面向组织病理学图像的颜色迁移算法

张术昌, 袁梓洋, 王红霞*, 陈波

(国防科技大学文理学院数学系 长沙 410073)
(wanghongxia@nudt.edu.cn)

摘要: 颜色迁移是组织病理学图像颜色预处理中的重要环节. 为了解决颜色迁移过程中某些重要结构颜色改变的问题, 在保结构颜色迁移(structure-preserving color normalization, SPCN)算法基础上融合聚类过程, 并结合稀疏非负矩阵分解(sparse non-negative matrix factorization, SNMF)提出 K 均值稀疏非负矩阵分解基组合(K -means and SNMF basis combination, KSBC)算法. 首先通过 K 均值算法对图像聚类, 根据聚类中心识别细胞结构; 然后求解稀疏非负矩阵分解模型得到染色基和结构矩阵, 根据聚类结果对结构矩阵和染色基准确组合. KSBC 算法承袭了 SPCN 算法的特性, 又能灵活地迁移和保留原图像结构颜色. 在组织病理学图像数据库中进行对比实验, KSBC 算法在图像质量评估指标上优于直方图匹配, Reinhard, Macenko, SPCN 和高阶矩算法, 并提高残差神经网络的泛化性能.

关键词: 颜色迁移; K 均值聚类; K 均值稀疏非负矩阵分解基组合
中图分类号: TP391.41 **DOI:** 10.3724/SP.J.1089.2020.18267

Color Transfer Algorithm for Histopathological Images

Zhang Shuchang, Yuan Ziyang, Wang Hongxia*, and Chen Bo

(Department of Mathematics, College of Arts and Sciences, National University of Defense Technology, Changsha 410073)

Abstract: Color transfer is an important process in histopathological color normalization. In order to preserve structural color, this paper proposes KSBC (K -means and SNMF basis combination) algorithm based on SPCN (structure-preserving color normalization) algorithm with clustering progress and sparse non-negative matrix factorization. Firstly, KSBC algorithm clusters image by K -means algorithm, and identifies cell structure based on cluster centers. Then we solve sparse non-negative matrix factorization model to obtain stain vectors and structure matrix, accurately combining structure matrix with the corresponding stain vectors according to the clustering results. KSBC algorithm inherits the characteristics of SPCN algorithm, and can flexibly transfer and preserve the structural color of the original image. This paper performs comparative experiments in histopathology image database, and shows that the quality evaluation metrics of image of KSBC algorithm is better than histogram specification, Reinhard, Macenko, SPCN, and higher moments algorithms, and improves residual neural network generalization performance.

Key words: color transfer; K -means clustering; K -means and SNMF basis combination

在医学上, 组织病理学切片通常由苏木精和伊红染色, 苏木精(蓝色)将细胞核染成紫色, 而伊

红(洋红色)将细胞质基质染成红色, 其他未染色的部分呈现白色^[1]; 然后通过扫描切片样本获得组

收稿日期: 2020-03-08; 修回日期: 2020-07-15. 基金项目: 国家自然科学基金(61977065). 张术昌(1997—), 男, 硕士研究生, 主要研究方向为医学图像处理、深度学习; 袁梓洋(1992—), 男, 博士研究生, 主要研究方向为信号时频分析的数学理论与数值方法、相位恢复、深度学习; 王红霞(1977—), 女, 博士, 教授, 博士生导师, 论文通讯作者, 主要研究方向为小波分析、相位恢复、稀疏恢复以及数字图像处理; 陈波(1981—), 男, 博士, 副教授, 主要研究方向为图像压缩、相位恢复和深度学习.

组织病理学数字图像. 然而在制作切片、扫描和存储过程中样本容易出现颜色变动^[2], 呈现较大颜色差异性. 近年来, 随着人工智能在病理学分析中的广泛应用, 基于深度学习的数字化诊断手段能够辅助医生进行医学诊断, 但是颜色差异性会影响神经网络的泛化性能, 进而影响病理学分析. 为了消除颜色变动带来的差异性, 提高病理学分析准确率, 需要对病理学图像进行颜色迁移. 颜色迁移是指将目标图像 I_t 的颜色转移到原图像 I_s 上得到 $\tilde{I}$ 的过程, 其关键是找到映射 T 使得 $\tilde{I} = T(I_s)$ ^[3], 它实际上属于一种图像增强手段, 更适合人观察且易于机器识别^[4].

组织病理学图像颜色迁移的难点是迁移颜色的同时保留原图像的结构颜色, 但是传统算法在保留原图像结构和颜色方面存在局限性. 直方图匹配算法^[5]是基于累积分布函数的颜色迁移方法, 但是离散累积分布函数很难精确匹配; Coltuc 等^[6]提出精确的直方图匹配去解决这个问题; Reinhard 等^[7]在相关性较小的 $l\alpha\beta$ ^[8]空间中作线性变换, 使原图像和目标图像具有相同的均值和标准差; Macenko 等^[9]提出一种无监督算法, 从奇异值分解 (singular value decomposition, SVD) 的角度在光密度 (optical density, OD) 空间中找到奇异值模最大的 2 个主方向作为染色基; 赵国英等^[10]将高阶矩的方法运用到颜色迁移, 使原图像的斜度或峰度接近目标图像的斜度和峰度; 谱匹配方法^[11]组合使用模糊理论和布谷鸟搜索算法对褪色的组织学样本图像进行颜色预处理; 张子迎等^[12]提出基于 K 均值聚类 and 区域匹配的颜色迁移算法, 将 K 均值算法与 Reinhard 等^[7]算法进行融合; Maji 等^[13]提出病理学图像的粗糙模糊循环聚类的颜色迁移算法.

Vahadane 等^[14]提出组织病理学图像无监督的保结构颜色迁移 (structure-preserving color normalization, SPCN) 算法. 该算法能够保留图像结构, 但是并不完全保留原图像所有结构的颜色, 导致对细胞核的分割、特征提取和分类带来困难. 本文在 SPCN 算法基础上融合聚类算法, 提出 K 均值稀疏非负矩阵分解基组合 (K -means and sparse non-negative matrix factorization basis combination, KSBC) 颜色迁移算法, 思路简单清晰, 聚类算法识别结构, 并与对应的染色基组合, 有效地保留图像结构颜色. 实验结果表明, KSBC 算法可以显著提高颜色迁移图像质量评估指标和残差神经网络泛化性能.

1 保结构颜色迁移

1.1 非负矩阵分解模型

假设染色后的细胞结构吸收光, 朗伯比尔定律表明, 在 OD 空间中存在染色基能将像素点线性表示^[15]. 设 $I \in \mathbb{R}^{3 \times n}$, 行数代表红绿蓝 (RGB) 3 个颜色通道, n 代表原始图像矩阵的像素大小, 一般取照在样本上的光强为 $I_0 = 255$ (整型). 令 $W \in \mathbb{R}^{3 \times r}$ 表示染色基, 其中列数 r 代表染色基的种类, 一般取 $r = 2$. 设 $H \in \mathbb{R}^{r \times n}$ 表示结构矩阵, 则 I 可以写为 $I = I_0 e^{-WH}$. 设 V 是对应在 OD 空间中的变换矩阵, 即 $V = -\log(I/I_0)$, 进而 $V = WH$. 由假设可知, 染色的细胞结构吸收光而不是发光, 因此 W 和 H 应当是非负矩阵.

非负矩阵分解 (non-negative matrix factorization, NMF) 是指给定一个 OD 空间的变换矩阵 V , 通过寻找非负矩阵 W 和 H 使得 $V \approx WH$. W 表示染色基矩阵, H 表示结构矩阵. 将矩阵按列分块, 即有 $V = [v_1, v_2, \dots, v_n]$, $W = [w_1, w_2, \dots, w_r]$ 和 $H = (h_{ij})_{r \times n} = [h_1, h_2, \dots, h_n]$, $V \approx WH$ 写成向量形式, 即 $v_j \approx \sum_{i=1}^r w_i h_{ij} = Wh_j$. 因此该式表明, 维数较大的矩阵 V 通过维数较低的矩阵 W 向量线性表示可起到降维作用.

对于求解基本的 NMF 问题, 最常见的求解方法是乘法更新法则算法^[16]. 而投影梯度算法^[17]的收敛速度比传统的乘法更新法则算法更快, 稳定性更好.

1.2 稀疏非负矩阵分解问题求解

在图像处理领域, 通常要求结构矩阵 H 是一个稀疏矩阵, 稀疏性有利于提取病理学图像结构特征, 使得求解出来的染色基 W 更加接近真实的染色基 W_{gt} , 达到分离苏木精和伊红染色基的目的. 本文采用 $\ell_{1,1}$ 范数^[18]定义矩阵稀疏性 (分别对行向量取 ℓ^1 范数后再相加, 即 $\|H\|_{1,1} = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^n |h_{ij}|$), 对矩阵 H 取 $\ell_{1,1}$ 范数, 得到稀疏非负矩阵分解 (sparse non-negative matrix factorization, SNMF) 优化问题

$$\begin{cases} \min_{W, H \geq 0} \frac{1}{2} \|V - WH\|_F^2 + \lambda \sum_{j=1}^n \|H(j, :)\|_1 \\ \text{s.t. } \|W(:, j)\|_2^2 = 1, j = 1, 2, \dots, r \end{cases} \quad (1)$$

其中, $\|\cdot\|_F$ 表示矩阵 Frobenius 范数; $\|\cdot\|_1$ 表示向量 ℓ^1 范数; $\|\cdot\|_2$ 表示向量 ℓ^2 范数. 求解上面的 SNMF 优化问题, 通常使用交替非负最小二乘法 (alternating non-negative least squares, ANLS) 求解式(1), 大部分求解 NMF 问题的算法都是基于这个框架^[19]. ANLS 指分别交替求解 W 和 H , 给定初始 W_0 和 H_0 , 当求得第 k 步的 W_k , 求解

$$H_{k+1} = \operatorname{argmin}_{H \geq 0} \frac{1}{2} \|V - W_k H\|_F^2 + \lambda \|H\|_{1,1} \quad (2)$$

和固定 H_{k+1} 求解

$$\begin{cases} W_{k+1} = \operatorname{argmin}_{W \geq 0} \frac{1}{2} \|V - WH_{k+1}\|_F^2 \\ \text{s.t. } \|W_{k+1}(:, j)\|_2^2 = 1, j = 1, 2, \dots, r \end{cases} \quad (3)$$

使用 LARS-LASSO 算法^[20]和软阈值方法^[21]可以求解式(2), 通过使用线上字典学习算法^[22]进而求式(3).

1.3 SPCN 算法

SPCN 算法通过求解 SNMF 模型分离出原图像和目标图像染色基, 以目标图像染色基 W_t 代替原图像染色基, 但是保留 I_s 的结构矩阵 H_s^{norm} , 从而保留原图像的结构. 该算法与传统颜色迁移算法相比较具有很大的优势, 无论从视觉效果或者图像质量评估指标方面都优于传统算法, 而且能较好地分离出苏木精和伊红染色基^[14]. 但是, SPCN 算法也存在缺点, 如不能完全保留原图像结构颜色, 迭代求解导致计算复杂度很高, 而且 NMF 求解的结果可能只是局部最优而非全局最优.

算法 1. 保结构颜色迁移 SPCN 算法.

输入. 原图像矩阵 I_s 和目标图像矩阵 I_t .

输出. 输出处理图像 I^{norm} .

Step1. 由朗伯比尔定律从 RGB 空间转化到 OD 空间, 即 $I_s \rightarrow V_s, I_t \rightarrow V_t$.

Step2. 通过字典学习和颜色去卷积求解 SNMF 模型, 分别得到 $V_s = W_s H_s, V_t = W_t H_t$.

Step3. 将 H_s 进行鲁棒处理得到

$$H_s^{\text{norm}}(j,:) = \frac{H_s(j,:)}{H_s^{\text{RM}}(j,:)} \cdot H_t^{\text{RM}}(j,:), j = 1, 2, \dots, r.$$

Step4. 使用结构算法^[14], 得到

$$V_s^{\text{norm}} = W_s H_s^{\text{norm}} \quad (4)$$

Step5. 计算 $I_s^{\text{norm}} = I_0 e^{-V_s^{\text{norm}}}$ (朗伯比尔逆变换).

Step3 中 RM 表示对结构矩阵 H 进行鲁棒处理^[14], 即取每一行最大值.

2 本文算法

目前, 图像颜色迁移算法都不能准确地保留

或迁移结构的颜色. 对结构的准确识别是影响病理学图像颜色迁移效果的重要因素, 而聚类算法能够解决结构识别的问题, 因此需要融合 K 均值聚类算法. 本文以 SPCN 算法^[14]为基础, 融合 K 均值聚类算法, 提出一种适用于病理学图像颜色迁移的 KSBC 算法, 可有效地保留原图像 I_s 的细胞核与背景结构的颜色信息. 首先通过 K 均值算法对原图像 I_s 聚类, 分出细胞核、基质与背景结构; 然后使用字典学习算法求解 SNMF 模型式(1)中的 W 以及颜色去卷积求解 H ^[1], 并对 H 做相应的鲁棒性处理得到 H_s^{norm} ; 最后通过聚类结果对 H_s^{norm} 分块, 并与目标图像 I_t 的染色基 W_t 和原图像 I_s 的染色基 W_s 进行组合, 得到 OD 空间的矩阵 $\tilde{V}$, 利用朗伯比尔逆变换求出处理图像 $\tilde{I}$. 下面详细讨论这一过程.

2.1 K 均值图像聚类

由于图像结构具有相似的灰度值, 根据这一特性用 K 均值算法将图像 I_s 聚成 3 类, 即 3 种聚类标签 l_1, l_2, l_3 和对应的聚类中心 c_1, c_2, c_3 . 根据聚类中心的 RGB 均值大小区分不同的细胞结构, 以便于对结构矩阵进行分块.

2.2 求解 SNMF 模型

对于 SNMF 模型式(1), 使用字典学习算法^[22]求解染色基 W . 根据字典学习算法分别求解原图像 I_s 和目标图像 I_t 的染色基 W_s, W_t . 对于结构矩阵 H 的求解, 使用颜色去卷积方法或者 LASSO 算法, 颜色去卷积用广义逆直接计算 H , 即

$$H = W^\dagger V, W \geq 0.$$

其中, $W^\dagger = (W^T W)^{-1} W^T$.

因此, 求解 SNMF 模型分别得到 I_s, I_t 的染色基矩阵 W_s, W_t 和结构矩阵 H_s, H_t .

2.3 定向结构颜色迁移方法

事实上, 本文通过 K 均值聚类对算法 1 中式(4)做一些改进. 首先对原图像 I_s 分好聚类标签, 即 l_1 (细胞核), l_2 (背景)和 l_3 (细胞基质); 然后根据这些聚类标签对 H_s^{norm} 分块, 即 $H_{s_1}^{\text{norm}}, H_{s_2}^{\text{norm}}, H_{s_3}^{\text{norm}}$. KSBC 算法将式(4)改进为

$$V_s^{\text{norm}} = W_s H_{s_1}^{\text{norm}} + W_s H_{s_2}^{\text{norm}} + W_t H_{s_3}^{\text{norm}} \quad (5)$$

观察式(5), 不仅基质的颜色呈现为目标图像 I_t 的颜色, 而且保留了原图像 I_s 的核与背景颜色. 由前面假设可知, 染色基 W 表示颜色, H 代表结构, KSBC 算法用 K 均值聚类对结构(细胞核、背景

和基质)进行了细分, 相当于对结构 $\mathbf{H}$ 做了分类, 因此可以准确地保留原图像某些结构颜色.

算法 2. KSBC 算法.

输入. 原图像矩阵 $\mathbf{I}_s$ 和目标图像矩阵 $\mathbf{I}_t$.

输出. 输出处理图像 $\mathbf{I}^{\text{norm}}$.

Step1. 用 K 均值聚类算法将 $\mathbf{I}_s$ 分成 3 类, 根据聚类中心的 RGB 均值识别结构, 第 1 类 $\mathbf{I}_1$ 代表细胞核标签索引; 第 2 类 $\mathbf{I}_2$ 是背景标签索引; 第 3 类 $\mathbf{I}_3$ 是细胞基质标签索引.

Step2. 由朗伯比尔定律得到 $\mathbf{V}_s$ 和 $\mathbf{V}_t$.

Step3. 通过字典学习和颜色去卷积求解 SNMF 模型, 分别得到 $\mathbf{V}_s = \mathbf{W}_s \mathbf{H}_s$, $\mathbf{V}_t = \mathbf{W}_t \mathbf{H}_t$.

Step4. 将 $\mathbf{H}_s$ 进行鲁棒处理得到

$$\mathbf{H}_s^{\text{norm}}(j,:) = \frac{\mathbf{H}_s(j,:)}{\mathbf{H}_s^{\text{RM}}(j,:)} \cdot \mathbf{H}_t^{\text{RM}}(j,:), j=1,2,\dots,r.$$

Step5. 按照 Step1 的结果将 $\mathbf{H}_s^{\text{norm}}$ 进行分块得到

$\mathbf{H}_{s_1}^{\text{norm}}, \mathbf{H}_{s_2}^{\text{norm}}, \mathbf{H}_{s_3}^{\text{norm}}$, 最后得到

$$\mathbf{V}_s^{\text{norm}} = \mathbf{W}_s \mathbf{H}_{s_1}^{\text{norm}} + \mathbf{W}_s \mathbf{H}_{s_2}^{\text{norm}} + \mathbf{W}_t \mathbf{H}_{s_3}^{\text{norm}}.$$

Step6. 计算 $\mathbf{I}_s^{\text{norm}} = \mathbf{I}_0 e^{-\mathbf{V}_s^{\text{norm}}}$ (朗伯比尔逆变换).

3 数值实验

3.1 正则化参数 λ 的选择

正则化参数 λ 会对 SNMF 问题求解产生影响. 适当增大 λ , 会导致结构矩阵 $\mathbf{H}$ 更加稀疏, 其分量之间相互正交, 使得染色基分离效果较好. 但是, λ 太大会导致 $\mathbf{H}$ 趋于零矩阵而影响求解结果, 因此理论上存在一个较好的 λ 使得染色基分离得很好. 在实验中 λ 在 0~0.2 取值, 步长选取 0.02. 通过求解 SNMF 模型分离出苏木精和伊红染色基, 并计算分离的染色基图像和原图像之间的结构相似性(structural similarity, SSIM)指数^[23], 将其作为评价参数 λ 的分离效果指标.

图 1c 和图 1d 所示为正则化参数 λ 分别取 0, 0.02 和 0.20 苏木精分离效果, λ 取 0 则退化成普通的 NMF, 分离的苏木精并不是明显的紫色. 但是, 较大的 λ 会导致分离效果变差, 因为过于稀疏破坏了结构矩阵 $\mathbf{H}$. 为了从染色基分离的角度确定最佳的 λ , 本文分别计算 10 个样本分离出的苏木精和伊红与原图之间的平均结构相似性指标 SSIM 和二者的平均值, 将其作为评价指标得到图 2 所示的曲线. 图 2 中 H 代表苏木精, E 代表伊红. 因此在平均意义下 $\lambda=0.02$ 是最优的参数.

图 1 不同的 λ 对苏木精分离的影响

图 2 SSIM 随正则化参数 λ 变化曲线

3.2 算法比较

3.2.1 KSBC 算法与 SPCN 算法比较

本文分别做了 2 组实验对比 KSBC 算法与 SPCN 算法在病理学图像颜色迁移的结果. 图 3a 和图 3e 分别表示 2 种不同染色水平的目标图像, 2 组实验分别以目标图像的颜色为参考, 使用 KSBC 算法与 SPCN 算法对图 3b 和图 3f 这 2 幅原图像进行颜色迁移. 从颜色迁移结果可以看出, 2 种算法整体颜色效果都很好, 达到颜色迁移的基本目的. 但是, SPCN 算法存在不足之处, 如图 3c 中黄色箭头所示, 绿色方框所指的是细胞核的颜色, 圆圈是指白色背景的颜色, 它们的颜色总体上偏红, 图 3b 中细胞核与背景颜色应该是紫色和白色, 因此 SPCN 算法并不能保留原图像所有结构颜色. 从图 3d 绿色方框和圆圈部分可以看出, KSBC 算法保留细胞核与背景颜色, 实验结果与理论相吻合.

图 4 所示为对图 3f 的各种结构(如细胞核、基质和背景)聚类结果, 其像素大小为 $n=896 \times 768$.

图3 SPCN算法与KSBC算法结果比较

当然, K 均值算法不能直接区分这些结构, 但是可以通过图像 RGB 这 3 个通道的聚类中心来判别其类别, 得到的结果如表 1 所示. 由前面假设, 细胞核被苏木精染成紫色, 基质被伊红染成红色, 未染色的部分呈现白色. 根据色彩对应的 RGB 均值, 由聚类中心的 RGB 均值来区分这些类别所属的实际细胞结构; 类别 1 是细胞基质, 类别 2 是细胞核, 类别 3 是背景.

3.2.2 KSBC 算法与高阶矩算法比较

本文与高阶矩颜色迁移算法^[10]的比较结果如

图4 图像结构统计结果

表1 聚类中心及均值

聚类标签	RGB 聚类中心	RGB 均值
类别 1	(191.78,154.52,217.00)	187.77
类别 2	(77.12,79.87,175.02)	110.67
类别 3	(246.65,241.50,248.81)	245.65

图 5 所示. 高阶矩算法在 $l\alpha\beta$ 空间通过幂变换和模变换不断优化调整原图像的斜度和峰度, 使得原图像的高阶统计量接近于目标图像, 从而达到颜色迁移的目的. 高阶矩颜色迁移算法整体效果较好, 但是 KSBC 算法更倾向于保留原图像的某些结构颜色, 如图 5c 和图 5d 黄色箭头所指的蓝色圆圈.

图5 高阶矩算法和KSBC算法比较

3.2.3 算法效率与算法评价

表 2 所示为各种算法颜色迁移所用的时间开销, N 代表图像样本个数. 通过与其他算法比较可以看出, KSBC 算法保证了组织病理学图像颜色迁移质量, 但是时间开销较大, 主要原因是迭代求解 SNMF 模型, 导致算法复杂度较高. 高阶矩算法^[10]计算时间主要花费在优化调整高阶矩上.

表 2 不同算法处理病理图像的时间效率统计 s

算法	$N = 10$	$N = 20$
文献[7]	1.21	2.22
文献[5]	0.12	0.24
文献[9]	1.52	2.58
文献[14]	198.68	401.50
文献[10]	292.52	602.91
KSBC	200.64	404.77

为了从定量的角度评价颜色迁移算法, 本文通过图像质量评估指标, 即 SSIM 和峰值信噪比 (peak signal-to-noise ratio, PSNR) 来评价这些算法. SSIM 包含 3 个影响因子, 即亮度、结构和对比值, 它更加符合人类视觉系统; PSNR 实际上通过均方误差 (mean square error, MSE) 来定义, 体现处理图像 $\tilde{I}$ 与原图像 I_s 之间的误差. 本文分别计算 3 个包含 1000 幅组织病理学图像的数据库 1、数据库 2 和数据库 3. 数据库 1 主要是基质和背景图像; 数据库 2 是腺体图像; 数据库 3 是低分化的腺体图像.

从数据库 1 中选取一幅共同的目标图像, 然后使用不同的颜色迁移算法处理 3 个数据库中的图像, 并分别计算原图像 I_s 与处理图像 $\tilde{I}$ 之间的图像质量评价指标 SSIM 和 PSNR, 剔除最大值和最小值, 最后计算它们的平均值得到表 3 所示结果. 观察表 3 中最高的计算指标可以发现, KSBC 算法优于直方图匹配算法^[5], Reinhard 等^[7]算法, Macenko 等^[9]算法和高阶矩算法^[10]. 而且由前 2 个数据库 SSIM 的计算结果可以看出, KSBC 算法优于 SPCN 算法^[14]. 从 3 个数据库 PSNR 计算结果中发现, KSBC 算法优于现有的颜色迁移算法. 从理论上来说, KSBC 算法使用了原图像的染色基, 因此图像质量评价指标会偏高, 如果原图像与目标图像颜色相近, 会出现 SPCN 算法在 SSIM 上超过 KSBC 算法, 如出现数据库 3 中的结果. 当目标图像与原图像差异较大, KSBC 算法更加占优势; 若 I_t 与 I_s 颜色非常接近, 那么求解 SNMF 模型得到染色基 W_s 和 W_t 近似一致, 此时两者差异不大.

表 3 各类颜色迁移算法图像质量评估指标

颜色迁移算法	数据库 1		数据库 2		数据库 3	
	SSIM	PSNR/dB	SSIM	PSNR/dB	SSIM	PSNR/dB
文献[7]	0.9256	20.1760	0.6432	12.8243	0.8065	16.2440
文献[5]	0.9081	19.5074	0.6393	12.5314	0.7703	15.6979
文献[9]	0.9101	20.2587	0.7557	14.0242	0.3509	12.5112
文献[14]	0.9141	20.0688	0.8198	14.0261	0.9141	18.5111
文献[10]	0.9166	19.8402	0.6209	12.6528	0.8043	16.2250
KSBC	0.9381	20.7219	0.8444	14.7488	0.8787	19.5974

注: 表中粗体数字表示最高的计算指标.

3.3 神经网络分类识别结果

本文以 3 个病理学图像数据库为训练集, 每个数据库为一个单独类别而且包含 1000 幅训练图像, 然后从 3 个类别(腺体、低分化腺体、背景和基质)中分别选取 500 幅图像作为测试集, 选取的神经网络的结构为 ResNet18^[24]. ResNet 是残差网络(residual networks, ResNet)的简称, 18 代表网络的深度.

图 6 所示为 ResNet18 分类识别的结果. 图 6a~图 6c 中的曲线是训练后的接收者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, ROC 曲线下的面积(area under curve, AUC)表示分类效果. AUC 是判别分类效果的重要指标, 数值越接近 1, 分类效果越好; 横坐标表示假阳性率(false positive rate, FPR), 纵坐标表示真阳性率(true

positive rate, TPR). 观察训练结果, 原图像对应的 AUC 是 0.98, 经过 SPCN 算法或 KSBC 算法处理后的图像对应的 AUC 都是 0.99, 说明 ResNet18 对所有训练集分类效果很好; 图 6d~图 6f 分别对应原图像、SPCN 算法和 KSBC 算法在测试集上的混淆矩阵, 它是总结分类器预测结果的情形分析表, 图中 A 、 B 和 C 分别代表腺体、低分化腺体、背景和基质 3 个类比, 横坐标表示真实类别, 纵坐标表示预测类别. 观察测试集混淆矩阵, 原图像的识别精度是 82%, 经过 SPCN 算法处理后的图像识别精度是 89%, 而经过本文 KSBC 算法处理后的图像识别精度是 92%, 说明 KSBC 算法从一定程度上提高了神经网络泛化性能. 在未处理的原图像识别过程中会出现过拟合的现象, 在训练集上分类效果很好, 但是在测试集上表现较差. 经过 SPCN 算法和

KSBC 算法处理后,能够解决过拟合的问题,特别地,KSBC 算法既能够保留图像部分特征又能够迁移基质颜色,减少颜色差异性,进一步提高分类识别精度。

颜色迁移把图像变换到同一个颜色空间,实际上属于一种数据集增强的手段,使得神经网络学到更多的特征,提高神经网络的泛化能力。本文

KSBC 算法既保留细胞核与背景结构颜色信息,又迁移细胞基质的颜色,结合原图的特征并减少颜色波动的影响。从实验结果来看,KSBC 算法能提高病理学图像识别精度,把组织病理学图像映射到相似颜色特征空间中,从而减少颜色波动的影响,提高计算机辅助系统的疾病识别准确率,辅助病理学家完成病理分析。

图 6 神经网络分类识别结果对比

4 结 语

本文提出一种基于聚类算法的病理学图像颜色迁移 KSBC 算法,以有效地保留细胞核等重要结构的颜色,使得颜色迁移具有灵活性。数值结果表明,KSBC 算法优于现有的颜色迁移算法,同时可提高神经网络的识别精度。本文的 KSBC 算法与其他聚类颜色迁移算法相比较具有差异,KSBC 算法主要通过聚类对结构矩阵 H 进行分块,然后用原图像和目标图像的染色基对分好类别的 H 进行组合。文献[12]使用 K 均值聚类进行匹配,未求解 SNMF 模型,主要运用 Reinhard 算法^[7];文献[13]使用 NMF 模型和循环聚类求解染色基,但未对结构矩阵 H 进行分块。但是,KSBC 算法也有一定局限性,如求解 SNMF 模型导致本文算法复杂度较高。本文采用的是最基本的聚类算法,如何提高算法效率和聚类效果是下一步的研究方向。

参考文献(References):

- [1] Ruifrok A C, Johnston D A. Quantification of histochemical staining by color deconvolution[J]. Analytical and Quantitative Cytology and Histology, 2001, 23(4): 291-299
- [2] Roy S, kumar Jain A, Lal S, *et al*. A study about color normalization methods for histopathology images[J]. Micron, 2018, 114: 42-61
- [3] Zhang Zhenying. Research and application of image color transfer[D]. Ningbo: Ningbo University. Faculty of Electrical Engineering and Computer Science, 2018(in Chinese) (张桢英. 图像颜色迁移算法研究及其应用[D]. 宁波: 宁波大学电气工程与计算机科学学院, 2018)
- [4] Wei Min, Wang Song, Wu Yadong. Research on visual optimization method of medical image visualization[J]. Journal of Computer-Aided Design & Computer Graphics, 2019, 31(4): 659-667(in Chinese) (魏敏, 王松, 吴亚东. 医学图像可视化的视觉优化方法[J]. 计算机辅助设计与图形学学报, 2019, 31(4): 659-667)
- [5] Jain A K. Fundamentals of digital image processing[M]. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, Inc., 1989
- [6] Coltuc D, Bolon P, Chassery J M. Exact histogram specifica-

- tion[J]. IEEE Transactions on Image Processing, 2006, 15(5): 1143-1152
- [7] Reinhard E, Adhikhmin M, Gooch B, *et al.* Color transfer between images[J]. IEEE Computer Graphics and Applications, 2001, 21(5): 34-41
- [8] Ruderman D L, Cronin T W, Chiao C C. Statistics of cone responses to natural images: implications for visual coding[J]. Journal of the Optical Society of America A, 1998, 15(8): 2036-2045
- [9] Macenko M, Niethammer M, Marron J S, *et al.* A method for normalizing histology slides for quantitative analysis[C] //Proceedings of the IEEE International Symposium on Biomedical Imaging. Los Alamitos: IEEE Computer Society Press, 2009: 1107-1110
- [10] Zhao Guoying, Xiang Shiming, Li Hua. Application of higher moments in color transfer between images[J]. Journal of Computer-Aided Design & Computer Graphics, 2004, 16(1): 62-67(in Chinese)
(赵国英, 向世明, 李华. 高阶矩在颜色传输中的应用[J]. 计算机辅助设计与图形学学报, 2004, 16(1): 62-67)
- [11] Tosta T A A, de Faria P R, Neves L A, *et al.* Color normalization of faded H&E-stained histological images using spectral matching[J]. Computers in Biology and Medicine, 2019, 111: 103344
- [12] Zhang Ziyang, Zhou Mingquan, Shui Wuyang, *et al.* Color transfer based on K -means clustering algorithm and region matching[J]. Journal of System Simulation, 2015, 27(10): 2359-2364(in Chinese)
(张子迎, 周明全, 税午阳, 等. 基于 K 均值聚类 and 区域匹配的颜色迁移技术[J]. 系统仿真学报, 2015, 27(10): 2359-2364)
- [13] Maji P, Mahapatra S. Rough-fuzzy circular clustering for color normalization of histological images[J]. Fundamenta Informaticae, 2019, 164(1): 103-117
- [14] Vahadane A, Peng T Y, Sethi A, *et al.* Structure-preserving color normalization and sparse stain separation for histological images[J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2016, 35(8): 1962-1971
- [15] Gavrilovic M, Azar J C, Lindblad J, *et al.* Blind color decomposition of histological images[J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2013, 32(6): 983-994
- [16] Lee D D, Seung H S. Algorithms for non-negative matrix factorization[C] //Proceedings of Advances in Neural Information Processing Systems. Cambridge: MIT Press, 2001: 556-562
- [17] Lin C J. Projected gradient methods for nonnegative matrix factorization[J]. Neural Computation, 2007, 19(10): 2756-2779
- [18] Li J D, Hu X, Wu L, *et al.* Robust unsupervised feature selection on networked data[C] //Proceedings of the SIAM International Conference on Data Mining. Philadelphia: SIAM Press, 2016: 387-395
- [19] Kim J, Park H. Fast nonnegative matrix factorization: an active-set-like method and comparisons[J]. SIAM Journal on Scientific Computing, 2011, 33(6): 3261-3281
- [20] Efron B, Hastie T, Johnstone I, *et al.* Least angle regression[J]. The Annals of Statistics, 2004, 32(2): 407-499
- [21] Wu T T, Lange K. Coordinate descent algorithms for lasso penalized regression[J]. The Annals of Applied Statistics, 2008, 2(1): 224-244
- [22] Mairal J, Bach F, Ponce J, *et al.* Online learning for matrix factorization and sparse coding[J]. Journal of Machine Learning Research, 2010, 11(1): 45
- [23] Wang Z, Bovik A C, Sheikh H R, *et al.* Image quality assessment: from error visibility to structural similarity[J]. IEEE Transactions on Image Processing, 2004, 13(4): 600-612
- [24] He K M, Zhang X Y, Ren S Q, *et al.* Deep residual learning for image recognition[C] //Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. Los Alamitos: IEEE Computer Society Press, 2016: 770-778