(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 111133359 B
(45)授权公告日 2022.12.13

(21)申请号 201880061747.4
(22)申请日 2018.09.28
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111133359 A
(43)申请公布日 2020.05.08
(30)优先权数据
62/566,178 2017.09.29 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.03.23
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/053639 2018.09.28
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/068045 EN 2019.04.04
(73)专利权人 徕卡生物系统成像股份有限公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 Y.邹 P.纳杰马巴迪
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 胡琪
(51)Int.Cl.
G02B 21/00(2006.01)
G01B 9/00(2006.01)
G01B 11/24(2006.01)
G06V 10/10(2022.01)
G06V 10/28(2022.01)

(56)对比文件
CN 102445750 A,2012.05.09
US 6711283 B1,2004.03.23
WO 2013040686 A1,2013.03.28
WO 2013138911 A1,2013.09.26
WO 2012083438 A1,2012.06.28
US 2005089208 A1,2005.04.28
曹伶华等.“共焦激光扫描显微系统中暗场成像新途径”.《南京大学学报:自然科学》.1993,
(续)

审查员 胡瑞

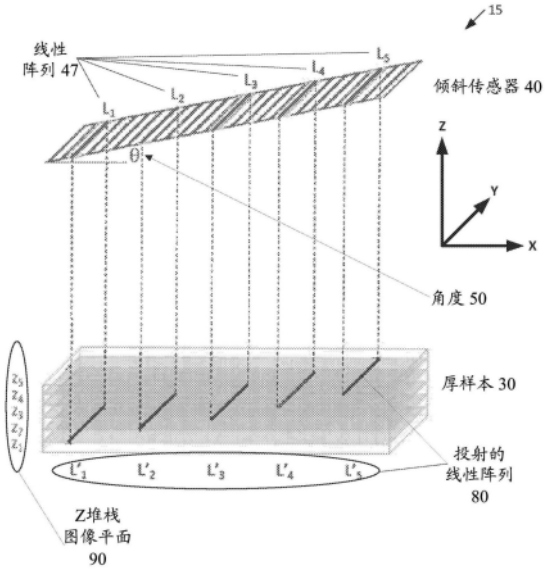
权利要求书2页 说明书11页 附图6页

(54)发明名称

二维和三维固定Z扫描

(57)摘要

用于在样品与物镜之间没有相对Z轴运动的情况下扫描所述样品的2D或3D图像的设备和方法。在一个实施方案中,所述设备包括具有单独像素线的倾斜照相机。每条像素线可单独处理,并且相对于载物台位于不同图像平面处。每条像素线的景深与所述倾斜照相机中的相邻像素线邻接、稍微重叠或稍微间隔开。所述倾斜的角度确定所述相邻像素线的关系(邻接、重叠或间隔开)。由每条像素线产生的单独图像线能够组合成样本的3D体积图像。此外,每个X-Y位置处的最高对比度线能够组合成所述样本的焦点对准2D图像。



CN 111133359 B

[转续页]

[接上页]

(56)对比文件

Costa, MFM.“Non invasive microtopographic inspection of rough surfaces by active triangulation”.《International Symposium on Laser Metrology for Precision Measurement and Inspection in Industry》.1999,第4420卷

1.一种数字扫描设备,其包括:

机动化载物台,所述机动化载物台被配置来支撑样品并以基本上恒定的速度移动所述样品;

照射系统,所述照射系统被配置来照射视场;

照相机,所述照相机包括设置成多个线性阵列的多个光响应元件;

物镜,所述物镜限定受照视场与所述照相机之间的光学路径;

其中所述照相机相对于所述光学路径倾斜,使得所述多个线性阵列中的每一个相对于所述光学路径定位在多个图像平面中与其他多个线性阵列中的任一个不同的一个图像平面中,其中所述多个线性阵列中的每一个被配置来与所述机动化载物台的所述基本上恒定的速度同步地生成多条图像数据线,并且其中所述多个线性阵列中的每一个中的所述多条图像数据线中的每一条对应于所述其他多个线性阵列中的每一个中的所述多条图像数据线的其中一条以定义一组对应图像数据线,所述一组对应图像数据线包括由所述多个线性阵列中的每一个生成的具有相同的样品视场但在不同的图像平面中的相应图像数据线;以及

至少一个处理器,所述至少一个处理器被配置来针对所述机动化载物台上的样品:

针对所述多个线性阵列中的每一个,确定由那个线性阵列生成的所述多条图像数据线中的每一条的对比度值,

比较由所述多个线性阵列生成的每组对应图像数据线的所述对比度值以确定每组对应图像数据线的最高对比度图像数据线,其中所述最高对比度图像数据线具有相应组对应图像数据线之中的最高对比度值,并且

组合来自每组对应图像数据线的所述最高对比度图像数据线以生成所述样品的至少一部分的图像。

2.如权利要求1所述的数字扫描设备,其中所述多个线性阵列的数量大于二。

3.如权利要求1所述的数字扫描设备,其中所述多个线性阵列中的每一个的景深与所述多个线性阵列中与那个线性阵列相邻的每个线性阵列的景深基本上邻接。

4.如权利要求1所述的数字扫描设备,其中所述多个线性阵列中的每一个的景深与所述多个线性阵列中与那个线性阵列相邻的每个线性阵列的景深重叠。

5.如权利要求1所述的数字扫描设备,其中所述多个线性阵列的景深为至少100微米。

6.如权利要求1所述的数字扫描设备,其中所述至少一个处理器进一步被配置来将所述样品的各部分的多个图像对准成整个所述样品的图像。

7.如权利要求1所述的数字扫描设备,其中所述多个线性阵列中的每一个包括彩色线性阵列。

8.如权利要求1所述的数字扫描设备,其中所述多个线性阵列中的每一个包括时间延迟积分TDI线性阵列。

9.如权利要求8所述的数字扫描设备,其中所述TDI线性阵列包括彩色TDI线性阵列。

10.如权利要求2所述的数字扫描设备,其中所述多个线性阵列中的每一个的景深与所述多个线性阵列中与那个线性阵列相邻的每个线性阵列的景深基本上邻接。

11.如权利要求2所述的数字扫描设备,其中所述多个线性阵列中的每一个的景深与所述多个线性阵列中与那个线性阵列相邻的每个线性阵列的景深重叠。

12.如权利要求2所述的数字扫描设备,其中所述多个线性阵列的景深为至少100微米。

13.如权利要求2所述的数字扫描设备,其中所述至少一个处理器进一步被配置来将所述样品的各部分的多个图像对准成整个所述样品的图像。

14.如权利要求2所述的数字扫描设备,其中所述多个线性阵列中的每一个包括彩色线性阵列。

15.如权利要求2所述的数字扫描设备,其中所述多个线性阵列中的每一个包括时间延迟积分TDI线性阵列。

16.如权利要求15所述的数字扫描设备,其中所述TDI线性阵列包括彩色TDI线性阵列。

17.如权利要求3所述的数字扫描设备,其中所述多个线性阵列中的每一个的景深与所述多个线性阵列中与那个线性阵列相邻的每个线性阵列的景深重叠。

18.如权利要求3所述的数字扫描设备,其中所述多个线性阵列的景深为至少100微米。

19.如权利要求3所述的数字扫描设备,其中所述至少一个处理器进一步被配置来将所述样品的各部分的多个图像对准成整个所述样品的图像。

20.如权利要求3所述的数字扫描设备,其中所述多个线性阵列中的每一个包括彩色线性阵列。

21.如权利要求3所述的数字扫描设备,其中所述多个线性阵列中的每一个包括时间延迟积分TDI线性阵列。

22.如权利要求21所述的数字扫描设备,其中所述TDI线性阵列包括彩色TDI线性阵列。

23.如权利要求4所述的数字扫描设备,其中所述多个线性阵列的景深为至少100微米。

24.如权利要求4所述的数字扫描设备,其中所述至少一个处理器进一步被配置来将所述样品的各部分的多个图像对准成整个所述样品的图像。

25.如权利要求4所述的数字扫描设备,其中所述多个线性阵列中的每一个包括彩色线性阵列。

26.如权利要求4所述的数字扫描设备,其中所述多个线性阵列中的每一个包括时间延迟积分TDI线性阵列。

27.如权利要求26所述的数字扫描设备,其中所述TDI线性阵列包括彩色TDI线性阵列。

28.如权利要求5所述的数字扫描设备,其中所述至少一个处理器进一步被配置来将所述样品的各部分的多个图像对准成整个所述样品的图像。

29.如权利要求5所述的数字扫描设备,其中所述多个线性阵列中的每一个包括彩色线性阵列。

30.如权利要求5所述的数字扫描设备,其中所述多个线性阵列中的每一个包括时间延迟积分TDI线性阵列。

31.如权利要求30所述的数字扫描设备,其中所述TDI线性阵列包括彩色TDI线性阵列。

32.如权利要求6所述的数字扫描设备,其中所述多个线性阵列中的每一个包括彩色线性阵列。

33.如权利要求6所述的数字扫描设备,其中所述多个线性阵列中的每一个包括时间延迟积分TDI线性阵列。

34.如权利要求33所述的数字扫描设备,其中所述TDI线性阵列包括彩色TDI线性阵列。

二维和三维固定Z扫描

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2017年9月29日提交的美国临时专利申请号62/566,178的优先权，所述临时专利申请据此如同全部陈述一样以引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 本发明整体涉及数字病理学领域，并且更特别地，涉及在支撑样本的载物台与物镜之间没有相对移动的情况下进行三维(3D)和二维(2D)扫描。

背景技术

[0004] 当对象的深度大于成像装置所覆盖的景深(DoF)时，为了逼近对象的3D图像，常规的图像扫描系统使用有限DoF光学器件在对象内的各种深度处扫描一系列2D平面图像，并且随后将2D平面图像组合成Z堆栈图像。这个过程称为Z堆栈，并且所得的3D Z堆栈图像在各个2D平面图像的图像数据之间具有间隙(即，针对其没有图像数据的区域)。这些间隙通常通过使用两个扫描的2D平面图像的图像数据对这一对2D平面图像之间的图像数据进行内插来填充。Z堆栈存在问题，因为它是缓慢的过程并且需要多次反复移动载物台来扫描每个2D平面图像。具体地，在全载片成像(“WSI”)扫描装置中，载片上的兴趣点可位于物镜的DoF以外，例如，在具有厚样本的细胞学载片中。在这种情况下，Z堆栈通常用于扫描载片上的细胞学样本的各个层。

[0005] 相比之下，对于薄的组织样本，组织的上表面在整个载片上可能不是绝对平坦的。为了保持组织表面的扫描图像聚焦在整个载片上，需要使用预定焦点图或动态聚焦方案的自动聚焦技术。动态聚焦有利地是快速的，但是除了主成像传感器之外，还需要一个或多个传感器，并且通常需要复杂的反馈回路来维持焦点。焦点图方法需要另外的预扫描步骤，并且因此是缓慢的。此外，动态和焦点图技术均需要在样本与物镜之间在Z轴上进行相对移动，以允许主成像传感器的焦平面在扫描期间遵循组织形貌。因此，两种技术均具有需要对Z轴进行恒定控制的复杂性。因此，需要克服上面所述的常规系统中所遇到的这些显著问题的系统和方法。

发明内容

[0006] 为了解决常规系统中所遇到的问题，本文描述了用于2D和3D固定Z扫描的系统和方法。在一个实施方案中，数字扫描设备配置有面扫描传感器，所述面扫描传感器包括布置成M×N矩形的多个单独传感器像素，其中M和N不等于一(1)。在一个实施方案中，所述传感器的每一行是可单独寻址的，使得可访问和操纵所述传感器的单行的图像数据。在另一个实施方案中，所述传感器的每个像素是可单独寻址的，使得可访问和操纵所述传感器的每单个像素的图像数据。

[0007] 所述面扫描传感器在逻辑上可相对于光轴倾斜，使得所述传感器的每一行相对于光学路径处于与所述传感器的任何其他行分离的高度，并且使得单个行的所有像素都相对

于所述光学路径处于相同的高度。另外，所述倾斜传感器的所述行之间的距离可被配置成与相应的相邻传感器像素的DoF基本上邻接，使得由所述倾斜传感器生成的图像数据相对于所述光学路径在高度维度上具有非常微小的重叠、无重叠或间隙、或具有非常微小的间隙。这有利地产生具有非常微小的图像数据重叠、无图像数据重叠或间隙、或具有非常微小的图像数据间隙的连续3D体积图像数据。因此，不需要对3D体积图像中的扫描图像平面之间的图像数据进行内插。如本文结合3D体积图像数据所用，术语“连续的”意指3D体积图像在高度维度上的相邻图像平面的图像数据具有小的图像数据重叠、无图像数据重叠或间隙、或具有小的图像数据间隙。

[0008] 在扫描期间，所述倾斜传感器相对于所述光学路径跨一定距离(例如，高度)范围生成图像数据。有利地，所述距离范围被配置成涵盖被扫描的载片上的样品的整个深度。因此，所述样品在所述倾斜传感器下方的单次通过就生成所述样品的整个深度和所述样品的整个表面的图像数据。所述扫描图像数据用于生成所述样品的整个厚度的3D图像并且/或者生成所述样品的表面的2D图像。

[0009] 在一个实施方案中，公开了一种数字扫描设备，其包括：机动化载物台，所述机动化载物台被配置来支撑样品并以基本上恒定的速度移动所述样品；照射系统，所述照射系统被配置来照射所述样品的一部分；物镜，所述物镜被定位用于观察所述样品的所述受照部分；照相机，所述照相机与所述物镜光学耦合，所述照相机包括设置成至少两个线性阵列的多个光响应元件，其中第一线性阵列的所述光响应元件相对于所述机动化载物台定位在第一图像平面中，并且第二线性阵列的所述光响应元件相对于所述机动化载物台定位在第二图像平面中，其中所述第一图像平面和所述第二图像平面不相同；处理器，所述处理器被配置来处理在所述机动化载物台的第一移动期间来自所述第一图像平面中的所述多个光响应元件的光强度，以生成所述样品的第一部分在所述第一图像平面中的第一图像，所述处理器进一步被配置来处理在所述机动化载物台的所述第一移动期间来自所述第二图像平面中的所述多个光响应元件的光强度，以生成所述样品的所述第一部分在所述第二图像平面中的第二图像，其中所述处理器进一步被配置来将所述第一图像和所述第二图像对准成所述样品的所述第一部分的连续体积图像。

[0010] 在一个实施方案中，公开了一种数字扫描设备，其包括：机动化载物台，所述机动化载物台被配置来支撑样品并以基本上恒定的速度移动所述样品；照射系统，所述照射系统被配置来照射所述样品的一部分；物镜，所述物镜被定位用于观察所述样品的所述受照部分；照相机，所述照相机与所述物镜光学耦合，所述照相机包括设置成第一线性阵列的第一多个光响应元件，其中所述第一线性阵列的所述光响应元件相对于所述机动化载物台定位在第一图像平面中，并且所述第一线性阵列的所述光响应元件定位成与所述机动化载物台的行进方向正交，并且所述第一线性阵列的所述光响应元件被配置来与所述机动化载物台的所述基本上恒定的速度同步地生成多条第一图像数据线，所述照相机还包括设置成第二线性阵列的第二多个光响应元件，其中所述第二线性阵列的所述光响应元件相对于所述机动化载物台定位在第二图像平面中，并且所述第二线性阵列的所述光响应元件定位成与所述机动化载物台的所述行进方向正交，并且所述第二线性阵列的所述光响应元件被配置来与所述机动化载物台的所述基本上恒定的速度同步地生成多条第二图像数据线，其中所述第二多条第二图像数据线中的每条图像数据线在所述第一多条第一图像数据线中具有

对应图像数据线;处理器,所述处理器被配置来确定所述多条第一图像数据线中的每条图像数据线的对比度值,确定所述多条第二图像数据线中的每条图像数据线的对比度值,将所述多条第二图像数据线中的每条图像数据线的所述对比度值与其在所述多条第一图像数据线中的对应图像数据线的所述对比度值进行比较,以确定每组对应的第一图像数据线和第二图像数据线的最高对比度值图像数据线,并且组合来自每组对应的第一图像数据线和第二图像数据线的所述最高对比度值图像数据线,以生成所述样品的第一部分的第一图像。

[0011] 所述照相机可包括多个线性阵列,并且所述多个线性阵列中的每一个可定位在多个图像平面中的相应图像平面中,其中所述多个线性阵列大于二。所述多个图像平面中的至少一个图像平面与所述多个图像平面中的至少一个其他图像平面可以是连续的或重叠的。所述多个图像平面可涵盖样品的整个厚度。所述处理器可进一步被配置来将对应于所述多个图像平面的多个图像对准成所述样品的一部分的整个厚度的连续体积图像。所述处理器可进一步被配置来将所述样品的多个部分的多个连续体积图像对准成整个所述样品的连续体积图像。每个线性阵列可包括彩色线性阵列、时间延迟积分(TDI)线性阵列或彩色TDI线性阵列。所述多个图像平面可包括至少100微米的组合景深。

[0012] 在查看以下详细描述和附图之后,本发明的其他特征和优点对于本领域普通技术人员将变得更加易于理解。

附图说明

[0013] 将通过查看以下详细描述和附图来理解本发明的结构和操作,在附图中,相似附图标号指代相似部分,并且在附图中:

[0014] 图1是示出根据实施方案的用于2D和3D固定Z扫描的示例性系统的框图;

[0015] 图2是示出根据实施方案的用于2D和3D固定Z扫描的示例性系统的框图;

[0016] 图3是示出根据实施方案的用于3D固定Z扫描的示例性过程的流程图;

[0017] 图4是示出根据实施方案的用于2D固定Z扫描的示例性过程的流程图;

[0018] 图5A是示出可结合本文所述的各种实施方案使用的示例性处理器使能装置的框图;

[0019] 图5B是示出根据实施方案的具有单个线性阵列的示例性线扫描照相机的框图;

[0020] 图5C是示出根据实施方案的具有三个线性阵列的示例性线扫描照相机的框图;并且

[0021] 图5D是示出根据实施方案的具有多个线性阵列的示例性线扫描照相机的框图。

具体实施方式

[0022] 本文所公开的某些实施方案提供了用于在样本与物镜之间在沿光学路径的距离维度上没有相对移动的情况下对样本进行3D和2D扫描的系统和方法。在阅读本说明书之后,本领域的技术人员将明白如何在各种替代实施方案和替代应用中实现本发明。然而,尽管本文将描述本发明的各种实施方案,但是应理解,这些实施方案仅以举例而非限制的方式呈现。如此,这对各种替代实施方案的详细描述不应被解释为限制如所附权利要求中阐述的本发明的范围或广度。

[0023] 图1是示出根据实施方案的用于2D和3D固定Z扫描的示例性系统10的框图。在示出的实施方案中，系统10包括支撑样本30的可移动载物台20。系统10还包括倾斜面传感器40，所述倾斜面传感器40包括多个单独的光响应元件45，它们也称为“图像元素”或“像素”。像素组被布置成线性阵列47，并且每个线性阵列47相对于载物台20定位在不同图像平面中。有利地，传感器40倾斜的角度50(标记为θ)有助于将光响应元件45的每个线性阵列47相对于载物台20定位在不同图像平面中。系统10还包括在光学路径中的成像光学器件60，诸如物镜。

[0024] 当样本30的视场投射到倾斜传感器40上时，每个单独的线性阵列47定位在与其他线性阵列47不同的图像平面中。因此，当载物台20移动时，单独线性阵列47中的每一个在那个阵列的相应图像平面处扫描图像。有利地，这种定位允许单个倾斜传感器40在载物台20正进行运动期间在不同图像平面中的每一个处扫描2D图像。这样做时，单个倾斜传感器40可在载物台20的单次移动中扫描样本30的一部分(例如，条带)的整个厚度。然后，可将不同图像平面处的单独2D图像组合成样本30的一部分的连续3D体积图像。以这种方式，可在载物台与成像光学器件60之间没有任何相对Z轴移动的情况下生成样本的一部分的3D体积图像。另外，可组合多个部分(例如，条带)以生成整个样本的3D体积图像。

[0025] 图2是示出根据实施方案的用于2D和3D固定Z扫描的示例性系统15的框图。在示出的实施方案中，倾斜传感器40包括多个线性阵列47，每个线性阵列47包括多个单独的像素。传感器40以角度50(标记为θ)倾斜，所述角度50将传感器40的每个线性阵列47相对于支撑样本30的载物台(未示出)定位在不同图像平面(Z_1、Z_2、Z_3、Z_4、Z_5等)中。当线性阵列47投射到其相对于载物台20的相应图像平面中时，线性阵列47在样本30内的不同高度位置(L'_1、L'_2、L'_3、L'_4、L'_5)处示出。线性阵列之间在光学路径(Z)维度上的距离(ΔZ)根据以下方程由传感器40倾斜的角度50(标记为θ)和每个线性阵列47之间的距离(ΔL)确定：

[0026] $(\Delta Z) = (\Delta L) * \sin(\theta)$

[0027] 示例性实施方案

[0028] 在被配置用于在支撑样本的载物台与成像光学器件(例如，物镜)之间没有相对移动的情况下进行3D扫描的第一实施方案中，数字扫描设备包括被配置来支撑样品并以基本上恒定的速度移动样品的机动化载物台。所述设备还包括被配置来照射样品的一部分的照射系统以及定位用于观察样品的受照部分的物镜。

[0029] 数字扫描设备还包括与物镜光学耦合的照相机。照相机包括设置成至少两个线性阵列的多个光响应元件(像素)。第一线性阵列的像素相对于机动化载物台定位在第一图像平面中，并且第二线性阵列的像素相对于机动化载物台定位在第二图像平面中。

[0030] 数字扫描设备还包括处理器，所述处理器被配置来处理在机动化载物台的第一移动期间来自第一图像平面中的多个像素的光强度，以生成样品的第一部分在第一图像平面中的第一图像。处理器还被配置来处理在机动化载物台的相同第一移动期间来自第二图像平面中的多个像素的光强度，以生成样品的相同第一部分在第二图像平面中的第二图像。处理器还被配置来将第一图像和第二图像对准成样品的第一部分的连续3D体积图像。连续3D体积图像的生成有利地在支撑样品的载物台与成像光学器件(例如，物镜)之间没有相对移动的情况下实现。

[0031] 数字扫描设备的照相机还可包括大量的线性像素阵列，例如，照相机中可包括十

个(10)、一千个(1,000)、四千个(4,000)或甚至更多的线性阵列。由于线性阵列的单独像素各自具有相同的视场深度(称为景深),因此线性阵列所覆盖的景深限定线性阵列所定位于的图像平面。因此,照相机中的线性阵列的布置可使得相邻线性阵列的图像平面邻接、重叠或在其间具有间隙。有利地,如由单独线性阵列确定的整个照相机所覆盖的景深可被配置成足够大以涵盖超厚样品的整个厚度,并由此涵盖数字扫描设备所扫描的基本上所有样品的整个厚度。在一个实施方案中,整个照相机所覆盖的DoF为100微米。在替代实施方案中,整个照相机的DoF可在10至1,000微米的范围内。

[0032] 另外,数字扫描设备的处理器被配置来对准样品的同一部分由不同图像平面中的不同线性阵列捕获的多个图像。对准的图像有利地形成样品的所述部分的整个厚度的连续3D体积图像。处理器还可将样品的多个3D体积图像部分对准成整个样品的连续3D体积图像。

[0033] 在不同的配置中,数字扫描设备的线性阵列可包括彩色线性阵列、时间延迟积分(TDI)线性阵列或彩色TDI线性阵列。

[0034] 在被配置用于在支撑样品的载物台与成像光学器件(例如,物镜)之间没有相对移动的情况下进行2D扫描的第二实施方案中,数字扫描设备包括被配置来支撑样品并以基本上恒定的速度移动样品的机动化载物台、被配置来照射样品的一部分的照射系统、定位用于观察样品的受照部分的物镜以及与物镜光学耦合的照相机。

[0035] 照相机包括设置成第一线性阵列的第一多个光响应元件(像素),其中第一线性阵列的像素相对于机动化载物台定位在第一图像平面中并定位成与机动化载物台的行进方向正交。第一线性阵列的像素被配置来与机动化载物台的基本上恒定的速度同步地产生光强度,并且光强度被转换成多条第一图像数据线。

[0036] 照相机还包括设置成第二线性阵列的第二多个像素,其中第二线性阵列的像素相对于机动化载物台定位在第二图像平面中并且也定位成与机动化载物台的行进方向正交。第二线性阵列的像素也被配置来与机动化载物台的基本上恒定的速度同步地产生光强度。光强度被转换成多条第二图像数据线,并且每个第二图像数据线具有对应的第一图像数据线。

[0037] 数字扫描设备还包括处理器,所述处理器被配置来例如使用优值函数来确定每个第一图像数据线和每个第二图像数据线的对比度值。处理器将第一图像数据线的对比度值与其对应第二图像数据线的对比度值进行比较,以确定每组对应图像数据线中具有最高对比度值的图像数据线。一组对应图像数据线中的图像数据线的数量可等于照相机上的线性阵列的数量。

[0038] 处理器还被配置来组合来自每组对应图像数据线中具有最高对比度值的图像数据线,以生成样品的表面的一部分的图像。这有利地在支撑样品的载物台与成像光学器件(例如,物镜)之间没有相对移动的情况下实现。

[0039] 数字扫描设备的照相机还可包括大量的线性像素阵列,例如,照相机中可包括十个(10)、一千个(1,000)、四千个(4,000)或甚至更多的线性阵列。由于线性阵列的单独像素各自具有与视场相同的深度(称为景深),因此线性阵列所覆盖的景深限定线性阵列所定位于的图像平面。因此,照相机中的线性阵列的布置可使得相邻线性阵列的图像平面邻接、重叠或在其间具有间隙。有利地,如由单独线性阵列确定的整个照相机所覆盖的景深可被配

置成足够大以涵盖数字扫描设备所扫描的样品的表面相对于光学路径的整个范围。在一个实施方案中，整个照相机所覆盖的DoF为100微米。在替代实施方案中，整个照相机的DoF可在10至1,000微米的范围内。

[0040] 另外，数字扫描设备的处理器被配置来对准样品的同一部分由不同图像平面中的不同线性阵列捕获的多个图像。对准的图像有利地形成样品的所述部分的整个厚度的连续3D体积图像。处理器还可将样品的多个3D体积图像部分对准成整个样品的连续3D体积图像。

[0041] 在不同的配置中，数字扫描设备的线性阵列可包括彩色线性阵列、时间延迟积分(TDI)线性阵列或彩色TDI线性阵列。

[0042] 示例性过程

[0043] 图3是示出根据实施方案的用于3D固定Z扫描的示例性过程的流程图。虽然用一定步骤布置和排序示出所述过程，但是所述过程可用更少、更多或不同的步骤以及不同的步骤布置和/或排序来实现。应理解，所述过程可由数字扫描设备的至少一个硬件处理器实现。

[0044] 如图所示，针对要扫描的样品或其他样本的每个部分执行步骤310和315。具体地，如果有一部分仍要扫描(即，在步骤305中为“是”)，则在步骤310中，由在不同图像平面中具有多个线性阵列的倾斜照相机对那个部分进行扫描，以同时在不同图像平面中的每一个中感测样品的所述部分。可在数字扫描设备的物镜与样品之间的距离固定时感测样品的所述部分。然后，在步骤315中，生成连续体积图像以在不同图像平面中的每一个中包括样品的被感测部分。另一方面，如果样品没有仍要扫描的部分(即，在步骤305中为“否”)，则在步骤320中，将样品的每个被感测部分的连续体积图像对准成样品的连续体积图像(例如，整个样品或样品的更大部分)。

[0045] 图4是示出根据实施方案的用于2D固定Z扫描的示例性过程的流程图。虽然用一定步骤布置和排序示出所述过程，但是所述过程可用更少、更多或不同的步骤以及不同的步骤布置和/或排序来实现。应理解，所述过程可由数字扫描设备的至少一个硬件处理器实现。

[0046] 如图所示，针对要扫描的样品或其他样本的每个部分执行步骤410-435。具体地，如果有一部分仍要扫描(即，在步骤405中为“是”)，则在步骤410中，由在不同图像平面中具有多个线性阵列的倾斜照相机对那个部分进行扫描，以同时在不同图像平面中的每一个中感测样品的所述部分。然后，针对倾斜照相机中的每个线性阵列执行步骤420。具体地，如果有线性阵列仍要考虑(即，在步骤415中为“是”)，则在步骤420中，针对所述线性阵列计算对比度值(例如，平均对比度值)。可以任何公开的或熟知的方式来计算对比度值。

[0047] 另一方面，如果已经针对照相机中的所有线性阵列计算了对比度值(即，在步骤415中为“否”)，则针对跨线性阵列的每组对应线执行步骤430。具体地，照相机中的每个线性阵列生成多条图像数据线，并且每条图像数据线对应于照相机中的其他线性阵列中的每一个中的图像数据线。应理解，一组给定的对应线中的每条线表示与所述一组中的其他线具有相同的样品视场但在与所述一组中的其他线不同的图像平面中捕获的图像数据。这些组对应线中的每一组(即，包括由不同图像平面中的线性阵列中的每一个生成的线)都被考虑。如果有一组对应线仍要考虑(即，在步骤425中为“是”)，则在步骤430中，考虑下一组对

应线，并选择所述一组中具有最高对比度的线。另一方面，如果已经考虑了所有组对应线(即，在步骤425中为“否”)，则在步骤435中，将从每组对应线中选择的最高对比度的线组合成样品的所述部分的图像。

[0048] 最后，如果已经扫描了所有部分(即，在步骤405中为“否”)，则在步骤440中，将在步骤435的不同迭代中生成的所述部分的图像对准成样品(例如，整个样品或样品的更大部分)的图像。

[0049] 示例性扫描设备

[0050] 图5A是示出可结合本文所述的各种实施方案使用的示例性处理器使能装置550的框图。如本领域技术人员将理解的，也可使用装置550的替代形式。在示出的实施方案中，装置550被呈现为数字成像装置(在本文中也称为扫描仪系统、扫描系统、扫描设备、数字扫描设备、数字载片扫描设备等)，其包括：一个或多个处理器555；一个或多个存储器565；一个或多个运动控制器570；一个或多个接口系统575；一个或多个可移动载物台580，其各自支撑具有一个或多个样本590的一个或多个载玻片585；一个或多个照射系统595，其照射样本；一个或多个物镜600，其各自限定沿光轴行进的光学路径605；一个或多个物镜定位器630；一个或多个可选的落射系统635(例如，包括在荧光扫描仪系统中)；一个或多个聚焦光学器件610；一个或多个线扫描照相机615和/或一个或多个另外的照相机620(例如，线扫描照相机或面扫描照相机)，其中的每一个在样本590(例如，对应于样本210)和/或载玻片585(例如，对应于载片200)上限定分离的视场625。扫描仪系统550的各种元件通过一根或多根通信总线560通信耦合。尽管扫描仪系统550的各种元件中的每一种可以有一个或多个，但是为了简单起见，除了需要以复数形式描述以传达适当信息时，本文都将以单数形式描述这些元件。

[0051] 一个或多个处理器555可包括例如能够并行处理指令的中央处理单元(CPU)和分离的图形处理单元(GPU)，或者一个或多个处理器555可包括能够并行处理指令的多核处理器。还可提供另外的分离处理器以控制特定部件或执行特定功能，诸如图像处理。例如，另外的处理器可包括：用于管理数据输入的辅助处理器；用于执行浮点数学运算的辅助处理器；具有适合用于快速执行信号处理算法的架构的专用处理器(例如，数字信号处理器)；从属于主处理器的从处理器(例如，后端处理器)；用于控制线扫描照相机615、载物台580、物镜225和/或显示器(未示出)的另外的处理器。此类另外的处理器可以是分离的分立处理器或可与处理器555集成。

[0052] 存储器565存储可由处理器555执行的程序的数据和指令。存储器565可包括存储数据和指令的一个或多个易失性和/或非易失性计算机可读存储介质，包括例如随机存取存储器、只读存储器、硬盘驱动器、可移动存储驱动器等。处理器555被配置来执行存储在存储器565中的指令并通过通信总线560与扫描仪系统550的各种元件通信，以执行扫描仪系统550的总体功能。

[0053] 一根或多根通信总线560可包括被配置来传达模拟电信号的通信总线560，并且可包括被配置来传达数字数据的通信总线560。相应地，通过一根或多根通信总线560的来自处理器555、运动控制器570和/或接口系统575的通信可包括电信号和数字数据两者。处理器555、移动控制器570和/或接口系统575还可被配置来通过无线通信链路与扫描系统550的各种元件中的一个或多个通信。

[0054] 运动控制系统570被配置来精确地控制并协调载物台580(例如,在X-Y平面内)和/或物镜600(例如,沿正交于X-Y平面的Z轴,通过物镜定位器630)的X、Y和/或Z移动。运动控制系统570还被配置来控制扫描仪系统550中的任何其他移动部分的移动。例如,在荧光扫描仪实施方案中,运动控制系统570被配置来协调落射系统635中的光学滤波器等的移动。

[0055] 接口系统575允许扫描仪系统550与其他系统和人类操作员对接。例如,接口系统575可包括用户界面,以直接向操作员提供信息和/或允许来自操作员的直接输入。接口系统575还被配置来促进扫描系统550与直接连接的一个或多个外部装置(例如,打印机、可移动存储介质)或通过网络(未示出)连接到扫描仪系统550的外部装置(诸如图像服务器系统、操作员站、用户站和管理服务器系统)之间的通信和数据传输。

[0056] 照射系统595被配置来照射样本590的一部分。照射系统可包括例如光源和照射光学器件。光源可包括具有凹面反射镜以最大化光输出并且具有KG-1滤波器以抑制热量的可变强度卤素光源。光源还可包括任何类型的弧光灯、激光器或其他光源。在一个实施方案中,照射系统595以透射模式照射样本590,使得线扫描照相机615和/或照相机620感测透射穿过样本590的光能。替代地或组合地,照射系统595还可被配置来以反射模式照射样本590,使得线扫描照相机615和/或照相机620感测从样本590反射的光能。照射系统595可被配置成适合用于以任何已知的光学显微镜模式询问显微镜样本590。

[0057] 在一个实施方案中,扫描仪系统550可选地包括落射系统635以将扫描仪系统550优化用于荧光扫描。荧光扫描是对包括荧光分子的样本590的扫描,所述荧光分子是可以吸收特定波长的光(激发)的光子敏感分子。这些光子敏感分子还发射更高波长的光(发射)。因为这种光致发光现象的效率非常低,所以所发射光的量通常非常低。这种低量的发射光通常使用于对样本590进行扫描和数字化的常规技术(例如,透射模式显微镜法)受挫。有利地,在扫描仪系统550的可选的荧光扫描仪系统实施方案中,包括多个线性传感器阵列的照相机615和/或620(例如,时间延迟积分(“TDI”)线扫描照相机)的使用通过将样本590的相同区域暴露于照相机615和/或620的多个线性传感器阵列中的每一个来提高对线扫描照相机的光的灵敏度。这在用低发射光扫描微弱荧光样本时特别有用。

[0058] 因此,在荧光扫描仪系统实施方案中,照相机615和/或620中的至少一个优选地是单色TDI线扫描照相机。有利地,单色图像在荧光显微镜法中是理想的,因为它们提供对来自样本上所存在的各种通道的实际信号的更准确表示。如本领域技术人员将理解的,可用发射不同波长的光的多种荧光染料来标记荧光样本590,所述荧光染料也称为“通道”。

[0059] 此外,因为各种荧光样本的低端和高端信号电平呈现宽波长光谱以供照相机615和/或620感测,所以希望照相机615和/或620能够感测到的低端和高端信号电平的宽度类似。因此,在荧光扫描仪实施方案中,荧光扫描系统550中所使用的照相机615和/或620中的至少一个是单色10位64线性阵列TDI线扫描照相机。应注意,可采用照相机615和/或620的多种位深度来与扫描系统550的荧光扫描仪实施方案一起使用。

[0060] 可移动载物台580被配置用于在处理器555或运动控制器570的控制下进行精确的X-Y移动。可移动载物台还可被配置用于在处理器555或运动控制器570的控制下进行Z移动。可移动载物台被配置来将样本定位于在由照相机615和/或620进行图像数据捕获期间所希望的位置中。可移动载物台还被配置来在扫描方向上将样本590加速到基本上恒定的速度,然后在由照相机615和/或620中的至少一个进行图像数据捕获期间维持所述基本上

恒定的速度。在一个实施方案中，扫描仪系统550可采用高精度且紧密协调的X-Y网格来辅助将样本590定位在可移动载物台580上。在一个实施方案中，可移动载物台580是在X轴和Y轴两者上采用高精度编码器的基于线性电动机的X-Y载物台。例如，可在扫描方向上的轴上和垂直于扫描方向的方向上的轴上以及与扫描方向相同的平面上使用非常精确的纳米编码器。载物台还被配置来支撑样本590设置在其上的载玻片585。

[0061] 样本590(例如，对应于样本210)可以是可通过光学显微镜询问的任何事物。例如，显微镜载玻片585(例如，对应于载片200)经常用作样品的观察基底，所述样品包括组织和细胞、染色体、DNA、蛋白质、血液、骨髓、尿液、细菌、珠、活组织检查材料，或者死或活、着色或未着色、标记或未标记的任何其他类型的生物材料或物质。样本590还可以是沉积在任何类型的载片或其他基底上的任何类型的DNA或DNA相关材料(诸如，cDNA或RNA或蛋白质)的阵列，包括通常称为微阵列的任何和所有样本。样本590可以是微量滴定板(例如，96孔板)。样本590的其他实例包括：集成电路板、电泳记录、培养皿、膜、半导体材料、电子取证材料或加工件。

[0062] 物镜600安装在物镜定位器630上，在一个实施实施方案中，物镜定位器630采用非常精确的线性电动机来沿由物镜600限定的光轴移动物镜600。例如，物镜定位器630的线性电动机可包括50纳米编码器。载物台580和物镜600在X、Y和/或Z轴上的相对位置是在处理器555的控制下使用运动控制器570以闭环方式来协调和控制，处理器555采用存储器565以便存储信息和指令，包括用于总体扫描系统550操作的计算机可执行的编程步骤。

[0063] 在一个实施方案中，物镜600是具有与所希望的最高空间分辨率相对应的数值孔径的平场复消色差(“APO”)无限远校正物镜，其中物镜600适合用于透射模式照射显微镜法、反射模式照射显微镜法和/或落射模式荧光显微镜法(例如，Olympus 40X、0.75NA或20X、0.75NA)。有利地，物镜600能够针对色像差和球面像差进行校正。因为物镜600是无限远校正的，所以聚焦光学器件610可在光学路径605中放置在物镜600上方的一定位置处，在所述位置处，穿过物镜的光束变成准直光束。聚焦光学器件610将由物镜600捕获的光学信号聚焦到照相机615和/或620的光响应元件上，并且可包括光学部件(诸如，滤波器、放大变换器透镜等)。与聚焦光学器件610组合的物镜600提供扫描系统550的总放大倍数。在一个实施方案中，聚焦光学器件610可包含镜筒透镜和可选的2X放大变换器。有利地，2X放大变换器允许原本的20X物镜600以40X放大倍数扫描样本590。

[0064] 照相机615和/或620中的一个或多个可包括图像元素(“像素”)的至少一个线性阵列。照相机615和/或620可以是单色或彩色的。彩色线扫描照相机通常具有至少三个线性阵列，而单色线扫描照相机可具有单个线性阵列或多个线性阵列。还可使用任何类型的单数线性阵列或复数线性阵列(无论是封装成照相机的一部分还是定制集成到成像电子模块中)。例如，还可使用3线性阵列(“红-绿-蓝”或“RGB”)彩色线扫描照相机或96线性阵列单色TDI。TDI线扫描照相机通常通过以下方式来在输出信号中提供基本上更好的信噪比(“SNR”)：对来自样品的先前成像区域的强度数据进行求和，产生与积分级的数量的平方根成比例的SNR的增大。TDI线扫描照相机包括多个线性阵列。例如，TDI线扫描照相机可具有24个、32个、48个、64个、96个或甚至更多个线性阵列。扫描仪系统550还支持以多种样式制造的线性阵列，所述样式包括：具有512个像素的一些阵列、具有1024个像素的一些阵列以及具有多达4096个像素的其他阵列。类似地，还可在扫描仪系统550中使用具有多种像素大

小的线性阵列。对针对照相机615和/或620选择任何类型的线扫描照相机的突出要求是:在对样本590进行数字图像捕获期间,可使载物台580的运动与线扫描照相机的线速率同步,使得载物台580可相对于线扫描照相机处于运动中。

[0065] 由线扫描照相机615和/或620生成的图像数据存储在存储器565的一部分中,并由处理器555处理以生成样本590的至少一部分的连续数字图像。连续数字图像可由处理器555进一步处理,并且修订的连续数字图像也可存储在存储器565中。

[0066] 在替代实施方案中,照相机615和/或620可以是面扫描照相机,其中每条线是独立的,以便用作一系列物理集成的线扫描照相机。此外,每条单独的线在逻辑上可定位在沿光学路径的不同距离处,使得面扫描照相机的每条线中的所有像素都相对于光学路径处于相同图像平面中,并且使得任何两条分离的线的两种像素并不相对于光学路径处于相同图像平面中。有利地,这种照相机布置允许组合的面扫描照相机615和/或620在多个图像平面处对厚样品进行成像,由此构建厚样品的体积图像。替代地或组合地,这种照相机布置允许在每个X-Y位置处具有最高对比度值的单独的线与其他最高对比度值的单独的线组合,以构建样品表面的聚焦良好的2D图像。

[0067] 在操作中,扫描仪系统550的各种部件和存储在存储器565中的编程模块使得能够对设置在载玻片585上的样本590进行自动扫描和数字化。载玻片585牢固地放置在扫描仪系统550的可移动载物台580上以便扫描样本590。在处理器555的控制下,可移动载物台580将样本590加速到基本上恒定的速度以便由线扫描照相机615和/或620进行感测,其中载物台的速度与线扫描照相机615的线速率同步。在扫描图像数据条带之后,可移动载物台580减速并使样本590基本上完全停止。然后,可移动载物台580正交于扫描方向移动以定位样本590,以便扫描随后的图像数据条带(例如,相邻条带)。随后扫描另外的条带,直到样本590的整个部分或整个样本590被扫描为止。

[0068] 例如,在对样本590进行数字扫描期间,样本590的数字图像作为多个视场被获取,所述多个视场组合在一起以形成图像条带。多个相邻的图像条带类似地组合在一起以形成部分或整个样本590的数字图像。对样本590的扫描可包括获取垂直图像条带或水平图像条带。对样本590的扫描可以是从上至下、从下至上、或者两者(双向)的,并且可在样本上的任何点处开始。替代地,对样本590的扫描可以是从左至右、从右至左、或者两者(双向)的,并且可在样本上的任何点处开始。另外,不需要以相邻或连续的方式获取图像条带。此外,样本590的所得图像可以是整个样本590或仅样本590的一部分的图像。

[0069] 在一个实施方案中,计算机可执行指令(例如,编程的模块和软件)存储在存储器565中,并且当被执行时,使得扫描系统550能够执行本文所述的各种功能。在本说明书中,术语“计算机可读存储介质”用来指代用于存储计算机可执行指令并将其提供给扫描系统550以供由处理器555执行的任何介质。这些介质的实例包括:存储器565以及直接或间接(例如,通过网络(未示出))与扫描系统550通信耦合的任何可移动或外部存储介质(未示出)。

[0070] 图5B示出具有可实现为电荷耦合装置(“CCD”)阵列的单个线性阵列640的线扫描照相机。单个线性阵列640包括多个单独的像素645。在示出的实施方案中,单个线性阵列640具有4096个像素。在替代实施方案中,线性阵列640可具有更多或更少的像素。例如,常见样式的线性阵列包括512个、1024个和4096个像素。像素645以线性方式布置以限定线性

阵列640的视场625。视场的大小根据扫描仪系统550的放大倍数而变化。

[0071] 图5C示出具有各自可实现为CCD阵列的三个线性阵列的线扫描照相机。这三个线性阵列组合以形成彩色阵列650。在一个实施方案中，彩色阵列650中的每个单独线性阵列检测不同的颜色强度，例如红色、绿色或蓝色。来自彩色阵列650中的每个单独线性阵列的彩色图像数据被组合以形成彩色图像数据的单个视场625。

[0072] 图5D示出具有各自可实现为CCD阵列的多个线性阵列的线扫描照相机。多个线性阵列组合以形成TDI阵列655。有利地，TDI线扫描照相机可通过以下方式来在其输出信号中提供基本上更好的SNR：对来自样品的先前成像区域的强度数据进行求和，从而产生与线性阵列(也称为积分级)的数量的平方根成比例的SNR的增大。TDI线扫描照相机可包括更多种数量的线性阵列。例如，常见样式的TDI线扫描照相机包括24个、32个、48个、64个、96个、120个和甚至更多个线性阵列。

[0073] 提供以上对所公开实施方案的描述以使本领域任何技术人员能够制作或使用本发明。本领域技术人员将容易明白对这些实施方案的各种修改，并且本文所述的一般原理可应用于其他实施方案而不背离本发明的精神和范围。因此，应理解，本文呈现的描述和附图表示本发明的当前优选的实施方案，并且因此表示本发明广泛预期的主题。应进一步理解，本发明的范围完全涵盖对本领域技术人员可能变得显而易见的其他实施方案，并且本发明的范围因此不受限制。

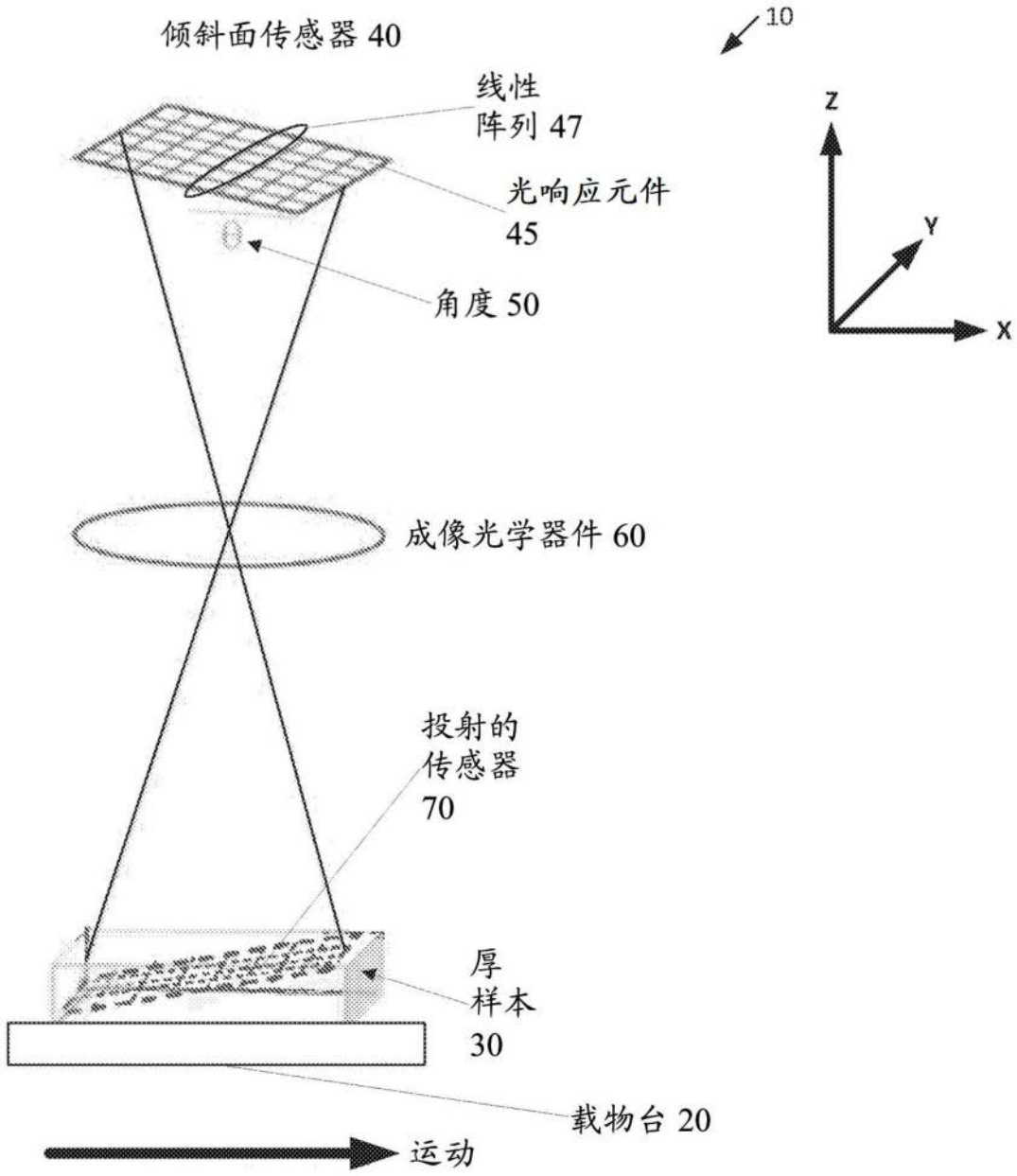

倾斜面传感器 40
10
线性
阵列 47
光响应元件
45
角度 50
Z
Y
X
成像光学器件 60
投射的
传感器
70
厚
样本
30
载物台 20
运动

图1

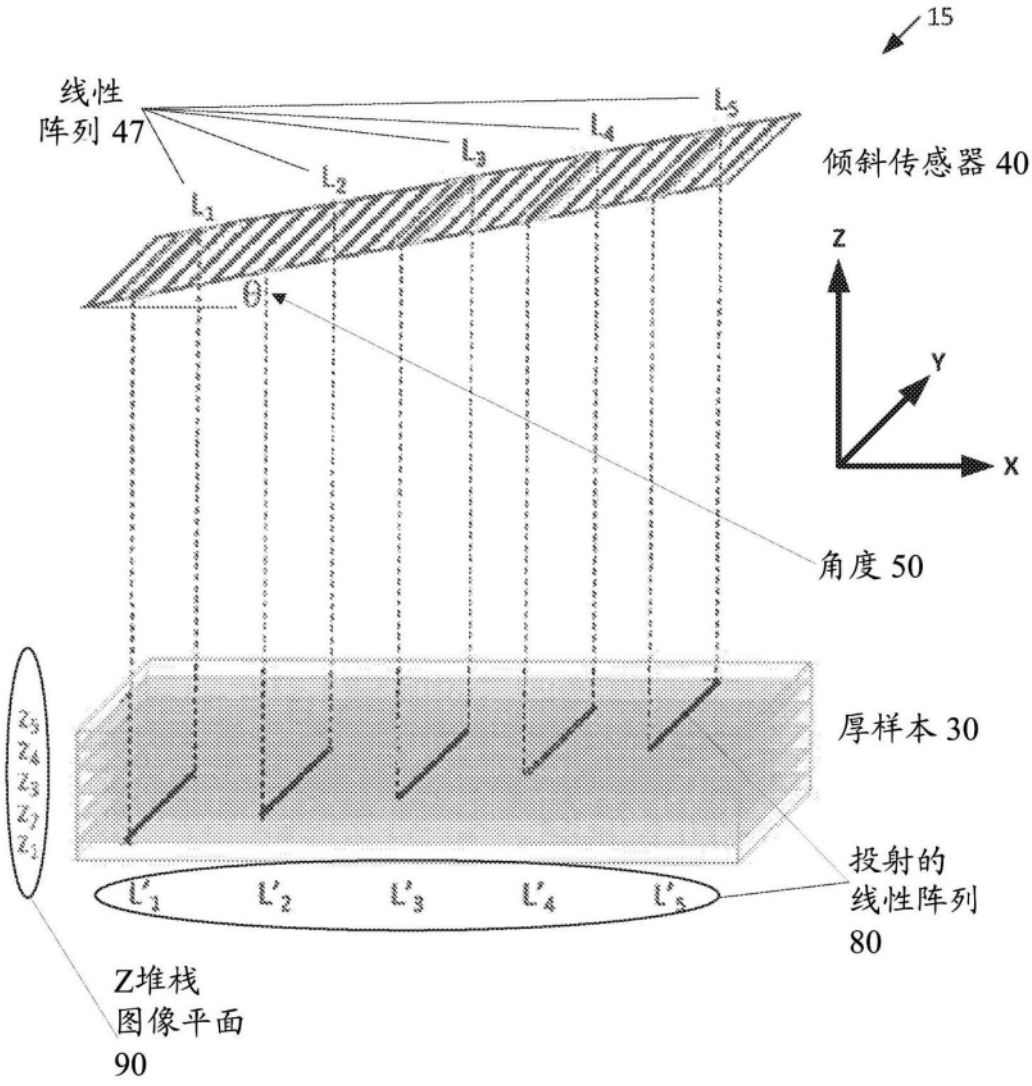

15
线性
阵列 47
L_1
L_2
L_3
L_4
L_5
倾斜传感器 40
Z
Y
X
O
角度 50
厚样本 30
Z_5
Z_4
Z_3
Z_2
Z_1
L'_1
L'_2
L'_3
L'_4
L'_5
投射的
线性阵列
80
Z堆栈
图像平面
90

图2

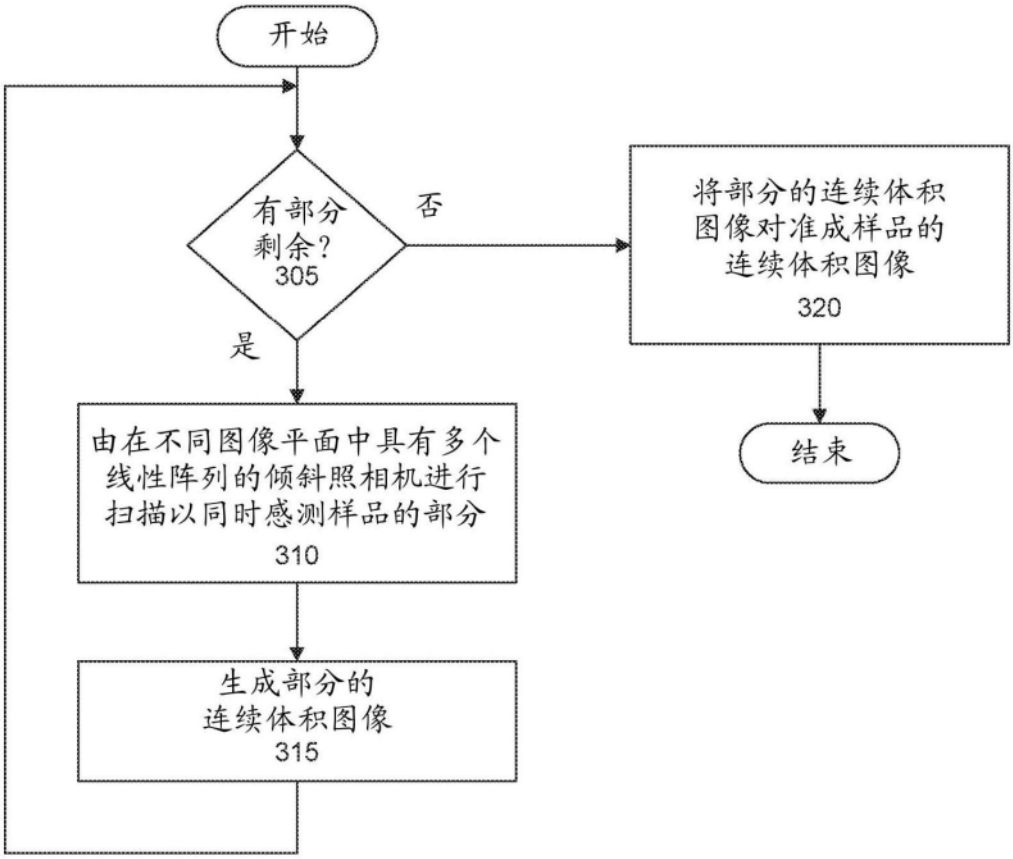

开始
有部分剩余？
305
否
是
将部分的连续体积图像对准成样品的连续体积图像
320
结束
由在不同图像平面中具有多个线性阵列的倾斜照相机进行扫描以同时感测样品的部分
310
生成部分的连续体积图像
315

图3

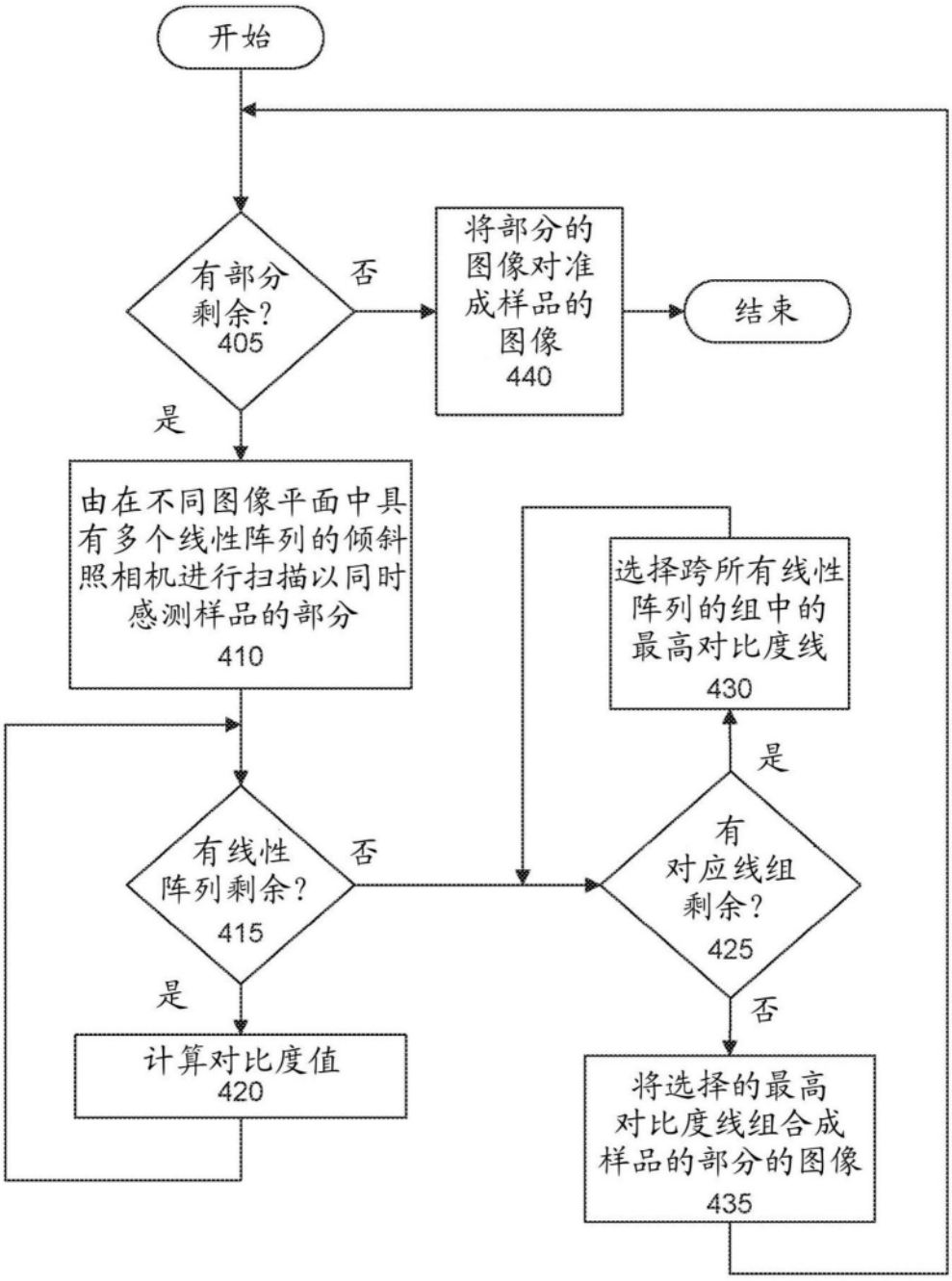

开始
有部分剩余?
405
否
将部分的图像对准成样品的图像
440
结束
是
由在不同图像平面中具有多个线性阵列的倾斜照相机进行扫描以同时感测样品的部分
410
选择跨所有线性阵列的组中的最高对比度线
430
是
有线性阵列剩余?
415
否
有对应线组剩余?
425
是
否
计算对比度值
420
将选择的最高对比度线组合成样品的部分的图像
435

图4

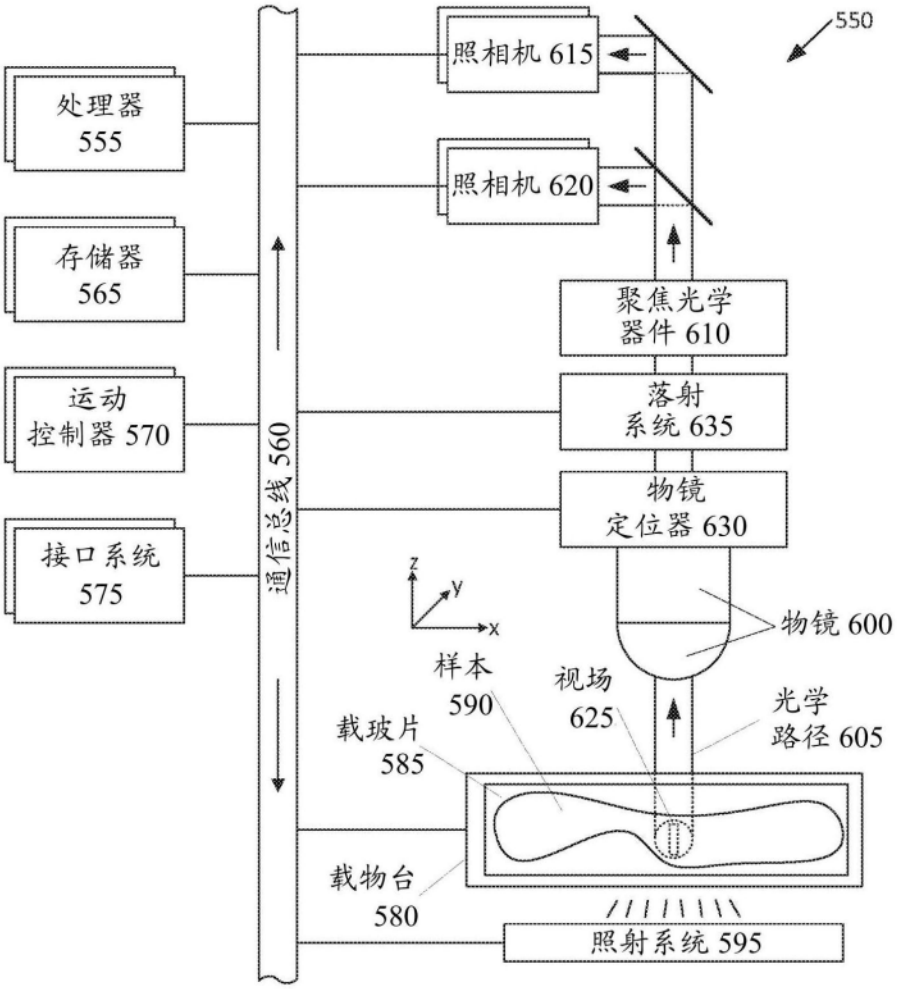

550
照相机 615
照相机 620
处理器 555
存储器 565
运动控制器 570
接口系统 575
通信总线 560
聚焦光学器件 610
落射系统 635
物镜定位器 630
物镜 600
样本 590
视场 625
光学路径 605
载玻片 585
载物台 580
照射系统 595
z
y
x

图5A

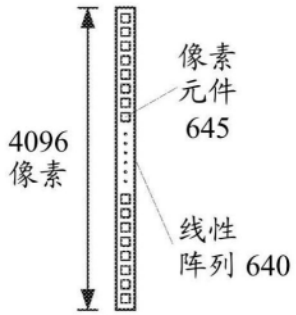

4096 像素
像素元件 645
线性阵列 640

图5B

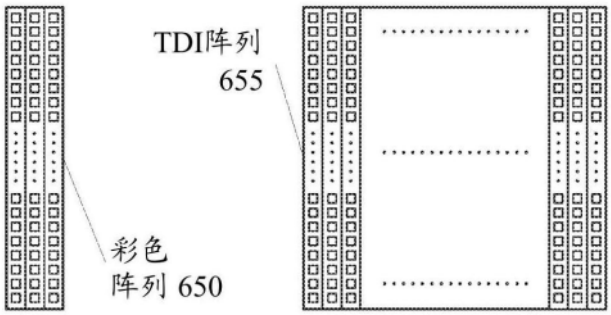


图 5C 图 5D