



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114674825 A

(43) 申请公布日 2022. 06. 28

(21) 申请号 202111613655.2

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2016.09.15

G01N 21/88 (2006.01)

(30) 优先权数据

G02B 21/36 (2006.01)

62/219,889 2015.09.17 US

G06V 20/69 (2022.01)

G06V 10/44 (2022.01)

(62) 分案原申请数据

G06V 10/774 (2022.01)

201680053431.1 2016.09.15

G06K 9/62 (2022.01)

(71) 申请人 思迪赛特诊断有限公司

地址 以色列特拉维夫

(72) 发明人 Y·S·埃谢尔 N·莱斯米

D·格卢克 A·霍里·雅菲

J·J·波拉克

(74) 专利代理机构 余姚德盛专利代理事务所

(普通合伙) 33239

专利代理师 周积德

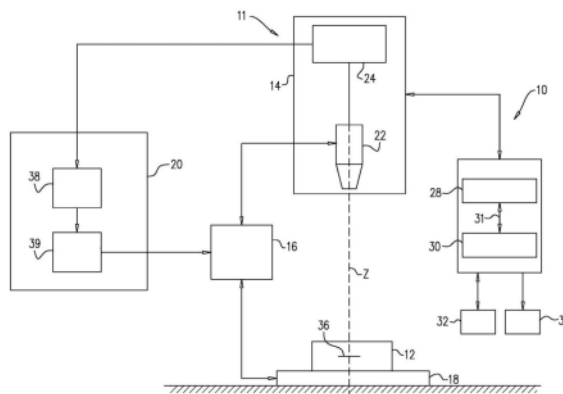
权利要求书5页 说明书26页 附图3页

(54) 发明名称

用于检测身体样本中实体的方法和设备

(57) 摘要

描述设备和方法,包括:显微镜系统(11),被配置为获取身体样本的一个或多个显微镜图像;输出装置(34);和至少一个计算机处理器(28)。计算机处理器在一个或多个图像中识别至少一个元素为病原体候选者,然后从一个或多个图像中提取与病原体候选者相关的至少一个候选者信息特征。计算机处理器从一个或多个图像中提取至少一个指示与所述身体样本相关的背景信息的样本信息特征。计算机处理器通过结合样本信息特征对候选者信息特征进行处理来分类身体样本感染致病性感染的可能性,然后响应于上述在所述输出装置上产生输出。还描述了其他应用。



1. 设备,包括:

显微镜系统,被配置为获取身体样本的一个或多个显微镜图像,所述身体样本包括血液样本、稀释的血液样本、主要包含红血细胞的样本和/或主要包含红血细胞的稀释样本;和

至少一个计算机处理器,被配置为:

在一个或多个图像中识别至少一个元素为给定实体的候选者,所述给定实体为血小板、白细胞、异常白细胞、循环肿瘤细胞、红细胞、网织红细胞、豪-乔小体、病原体和疟原虫病原体;

从所述一个或多个图像中提取与所述给定实体的候选者相关的至少一个候选者信息特征,

从所述一个或多个图像中提取至少一个指示整个身体样本的特征的样本信息特征,

结合所述样本信息特征对所述候选者信息特征进行处理,和

至少部分响应于上述对所述身体样本进行血细胞计数。

2. 依照权利要求1所述的设备,其中所述至少一个计算机处理器被配置为通过从所述一个或多个图像中提取与所述候选者相关的至少一个候选者信息特征,从所述一个或多个图像中提取与所述候选者相关的至少一个候选者信息特征,所述候选者信息特征是候选者的大小、候选者的形状、候选者的运动、候选者的强度、身体样本内候选者的位置、与候选者重叠的细胞特性、候选者的颜色、候选者的纹理和/或候选者的边界锐度。

3. 依照权利要求1所述的设备,其中所述至少一个计算机处理器被配置为从所述一个或多个图像中提取包括下列的至少一个样本信息特征:身体样本中非候选者成分的大小、身体样本中非候选者成分的形状、身体样本中非候选者成分的强度和/或身体样本中给定细胞类型的细胞数量。

4. 依照权利要求1所述的设备,其中所述至少一个计算机处理器被配置为:

在所述一个或多个图像中识别多个元素为给定实体的候选者,和

通过从所述一个或多个图像中提取具有超过阈值的给定实体概率的候选者的数量的指示,从所述一个或多个图像中提取至少一个指示整个身体样本的特征的样本信息特征。

5. 依照权利要求1所述的设备,其中所述至少一个计算机处理器被配置为:

在所述一个或多个图像中识别多个元素为给定实体的候选者,和

通过从所述一个或多个图像中提取所述候选者为给定实体概率的指示,从所述一个或多个图像中提取至少一个指示整个身体样本的特征的样本信息特征。

6. 依照权利要求1所述的设备,其中:

所述显微镜系统被配置为通过获取着色剂染色的身体样本的一个或多个显微镜图像来获取身体样本的一个或多个显微镜图像;和

所述至少一个计算机处理器被配置为通过从所述一个或多个图像中提取指示染色剂对身体样本染色质量的至少一个样本信息特征,从所述一个或多个图像中提取指示整个身体样本的特征的至少一个样本信息特征。

7. 依照权利要求1所述的设备,其中所述至少一个计算机处理器被配置为通过从所述一个或多个图像中提取指示所述身体样本内存在外源对象的至少一个样本信息特征,从所述一个或多个图像中提取指示整个身体样本的特征的至少一个样本信息特征。

8. 依照权利要求1所述的设备,其中所述至少一个计算机处理器被配置为从所述一个或多个图像中提取包括下列的至少一个样本信息特征:存在于所述身体样本内的红血细胞的大小、所述身体样本内存在豪-乔小体的指示、所述身体样本内血小板的浓度、所述身体样本内网织红细胞数量和成熟红血细胞数量之间的关系、和/或所述身体样本内网织红细胞体的浓度。

9. 一种分析身体样本的方法,所述身体样本包括血液样本、稀释的血液样本、主要包含红血细胞的样本、和/或主要包含红血细胞的稀释样本,该方法包括:

使用显微镜系统获取身体样本的一个或多个显微镜图像;

使用至少一个计算机处理器:

在一个或多个图像中识别至少一个元素为给定实体的候选者,所述给定实体为血小板、白细胞、异常白细胞、循环肿瘤细胞、红细胞、网织红细胞、豪-乔小体、病原体 and 疟原虫病原体;

从所述一个或多个图像中提取与所述给定实体的候选者相关的至少一个候选者信息特征,

从所述一个或多个图像中提取至少一个指示整个身体样本的特征的样本信息特征,

结合所述样本信息特征对所述候选者信息特征进行处理,和

至少部分响应于上述对所述身体样本进行血细胞计数。

10. 依照权利要求9所述的方法,其中从所述一个或多个图像中提取与所述给定实体的候选者相关的至少一个候选者信息特征包括从所述一个或多个图像中提取与所述候选者相关的至少一个候选者信息特征,所述候选者信息特征是候选者的大小、候选者的形状、候选者的运动、候选者的强度、身体样本内候选者的位置、与候选者重叠的细胞特性、候选者的颜色、候选者的纹理和/或候选者的边界锐度。

11. 依照权利要求9所述的方法,其中从所述一个或多个图像中提取至少一个指示整个身体样本的特征的样本信息特征包括从所述一个或多个图像中提取包括下列的至少一个样本信息特征:身体样本中非候选者成分的大小、身体样本中非候选者成分的形状、身体样本中非候选者成分的强度和/或身体样本中给定细胞类型的细胞数量。

12. 依照权利要求9所述的方法,其中:

识别至少一个元素为给定实体的候选者包括在所述一个或多个图像中识别多个元素为给定实体的候选者,和

从所述一个或多个图像中提取至少一个指示整个身体样本的特征的样本信息特征包括从所述一个或多个图像中提取具有超过阈值的给定实体概率的候选者的数量的指示。

13. 依照权利要求9所述的方法,其中:

识别至少一个元素为给定实体的候选者包括在所述一个或多个图像中识别多个元素为给定实体的候选者,和

从所述一个或多个图像中提取至少一个指示整个身体样本的特征的样本信息特征包括从所述一个或多个图像中提取所述候选者为给定实体概率的指示。

14. 依照权利要求9所述的方法,其中:

获取身体样本的一个或多个显微镜图像包括获取在着色剂染色样本时的身体样本的一个或多个显微镜图像;和

从所述一个或多个图像中提取至少一个指示整个身体样本的特征的样本信息特征包括从所述一个或多个图像中提取指示染色剂对身体样本染色质量的至少一个样本信息特征。

15. 依照权利要求9所述的方法,其中从所述一个或多个图像中提取至少一个指示整个身体样本的特征的样本信息特征包括从所述一个或多个图像中提取包括下列的至少一个样本信息特征:指示所述身体样本内存在外源对象的样本信息特征、存在于所述身体样本内的红血细胞的大小、所述身体样本内存在豪-乔小体的指示、所述身体样本内血小板的浓度、所述身体样本内网织红细胞数量和成熟红血细胞数量之间的关系、和/或所述身体样本内网织红细胞体的浓度。

16. 方法,包括:

获取血液样本的显微镜图像;

在所述显微镜图像中识别变形的红血细胞;

至少部分基于所识别的变形红血细胞,确定所述样本内红血细胞变形的程度;和

至少部分基于所述样本内红血细胞变形的程度,确定指示整个身体样本的特征的样本信息参数。

17. 依照权利要求16所述的方法,其中在所述显微镜图像中识别变形的红血细胞包括在所述显微镜图像中识别棘状细胞和/或棘细胞。

18. 依照权利要求16所述的方法,其中至少部分基于所述样本内红血细胞变形的程度确定样本信息参数包括至少部分基于所述样本内红血细胞变形的程度确定所述样本具有病理学特征。

19. 依照权利要求16所述的方法,其中至少部分基于所述样本内红血细胞变形的程度确定样本信息参数包括至少部分基于所述样本内红血细胞变形的程度确定所述样本已经经历长时间暴露于溶液。

20. 依照权利要求16所述的方法,其中至少部分基于所述样本内红血细胞变形的程度确定样本信息参数包括至少部分基于所述样本内红血细胞变形的程度确定所述样本的年龄相关参数。

21. 一种用于血液样本分析的设备,包括:

被配置为获取血液样本的一个或多个显微镜图像的显微镜系统;

输出装置;和

至少一个计算机处理器,被配置为:

在所述显微镜图像中识别变形的红血细胞;

至少部分基于所识别的变形红血细胞,确定所述样本内红血细胞变形的程度;和

至少部分基于所述样本内红血细胞变形的程度,确定指示整个身体样本的特征的样本信息参数,和

至少部分基于所述样本信息参数。在所述输出装置上生成输出。

22. 依照权利要求21所述的设备,其中所述至少一个计算机处理器被配置为通过在所述显微镜图像中识别棘状细胞和/或棘细胞来在所述显微镜图像中识别变形的红血细胞。

23. 依照权利要求21所述的设备,其中所述至少一个计算机处理器被配置为通过至少部分基于所述样本内红血细胞变形的程度确定所述样本具有病理学特征,至少部分基于所

述样本内红血细胞变形的程度确定样本信息参数。

24. 依照权利要求21所述的设备,其中所述至少一个计算机处理器被配置为通过至少部分基于所述样本内红血细胞变形的程度确定所述样本已经经历长时间暴露于溶液,至少部分基于所述样本内红血细胞变形的程度确定样本信息参数。

25. 依照权利要求21所述的设备,其中所述至少一个计算机处理器被配置为通过至少部分基于所述样本内红血细胞变形的程度确定所述样本的年龄相关参数,至少部分基于所述样本内红血细胞变形的程度确定样本信息参数。

26. 方法,包括:

使用一种或多种着色剂染色血液样本;

使用显微镜获取染色的血液样本的多个显微镜图像;

使用至少一个计算机处理器,确定各个显微镜图像的染色质量参数,所述染色质量参数指示所述各个显微镜图像中每个的染色质量;和

使用所述至少一个计算机处理器,基于所述各个显微镜图像的染色质量参数来执行操作。

27. 依照权利要求26所述的方法,其中基于所述各个显微镜图像的染色质量参数来执行操作包括响应于确定所述显微镜图像中的至少一些的染色质量不足,丢弃所述显微镜图像中的至少一些用于血液样本的分析。

28. 依照权利要求26所述的方法,其中基于所述各个显微镜图像的染色质量参数来执行操作包括基于所述各个显微镜图像的染色质量参数,调整用于识别所述各个显微镜图像内实体的一个或多个阈值。

29. 依照权利要求26所述的方法,其中基于所述各个显微镜图像的染色质量参数来执行操作包括基于所述各个显微镜图像的染色质量参数,对样品的各个显微镜成像场进行多次调制以使通过显微镜成像。

30. 依照权利要求26所述的方法,其中使用一种或多种着色剂染色血液样本包括使用两种或多种着色剂染色血液样本,并且其中确定各个显微镜图像的染色质量参数包括对于所述各个显微镜图像中每个,确定所述两种或多种着色剂中每个的相应染色质量参数。

31. 依照权利要求26所述的方法,其中基于所述各个显微镜图像的染色质量参数来执行操作包括至少部分基于所述各个显微镜图像的染色质量参数对在所述各个显微镜图像内识别的候选者进行分类。

32. 依照权利要求26所述的方法,其中基于所述各个显微镜图像的染色质量参数来执行操作包括基于所述各个显微镜图像的染色质量参数调制所述显微镜图像的图像获取参数。

33. 依照权利要求26所述的方法,其中获取染色的血液样本的多个显微镜图像包括在一段时间内获取染色的血液样本的各个成像场的多个显微镜图像,该时间段为使得所述各个成像场的显微镜图像中的染色质量存在变化。

34. 用于分析被一种或多种染色剂染色的血样样本的设备,该设备包括:

被配置为获取染色的血样样本的多个显微镜图像的显微镜系统;

输出装置;和

至少一个计算机处理器,被配置为:

确定各个显微镜图像的染色质量参数,所述染色质量参数指示所述各个显微镜图像中每个的染色质量;和

基于所述各个显微镜图像的染色质量参数来执行操作。

35. 依照权利要求34所述的设备,其中所述至少一个计算机处理器被配置为通过响应于确定所述图像中的至少一些的染色质量不足,丢弃所述图像中的至少一些用于血液样本的分析,基于所述各个显微镜图像的染色质量参数来执行操作。

36. 依照权利要求34所述的设备,其中所述至少一个计算机处理器被配置为通过基于所述各个显微镜图像的染色质量参数,调整用于识别所述各个显微镜图像内实体的一个或多个阈值,基于所述各个显微镜图像的染色质量参数来执行操作。

37. 依照权利要求34所述的设备,其中所述至少一个计算机处理器被配置为通过基于所述各个显微镜图像的染色质量参数,对样品的各个显微镜成像场进行多次调制以使通过显微镜成像,基于所述各个显微镜图像的染色质量参数来执行操作。

38. 依照权利要求34所述的设备,其中所述至少一个计算机处理器被配置为所述设备用于使用两种或多种着色剂染色血液样本,并且其中所述至少一个计算机处理器被配置为对于所述各个显微镜图像中每个,确定所述两种或多种着色剂中每个的相应染色质量参数。

39. 依照权利要求34所述的设备,其中所述至少一个计算机处理器被配置为通过至少部分基于所述各个显微镜图像的染色质量参数对在所述各个显微镜图像内识别的候选者进行分类,基于所述各个显微镜图像的染色质量参数来执行操作。

40. 依照权利要求34所述的设备,其中所述至少一个计算机处理器被配置为通过基于所述各个显微镜图像的染色质量参数调制所述显微镜图像的图像获取参数,基于所述各个显微镜图像的染色质量参数来执行操作。

41. 依照权利要求34所述的设备,其中所述至少一个计算机处理器被配置为通过在一段时间内获取染色的血液样本的各个成像场的多个显微镜图像,该时间段为使得所述各个成像场的显微镜图像中的染色质量存在变化,获取染色的血液样本的多个显微镜图像。

用于检测身体样本中实体的方法和设备

[0001] 本发明是申请号为2016800534311、申请日为2016年9月15日、发明名称为“用于检测身体样本中实体的方法和设备”的发明专利的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求享有于2015年9月17日提交的题为“在身体样本中检测病原体的方法及其系统”的Eshel的美国临时专利申请No.62/219,889的优先权。

[0004] 上述申请通过引用并入本文。

技术领域

[0005] 本公开主题的一些应用一般涉及检测身体样本中的实体，并且具体地涉及使用图像处理 and 分类来自动检测病原体。

背景技术

[0006] 在身体样本(例如血液样本)中检测某些致病性感染的主要方法是对身体样本进行微观检查，并对病原体的存在和浓度进行视觉确认。在显微镜检查之前用染色剂或染料对身体样本染色通常用于增强显微镜图像的对比度，并在视觉上突出显示具有特定生物组成的细胞。特别是，一些荧光染料对细胞中的核酸具有亲和力。当被适当波长的荧光激发时，核酸会发荧光。因此，荧光染料有时用于在显微镜下差分染色细胞部分进行检测。例如，当被蓝光激发时，与DNA结合的荧光色素吖啶橙会发出绿光，当与RNA结合时会发出红光。血液病原体如无形体边缘蜱、血巴巴拉虫、锥虫、疟原虫属、巴贝虫属。其他都被吖啶橙检测出来。

[0007] 虽然检测病原体的主要方法仍然是在微观明视野图像中进行视觉识别，但荧光显微镜也被使用，尽管程度较低。然而，在这两种情况下，通过人工鉴定病原体来检测致病性感染有两个主要缺点：许多环境(特别是乡村)没有配备进行测试，结果的准确性取决于技能检查样本的人和样本中病原体的水平。因此，已尝试在身体样本中自动检测病原体。

[0008] 发明概述

[0009] 依照本发明的一些应用，使用显微镜系统的显微镜获取身体样本(例如血液样本)的一个或多个显微镜图像。在图像中计算机处理器识别至少一个元素为病原体候选者(即，样品中的组成元素具有表明其可能是病原体的特征，因此是病原体的候选者)。例如，图像可以是当样品用染色剂或染料染色时获得的血液样本的图像，所述染色剂或染料被配置为样品内的染色DNA和/或RNA，并且计算机处理器可通过检测图像内的染色元素(例如荧光元素)来识别候选者。计算机处理器从一个或多个图像中提取与病原体候选者相关的至少一个候选者信息特征，并且至少一个样本信息特征指示与身体样本相关的背景信息。通过结合所述样本信息特征对所述候选者信息特征进行处理，分类身体样本感染致病性感染的可能性。通常响应于分类在所述输出装置上产生输出。

[0010] 对于一些应用，响应于候选者信息特征计算机处理器执行第一分类，其中病原体候选者是病原体的可能性被分类。结合样本信息特征响应于第一分类，计算机处理器执行

第二分类,其中包含病原体感染的身体样本的可能性被分类。对于一些应用,结合样本信息特征响应于候选者信息特征执行第一分类(其中病原体候选者是病原体的可能性被分类)。对于一些应用,通过结合所述样本信息特征对所述候选者信息特征进行处理,计算机处理器将身体样本中的致病性感染分类为给定类型的致病性感染(例如疟原虫、给定疟原虫株、和/或给定虫龄的疟原虫或给定虫龄范围的疟原虫)。

[0011] 对于一些应用,候选者信息特征包括病原体候选者的大小(例如候选者相对于其他候选者或实体的尺寸、长度、周长、最小宽度、最大宽度、面积和/或相对大小)、病原体候选者的形状、病原体候选者的运动、病原体候选者的强度、身体样本内病原体候选者的位置(包括候选者相对于其他候选者或实体的接近度、邻接度和/或重叠)、与病原体候选者重叠的细胞特性、病原体候选者的颜色(包括染色的强度和模式)、病原体候选者的纹理(例如轮廓)和/或病原体候选者的边界锐度。例如在Bachellet的US 2012/0169863和/或Pollak的US 2015/0037806中描述了候选者信息特征的其他非限制性示例,这两个申请通过引用并入本文。

[0012] 对于一些应用,样本信息特征包括身体样本中一种或多种非病原体候选者成分的大小、身体样本中一种或多种非病原体候选者成分的形状、身体样本中一种或多种非病原体候选者成分的强度、身体样本中给定细胞类型的数量、身体样本中给定细胞类型的细胞分布和/或身体样本中病原体候选者的分布。

[0013] 因此依照本发明的一些应用提供设备,包括:

[0014] 被配置为获取身体样本的一个或多个显微镜图像的显微镜系统;

[0015] 输出装置;和

[0016] 至少一个计算机处理器,被配置为:

[0017] 在一个或多个图像中识别至少一个元素为病原体候选者,

[0018] 从一个或多个图像中提取与病原体候选者相关的至少一个候选者信息特征,

[0019] 从所述一个或多个图像中提取指示与所述身体样本相关的背景信息的至少一个样本信息特征;

[0020] 通过结合所述样本信息特征对所述候选者信息特征进行处理来分类所述身体样本感染致病性感染的可能性,和

[0021] 响应于上述在所述输出装置上产生输出。

[0022] 在一些应用中:

[0023] 显微镜系统被配置为获取着色剂染色的身体样本的一个或多个显微镜图像;和

[0024] 所述至少一个计算机处理器被配置为通过识别所述至少一个元素染色将所述至少一个元素识别为病原体候选者,来识别至少一个元件为病原体候选者。

[0025] 在一些应用中,至少一个计算机处理器被配置为通过下列方式结合所述样本信息特征对所述候选者信息特征进行处理:

[0026] 响应于所述候选者信息特征执行第一分类,其中病原体候选者是病原体的可能性被分类,和响应于结合所述样本信息特征的第一分类执行第二分类,其中包含病原体感染的身体样本的可能性被分类。

[0027] 在一些应用中,至少一个计算机处理器被配置为通过下列方式结合所述样本信息特征对所述候选者信息特征进行处理:

[0028] 响应于结合所述样本信息特征的所述选择信息特征执行第一分类,其中病原体候选者是病原体的可能性被分类,和

[0029] 至少部分地响应于所述第一分类执行第二分类,其中包含病原体感染的身体样本的可能性被分类。

[0030] 在一些应用中,至少一个计算机处理器被配置为通过从所述一个或多个图像中提取与所述病原体候选者相关的至少一个候选者信息特征,从所述一个或多个图像中提取与所述病原体候选者相关的至少一个候选者信息特征,所述候选者信息特征是选自下列的特征:病原体候选者的大小、病原体候选者的形状、病原体候选者的运动、病原体候选者的强度、身体样本内病原体候选者的位置、与病原体候选者重叠的细胞特性、病原体候选者的颜色、病原体候选者的纹理和病原体候选者的边界锐度。

[0031] 在一些应用中,至少一个计算机处理器被配置为通过从所述一个或多个图像中提取选自下列的至少一个样本信息特征,从所述一个或多个图像中提取指示与所述身体样本相关的背景信息的至少一个样本信息特征:身体样本中一种或多种非病原体候选者成分的大小、身体样本中一种或多种非病原体候选者成分的形状、身体样本中一种或多种非病原体候选者成分的强度、身体样本中给定细胞类型的数量、身体样本中给定细胞类型的细胞分布和身体样本中病原体候选者的分布。

[0032] 在一些应用中,显微镜系统被配置为通过获取着色剂染色的身体样本的一个或多个显微镜图像来获取所述身体样本的一个或多个显微镜图像;和至少一个计算机处理器被配置为通过从所述一个或多个图像中提取指示染色剂对身体样本染色质量的至少一个样本信息特征,从所述一个或多个图像中提取指示与所述身体样本相关的背景信息的至少一个样本信息特征。

[0033] 在一些应用中,至少一个计算机处理器被配置为通过从所述一个或多个图像中提取指示所述身体样本内存在外源对象的至少一个样本信息特征,从所述一个或多个图像中提取指示与所述身体样本相关的背景信息的至少一个样本信息特征。

[0034] 在一些应用中,身体样本包括选自由血液样本、稀释的血液样本、主要包含红血细胞的样本和主要包含红血细胞的稀释样本组成的组的身体样本,并且显微镜系统被配置为获取选择的身体样本的一个或多个图像。

[0035] 在一些应用中,至少一个计算机处理器被配置为通过从所述一个或多个图像中提取存在于所述身体样本内的一个或多个红血细胞的大小,从所述一个或多个图像中提取指示与所述身体样本相关的背景信息的至少一个样本信息特征。

[0036] 在一些应用中,至少一个计算机处理器被配置为通过从所述一个或多个图像中提取所述身体样本内存在豪-乔小体的指示,从所述一个或多个图像中提取指示与所述身体样本相关的背景信息的至少一个样本信息特征。

[0037] 在一些应用中,至少一个计算机处理器被配置为通过从所述一个或多个图像中提取所述身体样本内血小板的浓度,从所述一个或多个图像中提取指示与所述身体样本相关的背景信息的至少一个样本信息特征。

[0038] 在一些应用中,至少一个计算机处理器被配置为通过从所述一个或多个图像中提取与候选者相关的网织红细胞数量和与候选者相关的成熟红血细胞数量之间的关系,从所述一个或多个图像中提取指示与所述身体样本相关的背景信息的至少一个样本信息特征。

[0039] 在一些应用中,至少一个计算机处理器被配置为通过从所述一个或多个图像中提取所述身体样本内网织红细胞体的浓度,从所述一个或多个图像中提取指示与所述身体样本相关的背景信息的至少一个样本信息特征。

[0040] 在一些应用中,至少一个计算机处理器被配置为基于所述身体样本内网织红细胞体的浓度,通过调整致病性感染阳性确定的阈值来分类所述身体样本感染致病性感染的可能性。

[0041] 在一些应用中,至少一个计算机处理器被配置为通过结合所述样本信息特征对所述候选者信息特征进行处理,将所述身体样本中致病性感染分类为含有一种或多种给定类型的病原体。

[0042] 在一些应用中,至少一个计算机处理器被配置为通过将致病性感染分类为含有选自下列的一种或多种类别的病原体,将所述身体样本中致病性感染分类为含有一种或多种给定类型的病原体:疟原虫、给定疟原虫株、给定虫龄的疟原虫和给定虫龄范围的疟原虫。

[0043] 在一些应用中:

[0044] 身体样本包括选自由血液样本、稀释的血液样本、主要包含红血细胞的样本和主要包含红血细胞的稀释样本组成的组的身体样本;

[0045] 至少一个计算机处理器被配置为通过从所述一个或多个图像中提取与候选者相关的网织红细胞数量和与候选者相关的成熟红血细胞数量之间的关系,从所述一个或多个图像中提取指示与所述身体样本相关的背景信息的至少一个样本信息特征;和至少一个计算机处理器被配置为至少部分基于与候选者相关的网织红细胞数量和与候选者相关的成熟红血细胞数量之间的关系,通过将所述身体样本中致病性感染分类为含有给定类型的病原体,将所述身体样本中致病性感染分类为含有一种或多种给定类型的病原体。

[0046] 在一些应用中:

[0047] 身体样本包括选自由血液样本、稀释的血液样本、主要包含红血细胞的样本和主要包含红血细胞的稀释样本组成的组的身体样本;

[0048] 至少一个计算机处理器被配置为通过从所述一个或多个图像中提取所述身体样本内红血细胞的形状,从所述一个或多个图像中提取指示与所述身体样本相关的背景信息的至少一个样本信息特征,和至少一个计算机处理器被配置为至少部分基于所述身体样本中红血细胞的形状通过将所述身体样本中致病性感染分类为给定类型的致病性感染,将所述身体样本中致病性感染分类为含有给定类型的病原体。

[0049] 在一些应用中:

[0050] 身体样本包括选自由血液样本、稀释的血液样本、主要包含红血细胞的样本和主要包含红血细胞的稀释样本组成的组的身体样本;

[0051] 至少一个计算机处理器被配置为通过从所述一个或多个图像中提取所述身体样本内红血细胞的大小,从所述一个或多个图像中提取指示与所述身体样本相关的背景信息的至少一个样本信息特征,和至少一个计算机处理器被配置为至少部分基于所述身体样本中红血细胞的大小通过将所述身体样本中致病性感染分类为给定类型的致病性感染,将所述身体样本中致病性感染分类为含有给定类型的病原体。

[0052] 依照本发明的一些应用进一步提供方法,包括:

[0053] 使用显微镜获取身体样本的一个或多个显微镜图像;

- [0054] 使用至少一个计算机处理器：
- [0055] 在一个或多个图像中识别至少一个元素为病原体候选者；
- [0056] 从所述一个或多个图像中提取与所述病原体候选者相关的至少一个候选者信息特征；从所述一个或多个图像中提取指示与所述身体样本相关的背景信息的至少一个样本信息特征；通过结合所述样本信息特征对所述候选者信息特征进行处理来分类所述身体样本感染致病性感染的可能性；和响应于上述产生输出。
- [0057] 依照本发明的一些应用进一步提供用于身体样本、输出装置和被配置为获取身体样本的一个或多个显微镜图像的显微镜系统的计算机软件产品，计算机软件产品包括其中存储程序指令的非暂时性计算机可读介质，所述指令在由计算机读取时使计算机执行以下步骤：在一个或多个图像中识别至少一个元素为病原体候选者；从所述一个或多个图像中提取与所述病原体候选者相关的至少一个候选者信息特征；从所述一个或多个图像中提取指示与所述身体样本相关的背景信息的至少一个样本信息特征；通过结合所述样本信息特征对所述候选者信息特征进行处理来分类所述身体样本感染致病性感染的可能性；和响应于上述在所述输出装置上产生输出。
- [0058] 依照本发明的一些应用进一步提供设备，包括：
- [0059] 被配置为获取身体样本的一个或多个显微镜图像的显微镜系统；
- [0060] 输出装置；和
- [0061] 至少一个计算机处理器，被配置为：
- [0062] 至少部分基于提取的样本信息特征从所述一个或多个图像中提取指示与所述身体样本相关的背景信息的至少一个样本信息特征：
- [0063] 识别样本载体中设置的与身体样本相关的缺陷，和
- [0064] 分类缺陷来源，和
- [0065] 响应于上述在所述输出装置上产生指示所述缺陷来源的输出。
- [0066] 在一些应用中，至少一个计算机处理器被配置为通过将所述来源分类为选自样本载体、样本载体的给定部分、身体样本和其中样本已被稀释的稀释物的至少一种来源，分类所述缺陷来源。
- [0067] 依照本发明的一些应用进一步提供方法，包括：
- [0068] 使用显微镜获取样本载体中设置的身体样本的一个或多个显微镜图像；
- [0069] 使用至少一个计算机处理器：
- [0070] 至少部分基于提取的样本信息特征从所述一个或多个图像中提取指示与所述身体样本相关的背景信息的至少一个样本信息特征：
- [0071] 识别样本载体中设置的与身体样本相关的缺陷，和
- [0072] 分类缺陷来源；和
- [0073] 响应于上述产生指示所述缺陷来源的输出。
- [0074] 依照本发明的一些应用进一步提供用于身体样本、输出装置和被配置为获取身体样本的一个或多个显微镜图像的显微镜系统的计算机软件产品，计算机软件产品包括其中存储程序指令的非暂时性计算机可读介质，所述指令在由计算机读取时使计算机执行以下步骤：至少部分基于提取的样本信息特征从所述一个或多个图像中提取指示与所述身体样本相关的背景信息的至少一个样本信息特征；识别样本载体中设置的与身体样本相关的缺

陷,和分类缺陷来源;和响应于上述在所述输出装置上产生指示所述缺陷来源的输出。

[0075] 依照本发明的一些应用进一步提供用于身体样本的设备,所述设备包括:

[0076] 显微镜系统,被配置为获取身体样本的一个或多个显微镜图像;

[0077] 输出装置;和

[0078] 至少一个计算机处理器,被配置为:

[0079] 在一个或多个图像中识别至少一个元素为给定实体的候选者,

[0080] 从所述一个或多个图像中提取与识别元素相关的至少一个候选者信息特征,

[0081] 从所述一个或多个图像中提取指示与所述身体样本相关的背景信息的至少一个样本信息特征,

[0082] 结合所述样本信息特征对所述候选者信息特征进行处理,和

[0083] 响应于上述在所述输出装置上产生输出。

[0084] 在一些应用中,身体样本包括含有血液的样本,和所述计算机处理器被配置为通过识别至少一个元素为血液内的给定实体的候选者,识别至少一个元素为给定实体的候选者。

[0085] 在一些应用中,所述计算机处理器被配置为通过识别至少一个元素为病原体候选者,识别至少一个元素为给定实体的候选者。

[0086] 依照本发明的一些应用进一步提供分类身体样本的方法,该方法包括:

[0087] 使用显微镜获取身体样本的一个或多个显微镜图像;

[0088] 使用至少一个计算机处理器:

[0089] 在一个或多个图像中识别至少一个元素为给定实体的候选者;

[0090] 从所述一个或多个图像中提取与识别元素相关的至少一个候选者信息特征;

[0091] 从所述一个或多个图像中提取指示与所述身体样本相关的背景信息的至少一个样本信息特征;结合所述样本信息特征对所述候选者信息特征进行处理;和

[0092] 响应于上述产生输出。

[0093] 在一些应用中,身体样本包括含有血液的样本,并且识别至少一个元素为给定实体的候选者包括识别至少一个元素为血液内给定实体的候选者。

[0094] 在一些应用中,识别至少一个元素为给定实体的候选者包括识别至少一个元素为病原体候选者。

[0095] 依照本发明的一些应用进一步提供用于身体样本、输出装置和被配置为获取身体样本的一个或多个显微镜图像的显微镜系统的计算机软件产品,计算机软件产品包括其中存储程序指令的非暂时性计算机可读介质,所述指令在由计算机读取时使计算机执行以下步骤:在一个或多个图像中识别至少一个元素为给定实体的候选者;从所述一个或多个图像中提取与识别元素相关的至少一个候选者信息特征;从所述一个或多个图像中提取指示与所述身体样本相关的背景信息的至少一个样本信息特征;结合所述样本信息特征对所述候选者信息特征进行处理;和响应于上述在所述输出装置上产生输出。

[0096] 依照本发明的一些应用进一步提供设备,包括:

[0097] 被配置为获取身体样本的一个或多个显微镜图像的显微镜系统;

[0098] 输出装置;和

[0099] 至少一个计算机处理器,被配置为:

- [0100] 在一个或多个图像中识别至少一个元素为给定实体的候选者，
- [0101] 从所述一个或多个图像中提取与所述候选者相关的至少一个候选者信息特征，
- [0102] 从所述一个或多个图像中提取指示与所述身体样本相关的背景信息的至少一个样本信息特征，
- [0103] 结合所述样本信息特征对所述候选者信息特征进行处理，和
- [0104] 响应于上述执行从由以下组成的组中选择的动作：在所述输出装置上产生输出，指示身体样本内感染的存在不能以足够的可靠性确定；在所述输出装置上产生输出，指示样本的一部分应该被重新成像；在所述输出装置上产生输出，指示样本的一部分应该使用不同设置被重新成像；驱动显微镜系统重新成像样本的一部分；驱动显微镜系统使用不同设置重新成像样本的一部分；和调制由所述显微镜系统获取的显微镜图像的帧频。
- [0105] 依照本发明的一些应用进一步提供方法，包括：
- [0106] 使用显微镜获取身体样本的一个或多个显微镜图像；
- [0107] 使用至少一个计算机处理器：
- [0108] 在一个或多个图像中识别至少一个元素为给定实体的候选者；
- [0109] 从所述一个或多个图像中提取与所述候选者相关的至少一个候选者信息特征；
- [0110] 从所述一个或多个图像中提取指示与所述身体样本相关的背景信息的至少一个样本信息特征；结合所述样本信息特征对所述候选者信息特征进行处理；和
- [0111] 响应于上述执行从由以下组成的组中选择的动作：产生输出指示身体样本内感染的存在不能以足够的可靠性确定；产生输出指示样本的一部分应该被重新成像；产生输出指示样本的一部分应该使用不同设置被重新成像；驱动显微镜重新成像样本的一部分；驱动显微镜使用不同设置重新成像样本的一部分；和调制由所述显微镜获取的显微镜图像的帧频。
- [0112] 依照本发明的一些应用进一步提供用于身体样本、输出装置和被配置为获取身体样本的一个或多个显微镜图像的显微镜系统的计算机软件产品，计算机软件产品包括其中存储程序指令的非暂时性计算机可读介质，所述指令在由计算机读取时使计算机执行以下步骤：在一个或多个图像中识别至少一个元素为给定实体的候选者；从所述一个或多个图像中提取与所述候选者相关的至少一个候选者信息特征；从所述一个或多个图像中提取指示与所述身体样本相关的背景信息的至少一个样本信息特征；结合所述样本信息特征对所述候选者信息特征进行处理；和响应于上述执行从由以下组成的组中选择的动作：在所述输出装置上产生输出，指示身体样本内感染的存在不能以足够的可靠性确定；在所述输出装置上产生输出，指示样本的一部分应该被重新成像；在所述输出装置上产生输出，指示样本的一部分应该使用不同设置被重新成像；驱动显微镜系统重新成像样本的一部分；驱动显微镜系统使用不同设置重新成像样本的一部分；和调制由所述显微镜系统获取的显微镜图像的帧频。
- [0113] 依照本发明的一些应用进一步提供设备，包括：
- [0114] 被配置为获取身体样本的一个或多个显微镜图像的显微镜系统；
- [0115] 输出装置；和
- [0116] 至少一个计算机处理器，被配置为：
- [0117] 在一个或多个图像中识别图像元素组为一种或多种给定实体的候选者，

- [0118] 从所述一个或多个图像中提取与所述候选者相关的候选者信息特征，
- [0119] 从所述候选者信息特征中提取与所述身体样本相关的两个或多个样本信息特征，
- [0120] 通过处理所述两个或多个样本信息特征来确定所述身体样本的特性，和
- [0121] 响应于上述产生输出。
- [0122] 在一些应用中，所述身体样本包括含有血液的身体样本，并且所述计算机处理器被配置为通过提取与所述血液内病原体候选者相关的一个或多个候选者信息特征和提取与所述血液内血小板相关的一个或多个候选者信息特征，提取与所述候选者相关的候选者信息特征。
- [0123] 在一些应用中，所述身体样本包括含有血液的身体样本，并且所述计算机处理器被配置为通过提取与所述血液内病原体候选者相关的一个或多个候选者信息特征和提取与所述血液内网织红细胞相关的一个或多个候选者信息特征，提取与所述候选者相关的候选者信息特征。
- [0124] 在一些应用中：
- [0125] 所述身体样本包括含有血液的身体样本，
- [0126] 所述计算机处理器被配置为通过识别元素为病原体候选者，在一个或多个图像中识别图像元素组为一种或多种给定实体的候选者，和所述计算机处理器被配置为通过从候选者信息特征中提取选自下列的两个或多个样本信息特征，从候选者信息特征中提取与所述身体样本相关的两个或多个样本信息特征：样本中病原体候选者的数量、样本中病原体候选者的类型、候选者相对于背景亮度的亮度、候选者是病原体的概率、具有超过阈值的病原体概率的候选者的数量、具有超过阈值的给定类型的病原体概率的候选者的数量、样本中血小板的数量、血小板的亮度、样本中网织红细胞的数量、样本中病原体感染的网织红细胞的数量、候选者与红血细胞的接近度和样本中红血细胞的数量。
- [0127] 依照本发明的一些应用进一步提供分类身体样本的方法，该方法包括：
- [0128] 使用显微镜获取身体样本的一组显微镜图像；
- [0129] 使用至少一个计算机处理器：
- [0130] 在一个或多个图像中识别图像元素组为一种或多种给定实体的候选者；
- [0131] 从所述一个或多个图像中提取与所述候选者相关的候选者信息特征；
- [0132] 从所述候选者信息特征中提取与所述身体样本相关的两个或多个样本信息特征；
- [0133] 通过处理所述两个或多个样本信息特征来确定所述身体样本的特性；和
- [0134] 响应于上述产生输出。
- [0135] 依照本发明的一些应用进一步提供用于身体样本、输出装置和被配置为获取身体样本的一个或多个显微镜图像的显微镜系统的计算机软件产品，计算机软件产品包括其中存储程序指令的非暂时性计算机可读介质，所述指令在由计算机读取时使计算机执行以下步骤：在一个或多个图像中识别图像元素组为一种或多种给定实体的候选者；从所述一个或多个图像中提取与所述候选者相关的候选者信息特征；从所述候选者信息特征中提取与所述身体样本相关的两个或多个样本信息特征；通过处理所述两个或多个样本信息特征来确定所述身体样本的特性；和响应于上述在所述输出装置上产生输出。
- [0136] 附图简述
- [0137] 附图说明从下面结合附图的实施例的详细描述中将更充分地理解本发明，其中：

[0138] 图1依照本发明的一些应用是病原体检测系统的通用功能图；

[0139] 图2依照本发明的一些应用是执行的步骤的通用流程图；

[0140] 图3依照本发明的一些应用是被分析的成像信息的非限制性示例；和

[0141] 图4依照本发明的一些应用是RNA染色区域和DNA染色区域的相对位置的非限制性说明。

[0142] 发明详述

[0143] 现在参照图1，它是依照本发明的一些应用的病原体检测系统10的功能图。病原体检测系统10包括可操作地连接到存储器30（例如通过通信总线31连接）的处理器28。在某些实施方案中，病原体检测系统100可以可选地包括或可操作地连接至显微镜系统11。显微镜系统11通常是包括成像模块14、焦点变化模块16、样本载体18和自动对焦系统20的数字显微镜。对于一些应用，显微镜系统11通常类似于Greenfield的美国专利2014/0347459（其通过引用并入本文）中描述的显微镜系统。

[0144] 典型地，成像模块14包括光学单元22和图像传感器单元24。光学单元22被配置为通过将焦平面36和像平面结合而形成身体样本12（例如血液样本）的放大图像。图像传感器单元24通常包括位于光学单元22的图像平面中的图像传感器，例如电荷耦合装置（CCD）、互补金属氧化物半导体（CMOS）传感器和/或矩阵传感器，以感测放大的图像。

[0145] 计算机处理器28通常接收并处理图像。计算机处理器与存储器30通信，并且处理器经由存储器接收图像。通过用户界面32，用户（例如实验室技术人员）向计算机处理器发送指令。对于一些应用，用户界面包括键盘、鼠标、操纵杆、触摸屏装置（例如智能手机或平板电脑）、触摸板、轨迹球、语音命令界面和/或本领域已知的其他类型的用户界面。典型地，计算机处理器通过输出装置34产生输出。更典型地，输出装置包括显示，如显示器，输出包括显示在显示器上的输出。对于一些应用，处理器在不同类型的视觉、文本、图形、触觉、音频和/或视频输出装置上产生输出，例如扬声器、耳机、智能手机或平板电脑。对于一些应用，用户界面32既充当输入界面又充当输出界面，即充当输入/输出界面。对于一些应用，处理器在诸如磁盘或便携式USB驱动器的计算机可读介质（例如，非暂时性计算机可读介质）上产生输出，和/或在打印机上产生输出。

[0146] 在某些实施方案中，显微镜系统11可以包括本地处理器，其控制显微镜系统11的至少一些处理，例如，图像采集和/或与包括病原体检测系统10的其他组件和病原体检测系统10以外的组件的其他部件的通信。在某些其他实施例中，处理器28可以控制显微镜系统11的一个或多个处理，包括例如，图像采集和/或通信。任选地，病原体检测系统10可以包括或可操作地连接到多个数字显微镜。任选地，多个数字显微镜中的各个数字显微镜都具有其自己的本地处理器。

[0147] 在某些实施方案中，存储器30可以被配置为存储用于检测身体样本中的病原体的成像信息，程序数据和/或可执行程序指令，如以下将参照图2所详细描述。存储器30可以是例如易失性存储器或非易失性存储器。在某些实施方案中，存储器30是非易失性存储器，例如，硬盘驱动器，闪存等

[0148] 对于一些应用，显微镜系统11被配置为捕获身体样本的一个或多个高倍数字图像。任选地，一个或多个数字图像包括覆盖身体样本不同部分的图像。任意地，图像不重叠（或重叠少于5%或少于1%）。任意地，图像包括重叠并在不同焦点深度拍摄的图像，和/或

具有不同照明条件的图像。任选地,一个或多个数字图像包括不重叠(或者重叠少于5%或少于1%)的图像组,但是每个组包括在不同照明条件下拍摄的另一组图像。在某些实施方案中,显微镜系统11被配置为在多种照明条件下捕获图像,包括例如明场、蓝光和紫外光,如将在下面进一步详述的。

[0149] 依照一些应用,身体样本12(例如血液样本)被显微镜系统扫描,使得身体样本的多个部分被成像。对于一些应用,获取身体样本的一个或多个部分的多个图像,并且在相应的成像条件下采集多个图像中的每一个。例如,可以分别使用允许检测细胞(例如,明场)的成像条件和允许可见染色体(例如适当的荧光照明)的成像条件来采集身体样本的一部分的两幅图像。

[0150] 图像传感器单元24可以将获取的数字图像输出到输出装置34(其可以包括显示器)和/或自动聚焦系统20。聚焦变化模块16可以被配置为改变光学单元22的聚焦平面36和样本载体18。聚焦变化模块16可以通过机械接口手动或自动操作,例如,可以沿着光学单元22的光轴Z改变样本载体18的位置。可选择地或另外地,聚焦变化模块16可以由自动聚焦系统20来命令。例如,聚焦变化模块16可以通过(1)沿着光轴Z改变光学单元22的位置来改变样本载体18与聚焦面之间的距离,(2)沿着光轴Z的位置改变样本载体18的位置(例如,通过移动放置样本载体的平台),(3)通过改变焦平面的位置,例如改变焦点光学单元22的第一部分或其组合。

[0151] 样本载体18可包括载玻片。样本载体18可以被配置为容纳身体样本12。载体可以是本领域已知的用于保存生物样品的任何载体。任选地,载体的底面基本上是平的,以使其接触的细胞与显微镜的焦平面大致相同的距离。实例包括载体载玻片、实验室容器、盘子、平板、多孔板、试管(例如平底)、微流体细胞、药筒等。

[0152] 自动对焦系统20可以包括自动对焦计算模块38和自动对焦适应模块39。自动对焦计算模块可以连接到图像传感器单元24以接收由成像模块14获取的图像。自动对焦适应模块可以连接到焦点变化模块16并且可以被配置为命令焦点变化模块16,例如,如上所述。

[0153] 对于一些应用,处理器28包括一个或多个功能模块,诸如特征提取模块、候选分类器、样本分类器和诊断模块。对于一些应用,处理器28被配置为通过提取包含在成像信息中的特征来处理成像信息。典型地,处理器被配置为提取至少一个样本信息特征和至少一个候选者信息特征。对于一些应用,处理器进一步被配置为处理至少一个样本信息特征以获得背景信息,并且处理至少一个候选者信息特征以获得候选数据,这将在下面进一步详述。

[0154] 典型地,处理器被配置为将至少部分基于至少一个候选者信息特征的候选者(即,样品内表现出表明其可能是病原体的特征的组成要素,并且因此是病原体候选者)的可能性分类为病原体。更典型地,处理器被配置为将至少一个候选者信息特征与至少一个样本信息特征相结合来对身体样本感染致病性感染的可能性进行分类。

[0155] 对于一些应用,处理器被编程为对候选者是病原体的可能性进行分类,和/或使用分类和/或机器学习算法(例如,支持向量机、神经网络、朴素贝叶斯算法等)来分类样品被致病性感染感染的可能性。可以由处理器使用的分类和/或机器学习算法类型的其他示例在Bachelet的美国专利2012/0169863和/或Pollak的美国专利2015/0037806中描述,这两个申请通过引用并入本文。对于一些应用,使用身体样本的训练图像对计算机处理器进行训练,以用于分析身体样本。

[0156] 对于一些应用,如果确定身体样本感染了致病性感染(或者如果确定身体样本感染致病性感染的可能性超过阈值),则计算机处理器进一步被配置为根据至少一个样本信息特征提取关于致病性感染的诊断信息。

[0157] 应该注意,本公开主题的教导不受参考图1描述的特定病原体检测系统的限制。等同和/或修改的功能可以以其他方式进行合并或分割,并且可以以软件、固件和硬件的任何适当组合来实现。处理器可以被实现为适当编程的计算机。

[0158] 现在参照图2,其示出了依照本发明的一些应用的身体样本中用于检测致病性感染的方法的通用流程图(例如血液样本)。

[0159] 在第一步200中,身体样本的一个或多个图像由显微镜系统11获取。一个或多个图像、一个或多个图像的数据信息、或来自一个或多个图像的数据(在此统称为“成像信息”)通常存储在存储器30中。然后由处理器28分析成像信息,如下文进一步详细描述。应注意的是,在本申请中,计算机处理器被描述为从一个或多个图像中提取特征。这个术语应该被解释为包括从一个或多个图像的数据信息或从一个或多个图像导出的数据中提取特征,并且不应该被解释为限于从一个或多个图像本身直接提取特征。

[0160] 对于一些应用,成像信息至少可以提供样品的一个高倍显微图。可选择地或另外地,成像信息是多个图像的信息,包括例如样本的不同部分的图像、在不同焦点深度拍摄的样本的相同部分的图像、和/或不同的照明条件和/或在不同的时间。

[0161] 身体样本可能来自任何生物,但最好来自温血动物。典型地,身体样本是一个血液样本。样品可以是任何血液样本或其中包含一个或多个红血细胞的部分。任选地,样品主要包含红血细胞(即,样品中的大部分细胞(例如,至少60%的细胞)是红血细胞)。任选地,样品还包含血小板和白血细胞中的至少一种。任选地,血液样本被稀释。任选地,进行稀释或以其他方式制备样品,使得成像的表面上的细胞浓度在每平方毫米3,000和30,000个细胞(例如红血细胞)之间。任选地,血液样本用染色液稀释。

[0162] 任选地,样品或染色溶液包含一种或多种合适的染料或染色剂(任选地,包含一种或多种荧光染料)。在一些实施方案中,血液样本选自全血液样本、红血细胞样本、血沉棕黄层样本、血浆样本、血清样本、来自任何其他血液部分的样本或其任何组合。

[0163] 任选地,样本在样本载体18的表面上形成单层。在本公开的上下文中,当涉及单层细胞时,应该理解为包括细胞在表面上的分布,作为基本上单层,其中细胞的至少50%(有时,至少60%、70%、80%或甚至90%)与载体的底表面直接接触并且不超过20%(有时,不超过10%或甚至不超过5%)的细胞彼此覆盖(即,不超过上述细胞百分比,部分或完全位于另一个之上)。此外,当涉及单层时,应该理解,至少5%(有时,至少10%或甚至至少20%)的细胞在底面上彼此接触。对于一些应用,按照在Pollak的美国专利9,329,129中描述的技术形成单层,其通过引用并入本文。

[0164] 对于一些应用,在成像之前,身体样本会被一种或多种合适的染料或污渍染色。任选地,一种或多种合适的染料或染色剂包含一种或多种荧光染料或染色剂,并且染色的样品在用于检测病原体的一种或多种合适的光照条件下被激发。如本文使用的,术语“合适的染料或染色剂”应被广义地解释为包括用于检测感兴趣的病原体(包括任何合适的荧光染料或染色剂)的任何染料或染色剂。如本文使用的,“合适的荧光染料或染色剂”应该被广义地解释为包括能够选择性结合一种或多种类型的核酸(例如仅DNA、仅RNA、DNA和RNA两者的染

料或染料等)并且在一个或多个特定照明条件下发荧光,由此允许在身体样本中辨别一种或多种类型的核酸。合适的荧光染料或染色剂可以包括例如与DNA结合并且不与RNA结合的染料或染色剂、结合RNA但不结合DNA的染料或染色剂、以及结合DNA和RNA的染料或染色剂。合适的荧光染料或染色剂的非限制性例子包括例如吖啶橙、Hoechst染色剂等

[0165] 引起特定合适的荧光染料或污渍发荧光的特定照明条件在本文中被称为“合适的照明条件”,其应该被广义地解释为包括照明条件,当用于激发特定荧光染料或污点时,引起荧光染料或染色剂的荧光。在某些实施方案中,通过使用能够辨别给定波长范围内的荧光的一个或多个不同的滤光器,可以辨别由激发的染料或染料发出的荧光。因此,鉴于这种滤波器,可以使用合适的照明条件。合适的照明条件的非限制性例子包括例如明场、蓝光和紫外光。在Bachelet的美国专利2012/0169863和Pollak的美国专利2015/0037806中描述了合适的荧光染料或污渍的另外的非限制性实例以及合适的照明条件,这两个申请通过引用并入本文。

[0166] 如上所述,在某些实施方案中,样品可以用一种或多种允许区分样品中的RNA和DNA(即差异染色)的染料或染色剂进行染色。可以完成差异染色,例如通过用一种或多种目标特异性染料或污渍染色样品。如本文所用,靶标特异性染料或染色剂(例如,RNA特异性或DNA特异性)是染料或染剂,其在选择的条件下将可检测地染色靶标部分,使得其可在其他细胞组件。在这种情况下,可检测地染色目标可能意味着染料或染料以比其他细胞组分更高的亲和力与目标结合,和/或当与目标结合时它提供更强的信号(例如荧光)。注意到,一些染料或染色剂可染色多于一个靶标,但可以例如基于发射荧光的波长和/或用于激发染料或染色剂的波长来区分。在一些实施方案中,靶标特异性染料或染色剂是荧光染料或染料,其在与靶标结合后将其发射波长从原始带改变为偏移带。在这种情况下,目标可以由被配置为检测偏移带内的发射波长的系统检测。

[0167] 差异染色可以用于确定DNA和RNA的相对位置,如以下参照实施例1所详述的。任选地,单一染料或染剂(例如吖啶橙)可以用于不同的照明条件,以提供差异染色。任选地,使用包含一种或多种DNA特异性染料或染色剂(例如Hoechst试剂)和一种或多种其他染料或染剂(例如吖啶橙)的染料或染色剂的组合,所述染料或染剂被配置为检测任何核酸(DNA和RNA)。

[0168] 对于一些应用,成像信息是对身体样本的一个或多个领域的信息。如本文使用的,“字段”是要被成像的身体样本的一部分。典型地,这对应于拿着样本的样本载体底部的区域。当以高放大倍率拍摄图像时,可以一次对整个血液样本的一小部分进行成像。因此,病原体检测系统10将要成像的区域实际上细分为多个区域,并且分别对每个区域成像,由此获得多个图像信息提供身体样本,每个图像提供各个领域的信息。任意地,成像区域不重叠,或者它们的重叠度小于5%或小于1%的区域。在某些实施方案中,要成像的每个区域在一个或多个不同的照明条件下成像。任意地,在不同的照明条件下多次拍摄每个场的图像。例如,在照明条件下,该领域可以成像至少一次以检测RNA相关荧光、至少一次在光照条件下检测DNA相关荧光、并且至少一次在明视野中。

[0169] 现在参照图3,其通过非限制性实例示出了成像信息300,根据本申请的一些应用,其由用一种或多种合适的荧光染料染色并在合适的照明条件下激发的血液样本的场组成。如可以观察到的,由于染料,构成元素302发出荧光,从而与样品中的其他非荧光组成元件

304 (其在此情况下包括红血细胞) 相比显得更亮 (或在一些情况下不同的颜色), 并允许辨别样品中的染色区域, 其中一些特征可以提供样品中某些特定细胞类型的信息。

[0170] 在某些实施方案中, 成像信息提供一个或多个样本构成要素的信息, 包括候选 (即, 表现出它们可能是病原体的特征的组成要素, 因此是候选病原体) 和非候选。对于一些应用, 当样品用合适的荧光染料或染色剂染色并且通过合适的光照条件激发时, 基于发生荧光的元素, 将元件鉴定为候选物, 例如, 如在Bachelet的美国专利2012/0169863和/或在Pollak的美国专利2015/0037806中所述, 这两个申请通过引用并入本文。可选择地或另外地, 元素可以基于其他标准 (例如其大小形状、颜色、与其他元素的接近度等) 被识别为候选者。如本文使用的, 术语“非候选者”应该被广泛地解释为涵盖不是候选人的样本构成要素。

[0171] 再次参照图2, 在步骤201中, 处理器28从一个或多个图像中从成像信息和/或其一部分中提取指示与身体样本相关的身体样本的一个或多个样本信息特征。典型地, 提取了多个样本信息特征。如本文使用的“样本信息特征”包括身体样本的特征, 这些特征不针对特定候选人, 并且可用于提供可用于确定样本中致病性感染的存在、可能性或特征的背景信息, 包括在某些实施方案中对具体候选人的分类。作为非限制性示例, 样本信息特征可以包括例如与样本中的非候选成分相关的特征或与样本中给定类型的细胞的数量和/或分布相关的特征。与样品中的非候选成分相关的特征可以包括例如一个或多个非候选物的尺寸相关特性 (包括与预期尺寸或与一个或多个其他细胞的观察尺寸相比的相对尺寸)、一个或多个非候选物的形状相关特性 (包括与预期形状或与一个或多个其他元素的观察形状相比的相对形状) 以及一个或多个非候选物的强度相关特性 (包括与预期强度或与一个或多个其他元素的观察强度相比的相对强度)。如本文使用的, “预期”值 (例如, 大小、形状和/或强度) 是分析与给定样本相关的成像信息之前可能已知的值。这些值包括, 例如, 已知或可以计算的群体统计值 (例如, 对于所有人类和/或其任何亚群, 基于例如年龄、性别、种族等), 任选地根据具体情况 (例如高度、身体样本的处理等)。

[0172] 对于一些应用, 样本信息特征包括样本或其部分中候选或病原体分布的相关特征。例如, 如果在给定图像 (或图像的一部分或覆盖样品的连续部分的一组图像) 中发现的候选物或病原体的数目显着高于在同一样品的其他部分中发现的候选物或病原体的数目, 这可能表明在样本的一部分中发现的候选物或病原体的高浓度可能是局部效应的结果, 应该不会影响样本的诊断。例如, 高浓度的候选物或病原体 (例如与红血细胞重叠的高浓度候选物) 在样品的一部分中但不在其他部分中可能表示污染, 例如来自进入正在调查的样品的另一样品的一滴血液。

[0173] 对于一些应用, 步骤201中的一些或全部是在预处理阶段执行的, 以便确定例如通过预定标准 (例如亮度、聚焦等) 测量的一些成像信息是否质量差, 在这种情况下, 成像信息的一部分可以从进一步处理中排除 (例如, 如下文参照实施例6所述)。

[0174] 在步骤202中, 计算机处理器28将样本内的一个或多个组成元素标识为病原体的候选者。如上所述, 当样品用合适的荧光染料染色并通过合适的照明条件激发时, 基于出现荧光的元素, 元素可以被鉴定为候选物, 例如在Bachelet的美国专利2012/0169863和/或在Pollak的美国专利2015/0037806中所述, 这两个申请通过引用并入本文。可选择地或另外地, 可基于其他标准 (例如形状、大小、与其他元素的接近度 (例如红血细胞或其他候选者) 等) 将元素识别为候选者。

[0175] 在步骤203中,计算机处理器从一个或多个图像中、从成像信息中、或者从其一部分中提取与一个或多个识别出的候选者相关联的一个或多个候选者信息特征。典型地,对于每个候选者,提取多个候选者信息特征。如本文使用的,“候选者信息特征”包括候选者的特征(或者在某些情况下,紧邻候选者的组成元素,如下面将详细描述的可用于提供用于确定给定候选物是病原体或病原体的一部分的可能性的信息。

[0176] 作为非限制性示例,候选者信息特征可以包括与以下相关的特征:候选者的大小、候选者的形状、候选者的动作(基于,例如,依次捕获的至少两个至少部分重叠的图像的比较)和/或候选人的强度。

[0177] 对于一些应用,候选者信息特征包括候选者相对于其他样本成分的相对位置(例如红血细胞)。可选择地或另外地,候选者信息特征包括至少与候选者部分重叠的细胞属性(例如红血细胞)(和任选地,也是重叠量),例如与候选人重叠的细胞的大小或形状。对于一些应用,与候选物重叠的细胞的大小和形状相关的特征包括重叠细胞的相对大小和相对形状,与预期大小或预期形状相比较。如本文使用的,如果在成像信息中至少部分小区看起来与候选的至少一部分位于同一位置,则认为小区至少部分地与候选重叠(例如,至少20%或至少25%的候选人)。

[0178] 任选地,候选者信息特征可以包括在候选人附近发现的其他组成要素(例如病原体候选者和/或病原体)的特征。在这种情况下,可以根据任何合适的度量来预定义“接近”。例如,紧邻候选者的成分可以包括位于离候选者最多 $2X$ 的距离内的成分,其中 X 是预期(例如,平均)红血细胞直径。因此,在一些实施方案中,候选者信息特征(包括候选者、与候选者重叠的细胞的特征、和/或其他成分的特征)可以包括或限于与候选者非常接近的特征。

[0179] 对于一些应用,至少部分地在预处理阶段对成像信息或其一部分进行候选者信息特征提取处理。在某些实施方案中,预处理阶段可以包括提取样本信息特征以获得背景信息,并且根据获得的背景信息确定用于提取候选者信息特征的成像信息。对于一些应用,用于提取候选者信息特征的成像信息部分和用于提取样本信息特征的成像信息部分部分或完全重叠。

[0180] 应该注意的是,步骤201、202和203可以以任何顺序执行。依照一些应用,步骤201、202和203作为单个步骤执行和/或相互缠绕。对于一些应用,步骤201、202和203中的一些或全部作为多个不同的步骤来执行。

[0181] 典型地,基于候选者信息特征结合样本信息特征,计算机处理器28将身体样本感染致病性感染的可能性分类。对于一些应用,通过执行图2中所示的附加步骤来检测致病性感染。

[0182] 对于一些应用,一旦提取了至少一些候选者信息特征,则在步骤205中,处理器28根据针对每个相应候选者获得的候选数据,将作为病原体的相应候选者的可能性分类。如本文使用的,术语“作为病原体的可能性”应该被广义地解释为涵盖二元测定(例如,病原体或非病原体)或标量测定(例如数值,其值反映给定候选人是病原体的估计可能性)。在某些实施方案中,处理器28使用提取的样本信息特征(例如,在步骤201中提取的特征)结合候选者信息特征对作为病原体的相应候选者的可能性进行分类,如将进一步详细描述的例子,参照实施例1和2。这由连接步骤201到步骤205的虚线箭头表示,表示步骤201是步骤205中的可选输入。

[0183] 典型地,在候选分类之后(即,步骤205),在步骤207中,处理器28将身体样本感染致病性感染的可能性分类。如本文使用的,术语“身体样本被感染的可能性”应该被广义地解释为涵盖二元测定(例如感染或清洁)或标量测定(例如数值,其值反映了给定样本被感染的估计可能性)。对于一些应用,处理器28基于候选的分类(在步骤205中提取)结合样本信息特征(在步骤201中提取)对样本进行分类,如将在下面进一步详述的那样,例如,参考实施例1和3。

[0184] 对于一些应用,在步骤209中,处理器28根据一个或多个提取的样本信息特征和/或候选者信息特征将致病性感染分类为包含一种或多种给定类型的病原体。

[0185] 将致病性感染分类为包含一种或多种给定类型的病原体可以使用在步骤201、203、205和207中的一个或多个中获得的信息和/或特征和/或通过执行特征提取和分类的一个或多个附加步骤。对于一些应用,为了对致病性感染进行分类,(a) 候选者被归类为给定类型的病原体,并且(b) 整体致病性感染根据个体候选人的分类进行分类。对于一些应用,样本信息特征用于将个体候选物分类为给定类型的病原体,和/或用于将整体感染分类为包含给定类型的病原体。

[0186] 对于一些应用,将致病性感染分类为含有一种或多种给定类型的病原体包括,例如,对致病性感染进行分类以确定样品中所含的病原体的种类或菌株,如进一步下面参照实施例4和5详述。这种确定可以包括或限于将病原体分类为单个物种或菌株、或一组几种可能的物种或菌株(其中至少一种包含在样品中)和/或排除特定物种或品系(作为样品中未包含的物种)。对于一些应用,处理器28将致病性感染分类为含有一种或多种疟原虫、给定疟原虫株、给定虫龄的疟原虫、和/或给定虫龄范围的疟原虫。

[0187] 对于一些应用,计算机处理器产生输出给用户(例如,在输出装置上),指示样本是否感染了病原体,并指示感染的分类。对于一些应用,计算机处理器产生一个输出,表明身体样本内的感染的存在不能以足够的可靠性确定,表明样本的一部分应该被重新成像,和/或表明应该使用不同的设置重新成像一部分样品(例如,使用不同的照明、使用不同的染色剂、使用不同的或新的样品制备方法、和/或使用不同的显微镜设置)来重新成像一部分样品。对于一些应用,响应于确定身体样本内的感染的存在不能以足够的可靠度来确定,计算机处理器生成指示用户应该采取适当的用户动作的输出(例如,准备新样本和/或使用独立方法测试样本等)。可选择地或另外地,计算机处理器自动驱动显微镜系统重新成像样品的一部分,驱动显微镜系统使用不同的设置重新成像样品的一部分(例如,不同的焦点或不同的场大小),和/或调制由显微镜系统获取显微镜图像的帧频。

[0188] 注意,对于一些应用,样本信息特征不一定直接从图像中导出。例如,样本信息特征可能包括关于样本内候选人和/或其他实体的统计或其他信息,和/或样本的一般特征。通常,本申请的范围包括分两个等级的样本,首先在候选者级别上,然后在更一般的级别上指示整个样本的特征。

[0189] 对于一些应用,基于候选人级别特征,提取与身体样本相关的两个或多个样本信息特征,并通过处理两个或多个样本信息特征来确定身体样本的特征。典型地,至少有些候选人是病原体候选者,并且提取与候选者信息特征有关的病原体候选者。对于一些应用,额外识别诸如网织红细胞和/或血小板等实体的候选者,并提取与这些候选者有关的候选者信息特征。对于一些应用,样本信息特征包括样本中病原体候选者的数量、样本中病原体候

选者的类型、候选者相对于背景亮度的亮度、候选者是病原体的概率、具有超过阈值的病原体概率的候选者的数量、具有超过阈值的给定类型的病原体概率的候选者的数量、样本中血小板的数量、血小板的亮度、样本中网织红细胞的数量、样本中病原体感染的网织红细胞的数量、候选者与红血细胞的接近度和/或样本中红血细胞的数量。

[0190] 在当前公开的主题的实施例中,可以执行比图2中示出的更少、更多和/或不同的阶段。在当前公开的主题的实施例中,图2中示出的一个或多个阶段可以以不同的顺序执行和/或可以同时执行一个或多个阶段组。

[0191] 现在将提供详述上述方法的具体非限制性应用的许多实例,以便更好地理解所公开的主题。

[0192] 实施例1:使用网织红细胞浓度作为样本信息特征对候选人进行分类,和/或分类致病性感染

[0193] 如上所述,在某些实施方案中,将样品染色以辨别样品中DNA和RNA的相应位置。这种染色可以包括,例如,使用至少一种DNA特异性染料和至少一种RNA特异性染料,或至少一种靶特异性染料(DNA或RNA)和至少一种染色DNA和RNA的染料。对于一些应用,为了分类候选病原体是病原体的可能性(步骤205),处理器使用样品中RNA和DNA染色的相应位置来确定染色模式是否与预期的病原体模式一致。

[0194] 图4示意性地示出候选400a和400b,每个候选显示针对RNA(RNA部分402)染色的区域和针对DNA染色的区域(DNA部分404)。RNA部分402和DNA部分404可以被差异染色,例如,使用不同的染料和/或不同的照明,以辨别每个染色区域的特定边界。如图4所示,在候选400a中,DNA部分404完全重叠了RNA部分402,而在候选400b中,DNA部分404部分重叠了RNA部分402。

[0195] 似乎具有至少部分重叠的DNA和RNA的候选物可能是病原体。然而,重叠的RNA和DNA染色区域的出现也可以由不同的实体或实体引起,所述实体或实体包括例如不同的细胞类型或两个分离的物体(其中一个包含DNA而另一个包含RNA)看似定位在另一个顶部。

[0196] 成熟红血细胞没有可检测的DNA或RNA,因此在核酸染色时不发荧光。相比之下,疟原虫滋养体(这是一种病原体)可能在红血细胞内被检测为含有DNA和RNA的小体。因此,对于一些应用,为了鉴定含有病原体的红血细胞,使用染色DNA和RNA(例如吖啶橙)的染色物质。可选择地或另外地,使用仅染色DNA(例如Hoechst染色剂)的染色物质。

[0197] 豪-乔小体是在一些不健康的条件下可能存在于红血细胞中的含DNA的体。在某些情况下,样本中存在豪-乔小体可能会增加假阳性确定病原体感染的机会。即使DNA特异性染色与染色DNA和RNA的染色剂一起使用,豪-乔小体也可能导致病原体感染的假阳性确定。因此,在一些实施方案中,含有豪-乔小体的红血细胞和含有病原体的红血细胞的区别可能是有益的。

[0198] 年轻的红血细胞,被称为网织红细胞,有时在血液中被发现。这些细胞只含有RNA体。红血细胞中豪-乔小体的存在与正常网织红细胞数量呈正相关。因此,对于一些应用,样本信息特征包括指示血液样本中网织红细胞浓度的特征。(值得注意的是,疟原虫感染也提高了患者的网织红细胞计数,但是这种增加(例如,约5%)通常比具有高霍威尔乔利体数的患者的典型增加要低得多(可能是十倍大)。因此,确定高网织红细胞计数的阈值通常略高于人类(或其给定亚群)的平均值。)

[0199] 基于识别高浓度的网织红细胞,病原体候选者为豪-乔小体的可能性增加。反过来,候选病原体的可能性降低,样本被感染的等待时间减少。因此,对于一些应用,计算机处理器根据网织红细胞的浓度调整感染阳性确定的阈值。例如,伴有低寄生虫血症(例如少于200个寄生虫/微升血)的许多网织红细胞可被解释为指示假阳性的高概率(即,样本未被感染)。

[0200] 可选择地或另外地,基于网织红细胞的浓度,为了对候选者是病原体的可能性进行分类(图2的步骤205),处理器赋予候选给定红血细胞内DNA和/或RNA的相对位置更多的权重,而不是简单地存在于红血细胞内的DNA和/或RNA。可选择地或另外地,基于网织红细胞的浓度,为了分类样品被感染的可能性(图2的步骤207),处理器将更多的权重归因于细胞外的疟原虫候选物,而不是细胞内的疟原虫候选物(可以是豪-乔小体)。

[0201] 实施例2:使用样本中候选人的分布作为样本信息特征来划分候选人

[0202] 预期样本中的候选人将被均匀分配。因此,对于一些应用,样本内与预期均匀分布显着不同的候选分布被用作样本信息特征。例如,如果存在重要候选簇,则簇可能是与样本载体相关的异物而不是血液样本的一部分,或者可能表明不同的受感染样品污染了正在分析的样品(例如,通过从样本载体上的相邻腔室溢出)。响应于检测到候选者的不均匀分布,处于局部簇内的候选者可能被给予较低的分值(即,它们可能被分类为不太可能是病原体)。例如,如果样本信息特征表示候选人聚类,处理器可以使用距离任何给定候选人的聚类中心的距离作为划分候选人的特征。

[0203] 实施例3:血小板浓度作为样本信息特征用于将样本分类为感染

[0204] 血小板通常表现为小的胞外RNA体,尽管一些血小板可能看起来与细胞重叠,因为当样品成像时它们位于细胞上或细胞下。血小板的正常浓度通常在每微升全血150,000-400,000个血小板之间。

[0205] 据了解,血小板浓度可能受疟原虫感染,其严重程度和疟原虫种类以及其他无关条件(包括医疗条件、治疗和药物)的影响。因此,对于一些应用,样本中血小板的数量和/或浓度被用作样本信息特征,并且,例如,可以用作分类样本被感染的可能性的输入。

[0206] 实施例4:作为样本信息特征的一种病原体的血小板浓度

[0207] 正如实施例3中提到的,血小板的数量和/或浓度可以与特定种类的病原体相关联,例如已显示低血小板计数与疟原虫恶性疟原虫感染相比显着大于疟原虫间日疟原虫感染。对于一些应用,根据图2的步骤209,将血液样本中血小板的数量和/或浓度用作将致病性感染分类为含有给定类型的病原体的输入。

[0208] 实施例5:作为样本信息特征的红血细胞的大小和形状

[0209] 一些病原体改变感染细胞的形态。例如,一些病原体(例如相对成熟的疟原虫vivax和疟原虫卵)的滋养体导致感染的红血细胞增大,有时是未感染细胞的两倍。其他病原体(例如疟原虫疟疾)减少感染的红血细胞的大小。其他病原体(例如疟原虫恶性疟原虫)不会扩大感染细胞或减小其大小。对于一些应用,血液样本内似乎被感染的红血细胞的大小被用作指示样本被感染(例如,在图2的步骤207中)的样本信息特征,和/或指示病原体的身份(例如,在图2的步骤209中)。

[0210] 例如,受疟原虫vivax和/或疟原虫卵子感染的血液样本预计会包括显着扩大的感染红血细胞。另一方面,由疟原虫疟疾感染的血液样本预计会包括受感染的红血细胞,其大

小明显缩小。因此,对于一些应用,检测这种放大的和/或减小的细胞被用作指示样本被感染(例如,在图2的步骤207中)的样本信息特征,和/或指示病原体的身份(例如,在图2的步骤209中)。

[0211] 在另一个例子中,卵原疟原虫可能导致感染的红血细胞变得比未受感染的红血细胞更加椭圆,这些红血细胞往往会出现圆形。因此,以下一个或多个样本信息特征可能被解释为指示样本被感染和/或被疟原虫卵形成感染:样本中存在椭圆形红血细胞,存在高于预期的椭圆形红血细胞部分,和/或看起来是椭圆形的感染的红血细胞的存在和/或数量。

[0212] 椭圆形的特征(例如,高度与宽度)可以以加权方式用于分类。例如,给予接近预期值的椭圆形特征的权重可能高于如果该值接近未感染红血细胞的预期值或比感染红血细胞的预期值显著更偏离的值(例如,如果椭圆形似棒状)。

[0213] 应该注意的是,确定受感染的红血细胞(或一组受感染的红血细胞)或潜在感染的红血细胞在任何给定性质(例如大小,形状等)方面与红血细胞的一般群体不同(或不同于未感染的细胞),和/或确定这种差异的程度,通常使用任何可接受的统计数据来达成。例如,可以使用两组的平均大小和/或一组的平均大小可以与另一组的给定百分位数相关地使用。任选地,使用多个统计。任选地,红血细胞(或未感染红血细胞)的一个或多个值取自普通人群或其亚群的已知统计数据。在一些实施方案中,可以使用样品(或其一部分)中的所有红血细胞的一种或多种统计数据,而不是仅使用未感染的红血细胞。例如,这可以用于样品中被感染的红血细胞部分足够小的情况。

[0214] 任选地,通过比较被感染的红血细胞或潜在感染的红血细胞的给定特性与样品中一种或多种干净的红血细胞的特性,确定受感染或潜在感染的红血细胞在任何给定性质(例如大小,形状等)方面是不同的或相对不同的。因此,一个或多个干净的红血细胞的特性也可以用作样本信息特征以确定候选物是病原体的可能性,用于确定样本被感染的可能性,和/或用于分类病原体的种类。

[0215] 应该注意的是,当与期望值比较时,红血细胞特征(例如,与红血细胞的大小和/或形状有关的特征)也可以用于候选分类(例如,作为图2的步骤205中使用的候选者信息特征)。作为非限制性实例,看起来在红血细胞内部(或与之共同定位)的候选者,其比期望值相对大或小,或具有与期望形状不同的形状(例如椭圆形而不是圆形)更可能是病原体。

[0216] 应该注意的是,样本中的红血细胞的特征(例如与红血细胞的大小和/或形状有关的特征)可以用于样本分类(例如,作为图2的步骤207中使用的样本信息特征)。作为非限制性实例,此类特征包括对样品中的一组红血细胞采取的统计学(例如,样品中看似感染的红血细胞的统计学、样品中未受感染的红血细胞的统计学、和/或样品中红血细胞的统计数据)。一个非限制性实例包括将样品中看似感染的红血细胞的统计量(例如,大小)与样品中的红血细胞的期望值(例如人红血细胞的平均大小)或相应的统计量进行比较。当发现表面感染的红血细胞大于或小于比较值时,可以将其用作样本被感染的指示。

[0217] 棘细胞是红血细胞,具有异常细胞膜,具有许多小的、对称间隔的棘手投射。棘细胞也有棘手的异常投影,但它们不规则且不对称。

[0218] 在某些情况下,疟原虫感染引起棘状细胞或棘细胞的出现。这种形状的其他原因可能是其他病状,甚至长时间暴露于某些溶液(例如染料溶液)。此外,疟原虫的一些菌株比其他菌株导致更大的畸形。例如,疟原虫vivax通常比疟原虫恶性疟原虫更具变形性,而疟

原虫vivax和疟原虫卵都比每种疟原虫疟疾和疟原虫恶性疟原虫更易变形。因此,对于一些应用,样本中这种形状的存在被用作指示样本被感染(例如,在图2的步骤207中)的样本信息特征,并且/或者指示病原体的身份(例如,在图2的步骤209中)。

[0219] 在一些疟原虫菌株中,红血细胞畸形程度与感染病原体的年龄呈正相关。因此,对于一些应用,样本中这种形状的存在被用作指示所检测病原体的年龄的样本信息特征(例如,在图2的步骤209中)。

[0220] 实施例6:使用染色质量作为样本信息特征

[0221] 已知生物样品的染色是时间依赖性过程。一旦细胞暴露于染料中,染料穿透细胞并到达细胞内的目标位置需要时间。在此期间,染色可能变得更锐利和/或更加局部化,并且具有更锐利的强度梯度(特别是如果样品在成像之前未被洗涤)。典型地,这个过程遵循饱和曲线。在第一阶段中,染色相对较快地增加,直到达到某种程度的染色(即快速染色阶段)。此后,质量仍然增加,但是在另一段时间内相对较慢(即,慢着色阶段)。稍后,染色质量可能会恶化,例如,由于光漂白(在荧光染料中),和/或由于染料缓慢地扩散通过样品、远离目标(或多个)。

[0222] 对于一些应用,对诸如血液样本之类的身体样本的多个领域(例如,200个或更多领域,其中至少一些可以被成像不止一次)进行成像可能花费几分钟(例如,2-3分钟或更多)。对于Hoechst染色(使用它,例如在检测疟原虫感染中),快速染色阶段可能需要30分钟或更长时间。

[0223] 因此,当在上述时间尺度上执行多个场的成像时,场之间的染色质量可能存在显著变化。该变化可能影响诊断结果(例如,通过改变强度值、强度梯度值和/或感染阈值)。对于一些应用,为了说明染色质量的变化,根据本文所述的技术,将样品的染色质量用作样本信息特征。

[0224] 对于一些应用,确定多个图像的平均染色质量,并且基于与平均值相比的图像的相对染色质量来确定每个图像的染色质量参数。染色质量参数可以用作样本信息特征,例如,当用于进一步分析时,当染色对诊断没有足够的信息时,被丢弃的图像太早或太迟。可选择地或另外地,染色质量参数可用于基于染色质量参数调整不同字段或字段组的一个或多个阈值,和/或将染色质量参数引入候选分类中,使得可以比较具有不同染色质量的多个区域中的候选者。例如,可以使用染色质量对候选分类进行归一化。

[0225] 对于一些应用,响应于染色质量参数,调制获取身体样本的图像的帧速率。例如,响应于检测到染色质量低,可以以更高的帧速率采集图像,反之亦然。可选择地或另外地,响应染色质量参数,对每个场成像的次数进行调制。一般而言,本发明的范围包括使用样本信息特征作为输入来丢弃一些使用的图像,用于调制获取图像的帧速率,和/或用于调制每个成像场成像的次数。

[0226] 任选地,当使用两种或更多种染色物质时,染色物质之间的染色质量变化可能不同。例如,当Hoechst染色仍处于快速染色阶段时,吖啶橙染色可能完成。因此,对于一些应用,染色质量参数分别针对每种染色进行处理,和/或染色之间的相对染色质量可以用作染色质量参数。

[0227] 实施例7:以网织红细胞候选人亲和性为样本信息特征

[0228] 疟原虫vivax和疟原虫卵都对成熟红血细胞具有感染网织红细胞的亲和力。相反,

疟原虫恶性疟原虫平均感染所有红血细胞,而疟原虫疟疾对成熟红血细胞有亲和力。因此,对于一些应用,确定与网织红细胞相关的病原体候选者的数目与成熟红血细胞相关候选者的数目之间的关系,并且将其用作样本特征。

[0229] 如上所述,对于一些应用,根据图2的步骤209,处理器将病原体分类为包含给定类型的病原体。对于一些应用,一旦确定样本被感染,处理器根据估计的受感染红血细胞的年龄将病原分类为含有给定类型的病原体,和/或基于与网织红细胞相关的病原体候选者的数目与成熟红血细胞相关候选者的数目之间的关系。例如,如果病原体对网织红细胞有亲和力,这可以用来表明检测到的病原体是疟原虫vivax。或者,所有年龄的红血细胞中病原体的基本均匀分布(与不同年龄的红血细胞的相对丰度成比例)可用作所检测的病原体是疟原虫恶性疟原虫的指示。

[0230] 实施例8:使用污染检测作为样本信息特征

[0231] 血液样本的图像可能包含与诊断无关的外源对象,例如可能是由于用于准备或保存血液样本的溶液或工具中的污垢或缺陷(例如稀释溶液和/或用于容纳样品的样品室)。这些物体可以包括看起来与病原体和/或与病原体不相似的物体相似的物体。

[0232] 对于本发明的一些应用,所述计算机处理器被配置为从所述一个或多个图像中提取指示与所述身体样本相关的背景信息的至少一个样本信息特征。至少部分基于提取的样本信息特征,计算机处理器识别存在与样本载体中布置的身体样本相关的缺陷,并将缺陷来源分类(例如,作为样本载体、样本载体的给定部分、样品本身和/或其中样本已被稀释的稀释物)。计算机处理器在输出装置上产生一个表示缺陷来源的输出。

[0233] 例如,这样的输出可以基于样本信息特征产生,样本信息特征指示样本内外源对象的存在。外源对象的来源预计会影响样本中的浓度和分布。例如,如果来源是血液样本本身,那么检测到的外源对象的数量通常与样本的大小成正比。对于一些应用,响应于检测具有该特征的外源对象,调整诊断的阈值。例如,样本内足以认为样本被感染的病原体数量的阈值可能是样本内外源对象浓度与红血细胞浓度之间关系的函数。

[0234] 对于一些应用,处理器被配置为确定外源对象的来源仅限于给定的腔室、给定的腔室集合、给定的领域或给定的一组领域。对于这种情况,计算机处理器可以将较低的重量归于在受影响的房间或区域中检测到的特征,和/或可以使用来自其他房间或区域的数据作为分析在受影响的房间和区域中检测到的特征的输入。

[0235] 对于一些应用,所述计算机处理器被配置为检测外源对象的来源是其中样本已被稀释的稀释物(例如,响应于检测具有多个样本和/或腔室共有的特征的外源对象)。在这种情况下,处理器可以生成指示外源对象的可能来源的输出。对于一些应用,所述计算机处理器被配置为检测腔室之间的交叉污染,并产生指示这种情况的输出。

[0236] 应该注意的是,虽然已经描述了关于在身体样本内检测病原体感染的本发明的一些应用,但是本发明的范围包括执行关于识别身体样本内的其他组件或实体的类似技术。例如,可以使用与本文所述相似的技术来检测血液样本内给定实体的浓度,通过(a)提取与作为给定实体的候选者的元素相关联的一个或多个候选者信息特征,(b)提取指示与身体样本相关的背景信息的一个或多个样本信息特征,以及(c)结合所述样本信息特征对所述候选者信息特征进行处理。对于一些应用,样本是包含血液的样本,候选人是血液内的实体候选人,如血小板、白细胞、异常白细胞、循环肿瘤细胞、红血细胞、网织红细胞、豪-乔小体

等。对于一些这样的应用,血液计数(例如,全血计数)通过识别这些候选者并且执行本文所述的技术来执行。

[0237] 对于一些应用,样本是一个不同的身体样本,本文描述的技术用于识别样本中的病原体感染。例如,本文所述的技术可用于鉴定痰样品内的结核分枝杆菌。可选择地或另外地,样本是不同的身体样本,并且本文描述的技术用于识别样本内的异常细胞。例如,本文描述的技术可用于鉴定PAP涂片或尿样中的癌细胞。

[0238] 一般而言,应注意的是,虽然已经关于血液样本描述了本发明的一些应用,但是本发明的范围包括将本文描述的设备和方法应用于各种样本。

[0239] 对于一些应用,样本是身体样本,如血液、唾液、精液、汗液、痰液、阴道液、粪便、母乳、支气管肺泡灌洗液、洗胃液、眼泪和/或鼻腔流出物。身体样本可能来自任何生物,通常来自温血动物。对于一些应用,身体样本是来自哺乳动物的样本,例如来自人体。对于一些应用,样品取自任何家畜、动物园动物和农场动物,包括但不限于狗、猫、马、牛和羊。可选择地或另外地,身体样本取自动物作为疾病载体,包括鹿或大鼠。

[0240] 对于一些应用,与上述类似的技术适用于非身体样本。对于一些应用,样品是环境样品,例如水(例如地下水)样品、表面拭子、土壤样品、空气样品或其任何组合。在一些实施方案中,样品是食物样品,例如肉样品、乳品样品、水样品、洗液样品、饮料样品及其任何组合。

[0241] 这里描述的本发明的应用可以采取可从计算机可用或计算机可读介质(例如,非暂时性计算机可读介质)访问的计算机程序产品的形式,该计算机可用或计算机可读介质提供由计算机或任何指令执行系统使用或与其结合使用的程序代码,例如计算机处理器28。为了本说明的目的,计算机可用或计算机可读介质可以是任何设备,其可以包含、存储、传播或传输该程序,以供指令执行系统、设备或装置使用或与其结合使用。介质可以是电子、磁性、光学、电磁、红外或半导体系统(或设备或装置)或传播介质。典型地,计算机可用或计算机可读介质是非暂时性计算机可用或计算机可读介质。

[0242] 计算机可读介质的示例包括半导体或固态存储器、磁带、可移动计算机磁盘、随机存取存储器(RAM)、只读存储器(ROM)、刚性磁盘和光盘。光盘的当前例子包括光盘只读存储器(CD-ROM)、光盘读/写(CD-R/W)和DVD。

[0243] 适用于存储和/或执行程序代码的数据处理系统将包括通过系统总线直接或间接耦合到存储器元件(例如,存储器29)的至少一个处理器(例如计算机处理器28)。存储器元件可以包括在程序代码的实际执行期间使用的本地存储器、大容量存储器和提供至少一些程序代码的临时存储的高速缓存存储器,以便减少在执行期间必须从大容量存储器检索代码的次数。系统可以读取程序存储装置上的创造性指令并遵循这些指令来执行本发明实施例的方法。

[0244] 网络适配器可以耦合到处理器,以使处理器能够通过中间私人或公共网络与其他处理器或远程打印机或存储装置耦合。调制解调器、电缆调制解调器和以太网卡只是当前可用类型的网络适配器中的几个。

[0245] 用于执行本发明的操作的计算机程序代码可以以一种或多种程序设计语言的任意组合来编写,所述程序设计语言包括面向对象的程序设计语言,诸如Java、Smalltalk、C++等,以及常规的程序性程序设计语言,诸如C编程语言或类似的编程语言。

[0246] 应该理解,图2中所示的流程图的框和流程图中的框的组合可以通过计算机程序指令来实现。这些计算机程序指令可以被提供给通用计算机、专用计算机或其他可编程数据处理设备的处理器以产生机器,使得经由计算机的处理器执行的指令(例如,计算机处理器28)或其他可编程数据处理设备,创建用于实现在本申请中描述的流程图和/或算法中指定的功能/动作的装置。这些计算机程序指令还可以存储在可以指导计算机或其他可编程数据处理设备以特定方式运行的计算机可读介质(例如,非暂时性计算机可读介质)中,使得存储在计算机可读介质中的指令产生包括实现在流程图块和算法中指定的功能/动作的指令装置的制品。计算机程序指令也可以被加载到计算机或其他可编程数据处理设备上,以使得在计算机或其他可编程设备上执行一系列操作步骤以产生计算机实现的过程,使得在计算机或其他可编程设备上执行的指令提供用于实现在本申请中描述的流程图和/或算法中指定的功能/动作的过程。

[0247] 计算机处理器28通常是用计算机程序指令编程的硬件装置,以生产专用计算机。例如,当编程为执行参照图2描述的算法时,计算机处理器28通常充当专用样本分析计算机处理器。典型地,由计算机处理器28执行的在此描述的操作根据所使用的存储器的技术,具有不同的磁极性、电荷等,这是真实的物理制品。

[0248] 除非另有特别说明,否则从本文的讨论显而易见的是,在整个说明书讨论中,利用诸如“处理”、“执行”、“获得”、“确定”、“分类”、“存储”、“选择”等是指操纵和/或将数据转换为其他数据的计算机的动作和/或过程,所述数据表示为物理的(例如电子的)量,和/或所述数据表示物理对象。术语“计算机”和“处理器”应该被广义地解释为覆盖具有数据处理能力的任何种类的电子装置,包括作为非限制性示例的本申请中公开的系统。

[0249] 应该理解,术语“非瞬态”在本文中用于排除暂时的传播信号,但是包括适用于当前公开的主题的任何易失性或非易失性计算机存储器技术。

[0250] 典型地,计算机处理器在输出装置34上产生输出。输出可以以任何可接受的形式提供,包括在控制单元的监视器上显示的图形或文本、打印输出,作为语音消息或在用户的智能手机显示器上,用于接受来自处理实用程序的处理数据并显示与所获得的结构特征有关的信息和/或使用列表、表格、图表等确定致病性感染的存在和可选地确定致病性感染的相关值。输出装置可以包括连接到打印机以用于打印输出的监视器。

[0251] 用户界面32可以用于控制系统10和/或计算机处理器28的操作,尤其包括输入关于被检查的身体样本(例如,来源、日期、地点等)的数据、控制条件操作系统的类型、使用的染料类型、要拍摄的图像数量、图像之间的时间间隔等。

[0252] 有时,计算机处理器进行的图像分析可能涉及基于样本的染色程度对图像亮度进行调整或标准化。这些可以基于,例如,识别图像或图像集中的一个或多个最亮和/或最暗的像素值(例如,对应于特定样本)、最亮和/或最暗区域的平均亮度,和/或图像直方图。这些特征可以从代表性图像(不一定是归一化的图像)或从多个图像的统计分析中提取。用于标准化的特征可以基于单个或多个图像,其可以使用不同的激发波长(例如,在不同照明波长下提供不同颜色的吖啶橙)捕获。也可以使用其他控制手段来调整图像亮度,例如图像捕捉组件曝光时间和/或照明亮度

[0253] 显微镜系统11的条件可以是例如以控制图像采集的时间,例如以允许与一种或多种染料或污渍充分孵育时间以及利用激发和/或发射波长的不同光学配置的操作,以便以

各种颜色或荧光光谱成像染色的样品。

[0254] 病原体检测系统的组件,即成像模块14、计算机处理器28、输出装置34等可以直接相互连接(例如直接通过导线),或者一个或多个组件可以远离一个或多个其他组件。例如,成像模块可以通过内联网或通过互联网向计算机处理器28发送数据以允许在远程位置进行处理。

[0255] 可以用于执行本公开的技术的系统的示例在Bachelet的专利W02012/090198和Greenfield的美国专利2014/0347459中描述,这两个申请通过引用并入本文。

[0256] 依照本发明的一些应用,因此提供下列本发明概念:

[0257] 本发明概念1.一种在身体样本中检测致病性感染的方法,该方法包括:

[0258] 在存储器中存储与身体样本相关的成像信息,所述成像信息的至少一部分是样本中的一个或多个病原体候选者的信息,

[0259] 由可操作地耦合到存储器的处理器提供成像信息的第一部分的第一处理,第一处理包括:提取至少一个样本信息特征,并且处理提取的至少一个样本信息特征,以获得指示与样本相关的背景信息的背景数据,

[0260] 由处理器提供成像信息的第二部分的第二处理,第二处理包括:识别样本中至少一种病原体候选者;提取与识别的候选者相关的至少一个候选者信息特征;和处理至少一个提取的候选者信息特征,以获得指示候选者的至少一个分类性能的候选者数据,

[0261] 由处理器提供第一分类,第一分类包括至少依照所获得的候选者数据将至少一个所识别的候选者分类为病原体或非病原体,

[0262] 由处理器提供第二分类,第二分类包括至少依照第一分类和获得的背景数据的结果将样本分类为感染或清洁,

[0263] 其中依照第二分类的结果确定身体样本中的致病性感染。

[0264] 本发明概念2.本发明概念1所述的方法,其中依照获得的背景数据进一步执行第一分类。

[0265] 本发明概念3.本发明概念1所述的方法,其中依照至少一个所识别的候选者获得的候选者数据进一步执行第二分类。

[0266] 本发明概念4.本发明概念1-3中任一项所述的方法,还包括由处理器至少依照获得的背景数据提供样本中的至少一种病原体的分类。

[0267] 本发明概念5.本发明概念4所述的方法,其中分类至少一种病原体包括确定至少一种病原体的种类。

[0268] 本发明概念6.本发明概念1-5中任一项所述的方法,其中至少一个候选者信息特征选自涉及下列的特征:候选者的大小、候选者的形状、候选者的运动、候选者的强度、样本内候选者的位置、和与候选者重叠的细胞特性。

[0269] 本发明概念7.本发明概念6所述的方法,其中细胞是红血细胞,并且性能包括尺寸相关性能和形状相关性能中的至少一种。

[0270] 本发明概念8.本发明概念1-7中任一项所述的方法,其中至少一个样本信息特征选自涉及下列的特征:样品中一种或多种非候选者成分的大小、形状或强度;给定细胞类型的细胞数量;给定细胞类型的细胞分布和候选者分布。

[0271] 本发明概念9.本发明概念1-8中任一项所述的方法,其中身体样本选自血液样本、

稀释的血液样本、主要包含红血细胞的样本和主要包含红血细胞的稀释样本。

[0272] 本发明概念10.一种在身体样本中检测病原体的方法,该方法包括:

[0273] 在存储器中存储与身体样本相关的成像信息,所述成像信息的至少一部分是样本中的一个或多个病原体候选者的信息,

[0274] 由可操作地耦合到存储器的处理器提供成像信息的第一部分的第一处理,第一处理包括:提取至少一个样本信息特征,并且处理提取的至少一个样本信息特征,以获得指示与样本相关的背景信息的背景数据,

[0275] 由处理器提供成像信息的第二部分的第二处理,第二处理包括:识别样本中至少一种病原体候选者;提取与识别的候选者相关的至少一个候选者信息特征;和处理至少一个提取的候选者信息特征,以获得指示候选者的至少一个分类性能的候选者数据,

[0276] 由处理器提供第一分类,第一分类包括至少依照所获得的候选者数据和所获得的背景数据,将至少一个所识别的候选者分类为病原体或非病原体。

[0277] 本发明概念11.本发明概念10所述的方法,还包括:

[0278] 由处理器提供第二分类,第二分类包括至少依照获得的候选者数据对样品中的至少一种病原体进行分类。

[0279] 本发明概念12.本发明概念11所述的方法,其中第二分类包括确定至少一种病原体的种类。

[0280] 本发明概念13.本发明概念10-12中任一项所述的方法,还包括:由处理器提供成像信息的预处理,预处理包括确定要包括在第一部分和第二部分中的至少一个中的成像信息,其中预处理包括从成像信息中提取至少一个样本信息特征,并且处理提取的至少一个样本信息特征,以获得指示与样本相关的背景信息的背景数据,并且其中依照获得的背景数据进行确定。

[0281] 本发明概念14.本发明概念10-13中任一项所述的方法,其中至少一个候选者信息特征选自涉及下列的特征:候选者的大小、候选者的形状、候选者的运动、候选者的强度、样本内候选者的位置、和与候选者重叠的细胞特性。

[0282] 本发明概念15.本发明概念14所述的方法,其中细胞是红血细胞,并且性能包括尺寸相关性能和形状相关性能中的至少一种。

[0283] 本发明概念16.本发明概念10-15中任一项所述的方法,其中至少一个样本信息特征选自涉及下列的特征:样品中一种或多种非候选者成分的大小、形状或强度;给定细胞类型的细胞数量;给定细胞类型的细胞分布和候选者分布。

[0284] 本发明概念17.本发明概念10-16中任一项所述的方法,其中身体样本选自血液样本、稀释的血液样本、主要包含红血细胞的样本和主要包含红血细胞的稀释样本。

[0285] 本发明概念18.一种在身体样本中检测致病性感染的系统,包括:

[0286] 存储器,可操作地耦合到数字显微镜并配置成存储由数字显微镜获取的成像信息,成像信息和身体样本相关,成像信息的至少一部分是样本中的一个或多个病原体候选者的信息;和

[0287] 处理器,可操作地耦合到存储器并配置成:

[0288] 在第一处理中处理成像信息的第一部分,第一处理包括:提取至少一个样本信息特征,并且处理提取的至少一个样本信息特征,以获得指示与样本相关的背景信息的背景

数据，

[0289] 在第二处理中处理成像信息的第二部分，第二处理包括：识别样本中至少一种病原体候选者；提取与识别的候选者相关的至少一个候选者信息特征；和处理至少一个提取的候选者信息特征，以获得指示候选者的至少一个分类性能的候选者数据，

[0290] 在第一分类中，至少依照所获得的候选者数据将至少一个所识别的候选者分类为病原体或非病原体，

[0291] 在第二分类中，至少依照第一分类和获得的背景数据的结果将样本分类为感染或清洁，

[0292] 其中依照第二分类的结果确定身体样本中的致病性感染。

[0293] 本发明概念19. 本发明概念18所述的系统，其中依照获得的背景数据进一步执行第一分类。

[0294] 本发明概念20. 本发明概念18或19中任一项所述的系统，其中依照至少一个所识别的候选者获得的候选者数据进一步执行第二分类。

[0295] 本发明概念21. 本发明概念18-20中任一项所述的系统，其中在第一和第二处理之前处理器进一步被配置为：预处理成像信息，预处理包括确定要包括在第一部分和第二部分中的至少一个中的成像信息，其中预处理包括从成像信息中提取至少一个样本信息特征，并且处理提取的至少一个样本信息特征，以获得指示与样本相关的背景信息的背景数据，并且其中依照获得的背景数据进行确定。

[0296] 本发明概念22. 本发明概念18-21中任一项所述的系统，其中处理器进一步被配置为至少依照获得的背景数据将样本中的病原体进行分类。

[0297] 本发明概念23. 本发明概念18-22中任一项所述的系统，其中至少一个候选者信息特征选自涉及下列的特征：候选者的大小、候选者的形状、候选者的运动、候选者的强度、样本内候选者的位置、和与候选者重叠的细胞特性。

[0298] 本发明概念24. 本发明概念23所述的系统，其中细胞是红血细胞，并且性能包括尺寸相关性能和形状相关性能中的至少一种。

[0299] 本发明概念25. 本发明概念18-24中任一项所述的系统，其中至少一个样本信息特征选自涉及下列的特征：样品中一种或多种非候选者成分的大小、形状或强度；给定细胞类型的细胞数量；给定细胞类型的细胞分布和候选者分布。

[0300] 本发明概念26. 本发明概念18-25中任一项所述的系统，其中身体样本选自血液样本、稀释的血液样本、主要包含红血细胞的样本和主要包含红血细胞的稀释样本。

[0301] 本发明概念27. 一种在非临时性计算机可用介质上实现的计算机程序产品，该非暂时性计算机可用介质具有包含在其中的计算机可读程序代码以使计算机执行在身体样本中检测致病性感染的方法，该方法包括：

[0302] 在包含在计算机中或可操作地耦合到计算机的存储器中存储与身体样本相关的成像信息，所述成像信息的至少一部分是样本中的一个或多个病原体候选者的信息，

[0303] 由包含在计算机中或可操作地耦合到计算机、并可操作地耦合到存储器的处理器提供成像信息的第一部分的第一处理，第一处理包括：提取至少一个样本信息特征，并且处理提取的至少一个样本信息特征，以获得指示与样本相关的背景信息的背景数据，

[0304] 由处理器提供成像信息的第二部分的第二处理，第二处理包括：识别样本中至少

一种病原体候选者；提取与识别的候选者相关的至少一个候选者信息特征；和处理至少一个提取的候选者信息特征，以获得指示候选者的至少一个分类性能的候选者数据，

[0305] 由处理器提供第一分类，第一分类包括至少依照所获得的候选者数据将至少一个所识别的候选者分类为病原体或非病原体，和

[0306] 由处理器提供第二分类，第二分类包括至少依照第一分类和获得的背景数据的结果将样本分类为感染或清洁。

[0307] 本领域技术人员将会理解，本发明不限于上文中特别示出和描述的内容。相反，本发明的范围包括上文描述的各种特征的组合和子组合以及其不属于现有技术的变型和修改，这对于本领域技术人员在阅读前述描述时会发生。

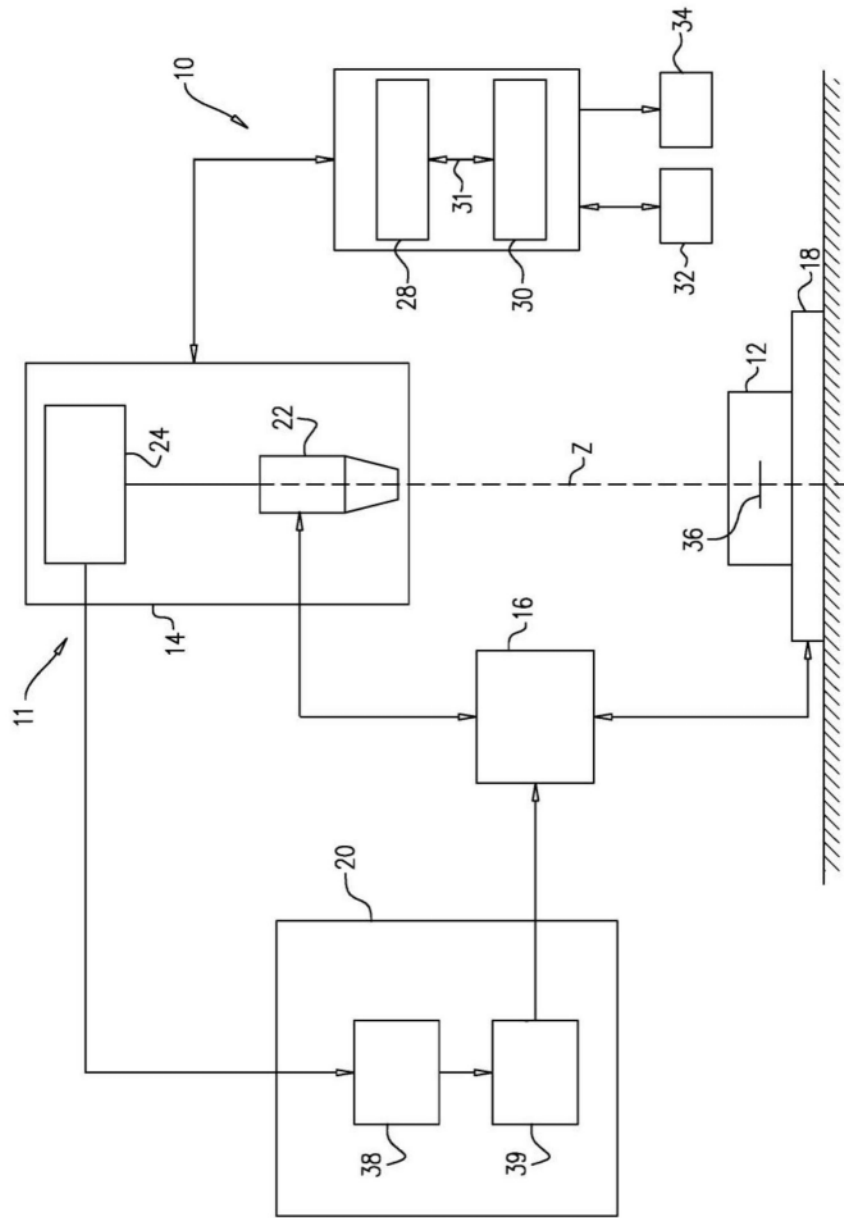


图1

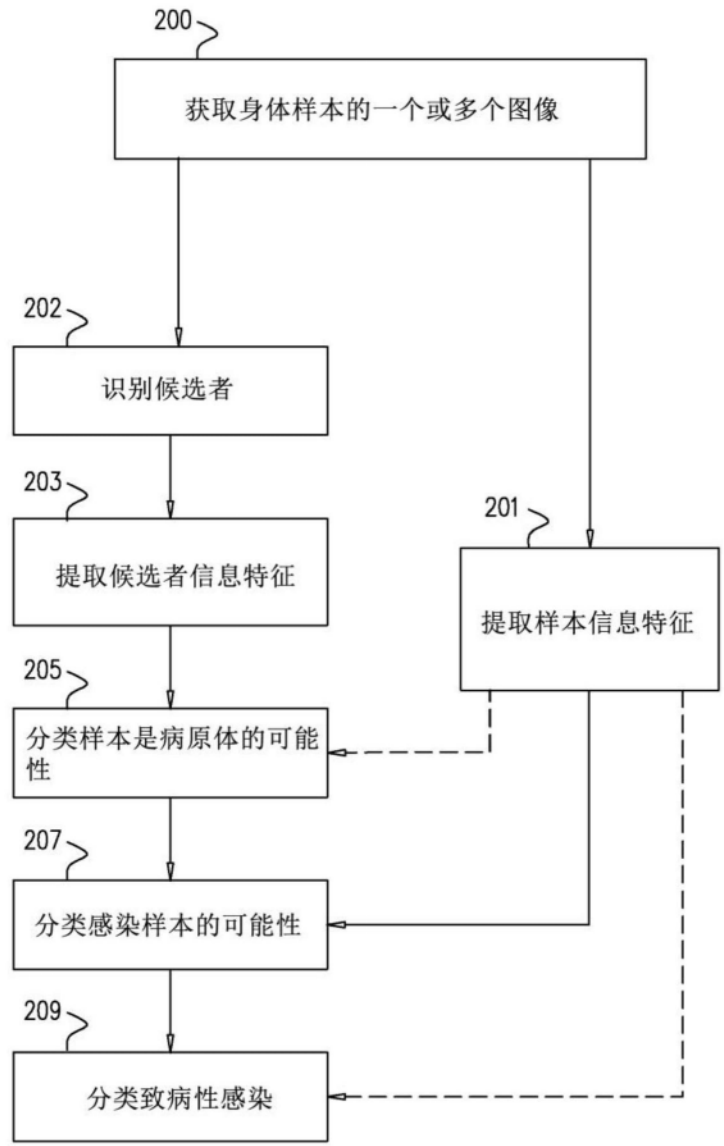


图2

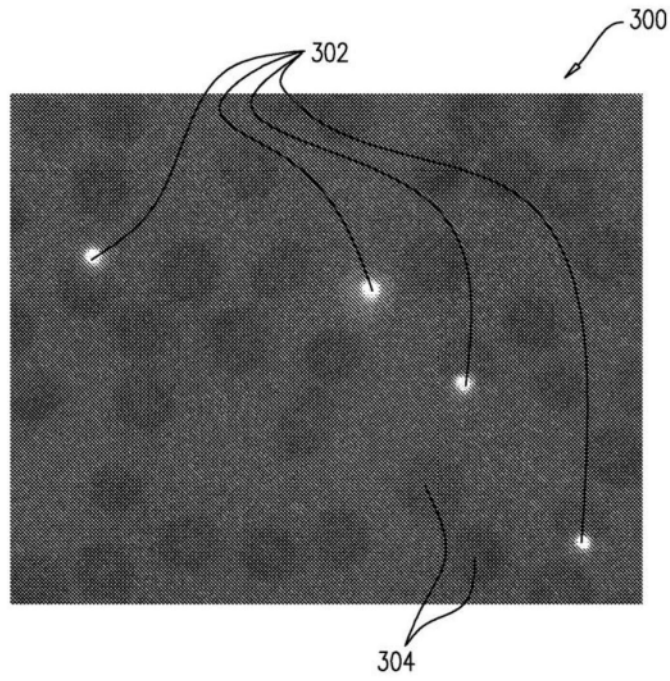


图3

图4

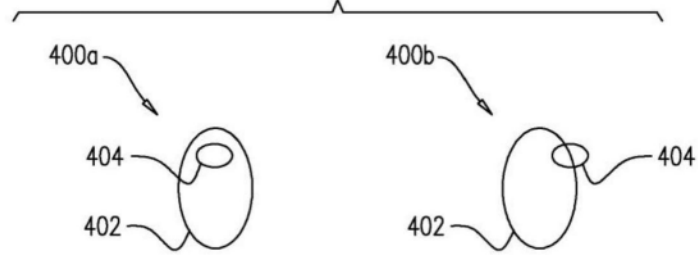


图4