



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110057744 B

(45) 授权公告日 2022.08.05

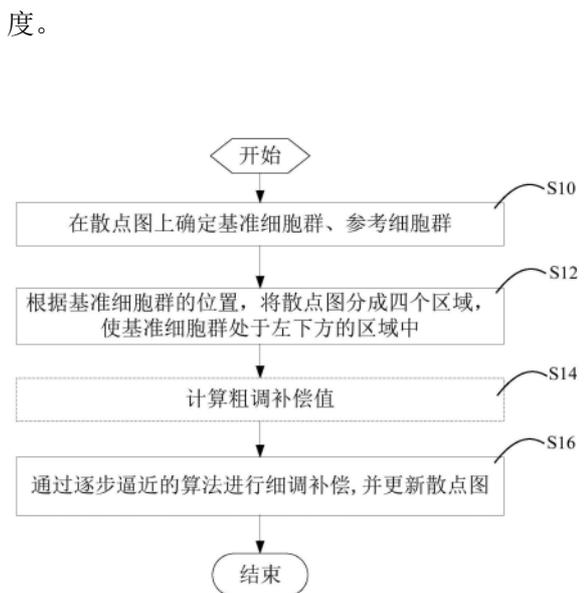
(21) 申请号 201910392236.7
 (22) 申请日 2014.04.10
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 110057744 A
 (43) 申请公布日 2019.07.26
 (62) 分案原申请数据
 201480075276.4 2014.04.10
 (73) 专利权人 深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司
 地址 518057 广东省深圳市南山区高新技术产业园区科技南十二路迈瑞大厦1-4层
 专利权人 北京深迈瑞医疗电子技术研究院有限公司
 (72) 发明人 刘鹏昊 郭文恒 刘右林 金坚 闫华文 董丽芳
 (74) 专利代理机构 深圳鼎合诚知识产权代理有限公司 44281
 专利代理师 林宏津 郭燕

(51) Int.Cl.
 G01N 15/14 (2006.01)
 (56) 对比文件
 WO 2009035835 A1, 2009.03.19
 US 2003134305 A1, 2003.07.17
 CN 101245368 A, 2008.08.20
 CN 101493400 A, 2009.07.29
 傅晓岚等.应用CompBeads建立流式多色分析补偿的方法.《免疫学杂志》.2008,第24卷(第3期),
 陶家平等.流式细胞计多参数测量中的补偿问题.《北京医科大学学报》.1996,第28卷(第1期),
 Mario Roederer et al..Spectral Compensation for Flow Cytometry: Visualization Artifacts, Limitations, and Caveats.《Cytometry》.2001,第45卷
 审查员 余玲

权利要求书4页 说明书14页 附图10页

(54) 发明名称
 一种进行自动补偿的方法、装置及相应的流式细胞分析仪

(57) 摘要
 本发明实施例公开了一种进行自动补偿的方法,包括步骤:根据需要进行补偿的散点图上各细胞群所处的位置,确定所述各细胞群中的基准细胞群以及参考细胞群,其中,所述基准细胞群为双阴性细胞群,所述参考细胞群为在补偿方向上与所述基准细胞群相邻的单阳性细胞群;根据所述基准细胞群的位置,通过逐步逼近的算法自动计算补偿值并以所述补偿值更新所述散点图,使所述散点图上所述参考细胞群与所述基准细胞群在被补偿方向上的位置差处于预定的范围。本发明实施例还公开了相应的装置以及流式细胞分析仪。实施本发明,可以自动进行图形调节补偿,从而减少用户工作量,提升补偿的准确



1. 一种进行自动补偿的方法,用于对流式数据进行分析处理,其特征在于,包括如下步骤:

根据需要进行补偿的散点图上各细胞群所处的位置,确定所述各细胞群中的基准细胞群以及参考细胞群,其中,所述基准细胞群为双阴性细胞群,所述参考细胞群为在补偿方向上与所述基准细胞群相邻的单阳性细胞群;

根据所述基准细胞群的位置,通过逐步逼近的算法自动计算补偿值,其中,所述补偿值作为补偿系数用于对所述散点图上各粒子当前补偿方向的测量值进行补偿;

基于所述各粒子当前被补偿方向的测量值减去补偿后的各粒子当前补偿方向的测量值得到的差值确定在被补偿方向的补偿结果值;基于所述补偿结果值确定补偿后的散点图上所述参考细胞群与所述基准细胞群在被补偿方向上的位置差处于预定的范围,其中,所述各粒子当前补偿方向的补偿结果值与测量值保持不变。

2. 如权利要求1所述的一种进行自动补偿的方法,其特征在于,所述根据需要进行补偿的散点图上各细胞群所处的位置,确定所述各细胞群中的基准细胞群的步骤包括:

利用第一补偿值对所述散点图上的各细胞群进行补偿,所述第一补偿值为过度补偿值;

将所述各细胞群在补偿方向和被补偿方向上投影为直方图,根据所述直方图中的波峰图形特征,确定所述各细胞群中的一个细胞群为基准细胞群。

3. 如权利要求1所述的一种进行自动补偿的方法,其特征在于,所述根据需要进行补偿的散点图上各细胞群所处的位置,确定所述各细胞群中的基准细胞群的步骤包括:

在所述散点图的左下角区域采用图像算法获得细胞群轮廓,将所述细胞群轮廓所对应的细胞群确定为基准细胞群。

4. 如权利要求2或3所述的一种进行自动补偿的方法,其特征在于,在确定所述各细胞群中的基准细胞群以及参考细胞群的步骤之后进一步包括步骤:

根据所述确定的基准细胞群的位置,将所述散点图分成四个区域,使所述基准细胞处于左下侧的区域中。

5. 如权利要求1所述的一种进行自动补偿的方法,其特征在于,

进一步包括计算粗调补偿值,并以所述粗调补偿值对所述散点图进行补偿的步骤,

其中,根据如下公式计算获得粗调补偿值:

粗调补偿值 = (参考细胞群在被补偿方向上的测量值 - 基准细胞群在被补偿方向上的测量值) / 参考细胞群在补偿方向上的测量值。

6. 如权利要求5所述的一种进行自动补偿的方法,其特征在于,所述逐步逼近的算法为迭代法,所述根据所述基准细胞群的位置,通过逐步逼近的算法自动计算补偿值并以所述补偿值对所述散点图中的各细胞群的粒子进行补偿的步骤具体包括:

以所述粗调补偿值作为初始补偿值或设置初始补偿值,设置调节步长以及迭代终止条件;

对散点图中的各细胞群进行补偿,并判断补偿后的参考细胞群是否满足所述迭代终止条件,如否,则在所述初始补偿值上自动增减所述调节步长,形成当前补偿值,并以所述当前补偿值对散点图中的各细胞群继续进行补偿,直至满足迭代终止条件。

7. 如权利要求6所述的一种进行自动补偿的方法,其特征在于,所述迭代终止条件为:

所述基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数的差值的绝对值小于第一预定值;或

所述基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数的差值的绝对值与所述基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数或参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数的比值小于第二预定值;或

所述基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数的差值的绝对值小于第三预定值;或

所述基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数的差值的绝对值与所述基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数或参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数的比值小于第四预定值。

8. 如权利要求7所述的一种进行自动补偿的方法,其特征在于,在所述初始补偿值上自动增减所述调节步长,形成当前补偿值,对散点图中的各细胞群继续进行补偿,直至满足迭代终止条件的步骤进一步包括:

判断所述基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数/平均数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数/平均数是否出现反转,如果出现反转,则将所述调节步长减少预定值,继续进行迭代处理。

9. 如权利要求5所述的一种进行自动补偿的方法,其特征在于,所述逐步逼近的算法为折半搜索算法。

10. 如权利要求8所述的一种进行自动补偿的方法,其特征在于,所述根据所述确定的基准细胞群的位置,将所述散点图分成四个区域的步骤具体为:

通过在所述散点图上生成一个十字门将所述散点图分成四个区域,其中,所述十字门为由一条水平方向的直线和一条垂直方向的直线形成的正十字门,或者所述十字门为由至少一条水平方向的线条和至少一条垂直方向线条形成的异形十字门。

11. 如权利要求10所述的一种进行自动补偿的方法,其特征在于,进一步包括:

在进行自动补偿之前,确定所述散点图中各细胞群的期望的至少一个目标补偿方向,并以图表的形式显示出来供用户选择。

12. 如权利要求11所述的一种进行自动补偿的方法,其特征在于,进一步包括:

在进行自动补偿之前或自动补偿之后手动调整所述补偿值,并以所调整的补偿值对所述散点图中的各区域的细胞群进行补偿处理。

13. 一种进行自动补偿的装置,用于对流式数据进行分析处理,其特征在于,包括:

基准细胞群确定单元,用于根据需要进行补偿的散点图上各细胞群所处的位置,确定所述各细胞群中的基准细胞群以及参考细胞群,其中,所述基准细胞群为双阴性细胞群,所述参考细胞群为在补偿方向上与所述基准细胞群相邻的单阳性细胞群;

补偿处理单元,用于根据所述基准细胞群的位置,通过逐步逼近的算法自动计算补偿值并以所述补偿值更新所述散点图,其中,所述补偿值作为补偿系数用于对所述散点图上各粒子当前补偿方向的测量值进行补偿;基于所述各粒子当前被补偿方向的测量值减去补偿后的各粒子当前补偿方向的测量值得到的差值确定在被补偿方向的补偿结果值;基于所述补偿结果值确定所述散点图上所述参考细胞群与所述基准细胞群在被补偿方向上的位

置差处于预定的范围,其中,所述各粒子当前补偿方向的补偿结果值与测量值保持不变。

14.如权利要求13所述的一种进行自动补偿的装置,其特征在于,所述基准细胞群确定单元包括:

过度补偿处理子单元,用于利用第一补偿值对所述散点图上的各细胞群进行补偿,所述第一补偿值为过度补偿值;

投影处理子单元,用于将所述各细胞群在补偿方向和被补偿方向上投影为直方图,根据所述直方图中的波峰图形特征,确定所述各细胞群中的一个细胞群为基准细胞群。

15.如权利要求13所述的一种进行自动补偿的装置,其特征在于,所述基准细胞群确定单元包括:

轮廓确定子单元,用于在所述散点图的左下角区域采用图像算法获得细胞群轮廓,将所述细胞群轮廓所对应的细胞群确定为基准细胞群。

16.如权利要求14或15所述的一种进行自动补偿的装置,其特征在于,进一步包括:

区域划分单元,根据所述确定的基准细胞群的位置,将所述散点图分成四个区域,使所述基准细胞处于左下侧的区域中。

17.如权利要求16所述的一种进行自动补偿的装置,其特征在于,进一步包括粗调补偿值计算子单元,用于根据下述公式计算粗调补偿值:

粗调补偿值 = (参考细胞群在被补偿方向上的测量值 - 基准细胞群在被补偿方向上的测量值) / 参考细胞群在补偿方向上的测量值。

18.如权利要求17所述的一种进行自动补偿的装置,其特征在于,所述补偿处理单元采用的逐步逼近的算法为迭代法,所述补偿处理单元进一步包括:

设置子单元,用于以所述粗调补偿值作为初始补偿值或设置初始补偿值,设置调节步长以及迭代终止条件;

迭代处理子单元,对散点图中的各细胞群进行补偿,并判断补偿后的参考细胞群是否满足所述迭代终止条件,如否,则在所述初始补偿值上自动增减所述调节步长,形成当前补偿值,并以所述当前补偿值对散点图中的各细胞群继续进行补偿,直至满足迭代终止条件。

19.如权利要求18所述的一种进行自动补偿的装置,其特征在于,所述迭代终止条件为:

所述基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数的差值的绝对值小于第一预定值;或

所述基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数的差值的绝对值与所述基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数或参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数的比值小于第二预定值;或

所述基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数的差值的绝对值小于第三预定值;或

所述基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数的差值的绝对值与所述基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数或参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数的比值小于第四预定值。

20.如权利要求19所述的一种进行自动补偿的装置,其特征在于,所述迭代处理子单元

进一步包括：

调节步长更新子单元，用于判断所述基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数/平均数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数/平均数是否出现反转，如果出现反转，则将所述调节步长减少预定值，继续进行迭代处理。

21. 如权利要求17所述的一种进行自动补偿的装置，其特征在于，所述逐步逼近的算法为折半搜索算法。

22. 如权利要求20所述的一种进行自动补偿的装置，其特征在于，所述区域划分单元是通过在所述散点图上生成一个十字门将所述散点图分成四个区域，其中，所述十字门为由一条水平方向的直线和一条垂直方向的直线形成的正十字门，或者所述十字门为由至少一条水平方向的线条和至少一条垂直方向线条形成的异形十字门。

23. 如权利要求22所述的一种进行自动补偿的装置，其特征在于，进一步包括：

目标补偿方向确定单元，用于在进行自动补偿之前，确定所述散点图中各细胞群的期望的至少一个目标补偿方向，并以图表的形式显示出来供用户选择。

24. 如权利要求23所述的一种进行自动补偿的装置，其特征在于，进一步包括：

补偿值设置单元，用于手动调整所述补偿值，并以所调整的补偿值对所述散点图中的各区域的细胞群进行补偿处理。

25. 一种流式细胞分析仪，其特征在于，包括如权利要求13至24任一项所述的进行自动补偿的装置。

一种进行自动补偿的方法、装置及相应的流式细胞分析仪

[0001] 本申请是分案申请,其原申请的申请号是201480075276.4,申请日是2014年4月10日,发明名称是“一种进行自动补偿的方法、装置及相应的流式细胞分析仪”。

技术领域

[0002] 本发明涉及医疗设备领域,尤其涉及一种进行自动补偿的方法、装置及相应的流式细胞分析仪。

背景技术

[0003] 流式细胞分析仪的原理是通过接收激光照射细胞产生光电信号,然后,将激光照射细胞产生的光电信号通过图形化的方式表现出来,供用户进行分析。其散射光信号和荧光信号反映细胞的物理化学特征,如细胞的大小、颗粒度和抗原分子的表达情况等。

[0004] 如图1所示,是现有技术中的一种流式细胞分析仪的结构示意图,其主要包括光学系统、液路系统、机械系统、控制及信号处理系统、相关外设及软件系统(未画出)组成。其中,液路系统的主要作用是将分析样本形成样本流,并且控制样本流流量可以调;光学系统的主要作用是产生激光照射样本流,形成前向、侧向荧光信号;控制及信号处理系统的主要作用是进行光电转换和控制仪器;软件系统的主要作用是通过设置相关光电转换参数、脉冲识别参数,把粒子的高度、面积等信息通过视觉化的图形现出来,然后通过各种工具让客户分析。

[0005] 其中,粒子的高度、面积等信息会通过视觉化的图形表现出来,一般需要经过如图2示出的路径实现。具体包括:样本流经过流动室,激光照射后液流内细胞产生散射光信号和荧光信号,光电转换单元将这些光学信号转换为电学信号,并且进行适当的后续调整。调整后的信号为模拟信号,为了进行后续数据处理,需要将模拟信号通过AD转换(模数转换)和AD采集变为数字信号,而最终用户需要的数据为具体粒子的高度、面积等信息,因此需要将采集到的数字信号进行脉冲识别,识别有效粒子,进一步计算出粒子的高度和面积。然后将这些高度或者面积信息传送给计算机,通过软件系统转换为散点图、直方图等图形。

[0006] 附图3是现有流式细胞分析仪中一路光学信号转换出的电学信号,这个电学信号经过光电转换及电路处理,通过电压的形式表现出来。典型的散点图信息如图4所示。

[0007] 由于激光照射荧光素激发荧光信号,但产生的荧光信号波长往往不是理想状态的固定波长,而是具备一定的分布曲线。为了搜集代表某种特性的荧光数据,流式细胞分析仪采用带通滤光片来滤除干扰信号,保证搜集到的大部分信号是能够代表被测物特征的荧光信号。图5中示出了波长分布与带通滤波片的工作原理示意。从图5中可以看到,基于目前常用的激光器、荧光素和带通滤波片,无法完全保证各个通道间的信号不相互干扰,在图5中的A和B两处存在两个通道相互之间干扰,这种干扰会使被测物在相应通道上所采集的数据产生偏差。为了克服这种缺陷,现有技术中经常采用荧光补偿的方法,去除通道间的相互干扰,以便展示出的各种图形上能够显示出真实反映被测物实际特征的数据。荧光补偿通常采用表格的形式,每个单元格代表按百分比修正A通道到B通道的泄漏(干扰)。

[0008] 但是,现有的通过表格进行荧光补偿的方法,其各数据是在已知电压的情况下,需要采用多次试验来采集各个荧光通道的数据,并综合各通道的数据后计算得到各个单元格的补偿值。这种方法成本较高,且操作费时。而在实际临床操作中,经常需要对图形的补偿值进行调整,且用户往往会多次尝试调整补偿值,直到散点图上的粒子群分布呈“横平竖直”形状,即某方向上各细胞群的位置大概相等。例如图4中的散点图的粒子数据,在经过多次手工调整补偿系统后,对散点图进行补偿,可以得到如图6所示的目标散点图的图形分布。

[0009] 但是发明人发现,用户通过现有的这种方法实现基于图形补偿存在如下的难点:首先,用户在确定补偿的方向后,确定要修改补偿矩阵中的哪个单元格需要经验的积累,只有在具备非常丰富的经验后才能准确判断;其次,用户通过手动尝试的过程,需要经常多次调节补偿,然后观察图形分布,以及查看统计结果并进行分析的步骤,才可能得到一个合适的补偿值,这种操作繁琐复杂,且准确性不够。

发明内容

[0010] 为了消除现有技术的上述缺陷,本发明提出了一种进行自动补偿的方法、装置及相应的流式细胞分析仪,其可以自动进行图形调节补偿,从而减少用户工作量,提升补偿的准确度。

[0011] 为了解决上述技术问题,本发明实施例的一方面提供了一种进行自动补偿的方法,用于对流式数据进行分析处理,包括如下步骤:

[0012] 根据需要进行补偿的散点图上各细胞群所处的位置,确定所述各细胞群中的基准细胞群以及参考细胞群,其中,所述基准细胞群为双阴性细胞群,所述参考细胞群为在补偿方向上与所述基准细胞群相邻的单阳性细胞群;

[0013] 根据所述基准细胞群的位置,通过逐步逼近的算法自动计算补偿值;

[0014] 基于该粒子补偿值、该粒子当前被补偿方向的测量值及该粒子当前补偿方向的测量值确定在被补偿方向的补偿结果值;

[0015] 基于所述补偿结果值确定补偿后的散点图上所述参考细胞群与所述基准细胞群在被补偿方向上的位置差处于预定的范围。优选地,所述根据需要进行补偿的散点图上各细胞群所处的位置,确定所述各细胞群中的基准细胞群的步骤包括:

[0016] 利用第一补偿值对所述散点图上的各细胞群进行补偿,所述第一补偿值为过度补偿值;

[0017] 将所述各细胞群在补偿方向和被补偿方向上投影为直方图,根据所述直方图中的波峰图形特征,确定所述各细胞群中的一个细胞群为基准细胞群。

[0018] 优选地,所述根据需要进行补偿的散点图上各细胞群所处的位置,确定所述各细胞群中的基准细胞群的步骤包括:

[0019] 在所述散点图的左下角区域采用图像算法获得细胞群轮廓,将所述细胞群轮廓所对应的细胞群确定为基准细胞群。

[0020] 优选地,在确定所述各细胞群中的基准细胞群以及参考细胞群的步骤之后进一步包括步骤:

[0021] 根据所述确定的基准细胞群的位置,将所述散点图分成四个区域,使所述基准细

胞处于左下侧的区域中。

[0022] 优选地,根据所述基准细胞群的位置,通过逐步逼近的算法自动计算补偿值并以所述补偿值对所述散点图中的各细胞群的粒子进行补偿的步骤包括:

[0023] 对所述散点图中的所有细胞群的粒子根据所述补偿值以如下的公式进行补偿:

[0024] 该粒子在被补偿方向的补偿结果值=该粒子当前被补偿方向的测量值-补偿值*该粒子当前补偿方向的测量值;

[0025] 且该粒子当前补偿方向的补偿结果值与测量值保持不变。

[0026] 优选地,进一步包括计算粗调补偿值,并以所述粗调补偿值对所述散点图进行补偿的步骤,

[0027] 其中,根据如下公式计算获得粗调补偿值:

[0028] (参考细胞群在被补偿方向上的测量值-基准细胞群在被补偿方向上的测量值)/参考细胞群在补偿方向上的测量值。

[0029] 优选地,所述逐步逼近的算法为迭代法,所述根据所述基准细胞群的位置,通过逐步逼近的算法自动计算补偿值并以所述补偿值对所述散点图中的各细胞群的粒子进行补偿的步骤具体包括:

[0030] 以所述粗调补偿值作为初始补偿值或设置初始补偿值,设置调节步长以及迭代终止条件;

[0031] 对散点图中的各细胞群进行补偿,并判断补偿后的参考细胞群是否满足所述迭代终止条件,如否,则在所述初始补偿值上自动增减所述调节步长,形成当前补偿值,对散点图中的各细胞群继续进行补偿,直至满足迭代终止条件。

[0032] 优选地,所述迭代终止条件为:

[0033] 所述基准细胞群在被补偿方向上的测量值的中位数与参考细胞群在被补偿方向上的测量值的中位数的差值的绝对值小于第一预定值;或

[0034] 所述基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数的差值的绝对值与所述基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数或参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数的比值小于第二预定值;或

[0035] 所述基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数的差值的绝对值小于第三预定值;或

[0036] 所述基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数的差值的绝对值与所述基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数或参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数的比值小于第四预定值。

[0037] 优选地,所述在所述初始补偿值上自动增减所述调节步长,形成当前补偿值,对散点图中的各细胞群继续进行补偿,直至满足迭代终止条件的步骤进一步包括:

[0038] 判断所述基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数/平均数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数/平均数是否出现反转,如果出现反转,则将所述调节步长减少预定值,继续进行迭代处理。

[0039] 优选地,所述逐步逼近的算法为折半搜索算法。

[0040] 优选地,所述根据所述确定的基准细胞群的位置,将所述散点图分成四个区域的步骤具体为:

[0041] 通过在所述散点图上生成一个十字门将所述散点图分成四个区域,其中,所述十字门为由一条水平方向的直线和一条垂直方向的直线形成的正十字门,或者所述十字门为由至少一条水平方向的线条和至少一条垂直方向线条形成的异形十字门。

[0042] 优选地,进一步包括:

[0043] 在进行自动补偿之前,确定所述散点图中各细胞群的期望的至少一个目标补偿方向,并以图表的形式显示出来供用户选择。

[0044] 优选地,进一步包括:

[0045] 在进行自动补偿之前或自动补偿之后手动调整所述补偿值,并以所调整的补偿值对所述散点图中的各区域的细胞群进行补偿处理。

[0046] 相应地,本发明实施例的另一方面,还提供一种进行自动补偿的装置,用于对流式数据进行分析处理,包括:

[0047] 基准细胞群确定单元,用于根据需要进行补偿的散点图上各细胞群所处的位置,确定所述各细胞群中的基准细胞群以及参考细胞群,其中,所述基准细胞群为双阴性细胞群,所述参考细胞群为在补偿方向上与所述基准细胞群相邻的单阳性细胞群;

[0048] 补偿处理单元,用于根据所述基准细胞群的位置,通过逐步逼近的算法自动计算补偿值并以所述补偿值更新所述散点图;基于该粒子补偿值、该粒子当前被补偿方向的测量值及该粒子当前补偿方向的测量值确定在被补偿方向的补偿结果值;基于所述补偿结果值确定所述散点图上所述参考细胞群与所述基准细胞群在被补偿方向上的位置差处于预定的范围。

[0049] 优选地,所述基准细胞群确定单元包括:

[0050] 过度补偿处理子单元,用于利用第一补偿值对所述散点图上的各细胞群进行补偿,所述第一补偿值为过度补偿值;

[0051] 投影处理子单元,用于将所述各细胞群在补偿方向和被补偿方向上投影为直方图,根据所述直方图中的波峰图形特征,确定所述各细胞群中的一个细胞群为基准细胞群。

[0052] 优选地,所述基准细胞群确定单元包括:

[0053] 轮廓确定子单元,用于在所述散点图的左下角区域采用图像算法获得细胞群轮廓,将所述细胞群轮廓所对应的细胞群确定为基准细胞群。

[0054] 优选地,其特征在于,进一步包括:

[0055] 区域划分单元,根据所述确定的基准细胞群的位置,将所述散点图分成四个区域,使所述基准细胞处于左下侧的区域中。

[0056] 优选地,所述补偿处理单元进一步包括:

[0057] 补偿子单元,用于对所述散点图中的所有细胞群的粒子根据所述补偿值以如下的公式进行补偿:

[0058] 该粒子在被补偿方向的补偿结果值 = 该粒子当前被补偿方向的测量值 - 补偿值 * 该粒子当前补偿方向的测量值;

[0059] 且该粒子当前补偿方向的补偿结果值与测量值保持不变。

[0060] 优选地,进一步包括粗调补偿值计算子单元,用于根据下述公式计算粗调补偿值:

[0061] 粗调补偿值 = (参考细胞群在被补偿方向上的测量值 - 基准细胞群在被补偿方向上的测量值) / 参考细胞群在补偿方向上的测量值。

[0062] 优选地,所述补偿处理单元采用的逐步逼近的算法为迭代法,所述补偿处理单元进一步包括:

[0063] 设置子单元,用于以所述粗调补偿值作为初始补偿值或设置初始补偿值,设置调节步长以及迭代终止条件;

[0064] 迭代处理子单元,对散点图中的各细胞群进行补偿,并判断补偿后的参考细胞群是否满足所述迭代终止条件,如若,则在所述初始补偿值上自动增减所述调节步长,形成当前补偿值,并以所述当前补偿值对散点图中的各细胞群继续进行补偿,直至满足迭代终止条件。

[0065] 优选地,所述迭代终止条件为:

[0066] 所述基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数的差值的绝对值小于第一预定值;或

[0067] 所述基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数的差值的绝对值与所述基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数或参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数的比值小于第二预定值;或

[0068] 所述基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数的差值的绝对值小于第三预定值;或

[0069] 所述基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数的差值的绝对值与所述基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数或参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数的比值小于第四预定值。

[0070] 优选地,所述迭代处理子单元进一步包括:

[0071] 调节步长更新子单元,用于判断所述基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数/平均数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数/平均数是否出现反转,如果出现反转,则将所述调节步长减少预定值,继续进行迭代处理。

[0072] 优选地,所述逐步逼近的算法为折半搜索算法。

[0073] 优选地,所述区域划分单元是通过在所述散点图上生成一个十字门将所述散点图分成四个区域,其中,所述十字门为由一条水平方向的直线和一条垂直方向的直线形成的正十字门,或者所述十字门为由至少一条水平方向的线条和至少一条垂直方向线条形成的异形十字门。

[0074] 优选地,进一步包括:

[0075] 目标补偿方向确定单元,用于在进行自动补偿之前,确定所述散点图中各细胞群的期望的至少一个目标补偿方向,并以图表的形式显示出来供用户选择。

[0076] 优选地,进一步包括:

[0077] 补偿值设置单元,用于手动调整所述补偿值,并以所调整的补偿值对所述散点图中的各区域的细胞群进行补偿处理。

[0078] 相应地,本发明实施例的再一方面,还提供了一种流式细胞分析仪,包括前述的进

行自动补偿的装置。

[0079] 实施本发明的实施例,具有如下有益效果:

[0080] 本发明实施例所提供的进行自动补偿的方法、装置及相应的流式细胞分析仪,通过基于散点图中各细胞群的特征以及位置信息,自动形成十字门,并自动进行粗调补偿,以及根据逐步逼近的算法实现细调补偿,从而可以自动分析计算合适补偿值,并自动更新散点图,使补偿后的散点图中的各细胞群具备横平竖直的分布效果;

[0081] 本发明实施例使基于图形调节补偿的过程自动化,减少了用户工作量,提升了准确度,并且自动设置需要调节的补偿单元格,使得对于用户的经验要求大大降低。

附图说明

[0082] 为了更清楚地说明本发明实施例或现有技术中的技术方案,下面将对实施例或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍,显而易见地,下面描述中的附图仅仅是本发明的一些实施例,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据这些附图获得其他的附图。

[0083] 图1是现有技术中的流式细胞分析仪的结构图;

[0084] 图2是现有技术中的流式细胞分析仪的工作原理图;

[0085] 图3是现有技术中的流式细胞分析仪中一路光学信号转换出的电学信号波形图;

[0086] 图4是现有技术中的流式细胞分析仪显示的典型散点图;

[0087] 图5是现有技术中的流式细胞分析仪使用带通滤光片后采集到的荧光信号波形图;

[0088] 图6是现有技术中的流式细胞分析仪在经过手工调整后的理想散点图;

[0089] 图7是本发明提供的进行自动补偿的方法的一个实施例的主流程图;

[0090] 图8a是本发明提供的进行自动补偿的方法的一个实施例中散点图示意图;

[0091] 图8b是图8a在Y轴上投影后获得的直方图示意图;

[0092] 图9是本发明提供进行自动补偿的方法的一个实施例中自动生成十字门后的散点图的示意图;

[0093] 图10是本发明提供进行自动补偿的方法的一个实施例中的补偿方向提示界面示意图;

[0094] 图11是本发明提供的进行自动补偿的方法中进行细调补偿的流程图;

[0095] 图12a-12c是本发明提供的进行自动补偿的方法的其他实施例中的自动生成十字门后的散点图的示意图;

[0096] 图13是本发明提供的进行自动补偿的装置一个实施例的示意图;

[0097] 图14是图13中基准细胞群确定单元的示意图;

[0098] 图15是图13中补偿处理单元的示意图。

具体实施方式

[0099] 下面将结合本发明实施例中的附图,对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其他

实施例,都属于本发明保护的范围。

[0100] 下面参考附图对本发明的优选实施例进行描述。

[0101] 为便于后续说明的方便,首先需要对本发明下文中所涉及的一些术语进行简要说明如下:

[0102] 流式数据,是指使用鞘流细胞术,通过激光照射被测物上的荧光染料,并搜集各角度散射光和荧光激发光信号强度所得到的数据;

[0103] 散点图,是由流式细胞分析仪生成的一种二维图,其上分布有多个粒子的二维特征信息,其中散点图的X坐标轴和Y坐标轴均表征每个粒子的一种特性,例如在一个散点图中,X坐标轴表征淋巴细胞的CD3特性,而Y坐标轴表征淋巴细胞的CD8特性;

[0104] 补偿,是指通过一个补偿值(即一个补偿系数)对散点图中的每个粒子的至少一个坐标轴方向上的值进行调整,例如,可以对其中一个坐标轴方向上的值进行调整,而对另一个坐标轴上的值不进行调整;

[0105] 细胞群,分布在散点图的某一区域,由具有相同特性的多个粒子形成的粒子团,例如双阴性细胞群、单阳性细胞群、双阳性细胞群等;

[0106] 补偿方向,是指在补偿过程中不需要对各粒子坐标值进行调整的坐标方向;

[0107] 被补偿方向,是指在补偿过程中需要对各粒子坐标值进行调整的坐标方向;

[0108] 基准细胞群,是指在散点图中作为基准位置的参考细胞群;

[0109] 参考细胞群,是指在在补偿方向上与基准细胞群相邻的单阳性细胞群;

[0110] 其中,在一个实施例中,采用如下的公式对散点图中的各粒子进行补偿:

[0111] 该粒子在被补偿方向的补偿结果值=该粒子当前被补偿方向的测量值-补偿值*该粒子当前补偿方向的测量值,需要说明的是,在每次补偿过程中,需要对散点图中所有细胞群的粒子进行补偿处理,即通过上述的公式对基准细胞群、参考细胞群等同时进行补偿,使其每一粒子的被补偿方向的测量值被调整,从而得到每一粒子在被补偿方向上的补偿结果值,而每一粒子在补偿方向的测量值保持不变。

[0112] 在本发明实施例中,采用的思路如下:

[0113] 在需要对由流式细胞分析仪生成的流式数据进行分析时,用户可以在交互界面中选择进行手动调整补偿值进行补偿,或通过本发明实施例提供的方法自动计算补偿值并进行补偿。如附图10所示,在交互界面中示出了当前的散点图以及两个期望的补偿方向,用户可根据图示引导确定其中一个补偿方向,例如,如果选择图10中上面一种补偿方向(即CD3-CD8方向),则对散点图上各粒子的CD3方向的值进行补偿,而如果选择图10中下面一种补偿方向(即CD8-CD3方向),则对散点图中各粒子的CD8方向的值进行补偿。可以理解的是,在本发明的其他实施例中,也可以同时对每个粒子在两个补偿方向进行补偿,即在一个实施例中,可以对散点图中各粒子即对其CD3方向的值进行补偿,同时也对其CD8方向上的值进行补偿,为了便于说明,后文中的例子均是以对散点图中的各粒子在一个补偿方向进行补偿的情形进行说明。

[0114] 用户也可以选择手动补偿框(图中Manual Modify右侧的小框)中设置补偿值,图10中当前的补偿值为12,用户可以根据需要手动调整该补偿值;或者用户也可以选择自动计算补偿值,点击图中的“Auto Calculate”按钮,通过本发明实施例提供的方法会根据当前散点图的图形特征,自动分析计算合适的补偿值,并根据该计算出来的补偿值对该散

点中的粒子进行补偿,从而更新该散点图。在自动计算补偿值并进行补偿之后,如果用户认为自动计算的补偿值不合适,用户还可以手动调整该补偿值。下文中主要是描述本发明实施例中自动计算补偿值的原理及过程。

[0115] 如图7所示,示出了本发明提供的进行自动补偿的方法的一个实施例的主流程图。在该实施例中,该方法包括如下步骤:

[0116] 步骤S10,根据需要进行补偿的散点图上各细胞群所处的位置,确定各细胞群中的基准细胞群以及参考细胞群,其中,基准细胞群为双阴性细胞群,参考细胞群为在补偿方向上的单阳性细胞群,其中该散点图为流式细胞分析仪所生成的散点图;

[0117] 步骤S12,根据基准细胞群的位置,将散点图分成四个区域,使基准细胞群处于左下角的区域中;

[0118] 步骤S14,获得粗调补偿值,其中该步骤S14为可选的步骤;

[0119] 步骤S16,根据基准细胞群的位置,通过逐步逼近的算法自动计算补偿值并以补偿值更新散点图,使散点图上参考细胞群与基准细胞群在被补偿方向上的位置差处于预定的范围,其中,在散点图中,补偿方向与被补偿方向垂直。

[0120] 下面将结合其他附图,对上述的各个步骤进行详细的描述。

[0121] 其中,步骤S10进一步包括:

[0122] 利用第一补偿值对散点图上的各细胞群进行补偿,第一补偿值为过度补偿值;将各细胞群在补偿方向和被补偿方向上投影为直方图,根据直方图中的波峰图形特征,确定各细胞群中的一个细胞群为基准细胞群,同时确定参考细胞群。

[0123] 其是基于下述原理实现的:

[0124] 例如在一个实施例中,在图8a示出的散点图中分布有双阴性细胞群、单阳性细胞群、双阳性细胞群,在这三种细胞群中,在受其他通道的干扰的情形下,其中双阴性细胞群在散点图中的位置比较稳定,其在散点图上所处位置与实际值偏差不大,而单阳性细胞群在散点图中所处的位置与实际值偏差较大。故通常会将该双阴性细胞群确定为基准细胞群,并将X坐标轴(CD3)方向确定为补偿方向,将Y坐标轴(CD8)确定为被补偿方向。

[0125] 首先需要确定散点图中基准细胞群(即双阴性细胞群)的位置;

[0126] 具体地,在本发明的一个实施例中,首先,需要设置一个第一补偿值,该第一补偿值选用较大的值,例如50%。因为在对散点图进行补偿时,双阴性细胞对补偿值反应不敏感(即在补偿后各粒子的位置变化不大),但单阳性细胞对补偿值反应非常强烈(即在补偿后其各粒子的位置变化较双阴性细胞的位置变化要大),所以通过较大的补偿值可以将双阴性细胞群与单阳性细胞群区别开来。通过采用该第一补偿值对该散点图进行过度补偿,其中,单阳性细胞群会被调整到负值区域(在图8a中以A标示),而双阴性细胞会聚集在坐标0点附近(在图8a中以B标示)。可以理解的是,为了在散点图中能更清楚地查看到各细胞群,在散点图的两个坐标轴中,即补偿方向和被补偿方向的负值区域的坐标值均采用双指数放大方式进行标注,以便可以很清楚地显示经过补偿后所产生的大量负值数据。

[0127] 然后,将该散点图中的所有粒子在Y轴(即CD8方向)上进行直方图投影,投影后的所获得的图如图8b所示,从中可以看出,在坐标0点及其左侧上会具备双峰的特征,分别对应被过度补偿的单阳性细胞群(A)和双阴性细胞群(B)。根据坐标0点附近波峰右侧确定一个第一位置,可以获得该第一位置在散点图上的Y轴坐标值(即CD8方向上的值),具体地,在

一个例子中,该第一位置可以选择粒子数量值(Count值)首次等于一预定值(如“4”)的位置,如在图8b中示出了一个第一位置C;类似的,将该散点图中的所有粒子在X轴(即CD3方向)上进行直方图投影(未示出),其会在坐标0点附近呈现单峰的特征,其对应双阴性细胞群,同样根据坐标0点附近波峰右侧确定第二位置,并获得该第二位置在散点图上的X轴坐标值(即CD3方向上的值);根据上面获得的Y轴坐标值和X轴坐标值,在散点图中确定一个点,作为十字门的中心点,故在该中心点左下侧的细胞群即为基准细胞群(双阴性细胞群)。

[0128] 而在步骤S12中,根据前述步骤S10所确定的中心点,从水平方向以及垂直方向延伸出线条,可以在散点图上形成一十字门,十字门是由水平方向和垂直方向的线条组成,十字门将散点图分成四个区域(参见图9中示出的区域Q5、Q6、Q7和Q8),并使基准细胞位于左下侧的区域(Q7)中,使参考细胞群位于(或部份位于)在补偿方向与基准细胞群相邻的区域(Q8)中,具体地,在图9中,位于区域Q7中的细胞群为基准细胞群;位于区域Q8中的细胞群为参考细胞群。

[0129] 可以理解的是,在其他的实施例,在步骤S10和步骤S12中也可以通过其他方法找到基准细胞群,并形成十字门,例如在一个实施例中,诸如可以在图8a的散点图的左下角直接采用图像算法(如膨胀以及腐蚀等算法)获得细胞群轮廓,将该获得的细胞群作为基准细胞群,并且在基准细胞边缘的右上方确定一个点作为十字门的中心点,根据该中心点,从水平方向以及垂直方向延伸出线条,在散点图上形成一十字门,该十字门将散点图分成四个区域,并使基准细胞处于左下侧的区域中,同样可以获得类似图9的具有十字门的散点图。

[0130] 其中,在图9中,该十字门是以正十字门(即水平方向和垂直方向为相互垂直的直线)为例进行说明的,可以理解的是,在其他的实施例中,该十字门也可以是异形十字门,例如,图12a至图12c即示出了几种异型十字门的形式,在这些异型十字门中,均需要满足将散点图划分为四个区域,并使基准细胞群处于左下侧的区域中。

[0131] 可以理解的是,后文中对基准细胞群或参考细胞群的测量值,是采用统计该基准细胞群或参考细胞群所在区域中的所有粒子来实现的,即把左下侧区域(如图9中的区域Q7)中的所有粒子均认为是基准细胞群的粒子,区域Q8中的所有粒子均认为是参考细胞群的粒子,其他区域的细胞群采用类似的统计方法。

[0132] 其中,在步骤S14中进一步包括计算粗调补偿值,并以粗调补偿值对散点图进行补偿的步骤,

[0133] 其中,根据如下公式计算获得粗调补偿值:

[0134] 粗调补偿值 = (参考细胞群在被补偿方向上的测量值 - 基准细胞群在被补偿方向上的测量值) / 参考细胞群在补偿方向上的测量值。

[0135] 具体地,以图9示出中的散点图为例进行说明,其中,区域Q7中的细胞群为基准细胞群,区域Q8中的细胞群为参考细胞群,X坐标轴方向(即CD3方向)为补偿方向,Y坐标轴方向(即CD8方向)为被补偿方向。

[0136] 其中,粗调补偿值计算公式具体如下:

$$[0137] \quad K_{12} = (Q8:0_{CD8} - Q7:0_{CD8}) / Q8:0_{CD3} \quad (5)$$

[0138] 其中, K_{12} 为粗调补偿值, $Q8:0_{CD8}$ 为处于区域Q8中的基准细胞群在CD8方向(被补偿方向)上的测量值, $Q7:0_{CD8}$ 为处于区域Q7中的参考细胞群在CD8方向(被补偿方向)上的测量

值, $Q8:0_{CD3}$ 为处于区域Q8中的基准细胞群在CD3方向(补偿方向)上的测量值;

[0139] 具体地, 此处的粗调补偿值是通过下述的原理推理获得的:

[0140] 以对图9中的散点图进行补偿为例, 此处X坐标轴方向(即CD3方向)为补偿方向, Y坐标轴方向(即CD8方向)为被补偿方向。则对散点图中各粒子的补偿公式为:

$$[0141] \quad 0_{CD8} = S_{CD8} + K_{12} * S_{CD3} \quad (1)$$

[0142] 其中 0_{CD8} 为CD8方向(就是图9的Y轴方向)的测量值, S_{CD8} 为CD8方向的真实值(在处理过程中, 通过对测量值进行补偿获得最终补偿结果值, 并期望该最终补偿结果值接近于该真实值), S_{CD3} 为CD3方向的真实值, K_{12} 为粗调补偿值。

[0143] 根据公式(1), 可知:

$$[0144] \quad S_{CD8} = 0_{CD8} - K_{12} * S_{CD3} \quad (2)$$

[0145] 针对区域Q8中的基准细胞群, 有

$$[0146] \quad Q8:S_{CD8} = Q8:0_{CD8} - K_{12} * Q8:S_{CD3} \quad (3)$$

[0147] 其中, $Q8$ 表示区域Q8中的细胞群集合, $Q8:S_{CD8}$ 表示区域Q8中细胞群在CD8方向上的真实值集合。

[0148] 假设在经过补偿后, 使散点图中的基准细胞群与参考细胞群的位置基本持平, 故此时, 参考细胞群在CD8方向上的真实值应该和基准细胞群在CD8方向上的真实值相当, 即有:

$$[0149] \quad Q8:S_{CD8} = Q7:S_{CD8} \text{ 将其代入公式(3), 有}$$

$$[0150] \quad Q7:S_{CD8} = Q8:0_{CD8} - K_{12} * Q8:S_{CD3} \quad (4)$$

[0151] 将公式(4)变形, 有

$$[0152] \quad K_{12} = (Q8:0_{CD8} - Q7:S_{CD8}) / Q8:S_{CD3}$$

[0153] 由于只是粗调, 可以认为 $Q7:0_{CD8}$ 近似等同 $Q7:S_{CD8}$, 该 $Q8:0_{CD3}$ 近似等同 $Q8:S_{CD3}$, 从而获得粗调补偿值 K_{12} :

$$[0154] \quad K_{12} = (Q8:0_{CD8} - Q7:0_{CD8}) / Q8:0_{CD3} \quad (5)$$

[0155] 上述公式(5)中区域Q7和区域Q8的测量值可以采用中位数来表达, 其中, 中位数指该区域中所有粒子根据数值排序, 取最中间的那个粒子数的数值, 这样可以排除离群点干扰, 且在上述公式(5)中所有计算项都是可测量的测量值, 可以很容易地计算出粗调补偿值。

[0156] 可以理解的是, 在其他的实施例中, 上述公式(5)中区域Q7和区域Q8的测量值与真实值也可以采用诸如平均数来表达, 同样可以很容易地计算出粗调补偿值。

[0157] 在计算出粗调补偿值, 可以应用该粗调补偿值对散点图中所有细胞群进行补偿, 刷新散点图。

[0158] 可以理解的是, 通过计算粗调补偿值, 可以减少后续细调补偿的调整次数。在其他的实施例中, 也可以省略该步骤, 直接进行下述的细调补偿的过程。

[0159] 在步骤S16的细调补偿中, 所利用到的逐步逼近的算法为迭代法, 根据基准细胞群的位置, 通过逐步逼近的算法自动计算补偿值, 并以该补偿值对散点图中所有粒子进行补偿, 然后以补偿的结果值更新散点图, 该步骤具体包括:

[0160] 以粗调补偿值作为初始补偿值或设置初始补偿值, 设置调节步长以及迭代终止条件;

[0161] 对散点图中的各细胞群进行补偿, 并判断补偿后的参考细胞群是否满足迭代终止

条件,如否,则在初始补偿值上自动增减该调节步长,形成当前补偿值,对散点图中的各细胞群继续进行补偿,直至满足迭代终止条件,具体的细节将在后文中结合图11进行说明。

[0162] 其中,对散点图中的所有细胞群的粒子根据补偿值以如下的公式进行补偿:

[0163] 该粒子补偿后的被补偿方向的结果值=该粒子当前被补偿方向的测量值-补偿值*该粒子当前补偿方向的测量值;

[0164] 且该粒子当前补偿方向的测量值保持不变。

[0165] 该进行细调补偿的具体流程如图11所示,在图11中,该进行细调补偿的流程包括如下步骤:

[0166] 步骤S20,设置迭代终止条件,初始调节步长以及初始补偿值;其中,可以将前述步骤S14中得到的粗调补偿值作为初始补偿值,如果没有进行粗调补偿的步骤,则直接设置一个初始补偿值,在一个实施例中,该初始调节步长可以诸如设置为1%;

[0167] 其中迭代终止条件为:

[0168] 基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数的差值的绝对值小于第一预定值;或

[0169] 基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数的差值的绝对值与基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数或参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数的比值小于第二预定值;或

[0170] 基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数的差值的绝对值小于第三预定值;或

[0171] 基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数的差值的绝对值与基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数或参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数的比值小于第四预定值。

[0172] 其中,第一预定值、第二预定值、第三预定值、第四预定值根据需要预先设定。

[0173] 具体地,在一个实施例中,以对图9中的散点图进行补偿为例,其迭代终止条件可以设置为:

$$[0174] \quad \frac{\text{ABS}(\text{Median}(\text{Q8:CD8}) - \text{Median}(\text{Q7:CD8}))}{\text{MAX}(\text{ABS}(\text{Median}(\text{Q8:CD8})), \text{ABS}(\text{Median}(\text{Q7:CD8})))} \leq 5\%$$

[0175] 其中:Median(Q8:0_{CD8})为处于区域Q8中的基准细胞群在CD8方向上的测量值的中位数,Median(Q7:0_{CD8})为处于相邻区域Q7中的参考细胞群在CD8方向上的测量值的中位数,其中5%即前述的第二预定值。

[0176] 步骤S21,判断Median(Q8:CD8)是否大于Median(Q7:CD8),如果判断结果为是,则进入步骤S22,增加补偿值,即在初始补偿值上自动加上初始调节步长,获得当前的补偿值;

[0177] 如果判断结果为否,则进入步骤S23,减少补偿值,即在初始补偿值上自动减去初始调节步长,获得当前的补偿值。

[0178] 步骤S24,以当前的补偿值对散点图中的各细胞群的粒子进行补偿处理,并刷新散点图的坐标,并以补偿结果更新当前散点图;

[0179] 步骤S25,判断经过补偿后的散点图中的各细胞群是否满足迭代终止条件,如果满足迭代终止条件,则结束细调补偿过程,当前补偿值即为输出补偿值;如果不满足,则进入

步骤S26;

[0180] 步骤S26,判断基准细胞群在补偿方向上的测量值的中位数/平均数与参考细胞群在补偿方向上的测量值的中位数/平均数是否出现反转,如果出现反转,则将调节步长缩小预定倍数,继续进行迭代处理。具体地,在一个实施例中,可以判断Median(Q8:CD8)和Median(Q7:CD8)大小是否反转,如果未发生反转,则进入步骤S21,此处所谓反转指:例如,在迭代过程中一直是Median(Q8:CD8) $>$ Median(Q7:CD8),继续调节,当第一次出现Median(Q7:CD8) $>$ Median(Q8:CD8)的时候则表明两者的大小出现了反转;如果发生反转,则表明Median(Q8:CD8)和Median(Q7:CD8)两者的大小非常接近了,则进入步骤S27;

[0181] 步骤S27,将初始调节步长减少预定值(例如可以缩小预定的倍数,在一个例子中,可以缩小10倍变为0.1%),转入步骤S21重复迭代过程。

[0182] 从而最终使补偿结果满足迭代终止条件,则结束细调补偿过程,当前补偿值即为输出补偿值,这样可以使得区域Q7中的基准细胞群和区域Q8中参考细胞群在被补偿方向(即CD8)方向的中位数最接近。通过逐步逼近的算法细调补偿值,可以实现散点图上的细胞群粒子分布“横平竖直”,即在被补偿方向上,使基准细胞群(即双阴性细胞群)与参考细胞群的位置大致相等(处于预定的范围内)。

[0183] 同样,在其他的实施例中,可以比较区域Q7中的基准细胞群和区域Q8中参考细胞群在被补偿方向(即CD8)方向的平均数,并使两者接近,同样可以实现散点图上的细胞群粒子分布“横平竖直”,即在被补偿方向上,使基准细胞群(即双阴性细胞群)与参考细胞群的位置大致相等(处于预定的范围内)。

[0184] 可以理解的是,在其他的实施例中,该逐步逼近的算法可以采用诸如折半搜索算法;

[0185] 可以理解的是,在进行自动计算补偿值以及对散点图中的粒子进行补偿之后,如果用户认为自动计算的补偿值不合适,用户还可以手动调整该补偿值。

[0186] 如图13所示,本发明的实施例还提供了一种进行自动补偿的装置,用于对流式细胞分析仪所生成的流式数据进行分析处理,包括:

[0187] 目标补偿方向确定单元10,用于在进行自动补偿之前,确定散点图中各细胞群的期望的至少一个目标补偿方向,并以图表的形式显示出来供用户选择。

[0188] 补偿值设置单元12,用于手动调整补偿值,并以所设置的调整值对散点图中的各区域的细胞群进行补偿处理。

[0189] 基准细胞群确定单元14,用于根据需要进行补偿的散点图上各细胞群所处的位置,确定各细胞群中的基准细胞群以及参考细胞群,其中,基准细胞群为双阴性细胞群,参考细胞群为在补偿方向上的单阳性细胞群;

[0190] 区域划分单元16,根据确定的基准细胞群的位置,将散点图分成四个区域,使基准细胞处于左下侧的区域中,使参考细胞群至少一部份处于补偿方向上且与基准细胞群相邻的区域中,具体地,区域划分单元是通过在散点图上生成一个十字门将散点图分成四个区域,其中,十字门为由一条水平方向的直线和一条垂直方向的直线形成的正十字门,或者十字门为由至少一条水平方向的线条和至少一条垂直方向线条形成的异形十字门;

[0191] 补偿处理单元18,用于根据基准细胞群的位置,通过逐步逼近的算法自动计算补偿值并以补偿值更新散点图,使散点图上参考细胞群与基准细胞群在被补偿方向上的位置

差处于预定的范围,其中,在散点图中,该补偿方向与被补偿方向垂直;

[0192] 如图14所示,是图13中的基准细胞群确定单元14的结构示意图。

[0193] 其中,基准细胞群确定单元14包括:

[0194] 过度补偿处理子单元140,用于利用第一补偿值对散点图上的各细胞群进行补偿,第一补偿值为过度补偿值;

[0195] 投影处理子单元142,用于将各细胞群在补偿方向和被补偿方向上投影为直方图,根据直方图中的波峰图形特征,确定各细胞群中的一个细胞群为基准细胞群。

[0196] 在另一个实施例中,基准细胞群确定单元14进一步包括:

[0197] 轮廓确定子单元144,用于在散点图的左下角区域采用图像算法获得细胞群轮廓,将细胞群轮廓所对应的细胞群确定为基准细胞群。

[0198] 如图15所示,是图13中补偿处理单元18的结构示意图;

[0199] 其中,补偿处理单元18进一步包括:

[0200] 粗调补偿值计算子单元180,用于计算粗调补偿值;

[0201] 设置子单元181,用于以粗调补偿值作为初始补偿值或设置初始补偿值,设置调节步长以及迭代终止条件;

[0202] 补偿子单元182,用于对散点图中的所有细胞群的粒子根据设置子单元所设置的补偿值进行补偿;

[0203] 迭代处理子单元183,对散点图中的各细胞群进行补偿,并判断补偿后的参考细胞群是否满足迭代终止条件,如否,则在初始补偿值上自动增减该调节步长,形成当前补偿值,对散点图中的各细胞群继续进行补偿,直至满足迭代终止条件,具体如何在初始补偿值上自动增减调节步长的更多细节,可参考前述对图11的描述。

[0204] 其中,粗调补偿值计算子单元180根据下述公式计算粗调补偿值:

[0205] 粗调补偿值 = (参考细胞群在被补偿方向上的测量值 - 基准细胞群在被补偿方向上的测量值) / 参考细胞群在补偿方向上的测量值;

[0206] 其中,补偿子单元182根据如下的公式对散点图中的所有细胞群的粒子进行补偿:

[0207] 该粒子补偿后的被补偿方向的结果值 = 该粒子当前被补偿方向的测量值 - 补偿值 * 该粒子当前补偿方向的测量值;

[0208] 且该粒子当前补偿方向的补偿结果值与测量值保持不变。

[0209] 其中,迭代终止条件为:

[0210] 基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数的差值的绝对值小于第一预定值;或

[0211] 基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数的差值的绝对值与基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数或参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数的比值小于第二预定值;或

[0212] 基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数的差值的绝对值小于第三预定值;或

[0213] 基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数的差值的绝对值与基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数或参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的平均数的比值小于第四预定值。

[0214] 进一步的,迭代处理子单元183进一步包括:

[0215] 调节步长更新子单元1830,用于判断基准细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数/平均数与参考细胞群在被补偿方向上的补偿结果值的中位数/平均数是否出现反转,如果出现反转,则将调节步长缩小预定倍数,继续进行迭代处理。

[0216] 可以理解的是,在其他的实施例中,逐步逼近的算法为折半搜索算法。

[0217] 其中更多的细节,可以一并参照前述对图6至图12c的说明,在此不进行赘述。

[0218] 相应地,本发明实施例的再一方面,还提供了一种流式细胞分析仪,包括前述的进行自动补偿的装置,更多的细节,可以一并参照前述对图6至图15的说明,在此不进行赘述。

[0219] 实施本发明的实施例,具有如下有益效果:

[0220] 本发明实施例所提供的进行自动补偿的方法、装置及相应的流式细胞分析仪,通过基于散点图中各细胞群的特征以及位置信息,自动形成十字门,并自动进行粗调补偿,以及根据逐步逼近的算法实现细调补偿,从而可以自动分析计算合适补偿值,并自动更新散点图,使补偿后的散点图中的各细胞群具备横平竖直的分布效果;

[0221] 本发明实施例使基于图形调节补偿的过程自动化,减少了用户工作量,提升了准确度,并且自动设置需要调节的补偿单元格,使得对于用户的经验要求大大降低。

[0222] 可以理解的是,本领域普通技术人员可以理解实现上述实施例方法中的全部或部分流程,是可以通过计算机程序来指令相关的硬件来完成,的程序可存储于一计算机可读取存储介质中,该程序在执行时,可包括如上述各方法的实施例的流程。其中,的存储介质可为磁碟、光盘、只读存储记忆体(Read-Only Memory,ROM)或随机存储记忆体(Random Access Memory, RAM)等。

[0223] 以上所揭露的仅为本发明一种较佳实施例而已,当然不能以此来限定本发明之权利范围,因此依本发明权利要求所作的等同变化,仍属本发明所涵盖的范围。

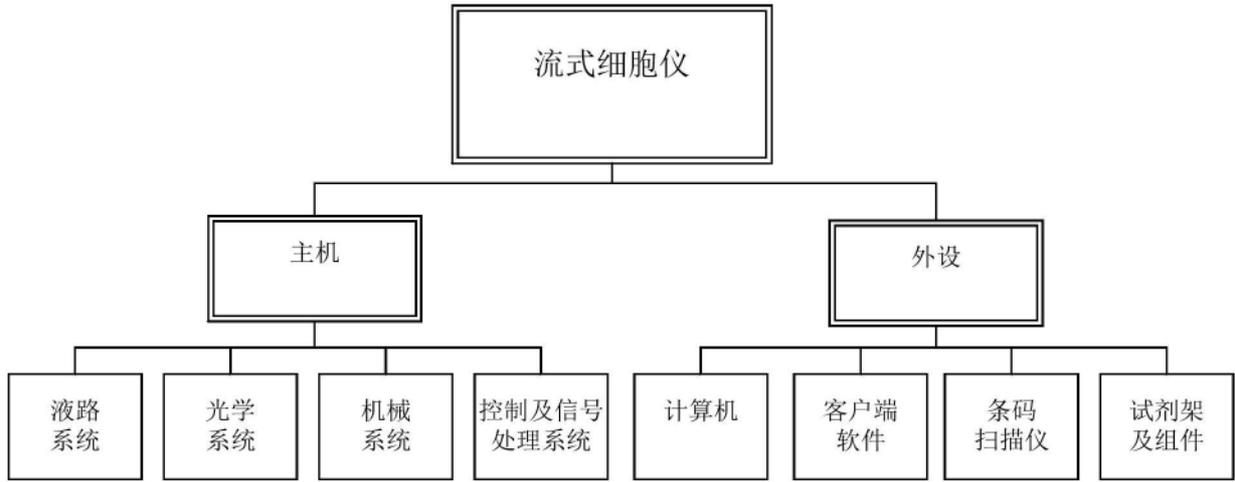


图1

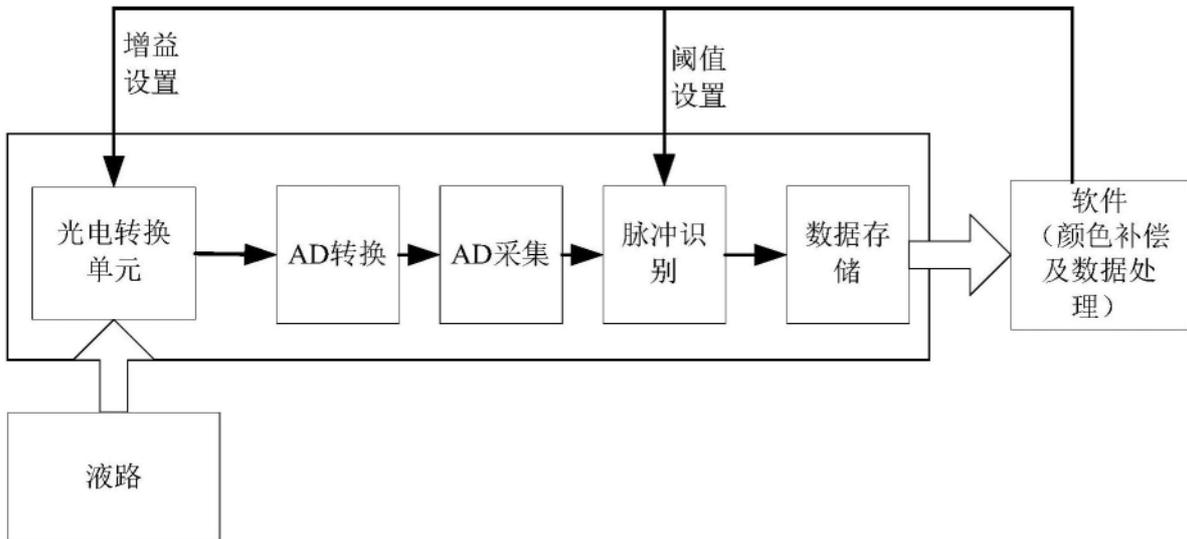


图2

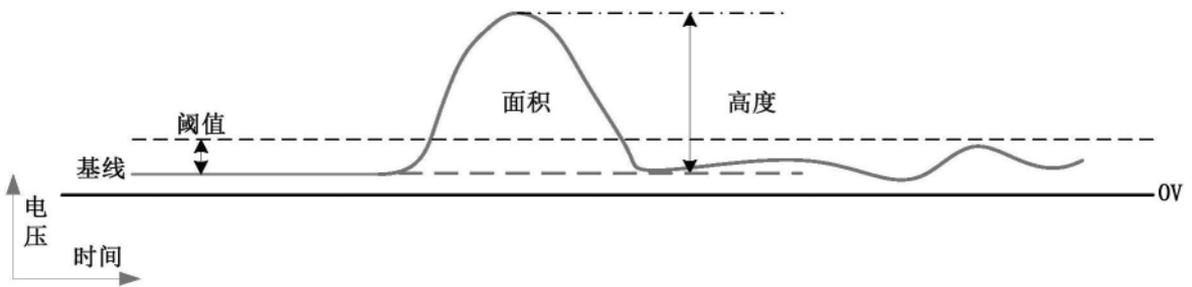


图3

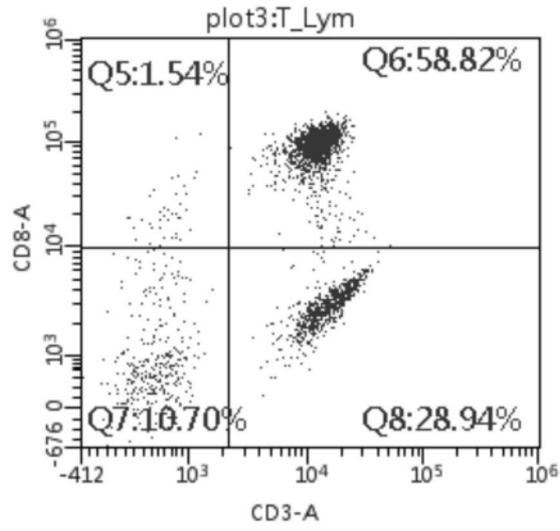


图4

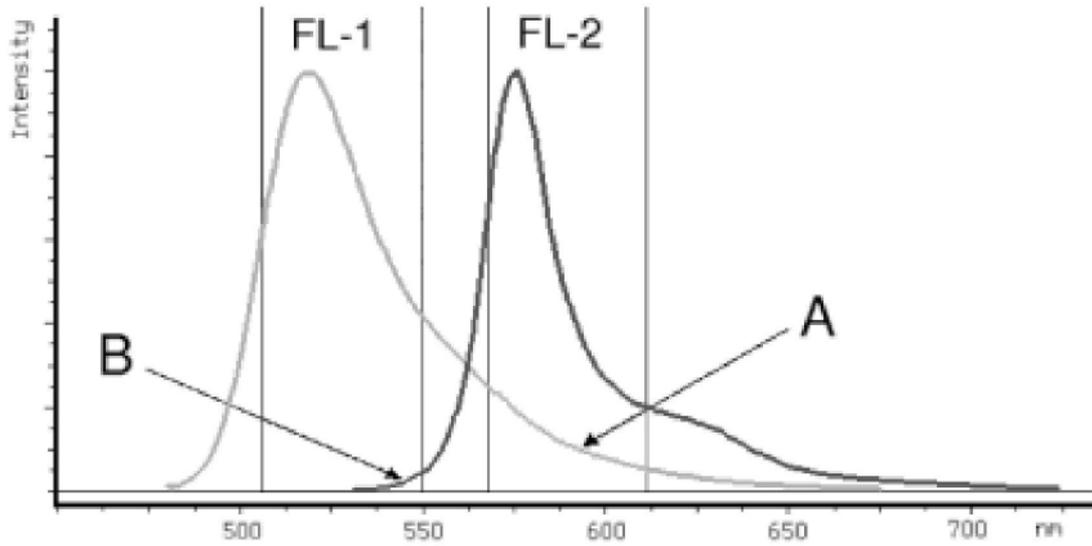


图5

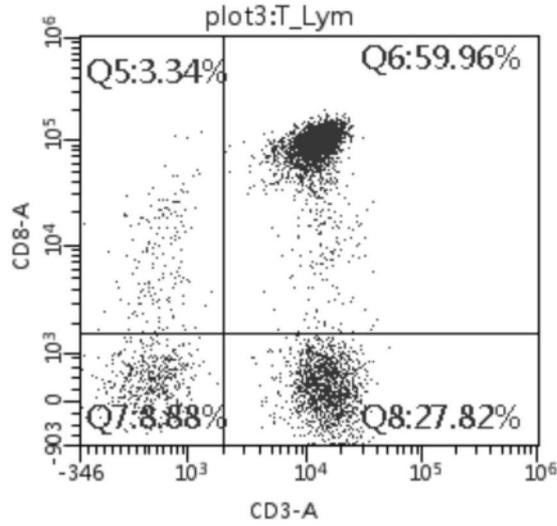


图6

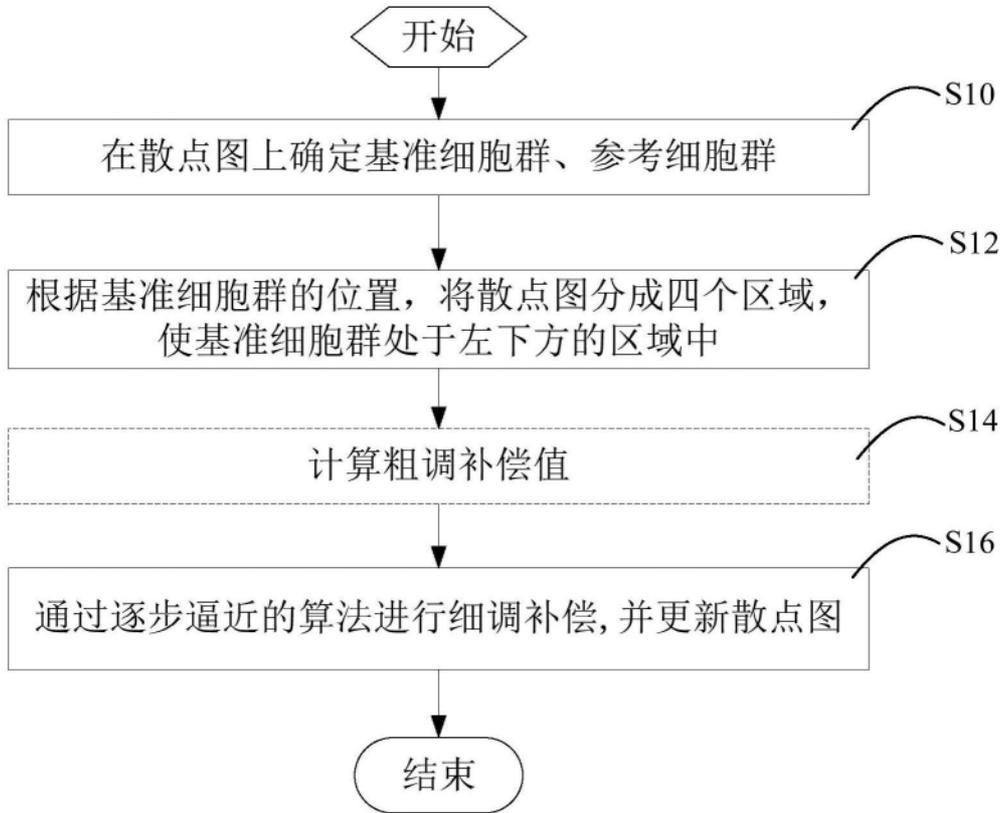


图7

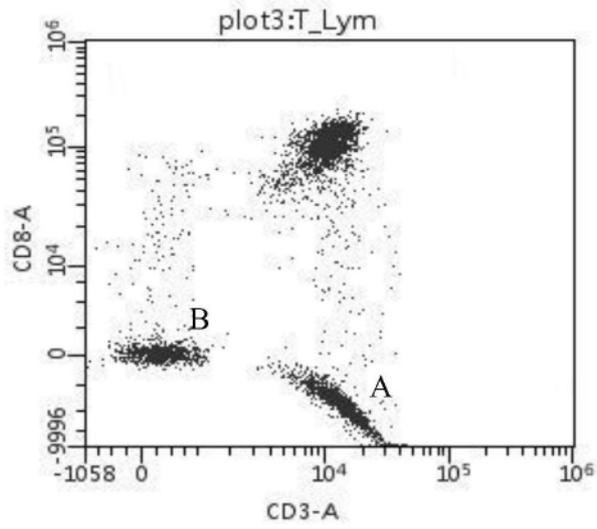


图8a

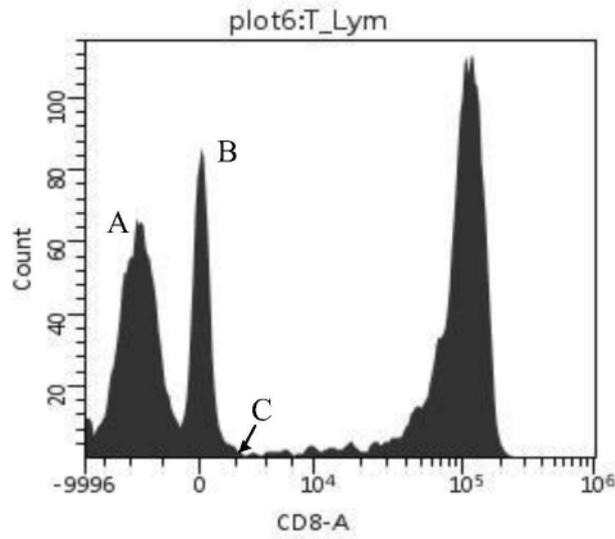


图8b

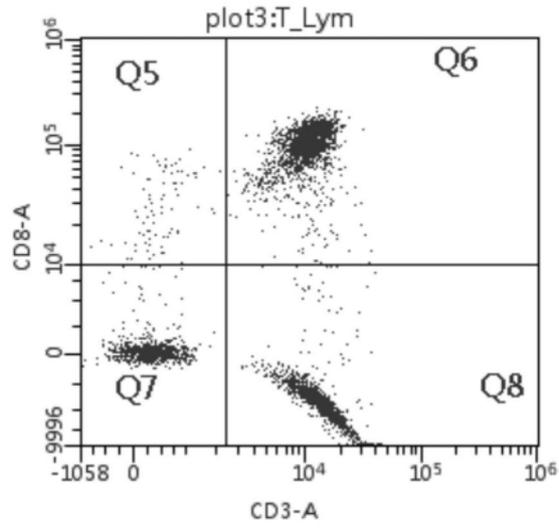


图9

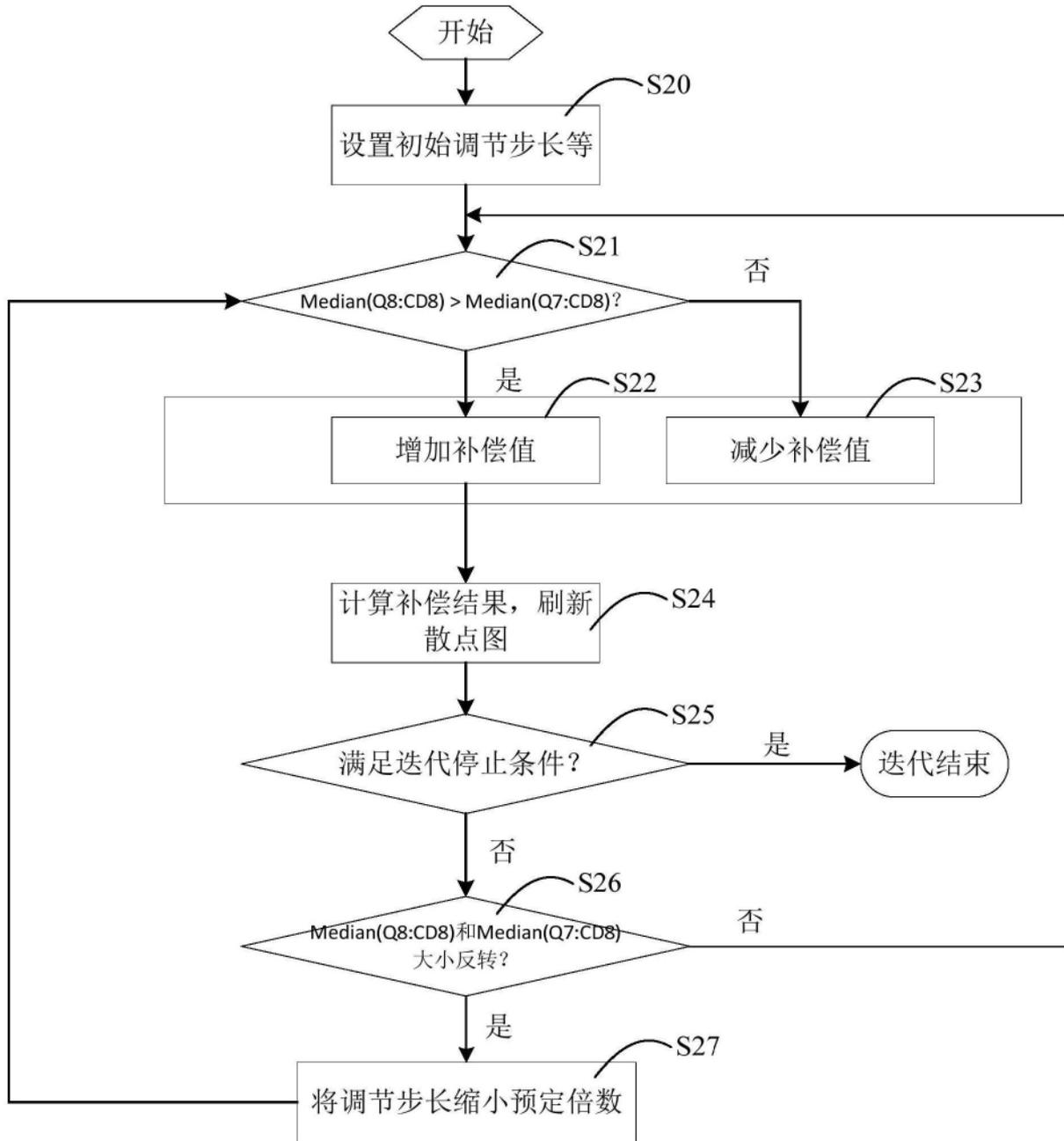


图11

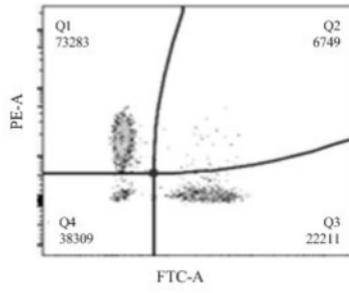


图12a

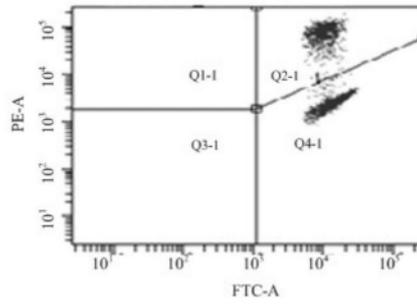


图12b

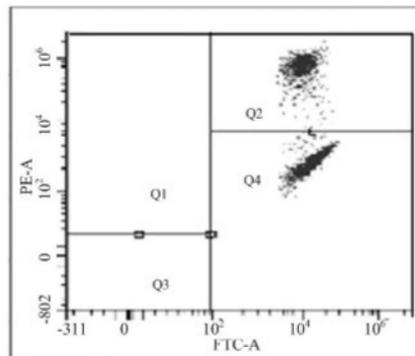


图12c

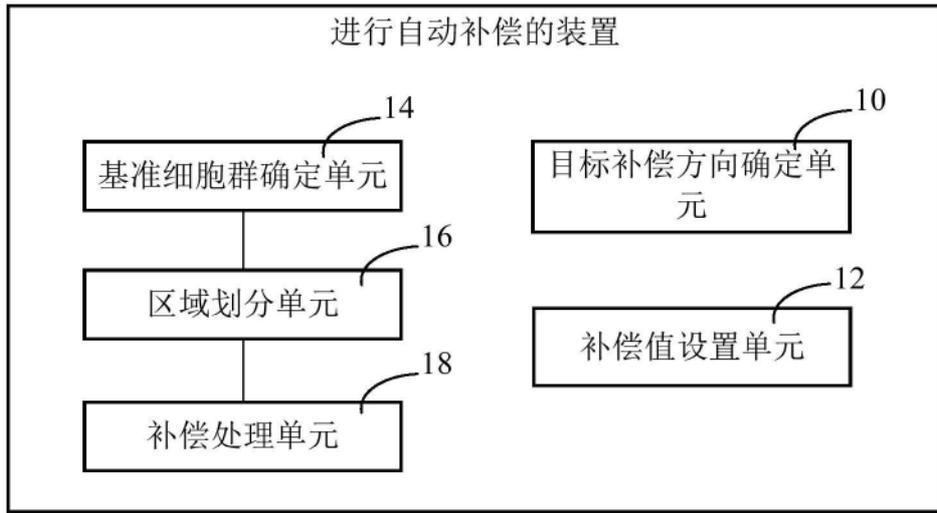


图13

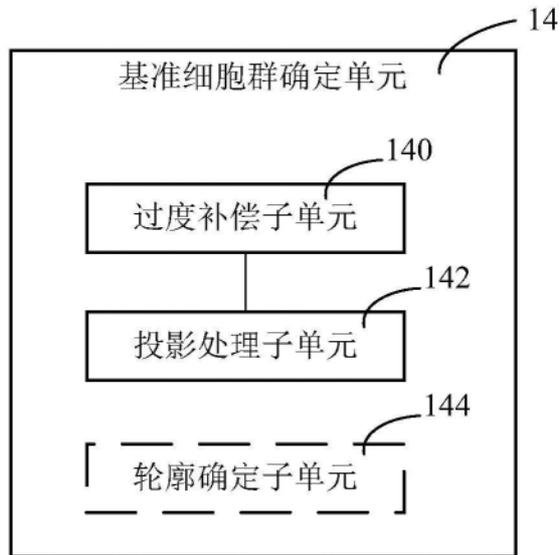


图14

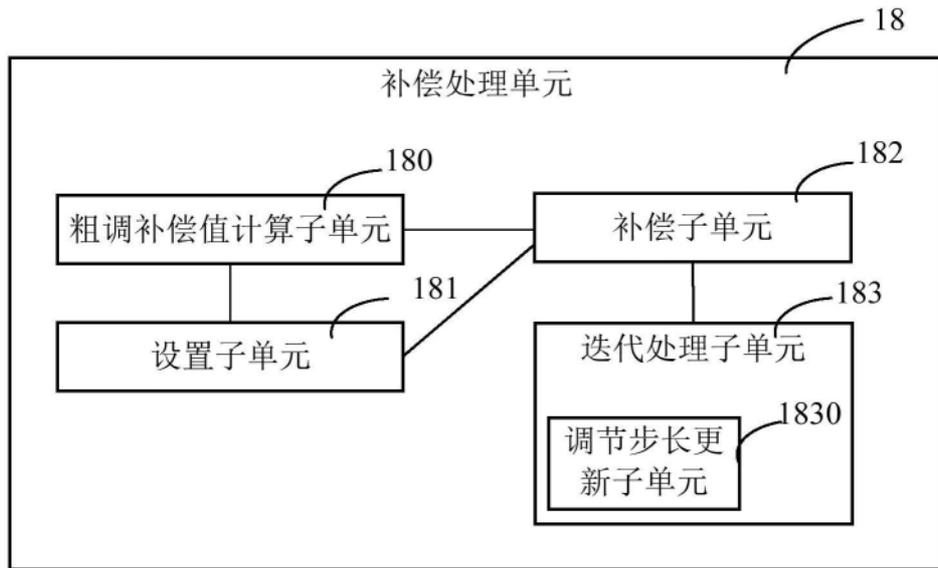


图15