

低对比度 cDNA 图像分割的局部水平集方法

芦碧波, 刘利群, 张霄宏, 林忠华

(河南理工大学 计算机科学与技术学院, 河南 焦作 454000)

E-mail: lubibojz@gmail.com

摘要: 互补脱氧核糖核酸(cDNA)微阵列是一项广泛应用的技术,该技术现被应用于同时研究数千个基因的表达水平.样点分割是cDNA微阵列图像处理技术中的关键环节.微阵列图像动态范围较高,部分区域对比度较低且包含噪声,因此给分割带来一定难度.本文首先使用规则网格技术,将微阵列图像划分成单个子图像.为了增强对比度,将子图像归一化后在每个网格内使用C-V模型和水平集技术进行分割.为消除噪声造成的干扰,使用样点面积先验知识作为标准,得到最终的样点位置.实验结果表明,与相关算法相比本文算法具有一定的优势.

关键词: 微阵列图像; 分割; 规则网格; C-V模型; 基因表达

中图分类号: TP391

文献标识码: A

文章编号: 1000-1220(2017)05-1121-05

Local Level Set Method for Segmentation of cDNA Microimage with Low Contrast

LU Bi-bo, LIU Li-qun, ZHANG Xiao-hong, LIU Zhong-hua

(College of Computer Science and Technology of Henan Polytechnic University, Jiaozuo 454000, China)

Abstract: Complementary DNA (cDNA) microarray technology is widely used on research for the expression of thousands of genes synchronously. The spot segmentation of cDNA microarray image is one of the important steps for microimage analysis. It is not an easy thing as the image has a high dynamic range and a poor contrast in some regions. And it is disturbed by some noise. In this paper, C-V model and the level set technique are applied in the normalized sub-image which is obtained by a regular gridding technique. The previous knowledge on the spot area is used to remove the effect by noise before locating the final spot positions. The experimental results show that the proposed algorithm performances better when compared to some related methods.

Key words: microarray image; segmentation; regular gridding; C-V mode; expression of gene

1 引言

在生物研究领域, cDNA微阵列技术已经成为一个具有广泛用途的研究工具. 该技术在癌症与药理、传染病的诊断与治疗中都起到了辅助研究的作用. 微阵列技术最大的优点是同时检查数千个基因的表达提供了有效的方法^[1]. 为了完成一次微阵列实验, 首先, 将两个 mRNA 样本反转录为 cDNA, 用聚合酶链促进反应, 然后进行标记. 标记通常用两种不同的荧光染料如红色 Cy5 和绿色 Cy3. 而后, 在一个含有已知单链 DNA 的微阵列芯片上杂交已标记的样本. 最后, 根据每种染料的波长扫描 DNA 序列, 为最初的每个 mRNA 样本生成一幅高动态数字图像. 每幅数字图像都描述了微阵列中的样点. 样点与 DNA 序列意义对应, 图像中的样点分布在一个 2D 网格中. 这些网格组成了规则地排列在矩阵中的块. 提取微阵列中杂交点的荧光强度信号并进行分析是微阵列技术的目标. 严格配对的分子, 其荧光强度高, 不完全杂交的双链分子, 其荧光强度弱, 没有杂交的则没有荧光信号. 每个样点的强度值水平表明了已知 DNA 的 cDNA 样本杂交的水平, 也

表明了相对应基因的表达水平. 用于分析微阵列图像的方法包括三个主要步骤, 首先, 为每个矩阵块建立网格, 使四边形中的每个样点相互独立. 然后, 处理处于每个四边形中的像素点, 判断该点是属于样点还是背景. 最后, 对各样点的强度水平进行量化, 评估相应基因的表达水平.

微阵列图像处理过程主要包括: 微阵列图像去噪, 微阵列图像校正与网格划分^[2], 微阵列图像分割, 微阵列图像样点强度提取, 样点数据分析与评估^[3]. 其中, 微阵列图像网格划分与分割是整个处理过程的关键^[4]. 如果这两步处理获得较好的结果, 则实验所得信息就能有效提取. 本文主要工作为微阵列图像的网格划分与分割. 由于实验器材自身污染与噪声干扰, 微阵列图像质量往往会比较低, 因此, 微阵列图像的分割就成了一项具有挑战性的任务. 此外, 由于不完善的样品制备和杂交过程, 在大小、外形和位置上, 样点可能与理想的情况大不相同. 由于未对准、旋转和局部的矩形网格变形, 样点的位置可能偏离二维网格结构, 从而产生错位现象.

目前, 针对微阵列图像, 已经研究出了较多的微阵列图像分割方法, 如: 基于区域增长的方法^[5], 基于数学形态学的方

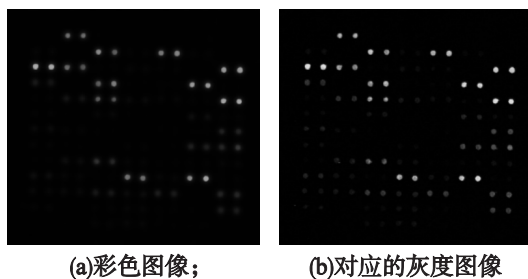
收稿日期: 2016-03-01 收修改稿日期: 2016-04-26 基金项目: 国家自然科学基金项目(U1404103)资助; 国家留学基金委河南省地方合作基金项目(2013(5045))资助; 河南省教育厅科学技术研究重点项目(14A520029, 16A520053)资助. 作者简介: 芦碧波, 男, 1978年生, 博士, 副教授, 主要研究方向为数字图像处理中的图像去噪、图像分割、图像融合、色调映射等问题及其应用; 刘利群, 男, 1990年生, 硕士研究生, 研究方向为图像分割问题及其应用; 张霄宏, 女, 1981年生, 博士, 副教授, 研究方向为云计算、云存储、网格计算等; 林忠华, 男, 1978年生, 博士, 副教授, 研究方向为图像分割和模式识别的研究与应用.

法^[6]、基于强度的方法^[7]、基于聚类的方法^[8]、基于自适应的方法^[9]、基于 k-means 的方法等等^[10]。2009 年, Kaustubha A 使用 Chan-Vese 活动轮廓和水平集的方法进行微阵列图像分割^[11], 由于其使用整个图像作为分割处理数据, 导致该方法易漏掉较多灰度值接近于背景图像的样点。2013 年, A. K. Helmy 提出了基于规则网格并用局部阈值对 cDNA 微阵列图像进行分割的方法^[12], 该方法可以有效消除微阵列图像中各点的相互影响, 其对噪声小的图像有着较好的分割效果。但是, 对于噪声较大的图像, 该方法容易分割出较多的零碎目标。2015 年, Stamos Katsigiannis 提出了基于生成切割的自动分割 cDNA 微阵列图像的方法^[13], 该方法使用原始遗传算法进行网格划分预处理^[14], 有着速度快等优点, 但该方法对于种子点的自动选取缺乏足够的稳定性, 如果选取的种子点为微阵列图像中样点的像素点, 则可以获得较好的分割结果; 如果选取的种子点为噪声点, 则可能导致分割失败。

本文针对微阵列图像噪声大、色彩丰富, 且是高动态范围图像等特点, 首先, 根据图像数据, 对图像进行规则网格划分。而后, 先对划分后的子图像进行归一化处理, 然后进行去噪, 再用 C-V 模型对子图像进行分割^[15]。最后, 使用面积约束、边界点检查等技术剔除面积过小或过大, 位置与实际不符的目标, 从而得到最终的二值图像。实验表明, 本文方法可有效识别并分割出 cDNA 微阵列图像中的目标, 为基因检测提供了有力数据, 保证了 DNA 检测的准确性。

2 cDNA 微阵列图像规则网格划分

cDNA 微阵列图像中的样点亮度不一, 有着较大的差异, 如果采用全局数据进行分割, 则低亮度点难以分割。为获得更好的分割结果, 本文根据 cDNA 微阵列图像特性, 针对微阵列图像中每个样点选取合适的划分区域, 然后对每个区域进行分割。本文使用规则网格技术对 cDNA 微阵列图像中的样点选取相应的网格区域, 所得到的网格区域中, 最多存在一个样点, 且选取的区域形状规则。



(a)彩色图像; (b)对应的灰度图像

图1 cDNA 微阵列图像。
Fig.1 cDNA microarray image.

cDNA 微阵列图像规则网格生成算法如下:

1) 将 cDNA 微阵列图像 (如图 1(a) 所示) 转化为灰度图像 (如图 1(b) 所示), 计算图像 I 每一列均值, 获得序列 C, C 相应的水平剖面图如图 2(a) 所示。

2) 计算序列 C 的协方差, 得序列 ac。根据 ac, 计算向左和向右的导数序列 s1 和 s2, 若 C 的长度为 n, 则 ac, s1, s2 的长度为 2n-1, 然后选择 s1 > 0 且 s2 < 0 的点生成向量 maxima,

maxima 在 ac 中的显示如图 2(b) 所示。

3) 对 maxima 求导, 再取其中间值, 并取整, 得到向量 eP。根据 eP 创建线形结构元素, 再根据 C 和 eP 经过顶帽过滤得到增强的水平轮廓 xP2, 进而获得区域的中心, 如图 2(c) 所示。

4) 使用全局阈值 Otsu 方法选出 xP2 的阈值 Le [16], 使用 Le 对 xP2 进行二值化, 得到 bw。根据 bw 标记出顶点区域。然后, 提取顶点区域坐标的中心, 如图 2(d) 所示。

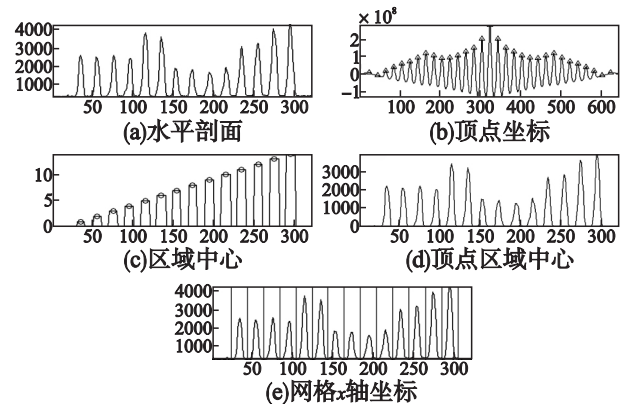


图2 网格划分数据。

Fig.2 Data of gridding partition.

5) 根据得到的顶点区域中心点, 进而确定相邻波峰之间的中点, 即为网格点的横坐标, 可以获得网格横坐标集合为 xGrid, 如图 2(e) 所示。

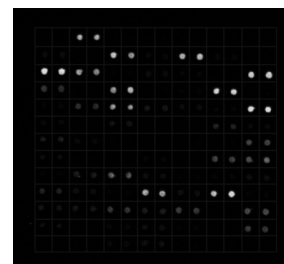


图3 规则网格划分

Fig.3 Regular gridding

根据 cDNA 微阵列图像特性, 首先, 使用规则网格算法获取规则网格横坐标集合 xGrid。而后, 对图像进行转置, 再对图像进行 (1)~(5) 步骤处理, 即可获得规则网格列坐标集合 yGrid。根据集合 xGrid 和 yGrid, 可在原图的灰度图像图 1(b) 中进行规则网格绘制, 结果如图 3 所示。

3 C-V 模型及 cDNA 微阵列图像分割

3.1 C-V 模型

2001 年, Chan 和 Vese 等提出无边界主动轮廓模型 (C-V 模型), 使用水平集函数表示目标轮廓。通过对如下能量泛函求极小对图像进行分割:

$$F(c_1, c_2, \phi) = \mu \iint_{\Omega} \delta[\phi(x, y)] |\nabla \phi(x, y)| dx dy + \lambda_1 \iint_{\Omega} |u_0(x, y) - c_1|^2 H[\phi(x, y)] dx dy +$$

$$\lambda_2 \iint_{\Omega} |u_0(x, y) - c_2|^2 (1 - H[\phi(x, y)]) dx dy \quad (1)$$

式中 μ_0 为一幅灰度图像, ϕ 为水平集函数, H 为 Heaviside 函数. 像素点处于边界内部时, 水平集函数大于 0, 处于边界外部时小于 0, 处于边界上时, 水平集函数等于 0. $\mu, \lambda_1, \lambda_2$ 为加权系数, 要求 $\mu \geq 0, \lambda_1 > 0, \lambda_2 > 0$. c_1, c_2 分别为演化曲线内部和外部区域灰度均值. 最小化 (1) 式, 引入时间变量, 得到如下的水平集演化方程:

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = \delta_{\varepsilon} \left[\mu \operatorname{div} \left(\frac{\nabla \phi}{|\nabla \phi|} \right) - \lambda_1 (u_0 - c_1)^2 + \lambda_2 (u_0 - c_2)^2 \right] \quad (2)$$

上式可以使用文献 [15] 中的有限差分格式进行计算.

C-V 模型假设图像分为两个区域, 背景区域和目标区域. 在背景区域, 水平集函数小于 0, 在目标区域, 水平集函数大于 0. C-V 模型十分适于分割包含单一背景区域和单一目标区域的图像, 目标可有多. C-V 模型可进行拓扑分割, 但目标之间的灰度不能有太大差异, 如果高强度目标与低强度目标之间的差异大于低强度目标与背景之间的差异, 则强度接近于背景的目标会被误认为属于背景区域, 难以分割.

3.2 cDNA 微阵列图像分割

cDNA 微阵列图像由许多的块组成, 每个块由阵列点构成, 这些样点规律地分布在微阵列图像之中. 图像中不同位置样点的颜色与灰度值有着较大的差异. 当用 C-V 模型进行全局分割时, 容易漏掉灰度值接近于背景的点, 从而增大相关数据统计误差.

为提高分割成功率, 使实验获得的数据足够精确, 本文使用规则网格算法对图像进行划分, 使图像中的每个样点都被划分在一个规则的矩形图像之中, 且每个矩形图像中最多有一个样点. 将不同灰度值的样点相互分离, 可大大降低不同强度样点之间的相互影响, 从而提高分割成功率.

在每个经过规则网格算法处理后的子图像中, 只有两种图像, 一种为没有目标的图像; 另一种为仅有一个目标的图像. 对于第一种图像的分割, 有着不可预料的分割结果, 因为没有目标, 在进行分割时, C-V 模型可能分割不出任何物体, 只有背景图像, 这种情况比较理想; 但另一种情形是: 图像中有较多的噪声, 噪声的强度足够大, C-V 在分割过程中, 将噪声误认为是目标从而进行分割, 此时分割出来的目标的形状是不规则的, 且面积大小没有固定范围. 对于第二种图像, C-V 模型可以进行较好地分割, 分割出来的目标一般为圆形, 且其面积大小有一定的范围.

本节对进行规则网格算法划分后的子图像 u_0 进行分割处理, 算法如下:

- 1) 对子图像 u_0 进行归一化处理, 使像素值均在 [0 255] 中.
- 2) 对归一化后的子图像 u_1 进行 TV 去噪 [17]. TV 既可以去掉图像中的噪声, 又能够保留目标的边界, 对灰度图像和彩色图像均有较好的实用性. 对 u_1 进行去噪后得图像 u_2 .
- 3) 为拉大目标区域与背景区域差异, 对图像 u_2 进行增强处理. 计算图像 u_2 的灰度均值 V , 如果 $V < \text{low_intensity_01}$, 则 $u_2 = 5 * u_2$; 如果 $V < \text{low_intensity_02}$, 则 $u_2 = 1.5 * u_2$, low_intensity_01 与 low_intensity_02 为灰度阈值;
- 4) 用 C-V 对图像 u_2 进行分割, 设定水平集函数演化迭

代次数为 ite_num .

5) 检测水平集矩阵中的值, 若为非数值, 则设定为 0 (水平集演化过程中可能出现分母为 0 的情况, 此时, 得到的结果为非数值值).

6) 由水平集矩阵得到二值图像 λ . 正常情况下, 在二值图像 λ 中, 目标灰度值高于背景灰度值, 目标为 1, 背景为 0. 非正常情况下, 目标灰度值低于背景灰度值, 目标为 0, 背景为 1, 该情况由 cDNA 阵列材质的反光等情况引起. 在非正常情况下, 对水平集矩阵进行取反, 判断条件为: 水平集矩阵的最后一行第一列的点或最后一行最后一列的点是否为 1, 其值为 1, 则 $\lambda = 1 - \lambda$.

7) 合并所有子图像的二值图像, 获取原图像分割的二值图像 λ_1 .

8) 使用面积约束, 剔除 λ_1 中面积大于 large_area 或小于 small_area 的目标, large_area 与 small_area 为整数面积约束阈值 (对于不同的图像, 可以使用直方图方法估算出正常目标的面积范围, 然后选定阈值), 得到二值图像 λ_2 .

9) 由于正确分割的目标都将处于子图像的中心位置, 不会处于图像的边界处, 因此, 利用网格划分中的坐标 x_{Grid} 和 y_{Grid} , 计算图像 λ_2 中处于边界处目标的像素点个数, 如果其像素点个数大于 edge_num , 则认为该目标为非正确分割目标, 剔除之, 得到最终的分割结果 λ_3 .

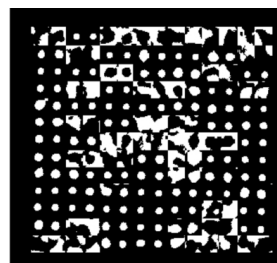


图 4 C-V 分割

Fig. 4 Segmentation of C-V

图 4 为上述分割算法中步骤 (7) 获得的分割结果. 用 C-V 对经过规则网格划分后的子图像进行分割后, 可以获得二值图像—图 4. 由图可见, 图中存在较多面积大小不一的目标, 有些目标的面积过小, 有些目标的面积过大, 且此类目标形状大多毫无规则, 可以判断, 此类目标均非微阵列的样点, 该类目标是由图像中的噪声、喷渍等引起, 若要自动准确地提取图像中样点的数据, 必须消除此类干扰目标的影响.

4 实验结果与实验分析

实验系统: Windows 2007 操作系统, Intel Core i5 CPU 处理器, 4G 内存, Matlab2014a, 图像来源于网站 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

参数选取与设备和图像的先验知识有关, 本文实验参数适用于本批次图像.

下页图 5 为本文算法的部分实验结果对比. 图 5(a) 为文献 [11] 算法对图 1 进行分割的结果, 由图 5(a) 可以看出, 该方法可以分割出十分清晰的目标, 没有出现误分割、过分割等现象, 但由于该方法分割时使用的为全局数据, 导致大量强度

接近于背景的目标未被成功分割,使整个实验漏掉大量数据,因此文献[11]的分割结果难以满足 cDNA 检测所需数据的统计。

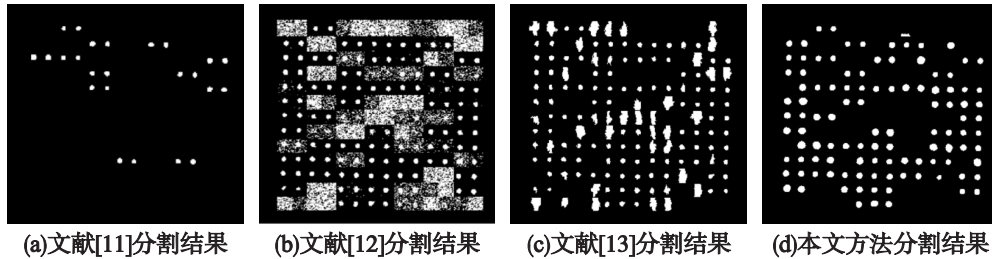


图 5 实验结果对比。

Fig. 5 Comparison of experimental results

低的样点,但该方法容易分割出了较多零碎目标,尤其对于没有目标点且噪声大的图像,文献[12]易将噪声误认为目标从而进行分割,进而分割出如图 5(b)中的大面积零碎点。文献[12]的分割结果不便于数据的自动化统计。

图 5(c)为文献[13]算法对图 1 进行分割的结果。由图 5(c)可知,该方法对于原图中大多数的点获得了较好的分割,但是,该方法造成了较多的误分割,正确分割出的目标形状规则,而误分割出的目标形状极为不规则,与事实不符。误分割的原因为文献[13]在选取种子点时不能确定所选取的点为样点中的像素点,当其所选取的点为非样点中的像素点时,便容易产生如图 5(c)中的错误分割。文献[13]的分割结果易产生较多的错误数据,从而导致错误的实验分析结果。

表 1 分割数据统计对比

Table 1 Statistics and the comparison of the segmentation data

样点总数: 131	文献[11]	文献[12]	文献[13]	本文方法
误分割数	0	Many	42	1
误分割率	0%	% %	32.06%	0.76%
正确分割数	24	106	106	107
成功率	18.32%	80.92%	80.92%	81.68%

图 5(d)为本文方法对图 1 进行分割处理的结果。由图 5(d)可见,本文方法可以分割出 cDNA 微阵列图像中灰度值较小的样点,有效地避免了高亮度样点对低亮度样点的影响。本文成功分割出的样点较多,有利于数据的统计,为后期的数据提取提供了有利保证,并且,本文方法消除了零碎的非目标点,便于数据的自动化提取与处理。

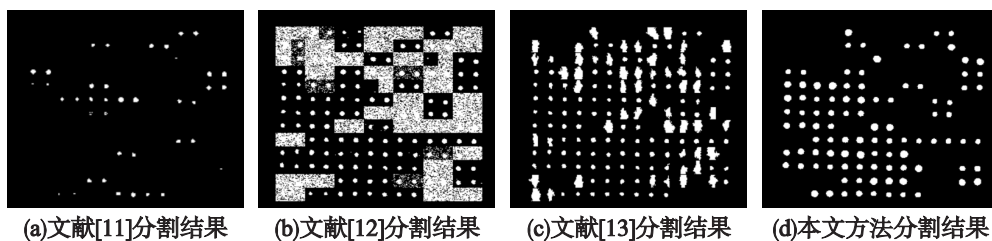


图 7 实验结果对比。

Fig. 7 Comparison of experimental results.

点最少,但没有出现错误分割。文献[12]算法分割出较多的零碎目标,文献[13]算法出现较多的错误分割。本文方法分割的目标清晰,且错误分割点较少。

图 5(b)为文献[12]算法对图 1 进行分割的结果。由图 5(b)可以看出,该方法可以消除图中点的相互影响,分割出灰度值较

表 1 为上述实验数据的统计与对比。百分比均为样点的个数与样点总数的比值。样点总数为图 1 中人工计算样点的个数。误分割数与正确分割数为图 5(a)、图 5(b)、图 5(c)和图 5(d)中人工统计数据。计数时,图 5(b)中零碎点过多,无法统计,误分割数用 Many 表示,误分割率用 % 表示;图 5(c)中,形状过于不规则、与实际不符的样点,均记为误分割样点,其它样点记为正确分割样点。



图 6 cDNA 微阵列图像

Fig. 6 cDNA microarray image

如表 1 所示,文献[11]的误分割率最低,但该方法分割成功率也最低,本文方法的误分割率仅为 0.76%。文献[12]、文献[13]与本文算法都有着较高的正确分割率,但文献[12]与文献[13]均有着较高的误分割率。在所有算法中,本文算法正确分割率最高,达到 81.68%。结合误分割率与正确分割率,可以得出,本文方法相对于其他三种算法有着明显优势。

图 6 为另一幅 cDNA 微阵列图像。下页图 7 为上述方法对图 6 的分割结果。由图 7 可以看出,文献[11]算法分割出的

下页表 2 为图 7 中分割结果的数据统计,由表 2 数据可知,文献[11]方法的成功分割率最低,文献[12]、文献[13]和本文都有着较高的正确分割率,本文算法略高,但文献[12]、

文献[13]的错误分割率依然较高,不利于数据的自动统计与分析。由表1与表2可知,本文算法分割的成功率较为稳定,可保持在80%以上。

表2 分割数据统计对比

Table 2 Statistics and the comparison of the segmentation data

样点总数: 118	文献[11]	文献[12]	文献[13]	本文方法
误分割数	3	many	53	0
误分割率	2.54%	% %	44.92%	0%
正确分割数	39	96	96	99
成功率	33.05%	81.36%	81.36%	83.60%

由于本文使用循环迭代,因此在速度上,本文相对于上述算法略慢,本文算法效率仍将继续优化。

5 结束语

随着生命科学的发展,cDNA检测技术在实际应用中得到了极为广泛的应用。cDNA微阵列图像数据的检测与提取,是整个检测过程的重要环节。本文针对cDNA微阵列图像噪声大、强度值范围广、颜色丰富等特点,采用规则网格技术对图像进行划分处理,然后用C-V模型对每幅子图像进行分割,再对分割结果进行筛选、检测,提取最为合适的数据,最终得到原cDNA微阵列图像的分割结果。

References:

- [1] Peng Q, Plevritis S K. Reconstructing directed signed gene regulatory network from microarray data [J]. Biomedical Engineering IEEE Transactions on 2011 58(12): 3518-3521.
- [2] Wu Zao-quan, Chen Xi, Lou Yan-yang et al. Research of incline correction algorithm in microarray image [J]. Journal of Central South University(Science and Technology) 2014 45(4): 1091-1097.
- [3] Duan Hui-long, Deng Ning. A survey on image-based microarray analysis [J]. Chinese Journal of Biomedical Engineering 2006 25(6): 780-785 + 792.
- [4] Bariamis D, Iakovidis D K, Maroulis D. M3G: maximum margin microarray gridding [J]. BMC Bioinformatics 2010 11(4): 1-11.
- [5] Ye Ping, Weng Gui-rong. Microarray image segmentation using region growing algorithm and mathematical morphology [C]. 5th International Conference on Information Assurance and Security, IAS 2009: 373-376.
- [6] Weng Gui-rong. cDNA microarray image processing using mathematical morphological segmentation [C]. Proceedings of the 29th Chinese Control Conference(CCC'10) 2010: 2660-2664.
- [7] Nagarajan R. Intensity-based segmentation of microarray images in medical imaging [J]. IEEE Transactions on 2003 22(7): 882-889.
- [8] Uslan, Volkan, Bucak, Jhsan Omür. Clustering-based spot segmentation of cDNA microarray images [C]. 2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society(EMBC'10) 2010: 1828-1831.
- [9] Wang Zi-dong, Zineddin, Bachar, Liang Jin-ling, et al. CDNA microarray adaptive segmentation [J]. Neurocomputing, 2014, 142: 408-418, October 22 2014.
- [10] Wang T N, Li T J, Shao G F4 et al. An improved K-means clustering method for cDNA microarray image segmentation [J]. Genetics and Molecular Research 2015 14(3): 7771-7781.
- [11] Mendhurwar, Kaustubha A. Kakumani, Rajasekhar, Devabhaktuni, Vijay. Microarray image segmentation using Chan-Vese active contour model and level set method [C]. Proceedings of the 31st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society: Engineering the Future of Biomedicine, EMBC 2009: 3629-3632.
- [12] A. K. Helmy a, Gh. S. El-taweel. Regular gridding and segmentation for microarray images [J]. Computers and Electrical Engineering 2013 39(7): 2173-2182.
- [13] Katsigiannis S, Zacharia E, Maroulis D. Grow-Cut based automatic cDNA microarray image segmentation [C]. In NanoBioscience, IEEE Transactions on Nanobioscience 2015: 137-144.
- [14] Zacharia, Eleni; Maroulis, Dimitris. An original genetic approach to the fully automatic gridding of microarray images [J]. IEEE Transactions on Medical Imaging 2008 27(6): 805-813.
- [15] Chan, Tony F. Vese, Luminia A. Active contours without edges [J]. IEEE Transactions on Image Processing 2001 10(2): 266-277.
- [16] Shen Xuan-jing, Long Jian-wu, Chen Hai-peng et al. Otsu thresholding algorithm based on rebuilding and dimension reduction of the 3-dimensional histogram [J]. Tien Tzu Hsueh Pao/Acta Electronica Sinica 2011 39(5): 1108-1114.
- [17] Chambolle A. An algorithm for total variation minimization and applications [J]. Math. Imaging and Vision 2004 20(1-2): 89-97.

附中文参考文献:

- [2] 吴灶全, 陈 熹, 姜艳阳, 等. 生物芯片微阵列图像倾斜校正算法研究 [J]. 中南大学学报(自然科学版) 2014 45(4): 1091-1097.
- [3] 段会龙, 邓 宁. 基于图像的微阵列生物芯片分析 [J]. 中国生物医学工程学报 2006 25(6): 780-785 + 792.