・实验研究・

· 619 ·

多通道条件生成对抗网络视网膜血管分割算法

万程'王宜匡'徐佩园'沈建新'陈志强²

¹南京航空航天大学电子信息工程学院 211106;²南京医科大学附属老年医院眼科 210024 通信作者:陈志强,Email:chenzhiqiangmail@163.com

【摘要】目的 提出一种对医学眼底图像中的血管部分进行准确分割的模型,避免传统医学图像处理 算法严重依赖于人工设计的特征、特征的设计较复杂、模型的泛化能力较差等问题。 方法 本研究中采用深 度学习的算法实现医学图像中对眼底图像中血管部分的分割任务,提出了一种基于改进的条件生成对抗网络 (cGAN)的血管分割算法,并在该任务中引入了多尺度的网络结构用于提取眼底图像中不同类型的血管。 结果 该分割模型在特征比较明显的主血管部分和对比度较低、提取难度较大的血管分支上均能取得很好 的效果,实现了眼底图像上血管的自动分割。在模型评估阶段,本研究中通过多个在医学图像分割领域中广 泛应用的评价指标对本研究中设计的模型进行评估。在 DRIVE 数据集上的验证结果显示,特异度为0.9829, F1 评分为0.7944, G-mean 为0.8748,马修斯相关系数(MCC)为0.7764,在 STARE 数据集上特异度为 0.9782, F1 评分为0.7735, MCC 为0.7573。结论 多通道 cGAN 相对于同任务的分割算法性能具有很大的 提升,并在某些评价指标上能够接近医生分割的结果。

【关键词】 视网膜眼底图像; 血管分割; 医学图像处理; 深度学习; 条件生成对抗网络

基金项目:国家自然科学基金项目(GBA1604401);江苏省自然科学基金项目(PAF16022);江苏高校优势学科建设工程项目

DOI:10.3760/cma. j. issn. 2095-0160.2019.08.006

Multi-channel conditional generative adversarial networks retinal vessel segmentation algorithm

Wan Cheng¹, Wang Yikuang¹, Xu Peiyuan¹, Shen Jianxin¹, Chen Zhiqiang²

¹College of Electronic Information Engineering, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, Nanjing 210016, China; ²Geriatric Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210024, China

Corresponding author: Chen Zhiqiang; Email: chenzhiqiangmail@163. com

[Abstract] Objective To propose a model for accurately segmenting blood vessels in medical fundus images. Methods The algorithm of deep learning was used for the task of automatic segmentation of blood vessels in retinal fundus images in this paper. An improved vascular segmentation algorithm was proposed. For the different types of blood vessels in the fundus image, a multi-scale network structure was designed to extract features of both main blood vessels and vessel branches at the same time. **Results** The segmentation model proposed could achieve good results on all kinds of blood vessels even if they have low contrast and few obvious characteristics. The automatic vessel segmentation of retinal fundus images was implemented, and the performance of the model was evaluated through multiple evaluation indexes which are widely used in the field of medical image segmentation in the test stage. A specificity of 0.982 9, an F1 score of 0.794 4, a G-mean of 0.874 8, an Matthews correlation coefficient(MCC) of 0.776 4 and a specificity of 0.978 2 were obtained on the DRIVE dataset. An F1 score of 0.773 5 and an MCC of 0.757 3 were obtained on the STARE data set. **Conclusions** The proposed method has a great improvement over the segmentation algorithm of the same task. Furthermore, the results generated by our model can achieve comparable effect with the segmentation of human doctor.

[Key words] Retinal fundus images; Vessel segmentation; Medical image processing; Deep learning; Conditional generative adversarial networks

Fund program: National Natural Science Foundation of China (GBA1604401); Natural Science Foundation of Jiangsu Province (PAF16022); Jiangsu Province Advantageous Subject Construction Project

DOI:10.3760/cma. j. issn. 2095-0160.2019.08.006

白血病、高血压、青光眼、年龄相关性黄斑变性等 均可能导致眼底血管形态和结构的改变。近年来,基 于深度学习的人工智能技术有望自动、高效地提取眼 底图像中的血管形态,分析其健康状况,从而提高计算 机辅助诊断的精准程度。视网膜自动血管分割技术是 计算机辅助检测的第一步,然而,在眼底图像中存在血 管与图片背景对比度低、个体差异大以及血管分支变 异等问题,使得血管很难被准确地自动分割,需要经过

培训的专家手动分割,这既低效又耗力。常用的血管 分割方法包括形态学处理、支持向量机(support vector machine, SVM)、高斯匹配滤波^[1-2]等,这些方法能够准 确提取主要的视网膜血管,但是血管末梢由于对比度 较低,分割效果较差。基于深度学习在医学图像处理 中的应用研究日益受到关注,分割作为医学图像处理 中的一个经典任务,在深度学习算法中普遍应用。一 般来说,这些结构大多是基于卷积神经网络或递归神 经网络^[3-4]。生成对抗网络(generative adversarial networks,GAN)是一种较新的网络结构,它可以描述为 2个网络:一个生成器和一个鉴别器,其中生成器的任 务是创建图像,期望该图像具有给定随机噪声中原始 图像的一致分布;鉴别器是用来区分由生成器生成的 图像和原始图像^[5]。自 2014 年首次提出以来, GAN 得到了广泛的研究,并且针对图像生成、目标检测和文 本到图像转换等特定应用提出了许多改进的网络。与 GAN 不同,条件 GAN(conditional GAN, cGAN)学习根 据不同的输入创建相应的图像。这使得 cGAN 可以应 用于图像分割任务中。然而,尽管 cGAN 已用于许多 领域,但并不适合于直接用到视网膜眼底图像的血管 分割,主要是这样的生成式模型需要精细的细节和逼 真的纹理,特别是眼底图像,其中包括大量的视网膜血 管延长结构。本研究中提出了一种改进的 cGAN 结 构,利用带有多个生成器和鉴别器的残差块的网络训 练血管分割任务,提高网络对于细小血管的检测能力。

1 材料与方法

1.1 数据集

本研究中使用的数据来自公开的血管分割数据 DRIVE^[6]、STARE、HRF^[7]和 CHASEDB1^[8],每个数据 集都包括原始的眼底图像和对应的血管分割标签。

1.1.1 DRIVE 包括 RGB 三通道、大小为 768×584 像素的 40 张眼底照片,其中 33 张无糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy,DR)征象,7 张有轻度早期 DR 征象。 DRIVE 数据集是来自荷兰的一 DR 筛查项目,筛查人群 包括 400 例 25~90 岁的糖尿病患者。DRIVE 中的 40 张图像均是通过佳能 CR5 非扩瞳 3CCD 相机以 45°视场 拍摄。DRIVE 集合被分成训练集和测试集,各包含 20 幅图像。除训练集的人工分割标注之外,测试集还包含 用于与计算机生成的分割进行比较的另一个人工分割。 1.1.2 STARE 包含 20 幅眼底图像,其中 10 幅图像 有眼底病变。眼底图像在 35°视场下捕获,每个通道 的大小为 700×605 像素。数据的前一半作为训练集, 另 10 幅作为测试集。 1.1.3 HRF 包括健康人眼底图像、DR 眼底图像和 青光眼眼底图像各 15 幅。每幅图像都拥有对应二值 的金标准血管分割标签。该数据集采用 CR-1 型眼底 摄影机(日本佳能公司)以 45°视场和不同的参数设 定,对 18 名受试者进行拍摄。

1.1.4 CHASEDB1 包括由 Nidek NM-200-D 眼底照相 机以 30°视场拍摄的 28 幅图像,分辨率为1 280×960 像 素。提供2 个人工分割标签,其中第1 个人工标签作为训 练标签,第2 个标签用于与自动分割的结果进行对比。

1.2 方法

1.2.1 眼底图片预处理 对纳入的图片进行预处理以 消除图像采集过程中光照、对焦不准、不同仪器成像质 量的差异以及部分眼疾病导致的成像问题(如白内障会 导致成像偏暗,严重的几乎无法从中提取出有用信息) 的影响,首先对绿色通道减去局部平均值的操作,将图 像通过具有大内核的高斯滤波器,去除噪声和图像细节 的二维卷积算子。由于 HRF 数据集的尺寸与其他数据 集相差较大,故每个图像分成4个512×512像素块(从图 像的4个角落裁剪),使图像大小一致。

1.2.2 网络结构设计 网络共分为生成器和判别器 2个部分。生成器的作用是学习眼底图像中血管部分 的特征,使网络能够对血管进行精准分割。判别器用 于区分真实的血管标签和网络分割的结果,并通过分 类的结果指导生成器网络的分割,使其更加接近真实 的标签。生成器包括 G1 和 G2 子网络,其中 G1 的主 体结构是一个类似于 U-Net^[9] 的全卷积网络,该网络 的编码器和解码器分别由 4 个下采样模块和 4 个上采 样模块构成。每个下采样模块包括2个残差结构的卷 积层、批归一化层(BN层)、RELU以及池化层,上采样 模块除了将池化层变为解卷积层外,其余部分与下采 样模块相同。随着网络的加深,网络所学的特性更会 缺乏细节,而血管的特征相对比较简单,因此在该任务 中减少了网络卷积层的数量,使其能够更加准确地表 述血管的特征,保证模型能够发现更多的细小血管。 除了网络深度和输入图像的尺寸外,G2 与 G1 结构基 本一致。在网络的训练过程中,首先将原始图像裁剪 成小块后送入 G2,G2 是一个具有 3 层编码器的轻型 网络。然后将 G2 的输出组合到一个特征图像中,并 与 G1 的最后上采样层中的输出结合起来。通过两者 特征的融合,增加了网络分割细小血管的能力。同时, 为了进一步提高模型的性能,本研究在架构中引入了 一些技巧。深层网络会导致反向传播过程中梯度的消 失,从而导致训练效果不佳,而残差网络可以在神经网 络的结构层次上解决这个问题,以确保即使网络很深,

梯度也不会消失。在该任务中,为了更加高效地训练深度网络,在网络中加入了残差连接,降低了网络在小数据集上训练可能导致的过拟合问题。

由于视网膜图像既包含主血管又包含 大量难以检测的血管分支,因此,很难设计 一个网络判别器来指导 cGAN 学习血管在 全局尺度下和局部尺度下的特征。为了准 确地区分血管标签和生成的血管,需要将判 别器设计成一个更深的网络以保证模型的 学习能力。然而,这意味着需要更多的计算 资源,且容易导致网络的过拟合,尤其是在 血管分割这类训练数据量小的情况下。为 了解决此问题,本研究中采用3个判别器,

分别称作 D1、D2 和 D3,分别用于学习不同尺度的特征,使其分别对特定尺度下的特征更加敏感。3 个鉴别器具有相同的网络结构,均由 4 个卷积层组成,每个卷积层后会接上 BN 层和激活函数 RELU。本研究中首先用血管标签和生成网络的输出对 D1 进行训练。D1 被用以指引生成器对精细血管的分割。然后,把上述图像对输入到 D2 和 D3 之前,分别对其进行倍数为2 和 4 的降采样。随着数据尺寸的下降,网络能够获得更大的感受野,使得 D3 趋向于指导生成器学习全局尺度下的血管特征。网络结构如图 1 所示。

1.2.3 损失函数设计 对于一组给定的图像对 (x,y),x 是输入的原图,y 是对应的标签。以z表示生成器的输出,网络的目标函数可以定义为:

 $L_c \text{GAN}(G,D) = E_{(x,y)} [\log D(x,y)] + E_{(x,z)} [\log(1-D(x,G(x,z)))]$ 其中,D和G分别表示判别器和生成器。为了使上述 目标函数最大,G倾向于最小化,D倾向于最大化,这 也可以表示为:

$\min_{c} \max_{D} L_{c} \operatorname{GAN}(G, D)$

除了上述生成器和判别器的损失之外,本研究中还额外加入一项辅助损失项 L1 损失以增加网络的稳定性。 **1.2.4** 评价指标 采用敏感性、特异性、F1 评分、Gmean 和马修斯相关系数(Matthews correlation coefficient, MCC)对每个数据集进行评价并评估检测 结果的真阳性率、真阴性率、假阳性率和假阴性率。

敏感性可评估真阳性率,是检测到的相关实例占 所有相关实例的比率,用来评估检测所有血管的能力。 特异性也称为真阴性率,测量正确识别的非血管区域 比例。本研究中采用 F1 评分、G-mean 和 MCC 对分割 结果进行综合评估,这些度量均适用于不平衡类的任 务。采用 MCC 衡量人工标注和分割结果之间的关系,



图1 多尺度 cGAN 的网络结构

并且 Vega 等^[10]已经用于评价视网膜血管分割方法的 效果。MCC 的范围为-1~+1,+1 表示完美预测,0 表 示完全随机,-1 表示预测与真实标签之间结果完全相 反。F1 评分是精确度和召回率的调和平均值,在数据 不平衡时,它具有更好的表征质量。当正类分割完备 时达到最大值1,当分割完全错误时达到最小值0。Gmean 通过取灵敏度和特异度的几何平均值来测量灵 敏度和特异度之间的平衡,返回0~1的值。

2 结果

网络中引入多尺度结构以及其他参数的改进对分 割效果的对比结果见图 2,采用基础网络(cGAN)和改 进后的网络(多通道 cGAN)在不同数据集进行评估的 结果见表 1。DRIVE 数据集中改进后的网络(多通道 cGAN)检测的灵敏度度明显高于普通的 cGAN 测定 值,而特异度值略低于 cGAN 法。综合考虑检测的灵 敏度和特异度,多通道 cGAN 分割效果明显优于普通 的 cGAN 法。STARE 数据集评估中,多通道 cGAN 所 有指标的测量效果均改善。通过加入多尺度的结构, 大大增强了网络对不同尺度下特征的学习能力(图 3)。此外,本研究中还在 DRIVE 和 STARE 数据集上 用多通道 cGAN 与目前的分割方法进行对比,可以看 出多通道 cGAN 较其他方法有一定的提升(表 2,3)。

	表 1 cG	AN 与i	改进后自	的网络测	则试指标	比较	
数据集	方法	灵敏度	特异度	精确度	F1 评分	G-mean	MCC
DRIVE	cGAN	0.7191	0.9863	0.8341	0.7703	0.8417	0.7538
	多通道 cGAN	0.7792	0. 982 9	0.8137	0. 794 4	0.8748	0.7764
STARE	cGAN	0. 791 6	0. 976 7	0.7274	0.7550	0.8786	0.737 2
	多通道 cGAN	0.8098	0. 978 2	0. 746 4	0.7735	0.8889	0.7573

注:cGAN:条件生成对抗网络;MCC:马修斯相关系数



图 2 多尺度 cGAN 的网络结构 与人工标注的结果相比,网络分割的血管在整体上的效果比较接近,对于大部分的血管都能完整、准确地分割, 但是分割结果的血管末端在完整性上与人工标注的结果相比还有一些差距 A:原始图像 B:人工标注结果 C:多通道 cGAN 的分割结果

表 2 不同算法在 DRIVE 数据集的测定结果比较

方法	灵敏度	特异度	精确度	F1 评分	G-mean	MCC
多通道 cGAN	0.7792	0.9829	0.8137	0. 794 4	0.8748	0. 776 4
二次人工标注	0.7760	0.973 0	0.8066	0.7881	0. 868 9	0.7601
Dasgupta 等 ^[11]	0.7691	0.9801	0.8498			4GU)
Orlando 等 ^[12]	0. 789 7	0.9684	0.7854	0. 785 7	0.8741	0.7556
Fathi 等 ^[13]	0.7768	0.9759	0.7559	0.7669	0.8707	-
Orlando 等 ^[14]	0.7851	0.9673	0.7770	-	-	-
Fraz 等 ^[15]	0.7302	0.9742	0.8112	0.7686	0.8434	0.7359
Zhao 等 ^[16]	0.7420	0.9820	-	-	0.8536	-

注:cGAN:条件生成对抗网络;MCC:马修斯相关系数;-:未检测

表 3	不同算法	在 STAI	RE数据	集的测定	结果比	较
方法	灵敏度	特异度	精确度	F1 评分	G-mean	MCC
多通道 cGAN	0.8098	0.978 2	0. 746 4	0.773 5	0. 888 9	0.7573
二次人工标注	0.8951	0.9387	0.6424	0.7401	0.9166	0.7225
Orlando 等 ^[12]	0.768 0	0.9738	0.7740	0.7644	0.8628	0.7417
Fathi 等 ^[13]	0.8061	0.9717	0. 702 7	0.7509	0.8850	-
Fraz 等 ^[15]	0.7409	0.9665	0.7363	0.7386	0.8462	0.7003
Zhao 等 ^[16]	0.7800	0.9780	-	-	0.8734	-
Dai 等 ^[17]	0. 776 9	0. 955 0	-	-	0. 861 4	-

注:cGAN:条件生成对抗网络;MCC:马修斯相关系数;-:未检测

3 讨论

本研究多通道 cGAN 网络结构中引入了残差模块。残差连接通过创建一个捷径绕过网络中的参数化



图 3 分割结果的细节对比 与 cGAN 相比,多通道 cGAN 在血管末端分割的细节上更接近人工标注,血管的连续性也更好(图 B、C、D 为图 A 方框中局部放大图片) A:原始图片 B:人工标注 C: cGAN 分割结果 D:多通道 cGAN 分割结果

层,缓解了网络在反向传播阶段损失的梯度消失现象, 使网络的参数更新更加迅速;另一方面,残差连接增加 了网络结构的灵活性,更加适用于不同的特征表达。 在网络的训练过程中,由于该网络分成生成器和判别 器2个子网络,如果2个网络同时进行参数更新,将导 致整个网络很容易收敛到一个非常差的点。为了避免 这种类型网络训练的不稳定性,本研究中的损失函数 项,在原来一些损失项的基础上另外加入了一项L1 损 失,并在训练开始的阶段赋予这项损失一个非常大的 权重,以期L1 损失能够在网络训练的前期对网络的收 敛方向进行指导,保证网络不会崩溃;随着训练过程的 继续,L1 损失项的权重逐渐降低,使网络的参数更新 主要依赖于 cGAN 的损失函数,通过这种方式可以大 大降低网络训练的不稳定性。上述所有模型均是基于 Tensorflow 平台实现并通过 NVIDIA GTX 1080 GPU 进 行训练。本研究结果显示,改进后网络在不同数据集 上均取得明显提升,也反映出了网络泛化性能的提升, 说明网络学习到的特征与血管的本质特征相符,而不 是对某一类数据的拟合。

此外,在与其他方法的对比中可以看出,本研究采 用的多通道 cGAN 效果较其他方法有一定的提升。在 DRIVE 数据集中,多通道 cGAN 在 F1 评分、G-mean 和 MCC 上均取得最高的分数,虽然其中一些方法的灵敏 度值较高,但是它们对应的特异度值远低于本研究的 方法。综合考虑灵敏度和特异度,本研究中采用的多 通道 cGAN 优于其他方法。由于 STARE 数据集不分 为训练集和测试集,其评估方法使用不同的图像进行 测试,因此很难与同一图像上的其他先进方法进行比 较。在对 STARE 进行评估时,本研究中在前半部分数 据集上训练模型,并在其余的图像上进行测试,结果显 示多通道 cGAN 显示出优于目前其他方法。尽管 Orlando 等^[12]的方法分割的精确度高于其他方法,特 异度值较本研究中提出的多通道 cGAN 方法效果略 差,但是 Orlando 等^[12]的方法表现的灵敏度值较低,而 这个值在这类任务中更为重要。与第2个手动分割的 结果相比,本研究中采用的多通道 cGAN 的精确度、F1 评分、MCC 值更好,表明多通道 cGAN 的结果更加接 近原标签,在一些指标上接近医生分割的结果。

总之,本研究中提出了一种基于 cGAN 的多通道 cGAN 视网膜血管分割算法,该方法在 F1 评分、 G-mean和 MCC 3 个指标上均优于其他现有方法,适用 于类别不均衡的目标分割;此外,本研究中提出的多通 道 cGAN 方法在某些指标上能够接近医生分割的结 果。然而,本研究提出的方法仍然存在一些需要改进 的地方,如血管末端一部分细小的分割结果不连续,分 析其主要原因是血管与背景区域的对比度较低,即使 通过对比度增强也难以准确区分。我们进一步的工作 任务是改进对比度增强方法和网络结构,使视网膜血 管分割更加准确。视网膜血管分布复杂多样,大小不 均,且容易受到噪声、拍摄设备以及环境因素等的影 响,导致视网膜图像中血管与背景的对比度低、血管边缘模糊。可以采取对比度增强方法锐化图像细节,提高血管与背景的对比度,以更好地分割模糊、细小的血管。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ricci E, Perfetti R. Retinal blood vessel segmentation using line operators and support vector classification [J]. IEEE Trans Med Imaging, 2007, 26(10): 1357-1365.
- Li Q, You J, Zhang D, et al. Vessel segmentation and width estimation in retinal images using multiscale production of matched filter responses
 [J]. Expert Syst Appl, 2012, 39 (9): 7600-7610. DOI: 10.1016/j. eswa. 2011. 12.046.
- Lecun Y, Bottou L, Bengio Y, et al. Gradient-based learning applied to document recognition [J]. Proceed IEEE, 1998, 86 (11) : 2278-2324. DOI:10.1109/5.726791.
- [4] Bianchini M, Maggini M, Sarti L, et al. Recursive neural networks learn to localize faces[J]. Pattern Recogn Lett, 2005, 26(12):1885-1895. DOI:10.1016/j. patrec. 2005.03.010.
- [5] Creswell A, White T, Dumoulin V, et al. Generative adversarial networks; an overview [J]. IEEE Signal Proc Mag, 2018, 35 (1): 53-65. DOI:10.1109/MSP.2017.2765202.
- [6] Staal J, Abràmoff MD, Niemeijer M, et al. Ridge-based vessel segmentation in color images of the retina [J]. IEEE Trans Med Imaging, 2004, 23 (4): 501-509. DOI:10.1109/t mi. 2004.825627.
- [7] Odstrcilik J, Kolar R, Budai A, et al. Retinal vessel segmentation by improved matched filtering:evaluation on a new high-resolution fundus image database [J]. IET Image Processing, 2013, 7 (4): 373-383. DOI:10.1049/iet-ipr.2012.0455.
- [8] Fraz MM, Remagnino P, Hoppe A, et al. An ensemble classificationbased approach applied to retinal blood vessel segmentation [J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2012, 59(9): 2538-2548. DOI: 10.1109/TBME. 2012.2205687.
- [9] Ronneberger O, Fischer P, Brox T, et al. U-Net: convolutional networks for biomedical image segmentation [J]. MICCAI, 2015, 9351 : 234 – 241. DOI:10.1007/978-3-319-24574-4_28.
- [10] Vega R, Sanchez-Ante G, Falcon-Morales LE, et al. Retinal vessel extraction using Lattice neural networks with dendritic processing [J]. Comput Biol Med, 2015, 58: 20 - 30. DOI: 10. 1016/j. compbiomed. 2014, 12.016.
- [11] Dasgupta A, Singh S. A fully convolutional neural network based structured prediction approach towards the retinal vessel segmentation
 [J]. ISBI, 2017, 8452 : 248 - 251. DOI: 10. 1109/CCDC. 2018. 8407435.
- [12] Orlando JI, Prokofyeva E, Blaschko MB. A discriminatively trained fully connected conditional random field model for blood vessel segmentation in fundus images [J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2016, 64(1):16-27. DOI:10.1109/TBME.2016.2535311.
- [13] Fathi A, Naghsh-Nilchi AR. Automatic wavelet-based retinal blood vessels segmentation and vessel diameter estimation [J]. Biomed Signal Proces, 2013,8(1):71-80. DOI:10.1016/j.bsqc.2012.05.005.
- [14] Orlando JI, Blaschko M. Learning fully-connected crfs for blood vessel segmentation in retinal images [J]. MICCAI, 2014, 8673: 634-641. DOI:10.1007/978-3-319-10404-1_79.
- [15] Fraz MM, Basit A, Barman SA. Application of morphological bit planes in retinal blood vessel extraction [J]. J Digit Imaging, 2013, 26 (2): 274-286. DOI:10.1007/s10278-012-9513-3.
- [16] Zhao Y, Rada L, Chen K, et al. Automated vessel segmentation using infinite perimeter active contour model with hybrid region information with application to retinal images[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2015, 34(9):1797-1807. DOI:10.1109/TMI.2015.2409024.
- [17] Dai P, Luo H, Sheng H, et al. A new approach to segment both main and peripheral retinal vessels based on gray-voting and gaussian mixture model[J/OL]. PLoS One, 2015, 10(6): e0127748 [2019-03-01]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4457795/.DOI: 10.1371/journal.pone.0127748.

(收稿日期:2019-03-07 修回日期:2019-07-01)

(本文编辑:刘艳)