

基于局域社团的人类脑功能网络生成模型

司帅宗, 刘 晓, 朱 剑, 赵 海
(东北大学 计算机科学与工程学院, 辽宁 沈阳 110169)

摘 要: 研究了人类脑功能区域间拓扑结构与解剖结构两种因素对脑功能网络建模的影响,提出了基于局域社团的人类脑功能网络生成模型. 模型中的局域社团拓扑结构采用功能区域间的共同邻居及邻居间的局域连接表示,解剖结构用人脑区域间的解剖距离代表. 为了衡量模型生成网络与基于 fMRI 数据构建的真实数据网络之间的相似性,提出了用于校验网络间接近程度的相似性能量指标. 实验结果表明,相比传统生成模型,基于局域社团的脑功能网络生成模型在网络效益、聚集系数、模块性、度分布等属性方面都能够更精确地模拟真实数据网络.

关 键 词: 脑功能网络;生成模型;局域社团;解剖距离;网络相似性
中图分类号: TP 393.01 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-3026(2018)11-1566-06

Generative Models of Human Brain Functional Networks Based on Local Community

SI Shuai-zong, LIU Xiao, ZHU Jian, ZHAO Hai
(School of Computer Science & Engineering, Northeastern University, Shenyang 110169, China. Corresponding author: SI Shuai-zong, E-mail: sishuaizong@neueru.cn)

Abstract: The effects of both regional topological structures and anatomical structures on human brain functional networks modeling were investigated, and generative models of human brain functional networks based on local communities were proposed. The local community topologies of the models are measured by not only the common neighbors between the two functional regions but also the connections among the neighbors. And the anatomical structures are represented by the anatomical distance between the two brain regions. In addition, the similarity energy index was proposed to evaluate the similarity between the generated network and the real data network based on functional magnetic resonance images (fMRI). The results show that the generative models based on local communities provide a good fit to the real data network in terms of network efficiency, clustering coefficient, modularity and degree distribution compared with traditional generated models.

Key words: brain functional network; generative model; local community; anatomical distance; network similarity

人类的大脑是一个具有非随机拓扑结构的复杂系统,探索人类行为与认知能力和脑功能区域复杂连接之间的关系一直是相关学者的主要研究目标. 一方面,随着神经成像技术的发展,全脑的结构性与功能性磁共振 (structural magnetic resonance images, and functional magnetic resonance images, sMRI & fMRI) 扫描已经能够实

现对人脑神经组织结构连接情况和动态功能模式的无创映射^[1-2];另一方面,图论为复杂性网络的分析提供了一系列强大而灵活的工具与方法,方便了相关人员对脑网复杂特性的研究及脑功能网络模型的构建^[3]. 二者共同促进了脑网络科学的发展,使得人们可以通过网络建模分析人类大脑各功能区域间工作的内在机理,认识人类大脑的

认知与记忆过程^[4].

由于网络的拓扑组织形态及其属性特征直接或间接反映了它们的整体功能、效率及动力学行为,因此,只有综合分析脑网拓扑结构中蕴藏的复杂特性,才能实现对脑网的精确建模.目前,关于人脑拓扑组织形态的研究已经取得了一系列的成果,小世界、社团、层次性、模块等特性相继被揭晓^[3].其中,社团特性的发现,为研究人员分析人脑内在的组织形式以及区域间的功能表达提供了重要借鉴^[5].

社团被定义为网络中节点组成的群落或子集,子集内部节点之间连接紧密,子集间的连接相对稀疏. Bullmore 等对正常被试的静息态脑功能网络进行社团结构的分析,发现人类大脑网络中存在明显的社团特征,且社团内经常由解剖距离邻近或者功能相关的皮质区域构成,而社团间则通过较长的距离连接^[6].另外, Gallen 等还揭示了随着年龄的增长,人脑网络的社团组织形态变化与认知学习之间有着密不可分的联系^[7]. Ziv 等更是进一步指出神经突触组件可能是记忆存储的基本实体,学习和记忆的过程就是这些组件组成的局域社团的重塑过程^[8].虽然现有研究论证了社团特性与人脑功能连接之间的关系,但是基于社团特性对人脑功能网络进行建模的研究还比较匮乏.值得关注的是, Carlo 等研究发现大脑在学习过程中新连接体的形成受到局域社团的影响,并首次提出了使用基于局域社团的链路预测机制 (CAR-based link prediction index) 估算学习过程中神经连接概率的方法,相比于传统的链路预测算法,该机制能够得到更高的预测精度^[9].但是遗憾的是作者并没有针对具体的 fMRI 数据集进行建模验证.

本文从脑功能网络拓扑结构的局域社团特性出发,并结合解剖距离提出了基于局域社团的人脑功能网络生成模型.通过定义网络间的相似性能量方程,验证了所提生成模型构造的网络与真实数据构建的脑网之间的接近程度.对比分析结果肯定了局域社团拓扑结构特性和解剖距离对脑功能连接的影响,进而揭示了人脑的工作模式.

1 真实数据脑功能网络的构建

本文基于静息态下人脑的 fMRI 数据集对人类脑功能性网络的构建进行研究.这里声明由 fMRI 数据集构造的网络称为真实数据网络,网络生成模型构造的网络称为生成网络.

1.1 数据选取

本文使用的实验数据来自于美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 临床中心的 20 名健康志愿者 (平均年龄 19.7 岁; 11 位男性) 的静息态功能性核磁共振影像.它记录了每例志愿者右脑半球 140 个皮质层区域的低频神经生理振荡情况.所有的图像均通过使用 1.5T 的传统电信号 MRI 扫描仪对参与者进行扫描获取,且 fMRI 采集过程中被试者保持他们的眼睛闭合、思想放松.在得到静息态 fMRI 后对其进行数据预处理,滤除因头部移动或其他信号带来的噪声干扰,从而获取更高信噪比的图像数据.

1.2 脑功能网络的构建

在 fMRI 图像数据基础上进行脑功能网络的构建,首先要定义网络中的节点.节点通常用感兴趣的脑功能区域 (regions of interest, ROI) 表示,文中选定的 140 个 ROI 由 NIH 提供的脑功能图谱划分得到.其次,定义节点间的连边.连边代表脑功能区域间全部体素的相关关系,是不同脑功能区域间脑活动的统计学计量.脑功能性网络是基于功能性连边建立的,任意节点对之间的功能性连边可以通过计算 fMRI 脑功能区域间时间序列的 Pearson 相关系数得到,从而获取脑功能区域间的相关矩阵 \mathbf{A} (140×140).相关系数的计算如公式(1)所示:

$$r_{i,j} = \frac{\sum_{t=1}^n [X_i(t) - \bar{X}_i][X_j(t) - \bar{X}_j]}{\sqrt{\sum_{t=1}^n [X_i(t) - \bar{X}_i]^2} \sqrt{\sum_{t=1}^n [X_j(t) - \bar{X}_j]^2}}. \quad (1)$$

其中: X_i 和 X_j 分别表示体素 i 和体素 j 的时间序列值; \bar{X}_i 和 \bar{X}_j 分别表示体素 i 和体素 j 的时间序列均值.最后,通过对相关矩阵 \mathbf{A} 设定门限值,得到一组与之对应的二进制矩阵 \mathbf{B} .即,如果 $r_{i,j}$ 大于门限值,相应二进制矩阵 \mathbf{B} 中元素设为 1,否则为 0.该二进制矩阵 \mathbf{B} 就代表了要构造的真实数据脑功能网络,通过设定不同的门限值能够得到不同稀疏度的网络拓扑.

2 基于局域社团的脑功能网络模型

图论中的链路预测机制以网络的拓扑结构为基础,为网络中节点间连接概率的计算提供了丰富的方法^[10].基于链路预测机制进行复杂网络的建模不仅能够揭示网络的工作模式还能推断网络的演化机理,本节将基于局域社团的链路预测机

制构建脑功能网络. 另外, 诸多研究表明, 节点间的解剖距离会对脑网络的功能拓扑结构产生影响. 利用解剖距离作为参数进行脑网建模, 无论对正常被试还是精神病的患者, 均被证明具有可行性^[11-12]. 例如, 文献[11]通过对 84 个正常被试进行记忆任务实验, 验证了人脑结构连接与功能连接间存在强相关关系, 发现解剖距离可以用来辅助功能连接的预测. Vértés 在 2012 年首次提出使用解剖距离与功能连接拓扑结构相结合的脑功能网络建模方法, 见公式(2), 并验证了所提模型的有效性^[12].

$$l_{i,j} \propto (p_{i,j})^{\gamma} (d_{i,j})^{-\eta}.$$

(2)

其中: $l_{i,j}$ 表示节点 i 和节点 j 之间的连接概率; $p_{i,j}$ 表示节点间基于真实数据网络拓扑结构的相似性, 它由表 1 中传统链路预测指标计算得到; $d_{i,j} = \sqrt{(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2 + (z_i - z_j)^2}$ 表示节点对间的解剖距离, 即两个脑功能区域质心之间的欧氏距离, 质心坐标分别用 (x_i, y_i, z_i) 和 (x_j, y_j, z_j) 表示. 为了权衡拓扑结构相似性与解剖距离对节点间连接概率的影响, 分别设置参数 γ 和 η . γ 表示拓扑结构相似性放大指数, η 为距离惩罚指数. Vértés 校验了 $p_{i,j}$ 分别为 CN 和 PA 时生成的脑功能网络与真实数据网络间的属性值, 证明了 CN 指标在建模人脑功能网络时的准确性. 因此, 本文提出的基于局域社团的脑功能网络生成模型, 同样将解剖距离作为衡量节点间连接相似性的一个重要参量.

2.1 基于局域社团的脑功能网络构建方法

使用传统链路预测指标作为参数实现脑功能网络建模的思路, 为人们从复杂网络拓扑特性方面研究脑网提供了无限可能. Carlo 提出使用局域社团范式分解绘图 (local community paradigm decomposition plot, LCP-DP) 的方式对众多真实生物网络局域社团特性进行评价, 研究发现猕猴的脑网、线虫神经网络等生物网络中普遍存在着局域小社团的特性^[9]. 本文尝试使用基于 CAR 的链路预测指标替代传统方法进行脑功能网络的构建, 提出了基于局域社团的脑功能网络生成模型. 模型根据节点间的局域拓扑结构相似性与解剖距离相似性定义脑功能区域间的连接概率大小, 如公式(3)所示, 进而探索人脑的工作方式与局域社团模式之间的联系.

$$l_{i,j} \propto (\text{LCP}_{i,j})^{\gamma} (d_{i,j})^{-\eta}.$$

(3)

其中, $\text{LCP}_{i,j}$ 代表任意节点间基于 CAR 的链路预测指标计算得来的节点间拓扑结构相似度 $p_{x,y}$. 基于 CAR 的指标使用节点间共同邻居个数以及

这些共同邻居节点组成局域社团间连接数来定义节点间的相似程度. 其中, 节点间的共同邻居数描述了这两个节点相互覆盖的程度, 它的大小刻画了节点间组成局域社团的规模; 而共同邻居节点间的连边数能够反映局域社团内部连接的紧密程度. 因此, 基于 CAR 的指标体现了网络拓扑结构在两两节点间的局域连接情况. 表 1 列出了传统链路预测指标和基于局域社团的链路预测指标的表达式. 其中, x 和 y 表示节点, s 表示 x 和 y 的一个共同邻居节点; $\Gamma(x)$ 代表 x 的邻居集合, $|\Gamma(x)|$ 等于节点 x 度值的大小, 节点的度代表了该节点与网络中其他节点间连边的数量; $\text{LCL}(x, y)$ 指节点 x 和节点 y 间共同邻居集合中的连边总数 (local community links); $\gamma(s)$ 表示 s 的邻居中同时也是 x 和 y 共同邻居的集合, 这样 $|\gamma(s)|$ 代表局域社团中 s 的度值; e_x 表示 x 的外部度值, 也就是 x 的邻居个数中排除 x 和 y 的共同邻居数; i_x 表示 x 的内部度值, 它等于 x 和 y 的共同邻居数.

表 1 传统链路预测指标与基于 CAR 的链路预测指标
Table 1 Classical and CAR-based link prediction indexes

	类型	指标表达式
传统 链路 预测 指标	Common Neighbors (CN),	$p_{x,y}^{\text{CN}} = \Gamma(x) \cap \Gamma(y) = i_x = i_y;$
	Preferential- Attachment (PA),	$p_{x,y}^{\text{PA}} = \Gamma(x) \cdot \Gamma(y) = (e_x + i_x) \cdot (e_y + i_y) = e_x e_y + e_x p_{x,y}^{\text{CN}} + e_y p_{x,y}^{\text{CN}} + (p_{x,y}^{\text{CN}})^2;$
	Adamic-Adar (AA),	$p_{x,y}^{\text{AA}} = \sum_{s \in \Gamma(x) \cap \Gamma(y) } \frac{1}{\text{lb}(\Gamma(s))};$
	Resource Allocation (RA),	$p_{x,y}^{\text{RA}} = \sum_{s \in \Gamma(x) \cap \Gamma(y) } \frac{1}{ \Gamma(s) }.$
	CAR,	$p_{x,y}^{\text{CAR}} = p_{x,y}^{\text{CN}} \cdot \text{LCL}(x, y) = p_{x,y}^{\text{CN}} \cdot \sum_{s \in \Gamma(x) \cap \Gamma(y) } \frac{ \gamma(s) }{2};$
基于 CAR 的链 路预 测指 标	CPA,	$p_{x,y}^{\text{CPA}} = e_x e_y + e_x p_{x,y}^{\text{CAR}} + e_y p_{x,y}^{\text{CAR}} + (p_{x,y}^{\text{CAR}})^2;$
	CAA,	$p_{x,y}^{\text{CAA}} = \sum_{s \in \Gamma(x) \cap \Gamma(y) } \frac{ \gamma(s) }{\text{lb}(\Gamma(s))};$
	CRA,	$p_{x,y}^{\text{CRA}} = \sum_{s \in \Gamma(x) \cap \Gamma(y) } \frac{ \gamma(s) }{ \Gamma(s) }.$

2.2 最优生成网络的评价指标

为了衡量模型网络与真实数据网络的匹配程度, 选取复杂网络中最重要的 5 个属性: 聚集系数 (clustering coefficient)、模块性 (modularity)、度分布 (degree distribution)、同配性 (assortativity)、

网络效益 (efficiency) 来定义网络间的相似性能量方程. 聚集系数用来量化网络中节点间局部连接的紧密程度, 节点的聚集系数是该节点所有邻居节点间实际存在连边的数目与理论上最多连边数目的比值, 网络的聚集系数是网络中所有节点聚集系数的平均值. 模块指一组物理或功能上紧密连接, 并能够共同实现一个相对独立功能的节点, 模块性体现了网络功能的区域自治性. 度分布描述了网络中节点整体的连接情况, 网络中所有节点的度值能够从它的度分布中体现. 同配性用来描述一个节点度值与其所有近邻节点平均度值间大小的相关程度. 网络效益定义为任意节点对间路径长度倒数和的平均值, 它能够衡量信息在网络节点间传递时的效率情况. 能量方程具体如公式(4)所示:

$$E = \frac{1}{P_C \cdot P_Q \cdot P_A \cdot P_E \cdot P_K} \cdot \tag{4}$$

其中: P_C 代表 20 个生成网络与 20 个真实数据网络关于网络聚集系数差异进行 t 检验时相应的 p -value 值; 同样, P_Q , P_A 和 P_E 分别表示模型生成网络与真实数据网络关于模块性、同配性和网络效益差异性进行 t 检验时各自的 p -value 值; 对于度分布的校验 P_K , 采用 Kolmogorov-Smirnov (KS) 检验计算其 p -value 值, 这是因为人脑功能网络的度分布与正态分布相差甚远, 呈现幂率分布的情况^[3]. 由于非参数假设检验时, 两组网络属性值间差异性越明显, p -value 值越小. 这样, 对多个属性参数假设检验的 p -value 值的乘积能够放大所要对比网络之间的差异性. 可以看出, 生成网络与真实数据网络之间越相似, E 值越小. 为了得到最优生成网络, 在参数空间采用模拟退火 (simulated annealing, SA) 的方法寻找最小的能量方程, 即寻找最优的参数值 η 和 γ . 另外, 为了降低最优化过程中陷入局部最小值的风险, 设定进行多次退火过程, 且每次退火过程都设定不同的初始参数值 η 和 γ .

3 实验结果分析

为了说明最优生成网络对应的生成模型并不依赖于网络的连接稀疏度, 实验针对稀疏度从 4% 到 16% 的真实数据网络拓扑结构, 分别采用传统的以及基于局域社团的建模方法对相应的脑功能网络进行建模. 在每个稀疏度下通过 SA 求解与真实数据网络相匹配的最优生成网络.

3.1 最优生成网络

能量值越小表明生成模型越能够最大匹配真实数据网络的各个属性参数. 表 2 列出了在多种稀疏度下各生成模型最小能量方程对应的参数 η 和 γ 的平均值. p -value 表示多种稀疏度下真实数据网络与生成网络属性对比的平均校验值, p -value > 0.05 说明模型与数据之间没有明显差异. 表 2 结果表明, 在传统链路预测指标中 CN 模型与 AA 模型展现出了最优的建模结果, 且它们对同配性的校验结果最接近真实数据网络; 而 PA 和 RA 却在多个属性上都不能很好地模拟真实数据网络, 尤其不能匹配网络效益属性. 另外, 通过对比发现, 基于 CAR 指标在不同稀疏度实验下的聚集系数、模块性、度分布、同配性以及网络效益方面都能很好地匹配真实数据网络. 因此, 表中基于 CAR 指标生成最优网络的 E 值相比于传统的生成模型偏小, 并且在基于 CAR 指标中 CAR 与 CRA 的匹配效果最好. 上述实验结果表明, 以局域社团为组织形态的功能模块能够促进人脑学习与认知过程中连接的建立. 另外, 最优生成网络对应的参数 η 和 γ 值还表明, 最优生成模型是对功能性拓扑结构与解剖结构的折中, 人脑的认知与学习过程是在它们共同的作用下进行的. 基于 CAR 指标中的功能性拓扑结构赋予了局域连接紧密的节点间更高的连接概率, 它促进了信息在大脑局部区域内的快速转发; 解剖距离的折中促进了信息在各局部区域之间的高效传递. 因此, 实验结果同样表明, 基于局域社团的脑网生成模型, 能够模拟信息在脑功能区域间传递的高效性.

3.2 属性结果分析

本小节对各生成模型得到的最优生成网络的平均属性值进行分析, 如图 1 所示. 众所周知, 脑网的效益是衡量信息整合及处理能力的重要属性, 且多个研究表明较高网络效益与高智商以及更精确的工作任务表现存在密切关系. 图 1d 的结果表明, 基于 CAR 的指标相对于传统模型能够最近似地模拟真实数据网络的网络效益属性, 说明局域社团特性的拓扑结构对人类大脑的认知功能非常重要. 另外, 基于 CAR 的指标还在聚集系数、模块性方面与真实数据网络更贴近. 图 2 列出了各指标生成网络的度分布情况, 结果表明 CAR 与 CRA 指标与真实数据网络的度分布拟合效果最好.

表 2 各生成模型最小能量值及各属性的 p -value 值
Table 2 Values of the minimum energy and p -values of various generative models

指标	γ	η	P_C	P_A	P_Q	P_K	P_E	E
CN	2.32	1.62	0.076	0.887	0.315	0.302	0.173	9.01e+02
PA	2.12	5.48	0.017	3.00e-04	0.054	0.020	2.46e-05	7.38e+12
AA	2.30	1.10	0.021	0.895	0.323	0.465	0.246	1.44e+03
RA	2.20	2.64	0.011	0.461	0.008	0.371	4.24e-04	1.56e+8
CAR	2.36	3.40	0.083	0.932	0.746	0.763	0.456	4.98e+01
CPA	2.20	4.86	0.092	0.731	0.073	0.378	0.073	7.38e+03
CAA	2.30	2.82	0.052	0.061	0.852	0.465	0.861	9.24e+02
CRA	2.30	2.65	0.060	0.910	0.858	0.578	0.694	5.32e+01

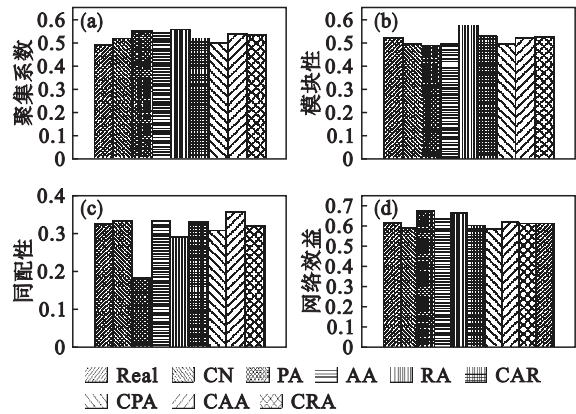


图 1 模型生成网络属性值
Fig. 1 Properties of generative networks
(a) — 聚集系数; (b) — 模块性;
(c) — 同配性; (d) — 网络效益.

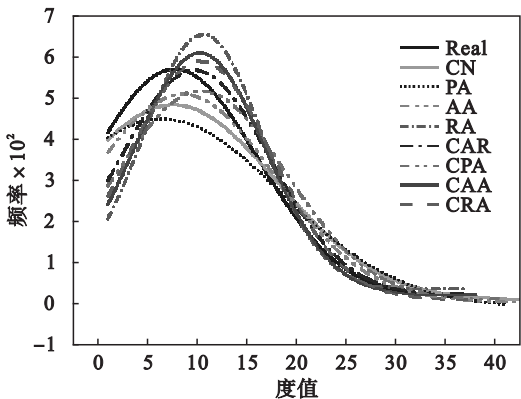


图 2 模型生成网络度分布
Fig. 2 Degree distribution of generative networks

另外,图 3 列出了参数值 η 固定而 γ 变化时,基于 CAR 的指标生成网络的度分布情况,度分布能够反映网络的拓扑结构. 可以看出当距离惩罚参数 η 一定时,随着 γ 越来越远离最优参数 $\gamma = 2.36$,各生成网络的度分布越来越偏离最优生成网络. 相应地,图 4 描述了 γ 一定, η 变化时各生成模型网络效益与模块性的变化. 结果表明,距离

惩罚越严重,形成长距离连接的概率越小,网络的效率也就越低. 相反,网络中长距离连接增多,导致网络的模块性减弱. 上述结果表明,人脑的工作机制是由功能性拓扑结构与解剖性连接共同映射的. 网络中的某一个节点的功能是由其与网络中其他节点的互连模式决定:具有相似连接模式的节点往往表现出类似的功能,人脑功能的表达与节点间局域社团的互联模式相关;虽然局域功能特性在本地表达,但它们是整个网络作为一个集成系统运作的结果.

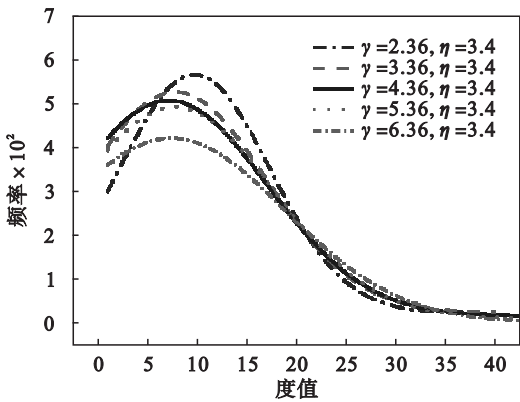


图 3 CAR 指标度分布随 γ 的变化
Fig. 3 Degree distribution of CAR for varying γ

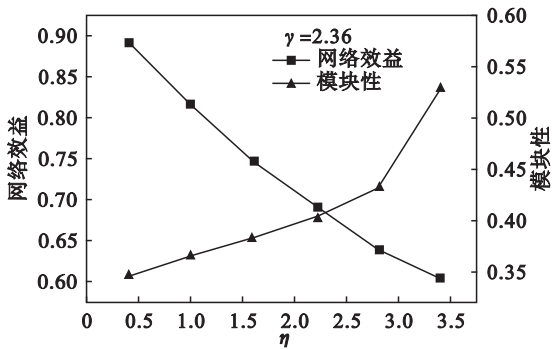


图 4 CAR 指标网络效益和模块性随 η 的变化
Fig. 4 Efficiency and Modularity of CAR for varying η

4 结 论

本文提出了基于局域社团的脑功能网络生成模型. 所提模型生成的人类脑功能网络能够在众多属性值上很好地匹配真实数据网络, 从而验证了人脑功能拓扑结构与解剖距离对脑功能网络建模的重要作用, 为相关研究人员分析人脑的组织形式与功能性行为之间的关系提供了崭新的解决思路.

参考文献：

[1] Power J D, Cohen A L, Nelson S M, et al. Functional network organization of the human brain[J]. *Neuron*, 2011, 72(4) : 665 – 678.

[2] Bullmore E, Sporns O. The economy of brain network organization [J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2012, 13(5) : 336 – 349.

[3] Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2009, 10(3) : 186 – 198.

[4] Betzel R F, Avena-Koenigsberger A, Goni J, et al. Generative models of the human connectome[J]. *Neuroimage A*, 2016,

124:1054 – 1064.

[5] Sporns O, Betzel R F. Modular brain networks[J]. *Annual Review of Psychology*, 2016(67) : 613 – 640.

[6] Meunier D, Lambiotte R, Bullmore E T. Modular and hierarchically modular organization of brain networks[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2010, 4: 200 – 211.

[7] Gallen C L, Baniqued P L, Chapman S B, et al. Modular brain network organization predicts response to cognitive training in older adults [J]. *PloS One*, 2016, 11(12) : e0169015 – e0169032.

[8] Ziv N E, Ahissar E. Neuroscience: new tricks and old spines [J]. *Nature*, 2009, 462(7275) : 859 – 861.

[9] Cannistraci C V, Alanis-Lobato G, Ravasi T. From link-prediction in brain connectomes and protein interactomes to the local-community-paradigm in complex networks [J]. *Scientific Reports*, 2013(3) : 1613 – 1626.

[10] Lyu L, Zhou T. Link prediction in complex networks: a survey [J]. *Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications*, 2011, 390(6) : 1150 – 1170.

[11] Hermundstad A M, Bassett D S, Brown K S, et al. Structural foundations of resting-state and task-based functional connectivity in the human brain [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2013, 110(15) : 6169 – 6174.

[12] Vértés P E, Alexander-Bloch A F, Gogtay N, et al. Simple models of human brain functional networks[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012, 109(15) : 5868 – 5873.

(上接第 1565 页)

复杂度同样是 $O(n)$, 因此算法的整体时间复杂度为 $O(n)$.

4 结 语

在肺部分割的问题中, 单一的分割算法无法快速、精确地将肺部区域分割出来, 严重影响后续处理的精确性, 针对这一问题, 本文提出了基于多方法融合的肺部分割方法, 将灰度、梯度等信息进行综合作为识别特征. 实验结果表明, 本文提出的方法能获得很好的肺部分割结果.

参考文献：

[1] 郭薇. 面向多种医学图像的肺癌计算机辅助诊断关键技术研究[D]. 沈阳: 东北大学, 2011.
(Guo Wei. Study on the key techniques of computer-aided diagnosis for lung cancer in medical images[D]. Shengyang: Northeastern University, 2011.)

[2] Jacobs C. Automatic detection and characterization of pulmonary nodules in thoracic CT scans [D]. Nijmegen: Radboud University, 2015.

[3] Shen S, Bui A A T, Cong J, et al. An automated lung segmentation approach using bidirectional chain codes to improve nodule detection accuracy[J]. *Computers in Biology and Medicine*, 2015, 57: 139 – 149.

[4] Armato S G, Sensakovic W F. Automated lung segmentation for thoracic CT: impact on computer-aided diagnosis[J]. *Academic Radiology*, 2004, 11(9) : 1011 – 1021.

[5] Dai S, Lu K, Dong J, et al. A novel approach of lung segmentation on chest CT images using graph cuts [J]. *Neurocomputing*, 2015, 168: 799 – 807.

[6] Doğanay E, Kara S, Özçelik H K, et al. A hybrid lung segmentation algorithm based on histogram-based fuzzy C-means clustering [J]. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization*, 2017(sup 1) : 1 – 11.

[7] Senthilkumar T K, Ganesh E N, Umamaheswari R. Lung nodule volume growth analysis and visualization through auto-cluster k -means segmentation and centroid/shape variance based false nodule elimination [J]. *Biomedical Research*, 2017, 28(5) : 1 – 6.

[8] Harrison A P, Xu Z, George K, et al. Progressive and multi-path holistically nested neural networks for pathological lung segmentation from CT images [C]// International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. Quebec City: Springer, 2017: 621 – 629.

[9] Arbabshirani M R, Dallal A H, Agarwal C, et al. Accurate segmentation of lung fields on chest radiographs using deep convolutional networks [C]// SPIE Medical Imaging. Qrlando, 2017: 1013305 – 1013305 – 6.

[10] Van Rikxoort E M, de Hoop B, Viergever M A, et al. Automatic lung segmentation from thoracic computed tomography scans using a hybrid approach with error detection[J]. *Medical Physics*, 2009, 36(7) : 2934 – 2947.