

傅里叶叠层显微成像模型、算法及系统研究综述

张韶辉, 周国城, 崔柏岐, 胡摇, 郝群*

北京理工大学光电学院, 北京 100081

摘要 大视场、高分辨率以及相位成像是光学显微领域长期追求的目标,然而这些性能在传统显微成像技术框架中难以兼顾,这在很大程度上限制了传统显微成像技术的应用范围。传统的显微成像方法通常以提高系统造价或降低其他成像性能为代价来提升成像空间带宽积或相位成像能力。傅里叶叠层显微(FPM)成像作为一个极具代表性的计算显微成像技术框架,无需精密机械扫描装置及干涉测量系统即可同时实现大空间带宽积与定量相位成像,相关理论及技术已经在数字显微、生命科学等领域得到了广泛的研究和应用,具有非常高的研究价值和应用前景。从基本的物理模型、相位恢复算法以及系统构建方式等几个方面对傅里叶叠层显微成像的相关研究进展进行综述,并对其理论和应用的发展方向进行分析和讨论。

关键词 成像系统; 傅里叶叠层显微; 相位成像; 计算成像; 超分辨显微成像

中图分类号 O436.1

文献标志码 A

doi: 10.3788/LOP202158.1400001

Review of Fourier Ptychographic Microscopy: Models, Algorithms, and Systems

Zhang Shaohui, Zhou Guocheng, Cui Baiqi, Hu Yao, Hao Qun*

School of Optics and Photonics, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China

Abstract Large field of view, high resolution, and phase imaging are long-term goals pursued in the field of optical microscopy. Nevertheless, it is difficult to balance these performances in the conventional optical microscopic framework, which largely limits the application scope of conventional optical microscopy. Conventional microscopic imaging methods improve the imaging space-bandwidth product (SBP) or phase-imaging capability at the expense of a significant increase in the system construction cost or decrease in other imaging performances. Fourier ptychographic microscopy (FPM), as a representative computational microscopy imaging technology framework, can achieve large SBP and quantitative phase imaging simultaneously, without requiring precision mechanical scanning devices and interferometric systems. FPM has been widely studied and used in the fields of digital microscopy and life sciences; it has high research value and application prospects. In this article, the related research progress of FPM from the aspects of basic physical model, phase-recovery algorithm, and system-construction method is reviewed. In addition, the theory and application development direction of FPM are analyzed and discussed.

Key words image system; Fourier ptychography microscopy; phase imaging; computational imaging; super-resolution microscopy

OCIS codes 110.0180; 110.1758; 050.1970; 260.1960

1 引言

光学显微成像是通过光与物质相互作用,携带

样本信息,进行微小结构认知的一类成像方法。自 16 世纪末开始,科学家们就一直使用光学显微的方式探索复杂的微观生物世界,以了解生物组织的结

收稿日期: 2021-04-25; 修回日期: 2021-05-13; 录用日期: 2021-05-18

基金项目: 国家自然科学基金(61805011)

通信作者: *qhao@bit.edu.cn

构和规律^[1]。到目前为止,光学显微成像已经发展成为一个庞大的体系,能够用于研究器官、组织、细胞、病毒、高分子层面的组成结构以及活动机理。从应用角度来讲,光学显微已经在生命科学、医学、工业检测等领域发挥了非常重要且无可替代的作用。虽然光学显微在多个层面都有巨大的进展,但是其成像性能依然难以满足生命科学和人工智能技术领域对微观结构认知的更大需求。其中,常规显微成像技术在大空间带宽积(SBP)成像、透明样本成像方面的问题尤为突出。

空间带宽积是光学成像系统的一个重要概念^[2],用来表示成像系统总的可分辨像素数,常规显微平台的空间带宽积通常在百万像素量级。一般而言,受加工工艺的限制,成像视场(FOV)与空间分辨率相互制约,大视场和高空间分辨率相互矛盾,难以同时实现,这与微小特征结构和较大活动范围的生命组织及活动观测需求相违背。传统方案使用高数值孔径(NA)的物镜结合机械扫描拼接的方式来实现大空间带宽积成像,但此方法依赖昂贵的高精度精密平移台,且存在较难处理的图像空域拼接误差。结构光照明显微(SIM)可在保持成像视场不变的前提下提高成像分辨率^[3-5]。其通过使用高空间频率的正弦分布条纹结构光场照明样本,将超出物镜衍射极限的高频信息移至可收集和探测的频谱区域,从而实现空间分辨率的提高。但由于SIM理论的限制,其成像频谱范围最大仅能扩展2倍,这在某些情况下依然难以满足样本对于大视场和高空间分辨率的需求。

生物样本尤其是生物切片,绝大多数为透明或半透明样本,探测光穿过透明样本后振幅调制基本均匀,相位分布受到样本折射率三维分布的调制携带了较多信息^[6]。然而,10¹⁴ Hz量级的光波频率远超当前生物及光电探测器的响应范围,光波相位无法被直接探测,因此透明和半透明样本的信息很难被直接探测。现有的方法是通过将样本对光相位的响应转变为对光强度的响应来实现对透明样本的探测,可分为两种主流技术手段:荧光标记^[7]和相位测量^[8-9]。

荧光显微镜的基本思路为使用短波激光对荧光标记的样本进行激发,然后对荧光蛋白受激发射的长波光进行探测和成像。近年来发展出多种基于荧光标记的显微超分辨技术。例如2014年诺贝尔化学奖授予了Betzig、Hall以及Moerner三人,以表彰他们在超分辨荧光显微成像方面的创新性工作,

包括受激发射损耗显微技术(STED)^[10]与光敏定位显微技术(PALM)^[11]。与之相似的还有Zhuang课题组^[12]提出的随机光学重构显微技术(STORM)。此类方法可大幅突破光学显微镜的衍射极限,实现20 nm甚至更低的空间分辨率。上述方法虽然在分辨率上取得了巨大的进展,但是其中的荧光标记手段会对活细胞的生理特征产生影响,甚至导致活细胞死亡。此外,很多重要生命组织或结构很难甚至无法被荧光标记,这限制了荧光显微的适用范围。

相位测量技术通过将相位分布转化为强度分布图像,从而被光电探测器探测。根据所依赖的技术路线,相位测量可以分为:传输相位测量、干涉相位测量以及衍射相位测量。

光波的传播是一种能够将相位信息转化为强度信息进行探测的技术手段。相位的分布会影响光波的传播方向,在传播的过程中光波的振幅会进行重新分布^[6]。显微领域中一个典型的根据光场传输特性实现相位测量的技术手段为光强传输方程(TIE)^[13-14],即通过构建平行于光轴方向上的光强度变化量与垂直于光轴平面上光场相位的定量关系式,将相位测量转化为多个垂轴平面的光强分布测量。TIE技术体系的理论较为完善,方程的适定性与解的唯一性得到了较为严格的证明,并且还扩展到广义的相位测量中,通过非相干光的照明实现了样本的定量相位成像。目前,TIE测量中多个垂轴平面的强度分布信息的采集依然主要依赖于机械平移扫描,会带来一定的移动误差,系统造价较高。

干涉是最为经典的相位测量方法,典型的干涉类显微成像方法为数字全息显微术(DHM)^[8,15],其基本结构为马赫-曾德尔双光束干涉光路。测量光穿过待测样本,在探测面上与参考光干涉形成干涉图案,通过解相位和解包裹,即可获得样本的高精度相位分布信息。数字全息干涉相位测量系统精度高的同时也存在易受环境扰动影响的问题,对适用范围有一定的影响。

衍射同样可以将相位分布信息转化为振幅分布信息。相干衍射成像(CDI)^[16-18]通过采集近场或者远场衍射光强分布,并利用在物面的样本先验信息,构建2个及2个以上的约束条件,通过迭代优化的方式实现相位信息的恢复。为提升相位恢复的性能,在相干衍射成像的基础上,相干调制成像(CMI)^[19-20]在光传播路径中加入一个随机调制相位板以增加约束信息,实现了更高效的衍射相位恢复。CDI和CMI的相位恢复过程是一个标准的逆源问

题,数据的冗余量较低,问题的病态程度较高。因此即使在算法上有各种各样的改进^[21],但在面对复振幅分布样本时成像的综合性能仍有较大的提升空间。2004年 Rodenburg 等^[22-23]将 Ptychography 理念与迭代优化的算法相结合,提出了叠层成像(PIE),通过采集多幅光束照明下空间上有重叠的衍射图案,结合迭代优化算法,实现了大视场、高空间分辨率的复振幅成像。PIE 技术自问世以来得到了深入研究,尤其在 X 光^[24]、THz^[25]等难以构建高精度成像组件的波段得到了大量研究和广泛关注。

2013年 Zheng 等^[26-28]提出了傅里叶叠层显微成像术(FPM),使用 LED 阵列提供不同方向的照明,同时采集一系列对应的低分辨率图像,通过将各个低分辨率图像在频域中进行相位恢复和拼接,实现了大视场、高空间分辨率和定量相位成像。从算法框架来看,FPM 是 PIE 的傅里叶对偶形式,是对 PIE 技术的扩展。

常规光学显微系统的照明模块无论是透射式照明、落射式照明、临界照明还是科勒照明,均为固定模式的照明,都缺乏对照明光场的参数调控。FPM 采用可编程 LED 阵列的方式提供了灵活的照明角度和波长自由度,实现了相比常规方式更多的照明光场操控自由度。此外,常规显微成像大多是“所见即所得”的方式,FPM 以采集的原始图像作为基础,结合系统模型以及逆问题恢复迭代算法,可以得到一个更加接近待测物真实信息的最终成像结果。因此,FPM 作为一种具有代表性的计算显微成像技术,其不仅扩展了大空间带宽积、定量相位成像以及层析成像等具体成像功能,还提供了一个计算显微成像的软硬件体系框架。除 FPM 本身理论、模型以及系统等方面不断发展和完善之外,受其启发的多种衍生计算显微成像技术在近年来也吸引了诸多的研究和关注^[29-36]。如系统构建层面,多个光波参数的调制被用于提高显微成像各类性能指标;软件算法方面,多种逆问题恢复算法被用于实现原始数据到最终结果的计算和优化。

本文将系统地傅里叶叠层显微成像技术在理论模型、算法和系统构建方面的研究成果和最新进展进行对比与分析。阐述了傅里叶叠层显微成像的基本模型,包括物理模型、基本算法框架以及典型的硬件系统组成;针对典型傅里叶叠层显微成像系统,介绍了各种系统参数的标定与校正;分类对比了用于实现相位恢复算法的原理及性能;介绍了傅里叶叠层显微成像各项参数性能提升的相关研究;延伸

了傅里叶叠层成像系统构建方式的扩展及应用方向。

2 原理框架

2.1 硬件系统

傅里叶叠层显微成像的物理基础、算法原理以及系统组成在 Zheng 等的论文中已经给出,如图 1 所示为 Zheng 所构建的 FPM 系统的示意图^[26,37],其成像端与传统显微系统一致,由显微物镜、筒镜及相机组成。与传统显微成像系统不同的是,FPM 的照明光源为一个可编程的 LED 阵列板,FPM 是通过依次点亮不同位置的 LED 单元来提供不同方向的平面波照明,同时采集一系列低分辨率的原始图像。不同低分辨率图像对应样本的不同子频谱区域,该圆形子频谱区域中心由照明波矢决定,区域半径由物镜数值孔径和照明波长共同确定。

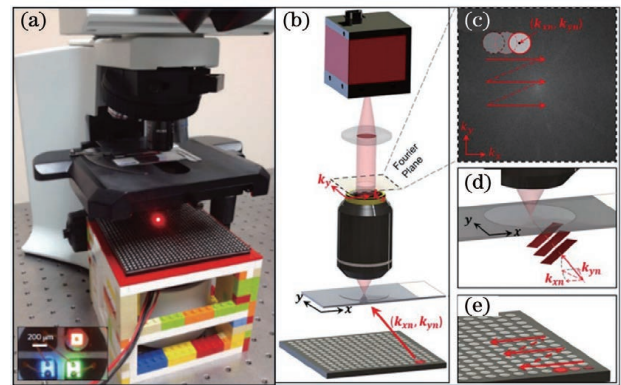


图 1 傅里叶叠层显微装置成像工作原理及系统实物图。(a)傅里叶叠层显微成像系统实物图^[26]; (b)傅里叶叠层显微成像工作原理^[37]; (c)傅里叶域约束; (d)LED 倾斜照明; (e)采集过程中 LED 顺序点亮过程

Fig. 1 Optical imaging principle and system setup of FPM. (a) Imaging principle of FPM^[26]; (b) system setup of FPM^[37]; (c) constraints in the Fourier domain; (d) illumination of oblique LEDs; (e) LEDs are sequentially turned up during FPM image acquisition

2.2 物理模型

FPM 在样本照明物理模型中做了一个重要假设:将波矢为 (k_x, k_y) 的倾斜平面波照明薄样本等价于傅里叶域内样本频谱的中心平移 (k_x, k_y) 。上述假设中包含了两个关键近似条件:“薄样本”及“倾斜平面波照明”。待测样本信息可由其复振幅透过率函数 $t(x, y)$ 表示,当采用单色平面波照射样本时,出射光的分布可表示为

$$E_{\text{out}}(x, y) = E_{\text{in}}(x, y) \cdot t(x, y), \quad (1)$$

其中 $E_{in}(x, y) = |E_{in}(x, y)| \cdot \exp[i\varphi_{in}(x, y)]$ 为入射光复振幅分布, $t(x, y) = |t(x, y)| \cdot \exp[i\varphi_t(x, y)]$ 为样本的复振幅透过率, $|t(x, y)|$ 与 $\exp[i\varphi_t(x, y)]$ 分别表示对入射光波的幅值和相位进行调制。(1)式是正入射情况下样本透过率函数的定义式,而“薄样本”是指出射光与入射光的空间坐标位置和样本复振幅透过率函数坐标一一对应,透过率函数与入射光方向无关。2019年,本课题组从标量衍射理论出发对FPM的物理模型进行分析^[38],指出真实样本的相位部分在照明光角度不同时是有差别的,应当在相位恢复的框架中加入余弦修正模型。但由于与低频信息相对应的光束的入射角度较小,且其在相位恢复中起到了更大的作用,因此即使不作余弦修正也能进行定量/半定量的相位成像^[37]。

样本照明物理模型中“倾斜平面波照明”在图1

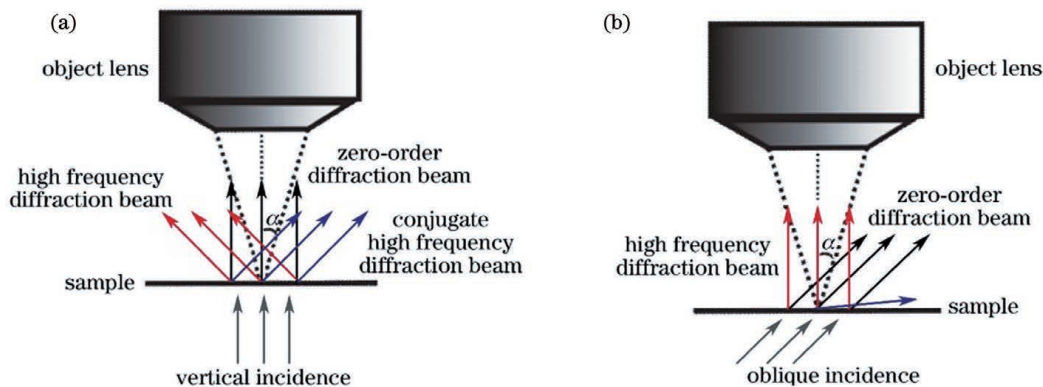


图2 不同照明光角度时对应的物镜收集衍射光范围示意图^[41]。(a)正入射;(b)倾斜入射

Fig. 2 Schematic diagrams of the range of diffracted light collected by the objective lens at different illumination light angles^[41]. (a) Under normal incident illumination; (b) under oblique incident illumination

2.3 算法框架

如图1所示,FPM所获得的原始数据为一系列与由不同位置LED提供的各角度照明相对应的低分辨率强度图片,其相位恢复、超分辨重建算法与叠层成像(PIE)基本一致,即通过在空域和频域的多次往返迭代与约束,复原空域和频域的复振幅分布,该问题属于相位恢复(Phase Retrieval)逆源问题^[16]。此类问题的解决通常有两种不同的框架:交互投影(AP)^[42]与最优化^[43]。

2.3.1 交互投影

相位恢复问题可以用交互投影框架来描述。通过构建初始解,并在两个或多个约束集之间往返投影,最终得到满足所有约束条件的样本相位分布信息。约束的种类有很多,包括支持域约束、幅值约束、非负约束、原子约束等类型。在FPM框架中涉

所示的FPM系统中由不同位置的LED发光实现,其中隐含的近似为:“点光源”LED发出的“球面波”在特定范围的样本处可被当作平面波进行处理。无特殊封装的LED单元基本可近似为点光源,而当样本距离LED的距离远大于待处理的样本范围时球面波可近似为平面波。在Tian等^[39]构建的FPM系统中,LED板与样本中间加入了透镜,即将球面波转换为平面波,故在进行数据处理时无须考虑样本区域的大小。

倾斜平面波照明等价于平移样本频谱中心的假设可由角谱传播理论进行解释^[40]。图2所示为不同方向照明时,进入到成像镜组的衍射光成分示意,此模型说明FPM所采集的原始低分辨率图像中分别携带了不同空间频率的样本信息^[41]。此外,针对倾斜照明与衍射信息的对应关系,本课题组的论文给出了更为严格的FPM的标量衍射模型^[38]。

及的约束为频域的支持域约束和空域的幅值约束^[21]。

如图3所示,FPM的支持域约束,源自物镜收集衍射光线角度的限制(物镜数值孔径的限制),可被看作为频域中半径为 $\frac{NA \cdot 2\pi}{\lambda}$ 的圆形低通滤波,超出该滤波器范围的信息为零。FPM的空域约束为图3(b)所示的幅值约束,传感器无法采集复振幅,只能记录光强图像,此处的幅值约束是指像面处复振幅图像的振幅分布应该满足相机采集图像在该处的光强表达式。交互投影框架中约束集的数量 ≥ 2 ,图3(c)所示为约束集数量为2的交互投影流程示意图,通过选择一个初始解并在两个约束集上进行往返投影,最终逼近两个约束集的交点,即最优解。

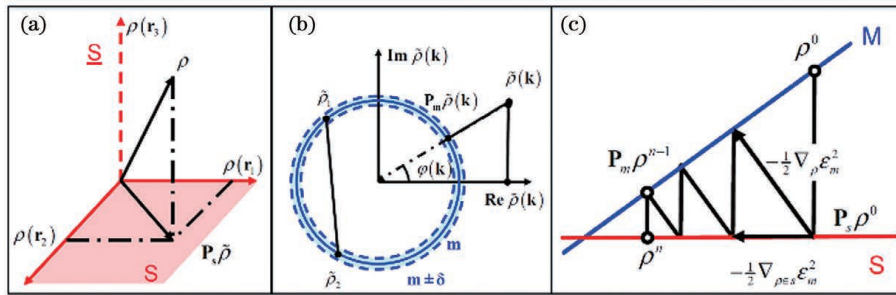


图3 交互投影约束及算法流程示意图^[21]。(a)支持域约束;(b)幅值约束;(c)交互投影算法流程

Fig. 3 Constraints and algorithm flow of alternating projection^[21]. (a) Constraint with support domain; (b) constraint with amplitude; (c) algorithm flow of alternating projection

不同于图3(c)中的两个固定约束集之间交互投影的情况,FPM中涉及一系列不同照明角度(N 个LED灯照明)下所采集的低分辨率强度图像(N 张低分辨率强度图像),对应空域的一系列

幅值约束,而各个LED照明对应的是频域中一系列不同位置的支持域约束。图4所示为Zheng等^[26]最初提出的FPM的交互投影相位恢复流程图。

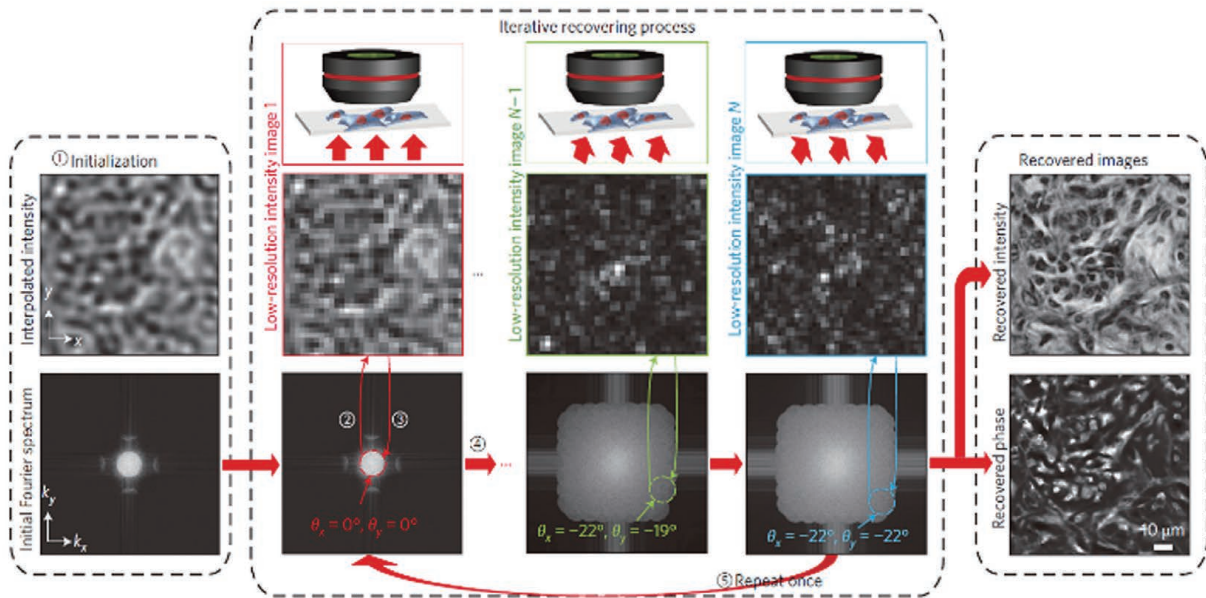


图4 傅里叶叠层显微成像相位恢复流程图^[26]

Fig. 4 Phase recovery flow chart of Fourier ptychography microscopy^[26]

图4所示的FPM相位恢复流程包括5个步骤:

- 1) 生成空域高分辨率复振幅初始值 $\sqrt{I_h} \exp(i\varphi_h)$;
- 2) 对于某角度照明平面波,在频域施加滤波器并进行傅里叶逆变换生成一幅低分辨率图像 $\sqrt{I_l} \exp(i\varphi_l)$;
- 3) 将采集的低分辨率图像强度 I_{lm} 替换为 I_l ,并在频域对该低分辨率图像对应的子频谱区域进行更新;
- 4) 针对 N 个角度倾斜平面波照射,重复步骤2)和步骤3);
- 5) 重复步骤2)至步骤4),进行新一轮迭代更新(迭代更新的次数可提前设定,亦可人为设定终止条件)。

新(迭代更新的次数可提前设定,亦可人为设定终止条件)。

将步骤1)至步骤5)得到的频域复振幅分布进行傅里叶逆变换,即可得到空域的高分辨率复振幅图像。在上述FPM相位恢复过程中,步骤3)对应图3(b)中所示的幅值约束,步骤2)中施加低通滤波器的过程对应图3(a)所示的支持域约束。与图3(c)所示的相位恢复流程不同的是,FPM有 N 组相互对应的支持域约束和幅值约束,每一次完整的迭代更新都要利用所有的约束数据集。

根据对 N 个空域模值约束和频域支持域约束的利用方式,FPM/PIE相位恢复算法可以分为两

类: 序列更新 (Sequential Update) 和批量更新 (Batch Update)^[44], 二者的迭代更新流程如图 5 所示。图 4 所示的 FPM 相位恢复流程对应图 5(a) 所示的序列更新框架。相比较而言, 序列更新类的

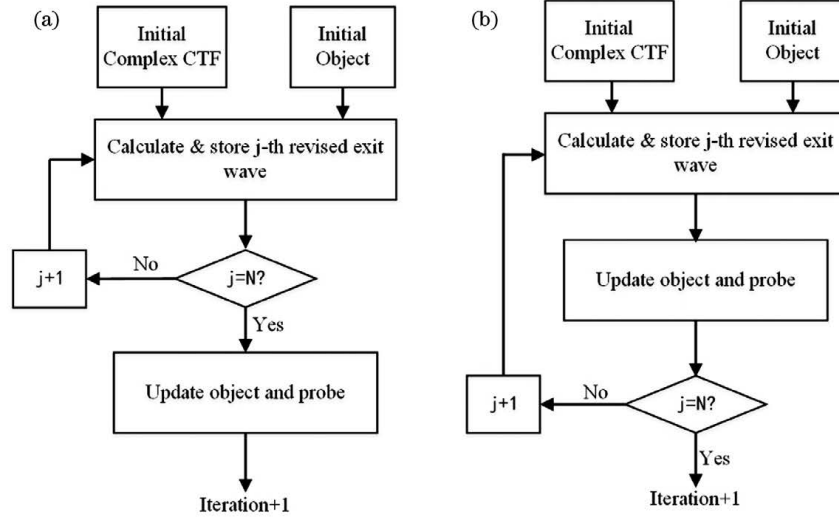


图 5 傅里叶叠层显微成像迭代更新流程图^[44]。(a)序列更新;(b)批量更新

Fig. 5 Iterative update flow chart of FPM imaging^[44]. (a) Sequential update; (b) batch update

2.3.2 最优化模型

除交互投影模型外, FPM 的相位恢复问题还可以从最优化的角度去解决, 该框架的典型算法与交互投影的实施流程类似, 在模型的构建与解释上有所差异。最优化问题的核心在于构建合适的损失函数 (Loss Function), 选择合适的优化策略, 通过不断的迭代更新, 使损失函数取得最小值。Zuo 等^[47]给出了基于幅值构建的 FPM 相位恢复最优化问题模型。对于一系列照明矢量 $\mathbf{k}_i = (k_x, k_y)$, $i = 1, 2, \dots, N$, 与每个照明矢量相对应的强度图像为

$$I_i(\mathbf{r}) = |\mathcal{F}^{-1}[P(\mathbf{k})O(\mathbf{k} - \mathbf{k}_i)]|^2, \quad (2)$$

其中 \mathbf{r} 是空间坐标矢量, $\mathcal{F}^{-1}(\cdot)$ 为傅里叶逆变换, $O(\mathbf{k})$ 为待恢复的频域高分辨复振幅, $P(\mathbf{k})$ 为系统相干传递函数 (CTF), 由物镜的 NA 和照明波长决定。样本频谱函数 $O(\mathbf{k})$ 被波矢为 \mathbf{k}_i 的平面波照射, 中心偏移 \mathbf{k}_i , 随后由 $P(\mathbf{k})$ 进行范围约束得到 $P(\mathbf{k})O(\mathbf{k} - \mathbf{k}_i)$, 最后再经过傅里叶逆变换得到像面处的强度分布图像 $I_i(\mathbf{r})$ 。FPM 恢复 $O(\mathbf{k})$ 的过程可通过求解最优化问题来实现, 最优化公式为

$$\min_{O(\mathbf{k})} \epsilon = \min_{O(\mathbf{k})} \sum_i \left| \sqrt{I_i(\mathbf{r})} - \left| \mathcal{F}^{-1}[P(\mathbf{k})O(\mathbf{k} - \mathbf{k}_i)] \right| \right|^2. \quad (3)$$

为实现 (3) 式的求解, 需先计算损失函数的梯度。根据 Parseval 定理, 可等效地在频域构建损失函数, 即

算法在速度上有较大的优势, 现已成为 FPM 算法框架的主流。但也有部分工作依托于全局更新的框架构建, 在算法的鲁棒性等方面有一定的优势^[45-46]。

$$\epsilon = \sum_i \left\| \boldsymbol{\psi}_i - P(\mathbf{k})O(\mathbf{k} - \mathbf{k}_i) \right\|^2, \quad (4)$$

其中, $\boldsymbol{\psi}_i = \prod_{m \rightarrow \sqrt{I_i(\mathbf{r})}} [P(\mathbf{k})O(\mathbf{k} - \mathbf{k}_i)]$ 表示更新的子频谱分布, $\prod_{m \rightarrow \sqrt{I_i(\mathbf{r})}}$ 为空域的替换振幅 (使用采集图像的振幅 $\sqrt{I_m(\mathbf{r})}$ 替换 $\sqrt{I_i(\mathbf{r})}$, 保持相位部分不变)。实值损失函数对复变量的求导可根据 Wirtinger 微积分或者复实数 (CR) 微积分实现^[47-49], ϵ 对 $O(\mathbf{k} - \mathbf{k}_i)$ 的梯度可以表示为

$$\nabla \epsilon = - \sum_i \left\{ P(\mathbf{k}) [\boldsymbol{\psi}_i - P(\mathbf{k})O(\mathbf{k} - \mathbf{k}_i)] \right\}. \quad (5)$$

通过不动点迭代策略, 可以得到梯度下降法的迭代更新递推公式, 即

$$O^{(K+1)}(\mathbf{k} - \mathbf{k}_i) = O^{(K)}(\mathbf{k} - \mathbf{k}_i) + \alpha W \sum_i P(\mathbf{k}) [\boldsymbol{\psi}_i - P(\mathbf{k})O(\mathbf{k} - \mathbf{k}_i)], \quad (6)$$

其中, W 是与不同区域更新比例相关的系数, 其严格的理论推导可见文献^[50], K 为迭代次数, α 为更新步长。

上述两种不同的 FPM 相位恢复模型虽然表述形式不一致, 但存在很大的相似之处。最基本的梯度下降最优化算法的实际操作流程与序列更新的交互投影算法一致。交互投影框架更加形象化, 最优化模型数学上相对更加严谨, 且算法的可扩展性更强。

3 系统参数校正

根据傅里叶叠层成像理论框架构建实验系统的过程,可能存在多种系统误差,误差会进一步影响成像的综合性能。以最典型的基于矩形 LED 阵列板构建的 FPM 系统为例,可能存在的系统误差主要包括 LED 单元/阵列板位姿误差、各倾斜照明光强不一致、相干传递函数模型偏差以及图像传感器噪声等。这些在系统构建过程中可能会使得 FPM 重构结果质量下降或者失败,因此对这些系统参数偏差进行校正十分必要。

3.1 LED 单元/LED 板位姿校正

在 FPM 系统中,不同角度的平行光照明由不同位置的 LED 单元实现,因此对 LED 单元/LED 板位姿的校正其实是为了实现其与频域中各倾斜照明对应的子频谱区域中心位置的修正。在叠层成像框架中针对探针位置校正的各种算法(模拟退火法^[51]、共轭梯度法^[52]、梯度下降法^[53]、混合输入输出^[54]和互相关法^[55]等)都可以移植到傅里叶叠层成像框架中。此外,PIE 中各个探针位置无相对约束,且不同次测量中,各探针位置偏差可能是变化的,需要将探针位置校正流程嵌入到相位恢复的框

架中。而 FPM 使用阵列式 LED 板作为光源,各个 LED 单元会受到 LED 板阵列规则排布的约束,因此在参数校正中可以利用此约束条件。此外,经过位姿参数校正的 LED 单元/LED 阵列无须在之后的测量中重复校正。

LED 板位姿参数的调节与校正有两种方式:基于模型判据以及基于数据判据。图 6 所示为本课题组提出的一种以成像明暗场分布特征为判据的系统参数调节方案^[56]。首先,调节 LED 板和远心物镜的相对位置,使相机对 LED 单元成像,以视场内几个 LED 排列线和图像传感器坐标轴方向是否一致作为判据,调节 LED 板坐标系 $o_1-x_1y_1z_1$ 相对于相机传感器面坐标系 $o_2-x_2y_2z_2$ 的相对位姿关系,使得 o_1x_1 与 o_2x_2 共面, x_1y_1 与 o_2y_2 共面;随后,通过圆形视场的轴对称性,调节中心 LED 单元的位置,使得系统光轴穿过中心 LED;最后,根据倾斜照明时图像明暗场交界边缘的中心对称性进行 LED 板俯仰、偏摆和滚转三个位姿自由度的调节,完成 LED 板的整体位姿调节。此外,图 6(d)中利用各个明场区域的灰度值差异还可以对 LED 阵列照明不均匀性进行一定程度的校正。

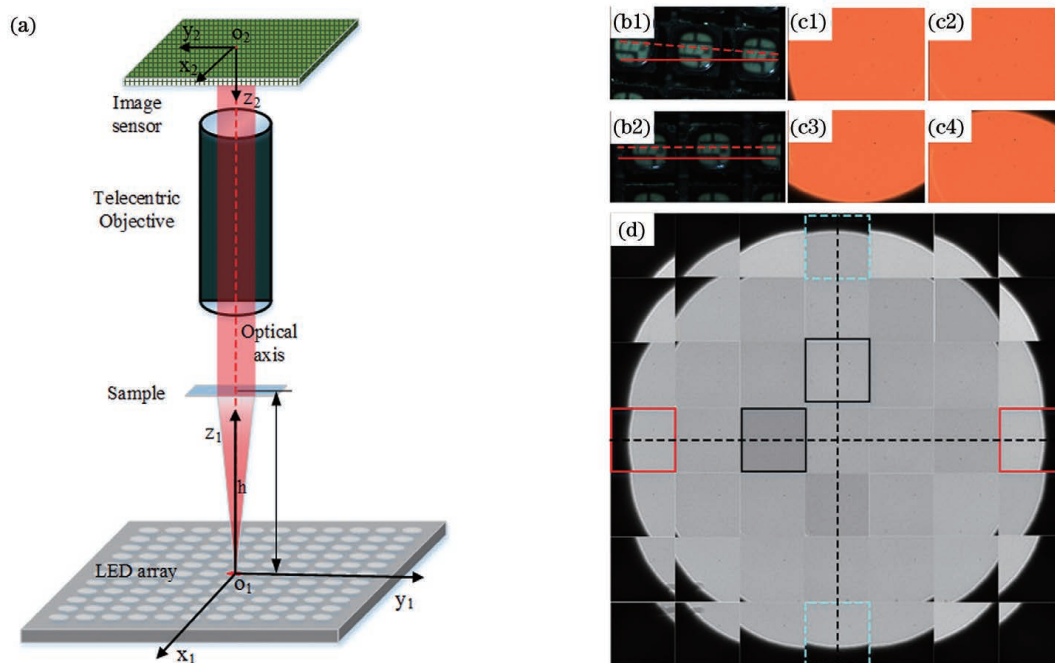


图 6 基于硬件系统 LED 板位姿参数校正示意图^[56]。(a)系统结构;(b1)(b2)LED 阵列旋转角度的评判标准;(c1)~(c4)中心 LED 位置的评判标准;(d)含有明场成分的孔径光阑原始图像的拼接结果

Fig. 6 LED array positional misalignment correction method based on hardware^[56]. (a) System setup; (b1)(b2) criterion for roll angle adjustment of the LED array; (c1)~(c4) criterion for adjustment of central LED position; (d) a mosaic image combining raw images of aperture diaphragm containing bright-field components

基于成像模型构建判据的 LED 板调节方法,过程较为复杂,且需要精密的平移和旋转台作为 LED 板的固定和调节系统,提高了系统构建与调节成本。相比较而言,基于数据判据的系统参数校正策略则有着成本低、流程简单等优势。图 7 所示为 Sun 等^[57]对 LED 板各项误差所建立的整体模型,通过模拟退火算法对每一个 LED 单元对应的频谱位置进行优化,在得到所有子频谱中心位置之后,基于非线性回归模型得出 LED 板整体位姿参数,包括 LED 板中心单元距离样本的垂直距离 h 、中心 LED 单元的偏差 $(\Delta x, \Delta y)$,以及 LED 板绕系统光轴的旋转角 θ 。该方法可以作为从硬件层面对系统进行校准策略的补充,有效地避免了 LED 位置偏差带来的子频谱错位(尤其涉及正确位置与错误位置偏差涵盖直流流量的情况)对重构结果的影响。

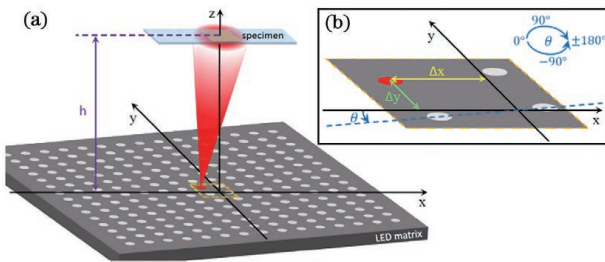


图 7 LED 阵列板位姿参数误差模型^[57]。(a)FPM 误差模型示意图;(b)图 7(a)中心区域放大示意图

Fig. 7 LED array positional misalignment model of FPM setup^[57]. (a) Diagram of a misaligned FPM setup; (b) enlargement of the central windowed part in Fig. 7(a)

不同于 Sun 等对 LED 板进行建模的方式, Eckert 等^[58]提出一种计算每个 LED 单元对应子频谱位置的 FPM 照明角度校准方法。根据采集的空域低分辨率强度图像等价于频域子频谱的自相关的数据关联,以及样本频谱直流分量远高于其他频率分量的数据特征, Eckert 等通过频域图像圆形边缘识别等策略实现明场范围照明光束的角度校正。而针对没有上述特征的暗场子频谱数据,则采用互相关的方式获取每一个倾斜照明光束的角度。图 8 所示为该策略所利用到的明暗场频谱区域特征示意图。相对于基于成像判据和 Sun 等对 LED 板建模的方法而言, Eckert 的方法不对 LED 板做结构形式的限制,可以实现如图 8(c)所示的异型光源参数计算,但在实际操作过程中,对于每个 LED 对应的子频谱区域位置,依然需要一个相对精确的初始值。

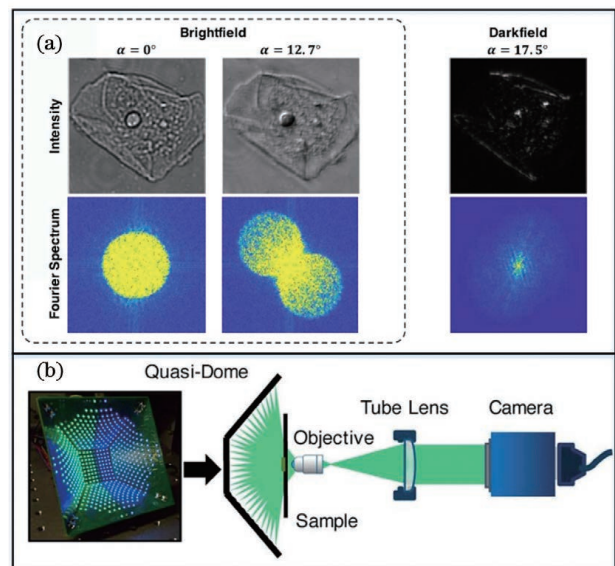


图 8 高效 LED 照明角度自校正 FPM 实验结果及系统结构示意图^[58]。(a)傅里叶频谱中包含重叠圆的明场图像,而暗场图像未包含重叠圆;(b)准穹顶式照明系统结构示意图

Fig. 8 Results and system setup of efficient illumination angle self-calibration FPM^[58]. (a) Brightfield images contain overlapping circles in their Fourier spectra, while darkfield images do not; (b) system setup with quasi-dome type illuminator

基于成像判据的照明参数修正和基于数据判据的修正并不冲突,二者可以相互配合实现更好的效果。Zhou 等^[59]首先根据明场图像的边界对称性实现了中心 LED 位置的调节,随后构建全局平移模型,实现了样本上各子区域各照明角度的参数校正。该模型充分考虑了 LED 发射的球面波在各个样本子区域的照明角度的差异。本课题组的 FPM 理论分析论文中也对该模型进行了描述^[38]。

3.2 LED 板照明模型的修正

3.2.1 理论模型修正

FPM 理论模型中一个重要的假设为改变入射照明平行光的角度等价于平移样本频谱中心,此假设源自角谱传播模型,但其未将不同角度照明情况下相同频谱区域的比例系数差异考虑在内,从模型完整性角度考虑有所欠缺。该比例系数的差异来自两个方面,一个是理论上衍射信息比例系数与入射光角度相关,另一个是各 LED 的照明亮度有差异。

针对上述子频谱平移过程中比例系数变化问题,本课题组研究了不同角度平面波照明情况下沿 $(\alpha_{out}, \beta_{out})$ 角度传播的衍射光所包含的样本信息表

达式^[38],为

$$E(\alpha_{out}, \beta_{out}) = CS(u, v) \otimes A(u, v), \quad (7)$$

其中, $u = \frac{\cos \alpha_{out}}{\lambda} \frac{\cos \alpha_{in}}{\lambda}$, $v = \frac{\cos \beta_{out}}{\lambda} \frac{\cos \beta_{in}}{\lambda}$, $(\alpha_{in}, \beta_{in})$ 为入射照明光角度, $S(u, v)$ 为样本频谱, $A(u, v)$ 为孔径频谱(由照明光束孔径或者分析样本本区域限制孔径), C 为沿不同方向传播的衍射光的比例因子。该式与角谱传播近似模型类似,可以解释为倾斜照明等价于样本空间频谱中心平移的假设。根据上述 C 值,可推导出与采集的光强图像相对应的比例因子,即

$$C_1 = C \cdot C^* = A^2 \frac{\cos \gamma_{out}^2 (\cos \gamma_{in} + \cos \gamma_{out}^2)}{(\lambda z_{out})^2 2^2}, \quad (8)$$

其中, A 为照明光空间振幅。从模型完整性来讲, (8)式中对于不同角度的照明光的光强修正应该被考虑在内。但由于上述修正比例较小,且最优化模型具有自动修正功能,在实际的数据处理流程中,即使不考虑该修正也能得到较好的结果。

3.2.2 实际 LED 系统光强校正

除理论模型本身的修正外, FPM 理论框架中涉及多个不同角度平行光照明,这在实际系统构建过程中通常由可编程 LED 阵列上不同位置的 LED 单元来实现。除了 LED 空间位姿可能引入的各照明角度偏差外,不同照明方向的照明光场强度也会与理论模型有所偏离,由此会导致 FPM 系统重构高分辨复振幅图像的质量降低。

最直接的 LED 阵列照明光强校正方法为使用光强探测器在样本的位置依次测量各个 LED 灯对应的照明功率,随后再进行系数转换,实现 FPM 照明过程中的照明强度系数修正。此外,加利福尼亚大学伯克利分校的 Phillips 等^[60]对平面型 LED 阵列进行了照明建模分析,并且设计构建了一种穹顶型 LED 照明阵列。本课题组也对平板型 LED 阵列照明的光强偏差进行了较为系统的分析和讨论^[61]。图 9 所示为平面型 LED 阵列与穹顶型 LED 阵列的照明模型示意图。平面型与穹顶型 LED 阵列中,各 LED 照明样本的光强度与照明角度 θ 的关系分别为 $\cos^4 \theta$ 与 $\cos \theta$ 。

中国科学院西安光学精密机械研究所 Pan 等^[62]通过设计构建半球型 LED 照明模组,不仅进行了照明模型上的修正,还大幅提升了照明的 NA 值,实现了亚波长的空间分辨率。Phillips 和 Pan 等构建的 LED 照明模组如图 10 所示。

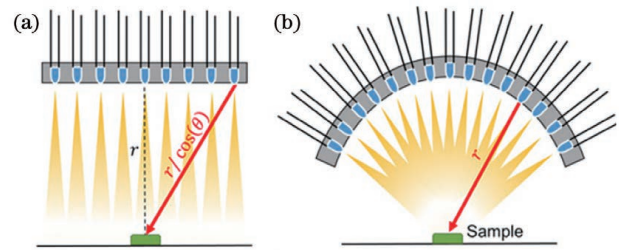


图 9 平面式与穹顶型 LED 照明阵列示意图^[60]。

(a)平面式 LED 照明阵列;(b)穹顶型 LED 照明阵列

Fig. 9 Illumination patterns with planar and dome type LED arrays^[60]. (a) Planar type LED array; (b) dome type LED array

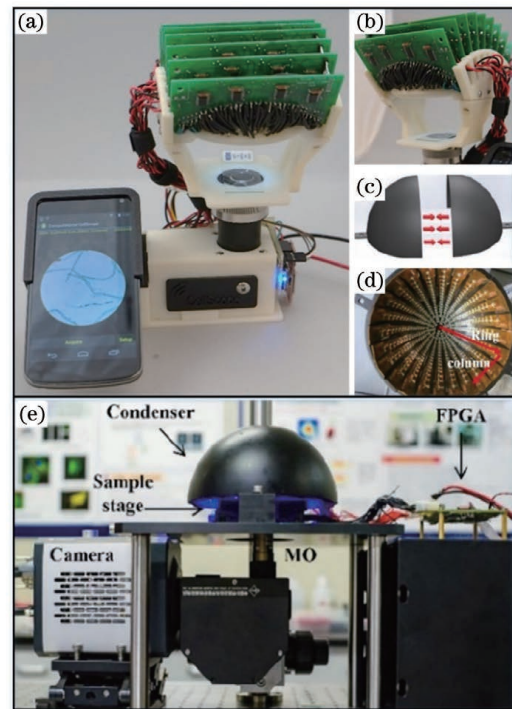


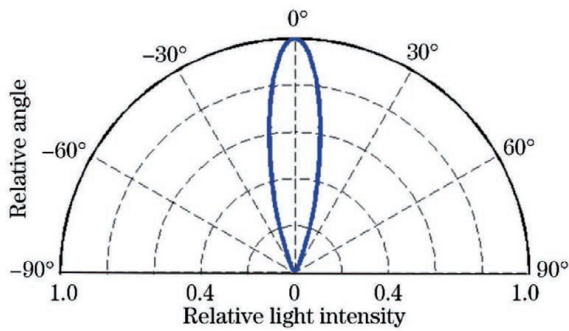
图 10 穹顶形 LED 照明装置。(a)(b)Phillips 等设计的 LED 阵列^[60];(c)~(e)Pan 等设计的 LED 阵列^[62]

Fig. 10 Dome type LED illumination. (a)(b) Designed by Phillips *et al.*^[60]; (c)~(e) designed by Pan *et al.*^[62]

以 LED 阵列作为 FPM 中的光源,用于提供不同倾斜角度平行光。除了各 LED 照明单元的排布方式会导致各个照明角度的光强不一致外,LED 本身发光特性也会对照明光强的不一致性带来影响。暨南大学杨佳琪等^[41]在 FPM 相位恢复算法中考虑了如图 11 所示的 LED 灯珠发光强度与出射角之间的函数关系,对不同角度的照明光强进行修正,得到了较好的高分辨率图像恢复结果。

3.3 频域“探针函数”的修正

2009 年, Maiden 等^[63]提出 ePIE (Extended PIE) 算法框架,在重建样本的同时也恢复出了探针

图 11 LED 发光强度角度分布示意图^[41]Fig. 11 Schematic diagram of intensity distribution along different angles of LED^[41]

函数(Probe Function)的复振幅分布。作为 PIE 的对偶形式, FPM 中的等价“探针函数”出现在频域, 其是由成像系统的数值孔径及镜组产生的相干传递函数(CTF)。对于相干光的照明, 系统的 CTF 是一个理想的圆形低通滤波器。在实际的成像系统中, 光源的空间相干性和时间相干性会变差, 这会导致在 FPM 算法框架中按照完全相干光进行计算时等

效的 CTF 偏离实际低通滤波器。此外, 由于像差的存在, 非理想成像镜组的 CTF 是一个二维复振幅分布, 其幅值部分为由 NA 及照明波长所决定的圆形低通滤波器, 相位部分为由镜组中各个透镜元件在频谱面综合效应形成的相位延迟分布函数, 体现为像差分布函数。

3.3.1 “探针”相位分布函数恢复

Zheng 等最初提出的 FPM 模型中未考虑成像镜组的像差, 仅将成像系统在频域建模为一个圆形低通滤波器。2014 年 Ou 等^[64] 在 ePIE 的启发下提出 EPRY-FPM (Embedded Pupil Function Recovery FPM) 框架, 其算法在保持 CTF 幅值部分的前提下, 引入了 CTF 的相位部分。通过类似于 ePIE 的相位恢复流程, Ou 等采用 EPRY-FPM 实现了前 30 项泽尼克系数(足够表示像差分布特性)的恢复。在 EPRY-FPM 算法中, 样本函数 $O_n(\mathbf{u})$ 和频域“探针函数” $P_n(\mathbf{u})$ 的更新方程分别为

$$O_{n+1}(\mathbf{u}) = O_n(\mathbf{u}) + \alpha \frac{P_n^*(\mathbf{u} + \mathbf{U}_n)}{|P_n(\mathbf{u} + \mathbf{U}_n)|_{\max}^2} [\phi'_n(\mathbf{u} + \mathbf{U}_n) - \phi_n(\mathbf{u} + \mathbf{U}_n)], \quad (9)$$

$$P_{n+1}(\mathbf{u}) = P_n(\mathbf{u}) + \beta \frac{O_n^*(\mathbf{u} - \mathbf{U}_n)}{|O_n(\mathbf{u} - \mathbf{U}_n)|_{\max}^2} [\phi'_n(\mathbf{u}) - \phi_n(\mathbf{u})], \quad (10)$$

式中: α 和 β 均为迭代更新的步长, 二者在文献^[64] 中均取值为 1, 但在不同的算法中可以选取不同固定值或者变化值; $\phi_n(\mathbf{u}) = P_n(\mathbf{u})O_n(\mathbf{u} - \mathbf{U}_n)$ 为频域子频谱函数; $\phi'_n(\mathbf{u})$ 为经过空域幅值约束后的更新子频谱函数。

不同于 EPRY-FPM 改进 ePIE 的相位恢复算法, 2019 年 Song 等^[65] 提出全场 FPM (Full field FPM), 依据像差与视场位置有关的特性, 建立了全场空变系统像差模型, 通过计算损失函数对像差函数中各泽尼克系数的梯度方向, 采用梯度下降法实现了随样本位置变化的像差分布的快速重建。全场 FPM 中基于梯度下降法实现像差计算的算法流程如图 12 所示, 构建损失函数 L_{mj} , 并以其对各位置相关系数函数 $f_i(x, y)$ 的 13 项泽尼克系数的梯度下降方向作为迭代更新的方向。

图 13 和图 14 所示分别为 Ou 和 Song 所恢复的系统像差分布效果。

3.3.2 “探针函数”幅值分布函数修正

传统 FPM 系统模型将 LED 看作是单色点光源, 然而实际上无论是在空间上还是频谱上, LED

光源跟理论的单色点光源相比都有一定的扩展, 更准确的模型是一个空间扩展的窄带光谱光源。此时, 扩展窄带光源对应的等效频域“探针函数”的幅值部分将不再是一个理想的圆形低通滤波器, 会受到单个 LED 空间分布特征和频谱分布特征的累积效应影响^[66]。为避免 LED 阵列作为 FPM 系统光源时与理论模型的差异, 可以采用时间相干性和空间相干性都更好的激光替代 LED 光源。图 15 展示了加利福尼亚理工学院 Chung 等^[67] 依托二维扫描振镜和浙江大学 Kuang 等^[68] 依托数字微镜器件 (DMD) 以及 Guo 等^[69] 基于 LCD 设计构建的 FPM 系统结构示意图。这些方案均可采用激光作为光源, 时间相干性和空间相干性均大幅优于 LED 光源, 因此成像镜组对应的“频域探针”的幅值部分更加接近于理想的圆形低通滤波器。

3.4 明暗场交界的修正

成像系统的 NA 与参与成像的光束的最大角度相关。角谱传播理论表明, 沿不同方向传播的光携带了样本不同的空间频率信息, 包含样本空间频谱的“零频”信息参与成像所成的像称为“明场”图像,

Algorithm 1: Recovering full-field coefficients via gradient descent

Definition: The subscript 'm' donates different image segments over the entire FOV; the subscript 'j' donates the j^{th} incident angle for the object; The subscript 't' donates the index of the aberration modes

The loss function: $L_{mj} = \sum_{x,y} \left| \mathcal{F}^{-1} \{ O_m(k_x - k_{xj}, k_y - k_{yj}) \times Pupil_m(k_x, k_y) \} - \sqrt{I_{mj}(x,y)} \right|^2$

Input: The images $I_{mj}(x,y)$, $m = 1, 2, \dots, M$, $j = 1, 2, \dots, J$

Output: The 13 coefficients $\{b_1, c_1, \dots, d_8\}$ of the field-dependent functions $f_t(x,y)$, where $t = 1, 2, \dots, 17$

Initialize $O_m(k_x, k_y)$, $\{b_1, c_1, \dots, d_8\}$, and $Pupil_m(k_x, k_y) = circ(NA \cdot \frac{2\pi}{\lambda}) \cdot \exp[i \cdot \sum_{t=1}^{17} f_t(x_m, y_m) \cdot Aber_t(k_x, k_y)]$

for $n = 1:N$ (iterations)

for $j = 1:J$ (different incident angles)

for $m = 1:M$ (different image segments over the entire field of view)

$$Pupil_m(k_x, k_y) = circ(NA \cdot \frac{2\pi}{\lambda}) \cdot \exp[i \cdot \sum_{t=1}^{17} f_t(x_m, y_m) \cdot Aber_t(k_x, k_y)]$$

$$\Psi_{mj}(k_x, k_y) = O_m(k_x - k_{xj}, k_y - k_{yj}) \cdot Pupil_m(k_x, k_y)$$

$$\psi_{mj}(x, y) = \mathcal{F}^{-1} \{ \Psi_{mj}(k_x, k_y) \}$$

$$\psi_{mj}^{update}(x, y) = \sqrt{I_{mj}} \cdot \exp\{i \cdot angle[\psi_{mj}(x, y)]\}$$

$$\Psi_{mj}^{update}(k_x, k_y) = \mathcal{F} \{ \psi_{mj}^{update}(x, y) \}$$

$$O_m(k_x - k_{xj}, k_y - k_{yj}) = O_m(k_x - k_{xj}, k_y - k_{yj}) + \frac{conj[Pupil_m(k_x, k_y)]}{max\{|Pupil_m(k_x, k_y)|^2\}} \cdot \{ \Psi_{mj}^{update}(k_x, k_y) - \Psi_{mj}(k_x, k_y) \}$$

$$\frac{\partial L_{mj}}{\partial b_1} = -2 \sum_{x,y} \left\{ \left(1 - \frac{\sqrt{I_{mj}(x,y)}}{|\psi_{mj}(x,y)|} \right) \cdot Imaginary \left[conj(\psi_{mj}(x,y)) \cdot \mathcal{F}^{-1} \{ \Psi_{mj}(k_x, k_y) \cdot \nabla_{b_1} f_1(x_m, y_m) \cdot Aber_1(k_x, k_y) \} \right] \right\}$$

$$\frac{\partial L_{mj}}{\partial c_4} = -2 \sum_{x,y} \left\{ \left(1 - \frac{\sqrt{I_{mj}(x,y)}}{|\psi_{mj}(x,y)|} \right) \cdot Imaginary \left[conj(\psi_{mj}(x,y)) \cdot \mathcal{F}^{-1} \{ \Psi_{mj}(k_x, k_y) \cdot \nabla_{c_4} f_1(x_m, y_m) \cdot Aber_1(k_x, k_y) \} \right] \right\}$$

 :

end

$$\Delta b_1 = \left(\sum_{m=1}^M \frac{\partial L_{mj}}{\partial b_1} \right) / M, b_1 = b_1 - \alpha \cdot \Delta b_1$$

$$\Delta c_4 = \left(\sum_{m=1}^M \frac{\partial L_{mj}}{\partial c_4} \right) / M, c_4 = c_4 - \alpha \cdot \Delta c_4$$

 :

end

end

图 12 基于梯度下降法的全场 FPM 算法流程^[65]

Fig. 12 Algorithm flow of full-field FPM algorithm based on gradient descent method^[65]

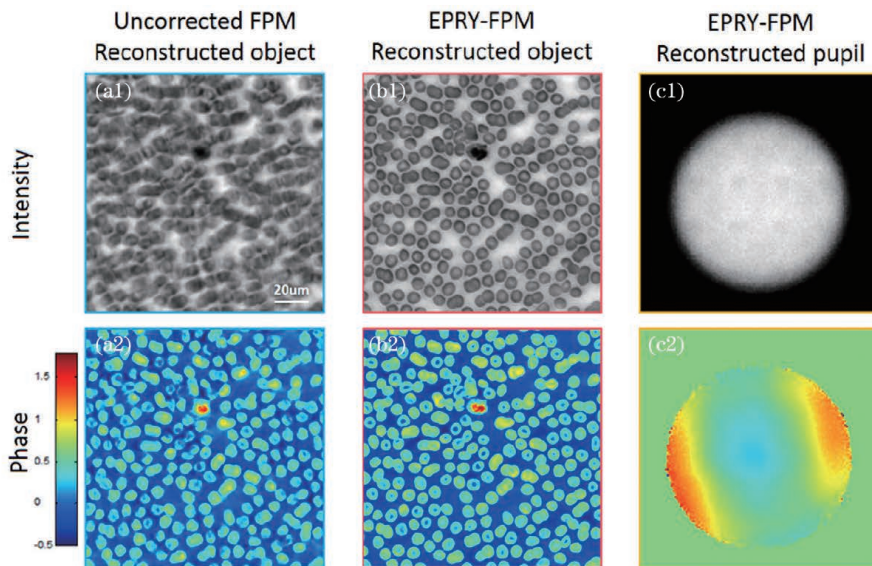


图 13 未校正 FPM 以及 EPRY-FPM 算法重构结果^[64]。(a1)(a2)未进行像差校正 FPM 算法恢复的样本振幅以及相位；

(b1)(b2) EPRY-FPM 算法恢复的样本振幅以及相位；(c1)(c2) EPRY-FPM 算法恢复的光瞳函数系数以及相位

Fig. 13 Reconstruction results from uncorrected FPM and EPRY-FPM algorithms^[64]. (a1)(a2) Reconstructed sample amplitude and phase using uncorrected FPM algorithm; (b1)(b2) reconstructed sample amplitude and phase using EPRY-FPM algorithm; (c1)(c2) reconstructed pupil function modulus and phase using EPRY-FPM algorithm

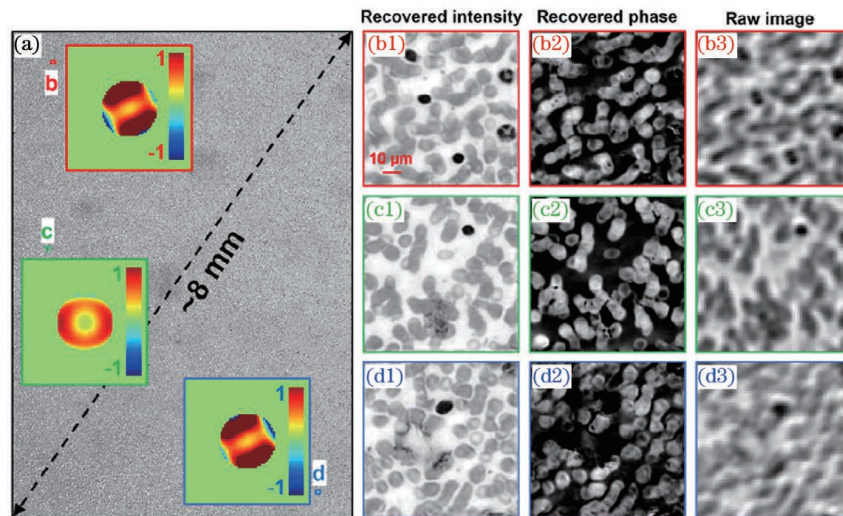


图 14 基于全场 FPM 的重构结果^[65]。(a)基于全场 FPM 的全视场重构振幅;(b1)(c1)(d1)对应三个位置的重构振幅;(b2)(c2)(d2)对应三个位置的重构相位;(b3)(c3)(d3)对应三个位置的原始图片

Fig. 14 Reconstruction results based on full-field FPM^[65]. (a) Reconstructed full-FOV amplitude with full-field FPM; (b1)(c1)(d1) reconstructed amplitudes corresponding to three positions; (b2)(c2)(d2) reconstructed phase corresponding to three positions; (b3)(c3)(d3) raw images corresponding to three positions

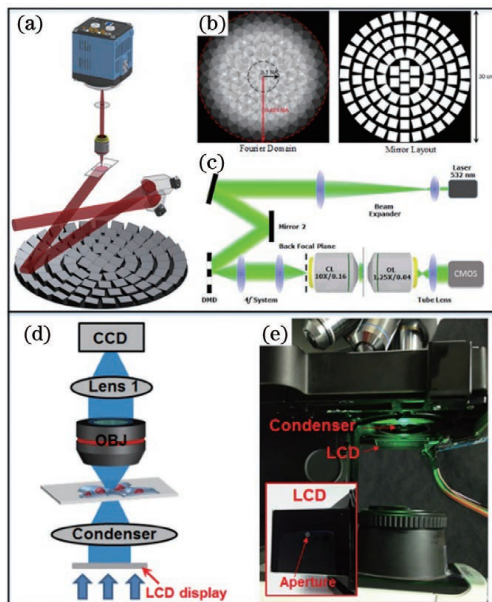


图 15 激光照明 FPM 系统装置示意图。(a)(b) Chung 等^[67]提出的二维扫描振镜 FPM 系统结构以及频谱分布示意图;(c) Kuang 等^[68]提出的数字显微镜 FPM 系统结构示意图;(d)(e) Guo 等^[69]提出的基于 LCD 的 FPM 系统结构示意图

Fig. 15 FPM system constructions with laser illumination. (a)(b) FPM imaging setup and the Fourier spectrum distribution based on 2D Galvo mirror system proposed by Chung *et al*^[67]; (c) FPM imaging setup based on DMD proposed by Kuang *et al*^[68]; (d)(e) FPM imaging setup based on LCD proposed by Guo *et al*^[69]

反之则为“暗场”图像。然而,成像物镜的 NA 是针对轴上物点定义的,对轴外物点而言,物镜能够收集的光束的角度范围会发生相应的改变。本课题组对物镜收集视场中不同位置衍射光的角度范围进行了分析^[38]。图 16(a)示出了两个临界角度,当照明光角度在 $\pm\gamma_1$ 范围内时,所有的样本区域都为明场;而当照明角度在 $\pm\gamma_2$ 之外时,所有样本区域都为暗场。因此,当入射角度在图 16(a)所示的两种情况之间时,如图 16(b)中照明光角度为 γ_0 ,视场中会出现部分明场、部分暗场的情况,对应的成像结果如图 16(c)所示。在 FPM 数据处理过程中,为更好地满足平面波近似,需将全幅低分辨率图像进行分区处理。但是所选分区在特定的照明角度下会出现如图 16(c)矩形框中所示的跨越明暗场的情况,此类图片带入相位恢复流程会严重降低重构图像的质量。

中国科学院西安光学精密机械研究所 Pan 等^[70]针对低放大倍率物镜构建了线性空变模型,该模型同样可在理论层面对图 16(c)中明暗交界现象进行解释。然而,上述明暗交界图片的理论解释无法直接在算法中发挥作用。而实际的 FPM 数据处理过程所采用的方法为:构建空域或频域的判据,利用每一张低分辨率强度图像更新对应的子频谱区域,通过判据判断该强度图像是否会严重降低重构图像的质量,去除包含严重降低重构图像质量的图片数据,使其不参与相位恢复过程。上述用于判

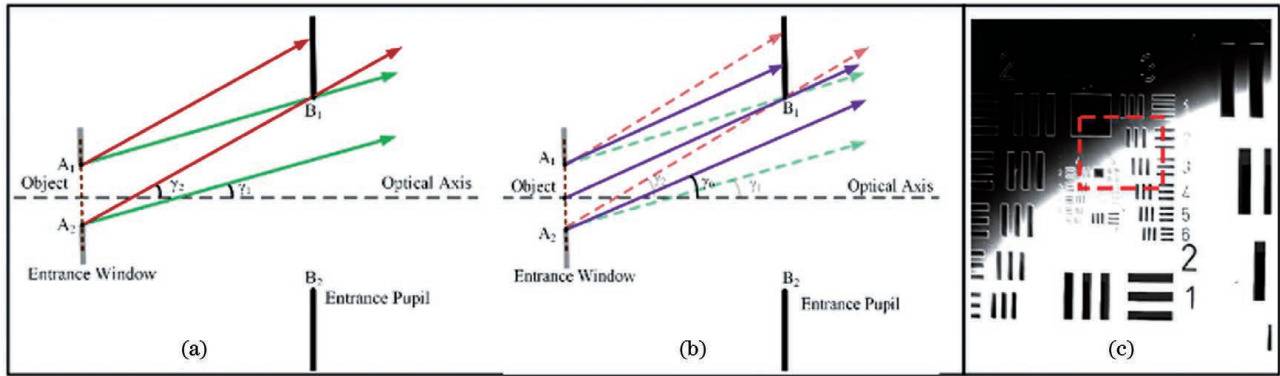


图 16 物镜收集光线角度范围示意图^[38]。(a)明暗场临界角;(b)明暗场交界对应的照明角度;(c)明暗场图像

Fig. 16 Schematic diagrams of light collection angle range of objective lens^[38]. (a) Critical angles of bright-field and dark-field images; (b) illumination angle that corresponds to boundary of bright-field and dark-field images; (c) diagram of bright-field and dark-field images

定当前低分辨率图片是否包含明暗交界的判据可以是频域的判据,也可以是空域的判据。例如空域中所使用的图像质量评价指标:结构相似性(SSIM)或峰值信噪比(PSNR)等均可用作降低明暗交界现象影响的判据。

3.5 图像噪声的消除

由于杂散光及传感器暗电流的影响,FPM在图像采集过程中不可避免地存在噪声,其中由环境光干扰产生的噪声为环境噪声,而由镜组和传感器引入的噪声为系统噪声。噪声的存在会降低低分辨率图像的信噪比,从而影响最终重建复振幅分布的精度。

不同于传统显微镜,FPM通过改变照明方向来采集不同空间频率的样本信息,环境杂散光会引入与当前所需入射方向不一致且不可控的照明方向,使得样本其他频谱区域的信息参与成像,在采集图像中引入噪声,降低图像质量。因此在构建FPM系统时需要做环境光隔离操作,使照明光的参数完全可控,此操作也符合计算成像的要求,即尽可能多地使照明和成像参量可控。环境光包括两部分,一类是除FPM系统之外的实验室其他光源直射、反射或散射进入到成像系统中的光,另一类是FPM系统中LED发出的以非理想的方式进入成像系统中的光,例如装置中高反区域的反射光照明、载玻片上视场外区域的透射光束的二次反射/散射等。因此,除避免实验室环境光干扰外,在FPM系统内部也应避免杂散光参与成像。具体的操作方式包括在载物台处增加环形光阑、在高反表面粘贴吸光膜等。

系统噪声主要由传感器产生,通常指电子噪声,

与入射光强、灵敏度、增益大小以及温度等因素相关。根据是否与入射光信号相关,系统噪声主要可分为两种类型:在光子计数过程中出现的随机噪声与光信号的强度正相关,其表现呈泊松分布特征;由器件热效应和电效应导致的噪声与光信号无关,其表现呈高斯分布特征^[71]。无论是泊松噪声还是高斯噪声,在信号绝对值增大的过程中,信噪比都是增加的,因此最直接的信噪比提升方式为增加LED的发光亮度。由于LED发光亮度的提升,可以相应地适当缩短相机的曝光时间,在一定程度上提高了图像的采集速度。

除使用高亮度LED单元设计的照明阵列外,还可以从数据处理算法角度进行降噪,提高信噪比。降噪主要途径有三种:直接对原始低分辨率强度图像去噪,选择更合适的损失函数,设计鲁棒性更好的优化方法。

对低分辨率图像去噪最直接且最传统的方法为阈值去噪,但此方法无法区分信息和噪声,在操作的过程中可能会同时去除部分有效信息^[72-73]。南京理工大学的Fan等^[72]根据FPM数据集的冗余特性,提出自适应图像去噪方法。通过设定噪声鉴别因子 C_m ,并在循环迭代中对 C_m 进行像素级别的去噪操作,可实现对每一张原始低分辨率图片的去噪。图17所示为在FPM框架中使用针对原始低分辨率图片(无去噪)、阈值去噪以及自适应去噪方法得到的高分辨率图像对比结果。

在最优化损失函数选择策略层面,加利福尼亚大学伯克利分校的Yeh等^[46]指出基于振幅型损失函数构建的最优化模型等效于泊松噪声模型,而基于强度损失函数构建的最优化算法等效于高斯噪声

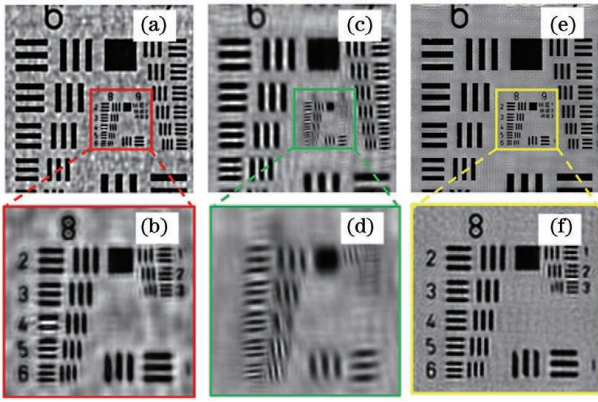


图 17 不同图像去噪方式 FPM 重建高分辨结果^[72]。(a)(b) 无去噪重构结果及部分放大图;(c)(d) 阈值去噪重构结果及部分放大图;(e)(f) 自适应去噪重构结果及部分放大图

Fig. 17 FPM reconstructed results with different denoising methods^[72]. (a)(b) Reconstructed result with no denoising and part of the enlarged image; (c)(d) reconstructed result with conventional thresholding denoising and part of the enlarged image; (e)(f) reconstructed result with adaptive denoising and part of the enlarged image

模型。经过仿真和实验验证,振幅型最优化 FPM 算法有更好的抗噪声性能,可在构建算法框架时优先选用。振幅型和强度型最优化算法的形式为

$$\min_{O(\mathbf{u})} f_A [O(\mathbf{u})] = \min_{O(\mathbf{u})} \sum_l \sum_r \left| \sqrt{I_l(\mathbf{r})} - \left| \mathcal{F}^{-1} \{ P(\mathbf{u}) O(\mathbf{u} - \mathbf{u}_l) \} \right| \right|^2, \quad (11)$$

$$\min_{O(\mathbf{u})} f_I [O(\mathbf{u})] = \min_{O(\mathbf{u})} \sum_l \sum_r \left| I_l(\mathbf{r}) - \left| \mathcal{F}^{-1} \{ P(\mathbf{u}) O(\mathbf{u} - \mathbf{u}_l) \} \right|^2 \right|^2. \quad (12)$$

振幅型最优化模型与强度型最优化模型的区别主要在于损失函数的选取,不涉及优化策略。而在优化策略方面,一些合适的优化策略的选择与构建能够有效地降低成像过程中噪声的影响,实现更好的 FPM 重建结果。比较具有代表性的算法为自适应步长(Adaptive step-size)^[47]和维丁格流 FPM 算法^[45],二者都是通过提高最优化算法的全局收敛性来实现噪声影响的消除。

4 FPM 相位恢复算法的改进

由 FPM 算法框架理论可知,根据每次迭代更新时使用到的低分辨率图像的数量,可将 PIE 和 FPM 的算法分为全局更新式和序列更新式两种。在 PIE 框架中,包括差分图(Difference map)^[74]以及弛豫平均交互反射(Relax averaged alternating

reflections, RAAR)^[75]等在内的多种交互投影模式都进行了全局更新式算法框架构建与有效性验证^[76-77]。但在 FPM 的框架中,绝大多数的算法框架为序列更新式,因此此处以序列更新式算法为主线进行分析和综述。

4.1 一阶梯度相关方法

根据损失函数相对于目标函数的一阶梯度构建迭代更新函数,是最为常见的 FPM 相位恢复算法框架,各算法的差异大多体现在步长的选取策略上。FPM 的算法框架源自 PIE,因此大多数 PIE 算法都可以直接移植到 FPM 框架中。2017 年, Maiden 等^[78]对原始 PIE 算法以及 ePIE(extended PIE)算法的框架进行了细致的对比和分析,并在此基础上提出了改进算法,包括正则化 PIE(regularized PIE, rPIE)以及动量加速 PIE(momentum-accelerated PIE, mPIE)算法。PIE、ePIE 和 rPIE 算法均在梯度下降框架内构建,三者具体的迭代更新函数权重/步长有差异。PIE 的损失函数在 PIE 框架中的空域(FPM 框架的频域)构建,表达式为

$$E_j^{(\text{obj})} = \sum_r |P_{jr} O_{jr} - \phi'_{jr}|^2, \quad (13)$$

式中: P_{jr} 、 O_{jr} 分别为第 j 个位置的探针函数、样本函数; ϕ'_{jr} 为经历过幅值约束后更新的出射函数分布。PIE 的损失函数对样本函数 O_{jr} 的偏导为

$$\nabla E_{jr}^{(\text{obj})} = 2P_{jr}^* (P_{jr} O_{jr} - \phi'_{jr}), \quad (14)$$

以偏导的反方向(即梯度下降方向)为迭代更新方向,选择特定的迭代步长 $\gamma/2$ 可得

$$O'_{jr} = O_{jr} - \frac{\gamma}{2} \nabla E_{jr}^{(\text{obj})} = O_{jr} + \gamma P_{jr}^* (P_{jr} O_{jr} - \phi'_{jr}), \quad (15)$$

令 $\gamma = \omega_{jr} / |P_{jr}|^2$, 可得

$$O'_{jr} = O_{jr} + \omega_{jr} \frac{P_{jr}^* (\phi'_{jr} - \phi_{jr})}{|P_{jr}|^2}, \quad (16)$$

其中 ϕ_{jr} 为第 j 个位置探针照明样本后的出射函数分布。通过变换步长 ω_{jr} 的不同形式可以得到不同类型的 PIE 算法。PIE、ePIE 以及 rPIE 中 ω_{jr} 的表达式见表 1。

也可以从另外一种角度解释 PIE、ePIE 以及 rPIE 算法的差异。在构建损失函数时,为避免优化过程中样本函数的过度修正,可在损失函数中增加罚函数项 $\sum_r \mu_r |O'_r - O_r|^2$, 损失函数的表达式为

$$E_j^{(\text{reg})} = \sum_r |P_{jr} O'_r - \phi'_{jr}|^2 + \sum_r \mu_r |O'_r - O_r|^2, \quad (17)$$

其偏导数为

$$\nabla E_j^{(\text{reg})} = 2P_{jr}^* (P_{jr} O_{jr} - \psi'_{jr}) + 2\mu_{jr} (O'_{jr} - O_{jr}). \quad (18)$$

通过计算损失函数对样本函数的偏导并设令该偏导值等于零,可得包含罚函数作用的样本函数更新方程为

$$O'_{jr} = O_{jr} + \frac{P_{jr}^* (\psi'_{jr} - \psi_{jr})}{|P_{jr}|^2 + \mu_{jr}}. \quad (19)$$

可以通过变换罚函数系数的方法获得不同的 PIE 算法设计。表 1 展示了传统 PIE、ePIE 以及 rPIE 中所使用的权重因子 w_{jr} 、罚函数因子 μ_{jr} 以及相应的样本更新方程。

表 1 PIE、ePIE 以及 rPIE 算法中样本更新方程的不同解释形式
Table 1 Object update functions for PIE, ePIE and rPIE algorithms

Algorithm	Penalty function factor μ_{jr}	Weighting factor w_{jr}	Updated function of object
PIE	$ P_{jr} _{\max} \left(P_{jr} + \alpha \frac{ P_{jr} _{\max}^2}{ P_{jr} } \right) - P_{jr} ^2$	$\frac{ P_{jr} ^3}{ P_{jr} _{\max} (P_{jr} ^2 + \alpha P_{jr} _{\max}^2)}$	$O'_{jr} = O_{jr} + \frac{ P_{jr} P_{jr}^* (\psi'_{jr} - \psi_{jr})}{ P_{jr} _{\max} (P_{jr} ^2 + \alpha P_{jr} _{\max}^2)}$
ePIE	$\frac{1}{\alpha} P_{jr} _{\max}^2 - P_{jr} ^2$	$\alpha \frac{ P_{jr} ^2}{ P_{jr} _{\max}^2}$	$O'_{jr} = O_{jr} + \alpha \frac{P_{jr}^* (\psi'_{jr} - \psi_{jr})}{ P_{jr} _{\max}^2}$
rPIE	$\alpha (P_{jr} _{\max}^2 - P_{jr} ^2)$	$\frac{ P_{jr} ^2}{(1-\alpha) P_{jr} ^2 + \alpha P_{jr} _{\max}^2}$	$O'_{jr} = O_{jr} + \frac{P_{jr}^* (\psi'_{jr} - \psi_{jr})}{(1-\alpha) P_{jr} ^2 + \alpha P_{jr} _{\max}^2}$

Rodenburg 等^[44]使用多组仿真和实验数据对表 1 中不同形式的 PIE 算法性能进行了验证。图 18 所示为不同探针幅值下,各算法对应的权重因子 w_{jr} 及罚函数因子 μ_{jr} 的变化趋势。图 18(a)所示的权重因子表示迭代更新权重因子与探针区域内不同位置幅值的关系,在 PIE 框架中所使用的探针分布较为复杂,代表性的分布为图 19(a)所示的经二元透镜后的会聚光斑和图 19(b)所示的随机散斑分布^[79-81]。由于相邻照明探针之间的重叠特性,样本函数上的同一个

位置点在多次测量中分别与探针函数的不同区域重合。根据图 18 和图 19,可知在序列更新的 PIE 算法框架中,实际上每个样本函数位置点的优化过程是一个“变步长”或“随机步长”的迭代更新(考虑到序列更新算法是将所有采集图像的更新可以看作为一个大循环,实际上对于每一个点的更新步长是周期重复的,在一个周期内为变步长),这种“变步长”的更新策略因结合 PIE、ePIE 和 rPIE 等具体的步长变化方式导致各算法的整体性能存在差异。

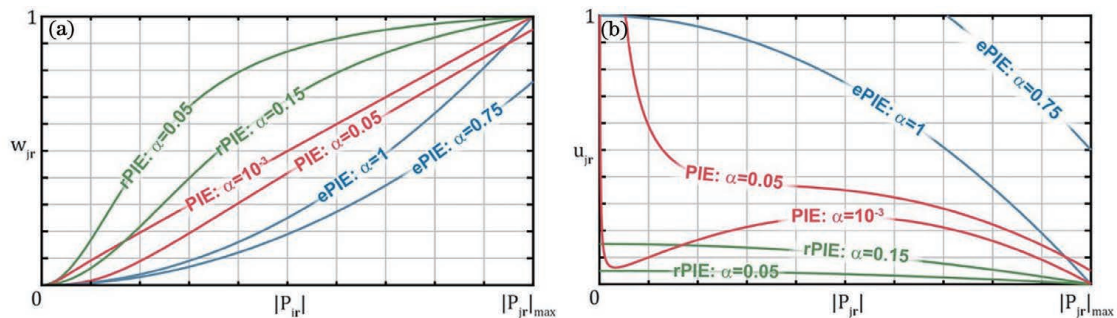


图 18 三种算法对应的迭代更新权重因子与罚函数因子随探针区域幅值的变化形式^[78]。(a)迭代更新权重因子;
(b)罚函数因子

Fig. 18 Iteration equations weighting factor and penalty function factor corresponding to varied probe amplitude for different algorithms^[78]. (a) Iteration equations weighting factor; (b) penalty function factor

不同于 PIE 中复杂形式的照明探针, FPM 系统的探针函数幅值分布如图 19(c)所示,为呈“0/1”分布的圆形低通滤波函数,探针空间区域的变化以及幅值上的变化都比较单一。因此,对于每个样本函数位置而言,不同次迭代更新中的步长无变化,为

“固定步长”迭代更新^[82],因此图 18 中所示的三种 PIE 算法在 FPM 框架中的表现差异不明显。“固定步长”的 FPM 优化算法在优化过程中可能会进入局部陷阱,尤其在噪声较大的情况下,甚至可能会出现重构失败的情况。

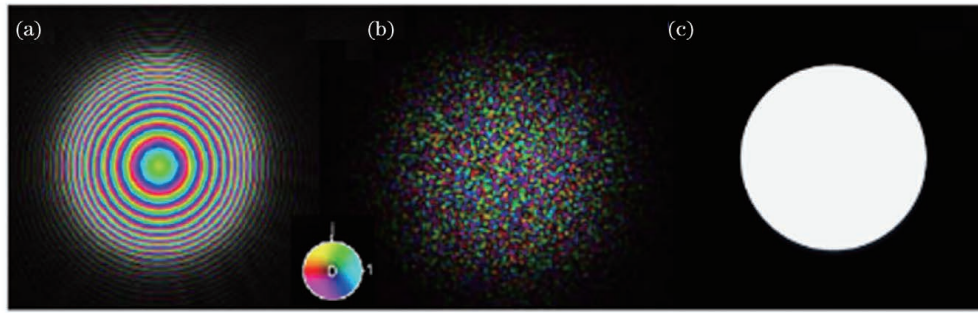


图 19 典型的 PIE/FPM 探针形式^[44]。(a)X 射线成像常用的会聚光束探针；(b)可见光成像常用的随机散斑探针；(c)FPM 常用圆形低通滤波器型探针

Fig. 19 Typical probe patterns in PIE/FPM^[44]. (a) Convergent beam probe commonly used in X ray; (b) random speckle probe commonly used in visible light imaging; (c) ideal circular lowpass filter probe used in FPM

南京理工大学 Zuó 等^[47]提出自适应步长 FPM (Adaptive step-size FPM)算法,采用递减的步长进行迭代更新,步长递减判据依托当前迭代前后损失

函数的相对比例关系进行构建,该算法和思想现已在诸多相位恢复问题中得到应用。图 20 展示了自适应步长与其他几种典型算法的收敛结果。

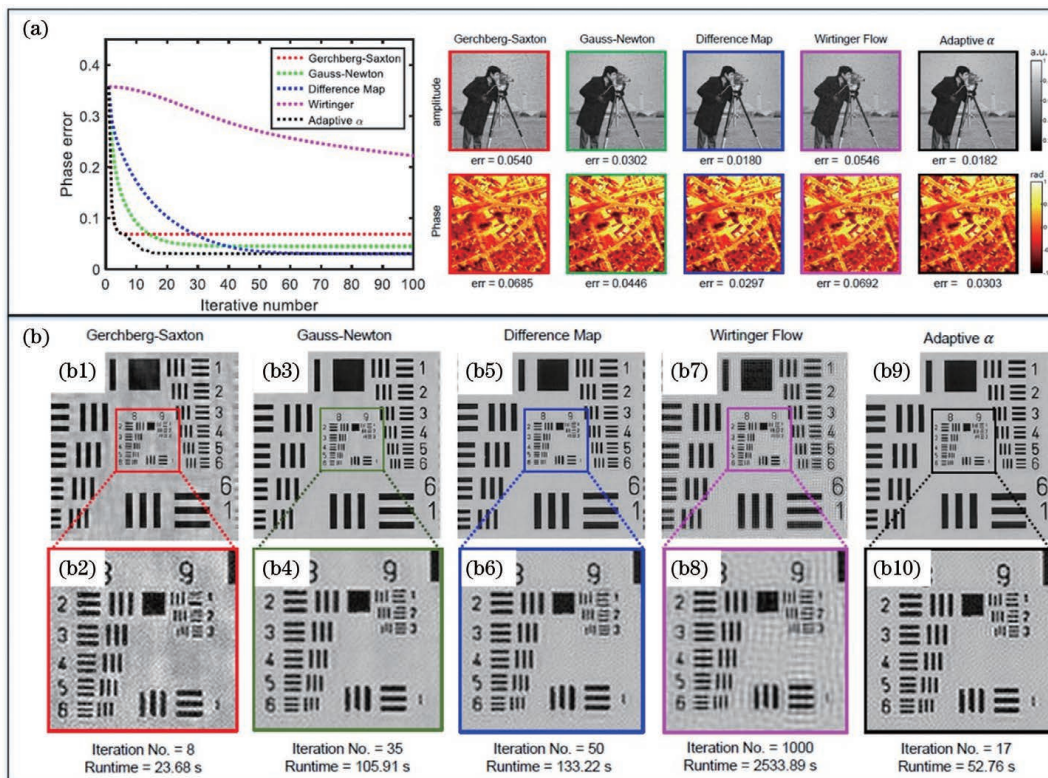


图 20 自适应步长 FPM 算法与固定步长及多种 FPM 算法的性能比较结果^[47]。(a)50%泊松噪声下,自适应步长方法与 4 种最先进 FPM 重建算法在收敛速度和重建精度的对比;(b)自适应步长方法与 4 种最先进 FPM 重建算法的重建结果和运行时间对比

Fig. 20 Results comparison of adaptive step-size, fixed step-size and some other FPM algorithms^[47]. (a) Comparison of convergence speed and reconstruction accuracy of the adaptive step-size approach and four state-of-the-art FPM reconstruction algorithms under 50% Poisson noise; (b) comparison of reconstruction results and runtime of the adaptive step-size approach and four state-of-the-art FPM reconstruction algorithms

最优化方法的选择与设计是解决最优化问题的重要途径,上述 PIE/FPM 算法都是通过设计符合特殊规则的迭代更新步长和更新过程,来提高跳出

局部陷阱的概率,实现更快的收敛速度和更好的收敛结果。

上述采用不同补偿选择策略的算法属于改进型

优化方法,对于逆源问题而言,约束数据集的特征决定了问题的病态程度,也对最终收敛结果有重要影响。因此除改变优化方法外,也可以从问题本身出发,通过构建约束性更强的数据集使得相位恢复的问题更加易解。2020年,本课题组提出非对称约束 FPM(AcFPM)^[83],通过在大工作距离的远心物镜前设置局部遮挡物的方式等效形成中心对

称性破缺的频域约束。虽然其优化算法依然是基于一阶梯度构建的,但系统采集的一系列低分辨率图像(等价于子频谱区域的自相关)信息数据集的完备性增加,优化问题的病态程度减轻,有利于优化问题的解决,因而可以得到更好的结果。图 21 所示为 AcFPM 的实现方式和与 FPM 得到结果的对比。

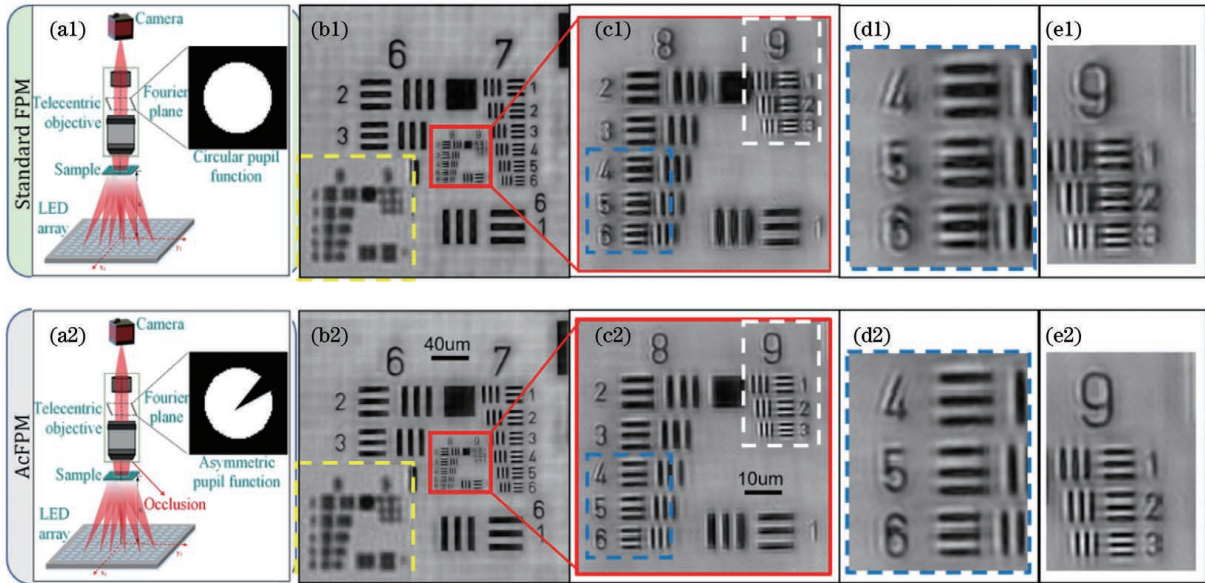


图 21 AcFPM 和 FPM 实验结果的对比^[83]。(a1)(a2)传统 FPM 以及 AcFPM 原理图;(b1)~(e1)传统 FPM 重构的振幅以及对应放大结果;(b2)~(e2)AcFPM 重构的振幅以及对应放大结果

Fig. 21 Comparison of experimental results between AcFPM and FPM^[83]. (a1)-(a2) Schematic of traditional FPM and AcFPM; (b1)-(e1) reconstructed amplitude and the corresponding enlarged results of traditional FPM; (b2)-(e2) reconstructed amplitude and the corresponding enlarged results of AcFPM

4.2 二阶梯度相关方法

基于损失函数对样本函数的一阶梯度构建相位恢复算法时,其主要改进途径在于步长的选取。与一阶梯度相比,基于二阶梯度的最优化算法可以提升收敛的速度和算法的稳定性,尤其在存在噪声的情况下,其得到全局最优解的概率更高。2014年 Tian 等^[73]提出并构建了基于二阶梯度的序列更新 FPM 算法,分别计算损失函数相对于目标函数的一阶和二阶导数,沿用牛顿法中的迭代更新函数,即

$$O'_{jr} = O_{jr} - \alpha \mathbf{H}^{-1} \cdot \nabla E_{jr}^{(\text{obj})}, \quad (20)$$

式中 \mathbf{H}^{-1} 为 Hessian 矩阵的逆运算,可以看出频域探针函数的迭代更新表达式与样本函数的形式一致。

2015年 Yeh 等^[46]对多种 FPM 算法进行了分析与对比,指出常用的几种算法(常规 FPM、EPRY-FPM 以及基于 Wirtinger flow 的 FPM 等)都根据损失函数对样本函数的一阶梯度进行构建。Yeh 基

于 Tian 等对序列更新式牛顿 FPM 算法的阐述和分析,提出全局更新式牛顿 FPM 算法,意在获得一个同时兼顾“二阶梯度算法更易收敛”以及“全局更新算法更稳定”特性的 FPM 算法框架。基于二阶梯度的最优化算法相对于基于一阶梯度的算法而言具有更好的收敛特性以及鲁棒性,但其存在的问题在于具有更大的计算量。如(20)式所示,在每次迭代更新的过程中,都需要计算二阶 Hessian 矩阵的逆,这一步要求的计算成本非常高,不仅影响相位恢复的速度,而且对 Hessian 矩阵求逆还可能是一个不适定问题^[84]。为降低计算量以及解决矩阵求逆的问题,Yeh 给出了近似的 Hessian 矩阵表达式,该公式及推导过程可参考文献^[46]的正文及附录部分。因此,该论文认为综合考虑计算量代价以及重建结果的情况下,序列更新式高斯-牛顿 FPM 算法框架的整体表现优于其他类型。

4.3 机器学习 FPM 算法

作为近年来备受关注的计算框架,机器学习也在 FPM 中有所应用^[85-94]。机器学习在 FPM 中的应用有多个方向,其中最为主流的仍然是实现样本函数和探针函数的相位恢复与重建。根据神经网络的构建形式,可以将利用机器学习的 FPM 方案分为两类:1)根据低分辨率图像得到高分辨率图像的相位恢复过程构建神经网络,2)根据待恢复的样本函数构建为网络中的一层,其参数本身代表样本的复振幅参量。

2018 年 Nguyen 等^[87]提出网络架构属于第一类方案,如图 22 所示。此类型网络的输入为实际采集的一系列低分辨率图像,输出为目标高分辨率复振幅图像。此类神经网络的工作模式较为直观,可简单理解为使用神经网络来替换传统 FPM 算法中的交互投影或者最优化算法,输入和输出与传统 FPM 算法一致。此类网络的训练过程属于有监督训练,存在训练数据集难以获取以及网络结构泛化性差等问题。

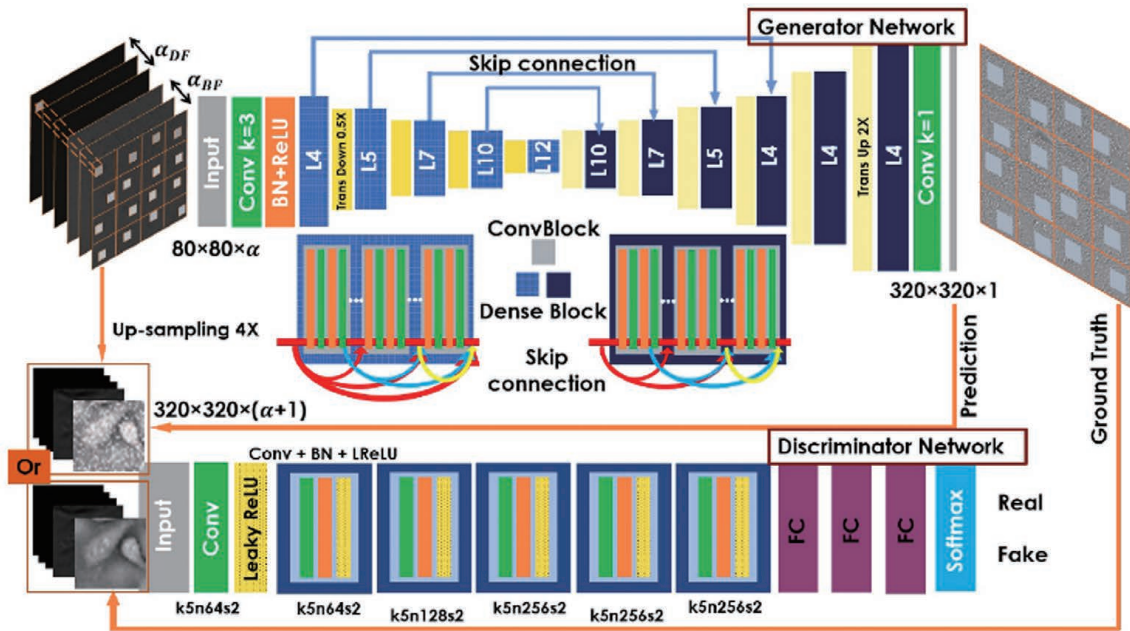


图 22 用于替换传统 FPM 相位恢复算法的神经网络结构示意图^[87]

Fig. 22 Diagram of neural network structure used to replace the traditional FPM phase recovery algorithm^[87]

不同于方案一中常用的卷积神经网络,2018 年 Jiang 等^[86]根据 FPM 的物理模型构建出每一层都具有明确物理含义的神经网络,其中将样本函数构建为网络中的一层,在训练的过程中不断优化该层的参数,网络训练完成后得到的该层参数即表示样本函数的真实分布。此网络属于基于物理模型的网络,其训练方式属于无监督或者自监督训练,因此不需要大量的数据集,并且不存在网络结构泛化的问题。图 23 所示为 Jiang 等^[86]给出的频域模

式的 FPM 神经网络结构示意图,通过对该网络的数据操作流程进行分析,可知这种基于物理模型的网络构建和训练方法与传统的基于最优化的相位恢复算法大体相同,区别在于该方法是基于成熟的机器学习库来构建的,有诸多成熟的高级优化器可以使用(例如 Adam、RMSprop、SGD、SGDM 等),而 4.1 节和 4.2 节中所述的基于最优化的算法大多采用较为基础的优化器,如梯度下降、牛顿、高斯牛顿等。

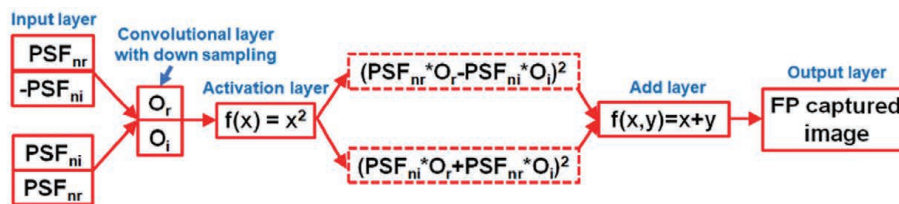


图 23 基于物理模型的 FPM 神经网络结构^[86]

Fig. 23 Physical-guided neural network of FPM^[86]

5 FPM 系统性能的提升

FPM 技术可实现大空间带宽积和定量相位成像,并且其典型的计算成像框架为显微成像领域带来了新的思路,因此 FPM 技术自问世以来得到了广泛的关注。但特定的样本模型和成像方法使得 FPM 的应用受到了一些限制。传统 FPM 模型要求待测目标符合“薄样本”假设,这限制了其进行三维“厚样本”成像的能力;另外,虽然 FPM 获得了大空间带宽积成像能力,但依次点亮几十上百个 LED 进行照明和采集的成像流程耗时严重,限制了 FPM 进行活体样本实时/准实时成像的应用。除此之外,FPM 的成像通量、成像景深、工作距离、动态范围等性能也得到了较快的发展。本文主要对提升 FPM 三维成像能力和提升 FPM 成像速度的相关研究进行对比和分析。

5.1 FPM 三维成像

二维成像扩展到三维成像有两种情况:1)三

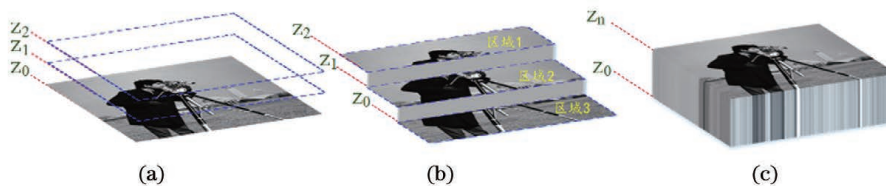


图 24 FPM 不同样本模型。(a)二维薄样本;(b)薄样本的三维分布;(c)三维厚样本

Fig. 24 Different sample models for FPM. (a) 2D thin sample; (b) 3D thin sample; (c) 3D thick sample

5.1.1 数字重聚焦

数字重聚焦是指在完成成像数据采集后,根据数据的特征进行算法聚焦的方法。在 FPM 成像框架中,有两种情况需要进行数字重聚焦,一种如图 24(a)所示,待测物符合二维薄样本模型,但是整体处于离焦的位置;另一种是图 24(b)所示情况,薄样本的不同区域处于不同的离焦位置,在测量的过程中无法同时实现多个区域的对焦。Zheng 等^[26]和 Bian 等^[95]基于“数字波前校正”的方式实现了 FPM 的数字重聚焦和系统景深扩展。“数字波前校正”的方式是在基础的 FPM 恢复流程中加入一个与离焦距离相关的相位传播因子,通过在一定离焦距离范围内进行搜索,并设定收敛指数来寻找一个最佳的离焦位置。图 25(a1)~(a3)以及(b1)~(b3)分别为离焦位置为 $-150\ \mu\text{m}$ 和 $-50\ \mu\text{m}$ 情况下,在重建过程中加入不同距离相位传播因子所得到的重建结果,图 25(c)为两种情况下收敛指数与离焦距离值的关系曲线图,可以看出该收敛指数曲线在正确位置具有极大值,可以实现准确的数字重聚焦。

维化薄样本空间分布;2)薄样本扩展为厚样本。图 24 示出了几种样本分布模型的示意图,其中图 24(a)表示二维薄样本,图 24(b)表示空间三维分布的薄样本,图 24(c)表示厚样本。在 FPM 系统构建与应用的过程中,样本的情况较为复杂。例如,对于图 24(a)中所示符合“薄样本”假设的样本, $z=z_0$ 的对焦情况通常并不能天然满足,绝大多数情况都存在一定程度的离焦。真实薄样本更多情况更符合如图 24(b)所示的情形,即各区域大体符合“薄样本”的假设,但是一方面各区域的样本本身沿光轴方向会有一些的位置差异,另一方面载玻片的放置也无法确保严格与光轴垂直;此外,对于图 24(c)所示样本不符合“薄样本”假设,需要对样本模型进行一定程度的修正。针对图 24(a)和图 24(b)与图 24(c)所对应的情况,相应的 FPM 改进基本思路分别为:数字重聚焦与层析成像。

图 26 给出重建过程中加入相位传播因子的 FPM 数字重聚焦算法流程,其中步骤②和步骤⑤为与离焦距离相关的正向和逆向相位传播的过程。

Clavean 等^[96]在 Bian 的工作基础上,将迭代重建过程中的相位传播因子调整到重建后,提出一种重建后数字重聚焦(PRR)方案,并且以一种相位延迟线性增加的传播因子替换了角谱传播相位传播因子,提高了重聚焦图像的对比度,并大幅缩短了重聚焦的时间。

Zheng 和 Clavean 的 FPM 数字重聚焦方案虽然在具体执行过程中有些差异,但都是通过遍历一定距离范围内多位置搜索的方式进行数字重聚焦。此类方法可取得较好的结果,但遍历搜索离焦距离的方式较为耗时,并且离焦对应的相位传播因子与由成像镜组像差引入的相位因子相融,故无法区分。此外,重聚焦是按照子区域进行的,但重建选取的子区域与样本离焦的子区域差异会导致重建子区域内重聚焦匀化,清晰度降低。

针对上述问题,本课题组提出一种基于成像系统几何成像模型的数字重聚焦方案^[97],倾斜照明情

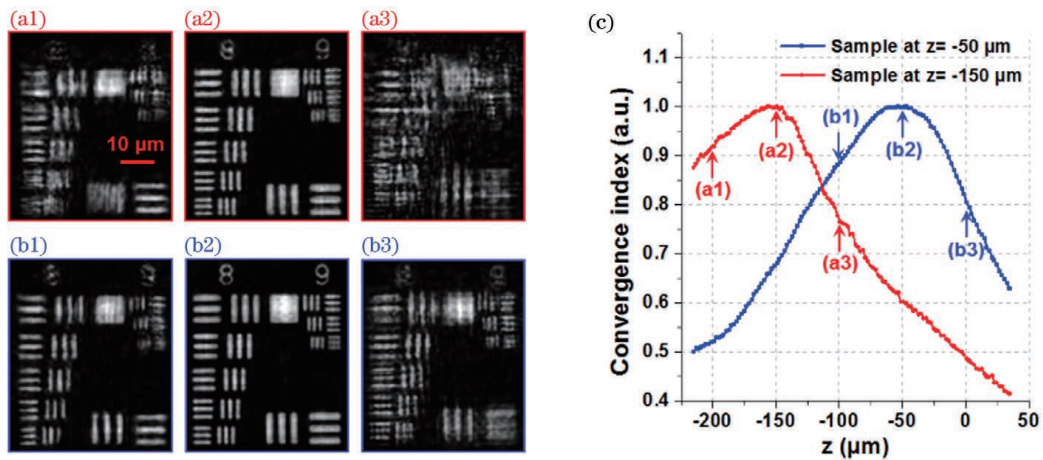


图 25 加入相位传播因子并引入收敛指数的 FPM 数字重聚焦结果^[95]。(a1)~(a3)未进行数字重聚焦的 FPM 重构；(b1)~(b3)进行数字重聚焦的 FPM 重构；(c)FPM 收敛指数作为离焦距离的函数

Fig. 25 Digital refocusing results of FPM introduced with phase propagator and convergence index^[95]. (a1)–(a3) FPM reconstructions without digital refocusing; (b1)–(b3) FPM reconstructions with digital refocusing; (c) FPM convergence index as a function of defocused distances

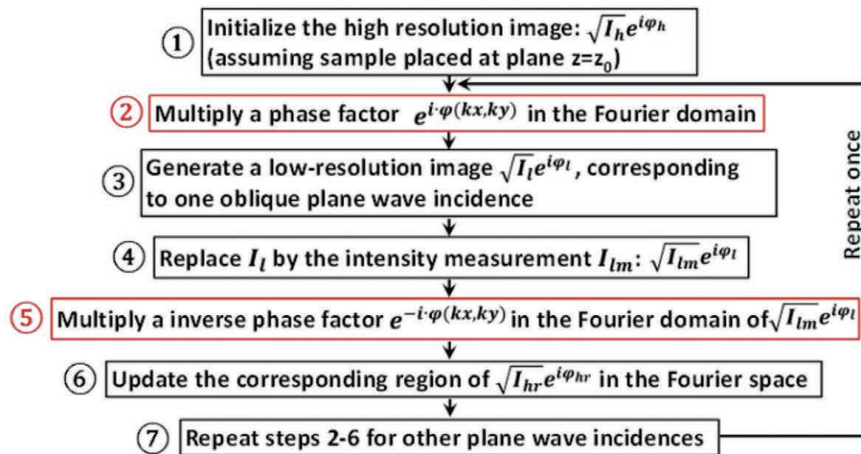


图 26 重建过程中加入相位传播因子的 FPM 数字重聚焦算法流程^[26]

Fig. 26 Algorithm flow of digital refocusing FPM inserted phase propagator in the reconstruction iteration^[26]

况下离焦部分样本图像会发生横向偏移,使用 FPM 中两个角度的明场照明数据,无需迭代优化即可快速获取每个子样本区域的离焦距离,随后在重建的过程中加入固定的相位传播因子,实现成像景深的扩展。此方案中,系统的像差分布与离焦无关,并且可以根据不同区域离焦的情况进行重建子区域的划分。图 27 为采用该方法实现的不同离焦距离美国空军(USAF)分辨率板 FPM 重建结果,图 28 所示为同一样本上不同区域对应不同离焦距离的重聚焦实验结果。此外,本课题组还将基于微透镜阵列的光场三维成像与 FPM 相结合,实现了高分辨率的三维成像^[97]。

5.1.2 层析成像

传统 FPM 模型中的“薄样本”假设对待测样本

的厚度有较大的限制,对于一些生物组织,我们更希望观测到其三维结构分布^[98]。针对此问题,借鉴 Maiden 等在 PIE 中的做法,Tian 等^[99]将 CT 和核磁共振成像领域经典多切片(Multi-Slice)模型与 FPM 成像方法相结合,构建出三维 FPM 的重建算法框架,实现了三维样本的超分辨重建。Multi-Slice 模型通过在空域中将三维样本建模为一系列特定间距的二维样本切片,在正向建模及逆向恢复的过程中通过光波自由传播将各样本切片联系起来。图 29(a)所示为 FPM 平台及厚样本的多切层模型示意图,图 29(b)所示为以多层分辨率板构成厚样本,并对三维 FPM 进行验证的实验结果图。

Multi-Slice 模型是通过在空间中将样本进行二维化解实现厚样本的测量,类似的工作还可以在

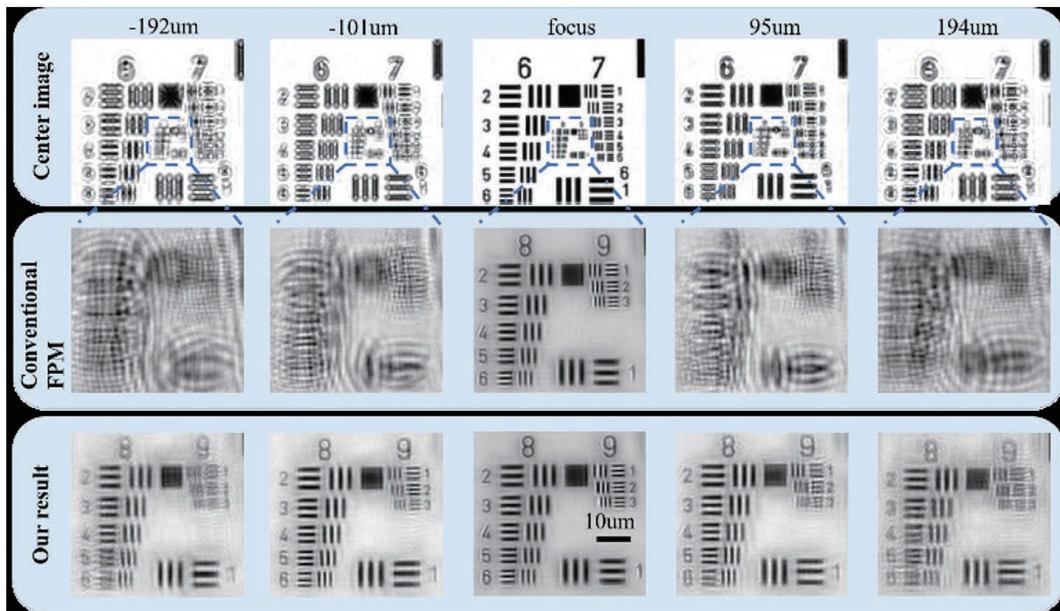


图 27 基于成像系统几何特征的 USAF 分辨率板 FPM 数字重聚焦结果^[97]

Fig. 27 USAF chart reconstruction results of digital refocusing FPM based on geometric characteristic of the imaging system^[97]

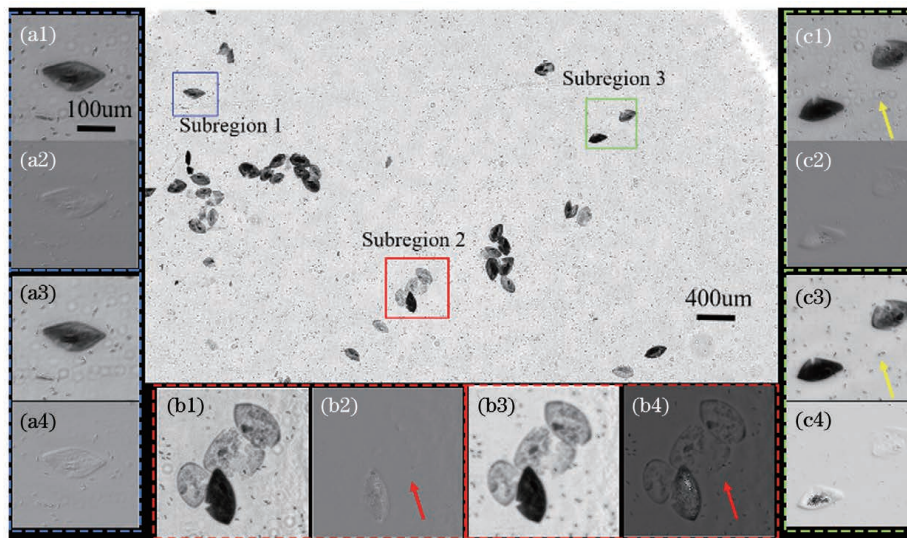


图 28 基于成像系统几何特征的草履虫样本 FPM 数字重聚焦结果^[97]。(a1)~(a4)离焦距离 $79 \mu\text{m}$ 下传统 FPM 以及数字重聚焦重构的振幅与相位结果;(b1)~(b4)离焦距离 $80 \mu\text{m}$ 下传统 FPM 以及数字重聚焦重构的振幅与相位结果;(c1)~(c4)离焦距离 $60 \mu\text{m}$ 下传统 FPM 以及数字重聚焦重构的振幅与相位结果

Fig. 28 Paramecium sample reconstruction results of digital refocusing FPM based on geometric characteristic of the imaging system^[97]. (a1)–(a4) Reconstructed amplitude and phase of conventional and digital refocusing FPM with the defocus distance of $79 \mu\text{m}$; (b1)–(b4) reconstructed amplitude and phase of conventional and digital refocusing FPM with the defocus distance of $80 \mu\text{m}$; (c1)–(c4) reconstructed amplitude and phase of conventional and digital refocusing FPM with the defocus distance of $60 \mu\text{m}$

频域中进行。Horstmeyer 以及 Zuo 等^[100-101]将传统 FPM 模型进行扩展,在三维傅里叶域中进行相位恢复与相位重建。二维 FPM 框架与三维 FPM 框架中,倾斜平面波对应的频谱分布分别如图 30(b)和图 30(c)所示^[101-102]。

在三维傅里叶域进行相位恢复与拼接方式的 FPM 数据重建流程及该方法实现的三维层析成像结果如图 31 所示。

5.2 FPM 成像速度提升

FPM 成像能够实现大空间带宽积和定量相位

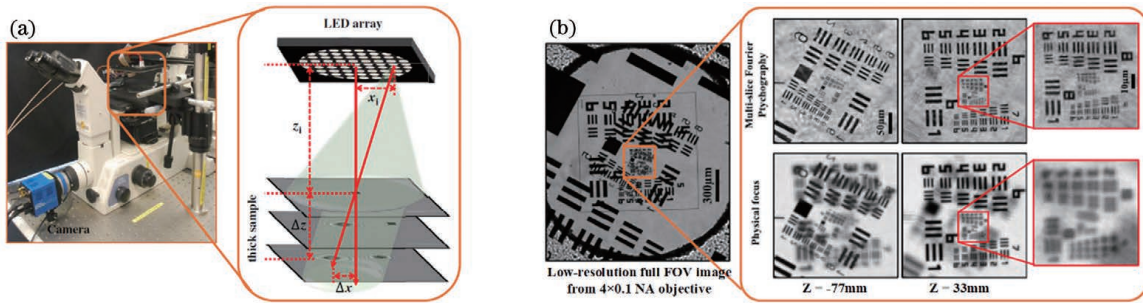


图 29 基于 Multi-Slice 模型的三维 FPM 系统及重建结果^[99]。(a)FPM 系统；(b)三维重建结果

Fig. 29 3D FPM system setup and reconstruction results based on Multi-Slice model^[99]. (a) FPM system setup; (b) 3D reconstruction results

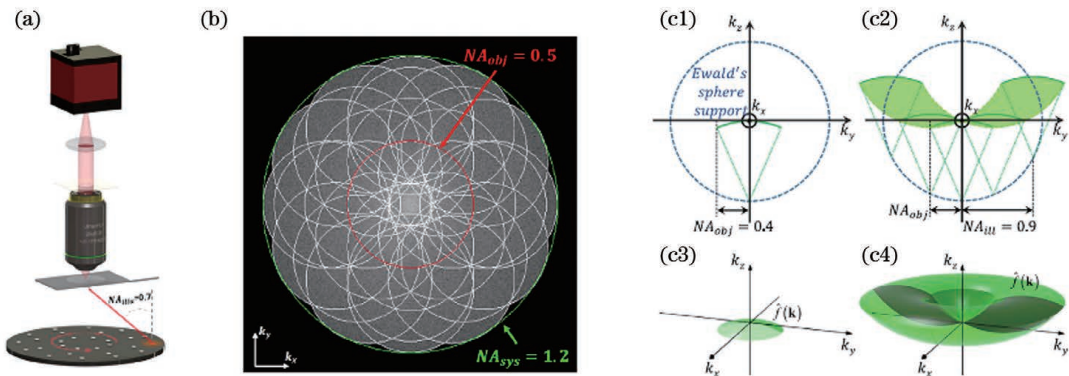


图 30 二维 FPM 与三维 FPM 子频谱区域分布示意图。(a)FPM 系统^[102]；(b)二维频谱及子频谱分布^[102]；(c)三维频谱及子频谱分布^[101]

Fig. 30 Diagrams of sub-spectrum distributions in 2D and 3D FPM. (a) FPM system setup^[102]; (b) 2D spectrum and the corresponding sub-spectrum distribution^[102]; (c) 3D spectrum and the corresponding sub-spectrum distribution^[101]

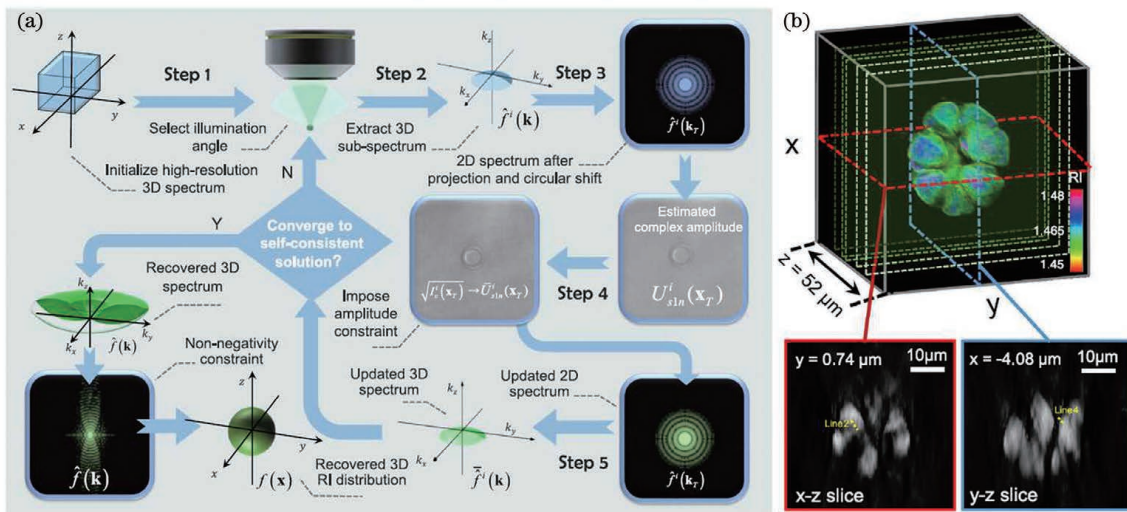


图 31 基于三维傅里叶域相位恢复与拼接的三维 FPM 算法流程和层析成像结果^[101]。(a)三维 FPM 算法流程；(b)三维 FPM 层析成像结果

Fig. 31 Algorithm flow of 3D FPM and results of tomography based on phase recovery and sub-spectrum splicing in the 3D Fourier domain^[101]. (a) Algorithm flow of 3D FPM; (b) reconstructed results of tomography 3D FPM

成像依靠的是大量的冗余数据,这使得其成像速度相对于普通的成像方式有所降低,是一种以牺牲时间分辨率信息来获取空间分辨率和相位信息的成像

方式。那么从理论上讲,在保证 FPM 现有成像性能指标的前提下,其时间分辨率能否提升呢?答案是肯定的,此问题的解决方案包括两种思路:一是降

低数据的冗余性,减少需要采集的原始数据量;二是在所需数据量不变的情况下,通过硬件或成像方法的改进提升数据采集速度。

FPM 原始数据采集的过程中需要较长时间,其主要原因有两个:1)FPM 是将几十或上百张低分辨率图像在频域进行相位恢复和拼接,从而实现的大视场、高分辨振幅成像,其中大量低分辨率图像的采集需要很长时间;2)明场图像与暗场图像的亮度差异非常大,即使在单个照明角度下,成像动态范围也往往超出所采用的图像传感器的动态范围,因此对于每个照明角度对应的低分辨率图像,可能需要改变曝光时间进行多次成像,进行高动态范围(HDR)数据合成。因此,提高 FPM 成像速度的工作也大多从这两个角度出发。目前,体外无标记细胞动态检测的速度最高可达 25 Hz^[36],但由于其没有采集暗场图像,故分辨率只能提升两倍。而加入暗场图像的动态检测速度可达 1.25 Hz^[103]。

5.2.1 HDR 数据采集

传统的 FPM 大多依靠多次曝光时间的变化扩展图像传感器的成像动态范围。此外,使用动态范

围比较高的传感器,例如 sCMOS 相机,能够在不进行多重曝光的情况下实现高动态范围数据集的采集,但这会大大增加系统的构建成本^[26]。

2014 年,Dong 等^[104]提出稀疏采样 FPM 框架(Sparsely sampled Fourier ptychographic microscopy),其与传统 FPM 的主要区别在于实施空域幅值约束的方式不同。传统 FPM 进行幅值约束时,是对每一个像素进行如图 3(b)所示的幅值约束,因此需要每个像素对应的灰度值不过曝且具有相对较高的信噪比。而稀疏采样 FPM 通过在空域形成二值掩模,即只对未过曝像素实施幅值约束,通过将灰度值小于 3 或大于 245 的像素点置零,并在重构过程中忽略这些点。此方法允许过曝像素占比 $\leq 15\%$,同时也能在一定程度上较少噪声影响。因此无须多次曝光合成高动态范围图像。图 32 所示为无高动态数据合成算法、多次曝光高动态范围数据合成算法以及稀疏采样算法得到的重建结果对比。由对比结果可知,稀疏采样 FPM 成像方案避免了多重曝光的图像采集过程,可将原始数据采集的时间缩短 50%左右。

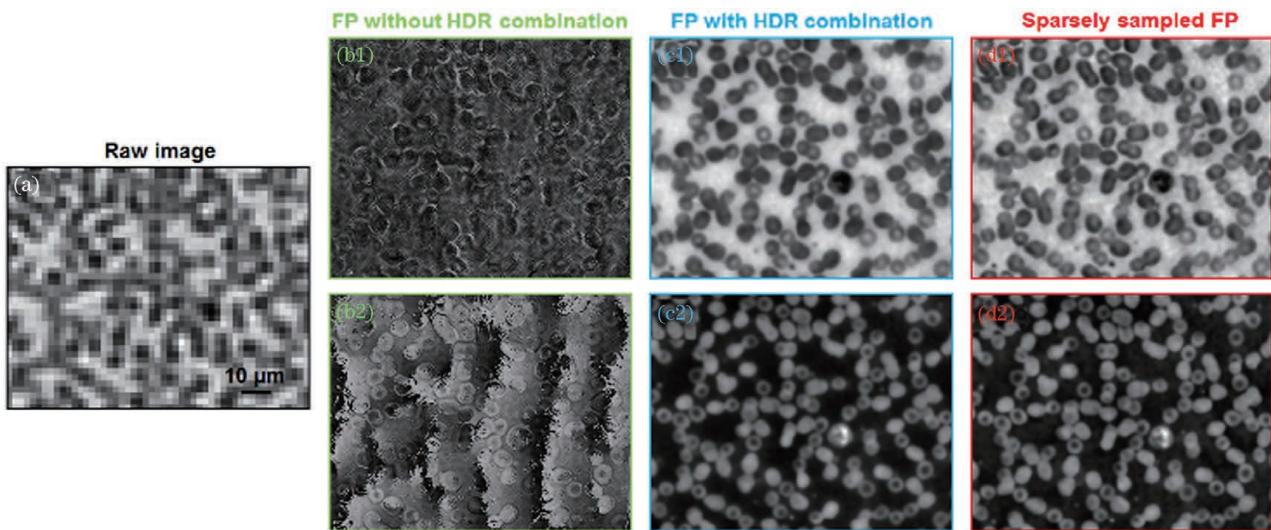


图 32 高动态 FPM 重建结果^[104]。(a)血液涂片样本原始低分辨率图片;(b)无高动态范围合成的重建结果;(c)根据高动态范围合成的重建结果;(d)稀疏采样 FPM 的重建结果

Fig. 32 HDR FPM reconstructed results^[104]. (a) Raw image of a blood smear sample; (b) reconstructed result without HDR combination process; (c) reconstructed result with HDR combination process; (d) reconstructed result with sparsely sampled FPM

此外,不同于传统的多次曝光高动态范围合成,本课题组采用 RGB 相机实现了高动态范围原始数据的采集与合成^[105]。该方案利用了 RGB 相机中 Bayer 滤光片不同通道对某一特定波长光具有不同透过率的特性,仅需单次曝光即可获得三个不同亮度图案的特性。图 33(a)和图 33(b)为

采用彩色光照明和单色光照明情况下 RGB 图像传感器所得到的图像数据特征,图 33(c)所示为验证该高动态范围数据获取方法所构建的 FPM 成像平台。图 33(d)~图 33(f)为依靠各单色通道重建结果与依靠合成高动态范围数据重建结果的对比。

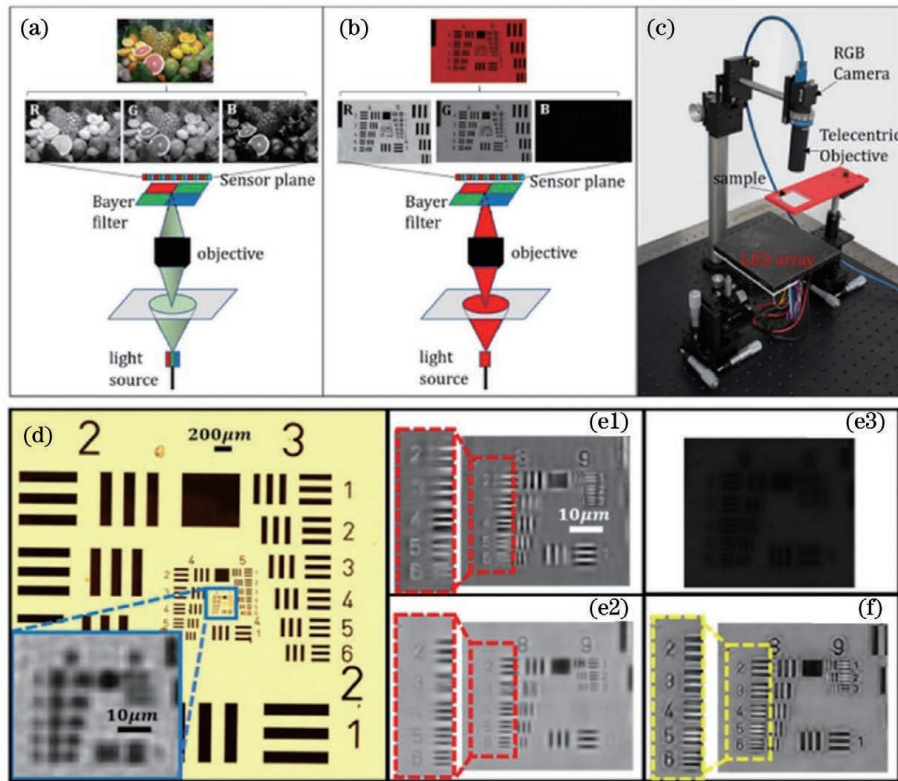


图 33 采用 RGB 相机实现自适应高动态范围数据合成原理及重建结果^[105]。(a)(b) Bayer 滤光片成像原理示意图;(c) 自适应高动态 FPM 系统结构;(d) 系统采集的大视场低分辨率图片;(e1)~(e3) R、G、B 三通道独立重构结果;(f) 自适应高动态 FPM 重构结果

Fig. 33 Principle and reconstructed results of adaptive HDR FPM with RGB camera^[105]. (a)(b) Imaging principle of Bayer filter; (c) system setup of adaptive HDR FPM; (d) large FOV LR images acquired by this system; (e1)–(e3) reconstructed results with single channel of RGB; (f) reconstructed result with adaptive HDR FPM

5.2.2 多模态 FPM

FPM 理论模型中的光源为单色光,且照明到样本上的光来自同一个点光源,不同角度的照明光对应样本频谱中心的特定偏移,经过镜组后由相机采集到的图像信息也对应频域中相应的子频谱区域,这种单幅低分辨率图像对应单个理想子频谱区域的成像框架称作“单模态 FPM”。实际系统中的 LED 光源无论在时间相干性还是在空间相干性上都与理论有所偏差。受 PIE 中混合模态重建模型的启发,

Dong 等^[106]在 2014 年提出频谱复用及多相干态重叠的模态分解 FPM 成像框架,称作“模态复用 FPM”或“多模态 FPM”。图 34 所示为 Dong 等进行多 LED 位置和多照明波长模态复用 FPM 成像的原理示意图。通过其所构建的模态复用 FPM 框架,可以实现多个位置或者多个颜色的 LED 同时照明,大幅缩短了总的原始成像数据采集时间,显著提升了成像速度。

上述模态复用 FPM 的相位恢复及数据重建算

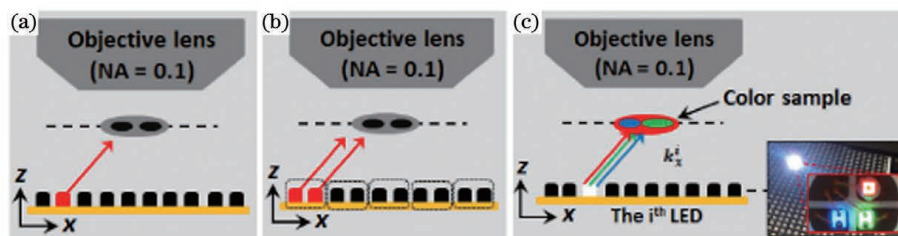


图 34 不同模态照明示意图^[106]。(a)单模态 FPM;(b)多 LED 位置模态 FPM;(c)多 LED 波长模态 FPM

Fig. 34 Diagrams of different illumination patterns^[106]. (a) FPM with single LED pattern; (b) FPM with LED positions multiplexing pattern; (c) FPM with wavelengths multiplexing pattern

法与单模态 FPM 有所区别,图 35(a)和图 35(b)给出了分别与图 34(b)和图 34(c)相对应的相位恢复算法流程。不同于单模态 FPM,多模态 FPM 中,在幅值替换环节有 $I'_{rt} = \frac{I_m}{I_t} \times I_{rt}$, $I'_{gt} = \frac{I_m}{I_t} \times I_{gt}$, $I'_{bt} =$

$\frac{I_m}{I_t} \times I_{bt}$, 其中 I_m 是单次采集得到强度图像, I_t 代表目标复振幅, 下标 r, g, b 分别表示三个颜色通道, I' 表示更新后的强度图像。除此之外, 幅值替换环节的相位部分同样保持不变。

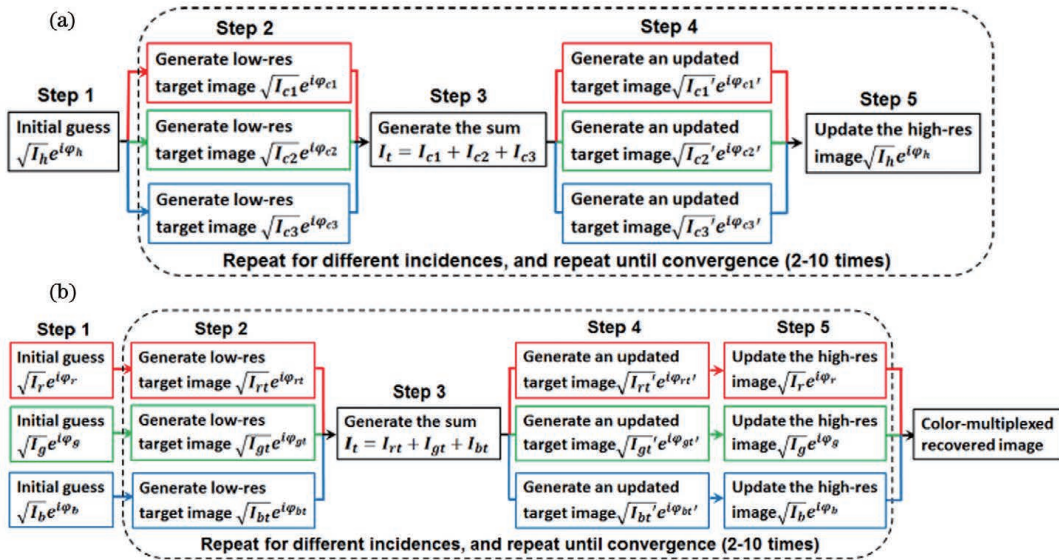


图 35 频谱复用 FPM 重建算法流程^[106]。(a)多位置 LED 复用;(b)多颜色 LED 复用

Fig. 35 FPM algorithm flow of spectral multiplexing^[106]. (a) LED positions multiplexing; (b) LED wavelengths multiplexing

同年, Tian 等^[73]也提出了类似的模态复用方式,通过对多组 LED 照明位置复用的优化设计策

略,实现了高速成像 FPM。图 36 所示为该 LED 位置复用方案与常规 FPM 方案得到的结果对比。

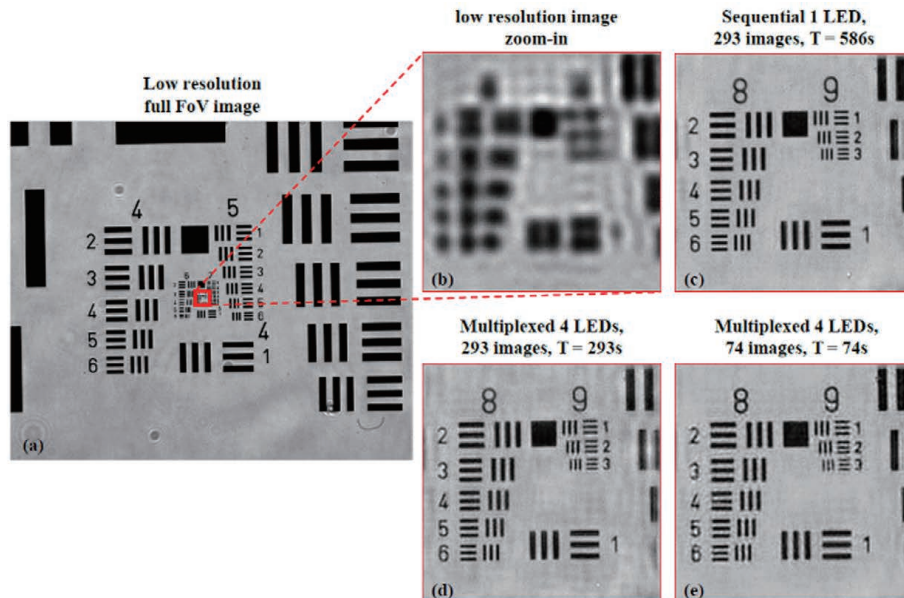


图 36 多 LED 编码照明 FPM 成像结果^[73]。(a)相机采集的低分辨率图像;(b)放大的最小特征;(c)传统 FPM 重构结果;

(d)基于 293 张图片的多模式 FPM;(e)基于 74 张图片的多模式 FPM

Fig. 36 FPM reconstructed results of coded illumination by multiple LEDs^[73]. (a) Low resolution image acquired by camera; (b) a zoom-in on the smallest features; (c) reconstruction result from traditional FPM; (d) multiplexing FPM with 293 images; (e) multiplexing FPM with 74 images

Dong 等在构建图 34(c) 中所示的方案时重点关注了频谱复用和模态混叠的问题, 因此其在实验验证过程中采用同个位置的 RGB 三色 LED 进行照明, 采用单色相机进行强度图像采集, 最终实现彩色高分辨率图像的合成。除此之外, Zhou 等^[107] 使用不同位置、不同颜色的 LED 照明, 同时图像传感器也采用彩色相机, 这种方式可以实现多个子频谱区域对应强度图像的同时采集, 将 FPM 成像速度提高 3 倍左右, 但从理论上讲, 此方案仍然属于单模态 FPM 的框架, 是依靠系统的特殊构建与成像方式实现的速度提高。

5.2.3 数据冗余分析

FPM 将空域采集的一系列强度图像在频域中进行相位恢复和拼接, 最终将频域的复振幅数据进

行傅里叶变换, 从而得到空域的大视场、高空间分辨率复振幅分布。数据冗余是 FPM 相位恢复的基础, 主要来自相邻子频谱区域的重叠, 选择合理的数据冗余量是在确保较好相位恢复质量的前提下提高成像速度的重要途径。

2014 年 Dong 等^[104] 系统分析了相邻子频谱区域的重叠率对 FPM 重建质量的影响, 如图 37 所示, 其表明若要实现 FPM 高分辨率图像重建, 其重叠率应该 $\geq 35\%$ 。因此, 在设计 FPM 照明组件时, 可通过减少照明角度数量来实现成像速度的提高。图 38 所示为一种将全局子频谱区域重叠率降低至允许范围内最低情况下的 LED 阵列照明光源实物图^[108], 此外图 38 所示的系统设计也考虑了子频谱排列方式对于重建质量的影响。

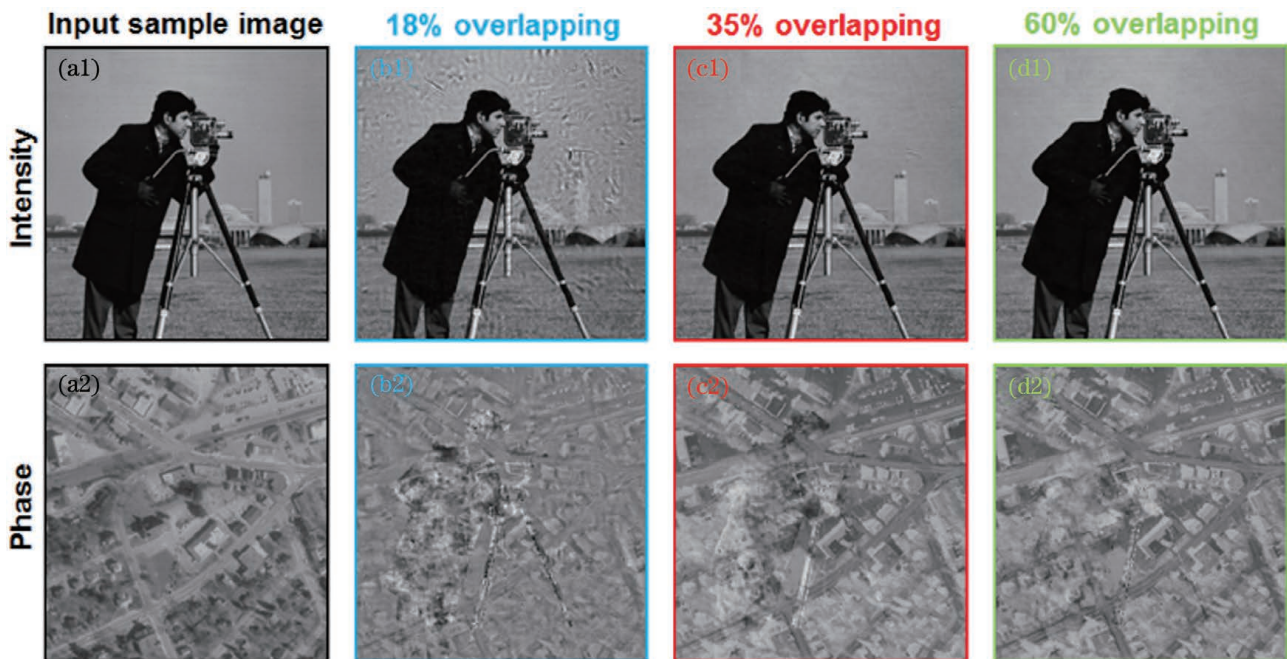


图 37 子频谱重叠率对 FPM 重建质量的影响^[104]。(a1)(a2)仿真中输入的高分辨率强度和相位;(b)~(d)傅里叶域中不同频谱重叠率的 FPM 重构

Fig. 37 FPM reconstructed results corresponding to different overlapping of sub-spectrum^[104]. (a1)(a2) Input intensity and phase with high resolution in the simulation; (b)~(d) FPM reconstructions with different spectrum overlapping percentages in the Fourier domain

除了考虑单模态 FPM 的子频谱重叠率对重建质量的影响之外, Sun 等^[109] 对照明角度复用和照明波长复用的 FPM 框架中子频谱重叠率对于 FPM 重建结果的影响进行了系统的探究。在设计 LED 照明阵列时可根据文献^[109] 的参数, 选择不影响重构质量的最小子频谱区域重叠率, 进而减少所需拍摄的原始低分辨率图片数量, 实现了成像速度的提高。

除上述通过多模态复用或者最优化子频谱重叠

率外, 还可以通过其他诸如频谱内容自适应 FPM 框架、半数 LED 照明等方案实现 FPM 原始数据采集速度的提高^[110-111]。

6 FPM 系统构建方式扩展

FPM 系统结构与传统显微镜的差异主要在于光源, 典型 FPM 成像系统的构建方式为将传统显微镜的光源替换为一个可编程的 LED 阵列, 显微平台的其他部分保持不变^[26]。这种 FPM 系统中一方

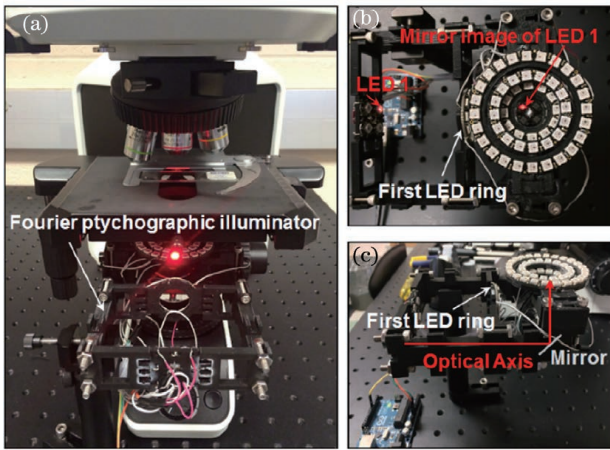


图 38 优化 FPM 照明 LED 阵列光源^[108]。(a)FPM 系统结构；(b)(c)不同视角的照明光源

Fig. 38 Updated LED illumination arrays of FPM^[108].
(a) System setup of FPM; (b) (c) different perspectives of illuminators

面显微平台部分相对昂贵,另一方面商用显微平台在成像端的可操作空间和自由度不高,减小了计算成像框架中多环节、多参数调控的可能性。在 FPM 系统设计优化与扩展层面,FPM 系统将主要朝着三个方面发展:降低成本、增加功能以及提高

扩展性。

使用消费级产品构建 FPM 系统是降低成本的一个有效途径。如图 39(a)和图 39(b)所示,2014 年 Dong 等^[112]提出使用手机镜头替换显微平台中物镜及筒镜组合的方案,实现了小型化 FPM 系统,系统构建成本相对于典型 FPM 平台显著降低。Phillips 等^[60]在 2015 年也进行了类似的工作。如图 39(c)所示,英国格拉斯哥大学的 Aidukas 等^[113]利用树莓派及其开发模块中的相机组件设计构建了小型化经济型的 FPM 系统,相比与 Zheng 等采用 sCMOS 相机而言,在成像设备端又节省了很大一部分成本。此外,如图 39(d)所示,Konda 等^[114]还设计构建了基于相机阵列的多孔径 FPM 系统,系统采用 Schempflug 成像模式,系统成本较低的同时,实现了成像速度的提升。如图 39(e)所示,本课题组提出一种基于工业相机和工业远心物镜的 FPM 成像系统,兼顾了系统成像质量和构建成本两方面因素,并且远心物镜超大工作距离的特点扩大了成像工作距离,为成像端光场参数调控和系统功能扩展提供了更大的自由度^[56]。

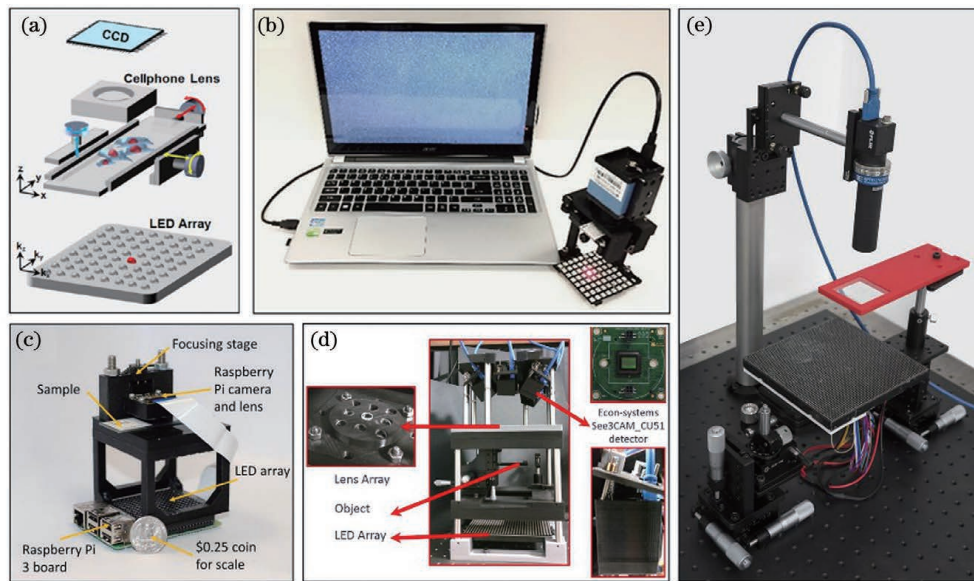


图 39 改进型 FPM 系统构建。(a)(b)基于手机镜头的 FPM 系统设计方案^[112]；(c)基于树莓派及其开发模块的 FPM 系统设计方案^[113]；(d)基于相机阵列多孔径的 FPM 系统设计方案^[114]；(e)基于工业相机和工业远心镜头的 FPM 系统设计方案^[56]

Fig. 39 Updated FPM system LED setups. (a)(b) FPM system setup based on a cellphone lens^[112]；(c) FPM system setup based on Raspberry Pi and the corresponding open sources^[113]；(d) FPM system setup based on multi-aperture camera array^[114]；(e) FPM system setup based on industrial camera and telecentric objective^[56]

上述工作兼顾了 FPM 恢复成像系统像差的能力,采用低成本的成像镜组同样可以实现与传统

FPM 系统相近的成像质量。进一步地来讲,从低成本透镜过渡到无透镜,FPM 的基本成像和相位恢复

算法框架依然成立,区别在于典型 FPM 算法是在空域和傅里叶域往返迭代和约束,而无透镜的 FPM 算法则是在物平面和经过一段距离传播后的衍射图案所在平面构成的两个约束间往返迭代和约束。无透镜 FPM 系统及方案能够实现与典型 FPM 系统相近的成像功能及参数指标^[115-118]。此外,如图 40(b)所示,Zhang 等^[117]还在无透镜 FPM 框架中加入了掩模,这种操作与 CMI 原理有一定相通之处,可以提高无透镜 FPM 的算法收敛速度和成像质量。

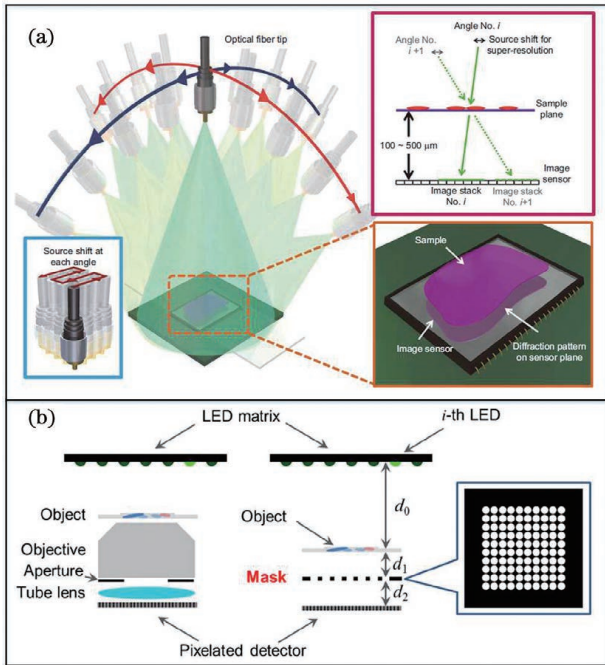


图 40 无透镜 FPM 成像原理。(a) Luo 等^[116]设计的无透镜成像系统;(b) Zhang 等^[117]设计的无透镜成像系统

Fig. 40 Imaging principle of lens-less FPM imaging. (a) System setup of lens-less FPM proposed by Luo *et al.*^[116]; (b) system setup of lens-less FPM proposed by Zhang *et al.*^[117]

典型 FPM 系统采用的是透射式照明,仅适用于透光性较好的样本,对于反射/散射样本的成像则需要设计构建反射/落射式 FPM 系统框架。图 41 为近年来发展出的多种反射/落射式 FPM 系统的构建方案,其整体思路较为接近,明场照明方式与传统显微系统的落射式光路相似,暗场照明则大多基于 LED 阵列的特殊分布实现^[119-124]。反射/落射式 FPM 系统光源部分相对于透射式 FPM 中 LED 阵列结构要复杂一些,因此照明系统参数的标定也需要特殊的方案设计。

傅里叶叠层(FP)成像的原理和算法框架并不

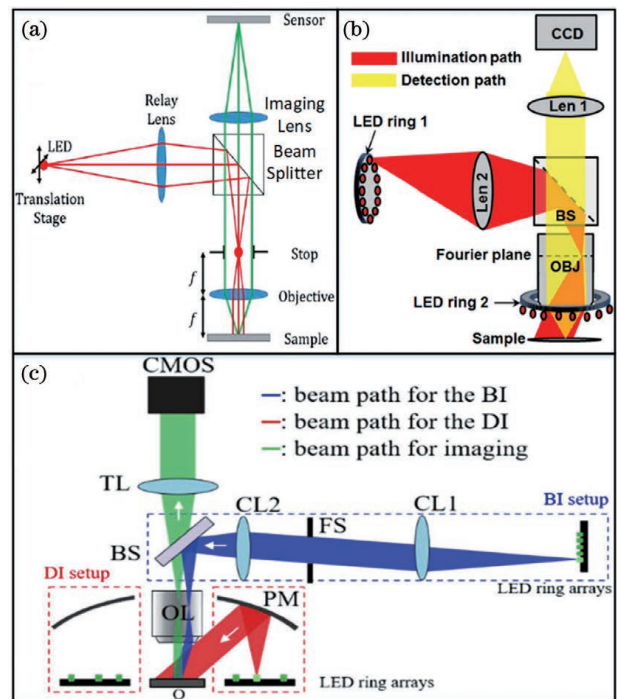


图 41 反射/落射式 FPM 框架设计原理图。(a)落射式 FPM 系统结构示意图^[121];(b)Guo 等^[119]设计的反射式 FPM 系统结构示意图;(c)基于抛物面反射镜的反射式 FPM 系统结构示意图^[123]

Fig. 41 System setup of FPM with reflection and epi-illumination sources. (a) System setup of FPM based on epi-illumination^[121]; (b) system setup of FPM based on reflection illumination designed by Guo *et al.*^[119]; (c) system setup of FPM based on a parabolic mirror^[123]

局限于显微领域,在宏观成像领域也同样适用,且具有广阔的应用前景。宏观 FP 系统的具体构建方式与显微成像有所区别,显微 FP 成像中通过改变入射光照明方向实现样本频谱中心偏移的方案在宏观架构中难以实现。图 42(a)为使用主动相干光照明的反射式宏观 FP 成像系统示意图^[125-126],由于光源与物体的距离太大,很难通过改变光源的几何位姿参数实现较大范围的入射角度扫描,因此难以实现类似 FPM 中样本频谱的大范围扫描。宏观的 FP 方案中,常通过平移成像系统(包括镜头和传感器)来实现物体频谱信息的扫描收集,此方案既适用于相干照明,也适用于图 42(b)和图 42(c)所示的非相干照明。

7 结 论

傅里叶叠层成像自问世以来得到了非常多的关注,在理论模型、重建算法、系统构建与优化以及实

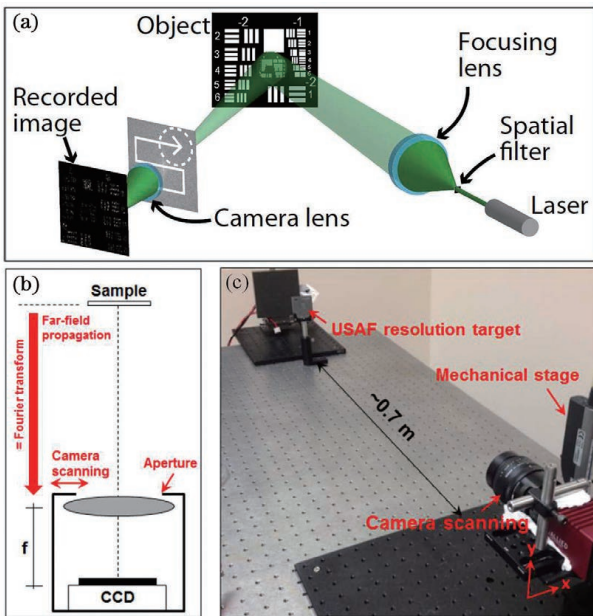


图 42 宏观傅里叶叠层成像原理及系统。(a)主动照明反射式 FP 系统^[125];(b)(c)孔径扫描式宏观 FP 系统^[126]

Fig. 42 Principle and system setup of macroscopic FP imaging. (a) Reflection geometry FP imaging^[125]; (b)(c) aperture-scanning FP imaging^[126]

际应用等均取得了较大的研究进展^[127-132]。综合来讲,FPM 能够吸引大家持续关注与认可的原因有三点:

1) FPM 能够同时实现大视场和高空间分辨率成像,并且可以进行定量相位成像、系统像差测量以及三维层析成像等,这些优异的成像性能,外加较低的系统构建成本,使其能够广泛应用于各种实际场景中。

2) FPM 不是第一种计算成像技术,却构建了一种非常典型的计算成像框架。该成像方案既包括系统层面对照明光传播方向的调制,也包括算法层面对采集原始数据的优化与重建,几乎符合计算成像框架的所有典型要素。这为研究者进行“计算成像”系统与方案设计的构建提供了很好的借鉴与参考。

3) FPM 中成像过程的物理模型以及数据重建过程的数学算法都很经典。正因如此,FPM 已被最新版的光学领域经典论著《傅里叶光学导论》收录^[104],已成为傅里叶光学理论及应用的一个典型代表。

FPM 经过近些年的发展,无论是在理论模型、优化算法还是系统构建、扩展及应用等方面,均取得了非常大的进展,但这并不意味着此方向的研究已

经趋于完整或饱和。现阶段的 FPM 依然存在诸如系统调节流程复杂、对环境光干扰敏感、时间分辨率低、重构时间长等问题。研究学者们仍将继续不断地完善 FPM 的模型、算法和系统设计与构建。

在成像质量提升和系统参数校正层面,虽然已经出现了多种实用性方法,但现有方法对数据的依赖度过高,忽略了计算成像中硬件系统与软件算法相结合的技术特点。例如现阶段很多方法过度依赖原始数据中的冗余特征,试图通过数据冗余性解算出所有的系统或样本参数,不考虑实际物理过程中参数耦合模型,仅笼统地进行算法优化的方式,可能会将提升 FPM 性能的线索隐藏。

在实际情况下,由于不同种类的参数对采集数据的影响是复杂交错的,依靠解析程度不够明确的优化算法很难完全地解决参数的耦合效应。在实际情况下,除了数据冗余之外,系统本身还存在一些特殊的约束或者成像特征。对这些成像特征的发掘以及多参数的解析,有望提升系统的整体性能。因此,计算成像框架不可过度依赖算法,应该对硬件系统和软件算法进行综合性的改进,从多方面提升系统性能。

参 考 文 献

- [1] Hawkes P, Spence J C H. Science of microscopy [M]. New York: Springer, 2007.
 - [2] Lohmann A W, Dorsch R G, Mendlovic D, et al. Space-bandwidth product of optical signals and systems[J]. Journal of the Optical Society of America A, 1996, 13(3): 470-473.
 - [3] Gustafsson M G L. Surpassing the lateral resolution limit by a factor of two using structured illumination microscopy[J]. Journal of Microscopy, 2000, 198(2): 82-87.
 - [4] Gustafsson M G L. Nonlinear structured-illumination microscopy: wide-field fluorescence imaging with theoretically unlimited resolution[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2005, 102(37): 13081-13086.
 - [5] Gao P, Pedrini G, Osten W. Structured illumination for resolution enhancement and autofocusing in digital holographic microscopy[J]. Optics Letters, 2013, 38(8): 1328-1330.
 - [6] Zuo C, Chen Q, Sun J S, et al. Non-interferometric phase retrieval and quantitative phase microscopy based on transport of intensity equation: a review[J]. Chinese Journal of Lasers, 2016, 43(6): 0609002.
- 左超, 陈钱, 孙佳嵩. 基于光强传输方程的非干涉相

- 位恢复与定量相位显微成像: 文献综述与最新进展 [J]. 中国激光, 2016, 43(6): 0609002.
- [7] Lichtman J W, Conchello J A. Fluorescence microscopy[J]. Nature Methods, 2005, 2(12): 910-919.
- [8] Kim M K. Principles and techniques of digital holographic microscopy[J]. SPIE Reviews, 2010, 1(1): 018005.
- [9] Huang D, Swanson E A, Lin C P, et al. Optical coherence tomography [J]. Science, 1991, 254(5035): 1178-1181.
- [10] Hell S W, Wichmann J. Breaking the diffraction resolution limit by stimulated emission: stimulated-emission-depletion fluorescence microscopy [J]. Optics Letters, 1994, 19(11): 780-782.
- [11] Betzig E, Patterson G H, Sougrat R, et al. Imaging intracellular fluorescent proteins at nanometer resolution [J]. Science, 2006, 313(5793): 1642-1645.
- [12] Rust M J, Bates M, Zhuang X. Sub-diffraction-limit imaging by stochastic optical reconstruction microscopy (STORM)[J]. Nature Methods, 2006, 3(10): 793-795.
- [13] Teague M R. Deterministic phase retrieval: a Green's function solution[J]. Journal of the Optical Society of America, 1983, 73(11): 1434-1441.
- [14] Zuo C, Li J J, Sun J S, et al. Transport of intensity equation: a tutorial [J]. Optics and Lasers in Engineering, 2020, 135: 106187.
- [15] Keller P J, Schmidt A D, Wittbrodt J, et al. Reconstruction of zebrafish early embryonic development by scanned light sheet microscopy [J]. Science, 2008, 322(5904): 1065-1069.
- [16] Fienup J R. Phase retrieval algorithms: a comparison [J]. Applied Optics, 1982, 21(15): 2758-2769.
- [17] Zhang W H, Cao L C, Brady D J, et al. Twin-image-free holography: a compressive sensing approach[J]. Physical Review Letters, 2018, 121(9): 093902.
- [18] Fienup J R, Wackerman C C. Phase-retrieval stagnation problems and solutions[J]. Journal of the Optical Society of America A, 1986, 3(11): 1897-1907.
- [19] Zhang F C, Rodenburg J M. Phase retrieval based on wave-front relay and modulation[J]. Physical Review B, 2010, 82(12): 121104.
- [20] Zhang F C, Chen B, Morrison G R, et al. Phase retrieval by coherent modulation imaging[J]. Nature Communications, 2016, 7: 13367.
- [21] Marchesini S. Invited article: a unified evaluation of iterative projection algorithms for phase retrieval[J]. Review of Scientific Instruments, 2007, 78(1): 011301.
- [22] Rodenburg J M, Faulkner H M L. A phase retrieval algorithm for shifting illumination [J]. Applied Physics Letters, 2004, 85(20): 4795-4797.
- [23] Faulkner H M L, Rodenburg J M. Movable aperture lensless transmission microscopy: a novel phase retrieval algorithm [J]. Physical Review Letters, 2004, 93(2): 023903.
- [24] Pfeiffer F. X-ray ptychography [J]. Nature Photonics, 2018, 12(1): 9-17.
- [25] Valzania L, Feuer T, Zolliker P, et al. Terahertz ptychography[J]. Optics Letters, 2018, 43(3): 543-546.
- [26] Zheng G A, Horstmeyer R, Yang C. Wide-field, high-resolution Fourier ptychographic microscopy [J]. Nature Photonics, 2013, 7(9): 739-745.
- [27] Zheng G A, Yang C. Scalable gigapixel microscopy without mechanical scanning[C]//Bio-Optics: Design and Application 2013, April 14-18, 2013, Waikoloa Beach, Hawaii. Washington, D. C.: OSA, 2013: BT1A. 1.
- [28] Zheng G A. Breakthroughs in photonics 2013: Fourier ptychographic imaging [J]. IEEE Photonics Journal, 2014, 6(2): 1-7.
- [29] Song P M, Jiang S W, Zhang H, et al. Super-resolution microscopy via ptychographic structured modulation of a diffuser [J]. Optics Letters, 2019, 44(15): 3645-3648.
- [30] Bian Z C, Jiang S W, Song P M, et al. Ptychographic modulation engine: a low-cost DIY microscope add-on for coherent super-resolution imaging[J]. Journal of Physics D: Applied Physics, 2020, 53(1): 014005.
- [31] Song P M, Wang R H, Zhu J K, et al. Super-resolved multispectral lensless microscopy via angle-tilted, wavelength-multiplexed ptychographic modulation[J]. Optics Letters, 2020, 45(13): 3486-3489.
- [32] He X L, Jiang Z L, Kong Y, et al. Fourier ptychography via wavefront modulation with a diffuser [J]. Optics Communications, 2020, 459: 125057.
- [33] Yeh L H, Tian L, Waller L. Structured illumination microscopy with unknown patterns and a statistical prior[J]. Biomedical Optics Express, 2017, 8(2): 695-711.
- [34] Pan A, Zhou M L, Zhang Y, et al. Adaptive-window angular spectrum algorithm for near-field ptychography [J]. Optics Communications, 2019, 430: 73-82.
- [35] Li J J, Matlock A C, Li Y Z, et al. High-speed in

- vitro intensity diffraction tomography[J]. *Advanced Photonics*, 2019, 1(6): 066004.
- [36] Sun J S, Chen Q, Zhang J L, et al. Single-shot quantitative phase microscopy based on color-multiplexed Fourier ptychography[J]. *Optics Letters*, 2018, 43(14): 3365-3368.
- [37] Ou X, Horstmeyer R, Yang C, et al. Quantitative phase imaging via Fourier ptychographic microscopy[J]. *Optics Letters*, 2013, 38(22): 4845-4848.
- [38] Zhang S H, Hu Y, Wang Y, et al. Theoretical analysis of diffraction imaging in Fourier ptychography microscopy[J]. *Proceedings of SPIE*, 2019, 10990: 109900A.
- [39] Tian L, Wang J, Waller L. 3D differential phase-contrast microscopy with computational illumination using an LED array[J]. *Optics Letters*, 2014, 39(5): 1326-1329.
- [40] Goodman J W. *Introduction to Fourier optics*[M]. Colorado: Roberts and Company Publishers, 2005.
- [41] Yang J Q, Ma X, Lin J X, et al. Intensity correction research for Fourier ptychographic microscopy[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2017, 54(3): 031101.
杨佳琪, 马骁, 林锦新, 等. 傅里叶叠层显微术的照明光强校正研究[J]. *激光与光电子学进展*, 2017, 54(3): 031101.
- [42] Cetin A E, Bozkurt A, Gunay O, et al. Projections onto convex sets (POCS) based optimization by lifting[C]//2013 IEEE Global Conference on Signal and Information Processing, December 3-5, 2013, Austin, TX, USA. New York: IEEE Press, 2013: 623.
- [43] Gill P E, Murray W, Wright M H. *Practical optimization*[M]. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics, 2019.
- [44] Rodenburg J, Maiden A. *Ptychography*[M]//Hawkes P W, Spence J C H. *Springer handbook of microscopy*. Springer handbooks. Cham: Springer, 2019: 819-904.
- [45] Bian L, Suo J, Chung J, et al. Fourier ptychographic reconstruction using Poisson maximum likelihood and truncated Wirtinger gradient[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 27384.
- [46] Yeh L H, Dong J, Zhong J S, et al. Experimental robustness of Fourier ptychography phase retrieval algorithms[J]. *Optics Express*, 2015, 23(26): 33214-33240.
- [47] Zuo C, Sun J S, Chen Q. Adaptive step-size strategy for noise-robust Fourier ptychographic microscopy[J]. *Optics Express*, 2016, 24(18): 20724-20744.
- [48] Kreutz-Delgado K. The complex gradient operator and the CR-calculus[EB/OL]. (2009-06-26)[2021-04-20]. <https://arxiv.org/abs/0906.4835v1>.
- [49] Hunger R. An introduction to complex differentials and complex differentiability[EB/OL]. [2021-04-20]. <https://mediatum.ub.tum.de/doc/631019/631019.pdf>.
- [50] Yang C, Qian J, Schirotzek A, et al. Iterative algorithms for ptychographic phase retrieval[EB/OL]. (2011-05-27)[2021-04-20]. <https://arxiv.org/abs/1105.5628>.
- [51] Maiden A M, Humphry M J, Sarahan M C, et al. An annealing algorithm to correct positioning errors in ptychography[J]. *Ultramicroscopy*, 2012, 120: 64-72.
- [52] Tripathi A, McNulty I, Shpyrko O G. Ptychographic overlap constraint errors and the limits of their numerical recovery using conjugate gradient descent methods[J]. *Optics Express*, 2014, 22(2): 1452-1466.
- [53] Dwivedi P, Konijnenberg A P, Pereira S F, et al. Lateral position correction in ptychography using the gradient of intensity patterns[J]. *Ultramicroscopy*, 2018, 192: 29-36.
- [54] Dwivedi P, Konijnenberg A P, Pereira S F, et al. Position correction in ptychography using hybrid input-output (HIO) and cross-correlation[J]. *Journal of Optics*, 2019, 21(3): 035604.
- [55] Rong L, Tang C, Wang D Y, et al. Probe position correction based on overlapped object wavefront cross-correlation for continuous-wave terahertz ptychography[J]. *Optics Express*, 2019, 27(2): 938-950.
- [56] Zhang S H, Zhou G C, Wang Y, et al. A simply equipped Fourier ptychography platform based on an industrial camera and telecentric objective[J]. *Sensors*, 2019, 19(22): 4913.
- [57] Sun J S, Chen Q, Zhang Y Z, et al. Efficient positional misalignment correction method for Fourier ptychographic microscopy[J]. *Biomedical Optics Express*, 2016, 7(4): 1336-1350.
- [58] Eckert R, Phillips Z F, Waller L. Efficient illumination angle self-calibration in Fourier ptychography[J]. *Applied Optics*, 2018, 57(19): 5434-5442.
- [59] Zhou A, Wang W, Chen N, et al. Fast and robust misalignment correction of Fourier ptychographic microscopy for full field of view reconstruction[J]. *Optics Express*, 2018, 26(18): 23661-23674.
- [60] Phillips Z F, D'Ambrosio M V, Tian L, et al. Multi-contrast imaging and digital refocusing on a mobile microscope with a domed LED array[J].

- PLoS One, 2015, 10(5): e0124938.
- [61] Wang Y, Zhou G C, Hu Y, et al. Microscopic image enhancement based on Fourier ptychography technique[J]. Proceedings of SPIE, 2019, 10990: 109900B.
- [62] Pan A, Zhang Y, Wen K, et al. Subwavelength resolution Fourier ptychography with hemispherical digital condensers [J]. Optics Express, 2018, 26(18): 23119-23131.
- [63] Maiden A M, Rodenburg J M. An improved ptychographical phase retrieval algorithm for diffractive imaging[J]. Ultramicroscopy, 2009, 109(10): 1256-1262.
- [64] Ou X Z, Zheng G A, Yang C. Embedded pupil function recovery for Fourier ptychographic microscopy[J]. Optics Express, 2014, 22(5): 4960-4972.
- [65] Song P M, Jiang S W, Zhang H, et al. Full-field Fourier ptychography (FFP): spatially varying pupil modeling and its application for rapid field-dependent aberration metrology [J]. APL Photonics, 2019, 4(5): 050802.
- [66] Chen X, Zhu Y Q, Sun M L, et al. Apodized coherent transfer function constraint for partially coherent Fourier ptychographic microscopy [J]. Optics Express, 2019, 27(10): 14099-14111.
- [67] Chung J, Lu H W, Ou X Z, et al. Wide-field Fourier ptychographic microscopy using laser illumination source[J]. Biomedical Optics Express, 2016, 7(11): 4787-4802.
- [68] Kuang C F, Ma Y, Zhou R J, et al. Digital micromirror device-based laser-illumination Fourier ptychographic microscopy[J]. Optics Express, 2015, 23(21): 26999-27010.
- [69] Guo K K, Bian Z C, Dong S Y, et al. Microscopy illumination engineering using a low-cost liquid crystal display[J]. Biomedical Optics Express, 2015, 6(2): 574-579.
- [70] Pan A, Wen K, Yao B L. Linear space-variant optical cryptosystem via Fourier ptychography [J]. Optics Letters, 2019, 44(8): 2032-2035.
- [71] Luisier F, Blu T, Unser M. Image denoising in mixed Poisson-Gaussian noise[J]. IEEE Transactions on Image Processing, 2011, 20(3): 696-708.
- [72] Fan Y, Sun J S, Chen Q, et al. Adaptive denoising method for Fourier ptychographic microscopy [J]. Optics Communications, 2017, 404: 23-31.
- [73] Tian L, Li X, Ramchandran K, et al. Multiplexed coded illumination for Fourier ptychography with an LED array microscope [J]. Biomedical Optics Express, 2014, 5(7): 2376-2389.
- [74] Stockmar M, Zanette I, Dierolf M, et al. X-ray near-field ptychography for optically thick specimens [J]. Physical Review Applied, 2015, 3: 014005.
- [75] Luke D R. Relaxed averaged alternating reflections for diffraction imaging [J]. Inverse Problems, 2005, 21(1): 37-50.
- [76] Wen Z W, Yang C, Liu X, et al. Alternating direction methods for classical and ptychographic phase retrieval [J]. Inverse Problems, 2012, 28(11): 115010.
- [77] Zhang Z Q, Maiden A M. A comparison of ptychographic phase retrieval algorithms [J]. Proceedings of SPIE, 2019, 10887: 108870V.
- [78] Maiden A, Johnson D, Li P. Further improvements to the ptychographical iterative engine [J]. Optica, 2017, 4(7): 736-745.
- [79] Odstrčil M, Lebugle M, Guizar-Sicairos M, et al. Towards optimized illumination for high-resolution ptychography [J]. Optics Express, 2019, 27(10): 14981-14997.
- [80] Li P, Edo T B, Rodenburg J M. Ptychographic inversion via Wigner distribution deconvolution: noise suppression and probe design [J]. Ultramicroscopy, 2014, 147: 106-113.
- [81] Shi Y S, Wang Y L, Zhang S G. Generalized ptychography with diverse probes [J]. Chinese Physics Letters, 2013, 30(5): 054203.
- [82] Bailey J P, Gidel G, Piliouras G. Finite regret and cycles with fixed step-size via alternating gradient descent-ascent [EB/OL]. (2019-07-09) [2021-04-20]. <https://arxiv.org/abs/1907.04392v1>.
- [83] Zhang S H, Zhou G C, Hu Y, et al. Asymmetric constraint Fourier ptychography microscopy [J]. IEEE Photonics Technology Letters, 2021, 33(6): 309-312.
- [84] Pan B, Li K, Tong W. Fast, robust and accurate digital image correlation calculation without redundant computations [J]. Experimental Mechanics, 2013, 53(7): 1277-1289.
- [85] Baydin A G, Pearlmutter B A, Radul A A, et al. Automatic differentiation in machine learning: a survey [J]. Journal of Machine Learning Research, 2018, 18(153): 1-43.
- [86] Jiang S W, Guo K K, Liao J, et al. Solving Fourier ptychographic imaging problems via neural network modeling and TensorFlow [J]. Biomedical Optics Express, 2018, 9(7): 3306-3319.
- [87] Nguyen T, Xue Y J, Li Y Z, et al. Deep learning approach for Fourier ptychography microscopy [J]. Optics Express, 2018, 26(20): 26470-26484.
- [88] Kellman M, Bostan E, Chen M, et al. Data-driven

- design for Fourier ptychographic microscopy [C] // 2019 IEEE International Conference on Computational Photography (ICCP), May 15-17, 2019, Tokyo, Japan. New York: IEEE Press, 2019: 1-8.
- [89] Horstmeyer R, Chen R Y, Kappes B, et al. Convolutional neural networks that teach microscopes how to image[EB/OL]. (2017-09-21)[2021-04-20]. <https://arxiv.org/abs/1709.07223>.
- [90] Zhang J Z, Xu T F, Shen Z Y, et al. Fourier ptychographic microscopy reconstruction with multiscale deep residual network[J]. Optics Express, 2019, 27(6): 8612-8625.
- [91] Zhang Y, Liu Y, Li X, et al. Pgnn: physics-guided neural network for fourier ptychographic microscopy [EB/OL]. (2019-09-19) [2021-04-20]. <https://arxiv.org/abs/1909.08869>.
- [92] Kappeler A, Ghosh S, Holloway J, et al. Ptychnet: CNN based Fourier ptychography [C] // 2017 IEEE International Conference on Image Processing (ICIP), September 17-20, 2017, Beijing, China. New York: IEEE Press, 2017: 1712-1716.
- [93] Kellman M R, Bostan E, Repina N A, et al. Physics-based learned design: optimized coded-illumination for quantitative phase imaging[J]. IEEE Transactions on Computational Imaging, 2019, 5(3): 344-353.
- [94] Wang F, Bian Y M, Wang H C, et al. Phase imaging with an untrained neural network[J]. Light, Science & Applications, 2020, 9: 77.
- [95] Bian Z C, Dong S Y, Zheng G A. Adaptive system correction for robust Fourier ptychographic imaging [J]. Optics Express, 2013, 21(26): 32400-32410.
- [96] Claveau R, Manescu P, Elmi M, et al. Digital refocusing and extended depth of field reconstruction in Fourier ptychographic microscopy[J]. Biomedical Optics Express, 2020, 11(1): 215-226.
- [97] Zhou G, Zhang S, Zheng C, et al. Fast digital refocusing and depth of field extended Fourier ptychography microscopy [EB/OL]. (2021-04-14) [2021-04-20]. <https://arxiv.org/abs/2104.06580>.
- [98] Chen Z, Hu Y, Jiang X L, et al. Resolution enhancement technique for high field microscopy based 3D reconstruction of micro structure topography[J]. Optical Technique, 2018, 44(4): 385-390.
- [99] Tian L, Waller L. 3D intensity and phase imaging from light field measurements in an LED array microscope[J]. Optica, 2015, 2(2): 104-111.
- [100] Horstmeyer R, Chung J, Ou X Z, et al. Diffraction tomography with Fourier ptychography[J]. Optica, 2016, 3(8): 827-835.
- [101] Zuo C, Sun J S, Li J J, et al. Wide-field high-resolution 3D microscopy with Fourier ptychographic diffraction tomography [J]. Optics and Lasers in Engineering, 2020, 128: 106003.
- [102] Ou X Z, Horstmeyer R, Zheng G A, et al. High numerical aperture Fourier ptychography: principle, implementation and characterization[J]. Optics Express, 2015, 23(3): 3472-3491.
- [103] Tian L, Liu Z J, Yeh L H, et al. Computational illumination for high-speed in vitro Fourier ptychographic microscopy[J]. Optica, 2015, 2(10): 904-911.
- [104] Dong S, Bian Z, Shiradkar R, et al. Sparsely sampled Fourier ptychography [J]. Optics Express, 2014, 22(5): 5455-5464.
- [105] Zhou G C, Zhang S H, Hu Y, et al. Adaptive high-dynamic-range Fourier ptychography microscopy data acquisition with a red-green-blue camera[J]. Optics Letters, 2020, 45(17): 4956-4959.
- [106] Dong S Y, Shiradkar R, Nanda P, et al. Spectral multiplexing and coherent-state decomposition in Fourier ptychographic imaging[J]. Biomedical Optics Express, 2014, 5(6): 1757-1767.
- [107] Zhou Y, Wu J M, Bian Z C, et al. Fourier ptychographic microscopy using wavelength multiplexing[J]. Journal of Biomedical Optics, 2017, 22(6): 066006.
- [108] Guo K K, Dong S Y, Nanda P, et al. Optimization of sampling pattern and the design of Fourier ptychographic illuminator[J]. Optics Express, 2015, 23(5): 6171-6180.
- [109] Sun J S, Chen Q, Zhang Y Z, et al. Sampling criteria for Fourier ptychographic microscopy in object space and frequency space[J]. Optics Express, 2016, 24(14): 15765-15781.
- [110] Bian L, Suo J, Situ G, et al. Content adaptive illumination for Fourier ptychography [J]. Optics Letters, 2014, 39(23): 6648-6651.
- [111] Zhou A, Chen N, Wang H C, et al. Analysis of Fourier ptychographic microscopy with half of the captured images[J]. Journal of Optics, 2018, 20(9): 095701.
- [112] Dong S, Guo K, Nanda P, et al. FPscope: a field-portable high-resolution microscope using a cellphone lens[J]. Biomedical Optics Express, 2014, 5(10): 3305-3310.
- [113] Aidukas T, Eckert R, Harvey A R, et al. Low-cost, sub-micron resolution, wide-field computational microscopy using open-source hardware[J]. Scientific Reports, 2019, 9: 7457.

- [114] Konda P C. Multi-aperture Fourier ptychographic microscopy: development of a high-speed gigapixel coherent computational microscope [D]. Glasgow: University of Glasgow, 2018.
- [115] Li H Y, Bozhok A, Takakura Y, et al. Lensless inline digital holography versus Fourier ptychography: phase estimation of a large transparent bead[J]. *Optical Engineering*, 2020, 59(8): 083104.
- [116] Luo W, Greenbaum A, Zhang Y B, et al. Synthetic aperture-based on-chip microscopy[J]. *Light: Science & Applications*, 2015, 4(3): e16060.
- [117] Zhang Z B, Zhou Y, Jiang S W, et al. Invited article: mask-modulated lensless imaging with multi-angle illuminations[J]. *APL Photonics*, 2018, 3(6): 060803.
- [118] Zhou Y, Wu J M, Suo J L, et al. Single-shot lensless imaging via simultaneous multi-angle LED illumination[J]. *Optics Express*, 2018, 26(17): 21418-21432.
- [119] Guo K K, Dong S Y, Zheng G A. Fourier ptychography for brightfield, phase, darkfield, reflective, multi-slice, and fluorescence imaging[J]. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 2016, 22(4): 77-88.
- [120] Pacheco S, Zheng G A, Liang R G. Reflective Fourier ptychography [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2016, 21(2): 026010.
- [121] Pacheco S, Salahieh B, Milster T, et al. Transfer function analysis in epi-illumination Fourier ptychography[J]. *Optics Letters*, 2015, 40(22): 5343-5346.
- [122] Song W, Matlock A, Fu S, et al. LED array reflectance microscopy for scattering-based multi-contrast imaging[J]. *Optics Letters*, 2020, 45(7): 1647-1650.
- [123] Lee H, Chon B H, Ahn H K. Reflective Fourier ptychographic microscopy using a parabolic mirror [J]. *Optics Express*, 2019, 27(23): 34382-34391.
- [124] Salahieh B. Reflective mode Fourier ptychography [D]. Tucson: University of Arizona, 2015.
- [125] Holloway J, Wu Y, Sharma M K, et al. SAVI: synthetic apertures for long-range, subdiffraction-limited visible imaging using Fourier ptychography [J]. *Science Advances*, 2017, 3(4): e1602564.
- [126] Dong S Y, Horstmeyer R, Shiradkar R, et al. Aperture-scanning Fourier ptychography for 3D refocusing and super-resolution macroscopic imaging[J]. *Optics Express*, 2014, 22(11): 13586-13599.
- [127] Zheng G A, Shen C, Jiang S W, et al. Concept, implementations and applications of Fourier ptychography[J]. *Nature Reviews Physics*, 2021, 3(3): 207-223.
- [128] Zheng G. Fourier ptychographic imaging: a MATLAB tutorial[M]. London: Morgan & Claypool Publishers, 2016.
- [129] Konda P C, Loetgering L, Zhou K C, et al. Fourier ptychography: current applications and future promises[J]. *Optics Express*, 2020, 28(7): 9603-9630.
- [130] Pan A, Zuo C, Yao B. High-resolution and large field-of-view Fourier ptychographic microscopy and its applications in biomedicine[J]. *Reports on Progress in Physics. Physical Society*, 2020, 83(9): 096101.
- [131] Sun J S, Zhang Y Z, Chen Q, et al. Fourier ptychographic microscopy: theory, advances, and applications[J]. *Acta Optica Sinica*, 2016, 36(10): 1011005.
孙佳嵩, 张玉珍, 陈钱, 等. 傅里叶叠层显微成像技术: 理论、发展和应用[J]. *光学学报*, 2016, 36(10): 1011005.
- [132] Bian L H, Suo J L, Dai Q H, et al. Fourier ptychography for high space-bandwidth product microscopy[J]. *Advanced Optical Technologies*, 2017, 6(6): 449-457.