



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107561264 B

(45)授权公告日 2020.03.27

(21)申请号 201710791859.2

G06T 5/30(2006.01)

(22)申请日 2017.09.05

(56)对比文件

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107561264 A

CN 106530311 A,2017.03.22,

CN 106190945 A,2016.12.07,

CN 104778711 A,2015.07.15,

CN 102186504 A,2011.09.14,全文.

(43)申请公布日 2018.01.09

(73)专利权人 齐鲁工业大学

地址 250353 山东省济南市长清区大学路

3501号齐鲁工业大学信息学院

潘佚,等.基于数学形态学的红细胞计数算法.《南华大学学报(自然科学版)》.2017,第31卷(第2期),第51-55页.

(72)发明人 陈维洋 李伟伟

Gheorghe Iordanescu, et al..Automatic segmentation of amyloid plaques in MR images using unsupervised SVM.《Magn Reson Med》.2012,第67卷(第6期),

(74)专利代理机构 济南信达专利事务所有限公司

37100

代理人 刘凯

Gheorghe Iordanescu, et al..Automatic segmentation of amyloid plaques in MR images using unsupervised SVM.《Magn Reson Med》.2012,第67卷(第6期),

(51)Int.Cl.

G01N 33/533(2006.01)

G01N 21/84(2006.01)

G06T 7/00(2017.01)

G06T 7/62(2017.01)

G06T 7/11(2017.01)

审查员 王在竹

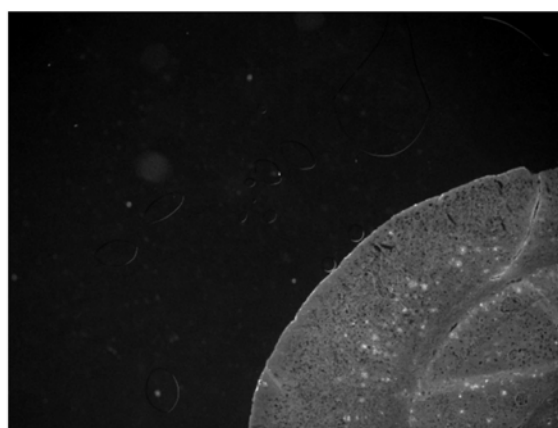
权利要求书2页 说明书4页 附图2页

(54)发明名称

基于图像处理的β淀粉样斑块识别和测量方法

(57)摘要

本发明提供一种基于图像处理的β淀粉样斑块识别和测量方法,属于生物图像处理技术领域,该方法的具体步骤包括:将模式生物的大脑的切片使用β-淀粉样蛋白单克隆抗体免疫染色;免疫染色之后,模式生物大脑切片细胞外的β淀粉样斑块在荧光显微镜下呈现为亮斑块,使用荧光显微镜拍摄免疫染色后的模式生物大脑切片的图片;对图片进行处理识别β淀粉样斑块所在的亮斑区域;通过图像处理对识别出的亮斑所指示的β淀粉样斑块进行自动的数量统计和特征的计算,获得统计数据;将统计数据与该模式生物的特征信息匹配存档供统计分析。通过识别和测量荧光显微镜拍摄的图片中的亮斑的方法来定量的反映β淀粉样斑块的沉积情况。



1. 基于图像处理的 $\beta$ 淀粉样斑块识别和测量方法,其特征在于该方法的具体步骤包括:将模式生物的大脑的切片使用 $\beta$ -淀粉样蛋白单克隆抗体免疫染色;模式生物选用实验小鼠;

免疫染色之后,模式生物大脑切片细胞外的 $\beta$ 淀粉样斑块在荧光显微镜下呈现为亮斑块,使用荧光显微镜拍摄免疫染色后的模式生物大脑切片的图片;

对图片进行处理识别 $\beta$ 淀粉样斑块所在的亮斑区域,其过程是:a.将彩色图片转换成灰度图片;b.使用最大类间方差法选取灰度阈值,将图片中的大脑区域从背景中初步分割出来;c.使用膨胀和腐蚀操作将前面初步分割出的大脑区域内的一些孔洞进行填充,并得到更加准确的大脑区域;d.计算识别出的大脑区域内的所有像素点的平均灰度值 $mean$ 和标准差 $std$ ;e.通过设定一个阈值 $mean+3\times std$ 来筛选出灰度值大于这个阈值的像素点;f.对筛选出的像素点进行处理,将那些连在一起的像素点组成一个亮斑;

通过图像处理对识别出的亮斑所指示的 $\beta$ 淀粉样斑块进行自动的数量统计和特征的计算,自动测量如下特征:

$\beta$ 淀粉样斑块数目:识别出的亮斑的个数;

每个 $\beta$ 淀粉样斑块的大小:用每个亮斑所覆盖的像素点个数作为其面积,用于表示其大小;

$\beta$ 淀粉样斑块的平均大小:所有亮斑的面积的平均值;

$\beta$ 淀粉样斑块的总面积:所有亮斑的面积的和;

$\beta$ 淀粉样斑块在大脑区域所占的比例: $\beta$ 淀粉样斑块的总面积除以大脑区域的总面积;

$\beta$ 淀粉样斑块的分布:为每个亮斑计算其质心到整个大脑区域的质心的距离,作为其分布的位置;

获得统计数据;

将统计数据与该模式生物的特征信息匹配存档供统计分析。

2. 基于图像处理的 $\beta$ 淀粉样斑块识别和测量方法,其特征在于:该方法的具体步骤如下:

(1) 将模式生物大脑的切片使用AB单克隆抗体免疫染色;

(2) 通过上面的免疫染色之后, $\beta$ 淀粉样斑块在荧光显微镜下呈现为较亮的斑块;接着我们使用荧光显微镜拍摄免疫染色后的模式生物大脑图片;为了保证拍摄出的图片的分辨率和清晰度足够高,对每一张模式生物大脑切片拍摄六个视野,共六部分,这六个图片组成一个完整的模式生物大脑切片的图像;

(3) 对图片进行处理识别 $\beta$ 淀粉样斑块所在的亮斑区域:a.将彩色图片转换成灰度图片;b.使用最大类间方差法选取灰度阈值,将图片中的大脑区域从背景中初步分割出来;c.使用膨胀和腐蚀操作将前面初步分割出的大脑区域内的一些孔洞进行填充,并得到更加准确的大脑区域;d.计算识别出的大脑区域内的所有像素点的平均灰度值 $mean$ 和标准差 $std$ ;e.通过设定一个阈值 $mean+3\times std$ 来筛选出灰度值大于这个阈值的像素点;f.对筛选出的像素点进行处理,将那些连在一起的像素点组成一个亮斑;

(4) 对识别出的亮斑所指示的 $\beta$ 淀粉样斑块进行自动的数量统计和特征的计算;自动测量如下特征:

$\beta$ 淀粉样斑块数目:识别出的亮斑的个数;

每个 $\beta$ 淀粉样斑块的大小:用每个亮斑所覆盖的像素点个数作为其面积,用于表示其大小;

$\beta$ 淀粉样斑块的平均大小:所有亮斑的面积的平均值;

$\beta$ 淀粉样斑块的总面积:所有亮斑的面积的和;

$\beta$ 淀粉样斑块在大脑区域所占的比例: $\beta$ 淀粉样斑块的总面积除以大脑区域的总面积;

$\beta$ 淀粉样斑块的分布:为每个亮斑计算其质心到整个大脑区域的质心的距离,作为其分布的位置;获得统计数据;

(5) 将统计数据与该模式生物的特征信息匹配存档供统计分析。

## 基于图像处理的 $\beta$ 淀粉样斑块识别和测量方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及生物图像处理技术领域,具体地说是一种基于图像处理的 $\beta$ 淀粉样斑块识别和测量方法。

### 背景技术

[0002] 阿尔茨海默病是引起痴呆的最常见原因,被认为是我们这代危害公共健康最大的疾病。阿尔茨海默病典型的病理特征是细胞外 $\beta$ 淀粉样斑块( $\beta$ -amyloid plaques, A $\beta$ 斑)沉积。自动并高效的测量 $\beta$ 淀粉样斑块的数量等特征可以帮助研究阿尔茨海默病的发生程度以及发病机制。

[0003]  $\beta$ -淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ ),由 $\beta$ 淀粉样前体蛋白( $\beta$ -amyloid precursor protein, APP)水解而来,由细胞分泌,在细胞基质沉淀聚积后具有很强的神经毒性作用。它可由多种细胞产生,循环于血液、脑脊液和脑间质液中,大多与伴侣蛋白分子结合,少数以游离状态存在。它的沉积不仅与神经元的退行性病变有关,而且可以激活一系列病理事件,包括星型胶质细胞和小胶质细胞的激活、血脑屏障的破坏和微循环的变化等,是阿尔茨海默病病人脑内老年斑周边神经元变性和死亡的主要原因。A $\beta$ 的神经毒性作用在阿尔茨海默病的病程进展中发挥着主要作用。1991年,Kowall 等将 A $\beta$ 注入大鼠或猴的大脑皮质中,发现注射部位发生组织坏死,周围神经元缺失及神经角质增生,并与剂量有明显的相关性。A $\beta$ 对神经系统的毒性作用是使血管壁淀粉样变直接导致血管硬化,弹性变差,甚至容易破裂或形成血栓,还诱使神经细胞过早凋亡。动物实验显示,A $\beta$ 对神经元的作用与其状态有关。溶解状态的 A $\beta$ 在短时间内可促使神经突生长,提高神经元的存活率,而沉积状态的 A $\beta$ 对神经元呈现相反的作用,引起与阿尔茨海默病相似的病理变化,最显著地改变发生在衰老的哺乳类动物大脑。

[0004] 阿尔茨海默病是老年人中最常见的一种痴呆症,其组织病理学表现主要为脑内老年斑、神经元纤维缠结以及由凋亡引起的区域性神经细胞死亡等。患者脑内老年斑主要是由具有神经毒性和血管毒性的 $\beta$ 淀粉样蛋白。

[0005] 因此,开发自动并高效的测量 $\beta$ 淀粉样斑块的数量等特征势在必行。

[0006] 目前在科学实验及研究中,对 $\beta$ 淀粉样斑块的测量仅局限于手动的对 $\beta$ 淀粉样斑块的数量进行计数。传统手动计数的方法有很多局限性:首先,对每个图片中数以百计的 $\beta$ 淀粉样斑块进行人为的统计非常耗时,且不同人的主观判断也有差异;其次,手动测量只能对 $\beta$ 淀粉样斑块的数量进行计数,对于其它的特征不能给出精确的测量,如大小、分布等特征;另外,日益增长的大规模实验,仅仅通过手动测量的话,效率太低。

### 发明内容

[0007] 本发明的技术任务是解决现有技术的不足,提供一种基于图像处理的 $\beta$ 淀粉样斑块识别和测量方法。

[0008] 本发明的技术方案是按以下方式实现的,该基于图像处理的 $\beta$ 淀粉样斑块识别和

测量方法,该方法的具体步骤包括:

[0009] 将模式生物的大脑的切片使用A $\beta$ 单克隆抗体免疫染色;

[0010] 免疫染色之后,模式生物大脑切片细胞外的 $\beta$ 淀粉样斑块在荧光显微镜下呈现为亮斑块,使用荧光显微镜拍摄免疫染色后的模式生物大脑切片的图片;

[0011] 对图片进行处理识别 $\beta$ 淀粉样斑块所在的亮斑区域;

[0012] 通过图像处理对识别出的亮斑所指示的 $\beta$ 淀粉样斑块进行自动的数量统计和特征的计算,获得统计数据;

[0013] 将统计数据与该模式生物的特征信息匹配存档供统计分析。

[0014] 选用实验小鼠作为模式生物的该方法的具体步骤如下:

[0015] (1)将小鼠大脑的切片使用A $\beta$ 单克隆抗体免疫染色;

[0016] (2)通过上面的免疫染色之后, $\beta$ 淀粉样斑块在荧光显微镜下呈现为较亮的斑块。接着我们使用荧光显微镜拍摄免疫染色后的小鼠大脑图片;为了保证拍摄出的图片的分辨率和清晰度足够高,我们对每一张小鼠大脑切片拍摄六个视野,分上下,左中右共六部分,这六个图片组成一个完整的小鼠大脑切片的图像;

[0017] (3)对图片进行处理识别 $\beta$ 淀粉样斑块所在的亮斑区域:a.将彩色图片转换成灰度图片;b.使用最大类间方差法选取灰度阈值,将图片中的大脑区域从背景中初步分割出来;c.使用膨胀和腐蚀操作将前面初步分割出的大脑区域内的一些孔洞等进行填充,并得到更加准确的大脑区域;d.计算识别出的大脑区域内的所有像素点的平均灰度值mean和标准差std;e.通过设定一个阈值 $mean+3\times std$ 来筛选出灰度值大于这个阈值的像素点;f.对筛选出的像素点进行处理,将那些连在一起的像素点组成一个亮斑;

[0018] (4)对识别出的亮斑所指示的 $\beta$ 淀粉样斑块进行自动的数量统计和特征的计算;自动测量如下特征:

[0019]  $\beta$ 淀粉样斑块数目:识别出的亮斑的个数;

[0020] 每个 $\beta$ 淀粉样斑块的大小:用每个亮斑所覆盖的像素点个数作为其面积,用于表示其大小;

[0021]  $\beta$ 淀粉样斑块的平均大小:所有亮斑的面积的平均值;

[0022]  $\beta$ 淀粉样斑块的总面积:所有亮斑的面积的和;

[0023]  $\beta$ 淀粉样斑块在大脑区域所占的比例: $\beta$ 淀粉样斑块的总面积除以大脑区域的总面积;

[0024]  $\beta$ 淀粉样斑块的分布:为每个亮斑计算其质心到整个大脑区域的质心的距离,作为其分布的位置;获得统计数据;

[0025] (5)将统计数据与该模式生物的特征信息匹配存档供统计分析。

[0026] 本发明与现有技术相比所产生的有益效果是:

[0027] 该基于图像处理的 $\beta$ 淀粉样斑块识别和测量方法是研究开发的一种算法,用于分析模式生物小鼠的大脑中 $\beta$ 淀粉样斑块的沉积情况,并自动测量 $\beta$ 淀粉样斑块的数量、大小、以及分布特征。本技术可以应用于以小鼠为模式生物的阿尔茨海默病的科学研究中。

[0028] 该基于图像处理的 $\beta$ 淀粉样斑块识别和测量方法通过使用A $\beta$ 单克隆抗体免疫染色对小鼠的大脑切片进行染色之后, $\beta$ 淀粉样斑块在荧光显微镜下呈现为较亮的斑块。因此我们可以通过识别和测量荧光显微镜拍摄的图片中的亮斑的方法来定量的反映 $\beta$ 淀粉样斑块

的沉积情况。

[0029] 该基于图像处理的 $\beta$ 淀粉样斑块识别和测量方法可以帮助研究阿尔茨海默病的发生程度以及发病机制。

### 附图说明

[0030] 附图1是小鼠大脑切片荧光显微镜拍摄免疫染色后的小鼠大脑试例图片的其中一个视野的图片；

[0031] 附图2是从附图1的视野图片中识别出的脑部区域；

[0032] 附图3是程序在脑部区域内识别出的亮斑；

[0033] 附图4是程序自动将识别出的亮斑标记出的结果。

### 具体实施方式

[0034] 下面结合附图对本发明的基于图像处理的 $\beta$ 淀粉样斑块识别和测量方法作以下详细说明。

[0035] 如附图所示,本发明的基于图像处理的 $\beta$ 淀粉样斑块识别和测量方法,选用实验小鼠作为模式生物的该方法的具体步骤如下:

[0036] (1)将小鼠大脑的切片使用A $\beta$ 单克隆抗体免疫染色;

[0037] (2)通过上面的免疫染色之后, $\beta$ 淀粉样斑块在荧光显微镜下呈现为较亮的斑块。接着我们使用荧光显微镜拍摄免疫染色后的小鼠大脑图片;为了保证拍摄出的图片的分辨率和清晰度足够高,我们对每一张小鼠大脑切片拍摄六个视野,分上下,左中右共六部分,这六个图片组成一个完整的小鼠大脑切片的图像;

[0038] (3)对图片进行处理识别 $\beta$ 淀粉样斑块所在的亮斑区域:a.将彩色图片转换成灰度图片;b.使用最大类间方差法选取灰度阈值,将图片中的大脑区域从背景中初步分割出来;c.使用膨胀和腐蚀操作将前面初步分割出的大脑区域内的一些孔洞等进行填充,并得到更加准确的大脑区域;d.计算识别出的大脑区域内的所有像素点的平均灰度值mean和标准差std;e.通过设定一个阈值 $\text{mean}+3\times\text{std}$ 来筛选出灰度值大于这个阈值的像素点;f.对筛选出的像素点进行处理,将那些连在一起的像素点组成一个亮斑;

[0039] (4)对识别出的亮斑所指示的 $\beta$ 淀粉样斑块进行自动的数量统计和特征的计算;自动测量如下特征:

[0040]  $\beta$ 淀粉样斑块数目:识别出的亮斑的个数;

[0041] 每个 $\beta$ 淀粉样斑块的大小:用每个亮斑所覆盖的像素点个数作为其面积,用于表示其大小;

[0042]  $\beta$ 淀粉样斑块的平均大小:所有亮斑的面积的平均值;

[0043]  $\beta$ 淀粉样斑块的总面积:所有亮斑的面积的和;

[0044]  $\beta$ 淀粉样斑块在大脑区域所占的比例: $\beta$ 淀粉样斑块的总面积除以大脑区域的总面积;

[0045]  $\beta$ 淀粉样斑块的分布:为每个亮斑计算其质心到整个大脑区域的质心的距离,作为其分布的位置;获得统计数据;

[0046] 根据实施例的附图所示;

- [0047] 步骤(4)中涉及到的数值,给予数据的样例:
- [0048] 原始图片的大小:1360\*1024(pixels,即像素点);
- [0049] 本幅图上的脑部区域所占的面积:379126(pixels);
- [0050] 识别出的亮斑的个数:62个;
- [0051] 每个亮斑的面积的平均值:80.225806(pixels);
- [0052] 所有亮斑的总面积:4974(pixels);
- [0053] 大脑区域内的所有像素点的平均灰度值(mean):25.37;
- [0054] 大脑区域内的所有像素点的标准差(std):6.5;
- [0055] 阈值 $\text{mean}+3\times\text{std}$ :44.87。
- [0056] (5)将统计数据与该模式生物的特征信息匹配存档供统计分析。
- [0057] 该方法步骤中所涉及到的:
- [0058] 最大类间方差法是一种自适应的阈值确定的方法,又叫大津法,简称OTSU。它是按图像的灰度特性,将图像分成背景和目标2部分。背景和目标之间的类间方差越大,说明构成图像的2部分的差别越大,当部分目标错分为背景或部分背景错分为目标都会导致2部分差别变小。因此,使类间方差最大的分割意味着错分概率最小。
- [0059] 图像二值化(Image Binarization)就是将图像上的像素点的灰度值设置为0或255,也就是将整个图像呈现出明显的黑白效果的过程。图像的二值化使图像中数据量大为减少,从而能凸显出目标的轮廓。图像的二值化处理就是将图像上的点的灰度值为0或255,也就是将整个图像呈现出明显的黑白效果。即将256个亮度等级的灰度图像通过适当的阈值选取而获得仍然可以反映图像整体和局部特征的二值化图像。在数字图像处理中,首先要把灰度图像二值化,得到二值化图像,有利于在对图像做进一步处理,图像的集合性质只与像素值为0或255的点的位置有关,不再涉及像素的多级值,使处理变得简单,而且数据的处理和压缩量小。为了得到理想的二值图像,一般采用封闭、连通的边界定义不交叠的区域。所有灰度大于或等于阈值的像素被判定为属于特定物体,其灰度值为255表示,否则这些像素点被排除在物体区域以外,灰度值为0,表示背景或者例外的物体区域。如果某特定物体在内部有均匀一致的灰度值,并且其处在一个具有其他等级灰度值的均匀背景下,使用阈值法就可以得到比较的分割效果。如果物体同背景的差别表现不在灰度值上(比如纹理不同),可以将这个差别特征转换为灰度的差别,然后利用阈值选取技术来分割该图像。

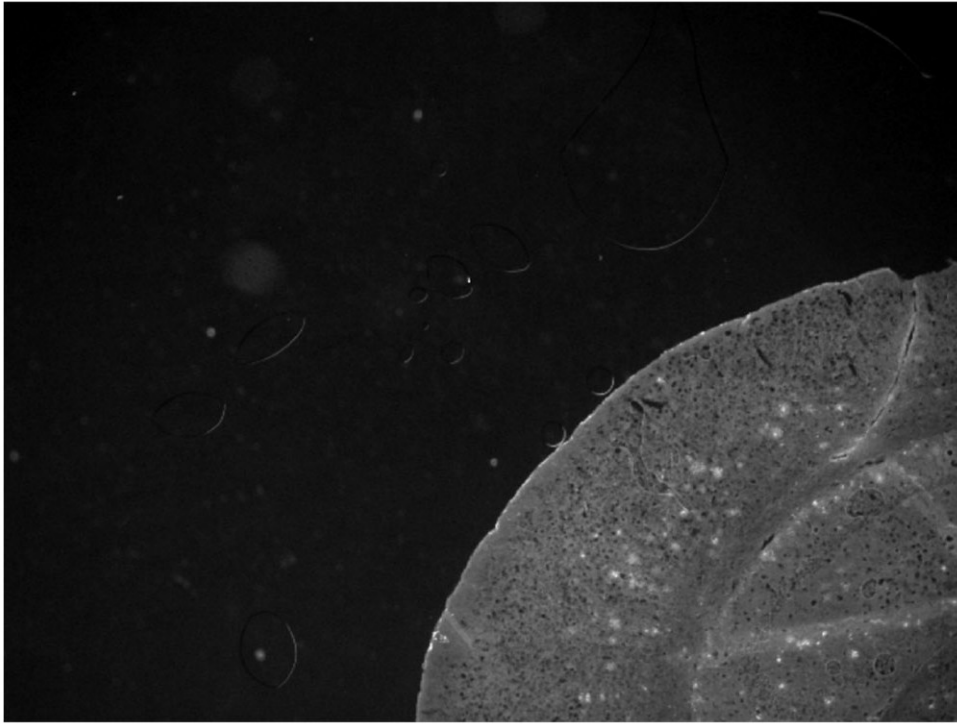


图1



图2

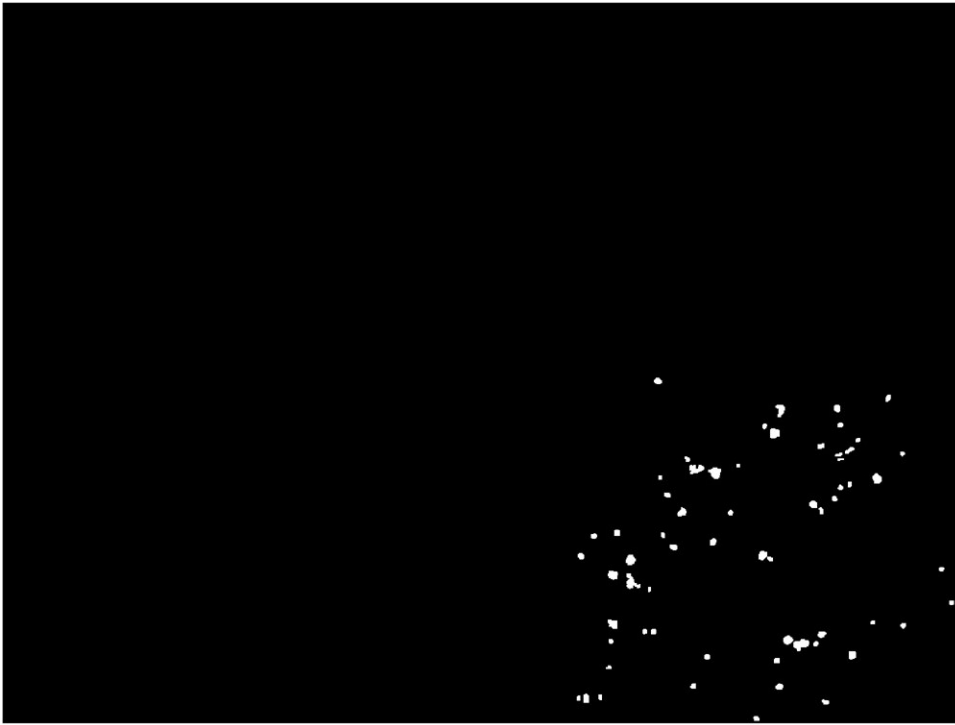


图3

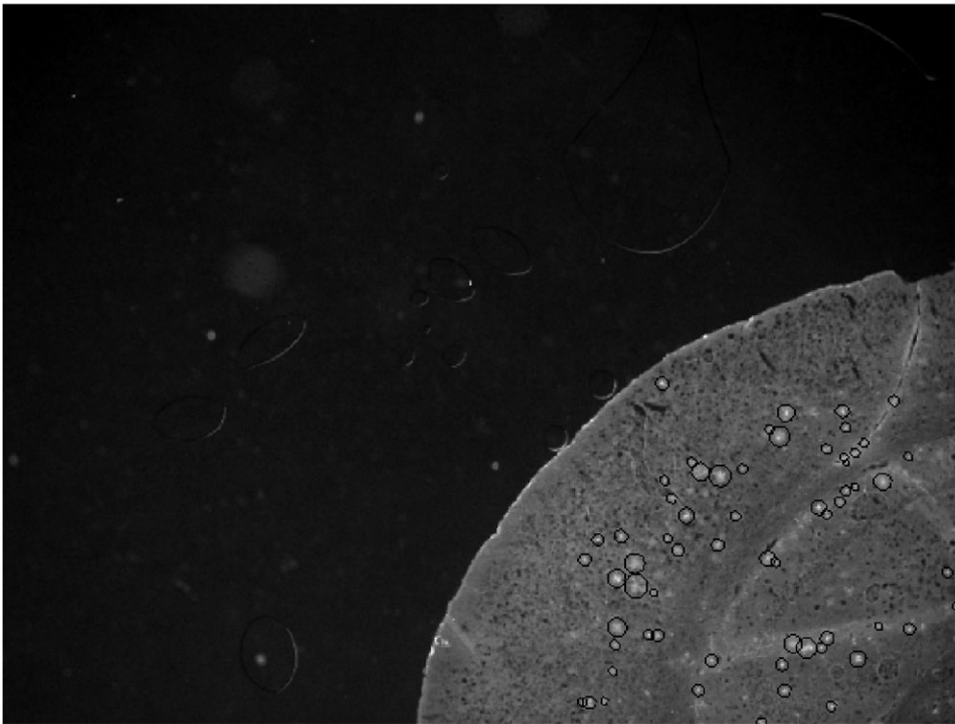


图4

专利名称(译)	基于图像处理的β淀粉样斑块识别和测量方法		
公开(公告)号	<a href="#">CN107561264B</a>	公开(公告)日	2020-03-27
申请号	CN2017110791859.2	申请日	2017-09-05
[标]申请(专利权)人(译)	山东轻工业学院		
申请(专利权)人(译)	齐鲁工业大学		
当前申请(专利权)人(译)	齐鲁工业大学		
[标]发明人	陈维洋 李伟伟		
发明人	陈维洋 李伟伟		
IPC分类号	G01N33/533 G01N21/84 G06T7/00 G06T7/62 G06T7/11 G06T5/30		
代理人(译)	刘凯		
其他公开文献	CN107561264A		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明提供一种基于图像处理的β淀粉样斑块识别和测量方法，属于生物图像处理技术领域，该方法的具体步骤包括：将模式生物的大脑的切片使用β-淀粉样蛋白单克隆抗体免疫染色；免疫染色之后，模式生物大脑切片细胞外的β淀粉样斑块在荧光显微镜下呈现为亮斑块，使用荧光显微镜拍摄免疫染色后的模式生物大脑切片的图片；对图片进行处理识别β淀粉样斑块所在的亮斑区域；通过图像处理对识别出的亮斑所指示的β淀粉样斑块进行自动的数量统计和特征的计算，获得统计数据；将统计数据与该模式生物的特征信息匹配存档供统计分析。通过识别和测量荧光显微镜拍摄的图片中的亮斑的方法来定量的反映β淀粉样斑块的沉积情况。

