



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103959038 B

(45) 授权公告日 2016. 05. 04

(21) 申请号 201280058181. 2

(22) 申请日 2012. 10. 17

(30) 优先权数据

61/627, 851 2011. 10. 18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 05. 27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/060639 2012. 10. 17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/059338 EN 2013. 04. 25

(73) 专利权人 卢米尼克斯股份有限公司

地址 美国得克萨斯州

(72) 发明人 M·费希尔

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

司 31100

代理人 李玲

(51) Int. Cl.

G01N 15/14(2006. 01)

G06T 7/00(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1556497 A, 2004. 12. 22,

WO 2004055505 A1, 2004. 07. 01,

WO 0111340 A1, 2001. 02. 15,

CN 1288713 A, 2001. 03. 28,

WO 0029984 A2, 2000. 05. 25,

EP 1439384 A2, 2004. 07. 21,

US 5841148 A, 1998. 11. 24,

CN 1200657 A, 1998. 12. 02,

US 6524793 B1, 2003. 02. 25,

CN 101268355 A, 2008. 09. 17,

倪国强等. 多源图像配准技术分析与发展. 《光电工程》. 2004, 第3卷(第9期), 1-6.

审查员 付婧

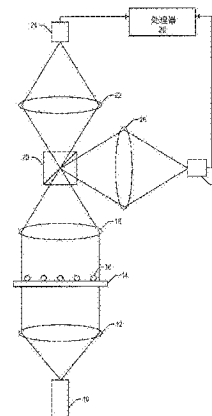
权利要求书2页 说明书11页 附图6页

(54) 发明名称

用于图像数据处理的方法和系统

(57) 摘要

计算机实现的方法、存储介质和系统的实施例可被配置成确定微粒在第一微粒图像中的位置。微粒可具有与之关联的荧光材料。这些实施例可包括计算变换参数,并且变换参数可定义微粒位置在第一微粒图像和第二微粒图像之间的估计移动。实施例可进一步包括将该变换参数施加至微粒在第一图像中的位置以确定微粒在第二图像中的移动位置。



CN 103959038 B

1. 一种处理图像数据的方法,包括:

确定微粒在第一微粒图像中的位置 (p_0),其中所述微粒具有与之关联的荧光材料,并且其中,第一微粒图像具有中心 (O);

计算变换参数 (a, s),其中所述变换参数 (a, s) 定义在第一微粒图像内的微粒的位置 (p_0) 和在第二微粒图像内的微粒的移动位置 (p_1) 之间的估计的平移,并且其中,所述变换参数包括径向分量 (a) 和恒定分量 (s);

将所述变换参数施加至微粒在第一微粒图像中的位置 (p_0) 以通过确定 $p_1 = T(p_0) = p_0 + s + a(O - p_0)$ 来确定微粒在第二微粒图像中的移动位置 (p_1).

2. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,计算变换参数包括:

估计微粒在第二微粒图像中的估计的位置;

基于微粒在第一微粒图像中的位置 (p_0) 和微粒在第二微粒图像中的估计的位置来计算潜在的变换参数。

3. 如权利要求 2 所述的方法,其特征在于,计算所述变换参数进一步包括:基于所述潜在的变换参数确定最佳变换参数。

4. 如权利要求 2 所述的方法,其特征在于,估计所述微粒在所述第二微粒图像中的估计的位置包括:基于所述第二微粒图像和微粒在第一微粒图像中的位置 (p_0) 来确定最大积分位置。

5. 如权利要求 3 所述的方法,其特征在于,确定所述最佳变换参数包括计算霍夫变换。

6. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,还包括:基于所述微粒之间的力来计算误差分量。

7. 一种配置成获取和处理图像数据的系统,包括:

在不同波带处对设置在所述系统中的微粒进行成像的第一模块;

存储对多个微粒图像获取的数据的第二模块,其中多个图像中的每一个对应于不同的波带;

确定微粒在第一微粒图像中的位置 (p_0) 的第三模块,其中所述微粒具有与之关联的荧光材料,并且其中,第一微粒图像具有中心 (O);

计算变换参数 (a, s) 的第四模块,其中所述变换参数 (a, s) 定义在第一微粒图像内的微粒的位置 (p_0) 和第二微粒图像内的微粒的移动位置 (p_1) 之间的估计的移动,并且其中,所述变换参数包括径向分量 (a) 和恒定分量 (s);

将所述变换参数施加至微粒在第一微粒图像中的位置 (p_0) 以通过确定 $p_1 = T(p_0) = p_0 + s + a(O - p_0)$ 来确定微粒在第二微粒图像中的移动位置 (p_1) 的第五模块。

8. 如权利要求 7 所述的系统,其特征在于,所述第四模块进一步:

估计微粒在第二微粒图像中的估计的位置;以及

基于微粒在第一微粒图像中的位置 (p_0) 和微粒在第二微粒图像中的估计的位置来计算潜在的变换参数。

9. 如权利要求 8 所述的系统,其特征在于,所述第四模块进一步基于所述潜在的变换参数确定最佳变换参数。

10. 如权利要求 8 所述的系统,其特征在于,所述第四模块进一步基于所述第二微粒图像和微粒在第一微粒图像中的位置 (p_0) 来确定最大积分位置。

11. 如权利要求 9 所述的系统,其特征在于,所述第四模块进一步计算霍夫变换。

用于图像数据处理的方法和系统

[0001] 发明背景

[0002] 优先权要求

[0003] 本申请要求 2011 年 10 月 18 日提交的题为“Methods and Systems for Image Data Processing(用于图像数据处理的方法和系统)”的美国临时专利申请 61/627,851 的优先权。

技术领域

[0004] 本发明总地涉及用于图像数据处理的方法和系统。某些实施例涉及用于执行处理微粒的多个图像的一个或多个步骤以说明图像间的微粒移动的方法和系统。

[0005] 关联技术的描述

[0006] 以下的描述和示例不因为包括在本节中而被认为是现有技术。

[0007] 使用诸如电荷耦合器件 (CCD) 检测器的检测器的成像在生物技术应用中被应用于若干种当前可用的仪器。这些应用可能需要对微粒进行多次成像。在这些微粒的多个图像中,微粒可能表现为移动。在时间上靠在一起拍摄的微粒图像(或在同一时间拍摄的)中,微粒可能表现出平移或移动。因此,需要研发出用于微粒图像的数据处理以说明微粒在图像之间的移动的方法和系统。

发明内容

[0008] 前面列出的问题可大部分地通过用于执行与微粒的数据图像处理关联的一个或多个步骤的计算机实现方法、存储介质和系统来解决。下面给出的仅仅是无论如何不被解释成对权利要求书的主题构成限制的计算机实现方法、存储介质和系统的示例性实施例。

[0009] 计算机实现方法、存储介质和系统的实施例可被配置成:确定微粒在第一微粒图像中的位置,其中微粒具有与之关联的荧光材料;计算变换参数,其中该变换参数定义在第一微粒图像和第二微粒图像之间微粒位置的估计移动;以及将变换参数作用至微粒在第一图像中的位置以确定微粒在第二图像中的移动位置。

[0010] 在这些方法、存储介质和系统的一些实施例中,变换参数包括径向分量和恒定分量。径向分量可与微粒在第一图像中的位置和第一图像的中心之间的距离成正比。

[0011] 在这些方法、存储介质和系统的一些实施例中,计算变换参数可包括估计微粒在第二图像中的估计位置并基于微粒在第一图像中的位置和微粒在第二图像中的估计位置来计算潜在的变换参数。在一些实施例中,计算变换参数可进一步包括基于潜在的变换参数确定最佳变换参数。

[0012] 在这些方法、存储介质和系统的一些实施例中,估计微粒在第二图像中的估计位置可包括基于第二图像以及微粒在第一图像中的位置确定最大积分位置。另外,在一些实施例中,确定最佳变换参数包括使用霍夫 (Hough) 变换。

[0013] 在这些方法、存储介质和系统的一些实施例中,可进一步包括基于微粒之间的力来计算误差分量。

[0014] 术语“一”和“一个”被定义为一个或多个,除非本公开中另有明确要求。

[0015] 术语“基本上”及其变化形式被定义为很大程度但不一定全部地,它被规定为由本领域内技术人员理解的那样,并且在一个非限定性实施例中,“基本上”指在规定内容的10%之内的范围,优选地在5%之内,更优选地在1%之内,并且最优选地在0.5%之内。

[0016] 术语“包容”(以及任何形式的包容,例如“包涵”和“由……构成”)、“具有”(以及任何形式的具有,例如“具备”和“有”)、“包括”(以及任何形式的包括,例如“包含”和“涵盖”)以及包含(以及任何形式的包含,例如“含有”和“含”)是开放式的动词。结果,“包容”、“具有”、“包括”或“包含”一个或多个步骤或要素的方法或设备拥有这些一个或多个步骤或要素,但不限于仅拥有这些一个或多个要素。同样,“包容”、“具有”、“包括”或“包含”一个或多个特征的方法步骤或设备要素拥有这些一个或多个特征,但不限于仅拥有这些一个或多个特征。此外,以某种方式配置的设备或结构至少以这种方式配置,但也可以未列出的方式配置。

[0017] 其它特征和关联的优势通过结合附图参照下面对具体实施例的详细描述而变得明显。

[0018] 附图简述

[0019] 下面的附图构成本说明书的一部分并被包括以进一步阐述本发明的某些方面。本发明可通过结合对本文给出的具体实施例的详细描述参照这些附图中的一张或多张附图而得到更好的理解。

[0020] 图1是示出被配置成获取或处理微粒图像的系统的一个实施例的横截面图的示意图;

[0021] 图2是列出处理微粒图像的方法的流程图;

[0022] 图3示出在第一微粒图像和第二微粒图像之间的潜在栅格变形;

[0023] 图4示出微粒的自由体图;

[0024] 图5示出确定最大积分位置的具体实施例;

[0025] 图6示出用于确定最佳变换参数的投票空间;以及

[0026] 图7示出微粒的另一自由体图;

具体实施方式

[0027] 尽管本文已针对微粒对诸实施例进行了描述,然而要理解本文描述的系统和方法也可与微球体、聚苯乙烯珠、微观微粒、金纳米微粒、量子点、纳米点、纳米微粒、纳米壳、小珠、微珠、乳胶颗粒、乳胶珠、荧光珠、荧光微粒、染色微粒、染色珠、组织、细胞、微观有机物、有机物质、无机物质或业内已知的任何其它离散物质一起使用。这些微粒可用作分子反应的载体。合适的微粒的例子在Fulton的美国专利5,736,330、Chandler等人的5,981,180、Fulton的6,057,107、Chandler等人的6,268,222、Chandler等人的6,449,562、Chandler等人的6,514,295、Chandler等人的6,524,793以及Chandler的6,528,165中被示出和描述,这些文献被全篇地援引包含于此。本文描述的系统和方法可与这些专利描述的任何微粒一起使用。另外,用于本文描述的方法和系统实施例的微粒可从例如德克萨斯州奥斯汀的Luminex公司的制造商那里获得。术语“微粒”和“微球体”和“珠”在本文中可互换地使用。

[0028] 另外,可与本文描述的系统和方法兼容的微粒类型包括具有附于或关联于微粒表面的荧光材料的微粒。这些类型的微粒——其中荧光染料或荧光微粒被直接耦合至微粒表面以提供分类荧光(即测量荧光发射并将其用来确定微粒或微粒所属子集的身份)——在Chandler等人的美国专利6,268,222和Chandler等人的6,649,414中示出和描述,这些文献被全篇地援引包含于此。可在本文描述的方法和系统中使用的微粒类型也包括具有纳入到微粒芯内的一种或多种荧光色素或荧光染料的微粒。

[0029] 可用于本文描述的方法和系统的微粒进一步包括本身一旦暴露于一种或多种合适的光源即表现出一种或多种荧光信号的微粒。此外,可制造微粒,由此一旦激励,这些微粒表现出多个荧光信号,其每一个信号可单独或结合地使用以确定微粒的身份。如下文描述的,图像数据处理可包括微粒的分类(尤其是对多分析物流体)以及束缚于微粒的分析物的量的确定。由于表征束缚于微粒的分析物的量的报告信号在操作期间一般是未知的,因此可结合本文描述的系统使用特别染色的微粒,这种特别染色的微粒不仅发出分类波长或波带下的荧光也发出报告波长或波带下的荧光。

[0030] 本文描述的方法一般包括分析微粒图像并处理从该图像测得的数据以确定微粒在图像中的位置。接下去对微粒的一个或多个特征的处理可根据Fulton的美国专利5,736,330、Chandler等人的5,981,180、Chandler等人的6,449,562、Chandler等人的6,524,793、Chandler的6,592,822、Chandler等人的6,939,720以及Roth等人的美国专利申请11/534,166中描述的方法来执行,这些文献被全篇地援引包含于此。

[0031] 现在参见附图,要注意图1不是按比例绘制的。具体地说,附图中的某些要素的比例被很大程度地放大以突出这些要素的特性。为清楚起见,系统的一些要素未被包含在附图中。

[0032] 根据本文描述的方法的实施例配置成产生、获取或提供微粒图像并处理图像的系统的一个实施例示出于图1中。图1中示出的系统可用于诸如微粒的多个分析物测量的应用。系统包括成像子系统,该成像子系统包括光源10。光源10可包括一个或多个光源,例如发光二极管(LED)、激光器、弧光灯、白炽灯或业内已知的任何其它合适的光源。作为附加或替代,光源可包括一个以上的光源(未示出),其每一个被配置成产生在不同波长或不同波带下的光。用于图1所示系统的光源的合适组合的一个例子包括,但不限于,两个或更多个LED。来自一个以上光源的光可通过分束器(未示出)或业内已知的任何其它合适光学元件合并到共同照明路径中,以使来自光源的光可被同时引导至微粒。替代地,成像子系统可包括例如反射镜的光学元件(未示出)以及配置成根据使用哪些光源来照射微粒来将光学元件移入和移出照明路径的设备(未示出)。如此,这些光源可用来以不同光波长或光波带顺序地照射微粒。光源也可从上方照射衬底,而不是衬底(未示出)下方。

[0033] 可选择光源以提供多个波长或波带下的光,这使耦合于此的微粒或材料发射出荧光。例如,可选择多个波长或波带以激励纳入到微粒中和/或耦合至微粒表面的荧光染料或其它荧光材料。如此,可选择波长或波带以使微粒发射出荧光,该荧光用于微粒的分类。另外,可选择多个波长或波带以激励经由微粒表面上的试剂耦合至微粒的荧光染料或其它荧光材料。因此,可选择多个波长或波带以使微粒发射出荧光,该荧光用来检测和/或量化发生在微粒表面上的反应。

[0034] 如图1所示,成像子系统可包括光学元件12,该光学元件12被配置成将光从光源

10 引导至其上微粒 16 不移动的衬底 14。在一个例子中,光学元件 12 可以是准直透镜。然而,光学元件 12 可包括可用于将来自光源 10 的光成像到衬底 14 上的任何其它合适的光学元件。另外,尽管光学元件在图 1 中表示为单个光学元件,但要理解光学元件 12 可包括一个以上的折射元件。此外,尽管光学元件 12 在图 1 中图示为折射光学元件,但要理解可使用一个或多个反射光学元件(可能与一个或多个折射光学元件结合)以将来自光源 10 的光成像到衬底 14 上。

[0035] 微粒 16 可包括前述微粒中的任何一种。衬底 14 可包括业内已知的任何合适衬底。在衬底 14 上不移动的微粒可被设置在成像腔(未示出)或用于保持衬底 14 和在其上不移动的微粒 16 相对于成像子系统的位置的任何其它设备。用于维持衬底 14 位置的设备也可被配置成在成像前改变衬底的位置(例如将成像子系统聚焦到衬底上)。微粒在衬底上的不移动性可使用磁吸引、真空过滤板或业内已知的任何其它合适的方法来实现。用于定位微球体以成像的方法和系统的例子示出于 2005 年 11 月 9 日 Pempse11 提交的美国专利申请 11/270,786,该文献全篇的援引包含于此。微粒不移动方法本身对于本文描述的方法和系统而言不是特别重要的。然而,微粒优选是不移动的,由此微粒在检测器积分周期期间没有可察觉的移动,所述积分周期可以是几秒长。

[0036] 如图 1 所示,成像子系统可包括光学元件 18 和分束器 20。光学元件 18 被配置成将光从衬底 14 和在其上不移动的微粒 16 聚焦到分束器 20。光学元件 18 可进一步如前所述地相对于光学元件 12 配置。分束器 20 可包括业内已知的任何合适分束器。分束器 20 可被配置基于光波长成将光从光学元件 18 引导至不同的检测器。例如,具有第一波长或波带的光可通过分束器 20 传输,而具有不同于第一波长或波带的第二波长或波带的光可由分束器 20 反射。成像子系统也可包括光学元件 22 和检测器 24。通过分束器 20 传输的光可被引向到光学元件 22。光学元件 22 被配置成将通过分束器传输的光聚焦到检测器 24 上。成像子系统可进一步包括光学元件 26 和检测器 28。由分束器 20 反射的光可被引向到光学元件 26。光学元件 26 被配置成将通过分束器反射的光聚焦到检测器 28 上。光学元件 22、26 可如前所述地相对于光学元件 12 配置。

[0037] 检测器 24、28 可包括例如电荷耦合器件(CCD)检测器或业内已知的任何其它合适成像检测器,例如 CMOS 检测器、光敏元件的二维阵列、时间延迟积分(TDI)检测器等等。在一些实施例中,可使用例如二维 CCD 成像阵列的检测器来同时获取整个衬底或衬底上不移动的全部微粒的图像。如此,来自衬底被照射区域的所有光子可同时地被聚集,由此消除由于其它当前可用系统中使用的采样孔造成的误差,所述当前可用系统包括光电倍增管(PMT)和扫描器件。另外,系统中包括的检测器的数量可等于感兴趣的波长或波带的数目,以使每个检测器被用来产生在其中一个波长或波带下的图像。

[0038] 由检测器产生的每个图像可使用光带通元件(未示出)或业内已知的任何其它合适的元件进行光谱滤光,所述元件被设置在从分束器至检测器的光路中。对于每个捕捉的图像可使用不同的滤光“带”。在其上获取图像的每个波长或波带的检测波长中心和宽度可与感兴趣的荧光发射匹配,不管它是用于微粒分类还是报告信号。如此,图 1 所示系统的成像子系统可被配置成同时产生在不同波长或波带下的多个图像。尽管图 1 所示的系统包括两个检测器,然而要理解,该系统可包括两个以上的检测器(例如三个检测器、四个检测器等等)。如前所述,每个检测器可被配置成通过包括一个或多个光学元件同时地和/或顺序

地产生在不同波长或波带下的图像,所述光学元件用于将不同波长或波带下的光同时地和/或顺序地引向至不同的检测器。

[0039] 另外,尽管图 1 示出系统包括多个检测器,但要理解系统也可包括单个检测器。单个检测器可用来顺序地产生在多个波长或波带下的多个图像。例如,不同波长或波带的光可顺序地被引向至衬底,并可在用不同波长或波带的每一个照射衬底期间产生不同的图像。在另一例子中,用于选择被引向至单个检测器的光的波长或波带的不同滤光器可改变(例如通过将不同滤光器移入和移出成像路径)以顺序地产生在不同波长或波带下的图像。

[0040] 因此,图 1 所示的成像子系统被配置成产生多个或一系列图像,这些图像表征微粒 16 在若干感兴趣波长下的荧光发射。另外,系统可被配置成向处理器(例如处理引擎)提供多个或一系列数字图像,所述数字图像表征微粒的荧光发射。在一个这样的例子中,系统可包括处理器 30。处理器 30 可被配置成从检测器 24、28 获取(例如接收)图像数据。例如,处理器 30 可以业内已知的任何合适方式耦合至检测器 24、28(例如经由传输介质(未示出),每个传输介质经由例如模数转换器的一个或多个电子组件(未示出)将检测器之一耦合至处理器,每个电子组件耦合在检测器和处理器之间,等等)。优选地,处理器 30 至少被配置成处理和分析这些图像以确定微粒 16 的一种或多种特性,例如微粒分类以及与发生在微粒表面上的反应有关的信息。这一个或多个特征可通过处理器以任何合适格式输出,所述合适格式例如是具有对于每个波长的每种微粒的荧光量级的表项的数据阵列。具体地说,处理器也可(替代地或附加地)配置成执行本文描述的方法实施例的一个或多个步骤以处理和分析图像。

[0041] 处理器 30 可以是例如通常包含在典型个人计算机、大型机计算机系统、工作站等中的那些处理器。一般来说,术语“计算机系统”可广泛地定义为涵盖具有一个或多个处理器的任何设备,这些处理器执行来自存储器介质的指令。处理器可使用任何其它合适功能硬件来实现。例如,处理器可包括固件中具有固定程序的数字信号处理器(DSP)、现场可编程门阵列(FPGA)或在高级编程语言中采用顺序逻辑“写入”的其它可编程逻辑器件(PLD),所述高级编程语言例如是超高速集成电路(VHSIC)硬件描述语言(VHDL)。在另一例子中,可在处理器 30 上执行以执行本文描述的计算机实现方法的一个或多个步骤的程序指令(未示出)可在例如 C#(可按需可在 C++ 下对其一部分编码)、ActiveX 控件、JavaBeans、Microsoft Foundation Classes(“MFC”)的高级语言下或其它技术或方法下(按照需要)被编码。程序指令可以多种方式中的任何一种来实现,包括基于过程的技术、基于组件的技术和/或面向对象的技术及其它。

[0042] 例如本文描述的那些程序指令实现方法可在存储介质上传输或被存储在存储介质上。存储介质可包括但不限于只读存储器、随机读取存储器、磁盘或光盘或者磁带。对于每个图像,全部就位的微粒以及对每个标识的微粒确定的值和/或统计可被存储在存储介质内的存储器介质中。本文描述的图像处理方法可使用一种或多种算法来执行。如下文中更详细描述,算法可能是复杂的,并因此最好通过计算机(例如处理设备)来实现。因而,本文中并且尤其参照图 2 描述的方法可被称为“计算机实现方法”,并因此,术语“方法”和“计算机实现方法”在本文中可互换地使用。注意,本文描述的计算机实现方法和系统的程序指令在一些情形下可被配置成执行那些关联于本文描述的方法以外的过程,因此,本文

描述的计算机实现方法和系统的程序指令不一定仅限于附图中的描述。

[0043] 根据一个实施例,用于图像数据处理的计算机实现方法包括下列步骤中的一个或多个(即高级操作):确定微粒在第一图像中的位置;计算变换参数;并将所述变换参数施加至微粒在第一图像中的位置以确定微粒在第二图像中的移动位置。在一些实施例中,这些步骤可顺序地以前面列出的顺序执行。

[0044] 图 2 示出一种方法 200,该方法 200 示出用于图像处理的步骤的示例性顺序。如图所示,方法 200 可包括:获取 202 对具有与之关联的荧光材料的微粒的多个图像的数据,其中所述多个图像中的每一个对应于不同的波带。在一些情形下,数据可直接从成像系统获得,但在其它情形下,数据可从存储介质获得。在任一情形下,数据可以是在前面提到的不同波长下得到的多个图像的特征。可使用的示例性波长可对应于不同颜色通道,例如但不限于,分类通道 1 对应红色,分类通道 2 对应红色(例如相同或不同波长的红色)、报告通道对应绿色。如前面进一步描述的,为了适应每个颜色通道,用于本文描述的方法的微粒可被特别染色以在感兴趣的所有波长或所有波带下发射光。具体地说,为了测量多个图像中的分类和报告信号两者,本文描述的方法可使用特别染色的微粒来实现,所述特别染色的微粒不仅在分类波长或波带下而且在报告波长或波带下发射出荧光。

[0045] 在一些实施例中,取第一带宽的图像可被称为“第一图像”,而在相同或不同带宽下取得的后继/同步图像可被称为“第二图像”。在优选实施例中,第一图像可关联于分类通道(例如 CL1 或 CL2),而第二图像可关联于报告通道(RP)。如前所述,第一图像和第二图像可连续地(以任何顺序)或同时地被取得。

[0046] 在结合图 1 描述的子系统的实施例中,当横跨一个或多个图像观察时,为了可表现为移动。微粒在图像之间的移动可至少由透镜变形和/或色象差造成。也就是说,即便微粒实际上没有多个图像之间平移或移动,它们仍然会基于透镜变形或色象差而看上去移动的。参见图 1,透镜变形和/或色象差可能是由滤光器(例如滤光轮)、光源 10 和/或光学元件 12、18、22 和 26 中的一个或多个造成的。图 3(a)、3(b) 和 3(c) 展示出可能由于栅格变形造成的移动。图 3(a) 示出由于透镜变形在分类通道图像(例如第一图像)中的栅格变形。如图所示,图像中的最大变形出现在角落。图 3(b) 示出报告通道图像(例如第二图像)中的栅格变形。如该图所示,图像中的最大变形也发生在角落。图 3(c) 示出报告通道图像和分类通道图像的一个角落的覆盖。如图所示,图 3(c) 示出从分类通道图像至报告通道图像朝向图像中心的明显移动。由此,作为透镜变形和色象差的结果,微粒可表现为在分类通道图像和报告通道图像之间移动。如图 3 所示,透镜变形是径向移动的一个成因。经过任何玻璃(例如光学元件、腔等等)的光可以不同方式折射不同的波长——类似于棱镜。腔(例如顶板)或其它光学元件的变化可能使色象差也发生变化。

[0047] 在获取 202 多个(例如至少两个)图像的数据后,方法 200 可通过确定微粒在第一微粒图像中的位置而前进。如贯穿全文讨论的,微粒可具有与之关联的荧光材料。另外,在一些实施例中,“第一图像”可特别指分类通道图像。本领域内技术人员将发现众多图像处理技术以确定微粒在分类通道图像中的位置,包括峰搜索和类似的方法。例如,在 Roth 等人的美国专利申请 11/534,166 中讨论了多种方法。

[0048] 在一些实施例中,确定微粒在分类通道图像中的位置可以比确定微粒在报告通道图像中的位置更为容易。如前所述,分类通道图像可被配置成照射微粒本身,而报告通道

图像可被配置成照亮束缚于微粒的物质（例如分析物）。因而，分类通道图像中的峰搜索（或类似算法）可紧密地揭露微粒的位置。同时，峰搜索（或类似算法）可揭露分析物的位置——这可以关联于或不关联于微粒的位置。相反，在一些情形下，这一算法可揭露分析物在微粒边缘或甚至在不同微粒上的位置。

[0049] 在方法 200 的一些实施例中，该方法可包括计算 206 变换参数。变换参数定义在第一微粒图像和第二微粒图像之间的微粒位置的估计移动。使用变换参数将允许人们因变于微粒在第一图像中的位置而确定微粒在第二图像中的位置。

[0050] 在某些实施例中，变换参数可包括径向分量和恒定分量。例如，图 4 示出可用来定义变换参数的径向移动和恒定移动的一个实施例。恒定移动可以由滤光轮的光学效应诱发。如图 4 所示， p_0 表示微粒在第一图像中的位置，类似地， p_1 表示微粒在第二图像中的位置。这种移动可被定义为两个分量的组合：(1) s ，恒定移动的矢量，以及 (2) a ，径向移动。径向分量可与微粒在第一图像中的位置和该图像的中心 O 之间的距离成正比。因此， p_1 的位置可使用方程 1 来确定：

$$[0051] \quad p_1 = T(p_0) = p_0 + s + a(O - p_0) \quad (1)$$

[0052] 使用方程 1 和变换参数（例如由 a 和 s 定义），可确定微粒在第一图像中的位置。如前面定义的，方程 1（使用分量 a 和 s ）反映了所披露方法的特定实施例。变换参数可仅包括一个分量或甚至多个分量。 p_0 和 p_1 之间的关系不一定是线性的，并且甚至可以是是非线性的。

[0053] 在一些实施例中，计算 206 变换参数可包括对微粒在第二图像中的估计位置进行估计 208。如前所述，例如峰搜索算法的算法可以寻找微粒在第二图像中的位置或者可以不那样。这种算法可用来估计微粒在第二图像中的位置。被称为“最大积分位置”的另一方法将在下文中更详细地予以讨论。

[0054] 基于这些估计位置中的一个或多个，可计算 210 潜在的变换参数。例如，可使用一对点（例如 p_0 和估计的 p_1 ）来定义一个或多个潜在的变换参数。然而，在包含一个以上分量的变换参数的实施例中，可能需要一对以上的点来确定潜在的变换参数。可使用一对以上的点来定义一组潜在的变换参数——其中每对可定义一个潜在的变换参数。在一些实施例中，通过分析这组潜在的变换参数，可确定 212 最佳变换参数。在一个简单的实施例中，确定最佳变换参数可包括取这组潜在的变换参数的平均值、中值、模等等。使用霍夫变换的另一方法在下文中更详细地描述。

[0055] 在一些实施例中，估计 208 微粒在第二图像中的位置可包括基于第二图像和微粒在第一图像中的位置来确定最大积分位置。图 5(a) 示出寻找最大积分位置（例如估计的 p_1 ）的一个实施例。寻找最大积分位置包括基于 p_0 在第一图像中的位置来估计 p_1 在第二图像中的位置。在一些实施例中，寻找最大积分位置包括寻找点 p_0 在第二图像中的位置。微粒 p_0 的最初位置示出于图 5(a) 中。寻找最大积分位置可进一步包括分析 p_0 周围的某一距离的图像。 p_0 周围的该某一距离可定义要被分析的面积。在图 5(a) 中，包含在方格内的图像部分可被分析。更具体地，在附图中，该方格是从 p_0 开始沿每个方向上的三个像素定义的。在各实施例中，该距离可以是任何数量的像素或其它度量。在一些实施例中， p_0 周围的某个距离或者可通过 p_0 周围的圆（例如基于半径）来定义。

[0056] 寻找最大积分位置可进一步包括该面积中的一个或多个点 q 以计算以 q 为中心的

积分密度。如图所示,面积中拟被分析的这组像素(例如方块)可定义一组点 q 。对于每个点 q ,计算其积分密度。在附图的特定实施例中,被积分的面积是由圆(例如具有2.5个像素的半径)定义的。在其它实施例中,拟被积分的面积可由方格(例如2.5像素的半边长)定义。在一些实施例中,使积分密度最大的 q 值被估计为微粒在第二图像中的位置(例如 p_1)。

[0057] 如图5(a)所示,在该特定实施例中,最大积分位置方法正确地标识微粒在第二图像中的位置(例如 p_1)。相反,在图5(b)中,最大积分位置方法不正确地标识微粒在第二图像中的位置。在该图中,在第二图像中既有“暗”微粒又有“亮”微粒。给出暗微粒在第一图像中的位置 p_0 ,微粒在第二图像中的实际位置在图中被标识为“正确珠中心”。然而,由于来自相邻微粒的干扰,点 p_1 被发现为最大积分位置。估计的微粒位置在图5(b)中示出为外层(outlier)。而来自图5(a)的一对点(p_0 和 p_1)可被用来计算“正确的”变换参数,来自图5(b)的一对点可导致“不正确的”变换参数。

[0058] 上面结合图5讨论的方法步骤是在结合方程2、3的特定实施例中讨论的。方程2定义了第二图像(例如RP)中在点 p 周围在积分半径 r 的像素和 $f(p)$ 。方程3将 $K(p_0, m)$ 定义为离 p_0 的距离小于 m 的所有点 p_1 在第二图像(例如RP)中的一组积分密度。

$$[0059] \quad f(p) = \sum_{\{q: \|q-p\| < r\}} RP(q) \quad (2)$$

$$[0060] \quad K(p_0, m) = \{f(p_1) : \forall p_1; \|p_1 - p_0\| < m\} \quad (3)$$

[0061] 给出第一图像中的微粒 p_0 的中心,该微粒在第二图像中的最大积分位置(在该特定实施例中)可被定义为位置 p_1 ,其中 $f(p_1)$ 是 $k(p_0, m)$ 的最大值。这里, m 是微粒从第一图像至第二图像的最大可拆分移动。

[0062] 在估计208微粒在第二图像中的位置之后,可计算一组潜在变换参数,并可使用这组变换参数来确定最佳变换参数。如参照图5讨论的,一些对的点(例如 p_0 和估计的 p_1)可以是“正确的”。也就是说,估计的 p_1 对应于微粒在第二图像中的实际位置。同样,一些对的点将是“不正确的”。由于许多对的点将是正确的(例如在所有对的组中, p_1 被正确地估计是很可能的但不是最可取的),因此对于这个组的分析可揭示最佳变换参数。

[0063] 在一特定实施例中,可基于每对点计算潜在变换参数。此外,可使用一种变换(例如霍夫变换),其中每对点对于潜在变换参数进行“投票”。由此,最佳变换参数将是获得最多总票数的潜在变换参数。可使用替代的算法,包括:1) p_0 、 p_1 对的随机采样合意(RANSAC);以及2)通过首先专门地选择接近0的 p_0 、 p_1 以消除 a 的影响,求解 s ,并随后使用 s 和剩下的 p_0 、 p_1 对两者求解 a 的变量消除。

[0064] 210计算潜在变换参数和确定212最佳变换参数的特定实施例在下面参照方程4、5来描述。该实施例使用具有如方程1定义的径向分量和恒定分量的变换参数。方程4对 s 求解方程1,而方程5对 a 求解方程1。

$$[0065] \quad s = p_1 - p_0 - a(0 - p_0) \quad (4)$$

$$[0066] \quad a = \frac{(p_1 - p_0)^T (p_1 - p_0 - s)}{\|0 - p_0\|^2} \quad (5)$$

[0067] 下面给出的伪代码介绍参数 V (例如霍夫空间或投票空间)。

[0068]

```

1) Initialize the array V to 0

2) For each value a in A do
    For each pair p0, p1 do
        Compute s(p0, p1, a)
        Coerce s to closest quantized value s' in S
        Increment V[s'][a]

3) For each value s in S do
    For each pair p0, p1 do
        Compute a(p0, p1, s)
        Coerce a to closest quantized value a' in A
        Increment V[s][a']

```

[0069] 在一特定实施例中，矢量 s 可在 S 的组中变动。例如，组 S 可被定义为从 $\langle -3, -3 \rangle$ 至 $\langle 3, 3 \rangle$ 地变动，并且 S 可在每 $1/5$ 个像素被量化。这样的一组 S 将得出 30 种可能的变化。本领域内技术人员将理解，组 S 可或者通过增大 / 减小 S 的范围或者改变量化因数被定义为更大或更小。标度 a 可在 A 组中变化。例如，组 A 可被定义为从 -0.0004 至 0.0004 变动并在每个 0.0001 阶被量化。这样的组 A 具有 80 的尺寸。在图像具有 2048×2048 像素的实施例中， a 中每 0.001 变化粗略地对应于在图像边缘 1 像素的径向移动（由于从 0 至图像边缘的距离为 1024 像素）。 -0.004 至 0.004 的范围可允许检测大约 4 像素的径向移动。本领域内技术人员将认识到，可通过改变量化的范围来改变组 A 。增加 S 或 A 的范围可能导致检测径向移动和标量移动的较大分量。另外，使用较细的量化可能导致最佳变换参数的较精细确定。

[0070] 图 6 示出阵列 V 的一些部分的特殊例子。由于 s 是二维矢量，它被表示在 x 轴和 y 轴上。如图所示， S 沿两个轴从 -3 至 3 地变化。分量 a 被（垂直地）表示在 z 轴上，并且 A 从 -0.004 至 0.004 地变化。图 (a)、(b)、(c) 和 (d) 中的每一幅表征阵列 A 的一个片段。如图所示，图 6(c) 表示投票空间中的最高峰。该峰出现在量化位置 $a = 0.0009$, $s = \langle -0.4, 0.4 \rangle$ 。然而，量化的位置可以不是“最佳变换参数”。在一些实施例中，计算峰位置周围的投票空间体积内的质心得出最佳变换参数： $a^* = 9.07 \times 10^{-4}$ 并且 $s^* = \langle -0.3684, 0.3800 \rangle$ 。

[0071] 在一些实施例中，方法 200 可进一步包括将变换参数施加 214 至第二图像。在这一实施例中，计算出的变换参数（例如最佳变换参数）可用来基于微粒在第一图像中的位置确定微粒在第二图像中的位置。例如使用方程 1，可使用最佳变换参数值 a 、 s 来确定每个微粒的移动。

[0072] 在一些实施例中，在将变换参数施加 214 至第二图像之前，可计算误差矢量。因此，误差矢量可考虑变换参数计算中的至少一个误差来源。具体地说，该误差矢量可将相邻微粒的影响考虑在内。另外，相邻微粒可对给定微粒施加作用力，从而使它们相对于时间移

动。误差矢量在方程 6 中被定义。

$$[0073] \quad \varepsilon = p_1 - T(p_0; a^*; s^*) = p_1 - p_0 - s^* - a^*(0 - p_0) \quad (6)$$

[0074] 如图 7 所示,每个微粒 q 可在 p_0 上施加一作用力。更具体地,该作用力可包括微粒之间的磁力。由微粒 q 作用的力可具有如方程 7 定义的方向,并且由微粒 q 作用的力可具有由方程 8 定义的大小。由微粒 q 作用的力的大小反比于从 q 至 p_0 的距离的平方。除了计算 q 和 p_0 之间的距离的平方,方程 8 引入变量 g 。对通过所有相邻珠 q 施加在 p_0 上的力进行组合的总误差矢量在方程 9 中被一起求和。

$$[0075] \quad \text{方向} = \pm (q - p_0) \quad (7)$$

[0076]

$$\text{大小} = \frac{g}{\|q - p_0\|^2} \quad (8)$$

$$[0077] \quad \varepsilon = g \sum_{q \in Q} \frac{(q - p_0)}{\|q - p_0\|^2} \quad (9)$$

[0078] 一旦已找到 g 的最佳值,则可修正方程 1 以考虑误差矢量。下面的方程 10 考虑径向分量、恒定分量和误差分量:

$$[0079] \quad p_1 = T(p_0) = p_0 + s + a(0 - p_0) + g \sum_{q \in Q} \frac{(q - p_0)}{\|q - p_0\|^2} \quad (10)$$

[0080] 类似于最佳变换参数的计算,可通过估计误差分量的一组潜在值并计算误差分量的最佳值来确定误差分量。方程 11 示出如何基于在给定半径内由微粒 q 包围的给定点 p 来计算 g 以形成组 Q 。

[0081] 令

$$[0082] \quad W = \sum_{q \in Q} \frac{(q - p_0)}{\|q - p_0\|^2}$$

[0083] 则

[0084]

$$g = \frac{W^T \varepsilon}{\|W\|^2} \quad (11)$$

[0085] 可使用下列伪代码来计算 g 的最佳值:

[0086]

```

1) For each  $p_0, p_1$  pair do
    Compute  $\varepsilon$ 
    Define  $Q$  to be neighboring particles "close" to  $p_0$ 
    Compute  $W$ 
    Compute  $g$ 
    If  $g$  is within a specified bounds (e.g., -20 to 0), record
in  $G$ 
    Select the optimal value  $g^*$  from  $G$ 

```

[0087] 如前所述,随后可使用 a 、 s 和 g 的最佳值来确定微粒在第一图像和第二图像之间

的移动。

[0088] 已细阅本公开的本领域内技术人员将理解,本发明相信能提供用于图像数据处理的计算机实现方法、存储介质和系统。鉴于本说明书,本发明的各个方面的进一步修改和替代实施例对于本领域技术人员将显而易见。因此,本说明书应被理解为仅仅是解说性的,且用于教导本领域技术人员实施本发明的一般方式。应当理解,本文中所示和描述的本发明的形式应被理解为当前优选实施例。可替换本文中示出和描述的元件和材料,零件和过程可颠倒,以及本发明的某些特征可单独利用,以上所有对获知本发明描述的本领域技术人员都显而易见。可对本文中所描述的要素作出修改,而不背离如所附权利要求中所描述的本发明的精神和范围。

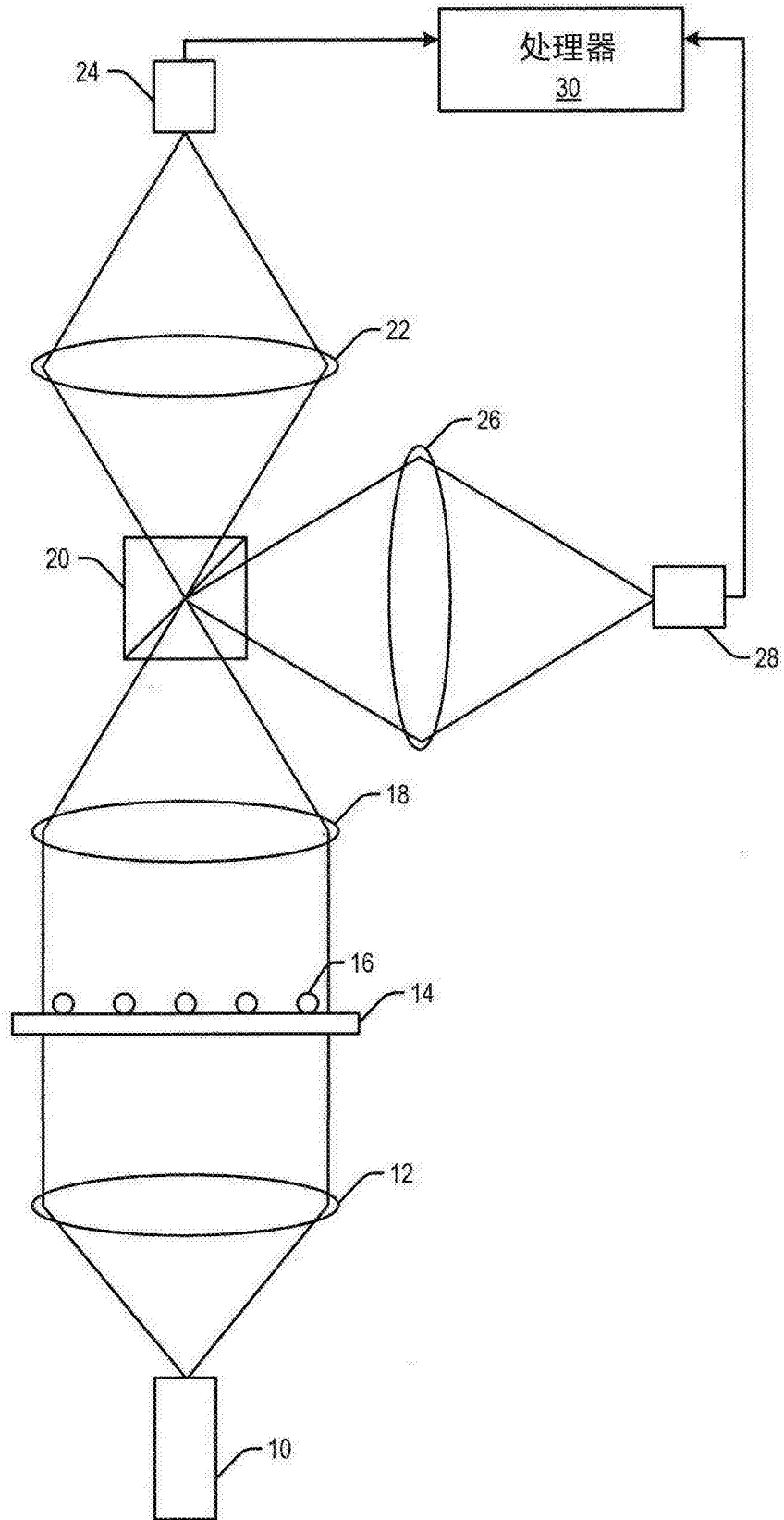


图 1

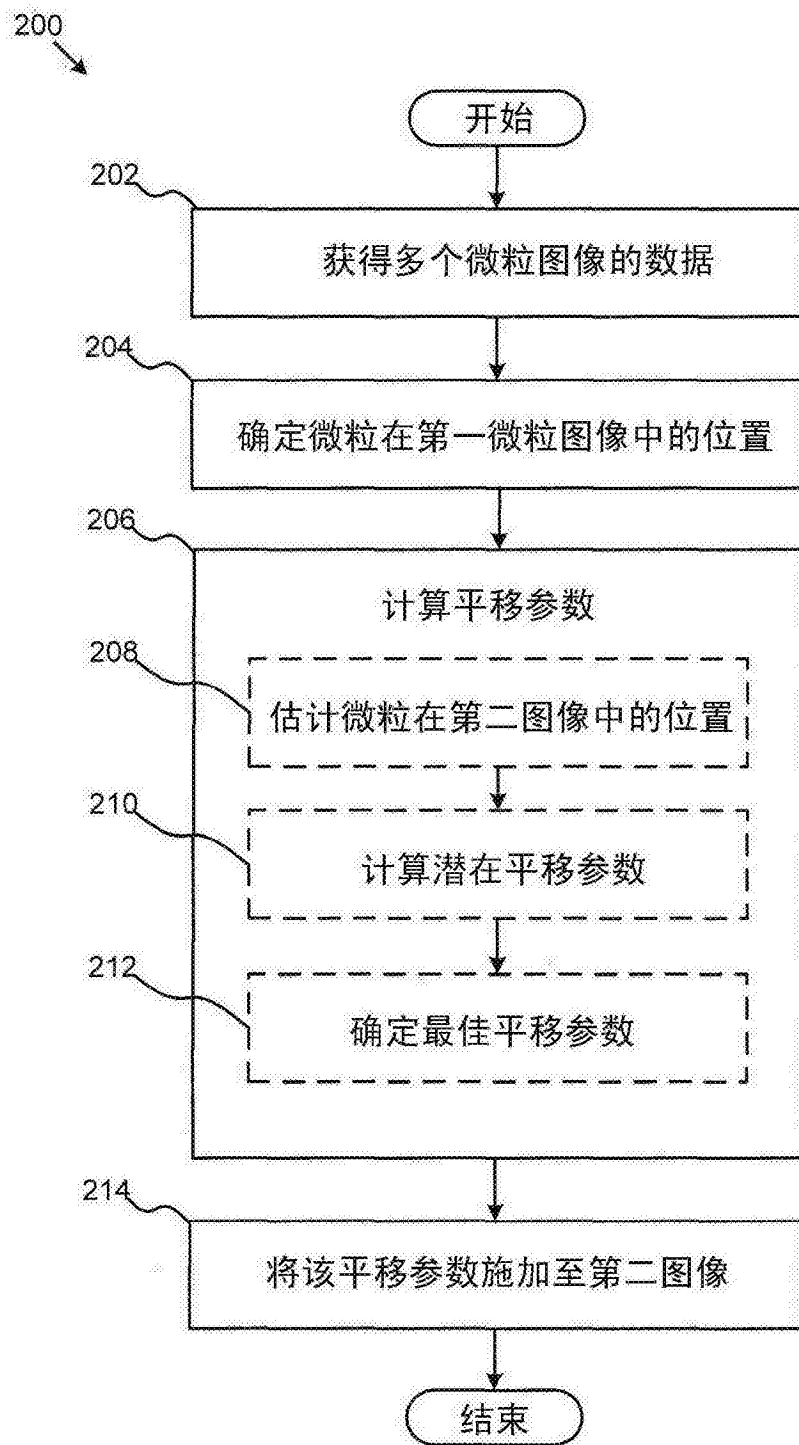


图 2

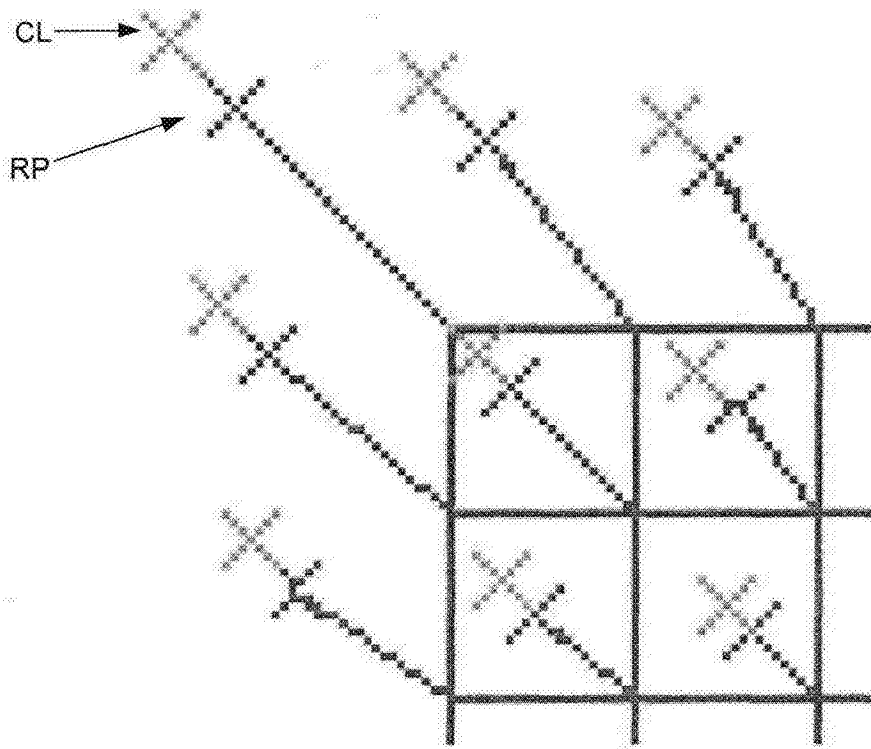
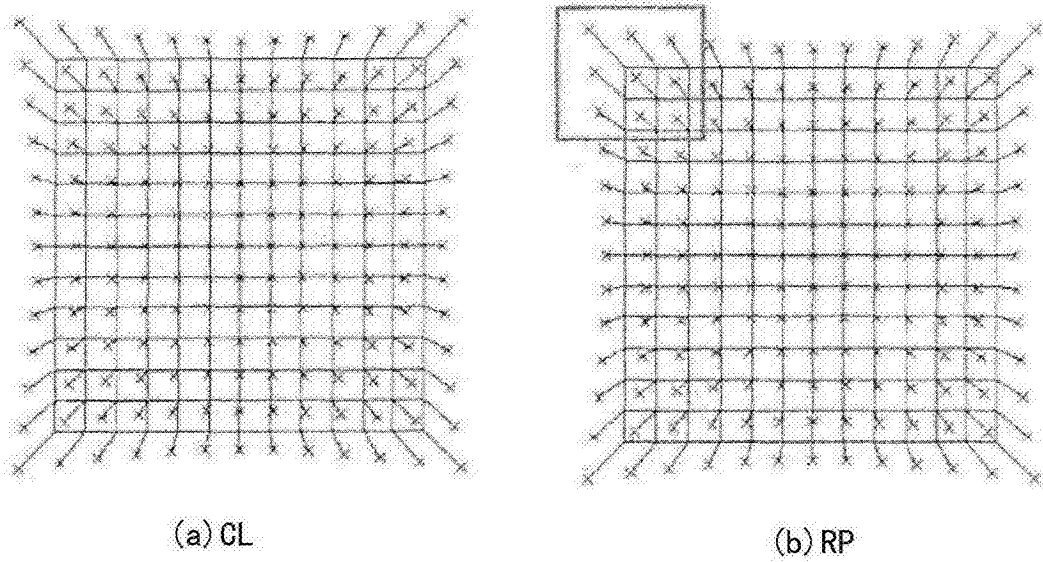


图 3

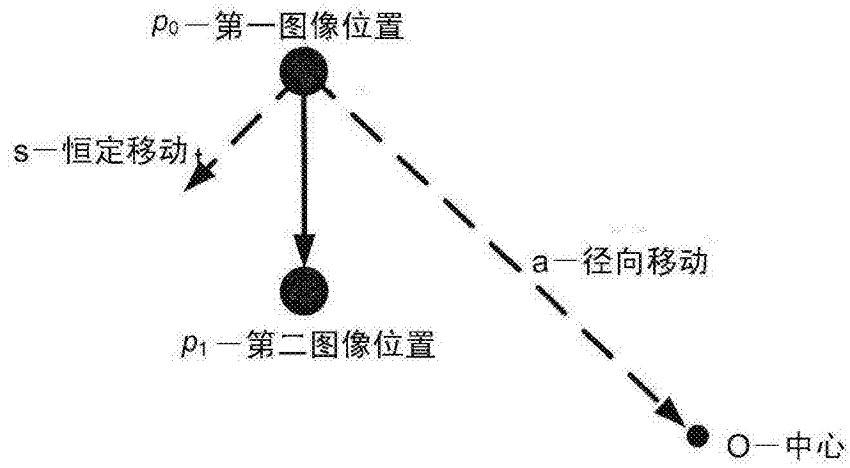


图 4

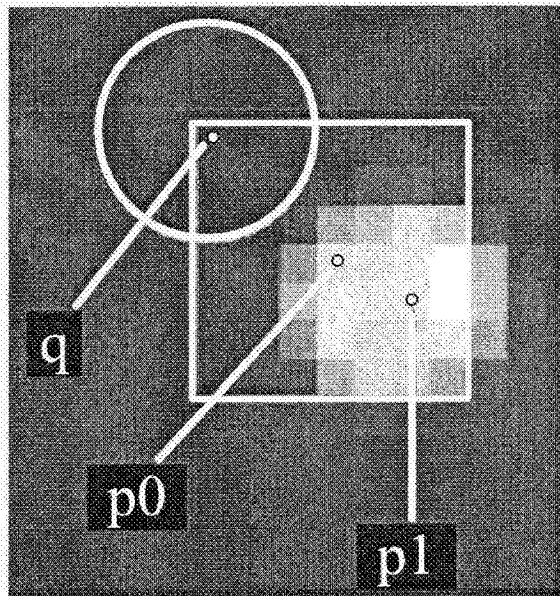


图 5(a)

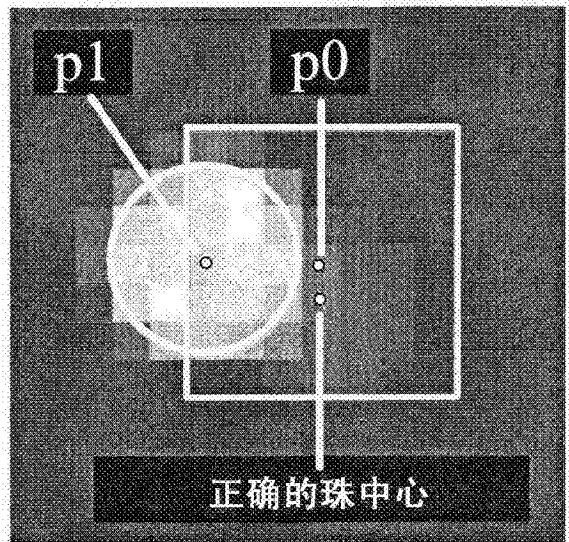
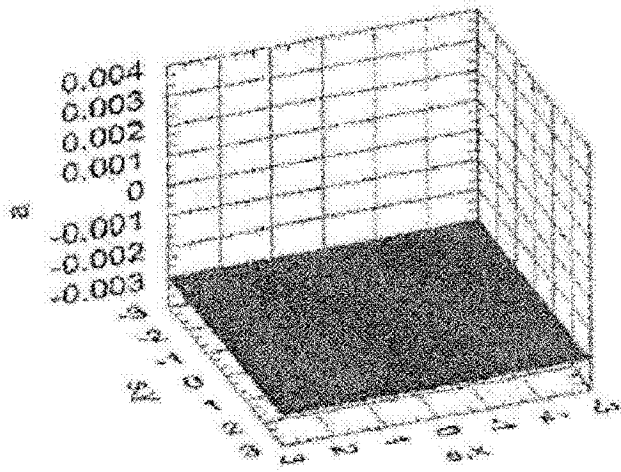
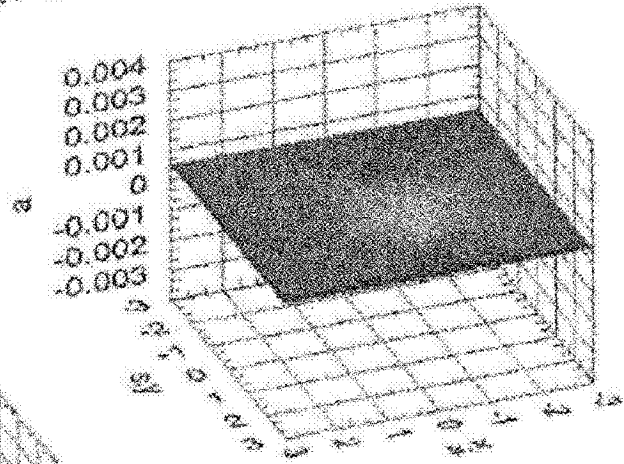


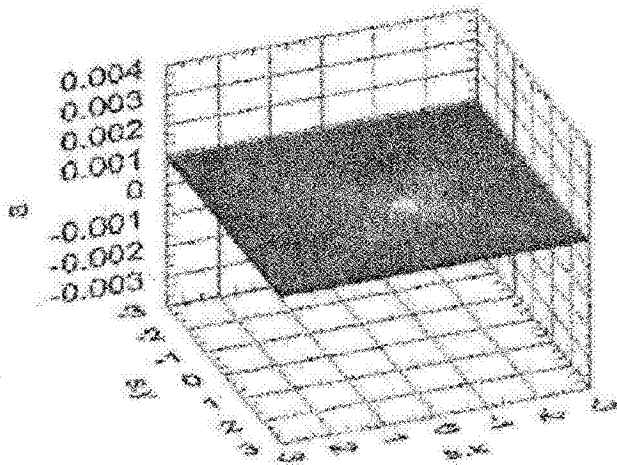
图 5(b)



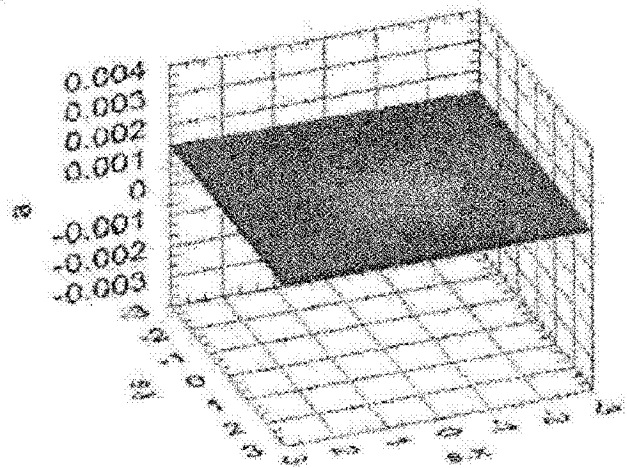
(a) $a = -0.0030$



(b) $a = 0.0005$



(c) $a = 0.0009$



(d) $a = 0.0013$

图 6

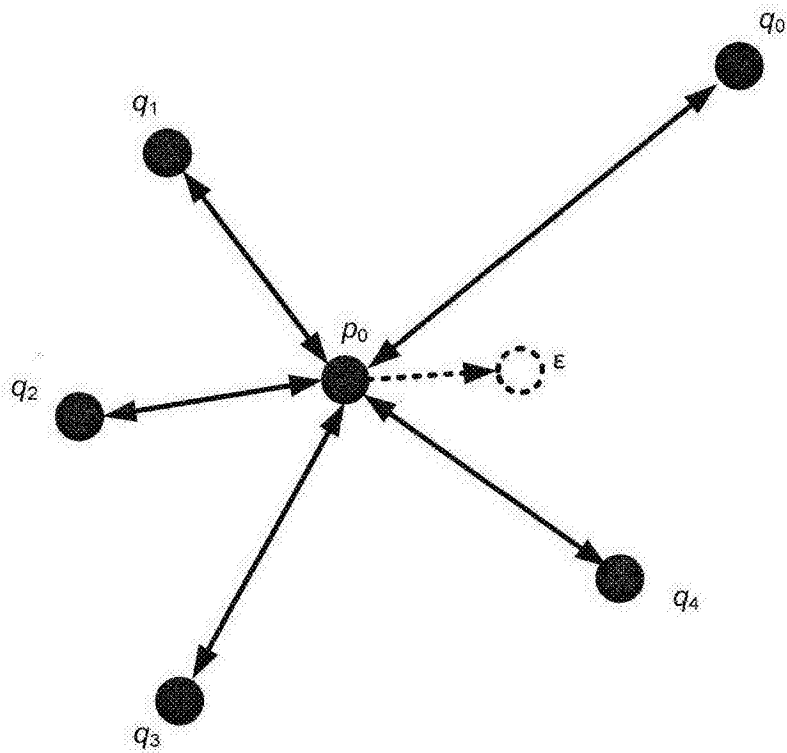


图 7