



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107788981 A

(43)申请公布日 2018.03.13

(21)申请号 201711075654.0

(22)申请日 2017.11.06

(71)申请人 华南师范大学

地址 510631 广东省广州市天河区中山大道西55号

(72)发明人 计钟 秦宝华 邢达 杨思华

(74)专利代理机构 广州市华学知识产权代理有限公司 44245

代理人 裘晖 林梅繁

(51) Int. Cl.

A61B 5/05(2006.01)

A61B 5/00(2006.01)

A61B 8/08(2006.01)

A61B 8/12(2006.01)

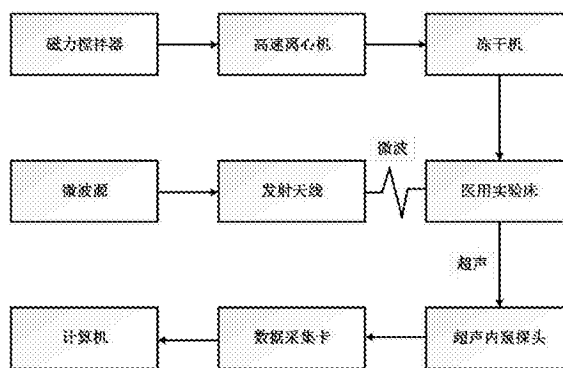
权利要求书2页 说明书5页 附图2页

(54)发明名称

一种内窥式早期胰腺癌成像的检测装置及方法

(57)摘要

本发明涉及内窥式早期胰腺癌成像的检测装置及方法,其装置包括超声内窥探头、微波发生器、微波辐射单元、数据采集卡、计算机、磁力搅拌器、离心机和冻干机;磁力搅拌器、离心机和冻干机用于制备静脉注入人体的靶向纳米颗粒;微波发生器经微波辐射单元向静脉注入了靶向纳米颗粒的人体发射脉冲微波信号,利用热声效应激发产生超声波信号;超声内窥探头用于接收超声波信号并转换成电信号,电信号经数据采集卡导入计算机中进行图像重建处理,得到微波热声成像。本发明将靶向纳米颗粒结合微波热声成像系统用于早期胰腺癌检测,不仅毒副作用小,而且提高了检测早期胰腺癌的准确率。



1. 一种内窥式早期胰腺癌成像的检测装置,其特征在於,包括超声内窥探头、微波发生器、微波辐射单元、数据采集卡、计算机、磁力搅拌器、离心机和冻干机;磁力搅拌器、离心机和冻干机用于制备静脉注入人体的靶向纳米颗粒;计算机向微波发生器发送脉冲序列,以触发微波发生器发射微波信号;微波发生器与微波辐射单元连接,向静脉注入了所述靶向纳米颗粒的人体的被测胰腺组织发射脉冲微波信号,利用热声效应激发产生超声波信号;超声内窥探头用于接收超声波信号并转换成电信号,并将电信号传入数据采集卡中,再导入计算机中进行图像重建处理,得到微波热声成像。

2. 根据权利要求1所述的内窥式早期胰腺癌成像的检测装置,其特征在於,所述靶向纳米颗粒为Anti-Galectin-1-DMSA-Fe₃O₄靶向纳米颗粒。

3. 根据权利要求2所述的内窥式早期胰腺癌成像的检测装置,其特征在於,所述Anti-Galectin-1-DMSA-Fe₃O₄靶向纳米颗粒的制备过程为:

配制DMSA-Fe₃O₄溶液,依次加入等浓度的NHS和EDC,置于烧瓶内,并在磁力搅拌器内磁力搅拌2~10h,得到混合液;在混合液中加入Anti-Galectin-1抗体,重新抽真空后在磁力搅拌器内磁力搅拌4~12h;然后取出溶液加入离心机的离心管,离心弃上清液,反复操作三次以去除杂质;最后用冻干机冻干并称量合成的Anti-Galectin-1-DMSA-Fe₃O₄靶向纳米颗粒的质量。

4. 根据权利要求1所述的内窥式早期胰腺癌成像的检测装置,其特征在於,所述超声内窥探头采用超声换能器,为扇形探头。

5. 根据权利要求1所述的内窥式早期胰腺癌成像的检测装置,其特征在於,所述微波辐射单元为发射天线或者波导。

6. 根据权利要求5所述的内窥式早期胰腺癌成像的检测装置,其特征在於,所述发射天线为偶极板天线、喇叭天线或全向天线。

7. 基于权利要求1所述内窥式早期胰腺癌成像的检测装置的内窥式早期胰腺癌成像的检测方法,其特征在於,包括以下步骤:

S1、配制Anti-Galectin-1-DMSA-Fe₃O₄靶向纳米颗粒;

S2、将配制好的Anti-Galectin-1-DMSA-Fe₃O₄靶向纳米颗粒静脉注射入人体内;

S3、将超声内窥探头沿食道进入人体胃部;

S4、开启所述内窥式早期胰腺癌成像的检测装置,设置参数,进行初始化;

S5、利用计算机发送的脉冲序列触发微波发生器产生脉冲微波,并触发数据采集卡开始工作;脉冲微波经微波辐射单元穿透人体皮肤传输到胰腺组织中,利用热声效应激发产生超声波信号;超声波信号传输到超声内窥探头上,在超声内窥探头上转换为电信号传入数据采集卡,再导入计算机中进行图像重建处理,得到热声成像;

S6、储存热声图像数据。

8. 根据权利要求7所述的内窥式早期胰腺癌成像的检测方法,其特征在於,S1所述Anti-Galectin-1-DMSA-Fe₃O₄靶向纳米颗粒的制备过程为:

配制DMSA-Fe₃O₄溶液,依次加入等浓度的NHS和EDC,置于烧瓶内在磁力搅拌器内磁力搅拌2~10h,得到混合液;在混合液中加入Anti-Galectin-1抗体,重新抽真空后在磁力搅拌器内磁力搅拌4~12h;然后取出溶液加入离心机的离心管,离心弃上清液,反复操作三次以去除杂质;最后用冻干机冻干并称量合成的Anti-Galectin-1-DMSA-Fe₃O₄靶向纳米颗粒的

质量。

一种内窥式早期胰腺癌成像的检测装置及方法

技术领域

[0001] 本发明属于微波热声成像技术领域,具体涉及一种内窥式早期胰腺癌成像的检测装置及方法。

背景技术

[0002] 胰腺癌是恶性程度和致死率极高的癌症之一,其发病率呈逐年上升趋势,胰腺癌的早期检测是提高患者生存率唯一有效方法。现有的医学影像方法如B超、CT和MRT很难检测1cm以下的早期胰腺癌,微波热声成像作为一种新型的无损检测技术,既具有超声成像图像分辨率较高的优势,又有利于组织结构的细致观察和分析,为早期胰腺癌的检测提供可能。已有的热声成像系统不能检测胰腺癌,因为胰腺位于右上腹部的腹膜后面,被胃、十二指肠、肾包围起来,所处位置隐匿,且缺少有效的超声内窥成像方法及装置。

[0003] 利用微波热声成像检查胰腺癌的原理是:恶性肿瘤组织与正常胰腺组织对电磁波的吸收有显著的差异,主要体现在介电常数和电导率属性上。正常胰腺组织的含水量在60%左右,脂肪含量在30%左右,脂肪的微波吸收系数较小,随着恶性肿瘤组织的不断生长,胰腺癌组织的含水量增加到80%,脂肪含量减少到10%,而早期癌变必然伴随有更多水分子、离子、微血管增生,这些物质造成了恶性肿瘤组织的介电常数与电导率大于正常胰腺组织,这使得用微波热声对早期胰腺癌成像具有高对比度的优点。但是由于胰腺所处位置隐匿,微波热声不易准确检测。

[0004] 以往的研究表明,胰腺癌细胞高表达Galectin-1可形成肿瘤免疫抑制性屏障,在癌细胞增殖,血管生成,细胞粘附和侵袭、免疫抑制发挥关键作用; Fe_3O_4 纳米颗粒因为血液循环时间长且无毒副作用而成为最常用的磁靶向性纳米材料,其粒径小而均一,能够随着血液循环到达全身的组织器官,还可以穿过血管主动或被动到达病变部位,并通过自身的内核或标记物在不同的影像态下成像。其次,纳米颗粒的比表面积大,可以在其表面修饰大量的化学基团(包括氨基、羧基或者巯基),利用这些基团的化学螯合反应标记上抗体、短肽或大分子的蛋白,使其成为具有主动靶向性的分子探针。

发明内容

[0005] 为了解决现有医学影像在早期胰腺癌检测的问题,本发明提供内窥式早期胰腺癌成像的检测装置及方法,将Anti-Galectin-1-DMSA- Fe_3O_4 靶向纳米颗粒结合微波热声成像系统用于早期胰腺癌检测,不仅毒副作用小,而且提高了检测早期胰腺癌的准确率。

[0006] 本发明检测装置通过下述技术方案实现:内窥式早期胰腺癌成像的检测装置,包括超声内窥探头、微波发生器、微波辐射单元、数据采集卡、计算机、磁力搅拌器、离心机和冻干机;磁力搅拌器、离心机和冻干机用于制备静脉注入人体的靶向纳米颗粒;计算机向微波发生器发送脉冲序列,以触发微波发生器发射微波信号;微波发生器与微波辐射单元连接,向静脉注入了所述靶向纳米颗粒的人体的被测胰腺组织发射脉冲微波信号,利用热声效应激发产生超声波信号;超声内窥探头用于接收超声波信号并转换成电信号,并将电信

号传入数据采集卡中,再导入计算机中进行图像重建处理,得到微波热声成像。

[0007] 优选地,所述靶向纳米颗粒为Anti-Galectin-1-DMSA-Fe₃O₄靶向纳米颗粒。

[0008] 优选地,所述Anti-Galectin-1-DMSA-Fe₃O₄靶向纳米颗粒的制备过程为:

[0009] 配制DMSA-Fe₃O₄溶液,依次加入等浓度的NHS和EDC,置于烧瓶内,并在磁力搅拌器内磁力搅拌2~10h,得到混合液;在混合液中加入Anti-Galectin-1抗体,重新抽真空后在磁力搅拌器内磁力搅拌4~12h;然后取出溶液加入离心机的离心管,离心弃上清液,反复操作三次以去除杂质;最后用冻干机冻干并称量合成的Anti-Galectin-1-DMSA-Fe₃O₄靶向纳米颗粒的质量。

[0010] 优选地,所述超声内窥探头采用超声换能器,为扇形探头。

[0011] 优选地,所述微波辐射单元为发射天线或者波导。

[0012] 本发明内窥式早期胰腺癌成像的检测方法基于上述检测装置,包括以下步骤:

[0013] S1、配制Anti-Galectin-1-DMSA-Fe₃O₄靶向纳米颗粒;

[0014] S2、将配制好的Anti-Galectin-1-DMSA-Fe₃O₄靶向纳米颗粒静脉注射入人体内;

[0015] S3、将超声内窥探头沿食道进入人体胃部;

[0016] S4、开启所述内窥式早期胰腺癌成像的检测装置,设置参数,进行初始化;

[0017] S5、利用计算机发送的脉冲序列触发微波发生器产生脉冲微波,并触发数据采集卡开始工作;脉冲微波经微波辐射单元穿透人体皮肤传输到胰腺组织中,利用热声效应激发产生超声波信号;超声波信号传输到超声内窥探头上,在超声内窥探头上转换为电信号传入数据采集卡,再导入计算机中进行图像重建处理,得到热声成像;

[0018] S6、储存热声图像数据。

[0019] 本发明相对于现有技术具有如下的优点及有益效果:

[0020] 1、将Anti-Galectin-1-DMSA-Fe₃O₄靶向纳米颗粒结合微波热声成像系统用于早期胰腺癌检测,不仅毒副作用小,而且提高了检测早期胰腺癌的准确率。

[0021] 2、首次将超声内窥探头与微波热声成像联合起来,克服了传统医学影像技术如B超、CT、MRI和内窥镜难以诊断早期胰腺癌的缺点,提高了诊断准确率;也克服了以往微波热声成像难以检测的缺点。

[0022] 3、使用的DMSA-Fe₃O₄超顺磁性纳米材料具有良好的物理化学稳定性、靶向性和微波热声成像性能。

附图说明

[0023] 图1是本发明内窥式早期胰腺癌成像的检测装置的结构示意图;

[0024] 图2是微波热声靶向早期胰腺癌成像检测的原理图;

[0025] 图3是时序图,其中3-1为计算机;3-2为微波发生器;3-3为数据采集卡。

具体实施方式

[0026] 下面结合实施例及附图对本发明作进一步详细的描述,但本发明的实施方式不限于此。

[0027] 实施例

[0028] 本实施例中,微波热声靶向早期胰腺癌成像检测装置包括:超声内窥探头、微波发

生器(即微波源)、发射天线、医用实验床、数据采集卡、计算机、磁力搅拌器、离心机和冻干机等,如图1所示;微波发生器与发射天线连接,向位于医用实验床的患者的胰腺组织发射脉冲微波信号,利用热声效应激发产生超声波信号;超声内窥探头用于接收超声波信号并转换成电信号,并将电信号传入数据采集卡中,再导入计算机中进行图像重建处理,得到微波热声成像。医用实验床用于固定病人位置以方便检测;要求柔软舒适,不易变形;易调节、易清洗,可更换。

[0029] 超声内窥探头的核心部件为超声换能器,优选多元换能器。多元换能器通道数目范围为2-1024;频率范围为0.5MHz-15MHz,优选10MHz-15MHz;主频是10MHz,相对带宽是70%左右。形状有凸阵、线阵、扇形、腔内、血管内、术中、食道、胃内,优选扇形探头。附带的部件包括内窥光镜、引线及其导管、手持手柄。

[0030] 微波发生器用于提供高功率微波,为BW-6000HPT高功率微波信号发生器或者调制的连续高功率微波发生器,优选高功率微波信号发生器。微波振荡器和微波天线是微波发生器的重要组成部分。其工作频率范围为300MHz-300GHz,优选6000MHz;峰值功率高于1MW,优选10MW-300MW连续可调;脉冲宽度范围为1ns-1 μ s,优选1ns-0.5 μ s,重复频率为50Hz-500Hz可调。

[0031] 发射天线用于辐射高功率微波,可选偶极板天线、喇叭天线或全向天线,优选喇叭天线,口径为110mm,增益为3dB。辐射微波的发射天线也可换成波导来实现。

[0032] 数据采集卡对采集的电信号进行选频、滤波、模数转换等处理后,最终传输给计算机。数据采集卡的参数以匹配超声内窥探头为准,采集通道范围为1-1024,优选128-256;采样速率范围为1MHz-100MHz,优选10MHz-100MHz;12位分辨率,分辨率范围为4bit-32bit,优选12bit-32bit。

[0033] 计算机处理数据采集卡采集的电信号,利用滤波反投影算法进行图像重建、观察分析、数据保存;并且给予其他装置信号以便控制,如向微波发生器发送脉冲序列,以触发微波发生器发射微波信号。计算机的央处理器CPU型号为4GHz Intel Core 2i7-4790K双核处理器,满足计算速度要求。

[0034] 磁力搅拌器采用MYP11-2型磁力搅拌器,用于提供抗体与纳米颗粒偶联的反应环境;抗体可以是胰腺癌中特异性表达的抗体,优选为Anti-Galectin-1抗体。将盛有DMSA-Fe₃O₄、Anti-Galectin-1抗体、EDC和NHS的梨形烧瓶置于磁力搅拌器上,DMSA-Fe₃O₄浓度范围为0.5~2mg/ml,优选1mg/ml,EDC和NHS浓度范围均为5~15mg/ml,优选10mg/ml,抗体体积范围为10~20 μ l,优选20 μ l。磁力搅拌器转速为50-1500r/min,优选800~1200r/min。

[0035] 离心机采用TG20WS高速离心机,用于沉淀合成的靶向纳米颗粒,其最高转速为20000r/min,优选10000~15000r/min。冻干机采用SCIENTZ-10NT型冻干机,用于冷冻干燥靶向纳米颗粒,方便准确称量质量,其冷阱温度为-56 $^{\circ}$ C,优选-50~-56 $^{\circ}$ C。

[0036] 图2是本发明微波热声靶向早期胰腺癌成像检测的原理图,使用Anti-Galectin-1-DMSA-Fe₃O₄超顺磁性靶向纳米颗粒对微波的强吸收,既可以克服单一物理参数的不足,又可以在分子水平上实现早期胰腺癌检测。

[0037] 图3是时序图,其中3-1为计算机,通过发射脉冲序列触发微波发生器、数据采集卡工作,并通过延迟使之互不影响;3-2为微波发生器,高电平开微波,低电平关微波;3-3为数据采集卡,高电平开始采集数据,低电平停止工作。

[0038] 参见图2,运用本发明检测装置进行早期胰腺癌成像的检测方法,包括以下步骤:

[0039] 1、配制DMSA-Fe₃O₄溶液,依次加入等浓度的NHS和EDC,置于梨形烧瓶内磁力搅拌2~10h,得到混合液;在混合液中加入Anti-Galectin-1抗体,重新抽真空后磁力搅拌4~12h;然后取出溶液加入离心管,离心弃上清液,反复操作三次以去除杂质;最后用冻干机冻干并称量合成的Anti-Galectin-1-DMSA-Fe₃O₄靶向纳米颗粒的质量。

[0040] 2、将配制好的Anti-Galectin-1-DMSA-Fe₃O₄靶向纳米颗粒静脉注射入患者体内。

[0041] 3、检测人员引导待测患者仰卧在医用实验床上,并固定好患者位置,将超声内窥探头沿食道进入患者胃部。

[0042] 4、开启内窥式早期胰腺癌成像的检测装置的各设备,设置参数,进行初始化。

[0043] 5、利用计算机发送的脉冲序列触发微波发生器产生脉冲微波,并触发数据采集卡开始工作;脉冲微波经发射天线穿透人体皮肤传输到胰腺组织中,利用热声效应激发产生超声波信号;超声波信号传输到超声内窥探头上,在超声内窥探头的超声换能器上转换为电信号传入数据采集卡,再导入计算机中进行图像重建处理,得到热声成像,数据采集卡停止工作。

[0044] 6、储存热声图像数据并关闭各装置。

[0045] 本发明将靶向纳米颗粒作为造影剂注射入患者体内,以进行内窥式早期胰腺癌成像的检测,其作用原理是:

[0046] 静脉注入人体的Anti-Galectin-1-DMSA-Fe₃O₄靶向纳米颗粒,将会特异性识别胰腺癌细胞并聚集在癌细胞内;计算机发送脉冲序列,触发微波发生器发出脉冲微波,经发射天线均匀的辐照到待测胰腺组织和靶向纳米颗粒上,待测胰腺组织吸收微波能量引起瞬间温升,由于微波的脉宽比较窄,吸收的能量不能在微波脉冲持续时间内发生热扩散,此时可看作绝热膨胀,产生热声效应,即热能转化为机械能以超声波形式辐射出去。该热声信号反映了待测胰腺组织中微波吸收差异的信息,超声内窥探头的超声换能器中每个通道接收到同一平面不同位置的热声信号,全部通道的热声信号转换成电信号传导到计算机中,经过滤波反投影法可还原出完整的反映胰腺微波吸收差异的图像。

[0047] 本发明的技术方案首次将内窥概念与微波热声成像联合起来,克服了传统医学影像技术如B超、CT、MRI和内窥镜难以诊断早期胰腺癌的缺点,提高了诊断准确率;同时该装置首次将微波热声成像与靶向纳米技术联合起来,以半乳糖凝集素-1抗体(Anti-Galectin-1)作为靶点,以四氧化三铁(Fe₃O₄)作为微波吸收体。这种内窥式早期胰腺癌成像的检测方法及装置能将微波热声成像的高对比度、高分辨率和纳米粒子的强微波吸收集中于一套系统中,获得更高对比度的微波热声成像。

[0048] 本发明将Anti-Galectin-1-DMSA-Fe₃O₄靶向纳米颗粒结合微波热声成像系统用于早期胰腺癌检测,不仅毒副作用小,而且借助强微波吸收材料Fe₃O₄纳米颗粒提高了检测早期胰腺癌的准确率。因此,我们提出一种内窥式早期胰腺癌成像的检测装置及方法,以超声内窥探头为核心装置,以Fe₃O₄为微波吸收体,偶联Anti-Galectin-1为靶向抗体的新型微波热声造影剂,能将微波热声成像的高对比度、高分辨率和纳米粒子的强微波吸收集中于一套系统中,获得更高对比度的微波热声成像,具有较高的研究意义和应用价值。

[0049] 上述实施例为本发明较佳的实施方式,但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制,其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化,

均应为等效的置换方式,都包含在本发明的保护范围之内。

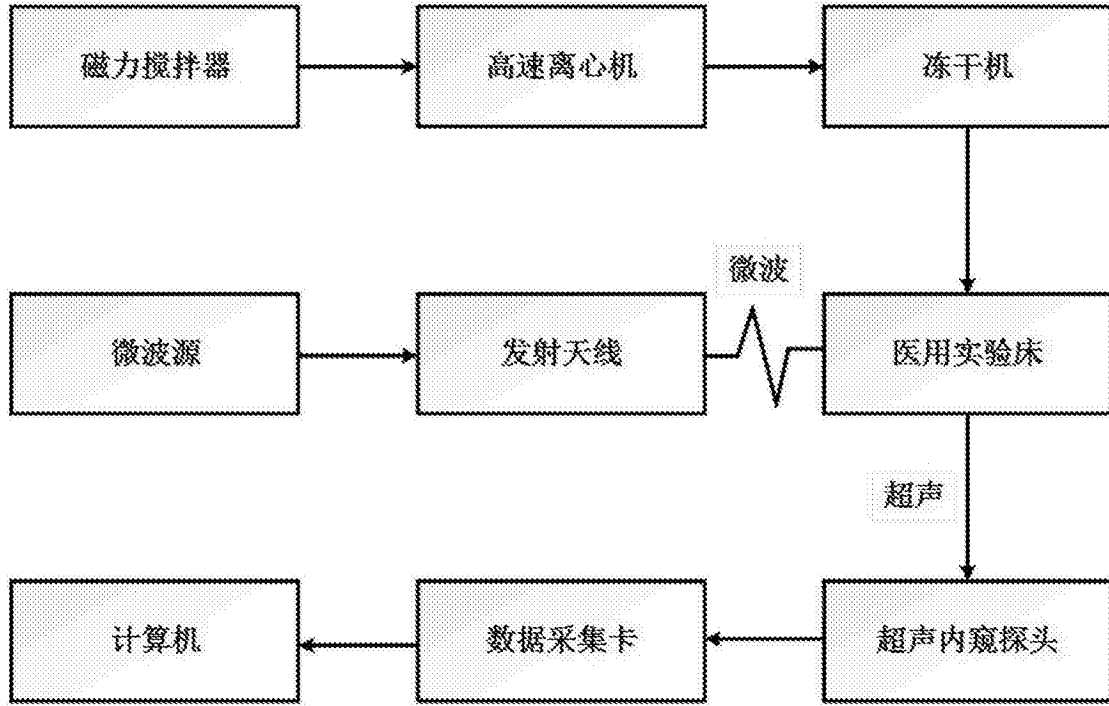


图1

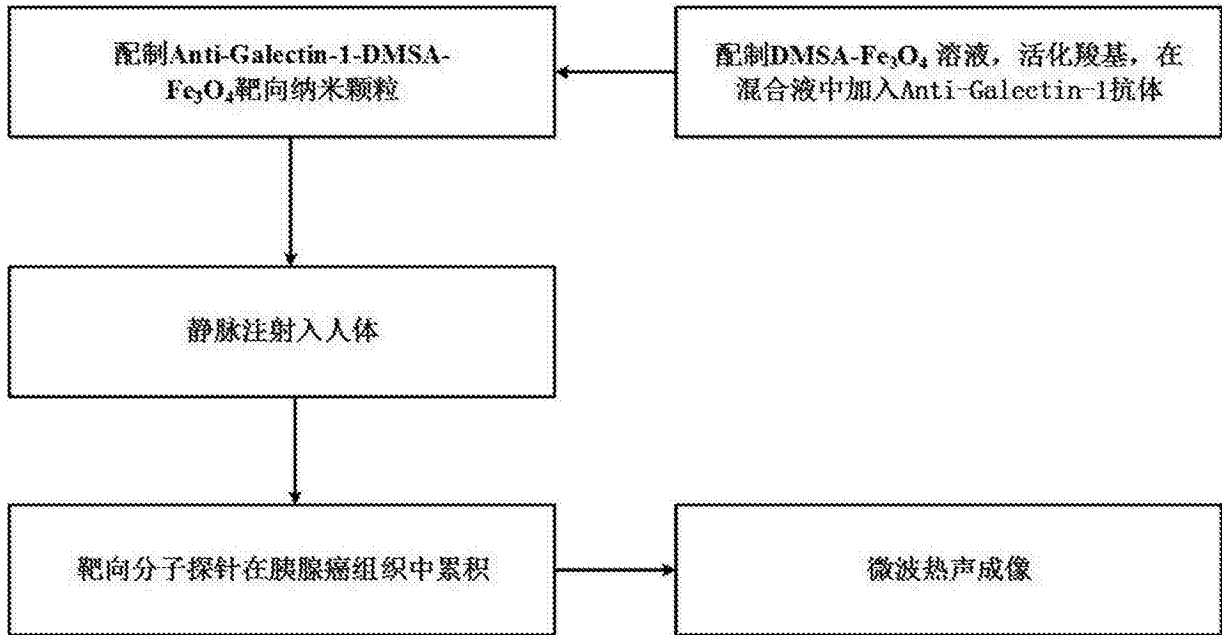


图2

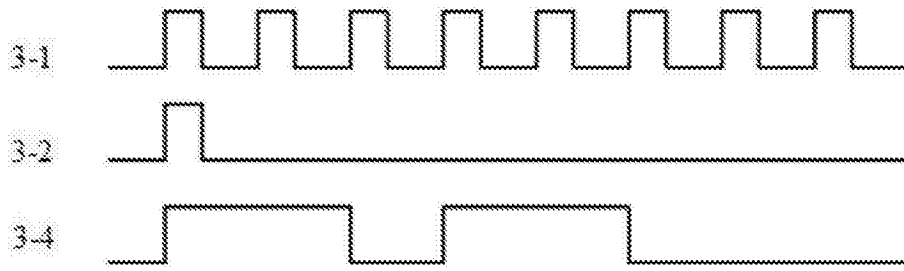


图3

专利名称(译)	一种内窥式早期胰腺癌成像的检测装置及方法		
公开(公告)号	CN107788981A	公开(公告)日	2018-03-13
申请号	CN2017111075654.0	申请日	2017-11-06
[标]申请(专利权)人(译)	华南师范大学		
申请(专利权)人(译)	华南师范大学		
当前申请(专利权)人(译)	华南师范大学		
[标]发明人	计钟 秦宝华 邢达 杨思华		
发明人	计钟 秦宝华 邢达 杨思华		
IPC分类号	A61B5/05 A61B5/00 A61B8/08 A61B8/12		
CPC分类号	A61B5/0033 A61B5/0093 A61B5/0507 A61B5/425 A61B8/085 A61B8/12 A61B8/481 A61B8/5215 A61B8/5246 A61B8/5261 A61B2576/02		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及内窥式早期胰腺癌成像的检测装置及方法，其装置包括超声内窥探头、微波发生器、微波辐射单元、数据采集卡、计算机、磁力搅拌器、离心机和冻干机；磁力搅拌器、离心机和冻干机用于制备静脉注入人体的靶向纳米颗粒；微波发生器经微波辐射单元向静脉注入了靶向纳米颗粒的人体发射脉冲微波信号，利用热声效应激发产生超声波信号；超声内窥探头用于接收超声波信号并转换成电信号，电信号经数据采集卡导入计算机中进行图像重建处理，得到微波热声成像。本发明将靶向纳米颗粒结合微波热声成像系统用于早期胰腺癌检测，不仅毒副作用小，而且提高了检测早期胰腺癌的准确率。

