

基于专家乘积系统的组织病理图像分类算法

郭琳琳, 李岳楠

天津大学电气自动化与信息工程学院, 天津 300072

摘要 组织病理图像的自动分类是医学图像处理领域的重要问题,有效特征提取方法是实现准确诊断的关键。为了实现组织病理图像的特征表示,提出一种基于专家乘积系统(PoE)的特征提取算法,利用最大似然和蒙特卡罗随机采样方法训练对应不同图像类别的 PoE 模型,将图像样本在所有模型下的响应相连作为其特征向量。根据训练图像样本的特征向量建立支持向量机分类模型。实验测试了宾夕法尼亚州立大学诊断实验室公开的组织病理图像数据库中的肾、肺和脾的健康及患病器官的组织病理图像,结果显示,所提算法在 3 种器官图像分类中均具有较高的准确性。

关键词 图像处理; 特征提取; 专家乘积系统; 概率模型

中图分类号 TP37 文献标识码 A

doi: 10.3788/LOP55.021008

Histopathological Image Classification Algorithm Based on Product of Experts

Guo Linlin, Li Yuenan

School of Electrical Automation and Information Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China

Abstract Automatic classification of histopathological image is vital in medical image processing field, and the effective feature extraction plays an key role to realize accurate diagnosis. A feature extraction algorithm based on Product of Experts (PoE) is proposed to realize the feature representation of the histopathological image. The maximum likelihood and Monte Carlo random sampling methods are used to train PoE models corresponding to different kinds of images, and the responses of image samples in the two models are concatenated as their eigenvectors. Finally, a support vector machine (SVM) classification model is built based on the eigenvectors of the trained image samples. The experiments are carried out to classify histopathological images of healthy and inflammatory organs of kidney, lung, and spleen, which are provided by the Animal Diagnostics Lab at Pennsylvania State University. The experimental results show that the proposed algorithm can achieve high accuracy in three organ image classifications.

Key words image processing; feature extraction; Product of Experts; probabilistic model

OCIS codes 100.2000; 100.3008; 100.5010

1 引言

随着计算机科学的快速发展,人们开始研究如何利用计算机技术辅助实现自动化医学图像分析^[1],并随之产生了许多图像分析方法及工具^[2-3],目的在于帮助医学家实现更准确的疾病诊断及预测。组织病理图像分析是其中的一项重要内容,当前大量的研究证明,对于组织病理图像的研究及分

析在实际应用中具有重要的作用^[4-6],其自身的复杂结构信息为包括癌症在内的许多疾病的诊断提供了极大的价值^[7-8]。

组织的结构通常是多种多样的,其形态是病理学家诊断的重要依据,这些形态特点可能体现在细胞或细胞核的形状、大小或纹理上^[4,8]。因此,基于纹理、形状及细胞空间排布等底层特征的病理图像分析技术被广泛地应用^[9-10]。Tabesh 等^[9]将颜色、

收稿日期: 2017-07-19; 收到修改稿日期: 2017-09-01

基金项目: 深圳市互联网产业发展专项(ZDSY20120613125016389)

作者简介: 郭琳琳(1992—),女,硕士研究生,主要从事图像处理方面的研究。E-mail: lilian_guolinlin@163.com

导师简介: 李岳楠(1981—),男,博士,副教授,主要从事多媒体信号处理方面的研究。E-mail: ynli@tju.edu.cn

纹理与形态特征结合,分别从图像及分割图像等级两方面对图像特征进行描述,并用于前列腺癌的诊断。Fukuma等^[11]提出了通过提取图像的形态特征及基于图理论的空间排布特征作为特征描述。Cao等^[12]结合了图像的纹理特征、细胞核结构的空分布及语义特征,不仅描述了细胞核的多形态,还提取出了图像的结构信息及解释信息。此外,基于图的特征也被用于图像的空间结构表示。Doyle等^[13]提取了基于图的组织病理图像特征,用以表示图像内细胞核的形状及空间排布结构。Orlov等^[14-15]提出通过提取变换域系数、图像统计量及纹理信息构建一个多用途的特征集,该特征集在不同分类问题下的有效性证明了其通用性。此外,基于稀疏表示的病理图像分析也受到了广泛的关注。Batool^[16]提出了一种基于形态滤波及稀疏线性模型的脂肪检测算法。Srinivas等^[10]提出了一种多通道的稀疏模型,将多通道的组织病理图像表示为训练样本在多通道约束下的稀疏线性组合。

一些现有的组织病理图像特征提取方法可提取手工设计的特征,并将多种特征进行组合。由于病理图像的多样性及复杂性,这些手工设计的特征并不能准确区分病理图像的类别。此外,不同器官的组织图像通常具有不同的形态特征,现有研究主要针对特定的问题(即某一类组织图像)提出研究方法,并未强调该方法在不同类别组织图像中的适用性。为了解决以上问题,利用专家乘积系统(PoE)来实现组织病理图像的特征提取。PoE^[17]是一种基于概率分布的计算模型,它将一个高维分布表示为专家模型的乘积。组织病理图像在图像分布上具有一定的形态(纹理)特性,故可以利用PoE对健康和患病图像的纹理特征进行概率分布描述,这种能够反映图像概率分布特征的模式可以作为图像的特征提取工具。该方法首先通过最大似然方法分别建立健康及患病图像对应的PoE模型,随后将样本的专家值按顺序相连并将其作为图像样本的特征,并利用样本特征建立支持向量机(SVM)分类器。

2 基于PoE模型的组织病理图像分类算法

2.1 专家乘积系统

PoE是一种基于概率分布的算法模型^[17]。该模型将一个高维概率分布由若干专家模型表示,通常表示为专家模型的乘积,其定义为

$$p(\mathbf{x}) = \frac{1}{Z(\Theta)} \prod_{i=1}^M \phi_i(\mathbf{x} | \theta_i), \quad (1)$$

式中 $\mathbf{x} \in \mathbf{R}^N$ 表示 N 维向量(\mathbf{R} 代表实数集); M 为专家个数,代表每个专家的子空间; Θ 为包括所有模型中全部专家的参数 θ_i 的参数集; $Z(\Theta) = \int p(\mathbf{x}) d\mathbf{x}$ 为模型归一化参数; $\phi_i(\mathbf{x})$ 为非线性的非归一化专家函数。

选取专家函数为Student-t函数,即

$$\phi_i(\mathbf{x}) = \left[1 + \frac{1}{2} (\mathbf{w}_i^T \mathbf{x})^2 \right]^{-\alpha_i}, \quad (2)$$

式中 $\mathbf{w}_i^T \mathbf{x}$ 表示以滤波器 \mathbf{w}_i 对图像 \mathbf{x} 进行滤波, α_i 为非线性专家函数中的参数。病理图像的线性滤波响应通常表现出较高的峰度,符合Student-t分布的厚尾特性^[18],故以此作为专家函数选取标准。那么,(1)式可以表示为

$$p(\mathbf{x}) = \frac{1}{Z(\Theta)} \exp[-E(\mathbf{x})], \quad (3)$$

式中 $E(\mathbf{x})$ 为PoE模型的能量函数,可以表示为

$$E(\mathbf{x}) = \sum_{i=1}^M \alpha_i \ln \left[1 + \frac{1}{2} (\mathbf{w}_i^T \mathbf{x})^2 \right]. \quad (4)$$

2.2 PoE模型构建

为了使各模型可以表征健康及患病图像样本的概率分布,分别利用从两类组织病理图像中选取的图像块对模型进行训练,即最大化各类样本在其对应模型下出现的概率。在组织病理图像中,图像的颜色通常携带重要信息^[6,19],因此定义矢量化的图像块为 $\mathbf{x} \in \mathbf{R}^N$ 。

将(2)、(4)式代入(3)式,得到

$$p(\mathbf{x}) = \frac{1}{Z(\Theta)} \exp \left\{ \sum_{i=1}^M (-\alpha_i) \ln \left[1 + \frac{1}{2} (\mathbf{w}_i^T \mathbf{x})^2 \right] \right\}. \quad (5)$$

训练PoE的优化目标是使训练样本 \mathbf{x} 在该模型下输出的概率 $p(\mathbf{x})$ 最大。这里采用最大似然法,即

$$\begin{aligned} \min_{\alpha_i, \mathbf{w}_i} - \ln[p(\mathbf{x})] = \\ - \ln \left\{ \frac{1}{Z(\Theta)} \exp \left\{ \sum_{i=1}^M (-\alpha_i) \ln \left[1 + \frac{1}{2} (\mathbf{w}_i^T \mathbf{x})^2 \right] \right\} \right\}. \end{aligned} \quad (6)$$

利用梯度下降分别更新参数 \mathbf{w}_i 和 α_i ,这里用 θ_i 统一表示 \mathbf{w}_i 和 α_i ,则有

$$\frac{\partial \ln p(\theta_i | \mathbf{x})}{\partial \theta_i} = - \frac{\partial E(\mathbf{x})}{\partial \theta_i} + \sum_{\mathbf{x}} p(\mathbf{x}) \frac{\partial E(\mathbf{x})}{\partial \theta_i}, \quad (7)$$

式中等式右边第一项 $\partial E(\mathbf{x})/\partial\theta_i$ 为能量函数 $E(\mathbf{x})$ 的梯度,第二项 $\sum_x p(\mathbf{x})\partial E(\mathbf{x})/\partial\theta_i$ 表示能量函数 $E(\mathbf{x})$ 梯度的期望值,对该项求解要遍历所有可能的样本 $\mathbf{x}\in\mathbf{R}^N$,即全部病理图像数据,故无法直接计算。 $\partial E(\mathbf{x})/\partial\theta_i$ 根据(4)式可求得

$$\frac{\partial E(\mathbf{x})}{\partial w_i} = \frac{\alpha_i \mathbf{w}_i^T \mathbf{x} \cdot \mathbf{x}}{1 + \frac{1}{2} (\mathbf{w}_i^T \mathbf{x})^2}, \quad (8)$$

$$\frac{\partial E(\mathbf{x})}{\partial \alpha_i} = \ln \left[1 + \frac{1}{2} (\mathbf{w}_i^T \mathbf{x})^2 \right]. \quad (9)$$

采用对比散度算法^[17,20],将在 $p(\mathbf{x})$ 下采样得到的样本求得的梯度作为能量函数 $E(\mathbf{x})$ 梯度期望值的近似。依据马尔可夫蒙特卡罗方法^[21],若马尔可夫链最终收敛于平稳分布 $p(\mathbf{x})$,那么样本 \mathbf{x} 进行 t 次状态转移后,该过程收敛时,转移后的样本 $\mathbf{x}^{(t)}$ 即为 $p(\mathbf{x})$ 下的采样,因此 $\sum_x p(\mathbf{x})\partial E(\mathbf{x})/\partial\theta_i \approx \partial E[\mathbf{x}^{(t)}]/\partial\theta_i$ 。由此,(7)式可表示为

$$\frac{\partial \ln p(\theta_i | \mathbf{x})}{\partial \theta_i} \approx -\frac{\partial E(\mathbf{x})}{\partial \theta_i} + \frac{\partial E[\mathbf{x}^{(t)}]}{\partial \theta_i}. \quad (10)$$

根据(8)、(9)式,得到 $E[\mathbf{x}^{(t)}]$ 关于 w_i 和 α_i 的梯度分别为

$$\frac{\partial E[\mathbf{x}^{(t)}]}{\partial w_i} = \frac{\alpha_i \mathbf{w}_i^T \mathbf{x}^{(t)} \cdot \mathbf{x}^{(t)}}{1 + \frac{1}{2} [\mathbf{w}_i^T \mathbf{x}^{(t)}]^2}, \quad (11)$$

$$\frac{\partial E[\mathbf{x}^{(t)}]}{\partial \alpha_i} = \ln \left\{ 1 + \frac{1}{2} [\mathbf{w}_i^T \mathbf{x}^{(t)}]^2 \right\}. \quad (12)$$

使用批量梯度下降法逐个更新 w_i, α_i ,过程如下列伪码及描述所示:

input: patches \mathbf{x} sampled from training set

output: model parameters w_i and α_i

initialization: sample w_i from uniform distribution

$U(-1/100, 1/100)$; $\alpha_i \leftarrow -1$ (w_i, α_i are generically denoted by θ_i)

for epoch=1:MaxIter do

for each \mathbf{x} do

//Sample $\mathbf{x}^{(t)}$ for computing (10)

$\mathbf{x}^{(0)} \leftarrow \mathbf{x}$;

for $t=1:T$ do

$\mathbf{x}^* \sim N[\mathbf{x}^{(t-1)}, 1]$; //Sample \mathbf{x}^* from normal distribution $N[\mathbf{x}^{(t-1)}, 1]$

$\sigma \leftarrow \min \left\{ 1, \frac{p(\mathbf{x}^*)}{p[\mathbf{x}^{(t-1)}]} \right\}$; //Calculate the acceptance rate of state \mathbf{x}^*

$a \sim U(0, 1)$; //Sample a from uniform distribution $U(0, 1)$

if $a \leq \sigma$

then $\mathbf{x}^{(t)} \leftarrow \mathbf{x}^*$;

else $\mathbf{x}^{(t)} \leftarrow \mathbf{x}^{(t-1)}$;

end

end

$\theta_i \leftarrow \theta_i - \eta \left\{ -\frac{\partial E(\mathbf{x})}{\partial \theta_i} + \frac{\partial E[\mathbf{x}^{(t)}]}{\partial \theta_i} \right\}$; //Update parameters

parameters

end

end

依照上述更新方法分别训练患病和健康两类病理图像所对应的 PoE 模型,用于特征提取,模型训练过程如图 1(a)所示。

2.3 组织病理图像块特征提取

根据上述优化目标,训练得到两组专家值 $\{\phi_i^{(1)}(\mathbf{x})\}_{i=1}^M$ 及 $\{\phi_i^{(2)}(\mathbf{x})\}_{i=1}^M$,其中 $\phi_i(\mathbf{x})$ 的表达式对应(2)式。对于输入图像块 \mathbf{x} ,其特征可表示为 $L(\mathbf{x})=[\phi_1^{(1)}(\mathbf{x}), \dots, \phi_M^{(1)}(\mathbf{x}), \phi_1^{(2)}(\mathbf{x}), \dots, \phi_M^{(2)}(\mathbf{x})]$,即将其在两类模型下的专家值按顺序相连的矢量结果。除去 $Z(\Theta)$ 的影响,各专家值即反应了样本属于某类别(健康或患病)的隶属度。因此,将样本在各模型中的专家值按顺序相连的结果可为病理图像分类提供依据。

为了找到各样本对应的类别划分,需要建立相应的分类器,该模型由 SVM 分类器训练得到。从上述两类训练图像块中分别选取相同数量的图像块,并根据训练好的两组专家对图像块进行特征提取。利用图像块的类别标注及其特征向量,训练 SVM 分类器并找到分类标准,以此作为对未知类别图像块的分类模型。图 1 为所提算法的完整训练过程。

2.4 组织病理图像分类

为了实现图像级别的类别划分,用之前训练好的 SVM 分类器分别统计训练图像中健康和患病图像块个数的比值,在训练集中找出可准确区分两类图像的阈值 η ,作为图像分类的依据,如图 1(b)所示。

对于测试图像,将图像用与上述相同方法进行图像块级别的特征提取和 SVM 分类,统计图像中健康和患病块的比值,将该比值与 η 进行比较。如果比值大于 η ,则判断病理图像中的组织患病,具体分类(测试)过程如图 2 所示。

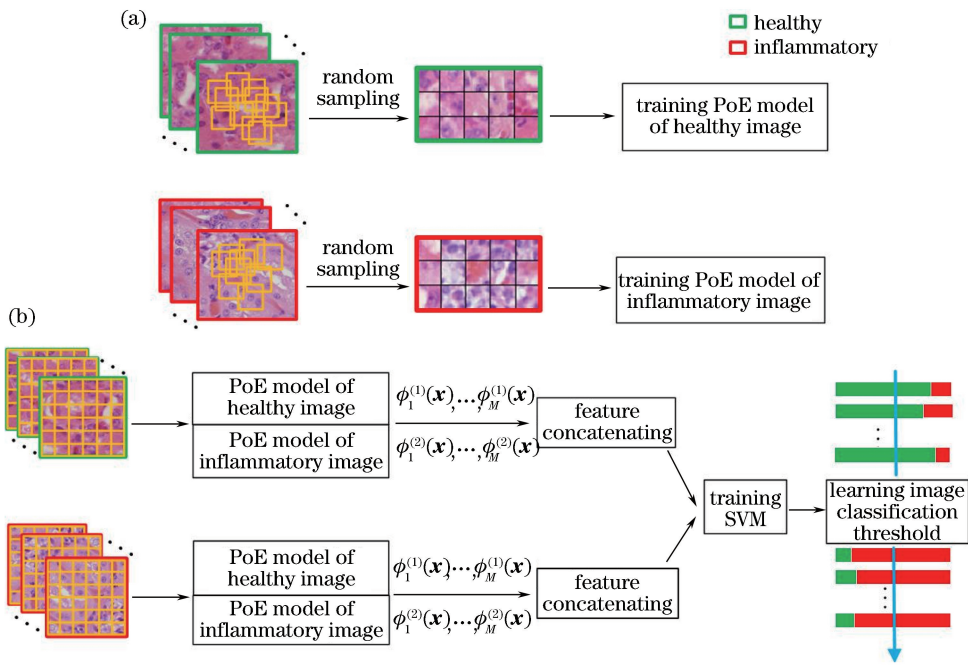


图 1 训练过程。(a)训练 PoE 模型;(b)训练 SVM 分类器

Fig. 1 Training process. (a) Training PoE models; (b) training SVM classifier

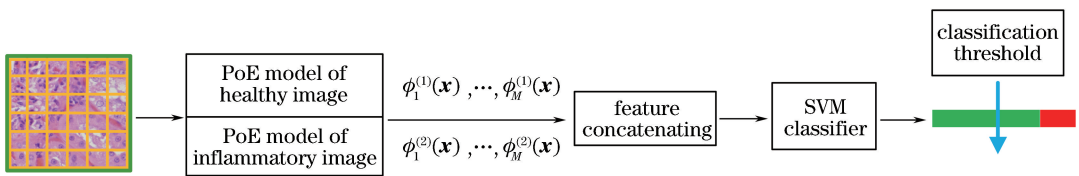


图 2 分类(测试)过程

Fig. 2 Classification (testing) process

3 实验结果

为了证明所提算法的性能,将该算法与 WND-CHARM (Weighted Neighbor Distances using a Compound Hierarchy of Algorithms Representing Morphology)^[14-15] 及 SHIRC (Simultaneous Sparsity Model for Histopathological Image Representation and Classification)^[10] 两种算法进行比较。WND-CHARM 是一种有效的医学图像特征提取算法。实验中,利用 WND-CHARM 算法提取图像的多种特征,包括颜色直方图、图像统计量、形态学特征及小波系数等,再结合 SVM 进行图像分类。SHIRC 算法是在标准 SRC (Sparse Representation-based Classification) 算法^[22] 基础上提出的一种包括多颜色通道的稀疏模型,它分别利用图像的 RGB 颜色通道构造 3 个字典,并根据构造所得的 3 个字典实现 3 通道组织病理图像的和分类。

分别将 3 种算法应用于宾夕法尼亚州立大学诊断实验室的病理图像数据库^[23],该数据库包括肾、

肺、脾 3 种器官的病理图像子数据库,其中每个子数据库包括健康及患病组织的病理图像。3 个子数据库中每类图像的个数分别为 157, 153, 159, 尺寸均为 1024 pixel×1360 pixel。实验中,从每类图像中随机选取 30 幅作为训练图像,剩余图像作为测试图像,并在每类 30 幅训练图像中随机选取 10^4 个大小为 40 pixel×40 pixel 的图像块用于模型的训练。每个模型中,选取 $M=5$ 。该数据库中的组织病理图像示例如图 3 所示。从图像样本中可以看出,3 种不同器官的组织病理图像差别较为明显。

对于 3 个子数据库,分别给出各方法在不同数据库下分类结果的混淆矩阵,肾、肺、脾图像分类准确率分别如表 1~3 所示。各表由各类别样本被正确及错误划分的准确率组成,表中每行代表该方法对测试图像的分类结果。由表 1 可以看出,对于肾病理图像,所提算法具有更高的分类准确率,对健康及患病图像的分类准确率均在 85% 以上。由表 2 可以看出,对于肺病理图像,WND-CHARM 算法对健康的肺图像分类效果最好,但对于患病图像,其准

准确率远低于所提方法。由表 3 可以看出,对于脾病理图像,所提算法的分类准确率要远高于其他算法,

比第二名高出 0.26 以上,同时对于健康图像,分类准确率达到了 0.9147。

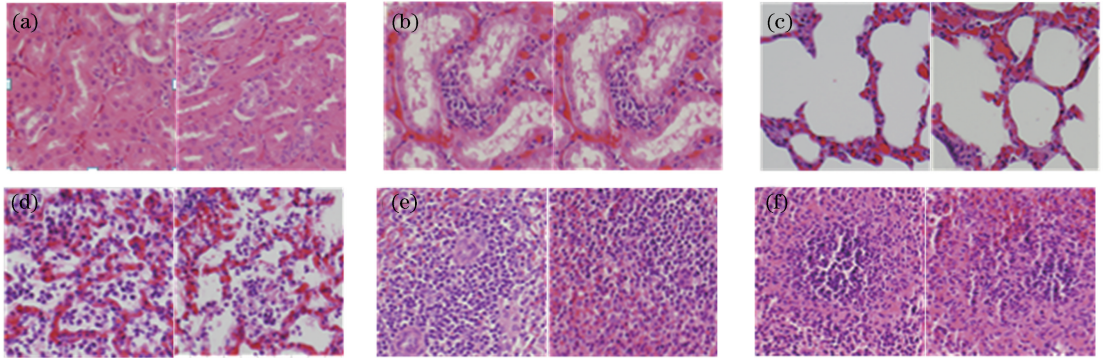


图 3 组织病理图像示例。(a)健康肾;(b)患病肾;(c)健康肺;(d)患病肺;(e)健康脾;(f)患病脾

Fig. 3 Samples of histopathological images. (a) Healthy kidney; (b) inflammatory kidney; (c) healthy lung; (d) inflammatory lung; (e) healthy spleen; (f) inflammatory spleen

表 1 肾图像分类准确率

Table 1 Classification accuracy of kidney images

Algorithm	Classification accuracy	
	Healthy	Inflammatory
WND-CHARM	0.6925	0.3075
SHIRC	0.8250	0.1750
Proposed	0.8819	0.1181
WND-CHARM	0.2812	0.7188
SHIRC	0.1667	0.8333
Proposed algorithm	0.1496	0.8504

表 2 肺图像分类准确率

Table 2 Classification accuracy of lung images

Algorithm	Classification accuracy	
	Healthy	Inflammatory
WND-CHARM	0.8875	0.1125
SHIRC	0.7500	0.2500
Proposed	0.8455	0.1545
WND-CHARM	0.3762	0.6238
SHIRC	0.1500	0.8500
Proposed algorithm	0.0732	0.9268

表 3 脾图像分类准确率

Table 3 Classification accuracy of spleen images

Algorithm	Classification accuracy	
	Healthy	Inflammatory
WND-CHARM	0.5112	0.4888
SHIRC	0.6500	0.3500
Proposed	0.9147	0.0853
WND-CHARM	0.1275	0.8725
SHIRC	0.1167	0.8833
Proposed algorithm	0.1008	0.8992

此外,比较了 3 种算法在诊断实验室数据库中,对 3 种器官图像的总分类准确率。对于每种算

法,计算其在各个子数据库中分类正确的健康及患病图像数目之和占该数据库所有图像数目的比值,3 个数据库下各算法的平均分类准确率示意图如图 4 所示。由图可以看出,所提算法在 3 种器官图像数据库中都展示了较好的性能,尤其针对肺及脾的病理图像分类,其总体分类准确率均明显高于其他两种算法。因此,3 种数据库下的分类效果证明所提算法对组织病理图像的特征描述及分类机制的有效性。所提算法采用病理图像特征自学习的方法,利用专家函数对病理图像进行概率建模,模型中每一个专家函数均可以描述该样本为健康或患病图像的概率。相比于 WND-CHARM 算法可提取手工设计的特征,所提算法可以提取出具有较好区分性的病理图像本质特征。同时,通过学习多个专家函数,专家函数输出值可以构成病理图像多种特征的组合。该组合特征与 SHIRC 算法中的单一特征相比,可以对病理图像进行更全面的描述,故所提算法的分类效果更佳。

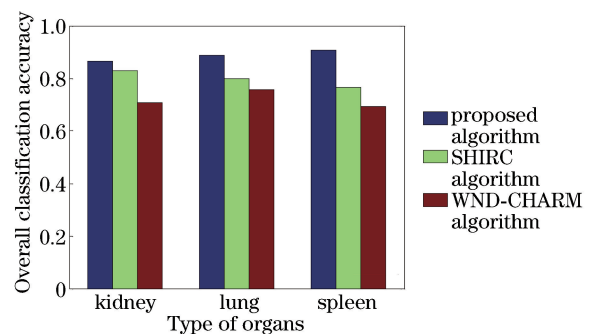


图 4 3 个数据库下各算法的平均分类准确率

Fig. 4 Average classification accuracy of each algorithm in three databases

在保持其他参数不变的情况下,讨论了 PoE 模型中专家的个数对分类效果的影响。对于 3 个子数据库,每类专家个数分别由 1~7 取值,平均分类结果随专家个数变化的示意图如图 5 所示。由图可以看出,随着专家个数的增加,分类效果会改善,当专家个数取为 5 时结果最佳。此时对于每个图像块样本,其特征长度为 10,即可保证在较短的特征长度下实现较好的分类。当专家个数超过 5 时,分类性能下降,由此可见专家个数过多可能造成算法过拟合。从图中可以看出,在专家个数变化的过程中,其结果波动范围不大,也证明了算法的稳定性。

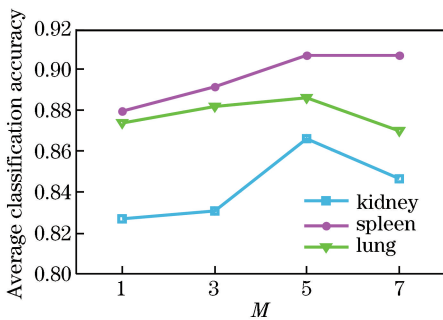


图 5 平均分类结果随专家个数的变化

Fig. 5 Variation in average classification accuracy with M

4 结 论

通过构建基于概率分布的 PoE 模型,提出了一种组织病理图像分类算法。该算法首先训练 PoE 模型,使之具有表征健康和患病组织病理图像概率分布的能力,从而为病理图像的特征分析及诊断提供依据。同时,针对 PoE 模型输出的病理图像特征设计了分类方法。实验在肾、肺、脾 3 种器官的病理图像下验证了所提算法的分类性能,并将其分类效果与其他算法进行了比较,结果证明了所提算法适用于不同类别的组织病理图像分类,与代表性病理图像分类算法相比具有更高的分类准确率。

参 考 文 献

[1] Chen X T, Zhang F, Zhang Y F, *et al.* Research on stenosis detection and quantification of coronary artery in CT angiography[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2015, 52(8): 080006.
陈相廷, 张帆, 张一凡, 等. CT 造影冠状动脉狭窄检测与量化的相关研究[J]. *激光与光电子学进展*, 2015, 52(8): 080006.

[2] Li J W, Chen X D, Jia Z W, *et al.* A coronary artery lumen segmentation algorithm based on ray casting

[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2015, 42(8): 0804002.

李俊威, 陈晓冬, 贾忠伟, 等. 基于光线投射法的冠脉血管腔壁分割算法[J]. *中国激光*, 2015, 42(8): 0804002.

[3] Zhao C, Chen X D, Zhang J C, *et al.* Coronary lesion detection method based on one-class support vector machine[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2017, 44(5): 0504006.

赵聪, 陈晓冬, 张佳琛, 等. 基于一类支持向量机的冠脉病变检测方法[J]. *中国激光*, 2017, 44(5): 0504006.

[4] Gurcan M N, Boucheron L E, Can A, *et al.* Histopathological image analysis: A review[J]. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, 2009, 2: 147-171.

[5] Madabhushi A. Digital pathology image analysis: Opportunities and challenges [J]. *Imaging in Medicine*, 2009, 1(1): 7-10.

[6] 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.

[7] Lexe G, Monaco J, Doyle S, *et al.* Towards improved cancer diagnosis and prognosis using analysis of gene expression data and computer aided imaging [J]. *Experimental Biology & Medicine*, 2009, 234(8): 860-879.

[8] Dundar M M, Badve S, Bilgin G, *et al.* Computerized classification of intraductal breast lesions using histopathological images [J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2011, 58(7): 1977-1984.

[9] Tabesh A, Teverovskiy M, Pang H Y, *et al.* Multifeature prostate cancer diagnosis and gleason grading of histological images[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2007, 26(10): 1366-1378.

[10] Srinivas U, Mousavi H S, Monga V, *et al.* Simultaneous sparsity model for histopathological image representation and classification [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2014, 33(5): 1163-1179.

[11] Fukuma K, Prasath V B S, Kawanaka H, *et al.* A study on feature extraction and disease stage classification for glioma pathology images[C]. *IEEE International Conference on Fuzzy Systems*, 2016: 16450006.

[12] Cao J J, Qin Z C, Jing J, *et al.* An automatic breast

- cancer grading method in histopathological images based on pixel-, object-, and semantic-level features [C]. IEEE International Symposium on Biomedical Imaging, 2016: 1151-1154.
- [13] Doyle S, Agner S, Madabhushi A, *et al.* Automated grading of breast cancer histopathology using spectral clustering with textural and architectural image features [C]. IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2008: 10054638.
- [14] Orlov N, Shamir L, Macura T, *et al.* WND-CHARM: Multi-purpose image classification using compound image transforms[J]. Pattern Recognition Letters, 2008, 29(11): 1684-1693.
- [15] Shamir L, Orlov N, Eckley D M, *et al.* Wndchrm: An open source utility for biological image analysis [J]. Source Code for Biology and Medicine, 2008, 3: 13.
- [16] Batool N. Detection and spatial analysis of hepatic steatosis in histopathology images using sparse linear models[C]. IEEE International Conference on Image Processing Theory Tools and Applications, 2016: 16602172.
- [17] Hinton G E. Training products of experts by minimizing contrastive divergence [J]. Neural Computation, 2002, 14(8): 1771-1800.
- [18] Welling M, Osindero S, Hinton G E. Learning sparse topographic representations with products of student-t distributions [C]. Advances in Neural Information Processing Systems, 2003: 1383-1390.
- [19] Naik S, Doyle S, Agner S, *et al.* Automated gland and nuclei segmentation for grading of prostate and breast cancer histopathology [C]. IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2008: 10054585.
- [20] Hinton G, Osindero S, Welling M, *et al.* Unsupervised discovery of nonlinear structure using contrastive backpropagation [J]. Cognitive Science, 2006, 30(4): 725-731.
- [21] Andrieu C, Freitas N D, Doucet A, *et al.* An introduction to MCMC for machine learning [J]. Machine Learning, 2003, 50(1/2): 5-43.
- [22] Wright J, Yang A Y, Sastry S S, *et al.* Robust face recognition via sparse representation [J]. IEEE Transactions on Pattern Analysis & Machine Intelligence, 2009, 31(2): 210-227.
- [23] Monga V. Histopathological image data sets [DB/OL]. [2017-07-19]. http://signal.ee.psu.edu/medical_imaging.html.