



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101799926 B

(45) 授权公告日 2012. 05. 23

(21) 申请号 201010163020. 2

(22) 申请日 2010. 05. 05

(73) 专利权人 福州大学

地址 350108 福建省福州市闽侯县上街镇大学城学园路 2 号福州大学新区

(72) 发明人 刘秉瀚 王伟智 杨清海

(74) 专利代理机构 福州元创专利商标代理有限公司 35100

代理人 蔡学俊

(51) Int. Cl.

G06T 7/00(2006. 01)

G06K 9/62(2006. 01)

G01N 33/53(2006. 01)

审查员 许微

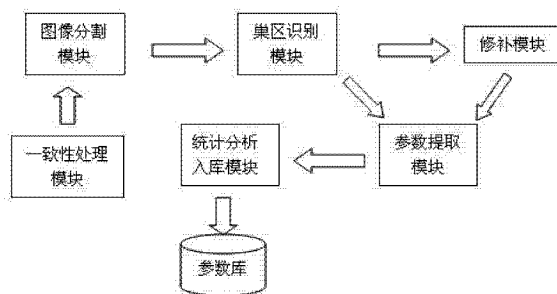
权利要求书 2 页 说明书 4 页 附图 1 页

(54) 发明名称

Ki-67 免疫组化病理图像自动定量分析系统

(57) 摘要

本发明涉及病理图像分析技术领域,特别是 一种 Ki-67 免疫组化病理图像自动定量分析系 统,包括计算机,其上设有一致性处理模块、图像 分割模块、巢区识别模块、参数提取模块及统计分 析入库模块;一致性处理模块对图像进行一致性 处理;图像分割模块融合颜色空间、色差、纹理和 模糊连接度特征对图像进行多目标分割;巢区识 别模块构造协同多级分类模块,以进行巢区识别 选择;参数提取模块在单视野图像巢状分析区针 对各种分割出的目标进行形态学参数提取;统计 分析入库模块统计分析一个病理号下的多视野图 像量化参数,并自动入库保存。该系统不仅有利 于一次性自动完成 Ki-67 免疫组化结果的定量分 析,而且工作效率和精确度高。



1. 一种 Ki-67 免疫组化病理图像自动定量分析系统,包括计算机,其特征在于:所述计算机上设有:

用于对图像的染色效果、灰度差异进行一致性处理的一致性处理模块;

用于融合颜色空间、色差、纹理和模糊连接度特征对图像进行多目标分割的图像分割模块;

用于基于协同神经网络法,结合纹理特征空间分析、模糊聚类、相似度法构造协同多级分类模块,以进行巢状分析区识别选择的所述巢区识别模块;

用于在单视野图像巢状分析区针对各种分割出的目标进行形态学参数提取的参数提取模块;

用于统计分析一个病理号下的多视野图像量化参数,并自动入库保存的统计分析入库模块。

2. 根据权利要求 1 所述的 Ki-67 免疫组化病理图像自动定量分析系统,其特征在于:所述计算机上还设有修补模块,所述修补模块对巢区识别模块的巢区识别选择结果进行人工干预修补,修补结束后自动进入参数提取模块。

3. 根据权利要求 1 所述的 Ki-67 免疫组化病理图像自动定量分析系统,其特征在于:所述图像分割模块对图像进行多目标分割时,采用基于混沌遗传的二维最大熵算法选择最佳分割阈值,其方法为:设计混沌操作算子代替传统遗传算法中的交叉算子,首先利用混沌扰动操作和变异操作在较大范围内寻找较优解,然后在较优解的附近利用混沌扰动寻找最优解,同时利用混沌遗传算法作为费用函数优化手段,以选取最佳分割阈值。

4. 根据权利要求 3 所述的 Ki-67 免疫组化病理图像自动定量分析系统,其特征在于:所述图像分割模块对图像进行多目标分割时,融合多颜色空间与色差的模糊边界进行分割特征提取,其方法为:在经过同态滤波图像的基础上进行模糊增强,选择 Canny 算子提取各组织目标边缘,同时提取各组织的颜色、边缘分割特征。

5. 根据权利要求 4 所述的 Ki-67 免疫组化病理图像自动定量分析系统,其特征在于:所述图像分割模块对图像进行多目标分割时,还采用不变矩、柔性形态特征作为分割特征,以满足平移、伸缩、旋转不变性的组织分割。

6. 根据权利要求 5 所述的 Ki-67 免疫组化病理图像自动定量分析系统,其特征在于:所述图像分割模块对图像进行多目标分割时,还基于约简纹理谱值进行分割特征提取,以进行纹理分析。

7. 根据权利要求 1 所述的 Ki-67 免疫组化病理图像自动定量分析系统,其特征在于:所述巢区识别模块进行巢区识别选择时,按如下方法进行原型模式的选择:在同型样本中选择不同形态的多个原型,作为该类别的原型集,将测试样本首先与原型集中原型进行相似匹配竞争,取最大相似的原型作为最优原型输出,然后再一次测试样本分别与各型的最优原型进行相似匹配,以最大相似结果作为分类结果。

8. 根据权利要求 7 所述的 Ki-67 免疫组化病理图像自动定量分析系统,其特征在于:所述巢区识别模块进行巢区识别选择时,按如下方法进行序参量构造与注意参数的设置:引入样本间测地线距离的度量方法,作为距离评价函数,直接依据测试样本与各原型模式之间距离关系构造序参量。

9. 根据权利要求 8 所述的 Ki-67 免疫组化病理图像自动定量分析系统,其特征在于:

所述巢区识别模块进行巢区识别选择时,按如下方法进行反馈修正、调整学习:使协同分类模型能够不断学习被拒识别或误识别的样本,将学习样本中误识率最高的模式作为反馈量来修正原型模式,以提高系统的学习扩展能力。

Ki-67 免疫组化病理图像自动定量分析系统

技术领域

[0001] 本发明涉及病理图像分析技术领域,特别是一种 Ki-67 免疫组化病理图像自动定量分析系统。

背景技术

[0002] 由于免疫组化技术的发展和进步,免疫组化技术已广泛应用于肿瘤病理的诊断和鉴别诊断,及肿瘤预后的综合性评估等领域。它是常规病理诊断工作中不可缺少的重要内容,也是目前病理医师实践循证医学的重要内容。近年来研究证实 Ki-67 是增殖细胞中的核抗原,其表达反映了细胞增殖状况,现已成为检测肿瘤细胞增殖动力学的有效指标。更多的研究发现,人类多种恶性肿瘤有 Ki-67 表达。这些肿瘤增生抗原已证明与许多肿瘤的预后有关,即 Ki-67 阳性细胞多者,其恶性度增高,预后不良,其中以恶性淋巴瘤、乳腺癌较为明显。而且在乳腺癌的研究中发现 Ki-67 阳性者,淋巴结转移率高,并与激素受体的表达呈负相关。

[0003] 目前 Ki-67 免疫组化定量结果的判断是由病理科医师在显微镜下,依据免疫组化图像中阳性目标的数量、阳性目标的着色位点和染色的强度进行半定量分析,但常常因为病理医师的主观因素造成人为误差,从而影响了对于肿瘤的整体预后的评估,误导了肿瘤治疗。

[0004] 近年,医学图像处理分析系统迅速发展,病理图像分析也逐渐从定性分析向定量分析转化。但现有的医学图像分析系统侧重点在通用图象处理方面,其分析过程主要采用人工交互式分析,即用户首先对医学图象进行分割(自动或人工干预),然后再对分割指定的目标进行特征参数抽取,最后用户还需选择多视场分析的结果进行统计。同时,系统大部分只能针对单目标进行分析。

[0005] Ki-67 免疫组化病理图像组织分布为:阳性细胞核、阴性细胞核、基质、空隙等。各组织目标染色分布为:阳性细胞核为红褐色,阴性细胞核为蓝色,基质为浅蓝色,空隙为白色。所有组织目标着色有深有浅,程度不一,不同组织颜色分布上存在异质同色和同质异色现象。各组织目标形态纹理分布:组织纹理结构复杂,形态各异。阳性细胞核与巢状分析区中的阴性细胞核呈近圆形状,非巢状分析区的阴性细胞核呈索形状,基质组织呈不规则絮状,空隙呈大小不一的不规则弧形区域。Ki-67 免疫组化定量分析结果参数有:阳性强度(平均灰度、平均积分光密度)、阳性/巢区阴性细胞核数量比值、阳性/巢区阴性细胞核面积比值、阳性面密度、阳性数密度等。

[0006] 采用现有的医学图像分析技术对 ki-67 免疫组化进行定量分析存在如下缺陷:由于存在异质同色和同质异色现象,分割操作繁琐,大多数情况下需要人工干预修补,分割结果因人而异;对复杂的多目标的病理图象,难以精确分析;没有专项针对 ki-67 免疫组化参数提取功能,需要借助其他的软件完成定量参数提取分析;病理切片具有多视野图像的特点,现有医学图像分析技术没有自动批处理功能。

[0007] 因此,在常规临床应用中,医生普遍感到操作比较复杂,分析时间较长,对于低倍

镜 ki-67 免疫组化病理图象,更是无法进行精确分割。

发明内容

[0008] 本发明的目的在于提供一种 Ki-67 免疫组化病理图像自动定量分析系统,该系统不仅有利于一次性自动完成 Ki-67 免疫组化结果的定量分析,而且工作效率和精确度高。

[0009] 为实现上述目的,本发明的技术方案是:一种 Ki-67 免疫组化病理图像自动定量分析系统,包括计算机,其特征在于:所述计算机上设有 consistency 处理模块、图像分割模块、巢区识别模块、参数提取模块及统计分析入库模块;

[0010] 所述 consistency 处理模块对图像的染色效果、灰度差异进行 consistency 处理;

[0011] 所述图像分割模块融合颜色空间、色差、纹理和模糊连接度特征对图像进行多目标分割;

[0012] 所述巢区识别模块基于协同神经网络法,结合纹理特征空间分析、模糊聚类、相似度量法构造协同多级分类模块,以进行巢状分析区的识别选择;

[0013] 所述参数提取模块在单视野图像巢状分析区针对各种分割出的目标进行形态学参数提取;

[0014] 所述统计分析入库模块统计分析一个病理号下的多视野图像量化参数,并自动入库保存。

[0015] 本发明的有益效果是实现了一次性自动完成 ki-67 免疫组化结果的定量分析,包括 ki-67 病理图像 consistency 处理、图象分割、组织目标巢区的识别提取、定量检测、统计分析、参数自动入库等功能,并可以进行自动批处理,方便了医务工作者的使用。

[0016] 本发明弥补了对组织结构复杂的肿瘤免疫组化染色结果病理图像进行识别分类量化指标的分析方法方面的不足。本发明在病理学上的意义深远,量化分类指标可以减少病理科医师因主观因素造成的误差,提高免疫病理的准确性和工作效率,为肿瘤病人的药物选择提供更准确的依据。

[0017] 下面结合附图及具体实施例对本发明作进一步的详细说明。

附图说明

[0018] 图 1 是本发明实施例的系统模块示意图。

[0019] 图 2 是本发明实施例的工作流程图。

具体实施方式

[0020] 本发明的 Ki-67 免疫组化病理图像自动定量分析系统,包括计算机,如图 1 所示,所述计算机上设有 consistency 处理模块、图像分割模块、巢区识别模块、参数提取模块、修补模块及统计分析入库模块;

[0021] 所述 consistency 处理模块对图像的染色效果、灰度差异进行 consistency 处理;

[0022] 所述图像分割模块融合颜色空间、色差、纹理和模糊连接度特征对图像进行多目标分割;

[0023] 所述巢区识别模块基于协同神经网络法,结合纹理特征空间分析、模糊聚类、相似度量法构造协同多级分类模块,以进行巢状分析区的识别选择;

[0024] 所述参数提取模块在单视野图像巢状分析区针对各种分割出的目标进行形态学参数提取；

[0025] 所述修补模块对巢区识别模块的巢区识别选择结果进行修正分割、连接、断开、擦除选择区、重画选择区等人工干预修补，修补结束后自动进入参数提取模块；

[0026] 所述统计分析入库模块统计分析一个病理号下的多视野图像量化参数，并自动入库保存。

[0027] 样本数据的一致性才能保证各实验室结果的可比性和准确性。由于切片染色制备、图像采集等技术的影响，存在染色效果差异、灰度变化等问题，本发明从以下几个方面对免疫组化样本、病理图像采集过程及采集到的病理图像进行一致性处理：

[0028] 1、采用商品化的实验试剂进行染色制作：采用先进的免疫组化自动染色仪进行染色，减少了人为因素造成的误差，同时，配合商品化的实验试剂的使用，为切片染色提供了一个高效、便捷和稳定的技术平台。

[0029] 2、图像灰度的一致性处理：受光线的影响，同一切片不同视野在采集过程存在灰度不一致问题。本发明的解决方案：a. 采用入射光定标技术，即采集过程中将显微镜光源调整与标定值一致。b. 对采集得到的图像自动进行同态滤波及基于直方图的灰度变换的归一化预处理。c. 在定量分析中，亮度定标采用自适应设定方式，即对每一幅免疫组化病理图像自动提取图像中的空隙区域（最亮区域）的平均灰度作为其亮度标定值。d. 尺寸定标：对不同的放大倍数采集的图像定义标尺，以备定量分析时达到空间的一致性。

[0030] 免疫组化病理图像是多通道真彩色图像，具有模糊性和不均匀的特点，同一种组织的灰度会出现较大的差异，某些组织目标边缘模糊，目标的边缘、拐角及区域间的关系难以精确地描述，目标断裂等等，针对这些问题，本发明研究设计融合颜色空间、色差、纹理、模糊连接度等特征对图像进行多目标分割。关键技术如下：

[0031] ① 采用基于混沌遗传的二维最大熵选择最佳分割阈值：在自动选取分割阈值方法中，基于二维最大熵选择阈值是最重要方法之一，它结合了图像的灰度及邻域信息，抗噪能力强。现有基于遗传的二维最大熵图像分割是利用遗传算法选取最佳阈值向量，提高了二维最大熵算法的速度，但遗传算法的全局收敛性差，稳定性不强，为此，本发明利用混沌所具有的随机、遍历特性，设计混沌操作算子代替传统遗传算法中的交叉算子，首先利用混沌扰动操作和变异操作在较大范围内寻找较优解，然后在较优解的附近利用混沌扰动寻找最优解，同时利用混沌遗传算法作为费用函数优化手段，选取最佳分割阈值，以解决传统遗传算法全局收敛性差、稳定性不强的缺点。

[0032] ② 融合多颜色空间与色差的模糊边界进行分割特征提取：针对真彩色免疫组化病理图像中各目标组织之间低对比度并且边界模糊的特点，在经过同态滤波图像的基础上进行模糊增强，选择 Canny 算子提取各组织目标边缘，同时提取各组织的颜色、边缘等分割特征。

[0033] ③ 基于柔性形态学的方法：很多区域特征如面积、中心、长短轴等都与矩有直接的关系，采用不变矩、柔性形态特征等作为分割特征，以满足平移、伸缩、旋转不变性的组织分割。

[0034] ④ 基于约简纹理谱值的分割特征提取：纹理分析的方法很多，如共生矩阵，Gabor 小波，分形维等。但是共生矩阵提取的纹理性质缺少视觉相似性；而 Gabor 小波

虽最符合人类的视觉特征,但其计算量太大,难以满足即时处理;分形维数门限值确定困难,分割精度差。利用约简纹理谱特征及形状特征,作为一种新的纹理分析方法,算法简单,抗噪能力强。

[0035] 上述算法中,②、③、④适合于病理图像分割特征提取,①适合于选择最佳分割阈值。本发明对上述提出的多种方法进行融合,在自动、快速、高精度的前提下,建立适合于ki-67免疫组化病理图像分割的方法和模型。

[0036] 由于ki-67免疫组化图像包含多种染色质组织(阳性细胞核、阴性细胞核、基质、空隙等)的真彩色图像,信息量大,且组织结构是柔性的不规则巢状形态区域,各组织区边界存在互相交叉渗透现象,所采集的图像中混杂非定量分析区,所以必须研究巢状分析区域的识别选择算法。本发明并以协同神经网络法为主,结合纹理特征空间分析、模糊聚类、相似度法等方法构造协同多级分类模块,实现巢状分析区的识别选择。关键技术如下:

[0037] ① 原型模式的选择:原型的选择决定了协同模型的识别能力。原型选择的主要方法有——基于经验选择法、基于遗传算法选择法、基于聚类法选择法等。经验选择法使用范围有限,要求必须对分类对象全面深刻了解;遗传算法训练时间很长而且训练效率低;聚类法能对给定的样本进行自动聚合,而且时间复杂性也较遗传算法低,且原型流形模式中融合多样本信息。因此,本发明主要研究基于聚类思想的原型选择方法,根据ki-67免疫组化图像的特点,提出原型集模式选择的基本思路:病理图像中各组织目标存在同型多态的现象,常规一种类别选择一个原型的方法不适用于多态同类样本的识别。对此,本发明提出在多原型模式中协同竞争最优原型的思想,即在同型样本中选择不同形态的多个原型,作为该类别的原型集,将测试样本首先与原型集中原型进行相似匹配竞争,取最大相似的原型作为最优原型输出,然后再一次测试样本分别与各型的最优原型进行相似匹配,以最大相似结果作为分类结果。

[0038] 根据组织目标形态特征复杂多样、模糊不确定的特点,采用基于模糊动态聚类的思想选择同型异态组织目标的原型集。本发明对各种动态聚类方法进行分析比较,提出改进或融合的模糊动态聚类算法聚类同型异态的组织目标样本,以聚类中心集作为该型组织目标的原型集。初始期望聚类数可由诊断专家组给出。

[0039] ② 序参量构造与注意参数的设置:协同模式识别过程可视为若干序参量竞争的过程,经典的构造算法是直接求由原型模式向量所组成矩阵的M-P广义逆矩阵,然后得到序参量。这种基于伪逆的方法所求的序参量能很好地反映输入模式和原型模式之间的相似程度,但所需的运算量很大,而且采用在原型集竞争最优原型方法求类型组织目标原型,对不同的测试样本,最优原型并不相同,需要重新计算M-P广义逆矩阵,计算量更大,不实用。本发明引入样本间测地线距离的度量方法,作为距离评价函数,直接依据测试样本与各原型模式之间距离关系构造序参量,避免求逆矩阵,解决快速学习问题。

[0040] ③ 反馈修正、调整学习:本发明研究设计协同分类模型的自学习能力,使之能够不断的学习被拒识别或误识别的样本。将学习样本中误识率最高的模式作为反馈量来修正原型模式,进一步提高系统的学习扩展能力。

[0041] 以上是本发明的较佳实施例,凡依本发明技术方案所作的改变,所产生的功能作用未超出本发明技术方案的范围时,均属于本发明的保护范围。

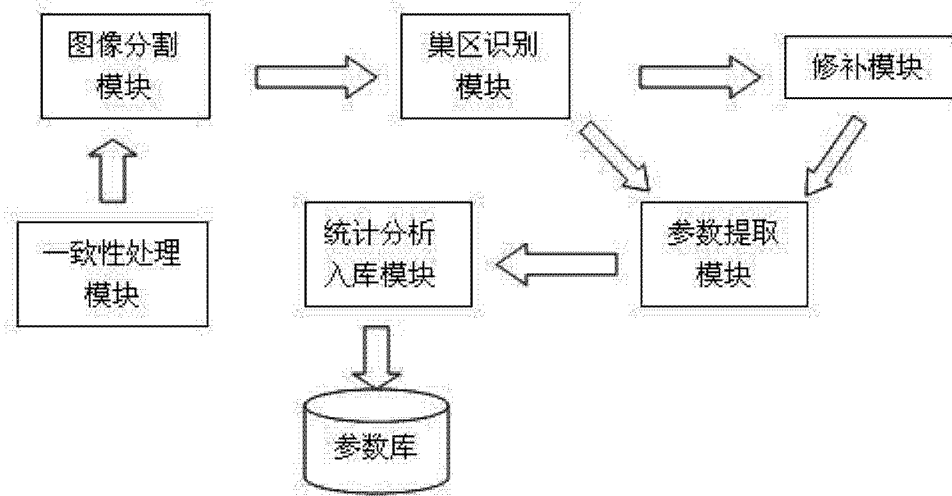


图 1

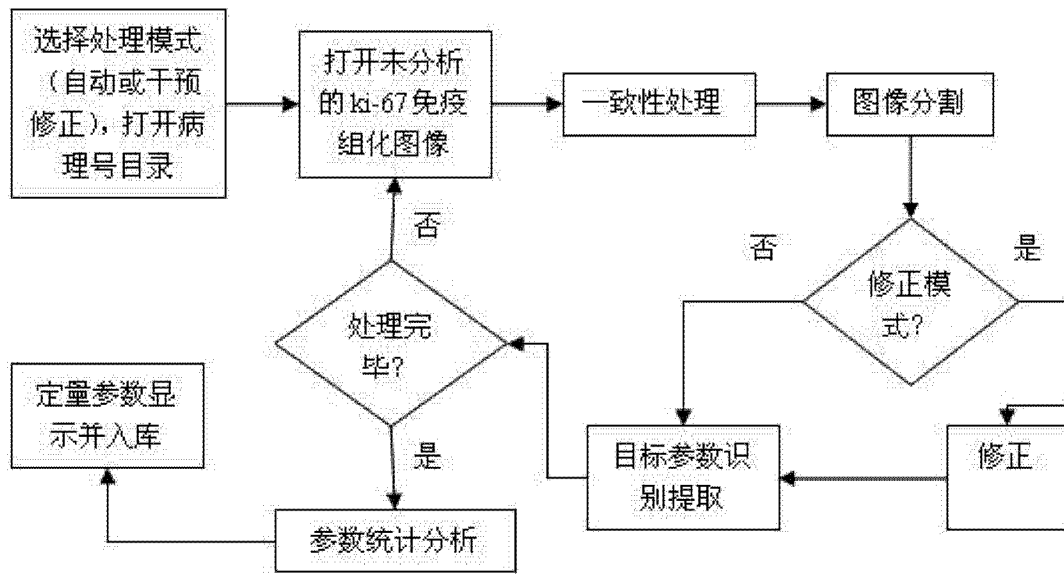


图 2

专利名称(译)	Ki-67免疫组化病理图像自动定量分析系统		
公开(公告)号	CN101799926B	公开(公告)日	2012-05-23
申请号	CN201010163020.2	申请日	2010-05-05
[标]申请(专利权)人(译)	福州大学		
申请(专利权)人(译)	福州大学		
当前申请(专利权)人(译)	福州大学		
[标]发明人	刘秉瀚 王伟智 杨清海		
发明人	刘秉瀚 王伟智 杨清海		
IPC分类号	G06T7/00 G06K9/62 G01N33/53		
代理人(译)	蔡学俊		
其他公开文献	CN101799926A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及病理图像分析技术领域，特别是一种Ki-67免疫组化病理图像自动定量分析系统，包括计算机，其上设有一致性处理模块、图像分割模块、巢区识别模块、参数提取模块及统计分析入库模块；一致性处理模块对图像进行一致性处理；图像分割模块融合颜色空间、色差、纹理和模糊连接度特征对图像进行多目标分割；巢区识别模块构造协同多级分类模块，以进行巢区识别选择；参数提取模块在单视野图像巢状分析区针对各种分割出的目标进行形态学参数提取；统计分析入库模块统计分析一个病理号下的多视野图像量化参数，并自动入库保存。该系统不仅有利于一次性自动完成Ki-67免疫组化结果的定量分析，而且工作效率和精确度高。

