Chemical Engineering Science 137 (2015) 9–21

Contents lists available at ScienceDirect

Chemical Engineering Science

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ces

利用非侵入式立体视觉成像技术在线测量搅拌槽式结晶器中晶体的真实尺寸和形状

Rui Zhang [a,b], Cai Y. Ma [b], Jing J. Liu [a], Xue Z. Wang [a,b,n,1]

中国广州华南理工大学化学与化工学院，邮编 510640

[b] 英国利兹大学化学与过程工程学院粒子科学与工程研究所，利兹 LS2 9JT，英国

高点概述

在搅拌结晶器中，晶体的大小和形状通过在线 3D 成像进行测量。 离线样本分析表明，在线 3D 成像比 2D 成像更准确地给出晶体大小。 对于针状晶体，在线 2D 成像通常会低估其长度的 2/3。 在线 3D 成像和图像分析也被用于推导晶体的生长动力学。

文章信息

文章历史：2015 年 2 月 15 日
收到 2015 年 4 月 18 日收到修订稿
2015 年 5 月 10 日接受
2015 年 6 月 14 日在线发布

关键词：立体视觉成像 图像分析 结晶 三维重建 晶体尺寸 L-glutamic 酸

摘要

非侵入式立体视觉成像技术被应用于搅拌槽中冷却结晶过程的监测，以实时表征从溶液中生长出的针状 L-谷氨酸（L-GA）β 型多晶形态晶体的大小和形状。该仪器由两台相机组成，它们以最佳角度排列，同时拍摄二维图像，并与照明系统同步。每对二维图像经过处理和分析，然后用于重建晶体的三维形状。通过该方法获得的针状 L-GA β 型晶体长度与离线分析晶体样本的结果高度一致，且约为使用二维成像技术估计长度的三倍。该结果表明，在测量晶体的真实大小和形状方面，三维成像优于二维成像。

& 2015 埃尔塞维尔有限公司。版权所有。

1. 简介

结晶是一种在工业中广泛使用的操作，用于生产各种颗粒状产品，如药品和精细化学品。晶体的大小和形状是关键的质量指标（Lovette 等人，2008 年），为了实现有效的工艺优化和先进控制，应当在线实时进行测量。目前研究最广泛的用于在线实时表征晶体大小和形状的过程分析技术（PAT）是聚焦光束反射测量（FBRM），该技术基于激光光背散射，测量粒子弦长分布（CLD）。CLD 可用于估算粒度分布（Li 等人，2014 年；Mangold, 2012 年；Nere 等人，2006 年），但如果颗粒偏离球形太远，误差可能会很大。人们还试图从 FBRM CLD 测量中提取颗粒形状信息，例如（Ma 等人，2001 年；Yamamoto 等人，2002 年）所做的富有想象力的工作，但人们仍担心从 CLD 转换为晶体形状时引入的误差大小。显微镜成像被认为可能是测量颗粒形状最有前景的技术，因为可以直接看到颗粒的形状，因此近年来备受关注。Calderon De Anda 等人（2005a, 2005b；De Anda, 2005 年）、Wang 等人（2007 年）和 Larsen 等人（Larsen 和 Rawlings, 2009 年；Larsen 等人，2006 年，2007 年）使用 GSK 成像系统和非侵入式高速相机记录图像，并监测搅拌釜式结晶器中的颗粒形状和大小。Zhou 等人（2011 年，2009 年）使用图像分析自动从原位数字颗粒视觉和测量（PVM）图像中提取最大可能的信息，用于在线监测颗粒形状和大小分布。

考虑到搅拌槽式结晶器中的晶体处于持续旋转和运动状态，对其的表征

n Correspondence to: School of Chemistry and Chemical Engineering, South China University of Technology, 381 Wushan Rd, Tianhe District, Guangzhou 510641, China. Tel./fax: þ86 20 8711 4000.

E-mail addresses: xuezhongwang@scut.edu.cn, x.z.wang@leeds.ac.uk (X.Z. Wang).

[1] Tel.: þ44 113 343 2427; fax: þ44 113 343 2384.

http://dx.doi.org/10.1016/j.ces.2015.05.053 0009-2509/& 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

基于二维图像来确定晶体的大小和形状可能会有较大误差，除非晶体接近球形。以针状晶体为例，我们主要关心其长度。在三维笛卡尔坐标系中，以原点 O 和 X、Y、Z 轴线为基准，粒子可以随机旋转，针状晶体垂直于相机光轴的概率在所有可能的方向中极小。因此，二维成像技术无法精确测量其真实大小和形状；所得到的尺寸（即长度）很可能小于实际尺寸。

李等人（2006 年）可能首次尝试基于在线获取的结晶图像来获取晶体的三维形状信息，并提出了一种相机模型，用于将晶体形态建模与在线形状测量相结合，采用二维成像技术。晶体的三维形状通过形态建模软件 HABIT（克莱兹代尔等人，1996 年）进行预测，然后利用三维形状旋转和相机模型将三维晶体投影到二维平面上，生成二维图像库，最后将库中的图像与处理过的在线图像进行匹配，以识别具有三维尺寸的相应晶体。王等人（2008 年）提出使用两个或多个同步相机，首先从不同角度获取同一移动晶体的两个或三个二维图像，然后使用三维重建算法从二维图像中重建其三维形状。布贾克和博特林格（2008 年）使用相同原理测量颗粒的真实三维形状，尽管他们的系统是用于测量干颗粒而非浆料中的颗粒。博尔切特等人（2014 年）提出了一种类似的估算方法，通过将预计算数据库中二维晶体投影的傅里叶描述符与在线测量的二维图像的傅里叶描述符进行比较来重建三维晶体形状。然而，从单一方向收集的晶体大小和形状信息往往是不完整的，尤其是在形状估算方面。由于晶体厚度较小，晶体取向的估算对有限的图像分辨率高度敏感，从而导致形状估算不准确（博尔切特等人，2014 年）。额外的相机有助于提供更准确的晶体三维形状信息，这将缓解这一问题并提高形状估算的准确性。因此，对于悬浮结晶过程，立体成像，即从多个视角拍摄同一颗粒，是一种很有前景的方法来解决这一问题（布雅克和博特林格，2008 年；王等人，2008 年）。马佐蒂及其同事（Kempkes 等人，2010 年；Schorsch 等人，2012 年）提出了一种使用单个相机和两面镜子从垂直方向拍摄流经细胞的相同颗粒的方法。在此早期工作的基础上，该系统得到了进一步改进，即用第二台相机取代了镜子（Schorsch 等人，2014 年）。利用图像采集装置测量多维粒度分布。然而，颗粒是在流经细胞时被两台相机捕捉到的，而不是在搅拌罐式结晶器中。此外，在结晶过程中未在线测量溶液浓度，也未给出晶体生长的动力学。

近年来，人们还研究了一些其他技术来表征三维晶体形状，例如断层扫描和光学切片。断层扫描是指通过穿透波进行分段成像或切片成像。可以从各个方向获取不同的图像，然后利用所有收集到的图像来重建三维晶体形状（冈萨雷斯和伍兹，2008 年；米德利等人，2007 年）。帕穆库和瓜尔达（2010 年）利用 X 射线断层扫描技术识别并量化了从分米到微米大小的磁铁矿，以获得晶体尺寸分布（CSD）。拉森等人（2002 年）开发了一种差分孔径 X 射线显微镜技术，能够在三维空间中以亚微米级的点对点空间分辨率进行微观结构和应力/应变测量。另一种直接测量三维晶体形状的方法是光学切片，这种方法在现代显微镜中很受欢迎，因为它可以从不同焦平面获取的图像中对样品进行三维重建。该技术用于分析岩石和矿物（Higgins, 2000；Jerram 和 Higgins，2007；Jerram 等人，2009；Ketcham 和 Carlson，2001），因为它能通过将三维物体分割成多个二维切片来获取晶体内部信息。一种采用切片技术的非破坏性技术是共聚焦光学显微镜的应用，Webb（1996）对此进行了详细报道。这种使用光学切片技术的显微镜已成功用于重建最终晶体产品的三维形状（Castro 等人，2004；Conchello 和 Lichtman，2005；Singh 等人，2012；Wilson，2011）。然而，本段上述所有方法都需要样品制备，这既耗时又昂贵。因此，这些技术通常用于对干燥样品进行离线成像，而不适用于对悬浮液中晶体的三维形状进行在线测量。

总之，以往关于晶体生长形状的三维成像研究大多采用离线且速度较慢的技术，如共聚焦显微镜，或者局限于无搅拌的小体积烧瓶，而非搅拌釜式结晶器。此外，在以往的在线结晶成像研究中，溶液浓度未被测量，也未尝试推导出晶体的生长动力学。我们之前的工作（Wang 等人，2007 年）测量了溶液浓度并推导出生长速率，但其基于二维成像。在本研究中，使用了一种非侵入式在线立体视觉成像系统 Stereovision[NI] 来测量真实晶体的大小和形状。在之前的一项研究（Wang 等人，2008 年）中，提出了一种涉及两个同步相机的立体视觉成像配置。这里所展示的工作基于之前的构想，重点在于估算真实晶体的大小，并在实际结晶过程中进行验证。该仪器 Stereovision[NI] 是 Pharmavision 有限公司的产品，其原理是将两个相机固定在最佳角度，并与照明系统同步。由于该系统在玻璃墙外操作摄像机和照明系统，因此是非侵入式的，避免了与浆料直接接触时出现的一些实际问题，例如晶体粘附在摄像机头上。利用 Pharmavision 有限公司开发的 Stereovision[NI] 软件对收集到的针状β型 L-谷氨酸晶体的二维图像序列进行处理，以重建三维晶体形状。为了验证该方法的可靠性，应用了 Malvern Instruments 有限公司的离线成像仪器 Morphologi G3 来分析产品尺寸（此处为长度）分布。对三维在线成像、二维在线成像和离线成像的结果进行了比较。

2. 实验

2.1. 材料

本研究中所选的 L-谷氨酸（L-GA）$C_5H_9NO_4$，是已知的 20 种氨基酸之一。L-GA 晶体已知有两种多晶型（Davey 等人，1997 年；Kitamura 和 Ishizu，2000 年），即棱柱状的α型和针状的β型。本研究中结晶了β型 L-GA 晶体，以展示通过立体成像技术进行的三维重建。由于其呈针状，本文仅考虑一个特征尺寸，即长度（L）。β 型 L-GA 晶体的溶解度可通过公式（1）（Li 等人，2008 年）估算，相对过饱和度可通过公式（2）计算。

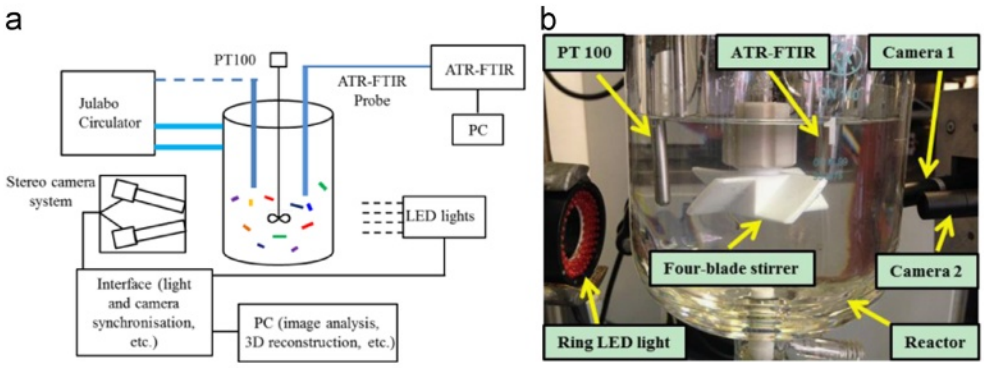


图 1. 配备非侵入式立体视觉成像系统的 1 升结晶器实验装置，（a）示意图，（b）照片。

0:00000134069 纳特[4] 第 1 条

$$S = C/C^* - 1 \quad (2)$$

其中 S 为相对过饱和度，T 为摄氏温度，C 为浓度，Cn 为溶解度（单位：克/升）。固体 L-GA 晶体购自沃特世和罗杰斯（VWR）国际有限公司。

2.2. 实验系统设置

图 1 展示了用于冷却结晶过程的 1 升反应釜。该反应釜还用于通过冷却重结晶过程制备晶种。采用 Julabo FP50-HE 恒温浴通过油循环来控制温度，并使用转速为 250 转/分钟的四叶螺旋桨式搅拌器为反应釜提供搅拌。温度通过铂电阻温度计（PT100）进行测量。溶液浓度通过 Mettler Toledo 公司的 ReactIR 4000 型衰减全反射傅里叶变换红外（ATR-FTIR）仪器进行监测。采用偏最小二乘法（PLS）（Ma 和 Wang，2012a，2012b；Wold 等人，2001）建立模型。模型的构建使用了包括温度在 10 至 80 摄氏度以及浓度范围在 3 至 60（克 LGA/升水）的校准数据。数据被分为两组，即用于校准模型开发的训练数据集（47 个光谱）和用于模型验证的测试数据集（16 个光谱）。在本研究中，模型取自文献（Ma 和 Wang，2012a，2012b）。由于实验中所用的仪器（1 升结晶器、Julabo FP50-HE 恒温浴、搅拌器和 ATR-FTIR）以及所用的 L-GA 与文献中相同。此外，包括温度和浓度在内的操作条件也在校准数据范围内。因此，文献中的模型适用于本工作。

实验中所采用的在线成像系统如图 1 所示。该系统由两台规格相同的 Basler avA1000-120 km 相机（相机 1 和相机 2）组成。采用配备 Truesense Imaging 传感器的 CCD 相机进行图像采集，最大频率可达每秒 120 帧，像素分辨率为 1024 1024，视场大小为 2.82 毫米 2.82 毫米，具体取决于所使用的校准镜头。在本研究中，设置为每秒采集 1 帧图像。一分钟内采集的 60 帧图像用于估算特定时间间隔内 L-GA 晶体的平均长度尺寸。使用环形 LED 照明光源提供照明。以视频格式记录的图像被发送到运行 Stereovision[NI] 软件的 PC 机，用于采集、存储和管理帧，测量相对误差 Stereovis ion[NI] 小于 2%。值得注意的是，当将非侵入式光学成像系统应用于圆柱形反应器时，反应器内介质折射率随温度变化以及反应器的曲面可能会影响所捕获图像的质量。然而，介质折射率随温度变化的幅度有限（例如，水的折射率在 1°C 温度变化下仅变化约 0.03%），两台相机和镜头的配置完全相同，因此光路也相同，再加上反应堆表面在小入射光斑区域内的曲率较小，这些因素表明它们对图像质量和三维重建的影响非常有限，这也从测量相对误差小于 2% 这一点得到了间接证实。

在这项工作中，在冷却结晶过程中添加了种子以抑制二次成核和微小晶体的形成。β 型晶种通过缓慢冷却结晶制备，然后经过洗涤、干燥和筛分，以提供良好的初始粒度分布作为晶种。为进行实验，将 13.5 克 L-GA 溶于 500 毫升新鲜蒸馏水中制成浆液。随后将溶液迅速加热至 80°C，并以 250 转/分钟的恒定转速搅拌 1 小时。1 小时后，通过 ATR FTIR 测量溶液浓度保持在 13.5 克，这与所加固体量一致。此外，从拍摄的图像中可以看出，此时溶液清澈，无任何固体。因此，可以合理地认为固体已完全溶解在溶液中。然后将溶液以 1°C/分钟的较快速度冷却至 45°C。在间歇结晶过程中，通过控制冷却速率可以制备出 L-GA 的两种多晶型（De Anda 等人，2005 年；Mougin 等人，2002 年）。只有在冷却速率为 1°C/min 时才能生成α型晶体，而在冷却速率为 0.5°C/min 和 0.25°C/min 时，α型会分别转变为β型（Calderon De Anda 等人，2005a，2005b；De Anda，2005），这表明要获得β型 L-GA 晶体应采用较慢的冷却速率。为了在结晶过程中观察针状β型晶体，根据 L-GA 的亚稳区（Borissova 等人，2008；马和王，2012a），在 45°C时加入β型 L-GA 种子，并在实验中选择 0.05°C/min 的缓慢冷却速率。在 45°C时，向过饱和溶液中加入 0.27 克种子（占溶质的 2%（Chung 等人，1999；Kubota 等人，2001）），然后以 0.05°C/min 的冷却速率在 1 小时内冷却溶液。实时观察并记录了过程操作条件（温度、浓度和过饱和度），如图 2 所示。显然，在冷却结晶过程中，随着溶质浓度的降低，β型 L-GA 晶体开始生长。为估算晶体尺寸，所用温度范围为 45 至 42 摄氏度，相应的相对过饱和度范围为 0.50 至 0.61。

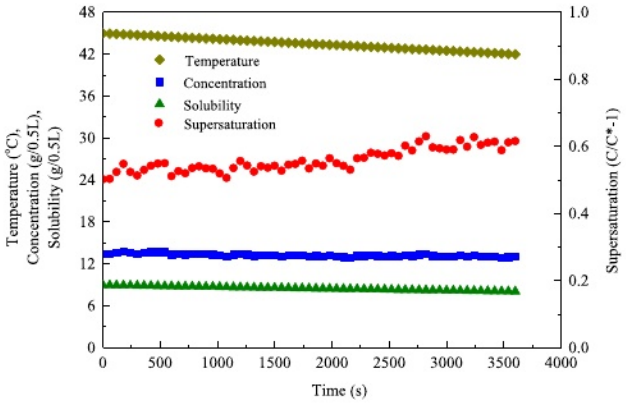


图 2. 溶液温度（◆）、浓度（▪）、溶解度（▲）和相对过饱和度（●）随时间的变化情况。

为了进一步研究最终产品的形状和尺寸信息，将固体产品用孔径为 80 - 120 微米的滤纸快速过滤，然后在真空烘箱中于 40 摄氏度恒温下干燥约 24 小时。干燥后的样品用 Morphologi G3 进行测量。本研究中采用的过滤和真空干燥过程可最大程度地减少对晶体尺寸分布的影响。使用马尔文公司的 Morphologi G3 粒度和粒形分析仪收集二维晶体形状和尺寸分布数据。Morphologi G3 采用静态图像分析技术测量颗粒的大小和形状。其具备的全自动干样制备功能使其成为昂贵且耗时的手动显微镜测量的理想替代品。测量过程如下：首先，通过干粉分散器将干样制备并均匀分散在测量载玻片上。接下来，仪器通过在显微镜光学系统下扫描样品来捕获单个颗粒的图像，同时保持颗粒在焦距内。然后，先进的图形绘制和数据分类软件为每个颗粒提供了一系列形态分析。由于重力的作用，针状的 L-GA β 型晶体倾向于平躺在测量板上。因此，可以合理地假设测量板上分散的大多数颗粒都垂直于镜头的光轴，所以 Morphologi G3 能够提供相对准确的尺寸。

对于悬浮液中颗粒的在线成像，图像分析比离线成像方法更复杂、更困难。主要原因在于持续搅拌的浆料不断运动，导致相机镜头与颗粒之间的距离不断变化，从而使得一些超出相机焦距范围的颗粒变得非常模糊。此外，反应器内的光照效果和流体动力学的瞬时变化可能会导致图像背景亮度的变化。在先前的研究中，开发了一种多步骤多尺度方法，用于从 GSK 在线显微镜系统和离线设备的图像中提取物体（Calderon De Anda 等人，2005b）。文献中还有其他方法。本研究中使用的工具由 Pharmavision 有限公司开发，整合了多种传统图像分割方法和新发表的算法（Calderon De Anda 等人，2005b）。对于颗粒尺寸的三维重建，本研究中使用的 Stereo-vision[NI] 软件也是由 Pharmavision 有限公司开发的。该重建方法主要包括五个步骤（马等，2014 年）：从图像背景中对物体进行多尺度分割（Calderon De Anda 等，2005 年 b）；填充区域并找到物体的质心；根据程序中的设置参数匹配来自两个相机的粒子；定义匹配晶体的顶点；最后，通过三角测量法（Emanuele 和 Alessandro，1998 年；Richard 和 Andrew，2003 年）计算晶体的三维坐标。三维重建过程将在下文讨论，图像分割（第一步）的详细算法可在文献（Calderon De Anda 等，2005 年 b）中找到。

采用多尺度分割方法（Calderon De Anda 等人，2005b），对立体图像对中的每张图像中的晶体进行识别并编号，在分割步骤中自动去除模糊的晶体，并在后续处理步骤中将其排除。排除模糊颗粒的原因在于尺寸估计基于颗粒处于焦点位置的假设。包含模糊颗粒会导致尺寸估计出现误差。通过计算已识别晶体的中心坐标，然后在每张图像中进行比较，可以识别出图像对中两张图像的晶体对。在此过程中，未配对的晶体将自动被去除。然后，对识别出的晶体对使用文献中的方法（Canny，1986；Chris 和 Mike，1988；Gonzalez 和 Woods，2008）进行角点/边缘检测，并使用基于特征的匹配算法（Gonzalez 和 Woods，2008）建立特征（本研究中为角点）对应关系。利用对应角点的坐标，可采用文献中描述的三角测量法（Emanuele 和 Alessandro，1998；Richard 和 Andrew，2003）重建晶体。在当前成像系统的配置下，两相机光轴之间的立体角（α）、拍摄对象与相机（包括镜头工作距离、镜头长度和相机法兰焦距）之间的总距离（L）、镜头的放大率（Δ）以及分辨率（σ）均为固定值。三维空间中一个角点的坐标（X，Y，Z）是立体角（α）、总距离（L）、放大率（Δ）以及两个二维图像中角点的坐标（x_1，y_1，x_2，xy_2)等）的函数，可通过以下公式计算得出。

$$\begin{bmatrix} X \\ Y \\ Z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{L}{2}+(x_1+x_2)\frac{\sigma}{\Delta} & 0 & 0 \\ 0 & y_1\frac{\sigma}{\Delta} & 0 \\ 0 & 0 & a+(x_2-x_1)\frac{\sigma}{\Delta} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{\sin(\alpha/2)}{\sin\ \alpha} \\ 1 \\ \frac{\cos(\alpha/2)}{\cos\ \alpha} \end{bmatrix} \quad (3)$$

当α¼54.5 毫米，Δ¼2，σ¼0.00465 毫米，α¼221 时，利用重建的三维坐标，可以估算出晶体的形状、大小及其分布情况。

3. 结果与讨论

3.1. 离线测量真实晶体尺寸

我们将首先介绍用于验证在线三维成像技术的离线表征方法。在本研究中，采用 Morphologi G3 作为离线表征方法。该方法通过将晶体分散在平板上来测量干晶体的形态特征（大小和形状）。在测量过程中，分散在测量板上的颗粒会自动由相机扫描。由于晶体在空间中的最稳定位置应具有最低的自由能（Ma 等人，2012 年），针状的β型 L-GA 晶体倾向于以最大{010}面垂直于垂直轴（即显微镜的光轴）的方式定位。因此，所测晶体的尺寸被视为真实尺寸，将在下一节中与在线测量获得的晶体尺寸进行比较。

使用 Morphologi G3 软件对添加的晶种以及结晶过程结束时获得的β型 L-GA 晶体干燥终产品的粒度分布进行了分析，结果如图 3 所示。图 3a 和 c 分别展示了晶体产品的形状和粒度分布。图 3 还展示了重叠的

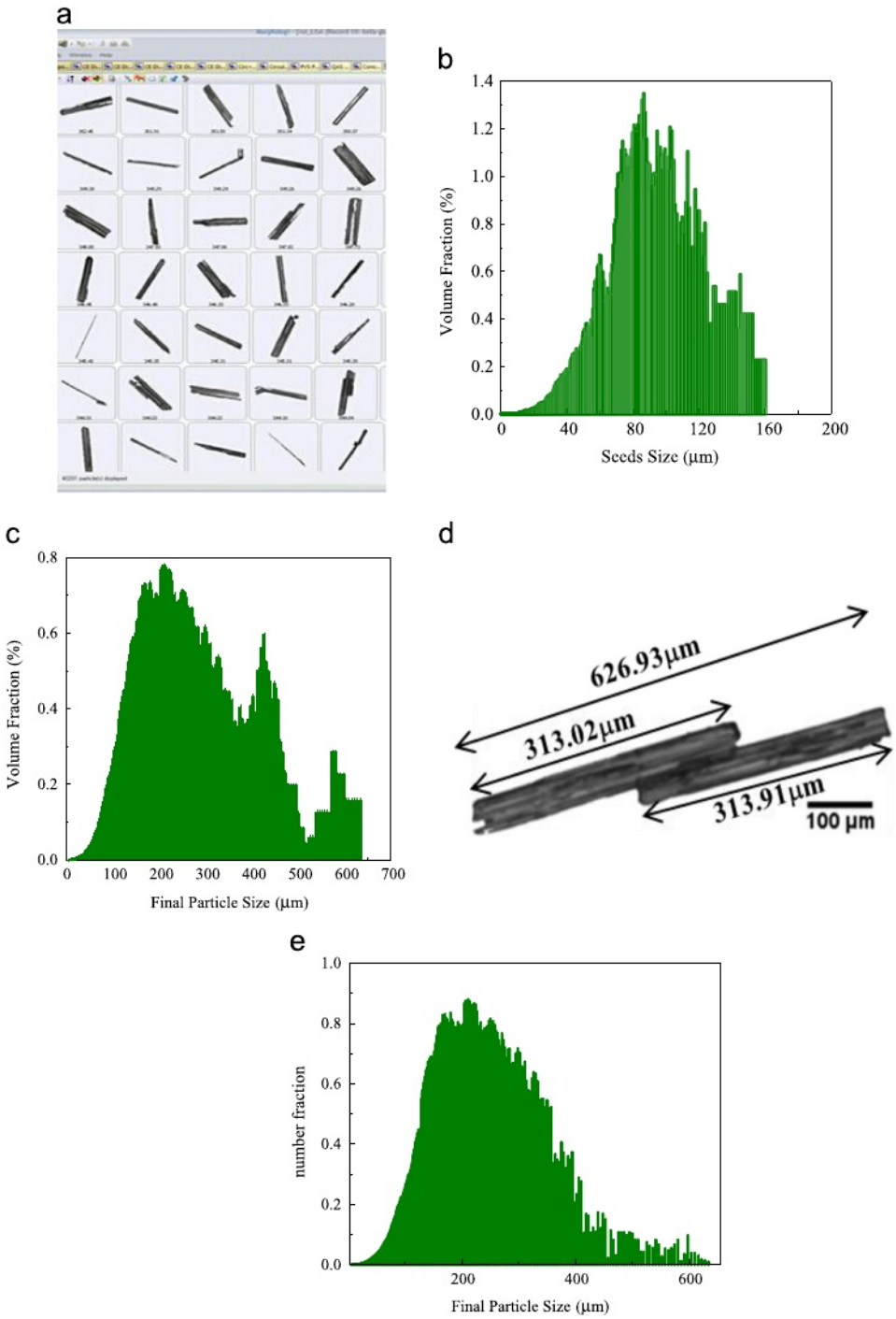


图 3. 使用离线仪器 Morphologi G3 对（a）晶体产品的形状、（b）种子尺寸（体积基准）分布（平均值为 83.7±2.1 微米）、（c）晶体产品尺寸（体积基准）分布（平均值为 207.7±6.3 微米）、（d）使用离线仪器 Morphologi G3 捕获的重叠晶体示例图像、（e）晶体产品尺寸（数量基准）分布进行表征。数据代表三次独立实验的结果。数据表示三次独立实验的平均值±标准偏差（SD）。

颗粒。重叠的颗粒在平均尺寸分布的估算中被当作单个颗粒处理，从而导致测量误差。图 3(d) 展示了一个例子，两个长度分别约为 313.02 微米和 313.91 微米的单独晶体，如果将重叠的物体当作单个颗粒处理，则其长度约为 626.93 微米。因此，在分散过程中，将最大功率设置为最小化颗粒分散不良。这种现象可能解释了图 3 (c) 中在 400 至 650 微米范围内观察到的一些较大颗粒尺寸。此外，集合颗粒尺寸测量方法通常提供基于体积和基于数量的数据。基于体积时，每个颗粒的贡献与其体积成正比——因此大颗粒在分布中占主导地位，而小颗粒由于体积远小于大颗粒，其敏感度降低；而基于数量时，每个颗粒对分布的贡献相同；一个非常小的颗粒与一个非常大的颗粒具有完全相同的“权重”。在图 3 (c) 中，粒度分布基于体积加权，因此较大颗粒对分布的影响更大，出现了双峰分布。而基于数量加权时，如图所示

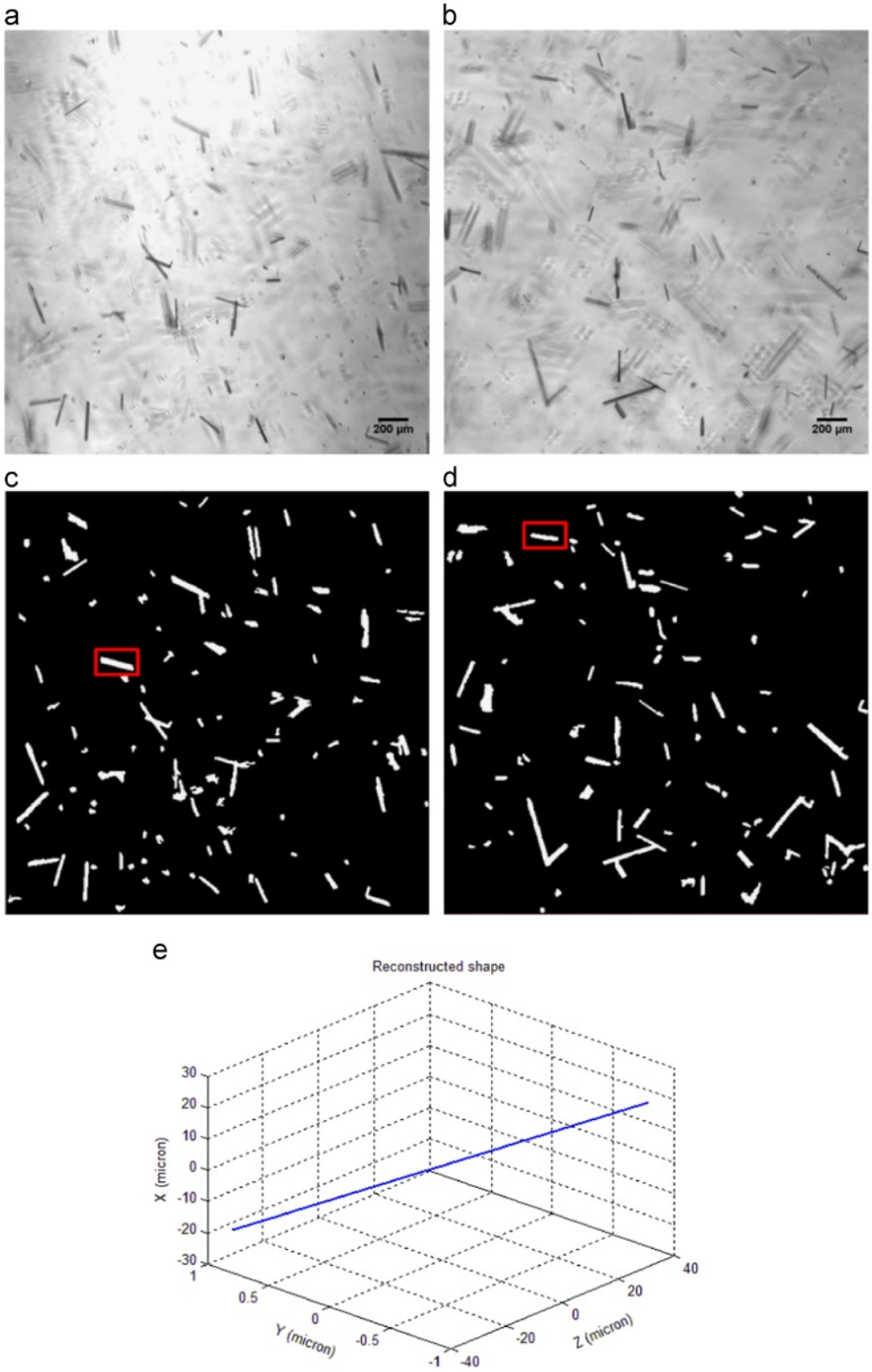


图 4. 于 t = 0 秒时来自立体视觉成像系统的在线图像，（a）相机 1，（b）相机 2；典型匹配晶体图像示例，（c）相机 1 图像，（d）相机 2 图像；（e）匹配的 3D 重建晶体尺寸，长度 = 76.85 微米。

在图 3(e) 中，粒度分布仅呈单峰分布。图 3(e) 还展示了最终产品颗粒的粒度分布，其平均值为 205.173.3 微米。可以看出，400 微米至 600 微米粒度范围内的颗粒占比低于 0.1，这表明大颗粒（即可能是分散过程中重叠形成的颗粒）对粒度分布的影响较小。

3.2. 在线测量真实晶体尺寸

在这项工作中，结晶器内的颗粒同时被两个不同角度的相机捕捉。通过整合两个相机获取的图像信息，计算出晶体的真实大小。实验持续了 1 小时，因此在此期间共记录了 3600 张图像。到

为减少时间成本并准确估算晶体尺寸，每两秒选取一张图像，共选取1800 张高质量图像来重建晶体的三维尺寸。

图 4 - 7 展示了在四个不同时间点（t = 0 秒、764 秒、2544 秒和3600 秒）使用在线成像系统捕获的图像、处理后的图像以及三维重建的晶体尺寸。可以看出，每次在线成像系统都能捕捉到许多晶体，且在相机焦距范围内的部分颗粒清晰可见，反之亦然。实际上，颗粒只能以有限的分辨率记录在 CCD 芯片上。颗粒的大小取决于其在图像上的像素坐标。为了精确匹配来自两个相机图像上的同一颗粒，已根据两个图像中颗粒在 X 轴和 Y 轴上的两个像素坐标之间的差异进行了预先校准。

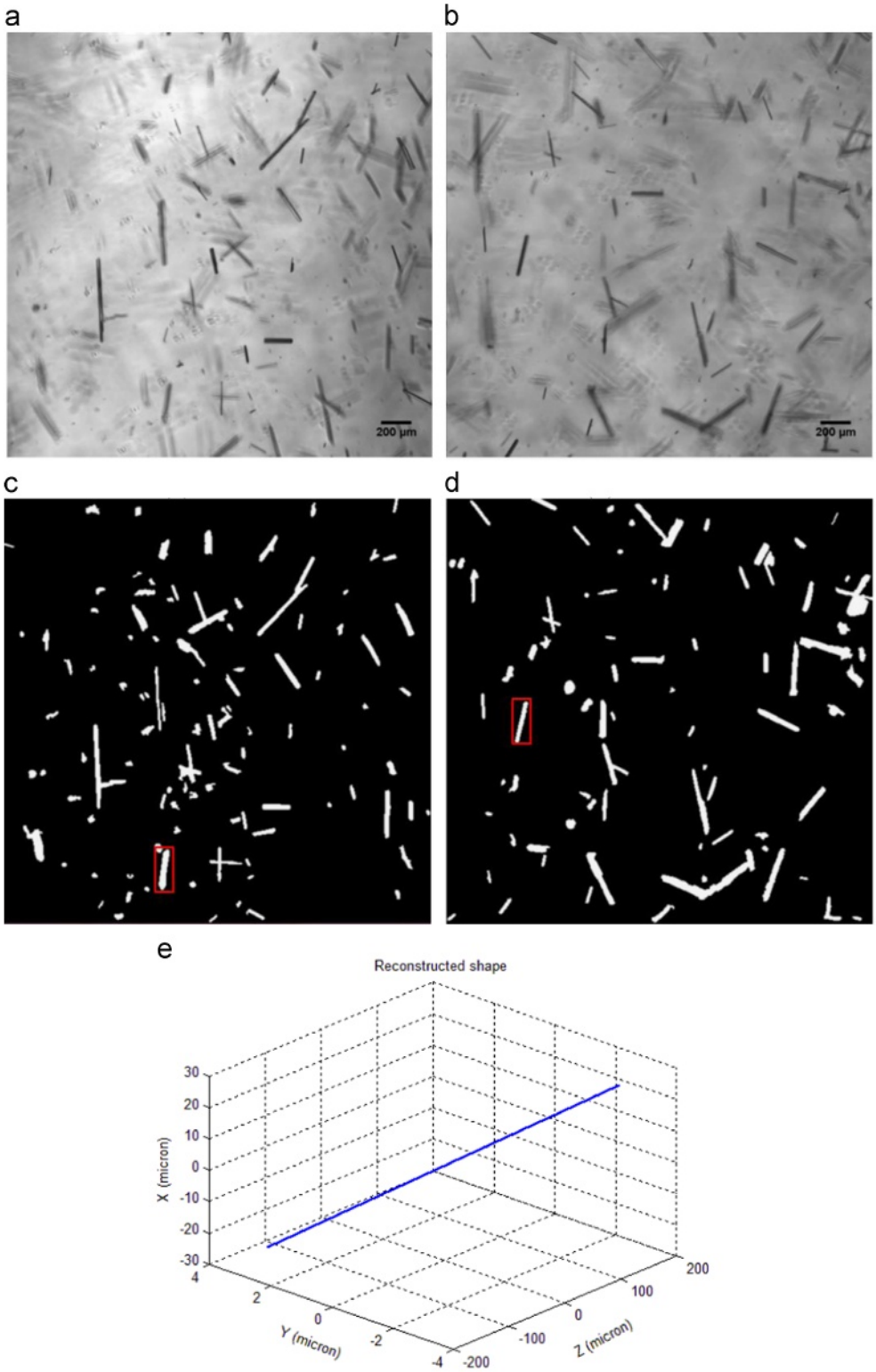


图 5. 在 t = 764 秒时立体视觉成像系统的在线图像，（a）相机 1；（b）相机 2；匹配晶体图像的典型示例，（c）相机 1 的图像，（d）相机 2 的图像；（e）匹配的 3D 重建晶体尺寸，长度 = 277.34 微米。

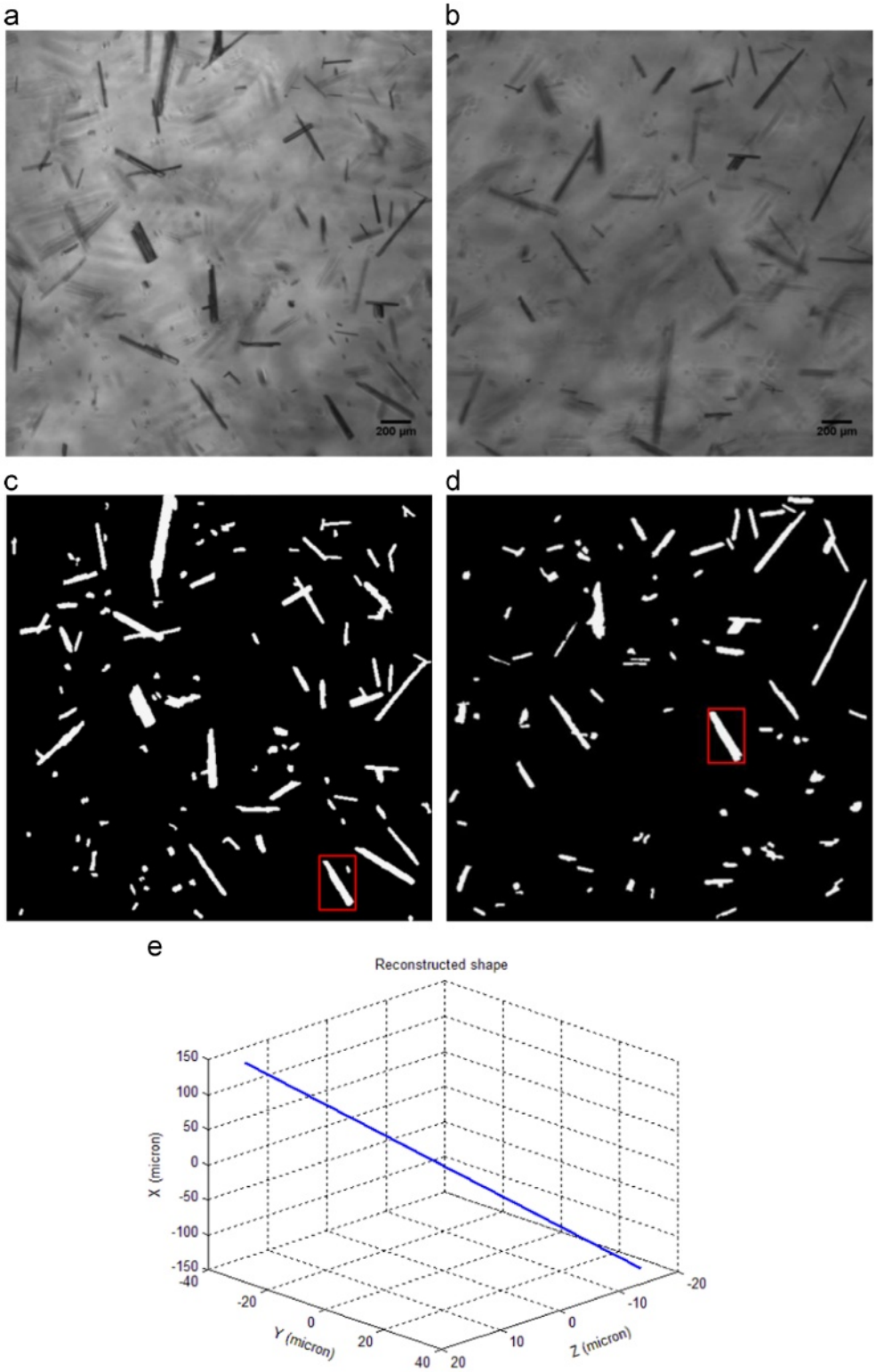


图 6. 在 t = 2544 秒时立体视觉成像系统的在线图像，（a）相机 1，（b）相机 2；匹配晶体图像的典型示例，（c）相机 1 的图像，（d）相机 2 的图像；（e）匹配的 3D 重建晶体尺寸，长度 = 298.89 微米。

两台相机的相对位置。Stereovision[NI]软件将根据校准参数（误差和像素坐标的差异）自动匹配两台相机拍摄的图片中的晶体。每次成功重建的晶体数量不确定，这取决于颗粒与图像背景之间的对比度。这里我们仅展示几个典型的重建晶体示例来说明这一过程。在图 4e–7e 中，分别在 t = 0 s、764 s、 2544 s 和 3600 s 时通过 3D 重建获得的晶体尺寸为 76.85 μm、 277.34 μm、298.89 μm 和 311.80 μm，这表明在冷却结晶过程中晶体逐渐生长。

显然，在反应器中由于悬浮液的持续运动和旋转，不可能在不同的时间间隔捕获到相同的晶体。因此，为了

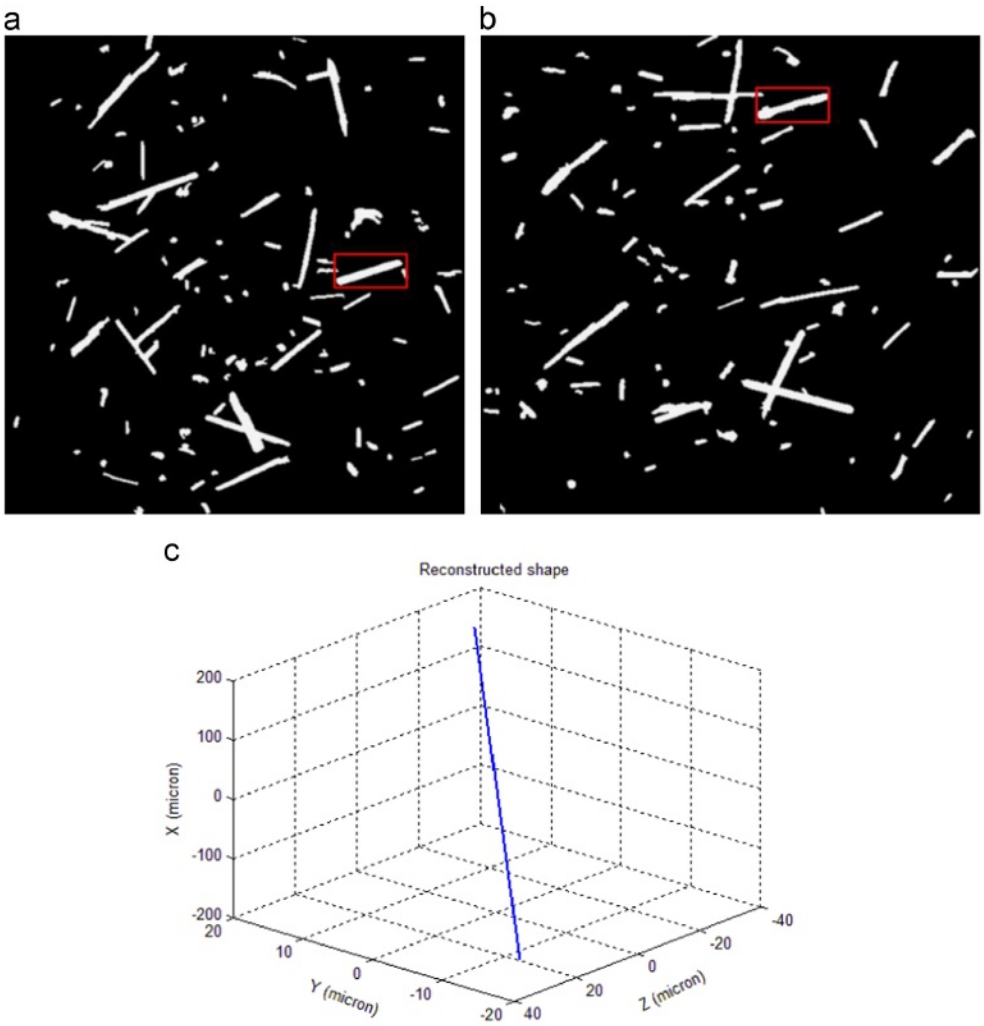


图 7. 在 t = 3600 秒时匹配晶体图像的一个示例，（a）来自相机 1，（b）来自相机 2；以及晶体尺寸（长 = 311.80 微米）的三维重建。

为了统计估算晶体尺寸随时间的变化情况，采用了移动时间窗口的方法，时间窗口的宽度为 20 秒。每当获取一张新图像时，窗口中最早的图像将被移除，以保持窗口宽度为 20 秒。对当前时间窗口内的所有颗粒进行分析，以获取尺寸分布信息。在每个时间窗口内平均收集到的晶体数量约为 25 个。图 8 展示了基于相机 1 分析图像得出的不同时间点的平均尺寸分布情况。从图 8 可以看出，平均尺寸随时间增长，采用线性函数对数据进行曲线拟合，R^2 为 0.90，相应的线性增长率为 0.53 10⊠⊠ 米/秒。此外，图 8a - c 分别展示了第 764 秒、第 2544 秒和第 3600 秒的尺寸分布情况。需要指出的是，每个时间点的晶体尺寸分布是基于截至该时间点前 60 秒内收集的图像计算得出的，也就是说，时间窗口为 60 秒。从图 8a 和 8b 可以看出，其粒度分布较为集中，这表明这两个时期内的粒度分布较为均匀。对应的平均粒度分别为 37.21 微米和 49.11 微米。然而，图 8c 的粒度分布比图 8a 和 8b 更宽，这表明在这一时期粒度分布存在较大的波动。导致这种现象的原因尚不清楚，因为仅从这些图中无法得出确切解释。不过，可能有一些原因导致了这种振荡，比如在结晶过程中晶体的破碎和团聚。需要指出的是，这只是推测而非定论。尽管如此，我们仍在此报告这些数据，因为它们是真实收集到的。另外，从图 8 可以看出，在 3600 秒时出现了最大值和最小值，这可能是由于悬浮液的持续运动所致。随着晶体尺寸的增大，它们容易被搅拌叶片破坏，从而出现小晶体。另一方面，二维图像中记录到的较大晶体可能是由于晶体重叠所致。对来自相机 2 的图像也采用了相同的方法进行分析，如图 9 所示。显然，它们的平均尺寸随时间变化的趋势与图 8 相同。相应地，在 764 秒和 2544 秒的前 20 秒内，分布都较窄（见图 9a、b），而在图 9c 中观察到了更宽的尺寸分布。此外，使用线性函数对平均尺寸与时间的关系进行曲线拟合，得到的生长速率为 0.68 10^{8} 米/秒，R^2为

图 9 中为 0.91。图 10 展示了三维重建后平均尺寸与时间的关系。尺寸分布的标准差几乎与相机所得结果相同。

在 764 秒、2544 秒和 3600 秒时，分别查看了 1 号和 2 号摄像机在前 60 秒内的情况。

此外，在图 10 以及图 8 和图 9 中，还使用线性函数对它们进行了曲线拟合，R^2 值为 0.90，因此

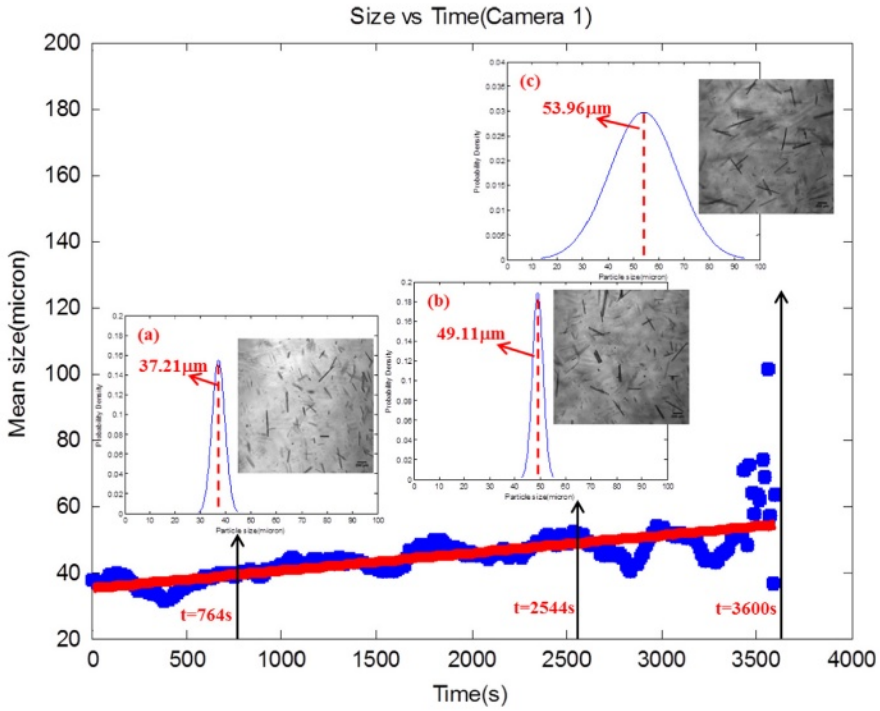


图 8. 来自相机 1 的晶体尺寸演变，20 秒时间窗口内的平均尺寸（●），最小二乘法拟合后的估计平均尺寸（—），生长速率¼40.53 10 8 米/秒，以及相机 1 在不同时间的图像：（a）t¼4764 秒时前 60 秒的晶体尺寸分布，平均尺寸¼37.21 微米；（b）t¼2544 秒时前 60 秒的晶体尺寸分布，平均尺寸¼49.11 微米；（c）t¼3600 秒时前 60 秒的晶体尺寸分布，平均尺寸¼53.96 微米。

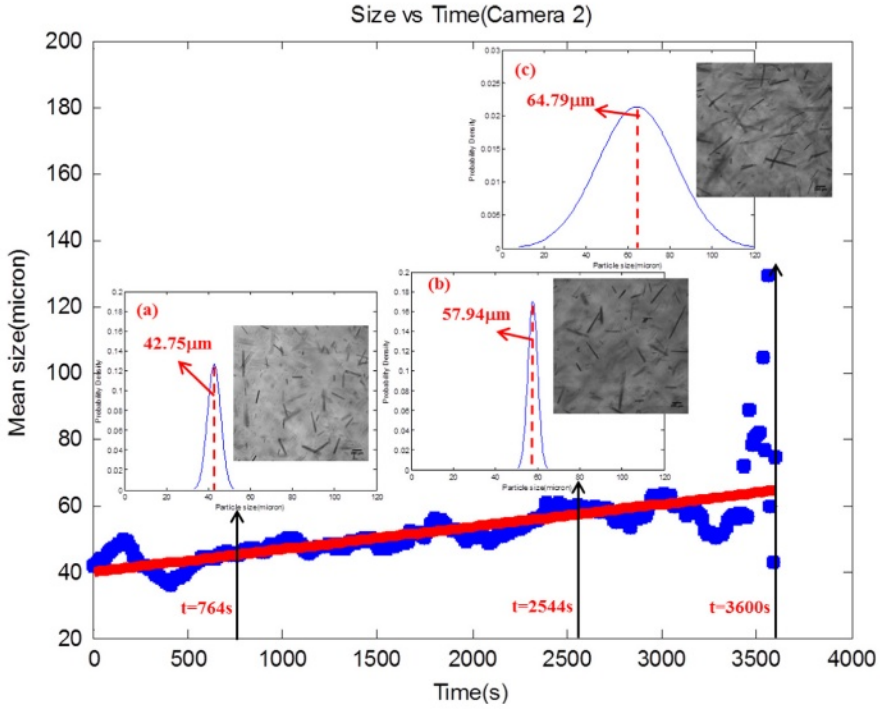


图 9. 来自相机 2 的晶体尺寸演变，20 秒时间窗口内的平均尺寸（●），经最小二乘法拟合后的估计平均尺寸（—），生长速率¼40.68 10 8 米/秒，以及相机 2 在不同时间的图像，（a）t¼4764 秒时前 60 秒的晶体尺寸分布，平均尺寸¼42.75 微米；（b）t¼2544 秒时前 60 秒的晶体尺寸分布，平均尺寸¼57.94 微米；（c）t¼3600 秒时前 60 秒的晶体尺寸分布，平均尺寸¼64.79 微米。

经过三维重建后的生长速率为 1.86 10 8 米/秒，这比来自相机 1 或相机 2 的生长速率要大得多。将结果与文献中的工作（Kitamura 和 Ishizu，2000；Ma 和 Wang，2012b；Mougin 等人，2002；W ang 等人，2007）进行比较可能会很有趣。在本研究中，仅对晶体长度的变化进行了研究，因此仅在表 1 中展示了长度方向的比较。鉴于这些实验是在不同的操作条件下进行的，并且使用了不同的测量方法，结果可以认为是相当一致的。图 8 中的生长速率，

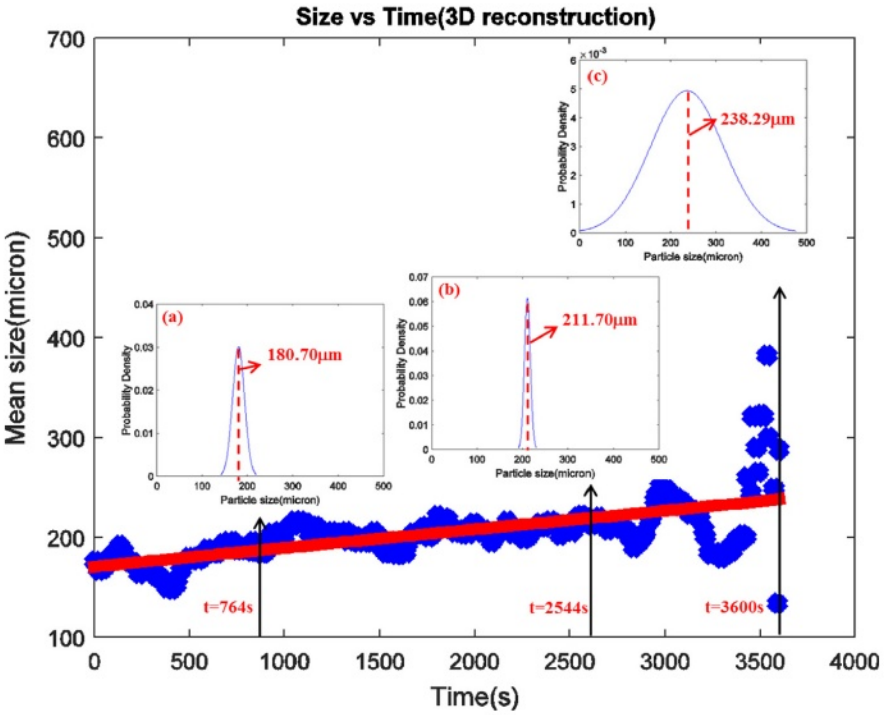


图 10. 三维重建后晶体尺寸的演变，20 秒时间窗口内的平均尺寸（●），最小二乘法拟合后的估计平均尺寸（—），生长速率¼1.86 10⊠⊠ 米/秒，（a）t = 764 秒前 60 秒内的晶体尺寸分布，平均尺寸¼180.70 微米；（b）t = 2544 秒前 60 秒内的晶体尺寸分布，平均尺寸¼211.70 微米；（c）t = 3600 秒前 60 秒内的晶体尺寸分布，平均尺寸¼238.29 微米。

表 1
在过饱和度为 0.5 时，μ 形 $_{L}$-GA 在长度方向上的生长速率对比。

参考文献	增长率（米/秒）	结晶条件	仪器
北村和石津（2000 年）	1.3 10 ₈	25℃等温结晶；流动池中单晶生长	显微镜和视频电视系统
穆金等人（2002 年）	3.10 10 ₈	冷却结晶，冷却速率为 0.1°C/分钟；船用型涡轮（200 转/分钟）；3 升样品室；溶液浓度 2%（质量分数）	乌特拉斯泽（马尔文仪器有限公司）
王等人（2007 年）	2.997 10 ₈	冷却结晶，冷却速率为 0.1°C/分钟；搅拌桨转速 300 转/分钟；0.5 升玻璃夹套间歇式反应釜；溶液浓度 6.3%（质量分数）	在线数字视频显微镜系统
马和王（2012b）	3.37 10 ₈	冷却结晶，冷却速率为 0.1°C/分钟；搅拌桨转速 250 转/分钟；1 升玻璃夹套间歇反应器；溶液浓度 2.7%（质量分数）	PVS830 显微镜系统和衰减全反射傅里叶变换红外光谱仪
这项工作	1.86 10 ₈	冷却结晶，冷却速率为 0.05°C/分钟；搅拌桨转速 250 转/分钟；1 升玻璃夹套间歇式反应釜；溶液浓度 2.7%（质量分数）	非侵入式立体视觉成像系统和衰减全反射傅里叶变换红外光谱（ATR-FTIR）

9 和 10 均是通过最小二乘法拟合平均尺寸和时间得到的。由于最后 100 秒内平均尺寸的剧烈波动，线性回归可能效果不佳。如果将此期间的数据从结果中排除，可以认为拟合结果可能会好得多。然而，为了更真实地展示这种情况，这些数据仍保留在这些图中。

从图 8 至图 10 可以看出，基于单个相机的二维图像计算得出的晶体尺寸约为三维估算晶体尺寸的三分之一，这与它们的生长速率差异相对应。实际上，仅考虑相机 1 或相机 2 相当于二维在线成像测量。需要注意的是，二维测量中估计的颗粒尺寸取决于其在空间中的取向，在大多数情况下，所获得的尺寸可能远小于实际尺寸。因此，如果晶体能投影在两个成像平面上，这或许能解决取向依赖的问题。此外，有趣的是，在图 8 和图 9 中，平均尺寸在约 3200 秒时急剧下降，然后在 100 秒后又迅速上升，并在 3500 至 3600 秒的时间范围内变得更大。在图 10 中进行三维重建后，平均尺寸的变化也有类似发现。这种现象可能是由于结晶过程中晶体的破碎和团聚造成的。较长的晶体更容易被搅拌叶片打断，从而导致平均尺寸减小。此外，这些破碎的晶体可能更容易重叠，这可能导致最终粒度分布更宽。通过在线成像系统拍摄的图像中发现了重叠的晶体（由于篇幅限制，此处不给出图片）。值得一提的是，这一结论并非定论，而只是一个假设。实际上，如果将计算平均粒度的时间窗口设置得更大，例如 40 秒或 1 分钟，这种波动可以得到有效抑制。不过，为了客观描述情况，我们并未这样做。如图 10 所示，借助 3D 重建方法得出的最终产品平均粒度为 238.29 微米，这与使用 Morphologi G3 离线测量得到的 207.776.3 微米的粒度一致。根据 Morphologi G3 的工作原理，在测量过程中，β 型 L-谷氨酸的针状颗粒与相机的光轴垂直。因此，使用该仪器测量得到的粒度被认为是真实粒度，这表明

通过立体视觉成像测量的晶体尺寸可视为真实尺寸。与在线二维成像技术相比，三维晶体尺寸的测量方法更合理、更可靠。

4. 结论

正如预期的那样，3D 在线成像系统测得的针状β型 L-glutamic 晶体的长度比 2D 成像系统测得的要长，这从定性上证明了用 3D 成像系统取代 2D 成像系统的必要性。定量方面，通过从反应器中取出样品，让晶体平铺在一块板上，然后使用一种名为 Morphologi G3 的仪器对晶体群进行分析，对 3D 在线测量结果进行了验证。3D 成像系统测得的晶体尺寸与离线系统测得的结果吻合良好，而基于 2D 图像计算出的尺寸则要小得多。未来的工作将利用在线非侵入式立体视觉成像技术研究更复杂形状的晶体，以确定单个晶面的晶体生长速率，并将其应用于结晶过程的在线监测和控制。

命名法

L-谷氨酸 L-谷氨酸盐

聚焦光束反射测量（FBRM）

颗粒视觉测量

衰减全反射傅里叶变换红外光谱（ATR-FTIR）

致谢

本研究得到了中国“千人计划”、国家自然科学基金委（NNSFC）重大研究计划“多相反应过程中的介尺度机制与调控”（项目编号：91434126）以及广东省自然科学基金（项目编号：2014A030313228，基于建模与实验的蛋白质结晶放大研究）的资助。作者感谢刘文静博士协助搭建实验系统。作者还要感谢青岛普瑞斯智能科技有限公司的刘宇娇和万明月提供了非侵入式在线 3D 成像仪器 Stereo-vision^{NI} 3D 重建软件以及技术支持。同时感谢中国广州精英计划（GEP）的海外留学项目为第一作者提供奖学金，使其能够在利兹大学进行访问博士研究。

参考文献

Borchert, C., Temmel, E., Eisenschmidt, H., Lorenz, H., Seidel-Morgenstern, A., Sundmacher, K., 2014. Image-based in situ identification of face specific crystal growth rates from crystal populations. Cryst. Growth Des. 14, 952–971.

Borissova, A., Khan, S., Mahmud, T., Roberts, K.J., Andrews, J., Dallin, P., Chen, Z.-P., Morris, J., 2008. In situ measurement of solution concentration during the batch cooling crystallisation of L-glutamic acid using ATR-FTIR spectroscopy coupled with chemometrics. Cryst. Growth Des. 9, 692–706.

Bujak, B., Bottlinger, M., 2008. Three-dimensional measurement of particle shape. Part. Part. Syst. Charact. 25, 293–297.

Calderon De Anda, J., Wang, X.Z., Lai, X., Roberts, K.J., 2005a. Classifying organic crystals via in-process image analysis and the use of monitoring charts to follow polymorphic and morphological changes. J. Process Control 15, 785–797.

Calderon De Anda, J., Wang, X.Z., Roberts, K.J., 2005b. Multi-scale segmentation image analysis for the in-process monitoring of particle shape with batch crystallisers. Chem. Eng. Sci. 60, 1053–1065.

Canny, J., 1986. A computational approach to edge detection. pattern analysis and machine intelligence. IEEE Trans. PAMI 8, 679–698.

Castro, J.M., Cashman, K.V., Manga, M., 2004. A technique for measuring 3D crystal-size distributions of prismatic microlites in obsidian. Am. Mineral. 88, 1230–1240.

Chris, H., Mike, S., 1988. A combined corner and edge detector. In: Proceedings of the 4th Alvey Vision Conference, pp. 147–151.

Chung, S.H., Ma, D.L., Braatz, R.D., 1999. Optimal seeding in batch crystallisation. Can. J. Chem. Eng. 77, 590–596.

Clydesdale, G., Roberts, K.J., Docherty, R., 1996. HABIT95 –a programme for predicting the morphology of molecular crystals as a function of the growth environment. J. Cryst. Growth 166, 78–83.

Conchello, J.A., Lichtman, J.W., 2005. Optical sectioning microscopy. Nat. Methods 2, 920–931.

Davey, R.J., Blagden, N., Potts, G.D., Docherty, R., 1997. Polymorphism in molecular crystals: stabilization of a metastable form by conformational mimicry. J. Am. Chem. Soc. 119, 1767–1772.

De Anda, J.C., Wang, X.Z., Lai, X., Roberts, K.J., Jennings, K.H., Wilkinson, M.J., Watson, D., Roberts, D., 2005. Real-time product morphology monitoring in crystallisation using imaging technique. AIChE J. 51, 1406–1414.

Emanuele, T., Alessandro, V., 1998. Introductory Techniques for 3-D Computer Vision. Prentice Hall.

Gonzalez, R.C., Woods, R.E., 2008. Digital Image Processing, 3rd ed. Prentice Hall.

Higgins, M.D., 2000. Measurement of crystal size distributions. Am. Mineral. 85, 1105–1116.

Jerram, D.A., Higgins, M.D., 2007. 3D analysis of rock textures: quantifying igneous microstructures. Elements 3, 239–245.

Jerram, D.A., Mock, A., Davis, G.R., Field, M., Brown, R.J., 2009. 3D crystal size distributions: a case study on quantifying olivine populations in kimberlites. Lithos 112 (Suppl. 1), S223–S235.

Kempkes, M., Vetter, T., Mazzotti, M., 2010. Measurement of 3D particle size distributions by stereoscopic imaging. Chem. Eng. Sci. 65, 1362–1373.

Ketcham, R.A., Carlson, W.D., 2001. Acquisition, optimization and interpretation of X-ray computed tomographic imagery: applications to the geosciences. Com-put. Geosci. 27, 381–400.

Kitamura, M., Ishizu, T., 2000. Growth kinetics and morphological change of polymorphs of L-glutamic acid. J. Cryst. Growth 209, 138–145.

Kubota, N., Doki, N., Yokota, M., Sato, A., 2001. Seeding policy in batch cooling crystallisation. Powder Technol. 121, 31–38.

Larsen, P.A., Rawlings, J.B., 2009. The potential of current high-resolution imaging-based particle size distribution measurements for crystallisation monitoring. AIChE J. 55, 896–905.

Larsen, P.A., Rawlings, J.B., Ferrier, N.J., 2006. An algorithm for analyzing noisy, in situ images of high-aspect-ratio crystals to monitor particle size distribution. Chem. Eng. Sci. 61, 5236–5248.

Larsen, P.A., Rawlings, J.B., Ferrier, N.J., 2007. Model-based object recognition to measure crystal size and shape distributions from in situ video images. Chem. Eng. Sci. 62, 1430–1441.

Larson, B.C., Yang, W., Ice, G.E., Budai, J.D., Tischler, J.Z., 2002. Three-dimensional X-ray structural microscopy with submicrometre resolution. Nature 415, 887–890.

Li, H., Kawajiri, Y., Grover, M.A., Rousseau, R.W., 2014. Application of an empirical FBRM model to estimate crystal size distributions in batch crystallisation. Cryst. Growth Des. 14, 607–616.

Li, R.F., Thomson, G.B., White, G., Wang, X.Z., De Anda, J.C., Roberts, K.J., 2006. Integration of crystal morphology modeling and on-line shape measurement. AIChE J. 52, 2297–2305.

Li, R.F., Wang, X.Z., Abebe, S.B., 2008. Monitoring batch cooling crystallisation using NIR: development of calibration models using genetic algorithm and PLS. Part. Part. Syst. Charact. 25, 314–327.

Lovette, M.A., Browning, A.R., Griffin, D.W., Sizemore, J.P., Snyder, R.C., Doherty, M. F., 2008. Crystal shape engineering. Ind. Eng. Chem. Res. 47, 9812–9833.

Ma, C.Y., Liu, J., Liu, T., Wang, X., 2014. Development of a stereo imaging system for three-dimensional shape measurement of crystals. In: Proceedings of the 25th Chinese Process Control Conference, Dalian, China.

Ma, C.Y., Wan, J., Wang, X.Z., 2012. Faceted growth rate estimation of potash alum crystals grown from solution in a hot-stage reactor. Powder Technol. 227, 96–103.

Ma, C.Y., Wang, X.Z., 2012a. Closed-loop control of crystal shape in cooling crystallisation of L-glutamic acid. J. Process Control 22, 72–81.

Ma, C.Y., Wang, X.Z., 2012b. Model identification of crystal facet growth kinetics in morphological population balance modeling of L-glutamic acid crystallisation and experimental validation. Chem. Eng. Sci. 70, 22–30.

Ma, Z., Merkus, H.G., Scarlett, B., 2001. Extending laser diffraction for particle shape characterization: technical aspects and application. Powder Technol. 118, 180–187.

Mangold, M., 2012. Use of a Kalman filter to reconstruct particle size distributions from FBRM measurements. Chem. Eng. Sci. 70, 99–108.

Midgley, P.A., Ward, E.P.W., Hungria, A.B., Thomas, J.M., 2007. Nanotomography in the chemical, biological and materials sciences. Chem. Soc. Rev. 36, 1477–1494.

Mougin, P., Wilkinson, D., Roberts, K.J., 2002. In situ measurement of particle size during the crystallisation of L-glutamic acid under two polymorphic forms:

influence of crystal habit on ultrasonic attenuation measurements. Cryst. Growth Des. 2, 227–234.

Nere, N.K., Ramkrishna, D., Parker, B.E., Bell, W.V., Mohan, P., 2006. Transformation of the chord-length distributions to size distributions for nonspherical particles with orientation bias † . Ind. Eng. Chem. Res. 46, 3041–3047.

Pamukcu, A.S., Gualda, G.A.R., 2010. Quantitative 3D petrography using X-ray tomography 2: combining information at various resolutions. Geosphere 6, 775 781.

Richard, H., Andrew, Z., 2003. Multiple View Geometry in Computer Vision, 2 ed. Cambridge University Press.

Schorsch, S., Ochsenbein, D.R., Vetter, T., Morari, M., Mazzotti, M., 2014. High accuracy online measurement of multidimensional particle size distributions during crystallisation. Chem. Eng. Sci. 105, 155–168.

Schorsch, S., Vetter, T., Mazzotti, M., 2012. Measuring multidimensional particle size distributions during crystallisation. Chem. Eng. Sci. 77, 130–142.

Singh, M.R., Chakraborty, J., Nere, N., Tung, H.-H., Bordawekar, S., Ramkrishna, D., 2012. Image-analysis-based method for 3D crystal morphology measurement and polymorph identification using confocal microscopy. Cryst. Growth Des. 12, 3735–3748.

Wang, X.Z., Calderon De Anda, J., Roberts, K.J., 2007. Real-time measurement of the growth rates of individual crystal facets using imaging and image analysis: a feasibility study on needle-shaped crystals of L-glutamic acid. Chem. Eng. Res. Des. 85, 921–927.

Wang, X.Z., Roberts, K.J., Ma, C.Y., 2008. Crystal growth measurement using 2D and 3D imaging and the perspectives for shape control. Chem. Eng. Sci. 63, 1173–1184.

Webb, R.H., 1996. Confocal optical microscopy. Rep. Prog. Phys. 59, 427.

Wilson, T., 2011. Optical sectioning in fluorescence microscopy. J. Microsc. 242, 111–116.

Wold, S., Sjöström, M., Eriksson, L., 2001. PLS-regression: a basic tool of chemometrics. Chemom. Intell. Lab. Syst. 58, 109–130.

Yamamoto, H., Matsuyama, T., Wada, M., 2002. Shape distinction of particulate materials by laser diffraction pattern analysis. Powder Technol. 122, 205–211.

Zhou, Y., Lakshminarayanan, S., Srinivasan, R., 2011. Optimization of image processing parameters for large sets of in-process video microscopy images acquired from batch crystallisation processes: integration of uniform design and simplex search. Chemom. Intell. Lab. Syst. 107, 290–302.

Zhou, Y., Srinivasan, R., Lakshminarayanan, S., 2009. Critical evaluation of image processing approaches for real-time crystal size measurements. Comput. Chem. Eng. 33, 1022–1035.