



(21) 申请号 202210185181.4

(22) 申请日 2022.02.28

(71) 申请人 中南大学

地址 410083 湖南省长沙市岳麓区麓山南路932号

(72) 发明人 钟玄同 陈先来 安莹

(51) Int. Cl.

G06T 7/00 (2017.01)

G06T 7/11 (2017.01)

G06N 3/04 (2006.01)

G06N 3/08 (2006.01)

权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54) 发明名称

一种对组织病理图像进行细胞核分割的半监督学习方法

(57) 摘要

一种专用于对苏木精伊红染色的组织病理图像进行细胞核分割的半监督学习方法。本发明提供的细胞核分割方法,依据组织病理图像和细胞核分割的特点,采用带稀疏约束的非负矩阵分解来分离组织病理图像中的苏木精和伊红两种染剂,再通过将组织病理图像中的伊红染剂替换成其他组织病理图像中的伊红染剂,从而可以制作出一组正例样本,这正例样本具有相同的苏木精染剂,因此具有可解释的不变性。将多组正例样本输入编码器,编码器输出对应的嵌入表征向量。再采用对比学习损失函数来约束模型,使得模型能够学习正例样本中的不变性,即苏木精染剂。因为苏木精染剂会染色细胞核以及其他富有核酸的部分,例如核糖体,所以苏木精染剂和细胞核具有较高的相关性。当模型学习到苏木精染剂的特征时,这些特征契合了细胞核分割任务的特点,从而有助于下游细胞核分割任务的训练。

由于构造正例样本和预训练是不需要标签的,因此这种方式可以利用大量的无标注数据进行训练。最后,预训练好的编码器加入分割模型,在极少量的有标注数据上微调,从而能够达到比少量样本上的有监督学习更好的效果。因此,也减少了标注数据的需求,极大地减轻了人力成本。

1. 一种专用于对苏木精伊红染色的组织病理图像进行细胞核分割的半监督学习方法, 所述方法包括正例样本构造、基于对比学习的预训练以及微调三个阶段。其特征在于, 同时考虑了组织病理图像和分割任务的特点, 构造的正例样本使得模型在预训练期间, 能够学习到非常契合下游分割任务的染剂特征。

2. 根据权利要求1所述的正例样本构造, 其特征在于: 构造时将正例样本的苏木精染剂替换成锚点样本的苏木精染剂, 从而使得正例样本与锚点样本之间存在着可解释的不变性, 学习这种不变性和细胞核分割非常契合, 是一种专用于组织病理图像细胞核分割的正例样本构造方法。

3. 根据权利要求1所述的基于对比学习的预训练, 其特征在于: 损失函数约束模型的方式是迫使正例样本向锚点样本聚集。

4. 根据权利要求1所述的预训练和微调, 其特征在于: 预训练使用了锚点样本而不仅仅是正例样本, 预训练时模型的输入分布和微调是模型的输入分布是高度相似的。

一种对组织病理图像进行细胞核分割的半监督学习方法

技术领域

[0001] 本发明属于医学图像处理领域,涉及一种专用于对苏木精伊红染色的组织病理图像进行细胞核分割的半监督学习方法。

技术背景

[0002] 在病理学中,病理检查是许多疾病诊断的“金标准”,包括几乎所有类型肿瘤的诊断,所以每年都会进行数百万次的活组织切片检查。组织切片中的细胞核数量、大小、形态、密度以及核质比等,都是病理学医生诊断时的重要参考因素。医学图像分割是医学图像分析中的一个重要步骤,并在计算机辅助诊断和智慧医疗中逐渐扮演着重要角色。为了让医生在观察医学图像时,能够更直接地聚焦于感兴趣的解剖结构和病理结构,使用医学图像分割工具自动地标记这些区域是一个好的选择。此外,分割结果还可以为医学图像分析中的其他任务提取区域特征和统计信息。因此,对组织病理图像中的细胞核进行自动分割是有临床医学价值的。

[0003] 随着深度学习的发展,利用深层神经网络从医学数据中学习有价值的信息,引起了医学从业人员的广泛关注。深层神经网络也以其自动学习参数的特性,弥补了人工设置参数的缺点,同时深层神经网络还拥有着更加优秀的数据拟合能力。因此,在近几年来,深层神经网络在细胞核分割领域取得了不小的突破。

[0004] 但是,当有标注数据极其匮乏时,面对着差异性较大的组织病理图像,深层神经网络的泛化能力受到了极大的挑战。这些差异性来源于不同的器官、不同的病人以及各种各样的疾病,这些因素都会导致细胞核外观上的变化以及组织结构上的差异。而且,这种存在于图像内容上的差异性难以被消除,因为它从组织样本被提取出来时就已经存在了。此外,在制作组织病理图像时,还可能造成图像风格上的差异,这些差异性来源于不一致的染色操作和不同的扫描设备。然而,对细胞核进行人工标注需要专业人士,并且费时费力。然而,目前大部分可以利用无标注数据的方法几乎都没有同时考虑分割任务和组织病理图像的特点。因此,本发明旨在设计一种半监督学习方法来利用大量的无标注数据,从而拟合这些差异性。

发明内容

[0005] 针对当前领域的困境以及现有技术的不足,本发明的目的在于设计一种半监督学习方法,通过利用大量的无标注的苏木精伊红染色组织病理图像来拟合真实世界中样例的多样性,以弥补有标注数据不足的缺憾。

[0006] 本发明提供的细胞核分割方法,依据组织病理图像和细胞核分割的特点,采用带稀疏约束的非负矩阵分解来分离组织病理图像中的苏木精和伊红两种染剂,再通过将组织病理图像中的伊红染剂替换成其他组织病理图像中的伊红染剂,从而可以制作出一组正例样本,这正例样本具有相同的苏木精染剂,因此具有可解释的不变性。将多组正例样本输入编码器,编码器输出对应的嵌入表征向量。再采用对比学习损失函数来约束模型,使得模型

能够学习正例样本中的不变性,即苏木精染剂。因为苏木精染剂会染色细胞核以及其他富含核酸的部分,例如核糖体,所以苏木精染剂和细胞核具有较高的相关性。当模型学习到苏木精染剂的特征时,这些特征契合了细胞核分割任务的特点,从而有助于下游细胞核分割任务的训练。由于构造正例样本和预训练是不需要标签的,因此这种方式可以利用大量的无标注数据进行训练。最后,预训练好的编码器加入分割模型,在极少量的有标注数据上微调,从而能够达到比少量样本上的有监督学习更好的效果。因此,也减少了标注数据的需求,极大地减轻了人力成本。

附图说明

[0007] 为了更清楚地说明本发明中的流程和技术方案,下面将对本发明所需要的附图作简单的介绍:

[0008] 图1为本发明提供的方法流程图;

[0009] 图2为本发明提供的预训练阶段的算法框架图,包括了正例样本构建和模型预训练;

[0010] 图3为本发明提供的微调阶段的算法框架图。

具体实施方案

[0011] 实施本方法的具体流程如图1所示,本发明提供的半监督学习的细胞核分割方法,包括以下步骤:

[0012] 1. 获取大量的无标注数据,即苏木精伊红染色的组织病理图像(全视野数字切片);

[0013] 2. 对获取的全视野数字切片进行处理,包括将尺寸过大的全视野数字切片切分成较小的图片,例如 1000×1000 的大小;并对切分后的图片过滤,筛除掉具有大量空白的图片;

[0014] 3. 利用带稀疏约束的非负矩阵分解,对无标注的苏木精伊红染色的组织病理图像进行染剂分离;

[0015] 4. 选取一张锚点图像,然后针对该锚点图像随机选取两张正例样本图像,将正例样本图像中的苏木精染剂替换成锚点图像中的苏木精染剂,从而构建出一组正例样本;

[0016] 5. 重复步骤4,构建多组正例样本;

[0017] 6. 构建编码器,用于预训练;

[0018] 7. 将多组正例样本输入编码器,编码器输出对应的嵌入向量,对比学习损失通过“同组正例样本的向量之间距离小,不同组正例样本的向量之间距离大”的准则,计算出所有向量对之间的距离,并通过反向传播计算编码器的梯度,最后更新编码器的参数。重复步骤4、5、7,直至模型收敛;

[0019] 8. 将预训练好的编码器加入分割模型,在少量的有标注数据上进行微调。

[0020] 预训练阶段的算法如图2所示:

[0021] 预训练阶段中的编码器可以是任意的模型,可以是U-Net、UNet++、ResUNet、AttentionUNet、TransUNet、SwinUNet等等分割模型的编码器,以上提及的模型均已通过实验,验证本发明提出的方法对其的有效性。

[0022] 染剂分离基于比尔朗伯定律,该定律描述了当光通过某一物质时,物质会吸收部分光能,从而造成透射光强度减弱的客观规律。该定律如下公式所示:

$$[0023] \quad A = -\log_{10} \frac{I_t}{I_0} = \log_{10} \frac{1}{T} = K \cdot l \cdot c$$

[0024] 其中,A表示吸光度, I_0 表示入射光强度, I_t 表示透射光强度,T表示透光度,l表示吸光物质的厚度,c表示吸光物质的浓度,K表示吸收系数,只要波长和物质被固定住,那么吸光系数也就不会改变了。从该公式可以看出,吸光物质的浓度越高、厚度越大,那么它的吸光度就会越大,从而透射光的强度越弱。

[0025] 根据比尔朗伯定律,可以根据透射光的波长以及透射光的强度,估计出各染剂的密度,从而对染剂进行分离。

[0026] 由于单个像素内通常会混合多种染剂,因此需要在每个像素上对染剂进行分离。将这种混合像素考虑为一个混合线性模型,因此,混合像素的透射光由该像素内每种染剂对各波长的光的吸光度所决定,如下公式所示:

$$[0027] \quad c(p) = \int_{\lambda_{\min}}^{\lambda_{\max}} S(\lambda) \prod_{j=1}^n \exp(-A_j(\lambda) \cdot d_j(p)) F(\lambda) d\lambda$$

[0028] 其中, λ 是入射光的波长,波长的范围从 $[\lambda_{\min}, \lambda_{\max}]$,函数 $S()$ 表示每种波长的入射光的强度,是一个连续函数,n表示像素p包含了n种物质, $A_j(\lambda)$ 表示物质j对于波长为 λ 的入射光的吸收度, $d_j(p)$ 表示物质j在像素p中的含量,是一个百分数, $\exp()$ 是由比尔朗伯定律变换得来的,即:

$$[0029] \quad T = \exp(-A)$$

[0030] $F(\lambda)$ 是显微镜的光学传递函数。最终,计算出来的 $c(p)$ 即是像素p的透射光。

[0031] 当有些像素完全不吸收光能时,即没有吸光物质时:

$$[0032] \quad d(p^0) \equiv \sum_j d_j(p^0) = 0$$

[0033] 因此,这些像素的透射光强度等于入射光强度,因此,可以得出:

$$[0034] \quad c^0 \equiv c(p^0) = \int_{\lambda_{\min}}^{\lambda_{\max}} S(\lambda) F(\lambda) d\lambda$$

[0035] 当有些像素完全不透射光线时,透射光强度就为0。

[0036] 根据积分第一中值定理,在 $[\lambda_{\min}, \lambda_{\max}]$ 中至少存在着一种波长为 $\lambda_{k,j}$ 使得:

$$[0037] \quad c_k(p) = \exp\left(-\sum_{j=1}^n A_j(\lambda_k) d_j(p)\right) \cdot \int_{\lambda_{\min}}^{\lambda_{\max}} S(\lambda) f_k(\lambda) d\lambda$$

[0038] 结合比尔朗伯定律,入射光和透射光的比值可以如下所示:

$$[0039] \quad \ln\left(\frac{c_k^0}{c_k(p)}\right) = \sum_{j=1}^n A_j(\lambda_k) d_j(p) = A \cdot d(p)$$

[0040] 其中, $d(p)$ 就是每种染剂在像素p的百分比。将其推广至整张组织病理图像,那么:

$$[0041] \quad A \cdot D = \ln\left(\frac{I_0}{I}\right) = V$$

[0042] D就是每种染剂的密度图,考虑是苏木精伊红染色的组织病理图像,因此 $D \in \mathbb{R}^{2 \times s}$,s

是图像的大小,即总像素数。 A 是对每种波长的光的吸收光谱矩阵,考虑常用的RGB色彩空间以及两种染料,因此 $A \in \mathbb{R}^{3 \times 2}$ 。求出矩阵 D 就能分离染料,但是由于 A 也是待估计的,因此采用了非负矩阵分解来估计两个矩阵。非负矩阵分解采用最小均方误差进行约束:

$$[0043] \quad \min_{A,D} \frac{1}{2} \|V - A \cdot D\|^2$$

[0044] 加上稀疏约束之后可得到如下公式:

$$[0045] \quad \min_{A,D} \frac{1}{2} \|V - A \cdot D\|^2 + \beta \sum_{j=1}^n \|D[j,:]\|_1, A, D \geq 0, \|A[:,j]\|_2 = 1$$

[0046] 以迭代的方式,每次固定住一个矩阵,优化另一个矩阵,最终损失函数收敛便矩阵分解完成。

[0047] 分解完成之后,便开始构造正例样本。对于一个样本 i ,在数据集中随机挑选两张图像作为正例样本的候选者,同样对它们进行染料分离,得到矩阵 A 和 D ,将它们的苏木精染料替换成样本 i 中的苏木精染料:

$$[0048] \quad D_{\text{pos1}}[0,:] = D_a[0,:]$$

$$[0049] \quad D_{\text{pos2}}[0,:] = D_a[0,:]$$

[0050] 再利用正例样本候选者中原始染料的密度对样本 i 中的染料进行标准化:

$$[0051] \quad D_{\text{src}}[0,:] = \frac{Q_{99}(D_{\text{tar}}[0,:])}{Q_{99}(D_{\text{src}}[0,:])} \cdot D_{\text{src}}[0,:]$$

$$[0052] \quad D_{\text{src}}[1,:] = \frac{Q_{99}(D_{\text{tar}}[1,:])}{Q_{99}(D_{\text{src}}[1,:])} \cdot D_{\text{src}}[1,:]$$

[0053] 其中, $Q_{99}()$ 表示99分位数,src表示正例样本,tar表示锚点样本 i 。

[0054] 将多组正例样本输入编码器之后,得到对应的输出,再通过projector对输出向量进行降维,得到最终的嵌入向量。预训练阶段使用NT-Xent损失对模型进行约束,即同属于一组正例样本的嵌入向量,它们的距离应该相近,即它们的内积应该小,对应着余弦相似度高;不属于一组正例样本的嵌入向量,它们的距离应该相远,即它们的内积应该大,对应着低余弦相似度,损失公式如下所示:

$$[0055] \quad \text{loss} = \text{func}(\text{anchor}, \text{positive}_1) + \text{func}(\text{positive}_1, \text{anchor}) + \text{func}(\text{positive}_2, \text{anchor})$$

$$[0056] \quad \text{func}(x, y) = -\log \frac{\exp\left(\frac{z_x \cdot z_y}{\tau}\right)}{\sum_{k=1}^{4N} I_{[k \neq x]} \exp\left(\frac{z_x \cdot z_k}{\tau}\right)}$$

[0057] func函数通过softmax函数,将不属于一组正例样本的嵌入向量的内积放在了分母,从而达到上述约束的目的。

[0058] 在微调阶段,将编码器的参数代入分割模型的编码器中,从而在有标注数据上进行微调,如图3所示。微调时采用Dice损失:

$$[0059] \quad \text{Dice} = 2 \times \frac{|L \cap P|}{|L| + |P|}$$

[0060] 其中,L表示标签(label),P表示预测值(prediction)。

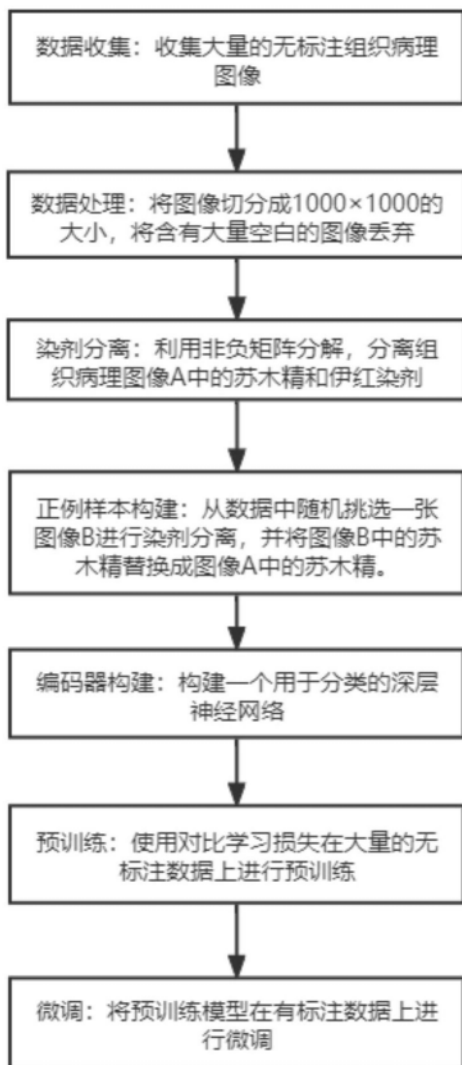


图1

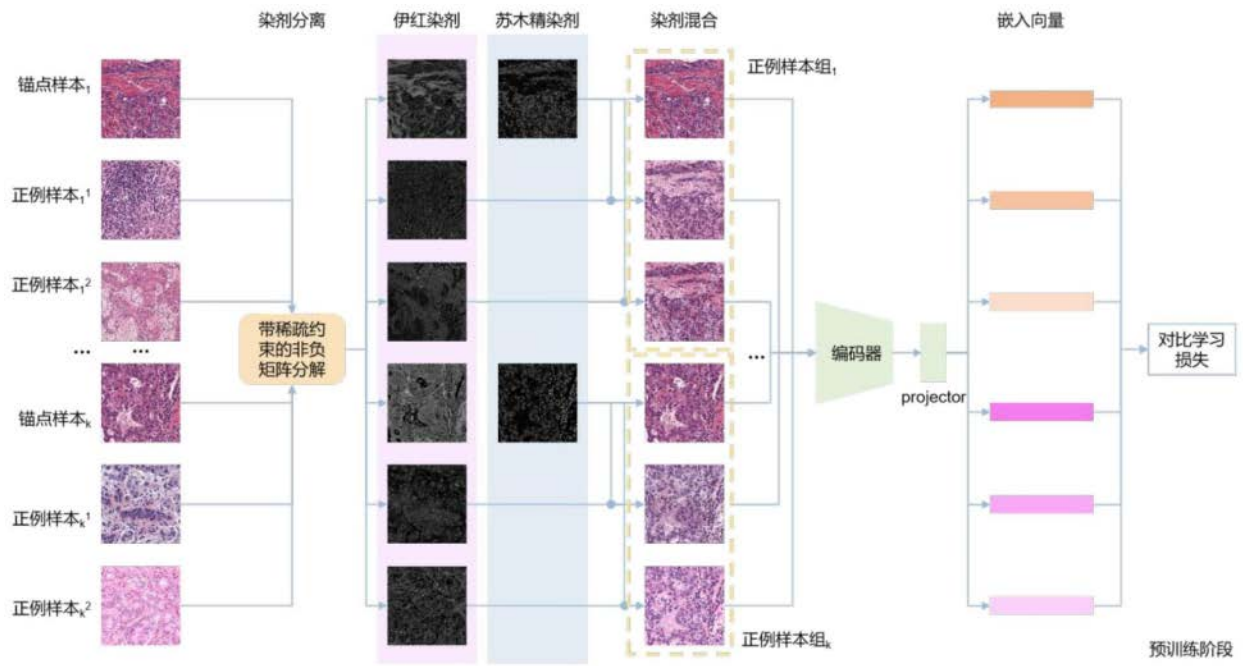


图2

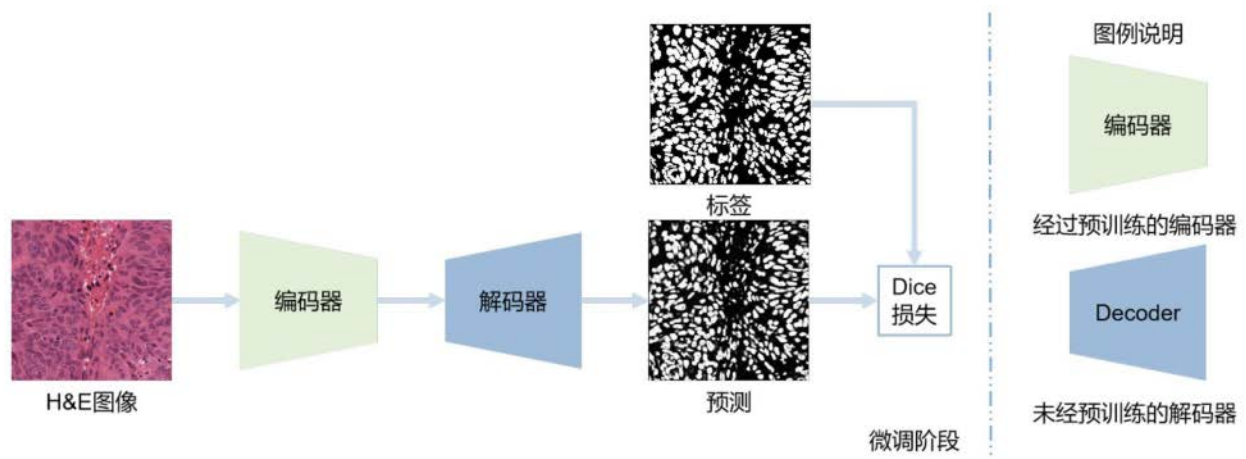


图3