

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
G01N 21/71 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680024501.7

[43] 公开日 2008 年 7 月 9 日

[11] 公开号 CN 101218498A

[22] 申请日 2006.6.30

[21] 申请号 200680024501.7

[30] 优先权

[32] 2005.7.6 [33] EP [31] 05300564.1

[86] 国际申请 PCT/IB2006/052194 2006.6.30

[87] 国际公布 WO2007/004167 英 2007.1.11

[85] 进入国家阶段日期 2008.1.4

[71] 申请人 皇家飞利浦电子股份有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬

[72] 发明人 A·戈里 R·费尔哈亨

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
代理人 张晓威

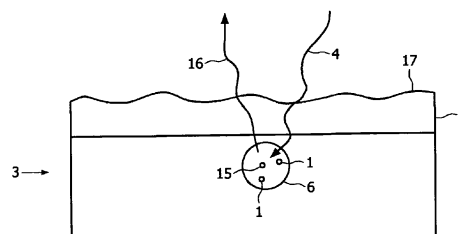
权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图 3 页

[54] 发明名称

用于检测患者或动物体内分析物的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种用于检测患者或动物组织内分析物的方法。在实验室医学中，通常需要测定体液如血液中的分析物的量。为此，由有经验的医务人员抽血，然后在实验室中进行分析。该分析物离体测量对患者而言是不舒服的。而且，在抽血和从实验室获得测量值之间还有一段不必要的延迟。为了避免这些不利，建议使用激光诱导击穿光谱 (LIBS) 来检测体液中的分析物 1。这样，可以在机体 2 的组织如皮肤 3 内位于皮肤 3 下方一定的深度处产生等离子体 6，检测等离子体光 16，并从检测到的等离子体光的分析中获得需要的信息。该方法能够由患者在家中进行，使得该方法更可被他/她接受。



1. 利用LIBS检测患者(2)或动物组织内分析物(1)的方法, 所述方法包括以下步骤:

- a) 将所述患者或动物的组织(3)暴露于电磁辐射(4),
- b) 所述电磁辐射的波长为使其透过皮肤的最外层(5),
- c) 选择所述电磁辐射的强度以在所述皮肤的最外层之下产生等离子体(6),
- d) 检测所述等离子体发射的电磁辐射(16),
- e) 鉴别至少一条所述分析物特征性的谱线。

2. 根据权利要求1的方法, 其特征为所述分析物包含在所述组织中的体液内, 且其中所述体液优选为血液。

3. 根据权利要求1的方法, 其特征为所述电磁辐射的波长在近红外区内。

4. 根据权利要求3的方法, 其特征为电磁波长在约600 nm和1200 nm之间, 优选在约800 nm和1200 nm之间。

5. 根据权利要求1的方法, 其特征为所述强度为 $5 \times 10^{11} \text{ W/cm}^2$ 以上。

6. 根据权利要求1的方法, 其特征为脉冲宽度在飞秒至皮秒的范围内。

7. 根据权利要求1的方法, 其特征为其用于心律失常的检测和/或预测。

8. 根据权利要求1的方法, 其特征为其用于利尿治疗。

9. 根据权利要求1的方法, 其特征为其用于心脏病发作的诊断。

10. 根据权利要求 1 的方法，其特征为其用于微营养缺乏的诊断。

11. 激光诱导击穿光谱(LIBS)仪器用于患者或动物体内分析物的在体检测的应用。

12. 根据权利要求11的应用，其特征为所述分析物包含在体液内，特别是血液内。

用于检测患者或动物体内分析物的方法

本发明涉及一种用于检测患者或动物体内分析物的方法，其中所述分析物包含在机体组织内。

在实施用于治疗患者或动物的诊断方法时，重要的第一步是测量值的采集。通常的第二步是将测量值与正常值进行比较，以记录任何显著的差异。在第三步中，医护人员试图将该差异归结于特定的临床现象，以便采取合适的步骤来对患者进行治疗。本发明仅涉及上述的第一步。

上述的测量值通常从体液如血液、尿液或唾液获得。体液含有电解质，其在疾病情况下显示与患者健康时的组成有差异的组成。

若所述体液为血液，其通过抽血从患者获得，在实验室进行体外分析，并将结果传达至全科医师，以便采取合适的步骤。抽血是由有经验的医务人员进行所工作，以使得患者的风险降至最低。向人的血管系统中插管可能是医生每日任务，其必须高度准确和小心地完成。因此医务人员必须对如抽血之类的任务高度熟练。医生必须找到合适的血管，高度精确地将管的远端引入以防止出现血肿和渗出。取决于患者的血管系统，即使非常熟练和很有经验的医生可能也需要多次尝试才能将针插入血管中。然而多次的穿刺尝试是令人疼痛的，引起患者的明显不适。这是许多患者不喜欢抽血、认为抽血令人讨厌的原因。而且，该穿刺血管的多次尝试也非常浪费时间，这在紧急情况下是特别不利的。

上述从体液例如人血液中获得测量值的方法的不利方面是测量时间和获得结果的时间之间有一段长的延迟。该延迟并不总是可接受的。很多情况下必须进行及时的治疗，特别是在心律失常的情况下。其他的不利为该方法的侵入性以及相关的感染风险。

激光诱导击穿光谱(LIBS),也称激光等离子体光谱或激光引发等离子体光谱,是进行材料和化合物定性和定量元素分析的公知技术。LIBS可以多或少有效地用于进行许多不同物质,包括气体、液体或固体形式的化合物的元素分析。根据本领域技术人员已知的基本技术,将来自脉冲激光器光输出聚焦于物体的表面。假定聚焦的激光脉冲强度足够,则该物体表面少量的材料蒸发,形成高温等离子体,其由离子和受激原子组成,发射与蒸发材料的元素组成相对应的特定的光谱。那么,受辐射材料的元素组成可通过等离子体发射的光谱分析精确的测定。通过连续使用多重等离子体产生激光脉冲来获取另外的光谱数据,以改善分析的准确度。

西班牙专利申请ES 2 170 022公开了液体特别是生物类型液体如尿液或血液的定量元素分析。该元素分析通过使用LIBS进行。作者在该专利申请的介绍部分中指出,在本领域中液体的情况下获得合适的激光参数来进行LIBS分析是困难的。他们通过迅速冷冻液体例如用液氮迅速冷冻绕开了该问题。在离体测量中,将波长532 nm的激光指向冷冻样品的表面,引起消融。将消融的材料转变为等离子体状态,并进行分析。

本发明的目的是提供一种用于检测患者或动物体内分析物特别是体液中分析物的非侵入性方法,该方法在测量时间和获得数据的时间之间应具有特别短的延迟。

该目的和其他目的通过独立权利要求的特征来解决。本发明的进一步实施方案通过独立权利要求的特征来描述。应该强调,权利要求中的任何参考标记不应解释为限制本发明的范围。

该目的通过利用LIBS检测患者或动物组织中的至少一种分析物的方法来实现,其中所述方法包括以下步骤:

a) 将患者或动物的组织(例如牙龈、粘膜、皮肤)暴露于电磁辐射,

- b) 其中选择所述电磁辐射的波长(λ), 其基本上透过所述组织的最外层, 和
- c) 其中选择所述电磁辐射的强度(I)以在所述组织的最外层之下产生等离子体,
- d) 检测所述等离子体发射的电磁辐射,
- e) 鉴别至少一种所述分析物特征性的谱线。

如从上面最后一段可知, 在死或活的患者或动物的组织内检测分析物, 其位于所述组织最外层之下。暴露的组织可以位于患者或动物体的外面, 可以为皮肤, 例如手臂和腿的皮肤。暴露的组织也可以位于体内, 可以通过机体开口例如口、肛门、鼻或耳进入。此外, 为了研究的目的, 也可以将动物屠宰的任意部分暴露于辐射。以下的描述为例示的目的主要涉及关于人患者皮肤的研究的情况, 但本领域技术人员会理解本发明并不限于该情况。

皮肤的最外层, 例如在人的情况下为表皮, 使用本发明的方法不被损害, 因为没有任何的激光消融。这意味着本发明的方法对表皮无破坏性, 并且本质上通常是非侵入性的, 使得其更被患者所接受, 并且同时可以降低感染的风险。

所用的辐射不可被表皮所吸收, 以确保等离子体体积位于体内且在表皮下。由于仅微不足道的机体体积被蒸发并转化为等离子体状态, 因此这意味着仅有限量的能量通过热传导从等离子区转移到表皮。因此患者将不会感受到热导致的疼痛, 因此该方法容易被患者所接受。

所建议方法的另一个优点是测量值的准瞬时获得, 在测量时间和获得测量值的时间之间的延迟特别短。原因如下: 等离子体存在的时间短, 仅为几纳秒。等离子体电磁波谱的获取也在同一时间段内发生。这意味着获得测量值所需要的时间大致等于采用电路和/或计算机程序方法处理和分析电磁波谱的时间。取决于选择用于该目的的处理单

元的容量，该获得仅需要不到几秒钟。

必须强调的是，通过LIBS方法获得的测量值与化学元素的存在有关，因为产生的等离子体破坏了所有的化学键。因此，不可能用LIBS检测到化合物例如蛋白质的存在，至少不能直接检测。

所用的方法为非常敏感的方法，其中敏感性主要取决于化学元素。该敏感性在几乎所有情况下均低于500 ppm，很多情况下低于100 ppm。

本文描述的方法的另一个优点是LIBS代表用于分析物瞬时测量的单独方法。这意味着使用单独方法以同时检测多种分析物。换句话说，不需要使用不同的技术检测不同的分析物。

所使用的方法的另一个优点是分析物的检测可以定量和定性进行。因此可能获得定性结果，例如组织被砷(As)污染。同样地，可能获得定量结果，例如检测不需要的化学元素如汞的污染，例如世界卫生组织(WHO)建议大多数种类的鱼应含有少于0,5 mg/kg。该阈值的超标可以简单地用所述方法检测。这表明该方法可用于食品工业中以检测不需要的分析物。

所用方法的另一个优点是它采用非常不占空间(compact)的仪器就可以进行。考虑到电子组件的小型化，可以不用太多努力就可设计可便携式仪器，例如桌上型设备。尺寸大约为半个鞋盒大小。可以预期，通过采用优化的设计和使用特别小的组件，所述仪器的尺寸可能进一步缩小。这些仪器的小的尺寸使得患者可以在家中进行测量。这是进行该方法的非常舒适和灵活的方式，不需要昂贵的医务人员，这样就节省了高价医疗系统中的费用。此外，可以选择比在诊室或医院中必须进行测量更短的测量之间的时间间隔。这在突然出现本质上异常的医学问题的情况下例如出现心律失常的情况下特别有用。

所请求保护的方法的第一步在于将组织暴露于电磁辐射，在该情况下为患者或动物的皮肤。所述电磁辐射，在下文中也称为光，优选

为激光。该光指向并聚焦于皮肤上。这可以通过常规方法如镜子或透镜或纤维光学部件进行。

以这样的方式选择电磁辐射的波长,即其基本上不被组织的最外层所吸收。该选择的目的是所述组织的最外层,在人患者的皮肤的情况下为表皮,将不被损伤,以避免伤口、流血等。

焦点选为在皮肤最外层之下。其位置通过以下步骤确定:皮肤表面之下的焦点的最小深度由表皮厚度确定。这样,所述皮肤之下最小深度在0,03 mm至0,3 mm之间,其取决于所进行测量的机体部分。技术上选择皮肤表面之下达到4 mm的焦点是可能的。由于皮肤层的结构和组成,焦点在皮肤表面之下的深度受这一事实的限制:进入表皮的能量输入在1064 nm波长下应该低于 $3,5 \text{ J/cm}^2$ 。原因在于大的能量输入增加了表皮热损伤以及患者遭受治疗疼痛的风险。确定焦点在皮肤表面之下的深度的另一方面是光是否被黑色素所吸收。如果该组织中没有黑色素,深度可以选择为大于4 mm,而在皮肤中有黑色素的情况下深度不应该超过4 mm。

必须选择电磁辐射的强度在皮肤的最外层之下产生等离子体。焦点的强度取决于波长,在1000 nm波长下应超过 $5 \cdot 10^{11} \text{ W/cm}^2$ 。在焦点附近沉积的激光能量使组织气化,并转化成等离子体状态。热等离子体发出辐射,亦称为等离子体光,其可通过合适的检测方法特别是摄谱仪检测。将电磁光谱通过合适的处理方法进行处理,使得在光谱中检测到化学元素特征性的谱线成为可能。如果进行该方法的仪器利用具有已知成分和已知量的组分标定,则获得定量的结果。

在本发明的一个优选的实施方案中,所研究的体液为泪液、唾液或最重要的是血液。或者,分析物为组织的成分,甚至可以是骨骼的成分。

血液是作为电解质是特别重要的,因为许多物质都是通过血液转运至机体的不同部分,因此在实验室医学中非常经常地检测血液的化

学组分。所述方法通过在血管中选择焦点能够以非侵入的方式检测血液中的元素，这具有特别的价值。

如前所述，以使其基本上透过组织/皮肤的最外层的方式来选择选择用于暴露患者或动物的激光。为此，采用近红外区的辐射，优选波长在600 nm和1200 nm之间，特别是在800 nm和1200 nm之间。该波长范围也称为治疗窗。

所述方法的非创伤性质特别重要的是仅气化有限的机体体积。为此，应该将可能增加该机体体积的机械副作用保持至最低。该目的通过采用脉冲电磁辐射，如具有飞秒至皮秒范围内的脉冲激光实现。然而，较长的脉冲，例如纳秒范围的脉冲产生高能等离子体，其通过相关的机械作用如冲击波和空泡破坏周围组织。

利用LIBS检测患者或动物组织内分析物的方法具有广泛的应用。在众多可能中最可能的是将该方法用于心律失常的检测和/或预测。在该情况下，该方法对于患者具有特殊的价值，因为他们可以在家中控制自己的健康状态，如果必要可以联系医生或医院。对于心律失常的治疗来说，利用LIBS检测镁(Mg)、钾(K)、钠(Na)以及可能的铜(Cu)和锡(Zn)。

所述方法的另一个应用是心力衰竭患者利尿治疗的随访。在该情况下，该方法可能检测到多种化学元素，通科医生可利用其改善患者的治疗。另一个应用的领域为心脏病发作的诊断或微营养缺乏的诊断。

这些和本发明的其它方面从以下描述的实施方案将是清楚的，参考以下描述的实施方案来阐明它们。

图1 以示意的方式显示用于实施本发明的仪器，

图2 以示意的方式显示皮肤的切面(cut-out)，

表1 元素周期表及其LIBS的一般检测限。

图1非常示意性地显示用于实施上述方法的仪器以及该方法治疗

的患者。必须强调的是，图1不是按比例绘制的，也就是说为例示的目的，仪器尺寸与患者身体大小相比被放大。

用于实施该方法的仪器包括脉冲激光源7，其发射的光通过二色分光器13向下反射至患者2。激光的波长为1064 nm，由Nd:YAG激光器产生，其激光通过大孔径激光物镜14聚焦于患者2体内的焦点15。

如以下参考图2所讨论的，激光的焦点15位于皮肤表面之下，产生等离子体。检测的等离子体光与仪器相连，通过大孔径激光物镜14、二色分光器13'、第二个二色分光器13、透镜12以及光学纤维11后到达摄谱仪9。

摄谱仪9为火柴盒大小的常规摄谱仪，其分离等离子体光，通过检测单元(未示出)检测其光谱组成。检测单元的输出传递至处理和控制单元9，以获得等离子体中存在的化学元素的信息。处理单元10包括校准数据，该校准数据源自具有已知量的其中的化学元素的探针。在校准数据的帮助下，不仅可以检测到在等离子体中的化学元素的存在与否，还可以测定其含量。

等离子体产生的部位可以通过照相机/图象系统8进行控制，照相机/图象系统8通过物镜14观察皮肤，仅在合适的靶点焦距对准时才允许激光器7进行脉冲。

关于激光焦点(未示出)，采用操纵靶点位置的装置使得机体2内的靶点例如血管较长时间在焦点15内保持是可能的。这有利于采用多种测量方法来获得不同分析物浓度随时间的变化或通过对多个等离子体事件结果进行平均化来增加检测的灵敏度。

在图1所示的实施方案中，通过二色分光器13、13'将激光器的光、到达摄谱仪9的光以及到达照相机8的光的多种光路从空间上分离。或者，也可以通过使用用于聚焦、用于收集等离子体光以及用于将选择的皮肤部分成像的不同元素来将不同光路从物理上分离。

激光器7发射的光波长为1064 nm，重复频率为10 Hz，在焦点15

处产生的强度为 $5 \times 10^{11} \text{ W/cm}^2$ 。选择的焦点位于血管内，大约在皮肤表面之下0,6 mm。该方法用于利尿治疗的随访以及心力衰竭患者在家随访。为此测定血液中Cu、Ca、Mg、Na、K和Zn的存在和量。

图2以示意的方式显示皮肤3的切面，等离子体6位于皮肤表面17之下。皮肤3的最外层表皮5允许激光4进入机体2而无显著的吸收。激光4聚焦于皮肤表面17之下约0,6 cm的焦点15处。焦点15位于血管内(未示出)。激光4产生等离子体6。在该具有非常高温度的等离子体6内，血液中所有成分均被气化并分解，这样该等离子体仅由原子、离子和电子组成。通过检测等离子体光16，可以检测等离子体内的分析物1。

表1为元素周期表以及LIBS法的一般检测限。从该元素周期表中可以看出，该检测限几乎总是低于500 ppm。这表明本发明的方法是非常灵敏的方法，其可以以高精度检测宽范围的化学元素。

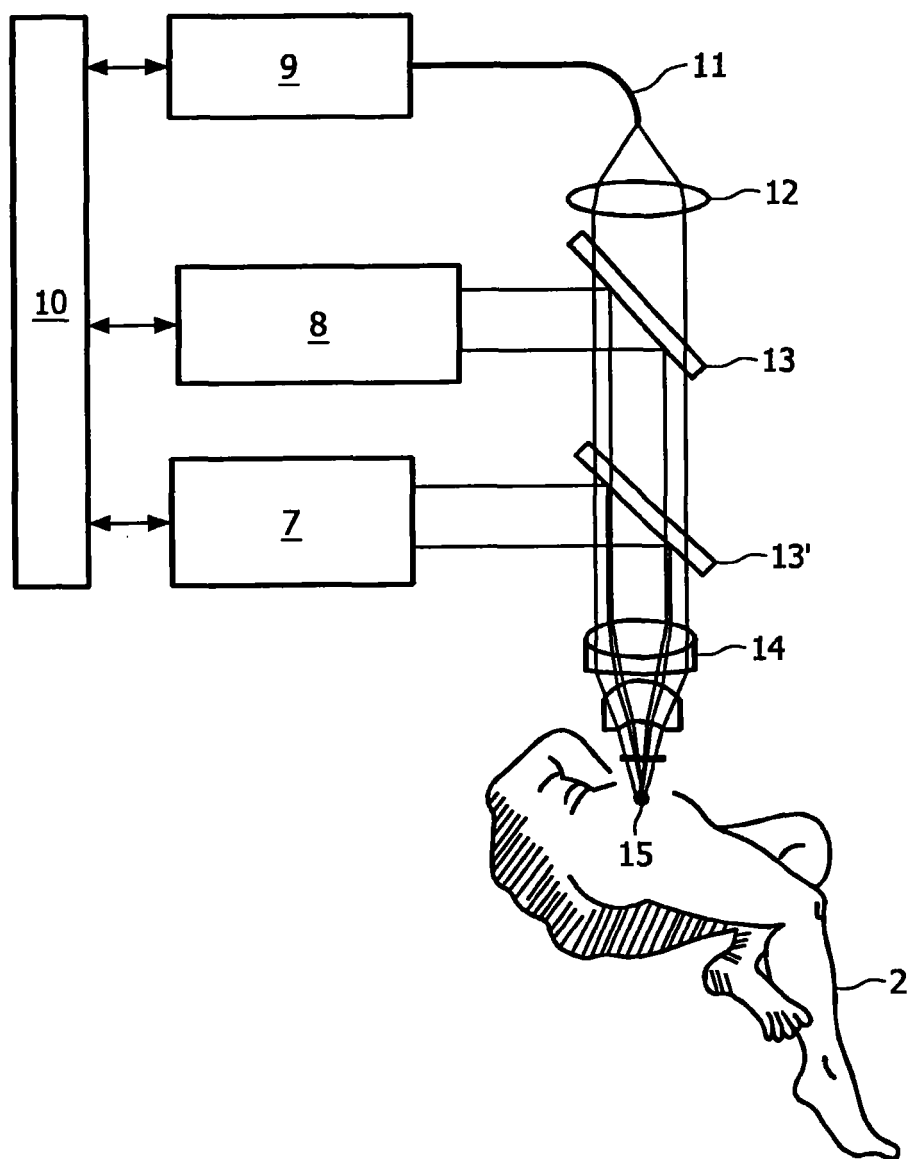


图 1

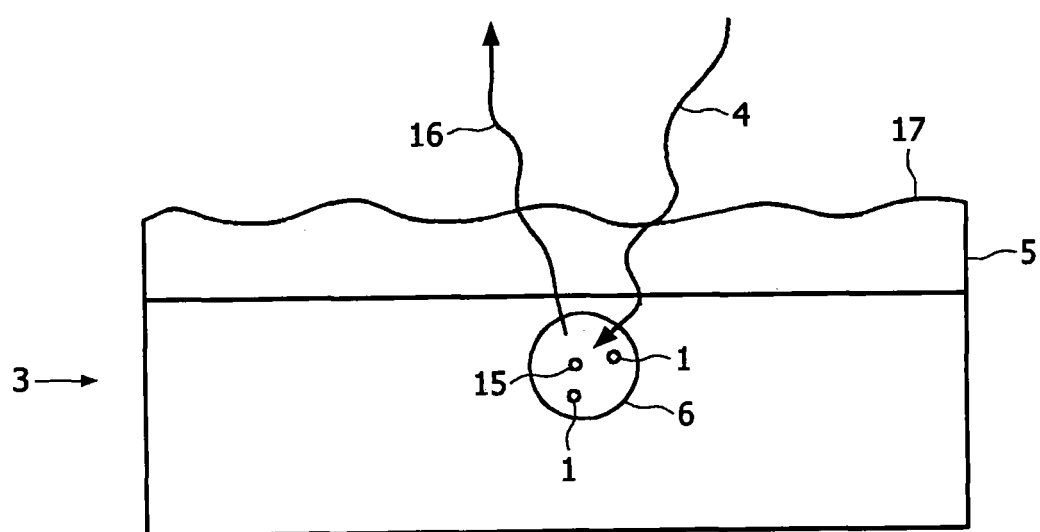


图 2

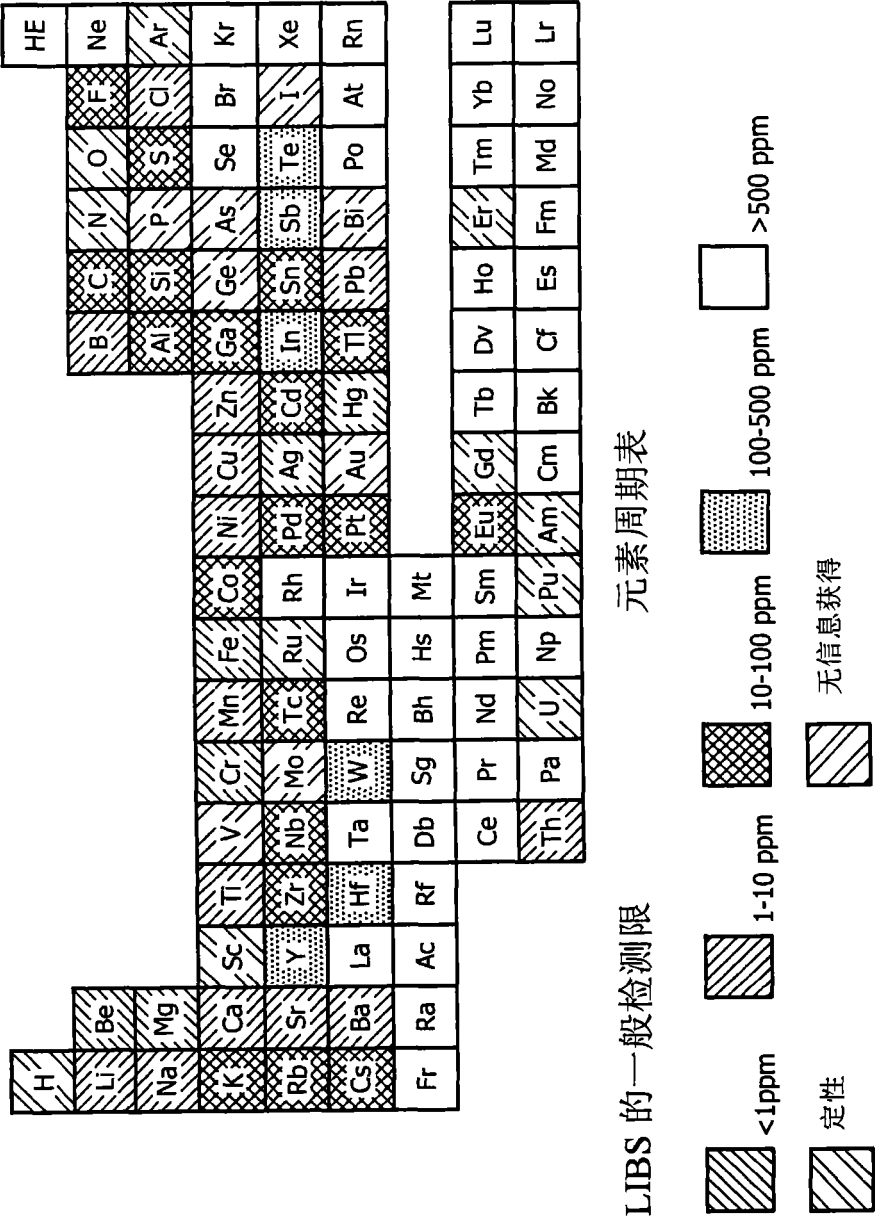


表 1

专利名称(译)	用于检测患者或动物体内分析物的方法		
公开(公告)号	CN101218498A	公开(公告)日	2008-07-09
申请号	CN200680024501.7	申请日	2006-06-30
[标]申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
[标]发明人	A戈里 R费尔哈亨		
发明人	A·戈里 R·费尔哈亨		
IPC分类号	G01N21/71 A61B5/00		
CPC分类号	G01N21/718 A61B5/1455		
代理人(译)	张晓威		
优先权	2005300564 2005-07-06 EP		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及一种用于检测患者或动物组织内分析物的方法。在实验室医学中，通常需要测定体液如血液的分析物的量。为此，由有经验的医务人员抽血，然后在实验室中进行分析。该分析物离体测量对患者而言是不舒服的。而且，在抽血和从实验室获得测量值之间还有一段不必要的延迟。为了避免这些不利，建议使用激光诱导击穿光谱(LIBS)来检测体液中的分析物1。这样，可以在机体2的组织如皮肤3内位于皮肤3下方一定的深度处产生等离子体6，检测等离子体光16，并从检测到的等离子体光的分析中获得需要的信息。该方法能够由患者在家中自行进行，使得该方法更可被他/她接受。

