

全国第七届研究生数学建模竞赛



题 目 神经元的形态分类和识别

摘 要：

本文在深入分析神经元形态特征并利用主成分分析理论提取主成分特征的基础上，提出了基于 BP 神经网络的神经元形态分类模型，并通过实例分类来检验其合理性。

首先，对于问题一，采用 20 个形态参数描述神经元的形态特征，利用主成分分析理论将其降维，获得 4 个综合性主成分特征。在此基础上建立了一个基于 BP 神经网络的形态分类模型，并通过网站上的测试样本检验该模型的正确性；针对问题二，使用该分类模型对本题附录 B 中神经元进行分类，分类结果如下：编号 7、8、9、10、11、12、19、20 为运动神经元，5、6 为普肯野神经元，1、2、3、4 为椎体神经元，15、16 为中间神经元，13、14、17、18 为感觉神经元。

其次，对于问题三，参考自然分类系统中生物物种分类体系，根据前面获得的 4 个综合性形态特征的物理含义，提出了一种基于主成分分析理论的神经元分类方法；设计了四级分类体系，分别是轮廓、分叉与分支、伸缩性和对称性；给出了神经元的多级命名建议。多个具体实例的检验结果表明该分类方法能够正确地将具有不同形态特征的神经元进行分类，并且提供形态特征显著性评价，为神经元的命名提供数据支撑。检验结果还表明本分类方法能够区分来自不同动物神经系统的同一类型神经元，能够很好的区分附件 A 中猪和鼠的普肯野神经元。

对于问题五，通过查阅大量神经元生长方面的资料，找到了一些神经元生长数据，通过构造神经元形态的生长模型，探讨神经元生长的本质特征。生长模型综合了神经元构筑学方面的知识，利用数学表达式来描述神经元的形态结构和功能，用概率分布和随机过程理论描述其规律，应用马尔可夫过程分析神经元拓扑结构演化规律，通过模式识别方法提取生长规则。分析可知，形态变化对特征主成分 F_1 和 F_2 的影响比较大。

关键词：形态分类；主成分分析；BP 神经网络；生长模型

参赛队号 90002064

队员姓名 江荣 刘强 刘权

参赛密码 _____
(由组委会填写)

中山大学承办

神经元的形态分类和识别

一、问题的提出

大脑是生物体内结构和功能最复杂的组织，其中包含上千亿个神经细胞（神经元）。作为大脑构造的基本单元，神经元的结构和功能包含很多因素，其中神经元的几何形态特征和电学特性是两个重要的方面。神经元的几何形态特征主要是指其空间构象，包括接受信息的树突、处理信息的胞体和传出信息的轴突三个部分的结构；神经元电学特性则包含神经元不同的点位发放模式。

目前，关于神经元的简单分类方法主要有两种：（1）根据突起的多少，神经元可分为单极神经元、双极神经元和多极神经元；（2）根据功能，神经元可分为主神经元、感觉神经元、运动神经元和中间神经元等。从功能角度来看，主神经元主要输出神经回路信息，如大脑皮层的锥体神经元、小脑皮层的普肯野神经元等；感觉神经元接受外界刺激并将之转变为神经冲动；运动神经元负责将中枢发出的冲动传到肌肉等活动器官；中间神经元介于感觉神经元和运动神经元之间，起到联络作用。

如何识别区分不同类别的神经元是一个需要解决的问题。NeuroMorpho.org 是人类脑计划的一个重要项目，它侧重于神经元的空间形态的研究，包含了大量的神经元几何形态数据。为此，研究基于神经元几何形态的分类方法需要做到以下几点：

1. 利用已知样本神经元的几何形态数据，寻找出用于分类的神经元几何特征，给出一个神经元空间形态分类方法；
2. 使用所提出分类方法对未知神经元的几何形态数据进行分类，如有需要考虑定义新的神经元名称；
3. 提出一个神经元分类方法，将所有神经元按几何特征分类，并为神经元的命名提出建议；
4. 检验所提出分类方法能否区别不同动物神经系统中同一类神经元的形态特征；
5. 由于神经元在实际情况下是不断生长变化的，需要进一步预测神经元形态随树突和轴突生长的变化情况。

二、基本假设

为了方便研究，本文做出如下几点假设：

- 1、仅考虑神经元的几何形体特征作为神经元种类的分类标准；
- 2、样本所提供的数据基本正确，能真实反应神经元的几何形体；
- 3、附录 A 和 C 中所给的各类神经元样本的形态特征明显，有比较强的代表性；

三、符号说明

Z: 原始数据 Z 标准化后得到的标准化矩阵；
R: 不同数据指标的相关系数矩阵；
 λ_i : 第 i 个成分的特征值；
L_i: 第 i 个主成分对应的变量的载荷向量；
C_i: 第 i 个主成分的每个指标对应的系数向量；
F_i: 第 i 个主成分值；
x^m: 神经网络第 m 层输入向量；
a^m: 神经网络第 m 层输出向量；
t: 期望输出向量；

W^m : 神经网络第 m 层与第 $m+1$ 层连接权值矩阵;
 b^m : 神经网络第 m 层偏置向量;
 s^m : 神经网络第 m 层敏感度向量;
 α : 学习率;
 N_{in} : BP 网络输入单元个数;
 N_{out} : BP 网络输出单元个数;
 N_h : BP 网络隐含层单元个数。

四、问题分析

通过初步分析, 我们得到以下结论:

1. 神经元的形态丰富多样, 其形态特征的提取十分困难。在选取参数描述神经元的形态特征时, 必须保证完整性, 即选取的这些参数能够尽可能近似表征一个神经元的空间形态。对各类神经元的形态进行初步分析可得, 各类神经元在干的数目、分叉数目、分支数目、宽度、高度、深度、直径、长度等方面存在差距。根据 Neuronmorpho.org 网站的特征数据分类, 我们选用神经元的胞体表面积、干的数目、分叉数目、分支数目、宽度、高度、深度、直径、长度、表面积、体积、殴氏距离、路径距离、分叉级数、压缩比、破碎程度、非对称分化、罗尔比率(Rall's Ratio)、局部分叉角、远处分叉角等 20 个参数来刻画神经元形态特征。虽然这些指标共同表征了不同类型神经元所具备的属性, 但是其中某些指标存在较大的相关性。为此, 可以首先通过主成分分析 (Principal Component Analysis, PCA) 方法从这 20 个指标中选择出对神经元类型的判断影响较大的几个主成分特征, 以降低模型复杂度。

2. 本问题本质上是分类问题, 因此, 必须保证提出的分类模型易于操作和具备较强的分类能力。在不同分类方法之中, 人工神经网络方法有其自身独特的优势, 主要体现在分类精度高、分类速度快、稳定性好, 经过适当的训练样本训练之后, 具有良好的泛化能力。另外, MATLAB 已经集成了完善的神经网络工具箱, 可以很方便地设计网络、训练网络和测试网络。基于功能性和方便性的考虑, 本文使用人工神经网络作为分类器。

3. 神经元的形态复杂多样, 神经元的识别分类问题至今仍没有解决, 目前尚无一个统一的神经元分类方法适用于所有神经元的分类。然而, 从题目给出的已知类别神经元统计分析结果来看, 不同类别神经元之间还是存在比较大的形态差别。为了提出一个合理的神经元分类方法, 需要从已知类别神经元形态指标的统计分析结果出发, 寻找出用于指导分类的主成分量并且定义一个恰当的神元形态分级标准。同时, 针对命名神经元的问题, 可以参考自然分类系统中生物物种分类体系, 激发灵感以找到一种规格化神经元命名机制。

4. 神经元的实际形态是随着时间的流逝, 树突和轴突不断生长而发生变化的, 树突上可以继续长出树突, 轴突上能长出轴突末梢。神经元有自己特定的生长规律, 这些规律能够通过不同时间细胞的存活率, 不同时间细胞的突起长度、突起数目及胞体面积等反映出来。掌握了它的生长规律, 就可以明确在细胞生长的哪一阶段给予实验因素, 什么时间观测什么样的指标等一系列问题, 做到有的放矢。因此要预测神经元形态的生长变化, 首先必须掌握各种神经元树突和轴突的生长规律, 再利用概率分布和随机过程理论描述其规律。

五、基于 BP 神经网络的神经元形态分类模型研究

本章将对神经元空间形态分类模型的建立与求解进行探讨，对本题所提出的前两个问题进行建模分析和研究。针对第一个问题，我们将建立一个基于 BP 神经网络的形态分类模型，并通过测试样本检验模型的正确性；针对第二个问题，我们将使用该分类模型分类本题附录 B 中的神经元形态数据，判断其类型。

神经元的形态非常复杂，不同的参数从不同的角度刻画了神经元的形态特征，简单几个特征参数不能完整的描述神经元的形态特征。我们选取了刻画神经元形态特征的 20 个参数，分别从神经元的干的数目、分叉数目、分支数目、宽度、高度、深度、直径、长度等方面来刻画一个神经元的空间形态。这些参数能比较完整的刻画一个神经元的空间形态。为了尽量降低分类模型的复杂度，需要对原始特征空间进行相关性分析，找出影响分类结果的主成分特征。基于寻找的新特征，我们随后提出一个基于人工神经网络的神经元空间形态分类模型，设计一个多层人工神经网络用于神经元空间形态分类，然后使用已知的神经元几何形态数据训练该网络，得到一个非线性分类器，以有效地对神经元进行形态分类。最后我们利用 Neuronmorpho.org 网站上的数据对该模型进行了检验，证明该模型是正确的。

5.1 基于主成分分析理论的神经元特征分析

5.1.1 神经元空间形态特征的提取与计算

为了对神经元尽可能详尽的描述，参数的选取很重要。我们选取了神经元的胞体表面积 S_{cell} 、干的数目 N_{stem} 、分叉数目 N_{bi} 、分支数目 N_{branch} 、宽度 $Width$ 、高度 $Height$ 、深度 $Depth$ 、直径 $Diameter$ 、长度 $Length$ 、表面积 S 、体积 V 、欧氏距离 $D_{euclidean}$ 、路径距离 D_{path} 、分叉级数 O_{branch} 、压缩比 $Contraction$ 、破碎程度 $Frag$ 、非对称分化 PA 、罗尔比率(Rall's Ratio)、近端分叉角 BA_{local} 、远端分叉角 BA_{remote} 等 20 个参数，分别从神经元的干的数目、分叉数目、分支数目、宽度、高度、深度、直径、长度、对称性、分叉角等多方面来刻画一个神经元的空间形态。文献[10]分析了这些参数能比较完整的描述一个神经元的空间形态。这些参数的计算方法如下： $S_{cell}=4\pi r^2$ ，其中 r 为胞体房室的半径； N_{stem} 定义为以胞体房室为父亲节点的房室数目； N_{bi} 定义为是有两个儿子节点的房室数目； N_{branch} 定义为分叉数目与无儿子节点的房室个数之和； $Length$ 定义为所有树枝的长度和； $Width$ 定义为所有房室 x 轴坐标最大值与最小值之差； $Height$ 定义为所有房室 y 轴坐标最大值与最小值之差； $Depth$ 定义为所有房室 z 轴坐标最大值与最小值之差； $Diameter$ 定义为所有分支直径的平均值； S 定义为所有树枝的表面积之和； V 定义为所有树枝的内体积之和； $D_{euclidean}$ 定义为从根到末端的最长直线距离； D_{path} 定义为从根到末端的最长路径距离； O_{branch} 定义为从根到末端的最大分叉点数； $Contraction$ 定义为每个分支直线距离和路径距离比值的平均值； PA 定义为树中所有分叉点处的两棵子树末端数比值的平均值； BA_{local} 定义为分叉点处最近两个房室的夹角； BA_{remote} 定义为紧接着的分叉点或末端的分叉角度。

5.1.2 神经元形态特征主成分的提取

主成分分析^[1]也称为主分量分析，旨在利用降维的思想，把多个指标转化为少数几个综合指标。该方法经常用于减少数据集的维数，同时保持数据集中对方差贡献最大的特征。

主成分分析法是一种降维的统计方法，它借助于一个正交变换，将其分量相关的原随机向量转化成分量不相关的新随机向量。该方法的主要计算步骤为：

1. 原始指标数据的标准化

为了消除量纲的影响,需要将原始数据进行标准化。假设原始数据为 p 维向量 $\mathbf{x}_i=(x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{ip})^T$, $i=1, 2, \dots, n$, 对数据进行如下标准化变换

$$Z_{ij} = \frac{x_{ij} - \bar{x}_j}{s_j}, \quad \bar{x}_j = \frac{\sum_{i=1}^n x_{ij}}{n}, \quad s_j^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_{ij} - \bar{x}_j)^2}{n-1} \quad (1)$$

其中, $i=1, 2, \dots, n$; $j=1, 2, \dots, p$, 得标准化阵 $\mathbf{Z}$ 。

2. 对标准化阵 $\mathbf{Z}$ 求相关系数矩阵

$$\mathbf{R} = \frac{\mathbf{Z}^T \mathbf{Z}}{n-1} \quad (2)$$

其中, $i, j=1, 2, \dots, p$ 。

3. 解相关矩阵 $\mathbf{R}$ 的特征方程, 得到 p 个特征根, 确定主成分。

4. 将标准化后的指标向量转换为主成分。

5. 对 m 个主成分进行综合评价

对 m 个主成分进行加权求和, 即得最终评价价值, 权值为每个主成分的方差贡献率。

在本题中, 以已知的附录 C 中的样本数据为例, 我们得到如表 1 所示的不同类型神经元形态指标的统计值。

表 1 不同类型神经元的形态指标统计值*

	Motor neuron	Purkinje neuron	Pyramidal neuron	Bipolar interneuron	Tripolar interneuron	Multipolar interneuron	Sensory neuron
B1	29910.9	511.087	610.356	426.754	1318.45	1976.34	0
B2	15	1	6	5	3	5	0
B3	151	343	87	61	10	20	11
B4	331	688	185	131	25	49	23
B5	2541	120.82	232.5	233.31	180.33	274.84	107.04
B6	1922	105.78	715.5	299.61	358.36	331.6	138.65
B7	2077	7	339.5	127.1	18.21	33.18	49.87
B8	3.80034	0.637274	0.978679	0.460326	1.66526	2.05835	1.72494
B9	107519	4461.66	15597.1	5821.4	919.181	2304.9	616.9
B10	593005	9947.93	46747.5	7299.01	4545.29	14270.3	3477.05
B11	413374	2149.76	16971.4	866.528	1860.69	7083.65	1913.47
B12	1713.41	135.398	614.772	709.551	281.217	259.407	111.32
B13	1938.85	188.452	1105.38	973.303	321.105	299.921	161.599
B14	9	23	12	12	5	5	5
B15	0.920859	0.936457	0.864059	0.857727	0.924074	0.940103	0.874726
B16	706	4053	2560	1545	384	838	225
B17	0.529978	0.541038	0.563797	0.571631	0.607576	0.48866	0.430303
B18	1.02621	1.87855	1.42595	1.7569	1.6242	1.8121	1.32709
B19	53.5559	79.5819	65.342	86.5934	58.3224	41.7379	83.3988
B20	52.4336	65.0169	49.1067	74.4265	58.6855	39.2421	69.9301

* B1: S_{cell} ; B2: N_{stem} ; B3: N_{bi} ; B4: N_{branch} ; B5: Width; B6: Height; B7: Depth; B8: Diameter; B9: Length; B10: S; B11: V; B12: $D_{euclidean}$; B13: D_{path} ; B14: O_{branch} ; B15: Contraction; B16: Frag; B17: PA; B18: Rall's Ratio; B19: BA_{local} ; B20: BA_{remote}

表 2 原始形态指标的 Z 标准化结果

	Motor neuron	Purkinje neuron	Pyramidal neuron	Bipolar interneuron	Tripolar interneuron	Multipolar interneuron	Sensory neuron
ZB1	2.26381	-0.40417	-0.39516	-0.41182	-0.33090	-0.27120	-0.45055
ZB2	2.02721	-0.81088	0.20272	0.0	-0.40544	0.0	-1.01361
ZB3	0.44700	2.05334	-0.08844	-0.30597	-0.73265	-0.64899	-0.72429
ZB4	0.52732	2.01633	-0.08163	-0.30686	-0.74897	-0.64887	-0.75732
ZB5	2.26238	-0.45644	-0.33097	-0.33006	-0.38958	-0.28341	-0.47192
ZB6	2.15401	-0.70381	0.25558	-0.39882	-0.30638	-0.34848	-0.65209
ZB7	2.24120	-0.49074	-0.05192	-0.33224	-0.47595	-0.45619	-0.43416
ZB8	1.92892	-0.86669	-0.56495	-1.02308	0.04187	0.38930	0.09462
ZB9	2.24837	-0.38731	-0.10252	-0.35253	-0.47791	-0.44247	-0.48564
ZB10	2.26254	-0.39731	-0.22944	-0.40940	-0.42196	-0.37760	-0.42683
ZB11	2.26626	-0.39708	-0.30109	-0.40539	-0.39896	-0.36513	-0.39861
ZB12	2.07152	-0.72965	0.12130	0.28954	-0.47080	-0.50952	-0.77239
ZB13	1.85283	-0.79210	0.59342	0.39384	-0.59165	-0.62366	-0.83267
ZB14	-0.17605	1.98053	0.28608	0.28608	-0.79221	-0.79221	-0.79221
ZB15	0.51303	0.95063	-1.08047	-1.25812	0.60323	1.05292	-0.78122
ZB16	-0.55214	1.85728	0.78250	0.05183	-0.78394	-0.45712	-0.89840
ZB17	-0.05643	0.13238	0.52091	0.65464	1.26827	-0.76178	-1.75800
ZB18	-1.70829	1.07078	-0.40493	0.67414	0.24146	0.85412	-0.72727
ZB19	-0.79285	0.74967	-0.09431	1.16523	-0.51035	-1.49329	0.97589
ZB20	-0.48162	0.53312	-0.74990	1.29192	0.02255	-1.54540	0.92933

目前,已有许多成熟的数据分析软件可供使用,比如 MATLAB、Mathematica、Lingo、SAS、SPSS 等。在本文中,我们选择 SPSS 对原始形态数据的 20 维特征空间进行降维。通过主成分分析之后,得到如表 2-表 4 所示的结果。

主成分个数提取原则是提取对应的特征值大于 1 的前 m 个主成分。从表 3 中可以看到,主成分分析方法从 20 个原始向量中提取了 4 个主成分,即 $m=4$ 。从表 4 可知, Soma Surface、Number of Stems、Width、Height、Depth、Diameter、Length、Surface、Volume、Euclidean Distance、Path Distance 和 Rall's Ratio 在第一主成分上有较高的载荷,说明第一主成分基本反映了这 12 个指标的信息; Number of Bifurcation、Number of Branch、Branch Order 和 Fragmentation 在第二主成分上有较高的载荷,说明第二主成分基本反映了这 4 个指标的信息; Contraction、Bifurcation Angle Local 和 Bifurcation Angle Remote 在第三主成分上有较高的载荷,说明第三主成分基本反映了这 3 个指标的信息; Partition Asymmetry 在第四主成分上有较高的载荷,说明第四主成分基本反映了该指标的信息。总之,提取这四个主成分能够基本反映全部指标的信息。

由于表 4 中的数据表示的是主成分与对应变量的相关系数,某个主成分中的每个指标对应的系数通过公式(3)来计算。

$$C_i = L_i / \sqrt{\lambda_i} \quad (3)$$

在公式(3)中, $i \in \{1, 2, 3, 4\}$ 。在本题中,计算出的主成分系数如表 5 所示。

表 3 解释的总方差*

成分	初始特征值			提取平方和载入		
	合计	方差的 %	累积 %	合计	方差的 %	累积 %
1	11.210	56.048	56.048	11.210	56.048	56.048
2	4.210	21.051	77.100	4.210	21.051	77.100
3	2.335	11.677	88.777	2.335	11.677	88.777
4	1.363	6.817	95.595	1.363	6.817	95.595
5	0.643	3.216	98.810			
6	0.238	1.190	100.000			
7	5.174E-16	2.587E-15	100.000			
8	4.131E-16	2.066E-15	100.000			
9	3.316E-16	1.658E-15	100.000			
10	3.110E-16	1.555E-15	100.000			
11	1.441E-16	7.207E-16	100.000			

* 提取方法：主成分分析

表 4 主成分载荷矩阵*

	成分			
	1	2	3	4
B1	0.983	0.090	-0.019	-0.113
B2	0.950	0.031	-0.010	0.262
B3	0.072	0.960	-0.182	-0.195
B4	0.110	0.959	-0.181	-0.186
B5	0.987	0.090	0.012	-0.085
B6	0.988	0.046	0.035	0.110
B7	0.988	0.116	0.088	-0.049
B8	0.868	-0.325	-0.234	-0.275
B9	0.985	0.154	0.058	-0.059
B10	0.986	0.120	0.028	-0.100
B11	0.984	0.110	0.025	-0.119
B12	0.938	0.117	0.221	0.203
B13	0.868	0.144	0.302	0.327
B14	-0.182	0.980	0.003	0.011
B15	0.176	0.139	-0.886	-0.221
B16	-0.297	0.893	-0.121	0.132
B17	0.019	0.304	-0.015	0.844
B18	-0.780	0.234	-0.367	0.216
B19	-0.466	0.388	0.756	-0.228
B20	-0.351	0.270	0.745	-0.243

* 提取方法：主成分分析，已提取 4 个主成分

表 5 主成分系数矩阵*

	成分			
	1	2	3	4
B1	0.294	0.044	-0.012	-0.097
B2	0.284	0.015	-0.007	0.224
B3	0.022	0.478	-0.119	-0.167
B4	0.033	0.467	-0.118	-0.159
B5	0.295	0.044	0.008	-0.073
B6	0.295	0.022	0.023	0.094
B7	0.295	0.057	0.058	-0.042
B8	0.259	-0.158	-0.153	-0.236
B9	0.294	0.075	0.038	-0.051
B10	0.294	0.058	0.018	-0.086
B11	0.294	0.054	0.016	-0.102
B12	0.280	0.057	0.145	0.174
B13	0.259	0.070	0.198	0.280
B14	-0.054	0.478	0.002	0.009
B15	0.053	0.068	-0.580	-0.189
B16	-0.089	0.435	-0.079	0.113
B17	0.006	0.148	-0.010	0.723
B18	-0.233	0.114	-0.240	0.185
B19	-0.139	0.189	0.495	-0.195
B20	-0.105	0.132	0.488	-0.208

* 提取方法：主成分分析，已提取 4 个主成分

最后，将得到的系数向量与 Z 标准化后的数据相乘，即得出主成分表达式，如公式(4)所示。

$$F_i = \sum_{j=1}^{20} C_{ij} ZB_j \quad (4)$$

其中, $i \in \{1, 2, 3, 4\}$, ZB_j 表示第 j 个原始形态指标的 Z 标准化值, C_{ij} 表示第 i 个主成分中第 j 个形态指标的系数。

5.2 神经元形态分类模型的建立与求解

5.2.1 BP 神经网络模型

人工神经网络 (Artificial Neural Network, ANN) [2] 提供了一种健壮且实用的方法从样例中学习值为实数、离散值或向量的函数。ANN 适合具有以下特点的问题:

1. 样本实例是用很多“属性-值”对表示的;
2. 目标函数的输出可能是离散值、实数值或者实数属性/离散属性组成的向量;
3. 训练数据可能包含错误;
4. 可容忍长时间的训练;
5. 可能需要快速求出目标函数值。

ANN 的基本单元是人工神经元, 一个典型的人工神经元模型如图 1 所示, 其中 x_j ($j=1, 2, \dots, N$) 为神经元 i 的输入信号, w_{ij} 为连接强度; u_i 是由输入信号线性组合后的输出, 也称为神经元 i 的净输入; n_i 为经过偏置值 b_i 调整后的值, 也称为神经元 i 的局部感应区; f 为激励函数, a_i 为神经元 i 的输出。典型的激励函数包括硬极限函数、S 型对数函数、S 型正切函数等, 分别由公式(5)~公式(7)定义。

$$a = \begin{cases} 0 & n < 0 \\ 1 & n \geq 0 \end{cases} \quad (5)$$

$$a = \frac{1}{1 + e^{-n}} \quad (6)$$

$$a = \frac{e^n - e^{-n}}{e^n + e^{-n}} \quad (7)$$

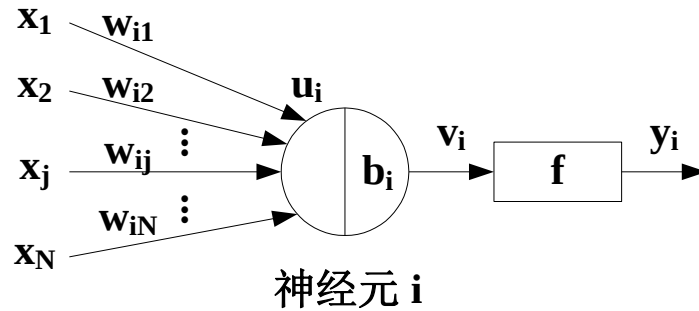


图 1 典型人工神经元模型

从数学角度来看, 图 1 所示的神经元模型可用公式(8)-公式(10)表示。

$$u_i = \sum_j w_{ij} x_j \quad (8)$$

$$n_i = u_i + b_i \quad (9)$$

$$a_i = f\left(\sum_j w_{ij}x_j + b_i\right) \quad (10)$$

BP 网络是一种典型的多层前向神经网络，包含输入层、隐含层和输出层，激活函数采用 S 型函数。在网络训练方面，BP 网络采用反向传播算法更新网络连接权值，整个学习过程循环执行以下三个步骤：

1. 通过网络将输入向前传播（M 是网络的层数）

$$\mathbf{a}^0 = \mathbf{x} \quad (11)$$

$$\mathbf{a}^{m+1} = \mathbf{f}^{m+1}(\mathbf{W}^{m+1}\mathbf{a}^m + \mathbf{b}^{m+1}), \quad m = 0, 1, \dots, M-1 \quad (12)$$

$$\mathbf{a} = \mathbf{a}^M \quad (13)$$

2. 通过网络将敏感性反向传播

$$\mathbf{s}^M = -2\dot{\mathbf{F}}^M(\mathbf{v}^M)(\mathbf{t} - \mathbf{a}) \quad (14)$$

$$\mathbf{s}^m = \dot{\mathbf{F}}^m(\mathbf{v}^m)(\mathbf{W}^{m+1})^T \mathbf{s}^{m+1}, \quad m = M-1, \dots, 2, 1 \quad (15)$$

3. 使用近似的最速下降法更新权值和偏置值

$$\mathbf{W}^m(k+1) = \mathbf{W}^m(k) - \alpha \mathbf{s}^m (\mathbf{a}^{m-1})^T \quad (16)$$

$$\mathbf{b}^m(k+1) = \mathbf{b}^m(k) - \alpha \mathbf{s}^m \quad (17)$$

5.2.2 基于 BP 网络的分类模型

本小节的主要工作是利用 BP 神经网络模型，基于上节提出的特征空间维数下降模型，设计一个用于分类神经元空间形态的分类模型。从上一节基于 PCA 的特征空间维数下降模型的结果可以得出，四个主成分特征可以基本反映全部的指标信息。因此，设计的分类模型输入层元素个数为 4（ $N_{in}=4$ ）。另外，根据题目已知条件，神经元空间形态大致可分为五类：运动神经元（moto neuron）、普肯野神经元（purkinje neuron）、锥体神经元（pyramidal neuron）、中间神经元（interneuron）和感觉神经元（sensory neuron），其中中间神经元又可进一步细分为双极中间神经元（Bipolar interneuron）、三极中间神经元（tripolar interneuron）和多极中间神经元（multipolar interneuron）。因此，设计的神经网络分类模型输出层元素个数为 3（ $N_{out}=3$ ），最多可以表征 8 种神经元空间形态类别。表 6 给出了网络输出结果与神经元形态类别的对应关系。

表 6 网络输出结果与神经元形态类别对照关系

类别	输出
Reserved	$[0, 0, 0]^T$
Moto neuron	$[0, 0, 1]^T$
Purkinje neuron	$[0, 1, 0]^T$
Pyramidal neuron	$[0, 1, 1]^T$
Bipolar interneuron	$[1, 0, 0]^T$
Tripolar interneuron	$[1, 0, 1]^T$
Multipolar interneuron	$[1, 1, 0]^T$
Sensory neuron	$[1, 1, 1]^T$

Kolmogorov 定理指出, BP 网络隐含层神经元个数可以通过公式(18)或公式(19)计算出, 其中, h 为 $[1, 10]$ 之间的常数。

$$N_h = \sqrt{N_{in} + N_{out} + 1} + h \quad (18)$$

$$N_{in} = \log_2 N_h \quad (19)$$

本文根据 Kolmogorov 定理, 采用一个 $(N_{in}) \times (2N_{in}+1) \times N_{out}$ 的三层 BP 网络作为神经元空间形态分类器, 即设计的 BP 网络中输入层有 4 个神经元, 隐含层有 9 个神经元, 输出层有 3 个神经元。按照一般的设计方案, 隐含层神经元的激励函数为 S 型正切函数, 输出层神经元的激励函数为 S 型对数函数。输出层激励函数之所以选择 S 型对数函数, 是因为该函数为 0-1 函数, 正好满足分类器的输出要求。设计的神经网络结构如图 2 所示。

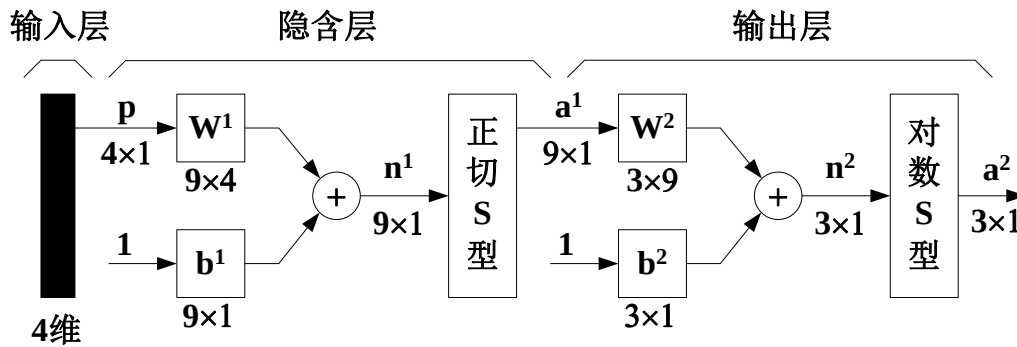


图 2 设计的 BP 神经网络结构

在 BP 网络结构设计完成后, 网络必须经过训练并且达到性能要求之后, 才能够作为神经元空间状态分类器使用。BP 网络采用最速下降法训练网络权值, 网络在训练过程中总是沿着误差曲面变化最大的方向搜索最优解。在训练样本选择方面, 本文使用题目附录 A 和附录 C 中的神经元空间形态数据作为生成训练样本的原始数据, 经过统计分析、主成分分析得出多个训练样本。在网络训练性能要求方面, 本文将网络训练误差设定为 1×10^{-5} 。

5.2.3 模型检验

为了检验基于 BP 神经网络的神经元形态分类模型是否满足分类要求, 我们利用 Neuronmorpho.org 网站上的数据对该模型进行检验, 测试样本相关信息如表 7 所示。

表 7 测试样本信息一览表

形态数据文件(.swc)	数据来源(http://krasnow.gmu.edu/)	所属类别
moto10_g1_e2	neuronType\moto\moto10_g1_e2.swc	Moto neuron
moto10_g1_e3	neuronType\moto\moto10_g1_e3.swc	Moto neuron
purk10_g1_e4	neuronType\Purkinje\purk10_g1_e4.swc	Purkinje neuron
Purk40_g1_e4	neuronType\Purkinje\purk40_g1_e4.swc	Purkinje neuron

通过 MATLAB 仿真来检验网络关于上述 4 个神经元形态数据的输出是否符合其对应的所属类别。另外, 为了消除特殊性, 整个检验过程包括十次检验, 检验结果如表 8 所示。

表 8 的结果表明, 本章提出的基于 BP 神经网络的神经元形态分类模型可以有效准确地判定这 4 个测试样本的类型, 为之后对未知神经元的分类提供了有效的工具。

表 8 基于测试样本的仿真结果

次数	形态数据文件(.swc)	网络输出结果	类型判定
1	moto10_g1_e2	$[0, 0, 1]^T$	Moto neuron
	moto10_g1_e3	$[0, 0, 1]^T$	Moto neuron
	purk10_g1_e4	$[0.0042, 1, 0]^T$	Purkinje neuron
	purk40_g1_e4	$[0.0041, 1, 0]^T$	Purkinje neuron
2	moto10_g1_e2	$[0, 0.0012, 0.9501]^T$	Moto neuron
	moto10_g1_e3	$[0, 0, 1]^T$	Moto neuron
	purk10_g1_e4	$[0.0001, 0.9999, 0.0001]^T$	Purkinje neuron
	purk40_g1_e4	$[0.0001, 0.9999, 0.0001]^T$	Purkinje neuron
3	moto10_g1_e2	$[0, 0, 1]^T$	Moto neuron
	moto10_g1_e3	$[0, 0, 1]^T$	Moto neuron
	purk10_g1_e4	$[0, 1, 0]^T$	Purkinje neuron
	purk40_g1_e4	$[0, 1, 0]^T$	Purkinje neuron
4	moto10_g1_e2	$[0, 0, 1]^T$	Moto neuron
	moto10_g1_e3	$[0, 0, 1]^T$	Moto neuron
	purk10_g1_e4	$[0, 1, 0]^T$	Purkinje neuron
	purk40_g1_e4	$[0, 1, 0]^T$	Purkinje neuron
5	moto10_g1_e2	$[0, 0, 0.9982]^T$	Moto neuron
	moto10_g1_e3	$[0, 0, 0.9939]^T$	Moto neuron
	purk10_g1_e4	$[0, 1, 0]^T$	Purkinje neuron
	purk40_g1_e4	$[0, 0.9997, 0.0007]^T$	Purkinje neuron
6	moto10_g1_e2	$[0, 0, 1]^T$	Moto neuron
	moto10_g1_e3	$[0, 0, 1]^T$	Moto neuron
	purk10_g1_e4	$[0.0025, 1, 0]^T$	Purkinje neuron
	purk40_g1_e4	$[0.0025, 1, 0]^T$	Purkinje neuron
7	moto10_g1_e2	$[0, 0, 1]^T$	Moto neuron
	moto10_g1_e3	$[0, 0, 1]^T$	Moto neuron
	purk10_g1_e4	$[0, 1, 0.0582]^T$	Purkinje neuron
	purk40_g1_e4	$[0, 1, 0.0217]^T$	Purkinje neuron
8	moto10_g1_e2	$[0, 0.0109, 1]^T$	Moto neuron
	moto10_g1_e3	$[0, 0.3983, 1]^T$	Moto neuron
	purk10_g1_e4	$[0, 0.9975, 0]^T$	Purkinje neuron
	purk40_g1_e4	$[0.0005, 0.9984, 0]^T$	Purkinje neuron
9	moto10_g1_e2	$[0, 0.3614, 0.9987]^T$	Moto neuron
	moto10_g1_e3	$[0, 0, 1]^T$	Moto neuron
	purk10_g1_e4	$[0.0004, 1, 0]^T$	Purkinje neuron
	purk40_g1_e4	$[0.0004, 1, 0]^T$	Purkinje neuron
10	moto10_g1_e2	$[0, 0, 1]^T$	Moto neuron
	moto10_g1_e3	$[0, 0, 1]^T$	Moto neuron
	purk10_g1_e4	$[0, 1, 0.0002]^T$	Purkinje neuron
	purk40_g1_e4	$[0, 1, 0.0002]^T$	Purkinje neuron

5.3 神经元形态分类模型的应用

在上一节，我们提出了一个基于 BP 神经网络的神经元形态分类模型，本节将该模型用于判定附录 B 中的 20 个神经元的类型。经过对附录 B 中的数据统计分析、主成分分析，首先计算出神经元形态分类模型的输入向量。同理，为了消除特殊性，整个判定过程包括十次判定，十次判定结果参考附录 A 的数据，随后将十次神经网络输出结果取平均，得到如表 9 所示的类型判定结果，类型判定的依据如表 10 所示。

表 9 附录 B 神经元类型判断结果

神经元类型	附录 B 隶属于某类的形态数据文件(.swc)
Pyramidal neuron	1、2、3、4
Purkinje neuron	5、6
Moto neuron	7、8、9、10、11、12、19、20
Sensory neuron	13、14、17、18
Bipolar interneuron	15
Multipolar interneuron	16

表 10 附录 B 神经元类型判断详细信息

附录 B 形态数据文件(.swc)	网络十次输出结果的平均值	类型判断
1	$[0.2021, 0.7825, 0.7968]^T$	Pyramidal neuron
2	$[0.0017, 0.9856, 0.8775]^T$	Pyramidal neuron
3	$[0.2959, 0.7079, 0.6785]^T$	Pyramidal neuron
4	$[0.0011, 0.7157, 0.9971]^T$	Pyramidal neuron
5	$[0.0005, 0.9998, 0.0016]^T$	Purkinje neuron
6	$[0.0002, 0.9998, 0.0004]^T$	Purkinje neuron
7	$[0.0003, 0.2073, 0.7789]^T$	Moto neuron
8	$[0.0003, 0.2457, 0.7951]^T$	Moto neuron
9	$[0.0003, 0.2457, 0.7951]^T$	Moto neuron
10	$[0, 0.0001, 1]^T$	Moto neuron
11	$[0, 0.0422, 0.9972]^T$	Moto neuron
12	$[0, 0.0384, 0.9995]^T$	Moto neuron
13	$[0.9999, 0.9997, 0.8738]^T$	Sensory neuron
14	$[1, 1, 1]^T$	Sensory neuron
15	$[0.9997, 0.0019, 0.003]^T$	Bipolar interneuron
16	$[1, 0.58, 0.33]^T$	Multipolar interneuron
17	$[0.9927, 0.6961, 0.7012]^T$	Sensory neuron
18	$[0.9997, 0.7907, 0.7887]^T$	Sensory neuron
19	$[0.0063, 0.3096, 0.9747]^T$	Moto neuron
20	$[0.1067, 0.1201, 0.888]^T$	Moto neuron

附录B中神经元分类情况图

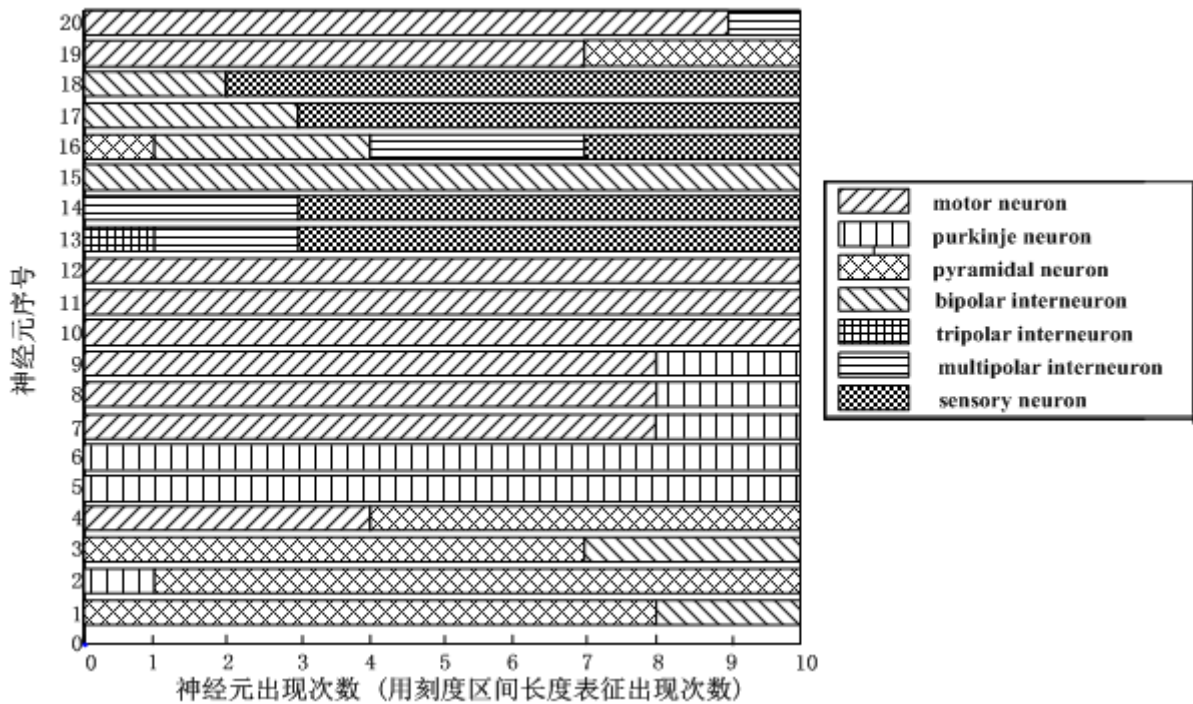


图3 附录 B 神经元分类结果分布示意图

在本文附录中，可以发现某些神经元在十次实验的判定结果并不一定保持稳定。以第 16 个神经元为例，在附录 A 中的判定结果有四种之多，这说明该神经元兼具这四种神经元的特性，并且有三种神经元的特性在该神经元特性中的地位相仿。虽然在表 10 中(见粗体标识)，第 16 个神经元判为 **Multipolar interneuron**，仅仅只能说明 **Multipolar interneuron** 的特性在该神经元特性中占主要地位，并不能完全表征该神经元的特性。图 3 则更为直观地显示出了上述结论，图中不同纹路表示不同类别神经元，每个神经元被判相同类别的次数用横向直方图的长度表示，被判不同类别的次数用横向上不同纹路直方图的数目表示。图中第 16 个神经元横向上有四个不同纹路的直方图，说明该神经元被判成四种不同类别神经元，其中有三种纹路直方图的长度相同，说明被判成这三类神经元的概率相似，虽然它通过多次判定并取结果平均值后能够被判定成 **Multipolar interneuron**，但它并不能表现出这种神经元全部的特性。

我们建议在使用该分类模型对神经元进行判定时，如果该神经元判定结果出现明显多极分化，就应该考虑给该神经元重新命名。

六、基于主成分分析理论的神经元分类方法研究

本章将进一步深入探讨神经元的识别分类问题。由于神经元的形态复杂多样，神经元的识别分类问题至今仍没有解决，因此，研究一种合理的神经元分类方法具有重要的理论意义和现实意义。本章将对本题提出的第三个问题和第四个问题进行深入思考并给出我们的解决方案。针对第三个问题，我们将提出一种基于主成分分析理论的神经元分类方法，该方法仍然只利用神经元的几何形态特征，而不考虑其物理特性；针对第四个问题，我们将从多对实例出发，探讨不同动物神经系统中同一类神经元在我们提出的形态分类模型下的区别。

6.1 神经元分类方法新思考

在本文的问题提出部分，提到过目前较为常用的神经元分类方法。常用的简单分类方法有根据突起的多少进行分类和根据功能进行分类。本小节将根据神经元的几何形态特征，从另一个角度思考神经元分类方法。为了更直观地阐明我们对分类方法的认识和思考，首先了解下自然分类系统中生物物种分类体系^[3]。

在自然分类系统中，分类学家将生物划分为由高到低的七个级别，分别是界（Kingdom）、门（Phylum）、纲（Class）、目（Order）、科（Family）、属（Genus）和种（Species）。该七个等级是最基本的，必要时可以在某个等级之前增加超级（super-）或在之后增加一个亚级（sub-），如超纲（Superclass）、亚门（subphylum）等。每一种生物都可以通过该分类系统找到其在生物界中的分类地位，这反映了该生物的分类属性以及与其他生物之间的亲缘关系。例如，人在生物界中分类地位是：动物界（Animalia）、脊索动物门（Chordata）、脊椎动物亚门（Vertebrata）、哺乳动物纲（Mammalia）、真兽亚纲（Eutheria）、灵长目（Primates）、类人猿亚目（Anthropoidea）、人科（Homonidae）、人属（Homo）、人种（Sapienes）。

借鉴自然分类系统对生物分类的思想，我们按照神经元的几何形态特征对神经元分类的思想是：按照等级从高到低对神经元进行分类，等级越低表示分类越精细，涵盖的神经元数目更少。当需要定位某个神经元的时候，首先从最高等级分类开始查找，逐步缩小查找范围，最终在某个相对较低的等级下找到该神经元。因此，我们也可以按照神经元的形态特征，提出一个分级分类方法。

前一章，我们介绍了主成分分析理论，该理论是一种很好的用于降维的方法，在这里也可以用来指导我们设计神经元分类体系。从表 4 可以发现，神经元的 20 个形态特征信息可以用四个主成分来表示，在第一主成分上具有较高载荷的特征基本上属于粗略的轮廓描述；在第二主成分上具有较高载荷的特征基本上属于更精细的分叉点、分支描述；在第三主成分上具有较高载荷的特征基本上属于进一步精细的伸缩性和分叉角度描述；在第四主成分上具有较高载荷的特征基本上属于网络对称性描述。因此，我们设计的神经元分类体系包括四个级别，分别是轮廓、分叉与分支、伸缩性和对称性，神经元的命名采用多级命名机制。

6.2 基于主成分分析的分类方法的提出

上一章我们在提取神经元形态特征过程中利用主成分分析理论成功地将神经元的形态特征维数从 20 维降到 4 维，并给出了计算四个主成分的计算方法，参考公式(4)。从形态意义上看，四个主成分表征了神经元形态的四个方面：第一主成分 F_1 基本反映了 Soma Surface、Number of Stems、Width、Height、Depth、Diameter、Length、Surface、Volume、Euclidean Distance、Path Distance 和 Rall's Ratio 这 12 个指标的信息，在形态上表征了神经元的轮廓信息的多少；第二主成分 F_2 基本反映了 Number of Bifurcation、Number of Branch、Branch Order 和 Fragmentation 这 4 个指标的信息，在形态上表征了分叉点和分支的多少；第三主成分 F_3 基本反映了 Contraction、Bifurcation Angle Local 和 Bifurcation Angle Remote 这 3 个指标的信息，在形态上表征了神经元伸缩性的情况；第四个主分量基本反映了 Partition Asymmetry 信息，在形态上表征了神经元对称性的情况。为了定义我们自己的神经元形态分级标准，我们首先基于附录 C 中不同类别的神经元形态数据执行统计分析、特征指标 Z 标准化和主成分分析，得出如表 11 所示的结果，然后根据得出的结果定义神经元形态分级标准，如表 12 所示。

从表 11 结果可以发现，使用主成分分析方法能够很好地指导神经元分类，例如使用第一主成分可以指导运动神经元与其他神经元的分类，从 F_1 取值来看，运动神经元

的取值明显大于其他类型的神经元，表征了运动神经元具有非常显著的轮廓信息；使用第二主成分可以指导普肯野神经元与其他神经元的分类；使用第三主成分可以指导感觉神经元的分类；使用第四主成分可以指导锥体神经元的分类。

经过判断某个神经元形态数据四个主成分取值落入的区间范围，我们就可以依据所表征四种形态的形态等级来给该神经元分类。

表 11 附录 C 神经元形态数据 PCA 结果一览表

形态数据文件(.swc)	各主成分值			
	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄
C - motor neuron-A	7.4288	0.1782	-0.0001	-1.1155E-08
C - purkinje neuron-A	-2.3365	3.9690	-0.9995	-0.7832
C - pyramidal neuron-A	-0.1986	0.3116	0.4771	1.3094
C - Bipolar interneuron-A	-1.4136	0.4220	2.0608	0.9853
C - Tripolar interneuron-A	-1.0906	-1.4853	-0.6811	0.8930
C - multipolar interneuron-A	-0.6827	-1.8878	-2.4329	-0.0558
C - sensory neuron-A	-1.7068	-1.8533	1.4714	-1.9885

表 12 神经元形态分级标准

F _i 值区间	-2.5 以下	[-2.5, -1.5]	[-1.5, -0.5]	[-0.5, 0.5]	[0.5, 1.5]	[1.5, 2.5]	2.5 以上
形态等级	非常不显著	不显著	不明显	一般	明显	显著	非常显著

在此，我们给生物学家关于神经元命名提出如下建议：

1. 神经元的名字应该包括四个部分，分别指示该神经元的轮廓情况、交叉和分支情况、伸缩性情况和对称性情况。
2. 在命名神经元过程中，需要将每类形态的形态等级体现出来；
3. 神经元命名可以综合使用阿拉伯数字、希腊字母、大写罗马数字等多种形式来直观地体现前两条建议的内容。

6.3 基于主成分分析的分类方法的检验与应用

本节将通过多个实例从两个方面来检验上一节所提出的分类方法，一个方面是检验该分类方法对不同类型神经元的分类效果；另一个方面是检验该分类方法对不同动物神经系统中同一类型神经元的分类效果。

6.3.1 不同类型神经元的分类效果

为了检验本章神经元分类方法对不同类型神经元的分类能力，我们从附录 A 中选择了五个神经元，分别代表运动神经元类型、普肯野神经元类型、锥体神经元类型、中间神经元类型和感觉神经元类型。具体来说，五个神经元分别是 Cat Motoneuron-2.swc、Mouse Purkinje cell 2.swc、Rat pyramidal 3.swc、Bipolar interneuron 1.swc 和 Sensory neuron 7.swc。经过对这五个神经元形态数据进行统计分析、标准化和主成分分析，计算出的四个主成分值如表 13 所示。

检验结果表明，本章提出的神经元分类方法能够正确地将具有不同形态特征的神经元进行分类，并且本分类方法还能够提供形态特征显著性评价，为神经元的命名提供数据支撑。

下一小节将从另一个方面检验本章分类方法的分类能力，即对来自不同动物神经系统中同一类型的神经元进行分类。

6.3.2 不同动物神经系统中同一类型神经元的分类效果

为了检验本章神经元分类方法对来自不同动物神经系统中同一类型神经元的分类

能力，我们从附录 A 中选择了六个神经元，其中前三个是取自猪的普肯野神经元，后三个是取自老鼠的普肯野神经元。具体来说，六个神经元分别是 Guinea-pig Purkinje cell 1.swc、Guinea-pig Purkinje cell 2.swc、Guinea-pig Purkinje cell 3.swc、Mouse Purkinje cell 1.swc、Mouse Purkinje cell 2.swc 和 Mouse Purkinje cell 3.swc。经过对这六个神经元形态数据进行统计分析、标准化和主成分分析，计算出的四个主成分值如表 14 所示。

表 13 五个不同类型神经元的分类结果

形态数据文件(.swc)	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	分类结果
Cat Motoneuron-2	9.0255	0.9190	-0.5547	-0.5408	具有非常显著轮廓信息的运动神经元
Mouse Purkinje cell 2	-1.9760	4.7186	-0.8660	-0.1632	具有非常显著分叉与分支信息的普肯野神经元
Rat pyramidal 3	0.4220	0.9878	1.9039	2.0089	具有显著伸缩性和显著对称性的锥体神经元
Bipolar interneuron 1	-0.9547	0.6354	1.2321	0.9511	具有明显伸缩性和明显对称性的中间神经元
Sensory neuron 7	-2.2501	-1.1293	2.9697	-2.3214	具有非常显著伸缩性的感觉神经元

表 14 六个来自不同动物神经系统的普肯野神经元的分类结果

形态数据文件(.swc)	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	分类结果
Guinea-pig Purkinje cell 1	-1.2911	4.3394	-1.2317	-1.4257	具有不明显轮廓信息和非常显著分支信息的普肯野神经元
Guinea-pig Purkinje cell 2	-1.3695	3.4638	-0.7623	-1.5159	具有不明显轮廓信息和非常显著分支信息的普肯野神经元
Guinea-pig Purkinje cell 3	-1.4729	3.4780	-1.2823	-1.4772	具有不明显轮廓信息和非常显著分支信息的普肯野神经元
Mouse Purkinje cell 1	-2.4459	4.7508	-0.6025	-0.6962	具有不显著轮廓信息和非常显著分支信息的普肯野神经元
Mouse Purkinje cell 2	-1.9760	4.7186	-0.8660	-0.1632	具有不显著轮廓信息和非常显著分支信息的普肯野神经元
Mouse Purkinje cell 3	-1.9689	3.3144	-1.2710	-0.5327	具有不显著轮廓信息和非常显著分支信息的普肯野神经元

检验结果表明，本章提出的神经元分类方法能够正确地将普肯野神经元进行分类，并且本分类方法还能够区分来自不同动物神经系统的普肯野神经元。从检验结果可以看到，来自猪的普肯野神经元具有不明显的轮廓信息，而来自老鼠的普肯野神经元的轮廓信息相对来说更不显著，从形态学角度来看，猪的普肯野神经元比老鼠的普肯野神经元具有相对更加丰富的形态轮廓信息。另外，从 NeuroMorpho.org 公布的神经元形态图片上来看，本分类方法的分类结果也是合理的，如图 4 所示。总之，不论从数据分析结果来看，还是从神经元形态图片直观内容来看，本章的神经元分类方法都是有效的，能够区分来自不同动物神经系统的同一类型神经元。

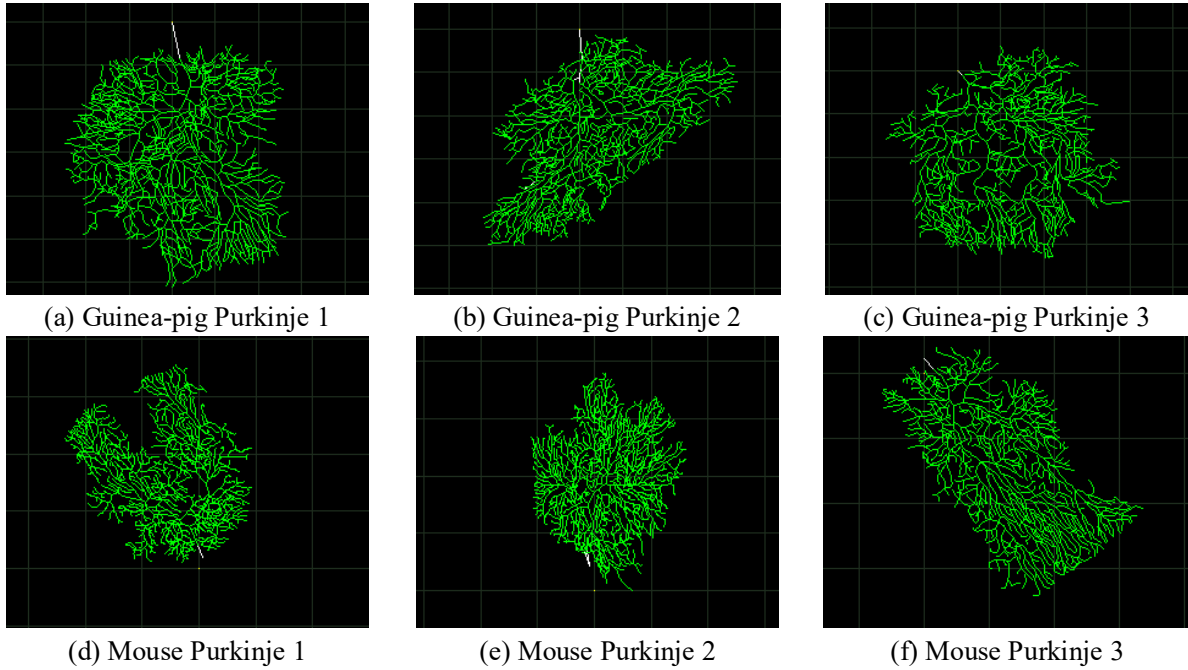


图 4 猪和老鼠的普肯野神经元形态图片

七、神经元形态生长模型研究

神经元的实际形态是随着时间的流逝，树突和轴突不断生长而发生变化的，树突上可以继续长出树突，轴突上能长出轴突末梢。神经元有自己特定的生长规律，这些规律能够通过不同时间细胞的存活率，不同时间细胞的突起长度、突起数目及胞体面积等反映出来。掌握了它的生长规律，就可以明确在细胞生长的哪一阶段给予实验因素，什么时间观测什么样的指标等一系列问题，做到有的放矢。通过查阅大量神经元生长方面的资料，找到了一些神经元生长数据，我们对神经元的生长规律进行归纳总结，根据这些规律来构造神经元形态的生长模型，探讨神经元生长的本质特征。生长模型综合了神经元构筑学方面的知识，利用数学表达式来描述神经元的形态结构和功能如生长、死亡和分枝等，用概率分布和随机过程理论描述其规律，应用马尔可夫过程分析神经元拓扑结构演化规律，通过模式识别方法提取生长规则。模型应用蒙特卡罗方法模拟神经元的生长，应用几何方法表达其形态规律。本节最后分析了神经元形态变化对我们确定的几何形态特征的影响。

对于中枢神经而言，早期的神经管壁由具有高度有丝分裂特性的神经上皮细胞组成，在其达到外界膜下后分化为成神经细胞，并逐渐开始伸出突起成为轴突和树突的前身。在成神经细胞分化为成熟神经元的初期，与神经管内外界膜接触的突起逐渐消失，胞体移入中间层并丧失分裂能力，随后形成不同类型的成神经细胞^[4]。但是它们如何发育成为一个拥有独特和精细的结构，并具有储存信息和认知功能的神经元？神经元高度的极性结构赋予其单向传递信息的功能，典型的神经元具有多个树突接受突触前神经元的的信息，一个长的轴突把信息传递给突触后神经元，Dotti 等^[5]对大鼠原代海马神经元培养的观察揭示这一过程包括 5 个阶段(图 5)：接种后的圆形细胞首先贴壁出现板状和丝状足(stage 1)，之后在此基础上形成少量的突起萌芽，这些突起末端具有生长锥样的结构，并呈柱状延伸或回缩，没有分支，细胞形状对称，无法分辨轴突和树突(stage 2)。24 小时内，细胞开始极化，其中一个突起迅速生长发育为轴突(stage 3)，随后的数天其他突起缓慢生长并形成树突(stage 4)，培养 7 天后，轴突进一步延伸，树突反复分支并出现

树突棘，细胞间建立突触联系形成神经网络(stage 5)。体外培养神经元的微环境匀称，其遵循自身的调控因素决定轴突生长，而且极性细胞的发育往往接受正反馈机制的调节，处于第二阶段的神经元每个突起均有可能发育为轴突，它接受自身促生长信号后，抑制其他突起生长，这种双重调节仅在神经元发育的早期阶段维持短暂的平衡，在平衡被打破之后，其中一个突起迅速生长延长，并抑制其他突起生长，出现极化神经元的雏形。神经元的发育受到多种因子和相邻结构的影响，对于细胞本身而言，细胞突起在与特定的靶细胞建立突触联系的动态运动过程中，不但伴有细胞不断从原先的位置迁移至特定的脑区，同时还伴随突起的延伸、回缩等细胞极化的过程，除此之外突起还需要经历沿着一定的方向达到特定靶细胞的导向性生长等一系列具有时间和空间特异性的动态过程。

轴突生长到达相应的靶细胞是神经网络形成的基本条件，轴突末端的生长锥整合细胞外的导向信号调节轴突的生长。在神经细胞突起导向性生长过程中，生长锥的可动性起着决定性的作用，它可以整合导向因子的信息以保持突起向特定的方向生长^[6, 7]。虽然人们尚不清楚它是如何运动的，但生长锥膜表面相应受体的激活以及随后引起的胞内一系列事件的发生主要与细胞骨架蛋白改变有关。

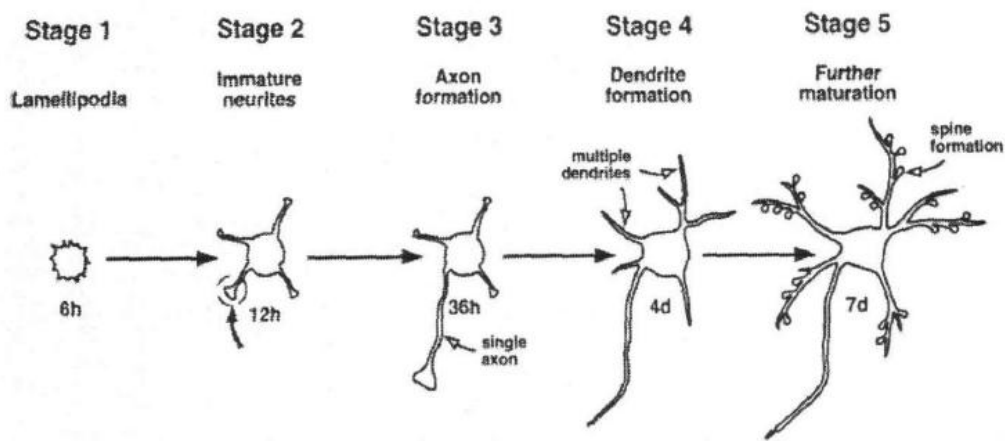


图5 原代培养大鼠海马神经元生长发育过程示意图^[4]

表 15 描述了不同时间段脊髓运动神经元形态学指标观测结果^[8]，神经元的轴突长度在第 3 天增长很快，第 4~7 天仍维持增长趋势，但速度渐趋缓慢。树突总长度的发展情况与轴突相似，但在第 4~7 天的生长速度比轴突的生长速度要快。胞体面积则在第 3~5 天增长最快，第 5~7 天缓慢增长。原发性树突数目在第 1 天平均为 1.53 个，第 3~7 天约为 3~5 个。平均每个树突的分叉点数目逐渐递增到后期的递减，其中培养第 3~5 天的分叉点数目最多，平均每个树突有 0.4 个分叉点。

表 16 描述了培养不同天数 CRH 神经元的比较^[9]。分散培养后的下丘脑神经细胞 3 小时贴壁，呈圆形或卵圆形，折光性较强；12 小时后细胞聚集成簇，仍有细胞分散生长；24 小时后细胞变形为三角或多角形，个别细胞有突起生长；36 小时细胞变大，轮廓清楚，有突起生长；48 小时胞体发出一至数支细小的突起；3 天细胞的突起生长速度与日俱增；6 天细胞簇之间有较粗的突轴连接，神经元轮廓清晰，胞体丰满呈圆形或梭形，有较强的折光性，在胞体周围有明亮的光晕。7 天时，神经元的胞体和突起长度均达高峰。

从以上资料分析可知，神经元形态的生长变化还是存在一定的规律的。要对其进行预测，首先必须掌握各种神经元树突和轴突的生长规律，再利用概率分布和随机过程理论描述其规律。因此，我们设计的神经元生长预测模型包含以下模块：数据采集模块、神经元数据库、分析模块、生长规则提取模块、规则库、数据输入模块、预测计算模块

和结果输出模块，各模块之间的关系如图 6 所示。预测模型综合了神经元构筑学方面的知识，利用数学表达式来描述神经元的形态结构和功能如生长、死亡和分枝等，用概率分布和随机过程理论描述其规律。该模型依靠功能强大的数据采集与分析模块，将测定的神经元各类数据输入数据库，应用马尔可夫过程分析神经元拓扑结构演化规律，通过模式识别方法提取生长规则。模型应用蒙特卡罗方法模拟神经元的生长，应用几何方法表达其形态规律。

表 15 不同时间段脊髓运动神经元形态学指标观测结果

组别	轴突长度 (像素)	树突数目 (个)	树突总长度 (个)	每个树突平均分叉 点数 (个)	胞体面积 (像素)
第一天	7395	1.53	57.33	0.12	1045.17
第三天	229.95	3.98	323.43	0.41	2566.30
第五天	256.48	4.47	405.68	0.44	5423.97
第七天	270.52	3.88	432.43	0.34	5632.63

表 16 培养不同天数 CRH 神经元的比较(n=5, -x±s)

	3 天	7 天	10 天	12 天
胞体面积(μm ²)	144.76±21.19	223.50±19.72	226.92±25.99	207.62±27.69
突起长度(μm)	95.98±21.04	168.46±18.61	175.24±22.17	155.52±30.9

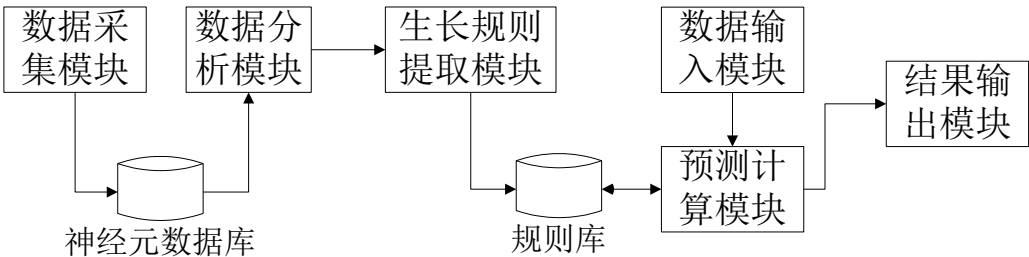


图 6 神经元形态生长模型功能结构图

接下来分析神经元的形态变化，主要是轴突和树突的生长对几何形态特征的影响。随着时间的流逝，神经元树突上可以继续长出树突，轴突上能长出轴突末梢，神经元的形态参数也相应发生变化，如干的数目、分叉数目、分支数目、宽度、深度、高度、直径、表面积、体积、殴氏距离、路径距离等参数都相应的增大，这些形态参数主要由主成分 F_1 和 F_2 所表征。而一些由神经元内在本质决定的参数则变化不大，如分叉级数、压缩比、破碎程度、非对称分化、罗尔比率、局部分叉角、远处分叉角，这些形态参数主要由主成分 F_3 和 F_4 所表征。因此随着神经元的生长，形态变化对特征主成分 F_1 和 F_2 的影响比较大，对特征主成分 F_3 和 F_4 的影响不大。

八、模型评价与进一步研究

8.1 模型优缺点

采用 BP 神经网络作为神经元空间形态分类器具有一般神经网络的优点，在已知附录 A 和附录 C 训练样本的条件下，训练后的分类器具有比较好的稳定性和泛化能力，能够将新的神经元样本快速分类到运动神经元、普肯野神经元、锥体神经元、中间神经元和感觉神经元等类别中去。此外，该分类器具有比较好的可扩展性，通过改变 BP 网络中神经元的数目、改变网络层数或者替换激励函数，可以进一步增强分类器的分类能

力, 适应问题的变化。当然, 基于 BP 神经网络的分类模型同样面临局部最佳解的问题。由于 BP 网络训练过程采用最速下降法, 随着问题规模增加, 网络在训练过程中落入局部极小点的可能性也增加。

基于主成分分析理论的神经元分类方法从已知类别的神经元形态数据出发找出划分神经元类别的分级标准, 进而提出适用于所有神经元的分类方法。该方法能够有效地分类识别典型的神经元, 并且能够更精细地区分不同动物神经系统中相同类型神经元。但是由于仅仅考虑几何形态特征作为分类依据, 当两个不同神经元在形态上比较相似的时候, 该分类方法将可能产生误判, 因此, 需要综合其它的一些指标来克服该分类方法的不足。

8.2 进一步研究

下一步的研究主要包括以下几个方面:

1. 为了尽可能避免 BP 网络在训练过程中落入局部极小点, 可以将基本 BP 网络与其它技术结合训练网络, 比如可变学习率、引入冲量项、遗传算法、聚类分析技术等;
2. 为了克服基于形态特征的神经元分类方法的不足, 在考虑神经元几何形态特征的同时, 可以考虑引入神经元的物理特性指标, 如神经元的电位发放特性等;
3. 本文设计了神经元生长预测模型, 由于时间和资料有限, 并没有给出具体的参数设计和实例, 在有足够的神经元样本资料的情况下, 可以将该模型加以实现和验证。

参考文献

- [1] 百度百科, 主成分分析, <http://baike.baidu.com/view/45376.htm>, 2010.9.18。
- [2] Martin T. Hagan, Howard B. Demuth, Mark H. Beale, 神经网络设计, 北京: 机械工业出版社, 2002: 6-22, 197-211。
- [3] 百度百科, 生物分类, <http://baike.baidu.com/view/101588.htm>, 2010.9.19。
- [4] Guan KL, Rao Y, Signalling mechanisms mediating neuronal responses to guidance cues, *Nat Rev Neurosci*, 4(12):941-956, 2003。
- [5] Dotti CG, Sullivan CA, Banker GA. The establishment of Polarity by hippocampal neurons in culture. *J Neurosci*, 8(4):1454-1465, 1988。
- [6] Kalil K, Dent EW. Touch and go: guidance cues signal to the growth cone cytoskeleton. *Curr Opin Neurobiol*, 15(5):521-526, 2005。
- [7] Lundquist EA. Rac Proteins and the control of axon development. *Curr Opin Neurobiol*, 13(3):384-390, 2003。
- [8] 刘南, Rho 激酶对大鼠海马神经元突起生长和细胞骨架分布的调节, 硕士论文, 2008。
- [9] 张云东等, 培养大鼠下丘脑神经元生长规律及免疫细胞化学研究, 第三军医大学学报, 第 24 卷第 9 期: 1105-1106, 2002。
- [10] G. Ascoli, R.F. Goldin, Coordinate systems for dendritic spines: a somatocentric approach. *Complexity*, 2(4):40-48, 1997。

附录

本题附录 B 20 个神经元形态数据的十次判定结果*

数据文件	神经元类型判定次数									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.swc	3	3	3	4	3	3	3	3	3	4
2.swc	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3
3.swc	3	3	4	3	3	4	3	4	3	3
4.swc	3	1	3	3	1	3	1	1	3	3
5.swc	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
6.swc	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
7.swc	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1
8.swc	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1
9.swc	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1
10.swc	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
11.swc	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12.swc	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
13.swc	7	7	7	7	7	5	7	6	7	6
14.swc	7	6	7	7	7	6	7	7	7	6
15.swc	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
16.swc	6	4	7	7	7	6	4	3	4	6
17.swc	7	4	7	7	7	7	4	7	4	7
18.swc	7	7	7	4	7	7	7	7	7	4
19.swc	1	1	3	1	3	1	1	1	1	3
20.swc	1	1	1	1	6	1	1	1	1	1

* 表格中的数字代表的含义是神经元形态的类别：1 - Moto neuron; 2 - Purkinje neuron; 3 - Pyramidal neuron; 4 - Bipolar interneuron; 5 - Tripolar interneuron; 6 - Multipolar interneuron; 7 - Sensory neuron