

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020 年 8 月 6 日 (06.08.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/155043 A1

- (51) 国际专利分类号:
G06T 7/30 (2017.01) **G06T 7/38 (2017.01)**
- (21) 国际申请号: PCT/CN2019/074244
- (22) 国际申请日: 2019 年 1 月 31 日 (31.01.2019)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人: 深圳华大生命科学研究院 (BGI SHENZHEN) [CN/CN]; 中国广东省深圳市盐田区北山工业区综合楼, Guangdong 518083 (CN)。
- (72) 发明人: 申晋晋 (SHEN, Jinjin); 中国广东省深圳市盐田区北山工业区综合楼, Guangdong 518083 (CN)。 李大卫 (LI, Dawei); 中国广东省深圳市盐田区北山工业区综合楼, Guangdong 518083 (CN)。 刘扬宝 (LIU, Yangbao); 中国广东省深

圳市盐田区北山工业区综合楼, Guangdong 518083 (CN)。 冯歌 (FENG, Ge); 中国广东省深圳市盐田区北山工业区综合楼, Guangdong 518083 (CN)。 李美 (LI, Mei); 中国广东省深圳盐田区北山工业区综合楼及 11 栋 2 楼, Guangdong 518083 (CN)。 黎宇翔 (LI, Yuxiang); 中国广东省深圳盐田区北山工业区综合楼及 11 栋 2 楼, Guangdong 518083 (CN)。

(74) 代理人: 深圳市赛恩倍吉知识产权代理有限公司 (SHENZHEN SCIENBIZIP INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY CO., LTD.); 中国广东省深圳市龙华新区龙观东路 83 号荣群大厦 9 楼, Guangdong 518109 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,

(54) Title: FLUORESCENCE IMAGE REGISTRATION METHOD, GENE SEQUENCING INSTRUMENT AND SYSTEM, AND STORAGE MEDIUM

(54) 发明名称: 荧光图像配准方法、基因测序仪及系统、存储介质

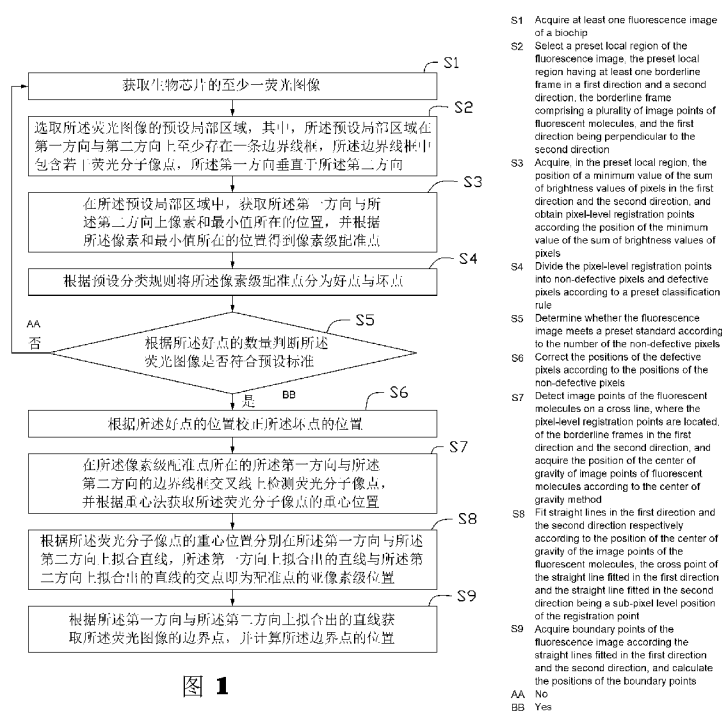


图 1

(57) Abstract: The present invention provides a fluorescence image registration method, comprising: acquiring a fluorescence image of a biochip; selecting a preset local region of the fluorescence image; acquiring the position of a minimum value of the sum of brightness values of pixels in a first direction and a second direction, and obtaining pixel-level registration points; dividing the pixel-level registration points into non-defective pixels and defective pixels according to a preset classification rule; determining whether the fluorescence image meets a preset standard according to the number of the non-defective pixels, and if the fluorescence image meets

BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

the preset standard, correcting the positions of the defective pixels according to the positions of the non-defective pixels; acquiring the position of the center of gravity of image points of fluorescent molecules according to the center of gravity method; fitting straight lines in the first direction and the second direction respectively according to the position of the center of gravity of the image points of fluorescent molecules, the cross point of the straight lines being sub-pixel level positions of the registration points; and acquiring boundary points of the fluorescence image and calculating the positions of the boundary points. The embodiments of the present invention further provide a gene sequencing system, a gene sequenator, and a storage medium. The embodiments of the present invention can optimize the positioning and alignment operation of the fluorescent molecules in the fluorescence image.

(57) 摘要: 本发明提供一种荧光图像配准方法, 其包括获取生物芯片的荧光图像; 选取荧光图像的预设局部区域; 获取第一方向与第二方向上像素和最小值所在的位置, 并得到像素级配准点; 根据预设分类规则将像素级配准点分为好点与坏点; 根据好点的数量判断荧光图像是否符合预设标准, 若符合预设标准, 则根据好点的位置校正所述坏点的位置; 根据重心法获取荧光分子像点的重心位置; 根据荧光分子像点的重心位置分别在第一方向与第二方向上拟合直线, 直线的交点即为配准点的亚像素级位置; 获取荧光图像的边界点, 并计算边界点的位置。本发明实施例还提供一种基因测序系统、基因测序仪与存储介质。利用本发明实施例, 可优化荧光图像中荧光分子的定位与配准操作。

说明书

荧光图像配准方法、基因测序仪及系统、存储介质

技术领域

本发明涉及基因测序领域，具体的，涉及一种荧光图像配准方法、基因测序仪、基因测序系统以及存储介质。

背景技术

本部分旨在为权利要求书及具体实施方式中陈述的本发明实施例的实施方式提供背景或上下文。此处的描述不因为包括在本部分中就承认是现有技术。

基因测序是指分析特定 DNA 片段的碱基序列，即腺嘌呤（A），胸腺嘧啶（T），胞嘧啶（C）与鸟嘌呤（G）的排列方式。目前常用的测序方法之一是：上述四种碱基分别携带四种不同的荧光分子，不同的荧光分子受激发后发射出不同波长（颜色）的荧光，通过识别该荧光波长就能够识别出被合成碱基的类型，从而读取碱基序列。二代测序技术采用高分辨显微成像系统，拍照采集生物芯片（基因测序芯片）上的 DNA 纳米球分子（即 DNB，DNA Nanoballs）的荧光分子图像，将荧光分子图像送入碱基识别软件解码图像信号得到碱基序列。不同荧光染料对一个碱基作用会产生不同波长的荧光分子信号。想要检测出碱基的类别，就需要分析碱基在不同场景下的荧光分子能量，就先要将不同场景的同一位置坐标定位，这就是配准算法的工作。

随着二代测序技术的发展，测序仪产品均配套有测序数据实时处理分析软件，其中大部分配套有配准和定位算法。首先需要将不同碱基信号对应起来，一个碱基信号对应图像中的一个具体位置，需要对碱基在图像中的对应位置进行匹配，因而，匹配的速度、精度和鲁棒性均为图像配准的基本要求。然而，现有的图像配准算法一般是基于 CPU 设计的，效率较低，随着测序仪通量的增加，处理一张图的时

间也将线性增长，将无法保证二代测序仪的边合成边测序的需求。且该算法其他点的配准情况依赖提取出的最佳点，如果最佳点没有找好将会影响所有点的配准质量。因而亟需提供一种更高性能的图像配准方法。

发明内容

鉴于此，有必要提供一种荧光图像配准方法、基因测序仪、基因测序系统以及存储介质，可优化荧光图像中荧光分子的定位与配准操作。

本发明实施例第一方面提供一种荧光图像配准方法，应用于生物芯片，所述荧光图像配准方法包括：

S1：获取生物芯片的至少一荧光图像；

S2：选取所述荧光图像的预设局部区域，其中，所述预设局部区域在第一方向与第二方向上至少存在一条边界线框，所述边界线框中包含若干荧光分子像点，所述第一方向垂直于所述第二方向；

S3：在所述预设局部区域中，获取所述第一方向与所述第二方向上像素和最小值所在的位置，并根据所述像素和最小值所在的位置得到像素级配准点；

S4：根据预设分类规则将所述像素级配准点分为好点与坏点；

S5：根据所述好点的数量判断所述荧光图像是否符合预设标准，若判定所述荧光图像符合预设标准，则进入步骤 S6，若判定所述荧光图像不符合预设标准，则返回步骤 S1，重新获取荧光图像；

S6：根据所述好点的位置校正所述坏点的位置；

S7：在所述像素级配准点所在的所述第一方向与所述第二方向的边界线框交叉线上检测荧光分子像点，并根据重心法获取所述荧光分子像点的重心位置；

S8：根据所述荧光分子像点的重心位置分别在所述第一方向与所述第二方向上拟合直线，所述第一方向上拟合出的直线与所述第二方

向上拟合出的直线的交点即为配准点的亚像素级位置；

S9: 根据所述第一方向与所述第二方向上拟合出的直线获取所述荧光图像的边界点，并计算所述边界点的位置。

进一步的，在本发明实施例提供的上述荧光图像配准方法中，在获取所述第一方向与所述第二方向上像素和最小值所在的位置之前，所述方法还包括：

在所述预设局部区域内，获取在所述第一方向与所述第二方向上模板边界线框所在的位置，所述模板边界线框为预先设置在所述生物芯片上的模板线框；

根据所述模板边界线框的位置选取预设矩形区域；

在所述预设矩形区域内，获取所述第一方向与所述第二方向上像素和最小值所在的位置。

进一步的，在本发明实施例提供的上述荧光图像配准方法中，所述获取所述第一方向与所述第二方向上像素和最小值所在的位置包括：

选取若干条模板线；

分别在所述第一方向与所述第二方向上依次将所述若干条模板线在所述预设矩形区域进行平移操作；

计算在所述预设矩形区域上若干模板线所在位置覆盖到的像素的亮度值的叠加和，所述亮度值的叠加和即为所述模板线所在位置覆盖到的像素和。

进一步的，在本发明实施例提供的上述荧光图像配准方法中，所述根据预设分类规则将所述像素级配准点分为好点与坏点包括：

在所述预设局部区域的第一方向上，获取任意一列上的所述像素级配准点；

计算其中一个所述像素级配准点与该列上其他所述像素级配准点的横坐标差值的绝对值；

若存在至少 2 个所述绝对值小于预设横坐标阈值，则判定该像素级配准点为好点；

若所述绝对值大于预设横坐标阈值，则判定该像素级配准点为坏点。

进一步的，在本发明实施例提供的上述荧光图像配准方法中，所述根据预设分类规则将所述像素级配准点分为好点与坏点还包括：

在所述预设局部区域的第二方向上，获取任意一行上的所述像素级配准点；

选取其中一个所述像素级配准点，计算该像素级配准点与该行上其他所述像素级配准点的斜率；

将所述与该行上其他所述像素级配准点的斜率按照预设排序规则进行排序，获取第一中位值作为选取的所述像素级配准点的第一斜率；

获取该行上其他所述像素级配准点的第一斜率，并将该行上所有所述像素级配准点的斜率按照所述预设排序规则进行排序，获取第二中位值作为该行的第二斜率，所述第二斜率对应该行上的点为参考点；

获取所述预设局部区域上其他行的第二斜率，并将所有行的斜率按照所述预设排序规则进行排序，获取第三中位值作为所有行的公共斜率；

根据所述公共斜率与所述参考点对所有行进行直线拟合，并根据拟合的直线将所述像素级配准点分为好点与坏点。

进一步的，在本发明实施例提供的上述荧光图像配准方法中，所述根据所述好点的位置校正所述坏点的位置包括：

在所述预设局部区域的第一方向上，获取所述好点的横坐标均值，并将所述横坐标均值赋值给所述坏点；

在所述预设局部区域的第二方向上，获取所述坏点的横坐标，并根据拟合的直线校正所述坏点的纵坐标。

进一步的，在本发明实施例提供的上述荧光图像配准方法中，所述根据重心法获取所述荧光分子像点的重心位置包括：

获取所述像素级配准点的位置坐标；

获取所述荧光分子像点的像素亮度值；

根据预设重心公式获取所述荧光分子像点的重心位置。

本发明实施例第二方面提供一种基因测序系统，应用于生物芯片，所述基因测序系统包括：

荧光图像获取模块，用于获取生物芯片的至少一荧光图像；

局部区域获取模块，用于选取所述荧光图像的预设局部区域，其中，所述预设局部区域在第一方向与第二方向上至少存在一条边界线框，所述边界线框中包含若干荧光分子像点，所述第一方向垂直于所述第二方向；

像素级配准点获取模块，用于在所述预设局部区域中，获取所述第一方向与所述第二方向上像素和最小值所在的位置，并根据所述像素和最小值所在的位置得到像素级配准点；

配准点分类模块，用于根据预设分类规则将所述像素级配准点分为好点与坏点；

图像质量判断模块，用于根据所述好点的数量判断所述荧光图像是否符合预设标准；

坏点位置校正模块，用于根据所述好点的位置校正所述坏点的位置；

荧光分子重心获取模块，用于在所述像素级配准点所在的所述第一方向与所述第二方向的边界线框交叉线上检测荧光分子像点，并根据重心法获取所述荧光分子像点的重心位置；

亚像素级配准点获取模块，用于根据所述荧光分子像点的重心位置分别在所述第一方向与所述第二方向上拟合直线，所述第一方向上拟合出的直线与所述第二方向上拟合出的直线的交点即为配准点的亚像素级位置；

边界点位置获取模块，用于根据所述第一方向与所述第二方向上拟合出的直线获取所述荧光图像的边界点，并计算所述边界点的位置。

本发明实施例第三方面提供一种基因测序仪，所述基因测序仪包

括处理器,所述处理器用于执行存储器中存储的计算机程序时实现上述任意一项所述的荧光图像配准方法。

本发明实施例第四方面提供一种非易失性计算机可读存储介质,其上存储有计算机程序,所述计算机程序被处理器执行时实现上述任意一项所述的荧光图像配准方法。

本发明实施例提供一种荧光图像配准方法、基因测序系统、基因测序仪以及非易失性计算机可读存储介质,获取生物芯片的至少一荧光图像;选取所述荧光图像的预设局部区域,其中,所述预设局部区域在第一方向与第二方向上至少存在一条边界线框,所述边界线框中包含荧光分子像点,所述第一方向垂直于所述第二方向;在所述预设局部区域中,获取所述第一方向与所述第二方向上像素和最小值所在的位置,并根据所述像素和最小值所在的位置得到像素级配准点;根据预设分类规则将所述像素级配准点分为好点与坏点;根据所述好点的数量判断所述荧光图像是否符合预设标准,若判定所述荧光图像符合预设标准,则根据所述好点的位置校正所述坏点的位置;在所述像素级配准点所在的所述第一方向与所述第二方向的边界线框交叉线上检测荧光分子像点,并根据重心法获取所述荧光分子像点的重心位置;根据所述荧光分子像点的重心位置分别在所述第一方向与所述第二方向上拟合直线,所述第一方向上拟合出的直线与所述第二方向上拟合出的直线的交点即为配准点的亚像素级位置;根据所述第一方向与所述第二方向上拟合出的直线获取所述荧光图像的边界点,并计算所述边界点的位置。本发明提出了一种基于点特征的高精度 GPU 并行荧光图像配准方法,可以对不同测序平台的碱基信息图定位和配准都可以达到较高的精确度和效率,本发明实施例提供的荧光图像配准方法还通过分类的好点的数量判断采集到的荧光图像的质量是否符合标准,舍弃不符合标准的荧光图像,因而具有较强的抗杂质干扰能力。

附图说明

- 图 1 是本发明实施例提供荧光图像配准方法的流程图。
- 图 2 是本发明实施例提供的荧光图像的预设局部区域示意图。
- 图 3A 是第二方向上边界线框像素级定位示意图。
- 图 3B 是第二方向上预设矩形区域像素和曲线图。
- 图 4A 是荧光图像中边界线框局部放大图。
- 图 4B 是图 4A 所示边界线框上荧光分子像点排列示意图。
- 图 4C 是局部区域像素和特征示意图。
- 图 5A 是在第一方向上像素级校正示意图。
- 图 5B 是在第一方向上极端校正情况示意图。
- 图 6A 为像素级位置示意图。
- 图 6B 为亚像素级位置示意图。
- 图 7A 为亚像素级配准的一原理图。
- 图 7B 为亚像素级配准的另一原理图。
- 图 8 是 GPU 编程模型示意图。
- 图 9 是本发明一实施方式的基因测序仪的结构示意图。
- 图 10 是图 9 所示的基因测序仪的示例性的功能模块图。

主要元件符号说明

基因测序仪	1
存储器	10
显示屏	20
处理器	30
基因测序系统	100
荧光图像获取模块	101
局部区域获取模块	103

像素级配准点获取模块	105
配准点分类模块	107
图像质量判断模块	109
坏点位置校正模块	111
荧光分子重心获取模块	113
亚像素级配准点获取模块	115
边界点位置获取模块	117

如下具体实施方式将结合上述附图进一步说明本发明实施例。

具体实施方式

为了能够更清楚地理解本发明实施例的上述目的、特征和优点，下面结合附图和具体实施方式对本发明进行详细描述。需要说明的是，在不冲突的情况下，本申请的实施方式中的特征可以相互组合。

在下面的描述中阐述了很多具体细节以便于充分理解本发明实施例，所描述的实施方式仅仅是本发明一部分实施方式，而不是全部的实施方式。基于本发明中的实施方式，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施方式，都属于本发明实施例保护的范围。

除非另有定义，本文所使用的所有的技术和科学术语与属于本发明实施例的技术领域的技术人员通常理解的含义相同。本文中在本发明的说明书中所使用的术语只是为了描述具体的实施方式的目的，不是旨在于限制本发明实施例。

理解本发明部分内容需参阅美国专利 US9880089 及其同族专利，但是这些内容并不是本发明所要求保护的技术方案，因此文中不重复解释这些技术内容。

图 1 是本发明实施例提供荧光图像配准方法的流程图。如图 1 所示，所述荧光图像配准方法可以包括如下步骤：

S1: 获取生物芯片的至少一荧光图像。

在本实施方式中,所述生物芯片可以是基因测序芯片,所述荧光图像可以是测序时拍摄的荧光信号图像。所述生物芯片在第一方向与第二方向上存在若干条轨迹线(Trackline,如美国专利 US9880089 中的 track region),其中,所述第一方向与所述第二方向垂直,所述第一方向可以是垂直方向,所述第二方向可以是水平方向。相邻 2 条第一和第二方向上的轨迹线之间形成的区域称为一个区块(block),区块分为内部区块和外部区块。所述生物芯片上每个区块内均匀分布有若干个位点,所述位点可以吸附 DNA 纳米球分子(DNB),所述 DNA 纳米球分子可以是包括 DNA 片段的扩增产物。所述 DNA 纳米球分子在合成碱基时携带有荧光分子,荧光分子受激发时会发出荧光信号。所述荧光分子可以按照预设规则固定排列在所述生物芯片上,通过特殊的设计和处理,所述生物芯片上某些位置没有位点存在,也即没有荧光分子存在。在所述荧光分子大于 25% (腺嘌呤(A),胸腺嘧啶(T),胞嘧啶(C)与鸟嘌呤(G)四种碱基均衡)随机位置发光的情况下,不发光的边界线框就凸显出来。凸显出来的所述边界线框可以由三个荧光分子像点位置组成,中间排的荧光分子像点为亮点,中间排的两边位置的荧光分子像点均不亮。中间排的荧光分子像点形成轨迹线,中间排的两边位置的荧光分子像点形成暗线。荧光分子成像的点成为荧光分子像点。可以理解的是,所述边界线框可以包括所述轨迹线和所述轨迹线两侧的暗线。

在测序过程中,可以利用 TDI 相机对所述生物芯片按照预设扫描顺序进行扫描获得荧光信号图像。所述预设扫描顺序可以是终端用户预先设置的,所述预设扫描顺序包括,但不限于按照自上而下的顺序进行扫描。

S2: 选取所述荧光图像的预设局部区域,其中,所述预设局部区域在第一方向与第二方向上至少存在一条边界线框,所述边界线框中包含荧光分子像点,所述第一方向垂直于所述第二方向。

在本实施方式中,所述预设局部区域可以是终端用户预先设置

的,所述预设局部区域在所述第一方向与所述第二方向上至少存在一条边界线框,也即所述预设局部区域内至少存在一个配准点。

请参阅图 2,图 2 是本发明实施例提供的荧光图像的预设局部区域示意图。如图 2 所示,所述预设局部区域可以是 9×9 的区域,所述第一方向上存在 9 条边界线框(图 2 中用黑色实线表示),所述第二方向上存在 9 条边界线框(图 2 中用黑色实线表示),所述第一方向上的线框与所述第二方向上的线框相交,得到 81 (9×9) 个交点(配准点)。图 2 中的白色实线表示模板边界线框,所述模板边界线框为预先设置在所述生物芯片上的模板线框。图 2 中四个边界上均存在标注有星号的位置,标注白色星号的位置即为荧光图像的边界点位置。

S3: 在所述预设局部区域中,获取所述第一方向与所述第二方向上像素和最小值所在的位置,并根据所述像素和最小值所在的位置得到像素级配准点。

在本实施方式中,在所述获取所述第一方向与所述第二方向上像素和最小值所在的位置之前,所述方法还包括:在所述预设局部区域内,获取所述第一方向与所述第二方向上模板边界线框所在的位置,所述模板边界线框为预先设置在所述生物芯片上的模板线框,它是生物芯片的边界线框实际物理位置,由于相机成像会产生畸变,所以荧光信号图像的边界线框与模板边界线框之间会有偏差;根据所述模板边界线框的位置选取预设矩形区域;在所述预设矩形区域内,获取所述第一方向与所述第二方向上像素和最小值所在的位置。其中,所述预设矩形区域为终端用户预先设置的。根据所述第一方向与所述第二方向上模板边界线框所在的位置,可以获得所述预设局部区域内模板配准点的位置。所述预设矩形区域中包含一模板配准点,优选的,所述预设矩形区域可以相对于所述模板配准点的位置呈中心对称设置。可以理解的是,对于所述第一方向上的某一系列上,需对该列上每一模板配准点所在的模板线框位置选取预设矩形区域,并在每一所述预设矩形区域内,获取所述第一方向上像素和最小值所在的位置,从而得到该纵向列上的实际的边界线框所在的位置。

需要说明的是，本文中所称的“像素和”指的是像素的亮度值之和。“第一方向与第二方向上像素和最小值所在的位置”指的就是该方向上整排像素的亮度值之和最小的那一排。

请参阅图 3A、图 3B，图 3A 是第二方向上边界线框像素级定位示意图，图 3B 是第二方向上预设矩形区域像素和曲线图。如图 3A 所示，图中存在两种边界线框，黑色表示实际边界线框，白色表示模板边界线框。以第二方向为例，获取所述第二方向上的模板边界线框所在的位置，根据所述模板边界线框所在的位置选取预设矩形区域，图 3A 中每个模板边界线框的位置都存在一个预设矩形区域（所述预设矩形区域用白色实线表示），预设矩形区域的中心一般是第一方向上的模板边界线框和第二方向上的模板边界线框的交点。为了避免在获取所述第一方向与所述第二方向上像素和最小值所在的位置时，搜索的边界线框发生重叠，所述预设矩形区域的长度与宽度均不能大于模板边界线框的最短距离。且所述预设矩形区域面积设置较大时，会影响程序运行速度；所述预设矩形区域面积设置较小时，会影响暗线定位精度。因而，在本实施方式中，所述预设矩形区域的大小设置为 128*128 像素，能够同时保证了程序运行速度和定位精度。

所述获取所述第一方向与所述第二方向上像素和最小值所在的位置包括：选取若干条模板线；分别在所述第一方向与所述第二方向上依次将所述若干条模板线在所述预设矩形区域进行平移操作；计算所述预设矩形区域上若干模板线所在位置覆盖到的像素的亮度值的叠加和，所述亮度值的叠加和即为所述模板线所在位置覆盖到的像素和。所述根据所述像素和最小值所在的位置得到像素级配准点包括：所述第一方向上像素和最小值所在的位置与所述第二方向上像素和最小值所在的位置的交点即为像素级配准点。如图 3B 所示，所述边界线框所在位置朝向的所有像素的亮度值之和保持最低，图 3B 中的所述边界线框表现出明显的波谷。图 3B 中每个波谷都对应图 3A 中边界线框所在位置。

请参阅图 4A、4B 以及 4C，图 4A 是荧光图像中边界线框局部放

大图，图 4B 是图 4A 所示边界线框上荧光分子像点排列示意图，图 4C 是局部区域像素和特征示意图。如图 4A 以及 4B 所示，图 4A 中在所述第一方向与所述第二方向上分别有两条边界线框（箭头指向的位置是边界线框所在的位置），凸显出来的所述边界线框可以由三个荧光分子像点位置组成，中间排的荧光分子像点为亮点，中间排的两边位置的荧光分子像点均不亮。中间排的荧光分子像点形成轨迹线，中间排的两边位置的荧光分子像点形成暗线。可以理解的是，凸显出来的所述边界线框可以包括所述轨迹线和所述轨迹线两侧的暗线。可以理解的是，不同生物芯片、不同相机对应的荧光分子大小不一样，本发明以大小为 3×3 像素为例，如图 4C 所示，所述边界线框附近出现 W 型线特征（黑色椭圆圈选中的部分），W 型线特征中有两处波谷位置以及一处波峰位置。可以理解的是，两处波谷位置为所述生物芯片上所述轨迹线两侧暗线对应的位置，暗线对应的位置的像素和值较低。W 型线特征中波峰对应的位置为所述轨迹线对应的位置，所述轨迹线对应的位置的像素和值较高。根据这一特征，对所述预设矩形区域内每个点两边 (-4) (-3) (-2) 和 (2) (3) (4) 位置的像素和累加，累加和最小的点对应边界线框的位置。使用同样的方法可以求得第一方向上边界线框的位置，所述第一方向上各个边界线框与所述第二方向上各个边界线框的交点即为像素级配准点，也即共 $81 (9 \times 9)$ 个。

S4：根据预设分类规则将所述像素级配准点分为好点与坏点。

在本实施方式中，在获得像素级配准点之后，需要对每个像素级配准点进行好坏点判定和校正。本发明实施例提供一种直线拟合方法来判定每个像素级配准点的质量，同时对坏点进行校正，即边判定边校正。最后综合所有像素级配准点的情况来判定整张荧光图像的质量。具体过程如下：

所述根据预设分类规则将所述像素配准点分为好点与坏点包括：在所述预设局部区域的第一方向上，获取任意一列上的所述像素级配准点；计算其中一个所述像素级配准点与该列上其他所述像素级配准

点的横坐标差值的绝对值；若存在至少 2 个所述绝对值小于预设横坐标阈值，则判定该像素级配准点为好点，否则，则判定该像素级配准点为坏点。所述预设横坐标阈值可以是本领域技术人员根据经验值预先设置的。在本实施方式中，由于在亚像素级配准时，在边界线框附近搜索荧光分子的范围是 3 像素。只要在 3 像素范围内，通过亚像素配准可以定位到最佳位置。因而所述预设横坐标阈值为 3 像素。

在所述预设局部区域的第二方向上，获取任意一行上的所述像素配准点；选取其中一个所述像素级配准点，计算该像素级配准点与该行上其他所述像素级配准点的斜率；将所述与该行上其他所述像素级配准点的斜率按照预设排序规则（所述预设排列顺序可以是从小到大的顺序，或者是从大到小的顺序）进行排序，获取第一中位值作为选取的所述像素级配准点的第一斜率；获取该行上其他所述像素级配准点的第一斜率，并将该行上所有所述像素级配准点的斜率按照所述预设排序规则进行排序，获取第二中位值作为该行的第二斜率，所述第二斜率对应该行上的点为参考点；获取所述预设局部区域上其他行的第二斜率，并将所有行的斜率按照所述预设排序规则进行排序，获取第三中位值作为所有行的公共斜率；根据所述公共斜率与所述参考点对所有行进行直线拟合，并根据拟合的直线将所述像素级配准点分为好点与坏点。具体的，当像素级配准点与直线在第一方向上的距离大于 3 个像素时，判定该配准点为坏点，也就是说，由于先前已经把第一方向的边界线框（轨迹线）的像素级横坐标已经确定，根据该横坐标获得上述第二方向（斜率）直线对应的纵坐标值，再将像素级配准点与该纵坐标值作差取绝对值，如果绝对值大于 3 个像素，那么判定该配准点为坏点。

S5：根据所述好点的数量判断所述荧光图像是否符合预设标准，若判定所述荧光图像符合预设标准，则进入步骤 S6，若判定所述荧光图像不符合预设标准，则返回步骤 S1，重新获取荧光图像。

在本实施方式中，所述根据所述好点的数量判断所述荧光图像是否符合预设标准包括：在所述第一方向上，若每一列上好点的个数大

于 3，则判定所述荧光图像符合预设标准，否则，丢弃所述荧光图像。在所述第二方向上，若每一行上好点的个数大于预设个数，则判定所述荧光图像符合预设标准，否则，丢弃所述荧光图像，执行步骤 S1，重新选取应该图像。所述预设个数为根据选取的所述预设局部区域大小预先调整设置好的。在本实施方式中，所述预设局部区域为 9*9 的区域，则所述预设个数为 5 个。也即，在所述第二方向上，若每一行上好点的个数大于 5，则判定所述荧光图像符合预设标准，否则，丢弃所述荧光图像。

S6：根据所述好点的位置校正所述坏点的位置。

在本实施方式中，以利用 TDI 相机对所述生物芯片按照自上而下的扫描顺序进行扫描获得荧光信号图像为例，由于 TDI 模式的光学特征，在所述第一方向上的边界线框始终保持为垂直方向。因而可以先对所述第一方向上的坏点进行校正，所述第二方向上坏点的校正有依赖于所述第一方向上校正后的坏点的横坐标。

所述根据所述好点的位置校正所述坏点的位置包括：在所述预设局部区域的第一方向上，获取所述好点的横坐标均值，并将所述横坐标均值赋值给所述坏点；在所述预设局部区域的第二方向上，获取所述坏点的横坐标，并根据拟合的直线校正所述坏点的纵坐标。可以理解的是，在对所述预设局部区域第一方向上的坏点进行校正后，所述像素级配准点的横坐标可以确定。因而，在所述预设局部区域第二方向上，可以根据确定的坏点的横坐标，通过拟合的直线校正所述坏点的纵坐标。

请参阅图 5A 以及图 5B，图 5A 是在第一方向上像素级校正示意图，图 5B 是在第一方向上极端校正情况示意图。如图 5A 所示，在所述第一方向上存在两条直线，左边直线为校正前的直线，左边直线上存在三个好点（用灰色实心圆表示好点），左边直线附近存在六个需要校正的坏点（用黑色实心圆表示坏点）。通过获取好点的横坐标均值，并将横坐标均值赋值给所述坏点，可以将所述坏点进行校正，从而得到右边的直线，右边的直线为校正后的直线，右边的直线上存

在 9 个好点。可以理解的是，还存在一种较极端的情况，如图 5B 所示，左边的直线上存在 9 个像素级配准点，其中，每三个点分别在同一条直线上。此时，若按照上述好点判定方法，则 9 个点均为好点。然而这 9 个像素级配准点并不在同一直线上，在不依赖模板边界线框的情况下，无法确定哪三个点所在的直线是边界线框所在的真实位置，如右边直线所示，校正前后的点分布情况未发生变化。为了避免这种情况，所述方法还包括：获取 9 个像素级配准点中任意两点的横坐标差值；判断所述横坐标差值是否大于预设横坐标阈值，若判定所述横坐标差值大于预设横坐标阈值，则认为所述荧光图像质量较差，舍弃该荧光图像。

S7：在所述像素级配准点所在的所述第一方向与所述第二方向的边界线框交叉线上检测荧光分子像点，并根据重心法获取所述荧光分子像点的重心位置。

在本实施方式中，在获取所述像素级配准点后，需要对所述像素级配准点进行更高精度的定位，即亚像素级配准。所述根据重心法获取所述荧光分子像点的重心位置包括：获取所述像素级配准点的位置坐标；获取所述荧光分子像点的像素亮度值；根据预设重心公式获取所述荧光分子像点的重心位置。

边界线框交叉线上的荧光分子像点实际上就是轨迹线（Trackline）上的编码位点（如美国专利 US9880089 中 track region 上的 fluorescent spots）。

请参阅图 6A 以及图 6B，图 6A 为像素级位置示意图，图 6B 为亚像素级位置示意图。如图 6A 所示，黑色线框区域表示一个像素，将像素再向下细分，则得到亚像素位置，如图 6B 中所示的灰色实心圆点。在像素级配准点所在交叉线上检测荧光分子像点，交叉线的范围设置为 -64 到 64 像素，也即长度为 128 像素，这边和预设矩形区域的长度大小设置一致。荧光分子像点的检测条件如图 6A 所示，在 3*3 像素范围内，①位置的亮度值最高且大于图像背景值，②③④⑤位置的亮度值高于⑥⑦⑧⑨位置的亮度值。再采用重心法获取荧光分子像

点的重心位置，重心法的公式如下：

$$X = X_1 + (H_3 - H_5) / (H_1 + H_3 + H_5 - H_{bg} \times 3)$$

$$Y = Y_1 + (H_4 - H_2) / (H_1 + H_2 + H_4 - H_{bg} \times 3)$$

上式中， (X_1, Y_1) 表示①的像素级坐标， $H_1 \sim H_5$ 分别表示编号对应位置的亮度值， H_{bg} 为图像背景值。

S8: 根据所述荧光分子像点的重心位置分别在所述第一方向与所述第二方向上拟合直线，所述第一方向上拟合出的直线与所述第二方向上拟合出的直线的交点即为配准点的亚像素级位置。

在本实施方式中，根据获取的所述荧光分子像点的重心位置分别在所述第一方向与所述第二方向上通过最小二乘法拟合直线，所述第一方向上拟合出的直线与所述第二方向上拟合出的直线的交点即为配准点的亚像素级位置。

请参阅图 7A 以及图 7B，图 7A 为亚像素级配准的一原理图，图 7B 为亚像素级配准的另一原理图。将检测到的荧光分子像点重心位置分别在所述第一方向与所述第二方向上通过最小二乘法拟合直线，直线的交点即为配准点的亚像素级位置。在图 7B 中，黑色实心圆表示亚像素级配准点，灰色实心圆表示荧光分子像点的重心位置。

S9: 根据所述第一方向与所述第二方向上拟合出的直线获取所述荧光图像的边界点，并计算所述边界点的位置。

在本实施方式中，根据所述第一方向与所述第二方向上拟合出的直线获取所述荧光图像的边界点，并计算所述边界点的位置。请参阅图 2，图 2 中四个边界上均存在标注有星号的位置，标注星号的位置即为荧光图像的边界点位置，依据亚像素级配准点校正时拟合好的直线可以求出荧光图像边界上的点。可以理解的是，由于所述边界点的一个坐标值已知（例如，最左边的一列边界点的横坐标均为 0），所以只需将已知的坐标值代入拟合好的直线中即可求出另一个坐标值，从而得到边界点的位置。可以理解的是，对于预设局部区域为 9*9 的区域，通过上述方法一共可以获取到 121(11*11)个亚像素级配准点。

本发明实施例提供一种荧光图像配准方法，获取生物芯片的至少

一荧光图像；选取所述荧光图像的预设局部区域，其中，所述预设局部区域在第一方向与第二方向上至少存在一条边界线框，所述边界线框中包含荧光分子像点，所述第一方向垂直于所述第二方向；在所述预设局部区域中，获取所述第一方向与所述第二方向上像素和最小值所在的位置，并根据所述像素和最小值所在的位置得到像素级配准点；根据预设分类规则将所述像素级配准点分为好点与坏点；根据所述好点的数量判断所述荧光图像是否符合预设标准，若判定所述荧光图像符合预设标准，则根据所述好点的位置校正所述坏点的位置；在所述像素级配准点所在的所述第一方向与所述第二方向的边界线框交叉线上检测荧光分子像点，并根据重心法获取所述荧光分子像点的重心位置；根据所述荧光分子像点的重心位置分别在所述第一方向与所述第二方向上拟合直线，所述第一方向上拟合出的直线与所述第二方向上拟合出的直线的交点即为配准点的亚像素级位置；根据所述第一方向与所述第二方向上拟合出的直线获取所述荧光图像的边界点，并计算所述边界点的位置。本发明提出了一种基于点特征的高精度 GPU 并行荧光图像配准方法，可以对不同测序平台的碱基信息图定位和配准都可以达到较高的精确度和效率，本发明实施例提供的荧光图像配准方法还通过分类的好点的数量判断采集到的荧光图像的质量是否符合标准，舍弃不符合标准的荧光图像，因而具有较强的抗杂质干扰能力。

请参阅图 8，图 8 为 GPU 编程模型示意图。本发明实施例提供的荧光图像配准方法可以基于 GPU 设计，从而提高荧光图像配准速率。如图 8 所示，从左数起第 1 个框指的是 CPU，第 2 个和第 3 个框指的是 GPU。主机上包含三个核函数，分别为核函数 1、核函数 2 以及核函数 3，每个运行的核函数包含一个线程网络（grid），一个线程网络内可以设置有多个线程块（block），一个线程块内可以设置有多个线程（thread）。线程块之间可以理解为粗粒度并行，线程之间可以理解为细粒度并行。在本发明实施例提供的荧光图像配准方法设计中，粗粒度并行可以使得多张荧光图像和每张荧光图像的多个配准点

并行处理，细粒度并行可以使得每个配准点像素级配准、校正等过程做到并行。在本实施方式中，在像素级配准过程中，可以在 GPU 上设计使用 9×9 个线程块，分别负责每个区域的配准。每个线程块内可以设置有 512 个线程，分别负责第二方向和第一方向在第一方向和第二方向上的像素和累加，最后得到每个方向上波谷位置。后续荧光图像配准步骤中使用线程块和线程的数量设计思路与此一致，将不再详述。

以上是对本发明实施例所提供的方法进行的详细描述。下面对本发明实施例所提供的基因测序仪进行描述。

本发明实施例还提供一种基因测序仪，包括存储器、处理器及存储在存储器上并可在处理器上运行的计算机程序，所述处理器执行所述程序时实现上述任一实施方式中所述的荧光图像配准方法的步骤。需要说明的是，所述基因测序仪可以包括芯片平台、光学系统、液路系统。其中，所述芯片平台可以用于装载生物芯片，所述光学系统可以用于获取荧光图像，所述液路系统可以用于利用预设的试剂进行生化反应。

图 9 是本发明一实施方式的基因测序仪的结构示意图。如图 9 所示，基因测序仪 1 包括存储器 10，存储器 10 中存储有基因测序系统 100。所述基因测序系统 100 可以获取生物芯片的至少一荧光图像；选取所述荧光图像的预设局部区域，其中，所述预设局部区域在第一方向与第二方向上至少存在一条边界线框，所述边界线框中包含荧光分子像点，所述第一方向垂直于所述第二方向；在所述预设局部区域中，获取所述第一方向与所述第二方向上像素和最小值所在的位置，并根据所述像素和最小值所在的位置得到像素级配准点；根据预设分类规则将所述像素级配准点分为好点与坏点；根据所述好点的数量判断所述荧光图像是否符合预设标准，若判定所述荧光图像符合预设标准，则根据所述好点的位置校正所述坏点的位置；在所述像素级配准点所在的所述第一方向与所述第二方向的边界线框交叉线上检测荧光分子像点，并根据重心法获取所述荧光分子像点的重心位置；根据

所述荧光分子像点的重心位置分别在所述第一方向与所述第二方向上拟合直线,所述第一方向上拟合出的直线与所述第二方向上拟合出的直线的交点即为配准点的亚像素级位置;根据所述第一方向与所述第二方向上拟合出的直线获取所述荧光图像的边界点,并计算所述边界点的位置。本发明提出了一种基于点特征的高精度 GPU 并行荧光图像配准方法,可以对不同测序平台的碱基信息图定位和配准都可以达到较高的精确度和效率,本发明实施例提供的荧光图像配准方法还通过分类的好点的数量判断采集到的荧光图像的质量是否符合标准,舍弃不符合标准的荧光图像,因而具有较强的抗杂质干扰能力。

本实施方式中,基因测序仪 1 还可以包括显示屏 20 及处理器 30。存储器 10、显示屏 20 可以分别与处理器 30 电连接。

所述的存储器 10 可以是不同类型存储设备,用于存储各类数据。例如,可以是基因测序仪 1 的存储器、内存,还可以是可外接于该基因测序仪 1 的存储卡,如闪存、SM 卡 (Smart Media Card, 智能媒体卡)、SD 卡 (Secure Digital Card, 安全数字卡) 等。此外,存储器 10 可以包括高速随机存取存储器,还可以包括非易失性存储器,例如硬盘、内存、插接式硬盘,智能存储卡 (Smart Media Card, SMC), 安全数字 (Secure Digital, SD) 卡, 闪存卡 (Flash Card)、至少一个磁盘存储器件、闪存器件、或其他易失性固态存储器件。存储器 10 用于存储各类数据,例如,所述基因测序仪 1 中安装的各类应用程序 (Applications)、应用上述荧光图像配准方法而设置、获取的数据等信息。

显示屏 20 安装于基因测序仪 1, 用于显示信息。

处理器 30 用于执行所述荧光图像配准方法以及所述基因测序仪 1 内安装的各类软件,例如操作系统及应用显示软件等。处理器 30 包含但不限于处理器 (Central Processing Unit, CPU)、微控制单元 (Micro Controller Unit, MCU) 等用于解释计算机指令以及处理计算机软件中的数据的数据的装置。

所述的基因测序系统 100 可以包括一个或多个模块,所述一个

或多个模块被存储在基因测序仪 1 的存储器 10 中并被配置成由一个或多个处理器（本实施方式为一个处理器 30）执行，以完成本发明实施例。例如，参阅图 10 所示，所述基因测序系统 100 可以包括荧光图像获取模块 101、局部区域获取模块 103、像素级配准点获取模块 105、配准点分类模块 107、图像质量判断模块 109、坏点位置校正模块 111、荧光分子重心获取模块 113、亚像素级配准点获取模块 115、边界点位置获取模块 117。本发明实施例所称的模块可以是完成一特定功能的程序段，比程序更适合于描述软件在处理器中的执行过程。

可以理解的是，对应上述荧光图像配准方法中的各实施方式，基因测序仪 1 可以包括图 10 中所示的各功能模块中的一部分或全部，各模块的功能将在以下具体介绍。需要说明的是，以上荧光图像配准方法的各实施方式中相同的名词相关名词及其具体的解释说明也可以适用于以下对各模块的功能介绍。为节省篇幅及避免重复起见，在此就不再赘述。

荧光图像获取模块 101 可以用于获取生物芯片的至少一荧光图像。

局部区域获取模块 103 可以用于选取所述荧光图像的预设局部区域，其中，所述预设局部区域在第一方向与第二方向上至少存在一条边界线框，所述边界线框中包含若干荧光分子像点，所述第一方向垂直于所述第二方向。

像素级配准点获取模块 105 可以用于在所述预设局部区域中，获取所述第一方向与所述第二方向上像素和最小值所在的位置，并根据所述像素和最小值所在的位置得到像素级配准点。

配准点分类模块 107 可以用于根据预设分类规则将所述像素级配准点分为好点与坏点。

图像质量判断模块 109 可以用于根据所述好点的数量判断所述荧光图像是否符合预设标准。

坏点位置校正模块 111 可以用于根据所述好点的位置校正所述

坏点的位置。

荧光分子重心获取模块 113 可以用于在所述像素级配准点所在的所述第一方向与所述第二方向的边界线框交叉线上检测荧光分子像点，并根据重心法获取所述荧光分子像点的重心位置。

亚像素级配准点获取模块 115 可以用于根据所述荧光分子像点的重心位置分别在所述第一方向与所述第二方向上拟合直线，所述第一方向上拟合出的直线与所述第二方向上拟合出的直线的交点即为配准点的亚像素级位置。

边界点位置获取模块 117 可以用于根据所述第一方向与所述第二方向上拟合出的直线获取所述荧光图像的边界点，并计算所述边界点的位置。

本发明实施例还提供一种非易失性计算机可读存储介质，其上存储有计算机程序，所述计算机程序被处理器执行时实现上述任一实施方式中的荧光图像配准方法的步骤。

所述基因测序系统/基因测序仪/计算机设备集成的模块/单元如果以软件功能单元的形式实现并作为独立的产品销售或使用，可以存储在一个计算机可读取存储介质中。基于这样的理解，本发明实现上述实施方式方法中的全部或部分流程，也可以通过计算机程序来指令相关的硬件来完成，所述的计算机程序可存储于一计算机可读存储介质中，该计算机程序在被处理器执行时，可实现上述各个方法实施例的步骤。其中，所述计算机程序包括计算机程序代码，所述计算机程序代码可以为源代码形式、对象代码形式、可执行文件或某些中间形式等。所述计算机可读存储介质可以包括：能够携带所述计算机程序代码的任何实体或装置、记录介质、U 盘、移动硬盘、磁碟、光盘、计算机存储器、只读存储器（ROM, Read-Only Memory）、随机存取存储器（RAM, Random Access Memory）、电载波信号、电信信号以及软件分发介质等。

所称处理器可以是中央处理单元(Central Processing Unit, CPU)，还可以是其他通用处理器、数字信号处理器 (Digital Signal Processor,

DSP)、专用集成电路 (Application Specific Integrated Circuit, ASIC)、现成可编程门阵列 (Field-Programmable Gate Array, FPGA)或者其他可编程逻辑器件、分立门或者晶体管逻辑器件、分立硬件组件等。通用处理器可以是微处理器或者该处理器也可以是任何常规的处理器等, 所述处理器是所述基因测序系统/基因测序仪的控制中心, 利用各种接口和线路连接整个基因测序系统/基因测序仪的各个部分。

所述存储器用于存储所述计算机程序和/或模块, 所述处理器通过运行或执行存储在所述存储器内的计算机程序和/或模块, 以及调用存储在存储器内的数据, 实现所述基因测序系统/基因测序仪的各种功能。所述存储器可主要包括存储程序区和存储数据区, 其中, 存储程序区可存储操作系统、至少一个功能所需的应用程序(比如声音播放功能、图像播放功能等)等。此外, 存储器可以包括高速随机存取存储器, 还可以包括非易失性存储器, 例如硬盘、内存、插接式硬盘, 智能存储卡 (Smart Media Card, SMC), 安全数字 (Secure Digital, SD) 卡, 闪存卡 (Flash Card)、至少一个磁盘存储器件、闪存器件、或其他易失性固态存储器件。

在本发明所提供的几个具体实施方式中, 应该理解到, 所揭露的终端和方法, 可以通过其它的方式实现。例如, 以上所描述的系统实施方式仅仅是示意性的, 例如, 所述模块的划分, 仅仅为一种逻辑功能划分, 实际实现时可以有另外的划分方式。

对于本领域技术人员而言, 显然本发明实施例不限于上述示范性实施例的细节, 而且在不背离本发明实施例的精神或基本特征的情况下, 能够以其他的具体形式实现本发明实施例。因此, 无论从哪一点来看, 均应将实施例看作是示范性的, 而且是非限制性的, 本发明实施例的范围由所附权利要求而不是上述说明限定, 因此旨在将落在权利要求的等同要件的含义和范围内的所有变化涵括在本发明实施例内。不应将权利要求中的任何附图标记视为限制所涉及的权利要求。系统、装置或终端权利要求中陈述的多个单元、模块或装置也可以由同一个单元、模块或装置通过软件或者硬件来实现。

以上实施方式仅用以说明本发明实施例的技术方案而非限制,尽管参照以上较佳实施方式对本发明实施例进行了详细说明,本领域的普通技术人员应当理解,可以对本发明实施例的技术方案进行修改或等同替换都不应脱离本发明实施例的技术方案的精神和范围。

权 利 要 求 书

1. 一种荧光图像配准方法，应用于生物芯片，其特征在于，所述荧光图像配准方法包括：

S1：获取生物芯片的至少一荧光图像；

S2：选取所述荧光图像的预设局部区域，其中，所述预设局部区域在第一方向与第二方向上至少存在一条边界线框，所述边界线框中包含若干荧光分子像点，所述第一方向垂直于所述第二方向；

S3：在所述预设局部区域中，获取所述第一方向与所述第二方向上像素和最小值所在的位置，并根据所述像素和最小值所在的位置得到像素级配准点；

S4：根据预设分类规则将所述像素级配准点分为好点与坏点；

S5：根据所述好点的数量判断所述荧光图像是否符合预设标准，若判定所述荧光图像符合预设标准，则进入步骤 S6，若判定所述荧光图像不符合预设标准，则返回步骤 S1，重新获取荧光图像；

S6：根据所述好点的位置校正所述坏点的位置；

S7：在所述像素级配准点所在的所述第一方向与所述第二方向的边界线框交叉线上检测荧光分子像点，并根据重心法获取所述荧光分子像点的重心位置；

S8：根据所述荧光分子像点的重心位置分别在所述第一方向与所述第二方向上拟合直线，所述第一方向上拟合出的直线与所述第二方向上拟合出的直线的交点即为配准点的亚像素级位置；

S9：根据所述第一方向与所述第二方向上拟合出的直线获取所述荧光图像的边界点，并计算所述边界点的位置。

2. 根据权利要求 1 所述的荧光图像配准方法，其特征在于，在获取所述第一方向与所述第二方向上像素和最小值所在的位置之前，所述方法还包括：

在所述预设局部区域内，获取在所述第一方向与所述第二方向上模板边界线框所在的位置，所述模板边界线框为预先设置在所述生物芯片上的模板线框；

根据所述模板边界线框的位置选取预设矩形区域；

在所述预设矩形区域内，获取所述第一方向与所述第二方向上像素和最小值所在的位置。

3. 根据权利要求 2 所述的荧光图像配准方法，其特征在于，所述获取所述第一方向与所述第二方向上像素和最小值所在的位置包括：

选取若干条模板线；

分别在所述第一方向与所述第二方向上依次将所述若干条模板线在所述预设矩形区域进行平移操作；

计算在所述预设矩形区域上若干模板线所在位置覆盖到的像素的亮度值的叠加和，所述亮度值的叠加和即为所述模板线所在位置覆盖到的像素和。

4. 根据权利要求 1 所述的荧光图像配准方法，其特征在于，所述根据预设分类规则将所述像素级配准点分为好点与坏点包括：

在所述预设局部区域的第一方向上，获取任意一列上的所述像素级配准点；

计算其中一个所述像素级配准点与该列上其他所述像素级配准点的横坐标差值的绝对值；

若存在至少 2 个所述绝对值小于预设横坐标阈值，则判定该像素级配准点为好点。

5. 根据权利要求 4 所述的荧光图像配准方法，其特征在于，所述根据预设分类规则将所述像素级配准点分为好点与坏点还包括：

在所述预设局部区域的第二方向上，获取任意一行上的所述像素级配准点；

选取其中一个所述像素级配准点，计算该像素级配准点与该行上其他所述像素级配准点的斜率；

将所述与该行上其他所述像素级配准点的斜率按照预设排序规则进行排序，获取第一中位值作为选取的所述像素级配准点的第一斜率；

获取该行上其他所述像素级配准点的第一斜率，并将该行上所有所述像素级配准点的斜率按照所述预设排序规则进行排序，获取第二中位值作为该行的第二斜率，所述第二斜率对应该行上的点为参考点；

获取所述预设局部区域上其他行的第二斜率，并将所有行的斜率按照所述预设排序规则进行排序，获取第三中位值作为所有行的公共斜率；

根据所述公共斜率与所述参考点对所有行进行直线拟合，并根据拟合的直线将所述像素级配准点分为好点与坏点。

6. 根据权利要求 5 所述的荧光图像配准方法，其特征在于，所述根据所述好点的位置校正所述坏点的位置包括：

在所述预设局部区域的第一方向上，获取所述好点的横坐标均值，并将所述横坐标均值赋值给所述坏点；

在所述预设局部区域的第二方向上，获取所述坏点的横坐标，并根据拟合的直线校正所述坏点的纵坐标。

7. 根据权利要求 5 所述的荧光图像配准方法，其特征在于，所述根据重心法获取所述荧光分子像点的重心位置包括：

获取所述像素级配准点的位置坐标；

获取所述荧光分子像点的像素亮度值；

根据预设重心公式获取所述荧光分子像点的重心位置。

8. 一种基因测序系统，应用于生物芯片，其特征在于，所述基因测序系统包括：

荧光图像获取模块，用于获取生物芯片的至少一荧光图像；

局部区域获取模块，用于选取所述荧光图像的预设局部区域，其中，所述预设局部区域在第一方向与第二方向上至少存在一条边界线框，所述边界线框中包含若干荧光分子像点，所述第一方向垂直于所述第二方向；

像素级配准点获取模块，用于在所述预设局部区域中，获取所述第一方向与所述第二方向上像素和最小值所在的位置，并根据所述像

素和最小值所在的位置得到像素级配准点；

配准点分类模块，用于根据预设分类规则将所述像素级配准点分为好点与坏点；

图像质量判断模块，用于根据所述好点的数量判断所述荧光图像是否符合预设标准；

坏点位置校正模块，用于根据所述好点的位置校正所述坏点的位置；

荧光分子重心获取模块，用于在所述像素级配准点所在的所述第一方向与所述第二方向的边界线框交叉线上检测荧光分子像点，并根据重心法获取所述荧光分子像点的重心位置；

亚像素级配准点获取模块，用于根据所述荧光分子像点的重心位置分别在所述第一方向与所述第二方向上拟合直线，所述第一方向上拟合出的直线与所述第二方向上拟合出的直线的交点即为配准点的亚像素级位置；

边界点位置获取模块，用于根据所述第一方向与所述第二方向上拟合出的直线获取所述荧光图像的边界点，并计算所述边界点的位置。

9. 一种基因测序仪，其特征在于，所述基因测序仪包括处理器，所述处理器用于执行存储器中存储的计算机程序时实现如权利要求1-7任意一项所述的荧光图像配准方法。

10. 一种非易失性计算机可读存储介质，其上存储有计算机程序，其特征在于，所述计算机程序被处理器执行时实现如权利要求1-7任意一项所述的荧光图像配准方法。

1/11

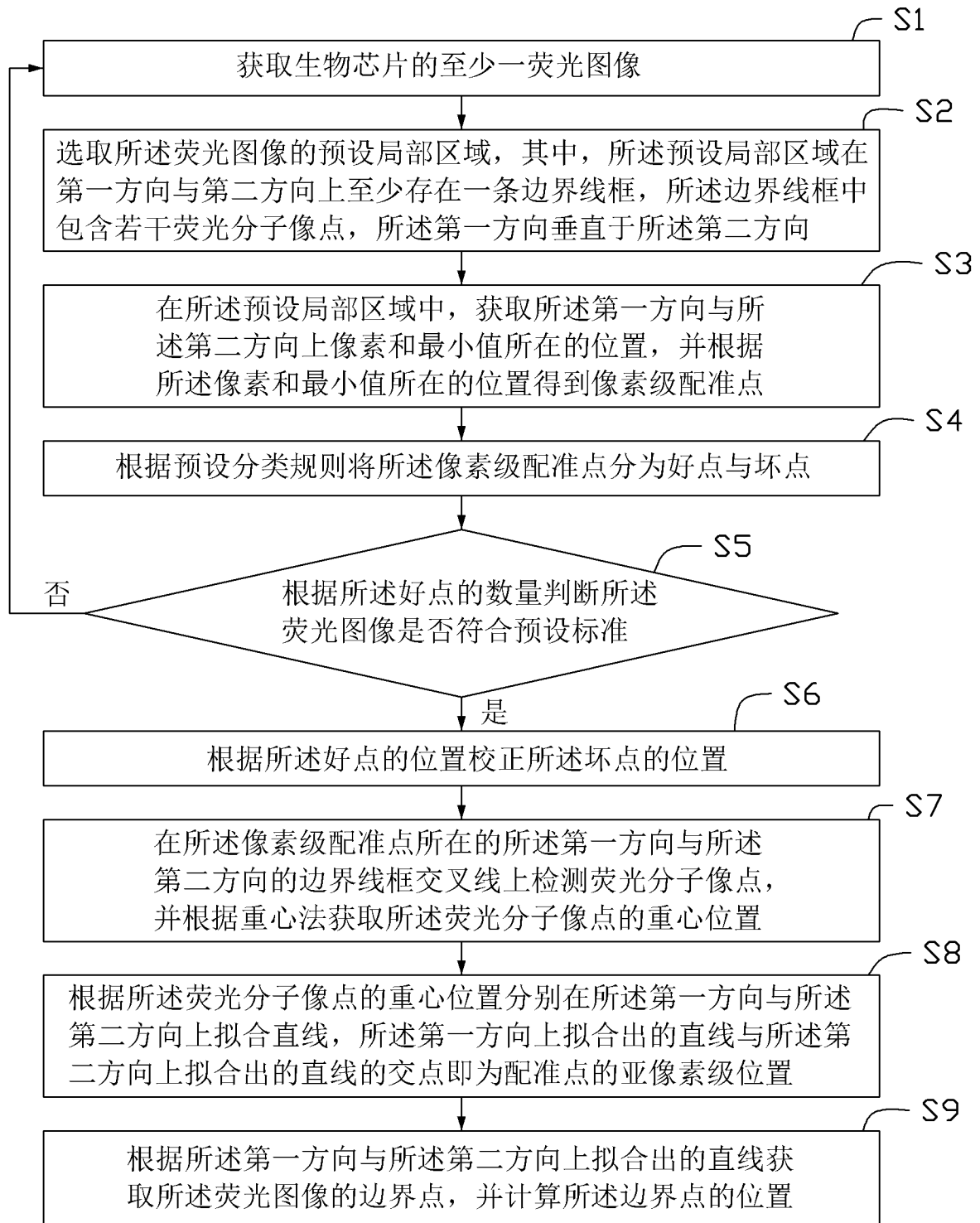


图 1

2/11

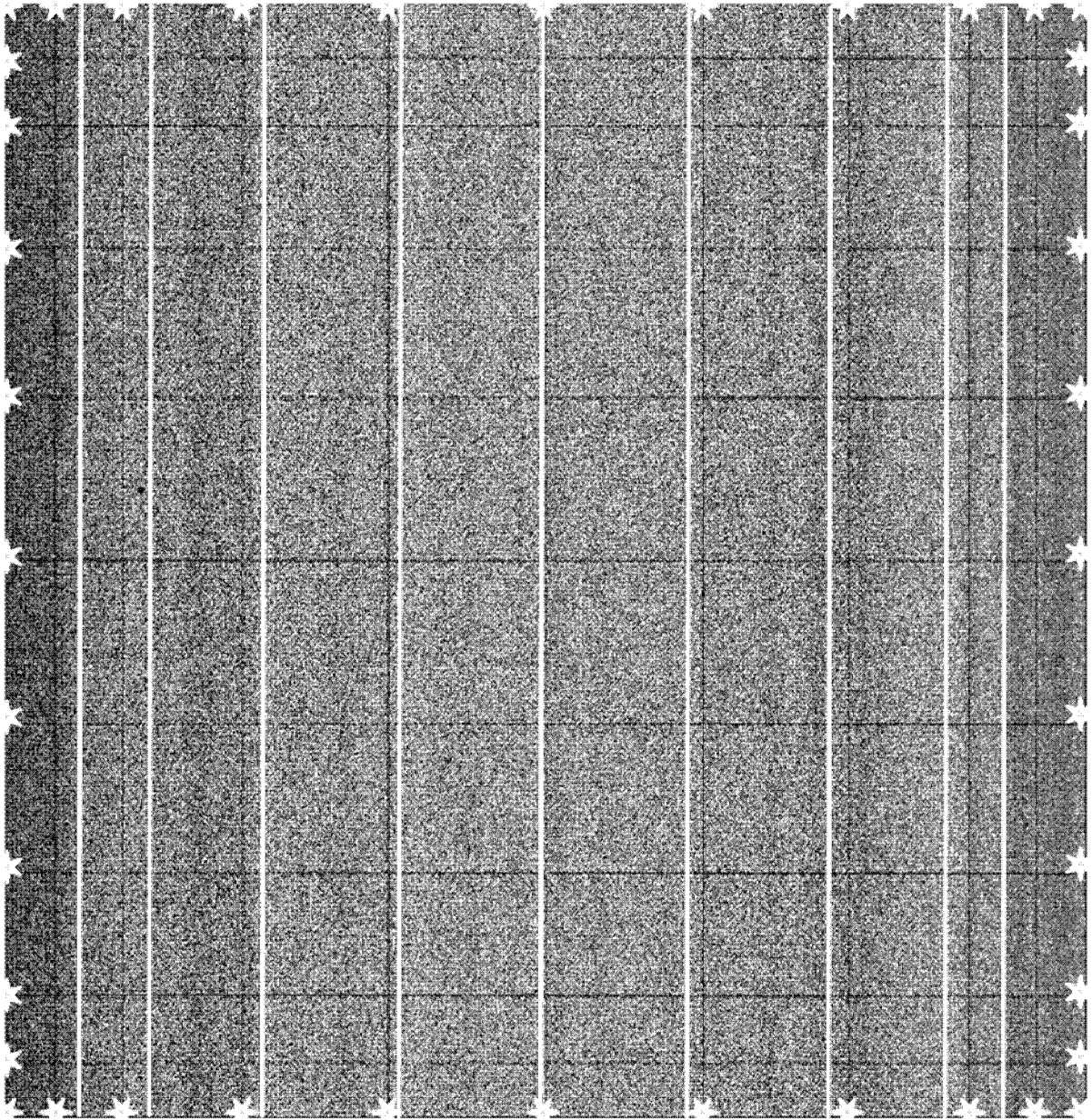


图 2

3/11

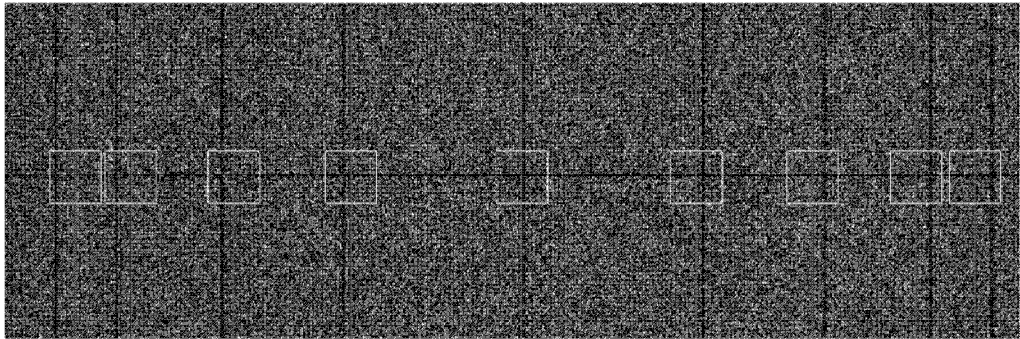


图 3A

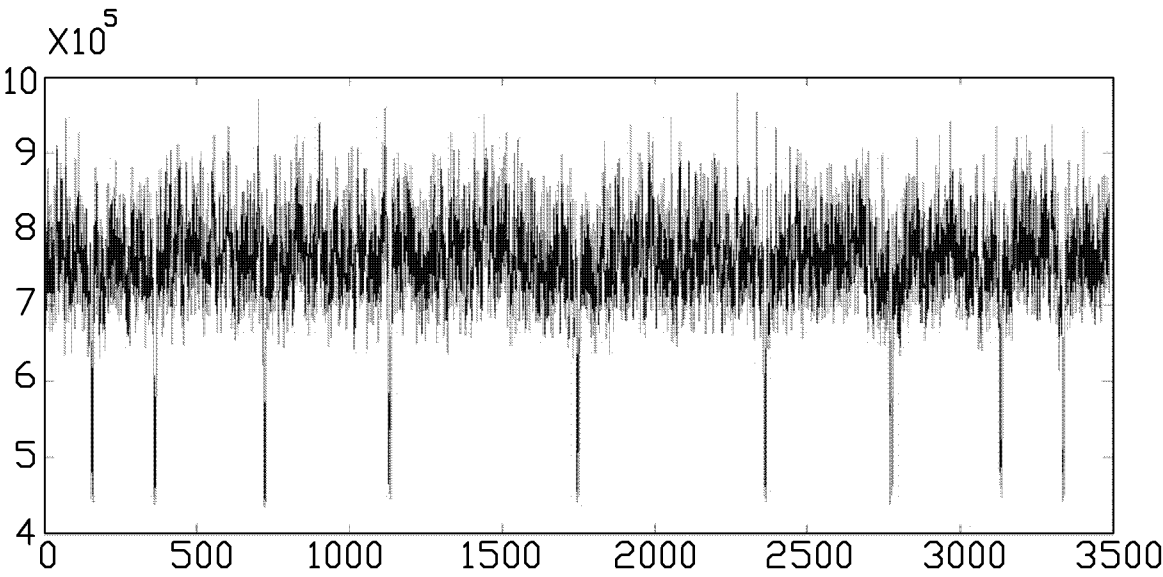


图 3B

4/11

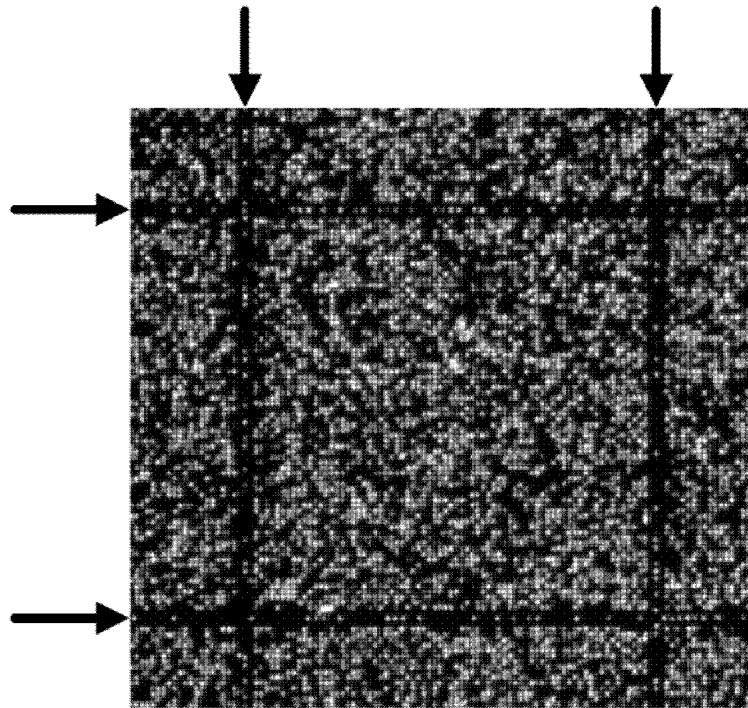


图 4A

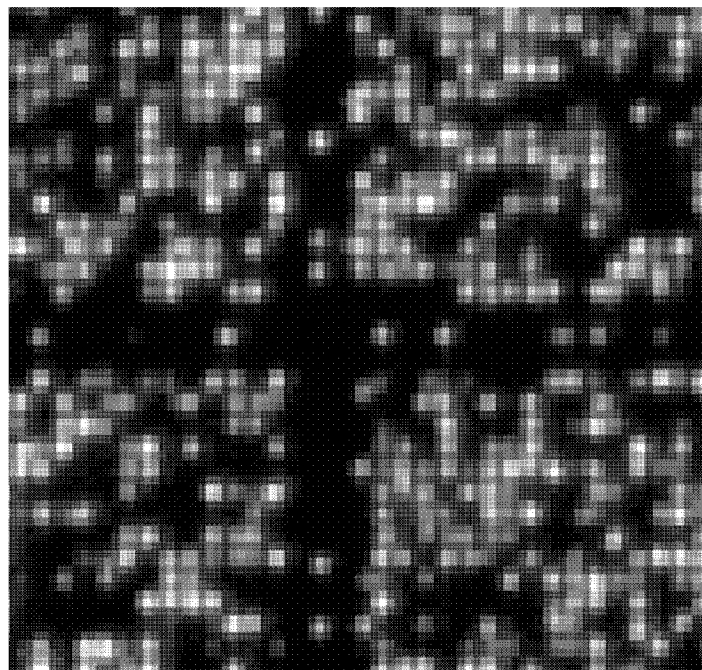


图 4B

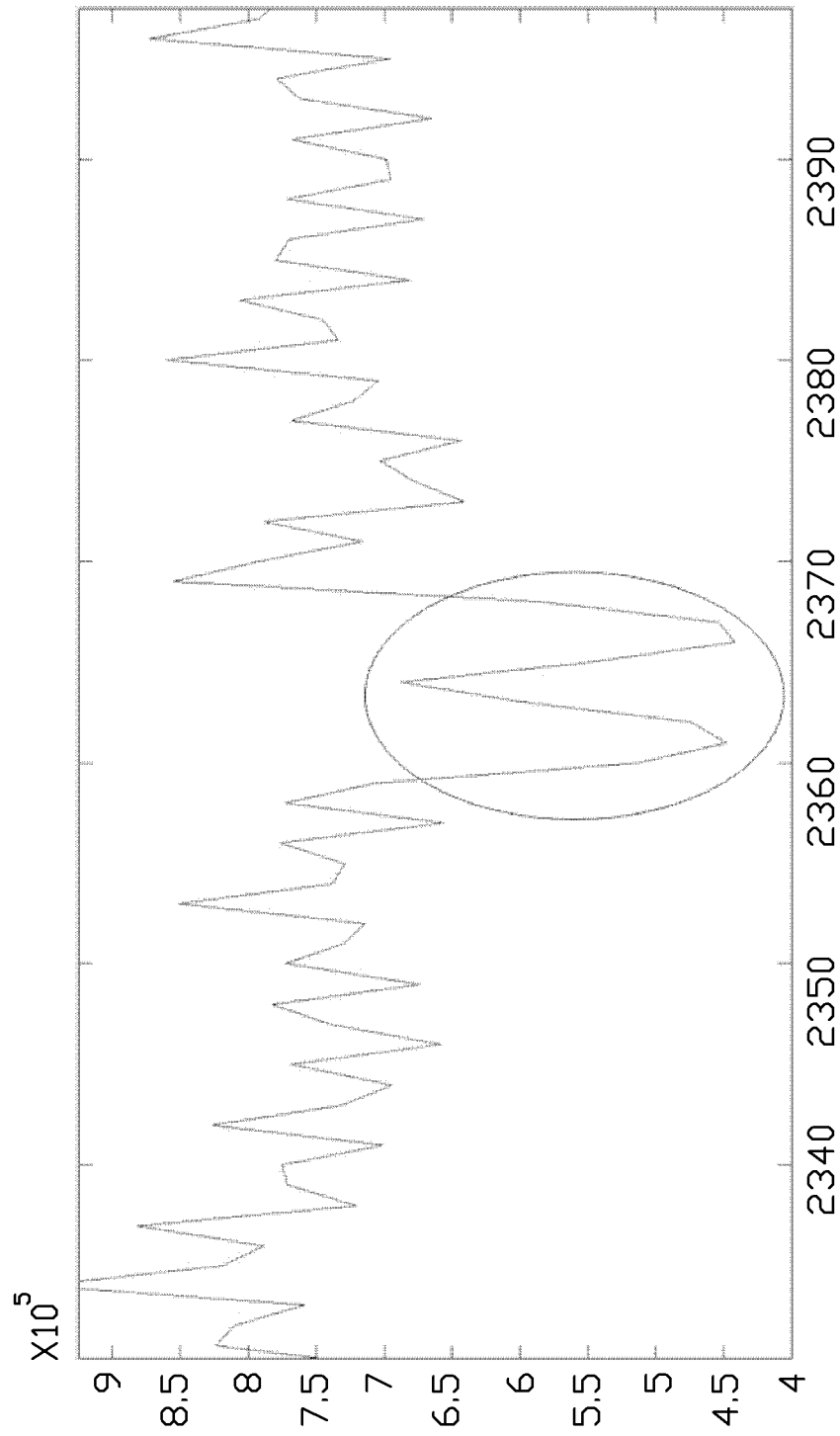


图 4C

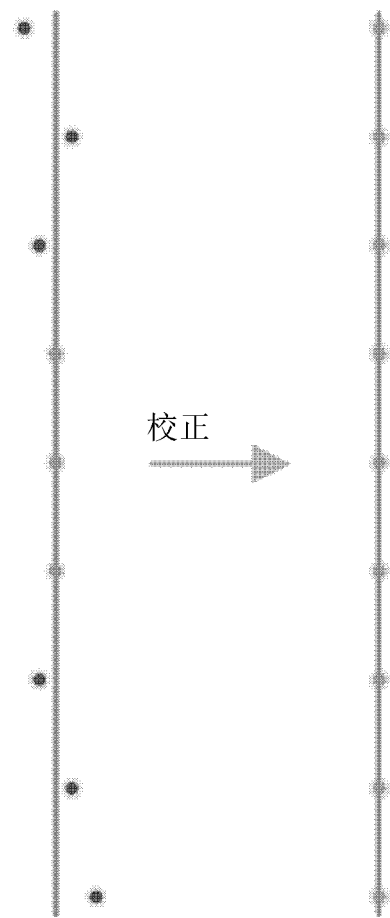


图 5A

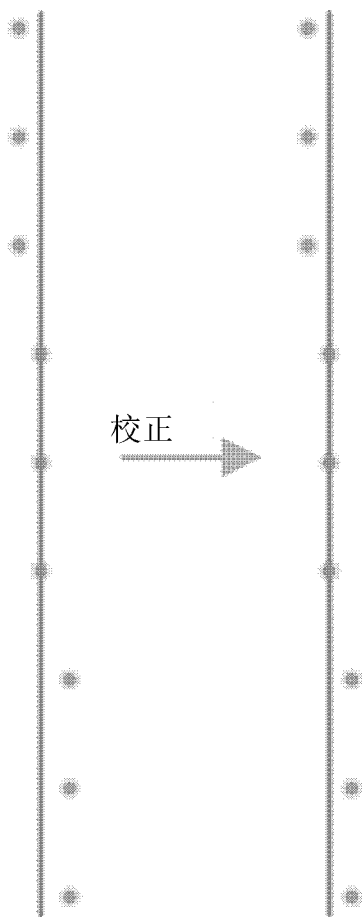


图 5B

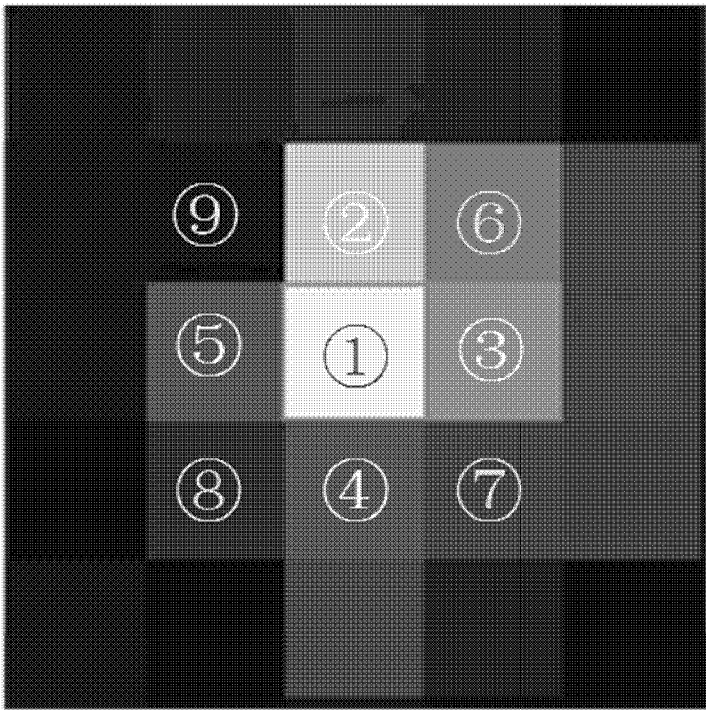


图 6A

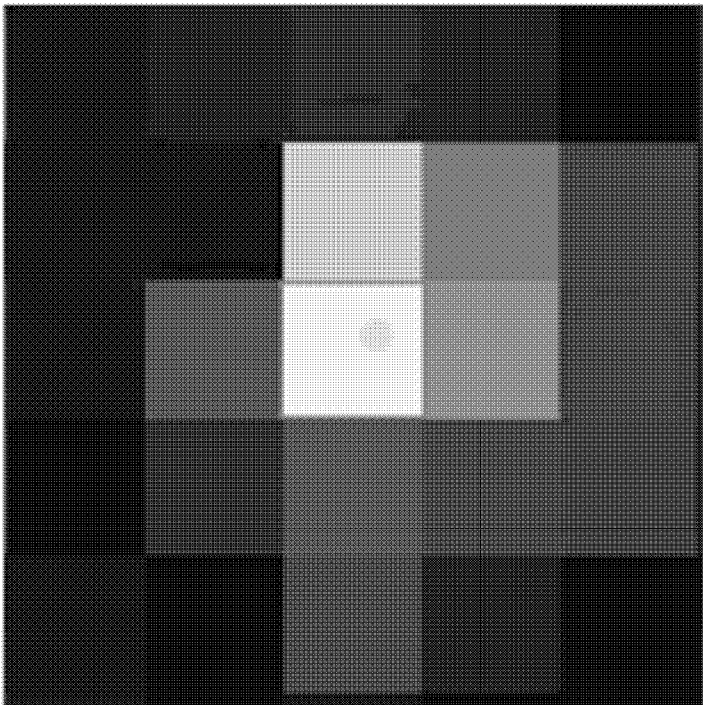


图 6B

8/11

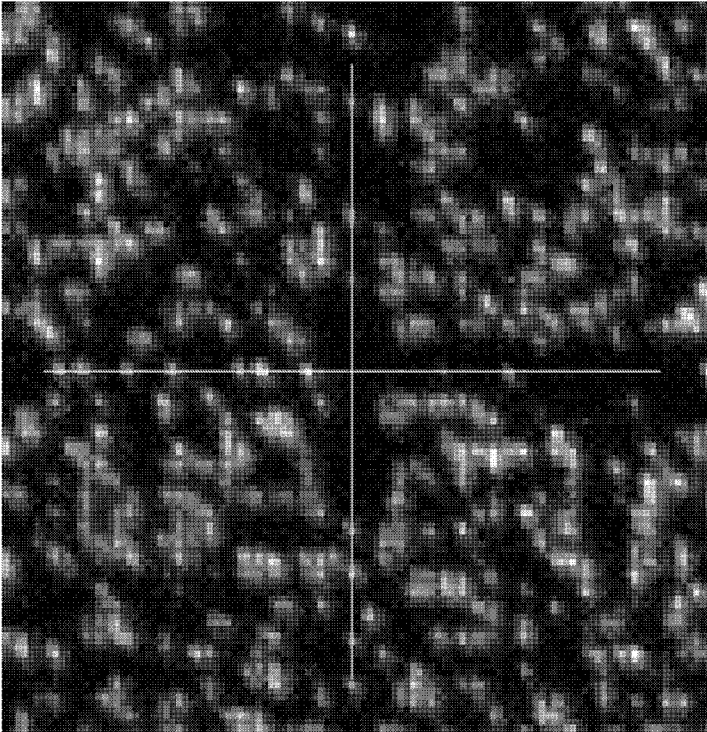


图 7A

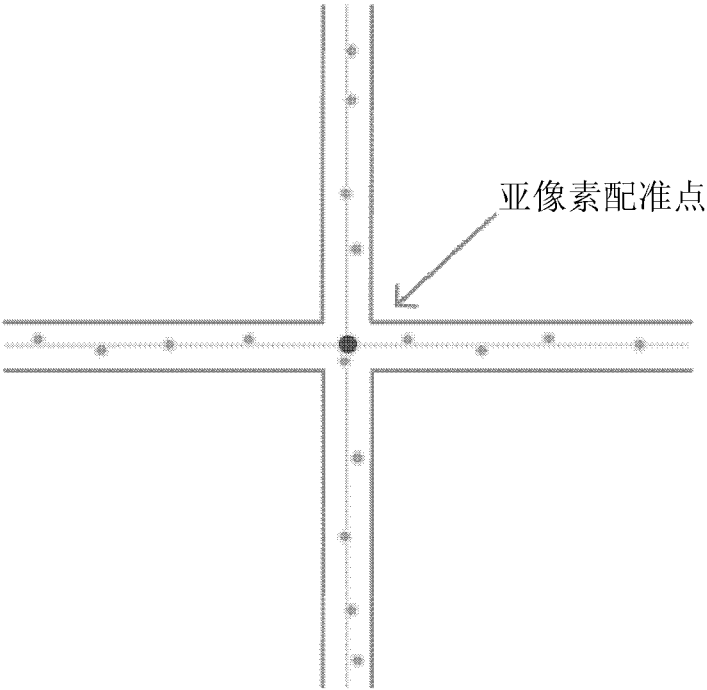


图 7B

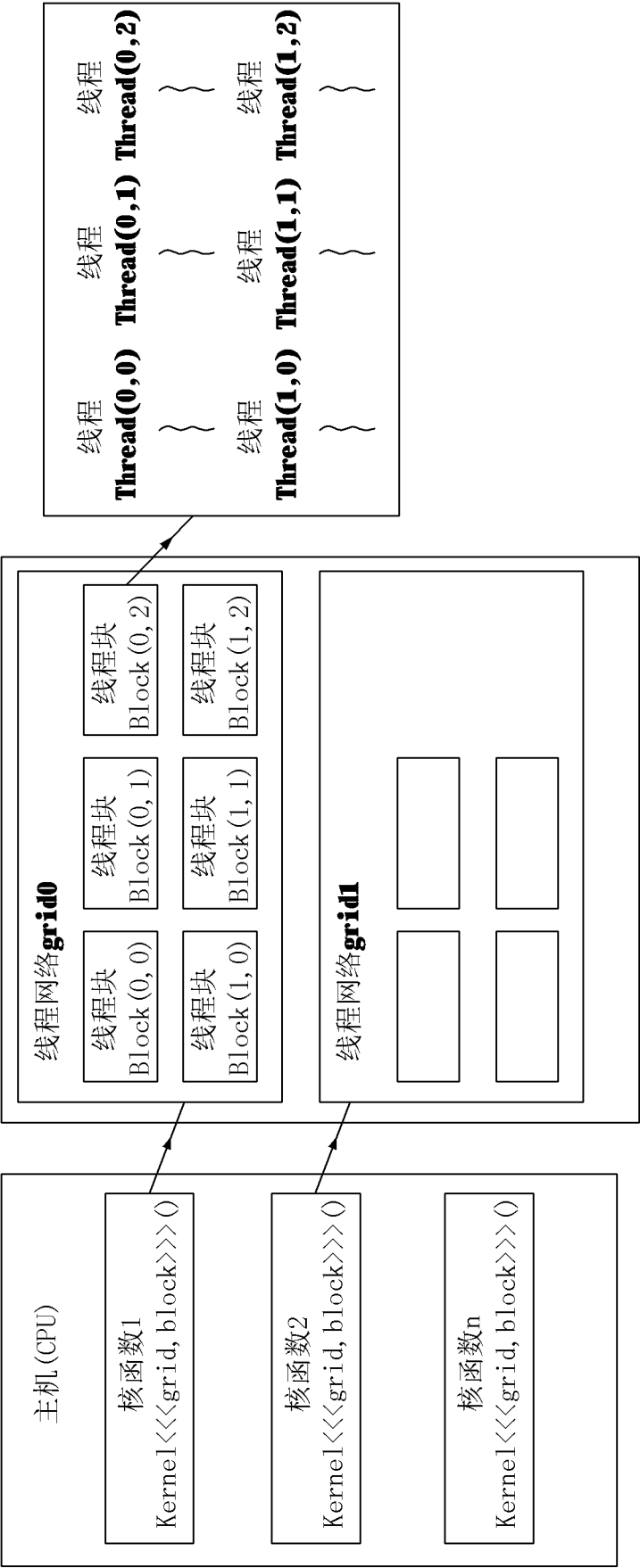


图 8

10/11

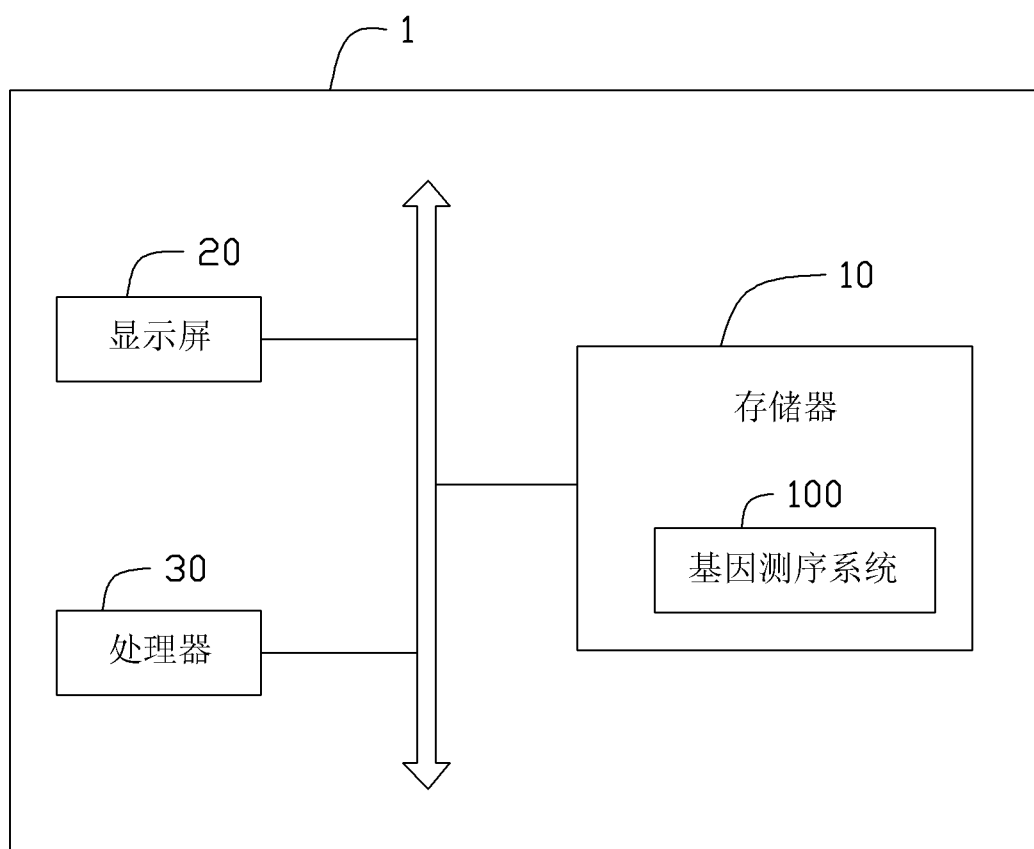


图 9

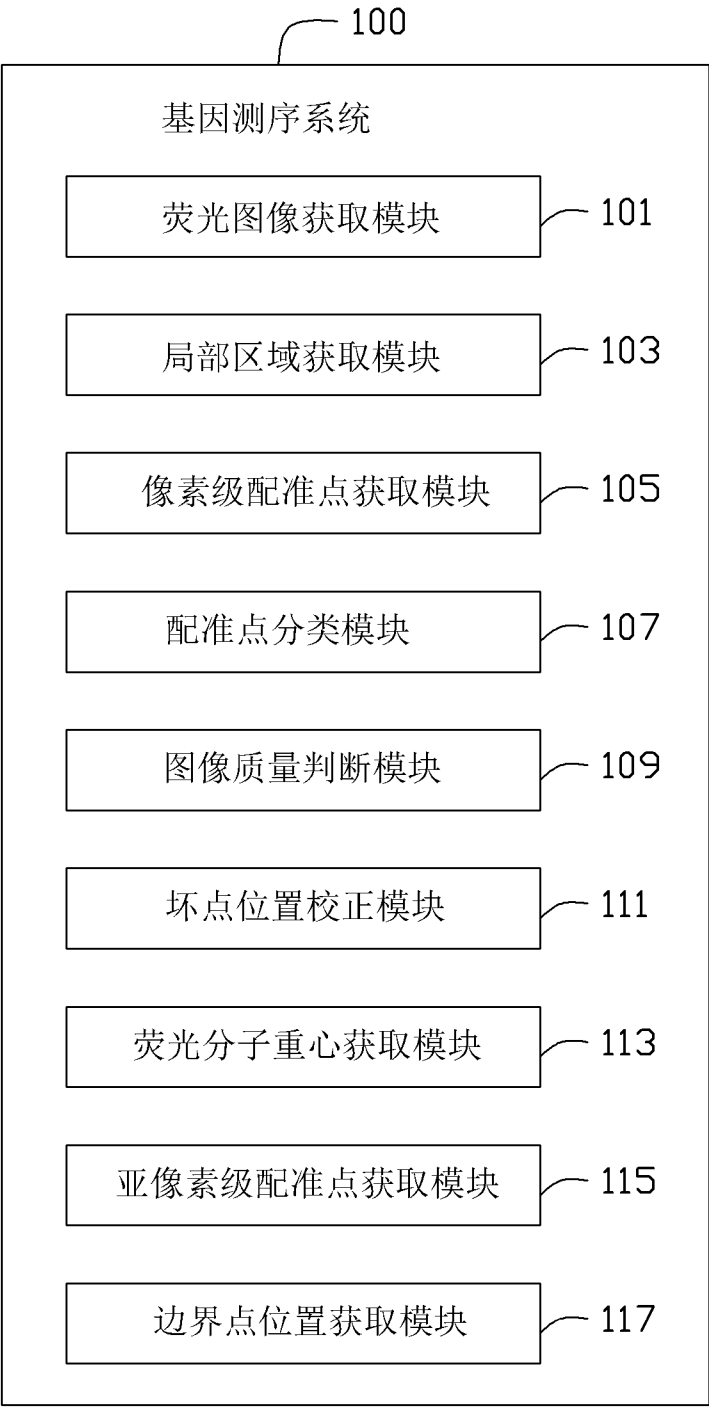


图 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/074244

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G06T 7/30(2017.01)i; G06T 7/38(2017.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G06T

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS; CNTXT; CNKI; SIPOABS; DWPI; USTXT; WOTXT; EPTXT: 荧光, 图像, 像素, 配准, 第二, 方向, 直线, 拟合, 交点, 分子, 定位, fluorescence, image, pixel, registration, second, direction, straight line, fitting, crossing point, molecule, locating

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 105427327 A (BEIJING ZHONGKEZIXIN TECHNOLOGY CO., LTD.) 23 March 2016 (2016-03-23) description, paragraphs [0061]-[0130]	1-10
A	CN 108537830 A (GUANGZHOU CONSIDERIN GENE HEALTH TECHNOLOGY CO., LTD.) 14 September 2018 (2018-09-14) entire document	1-10
A	CN 105408939 A (KONINKLIJKE PHILIPS N.V.) 16 March 2016 (2016-03-16) entire document	1-10
A	CN 104992433 A (BEIJING UNIVERSITY OF POSTS AND TELECOMMUNICATIONS) 21 October 2015 (2015-10-21) entire document	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

05 September 2019

Date of mailing of the international search report

22 October 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/074244

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	105427327	A	23 March 2016	CN	105427327	B	31 May 2017
CN	108537830	A	14 September 2018	None			
CN	105408939	A	16 March 2016	WO	2015010859	A1	29 January 2015
				JP	2016525000	A	22 August 2016
				JP	6511050	B2	08 May 2019
				US	2016171714	A1	16 June 2016
				IN	201647004736	A	05 August 2016
				EP	3025304	A1	01 June 2016
CN	104992433	A	21 October 2015	CN	104992433	B	25 May 2018

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/074244

A. 主题的分类 G06T 7/30(2017.01)i; G06T 7/38(2017.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																	
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) G06T 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS;CNTXT;CNKI;SIPOABS;DWPI;USTXT;WOTXT;EPTXT; 荧光, 图像, 像素, 配准, 第二, 方向, 直线, 拟合, 交点, 分子, 定位, fluorescence, image, pixel, registration, second, direction, straight line, fitting, crossing point, molecule, locating																	
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 105427327 A (北京中科紫鑫科技有限责任公司) 2016年 3月 23日 (2016 - 03 - 23) 说明书第[0061]-[0130]段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 108537830 A (广州康昕瑞基因健康科技有限公司) 2018年 9月 14日 (2018 - 09 - 14) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 105408939 A (皇家飞利浦有限公司) 2016年 3月 16日 (2016 - 03 - 16) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104992433 A (北京邮电大学) 2015年 10月 21日 (2015 - 10 - 21) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 105427327 A (北京中科紫鑫科技有限责任公司) 2016年 3月 23日 (2016 - 03 - 23) 说明书第[0061]-[0130]段	1-10	A	CN 108537830 A (广州康昕瑞基因健康科技有限公司) 2018年 9月 14日 (2018 - 09 - 14) 全文	1-10	A	CN 105408939 A (皇家飞利浦有限公司) 2016年 3月 16日 (2016 - 03 - 16) 全文	1-10	A	CN 104992433 A (北京邮电大学) 2015年 10月 21日 (2015 - 10 - 21) 全文	1-10
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
A	CN 105427327 A (北京中科紫鑫科技有限责任公司) 2016年 3月 23日 (2016 - 03 - 23) 说明书第[0061]-[0130]段	1-10															
A	CN 108537830 A (广州康昕瑞基因健康科技有限公司) 2018年 9月 14日 (2018 - 09 - 14) 全文	1-10															
A	CN 105408939 A (皇家飞利浦有限公司) 2016年 3月 16日 (2016 - 03 - 16) 全文	1-10															
A	CN 104992433 A (北京邮电大学) 2015年 10月 21日 (2015 - 10 - 21) 全文	1-10															
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																	
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件																	
国际检索实际完成的日期 2019年 9月 5日		国际检索报告邮寄日期 2019年 10月 22日															
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 李娇 电话号码 (86-512)88995726															

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/074244

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	105427327	A	2016年 3月 23日	CN	105427327	B	2017年 5月 31日
CN	108537830	A	2018年 9月 14日	无			
CN	105408939	A	2016年 3月 16日	WO	2015010859	A1	2015年 1月 29日
				JP	2016525000	A	2016年 8月 22日
				JP	6511050	B2	2019年 5月 8日
				US	2016171714	A1	2016年 6月 16日
				IN	201647004736	A	2016年 8月 5日
				EP	3025304	A1	2016年 6月 1日
CN	104992433	A	2015年 10月 21日	CN	104992433	B	2018年 5月 25日