输入 G 的噪声, $G(z)$ 表示 G 生成的肺结节图像, $D(x)$ 表示 D 判断真实肺结节图像为图像 x 的概率, $D(G(z))$ 表示 D 判断 $G(z)$ 为图像 x 的概率. 在训练的过程中,GAN 采用了交替的优化方法,分为两个阶段:第一阶段是固定 D ,然后优化 G ,尽可能地最大化 D 对图像 $G(z)$ 的判别 $D(G(z))$,即最小化 $V(D, G)$,降低 D 的准确率;第二阶段是固定 G ,尽可能提高判别力,提高对图像 x 的判别值 $D(x)$,降低对 $G(z)$ 的判别值 $D(G(z))$,即最大化 $V(D, G)$,提高 D 的准确率. 因此 G 和 D 构成了一个动态的“博弈过程”. 当生成模型 G 完全重现真实肺结节图像的概率分布时,GAN 模型具有全局最优值,如算法 1 所示^[7].

算法 1:随机梯度下降法训练 GAN 模型

输入:小批量数据 m 个噪音点 $\{z^{(1)}, \dots, z^{(m)}\}$;
小批量数据具有 m 个真实肺结节图像 $\{x^{(1)}, \dots, x^{(m)}\}$;
输出:生成能力强的 G 模型.

过程:

for 迭代轮数 $n = 1, 2, \dots, N$ do

for 第 k 步 do

小批量数据具有 m 个噪音点 $\{z^{(1)}, \dots, z^{(m)}\}$, 概率分布为 $p_g(z)$;

小批量数据具有 m 个真实图像 $\{x^{(1)}, \dots, x^{(m)}\}$, 概率分布为 $p_{\text{data}}(x)$;

在更新判别模型 D 时,加上随机梯度:

$$\nabla_{\theta_d} \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m [\lg D(x^{(i)}) + \lg(1 - D(G(z^i)))] .$$

end for

小批量数据具有 m 个噪音点 $\{z^{(1)}, \dots, z^{(m)}\}$, 概率分布为 $p_g(z)$;

在更新生成模型 G 时,减去随机梯度:

$$\nabla_{\theta_d} \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \lg(1 - D(G(z^i))) .$$

end for

1.2 深度卷积生成对抗网络

Radford 等^[8]指出由于缺少具有代表性的特征学习过程和启发式损失函数,导致 GAN 模型具有不稳定性、难以训练和容易崩溃等问题,因此,提出深度卷积生成对抗网络 DCGAN 模型. DCGAN 模型是 GAN 的衍生模型,使用 CNN 结构扩展 GAN 中 G 模型和 D 模型的结构,并做了如下修改:①取消 CNN 的所有池化层. G 使用部分跨卷积代替池化层, D 使用跨卷积代替池化层. ②取消 CNN 的全连接层(FC 层),使网络变为全卷积网络. ③ G 中使用 ReLU 作为激活函数,输出层中使用 tanh 函数作为激活函数;在 D 中,所有层的激活函数均为 Leaky ReLU 函数. ④使用批量肺结节图像作为输入, G 的输入参数为噪点 z 和肺结节图像的标签类别 c ; D 的输入参数为固定大小的真实肺结节图像和由 G 生成的肺结节图像.

2 基于改进 DCGAN 模型的早期肺结节分类

2.1 模型适用性分析

为了能够充分利用 CNN 的网络结构对二维 CT 图像肺结节的纹理特征提取独特的优势和 GAN 生成图像的功能,且解决在训练 CNN 时肺结节良恶性样本数比例失衡的问题,同时预防训练 GAN 时网络模型不稳定性问题、难以训练和容易崩溃的情况,在早期肺结节诊断过程中,本文首次引入 DCGAN 模型.

DCGAN 模型具有如下优点:能够根据输入的肺结节图像,生成与输入图像具有相似纹理特征的肺结节并将生成图像用于训练 DCGAN 模型,从而解决恶性肺结节样本不足的问题. 且能够利用 CNN 卷积结构解决 GAN 模型的不稳定性

问题和难以训练问题. 同时,DCGAN 在肺结节应用中存在以下问题:①DCGAN 中 G 模型生成的图片易受噪点影响导致生成的图像模糊不清,即抗噪能力弱. ②DCGAN 中 D 模型只能对输入肺结节图像进行来源分类,不能进行肺结节等级分类.

2.2 改进 DCGAN 模型

为了解决原始的 DCGAN 中在早期肺结节诊断过程中存在的问题,改进 DCGAN 模型,修改 DCGAN 模型的优化函数,并改进 DCGAN 模型的判别功能:将数据来源分类问题改为数据来源分类、肺结节等级 1~5 分类问题.

改进 DCGAN 包括了一个 G 和一个 D . 与原始 DCGAN 相同, G 根据输入的噪点和图像类别生成与输入图像具有相似纹理特征的肺结节图像. 与原始 DCGAN 的区别:①在 D 模型中输入图像时,将图像相对应的类别标签也作为 D 模型的输入;② D 在判别过程中有两部分内容,对输入图像的来源分类,对输入图像的等级分类. 原始 DCGAN 与改进 DCGAN 框架对比如图 1 所示.

改进 DCGAN 网络模型的优化函数修改为两部分:图像来源的对数函数 L_s 和图像类别的对数函数 L_c . 训练 G 的过程中, G 尽可能地最大化 $L_c - L_s$, 即最大化标签类别的判别力,最小化来源的判别力;训练 D 的过程中, D 尽可能地最大化 $L_c + L_s$, 即最大化标签类别的判别力,最大化来源的判别力. 图像来源的对数函数 L_s 如式(2)所示,图像标签类别的对数函数 L_c 如式(3)所示^[11]:

$$L_s = E_{x \sim p_{\text{data}}(x)} \lg S(x) + E_{x \sim p_z(z)} \lg S(G(c, z)) , \quad (2)$$

$$L_c = E_{x \sim p_{\text{data}}(x)} \lg C(x) + E_{x \sim p_z(z)} \lg C(G(c, z)) .$$

(3)

其中: x 表示真实肺结节图像; z 表示输入 G 的噪声; c 表示 G 生成肺结节图像所对应的标签类别, $G(c, z)$ 表示 G 生成的肺结节图像; $S(x)$ 表示 D 判断真实肺结节图像为图像 x 的概率; $S(G(c, z))$ 表示 D 判断 G 生成的图像 $G(c, z)$ 为图像 x 的概率. 假如输入图像来源于图像 x , 则概率为 1; 假如输入图像来源于 G 生成的图像 $G(c, z)$, 则概率为 0. $C(x)$ 表示 D 对图像 x 分类是否正确的概率, $C(G(c, z))$ 表示 D 生成图像 $G(c, z)$ 的分类是否正确的概率. 若对输入图像分类正确, 则概率为 1; 若对输入图像分类错误, 则概率为 0.

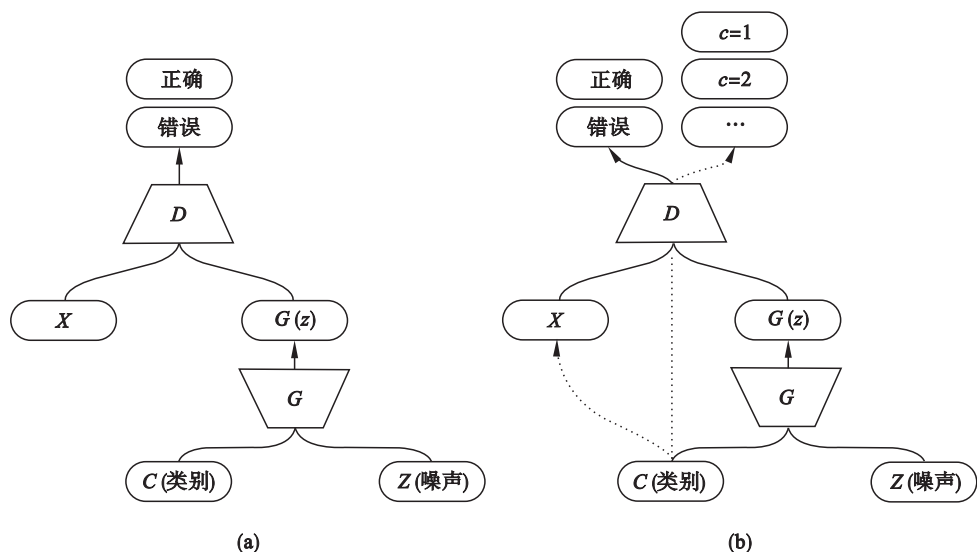


图 1 原始 DCGAN 与改进 DCGAN 框架对比

Fig. 1 Comparison of DCGAN architecture and improved DCGAN architecture

(a)—原始 DCGAN 框架; (b)—改进 DCGAN 框架.

当输入的噪音 z 符合概率分布 p_z 时, 概率分布 p_g 为 G 对于生成的图像 $G(c, z)$ 所形成的概率分布. 当输入足够多的肺结节图像时, 算法 2 最终收敛于图像 x 概率分布 p_{data} 的一个估计值.

算法 2: 随机梯度下降法训练改进 DCGAN 模型

输入: 小批量数据 m 个噪音点 $\{z^{(1)}, \dots, z^{(m)}\}$,
小批量数据具有 m 个真实肺结节图像 $\{x^{(1)}, \dots, x^{(m)}\}$.

输出: $D(x) = \operatorname{argmax} \lg C(x)$ 输入肺结节图像的分类概率值.

过程:

for 迭代轮数 $n = 1, 2, \dots, N$ **do**

for 第 k 步 **do**

小批量数据具有 m 个噪音点 $\{z^{(1)}, \dots, z^{(m)}\}$, 概率分布为 $p_g(z)$;

小批量数据具有 m 个真实图像 $\{x^{(1)}, \dots, x^{(m)}\}$, 概率分布为 $p_{\text{data}}(x)$;

在更新判别模型 D 时, 加上随机梯度:

$$\nabla_{\theta_d} \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m [\lg C(x^{(i)}) + \lg C(G(c^{(i)}, z^{(i)})) + \lg S(x^{(i)}) + \lg S(G(c^{(i)}, z^{(i)}))].$$

end for

小批量数据具有 m 个噪音点 $\{z^{(1)}, \dots, z^{(m)}\}$, 概率分布为 $p_g(z)$;

在更新生成模型 G 时, 减去随机梯度:

$$\nabla_{\theta_g} \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m [\lg C(G(c^{(i)}, z^{(i)})) - \lg S(G(c^{(i)}, z^{(i)}))].$$

end for

3 实验与结果分析

LIDC - IDRI 数据库中对肺结节良恶性等级评定为 5 级: 1. 良性; 2. 疑似良性; 3. 未知; 4. 疑似恶性; 5. 恶性^[12]. 本文从 LIDC 数据集和合作医院的 CT 图像中提取了 11 954 个像素大小为 28×28 的肺结节图像, 其中等级为 1 的肺结节有 570 个, 等级为 2 的肺结节有 2 119 个, 等级为 3 的肺结节有 2 914 个, 等级为 4 的肺结节有 2 532 个, 等级为 5 的肺结节有 3 819 个. 实验中使用随机选择法选择 80% 的数据集, 即 9 563 个肺结节用于训练 DCGAN; 剩余 20% 的数据集, 即 2 391 个肺结节用于作为测试数据集. 其中, 在测试数据集中等级为 1 的肺结节有 114 个, 等级为 2 的肺结节有 424 个, 等级为 3 的肺结节有 583 个, 等级为 4 的肺结节有 506 个, 等级为 5 的肺结节有 764 个.

原始 DCGAN 模型与改进 DCGAN 模型在训练完毕后, 使用测试数据集验证 G 模型生成图像的能力. 图 2 展示了两个模型生成肺结节图像的效果, 从图 2 可以看出, 使用改进 DCGAN 模型生成的肺结节图像纹理清晰, 对于噪点有较好的抗噪能力. 表 1 展示了 G 模型根据输入图像所生成对应的图像结果, 从表 1 中可以看出, 改进 DCGAN 模型能够根据输入图像的标签生成相对应等级的图像, 且生成图像中有 90.42% 的图像判别为真实图像. 表明改进 DCGAN 中 G 模型在生成图像时有较好的抗噪能力, 即 G 模型有非常好的生成能力.

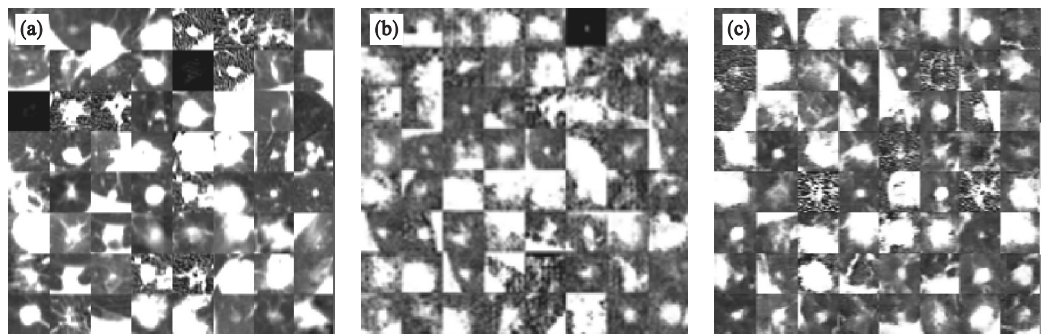


图 2 改进 DCGAN 中 G 模型与原始 DCGAN 中 G 模型生成肺结节图像对比
Fig. 2 Comparison of generations with DCGAN architecture and improved DCGAN architecture

(a)—原肺结节图像; (b)—原始 DCGAN 中 G 模型生成的肺结节图像; (c)—改进 DCGAN 中 G 模型生成的肺结节图像.

表 1 改进 DCGAN 中 G 模型生成图像的来源判别结果
Table 1 Source classification of samples from improved DCGAN

类别分类	判别为真实图像	判别为生成图像	总计	ACC/%
1. 良性	101	13	114	88. 60
2. 疑似良性	385	39	424	90. 80
3. 未知	524	59	583	89. 88
4. 疑似恶性	450	56	506	88. 93
5. 恶性	702	62	764	91. 88
总计	2 162	229	2 391	90. 42

使用测试数据集对训练好的改进 DCGAN 中 D 模型判别能力进行测试,改进 DCGAN 的 D 模型对肺结节等级分类的结果如表 2 所示. 从表 2 中可以看出,改进 DCGAN 在测试数据集上能较好地区分出各种类别的肺结节图像,且等级分类准确率为 70. 89% .

表 2 改进 DCGAN 中 D 模型对肺结节等级的分类
Table 2 Lung nodule images rank classification with improved DCGAN

类别分类	1. 良性	2. 疑似良性	3. 未知	4. 疑似恶性	5. 恶性	总计	ACC/%
1. 良性	70	3	23	15	3	114	61. 40
2. 疑似良性	10	280	90	31	13	424	66. 04
3. 未知	40	131	372	26	14	583	63. 81
4. 疑似恶性	15	50	32	378	31	506	74. 70
5. 恶性	10	54	44	61	595	764	77. 88
总计	145	518	561	511	656	2391	70. 89

实验中将肺结节良恶性分类的阈值设定为 3,即类别标签小于 3 时,表示良性肺结节,否则表示恶性肺结节. 使用准确率 (ACC)、灵敏度 (SEN) 和特异度 (SPE) 3 种指标进行衡量. 其中,ACC 称为准确率,表示全部测试集检测效果;SEN 又称为真阳性率,表示正确检测出恶性肺结

表 3 改进 DCGAN 中 D 模型对肺结节良恶性的分类
Table 3 Pulmonary nodules classification withimproved DCGAN

真实类别	预测恶性	预测良性	总计	SEN/%	SPE/%	ACC/%
恶性	1 553	300	1 853	83. 81	67. 47	80. 13
良性	175	363	538			
总计	1 728	663	2 391			

在相同实验条件下, 本文将基于改进 DCGAN 模型的早期肺结节分类方法与本文提到的相关方法进行比较, 比较结果如表 4 所示. 从表中可知, 改进 DCGAN 模型的灵敏度 SEN、特异度

SPE 和准确率 ACC 均高于其他 3 种方法, 即改进 DCGAN 的性能优于其他方法. 因此改进 DCGAN 的 D 模型对肺结节图像的良恶性具有较好的分类能力, 且准确率为 80.13%.

表 4 不同分类方法对肺结节良恶性的分类
Table 4 Performance comparison of different methods for pulmonary nodules classification

方法	SEN/%	SPE/%	ACC/%
决策树 BDT	83.35	61.00	75.01
支持向量机 SVM	80.56	64.29	76.00
卷积神经网络 CNN	80.67	65.11	74.17
改进 DCGAN	83.81	67.47	80.13

根据以上分析, 由于 DCGAN 中 G 模型能根据输入的肺结节图像生成与输入图像具有相似纹理特征的肺结节图像并用于训练模型, 且修改了 D 模型的判别功能, 因此改进 DCGAN 中 G 模型具有较好的生成能力且生成图像中有 90.42% 的图像判别为真实图像, D 模型具有较好的判别能力且对肺结节等级分类准确率为 70.89%、对肺结节良恶性分类准确率为 80.13%.

4 结 语

本文首次将 GAN 的衍生模型深度卷积生成对抗网络 (DCGAN) 引入早期肺结节分类应用. 为了解决原始 DCGAN 中 G 模型生成图像易受噪点影响的问题和 D 模型只能实现来源分类的问题, 在原始 DCGAN 的基础上改进 DCGAN, 优化目标函数并修改 D 模型的判别功能: 将原始 DCGAN 的图像来源分类改进为图像来源分类和肺结节的等级分类. 最终形成由一个具有良好生成能力的生成模型 G 和一个分类能力强的判别模型 D 组成的改进 DCGAN 模型用于肺结节良恶性分类, 且准确率为 80.13%. 此外, 本实验也存在不足: 在 G 模型生成图像过程中输入均匀分布 z 增加了生成图像的难度, 降低了生成准确率, 影响了整个模型的性能. 实验表明该模型用于肺结节良恶性分类中取得良好的效果, 在实际医疗应用中具有广泛的应用.

参考文献:

[1] Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics [J]. *Cancer Journal for Clinicians*, 2011, 61(2): 59–90.
[2] Hoffman P C, Mauer A M, Vokes E E. Lung cancer [J]. *Lancet*, 2000, 355(9202): 479–485.
[3] Kumar D, Wong A, Clausi D A. Lung nodule classification

using deep features in CT images [C]// Conference on Computer and Robot Vision. New York: IEEE Computer Society, 2015: 133–138.
[4] Jing Z, Li B, Tian L. Lung nodule classification combining rule-based and SVM [C]//IEEE Fifth International Conference on Bio-Inspired Computing: Theories and Applications. New York: IEEE, 2010: 1033–1036.
[5] Hua K L, Hsu C H, Hidayati S C, et al. Computeraided classification of lung nodules on computed tomography images via deep learning technique [J]. *Oncotargets and Therapy*, 2015, 8(1): 2015–2022.
[6] Ciompi F, De H B, van Riel S J, et al. Automatic classification of pulmonary peri-fissural nodules in computed tomography using an ensemble of 2D views and a convolutional neural network out-of-the-box [J]. *Medical Image Analysis*, 2015, 26(1): 195–202.
[7] Goodfellow I J, Pouget-Abadie J, Mirza M, et al. Generative adversarial nets [J]. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 2014, 3(1): 2672–2680.
[8] Radford A, Metz L, Chintala S. Unsupervised representation learning with deep convolutional generative adversarial networks [J]. *Computer Science*, 2015, 1(1): 1–19.
[9] 向子云, 史长征, 周洁, 等. 肺结节 CT 图像纹理特征的初步研究 [J]. *CT 理论与应用研究*, 2013, 22(1): 155–160.
(Xiang Zi-yun, Shi Chang-zheng, Zhou Jie, et al. Application of gray-scale texture feature in the diagnosis of pulmonary nodules on CT imaging [J]. *Computerized Tomography Theory and Applications*, 2013, 22(1): 155–160.)
[10] Golan R, Jacob C, Denzinger J. Lung nodule detection in CT images using deep convolutional neural networks [C]// International Joint Conference on Neural Networks. New York: IEEE, 2016: 243–250.
[11] Odena A, Olah C, Shlens J. Conditional image synthesis with auxiliary classifier GANs [C]//Proceedings of the 34th International Conference on Machine Learning. Sydney, 2017: 1–12.
[12] Messay T, Hardie R C, Tuinstra T R. Segmentation of pulmonary nodules in computed tomography using a regression neural network approach and its application to the lung image database consortium and image database resource initiative dataset [J]. *Medical Image Analysis*, 2015, 22(1): 48–62.