



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115409783 A

(43) 申请公布日 2022. 11. 29

(21) 申请号 202210958221.4

G06V 10/77 (2022.01)

(22) 申请日 2022.08.09

G06V 10/774 (2022.01)

G06V 10/82 (2022.01)

(71) 申请人 南京航空航天大学

地址 210016 江苏省南京市秦淮区御道街
29号

(72) 发明人 邵伟 裴宗翔 张道强

(74) 专利代理机构 南京苏高专利商标事务所
(普通合伙) 32204

专利代理师 柏尚春

(51) Int.Cl.

G06T 7/00 (2017.01)

G06N 3/04 (2006.01)

G06N 3/08 (2006.01)

G06T 7/194 (2017.01)

G06T 7/90 (2017.01)

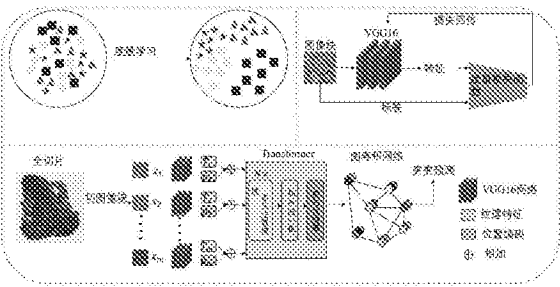
权利要求书2页 说明书4页 附图1页

(54) 发明名称

基于有效度量学习和图transformer的病理
图像分析方法

(57) 摘要

本发明公开了一种基于有效度量学习和图transformer的病理图像分析方法,首先,对预先获取的现有的病理图像数据数据进行预处理;其次,采集一定数量的图像块并将其输入使用有效度量学习损失函数的VGG-16网络进行训练,将训练所得的模型作为特征提取器;提取图像块的特征,并构建图的邻接矩阵;然后,构建基于图transformer的深度网络;最后,使用反向传播的梯度下降法训练模型,最后输出病理图像分析结果。本发明相对传统的直接采用ImageNet的特征提取器提取病理图像特征的方法,经过度量学习改进的深度特征提取器可以涵盖病理图像的全面特征,不仅可以增大类间差异也可以增加类内差异,因而可以取得更好的效果。



1. 一种基于有效度量学习和图transformer的病理图像分析方法,其特征在于,包括如下步骤:

(1) 对预先获取的现有的病理图像数据数据进行预处理;

(2) 从步骤(1)中得到的图像数据中,采集一定数量的图像块并将其输入使用有效度量学习损失函数的VGG-16网络进行训练,将训练所得的模型作为特征提取器;使用该特征提取器提取图像块的特征,并使用这些特征构建图的邻接矩阵;

(3) 构建基于图transformer的深度网络,该深度神经网络的输入为步骤(2)中生成的邻接矩阵,损失函数为交叉熵损失函数;

(4) 基于步骤(3)中的损失函数,使用反向传播的梯度下降法,随着每一次的梯度下降,训练集的损失会变得越来越小,当训练集损失到达设置的值或者迭代次数超过预设阈值时训练完成;将该模型应用到测试集上,输出病理图像分析结果。

2. 根据权利要求1所述的基于有效度量学习和图transformer的病理图像分析方法,其特征在于,所述步骤(1)实现过程如下:

考虑病理图像有大量非细胞区域,首先根据各像素点在R,G,B这三个通道的值将背景区域滤除,滤除规则为若该像素在任意通道的像素值大于200或者在该像素200*200邻域内90%的像素都是背景区域则将该像素滤除;对样本进行扩充操作,对采集的图像块进行旋转以及翻转,以扩大数据的样本量。

3. 根据权利要求1所述的基于有效度量学习和图transformer的病理图像分析方法,其特征在于,步骤(2)所述的图像块大小为512*512。

4. 根据权利要求1所述的基于有效度量学习和图transformer的病理图像分析方法,其特征在于,所述步骤(2)实现过程如下:

将图像块送入基于am-softmax的有效度量网络中,进行训练;在经过N轮的训练之后,得到的基于有效度量学习的深度特征提取器,在有效度量学习中使用的损失函数如下:

$$L = -\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \log \frac{e^{s(W_{y_i}^T f_i - m)}}{e^{s(W_{y_i}^T f_i - m)} + \sum_{j=1, j \neq y_i}^c e^{s W_j^T f_i}}$$

其中,s为缩放因子,W是最后一层全连接的权重, y_i 为对应的全切片标签;

对每个图像块,寻找与它本身的特征欧氏距离最近的k个图像块构建边;对于每个图像块的位置进行编码,具体编码方式如下:

$$p_k = \begin{cases} \sin\left(\frac{k}{10000^{2k/d_{model}}}\right), & k \text{ 是奇数} \\ \cos\left(\frac{k}{10000^{2k/d_{model}}}\right), & k \text{ 是偶数} \end{cases}$$

其中, d_{model} 是编码的维度,对图像块的位置编码和图像块特征进行相加,然后送入图transformer模型中。

5. 根据权利要求1所述的基于有效度量学习和图transformer的病理图像分析方法,其特征在于,步骤(3)所述基于图transformer的深度网络由多头注意力机制、归一化层和前向传播层构成;多头注意力机制模块的基本组成是注意力模块,注意力模块为:

$$Attention(Q, K, V) = softmax(\frac{QK^T}{\sqrt{d_k}})V$$

其中, Q是查询向量, K是键值向量, V为值向量;多头注意使得模型能够联合注意不同位置的不同表示子空间的信息,表示为:

$$MultiHead(Q, K, V) = Concat(head_1, head_2, \dots, head_h) W^0$$

其中, $Head_i = Attention(QW_i^Q, KW_i^K, VW_i^V)$;

Transformer的输出被加入到多层图卷积中,其中每一层表示为:

$$H_{(l+1)} = f(H_{(l)}, A_{(l)})$$

$$x'x = \sigma(A_{(l)} H_{(l)} W_{(l)})$$

其中, H_l 是第l层的输入, $A_{(l)}$ 是对应的邻接矩阵;在送到图卷积神经网络之前,对邻接矩阵作出如下变动:

$$\tilde{A}_{(l)} = (\hat{D}_{(l)})^{-\frac{1}{2}}(A_{(l)} + I_{(l)})(\hat{D}_{(l)})^{-\frac{1}{2}}$$

其中, $\hat{D}_{(l)}$ 是 $\tilde{A}_{(l)}$ 的块对角矩阵;整个图transformer的输出表示为:

$$Y_{(L)} = GCN_L(X, \tilde{A})$$

再应用GCN对每个patch的特征进行池化后,利用双层全连接神经网络和softmax函数对标签进行预测。

基于有效度量学习和图transformer的病理图像分析方法

技术领域

[0001] 本发明属于数字图像分析、病理学和机器学习技术领域,具体涉及一种基于有效度量学习和图transformer的病理图像分析方法。

背景技术

[0002] 作为一种高度异质性的疾病,癌症的发展不仅仅是由于肿瘤细胞的无限增殖,也与肿瘤细胞的分化成熟程度和在形态上的变化存在内在关联。病理图像作为一种重要的细胞显微影像能为癌症的诊断,分级,以及预后分析提供重要的信息,因而被病理学家广泛的应用在对临床结果进行预测。随着全切片病理图像数字化技术的不断发展,越来越多的研究者开始利用计算机对不同种类癌症(如肺癌,结肠癌,乳腺癌,脑癌)的病理图像进行分析。与传统人工阅片方式相比,基于计算机辅助的病理图像分析方法可以大幅度提高诊断以及预后分析的效率,准确性和一致性。

[0003] 近年来,随着深度学习技术在医学领域的不断发展,许多研究者开始利用深度学习方法对病理图像进行定量分析研究。这些方法大多使用在ImageNet上预训练的模型提取病理图像的形态学特征。例如,Kausar等人使用经过预训练的特征提取器提取特征来检测小尺寸的有丝分裂。但是经过预训练的深度特征提取器不一定总能在病理任务中取得好的结果,其原因是病理图像和自然图像存在着天然的差距,在自然数据中存在的纹理规律不一定适用于病理图像。如何解决经过预训练的特征提取器在自然图像和病理图像上的差距,成为了一个亟待解决的重要问题。

发明内容

[0004] 发明目的:本发明所要解决的技术问题在于,提供一种基于有效度量学习和图transformer的病理图像分析方法,能够实现利用病理图像数据提取并处理病理图像的特征。

[0005] 技术方案:本发明提供了一种基于有效度量学习和图transformer的病理图像分析方法,包括以下步骤:

[0006] (1)对预先获取的现有的病理图像数据数据进行预处理;

[0007] (2)从步骤(1)中得到的图像数据中,采集一定数量的图像块并将其输入使用有效度量学习损失函数的VGG-16网络进行训练,将训练所得的模型作为特征提取器;使用该特征提取器提取图像块的特征,并使用这些特征构建图的邻接矩阵;

[0008] (3)构建基于图transformer的深度网络,该深度神经网络的输入为步骤(2)中生成的邻接矩阵,损失函数为交叉熵损失函数;

[0009] (4)基于步骤(3)中的损失函数,使用反向传播的梯度下降法,随着每一次的梯度下降,训练集的损失会变得越来越小,当训练集损失到达设置的值或者迭代次数超过预设阈值时训练完成;将该模型应用到测试集上,输出病理图像分析结果。

[0010] 进一步地,所述步骤(1)实现过程如下:

[0011] 考虑病理图像有大量非细胞区域,首先根据各像素点在R,G,B这三个通道的值将背景区域滤除,滤除规则为若该像素在任意通道的像素值大于200或者在该像素200*200邻域内90%的像素都是背景区域则将该像素滤除;对样本进行扩充操作,对采集的图像块进行旋转以及翻转,以扩大数据的样本量。

[0012] 进一步地,步骤(2)所述的图像块大小为512*512。

[0013] 进一步地,所述步骤(2)实现过程如下:

[0014] 将图像块送入基于am-softmax的有效度量网络中,进行训练;在经过N轮的训练之后,得到的基于有效度量学习的深度特征提取器,在有效度量学习中使用的损失函数如下:

$$[0015] \quad L = -\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \log \frac{e^{s(W_{y_i}^T f_i - m)}}{e^{s(W_{y_i}^T f_i - m)} + \sum_{j=1, j \neq y_i}^c e^{s W^T f_i}}$$

[0016] 其中,s为缩放因子,W是最后一层全连接的权重, y_i 为对应的全切片标签;

[0017] 对每个图像块,寻找与它本身的特征欧氏距离最近的k个图像块构建边;对于每个图像块的位置进行编码,具体编码方式如下:

$$[0018] \quad p_k = \begin{cases} \sin\left(\frac{k}{10000^{2k/d_{model}}}\right), & k \text{ 是奇数} \\ \cos\left(\frac{k}{10000^{2k/d_{model}}}\right), & k \text{ 是偶数} \end{cases}$$

[0019] 其中, d_{model} 是编码的维度,对图像块的位置编码和图像块特征进行相加,然后送入图transformer模型中。

[0020] 进一步地,步骤(3)所述基于图transformer的深度网络由多头注意力机制、归一化层和前向传播层构成;多头注意力机制模块的基本组成是注意力模块,注意力模块为:

$$[0021] \quad Attention(Q, K, V) = softmax\left(\frac{QK^T}{\sqrt{d_k}}\right)V$$

[0022] 其中,Q是查询向量,K是键值向量,V为值向量;多头注意使得模型能够联合注意不同位置的不同表示子空间的信息,表示为:

$$[0023] \quad MultiHead(Q, K, V) = Concat(head_1, head_2, \dots, head_h) W^0$$

$$[0024] \quad \text{其中, } Head_i = Attention(QW_i^Q, KW_i^K, VW_i^V);$$

[0025] Transformer的输出被加入到多层图卷积中,其中每一层表示为:

$$[0026] \quad H_{(l+1)} = f(H_{(l)}, A_{(l)})$$

$$[0027] \quad x'x = \sigma(A_{(l)} H_{(l)} W_{(l)})$$

[0028] 其中, H_1 是第1层的输入, $A_{(l)}$ 是对应的邻接矩阵;在送到图卷积神经网络之前,对邻接矩阵作出如下变动:

$$[0029] \quad \tilde{A}_{(l)} = (\hat{D}_{(l)})^{-\frac{1}{2}} (A_{(l)} + I_{(l)}) (\hat{D}_{(l)})^{-\frac{1}{2}}$$

[0030] 其中, $\hat{D}_{(l)}$ 是 $\tilde{A}_{(l)}$ 的块对角矩阵;整个图transformer的输出表示为:

$$[0031] \quad Y_{(L)} = GCN_L(X, \tilde{A})$$

[0032] 再应用GCN对每个patch的特征进行池化后,利用双层全连接神经网络和softmax

函数对标签进行预测。

[0033] 有益效果:与现有技术相比,本发明的有益效果:1、采用了深度神经网络,将其应用到了基于病理图像的基因突变预测任务上,相对传统的直接采用ImageNet的特征提取器提取病理图像特征的方法,经过度量学习改进的深度特征提取器可以涵盖病理图像的全面特征,不仅可以增大类间差异也可以增加类内差异,因而可以取得更好的效果;2、对数据进行预处理,将原始图像进行旋转和翻转,增大了数据样本量。

附图说明

[0034] 图1为本发明的流程图。

具体实施方式

[0035] 下面结合附图对本发明做进一步详细说明。

[0036] 本发明提供了一种基于有效度量学习和图transformer的病理图像分析方法,如图1所示,包括如下步骤:

[0037] 步骤1:对预先获取的现有的病理图像数据数据进行预处理。

[0038] 原始的病理图像样本量较小,首先进行数据增强操作,将病理图像原始图像进行旋转(90° , 180° , 270°)以及翻转,可以增加样本数量;考虑病理图像有大量非细胞区域(白色区域),首先根据各像素点在R,G,B这三个通道的值将背景区域滤除,滤除规则为若该像素在任意通道的像素值大于200或者在该像素 200×200 邻域内90%的像素都是背景区域则将该像素滤除;此外考虑到不同组织病理切片在颜色上存在差异性,采用直方图匹配方法实现染色归一化。

[0039] 步骤2:从步骤1中得到的图像数据中,采集一定数量的图像块并将其输入使用有效度量学习损失函数的VGG-16网络进行训练,将训练所得的模型作为特征提取器;使用该特征提取器提取图像块的特征,并使用这些特征构建图的邻接矩阵。

[0040] 从步骤1中得到的图像数据中,采集一定数量的大小为 512×512 的图像块并将训练集中的图像块送入度量学习模块,采用am-softmax损失函数改进特征提取器。

[0041] 在医学上,一张全切片数字病理图像常常包含数千万个像素,现有基于深度神经网络的方法无法直接对这种尺度的图像进行训练。在不增加专家标记代价的前提下,一个可行的方案是从全切片病理图像中随机选择一些较小的图像块去训练网络。直接使用经过ImageNet上预训练的深度特征提取器可能会导致模型结果变差,所以对所有的全切片,将它们划分为训练集、验证集和测试集。在每个全切片上提取一定量的图像块,本项目假设图像块的KRAS基因突变标记与全切片的病理KRAS基因突变标记具有一致性。将训练集中的图像块送入基于am-softmax的有效度量网络中,进行训练。在经过100轮的训练之后,得到的基于有效度量学习的深度特征提取器。在有效度量学习中使用的损失函数为公式:

$$[0042] \quad L = -\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \log \frac{e^{s(W_{y_i}^T f_i - m)}}{e^{s(W_{y_i}^T f_i - m)} + \sum_{j=1, j \neq y_i}^c e^{sW^T f_i}}$$

[0043] 其中,s为缩放因子,W是最后一层全连接的权重, y_i 为对应的全切片标签。

[0044] 在得到基于有效度量的特征提取器之后,使用该特征提取器提取属于同一全切片中的图像块的特征。对于每个全切片,使用最近邻算算法,构建邻接矩阵。具体来说,对每个

图像块,都寻找与它本身的特征欧氏距离最近的k个图像块构建边。对于每个图像块,本项目都对其位置进行了编码,具体编码方式如下:

$$[0045] \quad p_k = \begin{cases} \sin\left(\frac{k}{10000^{2k/d_{model}}}\right), & k \text{ 是奇数} \\ \cos\left(\frac{k}{10000^{2k/d_{model}}}\right), & k \text{ 是偶数} \end{cases}$$

[0046] 其中, d_{model} 是编码的维度。本项目对图像块的位置编码和图像块特征进行相加,然后送入图transformer模型中。

[0047] 步骤3:构建基于图transformer的深度网络,该深度神经网络的输入为步骤2中生成的邻接矩阵,损失函数为交叉熵损失函数。

[0048] 如图1所示,图transformer模型由多头注意力机制,归一化层和前向传播层构成。多头注意力机制模块的基本组成是注意力模块。注意力模块可以表示为:

$$[0049] \quad Attention(Q, K, V) = softmax\left(\frac{QK^T}{\sqrt{d_k}}\right)V$$

[0050] 其中,Q是查询向量,K是键值向量,V为值向量。多头注意使得模型能够联合注意不同位置的不同表示子空间的信息。可以表示为:

$$[0051] \quad MultiHead(Q, K, V) = Concat(head_1, head_2, \dots, head_h) W^0$$

$$[0052] \quad \text{其中, } Head_i = Attention(QW_i^Q, KW_i^K, VW_i^V)$$

[0053] 在将样本输入到图transformer之前,本项目将每个图像块的位置编码和特征编码加起来。Transformer的输出被加入到多层图卷积中,其中每一层可以表示为:

$$[0054] \quad H_{(l+1)} = f(H_{(l)}, A_{(l)})$$

$$[0055] \quad x'x = \sigma(A_{(l)} H_{(l)} W_{(l)})$$

[0056] 其中, H_1 是第1层的输入, $A_{(l)}$ 是对应的邻接矩阵。在送如图卷积神经网络之前,本项目对邻接矩阵作出如下变动:

$$[0057] \quad \tilde{A}_{(l)} = (\hat{D}_{(l)})^{-\frac{1}{2}} (A_{(l)} + I_{(l)}) (\hat{D}_{(l)})^{-\frac{1}{2}}$$

[0058] 其中, $\hat{D}_{(l)}$ 是 $\tilde{A}_{(l)}$ 的块对角矩阵。因此,整个图transformer的输出可以表示为:

$$[0059] \quad Y_{(L)} = GCN_L(X, \tilde{A})$$

[0060] 再应用GCN对每个patch的特征进行池化后,利用双层全连接神经网络和softmax函数对标签进行预测。

[0061] 步骤4:使用反向传播的梯度下降法,随着每一次的梯度下降,训练集的损失会变得越来越小,当训练集损失到达设置的值或者迭代次数超过预设阈值时训练完成;将该模型应用到测试集上,得到测试集的KRAS基因突变结果。

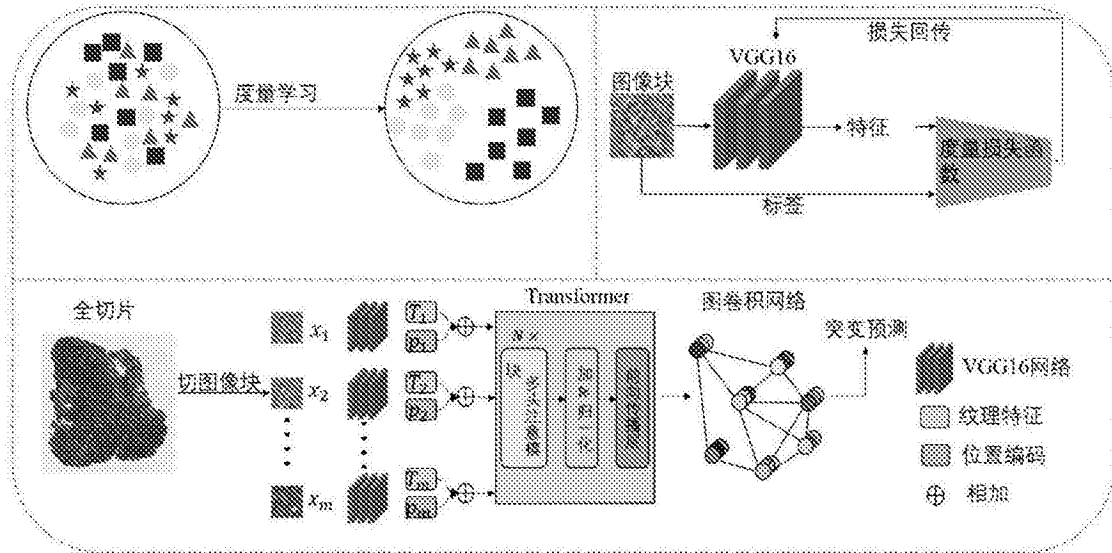


图1