



(12) 发明专利申请

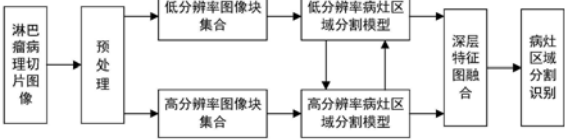
(10) 申请公布号 CN 111784671 A
(43) 申请公布日 2020.10.16

(21) 申请号 202010622537.7
(22) 申请日 2020.06.30
(71) 申请人 天津大学
地址 300072 天津市南开区卫津路92号
申请人 天津富瑞隆金属制品有限公司
(72) 发明人 高忠科 安建鹏 袁涛 曲志勇
马文庆
(74) 专利代理机构 天津市北洋有限责任专利代
理事务所 12201
代理人 杜文茹
(51) Int.Cl.
G06T 7/00 (2017.01)
G06T 7/10 (2017.01)
G06K 9/62 (2006.01)
G06N 3/04 (2006.01)

权利要求书4页 说明书7页 附图1页

(54) 发明名称
基于多尺度深度学习的病理图像病灶区域
检测方法

(57) 摘要
一种基于多尺度深度学习的病理图像病灶区域检测方法:对病理切片图像数据进行预处理;构建全卷积神经网络,全卷积神经网络为特征金字塔结构,特征金字塔结构中自底向上的特征提取部分由一个预训练的ResNet50组成,特征金字塔结构的自顶向下部分将ResNet50输出的特征进行融合并生成最终的概率图输出,选择Adam优化器用于对全卷积神经网络参数进行梯度更新,全卷积神经网络的损失函数选用Focal Loss损失函数,对构建好的全卷积神经网络进行训练;对全卷积神经网络进行测试,是将需要进行判断病理切片图像进行预处理后,输入到训练好的全卷积神经网络中,输出为病灶区域的二值化图像。本发明为病理医生对病人病灶区域的快速判别提供有力的参考数据。



1. 一种基于多尺度深度学习的病理图像病灶区域检测方法, 其特征在于, 包括如下步骤:

1) 对病理切片图像数据进行预处理, 包括:

(1) 获得原始的数字扫描病理切片图像数据集, 由专业医生对数据集中的每一张病理切片图像 X_i 进行手工标注, 所述的手工标注包含病灶、血管和脂肪区域的标注, 根据手工标注的结果生成与每一张病理切片图像 X_i 对应的掩膜图像 Y_i ;

(2) 对病理切片图像数据集进行染色均一化处理, 以适应不同染色条件下导致的切片中颜色深浅不一问题;

(3) 对数据集中的每一张病理切片图像 X_i 进行裁剪切块, 每个图像块分辨率为 512×512 ;

2) 构建全卷积神经网络, 全卷积神经网络为特征金字塔结构, 特征金字塔结构中自底向上的特征提取部分由一个预训练的ResNet50组成, 特征金字塔结构的自顶向下部分将ResNet50输出的特征进行融合并生成最终的概率图输出, 选择Adam优化器用于对全卷积神经网络参数进行梯度更新, 全卷积神经网络的损失函数选用Focal Loss损失函数, 对构建好的全卷积神经网络进行训练;

3) 对全卷积神经网络测试时, 将需要进行判断病理切片图像进行预处理后, 输入到训练好的全卷积神经网络中, 输出为病灶区域的二值化图像, 为病理医生快速检测诊断提供参考。

2. 根据权利要求1所述的基于多尺度深度学习的病理图像病灶区域检测方法, 其特征在于, 步骤1) 中第(3)步所述的图像裁剪切块, 包括在 $40 \times$ 图层下对每一张病理切片图像 X_i 进行不重叠裁剪切块, 同时对该张病理切片图像 X_i 所对应掩膜图像 Y_i 在相同坐标下进行裁剪切块, 得到图像块数据集 $A = \{(x_i, y_i)\}_{i=1}^N$, 其中裁剪切块得到的每个图像块的分辨率为 4096×4096 , 其中N表示病理切片图像数量, x_i 和 y_i 分别表示在第i张病理切片图像中的图像块的左上角点在横坐标轴与纵坐标轴上的坐标; 对图像块数据集A进行降采样得到降采样后的图像块数据集 $A^l = \{(x_i^l, y_i^l)\}_{i=1}^N$, l代表低分辨率, 降采样后的每个图像块的分辨率为 512×512 ; 将图像块数据集A中每个图像块再进行不重叠裁剪切块, 得到高分辨率数据集 $A^h = \{(x_{ij}^h, y_{ij}^h)\}_{j=1}^{n_i}\}_{i=1}^N$, h代表高分辨率, 该高分辨率数据集中每个图像块的分辨率为 512×512 , 图像块数据集A中每个坐标点 (x_i, y_i) 裁剪出 n_i 个图像块, j表示在第i张病理切片图像中的索引。

3. 根据权利要求1所述的基于多尺度深度学习的病理图像病灶区域检测方法, 其特征在于, 步骤2) 中所述的特征金字塔结构分为两部分: 自底向上的部分和自顶向下的部分, 其中, 自底向上的部分为ResNet50, 共分为五级, 其中, 第一级无输出, 第二级最后一个残差块conv2的输出为C2, 第三级最后一个残差块conv3的输出为C3, 第四级最后一个残差块conv4的输出为C4, 第五级最后一个残差块conv5的输出为C5, 并且输出C2、C3、C4和C5相对于输入图像依次具有4、8、16和32像素的步长提取特征;

自顶向下的部分为特征图上采样, 是通过双线性插值方法得到高分辨率特征图后, 再依次采用一个 1×1 卷积核和一个 3×3 卷积核进行维度一致的处理, 最后再通过跳跃连接分别与C2、C3、C4和C5相加。

4. 根据权利要求1所述的基于多尺度深度学习的病理图像病灶区域检测方法,其特征在于,步骤2)中所述的ResNet50中的每个卷积操作后面都依次连接一个批归一化层、一个ReLU非线性激活层和一个池化操作层;

每个卷积层都依据以下公式来提取特征图:

$$\lfloor x_{in} + 2 \cdot padding - b \rfloor / s + 1 = x_{out}$$

其中 $\lfloor \cdot \rfloor$ 为向下取整, x_{in} 表示输入特征图大小, x_{out} 表示输出特征图大小,padding表示填充特征图像素点的大小,s表示步长,b表示卷积的核大小;

ReLU非线性激活层给神经元引入了非线性因素,ReLU非线性激活层公式如下:

$$f(x) = \max(0, x)$$

批归一化就是通过规范化函数,将全卷积神经网络的每一层中的任意神经元输入值的分布强行拉回到均值为0方差为1的标准正态分布,所述规范化函数如下式:

$$\lambda_d^{norm} = \varsigma_d \cdot \frac{\lambda_d - \eta}{\phi_d} + \rho_d$$

式中,

$$\eta = \frac{1}{r} \sum_{k=1}^r \lambda_k \quad k \in S \text{ and } \|S\| = r$$

$$\phi_d = \sqrt{\frac{1}{r} \sum_{k=1}^r (\lambda_k - \eta)^2 + \tau} \quad k \in S \text{ and } \|S\| = r$$

其中, λ_d 为第d个神经元原始激活值, λ_d^{norm} 为经过规范化操作后的规范值; η 是通过神经元集合S中包含的r个神经元各自的激活值求出的均值, τ 是为了增加训练稳定性而加入的小的常量数据, ϕ_d 为根据均值和集合S中神经元各自激活值求出的激活值标准差, ς_d 和 ρ_d 表示在训练过程中神经元学习到对应的两个调节因子。

所述的池化操作层用于对ReLU非线性激活层的输出进行特征融合和降维,池化操作层公式如下:

$$\lfloor x_{in} + 2 \cdot padding - e \rfloor / s + 1 = x_{out}$$

其中 $\lfloor \cdot \rfloor$ 为向下取整, x_{in} 表示输入特征图大小, x_{out} 表示输出特征图大小,padding表示填充特征图像素点的大小,s表示步长,e表示池化窗口大小;

在池化操作层中,采用如下公式实现全卷积神经网络中池化操作梯度的计算:

$$\frac{\partial loss}{\partial Pooling_in} = Pooling.backward(\frac{\partial loss}{\partial Pooling_out})$$

其中,loss表示为损失函数值,Pooling_in表示为池化操作层输入,Pooling_out表示为池化操作层输出,Pooling.backward表示为池化操作层的反向传播。

5. 根据权利要求1所述的基于多尺度深度学习的病理图像病灶区域检测方法,其特征在于,步骤2)中所述的选择Adam优化器用于对全卷积神经网络参数进行梯度更新,更新规则如下:

(1) 计算t时间梯度的指数移动平均数

首先计算梯度

$$g_t = \nabla_{\theta} J(\theta_{t-1})$$

其中, g_t 表示在t时间步上对参数 θ_t 所求的梯度, ∇_{θ} 表示梯度算子, $J(\theta_{t-1})$ 表示一个可微分的随机标量函数;

根据梯度计算t时间梯度的指数移动平均数 m_t , 公式如下:

$$m_t = \beta_1 m_{t-1} + (1 - \beta_1) g_t$$

将一阶矩向量 m 初始化为0, β_1 为指数衰减率, 默认为0.9, 用于控制权重分配;

(2) 计算梯度平方的指数移动平均数 v_t , 公式如下:

$$v_t = \beta_2 v_{t-1} + (1 - \beta_2) g_t^2$$

将二阶矩向量 v 初始化为0, β_2 为指数衰减率, 默认为0.999, 用于控制之前的梯度平方的影响情况;

(3) 由于一阶矩向量 m 初始化为0, 会导致t时间梯度的指数移动平均数 m_t 偏向于0, 要对t时间梯度的指数移动平均数 m_t 进行偏差纠正, 降低偏差对训练初期的影响:

$$\hat{m}_t = m_t / (1 - \beta_1^t)$$

其中, \hat{m}_t 为进行偏差纠正后的梯度均值;

(4) 因为二阶矩向量 v 初始化为0导致训练初始阶段梯度平方的指数移动平均数 v_t 偏向0, 对梯度平方的指数移动平均数进行纠正, 公式如下:

$$\hat{v}_t = v_t / (1 - \beta_2^t)$$

其中, \hat{v}_t 为进行偏差纠正后的二阶原始矩估计;

(5) 更新网络的参数 θ_t , 公式如下:

$$\theta_t = \theta_{t-1} - \alpha * \hat{m}_t / (\sqrt{\hat{v}_t} + \varepsilon)$$

其中, α 为学习率, 默认学习率 α 的初始值为0.001, θ_{t-1} 为更新前的网络的参数, 常数 $\varepsilon = 10^{-8}$, 避免除数变为0;

在对全卷积神经网络进行训练时, 随着训练次数的增加, 学习率 α 逐渐衰减, 衰减公式为:

$$\alpha = \frac{1}{1 + \text{decayrate} * \text{epoch_num}} \alpha_0$$

其中, decayrate 表示为衰减率, epoch_num 表示为训练的次数, α_0 表示为初始学习率。

6. 根据权利要求1所述的基于多尺度深度学习的病理图像病灶区域检测方法, 其特征在于, 步骤2) 中所述的Focal Loss损失函数是基于交叉熵损失CE的改进, 所述的交叉熵损失CE表达式如下:

$$CE = \begin{cases} -\log p & , \text{ label} = 1 \\ -\log(1 - p) & , \text{ label} = 0 \end{cases}$$

其中 p 表示预测概率, label 表示标签值;

而病理切片图像中的病灶区域一般相对于整张病理切片图像面积占比较小,因此在交叉熵损失CE的表达式中加上一个参数 ξ ,即:

$$CE = \begin{cases} -\xi \log p & , \text{ label} = 1 \\ -(1-\xi) \log(1-p) & , \text{ label} = 0 \end{cases}$$

加上超参数 γ ,得到所述的Focal Loss损失函数 L_{fl} ,公式为:

$$L_{fl} = \begin{cases} -\xi(1-p)^\gamma \log p & , y = 1 \\ -(1-\xi)p^\gamma \log(1-p) & , y = 0 \end{cases}$$

其中,超参数 γ 使得减少易分类病理切片图像的损失,使得全卷积神经网络更关注于困难的、错分的病理切片图像, ξ 来平衡类别不均衡。

7. 根据权利要求1所述的基于多尺度深度学习的病理图像病灶区域检测方法,其特征在于,步骤2)中所述的对构建好的全卷积神经网络进行训练,共训练50轮,每轮训练流程分为3步:

(1) 从降采样后的图像块数据集 A^1 中随机抽取一个图像块进行训练,批处理大小为1,对全卷积神经网络进行训练,并更新全卷积神经网络参数;

(2) 以高分辨率数据集 A^h 对更新参数后的全卷积神经网络进行训练,输入的图像块为对应于上一轮高分辨率数据集 A^h 中同一物理尺度下的 n^i 个图像块,即批处理大小为 n^i 进行训练,输出 n^i 张特征图,按照图像块坐标拼接并进行下采样操作得到特征图T1;

(3) 以第(1)中随机抽取一个病理切片图像对第(2)步训练好的全卷积神经网络进行训练得到与特征图T1大小相同的特征图T2,并将特征图T1和特征图T2融合输入Focal Loss损失函数 L_{fl} ,并进行反向传播;

(4) 重复第(1)步~第(3)步,直至将降采样后的图像块数据集 A^1 中所有图像块抽取训练后,一轮完成,下一轮重复第(1)步~第(4)步,经过50轮后得到最终训练好的全卷积神经网络。

8. 根据权利要求1所述的基于多尺度深度学习的病理图像病灶区域检测方法,其特征在于,步骤3)所述的全卷积神经网络测试,是从 $4 \times$ 图层下进行裁剪切块,得到 n 块大小为 512×512 像素,同时记录下每个图像块左上角的坐标,设置批处理大小为128,输入训练好的全卷积神经网络,得到 n 个概率图,根据输入的图像块坐标,重新拼接成与 $4 \times$ 图层下病理切片图像大小相同的概率图,设置阈值0.5,对概率图进行阈值二值化处理。

9. 根据权利要求1所述的基于多尺度深度学习的病理图像病灶区域检测方法,其特征在于,应用是在获取数字扫描病理切片图像的基础上,通过基于多尺度深度学习的病理图像病灶区域检测方法,得到用于专业病理医生对病人的病灶区域判别的参考数据。

基于多尺度深度学习的病理图像病灶区域检测方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种病理切片图像病灶区域判断系统。特别是涉及一种基于多尺度深度学习的病理图像病灶区域检测方法。

背景技术

[0002] 病理诊断是疾病诊断的金标准,病理切片分析为病理诊断提供了依据。临床病理诊断的准确率与病理医生的经验直接相关,这种经验积累除了平时的学习和研究外,还与他们的阅片数量有着很大的关系,而且基于病理医生主观经验的分析结果很难复制,因此即使是经过严格培训的病理医生,他们之间对同一位患者的诊断结果也存在或多或少的差异,这种主观差异性以及之前所提到的疲劳阅片等因素势必会导致一定的误诊与漏诊。病理切片的数字化被认为是病理学发展过程中的重要转折点,高质量全切片数字化图像加速了病理图像在临床病理诊断中的应用,同时也改变了传统病理医生的阅片方式。

[0003] 近年来,随着数字病理切片在临床病理诊断中的不断应用,高质量数字病理切片的大量积累为病理分析提供了大数据基础。同时深度学习在图像上近年来也取得了巨大成功,使得对于病理识别与诊断的性能提升提供了基础。深度学习中神经网络的多层构架使其可以逐层的提取原始数据中隐藏的高级抽象特征,这使得神经网络可以直接面对原始数据进行训练。当数据量不断增大的时候,神经网络的性能可以不断提高,而当下医疗行业不断增加的数据量为提升神经网络模型的性能提供了有利条件。

[0004] 由于病理切片图像的高分辨率特性和临床经验的需求,导致计算机辅助诊断难度较大。

发明内容

[0005] 本发明所要解决的技术问题是,提供一种基于多尺度深度学习的病理图像病灶区域检测方法。

[0006] 本发明所采用的技术方案是:一种基于多尺度深度学习的病理图像病灶区域检测方法,包括如下步骤:

[0007] 1) 对病理切片图像数据进行预处理,包括:

[0008] (1) 获得原始的数字扫描病理切片图像数据集,由专业医生对数据集中的每一张病理切片图像 X_i 进行手工标注,所述的手工标注包含病灶、血管和脂肪区域的标注,根据手工标注的结果生成与每一张病理切片图像 X_i 对应的掩膜图像 Y_i ;

[0009] (2) 对病理切片图像数据集进行染色均一化处理,以适应不同染色条件下导致的切片中颜色深浅不一问题;

[0010] (3) 对数据集中的每一张病理切片图像 X_i 进行裁剪切块,每个图像块分辨率为 512×512 ;

[0011] 2) 构建全卷积神经网络,全卷积神经网络为特征金字塔结构,特征金字塔结构中自底向上的特征提取部分由一个预训练的ResNet50组成,特征金字塔结构的自顶向下部分

将ResNet50输出的特征进行融合并生成最终的概率图输出,选择Adam优化器用于对全卷积神经网络参数进行梯度更新,全卷积神经网络的损失函数选用Focal Loss损失函数,对构建好的全卷积神经网络进行训练;

[0012] 3) 对全卷积神经网络测试时,将需要进行判断病理切片图像进行预处理后,输入到训练好的全卷积神经网络中,输出为病灶区域的二值化图像,为病理医生快速检测诊断提供参考。

[0013] 本发明的基于多尺度深度学习的病理图像病灶区域检测方法,结合病理影像学与专业病理医生的判片习惯,构建卷积神经网络的多尺度特征融合的训练方法,分割出特定的病灶区域,实现对病理图像中病灶区域的判断准确性。本发明可应用于辅助病理医生判别病灶区域,通过分析数字扫描的病理切片图像,为实现病理医生对病人病灶区域的快速判别提供有力的参考数据,降低病理医生的误诊率。

附图说明

[0014] 图1是本发明基于多尺度深度学习的病理图像病灶区域检测方法的训练流程图;

[0015] 图2是本发明基于多尺度深度学习的病理图像病灶区域检测方法测试流程图。

具体实施方式

[0016] 下面结合实施例和附图对本发明的基于多尺度深度学习的病理图像病灶区域检测方法做出详细说明。

[0017] 本发明公开了一种基于多尺度深度学习的病理图像病灶区域检测方法,涉及深度学习与病理图像领域,解决高分辨率病理切片图像中病灶区域的检测,减少误诊率问题,其技是通过提出一种深度学习模型,结合病理医生评片方法,实现多尺度图层特征的共享,为病理医生对病理切片病灶区域的快速且准确的检测提供有效的参考数据。

[0018] 本发明的基于多尺度深度学习的病理图像病灶区域检测方法,包括如下步骤:

[0019] 1) 对病理切片图像数据进行预处理,包括:

[0020] (1) 获得原始的数字扫描病理切片图像数据集,由专业医生对数据集中的每一张病理切片图像 X_i 进行手工标注,所述的手工标注包含病灶、血管和脂肪区域的标注,根据手工标注的结果生成与每一张病理切片图像 X_i 对应的掩膜图像 Y_i ;

[0021] (2) 对病理切片图像数据集进行染色均一化处理,以适应不同染色条件下导致的切片中颜色深浅不一问题;

[0022] 如:经过专业医生从数据集中选定目标图像 H_{source} ,将数据集中除 H_{source} 以外的其他病理切片图像选定为 H_{target} ,以 H_{source} 的颜色基为标准替换 H_{target} 颜色基,同时保留 H_{target} 的相对染色密度,染色均一化矩阵 V_{source} 表示为:

$$[0023] \quad V_{source} = \frac{P_{99}(H_{target})}{P_{99}(H_{source})} W_{target} H_{source}$$

[0024] 其中 P_{99} 表示99分位数, W_{target} 表示相对光密度分离出的颜色基矩阵。

[0025] 然后,使用反向比尔-朗伯变换将每个通道和每个像素的源光密度与目标图像进行染色均一化,再将其转换回像素强度空间,公式表示为:

$$[0026] \quad i_{c,x,target} = i_0 e^{-V_{source}}$$

[0027] c 表示图像的三通道, x 表示像素位置, $target$ 表示选定目标图像, $i_{c,x,source}$ 表示转换后的每个像素点值, i_0 表示最大强度值, e 为自然常数。

[0028] (3)对数据集中的每一张病理切片图像 X_i 进行裁剪切块,每个图像块分辨率为 512×512 ;

[0029] 所述的图像裁剪切块,包括在 $40 \times$ 图层下对每一张病理切片图像 X_i 进行不重叠裁剪切块,同时对该张病理切片图像 X_i 所对应掩膜图像 Y_i 在相同坐标下进行裁剪切块,得到图像块数据集 $A = \{(x_i, y_i)\}_{i=1}^N$,其中裁剪切块得到的每个图像块的分辨率为 4096×4096 , N 表示病理切片图像数量, x_i 和 y_i 分别表示在第 i 张病理切片图像中的图像块的左上角点在横坐标轴与纵坐标轴上的坐标;对图像块数据集 A 进行降采样得到降采样后的图像块数据集 $A' = \{(x'_i, y'_i)\}_{i=1}^N$,降采样后的每个图像块的分辨率为 512×512 ;将图像块数据集 A 中每个图像块再进行不重叠裁剪切块,得到高分辨率数据集 $A^h = \{(x_{ij}^h, y_{ij}^h)\}_{j=1}^{n_i}\}_{i=1}^N$,该高分辨率数据集中每个图像块的分辨率为 512×512 ,图像块数据集 A 中每个坐标点 (x_i, y_i) 裁剪出 n_i 个图像块, j 表示在第 i 张病理切片图像中的索引。

[0030] 2)构建全卷积神经网络,全卷积神经网络为特征金字塔结构,特征金字塔结构中自底向上的特征提取部分由一个预训练的ResNet50组成,特征金字塔结构的自顶向下部分将ResNet50输出的特征进行融合并生成最终的概率图输出,选择Adam优化器用于对全卷积神经网络参数进行梯度更新,全卷积神经网络的损失函数选用Focal Loss损失函数,对构建好的全卷积神经网络进行训练;其中,

[0031] 所述的ResNet结构通过短路机制加入了残差单元,利用残差学习来解决退化问题。ResNet直接使用步长为2的卷积做下采样,并且用全局平均池化层替换了全连接层。ResNet在的结构每两个卷积层间增加了短路机制,这就形成了残差学习。当需要更深层网络更深时,ResNet进行的是每三个卷积层间的残差学习,第1卷积层和第3卷积层的卷积核大小为 1×1 ,第2卷积层的卷积核大小为 3×3 。

[0032] 对于一个堆积层结构,输入为 u 时学习到的特征记为 $H(u)$,可以学习到残差 $F(u) = H(u) - u$ 。当残差为0时,此时堆积层仅仅做了恒等映射,网络性能不会下降,这也会使得堆积层在输入特征基础上学习到新的特征,从而拥有更好的性能。

[0033] 残差单元可以表示为:

$$[0034] \quad z_1 = u_1 + F(u_1, W_1)$$

$$[0035] \quad u_{1+1} = r(z_1)$$

[0036] 其中 u_1 和 u_{1+1} 分别表示的是第1个残差单元的输入和输出, z_1 表示的是激活函数的输入, F 表示残差映射, r 是ReLU激活函数,基于上式,求得从浅层1到深层 L 的学习特征为:

$$[0037] \quad u_L = u_1 + \sum_{i=1}^{L-1} F(u_i, W_i)$$

[0038] 利用链式规则,可以求得反向过程的梯度:

$$[0039] \quad \frac{\partial loss}{\partial x_i} = \frac{\partial loss}{\partial x_L} \cdot \frac{\partial x_L}{\partial x_i} = \frac{\partial loss}{\partial x_L} \cdot \left(1 + \frac{\partial}{\partial x_L} \sum_{i=1}^{L-1} F(x_i, W_i) \right)$$

[0040] loss 表示为损失函数值,式子的第一个因子 $\frac{\partial \text{loss}}{\partial x_L}$ 表示的损失函数到达L的梯度,小括号中的常数1表明短路机制可以无损地传播梯度。

[0041] 特征金字塔结构分为两部分:自底向上的部分和自顶向下的部分,其中,

[0042] 自底向上的部分为ResNet50,共分为五级,其中,第一级无输出,第二级最后一个残差块conv2的输出为C2,第三级最后一个残差块conv3的输出为C3,第四级最后一个残差块conv4的输出为C4,第五级最后一个残差块conv5的输出为C5,并且输出C2、C3、C4和C5相对于输入图像依次具有4、8、16和32像素的步长提取特征;

[0043] 自顶向下的部分为特征图上采样,是通过双线性插值方法得到高分辨率特征图后,再依次采用一个 1×1 卷积核和一个 3×3 卷积核进行维度一致的处理,最后再通过跳跃连接分别与C2、C3、C4和C5相加;

[0044] 关于线性插值的解释是,已知数据 (a_0, w_0) 与 (a_1, w_1) ,计算 $[a_0, a_1]$ 区间内某一位置a在直线上的w值:

$$[0045] \quad \frac{w - w_0}{a - a_0} = \frac{w_1 - w_0}{a_1 - a_0}$$

$$[0046] \quad w = \frac{a_1 - a}{a_1 - a_0} w_0 + \frac{a - a_0}{a_1 - a_0} w_1$$

[0047] 双线性插值是有两个变量的插值函数的线性插值扩展,核心思想是在两个方向分别进行一次线性插值。例如需要得到未知函数f在点 $P = (a, w)$ 的值,假设我们已知函数f在 $Q_{11} = (a_1, w_1)$ 、 $Q_{12} = (a_1, w_2)$ 、 $Q_{21} = (a_2, w_1)$ 以及 $Q_{22} = (a_2, w_2)$ 四个点的值。分别在a方向和w方向进行线性插值,得到最后结果:

$$[0048] \quad f(a, w) \approx \frac{f(Q_{11})}{(a_2 - a_1)(w_2 - w_1)}(a_2 - a)(w_2 - w) + \frac{f(Q_{21})}{(a_2 - a_1)(w_2 - w_1)}(a - a_1)(w_2 - w) \\ + \frac{f(Q_{12})}{(a_2 - a_1)(w_2 - w_1)}(a_2 - a)(w - w_1) + \frac{f(Q_{22})}{(a_2 - a_1)(w_2 - w_1)}(a - a_1)(w - w_1) \quad \circ$$

[0049] 所述的ResNet50中的每个卷积层后面都依次连接一个批归一化层、一个ReLU非线性激活层和一个池化操作层;

[0050] 每个卷积层都依据以下公式来提取特征图:

$$[0051] \quad \left\lfloor \frac{x_{in} + 2 \cdot padding - b}{s} \right\rfloor + 1 = x_{out}$$

[0052] 其中 $\lfloor \cdot \rfloor$ 为向下取整, x_{in} 表示输入特征图大小, x_{out} 表示输出特征图大小,padding表示填充特征图像素点的大小,s表示步长,b表示卷积的核大小;

[0053] ReLU非线性激活层给神经元引入了非线性因素,ReLU非线性激活层公式如下:

$$[0054] \quad f(x) = \max(0, x)$$

[0055] 批归一化就是通过规范化函数,将全卷积神经网络的每一层中的任意神经元输入值的分布强行拉回到均值为0方差为1的标准正态分布,所述规范化函数如下式:

$$[0056] \quad \lambda_d^{norm} = \varsigma_d \cdot \frac{\lambda_d - \eta}{\varphi_d} + \rho_d$$

[0057] 式中,

$$[0058] \quad \eta = \frac{1}{r} \sum_{k=1}^r \lambda_k \quad k \in S \text{ and } \|S\| = r$$

$$[0059] \quad \varphi_d = \sqrt{\frac{1}{r} \sum_{k=1}^r (\lambda_k - \eta)^2 + \tau} \quad k \in S \text{ and } \|S\| = r$$

[0060] 其中, λ_d 为第d个神经元原始激活值, λ_d^{norm} 为经过规范化操作后的规范值; η 是通过神经元集合S中包含的r个神经元各自的激活值求出的均值, τ 是为了增加训练稳定性而加入的小的常量数据, φ_d 为根据均值和集合S中神经元各自激活值求出的激活值标准差, ς_d 和 ρ_d 表示在训练过程中神经元学习到对应的两个调节因子。

[0061] 所述的池化操作层用于对ReLU非线性激活层的输出进行特征融合和降维, 池化操作层公式如下:

$$[0062] \quad \lfloor x_{in} + 2 \cdot padding - e \rfloor / s + 1 = x_{out}$$

[0063] 其中 $\lfloor \cdot \rfloor$ 为向下取整, x_{in} 表示输入特征图大小, x_{out} 表示输出特征图大小, padding 表示填充特征图像素点的大小, s 表示步长, e 表示池化窗口大小;

[0064] 在池化操作层中, 采用如下公式实现全卷积神经网络中池化操作梯度的计算:

$$[0065] \quad \frac{\partial loss}{\partial Pooling_in} = Pooling.backward(\frac{\partial loss}{\partial Pooling_out})$$

[0066] 其中, loss 表示为损失函数值, Pooling_in 表示为池化操作层输入, Pooling_out 表示为池化操作层输出, Pooling.backward 表示为池化操作层的反向传播。

[0067] 所述的选择Adam优化器用于对全卷积神经网络参数进行梯度更新, 更新规则如下:

[0068] (1) 计算t时间梯度的指数移动平均数

[0069] 首先计算梯度

$$[0070] \quad g_t = \nabla_{\theta} J(\theta_{t-1})$$

[0071] 其中, g_t 表示在t时间步上对参数 θ_t 所求的梯度, ∇_{θ} 表示梯度算子, $J(\theta_{t-1})$ 表示一个可微分的随机标量函数;

[0072] 根据梯度计算t时间梯度的指数移动平均数 m_t , 公式如下:

$$[0073] \quad m_t = \beta_1 m_{t-1} + (1 - \beta_1) g_t$$

[0074] 将一阶矩向量m初始化为0, β_1 为指数衰减率, 默认为0.9, 用于控制权重分配;

[0075] (2) 计算梯度平方的指数移动平均数 v_t , 公式如下:

$$[0076] \quad v_t = \beta_2 v_{t-1} + (1 - \beta_2) g_t^2$$

[0077] 将二阶矩向量v初始化为0, β_2 为指数衰减率, 默认为0.999, 用于控制之前的梯度平方的影响情况;

[0078] (3) 由于一阶矩向量m初始化为0, 会导致t时间梯度的指数移动平均数 m_t 偏向于0, 要对t时间梯度的指数移动平均数 m_t 进行偏差纠正, 降低偏差对训练初期的影响:

$$[0079] \quad \hat{m}_t = m_t / (1 - \beta_1^t)$$

[0080] 其中, \hat{m}_t 为进行偏差纠正后的梯度均值;

[0081] (4) 因为二阶矩向量 v 初始化为0导致训练初始阶段梯度平方的指数移动平均数 v_t 偏向0, 对梯度平方的指数移动平均数进行纠正, 公式如下:

$$[0082] \quad \hat{v}_t = v_t / (1 - \beta_2^t)$$

[0083] 其中, \hat{v}_t 为进行偏差纠正后的二阶原始矩估计;

[0084] (5) 更新网络的参数 θ_t , 公式如下:

$$[0085] \quad \theta_t = \theta_{t-1} - \alpha * \hat{m}_t / (\sqrt{\hat{v}_t} + \varepsilon)$$

[0086] 其中, α 为学习率, 默认学习率 α 的初始值为0.001, θ_{t-1} 为更新前的网络的参数, 常数 $\varepsilon = 10^{-8}$, 避免除数变为0;

[0087] 在对全卷积神经网络进行训练时, 随着训练次数的增加, 学习率 α 逐渐衰减, 衰减公式为:

$$[0088] \quad \alpha = \frac{1}{1 + \text{decayrate} * \text{epoch_num}} \alpha_0$$

[0089] 其中, decayrate 表示为衰减率, epoch_num 表示为训练的次数, α_0 表示为初始学习率。

[0090] 所述的Focal Loss损失函数是基于交叉熵损失CE的改进, 所述的交叉熵损失CE表达式如下:

$$[0091] \quad CE = \begin{cases} -\log p & , \text{ label} = 1 \\ -\log(1-p) & , \text{ label} = 0 \end{cases}$$

[0092] 其中 p 表示预测概率, label 表示标签值;

[0093] 而病理切片图像中的病灶区域一般相对于整张病理切片图像面积占比较小, 因此在交叉熵损失CE的表达式中加上一个参数 ξ , 即:

$$[0094] \quad CE = \begin{cases} -\xi \log p & , \text{ label} = 1 \\ -(1-\xi) \log(1-p) & , \text{ label} = 0 \end{cases}$$

[0095] 加上超参数 γ , 得到所述的Focal Loss损失函数 L_{f1} , 公式为:

$$[0096] \quad L_{f1} = \begin{cases} -\xi(1-p)^\gamma \log p & , \text{ y} = 1 \\ -(1-\xi)p^\gamma \log(1-p) & , \text{ y} = 0 \end{cases}$$

[0097] 其中, 超参数 γ 使得减少易分类病理切片图像的损失, 使得全卷积神经网络更关注于困难的、错分的病理切片图像, ξ 来平衡类别不均衡。

[0098] 所述的对构建好的全卷积神经网络进行训练, 训练流程图如图1所示, 共训练50轮, 每轮训练流程分为3步:

[0099] (1) 从降采样后的图像块数据集 A^l 中随机抽取一个图像块进行训练, 批处理大小为1, 对全卷积神经网络进行训练, 并更新全卷积神经网络参数;

[0100] (2) 以高分辨率数据集 A^h 对更新参数后的全卷积神经网络进行训练, 输入的图片

块为对应于上一轮高分辨率数据集 A^1 中同一物理尺度下的 n^i 个图像块,即批处理大小为 n^i 进行训练,输出 n^i 张特征图,按照图像块坐标拼接并进行下采样操作得到特征图T1;

[0101] (3) 以第(1)中随机抽取一个病理切片图像对第(2)步训练好的全卷积神经网络进行训练得到与特征图T1大小相同的特征图T2,并将特征图T1和特征图T2融合输入Focal Loss损失函数 L_{f1} ,并进行反向传播;

[0102] (4) 重复第(1)步~第(3)步,直至将降采样后的图像块数据集 A^1 中所有图像块抽取训练后,一轮完成,下一轮重复第(1)步~第(4)步,经过50轮后得到最终训练好的全卷积神经网络。

[0103] 3) 将需要进行判断病理切片图像进行预处理后,输入到训练好的全卷积神经网络中,输出为病灶区域的二值化图像,为病理医生快速检测诊断提供参考。

[0104] 全卷积神经网络测试,测试流程图如图2所示,从 $4\times$ 图层下进行裁剪切块,得到 n 块大小为 512×512 像素,同时记录下每个图像块左上角的坐标,设置批处理大小为128,输入训练好的全卷积神经网络,得到 n 个概率图,根据输入的图像块坐标,重新拼接成与 $4\times$ 图层下病理切片图像大小相同的概率图,设置阈值0.5,对概率图进行阈值二值化处理。

[0105] 基于多尺度深度学习的病理图像病灶区域检测方法的应用是在获取数字扫描病理切片图像的基础上,通过基于多尺度深度学习的病理图像病灶区域检测方法,得到用于专业病理医生对病人的病灶区域判别的参考数据。

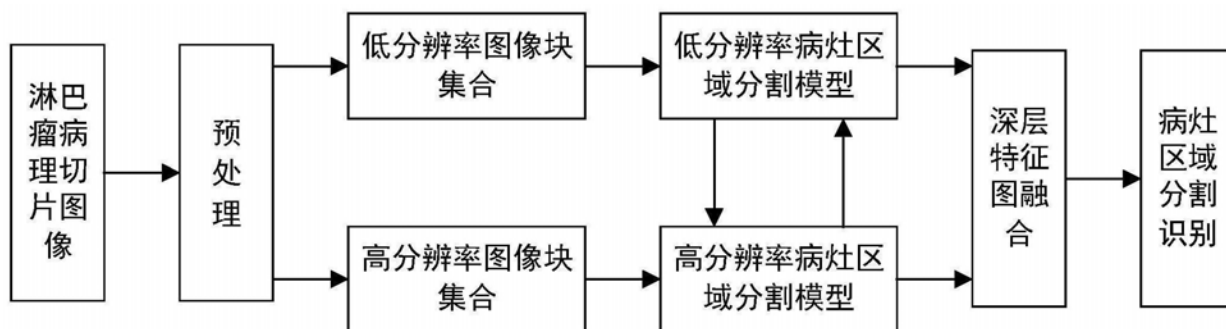


图1

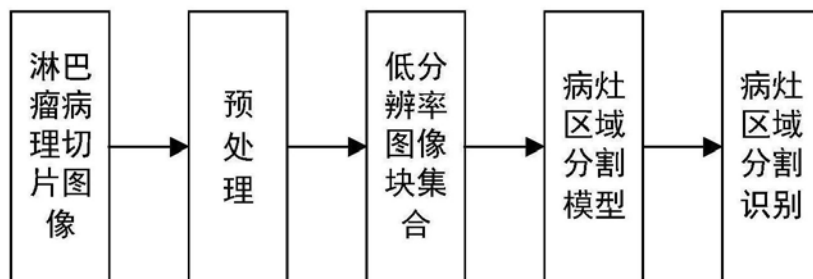


图2