

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580019799.8

[51] Int. Cl.

G01N 29/06 (2006.01)
G01N 21/65 (2006.01)
A61B 8/12 (2006.01)
G01N 21/62 (2006.01)
A61B 8/06 (2006.01)
G01J 3/44 (2006.01)

[43] 公开日 2007年5月23日

[11] 公开号 CN 1969183A

[51] Int. Cl. (续)

A61B 5/00 (2006.01)

G01N 33/48 (2006.01)

A61B 5/103 (2006.01)

G01S 15/89 (2006.01)

[22] 申请日 2005.6.13

[21] 申请号 200580019799.8

[30] 优先权

[32] 2004.6.17 [33] EP [31] 04102767.3

[86] 国际申请 PCT/IB2005/051943 2005.6.13

[87] 国际公布 WO2005/124336 英 2005.12.29

[85] 进入国家阶段日期 2006.12.15

[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 G·卢卡森 N·威拉尔德

S·尼尔肯 T·范邦默尔

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王庆海 梁永

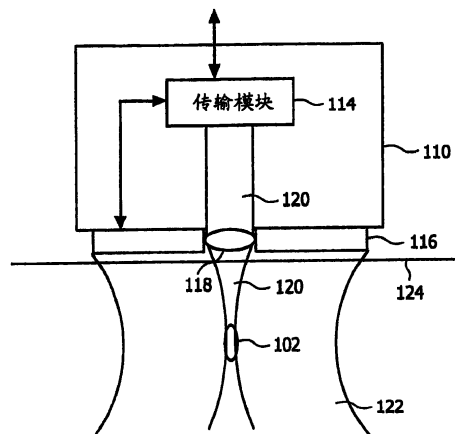
权利要求书2页 说明书12页 附图9页

[54] 发明名称

组合超声成像和光谱分子分析

[57] 摘要

本发明提供一种利用超声和光谱技术组合成像和分析生物结构的设备。本发明的诊断设备适于同时采集超声回波信号和表面增强拉曼光谱信号。本发明特别使用造影剂一方面提供增强的超声回波信号的反射效率,另一方面使得表面增强拉曼光谱成为可能。该造影剂包括传统的微泡和固态金属纳米颗粒或它们的组合。本发明因此有效地提供了血液的无创体内分析和血流的检测和可视化。



- 1、一种设备（100），包括：
用于对感兴趣体积（102）成像的超声成像系统（106）；
用于确定位于感兴趣体积内的生物结构的属性的光谱系统（104）。
- 2、根据权利要求1的设备，还包括柔性探头（110），该探头具有：
用于定向激发束进入感兴趣体积（102）内并收集来自感兴趣体积的返回辐射（120）的物镜（118），
用于在一段时间内采集来自感兴趣体积的超声回波信号的超声检测元件（116）。
- 3、根据权利要求1的设备，还包括基站（112），该基站具有：
适于对返回辐射执行光谱分析的光谱分析单元，
适于基于超声回波信号生成感兴趣体积的图像的超声分析单元。
- 4、根据权利要求1的设备，还适于利用光谱系统（104）来执行生物结构的光谱分析并且通过超声成像系统（106）同时生成感兴趣体积的图像。
- 5、根据权利要求2的设备，其中该柔性探头（110）被用作适于接触病人的皮肤表面（124）的手持设备。
- 6、根据权利要求2的设备，其中该柔性探头（110）被用作适于插入到病人的心血管系统（130）内的导管。
- 7、根据权利要求1的设备，其中该超声成像系统（106）适于采集并处理来自注射到感兴趣体积内作为造影剂的固态金属纳米颗粒（132）的超声回波信号。
- 8、根据权利要求7的设备，其中该光谱系统适于采集并处理由于固态金属纳米颗粒（132）所引起的表面增强拉曼散射过程所得到的返回辐射（120）。
- 9、一种用于对感兴趣体积（102）成像并且确定位于该感兴趣体积内的生物结构的属性的诊断设备（100）的探头（110），该探头包括：
用于定向激发束进入感兴趣体积内并且收集来自感兴趣体积的返回辐射的物镜（118），
用于在一段时间内采集来自感兴趣体积的超声回波信号的超声检测元件（116）。
- 10、根据权利要求9的探头，其中该物镜（118）是超声检测元件

(116) 的一个整体部分。

11、一种用于对感兴趣体积(102)成像并且确定位于该感兴趣体积内的生物结构的属性的诊断设备(100)的基站(112)，该基站包括：

适于对来自感兴趣体积的返回辐射(120)执行光谱分析的光谱分析单元，

适于基于感兴趣体积的超声回波信号生成感兴趣体积的图像的超声分析单元。

12、一种对感兴趣体积(102)成像并且确定位于感兴趣体积内的生物结构的属性的方法，该方法包括步骤：

在一段时间内采集来自感兴趣体积的超声回波信号以用来生成感兴趣体积的超声图像，

定向激发束进入感兴趣体积内并且收集来自感兴趣体积的返回辐射(120)，

对收集的返回辐射执行光谱分析以便确定位于感兴趣体积内的生物结构的属性。

13、根据权利要求12的方法，还包括注射固态金属纳米颗粒(132)的造影剂到感兴趣体积内，该造影剂适于增强超声回波信号的对比度并且同时增强返回辐射(120)的强度。

14、根据权利要求13的方法，其中该金属纳米颗粒(132)包括附着到金属纳米颗粒的表面的生物靶标试剂。

15、根据权利要求12的方法，还包括注射带有金属纳米颗粒(132)的微米尺寸气泡(136)作为造影剂到感兴趣体积内，该气泡适于增强超声回波信号的反射效率并且该金属纳米颗粒适于增强返回辐射(120)的强度。

组合超声成像和光谱分子分析

技术领域

本发明涉及利用超声和光谱技术成像并分析生物结构的领域。

背景技术

在医学诊断的框架内，血液分析非常重要。血液分析涉及心血管系统内血流的信息以及病人血液成分的分析。为了检测并可视化血液的流动，现在成功地利用了超声探测术和超声成像。这些超声成像技术有效地利用注射到病人的血流中的超声造影剂（UCA）。典型地，UCA 是基于对超声波具有显著反射特征的充气微泡。因此，通过注射造影剂到病人的心血管系统中并随后利用超声成像系统可以有效地检测并可视化病人的血流。血流信息对在心脏重症监护中，急救条件下以及外科手术中检查和监视病人的心脏功能十分重要。

通常，超声成像系统提供足够的关于血管位置的信息以及关于血液流经血管的流动性能的信息。然而，利用超声波成像技术通常不可能详细说明血液的确定属性，例如血液的成分或血液中诸如胆固醇或葡萄糖的指定物质的比例。典型地，在体外进行血液的成分的调查。这意味着从病人那里提取血液样本并随后提交给化学实验室进行样本的成分分析。通过利用基于光谱技术的无创血液分析可以有效地避免这个相当时间密集并且有时很麻烦的调查过程。用于这种无创血液分析的仪器在例如 W002/057759 中披露了。

出版在“Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology (动脉硬化、血栓形成、和血管生物学)”，2002年2月，20卷，第478-483页，Romer 等人的文章“*Intravascular ultrasound combined with Raman spectroscopy to localize and quantify cholesterol and calcium salts in atherosclerotic coronary arteries (血管内超声与拉曼光谱法结合来定位和量化心脏的冠状动脉粥样硬化中的胆固醇和钙盐)*”披露了结合血管内超声（IVUS）和拉曼光谱法来评估完好的动脉壁。这里，在疾病的各个阶段在体外从人体的冠状动脉段收集 IVUS 图像。图像被分成径向的片断，每个片断在视觉上被分类成钙化的或未钙化的组织。动脉被纵向地打开，并且从沿着动脉内腔圆周间隔 0.5mm 的位置

收集拉曼光谱。光谱被用于计算在被检查位置的血管壁的化学成分。通常，由拉曼光谱法确定的包含大量钙盐的位置被 IVUS 分类为钙化组织。

在 IVUS 测量期间，通过利用 US 图像的实时回声密集区后面的阴影来鉴别钙化。这些动脉平面在钙化的相对位置用弯曲的外科用缝合针作标记并另外用来确保能从相同的轴平面获得拉曼光谱测量。拉曼光谱测量在单独的时机脱机执行以防止偏置。这篇文章关注于利用血管内超声来评估动脉壁结构并利用拉曼光谱技术来量化均匀的动脉组织中的化合物。

发明内容

本发明致力于提供一种用于在病人的心血管系统内定位、跟踪并分析生物结构或物质的设备。

本发明提供一种设备，包括用于成像感兴趣体积的超声成像系统和用于确定位于感兴趣体积内生物结构的属性的光谱系统。因此本发明提供超声成像技术和光谱分析的组合来定位、跟踪和分析在例如病人的心血管系统内的生物结构。该设备优选设计用于血流的可视化并同时分析血液的成分。并且，生物结构也可能涉及生物物质，例如流经位于感兴趣体积内的血管的血液。因此，本发明的设备设计用在例如血管的感兴趣体积的体内调查中。

根据本发明的另一个优选实施例，该设备包括柔性探头，该探头至少具有一个用来定向激发束到感兴趣的体积内并用来收集来自感兴趣体积的返回辐射的物镜。柔性探头还具有用作超声成像传感器来在一段时间内从感兴趣体积采集超声回波信号的超声检测元件。该探头包括用于采集光谱数据的装置和用于采集超声数据的装置，其分别指示出在感兴趣体积内的物质的分子成份和位置和/或流动信息。

柔性探头的物镜用来校准激发束进入感兴趣体积内。优选地，该物镜是用来共焦地聚焦激发束进入感兴趣体积的共焦光学装置的一部分。利用例如拉曼光谱法，激发束典型地在近红外 (NIR) 范围内。沉积的激发辐射的至少一部分与位于感兴趣体积内的物质相互作用并经历非弹性散射过程，例如诸如斯托克斯散射或反斯托克斯散射过程。

非弹性散射辐射是典型地频率偏移并由此指示物质分子的振动能级。非弹性散射辐射和由此的频率偏移辐射作为来自感兴趣体积的返回辐射再次进入探头。返回辐射的光谱分析最终提供物质的分子成份的信

息。利用这种用于血液分析的光谱技术例如允许确定胆固醇、葡萄糖、血氧和血液的其他被分析物。

柔性探头的超声检测元件适于在一段时间内从感兴趣体积采集超声回波信号。以这种方式，利用超声成像能有效地可视化感兴趣体积。并且，通过在一段时间内监视感兴趣体积以获得整个超声图像序列，其提供对在一段时间内可能实施的动态变化的有效观察。因此，该超声成像系统适于提供例如流经血管的血液流动信息。优选地，该超声检测元件用作超声传感器的基础并且可以被用作适于接收来自感兴趣体积的超声回波信号并传输接收到的信号到电和/或光信号来用于其他处理的任何类型的超声检测元件。该超声传感器有效地提供感兴趣体积的超声成像并且由此可以有效地被用作超声成像传感器。

根据本发明的另一优选实施例，物镜被整合到探头的超声检测元件内。优选地，超声传感器或超声检测元件具有用于物镜的切割特征。超声传感器和物镜是优选手持柔性探头的底侧的集成部分。当在操作中超声传感器与病人的皮肤相接触并且物镜非常靠近病人的皮肤表面。另外，该超声传感器不仅适于获取超声回波信号而且还适于传输超声信号到感兴趣体积。超声传感器因此可被用作超声换能器。

根据本发明的有一个优选实施例，该设备还包括具有适于执行返回辐射的光谱分析的光谱分析单元的基站。该基站还具有适于在采集的超声回波信号的基础上生成感兴趣体积的图像的超声分析单元。而且，该基站被连接到设备的探头来接收由探头采集的返回辐射以及超声回波信号。该基站提供用于指示物质成份的光谱信号或指示物质位置的超声信号和诸如血液流动信息的通用信号分析的有效装置。通过将设备的光谱和超声分析装置放入基站内，就能够以紧凑的方式来设计该柔性探头。因此，设备的探头优选设计为连接到基站的手持设备。

柔性探头和基站之间的连接典型地提供光学传输装置，例如诸如提供激发辐射和返回辐射的双向传输的单个或多个光纤。另外，该连接至少具有一个用于传输指示由探头的超声传感器采集的超声回波信号的电信号的导电元件。

根据本发明的又一个优选实施例，该设备适于利用光谱系统执行物质的光谱分析并适于利用超声成像系统同时生成感兴趣体积的图像。在这里，同时的光谱分析和超声图像的生成涉及用于光谱分析和超声图像

生成的至少部分重叠的时间间隔。可替换地，物质的光谱分析和超声图像生成可以顺序地执行。例如，可以采集超声图像或超声图像序列并提供给设备的用户。该用户就可以在感兴趣体积内指定进行光谱分析的特定区域。

而且，用户可以选择性地初始化指定区域的光谱分析。不管是否同时地、部分同时地或者甚至顺序地执行光谱分析和超声图像生成，本发明的设备适于提供与相应光谱分析结果相结合的超声图像。

根据本发明的又一个优选实施例，设备的柔性探头被用作适于接触病人皮肤表面的手持设备。这提供了超声回波信号的无创采集以及光谱数据的无创采集。这种诊断数据的无创采集在一方面对病人很舒服，在另一方面最小化了在检查过程中对病人造成伤害的潜在风险。

根据本发明的又一个优选实施例，柔性探头被用作适于插入到病人的心血管系统的导管或内窥镜。以这种方式就能够进行血管内的体内和就地检查。这提供了示例与血液分析相结合来定位血管内斑块沉积。因此，在血管的不同位置采集的整套光谱数据能被有效地关联到血管的血管壁的形态信息。因为光谱数据指示了血液的分子成分，例如与血管壁上的动脉粥样硬化沉积相关联的血液的特殊分析物的空间变化可能指示了危险的动脉粥样斑破裂。

根据本发明的又一个优选实施例，超声成像系统还适于采集并处理来自于被作为造影剂注射到感兴趣体积内的固态金属纳米颗粒的超声回波信号。优选地，固态金属纳米颗粒是生物相容的，无毒的并具有1纳米到100纳米之间尤其在1纳米到50纳米之间的直径。特别当被聚积时，由于它们与身体组织不同的强声阻抗，金属纳米颗粒用作声学反射器并且具有比商用UCA（微泡）更稳定的优点，并且它们可以以相同的方式进行修改为当前作为目标的造影剂。而且，这种造影剂可以有效地用于所有形式的超声波探测术，例如D模式，多普勒频移超声探测术等等。

利用造影剂和特别利用作为造影剂的金属纳米颗粒的增强超声回波信号可以在多个不同的配置中获得。金属纳米颗粒被典型地注射到病人的心血管系统中。通过病人血流中存在的金属纳米颗粒已经获得了超声回波信号的增强。而且，当多个纳米颗粒形成串的时候出现信号增强。另外，当金属纳米颗粒被作为目标时，即它们包括生物靶标试剂，例如细胞，组织，微生物，诸如寄生虫，或生物分子，诸如蛋白质，DNA或

RNA 的具体靶标试剂,该金属纳米颗粒可能吸附到感兴趣体积内的具体生物组织。例如,作为目标的纳米颗粒吸附到血管壁。另外,作为目标的纳米颗粒吸附到商用 UCAs,例如微泡。因此,金属纳米颗粒可被用作传统超声造影剂的替代物或与例如微泡的超声造影剂相结合。

根据本发明的又一个优选实施例,设备的光谱系统还适于采集并处理返回辐射,该返回辐射是由固态金属纳米颗粒所引起的表面增强拉曼散射(SERS)过程造成的。通常,如果分子附着到纳米尺寸的金属结构,指示分子振动量子态的微弱拉曼信号能被大大增强。因为表面增强拉曼散射(SERS)的增强因子能够达到14个数量级,与传统拉曼光谱技术相比SERS表现出相当高的检测效率。对于本发明注射固态金属纳米颗粒到病人的血流中,一方面提供超声成像的造影剂,另一方面提供了表面增强拉曼光谱。因此,使用金属纳米颗粒对光谱分析和超声成像都有益处。

在另一方面,本发明提供用于成像感兴趣体积并确定位于感兴趣体积内的生物结构的属性的设备的探头。本发明的探头至少包括用于定向激发束到感兴趣体积内并收集来自感兴趣体积的返回辐射的物镜。该探头还包括用于在一段时间内采集来自感兴趣体积的超声回波信号的超声传感器。

根据本发明的又一个优选实施例,物镜与超声传感器相邻接。因此,物镜被设计为超声传感器的集成部分。超声传感器和物镜都典型地被设置在面对病人皮肤表面的探针的底侧,分别用来采集超声回波信号和光谱辐射。例如,超声传感器被用作具有环形几何形状的压电晶体。物镜位于环形压电晶体的中心。以这种方式,超声图像采集体积和光谱信号采集体积基本上固有地重叠,因此定义了组合的数据采集体积。因为超声和光谱系统的图像和/或信号采集体积不必手动地组合,所以这种实施例是有益处的。

在另一方面,本发明提供了用于成像感兴趣体积并确定位于感兴趣体积内的生物结构的属性的设备的基站。该基站至少包括适于对从感兴趣体积返回的返回辐射执行光谱分析的光谱分析单元。该基站还包括适于在来自感兴趣体积的超声回波信号的基础上生成感兴趣体积的图像的超声分析单元。

在另一方面,本发明提供一种用于成像感兴趣体积并确定位于感兴趣体积内的生物结构的属性的方法。该方法包括步骤:在一段时间内采

集来自感兴趣体积的超声回波信号，定位激发束到感兴趣体积内并收集来自感兴趣体积的返回辐射以及对收集的返回辐射进行光谱分析。采集来自感兴趣物体的超声回波信号可以生成感兴趣体积的超声图像。通过利用例如注射到病人心血管系统内的造影剂，利用超声回波信号的采集能有效地将病人的血液流动可视化。通过收集来自感兴趣体积的返回辐射并对收集的返回辐射进行光谱分析，能够有效地确定位于感兴趣体积内的生物结构的属性。由于收集的返回辐射已经经受了例如斯托克斯或反斯托克斯过程的非弹性散射过程，它的光谱分析可以确定生物结构的分子成分。

根据本发明的又一个优选实施例，该方法还包括注射固态金属纳米颗粒的造影剂到感兴趣体积内。该造影剂适于增强超声回波信号并同时增强返回辐射的强度。因此，该金属纳米颗粒用作超声造影剂和激励表面增强拉曼光谱（SERS）的有效装置。典型地，该金属颗粒包括具有 $35 \cdot 10^5 \text{ g/cm}^2 \text{ s}$ 以上，特别是 $50 \cdot 10^5 \text{ g/cm}^2 \text{ s}$ 以上的声阻抗的金属，或一种或多种金属的混合物。尤其是，根据本发明，该金属颗粒是贵金属，例如金，银，铂。可选地，该金属颗粒包括金属氧化物，或具有稳定的薄氧化层或者可能具有生物中性的生物相容涂层。

根据本发明的又一个优选实施例，该金属纳米颗粒包括附着到金属纳米颗粒表面的生物靶标试剂。生物靶标试剂是例如细胞，组织，微生物，诸如寄生虫，或生物分子，诸如蛋白质，DNA 或 RNA 的具体靶标试剂，抗体或碎片因此仅仅是它们的一个示例。依靠生物靶标试剂，该纳米颗粒可吸附到血管壁或组织上。一方面通过作为目标的纳米颗粒的超声成像可以定位血管壁或具体组织并且可用 SERS 对具体组织或血管壁进行光谱分析。而且，具体组织或血管壁附近的血液流动也可以被进行光谱分析。

另外，作为目标的纳米颗粒可以累积来形成一串的多个纳米颗粒。由这种纳米颗粒串带来的造影剂尺寸的增加对超声回波信号的反射增强特别有益。

根据本发明的又一个优选实施例，通常用作超声成像的造影剂的微米尺寸的气泡可以用作作为目标的金属纳米颗粒的宿主。因此，作为目标的纳米颗粒适于粘附到这些气泡的薄膜上，因此形成普遍支持光谱信号的超声造影增强和表面增强的复合体。该气泡和纳米颗粒因此分别选

择性地增强超声和光谱数据采集的效率。

附图说明

本发明的下列优选实施例将参考附图进行描述：

图 1 示出了本发明的设备的框图；

图 2 示出了具有基站和探头的本发明的设备的框图；

图 3 示出了与皮肤表面相接触的探头的框图；

图 4 说明了探头的仰视图；

图 5 说明了探头的可替换实施例的仰视图；

图 6 示出了利用注射到血管内的金属纳米颗粒的光谱和超声数据采集的示意性说明；

图 7 示出了利用吸附到血管壁上的作为目标的纳米颗粒的光谱和超声数据采集的示意性说明；

图 8 示出了利用成串的纳米颗粒的光谱和超声数据采集的示意性说明；

图 9 示出了利用吸附到微泡壁上的作为目标的纳米颗粒的光谱和超声数据采集的示意性说明；

图 10 示意性地说明了金属纳米颗粒粘附在微泡壁上。

具体实施方式

图 1 说明了包括光谱系统 104 和超声系统 106 的设备 100 的框图。设备 100 适于调查感兴趣体积 102。设备 100 的超声系统 106 适于采集来自感兴趣体积的超声回波信号来生成感兴趣体积 102 的可视说明。而光谱系统 104 适于对位于感兴趣体积 102 内的生物结构进行光谱分析。光谱系统 104 优选适于但不限于例如拉曼光谱法。也可以使用其他的光学光谱技术。这些包括基于拉曼散射的各种方法，包括非线性拉曼光谱法，例如受激拉曼光谱法和相干反斯托克斯拉曼光谱法，红外光谱法，尤其是红外吸收光谱法，傅立叶变换红外光谱法和近红外漫反射光谱法。而且，可以采用其他散射光谱技术，例如荧光光谱法，多光子荧光光谱法和反射光谱法和各种其他光谱技术例如光声光谱法，旋光和泵浦探测光谱法。本发明应用的优选光谱技术是拉曼光谱法和荧光光谱法。

通过光谱系统 104，能够确定位于感兴趣体积 102 内的生物结构的至少一个属性。优选地，该光谱系统可以确定生物结构的分子成分的相对权重。当例如感兴趣体积在病人的心血管系统内时，该光谱系统优选

地适于确定例如胆固醇、葡萄糖，钙盐，血氧等。以这种方式，设备 100 能被有效地用于与血液的成分分析相结合来检测和可视化血流。能在体内和以无创的方式来完成光谱和超声信号的采集。

图 2 说明了具有探头 110 和基站 112 的设备 100 的框图。设备 100 还适于采集并处理从感兴趣体积 102 获得的光谱数据和超声数据。与图 1 相比较，基站 112 和探头 110 提供光谱系统 104 和超声系统 106 的整个功能。优选地，光谱系统 104 被分成基站 112 和探头 110 并且超声系统 106 也被相应地划分。由于光谱系统 104 和超声系统 106 都包括数据采集装置和数据处理装置，探头 110 尤其适于数据采集目的而基站 112 提供合适的装置来处理光谱数据和处理超声数据。以这种方式，设备 100 的探头 110 可以以紧凑的方式来设计。

探头 110 的非常紧凑的设计甚至允许设计整个探头 110 作为血管内数据采集的导管和内诊镜。因此，探头 110 具有用于采集超声回波数据的超声换能器和用于定向激发束进入感兴趣体积 102 并收集来自感兴趣体积 102 的非弹性散射返回辐射的物镜。

探头 110 和基站 112 优选通过一些数据传输装置进行连接，例如光纤和/或导电元件。

图 3 示意性地说明了接触病人皮肤表面 124 的探头 110 的截面图。在它面对皮肤表面 124 的底侧，探头 110 具有超声检测元件 116 和物镜 118。超声检测元件 116 和物镜 118 可被设计为探头 110 的外壳的整体部分。探头 110 具有适于传输采集的超声和光谱信号到基站 112 的传输模块 114。超声检测元件 116 用作超声传感器，因此它至少适于检测超声回波信号并被用作基于压电的元件。另外，超声检测元件还可以适于产生并传输超声信号到感兴趣体积。该超声传感器因此可被用作超声换能器。

物镜 118 适于校正激发束进入到感兴趣体积 102 并收集来自感兴趣体积 102 的非弹性散射返回辐射 120。超声检测元件 116 优选用作超声换能器，适于采集来自超声采集区 122 的超声回波信号。感兴趣体积 102 整体位于超声采集区 122 内。因此，可以同时从感兴趣体积 102 获得超声图像和光谱分析。

图 4 示意性地说明了探头 110 底侧的可能实施例。这里，面对病人皮肤表面的探头 110 的底侧具有近矩形形状并具有矩形形状的超声检测

元件 116 和圆形形状的物镜 118。在这个具体的实施例中，物镜 118 设置在超声探测元件 116 的切割区内。在可替换实施例中，超声检测元件 116 和物镜 118 还可以彼此相邻地设置。探头 110 的设计仅仅必须保证物镜 118 和超声检测元件 116 不互相妨碍。

图 5 示意性地说明了探头 110 的可替换实施例，其中超声检测元件 116 相对于物镜 118 相邻地设置。这里，物镜 118 不是超声检测元件的整体部分但被定位在探头底面的其他位置。在这个具体实施例中，必须利用物镜 118 和超声检测元件 116 来检测来自于感兴趣体积用于光谱分析的返回辐射和相应的超声回波信号。因此，光谱系统和超声系统的检测体积不得不基本与感兴趣体积相重叠。

图 6 示出了利用已经注射到病人心血管系统内并在血管 130 内流动的造影剂 132 的光谱和超声数据采集的示意性说明。图 6 的示意性说明涉及图 3 说明的探头 110 的实施例。探头 110 具有超声检测元件 116 和用于收集来自感兴趣体积 102 的返回辐射 120 的物镜 118。这里，感兴趣体积 102 完全位于病人皮肤表面 124 下面的血管 130 内。图 6 的示意性说明指示了与血流的可视化相结合的体内无创血液分析。

造影剂 132 包括与箭头所示的血流一起漂浮的固态金属纳米颗粒。固态金属纳米颗粒一方面用作超声成像的造影剂，另一方面提供表面增强拉曼光谱(SERS)。因此，通过注射这些纳米颗粒，超声反射和光谱分析的灵敏度都显著地增强。由于金属纳米颗粒甚至可以渗透过病人的血管壁或特殊的组织，所以不仅血流而且血流附近的组织也能被有效地分析。

典型地，该金属颗粒包括具有 $35 \cdot 10^5 \text{g/cm}^2 \text{s}$ 以上，特别是 $50 \cdot 10^5 \text{g/cm}^2 \text{s}$ 以上的声阻抗的金属，或一种或多种金属的混合物。尤其是，根据本发明，该金属颗粒是贵金属，例如金，银，铂。优选地，该金属纳米颗粒由金组成，并具有 1 纳米到 100 纳米之间尤其在 1 纳米到 50 纳米之间的直径。以这种方式，该金属纳米颗粒有效地生物相容，在某种意义上它们是无毒的。而且，已知通过增加金属纳米颗粒的颗粒尺寸可以增强它们的超声反射性能。另外，使用高的超声频率能得出增长的反射增强。有效地将造影剂用于 SERS 和超声成像，优选使用较高的超声频率，例如诸如高达 400MHz。

图 7 示出了与已经在图 6 中提供的光谱和超声数据采集相类似的示

意性说明。造影剂 132 特别设计为作为目标的纳米颗粒。这意味着该造影剂包括生物靶标试剂，例如细胞，组织，微生物，诸如寄生虫，或生物分子，诸如蛋白质，DNA 或 RNA 的具体靶标试剂，抗体或碎片因此仅仅是它们的一个示例。通常，作为目标的造影剂被设计为附着到指定的生物结构上。例如它们被设计粘附到血管壁，斑块或感兴趣体积内的指定组织。图 7 示意性地说明了被血管壁 130 吸附的作为目标的纳米颗粒。一方面，这为超声回波信号在血管壁附近提供了显著的反射增强，另一方面这提供了来自血管壁附近的组织，沉积的斑块或血液的 SERS 信号。这对选择性地调查血管壁组织的形态和成分是特别有益的。而且，利用这类作为目标的纳米颗粒，能够以无创的方式精确地检测冠状动脉内的易于破裂的动脉粥样硬化斑块。

图 8 示出了利用成串的造影剂 134 的光谱和超声数据采集的示意性地说明。在这种情况下，金属纳米颗粒串在血管 130 内随血流漂浮。纳米颗粒串还用作造影剂并提供超声回波信号的增强和拉曼光谱信号的增强。特别是当利用适于附着到具体组织的作为目标的纳米颗粒时，由作为目标的纳米颗粒的整个串可以有效地变成作为目标的串。以这种方式，超声回波信号和拉曼光谱信号对于特别感兴趣的组织被有效地增强。因此，能够主要实现组织的具体造影和信号增强。

图 9 示出了其中微米尺寸的气泡 136 和金属纳米颗粒被注射入血流中的光谱和超声数据采集的示意性说明。优选地，气泡 136 被金属纳米颗粒包围并因此作为超声成像的常用造影剂。而金属纳米颗粒提供表面增强光谱效应并因此气泡 136 的功能性变为两倍。首先，气泡自身作为超声成像的传统造影剂。第二，附着在气泡壁的金属颗粒提供了有效的表面增强光谱效应。以这种方式，超声回波信号的反射增强主要由具有微米范围内直径的气泡提供并且表面增强拉曼光谱由吸附在气泡壁上的金属纳米颗粒支持。这些气泡的直径典型地在几微米的范围内，优选在 1 到 8 微米之间。另外，这些气泡具有保护薄膜壁来增加它们的寿命。

可替换地，气泡和金属颗粒也能被分别注射到病人的血流。当被注射到血流中时，金属纳米颗粒和气泡然后选择性地分别作为增强光谱和超声信号的试剂。以这种方式，不是必须要准备纳米颗粒对气泡薄膜的粘附。

图 10 说明了具有适于粘附金属纳米颗粒 132 的壁 140 的气泡 136 的截面图。以这种方式，气泡 136 的较大壁 140 主要用作增强用于超声成像的造影剂的反射效率，然而具有纳米范围内的尺寸特征的金屬纳米颗粒 132 提供拉曼光谱信号的有效表面增强。

因此，通过利用附着到气泡壁 140 上的作为目标的金属纳米颗粒 132，附着有金属纳米颗粒的整个最终的气泡壁可有效地成为适于附着到目标具体组织的作为目标的串 136。同样以这种方式，可以实现关于超声回波信号和拉曼光谱信号的组织的具体造影和信号增强。

附图标记列表

- 100 设备
- 102 感兴趣体积
- 104 光谱系统
- 106 超声系统
- 110 探头
- 112 基站
- 114 传输模块
- 116 超声检测元件
- 118 物镜
- 120 返回辐射
- 122 超声采集区
- 124 皮肤表面
- 130 血管
- 132 造影剂
- 134 造影剂串
- 136 气泡
- 140 壁

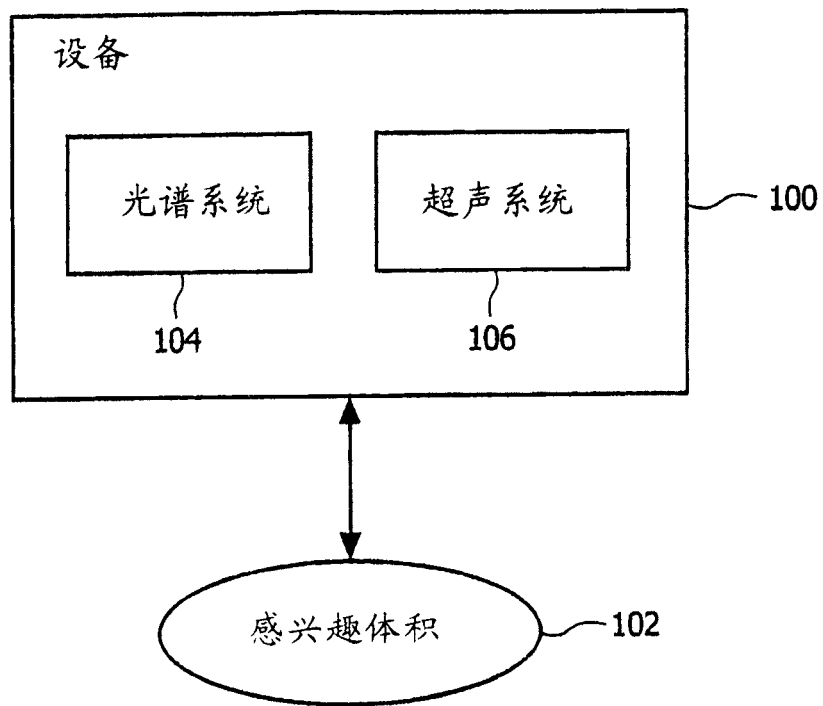


图 1

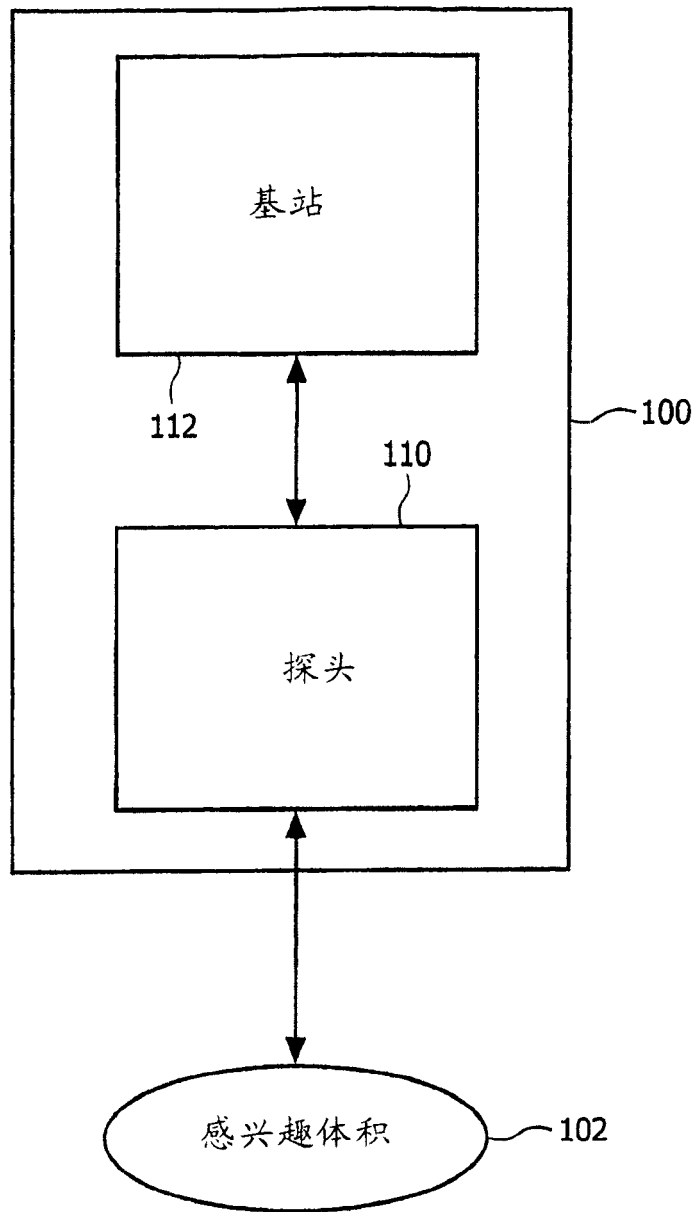


图 2

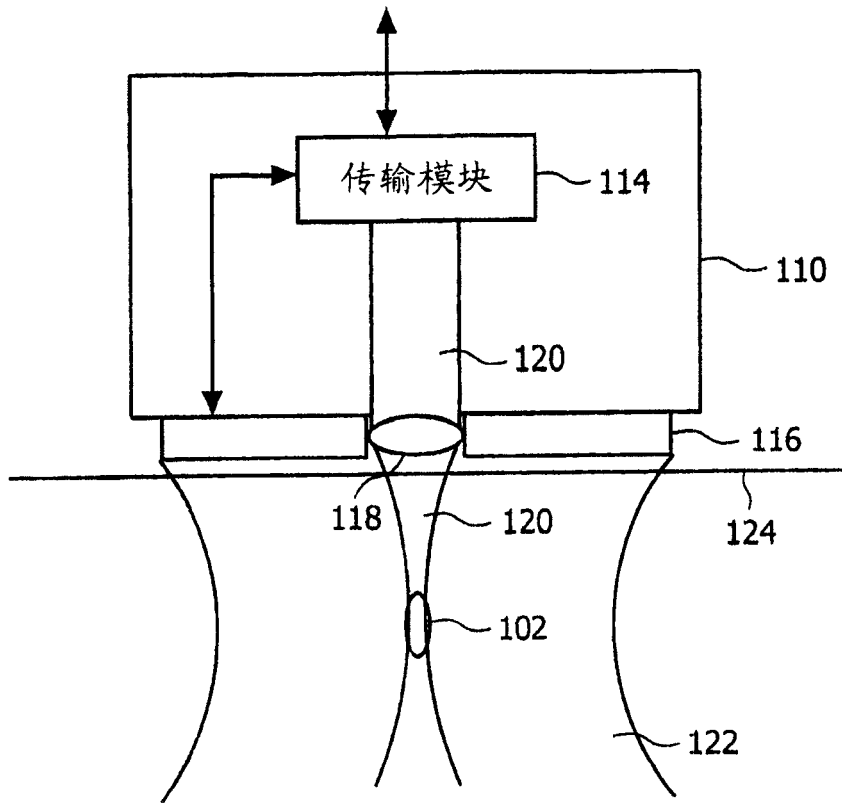


图 3

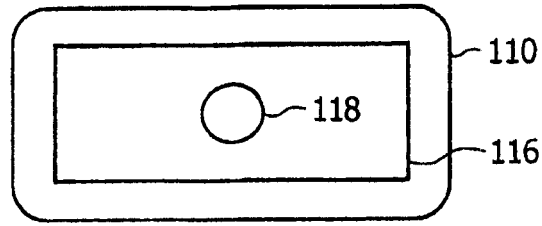


图 4

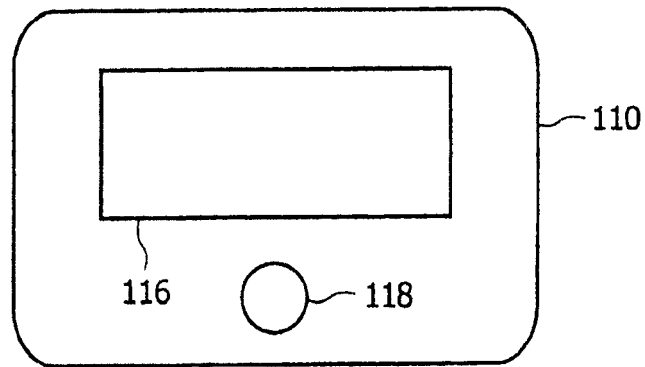


图 5

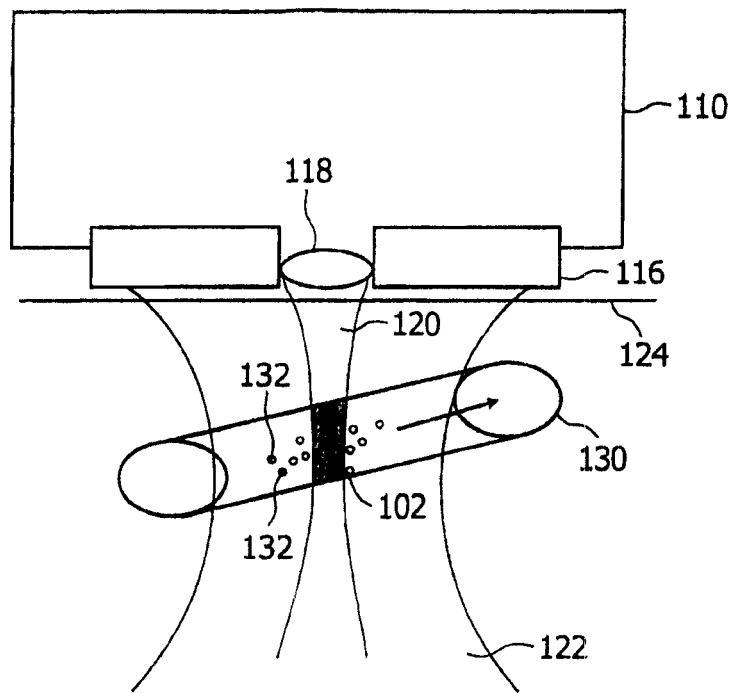


图 6

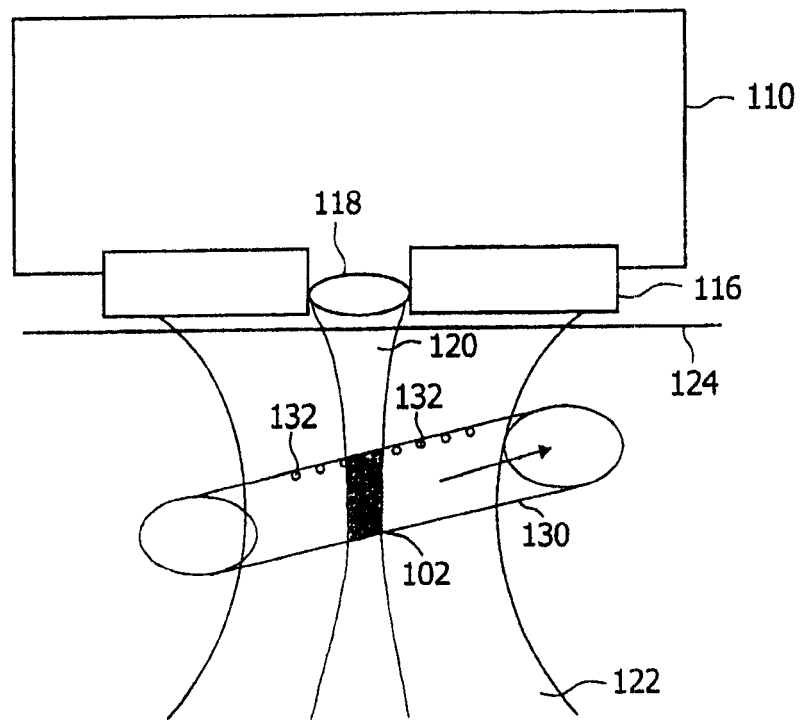


图 7

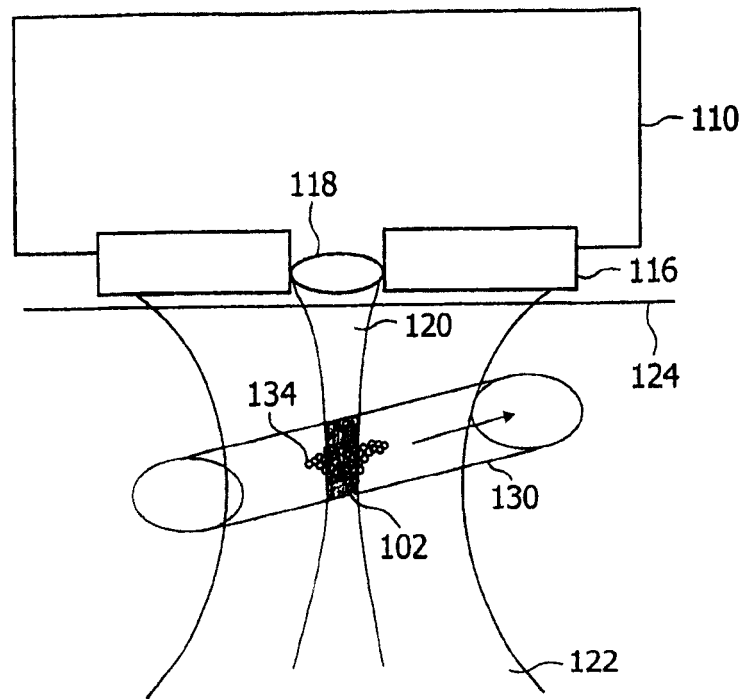


图 8

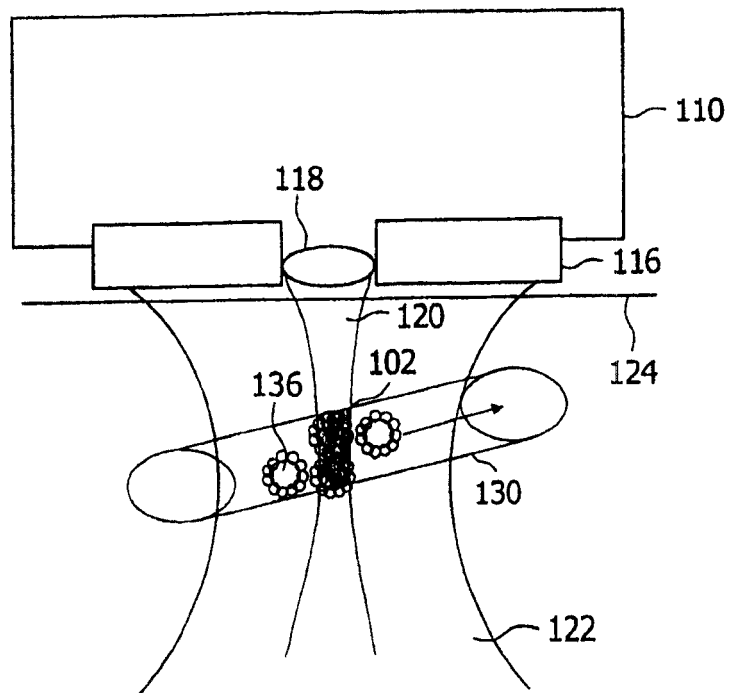


图 9

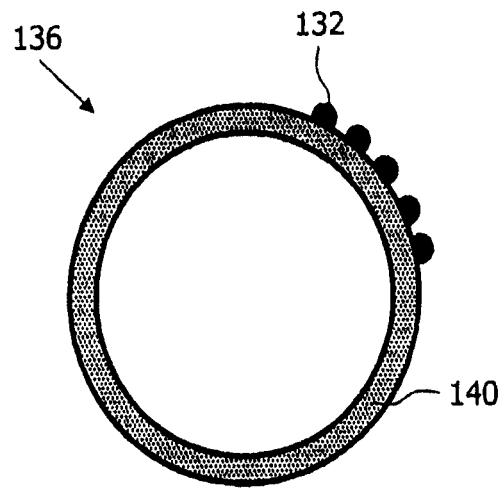


图 10

专利名称(译)	组合超声成像和光谱分子分析		
公开(公告)号	CN1969183A	公开(公告)日	2007-05-23
申请号	CN200580019799.8	申请日	2005-06-13
[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	G·卢卡森 N·威拉尔德 S·尼尔肯 T·范邦默尔		
发明人	G·卢卡森 N·威拉尔德 S·尼尔肯 T·范邦默尔		
IPC分类号	G01N29/06 G01N21/65 A61B8/12 G01N21/62 A61B8/06 G01J3/44 A61B5/00 G01N33/48 A61B5/103 G01S15/89 A61B5/145		
CPC分类号	G01N2291/02836 G01N2291/02475 G01N2291/02483 G01N2291/044 G01N29/06 G01N2291/02466 G01N2291/02433		
代理人(译)	王庆海 梁永		
优先权	2004102767 2004-06-17 EP		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明提供一种利用超声和光谱技术组合成像和分析生物结构的设备。本发明的诊断设备适于同时采集超声回波信号和表面增强拉曼光谱信号。本发明特别使用造影剂一方面提供增强的超声回波信号的反射效率，另一方面使得表面增强拉曼光谱成为可能。该造影剂包括传统的微泡和固态金属纳米颗粒或它们的组合。本发明因此有效地提供了血液的无创体内分析和血流的检测和可视化。

