



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101137322 B

(45) 授权公告日 2014. 05. 28

(21) 申请号 200680007471. 9

(22) 申请日 2006. 01. 20

(30) 优先权数据

60/646, 005 2005. 01. 21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2007. 09. 07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CA2006/000080 2006. 01. 20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02006/076810 EN 2006. 07. 27

(73) 专利权人 维利桑特技术公司

地址 加拿大温哥华

专利权人 布列颠哥伦比亚癌症局

(72) 发明人 曾海山 亚瑟·谢里夫·费兹

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 车文 郑立

(51) Int. Cl.

A61B 5/00(2006. 01)

G01N 21/64(2006. 01)

G01N 21/47(2006. 01)

A61B 5/1459(2006. 01)

A61B 5/1455(2006. 01)

(56) 对比文件

US 2003/0036751 A1, 2003. 02. 20,

WO 2004/110265 A1, 2004. 12. 23, 全文.

审查员 佟晓惠

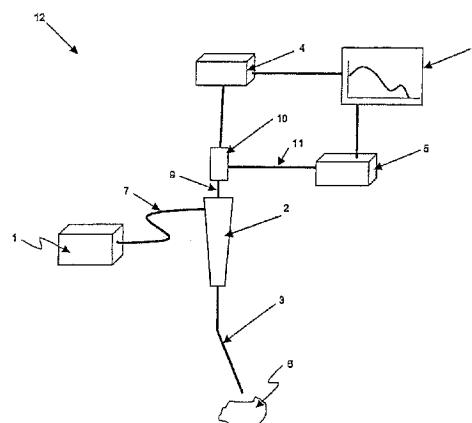
权利要求书3页 说明书13页 附图10页

(54) 发明名称

用于根据内窥镜成像期间获得的反射光谱测量测量癌变的方法和装置

(57) 摘要

本文提供一种通过从内窥镜成像器件的活体内测量的漫反射谱的分析进行疾病检测更具体地癌症检测的新方法与新设备。使用一种专门建立的光传输模型和数值计算法,对测量的漫反射谱进行分析,以得到与组织的生理和形态有关的定量参数的。该方法在临床反射率测量时,校正镜面反射的效果和内窥镜尖端和组织表面之间的变化距离。该模型允许我们可以获得吸收系数(μ_a),并进一步得到组织微血管血容积分数和组织血液氧饱和度参数。该模型还允许我们可以获得散射系数(μ_s 和 g),并进一步得到组织微粒容积分数和尺寸分布参数。



1. 一种用于从漫反射谱获得关于组织的生理和形态信息的装置,包括:
用于使用宽束射线来照射组织以产生返回射线的装置;
非接触探头,用于测量所述返回射线;
用于测量所述返回射线的反射光谱的装置;
用于使用前向模型根据一组光学参数值来确定算得的漫反射谱(R_c)的装置;
用于根据所测量的反射光谱并利用几何校正参数值来确定真漫反射谱(R_{tm})的装置;
用于分析所述真漫反射谱(R_{tm})以及从所述真漫反射谱提取组织的至少一个光学特性的装置,该分析使用逆向算法来重复模拟一组不同的几何校正参数值和一组不同的光学参数值,通过比较所述算得的漫反射谱(R_c)和所述真漫反射谱(R_{tm})直到在所述算得的漫反射谱(R_c)和所述真漫反射谱(R_{tm})之间获得匹配;以及
用于从所述至少一个光学特性得到关于组织的生理和形态的信息的装置。
2. 如权利要求1所述的装置,其中,所述至少一个光学特性包括光吸收系数、散射系数和散射各向异性中的至少一种。
3. 如权利要求2所述的装置,其中,所述吸收系数用血液含量和活体外组织光学特性来表示。
4. 如权利要求3所述的装置,其中,所述吸收系数是氧饱和度和血液体积分数中的至少一个。
5. 如权利要求2所述的装置,其中,所述散射系数和散射各向异性用散射体积分数和尺寸分布参数来表示。
6. 如权利要求5所述的装置,其中,所述散射系数是黏膜层散射体积分数和黏膜层尺寸分布参数中的至少一个。
7. 如权利要求1所述的装置,其中,所述组织的生理和形态特性是氧饱和度、血液体积分数、黏膜层散射体积分数和黏膜层尺寸分布参数中的至少一种。
8. 如权利要求1所述的装置,其中,所述几何校正参数考虑了所述非接触探头收集的镜面反射和所述非接触探头的可变收集效率的影响。
9. 如权利要求1所述的装置,进一步包括用于基于所述光学特性将所述组织分类成良性和恶性的一种的分类装置。
10. 如权利要求9所述的装置,其中,所述分类装置进一步包括比较所述至少一个光学特性和已知病理学的数据集的装置。
11. 如权利要求10所述的装置,其中,所述比较装置包括使用统计分析。
12. 如权利要求1所述的装置,进一步包括用于至少一个其它方式的成像或光谱测量装置。
13. 如权利要求12所述的装置,其中,所述至少一个其它方式从由以下方式构成的组中进行选择:荧光成像、荧光光谱法、光学相干层析技术、Raman光谱法、共焦显微镜或白光反射成像。
14. 如权利要求1所述的装置,进一步包括用于使用荧光成像对所述组织成像的装置,所述荧光成像至少包括用于引起荧光以产生第一荧光图像的第一激励信号和用于引起荧光以产生第二荧光图像的第二激励信号,所述第二荧光图像用于对所述第一荧光图像进行归一化。

15. 如权利要求 1 所述的装置,其中所述用于测量的装置基本上测量来自所述返回射线的图像平面中的一点来获取所述反射光谱。

16. 一种用于测量关于组织中的癌变的量化信息的系统,包括:

非接触探头;

光源,其在所述探头的远端处产生宽束询问射线,以照明组织,并产生返回射线;

检测系统,被耦合以捕获所述返回射线;以及

耦合到所述检测系统的处理单元,所述处理单元测量所述返回射线的反射谱,使用前向模型根据一组已知的光学参数值来计算算得的漫反射谱(R_c),根据所测量的反射光谱利用几何校正参数值来确定真漫反射谱(R_{tm}),分析所述真漫反射谱(R_{tm}),该分析使用逆向算法来重复模拟几何校正参数值和光学参数值,比较所述算得的漫反射谱(R_c)和所述真漫反射谱(R_{tm})直到在所述算得的漫反射谱(R_c)和所述真漫反射谱(R_{tm})之间获得匹配,以从所述真漫反射谱(R_{tm})中提取组织的至少一个光学特性,

基于所述至少一个光学特性将组织分类成良性和恶性的一种。

17. 如权利要求 16 所述的系统,其中,所述至少一个光学特性包括光吸收系数和散射系数的至少一个。

18. 如权利要求 17 所述的系统,其中,所述至少一个光学特性包括血液体积分数、氧饱和度、黏膜层散射体积分数和黏膜层尺寸分布参数中的至少一个。

19. 如权利要求 16 所述的系统,其中,所述几何校正参数考虑了所述非接触探头收集的镜面反射和所述非接触探头的可变的收集效率的影响。

20. 如权利要求 16 所述的系统,其中,所述处理单元进一步包括用于比较所述至少一个光学特性和已知病理学的数据集的装置。

21. 如权利要求 20 所述的系统,其中,所述用于比较的装置使用统计分析。

22. 如权利要求 16 所述的系统,其中所述光源包括氙弧灯、水银灯、卤钨灯、金属卤化物灯、激光和发光二极管中的至少一个。

23. 如权利要求 16 所述的系统,其中,所述光源进一步包括波长滤波器。

24. 如权利要求 16 所述的系统,其中所述光源位于所述探头的远端处。

25. 如权利要求 16 所述的系统,其中所述探头是内窥镜。

26. 如权利要求 16 所述的系统,进一步包括至少一个将所述光源耦合至所述探头的光引导件。

27. 如权利要求 26 所述的系统,其中,所述探头是内窥镜。

28. 如权利要求 16 所述的系统,其中,所述检测系统至少包括分光计。

29. 如权利要求 16 所述的系统,其中,所述检测系统包括图像捕获设备和分光计。

30. 如权利要求 29 所述的系统,进一步包括将所述探头耦合至所述图像捕获设备的光纤束。

31. 如权利要求 16 所述的系统,进一步包括用于至少一个其它方式的成像或光谱测量装置。

32. 如权利要求 31 所述的系统,其中用于所述至少一个其它方式的所述装置从由以下方式构成的组中进行选择:荧光成像、荧光光谱法、光学相干层析技术、Raman 光谱法、共焦显微镜或白光反射成像。

33. 如权利要求 16 所述的系统,进一步包括用于使用荧光成像对该组织成像的装置,所述荧光成像至少包括用于引起荧光以产生第一荧光图像的第一激励信号和用于引起荧光以产生第二荧光图像的第二激励信号,所述第二荧光图像用于对所述第一荧光图像进行归一化。

34. 如权利要求 16 所述的系统,其中,所述用于测量的装置基本上测量来自所述返回射线的图像平面中的一点来获取所述反射光谱。

用于根据内窥镜成像期间获得的反射光谱测量测量癌变的方法和装置

技术领域

[0001] 本发明涉及光谱学领域,更具体地涉及利用漫反射光谱法获得关于组织生理学和形态学的信息的方法。本发明的目的是实现一种用于癌症检测的非侵入式的光学方法。

背景技术

[0002] 肺癌是北美洲的癌症死亡的主要原因,并且它在男人和女人都具有第二最常见癌症发生率。医学研究指出癌症可以在被早期检查出时、当损害更小或当组织处于癌症前期时得到更有效地治疗。不幸地,现有的肺内窥镜检查(支气管镜检查)是基于白光反射(WLR)成像的,其通常被用于检测肺的主要气道中的癌症损害,因此只能检测出大约百分之二十五的肺癌。当癌症已经恶化和致命的时候,大多数这些损害处于晚期。这一检测率使得需要一种伴随 WLR 成像一起的检测或成像方式,并获得对于癌症检测更好的诊断性能。

[0003] 许多科研小组研究了组织自发体荧光的使用来提高癌症损害的检测灵敏度。正如组织中的某些形态变异是与疾病相关联的,化学变化也可用于疾病检测,尤其是用于疾病的早期检测。当组织被特定波长的紫外线(UV)或可见光照射(或刺激)时,生物分子(荧光基团)将吸收该能量,并将其以更长的波长的荧光形式放射出来(绿色/红色波长范围)。

[0004] 光的这些波长的选择是基于它们激发组织中的某些与疾病或疾病过程相关联的化学物质的能力的。来自发射光(荧光)的图像或光谱可以被获取,用于观测和/或分析。有病的组织具有与健康组织显著不同的荧光信号,因此荧光发射的光谱可被用作一种诊断工具。

[0005] 在标题为“Methods and Apparatus for Fluorescence Imaging using Multiple Excitation Multiple Excitation-Emission Pairs and Simultaneous Multi-Channel Image Detection Image Detection”的美国公开的专利申请 No. 2004/245350 中,该发明人发表了在红色/NIR 波长范围中的一种第二独立荧光信号的使用。与上述的组织特性不同,被红色/NIR 光照射的有病的组织,例如癌症或癌前组织,放射荧光,有病的组织放射荧光的强度高于正常组织放射荧光的强度。这些特性可以被用于改进图像归一化和图像的诊断应用。

[0006] 虽然荧光成像提供了对诸如癌症的疾病的增加的灵敏度,但还是存在某些折衷办法。一种商业的荧光成像系统可以达到对肺癌检测的 67% 的灵敏度。然而,这样的检测灵敏度的增加是以减少检测特异性为代价的,其对于单独的 WLR 成像的 90% 相比减少为 66%。结果是增加了与增加的活组织检查次数相关的医药费,增加的活组织检查次数是由于假阳性的次数增加而引起的。

[0007] 为了提供更精确的癌症组织的诊断,已经有一种更方便的方法来执行辅助的非侵入式的和实时癌症诊断,其可以增加检测特异性、减少医药费、以及帮助医生在手术过程中限定组织的癌症区域。存在少数非侵入式癌症诊断的公知方法,例如反射光谱法和荧光光谱学,其中两者都是基于有病的组织的生物化学和形态变异的检测。

[0008] 生物组织是一种混合的媒介,其吸收和散射入射光。当光碰撞到组织上时,它典型地被多倍地弹性散射,但同时也可以发生吸收和荧光。在光脱离包含组织的组成和结构信息的组织表面之前,可以发生进一步的散射和吸收。该信息可以用于癌前和早期癌症的检测,癌前和早期癌症伴随着细胞和亚细胞水平的局部新陈代谢和结构上的变化,例如,细胞的细胞核与细胞质的比率的变化,以及染色质结构中的变化。这些变化影响着组织的弹性散射特性。

[0009] 反射光谱法是一种对从组织反射的光的分析。组织反射光谱法可被用于得到关于组织发色团(强烈吸收光的分子)例如血红蛋白。氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的比率可以推断出来,并可用于确定组织的氧化状态,这对癌症检测和预测分析是很有用的。其还可以用于得到关于组织中的散射体的信息,例如,细胞核的尺寸分布和平均细胞密度。在许多情况中,需要发色团浓度的量化,并且这要求能够从那些散射分离吸收的效果。

[0010] 荧光光谱学是对从组织发射的荧光的分析。自然的组织荧光基团(当被适当波长的光刺激时放射荧光的分子)包括酪氨酸、色氨酸、胶原、弹性蛋白、黄素、卟啉和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)。组织荧光对与疾病变化相关联的化学成分和化学环境变化是很敏感的。还可使用外源性的或从外部引入的发色团,其已被示出优选积聚在患病区域被。

[0011] 另一种已经用于检查组织的分光技术包括 Raman 光谱法的使用。Raman 光谱传达关于被照射样本的振动、伸展和断裂键能的具体信息。Raman 光谱法探查分子振动和给出非常具体的指纹状的光谱特征,并具有将恶性组织从良性组织区分出来的高准确度。Raman 光谱法还可以被用于识别恶性组织、它们的前驱物和正常组织之间的蛋白质和遗传物质上的结构和组成差异。然而,一种活体内组织 Raman 探查的开发在技术上是具有挑战性的,这是由于组织的微弱的 Raman 信号、来自组织荧光的干涉和由在纤维本身中产生的背景 Raman 和荧光信号所引起的光谱的污染。

[0012] 另一种非侵入式成像技术是光学相干层析技术(OCT)。它是基于低相干干涉测量法的原理的,其中,与各种组织的微观结构有关的距离信息是从反射信号的时延提取出来的。OCT 可以现场和实时地执行组织微观结构的高分辨率“光学活组织检查”。然而,该商业 OCT 系统的空间分辨率仍不能满足精确的活体内内窥镜检查诊断的临床要求。

[0013] 除了这些方法,存在正在进行的在基于癌细胞的细胞结构的形态学变化的非侵入式癌症诊断领域的研究。病理学家使用来确诊组织是患癌症的一个最显著特征是增大的和拥挤的细胞核的存在。因为对于许多癌症类型来说,患癌症的细胞的细胞核明显地大于正常细胞的细胞核,所以这些研究的目的是通过光学系统来非侵入式地估计散射体的平均尺寸,散射体例如细胞核、线粒体和细胞的其它细胞器官。

[0014] 当光束到达处于检查时的组织时,它的一部分将被表面镜面反射,而其余则折射和透射进入该组织。透射进入该组织的光将散射和被吸收。在多次散射之后,一些透射光将回到该组织的表面,并且显现用于检测。生物组织的光散射是由组织内部的各种微观结构例如细胞核和胶原束的边界处的折射率差异所引起的。因此,组织散射性质随着组织的微观结构特性和形态学的差异而变化,其经常伴随着组织的病理变化。例如,当正常组织变成癌变组织时,该细胞的细胞核尺寸和上皮层厚度随着细胞(微散射体)占有的总体积增加而增加。该组织微观结构和形态学中的这种变化已经被发现导致正常和患癌损害的光散射特性中的内在差异。

[0015] 具体地,在文献中可以发现两种使用反射光谱测量来获得正常和患癌的损害的散射特性的量化差异的测量方法。一个方法是测量从表面组织层发出的单个光散射光谱(LSS),并且提取关于在细胞和亚细胞水平的散射结构的定量信息。该LSS技术检查细胞器官的弹性散射特性中的差异,以推断它们的尺寸和其它空间信息,为了测量组织和其它细胞结构中的细胞特征,有必要从已经被多次漫散射的不再携带关于散射体的容易受影响的信息的散射光中,区分微弱的、单次散射光。因此悬浮液中的散射体的浓度必须是低的,以便可以分析从单次散射光子的仅仅角分布获得的信息。使用光散射理论的单次反向散射光谱的分析提供了关于细胞核的尺寸和数量密度的信息,且不需要移除组织。

[0016] 然而,这些LSS测量是受限的,因为LSS不允许获得关于诸如发色团浓度的组织吸收特性的定量信息。另外,如果不可在内窥镜检查应用期间执行LSS测量,则LSS测量是困难的。

[0017] 另一种方法是从漫反射谱(DRS)获得关于组织形态学的定量信息(组织散射特性)。漫反射率依赖于光到样本中的投射,其中该光被反射、散射、和透射通过样本材料。反射回来的漫散射光(其中有一些被样本所吸收)然后被附件聚集并导向到检测器光学器件。只有散射在样本内并返回到表面的光束的部分被认为是漫反射。

[0018] 漫反射率测量可以更简单地执行,并允许获得关于吸收特性以及散射特性的定量信息。然而,在大多数研究中,从DRS测量获得的定量信息限于对平均大块组织光学特性的估算(减少的散射和吸收系数),而不是获得直接关于组织微观结构和形态学的定量信息。该限制主要是由于具有这种微观结构和形态的组织中的光传播(多次散射)的复杂特性。因此,它难以根据DRS在细胞水平上表征散射特性。

[0019] 此外,反射回来的光可以被认为是来自两类,漫反射和镜面反射。镜面反射是光线不透射进入样本,而是从组织的前表面反射出来。该分量包含关于组织表面处的信息。散射分量通常被认为比镜面分量对于组织定性和定量更有用。

[0020] 已经提出各种方法,例如使用一种接触光纤探头,在小的收集角上收集返回的放射线,或使用一种镜面控制装置,以相对于镜面分量加重散射分量。对于有些组织,例如皮肤,利用简单地通过连接到一种分光计的适当的光纤束触摸损害,可相对容易地获得这种光谱。然而,对于内脏器官,例如肺,这种设置是不实用的,这是由于基于仪器-通道的光纤探头与活组织检查或其它治疗工具的相互影响。

[0021] 少数研究已经研究了漫反射光谱法对于检测组织癌变的潜力。发现了恶性和良性损害/正常组织之间的光学特性上的内在差异,其与在癌变过程中发生的组织生理机能和形态中的变化有关。已经在各种器官部位包括肺上执行了临床分光测量和分析。具体地,Bard等已经在异常损害上执行了光谱测量和分析,该异常损害是在荧光支气管镜检查的过程中识别出来的,并且他们发现当组织变成恶性时吸收相关和散射相关的生理和形态特性的重大变化。他们还评价了这种光谱测量对于改进肺癌检测特异性的潜力。然而,他们的测量仍是使用一种光纤探头来实施的,该光纤探头插入通过内窥镜仪器通道并在该测量过程中与组织表面接触。

[0022] 原则上,用于临床设备的DRS以下列方式执行。光纤探头、光纤束被插入通过内窥镜的活组织检查通道,并被耦合到分光计,并与组织表面接触。该光纤探头由照明光纤/光纤束、典型地由用于捕捉回来的放射线的中心管和围绕的纤维/光纤束组成。光离开照明

光纤,并进入研究的组织。在散射和吸收过程之后,离开组织的光线被检测光纤捕获,并被导向进入分光计中。可进一步分析该光谱以确定该组织的特征。

[0023] 尽管接触探头几何学的使用给出更可控的具有更少测量伪差的漫反射测量,但这种测量的限制在于其对于内脏器官的活体内内窥镜成像是难使用的和耗时的。

[0024] 因此需要一种装置以直接从用于内窥镜检查应用的漫反射测量中获得关于组织生理和形态特征的定量信息。因此,本发明使用一种非接触探头,其消除了对通过仪器通道的光纤探头的需要。因此,本发明克服了现有技术中存在的问题,并提供了超过现有技术的另外的优点。

发明内容

[0025] 本发明在一个实施例中是一种方法,通过以下步骤根据内窥镜成像期间在活体内测量的漫反射谱来获得关于组织的信息:用宽束射线照射组织以产生返回的射线;用非接触探头测量返回射线的漫反射谱;通过一维光传输模型,来分析两层组织模型的漫反射谱;从分析的漫反射谱中提取该组织的至少一个光学特性;以及从该光学特性得到关于组织的生理和形态的至少一个的信息。

[0026] 在另一实施例中,本发明是一种装置,用于从漫反射谱获得关于组织的信息,其具有:装置,用于用宽束射线照射组织以产生返回的射线;非接触探头,以测量返回射线;用于测量返回射线的漫反射谱的装置;用于通过一维光传输模型来分析两层组织模型的漫反射谱的装置;用于从分析的漫反射谱中提取该组织的至少一个光学特性的装置;以及用于从该光学特性得到关于组织的生理和形态的至少一个的信息的装置。

[0027] 在又一个实施例中,本发明是一种装置,用于从漫反射谱获得关于组织的信息,其具有:非接触探头;光源,其在所述探头的远端处产生宽带询问射线,以照明组织,并产生返回射线;检测系统,被耦合以捕获所述返回射线;耦合到所述检测系统的处理单元,所述处理单元测量所述返回射线的漫反射谱,并基于所述漫反射谱将组织分类成良性和恶性的一种。

附图说明

[0028] 参考下面的说明和附图,可更好地理解本发明的结构和操作的组织和形式,以及其进一步目的和优点,其中相同的标号表示相同的元件,其中:

[0029] 图 1 是本发明的优选实施例的内窥镜检查系统的图示;

[0030] 图 1A 是图 1 的内窥镜检查系统中使用的探头的截面图;

[0031] 图 1B 是图 1 的内窥镜检查系统中使用的光谱附件的图;

[0032] 图 2 是测量几何学的图;

[0033] 图 2a 是示出作为组织深度 z 的函数的光流分布 Φ 的图;

[0034] 图 3 是归一化过程的图;

[0035] 图 4 是前向模型的图;

[0036] 图 5 是基于从漫反射谱的分析中获得的信息进行疾病检测的过程的流程图;

[0037] 图 6 包含 (a) 从相同病人的两个正常组织部位/良性损害和两个恶性肺损害测量的和拟和(线)的反射谱;以及 (b) 使用利用开发的模型得到的校正参数 a_0 和 b_0 , 从 Eq. (3)

得到的校正的真实的漫反射谱；

[0038] 图 7 是一组示出根据拟合两个良性和两个恶性光谱所获得的吸收和散射相关参数的图,其中 (a) 血容积分数 (ρ), (b) 组织氧饱和度参数 (α), (c) 两个层 (δ_1 和 δ_2) 中的散射体积分数,和 (d) 描述两个层 (β_1 和 β_2) 中的散射体的尺寸分布的尺寸分布参数;

[0039] 图 8 包含从 50 个正常组织 / 良性损害对比 50 个恶性损害获得的拟和的和校正的平均反射谱的图;

[0040] 图 9 包含从反射光谱分析获得的支气管黏膜的生理和形态参数的散布图,其中 (a) 血容积分数 ρ 和 (b) 氧饱和度参数 α , (c) 散射体积分数 δ_1 , 和 (d) 尺寸 - 分布参数 β_1 ; 以及

[0041] 图 10 是 (a) 血容积分数对于散射体积, 和 (b) 血容积分数对于氧饱和度参数的二元图。

具体实施方式

[0042] 尽管本发明可以有不同形式的实施例, 附图中示出的和这里详细讲述的有助于理解本公开的特定实施例被认为是本发明原理的示例, 并不能认为将本发明限制为这里示出的和描述的。

[0043] 本发明的方法是从活体内内窥镜成像期间获得的漫反射谱 (DRS) 中获得关于吸收相关和 / 或散射相关特性的定量信息。漫反射率依赖于进入样本的宽带光束的投射, 在该样本中, 该光被吸收、反射、散射和透射或反射回来通过样本材料。反射回来 (散射回来) 的光然后被附件 (例如光纤) 收集并导向到检测器光学器件。只有在样本内散射并返回到表面的光束的部分被认为是漫反射。

[0044] 少数研究已经调查了组织的漫反射光谱法对于检测组织癌变的潜力。然而, 现有技术中被用于漫反射测量的探头依赖于与组织接触, 以得到识别组织的数据, 该组织存在由癌前或癌症活动所导致的生理变化的嫌疑。此外, 一直没有清楚的建模方法来将光学吸收和散射系数与生理和形态参数联系起来, 以反映真实组织中的早期癌变。

[0045] 尽管接触探头几何学的使用给出更精确的漫反射测量, 但这种测量的限制在于其与活组织检查和其它的治疗过程相互影响。因此, 本发明使用一种非接触探头, 其消除了对通过仪器通道的光纤探头的需要, 使得该技术的临床应用更方便。它还建立了宽束照明的测量几何学和窄亮点检测, 简化了测量光谱的理论建模。

[0046] 图 1 示出本发明使用的用于成像和光谱法的系统 12。该系统具有光源 1、具有适于插入病人中的探头 3 的内窥镜 2、包括图像捕获设备 4 (例如照相机) 的检测系统、光谱附件 10 和分光计 5。光源 1 提供照明射线, 优选地宽带光线, 经由光纤束 7 到达内窥镜 2。照明光纤束 7 延伸通过该内窥镜 2 和探头 3, 以将该照明射线导向到待研究的组织 6 上。

[0047] 光源 1 优选地是一种氙弧灯, 其对白光成像和反射光谱测量都提供白光 (或光线), 并且为荧光成像和荧光光谱测量提供具有微弱的近红外 (NIR) 光的强蓝光 (400-450nm)。该 NIR 光被用于形成 NIR 反射图像, 以用于归一化绿色荧光图像。(本发明的另一实施例使用第二激励信号, 该第二激励信号被用于归一化该荧光图像的第二荧光图像。) 光源 1 还可以是水银灯、卤钨灯、金属卤化物灯、激光或 LED。可以添加各种过滤器以选择给定一组波长。

[0048] 处理单元 8 从图像捕获设备 4 和分光计 5 接收数据,并执行如这里所述的计算和处理。例如,处理单元 8 将接受漫反射谱,如以下所述,并执行这里所述的分析、分类和测量功能。处理单元 8 是计算机或微处理器,优选地是个人计算机。处理单元 8 将其结果输出到用户要求的任何输出装置,例如监视器、LCD 屏幕或打印机,或将该结果传送到另一计算机用于进一步分析,或使用该结果用于它自己内部的计算和分析。

[0049] 从组织 6 返回的射线可以是反射光、荧光的窄带发射光、用于归一化的其它窄带或其它类型的光的一些组合,其通过各种透镜收集,并通过成像束 9,被转送到检测系统,用于由图像检测设备 4 成像和由分光计 5 进行光谱法。

[0050] 光谱测量是使用安装在内窥镜 2 和检测系统之间的光谱附件 10 来执行的。光纤 11 携带从图像平面的点返回的射线的部分到分光计 5,以用于进行光谱分析。

[0051] 探头 3 的远端在图 1A 中更详细地显示。如 FIG. 1A 的截面所示的内窥镜探头 3,典型地包含一个或多个光纤照明引导件 21,以携带询问射线到目标对象(例如图 1 的组织 6),和成像束 22 以从组织 6 携带返回的射线。探头 3 还包含仪器通道 23,用于活组织检查或其它手术过程;水管 24,用于目标的灌洗;和用于抽吸的空气管 25。另外,该仪器通道 23 可提供其它医学程序的接入,例如光学计算层析成像法、Raman 光谱法、共焦显微镜方法、内部显微镜方法(endo-microscopy)、激光或药物治疗、基因治疗、注射、标记、植入或其它医学技术。第二成像方式,例如荧光成像、荧光光谱法、光学相干层析技术、Raman 光谱法、共焦显微镜或白光反射成像可以与漫反射光谱法方式结合在一起。

[0052] 在一个实施例中,光源 26 被放置在内窥镜探头 3 的远端附近,如图 1A 所示。例如,通过在内窥镜的端部处放置至少一个 LED 和优选地至少两个 LED,携带照明或激励光线的光纤可以被消除。LED 比激光和灯源更低耗、更可靠、维持时间更长、重量更轻、更紧凑和更有效,使得能够更好地控制成像和照明。另外,微型图像捕获设备 28 可以被放置在内窥镜 3 的远端处,如图 1A 所示。该结构消除了对光纤束的需要,该光纤束用于引导返回射线到图像捕获设备。作为替代,微型图像捕获设备 28 发送信号到处理器,例如处理单元 8。该结构提供了增加分辨率和改善成像的机会。在又一实施例中,照明源、图像检测器和其它昂贵的光学器件可以被配置在可移动的尖端上,该尖端随着病人的不同而变化,如美国专利申请 No. 11/088561,“Endoscopy Device with Removable Tip”所描述的,其公开在此引入作为参考。

[0053] 图 1B 示出用于本发明的内窥镜系统的光谱附件。使用该光谱附件 10 的内窥镜 31 在 Haishan 等的美国专利 6898458,“Methods and apparatus for fluorescence and reflectance imaging and spectroscopy and for contemporaneous measurements of electromagnetic radiation with multiple measuring devices”中详细地讲述,该申请公开在此被引入作为参考。该专利公开了用于与光谱法测量一起同时的白光和荧光成像的各种装置和结构。

[0054] 从图 1 的被照射的组织 6 出来的光由透镜 36 聚焦,以在光纤镜组件 32 处形成中间图像。该镜的中心通过在该中心中钻孔来修改,并且光纤 33 插入该孔以将图像的部分引入分光计 35。该光纤位置在图像中被视为黑点,准确指示将进行光谱分析的位置。光纤 33 携带来自图像平面的点的反射信号(点光谱测量)到分光计 35 用于光谱分析,当内窥镜探头的尖端离组织表面 10mm 的距离时,该点对应于组织表面处的 1mm 直径的区域。医师可以

将黑点与关心的区域对准,并且光谱测量与静止图像一起被存入计算机存储器。视频图像和光谱(WLR模式或FL模式下)被以实时模式同时显示在计算机监视器上。通过多种方式返回的射线的处理,例如白光成像和荧光成像、或成像和光谱法,在上述的专利申请中详细地讲述,并再次引入作为参考。

[0055] 镜 37 被放置为平行于光纤镜组件 32,以将光束转向回到它原来的方向,并然后通过透镜 38 至照相机 34,用于图像获取。仅仅为了说明的目的,镜 32 和 37 与入射光束成 45 度角。

[0056] 由本发明的系统 12 执行的反射率测量可以被表示为图 2 所示的等效的 1-D 测量几何结构。在这种几何结构中,连续波平面源照射组织,并且从组织表面上的窄点检测反射率。通过非接触垂直光纤光学束 7 对表示为两层混合媒介的组织照射宽束的询问射线 $S(z)$ 。照明射线的直径大约是组织 6 上的 2cm 点。当内窥镜检查探头 3 的尖端距离组织表面 610mm 远时,则对于光纤束 7 的所述直径,我们计算出返回射线或反射信号是从组织表面 6 处的 1mm 点检测到的。

[0057] 现在将讲述本发明的漫反射测量的方法。

[0058] 从组织测量的活体内反射信号 $I_{m1}(\lambda)$ 可以被描述为:

$$[0059] \quad I_{m1}(\lambda) = a_1 I(\lambda) + b_1 I(\lambda) R_{tm}(\lambda) \quad (1)$$

[0060] 其中 $I(\lambda)$ 是仪器频谱响应,包括源光谱特征、纤维束透射比和检测器效率; a_1 是与效率相关的常数,探头以该效率来收集组织表面的镜面反射; b_1 是与效率相关的常数,,测量探头以该效率来收集来自组织的漫反射;而 $R_{tm}(\lambda)$ 是推导的真实的组织的漫反射率。

[0061] 为了除去仪器响应,应该使用具有公知反射率的标准反射圆盘来执行归一化。去除仪器响应的处理还在图 3 中图解地示出。

[0062] 从标准盘测量的反射信号 $I_{m2}(\lambda)$ 可以被描述为:

$$[0063] \quad I_{m2}(\lambda) = a_2 I(\lambda) + b_2 I(\lambda) R_s \quad (2)$$

[0064] 其中 a_2 是与效率相关的常数,探头以该效率来收集镜面反射; b_2 是与效率相关的常数,以该效率来收集漫反射;而 R_s 是标准圆盘的反射率,其是跨越全部可见光波长范围的常数,并且非常接近于 1。

[0065] 从组织测量的活体内反射信号 $I_{m1}(\lambda)$ 被除以从反射率标准圆盘测量的 $I_{m2}(\lambda)$,以考虑到仪器频谱响应 $I(\lambda)$ 。将 Eq. 1 和 Eq. 2 相除,并重组公式,产生:

$$[0066] \quad R_m(\lambda) = I_{m1}(\lambda) / I_{m2}(\lambda) = a_0 + b_0 R_{tm}(\lambda) \quad (3)$$

[0067] 其中, $R_m(\lambda)$ 是去除了仪器响应后的通过该装置 12 测量的反射率, $R_{tm}(\lambda)$ 是真实的组织漫反射谱,而 a_0 和 b_0 分别是附加偏移和乘法因数,其取决于执行每个活体内测量过程中的测量条件。这包括收集的镜面反射的量、用作参考的标准圆盘材料和测量过程中探头与组织的距离。

[0068] 我们已经在 22 个病人的正常支气管黏膜以及良性和恶性支气管黏膜损害上执行了活体内测量,并已经获得总共 100 个光谱。对于每个测量获得活组织检查样本,以将每个测量的组织部位分类到正常、良性或恶性。活组织检查的病理检验显示 21 个反射谱来自于正常组织位置,29 个来自良性损害(26 个增生和 3 中度发育异常),以及 50 个来自恶性损害(7 个小细胞肺癌,3 个混合鳞状细胞癌,30 个非小细胞肺癌,10 个恶性腺瘤)。我们的分析是建立算法以将光谱区分为两个组:

[0069] 组一：对于组织病理条件是中度或更坏的发育异常的恶性损害；以及

[0070] 组二：对于组织病理条件比中度发育异常更好的正常组织 / 良性损害。

[0071] 该二元分类还与临床实践一致，即组一的损害应该得到治疗或监控，而组二的条件可以无需注意。此外，在常规临床内窥镜检查过程中，任何可疑的恶性损害（组一）应该进行活组织检查，而组二的条件将不进行活组织检查。然而，在该特殊设计的研究中，对于每个病人，都对看上去正常的范围或可疑的良性损害进行额外的随机的活组织检查，以便我们可以评定独立于成像诊断性能的光谱诊断性能。

[0072] 我们开发了一种方法和设备，用于使用关于从漫反射谱的分析获得的生理和形态变化的定量信息来进行组织分类。为了实现分类，我们建立了一种前向模型，其将组织光学特性（吸收系数、散射系数和散射各向异性）与漫反射率（计算得到）关联起来，并提出一种逆向算法以提取关于来自组织漫反射率的生理和形态特性的定量信息。

[0073] 前向模型 (Forward model)

[0074] 该前向模型是从光传输理论和离散粒子理论的框架发展而来的，其将计算得到的漫反射率 R_c 和与癌变相关的具体的组织生理和形态参数关联起来。已知反射率取决于媒介的光学特性和测量条件，例如距离探头的距离和每个测量中的角度。对于每个组织，组织中的光分布可以被描述为吸收系数、散射系数和散射各向异性（散射的方向）的函数。因此我们建立一种将光吸收系数表示为微血管吸收相关参数的吸收模型，和一种将散射系数表示为组织微观结构散射相关参数的散射模型。

[0075] 图 4 描述了前向模型的框图。光吸收系数 (Input1) 是用血容积含量、氧饱和度、活体外肺的光学特性（例如，血液流出的活体外测量的肺组织的吸收系数）以及氧合和脱氧血红蛋白吸收表示的。散射系数 (Input2) 是用散射体积分数、散射尺寸分布函数和组织折射率表示的。所有列出的参数都是光学特性，并且都是波长相关的。

[0076] 本发明用公知的光学参数（吸收和散射参数）来对系统建模，并且计算与那些参数相关的漫反射信号 (R_c) 的计算值。通过使用一般的扩散近似模型，对组织中传播的光进行建模，从而使用估计的组织的光学系数来分析散射反射回来的光，其与组织的形态结构和化学成分相关。

[0077] 理论上，前向模型被用于描述每个波长处的组织反射谱 $R_c(\lambda)$ ，其可以使用 Fick 定律来获得：

$$[0078] \quad R_c(\lambda) = \frac{-j(z, \lambda)}{I_0} \Big|_{z=0} = \gamma^{-1} \nabla \phi(z, \lambda) \Big|_{z=0} \quad (4)$$

[0079] 其中 ϕ 是光流空间分布， j 是散射通量， I_0 是入射功率，以及 γ 是扩散常数，它们取决于组织的光学特性。光流 ϕ 是从一般的扩散近似模型获得的。一般的扩散方程与标准的扩散近似模型不同，在于它在辐射近似中清楚的包括准直源 (collimated source)，以及它使用 δ -Eddington 近似以对单次散射相位函数进行建模，并因此被期望给出对肺的表面层中的可见光 (470–700nm) 分布的预测，肺的表面层被发现具有低反射率值（即， $\mu_a \sim \mu_s$ ）。

[0080] 对于在 z 方向中指数衰退的连续波平面源，一般的扩散模型为：

$$[0081] \quad \nabla^2 \phi(z) - \kappa_d^2 \phi(z) = -\gamma \delta(z) \quad (5)$$

$$[0082] \quad \kappa_d^2 = 3\mu_a\mu_r, \gamma = -3\mu_s^*(\mu_r + g^*\mu_t^*)$$

[0083] 其中 Φ 是流率; $S(z)$ 是入射准直源项, μ_{tr} 是传输衰减系数, 等于 $[\mu_a + \mu_s(1-g)]$, 其中 μ_a 和 μ_s 分别是吸收和散射系数; μ_t^* 是总衰减系数, 并等于 $[\mu_a + \mu_s^*]$; μ_s^* 是减少的散射系数, 其等于 $\mu_s(1-f)$, 其中 f 是对于散射相函数的 δ -Eddington 近似中的向前散射的部分光; 并且 g^* 表示该散射的散射部分中的不对称度。 f 和 g^* 的值与减少的单次散射各向异性 g 有关, 并且分别等于 g^2 和 $g/(1+g)$, 其中 g 来自于 δ -Eddington 相位函数的二阶矩量与 Henyey-Greenstein 相位函数的匹配。

[0084] 因为我们关心更易受组织黏膜表面层 (大约 0.5mm 厚) 影响的漫反射率, 多数早期癌变在该表面层中发生, 所以我们对于具有顶层厚度 $l = 0.5\text{mm}$ 的两层组织几何结构 (图 2) 求解公式 (5)。

[0085] 作为组织深度 z 的函数的光流分布 Φ (图 2a) 是使用蒙特卡罗模拟法获得的。该模拟法中使用的肺组织的光学特性根据在 Qu 等的 “Optical Properties of Normal and Carcinomatous Bronchial Tissue”, 33Appl. Opt. 7397-405(1994) 中的详细描述而获得, 该申请在此引入作为参考, 并且 4% 的血容积含量被加入该组织模型。对于 $\lambda = 470\text{nm}$ 和 $\lambda = 700\text{nm}$, 深度分别在 0.8 和 1.6mm 之后, 流率 Φ 变得可忽略 (以因数 e^{-1} 减少)。因此, 测量的反射信号来自组织体积, 该体积从表面开始, 直到 0.8 至 1.6mm 的深度, 体积的深度取决于光的波长。

[0086] 我们对 (1-D) 近似模型和两层几何结构、对于层 1 和层 2, 在 z 方向上求解公式 (5), 在界面 221 (空气-组织界面) 处使用指数失配边界条件, 并且在界面 222 (两个组织层之间) 使用指数匹配边界条件, 如图 2 所示。通过将公式 (5) 的解代入公式 (4), 我们得到漫反射谱 $R_c(\lambda)$ 的表达式, 其由吸收系数 μ_a 、散射系数 μ_s 和散射各向异性 g 表示。

[0087] 使用血液流出的活体外测量的肺组织的血液含量和吸收系数, 来对吸收系数 μ_a 进行建模。用于描述组织中的血液含量的两个参数是血容积分数 ρ 和血氧饱和度 α 。活体内的肺组织的吸收特性可以由以下公式描述:

$$[0088] \quad \mu_a(\lambda) = \mu_{\text{blood}}(\lambda) \rho + \mu_{\text{in vitro}}(1-\rho), \quad (6)$$

$$[0089] \quad \mu_{\text{blood}}(\lambda) = \alpha \mu_{\text{HbO}_2} + (1-\alpha) \mu_{\text{Hb}}$$

[0090] 其中 μ_{HbO_2} 和 μ_{Hb} 分别是氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的吸收系数。该活体外吸收系数 $\mu_{\text{in vitro}}$ 是从 Qu 等先前进行的活体外肺组织测量中获得的, 该测量在 “Optical Properties of Normal and Carcinomatous Bronchial Tissue”, 33Appl. Opt. 7397-405(1994) 中详细描述, 该申请在此引入作为参考。

[0091] 散射系数 μ_s 和散射各向异性 g 是用微观结构散射体体积分数和尺寸分布来表示的。组织散射模型是使用分形方法建立的, 假定组织微观结构的折射率差异可以用具有常数折射率但不同尺寸的离散的微散射粒子的统计等效体积来近似。

[0092] 对于假定为球状的微散射粒子, 我们可以通过一同随机增加每个粒子散射的光波, 对大块组织计算传输散射系数。因此, 传输散射系数 μ_s 和散射各向异性 g 可以使用下列积分方程来建模:

$$[0093] \quad \mu_s(\lambda) = \int_0^\infty [Q(x, n, \lambda)] \frac{\eta(x)}{v(x)} dx \quad (7)$$

$$[0094] \quad g(\lambda) = \frac{\int_0^{\infty} [g(x, n, \lambda) Q(x, n, \lambda)] \frac{\eta(x)}{v(x)} dx}{\int_0^{\infty} Q(x, n, \lambda) \frac{\eta(x)}{v(x)} dx}$$

[0095] (8)

[0096] 其中 $Q(x)$ 是具有直径 x 、折射率 n 和波长 λ 的各个粒子的光学散射横截面； $v(x)$ 是直径为 x 的散射粒子的体积，而 $g(x)$ 是直径为 x 的单个粒子的散射角的平均余弦。对于球状的微观粒子， $Q(x)$ 和 $g(x)$ 是使用 Mie 散射码根据 Mie 理论计算得来的，Mie 理论在 CF. Bohren 和 D. R. Huffman 的“ABSORPTION AND SCATTERING OF LIGHT BY SMALL PARTICLES”中详细描述，该申请在此引入作为参考。

[0097] 体积分数分布 $\eta(x)$ 被假设为符合偏斜对数分布：

$$[0098] \quad \eta(x) = \delta C_0 x^{-\beta} \exp\left(-\frac{(\ln x - \ln x_m)^2}{2\sigma_m^2}\right) \quad (9)$$

[0099] 其中 δ 是组织中所有散射粒子的总体积分数， β 是尺寸分布参数（分形维数），其决定体积分数尺寸分布的形状，并与散射粒子的尺寸直接相关， x_m 和 σ_m 分别设置该分布的中心和宽度，而 C_0 是从条件 $\delta = \int_0^{\infty} \eta(x) dx$ 获得的归一化因数。 x_m 的值被假定等于 $(0.05 \mu m)$ 和 $(20 \mu m)$ 的几何平均数，其表示组织中通常发现的散射粒子的直径范围的限度。因此， $x_m = [(0.05)(20.0)]^{1/2} = 1.0$ 。宽度参数 σ_m 被假设为常数 2.0 以匹配组织的分形刻度范围 (fractal scaling range)。已经设定好 x_m 和 σ_m ，使得 β 值越大，散射粒子尺寸分布函数中的小尺寸粒子的贡献就越高。

[0100] 背景周围媒介的折射率 (n_{bkg}) 被假定为 1.36。肺组织内部的散射体的折射率是基于组织类型使用下列关系来估计的：

$$[0101] \quad n = n_{bkg} + f_f (n_f - n_s) + (1 - f_f) (n_n - n_s) \quad (10)$$

[0102] 其中 n_f 是胶原纤维的折射率，其等于 1.47； n_n 是细胞核的折射率，其等于 1.4；以及 n_s 和 n_c 是间质液和细胞内液的折射率，分别等于 1.34 和 1.36。纤维性组织分数 f_f 的值被假设为对于第一层（上皮层和部分上黏膜下层）为 10%，而对于第二层也就是下黏膜下层和软骨层）为 70%。这些假设使得第一和第二层的折射率分别为 ($n_1 = 1.41$) 和 ($n_2 = 1.45$)。

[0103] 逆向算法

[0104] 考虑到测量条件（几何校正参数 a_0, b_0 ），建立基于牛顿类型迭代法的逆向（拟合）算法，以从测量的反射谱提取关于组织吸收和散射参数的信息。该逆向算法由下面步骤组成：利用不同组的吸收和散射参数进行模拟，以确定计算的漫反射率；和确定对于不同组的几何校正参数 (a_0, b_0) 的组织漫反射率；以及然后进行模拟计算结果和组织漫反射率之间的比较。

[0105] 该逆向算法可以通过最小二乘极小化函数来描述：

$$[0106] \quad \chi^2 = \sum_{i=1}^m [R_m(\lambda_i) - (a_0 + b_0 R_c(\lambda_i))]^2 \quad (11)$$

[0107] 其中 $R_m(\lambda_i)$ 是在波长 λ_i 处测量的反射率； $R_c(\lambda_i)$ 是根据 Eq. (4) 在波长 λ_i 处

计算的漫反射率, b_0 是说明仪器相对强度测量的强度校准因数, 而 a_0 是说明活体内测量期间由仪器探头收集的镜面反射的加法因数。下列参数被用作求逆过程中的自由拟合变量:

[0108] 血容积分数 (ρ), 对于两个组织层被假定为相同,

[0109] 血氧饱和度参数 (α), 对于两个组织层被假定为相同,

[0110] 顶层 (δ_1) 和底层 (δ_2) 中的散射体积分数,

[0111] 分别为顶层和底层的尺寸分布参数 (β_1) 和 (β_2), 以及,

[0112] Eq. 3 中的加法项和乘法项 (几何校正参数) (a_0) 和 (b_0)。

[0113] 使用梯度搜索 (Marquardt 类型调整方案), 我们可以从以下方程组获得这些参数的更新:

$$[\zeta^T \zeta + vI] \Delta \tau = \zeta^T [R_m - (a_0 + b_0 R_t)] \quad (12)$$

[0115] 其中 ζ 是雅可比矩阵, $\Delta \tau$ 是八个参数 (ρ 、 α 、 δ_1 、 δ_2 、 β_1 、 β_2 、 a_0 、 b_0) 的矢量更新, I 是单位矩阵, 而 v 是标量或对角矩阵。雅可比矩阵 ζ 表示在八个参数上测量的反射系数的灵敏度, 并且它的元素是从 Eq. (4) 关于这八个参数的导数中计算得到的。在拟合中包含 a_0 和 b_0 对说明镜面反射分量和回散射探头收集效率是必需的, 它们对于每个测量变化, 并取决于其它因素中的探头-组织距离和每个测量中的角度。因此, 然后通过使用从拟合过程获得的 a_0 和 b_0 的值并将这些值代入方程式 (3), 从由装置测量的反射谱 $R_m(\lambda)$ 中提取真实的组织的漫反射率 $R_{tm}(\lambda)$ 。当然, 所有其它的参数, ρ 、 α 、 δ_1 、 δ_2 、 β_1 、 β_2 也是通过该逆向算法推导出来的。

[0116] 图 5 说明了本发明公开的过程。上面描述的前向模型和逆向算法被用于得到真实的漫反射谱和提取待研究组织的癌症相关的生理和形态特性。我们用一组已知的组织光参数 (ρ 、 α 、 δ 、 β) 的值, 使用逆向算法进行模拟, 并比较计算的漫反射率和真实的组织漫反射率, 该真实的组织漫反射率是从对于已知测量条件 (已知几何校正参数 a_0 、 b_0) 测量的反射率得到的。一旦我们得到最佳匹配, 我们就有了与漫反射率相关的组织光学参数的真实值。如果没有匹配, 我们用新的一组参数来进行另一模拟。我们使用基于梯度的搜索以找到新的迭代参数。

[0117] 统计分析

[0118] 使用逆向算法获得的真实参数被用于统计分析。执行该统计分析以评估两组 (良性和恶性) 之间的平均数的差异, 以确定哪些变量在两组之间可以区分, 以及最后建立分类函数, 用于建立的模型预测分类的评估。

[0119] 从 100 个光谱测量获得的所有拟和结果被分组地收集并保存, 从而用于统计分析。由于我们不能肯定得到的参数是否服从正态分布, 所以选择 Kolmogorov-Smirnow 双样本试验来对从我们的拟合结果获得的 6 个参数 (ρ 、 α 、 δ_1 、 δ_2 、 β_1 、 β_2) 评估两组 (正常 / 良性组织 vs 恶性损害) 之间的差异的显著性。然后将判别函数分析 (DFA) 应用于识别的诊断显著参数, 以建立用于组织分类的诊断算法。DFA 确定判别函数线, 其最大化组之间的数据中的变化, 并最小化相同组的成员之间的差异。以无偏方式在全部数据集上使用去一 (leave-one-out) 交叉验证方法对通过 DFA 模型提供的诊断算法的性能进行估算, 该诊断算法用于正确地预测从反射谱得到的每个参数集潜在的组织状态 (即正常 / 良性 vs 恶性)。在该方法中, 从数据集除去一个病例, 并且再运行基于 DFA 的算法, 并使用剩余病例的数据进行最优化。该最佳化算法然后被用于分类保留的光谱。重复该处理流程, 直到所有

保留的病例（100 个光谱 / 病例）被分类。使用以下表达式从分类结果计算灵敏度和特异性：

[0120] 灵敏度 = % (真阳性 - 假阴性) / 真阳性

[0121] 特异性 = % (真阴性 - 假阳性) / 真阴性

[0122] 执行统计分析以评估良性和恶性组之间的 6 个测量的参数的平均数差异,其结果总结在表格 1 中。

[0123] 表 1

[0124]

参数	良性	恶性	重要性
----	----	----	-----

[0125]

	平均数	标准差	平均数	标准差	(p)
ρ	0.032	0.02	0.065	0.03	0.001
α	0.9	0.11	0.78	0.13	0.022
δ_1	0.077	0.057	0.048	0.046	0.013
β_1	0.97	0.15	0.91	0.12	0.095
δ_2	0.066	0.048	0.07	0.032	0.25
β_2	0.94	0.12	0.92	0.1	0.65

[0126] 如表格所示,对于恶性损害的血容积分数的平均值 (0.065 ± 0.03) 高于良性损害的血容积分数的平均值 (0.032 ± 0.02)。氧饱和度参数从 0.9 (对于良性损害) 减少到 0.78 (对于恶性损害)。对于散射相关参数,粘膜层显示出顶层的正常 / 良性组织和恶性损害之间的从中度到显著的变化,对于良性损害 δ_1 和 β_1 的平均值分别是 0.077 和 0.97,相比之下,对于恶性损害分别是 0.048 和 0.91。底层的散射参数 (δ_2 和 β_2) 示出正常 / 良性组织和恶性损害之间的最小差异。应该注意, β 值越大,在散射粒子尺寸分布函数中小尺寸粒子的贡献越高。因此, β 值的增加指示出散射粒子平均尺寸的减小。使用 Kolmogorov-Smirnov 双样本试验的统计分析示出,与良性组相比,恶性组具有显著增加的血容积分数, ρ ($p = 0.001 < 0.05$),显著减小的氧饱和度参数, α ($p = 0.022 < 0.05$),和显著减小的黏膜层散射体积分数, δ_1 ($p = 0.013 < 0.05$)。该结果也示出,与良性组相比,恶性组中的黏膜层的尺寸分布参数 (β_1) 中具有中度显著的减小 ($p = 0.095 < 0.1$)。

[0127] 应该注意,我们研究中测量的恶性损害的血容积分数的显著增加与生物学观测一致,即肿瘤和癌症组织显示出增加的微血管,因此增加了血液含量。恶性损害的血液氧饱和度的显著减小是一致的,因为缺氧相关的变化在癌症发展过程中发生,并可以与组织新陈代谢率的增加、肿瘤微循环的低性能和癌细胞的增生速度有关。测量的恶性损害中发现的散射体积分数的显著减小与 Bard 等关于肺癌损害获得的结果以及 Feld 等关于结肠息肉获得的结果一致。对于散射体积分数的这种减小的说明仍不能被很好地理解,这是由于组织

散射过程的复杂特性。然而,该减小可能与线粒体含量的减少相关,该线粒体含量已经被发现对于以下有显著贡献:向后(反射)方向中的光散射,或由于增加的蛋白质和酶含量导致的细胞质折射率的变化。与正常/良性组织相比,对于恶性组织,尺寸分布参数(β_1)减小意味着增加的平均散射体粒子尺寸。这与癌细胞具有比正常和良性细胞更大的细胞核的事实是一致的。

[0128] 通过使用上述的模型和曲线拟合分析在活体内测量的 100 个反射谱获得的结果显示在图 6 到图 10 中。从相同病人的两个恶性损害(两个非小细胞损害)和两个良性部位(一个正常损害和一个增生扩散损害)在活体内测量的反射谱的示例显示在图 6a 中。可以看到,测量的反射谱具有大的强度差,其与对于不同测量的镜面反射信号和内窥镜尖端与组织表面之间的距离中的差异有关。模型拟合到测量的反射率的准确度证明了建立的方法的正确性。然后使用拟合结果通过校正活体内测量的反射谱 $R_m(\lambda)$, 得到真实的组织漫反射谱 $R_{tm}(\lambda)$ 。校正的真实的组织漫反射谱 $R_{tm}(\lambda)$ 示于图 6(b) 中。镜面反射成分已经被成功除去,并且反射强度下降了 0 与 1(或 100%) 之间,而图 6(a) 中的原始的未校正的光谱 $R_m(\lambda)$ 具有在 0 与 350% 之间的任意的反射强度。从两个良性与两个恶性光谱的分析获得的拟合结果总结在图 7 中。

[0129] 对正常/良性组和恶性组的校正的反射谱的平均值示于图 8 中。它示出正常/良性组的平均反射光谱在测量的波长范围(470–700nm)内具有比恶性组更高的强度。该强度差对于 600nm 以上的波长明显更大。另外,550nm 和 580nm 附近的两个血红蛋白吸收谷值更大,并且在正常/良性组光谱曲线上比在恶性组光谱曲线上更明显。两个组的平均拟合参数(ρ 、 α 、 δ_1 、 β_1 、 δ_2 、 β_2)和它们的标准差也示于表 1 中。

[0130] 图 9 示出从 100 个测量的良性和恶性反射光谱中获得的支气管黏膜层(顶层)参数(ρ 、 α 、 δ_1 、 β_1)的值。

[0131] 从 DFA 获得的结果示出这三个参数(ρ 、 α 、 δ_1)对区分两个组是显著的。图 10a 示出基于测量血容积分数(ρ)和散射体积分分数(δ_1)的分类结果,以及(图 10b)示出基于测量血容积分数和组织氧饱和度参数的分类结果。如图所示,我们对良性和恶性组可以容易地识别具有少量重叠的两个域空间。通过去一(leave-one-out)交叉验证方法的 DFA 结果示出,我们可以以分别为 83% 的灵敏度和 81% 的特异性,来将测量的损害区分为正常/良性和恶性。因此,本发明的方法包括用宽带询问射线照射组织 6、用非接触内窥镜探头 3 收集从组织 6 返回的射线、从返回射线测量漫反射谱、以及使用上述的步骤分析测量的漫反射谱,结果以改进的灵敏度和特异性将组织分类为良性或恶性。

[0132] 请注意上述的方法还可以用于和先前描述的一个或多个成像方式结合起来使用。

[0133] 尽管示出和描述了本发明的优选实施例,但本领域的那些技术人员可设计出不背离本发明精神和范围的各种修改。

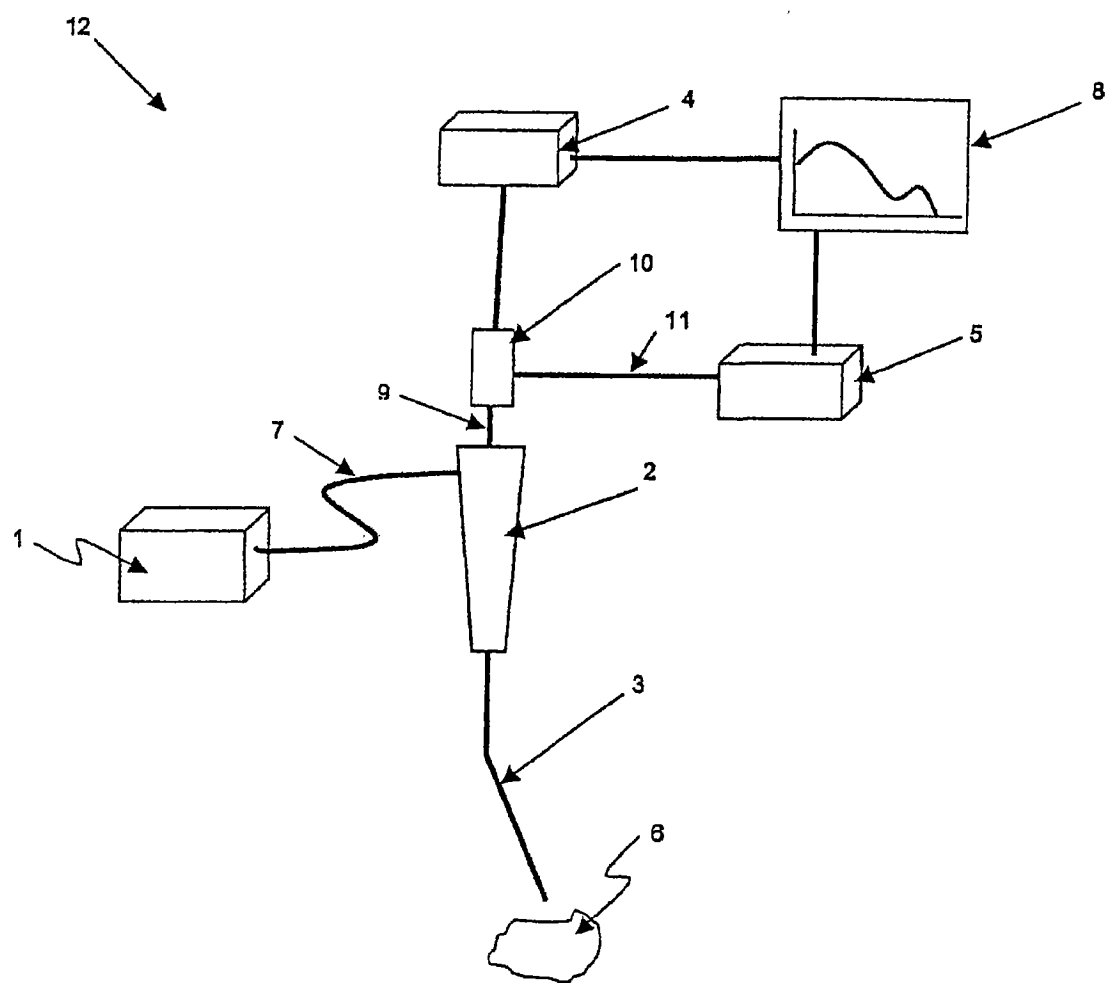


图1

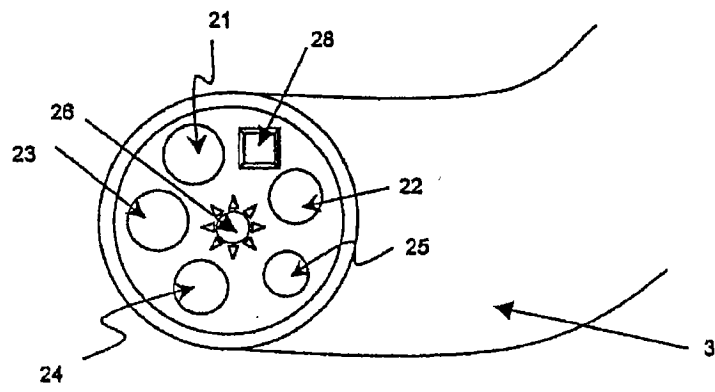


图1A

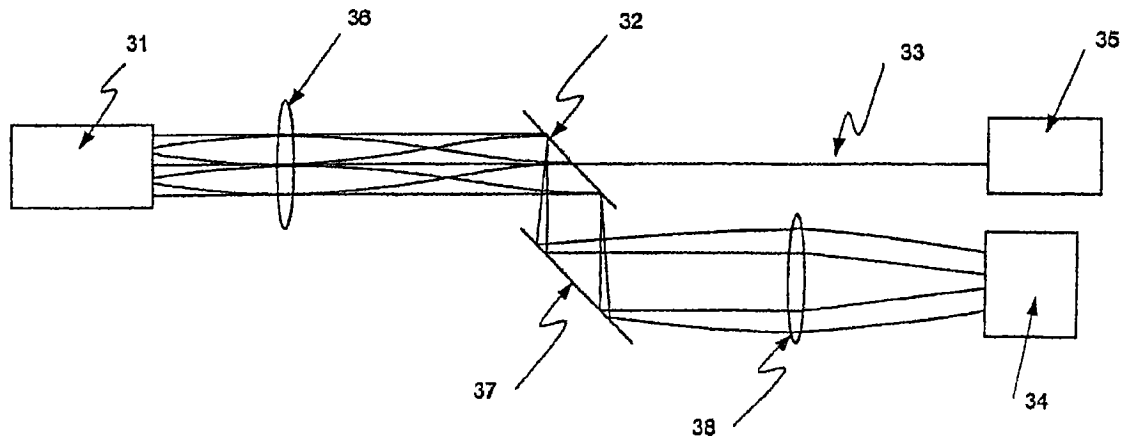


图1B

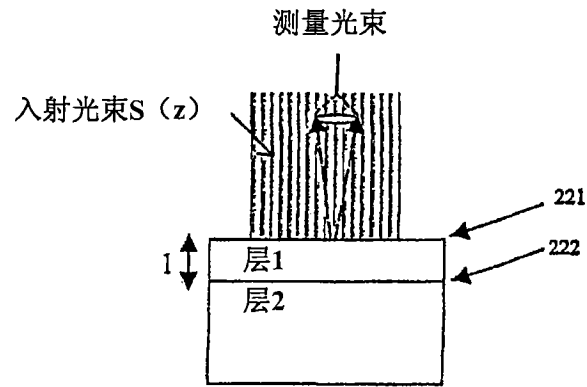


图2

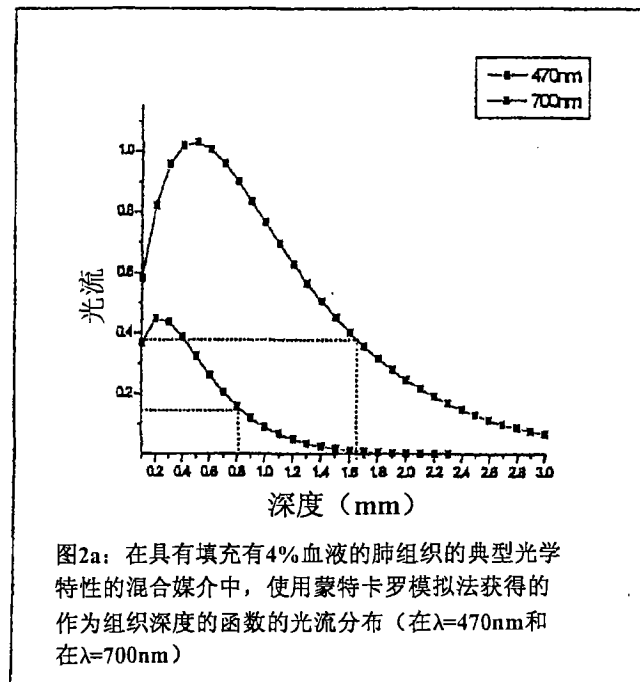


图2a

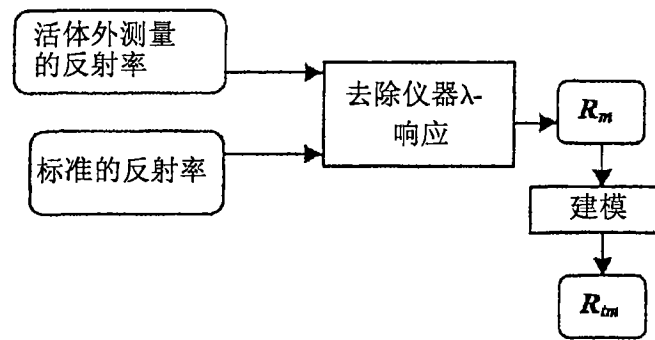


图3

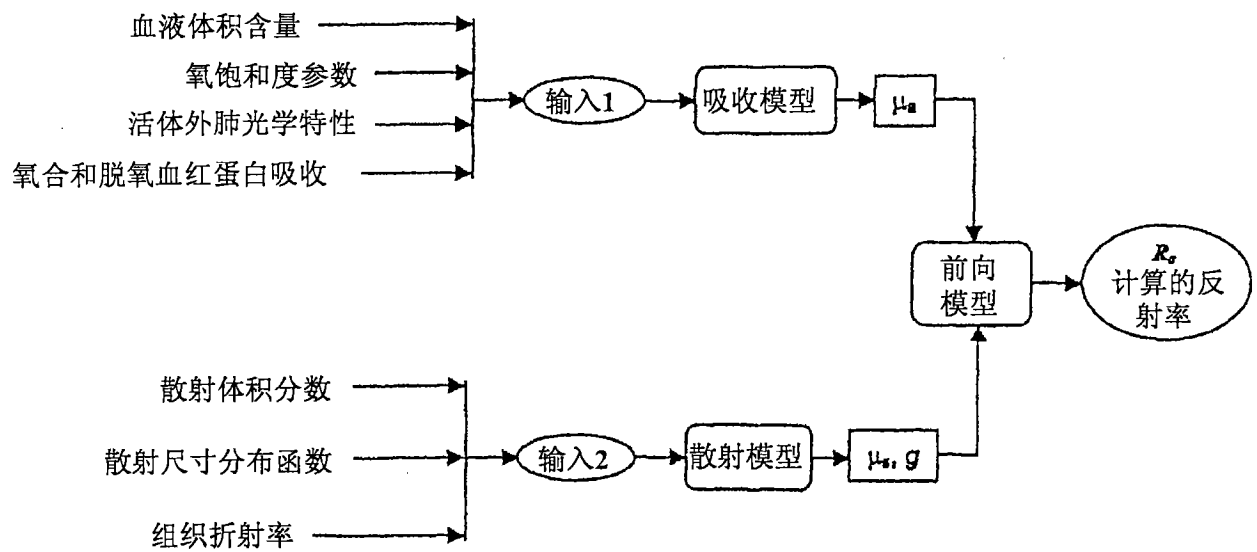


图4

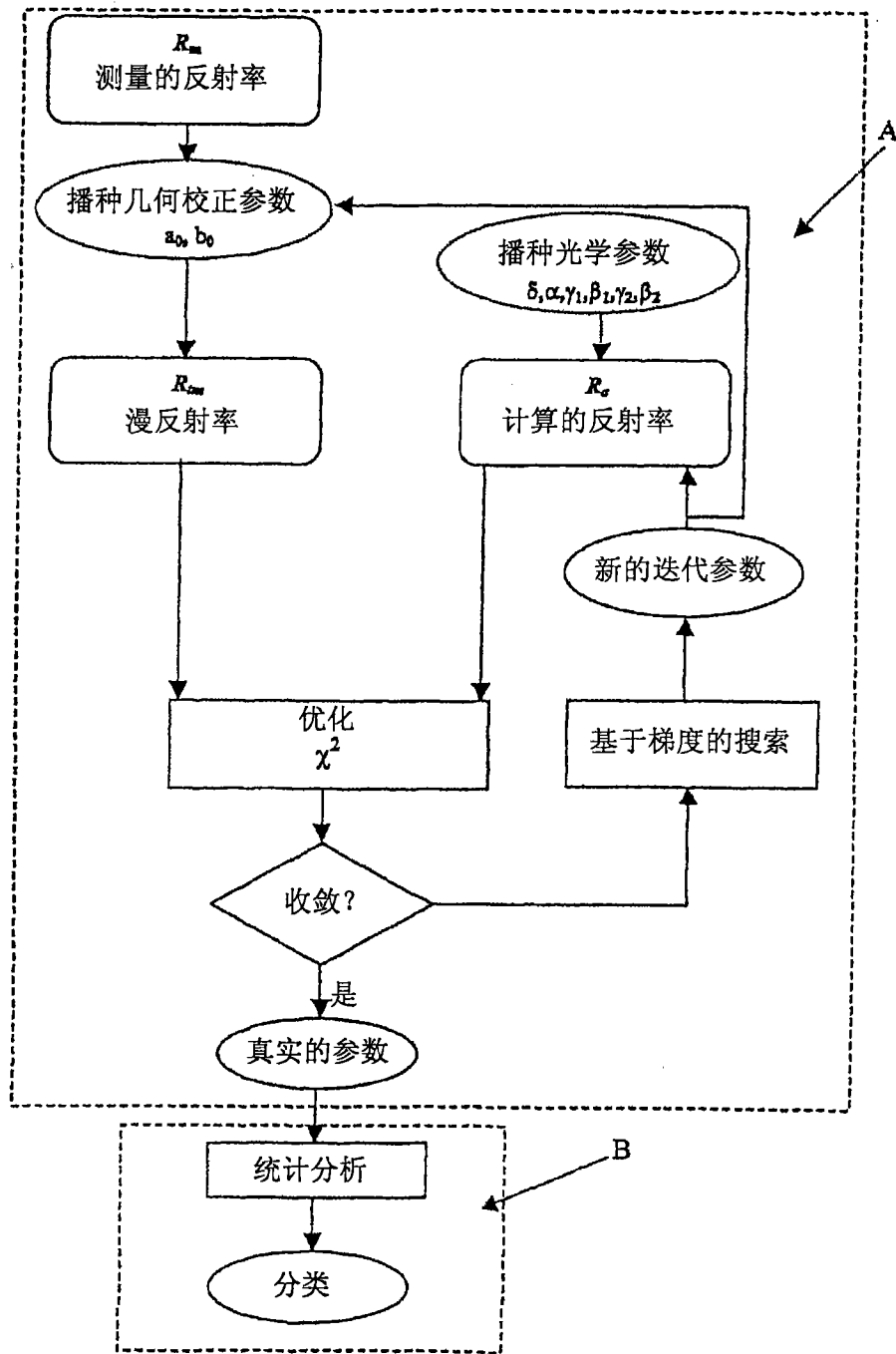


图5

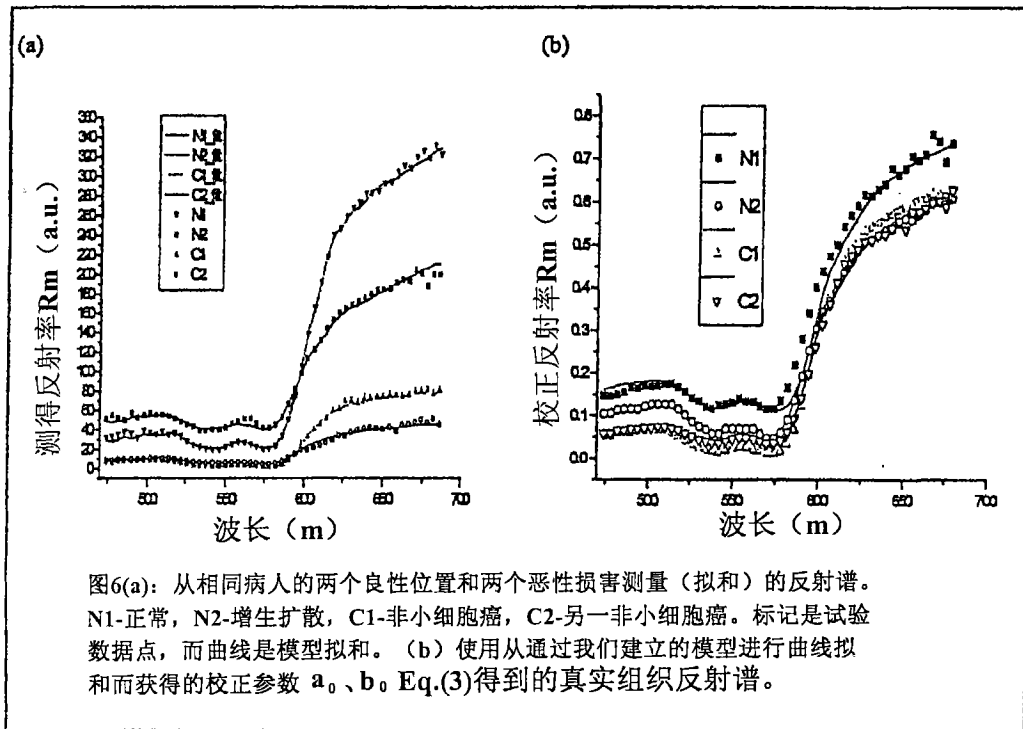


图6

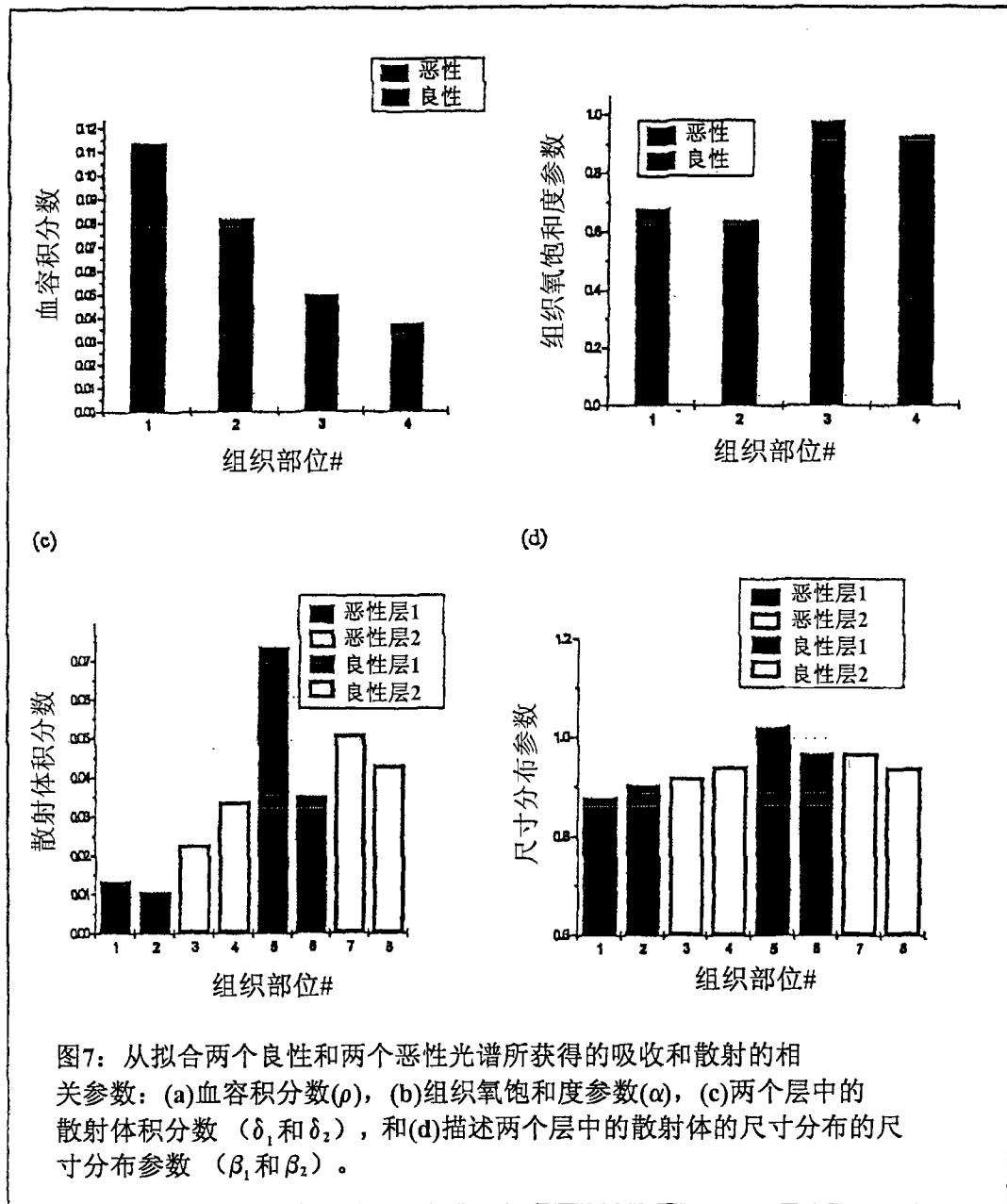


图7

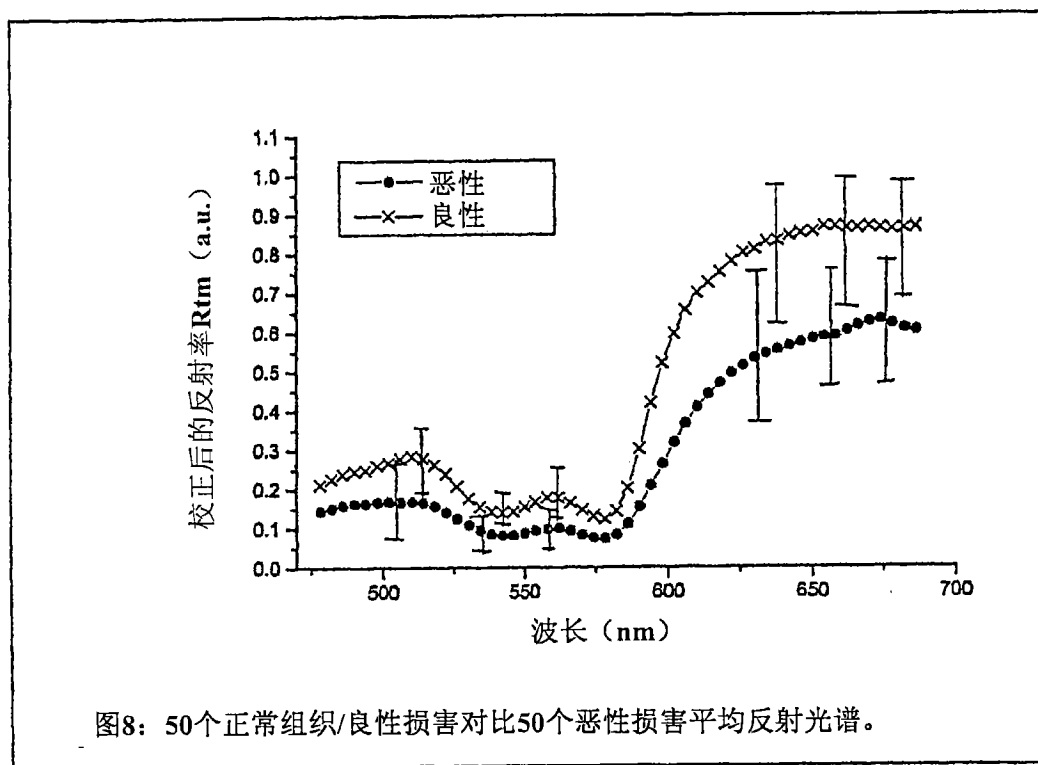


图8

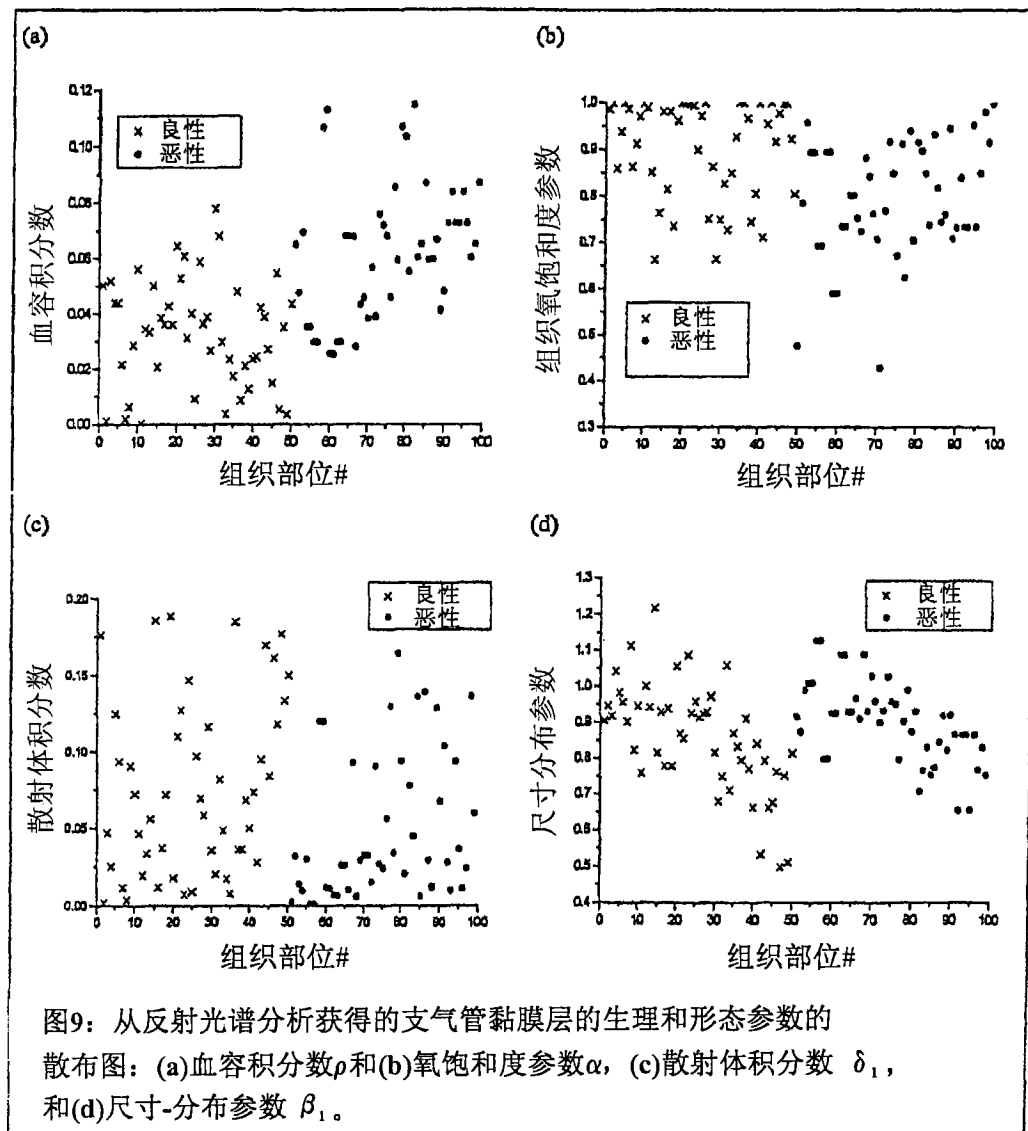


图9

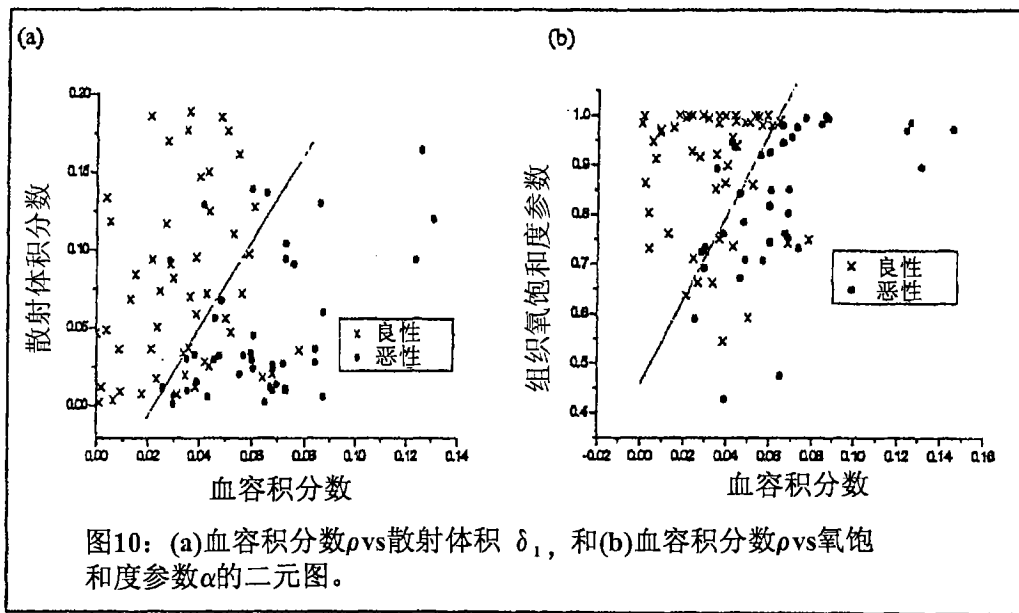


图10

专利名称(译)	用于根据内窥镜成像期间获得的反射光谱测量测量癌变的方法和装置		
公开(公告)号	CN101137322B	公开(公告)日	2014-05-28
申请号	CN200680007471.9	申请日	2006-01-20
[标]申请(专利权)人(译)	博世创医疗公司 布列颠哥伦比亚癌症局		
申请(专利权)人(译)	博世创医疗公司 布列颠哥伦比亚癌症局		
当前申请(专利权)人(译)	维利桑特技术公司 布列颠哥伦比亚癌症局		
[标]发明人	曾海山 亚瑟谢里夫费兹		
发明人	曾海山 亚瑟·谢里夫·费兹		
IPC分类号	A61B5/00 G01N21/64 G01N21/47 A61B5/1459 A61B5/1455		
CPC分类号	G01N2021/4742 G01J3/02 A61B1/043 A61B5/0071 A61B5/0261 G01N21/4795 A61B1/2676 A61B5/14542 G01N21/359 A61B5/0084 A61B5/1459 G01J3/0291 A61B5/0066 G01J3/0243 A61B5/0075 G01N21/474		
代理人(译)	郑立		
优先权	60/646005 2005-01-21 US		
其他公开文献	CN101137322A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本文提供一种通过从内窥镜成像器件的活体内测量的漫反射谱的分析进行疾病检测更具体地癌症检测的新方法与新设备。使用一种专门建立的光传输模型和数值计算法，对测量的漫反射谱进行分析，以得到与组织的生理和形态有关的定量参数的。该方法在临床反射率测量时，校正镜面反射的效果和内窥镜尖端和组织表面之间的变化距离。该模型允许我们可以获得吸收系数(μ_a)，并进一步得到组织微血管容积分数和组织血液氧饱和度参数。该模型还允许我们可以获得散射系数(μ_s 和 g)，并进一步得到组织微粒容积分数和尺寸分布参数。

