



朱晓明

## 自动化生物操作算法理论与软件集成

朱晓明, 雷李辉, 席文明

(厦门大学 机电工程系, 厦门 361005)

**摘要:** 在生命科学研究中, 生物操作主要存在操作者训练时间长、操作成功率和效率低、操作缺乏一致性和重复性等问题, 自动化生物操作可以解决这些问题。将多个商用设备集成在一起, 利用视觉系统与机械手系统的映射矩阵建立误差校正方程, 采用局部递归和全局优化标定的方法减小目标点的定位误差。在此基础上, 利用卡尔曼滤波器建立系统控制方程, 控制操作探针精确定位。最后, 用程序实现了算法理论, 并将该算法与其他设备驱动模块集成在一起, 建立了柔性的、用户界面友好的软件系统。实验结果表明: 建立的算法理论和软件系统, 可以自动控制操作探针精确运动, 运动精度在 1 个像素范围内。

**关键词:** 自动化; 生物操作; 标定; 软件系统

**中图分类号:** TP24      **文献标识码:** A      **文章编号:** 1003-8728(2012)03-0397-05

## Integrating Automatic Bio-manipulation Algorithm Theory with Software

Zhu Xiaoming, Lei Lihui, Xi Wenming

(Department of Mechanical and Electrical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005)

**Abstract:** For the study of life sciences, bio-manipulation faces such challenges as long time for operator training, low success rate, low efficiency, operation inconsistency and repetition. We believe that automatic bio-manipulation can solve these challenges. We integrate several commercial devices and use the matrix that maps the visual system with the robotic system to derive the error correction equation. We also use the local recurrence and global optimization calibration method to reduce the target point's positioning error. On this basis, using the Kalman filter, we establish the systems' control equations to control the precise positioning of the bio-manipulation probe. Finally, we implement the algorithm theory and integrate the algorithm with the drive modules of other devices, thus establishing a flexible and user-friendly software system. The experimental results show that the algorithm theory and software systems thus integrated can automatically control the probe's accurate motion, the motion accuracy being within one pixel.

**Key words:** automatic bio-manipulation; robotic system; visual system; calibration; algorithm theory; software system

在遗传学、药理学、神经学研究中, 生物操作是不可代替的。在糖尿病、动脉硬化、高血压、癌症等机理研究中, 通常将基因改造或克隆的动物作为研究模型<sup>[1]</sup>。生物操作是典型的精细操作, 要求在显

显微镜下高技巧地控制机械手运动。在胚胎显微注射中<sup>[2]</sup>, 操作者需要训练一年时间才能熟练控制机械手运动, 即使这样, 注射成功率也受操作者情绪影响。为克服手工操作存在的问题, 基于视觉控制的自动化生物操作系统被广泛研究<sup>[3-4]</sup>, 包括遥操作系统<sup>[5-7]</sup>、单细胞自动电穿孔系统等<sup>[8-9]</sup>。

自动化生物操作系统一般由商用设备组成, 这些设备广泛应用于各类实验室手工操作中, 包括操作机械手、显微镜、二维扫描平台等。自动化生物操作的主要困难是将所有设备集成在一起, 由统一软

收稿日期: 2010-12-26

基金项目: 国家自然科学基金项目(50875222)和福建省自然科学基金项目(2009J01265)资助

作者简介: 朱晓明(1986-), 硕士研究生, 研究方向为智能工业机器人和微操作与微装配, 19920091152488@stu.xmu.edu.cn; 席文明(联系人), 教授, wmxixi@xmu.edu.cn

件控制,完成各种操作。在设备集成时,需要建立理论模型减小不同设备坐标系统转换时的误差,同时需要建立相应的控制方程,自动控制操作探针运动。

利用视觉系统与机械手系统的映射矩阵建立误差标定方程,在此基础上,利用局部递归标定和全局优化标定方法对系统进行标定,提高操作探针的定位精度。在获得校正的映射矩阵后,利用该矩阵替换卡尔曼滤波器估计方程中的输入系数矩阵,利用线性时不变卡尔曼滤波器的估计方程作为控制方程,控制操作探针运动,同时利用卡尔曼滤波器减小随机噪声产生的误差。

## 1 系统算法理论建立

### 1.1 局部标定

将视觉系统与机械手系统的映射写成

$$\hat{X} - \Delta X_0 = J_0 U \quad (1)$$

式中:  $\hat{X} - \Delta X_0$  为机械手在实际空间走的距离  $U$  在图像空间的映射,  $\hat{X}$  是两坐标间不存在误差时特征点在图像空间的期望位置,  $\Delta X_0$  是两坐标间存在误差时映射产生的偏差;  $J_0$  是两坐标间的映射矩阵。  $\hat{X}$ 、 $\Delta X_0$  和  $U$  为  $3 \times 1$  的列向量,  $J_0$  是  $3 \times 3$  对角矩阵。令

$$\Delta X_0 = J_0 W_0 U \quad (2)$$

式中:  $W_0$  是  $3 \times 3$  误差矩阵。式(2)可看成对  $U$  进行旋转,再乘上比例因子  $J_0$ ,使得  $U$  与  $\Delta X_0$  向量方向一致。

将式(2)代入式(1)得

$$\hat{X} = J_0 (I + W_0) U \quad (3)$$

从式(1)看出,映射矩阵校正开始时,视觉系统和机械手系统坐标是重合的,实际情况是两坐标系不重合,所以特征点运动的期望位置肯定不与实际位置重合。仿照式(1)和式(2),通过  $n$  次校正,可以写出如下的方程,即

$$\hat{X} = J_0 (I + W_0 + W_1 + \cdots + W_n) U \quad (4)$$

多次校正后,特征点运动误差会收敛到一个最小值,值得注意的是上面只是进行局部区域标定。

将式(4)写成如下的形式

$$Y = \tilde{U}^T Q \quad (5)$$

式中:  $Q$  是将  $J_0 (I + W_0 + W_1 + \cdots + W_n)$  拉直后的  $9 \times 1$  向量,  $Y = \hat{X}$ ,  $\tilde{U}^T$  是由  $U$  扩展成的  $3 \times 9$  循环矩阵。

### 1.2 全局标定

将  $Y$  看成测量值,  $\hat{Y} = \tilde{U}^T \hat{Q}$  看成期望值,其中  $\hat{Q}$  是期望的视觉系统与机械手系统间的转换矩阵。利

用测量值和期望值存在的误差,可以得到

$$\varepsilon(t, Q) = Y(t) - \hat{Y}(t) = \tilde{U}^T(t) Q(t) - \tilde{U}^T(t) \hat{Q}(t) \quad (6)$$

为了对全局误差进行优化,建立如下的公式

$$E_N(Q) = \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N \frac{1}{2} \beta(t) [Y(t) - \tilde{U}^T(t) \hat{Q}(t)]^2 \quad (7)$$

式中:  $\beta(t)$  是权重系数。

对式(7)求最小值得

$$\hat{Q}_{\min} = M^{-1}(t) N(t) \quad (8)$$

式中:  $M(t) = \sum_{t=1}^N \beta(t) [\tilde{U}(t) \tilde{U}^T(t)]$ ;

$$N(t) = \sum_{t=1}^N \beta(t) [\tilde{U}(t) Y(t)].$$

### 1.3 特征点控制和系统反馈

生物操作系统由商用设备组成,它们有自己的控制系统,如生物操作机械手由超声电机驱动,利用光电编码器进行位置和速度闭环控制。系统中利用视觉,在设备控制环的基础上再增加视觉闭环控制。生物操作机械手的工作过程如下:

- 1) 设置生物操作机械手的速度;
- 2) 图像处理,确定探针现在位置和目标位置之间的距离;

3) 利用计算的  $\hat{Q}_{\min}$  将图像上的距离映射成机械手的运动距离;

4) 该距离传递给机械手控制器,机械手依据设定的速度,完成该距离的运动;

5) 如果探针与目标点重合,则跟踪结束,如果探针与目标点不重合,则转2)。

其他商用设备的控制与机械手控制方式相同。

在系统工作过程中,随机噪声会对特征点运动产生影响。采用卡尔曼滤波器减小随机噪声产生的特征点运动误差,特征点的运动控制方程可写成卡尔曼滤波器状态方程的形式

$$\begin{cases} X_{k+1} = AX_k + BU_k + S'_w \\ Y_k = CX_k + S'_z \end{cases} \quad (9)$$

式中:  $X_k$  是特征点的当前位置;  $X_{k+1}$  是特征点的未来位置;  $U_k$  是机械手的当前位置;  $Y_k$  是特征点的测量位置;  $S'_w$  是特征点的估计噪声;  $S'_z$  是特征点的测量噪声,它们都是  $3 \times 1$  列向量,  $A$  和  $C$  是系数矩阵,为  $3 \times 3$  单位阵;  $B$  是由  $\hat{Q}_{\min}$  列向量构成的  $3 \times 3$  矩阵,  $k$  是系统采样时间点。由于进行了全局优化标定,可以把式(9)看成线性时不变系统。

由式(9)得卡尔曼滤波器的估计方程、卡尔曼

因子以及估计方程的修正参数方程

$$\begin{cases} K_k = AP_k C^T (CP_k C^T + S_z)^{-1} \\ \hat{X}_{k+1} = (A\hat{X}_k + BU_k) + K_k(Y_k - C\hat{X}_k) \\ P_{k+1} = AP_k A^T + S_w - AP_k C^T S_z^{-1} CP_k A^T \end{cases} \quad (10)$$

式中:  $P$  是  $3 \times 3$  噪声协方差矩阵;  $K$  是  $3 \times 3$  卡尔曼因子;  $S_w$  和  $S_z$  均是  $3 \times 3$  噪声方差, 在开始计算时  $P_0 = S_w$ 。

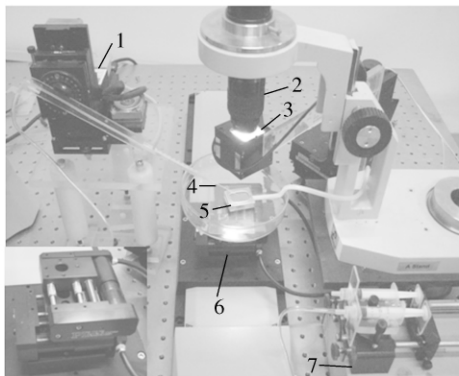
## 2 系统硬件组成

1) 生物操作机械手(MP-285), 由美国 Sutter 公司制造, 精度为 40 nm, 3 个自由度, 由超声电机驱动。机械手由一个独立的控制器控制, 有两种方式控制机械手运动——手动和软件控制。手动控制方式是通过设备提供的 3 个旋钮, 控制机械手 3 个轴运动, 运动精度被分为 3 个等级, 高精度、中等精度和低精度, 由旋钮上的按钮选择。软件控制方式是利用 Sutter 公司提供的软件界面控制机械手运动, 由于提供的软件功能简单, 无图像显示功能, 使用者一般采用手动操作该设备。

2) 显微镜系统, 美国 Navitar 公司的筒式显微镜。

3) CCD 系统, 德国 UI 公司的黑白摄像头, 分辨率为  $1280 \times 1024$ , 采样频率为满帧 18 帧/秒, 半帧 30 帧/秒, 该 CCD 通过 USB 与计算机连接, CCD 与显微镜构成视觉系统。

4) 二维纳米扫描平台, 由德国 PI 公司的两个 M-112.1DG 纳米平台组成, 平台由 PI 公司提供的驱动卡控制, 行程为 25 mm, 精度为 250 nm, 上述设备由一台联想双核商用机控制, 图 1 是生物操作实验系统。



1-机械手 2-显微镜 3-光源 4-探针  
5-细胞固定芯片 6-二维纳米平台 7-注射泵

图 1 生物操作实验系统

模块和探针运动控制模块。

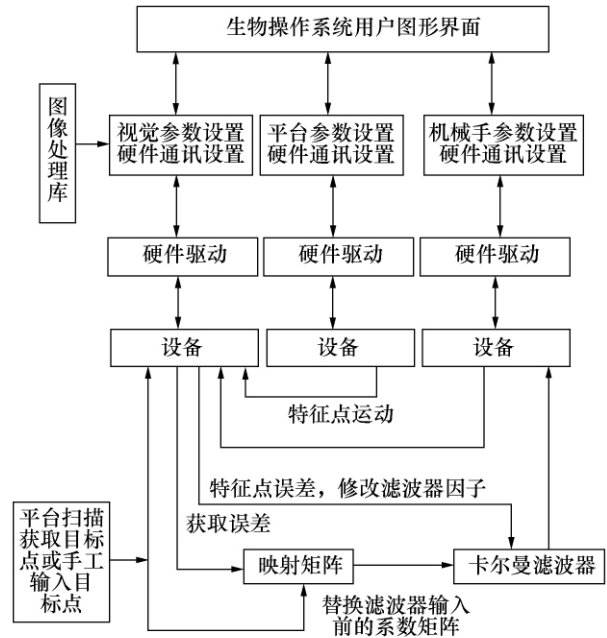


图 2 生物操作系统软件组成

## 3 系统软件集成

标定模块工作流程如下:

- 1) 平台扫描获取目标点或手工输入目标点。
- 2) 根据目标点位置, 控制机械手运动。
- 3) 计算目标点与机械手末端探针顶端的位置误差。
- 4) 利用该误差校正视觉系统与机械手系统间的映射矩阵。
- 5) 重复 2) ~ 4) 直至位置误差减小到一定的范围。

探针运动控制模块的工作流程如下:

- 1) 利用求取的映射矩阵替换卡尔曼估计器估计方程中的输入系数矩阵, 将卡尔曼滤波器看成线性时不变系统。
- 2) 利用卡尔曼估计方程计算机械手的目标位置, 该目标位置传递给机械手控制器, 机械手运动到目标位置。
- 3) 利用卡尔曼测量方程结合图像处理计算特征点运动误差。
- 4) 利用该误差校正卡尔曼滤波器因子, 并用该因子替换估计器中的原有因子。
- 5) 利用卡尔曼估计方程计算机械手下一个目标位置, 该目标位置传递给机械手控制器, 机械手运动到目标位置。

图 2 为生物操作系统软件组成, 其核心是标定

6) 重复 3) ~ 5) 直至完成视场中的目标点跟踪操作。

7) 利用二维纳米平台将下一组目标点移到视场中。

8) 重复 2) ~ 7) 直至所有目标点处理完。

卡尔曼滤波器不仅是控制特征点运动的方程, 它可以通过测量方程和估计方程计算特征点的运动误差, 通过该误差修改卡尔曼因子, 对随机噪声进行压抑。

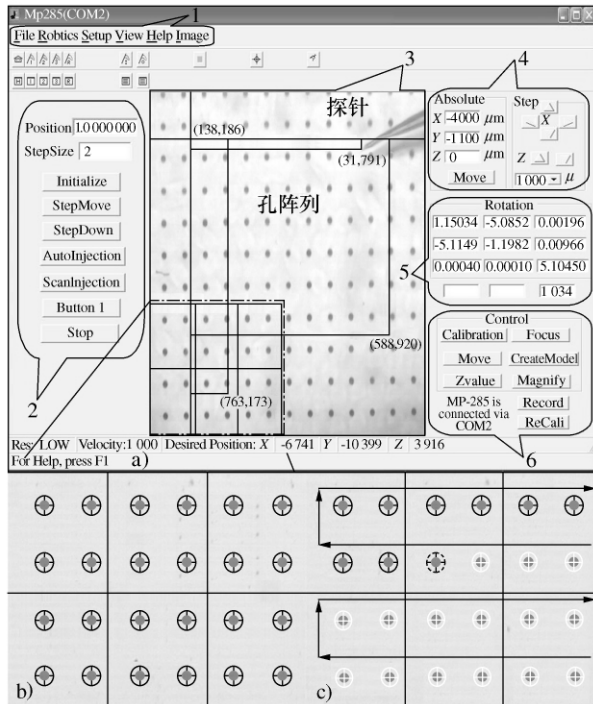


图3 生物操作系统软件实现

图3为生物操作系统软件实现, 主要由以下6个模块组成:

1) 菜单栏。主要功能有: 读取系统配置文件, 打开视觉系统, 保存图像, 机械手、视觉系统、纳米平台参数设置等功能。

2) 纳米平台和探针运动控制区。主要实现二维纳米平台和机械手的控制以及探针运动模式的选择。探针运动模式有两种, 一种是自动跟踪模式, 根据纳米平台扫描获得的目标点或者人工输入的目标点, 自动控制机械手末端的探针顶端运动到目标点; 另一种是扫描跟踪模式, 该模式首先利用纳米平台进行扫描, 获得目标点, 然后自动控制机械手末端的探针顶端运动到目标点。

3) 图像显示区。图像显示区实时显示视觉系统采集的图像, 以及图像处理的结果。同时该区域还响应用户的一些鼠标点击操作, 比如双击某个目

标, 探针顶端将自动运动到该目标处。

4) 机械手 MP-285 手动控制区。通过该区域中的输入框, 用户可以手工输入机械手需要运动到的目标点坐标, 通过 Move 按钮, 控制机械手运动。也可以通过方向按钮, 按步进的方式控制机械手运动。

5) 映射矩阵显示区。在对系统标定时, 该区域将显示校正后的映射矩阵。

6) 任务模块控制区。该区域包含标定功能, 自动聚焦功能, 探针顶端模板自动创建等。

#### 4 实验结果

在图像空间中的9个区域, 分别让机械手运动多个点, 将这些点代入公式(8)得  $\hat{Q}_{\min}$ , 将其写成矩阵形式

$$B = \hat{Q}_{\min} = \begin{bmatrix} -0.1323 & -0.0078 & 0.0004 \\ 0.0086 & -0.1326 & 0.0131 \\ -0.0226 & -0.0015 & 0.2620 \end{bmatrix}$$

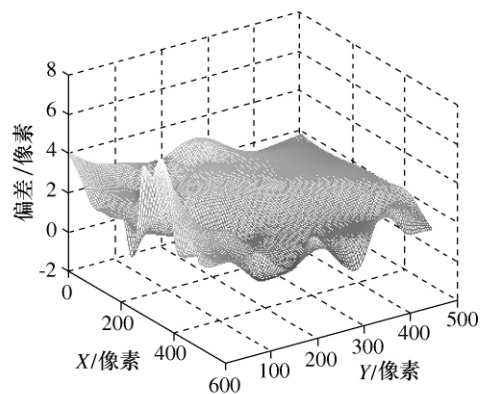


图4 视觉空间全局优化标定误差分析

让机械手在图像空间运行50点后, 得到的误差见图4所示, 其最大误差为5个像素。由于测量误差为1个像素, 估计误差为5个像素, 可以写出

$$S_w = \begin{bmatrix} 5 \\ 5 \\ 5 \end{bmatrix} [5 \ 5 \ 5] = \begin{bmatrix} 25 & 25 & 25 \\ 25 & 25 & 25 \\ 25 & 25 & 25 \end{bmatrix}$$

$$S_z = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix} [1 \ 1 \ 1] = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 \end{bmatrix}$$

图5是在全局标定的基础上, 利用卡尔曼滤波器控制特征点运动产生的误差, 从图中看出误差最大值为1个像素, 卡尔曼滤波器可以有效抑制随机噪声产生的误差。

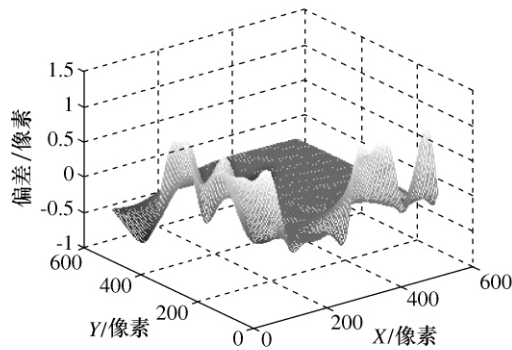


图5 卡尔曼滤波器控制的特征点运动误差分析

特征点的连续跟踪见图 3b) 和图 3c) 所示, 图中圆孔是利用芯片刻蚀而成, 直径为  $100\ \mu\text{m}$ , 相邻孔之间的距离为  $400\ \mu\text{m}$ , 当机械手的速度为  $1\ \text{mm/s}$  时, 跟踪 10 个孔的时间为 14 s。探针顶端连续跟踪目标点的过程如下:

1) 利用软件中的菜单栏对系统进行初始化。初始化工作包括: 视觉系统参数设置、机械手 MP-285 串口连接、二维纳米平台连接并确定移动参考点、目标大小估计等。

2) 系统标定。包括机械手和二维纳米平台标定, 见图 3a)。

3) 纳米平台将芯片上的一批孔阵列移入视场, 见图 3a)。

4) 目标识别(圆孔识别)。见图 3b), 目标以圆形带“十”字表示。

5) 机械手在运动方程控制下, 按序运动到每个目标的中心。见图 3c), 其中黑色箭头为探针的运动路径, 白色圆代表已运动到过的目标, 黑色圆代表未运动到的目标, 虚线圆代表即将运动到的目标。

6) 该批孔阵列未操作完成, 跳转到 5)。

7) 该批孔阵列操作完成, 但芯片上还有目标未操作, 跳转到 3)。

8) 芯片上所有目标都操作完毕, 退出系统。

## 5 结束语

给出了减小特征点跟踪误差的算法理论, 编写了实现该算法理论的程序模块, 并将该模块与其他模块集成, 组成了柔性的、用户界面友好的生物操作软件系统。在此基础上, 实现多目标点的自动化连续跟踪。为了减小随机噪声误差, 利用卡尔曼估计器控制特征点运动。实验结果表明: 文中的方法和

软件系统可以实现孔阵列的自动跟踪, 其跟踪误差在 1 个像素范围内。后期, 将在孔阵列上固定生物细胞, 研究细胞阵列的自动化操作。

## [参考文献]

- [1] Wagner J, Thiele F, Ganten D. Transgenic animals as models for human disease[J]. **Clinical and Experimental Hypertension**, 1995, 17(4): 593 ~ 605
- [2] Kim D, Yun S, Kim B, Kwon S. Mechanical force response of single living cells using a microrobotic system[A]. **Proceedings of the 2004 IEEE International Conference on Robotics and Automation**[C], New Orleans, USA, April, 2004
- [3] Sun Y, Nelson B J. Biological cell injection using an autonomous microrobotic system[J]. **The International Journal of Robotics Research (IJRR)**, 2002, 21: 861 ~ 868
- [4] Wang W, Liu X, Gelinas D, Ciruna B, Sun Y. A Fully Automated Robotic System for Microinjection of Zebrafish Embryos[R]. PLoS ONE 2(9): e862. doi:10.1371/Journal September, 2007
- [5] Kumar R, Kapoor A, Taylor R. Preliminary experiments in robot/human cooperative microinjection[A]. **Proceedings of the 2003 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems**[C], Las Vegas, USA, October, 2003
- [6] Ammi M, Ferreira A. Realistic visual and haptic rendering for biological cell injection[A]. **Proceedings of the 2005 IEEE International Conference on Robotics and Automation**[C], Barcelona, Spain, April, 2005
- [7] Mattos L, Grant E, Thresher R, Kluckman K. From teleoperated to automatic blastocyst microinjections: designing a new system from expert-controlled operations[A]. **Proceedings of the 2008 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems**[C], Nice, France, September, 2008
- [8] Sakaki K, Dechev N, Park E J, R. D. Burke development of a five degree-of-freedom biomanipulator for autonomo single cell electroporation[A]. **Proceedings of the 2007 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems**[C], San Diego, USA, October, 2007
- [9] Khine M, Ionescu-Zanetti C, Blatz A, Wang L, Lee L. Single-cell electroporation arrays with real-time monitoring and feedback control[J]. **Lab on a Chip**, 2007, 7: 457 ~ 462
- [10] Ammi M, et al. Automatic camera-based microscope calibration for a telemicromanipulation system using a virtual pattern[J]. **IEEE Transactions on Robotics**, 2009, 25(1): 184 ~ 191
- [11] Bilen H, et al. Novel parameter estimation schemes in microsystems[A]. 2009 **IEEE International Conference on Robotics and Automation**[C], Kobe, Japan, May12-17, 2009: 2394 ~ 2399